



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103919720 A

(43) 申请公布日 2014. 07. 16

(21) 申请号 201410162742. 4

(22) 申请日 2008. 09. 19

(30) 优先权数据

60/974, 194 2007. 09. 21 US

(62) 分案原申请数据

200880117449. 9 2008. 09. 19

(71) 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 M. 德希亚 Y. 葛

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 刘辛 李炳爱

(51) Int. Cl.

A61K 9/08(2006. 01)

A61K 9/10(2006. 01)

A61K 31/546(2006. 01)

A61P 31/04(2006. 01)

权利要求书3页 说明书27页

(54) 发明名称

适合肠胃外给药的包含头孢烯衍生物的可溶
剂型

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗细菌感染的头孢烯化合
物的新剂型。所述剂型稳定,表现出增强的溶解
度,并特别适合例如肠胃外给药。

1. 一种包含约 223mg 到约 2005mg ceftaroline fosamil 的剂型, 其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 10,650ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

2. 根据权利要求 1 所述的剂型, 其中所述剂型的 IM 单次剂量给药提供 ceftaroline 体内血浆谱, 所述血浆谱包含

平均 C_{max} 小于约 39,500ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 10,650ng. hr/mL。

3. 根据权利要求 1 所述的剂型, 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱, 所述血浆谱包含

平均 C_{max} 小于约 39,500ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 10,650ng. hr/mL, 以及

平均 T_{max} 约 1 小时或以上。

4. 根据权利要求 1 所述的剂型, 其包含 223mg ceftaroline fosamil, 其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 10,650ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

5. 根据权利要求 4 所述的剂型, 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱, 所述血浆谱包含

平均 C_{max} 小于约 4,900ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 10,650ng. hr/mL。

6. 根据权利要求 4 所述的剂型, 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱, 所述血浆谱包含

平均 C_{max} 小于约 4,900ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 10,650ng. hr/mL, 以及

平均 T_{max} 约 1 小时或以上。

7. 根据权利要求 1 所述的剂型, 其包含 446mg ceftaroline fosamil, 其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 21,350ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

8. 根据权利要求 7 所述的剂型, 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱, 所述血浆谱包含

平均 C_{max} 小于约 9,800ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 21,350ng. hr/mL。

9. 根据权利要求 7 所述的剂型, 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱, 所述血浆谱包含

平均 C_{max} 小于约 9,800ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 21,350ng. hr/mL, 以及

平均 T_{max} 约 1 小时或以上。

10. 根据权利要求 1 所述的剂型, 其包含 557mg ceftaroline fosamil, 其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 25,800ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

11. 根据权利要求 10 所述的剂型, 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline

体内血浆谱,所述血浆谱包含

平均 $C_{\max}$ 小于约 11,100ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 25,800ng. hr/mL。

12. 根据权利要求 10 所述的剂型,其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含

平均 $C_{\max}$ 小于约 11,100ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 25,800ng. hr/mL, 以及

平均 $T_{\max}$ 约 1 小时或以上。

13. 根据权利要求 1 所述的剂型,其包含 668mg ceftaroline fosamil,其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 28,800ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

14. 根据权利要求 13 所述的剂型,其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含

平均 $C_{\max}$ 小于约 12,000ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 28,800ng. hr/mL。

15. 根据权利要求 13 所述的剂型,其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含

平均 $C_{\max}$ 小于约 12,000ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 28,800ng. hr/mL, 以及

平均 $T_{\max}$ 约 1 小时或以上。

16. 根据权利要求 1 所述的剂型,其包含 891mg ceftaroline fosamil,其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 49,000ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

17. 根据权利要求 16 所述的剂型,其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含

平均 $C_{\max}$ 小于约 17,750ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 49,000ng. hr/mL。

18. 根据权利要求 16 所述的剂型,其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含

平均 $C_{\max}$ 小于约 17,750ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 49,000ng. hr/mL, 以及

平均 $T_{\max}$ 约 1 小时或以上。

19. 根据权利要求 1 所述的剂型,其包含 1114mg ceftaroline fosamil,其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 66,000ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

20. 根据权利要求 19 所述的剂型,其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含

平均 $C_{\max}$ 小于约 22,500ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 66,000ng. hr/mL。

21. 根据权利要求 19 所述的剂型,其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含

平均 $C_{\max}$ 小于约 22,500ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 66,000ng. hr/mL, 以及

平均 $T_{\max}$ 约 1 小时或以上。

22. 根据权利要求 1 所述的剂型,其包含 1337mg ceftaroline fosamil,其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 79,500ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

23. 根据权利要求 22 所述的剂型,其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含

平均 $C_{\max}$ 小于约 26,500ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 79,500ng. hr/mL。

24. 根据权利要求 22 所述的剂型,其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含

平均 $C_{\max}$ 小于约 26,500ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 79,500ng. hr/mL, 以及

平均 $T_{\max}$ 约 1 小时或以上。

25. 根据权利要求 1 所述的剂型,其包含 2005mg ceftaroline fosamil,其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 126,000ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

26. 根据权利要求 25 所述的剂型,其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含

平均 $C_{\max}$ 小于约 39,500ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 126,000ng. hr/mL。

27. 根据权利要求 25 所述的剂型,其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含

平均 $C_{\max}$ 小于约 39,500ng/mL, 以及

平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 126,000ng. hr/mL, 以及

平均 $T_{\max}$ 约 1 小时或以上。

适合肠胃外给药的包含头孢烯衍生物的可溶剂型

[0001] 本申请是 2008 年 9 月 19 日提交的题为“适合肠胃外给药的包含头孢烯衍生物的可溶剂型”的国家申请号为 200880117449.9 (PCT/US2008/076920) 的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求 2007 年 9 月 21 日提交的美国专利临时申请 60/974,194 的权益,其全部内容通过引用结合到本文中。

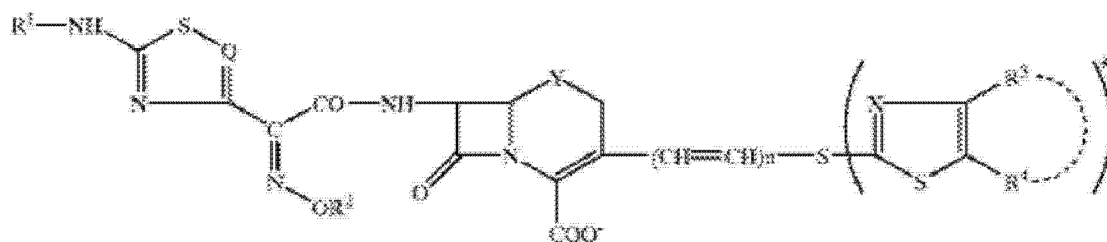
发明领域

[0003] 本发明涉及用于治疗细菌感染的头孢烯化合物的新剂型。所述剂型稳定,表现出增强的溶解度,并特别适合例如肠胃外给药。

背景技术

[0004] 美国专利 6,417,175 公开了对广谱革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌具有优异抗菌活性的磷酰基头孢烯衍生物。这些化合物具有通式:

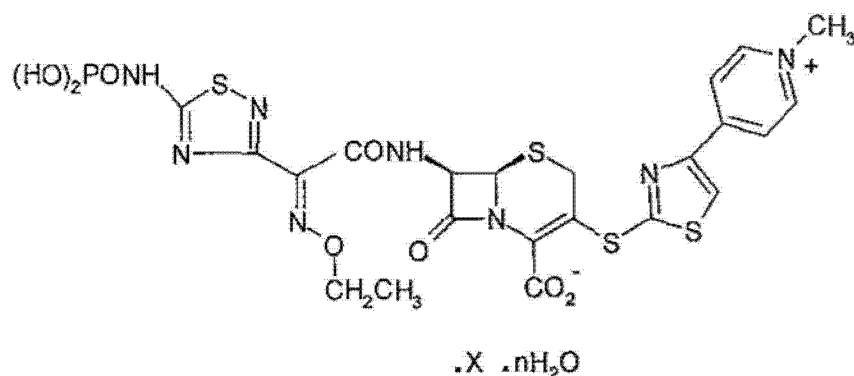
[0005]



[0006] 其中 R^1 - R^4 、Q、X、Y 和 n 在其中定义。一种此类化合物为 7 β -[2(Z)-乙氧基亚氨基-2-(5-磷酰基氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)乙酰氨基]-3-[4-(1-甲基-4-吡啶基(pyridinio))-2-噻唑基硫基(thiazolythio)]-3-头孢烯-4-羧酸盐。美国专利 6,417,175 公开了制备该化合物的方法(参见,例如实施例 1、2、5 和 6),并概括公开了其中所述化合物的制剂。

[0007] 美国专利 6,906,055 公开了下述结构式的化合物:

[0008]



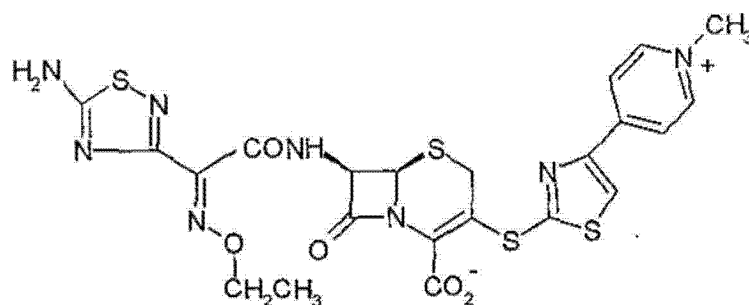
[0009] 其中 X 为 CH_3COOH 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ 或 CH_3CN , 且 n 为 0-5。一种此类化合物(其中 X 为

