



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201806595 A

(43) 公開日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 01 日

(21) 申請案號：106116024

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 16 日

(51) Int. Cl.：

*A61K31/4192 (2006.01)**A61K31/422 (2006.01)**A61K31/047 (2006.01)**A61P31/00 (2006.01)**A61P31/04 (2006.01)**A61P17/10 (2006.01)*

(30) 優先權：2016/05/17 美國

62/337,636

(71) 申請人：美林塔治療學有限公司 (美國) MELINTA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：強森 基斯 亞瑟 JOHNSON, KEITH ARTHUR (US)；杜批 亞林 M. DUFFY,

ERIN M. (US)

(74) 代理人：葉璟宗；鄭婷文；詹富閔

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：146 項 圖式數：8 共 142 頁

(54) 名稱

聯芳基雜環化合物之局部配方與其使用方法

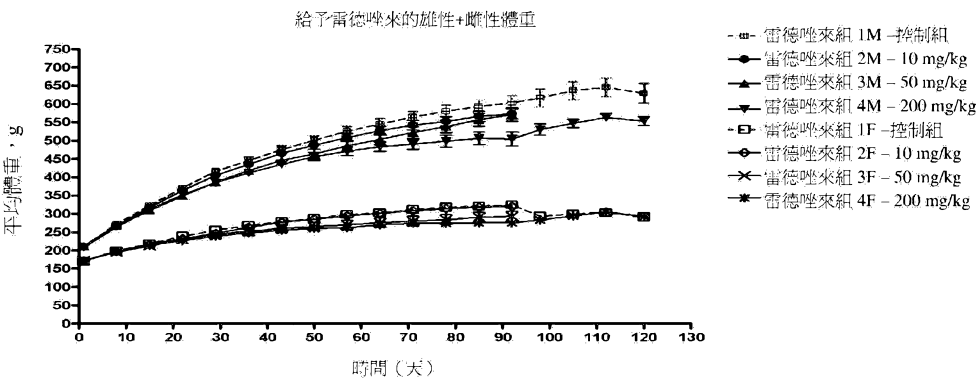
TOPICAL FORMULATIONS OF BIARYL HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND METHODS OF USE THEREOF

(57) 摘要

本發明是關於聯芳基雜環化合物之局部配方與使用其治療有需要之患者之痤瘡以及其他皮膚感染的方法，痤瘡以及其他皮膚感染是由化膿性鏈球菌（*Streptococcus pyogenes*）、無乳鏈球菌（*Streptococcus agalactiae*）、流感嗜血桿菌（*Haemophilus influenza*）、陰道毛滴蟲（*Trichomonas vaginalis*）、克雷伯氏菌屬（*Klebsiella* sp.）、腸桿菌屬（*Enterobacter* sp.）、變形桿菌屬（*Proteus* sp.）、痤瘡丙酸桿菌（*Propionibacterium acnes*）、陰道加德納氏菌（*Gardnerella vaginalis*）或金黃色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

The present invention relates to topical formulations of biaryl heterocyclic compounds and methods of use thereof for treating acne and other skin infections caused or mediated by *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenza*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, or *Staphylococcus aureus* (including Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)) in a patient in need thereof. In certain embodiments, the acne or other skin infection is caused or mediated by *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, or *Staphylococcus aureus*.

指定代表圖：



【圖1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】 聯芳基雜環化合物之局部配方與其使用方法

【英文發明名稱】 TOPICAL FORMULATIONS OF BIARYL
HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND METHODS OF USE
THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明是關於聯芳基雜環化合物之局部配方與使用其治療、預防或降低有需要之患者之痤瘡以及其他皮膚感染之風險的方法，所述痤瘡以及其他皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在一些實施例中，所述痤瘡或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0002】 本申請案主張 2016 年 5 月 17 日所提申之美國臨時申請案第 62/337,636 號的優先權，且其整個揭露內容併入本案供參考。

【先前技術】

【0003】 痤瘡是一種常見的毛皮脂腺發炎疾病，其特徵為粉刺、丘疹、膿包、節結發炎、淺表充滿膿液的囊腫，以及極度情況下的竇形成以及深度發炎（有時與囊化膿有關）。

【0004】 痤瘡的發病機制複雜。激素、角質化、皮脂與細菌之間

的相互作用在某種程度上決定了疾病的過程以及嚴重程度。痤瘡通常始於青春期的時候，此時雄激素增加使得毛皮脂腺的尺寸以及活動性增強。最早的顯微鏡下變化是毛囊內過度角化，其導致毛皮脂腺毛囊受到限制，隨後形成由皮脂、角蛋白以及微生物（特定言之，痤瘡丙酸桿菌（*Propionibacterium acnes*））組成的粉刺。來自痤瘡丙酸桿菌的脂肪酶使得皮脂中的三酸甘油酯分解而形成刺激毛囊壁的游離脂肪酸（FFA）。皮脂分泌物的滯留以及毛囊擴張會引起囊腫形成。毛囊破裂伴隨內容物釋放至組織中誘發了發炎反應，在嚴重的情況下，其癒合有疤痕。

【0005】 痤瘡傾向於在青春期的時候出現，且當生長停止時，通常自發地再次消退。老年人中偶爾仍發現痤瘡。面部、背部以及肩部是感染的主要區域。特別是對於面部而言，嚴重的情況可以引起變異，導致罹患者出現相當大的外形損傷以及顯著的心理負擔。

【0006】 多年來，已開發出用於治療或預防痤瘡的多種組成物。舉例而言，痤瘡可以藉由局部施用各種洗劑、油膏以及其類似物來治療，或藉由例如硫、間苯二酚、水楊酸、過氧化苯甲醯、維生素 A 酸、視黃酸、抗生素（諸如紅黴素（*erythromycin*））以及其類似物局部處理來治療。痤瘡亦已用抗生素以及維甲酸口服治療。然而，當前療法的有效性、可靠性以及便利性未必總是滿足患者期望。

【0007】 水楊酸是長期已知的抗痤瘡活性成分，咸信其使得角層細胞的細胞間黏結減少（參見 C. Huber 等人, *Arch. Derm. Res.* 257, 第 293-297 頁, 1977）。亦已假設水楊酸藉由溶解現有角蛋白栓塞以及藉由防止形成新角蛋白栓塞而起作用。為了對皮膚發揮最佳

的益處，理想的抗痤瘡組成物應該遞送且在角質層中保持最佳濃度的水楊酸，且很少透過皮膚進入一般循環中。另外，使用者對涉及重複施用之治療方案的順應性是重要的。然而，水楊酸在某種程度上具有乾燥以及刺激的傾向且通常可能引起脫皮，以致引起個體避免如獲得最佳益處所需的那樣頻繁地且大量地使用水楊酸產品。因此，使用者對當前水楊酸組成物的順應性小於理想順應性。

【0008】 過氧化苯甲醯已作為角質溶解劑以及抗細菌劑用於皮膚病變（諸如痤瘡）之局部治療。參見例如 Levine 等人, *Ohio State Med. J.*, 65, 492 (1969); Cox 等人的美國專利第 3,535,422 號(1970 年 10 月 20 日公告); Fisher 的英國專利申請案第 1,185,685 號(1970 年 3 月 25 日公開); Stiefel 實驗室有限公司的第 1,163,004 號(1969 年 9 月 4 日公開); 以及 Stiefel 實驗室有限公司的第 1,407,937 號(1975 年 10 月 1 日公開)。局部施用過氧化苯甲醯用於皮膚病變治療充分地詳述於醫學文獻中。參見 Brogdne 等人, *Drugs*, 4, 417 (1974); Poole 等人, *Arch Derm.*, 102, 400 (1972); Eaglstein, *Arch Derm.*, 97, 527 (1968); Pace, *Can. Med. Assoc. J.*, 93,252 (1965); Vasarinsh, *Arch. Derm.*, 98, 183 (1968); Mysliborski 等人, *AFP*, 15, 86 (1977); Nare, *Br. J. Clin. Prac.*, 29, 63 (1975); Fulton 等人, *Arch. Derm.*, 1, 10, 83 (1974); 以及 Wilkinson 等人, *Can. Med. Assoc. J.*, 95, 28 (1966)。

【0009】 雖然過氧化苯甲醯可以是痤瘡、皮脂溢出症以及其他病狀之皮膚病變的適用局部療法，但其具有接觸刺激性的不良副作用。與過氧化苯甲醯療法有關的刺激亦已詳述於前一段落所引用

的醫學文獻中。另外，過氧化苯甲醯誘導的發紅可消弱患者初始感知痤瘡病狀改善的能力。因此，一些患者因刺激問題而否認過氧化苯甲醯療法的益處。當用於治療痤瘡時，過氧化苯甲醯引起乾燥、表皮脫落、發紅增加以及細菌菌群減少。

【0010】 使用其他藥劑（諸如視黃酸）治療痤瘡。然而，視黃酸當局部施用時可極具乾燥以及刺激性，且可對皮膚結構造成不良影響。另外，視黃酸可以經口投與。然而，視黃酸可能產生畸形且具有其他不良副作用。

【0011】 抗生素藥劑（諸如紅黴素、克林達黴素（clindamycin）、四環素（tetracycline）以及 β 內醯胺）亦已經口與局部用於治療痤瘡。然而，如使用大部分抗生素藥劑所產生的問題那樣，一般而言，細菌可以變得具有抗藥性，導致更難以治療的潛在病狀。痤瘡丙酸桿菌、金黃色葡萄球菌、顆粒丙酸桿菌（*Propionibacterium granulosum*）、陰道加德納氏菌以及涉及痤瘡之其他細菌的抗藥性菌株已開始出現。參見例如 Eady E.A.等人，結合過氧化苯與紅黴素對於皮膚的抗紅黴素丙酸桿菌之痤瘡治療效果. *Br. J. Dermatol.* **1996**; 134:107-113；McLean, N. W.; McGroarty, J. A. *Appl. Environ. Microbiol.* **1996**, 62(3), 1089-1092；Nagaraja, P. *Indian J. Med. Microbiol.* **2008**, 26(2), 155-157；Tomusiak, A.等人, *Ginekol. Pol.* **2011**, 82(12), 900-904；Eschenbach, D. A. *Clin. Infectious Dis.* **2007**, 44(2), 220-221。另外，細菌（包含細菌的抗藥性菌株）亦可導致其他併發症，諸如皮膚感染、眼感染、骨骼和關節感染、中樞神經系統感染以及心內膜炎。因此，在抗生素治療痤瘡的情況下，非常需要亦適用於抗藥性細菌的有效療法。參見 Tan, A.W.以及

Tan, H.H., “尋常痤瘡,： 抗生素治療的回顧”, *Expert Opin. Pharmacother.*, 2005 年 3 月 6(3), 409-418； Oprica, C.等人, “痤瘡丙酸桿菌的抗生素耐受性之歐洲監控研究”, *臨床微生物學與感染*, 第 11 卷, 第 3 期, 2005 年 3 月, 第 204-312 頁；以及 Goldstein, E. 等人, “瑞他莫林(SB-275833)對 141 株臨床丙酸桿菌屬分離株（包含 117 株痤瘡丙酸桿菌分離株）的體外活動比較”, *抗微生物藥劑及化學療法*, 2006 年 1 月, 第 379-381 頁, 第 50 卷, 第 1 期。

【0012】 細菌性陰道炎（BV）是育齡女性的最常見陰道疾病之一。由於 BV 是由正常陰道微生物的不平衡引起，因此存在多種風險因素，包含子宮內裝置的使用、灌洗器的使用以及新的性配偶。陰道加德納氏菌是 BV 病原體。BV 可以呈現為排尿時灼燒感以及白色或灰色排泄物伴魚腥類似氣味。另外，BV 會增加感染性傳播疾病（包含 HIV/AIDS）的風險。當前抗生素治療 BV 的失效率以及復發率較高。因此，重要的是存在用於治療、預防或降低 BV 風險之安全、有效且方便的替代物。

【0013】 根據前述內容，且特別是考慮到抗藥性細菌菌株的出現，發現不斷地需要用於治療、預防或降低痤瘡、BV 以及其他皮膚感染之風險的安全、有效且方便方式，所述痤瘡、BV 以及其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、金黃色葡萄球菌或陰道加德納氏菌引起或介導。

【0014】 皮膚感染（包含痤瘡以及 BV）已藉由多種方法（包含局部配方的投與）治療。然而，這些局部配方通常具有不良副作用以及次佳的功效。因此，需要改良局部配方以治療、預防以及降低由痤瘡丙酸桿菌、金黃色葡萄球菌或陰道加德納氏菌引起或介

導之痤瘡、BV 以及其他皮膚感染的風險。

【發明內容】

【0015】 本發明是關於聯芳基雜環化合物的局部配方以及使用其治療、預防和/或降低有需要之患者之痤瘡以及其他皮膚感染之風險的方法，所述痤瘡以及其他皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。舉例而言，所用局部配方是以安全且有效的量投與。局部配方可以包含例如噁唑啉酮化合物。

【0016】 另外，本發明提供抗生素化合物用於製造藥劑的用途，所述藥劑適用於治療、預防和/或降低痤瘡以及其他皮膚感染之風險，所述痤瘡以及其它皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0017】 在一個態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來（radezolid）或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體

藥物，以及穿透增強劑。

【0018】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；緩衝劑；防腐劑；乳化穩定劑；保濕劑；美容增強劑；pH 調節劑；非離子型界面活性劑；以及水。

【0019】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；緩衝劑；防腐劑；保濕劑；增稠劑；pH 調節劑；以及水。

【0020】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；緩衝劑；防腐劑；乳化劑；保濕劑；pH 調節劑；增稠劑；鹽；以及水。

【0021】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；乳化穩定劑；保濕劑；美容增強劑；防腐劑；緩衝劑；pH 調節劑；以及水。

【0022】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 15 重量%單水合檸檬酸、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 30 重量%鯨蠟硬脂醇、約 0.1 重量%至約 25 重量%聚西托醇 1000 (cetomacrogol 1000)、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%環甲聚矽氧烷、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%二甲聚矽氧烷、足量的

1.0 N NaOH 直至約 pH 3.5 至約 pH 4.5，以及足量的純化水直至 100%。

【0023】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 15 重量%單水合檸檬酸、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 20 重量%纖維素羥乙基醚 HXX (Natrosol HXX)、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 3.5 至約 pH 4.5，以及足量的純化水直至 100%。

【0024】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%微粉化雷德唑來鹽酸鹽、約 0.01 重量%至約 15 重量%三乙醇胺、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.01 重量%至約 20 重量%聚山梨醇酯 80、約 0.1 重量%至約 10 重量% NaCl、約 0.1 重量%至約 20 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N HCl 直至約 pH 7.5 至約 pH 8.0，以及足量的純化水直至 100%。

【0025】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 0.1 重量%至約 30 重量%鯨蠟硬脂醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%環甲聚矽氧烷、約 0.1 重量%至約 30 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 0.5 重

量%至約 7.5 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 15 重量%無水檸檬酸、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 4.2，以及足量的純化水直至 100%。

【0026】 在另一態樣中，本發明是關於本文中揭露之局部配方用於治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0027】 在另一態樣中，本發明是關於一種使用本文所揭露之局部配方治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的方法，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0028】 在另一態樣中，本發明是關於用於治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的本文中所揭露局部配方，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄

球菌（MRSA）引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0029】 參考以下實施方式以及申請專利範圍可更充分地瞭解本發明的前述以及其他態樣以及實施例。為了清楚起見而在單獨實施例之上下文中描述的本發明特定特徵亦可組合提供於單一實施例中。本發明特別涵蓋且本文中揭露實施例的所有組合，就如同每種組合經個別地且明確地揭露一般。相反，為了簡潔起見而在單一實施例之上下文中所述的本發明之多個特徵亦可分開提供或以任何適合的子組合形式提供。本發明亦特別涵蓋且本文中揭露實施例中所列舉之特徵的所有子組合，僅如同每種這類子組合在本文中個別地且明確地揭露一般。

【圖式簡單說明】

【0030】

圖 1 繪示了長期大鼠研究中的雷德唑來安全性，如隨時間變化的平均體重所指示。

圖 2 繪示了長期大鼠研究中的利奈唑胺安全性，如隨時間變化的平均體重所指示。

圖 3 繪示了當用雷德唑來處理時的隨時間變化之囊中細菌負荷。

圖 4 繪示了當用雷德唑來處理時的隨時間變化之囊以及血漿中之雷德唑來含量。

圖 5 繪示了在（i）零時、（ii）3 個月（2-8°C）、（iii）1 個月

(25°C)、(iv) 3 個月 (25°C)、(v) 6 個月 (25°C)、(vi) 1 個月 (40°C)、(vii) 3 個月 (40°C) 以及 (viii) 6 個月 (40°C)，雷德唑來鹽酸鹽配方穩定性測試結果。

圖 6 繪示了在 (i) 零時、(ii) 1 個月 (25°C)、(iii) 3 個月 (25°C)、(iv) 6 個月 (25°C)、(v) 1 個月 (40°C)、(vi) 3 個月 (40°C) 以及 (vii) 6 個月 (40°C)，雷德唑來甲磺酸鹽配方穩定性測試結果。

圖 7 繪示了不同雷德唑來配方經皮以及皮膚遞送之比較性遞送劑量 (包含離群值)。

圖 8 繪示了不同雷德唑來配方經皮以及皮膚遞送之比較性遞送劑量 (排除離群值)。

【實施方式】

【0031】 本發明是關於聯芳基雜環化合物之局部配方以及使用其治療、預防或降低有需要之患者之痤瘡以及其他皮膚感染風險的方法，所述痤瘡以及其他皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌 (包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌 (MRSA)) 引起或介導，其中局部配方包括安全且有效量的抗生素，亦即抗微生物化合物，諸如如本文所述的噁唑啉酮化合物。本文中揭露之局部配方適用於治療、預防或降低可局部管控之多種皮膚或黏膜感染的風險，所述皮膚或黏膜感染是由革蘭氏陰性細菌 (Gram-negative

bacteria)(諸如克雷伯氏菌 (*Klebsiella*) 屬、腸桿菌 (*Enterobacter*) 屬、嗜血桿菌屬、莫拉菌 (*Moraxella*) 屬、棒狀桿菌屬以及變形桿菌屬) 或革蘭氏陽性生物體 (諸如痤瘡丙酸桿菌屬、鏈球菌屬或葡萄球菌屬，包含 MRSA) 引起。在特定實施例中，本發明是關於聯芳基雜環化合物之局部配方以及使用其治療、預防或降低痤瘡以及其他皮膚感染風險的方法，所述痤瘡以及其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

1. 定義

【0032】 如本文所用，術語「患者」是指人類或動物（在動物的情況下，更典型地是哺乳動物）個體，其被認為是需要治療、預防或降低患者之皮膚感染風險之方法，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌 (MRSA)) 引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0033】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受」是指在合理醫學判斷範圍內，適合與人類以及動物組織接觸而不會造成過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、材料、組成物、載劑、配方和/或劑型。

【0034】 如本文所用，術語「治療」是指治癒、阻滯患者或個體之已存在痤瘡發作或其他皮膚感染的發展、緩解其症狀或影響、改善或促使其消退，所述痤瘡發作或其他皮膚感染是由化膿性鏈

球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡發作或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0035】如本文所用，術語「預防」是指徹底地或近乎徹底地中止患者或個體出現痤瘡發作或其他皮膚感染，特別是患者或個體易患此類皮膚感染時，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡發作或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起。預防亦可包含抑制痤瘡發作或其他皮膚感染。

【0036】如本文所用，術語「降低風險」是指降低痤瘡發作或其他皮膚感染發生的可能性或概率，特別是當患者或個體易患此類發病時，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡發作或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起。

【0037】如本文所用，術語「醫藥學上有效量」是指當單獨或與

適用於治療、預防或降低痤瘡或其他皮膚感染風險之其他活性成分組合投與時有效之化合物或配方的量，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。舉例而言，醫藥學上有效量是指給予接受患者或個體之配方或醫學裝置中所存在之化合物的量，此量足以誘發生物活性，例如針對由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導之痤瘡或其他皮膚感染的活性。化合物組合視情況為協同組合。若當組合投與時化合物作用大於化合物當作為單一藥劑單獨投與時之相加作用，則發生如例如 Chou 以及 Talalay, Adv. Enzyme Regul.第 22 卷, 第 27-55 (1984)頁所述的協同作用。一般而言，協同作用在化合物之次最佳濃度下得到最清楚的證明。協同作用可以關於較低細胞毒性、增強的抗增殖和/或抗感染作用，或組合之一些其他有利作用（相較於個別組分）。

【0038】術語「預防有效量」是指為了預防或降低痤瘡發作或其他皮膚感染風險而投與之化合物或配方的有效量，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡發作或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄

球菌引起。換而言之，可投與的量提供預防或防治作用。

【0039】 如本文所用，「局部施藥」以及「局部投藥」是指將化合物或配方施加至患者皮膚，此是例如藉由用手或施藥器（諸如拭子、滾筒或噴霧器）將所述化合物或配方直接佈置或展佈於患者之外部皮膚、頭皮、毛髮、毛皮、羽毛、皮屑、殼體、眼或耳朵上。局部施藥以及局部投藥亦可包含陰道內投與本申請案之化合物或配方，例如使用施藥器，諸如拭子、滾筒或噴霧器。

【0040】 如本文所用，術語「局部配方」是指施加至有需要之患者之皮膚的配方，所述配方包括一或多種聯芳基雜環化合物（例如雷德唑來）。在一些實施例中，本文中揭露之局部配方直接佈置或展佈於患者之外部皮膚、頭皮、毛髮、毛皮、羽毛、皮屑、殼體、眼或耳朵上，例如藉由用手或施藥器，諸如拭子、滾筒或噴霧器。在其他實施例中，本文中揭露之局部配方施加於陰道內，諸如藉由使用施藥器，諸如拭子、滾筒或噴霧器。在一些實施例中，本文中揭露之局部配方呈凝膠、乳膏或洗劑形式。

【0041】 如本文所用，術語「無防腐劑」是指組成物包含的防腐劑小於 0.005 重量%。在一些實施例中，本文中揭露之無防腐劑配方包含小於 0.005 重量%之防腐劑，所述防腐劑由以下各者所構成之族群中選出：對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲醇、苯紮氯銨、氯化十六烷基吡鎔、苯甲酸、苯甲酸鈉、山梨酸鉀以及其組合。在其他實施例中，本文中揭露之無防腐劑配方包含所有總計小於 0.005 重量%之對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲醇、苯紮氯銨、氯化十六烷基吡鎔、苯甲酸、苯甲酸鈉、山梨酸鉀。在又其他實施例中，本文中揭露之無防腐劑配方包含

各自小於 0.005 重量%的對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲醇、苯紮氯銨、氯化十六烷基吡鎂、苯甲酸、苯甲酸鈉、山梨酸鉀。

【0042】 如本文所用，「皮膚病學上可接受」是指所述術語的成分適合與組織（例如皮膚或毛髮）接觸使用而無異常毒性、不相容性、不穩定性、刺激性、過敏反應或其類似性質。

【0043】 就適用於本文所揭露之局部配方中的抗生素化合物而言，以下術語可為適用的，然而應記住更具體的定義亦明示於本文提及的參考文獻中且併入本文供參考。

【0044】 本文所述之化合物可以具有不對稱中心。含有經不對稱取代之原子之本文所揭露化合物可以光學活性或外消旋形式分離。所屬領域中熟知如何製備光學活性形式，諸如藉由解析外消旋形式或藉由自光學活性起始物質合成。本文所述之化合物中亦可存在烯烴、 $C=N$ 雙鍵及其類似物之許多幾何異構體，且所有此類穩定異構體均涵蓋於本發明中。描述本文所揭露化合物之順式及反式幾何異構體且其可以異構體混合物或分開的異構體形式分離。除非特別指定具體立體化學或異構形式，否則希望為結構之所有對掌性、非對映異構體、外消旋及幾何異構形式。適當時，用於製備本文所揭露之化合物的所有方法以及其中所製備之中間物視為本發明的一部分。適當時，所示或所述化合物之所有互變異構體亦視為本發明之一部分。

【0045】 若連至取代基之一鍵經展示與連接環中之兩個原子的一鍵交叉，則此類取代基可以鍵結至環中之任何原子。若所列取代基未指示此類取代基鍵結至指定化學式之化合物的其餘部分的原

子，則此類取代基可經此類取代基中的任何原子鍵結。取代基及/或變數之組合僅當此類組合產生穩定化合物時才容許。

【0046】 如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」是指所揭露化合物之衍生物，其中母化合物藉由製成其酸鹽或鹼鹽而經修飾。醫藥學上可接受之鹽的實例包含（但不限於）鹼性殘基（諸如胺）之無機或有機酸鹽；酸性殘基（諸如羧酸）之鹼鹽或有機鹽；以及其類似物。醫藥學上可接受之鹽包含母化合物與例如無毒無機酸或有機酸形成之習知無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，此類習知無毒鹽包含（但不限於）衍生自無機酸及有機酸之鹽，所述酸選自2-乙醯氧基苯甲酸、2-羥基乙烷磺酸、乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、檸檬酸、依地酸（edetic acid）、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、乙醇醯基對胺苯基胍酸、己基間苯二酚酸、海巴胺酸（hydrabamic）、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、羥基順丁烯二酸、羥基萘甲酸、羥乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲烷磺酸、萘磺酸、硝酸、草酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、亞乙酸、丁二酸、胺磺酸、對胺基苯磺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸、甲苯磺酸以及通常存在的胺基酸，例如甘胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、精胺酸等。

【0047】 本文所揭露化合物之醫藥學上可接受之鹽可以藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分的母化合物合成。一般而言，此類鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者混合物中發生反應來製

備；一般而言，非水性介質（如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈）較佳。適合鹽之清單見於雷明頓：*藥物的科學與實踐*，第22版（藥學快報，2012）。舉例而言，鹽可以包含（但不限於）本文所揭露之含有脂族胺、含有羥基胺以及含有亞胺之化合物的鹽酸鹽以及乙酸鹽。

【0048】 另外，本文中所揭露之化合物（例如化合物之鹽）可以水合形式或未水合（無水）形式或以與其他溶劑分子的溶劑合物形式存在。水合物的非限制性實例包含單水合物、二水合物等。溶劑合物的非限制性實例包含乙醇溶劑合物、丙酮溶劑合物等。

【0049】 本文中所揭露之化合物亦可以前體藥物（例如醫藥學上可接受之前體藥物）形式製備。由於前體藥物已知可增強藥物的許多所需品質（例如溶解度、生物可用性、製造等），因此本文所揭露之化合物可以前體藥物形式遞送。因此，本發明意欲涵蓋本文所揭露化合物之前體藥物的局部配方以及其遞送方法。「前體藥物」意欲包含任何共價鍵結的載劑，當此類前體藥物投與哺乳動物個體時，所述載劑釋放本文所揭露化合物之活性母體藥物。本文所揭露化合物之前體藥物是藉由修飾化合物中所存在之官能基來製備，以使得所述修飾在常規操作中或活體內裂解成母體化合物。前體藥物包含本文所揭露之化合物，其中羥基、胺基或硫氫基與任何基團鍵結，當向哺乳動物個體投與本文所揭露化合物之前體藥物時，其裂解而分別形成游離羥基、游離胺基或游離硫氫基。前體藥物之實例包含（但不限於）本文所揭露化合物中之醇以及胺官能基的乙酸鹽、甲酸鹽以及苯甲酸鹽衍生物。

【0050】 「穩定化合物」以及「穩定結構」意指足夠穩固而能經受

自反應混合物分離以及適當時純化以及調配成有效治療劑的化合物。

【0051】 如本文所用，「皮膚感染」包含（但不限於）尋常痤瘡、紅斑痤瘡、膿皰、外耳炎、細菌性結膜炎以及細菌性陰道炎。

【0052】 如本文所用，「治療痤瘡」是指緩和、減少、預防、改善或排除由皮脂腺以及毛髮毛囊上之激素以及其他物質之作用所引起之病症的存在或病徵，其典型地引起皮膚上發生孔隙阻塞以及形成發炎性或非發炎性病變。具體地說，其關於疵點、病變或丘疹、萌前丘疹、黑頭粉刺與/或白頭粉刺。

【0053】 如本文所用，「治療細菌性陰道炎」是指緩和、減少、預防、改善或排除由陰道加德納氏菌在陰道中之作用引起的病症之存在或病徵。

【0054】 在說明書中，除非上下文另外明確規定，否則單數形式亦包含複數。除非另有定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域中具通常知識者通常所瞭解之含義相同的含義。在有衝突的情況下，以本說明書為準。

【0055】 除非另外指明，否則本文所用之所有百分比以及比率均以重量計。

【0056】 在通篇說明書中，在組成物描述為具有、包含或包括特定組分的情況下，預期組成物亦基本上由所述組分組成或由所述組分組成。類似地，在方法或製程描述為具有、包含或包括特定製程步驟的情況下，所述製程亦基本上由所述製程步驟組成或由所述製程步驟組成。另外，應瞭解步驟次序或用於執行特定動作之次序並不重要，只要本發明保持可操作即可。此外，可同時執

行兩個或超過兩個步驟或動作。

2. 本發明之方法

【0057】 本發明是關於藉由投與安全且有效量的本文所揭露局部配方來治療有需要之患者之座瘡以及其他皮膚感染的方法，所述座瘡以及其他皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、座瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，座瘡或其他皮膚感染是由座瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起。在特定實施例中，治療是治癒患者或個體之座瘡發作或其他皮膚感染。在特定實施例中，治療是阻滯患者或個體之座瘡發作或其他皮膚感染的發展。在特定實施例中，治療是緩解患者或個體之座瘡發作或其他皮膚感染的症狀或影響。在特定實施例中，治療是減緩患者或個體之座瘡發作或其他皮膚感染。在特定實施例中，治療是促使患者或個體之座瘡發作或其他皮膚感染消退。

【0058】 本發明是關於藉由投與安全且有效量的本文所揭露局部配方來預防有需要之患者之座瘡以及其他皮膚感染的方法，所述座瘡以及其他皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、座瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，座瘡或其他皮膚感染是由座瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。在特定實施例中，預防是完

全地或幾乎完全地中止患者或個體出現痤瘡發作或其他皮膚感染。在特定實施例中，預防是抑制患者或個體之痤瘡發作或其他皮膚感染。

【0059】 本發明是關於藉由投與安全且預防有效量之本文所揭露局部配方來降低患者之痤瘡以及其他皮膚感染風險的方法，所述痤瘡以及其他皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0060】 如上文所論述，痤瘡以及其他皮膚感染可以由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。已發現本文中所揭露之局部配方適用於治療、預防或降低這些微生物感染以及相關痤瘡或由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導之其他皮膚感染的風險。本文所揭露之方法可以有效地應用於患者（不論人類或動物）。

【0061】 如上文所論述，細菌性陰道炎可以由陰道加德納氏菌引起或介導。已發現本文中所揭露之局部配方適用於治療、預防或降低由陰道加德納氏菌引起或介導之細菌性陰道炎的風險。本文所揭露之方法可以有效地應用於患者（不論人類或動物）。

【0062】 實施本文所揭露之方法時，為了提供作用而使用之局部配方在患者或個體中的組織含量或有時血液含量需要在足夠的時間間隔期間具有適當含量。另外，由於其通常花費有限量的時間

達成此類血液或組織含量，因此重要的是局部配方在某個適當的時間投與。適於投與局部用組成物的時間將取決於化合物以及其配方的藥物動力學特徵、完成投藥所需的時間、患者特徵、所需臨床結果等。

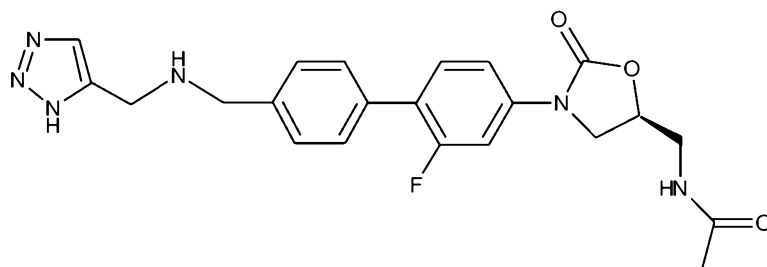
【0063】 本文中所揭露之配方藉由局部投藥來提供給患者或個體，包含（但不限於）投與皮膚、毛髮、毛皮、羽毛、耳朵、眼或陰道。

3. 適用於本文所揭露局部配方中之抗生素化合物

【0064】 適用於本文所揭露之局部配方以及使用方法中的抗生素（亦即抗微生物）化合物或抗生素藥劑是對引起或介導或涉及痤瘡以及由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導之其他不良皮膚感染的細菌特別有效；且對此類細菌的抗藥性菌株特別有效的彼等物。

【0065】 適用於本文所揭露局部配方中之抗生素化合物可以包含其醫藥學上可接受之鹽、酯、互變異構體或其前體藥物。本發明亦提供包括有效量之一或多種本文所揭露抗生素化合物以及穿透增強劑的局部配方。本發明進一步提供製備這些局部配方的方法。

【0066】 特別適用於本發明的抗生素化合物是雷德唑來（下文展示結構）或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物：



【0067】 化合物雷德唑來之其他名稱包含：

RX-1741；

N-[3-(2-氟-4'-{[(3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-胺基]-甲基}-聯苯-4-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-(S)-基甲基]-乙醯胺；

N-[3-(2-氟-4'-{[(1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-胺基]-甲基}-聯苯-4-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-(S)-基甲基]-乙醯胺；

N-{[(5S)-3-(2-氟-4'-{[(1H-1,2,3-三唑-5-基甲基)胺基]甲基}聯苯-4-基)-2-側氧基-1,3-噁唑啉-5-基]甲基}乙醯胺；

869884-78-6；

UNII-53PC6LO35W；以及

(S)-N-((3-(4'-((((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-2-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基噁唑啉-5-基)甲基)乙醯胺。

【0068】 如本文所用，術語雷德唑來亦可用於指雷德唑來之互變異構體，例如化合物(S)-N-((3-(4'-((((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)甲基)-2-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基噁唑啉-5-基)甲基)乙醯胺或化合物 N-((3-(4'-((((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)甲基)-2-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基噁唑啉-5-基)甲基)乙醯胺。

4. 配方以及投藥

【0069】 本文所揭露之方法可以藉由將本文所揭露之局部配方投與有需要之患者或個體來實施。局部配方的劑量將取決於預定的患者或個體以及目標微生物，例如目標細菌性生物體。配方典型地包含與醫藥學上可接受之載劑合併的聯芳基雜環抗生素化合物（例如雷德唑來）。

【0070】 載劑就與本文所揭露之化合物相容且對接受者無害而言應該是「可接受的」。就此而言，醫藥學上可接受之載劑意欲包含

與投藥相容的任何以及所有溶劑、分散介質、包衣、吸收延遲劑以及其類似物。此類介質及藥劑用於醫藥活性物質之用途在所屬領域中已知。除非任何習知介質或藥劑與活性化合物不相容，否則涵蓋其用於本文所揭露之局部配方中的用途。亦可將補充活性化合物（如所屬領域中所揭露與/或已知的那樣鑑別或設計）併入本文所揭露之局部配方中。配方可宜以單位劑型呈現且可藉由藥劑學/微生物學領域中熟知之任何方法來製備。一般而言，一些配方如下製備：將化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者合併且接著必要時使產物成形為所需配方。

【0071】 在一些實施例中，本文所揭露之方法、用途以及局部配方可以更包含其他活性劑。在一些實施例中，其他活性劑是由以下所構成的族群中選出：水楊酸、過氧化苯甲醯、乙醇酸、乳酸、檸檬酸、乳糖酸、三氯沙（triclosan）、三氯卡班（triclocarban）以及其組合。可根據本發明使用的其他示例性藥劑包含 Decker, A.; Graber, E. M. J. Clin. Aesthet. Dermatol. **2012**, 5(5), 32-40 中論述的彼等藥劑，所述文獻的內容全部併入本文供參考。

【0072】 本文所揭露之局部配方可以調配成與其預定投藥途徑相容。這些局部配方可以包含固體以及半固體。溶液或懸浮液可以包含以下組分：無菌稀釋劑，諸如水、生理鹽水溶液、不揮發性油、聚乙二醇、丙三醇、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽，以及張力調節劑，諸如氯化鈉或右旋糖。pH 可以用酸或鹼（諸如鹽酸或氫氧化鈉）調節。

【0073】 廣泛多種配方以及投藥方法可以見於 S. K. Niazi 編，藥物配方手冊，第 1-6 卷[第 1 卷壓縮固態產品，第 2 卷未壓縮藥物產品，第 3 卷液態產品，第 4 卷半固態產品，第 5 卷成藥，以及第 6 卷無菌產品]，CRC Press, 2004 年 4 月 27 日。

【0074】 適於局部投藥的配方（包含眼療法）包含液體或半液體製劑，諸如擦劑、洗劑、凝膠、敷劑、水包油或油包水乳液（諸如乳膏、軟膏或糊狀物）；發泡體；或溶液或懸浮液，諸如滴劑。局部投與皮膚表面的配方可以藉由將藥物分散於皮膚病學上可接受之載劑中來製備，諸如洗劑、乳膏、軟膏或肥皂。能夠在皮膚上形成膜或層以使敷劑定位且防止移除的載劑是適用的。局部投與內部組織表面時，可以將藥劑分散於液體組織黏著劑中或已知可增強組織表面吸收的其他物質中。舉例而言，可以有利地使用羥丙基纖維素或纖維蛋白原/凝血酶溶液。或者，可以使用組織塗佈溶液，諸如含有果膠的配方。

【0075】 另外，局部配方中的載劑可以呈以下形式：水醇系統（例如液體以及凝膠）、油或矽酮類無水系統，或乳化系統，包含（但不限於）水包油型、油包水型、水包油包水型以及矽酮包水包油型乳液。乳液可以涵蓋大範圍的稠度，包含稀洗劑（其亦可適於噴霧劑或氣溶膠遞送）、乳脂狀洗劑、輕質乳膏、重質乳膏以及其類似物。乳液亦可包含微乳液系統。其他適合的局部載劑包含無水固體以及半固體（諸如凝膠以及棒）；以及水基泡沫（mousse）系統。適用於本文所揭露之局部配方中之局部載劑系統的非限制性實例描述於以下四種參考文獻中，所有這些文獻全文併入本文供參考：「太陽產品處方集」，化妝品與衛生用品，第 105 卷，第

122-139 頁（1990 年 12 月）；「太陽產品處方集」，化妝品與衛生用品，第 102 卷，第 117-136 頁（1987 年 3 月）；Figueroa 等人的美國專利第 4,960,764 號（1990 年 10 月 2 日公告）；以及 Fukuda 等人的美國專利第 4,254,105 號（1981 年 3 月 3 日公告）。

【0076】醫藥學上可接受的局部載劑典型地總共包括約 0.1 重量%至約 99.8 重量%(或者約 0.1%至約 99.9%，或者約 0.1%至約 99%，或者約 5%至約 99%，或者約 10%至約 99%，或者約 20%至約 99%，或者約 50%至約 99%，或者約 80%至約 99%，以及或者約 85%至約 95%)之適用於本文所揭露局部配方中的組成物。

【0077】一般而言，活性化合物劑量的有效量將在約 0.01 mg 至約 1500 mg 的範圍內。投藥量可視如下變數而定：待治療之病狀、病狀嚴重程度、患者年齡以及總體健康狀況、所遞送化合物之相對生物學功效、化合物配方，以及配方中之賦形劑的存在以及類型。另外，應瞭解可以提高初始投藥劑量超過上述上限含量以便快速達成所需組織含量或血液含量，或可以使初始劑量小於最佳值。

【0078】活性化合物之非限制性劑量包括每劑量約 0.1 mg 至約 1500 mg。可以調配成方便投與患者之單位劑量的非限制性劑量實例包含：約 0.10 mg、約 0.15 mg、約 0.20 mg、約 0.25 mg、約 0.30 mg、約 0.35 mg、約 0.40 mg、約 0.45 mg、約 0.50 mg、約 0.75 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 7.5 mg、約 10 mg、約 12.5 mg、約 15, mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160

mg、約 170 mg、約 175 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 225 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325、約 350 mg、約 375 mg、約 400 mg、約 425 mg、約 450 mg、約 475 mg、約 500 mg、約 525 mg、約 550 mg、約 575 mg、約 600 mg、約 625 mg、約 650 mg、約 675 mg、約 700 mg、約 725 mg、約 750 mg、約 775 mg、約 800 mg、約 825 mg、約 850 mg、約 875 mg、約 900 mg、約 925 mg、約 950 mg、約 975 mg、約 1000 mg、約 1025 mg、約 1050, mg、約 1075 mg、約 1100 mg、約 1125 mg、約 1150 mg、約 1175 mg、約 1200 mg、約 1225 mg、約 1250 mg、約 1275 mg、約 1300 mg、約 1325 mg、約 1350 mg、約 1375 mg、約 1400 mg、約 1425 mg、約 1450 mg、約 1475 mg 以及約 1500 mg。前述劑量適用於根據本文所揭露之方法投與本文所揭露之局部配方中的化合物。

【0079】 或者，本文所揭露之局部配方中之活性成分的量可以基於重量百分比描述。活性成分之非限制量包含約 0.01%、約 0.015%、約 0.02%、約 0.025%、約 0.03%、約 0.035%、約 0.04%、約 0.045%、約 0.05%、約 0.055%、約 0.06%、約 0.065%、約 0.07%、約 0.075%、約 0.080%、約 0.085%、約 0.090%、約 0.095%、約 0.1%、約 0.15%、約 0.2%、約 0.25%、約 0.3%、約 0.35%、約 0.4%、約 0.45%、約 0.5%、約 0.55%、約 0.6%、約 0.65%、約 0.7%、約 0.75%、約 0.8%、約 0.85%、約 0.9%、約 0.95%、約 1%、約 1.25%、約 1.5%、約 1.75%、約 2%、約 2.5%、約 3%、約 3.5%、約 4%、約 4.5%、約 5%、約 5.5%、約 6%、約 6.5%、約 7%、約 7.5%、約 8%、約 8.5%、約 9%、約 9.5%、約 10%、約 10.5%、約 11%、

約 11.5%、約 12%、約 12.5%、約 13%、約 13.5%、約 14%、約 14.5%、約 15%、約 15.5%、約 16%、約 16.5%、約 17%、約 17.5%、約 18%、約 18.5%、約 19%、約 19.5%、約 20%、約 21%、約 22%、約 23%、約 24%、約 25%、約 26%、約 27%、約 28%、約 29%、約 30%、約 31%、約 32%、約 33%、約 34%、約 35%、約 36%、約 37%、約 38%、約 39%、約 40%、約 41%、約 42%、約 43%、約 44%、約 45%、約 46%、約 47%、約 48%、約 49%、約 50%、約 51%、約 52%、約 53%、約 54%、約 55%、約 56%、約 57%、約 58%、約 59%、約 60%、約 61%、約 62%、約 63%、約 64%、約 65%、約 66%、約 67%、約 68%、約 69%、約 70%、約 71%、約 72%、約 73%、約 74%、約 75%、約 76%、約 77%、約 78%、約 79%、約 80%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 99.1%、約 99.2%、約 99.3%、約 99.4%、約 99.5%、約 99.6%、約 99.7%、約 99.8%以及約 99.9%。

【0080】 在一些實施例中，配方之 pH 在約 2.5 與約 5.5 之間。在一些實施例中，pH 在約 3.5 與約 4.5 之間。在一些實施例中，pH 為約 4.0。在一些實施例中，局部配方包含雷德唑來甲磺酸鹽且呈溶液形式。在一些實施例中，雷德唑來甲磺酸鹽溶液具有約 3.5 與約 4.5 之間的 pH。在一些實施例中，雷德唑來甲磺酸鹽溶液具有約 4.0 之 pH。

【0081】 在一些實施例中，配方呈洗劑形式。

【0082】 在一些實施例中，配方包括美容增強劑（亦即，增強局

部配方感覺的賦形劑)。在一些實施例中，美容增強劑是矽酮類增強劑（例如環甲聚矽氧烷與/或二甲聚矽氧烷）。

【0083】 在一些實施例中，配方呈凝膠形式。

【0084】 在一些實施例中，配方包括增稠劑。在一些實施例中，增稠劑是纖維素衍生物（亦即，由葡萄糖單元組成的多醣，其中一或多個羥基已與多種試劑發生部分反應，因此其是不同官能基，例如酯或醚）。在一些實施例中，增稠劑是非離子型非纖維素聚合物（亦即，除纖維素之外的非離子聚合物）。

【0085】 在一些實施例中，配方呈乳膏形式。

【0086】 在一些實施例中，配方之 pH 是在約 7.0 與約 9.0 之間。在一些實施例中，配方之 pH 是在約 7.0 與約 8.0 之間。在一些實施例中，配方之 pH 是在約 7.5 與約 8.0 之間。在一些實施例中，配方之 pH 為約 7.5。在一些實施例中，局部配方包含雷德啞來 HCl 鹽且呈懸浮液形式。在一些實施例中，雷德啞來 HCl 鹽懸浮液具有約 7.5 與約 8.0 之間的 pH。在一些實施例中，雷德啞來 HCl 鹽懸浮液具有約 7.5 之 pH。

【0087】 在一些實施例中，配方包括保濕劑。在一些實施例中，保濕劑是甘油。

【0088】 在一些實施例中，配方包括穿透增強劑。在一些實施例中，穿透增強劑是丙二醇。

【0089】 在一些實施例中，配方包括增稠劑。在一些實施例中，增稠劑是纖維素衍生物。

【0090】 在一些實施例中，配方包括其他鹽。在一些實施例中，所述鹽是 NaCl。在一些實施例中，所述鹽是 CaCl₂。

視情況存在的組分

【0091】 局部配方中除必需的組分之外亦可併入多種視情況存在之組分。

抗痤瘡藥劑

【0092】 除抗生素之外，本文中所揭露之局部配方亦可含有抗痤瘡藥劑。這些其他抗痤瘡藥劑可以構成局部配方重量的約 0.01% 至約 20%，或者約 0.01% 至約 10%，以及又或者約 0.1% 至約 5%。亦可使用這些其他抗痤瘡活性劑的混合物。這些其他抗痤瘡藥劑之實例包含習知抗生素藥劑，諸如紅黴素；諸如維甲酸之藥劑；角質溶解劑，諸如硫、乳酸、乙醇酸、丙酮酸、尿素、間苯二酚以及 N-乙醯半胱胺酸；類視黃素，諸如視黃酸以及其衍生物（例如順式以及反式）；抗生素、抗微生物劑、抗細菌劑、抗真菌劑、抗原蟲藥以及抗病毒劑（例如過氧化苯甲醯、啞酮胺基乙醇鹽（octopirox）、紅黴素、四環素、三氯沙、壬二酸以及其衍生物、苯氧基乙醇以及苯氧基丙醇、乙酸乙酯、克林達黴素以及甲氯環素（meclocycline）、三氯沙、氯己定（chlorhexidine）、四環素（tetracycline）、新黴素（neomycin）、鹽酸咪康唑（miconazole hydrochloride）、啞酮胺基乙醇鹽、對氯間二甲苯酚、耐絲菌素（nystatin）、托萘酯（tolnaftate）、克黴唑（clotrimazole）以及其類似物）；脂溢抑制劑，諸如類黃酮；羥基酸；止癢藥物，包含例如美迪利嗪（methdilazine）以及阿利馬嗪（trimeprazine）之醫藥學上可接受之鹽；以及膽汁鹽，諸如鯊膽固醇硫酸鹽以及其衍生物、去氧膽酸鹽以及膽酸鹽。可根據本發明使用的其他示例性藥劑包含 Decker, A.; Graber, E. M. J. Clin. Aesthet. Dermatol. **2012**, 5(5),

32-40 中論述的彼等藥劑，所述文獻的內容全部併入本文供參考。

【0093】 非類固醇消炎藥（NSAIDS）亦適用。NSAIDS 可選自以下類別：丙酸衍生物；乙酸衍生物；芬那酸衍生物；二苯基羧酸衍生物；以及昔康（oxicams）。所有這些 NSAIDS 充分描述於 Sunshine 等人的美國專利第 4,985,459 號(1991 年 1 月 15 日公告)，所述專利併入本文供參考。最佳是丙酸 NSAIDS，其包含（但不限於）阿司匹林（aspirin）、乙醯胺苯酚（acetaminophen）、布洛芬（ibuprofen）、萘普生（naproxen）、苯惡洛芬（benoxaprofen）、氟比洛芬（flurbiprofen）、非諾洛芬（fenoprofen）、芬布芬（fenbufen）、酮基布洛芬（ketoprofen）、吲哚洛芬（indoprofen）、吡洛芬（pirprofen）、卡洛芬（carprofen）、奧沙普嗪（oxaprozin）、普拉洛芬（pranoprofen）、咪洛芬（miroprofen）、硫惡洛芬（tioxaprofen）、舒洛芬（suprofen）、阿明洛芬（alminoprofen）、噻洛芬酸（tiaprofenic acid）、氟洛芬（fluprofen）以及布氯酸（bucloxic acid）。類固醇消炎藥（包含氫皮質酮以及其類似物）亦適用。

局部配方中的其他組分

【0094】 以下組分特別適用於本文所揭露之局部配方。

濕潤劑、保濕劑以及皮膚調節劑

【0095】 本文所揭露之局部配方可以視情況包括一或多種濕潤劑/保濕劑/皮膚調節劑。可以利用多種這些物質且各自可以約 0.1% 至約 20%、或者約 1% 至約 10% 以及又或者約 2% 至約 5% 的含量存在。這些物質包含尿素；胍；乙醇酸以及羥乙酸鹽（例如銨以及四級烷基銨）；乳酸以及乳酸鹽（例如銨以及四級烷基銨）；蘆薈，其呈多種形式中的任一種（例如蘆薈膠）；多元醇，諸如山梨糖醇、

甘油、己三醇、丙二醇、己二醇以及其類似物；聚乙二醇；糖類以及澱粉；糖以及澱粉衍生物（例如烷氧基化葡萄糖）；玻糖醛酸；乳醯胺單乙醇胺；乙醯胺單乙醇胺；以及其混合物。

【0096】 在特定實施例中，本文中適用的濕潤劑/保濕劑/皮膚調節劑為 C_3 - C_6 二醇以及三醇，且亦為蘆薈膠。尤佳為三醇、甘油（glycerol）（亦稱為「甘油（glycerin）」或「丙三醇（glycerine）」），以及蘆薈膠。

界面活性劑

【0097】 本文所揭露之局部配方可以視情況包括一或多種界面活性劑。界面活性劑可以約 0.1% 至約 10%、或者約 0.2% 至約 5% 以及又或者約 0.2% 至約 2.5% 之含量存在。適合界面活性劑包含（但不限於）非離子型表面活性劑，諸如脂肪醇之聚烷二醇醚；以及陰離子型界面活性劑，諸如牛磺酸鹽以及烷基硫酸鹽。這些界面活性劑之非限制性實例包含異鯨蠟醇聚醚-20（isoceteth-20）、甲基椰油醯基牛磺酸鈉、甲基油醯基牛磺酸鈉、聚乙二醇十六烷基醚、PEG-20 羊毛脂酸酯、PEG-50 羊毛脂酸酯、PEG-25 丙二醇硬脂酸酯、月桂醇醚-4（Laureth-4）、月桂醇醚-23、鯨蠟醇聚醚-10（Ceteth-10）、鯨蠟醇聚醚-20、硬脂醇醚-10（Steareth-10）、硬脂醇醚-20、硬脂醇醚-21、硬脂醇醚-100、油醇醚-10（Oleth-10）、油醇醚-20、PEG-8 硬脂醇醚、PEG-40 硬脂醇醚、PEG-50 硬脂醇醚、PEG-100 硬脂醇醚、聚山梨醇酯、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 21、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 81 以及聚山梨醇酯 85，以及月桂基硫酸鈉。參見 Kowcz 等人的美國專利第 4,800,197 號

(1989 年 1 月 24 日公告)，所述專利全文併入本文供參考。本文中適用之廣泛多種其他界面活性劑之實例描述於麥卡琴的，洗滌劑及乳化劑，北美版（1986）（歐露爾出版公司出版）中，所述文獻全文併入本文供參考。

潤膚劑

【0098】 本文所揭露之局部配方視情況可以包括一或多種潤膚劑。適合潤膚劑之實例包含（但不限於）揮發性以及非揮發性矽酮油、高分支鏈烴，以及非極性羧酸以及醇酯，以及其混合物。適用於本文所揭露之局部配方中的潤膚劑進一步描述於 Deckner 等人的美國專利第 4,919,934 號（1990 年 4 月 24 日公告）中，所述專利全文併入本文供參考。

【0099】 適用於本文所揭露之局部配方中的潤膚劑可以典型地構成局部配方總重量的約 1%至約 50%、較佳約 1%至約 25%且更佳約 1%至約 10%。

防曬劑

【0100】 本文所揭露之局部配方亦可視情況包括至少一種防曬劑。種類繁多的的一或多種防曬劑適用於本文所揭露之局部配方中且描述於 Haffey 等人的美國專利第 5,087,445 號（1992 年 2 月 11 日公告）；Turner 等人的美國專利第 5,073,372 號（1991 年 12 月 17 日公告）；Turner 等人的美國專利第 5,073,371 號（1991 年 12 月 17 日公告）；以及 Segarin 等人，化妝品科學及技術第 VIII 章，第 189 頁以及後續內容，以上所有文獻均全文併入本文中供參考。

