



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I453015 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：102129518 (22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 01 月 22 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/335 (2006.01)* *C07D313/00 (2006.01)*
C07H17/08 (2006.01)

(30)優先權：2007/01/22 美國 60/881,950
 2007/07/31 美國 11/831,886

(71)申請人：浩鼎生技股份有限公司(美國) OPTIMER PHARMACEUTICALS, INC. (US)
 美國

(72)發明人：邱育宏 CHIU, YU HUNG (TW)；翟台茜 CHE, TESSIE MARY (US)；羅密羅 艾力克斯 ROMERO, ALEX (US)；市川幸孝 ICHIKAWA, YOSHI (US)；許友恭 SHUE, YOUE-KONG (US)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

(56)參考文獻：
 WO 2006/085838A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：3 共 0 頁

(54)名稱

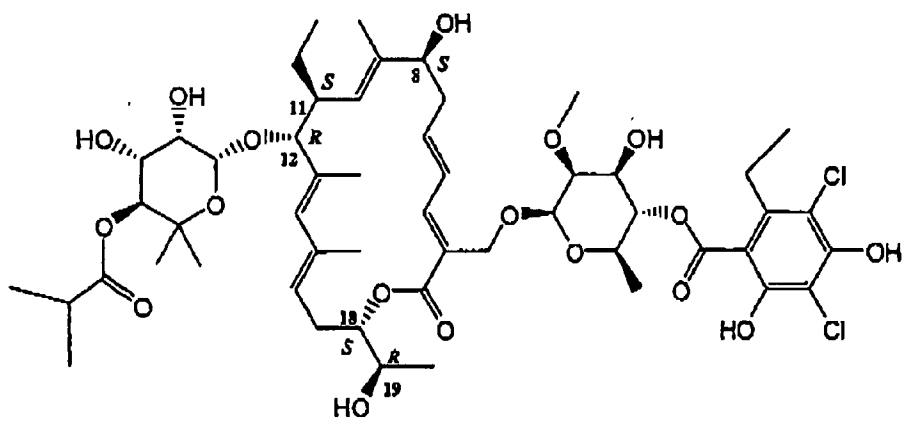
巨環性多形物，包含此類多形物之組成物，以及其之使用及製造方法

MACROCYCLIC POLYMORPHS, COMPOSITIONS COMPRISING SUCH POLYMORPHS, AND METHODS OF USE AND MANUFACTURE THEREOF

(57)摘要

本發明係有關於可顯示廣效性抗菌活性之新穎化合物形式，特別為此等化合物之結晶性多形物形式及非晶形；含此等化合物之結晶性多形物形式及非晶形之組成物；其之製造及使用。本發明化合物及組成物可用於藥學工業，例如用以治療或預防與抗生素、化療劑或抗病毒治療物之使用有關的疾病或障礙，其包括，但不限於：結腸炎，例如假膜性結腸炎；與抗生素有關之腹瀉；及起因於困難性梭狀芽胞桿菌(*Clostridium difficile* (“C.difficile”))、產氣莢膜梭菌(*Clostridium perfringens* (“C.perfringens”))、葡萄球菌(*Staphylococcus species*)，例如抗二甲氧苄青黴素葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus*)，或腸球菌(*Enterococcus*)，其包括抗萬古黴素腸球菌(*Vancomycin-resistant enterococci*)之感染。

The invention relates to novel forms of compounds displaying broad spectrum antibiotic activity especially crystalline polymorphic forms and amorphous forms of such compounds, compositions comprising such crystalline polymorphic forms and amorphous forms of such compounds, processes for manufacture and use thereof. The compounds and compositions of the invention are useful in the pharmaceutical industry, for example, in the treatment or prevention of diseases or disorders associated with the use of antibiotics, chemotherapies, or antiviral therapies, including, but not limited to, colitis, for example, pseudo-membranous colitis; antibiotic associated diarrhea; and infections due to *Clostridium difficile* (“C difficile”), *Clostridium perfringens* (“C. perfringens”), *Staphylococcus species*, for example, methicillin-resistant *Staphylococcus*, or *Enterococcus* including *Vancomycin-resistant enterococci*.



發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※ IPC 分類：

A61K 31/335 (2006.01)

C07D 313/00 (2006.01)

C07H 17/08 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

巨環性多形物，包含此類多形物之組成物，以及其之使用及製造方法
 MACROCYCLIC POLYMORPHS, COMPOSITIONS COMPRISING
 SUCH POLYMORPHS, AND METHODS OF USE AND
 MANUFACTURE THEREOF

【中文】

本發明係有關於可顯示廣效性抗菌活性之新穎化合物形式，特別為此等化合物之結晶性多形物形式及非晶形；含此等化合物之結晶性多形物形式及非晶形之組成物；其之製造及使用方法。本發明化合物及組成物可用於藥學工業，例如用以治療或預防與抗生素、化療劑或抗病毒治療物之使用有關的疾病或障礙，其包括，但不限於：結腸炎，例如假膜性結腸炎；與抗生素有關之腹瀉；及起因於困難性梭狀芽胞桿菌(*Clostridium difficile* (“C. difficile”))、產氣莢膜梭菌(*Clostridium perfringens* (“C. perfringens”))、葡萄球菌(*Staphylococcus species*)，例如抗二甲氧苯青黴素葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus*)，或腸球菌(*Enterococcus*)，其包括抗萬古黴素腸球菌(Vancomycin-resistant enterococci)之感染。

【英文】

The invention relates to novel forms of compounds displaying broad spectrum antibiotic activity especially crystalline polymorphic forms and amorphous forms of such compounds, compositions comprising such crystalline polymorphic forms and amorphous forms of such compounds, processes for manufacture and use thereof. The compounds and compositions of the invention are useful in the pharmaceutical industry, for example, in the treatment or prevention of diseases or disorders associated with the use of antibiotics, chemotherapies, or antiviral therapies, including, but not limited to, colitis, for example, pseudo-membranous colitis; antibiotic associated diarrhea; and infections due to *Clostridium difficile* (“C. difficile”), *Clostridium perfringens* (“C. perfringens”), *Staphylococcus species*, for example, methicillin-resistant *Staphylococcus*, or *Enterococcus* including Vancomycin-resistant enterococci.

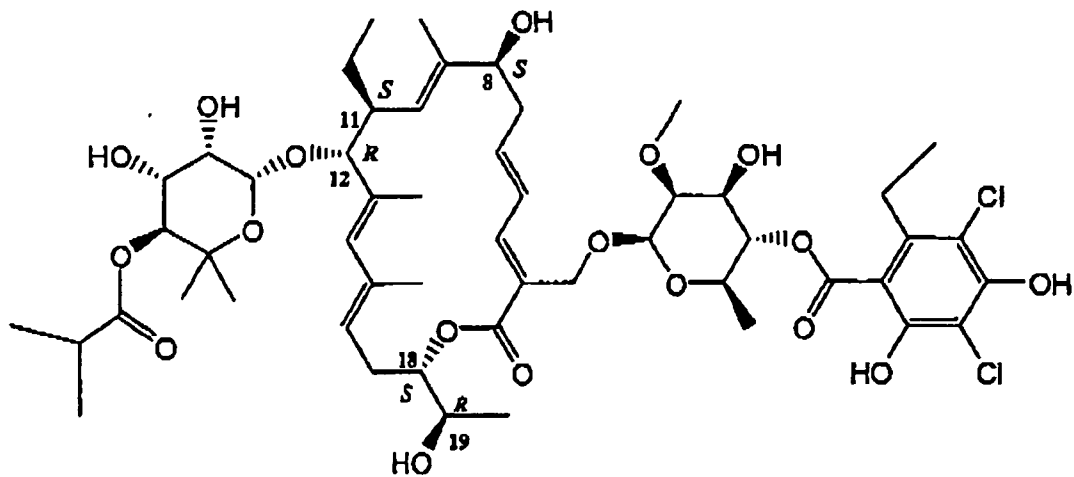
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。（無）

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

巨環性多形物，包含此類多形物之組成物，以及其之使用及製造方法

MACROCYCLIC POLYMORPHS, COMPOSITIONS
COMPRISING SUCH POLYMORPHS, AND METHODS OF
USE AND MANUFACTURE THEREOF

【技術領域】

相關申請案

[0001]本申請案係主張2007年7月31日申請之美國專利申請案第11/831,886號及2007年1月22日申請之美國臨時專利申請案第60/881,950號之權利，該等申請案之所有揭示內容在此併入本案以爲參考資料。

發明領域

[0002]本發明涵蓋可顯示廣效性抗菌活性之新穎化合物形式，特別爲此等化合物之結晶性多形物形式及非晶形；含此等化合物之結晶性多形物形式及非晶形之組成物；其之製造及使用方法。本發明化合物及組成物可用於藥學工業，例如用以治療或預防與抗生素、化療劑或抗病毒治療物之使用有關的疾病或障礙，其包括，但不限於：結腸炎，例如假膜性結腸炎；與抗生素有關之腹瀉；及起因於困難性梭狀芽胞桿菌("C. difficile")、產氣莢膜梭菌("C. perfringens")、葡萄球菌，例如抗二甲氧苯青黴素葡萄球菌，或腸球菌，其包括抗萬古黴素腸球菌之感染。

【先前技術】

發明背景

[0003]與抗生素有關之腹瀉(“AAD”)疾病係由產生困難性梭狀芽胞桿菌、金黃色葡萄球菌(“S. aureus”)，其包括抗二甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌(“MRSA”)及產氣莢膜梭菌之菌株的毒素所導致。就保健系統而言，AAD代表主要的經濟負擔，經保守估計，僅美國在醫院的花費每年就要 30 至 60 億美元。

[0004]AAD 為醫院及長期照護機構之主要問題。困難性梭狀芽胞桿菌為醫院環境之 AAD 的主因，其係為約 20%AAD 病例及大多數抗生素相關性結腸炎(“AAC”)的主因。困難性梭狀芽胞桿菌相關性腹瀉(“CDAD”)之日益增多的發生率被認為歸因於對住院治療之患者經常性投予廣效性抗生素。

[0005]替庫辛(tiaaamicin)為一種原先自桔橙指孢囊菌屬(*Dactylosporangium aurantiacum*)之發酵培養液分離之 18 員大環內酯抗生素。替庫辛為有效革蘭氏陽性抗生素。更詳細地，替庫辛(特別為替庫辛 B)可對抗各種細菌病原，尤其困難性梭狀芽胞桿菌，其係為革蘭氏陽性菌(*Antimicrob. Agents Chemother.*, 1991, 1108-1111)。在合適溶劑內進行替庫辛之純化，其中替庫辛 B 之熔點為 143-145°C(見，例如 J.E. Hochlowski, 等人, *J. Antibiotics*, vol. XL, 第 5 期, 第 575-588 頁(1987))。

[0006]化合物之多形性質在製藥學及藥理學方面具重大重要性。多形物之定義為具有由於分子在晶格內之排序所以產生不同物理性質之相同分子的結晶。由多形物顯示之物理性質的差異可影響藥學參數，諸如貯存安定性、壓縮性及密度(其在配方及產物製造方面具重要性)、與溶解率

(用以測定生物可利用率之重要因素)。安定性之差異可起因於化學活性之變化(例如差別的氧化反應，因此當一劑型所含之多形物不同於含另一多形物之劑型時，該劑型之褪色速度更快)或機械變化(例如由於動力學上有利之多形物轉化成熱力學上更安定之多形物，所以錠劑在貯存時會粉碎)或兩者(例如具有一多形物之錠劑於高濕度下更容易分裂)。由於溶度/溶解差異，所以就極端的例子而言，某些多晶形轉變可導致效力損失，或於另一極端的例子，可導致毒性損失。此外，結晶之物理性質在加工方面具重要性；例如一多晶形物更可能形成溶劑化物或可能很難過濾及清洗以去除雜質(亦即一多形物與另一多形物之粒形及粒度分佈可不同)。

[0007]各藥學化合物具有最佳治療性血液濃度及致死濃度。該化合物之生物可利用率可決定獲得理想血液含量所需之藥物配方中的劑量強度。若該藥物可晶化(由於2或多種多形物之生物可利用率不同)，則最佳劑量可取決於配方中所存在之該多形物。某些藥物在治療與致命濃度之間的界限很小。因此，基於醫學及商業理由，重要的是製造及銷售呈該實質上無其它動力學有利或不利多形物之最具熱力學安定性多形物的藥物。

[0008]因此，明確地需要研發能有效治療或預防與細菌病原有關之病症的安全且有效之多形物。本發明者已確認18-員大環內酯化合物之新穎結晶形及非晶形形式具有廣效性抗菌活性。

