

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680051165.5

[51] Int. Cl.

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009年2月18日

[11] 公开号 CN 101370524A

[22] 申请日 2006.11.20

[21] 申请号 200680051165.5

[30] 优先权

[32] 2005.11.21 [33] DE [31] 102005056194.2

[86] 国际申请 PCT/DE2006/002064 2006.11.20

[87] 国际公布 WO2007/057005 德 2007.5.24

[85] 进入国家阶段日期 2008.7.16

[71] 申请人 梅利翁医药品有限公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 哈拉尔德·拉比斯钦斯基

斯特凡·佩尔泽 霍斯特·普列费特

安德列亚斯·旺特

斯文-埃里克·沃勒特

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

代理人 陈剑华 王春伟

权利要求书 3 页 说明书 32 页

[54] 发明名称

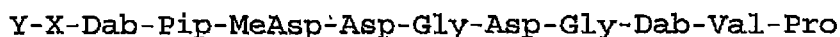
脂肽组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种药物组合物，其包含生理上有效剂量的作为活性成分的脂肽、和环糊精或环糊精衍生物。

1. 一种药物组合物，其包含生理上有效剂量的作为活性剂的脂肽和环糊精或环糊精衍生物。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述脂肽具有式I的结构或者是这种化合物的生理上可耐受的盐：



式 I

式中，X=氨基酸 Asn 或 Asp 之一，Y=具有 6 至 22 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的脂肪族酰基残基，其可任意地插入一个或几个苯基或环烷基或与这样的基团相连接或插入一个或几个氧原子。

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物，其中所述脂肽选自包括安福霉素和安福霉素衍生物的组。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物，其中所述脂肽选自包括以下的组：安福霉素、安福霉素衍生物、friulimicin、friulimicin B、friulimicin 衍生物、达帕托霉素、达帕托霉素衍生物、天冬菌素、天冬菌素衍生物、双霉素、双霉素衍生物、晶霉素、晶霉素衍生物、沙河霉素、沙河霉素衍生物、津枝霉素、津枝霉素衍生物、天冬霉素、天冬霉素衍生物、短杆霉素、短杆霉素衍生物、蜡状菌素 B、蜡状菌素 B 衍生物、丁香霉素及其衍生物、抗生素 A-30912 及其衍生物、抗生素 A-54145 及其衍生物、以及抗生素 A-21978C 及其衍生物。

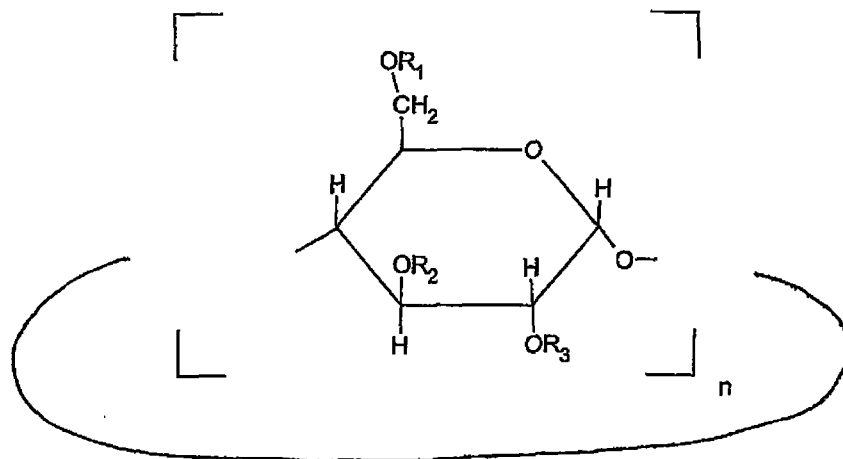
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的药物组合物，其包含各为生理上有效剂量的几种不同的脂肽。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的药物组合物，其中所述脂肽作为碱金属盐或碱土金属盐存在，优选地作为 Na 盐或钙盐，尤其是作为二钙盐（Ca₂Cl₂ 盐），或作为铵盐存在，或其中所述脂肽是中性的，或其中所述脂肽作为盐的阳离子部分存在，其中在所述脂肽作为盐的阳离子部分存在的情况下，可优选使用选自包括以下的组的离子作为反离子：盐酸根、磺酸根、硝酸根、磷酸根、琥珀酸根、马来酸根、柠檬酸根、酒石酸根、乳酸根、葡萄糖酸根和磺酸根。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的药物组合物，其包含总量为 0.001 至 20 重量%，尤其是 0.05 至 20 重量%，优选 0.1 至 5 重量%的

脂肽。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的药物组合物,其中所述环糊精或环糊精衍生物是 α -环糊精或 β -环糊精并优选具有通式 II, 包括这些环糊精的生理上可耐受的盐:



式 II

式中, R1、R2 和 R3 可以相同或不同, 并可以是任意的生理上可耐受的残基, 优选是-H、C1-C8 烷基、-SO₂OH、-PO(OH)₂、或-CO-R4, 其中 R4 = C1-C8 烷基, 所述 C1-C8 烷基可以在相同或不同的碳原子上具有一个或多个-OH、-COOH、-CONHR5、-NHCOR6、-SO₂OH、-PO(OH)₂、或四唑-5-基, 所述 R5 = -H 或 C1-C4 烷基, R6 = 羧基苯基,

n=6 或 7,

R1、R2 和 R3 可以随机地位于不同的吡喃葡萄糖单元中,

所述吡喃葡萄糖单元的一个氧原子或几个氧原子, 特别是在 C6 处的氧原子, 可以被硫原子取代。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项的药物组合物, 其中所述环糊精或环糊精衍生物选自包括以下物质的组: α -环糊精、 β -环糊精、羟基-(C1-C8 烷基)- α -环糊精、羟基-(C1-C8 烷基)- β -环糊精、(2-羟丙基)- β -环糊精、(2-羟丙基)- α -环糊精、磺基-(C1-C8 烷基)-醚- α -环糊精、磺基-(C1-C8 烷基)-醚- β -环糊精、磺基丁醚- α -环糊精、磺基丁醚- β -环糊精。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的药物组合物, 其包含 0.001 至 50 重量%, 尤其是 0.01 至 30 重量%, 优选 0.1 至 20 重量%的所述环糊精或环糊精衍生物。

11. 根据权利要求1至9中任一项所述的药物组合物，其进一步包含添加物质和/或辅助物质，尤其是盖仑辅助物质。

12. 根据权利要求11所述的药物组合物，其包含

A) 0.001至20重量%，尤其是0.05至20重量%，优选0.1至5重量%的脂肽，

B) 0.001至79.9重量%，尤其是0.01至30重量%，优选0.1至20重量%的环糊精或环糊精衍生物，

C) 0.1至99.998重量%，尤其是50至99.98重量%，优选95至99.98重量%的添加物质和/或辅助物质以及任选的稀释剂，

其中组分A)至C)总是总计为100%。

13. 权利要求1至12中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗 and /或预防病毒和/或细菌和/或寄生虫感染疾病和/或真菌疾病的药物中的应用。

14. 根据权利要求13所述的应用，其中所述药物通过与盖仑辅助物质和载体物质混合而配制成用于口服或注射的盖仑制剂。

15. 一种治疗细菌、病毒或寄生虫感染疾病和/或真菌疾病的方法，其中给已经患有该疾病的或处于患有该疾病的危险中的人施用生理上有效剂量的权利要求1至12中任一项所述的药物。

16. 根据权利要求15所述的方法，其中对所述人给予日剂量为1至50000mg，优选50至30000mg，最优选100至20000mg的脂肽，给药时间1至60天，优选1至30天。

17. 一种具有多个给药单元的包装单位，其中各给药单元是为了权利要求15或16中任一项中所述的治疗计划内的给药而配制的。

18. 一种制备权利要求1至12中任一项所述的药物组合物的方法，其中，在可任意地在盖仑常规添加剂中加入添加物质和/或辅助物质的情况下，以100:1至1:500、优选10:1至1:50、最优选2:1至1:10的脂肽/环糊精的摩尔比，将生理上有效剂量的脂肽与环糊精或环糊精衍生物混合。

脂肽组合物

技术领域

本发明涉及含有脂肽的新型药物组合物、该组合物的应用、其制备方法以及其作为药物的应用。

背景技术和现有技术

由活体（尤其是微生物）产生的次生代谢物，以及由此衍生的化学变体在药理学中成功地用作活性剂。尤其对于传染病的控制，已证实次生代谢物的使用是有效的。现今所用的大部分抗生素是从土壤中的细菌（所谓的放线菌）中分离的。由于对分别使用的药物产生耐药性，所以持久需要具有新活性机制的新抗生素活性剂。尽管许多次生代谢物具有良好的抗菌和其它药理学特性，但是因为在大多数情况下它们对人也具有非常明显的毒性所以它们最终未成功地用作药物。

业已发现，具有下述性状的脂肽类的抗生素能够非常有效地抗真菌和革兰氏阳性菌：所述脂肽类抗生素的特征在于具有线形肽或环肽部分或其两者，含天然和/或非天然衍生的和/或未衍生的氨基酸，所述氨基酸上连接有饱和或不饱和酰基残基，该脂肽类抗生素上可任选地插入一个或几个苯基或环烷基或连接有这样的基团或插入一个或几个氧原子或氮原子。然而，已知这些化合物的大多数具有毒性。

例如，A-21978C 脂肽类化合物达帕托霉素会损伤骨骼肌（Oleson 等，2000，*Antimicrobial Agents Chemotherapy*, Vol. 44 No 11: 2948-2953），许多其它脂肽，例如地衣素（lichenysin）（Grangemard I. 等，*Applied Biochemistry and Biotechnology*, Volume 90, Number 3, 2001, pp199-210 (12))、表面活性素 A (surfactin A) (Hanka Symmank, Peter Franke, Wolfram Saenger 和 Frank Bermhard, *Modification of biologically active peptides: production of a novel lipohexapeptide after engineering of Bacillus subtilis surfactin synthetase*)、FR131535 和棘球白素 (Fujie A, Iwamoto T, Sato B, Muramatsu H, Kasahara C, Furuta T, Hori Y, Hino M, Hashimoto S., *Bioorg Med Chem Lett*. 2001 Feb 12; 11