【0101】 適用於本文所揭露之局部配方中的示例性防曬劑包含由

以下所構成之族群中選出的彼等物：對甲氧基肉桂酸 2-乙基己酯（亦稱為「甲氧基肉桂酸辛酯」、奧克立林（octocrylene）、水楊酸辛酯、氧苯酮以及其混合物。

【0102】 其他適用防曬劑包含固體物理型防曬霜，諸如二氧化鈦（微粉化二氧化鈦，0.03 微米）、氧化鋅、二氧化矽、氧化鐵以及其類似物。在不受理論限制的情況下，咸信這些無機物質經由反射、散射以及吸收有害 UV、可見光以及紅外輻射而提供防曬益處。

【0103】 又其他適用防曬劑是以下文獻中所揭露的彼等物：Sabatelli 的美國專利第 4,937,370 號（1990 年 6 月 26 日公告）；以及 Sabatelli 等人的美國專利第 4,999,186 號（1991 年 3 月 12 日公告），這兩種參考文獻全文併入本文供參考。文中所揭露之防曬劑在單一分子中具有兩種不同發色團部分，其展現不同的紫外線輻射吸收光譜。發色團部分之一主要吸收 UVB 輻射範圍且另一者強烈吸收 UVA 輻射範圍。相對於習知防曬劑，這些防曬劑提供較高功效、較寬 UV 吸收、較低皮膚滲透以及較長持續功效。

【0104】 一般而言，防曬劑可以構成本文所揭露之局部配方的約 0.5% 至約 20%。確切量將根據所選防曬劑以及所需防曬因子（SPF）而變化。SPF 是防曬劑針對紅斑之一種常用光防護度量。參見聯邦公報，第 43 卷，第 166 期，第 38206-38269 頁，1978 年 8 月 25 日，所述文獻全文併入本文供參考。

局部配方之遞送方法

【0105】 本文所揭露之局部配方亦可利用多種遞送裝置遞送。以下是兩個非限制性實例。

藥用清潔墊

【0106】 本文所揭露之局部配方可以併入藥用清潔墊中。較佳地，這些墊包括約 50 重量%至約 75 重量%的一或多個非編織纖維材料層以及約 20 重量%至約 75 重量%（以無水固體計）的水溶性聚合物樹脂。這些墊詳細地描述於 Thaman 等人的美國專利第 4,891,228 號（1990 年 1 月 2 日公告）以及 Thaman 等人的美國專利第 4,891,227 號（1990 年 1 月 2 日公告）；兩者全文併入本文供參考。

分配裝置

【0107】 本文所揭露之局部配方亦可併入軟尖端或可撓式分配裝置中以及自其遞送。這些裝置適用於組成物可控遞送至皮膚表面且具有治療組成物本身無需由使用者直接操縱的優點。這些裝置之非限制性實例包括包含開口之流體容器、施藥器、將施藥器固持於容器開口中的構件，以及正常情況下閉合的壓力響應閥用於在向閥門施加壓力時允許流體自容器流至施藥器。閥門可以包含由流體不透性彈性材料形成之其中具有多個非相交弓形狹縫的隔膜，其中各狹縫具有與至少一個其他狹縫相交的基部，且其中各狹縫與其自身基部不呈相交關係，且其中存在用於將閥門安置於施藥器之容器內部的構件。這些施藥器裝置之實例描述於 Schwartzman 的美國專利第 4,693,623 號（1987 年 9 月 15 日公告）；Schwartzman 的美國專利第 4,620,648 號（1987 年 9 月 15 日公告）；Harker 等人的美國專利第 3,669,323 號（1972 年 6 月 13 日公告）；Schwartzman 的美國專利第 3,418,055 號（1968 年 12 月 24 日公告）；以及 Schwartzman 的美國專利第 3,410,645 號（1968 年 11 月 12 日公告），以上所有文獻均全文併入本文中供參考。本文中

適用之施藥器實例可購自 Dab-O-Matic, Mount Vernon, N.Y.。

4. 實施例

【0108】 在一個態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物，以及穿透增強劑。

【0109】 在特定實施例中，配方包括約 0.1 重量%至約 10 重量%的雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽。在特定實施例中，配方包括約 0.2 重量%至約 5 重量%的雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽。在特定實施例中，配方包括約 0.3 重量%至約 3 重量%之雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽。在特定實施例中，配方包括約 0.5 重量%至約 2 重量%之雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽。

【0110】 在特定實施例中，配方包括約 5 重量%至約 25 重量%穿透增強劑。在特定實施例中，配方包括約 7.5 重量%至約 15 重量%穿透增強劑。在特定實施例中，穿透增強劑是由以下所構成的族群中選出：丙二醇、己二醇、二乙二醇單乙醚、二甲亞砜、乙醇、異丙醇、油酸、月桂氮卓酮 (laurocapram)、d-檸檬烯、乙酸乙酯以及其混合物。在特定實施例中，穿透增強劑是丙二醇。

【0111】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；緩衝劑；防腐劑；乳化穩定劑；保濕劑；美容增強劑；pH 調節劑；非離子型界面活性劑；以及水。

【0112】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；緩衝劑；防腐劑；保濕劑；增稠劑；pH 調節劑；以及水。

【0113】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；緩衝劑；防腐劑；乳化劑；保濕劑；pH 調節劑；增稠劑；鹽；以及水。

【0114】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；乳化穩定劑；保濕劑；美容增強劑；防腐劑；緩衝劑；pH 調節劑；以及水。

【0115】 在特定實施例中，局部配方更包括保濕劑。在特定實施例中，配方包括約 1 重量%至約 25 重量%保濕劑。在特定實施例中，配方包括約 1 重量%至約 15 重量%保濕劑。在特定實施例中，保濕劑是由以下所構成的族群中選出：甘油、尿素、乳酸、乙醇酸、玻糖醛酸、吡咯啉酮甲酸以及其混合物。在特定實施例中，保濕劑是甘油。

【0116】 在特定實施例中，配方不含防腐劑。

【0117】 在特定實施例中，配方更包括防腐劑。在特定實施例中，配方包括約 0.01 重量%至約 10 重量%防腐劑。在特定實施例中，配方包括約 0.01 重量%至約 1 重量%防腐劑。在特定實施例中，防腐劑是由以下所構成的族群中選出：對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲醇、苯紫氯銨、氯化十六烷基吡鎂、苯甲酸、苯甲酸鈉、山梨酸鉀以及其混合物。在特定實施例中，防腐劑是對羥基苯甲酸甲酯。在特定實施例中，防腐劑是對羥基苯甲酸丙酯。在特定實施例中，防腐劑是對羥基苯甲酸甲酯與對羥基苯甲酸丙酯之混合物。

【0118】 在特定實施例中，配方更包括 pH 調節劑。在特定實施例中，pH 調節劑是由以下所構成的族群中選出：HCl、磷酸、硫酸、乙酸、硼酸、檸檬酸、氫氟酸、硝酸、草酸、HBr、HI、HClO、HClO₂、HClO₃、HClO₄、H₂S、HNO₂、H₂SO₃、H₃PO₃、H₂CO₃、H₂SiO₃、NaOH、KOH、氨、LiOH、Na₂CO₃、NaHCO₃、K₂CO₃、KHCO₃、NaH₂PO₄、Na₂HPO₄、Na₃PO₄、KH₂PO₄、K₂HPO₄、K₃PO₄、甲葡胺 (megluamine)、Ca(OH)₂、Mg(OH)₂、Zn(OH)₂、Al(OH)₃、吡哆醇、三乙醇胺、氫氧化銨、胞嘧啶、二乙胺、葡甲胺、鳥胺酸、甘胺酸、離胺酸、精胺酸、纈胺酸、脯胺酸、天冬胺酸、丙胺酸、天冬醯胺、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、蘇胺酸、膽鹼氫氧化物、普魯卡因 (procaine)、二乙基乙醇胺、葡糖胺、鳥嘌呤、菸鹼醯胺、哌嗪、胍、乙醇胺、哌啶、三乙胺、緩血酸胺、苯乍生 (benzathine) 以及腺嘌呤。在特定實施例中，pH 調節劑為 NaOH。在特定實施例中，pH 調節劑為 HCl。

【0119】 在特定實施例中，配方更包括緩衝劑。在特定實施例中，配方包括約 0.01 重量%至約 15 重量%緩衝劑。在特定實施例中，配方包括約 0.01 重量%至約 1.0 重量%緩衝劑。在特定實施例中，緩衝劑是由以下所構成的族群中選出：檸檬酸、酒石酸、乳酸、磷酸、乙酸、硼酸、三乙醇胺、氨、三(羥甲基)胺基甲烷 (TRIS) 以及其醫藥學上可接受之鹽。在特定實施例中，緩衝劑是三乙醇胺或其醫藥學上可接受之鹽。在特定實施例中，緩衝劑是檸檬酸或其醫藥學上可接受之鹽。

【0120】 在特定實施例中，配方更包括增稠劑。在特定實施例中，配方包括約 0.01 重量%至約 20 重量%增稠劑。在特定實施例中，

配方包括約 0.01 重量%至約 5 重量%增稠劑。在特定實施例中，增稠劑是由以下所構成的族群中選出：纖維素衍生物、非離子型非纖維素聚合物以及其混合物。在特定實施例中，增稠劑是由以下所構成之族群中選出的纖維素衍生物：羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素以及羥丙基甲基纖維素。在特定實施例中，纖維素衍生物是羥乙基纖維素。在特定實施例中，羥乙基纖維素是纖維素羥乙基醚 HXX。在特定實施例中，增稠劑是由聚乙烯吡咯啉酮（聚維酮）以及聚乙烯醇所構成之族群中選出的非離子型非纖維素聚合物。

【0121】 在特定實施例中，配方更包括乳化劑。在特定實施例中，配方包括約 0.01 重量%至約 20 重量%乳化劑。在特定實施例中，配方包括約 0.01 重量%至約 5.0 重量%乳化劑。在特定實施例中，乳化劑是由以下所構成的族群中選出：聚山梨醇酯、泊洛沙姆（poloxamer）、脂肪酸酯、脂肪酸醚以及其混合物。在特定實施例中，乳化劑是由以下所構成之族群中選出的聚山梨醇酯：吐溫（Tween）、聚山梨醇酯、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 21、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 81、聚山梨醇酯 85 以及其混合物。在特定實施例中，乳化劑是聚山梨醇酯 80。在特定實施例中，乳化劑是泊洛沙姆。在特定實施例中，乳化劑是脂肪酸酯。在特定實施例中，脂肪酸酯是密爾吉（Myrj）。在特定實施例中，乳化劑是脂肪酸醚。在特定實施例中，脂肪酸醚是布里傑（Brij）。

【0122】 在特定實施例中，配方更包括鹽。在特定實施例中，配方包括約 0.1 重量%至約 10.0 重量%鹽。在特定實施例中，配方包

括約 0.1 重量%至約 2.0 重量%的鹽。在特定實施例中，所述鹽是由 NaCl、CaCl₂、KCl 以及其混合物所構成的族群中選出。在特定實施例中，所述鹽是 NaCl。

【0123】 在特定實施例中，配方更包括美容增強劑。在特定實施例中，配方包括約 0.5 重量%至約 7.5 重量%的美容增強劑。在特定實施例中，配方包括約 0.5 重量%至約 3.0 重量%的美容增強劑。在特定實施例中，美容增強劑是矽酮類的。在特定實施例中，矽酮類美容增強劑是由環甲聚矽氧烷、二甲聚矽氧烷以及其混合物所構成的族群中選出。在特定實施例中，矽酮類美容增強劑是環甲聚矽氧烷。在特定實施例中，其中矽酮類美容增強劑是二甲聚矽氧烷。在特定實施例中，矽酮類美容增強劑是環甲聚矽氧烷與二甲聚矽氧烷之混合物。

【0124】 在特定實施例中，局部配方更包括乳化穩定劑。在特定實施例中，配方包括約 0.1 重量%至約 30 重量%的乳化穩定劑。在特定實施例中，配方包括約 0.1 重量%至約 15 重量%的乳化穩定劑。在特定實施例中，乳化穩定劑是由以下所構成的族群中選出：鯨蠟硬脂醇、鯨蠟醇、硬脂醇、肉豆蔻醇、甘油基單硬脂酸酯、丙二醇硬脂酸酯、聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚以及其混合物。在特定實施例中，乳化穩定劑是鯨蠟硬脂醇。在特定實施例中，乳化穩定劑是聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚。在特定實施例中，乳化穩定劑是鯨蠟硬脂醇與聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚之混合物。

【0125】 在特定實施例中，局部配方更包括非離子型界面活性劑。在特定實施例中，配方包括約 0.1 重量%至約 25 重量%的非離子型界面活性劑。在特定實施例中，配方包括約 0.1 重量%至約

5 重量%的非離子型界面活性劑。在特定實施例中，非離子型界面活性劑是由以下所構成的族群中選出：聚乙二醇十六烷基醚、PEG-20 羊毛脂酸酯、PEG-50 羊毛脂酸酯、PEG-25 丙二醇硬脂酸酯、月桂醇醚-4、月桂醇醚-23、鯨蠟醇聚醚-10、鯨蠟醇聚醚-20、硬脂醇醚-10、硬脂醇醚-20、硬脂醇醚-21、硬脂醇醚-100、油醇醚-10、油醇醚-20、PEG-8 硬脂醇醚、PEG-40 硬脂醇醚、PEG-50 硬脂醇醚、PEG-100 硬脂醇醚、聚山梨醇酯、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 21、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 81 以及聚山梨醇酯 85，以及其混合物。在特定實施例中，非離子型界面活性劑是聚乙二醇十六烷基醚。在特定實施例中，聚乙二醇十六烷基醚是聚西托醇 1000。

【0126】 在特定實施例中，局部配方具有約 7.5 至約 8.0 之 pH。在特定實施例中，局部配方具有約 7.5 之 pH。在特定實施例中，局部配方具有約 3.5 至約 4.5 之 pH。在特定實施例中，局部配方具有約 4 之 pH。

【0127】 在特定實施例中，雷德唑來呈懸浮液形式。

【0128】 在特定實施例中，雷德唑來呈溶液形式。

【0129】 在特定實施例中，雷德唑來是由以下所構成之族群中選出的醫藥學上可接受之鹽：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、乙磺酸鹽、乙烷二磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽、焦麩胺酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽以及甲苯磺酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來乙酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來

是雷德唑來抗壞血酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來苯甲酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來檸檬酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來乙磺酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來乙烷二磺酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來反丁烯二酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來乳酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來順丁烯二酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來磷酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來焦麩胺酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來水楊酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來丁二酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來硫酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來酒石酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來甲苯磺酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來甲磺酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來鹽酸鹽。

【0130】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 15 重量%單水合檸檬酸、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 30 重量%鯨蠟硬脂醇、約 0.1 重量%至約 25 重量%聚西托醇 1000、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%環甲聚矽氧烷、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%二甲聚矽氧烷、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 3.5 至約 pH 4.5，以及足量的純化水直至 100%。

【0131】 在特定實施例中，局部配方包括約 0.5 重量%至約 2 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 10 重量%單水合檸檬酸、

約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 7.5 重量%至約 15 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 15 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 15 重量%鯨蠟硬脂醇、約 0.1 重量%至約 5 重量%聚西托醇 1000、約 0.5 重量%至約 3 重量%環甲聚矽氧烷、約 0.5 重量%至約 3 重量%二甲聚矽氧烷、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 4，以及足量的純化水直至 100%。

【0132】 在特定實施例中，局部配方包括約 1.22 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.11 重量%單水合檸檬酸、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 4.0 重量%鯨蠟硬脂醇、約 1.0 重量%聚西托醇 1000、約 2.0 重量%環甲聚矽氧烷、約 1.0 重量%二甲聚矽氧烷、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 4，以及足量的純化水直至 100%。

【0133】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 15 重量%單水合檸檬酸、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 20 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 3.5 至約 pH 4.5，以及足量的純化水直至 100%。

【0134】 在特定實施例中，局部配方包括約 0.5 重量%至約 2 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 10 重量%單水合檸檬酸、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至

約 1 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 7.5 重量%至約 15 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 15 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 5 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 4，以及足量的純化水直至 100%。

【0135】 在特定實施例中，局部配方包括約 1.22 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.22 重量%單水合檸檬酸、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 1.75%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 4，以及足量的純化水直至 100%。

【0136】 在特定實施例中，局部配方包括約 1.22 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.11 重量%單水合檸檬酸、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 1.75%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 4，以及足量的純化水直至 100%。

【0137】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來鹽酸鹽、約 0.01 重量%至約 15 重量%三乙醇胺、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.01 重量%至約 20 重量%聚山梨醇酯 80、約 0.1 重量%至約 10 重量% NaCl、約 0.1 重量%至約 20 重量% 纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N HCl 直至約 pH 7.5 至約 pH 8.0，以及足量的純化水直至 100%。

【0138】 在特定實施例中，局部配方包括約 0.5 重量%至約 2 重量%雷德唑來鹽酸鹽、約 0.01 重量%至約 10 重量%三乙醇胺、約 0.01

重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 7.5 重量%至約 15 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 15 重量%甘油、約 0.01 重量%至約 5 重量%聚山梨醇酯 80、約 0.1 重量%至約 2 重量%NaCl、約 0.1 重量%至約 5 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 7.5，以及足量的純化水直至 100%。

【0139】 在特定實施例中，局部配方包括約 1.08 重量%雷德唑來鹽酸鹽、約 0.45 重量%三乙醇胺、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 0.01 重量%聚山梨醇酯 80、約 0.5 重量% NaCl、約 1.75 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N HCl 直至約 pH 7.5、足量的純化水直至 100%。

【0140】 在特定實施例中，局部配方包括約 1.08 重量%雷德唑來鹽酸鹽、約 0.45 重量%三乙醇胺、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 0.01 重量%聚山梨醇酯 80、約 1.0 重量% NaCl、約 1.25 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N HCl 直至約 pH 7.5、足量的純化水直至 100%。

【0141】 在特定實施例中，局部配方包括約 1.08 重量%雷德唑來鹽酸鹽、約 0.45 重量%三乙醇胺、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 0.01 重量%聚山梨醇酯 80、約 1.0 重量% NaCl、約 1.75 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N HCl 直至約 pH 7.5、足量的純化水直至 100%。

【0142】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 0.1 重量%至約 30 重量%鯨蠟硬脂醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%環甲聚矽氧烷、約 0.1 重量%至約 30 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 15 重量%無水檸檬酸、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 4.2，以及足量的純化水直至 100%。

【0143】 在特定實施例中，局部配方包括約 0.2 重量%至約 5 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 7.5 重量%至約 15 重量%丙二醇、約 0.1 重量%至約 15 重量%鯨蠟硬脂醇、約 1 重量%至約 15 重量%甘油、約 0.5 重量%至約 3.0 重量%環甲聚矽氧烷、約 0.1 重量%至約 15 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 0.5 重量%至約 3.0 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 1.0 重量%無水檸檬酸、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 4.2，以及足量的純化水直至 100%。

【0144】 在特定實施例中，局部配方包括約 0.61 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 10 重量%丙二醇、約 4 重量%鯨蠟硬脂醇、約 2 重量%甘油、約 2 重量%環甲聚矽氧烷、約 1 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 1 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.10 重量%無水檸檬酸、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 4.2，以及足量的純化水直

至 100%。

【0145】 在特定實施例中，局部配方包括約 0.91 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 10 重量%丙二醇、約 4 重量%鯨蠟硬脂醇、約 2 重量%甘油、約 2 重量%環甲聚矽氧烷、約 1 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 1 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.10 重量%無水檸檬酸、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 4.2，以及足量的純化水直至 100%。

【0146】 在特定實施例中，局部配方包括約 1.22 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 10 重量%丙二醇、約 4 重量%鯨蠟硬脂醇、約 2 重量%甘油、約 2 重量%環甲聚矽氧烷、約 1 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 1 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.10 重量%無水檸檬酸、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 4.2，以及足量的純化水直至 100%。

【0147】 在特定實施例中，局部配方包括約 2.20 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 10 重量%丙二醇、約 4 重量%鯨蠟硬脂醇、約 2 重量%甘油、約 2 重量%環甲聚矽氧烷、約 1 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 1 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.10 重量%無水檸檬酸、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 4.2，以及足量的純化水直至 100%。

【0148】 在特定實施例中，局部配方呈凝膠形式。

【0149】 在特定實施例中，局部配方呈乳膏形式。

【0150】 在特定實施例中，局部配方呈洗劑形式。

【0151】 在另一態樣中，本發明是關於本文中揭露之局部配方用於治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0152】 在另一態樣中，本發明是關於一種使用本文所揭露之局部配方治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的方法，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0153】 在另一態樣中，本發明是關於用於治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的本文中所揭露局部配方，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0154】 在特定實施例中，本文所揭露之用途、方法或配方是用

於治療患者之由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導的皮膚感染。

【0155】 在特定實施例中，本文所揭露之用途、方法或配方是用於預防患者之由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導的皮膚感染。

【0156】 在特定實施例中，本文所揭露之用途、方法或配方是用於降低患者之由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導之皮膚感染的風險。

【0157】 在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由陰道加德納氏菌引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0158】 在特定實施例中，皮膚感染選自尋常痤瘡、紅斑痤瘡、膿皰、外耳炎、細菌性結膜炎以及細菌性陰道炎。在特定實施例中，皮膚感染是尋常痤瘡。

【0159】 在特定實施例中，皮膚感染是細菌性陰道炎。在特定實施例中，患者是哺乳動物或家養哺乳動物。在特定實施例中，患者為人類。

【0160】 在特定實施例中，局部配方每天投與一次。在特定實施例中，局部配方每天投與兩次。

實例

【0161】 以下實例進一步描述且展現本發明範圍內之實施例。實例僅為了說明之目的而示出且不應理解為限制本發明，因為在不背離本發明之精神及範圍的情況下，其多種變化是可能的。成分藉由化學或 CTFA 名稱標識。

實例 1：雷德唑來以及比較性藥劑之抗微生物活性

【0162】 評價雷德唑來（化合物 4267）以及比較性抗菌劑針對若干不同類型之細菌的活體外抗微生物活性。細菌分離株獲自美國菌種保藏中心（American Type Culture Collection，ATCC），Manassas, VA。

【0163】 藉由瓊脂稀釋參比方法（雷德唑來、利奈唑胺以及克林達黴素）以及培養液微量稀釋方法（所有藥劑），如臨床以及實驗室標準研究所（Clinical and Laboratory Standards Institute，CLSI）所述進行易感性測試。

【0164】 在瓊脂稀釋方法中，根據製造商說明書製備布氏桿菌瓊脂（BBL，211086）且在水浴中冷卻至 48-50°C。瓊脂冷卻後，補充 10 mL 氯化血紅素 + 維生素 K1 溶液（Remel, R450951）、1 mL 之 1 mg/mL 維生素 K1 工作溶液（Sigma, V3501）以及 50 mL 已溶綿羊血液（Remel, R54004）。將培養基分配於 50 mL 離心管中且在 48-50°C 保存。將抗微生物劑復原且在 0.03-8 µg/mL（雷德唑來以及利奈唑胺）以及 0.06-16 µg/mL（克林達黴素）範圍內以 200 倍所需濃度製備。將經稀釋的抗微生物劑添加至所分配的培養基中，輕緩地混合且倒入無菌皮氏培養皿（petri dishes）中。硬化後，使培養盤在室溫下在厭氧罐中保存且次日使用。

【0165】 在培養液微量稀釋測試中，藉由將化合物添加至第一列的適當孔中且連續稀釋直至第 10 列來製備 100 倍最高所需濃度的 96 孔主盤。將 DMSO 或水添加至第 11 列以及第 12 列中作為生長以及無菌控制組。在含有補充有氯化血紅素+維生素 K1 之布氏桿菌培養液（BBL, 211088）以及 5%溶解馬血（1HB）（Remel, R54092）

的 96 孔盤中製備 1:10 稀釋液。分配 10 倍盤之各孔含有 10 μ L 的子代培養盤。

【0166】自冷凍的儲備液中移出厭氧細菌分離株且置放於含有氯化血紅素以及維生素 K1 且不含指示劑 (THIO) 的巯基乙酸酯培養液 (厭氧菌系統, AS-805) 中。陰道加德納氏菌分離株自使用布氏桿菌培養液 (BRU-培養液) (厭氧菌系統, AS-105) 的 ATCC 小瓶中復原且塗鋪於布氏桿菌血液瓊脂盤 (BRU) (厭氧菌系統, AS-141) 以及巧克力瓊脂盤 (CA) (BD BBL, 221169)。將 THIO 以及 BRU 在 35°C 的厭氧罐中培育 48 小時; 將 CA 培養盤在 35°C、在 5% CO₂ 中培育 48 小時。自冷凍儲備液中移出金黃色葡萄球菌分離株, 劃線接種於含有 5% 綿羊血液 (BA) (BD BBL, 221261) 的 TSA 上, 且在周圍空氣中、在 35°C 培育隔夜。測試前一天, 使厭氧菌以及陰道加德納氏菌在新鮮 BRU 以及 THIO 中繼代培養且使金黃色葡萄球菌在 BA 中繼代培養; 所有皆如所需來培育。

【0167】測試當天, 製備各分離株於含有氯化血紅素 + 維生素 K1 之布氏桿菌培養液中的 0.5 麥克法蘭 (McFarland) 等效物。在瓊脂稀釋方法中, 在各組化合物作為生長控制 (開始) 以及評估任何藥物殘留 (結束) 之前及之後, 在含有濃度遞增之抗生素的各瓊脂盤以及 BRU 以及 CA 盤上接種 2 μ L 菌斑。將 BRU 盤以及含有化合物的培養盤在厭氧環境中、在 35°C 培育 24 小時, 讀數且再培育另外 24 小時, 隨後進行最終讀數。使 CA 盤在 35°C、在 5% CO₂ 中培育 48 小時作為陰性控制物 (應注意一些厭氧菌具有耐氣性且可以在 CO₂ 中生長)。培育之後, 測定作為最低濃度的 MIC, 其顯示生長明顯減緩或無生長 (相較於生長控制盤)。

【0168】 在培養液微量稀釋方法中，將 0.5 mL 的 0.5 麥克法蘭等效物置放於具有氯化血紅素、維生素 K1 以及 5% 1HB 的 4.5 mL 布氏桿菌培養液中。此中間懸浮液在含有氯化血紅素、維生素 K1 以及 5% 1HB 的布氏桿菌培養液中進一步稀釋（1.1 mL 稀釋成 8.9 mL），最終濃度為約 10^5 個 CFU/孔。使盤在厭氧環境中、在 35°C 下培育 24 小時，讀數且再培育另外 24 小時，隨後進行最終讀數。為了確認接種物，將得自生長控制孔的樣品稀釋且展佈於 BRU 以及 CA 上。使盤在厭氧（BRU）或 5% CO₂（CA）環境中、在 35°C 培育 48 小時；對菌落進行計數且測定接種物。培育之後，測定作為最低濃度的 MIC 終點，其顯示無生長或生長明顯減緩。若生長不良，則不測定 MIC 終點。

【0169】 雷德唑來、利奈唑胺以及克林達黴素針對十種分離株之瓊脂以及培養液微量稀釋 MIC 如下顯示於表 1 中，且剩餘比較例之培養液微量稀釋 MIC 顯示於表 2 中。CLSI 推薦「參比」瓊脂稀釋方法用於厭氧易感性測試。由於空間有限，因此此方法僅測試三種化合物：雷德唑來、利奈唑胺以及克林達黴素，且所有分離株生長良好。

【0170】 CLSI 推薦培養液微量稀釋方法僅用於脆弱類桿菌群分離株，但所有分離株均用此方法測試。在三種痤瘡丙酸桿菌分離株中，兩者在培養液中不生長，且第三種分離株生長不良。其餘分離株在培養液中生長良好。

【0171】 當獲得兩種方法的值時，比較培養液以及瓊脂稀釋液 MIC，各種抗微生物劑的 MIC 大部分相同或在 2 倍內。對於雷德唑來而言，僅大芬戈爾德菌（*F. magna*）的 MIC 相差 4 倍。

表 1. 雷德唑來、利奈唑胺以及克林達黴素的瓊脂稀釋以及培養液微量稀釋 MIC

生物體	ATCC 編號	雷德唑來		利奈唑胺		克林達黴素	
		瓊脂	培養液	瓊脂	培養液	瓊脂	培養液
脆弱類桿菌	25285	4	2	4	2	2	1
多形類桿菌	29741	>8	8	4	4	8	8
大芬戈爾德菌	15794	0.5	0.125	2	1	1	0.5
痤瘡丙酸桿菌	11828	0.125	無生長	0.5	無生長	0.125	無生長
痤瘡丙酸桿菌	29399	0.125	生長不良	0.5	生長不良	≤0.06	生長不良
痤瘡丙酸桿菌	11827	0.125	無生長	0.5	無生長	≤0.06	無生長
顆粒丙酸桿菌(<i>P. granulosum</i>)	25746	0.25	0.125	2	1	1	1
陰道加德納氏菌	14018	0.06	0.125	0.5	0.5	0.25	0.125
陰道加德納氏菌	49145	0.06	0.06	0.5	0.5	0.125	≤0.06
金黃色葡萄球菌	29213	1	2	2	4	0.25	0.25

【0172】 雷德唑來針對痤瘡丙酸桿菌以及大芬戈爾德菌的瓊脂稀釋液 MIC 比利奈唑胺的瓊脂稀釋液 MIC 強 4 倍，且針對顆粒丙酸桿菌以及陰道加德納氏菌的瓊脂稀釋液 MIC 比利奈唑胺的瓊脂稀釋液 MIC 強 8 倍。雷德唑來以及利奈唑胺展現針對金黃色葡萄球菌的類似活性。對於大部分分離株而言，克林達黴素以及雷德唑來 MIC 在彼此的 2 倍至 4 倍內。

表 2. 雷德唑來以及比較性藥劑之培養液微量稀釋 MIC

生物體	ATCC 編號	RDZ	ERY	MET	TET	DOX
脆弱類桿菌	25285	2	16	0.5	0.25	≤0.06
多形類桿菌	29741	8	16	4	8	2
大芬戈爾德菌	15794	0.125	4	0.125	0.25	0.125
痤瘡丙酸桿菌	11828	無生長	無生長	無生長	無生長	無生長
痤瘡丙酸桿菌	29399	生長不良	生長不良	生長不良	生長不良	生長不良
痤瘡丙酸桿菌	11827	無生長	無生長	無生長	無生長	無生長
顆粒丙酸桿菌	25746	0.125	16	1	0.25	0.25
陰道加德納氏菌	14018	0.125	≤0.06	8	0.5	0.5
陰道加德納氏菌	49145	0.06	≤0.06	4	>32	32
金黃色葡萄球菌	29213	2	1	>32	1	0.5

縮寫：RDZ，雷德唑來；ERY，紅黴素；MET，甲硝噻唑；TET，四環素；DOX，多西環素

【0173】 在培養液微量稀釋測試中，雷德唑來針對顆粒丙酸桿菌

以及陰道加德納氏菌 49145 的活性比利奈唑胺強 8 倍。雷德唑來針對顆粒丙酸桿菌的活性亦比克林達黴素、紅黴素以及甲硝噻唑更強，且針對陰道加德納氏菌的活性比甲硝噻唑、四環素以及多西環素更強。

【0174】 噁唑啉酮以及克林達黴素展現針對脆弱類桿菌的類似效能。大部分藥劑針對多形類桿菌的 MIC 在雷德唑來 MIC 的 2 倍內；多西環素強 4 倍。

【0175】 雷德唑來針對大芬戈爾德菌的活性比利奈唑胺、克林達黴素以及紅黴素強；其他藥劑的活性與雷德唑來類似。甲硝噻唑針對金黃色葡萄球菌的 MIC 明顯高於雷德唑來；多西環素以及克林達黴素 MIC 分別低 4 倍以及 8 倍。其餘比較化合物針對金黃色葡萄球菌的 MIC 是在雷德唑來的 2 倍內。

【0176】 在此研究中，雷德唑來展現穩固的針對大部分測試分離株之抗微生物活性，其中針對所有生物體的瓊脂稀釋液 MIC 為 0.06-1 $\mu\text{g/mL}$ 。相較於其他噁唑啉酮針對若干分離株的活性，雷德唑來展現增強的活性。

【0177】 表 3 顯示了雷德唑來以及比較藥劑針對核糖體類抗藥性表型的 MIC。如表 3 中所示，對於所測試的所有表型，雷德唑來展現與利奈唑胺以及阿奇黴素類似或優於利奈唑胺以及阿奇黴素的結果。

表 3. 雷德唑來以及比較藥劑針對核糖體類抗藥性表型的最小抑制濃度（MIC）（ $\mu\text{g/mL}$ ）

細菌菌株	抗藥性表型	利奈唑胺	阿奇黴素 (Azithromycin)	雷德唑來
糞腸球菌 (Enterococcus faecalis) ATCC29212	QC	4	8	0.25
糞腸球菌 ATCC29212-P5	Lin-R (G2576U)	32	8	1
糞腸球菌 1069	VanB	4	128	0.25
糞腸球菌 A6349	VanA+Lin-R (G2576U)	16	128	0.5
金黃色葡萄球菌 ATCC29213	QC	4	1	1
金黃色葡萄球菌 A7820	Lin-R (G2576U) +Mac-R (ErmC)	64	128	16
金黃色葡萄球菌 01A1095	Mac-R	4	128	1

實例 2：雷德唑來相對於比較藥劑之安全性

【0178】 在長期大鼠研究中測試雷德唑來相對於比較性利奈唑胺的安全性（參見圖 1 至圖 2）。雷德唑來顯示良好的安全性。如圖 1 中所示，雄性大鼠的體重通常高於雌性大鼠，各劑量組內的體重類似。所有劑量組的存活率為 100%。血液學、凝血、臨床化學或尿分析中未觀測到與測試品相關的變化。高劑量利奈唑胺組在第 75 天進行的非預定安樂死表明，在給予每天 100 mg/kg 利奈唑胺的大鼠中，紅血球塊、絕對網狀紅血球以及嗜中性球計數減少。這與胸骨以及股骨骨髓之細胞含量降低相關。表 4 顯示基於這些資料所計算的雷德唑來之安全容限。

表 4. 雷德唑來之安全容限計算值

暴露量（AUC 0-24）：雄性大鼠，200 mg/kg，第 29 天	101.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$
暴露量（AUC 0-24）：人類，300 mg 劑量	3.33 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$
安全容限（大鼠 NOAEL AUC/人類有效 AUC）	30.8x

實例 3：雷德唑來相對於比較藥劑之吸收率

【0179】 雷德唑來約 60%積聚於細胞的胞溶質中，而約 40%積聚

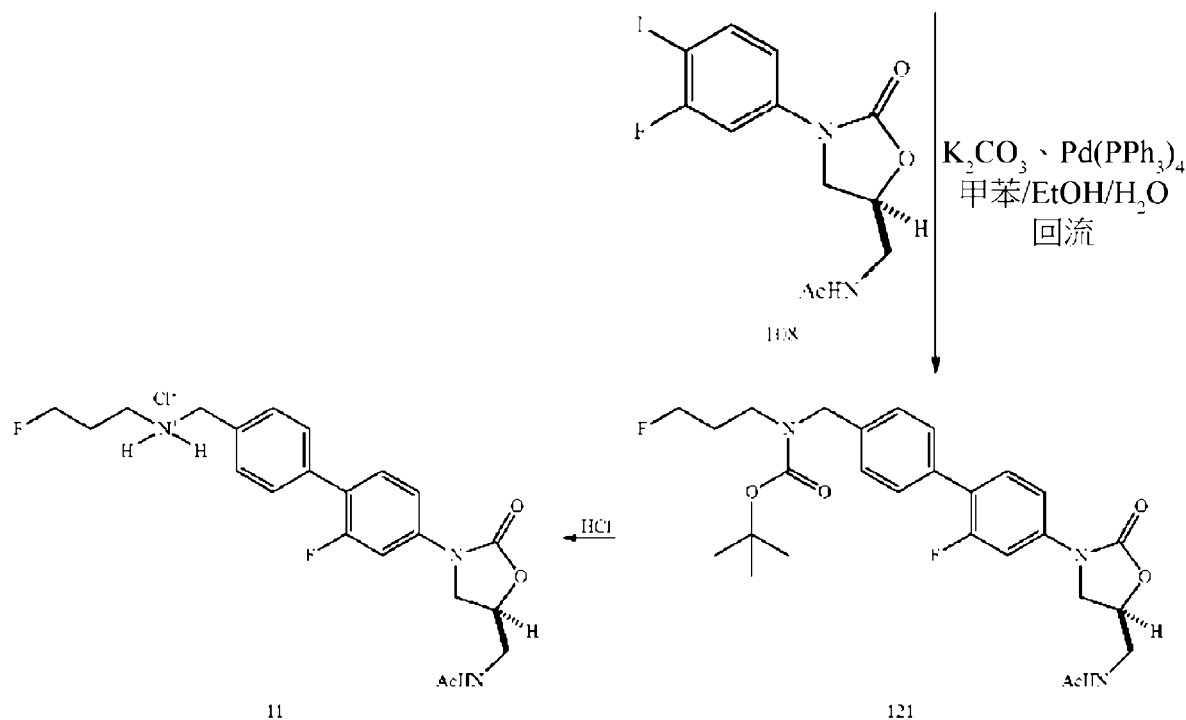
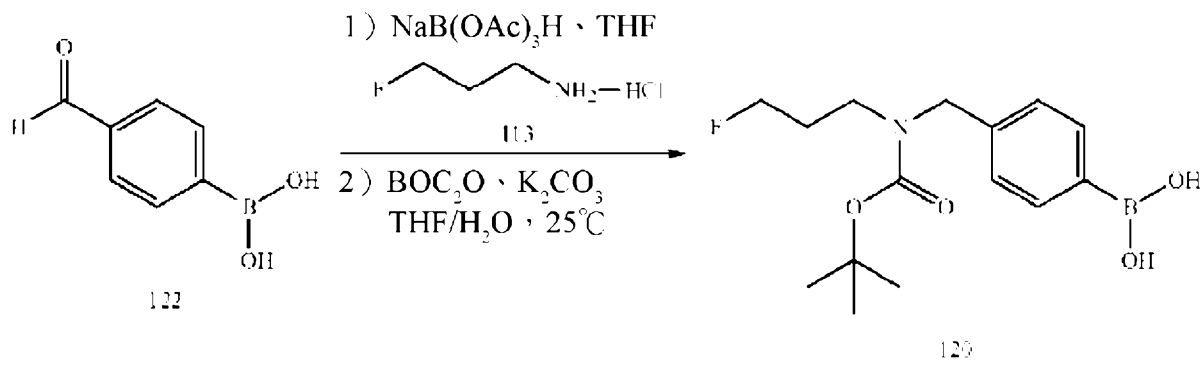
於溶酶體中。雷德唑來於哺乳動物細胞（例如防禦細胞、巨噬細胞、肺細胞以及非吞噬細胞）中的積聚程度為利奈唑胺的 17 倍。雷德唑來殺死細胞內金黃色葡萄球菌（包含利奈唑胺抗藥性）、單核球增多性李氏菌（*Listeria monocytogenes*）以及嗜肺性退伍軍人桿菌（*Legionella pneumophila*）、駐留於不同細胞隔室中的生物體。在劑量低於根據血漿含量所預測之劑量的情況下，積聚提供了每日一次的劑量。雷德唑來的積聚提供的安全窗比利奈唑胺寬。參見 Lemaire 等人, AAC 2010, 54(6): 6549-59。

【0180】雷德唑來在肉芽腫囊中保持較高的含量（即使其在血漿中衰減），從而在感染部位處促成功效（參見圖 3 至圖 4）。

實例 4：合成(5S)-N-(3-{2-氟-4'-[(3-氟-丙基胺基)-甲基]-聯苯-4-基}-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基)-乙醯胺單鹽酸鹽（化合物 11）

【0181】下述流程 1 描繪芳基硼酸 **120** 之合成，所述芳基硼酸與芳基碘化物 **108** 偶合而產生化合物 **11**。

流程 1. 化合物 11 之合成



【0182】 4-甲醯基苯基硼酸 **122** (10.0 g , 66.69 mmol) 於無水 DMF (150 mL) 中的溶液在室溫下用 3-氟丙胺鹽酸鹽 **113** (8.70 g , 76.70 mmol , 1.15 當量) 處理。所得混合物在室溫下用 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (28.30 g , 133.39 mmol , 2.0 當量) 處理且攪拌 3 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時，用水 (150mL) 、固體 Na_2CO_3 (14.14 g , 133.39 mmol , 2.0 當量) 以及 BOC_2O (22.05 g , 100.04 mmol , 1.5 當量) 處理反應混合物。所得反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時，將反應混合物傾入水 (500

mL) 以及 EtOAc (500 mL) 中。將兩個層分離且水層用 2 N HCl 水溶液 (130 mL) 處理直至 pH 4。水層接著用 EtOAc (160 mL) 萃取，且合併之有機層用水 (2×100 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (2×100 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，且真空濃縮。殘餘物進一步真空乾燥，得到呈淡黃色油狀之所需 4-(N-第三丁基羰基-3-氟丙基胺基甲基)苯基硼酸 **120** (25.0 g)。此產物不經進一步純化即直接用於後續反應中。

【0183】 芳基硼酸 **120** (25.0 g, 64.30 mmol, 1.45 當量) 於甲苯 (120 mL)、EtOH (40 mL) 與水 (40 mL) 混合物中的懸浮液在室溫下用 (5S)-N-[3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺 **108** (16.80 g, 44.44 mmol) 以及固體 K₂CO₃ (18.40 g, 133.4 mmol, 3.0 當量) 處理。所得反應混合物在穩定氬氣流下脫氣三次，隨後用 Pd(PPh₃)₄ (2.57 g, 2.23 mmol, 0.05 當量) 處理。所得反應混合物在穩定氬氣流下脫氣三次，隨後升溫至回流維持 8 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時，將反應混合物冷卻至室溫，隨後倒入水 (300 mL) 以及乙酸乙酯 (EtOAc, 300 mL) 中。分離兩個層，且有機相用水 (60 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (2×50 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮。使產物自 EtOAc/己烷中再結晶且真空乾燥，得到呈灰白色粉末狀之所需 (5S)-{4'-[5-(乙醯胺基-甲基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基]-2'-氟-聯苯-4-基甲基}-(3-氟-丙基)-胺基甲酸第三丁酯 **121** (21.2 g, 三個步驟的產率 61.5%)。

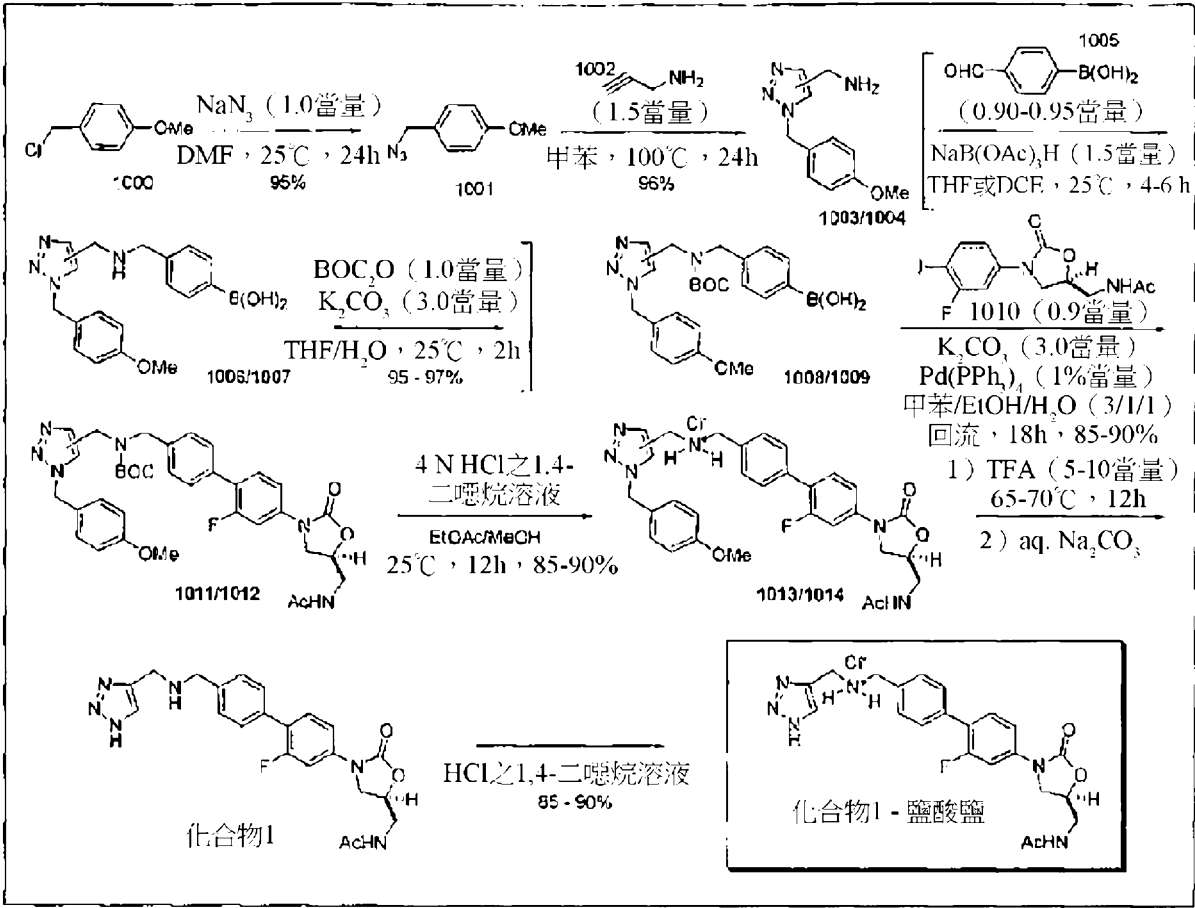
【0184】 經 BOC 保護之胺 **121** 隨後用 4 N 氯化氫之 1,4-二噁烷溶液處理，得到化合物 **11**。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (s,

3H, COCH₃), 2.11-2.20 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.50 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.87 (dd, 1H, J = 6.4, 9.2 Hz), 4.24 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 4.27 (s, 2H, ARCH₂), 4.54 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 4.70 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 4.83 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.65-7.74 (m, 6H, 芳族-H), 8.37 (t, 1H, J = 5.8 Hz, NHCOCH₃), 9.43 (br. s, 2H, RArN⁺H₂). C₂₂H₂₅F₂N₃O₃HCl, LCMS (EI) m/e 418 (M⁺+H)。

實例 5：雷德唑來之合成

【0185】 雷德唑來（圖示為化合物 1）以及其鹽酸鹽是根據下述流程 2 合成。

流程 2. 雷德唑來（化合物 1）以及其鹽酸鹽之合成



噁唑啉酮化合物 1010 之合成

【0186】 噁唑啉酮化合物 1010 是根據下述流程 3 製備。

淺黃色油狀之粗(3-氟-苯基)-胺基甲酸苯甲酯 (2, 39.2 g, 理論值 41.23 g, 95%), 發現其基本上是純的且不經純化即直接用於後續反應。對於 **1016** 而言: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.23 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.75 - 6.82 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.2$ Hz), 7.22 - 7.45 (m, 6H); $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$, LCMS (EI) m/e 246 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

【0188】 (5R)-3-(3-氟-苯基)-5-羥甲基-噁唑啉-2-酮 (1018)。將(3-氟苯基)-胺基甲酸苯甲酯 (**1016**, 39.2 g, 160.0 mmol) 於無水四氫呋喃 (THF, 300 mL) 中的溶液在乾冰-丙酮浴中冷卻至 -78°C , 隨後在氮氣下、在 -78°C 下逐滴添加正丁基鋰溶液 ($n\text{-BuLi}$, 2.5 M 於己烷中的溶液, 70.4 mL, 176 mmol, 1.1 當量)。所得反應混合物隨後在 -78°C 下攪拌 1 小時, 隨後在 -78°C 下、在氮氣下向反應混合物中逐滴添加(R)-(-)-丁酸縮水甘油酯 1017 (25.37 g, 24.6 mL, 176 mmol, 1.1 當量) 於無水 THF (100 mL) 中的溶液。所得反應混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘, 隨後在氮氣下逐漸升溫至室溫維持 12 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時, 用水 (200 mL) 淬滅反應混合物, 且所得混合物在室溫下攪拌 1 小時, 隨後添加乙酸乙酯 (EtOAc , 200 mL)。分離兩個層, 且水層用 EtOAc (2×100 mL) 萃取。合併之有機萃取物用水 (2×100 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 洗滌, 經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。當大部分溶劑蒸發時, 濃縮的溶液中有白色晶體沈澱析出。殘餘物接著用 20% EtOAc /己烷 (100 mL) 處理且所得漿液進一步在室溫下攪拌 30 分鐘。接著藉由過濾收集固體且用 20% EtOAc /己烷 (2×50 mL) 洗滌, 得到呈白色晶體狀之粗(5R)-3-(3-氟-苯基)-5-羥甲基-噁唑啉-2-酮 (**1018**, 24.4 g, 33.76 g 理論值, 72.3%), 發現其基本上是

純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1018** 而言：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.34 - 3.72 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H, J= 6.2, 9.0 Hz), 4.09 (t, 1H, J= 12.0 Hz), 4.68 -4.75 (m, 1H), 5.23 (t, 1H, J = 5.6 Hz, OH), 6.96 (m, 1H), 7.32 - 7.56 (m, 3H); C₁₀H₁₀FNO₃, LCMS (EI) m/e 212 (M⁺ + H)。

【0189】 (5R)-3-(3-氟-4-碘-苯基)-5-羥甲基-噁唑啉-2-酮 (1019)。
 (5R)-3-(3-氟-苯基)-5-羥甲基-噁唑啉-2-酮 (**1018**, 10.74 g, 50.9 mmol) 於三氟乙酸 (TFA, 50 mL) 中的溶液在 25°C 下用 N-碘丁二醯亞胺 (NIS, 12.03 g, 53.45 mmol, 1.05 當量) 處理, 且所得反應混合物在 25°C 下攪拌 2 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時, 真空濃縮反應混合物。殘餘物接著在 25°C 下水 (100 mL) 以及 20% EtOAc/己烷 (100 mL) 處理, 且所得混合物在 25°C 下攪拌 30 分鐘, 隨後冷卻至 0-5°C 維持 2 小時。白色固體藉由過濾收集, 用水 (2×25 mL) 以及 20% EtOAc/己烷 (2×25 mL) 洗滌, 且真空乾燥, 得到呈灰白色粉末狀之粗 (5R)-3-(3-氟-4-碘-苯基)-5-羥甲基-噁唑啉-2-酮 (**1019**, 15.1 g, 17.15 g 理論值, 88%), 發現其基本上是純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1019** 而言:¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.58 (dd, 1H, J= 4.2, 12.6 Hz), 3.67 (dd, 1H, J= 3.0, 12.6 Hz), 3.67 (dd, 1H, J= 6.3, 9.0 Hz), 4.07 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 4.72 (m, 1H), 5.21 (br. s, 1H, OH), 7.22 (dd, 1H, J= 2.4, 8.4 Hz), 7.58 (dd, 1H, J= 2.4, 11.1 Hz), 7.81 (dd, 1H, J= 7.8, 8.7 Hz); C₁₀H₉FINO₃, LCMS (EI) m/e 338 (M⁺ + H)。

【0190】 (5R)-甲烷磺酸 3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基酯 (1020)。 (5R)-3-(3-氟-4-碘-苯基)-5-羥甲基-噁唑啉-2-酮

(**1019**, 25.2 g, 74.8 mmol) 於二氯甲烷 (CH_2Cl_2 , 150 mL) 中的溶液在 25°C 下用三甲胺 (TEA, 15.15 g, 20.9 mL, 150 mmol, 2.0 當量) 處理, 且將所得混合物冷卻至 0-5°C, 隨後在 0-5°C 下, 在氮氣下, 將甲磺醯氯 (MsCl , 10.28 g, 6.95 mL, 89.7 mmol, 1.2 當量) 逐滴引入反應混合物中。所得反應混合物隨後在 0-5°C、在氮氣下攪拌 1 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時, 用水 (100 mL) 以及 CH_2Cl_2 (100 mL) 淬滅反應混合物。分離兩個層, 且用 CH_2Cl_2 (100 mL) 萃取水層。合併之有機萃取物用水 (2×100 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 洗滌, 經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物進一步真空乾燥, 得到呈灰白色粉末狀之粗(5R)-甲烷磺酸 3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲酯 (**1020**, 30.71 g, 31.04 g 理論值, 98.9%), 發現其基本上是純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1020** 而言: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FINO}_5\text{S}$, LCMS (EI) m/e 416 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

【0191】 (5R)-2-[3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-異吲哚-1,3-二酮 (**1021**)。 (5R)-甲烷磺酸 3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲酯 (**1020**, 26.38 g, 63.57 mmol) 於無水 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF, 120 mL) 中的溶液在 25°C 下用固體鄰苯二甲醯亞胺鉀 (12.95 g, 70.0 mmol, 1.1 當量) 處理, 且所得反應混合物溫熱至 70°C 維持 2 小時。當 TLC 以及 HPLC 顯示反應完成時, 將反應混合物冷卻至室溫, 隨後用水 (400 mL) 淬滅, 且所得混合物在室溫下攪拌 10 分鐘, 隨後冷卻至 0-5°C 維持 1 小時。白色沈澱物接著藉由過濾收集, 用水洗滌 (3×100 mL) 且真空乾燥, 得到呈灰白色粉末狀之粗(5R)-2-[3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基

-噁唑啉-5-基甲基]-異吲哚-1,3-二酮 (**1021**, 27.85 g, 29.64 g 理論值, 94%), 發現其基本上是純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1021** 而言: $C_{18}H_{12}FIN_2O_4$, LCMS (EI) m/e 467 ($M^+ + H$)。

