

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97115132

A61K31/165 (2006.01)

※申請日期：97.4.24

※IPC 分類：A61K, C07C (2006.01)

A61K47/40

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 9/08 (2006.01)

化合物及使用環糊精以提升氟甲磺氯黴素與結構相關之抗生素的溶解度之方法

COMPOUNDS AND METHODS FOR ENHANCING SOLUBILITY OF
FLORFENICOL AND STRUCTURALLY-RELATED ANTIBIOTICS
USING CYCLODEXTRINS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商先靈葆雅有限公司
SCHERING-PLOUGH LTD.

代表人：(中文/英文)

艾德華 H 梅哲
MAZER, EDWARD H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士盧森納市威街20號
WEYSTRASSE 20, P.O. BOX, CH-6000 LUCERNE 6, SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 莎倫納 托吉妮
TONGIANI, SERENA
2. 凱思 亞倫 福里和夫
FREEHAUF, KEITH ALAN

國 籍：(中文/英文)

1. 義大利 ITALY
2. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年04月27日；60/914,376

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有改良水溶解度之包含氟甲磺氯黴素之配方。特定而言，本發明係關於利用環糊精形成氟甲磺氯黴素複合物以改善其水溶解度。

【先前技術】

氟甲磺氯黴素為一種廣譜抗生素，其結構上與經發展作為用於牛、豬、家禽及魚之獸醫治療的甲磺黴素及氯黴素相關。

Nuflor®飲用水濃縮物為Schering-Plough之產品，其為一種包含23 mg/mL氟甲磺氯黴素的口服液。該產品係經開發作為用於豬及家禽之飲用水系統的添加劑。當在飲用水中以400 mg/gal(~0.1 mg/ml)之濃度投藥時，該產品在肉雞中降低因大腸桿菌氣囊炎引起的死亡率及減少與胸膜肺炎放線桿菌、多殺巴氏菌、黴漿菌、豬霍亂沙門氏菌及豬鏈球菌II型相關的豬的呼吸性疾病。

與Nuflor®產品相關的一項問題在於氟甲磺氯黴素在水中的溶解度相對低。通常該產品係直接添加入大量飲用水源中，或者該產品係通過比例調節器混合槽系統添加入大量飲用水源中。這些方法需要配方不僅可以400 mg/gal(~0.1 mg/mL)之有效濃度溶解於大量飲用水中，並且要可以~13.5 mg/mL之濃度溶解，以允許使用1：128(1盎司對1加侖)的典型比例調節器混合比。氟甲磺氯黴素在水中的溶解度(1.23 mg/mL)可允許其直接加入至大量飲用水中，

且問題極小；但是對於比例調節器系統，所需濃度要大十倍。因此，已努力改善氟甲磺氟黴素的水溶解度。

環糊精為一群包含多個藉由 α -1-4鍵連接的 α -D-吡喃型葡萄糖單元的環狀低聚物。有三種熟知的自然發生的CD： α 、 β 及 γ ，其分別係由六、七或八個吡喃型葡萄糖單元所組成(圖1)。此外，亦知修飾的CD，如HP- β 環糊精及磺烷基醚-環糊精，其具有可撓性及併入多種分子結構之能力。因其等獨特的結構，已知CD可形成複合物。複合物形成的定義為客體分子可逆截留入主體內腔而產生新型體，即包藏複合物。

環糊精因其藉由形成非共價包藏複合物而提高多種醫用藥劑之表觀溶解度、穩定性及生物利用率的能利，而被用於醫藥配方。與環糊精複合為一種提高水溶性差的醫藥化合物之溶解度的有效方法。環糊精作為主體能在水溶液中與有機及無機分子形成包藏複合物。在主體環糊精與客體分子間的包藏複合物之形成一般係隨環糊精內腔尺寸及客體分子尺寸而變化。天然環糊精在大小及形狀上稍微受限制，因此已使用改質環糊精來克服與天然環糊精相關的限制。

【發明內容】

本發明之組合物一般係呈易於溶劑中復原的可溶性粉末、可溶性顆粒、或冷凍乾燥粉末/團塊的形式。

其他可能的配方包含，但不限於，立即可用之溶液、膠囊、及錠劑和其他供局部使用的配方。

據此，本發明之一態樣提供包含以下成分之組合物：

a) 約 2.5 至約 35 重量 % 的氟甲磺氯黴素或其醫藥上可接受的鹽；

b) 約 0.5 至約 20 重量 % 的環糊精；及

c) 約 20 至約 95 重量 % 的水、溶劑及/或其混合物。

該組合物可呈氟甲磺氯黴素與環糊精之密切複合物的形式，其經移除水及/或溶劑而形成該複合物。

有機溶劑與環糊精的組合對於改善氟甲磺氯黴素在水中的溶解度具有明顯的效果。這種增效作用減少了欲達到溶液中所需藥物濃度及使藥物長時間維持溶液狀態所必需的溶劑量。這點在該領域的實際應用中產生很多益處，例如在用於動物飲用水系統的自動化比例調節器混合槽系統中。其亦可能提供便於使用者操作的氟甲磺氯黴素濃縮溶液，從而避免使用大量溶劑及很難操持及適當處置的大體積容器。此外，可使用環糊精與有機溶劑對於提高氟甲磺氯黴素溶解度的組合作用來減少配方中的環糊精量，進而控制產品的總成本。

