(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102413826 A
(43)申请公布日 2012.04.11

(21)申请号 201080019463.2

(22)申请日 2010.03.12

(30)优先权数据
61/160,162 2009.03.13 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2011.11.02

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2010/053231 2010.03.12

(87)PCT申请的公布数据
WO2010/103119 EN 2010.09.16

(71)申请人 达·沃尔泰拉公司
地址 法国巴黎
申请人 公共事业救济局-巴黎医院
德尼-狄德罗巴黎第七大学

(72)发明人 安东尼·安德里蒙特
让·德 冈兹伯格
弗兰克斯·莱斯科利

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219
代理人 刘慧 杨青

(51)Int.Cl.
A61K 31/357(2006.01)
A61K 31/7036(2006.01)
A61K 31/7052(2006.01)
A61K 9/32(2006.01)
A61K 9/58(2006.01)
A61K 38/12(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 40 页 附图 2 页

(54)发明名称

用于消除革兰氏阴性菌的组合物和方法

(57)摘要

本发明公开了将抗菌剂特异性给药到回肠、盲肠和/或结肠而不显著给药到胃肠道别处的口服药物递送剂型。作为活性成分,剂型包括大环内酯类或氨基糖苷类或喹诺酮类抗菌剂与抗革兰氏阴性菌的脂肽类(多黏菌素)抗菌剂或有效对抗革兰氏阴性菌的其他肽类抗菌剂的组合。剂型可用于治疗结肠中的感染或不想要的定植,并提供结肠菌群中不想要的或潜在致病的细菌的有效净化。

CN 102413826 A

1. 组合物，所述组合物包含经口服给药并特异性递送到下回肠、盲肠或结肠、并且基本上避免向胃肠道的其他区域的递送的药物递送系统，其中药物递送系统包含：

a) 氨基糖苷类、喹诺酮类或大环内酯类抗菌剂，和

b) 抗革兰氏阴性菌脂肽类抗菌剂或有效对抗革兰氏阴性菌的其他肽类抗菌剂。

2. 权利要求 1 的组合物，其中脂肽类抗菌剂是多黏菌素 E。

3. 权利要求 1 或 2 的组合物，其中药物递送系统包含选自大观霉素、庆大霉素、阿米卡星、阿贝卡星、卡那霉素、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、罗多链霉素、链霉素、妥布霉素和安普霉素的氨基糖苷类抗菌剂。

4. 权利要求 1 或 2 的组合物，其中大环内酯类是阿奇霉素。

5. 第一组合物和第二组合物的套件，其中

第一组合物包含氨基糖苷类、大环内酯类或喹诺酮类抗菌剂，并且

第二组合物包含经口服给药并特异性递送到下回肠、盲肠或结肠、并且基本上避免向胃肠道的其他区域的递送的药物递送系统，其中药物递送系统包含抗革兰氏阴性菌脂肽类抗菌剂或有效对抗革兰氏阴性菌的其他肽类抗菌剂。

6. 权利要求 5 的套件，其中第一组合物是经口服给药并特异性递送到下回肠、盲肠或结肠、并且基本上避免向胃肠道的其他区域的递送的药物递送系统，其中药物递送系统包含氨基糖苷类、大环内酯类或喹诺酮类抗菌剂。

7. 权利要求 1 到 4 任一项的组合物或权利要求 5 或 6 的套件，其用于从被耐药性革兰氏阴性菌定植的患者的结肠中消除这些耐药性革兰氏阴性菌的方法中。

8. 权利要求 1 到 4 任一项的组合物或权利要求 5 或 6 的套件，其用于在患者发生实际感染之前从有风险的患者的结肠中消耐药性除革兰氏阴性菌的方法中。

9. 权利要求 1 到 4 任一项的组合物或权利要求 5 或 6 的套件，其用于消除肠道腔内的病原微生物并使得由侵染细菌释放的化合物的作用所引起的粘膜的病原性改变最小化的方法中。

10. 权利要求 1 到 4 任一项的组合物或权利要求 5 或 6 的套件，其用于从农场动物的结肠中消除革兰氏阴性菌的方法中。

11. 权利要求 10 的组合物，其中作为靶标的结肠细菌是产志贺毒素大肠埃希杆菌 (Escherichia coli)(或 STEC)。

12. 权利要求 1 到 4 任一项的组合物或权利要求 5 或 6 的套件，其用于在患者中提供选择性净化以控制医院中抗菌剂耐药性革兰氏阴性菌感染例如院内感染的爆发的方法中。

13. 权利要求 12 的组合物，其中院内感染由下列引起：a) 通过分泌源自于 TEM 或 SHV β - 内酰胺酶家族的广谱 β - 内酰胺酶 (ESBL) 而对第三代头孢菌素具有耐药性的革兰氏阴性菌，b) 通过分泌源自于 CTX-M β - 内酰胺酶家族的广谱 β - 内酰胺酶 (ESBL) 而对第三代头孢菌素具有耐药性的革兰氏阴性菌，或 c) 通过分泌其他类型的酶例如 KPC 的碳青霉烯酶以及其他酶家族而对抗菌剂具有耐药性的革兰氏阴性菌。

14. 权利要求 1 到 4 任一项的组合物或权利要求 5 或 6 的套件，其用于在罹患结肠细菌感染或具有罹患结肠细菌感染的风险的患者的结肠中降低细菌浓度的方法中。

15. 权利要求 14 的组合物，其中组合物还包括第三种活性药剂，其中第三种活性药剂是抗炎化合物、抗组胺药、抗胆碱能药、抗病毒剂、抗有丝分裂剂、诊断剂或免疫抑制剂。

16. 试剂盒，其包含：

第一组合物，其包含经口服给药并特异性递送到下回肠、盲肠或结肠、并且基本上避免向胃肠道的其他区域的递送的药物递送系统，其中药物递送系统包含抗革兰氏阴性菌脂肽类抗菌剂或有效对抗革兰氏阴性菌的其他肽类抗菌剂，以及

第二组合物，其包含氨基糖苷类、大环内酯类或喹诺酮类抗菌剂。

用于消除革兰氏阴性菌的组合物和方法

技术领域

[0001] 本发明属于向回肠、盲肠和/或结肠给药抗菌剂的口服药物递送系统领域。更具体来说，本发明涉及向远端回肠、盲肠和/或结肠口服给药和递送大环内酯类、喹诺酮类或氨基糖苷类抗菌剂与脂肽类抗菌剂例如多黏菌素抗菌剂的组合，以治疗结肠中的感染或不想要的定植，并用于从结肠菌群中有效消除潜在致病细菌。

背景技术

[0002] 典型情况下，在结肠中存在许多类型的细菌，包括有益细菌和有害（致病）细菌。有大量结肠细菌感染能够引起显著的死亡和/或发病。其实例包括由某些大肠杆菌菌株引起的感染。

[0003] 在许多情况下，结肠被具有抗生素耐药性和潜在致病性的细菌定植，例如肠杆菌(Enterobacteria)或其他革兰氏阴性菌例如假单胞菌(Pseudomonas)、不动杆菌(Acinetobacter)或其他非发酵性革兰氏阴性菌。口服给药抗菌剂已被用于消除这些细菌。这种做法被称为“选择性消化道去污”或SDD(《消化道的选择性去污》(Selective decontamination of the digestive tract.),de Smet AM,Bonten MJ.Curr Opin Infect Dis.2008 Apr;21(2):179-83)。

[0004] 出于五个主要原因，结肠菌群被认为是细菌的抗菌剂耐药性的出现和传播动力学中的主要系统。

[0005] 首先，它由密集群体中的数百种细菌物种构成，其中可能寄生有耐药性细菌。

[0006] 第二，来自共生菌群的、对抗菌剂易感的细菌，在来自例如随食物穿过肠道的环境由来的耐药性细菌或已经存在于胃肠道中的其他细菌的耐药基因横向转移后，可能变得具有耐药性。

[0007] 第三，来自共生菌群的、对抗菌剂易感的细菌，在抗菌剂治疗期间自然出现的耐药性突变体的选择后，可能变得具有耐药性。

[0008] 第四，来自共生菌群的耐药性细菌，无论其来源如何，在随粪便消除时在环境中散播。

[0009] 第五，来自共生菌群的耐药性细菌，可能将它们的耐药基因进一步转移给肠道内的其他细菌或环境中的其他细菌物种，这些细菌物种对于人类和/或动物来说可能是有毒力/致病的，或者是无毒力的，从而进一步增加了细菌的抗菌剂耐药性的量和范围。

[0010] 这些事件可能具有两种类型的有害结果。首先，结肠被耐药性细菌定植的患者，当遇到有利于发生感染的情况时，具有发生由这些耐药性细菌引起的感染的风险。这样的情况的实例是发生尿道感染这种在女性中非常常见的感染，或在免疫受损患者中或经历手术的患者、在重症监护室住院的患者、移植假体材料的患者等中发生系统性全身性感染。其次，被定植的对象在医院和社区两者中，可能将耐药性细菌散播到环境或其他对象。

[0011] 因此，对于临床医生来说，在手边备有能够从被定植患者的结肠菌群中消除这些耐药性细菌而不给对象带来任何显著副作用的组合物，将是有利的。这些副作用已知与实

际治疗相伴，并且在有利情况下这些治疗对肠道更有针对性，以限制或避免局部或全身性副作用。

[0012] 更具体来说，在肠道水平上，这些副作用一般包括诸如恶心、呕吐、胃部不适、腹泻、便秘等副作用。其他副作用是对所用药物具有耐药性的细菌的选择，以及这些细菌的定植，其具有上面对内部定植细菌所描述的所有可能的结果。特别令人担忧的是可能发生由这些细菌引起的感染，这种感染难以治疗，这是因为它们，例如内部定植细菌，对许多抗菌剂具有耐药性，并且对用于消除它们的药剂也有耐药性，因此只有非常有限数量的治疗能够起作用。

[0013] 在靶向局部治疗时，限制或避免用于 SDD 的抗菌剂在系统水平上的显著吸收也将是有利的，以避免在抗菌剂系统吸收后经常发生的已知副作用，例如继发效应和毒性。

[0014] 出于所有上述原因，为 SDD 设计的理想产品将具有下列性质。

[0015] 首先，它应该易于给药到被定植对象，理想情况下通过口服给药。其次，它在肠道定植的目标耐药性菌株的消除中应该表现出高效能，并且它应该使目标生物体中耐药性的出现降到最低。第三，通过将这样的产品递送到下回肠或结肠，它应该限制抗菌剂的系统吸收。第四，它应该表现出上述的局部或整体副作用的显著降低。

[0016] 本发明提供了这样的组合物，以及使用组合物从被定植对象的肠道消耐药性除革兰氏阴性菌的方法。

[0017] 总的来说，在大量情形中结肠可以被具有耐药性和潜在致病性的细菌例如肠杆菌或其他革兰氏阴性菌例如假单胞菌、不动杆菌或其他非发酵性革兰氏阴性菌定植，并且可以包括无论出于何种原因进行抗菌剂治疗后的定植，以及来自环境、食物或其他外部来源的污染。

[0018] 这种结肠定植的结果是繁多的。主要结果是在被定植的患者或动物中发生感染。这可能以特别高的频率发生在当治疗免疫受损患者时。这也可能发生在将会降低对感染的抵抗力的任何医学治疗期间。这样的医学治疗的实例可以是在外科手术、例如为在患者中植入器官（人造的或人类 / 动物来源的）、假体、导管、心脏瓣膜等而进行的外科手术期间。

[0019] 当感染源是肠道革兰氏阴性微生物菌群时，感染也可能发生在非免疫受损患者中，如同在例如尿道感染中的情况 (J Clin Nurs.2002Sep ;11(5) :568-74.Pathogenesis of urinary tract infections :a review.（尿道感染的发病机理 :综述）Moore KN, Day RA, Albers M.)。

[0020] 肠道被具有耐药性和潜在致病性的细菌例如肠杆菌或其他革兰氏阴性菌例如假单胞菌、不动杆菌或其他非发酵性革兰氏阴性菌定植的结果，也可以是这些细菌在环境中的散播 (The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens.（肠道作为医院病原体传播的储藏所和来源的作用）Donskey CJ.Clin Infect Dis.2004 Jul 15 ;39(2) :219-26 ;Antibacterial regimens and intestinal colonization with antibacterial-re sistant Gram-negative bacilli.（抗菌剂管理方式和抗菌剂耐药性革兰氏阴性杆菌的肠内定植）Donskey CJ.Clin Infect Dis.2006 Sep 1 ;43 Suppl 2 :S62-9)，或它们从一个被定植对象转移到健康的对象，导致医院内感染的爆发 (Outbreak of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii in a Belgian university hospital after transfer

of patients from Greece.(在转移来自希腊的患者后多药物耐药性鲍曼不动杆菌(Acinetobacter baumannii)在比利时大学医院中的爆发)Wybo I,Blommaert L,De Beer T,Soetens O,De Regt J,Lacor P,Piérard D,Lauwers S.J Hosp Infect.2007 Dec;67(4):374-80)。

[0021] 在至少两种不同的医学状况下,将抗菌剂特异性递送到结肠将是主要的医学突破:第一种是治疗已有的结肠感染,第二种是消除不想要的微生物(有耐药性和/或潜在致病性的微生物)的无症状定植,作为旨在防止不想要的微生物在环境中(医院、护理/特护家庭或正常家庭)传播并防止随后在被定植宿主中发生感染的措施。

[0022] 为此,人们需要向结肠递送有效浓度的活性药剂,其除了所需效果之外,且不促进细菌抗性,和/或对有害(致病性)或不想要的微生物或细菌的选择性超过对有益细菌的选择性,有益细菌在理想情况下将保持基本上不受影响。

[0023] 此外,人们需要防止递送到结肠的抗菌剂的任何其他作用或副作用,包括对肠道生理的任何药理效应例如对胃或小肠的、引起加速通过的运动促进作用,或抗菌剂被肠道吸收后可能出现的任何系统毒性和副作用(肾、肝等)以及抗菌剂在结肠之外的身体其他部分中的散播。

[0024] 下面列出抗菌剂的特异性和靶向递送的临床优点的几个实例:

[0025] 关于被不想要的微生物所定植及其消除,如上陈述的被称为“选择性消化道去污”(SDD)的医疗实践已被描述并用于此目的超过30年。它旨在在发生实际感染之前从具有高感染风险的重症患者(例如重症特护或血液-肿瘤科患者)的结肠中消除共生和/或潜在致病的微生物(例如肠细菌、假单胞菌、肠球菌)。然而,尽管SDD对于在这些高风险患者中防止革兰氏阴性菌感染发生具有可能最有利的效果,但SDD从未被普遍接受(Impact of SDD of the digestive tract on carriage and infection due to Gram-negative and Gram-positive bacteria:a systematic review of randomized controlled trials.(消化道SDD对革兰氏阴性和革兰氏阳性菌的运载和感染的影响:随机受控试验的系统性评述)Anaesth Intensive Care.2008May;36(3):324-38.Silvestri L,van Saene HK,Casarin A,Berlot G,Gullo A.)。

[0026] 医疗结构这种对SDD的信任的缺乏是由于几个因素:

[0027] 首先,净化作用(decontamination)对于革兰氏阳性菌感染的发生没有影响,因为它目前依赖于抗革兰氏阴性菌抗菌剂。这在非常高风险的患者中降低了这种做法的整体利益,因为他们也具有革兰氏阳性菌感染的高风险。在关键性研究中,作者显示了当将SDD用于机械换气的ICU患者时所观察到的革兰氏阴性菌感染的降低伴有革兰氏阳性菌感染的增加,从而废除了SDD的所有有益效果。

[0028] 其次,用于SDD的抗菌剂与用于治疗被感染患者的抗菌剂属于同样的抗菌剂家族(例如氨基糖苷类或氟喹诺酮类或多黏菌素类)。这伴有下述担忧,即这些药剂在选择性净化中的大量使用最终将选择出耐药性细菌,其将引起的感染是不能通过大多数目前可用的抗菌剂来治疗的。

[0029] 也可以在农场动物中发现SDD的另一种可能应用。事实上,牛和羊通常被特定类型的大肠埃希杆菌(Escherichia coli)菌株无症状地定植,即产志贺毒素大肠埃希杆菌(或STEC),也称为产Vero毒素大肠埃希杆菌(或VETEC)(Treatment and prevention of

enterohemorrhagic Escherichia coli infection and hemolytic uremic syndrome.(肠出血性大肠埃希杆菌感染和溶血性尿毒症综合征的治疗和预防)Expert Rev Anti Infect Ther.2007Aug;5(4):653-63.Goldwater PN.)。这些菌株能够污染食品,包括在屠宰期间污染肉类,在挤奶期间污染牛奶,以及在使用污染的水浇灌或使用农场动物粪便作为肥料后污染生吃的水果和蔬菜。

[0030] 在被农场动物粪便污染的水中进行娱乐活动后也能观察到这样的情况。仅摄入少量 STEC(10-100 个细胞)就有可能在人类、特别是幼儿中引起出血性腹泻。此外,约 5%的发生这种腹泻的对象将在后面的几周中遭受被称为出血性尿毒症综合征(或 SHU)的严重得多的疾病。SHU 是一种严重疾病,通常需要住院治疗和肾外净化。死亡率约为 5%。目前没有被证明有效的手段用于减少 STEC 在农场动物中的定植 (Fairbrother JM,Nadeau E Escherichia coli:on-farm contamination of animals,(大肠埃希杆菌:动物的农场污染)Rev Sci Tech.2006 Aug;25(2):555-69)。然而,将有效的抗菌剂靶向于被定植动物的结肠中,可以实现这个目标。