【0192】 (5S)-5-胺基甲基-3-(3-氟-4-碘-苯基)-噁唑啉-2-酮 (**1022**)。 (5R)-2-[3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-異吲哚-1,3-二酮 (**1021**, 23.3 g, 50.0 mmol) 於乙醇 (EtOH, 150 mL) 中的溶液在 25°C 下用單水合肼 (12.52 g, 12.1 mL, 250 mmol, 5.0 當量) 處理, 且所得反應混合物溫熱至回流維持 2 小時。形成白色沈澱物, 同時使反應混合物回流。當 TLC 以及 HPLC 顯示反應完成時, 將反應混合物冷卻至室溫, 隨後用水 (100 mL) 淬滅。當將水引入反應混合物中時, 白色沈澱物完全溶解, 且產生均相溶液。水溶液接著用 CH_2Cl_2 (3×200 mL) 萃取, 且合併之有機萃取物用水 (2×100 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 洗滌, 經 $MgSO_4$ 乾燥且真空濃縮。進一步真空乾燥殘餘物, 得到呈白色粉末狀之粗 (5S)-5-胺基甲基-3-(3-氟-4-碘-苯基)-噁唑啉-2-酮 (**1022**, 16.0 g, 16.8 g 理論值, 95.2%), 發現其基本上是純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1022** 而言: $C_{10}H_{10}FIN_2O_2$, LCMS (EI) m/e 337 ($M^+ + H$)。

【0193】 (5S)-N-[3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺 (**1010**)。 (5S)-5-胺基甲基-3-(3-氟-4-碘-苯基)-噁唑啉-2-酮 (**1022**, 16.0 g, 47.6 mmol) 於 CH_2Cl_2 (150 mL) 中的懸浮液在 25°C 下用三乙胺 (TEA, 9.62 g, 13.2 mL, 95.2 mmol, 2.0 當量) 處理, 且將所得反應混合物冷卻至 0-5°C, 隨後在 0-5°C 下, 在氮

氣下用乙酸酐 (Ac_2O , 7.29 g, 6.75 mL, 71.4 mmol, 1.5 當量) 以及 4-N,N-二甲基胺基吡啶 (DMAP, 58 mg, 0.5 mmol, 0.01 當量) 處理。所得反應混合物隨後在 0-5°C 攪拌 2 小時。當 TLC 以及 HPLC 顯示反應完成時, 用水 (100 mL) 淬滅反應混合物。分離兩個層, 且水層接著用 CH_2Cl_2 (2×50 mL) 萃取, 且合併之有機萃取物用水 (2×100 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 洗滌, 經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物進一步真空乾燥, 得到呈白色粉末狀之粗(5S)-N-[3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺 (**1010**, 17.36 g, 17.99 g 理論值, 96.5%), 發現其基本上是純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1010** 而言: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.63 (s, 3H, NHCOCH_3), 3.25 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.56 (dd, 1H, $J = 6.4, 9.2$ Hz), 3.95 (t, 1H, $J = 9.1$ Hz), 4.58 (m, 1H), 5.16 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, OH), 7.02 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 7.38 (dd, 1H, $J = 2.4, 10.8$ Hz), 7.66 (t, 1H, $J = 7.5, 8.4$ Hz), 8.08 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz, NHCOCH_3); $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FIN}_2\text{O}_3$, LCMS (EI) m/e 379 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

雷德唑來 (化合物 1) 之合成

【0194】 4-甲氧基苯甲基疊氮化物 **1001**。4-甲氧基苯甲基氯化物 **1000** (51.8 g, 331.0 mmol) 於無水 DMF (200 mL) 中的溶液在 25°C 下用固體疊氮化鈉 (21.5 g, 331.0 mmol, 1.0 當量) 處理, 且所得混合物在 25°C 下攪拌 24 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時, 在室溫下用水 (400 mL) 以及乙酸乙酯 (EtOAc , 400 mL) 淬滅反應混合物。分離兩個層, 且用 EtOAc (200 mL) 萃取水層。合併之有機萃取物用水 (2×200 mL) 以及飽和 NaCl

水溶液 (100 mL) 洗滌，經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。獲得呈無色油狀之粗 4-甲氧基苯甲醯胺 (51.2 g, 53.95 g 理論值, 94.9% 產率)，HPLC 以及 ^1H NMR 發現其基本上是純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 4-甲氧基苯甲基疊氮化物 **1001**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.84 (s, 3H, ArOCH_3), 4.29 (s, 2H, Ar-CH_2), 6.96 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz)。

【0195】 C-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺以及 C-[3-(4-甲氧基苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺 (**1003** 以及 **1004**)。4-甲氧基苯甲醯胺 **1001** (61.2 g, 375.5 mmol) 於甲苯 (188 mL) 中的溶液在 25°C 下用炔丙基胺 **1002** (可市購, 30.97 g, 38.6 mL, 563.0 mmol, 1.5 當量) 處理，且所得反應混合物在 100 - 110°C 溫熱至平緩回流維持 21 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時，將反應混合物冷卻至室溫，隨後真空濃縮以移除過量的炔丙基胺以及溶劑。油性殘餘物接著用 30% 乙酸乙酯/己烷 (v/v, 260 mL) 處理，且將所得混合物溫熱至回流且在回流下攪拌 30 分鐘，隨後冷卻至室溫維持 1 小時。接著藉由過濾收集淺黃色固體，用 30% 乙酸乙酯/己烷 (v/v, 2×100 mL) 洗滌，且在 40°C 真空乾燥隔夜，得到環加成粗產物 (78.8 g, 81.75 g 理論值, 96.4%)，其為兩種區位異構體之混合物：C-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺以及 C-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺 (**1003** 以及 **1004**)，比率為 1.2 至 1 (根據 ^1H NMR)。發現環加成粗產物基本上是純的且不分離兩種區位異構體，隨後不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1003** 以及 **1004** 而言： ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.82 (br. s, 2H, NH_2), 3.72 以及

3.73 (兩個單峰, 3H, Ar-OCH₃), 5.47 以及 5.53 (兩個單峰, 2H, ArCH₂), 6.89 以及 6.94 (兩個雙峰, 2H, J= 8.7Hz, Ar-H), 7.17 以及 7.29 (兩個雙峰, 2H, J= 8.7 Hz, Ar-H), 7.58 以及 7.87 (兩個寬單峰, 1H, 三唑-CH); C₁₁H₁₄N₄O, LCMS (EI) m/e 219 (M⁺ + H)以及 241 (M⁺ + Na)。

【0196】 4-({第三丁氧基羰基-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-苯基硼酸以及 4-({第三丁氧基羰基-[3-(4-甲氧基-)-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-苯基硼酸 (1008 以及 1009)。方法 A. 區位異構體 C-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺與 C-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺 (1003 以及 1004, 20.0 g, 91.74 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (DCE, 280 mL) 中的溶液在室溫下用 4-甲醯基苯硼酸 1005 (可市購, 12.39 g, 82.57 mmol, 0.9 當量) 處理, 且所得反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。接著在室溫下, 在 1.5 小時期間內, 將三乙醯氧基硼氫化鈉 (NaB(OAc)₃H, 29.2 g, 137.6 mmol, 1.5 當量) 分三份添加至反應混合物中, 且所得反應混合物在室溫下攪拌另外 3.5 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示還原胺化反應完成時, 真空濃縮反應混合物。殘餘物接著用四氫呋喃 (THF, 100 mL) 以及水 (水, 100 mL) 處理, 所述殘餘物含有呈還原胺化產物形式之 4-({[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-苯基硼酸與 4-({[3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-苯基硼酸之區位異構體混合物 (1006 與 1007)。所得溶液隨後在室溫下用固體碳酸鉀 (K₂CO₃, 37.98 g, 275.2 mmol, 3.0 當量) 以及二碳酸二第三丁酯

(BOC_2O , 20.02 g, 91.74 mmol, 1.0 當量) 處理且在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示 N-BOC 保護反應完成時, 用乙酸乙酯 (EtOAc , 150 mL) 以及水 (水, 100 mL) 處理反應混合物。分離兩個層, 且用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取水層。合併之有機萃取物用水 (50 mL)、1.5 N HCl 水溶液 (2×100 mL)、水 (100 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 洗滌, 經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。獲得呈淺黃色油狀之粗區位異構體 4-({第三丁氧基羰基-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-苯基硼酸與 4-({第三丁氧基羰基-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-苯基硼酸 (**1008** 與 **1009**, 35.98 g, 37.32 g, 96.4%), 其在室溫下真空靜置後固化。此粗物質不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1008** 與 **1009** 而言: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32 以及 1.37 (兩個寬單峰, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 3.70, 3.73 以及 3.74 (三個單峰, 3H, Ar-OCH_3), 4.07 - 4.39 (m, 4H), 5.49 以及 5.52 (兩個單峰, 2H), 6.70 - 8.04 (m, 9H, Ar-H 以及三唑-CH); $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BN}_4\text{O}_5$, LCMS (EI) m/e 453 ($\text{M}^+ + \text{H}$) 以及 475 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)。

【0197】 方法 B. 區位異構體 C-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺與 C-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺 (**1003** 與 **1004**, 20.06 g, 92.0 mmol) 於四氫呋喃 (THF, 300 mL) 中的溶液在室溫下用 4-甲醯基苯硼酸 (13.11 g, 87.4 mmol, 0.95 當量) 處理, 且所得反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。接著在 1.5 小時期間內, 在室溫下, 將三乙醯氧基硼氫化鈉 ($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, 29.25 g, 138.0 mmol, 1.5 當量) 分三份添加至反

應混合物中，且所得反應混合物在室溫下攪拌另外 3.5 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示還原胺化反應完成時，接著用水（水，200 mL）處理反應混合物，所述反應混合物含有呈還原胺化產物形式之 4-([1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基)-甲基)-苯基硼酸與 4-([3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基)-甲基)-苯基硼酸的區位異構體混合物（1006 與 1007）。所得水溶液隨後在室溫下用固體碳酸鉀（ K_2CO_3 ，38.0 g，276 mmol，3.0 當量）以及二碳酸二第三丁酯（ BOC_2O ，20.08 g，92 mmol，1.0 當量）處理且在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示 N-BOC 保護反應完成時，用乙酸乙酯（EtOAc，150 mL）以及水（水，100 mL）處理反應混合物。分離兩個層，且用乙酸乙酯（50 mL）萃取水層。合併之有機萃取物用水（50 mL）、1.5 N HCl 水溶液（2×100 mL）、水（100 mL）以及飽和 NaCl 水溶液（100 mL）洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥且真空濃縮。獲得呈淺黃色油狀之粗 4-([第三丁氧基羰基-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基)-甲基)-苯基硼酸與 4-([第三丁氧基羰基-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基)-甲基)-苯基硼酸（**1008** 與 **1009**，38.45 g，39.50 g，97.3%），其在室溫下真空靜置後固化。發現此粗物質在每個可比較方面與獲自方法 A 的物質基本上相同且不經進一步純化即直接用於後續反應。

【0198】 (5S)-{4'-[5-(乙醯胺基-甲基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基-2'-氟-聯苯-4-基甲基]-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯與(5S)-{4'-[5-(乙醯胺基-甲基)-2-側氧基-噁唑

啉-3-基]-2'-氟-聯苯-4-基甲基}-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯 (1011 與 1012)。4-({第三丁氧基羰基-[1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-苯基硼酸與 4-({第三丁氧基羰基-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)苯基硼酸(1008 與 1009, 37.62 g, 83.23 mmol) 與 N-[3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺 (1010, 28.32 g, 74.9 mmol, 0.90 當量) 之粗區位異構體混合物於甲苯 (150 mL) 中的懸浮液在 25°C 下用粉末 K_2CO_3 (34.45 g, 249.7 mol, 3.0 當量)、EtOH (50 mL) 以及水 (50 mL) 處理, 且所得混合物在穩定氬氣流下、在 25°C 下脫氣三次。隨後向反應混合物中添加 $Pd(PPh_3)_4$ (866 mg, 0.749 mmol, 0.01 當量), 且所得反應混合物在穩定氬氣流下、在 25°C 下再次脫氣三次, 隨後溫熱至平緩回流維持 18 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示偶合反應完成時, 將反應混合物冷卻至室溫, 隨後用水 (100 mL) 以及乙酸乙酯 (100 mL) 處理。接著分離兩個層, 且用 EtOAc (100 mL) 萃取水層。合併之有機萃取物用水 (50 mL)、1.5 N HCl 水溶液 (2×150 mL)、水 (100 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 洗滌, 經 $MgSO_4$ 乾燥且真空濃縮。殘餘油狀物在室溫下真空靜置後固化, 得到呈區位異構體混合物形式的粗(5S)-{4'-5-(乙醯胺基-甲基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基]-2'-氟聯苯-4-基甲基}-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯 (1011) 以及 (5S)-{4'-[5-(乙醯胺基-甲基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基]-2'-氟聯苯-4-基甲基}-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯 (1012)。此粗產物 (43.36 g, 49.28 g 理論值, 88%)

不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1011** 與 **1012** 之混合物而言：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 以及 1.38 (兩個寬單峰, 9H, COO(CH₃)₃), 1.85 (s, 3H, COCH₃), 3.45 (t, 2H, J= 5.4 Hz), 3.73 以及 3.76 (兩個單峰, 3H, Ar-OCH₃), 3.79 (dd, 1H, J= 6.6, 9.1 Hz), 4.18 (t, 1H, J= 9.1 Hz), 4.35 - 4.43 (m, 4H), 4.73 - 4.81 (m, 1H), 5.50 (br. s, 2H), 6.90 以及 6.98 (兩個雙峰, 2H, J= 8.7 Hz), 7.28 以及 7.32 (兩個雙峰, 2H, J= 8.7 Hz), 7.35 (dd, 2H, J= 2.2, 8.6 Hz), 7.42 (dd, 1H, J= 2.2, 8.6 Hz), 7.49 - 7.63 (m, 4H, 芳族-H), 7.90 以及 7.99 (兩個寬單峰, 1H, 三唑-CH), 8.29 (t, 1H, J= 5.8 Hz, NHCOCH₃); C₃₅H₃₉FN₆O₆, LCMS (EI) m/e 659 (M⁺ + H)以及 681 (M⁺ + Na)。

【0199】 (5S)-N-{3-[2-氟-4'-({[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-聯苯-4-基]-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基}-乙醯胺鹽酸鹽 (**1013**) 以及 (5S)-N-{3-[2-氟-4'-({[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-5-基甲基]-胺基}-甲基)-聯苯-4-基]-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基}-乙醯胺鹽酸鹽 (**1014**)。 (5S)-{4'-[5-(乙醯胺基-甲基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基]-2'-氟-聯苯-4-甲基}-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯與 (5S)-{4'-[5-(乙醯胺基-甲基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基]-2'-氟-聯苯-4-基甲基}-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯 (**1011** 以及 **1012**, 37.28 g, 56.65 mmol) 之區位異構體混合物於乙酸乙酯 (EtOAc, 150 mL) 以及甲醇 (MeOH, 30 mL) 中的溶液在室溫下用 4 N 氯化氫於 1,4-二噁烷 (113.3 mL, 453.2 mmol, 8.0 當量) 中的溶液處理, 且所得反應混合物在室溫下攪拌 12 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示 N-BOC 保護基脫除反應完成

時，真空移除溶劑。接著將殘餘物懸浮於 250 mL 之含有 5% 甲醇 (MeOH) 之乙腈 (CH₃CN) 中，且所得漿液在室溫下攪拌 1 小時。接著藉由過濾收集固體，用甲苯 (2×100 mL) 以及含有 5% 甲醇之乙腈 (2×50 mL) 洗滌，且真空乾燥，得到呈灰白色晶體狀之粗 (5S)-N-{3-[2-氟-4'-({[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-聯苯-4-基]-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基}-乙醯胺鹽酸鹽與 (5S)-N-{3-[2-氟-4'-({[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-5-基甲基]-胺基}-甲基)-聯苯-4-基]-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基}-乙醯胺鹽酸鹽 (**1013** 以及 **1014**, 30.0 g, 33.68 g 理論值, 89.1% 產率), 比率為 1.2 至 1。藉由 ¹H NMR 以及 HPLC/MS 發現此物質基本上是純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1013** 與 **1014** 之區位異構體混合物而言: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.84 (s, 3H, COCH₃), 3.44 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.71 以及 3.74 (兩個單峰, 3H, Ar-OCH₃), 3.80 (dd, 1H, J = 6.6, 9.1 Hz), 4.17 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 4.23 - 4.30 (m, 4H), 4.73 - 4.80 (m, 1H), 5.58 以及 5.70 (兩個單峰, 2H), 6.88 以及 6.93 (兩個雙峰, 2H, J = 8.7 Hz), 7.15 以及 7.32 (兩個雙峰, 2H, J = 8.7 Hz), 7.43 (dd, 2H, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.52 - 7.62 (m, 6H, 芳族-H), 8.28 (s, 1H, 三唑-CH), 8.32 (t, 1H, J = 5.8 Hz, NHCOCH₃), 9.91 以及 10.32 (兩個寬單峰, 2H, ArCH₂N⁺H₂) ; C₃₀H₃₁FN₆O₄, LCMS (EI) m/e 559 (M⁺ + H) 以及 581 (M⁺ + Na)。

【0200】 (5S)-N-[3-(2-氟-4'--{[(1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-胺基]-甲基}-聯苯-4-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺 (**1**) (雷德唑來)。將 (5S)-N-{3-[2-氟-4'-({[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-聯苯-4-基]-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基}-

乙醯胺鹽酸鹽與 (5S)-N-[3-(2-氟-4'-([1-(4-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-5-基甲基)-胺基]-甲基)-聯苯-4-基]-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺鹽酸鹽 (**1013** 以及 **1014**, 29.17 g, 49.07 mmol) 之粗區位異構體混合物於三氟乙酸 (TFA, 150 mL) 中的溶液溫熱至 65-70°C, 且所得反應混合物在 65-70°C 攪拌 12 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示脫除保護基反應完成時, 真空移除溶劑。在室溫下, 殘餘固體接著用乙酸乙酯 (EtOAc, 100 mL) 以及水 (150 mL) 處理, 隨後用碳酸鈉飽和水溶液 (30 mL) 處理。所得混合物接著在室溫下攪拌 1 小時, 隨後藉由過濾收集固體, 用 EtOAc (2×50 mL) 以及水 (2×50 mL) 洗滌, 且在 40-45°C 真空乾燥, 得到呈灰白色粉末狀之粗 (5S)-N-[3-(2-氟-4'-([1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-胺基]-甲基)-聯苯-4-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺 (**1**, 游離鹼形式, 18.9 g, 21.49 g 理論值, 87.9%), 根據 HPLC/MS 以及 ¹H NMR 發現其為一種純區位異構體且發現此區位異構體與藉由相同方法脫除單獨 **1013** 保護基所得的物質相同。對於游離鹼形式之 **1** 而言: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.85 (s, 3H, COCH₃), 3.44 (t, 2H, J= 5.4 Hz), 3.74 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.79 (dd, 1H, J= 6.4, 9.2 Hz), 4.17 (t, 1H, J= 9.1 Hz), 4.72-4.81 (m, 1H), 7.39- 7.62 (m, 7H, 芳族-H), 7.73 (s, 1H, 三唑-CH), 8.29 (t, 1H, J= 5.8 Hz, NHCOCH₃), 9.72 (br. s, 2H, ArCH₂N⁺H₂), 15.20 (hr. s, 1H, 三唑-NH); C₂₂H₂₃FN₆O₃, LCMS (EI) m/e 439 (M⁺ + H) 以及 461 (M⁺ + Na); DSC 顯示在 208.4°C 開始熔融。

【0201】 (5S)-N-[3-(2-氟-4'-([1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-胺基]-甲基)-聯苯-4-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺氯化物 (**1** 鹽酸

鹽)。1 游離鹼 (18.0 g, 41.1 mmol) 於乙酸乙酯 (EtOAc, 80 mL) 以及甲醇 (MeOH, 20 mL) 中之懸浮液用 4.0 N 氯化氫於 1,4-二噁烷 (41.1 mL, 164.4 mmol, 4.0 當量) 中的溶液處理，且所得混合物在室溫下攪拌 8 小時。接著真空移除溶劑，且殘餘物進一步真空乾燥，隨後用 10% 甲醇於乙腈 (80 mL) 中的混合物處理。藉由過濾收集固體，用 10% MeOH/乙腈 (2×40 mL) 洗滌，且真空乾燥，得到呈灰白色晶體狀之 1 鹽酸鹽 (18.13 g, 19.50 g 理論值，93% 產率)；DSC 顯示在 266°C 吸熱；在 261°C 開始熔融。

【0202】雷德唑來鹽酸鹽之再結晶。根據以下程序，使粗 1 鹽酸鹽自乙腈以及水中再結晶：使粗 1 鹽酸鹽 (50.0 g) 於乙腈 (1250 mL) 中之懸浮液溫熱至回流，隨後將蒸餾水 (水, 280 mL) 逐漸引入混合物中。所得透明的黃色至淡褐色溶液接著在回流下攪拌 10 分鐘，隨後冷卻至 45-55°C。溶液接著在 45-55°C 經由矽藻土床過濾，且將濾液逐漸冷卻至室溫，隨後在冰浴中進一步冷卻至 0-5°C 維持 1 小時。接著藉由過濾收集固體，用乙腈 (2×50 mL) 洗滌，且在 40°C 真空乾燥 24 小時，得到呈灰白色晶體狀之再結晶 1 鹽酸鹽 (42.5 g, 50.0 g 理論值，85% 回收率)。對於 1 而言：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.86 (s, 3H, COCH₃), 3.45 (t, 2H, J= 5.4 Hz), 3.84 (dd, 1H, J= 6.4, 9.2 Hz), 4.19 (t, 1H, J= 9.1 Hz), 4.24 (br. s, 2H), 4.31 (br. s, 2H), 4.74-4.79 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H, J= 2.2, 8.6 Hz), 7.57 - 7.66 (m, 6H, 芳族-H), 8.17 (s, 1H, 三唑-CH), 8.30 (t, 1H, J= 5.8 Hz, NHCOCH₃), 9.72 (br. s, 2H, ArCH₂N⁺H₂), 15.20 (br. s, 1H, 三唑-NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 22.57, 40.69, 41.50, 47.36, 49.23, 71.85, 105.70 (d, J= 28.5 Hz), 114.14 (d, J= 2.9

Hz), 122.29 (d, $J = 13.3$ Hz), 128.82 (d, $J = 3.0$ Hz), 130.70, 130.94, 131.0, 131.22, 135.30, 137.92 (br. s), 139.66 (d, $J = 11.2$ Hz), 154.11, 159.13 (d, $J = 243.5$ Hz), 170.19; $C_{22}H_{23}FN_6O_3 \cdot HCl$, LCMS (EI) m/e 439 ($M^+ + H$) 以及 461 ($M^+ + Na$); FTIR cm^{-1} 3300, ~3400-~2300, 3003, 2933, 2810, 2779, 1730, 1654, 1552, 1502 以及 807; DSC 在 $266^\circ C$ 吸熱; 在 $261^\circ C$ 開始熔融。

【0203】雷德唑來硫酸鹽。向約 1 g 雷德唑來游離鹼中添加 15 mL 乙腈/水 (2/3, 以體積計) 以產生雷德唑來漿液。向雷德唑來漿液中添加 1 當量的溶解於水中之硫酸。所得透明溶液在旋轉式蒸發器上蒸發, 其中水浴設置於 $50^\circ C$ 。溶液形成白色濕凝膠。濕凝膠在氮氣流下乾燥。添加 10 mL 甲醇以溶解凝膠。凝膠仍未溶解。隨後添加 35 mL DCM, 且凝膠樣固體變為蓬鬆狀白色固體。混合物在漿液攪拌車上進一步混合隔夜。在過濾紙上藉由真空過濾收集固體, 且在減壓下乾燥約 30 分鐘。產生約 0.7 g 結晶 (低結晶度) 鹽。(註釋: 在旋轉蒸發期間存在存在一些損失)。DSC 在 $72^\circ C$ 以及 $166^\circ C$ 吸熱; 在 $158^\circ C$ 開始熔融。

【0204】雷德唑來甲苯磺酸鹽。向約 1 g 雷德唑來游離鹼中添加 20 mL 水以產生雷德唑來漿液。在環境溫度下向雷德唑來漿液中添加 1 當量的溶解於甲醇中之甲苯磺酸。混合後, 雷德唑來溶解。有一些黏性固體形成且附著於玻璃瓶壁。當向混合物中添加另外 0.5 當量的酸時, 有更多固體形成。將瓶上的固體刮下。混合物在漿液攪拌車上進一步混合隔夜。沿著瓶壁形成有白色軟沈澱物。添加 20 mL 丙酮後, 形成有白色塊狀固體。藉由真空過濾收集固體。產生約 0.4 g 結晶鹽。DSC 在 $97^\circ C$ 以及 $173^\circ C$ 吸熱; 在 $168^\circ C$

開始熔融。

【0205】 **雷德唑來乙磺酸鹽**。向約 1.1 g 雷德唑來游離鹼中添加 15 mL 乙腈/水（2/3，以體積計）以產生雷德唑來漿液。向雷德唑來漿液中添加約 1.2 當量的溶解於甲醇中之酸。所得透明溶液在旋轉式蒸發器上蒸發，其中水浴設置於 50°C。產生玻璃狀凝膠。將所得白色泡沫狀凝膠再懸浮於 35 mL 丙酮中。混合物在漿液攪拌車上進一步混合隔夜。在過濾紙上藉由真空過濾收集白色固體且在減壓下乾燥約 15 分鐘。產生約 1.3 g 結晶鹽。DSC 在 57°C 以及 222°C 吸熱；在 216°C 開始熔融。

【0206】 **雷德唑來乙烷二磺酸鹽**。向約 1.1 g 雷德唑來游離鹼中添加 15 mL 乙腈/水（2/3，以體積計）以產生雷德唑來漿液。向雷德唑來漿液中添加 0.74 當量的溶解於甲醇中之酸。所得透明溶液在旋轉式蒸發器上蒸發，其中水浴設置於 50°C。將所得透明凝膠再懸浮於 8 mL 甲醇中，且進行音波處理。音波處理之後，形成白色凝膠樣固體。隨後添加 60 mL DCM。形成白色固體。混合物在漿液攪拌車上進一步混合隔夜。在過濾紙上藉由真空過濾收集白色沈澱物且在減壓下乾燥約 20 分鐘。產生約 1.4 g 結晶鹽。DSC 在 204°C 吸熱；在 198°C 開始熔融。

【0207】 **雷德唑來焦麩胺酸鹽**。向約 1.1 g 雷德唑來游離鹼中添加 15 mL 乙腈/水（2/3，以體積計）以產生 API 漿液。向 API 漿液中添加 1.5 當量之溶解於水中的焦麩胺酸。所得透明溶液在旋轉式蒸發器上蒸發，其中水浴設置於 50°C，產生透明凝膠。使凝膠再懸浮於丙酮中，最終體積為約 35 mL。混合物在漿液攪拌車上進一步混合隔夜。在過濾紙上藉由真空過濾收集固體，在減壓下乾燥

30 分鐘。產生約 1.3 g 非晶型鹽。DSC 在 80°C 以及 118°C 吸熱；在 128°C 放熱； T_g 為 79°C。

【0208】雷德唑來甲磺酸鹽。向約 1.1 g 雷德唑來游離鹼中添加 15 mL 乙腈/水（2/3，以體積計）以產生雷德唑來漿液。向雷德唑來漿液中添加 1.4 當量之溶解於水中的酸。所得透明溶液在旋轉式蒸發器上蒸發，其中水浴設置於 50°C，產生透明凝膠與白色固體之混合物。向混合物中添加 30 mL 丙酮。懸浮液在漿液攪拌車上進一步混合隔夜。在過濾紙上藉由真空過濾收集固體，用丙酮短暫沖洗，且在減壓下乾燥約 5 分鐘。產生約 1.3 g 結晶鹽。DSC 在 82°C 以及 203°C 吸熱；在 198°C 開始熔融。

【0209】雷德唑來甲磺酸鹽（25 g 規模）。在室溫下將雷德唑來游離鹼樣品（23.5 g，53.6 mmol）懸浮於水（200 mL）與乙腈（20 mL）之混合物中。添加純淨的甲烷磺酸（3.56 mL，54.9 mmol）。添加酸時，漿液變稀且變得透明，其中存在幾個固體顆粒。在室溫下繼續攪拌 1 小時直至所有顆粒溶解。將溶液轉移至旋轉蒸發器中，其中水浴設置於 50°C，且在 100 mBar 下汽提約 22 mL 溶劑。使溫熱的溶液在冰浴中冷卻且形成有白色沈澱物。在 0°C 保持約 1 小時之後，藉由過濾收集沈澱物，且用冷水（20 mL）洗滌濾餅。接著在真空烘箱中乾燥濾餅 48 小時（室內真空度約 100 mBar，65°C）。獲得呈白色粉末狀之雷德唑來甲磺酸鹽，90%產率（25.7 g）。根據 ^1H NMR（ d_6 -DMSO，作為氘化溶劑中所存在之水含量的對照），水含量估計為 0.75 mol%。DSC 在 82°C 以及 203°C 吸熱；在 198°C 開始熔融。

雷德唑來鹽之表徵

【0210】 藉由差示掃描熱量測定法（DSC）以及熱解重量分析（TGA）評估熱特性，如下文表 5-6 中所示。

【0211】 在 TA 儀器 2910 DSC 上收集 DSC 資料。一般而言，將 1 mg 至 10 mg 質量範圍內的樣品置於鋁樣品罐中捲邊且使用 50 mL/min 的氮氣沖洗，以 10°C/分鐘自 25°C 至約 300°C 掃描。

【0212】 在 TA 儀器 2950 TGA 上收集 TGA 資料。一般而言，將 5 mg 至 15 mg 質量範圍內的樣品置於敞開的預塗焦油之鉑樣品盤中且使用氮氣沖洗，以 10°C/分鐘自 25°C 至約 150°C 掃描。

【0213】 在 VTI SGA-100 蒸氣吸附分析儀上收集動態蒸氣吸附/解吸附（DVS）資料。在氮氣沖洗下，在 5%至 95%相對濕度（RH）的範圍內（每隔 10% RH），收集吸附以及解吸附資料。樣品在分析之前不乾燥。分析所用的平衡標準是在 5 分鐘內的重量變化小於 0.0100%，若不滿足重量標準，則最大平衡時間為 3 小時。資料不相對於樣品之初始水分含量進行校正。使用氯化鈉以及聚乙烯吡咯啉酮（PVP）作為校準標準物。

雷德唑來鹽之熱表徵

表 5. 雷德唑來鹽之差示掃描熱量測定

鹽形式	外觀	DSC 去溶劑化峰值溫度 (°C)	DSC 熔融起始溫度 (°C)
游離鹼	白色固體	N/A	208.4
乙酸鹽	白色固體	N/A	207.4
抗壞血酸鹽	黃色透明	N/A	N/A
苯甲酸鹽	白色固體	106.7	180.4
檸檬酸鹽	白色固體	N/A	N/A
反丁烯二酸鹽	白色固體	155.7	217.5
鹽酸鹽	白色固體	N/A	245.8
乳酸鹽	白色固體	122.6	195.9
順丁烯二酸鹽	白色固體	N/A	147.3
甲磺酸鹽	白色固體	100.6	189.3
磷酸鹽	白色固體	N/A	178.4
水楊酸鹽	白色固體	82.1, 131.5	180.5

丁二酸鹽	白色固體	N/A	166.7
硫酸鹽	白色固體	N/A	180.5
酒石酸鹽	白色固體	88.7, 140.6	210.7

表 6. 雷德唑來鹽之熱表徵

鹽	DSC 結果	TGA 結果	DVS 結果
乙磺酸鹽	吸熱: 57°C 以及 222°C (起始: 216°C)	在高達 200°C 下, 重量損失 0.2933%	吸附: 在 5% RH 平衡後, 重量損失 0.22%; 自 5% RH 至 95% RH, 重量增加 2.930% 解吸附: 自 95% RH 至 5% RH, 重量損失 2.999%
乙烷-1,2-二磺酸鹽	吸熱: 204°C (起始: 198°C)	在高達 200°C 下, 重量損失 0.5052%	吸附: 在 5% RH 平衡後, 重量損失 0.017%; 自 5% 至 95% RH, 重量增加 2.355% 解吸附: 自 95% 至 5% RH, 重量損失 2.388%
鹽酸鹽	吸熱: 266°C (起始: 261°C)	在高達 220°C 下, 重量損失 0.1759%	吸附: 在 5% RH 平衡後, 重量增加 0.03%; 自 5% 至 95% RH, 重量增加 0.064% 解吸附: 自 95% 至 5% RH, 重量損失 0.069%
甲磺酸鹽	吸熱: 82°C 以及 203°C (起始 198°C)	在高達 200°C 下, 重量損失 2.774%(對應於 0.8 莫耳水)	吸附: 在 5% RH 平衡後, 重量損失 0.114%; 自 5% 至 95% RH, 重量增加 1.025% 解吸附: 自 95% 至 5% RH, 重量損失 0.835%
焦麩胺酸鹽	吸熱: 80°C 以及 118°C; 放熱: 128°C; Tg: 79°C	在高達 150°C 下, 重量損失 3.262%	吸附: 在 5% RH 平衡後重量損失 2.801%; 自 5% 至 95% RH, 重量增加 23.962% 解吸附: 自 95% 至 5% RH, 重量損失 24.936%
硫酸鹽	吸熱: 72°C 以及 166°C (起始: 158°C)	在高達 140°C 下, 重量損失 1.915%(對應於 0.6 莫耳水)	吸附: 在 5% RH 平衡後, 重量損失 0.654%; 自 5% 至 95% RH, 重量增加 11.527% 解吸附: 自 95% 至 5% RH, 重量損失 11.504%
甲苯磺酸鹽	吸熱: 97°C 以及 173°C (起始: 168°C)	在高達 100°C 下, 重量損失 5.464%(對應於 2 莫耳水)	吸附: 在 5% RH 平衡後, 重量損失 0.070%; 自 5% RH 至 95% RH, 重量增加 0.435% 解吸附: 自 95% 至 5% RH, 重量損失 0.435%

雷德唑來鹽之溶解度

【0214】 測定多種雷德唑來鹽之溶解度且顯示於下文表 7 中。在環境溫度下，稱取約 2-3.5 mg 各種鹽置於玻璃容器中。向各容器中添加 HPLC 級水 200 µL 且用攪拌棒攪拌兩小時。以目測方式與/或使用 Carl Zeiss SV8 立體顯微鏡的顯微方式檢驗樣品的溶解度。定期添加其他溶劑直至溶質完全溶解或溶解度變成<0.04 mg/mL。

表 7. 雷德唑來初級分離鹽之溶解度

鹽形式	鹽 (mg)	體積 (mL)	溶解度 (mg/mL)
反丁烯二酸鹽	3.13	1.20	2.6
檸檬酸鹽	2.56	1.00	2.6
順丁烯二酸鹽	3.61	1.60	2.3
酒石酸鹽	2.88	1.60	1.8
磷酸鹽	3.58	3.40	1.1
抗壞血酸鹽	2.51	75.80	<0.03
苯甲酸鹽	2.47	82.20	<0.03
水楊酸鹽	3.61	122.20	<0.03
丁二酸鹽	2.36	82.20	<0.03
鹽酸鹽	2.38	82.20	<0.03
乙酸鹽	2.21	118.20	<0.02
乳酸鹽	2.61	118.20	<0.02
游離鹼	2.26	116.20	<0.02

【0215】 估算雷德唑來游離鹼以及雷德唑來 HCl 鹽於各種溶劑中的溶解度且分別顯示於下文表 8 以及表 9 中。所稱取的樣品在環境溫度下用測試溶劑之等分試樣處理。藉由目視檢查來確定測試物質的完全溶解。基於為了提供完全溶解而使用的總溶劑來估算溶解度。由於溶劑等分試樣的使用太大或由於溶解速率緩慢，因此實際溶解度可能會大於所計算的近似溶解度。若在實驗期間未發生溶解，則溶解度以「小於」表示。若作為僅一次添加等分試樣的結果實現完全溶解，則溶解度以「大於」表示。近似溶解度取整為最接近的整數。

表 8. 雷德唑來游離鹼之近似溶解度

溶劑	近似溶解度 (mg/mL)
丙酮	<1
乙腈	<1
二氯甲烷	<1
乙酸乙酯	<1
乙醚	<1
六氟異丙醇 (HFIPA)	≥245
HFIPA/甲醇 (1:3，以體積計)	<1
六甲基-磷醯胺	<26
甲醇	<1

2,2,2-三氟乙醇（TFE）	≥54
四氫呋喃（THF）	<1
水	<1

表 9. 雷德唑來 HCl 鹽之近似溶解度

溶劑	近似溶解度（mg/mL）
1-丁醇 ^b	<2
2-丁酮 ^b	<2
二噁烷 ^b	<2
乙醇 ^b	<2
六氟異丙醇（HFIPA）	≥225
甲醇 ^b	<2
丙腈 ^b	<2
2-丙醇 ^b	<2
第三丁醇 ^b	<5
四氫呋喃（THF） ^b	<2
2,2,2-三氟乙醇（TFE）	≥6
HFIPA/二噁烷（9:1）	≥52
HFIPA/乙醇（5:1）	≥80
HFIPA/THF	≥74

^b 物質決不溶解。

【0216】 在另一組實驗中，藉由 HPLC 測定各種雷德唑來鹽之溶解度。結果提供於下表 10 中。製備各種鹽於水中的約 1 mL 飽和溶液（溶液中含有過量的固體）。混合物在漿液攪拌車上進一步混合隔夜，接著在桌上型離心機中以最大速度離心約 5 分鐘。收集上清液，且測量 pH。在中性 pH 下測定溶解度。接著用其中產生鹽的氫氧化鈉溶液或酸溶液將 pH 調節至約 3.5。使上清液經由 0.2 μm 耐綸針筒過濾器過濾且在 0.1%甲酸溶液中稀釋，隨即過濾用於 HPLC。

【0217】 所有 HPLC 分析均使用 Agilent 1100 系列液體層析儀進行，所述層析儀裝備有二極體陣列偵測器、脫氣器、四元泵以及自動取樣器。層析管柱是具有 3.5 μm 填料的 4.6×150 mm SymmetryShield RP18 管柱（Waters）。管柱溫度設置為 30℃，且

偵測器波長是 270 nm，頻寬是 8 nm 且參考波長是 360 nm。流動相 A 是含有 0.1%甲酸的水（HPLC 級），流動相 B 是含有 0.1%甲酸的甲醇（HPLC 級）。流速是 1.2 mL/min 且管柱用 85%流動相 A 以及 15%流動相 B 平衡。注射體積是 5 μ L。溶離程序如下：注射樣品之後，初始梯度自 85%流動相 A、15%流動相 B 在 25 分鐘內運作為 100%流動相 B，隨後為 100%流動相 B 保持 3 分鐘，接著逆向梯度自 100%流動相 B 在 2 分鐘內運作為 15%流動相 B，接著為 85%流動相 A 以及 15%流動相 B 平衡運作另外 10 分鐘。

表 10. 在 23°C 下藉由 HPLC 測定雷德唑來鹽溶解度

鹽	中性 pH 下的溶解度 (mg/mL)	中性 pH	在經調節之 pH 下的溶解度 (mg/mL)	經調節之 pH
乙磺酸鹽	53.8	4.0	61.7	3.5
乙烷-1,2-二磺酸鹽 ^C	>133.2	2.0	>116.9	3.6
HCl 鹽	1.7	4.6	2.0	3.5
甲磺酸鹽	18.6	4.1	18.0	3.5
焦麩胺酸鹽 ^C	>250	N/A	N/A	N/A
硫酸鹽	4.0	1.9	3.3	3.6
甲苯磺酸鹽	0.9	5.1	0.4	3.4

^C 溶液不飽和。

【0218】 在 19-21°C，藉由將已知量的游離鹼添加至已知量的油性賦形劑中來測量雷德唑來游離鹼於各種油性賦形劑中的溶解度。若油性賦形劑不飽和，則添加增加量之游離鹼。結果顯示於表 11 中。

表 11. 雷德唑來游離鹼於各種油性賦形劑中的溶解度。

油性賦形劑	化學性質	溶解度，w/w %
己二酸二異丙酯（DIA）	酯	<1.5
苯甲酸苯甲酯（BB）	芳族以及酯	<1.5
礦物油	烴	<1
環甲聚矽氧烷	矽	<0.75
油酸	酸性油	<0.75

【0219】 在一些實施例中，本文中揭露面部痤瘡配方。在一些實

施例中，乳化基質（乳膏或洗劑）中之油含量是在 10 w/w%-15 w/w%之間。在其他實施例中，乳化基質（乳膏或洗劑）中之油含量小於 10%。為了獲得游離鹼溶解於所分散油相中的 1 w/w%配方，油相必需的其溶解度是約 10 w/w%。篩選約 5 w/w%的雷德唑來游離鹼於油性賦形劑中的含量。若油性賦形劑不能溶解至少 5 w/w%，則在其他油性賦形劑中不大可能促成較高溶解度（亦即，協同作用的可能性較低）。具有廣泛多種化學性質之疏水性測試溶劑中無一者具有逾 1.5 w/w%的雷德唑來游離鹼。

【0220】 在 19-21℃，藉由向已知量之溶劑中添加已知量之雷德唑來 HCl 鹽來測量雷德唑來 HCl 鹽於各種經核準之局部溶劑中的溶解度。若賦形劑不飽和，則添加增加量之雷德唑來 HCl 鹽。結果顯示於表 12 中。

表 12. 雷德唑來 HCl 鹽於各種溶劑/溶劑摻混物中的溶解度。

溶劑/溶劑摻混物	溶解度，w/w %
乙醇	<0.2
50%乙醇/50%水	<0.6
50%乙醇/50%磷酸鹽緩衝液（pH=7.4）	<0.2
磷酸鹽緩衝液（pH=7.4）	<0.2
甘油	<0.2
丙二醇	<0.2
二乙二醇單乙醚（Transcutol®）	<0.2
己二醇	<0.2
PEG 300	<0.2

【0221】 在 19-21℃ 下，藉由將已知量的雷德唑來鹽添加至已知量的溶劑中來測量雷德唑來乙磺酸鹽以及甲磺酸鹽於各種經核準之局部溶劑中的溶解度。若溶劑不飽和，則添加增加量之雷德唑來鹽。結果顯示於表 13 中。

表 13. 雷德唑來乙磺酸鹽以及甲磺酸鹽於局部溶劑中的溶解度

溶劑	乙磺酸鹽溶解度，w/w %	甲磺酸鹽溶解度，w/w %
丙二醇	1.1-1.5%	2.7-3.1
甘油	<0.2	<0.2
己二醇	<0.1	<0.2
二乙二醇單乙醚	<0.1	<0.2
PEG 300	0.3-0.5	0.3-0.5

【0222】 雷德唑來乙磺酸鹽以及甲磺酸鹽大部分可溶於丙二醇中。丙二醇可以用作非揮發性穿透增強劑。不希望受理論束縛，本發明人認為，水蒸發之後，其能夠維持溶液中之鹽且提供良好的熱力學滲透驅動力。

實例 6：雷德唑來之局部配方

雷德唑來局部配方之製備

【0223】 藉由利用習知混合技術將表 14 中之組分合併來製備局部用組成物。

表 14. 局部雷德唑來配方

成分	重量%
去離子水	補足至 100
乙醇 (SD 40B 醇)	35.0
雷德唑來	0.5-10
水楊酸 (視情況存在)	2.0
右泛醇 (視情況存在)	3.0

【0224】 在適合容器中，在攪拌下，將抗生素化合物溶解於乙醇中。接著，若添加，則將視情況存在之水楊酸在攪拌下溶解於此乙醇混合物中。若使用，則將右泛醇在攪拌下溶解於單獨容器中的水中。在混合下將水或右泛醇溶液（若使用）與醇混合物合併。

局部凝膠

【0225】 藉由利用習知混合技術將表 15 中之組分合併來製備局部用組成物。

表 15. 局部雷德唑來配方

成分	重量%
去離子水	補足至 100
乙醇 (SD 40B 醇)	35.0
雷德唑來	0.5-10
親水性膠凝劑	3.0

【0226】 在適合容器中，在攪拌下，將抗生素化合物溶解於乙醇中。接著，將親水性膠凝劑在攪拌下溶解於單獨容器中的水中。在混合下將親水性膠凝劑溶液與醇混合物合併。

【0227】 此組成物適用於局部施用以治療由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導的痤瘡或其他皮膚感染。

局部乳膏

【0228】 藉由利用習知混合技術合併各種組分來製備局部乳膏。在例示性實施例中，表 17 中所述的甲磺酸乳膏如下製備：

- 將對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯以及丙二醇混合於一個容器中。
- 將鯨蠟硬脂醇、聚西托醇 1000、環甲聚矽氧烷以及二甲聚矽氧烷混合於第二容器中。
- 將水、檸檬酸以及甘油混合於第三容器中。
- 將雷德唑來甲磺酸鹽與第三容器的內容物混合。
- 使用 NaOH 調節第三容器內容物之 pH。
- 將第一容器的內容物添加至第三容器中。
- 將第二容器內容物添加至第三容器中。
- 混合直至均勻。

實例 7：雷德唑來之局部乳膏以及凝膠配方

雷德唑來之局部乳膏以及凝膠配方的開發

【0229】 雷德唑來甲磺酸鹽局部配方製備為溶液。雷德唑來甲磺酸鹽在 pH 3.5 下之溶解度是約 18 mg/mL 或 1.8 w/w%。1%雷德唑來甲磺酸鹽溶液稍微混濁且具有 5.4 之 pH。添加檸檬酸以將 pH 降低至 4.0，產生透明且均勻的溶液。雷德唑來 HCl 鹽局部配方製備為懸浮液。

【0230】 針對雷德唑來 HCl 鹽開發雙媒劑：一者含有卡波姆 (carbomer) (需要中性-鹼性 pH 進行增稠的陰離子聚合物) 且一者含有羥乙基纖維素 (HEC，無淨電荷且在低 pH 以及高 pH 下穩定的聚合物)。對於雷德唑來甲磺酸鹽而言，開發 pH 4.0 的乳膏媒劑以及 HEC 凝膠媒劑。乳膏配方篩選集中於使用環甲聚矽氧烷以及二甲聚矽氧烷作為油相來提供光滑的皮膚感以及一些軟化作用。環甲聚矽氧烷具有揮發性，因此其在施用後不久亦可促成「乾燥」感。這些矽酮類賦形劑均被認為是致粉刺性（亦即，堵塞孔隙以及促進黑頭粉刺形成的傾向）較低。評估環甲聚矽氧烷與二甲聚矽氧烷之若干比率以在施用之後產生最佳的皮膚感。所有配方含有 10%丙二醇作為非揮發性穿透增強劑以及 2.0%甘油作為保濕劑。對羥苯甲酸酯用於微生物防腐；然而，雷德唑來不需要防腐劑，且無防腐劑的配方亦為可能的。

【0231】 篩選以下變數用於雷德唑來配方：

- pH 4.0 的檸檬酸鹽緩衝劑組成物
- pH 7.5 的三乙醇胺緩衝劑組成物
- 鯨蠟硬脂醇以及鯨蠟硬脂醇醚-20 濃縮物用於乳膏
- 環甲聚矽氧烷以及二甲聚矽氧烷濃縮物用於乳膏

- 羥乙基纖維素濃縮物用於凝膠
- 中和用的卡波姆濃縮物以及一定量的三乙醇胺用於凝膠

【0232】 開發用於表 16 中之局部配方的媒劑。成分以 w/w%展示。

表 16. 局部配方用的媒劑

成分	作用	纖維素凝膠 1	纖維素凝膠 2	卡波姆凝膠	乳膏 1	乳膏 2
甘油	保濕劑	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
丙二醇	穿透增強劑	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
對羥基苯甲酸 甲酯	防腐劑	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
對羥基苯甲酸 丙酯	防腐劑	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
水	溶劑	補足至 100%	補足至 100%	補足至 100%	補足至 100%	補足至 100%
三乙醇胺	緩衝劑	N/A	0.075	0.70	N/A	N/A
1 N HCl	pH 調節劑	N/A	0.357	N/A	N/A	N/A
檸檬酸	緩衝劑	0.105	N/A	N/A	0.105	0.105
1 N NaOH	pH 調節劑	0.52	N/A	N/A	0.52	0.52
羥乙基纖維素	增稠劑	1.25	1.75	N/A	N/A	N/A
卡波姆 980	增稠劑	N/A	N/A	0.50	N/A	N/A
鯨蠟硬脂醇	乳化穩定劑	N/A	N/A	N/A	5.0	4.0
鯨蠟硬脂醇醚 -20	非離子型界 面活性劑	N/A	N/A	N/A	1.0	1.0
二甲聚矽氧烷	美容增強劑	N/A	N/A	N/A	1.0	1.0
環甲聚矽氧烷	美容增強劑	N/A	N/A	N/A	2.0	2.0

【0233】 發現 pH 不影響纖維素凝膠的稠度。卡波姆凝膠與鹽（如 NaCl 或 CaCl₂）不相容。發現表 16 中的所有媒劑在 40°C 下穩定至少 3.5 週且尚未顯示膠體脫水收縮跡象（亦即，液體從配方中分離）。使用纖維素凝膠 2 媒劑，在其稍微變化的情況下調配雷德唑來 HCl 鹽。使用纖維素凝膠 2 媒劑以及乳膏 2 媒劑，在其稍微變化的情況下調配雷德唑來甲磺酸鹽。接著開發表 17 中所示之雷德唑來的所得局部配方（各成分以 wt/wt%顯示）。

表 17. 局部配方

成分	作用	HCl 凝膠 1	HCl 凝膠 2	HCl 凝膠 3	甲磺酸凝膠 1	甲磺酸凝膠 2	甲磺酸乳膏
雷德唑來 HCl 鹽	API	1.08	1.08	1.08	N/A	N/A	N/A
雷德唑來甲磺酸鹽	API	N/A	N/A	N/A	1.22	1.22	1.22
三乙醇胺	緩衝劑	0.45	0.45	0.45	N/A	N/A	N/A
單水合檸檬酸	緩衝劑	N/A	N/A	N/A	0.11	0.22	0.11
對羥基苯甲酸甲酯	防腐劑	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
對羥基苯甲酸丙酯	防腐劑	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
丙二醇	穿透增強劑	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
甘油	保濕劑	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
聚山梨醇酯 80	乳化劑	0.01	0.01	0.01	N/A	N/A	N/A
NaCl	鹽	1.0	1.0	0.5	N/A	N/A	N/A
纖維素羥乙基醚 HXX	增稠劑	1.75	1.25	1.75	1.75	1.75	N/A
1.0 N HCl	pH 調節劑	補足至 pH 7.5	補足至 pH 7.5	補足至 pH 7.5	N/A	N/A	N/A
1.0 N NaOH	pH 調節劑	N/A	N/A	N/A	補足至 pH 4	補足至 pH 4	補足至 pH 4
鯨蠟硬脂醇	乳化穩定劑	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	4.0
聚西托醇 1000	非離子型界面活性劑	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1.0
環甲聚矽氧烷	美容增強劑	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2.0
二甲聚矽氧烷	美容增強劑	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1.0
純化水	溶劑	補足至 100	補足至 100	補足至 100	補足至 100	補足至 100	補足至 100

雷德唑來局部配方之穩定性測試

【0234】 表 17 中的配方是在 250-300 g 規模下混配。研究其在 (i) 零時、(ii) 在 2-8℃ 下、在 3 個月時、(iii) 在 25℃ 下、在 1 個月時、(iv) 在 25℃ 下、在 3 個月時、(v) 在 25℃ 下、在 6 個月時、(vi) 在 40℃ 下、在 1 個月時、(vii) 在 40℃ 下、在 3 個月時以及 (viii) 在 40℃ 下、在 6 個月時的穩定性。研究結果繪示於圖 5 以及圖 6 中。

【0235】 所有配方在 25°C 或 40°C 下、在 1 個月時，在 pH、黏度、外觀或對羥基苯甲酸酯分析方面未出現顯著變化。未觀測到雷德唑來甲磺酸鹽配方出現顯著的新峰值。觀測到雷德唑來 HCl 鹽配方出現一些新峰值，其中在 40°C 出現較大峰值，但這些峰值很可能與在較高 pH 下出現的對羥基苯甲酸酯降解產物有關，因為在媒劑配方中亦發現其。

【0236】 在 25°C 或 40°C 下 3 個月之後，在 pH、黏度、外觀或對羥基苯甲酸酯分析方面未出現顯著變化。雷德唑來 HCl 鹽配方在較高儲存溫度下可能存在 pH 降低。未觀測到雷德唑來甲磺酸鹽配方出現顯著的新峰值。雷德唑來 HCl 鹽配方的 API 分析傾向於在較高儲存溫度下降低。發現雷德唑來 HCl 鹽配方出現其他峰值，但這些峰值很可能與在較高 pH 下出現的對羥基苯甲酸酯降解產物有關，因為在媒劑配方中亦發現其。對於雷德唑來 HCl 鹽配方而言，較高儲存溫度引起較低 pH 以及較低 API 分析值的一般傾向可能與以下相關：雷德唑來 HCl 鹽溶解愈多，pH 愈低且溶液中出現的 API 降解愈多。

【0237】 雷德唑來 HCl 鹽配方的黏度在 40°C 下稍微降低，但在 25°C 下未降低。聚合物在較高 pH 以及溫度下可能存在極少的一些降解。雷德唑來甲磺酸凝膠的黏度未發生顯著變化。雷德唑來甲磺酸乳膏的黏度顯示增加，這對於乳膏在儲存時是正常的，因為其黏度降低是非所需的。這種過程對於雷德唑來甲磺酸乳膏而言進展很緩慢，這可歸因於分散相（亦即，其非油）中含有矽賦形劑。乳膏仍然是軟的且可展佈的。對羥基苯甲酸酯分析未出現顯著變化。雷德唑來甲磺酸鹽配方的 API 分析中未觀測到顯著的新峰

