



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108578413 A

(43)申请公布日 2018.09.28

(21)申请号	201810206738.1	A61K 47/26(2006.01)
(22)申请日	2013.05.22	A61K 31/5517(2006.01)
(30)优先权数据		A61K 9/19(2006.01)
	12168968.1 2012.05.22 EP	A61K 47/36(2006.01)
(62)分案原申请数据		A61P 25/20(2006.01)
	201380036582.2 2013.05.22	A61P 25/22(2006.01)
(71)申请人	PAION英国有限公司	A61P 25/08(2006.01)
地址	英国剑桥	A61P 21/02(2006.01)
(72)发明人	J·A·格雷厄姆 A·J·拜利尔	A61P 23/00(2006.01)
	K·R·沃德 T·皮考克	
(74)专利代理机构	中国国际贸易促进委员会专	
	利商标事务所 11038	
代理人	袁志明	
(51)Int.Cl.		
	A61K 31/5513(2006.01)	

权利要求书2页 说明书62页 附图61页

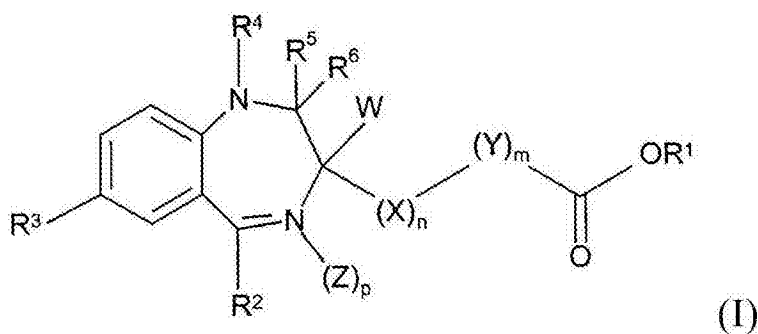
(54)发明名称

包含短效苯二氮杂䓬类化合物的组合物

(57)摘要

提供了包含苯二氮杂䓬类化合物和至少一种吸湿性赋形剂,特别是乳糖和/或葡聚糖的组合物。

1. 组合物,其包含至少一种根据式(I)的苯二氮杂~~革~~类化合物或其药学上可接受的盐,



其中

W是H;

X是CH₂;n是1;

Y是CH₂;m是1;

Z是0;p是0;

R¹是CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂或CH₂CH(CH₃)₂;

R²是2-氟苯基、2-氯苯基或2-吡啶基;

R³是Cl或Br;

R⁴、R⁵和R⁶形成基团-CR⁸=U-V=,其中R⁸是氢、C₁-₄烷基或C₁-₃羟基烷基,U是N或CR⁹,其中R⁹是H、C₁-₄烷基、C₁-₃羟基烷基或C₁-₄烷氧基,V是N或CH,

其中该组合物包含至少一种药学上可接受的吸湿性赋形剂,且其中

(i) 该组合物还包含塌陷温度调节剂,

(ii) 该组合物还包含环糊精水溶液,或者

(iii) 所述的赋形剂是碳水化合物。

2. 根据权利要求1的组合物,其中

所述的塌陷温度调节剂是羟乙基淀粉,

所述的环糊精是β-环糊精的带负电荷的磺基丁基醚衍生物或羟丙基环糊精,或者

所述的碳水化合物是多糖或寡糖。

3. 根据权利要求2的组合物,其中

所述的β-环糊精的带负电荷的磺基丁基醚衍生物是SBE7-β-CD,

所述的多糖是葡聚糖或淀粉,或者

所述的寡糖是C₂-₆寡糖。

4. 根据权利要求2的组合物,其中所述的寡糖是二糖。

5. 根据上述权利要求任一项的组合物,其中R⁸是甲基,U是CH₂,V是N;R¹是CH₃;R²是2-吡啶基以及R³是Br。

6. 根据上述权利要求任一项的组合物,它包含所述苯二氮杂~~革~~类化合物的药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求5的组合物,其中所述的苯二氮杂~~革~~类化合物被配制成阳离子形式,且抗衡离子磺酸根。

8. 根据权利要求6的组合物,其中所述的抗衡离子是苯磺酸根或对甲苯磺酸根。

9. 根据上述权利要求任一项的组合物,它是冻干的或喷雾干燥的。

包含短效苯二氮杂~~革~~类化合物的组合物

[0001] 本申请是申请号为201380036582.2、申请日为2013年5月22日、发明名称为“包含短效苯二氮杂~~革~~类化合物的组合物”的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及包含苯二氮杂~~革~~类化合物或其药学上可接受的盐的组合物及其作为药物的用途。

背景技术

[0003] 已知苯二氮杂~~革~~类结合被称作GABA_A受体的特异性受体/氯离子通道复合物上的位点的能力。苯二氮杂~~革~~类化合物的结合增强了抑制性神经递质γ-氨基丁酸(GABA)与所述复合物的结合,由此导致抑制正常神经元功能。使用苯二氮杂~~革~~类化合物治疗的治疗性目的特别是在哺乳动物中产生镇静或催眠、诱导抗焦虑、诱导肌肉松弛、治疗惊厥或诱导和/或维持麻醉。一般地说,参见Goodman和Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,第八版;Gilman,A.G.;Rall,T.W.;Nies,A.S.;Taylor,P.,Eds.;Pergamon Press:New York,1990;pp.303-304,346-358。

[0004] 可以提供更快恢复特性的短效苯二氮杂~~革~~类化合物一直是临床研究的对象(W.Hering等人.,Anesthesiology 1996,189,85(Suppl.);J.Dingemanse等人.,Br.J.Anaesth 1997,79,567-574)。所关注的其它化合物公开在WO 96/23790、WO 96/20941和US 5665 718中。其它描述了苯二氮杂~~革~~酮类化合物的出版物包括E.Manghisi和A.Salimbemi,Boll.Chim.Farm.1974,113,642-644,W.A.Khan和P.Singh,Org.Prep.Proc.Int.1978,10,105-111和J.B.Hester,Jr,等人.,J.Med.Chem.1980,23,643-647。苯二氮杂~~革~~类化合物例如地西泮、劳拉西泮和咪达唑仑均通过肝依赖性过程进行代谢。通常远比母体药物代谢缓慢的活性代谢物可以通过这些肝机制生成,有效延长许多苯二氮杂~~革~~类的作用持续时间(T.M.Bauer等人,Lancet 1995,346,145-7)。不经意地过度镇静与应用苯二氮杂~~革~~类相关(A.Shafer,Crit Care Med 1998,26,947-956),特别是在重症监护病房中,其中喜欢频繁地应用苯二氮杂~~革~~类,例如咪达唑仑。

[0005] 短效苯二氮杂~~革~~类化合物进一步公开在WO 2000/69836 A1中。此处公开的苯二氮杂~~革~~类化合物包含羧酸酯部分且被非特异性组织酯酶失活。

[0006] WO 2008/007071 A1公开了WO 2000/69836 A1中公开的具有羧酸酯部分的苯二氮杂~~革~~类化合物的高度结晶的苯磺酸盐。WO 2008/007081 A1公开了苯二氮杂~~革~~类化合物的乙磺酸盐。

[0007] 用作镇静药或麻醉药的产品通常在室温下储存。因此,需要提供在室温下表现出

足够稳定性的短效苯二氮杂~~革~~类化合物的制剂。除需要被制成无菌例如用于通过各种途径注射的产品外,用于生产这些制剂的方法还必须能够以确保无菌性保证的方式(例如无菌过滤)进行加工。

[0008] 本发明的目的尤其是发现如WO 2000/69836 A1、WO 2008/007071 A1和WO 2008/007081 A1中所公开的短效苯二氮杂~~革~~类化合物的在室温下具有足够稳定性的药学上可接受的组合物。

[0009] 使用这些化合物进行的试验确实显示所述化合物的水溶液在室温下不具有足够的稳定性,并且在短时间期限内表现出强降解。因此,必须找到可替代的手段。

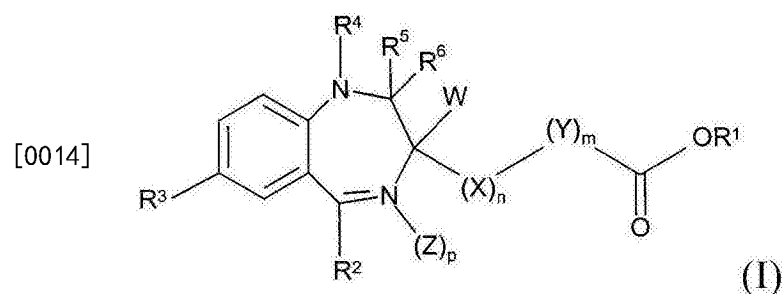
[0010] 用于稳定遇水不稳定的化合物的已知技术是冻干的方法。然而,单独冻干WO 2008/007071 A1的苯二氮杂~~革~~类化合物无法产生令人满意的这种苯二氮杂~~革~~类化合物的稳定性。

发明内容

[0011] 本发明人现已发现,当配制苯二氮杂~~革~~类化合物与吸湿性赋形剂的混合物时和/或当冻干制剂至少部分是无定形时,可以得到稳定的冻干制剂。此外,已经证实可替代的干燥方法,即喷雾干燥,可以用于得到相同的效果。

[0012] 因此,本发明的第一个方面是包含至少一种苯二氮杂~~革~~类化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的吸湿性赋形剂的混合物的组合物,其中所述苯二氮杂~~革~~类化合物包含至少一个羧酸酯部分。

[0013] 根据本发明,所述苯二氮杂~~革~~类化合物优选是根据式(I)的化合物



[0015] 其中

[0016] W是H、C₁-C₄支链烷基或直链烷基;

[0017] X是CH₂、NH或NCH₃;n是1或2;

[0018] Y是O或CH₂;m是0或1;

[0019] Z是O;p是0或1;

[0020] R¹是C₁-C₇直链烷基、C₃-C₇支链烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₃-C₇环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基;

[0021] R²是苯基、2-卤代苯基或2-吡啶基;

[0022] R³是H、Cl、Br、F、I、CF₃或NO₂;

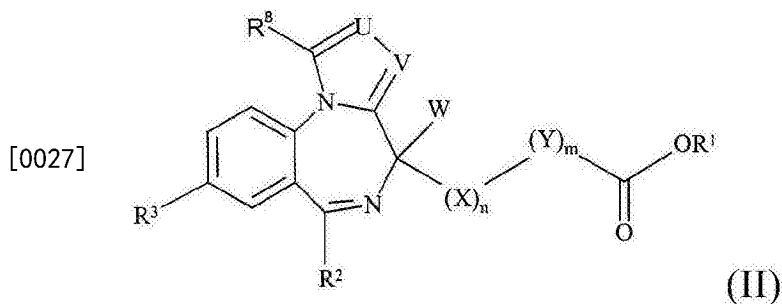
[0023] (1) R⁴是H、C₁-C₄烷基或二烷基氨基烷基,且R⁵和R⁶一起表示通过双键连接至二氮杂

苯环的单一氧或S原子和p是0或1;或(2) R^4 和 R^5 一起形成二氮杂苯环中的双键,且 R^6 表示基团 NHR^7 ,其中 R^7 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、苄基或独立地被卤素取代基单取代或二取代的苄基、 C_{1-4} 烷基吡啶基或 C_{1-4} 烷基咪唑基,且p是0;或(3) R^4 、 R^5 和 R^6 形成基团 $-CR^8=U-V=$,其中 R^8 是氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 羟基烷基,U是N或 CR^9 ,其中 R^9 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基或 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基,V是N或CH,且p是0。

[0024] 术语“芳基”单独地或以组合形式在本申请中被定义为单环或多环基团,优选单环或双环基团,例如,苯基或萘基,其可以未被取代或被例如一个或多个且特别是1~3个取代基取代,所述取代基选自卤素、 C_{1-4} 支链或直链烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、羟基、硝基、氨基等。术语“杂芳基”在本申请中被定义为5-元或6-元杂环芳香基团,其可以任选地携带稠合苯环,且其中所述5-元或6-元杂环芳香基团可以未被取代或被例如一个或多个且特别是1~3个取代基取代,所述取代基选自卤素、 C_{1-4} 支链或直链烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、羟基、硝基、氨基等。术语“烷氧基”单独地或以组合形式在本申请中被定义为包括通过氧原子连接至母体分子亚单元的烷基。示例性烷氧基包括,但不一定限于甲氧基、乙氧基和异丙氧基。术语“芳烷基”在本申请中被定义为烷基,其中氢原子之一被芳基替代。术语“杂芳烷基”在本申请中被定义为烷基,其中氢原子之一被杂芳基替代。

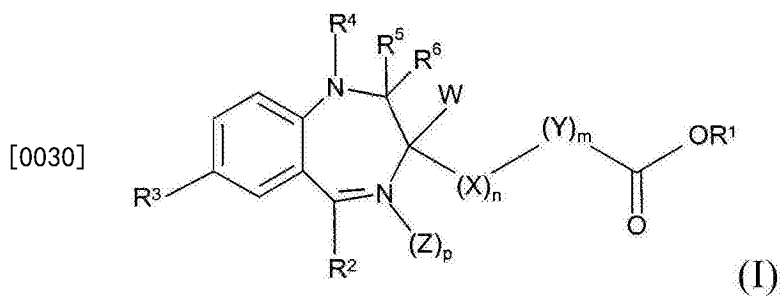
[0025] 示例性支链或直链 C_{1-4} 烷基包括,但不一定限于甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基和正丁基。示例性 C_{1-7} 直链烷基包括,但不一定限于甲基、乙基、丙基、正丁基、正己基和正庚基。示例性 C_{3-7} 支链烷基包括,但不一定限于异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、新戊基、叔戊基和异己基。示例性 C_{3-7} 环烷基包括,但不一定限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。示例性 C_{1-4} 卤代烷基包括,但不一定限于甲基、乙基、异丙基、异丁基和正丁基,其独立地被一个或多个卤素例如氟、氯、溴和碘取代。

[0026] 其中基团 R^4 和 R^5 和 R^6 一起形成基团 $-CR^8=U-V=$ 且p是0的式(I)的化合物表示本发明的优选实施方案,且可以便利地表示为式(II)的化合物:



[0028] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 、U、V、W、X、Y、n和m具有对式(I)给出的含义。

[0029] 另外优选的是式(I)的化合物,



[0031] 其中

[0032] W是H;

[0033] X是CH₂;n是1;

[0034] Y是CH₂;m是1;

[0035] Z是O;p是0或1;

[0036] R¹是CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂或CH₂CH(CH₃)₂;

[0037] R²是2-氟苯基、2-氯苯基或2-吡啶基;

[0038] R³是Cl或Br;

[0039] (1) R⁴是H、C₁-C₄烷基或二烷基氨基烷基,且R⁵和R⁶一起表示通过双键连接至二氮杂~~葸~~萘环的单一氧或S原子,且p是0或1;或(2) R⁴和R⁵一起是二氮杂~~葸~~萘环上的双键,且R⁶表示基团NHR⁷,其中R⁷是H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄羟基烷基、苄基或独立地被卤素取代基单取代或二取代的苄基、C₁-C₄烷基吡啶基或C₁-C₄烷基咪唑基,且p是0;或(3) R⁴、R⁵和R⁶形成基团-CR⁸=U-V=,其中R⁸是氢、C₁-C₄烷基或C₁-C₃羟基烷基,U是N或CR⁹,其中R⁹是H、C₁-C₄烷基、C₁-C₃羟基烷基或C₁-C₄烷氧基,V是N或CH,且p是0。

[0040] 优选地,特别是在式(II)的化合物中,W是H,X是CH₂,n是1;Y是CH₂,m是1;R¹是CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂或CH₂CH(CH₃)₂;R²是2-氟苯基、2-氯苯基或2-吡啶基;R³是Cl或Br;R⁸是H、CH₃或CH₂OH;R⁹是H、CH₃、CH₂OH或CH₂O-叔丁基;U是CR⁹或N;且V是N或CH。

[0041] 这些化合物中特别优选的是根据式(II)的化合物,其中在每种化合物中,W是H,X是CH₂,n是1,Y是CH₂,m是1,且其中每种化合物的R¹、R²、R³、R⁸、U和V如下:

[0042]

R ¹	R ²	R ³	R ⁸	U	V
CH ₃	2-氟苯基	Cl	H	CH	N
CH ₃	2-氟苯基	Cl	CH ₃	CH	N
CH ₃	2-氟苯基	Cl	H	C-CH ₃	N
CH ₃	2-氟苯基	Cl	H	C-CH ₂ OH	N
CH ₃	2-氟苯基	Cl	CH ₂ OH	CH	N
CH ₃	2-吡啶基	Cl	H	CH	N
CH ₃	2-吡啶基	Cl	CH ₃	CH	N
CH ₃	2-吡啶基	Br	CH ₃	CH	N
CH ₃	2-吡啶基	Br	H	C-CH ₃	N
CH ₃	2-吡啶基	Cl	H	C-CH ₃	N
CH ₃	2-吡啶基	Cl	H	C-CH ₂ OH	N
CH ₃	2-吡啶基	Cl	CH ₂ OH	CH	N
CH ₃	2-吡啶基	Cl	CH ₃	C-CH ₃	N
CH ₃	2-氯苯基	Cl	CH ₃	N	N
CH ₃	2-氟苯基	Cl	CH ₃	N	N
CH ₃	2-氟苯基	Cl	CH ₃	N	N
CH ₃	2-氟苯基	Cl	H	N	CH
CH ₃	2-氟苯基	Cl	CH ₃	N	CH
CH ₃	2-氟苯基	Cl	H	C-CH ₂ O-叔丁基	N

CH ₃	2-吡啶基	Cl	CH ₃	C-CH ₂ OH	N
-----------------	-------	----	-----------------	----------------------	---

[0043] 在这些化合物中,最优选的是瑞马唑仑(remimazolam (INN)),其中W是H,X是CH₂,n是1,Y是CH₂,m是1,R¹是CH₃,R²是2-吡啶基,R³是Br,R⁸是CH₃,U是CH,且V是N。根据IUPAC系统,瑞马唑仑是3-[(4S)-8-溴-1-甲基-6-(吡啶-2-基)-4H-咪唑并[1,2-a][1,4]苯二氮杂~~葸~~-4-基]丙酸甲酯。它是由PAION AG,Aachen临床开发的,内部代码为“CNS7056”。CNS7056的苯磺酸盐形式也称作“CNS7056B”(参见下文的实验数据)。

[0044] 根据式(I)和(II)的化合物具有立体中心。根据本发明,可以使用对映体纯的形式,其基本上不含另一种对映体,但也可以使用外消旋混合物。

[0045] 根据本发明的组合物可以包含游离形式的苯二氮杂~~葸~~类化合物,但在本发明的优选实施方案中,所述苯二氮杂~~葸~~类化合物以盐的形式使用,特别是无机或有机盐的形式使用。在一个非常优选的实施方案中,所述苯二氮杂~~葸~~类化合物以阳离子形式的盐使用。

[0046] 阳离子型苯二氮杂~~葸~~类化合物的抗衡离子优选选自卤离子,特别是氟离子、氯离子或溴离子、硫酸根、有机硫酸根、磺酸根、有机磺酸根、硝酸根、磷酸根、水杨酸根、酒石酸根、柠檬酸根、马来酸根、甲酸根、丙二酸根、琥珀酸根、羟乙磺酸根、乳糖酸根和氨基磺酸根。

[0047] 通过使所述苯二氮杂~~葸~~类化合物与适合的酸反应,特别是通过与如下酸反应得到本发明的盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、水杨酸、对甲苯磺酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、马来酸、甲酸、丙二酸、琥珀酸、羟乙磺酸、乳糖酸、萘-2-磺酸、氨基磺酸、乙磺酸和苯磺酸。

[0048] 在优选的实施方案中,所述抗衡离子选自有机硫酸根和有机磺酸根,特别是选自芳香硫酸根和芳香磺酸根。在一个非常优选的实施方案中,有机磺酸根用作抗衡离子,优选芳香磺酸根,特别是对甲苯磺酸(甲苯磺酸根)、萘-2-磺酸、乙磺酸(乙磺酸根)或苯磺酸,其中苯磺酸(苯磺酸根)是最优选的抗衡离子。

[0049] 根据本发明最优选的盐是瑞马唑仑的苯磺酸盐(如WO 2008/007071 A1中公开的)或乙磺酸盐(如WO 2008/007081 A1中公开的。瑞马唑仑的甲苯磺酸盐也是优选的且是WO 2013029431 A1的主题。

[0050] 根据本发明一方面的组合物包含至少一种药学上可接受的吸湿性赋形剂。所述吸湿性赋形剂可以是有机物质或无机物质,但优选是有机物质。吸湿性赋形剂不包括水,但除吸湿性赋形剂外,可以存在水。吸湿性赋形剂优选是能够形成稳定水合物的化合物。

[0051] 吸湿性赋形剂优选是在正常条件(25℃,1013,25hPa)下可逆地结合水分子且优选在应用足够的真空和/或加热时进一步能够释放水分子的物质。反之亦然,可以通过在脱水后应用真空和/或加热得到的吸湿性赋形剂能够再次结合水分子。在常温条件(25℃)下,水合的吸湿性赋形剂的水蒸气压优选小于23hPa,更优选小于20hPa,优先小于15hPa,特别是小于10hPa。在一个特别优选的实施方案中,水合的吸湿性赋形剂的水蒸气压是2~20hPa,更优选5~15hPa。脱水的吸湿性赋形剂优选具有结合至少0.01克,更优选至少0.03克,特别是至少0.05克或至少1克水/克吸湿性物质的能力。在优选的实施方案中,脱水的吸湿性赋形剂可以结合至多5克,更优选至多10克,特别是至多20克水/克吸湿性物质。

[0052] 根据本发明的有机吸湿性赋形剂优选具有小于400kD,优选小于350kD,更优选小

于100kD,尤其优选小于20kD且进一步优选小于1kD的分子量。在一个最优选的实施方案中,所述吸湿性赋形剂具有小于0.1kD的分子量。

[0053] 根据本发明,将术语“赋形剂”定义为有意加到药物物质中的成分,其在所用的量上不应具有药理学特性。这样的赋形剂可以提供一些另外的有益目的,这有助于加工、溶解或溶出、通过靶向给药途径递药或有助于稳定性。

[0054] 在本发明上下文范围内,“药学上可接受的”定义是指包括任意不干扰活性成分的生物活性的有效性且对它被给予的宿主无毒性的物质。

[0055] 在优选的实施方案中,所述有机吸湿性赋形剂选自碳水化合物和/或有机聚合物。

[0056] 根据本发明,“碳水化合物”是具有实验式 $C_m(H_2O)_n$ (其中m可以与n不同)的有机化合物。在结构上,可以将碳水化合物描述为多羟基醛类和酮类。下文中所用的术语“糖类”或“糖”是术语碳水化合物的同义词。碳水化合物被分成4个化学种类:单糖类、二糖类、寡糖类和多糖类。本申请中所定义的碳水化合物包括碳水化合物的所有修饰物、衍生物和类似物,例如包含羧基、磷酸酯基和/或硫酸酯基的酸性糖类。

[0057] 在一个非常优选的实施方案中,所述有机吸湿性赋形剂是碳水化合物或不同类型(至少两种类型)的碳水化合物的混合物。适合的碳水化合物例如是直链淀粉、支链淀粉、藻酸/盐/酯、葡聚糖、淀粉和单糖、二糖和寡糖类。

[0058] 本发明人发现,吸湿性碳水化合物或其混合物的应用尤其适合,以便制备稳定的固体制剂/组合物-例如冻干或喷雾干燥的组合物-对于苯二氮杂~~革~~类化合物,特别是瑞马唑仑盐,其具有有利的重构时间。

[0059] 在优选的实施方案中,所述碳水化合物具有小于150kD,优选小于100kD,特别是小于80kD,尤其是优选小于20kD和进一步优选小于1kD(例如小于0.5kD)的分子量。在优选的实施方案中,寡糖链或多糖链是无环的,即它们不是环状半缩醛类或半缩酮类。

[0060] 在特别优选的实施方案中,具有小于150kD,优选小于100kD,特别是小于80kD的分子量的葡聚糖用作吸湿性赋形剂。非常优选的葡聚糖具有5和80kD之间,特别是10和40kD之间的分子量。

[0061] 在另一个特别优选的实施方案中,单糖或寡糖类用作吸湿性赋形剂-作为唯一的吸湿性赋形剂或与至少一种其它吸湿性赋形剂例如葡聚糖-的混合物-其中所述寡糖类优选是无环的。在该实施方案中,所述碳水化合物优选选自单糖类和 C_{2-6} -寡糖类,特别是二糖类。该二糖优选选自乳糖、麦芽糖、蔗糖和海藻糖,且最优选是乳糖。在另一个实施方案中,可以使用两种或更多种二糖,特别是包括乳糖。这些二糖类可以与另外的赋形剂例如葡聚糖组合。

[0062] 在另一个非常优选的实施方案中,所述有机吸湿性赋形剂是聚合物,优选聚丙烯酸酯或乙烯基聚合物,更优选聚乙烯吡咯烷酮。

[0063] 在优选的实施方案中,聚乙烯吡咯烷酮具有小于150kD,优选小于100kD,特别是小于50kD的分子量。非常优选的聚乙烯吡咯烷酮具有5和40kD之间,特别是10和30kD之间的分子量。

[0064] 在本发明的另一个实施方案中,所述吸湿性赋形剂是至少两种不同吸湿性赋形剂的混合物,特别是确切地说两种、三种、四种、五种或更多种赋形剂的混合物。这些至少两种不同的赋形剂可以具有相同的化学性质,例如均为碳水化合物或均为有机聚合物。或者,它

们可以具有不同的化学性质,例如一种或多种是碳水化合物和一种或多种是有机聚合物。在本发明的优选实施方案中,所述组合物包含至少两种碳水化合物的混合物。

[0065] 这些至少两种碳水化合物可以来自相同类型的碳水化合物,例如它们都分别代表单糖类、二糖类、寡糖类或多糖类。或者,所述碳水化合物可以代表不同类型的碳水化合物,例如与一种或多种二糖等组合的一种或多种单糖。优选的是至少一种二糖与至少一种或多种多糖的组合。

[0066] 特别优选的是一种二糖和一种多糖的组合。所述二糖优选是乳糖且所述多糖优选是葡聚糖,特别是分子量为80KD或更小的葡聚糖。所述组合物优选包含瑞马唑仑,其优选苯磺酸盐、乙磺酸盐或甲苯磺酸盐形式。特别相关的是其苯磺酸盐。

[0067] 本发明特别优选的碳水化合物混合物包含下表中给出的组合或由其组成:

[0068]

二糖1	二糖2	多糖
乳糖	—	葡聚糖40
海藻糖	—	葡聚糖40
蔗糖	—	葡聚糖40
乳糖	—	葡聚糖70
海藻糖	—	葡聚糖70
蔗糖	—	葡聚糖70
乳糖	海藻糖	葡聚糖40
乳糖	蔗糖	葡聚糖40
乳糖	海藻糖	葡聚糖70
乳糖	蔗糖	葡聚糖70
海藻糖	蔗糖	葡聚糖40
海藻糖	蔗糖	葡聚糖70

[0069] 具有以上列出的二糖/葡聚糖混合物的组合物优选包含瑞马唑仑,其为苯磺酸盐、乙磺酸盐或甲苯磺酸盐形式。尤其优选的是苯磺酸盐。

[0070] 如上所概述,本发明人已发现,根据本发明的组合物,特别是具有至少一种二糖例如乳糖和至少一种葡聚糖的混合物的组合物可以形成稳定的固体,特别是冻干或喷雾干燥的制剂,其具有可接受的冻干(也称作“总循环持续时间”)和/或重构时间。根据本发明,有利的重构时间是5分钟或更少,优选3分钟或更少,更优选2分钟甚至1分钟。进一步优选1分钟的重构时间且最优选小于1分钟的重构时间。

[0071] 有利地的是,本发明组合物的冻干时间少于120小时,优选少于100小时,更优选少于80小时且甚至更优选少于70小时,且特别是66小时。

[0072] 在-25℃和低于100mTorr(例如90和100mTorr之间)或在-15℃或更高和350~750mTorr进行初级干燥步骤时,这种冻干时间的减少特别适用。

[0073] 本发明人已发现了聚合物,特别是多糖,更具体是葡聚糖的量与冻干所需时间之间的相关性:增加多糖在碳水化合物赋形剂混合物中的量增加了组合物的塌陷温度且由此减少了冻干所需的时间。例如,还包含重量比为1:1的乳糖和葡聚糖的具有瑞马唑仑盐的组合物显示了99小时的冻干时间,而具有重量比为1:4的乳糖和葡聚糖的相同组合物仅需要

66小时或更少的冻干时间。

[0074] 在赋形剂的混合物(上文,不同化学性质或不同类型的赋形剂)中,第一种赋形剂(例如二糖)与第二种赋形剂(例如葡聚糖)之间的重量%比可以在1:1~1:10的范围内,更优选1:1~1:6的范围内,甚至更优选1:1~1:5的范围内,且特别优选1:1.0~1:4.5的范围内。在一个具体的实施方案中,所述重量%比是1:1.5或1:4。所述第一种赋形剂特别是乳糖且第二种赋形剂优选是葡聚糖,特别是葡聚糖70或葡聚糖40。

[0075] 乳糖可以以水合物形式使用。但是,除非另外有明确地提及,否则本申请中提供的重量比和浓度涉及乳糖。这同样适用于本发明中适合的其它赋形剂。

[0076] 当多糖在混合物中的相对量超过其中二糖的相对量时,它尤其是优选的。因此,混合物的50重量%或更多的碳水化合物可以是多糖,更优选60重量%或更多,甚至更优选80重量%或更多。在二元混合物中,其余的优选是二糖。在本发明的这些实施方案中,能够改善冻干时间,即得到更高的塌陷温度。优选多糖是葡聚糖。

[0077] 本发明的组合物可以包含苯二氮杂~~革~~类化合物或其盐,优选瑞马唑仑的苯磺酸盐或甲苯磺酸盐,其相对含量为5~50重量%,更优选相对量为8~25重量%,甚至更优选相对量为10~20重量%,且特别是相对量为10或19重量%。值得注意的是,本发明组合物中的苯二氮杂~~革~~类化合物,特别是瑞马唑仑的所有相对量、重量比等都是针对游离碱计算的;除非另外有明确地概述。

[0078] 本发明的组合物可包含总量的吸湿性赋形剂,优选碳水化合物或碳水化合物混合物,其相对量为50~95重量%,更优选相对量为75~92重量%,甚至更优选相对量为80~90重量%,且特别是相对量为81或90重量%。

[0079] 组合物中吸湿性赋形剂的总量与苯二氮杂~~革~~类化合物或其盐的总量之间的重量%比-根据游离碱计算-优选为至少1:1,更优选至少2:1、3:1或4:1,特别是至少为5:1、6:1、7:1或9:1。在特别优选的实施方案中,根据游离碱计算的组合物中吸湿性赋形剂的总量与苯二氮杂~~革~~类化合物或其盐的总量之间的重量%比为1:1~100:1,特别是3:1~50:1,更优选5:1~25:1,最优选7:1~15:1,且在最优选的实施方案中为13:1。

[0080] 在本发明的一个实施方案中,所述组合物仅包含吸湿性赋形剂。

[0081] 在一方面,本发明的组合物具有高于-20.5℃,优选高于-18℃且更优选高于-15.5℃的塌陷温度。

[0082] 在本发明组合物的另一方面,通过添加至少一种具有高于-20℃的塌陷温度的化合物(塌陷温度调节剂),增加组合物的塌陷温度。

[0083] 在另一方面,本发明的组合物还包含至少一种具有高于-20℃的塌陷温度的化合物(下文称作“塌陷温度调节剂”)。将该成分添加到组合物中,然后进一步将组合物干燥(特别是通过冻干)以形成固体组合物。

[0084] 根据本发明的塌陷温度调节剂选自蔗糖-环氧氯丙烷-共聚物(例如Ficoll®)、明胶和羟乙基淀粉(HES)或葡聚糖。在本发明的优选实施方案中,所述塌陷温度调节剂是HES。在本发明的另一个优选的实施方案中,所述塌陷温度调节剂是葡聚糖。

[0085] 所述塌陷温度调节剂可以存在于本发明的组合物中,其存在的相对量为1~75重量%,更优选相对量为5~50重量%,甚至更优选相对量为10~40重量%。所述塌陷温度调