此外，已使用溶解度研究(圖 5 及圖 6)證實藥物氟甲磺氯黴素與天然及/或改質環糊精在水中的複合物形成具有相當高的計算結合常數。此點藉由提高其溶解度而提供藥物氟甲磺氯黴素與環糊精在水中的調配益處，且提供一種在水中可達到所需濃度，而不需要有機溶劑共同輔助的方式。

【實施方式】

本發明提供在動物飲用水系統中使用的包含氟甲磺氯黴素或其醫藥上可接受的鹽的組合物。在本發明的一些較佳態樣中，氟甲磺氯黴素係存在於含水配方、溶劑配方、含水/溶劑配方、粉末、顆粒或冷凍乾燥粉末/團塊中。其他配方包含立即可用的溶液、膠囊、錠劑、及其他供局部使用的配方。上述的每種配方可直接加入飲用水系統中，而以快速溶解速率分佈達到抗生素治療劑量。

本發明配方之其中一種關鍵組份為藥物氟甲磺氯黴素。氟甲磺氯黴素可經製備為自由基劑或其鹽形式以及其任何衍生物形式，例如磷酸鹽衍生物及任何氟甲磺氯黴素前體藥物。氟甲磺氯黴素不吸水，因此將其加入於配方中並不會因為吸水而引起不穩定性。氟甲磺氯黴素亦被稱為[R-(R*,S*)]-2,2-二氯-N-[1-(氟甲基)-2-羥基-2-[4-(甲基磺醯基)苯基]-乙基]乙醯胺(參見圖4)。生產這種較佳抗生素之方法，及在該等方法中有用的中間物在美國專利第4,311,857、4,582,918、4,973,750、4,876,352、5,227,494、4,743,700、5,567,844、5,105,009、5,382,673、5,352,832、及5,663,361號中描述。另一較佳抗生素為甲磺氯黴素。亦涵蓋將上述的醫藥上可接受的鹽添加至文中描述的配方中。

在本發明的一些態樣中，組合物中包含的氟甲磺氯黴素量可在約2.5至約35重量%之間。在較佳態樣中，氟甲磺氯黴素之量係在約15至約25重量%之間，而在更佳態樣中，其量係在約20至約25重量%之間。

本發明之組合物較佳包含環糊精。該環糊精可為天然環糊精、改質環糊精或其混合物。天然環糊精的非限制性列表為 α -環糊精、 β -環糊精、 γ -環糊精及其混合物。改質環糊精可包含，例如，HP- β 環糊精、磺烷基-環糊精、甲基化環糊精、乙基化環糊精、及其混合物。

本發明組合物中包含的環糊精量為組合物的約0.5至約20重量%。其量較佳為約0.5至約15重量%，且更佳為組合物的約5至約10重量%。

本發明組合物較佳亦包含水、溶劑、或其混合物。溶劑與環糊精的增效組合明顯改善氟甲磺氯黴素在水中的溶解度。這種增效作用減少了欲達到溶液中藥物所需濃度及使藥物長時間保持溶液狀態所必需的溶劑量。因此，藉由用於動物飲用水的自動化比例調節器混合槽系統進行投藥變得更加容易。另外，可得到便於使用者操作的氟甲磺氯黴素濃縮液，進而避免使用大量溶劑及難於操作和適當處置的大體積容器。此外，可使用環糊精與溶劑對於提高氟甲磺氯黴素溶解度的結合作用來減少配方中的環糊精量，進而控制產品的總成本。

溶劑的非限制性實例包含聚乙二醇300、聚乙二醇400、丙二醇、2-吡咯啉酮(2-pyrrolidone)CE、N-甲基吡咯啉酮、及其混合物。

水一般係以組合物之約20至約95重量%之量存在。在一較佳實施例中，水之存在量為組合物的約40至約80重量%，且更佳為組合物的約5至約10重量%。

一般，溶劑係以組合物之約20至約95重量%之量存在。溶劑較佳係以組合物的約40至約80重量%之量存在，更佳為組合物的約5至約10重量%。

當本發明組合物包含水與溶劑的混合物時，溶劑：水的比率一般係在約1至約10之間。此比率較佳為約1至約5，且更佳為約1至約3。

可將習知之賦形劑，例如著色劑、填料、稀釋劑、界面活性劑、甜味劑、調味劑、防腐劑、抗氧化劑、安定劑、及其他輔助性的醫藥上可接受成份等及其混合物加入配方中。例如，該等配方亦可包含另一些常用的賦形劑，例如黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、界面活性劑、溶劑及其混合物。一較佳的稀釋劑為無水乳糖。其他適宜的稀釋劑包含，但不限於，微晶纖維素、山梨糖醇、澱粉及磷酸鈣。稀釋劑含量範圍可為約0重量%至約40重量%。一較佳潤滑劑為硬脂酸鎂，但其他適宜潤滑劑可包含，但不限於，磷酸鈣及/或磷酸氫鈣。潤滑劑含量範圍可為約0重量%至約5重量%。一較佳之界面活性劑為吐溫80(Tween80)，但其他適宜的界面活性劑可包含，但不限於，十二烷基硫酸鈉。界面活性劑含量範圍可為約0重量%至約10重量%。一較佳黏合劑為聚乙烷基吡咯啉酮(PVP)30之2至20重量%的水溶液或醇溶液。適宜代替物的非限制性列表可包含聚乙烷基吡咯啉酮90、澱粉、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯醯胺及聚乙醇。