值。雷德唑來 HCl 鹽配方的 API 分析從 3 個月時間點開始大部分不變。

實例 8：雷德唑來之局部乳膏配方

雷德唑來局部乳膏配方的開發

【0238】 開發表 18 中之雷德唑來的示例性局部乳膏配方且如下製備：

- 在主容器中將必需量的純化水、無水檸檬酸與甘油混合。
- 將必需量的雷德唑來甲磺酸鹽混合於主容器中直至溶解。
- 在混合的同時，使用 1 N 氫氧化鈉溶液將主容器內容物的 pH 緩慢調節至 pH 3.8 與 pH 4.2 之間。
- 在對羥基苯甲酸酯相容器中將必需量的丙二醇、對羥基苯甲酸甲酯與對羥基苯甲酸丙酯混合直至對羥基苯甲酸酯溶解。
- 向主容器中添加對羥基苯甲酸酯相容器內容物。
- 在混合的同時，開始加熱主容器至 60°C。
- 向油相容器中添加必需量的鯨蠟硬脂醇、聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂醇、環甲聚矽氧烷以及二甲聚矽氧烷。
- 混合且加熱油相容器至 60°C。
- 將油相容器內容物添加至主容器中(當兩者均在 60°C 時)。
- 主容器使用高剪力均質器開始混合。
- 在用高剪力均質器混合的同時，將主容器冷卻至 40°C。
- 停止高剪力均質器操作。
- 在混合的同時冷卻至 ≤30°C。

表 18. 雷德唑來局部乳膏配方

成分	等級	功能	0.5%甲磺酸乳膏 (w/w%)	0.75%甲磺酸乳膏 (w/w%)	1%甲磺酸乳膏 (w/w%)	1.8%甲磺酸乳膏 (w/w%)
雷德唑來甲磺酸鹽	N/A	活性成分	0.61	0.91	1.22	2.20
丙二醇	USP	穿透增強劑	10.00	10.00	10.00	10.00
鯨蠟硬脂醇	NF	乳化穩定劑	4.00	4.00	4.00	4.00
甘油	USP	保濕劑	2.00	2.00	2.00	2.00
環甲聚矽氧烷	NF	美容增強劑	2.00	2.00	2.00	2.00
聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚	NF	乳化穩定劑	1.00	1.00	1.00	1.00
二甲聚矽氧烷	NF	美容增強劑	1.00	1.00	1.00	1.00
對羥基苯甲酸甲酯	NF	防腐劑	0.15	0.15	0.15	0.15
無水檸檬酸	USP	緩衝劑	0.10	0.10	0.10	0.10
對羥基苯甲酸丙酯	NF	防腐劑	0.05	0.05	0.05	0.05
氫氧化鈉	NF	pH 調節劑	補足至 pH 3.8 至 4.2	補足至 pH 3.8 至 4.2	補足至 pH 3.8 至 4.2	補足至 pH 3.8 至 4.2
純化水	USP	溶劑	補足至 100% (79.09)	補足至 100% (78.79)	補足至 100% (78.48)	補足至 100% (77.50)

雷德唑來局部乳膏配方的穩定性測試

【0239】 研究表 18 中所示之示例性雷德唑來局部乳膏配方的穩定性，如表 19-27 所示。

表 19. 在 300 mL 琥珀色玻璃瓶中、在 25°C 以及 60%相對濕度下儲存之 0.5%甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	方法	時間點			
		初始		4 個月	
外觀	目測	白色至灰白色滑順型乳膏		白色至灰白色滑順型乳膏	
雷德唑來甲磺酸鹽：鑑別	TM-0732-01/C	陽性		陽性	
雷德唑來甲磺酸鹽：分析	TM-0732-01/C	高	w/w% 0.515 %標示值 103.0	高	w/w% 0.5096 %標示值 101.9
		中	0.513 102.6	中	0.5014 100.3
		低	0.511 102.2	低	0.4930 98.6
		平均	0.513 102.6	平均	0.5013 100.3
容器中的均一性	TM-0732-01/C	0.4% RSD		1.7% RSD	

測試	方法	時間點	
		初始	4 個月
對羥基苯甲酸甲酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值	98%標示值
對羥基苯甲酸丙酯：分析	TM-0732-01/C	102%標示值	98%標示值
黏度	DVIII 流變儀 CP40 轉軸 10 RPM 2 分鐘 USP <911>	340 cP	361 cP
pH	QI-020; USP <791>	3.9	4.0
總好氧性微生物計數	QM-105; USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
總酵母以及黴菌計數	QM-105; USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g
微生物限值	QM-110; USP <62>	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬

表 20. 在 300 mL 琥珀色玻璃瓶中、在 25°C 以及 60%相對濕度下儲存之 0.75%甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	方法	時間點					
		初始			4 個月		
外觀	目測	白色至灰白色滑順型乳膏			白色至灰白色滑順型乳膏		
雷德唑來甲 磺酸鹽：鑑別	TM-0732-01/C	陽性			陽性		
雷德唑來甲 磺酸鹽：分析	TM-0732-01/C		% w/w	%標示值		% w/w	%標示值
		高	0.772	102.9	高	0.7507	100.1
		中	0.760	101.3	中	0.7552	100.7
		低	0.767	102.3	低	0.7490	99.9
		平均	0.766	102.2	平均	0.7516	100.2
容器中的均 一性	TM-0732-01/C	0.8% RSD			0.4% RSD		
對羥基苯甲 酸甲酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值			96%標示值		
對羥基苯甲 酸丙酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值			95%標示值		
黏度	DVIII 流變儀 CP40 轉軸 10 RPM 2 分鐘 USP <911>	324 cP			332 cP		

測試	方法	時間點	
		初始	4 個月
pH	QI-020; USP <791>	4.0	4.0
總好氧性微生物計數	QM-105; USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
總酵母以及黴菌計數	QM-105; USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g
微生物限值	QM-110; USP <62>	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬

表 21. 在 300 mL 琥珀色玻璃瓶中、在 25°C 以及 60%相對濕度下儲存之 1%甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	方法	時間點	
		初始	4 個月
外觀	目測	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏
雷德唑來甲磺酸鹽：鑑別	TM-0732-01/C	陽性	陽性
雷德唑來甲磺酸鹽：分析	TM-0732-01/C	% w/w %標示值	% w/w %標示值
		高 1.020 102.0	高 0.9970 99.7
		中 1.021 102.1	中 0.9706 97.1
		低 1.018 101.8	低 0.9285 92.9
		平均 1.020 102.0	平均 0.9654 96.6
容器中的均一性	TM-0732-01/C	0.1% RSD	3.6% RSD
對羥基苯甲酸甲酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值	98%標示值
對羥基苯甲酸丙酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值	99%標示值
黏度	DVIII 流變儀 CP40 轉軸 10 RPM 2 分鐘 USP <911>	335 cP	364 cP
pH	QI-020; USP <791>	3.7	3.8
總好氧性微生物計數	QM-105; USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
總酵母以及黴菌計數	QM-105; USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g

測試	方法	時間點	
		初始	4 個月
微生物限值	QM-110; USP <62>	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬

表 22. 在 500 mL 琥珀色玻璃瓶中、在 25°C 以及 60% 相對濕度下儲存之 1% 甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	方法	時間點	
		初始	4 個月
外觀	目測	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏
雷德唑來甲磺酸鹽：鑑別	TM-0732-01/C	陽性	陽性
雷德唑來甲磺酸鹽：分析	TM-0732-01/C	% w/w % 標示值	% w/w % 標示值
		高 0.955 95.5	高 1.008 100.8
		中 1.013 101.3	中 1.016 101.6
		低 1.004 100.4	低 1.025 102.5
		平均 0.991 99.1	平均 1.014 101.4
容器中的均一性	TM-0732-01/C	3.1% RSD	0.8% RSD
對羥基苯甲酸甲酯：分析	TM-0732-01/C	101% 標示值	103% 標示值
對羥基苯甲酸丙酯：分析	TM-0732-01/C	100% 標示值	102% 標示值
黏度	DVIII DVIII 流變儀 CP40 轉軸 10 RPM 2 分鐘 USP <911>	366 cP	330 cP
pH	QI-020; USP <791>	3.9	3.9
總好氧性微生物計數	QM-105; USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
總酵母以及黴菌計數	QM-105; USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g
微生物限值	QM-110; USP <62>	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬

表 23. 在 500 mL 琥珀色玻璃瓶中、在 25℃ 以及 60% 相對濕度下儲存之 1% 甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	方法	時間點			
		初始		4 個月	
外觀	目測	白色至灰白色滑順型乳膏		白色至灰白色滑順型乳膏	
雷德唑來甲磺酸鹽：鑑別	TM-0732-01/C	陽性		陽性	
雷德唑來甲磺酸鹽：分析	TM-0732-01/C	% w/w	% 標示值	% w/w	% 標示值
		高	0.974 97.4	高	1.016 101.6
		中	0.994 99.4	中	1.010 101.0
		低	0.986 98.6	低	1.019 101.9
		平均	0.985 98.5	平均	1.015 101.5
容器中的均一性	TM-0732-01/C	1.0% RSD		0.5% RSD	
對羥基苯甲酸甲酯：分析	TM-0732-01/C	101% 標示值		103% 標示值	
對羥基苯甲酸丙酯：分析	TM-0732-01/C	100% 標示值		104% 標示值	
黏度	DVIII 流變儀 CP40 轉軸 10 RPM 2 分鐘 USP <911>	285 cP		306 cP	
pH	QI-020; USP <791>	3.8		3.8	
總好氧性微生物計數	QM-105; USP <61>	< 100 CFU/g		< 100 CFU/g	
總酵母以及黴菌計數	QM-105; USP <61>	< 10 CFU/g		< 10 CFU/g	
微生物限值	QM-110; USP <62>	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬		不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	

表 24. 在 500 mL 琥珀色玻璃瓶中、在 25℃ 以及 60% 相對濕度下儲存之 1.8% 甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	方法	時間點	
		初始	4 個月
外觀	目測	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏
雷德唑來甲磺酸鹽：鑑別	TM-0732-01/C	陽性	陽性

測試	方法	時間點			
		初始		4 個月	
雷德唑來甲 磺酸鹽：分析	TM-0732-01/C	% w/w	%標示值	% w/w	%標示值
		高	1.822 101.2	高	1.750 97.2
		中	1.823 101.3	中	1.758 97.7
		低	1.820 101.1	低	1.779 98.8
		平均	1.822 101.2	平均	1.762 97.9
容器中的均一性	TM-0732-01/C	0.1% RSD		0.8% RSD	
對羥基苯甲 酸甲酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值		102%標示值	
對羥基苯甲 酸丙酯：分析	TM-0732-01/C	99%標示值		100%標示值	
黏度	DVIII 流變儀 CP40 轉軸 10 RPM 2 分鐘 USP <911>	324 cP		296 cP	
pH	QI-020; USP <791>	3.6		3.6	
總好氧性微 生物計數	QM-105; USP <61>	< 100 CFU/g		< 100 CFU/g	
總酵母以及 黴菌計數	QM-105; USP <61>	< 10 CFU/g		< 10 CFU/g	
微生物限值	QM-110; USP <62>	不存在金黃色葡萄球菌、 綠膿桿菌以及臨床上顯著的 革蘭氏陰性桿菌以及 β- 溶血性鏈球菌屬		不存在金黃色葡萄球菌、綠 膿桿菌以及臨床上顯著的 革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶 血性鏈球菌屬	

表 25. 在 500 mL 琥珀色玻璃瓶中、在 25°C 以及 60%相對濕度下儲存之 1.8%甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	方法	時間點			
		初始		4 個月	
外觀	目測	白色至灰白色滑順型乳膏		白色至灰白色滑順型乳膏	
雷德唑來甲 磺酸鹽：鑑別	TM-0732-01/C	陽性		陽性	
雷德唑來甲 磺酸鹽：分析	TM-0732-01/C	% w/w	%標示值	% w/w	%標示值
		高	1.824 101.3	高	1.744 96.9
		中	1.821 101.2	中	1.740 96.7
		低	1.833 101.8	低	1.734 96.3
		平均	1.826 101.4	平均	1.739 96.6
容器中的均一性	TM-0732-01/C	0.3% RSD		0.3% RSD	

測試	方法	時間點	
		初始	4 個月
對羥基苯甲酸甲酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值	102%標示值
對羥基苯甲酸丙酯：分析	TM-0732-01/C	100%標示值	102%標示值
黏度	DVIII 流變儀 CP40 轉軸 10 RPM 2 分鐘 USP <911>	309 cP	303 cP
pH	QI-020; USP <791>	3.4	3.4
總好氧性微生物計數	QM-105; USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
總酵母以及黴菌計數	QM-105; USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g
微生物限值	QM-110; USP <62>	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬

表 26. 在 60 g 鋁層合管中、在 25°C 以及 60%相對濕度下儲存之 0.75%甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	時間（月）			
	初始 ^a	1	2	3
外觀	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏
雷德唑來甲磺酸鹽：鑑別	陽性	陽性	陽性	陽性
雷德唑來甲磺酸鹽：分析	平均：102.2 %標示值 個別：80.0 至 120.0%標示值	平均：99.9 %標示值 個別：80.0 至 120.0%標示值	平均：105.5%標示值 個別：80.0 至 120.0%標示值	平均：102.1%標示值 個別：80.0 至 120.0%標示值
雷德唑來：相關物質	未測試	未測試	未測試	未測試
容器中的均一性	0.8 RSD	2.6 RSD	2.7 RSD	0.2 RSD
對羥基苯甲酸甲酯：分析	101 %標示值	96 %標示值	104 %標示值	100 %標示值
對羥基苯甲酸丙酯：分析	101 %標示值	95 %標示值	103 %標示值	98 %標示值

黏度	324 cP	332	442	343
pH	4.0	4.0	4.0	4.1
總好氧性微生物計數	<100 CFU/g	未測試	未測試	未測試
總酵母以及黴菌計數	<10 CFU/g	未測試	未測試	未測試
微生物限值	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	未測試	未測試	未測試

表 27. 在 60 g 鋁層合管中、在 40℃ 以及 75% 相對濕度下儲存之 0.75 % 甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	時間（月）			
	初始 ^a	1	2	3
外觀	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏
雷德唑來甲磺酸鹽：鑑別	陽性	陽性	陽性	陽性
雷德唑來甲磺酸鹽：分析	平均：102.2 % 標示值 個別：80.0 至 120.0% 標示值	平均：99.0 % 標示值 個別：80.0 至 120.0% 標示值	平均：105.8 % 標示值 個別：80.0 to 120.0% 標示值	平均：101.6 % 標示值 個別：80.0 至 120.0% 標示值
雷德唑來：相關物質	未測試	未測試	未測試	未測試
容器中的均一性	0.8 RSD	1.8 RSD	0.7 RSD	0.6 RSD
對羥基苯甲酸甲酯：分析	101 % 標示值	94 % 標示值	103 % 標示值	99 % 標示值
對羥基苯甲酸丙酯：分析	101 % 標示值	92 % 標示值	102 % 標示值	99 % 標示值
黏度	324 cP	382 cP	335 cP	450 cP
pH	4.0	4.0	4.0	4.0
總好氧性微生物計數	<100 CFU/g	未測試	未測試	未測試
總酵母以及黴菌計數	<10 CFU/g	未測試	未測試	未測試

微生物限值	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β -溶血性鏈球菌屬	未測試	未測試	未測試
-------	---	-----	-----	-----

【0240】 根據 TM-0732-01/C 方法獲得表 19-27 中的以下測試結果：雷德唑來：分析，雷德唑來：相關物質，容器中的均一性，對羥基苯甲酸甲酯以及對羥基苯甲酸丙酯。TM-0732-01/C 方法是 HPLC 逆相程序，其在 30℃ 使用 C18 管柱(Waters Symmetry Shield RP18，3.5 μm ，4.6×100 mm) 以及二元流動相：(A) 含有 0.1% 甲酸的水以及 (B) 含有 0.1% 甲酸的甲醇，流速為 1.4 mL/min。注射體積是 5 μL 且在環境溫度下注射樣品。梯度程序使流動相 B 之量在 16 分鐘內自 15% (初始) 線性遞增至 100% (最終)。接著使泵在 100% 流動相 B 時保持 2 分鐘，隨後恢復初始等度條件。恢復初始條件之後，在下一次注射之前，使系統平衡至少 7 分鐘。此方法是使用 380 nm 參考波長、藉由 270 nm UV 偵測。自動取樣器沖洗液是 1:1 水:乙腈。梯度的起始時間可以基於所用 HPLC 系統的滯留體積以及雷德唑來甲磺酸鹽峰的溶離時間來調整。此方法能夠分別偵測以及定量 0.02 w/w% 以及 0.05 w/w% 雜質。

【0241】 樣品以及標準物的稀釋劑是藉由將 850 mL 水、150 mL 乙腈與 1.0 mL 甲酸合併來製備。雷德唑來鹽酸鹽標準在稀釋劑中是 0.5 mg/mL。若在藉由倒置以及音波處理進行混合的情況下未完全溶解，則添加幾滴甲酸以促進溶解。雷德唑來 LOQ 標準在稀釋劑中是 0.05 w/w% (0.25 $\mu\text{g/mL}$)。在稀釋劑中製備濃度為 0.56 mg/mL 的雷德唑來甲磺酸鹽樣品。若在藉由倒置以及音波處理進

行混合的情況下未完全溶解，則添加幾滴甲酸以促進溶解。

【0242】 若樣品層析圖中的主峰與參考物質所產生之峰的滯留時間對應（在±2.5%內），則確認雷德唑來身分。雷德唑來的預期滯留時間是 5.05 分鐘且相對滯留時間是 1.00。

【0243】 雷德唑來甲磺酸鹽的定量是藉由外部標準物校準來進行。校準係數計算如下：

$$\text{校準係數(CF)} = \frac{A_{\text{Std}}}{\text{Conc}_{\text{Std}} \times P_{\text{Std}}} ,$$

其中 A_{Std} 是標準溶液中之雷德唑來峰面積， Conc_{Std} 是標準溶液中之雷德唑來濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ），且 P_{Std} 是標準物中之雷德唑來純度（%）。接著如下測定雷德唑來含量（w/w%）：

$$\text{RX-1741 含量(w/w\%)} = \frac{A_{\text{RX-1741}} \times 100}{\text{Conc}_{\text{Smp}} \times \text{CF}} \times \frac{\text{MW}_{\text{RX-1741 甲磺酸鹽}}}{\text{MW}_{\text{RX-1741 HCl}}} ,$$

其中 $A_{\text{RX-1741}}$ 是樣品溶液中之雷德唑來峰面積， Conc_{Smp} 是樣品溶液中之雷德唑來濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ），CF 是校準係數（面積/微克）， $\text{MW}_{\text{RX-1741 甲磺酸鹽}}$ 是 534.56 g/mol，且 $\text{MW}_{\text{RX-1741 HCl}}$ 是 474.92 g/mol。雷德唑來含量可基於無水以及無溶劑來如下校正：

$$\frac{\text{RX-1741 \%w/w(甲磺酸鹽或鹽酸鹽原樣)} \times 100}{100 - [\text{水含量(w/w\%)} + \text{總溶劑含量(w/w\%)}]} .$$

【0244】 相關雜質的定量是藉由雷德唑來甲磺酸鹽外部標準物的相對反應係數（RRF）來進行。雜質含量如下測定：

$$\text{雜質含量(w/w\%)} = \frac{A_{\text{imp}} \times 100}{\text{Conc}_{\text{smp}} \times \text{RRF} \times \text{CF}} ,$$

其中 A_{imp} 是雜質峰面積， Conc_{smp} 是樣品濃度（mg/mL），RRF 是雜質的相對反應係數，且 CF 是雷德唑來的校準係數（面積/毫克）。

【0245】 表 19-27 中的其他測試是根據 USP 進行。舉例而言，表

19-27 中的測試是根據以下進行：2016 USP <61>中的「未消毒產品的微生物學檢查：微生物計數測試 (Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests)」；2016 USP <62>中的「未消毒產品的微生物學檢查：指定微生物的測試 (Microbiological Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms)」；2016 USP <791>中的「pH」；以及 2016 USP <912>中的「黏度-旋轉方法 (Viscosity-Rotational Methods)」，前述文獻的所有內容均全文併入本文供參考。

實例 9：雷德唑來局部配方的弗朗茲細胞 (Franz Cell) 擴散研究

【0246】 使用弗朗茲擴散細胞系統研究表 17 中之局部配方活體外滲透皮膚以及透過完整人屍體皮膚的速率以及程度。

實驗概述

【0247】 針對用於分析雷德唑來之具有可變波長偵測器(「VWD」)之 Agilent 1200 HPLC 所開發的高壓液相層析 (「HPLC」) 分析條件如表 28 中所述。

表 28. 用於偵測雷德唑來的 HPLC 條件

儀器：	具有二次泵的 Agilent 1200 VWD	
管柱：	Eclipse C8：5 µm 孔徑，4.6×150 mm 尺寸	
流動相：	A：含有 0.1%甲酸的水 (HPLC 級) B：含有 0.1%甲酸的甲醇 (HPLC 級)	
梯度：	時間 (分鐘)：	%B
	0	10%
	2	10%
	6	95%
	6.5	95%
流速：	1.0 mL/min	
管柱溫度：	30°C	
UV 偵測：	270 nm	
注射體積：	30 µL	
滯留時間：	鹽酸鹽以及甲磺酸鹽：約 5.55 分鐘	

【0248】 在研究過程期間使用表 29 中的試劑。

表 29. 研究期間使用的試劑

	供應商	目錄號	批號
磷酸鹽緩衝鹽水 (PBS)	Quality Biological	119-069-491	721143
二甲亞砜 (DMSO)	Macron	2969-08	0000095948
甲醇 (MeOH)	Alfa Aesar	22909	X09A921
Ultimata Gold XR	Perkin Elmer	6013119	79-12511
氘化水	Perkin Elmer	Net001B001	2046527
水 (HPLC)	EMD	WX0008-1	55183
甲酸	Fluka	56302	BCBM7881V

【0249】 完整人屍體皮膚購自紐約消防員組織庫 (New York Firefighters Tissue Bank, NY, NY)。藉由組織庫對皮膚進行植皮至約 500 μm 厚度且自後軀幹收集。組織庫提供的供體資訊是：白種人，男性，年齡：59，COD：心肥大，供皮部位：後軀幹。得自組織庫的供體 ID#是：WM092114。自組織庫接收皮膚後，將皮膚在-20 $^{\circ}\text{C}$ 下冷凍儲存直至實驗上午。使用之前，自冷凍機中移出皮膚且允許在室溫下充分解凍。在實驗期間使用僅目測完整的皮膚區域。

【0250】 基於溶解度研究結果，選擇含有 0.01 wt% NaN_3 (作為防腐劑添加) 的 pH 5.5 磷酸鹽緩衝鹽水 (「PBS」) 作為受體流體。活性劑在受體流體中的溶解度就甲磺酸鹽而言顯示為約 15 $\mu\text{g/mL}$ 且就 HCl 鹽而言顯示為>100 $\mu\text{g/mL}$ ，兩者足以維持通量研究中的沈降條件。製備適當 pH 的受體溶液且在抽真空的同時，藉由經由 ZapCap CR 0.2 μm 膜過濾受體流體來進行脫氣。

【0251】 實驗中使用受體體積為 3.3 mL 的定製弗朗茲擴散細胞。皮膚可供每個細胞利用的擴散表面積是 0.55 cm^2 。在實驗期間使用攪拌式乾燥塊加熱器將受體流體維持在 32 $^{\circ}\text{C}$ 且用攪拌棒連續攪

拌流體。組裝擴散細胞的步驟概述如下：

1. 自冷凍機中移出屍體皮膚且允許在生物安全罩中除霜 30 分鐘。在打開包裝之前，將皮膚充分地除霜。
2. 自包裝中移出屍體皮膚且置放於生物安全罩工作臺面上，角質層一側向上。用擦拭紙（Kimwipe）將皮膚拍乾，接著噴灑新鮮 PBS 且再次拍乾。此過程重複 3 次以上，以移除存在於皮膚上的任何殘餘物。
3. 接著將脫氣的受體流體填入受體孔且向每個受體孔中添加經鐵氟龍（Teflon）塗佈的攪拌棒。
4. 檢查除霜的屍體皮膚且僅使用厚度均一且表面無可見損傷的區域。
5. 將皮膚切成約 2 cm×2 cm 正方形。
6. 皮膚片集中於供體細胞上，角質層（SC）一側向上。
7. 再次集中皮膚且邊緣向外展平。接著將供體孔與受體孔對齊且用彈簧夾夾緊。
8. 必要時添加額外的受體流體。藉由傾動細胞、允許空氣沿著樣品孔口逸出來移除存在的任何氣泡。
9. 接著將擴散細胞置放於攪拌式乾燥塊加熱器中且允許自受體流體復水 20 分鐘。塊式加熱器在整個實驗中，在連續攪拌下維持在 32℃。
10. 20 分鐘之後，檢查皮膚表面。若皮膚濕潤或顯示「出汗」跡象，則 SC 視為受損。未鑑別出皮膚片受損。

【0252】細胞已組裝且允許皮膚復水 20 分鐘後，使用氙化水測試對每個皮膚切片的障壁完整性進行測試，隨後將配方給予皮膚。

1. 向每個 FDC 供體孔中添加 150 μL 氘化水（外加 25 μCi 水/10 mL 水）的等分試樣。
2. 5 分鐘之後，自供體孔移除氘化水且使用擦拭紙將皮膚拍乾。
3. 移除氘化供體流體之後，將受體孔攪拌另外 1 小時。
4. 攪拌 1 小時之後，自每個受體孔獲取 300 μL 等分樣品。丟棄剩餘受體流體且用新鮮 PBS 置換（膜完整性研究僅使用 PBS 作為受體流體）。
5. 向每個樣品等分試樣中添加 600 μL 閃爍混合液（Ultima Gold XR）。
6. 接著使用液體閃爍計數器（「LSC」）測量受體孔等分試樣的氘含量。
7. LSC 分析完成之後，分析結果。顯示水通量異常高的任何 FDC 丟棄。所有細胞在此實驗中低於此截止值。
8. 接著根據 H^3 水通量（亦即，多少氘傳遞至受體孔中）評定 FDC。接著分配 FDC，以便向每種配方賦予 FDC，其中氘化水通量平均值幾乎相等。
9. 膜完整性檢查研究完成後，用受體流體置換整個受體腔室體積。

【0253】 膜完整性測試完成且對細胞進行適當分選後，將配方施用至皮膚角質層上。此研究中使用一次性給藥方案。使用正排量式 Nichiryo 吸移管將測試物以 5 μL 劑量施用至皮膚上。接著使用玻璃桿將配方展佈於皮膚表面上。在實驗期間，供體細胞的蓋子不打開。每個細胞的雷德啞來劑量顯示於表 30 中。雷德啞來劑量

在配方中呈現 1.0 之比重。

表 30. 各種配方中的雷德唑來鹽濃度以及每個細胞的雷德唑來劑量

配方	wt/wt%雷德唑來鹽	每個細胞的標稱配方劑量	每個細胞的雷德唑來鹽劑量
HCl 凝膠 1	1.08	5 µL	98.2 µg/cm ²
HCl 凝膠 2	1.08	5 µL	98.2 µg/cm ²
HCl 凝膠 3	1.08	5 µL	98.2 µg/cm ²
甲磺酸凝膠 1	1.22	5 µL	110.91 µg/cm ²
甲磺酸凝膠 2	1.22	5 µL	110.91 µg/cm ²
甲磺酸乳膏	1.22	5 µL	110.91 µg/cm ²

【0254】 在 4、8 以及 24 小時，使用有刻度之 Hamilton 型注射器針筒自受體孔中抽取 300 µL 樣品等分試樣。添加新鮮受體培養基以置換 300 µL 樣品等分試樣。接著使用 0.2 µm GHP 濾膜盤過濾樣品。

【0255】 在 24 小時，用 PBS/乙醇洗滌皮膚，接著使用經 PBS/乙醇浸泡的 KimWipes 擦乾淨。擦去殘餘配方且用 KimWipes 將皮膚拍乾，角質層用膠帶剝離三次，每次膠帶剝離由以下組成：經由均勻施壓將玻璃紙膠帶施加至皮膚上且剝離膠帶。

【0256】 用膠帶剝離皮膚之後，接著使用鑷子將每片表皮與下層皮膚組織分離。收集表皮以及皮膚組織且置放於 4 mL 硼矽酸鹽玻璃瓶中。分離所有皮膚片之後，向每個小瓶中添加 2 mL 萃取溶劑（純 DMSO）。接著將小瓶在平緩振盪下，在 32°C 培育 24 小時。24 小時之後，獲取樣品等分試樣且使用 0.20 µm GHP 過濾膜盤過濾。

【0257】 使用如上文所概述的分析方法分析樣品等分試樣。分析之前，將樣品冷凍儲存（-20°C），以防止活性劑出現任何非所需的降解。

結果

【0258】 遞送劑量結果（使用所有六次重複，包含離群值）顯示於表 31 中。

表 31. 雷德唑來之遞送劑量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）（包含離群值）

時間	HCl 凝膠 1	HCl 凝膠 2	HCl 凝膠 3	甲磺酸凝膠 1	甲磺酸凝膠 2	甲磺酸乳膏
4 小時	0.846 ± 0.148	0.726 ± 0.155	0.462 ± 0.156	0.461 ± 0.134	0.378 ± 0.066	0.660 ± 0.175
8 小時	1.691 ± 0.361	1.245 ± 0.216	0.798 ± 0.272	0.788 ± 0.261	0.657 ± 0.152	1.081 ± 0.368
24 小時	3.389 ± 0.776	2.781 ± 0.743	1.602 ± 0.587	1.744 ± 0.687	1.274 ± 0.307	1.825 ± 0.589
表皮	0.124 ± 0.015	0.106 ± 0.021	0.125 ± 0.018	0.467 ± 0.057	0.545 ± 0.087	2.631 ± 0.466
真皮	0.332 ± 0.034	0.310 ± 0.027	0.296 ± 0.039	0.400 ± 0.027	0.352 ± 0.027	0.771 ± 0.127

【0259】 圖 7 以圖形方式繪示不同配方經皮以及皮膚遞送之表 31 比較性遞送劑量。

【0260】 遞送劑量結果（使用所有六次重複，排除離群值）顯示於表 32 中。

表 32. 雷德唑來之遞送劑量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）（排除離群值）

時間	HCl 凝膠 1	HCl 凝膠 2	HCl 凝膠 3	甲磺酸凝膠 1	甲磺酸凝膠 2	甲磺酸乳膏
4 小時	0.846 ± 0.148	0.726 ± 0.155	0.315 ± 0.062	0.461 ± 0.134	0.378 ± 0.066	0.660 ± 0.175
8 小時	1.691 ± 0.361	1.245 ± 0.216	0.548 ± 0.126	0.788 ± 0.261	0.657 ± 0.152	1.082 ± 0.368
24 小時	3.389 ± 0.776	2.781 ± 0.743	1.067 ± 0.285	1.744 ± 0.687	1.274 ± 0.307	1.825 ± 0.589
表皮	0.124 ± 0.015	0.086 ± 0.005	0.125 ± 0.018	0.467 ± 0.057	0.545 ± 0.087	2.631 ± 0.466
真皮	0.332 ± 0.034	0.310 ± 0.027	0.296 ± 0.039	0.400 ± 0.027	0.352 ± 0.027	0.771 ± 0.127

【0261】 圖 8 以圖形方式繪示不同配方經皮以及皮膚遞送之表 32 比較性遞送劑量。

【0262】 一般而言，較佳為受體流體具有一些、但非過高的生物

可用性以最小化全身性（亦即，血漿）負荷。一般而言，藥物在真皮層中證明藥物能夠到達作用部位。HCl 凝膠 1 以及 HCl 凝膠 2 經皮遞送的雷德唑來比 HCl 凝膠 3 多。鹽酸鹽配方在受體相中具有顯著的藥物含量且在真皮或表皮中的藥物含量極少，這可能歸因於毛囊輸送，所述毛囊輸送對於輸送至堵塞的毛囊中可能存在問題。雖然甲磺酸凝膠 1、甲磺酸凝膠 2 以及甲磺酸乳膏經皮遞送的雷德唑來的量在統計學上皆相似，但是甲磺酸乳膏遞送至皮膚中的雷德唑來多於甲磺酸凝膠 1 以及甲磺酸凝膠 2。甲磺酸乳膏證明受體相中所遞送之藥物的量與真皮以及表皮之間存在良好的平衡。

實例 10：雷德唑來用於治療皮膚感染的用途

【0263】 用多種局部雷德唑來配方治療可以用作治療、預防或降低由各種雷德唑來敏感性微生物病原體引起或介導之各種病狀風險的方法。病狀包含皮膚以及軟組織感染（例如膿疱、紅斑痤瘡、細菌性結膜炎、外耳炎、毛囊炎以及局部傷口感染）、痤瘡、醫院內或葡萄球菌攜帶者鼻預防，以及其他細菌性感染，如細菌性陰道炎。雷德唑來敏感性微生物病原體包含痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌以及金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌）。

配方提議

【0264】 對於無併發症的皮膚以及軟組織感染、鼻菌落形成以及痤瘡而言，將雷德唑來調配成局部半固體劑型（例如軟膏、乳膏、洗劑、溶液、發泡體或凝膠）用於局部皮膚施用。

【0265】 將雷德唑來調配成乳膏或發泡體用於陰道內施用以治療

由陰道加德納氏菌引起的細菌性陰道炎。

【0266】 可以使用的典型組成物包含 0.1 mg 至 1500 mg 雷德唑來。

投藥方式以及持續治療時間（基於可能有效性的預期範圍）

【0267】 對於痤瘡而言，設想每日局部施用 1-2 次，歷時 4-12 週。

【0268】 對於無併發症的皮膚以及軟組織感染（由金黃色葡萄球菌/MRSA（例如膿皰、紅斑痤瘡、細菌性結膜炎、外耳炎、毛囊炎以及局部傷口感染）引起）而言，設想每日局部施用 1-2 次，歷時多日至 2 週。

【0269】 對於醫院內或葡萄球菌攜帶者鼻預防（包含 MRSA）而言，設想每日局部施用 1-2 次，歷時 3-7 日。

【0270】 對於細菌性陰道炎/陰道炎而言，設想陰道內投藥每日 1-2 次，歷時 3-7 日。

治療終點

【0271】 對於痤瘡而言，終點是發炎性與/或非發炎性病變的清除或實質性減小。

【0272】 對於無併發症的皮膚以及軟組織而言，終點是所有臨床症狀以及感染症狀（例如紅斑、結痂、灼燒/刺痛、搔癢症等）消退。

【0273】 對於醫院內或葡萄球菌攜帶者鼻預防（包含 MRSA）而言，終點是陰性培養物。

【0274】 對於細菌性陰道炎/陰道炎而言，終點是所有臨床症狀以及感染症狀（例如 AMSEL 標準之逆轉、陰道排泄物、臭味、灼燒/刺痛、 $\text{pH} \leq 4.5$ ，以及線索細胞之消除）消退。

【0275】 所揭露的方法足以滿足所提出的終點。

參考文獻併入

【0276】 各專利文件（包括更正證明書、專利申請文件、科學論文、政府報導、網站以及本文所提及之其他參考文獻）之全部揭露內容以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

等效物

【0277】 本發明可以其他具體形式來實施而這些具體形式不背離其精神或基本特徵。因此，前述實施例在所有態樣中應視為說明而非限制本文所述的本發明。因此，本發明之範圍由隨附申請專利範圍而非前述說明指定，且希望其中涵蓋申請專利範圍等效物之含義及範圍內出現的所有變化。

【符號說明】

【0278】

無



201806595

申請日: 106/05/16

IPC分類:

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/047 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

【發明摘要】**【中文發明名稱】** 聯芳基雜環化合物之局部配方與其使用方法**【英文發明名稱】** TOPICAL FORMULATIONS OF BIARYL

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND METHODS OF USE

THEREOF

【中文】 本發明是關於聯芳基雜環化合物之局部配方與使用其治療有需要之患者之痤瘡以及其他皮膚感染的方法，痤瘡以及其他皮膚感染是由化膿性鏈球菌（*Streptococcus pyogenes*）、無乳鏈球菌（*Streptococcus agalactiae*）、流感嗜血桿菌（*Haemophilus influenza*）、陰道毛滴蟲（*Trichomonas vaginalis*）、克雷伯氏菌屬（*Klebsiella* sp.）、腸桿菌屬（*Enterobacter* sp.）、變形桿菌屬（*Proteus* sp.）、痤瘡丙酸桿菌（*Propionibacterium acnes*）、陰道加德納氏菌（*Gardnerella vaginalis*）或金黃色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【英文】 The present invention relates to topical formulations of biaryl heterocyclic compounds and methods of use thereof for treating acne and other skin infections caused or mediated by *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus*

influenza, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, or *Staphylococcus aureus* (including Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)) in a patient in need thereof. In certain embodiments, the acne or other skin infection is caused or mediated by *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*, or *Staphylococcus aureus*.

【指定代表圖】圖1。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種局部配方，包括：

雷德唑來（radezolid），或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；以及

穿透增強劑。

【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述的局部配方，其中配方包括約 0.1 重量%至約 10 重量%的雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽。

【第3項】 如前述申請專利範圍中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.2 重量%至約 5 重量%的雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽。

【第4項】 如前述申請專利範圍中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.3 重量%至約 3 重量%的雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽。

【第5項】 如前述申請專利範圍中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.5 重量%至約 2 重量%的雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽。

【第6項】 如前述申請專利範圍中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 5 重量%至約 25 重量%的所述穿透增強劑。

【第7項】 如前述申請專利範圍中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 7.5 重量%至約 15 重量%的所述穿透增強劑。

【第8項】 如前述申請專利範圍中任一項所述的局部配方，其中所述穿透增強劑是由以下所構成的族群中選出：丙二醇、己二醇、二乙二醇單乙醚、二甲亞砜、乙醇、異丙醇、油酸、月桂氮卓酮、

d-檸檬烯、乙酸乙酯以及其混合物。

【第9項】 如前述申請專利範圍中任一項所述的局部配方，其中所述穿透增強劑是丙二醇。

【第10項】 一種局部配方，包括：

雷德唑來，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；

穿透增強劑；

緩衝劑；

防腐劑；

乳化穩定劑；

保濕劑；

美容增強劑；

pH 調節劑；

非離子型界面活性劑；以及

水。

【第11項】 一種局部配方，包括：

雷德唑來，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；

穿透增強劑；

緩衝劑；

防腐劑；

保濕劑；

增稠劑；

pH 調節劑；以及

水。

【第12項】一種局部配方，包括：

雷德唑來，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；

穿透增強劑；

緩衝劑；

防腐劑；

乳化劑；

保濕劑；

pH 調節劑；

增稠劑；

鹽；以及

水。

【第13項】一種局部配方，包括：

雷德唑來，或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；

穿透增強劑；

乳化穩定劑；

保濕劑；

美容增強劑；

防腐劑；

緩衝劑；

pH 調節劑；以及

水。

【第14項】 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項所述的局部配方，更包括保濕劑。

【第15項】 如申請專利範圍第 10 項至第 14 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 1 重量%至約 25 重量%的所述保濕劑。

【第16項】 如申請專利範圍第 10 項至第 15 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 1 重量%至約 15 重量%的所述保濕劑。

【第17項】 如申請專利範圍第 10 項至第 16 項中任一項所述的局部配方，其中所述保濕劑是由以下所構成的族群中選出：甘油、尿素、乳酸、乙醇酸、玻糖醛酸、吡咯啉酮甲酸以及其混合物。

【第18項】 如申請專利範圍第 10 項至第 17 項中任一項所述的局部配方，其中所述保濕劑是甘油。

【第19項】 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項以及第 14 項至第 18 項中任一項所述的局部配方，其中配方不含防腐劑。

【第20項】 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項以及第 14 項至第 18 項中任一項所述的局部配方，更包括防腐劑。

【第21項】 如申請專利範圍第 10 項至第 13 項以及第 20 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.01 重量%至約 10 重量%的所述防腐劑。

【第22項】 如申請專利範圍第 10 項至第 13 項以及第 20 項至第 21 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.01 重量%至約 1 重量%的所述防腐劑。

【第23項】 如申請專利範圍第 10 項至第 13 項以及第 20 項至第 22 項中任一項所述的局部配方，其中所述防腐劑是由以下所構成的族群中選出：對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲醇、

苯紫氯銨、氯化十六烷基吡鎔、苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸钾以及其混合物。

【第24項】 如申請專利範圍第 10 項至第 13 項以及第 20 項至第 23 項中任一項所述的局部配方，其中所述防腐劑是對羥基苯甲酸甲酯。

【第25項】 如申請專利範圍第 10 項至第 13 項以及第 20 項至第 23 項中任一項所述的局部配方，其中所述防腐劑是對羥基苯甲酸丙酯。

【第26項】 如申請專利範圍第 10 項至第 13 項以及第 20 項至第 25 項中任一項所述的局部配方，其中所述防腐劑是對羥基苯甲酸甲酯與對羥基苯甲酸丙酯之混合物。

【第27項】 如前述申請專利範圍申請專利範圍第 1 項至第 9 項以及第 14 項至第 26 項中任一項所述的局部配方，更包括 pH 調節劑。

【第28項】 如申請專利範圍第 10 項至第 13 項以及第 27 項中任一項所述的局部配方，其中所述 pH 調節劑是由以下所構成的族群中選出：HCl、磷酸、硫酸、乙酸、硼酸、檸檬酸、氫氟酸、硝酸、草酸、HBr、HI、HClO、HClO₂、HClO₃、HClO₄、H₂S、HNO₂、H₂SO₃、H₃PO₃、H₂CO₃、H₂SiO₃、NaOH、KOH、氨、LiOH、Na₂CO₃、NaHCO₃、K₂CO₃、KHCO₃、NaH₂PO₄、Na₂HPO₄、Na₃PO₄、KH₂PO₄、K₂HPO₄、K₃PO₄、甲葡胺（meglumine）、Ca(OH)₂、Mg(OH)₂、Zn(OH)₂、Al(OH)₃、吡哆醇、三乙醇胺、氫氧化銨、胞嘧啶、二乙胺、葡甲胺（meglumine）、鳥胺酸、甘胺酸、離胺酸、精胺酸、纈胺酸、脯胺酸、天冬胺酸、丙胺酸、天冬醯胺、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、蘇胺酸、膽鹼氫氧化物、普魯卡因（procaine）、

二乙基乙醇胺、葡萄糖胺、鳥嘌呤、菸鹼醯胺、哌嗪、胍、乙醇胺、哌啶、三乙胺、緩血酸胺、苯乍生（benzathine）以及腺嘌呤。

【第29項】如申請專利範圍第 10 項至第 13 項以及第 27 項至第 28 項中任一項所述的局部配方，其中所述 pH 調節劑是 NaOH。

【第30項】如申請專利範圍第 10 項至第 13 項以及第 27 項至第 28 項中任一項所述的局部配方，其中所述 pH 調節劑是 HCl。

【第31項】如申請專利範圍第 1 項至第 9 項以及第 14 項至第 26 項中任一項所述的局部配方，更包括緩衝劑。

【第32項】如申請專利範圍第 10 項至第 13 項以及第 31 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.01 重量%至約 15 重量%的所述緩衝劑。

【第33項】如申請專利範圍第 10 項至第 13 項以及第 31 項至第 32 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.01 重量%至約 1.0 重量%的所述緩衝劑。

【第34項】如申請專利範圍第 10 項至第 13 項以及第 31 項至第 33 項中任一項所述的局部配方，其中所述緩衝劑由以下所構成的族群中選出：檸檬酸、酒石酸、乳酸、磷酸、乙酸、硼酸、三乙醇胺、氨、三(羥甲基)胺基甲烷（TRIS）以及其醫藥學上可接受之鹽。

【第35項】如申請專利範圍第 10 項至第 13 項以及第 31 項至第 34 項中任一項所述的局部配方，其中所述緩衝劑是三乙醇胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【第36項】如申請專利範圍第 10 項至第 13 項以及第 31 項至第 34 項中任一項所述的局部配方，其中所述緩衝劑是檸檬酸或其醫

藥學上可接受之鹽。

【第37項】如申請專利範圍第 1 項至第 10 項以及第 13 項至第 36 項中任一項所述的局部配方，更包括增稠劑。

【第38項】如申請專利範圍第 11 項至第 12 項以及第 37 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.01 重量%至約 20 重量%的所述增稠劑。

【第39項】如申請專利範圍第 11 項至第 12 項以及第 37 項至第 38 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.01 重量%至約 5 重量%的所述增稠劑。

【第40項】如申請專利範圍第 11 項至第 12 項以及第 37 項至第 39 項中任一項所述的局部配方，其中所述增稠劑是由以下所構成的族群中選出：纖維素衍生物、非離子型非纖維素聚合物以及其混合物。

【第41項】如申請專利範圍第 11 項至第 12 項以及第 37 項至第 40 項中任一項所述的局部配方，其中所述增稠劑是由以下所構成之族群中選出的纖維素衍生物：羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素以及羥丙基甲基纖維素。

【第42項】如申請專利範圍第 41 項所述的局部配方，其中所述纖維素衍生物是羥乙基纖維素。

【第43項】如申請專利範圍第 42 項所述的局部配方，其中所述羥乙基纖維素是纖維素羥乙基醚 HXX (Natrosol HXX)。

【第44項】如申請專利範圍第 11 項至第 12 項以及第 37 項至第 40 項中任一項所述的局部配方，其中所述增稠劑是由聚乙烯吡咯啉酮（聚維酮）以及聚乙烯醇所構成之族群中選出的非離子型非

纖維素聚合物。

【第45項】 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項以及第 13 項至第 44 項中任一項所述的局部配方，更包括乳化劑。

【第46項】 如申請專利範圍第 12 項以及第 45 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.01 重量%至約 20 重量%的所述乳化劑。

【第47項】 如申請專利範圍第 12 項以及第 45 項至第 46 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.01 重量%至約 5.0 重量%的所述乳化劑。

【第48項】 如申請專利範圍第 12 項以及第 45 項至第 47 項中任一項所述的局部配方，其中所述乳化劑是由以下所構成的族群中選出：聚山梨醇酯、泊洛沙姆 (poloxamer)、脂肪酸酯、脂肪酸醚及其混合物。

【第49項】 如申請專利範圍第 12 項以及第 45 項至第 48 項中任一項所述的局部配方，其中所述乳化劑是由以下所構成之族群中選出的聚山梨醇酯：吐溫 (Tween)、聚山梨醇酯、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 21、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 81、聚山梨醇酯 85 以及其混合物。

【第50項】 如申請專利範圍第 12 項以及第 45 項至第 49 項中任一項所述的局部配方，其中所述乳化劑是聚山梨醇酯 80。

【第51項】 如申請專利範圍第 12 項以及第 45 項至第 48 項中任一項所述的局部配方，其中所述乳化劑是泊洛沙姆。

【第52項】 如申請專利範圍第 12 項以及第 45 項至第 48 項中任一

項所述的局部配方，其中所述乳化劑是脂肪酸酯。

【第53項】 如申請專利範圍第 52 項所述的局部配方，其中所述脂肪酸酯是密爾吉（Myrj）。

【第54項】 如申請專利範圍第 12 項以及第 45 項至第 48 項中任一項所述的局部配方，其中所述乳化劑是脂肪酸醚。

【第55項】 如申請專利範圍第 54 項所述的局部配方，其中所述脂肪酸醚是布里傑（Brij）。

【第56項】 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項以及第 13 項至第 55 項中任一項所述的局部配方，更包括鹽。

【第57項】 如申請專利範圍第 12 項以及第 56 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.1 重量%至約 10.0 重量%的所述鹽。

【第58項】 如申請專利範圍第 12 項以及第 56 項至第 57 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.1 重量%至約 2.0 重量%的所述鹽。

【第59項】 如申請專利範圍第 12 項以及第 56 項至第 58 項中任一項所述的局部配方，其中所述鹽是由 NaCl、CaCl₂、KCl 以及其混合物所構成的族群中選出。

【第60項】 如申請專利範圍第 12 項以及第 56 項至第 59 項中任一項所述的局部配方，其中所述鹽是 NaCl。

【第61項】 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項、第 11 項至第 12 項以及第 14 項至第 60 項中任一項所述的局部配方，更包括美容增強劑。

【第62項】 如申請專利範圍第 10 項、第 13 項以及第 61 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.5 重量%至約 7.5 重量%的

所述美容增強劑。

【第63項】 如申請專利範圍第 10 項、第 13 項以及第 61 項至第 62 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.5 重量%至約 3.0 重量%的所述美容增強劑。

【第64項】 如申請專利範圍第 10 項、第 13 項以及第 61 項至第 63 項中任一項所述的局部配方，其中所述美容增強劑是矽酮類美容增強劑。

【第65項】 如申請專利範圍第 64 項所述的局部配方，其中所述矽酮類美容增強劑是由環甲聚矽氧烷、二甲聚矽氧烷以及其混合物所構成的族群中選出。

【第66項】 如申請專利範圍第 64 項至第 65 項中任一項所述的局部配方，其中所述矽酮類美容增強劑是環甲聚矽氧烷。

【第67項】 如申請專利範圍第 64 項至第 65 項中任一項所述的局部配方，其中所述矽酮類美容增強劑是二甲聚矽氧烷。

【第68項】 如申請專利範圍第 64 項至第 67 項中任一項所述的局部配方，其中所述矽酮類美容增強劑是環甲聚矽氧烷與二甲聚矽氧烷之混合物。

【第69項】 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項、第 11 項至第 12 項以及第 14 項至第 68 項中任一項所述的局部配方，更包括乳化穩定劑。

【第70項】 如申請專利範圍第 10 項、第 13 項以及第 69 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.1 重量%至約 30 重量%的所述乳化穩定劑。

【第71項】 如申請專利範圍第 10 項、第 13 項以及第 69 項至第

70 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.1 重量%至約 15 重量%的所述乳化穩定劑。

【第72項】 如申請專利範圍第 10 項、第 13 項以及第 69 項至第 71 項中任一項所述的局部配方，其中所述乳化穩定劑是由以下所構成的族群中選出：鯨蠟硬脂醇、鯨蠟醇、硬脂醇、肉豆蔻醇、甘油基單硬脂酸酯、丙二醇硬脂酸酯、聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚以及其混合物。

【第73項】 如申請專利範圍第 10 項、第 13 項以及第 69 項至第 72 項中任一項所述的局部配方，其中所述乳化穩定劑是鯨蠟硬脂醇。

【第74項】 如申請專利範圍第 10 項、第 13 項以及第 69 項至第 72 項中任一項所述的局部配方，其中所述乳化穩定劑是聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚。

【第75項】 如申請專利範圍第 10 項、第 13 項以及第 69 項至第 74 項中任一項所述的局部配方，其中所述乳化穩定劑是鯨蠟硬脂醇與聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚之混合物。

【第76項】 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項以及第 11 項至第 73 項中任一項所述的局部配方，更包括非離子型界面活性劑。

【第77項】 如申請專利範圍第 10 項以及第 76 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.1 重量%至約 25 重量%的所述非離子型界面活性劑。

【第78項】 如申請專利範圍第 10 項以及第 76 項至第 77 項中任一項所述的局部配方，其中配方包括約 0.1 重量%至約 5 重量%的所述非離子型界面活性劑。

【第79項】如申請專利範圍第 10 項以及第 76 項至第 78 項中任一項所述的局部配方，其中所述非離子型界面活性劑是由以下所構成的族群中選出：聚乙二醇十六烷基醚、PEG-20 羊毛脂酸酯、PEG-50 羊毛脂酸酯、PEG-25 丙二醇硬脂酸酯、月桂醇醚-4 (Laureth-4)、月桂醇醚-23、鯨蠟醇聚醚-10 (Ceteth-10)、鯨蠟醇聚醚-20、硬脂醇醚-10 (Steareth-10)、硬脂醇醚-20、硬脂醇醚-21、硬脂醇醚-100、油醇醚-10 (Oleth-10)、油醇醚-20、PEG-8 硬脂醇醚、PEG-40 硬脂醇醚、PEG-50 硬脂醇醚、PEG-100 硬脂醇醚、聚山梨醇酯、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 21、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 81 以及聚山梨醇酯 85 以及其混合物。

【第80項】如申請專利範圍第 10 項以及第 76 項至第 79 項中任一項所述的局部配方，其中所述非離子型界面活性劑是聚乙二醇十六烷基醚。

【第81項】如申請專利範圍第 80 項所述的局部配方，其中聚乙二醇十六烷基醚是聚西托醇 1000 (Cetomacrogol 1000)。

【第82項】如前述申請專利範圍中任一項所述的局部配方，其中所述局部配方具有約 7.5 至約 8.0 之 pH。

【第83項】如前述申請專利範圍中任一項所述的局部配方，其中所述局部配方具有約 7.5 之 pH。

【第84項】如申請專利範圍第 1 項至第 81 項中任一項所述的局部配方，其中所述局部配方具有約 3.5 至約 4.5 之 pH。

【第85項】如申請專利範圍第 1 項至第 81 項以及第 84 項任一項所述的局部配方，其中所述局部配方具有約 4 之 pH。

【第86項】 如前述申請專利範圍中任一項所述的局部配方，其中雷德唑來呈懸浮液形式。

【第87項】 如申請專利範圍第1項至第85項中任一項所述的局部配方，其中雷德唑來呈溶液形式。

【第88項】 如前述申請專利範圍中任一項所述的局部配方，其中雷德唑來是由以下所構成之族群中選出的醫藥學上可接受之鹽：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、乙磺酸鹽、乙烷二磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽、焦麩胺酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽以及甲苯磺酸鹽。