剂可以与所述吸湿性赋形剂相同。

[0086] 本发明上下文中所用的术语“塌陷温度”是指固体组合物(“饼状物”)的软化进行至结构“塌陷”时的温度,它是一种可以通过冷冻干燥显微镜检查术(FDM)观察到的现象。对于结晶系统,如果超过最低共熔熔化温度(T_{eu}),则塌陷发生。对于非结晶系统,塌陷温度由玻璃化转变温度(T_g)决定,其可以例如使用示差扫描量热法(DSC)测定。塌陷温度的确定是本领域技术人员的公知常识。因此,对于无定形物质,所述塌陷温度是根据其玻璃化转变温度给出的。

[0087] 因此,术语“塌陷”特别是指固体组合物(饼状物)整体结构的损失和/或其体积减小至少约10%、25%、50%、75%、85%、95%或100%。体积减小和结构完整性损失可以使用公知方法测定,包括但不限于外部检查或Brunauer-Emmett-Teller (BET) 表面面积分析。

[0088] 在本发明的一方面,所述抗衡离子可以赋予所述盐吸湿性。因此,在该实施方案中,所述苯二氮杂~~䇗~~类化合物的盐也构成赋形剂。

[0089] 在本发明的另一个实施方案中,根据本发明的组合物除了所述至少一种吸湿性赋形剂外还可以包含另外的药学上可接受的载体和/或赋形剂。如果使用,该另外的载体和/或赋形剂当然必须是可接受的,其含义是与制剂的其它成分相容且必须对患者无害。因此,本发明在另一个实施方案中提供了如上文所定义的组合物和另外的药学上可接受的载体和/或赋形剂。例如,该另外的载体和/或赋形剂可以选自抗坏血酸、甘氨酸、盐酸甘氨酸、氯化钠、糖醇类以及它们的混合物。在优选的实施方案中,另外的赋形剂选自糖醇类,特别是 C_{3-6} 糖醇类,更优选 C_6 糖醇类。

[0090] 在本发明的上下文中,糖醇(也称作多元醇(polyol)、多元醇(polyhydric alcohol)或多元醇(polyalcohol))被定义为碳水化合物的氢化形式,其羰基(醛或酮、还原糖)已经被还原成伯或仲hydroxal基团)。

[0091] 本发明的第二个方面是包含至少一种苯二氮杂~~䇗~~类化合物或其药学上可接受的盐的组合物,其中至少部分组合物是无定形的,且其中苯二氮杂~~䇗~~类化合物包含至少一个羧酸酯部分。该组合物还可以包含结晶部分/化合物。

[0092] 在本发明的另一方面,所述组合物包含所述苯二氮杂~~䇗~~类化合物与至少一种吸湿性赋形剂的混合物,其中所述组合物至少部分是无定形的,而且还可以包含结晶部分。

[0093] 根据本发明的组合物在优选的实施方案中是固体组合物,特别是提供冻干或喷雾干燥得到的固体组合物。干燥的组合物包含至少一种无定形形式的化合物(例如,赋形剂)。在优选的实施方案中,冻干的组合物由无定形和结晶(特别是微晶)的部分/化合物的混合物组成。在优选的实施方案中,冻干固体的结晶部包含苯二氮杂~~䇗~~类化合物或其盐或优选基本上由其组成。

[0094] 在本发明的另一个实施方案中,在所述组合物中至少50% (w/w), 优选至少75% (w/w), 更优选至少90% (w/w) 且最优选至少95% (w/w) 的苯二氮杂~~䇗~~类化合物是无定形态。在本发明的优选实施方案中,所述组合物中至少96%、97%、88%或99% (w/w) 的苯二氮杂~~䇗~~类化合物是无定形态。在本发明的优选实施方案中,所述组合物的至少96%、97%、88%或99%是无定形的。

[0095] 在本发明的一个实施方案中,所述组合物包含结晶和无定形的苯二氮杂~~革~~类化合物或苯二氮杂~~革~~类化合物盐的混合物。在一个实施方案中,组合物的总苯二氮杂~~革~~类化合物或苯二氮杂~~革~~类化合物盐的至少25%、50-75%或大于90% (w/w) 是结晶。

[0096] 在本发明的最优选实施方案中,苯二氮杂~~革~~类化合物盐是瑞马唑仑苯磺酸盐。在一个实施方案中,当所述组合物包含结晶瑞马唑仑苯磺酸盐时,结晶多晶型物(本申请中将其命名为1型苯磺酸盐)显示包含在约7.3、7.8、9.4、12.1、14.1、14.4、14.7或15.6度 2θ 的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0097] 优选,瑞马唑仑结晶多晶型物的1型苯磺酸盐显示包含在约7.3、7.8、9.4、12.1、14.1、14.4、14.7和15.6度 2θ 的特征峰的XRPD图案。

[0098] 更优选,1型苯磺酸盐的结晶多晶型物显示包含在如下位置处的特征峰的XRPD图案:7.25 (10.60)、7.84 (72.60)、9.36 (12.10)、12.13 (32.50)、14.06 (48.50)、14.41 (74.30)、14.70 (50.70)、15.60 (26.90) [角度 2θ 度(百分比相对强度)]。

[0099] 优选,1型苯磺酸盐的结晶多晶型物具有187-204℃,优选约191-192℃范围内的示差扫描量热(DSC)起始熔化温度。

[0100] 已经在190K解析了2-甲氧基乙醇:乙酸戊酯生长的1型的针状习性晶体的结构(R因子为6.3,W02008/007071 A1的实施例9)。I型具有1:1化合物:苯磺酸盐的化学计算量。其晶体学不对称单元包含两个独立的化合物分子和两个苯磺酸盐分子。两个独立的化合物分子单个地在咪唑环上质子化。晶体结构具有的晶胞尺寸为 $a = 7.6868 \text{ \AA}$, $b = 29.2607 \text{ \AA}$, $c = 12.3756 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 97.7880^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 和 $P2_1$ 的空间群。晶体结构的特征还在于如下参数:系统:单斜晶系,体积:2757.86 $\text{\AA}^3$ 。密度:1.439 g cm⁻³,吸收:1.610 μ[MoKα] (mm⁻¹), F(000):1224。经测定Flack“Enantiopole”参数为0.03。晶体结构还更详细地描述在W02008/007071 A1的实施例9中,且晶体学坐标显示在图5A~5D中(相当于W02008/007071 A1的表17)。1型的键长和键角分别显示在图7A~B和8A~C中(相当于W02008/007071 A1的表19和20)。

[0101] 根据本发明,所述组合物可包含瑞马唑仑的苯磺酸盐,其为结晶多晶型物,其包含具有如下参数的晶体:晶胞尺寸为 $a = 7.6868 \text{ \AA}$, $b = 29.2607 \text{ \AA}$, $c = 12.3756 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 97.7880^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 。

[0102] 根据本发明还提供包含瑞马唑仑的苯磺酸盐的组合物,瑞马唑仑的苯磺酸盐为结晶多晶型物,其具有如图5A~D中所示结构坐标所定义的晶体结构。所述晶型优选具有分别如图7A~B和8A~C中所示的键长和键角。

[0103] 在另一个实施方案中,根据本发明的组合物包含瑞马唑仑的苯磺酸盐的多晶型物(本申请中将其命名为2型苯磺酸盐),其显示包含在约8.6、10.5、12.0、13.1、14.4或15.9度 2θ 的特征峰的XRPD图案。优选,2型苯磺酸盐的结晶多晶型物显示包含在约8.6、10.5、12.0、13.1、14.4和15.9度 2θ 的特征峰的XRPD图案。

[0104] 更优选,2型苯磺酸盐结晶多晶型物显示包含在如下位置处的特征峰的XRPD图案:8.64 (17.60)、10.46 (21.00)、12.03 (22.80)、13.14 (27.70)、14.42 (11.20)、15.91 (100.00) [角度 2θ 度(百分比相对强度)]。

[0105] 优选,2型苯磺酸盐结晶多晶型物具有170~200℃范围内,优选约180℃的示差扫描量热(DSC)起始熔化温度。

[0106] 已经在190K解析了乙醇:乙酸乙酯生长的2型片状习性晶体的结构(R因子为3.8,W02008/007071 A1的实施例10)。2型具有1:1化合物:苯磺酸盐的化学计算量。其晶体学不对称单元包含一个化合物分子和一个苯磺酸盐分子。化合物分子单独在咪唑环上质子化。晶体结构具有的晶胞尺寸为 $a = 8.92130 \text{ \AA}$ 、 $b = 11.1536 \text{ \AA}$ 、 $c = 25.8345 \text{ \AA}$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 90^\circ$ 、 $\gamma = 90^\circ$ 和 $P2_12_12_1$ 的空间群。晶体结构的特征还在于如下参数:系统:正交晶,体积:2570.65 $\text{\AA}^3$ 。密度:1.544g cm^{-3} ,吸收:1.727 μ [MoK α] (mm^{-1}),F(000):1224。经测定Flack“Enantiopole”参数为0,011。晶体结构更详细地描述在W02008/007071 A1的实施例10中,且晶体学坐标显示在图6A~C中(相当于W02008/007071 A1的表18)。2型的键长和键角分别显示在图9和10中(相当于W02008/007071 A1的表21和22)。

[0107] 根据本发明提供了含有瑞马唑仑的苯磺酸盐的组合物,瑞马唑仑的苯磺酸盐为结晶多晶型物,其包含具有如下参数的晶体:晶胞尺寸为

$a = 8.92130 \text{ \AA}$, $b = 11.1536 \text{ \AA}$, $c = 25.8345 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 。

[0108] 根据本发明还提供具有瑞马唑仑的苯磺酸盐的组合物,瑞马唑仑的苯磺酸盐为结晶多晶型物,其具有如图6A~C中所示结构坐标所定义的晶体结构。根据本发明还提供含有瑞马唑仑的苯磺酸盐的组合物,所述瑞马唑仑的苯磺酸盐具有分别如图9和10中所示的键长和键角。

[0109] 根据本发明还提供含有瑞马唑仑的苯磺酸盐的结晶多晶型物(本申请中将其命名为3型苯磺酸盐)的组合物,瑞马唑仑的苯磺酸盐的结晶多晶型物显示包含在约7.6、11.2、12.4、14.6、15.2、16.4或17.7度 $2-\theta$ 的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。优选,3型苯磺酸盐结晶多晶型物显示包含在约7.6、11.2、12.4、14.6、15.2、16.4和17.7度 $2-\theta$ 的特征峰的XRPD图案。

[0110] 更优选,3型苯磺酸盐的结晶多晶型物显示包含在如下位置处的特征峰的XRPD图案:7.61(65.70),11.19(33.20),12.38(48.70),14.63(30.60),15.18(33.20),16.40(29.60),17.68(51.30)[角度 $2-\theta$ 度(百分比相对强度)]。

[0111] 优选,3型苯磺酸盐结晶多晶型物具有195~205℃,优选约200~201℃范围内的示差扫描量热(DSC)起始熔化温度。

[0112] 根据本发明还提供具有瑞马唑仑的苯磺酸盐的结晶多晶型物(本申请中将其命名为4型苯磺酸盐)的组合物,瑞马唑仑的苯磺酸盐的结晶多晶型物显示包含在约7.6、10.8、15.2、15.9或22.0度 $2-\theta$ 的特征峰的XRPD图案。优选,4型苯磺酸盐的结晶多晶型物显示包含在约7.6、10.8、15.2、15.9和22.0度 $2-\theta$ 的特征峰的XRPD图案。

[0113] 优选,4型苯磺酸盐的结晶多晶型物显示包含在如下位置处的特征峰的XRPD图案:7.62(83.50),10.75(14.70),15.17(37.80),15.85(28.70),22.03(100)[角度 $2-\theta$ 度(百分比相对强度)]。

[0114] 优选,4型苯磺酸盐的结晶多晶型物具有180~185℃范围内,优选约182℃的示差扫描量热(DSC)起始熔化温度。

[0115] 可以使用W0 2008/007071 A1中公开的方法和溶剂制备和结晶所述1型至4型苯磺

酸盐。

[0116] 基于构造的稳健性、收率、纯度以及化学和固体形式稳定性,优选的盐是1型苯磺酸盐。

[0117] 在本发明的一个实施方案中,所述组合物包含1型、2型、3型和4型的混合物。但是,仅含有1型至4型之一的组合物是可能的。

[0118] 在本发明的另一个优选的实施方案中,所述苯二氮杂~~羧~~类化合物盐是瑞马唑仑乙磺酸盐。在一个实施方案中,当所述组合物包含结晶瑞马唑仑乙磺酸盐时,结晶多晶型物(本申请中将其命名为1型乙磺酸盐)显示包含在约6.2、9.2、12.3、15.0、17.2或20.6度 $2-\theta$ 的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0119] 优选,1型乙磺酸盐的结晶多晶型物包含在约6.2、9.2、12.3、15.0、17.2和20.6度 $2-\theta$ 的特征峰的XRPD图案。

[0120] 更优选,1型乙磺酸盐的结晶多晶型物显示包含在如下位置处的特征峰的XRPD图案:6.17 (19.30)、9.21 (20.50)、12.28 (16.40)、14.97 (23.40)、17.18 (52.80)、20.63 (100.00) [角度 $2-\theta$ 度(百分比相对强度)]。

[0121] 优选,1型乙磺酸盐的结晶多晶型物具有195~205℃,优选约201~202℃范围内的示差扫描量热(DSC)起始熔化温度。

[0122] 根据本发明还提供式(I)的化合物的乙磺酸盐的结晶多晶型物(本申请中将其命名为2型乙磺酸盐),其显示包含在约3.6、6.4、7.1、12.3、14.1或17.1度 $2-\theta$ 的特征峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0123] 优选,2型乙磺酸盐的结晶多晶型物显示包含在约3.6、6.4、7.1、12.3、14.1和17.1度 $2-\theta$ 的特征峰的XRPD图案。

[0124] 更优选,所述结晶多晶型物显示包含在如下位置处的特征峰的XRPD图案:3.57 (15.60)、6.42 (21.10)、7.13 (58.30)、12.29 (51.50)、14.10 (58.90)、17.13 (68.00) [角度 $2-\theta$ 度(百分比相对强度)]。

[0125] 优选,2型乙磺酸盐的结晶多晶型物具有185~195℃,优选约190~191℃范围内的示差扫描量热(DSC)起始熔化温度。

[0126] 可以通过使用WO 2008/007081 A1中公开的方法和溶剂制备和结晶1型和2型乙磺酸盐。

[0127] 基于构造的稳健性、收率、纯度以及化学和固体形式稳定性,优选的盐是1型乙磺酸盐。

[0128] 在本发明的一个实施方案中,所述组合物包含1型和2型的混合物。但是,仅具有1型或2型之一的组合物是可能的。

[0129] 根据本发明组合物的冻干形式优选用于组合物的贮存。

[0130] 组合物的固体形式,特别是冻干或喷雾干燥的固体优选显示非常良好的贮存稳定性。在优选的实施方案中,在贮存13周期间,特别是在40℃/75%RH的贮存条件下,它们显示所述苯二氮杂~~羧~~类化合物的降解(特别是羧酸酯部分的水解)小于1%。

[0131] 在优选的实施方案中,根据本发明的固体(特别是冻干或喷雾干燥的)组合物维持室温贮存期限为至少1年,更优选至少2年,特别是至少3年。在优选的实施方案中,它们还包

含小于5重量%的水,优选小于2重量%的水,更优选小于1重量%的水。

[0132] 在根据本发明的固体(特别是在冻干或喷雾干燥的)组合物中,所述苯二氮杂~~䇇~~类化合物或其盐和吸湿性赋形剂的总量优选总计占该组合物的至少50重量%,更优选至少70重量%,特别是至少90重量%。

[0133] 在另一个优选的实施方案中,根据本发明的组合物是液体形式,更优选水溶液。一方面,所述液体形式用于制备冻干或喷雾干燥的固体,而另一方面,在将冻干的组合物转化成适合的药学上可适用的溶液时,通过溶解冻干或喷雾干燥的固体得到所述液体形式。

[0134] 所述液体包含重构的游离碱形式的固体苯二氮杂~~䇇~~类化合物,右旋其含量为0.5~30mg/ml,更优选含量为1~20mg/ml,特别是含量为2~10mg/ml。

[0135] 本发明的另一个主题是包含根据本发明的组合物的药物。

[0136] 因此,本发明的主题还有制备根据本发明的组合物或药物组合物的方法,其中所述组合物或药物组合物呈固态,该方法包含下列步骤:

[0137] a) 提供一种溶液,其包含如上所述的至少一种具有至少一个羧酸酯部分的苯二氮杂~~䇇~~类化合物或其药学上可接受的盐(特别是瑞马唑仑盐)和如上所述的至少一种药学上可接受的吸湿性赋形剂或至少两种吸湿性赋形剂的混合物,其中该溶液优选是水溶液,且其中该溶液优选具有2~7,优选2~5且更优选2~4之间的pH;

[0138] b) 冻干根据(a)的溶液。

[0139] 在优选的实施方案中,步骤b)的冻干时间少于120小时,优选少于100小时,更优选少于80小时,且甚至更优选少于70小时,且特别是66小时甚至更少。

[0140] 优选,在另一个步骤c)中将从步骤b)得到的固体组合物重构成液体药物组合物。有利地在少于5分钟、少于3分钟内重构来自步骤b)的固体组合物是可能的,最有利地是少于1分钟。为了进行重构,可以使用生理盐水(0.9重量%氯化钠)。

[0141] 在本发明的另一个实施方案中,可以用喷雾干燥代替步骤b)的冻干。

[0142] 因此,本发明的另一个主题还有提供根据本发明的组合物或药物组合物的方法,其中所述组合物或药物组合物呈液态,该方法包括溶解根据本发明的组合物的步骤,其中起始的组合物呈固态,优选是冻干或喷雾干燥的状态,且其中起始的组合物优选至少部分是无定形的。优选使用水、葡萄糖水溶液或盐水溶液进行所述固体(优选冻干或喷雾干燥的)组合物的溶解。

[0143] 根据本发明的组合物,特别是药物,优选以单位剂型提供,例如安瓿或一次性注射装置,如注射器。还可以将其以多剂量形式例如瓶或小瓶提供,可以从其中抽取适合的剂量。所有这样的制剂均应是无菌的。在本发明的优选实施方案中,安瓿、注射装置和多剂量形式包含固体形式,优选冻干或喷雾干燥形式的根据本发明的组合物,特别是药物,且通过仅在使用前立刻溶解所述组合物将该组合物转化成即时可用的药物。

[0144] 根据本发明的制剂包括适合于口服、直肠、局部、口含(例如舌下)和胃肠外(例如皮下、肌内、真皮内或静脉内)给药的制剂。优选提供用于胃肠外给药的药物制剂形式的本发明组合物,最优选任何类型的注射剂,特别是用于静脉内、动脉内、腰椎内、腹膜内、肌内、真皮内、皮下或骨内(intraosseal)注射的注射剂。

[0145] 如果药物制剂用于胃肠外给药,则该制剂可以是水溶液或非水溶液或液体的混合

物,它们可以包含抑菌剂、抗氧化剂、缓冲剂或其它药学上可接受的添加剂。优选的本发明组合物的制剂是pH 2~7,优选2~5且更优选2~4的含水酸性介质或环糊精水溶液。可以用于这些制剂的环糊精是 β -CD的带负电荷的磺基丁基醚(SBE)衍生物,特别是SBE7- β -CD,其由CyDex, Inc.以商标Captisol上市销售(Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 14(1), 1-104 (1997)),或羟丙基CD的带负电荷的磺基丁基醚(SBE)衍生物。配制(即酸缓冲剂或基于CD的)的优选方法可以取决于特定组合物的物化特性(例如水溶解度、pKa等)。当组合物呈固态,特别是冻干的状态时,相应地优选溶解该固体,然后将其应用于含水酸性介质中,优选得到pH 2~4的溶液;或应用于环糊精的水溶液中。

[0146] 根据本发明的一个方面,提供了固体药物组合物。该组合物可以包含5~25%重量%的瑞马唑仑盐,优选苯磺酸盐,优选8~23重量%,甚至更优选10~19重量%。

[0147] 该组合物还可以包含75~95重量%的一种或多种吸湿性赋形剂,优选77~92重量%且更优选81~90重量%。所述吸湿性赋形剂优选是碳水化合物的混合物,其包含至多40%的乳糖,38重量%,更优选至多33重量%的二糖,优选乳糖。该混合物的其余部分可以是葡聚糖。

[0148] 在一个实施方案中,如上所述的固体组合物不含另外的赋形剂。在另一个实施方案中,所述固体组合物仅由瑞马唑仑盐、葡聚糖和二糖(例如乳糖)组成。在另一个实施方案中,所述制剂(sormulation)仅由瑞马唑仑盐和乳糖(其可以以水合物形式提供)组成。

[0149] 在另一个实施方案中,所述组合物是由瑞马唑仑、葡聚糖、二糖和溶剂组成的液体组合物,所述溶剂优选是生理盐水(0.9重量%氯化钠)。这类液体(含水)组合物(优选由固体组合物重构)的pH值可以在约3~约4,优选约3.2~约3.3且更优选3.21~3.28。

[0150] 因此,本发明还提供用于在哺乳动物中产生镇静或催眠作用的方法,其包括对所述哺乳动物给予有效镇静或催眠量的如上文所定义的本发明的药物。本发明还提供用于在哺乳动物中诱导抗焦虑作用的方法,其包括对该哺乳动物给予有效抗焦虑量的如上文所定义的本发明的药物。本发明还提供用于在哺乳动物中诱导肌肉松弛的方法,其包括对该哺乳动物给予有效肌肉松弛用量的如上文所定义的本发明的药物。本发明还提供用于治疗哺乳动物中的惊厥的方法,其包括对该哺乳动物给予有效抗惊厥量的如上文所定义的本发明的药物。本发明还提供用于在哺乳动物中诱导或维持麻醉的方法,其包括对该哺乳动物给予有效麻醉量的如上文所定义的本发明的药物。

[0151] 本发明还提供镇静或催眠量的如上文所定义的本发明的组合物在制备用于在包括人在内的哺乳动物中产生镇静或催眠作用的药剂中的用途。本发明还提供抗焦虑量的如上文所定义的本发明的组合物在制备用于在包括人在内的哺乳动物中产生抗焦虑作用的药剂中的用途。本发明还提供肌肉松弛量的如上文所定义的本发明的组合物在制备用于在包括人在内的哺乳动物中产生肌肉松弛作用的药剂中的用途。本发明还提供抗惊厥量的如上文所定义的本发明的组合物在制备用于在包括人在内的哺乳动物中治疗惊厥的药剂中的用途。本发明还提供麻醉量的如上文所定义的本发明的组合物在制备用于在包括人在内的哺乳动物中诱导或维持麻醉作用的药剂中的用途。

[0152] 本发明还提供根据本发明的药物在哺乳动物中产生镇静或催眠和/或诱导抗焦虑作用和/或诱导肌肉松弛和/或治疗惊厥和/或诱导或维持麻醉的用途。

[0153] 静脉内给药可以采取一次性大剂量形式或更适合地是连续输注的形式。但是,针

对每一受试者的剂量可以改变,在哺乳动物中得到镇静或催眠作用的本发明化合物的适合的静脉内用量或剂量可以为0.01~5.0mg/kg体重,且更具体地为0.02~0.5mg/kg体重,上述剂量基于作为活性成分的化合物的重量(即,苯二氮杂~~革~~类化合物的重量)。在哺乳动物中得到抗焦虑作用的本发明化合物的适合的静脉内用量或剂量可以为0.01~5.0mg/kg体重,且更具体地为0.02~0.5mg/kg体重,上述剂量基于作为活性成分的化合物的重量。在哺乳动物中得到肌肉松弛作用的本发明化合物的适合的静脉内用量或剂量可以为0.01~5.0mg/kg体重,且更具体地为0.02~0.5mg/kg体重,上述剂量基于作为活性成分的化合物的重量。在哺乳动物中治疗惊厥的本发明化合物的适合的静脉内用量或剂量可以为0.01~5.0mg/kg体重,且更具体地为0.02~0.5mg/kg体重,上述剂量基于作为活性成分的化合物的重量。因此,用于对人体给药的适合的胃肠外药物制剂优选包含溶液中0.1~20mg/ml的本发明化合物或其多剂量小瓶的多倍形式。

[0154] 本发明的另一个方面涉及至少一种二糖和至少葡聚糖的混合物在制备固体组合物中的用途,所述固体组合物包含至少一种含有至少一个羧酸酯部分的苯二氮杂~~革~~类化合物或其药学上可接受的盐,优选瑞马唑仑盐(特别是其苯磺酸盐或甲苯磺酸盐)。优选,所述混合物包含乳糖和葡聚糖或由它们组成,所述葡聚糖优选是具有80kD或更小的葡聚糖(例如葡聚糖40或葡聚糖70)。所述固体组合物具有有利的重构时间。

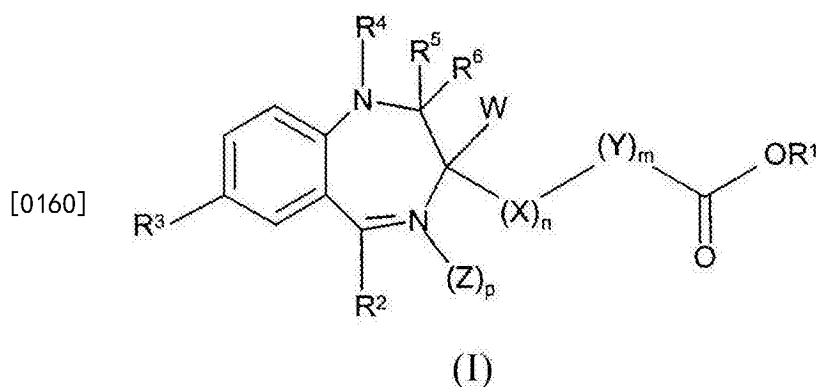
[0155] 特别地,本发明涉及如下实施方案:

[0156] 在实施方案1中,本发明涉及组合物,其包含至少一种含有至少一个羧酸酯部分的苯二氮杂~~革~~类化合物或其药学上可接受的盐,其中该组合物

[0157] a) 包含至少一种药学上可接受的吸湿性赋形剂;和/或

[0158] b) 该组合物至少部分是无定形的。

[0159] 实施方案2涉及根据实施方案1的组合物,其中所述苯二氮杂~~革~~类化合物是根据式(I)的化合物



[0161] 其中

[0162] W是H、C₁-C₄支链或直链烷基;

[0163] X是CH₂、NH或NCH₃;n是1或2;

[0164] Y是O或CH₂;m是0或1;

[0165] Z是O;p是0或1;

[0166] R¹是C₁-C₇直链烷基、C₃-C₇支链烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₃-C₇环烷基、芳基、杂芳基、芳

烷基或杂芳烷基；

[0167] R^2 是苯基、2-卤代苯基或2-吡啶基；

[0168] R^3 是H、Cl、Br、F、I、 CF_3 或 NO_2 ；

[0169] (1) R^4 是H、 C_1 - C_4 烷基或二烷基氨基烷基，且 R^5 和 R^6 一起表示通过双键连接至二氮杂~~萘~~环的单一氧或S原子和p是0或1；或(2) R^4 和 R^5 一起是二氮杂~~萘~~环上的双键，且 R^6 表示基团 NHR^7 ，其中 R^7 是H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 羟基烷基、苄基或独立地被卤素取代基单取代或二取代的苄基、 C_1 - C_4 烷基吡啶基或 C_1 - C_4 烷基咪唑基，且p是0；或(3) R^4 、 R^5 和 R^6 形成基团 $-CR^8=U-V=$ ，其中 R^8 是氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_3 羟基烷基，U是N或 CR^9 ，其中 R^9 是H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_3 羟基烷基或 C_1 - C_4 烷氧基，V是N或CH，且p是0。

[0170] 实施方案3涉及根据实施方案2的组合物，其中p是0，且 R^4 、 R^5 和 R^6 形成基团 $-CR^8=U-V=$ ，其中 R^8 是氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_3 羟基烷基，U是N或 CR^9 ，其中 R^9 是H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_3 羟基烷基或 C_1 - C_4 烷氧基、V是N或CH。

[0171] 实施方案4涉及根据实施方案2或3的组合物，其中W是H；X是 CH_2 ，n是1；Y是 CH_2 ，m是1；

[0172] R^1 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 或 $CH_2CH(CH_3)_2$ ；

[0173] R^2 是2-氟苯基、2-氯苯基或2-吡啶基；

[0174] R^3 是Cl或Br。

[0175] 实施方案5涉及根据实施方案2~4任一项的组合物，其中p是0，且 R^4 、 R^5 和 R^6 形成基团 $-CR^8=U-V=$ ，其中 R^8 是甲基，U是 CH_2 ，V是N；

[0176] W是H；X是 CH_2 ，n是1；Y是 CH_2 ，m是1；

[0177] R_1 是 CH_3 ； R_2 是2-吡啶基； R_3 是Br。

[0178] 实施方案6涉及根据实施方案1~5任一项的组合物，其中所述苯二氮杂~~萘~~类化合物呈药学上可接受的盐形式。

[0179] 实施方案7涉及根据实施方案1~6任一项的组合物，其中在所述药学上可接受的盐中，所述苯二氮杂~~萘~~类化合物被配制成阳离子形式，且所述抗衡离子选自卤离子，特别是氟离子、氯离子或溴离子、硫酸根、有机硫酸根、磺酸根、有机磺酸根、硝酸根、磷酸根、水杨酸根、酒石酸根、柠檬酸根、马来酸根、甲酸根、丙二酸根、琥珀酸根、羟乙磺酸根、乳糖酸根和氨基磺酸根。

[0180] 实施方案8涉及根据实施方案7的组合物，其中所述抗衡离子选自有机硫酸根和磺酸根，特别是芳香硫酸根和磺酸根。

[0181] 实施方案9涉及根据实施方案8的组合物，其中所述抗衡离子是苯磺酸根(苯磺酸根)。

[0182] 实施方案10涉及根据实施方案9的组合物，其中所述苯二氮杂~~萘~~类化合物盐是结晶瑞马唑仑苯磺酸盐。

[0183] 实施方案11涉及根据实施方案1~10任一项的组合物，其中所述吸湿性赋形剂是能够形成稳定水合物的化合物。

[0184] 实施方案12涉及根据实施方案1~11任一项的组合物，其中所述吸湿性赋形剂是有机物质，其优选选自碳水化合物和/或有机聚合物。

[0185] 实施方案13涉及根据实施方案12的组合物,其中所述吸湿性赋形剂具有小于150kD的分子量。

[0186] 实施方案14涉及根据实施方案12或13的组合物,其中所述碳水化合物是葡聚糖分子。

[0187] 实施方案15涉及根据实施方案12或13的组合物,其中所述碳水化合物选自单糖类和C₂₋₆-寡糖类。

[0188] 实施方案16涉及根据实施方案15的组合物,其中所述碳水化合物是二糖,其优选选自乳糖、麦芽糖、蔗糖和海藻糖。

[0189] 实施方案17涉及根据实施方案12的组合物,其中所述有机聚合物是聚乙烯吡咯烷酮且优选具有5~40kD之间的分子量。

[0190] 实施方案18涉及根据实施方案1~17任一项的组合物,其中该组合物中吸湿性赋形剂的总量与苯二氮杂~~革~~类化合物或其盐的总量之间的重量%比至少为1:1,优选至少为2:1,最优选至少为5:1。

[0191] 实施方案19涉及根据实施方案1~18任一项的组合物,其中该组合物是固态且优选是冻干的固体。

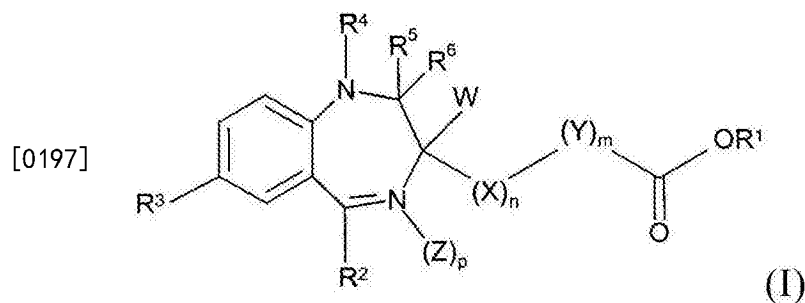
[0192] 还可以用如下变形方案1至39描述本发明:

[0193] 1.组合物,其包含至少一种苯二氮杂~~革~~类化合物或其药学上可接受的盐,所述苯二氮杂~~革~~类化合物包含至少一个羧酸酯部分,其中所述组合物

[0194] a) 包含至少一种药学上可接受的吸湿性赋形剂,和/或

[0195] b) 所述组合物至少部分是无定形的。

[0196] 2.根据变形方案1的组合物,其中所述苯二氮杂~~革~~类化合物是根据式(I)的化合物



[0198] 其中

[0199] W是H、C₁-C₄支链或直链烷基;

[0200] X是CH₂、NH或NCH₃;n是1或2;

[0201] Y是O或CH₂;m是0或1;

[0202] Z是O;p是0或1;

[0203] R¹是C₁-C₇直链烷基、C₃-C₇支链烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₃-C₇环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基;

[0204] R²是苯基、2-卤代苯基或2-吡啶基;

[0205] R³是H、Cl、Br、F、I、CF₃或NO₂;

[0206] (1) R⁴是H、C₁-C₄烷基或二烷基氨基烷基,且R⁵和R⁶一起表示通过双键连接至二氮杂

葑环的单一氧或S原子,且p是0或1;或(2) R^4 和 R^5 一起是二氮杂葑环上的双键,且 R^6 表示基团 NHR^7 ,其中 R^7 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、苄基或独立地被卤素取代基单取代或二取代的苄基、 C_{1-4} 烷基吡啶基或 C_{1-4} 烷基咪唑基,且p是0;或(3) R^4 、 R^5 和 R^6 形成基团 $-CR^8=U-V=$,其中 R^8 是氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 羟基烷基,U是N或 CR^9 ,其中 R^9 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基或 C_{1-4} 烷氧基,V是N或CH,且p是0。

[0207] 3. 根据变形方案2的组合物,其中p是0,且 R^4 、 R^5 和 R^6 形成基团 $-CR^8=U-V=$,其中 R^8 是氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 羟基烷基,U是N或 CR^9 ,其中 R^9 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基或 C_{1-4} 烷氧基,V是N或CH。

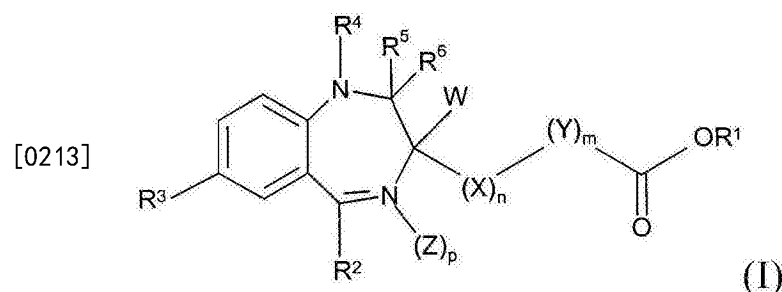
[0208] 4. 根据变形方案2或3的组合物,其中W是H;X是 CH_2 ,n是1;Y是 CH_2 ,m是1;

[0209] R^1 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $CH_2CH(CH_3)_2$;

[0210] R^2 是2-氟苯基、2-氯苯基或2-吡啶基;

[0211] R^3 是Cl或Br。

[0212] 5. 根据变形方案1的组合物,其中所述苯二氮杂葑类化合物是根据式(I)的化合物



[0214] 其中

[0215] W是H;

[0216] X是 CH_2 ;n是1;

[0217] Y是 CH_2 ;m是1;

[0218] Z是0;p是0或1;

[0219] R^1 是 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 或 $CH_2CH(CH_3)_2$;

[0220] R^2 是2-氟苯基、2-氯苯基或2-吡啶基;

[0221] R^3 是Cl或Br;

[0222] (1) R^4 是H、 C_{1-4} 烷基或二烷基氨基烷基,且 R^5 和 R^6 一起表示通过双键连接至二氮杂葑环的单一氧或S原子,且p是0或1;或(2) R^4 和 R^5 一起是二氮杂葑环上的双键,且 R^6 表示基团 NHR^7 ,其中 R^7 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、苄基或独立地被卤素取代基单取代或二取代的苄基、 C_{1-4} 烷基吡啶基或 C_{1-4} 烷基咪唑基,且p是0;或(3) R^4 、 R^5 和 R^6 形成基团 $-CR^8=U-V=$,其中 R^8 是氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 羟基烷基,U是N或 CR^9 ,其中 R^9 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基或 C_{1-4} 烷氧基,V是N或CH,且p是0。

[0223] 6. 根据变形方案2至4任一项的组合物,其中p是0,且 R^4 、 R^5 和 R^6 形成基团 $-CR^8=U-V=$,其中 R^8 是甲基、U是 CH_2 ,V是N;

[0224] W是H;X是 CH_2 ,n是1;Y是 CH_2 ,m是1;

[0225] R^1 是 CH_3 ; R^2 是2-吡啶基; R^3 是Br。

[0226] 7. 根据上述变形方案任一项的组合物,其中所述苯二氮杂葑类化合物是呈药学上

可接受的盐的形式。

[0227] 8. 根据上述变形方案任一项的组合物,其中在所述药学上可接受的盐中,所述苯二氮杂~~革~~类化合物被配制成阳离子形式,且抗衡离子选自卤离子,特别是氟离子、氯离子或溴离子;硫酸根;有机硫酸根;磺酸根;有机磺酸根;硝酸根;磷酸根;水杨酸根;酒石酸根;柠檬酸根;马来酸根;甲酸根;丙二酸根;琥珀酸根;羟乙磺酸根;乳糖酸根和氨基磺酸根。

[0228] 9. 根据变形方案7的组合物,其中所述抗衡离子选自有机硫酸根和磺酸根,特别是芳香硫酸根和磺酸根。

[0229] 10. 根据变形方案8的组合物,其中所述抗衡离子是苯磺酸根(苯磺酸根)。

[0230] 11. 根据变形方案9的组合物,其中所述苯二氮杂~~革~~类化合物盐是瑞马唑仑苯磺酸盐。

[0231] 12. 根据变形方案8的组合物,其中所述苯二氮杂~~革~~类化合物盐是甲苯磺酸盐,特别是瑞马唑仑甲苯磺酸盐。

[0232] 13. 根据变形方案8的组合物,其中所述苯二氮杂~~革~~类化合物盐是乙磺酸盐,特别是瑞马唑仑乙磺酸盐。

[0233] 14. 根据上述变形方案任一项的组合物,其中所述吸湿性赋形剂是能够形成稳定水合物的化合物。

[0234] 15. 根据上述变形方案任一项的组合物,其中所述吸湿性赋形剂是有机物质,优选选自碳水化合物和/或有机聚合物。

[0235] 16. 根据变形方案14或15的组合物,其中所述吸湿性赋形剂具有小于150kD的分子量。

[0236] 17. 根据变形方案15或16的组合物,其中所述碳水化合物是葡聚糖分子。

[0237] 18. 根据变形方案15或16的组合物,其中所述碳水化合物选自单糖类和C₂₋₆-寡糖类。

[0238] 19. 根据变形方案18的组合物,其中所述碳水化合物是二糖,优选选自乳糖、麦芽糖、蔗糖和海藻糖。

[0239] 20. 根据变形方案16或17的组合物,其中所述有机聚合物是聚乙烯吡咯烷酮且优选具有5~40kD之间的分子量。

[0240] 21. 根据上述变形方案任一项的组合物,其中该组合物包含第一种吸湿性赋形剂和第二种吸湿性赋形剂的混合物。

[0241] 22. 根据变形方案21的组合物,其中所述第一种赋形剂是二糖。

[0242] 23. 根据变形方案22的组合物,其中所述二糖选自乳糖、麦芽糖、蔗糖和海藻糖。

[0243] 24. 根据变形方案21至23的组合物,其中所述第二种赋形剂是聚合物,优选多糖或有机聚合物。

[0244] 25. 根据变形方案24的组合物,其中所述多糖是葡聚糖,优选具有80KD或更小的分子量。

[0245] 26. 根据变形方案21至25任一项的组合物,其中所述第一种赋形剂与第二种赋形剂的重量%比为20:1~1:10,优选5:1~1:5,且更优选1:1.5或1:4。

[0246] 27. 根据上述变形方案任一项的组合物,其中该组合物是固体,优选是冻干的,且

包含乳糖和葡聚糖的混合物。

[0247] 28. 根据变形方案27的组合物,其中乳糖与葡聚糖的重量%比为1:1.0~1:10,优选1:1.2~1:5,且更优选是1:1.5或1:4。

[0248] 29. 根据上述变形方案任一项的组合物,其中该组合物中赋形剂总量与苯二氮杂~~革~~类化合物或其盐的总量的重量%比为至少1:1,优选9:1和4.5:1之间,最优选6:1,以碱为基础计算。

[0249] 30. 根据变形方案29的组合物,其中所述赋形剂是碳水化合物且苯二氮杂~~革~~类化合物是瑞马唑仑。

[0250] 31. 根据上述变形方案任一项的组合物,其中该组合物中吸湿性赋形剂总量与苯二氮杂~~革~~类化合物或其盐的总量的重量%比为20:1~1:1,优选12:1~3:1,最优选9:1~3:1,以碱为基础计算。

[0251] 32. 根据上述变形方案任一项的组合物,其中该组合物呈固态,且优选是冻干的固体。

[0252] 33. 根据上述变形方案任一项的组合物,其中该组合物包含塌陷温度高于-20℃的化合物(塌陷温度调节剂)。

[0253] 34. 根据变形方案33的组合物,其中所述塌陷温度调节剂选自蔗糖-环氧氯丙烷共聚物,优选Ficoll®、明胶和羟乙基淀粉(HES),优选是HES。

[0254] 35. 根据上述变形方案任一项的组合物,其中所述苯二氮杂~~革~~类化合物或其盐至少50%,优选至少75%,更优选至少90%且最优选至少95%是无定形的。

[0255] 36. 根据上述变形方案任一项的组合物,其为药物制剂。

[0256] 37. 根据变形方案36的药物组合物,其包含含量为5~50%的根据上述变形方案任一项的苯二氮杂~~革~~类化合物或其盐和含量为50%~95%的至少一种吸湿性碳水化合物。

[0257] 38. 至少一种二糖和至少一种葡聚糖的混合物在制备药物组合物中的用途,所述药物组合物包含具有羧酸酯部分的苯二氮杂~~革~~类化合物或其药学上可接受的盐,特别是瑞马唑仑。

[0258] 39. 制备药物组合物的方法,其包括下列步骤:

[0259] a) 提供包含苯二氮杂~~革~~类化合物的溶液;

[0260] b) 添加至少一种吸湿性赋形剂或至少两种吸湿性赋形剂的混合物;

[0261] c) 通过冻干或喷雾干燥,干燥来自步骤b)的溶液。

附图说明

[0262] 图1:赋形剂

[0263] 图2:活性成分制剂

[0264] 图3:安慰剂制剂

[0265] 图4:在25℃/60%相对湿度(RH)或40℃/75%RH贮存13周后以%计给出的瑞马唑仑(REM)水解降解物的制剂。

[0266] 图5A-D:以SHELX文件形式用表格表示的W02008/007071 A1的1型式(I)化合物苯

磺酸盐的结晶学坐标和其它相关数据。

[0267] 图6A-C:以SHELX文件形式用表格表示的W02008/007071 A1的2型式(I)化合物苯磺酸盐的结晶学坐标和其它相关数据。

[0268] 图7A-B:W02008/007071 A1的1型式(I)化合物苯磺酸盐的键长。

[0269] 图8A-C:W02008/007071 A1的1型式(I)的化合物苯磺酸盐的键角。

[0270] 图9:W02008/007071 A1的2型式(I)化合物苯磺酸盐的键长。

[0271] 图10:W02008/007071 A1的2型式(I)化合物苯磺酸盐的键角。

[0272] 图11:批号A01P310的稳定性数据。

[0273] 图12:批号A01P310的稳定性数据,接续。

[0274] 图13:批号A01P310的加速稳定性数据。

[0275] 图14:批号A01P310的加速稳定性数据,接续。

[0276] 图15:批号P310-01的长期稳定性数据。

[0277] 图16:批号P310-01的长期稳定性数据,接续。

[0278] 图17:批号P310-01的加速稳定性数据。

[0279] 图18:批号P310-01的加速稳定性数据,接续。

[0280] 图19:批号026CNS27的长期稳定性数据。

[0281] 图20:批号026CNS27的长期稳定性数据,接续。

[0282] 图21:批号026CNS27的加速稳定性数据。

[0283] 图22:批号026CNS27的加速稳定性数据,接续。

[0284] 图23:批号G384的长期稳定性数据。

[0285] 图24:批号G384的长期稳定性数据,接续。

[0286] 图25:批号G384的加速稳定性数据。

[0287] 图26:批号G384的加速稳定性数据,接续。

[0288] 图27:批号P02308的长期稳定性数据。

[0289] 图28:批号P02308的长期稳定性数据,接续。

[0290] 图29:批号P02308的加速稳定性数据。

[0291] 图30:批号P02308的加速稳定性数据,接续。

[0292] 图31:批号25CNS27的长期稳定性数据。

[0293] 图32:批号25CNS27的长期稳定性数据,接续。

[0294] 图33:批号25CNS27的长期稳定性数据,接续。

[0295] 图34:批号25CNS27的加速稳定性数据。

[0296] 图35:批号25CNS27的加速稳定性数据,接续。

[0297] 图36:批号25CNS27的加速稳定性数据,接续。

[0298] 图37:批号P02308的长期稳定性数据(T=36M)。

[0299] 图38:批号P02308的长期稳定性数据(T=36M),接续。

[0300] 图39:冻干制剂中每种成分的拉曼光谱:显示结晶和冻干的CNS7056B(L)和冻干的乳糖(R)的特征峰的每个矩形范围

[0301] 图40:CNS7056B在乳糖中的冻干制剂中每种成分的拉曼光谱:结晶CNS7056B(上部);冻干的(无定形)CNS7056B(中部)和冻干的乳糖(无定形)(下部)。

[0302] 图41:冻干制剂和作为参比物的纯结晶(I型)CNS7056B(下部)的拉曼作图区域中选择的结晶CNS7056B(上部3)的有代表性的拉曼光谱。

[0303] 图42:概述批号12PM529-8-1、12PM529-8-2、12PM529-9-1和PM0232/12在初始时间点 $t=0$ 时的稳定性研究结果的表。

[0304] 图43:概述12PM529-8-2、12PM529-9-1和PM0232/12在时间点 $t=4$ 周时的稳定性研究结果的表。

[0305] 图44:概述批号12PM529-8-1、12PM529-8-2、12PM529-9-1和PM0232/12在时间点 $t=13$ 周时的稳定性研究结果的表。

[0306] 图45概述批号L10R5的稳定性研究结果的表。

[0307] 图46概述批号L10R10的稳定性研究结果的表。

[0308] 图47概述批号L10R5S87的稳定性研究结果的表。

[0309] 图48概述批号L20R5的稳定性研究结果的表。

[0310] 图49概述批号L4M110R5和L4M110R10的稳定性研究结果的表。

[0311] 图50概述批号L2M110R5的稳定性研究结果的表。

[0312] 图51概述批号L2M110R10的稳定性研究结果的表。

[0313] 图52作为CNS7057B:乳糖:葡聚糖制剂的葡聚糖含量的函数的临界温度。

[0314] 图53CNS7056B制剂相对于葡聚糖:乳糖比的塌陷温度。

具体实施方式

[0315] I.CNS7056的稳定性;具有所选择的赋形剂的制剂

[0316] 1.制剂

[0317] 冻干了具有如图1和2中详细描述适合的赋形剂选择的瑞马唑仑的苯磺酸盐的总计11种制剂。此外,还制备了包含单独的瑞马唑仑苯磺酸盐的制剂和匹配每种制剂的安慰剂(参见图3)。在下文中,缩写“REM”用于瑞马唑仑的苯磺酸盐。

[0318] 如下制备了每种制剂并且将其填入小瓶中,然后冷冻干燥:

[0319] 将赋形剂溶于约50ml水中。加入REM并且搅拌至溶解。一旦溶解,则用0.5M盐酸/2M氢氧化钠将溶液的pH调整至 3.10 ± 0.05 。按照相同的方式制备了安慰剂溶液和仅包含REM的溶液。将每种溶液制成100ml并且将每种溶液1.2ml等分入2ml小瓶。使用VirtisGenesis 25EL冷冻干燥器、根据如下循环冻干所述制剂:

[0320] 冷冻步骤

[0321]

步骤	温度(°C)	时间(分钟)	压力(mTorr)	保持/变温
1	4	10	--	H
2	-45	490	--	R
3	-45	170	--	H

[0322] 干燥步骤

[0323]

步骤	温度(°C)	时间(分钟)	压力(mTorr)	保持/变温
1	-45	10	100	H

2	-25	200	100	R
3	-25	3640	100	H
4	30	275	70	R
5	30	1300	70	H

[0324] 冷冻干燥后,将样品分别储存在25℃/60%RH和40℃/75%RH下的储藏柜中13周(“RH”是指相对湿度)。

[0325] 分析

[0326] a) 重构时间

[0327] 贮存13周后,用1.2ml冲洗/注射用水一式两份重构了小瓶并且温和地涡旋至混合。记录完全溶解所花的时间。

[0328] b) HPLC

[0329] 为了进行HPLC,用相同溶剂(50/50%v/v乙腈/水)重构了每支小瓶并且用几次冲洗将内容物转入25ml容量瓶(除仅有REM的小瓶以外,将其转入50ml容量瓶)。葡聚糖制剂不溶于样品溶剂并且用100%水稀释。对于每种制剂,还以相同方式分析了安慰剂。除非另有描述,否则一式两份进行分析。

[0330] 结果

[0331] a) 重构时间

[0332] 所有样品的重构时间均为可接受的。

[0333] b) HPLC

[0334] 因水解酯键形成的REM的水解降解物的出现的研究(结果概述在图4中)揭示仅含有REM的样品和包含作为通常使用的用于药物冻干的赋形剂的甘露糖醇的样品仅显示REM的稳定性差,这表明在40℃/75%RH的贮存条件下13周后的降解超过8%。

[0335] 包含甘氨酸的样品显示适度的降解,而包含吸湿性赋形剂(碳水化合物或聚乙烯吡咯烷酮)的所有样品均显示良好或极佳的稳定性。特别是,包含碳水化合物(二糖类或葡聚糖)的样品显示极佳的稳定性,即在40℃/75%RH的贮存条件下13周后降解小于1%。

[0336] 具有不同量的乳糖的样品揭示,所述碳水化合物的量相对于REM的量越大,REM的稳定性越好。此外,通过掺入碳水化合物(例如乳糖)作为内在不稳定的CNS 7056制剂的成分例如甘露糖醇,能够改善该制剂的稳定性。

[0337] 2.CNS 7056的稳定性数据:贮存至多36个月后基于乳糖的制剂批次

[0338] 2.1前言

[0339] 将CNS 7056作为无菌冻干粉末提供给临床应用,所述粉末用于在具有溴丁基橡胶(Bromobutyl)塞的20mL小瓶中重构,适合于静脉内注射。每支小瓶包含26mg CNS 7056。在开发期间,制备了具有25、23和26mg CNS 7056的另外批次。用确定体积的注射用水重构时,剂量溶液的浓度是5mg/mL CNS7056。全部这些产品在冻干产品中包含相同的CNS 7056与乳糖比(即1:13CNS 7056:一水合乳糖)。通过下表1中加粗表示的月份采集所有间隔的稳定性数据:

[0340] 表1:CNS 7056批次的稳定性研究概述

[0341]

注射用 CNS7056 的稳定性的概述			
批次	贮存条件	批次的类型	测试间隔 (月数)
A01P310	25 °C/60% RH	GMP 临床批次, 稳定性	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ^a , 48 ^c
	30 °C/65% RH		0, 1, 3, 6, 9, 12
	40 °C/75% RH		0, 1, 3, 6
P310-01 (B)	25 °C/60% RH	实验室开发批次, 稳定性	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18
	30 °C/65% RH		0, 6, 9, 12
	40 °C/75% RH		0, 1, 3, 6, 9, 12
025CNS27	25 °C/60% RH	实验室开发批次, 稳定性	0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 ^{ab}
	40 °C/75% RH		0, 1, 2, 3, 6, 12 ^b
026CNS27	25 °C/60% RH	实验室开发批次, 稳定性	0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 ^{ab}
	40 °C/75% RH		0, 1, 2, 3, 6 ^b
G384	25 °C/60% RH	实验室开发批次, 稳定性	0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 ^{ab}
	40 °C/75% RH		0, 1, 2, 3, 6 ^b
P02308	25 °C/60% RH	GMP 临床批次, 稳定性	0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ^a , 48 ^c
	40 °C/75% RH		0, 1, 2, 3, 6, 9 ^a , 12
a=加入的稳定性测试间隔。在指定的温度下从其余备用小瓶中取得测试小瓶。 b=目前完成了有关 025CNS27、026CNS27 和 G384 的稳定性研究。 c=任选的时间点。			

[0342] 2.1.1 CNS 7056批次组合物

[0343] 表2不同CNS7056批次的组合物

[0344]

物质	批号#					
	025CNS27	026CNS27	G384	P02308	P310-01(B)	A01P310
CNS7056 碱	25 mg	25 mg	25 mg	23 mg	26 mg	26 mg
一水合乳糖	433 mg	433 mg	433 mg	398 mg	450.3 mg	450.3 mg
0.12 M NaOH / 0.12 M HCl	qs 至 pH 3.1	qs 至 pH 3.1	qs 至 pH 3.1	qs 至 pH 3.1	qs 至 pH 3.1	qs 至 pH 3.1

[0345] qs=充分添加量

[0346] 2.1.2冷冻干燥条件

[0347] 所述批次的冷冻干燥条件如下表3—7中所示:

[0348] 表3:批号025CNS27的冷冻干燥循环:

[0349]

步骤	工艺	贮存温度 (°C)	变温 (°C/min)	保持时间 (min)	压力 (mTorr)
1	载样	4	0	30	n/a
2	冷冻	-45	0.1	180	n/a
3	初级干燥	-25	0.1	1700	100
4	次级干燥	30	0.2	1300	75
5	结束	在 95% 纯氮气下用塞子塞住小瓶			

[0350] 表4:批号026CNS27的冷冻干燥循环:

[0351]

步骤	工艺	贮存温度 (°C)	变温 (°C/min)	保持时间 (min)	压力 (mTorr)
1	载样	4	0	120	n/a
2	冷冻	-45	0.1	300	n/a
3	初级干燥	-30	0.1	2885	100
4	初级干燥	-25	0.2	4100	100
4	次级干燥	30	0.2	1580	75
5	结束	在 95% 纯氮气下用塞子塞住小瓶			

[0352] 表5:批号G384的冷冻干燥循环:

[0353]

步骤	工艺	贮存温度 (°C)	变温 (°C/min)	保持时间 (min)	压力 (mTorr)
1	载样	4	0	10	n/a
2	冷冻	-45	0.1	300	n/a
3	初级干燥	-25	0.1	3640	100
4	次级干燥	30	0.2	1125	70
5	结束	在 95% 纯氮气下用塞子塞住小瓶			

[0354] 表6:批号P02308的冷冻干燥循环:

[0355]

步骤	工艺	贮存温度 (°C)	变温 (°C/min)	保持时间 (min)	压力 (mTorr)
1	载样	4	0	60	n/a
2	冷冻	-45	0.1	180	n/a
3	初级干燥	-25	0.1	3640	100
4	次级干燥	30	0.2	1300	75
5	结束	在 95% 纯氮气下用塞子塞住小瓶			

[0356] 表7:批号A01P310的冷冻干燥循环:

[0357]

步骤	工艺	贮存温度 (°C)	变温 (°C/min)	保持时间 (min)	压力 (mTorr)
1	载样	4	0	60	n/a
2	冷冻	-45	0.1	210 ^a	n/a
3	初级干燥	-25	0.1	3640	100
4	次级干燥	30	0.2	1300	75
5	结束	在 95%纯氮气下用塞子塞住小瓶			

a = 包括冷凝器制备的 30 分钟

[0358] 2.2分析方法

[0359] 2.2.1冻干产品的外观

[0360] 目视检查相同的CNS 7056小瓶(每种贮存条件下6支),记录外观并且将小瓶放回贮存。还比较了一组已经在2—8°C相同二次包装中储存的小瓶,以评价在这些对照品与在升温下储存的那些样品之间是否存在差异(特别是颜色方面)。

[0361] 2.2.2 CNS7056小瓶内容物、重构时的浓度和相关物质

[0362] CNS7056含量测定和相关物质测定通过HPLC确定)。为了这一目的,将适当体积的WFI加入到每支小瓶中并且涡旋至实现完全溶解。谨慎地取下密封物和塞子并且彻底地向100ml容量瓶中冲洗塞子。将含有稀释剂洗涤液的小瓶内容物转入容量瓶。将吸收剂加入以达到100mL体积(分别等于0.23、0.25或0.26mg/mL浓度)。通过HPLC,使用如下条件分析样品:

[0363] 柱:YMC ODS-AQ, 250x 4.6mm, 3μm粒径

[0364] 流动相:Res A:0.01%三氟乙酸水溶液

[0365] Res B:0.01%三氟乙酸的乙腈溶液

[0366] 梯度:

[0367]

时间(mins)	%A	%B
0	75	25
20.0	60	40
30.0	20	80
32.0	20	80
32.5	75	25
40.0	75	25

[0368] 流速:1.0ml/min

[0369] 柱温:40°C

[0370] 自动采样器:环境(ambient)

[0371] 检测:230nm的UV

[0372] 注射体积:10μl

[0373] 运行时间:40min

[0374] CNS7056的保留时间约为15分钟。通过比较具有类似色谱行为的参比溶液测定CNS

7056含量。通过归一化面积%测定相关物质。

[0375] 通过下列方程计算重构溶液的浓度:

$$[0376] \quad \text{CNS7056 碱 (mg)} = \left(\frac{\text{样品峰面积}}{\text{整个运行过程的平均峰面积标准品 1}} \right) \times \frac{Wt_{std1}}{50} \times \frac{MWt_{\text{CNS7056 碱}}}{MWt_{\text{CNS7056B}}} \times \frac{P}{100} \times DF$$

[0377] 其中

[0378] Wt std1是用于制备标准品1的CNS7056B参比物质的重量 (mg)

[0379] MWt CNS7056碱是CNS7056游离碱的分子量=439.3

[0380] MWt CNS7056B是CNS7056苯磺酸盐的分子量=597.5

[0381] P是根据参比标准品的A的C的宣称的含量

[0382] DF是稀释因子

$$[0383] \quad \text{CNS7056 碱 (mg)} = \left(\frac{\text{样品峰面积}}{\text{整个运行过程的平均峰面积标准品 1}} \right) \times \frac{Wt_{std1}}{50} \times \frac{MWt_{\text{CNS7056 碱}}}{MWt_{\text{CNS7056B}}} \times \frac{P}{100} \times DF$$

[0384] 其中

[0385] Wt std1是用于制备标准品1的CNS7056B参比物质的重量 (mg)

[0386] MWt CNS7056碱是CNS7056游离碱的分子量=439.3

[0387] MWt CNS7056B是CNS7056苯磺酸盐的分子量=597.5

[0388] P是根据参比标准品的A的C的宣称的含量

[0389] DF是稀释因子

[0390] 为了测定相关物质,通过将保留时间与参比标准色谱图中CNS7056的保留时间进行比较,鉴定CNS7056。根据下列公式将每种单个的所检测的相关物质的量计算为每次样品注射的面积百分比:

$$[0391] \quad \text{面积}\% = \left(\frac{A}{T} \right) \times 100$$

[0392] 其中,A=相关物质峰的面积

[0393] T=色谱图中所有峰的总面积

[0394] 2.2.3手性纯度

[0395] 通过HPLC,使用下列条件测定CNS 7056的手性纯度:

[0396] 柱:Chiralpak IC,250x 4.6mm,5μm粒径

[0397] 流动相:磷酸盐缓冲液pH 7.0/水/乙腈10/40/50,v/v/v

[0398] 样品溶剂:水/乙腈50/50,v/v

[0399] 流速:0.7ml/min

[0400] 柱温:40℃

[0401] 自动采样器:环境

[0402] 检测:250nm的UV

[0403] 注射体积:10μl

[0404] 运行时间:35分钟

[0405] CNS 7056S-对映体的保留时间约为21.3min,且CNS 7056R-对映体的保留时间约为17.8min (RRT=0.84)。根据下列公式计算手性纯度:

[0406]
$$\text{面积}\% = \left(\frac{A}{T} \right) \times 100$$

[0407] 其中, A=R-CNS7056峰的面积

[0408] T=CNS7056和R-CNS7056峰的总面积

[0409] 2.2.4重构后小瓶中的溶液体积(Ph.Eur. 2.9.17)

[0410] 用5.0ml注射用水(WFI) Ph.Eur., 使用配有适合的针头的5ml BD注射器重构单支小瓶。当完全重构时, 使用注射器和21号针头取出内容物并且将其转入标有刻度的10ml量筒。

[0411] 2.2.5重构的外观

[0412] 记录重构后溶液的外观。

[0413] 2.2.6重构时间

[0414] 用5.0ml注射用水(WFI) Ph.Eur., 使用5ml BD注射器和适合的针头重构2支小瓶。当完全重构时, 并且记录完全溶剂所需的时间。

[0415] 2.2.7 pH值

[0416] 在使用配有适合的针头的5ml BD注射器添加5.0ml注射用水(WFI) Ph.Eur. 后测定2种重构溶液的pH。测定来自2支小瓶中每一支的1个等分试样的pH。

[0417] 2.2.8同渗质量摩尔浓度

[0418] 在使用配有适合的针头的5ml BD注射器添加5.0ml注射用水(WFI) Ph.Eur. 后测定2种重构溶液的同渗质量摩尔浓度。根据涉及已知同渗质量摩尔浓度的溶液的冰点降低, 测定来自2支小瓶中每一支的1个等分试样的同渗质量摩尔浓度。为了这一目的, 用冰点降低渗透计测定100μl重构的CNS 7056溶液。

[0419] 2.2.9含水量

[0420] 通过比色卡尔·费歇尔(Karl Fischer)滴定测定含水量。通过将CNS 7056冻干粉末的小瓶的全部内容物溶于无水二甲基甲酰胺(DMF)中并且将已知体积的该溶液注入比色卡尔·费歇尔仪器的阳极电解液中, 测定小瓶CNS 7056药物产品的含水量。在卡尔·费歇尔反应中, 水与碘以1:1之比反应。通过测定卡尔·费歇尔反应所需要的将碘离子氧化成碘所需的电库仑数, 确定水的量。库仑数用于计算以μg滴定的水的量, 其由仪器显示。

[0421] 使用下列设备和试剂:

[0422] 卡尔·费歇尔滴定仪:Mitsubishi CA-100

[0423] 阳极电解液:Hydranal Coulomat AG

[0424] 阴极电解液:Hydranal Coulomat CG

[0425] 根据下列公式计算CNS7056冻干粉末的含水量:

[0426]
$$\text{每小瓶的含水量 (mg)} = \frac{(M_{\text{sample}} - M_{\text{solvent}})}{1000} \times \frac{(W_{\text{solvent}}/D_{\text{Solvent}})}{V_{\text{titration}}}$$

[0427]
$$\text{含水量, \%w/w} = \frac{\text{每小瓶的含水量}}{(S_{\text{vial}})} \times 100$$

[0428] 其中:

[0429] M_{sample} = 添加到滴定容器中的样品溶液中水的量(μg)

[0430] M_{solvent} = 添加到滴定容器中的溶剂空白中平均的水量(μg)

[0431] Wsolvent=添加到小瓶中的DMF的重量(g)

[0432] Dsolvent=溶剂的密度(g/ml)

[0433] 对于DMF d=0.944g/ml,来源CRC手册第81版

[0434] Vtitration=添加到滴定容器中的溶液的体积(ml)

[0435] Svial=计算的固体总量/小瓶,包括水(mg)

[0436] 2.2.10通过UV进行ID

[0437] 对单一小瓶一式两份进行分析。通过比较药物产品光谱与参比光谱确认通过UV进行的鉴定。

[0438] 2.2.11亚可见(Sub visible)颗粒物(EP 2.9.19)

[0439] 用适合的无菌注射器和针头,用5mL WFI重构10支小瓶。在无菌条件下将小瓶汇集在一起并且根据欧洲药典2.9.19进行分析。

[0440] 2.2.12亚可见颗粒物(EP 2.9.19)