(3) : 399-402. FR131535, a novel water-soluble echinocandin-like lipopeptide: synthesis and biological properties)、芬芥素(Fengycin)(*J. of Antibiotics* 29 (1986) 888-901)、伊枯草菌素 A (Aranda FJ, Teruel JA, Ortiz A., *Biochem Biophys Acta*. 2005 Jul 15;1713 (1) : 51-6. Further aspects on the hemolytic activity of the antibiotic lipopeptide iturin A)、以及类似于安福霉素的脂肽(DE 19807972)和 friulimicin 以溶血方式起作用。

但将这些脂肽应用为药物的关键问题是消除所述物质的毒性而不削弱其抗菌活性。因此,要将这些物质用作药物,就必须得到与纯物质相比较具有改进的药理学特性的药物组合物。例如,已知在血清白蛋白的存在下,物质或离子的溶血性质会降低,这是由与血清白蛋白的相互作用而引起的(“掩蔽效应”)(Caffrey JM Jr, Smith HA, Schmitz JC, Merchant A, Frieden E.: Hemolysis of rabbit erythrocytes in the presence of copper ions. Inhibition by albumin and ceruloplasmin. *Biol Trace Elem Res*. 1990 Apr; 25 (1) : 11-9)。然而,在许多情况下,这种由血清白蛋白产生的掩蔽效应还会导致分子的所需特性的丧失,并且,如本发明实施例 1 中所示,还会因此丧失脂肽的抗菌活性,。

在药物组合物中使用环糊精是本领域已知的。环糊精因其环状结构而具有亲水性表面和疏水性内腔。通过封包在分子的特定疏水性部分中,环糊精能将活性剂“分子封包”亦即“掩蔽”,所述活性剂例如可以以敏感性分子的保护性封包物的形式使用于化妆品和药学组合物中。由此,可以提高物质的溶解度,并降低毒性,例如降低分子的溶血特性(*J. Pharmacobiodyn*. 1983 6 (6) : 408-14. Protective mechanism of beta-cyclodextrin for the hemolysis induced with phenothiazine neuroleptics in vitro. Irie T, Sunada M, Otagiri M, Uekama K)。

本发明的技术目的

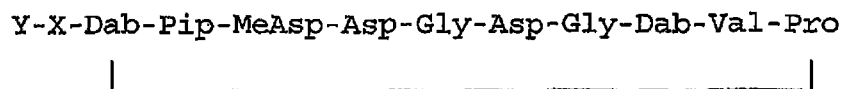
因此,本发明的技术目的是提供这样的新的药物组合物:其含有具有抗菌、抗病毒和/或抗真菌作用的脂肽,其耐受性提高同时保持生理功效,这样,即使是非常高的浓度(例如在输液时会在输液部位短时间出现这种情况),也仅仅出现很小的毒副作用。

本发明的要点和实施方案

为了实现这个技术目的，本发明教导一种药物组合物，其包含作为活性剂的生理上有效剂量的具有抗菌、抗病毒、和/或抗真菌作用的脂肽，以及生理上可耐受的环糊精或环糊精衍生物。

本发明基于以下的令人惊讶的发现：特别地通过利用环糊精或环糊精衍生物，不仅能够使具有抗菌作用的脂肽的溶血特性降低，而且能够同时保持所述脂肽的抗生素效果，然而，另一方面，例如利用 HAS 掩蔽会降低或完全抑制抗生素效果。

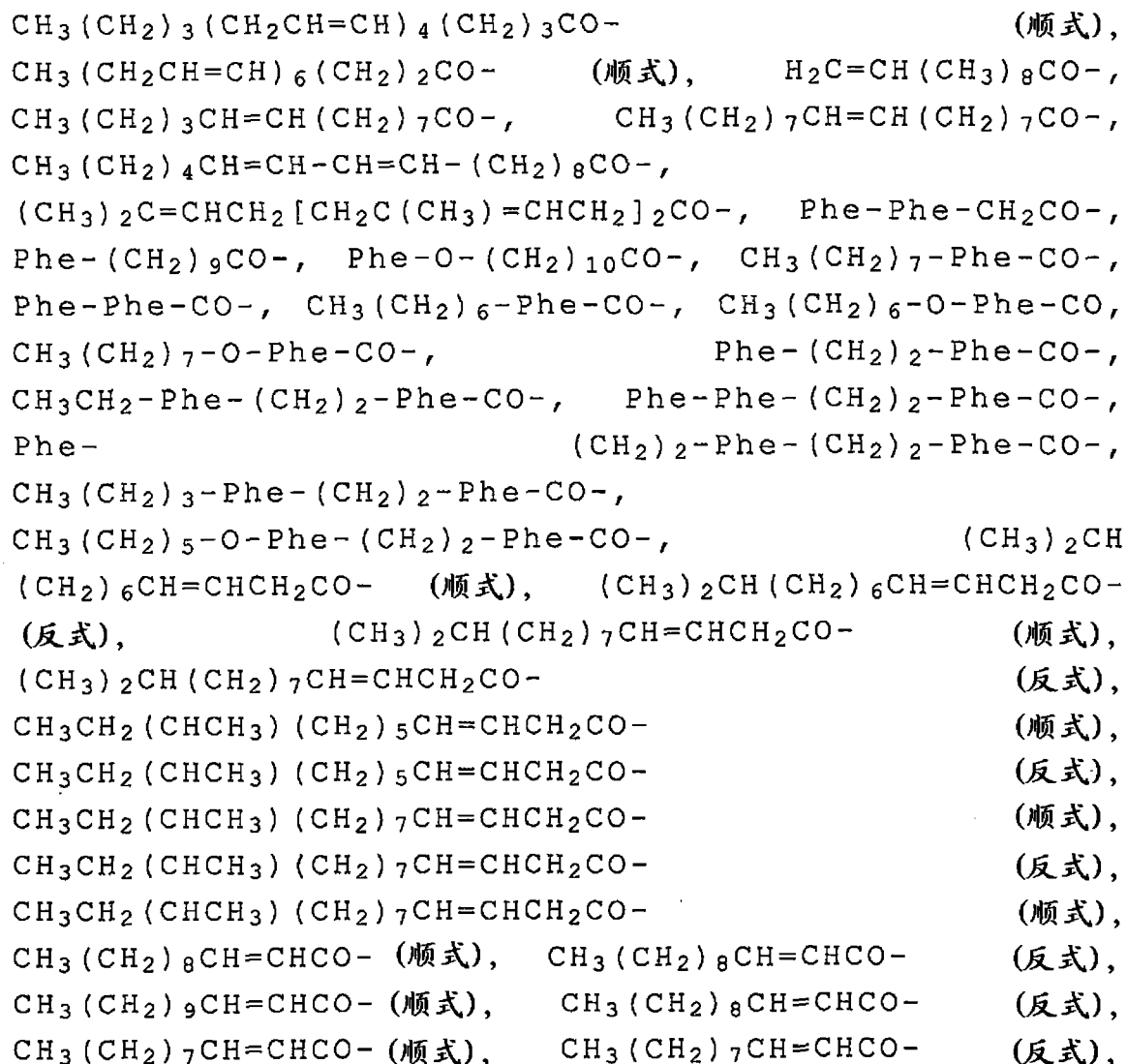
所述脂肽优选地具有式 I 的结构，



式 I

式中，X=氨基酸 Asn 或 Asp 之一，Y=具有 6 至 22 个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和的脂肪族酰基残基，其可任意地插入一个或几个苯基或环烷基或与这样的基团相连接或插入一个或几个氧原子。所述分子的肽部分的氨基酸可衍生化 (US 2005/0153876A1)。在 X=Asn 的情况下，其是 friulimicin 或 friulimicin 衍生物。在 X=Asp 的情况下，其是安福霉素或安福霉素衍生物。Y 具体可以是：

$(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CO}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$,
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CO}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$,
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{CO}-$,
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$,
 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_9\text{CO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$,
 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$,
 $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{CO}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CHCO}-$
 (反式), $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}=\text{CHCO}-$ (反式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}=\text{CHCO}-$ (反式), $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$
 (顺式), $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$ (反式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$ (反式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$ (顺式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$ (反式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$ (顺式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CO}-$ (顺式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CO}-$ (反式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$ (顺式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$ (反式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{CO}-$ (反式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_2(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$ (顺式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_2(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$ (反式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_2(\text{CH}_2)_9\text{CO}-$ (顺式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_3(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$ (顺式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}-$ (顺式),
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_4(\text{CH}_2)_4\text{CO}-$ (顺式),



其中, Phe 是未取代的或被 C1-8 烷基取代 1 次或 2 至 4 次的苯环, -Phe- 表示邻位、间位或对位键合。

具体制备这样的脂肽的方法, 可参见例如文献 DE 198 07 972 A1、EP 0 629 636 A1、EP 0 688 789 A1 和 US 2005/0153876 A1。

脂肽可不受限于式 I 而选自包括以下物质的组: 安福霉素、安福霉素衍生物、friulimicin、friulimicin B、friulimicin 衍生物、达帕托霉素、达帕托霉素衍生物、天冬菌素(Aspartocin)、天冬菌素衍生物、双霉素、双霉素衍生物、晶霉素、晶霉素衍生物、沙河霉素、沙河霉素衍生物、津枝霉素、津枝霉素衍生物、天冬霉素、天冬霉素衍生物、短杆霉素、短杆霉素衍生物、蜡状菌素 B、蜡状菌素 B 衍生物、丁香霉素及其衍生物、抗生素 A-30912 及其衍生物、抗生素 A-54145 及其衍生物、以及抗生素

A-21978C 及其衍生物。

脂肽可不受限于式 I 而进一步选自包括以下物质的组:

C₁₅-安福霉素、C₁₅-安福霉素-9-GLY、C₁₅-安福霉素-9-GLY-LYS、C₁₅-安福霉素-9-LEU、C₁₀-安福霉素、C₁₁-安福霉素、C₁₂-安福霉素、C₁₃-安福霉素、C₁₄-安福霉素、C₁₆-安福霉素、C₁₇-安福霉素、C₁₈-安福霉素、油酰基-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₁-O-P-PH-C(=O)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₅-O-P-PH-C(=O)-安福霉素、HO-(CH₂)₁₅-C(=O)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₉-O-P-PH-C(=O)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₇-O-P-PH-C(=O)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₁-NH-琥珀酰基-安福霉素、C₁₂-P-胍基苯甲酸-安福霉素、C₁₅-安福霉素-9-GABA、C₁₄-安福霉素-9-GLY、C₁₅-安福霉素-9-SAR、C₁₅-安福霉素-9-AHX、C₁₅-安福霉素-9-INA、C₁₅-安福霉素-9-(P-NO₂-PHE)、C₁₅-安福霉素-9-GLY-PHE、C₁₅-安福霉素-9-GLU、C₁₅-安福霉素-9-(P-F-PHE)、C₁₅-安福霉素-9-(β-CHA)、C₁₅-安福霉素-9-HPHE、C₁₅-安福霉素-9-GLY-GLY-GLY、C₁₅-安福霉素-9-C(=O)-(CH₂)₁₀-NH₂、C₁₅-安福霉素-9-(β-氰基-ALA)、C₁₅-安福霉素-9-ILE、C₁₅-安福霉素-9-GLY-VAL、C₁₅-安福霉素-9-ASN、C₁₅-安福霉素-9-TYR、C₁₅-安福霉素-9-TRP、C₁₅-安福霉素-9-PHG、C₁₅-安福霉素-9-GLY-GLY、C₁₅-安福霉素-9-GLN、C₁₅-安福霉素-9-THR、C₁₅-安福霉素-9-PRO-GLY、C₁₅-安福霉素-9-GLY-LEU、C₁₅-安福霉素-9-TYR(ET)、C₁₅-安福霉素-9-GLY-SUC、C₁₅-安福霉素-9-GLY-AC、C₁₃-安福霉素-9-GABA、C₁₄-安福霉素-9-GLY-LYS、C₁₅-安福霉素-9-TYR(ME)、C₁₃-安福霉素-9-GLY、C₁₃-安福霉素-9-(β-ALA)、C₁₃-安福霉素-9-SAR、

C₁₃-安福霉素-9-AHX、C₁₂-安福霉素-9-GABA、C₁₂-安福霉素-9-GLY、
C₁₄-安福霉素-9-(β-ALA)、C₁₄-安福霉素-9-SAR、C₁₄-安福霉素-9-AHX、
C₁₄-安福霉素-9-GABA、C₁₃-安福霉素-9-ALA、C₁₃-安福霉素-9-
(D-ALA)、C₁₃-安福霉素-9-(D-PRO)、C₁₅-安福霉素-9-(D-ALA)、
C₁₅-安福霉素-9-(D-PRO)、C₁₅-安福霉素-9-GLY-GABA、C₁₅-安福霉素
-9-GLY-(D-ALA)、C₁₅-安福霉素-9-(β-ALA)-AHX、C₁₅-安福霉素
-9-GABA-VAL、C₁₅-安福霉素-9-GABA-AHX、C₁₂-安福霉素-9-
(β-ALA)、C₁₂-安福霉素-9-SAR、C₁₆-安福霉素-9-SAR、C₁₀-安福霉素
-9-(β-ALA)、C₁₀-安福霉素-9-SAR、C₁₇-安福霉素-9-SAR、C₁₆-安福霉
素-9-(β-ALA)、C₁₇-安福霉素-9-(β-ALA)、C₁₅-安福霉素-9-GLY-C₆、
C₁₅-安福霉素-9-ALA、CH₃-(CH₂)₁₅-NH-C(=O)-安福霉素-9-GLY、
CH₃-(CH₂)₁₅-SO₂-安福霉素-9-GLY、C₂-PABA-安福霉素、C₁₂-(P-APA)
-安福霉素-9-GLY、C₁₂-PABA-安福霉素-9-GLY、CH₃-(CH₂)₁₁-O-P-PH-C
(=O)-安福霉素-9-GLY、C₁₂-(P-反式-肉桂基)-安福霉素-9-GLY、
CH₃-(CH₂)₁₁-O-P-PH-C)-GLY-安福霉素-9-GLY、C₁₄-PABA-GLY-
安福霉素-9-GLY、CH₃-(CH₂)₁₁-NH-C(=O)-安福霉素-9-GLY、C₁₅-
安福霉素-9-AHX-GLY、C₁₅-安福霉素-9-GABA-GABA、C₁₅-安福霉素
-9-HPRO、C₁₅-安福霉素-9-(D-PIP)、CH₃-(CH₂)₁₁-NH-C(=O)-
安福霉素-9-(β-ALA)、CH₃-(CH₂)₁₁-NH-C(=O)-安福霉素-9-SAR、
CH₃-(CH₂)₁₅-SO₂-GLY-安福霉素、CH₃-(CH₂)₉-SO₂-PHE-安福霉素、
CH₃-(CH₂)₉-SO₂-GLY-安福霉素-9-LYS、CH₃-(CH₂)₉-SO₂-GLY-安
福霉素-9-GLY、C₁₂-GLY-安福霉素、C₈-(P-APA)-安福霉素、C₁₄-GLY-

安福霉素、C₁₆-GLY-安福霉素、C₁₈-GLY-安福霉素、C₁₂-(P-氨基苯基丙酰基)-安福霉素、C₁₂-(P-氨基苯基丙酰基)₂-安福霉素、CH₃-(CH₂)₉-O-P-PH-C(=O)-GLY-安福霉素、C₁₂-(M-APA)-安福霉素、C₁₅-[ASP-(OTBU)]-安福霉素、C₁₀-(M-APA)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₇)(CH₃-(CH₂)₅)CH-C(=O)-GLY-安福霉素、C₁₅-PHG-安福霉素、C₁₅-(D-PHE)-安福霉素、PH-O-(CH₂)₁₁-GLY-安福霉素、C₁₀-(L-BBTA)-安福霉素、C₁₂-(P-APA)-安福霉素、C₁₂-(P-氨基-反式-肉桂基)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₁-O-P-PH-C(=O)-GLY-安福霉素、CH₃-(CH₂)₉-(P-APA)-安福霉素、C₁₂-PABA-GLY-安福霉素、C₁₅-安福霉素-9-(D-ORN)、C₁₄-安福霉素-9-GLY-LYS、C₁₄-安福霉素-9-LYS、C₁₄-安福霉素-9-ORN、C₁₃-安福霉素-9-GLY-LYS、C₁₅-安福霉素-9-LYS、C₁₅-安福霉素-9-ORN、C₁₅-安福霉素-9-GDAB、C₁₅-安福霉素-9-DAP、C₁₃-安福霉素-9-LYS、C₁₃-安福霉素-9-ORN、C₁₃-安福霉素-9-GDAB、C₁₃-安福霉素-9-DAP、C₁₂-安福霉素-9-LYS、C₁₂-安福霉素-9-GDAB、C₁₄-安福霉素-9-GDAB、C₁₄-安福霉素-9-DAP、C₁₆-安福霉素-9-GLY-LYS、C₁₇-安福霉素-9-GLY-LYS、C₁₂-安福霉素-9-GLY-LYS、C₁₅-安福霉素-9-SAR-ORN、C₁₅-安福霉素-9-SAR-GDAB、C₁₅-安福霉素-9-SAR-DAP、C₁₅-安福霉素-9-(β-ALA)、C₁₅-安福霉素-9-(β-ALA)-ORN、C₁₅-安福霉素-9-(β-ALA)的β-异构体、C₁₅-安福霉素-9-(β-ALA)的脱水异构体、C₁₅-安福霉素-9-(D-PRO)-(D-LYS)、C₁₅-安福霉素-9-GLY-(D-LYS)、C₁₅-安福霉素-9-GLY-ORN、C₁₅-安福霉素-9-GLY-GDAB、C₁₅-安福霉素-9-(β-ALA)-LYS、C₁₅-安福霉素-9-GABA-LYS、C₁₅-安福霉素-9-GLY-DAP、C₁₅-安福霉素

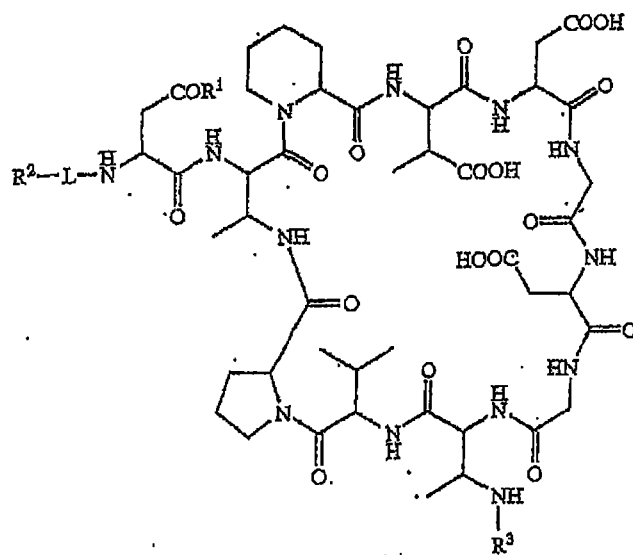
-9-GLY-HLYS、C₁₅-安福霉素-9-GABA-GDAB、C₁₅-安福霉素-9-PRO、C₁₅-安福霉素-9-AIB、C₁₅-安福霉素-9-MECYS、C₁₅-安福霉素-9-NVL、C₁₅-安福霉素-9-ABU、C₁₅-安福霉素-9-CIT、C₁₅-安福霉素-9-(ME)₂ARG、C₁₅-安福霉素-9-HYP、C₁₅-安福霉素-9-(P-APA)、C₁₅-安福霉素-9-VAL、C₁₅-安福霉素-9-(ME)₃LYS、C₁₅-安福霉素-9-NLE、C₁₅-安福霉素-9-LYS、C₁₅-安福霉素-9-(β-ALA)-(5-AVA)、C₁₅-安福霉素-9-(β-ALA)-VAL、C₁₅-安福霉素-9-(β-ALA)-VAL的β-异构体、C₁₅-安福霉素-9-(S-AVA)-(β-ALA)、C₁₅-安福霉素-9-GLY-LYS-GLY、C₁₅-安福霉素-9-GLY-LYS-LYS、C₁₅-安福霉素-9-GLY-GLY-LYS、C₁₅-安福霉素-9-LYS-GLY、C₁₅-安福霉素-9-LYS-LYS、C₁₅-安福霉素-9-LYS-LYS-LYS、C₁₅-安福霉素-9-GLY-(D-LEU)、C₁₅-安福霉素-9-GLY-AHX、C₁₅-安福霉素-9-SAR-AHX、C₁₅-安福霉素-9-SAR-LYS、C₁₅-安福霉素-9-DAP-(β-N-(β-ALA))、C₁₅-安福霉素-9-C₆、C₁₅-安福霉素-9-PLA、C₁₅-安福霉素-9-PCA、C₁₅-安福霉素-9-(氨基甲酰基-LEU)、C₁₅-安福霉素-9-C₈、C₁₅-安福霉素-9-环己基(CHEXYL)、C₁₅-安福霉素-9-C₄、C₁₅-安福霉素-9-(2-降冰片烷乙酰基)、C₁₅-安福霉素-9-(N-苯甲酰基-TYR-PABA)、C₁₅-安福霉素-9-((S)-(+) -5-氧代-2-四氢咪喃羰基)、C₁₅-安福霉素-9-苯基丙炔基、C₁₅-安福霉素-9-(氨基甲酰基-β-ALA)、C₁₅-安福霉素-9-丙烯酰基、C₁₅-安福霉素-9-(1-萘乙酰基)、C₁₅-安福霉素-9-(4-苯氧基苯甲酰基)、C₁₅-安福霉素-9-(2-萘乙酰基)、C₁₅-安福霉素-9-(2-咪喃基)、C₁₅-安福霉素-9-巴豆(酰)基、C₁₅-安福霉素-9-(3,4-(亚甲基二氧)苯乙酰基)、C₁₅-安福霉素-9-C₁₀、C₁₅-