【第89項】 如前述申請專利範圍中任一項所述的局部配方，其中雷德唑來是雷德唑來乙酸鹽。

【第90項】 如申請專利範圍第1項至第88項中任一項所述的局部配方，其中雷德唑來是雷德唑來抗壞血酸鹽。

【第91項】 如申請專利範圍第1項至第88項中任一項所述的局部配方，其中雷德唑來是雷德唑來苯甲酸鹽。

【第92項】 如申請專利範圍第1項至第88項中任一項所述的局部配方，其中所述雷德唑來是雷德唑來檸檬酸鹽。

【第93項】 如申請專利範圍第1項至第88項中任一項所述的局部配方，其中所述雷德唑來是雷德唑來乙磺酸鹽。

【第94項】 如申請專利範圍第1項至第88項中任一項所述的局部配方，其中所述雷德唑來是雷德唑來乙烷二磺酸鹽。

【第95項】 如申請專利範圍第1項至第88項中任一項所述的局部配方，其中所述雷德唑來是雷德唑來反丁烯二酸鹽。

【第96項】 如申請專利範圍第 1 項至第 88 項中任一項所述的局部配方，其中所述雷德唑來是雷德唑來乳酸鹽。

【第97項】 如申請專利範圍第 1 項至第 88 項中任一項所述的局部配方，其中所述雷德唑來是雷德唑來順丁烯二酸鹽。

【第98項】 如申請專利範圍第 1 項至第 88 項中任一項所述的局部配方，其中所述雷德唑來是雷德唑來磷酸鹽。

【第99項】 如申請專利範圍第 1 項至第 88 項中任一項所述的局部配方，其中所述雷德唑來是雷德唑來焦麩胺酸鹽。

【第100項】 如申請專利範圍第 1 項至第 88 項中任一項所述的局部配方，其中所述雷德唑來是雷德唑來水楊酸鹽。

【第101項】 如申請專利範圍第 1 項至第 88 項中任一項所述的局部配方，其中所述雷德唑來是雷德唑來丁二酸鹽。

【第102項】 如申請專利範圍第 1 項至第 88 項中任一項所述的局部配方，其中所述雷德唑來是雷德唑來硫酸鹽。

【第103項】 如申請專利範圍第 1 項至第 88 項中任一項所述的局部配方，其中所述雷德唑來是雷德唑來酒石酸鹽。

【第104項】 如申請專利範圍第 1 項至第 88 項中任一項所述的局部配方，其中所述雷德唑來是雷德唑來甲苯磺酸鹽。

【第105項】 如申請專利範圍第 1 項至第 88 項中任一項所述的局部配方，其中所述雷德唑來是雷德唑來甲磺酸鹽。

【第106項】 如申請專利範圍第 1 項至第 88 項中任一項所述的局部配方，其中所述雷德唑來是雷德唑來鹽酸鹽。

【第107項】 一種局部配方，包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 15 重量%單水合檸檬酸、約 0.01

重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 30 重量%鯨蠟硬脂醇、約 0.1 重量%至約 25 重量%聚西托醇 1000、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%環甲聚矽氧烷、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%二甲聚矽氧烷、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 3.5 至約 pH 4.5 以及足量的純化水直至 100%。

【第108項】 如申請專利範圍第 107 項所述的局部配方，包括約 0.5 重量%至約 2 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 10 重量%單水合檸檬酸、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 7.5 重量%至約 15 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 15 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 15 重量%鯨蠟硬脂醇、約 0.1 重量%至約 5 重量%聚西托醇 1000、約 0.5 重量%至約 3 重量%環甲聚矽氧烷、約 0.5 重量%至約 3 重量%二甲聚矽氧烷、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 4 以及足量的純化水直至 100%。

【第109項】 如申請專利範圍第 108 項所述的局部配方，包括約 1.22 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.11 重量%單水合檸檬酸、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 4.0 重量%鯨蠟硬脂醇、約 1.0 重量%聚西托醇 1000、約 2.0 重量%環甲聚矽氧烷、約 1.0 重量%二甲聚矽氧烷、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 4 以及足量的純化水直至 100%。

【第110項】 一種局部配方，包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德

唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 15 重量%單水合檸檬酸、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 20 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 3.5 至約 pH 4.5 以及足量的純化水直至 100%。

【第111項】 如申請專利範圍第 110 項所述的局部配方，包括約 0.5 重量%至約 2 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 10 重量%單水合檸檬酸、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 7.5 重量%至約 15 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 15 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 5 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 4 以及足量的純化水直至 100%。

【第112項】 如申請專利範圍第 111 項所述的局部配方，包括約 1.22 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.22 重量%單水合檸檬酸、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 1.75%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 4 以及足量的純化水直至 100%。

【第113項】 如申請專利範圍第 111 項所述的局部配方，包括約 1.22 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.11 重量%單水合檸檬酸、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 1.75%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 4 以及足量的純化水直至

100%。

【第114項】一種局部配方，包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來鹽酸鹽、約 0.01 重量%至約 15 重量%三乙醇胺、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.01 重量%至約 20 重量%聚山梨醇酯 80、約 0.1 重量%至約 10 重量% NaCl、約 0.1 重量%至約 20 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N HCl 直至約 pH 7.5 至約 pH 8.0，以及足量的純化水直至 100%。

【第115項】如申請專利範圍第 114 項所述的局部配方，包括約 0.5 重量%至約 2 重量%雷德唑來鹽酸鹽、約 0.01 重量%至約 10 重量%三乙醇胺、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 7.5 重量%至約 15 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 15 重量%甘油、約 0.01 重量%至約 5 重量%聚山梨醇酯 80、約 0.1 重量%至約 2 重量% NaCl、約 0.1 重量%至約 5 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 7.5，以及足量的純化水直至 100%。

【第116項】如申請專利範圍第 115 項所述的局部配方，包括約 1.08 重量%雷德唑來鹽酸鹽、約 0.45 重量%三乙醇胺、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 0.01 重量%聚山梨醇酯 80、約 0.5 重量% NaCl、約 1.75 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N HCl 直至約 pH 7.5，以及足量的純化水直至 100%。

【第117項】如申請專利範圍第 115 項所述的局部配方，包括約

1.08 重量%雷德唑來鹽酸鹽、約 0.45 重量%三乙醇胺、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 0.01 重量%聚山梨醇酯 80、約 1.0 重量% NaCl、約 1.25 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N HCl 直至約 pH 7.5，以及足量的純化水直至 100%。

【第118項】 如申請專利範圍第 115 項所述的局部配方，包括約 1.08 重量%雷德唑來鹽酸鹽、約 0.45 重量%三乙醇胺、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 0.01 重量%聚山梨醇酯 80、約 1.0 重量% NaCl、約 1.75 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N HCl 直至約 pH 7.5，以及足量的純化水直至 100%。

【第119項】 一種局部配方，包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 0.1 重量%至約 30 重量%鯨蠟硬脂醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%環甲聚矽氧烷、約 0.1 重量%至約 30 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 15 重量%無水檸檬酸、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 pH 4.2 以及足量的純化水直至 100%。

【第120項】 如申請專利範圍第 119 項所述的局部配方，包括約 0.2 重量%至約 5 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 7.5 重量%至約 15 重量%丙二醇、約 0.1 重量%至約 15 重量%鯨蠟硬脂醇、約 1 重量%至約 15 重量%甘油、約 0.5 重量%至約 3.0 重量%環甲聚矽氧烷、

約 0.1 重量%至約 15 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 0.5 重量%至約 3.0 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 1.0 重量%無水檸檬酸、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 pH 4.2 以及足量的純化水直至 100%。

【第121項】 如申請專利範圍第 120 項所述的局部配方，包括約 0.61 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 10 重量%丙二醇、約 4 重量%鯨蠟硬脂醇、約 2 重量%甘油、約 2 重量%環甲聚矽氧烷、約 1 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 1 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.10 重量%無水檸檬酸、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 pH 4.2 以及足量的純化水直至 100%。

【第122項】 如申請專利範圍第 120 項所述的局部配方，包括約 0.91 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 10 重量%丙二醇、約 4 重量%鯨蠟硬脂醇、約 2 重量%甘油、約 2 重量%環甲聚矽氧烷、約 1 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 1 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.10 重量%無水檸檬酸、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 pH 4.2 以及足量的純化水直至 100%。

【第123項】 如申請專利範圍第 120 項所述的局部配方，包括約 1.22 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 10 重量%丙二醇、約 4 重量%鯨蠟硬脂醇、約 2 重量%甘油、約 2 重量%環甲聚矽氧烷、約 1 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 1 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.10 重量%無水檸檬酸、約 0.05 重

量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 pH 4.2 以及足量的純化水直至 100%。

【第124項】 如申請專利範圍第 120 項所述的局部配方，包括約 2.20 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 10 重量%丙二醇、約 4 重量%鯨蠟硬脂醇、約 2 重量%甘油、約 2 重量%環甲聚矽氧烷、約 1 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 1 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.10 重量%無水檸檬酸、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 pH 4.2 以及足量的純化水直至 100%。

【第125項】 如前述申請專利範圍中任一項所述的局部配方，其中所述局部配方呈凝膠形式。

【第126項】 如申請專利範圍第 1 項至第 124 項中任一項所述的局部配方，其中所述局部配方呈乳膏形式。

【第127項】 如申請專利範圍第 1 項至第 124 項中任一項所述的局部配方，其中所述局部配方呈洗劑形式。

【第128項】 一種局部配方用於治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途，所述局部配方為如前述申請專利範圍中任一項所述的局部配方，皮膚感染是由化膿性鏈球菌（*Streptococcus pyogenes*）、無乳鏈球菌（*Streptococcus agalactiae*）、流感嗜血桿菌（*Haemophilus influenza*）、陰道毛滴蟲（*Trichomonas vaginalis*）、克雷伯氏菌屬（*Klebsiella* sp.）、腸桿菌屬（*Enterobacter* sp.）、變形桿菌屬（*Proteus* sp.）、痤瘡丙酸桿菌（*Propionibacterium acnes*）、陰道加德納氏菌（*Gardnerella vaginalis*）或金黃色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄

球菌（MRSA）引起或介導。

【第129項】如申請專利範圍第128項所述之治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途，其中所述皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【第130項】一種治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的方法，使用如申請專利範圍第1項至第127項中任一項所述的局部配方，皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。

【第131項】如申請專利範圍第130項所述之治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的方法，其中所述皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【第132項】如申請專利範圍第1項至第127項中任一項所述的局部配方，在用於治療、預防或降低患者之皮膚感染風險時，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。

【第133項】如申請專利範圍第132項所述的局部配方，其中所述皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【第134項】如申請專利範圍第128項至第133項所述之治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途、方法或局部配方，其用於

治療患者之由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導的皮膚感染。

【第135項】 如申請專利範圍第 128 項至第 133 項所述之治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途、方法或局部配方，其用於預防患者之由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導的皮膚感染。

【第136項】 如申請專利範圍第 128 項至第 133 項所述之治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途、方法或局部配方，其用於降低患者之由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導之皮膚感染的風險。

【第137項】 如申請專利範圍第 128 項至第 136 項中任一項所述之治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途、方法或局部配方，其中所述皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌引起或介導。

【第138項】 如申請專利範圍第 128 項至第 136 項中任一項所述之治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途、方法或局部配方，其中所述皮膚感染是由陰道加德納氏菌引起或介導。

【第139項】 如申請專利範圍第 128 項至第 136 項中任一項所述之治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途、方法或局部配方，其中所述皮膚感染是由金黃色葡萄球菌引起或介導。

【第140項】 如申請專利範圍第 128 項至第 139 項中任一項所述之治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途、方法或局部配方，其中所述皮膚感染是由尋常痤瘡、紅斑痤瘡、膿皰、外耳炎、細菌性結膜炎以及細菌性陰道炎中選出。

【第141項】 如申請專利範圍第 128 項至第 140 項中任一項所述之

治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途、方法或局部配方，其中所述皮膚感染是尋常痤瘡。

【第142項】 如申請專利範圍第 128 項至第 140 項中任一項所述之治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途、方法或局部配方，其中所述皮膚感染是細菌性陰道炎。

【第143項】 如申請專利範圍第 128 項至第 142 項中任一項所述之治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途、方法或局部配方，其中所述患者是哺乳動物或家養哺乳動物。

【第144項】 如申請專利範圍第 128 項至第 143 項中任一項所述之治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途、方法或局部配方，其中所述患者是人類。

【第145項】 如申請專利範圍第 128 項至第 144 項中任一項所述之治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途、方法或局部配方，其中所述局部配方每日投與一次。

【第146項】 如申請專利範圍第 128 項至第 144 項中任一項所述之治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途、方法或局部配方，其中所述局部配方每日投與兩次。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 聯芳基雜環化合物之局部配方與其使用方法

【英文發明名稱】 TOPICAL FORMULATIONS OF BIARYL
HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND METHODS OF USE
THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明是關於聯芳基雜環化合物之局部配方與使用其治療、預防或降低有需要之患者之痤瘡以及其他皮膚感染之風險的方法，所述痤瘡以及其他皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在一些實施例中，所述痤瘡或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0002】 本申請案主張 2016 年 5 月 17 日所提申之美國臨時申請案第 62/337,636 號的優先權，且其整個揭露內容併入本案供參考。

【先前技術】

【0003】 痤瘡是一種常見的毛皮脂腺發炎疾病，其特徵為粉刺、丘疹、膿包、節結發炎、淺表充滿膿液的囊腫，以及極度情況下的竇形成以及深度發炎（有時與囊化膿有關）。

【0004】 痤瘡的發病機制複雜。激素、角質化、皮脂與細菌之間

的相互作用在某種程度上決定了疾病的過程以及嚴重程度。痤瘡通常始於青春期的時候，此時雄激素增加使得毛皮脂腺的尺寸以及活動性增強。最早的顯微鏡下變化是毛囊內過度角化，其導致毛皮脂腺毛囊受到限制，隨後形成由皮脂、角蛋白以及微生物（特定言之，痤瘡丙酸桿菌（*Propionibacterium acnes*））組成的粉刺。來自痤瘡丙酸桿菌的脂肪酶使得皮脂中的三酸甘油酯分解而形成刺激毛囊壁的游離脂肪酸（FFA）。皮脂分泌物的滯留以及毛囊擴張會引起囊腫形成。毛囊破裂伴隨內容物釋放至組織中誘發了發炎反應，在嚴重的情況下，其癒合有疤痕。

【0005】 痤瘡傾向於在青春期的時候出現，且當生長停止時，通常自發地再次消退。老年人中偶爾仍發現痤瘡。面部、背部以及肩部是感染的主要區域。特別是對於面部而言，嚴重的情況可以引起變異，導致罹患者出現相當大的外形損傷以及顯著的心理負擔。

【0006】 多年來，已開發出用於治療或預防痤瘡的多種組成物。舉例而言，痤瘡可以藉由局部施用各種洗劑、油膏以及其類似物來治療，或藉由例如硫、間苯二酚、水楊酸、過氧化苯甲醯、維生素 A 酸、視黃酸、抗生素（諸如紅黴素（*erythromycin*））以及其類似物局部處理來治療。痤瘡亦已用抗生素以及維甲酸口服治療。然而，當前療法的有效性、可靠性以及便利性未必總是滿足患者期望。

【0007】 水楊酸是長期已知的抗痤瘡活性成分，咸信其使得角層細胞的細胞間黏結減少（參見 C. Huber 等人, *Arch. Derm. Res.* 257, 第 293-297 頁, 1977）。亦已假設水楊酸藉由溶解現有角蛋白栓塞以及藉由防止形成新角蛋白栓塞而起作用。為了對皮膚發揮最佳

的益處，理想的抗痤瘡組成物應該遞送且在角質層中保持最佳濃度的水楊酸，且很少透過皮膚進入一般循環中。另外，使用者對涉及重複施用之治療方案的順應性是重要的。然而，水楊酸在某種程度上具有乾燥以及刺激的傾向且通常可能引起脫皮，以致引起個體避免如獲得最佳益處所需的那樣頻繁地且大量地使用水楊酸產品。因此，使用者對當前水楊酸組成物的順應性小於理想順應性。

【0008】 過氧化苯甲醯已作為角質溶解劑以及抗細菌劑用於皮膚病變（諸如痤瘡）之局部治療。參見例如 Levine 等人, Ohio State Med. J., 65, 492 (1969); Cox 等人的美國專利第 3,535,422 號(1970 年 10 月 20 日公告); Fisher 的英國專利申請案第 1,185,685 號(1970 年 3 月 25 日公開); Stiefel 實驗室有限公司的第 1,163,004 號(1969 年 9 月 4 日公開); 以及 Stiefel 實驗室有限公司的第 1,407,937 號(1975 年 10 月 1 日公開)。局部施用過氧化苯甲醯用於皮膚病變治療充分地詳述於醫學文獻中。參見 Brogdne 等人, Drugs, 4, 417 (1974); Poole 等人, Arch Derm., 102, 400 (1972); Eaglstein, Arch Derm., 97, 527 (1968); Pace, Can. Med. Assoc. J., 93,252 (1965); Vasarinsh, Arch. Derm., 98, 183 (1968); Mysliborski 等人, AFP, 15, 86 (1977); Nare, Br. J. Clin. Prac., 29, 63 (1975); Fulton 等人, Arch. Derm., 1, 10, 83 (1974); 以及 Wilkinson 等人, Can. Med. Assoc. J., 95, 28 (1966)。

【0009】 雖然過氧化苯甲醯可以是痤瘡、皮脂溢出症以及其他病狀之皮膚病變的適用局部療法，但其具有接觸刺激性的不良副作用。與過氧化苯甲醯療法有關的刺激亦已詳述於前一段落所引用

的醫學文獻中。另外，過氧化苯甲醯誘導的發紅可消弱患者初始感知痤瘡病狀改善的能力。因此，一些患者因刺激問題而否認過氧化苯甲醯療法的益處。當用於治療痤瘡時，過氧化苯甲醯引起乾燥、表皮脫落、發紅增加以及細菌菌群減少。

【0010】 使用其他藥劑（諸如視黃酸）治療痤瘡。然而，視黃酸當局部施用時可極具乾燥以及刺激性，且可對皮膚結構造成不良影響。另外，視黃酸可以經口投與。然而，視黃酸可能產生畸形且具有其他不良副作用。

【0011】 抗生素藥劑（諸如紅黴素、克林達黴素（clindamycin）、四環素（tetracycline）以及 β 內醯胺）亦已經口與局部用於治療痤瘡。然而，如使用大部分抗生素藥劑所產生的問題那樣，一般而言，細菌可以變得具有抗藥性，導致更難以治療的潛在病狀。痤瘡丙酸桿菌、金黃色葡萄球菌、顆粒丙酸桿菌（*Propionibacterium granulosum*）、陰道加德納氏菌以及涉及痤瘡之其他細菌的抗藥性菌株已開始出現。參見例如 Eady E.A.等人，結合過氧化苯與紅黴素對於皮膚的抗紅黴素丙酸桿菌之痤瘡治療效果. *Br. J. Dermatol.* **1996**; 134:107-113；McLean, N. W.; McGroarty, J. A. *Appl. Environ. Microbiol.* **1996**, 62(3), 1089-1092；Nagaraja, P. *Indian J. Med. Microbiol.* **2008**, 26(2), 155-157；Tomusiak, A.等人, *Ginekol. Pol.* **2011**, 82(12), 900-904；Eschenbach, D. A. *Clin. Infectious Dis.* **2007**, 44(2), 220-221。另外，細菌（包含細菌的抗藥性菌株）亦可導致其他併發症，諸如皮膚感染、眼感染、骨骼和關節感染、中樞神經系統感染以及心內膜炎。因此，在抗生素治療痤瘡的情況下，非常需要亦適用於抗藥性細菌的有效療法。參見 Tan, A.W.以及

Tan, H.H., “尋常痤瘡,： 抗生素治療的回顧”, *Expert Opin. Pharmacother.*, 2005 年 3 月 6(3), 409-418； Oprica, C.等人, “痤瘡丙酸桿菌的抗生素耐受性之歐洲監控研究”, *臨床微生物學與感染*, 第 11 卷, 第 3 期, 2005 年 3 月, 第 204-312 頁；以及 Goldstein, E. 等人, “瑞他莫林(SB-275833)對 141 株臨床丙酸桿菌屬分離株（包含 117 株痤瘡丙酸桿菌分離株）的體外活動比較”, *抗微生物藥劑及化學療法*, 2006 年 1 月, 第 379-381 頁, 第 50 卷, 第 1 期。

【0012】 細菌性陰道炎（BV）是育齡女性的最常見陰道疾病之一。由於 BV 是由正常陰道微生物的不平衡引起，因此存在多種風險因素，包含子宮內裝置的使用、灌洗器的使用以及新的性配偶。陰道加德納氏菌是 BV 病原體。BV 可以呈現為排尿時灼燒感以及白色或灰色排泄物伴魚腥類似氣味。另外，BV 會增加感染性傳播疾病（包含 HIV/AIDS）的風險。當前抗生素治療 BV 的失效率以及復發率較高。因此，重要的是存在用於治療、預防或降低 BV 風險之安全、有效且方便的替代物。

【0013】 根據前述內容，且特別是考慮到抗藥性細菌菌株的出現，發現不斷地需要用於治療、預防或降低痤瘡、BV 以及其他皮膚感染之風險的安全、有效且方便方式，所述痤瘡、BV 以及其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、金黃色葡萄球菌或陰道加德納氏菌引起或介導。

【0014】 皮膚感染（包含痤瘡以及 BV）已藉由多種方法（包含局部配方的投與）治療。然而，這些局部配方通常具有不良副作用以及次佳的功效。因此，需要改良局部配方以治療、預防以及降低由痤瘡丙酸桿菌、金黃色葡萄球菌或陰道加德納氏菌引起或介

導之痤瘡、BV 以及其他皮膚感染的風險。

【發明內容】

【0015】 本發明是關於聯芳基雜環化合物的局部配方以及使用其治療、預防和/或降低有需要之患者之痤瘡以及其他皮膚感染之風險的方法，所述痤瘡以及其他皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。舉例而言，所用局部配方是以安全且有效的量投與。局部配方可以包含例如噁唑啉酮化合物。

【0016】 另外，本發明提供抗生素化合物用於製造藥劑的用途，所述藥劑適用於治療、預防和/或降低痤瘡以及其他皮膚感染之風險，所述痤瘡以及其它皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0017】 在一個態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來（radezolid）或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體

藥物，以及穿透增強劑。

【0018】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；緩衝劑；防腐劑；乳化穩定劑；保濕劑；美容增強劑；pH 調節劑；非離子型界面活性劑；以及水。

【0019】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；緩衝劑；防腐劑；保濕劑；增稠劑；pH 調節劑；以及水。

【0020】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；緩衝劑；防腐劑；乳化劑；保濕劑；pH 調節劑；增稠劑；鹽；以及水。

【0021】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；乳化穩定劑；保濕劑；美容增強劑；防腐劑；緩衝劑；pH 調節劑；以及水。

【0022】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 15 重量%單水合檸檬酸、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 30 重量%鯨蠟硬脂醇、約 0.1 重量%至約 25 重量%聚西托醇 1000 (cetomacrogol 1000)、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%環甲聚矽氧烷、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%二甲聚矽氧烷、足量的

1.0 N NaOH 直至約 pH 3.5 至約 pH 4.5，以及足量的純化水直至 100%。

【0023】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 15 重量%單水合檸檬酸、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 20 重量%纖維素羥乙基醚 HXX (Natrosol HXX)、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 3.5 至約 pH 4.5，以及足量的純化水直至 100%。

【0024】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%微粉化雷德唑來鹽酸鹽、約 0.01 重量%至約 15 重量%三乙醇胺、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.01 重量%至約 20 重量%聚山梨醇酯 80、約 0.1 重量%至約 10 重量% NaCl、約 0.1 重量%至約 20 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N HCl 直至約 pH 7.5 至約 pH 8.0，以及足量的純化水直至 100%。

【0025】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 0.1 重量%至約 30 重量%鯨蠟硬脂醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%環甲聚矽氧烷、約 0.1 重量%至約 30 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 0.5 重

量%至約 7.5 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 15 重量%無水檸檬酸、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 4.2，以及足量的純化水直至 100%。

【0026】 在另一態樣中，本發明是關於本文中揭露之局部配方用於治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0027】 在另一態樣中，本發明是關於一種使用本文所揭露之局部配方治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的方法，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0028】 在另一態樣中，本發明是關於用於治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的本文中所揭露局部配方，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄

球菌（MRSA）引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0029】 參考以下實施方式以及申請專利範圍可更充分地瞭解本發明的前述以及其他態樣以及實施例。為了清楚起見而在單獨實施例之上下文中描述的本發明特定特徵亦可組合提供於單一實施例中。本發明特別涵蓋且本文中揭露實施例的所有組合，就如同每種組合經個別地且明確地揭露一般。相反，為了簡潔起見而在單一實施例之上下文中所述的本發明之多個特徵亦可分開提供或以任何適合的子組合形式提供。本發明亦特別涵蓋且本文中揭露實施例中所列舉之特徵的所有子組合，僅如同每種這類子組合在本文中個別地且明確地揭露一般。

【圖式簡單說明】

【0030】

圖 1 繪示了長期大鼠研究中的雷德唑來安全性，如隨時間變化的平均體重所指示。

圖 2 繪示了長期大鼠研究中的利奈唑胺安全性，如隨時間變化的平均體重所指示。

圖 3 繪示了當用雷德唑來處理時的隨時間變化之囊中細菌負荷。

圖 4 繪示了當用雷德唑來處理時的隨時間變化之囊以及血漿中之雷德唑來含量。

圖 5 繪示了不同雷德唑來配方經皮以及皮膚遞送之比較性遞

送劑量（包含離群值）。

圖 6 繪示了不同雷德唑來配方經皮以及皮膚遞送之比較性遞送劑量（排除離群值）。

【實施方式】

【0031】 本發明是關於聯芳基雜環化合物之局部配方以及使用其治療、預防或降低有需要之患者之痤瘡以及其他皮膚感染風險的方法，所述痤瘡以及其他皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（**MRSA**））引起或介導，其中局部配方包括安全且有效量的抗生素，亦即抗微生物化合物，諸如如本文所述的噁唑啉酮化合物。本文中揭露之局部配方適用於治療、預防或降低可局部管控之多種皮膚或黏膜感染的風險，所述皮膚或黏膜感染是由革蘭氏陰性細菌（**Gram-negative bacteria**）（諸如克雷伯氏菌（*Klebsiella*）屬、腸桿菌（*Enterobacter*）屬、嗜血桿菌屬、莫拉菌（*Moraxella*）屬、棒狀桿菌屬以及變形桿菌屬）或革蘭氏陽性生物體（諸如痤瘡丙酸桿菌屬、鏈球菌屬或葡萄球菌屬，包含 **MRSA**）引起。在特定實施例中，本發明是關於聯芳基雜環化合物之局部配方以及使用其治療、預防或降低痤瘡以及其他皮膚感染風險的方法，所述痤瘡以及其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

1. 定義

【0032】 如本文所用，術語「患者」是指人類或動物（在動物的情況下，更典型地是哺乳動物）個體，其被認為是需要治療、預防或降低患者之皮膚感染風險之方法，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0033】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受」是指在合理醫學判斷範圍內，適合與人類以及動物組織接觸而不會造成過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、材料、組成物、載劑、配方和/或劑型。

【0034】 如本文所用，術語「治療」是指治癒、阻滯患者或個體之已存在痤瘡發作或其他皮膚感染的發展、緩解其症狀或影響、改善或促使其消退，所述痤瘡發作或其他皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡發作或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0035】 如本文所用，術語「預防」是指徹底地或近乎徹底地中止患者或個體出現痤瘡發作或其他皮膚感染，特別是患者或個體

易患此類皮膚感染時，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（**MRSA**））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡發作或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起。預防亦可包含抑制痤瘡發作或其他皮膚感染。

【0036】如本文所用，術語「降低風險」是指降低痤瘡發作或其他皮膚感染發生的可能性或概率，特別是當患者或個體易患此類發病時，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（**MRSA**））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡發作或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起。

【0037】如本文所用，術語「醫藥學上有效量」是指當單獨或與適用於治療、預防或降低痤瘡或其他皮膚感染風險之其他活性成分組合投與時有效之化合物或配方的量，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（**MRSA**））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。舉例而言，醫藥學上有效量是指給予接受患者或個體之配方

或醫學裝置中所存在之化合物的量，此量足以誘發生物活性，例如針對由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導之痤瘡或其他皮膚感染的活性。化合物組合視情況為協同組合。若當組合投與時化合物作用大於化合物當作為單一藥劑單獨投與時之相加作用，則發生如例如 Chou 以及 Talalay, Adv. Enzyme Regul.第 22 卷，第 27-55 (1984)頁所述的協同作用。一般而言，協同作用在化合物之次最佳濃度下得到最清楚的證明。協同作用可以關於較低細胞毒性、增強的抗增殖和/或抗感染作用，或組合之一些其他有利作用（相較於個別組分）。

【0038】術語「預防有效量」是指為了預防或降低痤瘡發作或其他皮膚感染風險而投與之化合物或配方的有效量，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡發作或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起。換而言之，可投與的量提供預防或防治作用。

【0039】如本文所用，「局部施藥」以及「局部投藥」是指將化合物或配方施加至患者皮膚，此是例如藉由用手或施藥器（諸如拭子、滾筒或噴霧器）將所述化合物或配方直接佈置或展佈於患者之外部皮膚、頭皮、毛髮、毛皮、羽毛、皮屑、殼體、眼或耳朵上。局部施藥以及局部投藥亦可包含陰道內投與本申請案之化合物或配方，例如使用施藥器，諸如拭子、滾筒或噴霧器。

【0040】如本文所用，術語「局部配方」是指施加至有需要之患

者之皮膚的配方，所述配方包括一或多種聯芳基雜環化合物（例如雷德唑來）。在一些實施例中，本文中揭露之局部配方直接佈置或展佈於患者之外部皮膚、頭皮、毛髮、毛皮、羽毛、皮屑、殼體、眼或耳朵上，例如藉由用手或施藥器，諸如拭子、滾筒或噴霧器。在其他實施例中，本文中揭露之局部配方施加於陰道內，諸如藉由使用施藥器，諸如拭子、滾筒或噴霧器。在一些實施例中，本文中揭露之局部配方呈凝膠、乳膏或洗劑形式。

【0041】 如本文所用，術語「無防腐劑」是指組成物包含的防腐劑小於 0.005 重量%。在一些實施例中，本文中揭露之無防腐劑配方包含小於 0.005 重量%之防腐劑，所述防腐劑由以下各者所構成之族群中選出：對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲醇、苯紮氯銨、氯化十六烷基吡鎔、苯甲酸、苯甲酸鈉、山梨酸鉀以及其組合。在其他實施例中，本文中揭露之無防腐劑配方包含所有總計小於 0.005 重量%之對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲醇、苯紮氯銨、氯化十六烷基吡鎔、苯甲酸、苯甲酸鈉、山梨酸鉀。在又其他實施例中，本文中揭露之無防腐劑配方包含各自小於 0.005 重量%的對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲醇、苯紮氯銨、氯化十六烷基吡鎔、苯甲酸、苯甲酸鈉、山梨酸鉀。

【0042】 如本文所用，「皮膚病學上可接受」是指所述術語的成分適合與組織（例如皮膚或毛髮）接觸使用而無異常毒性、不相容性、不穩定性、刺激性、過敏反應或其類似性質。

【0043】 就適用於本文所揭露之局部配方中的抗生素化合物而言，以下術語可為適用的，然而應記住更具體的定義亦明示於本

文提及的參考文獻中且併入本文供參考。

【0044】 本文所述之化合物可以具有不對稱中心。含有經不對稱取代之原子之本文所揭露化合物可以光學活性或外消旋形式分離。所屬領域中熟知如何製備光學活性形式，諸如藉由解析外消旋形式或藉由自光學活性起始物質合成。本文所述之化合物中亦可存在烯烴、 $C=N$ 雙鍵及其類似物之許多幾何異構體，且所有此類穩定異構體均涵蓋於本發明中。描述本文所揭露化合物之順式及反式幾何異構體且其可以異構體混合物或分開的異構體形式分離。除非特別指定具體立體化學或異構形式，否則希望為結構之所有對掌性、非對映異構體、外消旋及幾何異構形式。適當時，用於製備本文所揭露之化合物的所有方法以及其中所製備之中間物視為本發明的一部分。適當時，所示或所述化合物之所有互變異構體亦視為本發明之一部分。

【0045】 若連至取代基之一鍵經展示與連接環中之兩個原子的一鍵交叉，則此類取代基可以鍵結至環中之任何原子。若所列取代基未指示此類取代基鍵結至指定化學式之化合物的其餘部分的原子，則此類取代基可經此類取代基中的任何原子鍵結。取代基及/或變數之組合僅當此類組合產生穩定化合物時才容許。

【0046】 如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」是指所揭露化合物之衍生物，其中母化合物藉由製成其酸鹽或鹼鹽而經修飾。醫藥學上可接受之鹽的實例包含（但不限於）鹼性殘基（諸如胺）之無機或有機酸鹽；酸性殘基（諸如羧酸）之鹼鹽或有機鹽；以及其類似物。醫藥學上可接受之鹽包含母化合物與例如無毒無機酸或有機酸形成之習知無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，此類習知無

毒鹽包含（但不限於）衍生自無機酸及有機酸之鹽，所述酸選自2-乙醯氧基苯甲酸、2-羥基乙烷磺酸、乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、檸檬酸、依地酸（edetic acid）、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、乙醇醯基對胺苯基胍酸、己基間苯二酚酸、海巴胺酸（hydrabamic）、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、羥基順丁烯二酸、羥基萘甲酸、羥乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲烷磺酸、萘磺酸、硝酸、草酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、亞乙酸、丁二酸、胺磺酸、對胺基苯磺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸、甲苯磺酸以及通常存在的胺基酸，例如甘胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、精胺酸等。

【0047】 本文所揭露化合物之醫藥學上可接受之鹽可以藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分的母化合物合成。一般而言，此類鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者混合物中發生反應來製備；一般而言，非水性介質（如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈）較佳。適合鹽之清單見於雷明頓：*藥物的科學與實踐*，第22版（藥學快報，2012）。舉例而言，鹽可以包含（但不限於）本文所揭露之含有脂族胺、含有羥基胺以及含有亞胺之化合物的鹽酸鹽以及乙酸鹽。

【0048】 另外，本文中所揭露之化合物（例如化合物之鹽）可以水合形式或未水合（無水）形式或以與其他溶劑分子的溶劑合物形式存在。水合物的非限制性實例包含單水合物、二水合物等。

溶劑合物的非限制性實例包含乙醇溶劑合物、丙酮溶劑合物等。

【0049】 本文中所揭露之化合物亦可以前體藥物（例如醫藥學上可接受之前體藥物）形式製備。由於前體藥物已知可增強藥物的許多所需品質（例如溶解度、生物可用性、製造等），因此本文所揭露之化合物可以前體藥物形式遞送。因此，本發明意欲涵蓋本文所揭露化合物之前體藥物的局部配方以及其遞送方法。「前體藥物」意欲包含任何共價鍵結的載劑，當此類前體藥物投與哺乳動物個體時，所述載劑釋放本文所揭露化合物之活性母體藥物。本文所揭露化合物之前體藥物是藉由修飾化合物中所存在之官能基來製備，以使得所述修飾在常規操作中或活體內裂解成母體化合物。前體藥物包含本文所揭露之化合物，其中羥基、胺基或硫氫基與任何基團鍵結，當向哺乳動物個體投與本文所揭露化合物之前體藥物時，其裂解而分別形成游離羥基、游離胺基或游離硫氫基。前體藥物之實例包含（但不限於）本文所揭露化合物中之醇以及胺官能基的乙酸鹽、甲酸鹽以及苯甲酸鹽衍生物。

【0050】 「穩定化合物」以及「穩定結構」意指足夠穩固而能經受自反應混合物分離以及適當時純化以及調配成有效治療劑的化合物。

【0051】 如本文所用，「皮膚感染」包含（但不限於）尋常痤瘡、紅斑痤瘡、膿皰、外耳炎、細菌性結膜炎以及細菌性陰道炎。

【0052】 如本文所用，「治療痤瘡」是指緩和、減少、預防、改善或排除由皮脂腺以及毛髮毛囊上之激素以及其他物質之作用所引起之病症的存在或病徵，其典型地引起皮膚上發生孔隙阻塞以及形成發炎性或非發炎性病變。具體地說，其關於疵點、病變或丘

疹、萌前丘疹、黑頭粉刺與/或白頭粉刺。

【0053】 如本文所用，「治療細菌性陰道炎」是指緩和、減少、預防、改善或排除由陰道加德納氏菌在陰道中之作用引起的病症之存在或病徵。

【0054】 在說明書中，除非上下文另外明確規定，否則單數形式亦包含複數。除非另有定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域中具通常知識者通常所瞭解之含義相同的含義。在有衝突的情況下，以本說明書為準。

【0055】 除非另外指明，否則本文所用之所有百分比以及比率均以重量計。

【0056】 在通篇說明書中，在組成物描述為具有、包含或包括特定組分的情況下，預期組成物亦基本上由所述組分組成或由所述組分組成。類似地，在方法或製程描述為具有、包含或包括特定製程步驟的情況下，所述製程亦基本上由所述製程步驟組成或由所述製程步驟組成。另外，應瞭解步驟次序或用於執行特定動作之次序並不重要，只要本發明保持可操作即可。此外，可同時執行兩個或超過兩個步驟或動作。

2. 本發明之方法

【0057】 本發明是關於藉由投與安全且有效量的本文所揭露局部配方來治療有需要之患者之痤瘡以及其他皮膚感染的方法，所述痤瘡以及其他皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定

實施例中，痤瘡或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起。在特定實施例中，治療是治癒患者或個體之痤瘡發作或其他皮膚感染。在特定實施例中，治療是阻滯患者或個體之痤瘡發作或其他皮膚感染的發展。在特定實施例中，治療是緩解患者或個體之痤瘡發作或其他皮膚感染的症狀或影響。在特定實施例中，治療是減緩患者或個體之痤瘡發作或其他皮膚感染。在特定實施例中，治療是促使患者或個體之痤瘡發作或其他皮膚感染消退。

【0058】 本發明是關於藉由投與安全且有效量的本文所揭露局部配方來預防有需要之患者之痤瘡以及其他皮膚感染的方法，所述痤瘡以及其他皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，痤瘡或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。在特定實施例中，預防是完全地或幾乎完全地中止患者或個體出現痤瘡發作或其他皮膚感染。在特定實施例中，預防是抑制患者或個體之痤瘡發作或其他皮膚感染。

【0059】 本發明是關於藉由投與安全且預防有效量之本文所揭露局部配方來降低患者之痤瘡以及其他皮膚感染風險的方法，所述痤瘡以及其他皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧

苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA）引起或介導。在特定實施例中，痤瘡或其他皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0060】 如上文所論述，痤瘡以及其他皮膚感染可以由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。已發現本文中所揭露之局部配方適用於治療、預防或降低這些微生物感染以及相關痤瘡或由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導之其他皮膚感染的風險。本文所揭露之方法可以有效地應用於患者（不論人類或動物）。

【0061】 如上文所論述，細菌性陰道炎可以由陰道加德納氏菌引起或介導。已發現本文中所揭露之局部配方適用於治療、預防或降低由陰道加德納氏菌引起或介導之細菌性陰道炎的風險。本文所揭露之方法可以有效地應用於患者（不論人類或動物）。

【0062】 實施本文所揭露之方法時，為了提供作用而使用之局部配方在患者或個體中的組織含量或有時血液含量需要在足夠的時間間隔期間具有適當含量。另外，由於其通常花費有限量的時間達成此類血液或組織含量，因此重要的是局部配方在某個適當的時間投與。適於投與局部用組成物的時間將取決於化合物以及其配方的藥物動力學特徵、完成投藥所需的時間、患者特徵、所需臨床結果等。

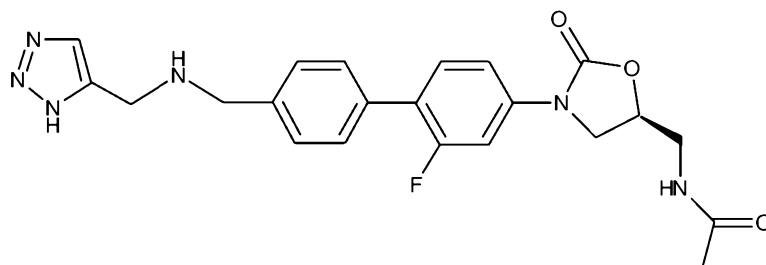
【0063】 本文中所揭露之配方藉由局部投藥來提供給患者或個體，包含（但不限於）投與皮膚、毛髮、毛皮、羽毛、耳朵、眼或陰道。

3. 適用於本文所揭露局部配方中之抗生素化合物

【0064】 適用於本文所揭露之局部配方以及使用方法中的抗生素（亦即抗微生物）化合物或抗生素藥劑是對引起或介導或涉及痤瘡以及由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導之其他不良皮膚感染的細菌特別有效；且對此類細菌的抗藥性菌株特別有效的彼等物。

【0065】 適用於本文所揭露局部配方中之抗生素化合物可以包含其醫藥學上可接受之鹽、酯、互變異構體或其前體藥物。本發明亦提供包括有效量之一或多種本文所揭露抗生素化合物以及穿透增強劑的局部配方。本發明進一步提供製備這些局部配方的方法。

【0066】 特別適用於本發明的抗生素化合物是雷德唑來（下文展示結構）或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物：



【0067】 化合物雷德唑來之其他名稱包含：

RX-1741；

N-[3-(2-氟-4'-{[(3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-胺基]-甲基}-聯苯-4-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-(S)-基甲基]-乙醯胺；

N-[3-(2-氟-4'-{[(1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-胺基]-甲基}-聯苯-4-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-(S)-基甲基]-乙醯胺；

N-{[(5S)-3-(2-氟-4'-{[(1H-1,2,3-三唑-5-基甲基)胺基]甲基}聯苯-4-基)-2-側氧基-1,3-噁唑啉-5-基]甲基}乙醯胺；

869884-78-6；

UNII-53PC6LO35W；以及

(S)-N-((3-(4'-((((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)胺基)甲基)-2-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基噁唑啉-5-基)甲基)乙醯胺。

【0068】 如本文所用，術語雷德唑來亦可用於指雷德唑來之互變異構體，例如化合物(S)-N-((3-(4'-((((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)甲基)-2-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基噁唑啉-5-基)甲基)乙醯胺或化合物 N-((3-(4'-((((2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)胺基)甲基)-2-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-側氧基噁唑啉-5-基)甲基)乙醯胺。

4. 配方以及投藥

【0069】 本文所揭露之方法可以藉由將本文所揭露之局部配方投與有需要之患者或個體來實施。局部配方的劑量將取決於預定的患者或個體以及目標微生物，例如目標細菌性生物體。配方典型地包含與醫藥學上可接受之載劑合併的聯芳基雜環抗生素化合物（例如雷德唑來）。

【0070】 載劑就與本文所揭露之化合物相容且對接受者無害而言應該是「可接受的」。就此而言，醫藥學上可接受之載劑意欲包含與投藥相容的任何以及所有溶劑、分散介質、包衣、吸收延遲劑以及其類似物。此類介質及藥劑用於醫藥活性物質之用途在所屬領域中已知。除非任何習知介質或藥劑與活性化合物不相容，否則涵蓋其用於本文所揭露之局部配方中的用途。亦可將補充活性化合物（如所屬領域中所揭露與/或已知的那樣鑑別或設計）併入本文所揭露之局部配方中。配方可宜以單位劑型呈現且可藉由藥劑學/微生物學領域中熟知之任何方法來製備。一般而言，一些配方如下製備：將化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者合併

且接著必要時使產物成形為所需配方。

【0071】 在一些實施例中，本文所揭露之方法、用途以及局部配方可以更包含其他活性劑。在一些實施例中，其他活性劑是由以下所構成的族群中選出：水楊酸、過氧化苯甲醯、乙醇酸、乳酸、檸檬酸、乳糖酸、三氯沙（triclosan）、三氯卡班（triclocarban）以及其組合。可根據本發明使用的其他示例性藥劑包含 Decker, A.; Graber, E. M. J. Clin. Aesthet. Dermatol. **2012**, 5(5), 32-40 中論述的彼等藥劑，所述文獻的內容全部併入本文供參考。

【0072】 本文所揭露之局部配方可以調配成與其預定投藥途徑相容。這些局部配方可以包含固體以及半固體。溶液或懸浮液可以包含以下組分：無菌稀釋劑，諸如水、生理鹽水溶液、不揮發性油、聚乙二醇、丙三醇、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽，以及張力調節劑，諸如氯化鈉或右旋糖。pH 可以用酸或鹼（諸如鹽酸或氫氧化鈉）調節。

【0073】 廣泛多種配方以及投藥方法可以見於 S. K. Niazi 編，藥物配方手冊，第 1-6 卷[第 1 卷壓縮固態產品，第 2 卷未壓縮藥物產品，第 3 卷液態產品，第 4 卷半固態產品，第 5 卷成藥，以及第 6 卷無菌產品]，CRC Press, 2004 年 4 月 27 日。

【0074】 適於局部投藥的配方（包含眼療法）包含液體或半液體製劑，諸如擦劑、洗劑、凝膠、敷劑、水包油或油包水乳液（諸如乳膏、軟膏或糊狀物）；發泡體；或溶液或懸浮液，諸如滴劑。局部投與皮膚表面的配方可以藉由將藥物分散於皮膚病學上可接

受之載劑中來製備，諸如洗劑、乳膏、軟膏或肥皂。能夠在皮膚上形成膜或層以使敷劑定位且防止移除的載劑是適用的。局部投與內部組織表面時，可以將藥劑分散於液體組織黏著劑中或已知可增強組織表面吸收的其他物質中。舉例而言，可以有利地使用羥丙基纖維素或纖維蛋白原/凝血酶溶液。或者，可以使用組織塗佈溶液，諸如含有果膠的配方。

【0075】 另外，局部配方中的載劑可以呈以下形式：水醇系統（例如液體以及凝膠）、油或矽酮類無水系統，或乳化系統，包含（但不限於）水包油型、油包水型、水包油包水型以及矽酮包水包油型乳液。乳液可以涵蓋大範圍的稠度，包含稀洗劑（其亦可適於噴霧劑或氣溶膠遞送）、乳脂狀洗劑、輕質乳膏、重質乳膏以及其類似物。乳液亦可包含微乳液系統。其他適合的局部載劑包含無水固體以及半固體（諸如凝膠以及棒）；以及水基泡沫（mousse）系統。適用於本文所揭露之局部配方中之局部載劑系統的非限制性實例描述於以下四種參考文獻中，所有這些文獻全文併入本文供參考：「太陽產品處方集」，化妝品與衛生用品，第 105 卷，第 122-139 頁（1990 年 12 月）；「太陽產品處方集」，化妝品與衛生用品，第 102 卷，第 117-136 頁（1987 年 3 月）；Figuerola 等人的美國專利第 4,960,764 號（1990 年 10 月 2 日公告）；以及 Fukuda 等人的美國專利第 4,254,105 號（1981 年 3 月 3 日公告）。

【0076】 醫藥學上可接受的局部載劑典型地總共包括約 0.1 重量%至約 99.8 重量%（或者約 0.1%至約 99.9%，或者約 0.1%至約 99%，或者約 5%至約 99%，或者約 10%至約 99%，或者約 20%至約 99%，或者約 50%至約 99%，或者約 80%至約 99%，以及或者約 85%至

約 95%) 之適用於本文所揭露局部配方中的組成物。

【0077】 一般而言，活性化合物劑量的有效量將在約 0.01 mg 至約 1500 mg 的範圍內。投藥量可視如下變數而定：待治療之病狀、病狀嚴重程度、患者年齡以及總體健康狀況、所遞送化合物之相對生物學功效、化合物配方，以及配方中之賦形劑的存在以及類型。另外，應瞭解可以提高初始投藥劑量超過上述上限含量以便快速達成所需組織含量或血液含量，或可以使初始劑量小於最佳值。

【0078】 活性化合物之非限制性劑量包括每劑量約 0.1 mg 至約 1500 mg。可以調配成方便投與患者之單位劑量的非限制性劑量實例包含：約 0.10 mg、約 0.15 mg、約 0.20 mg、約 0.25 mg、約 0.30 mg、約 0.35 mg、約 0.40 mg、約 0.45 mg、約 0.50 mg、約 0.75 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 7.5 mg、約 10 mg、約 12.5 mg、約 15, mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 175 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 225 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325、約 350 mg、約 375 mg、約 400 mg、約 425 mg、約 450 mg、約 475 mg、約 500 mg、約 525 mg、約 550 mg、約 575 mg、約 600 mg、約 625 mg、約 650 mg、約 675 mg、約 700 mg、約 725 mg、約 750 mg、約 775 mg、約 800 mg、約 825 mg、約 850 mg、約 875 mg、約 900 mg、約 925 mg、約 950 mg、約 975 mg、約 1000 mg、約 1025 mg、約 1050, mg、約 1075

mg、約 1100 mg、約 1125 mg、約 1150 mg、約 1175 mg、約 1200 mg、約 1225 mg、約 1250 mg、約 1275 mg、約 1300 mg、約 1325 mg、約 1350 mg、約 1375 mg、約 1400 mg、約 1425 mg、約 1450 mg、約 1475 mg 以及約 1500 mg。前述劑量適用於根據本文所揭露之方法投與本文所揭露之局部配方中的化合物。

【0079】 或者，本文所揭露之局部配方中之活性成分的量可以基於重量百分比描述。活性成分之非限制量包含約 0.01%、約 0.015%、約 0.02%、約 0.025%、約 0.03%、約 0.035%、約 0.04%、約 0.045%、約 0.05%、約 0.055%、約 0.06%、約 0.065%、約 0.07%、約 0.075%、約 0.080%、約 0.085%、約 0.090%、約 0.095%、約 0.1%、約 0.15%、約 0.2%、約 0.25%、約 0.3%、約 0.35%、約 0.4%、約 0.45%、約 0.5%、約 0.55%、約 0.6%、約 0.65%、約 0.7%、約 0.75%、約 0.8%、約 0.85%、約 0.9%、約 0.95%、約 1%、約 1.25%、約 1.5%、約 1.75%、約 2%、約 2.5%、約 3%、約 3.5%、約 4%、約 4.5%、約 5%、約 5.5%、約 6%、約 6.5%、約 7%、約 7.5%、約 8%、約 8.5%、約 9%、約 9.5%、約 10%、約 10.5%、約 11%、約 11.5%、約 12%、約 12.5%、約 13%、約 13.5%、約 14%、約 14.5%、約 15%、約 15.5%、約 16%、約 16.5%、約 17%、約 17.5%、約 18%、約 18.5%、約 19%、約 19.5%、約 20%、約 21%、約 22%、約 23%、約 24%、約 25%、約 26%、約 27%、約 28%、約 29%、約 30%、約 31%、約 32%、約 33%、約 34%、約 35%、約 36%、約 37%、約 38%、約 39%、約 40%、約 41%、約 42%、約 43%、約 44%、約 45%、約 46%、約 47%、約 48%、約 49%、約 50%、約 51%、約 52%、約 53%、約 54%、約 55%、約 56%、約 57%、約 58%、

約 59%、約 60%、約 61%、約 62%、約 63%、約 64%、約 65%、約 66%、約 67%、約 68%、約 69%、約 70%、約 71%、約 72%、約 73%、約 74%、約 75%、約 76%、約 77%、約 78%、約 79%、約 80%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 99.1%、約 99.2%、約 99.3%、約 99.4%、約 99.5%、約 99.6%、約 99.7%、約 99.8%以及約 99.9%。

【0080】 在一些實施例中，配方之 pH 在約 2.5 與約 5.5 之間。在一些實施例中，pH 在約 3.5 與約 4.5 之間。在一些實施例中，pH 為約 4.0。在一些實施例中，局部配方包含雷德唑來甲磺酸鹽且呈溶液形式。在一些實施例中，雷德唑來甲磺酸鹽溶液具有約 3.5 與約 4.5 之間的 pH。在一些實施例中，雷德唑來甲磺酸鹽溶液具有約 4.0 之 pH。

【0081】 在一些實施例中，配方呈洗劑形式。

【0082】 在一些實施例中，配方包括美容增強劑（亦即，增強局部配方感覺的賦形劑）。在一些實施例中，美容增強劑是矽酮類增強劑（例如環甲聚矽氧烷與/或二甲聚矽氧烷）。

【0083】 在一些實施例中，配方呈凝膠形式。

【0084】 在一些實施例中，配方包括增稠劑。在一些實施例中，增稠劑是纖維素衍生物（亦即，由葡萄糖單元組成的多醣，其中一或多個羥基已與多種試劑發生部分反應，因此其是不同官能基，例如酯或醚）。在一些實施例中，增稠劑是非離子型非纖維素聚合物（亦即，除纖維素之外的非離子聚合物）。

【0085】 在一些實施例中，配方呈乳膏形式。

【0086】 在一些實施例中，配方之 pH 是在約 7.0 與約 9.0 之間。在一些實施例中，配方之 pH 是在約 7.0 與約 8.0 之間。在一些實施例中，配方之 pH 是在約 7.5 與約 8.0 之間。在一些實施例中，配方之 pH 為約 7.5。在一些實施例中，局部配方包含雷德唑來 HCl 鹽且呈懸浮液形式。在一些實施例中，雷德唑來 HCl 鹽懸浮液具有約 7.5 與約 8.0 之間的 pH。在一些實施例中，雷德唑來 HCl 鹽懸浮液具有約 7.5 之 pH。

