

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880021603.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 3 月 31 日

[11] 公开号 CN 101686956A

[22] 申请日 2008.4.23

[21] 申请号 200880021603.2

[30] 优先权

[32] 2007.4.27 [33] US [31] 60/914,376

[86] 国际申请 PCT/US2008/005225 2008.4.23

[87] 国际公布 WO2008/133901 英 2008.11.6

[85] 进入国家阶段日期 2009.12.23

[71] 申请人 谢尔英·普劳有限公司

地址 瑞士卢塞恩

[72] 发明人 S·汤吉亚尼 K·A·弗里豪夫

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李进 李炳爱

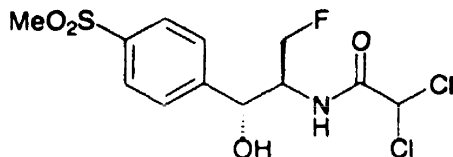
权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 6 页

[54] 发明名称

用环糊精增加氟苯尼考及结构相关的抗生素的溶解度的化合物和方法

[57] 摘要

氟苯尼考(FFC)在水中的相对低的溶解度(1.3mg/mL),限制了其治疗猪和家禽的肺病的加药饮用水系统中的应用。现行的制剂采用高容量的有机溶剂,以在自动比例调节器混合箱系统中达到所需的13.5mg/mL的FFC浓度,而对于该领域的使用者而言存在现实的缺点。本发明涉及与天然和改性环糊精形成的复合物对FFC和相关结构的抗生素在水中溶解度的影响。此外,本发明涉及作为助溶剂的聚乙二醇(PEG-300)在FFC-环糊精系统中的作用,在混合箱系统中达到所需FFC剂量并避免高容量的有机溶剂。



1. 一种组合物，其包含：
 - a) 从约 2.5 至约 35 wt%的氟苯尼考或其药学上可接受的盐；
 - b) 从约 0.5 至约 20 wt%的环糊精；和
 - c) 从约 20 至约 95 wt%的水、溶剂和/或其混合物。
2. 权利要求 1 的组合物，其中的氟苯尼考或其药学上可接受的盐占组合物的约 15 至约 25 wt%。
3. 权利要求 2 的组合物，其中的氟苯尼考或其药学上可接受的盐占组合物的约 20 至约 25 wt%。
4. 权利要求 1 的组合物，其中的环糊精是天然环糊精、改性环糊精，或其混合物。
5. 权利要求 4 的组合物，其中的天然环糊精选自 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精，及其混合物。
6. 权利要求 4 的组合物，其中的改性环糊精选自 HP- β 环糊精、磺基烷基-环糊精、甲基化环糊精、乙基化环糊精，及其混合物。
7. 权利要求 1 的组合物，其中的环糊精占组合物的约 0.5 至约 15 wt%。
8. 权利要求 7 的组合物，其中的环糊精占组合物的约 5 至约 10 wt%。
9. 权利要求 1 的组合物，其中的水占组合物的约 40 至约 80 wt%。
10. 权利要求 9 的组合物，其中的水占组合物的约 5 至约 10 wt%。
11. 权利要求 1 的组合物，其中的溶剂选自聚乙二醇 300、聚乙二醇 400、丙二醇、2-吡咯烷酮、n-甲基吡咯烷酮及其混合物。
12. 权利要求 1 的组合物，其中的溶剂占组合物的约 10 至约 60 wt%。
13. 权利要求 12 的组合物，其中的溶剂占组合物的约 15 至约 40 wt%。