安福霉素-9- (γ -氧代-5-二氢茛苳烷基)、C₁₅-安福霉素-9-氢化肉桂基、C₁₅-安福霉素-9- (α -酮基丁基)、C₁₅-安福霉素-9-香叶基、C₁₅-安福霉素-9- (O -茴香基)、C₁₅-安福霉素-9-PHENYLECATYL、C₁₅-安福霉素-9- (2-丁炔基)、C₁₅-安福霉素-9- (3,5-双 (CF₃) 苯基乙酰基)、C₁₅-安福霉素-9- (3,4-亚甲基二氧-肉桂基)、C₁₅-安福霉素-9- (反式-肉桂基)、C₁₅-安福霉素-9-乙酰氧基乙酰基、C₁₅-安福霉素-9- (1-金刚烷基羰基)、C₁₅-安福霉素-9- (4-可替宁羰基)、C₁₅-安福霉素-9- (4-氟苯甲酰基)、C₁₅-安福霉素-9- (S-乙酰基硫二甘醇基 (ACETYLTHIOGLYCOYL))、C₁₅-安福霉素-9- (4-丁氧基苯甲酰基)、C₁₅-安福霉素-9- (6-氧代庚酰基)、C₁₅-安福霉素-9-油酸酯、C₁₅-安福霉素-9- (4-戊基苯甲酰基)、C₁₅-安福霉素-9- (3-苯氧基苯甲酰基)、C₁₅-安福霉素-9- (C (=O) - (CH₂)₂-哌啶)、C₁₅-安福霉素-9- (N,N'-二甲基-GABA)、C₁₅-安福霉素-9-CIN- (N-乙基-GLY)、C₁₅-安福霉素-9-SAR- (N,N-二甲基-GLY)、C₁₅-安福霉素-9- (N-苄基-GLY)、C₁₅-安福霉素-9- (N,N-二乙基- β -ALA)、C₁₀-安福霉素-9-C₁₀、C₁₅-安福霉素-9- (N-甲基-GABA)、CH₃- (CH₂)₁₅-NH-C (=O) -安福霉素、C₁₅-安福霉素-9-PGLU、CH₃- (CH₂)₁₁-NH-C (=O) -安福霉素、CH₃- (CH₂)₇-NH-C (=O) -安福霉素、CH₃- (CH₂)₁₃-NH-C (=O) -安福霉素、CH₃- (CH₂)₁₁-NH-C (=O) 安福霉素、C₁₅-安福霉素-C (=O) -NH-N-丁基、C₁₅-安福霉素-C (=O) -NH-环己基、C₁₅-安福霉素-C (=O) -NH-糠基、C₁₅-安福霉素-C (=O) -NH-2-氟苄基、C₁₅-安福霉素-C (=O) -NH-间-CF₃-苯基、C₁₅-安福霉素-C (=O) -NH-对-CF₃-苯基、C₁₅-安福霉素-C (=O) -NH-3-氟苄基、C₁₅-安福霉素- (D-SER)、

C₁₅-安福霉素-(D-TYR)、C₁₅-安福霉素-(D-TRP)、C₁₃-安福霉素-9-GLU、C₁₅-安福霉素-9-(4-羟基苄基)、C₁₅-安福霉素-9-N,N-二-(对-羟基苄基)、C₁₅-安福霉素-9-(N,N-二甲基甘氨酸)、CH₃-(CH₂)₉-SO₂-GLY-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₅-SO₂-PHE-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)-安福霉素-9-GLY-LYS、CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)-安福霉素-9-(β-ALA)、CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)-安福霉素-9-GLY、C₁₂-PABA-安福霉素-9-(β-ALA)、C₁₆-(P-APA)-安福霉素、C₈-PABA-安福霉素、C₁₀-PABA-安福霉素、C₁₁-PABA-安福霉素、C₁₃-PABA-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₀-NH-C(=O)-(β-ALA)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₅-NH-C(=O)-(对-苯乙酰基)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₇-NH-C(=O)-(对-苯乙酰基)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)-(对-苯乙酰基)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₀-NH-C(=O)-(对-苯乙酰基)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)-(GABA)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)-(间-苯乙酰基)-安福霉素、C₁₀-(间-氨基苯甲酰基)-安福霉素、C₁₁-(间-氨基苯甲酰基)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)-(β-ALA)-安福霉素、C₁₂-(间-氨基苯甲酰基)-安福霉素、C₁₃-(间-氨基苯甲酰基)-安福霉素、硼化-频哪醇-酯-树脂、4'-辛基-联苯基-4-羧基-安福霉素、C₁₃-(对-APA)-安福霉素、C₁₄-(对-APA)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₅-NH-C(=O)-(间-苯基乙酰基)-安福霉素、C₁₄-(间-APA)-安福霉素、C₁₃-(对-APA)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₀-NH-C(=O)-GABA-安福霉素、N,N'-二-C₈-(M,M-二氨基苯甲酰基)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₇-NH-C(=O)-(间-苯基乙酰基)-安福霉素、CH₃-

(CH₂)₁₃-NH-C(=O)-GLY-安福霉素、1-十二烷基-1H-(1,2,3)-三唑-4-羧酸、1-十二烷基-1H-(1,2,3)-三唑-4-羧基-安福霉素、C₁₅-(间-APA)-安福霉素、C₁₃-(ASP-(OME))-安福霉素、C₁₅-(PAPA)-安福霉素、C₁₅-(ASP-(OME))-安福霉素、C₁₁-(ASP(OTBU))-安福霉素、C₁₃-(ASP-(OTBU))-安福霉素、C₁₁-(ASP(OME))-安福霉素、C₁₅-(ASP-(OME))-安福霉素、C₁₅-安福霉素-9-C(=O)-NH-(O-CF₃-苯基)、N,N'-二-C₆-(间,间-二氨基苯甲酰基)-安福霉素、N,N'-二-C₁₂-(间,间-二氨基苯甲酰基)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₇-NH-C(=O)-(β-ALA)-安福霉素、(4-苯基苯甲酰基)-安福霉素、(2-(苯基甲基)-苯甲酰基)-安福霉素、N,N-二乙基-PABA-安福霉素、(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)-安福霉素、(4-叔丁基苯甲酰基)-安福霉素、(3-(苯氧基)-苯甲酰基)-安福霉素、C₁₅-安福霉素-9-(D-DAP)、CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)-安福霉素的β-异构体、CH₃-(CH₂)₁₀-NH-C(=O)-(GABA)-安福霉素的β-异构体、LYS-GLY-安福霉素-9-C₁₅、LYS-GLY-安福霉素-9-C₁₃、(11-(苯氧基)十一酰基)-安福霉素、N-C₁₂-((1S,4S)-4-氨基环己基羧酸)、C₁₋₂-((1S,4S)-4-氨基环己基羧基)-安福霉素、(2-十二酰基氨基-噻唑-4-基)-乙酸、(2-十二酰基氨基-噻唑-4-基)乙酰基-安福霉素、8-十二烷氧基-喹啉-2-羧酸、(8-十二烷氧基-喹啉-2-羧基)-安福霉素、(8-十二烷氧基-喹啉-2-羧基)-安福霉素的β-异构体、C₁₅-安福霉素-9-PHE、C₁₅-安福霉素-9-C₁₅、C₁₅-安福霉素-9-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)、C₁₀-SAR-安福霉素、C₁₄-SAR-安福霉素、C₈-SAR-安福霉素、C₁₅-安福霉素-9-C₁₂、C₁₅-安福霉素-9-(11-苯氧基十