【0087】 在一些實施例中，配方包括保濕劑。在一些實施例中，保濕劑是甘油。

【0088】 在一些實施例中，配方包括穿透增強劑。在一些實施例中，穿透增強劑是丙二醇。

【0089】 在一些實施例中，配方包括增稠劑。在一些實施例中，增稠劑是纖維素衍生物。

【0090】 在一些實施例中，配方包括其他鹽。在一些實施例中，所述鹽是 NaCl。在一些實施例中，所述鹽是 CaCl₂。

視情況存在的組分

【0091】 局部配方中除必需的組分之外亦可併入多種視情況存在之組分。

抗痤瘡藥劑

【0092】 除抗生素之外，本文中所揭露之局部配方亦可含有抗痤瘡藥劑。這些其他抗痤瘡藥劑可以構成局部配方重量的約 0.01% 至約 20%，或者約 0.01% 至約 10%，以及又或者約 0.1% 至約 5%。亦可使用這些其他抗痤瘡活性劑的混合物。這些其他抗痤瘡藥劑

之實例包含習知抗生素藥劑，諸如紅黴素；諸如維甲酸之藥劑；角質溶解劑，諸如硫、乳酸、乙醇酸、丙酮酸、尿素、間苯二酚以及 N-乙醯半胱胺酸；類視黃素，諸如視黃酸以及其衍生物（例如順式以及反式）；抗生素、抗微生物劑、抗細菌劑、抗真菌劑、抗原蟲藥以及抗病毒劑（例如過氧化苯甲醯、啞酮胺基乙醇鹽（octopirox）、紅黴素、四環素、三氯沙、壬二酸以及其衍生物、苯氧基乙醇以及苯氧基丙醇、乙酸乙酯、克林達黴素以及甲氯環素（meclocycline）、三氯沙、氯己定（chlorhexidine）、四環素（tetracycline）、新黴素（neomycin）、鹽酸咪康唑（miconazole hydrochloride）、啞酮胺基乙醇鹽、對氯間二甲苯酚、耐絲菌素（nystatin）、托萘酯（tolnaftate）、克黴唑（clotrimazole）以及其類似物）；脂溢抑制劑，諸如類黃酮；羧基酸；止癢藥物，包含例如美迪利嗪（methdilazine）以及阿利馬嗪（trimeprazine）之醫藥學上可接受之鹽；以及膽汁鹽，諸如鯊膽固醇硫酸鹽以及其衍生物、去氧膽酸鹽以及膽酸鹽。可根據本發明使用的其他示例性藥劑包含 Decker, A.; Graber, E. M. J. Clin. Aesthet. Dermatol. **2012**, 5(5), 32-40 中論述的彼等藥劑，所述文獻的內容全部併入本文供參考。

【0093】非類固醇消炎藥（NSAIDS）亦適用。NSAIDS 可選自以下類別：丙酸衍生物；乙酸衍生物；芬那酸衍生物；二苯基羧酸衍生物；以及昔康（oxicams）。所有這些 NSAIDS 充分描述於 Sunshine 等人的美國專利第 4,985,459 號(1991 年 1 月 15 日公告)，所述專利併入本文供參考。最佳是丙酸 NSAIDS，其包含（但不限於）阿司匹林（aspirin）、乙醯胺苯酚（acetaminophen）、布洛芬（ibuprofen）、萘普生（naproxen）、苯惡洛芬（benoxaprofen）、氟

比洛芬(flurbiprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、芬布芬(fenbufen)、酮基布洛芬(ketoprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、吡洛芬(piroprofen)、卡洛芬(carprofen)、奧沙普嗪(oxaprozin)、普拉洛芬(pranoprofen)、咪洛芬(miroprofen)、硫惡洛芬(tioxaprofen)、舒洛芬(suprofen)、阿明洛芬(alminoprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、氟洛芬(fluprofen)以及布氯酸(bucloxic acid)。類固醇消炎藥(包含氫皮質酮以及其類似物) 亦適用。

局部配方中的其他組分

【0094】 以下組分特別適用於本文所揭露之局部配方。

濕潤劑、保濕劑以及皮膚調節劑

【0095】 本文所揭露之局部配方可以視情況包括一或多種濕潤劑/保濕劑/皮膚調節劑。可以利用多種這些物質且各自可以約 0.1% 至約 20%、或者約 1% 至約 10% 以及又或者約 2% 至約 5% 的含量存在。這些物質包含尿素；胍；乙醇酸以及羥乙酸鹽（例如銨以及四級烷基銨）；乳酸以及乳酸鹽（例如銨以及四級烷基銨）；蘆薈，其呈多種形式中的任一種（例如蘆薈膠）；多元醇，諸如山梨糖醇、甘油、己三醇、丙二醇、己二醇以及其類似物；聚乙二醇；糖類以及澱粉；糖以及澱粉衍生物（例如烷氧基化葡萄糖）；玻糖醛酸；乳醯胺單乙醇胺；乙醯胺單乙醇胺；以及其混合物。

【0096】 在特定實施例中，本文中適用的濕潤劑/保濕劑/皮膚調節劑為 C₃-C₆ 二醇以及三醇，且亦為蘆薈膠。尤佳為三醇、甘油(glycerol) (亦稱為「甘油(glycerin)」或「丙三醇(glycerine)」)，以及蘆薈膠。

界面活性劑

【0097】 本文所揭露之局部配方可以視情況包括一或多種界面活性劑。界面活性劑可以約 0.1%至約 10%、或者約 0.2%至約 5%以及又或者約 0.2%至約 2.5%之含量存在。適合界面活性劑包含（但不限於）非離子型表面活性劑，諸如脂肪醇之聚烷二醇醚；以及陰離子型界面活性劑，諸如牛磺酸鹽以及烷基硫酸鹽。這些界面活性劑之非限制性實例包含異鯨蠟醇聚醚-20（isoceteth-20）、甲基椰油醯基牛磺酸鈉、甲基油醯基牛磺酸鈉、聚乙二醇十六烷基醚、PEG-20 羊毛脂酸酯、PEG-50 羊毛脂酸酯、PEG-25 丙二醇硬脂酸酯、月桂醇醚-4（Laureth-4）、月桂醇醚-23、鯨蠟醇聚醚-10（Ceteth-10）、鯨蠟醇聚醚-20、硬脂醇醚-10（Steareth-10）、硬脂醇醚-20、硬脂醇醚-21、硬脂醇醚-100、油醇醚-10（Oleth-10）、油醇醚-20、PEG-8 硬脂醇醚、PEG-40 硬脂醇醚、PEG-50 硬脂醇醚、PEG-100 硬脂醇醚、聚山梨醇酯、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 21、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 81 以及聚山梨醇酯 85，以及月桂基硫酸鈉。參見 Kowcz 等人的美國專利第 4,800,197 號（1989 年 1 月 24 日公告），所述專利全文併入本文供參考。本文中適用之廣泛多種其他界面活性劑之實例描述於麥卡琴的，洗滌劑及乳化劑，北美版（1986）（歐露爾出版公司出版）中，所述文獻全文併入本文供參考。

潤膚劑

【0098】 本文所揭露之局部配方視情況可以包括一或多種潤膚劑。適合潤膚劑之實例包含（但不限於）揮發性以及非揮發性矽酮油、高分支鏈烴，以及非極性羧酸以及醇酯，以及其混合物。

適用於本文所揭露之局部配方中的潤膚劑進一步描述於 Deckner 等人的美國專利第 4,919,934 號（1990 年 4 月 24 日公告）中，所述專利全文併入本文供參考。

【0099】適用於本文所揭露之局部配方中的潤膚劑可以典型地構成局部配方總重量的約 1%至約 50%、較佳約 1%至約 25%且更佳約 1%至約 10%。

防曬劑

【0100】本文所揭露之局部配方亦可視情況包括至少一種防曬劑。種類繁多的的一或多種防曬劑適用於本文所揭露之局部配方中且描述於 Haffey 等人的美國專利第 5,087,445 號（1992 年 2 月 11 日公告）；Turner 等人的美國專利第 5,073,372 號（1991 年 12 月 17 日公告）；Turner 等人的美國專利第 5,073,371 號（1991 年 12 月 17 日公告）；以及 Segarin 等人，化妝品科學及技術第 VIII 章，第 189 頁以及後續內容，以上所有文獻均全文併入本文中供參考。

【0101】適用於本文所揭露之局部配方中的示例性防曬劑包含由以下所構成之族群中選出的彼等物：對甲氧基肉桂酸 2-乙基己酯（亦稱為「甲氧基肉桂酸辛酯」、奧克立林（octocrylene）、水楊酸辛酯、氧苯酮以及其混合物。

【0102】其他適用防曬劑包含固體物理型防曬霜，諸如二氧化鈦（微粉化二氧化鈦，0.03 微米）、氧化鋅、二氧化矽、氧化鐵以及其類似物。在不受理論限制的情況下，咸信這些無機物質經由反射、散射以及吸收有害 UV、可見光以及紅外輻射而提供防曬益處。

【0103】又其他適用防曬劑是以下文獻中所揭露的彼等物：

Sabatelli 的美國專利第 4,937,370 號 (1990 年 6 月 26 日公告); 以及 Sabatelli 等人的美國專利第 4,999,186 號 (1991 年 3 月 12 日公告), 這兩種參考文獻全文併入本文供參考。文中所揭露之防曬劑在單一分子中具有兩種不同發色團部分, 其展現不同的紫外線輻射吸收光譜。發色團部分之一主要吸收 UVB 輻射範圍且另一者強烈吸收 UVA 輻射範圍。相對於習知防曬劑, 這些防曬劑提供較高功效、較寬 UV 吸收、較低皮膚滲透以及較長持續功效。

【0104】一般而言, 防曬劑可以構成本文所揭露之局部配方的約 0.5% 至約 20%。確切量將根據所選防曬劑以及所需防曬因子 (SPF) 而變化。SPF 是防曬劑針對紅斑之一種常用光防護度量。參見聯邦公報, 第 43 卷, 第 166 期, 第 38206-38269 頁, 1978 年 8 月 25 日, 所述文獻全文併入本文供參考。

局部配方之遞送方法

【0105】本文所揭露之局部配方亦可利用多種遞送裝置遞送。以下是兩個非限制性實例。

藥用清潔墊

【0106】本文所揭露之局部配方可以併入藥用清潔墊中。較佳地, 這些墊包括約 50 重量% 至約 75 重量% 的一或多個非編織纖維材料層以及約 20 重量% 至約 75 重量% (以無水固體計) 的水溶性聚合物樹脂。這些墊詳細地描述於 Thaman 等人的美國專利第 4,891,228 號 (1990 年 1 月 2 日公告) 以及 Thaman 等人的美國專利第 4,891,227 號 (1990 年 1 月 2 日公告); 兩者全文併入本文供參考。

分配裝置

【0107】 本文所揭露之局部配方亦可併入軟尖端或可撓式分配裝置中以及自其遞送。這些裝置適用於組成物可控遞送至皮膚表面且具有治療組成物本身無需由使用者直接操縱的優點。這些裝置之非限制性實例包括包含開口之流體容器、施藥器、將施藥器固持於容器開口中的構件，以及正常情況下閉合的壓力響應閥用於在向閥門施加壓力時允許流體自容器流至施藥器。閥門可以包含由流體不透性彈性材料形成之其中具有多個非相交弓形狹縫的隔膜，其中各狹縫具有與至少一個其他狹縫相交的基部，且其中各狹縫與其自身基部不呈相交關係，且其中存在用於將閥門安置於施藥器之容器內部的構件。這些施藥器裝置之實例描述於 Schwartzman 的美國專利第 4,693,623 號(1987 年 9 月 15 日公告)；Schwartzman 的美國專利第 4,620,648 號(1987 年 9 月 15 日公告)；Harker 等人的美國專利第 3,669,323 號(1972 年 6 月 13 日公告)；Schwartzman 的美國專利第 3,418,055 號(1968 年 12 月 24 日公告)；以及 Schwartzman 的美國專利第 3,410,645 號(1968 年 11 月 12 日公告)，以上所有文獻均全文併入本文中供參考。本文中適用之施藥器實例可購自 Dab-O-Matic, Mount Vernon, N.Y.。

4. 實施例

【0108】 在一個態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物，以及穿透增強劑。

【0109】 在特定實施例中，配方包括約 0.1 重量%至約 10 重量%的雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽。在特定實施例中，配方包括約 0.2 重量%至約 5 重量%的雷德唑來或其醫藥學上可接受之

鹽。在特定實施例中，配方包括約 0.3 重量%至約 3 重量%之雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽。在特定實施例中，配方包括約 0.5 重量%至約 2 重量%之雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽。

【0110】 在特定實施例中，配方包括約 5 重量%至約 25 重量%穿透增強劑。在特定實施例中，配方包括約 7.5 重量%至約 15 重量%穿透增強劑。在特定實施例中，穿透增強劑是由以下所構成的族群中選出：丙二醇、己二醇、二乙二醇單乙醚、二甲亞砷、乙醇、異丙醇、油酸、月桂氮卓酮（laurocapram）、d-檸檬烯、乙酸乙酯以及其混合物。在特定實施例中，穿透增強劑是丙二醇。

【0111】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；緩衝劑；防腐劑；乳化穩定劑；保濕劑；美容增強劑；pH 調節劑；非離子型界面活性劑；以及水。

【0112】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；緩衝劑；防腐劑；保濕劑；增稠劑；pH 調節劑；以及水。

【0113】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；緩衝劑；防腐劑；乳化劑；保濕劑；pH 調節劑；增稠劑；鹽；以及水。

【0114】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括雷德唑來或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或前體藥物；穿透增強劑；乳化穩定劑；保濕劑；美容增強劑；防腐劑；緩衝劑；pH 調節劑；以及水。

【0115】 在特定實施例中，局部配方更包括保濕劑。在特定實施例中，配方包括約 1 重量%至約 25 重量%保濕劑。在特定實施例中，配方包括約 1 重量%至約 15 重量%保濕劑。在特定實施例中，保濕劑是由以下所構成的族群中選出：甘油、尿素、乳酸、乙醇酸、玻糖醛酸、吡咯啉酮甲酸以及其混合物。在特定實施例中，保濕劑是甘油。

【0116】 在特定實施例中，配方不含防腐劑。

【0117】 在特定實施例中，配方更包括防腐劑。在特定實施例中，配方包括約 0.01 重量%至約 10 重量%防腐劑。在特定實施例中，配方包括約 0.01 重量%至約 1 重量%防腐劑。在特定實施例中，防腐劑是由以下所構成的族群中選出：對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲醇、苯紮氯銨、氯化十六烷基吡鎂、苯甲酸、苯甲酸鈉、山梨酸鉀以及其混合物。在特定實施例中，防腐劑是對羥基苯甲酸甲酯。在特定實施例中，防腐劑是對羥基苯甲酸丙酯。在特定實施例中，防腐劑是對羥基苯甲酸甲酯與對羥基苯甲酸丙酯之混合物。

【0118】 在特定實施例中，配方更包括 pH 調節劑。在特定實施例中，pH 調節劑是由以下所構成的族群中選出：HCl、磷酸、硫酸、乙酸、硼酸、檸檬酸、氫氟酸、硝酸、草酸、HBr、HI、HClO、HClO₂、HClO₃、HClO₄、H₂S、HNO₂、H₂SO₃、H₃PO₃、H₂CO₃、H₂SiO₃、NaOH、KOH、氨、LiOH、Na₂CO₃、NaHCO₃、K₂CO₃、KHCO₃、NaH₂PO₄、Na₂HPO₄、Na₃PO₄、KH₂PO₄、K₂HPO₄、K₃PO₄、甲葡胺 (megluamine)、Ca(OH)₂、Mg(OH)₂、Zn(OH)₂、Al(OH)₃、吡哆醇、三乙醇胺、氫氧化銨、胞嘧啶、二乙胺、葡甲胺、鳥胺

酸、甘胺酸、離胺酸、精胺酸、纈胺酸、脯胺酸、天冬胺酸、丙胺酸、天冬醯胺、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、蘇胺酸、膽鹼氫氧化物、普魯卡因（procaine）、二乙基乙醇胺、葡萄糖胺、鳥嘌呤、菸鹼醯胺、哌嗪、胍、乙醇胺、哌啶、三乙胺、緩血酸胺、苯乍生（benzathine）以及腺嘌呤。在特定實施例中，pH 調節劑為 NaOH。在特定實施例中，pH 調節劑為 HCl。

【0119】 在特定實施例中，配方更包括緩衝劑。在特定實施例中，配方包括約 0.01 重量%至約 15 重量%緩衝劑。在特定實施例中，配方包括約 0.01 重量%至約 1.0 重量%緩衝劑。在特定實施例中，緩衝劑是由以下所構成的族群中選出：檸檬酸、酒石酸、乳酸、磷酸、乙酸、硼酸、三乙醇胺、氨、三(羥甲基)胺基甲烷（TRIS）以及其醫藥學上可接受之鹽。在特定實施例中，緩衝劑是三乙醇胺或其醫藥學上可接受之鹽。在特定實施例中，緩衝劑是檸檬酸或其醫藥學上可接受之鹽。

【0120】 在特定實施例中，配方更包括增稠劑。在特定實施例中，配方包括約 0.01 重量%至約 20 重量%增稠劑。在特定實施例中，配方包括約 0.01 重量%至約 5 重量%增稠劑。在特定實施例中，增稠劑是由以下所構成的族群中選出：纖維素衍生物、非離子型非纖維素聚合物以及其混合物。在特定實施例中，增稠劑是由以下所構成之族群中選出的纖維素衍生物：羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素以及羥丙基甲基纖維素。在特定實施例中，纖維素衍生物是羥乙基纖維素。在特定實施例中，羥乙基纖維素是纖維素羥乙基醚 HXX。在特定實施例中，增稠劑是由聚乙烯吡咯啶酮（聚維酮）以及聚乙烯醇所構成之族群中選出的非離子型

非纖維素聚合物。

【0121】 在特定實施例中，配方更包括乳化劑。在特定實施例中，配方包括約 0.01 重量%至約 20 重量%乳化劑。在特定實施例中，配方包括約 0.01 重量%至約 5.0 重量%乳化劑。在特定實施例中，乳化劑是由以下所構成的族群中選出：聚山梨醇酯、泊洛沙姆 (poloxamer)、脂肪酸酯、脂肪酸醚以及其混合物。在特定實施例中，乳化劑是由以下所構成之族群中選出的聚山梨醇酯：吐溫 (Tween)、聚山梨醇酯、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 21、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 81、聚山梨醇酯 85 以及其混合物。在特定實施例中，乳化劑是聚山梨醇酯 80。在特定實施例中，乳化劑是泊洛沙姆。在特定實施例中，乳化劑是脂肪酸酯。在特定實施例中，脂肪酸酯是密爾吉 (Myrj)。在特定實施例中，乳化劑是脂肪酸醚。在特定實施例中，脂肪酸醚是布里傑 (Brij)。

【0122】 在特定實施例中，配方更包括鹽。在特定實施例中，配方包括約 0.1 重量%至約 10.0 重量%鹽。在特定實施例中，配方包括約 0.1 重量%至約 2.0 重量%的鹽。在特定實施例中，所述鹽是由 NaCl、CaCl₂、KCl 以及其混合物所構成的族群中選出。在特定實施例中，所述鹽是 NaCl。

【0123】 在特定實施例中，配方更包括美容增強劑。在特定實施例中，配方包括約 0.5 重量%至約 7.5 重量%的美容增強劑。在特定實施例中，配方包括約 0.5 重量%至約 3.0 重量%的美容增強劑。在特定實施例中，美容增強劑是矽酮類的。在特定實施例中，矽酮類美容增強劑是由環甲聚矽氧烷、二甲聚矽氧烷以及其混合物

所構成的族群中選出。在特定實施例中，矽酮類美容增強劑是環甲聚矽氧烷。在特定實施例中，其中矽酮類美容增強劑是二甲聚矽氧烷。在特定實施例中，矽酮類美容增強劑是環甲聚矽氧烷與二甲聚矽氧烷之混合物。

【0124】 在特定實施例中，局部配方更包括乳化穩定劑。在特定實施例中，配方包括約 0.1 重量%至約 30 重量%的乳化穩定劑。在特定實施例中，配方包括約 0.1 重量%至約 15 重量%的乳化穩定劑。在特定實施例中，乳化穩定劑是由以下所構成的族群中選出：鯨蠟硬脂醇、鯨蠟醇、硬脂醇、肉豆蔻醇、甘油基單硬脂酸酯、丙二醇硬脂酸酯、聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚以及其混合物。在特定實施例中，乳化穩定劑是鯨蠟硬脂醇。在特定實施例中，乳化穩定劑是聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚。在特定實施例中，乳化穩定劑是鯨蠟硬脂醇與聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚之混合物。

【0125】 在特定實施例中，局部配方更包括非離子型界面活性劑。在特定實施例中，配方包括約 0.1 重量%至約 25 重量%的非離子型界面活性劑。在特定實施例中，配方包括約 0.1 重量%至約 5 重量%的非離子型界面活性劑。在特定實施例中，非離子型界面活性劑是由以下所構成的族群中選出：聚乙二醇十六烷基醚、PEG-20 羊毛脂酸酯、PEG-50 羊毛脂酸酯、PEG-25 丙二醇硬脂酸酯、月桂醇醚-4、月桂醇醚-23、鯨蠟醇聚醚-10、鯨蠟醇聚醚-20、硬脂醇醚-10、硬脂醇醚-20、硬脂醇醚-21、硬脂醇醚-100、油醇醚-10、油醇醚-20、PEG-8 硬脂醇醚、PEG-40 硬脂醇醚、PEG-50 硬脂醇醚、PEG-100 硬脂醇醚、聚山梨醇酯、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 21、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、

聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 81 以及聚山梨醇酯 85，以及其混合物。在特定實施例中，非離子型界面活性劑是聚乙二醇十六烷基醚。在特定實施例中，聚乙二醇十六烷基醚是聚西托醇 1000。

【0126】 在特定實施例中，局部配方具有約 7.5 至約 8.0 之 pH。在特定實施例中，局部配方具有約 7.5 之 pH。在特定實施例中，局部配方具有約 3.5 至約 4.5 之 pH。在特定實施例中，局部配方具有約 4 之 pH。

【0127】 在特定實施例中，雷德唑來呈懸浮液形式。

【0128】 在特定實施例中，雷德唑來呈溶液形式。

【0129】 在特定實施例中，雷德唑來是由以下所構成之族群中選出的醫藥學上可接受之鹽：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、乙磺酸鹽、乙烷二磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽、焦麩胺酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽以及甲苯磺酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來乙酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來抗壞血酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來苯甲酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來檸檬酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來乙磺酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來乙烷二磺酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來反丁烯二酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來乳酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來順丁烯二酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來磷酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來焦麩胺酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是

雷德唑來水楊酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來丁二酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來硫酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來酒石酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來甲苯磺酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來甲磺酸鹽。在特定實施例中，雷德唑來是雷德唑來鹽酸鹽。

【0130】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 15 重量%單水合檸檬酸、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 30 重量%鯨蠟硬脂醇、約 0.1 重量%至約 25 重量%聚西托醇 1000、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%環甲聚矽氧烷、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%二甲聚矽氧烷、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 3.5 至約 pH 4.5，以及足量的純化水直至 100%。

【0131】 在特定實施例中，局部配方包括約 0.5 重量%至約 2 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 10 重量%單水合檸檬酸、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 7.5 重量%至約 15 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 15 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 15 重量%鯨蠟硬脂醇、約 0.1 重量%至約 5 重量%聚西托醇 1000、約 0.5 重量%至約 3 重量%環甲聚矽氧烷、約 0.5 重量%至約 3 重量%二甲聚矽氧烷、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 4，以及足量的純化水直至 100%。

【0132】 在特定實施例中，局部配方包括約 1.22 重量%雷德唑來

甲磺酸鹽、約 0.11 重量%單水合檸檬酸、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 4.0 重量%鯨蠟硬脂醇、約 1.0 重量%聚西托醇 1000、約 2.0 重量%環甲聚矽氧烷、約 1.0 重量%二甲聚矽氧烷、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 4，以及足量的純化水直至 100%。

【0133】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 15 重量%單水合檸檬酸、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 20 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 3.5 至約 pH 4.5，以及足量的純化水直至 100%。

【0134】 在特定實施例中，局部配方包括約 0.5 重量%至約 2 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.01 重量%至約 10 重量%單水合檸檬酸、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 7.5 重量%至約 15 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 15 重量%甘油、約 0.1 重量%至約 5 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 4，以及足量的純化水直至 100%。

【0135】 在特定實施例中，局部配方包括約 1.22 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.22 重量%單水合檸檬酸、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 1.75%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的

1.0 N NaOH 直至約 pH 4，以及足量的純化水直至 100%。

【0136】 在特定實施例中，局部配方包括約 1.22 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 0.11 重量%單水合檸檬酸、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 1.75%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 4，以及足量的純化水直至 100%。

【0137】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來鹽酸鹽、約 0.01 重量%至約 15 重量%三乙醇胺、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.01 重量%至約 20 重量%聚山梨醇酯 80、約 0.1 重量%至約 10 重量% NaCl、約 0.1 重量%至約 20 重量% 纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N HCl 直至約 pH 7.5 至約 pH 8.0，以及足量的純化水直至 100%。

【0138】 在特定實施例中，局部配方包括約 0.5 重量%至約 2 重量%雷德唑來鹽酸鹽、約 0.01 重量%至約 10 重量%三乙醇胺、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 7.5 重量%至約 15 重量%丙二醇、約 1 重量%至約 15 重量%甘油、約 0.01 重量%至約 5 重量%聚山梨醇酯 80、約 0.1 重量%至約 2 重量%NaCl、約 0.1 重量%至約 5 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N NaOH 直至約 pH 7.5，以及足量的純化水直至 100%。

【0139】 在特定實施例中，局部配方包括約 1.08 重量%雷德唑來鹽酸鹽、約 0.45 重量%三乙醇胺、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲

酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 0.01 重量%聚山梨醇酯 80、約 0.5 重量% NaCl、約 1.75 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N HCl 直至約 pH 7.5、足量的純化水直至 100%。

【0140】 在特定實施例中，局部配方包括約 1.08 重量%雷德唑來鹽酸鹽、約 0.45 重量%三乙醇胺、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 0.01 重量%聚山梨醇酯 80、約 1.0 重量% NaCl、約 1.25 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N HCl 直至約 pH 7.5、足量的純化水直至 100%。

【0141】 在特定實施例中，局部配方包括約 1.08 重量%雷德唑來鹽酸鹽、約 0.45 重量%三乙醇胺、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、約 10.0 重量%丙二醇、約 2.0 重量%甘油、約 0.01 重量%聚山梨醇酯 80、約 1.0 重量% NaCl、約 1.75 重量%纖維素羥乙基醚 HXX、足量的 1.0 N HCl 直至約 pH 7.5、足量的純化水直至 100%。

【0142】 在另一態樣中，本發明是關於一種局部配方，其包括約 0.1 重量%至約 10 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 5 重量%至約 25 重量%丙二醇、約 0.1 重量%至約 30 重量%鯨蠟硬脂醇、約 1 重量%至約 25 重量%甘油、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%環甲聚矽氧烷、約 0.1 重量%至約 30 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 0.5 重量%至約 7.5 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 15 重量%無水檸檬酸、約 0.01 重量%至約 10 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH

3.8 至 4.2，以及足量的純化水直至 100%。

【0143】 在特定實施例中，局部配方包括約 0.2 重量%至約 5 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 7.5 重量%至約 15 重量%丙二醇、約 0.1 重量%至約 15 重量%鯨蠟硬脂醇、約 1 重量%至約 15 重量%甘油、約 0.5 重量%至約 3.0 重量%環甲聚矽氧烷、約 0.1 重量%至約 15 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 0.5 重量%至約 3.0 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.01 重量%至約 1.0 重量%無水檸檬酸、約 0.01 重量%至約 1 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 4.2，以及足量的純化水直至 100%。

【0144】 在特定實施例中，局部配方包括約 0.61 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 10 重量%丙二醇、約 4 重量%鯨蠟硬脂醇、約 2 重量%甘油、約 2 重量%環甲聚矽氧烷、約 1 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 1 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.10 重量%無水檸檬酸、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 4.2，以及足量的純化水直至 100%。

【0145】 在特定實施例中，局部配方包括約 0.91 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 10 重量%丙二醇、約 4 重量%鯨蠟硬脂醇、約 2 重量%甘油、約 2 重量%環甲聚矽氧烷、約 1 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 1 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.10 重量%無水檸檬酸、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 4.2，以及足量的純化水直至 100%。

【0146】 在特定實施例中，局部配方包括約 1.22 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 10 重量%丙二醇、約 4 重量%鯨蠟硬脂醇、約 2 重量%甘油、約 2 重量%環甲聚矽氧烷、約 1 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 1 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.10 重量%無水檸檬酸、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 4.2，以及足量的純化水直至 100%。

【0147】 在特定實施例中，局部配方包括約 2.20 重量%雷德唑來甲磺酸鹽、約 10 重量%丙二醇、約 4 重量%鯨蠟硬脂醇、約 2 重量%甘油、約 2 重量%環甲聚矽氧烷、約 1 重量%聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚、約 1 重量%二甲聚矽氧烷、約 0.15 重量%對羥基苯甲酸甲酯、約 0.10 重量%無水檸檬酸、約 0.05 重量%對羥基苯甲酸丙酯、足量的 NaOH 直至約 pH 3.8 至 4.2，以及足量的純化水直至 100%。

【0148】 在特定實施例中，局部配方呈凝膠形式。

【0149】 在特定實施例中，局部配方呈乳膏形式。

【0150】 在特定實施例中，局部配方呈洗劑形式。

【0151】 在另一態樣中，本發明是關於本文中揭露之局部配方用於治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的用途，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（MRSA））引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0152】 在另一態樣中，本發明是關於一種使用本文所揭露之局部配方治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的方法，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（**MRSA**））引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0153】 在另一態樣中，本發明是關於用於治療、預防或降低患者之皮膚感染風險的本文中所揭露局部配方，所述皮膚感染是由化膿性鏈球菌、無乳鏈球菌、流感嗜血桿菌、陰道毛滴蟲、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、變形桿菌屬、痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌（**MRSA**））引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0154】 在特定實施例中，本文所揭露之用途、方法或配方是用於治療患者之由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導的皮膚感染。

【0155】 在特定實施例中，本文所揭露之用途、方法或配方是用於預防患者之由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導的皮膚感染。

【0156】 在特定實施例中，本文所揭露之用途、方法或配方是用於降低患者之由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導之皮膚感染的風險。

【0157】 在特定實施例中，皮膚感染是由痤瘡丙酸桿菌引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由陰道加德納氏菌引起或介導。在特定實施例中，皮膚感染是由金黃色葡萄球菌引起或介導。

【0158】 在特定實施例中，皮膚感染選自尋常痤瘡、紅斑痤瘡、膿皰、外耳炎、細菌性結膜炎以及細菌性陰道炎。在特定實施例中，皮膚感染是尋常痤瘡。

【0159】 在特定實施例中，皮膚感染是細菌性陰道炎。在特定實施例中，患者是哺乳動物或家養哺乳動物。在特定實施例中，患者為人類。

【0160】 在特定實施例中，局部配方每天投與一次。在特定實施例中，局部配方每天投與兩次。

實例

【0161】 以下實例進一步描述且展現本發明範圍內之實施例。實例僅為了說明之目的而示出且不應理解為限制本發明，因為在不背離本發明之精神及範圍的情況下，其多種變化是可能的。成分藉由化學或 CTFA 名稱標識。

實例 1：雷德唑來以及比較性藥劑之抗微生物活性

【0162】 評價雷德唑來（化合物 4267）以及比較性抗菌劑針對若干不同類型之細菌的活體外抗微生物活性。細菌分離株獲自美國菌種保藏中心（American Type Culture Collection，ATCC），Manassas, VA。

【0163】 藉由瓊脂稀釋參比方法（雷德唑來、利奈唑胺以及克林達黴素）以及培養液微量稀釋方法（所有藥劑），如臨床以及實驗室標準研究所（Clinical and Laboratory Standards Institute，CLSI）

所述進行易感性測試。

【0164】 在瓊脂稀釋方法中，根據製造商說明書製備布氏桿菌瓊脂（BBL，211086）且在水浴中冷卻至 48-50℃。瓊脂冷卻後，補充 10 mL 氯化血紅素 + 維生素 K1 溶液（Remel, R450951）、1 mL 之 1 mg/mL 維生素 K1 工作溶液（Sigma, V3501）以及 50 mL 已溶綿羊血液（Remel, R54004）。將培養基分配於 50 mL 離心管中且在 48-50℃ 保存。將抗微生物劑復原且在 0.03-8 µg/mL（雷德唑來以及利奈唑胺）以及 0.06-16 µg/mL（克林達黴素）範圍內以 200 倍所需濃度製備。將經稀釋的抗微生物劑添加至所分配的培養基中，輕緩地混合且倒入無菌皮氏培養皿（petri dishes）中。硬化後，使培養盤在室溫下在厭氧罐中保存且次日使用。

【0165】 在培養液微量稀釋測試中，藉由將化合物添加至第一列的適當孔中且連續稀釋直至第 10 列來製備 100 倍最高所需濃度的 96 孔主盤。將 DMSO 或水添加至第 11 列以及第 12 列中作為生長以及無菌控制組。在含有補充有氯化血紅素+維生素 K1 之布氏桿菌培養液（BBL, 211088）以及 5% 溶解馬血（1HB）（Remel, R54092）的 96 孔盤中製備 1:10 稀釋液。分配 10 倍盤之各孔含有 10 µL 的子代培養盤。

【0166】 自冷凍的儲備液中移出厭氧細菌分離株且置放於含有氯化血紅素以及維生素 K1 且不含指示劑（THIO）的巯基乙酸酯培養液（厭氧菌系統，AS-805）中。陰道加德納氏菌分離株自使用布氏桿菌培養液（BRU-培養液）（厭氧菌系統，AS-105）的 ATCC 小瓶中復原且塗鋪於布氏桿菌血液瓊脂盤（BRU）（厭氧菌系統，AS-141）以及巧克力瓊脂盤（CA）（BD BBL，221169）。將 THIO

以及 BRU 在 35°C 的厭氧罐中培育 48 小時；將 CA 培養盤在 35°C、在 5% CO₂ 中培育 48 小時。自冷凍儲備液中移出金黃色葡萄球菌分離株，劃線接種於含有 5% 綿羊血液 (BA) (BD BBL, 221261) 的 TSA 上，且在周圍空氣中、在 35°C 培育隔夜。測試前一天，使厭氧菌以及陰道加德納氏菌在新鮮 BRU 以及 THIO 中繼代培養且使金黃色葡萄球菌在 BA 中繼代培養；所有皆如所需來培育。

【0167】 測試當天，製備各分離株於含有氯化血紅素 + 維生素 K1 之布氏桿菌培養液中的 0.5 麥克法蘭 (McFarland) 等效物。在瓊脂稀釋方法中，在各組化合物作為生長控制 (開始) 以及評估任何藥物殘留 (結束) 之前及之後，在含有濃度遞增之抗生素的各瓊脂盤以及 BRU 以及 CA 盤上接種 2 µL 菌斑。將 BRU 盤以及含有化合物的培養盤在厭氧環境中、在 35°C 培育 24 小時，讀數且再培育另外 24 小時，隨後進行最終讀數。使 CA 盤在 35°C、在 5% CO₂ 中培育 48 小時作為陰性控制物 (應注意一些厭氧菌具有耐氣性且可以在 CO₂ 中生長)。培育之後，測定作為最低濃度的 MIC，其顯示生長明顯減緩或無生長 (相較於生長控制盤)。

【0168】 在培養液微量稀釋方法中，將 0.5 mL 的 0.5 麥克法蘭等效物置放於具有氯化血紅素、維生素 K1 以及 5% 1HB 的 4.5 mL 布氏桿菌培養液中。此中間懸浮液在含有氯化血紅素、維生素 K1 以及 5% 1HB 的布氏桿菌培養液中進一步稀釋 (1.1 mL 稀釋成 8.9 mL)，最終濃度為約 10⁵ 個 CFU/孔。使盤在厭氧環境中、在 35°C 下培育 24 小時，讀數且再培育另外 24 小時，隨後進行最終讀數。為了確認接種物，將得自生長控制孔的樣品稀釋且展佈於 BRU 以及 CA 上。使盤在厭氧 (BRU) 或 5% CO₂ (CA) 環境中、在 35

℃ 培育 48 小時；對菌落進行計數且測定接種物。培育之後，測定作為最低濃度的 MIC 終點，其顯示無生長或生長明顯減緩。若生長不良，則不測定 MIC 終點。

【0169】 雷德唑來、利奈唑胺以及克林達黴素針對十種分離株之瓊脂以及培養液微量稀釋 MIC 如下顯示於表 1 中，且剩餘比較例之培養液微量稀釋 MIC 顯示於表 2 中。CLSI 推薦「參比」瓊脂稀釋方法用於厭氧易感性測試。由於空間有限，因此此方法僅測試三種化合物：雷德唑來、利奈唑胺以及克林達黴素，且所有分離株生長良好。

【0170】 CLSI 推薦培養液微量稀釋方法僅用於脆弱類桿菌群分離株，但所有分離株均用此方法測試。在三種痤瘡丙酸桿菌分離株中，兩者在培養液中不生長，且第三種分離株生長不良。其餘分離株在培養液中生長良好。

【0171】 當獲得兩種方法的值時，比較培養液以及瓊脂稀釋液 MIC，各種抗微生物劑的 MIC 大部分相同或在 2 倍內。對於雷德唑來而言，僅大芬戈爾德菌（*F. magna*）的 MIC 相差 4 倍。

表 1. 雷德唑來、利奈唑胺以及克林達黴素的瓊脂稀釋以及培養液微量稀釋 MIC

生物體	ATCC 編號	雷德唑來		利奈唑胺		克林達黴素	
		瓊脂	培養液	瓊脂	培養液	瓊脂	培養液
脆弱類桿菌	25285	4	2	4	2	2	1
多形類桿菌	29741	>8	8	4	4	8	8
大芬戈爾德菌	15794	0.5	0.125	2	1	1	0.5
痤瘡丙酸桿菌	11828	0.125	無生長	0.5	無生長	0.125	無生長
痤瘡丙酸桿菌	29399	0.125	生長不良	0.5	生長不良	≤0.06	生長不良
痤瘡丙酸桿菌	11827	0.125	無生長	0.5	無生長	≤0.06	無生長
顆粒丙酸桿菌(<i>P. granulosum</i>)	25746	0.25	0.125	2	1	1	1
陰道加德納氏菌	14018	0.06	0.125	0.5	0.5	0.25	0.125

陰道加德納氏菌	49145	0.06	0.06	0.5	0.5	0.125	≤0.06
金黃色葡萄球菌	29213	1	2	2	4	0.25	0.25

【0172】 雷德唑來針對痤瘡丙酸桿菌以及大芬戈爾德菌的瓊脂稀釋液 MIC 比利奈唑胺的瓊脂稀釋液 MIC 強 4 倍，且針對顆粒丙酸桿菌以及陰道加德納氏菌的瓊脂稀釋液 MIC 比利奈唑胺的瓊脂稀釋液 MIC 強 8 倍。雷德唑來以及利奈唑胺展現針對金黃色葡萄球菌的類似活性。對於大部分分離株而言，克林達黴素以及雷德唑來 MIC 在彼此的 2 倍至 4 倍內。

表 2. 雷德唑來以及比較性藥劑之培養液微量稀釋 MIC

生物體	ATCC 編號	RDZ	ERY	MET	TET	DOX
脆弱類桿菌	25285	2	16	0.5	0.25	≤0.06
多形類桿菌	29741	8	16	4	8	2
大芬戈爾德菌	15794	0.125	4	0.125	0.25	0.125
痤瘡丙酸桿菌	11828	無生長	無生長	無生長	無生長	無生長
痤瘡丙酸桿菌	29399	生長不良	生長不良	生長不良	生長不良	生長不良
痤瘡丙酸桿菌	11827	無生長	無生長	無生長	無生長	無生長
顆粒丙酸桿菌	25746	0.125	16	1	0.25	0.25
陰道加德納氏菌	14018	0.125	≤0.06	8	0.5	0.5
陰道加德納氏菌	49145	0.06	≤0.06	4	>32	32
金黃色葡萄球菌	29213	2	1	>32	1	0.5

縮寫：RDZ，雷德唑來；ERY，紅黴素；MET，甲硝噻唑；TET，四環素；DOX，多西環素

【0173】 在培養液微量稀釋測試中，雷德唑來針對顆粒丙酸桿菌以及陰道加德納氏菌 49145 的活性比利奈唑胺強 8 倍。雷德唑來針對顆粒丙酸桿菌的活性亦比克林達黴素、紅黴素以及甲硝噻唑更強，且針對陰道加德納氏菌的活性比甲硝噻唑、四環素以及多西環素更強。

【0174】 噁唑啉酮以及克林達黴素展現針對脆弱類桿菌的類似效能。大部分藥劑針對多形類桿菌的 MIC 在雷德唑來 MIC 的 2 倍內；多西環素強 4 倍。

【0175】 雷德唑來針對大芬戈爾德菌的活性比利奈唑胺、克林達

黴素以及紅黴素強；其他藥劑的活性與雷德唑來類似。甲硝噻唑針對金黃色葡萄球菌的 MIC 明顯高於雷德唑來；多西環素以及克林達黴素 MIC 分別低 4 倍以及 8 倍。其餘比較化合物針對金黃色葡萄球菌的 MIC 是在雷德唑來的 2 倍內。

【0176】 在此研究中，雷德唑來展現穩固的針對大部分測試分離株之抗微生物活性，其中針對所有生物體的瓊脂稀釋液 MIC 為 0.06-1 µg/mL。相較於其他噁唑啉酮針對若干分離株的活性，雷德唑來展現增強的活性。

【0177】 表 3 顯示了雷德唑來以及比較藥劑針對核糖體類抗藥性表型的 MIC。如表 3 中所示，對於所測試的所有表型，雷德唑來展現與利奈唑胺以及阿奇黴素類似或優於利奈唑胺以及阿奇黴素的結果。

表 3. 雷德唑來以及比較藥劑針對核糖體類抗藥性表型的最小抑制濃度（MIC）（µg/mL）

細菌菌株	抗藥性表型	利奈唑胺	阿奇黴素 (Azithromycin)	雷德唑來
糞腸球菌 (Enterococcus faecalis) ATCC29212	QC	4	8	0.25
糞腸球菌 ATCC29212-P5	Lin-R (G2576U)	32	8	1
糞腸球菌 1069	VanB	4	128	0.25
糞腸球菌 A6349	VanA+Lin-R (G2576U)	16	128	0.5
金黃色葡萄球菌 ATCC29213	QC	4	1	1
金黃色葡萄球菌 A7820	Lin-R (G2576U) +Mac-R (ErmC)	64	128	16
金黃色葡萄球菌 01A1095	Mac-R	4	128	1

實例 2：雷德唑來相對於比較藥劑之安全性

【0178】 在長期大鼠研究中測試雷德唑來相對於比較性利奈唑胺的安全性（參見圖 1 至圖 2）。雷德唑來顯示良好的安全性。如圖

1 中所示，雄性大鼠的體重通常高於雌性大鼠，各劑量組內的體重類似。所有劑量組的存活率為 100%。血液學、凝血、臨床化學或尿分析中未觀測到與測試品相關的變化。高劑量利奈唑胺組在第 75 天進行的非預定安樂死表明，在給予每天 100 mg/kg 利奈唑胺的大鼠中，紅血球塊、絕對網狀紅血球以及嗜中性球計數減少。這與胸骨以及股骨骨髓之細胞含量降低相關。表 4 顯示基於這些資料所計算的雷德唑來之安全容限。

表 4. 雷德唑來之安全容限計算值

暴露量 (AUC 0-24)：雄性大鼠，200 mg/kg，第 29 天	101.9 µg*hr/mL
暴露量 (AUC 0-24)：人類，300 mg 劑量	3.33 µg*hr/mL
安全容限 (大鼠 NOAEL AUC/人類有效 AUC)	30.8x

實例 3：雷德唑來相對於比較藥劑之吸收率

【0179】 雷德唑來約 60%積聚於細胞的胞溶質中，而約 40%積聚於溶酶體中。雷德唑來於哺乳動物細胞（例如防禦細胞、巨噬細胞、肺細胞以及非吞噬細胞）中的積聚程度為利奈唑胺的 17 倍。雷德唑來殺死細胞內金黃色葡萄球菌（包含利奈唑胺抗藥性）、單核球增多性李氏菌（*Listeria monocytogenes*）以及嗜肺性退伍軍人桿菌（*Legionella pneumophila*）、駐留於不同細胞隔室中的生物體。在劑量低於根據血漿含量所預測之劑量的情況下，積聚提供了每日一次的劑量。雷德唑來的積聚提供的安全窗比利奈唑胺寬。參見 Lemaire 等人, AAC 2010, 54(6): 6549-59。

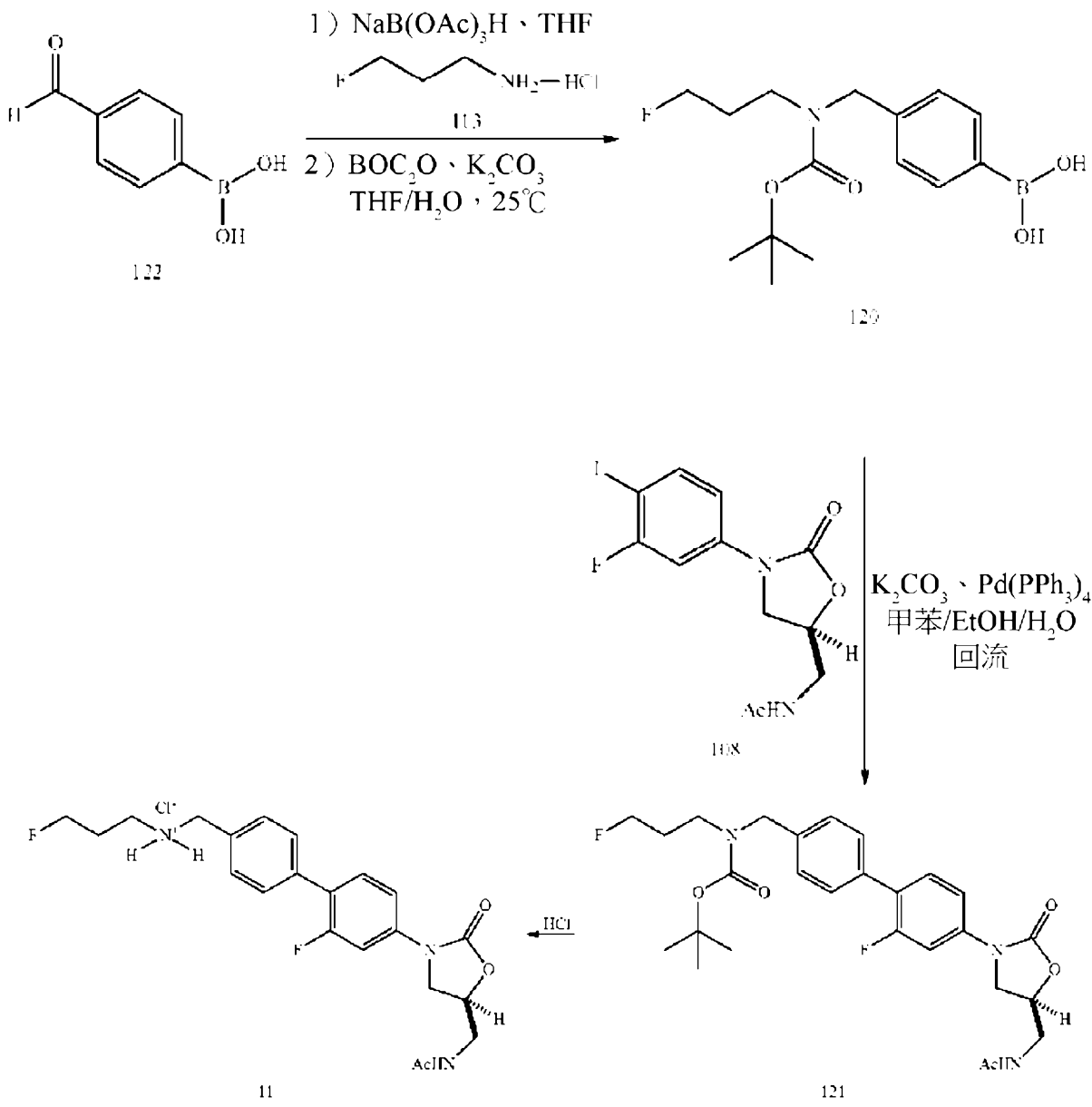
【0180】 雷德唑來在肉芽腫囊中保持較高的含量（即使其在血漿中衰減），從而在感染部位處促成功效（參見圖 3 至圖 4）。

實例 4：合成(5S)-N-(3-{2-氟-4'-[(3-氟-丙基胺基)-甲基]-聯苯-4-基}-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基)-乙醯胺單鹽酸鹽（化合物 11）

106-09-13

【0181】 下述流程 1 描繪芳基硼酸 **120** 之合成，所述芳基硼酸與芳基碘化物 **108** 偶合而產生化合物 **11**。

流程 1. 化合物 **11** 之合成



【0182】 4-甲醯基苯基硼酸 **122** (10.0 g , 66.69 mmol) 於無水 DMF (150 mL) 中的溶液在室溫下用 3-氟丙胺鹽酸鹽 **113** (8.70 g , 76.70 mmol , 1.15 當量) 處理。所得混合物在室溫下用 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (28.30 g , 133.39 mmol , 2.0 當量) 處理且攪拌 3 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時，用水 (150mL) 、固體 Na_2CO_3 (14.14

g, 133.39 mmol, 2.0 當量) 以及 BOC_2O (22.05 g, 100.04 mmol, 1.5 當量) 處理反應混合物。所得反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時, 將反應混合物傾入水(500 mL) 以及 EtOAc (500 mL) 中。將兩個層分離且水層用 2 N HCl 水溶液 (130 mL) 處理直至 pH 4。水層接著用 EtOAc (160 mL) 萃取, 且合併之有機層用水 (2×100 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (2×100 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 且真空濃縮。殘餘物進一步真空乾燥, 得到呈淡黃色油狀之所需 4-(N-第三丁基羰基-3-氟丙基胺基甲基)苯基硼酸 **120** (25.0 g)。此產物不經進一步純化即直接用於後續反應中。

【0183】 芳基硼酸 **120** (25.0 g, 64.30 mmol, 1.45 當量) 於甲苯 (120 mL)、EtOH (40 mL) 與水 (40 mL) 混合物中的懸浮液在室溫下用 (5S)-N-[3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺 **108** (16.80 g, 44.44 mmol) 以及固體 K_2CO_3 (18.40 g, 133.4 mmol, 3.0 當量) 處理。所得反應混合物在穩定氬氣流下脫氣三次, 隨後用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.57 g, 2.23 mmol, 0.05 當量) 處理。所得反應混合物在穩定氬氣流下脫氣三次, 隨後升溫至回流維持 8 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時, 將反應混合物冷卻至室溫, 隨後倒入水 (300 mL) 以及乙酸乙酯 (EtOAc, 300 mL) 中。分離兩個層, 且有機相用水 (60 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (2×50 mL) 洗滌, 經無水 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。使產物自 EtOAc/己烷中再結晶且真空乾燥, 得到呈灰白色粉末狀之所需 (5S)-{4'-[5-(乙醯胺基-甲基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基]-2'-氟-聯苯-4-基甲基}-(3-氟-丙基)-胺基甲酸第三丁酯 **121** (21.2 g, 三個步驟的