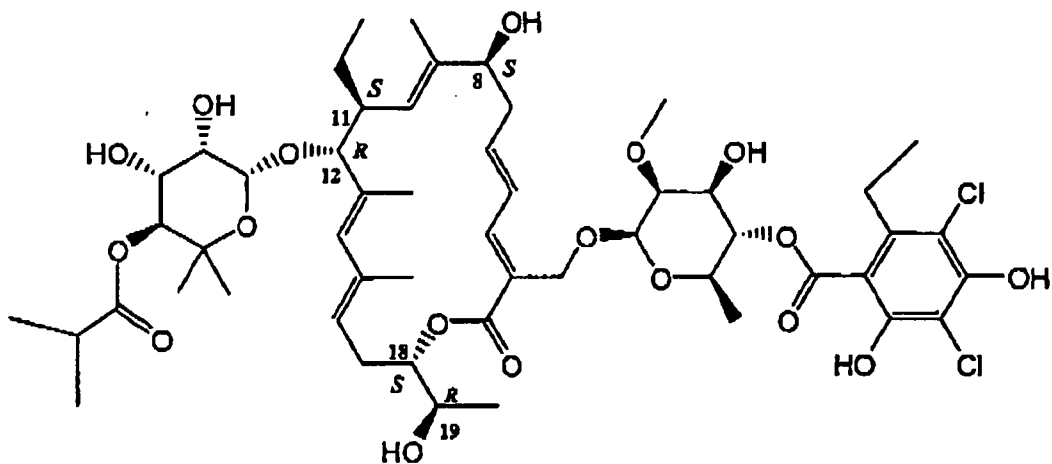
【發明內容】

發明概要

[0009]本發明涵蓋可用以治療或預防細菌感染及原蟲感染之該等大環內酯化合物的新穎結晶性及多晶形形式。

在一闡明實施例中，本發明該等大環內酯化合物之新穎結晶形及非晶形形式具有廣效性抗菌活性。因此，非可預期地，已確認可作為抗生素之該等大環內酯的新穎結晶性及非晶形形式在治療或預防細菌感染及原蟲感染，特別為與革蘭氏陽性及革蘭氏陰性菌(尤其革蘭氏陽性菌)有關之感染方面具有廣效活性。

[0010]在一實施例中，本發明涵蓋式I大環內酯之新穎結晶性及非晶形形式：



式I

[0011]在另一實施例中，本發明涵蓋具有不同數量之式I化合物的化合物混合物，其可形成適用於製備藥學組成物之必要安定性。

[0012]在另一實施例中，本發明涵蓋得自替庫辛混合物及式I化合物之多形物。

[0013]在又另一實施例中，本發明涵蓋式I化合物之新穎結晶性及非晶形形式。

[0014]在另一實施例中，本發明涵蓋含式I化合物之藥學組成物。

[0015]在另一實施例中，本發明涵蓋含式I化合物之藥

學組成物，其中該式 I 化合物之存在量大於 90 重量%。

[0016]在另一實施例中，本發明涵蓋含一或多種式 I 化合物之新穎結晶性及非晶形形式的藥學組成物。

[0017]在另一實施例中，本發明涵蓋含替庫辛混合物及式 I 化合物之藥學組成物。

[0018]在另一實施例中，本發明涵蓋含替庫辛混合物及至少約 75 或更高重量%式 I 化合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含替庫辛混合物及至少約 80 或更高重量%式 I 化合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含替庫辛混合物及至少約 85 或更高重量%式 I 化合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含替庫辛混合物及至少約 90 或更高重量%式 I 化合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含替庫辛混合物及至少約 95 或更高重量%式 I 化合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含替庫辛混合物及至少約 99 或更高重量%式 I 化合物之藥學組成物。

[0019]本發明亦涵蓋用於治療或預防疾病或障礙，其包括，但不限於細菌感染及原蟲感染之方法，其包括對需要治療之患者，較佳為哺乳動物，投予治療上或預防上有效量之含本發明化合物的組成物或配方。

[0020]在一闡明實施例中，該組成物或配方包含具有不同數量之式 I 化合物的化合物混合物。在另一實施例中，該組成物或配方包含替庫辛混合物及式 I 化合物。在又另一實施例中，該組成物或配方包含式 I 化合物之新穎結晶性及非晶形形式。在又另一實施例中，該組成物或配方包含式 I 化合物之新穎結晶性及非晶形形式與替庫辛混合物。

[0021]在另一特定實施例中，可藉產生毒素之困難性梭狀芽胞桿菌、金黃色葡萄球菌(“*S. aureus*”)菌株，其包括

抗二甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌(“MRSA”)及產氣莢膜梭菌而治療或預防該疾病或障礙。在另一特定實施例中，欲治療或預防之該疾病或障礙為抗生素相關性腹瀉。

【圖式簡單說明】

[0022]第1圖表示自甲醇及水製成之第一多形物式I化合物的X射線粉末繞射圖案。

[0023]第2圖表示自乙酸乙酯製成之第二多形物式I化合物的X射線粉末繞射圖案。

[0024]第3圖表示溫度對自甲醇及水製成之替庫辛混合物的影響。DSC顯示於169°C開始之吸熱曲線及於223°C開始之重量損失。於約177°C之該吸熱曲線相當於式I化合物之第一多形物的熔點。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

6.1 一般描述

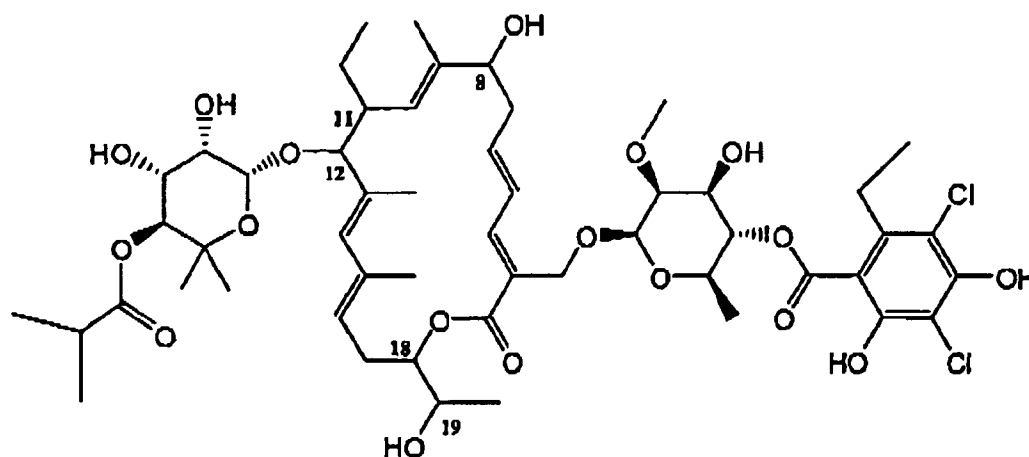
[0025]本發明概括地涵蓋具有不同數量之式I化合物的化合物混合物。本發明者已意外地確定式I化合物之結晶性多形物形式及非晶形形式與視需要選用之替庫辛混合物的形成係取決於結晶溶劑之選用及結晶或沈澱之方法與條件。

[0026]在一實施例中，本發明涵蓋替庫辛混合物及式I化合物。在另一實施例中，本發明涵蓋式I化合物之新穎結晶性及非晶形形式與視需要選用之替庫辛混合物。在又另一實施例中，本發明涵蓋式I化合物之新穎結晶性及非晶形形式與替庫辛混合物。在另一實施例中，本發明涵蓋含式I化合物之第一多形物、式I化合物之第二多形物、及其它多晶形式、非晶形形式及彼等混合物的混合物。

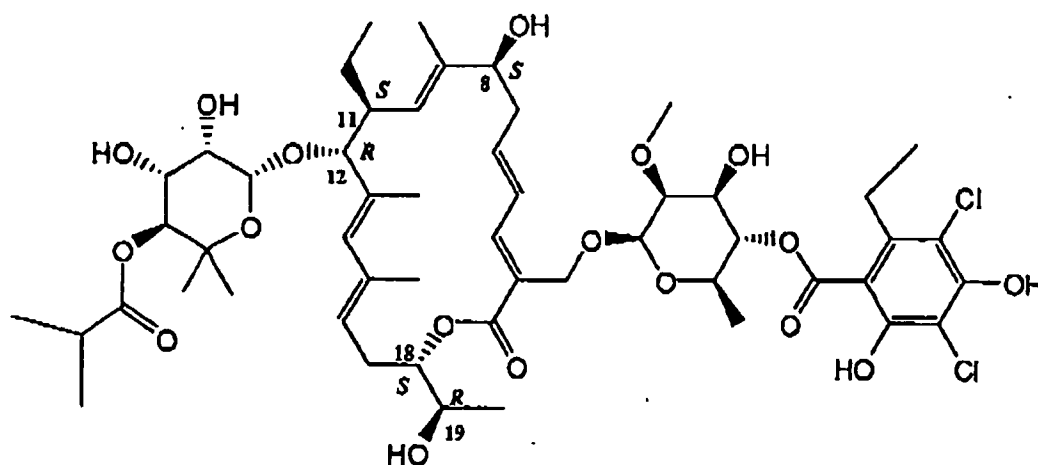
[0027]在另一特定實施例中，該等結晶性多形物及非晶形式係得自替庫辛混合物。

[0028]在另一實施例中，式 I 化合物之結晶性多形物的代表性粉末繞射圖案至少於以下繞射角 2θ : 7.7° 、 15.0° 、及 $18.8^\circ \pm 0.04$ ，較佳 ± 0.1 、更佳 ± 0.15 、又更佳 ± 0.2 含有尖峰。另一實施例中，式 I 化合物之結晶性多形物的代表性粉末繞射圖案至少於以下繞射角 2θ : 7.8° 、 15.1° 、及 $18.8^\circ \pm 0.04$ ，較佳 ± 0.1 、更佳 ± 0.15 、又更佳 ± 0.2 含有尖峰。

[0029]在另一實施例中，該多形物具有下述化學結構：



[0030]在另一實施例中，該多形物具有式 I 化合物之化學結構：



式 I

[0031]在另一實施例中，該多形物進一步包含至少一種選自替庫辛混合物之化合物。

[0032]在另一實施例中，該式 I 多形物係以自至少約 75%至約 99.99%之含量存在。

[0033]在另一實施例中，該式 I 多形物係以至少約 75%之含量存在。

[0034]在另一實施例中，該式 I 多形物係以至少約 80%之含量存在。

[0035]在另一實施例中，該式 I 多形物係以至少約 85%之含量存在。

[0036]在另一實施例中，該式 I 多形物係以至少約 90%之含量存在。

[0037]在另一實施例中，該式 I 多形物係以至少約 93%之含量存在。

[0038]在另一實施例中，該式 I 多形物係以至少約 95%之含量存在。

[0039]在另一實施例中，該式 I 多形物係以至少約 99%之含量存在。

[0040]在另一實施例中，該結晶性多形物係得自熔點為約 163°C 至約 169°C 之替庫辛混合物。在另一實施例中，該結晶性多形物係得自熔點為約 160°C 至約 170°C 之替庫辛混合物。在另一實施例中，該結晶性多形物係得自熔點為約 155°C 至約 175°C 之替庫辛混合物。

[0041]在另一實施例中，該結晶性多形物係得自具有 DSC 吸熱線在約 174°C 至約 186°C 範圍內，較佳 175-185°C 之替庫辛混合物。

[0042]在另一實施例中，該結晶性多形物係得自替庫辛混合物，該混合物之粉末繞射圖案至少於以下繞射角 2θ : 7.7°、15.0°、及 18.8°±0.04，較佳±0.1、更佳±0.15、又更佳±0.2 含有尖峰且該混合物之熔點為約 163°C 至約 169°C。

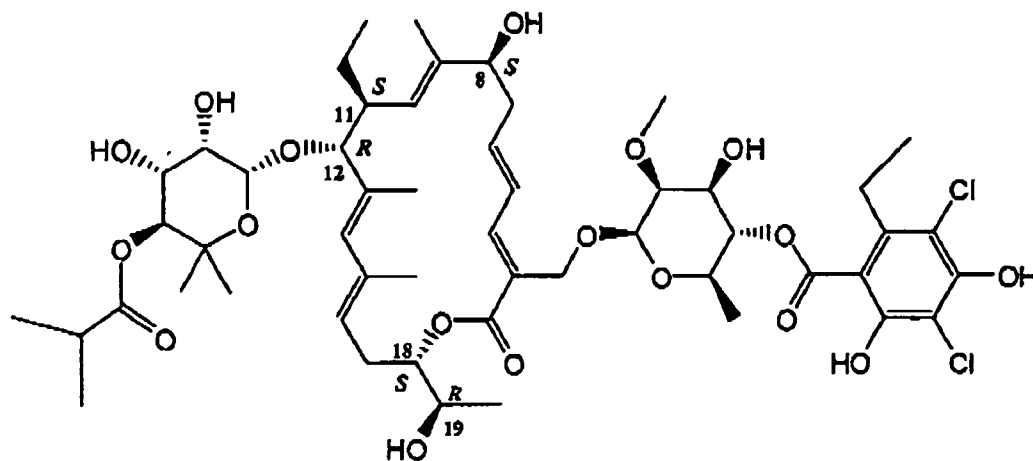
[0043]在另一實施例中，該結晶性多形物係得自替庫辛混合物，該混合物之粉末繞射圖案至少於以下繞射角 2θ : 7.7° 、 15.0° 、及 $18.8^\circ \pm 0.04$ ，較佳 ± 0.1 、更佳 ± 0.15 、又更佳 ± 0.2 含有尖峰且該混合物之熔點為約 160°C 至約 170°C 。