一酰基)、C₁₅-安福霉素-9-(3-咪喃-2-基-丙烯酰基)、C₁₅-安福霉素-9-(3-(苯磺酰基)丙酰基)、C₁₅-安福霉素-9-(4-(茚-2-基)丁酰基)、C₁₅-安福霉素-9-SUC、C₁₅-安福霉素-9-PRO-LYS、BOC-安福霉素、安福霉素-9-(β-ALA)、安福霉素-9-SAR、GLY-安福霉素-9-FMOC、C₆-GLY-安福霉素-9-FMOC、C₈-GLY-安福霉素-9-FMOC、C₁₀-GLY-安福霉素-9-FMOC、C₈-(间-APA)-安福霉素、CH₃-(CH₂)₁₀-NH-C(=O)-(间-苯基乙酰基)-安福霉素、1-金刚烷-(=O)-安福霉素、(10-甲基-十一碳-2-烯酰基)-安福霉素、(10-甲基-十二碳-2-烯酰基)-安福霉素、(12-甲基-十四碳-2-烯酰基)-门冬托星、(10-甲基-十二碳-2-烯酰基)-安福霉素-9-GLY、(10-甲基-十二碳-2-烯酰基)-安福霉素-9-SAR、(10-甲基-十二碳-2-烯酰基)-安福霉素-9-(β-ALA)、(12-甲基-十四碳-2-烯酰基)-天冬菌素-9-GLY、(12-甲基-十四碳-2-烯酰基)-天冬菌素-9-SAR、(12-甲基-十四碳-2-烯酰基)-天冬菌素-9-(β-ALA)、(12-乙酰基氨基十二酰基)-安福霉素和(12-氨基 DODECOYL)-安福霉素。有关这些脂肽的合成、结构和其术语,可参见文献 US 2005/0153876 A1、加拿大 Migenix Inc.的“Compositions of Lipopeptide Antibiotic Derivatives and Methods of use thereof”。以上的是式 Ia 所包括的脂肽,



式 Ia

其中在式 Ia 中，R3 还可与残基 L 键合，

其中 R1 是 OH 或 NH₂，

其中 L 是至少一个氨基酸、至少一个取代的氨基酸、-R'- (CO) -、-R'- (CO) - (NR') -、或 -O-Ph- (CO) -，其中 R' 分别相互独立地相同或不同，并且残基比如 R3 或 R5 可被定义，和/或其中 L 在 R3 与残基 L 键合时是相同或不同的并且分别相互独立地是至少一个氨基酸、至少一个取代的氨基酸、- (CO) -、-R'- (CO) -、-SO₂-、- (CS) -、- (PO) -、-O- (PO) -、-O- (CO) -R'-O- (CO) (NR') -、-NH- (CO) -、-NR'- (CO) -、-R'- (CO) -、-R'- (CO) - (NR') -、或 -O-Ph- (CO) -，其中 R' 分别相互独立地相同或不同，并且残基比如 R3 或 R5 可被定义，其中 Dab9 的 L 优选是 - (CO) -，

其中 R2 是 -OR5、-SR5、NR5R5、-(CO)-R5、-(CO)-O-R5、-(CO)-NHR4、-(CO)-NR4R4、-(CS)-NHR4、-(CS)-NR4R4、-(CNR4)-NHR4 或-(CNR4)-NR4R4、R5-(CO)、SO₂R5、-(SO)-R5、-(PO)(OR5)₂、-(PO)(OR5)、COOH、SO₃H、-PO₃H、-F、-Cl、-Br、-I、或三卤代甲基，

其中 R3 是 -H、-OR5、-SR5、-NR5R5、-CN、-NO₂、-N₃、-(CO)-R5、-(CO)-O-R5、-(CO)-NR5R5、-(CS)-NR5R5、-(CNR5)-NR5R5、-(CO)-H、-R5-(CO)、-SO₂R5、-(PO)(OR5)₂、-(PO)(OR5)、-CO₂H、-SO₃H、-PO₃H、-F、-Cl、-Br、-I、三卤代甲基、C1-C25 烷基、取代的 C1-C25 烷基、C1-C25 杂烷基、取代的 C1-C25 杂烷基、C5-C10 芳基、C5-C15 芳基芳基、取代的 C5-C15 芳基芳基、C5-C15 二芳基、取代的 C5-C15 二芳基、5-10 元杂芳基、取代的 5-10 元杂芳基、C6-C26 芳基烷基、取代的 C6-C26-芳基烷基、6-26 元杂芳基烷基、取代的 6-26 元杂芳基烷基、至少一个氨基酸、或至少一个取代的氨基酸，

其中 R4 相互独立地是相同或不同的 C7-C10 烷基，C17-C26 芳基烷基，17-26 元杂芳基烷基，直链或支链、饱和或单不饱和或多不饱和的 C7-C25 烷基，可任意被羟基取代的伯胺或仲胺，至少一个氨基酸或至少一个取代的氨基酸，

其中 R5 相互独立地是相同或不同的 C1-C10-烷基，C5-C10-芳基，5-10 元杂芳基，C6-C26 芳基烷基、6-26 元杂芳基烷基，直链或支链、饱和或单不饱和或多不饱和的 C5-C25 烷基，可任意被羟基取代的伯胺或仲

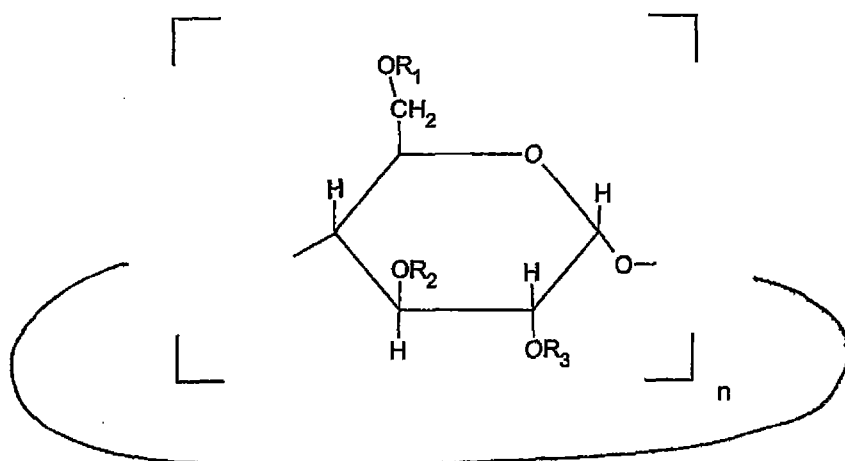
胺，至少一个氨基酸或至少一个取代的氨基酸，或其任何组合。当为氨基酸时，R3可以是甘氨酸、 β -丙氨酸、GABA、5-氨基戊酸、6-氨基己酸、gDAB、Orn、Dap、hLys、肌氨酸、赖氨酸、甘氨酸-赖氨酸、或肌氨酸-赖氨酸。L可以具体地是甘氨酸、肌氨酸、苯基甘氨酸、苯基丙氨酸、邻-甲基天冬氨酸、邻-叔丁基天冬氨酸、对氨基苯基乙酰基、(对-氨基苯基丙酰基)_n并且n=1或2、间氨基苯基乙酰基、(间-氨基苯基丙酰基)_n并且n=1或2、邻氨基苯基乙酰基、(邻-氨基苯基丙酰基)_n并且n=1或2、GABA、对氨基苯甲酸(PABA)、间氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸、对胍基苯甲酸、间胍基苯甲酸、邻胍基苯甲酸、对-氨基-反式-肉桂基、间-氨基-反式-肉桂基、邻-氨基-反式-肉桂基、对-氨基苯基乙酸、间-氨基苯基乙酸、L-BBTA、或其任何组合。

所述药物组合物可以包含各为生理上有效剂量的几种不同的脂肽。这时，所述药物组合物是复合制剂，亦即宽谱(wide band)制剂。

具体而言，所述脂肽可以游离形式或作为碱金属盐或碱土金属盐存在，优选地作为Na或Ca盐，尤其是作为二Ca盐(Ca₂Cl₂盐)或作为铵盐存在。

脂肽在所述药物组合物中的总量(指使用的所有脂肽的量)优选地为0.01至80重量%，尤其为0.05至50重量%，更优选地为0.1至30重量%，所述量是相对于整个组合物而言的。

原则上，可使用所有生理上可耐受的环糊精和环糊精衍生物。环糊精是环状寡糖，由 α -1,4-连接的葡萄糖成分构成。通常，在环糊精分子中，6至8个葡萄糖成分(α 、 β 或 γ -环糊精)相互连接。除了天然存在的、未修饰过的环糊精以外，还存在大量化学修饰的环糊精衍生物，其是生理上可耐受的并可用于本发明的目的。环糊精或环糊精衍生物优选是 α -环糊精或 β -环糊精，并且具体地可具有通式II，



式 II

其中 R1、R2 和 R3 可以相同或不同，是任意生理上可耐受的残基，优选是 -H、C1-C8-烷基、-SO₂OH、-PO(OH)₂、或 -CO-R4 (其中 R4 = C1-C8-烷基)，其中所述 C1-C8 烷基可以在其相同或不同的碳原子上具有一个或多个 -OH、-COOH、-CONHR5、-NHCOR6、-SO₂OH、-PO(OH)₂、或四唑-5-基，其中，R5 = -H 或 C1-C4 烷基，R6 = 羰基苯基，n = 6、7 或 8，其中 R1、R2 和 R3 可以随机地位于不同的吡喃葡萄糖单元中，所述吡喃葡萄糖单元的一个或几个氧原子 (特别是 C6 的氧原子) 可被硫原子取代。所述环糊精还包括这种环糊精的生理上可耐受的盐。优选地，所述吡喃葡萄糖单元是 α-D 或 α-L-吡喃葡萄糖单元。C1-C8 烷基具体包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。通常，残基 R1、R2 和 R3 中的 1-3 个 (更好地为 1-2 个) 可以不同于 H。特别好的是，R1 不为 -H。环糊精分子的 1、2、3、4、5、6、或 7 个 (如果可行的话) 残基 R1 可以不同于 -H。这时，R2 和 R3 可以是 -H。此外，而且，环糊精分子的 1、2、3、4、5、6、或 7 个 (如果可行的话) 残基 R3 也可以不同于 -H。

具体而言，所述环糊精或环糊精衍生物可以选自：α-环糊精、β-环糊精、羟基-(C1-C8 烷基)-α-环糊精、羟基-(C1-C8 烷基)-β-环糊精、(2-羟丙基)-β-环糊精、(2-羟丙基)-α-环糊精、磺基-(C1-C8 烷基)

-醚- α -环糊精、磺基-(C1-C8烷基)-醚- β -环糊精、磺基丁醚- α -环糊精、磺基丁醚- β -环糊精。对于衍生物，特别是其C6原子所连接的氧原子上的残基不同于-H。