產率 61.5%)。

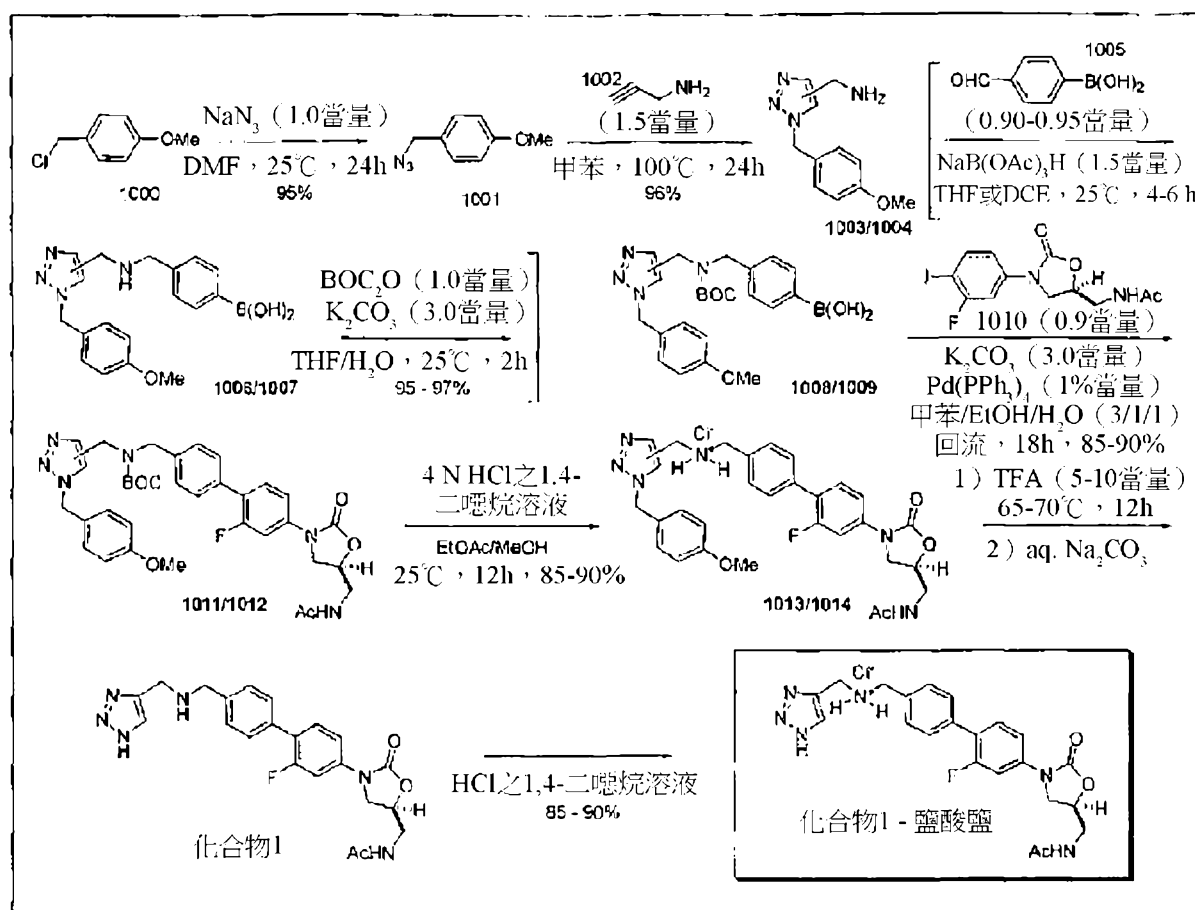
【0184】 經 BOC 保護之胺 **121** 隨後用 4 N 氯化氫之 1,4-二噁烷溶液處理，得到化合物 **11**。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (s, 3H, COCH₃), 2.11-2.20 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.50 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.87 (dd, 1H, J = 6.4, 9.2 Hz), 4.24 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 4.27 (s, 2H, ARCH₂), 4.54 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 4.70 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 4.83 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.65-7.74 (m, 6H, 芳族-H), 8.37 (t, 1H, J = 5.8 Hz, NHCOCH₃), 9.43 (br. s, 2H, RArN⁺H₂). C₂₂H₂₅F₂N₃O₃HCl, LCMS (EI) m/e 418 (M⁺+H)。

實例 5：雷德唑來之合成

【0185】 雷德唑來（圖示為化合物 1）以及其鹽酸鹽是根據下述流程 2 合成。

流程 2. 雷德唑來（化合物 1）以及其鹽酸鹽之合成

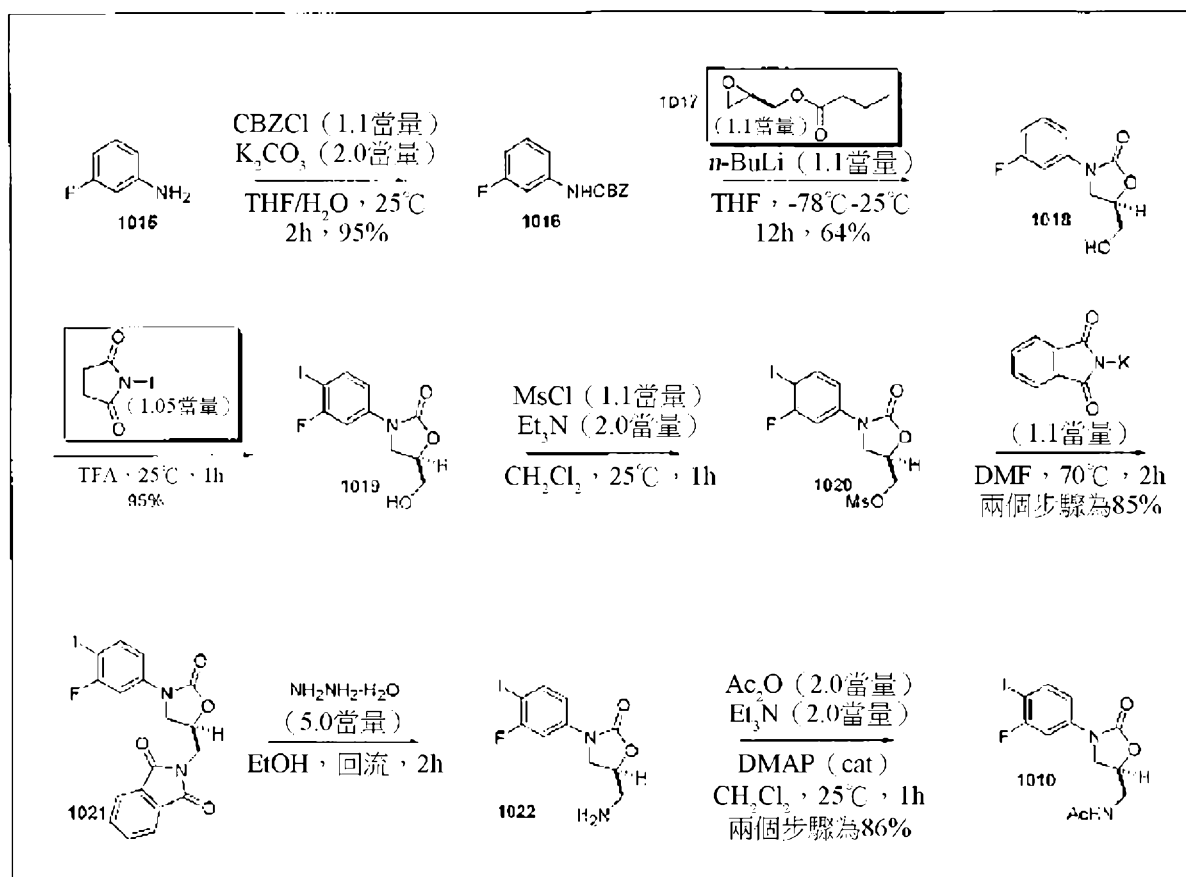
106-09-13



噁唑啉酮化合物 1010 之合成

【0186】 噁唑啉酮化合物 1010 是根據下述流程 3 製備。

流程 3. 噁唑啉酮化合物 1010 之合成



【0187】 (3-氟-苯基)-胺基甲酸苯甲酯 (1016)。3-氟-苯胺 (1015，可以名稱 3-氟苯胺或 1-胺基-3-氟苯市購，18.7 g，168.3 mmol) 於四氫呋喃 (THF，150 mL) 中的溶液用碳酸鉀 (K_2CO_3 ，46.45 g，336.6 mmol，2.0 當量) 以及水 (150 mL) 處理，隨後在室溫下、在氮氣下向反應混合物中逐滴添加氯甲酸苯甲酯 (CBZCl，31.58 g，185.1 mmol，26.1 mL，1.1 當量) 於 THF (50 mL) 中的溶液。所得反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。當 TLC 顯示反應完成時，用水 (100 mL) 以及乙酸乙酯 (EtOAc，100 mL) 處理反應混合物。分離兩個層，且水層用 EtOAc (2×100 mL) 萃取。合併之有機萃取物用水 (2×100 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥且真空濃縮。殘餘物進一步真空乾燥，得到呈淺黃色油狀之粗(3-氟-苯基)-胺基甲酸苯甲酯 (2，39.2 g，理論值

41.23 g, 95%), 發現其基本上是純的且不經純化即直接用於後續反應。對於 **1016** 而言: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.23 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.75 - 6.82 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.2$ Hz), 7.22 - 7.45 (m, 6H); $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$, LCMS (EI) m/e 246 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

【0188】 **(5R)-3-(3-氟-苯基)-5-羥甲基-噁唑啉-2-酮 (1018)**。將(3-氟苯基)-胺基甲酸苯甲酯 (**1016**, 39.2 g, 160.0 mmol) 於無水四氫呋喃 (THF, 300 mL) 中的溶液在乾冰-丙酮浴中冷卻至 -78°C , 隨後在氮氣下、在 -78°C 下逐滴添加正丁基鋰溶液 ($n\text{-BuLi}$, 2.5 M 於己烷中的溶液, 70.4 mL, 176 mmol, 1.1 當量)。所得反應混合物隨後在 -78°C 下攪拌 1 小時, 隨後在 -78°C 下、在氮氣下向反應混合物中逐滴添加(R)-(-)-丁酸縮水甘油酯 **1017** (25.37 g, 24.6 mL, 176 mmol, 1.1 當量) 於無水 THF (100 mL) 中的溶液。所得反應混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘, 隨後在氮氣下逐漸升溫至室溫維持 12 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時, 用水 (200 mL) 淬滅反應混合物, 且所得混合物在室溫下攪拌 1 小時, 隨後添加乙酸乙酯 (EtOAc , 200 mL)。分離兩個層, 且水層用 EtOAc (2×100 mL) 萃取。合併之有機萃取物用水 (2×100 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 洗滌, 經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。當大部分溶劑蒸發時, 濃縮的溶液中有白色晶體沈澱析出。殘餘物接著用 20% EtOAc /己烷 (100 mL) 處理且所得漿液進一步在室溫下攪拌 30 分鐘。接著藉由過濾收集固體且用 20% EtOAc /己烷 (2×50 mL) 洗滌, 得到呈白色晶體狀之粗 **(5R)-3-(3-氟-苯基)-5-羥甲基-噁唑啉-2-酮 (1018)**, 24.4 g, 33.76 g 理論值, 72.3%), 發現其基本上是純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1018** 而言: ^1H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.34 - 3.72 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H, J = 6.2, 9.0 Hz), 4.09 (t, 1H, J = 12.0 Hz), 4.68 - 4.75 (m, 1H), 5.23 (t, 1H, J = 5.6 Hz, OH), 6.96 (m, 1H), 7.32 - 7.56 (m, 3H); $C_{10}H_{10}FNO_3$, LCMS (EI) m/e 212 ($M^+ + H$)。

【0189】 (5R)-3-(3-氟-4-碘-苯基)-5-羥甲基-噁唑啉-2-酮 (1019)。(5R)-3-(3-氟-苯基)-5-羥甲基-噁唑啉-2-酮 (1018, 10.74 g, 50.9 mmol) 於三氟乙酸 (TFA, 50 mL) 中的溶液在 25°C 下用 N-碘丁二醯亞胺 (NIS, 12.03 g, 53.45 mmol, 1.05 當量) 處理, 且所得反應混合物在 25°C 下攪拌 2 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時, 真空濃縮反應混合物。殘餘物接著在 25°C 下用水 (100 mL) 以及 20% EtOAc/己烷 (100 mL) 處理, 且所得混合物在 25°C 下攪拌 30 分鐘, 隨後冷卻至 0-5°C 維持 2 小時。白色固體藉由過濾收集, 用水 (2×25 mL) 以及 20% EtOAc/己烷 (2×25 mL) 洗滌, 且真空乾燥, 得到呈灰白色粉末狀之粗 (5R)-3-(3-氟-4-碘-苯基)-5-羥甲基-噁唑啉-2-酮 (1019, 15.1 g, 17.15 g 理論值, 88%), 發現其基本上是純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 1019 而言: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.58 (dd, 1H, J = 4.2, 12.6 Hz), 3.67 (dd, 1H, J = 3.0, 12.6 Hz), 3.67 (dd, 1H, J = 6.3, 9.0 Hz), 4.07 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 4.72 (m, 1H), 5.21 (br. s, 1H, OH), 7.22 (dd, 1H, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.58 (dd, 1H, J = 2.4, 11.1 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 7.8, 8.7 Hz); $C_{10}H_9FINO_3$, LCMS (EI) m/e 338 ($M^+ + H$)。

【0190】 (5R)-甲烷磺酸 3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基酯 (1020)。(5R)-3-(3-氟-4-碘-苯基)-5-羥甲基-噁唑啉-2-酮 (1019, 25.2 g, 74.8 mmol) 於二氯甲烷 (CH_2Cl_2 , 150 mL) 中的

溶液在 25°C 下用三甲胺 (TEA, 15.15 g, 20.9 mL, 150 mmol, 2.0 當量) 處理, 且將所得混合物冷卻至 0-5°C, 隨後在 0-5°C 下, 在氮氣下, 將甲磺醯氯 (MsCl, 10.28 g, 6.95 mL, 89.7 mmol, 1.2 當量) 逐滴引入反應混合物中。所得反應混合物隨後在 0-5°C、在氮氣下攪拌 1 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時, 用水 (100 mL) 以及 CH₂Cl₂ (100 mL) 淬滅反應混合物。分離兩個層, 且用 CH₂Cl₂ (100 mL) 萃取水層。合併之有機萃取物用水 (2×100 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 洗滌, 經 MgSO₄ 乾燥且真空濃縮。殘餘物進一步真空乾燥, 得到呈灰白色粉末狀之粗(5R)-甲磺酸 3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲酯 (**1020**, 30.71 g, 31.04 g 理論值, 98.9%), 發現其基本上是純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1020** 而言: C₁₁H₁₁FINO₅S, LCMS (EI) m/e 416 (M⁺ + H)。

【0191】 (5R)-2-[3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-異吲哚-1,3-二酮 (**1021**)。 (5R)-甲磺酸 3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲酯 (**1020**, 26.38 g, 63.57 mmol) 於無水 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF, 120 mL) 中的溶液在 25°C 下用固體鄰苯二甲醯亞胺鉀 (12.95 g, 70.0 mmol, 1.1 當量) 處理, 且所得反應混合物溫熱至 70°C 維持 2 小時。當 TLC 以及 HPLC 顯示反應完成時, 將反應混合物冷卻至室溫, 隨後用水 (400 mL) 淬滅, 且所得混合物在室溫下攪拌 10 分鐘, 隨後冷卻至 0-5°C 維持 1 小時。白色沈澱物接著藉由過濾收集, 用水洗滌 (3×100 mL) 且真空乾燥, 得到呈灰白色粉末狀之粗(5R)-2-[3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-異吲哚-1,3-二酮 (**1021**, 27.85 g, 29.64 g 理論

值，94%），發現其基本上是純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1021** 而言： $C_{18}H_{12}FIN_2O_4$, LCMS (EI) m/e 467 ($M^+ + H$)。

【0192】 (5S)-5-胺基甲基-3-(3-氟-4-碘-苯基)-噁唑啉-2-酮 (**1022**)。 (5R)-2-[3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-異吡啶-1,3-二酮 (**1021**，23.3 g，50.0 mmol) 於乙醇 (EtOH，150 mL) 中的溶液在 25°C 下用單水合肼 (12.52 g，12.1 mL，250 mmol，5.0 當量) 處理，且所得反應混合物溫熱至回流維持 2 小時。形成白色沈澱物，同時使反應混合物回流。當 TLC 以及 HPLC 顯示反應完成時，將反應混合物冷卻至室溫，隨後用水 (100 mL) 淬滅。當將水引入反應混合物中時，白色沈澱物完全溶解，且產生均相溶液。水溶液接著用 CH_2Cl_2 (3×200 mL) 萃取，且合併之有機萃取物用水 (2×100 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥且真空濃縮。進一步真空乾燥殘餘物，得到呈白色粉末狀之粗 (5S)-5-胺基甲基-3-(3-氟-4-碘-苯基)-噁唑啉-2-酮 (**1022**，16.0 g，16.8 g 理論值，95.2%)，發現其基本上是純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1022** 而言： $C_{10}H_{10}FIN_2O_2$, LCMS (EI) m/e 337 ($M^+ + H$)。

【0193】 (5S)-N-[3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺 (**1010**)。 (5S)-5-胺基甲基-3-(3-氟-4-碘-苯基)-噁唑啉-2-酮 (**1022**，16.0 g，47.6 mmol) 於 CH_2Cl_2 (150 mL) 中的懸浮液在 25°C 下用三乙胺 (TEA，9.62 g，13.2 mL，95.2 mmol，2.0 當量) 處理，且將所得反應混合物冷卻至 0-5°C，隨後在 0-5°C 下，在氮氣下用乙酸酐 (Ac_2O ，7.29 g，6.75 mL，71.4 mmol，1.5 當量)

以及 4-N,N-二甲基胺基吡啶 (DMAP, 58 mg, 0.5 mmol, 0.01 當量) 處理。所得反應混合物隨後在 0-5°C 攪拌 2 小時。當 TLC 以及 HPLC 顯示反應完成時, 用水 (100 mL) 淬滅反應混合物。分離兩個層, 且水層接著用 CH_2Cl_2 (2×50 mL) 萃取, 且合併之有機萃取物用水 (2×100 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 洗滌, 經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。殘餘物進一步真空乾燥, 得到呈白色粉末狀之粗(5S)-N-[3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺 (**1010**, 17.36 g, 17.99 g 理論值, 96.5%), 發現其基本上是純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1010** 而言: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.63 (s, 3H, NHCOCH_3), 3.25 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.56 (dd, 1H, $J = 6.4, 9.2$ Hz), 3.95 (t, 1H, $J = 9.1$ Hz), 4.58 (m, 1H), 5.16 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, OH), 7.02 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 7.38 (dd, 1H, $J = 2.4, 10.8$ Hz), 7.66 (t, 1H, $J = 7.5, 8.4$ Hz), 8.08 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz, NHCOCH_3); $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FIN}_2\text{O}_3$, LCMS (EI) m/e 379 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

雷德唑來 (化合物 1) 之合成

【0194】 4-甲氧基苯甲基疊氮化物 **1001**。4-甲氧基苯甲基氯化物 **1000** (51.8 g, 331.0 mmol) 於無水 DMF (200 mL) 中的溶液在 25°C 下用固體疊氮化鈉 (21.5 g, 331.0 mmol, 1.0 當量) 處理, 且所得混合物在 25°C 下攪拌 24 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時, 在室溫下用水 (400 mL) 以及乙酸乙酯 (EtOAc , 400 mL) 淬滅反應混合物。分離兩個層, 且用 EtOAc (200 mL) 萃取水層。合併之有機萃取物用水 (2×200 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 洗滌, 經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。獲得呈無色

油狀之粗 4-甲氧基苯甲醯胺(51.2 g, 53.95 g 理論值, 94.9%產率), HPLC 以及 ^1H NMR 發現其基本上是純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 4-甲氧基苯甲基疊氮化物 **1001**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.84 (s, 3H, ArOCH_3), 4.29 (s, 2H, Ar-CH_2), 6.96 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz)。

【0195】 C-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺以及 C-[3-(4-甲氧基苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺 (**1003** 以及 **1004**)。4-甲氧基苯甲醯胺 **1001** (61.2 g, 375.5 mmol) 於甲苯 (188 mL) 中的溶液在 25°C 下用炔丙基胺 **1002** (可市購, 30.97 g, 38.6 mL, 563.0 mmol, 1.5 當量) 處理, 且所得反應混合物在 $100\text{--}110^\circ\text{C}$ 溫熱至平緩回流維持 21 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示反應完成時, 將反應混合物冷卻至室溫, 隨後真空濃縮以移除過量的炔丙基胺以及溶劑。油性殘餘物接著用 30% 乙酸乙酯/己烷 (v/v, 260 mL) 處理, 且將所得混合物溫熱至回流且在回流下攪拌 30 分鐘, 隨後冷卻至室溫維持 1 小時。接著藉由過濾收集淺黃色固體, 用 30% 乙酸乙酯/己烷 (v/v, 2×100 mL) 洗滌, 且在 40°C 真空乾燥隔夜, 得到環加成粗產物 (78.8 g, 81.75 g 理論值, 96.4%), 其為兩種區位異構體之混合物: C-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺以及 C-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺 (**1003** 以及 **1004**), 比率為 1.2 至 1 (根據 ^1H NMR)。發現環加成粗產物基本上是純的且不分離兩種區位異構體, 隨後不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1003** 以及 **1004** 而言: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.82 (br. s, 2H, NH_2), 3.72 以及 3.73 (兩個單峰, 3H, Ar-OCH_3), 5.47 以及 5.53 (兩個單峰, 2H,

ArCH₂), 6.89 以及 6.94 (兩個雙峰, 2H, J= 8.7Hz, Ar-H), 7.17 以及 7.29 (兩個雙峰, 2H, J= 8.7 Hz, Ar-H), 7.58 以及 7.87 (兩個寬單峰, 1H, 三唑-CH); C₁₁H₁₄N₄O, LCMS (EI) m/e 219 (M⁺ + H)以及 241 (M⁺ + Na)。

【0196】 4-({第三丁氧基羰基-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-苯基硼酸以及 4-({第三丁氧基羰基-[3-(4-甲氧基-)-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-苯基硼酸 (1008 以及 1009)。方法 A. 區位異構體 C-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺與 C-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺 (1003 以及 1004, 20.0 g, 91.74 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (DCE, 280 mL) 中的溶液在室溫下用 4-甲醯基苯硼酸 1005 (可市購, 12.39 g, 82.57 mmol, 0.9 當量) 處理, 且所得反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。接著在室溫下, 在 1.5 小時期間內, 將三乙醯氧基硼氫化鈉 (NaB(OAc)₃H, 29.2 g, 137.6 mmol, 1.5 當量) 分三份添加至反應混合物中, 且所得反應混合物在室溫下攪拌另外 3.5 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示還原胺化反應完成時, 真空濃縮反應混合物。殘餘物接著用四氫呋喃 (THF, 100 mL) 以及水 (水, 100 mL) 處理, 所述殘餘物含有呈還原胺化產物形式之 4-({[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-苯基硼酸與 4-({[3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-苯基硼酸之區位異構體混合物 (1006 與 1007)。所得溶液隨後在室溫下用固體碳酸鉀 (K₂CO₃, 37.98 g, 275.2 mmol, 3.0 當量) 以及二碳酸二第三丁酯 (BOC₂O, 20.02 g, 91.74 mmol, 1.0 當量) 處理且在室溫下攪拌

反應混合物 2 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示 N-BOC 保護反應完成時，用乙酸乙酯 (EtOAc, 150 mL) 以及水 (水, 100 mL) 處理反應混合物。分離兩個層，且用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取水層。合併之有機萃取物用水 (50 mL)、1.5 N HCl 水溶液 (2×100 mL)、水 (100 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 洗滌，經 MgSO_4 乾燥且真空濃縮。獲得呈淺黃色油狀之粗區位異構體 4-({第三丁氧基羰基-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-苯基硼酸與 4-({第三丁氧基羰基-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-苯基硼酸 (**1008** 與 **1009**, 35.98 g, 37.32 g, 96.4%)，其在室溫下真空靜置後固化。此粗物質不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1008** 與 **1009** 而言： ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32 以及 1.37 (兩個寬單峰, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 3.70, 3.73 以及 3.74 (三個單峰, 3H, Ar- OCH_3), 4.07 - 4.39 (m, 4H), 5.49 以及 5.52 (兩個單峰, 2H), 6.70 - 8.04 (m, 9H, Ar-H 以及三唑-CH); $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BN}_4\text{O}_5$, LCMS (EI) m/e 453 ($\text{M}^+ + \text{H}$) 以及 475 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)。

【0197】 方法 B. 區位異構體 C-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺與 C-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲胺 (**1003** 與 **1004**, 20.06 g, 92.0 mmol) 於四氫呋喃 (THF, 300 mL) 中的溶液在室溫下用 4-甲醯基苯硼酸 (13.11 g, 87.4 mmol, 0.95 當量) 處理，且所得反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。接著在 1.5 小時期間內，在室溫下，將三乙醯氧基硼氫化鈉 ($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, 29.25 g, 138.0 mmol, 1.5 當量) 分三份添加至反應混合物中，且所得反應混合物在室溫下攪拌另外 3.5 小時。當

TLC 以及 HPLC/MS 顯示還原胺化反應完成時，接著用水（水，200 mL）處理反應混合物，所述反應混合物含有呈還原胺化產物形式之 4-([1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基)-甲基)-苯基硼酸與 4-([3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基)-甲基)-苯基硼酸的區位異構體混合物（1006 與 1007）。所得水溶液隨後在室溫下用固體碳酸鉀（ K_2CO_3 ，38.0 g，276 mmol，3.0 當量）以及二碳酸二第三丁酯（ BOC_2O ，20.08 g，92 mmol，1.0 當量）處理且在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示 N-BOC 保護反應完成時，用乙酸乙酯（EtOAc，150 mL）以及水（水，100 mL）處理反應混合物。分離兩個層，且用乙酸乙酯（50 mL）萃取水層。合併之有機萃取物用水（50 mL）、1.5 N HCl 水溶液（2×100 mL）、水（100 mL）以及飽和 NaCl 水溶液（100 mL）洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥且真空濃縮。獲得呈淺黃色油狀之粗 4-([第三丁氧基羰基-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基]-甲基)-苯基硼酸與 4-([第三丁氧基羰基-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基]-甲基)-苯基硼酸（**1008** 與 **1009**，38.45 g，39.50 g，97.3%），其在室溫下真空靜置後固化。發現此粗物質在每個可比較方面與獲自方法 A 的物質基本上相同且不經進一步純化即直接用於後續反應。

【0198】 (5S)-{4'-[5-(乙醯胺基-甲基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基-2'-氟-聯苯-4-基甲基]-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯與(5S)-{4'-[5-(乙醯胺基-甲基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基]-2'-氟-聯苯-4-基甲基]-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三

唑-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯 (1011 與 1012)。4-({第三丁氧基羰基-[1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-苯基硼酸與 4-({第三丁氧基羰基-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)苯基硼酸(1008 與 1009, 37.62 g, 83.23 mmol) 與 N-[3-(3-氟-4-碘-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺 (1010, 28.32 g, 74.9 mmol, 0.90 當量) 之粗區位異構體混合物於甲苯 (150 mL) 中的懸浮液在 25°C 下用粉末 K_2CO_3 (34.45 g, 249.7 mol, 3.0 當量)、EtOH (50 mL) 以及水 (50 mL) 處理, 且所得混合物在穩定氬氣流下、在 25°C 下脫氣三次。隨後向反應混合物中添加 $Pd(PPh_3)_4$ (866 mg, 0.749 mmol, 0.01 當量), 且所得反應混合物在穩定氬氣流下、在 25°C 下再次脫氣三次, 隨後溫熱至平緩回流維持 18 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示偶合反應完成時, 將反應混合物冷卻至室溫, 隨後用水 (100 mL) 以及乙酸乙酯 (100 mL) 處理。接著分離兩個層, 且用 EtOAc (100 mL) 萃取水層。合併之有機萃取物用水 (50 mL)、1.5 N HCl 水溶液 (2×150 mL)、水 (100 mL) 以及飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) 洗滌, 經 $MgSO_4$ 乾燥且真空濃縮。殘餘油狀物在室溫下真空靜置後固化, 得到呈區位異構體混合物形式的粗(5S)-{4'-5-(乙醯胺基-甲基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基]-2'-氟聯苯-4-基甲基}-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯 (1011) 以及 (5S)-{4'-[5-(乙醯胺基-甲基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基]-2'-氟聯苯-4-基甲基}-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯 (1012)。此粗產物 (43.36 g, 49.28 g 理論值, 88%) 不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 1011 與 1012 之混合

物而言： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 以及 1.38 (兩個寬單峰, 9H, $\text{COO}(\text{CH}_3)_3$), 1.85 (s, 3H, COCH_3), 3.45 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.73 以及 3.76 (兩個單峰, 3H, Ar-OCH_3), 3.79 (dd, 1H, $J = 6.6, 9.1$ Hz), 4.18 (t, 1H, $J = 9.1$ Hz), 4.35 - 4.43 (m, 4H), 4.73 - 4.81 (m, 1H), 5.50 (br. s, 2H), 6.90 以及 6.98 (兩個雙峰, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.28 以及 7.32 (兩個雙峰, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (dd, 2H, $J = 2.2, 8.6$ Hz), 7.42 (dd, 1H, $J = 2.2, 8.6$ Hz), 7.49 - 7.63 (m, 4H, 芳族-H), 7.90 以及 7.99 (兩個寬單峰, 1H, 三唑-CH), 8.29 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz, NHCOCH_3); $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{FN}_6\text{O}_6$, LCMS (EI) m/e 659 ($\text{M}^+ + \text{H}$) 以及 681 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)。

【0199】 (5S)-N-{3-[2-氟-4'-({[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-聯苯-4-基]-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基}-乙醯胺鹽酸鹽 (1013) 以及 (5S)-N-{3-[2-氟-4'-({[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-5-基甲基]-胺基}-甲基)-聯苯-4-基]-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基}-乙醯胺鹽酸鹽 (1014)。(5S)-{4'-[5-(乙醯胺基-甲基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基]-2'-氟-聯苯-4-甲基}-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯與 (5S)-{4'-[5-(乙醯胺基-甲基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基]-2'-氟-聯苯-4-基甲基}-[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯 (1011 以及 1012, 37.28 g, 56.65 mmol) 之區位異構體混合物於乙酸乙酯 (EtOAc, 150 mL) 以及甲醇 (MeOH, 30 mL) 中的溶液在室溫下用 4 N 氯化氫於 1,4-二噁烷 (113.3 mL, 453.2 mmol, 8.0 當量) 中的溶液處理, 且所得反應混合物在室溫下攪拌 12 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示 N-BOC 保護基脫除反應完成時, 真空移除溶劑。接著將殘餘物懸浮於 250 mL 之含有 5% 甲醇

106-09-13

(MeOH) 之乙腈 (CH₃CN) 中，且所得漿液在室溫下攪拌 1 小時。接著藉由過濾收集固體，用甲苯 (2×100 mL) 以及含有 5% 甲醇之乙腈 (2×50 mL) 洗滌，且真空乾燥，得到呈灰白色晶體狀之粗 (5S)-N-{3-[2-氟-4'-({[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-聯苯-4-基]-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基}-乙醯胺鹽酸鹽與 (5S)-N-{3-[2-氟-4'-({[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-5-基甲基]-胺基}-甲基)-聯苯-4-基]-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基}-乙醯胺鹽酸鹽 (**1013** 以及 **1014**, 30.0 g, 33.68 g 理論值, 89.1% 產率), 比率為 1.2 至 1。藉由 ¹H NMR 以及 HPLC/MS 發現此物質基本上是純的且不經進一步純化即直接用於後續反應。對於 **1013** 與 **1014** 之區位異構體混合物而言: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.84 (s, 3H, COCH₃), 3.44 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.71 以及 3.74 (兩個單峰, 3H, Ar-OCH₃), 3.80 (dd, 1H, J = 6.6, 9.1 Hz), 4.17 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 4.23 -4.30 (m, 4H), 4.73 -4.80 (m, 1H), 5.58 以及 5.70 (兩個單峰, 2H), 6.88 以及 6.93 (兩個雙峰, 2H, J = 8.7 Hz), 7.15 以及 7.32 (兩個雙峰, 2H, J = 8.7 Hz), 7.43 (dd, 2H, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.52 - 7.62 (m, 6H, 芳族-H), 8.28 (s, 1H, 三唑-CH), 8.32 (t, 1H, J = 5.8 Hz, NHCOCH₃), 9.91 以及 10.32 (兩個寬單峰, 2H, ArCH₂N⁺H₂); C₃₀H₃₁FN₆O₄, LCMS (EI) m/e 559 (M⁺ + H) 以及 581 (M⁺ + Na)。

【0200】 (5S)-N-[3-(2-氟-4'-{[(1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-胺基]-甲基}-聯苯-4-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺 (1) (雷德唑來)。將 (5S)-N-{3-[2-氟-4'-({[1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-胺基}-甲基)-聯苯-4-基]-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基}-乙醯胺鹽酸鹽與 (5S)-N-{3-[2-氟-4'-({[1-(4-甲氧基-苯甲

106-09-13

基)-1H-[1,2,3]三唑-5-基甲基]-胺基}-甲基)-聯苯-4-基]-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺鹽酸鹽 (**1013** 以及 **1014**, 29.17 g, 49.07 mmol) 之粗區位異構體混合物於三氟乙酸 (TFA, 150 mL) 中的溶液溫熱至 65-70°C, 且所得反應混合物在 65-70°C 攪拌 12 小時。當 TLC 以及 HPLC/MS 顯示脫除保護基反應完成時, 真空移除溶劑。在室溫下, 殘餘固體接著用乙酸乙酯 (EtOAc, 100 mL) 以及水 (150 mL) 處理, 隨後用碳酸鈉飽和水溶液 (30 mL) 處理。所得混合物接著在室溫下攪拌 1 小時, 隨後藉由過濾收集固體, 用 EtOAc (2×50 mL) 以及水 (2×50 mL) 洗滌, 且在 40-45°C 真空乾燥, 得到呈灰白色粉末狀之粗(5S)-N-[3-(2-氟-4'-{[(1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-胺基]-甲基}-聯苯-4-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺 (**1**, 游離鹼形式, 18.9 g, 21.49 g 理論值, 87.9%), 根據 HPLC/MS 以及 ¹H NMR 發現其為一種純區位異構體且發現此區位異構體與藉由相同方法脫除單獨 **1013** 保護基所得的物質相同。對於游離鹼形式之 **1** 而言: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.85 (s, 3H, COCH₃), 3.44 (t, 2H, J= 5.4 Hz), 3.74 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.79 (dd, 1H, J= 6.4, 9.2 Hz), 4.17 (t, 1H, J= 9.1 Hz), 4.72-4.81 (m, 1H), 7.39- 7.62 (m, 7H, 芳族-H), 7.73 (s, 1H, 三唑-CH), 8.29 (t, 1H, J= 5.8 Hz, NHCOCH₃), 9.72 (br. s, 2H, ArCH₂N⁺H₂), 15.20 (hr. s, 1H, 三唑-NH); C₂₂H₂₃FN₆O₃, LCMS (EI) m/e 439 (M⁺ + H)以及 461 (M⁺ + Na); DSC 顯示在 208.4°C 開始熔融。

【0201】 (5S)-N-[3-(2-氟-4'-{[(1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基)-胺基]-甲基}-聯苯-4-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-乙醯胺氯化物 (**1** 鹽酸鹽)。 **1** 游離鹼 (18.0 g, 41.1 mmol) 於乙酸乙酯 (EtOAc, 80 mL)

106-09-13

以及甲醇 (MeOH, 20 mL) 中之懸浮液用 4.0 N 氯化氫於 1,4-二噁烷 (41.1 mL, 164.4 mmol, 4.0 當量) 中的溶液處理, 且所得混合物在室溫下攪拌 8 小時。接著真空移除溶劑, 且殘餘物進一步真空乾燥, 隨後用 10% 甲醇於乙腈 (80 mL) 中的混合物處理。藉由過濾收集固體, 用 10% MeOH/乙腈 (2×40 mL) 洗滌, 且真空乾燥, 得到呈灰白色晶體狀之 **1** 鹽酸鹽 (18.13 g, 19.50 g 理論值, 93% 產率); DSC 顯示在 266°C 吸熱; 在 261°C 開始熔融。

【0202】 雷德唑來鹽酸鹽之再結晶。根據以下程序, 使粗 **1** 鹽酸鹽自乙腈以及水中再結晶: 使粗 **1** 鹽酸鹽 (50.0 g) 於乙腈 (1250 mL) 中之懸浮液溫熱至回流, 隨後將蒸餾水 (水, 280 mL) 逐漸引入混合物中。所得透明的黃色至淡褐色溶液接著在回流下攪拌 10 分鐘, 隨後冷卻至 45-55°C。溶液接著在 45-55°C 經由矽藻土床過濾, 且將濾液逐漸冷卻至室溫, 隨後在冰浴中進一步冷卻至 0-5°C 維持 1 小時。接著藉由過濾收集固體, 用乙腈 (2×50 mL) 洗滌, 且在 40°C 真空乾燥 24 小時, 得到呈灰白色晶體狀之再結晶 **1** 鹽酸鹽 (42.5 g, 50.0 g 理論值, 85% 回收率)。對於 **1** 而言: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.86 (s, 3H, COCH₃), 3.45 (t, 2H, J= 5.4 Hz), 3.84 (dd, 1H, J= 6.4, 9.2 Hz), 4.19 (t, 1H, J= 9.1 Hz), 4.24 (br. s, 2H), 4.31 (br. s, 2H), 4.74-4.79 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H, J= 2.2, 8.6 Hz), 7.57 - 7.66 (m, 6H, 芳族-H), 8.17 (s, 1H, 三唑-CH), 8.30 (t, 1H, J= 5.8 Hz, NHCOCH₃), 9.72 (br. s, 2H, ArCH₂N⁺H₂), 15.20 (br. s, 1H, 三唑-NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 22.57, 40.69, 41.50, 47.36, 49.23, 71.85, 105.70 (d, J= 28.5 Hz), 114.14 (d, J= 2.9 Hz), 122.29 (d, J= 13.3 Hz), 128.82 (d, J= 3.0 Hz), 130.70, 130.94,

131.0, 131.22, 135.30, 137.92 (br. s), 139.66 (d, $J=11.2$ Hz), 154.11, 159.13 (d, $J=243.5$ Hz), 170.19; $C_{22}H_{23}FN_6O_3 \cdot HCl$, LCMS (EI) m/e 439 ($M^+ + H$) 以及 461 ($M^+ + Na$); FTIR cm^{-1} 3300, ~3400-~2300, 3003, 2933, 2810, 2779, 1730, 1654, 1552, 1502 以及 807; DSC 在 $266^\circ C$ 吸熱; 在 $261^\circ C$ 開始熔融。

【0203】 雷德唑來硫酸鹽。向約 1 g 雷德唑來游離鹼中添加 15 mL 乙腈/水 (2/3, 以體積計) 以產生雷德唑來漿液。向雷德唑來漿液中添加 1 當量的溶解於水中之硫酸。所得透明溶液在旋轉式蒸發器上蒸發, 其中水浴設置於 $50^\circ C$ 。溶液形成白色濕凝膠。濕凝膠在氮氣流下乾燥。添加 10 mL 甲醇以溶解凝膠。凝膠仍未溶解。隨後添加 35 mL DCM, 且凝膠樣固體變為蓬鬆狀白色固體。混合物在漿液攪拌車上進一步混合隔夜。在過濾紙上藉由真空過濾收集固體, 且在減壓下乾燥約 30 分鐘。產生約 0.7 g 結晶 (低結晶度) 鹽。(註釋: 在旋轉蒸發期間存在存在一些損失)。DSC 在 $72^\circ C$ 以及 $166^\circ C$ 吸熱; 在 $158^\circ C$ 開始熔融。

【0204】 雷德唑來甲苯磺酸鹽。向約 1 g 雷德唑來游離鹼中添加 20 mL 水以產生雷德唑來漿液。在環境溫度下向雷德唑來漿液中添加 1 當量的溶解於甲醇中之甲苯磺酸。混合後, 雷德唑來溶解。有一些黏性固體形成且附著於玻璃瓶壁。當向混合物中添加另外 0.5 當量的酸時, 有更多固體形成。將瓶上的固體刮下。混合物在漿液攪拌車上進一步混合隔夜。沿著瓶壁形成有白色軟沈澱物。添加 20 mL 丙酮後, 形成有白色塊狀固體。藉由真空過濾收集固體。產生約 0.4 g 結晶鹽。DSC 在 $97^\circ C$ 以及 $173^\circ C$ 吸熱; 在 $168^\circ C$ 開始熔融。

【0205】 **雷德唑來乙磺酸鹽**。向約 1.1 g 雷德唑來游離鹼中添加 15 mL 乙腈/水（2/3，以體積計）以產生雷德唑來漿液。向雷德唑來漿液中添加約 1.2 當量的溶解於甲醇中之酸。所得透明溶液在旋轉式蒸發器上蒸發，其中水浴設置於 50°C。產生玻璃狀凝膠。將所得白色泡沫狀凝膠再懸浮於 35 mL 丙酮中。混合物在漿液攪拌車上進一步混合隔夜。在過濾紙上藉由真空過濾收集白色固體且在減壓下乾燥約 15 分鐘。產生約 1.3 g 結晶鹽。DSC 在 57°C 以及 222°C 吸熱；在 216°C 開始熔融。

【0206】 **雷德唑來乙烷二磺酸鹽**。向約 1.1 g 雷德唑來游離鹼中添加 15 mL 乙腈/水（2/3，以體積計）以產生雷德唑來漿液。向雷德唑來漿液中添加 0.74 當量的溶解於甲醇中之酸。所得透明溶液在旋轉式蒸發器上蒸發，其中水浴設置於 50°C。將所得透明凝膠再懸浮於 8 mL 甲醇中，且進行音波處理。音波處理之後，形成白色凝膠樣固體。隨後添加 60 mL DCM。形成白色固體。混合物在漿液攪拌車上進一步混合隔夜。在過濾紙上藉由真空過濾收集白色沈澱物且在減壓下乾燥約 20 分鐘。產生約 1.4 g 結晶鹽。DSC 在 204°C 吸熱；在 198°C 開始熔融。

【0207】 **雷德唑來焦麩胺酸鹽**。向約 1.1 g 雷德唑來游離鹼中添加 15 mL 乙腈/水（2/3，以體積計）以產生 API 漿液。向 API 漿液中添加 1.5 當量之溶解於水中的焦麩胺酸。所得透明溶液在旋轉式蒸發器上蒸發，其中水浴設置於 50°C，產生透明凝膠。使凝膠再懸浮於丙酮中，最終體積為約 35 mL。混合物在漿液攪拌車上進一步混合隔夜。在過濾紙上藉由真空過濾收集固體，在減壓下乾燥 30 分鐘。產生約 1.3 g 非晶型鹽。DSC 在 80°C 以及 118°C 吸熱；

在 128°C 放熱； T_g 為 79°C。

【0208】 **雷德唑來甲磺酸鹽**。向約 1.1 g 雷德唑來游離鹼中添加 15 mL 乙腈/水（2/3，以體積計）以產生雷德唑來漿液。向雷德唑來漿液中添加 1.4 當量之溶解於水中的酸。所得透明溶液在旋轉式蒸發器上蒸發，其中水浴設置於 50°C，產生透明凝膠與白色固體之混合物。向混合物中添加 30 mL 丙酮。懸浮液在漿液攪拌車上進一步混合隔夜。在過濾紙上藉由真空過濾收集固體，用丙酮短暫沖洗，且在減壓下乾燥約 5 分鐘。產生約 1.3 g 結晶鹽。DSC 在 82°C 以及 203°C 吸熱；在 198°C 開始熔融。

【0209】 **雷德唑來甲磺酸鹽（25 g 規模）**。在室溫下將雷德唑來游離鹼樣品（23.5 g，53.6 mmol）懸浮於水（200 mL）與乙腈（20 mL）之混合物中。添加純淨的甲烷磺酸（3.56 mL，54.9 mmol）。添加酸時，漿液變稀且變得透明，其中存在幾個固體顆粒。在室溫下繼續攪拌 1 小時直至所有顆粒溶解。將溶液轉移至旋轉蒸發器中，其中水浴設置於 50°C，且在 100 mBar 下汽提約 22 mL 溶劑。使溫熱的溶液在冰浴中冷卻且形成有白色沈澱物。在 0°C 保持約 1 小時之後，藉由過濾收集沈澱物，且用冷水（20 mL）洗滌濾餅。接著在真空烘箱中乾燥濾餅 48 小時（室內真空度約 100 mBar，65°C）。獲得呈白色粉末狀之雷德唑來甲磺酸鹽，90%產率（25.7 g）。根據 ^1H NMR（ d_6 -DMSO，作為氘化溶劑中所存在之水含量的對照），水含量估計為 0.75 mol%。DSC 在 82°C 以及 203°C 吸熱；在 198°C 開始熔融。

雷德唑來鹽之表徵

【0210】 藉由差示掃描熱量測定法（DSC）以及熱解重量分析

(TGA) 評估熱特性，如下文表 5-6 中所示。

【0211】 在 TA 儀器 2910 DSC 上收集 DSC 資料。一般而言，將 1 mg 至 10 mg 質量範圍內的樣品置於鋁樣品罐中捲邊且使用 50 mL/min 的氮氣沖洗，以 10℃ /分鐘自 25℃ 至約 300℃ 掃描。

【0212】 在 TA 儀器 2950 TGA 上收集 TGA 資料。一般而言，將 5 mg 至 15 mg 質量範圍內的樣品置於敞開的預塗焦油之鉑樣品盤中且使用氮氣沖洗，以 10℃ /分鐘自 25℃ 至約 150℃ 掃描。

【0213】 在 VTI SGA-100 蒸氣吸附分析儀上收集動態蒸氣吸附/解吸附 (DVS) 資料。在氮氣沖洗下，在 5%至 95%相對濕度 (RH) 的範圍內 (每隔 10% RH)，收集吸附以及解吸附資料。樣品在分析之前不乾燥。分析所用的平衡標準是在 5 分鐘內的重量變化小於 0.0100%，若不滿足重量標準，則最大平衡時間為 3 小時。資料不相對於樣品之初始水分含量進行校正。使用氯化鈉以及聚乙烯吡咯啉酮 (PVP) 作為校準標準物。

雷德唑來鹽之熱表徵

表 5. 雷德唑來鹽之差示掃描熱量測定

鹽形式	外觀	DSC 去溶劑化峰值溫度 (℃)	DSC 熔融起始溫度 (℃)
游離鹼	白色固體	N/A	208.4
乙酸鹽	白色固體	N/A	207.4
抗壞血酸鹽	黃色透明	N/A	N/A
苯甲酸鹽	白色固體	106.7	180.4
檸檬酸鹽	白色固體	N/A	N/A
反丁烯二酸鹽	白色固體	155.7	217.5
鹽酸鹽	白色固體	N/A	245.8
乳酸鹽	白色固體	122.6	195.9
順丁烯二酸鹽	白色固體	N/A	147.3
甲磺酸鹽	白色固體	100.6	189.3
磷酸鹽	白色固體	N/A	178.4
水楊酸鹽	白色固體	82.1, 131.5	180.5
丁二酸鹽	白色固體	N/A	166.7
硫酸鹽	白色固體	N/A	180.5

酒石酸鹽	白色固體	88.7, 140.6	210.7
------	------	-------------	-------

表 6. 雷德唑來鹽之熱表徵

鹽	DSC 結果	TGA 結果	DVS 結果
乙磺酸鹽	吸熱: 57°C 以及 222°C (起始: 216°C)	在高達 200°C 下, 重量損失 0.2933%	吸附: 在 5% RH 平衡後, 重量損失 0.22%; 自 5% RH 至 95% RH, 重量增加 2.930% 解吸附: 自 95% RH 至 5% RH, 重量損失 2.999%
乙烷-1,2-二磺酸鹽	吸熱: 204°C (起始: 198°C)	在高達 200°C 下, 重量損失 0.5052%	吸附: 在 5% RH 平衡後, 重量損失 0.017%; 自 5% 至 95% RH, 重量增加 2.355% 解吸附: 自 95% 至 5% RH, 重量損失 2.388%
鹽酸鹽	吸熱: 266°C (起始: 261°C)	在高達 220°C 下, 重量損失 0.1759%	吸附: 在 5% RH 平衡後, 重量增加 0.03%; 自 5% 至 95% RH, 重量增加 0.064% 解吸附: 自 95% 至 5% RH, 重量損失 0.069%
甲磺酸鹽	吸熱: 82°C 以及 203°C (起始: 198°C)	在高達 200°C 下, 重量損失 2.774%(對應於 0.8 莫耳水)	吸附: 在 5% RH 平衡後, 重量損失 0.114%; 自 5% 至 95% RH, 重量增加 1.025% 解吸附: 自 95% 至 5% RH, 重量損失 0.835%
焦麩胺酸鹽	吸熱: 80°C 以及 118°C; 放熱: 128°C; T _g : 79°C	在高達 150°C 下, 重量損失 3.262%	吸附: 在 5% RH 平衡後重量損失 2.801%; 自 5% 至 95% RH, 重量增加 23.962% 解吸附: 自 95% 至 5% RH, 重量損失 24.936%
硫酸鹽	吸熱: 72°C 以及 166°C (起始: 158°C)	在高達 140°C 下, 重量損失 1.915%(對應於 0.6 莫耳水)	吸附: 在 5% RH 平衡後, 重量損失 0.654%; 自 5% 至 95% RH, 重量增加 11.527% 解吸附: 自 95% 至 5% RH, 重量損失 11.504%
甲苯磺酸鹽	吸熱: 97°C 以及 173°C (起始: 168°C)	在高達 100°C 下, 重量損失 5.464%(對應於 2 莫耳水)	吸附: 在 5% RH 平衡後, 重量損失 0.070%; 自 5% RH 至 95% RH, 重量增加 0.435% 解吸附: 自 95% 至 5% RH, 重量損失 0.435%

雷德唑來鹽之溶解度

【0214】 測定多種雷德唑來鹽之溶解度且顯示於下文表 7 中。在環境溫度下，稱取約 2-3.5 mg 各種鹽置於玻璃容器中。向各容器中添加 HPLC 級水 200 μL 且用攪拌棒攪拌兩小時。以目測方式與/或使用 Carl Zeiss SV8 立體顯微鏡的顯微方式檢驗樣品的溶解度。定期添加其他溶劑直至溶質完全溶解或溶解度變成 <0.04 mg/mL。

表 7. 雷德唑來初級分離鹽之溶解度

鹽形式	鹽 (mg)	體積 (mL)	溶解度 (mg/mL)
反丁烯二酸鹽	3.13	1.20	2.6
檸檬酸鹽	2.56	1.00	2.6
順丁烯二酸鹽	3.61	1.60	2.3
酒石酸鹽	2.88	1.60	1.8
磷酸鹽	3.58	3.40	1.1
抗壞血酸鹽	2.51	75.80	<0.03
苯甲酸鹽	2.47	82.20	<0.03
水楊酸鹽	3.61	122.20	<0.03
丁二酸鹽	2.36	82.20	<0.03
鹽酸鹽	2.38	82.20	<0.03
乙酸鹽	2.21	118.20	<0.02
乳酸鹽	2.61	118.20	<0.02
游離鹼	2.26	116.20	<0.02

【0215】 估算雷德唑來游離鹼以及雷德唑來 HCl 鹽於各種溶劑中的溶解度且分別顯示於下文表 8 以及表 9 中。所稱取的樣品在環境溫度下用測試溶劑之等分試樣處理。藉由目視檢查來確定測試物質的完全溶解。基於為了提供完全溶解而使用的總溶劑來估算溶解度。由於溶劑等分試樣的使用太大或由於溶解速率緩慢，因此實際溶解度可能會大於所計算的近似溶解度。若在實驗期間未發生溶解，則溶解度以「小於」表示。若作為僅一次添加等分試樣的結果實現完全溶解，則溶解度以「大於」表示。近似溶解度取整為最接近的整數。

表 8. 雷德唑來游離鹼之近似溶解度

溶劑	近似溶解度 (mg/mL)
丙酮	<1
乙腈	<1
二氯甲烷	<1
乙酸乙酯	<1
乙醚	<1
六氟異丙醇 (HFIPA)	≥245
HFIPA/甲醇 (1:3，以體積計)	<1
六甲基-磷醯胺	<26
甲醇	<1

2,2,2-三氟乙醇（TFE）	≥54
四氫呋喃（THF）	<1
水	<1

表 9. 雷德唑來 HCl 鹽之近似溶解度

溶劑	近似溶解度（mg/mL）
1-丁醇 ^b	<2
2-丁酮 ^b	<2
二噁烷 ^b	<2
乙醇 ^b	<2
六氟異丙醇（HFIPA）	≥225
甲醇 ^b	<2
丙腈 ^b	<2
2-丙醇 ^b	<2
第三丁醇 ^b	<5
四氫呋喃（THF） ^b	<2
2,2,2-三氟乙醇（TFE）	≥6
HFIPA/二噁烷（9:1）	≥52
HFIPA/乙醇（5:1）	≥80
HFIPA/THF	≥74

^b 物質決不溶解。

【0216】 在另一組實驗中，藉由 HPLC 測定各種雷德唑來鹽之溶解度。結果提供於下表 10 中。製備各種鹽於水中的約 1 mL 飽和溶液（溶液中含有過量的固體）。混合物在漿液攪拌車上進一步混合隔夜，接著在桌上型離心機中以最大速度離心約 5 分鐘。收集上清液，且測量 pH。在中性 pH 下測定溶解度。接著用其中產生鹽的氫氧化鈉溶液或酸溶液將 pH 調節至約 3.5。使上清液經由 0.2 μm 耐綸針筒過濾器過濾且在 0.1%甲酸溶液中稀釋，隨即過濾用於 HPLC。

【0217】 所有 HPLC 分析均使用 Agilent 1100 系列液體層析儀進行，所述層析儀裝備有二極體陣列偵測器、脫氣器、四元泵以及自動取樣器。層析管柱是具有 3.5 μm 填料的 4.6×150 mm SymmetryShield RP18 管柱（Waters）。管柱溫度設置為 30℃，且

偵測器波長是 270 nm，頻寬是 8 nm 且參考波長是 360 nm。流動相 A 是含有 0.1%甲酸的水（HPLC 級），流動相 B 是含有 0.1%甲酸的甲醇（HPLC 級）。流速是 1.2 mL/min 且管柱用 85%流動相 A 以及 15%流動相 B 平衡。注射體積是 5 μL。溶離程序如下：注射樣品之後，初始梯度自 85%流動相 A、15%流動相 B 在 25 分鐘內運作為 100%流動相 B，隨後為 100%流動相 B 保持 3 分鐘，接著逆向梯度自 100%流動相 B 在 2 分鐘內運作為 15%流動相 B，接著為 85%流動相 A 以及 15%流動相 B 平衡運作另外 10 分鐘。

