



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111432821 A

(43)申请公布日 2020.07.17

(21)申请号 201880072552.X

(74)专利代理机构 北京市路盛律师事务所
11326

(22)申请日 2018.10.01

代理人 冯云 王桂玲

(30)优先权数据

62/567,702 2017.10.03 US

62/657,402 2018.04.13 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/69(2006.01)

A61K 31/407(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.05.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/053772 2018.10.01

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/070591 EN 2019.04.11

(71)申请人 梅琳塔治疗公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 E·亚力山大 J·洛蒂特

M·N·杜德里

权利要求书2页 说明书26页 附图2页

(54)发明名称

治疗细菌感染的方法

(57)摘要

治疗免疫受损的受试者和患有的一种或多种潜在恶性肿瘤的受试者中的细菌感染的方法包括向受试者施用美罗培南和法硼巴坦的组合。待治疗的合适受试者可以包括具有进行中的白血病史或淋巴瘤史的受试者,已进行器官移植、干细胞移植、骨髓移植或脾切除术的受试者,接受免疫抑制药物的受试者,接受骨髓消融化学疗法的受试者,患有嗜中性粒细胞减少症的受试者,以及患有或已患有恶性肿瘤的受试者。



1. 一种治疗受试者中的一种或多种细菌感染的方法,其中所述受试者是免疫受损的,所述方法包括向有此需要的受试者施用美罗培南和法硼巴坦的组合。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述细菌感染选自大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌物种复合体、尿肠球菌、粘质沙雷氏菌、化脓性链球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、沙眼衣原体、肺炎支原体和嗜肺军团菌、鲍氏不动杆菌、杆状巴尔通体、布鲁氏菌属物种、肉芽肿荚膜杆菌、胎儿弯曲杆菌、土拉热弗朗西丝菌、杜克雷嗜血杆菌、霍乱弧菌和鼠疫耶尔森氏菌。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述受试者具有进行中的白血病史或淋巴瘤史。

4. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述受试者已进行器官移植、干细胞移植、骨髓移植或脾切除术。

5. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述受试者正在接受免疫抑制药物。

6. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述受试者正在接受骨髓消融化学疗法。

7. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述受试者患有嗜中性粒细胞减少症。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述受试者患有或已患有恶性肿瘤。

9. 一种治疗受试者中的一种或多种细菌感染的方法,其中所述受试者患有或已患有恶性肿瘤,所述方法包括向有此需要的受试者施用美罗培南和法硼巴坦的组合。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述细菌感染选自大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌物种复合体、尿肠球菌、粘质沙雷氏菌、化脓性链球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、沙眼衣原体、肺炎支原体和嗜肺军团菌、鲍氏不动杆菌、杆状巴尔通体、布鲁氏菌属物种、肉芽肿荚膜杆菌、胎儿弯曲杆菌、土拉热弗朗西丝菌、杜克雷嗜血杆菌、霍乱弧菌和鼠疫耶尔森氏菌。

11. 根据权利要求8至10中任一项所述的方法,其中所述恶性肿瘤是血液恶性肿瘤。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤选自:急性淋巴细胞白血病、急性髓样白血病、AIDS相关淋巴瘤、原发性CNS淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、霍奇金淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生性赘生物和塞扎里综合征。

13. 根据权利要求8至12中任一项所述的方法,其中所述受试者患有或已患有实体瘤。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述实体瘤是肉瘤或癌。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的方法,其中所述受试者具有约1000个细胞/mm³以下的绝对嗜中性粒细胞计数。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的方法,其中所述施用是经口、静脉内、腹膜内、胃内或血管内施用。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述施用是静脉内施用。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中施用的美罗培南的剂量在1mg至5000mg之间。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述美罗培南的剂量为10mg至3000mg。

20. 根据权利要求18所述的方法,其中所述美罗培南的剂量为100mg至2000mg。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的方法,其中施用的法硼巴坦的剂量在1mg至

5000mg之间。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述法硼巴坦的剂量为10mg至3000mg。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述法硼巴坦的剂量为100mg至2000mg。

24. 根据权利要求1至30中任一项所述的方法,其中所述美罗培南和法硼巴坦以2:1至1:2的重量比施用。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述美罗培南和法硼巴坦以1:1的重量比施用。

26. 根据权利要求1至25中任一项所述的方法,其中所述美罗培南每天施用一次至四次。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中所述美罗培南的剂量每天施用三次。

28. 根据权利要求1至27中任一项所述的方法,其中所述法硼巴坦每天施用一次至四次。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述法硼巴坦的剂量每天施用三次。

30. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述美罗培南和法硼巴坦同时施用。

31. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述美罗培南和法硼巴坦依次施用。

32. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述美罗培南和法硼巴坦施用约1天到至少约4周。

治疗细菌感染的方法

[0001] 关于联邦政府赞助的研发的声明

[0002] 根据与Rempex Pharmaceuticals, Inc的合同号HHS0100201400002C, 用来自以下的联邦资金进行本发明: 卫生和公共服务部 (Department of Health and Human Services); 备灾和应对助理部长办公室 (Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response); 生物医学高级研究与开发管理局 (Biomedical Advanced Research and Development Authority) (BARDA)。

[0003] 背景

技术领域

[0004] 本公开涉及抗微生物化合物, 组合物, 它们作为治疗剂的用途和制备, 以及治疗各种细菌感染的方法。

背景技术

[0005] 细菌感染是传染性的, 并且可以导致许多严重的或危及生命的并发症。在过去的半个世纪中, 抗生素一直是对抗细菌感染的有效工具。一些细菌感染是特别成问题的并且对治疗有抗性。革兰氏阴性菌引起感染, 包括肺炎、血流感染和伤口感染。然而, 许多革兰氏阴性菌对市场上可获得的多重抗生素是抗性的, 并且对患者包括免疫受损和/或具有其它潜在状况的那些患者呈现显著风险。

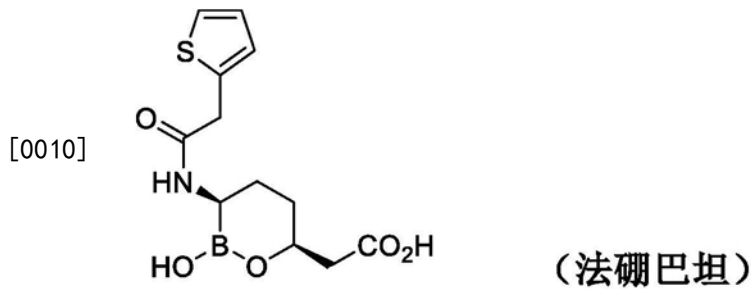
[0006] 碳青霉烯抗性的肠杆菌科 (CRE) 是对抗生素的碳青霉烯类别抗性的革兰氏阴性菌, 抗生素被视为用于此类感染的最后手段的药物。CRE感染的预后范围从中等到差; 该细菌可以杀死高达一半的血液感染患者。

[0007] 免疫受损的受试者死于CRE的风险很高。所有CRE受试者中高达33%具有潜在的免疫受损。在因CRE病原体感染的免疫受损的受试者中, 死亡率范围为30%至60%。另外, 患有癌症包括血液恶性肿瘤和实体瘤的受试者, 死于因CRE引起的感染的风险很高。在患有CRE感染的癌症受试者中, 患有实体瘤和血液恶性肿瘤的受试者的死亡率都极高。由于CRE感染增加的死亡率风险可能起因于延长的住院期, 广谱抗微生物剂的频繁使用, 潜在的免疫受损, 屏障机制受损 (例如粘膜炎) 和宿主防御受损。

[0008] 由于抗生素抗性, 用当前最好的可用治疗来治疗革兰氏阴性菌感染 (例如CRE) 可能是有问题的。相应地, 特别需要用改善患者结果的抗生素试剂来治疗细菌感染的方法。

发明内容

[0009] 本公开的一些实施例涉及治疗各种细菌感染的方法, 其包括向有此需要的受试者施用一定量的法硼巴坦 (vaborbactam) 或其药学可接受的盐和一定量美罗培南的组合:



[0011] 在一些实施例中,法硼巴坦和美罗培南的组合施用于免疫受损的受试者。在各种实施例中,免疫受损的受试者包括患有白血病或淋巴瘤的受试者、服用免疫抑制药物(例如服用大剂量全身性类固醇)的受试者、已具有脾切除术的受试者、以及患有嗜中性粒细胞减少症的受试者(例如绝对嗜中性粒细胞计数 <1000 个细胞/ mm^3)。在一些实施例中,免疫受损的受试者已进行组织移植(例如器官移植、骨髓移植或干细胞移植)。

[0012] 在其它实施例中,法硼巴坦和美罗培南的组合施用于患有或者已患有的一种或多种潜在恶性肿瘤的受试者。在各种实施例中,潜在恶性肿瘤可以是血液恶性肿瘤或实体瘤。在一些实施例中,血液恶性肿瘤可以选自急性淋巴细胞白血病、急性髓样白血病、AIDS相关淋巴瘤、原发性CNS淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、霍奇金淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生性赘生物和塞扎里综合征。

附图说明

[0013] 图1显示了在患有由于已知或怀疑的碳青霉烯抗性肠杆菌科(CRE)的复杂性泌尿道感染(cUTI)、急性肾盂肾炎(AP)、医院获得性和呼吸机相关的细菌性肺炎(HABP/VABP)、菌血症和复杂腹腔感染(cIAI)的受试者中,在采用最佳可用疗法(BAT)的随机化、标签公开的比较试验,用于研究免疫受损的受试者中的结果的研究方案。

[0014] 图2显示了参与研究的免疫受损的受试者中的最大基线后肌酐增加。

具体实施方式

[0015] 定义

[0016] 如本文使用的,“受试者”指其为治疗、观察或实验的对象的动物。“动物”包括冷血和温血的脊椎动物和无脊椎动物,例如鱼类、贝类、爬行动物且特别是哺乳动物。“哺乳动物”包括但不限于小鼠;大鼠;兔;豚鼠;犬;猫;绵羊;山羊;牛;马;灵长类动物,例如猴、黑猩猩和猿,且特别是人。

[0017] 如本文使用的,“患者”指由医学专业人员(例如,医学博士(即对抗疗法医学博士或骨病医学博士)或兽医学博士)治疗的受试者,以尝试治愈特定疾病或病症、或者至少改善特定疾病或病症的效应、或者起初预防该疾病或病症的发生。

[0018] 如本文使用的,“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”指出于预防和/或治疗目的而施用药物组合物。术语“预防性治疗”指治疗尚未患有相关疾病或病症,但易受特定疾病或病症影响、或者在其它方面处于特定疾病或病症的风险中的患者,由此治疗减少患者将发展疾病或病症的可能性。术语“治疗性治疗”指向已经患有疾病或病症的患者施用治疗。