14. 权利要求 1 的组合物，其还包含选自以下的成分：防腐剂、抗氧剂、稳定剂、着色剂、甜味剂、矫味剂，及其混合物。

15. 一种治疗或预防疾病的方法，所述方法包括：

将权利要求 1 的组合物直接导入水中或通过比例调节器混合箱系统导入水中；和

给予有需要的患者有效治疗量的产品、该产品由将所述组合物导入水中而形成。

16. 权利要求 15 的方法，其中给予所述患者的氟苯尼考或其药学上可接受的盐的浓度为约 0.01 至约 0.2 mg/ml。

17. 一种用于在患者中治疗或预防疾病的药剂盒，所述药剂盒包含权利要求 1 的组合物和用于将组合物导入给予患者的饮用水中的说明书。

18. 一种氟苯尼考复合物，其包含氟苯尼考和环糊精的密切组合，其通过形成权利要求 1 的组合物和去除水、溶剂和/或其混合物以形成复合物来制备。

19. 权利要求 1 的组合物，其中的溶剂：水的比率为从约 1 至约 10。

20. 权利要求 19 的组合物，其中的溶剂：水的比率为从约 1 至约 5。

21. 权利要求 20 的组合物，其中的溶剂：水的比率为从约 1 至约 3。

用环糊精增加氟苯尼考及结构相关的抗生素 的溶解度的化合物和方法

发明背景

1. 发明领域

本发明涉及具有增加的在水中溶解度的含氟苯尼考(florfenicol)的制剂。特别是,本发明涉及用环糊精形成氟苯尼考复合物以改善其在水中溶解度。

2. 相关领域的描述

氟苯尼考是广谱抗生素,结构与开发作为用于牛、猪、家禽和鱼的兽用治疗的甲砒霉素(thiomphenicol)和氯霉素相关。

Nuflor®饮用水浓缩液是先灵-保雅(Schering-Plough)公司设计的为含 23 mg/ml 氟苯尼考的口服溶液产品。该产品作为猪和家禽的饮用水系统的添加剂而被开发。当给予的剂量在饮用水中的浓度为 400 mg/gal (~0.1 mg/ml)时,该产品使肉用仔鸡中的大肠杆菌(E. coli)性气囊炎(airsacculitis)的死亡率降至最低,并且最大限度地减少猪的与胸膜肺炎放线杆菌(Actinobacillus pleuropneumonia)、多杀巴斯德氏菌、支原体属、猪霍乱沙门菌(Salmonella cholerae suis)和猪链球菌 II 型相关的呼吸道疾病。

与 Nuflor®产品相关的一个挑战是氟苯尼考在水中的溶解度相当低。一般地,或者将该产品直接加至大体积的饮用水源中,或者通过比例调节器混合箱系统将该产品加至大体积的饮用水源中。这些方法需要制剂不仅以 400 mg/gal (~0.1 mg/mL)的有效浓度,而且还以~13.5 mg/mL 的浓度溶于大体积饮用水中,以使应用典型的 1:128 (1 盎司(oz)至 1 加仑)混合比率的比例调节器。氟苯尼考在水中的溶解度(1.23

mg/mL)允许直接加料至大体积饮用水中而使问题最小化;然而,所需的用于比例调节器系统的浓度大十倍。因此,对于增加氟苯尼考在水中的溶解度进行了努力。

环糊精是一组环状低聚物,其含有与 α -1-4键连接的 α -D-吡喃型葡萄糖单位。有三种熟知的天然存在的CDs: α 、 β 和 γ ,其分别由六、七或八个吡喃型葡萄糖单位组成(图1)。另外,也已知改性CDs,诸如HP- β 环糊精和磺基(sulfo)烷基醚-环糊精,其具有弹性并能够整合多种分子结构。由于它们独特的结构,已知CDs表现为复合物形成(complex formation)。复合物形成被定义为可逆性地诱捕客体分子进入主体分子腔内以得到一个新的实体,即包含络合物(inclusion complex)。

环糊精被用于药物制剂中,因为它们能够通过形成非共价的包含络合物而增加多种药物的表观溶解度、稳定性和生物利用度。与环糊精的复合作用是增加水溶性差的药用化合物的溶解度的有用的方法。环糊精能够在水性溶液中作为主体与有机和无机分子形成包含络合物。主体环糊精和客体分子之间的包含络合物的形成,一般是环糊精腔的尺寸和客体分子的尺寸的函数。天然环糊精在尺寸和形状方面存在某些限制,因而应用改性环糊精以克服与天然环糊精相关的局限。

发明简述

本发明的组合物通常呈可溶性粉末、可溶性颗粒或准备在溶剂中重新构成的冻干粉末/饼块的形式。

其它可能的制剂包括,但不限于待用的溶液剂、胶囊剂和片剂,以及其它局部使用的制剂。

与此相应的,本发明的一个方面提供组合物,其包含:

- a) 从约2.5至约35 wt%的氟苯尼考或其药学上可接受的盐;
- b) 从约0.5至约20 wt%的环糊精;和
- c) 从约20至约95 wt%的水、溶剂和/或其混合物。

该组合物可通过去除水和/或溶剂以形成复合物,而呈现氟苯尼考和环糊精的紧密的复合物的形式。

有机溶剂和环糊精的组合在改善氟苯尼考在水中的溶解度方面具有显著效用。这样的协同增效作用减少必需达到所需药物在溶液中的浓度并且随着时间的推移而维持在溶液中的药物的溶剂的量。此在本领域的实际应用,诸如在用于动物饮用水系统的自动比例调节器混合箱系统中产生许多优点。还可能提供对用户友好的氟苯尼考浓缩物溶液,因此避免使用高容量的溶剂和难以处理和适当地处置的大容量的容器。而且,环糊精和有机溶剂在增加氟苯尼考溶解度方面的联合作用,可用于减少环糊精在制剂中的量,因此限制了产品的总成本。

另外,采用溶解度研究(图 5 和图 6),已显示药物氟苯尼考和天然和/或改性环糊精之间在水中形成的复合物具有已相当高的、经计算的结合常数。这样提供的优势在于,通过增加其溶解度,而有利于药物氟苯尼考与环糊精在水中的制剂,并且提供达到在水中的所需浓度而无有机溶剂的辅助的便利。