CH₃COOH 且 n 为 1) 为一水 (6R, 7R)-7-[[2(Z)-乙氧基亚氨基-[5-(磷酰基氨基)-1,2,4-噻二唑-3-基]乙酰基]氨基]-3-[[4-(1-甲基-吡啶鎓(pyridinium)-4-基)噻唑-2-基]硫烷基]-8-氧代-5-噻-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸盐一乙酸盐, 其也称为吡啶鎓, 4-[2-[[[(6R, 7R)-2-羧基-7-[[2(Z)-乙氧基亚氨基-[5-(磷酰基氨基)-1,2,4-噻二唑-3-基]乙酰基]氨基]-8-氧代-5-噻-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]硫基-4-噻唑基]-1-甲基-, 内盐, 一乙酸盐, 一水合物(分子式 C₂₂H₂₁N₈O₈PS₄·C₂H₄O₂·H₂O, 分子量 762.75)。该化合物的 USAN 名称为 ceftaroline fosamil。

[0010] INN(WHO Drug Information, Vol. 21, No2, 2007) 提名的 ceftaroline fosamil 系指下述化合物: 4-[2-[[[(6R, 7R)-2-羧基-7-[[2(Z)-乙氧基亚氨基-[5-(磷酰基氨基)-1,2,4-噻二唑-3-基]乙酰基]氨基]-8-氧代-5-噻-1-氮杂二环 4.2.0]辛-2-烯-3-基]硫基-4-噻唑基]-1-甲基-, 内盐。INN 名称 ceftaroline fosamil 系指折合成无水、无乙酸盐形式的 ceftaroline fosamil(分子式 C₂₂H₂₁N₈O₈PS₄, , 分子量 684.68)。

[0011] 当通过肠胃外给药(例如通过静脉、肌肉或皮下给药)时, 前体药物, 例如 7β-[2(Z)-乙氧基亚氨基-2-(5-磷酰基氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)乙酰氨基]-3-[4-(1-甲基-4-吡啶基)-2-噻唑基硫基]-3-头孢烯-4-羧酸盐和 ceftaroline fosamil(USAN 和 INN) 通过体液转化为活性抗菌成分 ceftaroline(分子式 C₂₂H₂₂N₈O₅S₄, 分子量 604.71)。

[0012]



[0013] 抗菌化合物可通过多种途径给药, 包括通过肠胃外, 例如, 通过静脉(IV)推注、IV 输注和通过肌肉(IM)注射。药物的吸收取决于其生物可利用性。通过静脉给药的药物直接进入全身循环, 通常认为 100% 生物可利用。但是, 通过肌肉给药的药物必须跨越一种或多种生物膜到达全身循环。需要所有肠胃外剂型具有相同的生物可利用性(即曲线下相同(AUC))。但是, IV 和 IM 制剂的药代动力学谱可能不同, 而且肌肉给药后不易获得所需的生物可利用性(即 AUC)。例如, 当通过肌肉给药时, 灌注(每克组织的血流)显著影响小分子的毛细吸收。因此, 吸收部位可影响吸收率。并且, IM 给药后药物的吸收可能困难溶碱或酸的盐而延迟或偏离。另外, IM 制剂或剂型必须具有足够的溶解度以在最小局部疼痛情况下在小注射容量中能够传递所需的剂量。在用于 IM 给药的制剂的开发中必须成功克服这些限制。在某些情况下, 例如在急诊室和护理站中, 当输注不可用时, IM 给药是必需的。

[0014] 另外, 对于半衰期短的药物, 推注 IV 给药通常导致药物从病人系统中快速清除。在此类情况下可能需要慢速 IV 输注剂型。但是, 该剂型在治疗过程中必须稳定并与 IV 液体(例如 0.9% 氯化钠溶液或 5% 糖溶液)相容。因此, 还需要开发具有增强溶解度的剂型, 其用于可能不适合大量输注溶液给药的 IV 给药, 例如对婴儿、儿童和老人的 IV 给药。

[0015] 因此,本领域仍然需要提供包含头孢烯化合物的新剂型,其给药时,例如通过肠胃外给药时稳定,生物可利用,并表现出合适的药代动力学参数。

[0016] 申请人已开发出包含头孢烯化合物例如 ceftaroline fosamil 的剂型,其具有增强的溶解度,适合肠胃外例如 IV 和 IM 给药。所述剂型给药时,例如通过肌肉或通过静脉给药时稳定并表现出优异的药代动力学参数。

发明内容

[0017] 本发明涉及头孢烯化合物的新剂型,其中活性剂具有增强的溶解度。所述剂型特别适合肠胃外(例如静脉或肌肉)给药。

[0018] 在一种实施方案中,描述了剂型,其包含 ceftaroline,或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物和/或前体药物,和增溶剂,其中所述增溶剂在所述剂型的水溶液中的摩尔浓度大于约 0.1M。

[0019] 在另外的实施方案中,描述了剂型,其包含 ceftaroline,或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物和/或前体药物,其中活性剂的溶解度大于约 40mg/mL。

[0020] 在某些实施方案中,所述剂型包含 ceftaroline 的前体药物,例如 ceftaroline fosamil。

[0021] 在另外的实施方案中,剂型包含约 223 到约 2005mg ceftaroline fosamil,其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供的 ceftaroline 体内血浆谱包含平均平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 10650ng. hr/mL。

[0022] 在另外的实施方案中,描述了包含约 223 到约 2005mg ceftaroline fosamil 的剂型,其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含平均平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 10650ng. hr/mL,以及平均 C_{max} 小于约 39500ng/mL。

[0023] 在另外的实施方案中,描述了包含约 223 到约 2005mg ceftaroline fosamil 的剂型,其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含平均平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 10650ng. hr/mL,以及平均 C_{max} 小于约 39500ng/mL,以及平均 T_{max} 约 1 小时或以上。

[0024] 本发明还描述了使用所述可溶剂型治疗的方法。

[0025] 详细说明

[0026] 本发明涉及头孢烯化合物的新剂型,其稳定,表现出增强的溶解度,并特别适合例如肠胃外(例如 IV、IM)给药。

[0027] ceftaroline 是一种用于治疗广谱革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的活性抗菌化合物。但是,ceftaroline 的水溶性有限($\sim 2-3\text{mg/mL}$),因此,其太低而不能使 ceftaroline 直接用于肠胃外制剂。例如,可从 100mL 容量的 IV 输注包给药的 ceftaroline 最大剂量仅为约 200-300mg。

[0028] ceftaroline 的前体药物 Ceftaroline fosamil 具有更高的水溶性(约 36mg/mL)。虽然该前体药物的溶解度比活性部分 Ceftaroline 大,Ceftaroline fosamil 的水溶性还不足以使 Ceftaroline fosamil 直接用于 IM 给药,其中给药的容量通常为每个部位 5mL 或更少。例如,可使用 5mL 溶液通过肌肉给药的 Ceftaroline fosamil 最大剂量仅为每个部位约 180mg。

[0029] 申请人已发现可制备包含头孢烯化合物例如Ceftaroline fosamil的高可溶性剂型。因此所述可溶剂型可用于肠胃外 (IV 和 IM) 给药,并可使用更小的溶液容量给药更高剂量的活性成分。所述剂型包含头孢烯化合物,例如 ceftaroline 或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂化物和 / 或前体药物作为活性剂,以及一种增溶剂,其中所述增溶剂的摩尔浓度使所述活性剂的溶解度升高。例如,与不合所述增溶剂的对应剂型相比,所述活性剂的溶解度升高。

[0030] 在一个方面,本发明涉及包含 ceftaroline 或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂化物和 / 或前体药物 (例如 Ceftaroline fosamil) 以及一种增溶剂的剂型,其中所述增溶剂的摩尔浓度大于约 0.1M。

[0031] 在另外的实施方案中,所述增溶剂的摩尔浓度大于约 0.2M,大于约 0.3M,大于约 0.4M,大于约 0.5M,大于约 0.6M,大于约 0.7M,大于约 0.8M,大于约 0.9M,大于约 1.0M,大于约 1.1M,大于约 1.2M,大于约 1.3M,大于约 1.4M,大于约 1.5M,大于约 1.75M,大于约 2.0M,大于约 2.3M 或大于约 2.5M。

[0032] 在另外的实施方案中,所述增溶剂的摩尔浓度约为 0.5M,约为 0.6M,约为 0.7M,约为 0.8M,约为 0.9M,约为 1.0M,约为 1.1M,约为 1.2M,约为 1.3M,约为 1.4M,约为 1.5M,约为 1.6M,约为 1.7M,约为 1.8M,约为 1.9M,约为 2.0M,约为 2.3M 或约为 2.5M。例如,所述增溶剂的摩尔浓度约为 0.5M,约为 1.0M,约为 1.5M,约为 2.0M 或约为 2.3M。

[0033] 合适的增溶剂包括,但不限于,酸,例如羧酸、氨基酸。例如,所述增溶剂可选自饱和羧酸、不饱和羧酸、脂肪酸、酮酸、芳香羧酸、二羧酸、三羧酸、 α -醇酸、氨基酸、以及上述各项的组合。

[0034] 可使用的特定增溶剂包括,但不限于,甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、月桂酸、硬脂酸、丙烯酸、二十二碳六烯酸、二十碳五烯酸、丙酮酸、苯甲酸、水杨酸、醛糖二酸、草酸、丙二酸、苹果酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、柠檬酸、乳酸、丙氨酸、精氨酸、天门冬酰胺、天门冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸、以及上述各项的组合 (包括其盐和 / 或其单独立体异构体和 / 或立体异构体混合物)。

[0035] 在某些实施方案中,所述增溶剂选自乙酸、其盐、及其组合 (例如乙酸 / 乙酸钠),柠檬酸、其盐、及其组合 (例如柠檬酸 / 柠檬酸钠),DL 精氨酸、L- 精氨酸和组氨酸。在一种实施方案中,所述增溶剂为 DL- 精氨酸。在一种实施方案中,所述增溶剂为 L- 精氨酸。在一种实施方案中,所述增溶剂为乙酸 / 乙酸钠。在一种实施方案中,所述增溶剂为柠檬酸 / 柠檬酸钠。

[0036] 在另外的实施方案中,所述活性剂在所述剂型中的溶解度大于约 40mg/mL,例如大于约 50mg/mL,大于约 75mg/mL,大于约 100mg/mL,大于约 125mg/mL,大于约 150mg/mL,大于约 175mg/mL,大于约 200mg/mL 或大于约 250mg/mL,例如在 25°C 水中测量。