[0031] 已经倡导使用 SDD 来帮助控制医院中抗菌剂耐药性革兰氏阴性菌感染的爆发 (Brun-Buisson C,Legrand P,Rauss A,Richard C,Montravers F,Besbes M,Meakins JL,Soussy CJ,Lemaire F,Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant Gram-negative bacilli.Study of an outbreak in an intensive care unit.(用于控制医院内多耐药性革兰氏阴性杆菌的肠道净化作用:对重症监护室中爆发的研究)Ann Intern Med.1989Jun 1;110(11):873-81.)。提倡的这种应用主要通过分泌源于 TEM 或 SHV β-内酰胺酶家族的广谱 β-内酰胺酶 (ESBL),来对抗由抗第三代头孢菌素的肠细菌(主要是克雷伯氏杆菌 (Klebsiella))引起的医院内感染的爆发。这样的细菌主要在医院环境中被发现,在社区中极为罕见。然而,当在医院中大规模执行用酒精溶液对手消毒和接触预防措施以阻止细菌在患者之间交叉传播后,这种类型的 ESBL 和相关的爆发目前已基本上从许多国家的医院中消失。但是,具有显著不同的发生和扩散的流行病学样式的被称为 CTX-M 的新型 ESBL,目前在医院中流行 (Pitout JD,Laupland KB.Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae:an emerging public-health concern.(产广谱 β-内酰胺酶的肠杆菌科细菌:新出现的公共卫生担忧)Lancet Infect Dis.2008 Mar;8(3):159-66)。CTX-M 肠杆菌不仅像 ESBL 一样对第三代头孢菌素具有耐药性,而且它们广泛存在于社区(它们似乎先在那里出现)以及医院中(其似乎是通过在入院时已经被定植的社区患者从外部侵入的)。此外,CTX-M 更通常被与带有以前已知的 ESBL 的肠细菌相比更适应肠道生态系统的肠细菌物种(例如大肠埃希杆菌)所携带。因此,它们显然几乎没有被自发消除的趋势。因为这些组合的事实,被 CTX-M 肠细菌定植被认为是在未来几年中对抗菌剂治疗的主要威胁。此外,目前已经描述了大量携带碳青霉烯酶的肠细菌,其可能引起更为重要的威胁,因为它们对目前可用的任何 β-内酰胺抗菌剂都不敏感 (Carbapenemases:molecular diversity and clinical consequences.(碳青霉烯酶:分子多样性和临床结构)Poirel L,Pitout JD,Nordmann P.Future Microbiol.2007Oct;2(5):501-12.)。

[0032] 一种可能的新策略,事实上与经典的使用 SDD 的策略有很大不同,是在患者入院后,在例如筛查后,使用靶向于结肠的特异性抗菌剂从被定植患者的结肠中消耐药性除革

兰氏阴性菌。

[0033] 因此，提供用于在口服后将这些药剂以其活性形式递送到下回肠或结肠的组合物和方法，将是有利的。本发明提供了这样的组合物和方法。

[0034] 发明概述

[0035] 本发明公开了用于提供结肠中革兰氏阴性菌的消除和 / 或治疗结肠中革兰氏阴性菌感染的组合物和方法。组合物包含氨基糖苷类、大环内酯类或喹诺酮类抗菌剂与抗革兰氏阴性菌的脂肽类抗菌剂（例如多黏菌素类型的抗菌剂）或有效对抗革兰氏阴性菌的其他肽类抗菌剂的组合。

[0036] 具体来说，组合物被设计成将活性药物局部递送到下回肠或结肠，同时限制在上消化道中的系统吸收，以限制或避免任何不想要的副作用。还公开了用于制备药物递送系统和使用这样的药物递送系统提供消除结肠中革兰氏阴性菌的方法。

[0037] 某些多黏菌素类抗菌剂例如多黏菌素（也称为结肠霉素或多黏菌素 E），如经系统给药（即通过静脉内注射）将是有毒的，但是已口服使用多年，用于肠道消毒（《抗菌剂》(Antibacterial agents)，André Bryskier 主编，ASM press 出版，Washington，2005，第 30 章）。

[0038] 大环内酯类抗菌剂治疗通常导致发生细菌对大环内酯类的耐药性，但是这样的细菌可以用其他抗菌剂例如喹诺酮类抗菌剂治疗。相比之下，如果喹诺酮与脂肽类抗菌剂组合使用，并且作为结果产生了喹诺酮耐药性细菌，大环内酯类抗菌剂可能不能治疗这样的细菌感染。因此，大环内酯类抗菌剂与脂肽类抗菌剂的组合优于喹诺酮类抗菌剂与脂肽类抗菌剂的组合。

[0039] 氨基糖苷类抗菌剂与脂肽类抗菌剂的组合也是优选的。

[0040] 也就是说，通过使用以下两种特定组合：

[0041] - 多黏菌素，或任何其他抗革兰氏阴性菌的酯肽类抗菌剂或有效对抗革兰氏阴性菌的其他肽类抗菌剂，和

[0042] - 大环内酯或喹诺酮或氨基糖苷类抗菌剂

[0043] 从结肠中消除耐药性革兰氏阴性菌，使发生针对一种药剂的细菌耐药性的问题降到最低。

[0044] 在这些实施方案的一种情况下，药剂经口服给药，但是被特异性递送并释放到结肠位点。当在本文中使用时，结肠递送包括递送到远端回肠 / 盲肠 / 结肠，尽管优选为结肠递送。

[0045] 存在许多已知的用于将药物递送到结肠的手段。保护组合物抵抗上部肠道中的胃酸攻击并将活性药物释放到下部肠道的肠溶包衣，已开发了许多年 (Singh 等，Modified-Release solid formulations for colonic delivery，(用于结肠递送的调节释放固体剂型)，Recent patents on drug delivery & formulation，2007，1，53-63；Rubinstein 等，Colonic drug delivery(结肠药物递送)，Drug discovery today：technologies，2005 Vol.2，No.1，33-37)。

[0046] 活性药剂可被配制在胶囊、片剂或任何可接受的药物组合物中，并且理想情况下被设计成以程序化方式将活性药剂特异性释放到肠道的特定位点，例如但不限于释放到远端回肠或结肠。程序化递送防止了药剂在口部吸收后在胃中降解，并允许它们被释放进入

小肠的下部、即回肠和结肠中。在一个实施方案中，组合物允许被配制的活性药剂在达到肠道的所需部位后恢复其最大抗细菌能力。

[0047] 在一个实施方案中，组合的抗菌剂可以作为两种不同产品或以给定有效剂量组合在同一制剂中进行给药。例如，抗菌剂可以组合在用于回肠 / 盲肠 / 结肠递送的单一制剂中。在另一个说明性实施方案中，抗菌剂单独配制。因此，在该实施方案中，人们可以将两个独立的制剂包含在单一胶囊或不同胶囊中（在终端用户产品中，这些不同胶囊可以同时存在于同一泡罩中或分开存在于不同泡罩中）。在另一个说明性实施方案中，脂肽（或肽）类抗菌剂被配制成用于递送到下回肠、盲肠或结肠，大环内酯类、氨基糖苷类或喹诺酮类抗菌剂不用配制成用于延迟释放。在后一个实施方案中，两种抗菌剂可被包含在同一产品中（例如同一胶囊或片剂中）或被包含在不同产品中（例如在不同片剂或胶囊中，这些不同产品在或不在同一泡罩中）。

[0048] 允许药剂的灵活性可能是理想的，使得临床医生能够给药并考虑被设计用于每种抗菌剂的结肠递送的两种不同产品。然而，含有给定有效剂量的两种抗菌剂的组合药物剂型可能适合于大多数情况。

[0049] 剂型优选被设计成

[0050] (i) 防止抗菌剂的任何系统性吸收，并由此消除任何可能的系统毒性或副作用，

[0051] (ii) 防止对上部肠道的任何影响，以及

[0052] (iii) 在下回肠、盲肠和结肠腔道内获得足够高的浓度以杀死作为目标生物体的不想要的革兰氏阴性菌，同时也防止在这些细菌群体中出现耐药性。

[0053] 因此，本发明涉及包含药物递送系统的组合物，该药物递送系统经口服给药并特异性递送到下回肠、盲肠或结肠、并且基本上避免向胃肠道的其他区域的递送，其中药物递送系统包含：

[0054] a) 氨基糖苷类、喹诺酮类或大环内酯类抗菌剂，以及

[0055] b) 抗革兰氏阴性菌脂肽类抗菌剂或有效对抗革兰氏阴性菌的其他肽类抗菌剂。

[0056] 优选情况下，脂肽类抗菌剂是多黏菌素 E。

[0057] 在具体实施方案中，药物递送系统包含肽类抗微生物剂（例如多黏菌素 E）与选自大观霉素、庆大霉素、阿米卡星、阿贝卡星、卡那霉素、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、rhodostreptomycin（罗多链霉素）、链霉素、妥布霉素和安普霉素的氨基糖苷类抗菌剂的组合。

[0058] 在具体实施方案中，大环内酯类抗生素是阿奇霉素。

[0059] 本发明还涉及第一组合物和第二组合物的套件 (set)，其中

[0060] 第一组合物包含氨基糖苷类、大环内酯类或喹诺酮类抗菌剂，并且

[0061] 第二组合物包含经口服给药并特异性递送到下回肠、盲肠或结肠、并且基本上避免向胃肠道的其他区域的递送的药物递送系统，其中药物递送系统包含抗革兰氏阴性菌脂肽类抗菌剂或有效对抗革兰氏阴性菌的其他肽类抗菌剂。在具体实施方案中，第一种组合物是经口服给药并特异性递送到下回肠、盲肠或结肠、并且基本上避免向胃肠道的其他区域的递送的药物递送系统，其中药物递送系统包含氨基糖苷类、大环内酯类或喹诺酮类抗菌剂。

[0062] 在具体实施方案中，本发明的组合物或套件中存在的抗菌剂对有害（致病）细菌

的选择性超过对有利（有益）细菌的选择性。

[0063] 本发明还涉及上述组合物或组合物套件的应用，其用于从被耐药性革兰氏阴性菌定植的患者结肠中消除这些细菌的方法中。具体来说，该方法防止耐药性细菌在环境中散播（例如但不仅仅在入院之后），并防止在被定植患者中发生由这些细菌引起的感染（例如但不仅仅在外科手术之前）。

[0064] 本发明还涉及上述组合物或组合物套件的应用，其用于在患者发生实际感染之前从有风险的患者的结肠中消除耐药性革兰氏阴性菌的方法中。

[0065] 本发明还涉及上述组合物或组合物套件的应用，其用于消除肠道腔内的病原微生物并使得由侵染细菌释放的化合物的作用所引起的粘膜的病原性改变最小化的方法中。

[0066] 本发明还涉及上述组合物或组合物套件的应用，其用于从农场动物的结肠中消除革兰氏阴性菌、特别是其中作为靶标的结肠细菌是产志贺毒素大肠埃希杆菌（或 STEC）的方法中。

[0067] 上述组合物或组合物的套件也可用于在患者中提供选择性净化以控制医院中抗菌剂耐药性革兰氏阴性菌感染例如医院内感染的爆发的方法中。所述医院内感染可能由下列细菌引起：a）通过分泌源自于 TEM 或 SHV β－内酰胺酶家族的广谱 β－内酰胺酶（ESBL）而对第三代头孢菌素具有耐药性的革兰氏阴性菌，b）通过分泌源自于 CTX-M β－内酰胺酶家族的广谱 β－内酰胺酶（ESBL）而对第三代头孢菌素具有耐药性的革兰氏阴性菌，或 c）通过分泌其他类型的酶例如 KPC 以及其他酶家族的碳青霉烯酶而对抗菌剂具有耐药性的革兰氏阴性菌。

[0068] 本发明还涉及上述组合物或组合物的套件的应用，其用于在罹患结肠细菌感染或具有罹患结肠细菌感染的风险的患者的结肠中降低细菌浓度的方法中。在这种情况下，本发明的组合物还包括第三种活性药剂，其中第三种活性药剂是抗炎化合物、抗组胺药、抗胆碱能药、抗病毒剂、抗有丝分裂剂、诊断剂或免疫抑制剂。

[0069] 本发明还涉及试剂盒（kit），其包含：

[0070] 第一组合物，其包含经口服给药并特异性递送到下回肠、盲肠或结肠、并且基本上避免向胃肠道的其他区域的递送的药物递送系统，其中药物递送系统包含抗革兰氏阴性菌脂肽类抗菌剂或有效对抗革兰氏阴性菌的其他肽类抗菌剂，以及

[0071] 第二组合物，其包含氨基糖苷类、大环内酯类或喹诺酮类抗菌剂。

[0072] 参考下面的详细描述，将对本发明有更好的理解。

[0073] 详细描述

[0074] 本文描述的药物递送组合物和方法从下部肠道消除不想要的革兰氏阴性菌，并防止在这些细菌群体中出现耐药性。

[0075] 在一个实施方案中，组合物包括

[0076] －抗革兰氏阴性菌脂肽类抗菌剂例如多黏菌素 E 或任何其他抗革兰氏阴性菌肽类抗菌剂，以及

[0077] －大环内酯类、喹诺酮类或氨基糖苷类抗菌剂，优选为大环内酯类或氨基糖苷类抗菌剂。

[0078] 递送组合物将防止抗菌剂的任何显著的系统性吸收，从而避免或限制任何可能的系统性毒性效应。

[0079] 所述组合物包括多年来被广泛用于人类和动物治疗、因此是在其抗革兰氏阴性菌的活性以及药理学和可能的毒性和副作用方面众所周知的抗菌剂的组合。

[0080] 此外，两种药物的组合防止了通过对任一组分有耐药性的突变株的选择而出现耐药性细菌。事实上，药物的联合是防止这种突变株出现的有效手段。

[0081] 已经显示，每种药物本身能够从肠道中消除对它们易感的革兰氏阴性菌。

[0082] 已经显示，当用于从肠道消除革兰氏阴性菌时，每种药物本身选择耐药性小的细菌。

[0083] 在一个实施方案中，大环内酯类、喹诺酮类或氨基糖苷类抗菌剂在一个剂型中被给药，而肽类抗菌剂作为结肠递送制剂被单独给药。在另一个实施方案中，组合的抗菌剂可以以给定的有效剂量被组合在同一制剂中。下面的描述包括目前考虑到的执行本发明的最佳方式。进行该描述的目的是为了说明本发明的普遍原理，不应该被视为限制。

[0084] 参考下面的详细描述和下列定义，将对本文描述的药物递送系统有更好的理解：

[0085] 当在本文中使用时，术语“a”、“an”和“the”被定义为是指“一个或多个”并包括复数形式，除非上下文不适合。

[0086] 除非另有定义，否则在本文中使用的所有技术和科学术语与本技术领域的普通专业人员所通常理解的具有相同的意义。正如本技术领域的从业人员能够显然看出的，尽管与本文描述的类似或等效的其他材料和方法可用于本发明的实践或试验中，但现在将描述优选的方法和材料。

[0087] 术语“抑制”、“抑制性”和“抑制剂”都是指降低生物活性或功能的功能。这种活性或功能的降低可以涉及例如细胞组分如酶，或涉及细胞过程如特定蛋白质的合成，或涉及细胞的总体过程例如细胞生长。例如，对于细菌细胞生长来说，抑制效应（即细菌抑制效应）可以是杀细菌（杀死细菌细胞）或抑制细菌（即停止或至少减缓细菌细胞生长）。后者减缓或阻止细胞生长，使得在给定时间内相对于未受抑制的细胞来说产生较少的菌株细胞。从分子的角度来说，这种抑制等同于特定细菌靶的转录和/或翻译水平的降低或消除，或特定靶生物分子的活性的降低或消除。

[0088] 当在本文中使用时，“多黏菌素”被定义为抗革兰氏阴性菌脂肽，其是碱性十肽，含有七肽环以及N-端位置处的脂肪酸链。除了脂肽之外，也可以使用那些不再包括脂类组成部分、但是保留了抗革兰氏阴性菌效能的类似物。

[0089] 本文中使用的术语“脂肽”和“脂多肽”可以互换使用。

[0090] “靶”是指细菌中可以被本文中描述的活性药剂作用，从而调节、优选抑制细菌细胞的生长或存活的生物分子。在大多数情况下，这样的靶将是核酸序列或分子或脂肽或蛋白。然而，其他类型的生物分子也可以作为靶，例如膜脂和细胞壁结构组分。

[0091] 1. 大环内酯类抗菌剂

[0092] 大环内酯类是一组药物（典型为抗菌剂），其活性源自于大环内酯环的存在。大环内酯环是大型大环内酯环，可以连有一个或多个脱氧糖类，通常为红霉支糖和脱氧糖胺。内酯环通常为14、15或16元环。大环内酯类属于聚酮类型的天然产物。

[0093] 有几种常用的大环内酯类抗菌剂，包括阿奇霉素(Zithromax，Zitromax，Sumamed)、克拉霉素(Biaxin)、地红霉素(Dynabac)、红霉素、罗红霉素(Rulid，Surlid，Roxid)、交沙霉素、泰乐菌素/泰洛星(Tylan)和托拉菌素。

[0094] 还有几种大环内酯类抗菌剂正在开发，包括卡波霉素 A、吉他霉素、Midecamicine/midecamicine 乙酸盐、竹桃霉素、螺旋霉素和醋竹桃霉素。其他的大环内酯类包括罗红霉素、罗他霉素、米欧卡霉素、氟红霉素、蔷薇霉素和命名为 ABT-229 或 ABT-269 的化合物。

[0095] 2. 酮内酯类 (ketolides)

[0096] 酮内酯类是结构上与大环内酯类相关的一类新的抗菌剂。代表性的酮内酯类包括泰利霉素 (Ketek)、赛红霉素、螺旋霉素、安沙霉素、竹桃霉素、卡波霉素和泰洛星。

[0097] 其他大环内酯类药物包括在《抗菌剂》(“Antibacterial Agents”，第 30 章，André Bryskier 主编，ASM press，Washington(2005)) 中所描述的。

[0098] 大环内酯类抗菌剂过去主要由于其系统性抗革兰氏阳性菌活性而被使用，并用于治疗由革兰氏阳性致病细菌例如葡萄球菌或链球菌引起的感染。事实上，使用第一代大环内酯类药物例如红霉素所获得的血清和组织水平高得足以杀死这些革兰氏阳性生物体。然而，它们不足以杀死革兰氏阴性生物体。因此，这些早期大环内酯类药物不用于治疗系统性革兰氏阴性菌感染。

[0099] 然而，在结肠腔中情况不同。在那里，获得的大环内酯类药物浓度比血液和组织中高得多 (例如在 1mg/mL 的量级上，与此相比，在血清中为 1-5μg/mL)。结果是在用红霉素治疗期间，结肠中存在的正常肠细菌从腔中消除。因此，分子可用于从结肠中消除肠细菌 (Reduction of the aerobic Gram-negative bacterial flora of the gastro-intestinal tract and prevention of traveller′ s diarrhea using oral erythromycin.(使用口服红霉素减少胃肠道的好氧革兰氏阴性菌菌群并防止旅行者腹泻)Andremont A，Tancrede C.Ann Microbiol(Paris).1981 Nov-Dec ;132B(3) :419-27)。

[0100] 对结肠中存在的高浓度红霉素具有耐药性的肠细菌的选择是少见事件。因此，在相当长的时期内，该药物是从结肠消除肠细菌的良好候选物，具有选择出耐药性克隆的低可能性。

[0101] 同时，药物对来自于结肠生态系统的其他细菌群体具有活性。然而，这些其他细菌群体的易感克隆典型情况下非常快地被有耐药性克隆取代，从而导致下列事实，即在红霉素治疗期间对结肠菌群的组成进行的分析显示，除了肠细菌的消除之外，存在的物种没有显著变化。