[0019] 如本文使用的,“施用(administration)”或“施用(administering)”指向脊椎动

物给予一定剂量的药理学活性成分的方法。

[0020] 如本文使用的,“剂量”指施用于患者的治疗剂的量。

[0021] 如本文使用的,“日剂量”指在一天中施用于患者的治疗剂的总量。

[0022] 如本文使用的,术语“治疗剂”意指在疾病或状况的治疗中有效的物质。

[0023] 如本文使用的,“治疗有效量”或“药理学有效量”意指具有疗效的治疗剂的量。可用于治疗中的药理学活性成分的剂量是治疗有效量。因此,如本文使用的,治疗有效量意指如通过临床试验结果和/或模型动物研究判断的,产生所需疗效的治疗剂的那些量。

[0024] 如本文使用的,“疗效”在某种程度上减轻了疾病或病症的一种或多种症状。例如,可以通过由受试者传达的主观不适的减少(例如,在自填式患者问卷中注明的不适减少)来观察到疗效。

[0025] 细菌感染的治疗

[0026] 在一个方面,本公开涉及可能遭受一种或多种细菌感染的受试者的治疗。在一些实施例中,受试者可以感染革兰氏阴性菌。在一个实施例中,受试者可以感染大肠杆菌(*Escherichia coli*)。在一个实施例中,受试者可以感染肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)。在一个实施例中,受试者可以感染铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)。在一个实施例中,受试者可以感染阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)物种复合体。在一个实施例中,受试者可以感染屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)。在一个实施例中,受试者可以感染粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)。在一个实施例中,受试者可以感染化脓性链球菌(*Streptococcus pyogenes*)。在一个实施例中,受试者可以感染肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)。在一个实施例中,受试者可以感染流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)。在一个实施例中,受试者可以感染沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)。在一个实施例中,受试者可以感染肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)。在一个实施例中,受试者可以感染嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)。在一个实施例中,受试者可以感染鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)。在一个实施例中,受试者可以感染杆状巴尔通体(*Bartonella bacilliformis*)。在一个实施例中,受试者可以感染布鲁氏菌属物种(*Brucella species*)。在一个实施例中,受试者可以感染肉芽肿荚膜杆菌(*Calymatobacterium granulomatis*)。在一个实施例中,受试者可以感染胎儿弯曲杆菌(*Campylobacter fetus*)。在一个实施例中,受试者可以感染土拉热弗朗西丝菌(*Francisella tularensis*)。在一个实施例中,受试者可以感染杜克雷嗜血杆菌(*Haemophilus ducreyi*)。在一个实施例中,受试者可以感染霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)。在一个实施例中,受试者可以感染鼠疫耶尔森氏菌(*Yersinia pestis*)。

[0027] 在一些实施例中,受试者可以是免疫受损的。例如,免疫受损的受试者具有下述中的一种或多种:进行中的白血病或淋巴瘤的病史,既往器官移植或脾切除术史,正在接受免疫抑制药物包括高剂量类固醇($\geq 20\text{mg/kg/天}$ 的泼尼松或等价物),正在接受骨髓消融化学疗法和嗜中性粒细胞减少症($\text{ANC} < 1000$ 个细胞/ mm^3)。

[0028] 在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于1500个细胞/ mm^3 的绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于1450个细胞/ mm^3 的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于1400个细胞/ mm^3 的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于1350个细胞/ mm^3 的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于

1300个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于1250个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于1200个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于1150个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于1100个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于1050个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于1000个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于950个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于900个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于800个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于750个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于700个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于650个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于600个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于550个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于500个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于450个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于400个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于350个细胞/mm³的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有小于或等于300个细胞/mm³的ANC。

[0029] 在一些实施例中,受试者可以具有在300至500个细胞/mm³范围内的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有在500至1000个细胞/mm³范围内的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有在1000至1500个细胞/mm³范围内的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有在500至1500个细胞/mm³范围内的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有在500至750个细胞/mm³范围内的ANC。在一些实施例中,受试者可以具有在750至1000个细胞/mm³范围内的ANC。

[0030] 在一些实施例中,受试者可以患有或先前已患有潜在的恶性肿瘤。在一些实施例中,受试者可以患有血液恶性肿瘤。例如,患者可以患有或先前已患有血液恶性肿瘤,包括但不限于:急性淋巴细胞白血病、急性髓样白血病、AIDS相关淋巴瘤、原发性CNS淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、霍奇金淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生性赘生物和塞扎里综合征。在一些实施例中,受试者可以患有或已患有实体瘤,例如肉瘤或癌。在一些实施例中,受试者可以患有或已患有的一种或多种血液恶性肿瘤或实体瘤。

[0031] 药物组合物

[0032] 在另一个方面,本公开涉及药物组合物,其包含生理学可接受的表面活性剂、载体、稀释剂、赋形剂、平滑剂、悬浮剂、成膜物质和包衣助剂或其组合;以及本文公开的化合物。用于治疗用途的可接受的载体或稀释剂是药学领域众所周知的,并且在例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Co.,Easton,PA (1990)中描述,其以引用的方式整体并入本文。可以在药物组合物中提供防腐剂、稳定剂、染料、甜味剂、香精、调味剂等等。例如,可以添加苯甲酸钠、抗坏血酸和对羟基苯甲酸的酯作为防腐剂。另外,可以使用抗氧化剂和悬浮剂。在各种实施例中,醇、酯、硫酸化脂族醇等等可以用作表面活性剂;蔗糖、葡萄糖、乳糖、淀粉、结晶纤维素、甘露醇、轻质无水硅酸盐、铝酸镁、甲基硅酸铝镁、合成硅酸铝、碳酸钙、重碳酸钠、碳酸氢钙、羧甲基纤维素钙等等可以用作赋形剂;硬脂酸镁、滑石、硬化油等等可以用作平滑剂;椰子油、橄榄油、芝麻油、花生油、大豆可以用作悬浮剂或润滑剂;作为碳水化合物如纤维素或糖的衍生物的邻苯二甲酸

乙酸纤维素,或作为聚乙烯基的衍生物的乙酸甲酯-甲基丙烯酸酯共聚物可以用作悬浮剂;并且增塑剂如邻苯二甲酸酯等等可以用作悬浮剂。

[0033] 美罗培南和/或法硼巴坦可以配制用于与药学可接受的载体或稀释剂一起施用。美罗培南和/或法硼巴坦可以与药物领域中常规的标准药学可接受的载体和/或赋形剂一起配制为药物。制剂的确切性质取决于几个因素,包括所需的施用途径。通常,美罗培南和/或法硼巴坦配制用于经口、吸入、静脉内、胃内、血管内或腹膜内施用。

[0034] 术语“药物组合物”指本文公开的一种或多种化合物与其它化学组分,例如稀释剂或载体的混合物。药物组合物促进化合物向生物的施用。本领域存在施用化合物的多重技术,包括但不限于经口、注射、气溶胶、肠胃外和局部施用。药物组合物也可以通过使化合物与无机酸或有机酸反应而获得,所述无机酸或有机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等等。

[0035] 术语“载体”定义了促进化合物掺入细胞或组织内的化学化合物。例如,二甲基亚砜(DMSO)是常用的载体,因为它促进许多有机化合物摄入生物的细胞或组织内。

[0036] 术语“稀释剂”定义了在水中稀释的化学化合物,其将溶解目的化合物以及稳定该化合物的生物活性形式。溶解于缓冲溶液中的盐在本领域中用作稀释剂。一种常用的缓冲溶液是磷酸盐缓冲盐水,因为它模拟人血液的盐状况。由于缓冲盐可以在低浓度下控制溶液的pH,因此缓冲稀释剂很少修改化合物的生物活性。

[0037] 术语“生理学可接受的”定义了不取消化合物的生物活性和特性的载体或稀释剂。

[0038] 本文所述的药物组合物可以本身施用于人患者,或以在其中它们与其它活性成分混合的药物组合物施用,如在组合疗法或者合适的载体或赋形剂中。用于本文公开的化合物或化合物的组合的配制和施用技术可以在“Remington's Pharmaceutical Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, PA, 第18版, 1990中找到。

[0039] 一些实施例提供了以片剂、薄膜包衣片、胶囊、囊片、丸剂、凝胶帽、丸粒、珠或糖锭剂型的本文公开的化合物或化合物的组合。优选地,本文公开的制剂可以提供有利的药物加工质量,包括例如但不限于快速的压片速度、减少的压制力、减少的推片力、共混均匀度、含量均匀度、颜色的均匀分散、加速的崩解时间、快速溶解、低脆性(对于下游加工如包装、运输、分拣与包装等优选)和剂型物理特性(如重量、硬度、厚度、脆性),伴随很少的变化。

[0040] 本文公开的化合物或化合物的组合可以容易地配制,例如通过将原料药与任何合适的药学可接受的赋形剂组合,所述赋形剂例如但不限于如下文阐述的粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、填料、载体、包衣、助流剂、香料、颜色添加剂等等。此类组合物可以制备用于贮存和用于后续加工。

[0041] 赋形剂

[0042] 用于治疗用途的可接受的赋形剂是药学领域众所周知的,并且例如在Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第5版(Raymond C Rowe, Paul J Sheskey和Siân C Owen, 编辑, 2005), 以及Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版(Lippincott Williams&Wilkins, 2005)中进行描述, 所述参考文献各自在此整体并入。本文中的术语“载体”材料或“赋形剂”可以意指任何物质, 而不是治疗剂本身, 所述物质用作载体和/或稀释剂和/或佐剂, 或媒介物用于将治疗剂递送至受试者或加入药物组合物中以改善其处理或贮存特性、或者允许或促进将剂量单位的组合物形成为适合于经口施用的离

散制品,例如胶囊、片剂、薄膜包衣片、囊片、凝胶帽、丸剂、丸粒、珠等等。赋形剂可以包括(作为示例而非限制)稀释剂、崩解剂、粘合剂、湿润剂、聚合物、润滑剂、助流剂、包衣、甜味剂、增溶剂、加入以掩盖或抵消令人讨厌的味道或气味的物质、香料、着色剂、香精和加入以改善组合物的外观的物质。

[0043] 组合物和制剂可以包括提供改善的转移、递送、耐受性等的任何其它试剂。这些组合物和制剂可以包括例如粉末、糊剂、胶冻、蜡、油、脂质、含有脂质(阳离子或阴离子)的囊泡(例如Lipofectin™)、DNA缀合物、无水吸收糊剂、水包油和水油包油型乳状液、乳状液碳蜡(各种分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶和含有碳蜡的半固体混合物。

[0044] 前述混合物中的任一种在根据本文公开的治疗和疗法中都可以是适当的,条件是制剂中的活性成分未被制剂失活,并且制剂是生理学相容的且对施用途耐受的。关于涉及与药物化学家众所周知的制剂、赋形剂和载体有关的另外信息,还参见Baldrick P. "Pharmaceutical excipient development:the need for preclinical guidance." Regul.Toxicol.Pharmacol.32(2):210-8(2000),Charman WN"Lipids,lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts." J.Pharm.Sci.89(8):967-78(2000),以及其中的引文。

