



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109091489 A

(43)申请公布日 2018.12.28

(21)申请号 201811127818.4

(22)申请日 2011.03.10

(30)优先权数据

61/312,417 2010.03.10 US

(62)分案原申请数据

201180015068.1 2011.03.10

(71)申请人 森普拉制药公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72)发明人 D·E·佩雷拉 P·费尔南德斯

(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所

11313

代理人 郝名悦 屈小春

(51)Int.Cl.

A61K 31/7056(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

权利要求书1页 说明书23页

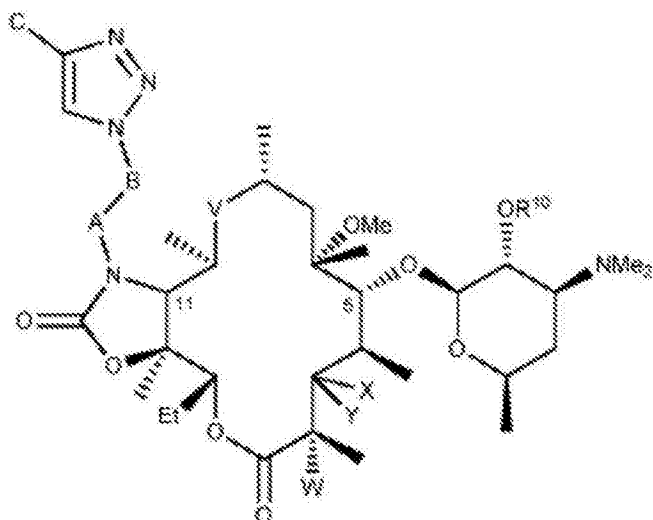
(54)发明名称

大环内酯类抗生素的肠胃外制剂

(57)摘要

本文描述了适于肠胃外施用的大环内酯类抗生素如含三唑抗生素和氟酮内酯类抗生素的药物组合物。本文还描述了将所述药物组合物用于治疗细菌感染、原生动物感染和其它感染的方法。

1. 一种适于肠胃外施用药物组合物,其包含下式的一种或多种抗菌化合物:



或其药学上可接受的盐及其组合,其中:

R₁₀是氢或酰基;

X是H;并且Y是OR₇,其中R₇是单糖或二糖、烷基、芳基、杂芳基、酰基;或C(O)NR₈R₉,其中R₈和R₉各自独立地选自由以下组成的组:氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、杂烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、二甲基氨基烷基、酰基、磺酰基、脲基和氨基甲酰基;或X和Y与所连接的碳合在一起形成羰基;

V是C(O)、C(=NR₁₁)、CH(NR₁₂,R₁₃)或-N(R₁₄)CH₂,其中N(R₁₄)连接至所述化合物的C-10碳;其中R₁₁是羟基或烷氧基,R₁₂和R₁₃各自独立地选自由以下组成的组:氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、二甲基氨基烷基、酰基、磺酰基、脲基和氨基甲酰基;R₁₄是氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、二甲基氨基烷基、酰基、磺酰基、脲基或氨基甲酰基;

W是H、F、Cl、Br、I或OH;

A是CH₂、C(O)、C(O)O、C(O)NH、S(O)₂、S(O)₂NH、C(O)NHS(O)₂;

B是(CH₂)_n,其中n是0-10的整数,或者B是2-10个碳的不饱和碳链;并且

C是氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、氨基芳基、烷基氨基芳基、酰基、酰氧基、磺酰基、脲基或氨基甲酰基;以及

一种或多种酸化剂;其中所述组合物能够在一种或多种水性稀释剂中复溶。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中A是CH₂。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其中B是亚烯基。

4. 根据权利要求1所述的组合物,其中C是氨基苯基。

5. 根据权利要求1所述的组合物,其中C是3-氨基苯基。

6. 根据权利要求1所述的组合物,其中C是C(O)。

7. 根据权利要求1所述的组合物,其中W是氟代。

8. 根据权利要求1所述的组合物,其中W是氢。

9. 根据权利要求1所述的组合物,其中X和Y与所连接的碳合在一起形成羰基。

10. 根据权利要求1所述的组合物,其中R¹⁰是氢。

大环内酯类抗生素的肠胃外制剂

[0001] 本申请为申请日是2011年3月10日、申请号是201180015068.1 (PCT/US2011/027984)、发明名称为“大环内酯类抗生素的肠胃外制剂”的中国申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请根据35U.S.C§119 (e) 要求2010年3月10日提交的美国临时申请第61/312,417号的优先权,该申请的公开内容全文以引用的方式并入。

技术领域

[0004] 本文所述的本发明涉及适于肠胃外施用的大环内酯类抗生素如含三唑抗生素和氟酮内酯类抗生素的药物组合物。本文所述的本发明还涉及将所述药物组合物用于治疗细菌感染、原生动物感染和其它感染的方法。

[0005] 发明背景和概述

[0006] 以连接一种或多种脱氧糖(通常是红霉素糖和脱氧糖胺)的大内酯环为特征的大环内酯类抗生素是对需氧和厌氧革兰氏阳性球菌具有活性的抗微生物药物并且被指定用于治疗多种感染,包括呼吸道和软组织感染。属于多聚乙酰类天然产物的大环内酯类,通过与细菌核糖体的50S亚单位可逆地结合,阻断蛋白质合成和阻止细菌生长和繁殖来发挥作用。虽然该作用主要是抑菌,但是某些氟酮内酯类含三唑的大环内酯类是杀菌的。其它大环内酯类在较高浓度下可以是杀菌的。

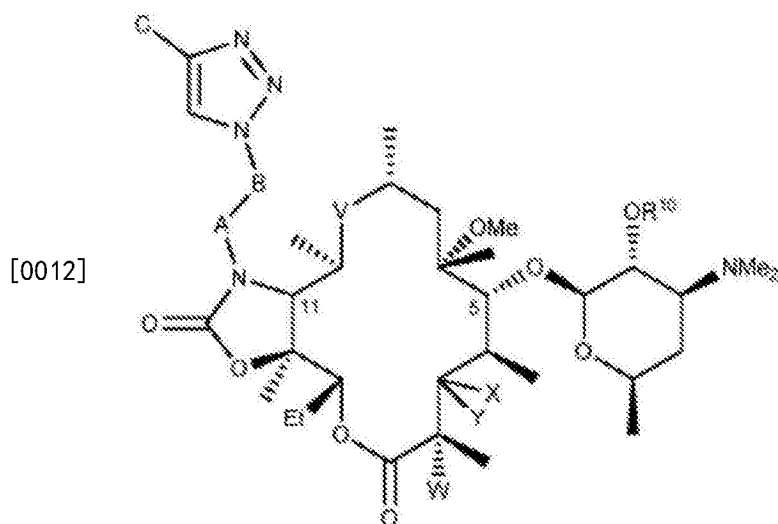
[0007] 为14元大环内酯红霉素A的半合成衍生物的酮内酯属于用于治疗呼吸道感染的药物类型。这些药物可有效对抗耐大环内酯类的细菌,因为它们能够与细菌核糖体上两个位点结合。尽管如此,获得对大环内酯类的细菌耐药性仍可能发生,例如通过23S细菌核糖体的转录后甲基化。这种耐药性导致对大环内酯类、林可霉素类和链阳菌素类的交叉耐药性。尽管少有,但获得的耐药性也可由药物失活酶诸如酯酶或激酶的产生,以及将大环内酯类转运出细胞的活性ATP依赖性外排蛋白的产生而引起。肺炎双球菌的重要部分对当前可获得的抗生素有耐药性。

[0008] 红霉素和半合成衍生物阿奇霉素和克拉霉素属于市售的大环内酯类抗生素。泰利霉素和喹红霉素(cethromycin)属于抗生素的酮内酯类。对于许多大环内酯类和酮内酯类已实现了口服施用,这些大环内酯类和酮内酯类包括红霉素、克拉霉素、泰利霉素和阿奇霉素。然而,相应的肠胃外施用,诸如静脉内(IV)和肌肉内(IM)施用已知的大环内酯类和酮内酯类,尤其是经批准的大环内酯类诸如红霉素、克拉霉素、泰利霉素和阿奇霉素,因施用后的药理性疼痛、观察到QT延长、肝毒性、炎症和其它不利事件而受到限制。例如,已报道当肠胃外施用时红霉素、克拉霉素和阿奇霉素会引起疼痛,这导致对其使用的限制、伴随患者依从性的问题和其它缺点。另外,已报道当肠胃外施用时,克拉霉素和泰利霉素导致不能接受的QT延长。不受理论的束缚,本文认为与经批准的大环内酯类的肠胃外施用相关的药代动力学(PK)和/或药效动力学(PD)特性导致和/或加剧这些不利事件中的一种或两种。另外但不受理论的束缚,本文认为所报道的肠胃外施用大环内酯类至心肌组织的优先组织分布也可导致和/或加剧QT延长。

[0009] 当前,美国以外的地区仅批准克拉霉素和阿奇霉素这两种大环内酯类用于静脉内(IV)施用,而在美国仅批准阿奇霉素。当前,在世界上的任何地区,均未将酮内酯类批准用于肠胃外施用。即使批准,IV施用的克拉霉素和阿奇霉素的使用也会由于前述观察到的不利事件而受到严格限制。因此,需要大环内酯类特别是酮内酯类的替代性肠胃外制剂以解决一直存在的当前和发展中的耐药性的问题,并且需要用于使用此类肠胃外制剂治疗细菌感染、原生动物感染和其它感染的方法。本文提供适于肠胃外施用的含三唑抗生素和氟酮内酯类抗生素如CEM-101和相关化合物的药物组合物,以及将它们用于治疗细菌感染、原生动物感染和其它感染的方法。

[0010] 本文已发现可配制含三唑抗生素和氟酮内酯类抗生素如CEM-101和相关化合物以供肠胃外施用,包括IV和IM施用。本文还已发现含三唑抗生素和氟酮内酯类抗生素如CEM-101和相关化合物在注射后不导致药理性疼痛。另外,本文已发现含三唑抗生素和氟酮内酯类抗生素如CEM-101和相关化合物不会在心肌组织中累积,并且不导致QT延长。

[0011] 在公开号W0 2004/080391的国际专利申请中,公开了含三唑抗生素和氟酮内酯类抗生素的家族。这些抗生素的示例性实例为下式的化合物:



[0013] 和其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、酯和前药,其中:

[0014] R_{10} 是氢或酰基;

[0015] X是H;并且Y是 OR_7 ,其中 R_7 是单糖或二糖、烷基、芳基、杂芳基、酰基;或 $C(O)NR_8R_9$,其中 R_8 和 R_9 各自独立地选自由以下组成的组:氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、杂烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、二甲基氨基烷基、酰基、磺酰基、脲基和氨基甲酰基;或X和Y与所连接的碳合在一起形成羰基;

[0016] V是 $C(O)$ 、 $C(=NR_{11})$ 、 $CH(NR_{12}, R_{13})$ 或 $N(R_{14})CH_2$,其中N(R_{14})连接至化合物的C-10碳;其中 R_{11} 是羟基或烷氧基, R_{12} 和 R_{13} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、二甲基氨基烷基、酰基、磺酰基、脲基和氨基甲酰基; R_{14} 是氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、二甲基氨基烷基、酰基、磺酰基、脲基或氨基甲酰基;

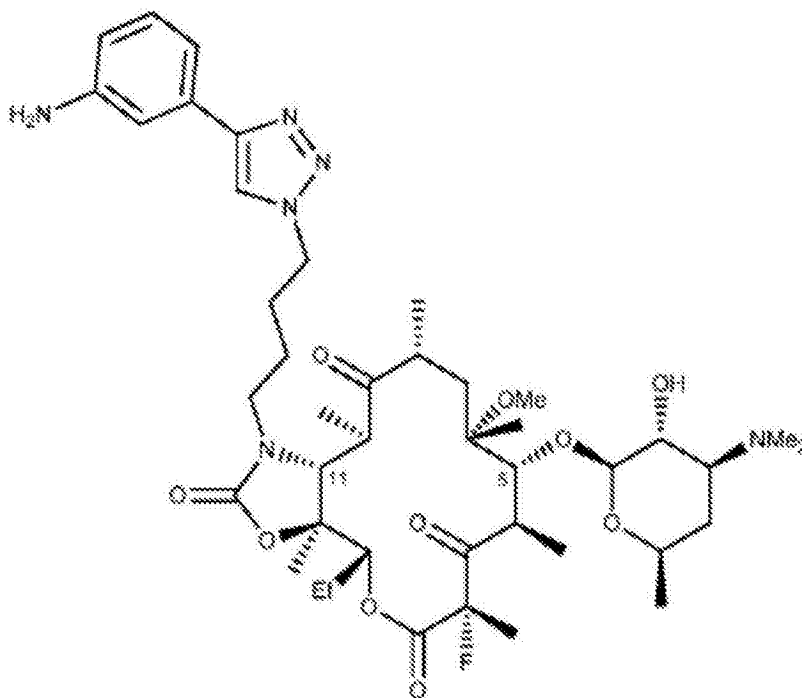
[0017] W是H、F、Cl、Br、I或OH;

[0018] A是 CH_2 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NH$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)_2NH$ 、 $C(O)NHS(O)_2$;

[0019] B是 $(CH_2)_n$,其中n是0-10的整数,或者B是2-10个碳的不饱和碳链;并且

[0020] C是氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、氨基芳基、烷基氨基芳基、酰基、酰氧基、磺酰基、脒基或氨基甲酰基,其每个被任选地取代。

[0021] 这些化合物的另外示例性实例是化学文摘登记号为760981-83-7且具有以下结构的CEM-101:



[0023] 和其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、酯和前药。

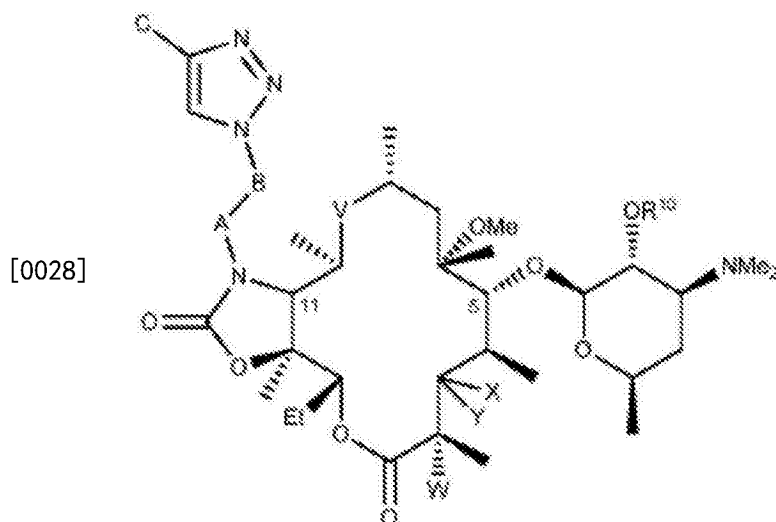
[0024] 详细说明

[0025] CEM-101和相关化合物是保持对抗耐药性菌株的活性的高度有效的大环内酯类,包括显示出对抗肺炎链球菌(*S.pneumoniae*)的有效活性,并且具有对抗社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) (CA-MRSA)、肠球菌(*enterococci*)、鸟分枝杆菌(*M.avium*)的扩展活性谱,并且在动物疟疾模型中显示功效。它们还具有对抗非典型细菌如军团菌属(*Legionella*)、支原体(*Mycoplasma*)和脲原体(*Ureaplasma*)的以及对抗淋球菌和其它导致泌尿生殖道感染的生物体的活性。作为说明,CEM-101的效力是阿奇霉素的8-16倍,并且具有对抗阿奇霉素耐药性菌株的活性。不受理论的束缚,本文认为与当前可用的大环内酯类的一个或两个位点相比,CEM-101和相关化合物对抗耐药性菌株的活性可能由它们与细菌核糖体上三个位点结合的能力所致。

[0026] 在一个实施方案中,提供一种适于肠胃外施用(包括IV和/或IM施用)的药物组合物,其包含选自由以下组成的组的一种或多种抗生素化合物:含三唑大环内酯类和酮内酯类,以及氟酮内酯类,诸如CEM-101和相关化合物及其组合。在另一个实施方案中,化合物是含三唑氟酮内酯。在另一个实施方案中,组合物是浓缩物。在另一个实施方案中,组合物是固体,诸如冻干、冷冻干燥或喷雾干燥的粉末。在另一个实施方案中,组合物能够在施用前稀释、再溶解、复溶和/或重悬于一种或多种水性稀释剂如水、包括无菌注射用水(SWFI)中。在另一个实施方案中,组合物还包含一种或多种酸化剂。在另一个实施方案中,组合物还包含一种或多种水性稀释剂。在另一个实施方案中,组合物还包含一种或多种稳定剂。在另一个实施方案中,组合物还包含一种或多种抗氧化剂。在另一个实施方案中,组合物还包含一

种或多种赋形剂,诸如填充剂、絮凝剂、粘结剂等。

[0027] 在另一个实施方案中,化合物为下式化合物:



[0029] 和其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、酯和前药,其中:

[0030] R_{10} 是氢或酰基;

[0031] X是H;并且Y是 OR_7 ;其中 R_7 是单糖或二糖、烷基、芳基、杂芳基、酰基;或 $C(O)NR_8R_9$,其中 R_8 和 R_9 各自独立地选自自由以下组成的组:氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、杂烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、二甲基氨基烷基、酰基、磺酰基、脲基和氨基甲酰基;或X和Y与所连接的碳合在一起形成羰基;

[0032] V是 $C(O)$ 、 $C(=NR_{11})$ 、 $CH(NR_{12}, R_{13})$ 或 $N(R_{14})CH_2$,其中N(R_{14})连接至化合物的C-10碳;其中 R_{11} 是羟基或烷氧基, R_{12} 和 R_{13} 各自独立地选自自由以下组成的组:氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、二甲基氨基烷基、酰基、磺酰基、脲基和氨基甲酰基; R_{14} 是氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、二甲基氨基烷基、酰基、磺酰基、脲基或氨基甲酰基;

[0033] W是H、F、Cl、Br、I或OH;

[0034] A是 CH_2 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NH$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)_2NH$ 、 $C(O)NHS(O)_2$;

[0035] B是 $(CH_2)_n$,其中n是0-10的整数,或者B是2-10个碳的不饱和碳链;并且

[0036] C是氢、羟基、烷基、芳烷基、烷基芳基、烷氧基、杂烷基、芳基、杂芳基、氨基芳基、烷基氨基芳基、酰基、酰氧基、磺酰基、脲基或氨基甲酰基,其每个被任选地取代。

[0037] 在另一个实施方案中,A是 CH_2 。在另一个实施方案中,B是亚烯基。在另一个实施方案中,C是取代的苯基。在另一个实施方案中,C是氨基苯基。在另一个实施方案中,C是3-氨基苯基。在另一个实施方案中,V是 $C(O)$ 。在另一个实施方案中,W是氟代。在另一实施方案中,W是氢。在另一个实施方案中,X和Y与所连接的碳合在一起形成羰基。在另一实施方案中, R^{10} 是氢。

[0038] 可如WO 2004/080391或WO 2009/055557所述,或通过常规工序,或通过所述或已知工序中之一类似的工序来制备如上所述的抗生素化合物CEM-101或相关化合物。

[0039] 在另一实施方案中,化合物是CEM-101或其一种或多种药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、酯和前药或其组合。

[0040] 在另一个实施方案中,组合物是其中赋形剂包括但不限于甘露醇、蔗糖、甘氨酸及

其组合的组合物。

[0041] 在另一实施方案中,组合物是其中酸化剂包括但不限于抗坏血酸、柠檬酸和/或酒石酸或其组合的组合物。在另一个实施方案中,酸化剂是酒石酸,诸如L-酒石酸。

[0042] 在组合物的另一个实施方案中,酸化剂的浓度为约30mM至约70mM。在组合物的另一个实施方案中,酸化剂的浓度为约50mM至约60mM。在组合物的另一个实施方案中,酸化剂的浓度为约60mM。在组合物的另一个实施方案中,CEM-101或相关化合物与酸化剂的比率在约100:1至约2:1的范围内。在组合物的另一个实施方案中,CEM-101或相关化合物与酸化剂的比率在约20:1至约5:1的范围内。在前述实施方案的每一个中,组合物可作为本文所述的浓缩物来使用,或者,可作为组合物的干燥形式来使用,诸如冻干的、冷冻干燥的或喷雾干燥的粉末。