[0044]另一實施例涵蓋得自替庫辛混合物之結晶性多形物，其中該混合物之粉末繞射圖案至少於以下繞射角 2θ : 7.7° 、 15.0° 、及 $18.8^\circ \pm 0.04$ ，較佳 ± 0.1 、更佳 ± 0.15 、又更佳 ± 0.2 含有尖峰。在一特定實施例中，該多形物具有式 I 化合物之化學結構。在另一實施例中，該結晶性多形物進一步包含至少一種選自替庫辛混合物之化合物。

[0045]在另一實施例中，結晶性多形物係得自熔點為約 150°C 至約 156°C 之替庫辛混合物。

[0046]在另一實施例中，結晶性多形物係得自替庫辛混合物，該混合物之粉末繞射圖案於至少以下繞射角 2θ : 7.4° 、 15.6° 、及 $18.8^\circ \pm 0.2$ 含有尖峰且該混合物之熔點為約 150°C 至約 156°C 。

[0047]本發明另一實施例涵蓋含治療上或預防止有效量之下式化合物之結晶性多形物：



[0048]在一特定實施例中，該藥學組成物包含式 I 化合物之第一多形物、式 I 化合物之第二多形物、式 I 化合物之

其它多形性形式、式 I 化合物之非晶形形式、及彼等之混合物。

[0049]在另一實施例中，該藥學組成物之結晶性多形物於以下繞射角： 2θ ：7.7°、15.0°、及 $18.8^\circ \pm 0.04$ ，較佳 ± 0.1 、更佳 ± 0.15 、又更佳 ± 0.2 具有尖峰。

[0050]在另一實施例中，該藥學組成物之結晶性多形物進一步包含至少一種選自替庫辛混合物之化合物。

[0051]在另一實施例中，該式 I 化合物之存在量為自至少約 75%至約 99.99%、較佳約 75%、約 85%、約 95%或約 99%。

[0052]在另一實施例中，該藥學組成物之結晶性多形物具有約 163°C 至約 169°C 之熔點。

[0053]另一實施例涵蓋含替庫辛之結晶性多形物的藥學組成物，其中該結晶性多形物於以下繞射角 2θ ：7.6°、15.4°、及 $18.8^\circ \pm 0.04$ ，較佳 ± 0.1 、更佳 ± 0.15 、又更佳 ± 0.2 含有尖峰。在一特定實施例中，該藥學組成物進一步包含至少一種選自替庫辛混合物之化合物。在另一特定實施例中，該式 I 化合物係以自約 75%至約 99.99%、較佳 75%、85%、95%或 99%存在。

[0054]在另一實施例中，本發明涵蓋含立體異構性純 R-替庫辛及小於 15%替庫辛混合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含立體異構性純 R-替庫辛及小於 10%替庫辛混合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含立體異構性純 R-替庫辛及小於 7%替庫辛混合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含立體異構性純 R-替庫辛及小於 5%替庫辛混合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含立體異構性純 R-替庫辛小於 1%替庫辛混合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵

蓋含立體異構性純 R-替庫辛及小於 15% S-替庫辛混合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含立體異構性純 R-替庫辛及小於 10% S-替庫辛混合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含立體異構性純 R-替庫辛及小於 7% S-替庫辛混合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含立體異構性純 R-替庫辛及小於 5% S-替庫辛混合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含立體異構性純 R-替庫辛及小於 1% S-替庫辛混合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含立體異構性純 R-替庫辛及小於 15% 閏年黴素(Lipiqrmycin)A4 混合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含立體異構性純 R-替庫辛及小於 10% 閏年黴素 A4 混合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含立體異構性純 R-替庫辛及小於 7% 閏年黴素 A4 混合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含立體異構性純 R-替庫辛及小於 5% 閏年黴素 A4 混合物之藥學組成物。在另一實施例中，本發明涵蓋含立體異構性純 R-替庫辛及小於 1% 閏年黴素 A4 混合物之藥學組成物。

[0055] 在另一實施例中，該藥學組成物之結晶性多形物具有約 153°C 至約 156°C 之熔點。

[0056] 在另一實施例中，該治療上或預防上有效量為自約 0.01 毫克/公斤至約 1000 毫克/公斤，較佳 0.01、0.1、1、2.5、5、10、20、50、100、250 或 500 毫克/公斤。

[0057] 在另一實施例中，該藥學組成物之結晶性多形物適於非經腸投藥，較佳為靜脈肌肉或動脈注射。

[0058] 在另一實施例中，該藥學組成物之結晶性多形物適於經口投藥。

[0059] 本發明另一實施例涵蓋一種用於治療細菌感染

之方法，其包括對需要治療之患者投予含本發明多形物之藥學組成物。

[0060]在一特定實施例中，該細菌感染係發生在胃腸道，特別為 AAC 或 AAD。

6.2 定義

[0061]該名詞“抗生素相關性病徵”係指當抗生素治療物擾亂腸之微生物菌群，致使致病性生物，諸如產生腸毒素之困難性梭狀芽胞桿菌、金黃色葡萄球菌及產氣莢膜梭菌菌株生長茂盛所產生的病症。這些生物可導致腹瀉、假膜性結腸性、及結腸炎，且其症狀為腹瀉、尿急腹絞痛、裏急後重、及其它症狀特有之發熱。腹瀉當嚴重時會導致脫水及與脫水有關之醫療併發症。

[0062]該名詞“不對稱取代”係指一種分子結構，其中一具有 4 個四面體價之原子與 4 個不同原子或基團連接。最普遍的情況包括該碳原子。在此等情況下，每一碳原子形成兩光學異構物(D-及 L-鏡像異構物或 R-及 S-鏡像異構物)，其互為非重疊鏡像。許多化合物具有不只一個不對稱碳。其可能得到許多光學異構物，該光學異構物數係藉公式 2^n 而測定，其中 n 為不對稱碳數。

[0063]如文中使用之該名詞“培養液”係指如於發酵期間或其後所獲得之流體培養基。培養液包含水、所欲抗生素(群)、未用過的營養物、活或死的生物、代謝產物、及具或未具已吸附產物之吸附劑的混合物。

[0064]如文中使用且除非另有指定，該等名詞“細菌感染(群)”及“原蟲感染(群)”可交換使用且包括發生在哺乳動物、魚及鳥類之細菌感染及原蟲感染，以及與可藉抗生素，諸如本發明化合物而治療或預防之細菌感染及原蟲感染有關之病症。此等細菌感染及原蟲感染與此等感染相

關之病症包括下述：與抗生素、化療劑或抗病毒治療物之使用有關之病症包括，但不限於：結腸炎，例如假膜性結腸炎、抗生素相關性腹瀉、及由於困難性梭狀芽胞桿菌、產氣莢膜梭菌、葡萄球菌、抗二甲氧苯青黴素葡萄球菌或腸球菌(其包括抗萬古黴素腸球菌)所導致之感染；抗生素相關性腹瀉，其包括由產生毒素之困難性梭狀芽胞桿菌、金黃色葡萄球菌(其包括抗二甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌)、及產氣莢膜梭菌菌株所導致之腹瀉；及抗生素相關性結腸炎；與肺炎葡萄球菌(*Saphylococcus pneumoniae*)、流行感冒嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)、黏膜炎莫拉克氏菌(*Moraxella catarrhalis*)、金黃色葡萄球菌或膿鏈球菌屬(*Peptostreptococcus spp.*)之感染有關的肺炎、中耳炎、竇炎、支氣管炎、扁桃腺炎及乳突炎；與釀膿鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、C 型及 G 型鏈球菌、白喉梭狀芽胞桿菌(*Clostridium diphtheriae*)或溶血性放射桿菌之感染有關的咽炎、風濕熱及腎絲球腎炎；與肺炎黴漿菌(*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺退伍軍人桿菌(*Legionella pneumophila*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、流行感冒嗜血桿菌或肺炎披衣菌(*Chlamydia pneumoniae*)之感染有關的呼吸道感染；與金黃色葡萄球菌、凝固酶呈陽性的葡萄球菌(例如表皮葡萄球菌(*S. epidermis*)及溶血葡萄球菌(*S. hemolyticus*))、釀膿葡萄球菌(*Staphylococcus pyogenes*)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、C-F 型鏈球菌(微小菌落鏈球菌)、草綠色鏈球菌(*viridans streptococci*)、微細棒狀桿菌(*Corynebacterium minutissimum*)、梭狀芽胞桿菌屬(*Clostridium spp.*)或巴爾通氏菌(*Bartonella henselae*)之感染有關之無併發病的皮膚及軟組織感染、膿瘍與骨髓炎、及產褥熱；與腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)或腸

球菌屬(*Enterococcus* spp.)之感染有關的無併發病之急性尿道感染；尿道炎及子宮頸炎；及與砂眼披衣菌(*Chlamydia trachomatis*)、軟下疳嗜血桿菌(*Haemophilus ducreyi*)、梅毒螺旋菌(*Treponema pallidum*)、解脲脲原體(*Ureaplasma urealyticum*)或淋病奈瑟氏菌(*Neisseria gonorrhoea*)之感染有關之性病；與金黃色葡萄球菌(食物中毒及中毒性休克症候群)或 A、B 及 C 型鏈球菌之感染有關之毒素疾病；與螺桿菌(*Helicobacter pylori*)感染有關之潰瘍；與回歸熱疏螺旋體(*Borrelia recurrentis*)之感染有關的全身性發燒症候群；與博氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)之感染有關的萊姆病(Lyme disease)；與砂眼披衣菌、淋病奈瑟氏菌、金黃色葡萄球菌、肺炎葡萄球菌、釀膿葡萄球菌、流行感冒嗜血桿菌或李斯特桿菌屬(*Listeria* spp.)之感染有關之結膜炎、角膜炎、及淚囊炎；與禽結核分枝桿菌(*Mycobacterium avium*)或細胞內分枝桿菌(*Mycobacterium intracellulare*)之感染有關之瀰漫性禽結核分枝桿菌複體(MAC)疾病；與空腸弧菌(*Campylobacter jejuni*)之感染有關之胃腸炎；與隱鞭孢子蟲屬(*Cryptosporidium* spp.)之感染有關之腸道原蟲；與草綠色鏈球菌之感染有關之齒源性感染；與百日咳波德氏桿菌(*Bordetella pertussis*)之感染有關之持續咳嗽；與產氣莢膜梭菌、類桿菌屬(*Bacteroides* spp.)感染有關之氣腫疽；及與幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)或肺炎披衣菌(*Chlamydia pneumoniae*)之感染有關的動脈粥瘤硬化。與可在動物體內經治療或預防之細菌感染及原蟲感染與此等感染有關之病症包括下述：與溶血性巴斯德桿菌(*P. haemolyticus*)、敗血性巴斯德桿菌(*P. multocida*)、牛黴漿菌(*Mycoplasma bovis*)或百日咳桿菌屬(*Bordetella* spp.)之感染有關的牛呼吸疾病；與大腸桿菌(*E. coli*)或原蟲(例如球蟲(coccidia)、隱鞭孢子蟲

(cryptosporidia)等)之感染有關之牛腸道病；與金黃色葡萄球菌、乳房鏈球菌(*Strep. Uberis*)、無乳鏈球菌(*Strep. Agalactiae*)、停乳鏈球菌(*Strep. Dysgalactiae*)、克雷氏菌屬(*Klebsiella spp.*)、棒狀桿菌(*Corynebacterium*)或腸球菌屬(*Enterococcus spp.*)之感染有關的乳牛乳腺炎；與胸膜麴菌(*A. pleuro*)、敗血性巴斯德桿菌或黴漿菌屬(*Mycoplasma spp.*)之感染有關的豬呼吸疾病；與大腸桿菌、細胞內勞索尼亞氏菌(*Lawsonia intracellularis*)、沙門氏菌(*Salmonella*)或赤痢螺旋體(*Serpullina hyodyisinteriae*)之感染有關的牛腸道病；與細梭菌屬(*Fusobacterium spp.*)之感染有關的牛腐蹄病；與大腸桿菌之感染有關的牛子宮炎；與壞死梭形菌(*Fusobacterium necrophorum*)或小結節桿菌(*Bacteroides nodosus*)之感染有關之牛毛狀疣；與牛莫拉氏桿菌(*Moraxella bovis*)之感染有關之牛紅眼症；與原蟲(例如新孢子蟲(*neosporium*))之感染有關之牛過早流產；與表面葡萄球菌(*Staph. Epidermidis*)、中間葡萄球菌(*Staph. Intermedius*)、凝固酶陰性葡萄球菌(*coagulase neg. Staph*)或敗血性巴斯德桿菌之感染有關的狗及貓之皮膚及軟組織感染；及與產鹼桿菌屬(*Alcaligenes spp.*)、類桿菌屬、梭狀芽胞桿菌屬、腸桿菌屬(*Enterobacter*)、真菌屬(*Eubacterium*)、胰鏈球菌屬、卟啉單胞菌(*Porphyromonas*)或普氏菌屬(*Prevotella*)之感染有關的狗及貓之齒及口腔感染。可根據本發明方法而治療或預防之其它細菌感染及原蟲感染與和此等感染有關之病症可參考 Sanford, J. P., 等人之 “The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy” 第 27 版(*Antimicrobial Therapy, Inc., 1996*)。