[0045] 在一些实施例中,可以从本文公开的制剂和/或方法中具体地包括或排除所列出的赋形剂中的一种或多种或任何组合。如本领域技术人员将了解的,赋形剂的量由药物剂量和剂型大小来决定。

[0046] 润滑剂

[0047] 在一些实施例中,润滑剂用于某些剂型的制造中。例如,在生产片剂时,经常采用润滑剂。在一些实施例中,润滑剂可以紧在压片步骤之前添加,并且可以与制剂混合最低限度的时间段,以获得良好的分散。在一些实施例中,可以使用一种或多种润滑剂。合适润滑剂的例子包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、滑石、山嵛酸甘油酯、聚乙二醇、聚环氧乙烷聚合物(例如,对于聚乙二醇在Carbowax®的注册商标下且对于聚环氧乙烷在Polyox®的注册商标下,从Dow Chemical Company, Midland, Mich.可获得)、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、油酸钠、硬脂酰富马酸钠、DL-亮氨酸、胶体二氧化硅、以及如本领域已知的其它。典型的润滑剂是硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌以及硬脂酸镁与月桂基硫酸钠的混合物。

[0048] 颜色添加剂

[0049] 在一些实施例中,还可以包括颜色添加剂。着色剂可以以足以区分剂型强度的量使用。优选地,将批准用于药物中的着色添加剂(21CFR 74,其以引用的方式整体并入本文)加入商业制剂中,以区别片剂强度。其它药学可接受的着色剂及其组合的使用由本公开所涵盖。

[0050] 粘结剂

[0051] 可以使用粘合剂,例如以对制剂赋予粘结性,且因此确保所得到的剂型在压制后保持完整。合适的粘合剂材料包括但不限于微晶纤维素、明胶、糖(包括例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖和麦芽糊精)、聚乙二醇、蜡、天然和合成树胶、聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉、聚维酮、纤维素聚合物(包括例如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素、羟乙基纤维素等等)、羟丙基纤维素(HPC)等等。相应地,在一些实施例中,本文公开的制剂

可以包括至少一种粘合剂,以增强主要赋形剂的可压缩性。在一些实施例中,粘合剂从溶液喷射在例如湿法制粒上以增加结合活性。

[0052] 崩解剂

[0053] 在一些实施例中,崩解剂例如用于促进施用后的片剂崩解,并且一般是淀粉、粘土、纤维素、海藻酸盐、树胶或交联聚合物。合适的崩解剂包括但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP-XL)、羟乙酸淀粉钠、海藻酸、甲基丙烯酸DVB、微晶纤维素、交联维酮、聚克立林钾、羟乙酸淀粉钠、淀粉、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠等等。需要时,药物制剂还可以含有少量的无毒辅助物质,例如湿润剂或乳化剂,pH缓冲剂等等,例如乙酸钠、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、三乙醇胺油酸酯、月桂基硫酸钠、丁二酸二辛基磺酸钠、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯等等。

[0054] 包衣

[0055] 在一些实施例中,制剂可以包括包衣,例如薄膜包衣。当涉及薄膜包衣时,包衣制剂可以包括例如成膜聚合物,增塑剂等等。另外,包衣可以包括颜料和/或遮光剂。成膜聚合物的非限制性例子包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷和淀粉。增塑剂的非限制性例子包括聚乙二醇、柠檬酸三丁酯、癸二酸二丁酯、蓖麻油和乙酰化单甘油酯。此外,颜料和遮光剂的非限制性例子包括各种颜色的氧化铁、许多颜色的色淀染料、二氧化钛等等。

[0056] 稀释剂

[0057] 在一些实施例中,使用稀释剂,并且一般选自以下化合物中的一种或多种:蔗糖、果糖、葡萄糖、半乳糖、乳糖、麦芽糖、转化糖、碳酸钙、乳糖、淀粉、微晶纤维素、乳糖一水合物、磷酸氢钙、无水磷酸氢钙、药学可接受的多元醇(例如木糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、甘露糖醇、异麦芽酮糖和甘油)、聚右旋糖、淀粉等等、或它们的任何混合物。

[0058] 表面活性剂

[0059] 在一些实施例中,使用表面活性剂。在文献例如H.Sucker,P.Fuchs,P.Speiser, Pharmazeutische Technologie,第2版,Thieme 1989,第260页中,描述了表面活性剂作为经口药物形式中的湿润剂的用途。根据例如在Advanced Drug Delivery Reviews(1997), 23,第163-183页中公开的其它论文已知,尤其还可以使用表面活性剂来改善药物活性化合物的渗透和生物利用度。表面活性剂的实例包括但不限于阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂、两性离子表面活性剂及其混合物。优选地,表面活性剂选自聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚(氧乙烯)硬脂酸酯、聚(氧乙烯)烷基醚、聚乙醇酸化甘油酯、聚(氧乙烯)蓖麻油、山梨糖醇酐脂肪酸酯、泊洛沙姆、脂肪酸盐、胆汁盐、烷基硫酸酯、卵磷脂、胆汁盐和卵磷脂的混合胶束、葡萄糖酯维生素E TPGS(D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、月桂基硫酸钠等等及其混合物。

[0060] 助流剂

[0061] 在一些实施例中,使用助流剂。可以使用的助流剂的实例包括但不限于胶体二氧化硅、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、滑石和磷酸钙等等及其混合物。

[0062] 合适的施用途径可以例如包括经口、经直肠、透粘膜、局部或肠内施用;肠胃外递送,包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射,以及鞘内、直接心室内、腹膜内、鼻内或眼内注射。本文公开的化合物或化合物的组合也可以以持续或控制释放剂型施用,包括长效注射剂、渗

透泵、丸剂、透皮(包括电转运)贴剂等等,用于以预定速率的延长和/或定时、脉冲施用。

[0063] 本公开的药物组合物可以以本身已知的方式制造,例如,借助于常规混合、溶解、制粒、糖锭剂制备、磨细、乳化、封装、包埋或压片方法。

[0064] 因此,可以使用一种或多种生理学可接受的载体包含赋形剂和助剂,以常规方式配制用于根据本公开使用的药物组合物,所述载体促进将活性化合物加工成可以在药学上使用的制剂。正确的制剂取决于所选择的施用途径。众所周知的技术、载体和赋形剂中的任一种可以适当地且如本领域中理解的方式使用,例如在上文Remington's Pharmaceutical Sciences中。

[0065] 注射剂可以以常规形式制备为液体溶液或悬浮液、适合于在注射前在液体中溶解或悬浮的固体形式、或乳状液。合适的赋形剂例如水、盐水、右旋糖、甘露醇、乳糖、卵磷脂、白蛋白、谷氨酸钠、半胱氨酸盐酸盐等等。另外,需要时,可注射的药物组合物可以含有少量的无毒辅助物质,例如湿润剂、pH缓冲剂等等。生理学相容的缓冲剂包括但不限于汉克氏溶液,林格氏溶液或生理盐水缓冲剂。需要时,可以利用吸收增强剂(例如脂质体)。

[0066] 对于透粘膜施用,适合于待渗透的屏障的渗透剂可以用于制剂中。

[0067] 用于例如通过推注或连续输注的肠胃外施用的药物制剂包括以水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外,活性化合物的悬浮液可以制备为适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油,例如芝麻油,或其它有机油,例如大豆油、葡萄柚油或杏仁油,或合成脂肪酸酯,例如油酸乙酯或甘油三酯,或脂质体。水性注射悬浮液可以含有增加悬浮液的粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或右旋糖酐。任选地,悬浮液还可以含有合适的稳定剂或试剂,其增加化合物的溶解度,以允许制备高度浓缩的溶液。注射用制剂可以以单位剂型,例如在安瓿或多剂量容器中存在,伴随添加的防腐剂。组合物可以采取此类形式如在油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳状液,并且可以含有配制试剂,例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。可替代地,活性成分可以是粉末形式,用于在使用前用合适的媒介物例如无菌无热原水重构。

[0068] 对于经口施用,通过将活性化合物与本领域众所周知的药学可接受的载体组合,可以容易地配制本文公开的化合物或化合物的组合。此类载体使得本文公开的化合物或化合物的组合能够被配制为用于由待治疗的患者经口摄入的片剂、薄膜包衣片、丸剂、糖锭剂、胶囊、液体、凝胶、凝胶帽、丸粒、珠、糖浆剂、浆料、悬浮液等等。用于经口使用的药物制剂可以通过以下获得:将活性化合物与固体赋形剂组合,任选地研磨所得到的混合物,并且在需要时加入合适的助剂后,加工颗粒的混合物,以获得片剂或糖锭剂芯。合适的赋形剂特别是填料,例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂,例如玉蜀黍淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。需要时,可以加入崩解剂,例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或海藻酸或其盐例如海藻酸钠。糖锭剂芯提供有合适的包衣。为此目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料加入片剂或糖锭剂包衣中,用于鉴定或表征活性化合物剂量的不同组合。为此目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料加入片剂或糖锭剂包衣中,用

于鉴定或表征活性化合物剂量的不同组合。另外,可以添加稳定剂。用于经口施用的所有制剂都应该为适合于此类施用的剂量。在一些实施例中,公开了具有可接受的立即释放溶出曲线的本文公开的化合物或化合物的组合的制剂、以及稳固的可扩展的制造方法。

[0069] 可以经口使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合胶囊,以及由明胶和增塑剂例如甘油或山梨糖醇制成的密封的软胶囊。推入配合胶囊可以含有与以下混合的活性成分:填料例如乳糖、粘合剂例如淀粉、和/或润滑剂例如滑石或硬脂酸镁、以及任选的稳定剂。在软胶囊中,可以将活性化合物溶解或悬浮于合适的液体,例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。另外,可以添加稳定剂。用于经口施用的所有制剂都应该为适合于此类施用的剂量。