图的解析

图 1 是 α 、 β 和 γ 环糊精的化学结构的图解表示。

图 2 是环糊精的物理结构的图示说明。

图 3 是 SBE-和 HP- β -CD 的化学结构的图解表示。

图 4 是氟苯尼考的化学结构的图解表示。

图 5 是氟苯尼考在 β 环糊精中的相溶解度图表。

图 6 是氟苯尼考在 γ 环糊精中的相溶解度图表。

图 7 是氟苯尼考在 HP- β 环糊精中的相溶解度图表。

图 8 是氟苯尼考在 Captisol (一种磺基烷基醚环糊精的类型)中的相溶解度图表。

发明详述

本发明提供用于动物饮用水系统的、包含氟苯尼考或其药学上可接受的盐的组合物。在本发明的一些优选的方面，氟苯尼考呈现为水性制剂、溶剂制剂、水/溶剂制剂、粉末剂、颗粒剂或冻干的粉末/饼块。其它制剂包括现用的溶液剂、胶囊剂、片剂，以及其它局部使用的制剂。以上的每一种制剂可直接加到饮用水系统中，以达到具有快速溶解率分布的抗生素治疗剂量。

本发明制剂的一个关键成分是药物氟苯尼考。可将氟苯尼考制备为游离碱或其盐形式，并且也为其任何衍生物形式，诸如磷酸盐衍生物以及任何的氟苯尼考前药。氟苯尼考是不具吸湿性的，所以它在制剂中的结合不引起由于水吸收所致的不稳定性。氟苯尼考也称为[R-(R*,S*)]-2,2-二氯-N-[1-(氟代甲基)-2-羟基-2-[4-(甲基磺酰基)苯基]-乙基]乙酰胺(见图4)。用于制备该优选的抗生素的方法以及用于这样的方法的中间体在美国专利号4,311,857; 4,582,918; 4,973,750; 4,876,352; 5,227,494; 4,743,700; 5,567,844; 5,105,009; 5,382,673; 5,352,832; 和5,663,361中描述。另一个优选的抗生素是甲砒霉素。前述药物的药学上可接受的盐也期望加入本文描述的制剂中。

在本发明的一些方面，包含在组合物中的氟苯尼考的量可在约2.5至约35 wt%范围内。在优选的方面，氟苯尼考的量从约15至约25 wt%，而在更优选的方面，该量从约20至约25 wt%。

本发明的组合物优选包含环糊精。所述环糊精可为天然环糊精、改性环糊精或其混合物。天然环糊精的非限制性名单为 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精及其混合物。改性环糊精可包括，例如，HP- β 环糊精、磺基烷基-环糊精、甲基化环糊精、乙基化环糊精，及其混合物。

包含在本发明组合物中的环糊精的量占该组合物的从约0.5至约20 wt%。优选地，该量为从约0.5至约15 wt%，而更优选地为组合物的从约5至约10 wt%。

本发明的组合物也优选包括水、溶剂，或其混合物。溶剂和环糊精的协同增效作用的组合显著改善氟苯尼考在水中的溶解度。这样的

协同增效作用减少必需达到溶液中所需的药物浓度并且随着时间的过去维持药物在溶液中的溶剂的量。作为结果，其变得更易于通过用于动物饮用水的自动比例调节器混合箱系统给予药物。另外，得到用户友好的氟苯尼考浓缩物溶液，由此避免使用高容量的溶剂和难以处理和适当地处置的大容量容器。而且，环糊精和溶剂在增加氟苯尼考溶解度中的联合作用，可用于减少环糊精在制剂中的量，这样，限制了产品的总成本。

溶剂的非限制性实例包括聚乙二醇 300、聚乙二醇 400、丙二醇、2-吡咯烷酮(pyrol)、n-甲基吡咯烷酮，及其混合物。

一般地，水存在的量为组合物的从约 20 至约 95 wt%。在优选的实施方案中，水存在的量为组合物的从约 40 至约 80 wt%，而更优选地为组合物的从约 5 至约 10 wt%。

一般地，溶剂存在的量为组合物的从约 20 至约 95 wt%。优选地，溶剂存在的量为组合物的从约 40 至约 80 wt%，而更优选地为组合物的从约 5 至约 10 wt%。