[0037] 在另外的实施方案中,所述活性剂在所述剂型中的溶解度从约 100 到约 250mg/mL,从约 150 到约 250mg/mL,从约 180 到约 200mg/mL 或从约 200 到约 250mg/mL,例如在 25°C 水中测量。

[0038] 在某些实施方案中,所述剂型包含 ceftaroline 的前体药物,例如 ceftaroline fosamil。合适的剂型的示例在表 1-4 中提供。

[0039] 表 1:包含 L- 精氨酸的剂型

[0040]

成分	范围 (mg)	优选范围 (mg)	示例 1* (mg)	示例 2** (mg)	示例 3*** (mg)
Ceftaroline fosamil ^a	100 - 2200	200- 1400	668	668	668
L-精氨酸	26 -1350	50 - 800	400	348	174

[0041] * 2.3ML- 精氨酸 ; ** 2.0ML- 精氨酸 ; *** 1.0ML- 精氨酸

[0042] ^a 约 668mg ceftaroline fosamil (USAN) 剂量相当于约 530mg ceftaroline 剂量

[0043] 表 2:包含 DL- 精氨酸的剂型

[0044]

成分	范围 (mg)	优选范围 (mg)	示例 1* (mg)	示例 2** (mg)	示例 3*** (mg)
Ceftaroline fosamil ^a	100 - 2200	200 - 1400	668	668	668
DL-精氨酸	26 - 1350	50- 800	400	348	174

[0045] * 2.3M DL- 精氨酸 ; ** 2.0M DL- 精氨酸 ; *** 1.0M DL- 精氨酸

[0046] ^a 约 668mg ceftaroline fosamil (USAN) 剂量相当于约 530mg ceftaroline 剂量

[0047] 表 3:包含乙酸 / 乙酸钠的剂型

成分	范围 (mg)	优选范围 (mg)	示例 1* (mg)	示例 2** (mg)
Ceftaroline fosamil ^a	100 - 2200	200-1400	668	668
乙酸/ 乙酸钠	10-550	24-300	164	82

[0049] * 2.0M 乙酸 / 乙酸盐 ; ** 1.0M 乙酸 / 乙酸盐

[0050] ^a 约 668mg ceftaroline fosamil (USAN) 剂量相当于约 530mg ceftaroline 剂量

[0051] 表 4:包含柠檬酸 / 柠檬酸钠的剂型

成分	范围 (mg)	优选范围 (mg)	示例 1* (mg)	示例 2** (mg)
Ceftaroline fosamil ^a	100 - 2200	200-1400	668	668
柠檬酸/ 柠檬酸钠	40-550	80-1200	588	294

[0053] * 2.0M 柠檬酸 / 柠檬酸盐 ; ** 1.0M 柠檬酸 / 柠檬酸盐

[0054] ^a 约 668mg ceftaroline fosamil (USAN) 剂量相当于约 530mg ceftaroline 剂量

[0055] 所述剂型可制备,例如通过可在无菌条件下在搅拌器中混合所述活性剂的前体药物(例如 ceftaroline fosamil)和所述增溶剂(例如 DL 精氨酸、L- 精氨酸、柠檬酸 / 柠檬酸钠、乙酸 / 乙酸钠)直至获得均一混合物。然后可用合适数量的所述无菌混合物填充预灭菌的药瓶。然后预定数量的无菌混合物可在给药前与溶剂混合,例如水、盐水、约 5-10% 的糖(例如葡萄糖、右旋糖)溶液、以及上述各项的组合。另外,所述溶液在进一步处理前可冷冻和解冻。

[0056] 所述增溶剂可以固体或溶液形式使用。当以固体形式使用时,所述增溶剂和所述活性成分的前体药物(例如 ceftaroline fosamil)可如上所述混合,然后在肠胃外给药前加入溶剂。当以溶液形式使用时,所述活性成分的前体药物(例如 ceftaroline fosamil)可在肠胃外给药前与所述增溶剂的溶液混合。

[0057] 在进一步的实施方案中,所述剂型包含约 177 到约 2005mg ceftaroline,或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂化物和 / 或前体药物,例如约 177mg 到约 1337mg ceftaroline,或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂化物和 / 或前体药物,例如约 353 到约 891mg ceftaroline,或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂化物和 / 或前体药物,又例如约 353mg 到约 668mg ceftaroline,或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂化物和 / 或前体药物。

[0058] 在进一步的实施方案中,所述剂型包含约 223 到约 2005mg ceftaroline fosamil,例如约 223mg 到约 1337mg ceftaroline fosamil,例如约 446 到约 891mg ceftaroline fosamil,又例如约 446mg 到约 668mg ceftaroline fosamil。例如 ceftaroline fosamil (USAN) (分子式 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$, 分子量 762.75)。

[0059] 在一实施方案中,所述剂型包含约 223mg ceftaroline fosamil。在一实施方案中,所述剂型包含约 446mg ceftaroline fosamil。在一实施方案中,所述剂型包含约 557mg ceftaroline fosamil。在一实施方案中,所述剂型包含约 668mg ceftaroline fosamil。在一实施方案中,所述剂型包含约 891mg ceftaroline fosamil。在一实施方案中,所述剂型包含约 1114mg ceftaroline fosamil。在一实施方案中,所述剂型包含约 1337mg ceftaroline fosamil。在一实施方案中,所述剂型包含约 2005mg ceftaroline fosamil。例如 ceftaroline fosamil (USAN) (分子式 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$, 分子量 762.75)。

[0060] 在一实施方案中,所述剂型包含约 200mg ceftaroline fosamil。在一实施方案中,所述剂型包含约 400mg ceftaroline fosamil。在一实施方案中,所述剂型包含约 500mg ceftaroline fosamil。在一实施方案中,所述剂型包含约 600mg ceftaroline fosamil。在一实施方案中,所述剂型包含约 800mg ceftaroline fosamil。在一实施方案中,所述剂型包含约 1000mg ceftaroline fosamil。在一实施方案中,所述剂型包含约 1200mg ceftaroline fosamil。在一实施方案中,所述剂型包含约 1800mg ceftaroline fosamil。例如 ceftaroline fosamil (INN) (折合成无水、无乙酸形式,分子式 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4$, 分子量 684.68)。

[0061] 在进一步的实施方案中,所述剂型包含约 177 到约 1589mg ceftaroline,例如约 177mg 到约 1060mg ceftaroline,例如约 353 到约 706mg ceftaroline,又例如约 353mg 到约 618mg ceftaroline,又例如约 353mg 到约 530mg ceftaroline。在其它实施方案中,所述剂型包含约 177mg ceftaroline,约 353mg ceftaroline,约 442mg ceftaroline,约 530mg

ceftaroline, 约 618mg ceftaroline, 约 706mg ceftaroline, 约 883mg ceftaroline, 约 1060mg ceftaroline 或约 1589mg ceftaroline。例如 ceftaroline, 分子式 $C_{22}H_{22}N_8O_5S_4$, 分子量 604.71。

[0062] 在一实施方案中, 所述剂型包含约 668mg ceftaroline fosamil (USAN)。在一实施方案中, 所述剂型包含约 600mg ceftaroline fosamil (INN)。

[0063] 在一实施方案中, 所述剂型包含约 446mg ceftaroline fosamil (USAN)。在一实施方案中, 所述剂型包含约 400mg ceftaroline fosamil (INN)。

[0064] 在一实施方案中, 所述剂型包含约 530mg ceftaroline。

[0065] 在另外的实施方案中, 所述剂型包含约 353mg ceftaroline。

[0066] 在抗感染药物的临床研究中, 剂量选择、剂量方案和治疗时间应考虑抗感染药物 / 药物产品的生物药剂学、药代动力学和药效学。参见例如“Developing Antimicrobial Drugs-General Considerations for Clinical Trials,” U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Draft Guidance for Industry, July 1998。

[0067] 药效学可在抗感染药物的剂量与其抗菌活性之间建立联系。药代动力学 / 药效学 (PK/PD) 的组合评估包括使药物血浆浓度与目标微生物的体外易感性和 / 或临床结果相关联。通常, 药物血浆浓度与最低抑菌浓度 (MIC) 相关。另外, 药物浓度 - 时间谱可转换为接触的单度量度 (例如曲线下面积 (AUC) 或高于最低抑菌浓度的时间 ($T > MIC$)), 并与微生物学和 / 或临床结果关联, 以确定最佳剂量方案。药效学变量 (例如 AUC/MIC 、峰值血浆浓度 (C_{max})/ MIC 、 $T > MIC$) 的选择取决于抗菌作用机制。

[0068] AUC 为抗菌药物与循环全部持续接触的量度。血清抗生素浓度和抗生素浓度高于 MIC 的时间被认为是抗菌药物的药代动力学性质。这两种因素的乘积用血清浓度 - 时间曲线下面积 (AUC) 表示。因此杀菌是 AUC 的函数。

[0069] 对于适合肠胃外 (例如 IM) 给药的抗菌药物剂型的开发, 所述剂型 IM 给药后观察到的 AUC 值应与所述剂型通过静脉给药时观察到的药物 AUC 值相似。而且, 必须达到合适的 MIC 条件以使所述药物的 IM 给药有效。

[0070] 当通过肠胃外给药时, 本文所述的剂型提供下列药代动力学参数。

[0071] 当通过肌肉给药时, 观察到病人 ceftaroline (活性部分) 的最大血浆浓度时间 (T_{max}) 约为 1 小时或以上 (例如约 1.5 小时或以上)。在另外的实施方案中, 观察到病人 ceftaroline (活性部分) 的 T_{max} 范围在约 1 到约 4 小时内, 例如在约 1 到约 3 小时内, 例如在约 1.5 到约 2 小时内。在其它实施方案中, 观察到病人 ceftaroline fosamil (前体药物) 的 T_{max} 约为 0.05 小时或以上。最大血浆浓度时间在注入完成后立即测量。