[0070] 对于经颊施用,组合物可以采取以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0071] 对于通过吸入的施用,伴随使用合适的推进剂,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体,以来自加压包装或喷雾器的气雾喷雾呈现的形式,方便地递送本文公开的化合物或化合物的组合。在加压气溶胶的情况下,剂量单位可以通过提供阀以递送计量的量来决定。可以配制例如用于在吸入器或吹入器中使用的明胶的胶囊和药液筒,其含有化合物和合适的粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0072] 本文还公开的是药学领域中众所周知的各种药物组合物,用于包括眼内、鼻内和耳内递送的用途。用于这些用途的合适渗透剂是本领域一般已知的。用于眼内递送的药物组合物包括以水溶性形式如滴眼剂的活性化合物的水性眼用溶液,或以结冷胶 (Shedden等人, Clin. Ther., 23 (3) :440-50 (2001)) 或水凝胶 (Mayer等人, Ophthalmologica, 210 (2) :101-3 (1996)); 眼用软膏; 眼用悬浮液, 例如微粒, 悬浮在液体载体介质中的含有药物的小聚合物颗粒 (Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10 (1) :29-45 (1994)), 脂溶性制剂 (Alm等人, Prog. Clin. Biol. Res., 312:447-58 (1989)) 和微球体 (Mordenti, Toxicol. Sci., 52 (1) :101-6 (1999)); 以及眼插入件。所有上述参考文献都以引用的方式整体并入本文。此类合适的药物制剂最经常地并且优选地配制为无菌的, 等渗的和缓冲的用于稳定性和舒适。用于鼻内递送的药物组合物还可以包括经常制备为在许多方面模拟鼻分泌物的滴剂和喷雾剂, 以确保正常纤毛作用的维持。如以引用的方式整体并入本文 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) 中所公开的, 并且是本领域技术人员众所周知的, 合适的制剂最经常且优选是等渗的、稍微缓冲的以维持5.5至6.5的pH, 并且最经常且优选地包括抗微生物防腐剂和适当的药物稳定剂。用于耳内递送的药物制剂包括用于在耳内局部施加的悬浮液和软膏。用于此类耳制剂的常见溶剂包括丙三醇和水。

[0073] 本文公开的化合物或化合物的组合也可以以直肠组合物例如栓剂或保留灌肠剂配制, 例如含有常规栓剂基质例如可可脂或其它甘油酯。

[0074] 除先前描述的制剂之外, 本文公开的化合物或化合物的组合也可以配制为贮库制剂。此类长效制剂可以通过植入 (例如皮下或肌内) 或肌内注射来施用。因此, 例如, 本文公开的化合物或化合物的组合可以与合适的聚合或疏水材料 (例如, 作为在可接受的油中的乳状液) 或离子交换树脂一起配制, 或配制为微溶衍生物, 例如微溶盐。

[0075] 对于疏水化合物, 合适的药物载体可以是包含苯甲醇、非极性表面活性剂、水可混溶的有机聚合物和水相的共溶剂系统。常见的共溶剂系统是VPD共溶剂系统, 其是在无水乙醇中补足体积的3%w/v苯甲醇、8%w/v非极性表面活性剂Polysorbate 80™和65%w/v聚乙

二醇300的溶液。天然地,共溶剂系统的比例可以相当大地改变,而不破坏其溶解度和毒性特征。此外,共溶剂组分的身份可以改变:例如,可以使用其它低毒性的非极性表面活性剂代替POLYSORBATE 80™;聚乙二醇的级分大小可以改变;其它生物相容性聚合物可以替换聚乙二醇,例如聚乙烯吡咯烷酮;并且其它糖或多糖可以取代右旋糖。

[0076] 可替代地,可以采用用于疏水性药物化合物的其它递送系统。脂质体和乳状液是用于疏水性药物的递送媒介物或载体的众所周知的例子。还可以采用某些有机溶剂,例如二甲基亚砜,尽管通常以更大的毒性为代价。另外,可以使用持续释放系统,例如含有治疗剂的固体疏水性聚合物的半透性基质来递送化合物。已建立了各种持续释放材料,并且是本领域技术人员众所周知的。根据其化学性质,持续释放胶囊可以释放化合物共数周,直至超过100天。根据治疗剂的化学性质和生物稳定性,可以采用用于蛋白质稳定的另外策略。

[0077] 可以使用本领域普通技术人员众所周知的技术,来施用预期在细胞内施用的试剂。例如,可以将此类试剂封装到脂质体内。在脂质体形成时在水溶液中存在的所有分子都掺入水性内部内。脂质体内容物既被保护免于外部微环境,又因为脂质体与细胞膜融合,所以有效地递送到细胞质内。脂质体可以用组织特异性抗体包被。脂质体将靶向所需器官并且选择性地被所需器官吸收。可替代地,小的疏水性有机分子可以直接在细胞内施用。

[0078] 可以将另外治疗剂或诊断剂掺入药物组合物内。可替代地或另外地,药物组合物可以与含有其它治疗剂或诊断剂的其它组合物组合。

[0079] 施用方法

[0080] 本文公开的化合物或化合物的组合或药物组合物可以通过任何合适的手段施用于患者。施用方法的非限制性例子尤其包括:(a)通过经口途径施用,其包括以胶囊、片剂、颗粒、喷雾剂、糖浆剂或其它此类形式的施用;(b)通过非经口途径例如经直肠、经阴道、尿道内、眼内、鼻内或耳内施用,其包括作为水性悬浮液、油性制剂等等,或者作为滴液、喷雾剂、栓剂、药膏、软膏等等施用;(c)经由皮下、腹膜内、静脉内、肌内、皮内、眶内、囊内、脊柱内、胸骨内等等注射施用,包括输注泵递送;(d)局部施用,例如通过在肾脏或心脏区域中直接注射,例如通过贮库植入;以及(e)局部地施用;如通过本领域技术人员视为适合于使本文公开的化合物或化合物的组合与活组织接触。

[0081] 适合于施用的药物组合物包括其中本文公开的化合物或化合物的组合以有效实现其预期目的的量包含的组合物。作为剂量所需的本文公开的化合物或化合物的组合的治疗有效量取决于施用途径,待治疗的动物的类型包括人,以及所考虑的特定动物的体格特征。剂量可以进行定制以获得所需效应,但取决于此类因素如重量、饮食、同时用药以及医学领域技术人员将认识到的其它因素。更具体地,治疗有效量意指有效预防、减轻或改善疾病的症状,或者延长待治疗受试者的存活的化合物的量。治疗有效量的测定完全在本领域技术人员的能力内,尤其是按照本文提供的详细公开。

[0082] 如对于本领域技术人员显而易见的,待施用的有用的体内剂量和特定的施用模式将根据年龄、重量和所治疗的哺乳动物种类,以及本文公开的化合物或化合物的组合对于其采用的具体用途而变。通过本领域技术人员使用常规药理学方法可以完成有效剂量水平的测定,所述有效剂量水平是达到所需结果所必需的剂量水平。通常,产物的人临床施加以较低的剂量水平开始,其中剂量水平增加直至达到所需效应。可替代地,使用建立的药理学方法,可接受的体外研究可以用于建立通过本方法鉴定的组合物的有用剂量和施用途径。

[0083] 如本文使用的,“剂量”指活性药物成分(例如美罗培南和法硼巴坦)的量。

[0084] 在非人动物研究中,潜在产物的施加以更高的剂量水平开始,其中剂量降低直至不再达到所需效应或不良副作用消失。剂量可以范围广泛,取决于所需效应和治疗适应症。通常,剂量可以在约0.1mg/kg至4000mg/kg体重之间,优选在约1mg/kg至1000mg/kg体重之间。可替代地,如本领域技术人员所理解的,剂量可以基于患者的表面积并且基于患者的表面积进行计算。

[0085] 取决于待治疗状况的严重程度和响应性,给药也可以是缓慢释放组合物的单次施用,其中治疗过程持续数天至数周,或者直至实现治愈或达到疾病状态的缩小。当然,待施用的组合物的量取决于许多因素,包括待治疗的受试者、患病的严重程度、施用方式、处方医生的判断。本文公开的化合物或化合物的组合可以经口或经由注射,以0.1mg/kg至4000mg/kg患者体重/天的剂量施用。用于成人的剂量范围一般为100mg/天至100g/天。以离散单位提供的片剂或其它形式的呈现可以方便地含有一定量的本文公开的化合物或化合物的组合,其以此类剂量单位或例如作为多重相同的单位是有效的,所述单位含有100mg至50g(例如,约200mg至50g、约400mg至20g、约800mg至10g、或约1g至5g)。向患者施用的化合物的精确量是主治医师的责任。然而,所采用的剂量将取决于许多因素,包括患者的年龄和性别、待治疗的确切病症及其严重程度。另外,施用途径可以根据状况及其严重程度而变。

[0086] 美罗培南的典型剂量为1mg至50mg/kg体重,例如10mg至40mg/kg体重,其取决于许多因素,包括患者的年龄和性别、待治疗的确切病症及其严重程度。在一些实施例中,美罗培南的剂量可以为约1mg至5000mg,例如10mg至3000mg、100mg至2000mg、200mg至1500mg、或500mg至1000mg,或在由上述值中任一限定的范围内。在一些实施例中,美罗培南的剂量可以是250mg、500mg、750mg、1000mg、1250mg、1500mg、1750mg、2000mg、2250mg、2500mg、2750mg、3000mg、3250mg、3500mg、3750mg或4000mg,或在由上述值中任一限定的范围内。法硼巴坦的典型剂量为1mg至50mg/kg体重,例如10mg至40mg/kg体重,其取决于许多因素,包括患者的年龄和性别、待治疗的确切病症及其严重程度。在一些实施例中,法硼巴坦的剂量可以为约1mg至5000mg,例如10mg至3000mg、100mg至2000mg、200mg至1500mg、或500mg至1000mg,或在由上述值中任一限定的范围内。在一些实施例中,法硼巴坦的剂量可以是250mg、500mg、750mg、1000mg、1250mg、1500mg、1750mg、2000mg、2250mg、2500mg、2750mg、3000mg、3250mg、3500mg、3750mg或4000mg,或在由上述值中任一限定的范围内。

[0087] 在一些实施例中,美罗培南和法硼巴坦可以以10:1至1:10,例如5:1至1:5、4:1至1:4、3:1至1:3、2:1至1:2、或约1:1的重量比施用。医生将能够测定任何特定受试者所需的美罗培南和法硼巴坦的剂量。

[0088] 在一些实施例中,美罗培南的剂量可以为250mg至4000mg,并且法硼巴坦的剂量可以为250mg至4000mg。在一些实施例中,美罗培南的剂量可以为500mg至3000mg,并且法硼巴坦的剂量可以为500mg至3000mg。在一些实施例中,美罗培南的剂量可以为500mg至2000mg,并且法硼巴坦的剂量可以为500mg至2000mg。在一些实施例中,美罗培南的剂量可以为500mg,并且法硼巴坦的剂量可以为500mg。在一些实施例中,美罗培南的剂量可以为1000mg,并且法硼巴坦的剂量可以为1000mg。在一些实施例中,美罗培南的剂量可以为1500mg,并且法硼巴坦的剂量可以为1500mg。在一些实施例中,美罗培南的剂量可以为2000mg,并且法硼巴坦的剂量可以为2000mg。在一些实施例中,美罗培南的剂量可以为