[0441] 使用5mL WFI,用适合的无菌注射器和针头重构10支小瓶。在无菌条件下将小瓶汇集在一起并且根据欧洲药典2.9.19进行分析。

[0442] 2.2.13细菌内毒素

[0443] 通过作为具有极限<0.5EU/mg的限度试验的鲎阿米巴样细胞溶解物(LAL)凝胶-凝块法测定细菌内毒素。为了这一目的,使用具有宣称灵敏度等于0.03EU/ml的LAL。使用下列公式对内毒素定量:

$$[0444] \text{样品中的内毒素浓度 (EU/mg)} = \frac{\text{溶解物灵敏度}(\lambda) \times \text{试验稀释因子}}{\text{样品浓度}}$$

[0445] 其中:

[0446] 溶解物灵敏度=0.03EU/ml

[0447] 样品浓度=5mg/ml

[0448] 2.2.14无菌性

[0449] 通过各用5ml无菌胨(peptonate)水(0.1%)重构冻干的CNS 7056并且将样品在30—35℃在100ml巯基乙酸培养基THG)中和在20—25℃在100ml胰酶大豆肉汤(TSB)中温育,测定无菌性。将温育进行不少于14天。每2—3天目视检查培养基中微生物增殖的存在。如果无微生物生长,则检查的样品满足试验要求(无菌)。

[0450] 2.3结果

[0451] 将在25℃/60%相对湿度(RH)或在40℃/75%RH(所谓的“加速稳定性”分析)下贮存后上述批号的稳定性分析结果概述在图11—36中。

[0452] 2.4概述

[0453] 测试的CNS 7056的制剂显示极佳的长期稳定性,其已经支持了药物产品36个月的贮存期限。

[0454] 3.贮存36个月后的稳定性数据

[0455] 将CNS 7056批号P02308进行稳定性研究,其中将小瓶在25℃/60%RH下储存36个月。

[0456] 对于批号组合物和冷冻干燥条件,参见2.1章。对于分析方法描述,参见2.2章。

[0457] 3.1结果

[0458] 将在25℃/60%相对湿度(RH)下贮存达到且包括36个月后的批号P02308的稳定性分析结果概述在图27-30中。

[0459] 3.2概述

[0460] 在25℃/60%RH贮存后(T=36个月)对批号P02308进行的所有测试均在规定的接受标准内。在T=36个月时所有样品的冻干产品的外观、溶液的完整性、重构的时间、pH和同渗质量摩尔浓度均完全在规格内。

[0461] 在25℃/60%RH时的CNS7056B小瓶含量为23.4毫克/小瓶,其与所有前述结果一致。这些结果完全在规格内。主要的CNS 7056水解产物CNS7054X(RRT 0.59)在25℃/60%RH下从最初数月时的0.07%增加至0.29%。

[0462] 与初始时的0.65%相比,在T=36个月的时间点观察到总杂质结果为0.80%。这些结果与来自在40℃/75%RH加速稳定性贮存条件下贮存12个月的支持性数据一起仅反映出在这一有意义的时间期限内降解轻微增加,且表明CNS 7056与乳糖组合的稳定化效果。

[0463] 在25℃/60%RH下T=36个月时的含水量为0.68%,这表明从初始时的0.27%增加。认为这种增加归因于随时间推移发生的从塞子中水解吸。这些结果完全在规格内。

[0464] 3.3结论

[0465] 所有参数均在规格内且唯一值得注意的趋势在于水解产物CNS7054X和含水量的预期增加。CNS 7054X的增加速率与此前生产/测试的注射用实验室非GMP开发批次的CNS 7056类似。

[0466] 4.通过拉曼作图评价CNS 7056的冻干乳糖制剂中的结晶物质

[0467] 4.1前言

[0468] XRPD研究显示CNS 7056的冻干制剂是无定形的,但是,在极化光显微镜检查下检查物质时,有在无定形基质中存在结晶物质的证据。为了揭示出该结晶物质是否归因于CNS 7056或一些其它成分,例如一水合乳糖,进行拉曼作图分析。该研究利用共焦拉曼发散显微镜使用拉曼作图研究冻干乳糖制剂内CNS 7056的物理形式。在拉曼作图实验中,一旦从焦点对准的样品表面完成第一个拉曼光谱采集,则按照预定步骤移动样品台(正常情况下是几个到几十个微米)并且采集另一个光谱。持续该步骤值至覆盖了所选择的分析区域并且构建了超光谱(hyperspectral)数据集。制备样品以确保其表面是平坦的,因为这避免在从一个数据点到另一个数据点的数据采集过程中重调显微镜焦距的需求。然后处理超光谱数据的三次幂以基于研究中样品的每个成分的可区分的特定拉曼峰(指纹)生成化学图像。由此生成的所述化学图像随后可以建立所选择的研究样品区域内的每个成分的变化。结晶(I型多晶型物)、无定形(冻干的)CNS 7056B和冻干的(无定形)乳糖以拉曼为特征,且结晶CNS7056B的特征拉曼峰用于生成结晶CNS7056B的化学图像。乳糖的化学图像也基于其自身的特征峰生成。对CNS 7056B的冻干制剂的一个区域作图以确定(如果存在)冻干乳糖制剂的作图区域内结晶(I型)CNS 7056B的含量(基于未校准的面积比)和分布。本研究的目的在于建立乳糖制剂内的结晶物质是否归因于CNS 7056B或一些其它成分,例如一水合乳糖。

[0469] 4.2.材料和方法

[0470] 在拉曼作图研究中测试了下列样品:

[0471] CNS 7056B(I型)

[0472] □项目/批号:SOL 12621/5

- [0473] ☐外观:白色粉末
- [0474] ☐药物的参考编号:PM0553/08
- [0475] 注射用CNS 7056 (从Paion收到)
- [0476] ☐项目/批号:P02308
- [0477] ☐外观:白色冻干粉末
- [0478] ☐药物的参考编号:PM0554/08
- [0479] 冻干的CNS 7056 (无定形)
- [0480] ☐项目/批号:05/CNS/06
- [0481] ☐外观:白色冻干粉末
- [0482] ☐药物的参考编号:PM0555/08
- [0483] 冻干的乳糖 (从Paion收到)
- [0484] ☐项目/批号:028/CNS/27
- [0485] ☐外观:白色冻干粉末
- [0486] ☐药物的参考编号:PM0548/08
- [0487] 所提供的材料的拉曼光谱
- [0488] 使用共焦Nicolet Almega XR发散拉曼显微镜对所提供的结晶(I型)和无定形(冻干的)CNS7056B和无定形乳糖(冻干的)进行拉曼光谱测定。相应地选择可区分的结晶(I型)CNS7056B和无定形乳糖(冻干的)的拉曼峰用于生成化学图像并且建立在如下所示的冻干制剂的检查区域内的每一变化形式。
- [0489] 使用共焦发散拉曼显微镜的拉曼作图
- [0490] 对冻干制剂的一个区域进行拉曼作图。对于每次测定,对一个区域(例如300x 300 μm^2)进行拉曼作图。然后分别基于结晶CNS7056B和无定形乳糖(冻干的)的可区分的拉曼峰产生化学图像。这些操作能够在所选择的样品区域内鉴定结晶CNS7056B(可能从冻干的乳糖制剂中重结晶)和无定形乳糖(冻干的)。随后,由此产生的化学图像用于分别表示结晶CNS7056B和乳糖(冻干的)在作图区域内的分布。
- [0491] 拉曼技术
- [0492] 拉曼光谱
- [0493] 通过共焦Nicolet Almega XR发散拉曼显微镜,使用如下条件分析样品的拉曼光谱:
- [0494] ☐暴露时间:1.0s
- [0495] ☐每一光谱的暴露时间:10
- [0496] ☐针孔大小:100 μm
- [0497] ☐光谱范围:完整(单一光栅)
- [0498] ☐激光:在100%功率下的He Ne 633nm
- [0499] ☐目镜:50x/0.75(放大镜/数值孔径数)
- [0500] 此后,使用软件OMNICTM v7.3,通过基线扣除(BS),校正所测定的拉曼光谱。
- [0501] 拉曼作图
- [0502] 用手轻轻地压每一样品,使得作图区域具有基本上平坦的表面。使用如下条件采集用于作图的拉曼光谱数据:

[0503] ☐ 暴露时间:5.0秒

[0504] ☐ 暴露时间:10

[0505] ☐ 针孔大小:100pm

[0506] ☐ 波长范围:1700~300cm⁻¹ (多光栅)

[0507] ☐ 激光:He Ne 633nm (100% 功率)

[0508] ☐ 目镜:50x/0.75

[0509] ☐ 面积:约300x 300μm

[0510] ☐ 扫描步长:10pm

[0511] 然后使用软件OMNICTM v7.3,通过基线校正和归一化,修饰来自作图的所测定的拉曼光谱数据。

[0512] 4.3结果和讨论

[0513] 4.3.1冻干制剂中每种成分的拉曼光谱

[0514] 使用材料和方法中所述的方法采集结晶(I型多晶型物)和无定形(冻干的)CNS7056B和无定形乳糖(冻干的)的拉曼光谱。正如图39中所示,随后相应地选择拉曼峰:结晶CNS7056B的约1620cm⁻¹和冻干的乳糖的约365cm⁻¹。这些峰对于所述材料而言是独特的,使得可以相应地生成结晶CNS7056B和乳糖(冻干的)的化学图像。冻干制剂中包含的每种成分的拉曼光谱的完整范围如图40和41中所示。

[0515] 4.4概述

[0516] 所得到的数据显示在这种主要由无定形CNS7056B组成的冻干制剂中存在结晶CNS7056B,此外,可以显示CNS7056B和赋形剂在这种冻干制剂中的均匀分布。

[0517] 在所测试的冻干产品中,约9%的数据点包含相当于结晶CNS7056B的信号。但是,不能从这些结果中得出结论:在无定形乳糖基质中实际w/w(%)存在结晶CNS 7056B,因为未进行校准。

[0518] II.冻干和喷雾干燥制剂的制备和稳定性评价分析

[0519] 制备具有相同配方的冻干和喷雾干燥的制剂并且测试稳定性。

[0520] 1.喷雾干燥的CNS7056B制剂(含有乳糖)的制备

[0521] 将CNS7056B(2型,批号10201126,5.1g)和Emprove一水合乳糖(139.2g)溶于750ml去离子(DI)水,同时加热至~50℃,然后过滤,冷却至室温。检查pH,不调整,因为其3.1。使用如下参数喷雾干燥该溶液:入口温度150℃。泵速=10%(20ml,7mins),风扇设定=50%。收率59.5g。通过卡尔·费歇尔测定含水量并且将其用于计算填充重量/小瓶(997mg)。给58支小瓶填充997mg喷雾干燥的制剂。将30支小瓶放入带有轻微开放的盖的真空烘箱。在50℃吹氮气下真空(~250psi)干燥这些小瓶24小时。然后用氮气冲洗隔室,然后在氮气下快速封闭小瓶。这些样品称作12PM529-8-2。在未干燥的情况下封闭28支小瓶。这些样品称作12PM529-8-1。用铝封闭物波状密封所有小瓶。

[0522] 2.喷雾干燥的API(CNS7056B)的按比例放大

[0523] 将CNS7056B(2型,批号10201126,20g)溶于2900ml DI水。过滤该溶液,然后使用如下参数将其喷雾干燥:入口温度130℃,出口温度82-79℃。泵速=10%(20ml,7mins),风扇设定=30%。收率未记录。使用溶于812ml DI水中的CNS7056B(2型,批号10201126,5.6g)重复该过程,得到2.2g总收率(来自两次试验)的白色粉末。样品称作12PM529-9-1。

[0524] 3. 冷冻干燥的(冻干的) API (CNS7056B) 的制备

[0525] 制备CNS7056B的水溶液(2.2g的批号10201126, 2型, PM0232/12, 230ml水)。将其放入圆底烧瓶(rbf)并在液氮中‘壳体冷冻’, 然后在5天内冻干。刮出得到的松散的白色固体, 打碎(~2g)。样品称作12PM529-10-1。

[0526] 4. 对冻干和喷雾干燥的制剂和喷雾干燥的API的加速稳定性研究

[0527] 将储存在螺纹状小瓶中的干燥(12PM529-8-2)和未干燥的(12PM529-8-1)喷雾干燥的CNS7056B制剂与作为参比的冻干的CNS7056B制剂(CNS2501A)和喷雾干燥的无定形API(12PM529-9-1)一起置于加速稳定性研究中。将样品在40℃/75%RH下储存4和13周以及在55℃下储存4周, 并且分析外观、含量测定、相关物质、含水量、XRPD、重构时间和重构后的外观。

[0528] 4.1. 结果

[0529] 将来自稳定性研究的结果提供在图42—44中并且可以概述如下:

[0530] 喷雾干燥的制剂(在另外干燥前密封)在 $t=0$ 时具有稍高于冻干制剂CNS 2501A即批号(~0.73/0.67%与0.48%)的起始总杂质水平。这可能是由于涉及更高温度的制备过程, 且可以在按比例放大时优化。

[0531] 真空干燥的喷雾干燥制剂样品(12PM529-8-2)具有与所提供的冻干样品类似的含水量(0.24%与0.34%)。未干燥的喷雾干燥的制剂样品(12PM529-8-1)具有显著更高的含水量(2.87%), 正如无定形喷雾干燥的API (CNS7056B, 12PM529-9-1) 那样。

[0532] ‘干的’喷雾干燥的制剂(12PM529-8-2)显示与冻干制剂类似的稳定性。在4周后两种样品的总杂质都增加了~0.2% (在55℃稍高于在40/75), 且在40/75下13周后两种样品实际上仅增加了~0.05%。

[0533] ‘湿的’喷雾干燥的制剂(12PM529-8-1)具有稍低于其它制剂样品的稳定性, 但在40/75下13周后杂质仍然在规格内(总杂质从在 $t=0$ 时的0.67%增加至在 $t=13$ 周时的1.33%)。

[0534] 喷雾干燥的API (CNS7056B, 12PM529-9-1) 显示显著的不稳定性, 其中总杂质增加至1.94% (4周, 在55℃)、2.56% (4周, 在40/75) 和3.35% (13周, 在40/75)。这证实乳糖制剂在稳定性试验期间显著地使得API稳定, 即使在该制剂中存在与API样品类似的含水量。

[0535] 正如所预期的, 所观察到的主要杂质是水解产物CNS7054X。

[0536] 5. 使用拉曼作图研究喷雾干燥制剂和冻干制剂中的API分布和形式

[0537] 打开一瓶冻干配制的产品(在乳糖中的CNS7056B, 批号CNS2501A)并且随即采样4次。然后将每次采样的部分置于显微镜载玻片上, 并且对制剂样品表面的小区域进行拉曼作图(~300x300 μm)。与冻干的(无定形)和结晶API (CNS7056B, 1型和2型) 和冻干的(无定形)和结晶(一水合物)乳糖的参比样品对比加工数据。分析作图以确定API在制剂内的分布, 然后如果检测到任何相分离(API区域), 则分析它们以评价API的物理形式。进行第二次实验, 其中打开一瓶新的冻干配制的产品(在乳糖中的CNS7056B, 批号CNS2501A), 并且从饼状物的上部、中部和底部采样。再次通过如上所述的拉曼作图分析这3种样品。此外, 在较小区域内(~20x20 μm)对上部 and 底部样品的2个区域更详细地作图。还通过拉曼作图再分析另外3个批号的冻干配制的产品(乳糖中的CNS7056B): 批号P02308、A01P301和P3 01-02N。在这些实验中作图区域的大小为~120x100 μm 。

[0538] 5.1批号CNS2501A的结果

[0539] 加工拉曼作图数据以得到‘化学图像’，其显示对该图每一点上检测的拉曼光谱与如下的类似性：

[0540] a) 在355cm⁻¹的赋形剂主峰(即乳糖)；

[0541] b) 在1580cm⁻¹的API (CNS7056B) 主峰；

[0542] c) 与整个赋形剂光谱(乳糖)的相关性。

[0543] 数据显示，如在分析2支不同小瓶的7个不同刮取样品后提供的，在批号CNS2501A中发现没有相分离和API重结晶。API和乳糖的分布均匀且未发现分离区域或API的颗粒。这提示在冻干制剂批次CNS2501A中形成了API在乳糖中真正的分子分散体。

[0544] 5.2批号P02308、A01P301和P301-02N的结果

[0545] 如5.1章中所述，加工拉曼作图数据。

[0546] 如基于每批的一组作图数据所提供的，数据显示在批号P02308、A01P301和P301-02N中无相分离和API的重结晶。API和乳糖的分布均匀且未发现分离区域或API的颗粒。这提示在批号P02308、A01P301和P301-02N的冻干制剂中形成了API在乳糖中的分子分散体(注意：在此前对批号P02308进行的作图中发现了一些相分离。这提示在该批号中分离(结晶)的API的分布不均匀。

[0547] 6. 概述

[0548] 可以成功地研发并且测试与目前冻干(冷冻干燥的)产品等同的喷雾干燥的制剂。

[0549] 通过XRPD和拉曼分析显示喷雾干燥和冻干的制剂二者都完全是无定形的和单相的(即，没有可检测到的分离的结晶API)。喷雾干燥的制剂具有稍微更高的杂质水平(～0.7%总杂质对比冻干产品的～0.5%)。推测这是在喷雾干燥生产过程中形成的并且可以通过工艺优化将其降低。

[0550] 在40℃/75%RH 13周和在55℃4周内，完全干燥的喷雾干燥的制剂显示与冻干产品等同的稳定性。未干燥的喷雾干燥的制剂(3%水)显示稍差的稳定性，但在40℃/75%RH 13周内仍然在规格内。

[0551] 在光稳定性试验(变成灰色/蓝色二者)中，喷雾干燥的制剂显示与冻干产品类似的颜色改变。API和制剂的光应激的样品的物理分析显示一定的重结晶和水吸附，但没有促成颜色改变的物理形式改变的证据。

[0552] 配制产品的目前冻干批号(CNS2501A)和此前冻干批号(P02308、A01P301和P301-02N)的拉曼作图分析显示API和赋形剂的均匀分布，没有API分离和随后结晶的证据。

[0553] III. 包含二糖二元赋形剂的制剂的制备和稳定性分析

[0554] 1. 目的和研究概要

[0555] 本研究的目的是评价所选择制剂的稳定性。制备了几种CNS7056的冻干的制剂，其包含一水合乳糖，并将pH调整至3.1，API作为苯磺酸盐存在。研究了2种CNS 7056的填充浓度：5mg/ml和10mg/ml。将制剂填充入ISO 10R和ISO 6R透明玻璃小瓶。使填充体积减至4mL/小瓶(当前填充体积是5.2mL)。将现有制剂填充入ISO 10R小瓶，用West 4023/50art.1346塞和West S87J 4416/50塞封闭。评价在ISO 10R小瓶中制备的新制剂与现有制剂的稳定性。除此之外，还测试了在最终临床批次生产框架内冻干的现有制剂(批号A01P310，填充体积5.2mL，ISO 20R透明玻璃小瓶)以生成对比性稳定性数据。。

[0556] 2.方法

[0557] 对样品稳定性进行如下测试：

[0558] • 冻干物的外观。

[0559] • 重构时间。

[0560] • 重构溶液的外观。

[0561] • 卡尔·费歇尔滴定的含水量。

[0562] • HPLC含量测定/相关物质。

[0563] • 同渗质量摩尔浓度(仅在0时间)。

[0564] 3.批次描述

[0565] 将经受稳定性测试的批次的产品组成概述如下。

[0566]

制剂 (赋形剂重量比)	CNS 7056 浓度	小瓶	填充体积	塞子	产品参考号
乳糖 参比(当前)制剂	5 mg/mL	6R	4mL	West 4023/50 art. 1346	L6R5
		10R	4mL	West 4023/50 art. 1346	L10R5
				West S87 J 4416/50	L10R5S87
		20R	5.2mL	West 4023/50 art. 1346	L20R5
	10 mg/mL	6R	4mL	West 4023/50 art. 1346	L6R10
		10R	4mL	West 4023/50 art. 1346	L10R10
乳糖：甘露糖醇 (4：1)	5 mg/mL	6R	4mL	West 4023/50 art. 1346	L4M16R5
		10R	4mL	West 4023/50 art. 1346	L4M110R5
	10 mg/mL	6R	4mL	West 4023/50 art. 1346	L4M16R10
		10R	4mL	West 4023/50 art. 1346	L4M110R10
乳糖：甘露糖醇 (2：1)	5 mg/mL	6R	4mL	West 4023/50 art. 1346	L2M16R5
		10R	4mL	West 4023/50 art. 1346	L2M110R5
	10 mg/mL	6R	4mL	West 4023/50 art. 1346	L2M16R10
		10R	4mL	West 4023/50 art. 1346	L2M110R10

[0567] 4.稳定性程序

[0568] 将稳定性程序概述在下表中：

[0569]

制剂(赋形剂重量比)	产品参考号	稳定性
乳糖 参比(当前)制剂	L6R5	1 个月
	L10R5	3 个月
	L10R5S87	3 个月
	L20R5	3 个月
	L6R10	1 个月
	L10R10	1 个月
乳糖 4 : 甘露糖醇 1	L4M16R5	1 个月
	L4M110R5	1 个月
	L4M16R10	1 个月
	L4M110R10	1 个月
乳糖 2 : 甘露糖醇 1	L2M16R5	1 个月
	L2M110R5	1 个月
	L2M16R10	1 个月
	L2M110R10	1 个月

[0570] 5.稳定性计划

[0571] 将稳定性计划概述在下表中：

[0572]

贮存条件 40°C±2°C / 75%±5% RH 和 55°C±5°C		
1 个月研究测试	时间 0	1M
冻干外观(对全部 5 支小瓶记录)	√	√
重构时间	√	√
重构溶液的外观	√	√
含水量(KF 滴定)	√	√

[0573]

贮存条件 40°C±2°C / 75%±5% RH 和 55°C±5°C		
1 个月研究测试	时间 0	1M
HPLC (含量测定/相关物质)	√	√
同渗质量摩尔浓度	√	—

[0574]

贮存条件 55°C±5°C		
3 个月研究测试	时间 0	1M
冻干外观(对全部 5 支小瓶记录)	√	√
重构时间	√	√
重构溶液的外观	√	√
含水量(KF 滴定)	√	√
HPLC(含量测定/相关物质)	√	√
同渗质量摩尔浓度	√	—

[0575]

贮存条件 25°C±2°C / 60%±5% RH			
3 个月研究测试	时间 0	1M	3M
冻干外观(对全部 5 支小瓶记录)	√	—	√
重构时间	√	—	√
重构溶液的外观	√	—	√
含水量(KF 滴定)	√	—	√
HPLC(含量测定/相关物质)	√	—	√
同渗质量摩尔浓度	√	—	—

[0576]

贮存条件 40℃±2℃ / 75%±5% RH			
3 个月研究测试	时间 0	1M	3M
冻干外观(对全部 5 支小瓶记录)	√	√	√
重构时间	√	√	√
重构溶液的外观	√	√	√

[0577]

贮存条件 40℃±2℃ / 75%±5% RH			
3 个月研究测试	时间 0	1M	3M
含水量(KF 滴定)	√	√	√
HPLC(含量测定/相关物质)	√	√	√
同渗质量摩尔浓度	√	—	—

[0578] 6. 稳定性结果

[0579] 将在本研究框架下采集的结果提供在图 45—51 中并且可以将它们概述如下：

[0580] 在 40℃75%RH(1 个月) 贮存的样品

[0581] • 制剂 L2M110R5 和 L2M110R10 中冻干饼状物的外观的一些改变。一些小瓶的 L20R5 (目视检查后弃去的临床批次小瓶) 显示不同的冻干饼状物外观。

[0582] • 预期的含水量增加 (在 L20R5; L2M110R10 中未观察到)。

[0583] • 总杂质少量增加 (在 L10R10; L10R5S87; L20R5 中未观察到)。HPLC 含量测定实际上保持恒定。

[0584] • 已知杂质 CNS7054X 的增加。

[0585] 在 40℃75%RH 下贮存 3 个月后的样品 (仅 L10R5; L10R5S87 和 L20R5 制剂)。

[0586] 饼状物和重构溶液的外观均未发生任何改变 (发现 L20R5 样品的一些饼状物皱缩)。

[0587] 含量测定保持不变。

[0588] L10R5[0589] • 含水量进一步增加 (任何情况下 %H₂O < 1.0%)。

[0590] • 因 CNS7054X 导致杂质进一步轻微增加。

[0591] L10R5S87[0592] • 含水量进一步增加 (任何情况下 %H₂O < 1.0%)。

[0593] • 因 CNS7054X 导致杂质进一步轻微增加。

[0594] L20R5 (目视检查)[0595] • 含水量进一步增加 (任何情况下 %H₂O < 1.0%)。

[0596] • 主要因 CNS7054X 导致杂质含量进一步轻微增加。

[0597] 在55℃ (1个月) 贮存的样品。

[0598] • 发现制剂L2M110R5、L2M110R10、L4M110R5和L4M110R10的冻干饼状物皱缩且颜色成淡黄色。一些小瓶的L20R5 (目视加查后弃去的临床批次小瓶) 显示炭状的冻干饼状物。

[0599] • 含水量增加 (在L20R5中未观察到)。

[0600] • 总杂质增加 (在L10R5; L10R10中总杂质低于1.00%)。同时HPLC含量测定的减少可忽略不计。

[0601] • 已知杂质CNS7054X的增加。

[0602] • 在L20R5、L4M110R5、L4M110R10、L2M110R5、L2M110R10中另外的杂质超过LOQ。

[0603] • 在其重构时轻微存在泡沫体 (不持久)。

[0604] • 在25℃/60%RH贮存1个月后的L10R5; L10R5S87和L20R5制剂。

[0605] • 饼状物和重构溶液的外观未发生任何改变。

[0606] • 含量测定保持不变。

[0607] L10R5

[0608] 含水量轻微增加 (任何情况下% H_2O <1.0%)。

[0609] 因CNS7054X导致杂质进一步轻微增加。

[0610] L10R5S87

[0611] 含水量未增加。

[0612] 杂质含量实际上保持不变。

[0613] L20R5 (目视检查)

[0614] 含水量增加 (任何情况下% H_2O <1.0%)。

[0615] 杂质含量增加主要归因于CNS7054X。

[0616] IV. 包含二糖/葡聚糖的制剂的制备和稳定性分析, 作为减少冻干时间的手段

[0617] 1. 目的

[0618] 在本研究中, 研究了包含乳糖和葡聚糖的几种CNS7056冻干物制剂。改变二糖与葡聚糖之比以便操纵比玻璃化转变温度 (T_g') 和塌陷温度 T_c , 且由此减少冻干时间。与二糖乳糖相比, 葡聚糖具有更高的 T_g' , 因此可以作为塌陷温度调节剂起作用。

[0619] 在不同冻干方案中总计制备并且测试了10种制剂。

[0620] 2. 制剂

[0621] 2.1. 制剂组成

[0622] 制备了如下表中所概括的2种CNS7056制剂, 它们仅包含葡聚糖 (001/PAN/13) 或包含乳糖和葡聚糖的混合物 (002/PAN/13):

[0623]

名称	制剂
001/PAN/13	50:440, 7056:葡聚糖
002/PAN/13	50:220:220, 7056:乳糖:葡聚糖

[0624] 2.2. 制剂制备

[0625] 2.2.1.溶液的制备

[0626] 根据下列方案制备了包含12mg/mL CNS7056的溶液:

[0627] • 在磁力搅拌下加入API (CNS 7056苯磺酸盐) 至85%的最终体积;

[0628] • 在避光、环境下搅拌3小时;

[0629] • 对全部制剂检查pH(标称pH 3.2) 并且将其调整至pH 3.0;

[0630] • 再搅拌20分钟:外观无显著改变;

[0631] • 制成90%最终体积;

[0632] • 再搅拌20分钟;

[0633] • 制剂1-2显示淡黄色,轻微浑浊;

[0634] • 检查pH,全部标称pH 3;

[0635] • 制成最终体积并且再搅拌20分钟;

[0636] • 制剂1-2外观无改变,在浓缩制剂中未溶解的物质更少;

[0637] • 过滤(0.22 μ m PVDF) 制剂1-2;[0638] • 将浓缩制剂过滤(0.22 μ m PVDF) 的浓缩制剂再搅拌25分钟;

[0639] • 全部过滤物澄清,淡黄色,不含看见颗粒物;

[0640] • 过滤物以4.2mL体积填充并且按照2.1.2中所述方案冻干。

[0641] 2.2.2.冻干方案

[0642] 根据下列方案冻干样品:

[0643]

步骤	循环阶段	温度 (°C)	压力 (mTorr)	时间 (分钟)
1	载样	25	n/a	0
2	变温	0	n/a	25
3	变温	-45	n/a	225
4	冷冻	-45	n/a	180
5	保持	-45	93	0
6	变温	-25	93	30

[0644]

7	初级干燥	-25	93	4890
8	变温	30	20	120
9	次级干燥	30	20	480
10	结束	30	用(纯)氮气填塞小瓶至 722000 mTorr	
总循环持续时间 ~ 99 小时 (~ 4.1 天)				

[0645] 2.3冻干样品的分析

[0646] 对于包含碳水化合物:葡聚糖的冻干物,冻干物显示良好外观和快速重构时间。两种制剂均显示高于99.72%的纯度。

[0647]

名称	制剂	外观	盐水中的 重构时间	pH	7054X (%)	纯度 (%)
001/PAN/13	50:440, 7056:葡 聚糖	灰白色填 塞物	1 分 50 秒	3.241	0.11	99.72
002/PAN/13	50:220:22 0, 7056: 乳糖:葡 聚糖	灰白色填 塞物	35 秒	3.229	0.09	99.74

[0648] 2.3.1外观

[0649] 测定了冻干样品的外观。现将结果列在下表中：

[0650]

样品细节			外观
001/PAN/13	初始(T=0)		灰白色填塞物
	40°C/75%RH	T=1m	灰白色填塞物，有皱缩的迹象
002/PAN/13	初始(T=0)		灰白色填塞物
	40°C/75%RH	T=1m	灰白色填塞物，有皱缩的迹象

[0651] 2.3.2含水量

[0652] 测定了冻干样品的含水量。现将结果列在下表中：

[0653]

样品细节			小瓶 1	小瓶 2	小瓶 3	(% w/w)
001/PAN/13	初始(T=0)		0.04	0.12	0.19	0.12
	40°C/75%RH	T=1m	0.19	0.19	-	0.19
002/PAN/13	初始(T=0)		0.16	0.16	0.38	0.23
	40°C/75%RH	T=1m	0.36	0.38	-	0.37

[0654] 2.3.3重构溶液的重构时间和pH

[0655] 用10mL 0.9%盐水重构每支小瓶。现将有关重构时间和pH的结果列在下表中。

[0656]

样品细节			重构时间 (秒)	pH
001/PAN/13	初始(T=0)		110	3.24
	40°C/75%RH	T=1m	153	3.21
002/PAN/13	初始(T=0)		35	3.23
	40°C/75%RH	T=1m	85	3.26

[0657] 2.3.4小瓶含量

[0658] 在用10mL 0.9%盐水重构每支小瓶后测定了T=1m 40°C/75%RH时样品的小瓶含量。结果如下表中所示：

[0659]

细节	[7056](毫克/小瓶)		
	小瓶 1	小瓶 2	平均值
001/PAN/13	49.1136	49.6891	49.401
002/PAN/13	49.0496	49.2652	49.157

[0660] 2.3.4杂质

[0661] 测定了在T=1m 40°C/75%RH时不同制剂的杂质。结果如下表中所示：

[0662] 001/PAN/13:

[0663]

			初始 ^{*2}	40℃/75%RH
	RRT	名称	(T=0)	T=1m
杂质测线 (面积%)	0.27	n.a.	N.D.	0.03
	0.42	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.51	n.a.	0.07	0.07
	0.57	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.59	7054X	0.11	0.17
	0.64	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.71	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.89	n.a.	0.10	N.D.
	0.93	n.a.	N.D.	0.10
	1.00	7056B	99.59	99.45
	1.13	n.a.	N.D.	0.03
	1.31	n.a.	<LOQ	<LOQ
	1.46	n.a.	N.D.	<LOQ
	1.73	n.a.	N.D.	<LOQ
	1.78	n.a.	<LOQ	<LOQ
	1.84	n.a.	<LOQ	<LOQ
	1.91	n.a.	<LOQ	N.D.
	总杂质 ^{*1} (面积%)		0.3	0.4