[0102] 此外，已经发现在红霉素治疗期间保留在结肠中的菌群尽管由对红霉素具有耐药性的细菌构成，但保持了其阻止外源生物体定植的性质，即所谓的“抗定植性”(Effect of erythromycin on microbial antagonisms :a study in gnotobiotic mice associated with a human fecal flora.(红霉素对微生物拮抗作用的影响 :在悉生小鼠中进行的与人类粪便菌群相关的研究)Andremont A，Raibaud P，Tancrède C.J Infect Dis.1983 Sep ;148(3) :579-87.)。因此，该药物是实现从结肠中消除革兰氏阴性菌的良好候选物。事实上，已经在各种临床情况中对这种应用进行了试验 (Reduction of the aerobic Gram-negative bacterial flora of the gastro-intestinal tract and prevention of traveller′ s diarrhea using oral erythromycin.(使用口服红霉素减少胃肠道的好氧革兰氏阴性菌菌群并防止旅行者腹泻)Andremont A，Tancrede C.Ann Microbiol(Paris).1981Nov-Dec ;132B(3) :419-27 ;Selective digestive decontamination by erythromycin-base in a polyvalent intensive care unit.(在多

价重症监护室中基于红霉素的选择性消化道净化作用）de Champs CL,Guelon DP,Garnier RM, Poupart MC, Mansoor OY, Dissait FL, Sirot JL. Intensive Care Med. 1993 ;19(4) : 191-6.）。然而，出于几个原因，它们又获得普遍接受：红霉素是作用于胃和回肠的促动力剂，造成在将要进行净化的患者中不能接受的通过时间加快。

[0103] 此外，在这种应用中，没有采取措施防止红霉素在肠的上部部分吸收，因此红霉素的可能的系统性毒性仍然存在。最后，红霉素以高达每天 3g 的相对高的剂量使用，所述剂量在重症患者、例如在重症监护室 (ICU) 住院的患者中难以吸收。

[0104] 阿奇霉素与红霉素相比的优点是阿奇霉素没有或几乎没有促动力效果，因此不需困扰于这种副作用，其次它对于将要从结肠中消除的革兰氏阴性菌的活性比红霉素强得多。由于阿奇霉素的高活性，500mg 阿奇霉素的每日剂量能够有效地从结肠消除革兰氏阴性肠细菌，更低的剂量也是有效的。此外，通过靶向于肠的下部，阿奇霉素的系统吸收和系统毒性将被避免。

[0105] 作用机制

[0106] 大环内酯类药物的作用机制涉及通过与细菌核糖体的 50S 亚基可逆结合，由此抑制肽酰 tRNA 的移位，来抑制细菌蛋白质的生物合成。这种作用主要是抑菌的，但是在高浓度下也能杀菌。大环内酯类药物倾向于积累在白细胞中，并因此被有效运输到感染位点。

[0107] 耐药性

[0108] 细菌对抗大环内酯类药物的主要手段通过对细菌的 23S 核糖体 RNA 的转录后甲基化来进行。这种获得性耐药性可以是质粒介导的或染色体的、即通过突变，并导致对大环内酯类、林可酰胺类和链阳菌素类药物的交叉耐药性 (MLS 耐药性表型）。

[0109] 两种罕见的其他类型的获得性耐药性包括产生使药物失活的酶（酯酶或激酶）以及产生将药物转运到细胞外的 ATP- 依赖性主动外排蛋白。

[0110] 副作用

[0111] 大环内酯类药物表现出肠肝循环；也就是说，药物在肠中吸收并送往肝脏，仅仅从肝脏的胆汁中排泄到十二指肠中。这可能导致产物在体内积累，引起恶性。然而，通过局部递送到结肠、盲肠或回肠，这些副作用将降到最低。

[0112] 阿奇霉素是优选的大环内酯类药物，并可以以其任何形式使用。当在本文中使用时，“阿奇霉素”是指阿奇霉素的所有无定形和晶体形式，包括阿奇霉素的所有多晶型物、同形体、假形体、笼合物、盐、溶剂合物和水合物，以及无定形阿奇霉素。在权利要求书中在治疗量或释放率方面对阿奇霉素的指称是指活性阿奇霉素，即分子量为 749g/mole 的非盐、未水合的氮杂内酯分子。

[0113] 优选情况下，本发明的阿奇霉素是二水合阿奇霉素，其公开在美国专利 No. 6,268,489 中。

[0114] 在本发明的可选实施方案中，阿奇霉素包含非二水合阿奇霉素、非二水合阿奇霉素的混合物或二水合阿奇霉素与非二水合阿奇霉素的混合物。适合的非二水合阿奇霉素的实例包括但不限于可选的晶体形式 B、D、E、F、G、H、J、M、N、O、P、Q 和 R。

[0115] 阿奇霉素也作为 I 族和 II 族同形体存在，其是阿奇霉素的水合物和 / 或溶剂合物。空穴中的溶剂分子在特定条件下具有在溶剂与水之间交换的趋势。

[0116] 因此，同形体的溶剂 / 水含量可以在一定程度下变化。

[0117] B 型阿奇霉素，阿奇霉素的吸湿性水合物，公开在美国专利 No. 4,474,768 中。

[0118] D、E、F、G、H、J、M、N、O、P、Q 和 R 型阿奇霉素公开在美国专利 No. 6,977,243 中。

[0119] B、F、G、H、J、M、N、O 和 P 型属于 I 族阿奇霉素，并具有单斜 P21 空间群，晶胞大小为 a = 16.30.3A，b = 16.2+0.3A，c = 18.40.3A，并且 β = 1092° 。

[0120] F 型阿奇霉素是阿奇霉素乙醇溶剂合物，其在单晶结构中的化学式为 $C_{38}H_{72}N_{20}$ $2H_2O$ $5C_2H_5OH$，并且是阿奇霉素的单水半乙醇溶剂合物。F 型被进一步定性为以粉末样品的重量计含有 2-5 重量％的水和 1-4 重量％的乙醇。

[0121] F 型的单晶以单斜空间群 P21 结晶，具有包含两个阿奇霉素分子、两个水分子和一个乙醇分子，作为单水合 / 半乙醇化物的不对称单位。它是所有 I 族阿奇霉素晶体形式的同形体。理论的水和乙醇含量分别为 2.3 重量％和 2.9 重量％。

[0122] G 型阿奇霉素在单晶结构中具有化学式 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 5H_2O$，并且是阿奇霉素的倍半水合物。G 型被进一步定性为以粉末样品的重量计含有 2.5-6 重量％的水和＜ 1 重量％的有机溶剂。G 型的单晶结构由每个不对称单位两个阿奇霉素分子和三个水分子构成，对应于具有 3.5 重量％的理论水含量的倍半水合物。G 型的粉末样品的水含量在约 2.5 重量％至约 6 重量％的范围内。

[0123] 总的残留有机溶剂量少于相应的结晶用溶剂的 1 重量％。

[0124] H 型阿奇霉素具有化学式 $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ H_2O 0.5 $C_3H_8O_2$，并可以被定性为阿奇霉素单水合半 1,2- 丙二醇溶剂合物。H 型是阿奇霉素游离碱的单水合 / 半丙二醇溶剂合物。

[0125] J 型阿奇霉素在单晶结构中具有化学式 $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ H_2O $0.5C_3H_7OH$，是阿奇霉素的单水合半正丙醇溶剂合物。J 型被进一步定性为以粉末样品的重量计含有 2-5 重量％的水和 1-5 重量％的正丙醇。计算溶剂含量为约 3.8 重量％的正丙醇和约 2.3 重量％的水。

[0126] M 型阿奇霉素具有化学式 $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ H_2O 0.5 C_3H_7OH，是阿奇霉素的单水合半异丙醇溶剂合物。M 型被进一步定性为以粉末样品的重量计含有 2-5 重量％的水和 1-4 重量％的 2- 丙醇。M 型的单晶结构是单水合 / 半异丙醇溶剂合物。

[0127] N 型阿奇霉素是 I 族同形体的混合物。混合物可以含有可变百分率的同形体 F、G、H、J、M 等，以及可变量的水和有机溶剂例如乙醇、异丙醇、正丙醇、丙二醇、丙酮、乙腈、丁醇、戊醇等。水的重量百分数可以在 1-5.3 重量％的范围内，有机溶剂的总重量百分数可以是 2-5 重量％，其中每种溶剂占 0.5-4 重量％。

[0128] O 型阿奇霉素具有化学式 $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ 0.5 H_2O，0.5 C_4H_9OH，并且根据单晶结构数据是阿奇霉素游离碱的半水合半正丁醇溶剂合物。

[0129] P 型阿奇霉素具有化学式 $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ H_2O 0.5 $C_5H_{12}O$，并且是阿奇霉素的单水合半正戊醇溶剂合物。

[0130] Q 型与各组不同，具有化学式 $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ H_2O 0.5 C_4H_8O，并且是阿奇霉素的单水合半四氢呋喃 (THF) 溶剂合物。它含有约 4％的水和约 4.5 重量％的 THF。

[0131] D、E 和 R 属于阿奇霉素族，并含有斜方 P21 2121 空间群，晶胞大小为 a = 8.90.4A、b = 12.30.5A 和 c = 45.80.5A。

[0132] D 型阿奇霉素在其单晶结构中具有化学式 $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ H_2O C_6H_{12}，是阿奇霉素的单水合单环己烷溶剂合物。D 型被进一步定性为以粉末样品的重量计含有 2-6 重量％的水和 3-12 重量％的环己烷。根据单晶数据，D 型的计算水和环己烷含量分别为 2.1 重量％和 9.9

重量%。

[0133] 通过单晶分析，E 型阿奇霉素具有化学式 $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ H_2O C_4H_8O，并且是阿奇霉素的单水合单 THF 溶剂合物。

[0134] R 型阿奇霉素具有化学式 $C_{38}H_{72}N_2O_{12}H_2O$ $C_5H_{12}O$，并且是阿奇霉素的单水合单甲基叔丁基醚溶剂合物。R 型的理论水含量为 2.1 重量%，理论的甲基叔丁基醚含量为 10.3 重量%。

[0135] 非二水合阿奇霉素的其他实例包括但不限于阿奇霉素的乙醇溶剂合物或阿奇霉素的异丙醇溶剂合物。阿奇霉素的这种乙醇和异丙醇的溶剂合物的实例公开在美国专利 No. 6,365,574 和美国专利 No. 6,245,903 以及美国专利 No. 6,977,243 中。

[0136] 非二水合阿奇霉素的其他实例包括但不限于在美国专利 No. 6,586,576 以及国际专利出版号 WO 01/00640、WO 01/49697、WO02/10181 和 WO 02/42315 中公开的阿奇霉素单水合物。

[0137] 非二水合阿奇霉素的其他实例包括但不限于在美国专利 No. 7,414,114 和美国专利 No. 6,528,492 中公开的无水阿奇霉素。

[0138] 适合的阿奇霉素盐的实例包括但不限于在美国专利 No. 4,474,768 中公开的阿奇霉素盐。

[0139] 优选情况下，多颗粒剂中至少 70 重量%的阿奇霉素是结晶的。多颗粒剂中阿奇霉素结晶性的程度可以是“基本上结晶的”，意味着多颗粒剂中结晶阿奇霉素的量为至少约 80%，“几乎完全结晶的”，意味着结晶阿奇霉素的量为至少约 90%，或“实质上结晶的”，意味着多颗粒剂中结晶阿奇霉素的量为至少 95%。

[0140] 多颗粒剂中阿奇霉素的结晶性可以使用粉末 X 射线衍射 (PXRD) 分析来确定。在示例性程序中，PXRD 分析可以在 Bruker AXS D8Advance 衍射仪上进行。在这种分析中，将约 500mg 样品装在有机玻璃样品杯中，并使用玻璃显微镜载片使样品表面平滑以提供与样品杯顶部平齐的一致平滑的样品表面。将样品以 30rpm 的速率在 p 平面中旋转以使晶体取向的影响最小化。X- 射线源 (S/B KCua，A = 1.54A) 在 45kV 电压和 40mA 电流下操作。在连续检测器扫描方式下，以约 12 秒 / 级的扫描速度和 0.02° / 级的级尺寸，在约 20 至约 60 分钟的时间内收集每个样品的数据。在 10° 至 16° 的 2θ 个量程内收集衍射图。

[0141] 如下所述，通过与校准标准品进行比较来确定测试样品的结晶性。校准标准品由 20 重量% /80 重量%的阿奇霉素 / 载体和 80 重量% /20 重量%的阿奇霉素 / 载体的物理混合物构成。将每种物理混合物在 Turbula 混合器上混集中起来 15 分钟。使用仪器软件，使用线性基线，在 10° 至 16° 的 2θ 量程中对衍射图曲线下的面积进行积分。该积分范围包括尽可能多的阿奇霉素特异性峰，同时排除与载体相关的峰。此外，忽略在 10° 2θ 附近的大的阿奇霉素特异性峰，这是由于它的积分面积具有大的扫描间变差。从校准标准品产生结晶阿奇霉素百分数对衍射图曲线下面积的线性校准曲线。

[0142] 然后使用这些校准结果和测试样品的曲线下面积，确定测试样品的结晶性。结果报告成阿奇霉素结晶性的平均百分数（以晶体质量计）。

[0143] 也可以使用与阿奇霉素具有相似性质的其他大环内酯类抗菌剂。理想的性质包括在人类中长期使用、每日给药一次、每日给药剂量低（在成人中 500mg 以下）、与肠胃外药物红霉素相比肠道副作用低、在体外抗革兰氏阴性菌的高效能、已证实的从肠道消除革兰氏

阴性菌的效能、即使单独使用时也对肠道中耐药性革兰氏阴性菌的选择率低。

[0144] 3. 氨基糖苷类抗菌剂

[0145] 氨基糖苷类药物是由糖基和氨基构成的分子。几种氨基糖苷类药物能有效对抗革兰氏阴性菌，包括阿米卡星、阿贝卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、罗多链霉素、链霉素、妥布霉素、大观霉素和安普霉素。特别优选的氨基糖苷类药物包括链霉素、妥布霉素、大观霉素和庆大霉素。

[0146] 氨基糖苷类药物通过与细菌的 30S 核糖体亚基结合起作用（某些通过与 50S 亚基结合起作用），抑制肽基 -tRNA 从 A 位向 P 位的移位并且也引起 mRNA 的误读，使细菌不能合成其生长所必需的蛋白。因此，据信氨基糖苷类药物通过在与 16S rRNA 结合时抑制蛋白质合成并通过破坏细菌细胞膜的完整性来杀死细菌。

[0147] 此外，据信作用的初始位点是细菌外膜，其中阳离子抗生素分子在细胞外膜中产生裂缝，导致细胞内含物的泄漏并增加抗生素摄入。氨基糖苷类药物主要可用于涉及好氧革兰氏阴性菌例如假单胞菌、不动杆菌和肠杆菌的感染。氨基糖苷类药物大多对厌氧细菌（包括革兰氏阳性菌）无效。

[0148] 这些药剂的毒性与剂量相关，因此只要剂量足够高，每个个体都可能经受这些副作用（毒性）。由于它们的耳毒性和肾毒性（肾脏毒性）的可能性，氨基糖苷类药物的给药剂量取决于体重。前庭损伤、听力丧失和耳鸣是不可逆的，因此必须小心不要达到足够高的剂量。同时给药头孢菌素可能导致肾毒性风险增加，而与环利尿剂一起给药增加耳毒性风险。在治疗期间监测血液药物水平和肌酸酐，因为不同个体的剂量与血浆水平之间的关系广泛变化。使用血清肌酸酐测量值来估测肾脏功能的好坏，并作为由这些药物引起的肾脏损伤的标志物。它们可以与神经肌肉药剂反应并延长其作用。肾功能不全者需要降低剂量。氨基糖苷类药物的定量和监测通常由医院的临床药剂师进行。

[0149] 氨基糖苷类药物典型地不从肠吸收，因此在本发明中，当它们口服给药并直接释放到结肠中或附近时，可以极大避免系统毒性。

[0150] 4. 喹诺酮类抗菌剂

[0151] 喹诺酮类药物是一类合成的广谱抗生素。基团的母体是萘啶酮酸。绝大部分临床使用的喹诺酮类药物属于氟喹诺酮亚类，其具有与中央环系统相连的氟原子，一般连在 6 位上。

[0152] 喹诺酮类药物具有广谱抗微生物活性以及引起细菌 DNA 旋转酶和拓扑异构酶 IV 抑制的独特作用机制。喹诺酮类药物典型包括喹啉环，并且氟喹诺酮类药物（也在本发明的范围内）在 C6 处包含氟原子。

[0153] 机制

[0154] 喹诺酮和氟喹诺酮类药物是化疗杀细菌药物，通过干扰 DNA 复制消除细菌。喹诺酮类药物抑制细菌 DNA 旋转酶或拓扑异构酶 IV，从而抑制 DNA 复制和转录。DNA 旋转酶是许多革兰氏阴性菌的靶标，使得喹诺酮类药物能够有效对抗这些细菌。

[0155] 细菌耐药性

[0156] 对喹诺酮类药物的耐药性可以快速演化，甚至是在治疗过程期间。大量病原体包括金黄色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus)、肠球菌和酿浓链球菌 (Streptococcus pyogenes)，目前表现出世界范围的耐药性。

[0157] 可以使用的喹诺酮类药物包括但不限于西诺沙星(Cinobac)、氟甲喹(Flubactin)、萘啶酮酸(NegGam，Wintomylon)、恶喹酸(Uroxin)、吡咯米酸(Panacid)、吡哌酸(Dolcol)、罗索沙星(Eradacil)、环丙沙星(Ciprobay，Cipro，Ciproxin)、依诺沙星(Enroxil，Penetrex)、氟罗沙星(Megalone，Roquinol)、洛美沙星(Maxaquin)、那氟沙星(Acuatim，Nadoxin，Nadixa)、诺氟沙星(Lexinor，Noroxin，Quinabic，Janacin)、氧氟沙星(Floxin，Oxaldin，Tarivid)、培氟沙星(Peflacine)、芦氟沙星(Uroflox)、巴洛沙星(Baloxin)、加替沙星(Tequin)(Zymar)、格帕沙星(Raxar)、左氧氟沙星(Cravit，Levaquin)、莫西沙星(Avelox，Vigamox)、帕珠沙星(Pasil，Pazucross)、司帕沙星(Zagam)、替马沙星(Omniflox)、妥苏沙星(Ozex，Tosacin)、克林沙星、吉米沙星(Factive)、西他沙星(Gracevit)、曲伐沙星(Trovan)、普卢利沙星(Quisnon)、加雷沙星(Geninax)、ecinofloxacin、马波沙星和delafloxacin。