2500mg,并且法硼巴坦的剂量可以为2500mg。

[0089] 在一些实施例中,美罗培南和法硼巴坦可以每天施用一次、两次、三次、四次或更多次。在一些实施例中,美罗培南和法硼巴坦可以每4小时、每6小时、每8小时、每12小时或每24小时进行施用。例如,在一些实施例中,2000mg剂量的美罗培南和2000mg剂量的法硼巴坦可以每8小时、每12小时或每24小时进行施用。在一些实施例中,1500mg剂量的美罗培南和1500mg剂量的法硼巴坦可以每8小时进行施用。在一些实施例中,1000mg剂量的美罗培南和1000mg剂量的法硼巴坦可以每8小时进行施用。在一些实施例中,1000mg剂量的美罗培南和1000mg剂量的法硼巴坦可以每12小时进行施用。在一些实施例中,1000mg剂量的美罗培南和1000mg剂量的法硼巴坦可以每24小时进行施用。在一些实施例中,500mg剂量的美罗培南和500mg剂量的法硼巴坦可以每8小时进行施用。在一些实施例中,500mg剂量的美罗培南和500mg剂量的法硼巴坦可以每12小时进行施用。在一些实施例中,500mg剂量的美罗培南和500mg剂量的法硼巴坦可以每24小时进行施用。

[0090] 关于本文公开的化合物或化合物的组合的药物组合物的确切制剂,施用途径和剂量可以由各个医生考虑到患者的状况加以选择。(参见例如,Fingl等人1975,于“The Pharmacological Basis of Therapeutics”,其在此以引用的方式并入本文,其中特别参考第1章)。通常,施用于患者的组合物的剂量范围可以是约0.1至约4000mg/kg患者体重。如由患者需要的,剂量可以是在一天或更多天的过程中给予的单独一次、或者一系列两次或更多次。在其中关于化合物的人剂量已对于至少一些状况进行确定的情况下,本公开将使用那些相同的剂量,或在确定的人剂量的约0.1%至约5000%之间,更优选约25%至约1000%之间的剂量。如果未确定人剂量,如对于新近开发的药物化合物的情况,则可以根据ED₅₀或ID₅₀值、或者源自体外或体内研究的其它适当值(如通过动物中的毒性研究和功效研究合格的),来推断合适的人剂量。

[0091] 应当指出,由于毒性或器官功能障碍,主治医生将知道如何以及何时终止、中断或调整施用。相反,如果临床应答不足够(防范毒性),主治医生也将知道将治疗调整到更高的水平。在目的病症的管理中,施用剂量的量级随着待治疗状况的严重程度和施用途径而变。状况的严重程度可以例如通过标准的预后评估方法来部分评估。进一步地,剂量以及可能的剂量频率也将根据各个患者的年龄、体重和应答而变。可以在兽医学中使用与上文讨论的那种可比较的程序。

[0092] 尽管确切的剂量在按药物的基础上进行测定,但在大多数情况下,可以进行关于剂量的一些概括。在施用药学可接受的盐的情况下,剂量可以作为游离碱进行计算。在一些实施例中,组合物的剂量每天施用1至4次。可替代地,本文公开的化合物或化合物的组合的组合物可以通过连续静脉内输注,优选以每种活性成分至多100g/天的剂量施用。如本领域技术人员将理解的,在某些情况下,可能有必要以超过或甚至远超过上述优选剂量范围的量施用本文公开的化合物,以便有效且积极地治疗特别是侵略性疾病或感染。在一些实施例中,本文公开的化合物或化合物的组合施用连续治疗的时期,例如一周或更长时间、或几个月或几年。

[0093] 在一些实施例中,本文公开的化合物或化合物的组合的给药方案施用一段时间,所述时间段可以是例如至少约1天到至少约3天、至少约1天到至少约1周、至少约1天到至少约10天、1天到至少约4周、至少约1周到至少约2天、至少约1周到至少约4周、至少约4周到至

少约8周、至少约4周到至少约12周、至少约4周到至少约16周、或更长时间。本文公开的化合物或化合物组合的给药方案可以每天三次,每天两次,每天一次,每隔一天一次,每周三次,每隔一周一次,每月三次,每月一次,基本上连续或连续施用。

[0094] 在本文所述的一些实施例中,美罗培南和法硼巴坦可以同时施用于受试者。在一些实施例中,美罗培南和法硼巴坦可以依次施用于受试者。在一些实施例中,在向受试者施用法硼巴坦之前,向受试者施用美罗培南。在一些实施例中,在向受试者施用法硼巴坦之后,向受试者施用美罗培南。

[0095] 在一些实施例中,美罗培南和法硼巴坦可以使用相同的施用途径来施用。例如,在一些实施例中,美罗培南和法硼巴坦均可以经口施用。在一些实施例中,美罗培南和法硼巴坦均可以肠胃外施用。在一些实施例中,美罗培南和法硼巴坦均可以静脉内施用。

[0096] 在一些实施例中,美罗培南和法硼巴坦可以使用不同的施用途径来施用。

[0097] 一些实施例提供了在受试者中的细菌感染治疗中,使用有效量的本文公开的美罗培南和法硼巴坦的组合的方法,其包括向受试者经口施用一定剂量的本文公开的美罗培南和法硼巴坦的组合,其含有约0.1g至约100g药物/本文公开的化合物或化合物的组合的量,对于治疗的所需持续时间,基本上连续或连续地每月三次、每月一次、每周一次、每三天一次、每两天一次、每天一次、每天两次、或每天三次。

[0098] 一些实施例提供了在对急性肾损伤敏感的受试者中的细菌感染治疗中,使用有效量的本文公开的美罗培南和法硼巴坦的组合的方法,其包括向受试者经口施用一定剂量的美罗培南和法硼巴坦,其含有各0.1mg至约4000mg的美罗培南和法硼巴坦/千克体重的量,对于治疗的所需持续时间,基本上连续或连续地每月三次、每月一次、每周一次、每三天一次、每两天一次、每天一次、每天两次、或每天三次。

[0099] 剂量的量和间隔可以个别地进行调整,以提供足以维持调节效应或最低有效浓度(MEC)的活性部分的血浆水平。MEC对于每种化合物不同,但可以根据体外数据进行估计。达到MEC所需的剂量将取决于个体特征和施用途径。然而,HPLC测定或生物测定可以用于测定血浆浓度。

[0100] 剂量间隔也可以使用MEC值进行测定。在一些实施例中,可以使用方案来施用组合物,所述方案对于10-90%,例如15-30%、20-45%、25-50%、30-55%、35-60%、40-65%、45-70%、50-75%、55-80%、60-90%、65-75%、70-80%、75-85%、15-90%、20-90%、25-90%、30-90%、35-90%、40-90%、45-90%、50-90%、55-90%、60-90%、65-90%、70-90%、75-90%、或80-90%的时间维持MEC以上的血浆水平。在一些实施例中,可以使用对于20-90%的时间维持MEC以上的血浆水平的方案来施用组合物。在一些实施例中,可以使用对于30-90%、40-90%且最通常50-90%的时间,维持MEC以上的血浆水平的方案来施用组合物。

[0101] 在局部施用或选择性摄取的情况下,药物的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。

[0102] 施用的组合物的量可以取决于待治疗的受试者,受试者的重量,患病的严重程度,施用方式和处方医生的判断。

[0103] 可以使用已知方法评估本文公开的化合物或化合物的组合的的功效和毒性。例如,本文公开的化合物或化合物的组合的毒理学可以通过测定针对细胞系,例如哺乳动物,且优选人细胞系的体外毒性来确定。此类研究的结果经常预测动物例如哺乳动物,或更具体地人中的毒性。可替代地,可以使用已知方法测定本文公开的化合物或化合物的组合在动

物模型例如小鼠、大鼠、兔或猴中的毒性。可以使用几种公认的方法,例如体外方法、动物模型或人临床试验,来确定本文公开的化合物或化合物的组合的功效。对于几乎每一类状况都存在公认的体外模型,包括但不限于癌症、心血管疾病和各种免疫功能障碍。类似地,可接受的动物模型可以用于确定化学制品治疗此类状况的功效。当选择测定疗效的模型时,技术人员可以通过技术水平指导,以选择适当的模型、剂量和施用途径以及方案。当然,人临床试验也可以用于测定化合物在人的功效。

[0104] 需要时,组合物可以存在于包装或分配器装置中,所述包装或分配器装置可以包含含有活性成分的一种或多种单位剂型。包装可以例如包括金属或塑料箔,如泡罩包装。包装或分配器装置可以伴随施用说明书。包装或分配器还可以伴随与容器相关的通知,所述通知以由管理药品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式,所述通知反映了药物形式通过机构批准用于人或兽医学施用。例如,此类通知可以是由美国食品和药物管理局批准的关于处方药的标签、或批准的产品插页。在相容的药物载体中配制的包含本文公开的化合物或化合物的组合的组合物也可以进行制备,置于适当的容器中,并且标记用于治疗指示的状况。

[0105] 本文公开的美罗培南和法硼巴坦的有效量可以由本领域普通技术人员测定。应理解,用于任何特定受试者的具体剂量水平和施用频率可以改变,并且取决于各种因素,包括所采用的具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间长度,受试者的物种、年龄、体重、一般健康、性别和饮食,施用模式和时间,排泄率,药物组合以及特定状况的严重程度。用于治疗的优选受试者包括遭受门静脉高压的动物,最优选哺乳动物物种例如人,以及驯养动物例如犬、猫等等。

[0106] 还公开了药物组合物,其包含以因此有效量的能够治疗细菌感染的本文公开的美罗培南和法硼巴坦、以及药学可接受的媒介物或稀释剂。本公开的组合物可以含有如下所述的其它治疗剂,并且可以例如通过采用常规的固体或液体媒介物或稀释剂、以及具有适合于所需施用模式的类型的药物添加剂(例如赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、香料等),根据技术如药物制剂领域中众所周知的或由公认的药学实践所要求的那些进行配制。

[0107] 本文公开的美罗培南和法硼巴坦剂量可以通过任何合适的手段施用,例如经口,如以片剂、胶囊、颗粒或粉末的形式;舌下;经颊;肠胃外,例如通过皮下、静脉内、肌内或胸骨内注射或输注技术(例如,作为无菌注射水溶液或非水溶液或悬浮液);经鼻,例如通过吸入喷雾;局部地,例如以乳膏或软膏的形式;或经直肠,例如以栓剂的形式;以含有无毒的药学可接受的媒介物或稀释剂的剂量单位制剂。

[0108] 例如,本文公开的美罗培南和法硼巴坦可以以适合于立即释放或延长释放的形式施用。立即释放或延长释放可以通过使用包含美罗培南和法硼巴坦的合适药物组合物来实现,或者特别是在延长释放的情况下,通过使用装置如皮下植入物或渗透泵来实现。