所述环糊精或环糊精衍生物可以以组合物总量的0.01至99重量%，尤其是0.05至80重量%，优选0.1至50重量%的量存在于药物组合物中。

优选地，在可任意地在盖仑常规添加剂中加入添加物质和/或辅助物质的情况下，以100:1至1:500，优选10:1至1:50，最优选2:1至1:10的脂肽/环糊精的摩尔比，将药物组合物中的脂肽与环糊精或环糊精衍生物混和。

通常，药物组合物还包含添加物质和/或辅助物质，尤其是盖仑辅助物质，所述物质的选择取决于所选的施用方式。本发明的药物组合物的盖仑制剂可采用这种技术常用的方式进行制备。例如可以使用以下的离子化合物的反离子： Ca^{++} 、 CaCl^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、或环己铵或 Cl^- 、 Br^- 、乙酸根、三氟乙酸根、丙酸根、乳酸根、草酸根、丙二酸根、顺丁烯二酸根、柠檬酸根、苯甲酸根、水杨酸根等。制剂的适当的固体或液体盖仑形式是例如颗粒、粉末、糖衣丸、片剂、(微)胶囊、栓剂、糖浆剂、汁、混悬剂、乳剂、滴剂或可注射的溶液(IV、IP、IM、SC)或细分散体(气雾剂)、干粉吸入剂的制剂形式、透皮系统、以及延长释放活性成分的制剂，其制备使用常用方法的，比如载体物质、explosive(突释剂)、粘合剂、包衣剂、膨胀剂、滑动剂或润滑剂、调味剂、甜味剂、和溶液调节剂。在此称为辅助物质的是碳酸镁，二氧化钛，乳糖，甘露醇和其它糖，滑石，乳蛋白质，明胶，淀粉，纤维素及其衍生物，动物油和植物油比如鳕鱼肝油、向日葵油、花生油、或芝麻油，聚乙二醇和溶剂比如无菌水和一元或多元醇例如甘油。本发明的药物制剂可通过以下方法进行制备：将本发明所用的至少一种物质组合以规定剂量与药学上适当的和生理上耐受良好的载体以及可能的其他适当的活性物质、添加物质或辅助物质相混合，并配制成所需施用形式。在常用制剂中，优选注射溶液。

作为稀释剂，可使用聚乙二醇、乙醇、水和缓冲溶液。适当的缓冲溶液是例如N,N'-二苄基乙二胺、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、

N-苄基苯乙胺、二乙胺、磷酸盐、碳酸氢钠、或碳酸钠。而且，也可完全不用任何稀释剂。

脂肽或环糊精、环糊精衍生物的生理上可耐受的盐都是与无机酸或有机酸比如盐酸、硫酸、乙酸、柠檬酸、对甲基苯磺酸的盐，或与无机碱或有机碱比如 NaOH、KOH、Mg(OH)₂、二乙醇胺、乙二胺的盐，或与氨基酸比如精氨酸、赖氨酸、谷氨酸等的盐，或与无机盐比如 CaCl₂、NaCl、或其游离离子比如 Ca²⁺、Na⁺、Cl⁻、SO₄²⁻或其组合的盐。它们也利用标准的方法制得。

具体地，本发明的药物组合物可包含：A) 0.01 至 80 重量%，尤其是 0.05 至 50 重量%，优选地 0.1 至 30 重量%的脂肽，B) 0.01 至 99 重量%，尤其是 0.05 至 80 重量%，优选 0.1 至 50 重量%的环糊精或环糊精衍生物，C) 0.1 至 99.8 重量%，尤其是 1 至 80 重量%，优选 1 至 50 重量%的添加物质和/或辅助物质以及任选的稀释剂，其中组分 A) 至 C) 总计为 100%，并且其中在任选地加入盖仑常规添加剂中的添加物质和/或辅助物质的情况下，以 1:500 至 10:1，优选 1:100 至 10:1，最优选 1:100 至 2:1 的脂肽/环糊精摩尔比，将生理上有效剂量的所述脂肽与环糊精或环糊精衍生物混合。

就上面和下面提到的重量%、摩尔比和/或剂量而言，它们始终指所述脂肽的所谓游离酸，条件是其以盐的形式使用。盐形式的反离子是不考虑的，但代以氢的原子量。反离子中有些是用作添加物质或辅助物质。

本发明进一步涉及本发明的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防病毒、细菌和/或寄生虫感染疾病和/或真菌疾病的药物中的应用。这些疾病或应用的实例是：呼吸道感染，皮肤和软组织感染，尿道感染，胆道感染、败血症、心内膜炎、脑膜炎、原发性骨质疏松症 (op) 的预防、伤口感染或腹腔内感染。

优选地，将所述药物制成口服用或注射用盖仑制剂。

此外，本发明还涉及用于治疗细菌、病毒或寄生虫感染疾病或真菌疾病的方法，其中给已经患有该疾病的或处于患此病之危险的人施用生理上有效剂量的本发明的药物。在 1 至 60 天，优选在 1 至 30 天的时间，

日剂量可为 1 至 50000mg, 优选 50 至 30000mg, 最优选 100 至 20000mg 脂肽。

可制成含有多个给药单元的包装单元, 为了上述治疗计划内的给药而配制每个给药单元位。例如, 包装单元可含有 $n_1=5$ 至 $n_2=500$ 个给药单元, 其中每个给药单元含有 $m_1=1/5$ 至 $m_2=1$ 个日剂量的脂肽。然后按治疗计划配制所述包装单元, 该包装单元能够提供为期 o_1 至 o_2 天、每天 1 至 5 次的给药, 其中 o 通过 $o_1=n_1*m_2$ 和 $o_2=n_2*m_1$ 计算, 或给定 o 和 m 并根据 $n=o/m$ 计算 n 。

下面, 通过通过对比实施例和本发明的非限制性实施例更详细地解释本发明。

实施例 1: 通过人血清白蛋白 (HSA) 使由 friulimicinB 诱导的溶血最小化; 对比实施例

将 Na_2 friulimicin B 以 6400mg/l 的浓度溶解在含有 20%、15%、10%、5%、1% 或 0% HSA 的 0.9% NaCl 溶液中。对每一个所列举的 HSA 浓度, 再用含 0.9% NaCl 和各 HSA 浓度的稀释液制备含 3200、1600、800、200 和 100 mg/l 的 Na_2 friulimicin 的原液。在环境温度下预孵育 2 小时后, 将 40 μ l friulimicin B/HSA 混合物与 40 μ l 新鲜的人静脉血混合, 然后在 37 $^{\circ}$ C 孵育 180 分钟。用不同 HAS 浓度的 0.9% NaCl 液配制全血混合物, 作为阴性对照, 将用 40 μ l 水和 40 μ l 新鲜人静脉血配制的混合物作为用于完全水解的标准品。随后, 如下测定由上述孵育诱导的溶血程度: 小心地将样品与水 (标准) 或 1ml 0.9% NaCl 混合。样品在 2500 RFC 离心 (5 分钟) 后, 在分光光度计中在 540nm 处测定上清液的吸光度。测量样品之前, 用上述各阴性对照校正分光光度计。测定不同反应批次的溶血程度时, 将完全溶血的标准品的测量值设为 100%。使不同反应批次的测量值与该标准品的数值相关联并以百分率给出。表 1 显示利用人血进行的 Na_2 friulimicin B 和不同 HSA 浓度的溶血试验的结果。表中, HSA 浓度 (以重量/体积%表示) 以及 Na_2 friulimicin B (以 mg/l 表示, 游离酸) 是指在反应批次中的终浓度。

表 1

在不同 HSA 浓度存在下作为 Na₂ friulimicin B 浓度 (mg/l) 的函数的体外溶血活性 (以%表示)

	Friulimicin 浓度以mg/l表示					
	0	100	200	800	1600	3200
含有0%HSA的批次	0	4.6	5.2	6.5	11.8	13.6
含有2.5%HSA的批次	0	0.7	2	2.7	3.2	3.9
含有5%HSA的批次	0	0.1	1	1.9	1.7	1.7
含有7.5%HSA的批次	0	0	0.4	1.6	1.5	1.3
含有10%HSA的批次	0	0	0.3	0.5	0.8	0.3

从约2.5%的浓度开始, HSA 高效地抑制 Na₂ friulimicin B 诱导的溶血。下述血清中游离血红蛋白的含量的测定显示: 用5%至10% HSA (重量/体积, 反应批次中的终浓度) 预孵育后, 可显著最小化 friulimicin B 诱导的溶血。

然而, 如表 2 所示, 在本发明下述实施例中测得的这些 Na₂ friulimicin B /BSA 组合物对金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 和粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*) 的体外抗生素活性结果还表明, 其抗生素活性大幅降低。

表 2

在 HSA 存在下的 Na₂ friulimicin 的最小抑菌浓度 (MIC) 的测定

	培养基添加	MIC 值
		[µg/ml]
金黄色葡萄球菌 ATCC 29213	0 % HSA	2
金黄色葡萄球菌 ATCC 29213	4 % HSA	8
粪肠球菌 ATCC 29212	0 % HSA	4
粪肠球菌 ATCC 29212	4 % HSA	>64

实施例 2: 通过加入环糊精使 Na₂ friulimicin B 诱导的溶血最小化

该实施例表明不同的修饰的或未修饰的环糊精对脂肽诱导的溶血作用的影响。在此, Na₂ friulimicin B 用作脂肽抗生素的示例分子。

将 Na₂ friulimicin B 以 3200mg/l 的浓度溶解在 0.9% NaCl 溶液中。利用 0.9% NaCl 进行稀释, 再制备含 1600、800、200、100 和 50 mg/l 的 Na₂ friulimicin 的原液。将这些原液各 20 μ l 小心地与 0.9% NaCl 或含 2% (2-羟丙基)- γ -环糊精(HP- γ -CD)、(2-羟丙基)- β -环糊精(HP- β -CD) 或 α -环糊精(α -CD)的 0.9% NaCl 溶液 20 μ L 混合。根据实施例 1 的方法, 利用新鲜人静脉血预孵育并进行试验以测定溶血活性。不同环糊精的最终浓度为 0.5% (重量/体积)、Na₂ friulimicin B (以 mg/l 表示, 游离酸) 为所述最终浓度的条件下的试验提供表 3 所示的结果。