[0072] (a) 在一方面, 本发明涉及包含约 223mg 到约 2005mg ceftaroline fosamil (USAN) 的剂型, 其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 10650ng·hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0073] (b) 在一实施方案中, 所述剂型包含约 223mg 到约 2005mg ceftaroline fosamil (USAN), 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供包含平均 C_{max} 小于约 39500ng/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0074] (c) 在另一实施方案中, 所述剂型包含约 223mg 到约 2005mg ceftaroline

fosamil (USAN), 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱, 所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 10650ng. hr/mL 以及平均 C_{max} 小于约 39500ng/mL。

[0075] (d) 在进一步的实施方案中, 所述剂型包含约 223mg 到约 2005mg ceftaroline fosamil (USAN), 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱, 所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 10650ng. hr/mL, 平均 C_{max} 小于约 39500ng/mL 以及平均 T_{max} 约 1 小时或以上。

[0076] (e) 在另一方面, 本发明涉及包含约 223mg ceftaroline fosamil (USAN) 的剂型, 其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 10650ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0077] (f) 在一实施方案中, 所述剂型包含约 223mg ceftaroline fosamil (USAN), 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供包含平均 C_{max} 小于约 4900ng/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0078] (g) 在另一实施方案中, 所述剂型包含约 223mg ceftaroline fosamil (USAN), 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱, 所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 10650ng. hr/mL 以及平均 C_{max} 小于约 4900ng/mL。

[0079] (h) 在进一步的实施方案中, 所述剂型包含约 223mg ceftaroline fosamil (USAN), 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱, 所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 10650ng. hr/mL, 平均 C_{max} 小于约 4900ng/mL 以及平均 T_{max} 约 1 小时或以上。

[0080] (i) 在另一方面, 本发明涉及包含约 446mg ceftaroline fosamil (USAN) 的剂型, 其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 21350ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0081] (j) 在一实施方案中, 所述剂型包含约 446mg ceftaroline fosamil (USAN), 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供包含平均 C_{max} 小于约 9800ng/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0082] (k) 在另一实施方案中, 所述剂型包含约 446mg ceftaroline fosamil (USAN), 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱, 所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 21350ng. hr/mL 以及平均 C_{max} 小于约 9800ng/mL。

[0083] (l) 在进一步的实施方案中, 所述剂型包含约 446mg ceftaroline fosamil (USAN), 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱, 所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 21350ng. hr/mL, 平均 C_{max} 小于约 9800ng/mL 以及平均 T_{max} 约 1 小时或以上。

[0084] (m) 在另一方面, 本发明涉及包含约 557mg ceftaroline fosamil (USAN) 的剂型, 其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 25800ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0085] (n) 在一实施方案中, 所述剂型包含约 557mg ceftaroline fosamil (USAN), 其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供包含平均 C_{max} 小于约 11100ng/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0086] (o) 在另一实施方案中, 所述剂型包含约 557mg ceftaroline fosamil (USAN), 其

中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 25800ng. hr/mL 以及平均 C_{max} 小于约 11100ng/mL。

[0087] (p) 在进一步的实施方案中,所述剂型包含约 557mg ceftaroline fosamil (USAN),其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 25800ng. hr/mL,平均 C_{max} 小于约 11100ng/mL 以及平均 T_{max} 约 1 小时或以上。

[0088] (q) 在另一方面,本发明涉及包含约 668mg ceftaroline fosamil (USAN) 的剂型,其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 28800ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0089] (r) 在一实施方案中,所述剂型包含约 668mg ceftaroline fosamil (USAN),其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供包含平均 C_{max} 小于约 12000ng/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0090] (s) 在另一实施方案中,所述剂型包含约 668mg ceftaroline fosamil (USAN),其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 28800ng. hr/mL 以及平均 C_{max} 小于约 12000ng/mL。

[0091] (t) 在进一步的实施方案中,所述剂型包含约 668mg ceftaroline fosamil (USAN),其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 28800ng. hr/mL,平均 C_{max} 小于约 12000ng/mL 以及平均 T_{max} 约 1 小时或以上。

[0092] (u) 在另一方面,本发明涉及包含约 891mg ceftaroline fosamil (USAN) 的剂型,其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 49000ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0093] (v) 在一实施方案中,所述剂型包含约 891mg ceftaroline fosamil (USAN),其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供包含平均 C_{max} 小于约 17750ng/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0094] (w) 在另一实施方案中,所述剂型包含约 891mg ceftaroline fosamil (USAN),其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 49000ng. hr/mL 以及平均 C_{max} 小于约 17750ng/mL。

[0095] (x) 在进一步的实施方案中,所述剂型包含约 891mg ceftaroline fosamil (USAN),其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 49000ng. hr/mL,平均 C_{max} 小于约 17750ng/mL 以及平均 T_{max} 约 1 小时或以上。

[0096] (y) 在另一方面,本发明涉及包含约 1114mg ceftaroline fosamil (USAN) 的剂型,其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 66000ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0097] (z) 在一实施方案中,所述剂型包含约 1114mg ceftaroline fosamil (USAN),其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供包含平均 C_{max} 小于约 22500ng/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0098] (aa) 在另一实施方案中,所述剂型包含约 1114mg ceftaroline fosamil (USAN),

其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 66000ng. hr/mL 以及平均 C_{max} 小于约 22500ng/mL。

[0099] (bb) 在进一步的实施方案中,所述剂型包含约 1114mg ceftaroline fosamil (USAN),其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 66000ng. hr/mL,平均 C_{max} 小于约 22500ng/mL 以及平均 T_{max} 约 1 小时或以上。

[0100] (cc) 在另一方面,本发明涉及包含约 1337mg ceftaroline fosamil (USAN) 的剂型,其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 79500ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0101] (dd) 在一实施方案中,所述剂型包含约 1337mg ceftaroline fosamil (USAN),其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供包含平均 C_{max} 小于约 26500ng/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0102] (ee) 在另一实施方案中,所述剂型包含约 1337mg ceftaroline fosamil (USAN),其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 79500ng. hr/mL 以及平均 C_{max} 小于约 26500ng/mL。

[0103] (ff) 在进一步的实施方案中,所述剂型包含约 1337mg ceftaroline fosamil (USAN),其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 79500ng. hr/mL,平均 C_{max} 小于约 26500ng/mL 以及平均 T_{max} 约 1 小时或以上。

[0104] (gg) 在另一方面,本发明涉及包含约 2005mg ceftaroline fosamil (USAN) 的剂型,其中所述剂型的单次剂量肠胃外给药提供包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 126000ng. hr/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0105] (hh) 在一实施方案中,所述剂型包含约 2005mg ceftaroline fosamil (USAN),其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供包含平均 C_{max} 小于约 39500ng/mL 的 ceftaroline 体内血浆谱。

[0106] (ii) 在另一实施方案中,所述剂型包含约 2005mg ceftaroline fosamil (USAN),其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 126000ng. hr/mL 以及平均 C_{max} 小于约 39500ng/mL。

[0107] (jj) 在进一步的实施方案中,所述剂型包含约 2005mg ceftaroline fosamil (USAN),其中所述剂型的单次剂量 IM 给药提供 ceftaroline 体内血浆谱,所述血浆谱包含平均 $AUC_{0-\infty}$ 大于约 126000ng. hr/mL,平均 C_{max} 小于约 39500ng/mL 以及平均 T_{max} 约 1 小时或以上。

[0108] 在另外的实施方案中,上述实施方案(例如实施方案 aa-jj)中任一实施方案所述的剂型可包含相应量的 ceftaroline fosamil (INN) 或 ceftaroline。

[0109] 人们可认识到约 223mg ceftaroline fosamil (USAN) 的剂量相当于约 200mg ceftaroline fosamil (INN) 的剂量,其相当于约 177mg ceftaroline 的剂量。

[0110] 约 446mg ceftaroline fosamil (USAN) 的剂量相当于约 400mg ceftaroline fosamil (INN) 的剂量,其相当于约 353mg ceftaroline 的剂量。

[0111] 约 557mg ceftaroline fosamil (USAN) 的剂量相当于约 500mg ceftaroline fosamil (INN) 的剂量,其相当于约 442mg ceftaroline 的剂量。

[0112] 约 668mg ceftaroline fosamil (USAN) 的剂量相当于约 600mg ceftaroline

fosamil(INN) 的剂量,其相当于约 530mg ceftaroline 的剂量。

[0113] 约 891mg ceftaroline fosamil(USAN) 的剂量相当于约 800mg ceftaroline fosamil(INN) 的剂量,其相当于约 706mg ceftaroline 的剂量。

[0114] 约 1114mg ceftaroline fosamil(USAN) 的剂量相当于约 1000mg ceftaroline fosamil(INN) 的剂量,其相当于约 883mg ceftaroline 的剂量。

[0115] 约 1337mg ceftaroline fosamil(USAN) 的剂量相当于约 1200mg ceftaroline fosamil(INN) 的剂量,其相当于约 1060mg ceftaroline 的剂量。

[0116] 约 2005mg ceftaroline fosamil(USAN) 的剂量相当于约 1800mg ceftaroline fosamil(INN) 的剂量,其相当于约 1589mg ceftaroline 的剂量。

[0117] 在某些实施方案中,当通过肠胃外给药时所述剂型提供这些药代动力学参数。在一实施方案中,当通过肌肉给药时所述剂型提供这些药代动力学参数。在另一实施方案中,当通过静脉给药时所述剂型提供这些药代动力学参数。例如,当以约 228mg ceftaroline fosamil(INN)/mL 的浓度通过肌肉给药时。在另一实例中,当以约 165mg ceftaroline fosamil(INN)/mL 的浓度通过肌肉给药时。在另一实例中,当以约 1.2 到约 12mg ceftaroline fosamil(INN)/mL 的浓度通过静脉给药时。