[0664] *1全部杂质的总和≥0.03%，以面积计

[0665] *2来自冻干后样品的杂质

[0666] 杂质是2次测定的平均值

[0667] n.d. = 未检测

[0668] 002/PAN/13:

[0669]

	RRT	名称	初始(T=0)	40°C/75%RH
				T=1m
杂质测线 (面积%)	0.27	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ	N.D.
	0.51	n.a.	0.07	0.07
	0.56	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.59	7054X	0.09	0.14
	0.64	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.71	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.83	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ	N.D.
	0.93	n.a.	0.10	0.10
	1.00	7056B	99.62	99.49
	1.10	n.a.	N.D.	0.03
	1.31	n.a.	<LOQ	<LOQ
	1.73	n.a.	N.D.	<LOQ
	1.78	n.a.	<LOQ	<LOQ
	1.84	n.a.	<LOQ	<LOQ
	总杂质* (面积%)		0.3	0.4

[0670] *全部杂质的总和 $\geq 0.03\%$,以面积计

[0671] 杂质是2次测定的平均值

[0672] n.d. = 未检测

[0673] 3. 制剂-基于葡聚糖40的制剂的潜在工艺改进

[0674] 3.1. 制剂组成

[0675] 制备了如下表中所概述的两种包含葡聚糖(007/PAN/13)或乳糖和葡聚糖40混合物(009/PAN/13)的CNS7056制剂:

[0676]

批号	制剂	7056:赋形剂(mg)
007/PAN/13	7056:葡聚糖40	50:440

009/PAN/13	7056:一水合乳糖:葡聚糖40	50:88:352
------------	------------------	-----------

[0677] 3.2.制剂制备

[0678] 3.2.1.溶液的制备

[0679] 通过在避光的实验室环境条件下高架搅拌促进CNS7056B溶解。现将每种制剂制备的特点的概述显示如下。

[0680] 007/PAN/13

[0681] • API添加(<5分钟)至~85%最终体积;

[0682] • 以500rpm开始搅拌并且到120分钟时增加至700rpm;

[0683] • 70分钟后调整至pH 3.0;

[0684] • 120分钟后增加至~90%;

[0685] • 150分钟后调整至pH 2.8;

[0686] • 180分钟后,检查pH(2.9),调整至pH 3.0,达到最终体积。

[0687] 009/PAN/13

[0688] • API添加(<5分钟)至~95%最终体积;

[0689] • API (500rpm) 搅拌后立即增加至700rpm,然后

[0690] • 到30分钟时增加至800rpm;

[0691] • 10分钟后调整至pH 3.0;

[0692] • 75分钟后,检查pH(pH 3.1),调整至pH 3.0,且达到最终体积。

[0693] 制备后,将全部制剂通过0.22 μ m PVDF膜滤器过滤。

[0694] 3.2.2.冻干方案

[0695] 以将4.2mL体积将过滤物填充到20mL透明型玻璃小瓶中,并且冻干(直接来自贮存架上),冻干循环如下表中所示:

[0696]

步骤	循环阶段	温度 (℃)	压力 (mTorr)	时间 (分钟)
1	载样	25	n/a	0
2	变温	0	n/a	25
3	变温	-45	n/a	225
4	冷冻	-45	n/a	180
5	保持	-45	350	30
6	变温	-15	350	60
7	初级干燥	-15	350	2861
8	变温	30	20	112
9	次级干燥	30	20	459
10	结束	30	用 (纯) 氮气填塞小瓶至 722000 mTorr	
总循环持续时间 ~ 66 小时 (~ 2.8 天)				

[0697] 3.3样品分析

[0698] 在批号007和009/PAN/13中冻干填塞物的外观无显著性差异。冻干填塞物看起来是白色/灰白色、均匀的且形成良好。

[0699] 每种产品一式两份小瓶用于初始T=0测试,现将分析结果的概述显示如下。

[0700] 3.3.1重构后的分析

[0701] 将10mL生理盐水加到冻干样品中,涡旋小瓶并且观察。测定了重构时间、重构溶液外观、pH和纯度 (HPLC)。结果如下表中所示:

[0702]

批号	重构时间 (秒)	重构溶液			
		外观	pH	7056 (%面积)	7054X (%面积)
007/PAN/13	91	澄清、无色、不含可见颗粒物	3.3	99.58	0.10
009/PAN/13	81	澄清、无色、不含可见颗粒物	3.2	99.60	0.08

[0703] 3.3.2外观

[0704] 测定了冻干样品的外观。现将结果列在下表中:

[0705]

样品细节			外观
007/PAN/13	初始(T=0)		灰白色填塞物
	40℃/75%RH	T=1m	灰白色填塞物，有皱缩的迹象
	55℃	T=1m	灰白色填塞物，有皱缩的迹象
009/PAN/13	初始(T=0)		灰白色填塞物
	40℃/75%RH	T=1m	灰白色填塞物，有皱缩的迹象
	55℃	T=1m	灰白色填塞物，有皱缩的迹象

[0706] 3.3.3含水量

[0707] 测定了冻干样品的含水量。现将结果列在下表中：

[0708]

样品细节			小瓶 1	小瓶 2	小瓶 3	平均含水量 (% w/w)
007/PAN/13	初始(T=0)		0.00	0.00		0.00
	40℃/75%RH	T=1m	0.14	0.12	-	0.13
	55℃	T=1m	0.24	0.32	-	0.28

[0709]

009/PAN/13	初始(T=0)		0.00	0.00		0.00
	40℃/75%RH	T=1m	0.20	0.21	-	0.21
	55℃	T=1m	0.35	0.38	-	0.37

[0710] 3.3.4重构溶液的重构时间和pH

[0711] 用10mL 0.9%盐水重构了每支小瓶。现将有关重构时间和pH的结果列在下表中。

[0712]

样品细节			重构时间 (秒)	pH
007/PAN/13	初始(T=0)		165*	3.25
	40℃/75%RH	T=1m	79	3.21
	55℃	T=1m	62	3.28
009/PAN/13	初始(T=0)		95*	3.22
	40℃/75%RH	T=1m	59	3.21
	55℃	T=1m	50	3.21

[0713] 3.3.5小瓶含量

[0714] 用10mL 0.9%盐水重构后测定了T=1m 40℃/75%RH时样品的小瓶含量。结果如

下表中所示：

[0715]

样品细节			小瓶 1	小瓶 2	平均值 [7056](小瓶)	回收率 ¹ (%)
007/PAN/13	初始(T=0)		48.6048	48.5855	48.595	-
	40℃/75%RH	T=1m	48.0353	47.9755	48.005	98.8
	55℃	T=1m	47.9019	48.6901	48.296	99.4
009/PAN/13	初始(T=0)		48.9599	48.9696	48.965	-
	40℃/75%RH	T=1m	48.4752	49.4228	48.949	100.0
	55℃	T=1m	49.0987	48.3462	48.722	99.5

[0716] 1回收率计算为T=0结果的百分比

[0717] 3.3.6杂质

[0718] 测定了在T=1m 40℃/75%RH时不同制剂的杂质。结果如下表中所示：

[0719] 007/PAN/13：

[0720]

			初始	40℃/75%RH	55℃
	RRT	名称	(T=0) T=1m	T=1m	T=1m
杂质测线 (面积%)	0.36	n.a.	N.D.	N.D.	<LOQ
	0.41	n.a.	<LOQ	N.D.	N.D.
	0.46	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.51	n.a.	0.07	0.07	0.07
	0.57	n.a.	N.D.	<LOQ	<LOQ
	0.59	7054X	0.10	0.16	0.43
	0.63	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.67	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.70	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.88	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.92	n.a.	0.11	0.11	0.11
	1.00	7056B	99.58	99.54	99.23
	1.31	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1.46	ONO	N.D.	N.D.	<LOQ
	1.73	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1.77	n.a.	<LOQ	N.D.	N.D.
	1.79	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1.84	n.a.	<LOQ	N.D.	N.D.
	1.86	n.a.	N.D.	<LOQ	<LOQ
	总杂质* (面积%)		0.3	0.3	0.6

[0721] *所有杂质的总和 $\geq 0.03\%$,以面积计

[0722] 杂质是2次测定的平均值

[0723] n.d. = 未检测

[0724] 009/PAN/13:

[0725]

			初始	40℃/75%RH	55℃
	RRT	名称	(T=0)	T=1m	T=1m
杂质测线 (面积%)	0.27	n.a.	N.D.	N.D.	<LOQ
	0.36	n.a.	N.D.	N.D.	<LOQ
	0.41	n.a.	<LOQ	N.D.	N.D.
	0.46	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.51	n.a.	0.07	0.07	0.07
	0.57	n.a.	N.D.	<LOQ	<LOQ
	0.59	7054X	0.08	0.12	0.38
	0.63	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.67	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.70	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.88	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.92	n.a.	0.11	0.11	0.10
	1.00	7056B	99.60	99.57	99.27
	1.31	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1.47	ONO	N.D.	N.D.	<LOQ
	1.73	n.a.	<LOQ	N.D.	N.D.
	1.75	n.a.	N.D.	<LOQ	<LOQ
	1.77	n.a.	<LOQ	N.D.	N.D.
	1.79	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1.84	n.a.	<LOQ	N.D.	N.D.
	1.86	n.a.	N.D.	<LOQ	<LOQ
	总杂质* (面积%)		0.3	0.3	0.6

[0726] *所有杂质的总和 $\geq 0.03\%$,以面积计

[0727] 杂质是2次测定的平均值

[0728] n.d. = 未检测

[0729] 4. 另外的制剂

[0730] 4.1参数:

[0731] • CNS 7056碱的填充浓度=12mg/mL

[0732] • 小瓶尺寸=20R (30mm直径)

[0733] • 填充溶液体积4.2mL

[0734] • 制备每种产品约50支小瓶

[0735] • 还制备安慰剂

[0736] 4.2制剂组成(小瓶等同物)

[0737]

	CNS 7056 (碱等同物)	总的赋形剂	葡聚糖 40	一水合乳糖	大约比 CNS7056:一水合乳糖
			80	20	
012/PAN/13	50 mg	440 mg	352 mg	88 mg	1: 9
011/PAN/13	50 mg	330 mg	264 mg	66 mg	1: 6
010/PAN/13	50 mg	220 mg	176 mg	44 mg	1: 4.5

[0738] 来自热评价预测的制剂的 $T_c = -15^{\circ}\text{C}$

[0739] 4.3参数

[0740] • 冷冻 至 $-30^{\circ}\text{C}@0.2^{\circ}\text{C}/\text{min}$.保持

[0741] • 初级干燥 $-7^{\circ}\text{C}@700-750\text{mTorr}$

[0742] • 次级干燥 30°C

[0743] 4.4冻干样品分析的测试标准

[0744] • 外观

[0745] • 重构时间-添加10mL盐水

[0746] • 含水量

[0747] • 相关物质

[0748] • 稳定性-1m 55C+1,3m 40C/75%RH

[0749] 4.4.1外观

[0750] 测定了冻干样品的外观。现将结果列在下表中:

[0751]

样品细节		外观
010/PAN/13	初始(T=0)	灰白色填塞物
011/PAN/13	初始(T=0)	灰白色填塞物, 物质在瓶壁上
012/PAN/13	初始(T=0)	灰白色填塞物

[0752] 4.4.2含水量

[0753] 测定了冻干样品的含水量。现将结果列在下表中:

[0754]

样品细节		小瓶 1	小瓶 2	小瓶 3	平均含水量 (% w/w)
010/PAN/13	初始(T=0)	0.08	0.02	-	0.05
011/PAN/13	初始(T=0)	0.05	0.05	-	0.05
012/PAN/13	初始(T=0)	0.11	0.06	-	0.09

[0755] 4.4.3 重构溶液的重构时间和pH

[0756] 用10mL 0.9%盐水重构了每支小瓶。现将有关重构时间和pH的结果列在下表中。

[0757]

样品细节			重构时间 (秒)	pH
010/PAN/13	初始(T=0)		48	3.23
	40°C/75%RH	T=1m	-	-
	55°C	T=1m	-	-
011/PAN/13	初始(T=0)		63	3.20
	40°C/75%RH	T=1m	-	-
	55°C	T=1m	-	-
012/PAN/13	初始(T=0)		64	3.23
	40°C/75%RH	T=1m	-	-
	55°C	T=1m	-	-

[0758] 4.4.4 小瓶含量

[0759] 用10mL 0.9%盐水重构每支小瓶后测定了T=1m 40°C/75%RH时样品的小瓶含量。结果如下表中所示：

[0760]

样品细节		小瓶 1	小瓶 2	平均值 [7056](毫克/小瓶)
010/PAN/13	初始(T=0)	49.8316	49.4836	49.658
011/PAN/13	初始(T=0)	49.9339	49.1202	49.527
012/PAN/13	初始(T=0)	49.0690	47.6608	48.365

[0761] 4.4.5 杂质

[0762] 测定了在T=1m 40°C/75%RH时不同制剂的杂质。结果如下表中所示：

[0763] 010/PAN/13:

[0764]

			初始
	RRT	名称	(T=0)
杂质测线 (面积%)	0.31	n.a.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ
	0.52	n.a.	0.07
	0.57	n.a.	<LOQ
	0.59	7054X	0.10
	0.65	n.a.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.72	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.93	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.57
	1.14	n.a.	0.03
	1.31	n.a.	<LOQ
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.80	n.a.	<LOQ
	1.86	n.a.	<LOQ
	2.00	n.a.	<LOQ
	总杂质*(面积%)		0.3

[0765] *所有杂质的总和 $\geq 0.03\%$,以面积计

[0766] 杂质是2次测定的平均值

[0767] n.d. = 未检测

[0768] 011/PAN/13:

[0769]

			初始
	RRT	名称	(T=0)
杂质测线 (面积%)	0.37	n.a.	<LOQ
	0.52	n.a.	0.07
	0.59	7054X	0.10
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.93	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.56
	1.10	n.a.	0.03
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.80	n.a.	<LOQ
	1.86	n.a.	<LOQ
	2.00	n.a.	<LOQ
	总杂质*(面积%)		0.3

[0770] *所有杂质的总和 $\geq 0.03\%$,以面积计

[0771] 杂质是2次测定的平均值

[0772] n.d.=未检测

[0773] 012/PAN/13:

[0774]

			初始
	RRT	名称	(T=0)
杂质测线 (面积%)	0.31	n.a.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ
	0.52	n.a.	0.07
	0.59	7054X	0.08
	0.64	n.a.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.71	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.93	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.58
	1.14	n.a.	0.03
	1.31	n.a.	<LOQ
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.80	n.a.	<LOQ
	1.86	n.a.	<LOQ
	总杂质*(面积%)		0.3

[0775] *所有杂质的总和 $\geq 0.03\%$,以面积计

[0776] 杂质是2次测定的平均值

[0777] n.d. = 未检测

[0778] 5. 另外的制剂

[0779] 5.1 参数:

[0780] • CNS 7056碱的填充浓度=12mg/mL

[0781] • 小瓶尺寸=20R (30mm直径)

[0782] • 填充溶液体积4.2mL;

[0783] • 制备每种样品约50支小瓶;

[0784] • 还制备了安慰剂。

[0785] 5.2 制剂组成 (小瓶等同物)

[0786]

	CNS 7056 (碱等同物)	总的赋形剂	葡聚糖 40	一水合乳糖	近似比 CNS7056: 一水合乳糖
			60	40	
015/PAN/13	50 mg	440 mg	264 mg	176 mg	1: 9
014/PAN/13	50 mg	330 mg	198 mg	132 mg	1: 6
013/PAN/13	50 mg	220 mg	132 mg	88 mg	1: 4.5

[0787] 来自热评价预测的制剂的 $T_c = -19^\circ\text{C}$

[0788] 5.3参数

[0789] • 冷冻 至 $-30^\circ\text{C}@0.2^\circ\text{C}/\text{min}$ [0790] • 初级干燥 $-15^\circ\text{C}@400\text{mTorr}$ [0791] • 次级干燥 30°C

[0792] 5.4冻干样品分析的测试标准

[0793] • 外观

[0794] • 重构时间-添加10mL盐水

[0795] • 含水量

[0796] • 相关物质

[0797] • 稳定性-1m 55C+1,3m 40C/75%RH

[0798] 5.4.1外观

[0799] 测定了冻干样品的外观。现将结果列在下表中：

[0800]

样品细节		外观
013/PAN/13	初始(T=0)	灰白色填塞物，一些物质在瓶壁上
014/PAN/13	初始(T=0)	灰白色填塞物，一些物质在瓶壁上
015/PAN/13	初始(T=0)	灰白色填塞物，一些物质在瓶壁上

[0801] 5.4.2含水量

[0802] 测定了冻干样品的含水量。现将结果列在下表中：

[0803]

细节		小瓶 1	小瓶 2	小瓶 3	平均含水量 (% w/w)
013/PAN/13	初始(T=0)	0.06	0.05	-	0.06
014/PAN/13	初始(T=0)	0.00	0.09		0.09
015/PAN/13	初始(T=0)	0.09	0.00	-	0.09

[0804] 5.4.3 重构溶液的重构时间和pH

[0805] 用10mL 0.9%盐水重构了每支小瓶。现将有关重构时间和pH的结果列在下表中。

[0806]

样品细节		重构时间 (秒)	pH
013/PAN/13	初始(T=0)	39	3.21
014/PAN/13	初始(T=0)	35	3.22
015/PAN/13	初始(T=0)	43	3.24

[0807] 5.4.4 小瓶含量

[0808] 用10mL 0.9%盐水重构每支小瓶后测定了T=1m 40℃/75%RH时样品的小瓶含量。结果如下表中所示：

[0809]

样品细节		小瓶 1	小瓶 2	平均值 [7056](毫克/小瓶)
013/PAN/13	初始(T=0)	48.1356	48.5325	48.334
014/PAN/13	初始(T=0)	49.9574	49.7535	49.855
015/PAN/13	初始(T=0)	48.3542	47.9459	48.150

[0810] 5.4.5 杂质

[0811] 测定了在T=1m 40℃/75%RH时不同制剂的杂质。结果如下表中所示：

[0812] 013/PAN/13:

[0813]

			初始
	RRT	名称	(T=0)
杂质测线 (面积%)	0.31	n.a.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ
	0.52	n.a.	0.07
	0.59	7054X	0.09
	0.64	n.a.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.71	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.93	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.60
	1.31	n.a.	<LOQ
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.77	n.a.	<LOQ
	1.79	n.a.	<LOQ
	1.85	n.a.	<LOQ
	总杂质* (面积%)		0.3

[0814] *所有杂质的总和 $\geq 0.03\%$,以面积计

[0815] 杂质是2次测定的平均值

[0816] n.d. = 未检测

[0817] 014/PAN/13:

[0818]

			初始
	RRT	名称	(T=0)
杂质测线 (面积%)	0.31	n.a.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ
	0.51	n.a.	0.07
	0.58	n.a.	<LOQ
	0.59	7054X	0.09
	0.64	n.a.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.71	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.92	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.61
	1.31	n.a.	<LOQ
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.79	n.a.	<LOQ
	1.85	n.a.	<LOQ
总杂质*(面积%)			0.3

[0819] *所有杂质的总和 $\geq 0.03\%$,以面积计

[0820] 杂质是2次测定的平均值

[0821] n.d. = 未检测

[0822] 015/PAN/13:

[0823]

			初始
	RRT	名称	(T=0)
杂质测线 (面积%)	0.31	n.a.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ
	0.51	n.a.	0.07
	0.56	n.a.	<LOQ
	0.59	7054X	0.08
	0.64	n.a.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.71	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.92	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.61
	1.31	n.a.	<LOQ
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.79	n.a.	<LOQ
	1.85	n.a.	<LOQ
	总杂质*(面积%)		0.3

[0824] *所有杂质的总和 $\geq 0.03\%$,以面积计

[0825] 杂质是2次测定的平均值

[0826] n.d. = 未检测

[0827] V.瑞马唑仑制剂的热分析

[0828] 1.研究目的

[0829] 对于如下表中所示的CNS7056B制剂1-6,为了提高冻干温度,增加乳糖:葡聚糖混合物的葡聚糖的相对量,并且通过示差扫描量热法(DSC)和冷冻干燥显微镜检查术(FDM)测定了临界温度。

[0830]

制剂	通过 DSC 测定的 T_g' (°C)	通过 FDM 测定的 T_c (°C)
001	-13	-11
002	-23	-21
003	-28	-27
004	-24	-20
005	-29	-28
006	-29	-27

[0831] 将临界温度针对葡聚糖(相对于总制剂溶质含量)绘图并且如图52中所示。

[0832] 根据线性方程(图52),对于指定的临界温度,可以计算CNS7056B制剂的理论葡聚糖含量。正如下表中所示,在包含乳糖的制剂生成的数据之间存在良好的相关性。

[0833]

目标 T_c (°C)	第二赋形剂	技术	理论葡聚糖 (%)
-20	乳糖	DSC	48.8
		FDM	56.8
	DSC 平均值		49
	FDM 平均值		58
-17.5	乳糖	DSC	60.3
		FDM	69.1
	DSC 平均值		60
	FDM 平均值		70
-15	乳糖	DSC	71.9
		FDM	81.3
	DSC 平均值		71
	FDM 平均值		82

[0834] 每种制剂中相对于葡聚糖:乳糖比表示塌陷温度的数据的可替代表现如图53中所示。I/II期镇静制剂用于代表不含葡聚糖的制剂(横坐标上为0)。将该制剂的塌陷温度开始报告为-31°C。

[0835] 类似地,如下表中所示,来自图53的线性方程可以用于计算指定塌陷温度的CNS7056B制剂的理论葡聚糖:乳糖组成:

[0836]

目标 Tc (°C)	理论赋形剂组成 (%)		实例制剂 API:乳糖:葡聚糖 (毫克/小瓶)
	乳糖	葡聚糖	
-20	45.4	54.6	50:200:240
-17.5	32.8	67.2	50:145:295
-15	20.2	79.8	50:90:350

[0837] V.

物质	供应商
一水合乳糖 PhEur	DMV-Frontera Excipients
甘露糖醇 PhEur	S. Black Ltd
海藻糖	Sigma-Aldrich
蔗糖 PhEur	Fisher Scientific Ltd
一水合麦芽糖 PhEur	S. Black Ltd
葡聚糖 70kD	Sigma-Aldrich
聚维酮 K17	IMCD Ltd
甘氨酸	Fisher Scientific Ltd
盐酸 SG 1.18	BDH Ltd
2M 氢氧化钠	Fisher Scientific Ltd
注射用水	Baxter Healthcare

图1

制剂 编号	制剂	REM 毫克/小瓶	赋形剂 1 毫克/小瓶	赋形剂 2 毫克/小瓶
01	仅 REM	16.32	--	--
02	REM/乳糖(1: 9)	8.16	73.44	--
03	REM/乳糖(1: 4.5)	8.16	36.72	--
04	REM/乳糖(1: 1)	8.16	8.16	--
05	REM/甘露糖醇(1: 9)	8.16	73.44	--
06	REM/海藻糖(1: 9)	8.16	73.44	--
07	REM/蔗糖(1: 9)	8.16	73.44	--
08	REM/麦芽糖(1: 9)	8.16	73.44	--
09	REM/葡聚糖(1: 9)	8.16	73.44	--
10	REM/乳糖/甘露糖醇 (1: 4.5: 4.5)	8.16	36.72	36.72
11	REM/聚维酮(1: 9)	8.16	73.44	--
12	REM/甘氨酸(1: 9)	8.16	73.44	--

图2

制剂 编号	制剂	赋形剂 1 毫克/小瓶	赋形剂 2 毫克/小瓶
02P	乳糖	73.44	--
05P	甘露糖醇	73.44	--
06P	海藻糖	73.44	--
07P	蔗糖	73.44	--
08P	麦芽糖	73.44	--
09P	葡聚糖	73.44	--
10P	乳糖/甘露糖醇	36.72	36.72
11P	聚维酮	73.44	--
12P	甘氨酸	73.44	--

图3

制剂编号	制剂	25°C/60%RH	40°C/75%RH
01	仅 REM	1.06	8.56
02	REM/乳糖(1: 9)	0.13	0.45
03	REM/乳糖(1: 4.5)	0.20	0.90
04	REM/乳糖(1: 1)	0.56	3.54
05	REM/甘露糖醇(1: 9)	1.62	8.23
06	REM/海藻糖(1: 9)	0.14	0.51
07	REM/蔗糖(1: 9)	0.10	0.22
08	REM/麦芽糖(1: 9)	0.14	0.45
09	REM/葡聚糖(1: 9)	0.16	0.57
10	REM/乳糖/甘露糖醇 (1: 4.5: 4.5)	0.19	0.89
11	REM/聚维酮(1: 9)	0.53	2.99
12	REM/甘氨酸(1: 9)	1.30	1.54

图4

TITL 12161316 化合物 CNS7056 1 型

CELL 0.71073 7.687 29.261 12.376 90.000 97.788 90.000

ZERR 2 0.0001 0.0005 0.0003 0.0000 0.0008 0.0000

LATT -1

SYMM -X,Y+0.500,-Z

SFAC C	2.3100	20.8439	1.0200	10.2075	1.5886	0.5687	0.8650 =
	51.6512	0.2156	0.0033	0.0016	1.15	0.7700	12.0110
SFAC H	0.4930	10.5109	0.3229	26.1257	0.1402	3.1424	0.0408 =
	57.7998	0.0030	0.0000	0.0000	0.06	0.3200	1.0079
SFAC O	3.0485	13.2771	2.2868	5.7011	1.5463	0.3239	0.8670 =
	32.9089	0.2508	0.0106	0.0060	3.25	0.7700	15.9994
SFAC BR	17.1789	2.1723	5.2358	16.5796	5.6377	0.2609	3.9851 =
	41.4328	2.9557	-0.2901	2.4595	1000.00	1.1000	79.9040
SFAC N	12.2126	0.0057	3.1322	9.8933	2.0125	28.9975	1.1663 =
	0.5826	-11.5290	0.0061	0.0033	1.96	0.7700	14.0067
SFAC S	6.9053	1.4679	5.2034	22.2151	1.4379	0.2536	1.5863 =
	56.1720	0.8669	0.1246	0.1234	53.20	1.1100	32.0660
UNIT	108.	100.	20.	4.	16.	4.	

S80	6	0.23964	0.43139	0.09908	11.00000	0.04634	0.03299 =
		0.04052	0.00002	0.01880	-0.00340		
O81	3	0.16028	0.39374	0.15143	11.00000	0.06864	0.04111 =
		0.05255	-0.00210	0.02801	0.00002		
O82	3	0.14598	0.47435	0.11207	11.00000	0.08099	0.03603 =
		0.04614	0.00545	0.03373	-0.00236		
O83	3	0.42589	0.43401	0.12925	11.00000	0.05754	0.08564 =
		0.05198	-0.01536	0.01792	-0.00644		
C84	1	0.20581	0.41866	-0.04324	11.00000	0.05949	0.04444 =
		0.02903	0.00359	0.01728	0.00704		
C85	1	0.03624	0.41100	-0.09142	11.00000	0.06649	0.10092 =
		0.05586	0.01088	0.01751	0.00507		
C86	1	0.00323	0.39810	-0.20187	11.00000	0.08670	0.14765 =
		0.05902	-0.02096	-0.03160	-0.00004		
C87	1	0.14311	0.39209	-0.25693	11.00000	0.07916	0.11651 =
		0.06238	-0.01696	0.00195	0.02481		
C88	1	0.30473	0.39806	-0.20987	11.00000	0.09246	0.09710 =
		0.04155	0.00157	0.01795	0.02685		
C89	1	0.33456	0.41126	-0.10133	11.00000	0.05999	0.09817 =
		0.07178	-0.01451	0.00886	0.02173		
S90	6	0.68868	0.81145	0.51625	11.00000	0.04072	0.02869 =
		0.05437	0.00158	0.00214	0.00223		
O91	3	0.79129	0.77464	0.57315	11.00000	0.08025	0.03751 =
		0.04867	-0.00213	-0.00954	0.01626		
O92	3	0.52601	0.81933	0.56122	11.00000	0.04778	0.05360 =
		0.06934	-0.00642	0.01702	0.00039		
O93	3	0.78935	0.85213	0.50763	11.00000	0.07515	0.04369 =
		0.05025	-0.01354	0.01764	-0.01547		
C94	1	0.62446	0.78970	0.38130	11.00000	0.04232	0.04028 =
		0.05049	0.00898	0.00929	0.00525		
C95	1	0.74659	0.76959	0.32396	11.00000	0.06194	0.06998 =
		0.03238	0.00341	-0.00103	0.00990		
C96	1	0.69911	0.75023	0.22476	11.00000	0.12417	0.10337 =
		0.03441	0.01537	0.02421	0.03314		
C97	1	0.51941	0.75295	0.17732	11.00000	0.11897	0.11939 =
		0.02308	-0.01324	-0.00963	-0.00586		
C98	1	0.40301	0.77268	0.23169	11.00000	0.06106	0.10242 =
		0.05463	0.00570	-0.01263	-0.00283		
C99	1	0.45446	0.79193	0.33547	11.00000	0.05307	0.07089 =
		0.04982	0.00728	-0.00426	-0.01944		
BR1	4	0.06011	0.52462	0.55140	11.00000	0.04153	0.05204 =
		0.07369	-0.00524	0.02434	0.00670		
C2	1	0.25757	0.50395	0.49005	11.00000	0.02832	0.04536 =
		0.03350	-0.00752	0.01511	0.00763		
C3	1	0.28921	0.45781	0.47911	11.00000	0.03135	0.03107 =
		0.04579	0.00145	0.00221	-0.00479		

图5A

C4	1	0.42954	0.44393	0.43174	11.00000	0.03767	0.03461 =
		0.02980	-0.00320	-0.00151	-0.00125		
C5	1	0.54674	0.47556	0.39943	11.00000	0.03535	0.02939 =
		0.03479	-0.00390	0.00647	0.00183		
C6	1	0.51907	0.52242	0.41134	11.00000	0.04226	0.03479 =
		0.04333	-0.00172	0.00236	0.00188		
C7	1	0.37213	0.53602	0.45794	11.00000	0.03598	0.02793 =
		0.04586	-0.00044	0.01652	0.00336		
C8	1	0.64321	0.55824	0.38118	11.00000	0.03964	0.02453 =
		0.02719	0.00516	0.00457	0.00373		
C9	1	0.68998	0.59645	0.46059	11.00000	0.03743	0.03694 =
		0.04454	-0.00375	0.01588	0.00649		
N10	5	0.69097	0.58514	0.56581	11.00000	0.06070	0.03116 =
		0.04918	-0.00640	0.02020	-0.00054		
C11	1	0.74090	0.61847	0.63822	11.00000	0.06804	0.05787 =
		0.04752	-0.00600	0.01695	-0.00669		
C12	1	0.78515	0.66221	0.61053	11.00000	0.05480	0.04458 =
		0.05526	-0.02125	0.01554	-0.00787		
C13	1	0.77550	0.67229	0.50132	11.00000	0.04463	0.03102 =
		0.05452	0.00407	0.01432	-0.00038		
C14	1	0.73186	0.63955	0.42553	11.00000	0.04272	0.03021 =
		0.04282	-0.00243	0.01499	0.00270		
N15	5	0.71451	0.55972	0.29408	11.00000	0.04979	0.02502 =
		0.03692	0.00975	0.01748	0.00775		
C16	1	0.67500	0.52204	0.21324	11.00000	0.04463	0.02346 =
		0.04948	-0.00464	0.01738	0.00561		
C17	1	0.75857	0.47996	0.26673	11.00000	0.04549	0.02673 =
		0.01954	-0.00693	0.00506	-0.00121		
N18	5	0.70009	0.45973	0.35317	11.00000	0.03293	0.02806 =
		0.02597	-0.00088	0.00321	0.00207		
C19	1	0.81334	0.42409	0.39181	11.00000	0.03678	0.02848 =
		0.03351	-0.00426	0.00585	0.00488		
C20	1	0.93968	0.42402	0.32661	11.00000	0.03371	0.02802 =
		0.03711	0.00202	0.00106	0.00680		
N21	5	0.90585	0.45925	0.25315	11.00000	0.04775	0.03416 =
		0.02231	-0.01051	0.01052	-0.00308		
C22	1	0.79597	0.39511	0.48941	11.00000	0.03997	0.03711 =
		0.04548	0.01039	0.00508	0.00197		
C23	1	0.74788	0.53407	0.10940	11.00000	0.05650	0.04712 =
		0.03514	0.00836	0.00449	0.00605		
C24	1	0.68780	0.50047	0.01647	11.00000	0.08242	0.04077 =
		0.03001	-0.00046	0.01385	0.00523		
C25	1	0.71419	0.51690	-0.09234	11.00000	0.06429	0.06543 =
		0.03392	0.00018	0.00559	-0.00499		
O26	3	0.76261	0.55440	-0.11450	11.00000	0.12347	0.08282 =
		0.04188	0.01501	0.01658	-0.04001		
O27	3	0.65910	0.48459	-0.16756	11.00000	0.10340	0.06919 =
		0.03191	0.00253	0.01824	-0.00449		
C28	1	0.66642	0.49760	-0.27953	11.00000	0.19131	0.12699 =
		0.01390	-0.01417	0.02134	-0.05279		
BR51	4	1.06737	0.71057	0.98743	11.00000	0.03812	0.08781 =
		0.06774	0.00566	-0.00531	0.00447		
C52	1	0.84276	0.73306	0.93243	11.00000	0.03132	0.05952 =
		0.03819	0.00358	0.00226	-0.00263		
C53	1	0.81293	0.77906	0.93249	11.00000	0.04627	0.06820 =
		0.03723	-0.00581	0.00481	-0.00474		
C54	1	0.65043	0.79579	0.88269	11.00000	0.04551	0.03939 =
		0.04858	-0.00084	0.00376	-0.01071		
C55	1	0.51946	0.76552	0.84226	11.00000	0.04294	0.03573 =
		0.03413	0.00062	0.00952	-0.00208		
C56	1	0.54512	0.71765	0.84581	11.00000	0.02688	0.03659 =
		0.04586	-0.00025	0.00561	0.00047		
C57	1	0.71139	0.70186	0.88914	11.00000	0.03105	0.04840 =
		0.04447	-0.00668	-0.00429	0.00504		
C58	1	0.40956	0.68443	0.79765	11.00000	0.03348	0.02893 =
		0.04334	0.00070	0.00351	0.00421		