[0065]如文中使用且除非另有提定，該名詞“結合劑”係指用以使粉末狀材料具有凝聚性質之藥劑。如有時所知

之結合劑或“造粒劑”可以使錠劑配方具有內聚力，其可確保壓縮後，該錠劑仍保持完整並可藉形成所欲硬度及大小之顆粒而改良自由流動性質。習用於作為結合劑之材料包括澱粉；明膠；糖，諸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、及乳糖；天然及合成膠，諸如阿拉伯膠、藻酸鈉、愛爾蘭青苔萃取物、旁沃(panwar)膠、哥地(ghatti)膠、愛沙波果(isapol)外皮之膠漿、羧甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、鋁矽酸鎂鹽(Veegum)、微晶狀纖維素、微晶狀右旋糖、直鏈澱粉、及落葉松木阿拉伯半乳聚糖等。

[0066]如文中使用且除非另有指定，該等名詞“生物可水解醯胺”、“生物可水解酯”、“生物可水解胺基甲酸酯”、“生物可水解碳酸鹽”、“生物可水解醯脲”、“生物可水解磷酸鹽”分別意指具有以下性質之化合物的醯胺、酯、胺基甲酸酯、碳酸鹽、醯脲或磷酸鹽：1)不干擾該化合物之生物活性，但是可以使該化合物在活體內具有有利的性質，諸如吸收、作用之持續期或作用之開始；或2)具生物學不活性，但是可在活體內轉化成生物學活性化合物。生物可水解酯之實例包括，但不限於：低碳烷酯、低碳醯氧基烷酯(諸如乙醯氧基甲酯、乙醯氧基乙酯、胺基羰氧基-甲酯、三甲基乙醯氧基甲酯、及三甲基乙醯氧基乙酯)、內酯基酯(諸如內酯基酯及硫內酯基酯)、低碳烷氧醯氧基烷酯(諸如甲氧羰氧基甲酯、乙氧基羰氧基乙酯及異丙氧羰氧基乙酯)、烷氧基烷酯、膽鹼酯、及醯基胺基烷酯(諸如乙醯胺基甲酯)。生物可降解醯胺之實例包括，但不限於：低碳烷基醯胺、胺基酸醯胺、烷氧醯基醯胺、及烷胺基烷基羰基醯胺。生物可降解胺基甲酸酯之實例包括，但不限於：低碳烷基胺、經取代乙二胺、胺基酸、羧烷基胺、雜環族及雜芳香族胺、與聚醚胺。

[0067]如文中使用且除非另有指定，該名詞“載劑”係指連同組成物投予之稀釋劑、佐劑、賦形劑或媒劑。此等藥學載劑可以是無菌液體，諸如水及油，其包括石油、動物、植物或合成源之油類，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。

[0068]如文中使用且除非另有指定，該名詞“本發明化合物”通稱式 I 化合物及/或其藥學上可接受鹽與多形物。本發明化合物在文中係藉彼等之化學結構及/或化學名稱而確認。其中一化合物係由化學結構及化學名稱表示，且該化學結構與化學名稱不一致時，該化學結構可決定該化合物之特性。本發明化合物可含有一或多個對掌性中心及/或雙鍵，因此可以呈立體異構物存在，諸如雙鍵異構物(亦即幾何異構物)、鏡像異構物或非對映異構物。根據本發明，文中所揭示之化學結構及本發明化合物因此涵蓋所有對應化合物之鏡像異構物及立體異構物，亦即兼含立體異構性純形式(例如幾何異構性純、鏡像異構性純或非對映異構性純)及鏡像異構性與立體異構性混合物。可藉已熟知方法，諸如對掌相氣相層析法、對掌相高效液相層析法、晶化該化合物使其呈對掌性鹽複合物或在對掌性溶劑中晶化該化合物而將鏡像異構性及立體異構性混合物拆分成彼等之組份鏡像異構物或立體異構物。亦可藉熟知不對稱合成法而自立體異構性-或鏡像異構性-純中間產物、試劑及觸媒獲得鏡像異構物及立體異構物。本發明化合物較佳實質上具立體異構性純。在一特定實施例中，該名詞“本發明化合物”係指純度大於 75%、較佳大於 85%、更佳大於 95% 且最佳大於 99% 之式 I 化合物及其多形性形式(例如式 I 化合物之多形物)與非晶形形式。

[0069]如文中使用且除非另有指定，“稀釋劑”為可添

加以增加該配方之體積而使該錠劑具有適於壓製之實用大小的惰性物質。習用稀釋劑包括磷酸鈣、硫酸鈣、乳糖、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、無水澱粉、糖粉、二氧化矽等。

[0070]如文中使用且除非另有指定，“分解劑”為在投藥後可促進錠劑分裂或分解之物質。可作為分解劑之材料在化學上業經分類為澱粉、黏土、纖維素、藻膠或樹膠。其它分解劑包括鋁矽酸鎂鹽 HV、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、纖維素及木製品、天然海綿、陽離子交換樹脂、藻酸、爪耳膠、柑橘渣、交聯聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素等。

[0071]當對患者(例如適於獸醫用途之動物或適於臨床用途之人類)投予時，本發明化合物係以單離形式投予。如文中使用且除非另有指定，“單離”意指本發明化合物係較佳經由習知技術而自(a)天然來源，諸如植物或細胞，較佳細菌培養物或(b)合成有機化學反應混合物分離，純化本發明該等化合物。如文中使用，“純化”意指當離析時，以離析物之重量為基準計，該離析物含有至少約 70%、較佳至少約 80%、更佳至少約 90%、又更佳至少約 95%且更佳至少約 99%本發明化合物。

[0072]該名詞“大環內酯”或“大環”係指具有通常含超過 10 個碳原子之環結構的有機分子。

[0073]該名詞“18-員大環”係指具有含 18 原子之環結構的有機分子。

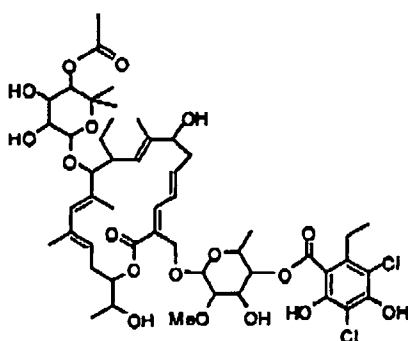
[0074]該名詞“MIC”或“最低抑制濃度”係指活體外抑制細菌離析物之生長所需之抗生藥的最低濃度。用於測定抗生藥之 MIC 的習用方法為準備幾個含該抗生藥之連續稀釋液之瓶，然後經相關細菌離析物接種。可自具有未顯示濁度(無生長)之最低濃度的該瓶測定抗生物之 MIC。

[0075]該名詞“MIC50”係指在特定細菌種類內進行

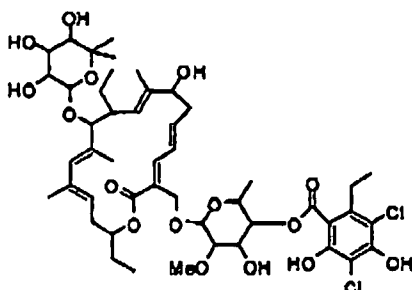
測試，抑制 50%該等細菌株之生長所需的抗生素最低濃度。

[0076]該名詞“MIC90”係指在特定細菌種類內進行測試，抑制 90%該等細胞株之生長所需的抗生素最低濃度。

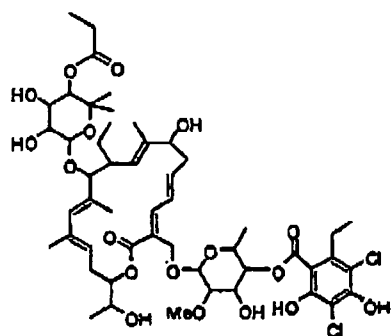
[0077]如文中使用且除非另有指定，該名詞“替庫辛混合物”係指含至少一種得自己知替庫辛化合物族之大環內酯化合物的組成物。在另一實施例中，該名詞“替庫辛混合物”包括含至少一員已知替庫辛化合物及式 I 化合物之混合物，其中該式 I 化合物之存在量為約 50 重量%、60 重量%、70 重量%、80 重量%、90 重量%、95 重量%、99 重量%、99.9 重量%或 99.99 重量%。更詳細地，該名詞“替庫辛混合物”係指含式 I 化合物，其中該式 I 化合物具有 1.0 之相對滯留時間(“RTT”)比，且進一步含至少一種以下化合物之組成物：



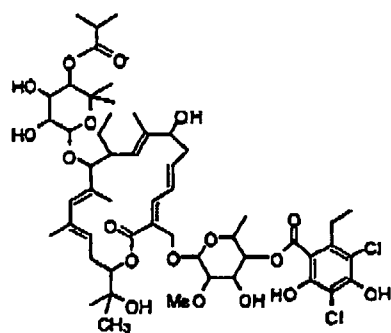
化合物101, RRT比0.71



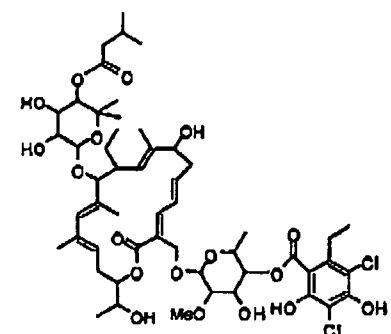
化合物102, RRT比0.81



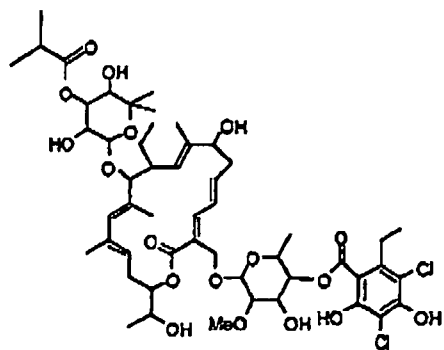
化合物103, RRT比0.84



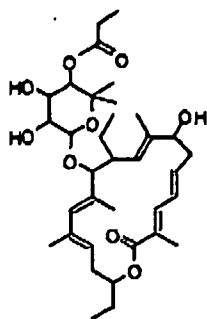
化合物104, RRT比1.13



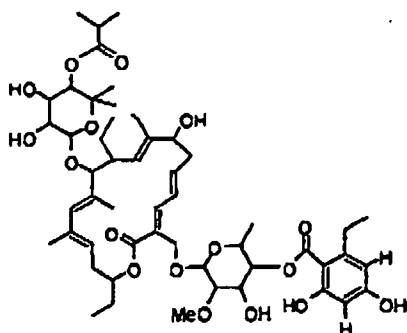
化合物105, RRT比1.19



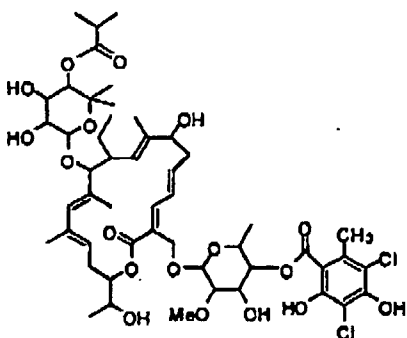
化合物106, RRT比1.24



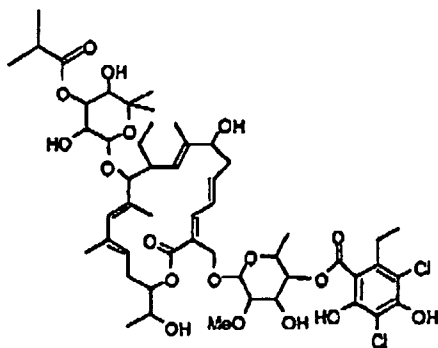
化合物107, RRT比1.39



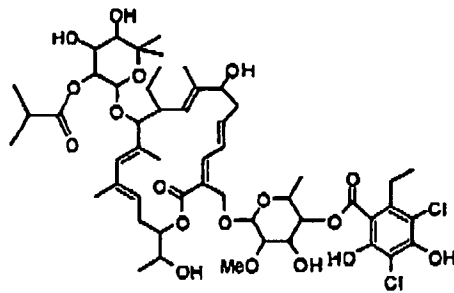
化合物108, RRT比1.48



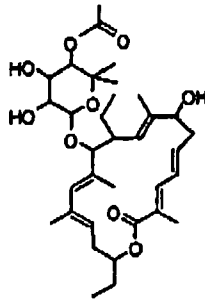
化合物109, RRT比0.89



化合物110, RRT比0.92



化合物111, RRT比0.95



化合物112, RRT比1.10

[0078]在特定闡明性實施例中，當化合物 109 存在於該混合物時，化合物 110、111、及/或 112 亦可選擇性存在於該混合物內。化合物 109 亦有時稱為閏年黴素 A4。化合物 110 亦有時稱為替庫辛 F。化合物 111 亦有時稱為替庫辛 C。化合物 112 亦有時稱為替庫辛 A。