表 10. 在 23℃ 下藉由 HPLC 測定雷德唑來鹽溶解度

鹽	中性 pH 下的溶解度 (mg/mL)	中性 pH	在經調節之 pH 下的溶解度 (mg/mL)	經調節之 pH
乙磺酸鹽	53.8	4.0	61.7	3.5
乙烷-1,2-二磺酸鹽 ^C	>133.2	2.0	>116.9	3.6
HCl 鹽	1.7	4.6	2.0	3.5
甲磺酸鹽	18.6	4.1	18.0	3.5
焦麩胺酸鹽 ^C	>250	N/A	N/A	N/A
硫酸鹽	4.0	1.9	3.3	3.6
甲苯磺酸鹽	0.9	5.1	0.4	3.4

^C 溶液不飽和。

【0218】 在 19-21℃，藉由將已知量的游離鹼添加至已知量的油性賦形劑中來測量雷德唑來游離鹼於各種油性賦形劑中的溶解度。若油性賦形劑不飽和，則添加增加量之游離鹼。結果顯示於表 11 中。

表 11. 雷德唑來游離鹼於各種油性賦形劑中的溶解度。

油性賦形劑	化學性質	溶解度，w/w %
己二酸二異丙酯（DIA）	酯	<1.5
苯甲酸苯甲酯（BB）	芳族以及酯	<1.5
礦物油	烴	<1
環甲聚矽氧烷	矽	<0.75
油酸	酸性油	<0.75

【0219】 在一些實施例中，本文中揭露面部痤瘡配方。在一些實

施例中，乳化基質（乳膏或洗劑）中之油含量是在 10 w/w%-15 w/w%之間。在其他實施例中，乳化基質（乳膏或洗劑）中之油含量小於 10%。為了獲得游離鹼溶解於所分散油相中的 1 w/w%配方，油相必需的其溶解度是約 10 w/w%。篩選約 5 w/w%的雷德唑來游離鹼於油性賦形劑中的含量。若油性賦形劑不能溶解至少 5 w/w%，則在其他油性賦形劑中不大可能促成較高溶解度（亦即，協同作用的可能性較低）。具有廣泛多種化學性質之疏水性測試溶劑中無一者具有逾 1.5 w/w%的雷德唑來游離鹼。

【0220】 在 19-21℃，藉由向已知量之溶劑中添加已知量之雷德唑來 HCl 鹽來測量雷德唑來 HCl 鹽於各種經核準之局部溶劑中的溶解度。若賦形劑不飽和，則添加增加量之雷德唑來 HCl 鹽。結果顯示於表 12 中。

表 12. 雷德唑來 HCl 鹽於各種溶劑/溶劑摻混物中的溶解度。

溶劑/溶劑摻混物	溶解度，w/w %
乙醇	<0.2
50%乙醇/50%水	<0.6
50%乙醇/50%磷酸鹽緩衝液（pH=7.4）	<0.2
磷酸鹽緩衝液（pH=7.4）	<0.2
甘油	<0.2
丙二醇	<0.2
二乙二醇單乙醚（Transcutol®）	<0.2
己二醇	<0.2
PEG 300	<0.2

【0221】 在 19-21℃ 下，藉由將已知量的雷德唑來鹽添加至已知量的溶劑中來測量雷德唑來乙磺酸鹽以及甲磺酸鹽於各種經核準之局部溶劑中的溶解度。若溶劑不飽和，則添加增加量之雷德唑來鹽。結果顯示於表 13 中。

表 13. 雷德唑來乙磺酸鹽以及甲磺酸鹽於局部溶劑中的溶解度

溶劑	乙磺酸鹽溶解度，w/w %	甲磺酸鹽溶解度，w/w %
丙二醇	1.1-1.5%	2.7-3.1
甘油	<0.2	<0.2
己二醇	<0.1	<0.2
二乙二醇單乙醚	<0.1	<0.2
PEG 300	0.3-0.5	0.3-0.5

【0222】 雷德唑來乙磺酸鹽以及甲磺酸鹽大部分可溶於丙二醇中。丙二醇可以用作非揮發性穿透增強劑。不希望受理論束縛，本發明人認為，水蒸發之後，其能夠維持溶液中之鹽且提供良好的熱力學滲透驅動力。

實例 6：雷德唑來之局部配方

雷德唑來局部配方之製備

【0223】 藉由利用習知混合技術將表 14 中之組分合併來製備局部用組成物。

表 14. 局部雷德唑來配方

成分	重量%
去離子水	補足至 100
乙醇（SD 40B 醇）	35.0
雷德唑來	0.5-10
水楊酸（視情況存在）	2.0
右泛醇（視情況存在）	3.0

【0224】 在適合容器中，在攪拌下，將抗生素化合物溶解於乙醇中。接著，若添加，則將視情況存在之水楊酸在攪拌下溶解於此乙醇混合物中。若使用，則將右泛醇在攪拌下溶解於單獨容器中的水中。在混合下將水或右泛醇溶液（若使用）與醇混合物合併。

局部凝膠

【0225】 藉由利用習知混合技術將表 15 中之組分合併來製備局部用組成物。

表 15. 局部雷德唑來配方

成分	重量%
去離子水	補足至 100
乙醇（SD 40B 醇）	35.0
雷德唑來	0.5-10
親水性膠凝劑	3.0

【0226】 在適合容器中，在攪拌下，將抗生素化合物溶解於乙醇中。接著，將親水性膠凝劑在攪拌下溶解於單獨容器中的水中。在混合下將親水性膠凝劑溶液與醇混合物合併。

【0227】 此組成物適用於局部施用以治療由痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌或金黃色葡萄球菌引起或介導的痤瘡或其他皮膚感染。

局部乳膏

【0228】 藉由利用習知混合技術合併各種組分來製備局部乳膏。在例示性實施例中，表 17 中所述的甲磺酸乳膏如下製備：

- 將對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯以及丙二醇混合於一個容器中。
- 將鯨蠟硬脂醇、聚西托醇 1000、環甲聚矽氧烷以及二甲聚矽氧烷混合於第二容器中。
- 將水、檸檬酸以及甘油混合於第三容器中。
- 將雷德唑來甲磺酸鹽與第三容器的內容物混合。
- 使用 NaOH 調節第三容器內容物之 pH。
- 將第一容器的內容物添加至第三容器中。
- 將第二容器內容物添加至第三容器中。
- 混合直至均勻。

實例 7：雷德唑來之局部乳膏以及凝膠配方

雷德唑來之局部乳膏以及凝膠配方的開發

【0229】 雷德唑來甲磺酸鹽局部配方製備為溶液。雷德唑來甲磺酸鹽在 pH 3.5 下之溶解度是約 18 mg/mL 或 1.8 w/w%。1%雷德唑來甲磺酸鹽溶液稍微混濁且具有 5.4 之 pH。添加檸檬酸以將 pH 降低至 4.0，產生透明且均勻的溶液。雷德唑來 HCl 鹽局部配方製備為懸浮液。

【0230】 針對雷德唑來 HCl 鹽開發雙媒劑：一者含有卡波姆 (carbomer) (需要中性-鹼性 pH 進行增稠的陰離子聚合物) 且一者含有羥乙基纖維素 (HEC，無淨電荷且在低 pH 以及高 pH 下穩定的聚合物)。對於雷德唑來甲磺酸鹽而言，開發 pH 4.0 的乳膏媒劑以及 HEC 凝膠媒劑。乳膏配方篩選集中於使用環甲聚矽氧烷以及二甲聚矽氧烷作為油相來提供光滑的皮膚感以及一些軟化作用。環甲聚矽氧烷具有揮發性，因此其在施用後不久亦可促成「乾燥」感。這些矽酮類賦形劑均被認為是致粉刺性（亦即，堵塞孔隙以及促進黑頭粉刺形成的傾向）較低。評估環甲聚矽氧烷與二甲聚矽氧烷之若干比率以在施用之後產生最佳的皮膚感。所有配方含有 10%丙二醇作為非揮發性穿透增強劑以及 2.0%甘油作為保濕劑。對羥苯甲酸酯用於微生物防腐；然而，雷德唑來不需要防腐劑，且無防腐劑的配方亦為可能的。

【0231】 篩選以下變數用於雷德唑來配方：

- pH 4.0 的檸檬酸鹽緩衝劑組成物
- pH 7.5 的三乙醇胺緩衝劑組成物
- 鯨蠟硬脂醇以及鯨蠟硬脂醇醚-20 濃縮物用於乳膏
- 環甲聚矽氧烷以及二甲聚矽氧烷濃縮物用於乳膏

- 羥乙基纖維素濃縮物用於凝膠
- 中和用的卡波姆濃縮物以及一定量的三乙醇胺用於凝膠

【0232】 開發用於表 16 中之局部配方的媒劑。成分以 w/w%展示。

表 16. 局部配方用的媒劑

成分	作用	纖維素凝膠 1	纖維素凝膠 2	卡波姆凝膠	乳膏 1	乳膏 2
甘油	保濕劑	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
丙二醇	穿透增強劑	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
對羥基苯甲酸甲酯	防腐劑	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
對羥基苯甲酸丙酯	防腐劑	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
水	溶劑	補足至 100%	補足至 100%	補足至 100%	補足至 100%	補足至 100%
三乙醇胺	緩衝劑	N/A	0.075	0.70	N/A	N/A
1 N HCl	pH 調節劑	N/A	0.357	N/A	N/A	N/A
檸檬酸	緩衝劑	0.105	N/A	N/A	0.105	0.105
1 N NaOH	pH 調節劑	0.52	N/A	N/A	0.52	0.52
羥乙基纖維素	增稠劑	1.25	1.75	N/A	N/A	N/A
卡波姆 980	增稠劑	N/A	N/A	0.50	N/A	N/A
鯨蠟硬脂醇	乳化穩定劑	N/A	N/A	N/A	5.0	4.0
鯨蠟硬脂醇醚-20	非離子型界面活性劑	N/A	N/A	N/A	1.0	1.0
二甲聚矽氧烷	美容增強劑	N/A	N/A	N/A	1.0	1.0
環甲聚矽氧烷	美容增強劑	N/A	N/A	N/A	2.0	2.0

【0233】 發現 pH 不影響纖維素凝膠的稠度。卡波姆凝膠與鹽（如 NaCl 或 CaCl₂）不相容。發現表 16 中的所有媒劑在 40°C 下穩定至少 3.5 週且尚未顯示膠體脫水收縮跡象（亦即，液體從配方中分離）。使用纖維素凝膠 2 媒劑，在其稍微變化的情況下調配雷德唑來 HCl 鹽。使用纖維素凝膠 2 媒劑以及乳膏 2 媒劑，在其稍微變化的情況下調配雷德唑來甲磺酸鹽。接著開發表 17 中所示之雷德唑來的所得局部配方（各成分以 wt/wt%顯示）。

表 17. 局部配方

成分	作用	HCl 凝膠 1	HCl 凝膠 2	HCl 凝膠 3	甲磺酸凝膠 1	甲磺酸凝膠 2	甲磺酸乳膏
雷德唑來 HCl 鹽	API	1.08	1.08	1.08	N/A	N/A	N/A
雷德唑來甲磺酸鹽	API	N/A	N/A	N/A	1.22	1.22	1.22
三乙醇胺	緩衝劑	0.45	0.45	0.45	N/A	N/A	N/A
單水合檸檬酸	緩衝劑	N/A	N/A	N/A	0.11	0.22	0.11
對羥基苯甲酸甲酯	防腐劑	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
對羥基苯甲酸丙酯	防腐劑	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
丙二醇	穿透增強劑	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
甘油	保濕劑	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
聚山梨醇酯 80	乳化劑	0.01	0.01	0.01	N/A	N/A	N/A
NaCl	鹽	1.0	1.0	0.5	N/A	N/A	N/A
纖維素羥乙基醚 HXX	增稠劑	1.75	1.25	1.75	1.75	1.75	N/A
1.0 N HCl	pH 調節劑	補足至 pH 7.5	補足至 pH 7.5	補足至 pH 7.5	N/A	N/A	N/A
1.0 N NaOH	pH 調節劑	N/A	N/A	N/A	補足至 pH 4	補足至 pH 4	補足至 pH 4
鯨蠟硬脂醇	乳化穩定劑	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	4.0
聚西托醇 1000	非離子型界面活性劑	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1.0
環甲聚矽氧烷	美容增強劑	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2.0
二甲聚矽氧烷	美容增強劑	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1.0
純化水	溶劑	補足至 100	補足至 100	補足至 100	補足至 100	補足至 100	補足至 100

雷德唑來局部配方之穩定性測試

【0234】 表 17 中的配方是在 250-300 g 規模下混配。研究其在 (i) 零時、(ii) 在 2-8℃ 下、在 3 個月時、(iii) 在 25℃ 下、在 1 個月時、(iv) 在 25℃ 下、在 3 個月時、(v) 在 25℃ 下、在 6 個月時、(vi) 在 40℃ 下、在 1 個月時、(vii) 在 40℃ 下、在 3 個月時以及 (viii) 在 40℃ 下、在 6 個月時的穩定性。研究結果顯示於表 18 以及表 19 中。

表 18

條件	HCl 凝膠 1				HCl 凝膠 2				HCl 凝膠 3			
	API %	pH	黏度 (cP)	外觀	API %	pH	黏度 (cP)	外觀	API %	pH	黏度 (cP)	外觀
初始	101.1	7.41	28,400	白色至灰白色均質凝膠	100.0	7.26	9,200	白色至灰白色均質凝膠	99.9	7.27	28,600	白色至灰白色均質凝膠
3 個月, 2-8 °C	100.1	7.41	N/A	無變化	100.2	7.40	N/A	無變化	99.7	7.35	N/A	無變化
1 個月, 25 °C	98.5*	7.40	27,500	無變化	99.0*	7.29	9,400	無變化	98.9*	7.31	28,800	無變化
3 個月, 25 °C	98.2	7.35	26,100	無變化	98.9	7.27	9,900	無變化	98.7	7.26	26,500	無變化
6 個月, 25 °C	98.1	7.36	26,800	無變化	98.5	7.24	9,200	無變化	99.1	7.28	26,800	無變化
1 個月, 40 °C	98.5*	7.36	26,400	無變化	99.0*	7.25	9,700	無變化	98.9*	7.21	27,900	無變化
3 個月, 40 °C	96.9	7.15	27,700	無變化	96.5	7.19	9,600	無變化	96.6	7.14	27,800	無變化
6 個月, 40 °C	97.1	7.25	24,300	無變化	96.4	7.20	8,500	無變化	98.2	7.13	24,900	無變化

* 黏度為全峰，在約 0.24-0.60 分鐘%觀測到新峰。

表 19

條件	甲磺酸凝膠 1				甲磺酸凝膠 2				甲磺酸乳膏			
	API %	pH	黏度 (cP)	外觀	API %	pH	黏度 (cP)	外觀	API %	pH	黏度 (cP)	外觀
初始	100.2	3.84	24,800	透明至半透明均質凝膠	100.3	3.85	24,600	透明至半透明均質凝膠	98.3	4.16	66,000	白色至灰白色均質乳膏
1 個月, 25 °C	101.2	3.93	24,900	無變化	99.9	3.94	24,700	無變化	99.8	4.15	66,200	無變化
3 個月, 25 °C	99.5	3.88	24,900	無變化	99.3	3.94	24,700	無變化	99.9	4.00	67,500	無變化
6 個月, 25 °C	99.7	3.93	24,800	無變化	99.7	3.99	24,200	無變化	99.5	3.92	76,000	無變化
1 個月, 40 °C	102.9	3.89	24,900	無變化	100.1	3.86	23,800	無變化	99.7	4.05	67,500	無變化
3 個月, 40 °C	99.1	3.85	24,900	無變化	99.5	3.96	23,800	無變化	100.1	3.99	66,000	無變化
6 個月, 40 °C	99.7	3.91	24,400	無變化	100.1	3.92	24,300	無變化	101.0	4.02	75,100	無變化

【0235】 所有配方在 25°C 或 40°C 下、在 1 個月時，在 pH、黏度、外觀或對經基苯甲酸酯分析方面未出現顯著變化。未觀測到雷德唑來甲磺酸鹽配方出現顯著的新峰值。觀測到雷德唑來 HCl 鹽配方出現一些新峰值，其中在 40°C 出現較大峰值，但這些峰值很可能與在較高 pH 下出現的對經基苯甲酸酯降解產物有關，因為在媒劑配方中亦發現其。

【0236】 在 25°C 或 40°C 下 3 個月之後，在 pH、黏度、外觀或對

羥基苯甲酸酯分析方面未出現顯著變化。雷德唑來 HCl 鹽配方在較高儲存溫度下可能存在 pH 降低。未觀測到雷德唑來甲磺酸鹽配方出現顯著的新峰值。雷德唑來 HCl 鹽配方的 API 分析傾向於在較高儲存溫度下降低。發現雷德唑來 HCl 鹽配方出現其他峰值，但這些峰值很可能與在較高 pH 下出現的對羥基苯甲酸酯降解產物有關，因為在媒劑配方中亦發現其。對於雷德唑來 HCl 鹽配方而言，較高儲存溫度引起較低 pH 以及較低 API 分析值的一般傾向可能與以下相關：雷德唑來 HCl 鹽溶解愈多，pH 愈低且溶液中出現的 API 降解愈多。

【0237】雷德唑來 HCl 鹽配方的黏度在 40°C 下稍微降低，但在 25°C 下未降低。聚合物在較高 pH 以及溫度下可能存在極少的一些降解。雷德唑來甲磺酸凝膠的黏度未發生顯著變化。雷德唑來甲磺酸乳膏的黏度顯示增加，這對於乳膏在儲存時是正常的，因為其黏度降低是非所需的。這種過程對於雷德唑來甲磺酸乳膏而言進展很緩慢，這可歸因於分散相（亦即，其非油）中含有矽賦形劑。乳膏仍然是軟的且可展佈的。對羥基苯甲酸酯分析未出現顯著變化。雷德唑來甲磺酸鹽配方的 API 分析中未觀測到顯著的新峰值。雷德唑來 HCl 鹽配方的 API 分析從 3 個月時間點開始大部分不變。

實例 8：雷德唑來之局部乳膏配方

雷德唑來局部乳膏配方的開發

【0238】開發表 20 中之雷德唑來的示例性局部乳膏配方且如下製備：

- 在主容器中將必需量的純化水、無水檸檬酸與甘油混合。

- 將必需量的雷德唑來甲磺酸鹽混合於主容器中直至溶解。
- 在混合的同時，使用 1 N 氫氧化鈉溶液將主容器內容物的 pH 緩慢調節至 pH 3.8 與 pH 4.2 之間。
- 在對羥基苯甲酸酯相容器中將必需量的丙二醇、對羥基苯甲酸甲酯與對羥基苯甲酸丙酯混合直至對羥基苯甲酸酯溶解。
- 向主容器中添加對羥基苯甲酸酯相容器內容物。
- 在混合的同時，開始加熱主容器至 60℃。
- 向油相容器中添加必需量的鯨蠟硬脂醇、聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂醇、環甲聚矽氧烷以及二甲聚矽氧烷。
- 混合且加熱油相容器至 60℃。
- 將油相容器內容物添加至主容器中(當兩者均在 60℃時)。
- 主容器使用高剪力均質器開始混合。
- 在用高剪力均質器混合的同時，將主容器冷卻至 40℃。
- 停止高剪力均質器操作。
- 在混合的同時冷卻至≤30℃。

表 20. 雷德唑來局部乳膏配方

成分	等級	功能	0.5%甲磺酸乳膏 (w/w%)	0.75%甲磺酸乳膏 (w/w%)	1%甲磺酸乳膏 (w/w%)	1.8%甲磺酸乳膏 (w/w%)
雷德唑來甲磺酸鹽	N/A	活性成分	0.61	0.91	1.22	2.20
丙二醇	USP	穿透增強劑	10.00	10.00	10.00	10.00
鯨蠟硬脂醇	NF	乳化穩定劑	4.00	4.00	4.00	4.00
甘油	USP	保濕劑	2.00	2.00	2.00	2.00
環甲聚矽氧烷	NF	美容增強劑	2.00	2.00	2.00	2.00
聚乙二醇 20 鯨蠟硬脂基醚	NF	乳化穩定劑	1.00	1.00	1.00	1.00
二甲聚矽氧烷	NF	美容增強劑	1.00	1.00	1.00	1.00
對羥基苯甲酸甲酯	NF	防腐劑	0.15	0.15	0.15	0.15
無水檸檬酸	USP	緩衝劑	0.10	0.10	0.10	0.10

對羥基苯甲酸 丙酯	NF	防腐劑	0.05	0.05	0.05	0.05
氫氧化鈉	NF	pH 調節劑	補足至 pH 3.8 至 4.2	補足至 pH 3.8 至 4.2	補足至 pH 3.8 至 4.2	補足至 pH 3.8 至 4.2
純化水	USP	溶劑	補足至 100% (79.09)	補足至 100% (78.79)	補足至 100% (78.48)	補足至 100% (77.50)

雷德唑來局部乳膏配方的穩定性測試

【0239】 研究表 20 中所示之示例性雷德唑來局部乳膏配方的穩定性，如表 21-29 所示。

表 21. 在 300 mL 琥珀色玻璃瓶中、在 25℃ 以及 60 %相對濕度下儲存之 0.5 %甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	方法	時間點					
		初始			4 個月		
外觀	目測	白色至灰白色滑順型乳膏			白色至灰白色滑順型乳膏		
雷德唑來甲磺酸鹽：鑑別	TM-0732-01/C	陽性			陽性		
雷德唑來甲磺酸鹽：分析	TM-0732-01/C		w/w%	%標示值		w/w%	%標示值
		高	0.515	103.0	高	0.5096	101.9
		中	0.513	102.6	中	0.5014	100.3
		低	0.511	102.2	低	0.4930	98.6
		平均	0.513	102.6	平均	0.5013	100.3
容器中的均一性	TM-0732-01/C	0.4% RSD			1.7% RSD		
對羥基苯甲酸甲酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值			98%標示值		
對羥基苯甲酸丙酯：分析	TM-0732-01/C	102%標示值			98%標示值		
黏度	DVIII 流變儀 CP40 轉軸 10 RPM 2 分鐘 USP <911>	340 cP			361 cP		
pH	QI-020; USP <791>	3.9			4.0		
總好氧性微生物計數	QM-105; USP <61>	< 100 CFU/g			< 100 CFU/g		
總酵母以及黴菌計數	QM-105; USP <61>	< 10 CFU/g			< 10 CFU/g		

106-09-13

測試	方法	時間點	
		初始	4 個月
微生物限值	QM-110; USP <62>	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬

表 22. 在 300 mL 琥珀色玻璃瓶中、在 25℃ 以及 60%相對濕度下儲存之 0.75%甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	方法	時間點	
		初始	4 個月
外觀	目測	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏
雷德唑來甲磺酸鹽：鑑別	TM-0732-01/C	陽性	陽性
雷德唑來甲磺酸鹽：分析	TM-0732-01/C	% w/w %標示值	% w/w %標示值
		高 0.772 102.9	高 0.7507 100.1
		中 0.760 101.3	中 0.7552 100.7
		低 0.767 102.3	低 0.7490 99.9
		平均 0.766 102.2	平均 0.7516 100.2
容器中的均一性	TM-0732-01/C	0.8% RSD	0.4% RSD
對羥基苯甲酸甲酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值	96%標示值
對羥基苯甲酸丙酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值	95%標示值
黏度	DVIII 流變儀 CP40 轉軸 10 RPM 2 分鐘 USP <911>	324 cP	332 cP
pH	QI-020; USP <791>	4.0	4.0
總好氧性微生物計數	QM-105; USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
總酵母以及黴菌計數	QM-105; USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g
微生物限值	QM-110; USP <62>	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬

表 23. 在 300 mL 琥珀色玻璃瓶中、在 25℃ 以及 60%相對濕度下儲存之 1%甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	方法	時間點			
		初始		4 個月	
外觀	目測	白色至灰白色滑順型乳膏		白色至灰白色滑順型乳膏	
雷德唑來甲磺酸鹽：鑑別	TM-0732-01/C	陽性		陽性	
雷德唑來甲磺酸鹽：分析	TM-0732-01/C	% w/w	%標示值	% w/w	%標示值
		高	1.020 102.0	高	0.9970 99.7
		中	1.021 102.1	中	0.9706 97.1
		低	1.018 101.8	低	0.9285 92.9
		平均	1.020 102.0	平均	0.9654 96.6
容器中的均一性	TM-0732-01/C	0.1% RSD		3.6% RSD	
對羥基苯甲酸甲酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值		98%標示值	
對羥基苯甲酸丙酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值		99%標示值	
黏度	DVIII 流變儀 CP40 轉軸 10 RPM 2 分鐘 USP <911>	335 cP		364 cP	
pH	QI-020; USP <791>	3.7		3.8	
總好氧性微生物計數	QM-105; USP <61>	< 100 CFU/g		< 100 CFU/g	
總酵母以及黴菌計數	QM-105; USP <61>	< 10 CFU/g		< 10 CFU/g	
微生物限值	QM-110; USP <62>	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬		不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	

表 24. 在 500 mL 琥珀色玻璃瓶中、在 25℃ 以及 60%相對濕度下儲存之 1%甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	方法	時間點	
		初始	4 個月
外觀	目測	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏
雷德唑來甲磺酸鹽：鑑別	TM-0732-01/C	陽性	陽性

測試	方法	時間點			
		初始		4 個月	
雷德唑來甲 磺酸鹽：分析	TM-0732-01/C	% w/w	%標示值	% w/w	%標示值
		高	0.955 95.5	高	1.008 100.8
		中	1.013 101.3	中	1.016 101.6
		低	1.004 100.4	低	1.025 102.5
		平均	0.991 99.1	平均	1.014 101.4
容器中的均一性	TM-0732-01/C	3.1% RSD		0.8% RSD	
對羥基苯甲 酸甲酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值		103%標示值	
對羥基苯甲 酸丙酯：分析	TM-0732-01/C	100%標示值		102%標示值	
黏度	DVIII DVIII 流變儀 CP40 轉軸 10 RPM 2 分鐘 USP <911>	366 cP		330 cP	
pH	QI-020; USP <791>	3.9		3.9	
總好氧性微生物計數	QM-105; USP <61>	< 100 CFU/g		< 100 CFU/g	
總酵母以及黴菌計數	QM-105; USP <61>	< 10 CFU/g		< 10 CFU/g	
微生物限值	QM-110; USP <62>	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬		不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	

表 25. 在 500 mL 琥珀色玻璃瓶中、在 25℃ 以及 60%相對濕度下儲存之 1%甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	方法	時間點			
		初始		4 個月	
外觀	目測	白色至灰白色滑順型乳膏		白色至灰白色滑順型乳膏	
雷德唑來甲 磺酸鹽：鑑別	TM-0732-01/C	陽性		陽性	
雷德唑來甲 磺酸鹽：分析	TM-0732-01/C	% w/w	%標示值	% w/w	%標示值
		高	0.974 97.4	高	1.016 101.6
		中	0.994 99.4	中	1.010 101.0
		低	0.986 98.6	低	1.019 101.9
		平均	0.985 98.5	平均	1.015 101.5
容器中的均一性	TM-0732-01/C	1.0% RSD		0.5% RSD	

測試	方法	時間點	
		初始	4 個月
對羥基苯甲酸甲酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值	103%標示值
對羥基苯甲酸丙酯：分析	TM-0732-01/C	100%標示值	104%標示值
黏度	DVIII 流變儀 CP40 轉軸 10 RPM 2 分鐘 USP <911>	285 cP	306 cP
pH	QI-020; USP <791>	3.8	3.8
總好氧性微生物計數	QM-105; USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
總酵母以及黴菌計數	QM-105; USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g
微生物限值	QM-110; USP <62>	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬

表 26. 在 500 mL 琥珀色玻璃瓶中、在 25°C 以及 60%相對濕度下儲存之 1.8%甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	方法	時間點	
		初始	4 個月
外觀	目測	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏
雷德唑來甲磺酸鹽：鑑別	TM-0732-01/C	陽性	陽性
雷德唑來甲磺酸鹽：分析	TM-0732-01/C	% w/w %標示值	% w/w %標示值
		高 1.822 101.2	高 1.750 97.2
		中 1.823 101.3	中 1.758 97.7
		低 1.820 101.1	低 1.779 98.8
		平均 1.822 101.2	平均 1.762 97.9
容器中的均一性	TM-0732-01/C	0.1% RSD	0.8% RSD
對羥基苯甲酸甲酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值	102%標示值
對羥基苯甲酸丙酯：分析	TM-0732-01/C	99%標示值	100%標示值
黏度	DVIII 流變儀 CP40 轉軸 10 RPM 2 分鐘 USP <911>	324 cP	296 cP

測試	方法	時間點	
		初始	4 個月
pH	QI-020; USP <791>	3.6	3.6
總好氧性微生物計數	QM-105; USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
總酵母以及黴菌計數	QM-105; USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g
微生物限值	QM-110; USP <62>	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬

表 27. 在 500 mL 琥珀色玻璃瓶中、在 25℃ 以及 60%相對濕度下儲存之 1.8%甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	方法	時間點	
		初始	4 個月
外觀	目測	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏
雷德唑來甲磺酸鹽：鑑別	TM-0732-01/C	陽性	陽性
雷德唑來甲磺酸鹽：分析	TM-0732-01/C	% w/w %標示值	% w/w %標示值
		高 1.824 101.3	高 1.744 96.9
		中 1.821 101.2	中 1.740 96.7
		低 1.833 101.8	低 1.734 96.3
		平均 1.826 101.4	平均 1.739 96.6
容器中的均一性	TM-0732-01/C	0.3% RSD	0.3% RSD
對羥基苯甲酸甲酯：分析	TM-0732-01/C	101%標示值	102%標示值
對羥基苯甲酸丙酯：分析	TM-0732-01/C	100%標示值	102%標示值
黏度	DVIII 流變儀 CP40 轉軸 10 RPM 2 分鐘 USP <911>	309 cP	303 cP
pH	QI-020; USP <791>	3.4	3.4
總好氧性微生物計數	QM-105; USP <61>	< 100 CFU/g	< 100 CFU/g
總酵母以及黴菌計數	QM-105; USP <61>	< 10 CFU/g	< 10 CFU/g

測試	方法	時間點	
		初始	4 個月
微生物限值	QM-110; USP <62>	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬

表 28. 在 60 g 鋁層合管中、在 25℃ 以及 60%相對濕度下儲存之 0.75%甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	時間（月）			
	初始 ^a	1	2	3
外觀	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏
雷德唑來甲磺酸鹽：鑑別	陽性	陽性	陽性	陽性
雷德唑來甲磺酸鹽：分析	平均：102.2 %標示值 個別：80.0 至 120.0%標示值	平均：99.9 %標示值 個別：80.0 至 120.0%標示值	平均：105.5%標示值 個別：80.0 至 120.0%標示值	平均：102.1%標示值 個別：80.0 至 120.0%標示值
雷德唑來：相關物質	未測試	未測試	未測試	未測試
容器中的均一性	0.8 RSD	2.6 RSD	2.7 RSD	0.2 RSD
對羥基苯甲酸甲酯：分析	101 %標示值	96 %標示值	104 %標示值	100 %標示值
對羥基苯甲酸丙酯：分析	101 %標示值	95 %標示值	103 %標示值	98 %標示值
黏度	324 cP	332	442	343
pH	4.0	4.0	4.0	4.1
總好氧性微生物計數	<100 CFU/g	未測試	未測試	未測試
總酵母以及黴菌計數	<10 CFU/g	未測試	未測試	未測試
微生物限值	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	未測試	未測試	未測試

表 29. 在 60 g 鋁層合管中、在 40℃ 以及 75%相對濕度下儲存

存之 0.75%甲磺酸乳膏（非臨床 GLP）的穩定性資料

測試	時間（月）			
	初始 ^a	1	2	3
外觀	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏	白色至灰白色滑順型乳膏
雷德唑來甲磺酸鹽：鑑別	陽性	陽性	陽性	陽性
雷德唑來甲磺酸鹽：分析	平均：102.2 %標示值 個別：80.0 至 120.0%標示值	平均：99.0 %標示值 個別：80.0 至 120.0%標示值	平均：105.8 %標示值 個別：80.0 to 120.0%標示值	平均：101.6 %標示值 個別：80.0 至 120.0%標示值
雷德唑來：相關物質	未測試	未測試	未測試	未測試
容器中的均一性	0.8 RSD	1.8 RSD	0.7 RSD	0.6 RSD
對羥基苯甲酸甲酯：分析	101 %標示值	94 %標示值	103 %標示值	99 %標示值
對羥基苯甲酸丙酯：分析	101 %標示值	92 %標示值	102 %標示值	99 %標示值
黏度	324 cP	382 cP	335 cP	450 cP
pH	4.0	4.0	4.0	4.0
總好氧性微生物計數	<100 CFU/g	未測試	未測試	未測試
總酵母以及黴菌計數	<10 CFU/g	未測試	未測試	未測試
微生物限值	不存在金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌以及臨床上顯著的革蘭氏陰性桿菌以及 β-溶血性鏈球菌屬	未測試	未測試	未測試

【0240】 根據 TM-0732-01/C 方法獲得表 21-29 中的以下測試結果：雷德唑來：分析，雷德唑來：相關物質，容器中的均一性，對羥基苯甲酸甲酯以及對羥基苯甲酸丙酯。TM-0732-01/C 方法是 HPLC 逆相程序，其在 30℃ 使用 C18 管柱(Waters Symmetry Shield RP18，3.5 μm，4.6×100 mm) 以及二元流動相：(A) 含有 0.1%甲

酸的水以及 (B) 含有 0.1% 甲酸的甲醇，流速為 1.4 mL/min。注射體積是 5 μ L 且在環境溫度下注射樣品。梯度程序使流動相 B 之量在 16 分鐘內自 15% (初始) 線性遞增至 100% (最終)。接著使泵在 100% 流動相 B 時保持 2 分鐘，隨後恢復初始等度條件。恢復初始條件之後，在下一次注射之前，使系統平衡至少 7 分鐘。此方法是使用 380 nm 參考波長、藉由 270 nm UV 偵測。自動取樣器沖洗液是 1:1 水:乙腈。梯度的起始時間可以基於所用 HPLC 系統的滯留體積以及雷德唑來甲磺酸鹽峰的溶離時間來調整。此方法能夠分別偵測以及定量 0.02 w/w% 以及 0.05 w/w% 雜質。

【0241】 樣品以及標準物的稀釋劑是藉由將 850 mL 水、150 mL 乙腈與 1.0 mL 甲酸合併來製備。雷德唑來鹽酸鹽標準在稀釋劑中是 0.5 mg/mL。若在藉由倒置以及音波處理進行混合的情況下未完全溶解，則添加幾滴甲酸以促進溶解。雷德唑來 LOQ 標準在稀釋劑中是 0.05 w/w% (0.25 μ g/mL)。在稀釋劑中製備濃度為 0.56 mg/mL 的雷德唑來甲磺酸鹽樣品。若在藉由倒置以及音波處理進行混合的情況下未完全溶解，則添加幾滴甲酸以促進溶解。

【0242】 若樣品層析圖中的主峰與參考物質所產生之峰的滯留時間對應 (在 $\pm 2.5\%$ 內)，則確認雷德唑來身分。雷德唑來的預期滯留時間是 5.05 分鐘且相對滯留時間是 1.00。

【0243】 雷德唑來甲磺酸鹽的定量是藉由外部標準物校準來進行。校準係數計算如下：

$$\text{校準係數(CF)} = \frac{A_{\text{Std}}}{\text{Conc}_{\text{Std}} \times P_{\text{Std}}} ,$$

其中 A_{Std} 是標準溶液中之雷德唑來峰面積， Conc_{Std} 是標準溶

液中之雷德唑來濃度 ($\mu\text{g/mL}$)，且 P_{Std} 是標準物中之雷德唑來純度 (%)。接著如下測定雷德唑來含量 ($\text{w/w}\%$)：

$$\text{RX-1741 含量(w/w\%)} = \frac{A_{\text{RX-1741}} \times 100}{\text{Conc}_{\text{Smp}} \times \text{CF}} \times \frac{\text{MW}_{\text{RX-1741 甲磺酸鹽}}}{\text{MW}_{\text{RX-1741HCl}}},$$

其中 $A_{\text{RX-1741}}$ 是樣品溶液中之雷德唑來峰面積， Conc_{Smp} 是樣品溶液中之雷德唑來濃度 ($\mu\text{g/mL}$)， CF 是校準係數 (面積/微克)， $\text{MW}_{\text{RX-1741 甲磺酸鹽}}$ 是 534.56 g/mol ，且 $\text{MW}_{\text{RX-1741HCl}}$ 是 474.92 g/mol 。雷德唑來含量可基於無水以及無溶劑來如下校正：

$$\frac{\text{RX-1741 \%w/w(甲磺酸鹽或鹽酸鹽原樣)} \times 100}{100 - [\text{水含量 (w/w\%)} + \text{總溶劑含量 (w/w\%)}]}。$$

【0244】 相關雜質的定量是藉由雷德唑來甲磺酸鹽外部標準物的相對反應係數 (RRF) 來進行。雜質含量如下測定：

$$\text{雜質含量 (w/w\%)} = \frac{A_{\text{imp}} \times 100}{\text{Conc}_{\text{smp}} \times \text{RRF} \times \text{CF}},$$

其中 A_{imp} 是雜質峰面積， Conc_{smp} 是樣品濃度 (mg/mL)， RRF 是雜質的相對反應係數，且 CF 是雷德唑來的校準係數 (面積/毫克)。

【0245】 表 21-29 中的其他測試是根據 USP 進行。舉例而言，表 21-29 中的測試是根據以下進行：2016 USP <61>中的「未消毒產品的微生物學檢查：微生物計數測試 (Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests)」；2016 USP <62>中的「未消毒產品的微生物學檢查：指定微生物的測試 (Microbiological Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms)」；2016 USP <791>中的「pH」；以及 2016 USP <912>中的「黏度-旋轉方法 (Viscosity-Rotational Methods)」，前述文獻的所有內容均全文併入本文供參考。

實例 9：雷德唑來局部配方的弗朗茲細胞（Franz Cell）擴散研究

【0246】 使用弗朗茲擴散細胞系統研究表 17 中之局部配方活體外滲透皮膚以及透過完整人屍體皮膚的速率以及程度。

實驗概述

【0247】 針對用於分析雷德唑來之具有可變波長偵測器(「VWD」)之 Agilent 1200 HPLC 所開發的高壓液相層析(「HPLC」)分析條件如表 30 中所述。

表 30. 用於偵測雷德唑來的 HPLC 條件

儀器：	具有二次泵的 Agilent 1200 VWD	
管柱：	Eclipse C8：5 μm 孔徑，4.6×150 mm 尺寸	
流動相：	A：含有 0.1%甲酸的水（HPLC 級） B：含有 0.1%甲酸的甲醇（HPLC 級）	
梯度：	時間（分鐘）：	%B
	0	10%
	2	10%
	6	95%
	6.5	95%
流速：	1.0 mL/min	
管柱溫度：	30°C	
UV 偵測：	270 nm	
注射體積：	30 μL	
滯留時間：	鹽酸鹽以及甲磺酸鹽：約 5.55 分鐘	

【0248】 在研究過程期間使用表 31 中的試劑。

表 31. 研究期間使用的試劑

	供應商	目錄號	批號
磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）	Quality Biological	119-069-491	721143
二甲亞砜（DMSO）	Macron	2969-08	0000095948
甲醇（MeOH）	Alfa Aesar	22909	X09A921
Ultimata Gold XR	Perkin Elmer	6013119	79-12511
氘化水	Perkin Elmer	Net001B001	2046527
水（HPLC）	EMD	WX0008-1	55183
甲酸	Fluka	56302	BCBM7881V

【0249】 完整人屍體皮膚購自紐約消防員組織庫（New York Firefighters Tissue Bank, NY, NY）。藉由組織庫對皮膚進行植皮至

約 500 μm 厚度且自後軀幹收集。組織庫提供的供體資訊是：白種人，男性，年齡：59，COD：心肥大，供皮部位：後軀幹。得自組織庫的供體 ID#是：WM092114。自組織庫接收皮膚後，將皮膚在 -20°C 下冷凍儲存直至實驗上午。使用之前，自冷凍機中移出皮膚且允許在室溫下充分解凍。在實驗期間使用僅目測完整的皮膚區域。

【0250】 基於溶解度研究結果，選擇含有 0.01 wt% NaN_3 （作為防腐劑添加）的 pH 5.5 磷酸鹽緩衝鹽水（「PBS」）作為受體流體。活性劑在受體流體中的溶解度就甲磺酸鹽而言顯示為約 15 $\mu\text{g/mL}$ 且就 HCl 鹽而言顯示為 $>100 \mu\text{g/mL}$ ，兩者足以維持通量研究中的沈降條件。製備適當 pH 的受體溶液且在抽真空的同時，藉由經由 ZapCap CR 0.2 μm 膜過濾受體流體來進行脫氣。

【0251】 實驗中使用受體體積為 3.3 mL 的定製弗朗茲擴散細胞。皮膚可供每個細胞利用的擴散表面積是 0.55 cm^2 。在實驗期間使用攪拌式乾燥塊加熱器將受體流體維持在 32°C 且用攪拌棒連續攪拌流體。組裝擴散細胞的步驟概述如下：

1. 自冷凍機中移出屍體皮膚且允許在生物安全罩中除霜 30 分鐘。在打開包裝之前，將皮膚充分地除霜。

2. 自包裝中移出屍體皮膚且置放於生物安全罩工作臺面上，角質層一側向上。用擦拭紙（Kimwipe）將皮膚拍乾，接著噴灑新鮮 PBS 且再次拍乾。此過程重複 3 次以上，以移除存在於皮膚上的任何殘餘物。

3. 接著將脫氣的受體流體填入受體孔且向每個受體孔中添加經鐵氟龍（Teflon）塗佈的攪拌棒。

4. 檢查除霜的屍體皮膚且僅使用厚度均一且表面無可見損傷的區域。

5. 將皮膚切成約 2 cm×2 cm 正方形。

6. 皮膚片集中於供體細胞上，角質層（SC）一側向上。

7. 再次集中皮膚且邊緣向外展平。接著將供體孔與受體孔對齊且用彈簧夾夾緊。

8. 必要時添加額外的受體流體。藉由傾動細胞、允許空氣沿著樣品孔口逸出來移除存在的任何氣泡。

9. 接著將擴散細胞置放於攪拌式乾燥塊加熱器中且允許自受體流體復水 20 分鐘。塊式加熱器在整個實驗中，在連續攪拌下維持在 32°C。

10. 20 分鐘之後，檢查皮膚表面。若皮膚濕潤或顯示「出汗」跡象，則 SC 視為受損。未鑑別出皮膚片受損。

【0252】 細胞已組裝且允許皮膚復水 20 分鐘後，使用氙化水測試對每個皮膚切片的障壁完整性進行測試，隨後將配方給予皮膚。

1. 向每個 FDC 供體孔中添加 150 μL 氙化水（外加 25 μCi 水/10 mL 水）的等分試樣。

2. 5 分鐘之後，自供體孔移除氙化水且使用擦拭紙將皮膚拍乾。

3. 移除氙化供體流體之後，將受體孔攪拌另外 1 小時。

4. 攪拌 1 小時之後，自每個受體孔獲取 300 μL 等分樣品。丟棄剩餘受體流體且用新鮮 PBS 置換（膜完整性研究僅使用 PBS 作為受體流體）。

5. 向每個樣品等分試樣中添加 600 μL 閃爍混合液（Ultima

Gold XR)。

6. 接著使用液體閃爍計數器 (「LSC」) 測量受體孔等分試樣的氬含量。
7. LSC 分析完成之後，分析結果。顯示水通量異常高的任何 FDC 丟棄。所有細胞在此實驗中低於此截止值。
8. 接著根據 H³ 水通量 (亦即，多少氬傳遞至受體孔中) 評定 FDC。接著分配 FDC，以便向每種配方賦予 FDC，其中氬化水通量平均值幾乎相等。
9. 膜完整性檢查研究完成後，用受體流體置換整個受體腔室體積。

【0253】 膜完整性測試完成且對細胞進行適當分選後，將配方施用至皮膚角質層上。此研究中使用一次性給藥方案。使用正排量式 Nichiryo 吸移管將測試物以 5 μL 劑量施用至皮膚上。接著使用玻璃桿將配方展佈於皮膚表面上。在實驗期間，供體細胞的蓋子不打開。每個細胞的雷德唑來劑量顯示於表 32 中。雷德唑來劑量在配方中呈現 1.0 之比重。

表 32. 各種配方中的雷德唑來鹽濃度以及每個細胞的雷德唑來劑量

配方	wt/wt%雷德唑來鹽	每個細胞的標稱配方劑量	每個細胞的雷德唑來鹽劑量
HCl 凝膠 1	1.08	5 μL	98.2 μg/cm ²
HCl 凝膠 2	1.08	5 μL	98.2 μg/cm ²
HCl 凝膠 3	1.08	5 μL	98.2 μg/cm ²
甲磺酸凝膠 1	1.22	5 μL	110.91 μg/cm ²
甲磺酸凝膠 2	1.22	5 μL	110.91 μg/cm ²
甲磺酸乳膏	1.22	5 μL	110.91 μg/cm ²

【0254】 在 4、8 以及 24 小時，使用有刻度之 Hamilton 型注射器

針筒自受體孔中抽取 300 μ L 樣品等分試樣。添加新鮮受體培養基以置換 300 μ L 樣品等分試樣。接著使用 0.2 μ m GHP 濾膜盤過濾樣品。

【0255】 在 24 小時，用 PBS/乙醇洗滌皮膚，接著使用經 PBS/乙醇浸泡的 KimWipes 擦乾淨。擦去殘餘配方且用 KimWipes 將皮膚拍乾，角質層用膠帶剝離三次，每次膠帶剝離由以下組成：經由均勻施壓將玻璃紙膠帶施加至皮膚上且剝離膠帶。

【0256】 用膠帶剝離皮膚之後，接著使用鑷子將每片表皮與下層皮膚組織分離。收集表皮以及皮膚組織且置放於 4 mL 硼矽酸鹽玻璃瓶中。分離所有皮膚片之後，向每個小瓶中添加 2 mL 萃取溶劑（純 DMSO）。接著將小瓶在平緩振盪下，在 32 $^{\circ}$ C 培育 24 小時。24 小時之後，獲取樣品等分試樣且使用 0.20 μ m GHP 過濾膜盤過濾。

【0257】 使用如上文所概述的分析方法分析樣品等分試樣。分析之前，將樣品冷凍儲存（-20 $^{\circ}$ C），以防止活性劑出現任何非所需的降解。

結果

【0258】 遞送劑量結果（使用所有六次重複，包含離群值）顯示於表 33 中。

表 33. 雷德唑來之遞送劑量（ μ g/cm²）（包含離群值）

時間	HCl 凝膠 1	HCl 凝膠 2	HCl 凝膠 3	甲磺酸凝膠 1	甲磺酸凝膠 2	甲磺酸乳膏
4 小時	0.846 $\pm$ 0.148	0.726 $\pm$ 0.155	0.462 $\pm$ 0.156	0.461 $\pm$ 0.134	0.378 $\pm$ 0.066	0.660 $\pm$ 0.175
8 小時	1.691 $\pm$ 0.361	1.245 $\pm$ 0.216	0.798 $\pm$ 0.272	0.788 $\pm$ 0.261	0.657 $\pm$ 0.152	1.081 $\pm$ 0.368
24 小時	3.389 $\pm$ 0.776	2.781 $\pm$ 0.743	1.602 $\pm$ 0.587	1.744 $\pm$ 0.687	1.274 $\pm$ 0.307	1.825 $\pm$ 0.589
表皮	0.124 $\pm$ 0.015	0.106 $\pm$ 0.021	0.125 $\pm$ 0.018	0.467 $\pm$ 0.057	0.545 $\pm$ 0.087	2.631 $\pm$ 0.466

真皮	0.332 ± 0.034	0.310 ± 0.027	0.296 ± 0.039	0.400 ± 0.027	0.352 ± 0.027	0.771 ± 0.127
----	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

【0259】 圖 5 以圖形方式繪示不同配方經皮以及皮膚遞送之表 33 比較性遞送劑量。

【0260】 遞送劑量結果（使用所有六次重複，排除離群值）顯示於表 34 中。

表 34. 雷德唑來之遞送劑量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）（排除離群值）

時間	HCl 凝膠 1	HCl 凝膠 2	HCl 凝膠 3	甲磺酸凝膠 1	甲磺酸凝膠 2	甲磺酸乳膏
4 小時	0.846 ± 0.148	0.726 ± 0.155	0.315 ± 0.062	0.461 ± 0.134	0.378 ± 0.066	0.660 ± 0.175
8 小時	1.691 ± 0.361	1.245 ± 0.216	0.548 ± 0.126	0.788 ± 0.261	0.657 ± 0.152	1.082 ± 0.368
24 小時	3.389 ± 0.776	2.781 ± 0.743	1.067 ± 0.285	1.744 ± 0.687	1.274 ± 0.307	1.825 ± 0.589
表皮	0.124 ± 0.015	0.086 ± 0.005	0.125 ± 0.018	0.467 ± 0.057	0.545 ± 0.087	2.631 ± 0.466
真皮	0.332 ± 0.034	0.310 ± 0.027	0.296 ± 0.039	0.400 ± 0.027	0.352 ± 0.027	0.771 ± 0.127

【0261】 圖 6 以圖形方式繪示不同配方經皮以及皮膚遞送之表 34 比較性遞送劑量。

【0262】 一般而言，較佳為受體流體具有一些、但非過高的生物可用性以最小化全身性（亦即，血漿）負荷。一般而言，藥物在真皮層中證明藥物能夠到達作用部位。HCl 凝膠 1 以及 HCl 凝膠 2 經皮遞送的雷德唑來比 HCl 凝膠 3 多。鹽酸鹽配方在受體相中具有顯著的藥物含量且在真皮或表皮中的藥物含量極少，這可能歸因於毛囊輸送，所述毛囊輸送對於輸送至堵塞的毛囊中可能存在問題。雖然甲磺酸凝膠 1、甲磺酸凝膠 2 以及甲磺酸乳膏經皮遞送的雷德唑來的量在統計學上皆相似，但是甲磺酸乳膏遞送至皮膚中的雷德唑來多於甲磺酸凝膠 1 以及甲磺酸凝膠 2。甲磺酸乳膏證明受體相中所遞送之藥物的量與真皮以及表皮之間存在良好的平

衡。

實例 10：雷德唑來用於治療皮膚感染的用途

【0263】 用多種局部雷德唑來配方治療可以用作治療、預防或降低由各種雷德唑來敏感性微生物病原體引起或介導之各種病狀風險的方法。病狀包含皮膚以及軟組織感染（例如膿皰、紅斑痤瘡、細菌性結膜炎、外耳炎、毛囊炎以及局部傷口感染）、痤瘡、醫院內或葡萄球菌攜帶者鼻預防，以及其他細菌性感染，如細菌性陰道炎。雷德唑來敏感性微生物病原體包含痤瘡丙酸桿菌、陰道加德納氏菌以及金黃色葡萄球菌（包含二甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌）。

配方提議

【0264】 對於無併發症的皮膚以及軟組織感染、鼻菌落形成以及痤瘡而言，將雷德唑來調配成局部半固體劑型（例如軟膏、乳膏、洗劑、溶液、發泡體或凝膠）用於局部皮膚施用。

【0265】 將雷德唑來調配成乳膏或發泡體用於陰道內施用以治療由陰道加德納氏菌引起的細菌性陰道炎。

【0266】 可以使用的典型組成物包含 0.1 mg 至 1500 mg 雷德唑來。

投藥方式以及持續治療時間（基於可能有效性的預期範圍）

【0267】 對於痤瘡而言，設想每日局部施用 1-2 次，歷時 4-12 週。

【0268】 對於無併發症的皮膚以及軟組織感染（由金黃色葡萄球菌/MRSA（例如膿皰、紅斑痤瘡、細菌性結膜炎、外耳炎、毛囊炎以及局部傷口感染）引起）而言，設想每日局部施用 1-2 次，歷時多日至 2 週。

【0269】 對於醫院內或葡萄球菌攜帶者鼻預防（包含 MRSA）而

言，設想每日局部施用 1-2 次，歷時 3-7 日。

【0270】對於細菌性陰道炎/陰道炎而言，設想陰道內投藥每日 1-2 次，歷時 3-7 日。

治療終點

【0271】對於痤瘡而言，終點是發炎性與/或非發炎性病變的清除或實質性減小。

【0272】對於無併發症的皮膚以及軟組織而言，終點是所有臨床症狀以及感染症狀（例如紅斑、結痂、灼燒/刺痛、搔癢症等）消退。

【0273】對於醫院內或葡萄球菌攜帶者鼻預防（包含 MRSA）而言，終點是陰性培養物。

【0274】對於細菌性陰道炎/陰道炎而言，終點是所有臨床症狀以及感染症狀（例如 AMSEL 標準之逆轉、陰道排泄物、臭味、灼燒/刺痛、 $\text{pH} \leq 4.5$ ，以及線索細胞之消除）消退。

【0275】所揭露的方法足以滿足所提出的終點。

參考文獻併入

【0276】各專利文件（包括更正證明書、專利申請文件、科學論文、政府報導、網站以及本文所提及之其他參考文獻）之全部揭露內容以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

等效物

【0277】本發明可以其他具體形式來實施而這些具體形式不背離其精神或基本特徵。因此，前述實施例在所有態樣中應視為說明而非限制本文所述的本發明。因此，本發明之範圍由隨附申請專利範圍而非前述說明指定，且希望其中涵蓋申請專利範圍等效物

之含義及範圍內出現的所有變化。

【符號說明】

【0278】

無