[0118] 在一实施方案中,所述剂型包含 ceftaroline fosamil 和 L- 精氨酸。在另一实施方案中,所述剂型主要由 ceftaroline fosamil 和 L- 精氨酸组成。在进一步的实施方案中,所述剂型由 ceftaroline fosamil 和 L- 精氨酸组成。

[0119] 在一实施方案中,所述剂型包含 ceftaroline fosamil 和 DL- 精氨酸。在另一实施方案中,所述剂型主要由 ceftaroline fosamil 和 DL- 精氨酸组成。在进一步的实施方案中,所述剂型由 ceftaroline fosamil 和 DL- 精氨酸组成。

[0120] 在一实施方案中,所述剂型包含 ceftaroline fosamil 和乙酸 / 乙酸钠。在另一实施方案中,所述剂型主要由 ceftaroline fosamil 和乙酸 / 乙酸钠组成。在进一步的实施方案中,所述剂型由 ceftaroline fosamil 和乙酸 / 乙酸钠组成。

[0121] 在一实施方案中,所述剂型包含 ceftaroline fosamil 和柠檬酸 / 柠檬酸钠。在另一实施方案中,所述剂型主要由 ceftaroline fosamil 和柠檬酸 / 柠檬酸钠组成。在进一步的实施方案中,所述剂型由 ceftaroline fosamil 和柠檬酸 / 柠檬酸钠组成。

[0122] 在某些实施方案中,所述剂型为干粉。在另外的实施方案中,所述剂型进一步包含溶剂,例如水、生理盐水、约 5% 到约 10% 葡萄糖或右旋糖溶液、以及上述各项的组合。

[0123] 在某些实施方案中,所述剂型包含约 668mg ceftaroline fosamil 和约 400mg L- 精氨酸,约 668mg ceftaroline fosamil 和约 348mg L- 精氨酸,约 668mg ceftaroline fosamil 和约 174mg L- 精氨酸。

[0124] 在某些实施方案中,所述剂型包含约 668mg ceftaroline fosamil 和约 400mg DL- 精氨酸,约 668mg ceftaroline fosamil 和约 348mg DL- 精氨酸,约 668mg ceftaroline fosamil 和约 174mg DL- 精氨酸。

[0125] 在某些实施方案中,所述剂型包含约 668mg ceftaroline fosamil 和约 164mg 乙酸 / 乙酸钠,约 668mg ceftaroline fosamil 和约 120mg 乙酸 / 乙酸钠,约 668mg ceftaroline fosamil 和约 82mg 乙酸 / 乙酸钠。

[0126] 在某些实施方案中,所述剂型包含约 668mg ceftaroline fosamil 和约 558mg 柠

檬酸 / 柠檬酸钠, 约 668mg ceftaroline fosamil 和约 440mg 柠檬酸 / 柠檬酸钠, 约 668mg ceftaroline fosamil 和约 294mg 柠檬酸 / 柠檬酸钠。

[0127] 在某些实施方案中, 所述剂型包含约 446mg ceftaroline fosamil 和约 267mg L-精氨酸, 约 446mg ceftaroline fosamil 和约 230mg L-精氨酸, 约 446mg ceftaroline fosamil 和约 116mg L-精氨酸。

[0128] 在某些实施方案中, 所述剂型包含约 446mg ceftaroline fosamil 和约 267mg DL-精氨酸, 约 446mg ceftaroline fosamil 和约 230mg DL-精氨酸, 约 446mg ceftaroline fosamil 和约 116mg DL-精氨酸。

[0129] 在某些实施方案中, 所述剂型包含约 446mg ceftaroline fosamil 和约 110mg 乙酸 / 乙酸钠, 约 446mg ceftaroline fosamil 和约 82mg 乙酸 / 乙酸钠, 约 446mg ceftaroline fosamil 和约 55mg 乙酸 / 乙酸钠。

[0130] 在某些实施方案中, 所述剂型包含约 446mg ceftaroline fosamil 和约 374mg 柠檬酸 / 柠檬酸钠, 约 446mg ceftaroline fosamil 和约 293mg 柠檬酸 / 柠檬酸钠, 约 446mg ceftaroline fosamil 和约 197mg 柠檬酸 / 柠檬酸钠。

[0131] 在某些实施方案中, 所述药物 (ceftaroline) 或其前体药物 (例如 ceftaroline fosamil) 以及增溶剂为固体 (例如干粉) 形式。在其它实施方案中, 所述药物或前体药物以及增溶剂为溶液形式。在进一步的实施方案中, 所述药物 (ceftaroline) 或其前体药物 (例如 ceftaroline fosamil) 以及增溶剂为浆液形式。

[0132] 在某些实施方案中, 所述增溶剂为液体形式。在肠胃外给药之前所述药物 (ceftaroline) 或其前体药物 (例如 ceftaroline fosamil) 可与所述液体增溶剂混合 (加入或不加入其它溶剂)。

[0133] 治疗方法

[0134] ceftaroline fosamil (USAN, 分子式 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$) 和 ceftaroline fosamil (INN, 无水, 无乙酸盐, 分子式 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4$, 分子量 684.68) 为 ceftaroline (分子式 $C_{22}H_{22}N_8O_5S_4$) 的 N-磷酸氨基前体药物。ceftaroline 表现出抗需氧和某些厌氧革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的广谱抗抗菌效力。具体来说, ceftaroline 对多种抗药葡萄球菌具有优异活性, 包括抗甲氧苯青霉素的金黄色葡萄球菌 (MSRA)、万古霉素中间体耐受的金黄色葡萄球菌 (VISA)、抗万古霉素的金黄色葡萄球菌 (VSRA)、以及抗甲氧苯青霉素或万古霉素中间体耐受的凝固酶阴性葡萄球菌 (MR-CoNS 或 VI-CoNS)。其体外抗菌谱还包括涉及呼吸和其它医院内感染的病因病原体, 例如链球菌 (包括抗青霉素的肺炎链球菌 [PRSP])、抗氨基青霉素的流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、大部分病原肠道杆菌、以及部分厌氧菌种。抑制某些菌种的 90% 菌株的最低抑菌浓度 (MIC90) 通常 $\leq 2\text{mg/mL}$ 。因此, 本发明的剂型可用于治疗病人的广泛细菌感染, 例如呼吸道感染和尿道感染。

[0135] 在另一方面, 本发明涉及治疗细菌感染的方法, 该方法通过向有此需要的病人施用根据上述一种或多种实施方案的剂型。在每种情况下, 在其它实施方案中, 所述剂型通过肠胃外 (例如通过静脉、通过肌肉) 给药, 所述剂型为溶液或溶剂中的悬浮液, 例如水、生理盐水、约 5% 到约 10% 糖 (例如葡萄糖、右旋糖) 溶液、以及上述各项的组合。

[0136] 定义

[0137] 除非另有定义, 用于本文的所有技术和科学术语通常与本发明所属领域的普通技

术人员通常理解的含义相同。

[0138] 术语“约”或“大约”用于本文时意为在本领域技术人员确定的特定数值的可接受误差范围内,其部分取决于该数值如何测量或确定,即测量系统的局限性。例如,根据本领域实践,“约”可意为在 1 或大于 1 标准偏差范围内。或者,“约”可意为特定数值的高达 20%,优选地高达 10% 范围。

[0139] 术语“生物利用率”系指活性成分或活性部分从药物产品中吸收并转为全身利用的程度。

[0140] 术语“有效量”意为所述剂型的量,当其给药于患者(例如哺乳动物)以治疗疾病时,包含足够的活性成分以实现对该疾病的治疗,从而达到本发明的目标。“有效量”根据化合物、疾病及其严重性、所治疗病人的年龄、体重、身体状况和敏感性等等而变化。

[0141] 本文所述的药代动力学参数包括血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$)、最大血浆浓度 (C_{max})、和最大血浆浓度时间 (T_{max})。还可提供终端清除半衰期 ($T_{1/2}$)。最大浓度时间 T_{max} 确定为对应 C_{max} 的时间。直到最后可测量浓度时间的血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-t}) 通过数值积分使用线性梯形法则如下计算:

$$[0142] \quad AUC_{0-t} = \sum_{i=1}^n 0.5 \cdot (C_i + C_{i-1}) \cdot (t_i - t_{i-1})$$

[0143] 方程 1

[0144] 其中 C_i 为在对应采样时间点 t_i 的血浆浓度, n 为直至最后可计量浓度的时间点数量,并包括最后可计量浓度。

[0145] 终端半衰期 ($T_{1/2}$) 使用下列方程计算:

$$[0146] \quad T_{1/2} = \frac{0.693}{\lambda_z}$$

[0147] 方程 2

[0148] 其中 λ_z 为终端清除率常数。

[0149] 时间从 0 到无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积根据下列方程计算:

$$[0150] \quad AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_{last}}{\lambda_z}$$

[0151] 方程 3

[0152] 其中 C_{last} 为最后可测量浓度。

[0153] 术语“治疗”系指下列一种或多种:

[0154] (a) 缓解或减轻患者病症的至少一种症状,包括,例如过敏或炎症病症,例如哮喘和 COPD;

[0155] (b) 缓解或减轻患者经受的病症症状的剧烈程度和持续时间,包括但不限于,对特定刺激(例如压力、组织损伤、低温等等)反应的病症;

[0156] (c) 阻止、延缓病症的发生(即病症临床症状之前的时期)和/或降低病症发展或恶化的风险。

[0157] 给药疾病或病症的有效治疗方案的治疗化合物的对象或患者优选地为人,但可为任何动物,包括临床试验或筛选或活性实验环境中的实验动物。因此,本领域技术人员可容

易理解的是,本发明的方法、化合物和组合物特别适合给药于任何动物,尤其是哺乳动物,并包括但绝不限于,人,家养动物,例如猫或狗类,农场动物,例如但不限于,牛、马、山羊、绵羊、和猪类,野生动物(无论在野外或在动物园),科研动物,例如小鼠、大鼠、兔、山羊、绵羊、猪、狗、猫等等,鸟类,例如鸡、火鸡、鸣禽等等,即用于兽医学用途。