[0043] 本文组合物的另一个实施方案是如下的组合物:其基于重量与重量或重量体积百分比包含本文所述的化合物,诸如CEM-101 (约5%)、L-(+)-酒石酸 (约0.6%)、氢氧化钠 (约0.05%) 和注射用水 (至100%)。本文组合物的另一个实施方案是如下的组合物:其基于重量与重量或重量体积百分比包含本文所述的化合物,诸如CEM-101 (5.0%)、L-(+)-酒石酸 (0.58%)、氢氧化钠 (0.046%) 和注射用水 (至100%)。在一种变型中,组合物是浓缩物,其可施用或者在施用之前适于稀释。在另一种变型中,组合物是作为浓缩物而适于复溶的干燥残余物或固体,所述浓缩物可施用或者在施用之前适于稀释。在另一种变型中,组合物是适于在稀释剂中复溶以用于施用的干燥残余物或固体。

[0044] 本文组合物的另一个实施方案是如下的组合物:其基于重量与重量或重量体积百分比包含本文所述的化合物,诸如CEM-101 (约5%)、L-(+)-酒石酸 (约0.6%)、氢氧化钠 (约0.05%)、1-硫代甘油 (约0.5%) 和注射用水 (至100%)。本文组合物的另一个实施方案是如下的组合物:其基于重量与重量或重量体积百分比包含本文所述的化合物,诸如CEM-101 (5.0%)、L-(+)-酒石酸 (0.58%)、氢氧化钠 (0.046%)、1-硫代甘油 (0.50%) 和注射用水 (至100%)。在一种变型中,组合物是浓缩物,其可施用或者在施用之前适于稀释。在另一种变型中,组合物是作为浓缩物而适于复溶的干燥残余物或固体,所述浓缩物可施用或者在施用之前适于稀释。在另一种变型中,组合物是适于在稀释剂中复溶以用于施用的干燥残余物或固体。

[0045] 本文组合物的另一个实施方案是如下的组合物:其基于重量与重量或重量体积百分比包含本文所述的化合物,诸如CEM-101 (约5%)、L-(+)-酒石酸 (约0.6%)、氢氧化钠 (约0.05%)、甘露醇 (约3-20%) 和注射用水 (至100%)。本文组合物的另一个实施方案是如下的组合物:其基于重量与重量或重量体积百分比包含本文所述的化合物,诸如CEM-101 (5.0%)、L-(+)-酒石酸 (0.58%)、氢氧化钠 (0.046%)、甘露醇 (5.0%) 和注射用水 (至100%)。本文组合物的另一个实施方案是如下的组合物:其基于重量与重量或重量体积百分比包含本文所述的化合物,诸如CEM-101 (5.0%)、L-(+)-酒石酸 (0.58%)、氢氧化钠 (0.046%)、甘露醇 (10%) 和注射用水 (至100%)。在一种变型中,组合物是浓缩物,其可施用或者在施用之前适于稀释。在另一种变型中,组合物是作为浓缩物而适于复溶的干燥残余物或固体,所述浓缩物可施用或者在施用之前适于稀释。在另一种变型中,组合物是适于在稀释剂中复溶以用于施用的干燥残余物或固体。

[0046] 本文组合物的另一个实施方案是如下的组合物:其基于重量与重量或重量体积百

分比包含本文所述的化合物,诸如CEM-101(约5%)、L-(+)-酒石酸(约0.6%)、氢氧化钠(约0.05%)、甘露醇(约3-20%)、1-硫代甘油(约0.5%)和注射用水(至100%)。本文组合物的另一个实施方案是如下的组合物:其基于重量与重量或重量体积百分比包含本文所述的化合物,诸如CEM-101(5.0%)、L-(+)-酒石酸(0.58%)、氢氧化钠(0.046%)、甘露醇(5.0%)、1-硫代甘油(0.50%)和注射用水(至100%)。本文组合物的另一个实施方案是如下的组合物:其基于重量与重量或重量体积百分比包含本文所述的化合物,诸如CEM-101(5.0%)、L-(+)-酒石酸(0.58%)、氢氧化钠(0.046%)、甘露醇(10%)、1-硫代甘油(0.50%)和注射用水(至100%)。在一种变型中,组合物是浓缩物,其可施用或者在施用之前适于稀释。在另一种变型中,组合物是作为浓缩物而适于复溶的干燥残余物或固体,所述浓缩物可施用或者在施用之前适于稀释。在另一种变型中,组合物是适于在稀释剂中复溶以用于施用的干燥残余物或固体。

[0047] 在另一个实施方案中,本文的组合物是如下的组合物:其包含约50mg/mL的本文所述化合物,诸如CEM-101;约50、约100或约200mg/mL的一种或多种赋形剂,其中所述赋形剂选自甘露醇、甘氨酸、蔗糖及其组合;约6mg/mL的酒石酸,诸如L-(+)-酒石酸;约0.5mg/mL的氢氧化钠;和无菌注射用水。在一种变型中,总体积是1mL、2mL、4mL、8mL或16mL。

[0048] 在前述实施方案的每一个中,可制备冻干制剂。可例如通过在多种IV溶液的任何一种中溶解来复溶冻干制剂以供施用,所述多种IV溶液包括但不限于SWFI、PBS(诸如生理PBS)、盐水(诸如生理盐水、1N NaCl,0.5N NaCl等)、D5W、林格氏溶液(Ringer's)等。

[0049] 组合物的另一个实施方案是还包含碱化剂的组合物。在一个实施方案中,所述碱化剂是氢氧化钠。在一个实施方案中,组合物的pH不小于2.5。在另一个实施方案中,组合物的pH介于约3.7和约4.4之间。在另一个实施方案中,组合物的pH介于约3.8和约4.2之间。在另一个实施方案中,组合物的pH为约4。应理解,碱化剂的相对量可取决于酸化剂的量,或CEM-101或相关化合物与酸化剂的比率。

[0050] 本文组合物的一个实施方案是其中CEM-101的浓度为至少约5mg/mL的组合物。本文组合物的另一个实施方案是其中CEM-101的浓度为至少约10mg/mL的组合物。本文组合物的另一个实施方案是其中CEM-101的浓度为至少约25mg/mL的组合物。本文组合物的另一个实施方案是其中CEM-101的浓度为至少约30mg/mL的组合物。本文组合物的另一个实施方案是其中CEM-101的浓度为至少约50mg/mL的组合物。本文组合物的另一个实施方案是其中CEM-101的浓度为约50mg/mL的组合物。在本文组合物的另一个实施方案中,CEM-101或相关化合物的浓度小于约100mg/mL。

[0051] 在本文组合物的一个实施方案中,CEM-101的饱和溶解度为至少约50mg/mL。在本文组合物的另一个实施方案中,CEM-101的饱和溶解度为至少约80mg/mL。在本文组合物的另一个实施方案中,CEM-101或相关化合物的浓度小于约100mg/mL。

[0052] 本文组合物的另一个实施方案是还包含抗氧化剂和/或螯合剂的组合物。在一个实施方案中,螯合剂是EDTA。在一个实施方案中,抗氧化剂是1-硫代甘油(也称为硫代甘油或MTG)。在一个实施方案中,抗氧化剂的浓度为约5mg/mL。

[0053] 应理解,在每种情况中,上述组合物可可选地基于重量与重量百分比来表示。

[0054] 适于肠胃外施用的包含抗生素化合物CEM-101的此类药物组合物的制剂的实例在以下实施例中提供。

[0055] 在一个实施方案中,本文所述的药物组合物直接施用。在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物在进一步稀释后施用。在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物在进一步再溶解、复溶和/或重悬后施用。

[0056] 另一个实施方案是单剂量或多剂量药物剂量单位,其包含治疗有效量的如本文所述适于肠胃外施用的药物组合物。在一个实施方案中,剂量单位是安瓿、小瓶、载药注射器或袋。在一个实施方案中,剂量单位是单剂量单位。在另一个实施方案中,剂量单位是多剂量单位。

[0057] 另外的实施方案是用于制备如本文所述适于肠胃外施用的药物组合物的方法,其包括:

[0058] 将所需量的酒石酸和氢氧化钠溶解于大约50-80%的所需注射用水中以形成第一溶液,

[0059] 将所需量的1-硫代甘油溶解于上述溶液中以形成另一溶液,

[0060] 将所需量的CEM-101溶解于上述溶液中,任选地加入更多的注射用水,和

[0061] 用注射用水补足所述溶液至最终体积。

[0062] 在前述每项中,一个或多个步骤任选地在惰性气氛中进行,诸如氮气和/或氩气。在前述每项中,一个或多个步骤任选地使用氮喷雾和/或氩喷雾的注射用水进行。在另一个实施方案中,本文所述的方法包括氮喷雾和/或氮吹扫的步骤。

[0063] 在另一个实施方案中,本文所述的方法包括对制剂进行灭菌的步骤。可通过任何常规方法步骤进行灭菌,包括但不限于通过诸如在约100℃至约125℃,或在约121℃的温度下高压灭菌(最终灭菌);通过过滤,诸如使用SUPOR膜过滤器(0.2μm)-亲水聚醚砜、DURAPORE膜过滤器(0.22μm)-聚偏二氟乙烯(亲水)、NYLON膜过滤器(0.2μm)-亲水尼龙等进行过滤。

[0064] 在另一个实施方案中,本文所述的组合物是可在用于制备肠胃外施用的组合物之前再溶解、复溶或者重悬的固体。作为说明,固体是通过冻干、冷冻干燥、喷雾干燥等制备的粉末、半结晶或结晶材料。固体包括CEM-101和/或相关化合物,包括氟酮内酯类、含三唑大环内酯类、含三唑酮内酯类和含三唑氟酮内酯类,以及任选地一种或多种酸化剂、碱化剂和/或赋形剂,诸如一种或多种填充剂。在本文中应了解,固体可由CEM-101和/或相关化合物、酸化剂和稀释剂的溶液制备。另外应了解,固体可由CEM-101和/或相关化合物、酸化剂、碱化剂和稀释剂的溶液制备。另外应了解,固体可由CEM-101和/或相关化合物、酸化剂、碱化剂、填充剂和稀释剂的溶液制备。不受理论的束缚,本文认为一种或多种填充剂可至少部分地有助于所得固体提供快速再溶解、复溶或重悬的特性。不受理论的束缚,在本文中应理解,赋形剂可有助于制剂的生理上可接受的摩尔渗透压浓度。