[0079]如文中使用且除非另有指定，該等名詞“光學上純”、“立體異構性純”、及“實質上立體異構性純”可交換使用且意指包含化合物之一立體異構物且實質上無該化合物之其它立體異構物(群)的化合物或組成物之一立體異構物。例如立體異構性純化合物或具有一對掌性中心之化合物的組成物可實質上不含該化合物之相對鏡像異構物。立體異構性純化合物或具有兩對掌性中心之化合物的組成物可實質上不含該化合物之其它非對映異構物。典型立體異構性純化合物包含大於約 80 重量%該化合物之一立體異構物及小於 20 重量%該化合物之其它立體異構物、更佳大約 90 重量%該化合物之一立體異構物及小於約 10 重量

%該化合物之其它立體異構物、又更佳大於約 95 重量%該化合物之一立體異構物及小於約 5 重量%該化合物之其它立體異構物且最佳大於約 97 重量%該化合物之一立體異構物及小於約 3 重量%該化合物之其它立體異構物。

[0080]如文中使用且除非另有指定，“藥學上可接受”係指當對人類投予時，具生理上可耐受性且典型上不會產生過敏或類似不合適反應，諸如胃不適、頭暈等之物質及組成物。典型上，如文中使用，該名詞“藥學上可接受”意指經由聯邦或州政府之管理局許可或列示在美國藥典(U.S. Pharmacopeia)或其它普遍被認可之藥典中適用於動物且更特定地，適用於人類之物質及組成物。

[0081]如文中使用且除非另有指定，該名詞“藥學上可接受水合物”意指進一步包括可藉非共價分子間力而結合之化學計算或非化學計算量水的本發明化合物。

[0082]如文中使用且除非另有指定，該名詞“藥學上可接受多形物”係指以幾種不同形式(例如結晶性、非晶形)存在之本發明化合物，本發明涵蓋所有這些形式。

[0083]如文中使用且除非另有指定，該名詞“藥學上可接前藥”意指在生物條件(活體外或活體內)下可水解、氧化或反應以得到式 I 化合物之該化合物的改質多形物。前藥之實例包括，但不限於：包含生物可水解分子團，諸如生物可水解醯胺、生物可水解酯、生物可水解胺基甲酸酯、生物可水解碳酸鹽、生物可水解醯脲、及生物可水解磷酸鹽類似物之化合物。前藥之其它實例包括包含寡核苷酸、肽、脂質、脂肪族基團、芳香族基團或 NO、NO₂、ONO、及 ONO₂ 分子團之化合物。典型上可使用熟知方法，諸如在 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172 178, 949 982(Manfred E. Wolff ed. 5th ed. 1995)、及 Design of

Prodrugs(H. Bundgaard ed., Elsevier, New York 1985)中所述之方法以製備前藥。

[0084]如文中使用，該短語“藥學上可接受鹽(群)”包括，但不限於：可存在於用於本發明組成物之化合物中的酸基或鹼基之鹽。本發明組成物所含之鹼性化合物可以與各種無機及有機酸形成多種鹽。可用以製備此等鹼性化合物之藥學上可接受酸加成鹽的酸為可形成非毒性酸加成鹽，亦即含藥理上可接受陰離子之鹽，其包括，但不限於以下鹽的酸：硫酸、檸檬酸、順丁烯二酸、乙酸、草酸、鹽酸鹽、溴化氫鹽、碘化氫鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖二酸鹽、己醣二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及帕莫酸鹽(pamoate)(亦即 1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸鹽))。本發明組成物所含之化合物包括可以與除了上述酸以外之各種胺基酸形成藥學上可接受鹽的胺基分子團。本發明組成物所含之酸性化合物可以與藥理上可接受陽離子形成鹼鹽。此等鹽之實例包括鹼金屬或鹼土金屬鹽且特別為鈣鹽、鎂鹽、鈉鹽、鋰鹽、鋅鹽、鉀鹽、及鐵鹽。

[0085]如文中使用且除非另有指定，該名詞“預防上有效”係指可減少罹患特定疾病或病症之風險的一數量之本發明化合物或組成物或其藥學上可接受鹽、溶劑化物、多形物或前藥。因此，本發明化合物可用於預防一疾病或病症且同時可治療另一疾病或病症(例如預防 AAC，同時治療尿道 AAD)。在特定實施例中，本發明組成物係對患者(特

別爲人類)投予以作爲對抗此等疾病之預防措施。如文中使用，“預防”係指減少罹患特定疾病或病症之風險。

[0086]如文中使用，該名詞“患者”可以是哺乳動物，較佳爲人類或動物。該欲治療之患者爲需要治療之患者。

[0087]如文中使用且除非另有指定該短語本發明化合物或組成物或其藥學上可接受鹽、溶劑化物、多形物或前藥之“治療上有效量”係藉本化合物之治療效力而決定，其中病症之至少一種副作用經改善或舒解。在一實施例中，該名詞“治療上有效量”意指於可滿足任何醫療方法之合理效益性及危險性比下足以提供所欲局部或全身效用之本發明藥物或化合物的數量。在一實施例中，該短語，本發明化合物之“治療上有效量”係藉可舒解至少一與細菌或原蟲感染有關之症狀的本發明化合物之治療效力。非可預期地，本發明者已發現本發明化合物之治療上有效量可用以治療或預防細菌及原蟲感染。

[0088]如文中使用且除非另有指定，該名詞“治療方法”或“治療”係指較佳與細菌或原蟲感染有關之疾病或病症或其至少一可分辨之症狀的改善。在另一實施例中，

“治療方法”或“治療”係指至少一可測定身體參數(未必可藉患者分辨)之改善。在又另一實施例中，“治療方法”或“治療”係指身體上抑制疾病或病症之演變，例如可分辨之症狀的安定化，生理上抑制疾病或病症之演變，例如身體參數之安定化合物或兩者。在又另一實施例中，“治療法”或“治療”係指延緩疾病或病症之發作。

6.3 用於治療性/預防性投藥之本發明組成物

[0089]本發明涵蓋含式 I 化合物之第一多形物、式 I 化合物之第二多形物、其它多形性形式、非晶形形式或替庫辛混合物與各種含量之式 I 化合物的混合物之組成物。

[0090]本發明進一步涵蓋抗生素組成物，其係為適用以治療 CDAD 以及 AAD 與 AAC 之替庫辛混合物。該替庫辛混合物含有約 76 至約 100%式 I 化合物，其屬於 18-員大環內酯之替庫辛族。

[0091]由於本發明化合物之活性，該等化合物較佳用於獸醫及人類醫學。本發明化合物適用於治療或預防細菌及原蟲感染。在某些實施例中，該患者罹患感染但並未具有或顯現與感染有關之任何生理症狀。

[0092]本發明提供治療及預防方法，其係藉對患者投予治療上有效量之含本發明化合物之結晶性多形物或非晶形形式的組成物。該患者為哺乳動物，其包括，但不限於：動物，諸如牛、馬、羊、豬、雞、火雞、鶉、貓、狗、大鼠、兔、天竺鼠等，且更佳為人類。

[0093]可藉任何合適方法，例如經口投藥、非經腸投藥，藉輸注或大量注射，藉經由上皮或黏膜與皮膚內襯(例如口腔黏膜、直腸及腸黏膜等)而吸收而投予含本發明化合物之一或多種結晶性多形物或非晶形形式或替庫辛混合物的本發明組成物且其可以與另一種生物活性劑一起投予。可全身性或局部投藥。各種遞送系統係已知，例如在微脂體、微粒、微膠囊、膠囊等之內包封，且可用以投予本發明化合物。在特定實施例中，係對患者投予超過一種本發明化合物及替庫辛混合物。投藥方法包括，但不限於：皮內注射、肌肉注射、腹膜內注射、靜脈注射、皮下注射、鼻內投藥、硬膜外注射、舌下投藥、腦內投藥、陰道內投藥、經皮投藥、直腸投藥、藉吸入而投藥或局部投藥(尤其對耳、鼻、眼或皮膚進行)。較佳投藥方式可由行醫者決定且可部份取決於醫療病症之部位。在大多數情況下，投藥可以使本發明化合物之結晶性多形物或非晶形形式進入血

液內。

[0094]在特定實施例中，可較佳對需要治療之部位局部投予本發明化合物之一或多種結晶性多形物或非晶形形式。可，例如且不限於在手術期間藉局部輸注、局部施用(例如在手術後與傷口敷料一起施用)、藉注射、藉導管、藉栓劑或藉植入物(該植入物為多孔、非多孔或凝膠狀材料，其包括薄膜，諸如矽橡膠膜，或纖維)而進行該局部投藥。在一實施例中，可藉直接注射於動脈粥樣硬化性斑組織之部位(或前部位)而進行投藥。

[0095]亦可，例如藉使用吸入器或霧化器、及具有霧化劑之配方或在氟碳或合成肺部用表面活化劑內經由灌注而進行肺部投藥。在特定實施例中，可使用傳統結合劑及媒劑(諸如三酸甘油酯)將本發明化合物調製成栓劑。

[0096]在另一實施例中，可以在小泡，特別為微脂體內傳遞本發明化合物之該結晶性多形物或非晶形形式(見 Langer, 1990, Science 249:1527-1533; Treat 等人, in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365(1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327;通常見同仁)。

[0097]在又另一實施例中，可以以受控釋放系統傳遞本發明化合物。在一實施例中，可使用泵(見 Langer, *supra*; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald 等人, 1980, Surgery 88:507 Saudek 等人, 1989, N. Engl. J. Med. 321:574)。在另一實施例中，可使用聚合物材料(見 Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla.(1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen

and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; 亦見 Levy 等人, 1985, Science 228:190; During 等人, 1989, Ann. Neurol 25:351; Howard 等人, 1989, J. Neurosurg. 71:105)。在又另一實施例中, 可將受控釋放系統放置在本發明化合物之目標(例如肝)的附近, 因此僅需要部份該全身劑量(見, 例如 Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138(1984))。可以使用 Langer 在 Science 249:1527-1533(1990 年)中之評論所討論的其它受控釋放系統。

[0098] 為得到適於對患者投藥之形式, 本發明組成物可含有治療上有效量之本發明結晶性多形物或非晶形形式及視需要選用之較佳呈純化形式的不只一種本發明化合物之結晶性多形物或非晶形形式及合適數量之藥學上可接受媒劑。

[0099] 在一特定實施例中, 該名詞“藥學上可接受”意指由聯邦或州政府之管理局許可或列示在美國藥典或其它普遍認可之藥典內適用於動物且較佳為人類之物質或組成物。該名詞“媒劑”係指可連同本發明化合物投予之稀釋劑、佐劑、賦形劑或載劑。此等藥學媒劑可以是液體, 諸如水及油, 其包括石油、動物、植物或合成源之油, 諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。該等藥學媒劑可以是鹽液、阿拉伯膠、明膠、澱粉糊狀物、滑石、角質、膠態二氧化矽、尿素等。此外, 可以使用輔助劑、安定劑、增稠劑、潤滑劑及著色劑。當對患者投予時, 本發明化合物及藥學上可接受媒劑較佳無菌。當本發明化合物係靜脈注射時, 水為較佳媒劑。鹽液及水性右旋糖與甘油溶液亦可作為較佳用於注射溶液之液體媒劑。合適的藥學媒劑亦

包括賦形劑，諸如澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、米、麵粉、白堊、矽凝膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。若必要，本發明組成物亦可含有少量潤濕或乳化劑或pH緩衝劑。

[0100]本發明組成物可以呈以下形式：溶液、懸浮液、乳液、錠劑、丸劑、小粒、膠囊、含液體之膠囊、散劑、持續釋放配方、栓劑、氣溶膠、噴劑、或適於使用之任何其它形式。在一實施例中，該藥學上可接受媒劑為膠囊（見，例如美國專利第5,698,155號）。其它合適的藥學媒劑之實例係由A. R., Gennaro描述在“Remington’s Pharmaceutical Sciences”內。

[0101]在一較佳實施例中，係根據例行程序而將本發明化合物之結晶性多形物或非晶形形式調製成適於對人類進行靜脈注射之藥學組成物。典型上，適於靜脈注射之本發明化合物的結晶性多形物或非晶形形式為呈無菌等滲性水性緩衝劑之溶液。若必要，該等組成物亦可包括增溶劑。適於靜脈注射之組成物可選擇性包括能減輕注射部位之疼痛的局部麻醉劑，諸如利多卡因(lidocaine)。一般而言，該等成份係各別或以單位劑型一起混合供應，例如在密封容器（諸如可表示活性劑之數量的安瓶或小藥囊）內以無水凍乾散劑或無水濃縮物供應。若本發明化合物之結晶性多形物或非晶形形式欲藉輸注而投予，則可例如使用含無菌藥學級水或鹽液之輸注瓶發藥。若本發明化合物欲藉注射而投藥，則可提供含適於注射之無菌水或鹽液的安瓶以在投