[0158] 药学上可接受的盐包括主要化合物作为碱与无机或有机酸反应形成盐获得的那些,例如下列酸的盐:盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、草酸、顺丁烯二酸、琥珀酸、柠檬酸、甲酸、氢溴酸、苯甲酸、酒石酸、反丁烯二酸、水杨酸、扁桃酸、和碳酸。药学上可接受的盐还包括主要化合物作为酸与合适的碱反应形成的那些,例如钠、钾、钙、镁、铵、和胆碱盐。本领域技术人员可进一步认识到酸加成盐可使用多种已知方法中的任一方法通过化合物与合适的无机或有机酸反应制备。或者,碱或碱土金属盐可使用多种已知方法通过化合物与合适的碱反应制备。下列为可通过与无机或有机酸反应获得的酸盐的其它示例:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天门冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊丙酸盐、十二烷基磺酸盐、乙磺酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、反丁烯二酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和十一酸盐。

[0159] 术语“前体药物”意为药物前体化合物,当其给药于患者时通过代谢或化学过程进行化学转换以产生化合物活性部分。ceftaroline 的合适前体药物包括,例如 ceftaroline fosamil (USAN, INN) 和 7β -[2(Z)-乙氧基亚氨基-2-(5-膦酰基氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)乙酰氨基]-3-[4-(1-甲基-4-吡啶)-2-噻唑基硫代]-3-头孢烯-4-羧酸盐。

[0160] 当溶剂分子在例如结晶过程中整合进入化合物分子的晶格结构时可能形成化合物的溶剂化物。合适的溶剂化物包括,例如水合物(一水合物、一倍半水合物、二水合物)、有机化合物的溶剂化物(例如 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 CH_3CN)、以及上述各项的组合。

实施例

[0161] 本发明将通过下列非限制性实施例进一步描述。在应用这些实施例的公开时,应清楚认识到这些实施例仅用于说明本发明,而不应理解为以任何方式限制本发明的范围,因为本发明包含的很多变化和等同对阅读本公开的本领域技术人员是显而易见的。

[0162] Ceftaroline fosamil 可根据美国专利 6,906,055 所述制备。

[0163] 实施例 1:Ceftaroline Fosamil 的 pH 溶解度谱

[0164] 通过向 pH 范围 1.2 到 9.0 的 0.05M 不同 USP 缓冲液中加入过量的 ceftaroline fosamil,在室温(25°C)测定了 ceftaroline fosamil 的 1 小时和 3 小时动力学溶解度。结果如表 5 所示。

[0165] 表 5:Ceftaroline Fosamil 的 pH 溶解度谱 (0.05M)

[0166]

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

[0167] USP 缓冲液范围 :pH = 1-2 :HCl/KCl ;pH = 3-5 :乙酸钠 ;pH = 6-9 :磷酸钠

[0168] 从表 5 可知,在大范围 pH 下 (约 3 到约 8,0.05M) ceftaroline fosamil 的溶解度范围从约 25mg/mL 到约 36mg/mL。

[0169] 实施例 2 :Ceftaroline Fosamil- 乙酸 / 乙酸钠离子混合物的溶解度

[0170] 通过向 pH 范围 1.2 到 9.0、乙酸盐离子离子强度范围 0.1M 到 2.0M 的不同 USP 缓冲液中加入过量的 ceftaroline fosamil,在室温 (25℃) 测定了乙酸盐离子摩尔浓度对 ceftaroline fosamil 的 1 小时动力学溶解度的影响。结果如表 6-9 所示。

[0171] 表 6 :Ceftaroline Fosamil- 乙酸 / 乙酸钠离子混合物 (0.1M) 的 pH 溶解度谱

[0172]

pH	1 小时溶解度 (mg/mL)
3.0	20
3.8	35
4.6	36
6.0	36
6.7	31
8.2	31
9.4	34

[0173] USP 缓冲液范围 :pH = 1-2 :HCl/KCl ;pH = 3-5 :乙酸钠 ;pH = 6-9 :磷酸钠

[0174] 表 7 :Ceftaroline Fosamil- 乙酸 / 乙酸钠离子混合物 (0.5M) 的 pH 溶解度谱

[0175]

pH	1 小时溶解度 (mg/mL)
3.1	126
4.2	158
4.7	156
5.6	123
6.8	133
8.2	125
8.9	50

[0176]

[0177] USP 缓冲液范围 :pH = 1-2 :HCl/KCl ;pH = 3-5 :乙酸钠 ;pH = 6-9 :磷酸钠

[0178] 表 8 :Ceftaroline Fosamil- 乙酸 / 乙酸钠离子混合物 (1.0M) 的 pH 溶解度谱

[0179]

pH	1 小时溶解度 (mg/mL)
2.9	213
3.9	237
4.8	235
5.7	212
6.9	207
7.7	205
8.9	102

[0180] USP 缓冲液范围 :pH = 1-2 :HCl/KCl ;pH = 3-5 :乙酸钠 ;pH = 6-9 :磷酸钠

[0181] 表 9 :Ceftaroline Fosamil- 乙酸 / 乙酸钠离子混合物 (2.0M) 的 pH 溶解度谱

[0182]

pH	1 小时溶解度 (mg/mL)
3.2	152
3.9	273
4.7	271
5.9	244
6.9	225
7.8	212
9.0	159

[0183] USP 缓冲液范围 :pH = 1-2 :HCl/KCl ;pH = 3-5 :乙酸钠 ;pH = 6-9 :磷酸钠

[0184] 从表 6-9 可知, ceftaroline fosamil 的溶解度随乙酸盐离子离子强度增加而显著增加 (例如, 乙酸盐浓度为 1.0M 或更高时, 溶解度大于 200mg/mL)。

[0185] 实施例 3 :Ceftaroline Fosamil- 柠檬酸 / 柠檬酸钠离子混合物的溶解度

[0186] 通过向柠檬酸盐离子离子强度范围 0.05M 到 1.0M 的不同 USP 缓冲液中加入过量的 ceftaroline fosamil, 在室温 (25℃) 测定了柠檬酸盐离子摩尔浓度对 ceftaroline fosamil 的 1 小时动力学溶解度的影响。结果如表 10 所示。

[0187] 表 10 :Ceftaroline Fosamil- 柠檬酸 / 柠檬酸钠离子混合物的溶解度谱

[0188]

摩尔浓度	1 小时溶解度 (mg/mL)
0.05	121
0.1	159
0.5	240
1.0	245

[0189]

[0190] 从表 10 可知, ceftaroline fosamil 的溶解度随柠檬酸盐离子离子强度增加而显著增加 (例如, 柠檬酸盐浓度为 0.5M 或更高时, 溶解度大于 200mg/mL)。

[0191] 实施例 4 :Ceftaroline Fosamil-DL 精氨酸混合物的溶解度

[0192] 通过向 DL 精氨酸离子强度范围 0.05M 到 2.0M 的不同 USP 缓冲液中加入过量的 ceftaroline fosamil, 在室温 (25℃) 测定了 DL 精氨酸摩尔浓度对 ceftaroline fosamil 的 1 小时动力学溶解度的影响。结果如表 11 所示。

[0193] 表 11 :Ceftaroline Fosamil-DL 精氨酸混合物的溶解度性质

[0194]

摩尔浓度	1 小时溶解度 (mg/mL)
0.05	13
0.1	19
0.5	142
1.0	233
2.0	226

[0195] 从表 11 可知, ceftaroline fosamil 的溶解度随 DL 精氨酸离子强度增加而显著增加 (例如, DL 精氨酸浓度为 1.0M 或更高时, 溶解度大于 200mg/mL)。

[0196] 实施例 4 :Ceftaroline Fosamil-L 精氨酸混合物的溶解度

[0197] 通过向 L- 精氨酸离子强度范围 0.05M 到 0.5M 的不同 USP 缓冲液中加入过量的 ceftaroline fosamil, 在室温 (25°C) 测定了 L- 精氨酸摩尔浓度对 ceftaroline fosamil 的 1 小时动力学溶解度的影响。结果如表 12 所示。

[0198] 表 12 :Ceftaroline Fosamil-L- 精氨酸混合物的溶解度性质

[0199]

摩尔浓度	1 小时溶解度 (mg/mL)
0.05	39
0.1	82
0.5	226

[0200] 从表 12 可知, ceftaroline fosamil 的溶解度随 L- 精氨酸离子强度增加而显著增加 (例如, L- 精氨酸浓度为 0.5M 或更高时, 溶解度大于 200mg/mL)。

[0201] 实施例 5 :Ceftaroline Fosamil- 组氨酸混合物的溶解度

[0202] 通过向组氨酸离子强度范围 0.05M 到 0.1M 的不同 USP 缓冲液加入过量的 ceftaroline fosamil, 在室温 (25°C) 测定了组氨酸摩尔浓度对 ceftaroline fosamil 的 1 小时动力学溶解度的影响。结果如表 13 所示。

[0203] 表 13 :Ceftaroline Fosamil- 组氨酸混合物的溶解度性质

[0204]

摩尔浓度	1 小时溶解度 (mg/mL)
0.05	43
0.1	75

[0205] 从表 13 可知, ceftaroline fosamil 的溶解度随组氨酸离子离子强度增加而增加。组氨酸浓度高于 0.1M 时 ceftaroline fosamil 的溶解度不能测定, 因为组氨酸不溶于

所述混合物。

[0206] 实施例 6 :包含 Ceftaroline Fosamil/L- 精氨酸的溶液的稳定性

[0207] 制备了包含 668mg ceftaroline fosamil 和 400mg L- 精氨酸的制剂。该制剂的水溶液稳定性 (浓度为折合成每 mL 无水、无乙酸盐形式的 338mg ceftaroline fosamil) 在下列条件下测定 : (i) 25°C 和 (ii) 2-8°C。这些研究的结果分别在表 14 和 15 中显示。

[0208] 表 14 :Ceftaroline Fosamil/L- 精氨酸溶液在 25°C 的稳定性

[0209]