[0065] 在另一个实施方案中,本文所述组合物包括填充剂。示例性的填充剂包括糖或碳水化合物,诸如甘露醇、蔗糖等;氨基酸,诸如甘氨酸等;及其组合。在另一个实施方案中,填充剂与CEM-101或相关化合物的比率在约1:2至约10:1的范围内。在另一个实施方案中,填充剂与CEM-101或相关化合物的比率在约1:1至约5:1的范围内。在另一个实施方案中,填充剂与CEM-101或相关化合物的比率在约1:1至约4:1的范围内。

[0066] 另一个实施方案是适于稀释以提供用于肠胃外施用的药物组合物的冻干药物组合物,其包含CEM-101或相关化合物、酸化剂、碱化剂和至少一种另外的赋形剂。尤其是,所

述赋形剂可用作填充剂、张度调节剂、稳定剂、缓冲剂、抗氧化剂和/或冷冻保护剂。

[0067] 在冻干组合物的一个实施方案中,酸化剂是抗坏血酸、柠檬酸或酒石酸。在另一个实施方案中,酸化剂是L-酒石酸。在一个实施方案中,L-酒石酸以与CEM-101或相关化合物的比率在约0.01:1至约0.5:1存在的范围内。

[0068] 在冻干组合物的一个实施方案中,碱化剂是氢氧化钠。

[0069] 冻干组合物的一个实施方案包含赋形剂甘氨酸、蔗糖或甘露醇或相关填充剂。在另一个实施方案中,填充剂诸如甘露醇,以与CEM-101或相关化合物成范围为约0.5:1至约5:1的比率存在。在另一个实施方案中,填充剂是甘露醇,其以与CEM-101或相关化合物成范围为约1:1至约4:1的比率存在。在另一个实施方案中,填充剂是甘氨酸,其以与CEM-101或相关化合物成范围为约1:1至约4:1的比率存在。在另一个实施方案中,填充剂是蔗糖,其以与CEM-101或相关化合物成范围为约1:1至约4:1的比率存在。

[0070] 在另一个实施方案中,组合物包含稳定剂。示例性的稳定剂包括抗氧化剂、螯合剂等,诸如但不限于抗坏血酸、半胱氨酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、谷胱甘肽、1-硫代甘油、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠等。稳定剂(包括抗氧化剂)的示例性浓度包括但不限于0.05%、0.15%、0.25%、0.5%和1.0%等。除EDTA之外的抗氧化剂的示例性水平包括但不限于0.25%、0.5%和1.0%等。EDTA的示例性水平包括但不限于0.05%、0.15%和0.25%。

[0071] 另一个实施方案包括单剂量或多剂量的药物剂量单位,其包含治疗有效量的如本文所述的冻干药物组合物。在一个实施方案中,剂量单位是安瓿或小瓶。在一个实施方案中,剂量单位是单剂量单位。在一个实施方案中,剂量单位是多剂量单位。

[0072] 另一个实施方案包括包含药物剂量单位的试剂盒,所述药物剂量单位包含治疗有效量的如本文所述的冻干组合物,并且任选地还包含用于稀释药物组合物的媒介物。在另一方面,试剂盒可包括使用说明书。在一个示例性的试剂盒中,CEM-101或相关化合物以单剂量或多剂量浓缩物存在。应了解,所述浓缩物可直接施用,或者进一步稀释为稀释液以用于施用,诸如含有适当载体的500mL IV袋,所述适当载体诸如0.5N或1N盐水、D5W、林格氏溶液、PBS等,如本文所述。

[0073] 在另一个示例性的试剂盒中,CEM-101或相关化合物以单剂量或多剂量固体存在。在一种变型中,试剂盒也包括复溶溶液。应了解,所述复溶溶液可用于制备直接施用或者进一步稀释为稀释液以用于施用的浓缩物,诸如含有适当载体的500mL IV袋,所述适当载体诸如0.5N或1N盐水、D5W、林格氏溶液、PBS等,如本文所述。

[0074] 将理解,在本文的说明书和权利要求中,为碱性的CEM-101和为碱性的相关化合物将在含有酸的溶液中以质子化形式存在。因此,CEM-101和相关化合物不仅表示游离碱,还在适于肠胃外施用的药物组合物的情形中表示质子化形式。将理解,如本文所述的酸化剂和碱化剂在含水体系中一起使用时形成缓冲剂,并且可选地表示为例如L-酒石酸/NaOH缓冲剂、柠檬酸/NaOH缓冲剂等。

[0075] 如本文所用,术语“烷基”包括碳原子的链,其任选地是分支的。如本文所用,术语“烯基”和“炔基”包括包括碳原子的链,其任选地是分支的,并且分别包括至少一个双键或三键。应理解,炔基还可包括一个或多个双键。还应理解,在某些实施方案中,烷基有利地具有有限的长度,包括C₁-C₂₄、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆和C₁-C₄。还应理解,在某些实施方案中,烯基和/或炔基每个可有利地具有有限的长度,包括C₂-C₂₄、C₂-C₁₂、C₂-C₈、C₂-C₆和C₂-C₄。本文应了

解,较短的烷基、烯基和/或炔基基团可为化合物增加较少的亲脂性并且因此将具有不同的药代动力学特性。示例性的烷基基团为但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、己基、庚基、辛基等。

[0076] 如本文所用,术语“环烷基”包括碳原子的链,其任选地是分支的,其中链的至少一部分是环状的。应理解,环烷基烷基是环烷基的子集。应理解,环烷基可为多环的。示例性的环烷基包括但不限于环丙基、环戊基、环己基、2-甲基环丙基、环戊基乙-2-基、金刚烷基等。如本文所用,术语“环烯基”包括碳原子的链,其任选地是分支的,并且包括至少一个双键,其中链的至少一部分是环状的。应理解,一个或多个双键可位于环烯基的环部分和/或环烯基的非环部分内。应理解,环烯基烷基和环烷基烯基各自是环烯基的子集。应理解,环烷基可为多环的。示例性的环烯基包括但不限于环戊烯基、环己基乙烯-2-基、环庚烯基丙烯基等。还应理解,形成环烷基和/或环烯基的链有利地具有有限的长度,包括C₃-C₂₄、C₃-C₁₂、C₃-C₈、C₃-C₆和C₅-C₆。本文应了解,分别形成环烷基和/或环烯基的较短的烷基和/或烯基链为化合物增加较少的亲脂性并且因此将具有不同的药代动力学特性。

[0077] 本文所用,术语“杂烷基”包括原子(括碳和至少一种杂原子)的链并且任选地是分支的。示例性的杂原子包括氮、氧和硫。在某些变型中,示例性的杂原子还包括磷和硒。如本文所用,包括杂环基和杂环的术语“环杂烷基”包括原子(括碳和至少一种杂原子)的链,诸如杂烷基,并且任选地是分支的,其中链的至少一部分是环状的。示例性的杂原子包括氮、氧和硫。在某些变型中,示例性的杂原子还包括磷和硒。示例性的环杂烷基包括但不限于四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、奎宁环基等。

[0078] 如本文所用,术语“芳基”包括单环和多环芳族碳环基团,其每个可被任选地取代。本文所述示例性的芳族碳环基团包括但不限于苯基、萘基等。如本文所用,术语“杂芳基”包括芳族杂环基团,其每个可被任选地取代。示例性的芳族杂环基团包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基等。

[0079] 如本文所用,术语“氨基”包括基团NH₂、烷基氨基和二烷基氨基,其中二烷基氨基中的两个烷基可以相同或不同,即烷基烷基氨基。作为说明,氨基包括甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、甲基乙基氨基等。另外,应理解,当氨基修饰另一术语或被另一术语修饰时,诸如氨基烷基或酰基氨基,术语氨基的上述变型包括在内。作为说明,氨基烷基包括H₂N-烷基、甲基氨基烷基、乙基氨基烷基、二甲基氨基烷基、甲基乙基氨基烷基等。作为说明,酰基氨基包括酰基甲基氨基、酰基乙基氨基等。

[0080] 如本文所用,术语“氨基和其衍生物”包括如本文所述的氨基,以及烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、杂烷基氨基、杂烯基氨基、杂炔基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、环杂烷基氨基、环杂烯基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、芳基烯基氨基、芳基炔基氨基、杂芳基氨基、杂芳基烷基氨基、杂芳基烯基氨基、杂芳基炔基氨基、酰基氨基等,其每个被任选地取代。术语“氨基衍生物”还包括脲、氨基甲酸酯等。

[0081] 如本文所用,术语“羟基和其衍生物”包括OH,以及烷氧基、烯氧基、炔氧基、杂烷氧基、杂烯氧基、杂炔氧基、环烷氧基、环烯氧基、杂环烷氧基、杂环烯氧基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基烯氧基、芳基炔氧基、杂芳氧基、杂芳基烷氧基、杂芳基烯氧基、杂芳基炔氧基、酰氧

基等,其每个被任选地取代。术语“羟基衍生物”还包括氨基甲酸酯等。

[0082] 如本文所用,术语“硫代和其衍生物”包括SH,以及烷硫基、烯硫基、炔硫基、杂烷硫基、杂烯硫基、杂炔硫基、环烷硫基、环烯硫基、环杂烷硫基、环杂烯硫基、芳硫基、芳基烷硫基、芳基烯硫基、芳基炔硫基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂芳基烯硫基、杂芳基炔硫基、酰硫基等,其每个被任选地取代。术语“硫基衍生物”还包括硫代氨基甲酸酯等。

[0083] 如本文所用,术语“酰基”包括甲酰基,以及烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、杂烷基羰基、杂烯基羰基、杂炔基羰基、环烷基羰基、环烯基羰基、杂环烷基羰基、杂环烯基羰基、芳基羰基、芳基烷基羰基、芳基烯基羰基、芳基炔基羰基、杂芳基羰基、杂芳基烷基羰基、杂芳基烯基羰基、杂芳基炔基羰基、酰基羰基等,其每个被任选地取代。