图5B

C59	1	0.38048	0.64253	0.86694	11.00000	0.03165	0.03488 =
		0.04951	0.00002	0.00425	0.00528		
N60	5	0.42879	0.64650	0.97247	11.00000	0.03542	0.05694 =
		0.03178	0.00872	0.00154	0.00467		
C61	1	0.38962	0.61026	1.03529	11.00000	0.04457	0.06338 =
		0.05765	0.01416	0.00707	0.00171		
C62	1	0.30187	0.57202	0.98967	11.00000	0.06548	0.04957 =
		0.11303	0.03456	0.03582	0.00696		
C63	1	0.25733	0.56863	0.88018	11.00000	0.07395	0.04664 =
		0.09803	0.00115	0.01240	-0.01007		
C64	1	0.29561	0.60475	0.81590	11.00000	0.08355	0.04152 =
		0.05459	-0.00010	0.00128	-0.02308		
N65	5	0.31344	0.68797	0.70771	11.00000	0.03846	0.03072 =
		0.04952	-0.00160	0.00032	0.00597		
C66	1	0.33129	0.72953	0.64125	11.00000	0.03574	0.02676 =
		0.05519	0.00406	0.00580	0.00330		
C67	1	0.26347	0.76733	0.70231	11.00000	0.03803	0.03316 =
		0.04166	0.01528	0.00868	0.00029		
N68	5	0.35122	0.78274	0.79764	11.00000	0.03387	0.03259 =
		0.05055	0.00549	0.00427	0.00218		
C69	1	0.24763	0.81583	0.84108	11.00000	0.05345	0.03305 =
		0.04570	0.00005	0.02067	-0.00546		
C70	1	0.09873	0.81841	0.77077	11.00000	0.04465	0.03799 =
		0.06107	0.00794	0.01464	0.00936		
N71	5	0.10819	0.78841	0.68720	11.00000	0.03892	0.03266 =
		0.05306	0.00974	0.01063	0.00803		
C72	1	0.30218	0.84064	0.94469	11.00000	0.08091	0.04934 =
		0.08052	-0.01505	0.02392	-0.00661		
C73	1	0.22541	0.72388	0.52948	11.00000	0.04039	0.05583 =
		0.03295	0.00047	0.00724	-0.00165		
C74	1	0.30154	0.68566	0.46508	11.00000	0.05896	0.05343 =
		0.05504	-0.00576	0.00667	0.02016		
C75	1	0.18003	0.67204	0.36587	11.00000	0.05296	0.05447 =
		0.04241	0.00546	0.01355	0.00171		
O76	3	0.06782	0.69497	0.31818	11.00000	0.05552	0.07543 =
		0.05719	-0.00702	-0.00194	0.02108		
O77	3	0.22119	0.62976	0.33149	11.00000	0.08466	0.04267 =
		0.04376	-0.00714	0.00726	0.00488		
C78	1	0.10717	0.61220	0.23887	11.00000	0.06302	0.09312 =
		0.07465	-0.02449	0.02418	-0.00980		
H611	2	10.42342	10.61111	11.10933	11.00000	0.06582	
H621	2	10.27371	10.54835	11.03412	11.00000	0.09086	
H631	2	10.20282	10.54235	10.84949	11.00000	0.08585	
H641	2	10.26600	10.60396	10.74163	11.00000	0.07058	
H661	2	10.45616	10.73494	10.63683	11.00000	0.04658	
H701	2	10.00528	10.83765	10.77749	11.00000	0.05724	
H721	2	10.20390	10.85662	10.96784	11.00000	0.10482	
H722	2	10.39143	10.86250	10.93477	11.00000	0.10500	
H723	2	10.34863	10.81975	11.00178	11.00000	0.10479	
H731	2	10.22647	10.75279	10.49048	11.00000	0.05050	
H732	2	10.10462	10.71635	10.53573	11.00000	0.05107	
H741	2	10.41143	10.69632	10.44327	11.00000	0.06599	
H742	2	10.32279	10.65905	10.51273	11.00000	0.06616	
H571	2	10.73613	10.67093	10.88928	11.00000	0.04893	
H531	2	10.89874	10.79871	10.96543	11.00000	0.05990	
H541	2	10.63029	10.82681	10.87790	11.00000	0.05285	
H161	2	10.54702	10.51731	10.19609	11.00000	0.04687	
H201	2	11.03302	10.40374	10.33036	11.00000	0.03977	
H221	2	10.90306	10.37871	10.51025	11.00000	0.06107	
H222	2	10.77354	10.41394	10.54853	11.00000	0.06102	
H223	2	10.70245	10.37370	10.47387	11.00000	0.06087	
H231	2	10.71028	10.56434	10.08666	11.00000	0.05487	
H232	2	10.87494	10.53365	10.12431	11.00000	0.05471	
H241	2	10.56546	10.49241	10.01723	11.00000	0.06095	
H242	2	10.75795	10.47323	10.02815	11.00000	0.06099	
H111	2	10.74728	10.61186	10.71244	11.00000	0.06882	
H121	2	10.81997	10.68398	10.66349	11.00000	0.06182	

图5C

H131	2	10.79812	10.70154	10.48020	11.00000	0.05215
H141	2	10.72939	10.64544	10.35226	11.00000	0.04595
H71	2	10.35042	10.56684	10.46668	11.00000	0.04408
H31	2	10.21444	10.43638	10.50355	11.00000	0.04223
H41	2	10.44931	10.41280	10.42055	11.00000	0.04056
H891	2	10.44977	10.41481	9.93226	11.00000	0.09285
H881	2	10.39917	10.39332	9.75106	11.00000	0.09266
H871	2	10.12372	10.38356	9.66972	11.00000	0.10194
H861	2	9.88808	10.39388	9.76390	11.00000	0.11607
H851	2	9.94416	10.41466	9.94909	11.00000	0.08904
H951	2	10.86472	10.76918	10.35546	11.00000	0.06580
H961	2	10.78321	10.73544	10.18942	11.00000	0.10497
H971	2	10.48493	10.74055	10.10914	11.00000	0.10604
H981	2	10.28646	10.77378	10.20054	11.00000	0.08719
H991	2	10.37377	10.80653	10.37249	11.00000	0.07037
H781	2	10.14480	10.58182	10.22240	11.00000	0.11588
H782	2	10.11102	10.63197	10.17669	11.00000	0.11581
H783	2	9.98883	10.61082	10.25546	11.00000	0.11600
H711	2	10.01359	10.78308	10.62464	11.00000	0.05205
H211	2	10.98261	10.46785	10.19729	11.00000	0.04161
H281	2	10.62358	10.47180	9.67092	11.00000	0.11566
H282	2	10.59036	10.52501	9.70225	11.00000	0.11566
H283	2	10.79029	10.50514	9.71088	11.00000	0.11566

图5D

```

TITLE 1142055    化合物 CNS7056 2型
CELL 0.71073 8.921 11.154 25.834 90.000 90.000 90.000
ZERR 4 0.0001 0.0002 0.0004 0.0000 0.0000 0.0000
LATT -1
SYMM X+0.500,-Y+0.500,-Z
SYMM -X,Y+0.500,-Z+0.500
SYMM -X+0.500,-Y,Z+0.500
SFAC C      2.3100 20.8439 1.0200 10.2075 1.5886 0.5687 0.8650 =
          51.6512 0.2156 0.0033 0.0016 1.15 0.7700 12.0110
SFAC H      0.4930 10.5109 0.3229 26.1257 0.1402 3.1424 0.0408 =
          57.7998 0.0030 0.0000 0.0000 0.06 0.3200 1.0079
SFAC BR     17.1789 2.1723 5.2358 16.5796 5.6377 0.2609 3.9851 =
          41.4328 2.9557 -0.2901 2.4595 1000.00 1.1000 79.9040
SFAC N      12.2126 0.0057 3.1322 9.8933 2.0125 28.9975 1.1663 =
          0.5826 -11.5290 0.0061 0.0033 1.96 0.7700 14.0067
SFAC O      3.0485 13.2771 2.2868 5.7011 1.5463 0.3239 0.8670 =
          32.9089 0.2508 0.0106 0.0060 3.25 0.7700 15.9994
SFAC S      6.9053 1.4679 5.2034 22.2151 1.4379 0.2536 1.5863 =
          56.1720 0.8669 0.1246 0.1234 53.20 1.1100 32.0660
UNIT 108. 100. 4. 16. 20. 4.

BR1      3 -0.04819 -0.10880 -0.27710 11.00000 0.07032 0.03277 =
          0.03090 0.00144 -0.01238 -0.02224
C2      1 -0.15018 -0.21830 -0.32054 11.00000 0.02777 0.02177 =
          0.02345 -0.00009 -0.00209 -0.00471
C3      1 -0.17401 -0.18875 -0.37205 11.00000 0.02963 0.01861 =
          0.02702 0.00623 0.00188 -0.00107
C4      1 -0.24491 -0.26965 -0.40362 11.00000 0.02825 0.02442 =
          0.01718 0.00327 0.00106 -0.00145
C5      1 -0.29275 -0.37943 -0.38401 11.00000 0.02223 0.01822 =
          0.01875 -0.00067 0.00141 0.00066
C6      1 -0.27139 -0.40894 -0.33163 11.00000 0.02028 0.01967 =
          0.01926 0.00182 0.00105 -0.00153
C7      1 -0.20042 -0.32532 -0.29979 11.00000 0.02809 0.02763 =
          0.01685 0.00206 0.00190 -0.00055
C8      1 -0.32197 -0.52600 -0.30927 11.00000 0.01670 0.02233 =
          0.01945 0.00135 -0.00476 -0.00144
C9      1 -0.39853 -0.52353 -0.25770 11.00000 0.01623 0.02317 =
          0.01584 0.00259 -0.00384 -0.00281
N10     4 -0.46099 -0.41943 -0.24363 11.00000 0.02251 0.02613 =
          0.02353 -0.00189 0.00408 0.00155
C11     1 -0.52777 -0.41652 -0.19697 11.00000 0.02617 0.03441 =
          0.02357 -0.00451 0.00365 0.00346
C12     1 -0.53610 -0.51390 -0.16425 11.00000 0.02740 0.04329 =
          0.02040 -0.00335 0.00652 -0.00779
C13     1 -0.47518 -0.62062 -0.17997 11.00000 0.03584 0.03200 =
          0.02405 0.00767 0.00645 -0.00687
C14     1 -0.40334 -0.62685 -0.22730 11.00000 0.02879 0.02223 =
          0.02565 0.00090 0.00272 -0.00057
N15     4 -0.30040 -0.62781 -0.33049 11.00000 0.02151 0.02416 =
          0.01713 0.00287 -0.00002 0.00182
C16     1 -0.21928 -0.62991 -0.38036 11.00000 0.02330 0.02286 =
          0.01602 0.00057 0.00417 0.00450

```

图6A

C17	1	-0.32510	-0.57975	-0.41920	11.00000	0.02824	0.02308 =
		0.01704	-0.00121	0.00336	-0.00285		
N18	4	-0.36294	-0.46298	-0.41818	11.00000	0.02482	0.02037 =
		0.01483	0.00150	-0.00070	0.00079		
C19	1	-0.46920	-0.44117	-0.45641	11.00000	0.03022	0.02725 =
		0.01634	0.00325	0.00039	-0.00224		
C20	1	-0.49445	-0.54753	-0.47911	11.00000	0.03071	0.03401 =
		0.01669	0.00110	-0.00174	-0.00215		
N21	4	-0.40440	-0.63226	-0.45591	11.00000	0.03619	0.02354 =
		0.02146	-0.00463	0.00147	-0.00154		
C22	1	-0.54310	-0.32298	-0.46595	11.00000	0.03636	0.03429 =
		0.03074	0.00778	-0.00982	-0.00011		
C23	1	-0.15995	-0.75547	-0.39193	11.00000	0.03430	0.02640 =
		0.01793	-0.00359	0.00177	0.00554		
C24	1	-0.06166	-0.79435	-0.34621	11.00000	0.04707	0.03881 =
		0.02350	0.00041	0.00034	0.01530		
C25	1	0.06625	-0.87542	-0.35603	11.00000	0.03182	0.02650 =
		0.01948	0.00340	-0.00125	-0.00016		
O26	5	0.17233	-0.88334	-0.32760	11.00000	0.03778	0.06570 =
		0.03313	-0.01160	-0.01173	0.00417		
O27	5	0.05245	-0.94265	-0.39885	11.00000	0.03130	0.03874 =
		0.02467	-0.00799	-0.00330	0.01418		
C28	1	0.17574	-1.02443	-0.40865	11.00000	0.05622	0.08123 =
		0.03697	-0.01153	-0.00496	0.04396		
S80	6	-0.94275	-0.52899	-0.49624	11.00000	0.03340	0.02679 =
		0.02442	0.00000	0.00210	-0.00075		
O81	5	-0.83867	-0.47114	-0.53020	11.00000	0.05118	0.08336 =
		0.03575	0.02297	-0.00622	-0.02476		
O82	5	-1.08156	-0.46260	-0.49186	11.00000	0.04015	0.07788 =
		0.05503	-0.01022	-0.00539	0.01721		
O83	5	-0.97025	-0.65272	-0.50726	11.00000	0.13945	0.03230 =
		0.06071	-0.01467	0.01447	-0.00725		
C84	1	-0.86288	-0.52210	-0.43343	11.00000	0.02735	0.05893 =
		0.02832	0.01509	0.00686	-0.00534		
C85	1	-0.87781	-0.41462	-0.40588	11.00000	0.03763	0.08695 =
		0.03855	-0.01799	0.00427	-0.00754		
C86	1	-0.81420	-0.39965	-0.35764	11.00000	0.05438	0.16315 =
		0.04455	-0.02905	0.00147	-0.02905		
C87	1	-0.73766	-0.49241	-0.33773	11.00000	0.06202	0.20226 =
		0.06481	0.03510	-0.02105	-0.05062		
C88	1	-0.71885	-0.60444	-0.36221	11.00000	0.04217	0.17120 =
		0.11388	0.10762	-0.01320	-0.03729		
C89	1	-0.78500	-0.61610	-0.41251	11.00000	0.03725	0.08786 =
		0.07642	0.05538	-0.00772	-0.01074		
H891	2	9.22557	9.31210	9.56883	11.00000	0.08027	
H881	2	9.33331	9.33306	9.65289	11.00000	0.13097	
H851	2	9.06867	9.64846	9.57936	11.00000	0.06577	
H861	2	9.17563	9.67239	9.66111	11.00000	0.10509	
H161	2	9.86530	9.42517	9.62245	11.00000	0.02469	
H111	2	9.42959	9.65626	9.81326	11.00000	0.03383	
H121	2	9.41618	9.49292	9.86839	11.00000	0.03606	
H131	2	9.51614	9.31066	9.84059	11.00000	0.03697	
H141	2	9.64103	9.30191	9.76144	11.00000	0.03108	
H231	2	9.89972	9.24922	9.57680	11.00000	0.03066	
H232	2	9.75764	9.18723	9.60372	11.00000	0.03099	
H241	2	9.87585	9.16237	9.67759	11.00000	0.04434	
H242	2	9.97980	9.27746	9.67100	11.00000	0.04489	

图6B

H281	2	10.15353	8.92912	9.56085	11.00000	0.08666
H282	2	10.18989	8.92278	9.62053	11.00000	0.08723
H283	2	10.26566	9.02166	9.58620	11.00000	0.08710
H201	2	9.44027	9.43682	9.49457	11.00000	0.03327
H221	2	9.36727	9.66624	9.51370	11.00000	0.05146
H222	2	9.52479	9.72860	9.51527	11.00000	0.05104
H223	2	9.43193	9.71611	9.56601	11.00000	0.05131
H41	2	9.73983	9.74902	9.56204	11.00000	0.02807
H31	2	9.85823	9.88568	9.61518	11.00000	0.03001
H71	2	9.81367	9.65791	9.73490	11.00000	0.02870
H871	2	9.30621	9.51762	9.69480	11.00000	0.13226
H211	2	9.59801	9.29339	9.53630	11.00000	0.03270

图6C

S80	O81	1.454(5)Å
S80	O83	1.432(6)Å
C84	C85	1.376(12)Å
C85	C86	1.408(14)Å
C86	C87	1.360(16)Å
C87	C88	1.310(15)Å
C88	C89	1.386(14)Å
C89	H891	0.932Å
S90	O92	1.454(6)Å
S90	C94	1.793(8)Å
C94	C99	1.354(11)Å
C95	H951	0.938Å
C96	H961	0.934Å
C97	H971	0.924Å
C98	H981	0.927Å
Br1	C2	1.886(6)Å
C2	C7	1.381(9)Å
C3	H31	0.928Å
C4	H41	0.937Å
C5	N18	1.454(8)Å
C6	C8	1.498(9)Å
C8	C9	1.500(9)Å
C9	N10	1.343(9)Å
N10	C11	1.345(10)Å
C11	H111	0.933Å
C12	H121	0.927Å
C13	H131	0.918Å
N15	C16	1.492(9)Å
C16	C23	1.511(9)Å
C17	N18	1.352(8)Å
N18	C19	1.400(8)Å
C19	C22	1.496(9)Å
C20	H201	0.927Å
C22	H221	0.958Å
C22	H223	0.953Å
C23	H231	0.962Å
C24	C25	1.470(11)Å
C24	H242	0.962Å
C25	O27	1.354(10)Å
C28	H281	1.000Å
C28	H283	1.000Å
C52	C53	1.366(11)Å
C53	C54	1.404(11)Å
C54	C55	1.383(10)Å
C55	C56	1.414(9)Å
C56	C57	1.396(9)Å
C57	H571	0.925Å
C58	N65	1.254(8)Å
C59	C64	1.391(10)Å
C61	C62	1.386(14)Å
C62	C63	1.355(15)Å

S80	O82	1.468(5)Å
S80	C84	1.784(7)Å
C84	C89	1.318(12)Å
C85	H851	0.927Å
C86	H861	0.936Å
C87	H871	0.934Å
C88	H881	0.935Å
S90	O91	1.459(5)Å
S90	O93	1.431(5)Å
C94	C95	1.383(11)Å
C95	C96	1.356(13)Å
C96	C97	1.428(17)Å
C97	C98	1.323(15)Å
C98	C99	1.409(13)Å
C99	H991	0.924Å
C2	C3	1.382(9)Å
C3	C4	1.358(10)Å
C4	C5	1.388(9)Å
C5	C6	1.398(9)Å
C6	C7	1.394(9)Å
C7	H71	0.926Å
C8	N15	1.274(8)Å
C9	C14	1.386(9)Å
C11	C12	1.379(11)Å
C12	C13	1.375(11)Å
C13	C14	1.351(10)Å
C14	H141	0.921Å
C16	C17	1.500(9)Å
C16	H161	0.988Å
C17	N21	1.315(8)Å
C19	C20	1.344(9)Å
C20	N21	1.376(8)Å
N21	H211	1.000Å
C22	H222	0.950Å
C23	C24	1.536(11)Å
C23	H232	0.969Å
C24	H241	0.971Å
C25	O26	1.202(10)Å
O27	C28	1.445(10)Å
C28	H282	1.000Å
Br51	C52	1.886(7)Å
C52	C57	1.412(10)Å
C53	H531	0.927Å
C54	H541	0.921Å
C55	N68	1.427(9)Å
C56	C58	1.489(9)Å
C58	C59	1.530(10)Å
C59	N60	1.314(9)Å
N60	C61	1.372(10)Å
C61	H611	0.918Å
C62	H621	0.928Å

图7A

C63	C64	1.378(13)Å	C63	H631	0.932Å
C64	H641	0.917Å	N65	C66	1.485(8)Å
C66	C67	1.474(9)Å	C66	C73	1.516(10)Å
C66	H661	0.982Å	C67	N68	1.354(9)Å
C67	N71	1.334(8)Å	N68	C69	1.406(9)Å
C69	C70	1.343(11)Å	C69	C72	1.484(12)Å
C70	N71	1.366(10)Å	C70	H701	0.925Å
N71	H711	1.000Å	C72	H721	0.964Å
C72	H722	0.958Å	C72	H723	0.965Å
C73	C74	1.535(10)Å	C73	H731	0.975Å
C73	H732	0.967Å	C74	C75	1.493(12)Å
C74	H741	0.972Å	C74	H742	0.977Å
C75	O76	1.185(9)Å	C75	O77	1.360(9)Å
O77	C78	1.440(11)Å	C78	H781	0.965Å
C78	H782	0.966Å	C78	H783	0.960Å

图7B

O81	S80	O82	111.0(3)°
O82	S80	O83	114.4(4)°
O82	S80	C84	106.2(3)°
S80	C84	C85	117.7(6)°
C85	C84	C89	118.3(8)°
C84	C85	H851	119.626°
C85	C86	C87	118.1(10)°
C87	C86	H861	121.303°
C86	C87	H871	119.251°
C87	C88	C89	119.3(10)°
C89	C88	H881	120.264°
C84	C89	H891	118.485°
O91	S90	O92	111.7(3)°
O92	S90	O93	113.5(3)°
O92	S90	C94	105.7(3)°
S90	C94	C95	120.6(6)°
C95	C94	C99	119.3(8)°
C94	C95	H951	118.566°
C95	C96	C97	118.4(10)°
C97	C96	H961	121.695°
C96	C97	H971	119.699°
C97	C98	C99	120.8(9)°
C99	C98	H981	120.094°
C94	C99	H991	119.276°
Br1	C2	C3	121.0(5)°
C3	C2	C7	120.5(5)°
C2	C3	H31	120.203°
C3	C4	C5	120.6(6)°
C5	C4	H41	118.766°
C4	C5	N18	119.6(5)°
C5	C6	C7	117.8(6)°
C7	C6	C8	118.8(6)°
C2	C7	H71	119.721°
C6	C8	C9	117.5(5)°
C9	C8	N15	115.9(6)°
C8	C9	C14	121.2(6)°
C9	N10	C11	115.5(6)°
N10	C11	H111	118.526°
C11	C12	C13	117.4(7)°
C13	C12	H121	121.289°
C12	C13	H131	119.499°
C9	C14	C13	118.3(6)°
C13	C14	H141	121.419°
N15	C16	C17	105.9(5)°
C17	C16	C23	112.4(5)°
C17	C16	H161	109.539°
C16	C17	N18	122.7(6)°
N18	C17	N21	106.5(5)°
C5	N18	C19	127.0(5)°
N18	C19	C20	105.2(5)°
C20	C19	C22	129.4(6)°

O81	S80	O83	112.9(4)°
O81	S80	C84	105.5(3)°
O83	S80	C84	106.0(4)°
S80	C84	C89	123.6(7)°
C84	C85	C86	120.0(9)°
C86	C85	H851	120.377°
C85	C86	H861	120.636°
C86	C87	C88	121.8(10)°
C88	C87	H871	118.984°
C87	C88	H881	120.392°
C84	C89	C88	122.5(10)°
C88	C89	H891	119.061°
O91	S90	O93	112.8(4)°
O91	S90	C94	104.5(3)°
O93	S90	C94	108.0(3)°
S90	C94	C99	120.1(6)°
C94	C95	C96	121.6(9)°
C96	C95	H951	119.820°
C95	C96	H961	119.911°
C96	C97	C98	119.9(8)°
C98	C97	H971	120.397°
C97	C98	H981	119.080°
C94	C99	C98	119.9(9)°
C98	C99	H991	120.819°
Br1	C2	C7	118.5(5)°
C2	C3	C4	119.7(6)°
C4	C3	H31	120.109°
C3	C4	H41	120.600°
C4	C5	C6	120.6(6)°
C6	C5	N18	119.8(6)°
C5	C6	C8	123.3(6)°
C2	C7	C6	120.6(6)°
C6	C7	H71	119.679°
C6	C8	N15	126.6(6)°
C8	C9	N10	114.9(6)°
N10	C9	C14	123.9(6)°
N10	C11	C12	124.4(7)°
C12	C11	H111	117.061°
C11	C12	H121	121.279°
C12	C13	C14	120.4(6)°
C14	C13	H131	120.125°
C9	C14	H141	120.274°
C8	N15	C16	118.0(5)°
N15	C16	C23	109.4(5)°
N15	C16	H161	110.723°
C23	C16	H161	108.851°
C16	C17	N21	130.3(6)°
C5	N18	C17	123.1(5)°
C17	N18	C19	109.8(5)°
N18	C19	C22	125.3(6)°
C19	C20	N21	108.0(5)°

图8A

C19	C20	H201	126.017°	N21	C20	H201	126.026°
C17	N21	C20	110.5(5)°	C17	N21	H211	124.840°
C20	N21	H211	124.681°	C19	C22	H221	109.508°
C19	C22	H222	109.778°	H221	C22	H222	108.808°
C19	C22	H223	110.905°	H221	C22	H223	108.786°
H222	C22	H223	109.018°	C16	C23	C24	112.3(6)°
C16	C23	H231	109.392°	C24	C23	H231	108.812°
C16	C23	H232	108.378°	C24	C23	H232	109.105°
H231	C23	H232	108.825°	C23	C24	C25	114.3(7)°
C23	C24	H241	109.968°	C25	C24	H241	110.030°
C23	C24	H242	108.195°	C25	C24	H242	105.346°
H241	C24	H242	108.752°	C24	C25	O26	126.4(7)°
C24	C25	O27	109.4(7)°	O26	C25	O27	123.9(7)°
C25	O27	C28	115.2(7)°	O27	C28	H281	109.674°
O27	C28	H282	109.261°	H281	C28	H282	109.475°
O27	C28	H283	109.465°	H281	C28	H283	109.476°
H282	C28	H283	109.476°	Br51	C52	C53	119.3(6)°
Br51	C52	C57	119.0(5)°	C53	C52	C57	121.7(7)°
C52	C53	C54	118.9(7)°	C52	C53	H531	120.141°
C54	C53	H531	120.985°	C53	C54	C55	119.8(7)°
C53	C54	H541	120.227°	C55	C54	H541	120.000°
C54	C55	C56	122.1(6)°	C54	C55	N68	119.4(6)°
C56	C55	N68	118.5(6)°	C55	C56	C57	117.2(6)°
C55	C56	C58	123.2(6)°	C57	C56	C58	119.5(6)°
C52	C57	C56	120.2(7)°	C52	C57	H571	119.709°
C56	C57	H571	120.138°	C56	C58	C59	116.5(6)°
C56	C58	N65	126.7(6)°	C59	C58	N65	116.8(6)°
C58	C59	N60	116.3(6)°	C58	C59	C64	118.5(7)°
N60	C59	C64	125.0(7)°	C59	N60	C61	116.1(7)°
N60	C61	C62	121.7(8)°	N60	C61	H611	119.342°
C62	C61	H611	118.993°	C61	C62	C63	120.6(8)°
C61	C62	H621	120.029°	C63	C62	H621	119.353°
C62	C63	C64	118.4(9)°	C62	C63	H631	120.452°
C64	C63	H631	121.124°	C59	C64	C63	118.1(8)°
C59	C64	H641	120.844°	C63	C64	H641	121.057°
C58	N65	C66	118.2(6)°	N65	C66	C67	105.4(5)°
N65	C66	C73	109.7(5)°	C67	C66	C73	111.5(6)°
N65	C66	H661	109.122°	C67	C66	H661	108.890°
C73	C66	H661	112.017°	C66	C67	N68	121.8(6)°
C66	C67	N71	130.3(7)°	N68	C67	N71	107.4(6)°
C55	N68	C67	122.5(6)°	C55	N68	C69	128.7(6)°
C67	N68	C69	108.7(6)°	N68	C69	C70	105.5(6)°
N68	C69	C72	124.0(7)°	C70	C69	C72	130.5(7)°
C69	C70	N71	109.1(6)°	C69	C70	H701	125.444°
N71	C70	H701	125.502°	C67	N71	C70	109.2(6)°
C67	N71	H711	125.400°	C70	N71	H711	125.366°
C69	C72	H721	110.667°	C69	C72	H722	109.838°
H721	C72	H722	108.539°	C69	C72	H723	110.831°
H721	C72	H723	108.455°	H722	C72	H723	108.445°
C66	C73	C74	111.0(6)°	C66	C73	H731	108.535°

图8B

C74	C73	H731	110.248°	C66	C73	H732	110.751°
C74	C73	H732	108.249°	H731	C73	H732	108.042°
C73	C74	C75	112.4(6)°	C73	C74	H741	108.496°
C75	C74	H741	109.125°	C73	C74	H742	108.155°
C75	C74	H742	108.578°	H741	C74	H742	110.035°
C74	C75	O76	126.2(7)°	C74	C75	O77	110.7(7)°
O76	C75	O77	123.0(7)°	C75	O77	C78	115.6(7)°
O77	C78	H781	109.214°	O77	C78	H782	109.848°
H781	C78	H782	109.923°	O77	C78	H783	109.687°
H781	C78	H783	109.026°	H782	C78	H783	109.127°

图8C

Br1	C2	1.892(3)Å	C2	C3	1.387(5)Å
C2	C7	1.383(5)Å	C3	C4	1.371(5)Å
C3	H31	0.938Å	C4	C5	1.392(5)Å
C4	H41	0.921Å	C5	C6	1.406(4)Å
C5	N18	1.428(4)Å	C6	C7	1.395(5)Å
C6	C8	1.497(4)Å	C7	H71	0.924Å
C8	C9	1.497(4)Å	C8	N15	1.276(4)Å
C9	N10	1.338(4)Å	C9	C14	1.395(5)Å
N10	C11	1.345(4)Å	C11	C12	1.378(5)Å
C11	H111	0.935Å	C12	C13	1.370(5)Å
C12	H121	0.948Å	C13	C14	1.382(5)Å
C13	H131	0.936Å	C14	H141	0.934Å
N15	C16	1.478(4)Å	C16	C17	1.487(5)Å
C16	C23	1.527(5)Å	C16	H161	0.976Å
C17	N18	1.346(4)Å	C17	N21	1.320(4)Å
N18	C19	1.391(4)Å	C19	C20	1.342(5)Å
C19	C22	1.494(5)Å	C20	N21	1.378(5)Å
C20	H201	0.912Å	N21	H211	0.854Å
C22	H221	0.965Å	C22	H222	0.966Å
C22	H223	0.960Å	C23	C24	1.534(5)Å
C23	H231	0.969Å	C23	H232	0.981Å
C24	C25	1.478(5)Å	C24	H241	0.960Å
C24	H242	0.988Å	C25	O26	1.201(4)Å
C25	O27	1.342(4)Å	O27	C28	1.451(5)Å
C28	H281	0.964Å	C28	H282	0.965Å
C28	H283	0.962Å	S80	O81	1.431(3)Å
S80	O82	1.447(3)Å	S80	O83	1.430(3)Å
S80	C84	1.774(4)Å	C84	C85	1.400(7)Å
C84	C89	1.369(7)Å	C85	C86	1.380(7)Å
C85	H851	0.932Å	C86	C87	1.342(13)Å
C86	H861	0.943Å	C87	C88	1.410(13)Å
C87	H871	0.934Å	C88	C89	1.433(10)Å
C88	H881	0.925Å	C89	H891	0.940Å