当本发明的组合物含水和溶剂的混合物时，溶剂：水比率一般范围为从约 1 至约 10。优选地，比率为从约 1 至约 5，而更优选地从约 1 至约 3。

可将常规赋形剂，诸如着色剂、填充剂、稀释剂、表面活性剂、甜味剂、矫味剂、防腐剂、抗氧剂、稳定剂，以及其它辅助的药学上可接受的成分等及其混合物加至制剂中。例如，制剂也可包含额外的常用赋形剂，诸如粘合剂、润滑剂、稀释剂、表面活性剂、溶剂及其混合物。一个优选的稀释剂是无水乳糖。适宜的其它稀释剂包括，但不限于微晶纤维素、山梨醇、淀粉和磷酸钙。稀释剂的量的范围以可为从约 0% wt.至约 40% wt。一个优选的润滑剂是硬脂酸镁，但是其它适宜的润滑剂可包括，但不限于磷酸钙和/或磷酸二钙。润滑剂的量的范围可从约 0% wt.至约 5% wt。一个优选的表面活性剂是吐温 80，但是其它适宜的表面活性剂可包括，但不限于十二烷基硫酸钠。表面活

性剂的量的范围可从约 0% wt.至约 10% wt.一个优选的粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 30, 其在水或醇溶液中的量的范围在 2 和 20% wt.之间。适宜的选项的非限制性清单可包括聚乙烯吡咯烷酮 90、淀粉、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠、聚丙烯酰胺和聚乙烯醇。

当需要时, 可将其它任选的惰性成分加至本发明的组合物中。这样的成分包括防腐剂、抗氧剂、稳定剂、着色剂、甜味剂和矫味剂。示例性的防腐剂包括对-羟基苯甲酸甲酯(尼泊金甲酯)和对-羟基苯甲酸丙酯(尼泊金丙酯)。示例性的抗氧剂包括丁羟茴醚和单硫代甘油钠。用于本发明的优选的稳定剂包括, 例如, BHT 或柠檬酸。预防本发明的制剂中任何活性成分降解的特别优选的稳定剂是浓度在 0.01 % (w/w)和 0.05% (w/w)之间的 BHT。其它适宜的稳定剂包括, 例如反丁烯二酸、苹果酸和酒石酸。当将适宜的酸用作防腐剂时, 可将其加入, 除此之外, 或作为酸成分的部分, 依据在泡腾制剂中酸和碱性组分之间的化学计量比率加入。示例性的甜味剂为甘露醇、乳糖、蔗糖和右旋糖。

在本发明的更进一步的方面, 化合物可含不干扰甚或妨碍氟苯尼考的有效性的第二个药用活性组分。应该理解的是, 其它活性成分可与本发明的制剂组合。这样的成分可包括, 例如, 抗炎剂, 诸如皮质甾类, NSAIDS, 诸如氟尼辛, COX-抑制剂和其它镇痛剂、抗寄生虫化合物, 例如, 阿弗菌素化合物, 诸如伊维菌素、多拉克丁、米尔倍霉素、司拉克丁、埃玛菌素(emamectin)、依立诺克丁和莫昔克丁和/或任选的杀吸虫剂。也可优选在制剂中使用第二个抗生素。优选的抗生素可包括四环素类。特别优选的是金霉素和土霉素。其它优选的额外抗生素包括 β -内酰胺类, 诸如青霉素类、头孢菌素类, 如, 青霉素、阿莫西林, 或阿莫西林与克拉维酸的组合或其它 β 内酰胺酶抑制剂, 头孢噻呋、头孢喹肟等。还优选的抗生素包括氟喹诺酮类, 例如, 恩氟沙星、达氟沙星、二氟沙星、奥比沙星和马波沙星, 和大环内酯类

抗生素，诸如替米考星、妥拉霉素、红霉素、阿奇霉素及其药学上可接受的盐等。或者，其可包括与本发明的制剂组合的昆虫生长调节剂。

在本发明的另一个方面，提供了治疗或预防疾病和对氟苯尼考-敏感的病症的方法。该方法包括将足量的本文所述的组合物导入水中，并将所得到的溶液给予有需要的患者，作为液体的部分由患者吸收，如，可将制剂加至其饮用水系统中，以给予牲畜治疗和疗效的剂量。

给予的量是氟苯尼考溶液的治疗或预防有效量，该溶液由将所述化合物导入水中形成。在该实施方案的大多数方面，加至水中的化合物的量，是足以形成氟苯尼考在饮用水中的浓度从约 0.01 mg/mL 至约 0.2 mg/mL 的量。优选地，该浓度将为在大量饮用水中约 0.1 ± 0.09 mg/mL，而当在使用典型的比例调节器混合比率为 1:128 加仑的水溶液时，浓度为约 13.5 ± 0.1 mg/mL。根据要治疗的病症和被治疗的动物的类型、大小、体重等不同，如果需要采用以上提及的浓度的、在饮用水中的新的化合物时，预期适宜的治疗周期的范围将从约 1 至约 5 天或更长时间。如普通技术人员所理解的，动物将随意饮用经处理的水。虽然如此，当可实现饮用以上提及的时间周期时，将预期给予有需要的动物以足量的氟苯尼考。