[0158] 5.肽类抗菌剂

[0159] 当在本文中使用时，肽类抗菌剂包括具有针对革兰氏阴性菌的特异性活性的抗菌剂。肽类抗菌剂主要是抗革兰氏阴性脂肽类抗菌剂。它们包括多黏菌素E和由环形肽环和脂质尾部构成的其他分子。它们中的许多是细菌来源的，尽管也存在一些合成的实例。脂质(脂肪)尾部可以存在，或者可以不存在，只要分子具有明显的抗革兰氏阴性菌活性即可。

[0160] 例如，多黏菌素E从多粘芽孢杆菌(Bacillus polymixa)的发酵液分离。其他实例包括在André Bryskier主编的《抗菌剂》(Antibacterials，ASM press出版，Washington，2005年，第30章)中所描述的。

[0161] 出于多种原因，多黏菌素E可能是优选的。然而，对于口服给药后的肠道“净化作用”来说，从未清楚地显示出真实效能，这可能是由于两个主要原因。首先，由于一些细菌物种可能正在进行的侵入过程，为了治疗这样的患者，人们可能在粘膜中也需要抗菌剂活性，因为多黏菌素E完全不吸收，因此不可能积累抗生素的任何组织浓度。其次，使用的剂量可能过低而不能在结肠中获得足够的腔内浓度。

[0162] 随着时间的过去，多黏菌素E的口服使用越来越少。然而，在本发明的应用中，当特异性递送到结肠或其附近时，多黏菌素E的强抗革兰氏阴性菌活性以及在口服给药后缺少系统吸收成为主要优点。

[0163] 尽管不希望受到具体理论的限制，但据信一部分多黏菌素E在空肠中降解，因此可能只有使用高剂量才能在结肠中获得有效浓度。通过适合的剂型在肠的上部保护多黏菌素E，人们可以既防止它在那里的局部毒性，又防止它部分降解。这将允许人们给药比目前为了在成人中实现净化作用所需的600mg每日剂量更低的剂量。

[0164] 抗革兰氏阴性菌肽类抗菌剂是公知的(参见例如Hancock等，Microb. Physiol.37:135-175;Kleinkauf等，1988.Crit.Rev.Biotechnol.8:1-32；以及Perlman和Bodansky.1971.Ann.Rev.Biochem.40:449-464)，并分成两类，非核糖体合成的肽类例如短杆菌肽类、多黏菌素类、枯草杆菌肽类、糖肽类等，和核糖体合成的(天然)肽类。商业上使用的代表性抗菌剂包括多黏菌素E、枯草杆菌肽、短杆菌肽S和多黏菌素B。

[0165] 最好的肽类对于广范围的革兰氏阴性菌、包括一些最难治疗的抗菌剂耐药性的病原体，具有1-8μg/ml的最低抑制浓度(MIC)。它们是甚至在MIC附近也具有非常快速的杀灭动力学的杀细菌剂，并且只存在非常少的天然耐药性细菌。

[0166] 优选的脂肽类抗菌剂是多黏菌素 E，但是抗菌剂可以是具有类似性质的任何其他脂肽类抗菌剂。这样的性质包括能够在人类中长期使用、低的每日给药剂量（在成人中 600mg 或更低）、低的肠道副作用、体外抗革兰氏阴性菌的高效能、已证实的从肠道消除革兰氏阴性菌的效能、即使在单独使用时在肠道中筛选耐药性革兰氏阴性菌的低频率。

[0167] 多黏菌素 E 是由某些多粘芽孢杆菌菌株 (Bacillus polymyxa.cilistinus) 产生的抗生素。多黏菌素 E 是环状多肽多黏菌素 A 和 B 的混合物。多黏菌素 E 能够有效对抗大多数革兰氏阴性杆菌，并用作多肽抗生素。

[0168] 有两种可商购形式的多黏菌素 E：硫酸多黏菌素 E 和多黏菌素 E 甲磺酸钠。

[0169] 多黏菌素 E 具有系统性毒性，其可能部分是由于附加在九肽上的脂质尾巴，但即使是多黏菌素 E 的脱酰基衍生物（多黏菌素 EB 九肽）也倾向于毒性过高而不能用于人类系统性使用。(Wolinsky E, Hines JD.(1962)." Neurotoxic and nephrotoxic effects of colistin in patients with renal disease"（多黏菌素 E 在肾病患者中的神经毒性和肾毒性效应）N Engl J Med 266：759-68；Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB 等，(1970)." Adverse effects of sodium colistimethate.Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy"（多黏菌素 E 甲磺酸钠的不利作用，317 例治疗过程期间的表征和比反应速率）Ann Intern Med 72：857-68；Li J, Nation RL, Milne RW 等 (2005)." Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria"（多黏菌素 E 作为抗多重耐药性革兰氏阴性菌的药剂的评估）Int J Antimicrob Agents 25：11-25)。

[0170] 事实上，未酰化的环状十肽短杆菌肽 S 也相当有毒，在仅仅比用于许多细菌的 MIC 高 3 倍的浓度下引起红细胞裂解。因此，这些肽典型地被限制用于表面施用。本发明提出了通过将它们局部递送到结肠来利用它们的强抗菌剂活性而不引起系统毒性。

[0171] 多黏菌素 E 复合物是脂肽类的一部分，环状酯肽亚类的成员，并被面熟为对革兰氏阴性菌具有活性的脂肽（参见例如《抗菌剂》(Antibacterial Agents)，第 30 章，André Bryskier 主编，ASM press, Washington(2005)）。

[0172] 抗革兰氏阴性菌脂肽（在本文中也称为多黏菌素 E 复合物的成员）包括 8 种不同成员：环杆菌素 A 和 B，多黏菌素 A(M)，多黏菌素 B1 和 B2，多黏菌素（或 P），多黏菌素 D1/D2，多黏菌素 E1（多黏菌素 A），多黏菌素 S1 和多黏菌素 T1。

[0173] 其中，多黏菌素 E1（多黏菌素 A）是优选的。

[0174] 抗菌剂靶向递送

[0175] 通过提供这些抗细菌药物向肠道下部、特别是远端回肠、盲肠或结肠的递送，本文描述的组合物可以提供有效浓度的抗细菌药物以处理革兰氏阴性菌，同时限制在胃肠道上部的不利效应（特别是胃部副作用）并限制它们可能的系统毒性。

[0176] 此外，通过将抗菌剂直接递送到远端回肠 / 盲肠 / 结肠，人们可以防止或显著限制它们吸收到血流中，因此阻止或显著限制它们的系统效应。如果人们希望只靶向胃肠道腔中的微生物，这是特别有利的，因为它能 (i) 最大化该位点处的抗菌剂浓度，并且 (ii) 避免或限制抗菌剂的任何其他效应，例如在其他位点、特别是在例如呼吸道这样的人们可能希望使用那些抗菌剂治疗感染的位点处产生耐药性细菌的效应。

[0177] 药物递送系统以对于所给药的化合物来说适合于提供足够的疾病治疗或预防程

度的有效量给药。

[0178] 这些化合物的有效量典型情况下低于引发任何可感知副作用所需的阈值浓度。

[0179] 化合物可以在能够治疗一些疾病并避免某些副作用的治疗窗口中给药。理想情况下，本文描述的化合物的有效剂量足以在结肠中提供所需效果，但不足以（即没有足够高的水平以）提供在身体别处不想要的副作用。

[0180] 最优选情况下，有效剂量是非常低的浓度，其中以最小的副作用观察到发生最大效果，并且这通过活性药剂的结肠靶向递送来优化。上述的有效剂量典型地表示作为单一药剂给药或作为一剂或多剂药剂在 24 小时时间内给药的量。

[0181] 本文描述的活性药剂的毒性和治疗效应可以通过标准的药学程序在细胞培养物或实验动物中测定，例如通过测定 LD_{50}（使 50％的群体死亡的剂量）和 ED_{50}（在 50％的群体中治疗有效的剂量）。毒性与治疗效应之间的剂量比是治疗指数，并且可以表示成 LD_{50} 与 ED_{50} 之间的比率。表现出高治疗指数的化合物是优选的。从这些细胞培养物测定和动物研究获得的数据可用于制定对于在人类中使用来说无毒性的剂量范围。这些化合物的剂量优选位于包含 ED_{50} 并且只有很少或没有毒性的循环浓度范围内。根据所使用的剂型和使用的给药途径，剂量可以在该范围内变化。具体的剂型、给药途径和剂量可以由各个医生根据患者的状况来选择（参见例如 Fingl 等，1975，《治疗学的药理学基础》(The Pharmacological Basis of Therapeutics)，Ch. 1，p. 1）。

[0182] 给药剂量和间隔可以单独调整，以在结肠中提供足以维持治疗效应的活性化合物水平。优选情况下，治疗有效水平通过每天给药多剂来实现。本技术领域的专业人员将能够无需过多实验即可优化治疗有效的局部剂量。

[0183] 在本发明中使用的抗菌剂的代表性剂量（人类每日剂量）约为 0.2 至 200mg/Kg/天，特别是约 4 至 50mg/Kg/ 天。例如，多黏菌素 E 可以以约 2 至 12mg/Kg/ 天、特别是约 10mg/Kg/ 天的每日剂量给药。对于大环内酯类抗菌剂来说，代表性剂量（人类每日剂量）约为 2 至 10mg/Kg/ 天，特别是约 7mg/Kg/ 天。氨基糖苷类药物的代表性剂量（人类每日剂量）约为每天 2mg/Kg 至 50mg/Kg。

[0184] 多黏菌素 E 的代表性剂量（人类每日剂量）约为 600mg，对于大环内酯类抗生素来说约为 500mg。

[0185] 结肠递送系统的类型

[0186] 1. pH 响应性递送

[0187] 在胃肠道中存在着 pH 梯度，其值的范围从胃中的 1.2 经近端小肠中的 6.6 至远端小肠中的约 7.5 的峰值。在胃与小肠之间的这种 pH 差异在历史上被用于通过 pH 敏感性肠溶包衣将药物递送到小肠。这些聚合物包衣能够抗拒胃中的酸性条件，但是在小肠中发现的某些阈值 pH 之上离子化并溶解。因此，通过使用具有相对高的溶解阈值 pH 的肠溶聚合物，将这种概念应用于将药物递送到末端回肠或结肠，也是可能的。最常用于此目的的聚合物是甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸甲酯的共聚物，其在大于 7 的 pH 下溶解 (Eudragit™，Rohm Pharma，Darmstadt，德国)，但是也可以使用来自不同制造商的其他聚合物。

[0188] 在市场上可以获得使用这些技术的药物制品，例如用于治疗溃疡性结肠炎的 5- 氨基水杨酸制剂 (Asacol™，Ipacol™，Claversal™)。

[0189] 2. 时间响应性递送

[0190] 时间依赖性剂型被配制成在预定延迟时间后释放它们的药物载荷。尽管其自身不是位点特异性递送系统，但已建议通过将相当于从口至结肠的通过时间的延迟时间整合在剂型中，可以实现结肠定向。5 小时的标称延迟时间通常被认为是足够的，因为小肠通过时间据认为相对恒定在 3 至 4 小时。基于这种原理开发了多种系统，其中最早被开发系统之一是Pulsincap®装置。这种装置由非崩解性半胶囊壳构成，其在开口端用水凝胶塞密封。塞子在与胃肠液接触后水合并膨胀至从胶囊体挤出的程度，从而释放药物。通常情况下，水凝胶塞水合并从胶囊壳弹出所花费的时间定义了药物释放前的延迟时间，因此通过改变水凝胶塞的组成和大小，可以实现药物在变化的延迟时间后释放。

[0191] 3. 压力响应性递送

[0192] 最近已经描述了压力控制的结肠递送胶囊 (PC DC)(Hu 等，1187-93)。这种新型递送系统利用了结肠腔内内含物由于重新吸收区域中的水而导致的压力增加。PCDC 由分散在栓剂基料中、包被有疏水性聚合物乙基纤维素的药物构成。在被吞下后，身体的温度引起栓剂基料熔融和体积增加，并且系统类似于装有液体的乙基纤维素球囊。球囊能够抗拒由肠壁的肌肉收缩（蠕动）产生的小肠腔内压力，但是当经受结肠的更强收缩和更粘稠的内含物的压力时将破裂。

[0193] 4. 细菌响应性递送

[0194] 这些系统使用了被结肠区域中存在的细菌所产生的酶特异性降解，但是不被宿主所产生的胃肠道酶降解的基材。许多这样的聚合物已经在药物剂型中用作赋形剂，或者是人类饮食的组成部分，因此一般被视为是安全的。尽管在结肠中特异性降解，但许多这些聚合物在本质上是亲水性的，并且当暴露于上部胃肠条件下时膨胀，这将导致药物过早释放。为了克服这个问题，对天然多糖进行化学修饰，或将其与疏水性的、不溶于水的聚合物混合。这具有限制在上部胃肠道中膨胀的效果，但是仍允许基质或包衣在结肠中由于细菌的降解而部分溶解，导致药物释放。到目前为止，调查过的多糖的数量巨大，并包括直链淀粉、壳聚糖、硫酸软骨素、葡聚糖、瓜尔胶、菊粉和果胶。

[0195] 用于递送到结肠、回肠和 / 或盲肠的组合物

[0196] 本文描述的组合物打算经口服给药递送脂肽类抗菌剂和大环内酯类、喹诺酮类或氨基糖苷类抗菌剂，但是打算特异性递送到结肠、盲肠或远端回肠。

[0197] 为了实现成功的结肠递送，需要保护药物以防其被吸收和 / 或受上部胃肠道 (GIT) 的环境的影响，然后将其释放到远端回肠、盲肠和近端结肠中，这些部位被认为是药物的结肠靶向递送的最佳位点。此外，对于两种抗菌剂来说，可以对药物释放进行调节（延长递送）以便将药物一直沿着结肠递送，从而实现最佳净化效能。

[0198] 当向下部回肠和结肠提供递送时，本发明的组合物提供了 (i) 在胃肠道 (GIT) 上部部分中保护抗菌剂以防降解，(ii) 阻止其在 GIT 上部部分中的系统吸收，从而最小化抗菌剂在不希望的组织（例如上呼吸道）中的系统扩散，以及 (iii) 在远端回肠、盲肠和近端结肠中的释放，这些部位在本文中被认为是用于净化目的的抗菌剂递送的最佳位点。

[0199] 在一个实施方案中，可以调节抗菌剂的释放以便提供抗菌剂一直沿着结肠的延长释放，从而实现最佳净化效能。在另一个实施方案中，抗菌剂在到达下部回肠或结肠时立即释放。

[0200] 在本文描述的组合物中，

[0201] - 大环内酯类、喹诺酮类或氨基糖苷类抗菌剂与

[0202] - 抗革兰氏阴性菌脂肽类抗菌剂（或有效对抗革兰氏阴性菌的其他肽类抗微生物剂）

[0203] 可以以 1/1 的重量比或以具有相同效能的任何其他比率进行组合。例如，大环内酯类、喹诺酮类或氨基糖苷类抗菌剂与脂肽 / 肽类抗菌剂的重量比可以在约 1/99 至约 99/1 之间的范围内。

[0204] 包含本发明的化合物（或抗菌剂）的药物组合物的剂量，可以根据待治疗对象的年龄和体重、给药的具体化合物等的不同而异。

[0205] 对于特定对象来说，剂量范围和最适剂量的确定在本技术领域的普通专业人员的能力范围之内。

[0206] 一般来说，这些化合物最理想情况下以每天每公斤体重约 0.2mg(mg/kg/ 天）至约 200mg/kg/ 天范围内的剂量，以单剂量或分剂量（即每天 1 至 4 剂）给药，尽管根据待治疗对象的种类、体重和状况以及所选的具体给药途径的不同，该剂量必然会发生变动。然而，最理想情况下使用约 4mg/kg/ 天至约 50mg/kg/ 天范围内的剂量水平。

[0207] 然而，根据待治疗的哺乳动物、鱼类或鸟类的种类及其对所述药物的个体响应的不同，以及所选药物剂型的类型和这种给药进行的时间长度和间隔的不同，可能发生变动。

[0208] 在某些情况下，低于上述范围的下限的剂量水平可能已经足够，而在其他情况下可以使用甚至更大的剂量也不引起任何有害副作用，只要将这种较大剂量首先分成几个小剂量在一天内给药即可。

[0209] 活性化合物可以单独地或与可药用载体或稀释剂组合，通过上面指出的途径进行给药，并且这种给药可以以单剂或多剂进行。更具体来说，活性化合物可以与各种可药用惰性载体组合。这样的载体包括固体稀释剂或填充剂、无菌水性介质和各种无毒性有机溶剂等。此外，口服药物组合物可以进行适当地增甜和 / 或调味。一般来说，活性化合物在这样的剂型中存在的浓度水平在以重量计约 5.0％至约 70％的范围内。

[0210] 在一个实施方案中，组合物被制备成将活性药剂囊封在无活性的无毒层（例如聚合物层）中，这使得它们在回肠的下部部分、盲肠和 / 或结肠中变得具有完全活性并分散，它们在那里起到消除定植的耐药性细菌的作用。它们也可以防止活性药剂与胃、十二指肠、空肠和部分回肠中的胃肠道粘膜相接触，从而防止在这些水平下的直接毒性或副作用。

[0211] 在这种实施方案中，肠粘膜的显著吸收和身体任何其他部分的系统性散播将被阻止，最小化或消除了使用非包裹形式的药物时所观察到的继发效应。

[0212] 下面更详细地描述这些药物递送组合物的各个方面。在用于将口服给药的药物靶向结肠的各种策略中，人们可以提到例如用 pH 敏感性聚合物包被固体剂型、定时释放聚合物系统、囊封在被结肠细菌以及较小程度上被生物粘附系统特异性降解的聚合物中、渗透控制的药物递送系统或将药物与载体共价连接。pH 敏感性递送系统的概念主要是基于下述事实，即 pH 条件沿着胃肠道持续变化，在下部回肠中达到最高。

[0213] 时间依赖性药物递送系统是基于花费确定时间溶解，在口服给药后 3-4 小时后释放药物的聚合物。

[0214] 可以被结肠共生菌群的微生物所产生的酶降解的聚合物例如偶氮交联的聚合物，

可用于将药物定向到结肠。在偶氮键被结肠微生物菌群中存在的偶氮还原酶还原并随之切开后，药物可以从偶氮聚合物包被的剂型中释放。结肠中偶氮还原酶的存在对于药物从偶氮交联的聚合物释放以及偶联连键的药物前体来说是重要的。

[0215] 某些植物多糖例如果胶、直链淀粉、菊粉和瓜尔胶在胃肠道酶存在下保持不受影响，并可用于配制结肠靶向药物递送系统。天然多糖、特别是果胶，可用于将药物特异性递送到结肠。这些多糖在胃和小肠的生理环境中保持完整。但是，一旦剂型进行结肠，它受到结肠共生菌群的微生物所产生的多糖酶例如果胶酶的作用，所述酶降解多糖并将药物释放到结肠中。