表 3

在不同环糊精存在下作为 Na₂ friulimicin 浓度的函数的体外溶血活性 (以%表示)

环糊精浓度	Friulimicin 浓度以 mg/l 表示					
	0	50	100	200	800	1600
不含环糊精添加物	0	2.3	5.1	5.9	8.3	9.4
0.5 % (重量/体积) α -CD	0	0	0	0.1	0.4	1.2
0.5 % (重量/体积) HP- β -CD	0	0	0.3	0.6	4.4	5.3
0.5 % (重量/体积) HP- γ -CD	0	2	4.8	5.8	6.6	8.6

血清中游离血红蛋白含量的测定显示: 利用 0.5% 的 HP- γ -CD 预孵育后, 未能发现由 Na₂ friulimicin B 诱导的溶血的任何显著降低。与 α -和 β 环糊精相比, γ -环糊精由于其糖结构而在其疏水性内部腔中具有更大的体积。然而, 令人惊讶地, 利用 0.5% 的 HP- β -CD 和 α -CD 预孵育后, 可检测到由 Na₂ friulimicin B 诱导的溶血的显著降低。

实施例 3: 通过加入修饰过的 β -环糊精使 Ca₂Cl₂ friulimicin B 诱导的溶血最小化

该实施例表明在高浓度脂肽存在下， β -环糊精对脂肽诱导的溶血作用的影响。在此， Ca_2Cl_2 friulimicin B 用作脂肽类抗生素的示例分子，磺基丁醚- β -环糊精 (SBE- β -CD) 以及 HP- β -CD 用作修饰的 β -环糊精的实例。

将 Ca_2Cl_2 friulimicin B 分别以 100、50、40、30、20、10 和 5g/l 的浓度溶解在含有 20%、15%、12.5%、10%、7.5% SBE- β -CD 的 0.9%NaCl 溶液中含有 12.5% HP- β -CD 的 0.9%NaCl 溶液中。根据实施例 1 的方法，利用新鲜人静脉血预孵育并进行试验以测定溶血活性。与实施例 1 不同，在 37°C 下用血对终反应的批次孵育 60 分钟。结果示于表 4。表中， Ca_2Cl_2 friulimicin B (以 mg/l 表示，游离酸) 和环糊精的浓度指的是其反应批次中的最终浓度。

表 4

在不同环糊精存在下作为 Ca_2Cl_2 friulimicin 浓度的函数的体外溶血活性 (以%表示)

环糊精浓度	Friulimicin 浓度以 g/l 表示					
	0	5	10	15	20	25
不含环糊精添加物	0	76	87	91	93	97
7.5 % (重量/体积) SBE- β -CD	0	0	1	3	18	63
10 % (重量/体积) SBE- β -CD	0	0	1	3	13	42
12.5 % (重量/体积) SBE- β -CD	0	0	0	1	4	12
15 % (重量/体积) SBE- β -CD	0	0	0	1	1	4

令人惊讶地，可以发现：在非常高浓度的溶血活性极高的 friulimicin B 的 Ca_2Cl_2 盐存在的条件下，HP- β -CD，特别是 SBE- β -CD 本身也能抑制所述活性剂诱导的溶血。这些结果显示，即使在极高的活性剂浓度下 (这种情况仅只在注射或输液部位短时间内出现)，在用修饰过的 β -环糊精预孵育 1 小时后，可显著抑制 Ca_2Cl_2 friulimicin B 的溶血作用。

实施例 4: 通过加入修饰过的 β -环糊精使达帕托霉素诱导的溶血最小化

该实施例表明在 CaCl_2 存在下，利用分离出的红细胞进行的磺烷基

醚环糊精对脂肽达帕托霉素诱导的溶血作用的影响。

将达帕托霉素溶解在 0 或 2.5% SBE- β -CD 在 0.9%NaCl、2.5mM CaCl₂ 中的溶液中。为了进行溶血试验，从新鲜人静脉血中分离红细胞，该红细胞收集在肝素化的样品管中。为此目的，在 2500RFC 下离心 5 分钟，沉积红细胞。用 0.9%NaCl 冲洗红细胞 3 次，最后离心后容纳于体积相当于血样初始体积的 0.9% NaCl 中。40 μ l 红细胞与 40 μ l 上述反应批次反应，并在连续小心振摇的条件下在 37 $^{\circ}$ C 下孵育 5 小时。根据实施例 1 的方法，进行测定溶血活性的进一步试验。结果示于表 5。表中，SBE- β -CD (以重量/体积%表示) 和达帕托霉素 (以 mg/l 表示，游离酸) 浓度指反应批次中的终浓度。

表 5

在 SBE- β -CD 存在下作为达帕托霉素浓度的函数的体外溶血活性 (以%表示)

环糊精浓度	达帕托霉素浓度以mg/l表示				
	0	1,600	3,200	6,400	12,800
0%	0	1.7	6.5	7.6	7.8
1.25 % (重量/体积) SBE- β -CD	0	0	0.1	0.1	0

在利用分离出的红细胞进行的此试验中，SBE- β -CD 还抑制脂肽 (在此指达帕托霉素) 诱导的溶胞。该试验显示 SBE- β -CD 可抑制非常不同的脂肽的毒性。达帕托霉素的溶血特性基于与红细胞膜的即刻相互作用。相似的机制会引起达帕托霉素对骨骼肌的毒性作用，因此，达帕托霉素或其衍生物与环糊精的制剂也会使该毒性作用最小化。

实施例 5: 加入环糊精对 Ca₂Cl₂ friulimicin B 抗生素活性的影响

通过革兰氏阳性菌生长抑制的体外试验，研究环糊精对 Ca₂Cl₂ friulimicin B 抗生素活性的影响。在此，根据 CLSI (之前称 NCCLS) 规则将细菌培养在营养琼脂上测定抑制生长所需的最小抑制浓度 (琼脂稀释法) (National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2003.

Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved Standard-6th ed. Document M7-A6. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA)。在 Ca 离子调节过的 Müller-Hinton 培养基中，用不同摩尔混合比例的 SBE-β-CD 与脂肽 Ca₂Cl₂ friulimicin B 一起测试。所述培养方法中用来测试的革兰氏阳性株是：

肉葡萄球菌 ATCC 51365 (DSM 20501)
 金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 (DSM 2569)
 金黄色葡萄球菌 ATCC 33592 (DSM 11729)
 表皮葡萄球菌 ATCC 12228 (DSM 1798)

每个斑点所用的细胞量（预期值：5*10³至 5*10⁴CFU）是

肉葡萄球菌 ATCC 51365	5.5 * 10 ³ CFU
金黄色葡萄球菌 ATCC 29213	7.6 * 10 ³ CFU
金黄色葡萄球菌 ATCC 33592	2.2 * 10 ⁴ CFU
表皮葡萄球菌 ATCC 12228	1.1 * 10 ⁴ CFU

表 6

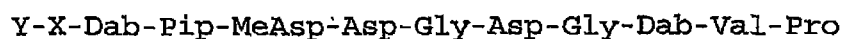
作为 SBE-β-CD 量（给出的是量的摩尔比）的函数的 Ca₂Cl₂ friulimicin B 体外抗生素活性（MIC 以 μg/ml 表示）

	Friulimicin : SBE-β-CD		
	1:0	1:2.5	1:4
肉葡萄球菌 ATCC 51365	0.5	0.5	0.5
金黄色葡萄球菌 ATCC 29213	0.5	0.5	0.5
金黄色葡萄球菌 ATCC 33592	1	1	1
表皮葡萄球菌 ATCC 12228	0.5	0.5	0.5

令人惊讶地，虽然脂肽的溶血特性可几乎完全被相同摩尔比例的环糊精与 friulimicin 的分子相互作用所抑制，但是在这些试验中环糊精并不负性地影响 Ca₂Cl₂ friulimicin B 的抗生素活性。

实施例 6: 环糊精对不同脂肽的溶血活性的抑制

该实施例表明磺烷基醚环糊精对不同脂肽诱导的溶血作用的影响。将脂肽以 6400mg/l 的浓度溶解在 0.9% NaCl 溶液中。分别用一定体积的 0.9% NaCl 或 0.9% NaCl/10%SBE- β -CD 进行稀释, 得到含有或不含有 5%SBE- β -CD 的 3200mg/l 脂肽 (游离酸) 的原液。根据实施例 1 的方法, 用新鲜人静脉血预孵育并进行测定溶血活性的试验, 得到在表 7 中所示的结果。表中显示脂肽浓度为 1600mg/l 时 2.5%SBE- β -CD 对脂肽诱导的溶血的抑制百分率。所测脂肽是 friulimicin 衍生物和安福霉素衍生物, 其酰基残基是修饰过的。所有脂肽具有式 I 的结构:



式 I

其中所研究脂肽的特征如下:

	X	Y
安福霉素	Asp	10-甲基十二碳-3-烯酸
Friulimicin B	Asn	12-甲基十三碳-3-烯酸
CBS000201	Asn	12-甲基十三烷酸
CBS000205	Asn	15-苯基-正-十五烷酸
CBS000203	Asn	硬脂酸
CBS000204	Asn	γ -亚麻酸
CBS000217	Asn	4-[2-(4-苯乙基-苯基)-乙基]-苯甲酸

并且 Y 通过酰胺化与所述肽的外环 Asn 或 Asp 相连接。具体而言, 例如参考文献 EP0 688 789 A1 制备这样的脂肽。

表 7

2.5% SBE- β -CD 对浓度为 1600mg/l 的不同脂肽的溶血活性的抑制

脂肽	溶血降低%
安福霉素	99.6 %
Ca ₂ Cl ₂ friulimicin B	99.2 %
CBS000201	95.7 %
CBS000205	74.9 %
CBS000203	41.3 %
CBS000204	87.0 %
CBS000217	99.5 %