[0084] 如本文所用,术语“羰基和其衍生物”包括基团C(O)、C(S)、C(NH)和其取代的氨基衍生物。

[0085] 如本文所用,术语“磺酰基或其衍生物”包括SO₃H和其盐,以及其酯和酰胺。

[0086] 如本文所用,术语“任选地取代”包括用被任选地取代的基团上的其它官能团置换氢原子。此类其它官能团示例性地包括但不限于氨基、羟基、卤代、巯基、烷基、卤代烷基、杂烷基、芳基、芳基烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基、硝基、磺酸和其衍生物、羧酸和其衍生物等。作为说明,氨基、羟基、巯基、烷基、卤代烷基、杂烷基、芳基、芳基烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基和/或磺酸中的任何一种被任选地取代。

[0087] 如本文所用,术语“任选取代的芳基”和“任选取代的杂芳基”包括用被任选取代的芳基或杂芳基上的其它官能团置换氢原子。此类其它其它官能团示例性地包括但不限于氨基、羟基、卤代、硫代、烷基、卤代烷基、杂烷基、芳基、芳基烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基、硝基、磺酸和其衍生物、羧酸和其衍生物等。作为说明,氨基、羟基、硫代、烷基、卤代烷基、杂烷基、芳基、芳基烷基、芳基杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基杂烷基和/或磺酸中的任何一种被任选地取代。

[0088] 示例性的取代基包括但不限于基团-(CH₂)_xZ^x,其中x是0-6的整数,并且Z^x选自卤素、羟基、烷酰氧基(alkanoyloxy)(包括C₁-C₆烷酰氧基)、任选取代的芳酰氧基(aroyloxy)、烷基(包括C₁-C₆烷基)、烷氧基(包括C₁-C₆烷氧基)、环烷基(包括C₃-C₈环烷基)、环烷氧基(包括C₃-C₈环烷氧基)、烯基(包括C₂-C₆烯基)、炔基(包括C₂-C₆炔基)、卤代烷基(包括C₁-C₆卤代烷基)、卤代烷氧基(包括C₁-C₆卤代烷氧基)、卤代环烷基(包括C₃-C₈卤代环烷基)、卤代环烷氧基(包括C₃-C₈卤代环烷氧基)、氨基、C₁-C₆烷基氨基、(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)氨基、烷基羰基氨基、N-(C₁-C₆烷基)烷基羰基氨基、氨基烷基、C₁-C₆烷基氨基烷基、(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)氨基烷基、烷基羰基氨基烷基、N-(C₁-C₆烷基)烷基羰基氨基烷基、氰基或硝基;或Z^x选自-CO₂R⁴和-CONR⁵R⁶,其中每次出现时,R⁴、R⁵和R⁶各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基、芳基-C₁-C₆烷基和杂芳基-C₁-C₆烷基。

[0089] 单糖(monosaccharide/simple sugar)由单一多聚羟醛或酮单位组成。代表性的单糖包括(仅举例而言)己糖,诸如D-葡萄糖、D-甘露糖、D-木糖、D-半乳糖、L-岩藻糖等;戊糖,诸如D-核糖或D-阿拉伯糖;以及酮糖,诸如D-核酮糖或D-果糖。二糖含有两个由糖苷键连接的单糖单位。二糖包括例如,蔗糖、乳糖、麦芽糖、纤维二糖等。寡糖通常含有2至10个由糖苷键连接的单糖单位。

[0090] 如本文所用的术语“前药”一般指当施用于生物系统时由于一种或多种自发化学反应、酶催化化学反应和/或代谢化学反应或其组合而产生生物活性化合物的任何化合物。在体内,前药通常通过酶(诸如酯酶、酰胺酶、磷酸酶等)作用于体内简单的生物化学或其它过程以释放或再生更具药理活性的药物。这种激活可通过在前药施用之前、施用之后或施用过程中施用于宿主的内源性宿主酶或非内源性酶的作用来进行。前药的其它详情描述于美国专利第5,627,165号;和Pathalk等,Enzymic protecting group techniques in organic synthesis, Stereoselect. Biocatal. 775-797 (2000)。应了解,前药在实现目标(诸如靶向递送、安全性、稳定性等)后尽快有利地转化为原始药物,然后相继快速消除形成前药的基团的释放残余物。

[0091] 前药可通过连接最终在体内裂解为一个或多个存在于化合物上的官能团的基团(诸如-OH-、-SH-、-CO₂H-、-NR₂)而由本文所述的化合物制备。示例性的前药包括但不限于羧酸酯,其中所述基团是烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基氧烷基;以及羟基、巯基和胺的酯,其中所连接的基团是酰基基团、烷氧基羰基、氨基羰基;磷酸酯或硫酸酯。示例性的酯也指活性酯,包括但不限于1-茚满基、N-氧琥珀酰亚胺;酰氧基烷基基团,诸如乙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基、β-乙酰氧基乙基、β-新戊酰氧基乙基、1-(环己基羰基氧)丙-1-基、(1-氨基乙基)羰基氧甲基等;烷氧基羰基氧烷基基团,诸如乙氧基羰基氧甲基、α-乙氧基羰基氧乙基、β-乙氧基羰基氧乙基等;二烷基氨基烷基基团,包括二-低级烷基氨基烷基基团,诸如二甲基氨基甲基、二甲基氨基乙基、二乙基氨基甲基、二乙基氨基乙基等;2-(烷氧基羰基)-2-烯基基团,诸如2-(异丁氧基羰基)戊-2烯基、2-(乙氧基羰基)丁-2烯基等;以及内酯基团,诸如酞基、二甲氧基酞基等。

[0092] 另外的示例性前药含有化学部分,诸如酰胺或磷基团,其作用是增加本文所述化合物的溶解性和/或稳定性。对于氨基基团的另外的示例性前药包括但不限于(C₃-C₂₀)烷酰基;卤代-(C₃-C₂₀)烷酰基;(C₃-C₂₀)烯酰基;(C₄-C₇)环烷酰基;(C₃-C₆)-环烷基(C₂-C₁₆)烷酰基;任选取代的芳酰基,诸如未被取代的芳酰基或被1至3个取代基取代的芳酰基,所述取代基选自由以下组成的组:卤素、氰基、三氟甲磺酰氧基、(C₁-C₃)烷基和(C₁-C₃)烷氧基,其每个任选地进一步被1至3个卤素原子中的一个或多个取代;任选取代的芳基(C₂-C₁₆)烷酰基和任选取代的杂芳基(C₂-C₁₆)烷酰基,诸如未被取代或被1至3个取代基取代的芳基或杂芳基基团,所述取代基选自由以下组成的组:卤素、(C₁-C₃)烷基和(C₁-C₃)烷氧基,其每个任选地进一步被1至3个卤素原子取代;和任选取代的杂芳基烷酰基,其在杂芳基部分具有1至3个选自O、S和N的杂原子且在烷酰基部分具有2至10个碳原子,诸如未被取代或被1至3个取代基取代的杂芳基基团,所述取代基选自由以下组成的组:卤素、氰基、三氟甲磺酰氧基、(C₁-C₃)烷基和(C₁-C₃)烷氧基,其每个任选地进一步被1至3个卤素原子取代。所示基团是示例性的,并不详尽,并且可通过常规工序制备。

[0093] 应理解,前药本身可能不具有显著的生物活性,而是在体内施用后经历一种或多种自发化学反应、酶催化化学反应和/或代谢化学反应或其组合来产生本文所述的化合物,所述化合物具有生物活性或者是生物活性化合物的前体。然而应了解,在一些情况中,前药是具有生物活性的。还应了解,前药可通常通过改善的口服生物利用度、药效半衰期等改善药物功效或安全性。前药还指本文所述化合物的衍生物,其包括简单掩蔽不期望的药物特性或改善药物递送的基团。例如,本文所述一种或多种化合物可表现出被有利地阻断或降

低的不期望的特性,所述不期望的特性可成为临床药物应用中的药理、制药或药代动力学障碍,诸如低口服药物吸收、缺乏位点特异性、化学不稳定性、毒性和患者接受不良(不良味道、气味、注射部位疼痛等)等。在本文中应了解,前药或使用可逆衍生物的策略可用于优化药物的临床应用。

[0094] 如本文所用,术语“组合物”一般是指包含规定量的规定成分的任何产品,以及直接或间接地由规定量的规定成分的组合物所产生的任何产品。应理解,本文所述组合物可由本文所述分离的化合物制备或由本文所述化合物的盐、溶液、水合物、溶剂化物和和其它形式制备。还应理解,所述组合物可由本文所述化合物的各种无定形、非无定形、部分结晶、结晶和/或其它形态形式制备。还应理解,所述组合物可由本文所述化合物的各种水合物和/或溶剂化物制备。因此,引用本文所述化合物的此类药物组合物应被理解为包括本文所述化合物的各种形态形式和/或溶剂化物或水合物形式中的每一种或任何组合。作为说明,组合物可包括一种或多种载体、稀释剂和/或赋形剂。本文所述化合物或含有其的组合物可以适用于本文所述方法的任何常规剂型以治疗有效量配制。本文所述化合物或含有其的组合物,包括此类制剂,可使用已知工序(一般参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy, (第21版,2005)),通过对于本文所述方法的多种常规途径并且以多种剂型施用。

[0095] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指由研究员、兽医、医生或其它临床医师探索到的在组织系统、动物或人中引起生物或药物反应的活性化合物或药剂的量,所述生物或药物反应包括正在治疗的疾病或病症的症状的减轻。在一方面,治疗有效量是可以适用于任何药物治疗的合理益处/风险比率来治疗或减轻疾病或疾病的症状的量。然而,应理解,本文所述化合物和组合物的每天总用量可由主治医师在合理的医学判断范围内决定。对于特定患者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括正在治疗的病症和病症的严重性;所采用具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;施用时间、施用途径以及所采用具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用具体化合物组合使用或同时使用的药物;以及具有普通技能的研究员、兽医、医生或其它医师所熟知的类似因素。

[0096] 已报道,大环内酯类,诸如红霉素、克拉霉素和阿奇霉素在肠胃外施用后引起疼痛。如本文所述已发现,与其它大环内酯和酮内酯抗生素相比,CEM-101和相关化合物在注射后引起轻微疼痛或不引起疼痛。另一个实施方案是如本文所述包含抗生素化合物CEM-101或相关化合物的适于肠胃外施用的药物组合物,其在肠胃外施用后无疼痛或基本上无疼痛。