藥前混合該等成份。

[0102]較佳可服本發明組成物。適於口服之組成物可以呈以下形式：例如錠劑、含片、水性或油性懸浮液、顆粒、散劑、乳液、膠囊、糖漿或酏劑。為提供藥學上受歡迎的製劑，口服組成物可含有一或多種視需要選用之藥劑，例如甜化劑，諸如果糖、阿斯巴甜或糖精；及調味劑，諸如薄荷、冬青油或櫻桃；著色劑；及防腐劑。而且，在錠劑或丸劑形式內，該等組成物可經覆膜以延緩在胃腸道內之分解及吸收，藉此在長時期內可提供持續作用。包圍滲透活性驅動化合物之選擇性可滲透膜亦適於口服型本發明化合物之結晶性多形物或非晶形形式。在這些後述平台中，得自包圍該膠囊之環境的流體係藉該驅動化合物而浸吸，其可膨脹以取代經由細孔之該藥劑或藥劑組成物。這些傳遞平台可提供與立即釋放配方之強烈特性不同之基本上零階傳遞特性。亦可使用延時材料，諸如單硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯。口服組成物可包括標準媒劑，諸如甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。此等媒劑較佳為醫學級。

[0103]能有效治療文中揭示之特定病症或症狀之本發明化合物的結晶性多形物或非晶形形式的含量可取決於該病症或症狀之性質，且可藉標準臨床技術而測定。此外，可選擇性使用活體外或活體內檢定以幫助確定最佳劑量範圍。欲用於該等組成物內之精確劑量亦取決於投藥方式及該疾病或病症之嚴重性，且應該根據行醫者之判斷及各患

者之狀況而決定。然而，適於口服之劑量範圍通常為每公斤體重約0.001毫克至1000毫克本發明化合物。在本發明特定較佳實施例中，該口服劑量為每公斤體重0.01毫克至500毫克、更佳為每公斤體重0.1毫克至100毫克、又更佳為每公斤體重0.5毫克至50毫克、且又更佳為每公斤體重1毫克至10毫克。在最佳實施例中，該口服劑量為每公斤體重1毫克本發明化合物之結晶性多形物或非晶形形式。文中所述之劑量係指所投予總劑；亦即，若投予不只一種本發明化合物，該等較佳劑量相當於本發明化合物之總投予量。口服組成物較佳含有10至95重量%活性劑。

[0104]適於靜脈(i.v.)注射之劑量範圍為每公斤體重0.001毫克至1000毫克、每公斤體重0.1毫克至100毫克、及每公斤體重1毫克至10毫克。適於鼻內投藥之劑量範圍通常為約0.01皮克/每公斤體重至1毫克/每公斤體重。栓劑之每公斤體重通常含有0.01毫克至50毫克本發明化合物且包含0.5至10重量%之活性成份。適於皮內投藥、肌內投藥、腹膜內投藥、皮下投藥、硬膜外投藥、舌下投藥、腦內投藥、陰道內投藥、經皮投藥或吸入投藥之建議劑量在每公斤體重之0.001毫克至1000毫克範圍內。根據該化合物欲投予之區域，適於局部投藥之本發明化合物之劑量在0.001毫克至1毫克範圍內。有效劑量可自衍生自活體外或動物模式試驗系統的劑量-反應曲線推斷。此等動物模式及系統在本項技藝中已為吾人所熟知。

[0105]本發明亦提供含一或多個已裝填一或多種本發

明化合物之結晶性多形物或非晶形形式的容器之藥學包裝或套組。由管理藥劑或生物產物之製造、使用或銷售的政府機構所規定之通知書可選擇性伴隨此容器(群)，該說明書表示該機構許可用於人類投藥之該等藥劑或生物產物的製造、使用或銷售。有一特定實施例中，該套組含有超過一種本發明化合物之結晶性多形物或非晶形形式。

[0106]在用於人類之前，較佳進行本發明化合物之結晶性多形物或非晶形形式的活體外或活體內檢定以測定所欲治療或預防活性。例如可使用活體外檢定以測定本發明特定化合物或本發明化合物之組合的投藥是否適於降低脂肪酸合成。使用動物模式系統時，本發明化合物亦經證明有效且安全。

[0107]其它方法為熟練的技術者所知且屬於本發明之範圍。

6.4 本發明化合物之通用合成法

[0108]該等18-員大環及其類似物係藉發酵而製成，在合適通氣條件下，在含碳源、無機鹽及其它有機成份與一或多種及吸附劑之培養基內進行桔橙指孢囊菌屬亞種 *hamdenensis* AB 718C-41 NRRL 18085之培養，並在無菌環境中混合以製備該等替庫辛。

[0109]產生該等活性抗菌劑之微生物經確認屬於游動放線菌科(Actinoplanaceae)，指孢囊菌屬族(J. Antibiotics, 1987, 40:567-574及美國專利4,918,174)。其業經命名為桔橙指孢囊菌屬亞種 *hamdenensis* 718C-41。自 ARS Patent

Collection of the Northern Regional Research Center, United States Department of Agriculture, 1815 North University Street, Peoria, IL. 61604, U.S.A.獲得於其中被命名為登錄號NRRL 18085之繼代培養物。AB 718C-41菌株之特性示於the Journal of Antibiotics, 1987, 40:567-574及美國專利4,918, 174中。

[0110]本發明涵蓋該新穎抗生素藥劑(替庫辛)組成物，其係藉該微生物桔橙指孢囊菌屬亞種hamdenensis之淹沒需氧發酵法而製成。該製法揭示在WO 2004/014295 A2中，該專利案在此併入本案以為參考資料。

7. 實例

7.1 粗替庫辛混合物之製法及該等混合物之特定多形物的後續結晶作用

[0111]在一闡明性實施例中，含式I化合物之替庫辛混合物係藉下述方法而製成：

[0112](i)在營養培養基內培養微生物以將該混合物聚集在營養培養基內；及

[0113](ii)自該營養培養基離析該混合物；其中該營養培養基包含可吸附該混合物之吸附劑。

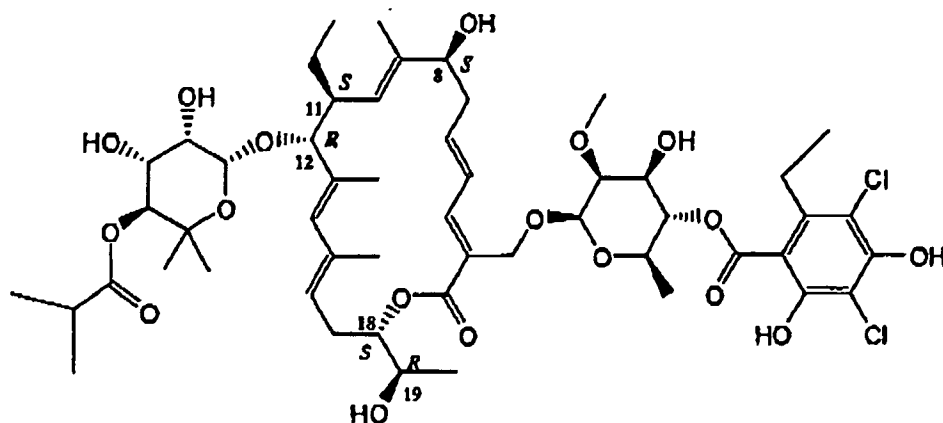
[0114]該營養培養基較佳包含自約0.5至約15重量%該吸附劑。該吸附劑較佳為吸附劑樹脂。該吸附劑樹脂更佳為Amberlite[®]、XAD16、XAD16HP、XAD2、XAD7HP、XAD1180、XAD1600、IRC50或DUOLITE[®] XAD761。該微生物較佳為桔橙指孢囊菌屬亞種hamdenensis。以重量為基

準計，該營養培養基包含以下組成：自約0.2至約10%葡萄糖、自約0.02至約0.5%K₂HPO₄、自約0.02至約0.5%MgSO₄·7H₂O、自約0.01至約0.3%KCl、自約0.1至約2%CaCO₃、自約0.05至約2%酪蛋白胺基酸、自約0.05至約2%酵母萃取物、及自約0.5至約15%XAD-16樹脂。較佳於自約25°C至約35°C及pH自約6.0至約8.0下進行培養步驟。

[0115]一旦發酵完成，藉篩分而自該培養液分離固體物料(其包括該吸收劑樹脂)。以有溶劑，諸如乙酸乙酯溶析該固體物料，然後在減壓下濃縮。

7.2 R-替庫辛B之結構

[0116]R-替庫辛B(主要之最具活性組份)之結構在下文中以式I表示。獲得可在水性甲醇內生長之無色、平行六面形晶體(0.08×0.14×0.22毫米)之R-替庫辛B的X射線結晶結構。該X射線結構可證實下示結構。正式的化學名稱爲3-[[[6-去氧基-4-O-(3,5-二氯-2-乙基-4,6-二羥苯甲醯基)-2-O-甲基-β-D-甘露吡喃醯基]氧基]-甲基]-12(R)-[[6-去氧基-5-C-甲基-4-O-(2-甲基-1-側氧基丙基)-β-D-來蘇(lyxo)-己糖吡喃醯基]氧基]-11(S)-乙基-8(S)-羥基-18(S)-(1(R)-羥乙基)-9,13,15-三甲基噁環十八-3,5,9,13,15-戊烯-2-酮。



7.2.1 R-替庫辛B之分析資料

[0117]R-替庫辛B(其係為幾乎完全(亦即>90%)R-替庫辛)之分析資料。

[0118]熔點166-169°C(得自異丙醇之白色針狀物)；

[0119] $[\alpha]_D^{20}$ -6.9(c2.0, MeOH)；

[0120]MS m/z (ESI) 1079.7(M+Na)⁺；

[0121]¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.21(d, 1H)、6.59(dd, 1H)、5.95(ddd, 1H)、5.83(br s, 1H)、5.57(t, 1H)、5.13(br d, 1H)、5.09(t, 1H)、5.02(d, 1H)、4.71(m, 1H)、4.71(br s, 1H)、4.64(br s, 1H)、4.61(d, 1H)、4.42(d, 1H)、4.23(m, 1H)、4.02(pentet, 1H)、3.92(dd, 1H)、3.73(m, 2H)、3.70(d, 1H)、3.56(s, 3H)、3.52-3.56(m, 2H)、2.92(m, 2H)、2.64-2.76(m, 3H)、2.59(heptet, 1H)、2.49(ddd, 1H)、2.42(ddd, 1H)、2.01(dq, 1H)、1.81(s, 3H)、1.76(s, 3H)、1.65(s, 3H)、1.35(d, 3H)、1.29(m, 1H)、1.20(t, 3H)、1.19(d, 3H)、1.17(d, 3H)、1.16(d, 3H)、1.14(s, 3H)、1.12(s, 3H)、0.87(t, 3H)；

[0122]¹³C NMR(100MHz, CD₃CD) δ 178.4、169.7、169.1、154.6、153.9、146.2、143.7、141.9、137.1、137.0、

136.4、134.6、128.5、126.9、125.6、124.6、114.8、112.8、108.8、102.3、97.2、94.3、82.5、78.6、76.9、75.9、74.5、73.2、72.8、71.6、70.5、68.3、63.9、62.2、42.5、37.3、35.4、28.7、28.3、26.9、26.4、20.3、19.6、19.2、18.7、17.6、15.5、14.6、14.0、11.4。

7.2.2 R-替庫辛B之第一多形物的製法

[0123]本發明之另一闡明性實施例包括一種用於自替庫辛混合物製備式I化合物的多形物之方法，其包括以下步驟：

- a) 使含自約76%至約100%式I化合物之粗替庫辛混合物溶解在少量含甲醇、水、乙腈、乙酸或其異丙醇混合物之溶液內；
- b) 使a)之溶液蒸發並於室溫(例如約22°C)下靜置3至7天以沈澱式I化合物之第一多形物；及
- c) 藉本項技藝中已知之技術而自該溶液分離多形物。

7.3.1 R-替庫辛B之多形物製法的闡明性實例1

[0124]進行如，例如7.1.節中所述之發酵方法後，藉使用含有1.2公斤Biotage KP-C18-HS二氧矽柱(經70：30：1之MeOH/H₂O/AcOH溶析)之Biotage Flash 75升系統的逆相層析法而純化該粗物質。合併該等含75-80%式I化合物之所收集溶離份並濃縮成原有體積的三分之一以產生沈澱物。過濾該沈澱物並經水清洗。在高真空下乾燥固體以得到近純白色粉末。HPLC分析顯示該粉末含有作為主要產物之約78%式I化合物及作為次要組份之替庫辛混合物。

[0125]使該含約78%式I化合物之替庫辛混合物(亦即50毫克)溶解在2毫升甲醇中，繼而添加1毫升水。使該溶液蒸發並於室溫下靜置7天以產生結晶性沈澱物。藉過濾而自該溶液分離該結晶。進行甲醇/水再結晶反應後，根據HPLC，該等結晶含有約90%式I化合物。

7.3.2 R-替庫辛之多形物製法的闡明性實例2

[0126]進行如，例如7.1.節中所述之發酵方法後，藉使用含有3.75公斤Biotage KP-C18-HS二氧化矽柱(經52：48：1之EtOH/H₂O/AcOH溶析)之Biotage Flash 150系統的逆相層析法而純化該粗物質。合併該等含約80-88%式I化合物之所收集溶離份並濃縮成原有體積之三分之一以產生沈澱物。過濾該沈澱物並經水清洗。在高真空下乾燥固體。HPLC分析顯示該粉末含有作為主要產物之85.4%式I化合物及作為次要組份之替庫辛混合物。