图9

Br1	C2	C3	119.3(3)°	Br1	C2	C7	118.9(3)°
C3	C2	C7	121.8(3)°	C2	C3	C4	119.0(3)°
C2	C3	H31	120.033°	C4	C3	H31	120.959°
C3	C4	C5	120.3(3)°	C3	C4	H41	119.485°
C5	C4	H41	120.261°	C4	C5	C6	121.0(3)°
C4	C5	N18	118.9(3)°	C6	C5	N18	120.1(3)°
C5	C6	C7	118.2(3)°	C5	C6	C8	122.3(3)°
C7	C6	C8	119.5(3)°	C2	C7	C6	119.7(3)°
C2	C7	H71	120.432°	C6	C7	H71	119.874°
C6	C8	C9	117.7(3)°	C6	C8	N15	124.4(3)°
C9	C8	N15	117.9(3)°	C8	C9	N10	116.6(3)°
C8	C9	C14	120.0(3)°	N10	C9	C14	123.4(3)°
C9	N10	C11	116.7(3)°	N10	C11	C12	123.7(3)°
N10	C11	H111	117.041°	C12	C11	H111	119.278°
C11	C12	C13	118.8(3)°	C11	C12	H121	120.443°
C13	C12	H121	120.783°	C12	C13	C14	119.3(3)°
C12	C13	H131	120.694°	C14	C13	H131	119.952°
C9	C14	C13	118.1(3)°	C9	C14	H141	120.942°
C13	C14	H141	120.983°	C8	N15	C16	117.6(3)°
N15	C16	C17	105.7(3)°	N15	C16	C23	110.8(3)°
C17	C16	C23	115.7(3)°	N15	C16	H161	107.681°
C17	C16	H161	107.726°	C23	C16	H161	108.910°
C16	C17	N18	120.7(3)°	C16	C17	N21	131.2(3)°
N18	C17	N21	108.0(3)°	C5	N18	C17	122.3(3)°
C5	N18	C19	128.6(3)°	C17	N18	C19	109.0(3)°
N18	C19	C20	105.7(3)°	N18	C19	C22	124.9(3)°
C20	C19	C22	129.3(3)°	C19	C20	N21	108.6(3)°
C19	C20	H201	127.007°	N21	C20	H201	124.433°
C17	N21	C20	108.7(3)°	C17	N21	H211	125.926°
C20	N21	H211	125.351°	C19	C22	H221	110.223°
C19	C22	H222	109.368°	H221	C22	H222	108.664°
C19	C22	H223	111.184°	H221	C22	H223	109.452°
H222	C22	H223	107.885°	C16	C23	C24	107.9(3)°
C16	C23	H231	107.712°	C24	C23	H231	110.073°
C16	C23	H232	111.123°	C24	C23	H232	109.430°
H231	C23	H232	110.583°	C23	C24	C25	118.8(3)°
C23	C24	H241	107.661°	C25	C24	H241	104.516°
C23	C24	H242	109.365°	C25	C24	H242	106.503°
H241	C24	H242	109.671°	C24	C25	O26	123.3(3)°
C24	C25	O27	114.4(3)°	O26	C25	O27	122.4(3)°
C25	O27	C28	115.2(3)°	O27	C28	H281	108.952°
O27	C28	H282	110.269°	H281	C28	H282	109.738°
O27	C28	H283	108.681°	H281	C28	H283	110.225°
H282	C28	H283	108.963°	O81	S80	O82	111.9(2)°
O81	S80	O83	115.1(2)°	O82	S80	O83	111.2(3)°
O81	S80	C84	106.30(18)°	O82	S80	C84	104.5(2)°
O83	S80	C84	107.0(2)°	S80	C84	C85	117.6(4)°
S80	C84	C89	122.1(4)°	C85	C84	C89	120.2(5)°
C84	C85	C86	121.6(6)°	C84	C85	H851	119.148°
C86	C85	H851	119.275°	C85	C86	C87	117.5(8)°
C85	C86	H861	121.859°	C87	C86	H861	120.606°
C86	C87	C88	124.9(7)°	C86	C87	H871	117.763°
C88	C87	H871	117.376°	C87	C88	C89	116.0(7)°
C87	C88	H881	122.592°	C89	C88	H881	121.435°
C84	C89	C88	119.8(8)°	C84	C89	H891	120.080°
C88	C89	H891	120.078°				

图10

稳定性数据，注射用 CNS 7056，26 mg (批号 A01P310)									
产品名称：		生产日期：2009 年 7 月		容器密封物：I 型，玻璃小瓶，20 mL；溴丁基橡胶塞；和铝套					
注射用 CNS 7056									
批号：A01P310				贮存条件：25 °C/60% RH					
				时间(月)					
检验 ^a	接受标准 ^a	0	1	3	6	9	12	18	
冻干产品的外观	白色至黄色冻干粉末	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	
重构产品的外观	澄清、无色至淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清、无色溶液，基本上不含颗粒	澄清、极淡黄色溶液，基本上不含颗粒	澄清、极淡黄色溶液，基本上不含颗粒	澄清、极淡黄色溶液，基本上不含颗粒	澄清、极淡黄色溶液，基本上不含颗粒	澄清、极淡黄色溶液，不含颗粒	澄清、极淡黄色溶液，基本上不含颗粒	
重构时间(min)	NMT 2 min	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	
同渗质量摩尔浓度	290 ± 30 mOsmol/kg	281	—	279	295	—	283	—	
重构时的 pH	2.9 - 3.5	3.3	3.2	3.2	3.2	3.2	3.1	3.2	
卡尔·费歇尔含水量 (% w/w)	NMT 1.5	0.16	0.32	0.38	0.45	0.44	0.33	0.54	
CNS 7056 小瓶含量(毫克/小瓶)	24.1 - 28.0 毫克/小瓶	26.5	26.1	26.0	27.0	26.4	26.0	26.3	
重构时的浓度 (mg/mL)	92.5 - 107.5% 标称量	102.0	100.5	99.9	103.9	101.4	100.0	101.0	
亚可见颗粒	4.5 - 5.5 (直立)	4.9	4.9	4.8	5.1	4.8	4.9	4.9	
	4.5 - 5.5 (倒置)	4.8	4.9	4.8	5.0	4.9	5.0	4.8	
	≥10 μm 报告/小瓶	≥10 μm: 79	—	—	≥10 μm: 80	—	≥10 μm: 344	—	
	≥25 μm 报告/小瓶	≥25 μm: 1	—	—	≥25 μm: 2	—	≥25 μm: 6	—	

图 11

稳定性数据，注射用 CNS 7056, 26 mg (批号 A01P310)，续上									
产品名称：		生产日期：2009 年 7 月							
注射用 CNS 7056		容器密封物：I 型，玻璃小瓶，20 mL；溴丁基橡胶塞；和铝套							
批号：A01P310		药物物质批号：11084							
		贮存条件：25 °C/60% RH							
		时间(月)							
检验 ^a		接受标准 ^a	0	1	3	6	9	12	18
相关物质 (面积%)：	CNS 7054X	NMT 1.5%	0.06	0.10	0.09	0.14	0.13	0.14	0.17
	RRT 0.67	NMT 0.4%	0.03	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
	RRT 0.70	NMT 0.4%	0.06	0.05	0.06	0.05	0.06	0.06	0.05
	RRT 0.92	NMT 0.4%	0.11	0.12	0.11	0.11	0.11	0.10	0.11
	RRT 1.31	NMT 0.4%	0.23	0.24	0.24	0.24	0.25	0.24	0.24
	RRT 1.82	NMT 0.4%	0.03	<LOQ	<LOQ	0.03	0.03	0.03	<LOQ
	总计	NMT 2.0%	0.52	0.55	0.53	0.60	0.61	0.60	0.60
手性(%R)		NMT 0.5%	0.27	—	0.28	0.28	—	0.25	—
	R-对映体								
内毒素 USP <85>	NMT 0.5 EU/mg	<0.2 EU/mg	符合	—	—	—	—	<0.2 EU/mg	—
无菌性 USP <71>	符合检验		符合	—	—	—	—	符合	—
这些检验和接受标准基于上述规定									
— = 未进行									

图12

加速稳定性数据, 注射用 CNS 7056, 26 mg (批号 A01P310)									
产品名称:		生产日期: 2009 年 7 月			容器密封物: I 型, 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套				
注射用 CNS 7056					药物物质 批号: 11084				
批号: A01P310					贮存条件: 40 °C/75% RH				
检验 ^a	接受标准 ^a	时间(月)				6	符合	澄清, 极淡黄色溶液, 基本上不含颗粒	澄清, 极淡黄色溶液, 基本上不含颗粒
		0	1	3					
冻干产品的外观	白色至淡黄色粉末	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合
重构产品的外观	澄清、无色至淡黄色溶液, 不含可见颗粒	澄清、无色溶液, 基本上不含颗粒	澄清、极淡黄色溶液, 基本上不含颗粒	澄清、极淡黄色溶液, 基本上不含颗粒	澄清、极淡黄色溶液, 基本上不含颗粒	澄清、极淡黄色溶液, 基本上不含颗粒	澄清、极淡黄色溶液, 基本上不含颗粒	澄清、极淡黄色溶液, 基本上不含颗粒	澄清、极淡黄色溶液, 基本上不含颗粒
重构时间(min)	NMT 2 min	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒
同渗质量摩尔浓度	290 ± 30 mOsmol/kg	281	-	-	279	279	279	279	295
重构时的 pH	2.9 - 3.5	3.3	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
卡尔-费歇尔含水量 (% w/w)	NMT 1.5	0.16	0.32	0.32	0.37	0.37	0.37	0.37	0.59
CNS 7056 小瓶含量(毫克/小瓶)	24.1 - 28.0 毫克/小瓶	26.5	26.3	26.3	26.3	26.3	26.3	26.3	26.0
	92.5 - 107.5% 标称量	102.0	101.0	101.0	101.0	101.0	101.0	101.0	99.8
重构时的浓度 (mg/mL)	4.5 - 5.5 (直立)	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	5.2
	4.5 - 5.5 (倒置)	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	5.1
亚可见颗粒	≥10 μm 报告/小瓶, ≥25 μm 报告/小瓶	≥10 μm: 79, ≥25 μm: 1	—	—	—	—	—	—	—

图 13

加速稳定性数据，注射用 CNS 7056, 26 mg (批号 A01P310)					
产品名称:	容器密封物: I 型, 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套				
注射用 CNS 7056					
批号: A01P310					
		贮存条件: 25 °C/60% RH			
		时间(月)			
检验 ^a	接受标准 ^a	0	1	3	6
相关物质(面积%):					
CNS 7054X	NMT 1.5%	0.06	0.14	0.18	0.33
RRT 0.67	NMT 0.4%	0.03	0.03	0.03	0.03
RRT 0.70	NMT 0.4%	0.06	0.05	0.05	0.05
RRT 0.92	NMT 0.4%	0.11	0.11	0.11	0.11
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.23	0.24	0.25	0.25
RRT 1.82	NMT 0.4%	0.03	<LOQ	<LOQ	<LOQ
总计	NMT 2.0%	0.52	0.57	0.62	0.77
手性(%R)	NMT 0.5% R-对映体	0.27	—	0.28	0.28
内毒素 USP <85>	NMT 0.5 EU/mg	<0.2 EU/mg	—	—	—
无菌性 USP <71>	符合检验	符合	—	—	—
^a =	这些检验和接受标准基于上述规定				
— =	未进行				

图14

长期稳定性数据, 注射用 CNS 7056, 26 mg (批号 P310-01(B))									
产品名称:		生产日期: 2009 年 5 月		容器密封物: I 型, 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套					
注射用 CNS 7056									
批号: P310-01(B)				贮存条件: 25 °C/60% RH					
				时间(月)					
检验 ^a	接受标准 ^a	0	1	3	6	9	12	18	
冻干产品的外观	白色至黄色冻干粉 末	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	
重构产品的外观	澄清、无色至淡黄色, 溶液, 不含可见颗粒	极淡黄色澄清 溶液, 基本上 不含颗粒, 有 几种不认为是 相关产物的纤 维	澄清、实际上是 无色至极淡黄色 溶液, 基本上不 含颗粒, 几种不 认为是下相关产 物的纤维	极淡黄色澄清 溶液, 基本上 不含颗粒, 有 几种不认为是 相关产物的纤 维	极淡黄色澄清 溶液, 基本上 不含颗粒, 有 几种不认为是 相关产物的纤 维	极淡黄色澄清 溶液, 基本上 不含颗粒, 有 几种不认为是 相关产物的纤 维	极淡黄色澄清 溶液, 基本上 不含颗粒, 有 几种不认为是 相关产物的纤 维	极淡黄色澄清 溶液, 基本上 不含颗粒, 有 几种不认为是 相关产物的纤 维	
重构时间(min)	NMT 2 min	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	
同渗质量摩尔浓度	290 ± 30 mOsm/kg	289	280	277	281	282	286	278	
重构时的 pH	2.9 - 3.5	3.1	3.2	3.2	3.2	3.1	3.2	3.1	
卡尔·费歇尔含水量 (% w/w)	NMT 1.5	0.39	0.60	0.62	0.64	0.55	0.76	0.86	
CNS 7056 小瓶含 量(毫克/小瓶)	24.1 - 28.0 毫克/小瓶	26.4	26.2	26.1	26.1	26.4	26.6	26.4	

图 15

长期稳定性数据，注射用 CNS 7056，26 mg (批号 P310-01(B))										
产品名称： 注射用 CNS 7056		生产日期：2009 年 5 月		容器密封物：I 型，玻璃小瓶，20 mL；溴丁基橡胶塞；和铝套						
批号：P310-01(B)				药物物质批号：11084						
				贮存条件：25 °C/60% RH						
				时间(月)						
检验 ^a	接受标准 ^a	0	1	3	6	9	12	18		
	92.5 – 107.5%标称量	101.7	100.6	100.5	100.5	101.5	102.2	101.4		
重构时的浓度 (mg/mL)	4.5 – 5.5 (直立)	5.0	5.0	4.9	4.9	5.1	4.9	5.1		
	4.5 – 5.5 (倒置)	5.0	4.9	4.9	4.9	5.1	4.9	5.0		
相关物质(面积%)：										
CNS 7054X	NMT 1.5%	0.06	0.07	0.13	0.14	0.16	0.18	0.19		
RRT 0.67	NMT 0.4%	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04		
RRT 0.70	NMT 0.4%	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06		
RRT 0.92	NMT 0.4%	0.11	0.12	0.12	0.12	0.10	0.11	0.11		
RRT 0.94	NMT 0.4%	ND	0.03	ND	ND	ND	ND	ND		
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.24	0.24	0.24	0.25	0.24	0.25	0.24		
RRT 1.82	NMT 0.4%	<LOQ	0.03	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03	0.03		
总计	NMT 2.0%	0.50%	0.58%	0.58	0.60	0.59	0.66	0.67		
手性(%R)	NMT 0.5%	0.25%	—	—	0.30	—	0.3	—		
	R-对映体									
这些检验和接受标准基于上述规定										
未进行										

图16

加速稳定性数据, 注射用 CNS 7056, 26 mg (批号 P310-01(B))									
产品名称:		容器密封物: I 型, 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套							
注射用 CNS 7056									
批号: P310-01(B)									
		贮存条件: 40 °C/75% RH							
		时间(月)							
检验 ^a	接受标准 ^a	0	1	3	6	9	12		
冻干产品的外观	白色至黄白色冻干粉末	符合	符合	符合	符合	符合	符合		
重构产品的外观	澄清、无色至淡黄色溶液, 不含可见颗粒	极淡黄色澄清溶液, 基本上不含颗粒, 有几种不认为是相关产物的纤维	澄清、实际上是极淡黄色溶液, 基本上不含颗粒, 有几种不认为是相关产物的纤维	极淡黄色澄清溶液, 基本上不含颗粒, 有几种不认为是相关产物的纤维	极淡黄色澄清溶液, 基本上不含颗粒, 有几种不认为是相关产物的纤维	极淡黄色澄清溶液, 基本上不含颗粒, 有几种不认为是相关产物的纤维	极淡黄色澄清溶液, 基本上不含颗粒, 有几种不认为是相关产物的纤维		
重构时间(min)	NMT 2 min	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒	1-2 秒		
同渗质量摩尔浓度	290 ± 30 mOsmol/kg	289	281	274	281	284	281		
重构时的 pH	2.9 - 3.5	3.1	3.3	3.2	3.1	3.1	3.2		
卡尔·费歇尔含水量 (% w/w)	NMT 1.5	0.39	0.51	0.58	0.84	0.82	0.82		
CNS 7056 小瓶含量 (毫克/小瓶)	24.1 - 28.0 毫克/小瓶	26.4	26.0	26.3	26.3	26.2	26.5		
	92.5 - 107.5% 标称量	101.7	100.0	101.3	101.0	100.6	102.0		

图 17

加速稳定性数据：注射用 CNS 7056, 26 mg (批号 P310-01(B))									
产品名称：		容器密封物：I 型，玻璃小瓶，20 mL；溴丁基橡胶塞；和铝套							
注射用 CNS 7056									
批号：P310-01(B)		药物物质批号：11084							
		贮存条件：40 °C/75% RH							
		时间(月)							
检验 ^a	接受标准 ^a	0	1	3	6	9	12		
重构时的浓度 (mg/mL)	4.5 – 5.5 (直立)	5.0	4.9	4.9	4.8	5.0	4.9		
	4.5 – 5.5 (倒置)	5.0	4.9	4.9	4.9	5.0	4.9		
相关物质(面积%)									
RRT 0.51	NMT 0.4%	<LOQ	<LOQ	0.03	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
CNS 7054X	NMT 1.5%	0.06	0.11	0.22	0.36	0.45	0.68		
RRT 0.63	NMT 0.4%	<LOQ	<LOQ	0.03	0.03	<LOQ	<LOQ		
RRT 0.68	NMT 0.4%	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03		
RRT 0.70	NMT 0.4%	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06		
RRT 0.92	NMT 0.4%	0.11	0.12	0.12	0.12	0.11	0.11		
RRT 0.94	NMT 0.4%	ND	0.03	ND	ND	ND	ND		
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.24	0.25	0.24	0.25	0.25	0.25		
RRT 1.85	NMT 0.4%	<LOQ	0.03	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ		
总计	NMT 2.0%	0.50%	0.58%	0.58	0.60	0.59	0.66		
手性(%R)	NMT 0.5% R-对映体	0.25	—	0.3	0.3	—	0.3		
^a = 这些检验和接受标准基于上述规定									
— = 未进行									

图18

长期稳定性数据，注射用 CNS 7056，25mg (026CNS27)											
产品名称： CNS 7056									容器密封物：I 型，玻璃小瓶，20 mL；溴丁基橡胶塞；和铝套		
批号：026CNS27										药物物质批号： SOL12621/5	
贮存条件：25 °C/60% RH											
检验	接受标准	时间(月)									
		0	1	2	3	6	9	12	18		
冻干产品的外观	记录	带有皱缩的白色冻干填充物。尽管显然无分层，但是填充物底部(2-3mm)显然为适度更皱缩	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	
溶液的完整性	澄清、无色至淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清无色溶液，不含可见颗粒	如初始	-	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	
重构时间(min)	NMT 2 min	<1	<1	-	<1	<1	<1	<1	<1	<1	
重构时的 pH	2.9 – 3.5	3.1	3.1	-	3.1	3.1	3.1	3.2	3.1	3.1	
卡尔·费歇尔含水量 (% w/w)	NMT 1.5	0.12	0.20	0.30	0.34	0.42	0.48	0.40	0.59	0.59	
	23.1 – 26.9 毫克/小瓶	25.4	25.2	24.8	25.8	25.9	25.5	25.4	25.2	25.2	
CNS 7056 小瓶含量(毫克/小瓶)	92.5 – 107.5 毫克/小瓶	101.6	100.8	99.2	103.2	103.6	102.0	101.6	100.8	100.8	
重构时的浓度 (mg/mL)	4.5 – 5.5	4.6	-	-	4.7	4.7	4.6	4.8	4.9	4.9	

图19

长期稳定性数据, 注射用 CNS 7056, 25 mg (026CNS27))										
产品名称: CNS 7056		容器密封物: I 型、玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套								
批号: 026CNS27		药物物质批号: SOL12621/5								
		贮存条件: 25 °C/60% RH								
		时间(月)								
检验	接受标准	0	1	2	3	6	9	12	18	
相关物质(面 积%):										
CNS 7054X	NMT 1.5%	1.12	1.12	1.12	1.14	1.14	1.13	1.18	1.20	
RRT 0.68	NMT 0.4%	0.09	0.09	0.09	0.08	0.08	0.10	0.09	0.10	
RRT 0.93	NMT 0.4%	0.13	0.13	0.12	0.14	0.13	0.12	0.10	0.16	
RRT 0.94	NMT 0.4%	0.07	0.09	0.08	0.12	0.07	^a	0.09	^a	
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.24	0.23	0.24	0.23	0.22	0.23	0.22	0.23	
总计	NMT 2.0%	1.65	1.66	1.65	1.71	1.64	1.58	1.68	1.60	
手性(%R)	NMT 0.5%	0.16	0.17	—	0.16	0.16	0.15	0.15	0.17	
	R-对映体									
a =		RRT0.94 处的峰未与 CNS7056 峰拆分								
— =		未进行								

图20

加速稳定性数据，注射用 CNS 7056, 25mg (026CNS27)									
产品名称:		容器密封物: I 型, 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套							
CNS 7056									
批号: 026CNS27		药物物质批号: SOL12621/5							
完整批量大小: 800mL		贮存条件: 40 °C/75% RH							
检验	接受标准	时间(月)							
		0	1	2	3	6			
冻干产品的外观	记录	带有皱缩的白色冻干填充物, 尽管显然无分层, 但是填充物底部(2-3mm)显然为适度更皱缩	如初始	如初始	如初始	如初始			
溶液的完整性	澄清、无色溶液, 不含可见颗粒	澄清无色溶液, 不含可见颗粒	如初始	-	如初始	如初始			
重构时间(min)	NMT 2 min	<1	<1	-	<1	<1			
重构时的 pH	2.9 - 3.5	3.1	3.1	-	3.1	3.1			
卡尔·费歇尔含水量(% w/w)	NMT 1.5	0.12	0.28	0.46	0.54	0.64			
CNS 7056 小瓶含量(毫克/小瓶)	23.1 - 26.9 毫克/小瓶	25.4	25.4	24.8	24.8	25.1			
	92.5 - 107.5% 标称量	101.6	101.6	99.2	99.2	100.4			
重构时的浓度(mg/mL)	4.5 - 5.5	4.6	-	-	4.7	4.9			

图21

加速稳定性数据, 注射用 CNS 7056, 25 mg (026CNS27))									
产品名称: CNS 7056						容器密封物: I 型, 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套			
批号: 026CNS27						药物物质批号: SOL12621/5			
完整批量大小: 800mL						贮存条件: 40°C/75% RH			
		时间(月)							
检验	接受标准	0	1	2	3	6			
相关物质(面积%): CNS 7054X RRT 0.68 RRT 0.93 RRT 0.94 RRT 1.31 总计	NMT 1.5% NMT 0.4% NMT 0.4% NMT 0.4% NMT 0.4% NMT 2.0%	1.12 0.09 0.13 0.07 0.24 1.65	1.16 0.09 0.13 0.09 0.23 1.70	1.18 0.09 0.12 0.09 0.24 1.72	1.21 0.08 0.14 0.11 0.23 1.77	1.32 0.08 0.13 0.07 0.22 1.82			
手性(%R)	NMT 0.5% R-对映体	0.16	0.17	-	0.16	0.16			
— = 未进行									

图22

长期稳定性数据，注射用 CNS 7056，25mg (批号 G384)									
产品名称：								容器密封物：I 型，玻璃小瓶，20 mL；溴丁基橡胶塞；和铝套	
CNS 7056								药物物质批号：	SOL12621/5
批号：G384								贮存条件：25 °C/60% RH	
检验	接受标准	时间(月)							
冻干产品的外观	记录	0	1	2	3	6	9	12	18
		带有皱缩的白色冻干填充物。尽管显然无分离，但是填充物底部(2-3mm)显然为适度更皱缩	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始
溶液的完整性	澄清、无色溶液，不含可见颗粒	澄清无色溶液，不含可见颗粒	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始
重构时间(min)	NMT 2 min	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
重构时的 pH	2.9 - 3.5	3.3	3.3	3.4	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3
卡尔·费歇尔含水量(% w/w)	NMT 1.5	0.10	0.22	0.30	0.31	0.43	0.50	0.45	0.60

图 23

长期稳定性数据，注射用 CNS 7056, 25 mg (批号 G384)												
产品名称: CNS 7056						容器密封物: I 型, 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套						
批号: G384						药物物质批号: SOL12621/5						
						贮存条件: 25°C/60% RH						
						时间(月)						
检验	接受标准	0	1	2	3	6	9	12	18			
CNS7056 小瓶含 量(毫克/小瓶)	23.1 - 26.9 毫克/小 瓶	23.4	23.7	23.8	23.7	23.7	23.6	23.8	23.8			
	92.5 - 107.5% 标称 量	93.6	94.8	95.2	94.8	94.8	94.4	95.2	95.2			
重构时的浓度 (mg/mL)	4.5 - 5.5	4.4 ^a	-	4.5	-	4.8	-	4.6	4.5			
相关物质(面 积%):												
CNS 7054X	NMT 1.5%	1.08	1.10	1.10	1.11	1.11	1.14	1.13	1.16			
RRT 0.68	NMT 0.4%	0.09	0.09	0.09	0.09	0.10	0.10	0.08	0.08			
RRT 0.93	NMT 0.4%	0.12	0.12	0.14	0.14	0.12	0.12	0.13	0.18			
RRT 0.94	NMT 0.4%	0.07	0.09	0.10	0.10	0.10	c	<LOQ	c			
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.23	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.22	0.23			
总计	NMT 2.0%	1.59	1.64	1.67	1.68	1.57	1.60	1.56	1.65			
手性(%R)	NMT 0.5% R-对映体	0.16	0.16	-	0.16	0.17	0.15	0.14	0.16			
a=参见 7.2.13.1 部分的讨论												
b=在 RRT 0.94 处的峰未与 CNS7056 拆分												
c=未检测到峰。显然未与上述峰拆分。												
未进行												

图24

加速稳定性数据，注射用 CNS 7056，25mg (批号 G384)						
产品名称：		容器密封物：I 型，玻璃小瓶，20 mL；溴丁基橡胶塞；和铝套				
CNS 7056		药物物质批号：SOL12621/5				
批号：G384						
完整批量大小：800mL		贮存条件：40 °C/75% RH				
		时间(月)				
检验	接受标准	0	1	2	3	6
冻干产品的外观	记录	带有皱缩的白色冻干填充物。尽管显然无分离，但是填充物底部(2-3mm)显然为适度更皱缩	如初始	如初始	如初始	如初始
溶液的完整性	澄清、无色溶液，不含可见颗粒	澄清无色溶液，不含可见颗粒	如初始	如初始	如初始	如初始
重构时间(min)	NMT 2 min	<1	<1	<1	<1	<1
重构时的 pH	2.9 – 3.5	3.3	3.3	3.4	3.4	3.3
卡尔-费歇尔含水量 (% w/w)	NMT 1.5	0.10	0.48	0.44	0.50	0.69
CNS 7056 小瓶含量(毫克/小瓶)	23.1 – 26.9 毫克/小瓶	23.4	23.6	23.8	23.7	23.7
	92.5 – 107.5% 标称量	93.6	94.4	95.2	94.8	94.8
	4.5 – 5.5 (mg/mL)	4.4 ^a	—	4.5	—	4.7

图25

长期稳定性数据，注射用 CNS 7056,25 mg (批号 G384)									
产品名称:					容器密封物: I 型, 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套				
CNS 7056									
批号: G384					药物物质批号: SOL12621/5				
					贮存条件: 40°C/75% RH				
		时间(月)							
检验	接受标准	0	1	2	3	6			
相关物质(面积%):									
CNS 7054X	NMT 1.5%	1.08	1.14	1.14	1.18	1.28			
RRT 0.68	NMT 0.4%	0.09	0.08	0.08	0.08	0.10			
RRT 0.93	NMT 0.4%	0.12	0.12	0.14	0.14	b			
RRT 0.94	NMT 0.4%	0.07	0.09	0.12	0.10	c			
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.23	0.24	0.23	0.24	0.23			
总计	NMT 2.0%	1.59	1.67	1.71	1.74	1.73			
手性(%R)	NMT 0.5% R-对映体	0.16	0.14	—	0.16	0.16			
a = 参见 7.2.13.1 部分的讨论									
B = 在 RRT0.94 处的峰未与 CNS7056 拆分									
— = 未进行									

图 26

99

长期稳定性数据，注射用 CNS 7056, 23mg (批号 P02308)			容器密封物: I 型, 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套									
产品名称:			药物物质批号: 11084									
CNS 7056												
批号: P02308			贮存条件: 25 °C/60% RH									

长期稳定性数据, 注射用 CNS 7056, 23 mg (批号 P02308)												
产品名称:			容器密封物: I 型, 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套									
CNS 7056												
批号: P02308			药物物质批号: 11084									
			贮存条件: 25°C/60% RH									
			时间(月)									
检验	接受标准	0	1	3	6	9	12	18	24	36		
检验	接受标准	时间(月)										
		0	1	3	6	9	12	18	24	36		
重构时的浓度 (mg/mL)	4.5 – 5.5	4.9	5.1	5.0	5.0	5.1	5.0	5.0	5.1	5.1	5.1	
相关物质(面积%):												
CNS 7054X	NMT 1.5%	0.07	0.10	0.11	0.13	0.16	0.16	0.20	0.23	0.29		
RRT 0.67	NMT 0.4%	0.03	0.03	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03		
RRT 0.71	NMT 0.4%	0.06	0.06	0.06	0.05	0.05	0.05	0.06	0.06	0.06		
RRT 0.92	NMT 0.4%	0.12	0.12	0.12	0.11	0.12	0.12	0.11	0.11	0.11		
RRT 0.96	NMT 0.4%	0.12	<LOQ	0.10	0.04	0.09	0.01	0.04	0.03	0.03		
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.25	0.27	0.25	0.25	0.25	0.26	0.26	0.25	0.25		
RRT 1.80	NMT 0.4%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03	0.03		
总计	NMT 2.0%	0.65	0.58	0.68	0.65	0.70	0.72	0.70	0.74	0.80		
手性(%R)	NMT 0.5%	0.26	0.27	–	0.27	–	0.27	0.27	0.26	0.28		
	R-对映体											
无菌性	符合	符合	–	–	–	–	符合	–	符合	符合		
未进行												

图 28

加速稳定性数据, 注射用 CNS 7056, 23mg (批号 P02308)									
产品名称:									
CNS 7056		容器密封物: I 型, 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套							
批号: P02308		药物物质批号: 11084							
		贮存条件: 40 °C/75% RH							
		时间(月)							
检验	接受标准	0	1	3	6	9	12		
冻干产品的外观	白色至黄白色冻干填充物	黄白色冻干填充物	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	
溶液的完整性	澄清、无色至淡黄色溶液, 不含可见颗粒	澄清、极淡黄色溶液, 不含可见颗粒	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	
重构时间(min)	NMT 2 min	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	
亚可见颗粒	≥10µm; 报告	66	76	12	74	-	20	20	
	≥25µm; 报告	1	<1	0	<1	-	0	0	
重构时的 pH	2.9 - 3.5	3.1	3.1	3.1	3.2	3.2	3.1	3.1	
同渗质量摩尔浓度 (mOsm/kg)	290±30	280	289	291	286	290	288	288	
卡尔·费歇尔含水量 (% w/w)	NMT 1.5	0.27	0.40	0.58	0.67	0.78	0.86	0.86	
	21.3 - 24.7 毫克/小瓶	23.6	23.6	23.4	23.5	23.4	23.2	23.2	
CNS 7056 小瓶含量 (毫克/小瓶)	92.5 - 107.5% 标称量	102.6	102.6	101.7	102.2	101.7	101.0	101.0	