时间 (小时)	起始活性百分比
起始	100
0.5	100
1	99
3	97
6	96
24	83

[0210] 从表 14 可知,所述 ceftaroline fosamil,L- 精氨酸溶液在室温稳定超过 6 小时,因此适合 IM 施用。

[0211] 表 15 :Ceftaroline Fosamil/L- 精氨酸溶液在 2-8°C 的稳定性

时间 (小时)	起始活性百分比
起始	100
24	106
48	102
168 (7 天)	96
336 (14 天)	71

[0212]

[0213] 所述 ceftaroline fosamil/L- 精氨酸溶液在 250mL 家庭输液袋中的稳定性在下列条件下测定 : (i) 25°C 和环境相对湿度 (RH) 及 (ii) 在环境 RH 下 2-8°C。结果分别在表 16 和 17 中显示。

[0214] 表 16 :250mL 家庭输液袋中 Ceftaroline Fosamil 溶液 (≡ 530mg Ceftaroline) 在 25°C 的稳定性

[0215]

时间 (小时)	起始活性百分比
起始	107
3	106
6	105
24	101
48	92
72	85

[0216] 表 17 :250mL 家庭输液袋中 Ceftaroline Fosamil 溶液 ($\equiv$ 530mg Ceftaroline) 在 2-8℃ 的稳定性

[0217]

时间 (小时)	起始活性百分比
起始	107
6	106
24	110
48	107
72	105

[0218] 从表 16 和 17 可知,所述 ceftaroline fosamil/L- 精氨酸溶液在室温稳定数天,因此适合 IV 输液使用。

[0219] Ceftaroline fosamil/L- 精氨酸混合物在 0.9% 氯化钠 IV 袋中的化学稳定性测定于 ceftaroline fosamil 浓度约 5mg/mL,在冷藏 (2-8℃) 条件下 24 或 48 小时,然后在环境条件 (25℃ 和环境光线) 下 6 小时。结果如表 18 所示。

[0220] 表 18 :化学稳定性

[0221]

	起始(t=0)	2-8 °C 24 小时 然后 25 °C 6 小时	2-8 °C 48 小时 然后 25 °C 6 小时
表现	澄清、无色	澄清、极微黄色	澄清、微黄色
pH	6.12	6.13	6.16
内含物 (起始百分比)	100	97.26	97.87

[0222] 从表 18 可知,在研究过程中所述溶液的 pH 无变化。因此所述溶液可用于静脉给药。

[0223] 实施例 7 :适合 IM 和 IV 施用的制剂制备

[0224] 在表 19-22 中提供了适合 IM 或 IV 给药的制剂的示例。

[0225] 表 19 :

[0226]

成分	示例 1	示例 2	示例 3
	(mg)	(mg)	(mg)
Ceftroline Fosamil*	668	446	223
L-精氨酸	400	267	133

[0227]

[0228] *668mg ceftaroline fosamil(USAN) 相当于约 530mg ceftaroline;446mg ceftaroline fosamil(USAN) 相当于约 353mg ceftaroline;223mg ceftaroline fosamil(USAN) 相当于 176mg ceftaroline。

[0229] 表 20：

[0230]

成分	示例 1 (mg)	示例 2 (mg)	示例 3 (mg)
Ceftroline Fosamil*	668	446	223
DL-精氨酸	400	267	133

[0231] *668mg ceftaroline fosamil(USAN) 相当于约 530mg ceftaroline;446mg ceftaroline fosamil(USAN) 相当于约 353mg ceftaroline;223mg ceftaroline fosamil(USAN) 相当于 176mg ceftaroline。

[0232] 表 21：

[0233]

成分	示例 1 (mg)	示例 2 (mg)	示例 3 (mg)
Ceftroline Fosamil*	668	446	223
柠檬酸/柠檬酸钠	440	293	147

[0234] *668mg ceftaroline fosamil(USAN) 相当于约 530mg ceftaroline;446mg ceftaroline fosamil(USAN) 相当于约 353mg ceftaroline;223mg ceftaroline fosamil(USAN) 相当于 176mg ceftaroline。

[0235] 表 22：

[0236]

成分	示例 1 (mg)	示例 2 (mg)	示例 3 (mg)
Ceftroline Fosamil*	668	446	223
乙酸/乙酸钠	120	82	41

[0237] *668mg ceftaroline fosamil(USAN) 相当于约 530mg ceftaroline;446mg ceftaroline fosamil(USAN) 相当于约 353mg ceftaroline;223mg ceftaroline fosamil(USAN) 相当于 176mg ceftaroline。

[0238] 根据下述操作可从表 19 中示例 1 的 ceftaroline fosamil/L-精氨酸混合物(即 668mg ceftaroline fosamil(USAN)(相当于 530mg ceftaroline)和 400mg L-精氨酸)制备适合 IM 或 IV 给药的多种强度溶液：

[0239] 用于 IM 给药的 223mg Ceftaroline Fosamil(USAN)：

[0240] 向所述混合物加入约 2mL 注射用无菌水。所得溶液 (2.6mL) 浓度相当于折合成无水、无乙酸盐形式的约 228mg ceftaroline/mL。给药约 0.88mL (相当于约 177mg ceftaroline)。

[0241] 用于 IM 给药的 446mg Ceftaroline Fosamil (USAN) :

[0242] 向所述混合物加入约 2mL 注射用无菌水。所得溶液浓度为折合成无水、无乙酸盐形式的约 228mg ceftaroline/mL。给药约 1.75mL (相当于约 353mg ceftaroline)。

[0243] 用于 IM 给药的 668mg Ceftaroline Fosamil (USAN) :

[0244] 向所述混合物加入约 3mL 注射用无菌水。所得溶液 (约 3.6mL) 浓度为折合成无水、无乙酸盐形式的约 165mg ceftaroline/mL (相当于约 530mg ceftaroline)。

[0245] 用于 IM 给药的 668mg Ceftaroline Fosamil (USAN) :

[0246] 向所述混合物加入约 2mL 注射用无菌水。所得溶液浓度为折合成无水、无乙酸盐形式的约 228mg ceftaroline/mL。给药约 2.6mL (相当于约 530mg ceftaroline)。

[0247] 用于 IM 给药的 1144mg Ceftaroline Fosamil (USAN) :

[0248] 向包含所述混合物的两个药瓶加入约 2mL 注射用无菌水。所得溶液浓度为折合成无水、无乙酸盐形式的约 228mg ceftaroline/mL。给药约 4.4mL 溶液 (相当于约 883mg ceftaroline)。

[0249] 为给药更高剂量,例如 2005mg Ceftaroline Fosamil (USAN),可在患者两个肌肉部位注射给药。

[0250] 用于 IV 给药的 250mL 输液中的 223mg Ceftaroline Fosamil (USAN) :

[0251] 向所述混合物加入约 20mL 注射用无菌水。转移约 6.67mL 到 IV 输液袋,例如 250mL 无菌 0.9% 盐水或 5% 右旋糖 (相当于约 177mg ceftaroline)。

[0252] 用于 IV 给药的 250mL 输液中的 446mg Ceftaroline Fosamil (USAN) :

[0253] 向所述混合物加入约 20mL 注射用无菌水。转移约 13.3mL 到 IV 输液袋,例如 250mL 无菌 0.9% 盐水或 5% 右旋糖 (相当于约 353mg ceftaroline)。

[0254] 用于 IV 给药的 250mL 输液中的 668mg Ceftaroline Fosamil (USAN) :

[0255] 向所述混合物加入约 20mL 注射用无菌水。转移内含物 (20mL) 到 IV 输液袋,例如 250mL 无菌 0.9% 盐水或 5% 右旋糖 (相当于约 530mg ceftaroline)。

[0256] 用于 IV 给药的 250mL 输液中的 1337mg Ceftaroline Fosamil :

[0257] 使用两个药瓶向所述混合物加入约 20mL 注射用无菌水。转移内含物到 IV 输液袋,例如 250mL 无菌 0.9% 盐水或 5% 右旋糖 (相当于约 1060mg ceftaroline)。

[0258] 用于 IV 给药的 250mL 输液中的 2005mg Ceftaroline Fosamil :

[0259] 使用三个药瓶向所述混合物加入约 20mL 注射用无菌水。转移内含物到 IV 输液袋,例如 250mL 无菌 0.9% 盐水或 5% 右旋糖 (相当于约 1589mg ceftaroline)。

[0260] 实施例 8 :在健康人类对象中通过肌肉注射和静脉注射肠胃外给药 Ceftaraoline Fosamil 的随机、两部分、单剂量和多剂量研究

[0261] 此为两部分随机、单剂量和多剂量研究以确定肠胃外给药 (肌肉注射和静脉注射) 的 ceftaroline fosamil 及其活性部分 ceftaroline 的药代动力学。

[0262] 所述研究的 A 部分为单剂量开放式研究。所述研究的 B 部分为多剂量研究。

[0263] A 部分

[0264] 24 个对象(每个治疗组 6 个对象)随机分为 4 个治疗组(A-D):使用包含 668mg ceftaroline fosamil(USAN, 分子式 $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$, 分子量 762.75) 的药瓶给药下列剂量。

[0265] A 组:第 1 天-单次 IM 注射 400mg ceftaroline fosamil(无水、无乙酸盐形式, 228mg/mL 溶液)($\equiv$ 353mg ceftaroline)

[0266] B 组:第 1 天-单次 IM 注射 600mg ceftaroline fosamil(无水、无乙酸盐形式, 165mg/mL 溶液)($\equiv$ 530mg ceftaroline)

[0267] C 组:第 1 天-单次 IM 注射 600mg ceftaroline fosamil(无水、无乙酸盐形式, 228mg/mL 溶液)($\equiv$ 530mg ceftaroline)

[0268] 第 8 天-单次 IV 输液(超过 60 分钟)600mg ceftaroline fosamil(无水、无乙酸盐形式)($\equiv$ 530mg ceftaroline)