[0127]使該含約85%式I化合物之混合物(亦即1000毫克)溶解在20毫升甲醇及水(1：1)之混合物中。使該溶液蒸發/於室溫下靜置3天以產生多形物結晶性沈澱物。藉過濾而自該溶液分離晶體。

[0128]根據HPLC分析，所獲得組成物為含式I化合物之第一多形物、及至少一種該等替庫辛混合物的混合物。該組成物具有165-169°C之熔點。

7.3.3 R-替庫辛之多形物製法的闡明性實例3

[0129]進行如，例如在7.1.節中所述之發酵方法後，藉使用含有1.2公斤Biotage KP-C18-HS二氧化矽柱(經67：

33 : 4至70 : 30 : 1之MeOH/H₂O/AcOH₂溶析)之Biotage Flash 75升系統的逆相層析法而純化該粗物質。合併該等含>90%式I化合物之所收集溶離份並濃縮成三分之一體積。過濾沈澱物並經水清洗。在高真空下乾燥固體。HPLC分析顯示該粉末含有94.0%式I化合物。

[0130]藉X射線繞射(XRD)及差示掃描式量熱法(DSC)而測試該固體(見第2圖)。該固體之X射線繞射圖顯示於7.7°、15.0°、及18.8°±0.1之角度2θ具有尖峰，其表示該固體為式I化合物之第一多形物。該DSC標繪表示於約169°C開始及發生於177°C之尖峰的吸熱曲線。

7.3.4 R-替庫辛之多形物製法的闡明性實例4

[0131]進行如，例如在7.1.節中所述之發酵方法後，藉使用含有1.2公斤經52 : 48 : 1之EtOH/H₂O/AcOH溶析之Biotage KP-C18-HS二氧化矽柱的Biotage Flash 75升系統之逆相層析法而純化該粗物質。合併該等含有>90%式I化合物之所收集溶離份，添加三分之一體積的水並於室溫下靜置一夜過濾沈澱物並經水清洗。在高真空下乾燥固體。HPLC分析顯示該粉末含有94.7%式I化合物。

[0132]使該含94.7%式I化合物之粉末(亦即98毫克)溶解在3毫升甲醇中，然後添加1毫升水。使該溶液蒸發並於室溫下靜置7天以產生結晶性沈澱物。藉過濾而自該溶液分離該等晶體並經3 : 1之甲醇/水清洗。藉X射線繞射而分析該等晶體。

[0133]根據HPLC分析，該沈澱物之組成物為具有

166-169°C之熔點的含式I化合物之混合物。

7.3.5 R-替庫辛之多形物製法的闡明性實例5

[0134]進行如，例如在7.1.節中所述之發酵方法後，在柱上純化該混合物並使0.06克替庫辛混合物溶解在20毫升小玻璃瓶內之16毫升甲醇及4毫升水中。以封口膜覆蓋小玻璃瓶且將封口膜擊穿一針口。將該經覆蓋小玻璃瓶放在乾燥器內並貯存於室溫下，費時10天。然後移除封口膜覆蓋物並使該小玻璃瓶返回乾燥器內。移除封口膜後，在3至5天內產生結晶性物質。以甲醇及水之溶液清洗該結晶性物質並離析75.6%之式I化合物。

[0135]該結晶性物質之X射線粉末繞射圖案示於第1圖中，其包括7.7°、15.0°、及18.8°之 2θ 角。

7.3.6 R-替庫辛之多形物製法的闡明性實例6

[0136]自異丙醇製備多形物之方法

[0137]進行如，例如在7.1.節中所述之發酵方法後，藉使用含3.75公斤經52：48：1之EtOH/H₂O/AcOH溶析之Biotage KP-C18-HS二氧化矽柱的Biotage Flash 150系統之逆相層析法而純化該粗物質。合併該等含80-88%式I化合物之所收集溶離份且濃縮至原有體積之三分之一以產生沈澱物。過濾該沈澱物並經水清洗。在高真空下乾燥固體。HPLC分析顯示該粉末含有85.4%式I化合物。

[0138]使該含85.4%式I化合物之粉末(亦即2000毫克)溶解在900毫升異丙醇中。加熱該溶液以增加溶解性，然後過濾以移除不可溶物質。使該清澈溶液蒸發/於室溫下靜置

14天以產生結晶性沈澱物。藉過濾而自該溶液分離晶體。

[0139]根據 HPLC 分析，該沈澱物之組成物為具有 163-165°C 之熔點的含式 I 化合物及至少一種其它相關物質之混合物。

[0140]該沈澱物之 X 射線繞射圖案顯示發生於 7.6° 及 15.4° 之 2θ 角的尖峰。

7.3.7 R-替庫辛之多形物製法的闡明性實例 7

[0141]進行如，例如在 7.1. 節中所述之發酵方法、及柱式純化後，使式 I 化合物 (>90%，15 克) 混合物溶解在最少量甲醇 (自約 20 毫升至約 30 毫升) 內，使用異丙醇 (~100 毫升) 濕磨該溶液以產生多形物。藉過濾而自該溶液分離具有 165-168°C 之熔點的固體。

[0142]XRD 圖顯示含 7.5°、15.2°、15.7°、18.6°、18.7° 之 2θ 值的不同多形物圖案。

7.3.8 R-替庫辛之多形物製法的闡明性實例 8

[0143] 自乙腈製備多形物之方法

[0144]使如上述獲得之替庫辛混合物 (85.44% 式 I 化合物，1000 毫克) 溶解在 30 毫升乙腈中。使該溶液蒸發並於室溫下靜置 12 天以產生結晶性沈澱物。藉過濾而自該溶液分離晶體，且其具有 165-169°C 之熔點。

[0145]本晶體之 XRD 圖顯示含 7.8°、15.1°、18.8° 之 2θ 值的多形物圖案。

7.4 R-替庫辛之其它多形物的製法

[0146] 本發明之另一闡明性實施例包括一種用於製備

式I化合物之多形物的方法，其包括以下步驟：

[0147]a) 使含自約78至約100%式I化合物之粗替庫辛混合物溶解在最少量之乙酸乙酯內；

[0148]b) 使該溶液蒸發並於室溫下靜置3至7天以沈澱多形物；及

[0149]c)自該溶液分離多形物。

7.4.1. R-替庫辛之多形物製法的闡明性實例1

[0150]自乙酸乙酯製備多形物之方法

[0151]進行如，例如在7.1.節中所述之發酵方法後，藉使用含有3.75公斤經52：48：1之EtOH/H₂O/AcOH溶析之Biotage KP-C18-HS二氧化矽柱的Biotage Flash 150系統之逆相層析法而純化該粗物質。合併該等含70-88%式I化合物之所收集溶離份並濃縮至三分之一體積以產生沈澱物。過濾該沈澱物並經水清洗。在高真空下乾燥固體。HPLC分析顯示該粉末含有85.4%式I化合物。

[0152]然後使該粗替庫辛混合物(1000毫克)溶解在30毫升乙酸乙酯中。使該溶液蒸發並於室溫下靜置12天以產生式I化合物之多形物B的結晶性沈澱物。藉過濾而自液體分離該等晶體。該等晶體之熔點為約153-156°C，其證實該多形性形式不同於第一多形物。

7.4.2. R-替庫辛之多形物製法的闡明性實例2

[0153]自甲醇及異丙醇製備多形物之方法

[0154]進行如，例如在7.1.節中所述之發酵方法後，合使具有不同含量之式I化合物的6種不同批之粗物質以致使

該組合具有平均91%之式I化合物。使該組合溶解在甲醇中並藉旋轉蒸發法而濃縮。然後使該濃縮溶液與異丙醇混合，過濾並藉真空而乾燥以產生熔點為156-160°C之白色粉末。

[0155]該白色粉末之X射線粉末繞射圖案包含7.5°、15.4°、及18.7°之 2θ 值。

[0156]

7.4.3. R-替庫辛之多形物製法的闡明性實例3

[0157]自氯仿製備多形物B之方法

[0158]進行如，例如在7.1.節中所述之發酵方法後，使含式I化合物之替庫辛的粗物質溶解在氯仿中並於室溫下藉蒸發而濃縮以產生熔點為156-160°C之固體。

7.4.4. R-替庫辛之多形物製法的闡明性實例4

[0159]自丙酮製備多形物之方法

[0160]進行如，例如在7.1.節中所述之發酵方法後，使含式I化合物之替庫辛的粗物質溶解在丙酮中並於室溫下藉蒸發而濃縮以產生熔點為156-160°C之固體。

7.5. 式I化合物之非晶形形式的製法

[0161]替庫辛之非晶形混合物的製法

[0162]在柱式純化後獲得不需要任何進一步加工步驟之替庫辛非晶形混合物。或者，可添加氯仿或丙酮至該替庫辛混合物內並蒸發溶劑以形成該非晶形產物。

[0163]該產物之X射線粉末繞射圖案顯示無特定繞射尖峰。

8. 實驗資料

8.1 多形物實驗資料

[0164] 藉差示掃描量熱法(“DSC”)及粉末X射線繞射法(“XRD”)而表示式I化合物之第一多形物的特性。

[0165] 該多形物之DSC標繪圖顯示於177°C下之吸熱曲線。

[0166] 該XRD圖(如第1圖所示)顯示尖峰發生於7.7°、15.0°、18.8°之 2θ 繞射角。使用Phillips粉末繞射測定儀藉使用於35kV及20ma下之Cu K- α 輻射以每分鐘1.0度之速率自20至70° 2θ 進行掃描而分析該XRD。該儀器誤差(變數)為0.04(2θ 值)。

[0167] 含不同數量之式I化合物的該等混合物之熔點係摘述在表1中。藉熔點裝置(MEL-TEMP1001)而測定，具有至少85%呈多形物形式之式I化合物的所有該等產物似乎具有163-169°C範圍內之熔點。

表1：在不同溶劑條件內之多形物混合物的熔點

號數	該結晶性物質之式I化合物的含量(%)	熔點(°C)	結晶溶劑
1	85	165-169	MeOH/水
2	85	163-165	異丙醇
3	85	164-168	乙腈
4	90	165-168	MeOH/異丙醇
5	94	166-169	MeOH/水
6	95	166-169	MeOH/水
7	98	163-164	MeOH/異丙醇

[0168]根據HPLC分析，得自含式I化合物及視需要選用之至少一種化合物(其係為替庫辛混合物)的混合物之多形性晶體組成物之熔點為166-169°C。

[0169]多形性晶體之X射線繞射顯示特性尖峰發生於7.8°、15.0°、18.8°、及23.9°之 2θ 角。表2為得自實驗7.3.2.之R-替庫辛的第一多形物之所獲得X射線繞射尖峰的列表。

表2：得自實驗7.3.2.之第一多形物的X射線繞射尖峰

2θ	相對強度
3.3568	44.0000
3.4400	47.0000
7.7815	112.0000
10.1575	32.0000
13.6023	21.0000
15.0951	139.0000
17.0178	18.0000
18.8458	36.0000
19.3771	9.0000
20.0300	16.0000
20.4842	10.0000
23.9280	136.0000
24.8338	10.0000
25.0889	19.0000
25.7256	10.0000
30.9126	75.0000
31.9970	10.0000
34.4507	30.0000

[0170]表3為得自實驗7.3.6.之多形物的所獲得X射線繞射尖峰之列表。

表3：得自實驗7.3.6.之多形物的X射線繞射尖峰

2θ	相對強度
3.2978	41.0000
7.5615	400.0000
9.9482	21.0000
15.4289	31.0000
22.0360	20.0000
22.5361	20.0000
24.9507	12.0000
29.5886	10.0000
34.8526	19.0000
37.7092	17.0000
40.4361	13.0000
42.2446	18.0000

8.2. R-替庫辛之第二多形物的實驗資料

[0171]亦藉差示掃描量熱法(DSC)及粉末X射線繞射法(XRD)而表示式I化合物之第二多形物的特徵。

[0172]多形物B之DSC標繪圖顯示於158°C下之吸熱曲線。該XRD圖顯示尖峰發生於7.6°、15.4°及18.8°之 2θ 繞射角。藉熔點裝置(MEL-TEMP 1001)而測定，多形物B之熔點在153-156°C之範圍內。

[0173]威信具有不同於上述A及B之式I化合物的結晶性多形性形式且揭示在文中。這些結晶性多形性形式，其包括A及B，與非晶形形式或其混合物含不同量之式I化合物且在特定情況下，替庫辛混合物可最好用以製備具有抗生素活性之醫學製劑。

[0174]該等晶體之X射線繞射示於第2圖中，其尖峰發生於7.5°、15.7°、及18.9°±0.04之2θ角，其表示多形物B之存在。

[0175]多形物B之DSC標繪圖顯示於約150°C下開始之吸熱曲線及發生於158°C之尖峰。

[0176]表4為經離析之闡明性結晶批的各種資料之摘述。

表4：摘述各批之資料

號數	式I化合物之含量(%)	熔點(°C)	DSC(°C)尖峰	XRD(2θ)	結晶溶劑
1	76.3	155-158		7.7, 15.0, 18.8	MeOH/水
2	85.3	159-164	180	7.8, 14.9, 18.8	MeOH/水
3	85.4	163-165		7.6, 15.4	異丙醇(IPA)
4	85.4	164-168		7.9, 15.0, 18.8	乙腈
5	85.4	153-156		7.5, 15.7, 18.9	EtOAc
6	90	165-168		7.5, 15.2, 15.7, 18.6	MeOH/異丙醇
7	97.2	160-163	177	7.4, 15.4, 18.7	IPA
8	94.0	166-169	177	7.6, 15.1, 18.6	MeOH/水
9	97.2	167-173	187	7.8, 14.8, 18.8	MeOH/水
10	96.7		160	7.5, 15.4, 18.8	EtOAc
11	98.3	163-164	178	7.7, 15.0, 18.8	MeOH/IPA