[0216] 在多糖进入胃和小肠之前对它们进行保护可能是重要的，因为某些多糖的亲水性质导致它们膨胀。保护多糖的一种方式是将多糖交联，例如通过与二价离子例如锌或钙离子进行离子交联，或用阳离子聚合物包被它们。为了囊封活性物质，某些多糖聚合物例如果胶必须通过二价阳离子例如钙和锌进行交联。

[0217] 另一种方式是使用保护性包衣（也称为肠溶包衣），例如pH适合的聚合物，例如已知用于此目的的某些Eudragit聚合物。

[0218] 用肠溶聚合物包衣的制剂，当pH升高到碱性范围时释放出活性药剂。多层包衣剂型通过胃，并在等同于小肠通过时间的约3至5小时的延迟时间后释放活性药剂。

[0219] 氧化还原敏感性聚合物和生物粘附系统也可用于将药物递送到结肠中。

[0220] 结肠微生物菌群的糖苷酶活性可用于将药物从糖苷药物前体中释放。

[0221] 用选择性提供与结肠粘膜粘附的生物粘附聚合物包被的药物递送介质，可以将药物释放到结肠中。

[0222] 这些药物递送介质的各个方面将在下面更详细地描述。

[0223] 在一个实施方案中，大环内酯类、喹诺酮类或氨基糖苷类抗菌剂与肽类抗菌剂可以组合在同一个靶向药物递送系统中。在另一个实施方案中，将大环内酯类、喹诺酮类或氨基糖苷类抗菌剂配制在第一种靶向药物递送系统中，并将肽类抗菌剂配制在与第一种不同的第二种靶向药物递送系统中。在其他实施方案中，将肽类抗微生物剂配制在靶向药物递送系统，而大环内酯类、喹诺酮类或氨基糖苷类抗菌剂不被配制在靶向药物递送系统中。

[0224] 果胶

[0225] 在一个实施方案中，药物递送系统被设计成口服给药，但是将活性药剂特异性递送到结肠，并且基本上不递送到胃肠道中的其他地方。果胶球粒是能够将活性药剂递送到结肠的剂型的一个实例。

[0226] 果胶球粒可以从通过钙、锌或其他金属离子交联的果胶形成，并可以用阳离子聚合物包被和/或进一步用Eudragit®聚合物包被。果胶球粒也可以囊封一种或多种活性药剂。

[0227] 可以通过用耐胃液的聚合物例如Eudragit®聚合物或其他聚合物包衣进行包被，来确保果胶在胃介质和肠介质中的稳定性和保护。相反，未包衣的果胶球粒典型地在这样的环境中不稳定，并可能不足以保护它们的内含物免于降解和/或失活。聚合物包衣确保果胶球粒抵抗足够长的时间，以便它们的内含物能够完整到达结肠。

[0228] 果胶是从高等植物的细胞壁分离到的多糖，广泛使用在农业食品工业（作为果酱、冰激凌等的凝结剂或增稠剂）和制药学中。它是多分子和多分散性的。其药物递送系

统随着来源、提取条件和环境因素而变。

[0229] 果胶主要由直链 β-1,4-(D)- 半乳糖醛酸构成，有时散布有鼠李糖单元。半乳糖醛酸的羧基可以部分酯化以产生甲基化果胶。根据其甲基化程度 (DM：每 100 个半乳糖醛酸单元的甲氧基数量）区分出两种类型的果胶：

[0230] - 高甲基化果胶 (HM：高甲氧基)，其中甲基化程度在 50 至 80％之间变化。它微溶于水，并且在酸性介质 (pH ＜ 3.6) 中或在糖存在下形成凝胶；

[0231] - 弱甲基化果胶 (LM：低甲氧基)，其甲基化程度在 25 至 50％之间变化。与 HM 果胶相比水溶性更高，它在二价阳离子例如 Ca^{2+} 或 Zn^{2+} 离子存在下产生凝胶。事实上，Ca^{2+} 离子在半乳糖醛酸组成部分的游离羧基之间形成“桥”。所形成的网络已经被 Grant 等描述并起名为“蛋格模型”(egg-box model)(Grant G.T. 等，(1973)Biological interactions between polysaccharides and divalent cations：the egg-box model(多糖与二价阳离子之间的生物相互作用：蛋格模型)，FEBS Letters，32，195)。

[0232] 还存在酰胺化果胶。用氨处理果胶将一些甲酸甲酯基团 (-$COOCH_3$) 转变成甲酰胺基团 (-$CONH_2$)。这种酰胺化赋予果胶以新的性质，特别是对 pH 变动的更好的耐药性。酰胺化果胶倾向于更加耐受 pH 变动，并且也研究了将其用来制造用于结肠递送的基质片剂 (Wakerly Z. 等，(1997)Studies on amidated pectins as potential carriers in colonic drug delivery(酰胺化果胶作为结肠药物递送的潜在载体的研究)，Journal of Pharmacy and Pharmacology.49，622)。

[0233] 果胶被源自于高等植物或各种微生物（真菌、细菌等）的酶降解，其中包括来自于人类结肠菌群的细菌。由微生物菌群产生的酶包含多糖酶、糖苷酶和酯酶的混合物。

[0234] 金属阳离子

[0235] 来自各种盐的二价阳离子可用于交联果胶。其实例包括硫酸锌、氯化锌和乙酸锌。也可以使用其他二价、三价或多价离子，例如钙盐。

[0236] Eudragit®聚合物

[0237] 药物装载核心例如片剂、胶囊、颗粒剂、球粒或晶体的包衣提供了许多优点，例如活性药剂更高的物理化学稳定性、更好的顺从性和改进的疗效。事实上，药物的有效性不仅取决于它包含的活性物质，而且取决于制剂和加工。

[0238] 聚（甲基）丙烯酸酯已被证明特别适合作为包衣材料。这些聚合物是无药理活性的，即被无改变地排泄。

[0239] EUDRAGIT®是源自于丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的共聚物的商品名，其性质由官能团决定。各种EUDRAGIT®等级的差异在于它们的中性、碱性或酸性基团的比例，因此在于其物理化学性质。有技巧地使用和组合不同EUDRAGIT®聚合物，在各种制药和技术应用中为受控药物释放提供了理想的解决方案。EUDRAGIT®为持续释放片剂和球粒包衣提供了功能性薄膜。聚合物描述在国际药典例如 Ph.Eur.、USP/NF、DMF 和 JPE 中。

[0240] EUDRAGIT®聚合物能够提供下列受控药物释放的可能性：

[0241] • 胃肠道定向（胃耐受性，在结肠中释放）

[0242] • 保护性包衣（遮蔽口味和气味，防水保护）

[0243] • 延迟药物释放。

[0244] EUDRAGIT®聚合物可以以广泛的不同浓度和物理形式（水溶液、水性分散体、

有机溶液、固体物质）获得。

[0245] EUDRAGIT®聚合物的药学性质由其官能团的化学性质决定。可以区分为

[0246] • 可溶于消化液（通过成盐）的聚（甲基）丙烯酸酯具有酸性或碱性基团的EUDRAGIT® L、S、FS 和 E 聚合物能够 pH 依赖性地释放活性药剂。

[0247] 应用：从简单的掩味，经只对胃液有耐药性，到在肠道所有区段中的受控药物释放

[0248] • 不溶于消化液的聚（甲基）丙烯酸酯

[0249] 具有碱性基团的EUDRAGIT® RL 和 RS 聚合物以及具有中性基团的EUDRAGIT® NE聚合物能够通过不依赖于 pH 的膨胀控制活性物质的释放时间。

[0250] 肠溶EUDRAGIT®包衣提供了保护以抗拒药物在胃中释放，并能在肠中进行受控释放。对于特定的应用或治疗策略来说，例如当药剂少量溶解在上消化道中，或者当药剂被胃液降解时，推荐进行胃肠道中的定向药物释放。其次，这种剂型是非常患者友好的，因为它不刺激胃，并且得益于延长递送，治疗药剂的给药次数可以显著减少。释放的主要判据是包衣的 pH 依赖性溶解，其发生在肠的某些区段中（pH5 至高于 7）而不是在胃中（pH 1-5）。对于这些应用来说，含有羧基的阴离子EUDRAGIT®品级可以相互混合。这使得能够精细调节溶解 pH，因此定义药物在肠中的释放位点。EUDRAGIT® L 和 S 品级适合用于肠溶包衣。EUDRAGIT® FS 30 D 特别用于在结肠中的受控释放。

[0251] 肠溶EUDRAGIT®包衣的应用优点包括：

[0252] • pH 依赖性药物释放

[0253] • 保护对胃液敏感的活性物质

[0254] • 保护胃粘膜免于攻击性活性物质的影响

[0255] • 增加药物有效性

[0256] • 良好的储存稳定性

[0257] • 在结肠中的受控释放 /GI 定向

[0258] 上面所指的Eudragit®聚合物的组成对于专业技术人员来说是已知的，并且具体来说可以在 US 2008/0206350(USSN 12/034,943) 中找到。

[0259] 其他结肠递送类型

[0260] 除了果胶球粒之外，还已知其他提供向结肠递送的药物递送系统。例如，正如上面提到的，某些Eudragit®聚合物已知在结肠中的 pH 下溶解，并被用于配制用于结肠递送的药物递送系统。粘膜粘附聚合物也已知被用于将药剂递送到结肠。粘膜粘附聚合物可以包被在微粒或纳米粒子上，并且当给药时，粒子达到结肠，它们粘附于粘膜。在粘附后，组合物可以随时间降解并释放出活性药剂。代表性的生物粘附聚合物和药物递送系统描述在 Edith Mathiowitz 的美国专利 No.6,365,187 中。

[0261] 控制递送时间的另一种方式是使用类似虫胶的聚合物包衣。参见例如 Sinha 和 Kumria，“Coating polymers for colon specific drug delivery：A comparative in vitro evaluation”（用于结肠特异性药物递送的包衣聚合物：比较性体外评估），Acta Pharm，.53(2003)41-47。Sinha 和 Kumria 讲授了在 3％的包被浓度下，虫胶提供了用于结肠特异性药物递送的聚合物包衣。虫胶是可大量获得的天然聚合物，研究显示，它能提供位点特异性药物递送。此外，虫胶包衣厚度的变化可以便于药物递送到末端回肠、远端或近端结肠。

[0262] 其他胃肠道递送类型

[0263] 在某些实施方案中，递送系统打算将活性药剂递送到胃肠道的结肠之外并且不包括胃（在那里活性药剂可以被代谢）的其他部分。例如，人们可以将药剂递送到远端空肠、近端回肠或直接递送到回肠。这样的剂型使得药剂在小肠上部、即远端空肠之前的释放最小化。

[0264] 在这些实施方案中，理想情况下不使用特异性将药剂给药的结肠的果胶球粒。用于递送到胃肠道中其他位置的其他剂型对于本技术领域的专业人员来说是公知的，并打算作为本文描述的发明的一部分。例如，Krishnamachari 等 (Int. J. Pharm, 338(1-2) : 238-237(2007)) 公开了具有不能被酶降解的丙交酯 - 乙交酯共聚物 (PLGA) 核心的微粒，其以位点特异性方式将药剂递送到远端回肠和结肠两处。

[0265] 在具体实施方案中，本发明涉及组合物，其包含下列物质的混合物 :

[0266] - 有效对抗革兰氏阴性菌的肽类抗菌剂，优选为抗革兰氏阴性菌脂肽例如多黏菌素，最优选为多黏菌素 E，以及

[0267] - 氨基糖苷、大环内酯或喹诺酮类抗微生物剂，

[0268] 所述混合物采取固体剂型例如片剂、颗粒剂或球粒（可以通过例如挤出滚圆法或制片法获得的压实混合物）的形式，所述组合物进一步进行包衣，用于递送到下部回肠、盲肠或结肠。

[0269] 本发明还涉及包含至少两种不同组合物的试剂盒，其中

[0270] - 第一组合物包含有效对抗革兰氏阴性菌的肽类抗菌剂，优选为抗革兰氏阴性菌脂肽例如多黏菌素，最优选为多黏菌素 E，所述第一组合物采取固体剂型例如片剂、颗粒剂或球粒的形式，所述第一组合物进一步进行包衣，用于将其中包含的抗菌剂递送到下部回肠、盲肠或结肠，以及

[0271] - 第二组合物，其包含氨基糖苷类、大环内酯类或喹诺酮类抗菌剂，所述第二组合物采取固体剂型例如片剂、颗粒剂或球粒的形式，所述第二组合物进一步进行包衣，用于将其中包含的抗菌剂递送到下部回肠、盲肠或结肠。

[0272] 在某些实施方案中，本发明的药物递送系统包含核心和一个或多个围绕核心的包衣，包衣被提供用于将药物递送系统的内含物延迟递送到下部回肠、盲肠或结肠中。

[0273] 核心可以由微晶纤维素或糖制成的惰性粒子制成，并且典型为可商购的微晶纤维素球粒，例如 Cellets™ 或 Celpheres™ 或 Ethispheres™ 以及例如基于糖的球粒 Suglets™。核心单元的尺寸典型地具有 60-2000 微米范围内的直径，优选情况下核心单元的直径在 700-1000 微米范围内。一般来说，核心单元占粒子组合物的总重量的 50-90 重量 %。在某些实施方案中，核心单元占 70-90 重量 %，而在其他实施方案中，它优选占粒子组合物的总重量的 60-70 重量 %。使用单元核心的一个益处是其包衣相对容易，使得在包衣过程中几乎不发生核心单元的任何腐蚀或溶解。因此，包衣速率可以增加（例如与糖核心或“non-pareils”相比），这减少了加工时间并因此降低了生产成本，而对粒子的品质没有不利影响。此外，粒子上包衣层的厚度可以容易地通过包衣和干燥时间来控制。过程的计算得率更可靠，因为在不同的包衣过程中几乎没有任何核心材料损失。

[0274] 当核心由惰性粒子制成时，该核心用包含抗菌剂或抗菌剂混合物的组合物进一步包被。包含抗菌剂的组合物从足够浓度的抗菌剂的水或有机溶液制备，使用粘合剂例如亲

水性聚合物将所述溶液喷涂在惰性核心。方便的亲水性聚合物粘合剂包括HPMC。在可商购的品级中，一般来说低粘度的HPMC例如Methocel E5™是理想的。然而，可以使用具有足够的粘合性质的任何亲水性聚合物，例如PVP、淀粉、亲水性纤维素衍生物、亲水性丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯聚合物。药物层典型地占粒子组合物的总重量的2-70重量%。活性药剂一般占粒子总重量的10-70重量%。

[0275] 在本实施方案中，药物递送系统包含由含有活性药剂（抗菌剂或抗菌剂的混合物）的层包被的核心。在活性药剂层周围提供外部层，所述外部层提供了活性药剂（抗微生物剂）在下部回肠、盲肠或结肠中的延迟释放。可以使用任何上述延迟递送系统。例如，外部层可以提供pH依赖性、时间响应性、压力响应性或细菌响应性递送。

[0276] 在本发明的具体实施方案中，将如上所述的惰性核心用一层抗菌剂（例如单独的如上所定义的脂肽类（或肽类）抗菌剂，单独的氨基糖苷、大环内酯或喹诺酮类抗微生物剂，或后三者中的至少一种与脂肽类（肽类）抗菌剂、特别是与多黏菌素E的混合物）包被，并且将抗菌剂层用pH依赖性递送系统（例如Eudragit聚合物层，更具体为Eudragit FS30D层）进一步包被。

[0277] 可以在核心与抗微生物剂层之间、以及抗微生物剂层与外部层之间提供中间层。该中间层可以含有例如HPMC。

[0278] 在某些实施方案中，核心由抗菌剂例如有效对抗革兰氏阴性菌的肽类抗菌剂、优选为抗革兰氏阴性菌脂肽例如多黏菌素、最优选为多黏菌素E、氨基糖苷类、大环内酯类、喹诺酮类抗菌剂或其混合物制成，在干法或湿法造粒技术后获得。在核心包含抗菌剂的本实施方案中，可能必需将所述抗菌剂与一种或多种如下提供的可药用载体混合。抗微生物剂的颗粒可以使用本技术领域已知的技术进一步压制成片剂。因此随后对这种核心进行的包衣提供了抗菌剂在下部回肠、盲肠或结肠中的递送。

[0279] 其他制剂信息

[0280] 制剂可以方便地存在于单位剂型中，并可以通过药物学领域中公知的任何方法来制备。

[0281] 本发明的适合于口服给药的剂型可以采取胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、粉剂、颗粒剂、球粒的形式，或作为水性或非水性液体中的混悬剂，其各自含有预定量的活性药剂或活性药剂的组合。

[0282] 在本发明的用于口服给药的固体剂型（胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉剂、颗粒剂、球粒等）中，将活性药剂与一种或多种可药用载体混合，所述载体例如(1)填充剂或增量剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸；(2)粘合剂，例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶；(3)保湿剂，例如甘油；(4)崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、淀粉；(5)润湿剂，例如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯和非离子表面活性剂；(6)润滑剂，例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物，以及(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，药物组合物也可以包含缓冲剂。在使用例如乳糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软壳和硬壳明胶胶囊中，相同类型的固体组合物也可以用作填充剂。

[0283] 片剂可以通过任选与一种或多种辅助成分压缩或成型来制造。压缩片剂可以使用粘合剂（例如明胶或羟丙基甲基纤维素）、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂（例如淀粉

羟基乙酸钠或交联羧甲基纤维素钠）、表面活性剂或分散剂来制备。成型片剂可以通过将用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物在适合的机器中成型来制造。

[0284] 本发明的药物组合物的片剂和其他固体剂型例如糖衣丸、胶囊、丸剂、颗粒剂，可以任选用包衣和壳例如提供活性药剂在胃肠道某些部分中的释放的胃耐药性包衣和 / 或互补的肠溶包衣，以及在药物配制领域中公知的其他包衣来制备。

[0285] 可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。如果需要，活性药剂也可以与一种或多种上述赋形剂一起采取微囊封形式。