[0097] 已报道,大环内酯类诸如克拉霉素,并且尤其是其它酮内酯类诸如泰利霉素引起QT效应。此外,已报道,克拉霉素在心肌组织中累积。因此,虽然不受理论的束缚,但本文认为这种高心脏水平可导致QT效应,诸如使用大环内酯类和酮内酯类观察到的QT延长。不受理论的束缚,本文还认为,当与口服递送相比时,这种QT效应由与肠胃外递送相关的药代动力学(PK)和药效动力学(PD)加剧。由于高于期望C_{max}和早于期望T_{max}的可能,这种PK和PD可限制克拉霉素的使用。如本文所述,已发现与其它大环内酯类并且尤其是酮内酯类相比,CEM-101和相关化合物引起低QT效应或不引起QT效应。本文已发现与其它大环内酯类和酮内酯类相比,CEM-101和相关化合物未表现出高心肌组织水平。因此,虽然不受理论的束缚,但本文认为低心脏水平可导致低QT效应或完全不存在QT效应,诸如QT延长。

[0098] 还已发现,CEM-101和相关化合物的肠胃外施用可以是快速的。不受理论的束缚,据信由于与口服施用后的PK相比的与肠胃外施用时化合物的PK相关的不期望伴随效应,其它已知大环内酯类和酮内酯类不可快速施用。例如,应了解当施用其它大环内酯类和酮内酯类时,肠胃外施用可导致比其它所使用的递送途径(诸如口服途径)更高的C_{max}和/或更短的T_{max}。因此,当肠胃外施用其它大环内酯类和酮内酯类时,与那些改变的PK参数相关的副作用,诸如QT延长和疼痛,可能会产生更多的问题。因此,可能有必要努力更缓慢地施用其它大环内酯类和酮内酯类以使与肠胃外施用相关的PK和PD与不期望的副作用(诸如QT效应、疼痛和炎症)相平衡。

[0099] 不受理论的束缚,本文认为已知肠胃外组合物的相对低pH有助于、加剧或导致炎症。不受理论的束缚,本文认为由于延长的pH改变,缓慢施用低pH组合物可有助于、加剧或导致施用部位的炎症。因此,由于炎症性副作用,大环内酯类的当前肠胃外制剂可能被限制或排除。本文已发现快速输注肠胃外组合物可减少和/或避免患者体内的炎症性反应。然而,如本文所述,由于可能伴随快速输注的其它不期望副作用,当前大环内酯类和酮内酯类的快速输注被排除。

[0100] 还已发现可快速输注和/或施用CEM-101和相关化合物,而没有伴随的副作用(诸如疼痛和/或QT效应)和/或由施用部位或施用部位附近的pH改变的延长所导致的炎症。因此,本文还描述了适于肠胃外施用CEM-101和相关化合物的组合物和方法。

[0101] 红霉素和克拉霉素的当前制剂包括比率为至少1:1的乳糖酸以克服大环内酯类的不良溶解性。类似地,阿奇霉素的当前制剂包括比率为至少1:1的柠檬酸以克服大环内酯类的不良溶解性。出乎意料地发现,可用显著较低相对量的酸化剂来使CEM-101和相关化合物溶解。例如,用酸化剂获得CEM-101和相关化合物的澄清溶液,所述酸化剂诸如酒石酸,与CEM-101的比率为约1:2、1:5、1:10等。

[0102] 作为本发明的另一个实施方案,提供治疗细菌感染、原生动感染或与细菌感染或原生动感染相关的病症的方法,其包括对有需要的受试者施用治疗有效量的适于肠胃外施用的药物组合物的步骤,所述药物组合物包含如本文所述的抗生素化合物CEM-101或相关化合物。

[0103] 作为本发明的另一个实施方案,提供适于肠胃外施用的药物组合物用于治疗细菌感染、原生动感染或与细菌感染或原生动感染相关的病症的用途,所述药物组合物包含如本文所述的抗生素化合物CEM-101或相关化合物。

[0104] 作为本发明的另一个实施方案,提供适于肠胃外施用的药物组合物用于制备用于治疗细菌感染、原生动感染或与细菌感染或原生动感染相关的病症的药物的用途,所述药物组合物包含如本文所述的抗生素化合物CEM-101或相关化合物。

[0105] 作为另一个实施方案,上述方法或用途为如下,其中受试者是哺乳动物、鱼、鸟或爬行动物。作为另一个实施方案,提供其中受试者是哺乳动物的方法或用途。作为另一个实施方案,提供其中受试者是人的方法或用途。

[0106] 在一个示例性实施方案中,本文所述用途或方法用于治疗中度或重度社区获得性肺炎(CAP)。因此,所述方法包括对患有CAP或需要减轻CAP的患者肠胃外施用本文所述的一种或多种化合物。

[0107] 在另一个实施方案中,本文所述用途或方法用于治疗重度社区获得性肺炎(CAP)。

一个实施方案为如下,其包括本文所述的用途和方法并且另外包括肠胃外共施用CEM-101或相关化合物和另一种抗生素以用于治疗重度CAP。

[0108] 在另一个实施方案中,本文所述用途或方法用于治疗梅毒。在另一个实施方案中,本文所述用途或方法用于治疗淋球菌感染,诸如淋菌性尿道炎。在本文中应了解,在治疗梅毒和/或淋球菌感染诸如淋菌性尿道炎中需要多剂量的口服施用不是最佳的。还应了解,肠胃外施用本文所述组合物可包括单施用剂量。在另一个实施方案中,本文描述了用于治疗梅毒和/或淋球菌感染诸如淋菌性尿道炎的方法,其中所述方法包括肠胃外施用本文所述组合物的步骤。在另一个实施方案中,本文描述了用于治疗梅毒和/或淋球菌感染诸如淋菌性尿道炎的方法,其中所述方法包括肠胃外施用单剂量的本文所述组合物的步骤。

[0109] 另一个实施方案是本文所述的方法或用途,其中肠胃外施用包括静脉内注射。在一个实施方案中,静脉内注射是连续输注。在另一个实施方案中,静脉内注射是弹丸注射。

[0110] 另一个实施方案是本文所述的方法或用途,其中肠胃外施用包括肌内注射。在一个实施方案中,肌内注射是连续输注。在另一个实施方案中,肌内注射是弹丸注射。

[0111] 以下实施例进一步说明本发明的具体实施方案;然而,以下说明性实施例不应被解释为以任何方式限制本发明。

实施例

[0112] 对于包括CEM-101的本文实施例的任何一个,CEM-101的来源可以是任何形式或其混合物,包括溶液、悬浮液或固体。固体形式可以是无定形形式或一种或多种结晶形式,或其混合物。CEM-101的示例性的晶体形式描述在美国临时申请第61/316,063号中,其公开内容以引用的方式并入本文。

[0113] 实施例1.缓冲溶液中的用于肠胃外施用的含抗氧化剂的CEM-101药物组合物。本实施例提供用于以实验室规模(通常为10至500mL)制备pH为3.7-4.2(目标3.8)的50mg/mL IV溶液以用于作为弹丸或通过输注施用CEM-101的方法,。CEM-101原料药在溶液中时应避免光照并且通过氮喷雾和吹扫避免氧化。下表中的量是针对1mL的比例。

[0114]	材料	等级	作用	量百分比 (%w/v)	单位剂量的重 量(mg/mL)
	CEM-101	-	活性物质	5.0000	50.000
[0115]	1-硫代甘油	USP/EP	抗氧化剂	0.5000	5.000
	L-(+)-酒石酸	USP/EP	酸化剂	0.5772	5.772
	氢氧化钠	USP/EP	碱化剂	0.0462	0.462
	注射用水	USP/EP	稀释剂	至 100%	至 1 mL

[0116] 所述方法包括以下:对于制备过程任选地使用氮喷雾注射用水(WFI),并且还任选地在起波纹(crimp)之前用氮吹扫各个小瓶内的顶部空间;向琥珀色的容量瓶中称量所需量的酒石酸和氢氧化钠;将所需体积的氮喷雾WFI的大约80%分配到容量瓶中,通过超声处理或用磁棒搅拌确保所有或基本上所有固体材料完全溶解;确保溶液完全或基本上澄清;

加入所需量的1-硫代甘油,并通过用磁棒搅拌确保完全溶解;加入所需量的原料药,并且通过搅拌或超声处理确保原料药的完全溶解;确保所得溶液是澄清的。如果原料药不易溶解,任选地加入更多的氮喷雾WFI,通过搅拌和超声处理进行混合。移除搅拌棒并用氮喷雾WFI补足到最终体积。确保所得溶液是澄清的。

[0117] 对于每1mL棕色的澄清溶液,使用2mL琥珀色小瓶和Fluoretec Wester RS 13mm注射塞,将所得溶液 (a) 装入琥珀色小瓶,用氮气吹扫,起波纹并用高压釜最终灭菌;或 (b) 通过0.2 μ m孔径Fluorodyne过滤器进行无菌过滤,装入琥珀色小瓶,用氮气吹扫并起波纹。

[0118] 实施例2. 缓冲溶液中的用于肠胃外施用的CEM-101组合物。本实施例提供用于以实验室规模(通常为10至500mL)制备pH为3.7-4.2(目标3.8)的50mg/mL IV溶液以用于作为弹丸或通过输注施用CEM-101的方法。CEM-101原料药在溶液中时应避免光照并且通过氮喷雾和吹扫避免氧化。下表中的量是针对1mL的比例。

[0119]	材料	等级	作用	量百分比 (%w/v)	单位剂量的重量 (mg/mL)
	CEM-101	-	活性物质	5.0000	50.000
[0120]	L-(+)-酒石酸	USP/EP	酸化剂	0.5772	5.772
	氢氧化钠	USP/EP	碱化剂	0.0462	0.462
	注射用水 (WFI)	USP/EP	稀释剂	至 100%	至 1 mL

[0121] 对于制备过程使用氮喷雾注射用水(WFI),并且还在起波纹之前用氮吹扫各个小瓶内的顶部空间。向琥珀色的容量瓶中称量所需量的酒石酸和氢氧化钠。将所需体积的氮喷雾WFI的大约80%分配到容量瓶中。通过超声处理或用磁棒搅拌确保所有或基本上所有固体材料完全溶解。确保溶液是完全澄清的。然后加入所需量的原料药,并且通过搅拌或超声处理确保原料药的完全溶解。确保所得溶液是澄清的。如果原料药不易溶解,则加入更多的氮喷雾WFI,通过搅拌和超声处理进行混合。移除搅拌棒并用氮喷雾WFI补足到最终体积。确保所得溶液是澄清的。