这些结果表明环糊精基本上不受脂肽的酰基和肽基残基影响而能够降低脂肽的溶血活性。

实施例 7: Ca₂Cl₂ friulimicin B 注射溶液的制备

将 100mg Ca₂Cl₂ friulimicin B 和 770mg SBE- β -CD 溶解在无菌 0.9% NaCl 溶液中, 通过聚醚砜膜 (0.2 μ m, 非热原性) 过滤并冻干。然后将全部冻干物溶解在 10ml 注射溶液用水中, 装入无菌安瓿中。然后用隔膜密封安瓿。

实施例 8: 通过加入不同浓度的磺基丁醚- β -环糊精 (SBE- β -CD) 使 Ca₂Cl₂ friulimicin B 诱导的溶血最小化

该实施例表明不同的环糊精:脂肽之比对脂肽诱导的溶血作用的影响。在此, Ca₂Cl₂ friulimicin B 用作脂肽类抗生素的示例分子, 磺基丁醚- β -环糊精 (SBE- β -CD) 用作环糊精的示例分子。

将 Ca₂Cl₂ friulimicin B 以 2500mg/l 的浓度溶解在 0.9% NaCl 溶液中。向不同批次的该 0.9% NaCl 溶液中加入不同浓度的 SBE- β -CD, 产生下述摩尔比 (SBE- β -CD: friulimicin B): 0:1; 1:10; 1:5; 1:1; 2.5:1; 5:1; 10:1。

根据实施例 1 的方法, 用新鲜人静脉血预孵育并进行测定溶血活性

的试验。表 8 显示，在无 SBE- β -CD 的情况下由 2500 mg/l Ca_2Cl_2 friulimicin B 诱导而产生的溶血活性在通过以上述摩尔比加入 SBE- β -CD 时会降低多少。

Ca_2Cl_2 friulimicin B 的含量（以 mg/l 表示）指反应批次中所述 friulimicin B 的游离酸的最终浓度。所述摩尔比是分别就 friulimicin B 的游离酸和 SBE- β -CD 而言的。

表 8

SBE- β -CD 在体外对 2500 mg/l Ca_2Cl_2 friulimicin B 诱导的溶血的降低
(以%表示)

摩尔比	诱导溶血的降低
SBE- β -CD : friulimicin B	
0 : 1	0 %
1 : 10	11 %
1 : 5	28 %
1 : 1	80 %
2.5 : 1	96 %
5 : 1	98 %
10 : 1	100 %

令人惊讶地，可以发现：在 3 小时的孵育期间，即使在 friulimicin B 的浓度为 2500 mg/l 的条件下，SBE- β -CD 已经以低于化学计量的浓度抑制 Ca_2Cl_2 friulimicin B 诱导的溶血。

实施例 9: 环糊精对环肽溶血活性的影响

该实施例涉及环糊精对不同脂肽的溶血活性的抑制，并表明磺烷基醚环糊精对环肽短杆菌酪肽诱导的溶血作用的影响。将短杆菌酪肽以 6400mg/l 的浓度溶解在 0.9% NaCl 溶液中。通过用 0.9% NaCl 或 0.9% NaCl/10%SBE- β -CD 稀释，分别制备含有或不含有 5%SBE- β -CD 的 3200mg/l 短杆菌酪肽的原液。根据实施例 1 的方法，用新鲜人静脉血预

孵育并进行测定溶血活性的试验。该试验的评价显示：在2.5% SBE- β -CD存在下,1600mg/l短杆菌酪肽诱导的溶血提高了178%。因此，加入环糊精并不能抑制所有的溶血活性物质的红细胞溶胞作用。

实施例 10: 通过磺基丁醚- β -环糊精 (SBE- β -CD) 使 Ca_2Cl_2 friulimicin B 诱导的犬血的溶血最小化

该实施例表明 β -环糊精对脂肽诱导的不同生物体血液的溶血作用的影响。在此， Ca_2Cl_2 friulimicin B 用作脂肽类抗生素的示例分子，磺基丁醚- β -环糊精 (SBE- β -CD) 用作修饰过的 β -环糊精的示例。利用犬血进行该试验。

将 Ca_2Cl_2 friulimicin B 溶解在添加和不添加 SBE- β -CD 的 0.9% NaCl 溶液中。在含有 SBE- β -CD 的批次中，摩尔比 (SBE- β -CD: friulimicin B) 为 2.5:1。根据实施例 1 的方法，用犬静脉血预孵育并进行测定溶血活性的试验。结果显示于表 9 中。所述 Ca_2Cl_2 friulimicin B 含量 (以 mg/l 表示) 是指该反应批次中 friulimicin B 游离酸的最终浓度。所述摩尔比是分别就 friulimicin B 的游离酸和 SBE- β -CD 而言的。

表 9

体外通过 SBE- β -CD 使 Ca_2Cl_2 friulimicin B 诱导的犬血溶血降低 (以 % 表示)

Friulimicin B 浓度	添加 SBE- β -CD 引起的溶血降低
800	55 %
5.000	100 %

该实施例显示摩尔比为 2.5:1 (SBE- β -CD: friulimicin B) 的 SBE- β -CD 抑制 Ca_2Cl_2 friulimicin B 诱导的犬血红细胞的溶胞。

实施例 11: 通过磺基丁醚- β -环糊精 (SBE- β -CD) 使 Ca_2Cl_2 friulimicin B 诱导的短尾猴 (食蟹猴) 血的溶血最小化

该实施例表明 β -环糊精对脂肽诱导的不同生物体血液的溶血作用的影响。在此， Ca_2Cl_2 friulimicin B 用作脂肽类抗生素的示例分子，磺基丁醚- β -环糊精 (SBE- β -CD) 用作 β -环糊精的示例。利用短尾猴血进行该试验。

将 Ca_2Cl_2 friulimicin B 溶解在添加和不添加 SBE- β -CD 的 0.9% NaCl 溶液中。在含有 SBE- β -CD 的批次中，摩尔比 (SBE- β -CD: friulimicin B) 为 5:1。根据实施例 1 的方法，用短尾猴静脉血预孵育并进行测定溶血活性的试验。所述 Ca_2Cl_2 friulimicin B 含量 (以 mg/l 表示) 是指反应批次中 friulimicin B 游离酸的最终浓度。所述摩尔比是分别就 friulimicin B 的游离酸和 SBE- β -CD 而言的。

表 10

体外通过 SBE- β -CD 使 Ca_2Cl_2 friulimicin B 诱导的短尾猴血溶血降低 (以%表示)

Friulimicin B 浓度	添加SBE- β -CD引起的溶血降低
3 200	92 %
6 400	99 %

该实施例显示摩尔比为 5:1 (SBE- β -CD: friulimicin B) 的 SBE- β -CD 抑制 Ca_2Cl_2 friulimicin B 诱导的短尾猴血红细胞的溶胞。

实施例 12: 环糊精在体内对脂肽抗生素活性的影响

该实施例表明 β -环糊精在体内对脂肽抗生素活性的影响。在此， Ca_2Cl_2 friulimicin B 用作脂肽类抗生素的示例分子，磺基丁醚- β -环糊精 (SBE- β -CD) 用作修饰过的 β -环糊精的示例。还显示了对鼻内肺感染小鼠模型研究的结果。

将 Ca_2Cl_2 friulimicin B 溶解在添加和不添加 SBE- β -CD 的 0.9% NaCl 溶液中。在含有 SBE- β -CD 的批次中，摩尔比 (SBE- β -CD: friulimicin B) 为 2.5:1。所述 Ca_2Cl_2 friulimicin B 浓度 (以 mg/l 表示)

是指该反应批次中 friulimicin B 游离酸的最终浓度。所述摩尔比是分别就 friulimicin B 的游离酸和 SBE- β -CD 而言的。

利用肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) L3TV 鼻内感染雌性小鼠 (CFW-1 (Harlan Winkelmann, 德国)) (1×10^6 CFU/只小鼠)。感染后 1 小时和 4 小时, 给动物皮下施用含有和不含有 SBE- β -CD (5%) 的总剂量为 20mg Ca_2Cl_2 friulimicin B/kg。感染后 24 小时, 通过以本领域技术人员熟知的方式将组织分解物平面接种在琼脂板上, 测定肺中的细菌数。该研究的评价显示 SBE- β -CD 令人惊讶地增强 Ca_2Cl_2 friulimicin B 的抗生素作用 (Mann Whitney 检验 $p=0.0159$)。

实施例 13: 环糊精在体内对脂肽急性毒性的影响

该实施例表明 β -环糊精对高浓度脂肽引起的小鼠体内急性毒性作用的影响。在此, Ca_2Cl_2 friulimicin B 用作脂肽类抗生素的示例分子, 磺基丁醚- β -环糊精 (SBE- β -CD) 用作修饰过的 β -环糊精的示例。

将 Ca_2Cl_2 friulimicin B 溶解在添加和不添加 SBE- β -CD 的 0.9% NaCl 溶液中。在含有 SBE- β -CD 的批次中, 摩尔比 (SBE- β -CD: friulimicin B) 为 2.5:1。所述 Ca_2Cl_2 friulimicin B 浓度 (以 mg/l 表示) 是指该反应批次中 friulimicin B 游离酸的最终浓度。所述摩尔比是分别就 friulimicin B 的游离酸和 SBE- β -CD 而言的。

给雌性小鼠 (CFW-1 (Harlan Winkelmann, 德国)) 一次性静脉内 (iv) 施用含有和不含有 SBE- β -CD 的 Ca_2Cl_2 friulimicin B 溶液。测定 24 小时内动物的死亡率。如表 11 所示。

表 11

一次性静脉内(iv)施用含有和不含有 SBE- β -CD 的 Ca₂Cl₂ friulimicin B 后小鼠的死亡率 (以%表示)

Friulimicin B 添加SBE- β -CD	Friulimicin B 不添加SBE- β -CD	24小时内的死亡率
	300 mg/kg	0 % (0/3)
	350 mg/kg	66 % (2/3)
	400 mg/kg	100 % (3/3)
300 mg/kg		0 % (0/3)
400 mg/kg		0 % (0/3)

该实施例表明摩尔比 (SBE- β -CD: friulimicin B) 为 2.5:1 的 SBE- β -CD 的存在降低 Ca₂Cl₂ friulimicin B 的急性毒性。