[0286] 具有上述不同药物释放机制的系统可以组合在包含单个或多个单元的最终剂型中。多个单元的实例包括多层片剂、含有片剂、球粒、颗粒的胶囊等。

[0287] 通过用在胃的酸性环境中不溶并在小肠的中性环境中可溶的聚合物薄膜包被固体剂型，产生了延迟释放剂型。

[0288] 可以通过例如用所选的包衣材料包被递送系统，来制备延迟释放剂型。含有药剂的组合物可以是例如用于掺入到胶囊中的片剂、在“包衣核心”剂型中用作内部核心的片剂、或用于掺入到片剂或胶囊中的多个含药剂的球粒、粒子或颗粒。优选的包衣材料包括可生物侵蚀的、可逐渐水解的、可酶降解的聚合物，并可以是常规的“肠溶”聚合物。正如本技术领域的专业人员将会认识到的，肠溶聚合物在胃肠道下部的较高 pH 环境中变得可溶，或者当剂型通过胃肠道时缓慢侵蚀，而可酶降解的聚合物被下部胃肠道、特别是结肠中存在的细菌的酶降解。

[0289] 用于执行延迟释放的适合的包衣材料包括但不限于纤维素聚合物例如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸偏苯三酸纤维素和羧甲基纤维素钠；优选由丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和 / 或甲基丙烯酸乙酯形成的丙烯酸聚合物和共聚物，以及可以在商品名Eudragit®（Rohm Pharma；Westerstadt，德国）下商购的其他甲基丙烯酸树脂，包括Eudragit® L30D-55 和 L100-55（在 pH 5.5 及以上可溶）、Eudragit® L-100（在 pH 6.0 及以上可溶）、Eudragit® S（作为高度酯化的结果在 pH 7.0 及以上可溶）、Eudragits® NE、RL 和 RS（具有不同程度的可渗透性和伸延性的不溶于水的聚合物），以及 Eudragit FS30D，一种甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸甲酯的三元共聚物；乙烯基聚合物和共聚物，例如聚乙烯吡咯烷酮、乙酸乙烯酯、乙酸邻苯二甲酸乙烯酯、乙酸乙烯酯巴豆酸共聚物以及乙烯 - 乙酸乙烯酯共聚物；可酶降解的聚合物例如偶氮聚合物、果胶、壳聚糖、直链淀粉和瓜尔胶；玉米蛋白和虫胶。也可以使用不同包衣材料的组合。也可以应用使用不同聚合物的多层包衣。对于特定包衣材料来说，优选的包衣重量可以由本技术领域的专业人员，通过评估使用不同量的各种包衣材料制备的片剂、球粒和颗粒剂的个体释放情况，来容易地确定。正是材料、方法和施用形式的组合产生了所需释放特性，人们只能从临床研究来确定它。

[0290] 包衣组合物可以包括常规添加剂，例如增塑剂、颜料、着色剂、稳定剂、助流剂等。增塑剂的存在通常是为了降低包衣的脆性，并且相对于聚合物的干重一般将占约 10 重量％至 50 重量％。典型的增塑剂的实例包括聚乙二醇、丙二醇、三醋精、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、蓖麻油和乙酰化单甘油酯。稳定剂优选用于使分散体系中的粒子稳定。

典型的稳定剂是非离子型乳化剂例如失水山梨糖醇酯、聚山梨酸酯和聚乙烯吡咯烷酮。推荐使用助流剂来降低成膜和干燥期间的粘性效应，并且一般占包衣溶液中聚合物重量的约25重量％至100重量％。一种有效的助流剂是滑石粉。也可以使用其他助流剂例如硬脂酸镁和单硬脂酸甘油酯。也可以使用颜料例如二氧化钛。少量的消泡剂例如硅酮（例如聚二甲硅氧烷）也可以添加到包衣组合物中。

[0291] 可选地，可以通过将药剂分散在适合的材料例如亲水性聚合物或脂类聚合物的基质中来配制延迟释放片剂。亲水性聚合物可以包含纤维素、纤维素酯、丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯的聚合物或共聚物，以及上述的乙烯基或可酶降解的聚合物或共聚物。这些亲水性聚合物对于提供延迟释放基质来说特别有用。用作基质材料的脂类化合物包括但不限于蜡（例如巴西棕榈蜡）和三硬脂酸甘油酯。在活性药剂与基质材料混合后，可以将混合物压制成片剂。

[0292] 这些剂型可以通过任何适合的给药途径给药到人类或其他动物用于治疗。

[0293] 对于具体患者、组合物和给药方式来说，本发明的药物组合物中活性药剂的真实剂量水平可以变化，以便有效移除肠道中任何残留的抗菌剂或化学物质或毒素，使其对患者没有毒性。

[0294] 掺有活性药剂的粒子

[0295] 正如上面提到的，包含活性药剂的调控释放粒子可以采取基于糖的或微晶纤维素核心单元的形式，任选包括核心单元周围的水溶性包衣、包含活性药剂和可药用粘合剂的药物层、以及包含pH依赖性聚合物或共聚物的用于药物持续释放和/或受控释放的外部层。在这种情形中，“pH依赖性”是指药物的渗透性以及因此释放特征，可以由理想情况下适合于将粒子的内含物释放到结肠中或其附近的腔内pH来监控。此外可以存在其他层，尽管典型情况下不存在其他层，或者如果需要另外存在任选的最外部的薄膜包衣层。粒子组分的进一步详细情况在下面陈述。

[0296] 粒子的核心单元是含有微晶纤维素或糖的任何核心或种子，其典型为可商购的微晶纤维素球例如Cellets™或Celpheres™或Ethispheres™，以及例如用于基于糖的球粒的Suglets™。核心单元的尺寸典型地具有60-2000微米范围内的直径，优选情况下核心单元的直径在700-1000微米范围内。一般来说，核心单元占粒子组合物总重量的50-90重量％。在某些实施方案中，核心单元占70-90重量％，而在其他实施方案中，它优选占粒子组合物总重量的60-70重量％。使用单元核心的一个益处是其包衣相对容易，使得在包衣过程中核心单元几乎不发生任何腐蚀或溶解。因此，包衣速率可以增加（例如与糖核心或“non-pareils”相比），这减少了加工时间并因此降低了生产成本，而对粒子的品质没有不利影响。此外，粒子上包衣层的厚度可以通过包衣和干燥时间容易地控制。过程的计算得率更可靠，因为在不同的包衣过程中几乎没有任何核心材料损失。

[0297] 核心单元可以主要被水溶性包衣例如乙烯吡咯烷酮聚合物、纤维素聚合物或其混合物包围。如果需要增加延迟时间，可以另外使用或代替乙烯吡咯烷酮聚合物使用羟甲基丙基纤维素(HPMC)。典型情况下，围绕核心的水溶性包衣占粒子组合物总重量的2-10重量％。

[0298] 在一个实施方案中，药物剂型使用足够浓度的对革兰氏阴性菌特异的脂肽类抗微生物剂和大环内酯类、喹诺酮类或氨基糖苷类抗生素两者来制备，其如上所述典型使用粘

合剂例如亲水性聚合物喷涂在惰性核心上。方便的亲水性聚合物粘合剂包括HPMC。在可商购的品级中，一般来说低粘度的HPMC例如Methocel E5™是理想的。然而，实践中可以使用具有足够的粘合性质的任何亲水性聚合物，例如PVP、淀粉、亲水性纤维素衍生物、亲水性丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯聚合物。药物层典型地占粒子组合物总重量的2-70重量%。活性药剂一般占粒子总重量的10-70重量%。

[0299] 在另一个实施方案中，药物剂型使用足够量的分别制备的脂肽粒子和大环内酯、喹诺酮或氨基糖苷粒子来制备，所述两种粒子的量与所需临床有效剂量相匹配，并能够制备根据体重来说足够的剂量。每种抗生素按照与上述相同的方案来制备，即典型地使用粘合剂例如亲水性聚合物将抗生素溶液喷涂在惰性核心上。方便的亲水性聚合物粘合剂包括羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在可商购的品级中，一般来说低粘度的HPMC例如Methocel E5™是理想的。然而，实践中可以使用具有足够的粘合性质的任何亲水性聚合物，例如PVP、淀粉、亲水性纤维素衍生物、亲水性丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯聚合物。药物层典型地占粒子组合物总重量的2-70重量%。活性药剂一般占粒子总重量的10-70重量%。

[0300] 在特定实施方案中，外部层包含如上定义的pH依赖性聚合物、特别是Eudragit聚合物。受控释放层中聚合物的量以粒子的总重量计，典型地在10%至35%之间。在另一个实施方案中，外部层包含对时间、压力或细菌响应的聚合物系统。例如，外部层可以包含与二价阳离子（例如如上所述与钙或锌）交联的果胶，所述果胶任选地进一步用阳离子聚合物（例如用聚乙烯亚胺）或pH依赖性（肠溶性）聚合物例如Eudragit、Aqoat或虫胶包被。

[0301] 在某些实施方案中，有利情况下进一步包含抗粘剂例如滑石粉（其典型占层的总重量的约10-60重量%，优选25-50%）和/或单硬脂酸甘油酯（其典型占层的总重量的约1-5重量%，优选2.5-5%）。二氧化硅、例如来自W.R.Grace公司的SYLOID品牌，也可以包含在层中。本发明的粒子优选以受控方式释放活性成分。可选地，尽管一般不是必需或需要的，但受控释放层可以与造孔剂例如HPMC或增塑剂例如三醋精或聚山梨酸酯组合，以获得适合的释放特性。

[0302] 任选地，本发明的粒子还可以包含最外部的薄膜包衣，用于改进粒子的机械性质。优选情况下，这样的最外部薄膜包衣不是功能性包衣，即它基本上不改变药物的受控释放速率。这样的最外部薄膜包衣可以包含羟丙基甲基纤维素和/或滑石粉，并且如果存在的话，占粒子组合物总重量的约0.5-2重量%。

[0303] 粒子可以使用任何常规或适合的技术制备，并且典型地包含下列步骤：a)提供具有如上所述指定的直径尺寸的核心单元，b)首先将包含亲水性聚合物的水溶性包衣施加在所述核心单位上，c)其次将包含脂肽类抗微生物剂和大环内酯类、喹诺酮类或氨基糖苷类抗生素和可药用粘合剂的药物层施加在水溶性包衣上，d)第三将包含pH依赖性聚合物或共聚物的受控释放层施加在药物层上。任选地也执行施加最外部薄膜包衣层的步骤e)。f)在最终剂型中，将足够量的两种粒子组合或不组合在例如胶囊中，以制造最终剂型。

[0304] 包衣可以在流化床包衣设备中进行，其中将包衣逐步施加在待包衣材料上。优选通过将相应包衣材料的溶液或分散体系喷涂在待包衣粒子上来进行包衣操作。待包衣材料的液体载体可以是水、可药用有机溶剂例如脂族醇（例如C_1-C_3醇），或两者的组合。可以使用本技术领域已知的任何将包衣施加在粒子上的方法。在进行任何特定包衣后，在施加

下一层包衣之前可以将包衣材料干燥。

[0305] 在最后的包衣步骤后，一般通过将粒子加热到约 30-80℃的温度 1-72 小时将其固化，这通常在相同的流化床系统或托盘式干燥器系统中进行。优选情况下，固化在约 35-50℃的温度下进行 2-48 小时，更典型为 4-24 小时。

[0306] 可以任选以本技术领域已知的方式将多个调控释放粒子压制在片剂中、包含在具有适合赋形剂的胶囊中，以获得含有 50-600mg 每种活性药剂的片剂或胶囊剂型中。片剂或胶囊在溶解后，崩解在单独的受控释放粒子中，其各自达到下部回肠或结肠，在那里它们释放出药物，用于针对革兰氏阴性菌的治疗。

[0307] 可用于包被本发明的核心的 pH 依赖性肠溶聚合物的类型和 / 或量，可以通过在实施例中提供的 Biodis 溶解测试仪 (USP III 释放装置) 来选择。这种方法也可用于测试其他类型的药物递送系统 (例如上面提到的那些)。

[0308] pH 依赖性肠溶包衣也可以包括不同 pH 依赖性肠溶聚合物的各种组合。本技术领域的专业人员能够根据他们在该技术领域中的常识来选择这种 pH 依赖性聚合物的混合物。例如，在本发明的核心周围可以提供两种甲基丙烯酸聚合物例如Eudragit® L100-55 和 Eudragit® S100 的组合。

[0309] 在特定实施方案中，pH 依赖性肠溶聚合物选自

[0310] - 虫胶，

[0311] - 基于丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的阴离子共聚物，以及

[0312] - 甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物 (重量比为 1 ： 2)。

[0313] 在另一个特定实施方案中，本发明的药物递送系统包含 ：

[0314] - 核心，其含有抗菌剂例如对革兰氏阴性菌有效的脂肽类 (例如多黏菌素类，特别是多黏菌素 E) 或另一种肽类抗菌剂、氨基糖苷类、大环内酯类、喹诺酮类或其组合 (特别是脂肽类抗菌剂 (例如多黏菌素 E) 与大环内酯类、氨基糖苷类或喹诺酮类抗菌剂的混合物)，以及

[0315] - 阴离子共聚物层，其基于丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸，例如 Eudragit® FS30D。

[0316] 在另一个特定实施方案中，本发明的药物递送系统包含

[0317] - 核心，其包含抗菌剂例如对革兰氏阴性菌有效的脂肽类 (例如多黏菌素类，特别是多黏菌素 E) 或另一种肽类抗菌剂、氨基糖苷类、大环内酯类、喹诺酮类或其混合物 (特别是脂肽类抗菌剂与大环内酯类、氨基糖苷类或喹诺酮类抗菌剂的混合物)，以及

[0318] - 虫胶层。

[0319] 外部肠溶层可以通过本技术领域的专业人员已知的任何适合手段施加到核心上。例如，它可以使用经典的流化床技术来施加，其中通过喷雾干燥将包衣的基于水或基于溶剂的溶液施加在核心球粒上。当重量增加达到时，可以将剂型干燥并可以施加另一层包衣。由此可以使用喷雾干燥技术连续施加多层包衣。

[0320] 中间包衣

[0321] 根据本发明的特定实施方案，上述的药物递送系统在上述的核心与外部肠溶包衣之间包含至少一层其他包衣。提供该其他层 (也称为“中间层”) 是为了将包含抗菌剂的核心组合物与外部包衣分离开。这对于敏感的抗菌剂、例如与某些肠溶聚合物包衣具有不相

容性的肽 / 脂肽或喹诺酮类抗菌剂来说特别适合。

[0322] 根据特定实施方案，中间层被提供在本发明的核心上，其他包衣使用 pH 依赖性肠溶聚合物例如 Eudragit™ FS30D（如上所解释的）来施加。pH 依赖性肠溶聚合物保护核心免受胃肠道上部部分中发现的酸性环境的影响。在 pH 依赖性聚合物溶解后，在中间包衣溶解后可以获得抗菌剂的释放。

[0323] 中间包衣可以含有 pH 依赖性或 pH 不依赖性聚合物。

[0324] 在可以用作中间包衣的 pH 依赖性聚合物中，实例包括在上面“外部肠溶性层”部分中描述的聚合物，特别是虫胶类型的聚合物例如SSB® Aquagold、基于丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的阴离子共聚物例如Eudragit® FS30D、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物例如Eudragit® L30D-55、HPMCAS 例如 Aqoat AS-MF、MG 或 HF 品级，或邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP) 例如 HP-55 品级。

[0325] pH 不依赖性聚合物可以在缓慢水溶聚合物和水不溶性聚合物中选择。pH 不依赖性水溶聚合物的非限制性实例包括聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 和高分子量纤维素聚合物例如羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)。pH 不依赖性不溶性聚合物的其他非限制性实例包括乙基纤维素聚合物和丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物（例如Eudragit® NE30D）。

[0326] 在本发明的特定实施方案中，中间包衣含有聚合物的混合物。在第一种可选方案中，聚合物的混合物包含同种类型的聚合物。例如，混合物可以包含 pH 依赖性聚合物与另一种 pH 依赖性聚合物，pH 不依赖性可溶聚合物于另一种 pH 不依赖性可溶聚合物，或 pH 不依赖性不溶性聚合物与另一种 pH 不依赖性不溶性聚合物。在另一种可选方案中，聚合物的混合物包含不同类型的聚合物。混合物可以包含 pH 依赖性聚合物与 pH 不依赖性聚合物（水溶性或不溶性），pH 不依赖性可溶聚合物与 pH 不依赖性不溶性聚合物，或 pH 依赖性聚合物与 pH 不依赖性可溶聚合物和 pH 不依赖性不溶性聚合物。例如，中间包衣可以包含 pH 依赖性聚合物与 pH 不依赖性聚合物的混合物，例如Eudragit® L30D55 与Eudragit® NE30D 的混合物（例如重量比为约 1 ： 9 至约 9 ： 1 之间、特别是约 2 ： 8 至约 3 ： 7 之间）。

[0327] 优选的包衣和包衣组分重量比，可以由本技术领域的专业人员通过如在实施例中提供的评估剂型的释放分布情况来容易地确定。

[0328] 在特定实施方案中，对中间层进行选择以便实现抗菌剂的延迟释放和 / 或受控释放，正如通过体外测试例如 BioDis 溶解测试仪 (USP III 释放装置）所测量的。在该系统中，将剂型连续放置在对应于胃肠道不同区段的玻璃管中（装填有约 200mL 溶出介质），例如由 Fotaki 和 Coll 在 European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 73(2009)115-120 中所描述的。这允许在哺乳动物中进行测试之前良好地模拟体内释放。可以测试 pH、进食状态和各种其他生理条件。使用 BioDis 系统，本技术领域的专业人员可以精细调节剂型以获得所需的预定延迟释放。应该理解，该方法也可用于测试计划将抗微生物剂递送到肠道所需部分中的任何类型的药物递送系统。

[0329] 根据上述，本发明的特定实施方案涉及药物递送系统，其包含 ：

[0330] - 核心，其包含抗菌剂例如对革兰氏阴性菌有效的脂肽类（例如多黏菌素类，特别是多黏菌素 E）或其他肽类抗菌剂、氨基糖苷类、大环内酯类、喹诺酮类或其混合物（特别是脂肽类抗菌剂与大环内酯类、氨基糖苷类或喹诺酮类抗菌剂的混合物），

[0331] -pH 依赖性肠溶聚合物的外部层，以及

[0332] - 在核心与外部层之间提供的包衣。

[0333] 在特定实施方案中，本发明涉及药物递送系统，其包含：

[0334] - 核心，其包含抗菌剂例如对革兰氏阴性菌有效的脂肽类（例如多黏菌素类，特别是多黏菌素 E）或其他肽类抗菌剂、氨基糖苷类、大环内酯类、喹诺酮类或其混合物（特别是脂肽类抗菌剂与大环内酯类、氨基糖苷类或喹诺酮类抗菌剂的混合物），

[0335] - 包衣，其选自 HPMC、乙基纤维素、以及甲基丙烯酸与丙烯酸乙酯的共聚物例如 Eudragit® L30D-55 和丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物例如 Eudragit® NE30D 的混合物（例如混合物中比率为 1 ：9 至 9 ：1，优选为 2 ：8 至 3 ：7），以及