[0109] 本文公开的美罗培南和法硼巴坦也可以脂质体施用。例如,活性物质可以用于本文公开的美罗培南和法硼巴坦的组合物,例如片剂、胶囊、溶液或悬浮液中,或者以用于伤口愈合的局部形式(0.01至5%的本文公开的美罗培南和法硼巴坦,1至5次治疗/天)。

[0110] 本文公开的美罗培南和法硼巴坦可以以常规方式与生理学可接受的媒介物或载体、赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、香料等,或与局部载体一起配制。

[0111] 本文公开的美罗培南和法硼巴坦也可以以用于肠胃外施用的组合物,例如无菌溶

液或悬浮液配制。本文公开的美罗培南和法硼巴坦可以与生理学可接受的媒介物、载体、赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂等一起,以如通过公认的药学实践所要求的单位剂型配制。在这些组合物或制剂中的活性物质的量优选为这样的,使得获得在所示范围内的合适剂量。

[0112] 用于经口施用的示例性组合物包括悬浮液,其可以含有例如用于赋予体积的微晶纤维素、作为悬浮剂的海藻酸或海藻酸钠,作为粘度增强剂的甲基纤维素,以及甜味剂或调味剂,例如本领域已知的那些;以及立即释放片剂,其可以含有例如微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和/或乳糖和/或其它赋形剂、粘合剂、增量剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂,例如本领域已知的那些。模制片剂、压制片剂或冻干片剂是可以使用的示例性形式。示例性组合物包括将本文公开的化合物或化合物的组合与快速溶解的稀释剂如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精一起配制的那些。此类制剂中还包括的可以是高分子量赋形剂,例如纤维素(微晶纤维素(avicel))或聚乙二醇(PEG)。此类制剂还可以包括帮助粘膜粘附的赋形剂,例如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)、马来酸酐共聚物(例如,Gantrez)、以及控制释放的试剂例如聚丙烯酸共聚物(例如,Carbopol 934)。为了易于制造和使用,也可以添加润滑剂、助流剂、香料、着色剂和稳定剂。

[0113] 用于鼻气溶胶或吸入施用的示例性组合物包括在盐水中的溶液,其可以含有例如苯醇或其它合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收增强剂、和/或其它增溶剂或分散剂例如本领域已知的那些。

[0114] 用于肠胃外施用的示例性组合物包括可注射溶液或悬浮液,其可以含有例如合适的无毒、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂,例如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液、或者其它合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂,包括合成的甘油单酯或甘油二酯、以及脂肪酸包括油酸。

[0115] 用于直肠施用的示例性组合物包括栓剂,其可以含有例如合适的非刺激性的赋形剂,例如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇,其在常温下为固体,但在直肠腔内液化和/或溶解以释放药物。

[0116] 用于局部施用的示例性组合物包括局部载体,例如Plastibase(用聚乙烯胶化的矿物油)。例如,本文公开的化合物或化合物的组合可以局部施用,以治疗外周血管疾病,并且像这样可以配制为乳膏或软膏。

[0117] 在一些实施例中,本文公开的组合物可以包含至少0.1% (w/w)、0.2% (w/w)、0.3% (w/w)、0.4% (w/w)、0.5% (w/w)、0.6% (w/w)、0.7% (w/w)、0.8% (w/w)、0.9% (w/w)、1.0% (w/w)、1.1% (w/w)或1.2% (w/w)的防腐剂。在一些实施例中,本文公开的局部用组合物可以包含0.1% (w/w)、0.2% (w/w)、0.3% (w/w)、0.4% (w/w)、0.5% (w/w)、0.6% (w/w)、0.7% (w/w)、0.8% (w/w)、0.9% (w/w)、1.0% (w/w)、1.1% (w/w)、1.2% (w/w)、1.5% (w/w)、2% (w/w)、3% (w/w)、4% (w/w)、5% (w/w)、6% (w/w)、7% (w/w)、8% (w/w)、9% (w/w)、10% (w/w)、20% (w/w)或30% (w/w)或通过前述值中的任何两个限定的范围的防腐剂。在一些实施例中,防腐剂可以包括一种或多种组分、两种或更多种组分、或者三种或更多种组分。

[0118] 在一些实施例中,本文公开的组合物可以包含至少0.1% (w/w)、0.2% (w/w)、0.3% (w/w)、0.4% (w/w)、0.5% (w/w)、0.6% (w/w)、0.7% (w/w)、0.8% (w/w)、0.9% (w/w)、1.0% (w/w)、1.1% (w/w)或1.2% (w/w)的防腐剂,包括苯氧乙醇、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸甲酯。在一些实施例中,本文公开的局部用组合物可以包含0.1% (w/w)、0.2% (w/

w)、0.3% (w/w)、0.4% (w/w)、0.5% (w/w)、0.6% (w/w)、0.7% (w/w)、0.8% (w/w)、0.9% (w/w)、1.0% (w/w)、1.1% (w/w)、1.2% (w/w)、1.5% (w/w)、2% (w/w)、3% (w/w)、4% (w/w)、5% (w/w)、6% (w/w)、7% (w/w)、8% (w/w)、9% (w/w)、10% (w/w)、20% (w/w) 或30% (w/w) 或通过前述值中的任何两个限定的范围的防腐剂,包括苯氧乙醇,对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸甲酯。

[0119] 在一些实施例中,组合物可以包括着色剂、除臭剂、香精、香料、消泡剂、润滑剂、天然保湿剂、皮肤调节剂、皮肤保护剂、皮肤有益剂、溶剂、增溶剂、悬浮剂、湿润剂、保湿剂、推进剂、染料、颜料及其组合。

[0120] 在一些实施例中,该组合物可以包括添加的另外组分,以增强该组合物的气味、质地或颜色。例如,可以添加香料以增强气味。例如,可以添加乳化剂或惰性球体以增强质地。例如,可以添加着色剂以增强颜色。

[0121] 在一些实施例中,组合物可以施用于身体部分,例如手、脚、膝盖、肘等等,以治疗身体部分的疼痛和/或炎症。组合物可以通过任何合适的手段,例如摩擦、喷射、滚动、擦拭等等施加,并且按摩到待治疗的机体部分内。

[0122] 在一些实施例中,如本文公开且描述的美罗培南和法硼巴坦和/或其局部用组合物,可以与至少一种其它试剂一起用于组合疗法中。在一些实施例中,本文公开的美罗培南和法硼巴坦和/或其局部用组合物与另一种试剂的施用同时施用,所述另一种试剂可以是与本发明的化合物相同的局部用组合物的一部分或不同组合物。在其它实施例中,本发明的局部用组合物在施用另一种试剂之前或之后施用。

[0123] 在一些实施例中,将本文描述的组合物掺入用于透皮药物递送的贴剂或薄膜内。在一些实施例中,此类贴剂还包含多孔或可吸收的薄膜、活性药物试剂和任选的透皮载体或渗透增强剂。示例性的透皮载体包括二甲基亚砜;1-十二烷基氮杂环庚-2-酮或月桂氮酮;二甲基乙酰胺;二甲基甲酰胺;月桂酸;肉豆蔻酸;癸酸;辛酸;油酸;二甘醇;四甘醇;萜烯;桉树,土荆芥和依兰的精油;二甲基异山梨醇酯;噁唑烷酮,例如4-癸基噁唑烷-2-酮;2-吡咯烷酮;N-甲基-2-吡咯烷酮;尿素;EDTA;乙醇酸钠;聚山梨醇酯;脱氧胆酸钠;聚乙二醇;PLA/PLGA纳米颗粒;聚合物纳米颗粒;嵌段共聚物纳米颗粒,尤其是包含Pluronic®型聚环氧乙烷-嵌段-聚环氧丙烷共聚物的那些;多孔二氧化硅纳米颗粒;金属纳米颗粒,尤其是包含金、钯和铁的那些;金属氧化物纳米颗粒,尤其是包含TiO₂和Al₂O₃的那些;短链醇,例如乙醇、丙醇和丁醇;以及油,例如矿物油和椰子油。在一些实施例中,将本文所述的组合物掺入用于透皮贴剂的胶粘剂内。在一些进一步的实施例中,将本文所述的组合物掺入可吸收的薄膜内。在一些实施例中,活性药物试剂包含在分开的储库层内。在一些实施例中,透皮贴剂由单层组成。在一些实施例中,透皮贴剂以多层构建。

[0124] 试剂盒

[0125] 本发明的一些实施例包括包含美罗培南、法硼巴坦或其组合的试剂盒。一些试剂盒包括包含美罗培南、法硼巴坦或其组合的一次性使用的容器。一次性使用的容器包括安瓿、小瓶等。一次性使用的容器可以包含美罗培南、法硼巴坦或其组合的冻干制剂。一些试剂盒包括用于重构美罗培南、法硼巴坦或其组合的冻干制剂的稀释剂。

[0126] 在一些实施例中,美罗培南、法硼巴坦或其组合可以制备用于单剂量使用。在这个实施例中,本发明的溶液在各个小瓶(例如20-mL小瓶)中冻干。冻干后,用任何可接受的塞

子塞住小瓶。然后将塞住的小瓶运送用于使用。需要时,可以通过添加足够的稀释剂以达到所需浓度的美罗培南和/或法硼巴坦来重构小瓶。重构溶液的浓度可以由本领域普通技术人员容易地测定。可以使用任何药学可接受的稀释剂。此类稀释剂的例子包括但不限于水,0.9%盐水,乳酸林格氏注射液和包括5%右旋糖(5DW)的右旋糖溶液。

[0127] 在一些实施例中,稀释剂不包含药学可接受的油(例如聚氧乙烯氢化蓖麻油)、含吡啶的化合物(例如烟酰胺)、葡萄糖酸盐、抗氧化剂、醇(例如多元醇,例如丙二醇、乙二醇)、甘油、聚乙二醇、含吡咯烷酮的化合物、水混溶的局部麻醉剂(例如普鲁卡因、丁卡因)、尿素、乳糖或脱水剂(例如乙酸乙酯、乙酸酐、无水乙醇、乙酸乙酯、乙酸酐及其混合物)。在一些实施例中,稀释剂不包含四环素增溶共溶剂。

[0128] 在一些实施例中,稀释剂含有二价或三价阳离子。例如,一些实施例包括试剂盒,所述试剂盒包括包含稀释剂的第一容器,所述稀释剂包含二价或三价阳离子的水溶液;以及包含溶解于稀释剂中的固体组合物的第二容器,其中所述固体组合物包含以这样的量的美罗培南,使得二价或三价阳离子与美罗培南的摩尔比大于约2:1。在一些实施例中,稀释剂包含酸,例如HCl。在一些实施例中,稀释剂包含缓冲剂。在一些实施例中,缓冲剂是乙酸钠。