其他視需要的惰性成份可根據需要加入本發明組合物

中。該等成份包含防腐劑、抗氧化劑、安定劑、著色劑、甜味劑及調味劑。防腐劑實例包含對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯。抗氧化劑實例包含丁基化羥基茴香醚及硫代甘油鈉。適用於本發明的較佳安定劑包含，例如，BHT或檸檬酸。防止本發明配方中任何活性成份退化的特佳安定劑為濃度在0.01%(w/w)至0.05%(w/w)之間的BHT。其他適宜的安定劑包含，例如，富馬酸、蘋果酸、及酒石酸。當使用適宜的酸作為防腐劑時，其可根據泡騰配方中酸與鹼性組份的化學計量比另外添加或作為酸組份的一部分添加。甜味劑實例為甘露糖醇、乳糖、蔗糖及葡萄糖。

在本發明的又另一態樣中，該等化合物可包含另一種不會干擾或以其他方式妨礙氟甲磺氟黴素之有效性的醫藥活性組合物。應瞭解可將其他活性成份與本發明配方組合。該等成份可包含，例如，消炎劑，例如皮質類固醇；NSAIDS，例如氟尼辛(flunixin)；COX-抑制劑及其他止痛藥、抗寄生蟲化合物，例如阿維菌素(ivermectin)化合物，例如依維菌素(ivermectin)、多拉菌素(doramectin)、殺蟎菌素(milbemycin)、塞拉菌素(selamectin)、埃瑪菌素(emamectin)、依普菌素(eprinomectin)、及莫西菌素(moxidectin)、及/或視需要的殺吸蟲劑。亦可在配方中較佳地使用另一種抗生素。較佳的抗生素可包含四環素。特佳為金黴素及土黴素。其他較佳的額外抗生素包含 β -內醯胺類，例如青黴素類(penicillins)、頭孢菌素類(cephalosporins)，例如青黴素、阿莫西林(amoxicillin)、

或阿莫西林與克拉維酸(clavulanic acid)或其他 β 內醯胺酶抑制劑、頭孢噻呋(ceftiofur)、頭孢喹咪(cefquinome)等的組合。較佳的抗生素亦包含氟喹諾酮類，例如蔥諾沙星(enrofloxacin)、達氟沙星(danofloxacin)、二氟沙星(difloxacin)、奧比沙星(orbifloxacin)及馬波沙星(marbofloxacin)，和大環內脂類抗生素，例如替米考星(tilmicosin)、托拉菌素(tulathromycin)、紅黴素(erythromycin)、阿奇黴素(azithromycin)及其醫藥上可接受的鹽類等。或者，可包含昆蟲生長調節劑與本發明配方組合。

在本發明的另一態樣中，提供治療或預防疾病及易受氟甲磺氟黴素影響之症狀的方法。該等方法包含將足量之文中所述組合物加入水中，並將所得溶液作為待由有需要之對象攝取之液體的部分投與該對象，例如，可將配方加入其飲用水系統中以將處理及治療劑量投與家畜。

投與量為由將化合物引入至水中所得之氟甲磺氟黴素溶液的治療或預防有效量。在此實施例的大部分態樣中，加入水中的化合物量為足以在飲用水中產生約0.01 mg/mL至約0.2 mg/mL之氟甲磺氟黴素濃度之量。在大量飲用水中之較佳濃度為約 0.1 ± 0.09 mg/mL，且當水溶液以一般比例調節器混合比1：128加侖使用時，濃度約 13.5 ± 0.1 mg/mL。根據接受治療的條件及接受治療動物之類型、大小、重量等，涵蓋適當的治療期間在約1至約5天或更長的範圍內(視需要在飲用水中以上述濃度使用該等新穎化合

物)。如熟悉技藝人士所當明瞭，動物將自由地飲用經過處理的水。亦涵蓋當動物可在上述期間內進行飲用時，再對有需要的動物投與足量的氟甲磺氟黴素。

若需要，本發明之化合物可以包或分配器裝置的形式存在，例如經FDA認可的套組，該套組可包含一或多種單位劑型，該單位劑型含有包含活性成份且呈壓縮錠劑、顆粒或冷凍乾燥粉末/團塊形式的化合物。該包可例如，包含金屬或塑料薄膜，例如泡罩包裝。該包亦可由密封在金屬塑料薄膜中的即時可用的可溶解可生物降解小袋所組成。包或分配器裝置可附有投藥說明書。包或分配器亦可附有與容器相關且呈規定藥品之生產、使用或銷售之政府機構所規定之形式的公告，該公告反映機構認可組合物之形式或人或獸醫的投藥。該公告，例如，可為由美國食品與藥物管理局認可的關於處方藥物之標籤或為認可產品的插入物。亦可製備置於適宜容器中之包含調配於可相容醫藥載體中之本發明化合物的組合物，並標示指示症狀之治療。因此，該套組可用於治療或預防有需要之對象的細菌傳染或其他疾病，且包含足量之文中所述化合物及將該化合物加入飲用水中以給與有需要之對象的說明書。