如果需要，本发明化合物可存在于药物包装(pack)或配药装置，诸如 FDA 核准的药剂盒中，其可包括含有所述化合物的一种或多种单位剂型，所述化合物以含有活性成分的压制片剂、颗粒剂或冻干粉末/饼块剂的形式呈现。药物包装可，例如包含金属或塑料箔，诸如水泡眼包装。药物包装也可由可溶性的生物可降解的、封入金属塑料箔中的即时使用的小袋(pouch)组成。药包或配药装置可附有给药说明书。药包或配药装置也可附有与容器相关的注意事项的说明，其以由政府部门控制药物生产、使用或销售的规定形式呈现，该注意事项是由有关部门批准的组合物形式或人或兽用给药形式的反映。这样的注意事项，例如，可为由美国食品和药品管理局批准的用于描述药物

的标签，或为经核准的产品说明书。也可制备包含与适配的药用载体配制的本发明化合物的组合物，将该组合物放置适当的容器中，并贴上标签说明治疗的适应症。因此，药剂盒可用于在有需要的患者中治疗或预防细菌感染或其它疾病，并且包括足量的、在以上描述的化合物和用于将化合物导入饮用水以给予有需要的患者的使用说明书。

实施例

提供以下实施例以阐述本发明的某些实施方案，并不打算，也不将它们解释为以任何方式对其范围的限制。

相溶解度分析是一种用以测定药物：CD 结合常数的方法，并且其对药物溶解度所产生的结果已由 Higuchi 和 Connors 在文献中广泛地描述。在这样的实验中，底物(S)的溶解度被配体(L) (在本案中为环糊精)浓度的增加监控。该实验在含逐渐增加浓度的相同体积的配体溶液的一系列试管或小瓶中进行，所不同的是其中一根试管仅含溶剂。向每一根试管中加入已知量的底物或药物，并且使样品在常温下平衡。然后，分析溶液相以了解底物总浓度。如果可溶性的复合物形式，则底物浓度应该随着逐渐增加的配体浓度而变化。可采用通过底物总浓度对配体总浓度所绘制的相图测定溶解度行为。

通过使用高效液相色谱(HPLC)的溶解度研究，评价氟苯尼考在混合溶剂，诸如水/PEG-300 中的溶解度，和氟苯尼考与 β 环糊精的复合物的溶解度。HPLC 系统由装配有以 Millennium Chromatography 管理器数据软件为界面的 Waters 2996 Photodiode Array Detector 的 Waters Alliance Separation Module 组成。HPLC 流动相由乙腈和 0.1%磷酸水溶液(30:70 v/v)组成。使用 Phenomenx®, Luna C8 5 微米柱。流速为 1.0 mL/min 和检测波长为 260 nm。采用 Higuchi Connors 方法从溶解度研究绘图计算结合常数。氟苯尼考在 CD/PEG-300 水溶液系统中的溶解度也用相同技术研究。

在的第一组实验中,对在天然和改性环糊精中的 FFC 进行相溶解度研究。在下表 I、II、III、IV 和 V 中报告这些研究的结果,并且在图 5、6、7 和 8 中报告相溶解度图表。

表 I: 药物 FFC 的实验性水溶解度:

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

计算的 FFC 溶解度 S_0 是 $4.90E-07$ M。

表 II: 在 β CD 复合物中的 FFC 溶解度:

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

计算的 FFC : CD 复合物结合常数是 1429.57 M^{-1} 。

表 III: 在 γ CD 复合物中的 FFC 溶解度:

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

计算的 FFC : γ -CD 复合物结合常数是 612.43 M^{-1} 。

表 IV: 在 Hp- β CD 复合物中的 FFC 溶解度:

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

计算的 FFC : HP-CD 复合物结合常数是 816.652 M^{-1} 。

表 V: 在 Captisol® 复合物中的 FFC 溶解度:

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

计算的 FFC : Captisol® 复合物结合常数是 1020.92 M^{-1} 。

在第二组实验中, 当用作助溶剂时, 研究不同百分率的 PEG-300 在 FFC-环糊精复合物系统中的作用。

FFC-CD 复合物在不同百分率的 PEG-300 和不同摩尔浓度的环糊精存在下得到的结果, 在下表 VI 和 VII 中报告。

表 VI: 不同百分率的 PEG-300 对 FFC : 10 mM β -CD 系统的作用:

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

表 VII: 不同百分率的 PEG-300 对 FFC : 50 mM β -CD 系统的作用:

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

基于对 FFC 获得的溶解度结果, 已证明与环糊精的复合是使用高百分率的有机溶剂以形成浓缩的氟苯尼考(以及相关-结构的抗生素)溶液, 以用于饮用水系统的备选方案。此外, 当 PEG-300 被用作 FFC : 环糊精复合物的助溶剂时, FFC 的溶解度被极大地提高。