[0122] 对于每1mL棕色的澄清溶液,使用2mL琥珀色小瓶和Fluoretec Wester RS 13mm注射塞,将所得溶液 (a) 装入琥珀色小瓶,用氮气吹扫,起波纹并用高压釜最终灭菌;或 (b) 通过0.2 μ m孔径Fluorodyne过滤器进行无菌过滤,装入琥珀色小瓶,用氮气吹扫并起波纹。

[0123] 实施例3A. 未缓冲溶液中的用于肠胃外施用的CEM-101组合物和0.9%NaCl溶液(~5%w/v CEM-101)中的研究。将51.38mg CEM-101溶解于1mL 60mM酒石酸(pH 2.16)中,并且使其混合过夜。通过吸取0.1mL (5%初始制剂)将所得澄清溶液(通过HPLC为50.4mg/mL)分成两份,并且向剩余物中加入0.9%w/v NaCl (5%NaCl制剂)。加入NaCl时,所得溶液在混合1小时后变得澄清(通过HPLC为53.0mg/mL)。因此在含有大约50mg/mL CEM-101的酒石酸溶液中掺入0.9w/v%NaCl对CEM-101溶解性不具有任何影响;并且药物负载不超过5%(相当于50mg/mL)的IV制剂将在环境条件下加入0.9%NaCl后不引起CEM-101的沉淀。

[0124] 通过在4℃冰箱中储存和检查沉淀来评估上述制剂储存时的物理稳定性。对于5%

初始制剂按如上制备的样品在溶液中保持至少3天;然而,1个晚上后,在5%NaCl制剂中发生沉淀。

[0125] 实施例3B.无缓冲溶液中的用于肠胃外施用的CEM-101组合物和0.9%NaCl溶液(~8%w/v CEM-101)中的研究。将大约90mg CEM-101溶解于1mL 60mM酒石酸(pH 2.16)中,并且使其混合过夜。通过吸取0.1mL(8%初始制剂)将所得澄清溶液(通过HPLC为83.0mg/mL,饱和溶解度)分成两份,并且向剩余物中加入0.9%w/v NaCl(8%NaCl制剂)。加入NaCl时,所得溶液形成白色团块或球,表明加入0.9%NaCl时产生CEM-101的沉淀。将所得溶液混合大约2小时,然后通过HPLC测得CEM-101的浓度为3.9mg/mL。因此,观察到的CEM-101在酒石酸中的最大溶解度83.0mg(大约8%)比CEM-101 IV制剂的目标剂量(50mg/mL,5%药物负载)高60%。

[0126] 实施例4.缓冲溶液中的用于肠胃外施用的含甘露醇和抗氧化剂的CEM-101药物组合物。

[0127] a.媒介物(也用作对照)的制备:

[0128] 将产生最终体积为1000mL的媒介物的说明:

[0129] 1.称量大约600g无菌注射用水,USP。

[0130] 2.加入30g甘露醇。

[0131] 3.称量并加入5.773g L(+)-酒石酸。

[0132] 4.加入11.5g 1N NaOH并混合直到澄清。

[0133] 5.在氮气下向手套箱中称量5g 1-硫代甘油,加入到溶液中,混合并测量pH。

[0134] 6.用0.1或1N NaOH或HCl调节pH到 4.2 ± 0.2 。

[0135] 7.用无菌注射用水进行QS至最终体积1000mL。

[0136] 可在搅拌板上用搅拌棒混合媒介物制剂。

[0137] b.CEM-101储备溶液(5mg/mL CEM-101)的制备:

[0138] 1.量取大约60mL上述媒介物。

[0139] 2.称量525mg(在这种情况下对于纯度校正为500mg,校正系数为1.05)CEM-101,加入到媒介物中,混合,并测量pH。

[0140] 3.用0.1或1N NaOH或HCl调节pH到 4.2 ± 0.2 。

[0141] 4.用对照/媒介物物品制剂进行QS至最终体积100mL。

[0142] 可在搅拌板上用搅拌棒混合储备溶液。也可使用玻璃棒和/或超声处理制备储备溶液。

[0143] c.CEM-101给药制剂的制备:

[0144] 1.量取适当体积的储备溶液(5mg/mL CEM-101)。

[0145] 2.用适当体积的上述媒介物稀释储备溶液以达到期望浓度。

[0146] 3.混合并测量pH。

[0147] 可在搅拌板上用搅拌棒或通过倒置来混合给药制剂。

[0148] 通过0.22 μ m PVDF过滤器来过滤每种最终给药制剂(包括对照/媒介物)。

[0149] 实施例5.CEM-101在一系列媒介物中的溶解度。将大约50mg CEM-101溶解于下表详述的每种媒介物中,并使其在滚轴混合器上混合至少48小时。将另外的CEM-101加入到在24小时内完全溶解CEM-101 API的媒介物中。

[0150] 使样品混合总共72小时。一旦混合,就对样品进行视觉评估,离心,然后稀释到适当的浓度以用于通过HPLC进行分析以确定饱和溶解度。

[0151] CEM-101在一系列媒介物中的饱和和视觉溶解度

[0152]	样品编号	媒介物	饱和溶解度 (mg/mL)
	15	1M 盐酸	100
	16	1M 甲磺酸	100 (pH=0.03)
	17	1M 抗坏血酸	100 (pH=1.93)
	19	1M 酒石酸	100 (pH=1.27)

[0153] 对这些媒介物重复视觉溶解度评估以确认初始结果(见下表)。

[0154] 不受理论的束缚,本文认为当与CEM-101混合时,媒介物是原位成盐化合物。通过向多个小瓶中称量大约1000mg每种媒介物而进行研究。然后向每个小瓶加入已知量的CEM-101,将所得混合物进行涡旋混合,然后在滚轴混合器上混合过夜。

[0155] 在所研究的所有1摩尔酸溶液(原位盐形成物,赋形剂15-19)中观察到溶解度值为100mg/mL。所得溶液的pH值报道于之前上表中。

[0156] 实施例6.用于肠胃外施用的不含抗氧化剂溶液的表征。对以10mL批次大小制备的大约50mg/mL以下制剂进行进一步研究,并且表征如下:

[0157]	制剂	组成	缓冲液的 初始 pH	混合物的 最终 pH	视觉外观
	A	50 mM 酒石酸/NaOH 缓冲液+CEM-101	2.64	4.20	澄清
	B	60 mM 酒石酸 +CEM-101+10%w/v 甘露醇	2.18	4.19	澄清
[0158]	C	60 mM 酒石酸 +CEM-101	2.18	3.53	轻微混浊

[0159] 使用0.9%氯化钠溶液进行稀释研究。研究了稀释倍数10和50。所研究的所有制剂均未观察到沉淀的迹象。

[0160] 通过使用HPLC方法进行测定分析,并且示于下表中。分析前对混浊的样品进行离心。通过HPLC峰面积%评估总杂质。

[0161]

制剂	测定 (mg/mL)	测定%	总杂质
预制剂			2.34

A	47.01	94.01	1.95
B	46.02	92.03	1.89
C	47.34	94.68	1.91

[0162] 实施例7. 用氮喷雾且掺入抗氧化剂、包含或不含螯合剂的未缓冲制剂C溶液的表征。使用制剂C、样品C和其对应的空白对照制剂进行开发研究。下表详述了制剂C活性制剂和对应空白对照的组成。

[0163]

批次编号	LS1P	LS1A	LS2P	LS2A
材料	空白对照(含有 EDTA+硫代甘油)	制剂 C(含有添加的硫代甘油+EDTA)	空白对照(含有硫代甘油)	制剂 C(含有添加的硫代甘油)
CEM-101	-	5% w/w	-	5% w/w
硫代甘油	1% w/w	1% w/w	1% w/w	1% w/w
EDTA	0.025% w/w	0.025% w/w	-	-
60 mM 酒石酸	至 100%	至 100%	至 100%	至 100%

[0164] 通过首先将稳定剂溶解于在氮喷雾水中预先制备的媒介物 (60mM酒石酸) 来制备上述溶液。一旦溶解, 则缓慢加入CEM-101 API并且使其混合直到实现完全溶解。

[0165] 将制备的制剂装入小瓶中, 用含有PTFE隔膜的铝制盖起波纹, 然后经高压灭菌。在起波纹之前对每个小瓶进行氮吹扫。

[0166] 对经高压灭菌和非高压灭菌的样品进行HPLC分析。下表中的结果是关于测定和杂质的汇总数据。

[0167] 测定和杂质水平

[0168]

制剂	条件	样品身份	总杂质	测定(%)
STD 0.5 mg/mL	-	-	1.867	-
LS1A	非高压灭菌	LS1ANA-1	1.592	102.97
		LS1ANA-2	1.426	104.28
	高压灭菌	LS1AA-1	1.335	103.17
LS2A	非高压灭菌	LS2ANA-1	1.600	100.45
		LS2ANA-2	1.620	100.53
	高压灭菌	LS2AA-1	1.422	107.67

[0169] 对于含有各种组合的稳定剂的制剂C所观察到的测定结果为大约100%。对于两种

制剂所观察到的未知杂质产物与对于活性化合物所观察到的相似,不同的是在RRT0.98观察到高压灭菌后的杂质峰。

[0170] 对于两种制剂所观察到的未知杂质产物的总水平低于对于活性化合物所观察到的那些。该数据表明所研究的两种制剂与高压灭菌循环之前和之后的活性化合物一样稳定。

[0171] 来自研究一系列稳定剂的先前实验的研究显示杂质水平高达4%,测定值低至88%。在本实施例中详述的数据显示用这些制剂和氮喷雾所观察到的降解产物控制的改善。

[0172] 实施例8.针对冻干药物组合物的赋形剂的相容性测定。使用高敏感性多细胞差示扫描量热法(HS-MCDSC)评估赋形剂相容性。所述高敏感性多细胞差示扫描量热计是设计用于测量热容和热容随温度的变化的分析仪器。

[0173] HS-MCDSC用于相容性评估是因为其足够敏感以允许无破坏性地分析样品(即,其与本来要在储存时发生的降解相比,不会导致任何额外的降解)。本实施例详述了对药物/赋形剂混合物的相容性研究的结果,使用HS-MCDSC证实这些结果是可接受的。