實例

提供以下實例以闡述本發明之一些實施例，但其並不意欲，亦不可以任何方式解釋為限制其範圍。

相溶解度分析為用於測定藥物：CD結合常數的其中一種方法，且其對藥物溶解度的影響已於Higuchi及Connors

的文獻中廣泛地描述。在該等實驗中，隨配位體(L)(在此情況下為環糊精)濃度的增加，監測物質(S)的溶解度。該等實驗係在一系列裝有相同體積的濃度逐增的配位體溶液的試管或玻璃瓶中進行，除了其中一試管僅裝有溶劑。於每個試管中加入已知量的物質或藥物，且使該等樣品在恆溫下平衡。然後分析溶液相的總物質濃度。若形成可溶解複合物，則物質濃度應隨配位體濃度之增加而變化。使用相圖藉由繪製總物質濃度對總配位體濃度可判定溶解度行為。

在混合溶劑(例如水/PEG-300)中之氟甲磺氯黴素溶解度及氟甲磺氯黴素與 β -環糊精複合物係使用高效液相層析法(HPLC)藉由溶解度研究進行評估。HPLC系統係由配備有以 Millennium Chromatography 管理數據軟體為介面之 Waters 2996 光電二極管陣列檢測器的 Waters Alliance Separation Module 所組成。HPLC 流動相係由乙腈及 0.1% 磷酸水溶液(30:70 v/v)所組成。使用 Phenomenx®, Luna C8 5 微米管柱。流速為 1.0 mL/min 且檢測波長為 260 nm。採用 Higuchi Connors 方法由溶解度實驗圖表計算結合常數。亦藉由相同技術研究氟甲磺氯黴素在含水 CD/PEG-300 系統中之溶解度。

在第一組實驗中，進行 FFC 在天然及改質環糊精中的相溶解度研究。該等研究之結果列於下表 I、II、III、IV 及 V 中，且相溶解度圖見圖 5、6、7 及 8。

表 I：藥物 FFC 之水溶解度實驗：

FFC 溶解度，mg/mL	
標準 1	1.91
標準 2	1.90
標準 3	1.95

FFC 溶解度計算值 S_0 為 $4.90\text{E-}07\text{ M}$ 。

表 II：FFC 在 β -CD 複合物中之溶解度

β -CD, M	平均 FFC, mg/mL	STDEV	FFC, M
0.05	15.59	0.66	$4.04\text{E-}05$
0.02	9.79	0.02	$2.54\text{E-}05$
0.01	5.91	0.17	$1.53\text{E-}05$
0.006	4.03	0.01	$1.045\text{E-}05$

FFC:CD 複合物之結合常數計算值為 1429.57 M^{-1} 。

表 III：FFC 在 γ -CD 複合物中之溶解度

γ -CD, M	平均 FFC, mg/mL	STDEV	FFC, M
0.11	10.77	0.30	$2.79\text{E-}05$
0.06	8.20	0.45	$2.12\text{E-}05$
0.03	5.24	0.26	$1.36\text{E-}05$
0.014	3.70	0.01	$9.60\text{E-}06$
0.007	2.51	0.46	$6.51\text{E-}6$

FFC： γ -CD 複合物之結合常數計算值為 612.43 M^{-1} 。

表 IV : FFC 在 Hp- β -CD 複合物中之溶解度

Hp- β -CD, M	平均 FFC, mg/mL	STDEV	FFC, M
0.09	17.43	0.64	4.52E-05
0.05	9.76	0.49	2.53E-05
0.02	7.00	0.01	1.82E-05
0.012	4.88	0.27	1.26E-5
0.006	3.72	0.023	9.62E-6

FFC : HP-CD 複合物之結合常數計算值為 816.652 M^{-1} 。

表 V : FFC 在 Captisol® 複合物中之溶解度

Captisol®, M	平均 FFC, mg/mL	STDEV	FFC, M
0.10	19.18	0.73	4.97E-05
0.05	13.17	0.21	3.41E-05
0.03	7.98	0.23	2.07E-05
0.013	5.11	0.03	1.32E-5
0.006	4.92	0.31	9.28E-6

FFC : Captisol® 複合物之結合常數計算值為 1020.92 M^{-1} 。

在第二組實驗中，研究當 PEG-300 在 FFC-環糊精複合物系統中作為共溶劑使用時，其不同百分比的影響。

在不同百分比 PEG-300 及不同莫耳濃度環糊精存在下，FFC-CD 複合物所得之結果列於下表 VI 及 VII 中。

表 VI：不同百分比 PEG-300 於 FFC:10mM β -CD 系統之影響：

β -CD:PEG-300 系統	FFC 溶解度, mg/mL
10 mM β /3% PEG-300	7.51
10 mM β /10% PEG-300	6.31
10 mM β /50% PEG-300	12.28