[0336] - 基于丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的阴离子共聚物例如 Eudragit® FS30D 的外部层。

[0337] 在特定实施方案中，本发明的药物递送系统包含：

[0338] - 核心，其包含抗菌剂例如对革兰氏阴性菌有效的脂肽类（例如多黏菌素类，特别是多黏菌素 E）或其他肽类抗微生物剂、氨基糖苷类、大环内酯类、喹诺酮类或其混合物（特别是脂肽类抗菌剂与大环内酯类、氨基糖苷类或喹诺酮类抗菌剂的混合物），

[0339] -15-35％（总剂型的 w/w）的包衣，其由 2 ：8 至 3 ：7 的甲基丙烯酸与丙烯酸乙酯的共聚物（例如 Eudragit® L30D-55）和丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物（例如 Eudragit® NE30D）的混合物制成，以及

[0340] -15％（总剂型的 w/w）的基于丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的阴离子共聚物例如 Eudragit® FS30D 的外部层。

[0341] 在另一个特定实施方案中，本发明的药物递送系统包含：

[0342] - 含有多黏菌素 E 的核心，

[0343] -15-35％（总剂型的 w/w）的包衣，其由 2 ：8 至 3 ：7 的甲基丙烯酸与丙烯酸乙酯的共聚物（例如 Eudragit® L30D-55）和丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物（例如 Eudragit® NE30D）的混合物制成，以及

[0344] -15％（总剂型的 w/w）的基于丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的阴离子共聚物例如 Eudragit® FS30D 的外部层。

[0345] 在多黏菌素 E 与 FS30D 之间存在中间包衣改进了多黏菌素 E 的释放，正如在 Bio Diss 系统中所观察到的。

[0346] 在另一个实施方案中，本发明涉及药物递送系统，其包含：

[0347] - 惰性核心，例如由微晶纤维素（例如 Cellets）制成的核心，

[0348] - 包含下列一种或多种的组合物层

[0349] i）对革兰氏阴性菌有效的脂肽或肽类抗菌剂，例如多黏菌素 E

[0350] ii）氨基糖苷类、大环内酯类或喹诺酮类抗菌剂；以及

[0351] - 用于递送到下部回肠、盲肠或结肠中的系统，例如上面提供的外部包衣（例如 pH 依赖性聚合物或果胶）。

[0352] 可以在外部层与含有抗菌剂的层之间提供如上定义的中间层。

[0353] 在本发明的特定实施方案中，药物递送系统包含：

[0354] - 如上定义的惰性核心；

[0355] - 围绕所述核心的包含多黏菌素 E 的层；

[0356] - 任选地，围绕含多黏菌素 E 层的中间包衣，所述中间层如上所定义；以及

[0357] - 用于提供在下部回肠、盲肠或结肠中的递送的外部包衣。

[0358] 在本实施方案中，中间包衣可以选自例如 HPMC、乙基纤维素、以及甲基丙烯酸与丙烯酸乙酯的共聚物例如Eudragit® L30D-55 和丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物例如 Eudragit® NE30D 的混合物（例如混合物中比率为 1 ：9 至 9 ：1，优选为 2 ：8 至 3 ：7）。

[0359] 本发明还涉及包含多黏菌素 E 的上述药物递送系统，用于本文提出的所有方法中。

[0360] 使用本文描述的药物递送系统的治疗方法

[0361] 本文描述的组合物可用于从定植对象的肠道中消除不想要的革兰氏阴性菌，例如抗生素耐药性革兰氏阴性菌。就此而言，组合物可用于使得 ESBL 和产碳青霉烯酶的革兰氏阴性菌的增加的发病率最小化。

[0362] 活性药剂可以以治疗有效剂量施用于已经或可能患有结肠感染的患者。

[0363] 组合物和方法可用于治疗各种结肠细菌感染，或被潜在致病性和 / 或多重耐药性细菌或酵母的定植，以及由革兰氏阴性菌的细菌感染引起的各种疾病，所述革兰氏阴性菌例如大肠埃希杆菌和其他肠细菌属物种、特别是对抗菌剂具有耐药性或多重耐药性的物种、沙门氏菌属 (Salmonella) 和志贺菌属 (shigella) 物种，以及其他潜在致病细菌例如铜绿假单胞菌 (Pseudomonas aeruginosa)、嗜麦芽寡养单胞菌 (Stenotrophomanas maltophilia)、鲍曼不动杆菌 (Acinetobacter baumannii) 等。通过将有效量的活性药剂以适当设计的递送系统和剂型给药到需要这种治疗的患者，可以抑制微生物生长。给药的准确剂量将随着组合物的使用、患者的年龄、性别和生理状况的不同而异，并可以由治疗医师容易地确定。组合物可以作为单一药剂或作为多剂药剂在一段时间内给药。如果适合，可以重复给药。

[0364] 组合物也可用于将抗菌剂递送到结肠以便实现“选择性净化作用”，在有风险的患者（例如重症监护、手术前或血液 - 肿瘤科患者）发生实际感染之前从他们的结肠中消除共生和 / 或潜在致病的微生物（例如肠细菌、假单胞菌和其他革兰氏阴性菌）。

[0365] 组合物还可用于在农场动物中提供结肠细菌、特别是特定类型的大肠埃希杆菌菌株即产志贺毒素大肠埃希杆菌（或 STEC）、也称为产 Vero 毒素大肠埃希杆菌（或 VETEC）的选择性净化作用。该方法的使用可以使得食品和水供应的污染最小化。

[0366] 组合物还可用于消除不想要的细菌，以便帮助在医院中控制抗菌剂耐药性革兰氏阴性菌感染、例如院内感染的爆发。代表性感染包括由通过分泌源于 TEM 或 SHV β - 内酰胺酶家族的广谱 β - 内酰胺酶 (ESBL) 而对第三代头孢菌素具有耐药性的肠细菌（主要是克雷伯氏杆菌 (Klebsiella)），以及具有显著不同的流行病学发生和扩散模式的、被称为 CTX-M 的新型 ESBL 所引起的院内感染。在一个实施方案中，使用靶向于结肠的特定抗菌剂，对被鉴定为对这些细菌之一呈阳性的入院患者进行选择性净化。这同样可以适用于被携带其他类型的抗生素降解酶例如碳青霉烯酶的革兰氏阴性菌定植的患者。

[0367] 理想情况下，递送到结肠的抗细菌活性药剂对于致病或潜在的致病细菌具有特异性，并且对有益细菌没有影响。通过这种方式，共生菌群的有益细菌得以保留。因此，在一个实施方案中，活性药剂对结肠中存在的一种或多种有害细菌具有活性，但是对结肠中存

在的有益细菌没有活性或活性较低。抗革兰氏阴性脂肽类（多黏菌素）抗菌剂与大环内酯类或氨基糖苷类抗菌剂的组合，使发生针对这些药剂之一的细菌耐药性问题降到最低。

[0368] 参考下面的非限制性实施例，将会更好地理解本发明。

[0369] 实施例 1：具有受控药物递送性质的阿奇霉素二水合物的结肠递送用球粒制剂

[0370] 使用 Mycrolab(Hüttlin GmbH)，通过喷雾干燥方法将阿奇霉素的 HPC 溶液喷涂在 MCC 球粒上，制备了阿奇霉素球粒制剂。

[0371]

成分	供应商	单位配量 (g)	单位配量 (%)
核心组合物			
阿奇霉素二水合物	LabExpress	25	16%
Cellets 700	Synthapharm	100	65%
HPC-LF(Klucel™)	Hercules	5	3%
纯水	适量	200	
包衣			
Eudragit FS 30 D(添加重量为 35%)	Evonik	25	最终 16%

[0372] 通过将药物溶液与 HPC 水溶液 (7%的溶液) 简单混合，制备了阿奇霉素二水合物溶液 (30mg/mL) 并调整到 pH 7.4。然后在 MycroLab 系统中通过喷雾干燥将溶液喷涂在 Cellets 上。施加了各种不同包衣厚度，最高达到 35% (添加重量) 的 FS30D。

[0373] 对于 35% FS30D 包衣来说，BioDis 测定的结果显示在图 1 中，但是使用 25% FS30D 获得了类似结果。图例说明：图 1：阿奇霉素在使用 Biodis 系统的模拟人类胃肠道中的释放。用 35% FS30D(批次 GL-058B4) 包衣的阿奇霉素 cellet 剂型连续浸泡在模拟流体例如胃、近端空肠、下部空肠、回肠和结肠的流体中。正如可以在图中看到的，使用 FS30D 包衣的 cellet 获得了阿奇霉素的完全释放。

[0374] 实施例 2：具有受控药物递送性质的多黏菌素 E 的结肠递送用球粒制剂

[0375] 使用 Mycrolab(Hüttlin GmbH)，通过喷雾干燥方法将多黏菌素 E 硫酸盐的 HPC 溶液喷涂在 MCC 球粒上，制备了多黏菌素 E 球粒制剂。

[0376]

成分	供应商	单位配量 (g)	单位配量 (%)
核心组合物			
多黏菌素 E 硫酸盐	CEVA	30	16%
Cellets 700	Synthapharm	100	53%

HPC-LF(Klucel™)	Hercules	5	3%
纯水	适量	200	
预包衣			
Eudragit L30D55/NE30D(添加重量为 20%)	Evonik	27	最终 14%
包衣			
Eudragit FS 30D(添加重量为 15%)	Evonik	25	最终 13%

[0377] 通过将药物溶液与 HPC 水溶液(7%的溶液)简单混合,制备了多黏菌素 E 溶液(30mg/mL)并调整到 pH 7.4。然后在 MycroLab 系统中通过喷雾干燥将溶液喷涂在 Cellets 上。

[0378] 结果显示在图 2 中。图例说明:多黏菌素 E 在使用 Biodiss 系统的模拟人类胃肠道中的释放。具有或不具有 20% L30D55-NE30D 预包衣的、用 15% FS30D 包衣的多黏菌素 Ecellet 剂型,连续浸泡在模拟流体例如胃、近端空肠、下部空肠、回肠和结肠的流体中。正如可以在图中看到的,当提供 L30D55-NE30D 中间包衣(3/7w/w 比例)时,以延长方式获得了完全释放。在 FS30D 包衣直接围绕多黏菌素 E 层的情况下,没有达到完全释放,可能是由于意料之外的多黏菌素 E 与 Eudragit FS30D 的相互作用。因此,将多黏菌素 E 层与 Eudragit FS30D 层分离开可能是优选的,以便减少对于获得所需净化来说可能必需的多黏菌素 E 剂量。

[0379] 实施例 3:具有受控药物递送性质的各种多黏菌素 E 的结肠递送用球粒制剂的包衣

[0380] 使用各种包衣厚度和组成制备了多黏菌素 E 球粒制剂。在多黏菌素 E 的情况下,使用由 FS30D 制成的外部包衣时已观察到不相容性,正如在 BioDis 系统中体外所测量的,其阻止了多黏菌素 E 的完全释放。为了克服这个问题,我们试验了各种子包衣组合物。

[0381] 所有剂型使用实施例 2 的流程制备。

[0382]

批次号	活性药物	包衣详细情况	包衣（向核心组合物添加的重量）（w/w）	多黏菌素 E（μg/mg）
GL-058 C1	多黏菌素 E	HPMC HMW	15%	217
GL-058 C2	多黏菌素 E	HPMC	8%	202
GL-058 C3	多黏菌素 E	HPMC - L30D55	15%	180
GL-058 C4	多黏菌素 E	HPMC - L30D55	20%	172
GL-058 C5	多黏菌素 E	HPMC - L30D55	25%	166
GL-058 C5	多黏菌素 E	HPMC - L30D55	25%	166
GL-058 C6	多黏菌素 E	HPMC - L30D55/NE30D	15%	177
GL-058 C7	多黏菌素 E	HPMC - L30D55/NE30D	20%	169
GL-058 C8	多黏菌素 E	HPMC - L30D55/NE30D	25%	162
GL-058 C9	多黏菌素 E	L30D55/NE30D	20%	166
GL-058 C10	多黏菌素 E	L30D55/NE30D + FS30D	20%和 15%	144

[0383] 实施例 4：多黏菌素 E 的结肠递送用球粒制剂

[0384] 使用 Bosch Profimix 44 造粒机和 Nica 滚圆造粒机 S-450，通过湿法造粒然后执行挤出滚圆法制备了多黏菌素 E 剂型。

[0385] 将多黏菌素 E 与来自 FMC Biopolymers 公司的 Gelcarin GP 911 混合，并用足够的纯水湿法造粒以获得混合物，然后将其挤出（进料器被设置成 50rpm，推进器设置成 70rpm）并滚圆造粒，获得直径约为 1 至 3mm 的球粒（速度为 750rpm）。

[0386] 将在滚圆造粒步骤后获得的球粒集中起来并转移到流化床干燥器的碗中。将球粒在 70℃（入口空气）温度下干燥 40 分钟。

[0387] 然后将球粒转移到 MP-1FlexStream 中并用 Eudragit™ 类型的聚合物包衣。

[0388]

成分	供应商	单位配量 (g)	单位配量 (%)
核心组合物			
多黏菌素 E 硫酸盐	CEVA	50	60%
Gelcarin GP911	Shin Etsu	10	12%
纯水	适量		
预包衣			
Eudragit L30D55/NE30D（添加重量为 20%）	Evonik	12	最终 14%
包衣			

Eudragit FS 30D(添加重量为 15%)	Evonik	11	最终 13%

[0389] 使用其他赋形剂包括微晶纤维素 (MCC)、淀粉、乳糖、磷酸二钙 (DCP) 和糖,可以制备相同的剂型。

[0390] 可以替换多黏菌素 E 盐,并且使用来自于多粘芽孢杆菌 (Bacillus cilistinus) 的多黏菌素 E 甲磺酸钠可以制备类似剂型。

[0391] 实施例 5 :多黏菌素 E 硫酸盐的结肠递送用球粒制剂

[0392] 使用 Bosch Profimix 44 造粒机和 Nica 滚圆造粒机 S-450,通过湿法造粒然后执行挤出滚圆法制备了多黏菌素 E 硫酸盐制剂。

[0393] 将多黏菌素 E 与来自 FMC Biopolymers 公司的 Gelcarin GP 911 和 Avicel PH101 混合,并用足够的纯水湿法造粒以获得混合物,然后将其挤出 (进料器被设置成 50rpm,推进器设置成 70rpm) 并滚圆造粒,获得直径约为 1 至 3mm 的球粒 (速度为 750rpm)。

[0394] 将在滚圆造粒步骤后获得的球粒集中起来并转移到流化床干燥器的碗中。将球粒在 70℃ (入口空气) 温度下干燥 40 分钟。

[0395] 然后将球粒转移到 MP-1FlexStream 中并用 Eudragit™ 类型的聚合物包衣。

[0396]

成分	供应商	单位配量 (g)	单位配量 (%)
核心组合物			
多黏菌素 E 硫酸盐	CEVA	25	36%
Gelcarin GP911	Shin Etsu	7	10%
Avicel PH102	FMC	18	26%
纯水	适量		
预包衣			
Eudragit L30D55/NE30D(添加重量为 20%)	Evonik	10	最终 14%
包衣			
Eudragit FS 30D(添加重量为 15%)	Evonik	9	最终 13%

[0397] 可选地,造粒混合物也可用于制造片剂。

[0398] 在 Bosch Profimix 44 造粒剂中通过湿法造粒制备了相同的多黏菌素 E 剂型,然后进行制片。将多黏菌素 E 与来自 FMC Biopolymers 公司的 Gelcarin GP 911 和 Avicel PH102 混合,并使用足够的纯水进行湿法造粒以获得混合物,将混合物干燥并随后压制成片剂。

[0399] 将获得的片剂在经典的流化床装置中用 Eudragit™ 类型的聚合物包衣。

[0400] 实施例 6 :阿奇霉素二水合物的结肠递送用球粒制剂

[0401] 使用 Bosch Profimix 44 造粒机和 Nica 滚圆造粒机 S-450，通过湿法造粒然后执行挤出滚圆法制备了阿奇霉素二水合物制剂。

[0402] 将阿奇霉素与来自 FMC Biopolymers 公司的 Gelcarin GP 911 和 Avicel PH101 混合，并用足够的纯水湿法造粒以获得混合物，然后将其挤出（进料器被设置成 50rpm，推进器设置成 70rpm）并滚圆造粒，获得直径约为 1 至 3mm 的球粒（速度为 750rpm）。

[0403] 将在滚圆造粒步骤后获得的球粒集中起来并转移到流化床干燥器的碗中。将球粒在 70℃（入口空气）温度下干燥 40 分钟。

[0404] 然后将球粒转移到 MP-1 FlexStream 中并用 Eudragit™ 类型的聚合物包衣。

[0405]

成分	供应商	单位配量（g）	单位配量（%）
核心组合物			
阿奇霉素二水合物	LabExpress	25 g	38%
Gelcarin GP911	Shin Etsu	5 g	8%
Avicel PH101	FMC	20 g	30%
纯水	适量		
包衣			
Eudragit FS 30 D（添加重量为 15%）	Evonik	7g	最终 11%

[0406] 可选地，造粒混合物也可用于制造片剂。

[0407] 在Bosch Profimix 44造粒剂中通过湿法造粒制备了相同的阿奇霉素二水合物制剂，然后进行制片。将阿奇霉素与来自FMC Biopolymers公司的Gelcarin GP 911和Avicel PH102 混合，并使用足够的纯水进行湿法造粒以获得混合物，将混合物干燥并随后压制成片剂。

[0408] 将获得的片剂在经典的流化床装置中用 Eudragit™ 类型的聚合物包衣。

[0409] 实施例 7：具有受控药物递送性质的组合的阿奇霉素二水合物和多黏菌素 E 的结肠递送用球粒制剂

[0410] 使用 Mycrolab(Hüttlin GmbH)，通过喷雾干燥方法将两种抗生素的 HPMC/HPC 溶液喷涂在 MCC 球粒上，制备了组合的阿奇霉素二水合物和多黏菌素 E 的球粒制剂。

[0411]

成分	供应商	单位配量（g）	单位配量（%）
核心组合物			
阿奇霉素二水合物	LabExpress	25 g	7%
多黏菌素 E 硫酸盐	Molekula	25 g	7%
Cellets 700	Synthapharm	200 g	55%
HPMC 606	Shin Etsu	12 g	3%
HPC-LF（Klucel™）	Hercules	2 g	1%
纯水	适量		
预包衣			
Eudragit L30D55/NE30D（添加重量为 20%）	Evonik	52g	最终 14%
包衣			
Eudragit FS 30 D（添加重量为 15%）	Evonik	46g	最终 13%