环糊精和药物诸如氟苯尼考之间的复合物形成, 可使用不同技术实现。在一个技术中, 复合物可在水溶液中形成。例如, 将药物的饱和水溶液加至 10% 环糊精中, 并且温育 24 小时。除去多余的药物并可在该点加入溶剂。在第二个技术中, 通过“粘糊技术(paste technique)”, 使用最小量的溶剂, 形成复合物, 并且将环糊精和药物的糊状物加入到制剂中。在第三个技术中, 于持续搅动下在溶剂中直接形成环糊精/药物复合物。

用于饮用水系统的可能的制剂的非限制性实施例是:

实施例 1:

成分	% (w/w)
氟苯尼考	1.5%
HP- β CD	10%
水	适量

在实施例 1 中报告的制剂是澄清的溶液, 或备选地, 可将其冻干以作为将在水中重新构成的粉末存在。

实施例 2:

成分	% (w/w)
----	---------

氟苯尼考	4.5%
HP-βCD	30%
水	适量

在实施例 2 中报告的制剂是澄清的溶液，或备选地，可将其冻干以作为将在水中重新构成的粉末存在。

实施例 3:

成分	% (w/w)
氟苯尼考	2%
βCD	20%
PEG-300	30%
水	适量

在实施例 3 中报告的制剂是澄清的溶液，或备选地，可将其冻干以作为将在水中重新构成的粉末存在。

由于 FCC：CD 复合，可能获得理想的 FCC 溶解度，以在自动比例调节器混合箱系统中具有想要的浓度，并且随着时间的过去维持药物在溶液中。此外，含多重增溶剂，诸如β-CD 和 PEG-300 的样品，显示 FCC 在水中的溶解度的显著增加。用 PEG-300 的环糊精溶液的协同增效作用减少必需达到在自动比例调节器混合箱系统中所需浓度的溶剂(聚乙二醇)的量。环糊精与 PEG-300 的组合的协同增效作用，也提供用户友好的 FCC 浓缩溶液，由此避免使用高容量的溶剂和难以处理和适当处置的大容量的容器。

尽管某些本发明的优选的实施方案已经在本文中描述，但在不背离本发明的精神和范畴下，可对所描述的实施方案进行改变和修饰，这对于本发明所属领域的技术人员而言将是显而易见的。