表 VII：不同百分比 PEG-300 於 FFC:50mM β -CD 系統之影響：

β -CD:PEG-300 系統	FFC 溶解度, mg/mL
50 mM β /20% PEG-300	10.57
50 mM β /30% PEG-300	14.36
50 mM β /50% PEG-300	15.50

基於得到的 FFC 溶解度結果，證實與環糊精複合為使用高百分比之有機溶劑於調配使用在飲用水系統中之氟甲磺氯黴素(及相關結構抗生素)之濃縮液的替代選擇。另外，當使用 PEG-300 作為 FFC：環糊精複合物之共溶劑時，FFC 的溶解度大幅度增加。

環糊精與藥物(例如氟甲磺氯黴素)間的複合物形成可經不同技術達成。在一技術中，複合物可在水溶液中形成。例如，將藥物的飽和水溶液加入 10% 環糊精中且培養 24 小時。移除多餘藥物且可在此時加入溶劑。在第二種技術中，複合物係藉由使用最小量溶劑的"糊料技術"形成，且環糊精與藥物的糊料係添加至配方中。在第三種技術中，

環糊精/藥物複合物係在持續攪拌下直接於溶劑中形成。

在飲用水系統中使用的可能配方之非限制性實例為：

實例 1：

組份	%(w/w)
氟甲磺氯黴素	1.5%
HP- β CD	10%
水	q.s

實例 1 所述之配方為透明溶液，或者可將其冷凍乾燥為可在水中復原的粉末。

實例 2：

組份	%(w/w)
氟甲磺氯黴素	4.5%
HP- β CD	30%
水	q.s

實例 2 所述之配方為透明溶液，或者可將其冷凍乾燥為可在水中復原的粉末。

實例 3：

組份	%(w/w)
氟甲磺氯黴素	2%
β CD	20%
PEG-300	30%
水	q.s

實例 3 所述之配方為透明溶液，或者可將其冷凍乾燥為可在水中復原的粉末。

藉由FFC:CD複合，可達到所需FFC溶解度，在自動化比例調節器混合槽系統中得到所需濃度，且使藥物長時間保持溶液狀態。此外，包含多種增溶劑(例如 β -CD及PEG-300)的樣品展現FFC之水溶解度的明顯增加。環糊精溶液與PEG-300的增效作用減少了在自動化比例調節器混合槽系統中達到所需濃度所需的溶劑(聚乙二醇)量。環糊精與PEG-300的增效組合亦提供便於使用者操作的FFC濃縮液，從而避免使用大量溶劑及很難操持及適當處置的大體積容器。

雖然文中已描述本發明一些目前較佳的實施例，但熟悉本發明相關技術人士當明白可對所述實施例進行變動及修改，而不脫離本發明主旨及範圍。

因此，本發明僅受隨附專利請求項及適用法律規範所要求範圍的限制。

【圖式簡單說明】

圖1為 α 、 β 及 γ 環糊精的化學結構圖示。

圖2為環糊精的物理結構圖。

圖3為SBE-及HP- β -CD的化學結構圖示。

圖4為氟甲磺氯黴素的化學結構圖示。

圖5為氟甲磺氯黴素在 β 環糊精中的相溶解度圖。

圖6為氟甲磺氯黴素在 γ 環糊精中的相溶解度圖。

圖7為氟甲磺氯黴素在HP- β -環糊精中的相溶解度圖。

圖8為氟甲磺氯黴素在Captisol(一種磺烷基醚環糊精)中的相溶解度圖。

五、中文發明摘要：

氟甲磺氯黴素(FFC)在水中相對低的溶解度(1.3 mg/mL)限制了其在用於治療豬及家禽肺病之加藥飲用水系統中的應用。目前之配方係使用大量有機溶劑以達到在自動化比例調節器混合槽系統中所需的FFC濃度13.5 mg/mL，但對該領域使用者卻存在實際的缺點。本發明係關於天然及改質環糊精之複合物形成對FFC及相關結構之抗生素之水溶解度的影響。此外，本發明係關於在FFC-環糊精系統中作為共溶劑之聚乙二醇(PEG-300)對在混合槽系統中達到所需FFC劑量及避免大量有機溶劑之影響。

六、英文發明摘要：

The relatively low solubility of florfenicol (FFC) in water (1.3mg/mL) limits its use in medicated drinking water systems for treatment of pulmonary disease of swine and poultry. Current formulations use a high volume organic solvent to reach the required FFC concentration of 13.5mg/mL in an automated proportioner mixing tank system, with practical disadvantages for the users in the field. This invention relates to the effects of complex formation with natural and modified cyclodextrins on the aqueous solubility of FFC and antibiotics of related structure. Furthermore, this invention relates to the effects of polyethylene glycol (PEG-300) as a co-solvent in an FFC-cyclodextrin system to achieve the required FFC dose in the mixing tank system and to avoid high volumes of the organic solvent.