[0269] C 治疗组对象在第 8 天接受 IV 输液

[0270] D 组:第 1 天-单次 IM 注射 1000mg ceftaroline fosamil(无水、无乙酸盐形式, 228mg/mL 溶液)($\equiv$ 883mg ceftaroline)

[0271] B 部分

[0272] 18 个对象随机分为 2 个治疗组。IM 注射在每个对象的两侧臀肌交替给药。

[0273] E 组:第 1-4 天-每 12 小时 IM 注射 600mg ceftaroline fosamil(无水、无乙酸盐形式的 228mg/mL 溶液)($\equiv$ 530mg ceftaroline)

[0274] 第 5 天-第 4 天最后给药后 12 小时单次 IM 注射 600mg ceftaroline fosamil(无水、无乙酸盐基盐形式的 228mg/mL 溶液)($\equiv$ 530mg ceftaroline)

[0275] 对照 F 组:第 1-4 天-每 12 小时 IM 注射 1000mg 盐酸头孢吡肟

[0276] 第 5 天-第 4 天最后给药后 12 小时单次 IM 注射 1000mg 盐酸头孢吡肟作为对照组

[0277] E 和 F 治疗组的研究时间为 11 天(第 1 到 10 天)。每次肌肉注射给药的液体量在表 23 中总结。用于 IM 注射的 ceftaroline 给药溶液使用注射用无菌水制备。

[0278] 表 23:IM 注射剂量

[0279]

治疗组	IM Ceftaroline Fosamil (USAN) 给药剂量*	相当于 Ceftaroline Fosamil (INN) 剂量	浓度 (以无水、无乙酸盐形式 的 ceftaroline fosamil INN 计, mg/mL)	大约注射量(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

[0280] * 668mg ceftaroline fosamil(USAN) 相当于约 530mg ceftaroline;446mg ceftaroline fosamil(USAN) 相当于约 353mg ceftaroline;以及 1114mg ceftaroline fosamil(USAN) 相当于约 883mg ceftaroline。

[0281] 使用标准分析测定 ceftaroline fosamil 和 ceftaroline 的药代动力学参数。用如下方法从所有对象采集用于药代动力学参数分析的血液:在给药结束后约 5 分钟(约 0.06 小时)时采集第一份血样。基本认为测量值在此点之前为 0。

[0282] A 部分:注射之后 5、15、和 30 分钟以及 1、2、4、6、8、12、18、24、36 和 48 小时。另外,在第 8 天药物注射之前和在第 8 天药物输液开始之后 20、40、60(在所述研究药物输液结束之前立即)、65 和 75 分钟,以及 1.5、2、3、4、6、8、12、24、36 和 48 小时立即从接受 IV 输液的对象采集血液。

[0283] B 部分:在第 1 和第 5 天药物注射,在第 1 天第一次注射之后 5、15、和 30 分钟以及 1、2、4、6、8 小时,在第 4 天早晨注射给药之前即刻(15 分钟之内),在第 4 天早晨给药之后 12 小时(在晚上给药之前),以及在第 5 天最后(早晨)注射之后 5、15、和 30 分钟以及 1、2、4、6、8、12、24、36 和 48 小时。

[0284] 本研究 A 部分获得的 ceftaroline fosamil 药代动力学参数在表 24 中显示。

[0285] 表 24:Ceftaroline Fosamil INN(前体药物)的平均药代动力学参数

[0286]

Ceftaroline Fosamil (INN) 的 PK 参数	治疗 C 600 mg (INN) IV (第 8 天)	治疗 C 600 mg (INN) IM (第 1 天) (228 mg/mL)	治疗 A 400 mg (INN) IM (228 mg/mL)	治疗 B 600 mg (INN) IM (165 mg/mL)	治疗 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_{0-4} (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

[0287] $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 值随 ceftaroline fosamil 剂量成比例升高或降低。因此,得益于本公开的本领域技术人员可容易地确定用于本发明特定剂型的 ceftaroline fosamil(或 ceftaroline 的其它前体药物)的任何具体剂量的药代动力学参数。血液中的前体药物快速转化为活性部分 ceftaroline。

[0288] 本研究 A 部分获得的 ceftaroline 药代动力学参数在表 25 中显示。

[0289] 表 25:Ceftaroline(分子式 $C_{22}H_{22}N_8O_5S_4$, 活性部分)的平均药代动力学参数

[0290]

Ceftaroline (活性成分)的 PK 参数	治疗 C 600 mg (INN) IV (第 8 天)	治疗 C 600 mg (INN) IM (第 1 天) (228 mg/mL)	治疗 A 400 mg (INN) IM (228 mg/mL)	治疗 B 600 mg (INN) IM (165 mg/mL)	治疗 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_{0-4}	44587 ± 5026	47466 ± 4006	35285 ± 6155	73439 ±	109893 ±

(hr.ng/mL)				12080	31345
AUC _{0-∞} (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
生物利用率 (%)	NA	107 ± 7.1	NA	NA	NA

[0292] 使用包含 668mg ceftaroline fosamil (USAN, 分子式 $C_{22}H_{22}N_8O_5S_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$, 分子量 762.75) 的药剂给药所述剂量。从表 25 可知, 如表 23 (第 1 天) 规定的以浓度 228mg/mL 通过 IM 注射给药相当于 600mg ceftaroline fosamil (INN) ($\equiv$ 530mg ceftaroline) 之后, ceftaroline (活性部分) 的系统接触 (AUC_{0-∞}) 大约相当于 IV 输液相当于 600mg ceftaroline fosamil (INN) ($\equiv$ 530mg ceftaroline) (第 8 天) 之后的系统接触, 得出绝对生物利用率约 100%。C 治疗组中用于 IM 注射的 ceftaroline 的 C_{max} 值比 IV 输液后的 C_{max} 值低约 57%。IM 注射后的 T_{max} 约为 1 到 2 小时, 而 IV 输液后的 T_{max} 约为输液结束的时间 ($\sim$ 1 小时)。

[0293] 并且, 从表 25 可知, 使用包含 668mg ceftaroline fosamil (USAN, 分子式 $C_{22}H_{22}N_8O_5S_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$, 分子量 762.75, 相当于 600mg ceftaroline fosamil (INN) ($\equiv$ 530mg ceftaroline) 的药剂以浓度 165mg/mL (如表 23 规定) IM 注射后的血浆浓度比以浓度 228mg/mL (如表 23 规定) IM 注射 600mg ceftaroline fosamil (INN) ($\equiv$ 530mg ceftaroline) 后高, 得出 C_{max} 和 AUC 值约为 72% 和 56%。以浓度 165mg/mL (如表 23 规定) 的包含相当于 600mg ceftaroline fosamil (INN) 的 IM 溶液比相同浓度的 IV 溶液高出超过 50% 的生物利用率。这是意外的。

[0294] 使用包含 668mg ceftaroline fosamil (USAN) 的药剂以如表 23 规定的 228mg/mL 单次剂量 IM 注射 ceftaroline fosamil 后的 ceftaroline 的线性计算药代动力学参数如表 26 所示。

[0295] 表 26 :Ceftaroline 的线性计算药代动力学参数

[0296]

Ceftaroline Fo (USAN) 剂量	相当于 Ceftaroline 剂量	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 AUC _{0-∞} (ng/mL * h)	平均 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

[0297]

1337 mg	1060 mg	18798	133323	2
2005 mg	1589 mg	28140	210603	2

[0298] *177、442、706、1060 和 1589mg 的 ceftaroline 值基于线性假设计算

[0299] 单次剂量 IM 注射 ceftaroline fosamil USAN (以 ceftaroline fosamil (折合成无水、无乙酸盐形式) 浓度 228mg/mL, 如表 23 规定) 后的 ceftaroline fosamil (INN) 的线性计算药代动力学参数如表 27 所示。

[0300] 表 27 :Ceftaroline Fosamil (INN) 的线性计算药代动力学参数

[0301]

Ceftaroline Fasomil (USAN)	相当于 Ceftaroline Fasomil (INN) 剂量	平均 C_{max} (ng/mL)	平均 $AUC_{0-\infty}$ (ng/mL * h)	平均 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

[0302] 剂量以 ceftaroline 含量计,例如 668mg ceftaroline fosamil (USAN) 相当于 530mg ceftaroline。223、557、891、1337 和 2005mg 的 ceftaroline fosamil (USAN) 值基于线性假设计算

[0303] 本研究 B 部分获得的 ceftaroline 药代动力学参数在表 28 中显示。

[0304] 表 28 :Ceftaroline (分子式: $C_{22}H_{22}N_8O_5S_4$) 的平均药代动力学参数

PK 参数 Ceftaroline (活性部分)	治疗 E 600 mg (INN) IM (第 1 天) 228 mg/mL	治疗 E 600 mg (INN) IM (第 5 天) 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

[0306] 剂量以 ceftaroline 含量计,例如 668mg ceftaroline fosamil (USAN) 相当于 530mg ceftaroline。

[0307] 本研究 B 部分获得的 ceftaroline fosamil 药代动力学参数在表 29 中显示。

[0308] 表 29 :Ceftaroline Fosamil (INN) 的平均药代动力学参数

PK 参数 Ceftaroline Fosamil	治疗 E 600 mg (INN) IM	治疗 E 600 mg (INN) IM
(INN)	(第 1 天) 228 mg/mL	(第 5 天) 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

[0311] 剂量以 ceftaroline 含量计,例如 668mg ceftaroline fosamil (USAN) 相当于 530mg ceftaroline。

[0312] 虽然通过参考本发明的示范性实施方案说明和描述了本发明,但此类参考并不意味对本发明的限制,并且不能推论出此类限制。如得益于本公开的相关领域技术人员可想到的,本发明可有形式和功能上的众多修改、改变、和等价物。说明和描述的本发明实施方案仅作示范用,并非本发明的全面范围。因此,本发明确定仅受限于所附权利要求的精神和范围,其提供所有方面等价的全面认知。

[0313] 本文引用的所有专利、专利申请和出版物的全部公开通过引用结合到本文中。