因此，意欲将本发明仅限于由附属的权利要求书所要求的和可适用的法律条款规定的范围内。

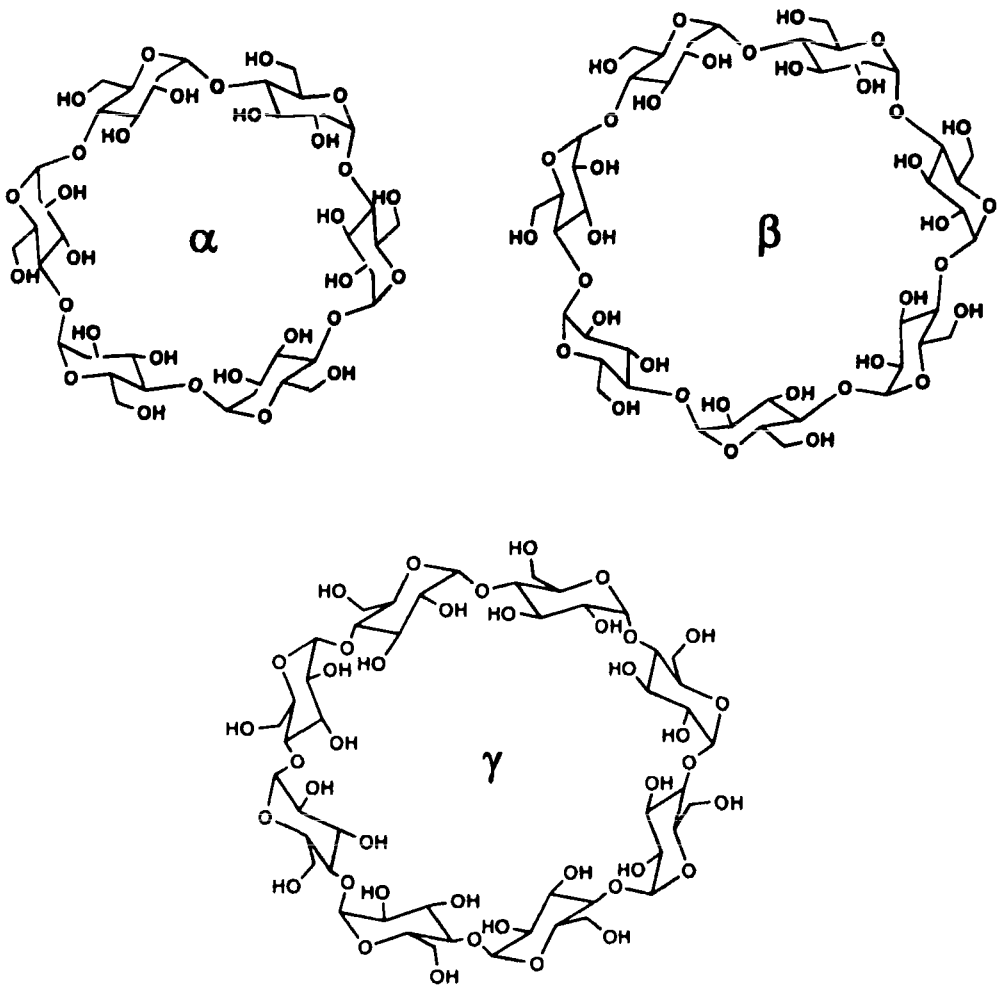


图 1

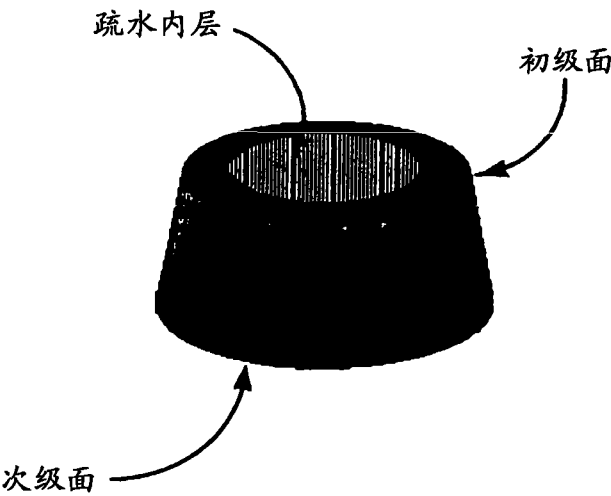


图 2

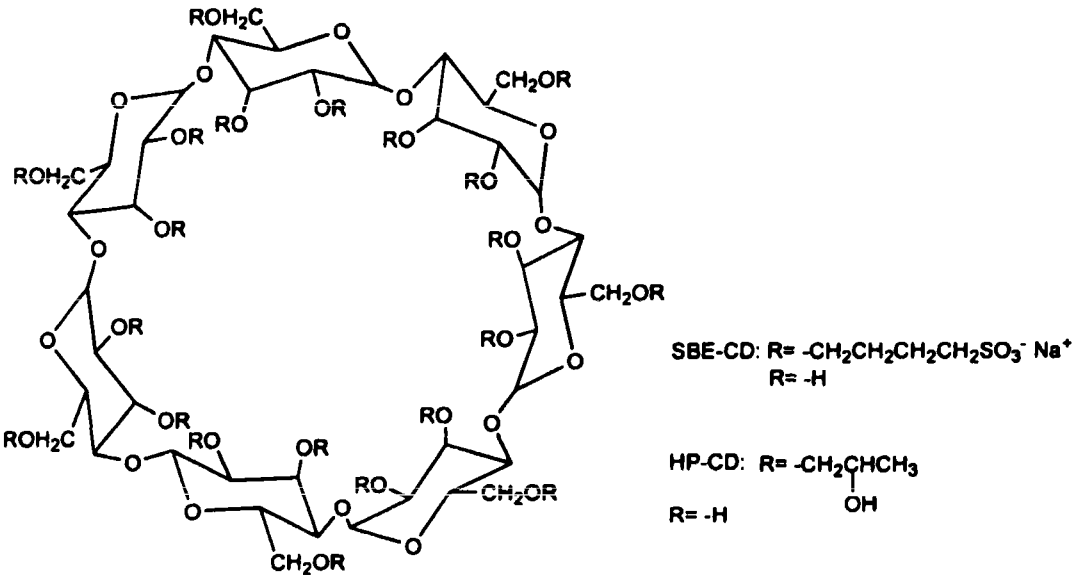


图 3

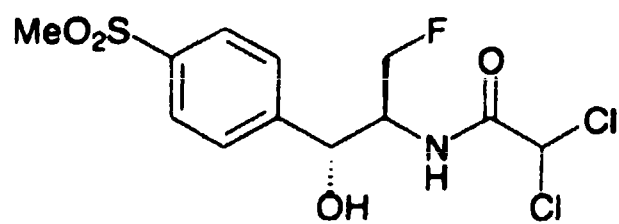