十、申請專利範圍：

1. 一種組合物，其包含：
 - a) 約2.5至約35重量%的氟甲磺氯黴素或其醫藥上可接受的鹽；
 - b) 約0.5至約20重量%的環糊精；及
 - c) 約20至約95重量%的水、溶劑及/或其混合物。
2. 如請求項1之組合物，其中該氟甲磺氯黴素或其醫藥上可接受的鹽佔組合物的約15至約25重量%。
3. 如請求項2之組合物，其中該氟甲磺氯黴素或其醫藥上可接受的鹽佔組合物的約20至約25重量%。
4. 如請求項1之組合物，其中該環糊精為天然環糊精、改質環糊精、或其混合物。
5. 如請求項4之組合物，其中該天然環糊精係選自由 α -環糊精、 β -環糊精、 γ -環糊精、及其混合物所組成之群。
6. 如請求項4之組合物，其中該改質環糊精係選自由HP- β 環糊精、磺烷基-環糊精、甲基化環糊精、乙基化環糊精、及其混合物所組成之群。
7. 如請求項1之組合物，其中該環糊精佔該組合物的約0.5至約15重量%。
8. 如請求項7之組合物，其中該環糊精佔該組合物的約5至約10重量%。
9. 如請求項1之組合物，其中水佔該組合物的約40至約80重量%。
10. 如請求項9之組合物，其中水佔該組合物的約5至約10重

量%。

11. 如請求項1之組合物，其中該溶劑係選自由聚乙二醇300、聚乙二醇400、丙二醇、2-吡咯啉酮(2-pyrrolidone)、N-甲基吡咯啉酮、及其混合物所組成之群。
12. 如請求項1之組合物，其中該溶劑佔該組合物的約10至約60重量%。
13. 如請求項12之組合物，其中該溶劑佔該組合物的約15至約40重量%。
14. 如請求項1之組合物，其進一步包含由防腐劑、抗氧化劑、安定劑、著色劑、甜味劑、調味劑、及其混合物所組成之群中之一者。
15. 一種利用如請求項1之組合物於製造用於治療或預防個體疾病之藥物的用途，該治療或預防係藉由投與該個體一混合物而達成，該混合物係經由將該藥物直接添加於水中或經由比例調節器混合槽系統加入水中而獲得。
16. 如請求項15之用途，其中投與有效量的該混合物，以致投與約0.01至約0.2 mg/ml之氟甲磺酸氯黴素或其醫藥上可接受的鹽至該個體。
17. 一種用於治療或預防個體疾病之套組，其包含如請求項1之組合物及將該組合物加入供個體飲用之水中的說明書。
18. 一種氟甲磺酸氯黴素複合物，其包含氟甲磺酸氯黴素與環糊精的密切組合，該組合係藉由形成如請求項1之組合物並移除水、溶劑及/或其混合物以形成複合物而製得。