[0412] 通过将药物溶液与 HPMC 和 HPC 的水溶液（7％的溶液）简单混合，制备了阿奇霉素二水合物（30mg/mL）和多黏菌素 E 的溶液并调整到 pH 7.4。然后在 MycroLab 系统中通过喷雾干燥将溶液喷涂在 Cellets 上。

[0413] 实施例 8：具有受控药物递送性质的组合的阿奇霉素二水合物和多黏菌素 E 的结肠递送用球粒制剂

[0414] 可以通过将如上所述的两种结肠递送剂型简单混合在胶囊剂型中，来制备抗生素的组合制剂。

[0415] 可以在重量比的基础上容易地控制每种抗生素的足够剂量，以提供具有临床相关剂量的每种抗生素的最终剂型。

[0416] 实施例 9：新霉素的结肠递送用球粒制剂

[0417] 使用 Bosch Profimix 44 造粒机和 Nica 滚圆造粒机 S-450，通过湿法造粒然后执行挤出滚圆法制备了新霉素制剂。

[0418] 将新霉素与来自 FMC Biopolymers 公司的 Gelcarin GP 911 混合，并用足够的纯水湿法造粒以获得混合物，然后将其挤出（进料器被设置成 50rpm，推进器设置成 70rpm）并滚圆造粒，获得直径约为 1 至 3mm 的球粒（速度为 750rpm）。

[0419] 将在滚圆造粒步骤后获得的球粒集中起来并转移到流化床干燥器的碗中。将球粒在 70℃（入口空气）温度下干燥 40 分钟。

[0420] 然后将球粒转移到 MP-1FlexStream 中并用 Eudragit™ 类型的聚合物包衣。

[0421]

成分	供应商	单位配量（g）	单位配量（%）
核心组合物			
新霉素硫酸盐	Molekula	50 g	44%
Gelcarin GP911	Shin Etsu	9 g	8%
纯水	适量		
包衣			
Eudragit FS 30 D（添加重量为 15%）	Evonik	9 g	8%

[0422] 使用其他赋形剂包括微晶纤维素 (MCC)、淀粉、乳糖、磷酸二钙 (DCP) 和糖，可以制备相同的剂型。

[0423] 实施例 10 :庆大霉素的结肠递送用球粒制剂

[0424] 使用 Bosch Profimix 44 造粒机和 Nica 滚圆造粒机 S-450，通过湿法造粒然后执行挤出滚圆法制备了庆大霉素制剂。

[0425] 将庆大霉素与来自 FMC Biopolymers 公司的 Gelcarin GP 911 混合，并用足够的纯水湿法造粒以获得混合物，然后将其挤出（进料器被设置成 50rpm，推进器设置成 70rpm）并滚圆造粒，获得直径约为 1 至 3mm 的球粒（速度为 750rpm）。

[0426] 将在滚圆造粒步骤后获得的球粒集中起来并转移到流化床干燥器的碗中。将球粒在 70℃（入口空气）温度下干燥 40 分钟。

[0427] 然后将球粒转移到 MP-1FlexStream 中并用 Eudragit™ 类型的聚合物包衣。

[0428]

成分	供应商	单位配量（g）	单位配量（%）
核心组合物			
庆大霉素硫酸盐	Molekula	50 g	44%
Gelcarin GP911	Shin Etsu	9 g	8%
纯水	适量		
预包衣			
Eudragit L30D55/NE30D（添加重量为 20%）	Evonik	52 g	最终 14%
包衣			
Eudragit FS 30 D（添加重量为 15%）	Evonik	46 g	最终 13%

[0429] 使用其他赋形剂包括微晶纤维素 (MCC)、淀粉、乳糖、磷酸二钙 (DCP) 和糖，可以制备相同的剂型。

[0430] 实施例 11 :大观霉素的结肠递送用球粒制剂

[0431] 使用 Bosch Profimix 44 造粒机和 Nica 滚圆造粒机 S-450，通过湿法造粒然后执行挤出滚圆法制备了大观霉素制剂。

[0432] 将大观霉素与来自 FMC Biopolymers 公司的 Gelcarin GP 911 混合，并用足够的纯水湿法造粒以获得混合物，然后将其挤出（进料器被设置成 50rpm，推进器设置成 70rpm）并滚圆造粒，获得直径约为 1 至 3mm 的球粒（速度为 750rpm）。

[0433] 将在滚圆造粒步骤后获得的球粒集中起来并转移到流化床干燥器的碗中。将球粒在 70℃（入口空气）温度下干燥 40 分钟。

[0434] 然后将球粒转移到 MP-1 FlexStream 中并用 Eudragit™ 类型的聚合物包衣。

[0435]

成分	供应商	单位配量（g）	单位配量（%）
核心组合物			
大观霉素硫酸盐	Molekula	50 g	44%
Gelcarin GP911	Shin Etsu	9 g	8%
纯水	适量		
包衣			
Eudragit FS 30 D（添加重量为 15%）	Evonik	9 g	8%

[0436] 使用其他赋形剂包括微晶纤维素 (MCC)、淀粉、乳糖、磷酸二钙 (DCP) 和糖，可以制备相同的剂型。

[0437] 实施例 12：具有受控药物递送性质的组合的氨基糖苷和多黏菌素的结肠递送用球粒制剂

[0438] 使用 Mycrolab(Hüttlin GmbH)，通过喷雾干燥方法将两种抗生素的 HPMC/HPC 溶液喷涂在 MCC 球粒上，制备了组合的氨基糖苷和多黏菌素的球粒制剂。

[0439]

成分	供应商	单位配量（g）	单位配量（%）
核心组合物			
氨基糖苷（例如庆大霉素、新霉素或大观霉素）		25 g	7%
多黏菌素（例如多黏菌素 E）		25 g	7%
Cellets 700	Synthapharm	200 g	55%
HPMC 606	Shin Etsu	12 g	3%
HPC-LF（Klucel™）	Hercules	2 g	1%
纯水	适量		
预包衣			
Eudragit L30D55/NE30D（添加重量为 20%）	Evonik	52 g	最终 14%
包衣			
Eudragit FS 30 D（添加重量为 15%）	Evonik	46 g	最终 13%

[0440] 通过将药物溶液与 HPMC 和 HPC 的水溶液（7％的溶液）简单混合，制备了氨基糖苷类 (30mg/mL) 和多黏菌素 E 的溶液并调整到 pH7.4。然后在 MycroLab 系统中通过喷雾干燥将溶液喷涂在 Cellets 上。

[0441] 实施例 13：具有受控药物递送性质的组合的氨基糖苷和多黏菌素 E 的结肠递送用球粒制剂

[0442] 也可以通过将例如上面描述的两种球粒形式的结肠递送剂型简单混合在胶囊剂型或片剂形式中，来制备抗生素的组合制剂。

[0443] 可以在重量比的基础上容易地控制每种抗生素的足够剂量，以提供具有临床相关剂量的每种抗生素的最终剂型。

[0444] 实施例 14：大观霉素的结肠递送用球粒或片剂制剂

[0445] 将大观霉素与来自 FMC Biopolymers 公司的 Gelcarin GP 911 和 Avicel PH101 混合，并用足够的纯水湿法造粒以获得混合物，然后可以使用 Bosch Profimix 44 造粒机和 Nica 滚圆造粒机 S-450 将其挤出（进料器被设置成 50rpm，推进器设置成 70rpm）并滚圆造粒，获得直径约为 1 至 3mm 的球粒（速度为 750rpm）或使用制片机将其制片。

[0446] 将在滚圆造粒步骤后获得的球粒集中起来并转移到流化床干燥器的碗中。将球粒在 70℃（入口空气）温度下干燥 40 分钟。

[0447] 然后将球粒转移到 MP-1FlexStream 中并用 Eudragit™ 类型的聚合物包衣。

[0448] 将获得的片剂在经典的流化床装置中用 Eudragit™ 类型的聚合物进行包衣。

[0449]

成分	供应商	单位配量（g）	单位配量（%）
核心组合物			
大观霉素	Molekula	80	58%
Gelcarin GP911	Shin Etsu	10	7%
Avicel PH102	FMC	10	7%
纯水	适量		
预包衣			
Eudragit L30D55/NE30D（添加重量为 20%）	Evonik	20	最终 14%
包衣			
Eudragit FS 30 D（添加重量为 15%）	Evonik	18	最终 14%

[0450] 实施例 15：净化组合对靶细菌和其余微生物菌群的效能的体外评估

[0451] 为了评估产品的效能，通过对靶细菌在含有增加浓度的任一种药剂的固体培养基上的生长进行评估，测试了每种净化药剂的最低抑制浓度 (MIC)。MIC 被定义为在 37℃下温育 24 小时后不能观察到可见生长的浓度。

[0452] 计算了每种净化药剂在 100 种靶细菌构成的代表性样品上的 MIC 中值，以及 MIC50 和 MIC 90（它们被定义为分别抑制来自代表性样品的 50％或 90％的靶菌株生长的 MIC）。

[0453] 靶细菌被定义为多重耐药性革兰氏阴性菌，例如产广谱 β－内酰胺酶和产碳青霉烯酶的革兰氏阴性菌。例如，按照本方法测试了 ESBL 耐药性的 CTX-M、源于 TEM、源于 SHV 的产生菌株和产碳青霉烯酶菌株，例如产碳青霉烯酶 (KPC)、VIM、GES 的肺炎克雷伯氏菌 (Klebsiella pneumoniae) 菌株。

[0454] 将每种净化药剂对靶细菌的 MIC，与在净化后对象的肠道下部部分（下部回肠、盲肠和结肠）中获得的这些药剂的浓度进行比较。计算中值 MIC、MIC50 和 MIC90 与粪便中净化药剂的浓度的比率。这些比率在下文中被称为效能比 (ER)。

[0455] 使用同样的方法，对药剂对来自结肠菌群的除了净化组合所靶向的细菌之外的其

他细菌的 ER 进行了评估。其他细菌包括拟杆菌属和梭菌属中已知对结肠菌群的完整性具有保护作用的共生成员。

[0456] 优选的净化药剂的组合，是联合使用 (i) 对靶细菌具有最低 ER 和 (ii) 对其他细菌具有最高 ER 的药剂。

[0457] 上面引用的所有文献在此以其全文引为参考。从上面的描述，本技术领域的专业人员将会明显看出，所提出的实施方案和实施例在所有方面都将被当做是说明性而非限制性的，因此，在权利要求书的等效性意义和范围之内的所有改变，都打算涵盖在本发明中。本文中引用的所有文献在此引为参考。

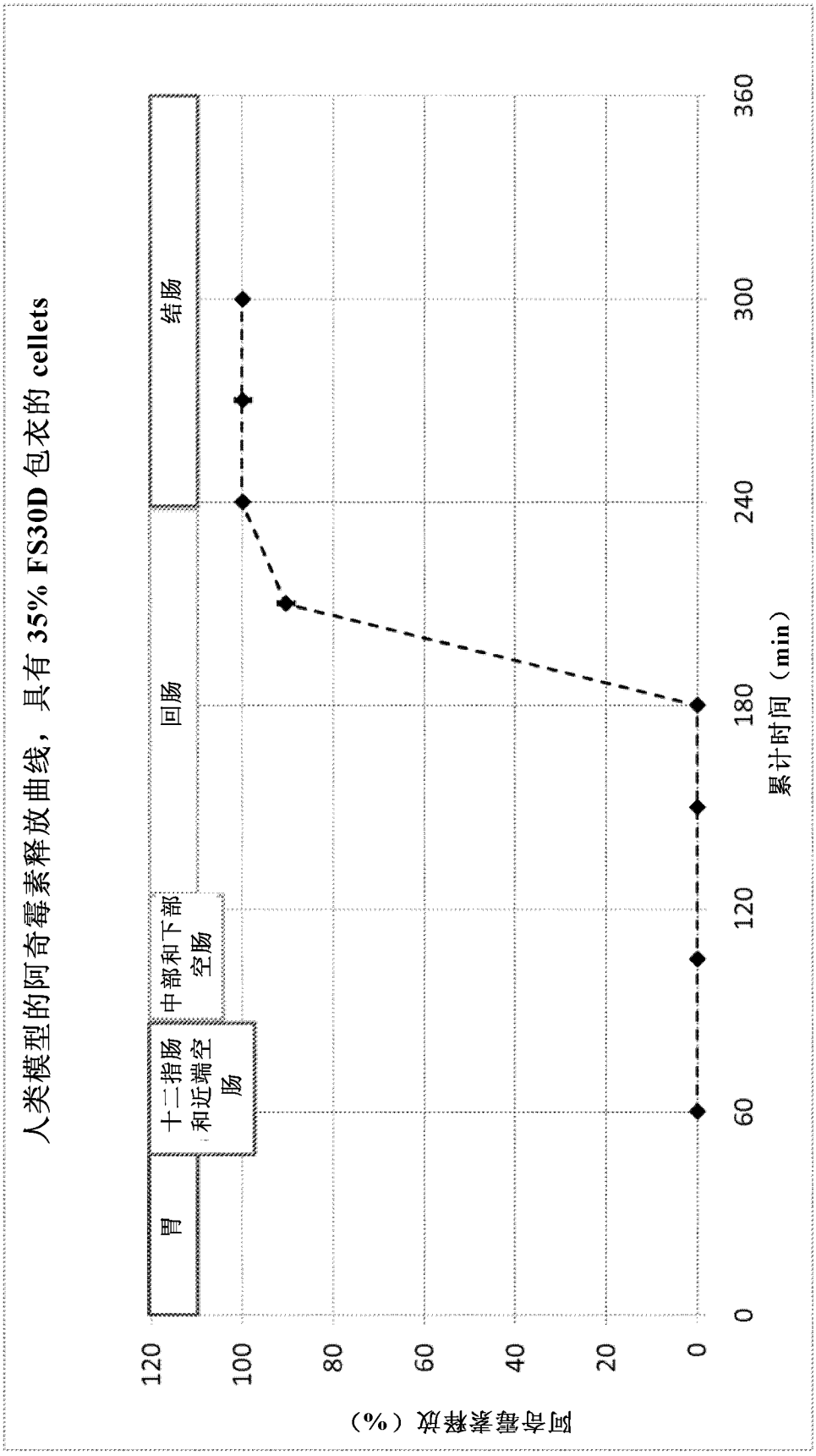

人类模型的阿奇霉素释放曲线，具有 35% FS30D 包衣的 cellets
阿奇霉素释放（%）
累计时间（min）
胃
十二指肠和近端空肠
中部和下部空肠
回肠
结肠
0
20
40
60
80
100
120
0
60
120
180
240
300
360

图 1

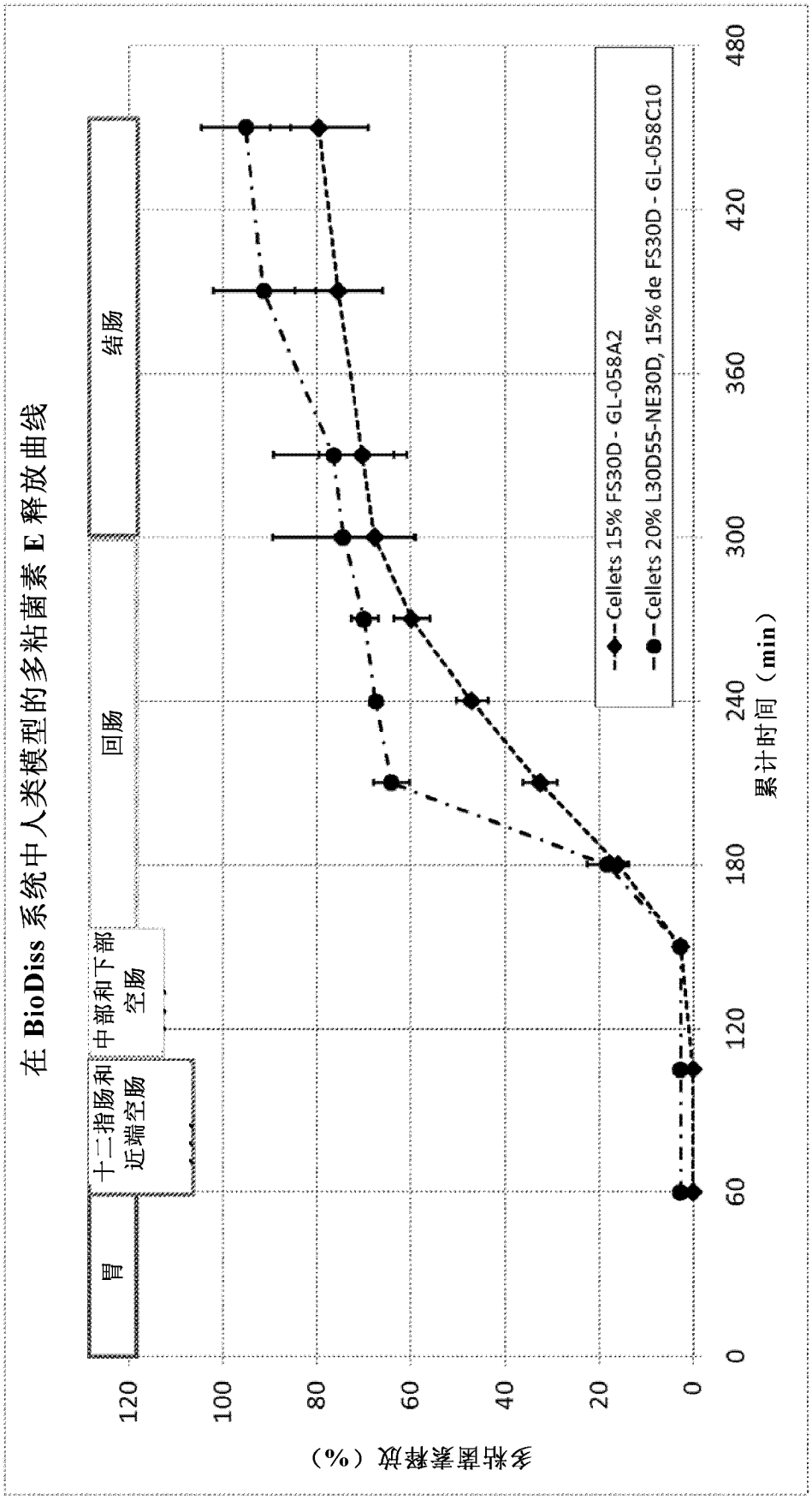

在 BioDiss 系统中人类模型的多粘菌素 E 释放曲线
胃
十二指肠和近端空肠
中部和下部空肠
回肠
结肠
多粘菌素释放（%）
累计时间（min）
Cellets 15% FS30D - GL-058A2
Cellets 20% L30D55-NE30D, 15% de FS30D - GL-058C10
0
20
40
60
80
100
120
0
60
120
180
240
300
360
420
480

图 2