图 4

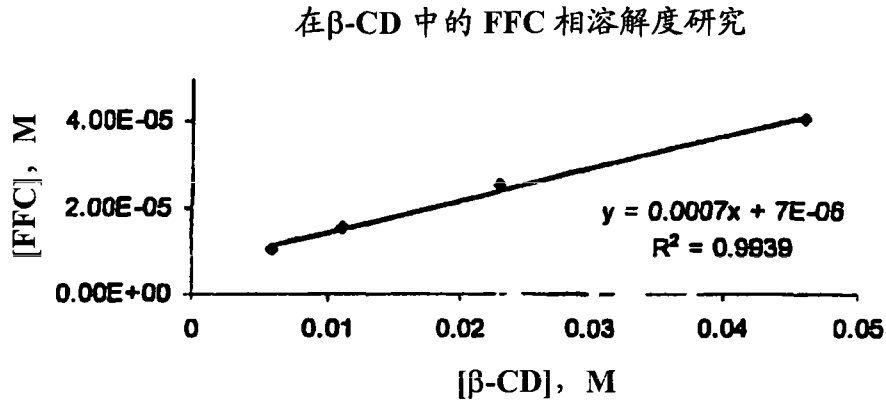


图 5

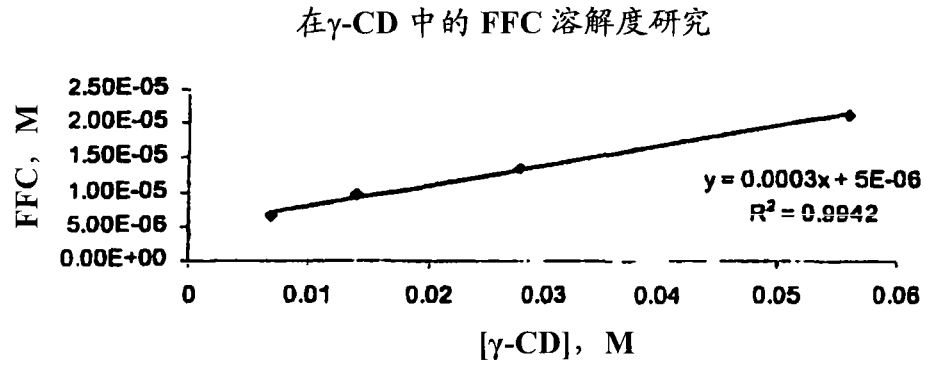


图 6

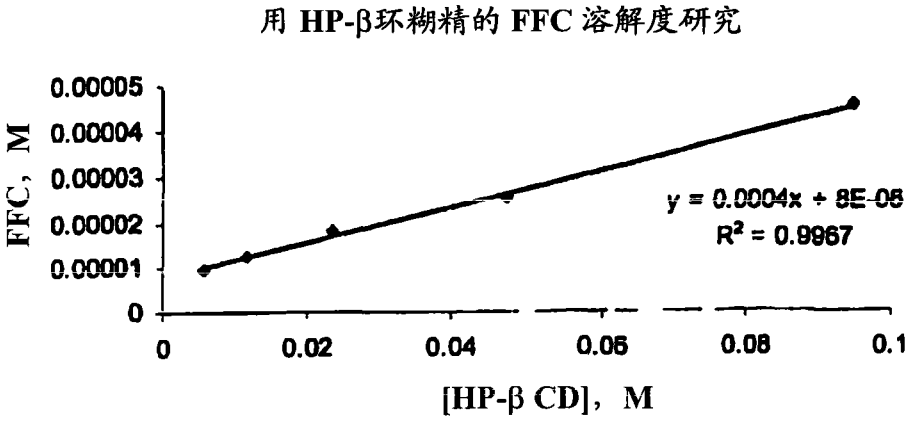


图 7

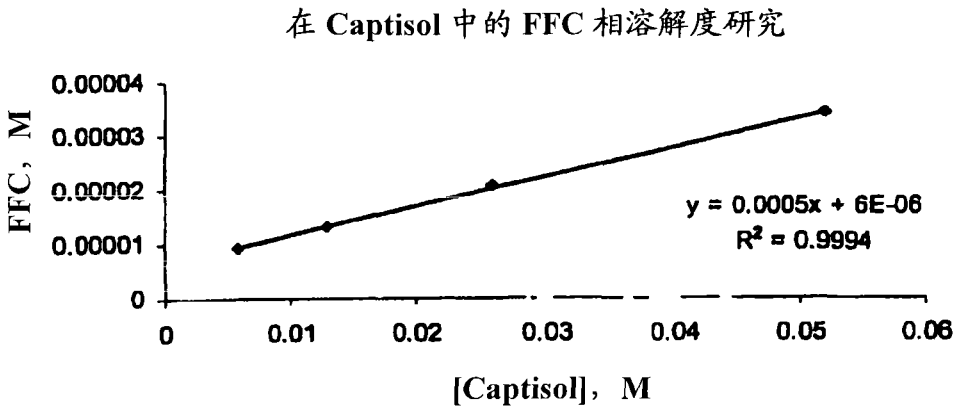


图 8