19. 如請求項1之組合物，其中該溶劑:水之比率為約1至約10。

20. 如請求項19之組合物，其中該溶劑:水之比率為約1至約5。

21. 如請求項20之組合物，其中該溶劑:水之比率為約1至約3。

十一、圖式：

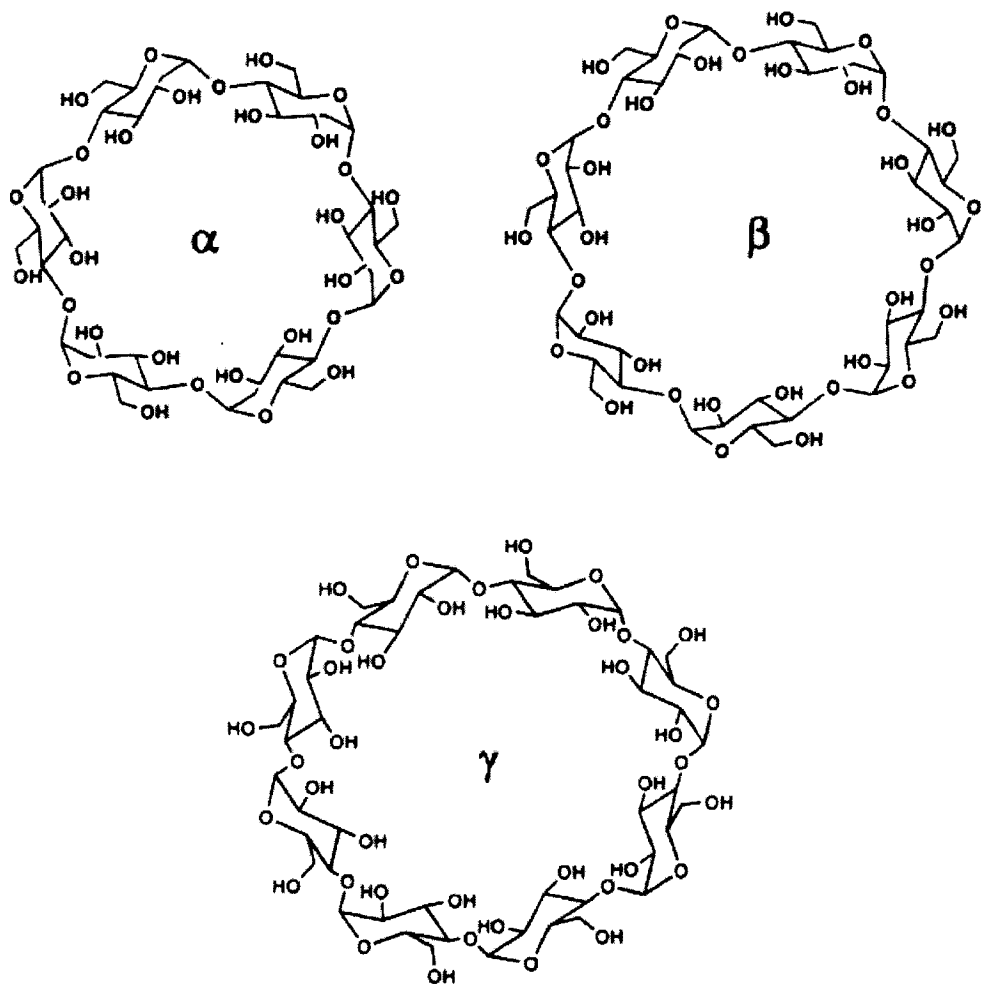


圖 1

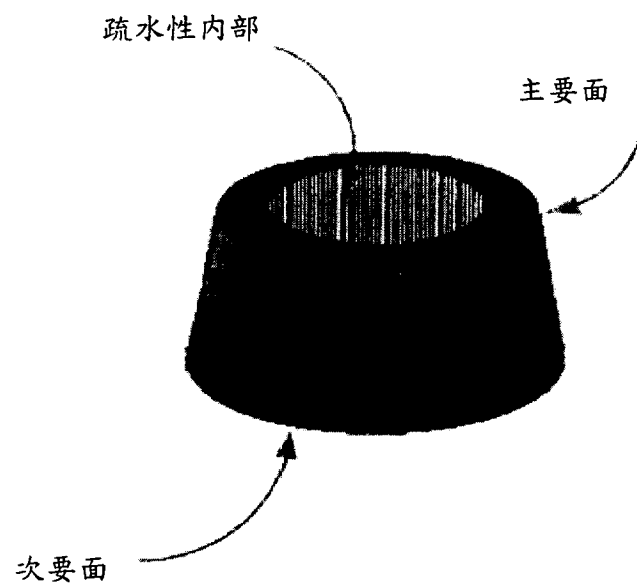


圖 2

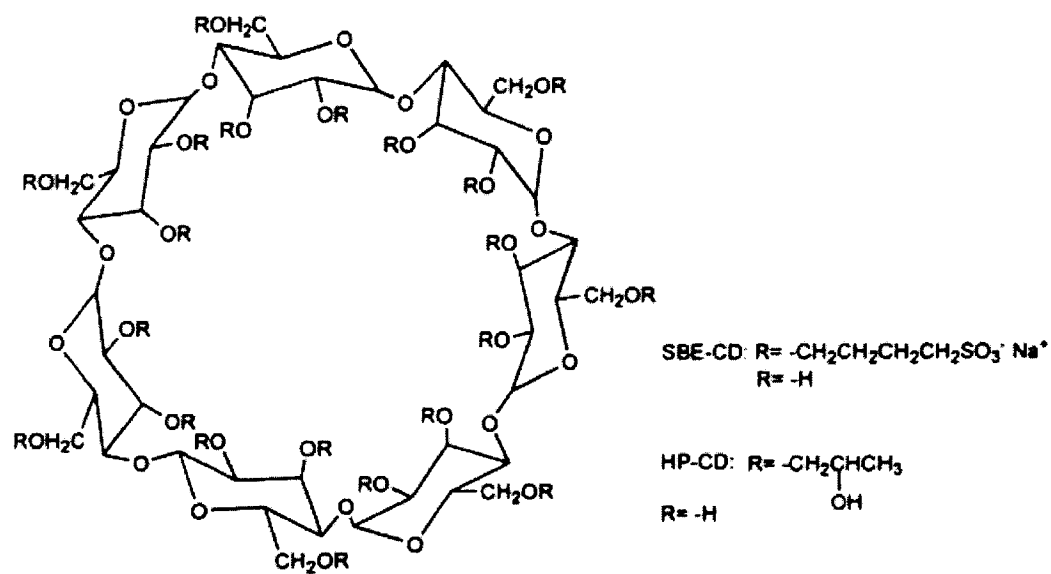


圖 3