[0174] 在HS-MCDSC中,测量作为时间(s)函数的流向或流自样品的热流(功率, Φ ,以 μW 表示)。对功率-时间数据进行积分得出热含量(焓, ΔH ,以 μJ 表示)的变化。因为热是普遍的,所以事实上可使用该技术研究任何样品,只要代表性的样品可装入小室中即可,并且记录了发生在样品中的所有化学或物理过程的热流。这允许研究通常超出传统分析技术范围之外的复杂体系,但是时常产生难以解释的复杂数据。其还意味着样品制备是最重要的;疏忽样品制备可能导致错误的热流,其将随后妨碍正确的数据解释。

[0175] 在HS-MCDSC中,由样品产生或由样品吸收的热理想地与周围散热装置进行充分交换,从而保持样品处于广泛的温度范围。通常,参考小室(小室#4)装有与样品具有相似热容和相似量的惰性材料,并且数据以样品和参考之间的差别反应获得。因此,当将空白数据(实际样品试验之前运行空小室)从样品数据减去时使由温度波动产生的大部分噪音被去除。

[0176] 通常通过将样品材料装入小室并测量作为时间函数的热流来评估(个别组分)稳定性。该仪器应迅速检测发生的任何降解过程,并且通过任何热反应的缺乏可确认所研究的体系是稳定的。

[0177] 可采用相似的方法用于测试活性药物成分(API)和赋形剂的二元混合物。记录广泛温度范围内单独活性成分和单独赋形剂的热性能,并与对二元药物-赋形剂混合物所测定的热性能进行比较。在药物-赋形剂混合物中记录的任何出乎意料的功率变化表明两种组分之间可能的相互作用。

[0178] 使用高敏感性MCDSC(CSC型4100MCDSC,USA)记录量热数据。使用单独API(大约50mg)、单独赋形剂(大约50mg)和API-赋形剂二元对(大约25mg:25mg,1:1比率)运行样品。直接将样品称量至小室中,所述小室用提供的金属盖和橡胶密封盘进行密封以确保气密封。按以下设计实验:

[0179] 在移动到下一温度之前在30°C保持10800秒(s)。

[0180] 加热:以扫描速率0.5°C/min加热至30°C至40°C。

[0181] 保持:等温地保持在40°C持续10800s。

[0182] 加热:以扫描速率0.5℃/min加热至40℃至50℃。

[0183] 保持:等温地保持在50℃持续10800s。

[0184] 加热:以扫描速率0.5℃/min加热至50℃至60℃。

[0185] 保持:等温地保持在60℃持续10800s。

[0186] 加热:以扫描速率0.5℃/min加热至60℃至70℃。

[0187] 保持:等温地保持在70℃持续10800s。

[0188] 加热:以扫描速率0.5℃/min加热至70℃至80℃。

[0189] 保持:等温地保持在80℃持续10800s。

[0190] 冷却:从80℃冷却回30℃。

[0191] MCDSC由四个包含在加载室中的小室构成。在小室1、2和3中填充样品,而第4个小室始终保持为空并且作为空白运行。分析前,使小室1至3没有样品空运行以记录空白结果,然后将空白结果从获自所分析样本的后续结果中减去。使用专用软件包CpCalc每隔10s记录数据。使用CpCalc和Microsoft Excel进行数据分析。

[0192] 量热计记录在每个样品小室中发生的所有事件。这里采用的方法用以计算对于单独活性成分和赋形剂所获得的功率-时间数据。所计算的数据然后用于创建“预期的”理论踪迹作为来自以API和赋形剂的1:1比率混合物的信号的平均值。然后将这些数据与对于实际二元混合物所获得的那些相比较。功率-时间数据中的任何显著差异(实验时间段内它们热流反应的不同形状或强度)表明不相容性。MC-DSC表明甘露醇、甘氨酸和蔗糖以1:1的比率与CEM-101相容。

[0193] 实施例9.用于冷冻干燥以制备冻干药物组合物的赋形剂的特性的表征。根据上述结果,通过初始评估每种赋形剂在CEM-101 IV溶液(50mg/mL,与以上实施例2描述的相同方式制备)中的溶解度来进行冰冻干燥研究,如下:

[0194] 将1mL CEM-101 IV溶液分散在透明的玻璃小瓶中,然后小心加入少量研究中的赋形剂(50或100mg)。使用涡旋混合器混合小瓶中的溶液并进行超声处理直到观察到澄清溶液。最终数据示出如下,并且反映在冷冻干燥制剂中使用的每种赋形剂的最大可能量。随后,将所有澄清小瓶在-25℃下冷冻2h。然后将盖移除,并用小块棉纸覆盖小瓶,并将小瓶放置在冷冻干燥机中24h(在黑暗中)。然后检查沉淀物,并且随后进行下表中详述的视觉观察。

[0195] 冷冻干燥实验和MC-DSC分析过程中获得的沉淀物汇总

[0196]	赋形剂	浓 度 (mg/mL)	API:赋形剂的 比率(假设 50 mg API)	沉淀物的视 觉观察	MC-DSC 结果 (无相互作用/ 相互作用)
	甘露醇	200	1:4	良好固体沉 淀物-成分分 布均匀	无相互作用

[0197]

异麦芽酮 糖 醇 (isomalt)	600	1:12	良好固体沉 淀物-成分分 布均匀	相互作用
甘氨酸	200	1:4	良好固体沉 淀物-成分分 布均匀	无相互作用
蔗糖	500	1:10	沉淀物回融	无相互作用
海藻糖	700	1:14	不良沉淀物- 由于基质的 不完全冷冻 而膨化	相互作用

[0198] 基于以上结果,选择与API无相互作用的三种赋形剂,并且制备含有API和赋形剂的各种比率组合的溶液。将这些溶液在-25℃下冷冻,然后在黑暗中冻干24小时。然后视觉上检查所得沉淀物以确定塞子的完整性。结果示于下表中。

[0199] 冻干产物的视觉观察

[0200]

赋形剂	API:赋形剂比率	视觉观察
甘露醇	1:1	良好固体沉淀物-成分 分布均匀
	1:2	良好固体沉淀物-成分 分布均匀
	1:3	良好固体沉淀物-成分 分布均匀
	1:4	良好固体沉淀物-成分 分布均匀
甘氨酸	1:1	良好固体沉淀物-成分 分布均匀
	1:2	良好固体沉淀物-成分

[0201]

		分布均匀
	1:3	良好固体沉淀物-成分 分布均匀
	1:4	良好固体沉淀物-成分 分布均匀
蔗糖	1:1	良好固体沉淀物-成分 分布均匀
	1:2	良好固体沉淀物-成分 分布均匀
	1:3	良好固体沉淀物-成分 分布均匀
	1:4	良好固体沉淀物-成分 分布均匀

[0202] 将沉淀物保存在5℃, 25℃/60%RH和40℃/75%RH。在第7、13和28天评价样品。在所有情况中, 对于所有三种填充剂, 测定保持不变。甘露醇和甘氨酸制剂沉淀物在整个研究过程中保持白色。在蔗糖制剂样品的一部分中观察到一些变黄的沉淀物。

[0203] 实施例10. IV施用后猴体内的药代动力学(PK)。将如本文所述制备的包含抗生素化合物CEM-101的适于肠胃外施用的药物组合物以5、12.5和25mg/kg/d每天静脉内施用于雄性(M)和雌性(F)食蟹猕猴(食蟹猴(*Macaca fascicularis*), 2-5kg, 青年, 已适应环境), 持续14天或28天, 并且与媒介物处理的动物相比较。在0-24小时测量CEM-101的血浆水平和毒物代谢动力学(静脉穿刺, 预剂量, 然后立即在第0、0.5、1、4、8和24小时完成输注)。还定期测量动物体重。

[0204] 选择高剂量以提供示例性人C_{max}暴露1μg/mL的倍数, 并且选择低剂量以提供在典型剂量或比典型剂量稍高的示例性人暴露。总剂量体积是15mL/kg, 并且静脉内输注在约90分钟内(10mL/kg/h)通过进入肱静脉和/或隐静脉之一中的一次性留置导管进行。至少每7天改变静脉或静脉位置。对照动物仅接受媒介物。示例性制剂是在包括以下或基本上由以下组成的媒介物中的CEM-101:L(+)-酒石酸、D-甘露醇、SWFI、1N H₂O和任选的1-硫代甘油, 如本文所述。

[0205] 给药后, 对一部分动物立即进行安乐死以供尸检评价。对“恢复”组, 在不给药的情况下观察另外28小时, 然后进行安乐死以供尸检评价。

[0206] 实施例11. IV施用后狗体内的药代动力学(PK)。将如本文制备的包含抗生素化合物CEM-101的适于肠胃外施用的药物组合物以5、10和15mg/kg/d每天静脉内施用于雄性(M)和雌性(F)比格犬(家犬(*Canis familiaris*), 7-10kg, 5-7个月大, 2-3周环境适应), 持续14

天或28天,并且与媒介物处理的动物相比较。在第0-24小时测量CEM-101的血浆水平和毒物代谢动力学(颈静脉穿刺,预剂量,然后立即在第0、0.5、1、4、8和24小时完成输注)。也定期测量动物体重。

[0207] 选择高剂量以提供示例性人C_{max}暴露1μg/mL的倍数,并且选择低剂量以提供在典型剂量或比典型剂量稍高的示例性人暴露。总剂量体积是15mL/kg,并且静脉内输注在约90分钟内(10mL/kg/h)通过进入头静脉和/或隐静脉之一中的一次性留置导管进行。至少每隔7天改变静脉或静脉位置。对照动物仅接受媒介物。示例性制剂是在包括以下或基本上由以下组成的媒介物中的CEM-101:L(+)-酒石酸、D-甘露醇、SWFI、1N H₂O和任选的1-硫代甘油,如本文所述。

[0208] 给药后,对一部分动物立即进行安乐死以供尸检评价。对“恢复”组,在不给药的情况下观察另外28天,然后进行安乐死以供尸检评价。

[0209] 应了解猴和狗对疼痛表现出特别的敏感性,并且因此可在施用测试物品时观察疼痛反应。在每种情况中,在IV施用CEM-101后观察到动物无反应,这表明施用是无疼痛的或基本上无疼痛的。