[0177]本發明之範圍不受限於該等實例中所揭示之特定實施例，該等實施例僅用以闡明本發明某些方面且在功能上相等之任何實施例皆屬於本發明範圍。的確除了文中所述外，各種修飾為熟悉本項技藝者所知且計劃歸入附加申請專利之範圍內。

[0178]許多參考文獻業經列舉，其所有揭示內容在此併入本文以為參考資料。

【符號說明】

(無)

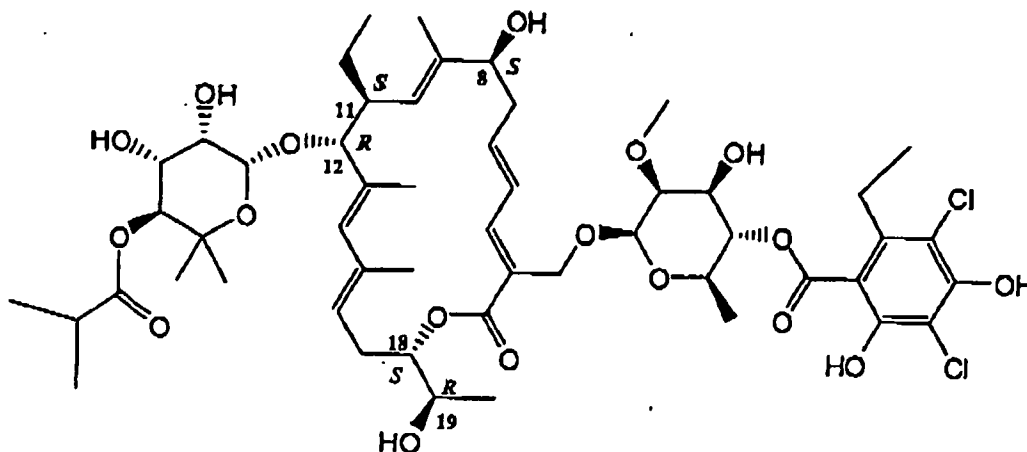
公告本

第 102129518 號專利申請案申請專利範圍替換本
修正日期：103 年 4 月 14 日

申請專利範圍

103年4月4日修正本

1. 一種式I化合物之結晶性多形物：



式I

其特徵在於至少在 7.6° 、 15.4° 及 $18.8^\circ \pm 0.1$ 之繞射角 2θ 具有尖峰的粉末X射線繞射圖案。

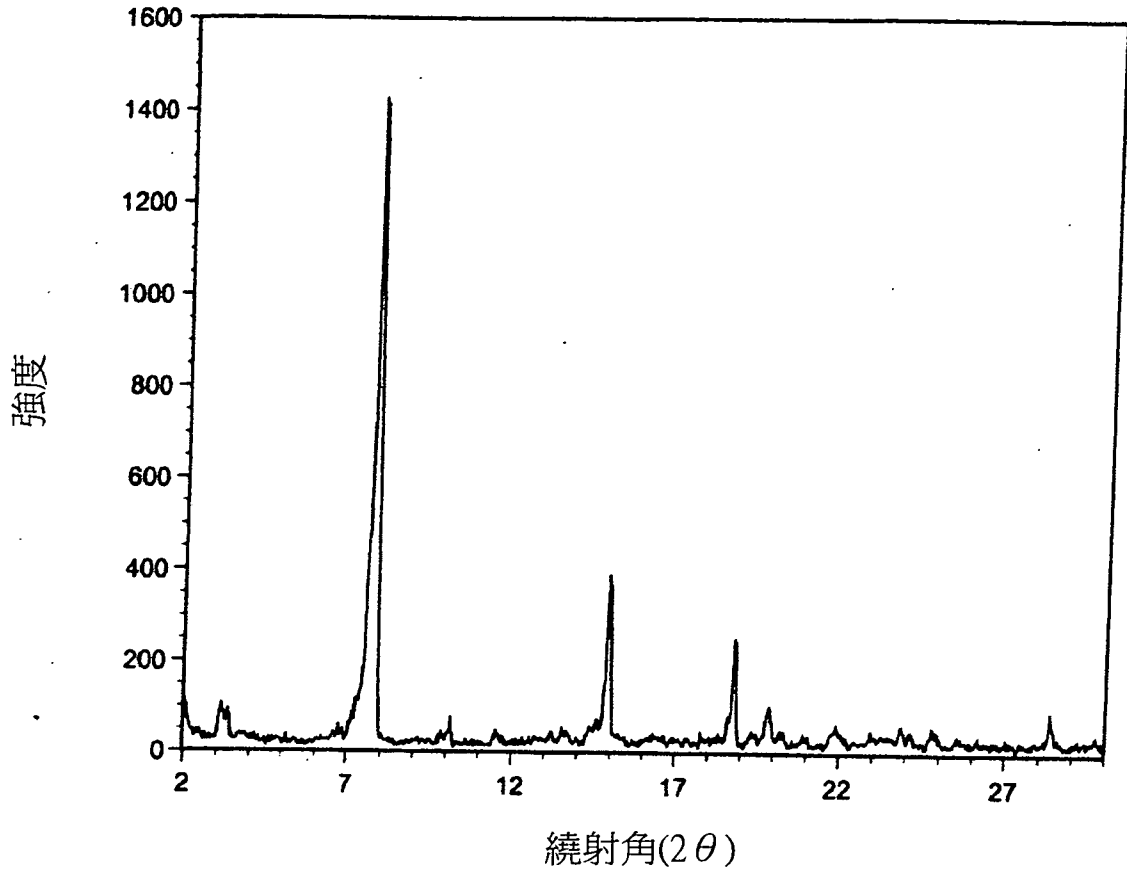
2. 如申請專利範圍第1項之結晶性多形物，其特徵在於在約 150°C 至約 158°C 之範圍內的DSC吸熱線。
3. 一種藥學組成物，其包含申請專利範圍第1或2項之結晶性多形物。
4. 如申請專利範圍第3項之藥學組成物，其中該式I多形物係以總重之至少約75%至約99.99%存在。
5. 如申請專利範圍第3項之藥學組成物，其中該式I多形物係以總重之至少約85%存在。
6. 如申請專利範圍第3項之藥學組成物，其中該式I多形物係以總重之至少約90%存在。
7. 如申請專利範圍第3項之藥學組成物，其中該式I多形物

係以總重之至少約95%存在。

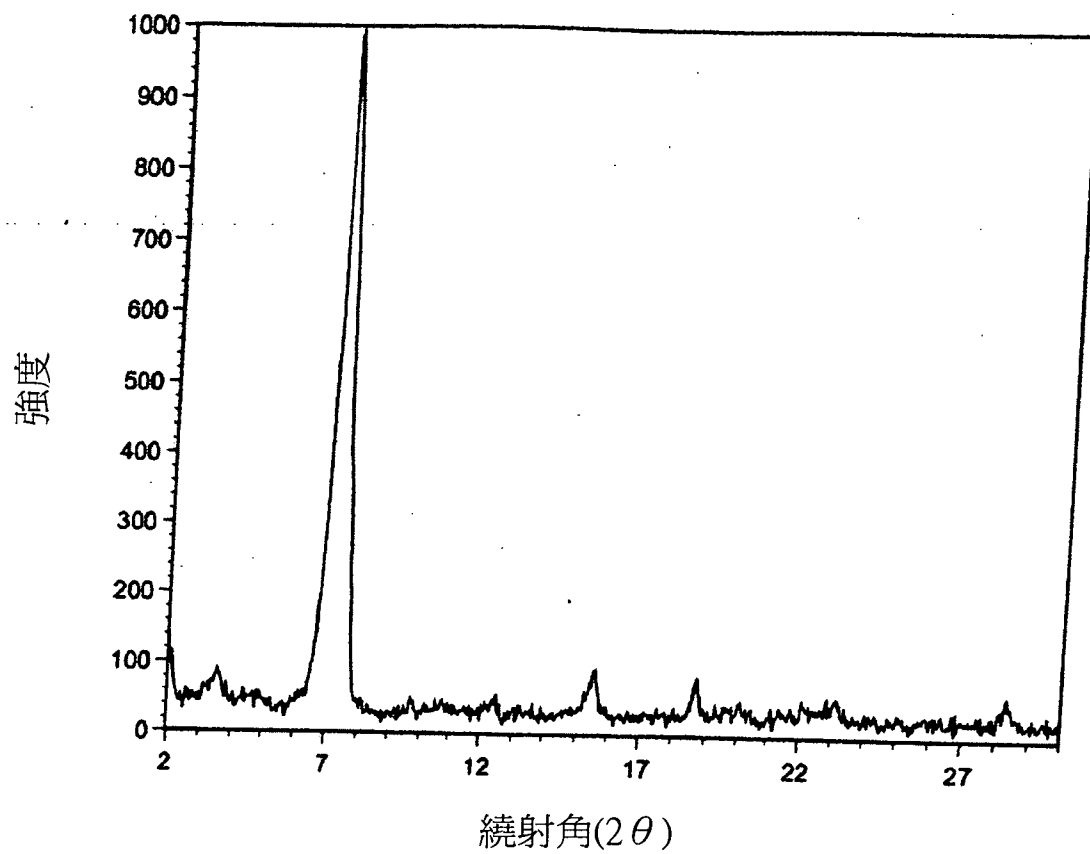
8. 如申請專利範圍第3項之藥學組成物，其中該式I多形物係以總重之至少約99%存在。
9. 如申請專利範圍第3至8項中任一項之藥學組成物，其中該藥學組成物係呈固體劑型。
10. 如申請專利範圍第3至8項中任一項之藥學組成物，其進一步包括一藥學上可接受之賦形劑。
11. 如申請專利範圍第3至8項中任一項之藥學組成物，其係用於治療或預防哺乳類動物之細菌感染。
12. 如申請專利範圍第11項之藥學組成物，其中該哺乳類動物為人類。
13. 如申請專利範圍第11項之藥學組成物，其中該細菌感染係困難性梭狀芽胞桿菌(*Clostridium difficile*)。
14. 如申請專利範圍第11項之藥學組成物，其中該細菌感染係胃腸感染。

公告本

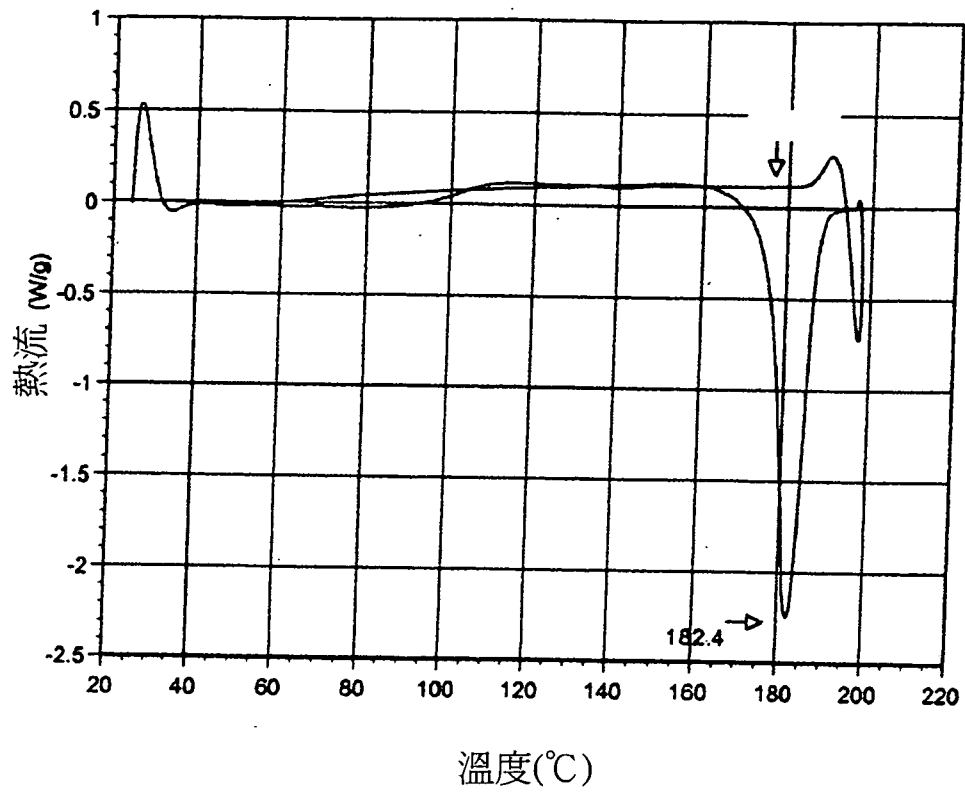
圖式



第 1 圖



第 2 圖



第 3 圖