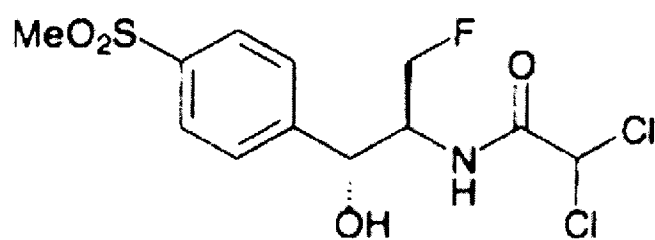


圖 4

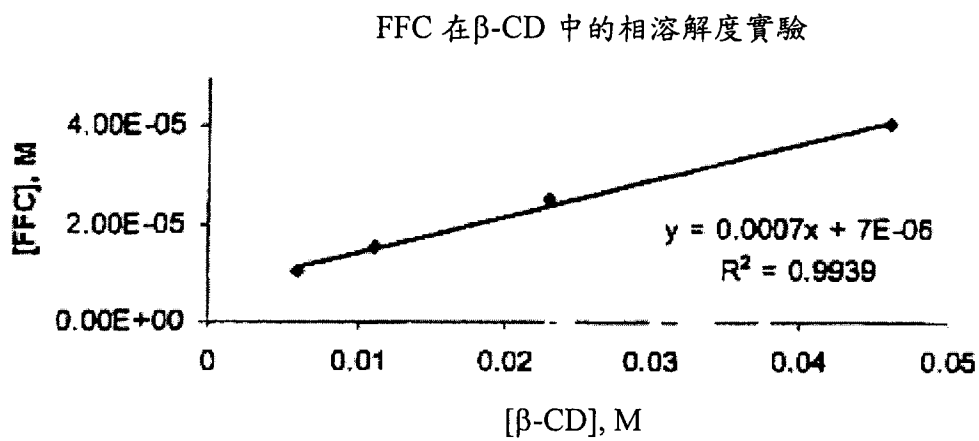


圖 5

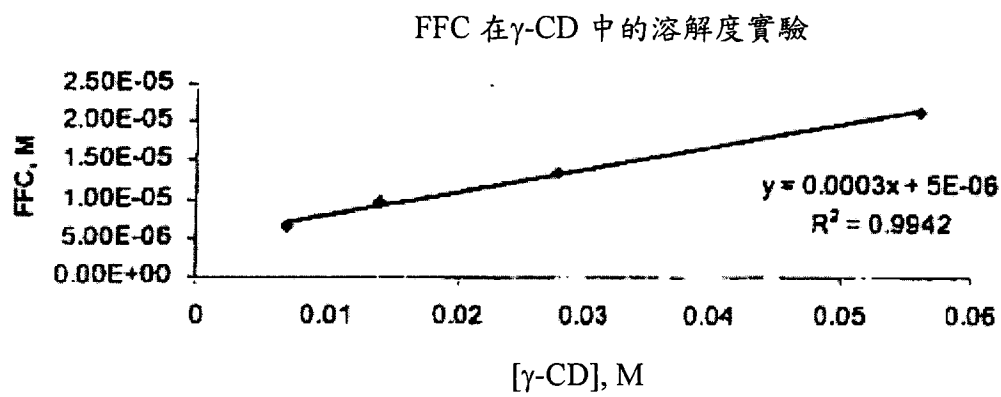


圖 6

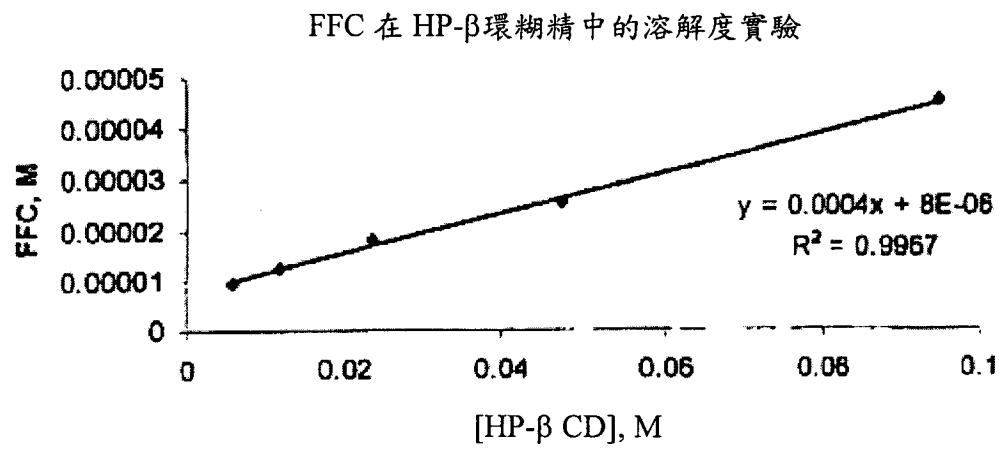


圖 7

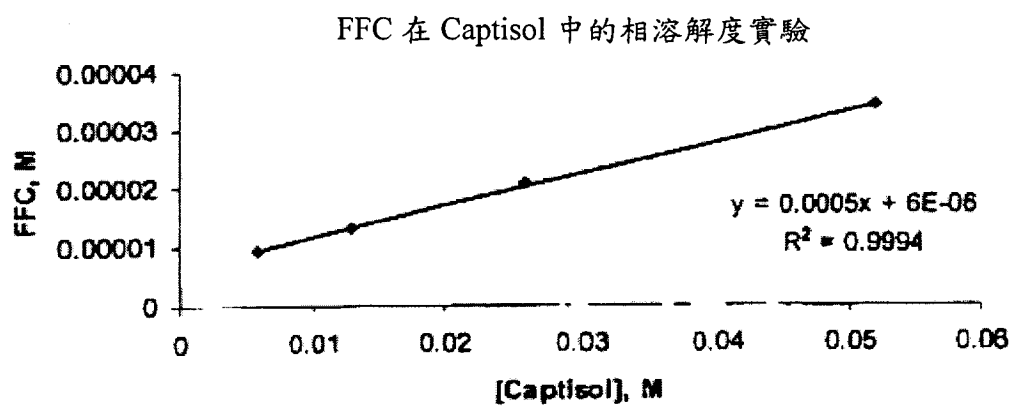


圖 8

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)