[0129] 更多实施例包括试剂盒,所述试剂盒包括包含稀释剂的第一容器,所述稀释剂包含二价或三价阳离子的水溶液;以及包含溶解于稀释剂中的固体组合物的第二容器,其中所述固体组合物包含以这样的量的美罗培南、法硼巴坦或其组合,使得二价或三价阳离子与四环素抗生素的摩尔比大于3:1。

[0130] 更多实施例包括包含任何组合物的一次性使用的小瓶,其中所述小瓶包含至少100 μ g、200 μ g、300 μ g、400 μ g、500 μ g、600 μ g、700 μ g、800 μ g、900 μ g、1000 μ g的量的美罗培南、法硼巴坦或其组合。在一些实施例中,小瓶包含至少1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg和130mg的量的美罗培南、法硼巴坦或其组合。在一些实施例中,小瓶包含至少100mg、200mg、300mg、400mg和500mg的量的美罗培南、法硼巴坦或其组合。在一些实施例中,小瓶包含约1000mg的美罗培南、法硼巴坦或其组合。

[0131] 实例

[0132] 本专利申请的实施例进一步详细地公开于下述实例中,所述实例不旨在以任何方式限制本公开的范围。

[0133] 实例1

[0134] 本实例描述了对于患有由于已知或怀疑的CRE的复杂性泌尿道感染(cUTI)、急性肾盂肾炎(AP)、医院获得性和呼吸机相关的细菌性肺炎(HABP/VABP)、菌血症和复杂腹腔感染(cIAI)的受试者采用最佳可用疗法(BAT)进行的随机化、标签公开的比较试验中,免疫受损的受试者的结果。与新微生物剂的其它试验不同,本文所述的试验包括患有潜在和活性恶性肿瘤的受试者,包括免疫受损的受试者、患有血液恶性肿瘤的受试者和骨髓移植接受者。

[0135] 用于CRE感染的当前“最佳可用疗法”涉及用抗微生物剂的有限库中的一种或多种的治疗,所述抗微生物剂已与高水平的毒性以及与免疫抑制药物的相互作用的潜力相关。美罗培南-法硼巴坦(M-V)是新型的环硼酸 β -内酰胺酶抑制剂组合,正在开发用于治疗严重

革兰氏阴性感染(包括CRE)。

[0136] 合格的受试者以2:1随机化至M-V(每8小时2g/2g)或BAT共7至14天(图1)。BAT包括单独或组合的下述中的任一种:碳青霉烯、氨基糖苷、多粘菌素B、法硼巴坦、替加环素或头孢他啶-阿维巴坦(仅单一疗法)。临床治愈被定义为体征/症状的完全消退,使得不需要进一步的抗微生物剂治疗,并且由不知情研究者(BI)和主要研究者(PI)在两个时间点进行评价:治疗结束(EOT)和治愈测试(TOC)。在其中通过BI和PI的评价不同的情况下,由盲法裁决委员会裁决临床治愈。微生物治愈定义为在分别就诊时具有微生物根除或假定根除的复合物。

[0137] 关键包括标准:已知或可疑的(在过去90d内在培养或分子测试中CRE的证据)CRE病原体,需要 ≥ 7 天的IV治疗,确诊的cUTI/AP、HABP/VABP、菌血症或cIAI。关键排除标准:接受 > 24 小时的潜在有效的抗微生物剂(除非临床失败),危及生命的疾病,由于NDM、VIM、IMI或OXA编码的 β -内酰胺酶的已知感染。减少偏见的努力包括不知情的研究者、盲法裁决委员会和源控制裁决委员会(对于cIAI)。免疫受损先验定义为具有下述中的一种或多种的任何受试者:活动性白血病或淋巴瘤的病史,既往器官移植或脾切除术史,积极接受免疫抑制药物包括高剂量类固醇(> 20 mg/kg/天的 > 2 周的泼尼松或等价物),积极接受骨髓消融化学疗法,和/或在研究期间具有 < 1000 个细胞/ mm^3 的嗜中性粒细胞绝对计数的嗜中性粒细胞减少症。

[0138] 在具有基线病原体(m-MITT群体)的50个受试者中,19个(38.0%)是免疫受损的(4个白血病/淋巴瘤(21%),5个药物治疗26.3%),10个移植(52.6%,7个固体器官移植,3个骨髓/干细胞移植)。在具有基线CRE病原体(mCRE-MITT)的43个受试者中,18个(41.9%)是免疫受损的。免疫受损的受试者的基线特征和基线病原体显示于表1中。在免疫受损的受试者(mCRE-MITT)中最常见的感染类型是菌血症(61.1%)、cUTI/AP(16.7%)、HABP/VABP(11.1%)和cIAI(11.1%)。

[0139] 表1:免疫受损的受试者(mCRE-MITT)的基线特征

	M-V N=10 n, (%)	BAT N=8 n, (%)
免疫受损状况		
白血病/淋巴瘤	2 (20.0)	2 (25.0)
药物治疗	4 (40.0)	1 (12.5)
类固醇 ¹	3 (30.0)	1 (12.5)
其它 ²	1 (10.0)	0 (0.0)
移植	4 (40.0)	5 (62.5)
实体器官	2 (20.0)	5 (62.5)
骨髓/干细胞移植 ³	2 (20.0)	0 (0.0)
基线病原体的微生物学⁴		
肺炎克雷伯菌	8 (80.0)	7 (87.5)
阴沟肠杆菌物种复合体	1 (10.0)	0 (0.0)
屎肠球菌	0 (0.0)	1 (12.5)
大肠杆菌	1 (10.0)	0 (0.0)
粘质沙雷氏菌	0 (0.0)	1 (12.5)
[0141]	¹ >20 mg/kg/d 泼尼松或等价物。 ² 抗排斥药物治疗，骨髓抑制化学疗法。 ³ 一次骨髓移植和一次外周干细胞移植。 ⁴ 基于本地和中央实验室鉴定基线病原体。受试者可以具有多于一种的基线病原体。	

[0142] 与BAT臂相比,关于mCRE-MITT免疫受损的受试者在EOT和TOC (EOT+7天)时的临床治愈率对于M-V臂中的那些更高(绝对增加47.5%,EOT,以及70%,TOC)(表2)。在TOC时,在特设分析时,接受M-V相对于BAT的免疫受损的受试者中的治愈率增加达到统计显著性(95%CI41.6-98.4,P<.0001)。对于M-V臂相对于BAT臂中的那些,关于mCRE-MITT免疫受损

的受试者的微生物治愈率(定义为微生物根除或假定根除)更高(在EOT和TOC时47.5%的绝对增加)。对于mCRE-MITT,对于M-V臂相对于BAT臂中的那些,在第28天的全因死亡率更低(20%相对于37.5%)。这与17.5%的绝对风险减少(死亡率)和46.7%的相对风险减少相关。图2中显示了 $<0.5\text{mg/dL}$ 和 $\geq 0.5\text{mg/dL}$ 的最大基线后肌酐增加。

[0143] 表2:免疫受损的受试者(mCRE-MITT)中的临床和微生物治愈率以及全因死亡率

[0144]	M-V N=10 n, (%)	BAT N=8 n, (%)	绝对差异 (M-V - BAT) (95% CI)*	相对 差异 [(M-V - BAT)/BAT]

	临床治愈, EOT	6 (60)	1 (12.5)	47.5% (9.5 - 85.5; <i>P</i> = .01)	380%
	临床治愈, TOC (EOT+7天)	7 (70)	0 (0)	70% (41.6 - 98.4; <i>P</i> < .0001)	NA [†]
	微生物治愈 [‡] , EOT	6 (60)	1 (12.5)	47.5	380%
	微生物治愈 [‡] , TOC (EOT+7天)	6 (60)	0 (0.0)	47.5	380%
[0145]	第 28 天全因死亡率	2 (20)	3 (37.5)	-17.5% (-59.2% - 24.2%; <i>P</i> = .41)	-46.7%
<p>CI, 置信区间。</p> <p>粗体字表示对于其95% CI并未越过零的值；因此，已实现统计显著性。</p> <p>*差异估计量，95% CI和P值通过Wald齐性检验获得。</p> <p>[†]接近无穷大，因为分母为零。</p> <p>[‡]在分别就诊时的微生物根除或假定根除的复合物。</p>					

[0146] 在免疫受损的受试者中，当与BAT相比时，M-V与更少的不良事件 (AE; 84.6% 相对于100%)、药物有关AE (30.8% 相对于40.0%)、严重AE (38.5% 相对于50.0%)、由于AE (15.4% 相对于30.0%) 和肾脏有关AE (7.7% 相对于40.0%) 的研究药物或研究的中断相关 (表3)。

[0147] 表3: 免疫受损的受试者 (安全性群体) 中的不良事件和安全性终点

不良事件	M-V	BAT	总计
	N=13	N=8	N=23
	n, (%)	n, (%)	n, (%)
TEAEs, n (%)			
任何	11 (84.6)	10 (100)	21 (91.3)
药物有关	4 (30.8)	4 (40.0)	8 (34.8)
SAEs, n (%)			
全部	5 (38.5)	5 (50.0)	10 (43.5)
药物有关	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (4.3)
由于TEAE的研究药物中断, n (%)	2 (15.4)	3 (30.0)	5 (21.7)
由于 TEAE 的研究中断, n (%)	2 (15.4)	3 (30.0)	5 (21.7)
肾脏有关的安全性终点			
肾脏有关的 TRAE (优选项目)	1 (7.7)	1 (10.0)	5 (21.7)
无尿	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.3)
急性肾衰竭	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (8.7)
肾损害	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (8.7)
SAE, 严重不良事件; TEAE, 治疗紧急不良事件; TRAE, 治疗有关的不良事件。			

[0148] 用M-V治疗免疫受损的CRE受试者与更高的临床治愈率(M-V 60%相对于BAT 12.5%, P=.01)和更低的死亡率(M-V 20%相对于BAT 37%)相关。在免疫受损的受试者中用M-V的治疗比BAT更安全,如通过降低的AE(包括SAE和肾脏相关AE)所证实的。不良事件率与总体M-V群体中可见的那些可比较。

[0149] 实例2

[0150] 在本实例中,关于M-V治疗对患有潜在恶性肿瘤的受试者的作用进行分析。根据实例1中所述的方法执行试验

[0151] 患有潜在恶性肿瘤的受试者包括具有在试验中的其病史中报告的关键项目“癌症”或“恶性肿瘤”的所有受试者。然后执行所有受试者和合格关键项目的人工审查,以确保有效性,其中具有“恶性黑色素瘤摘除”的关键项目的一个受试者从群体中去除。恶性肿瘤

由主要研究者测定为进行中的或非进行中的。

[0153] 术语“潜在免疫受损的”先验定义为具有下述中的一种或多种的任何受试者：进行中的白血病或淋巴瘤的病史，既往器官移植或脾切除术史，正在接受免疫抑制药物包括高剂量类固醇 ($\geq 20\text{mg/kg/天}$ 的泼尼松或等价物)，正在接受骨髓消融化学疗法和或在研究过程中的嗜中性粒细胞减少症 ($\text{ANC} < 1000$ 个细胞/ mm^3)。

[0154] 本文提供的差异估计量、95%置信区间和P值通过Wald齐性检验获得。

[0155] 如实例1和图1中所述进行试验。合格的受试者以2:1随机化至M-V(每8小时2g/2g)或BAT共7至14天。BAT包括单独或组合的下述中的任一种：碳青霉烯、氨基糖苷、多粘菌素B、法硼巴坦、替加环素或头孢他啶-阿维巴坦(仅单一疗法)。临床治愈被定义为体征/症状的完全消退，使得不需要进一步的抗微生物剂治疗，并且由不知情研究者(BI)和主要研究者(PI)在两个时间点进行评价：治疗结束(EOT)和治愈测试(TOC)。在其中通过BI和PI的评价不同的情况下，由盲法裁决委员会裁决临床治愈。微生物治愈定义为在分别就诊时具有微生物根除或假定根除的复合物。

[0156] 关键包括标准：已知或可疑的(在过去90d内在培养或分子测试中CRE的证据)CRE病原体，需要 ≥ 7 天的IV治疗，确诊的cUTI/AP、HABP/VABP、菌血症或cIAI。关键排除标准：接受 > 24 小时的潜在有效的抗微生物剂(除非临床失败)，危及生命的疾病，由于NDM、VIM、IMI或OXA编码的 β -内酰胺酶的已知感染。减少偏见的努力包括不知情的研究者、盲法裁决委员会和源控制裁决委员会(对于cIAI)。

[0157] 将七十二个受试者随机化，其中50个(69.4%)具有基线病原体。二十二个(44.0%)具有恶性肿瘤的先前诊断(14个主动诊断，8个失效的过去诊断)，并且这些受试者中的15个呈现有CRE病原体(mCRE-MITT)和以下的感染类型：菌血症(53.3%)、cUTI/AP(20%)、HABP/VABP(13.3%)和cIAI(13.3%)。mCRE-MITT组中的十个(66.7%)受试者也是免疫受损的。表4中概括了在研究中患有癌症的受试者的基线特征。

[0158] 表4：患有癌症的研究受试者(mCRE-MITT群体)的基线特征。

	肿瘤学 mCRE-MITT 中的 结果	M-V (n=8)	BAT (n=7)	全部 (n=15)	绝对差异 (95% CI) ¹
	在治疗结束(EOT)时的临床治愈	7 (87.5%)	1 (14.3%)	8 (53.3%)	+73.2% (21.0% 至 96.4%)
[0163]	在治愈测试 (EOT + 7 天) 时的临床治愈	6 (75.0%)	0 (0%)	6 (40.0%)	+75.5% (27.1% 至 96.8%)
	在治愈测试 (EOT + 7 天) 时的微生物治愈 ²	5 (62.5%)	0 (0%)	5 (33.3%)	+62.5% (14.2% 至 92.5%)
	在第 28 天的全因死亡率	1 (12.5%)	4 (57.1%)	5 (33.3%)	-44.6% (-82.2%至
					-10.2%)
[0164]	¹ 精确测试				
	² 微生物学治愈是在 TOC 时的微生物根除和假定根除的复合物				

[0165] 表6中显示了mCRE-MITT群体中的肿瘤学受试者中的临床治愈、微生物学治愈和死亡率。与BAT相比，M-V与更少的药物相关不良事件(16.7%相对于33.3%)、严重不良事件(25.0%相对于77.8%)和肾脏不良事件(8.3%相对于22.2%)相关。

[0166] 表6:免疫受损的受试者(安全性群体)中的不良事件和安全性终点

不良事件	M-V (n=8)	BAT (n=7)	总计 (n=15)
TEAE, n, (%)			
任何	9 (75.0%)	9 (100.0%)	18 (85.7%)
药物有关	2 (16.7%)	3 (33.3%)	5 (23.8%)
SAEs, n (%)			
任何	3 (25.0%)	7 (77.8%)	10 (47.6%)
药物有关	0 (0)	0 (0)	0 (0)
由于 TEAE 的研究药物中断, n (%)	1 (8.3%)	2 (22.2%)	3 (14.3%)
由于 TEAE 的研究中断, n (%)	1 (8.3%)	4 (44.4%)	5 (23.8%)
肾脏有关的安全性终点	1 (8.3%)	2 (22.2%)	3 (14.3%)
血尿	1 (8.3%)	0 (0)	1 (4.8%)
肾衰竭	0 (0)	1 (11.1%)	1 (4.8%)
急性肾衰竭	1 (8.3%)	1 (11.1%)	2 (9.5%)

[0167] 在这个试验中,具有合格的基线CRE病原体的受试者中的大约三分之一 (mCRE-MITT群体) 患有先前或进行中的恶性肿瘤。患有潜在恶性肿瘤 (实体瘤和白血病/淋巴瘤两者) 的受试者处于由于CRE病原体的感染和死亡率两者的增加风险中。与BAT相比,用美罗培南-法硼巴坦治疗癌症受试者,包括免疫受损的癌症受试者,与显著更高的临床和微生物学治愈率相关。用美罗培南-法硼巴坦治疗癌症受试者,包括免疫受损的癌症受试者,与第28天死亡率中的44.6%绝对风险减少相关。在癌症患者中,与BAT相比,用美罗培南-法硼巴坦的治疗与降低的不良事件,包括严重不良事件和肾脏有关的不良事件相关。试该试验的结果指示,美罗培南-法硼巴坦是用于这个易受影响的患者群体中的CRE感染的有希望的新治疗选项。

[0170] 尽管出于清楚和理解的目的,前述内容已通过示出和示例的方式略微详细地进行描述,但本领域技术人员将理解,可以进行众多和各种修改,而不脱离本公开的精神。因此,应该清楚地理解,本文公开的形式仅是示例性的,并不旨在限制本公开的范围,而是还涵盖了与本发明的真实范围和精神相伴的所有修改和替代。

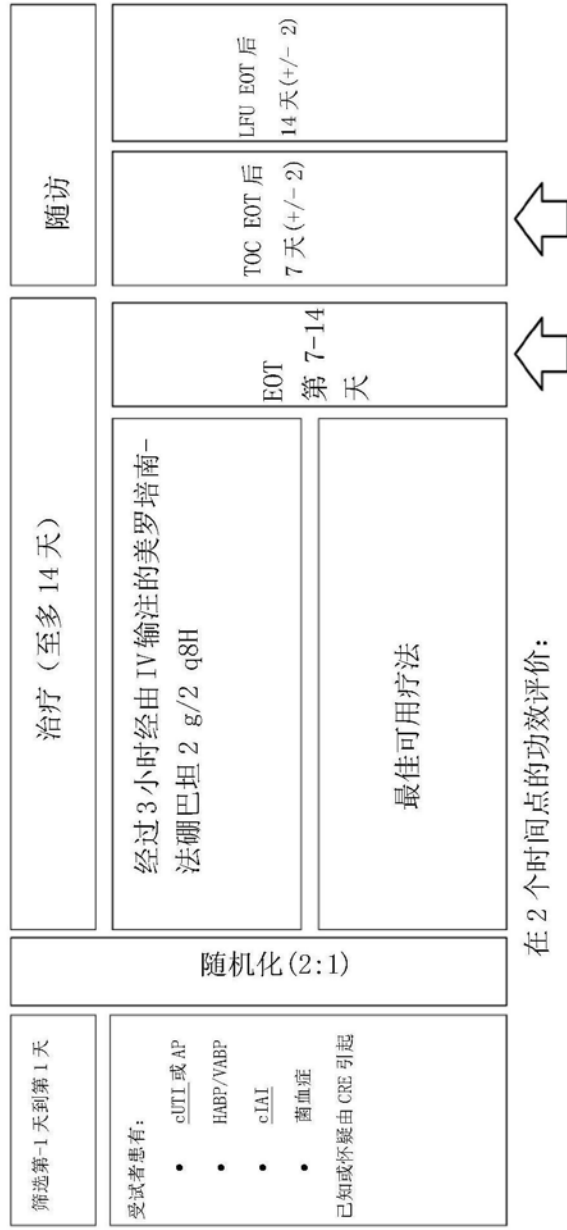


图1

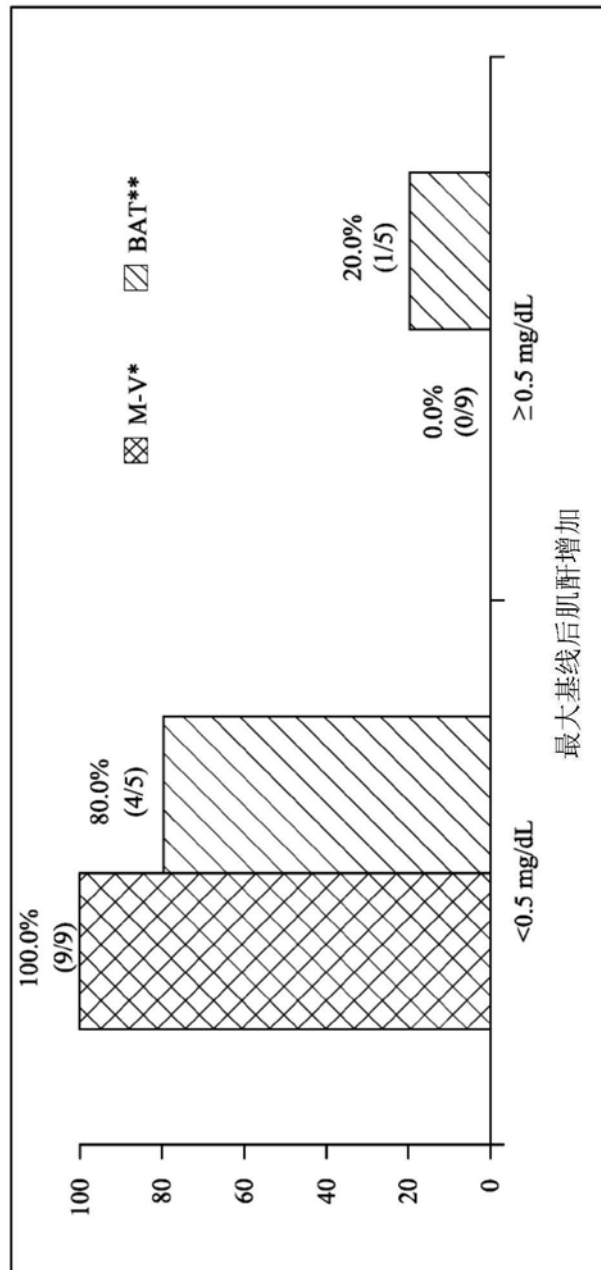


图2