图 29

加速稳定性数据，注射用 CNS 7056, 23 mg (批号 P02308)									
产品名称:		容器密封物: I 型, 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套							
CNS 7056									
批号: P02308		药物物质批号: 11084							
		贮存条件: 40°C/75% RH							
		时间(月)							
检验		接受标准	0	1	3	6	9	12	
重构时的浓度 (mg/mL)		4.5 - 5.5	4.9	5.2	5.0	5.0	5.1	5.1	
相关物质(面积%)									
CNS 7054X		NMT 1.5%	0.07	0.12	0.20	0.32	0.41	0.54	
RRT 0.67		NMT 0.4%	0.03	0.03	0.04	0.03	0.03	0.03	
RRT 0.71		NMT 0.4%	0.06	0.07	0.05	0.06	0.05	0.05	
RRT 0.92		NMT 0.4%	0.12	0.12	0.12	0.11	0.12	0.12	
RRT 0.96		NMT 0.4%	0.12	0.03	0.10	0.05	0.10	0.09	
RRT 1.31		NMT 0.4%	0.25	0.27	0.27	0.28	0.29	0.29	
RRT 1.80		NMT 0.4%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03	<LOQ	<LOQ	
总计		NMT 2.0%	0.65	0.64	0.78	0.88	1.00	1.12	
手性(%R)		NMT 0.5%	0.26	0.27	0.27	0.27	-	0.27	
R-对映体									
符合		符合	符合	-	-	-	-	-	
无菌性									
— =		未进行							

图30

长期稳定性数据，注射用 CNS 7056, 25mg (批号 025CNS27)											
产品名称:		容器密封物: I 型, 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套									
CNS 7056		批号: 025CNS27									
		药物物质批号: SOL12621/5									
		贮存条件: 25 °C/60% RH									
检验	接受标准	填充物	时间(月)								
		0	1	2	3	6	9	12	18		
冻干产品的 外观	记录	带有皱缩的白色冻干 填充物	如初始	-	-	-	-	-	-	-	-
		带有皱缩的白色冻干 填充物。2 层不同的 层明显	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	带有皱缩 的白色冻 干填充物
溶液的完整 性	澄清、无色溶 液，不含可见 颗粒	快速溶解的填充物 块。得到的溶液是澄 清、无色的且不含可 见颗粒	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始
重 构 时 间 (min)	NMT 2 min	未分离	<1	-	-	-	<1b	<1	<1b		
		分离	<1	<1	<1	<1					
重 构 时 的 pH	2.9 ~ 3.5	未分离	-	-	-	-	3.1b	3.1	3.1b		
		分离	3.1	3.2	3.1	3.2		3.1	3.1		

图31

长期稳定性数据，注射用 CNS 7056, 25 mg (批号 025CNS27)												
产品名称:			容器密封物: I 型, 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套									
CNS 7056												
批号: 025CNS27			药物物质批号: SOL12621/5									
			贮存条件: 25°C/60% RH									
检验	接受标准	填充物	时间(月)									
			0	1	2		3	6	9	12	18	
卡尔·费歇尔含水量 (% w/w)	NMT 1.5	未分离	0.36	0.31	—		—				0.76	0.62b
		分离	0.83	0.78	0.86	0.87	0.87					
CNS7056 小瓶含量 (毫克/小瓶)	23.1-26.9 毫克/小瓶 92.5-107.5% 标称量	未分离	24.6	25.0	24.7		24.4	24.7	24.8	25.0		25.0
			98.5	100.0	98.7		97.6	98.7	99.2	100.0		100.0
重构时的浓度 (mg/mL)	4.5-5.5	未分离	4.6	—	—		4.6	4.7	4.8	4.8		4.7
相关物质 (面积 %):												
CNS 7054X	NMT 1.5% 未分离		1.08	1.09	—		—	—	—	—	—	—
RRT 0.68	NMT 0.4%		0.09	0.09	—		—	—	—	—	—	—
RRT 0.93	NMT 0.4%		0.12	0.13	—		—	—	—	—	—	—
RRT 0.94	NMT 0.4%		0.07	0.08	—		—	—	—	—	—	—
RRT 1.31	NMT 0.4%		0.22	0.24	—		—	—	—	—	—	—
总计	NMT 2.0%		1.58	1.628	—		—	—	—	—	—	—

图32

长期稳定性数据，注射用 CNS 7056, 25 mg (批号 025CNS27)											
产 品 名 称 ； CNS 7056			容器密封物：I 型，玻璃小瓶，20 mL；溴丁基橡胶塞；和铝套						药物物质批号：SOL12621/5		
批号：025CNS27			贮存条件：25°C/60% RH								
检验	接受标准	填充物	时间(月)								
			0	1	2	3	6	9	12	18	
相关物质 (面积%):											
CNS 7054X	NMT 1.5%	分离	1.08	1.09	0.12	1.14	1.15	1.20	1.20	1.16	
RRT 0.68	NMT 0.4%		0.09	0.09	0.11	0.08	0.09	0.08	0.10	0.10	
RRT 0.93	NMT 0.4%		0.12	0.13	0.20	0.12	0.14	0.12	0.12	0.13	
RRT 0.94	NMT 0.4%		0.07	0.08	c	0.09	0.09	d	d	<0.05	
RRT 1.31	NMT 0.4%		0.22	0.23	0.24	0.24	0.24	0.23	0.24	0.24	
总计	NMT 2.0%		1.58	1.62	1.67	1.67	1.71	1.63	1.66	1.63	
手性 (%R)	NMT0.5% R-对映体	未分离	0.16	0.16	—	0.12	0.15	0.15	0.15	0.16	
a	=	11 支小瓶中仅 9 支中有 2 层不同的层明显。									
b	=	在 39 和 78 周时，不了解用于分析的小瓶是未分离还是分离。									
c	=	在 RRT0.93 和 0.94 处的峰未拆分；总面积保持相同。									
d	=	在 RRT0.94 处的峰未与 CNS7056 的峰拆分									
—	=	未进行									

图33

加速稳定性数据, 注射用 CNS 7056, 25mg (批号 025CNS27)											
产品名称: CNS 7056		容器密封物: I 型, 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套									
批号: 025CNS27		药物物质批号: SOL12621/5									
		贮存条件: 40 °C/75% RH									
检验	接受标准	填充物	时间(月)								
			0	1	2	3	6	9	12		
冻干产品的外观	记录	未分离	带有皱缩的白 色冻干填充物	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始		
		分离	带有皱缩的白 色冻干填充物。2 层不同 的层明显	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始 a	带有皱缩的白 色冻干填充物		
溶液的完整性	澄清、无色 溶液 不含可见颗 粒	未分离	快速溶解的填 充物块。得到 的溶液是澄 清、无色的且 不含可见颗粒	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始	如初始		
重构时间(min)	NMT 2 min	未分离	<1	<1	—	—	—	<1a	<1a		
		分离	<1	<1	<1	<1	<1				
重构时的 pH	2.9 - 3.5	未分离	3.1	3.2	—	—	—	3.1a	3.1a		
		分离	3.2	3.1	3.3	3.1	3.2				

图34

加速稳定性数据，注射用 CNS 7056, 25 mg (批号 025CNS27)									
产品名称:	容器密封物: I 型; 玻璃小瓶, 20 mL; 溴丁基橡胶塞; 和铝套								
CNS 7056									
批号: 025CNS27	药物物质批号: SOL12621/5								
	贮存条件: 40°C/75 RH								
检验	接受标准	填充物	时间(月)						
			0	1	2	3	6	9	12
卡尔·费歇尔含水 量 (% w/w)	NMT 1.5	未分离	0.36	0.47	~	~	~	1.24a	0.82
		分离	0.83	1.18	1.00	0.78	1.11		
CNS7056 小瓶含 量(毫克/小瓶)	23.1-26.9 毫克/小瓶	未分离	24.6	24.6	24.4	24.1	24.6	24.3	24.6
	92.5-107.5%标称量		98.5	98.4	97.5	96.4	98.3	97.0	98.4

图35

加速稳定性数据：注射用 CNS 7056, 25 mg (批号 025CNS27)									
产品名称： CNS 7056				容器密封物：I 型，玻璃小瓶，20 mL； 聚丁基橡胶塞； 铝套					
批号：025CNS27				贮存条件：40°C/750% RH		药物物质批号： SOL12621/5			
检验	接受标准	填充物	时间(月)						
			0	1	2	3	6	9	12
重 均 时 的 浓 度 (mg/mL)	4.5-5.5	未分离	4.6	4.6	4.5	4.6	4.6	4.9	b
相关物质(面积%): CNS 7054X RRT 0.68 RRT 0.93 RRT 0.94 RRT 1.31 总计	NMT 1.5%	未分离	1.08	1.15	-	-	-	-	-
	NMT 0.4%		0.09	0.09	-	-	-	-	-
	NMT 0.4%		0.12	0.13	-	-	-	-	-
	NMT 0.4%		0.07	0.08	-	-	-	-	-
	NMT 0.4%		0.22	0.24	-	-	-	-	-
	NMT 2.0%		1.58	1.67	-	-	-	-	-
相关物质(面积%): CNS 7054X RRT 0.68 RRT 0.93 RRT 0.94 RRT 1.31 总计	NMT 1.5%	分离	1.08	1.15	1.24	1.25	1.36	1.40	1.51
	NMT 0.4%		0.09	0.09	0.11	0.08	0.09	0.08	0.10
	NMT 0.4%		0.12	0.13	0.20	0.12	0.13	0.11	0.12
	NMT 0.4%		0.07	0.08	d	0.09	0.10	d	d
	NMT 0.4%		0.22	0.24	0.24	0.23	0.24	0.23	0.23
	NMT 2.0%		1.58	1.69	1.79	1.77	1.92	1.82	1.96
手性 (%R)	NMT0.5% R-对映体	未分离	0.16	0.16	-	0.12	0.16	0.15	0.15
a=不了解用于分析的小瓶是未分离还是分离。 b=因在 40°C/75%RH 下储存的小瓶的缺点而未进行。 c=不了解用于分析的小瓶是未分离还是分离；使用分离的数据排列以易于比较。 d=在 RRT0.93 和 0.94 处的峰未拆分。 - =未进行									

图36

检验 (出售规格和贮存期限规格)	方法	结果
冻干产品的外观(白色至黄色冻干填充物)		25℃/60%RH 所有小瓶黄色冻干填充物
溶液的完整性(重构时) (澄清、无色至淡黄色溶液, 不含可见颗粒)	C/TE/8257 UPS<641>	所有小瓶 - 澄清、无色至淡黄色溶液, 包含可见颗粒
重构时间(NMT2min)	C/TE/8256	小瓶 1: 38 秒 小瓶 2: 30 秒 小瓶 3: 34 秒
CNS7056B 鉴定 UV (在 216±1nm 和 230.5±1nm 处最大吸光度) HPLC 保留非手性方法 CNS7056B 鉴定 (保留时间实际上与参比标准品相同)	QC058 ADP104 非手性 HPLC	NR 保留时间实际上与参比标准品相同
CNS7056B 鉴定 HPLC 保留手性方法 (保留时间实际上与参比标准品相同)	ADP104 手性 HPLC	保留时间实际上与参比标准品相同
无菌性 (符合)	UPS<71>	无菌
亚可见颗粒 (≥10um; 记录 ≥25um; 记录)	UPS<788>	≥10um; 40 个颗粒 ≥25um; <1 个颗粒

NR: 作为稳定性程序的组成部分无需的检验。

图37

110

检验 (出售规格)	方法	结果
		25℃/60%RH
重构时的 pH (2.9-3.5)	UPS<791>	小瓶 1: pH3.13 小瓶 2: pH3.15 小瓶 3: pH3.14
同渗质量摩尔浓度(290±30mOsmol/Kg)	UPS<785>	小瓶 1: 289 mOsm/Kg 小瓶 2: 287 mOsm/Kg 平均值: 288 mOsm/Kg
CNS7056B 小瓶含量/收率 (出售 21.9-24.2 毫克/小瓶, 95.0-105.0%标称量) (贮存期限 21.3-247 毫克/小瓶, 92.5-107.5%标称量)	ADP104 非手性 HPLC	小瓶 1: 23.2 毫克/小瓶 小瓶 2: 23.5 毫克/小瓶 平均值: 23.4 毫克/小瓶
手性纯度(面积%) (出售和贮存期限 NMT0.5%R 对映体)	ADP104 手性 HPLC	0.28%
卡尔·费歇尔含水量 (% w/w) (出售 NMT1.0%) (贮存期限 NMT1.5%)	ADP104KF	小瓶 1: 0.71% 小瓶 2: 0.67% 小瓶 3: 0.67% 平均值: 0.68%

NR: 作为稳定性程序的组成部分无需的检验。

图38

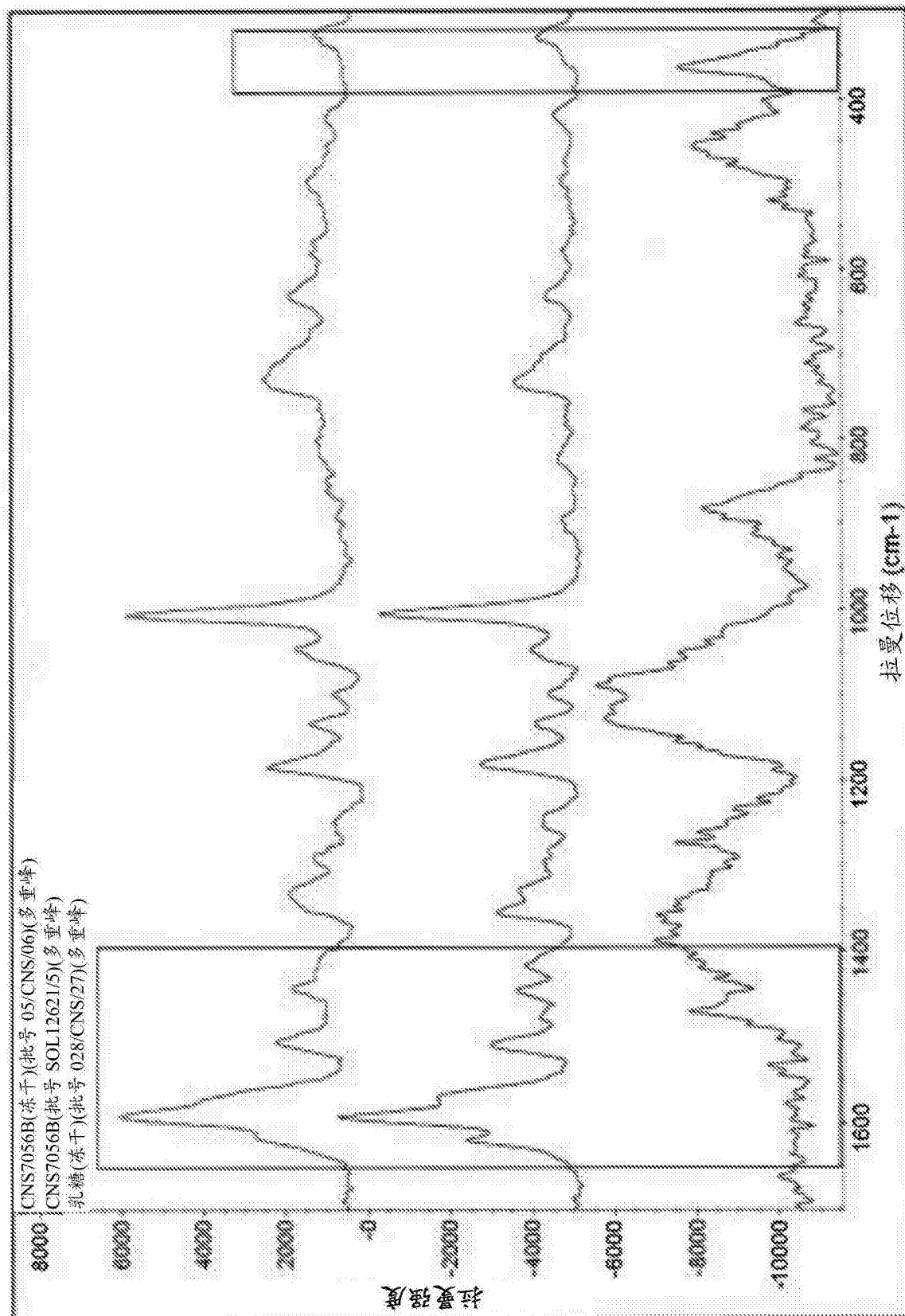


图39

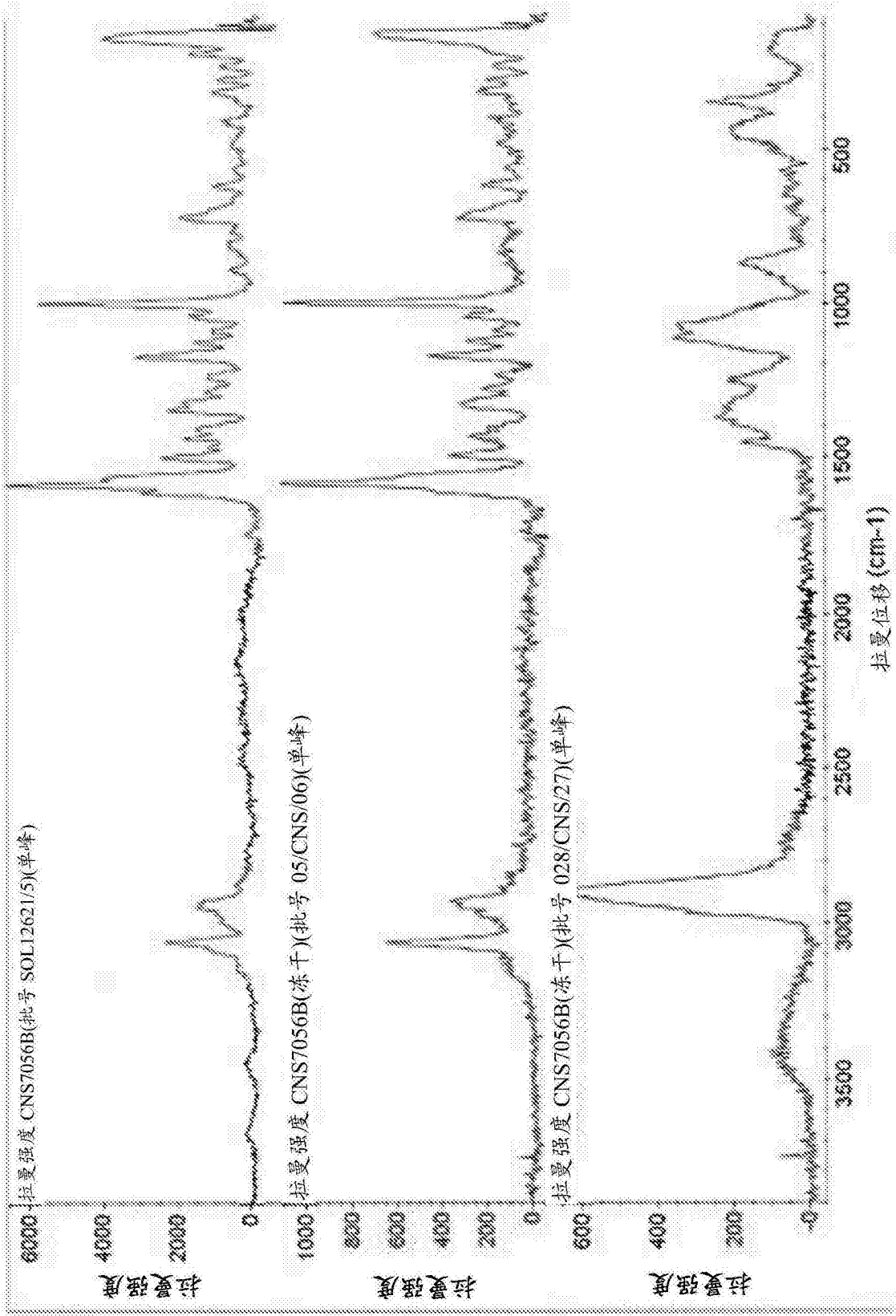


图40

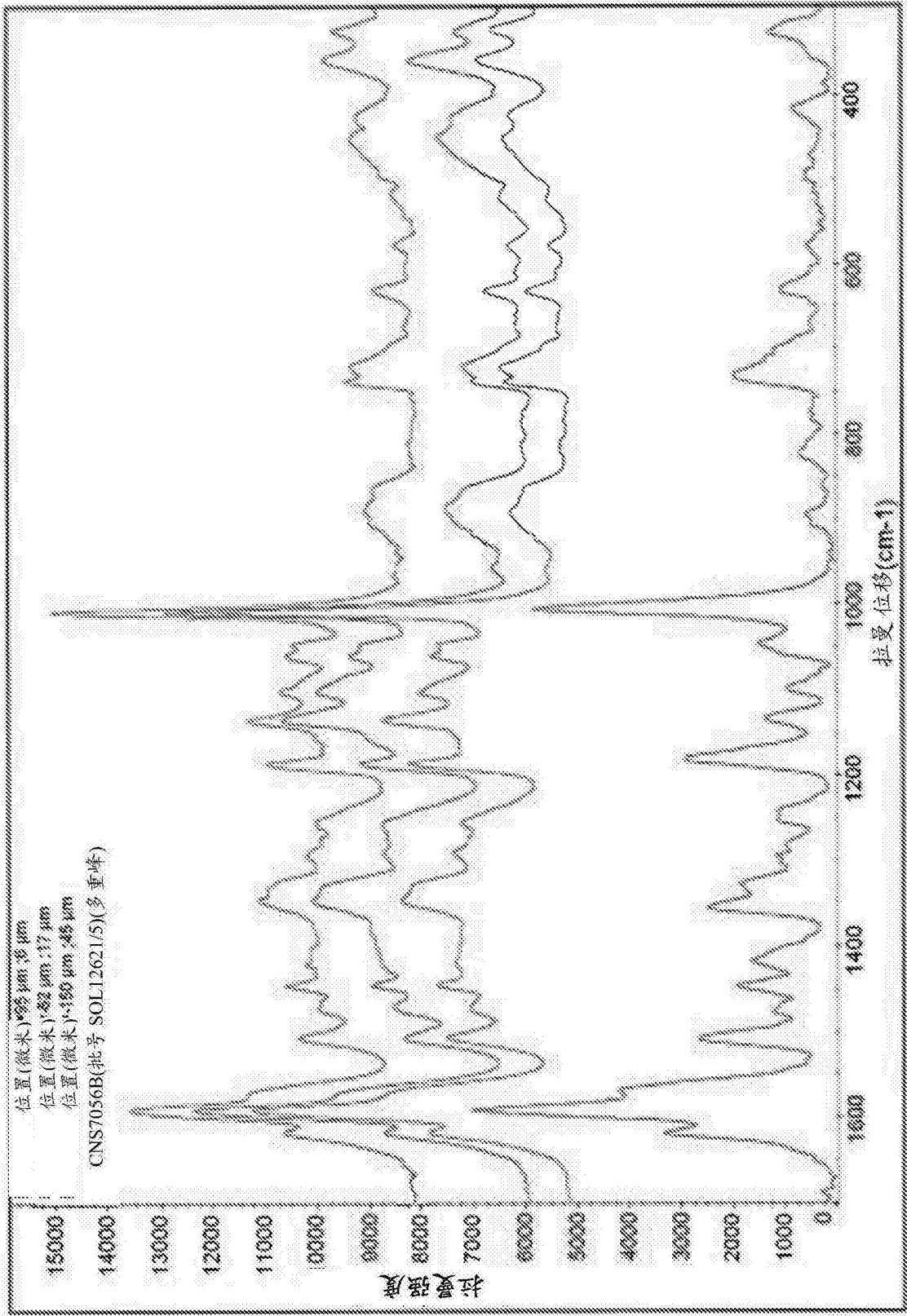


图41

初始

检验参数	规格	12PM529-8-2	12PM529-8-1	PM0237/12	12PM529-9-1
外观	白色至黄白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
含量测定(毫克/小瓶)	24.94-27.66	25.97	26.11	26.25	N/A
%含量测定	95%-105%	98.73%	99.29%	99.79%	98.75%
总杂质	2%	0.73%	0.67%	0.48%	0.97%
高于 0.045%的杂质	N/A	0.43%	0.39%	0.32%	0.76%
湿度	1.5%w/w	0.24%	2.87%	0.34%	2.98%
重构时间	60 秒	38.5s	30.5s	34.5s	
重构时间后的外观	澄清无色至淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清极淡黄色溶液	澄清淡黄色溶液	澄清无色溶液	
XRPD	评价是否存在结晶物质	未检测到结晶物质	未检测到结晶物质	未检测到结晶物质	未检测到结晶物质

图42

4周

检验参数	规格	12PM529-8-2 (40°C/75%RH)	12PM529-8-2 (55°C)	PM0237/12 (40°C/75%RH)	PM0237/12 (55°C)	12PM529-9-1 (40°C/75%RH)	12PM529-9-1 (55°C)
外观	白色至黄白色粉末	白色自由流动的粉末	白色自由流动的粉末	白色不自由流动的粉末	白色不自由流动的粉末	黄白色自由流动的粉末	浅灰色自由流动的粉末
含量测定 (毫克/小瓶)	24.94-27.66	25.64毫克/小瓶	25.72毫克/小瓶	26.65毫克/小瓶	25.72毫克/小瓶	N/A	N/A
%含量测定	95%-105%	102.56%	102.88%	102.61%	102.88%	95.51%	96.25%
总杂质	2%	0.92%	0.99%	0.61%	0.71%	2.56%	1.94%
高于0.045%的杂质	N/A	0.69%	0.65%	0.40%	0.53%	2.35%	1.71%
湿度	1.5%w/w	0.25%	0.36%	0.25%	0.23%	-	-
重构时间	60秒	42.5s	35.0s	35.0s	37.5s	-	-
重构时间后的外观	澄清无色至淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清极淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清极淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清无色溶液，不含可见颗粒	澄清无色溶液，不含可见颗粒	-	-
XRPD	评价是否存在结晶物质	未检测到结晶物质	未检测到结晶物质	未检测到结晶物质	未检测到结晶物质	-	-

图43

13周

检验参数	规格	12PM529-8-2 (40°C/75%RH)	12PM529-8-1 (40°C/75%RH)	PM0237/12 (40°C/75%RH)	12PM529-9-1 (40°C/75%RH)
外观	白色至黄白色粉末	白色自由流动的粉末	白色自由流动的粉末	白色不自由流动的粉末	浅褐色自由流动的粉末
含量测定(毫克/小瓶)	24.94-27.66	25.69 毫克/小瓶	23.92 毫克/小瓶	25.48 毫克/小瓶	N/A
%含量测定	95%-105%	102.76%	95.67%	101.92%	95.35%
总杂质	2%	0.78%	1.33%	0.57%	3.35%
高于 0.045%的杂质	N/A	0.49%	0.98%	0.41%	3.08%
湿度	1.5%w/w	0.284%	2.96%	0.28%	-
重构时间	60 秒	32.5s	37.5s	37.5s	-
重构时间后的外观	澄清无色至淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清极淡黄色溶液	澄清淡黄色溶液	澄清无色溶液	-
XRPD	评价是否存在结晶物质	未检测到结晶物质	未检测到结晶物质	未检测到结晶物质	-

图44

L10R5					
检验	时间 0	1 个月 40℃±2℃/75%±5%RH	3 个月 40℃±2℃/75%±5%RH	3 个月 25℃±2℃/60%±5%RH	1 个月 55℃
冻干物外观	黄白色粘性饼状物, 明亮表面, 一些小瓶显示裂纹产物	黄白色粘性饼状物, 明亮表面, 一些小瓶显示裂纹产物	黄白色粘性饼状物, 明亮表面, 一些小瓶显示裂纹产物	黄白色粘性饼状物, 明亮表面, 一些小瓶显示裂纹产物	黄白色粘性饼状物, 明亮表面, 一些小瓶显示裂纹产物
重构时间(V=4mL)	30s	35s	72s	63s	38s
重构溶液的外观	澄清淡黄色溶液, 不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液, 不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液, 不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液, 不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液, 不含可见颗粒
同渗质量摩尔浓度	303mOsmol/Kg	-	-	-	-
含水量	0.29% (0.30%; 0.28%; 0.29%)	0.69% (0.69%; 0.64%; 0.75%)	0.89% (0.93%; 0.86%; 0.89%)	0.56% (0.62%; 0.51%; 0.53%)	1.02% (1.12%; 0.98%; 0.95%)
HPLC 含量/含量测定	20.4 毫克/小瓶 102%	20.2 毫克/小瓶 101%	20.1 毫克/小瓶 101%	20.3 毫克/小瓶 102%	20.2 毫克/小瓶 101%
RS&RS 详细内容的 HPLC 总和	总 RS=0.52% CNS7054X=0.06% RRT0.66=0.04% RRT0.69=0.05% RRT0.92=0.11% RRT1.32=0.22% RRT1.92=0.03%	总 RS=0.60% CNS7054X=0.13% RRT0.66=0.03% RRT0.68=0.05% RRT0.92=0.11% RRT1.31=0.25% RRT1.91=0.03%	总 RS=0.74% CNS7054X=0.28% RRT0.66=0.03% RRT0.69=0.05% RRT0.92=0.11% RRT1.31=0.24% RRT1.91=0.03%	总 RS=0.57% CNS7054X=0.12% RRT0.66=0.04% RRT0.69=0.05% RRT0.92=0.10% RRT1.31=0.23% RRT1.91=0.03%	总 RS=0.93% CNS7054X=0.53% RRT0.66=0.03% RRT0.67=0.04% RRT0.92=0.10% RRT1.31=0.23% RRT1.93/LOQ

图45

L10R10				
检验	时间 0	1 个月 40℃±2℃/75%±5%RH	1 个月 55℃	
冻干物外观	黄白色粘性饼状物，明亮表面，所有饼状物周围有不规则边缘	黄白色粘性饼状物，明亮表面，所有饼状物周围有不规则边缘	黄白色粘性饼状物，明亮表面，所有饼状物周围有不规则边缘	
重构时间(V=8mL)	50s	45s	38s	
重构溶液的外观	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒	
同渗质量摩尔浓度	616 mOsmol/Kg	-	-	
含水量	1.22% (1.29%; 1.16%)	0.71% (0.70%; 0.73%)	1.23% (1.71%*; 0.74%)	
HPLC 含量/含量测定	39.7 毫克/小瓶 99%	39.1 毫克/小瓶 98%	39.4 毫克/小瓶 99%	
RS&RS 详细内容的 HPLC 总和	总 RS=0.57% CNS7054X=0.05% RRT0.66=0.05% RRT0.69=0.07% RRT0.92=0.13% RRT1.32=0.25% RRT1.92=0.03%	总 RS=0.61% CNS7054X=0.13% RRT0.66=0.04% RRT0.68=0.05% RRT0.92=0.11% RRT1.31=0.25% RRT1.92=0.03%	总 RS=0.84% CNS7054X=0.42% RRT0.67=0.03% RRT0.71=0.05% RRT0.92=0.10% RRT1.32=0.24% RRT1.97/LOQ(**)	

(*) 样品部分熔化

(**)RRT 适度位移，这种 RS 必须与 RRT1.92 比较

图46

119

L10R5S87					
检验	时间 0	1 个月	3 个月	3 个月	1 个月 55℃
冻干物外观	黄白色粘性饼状物，明亮表面，一些小瓶显示仅在小部分饼状物上有不规则边缘	40℃±2℃/75%±5%RH 黄白色粘性饼状物，明亮表面，一些小瓶显示仅在小部分饼状物上有不规则边缘	40℃±2℃/75%±5%RH 黄白色粘性饼状物，明亮表面，一些小瓶显示仅在小部分饼状物上有不规则边缘	25℃±2℃/60%±5%RH 黄白色粘性饼状物，明亮表面，一些小瓶显示仅在小部分饼状物上有不规则边缘	黄白色粘性饼状物，明亮表面，一些小瓶显示仅在小部分饼状物上有不规则边缘
重构时间(V=4mL)	30s	38s	68s	41s	40s
重构溶液的外观	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒
同渗质量摩尔浓度	303mOsmol/Kg	-	-	-	-
含水量	0.56% (0.76%; 0.48%; 0.46%)	0.75% (0.78%; 0.73%; 0.76%)	0.92% (0.87%; 1.07%; 0.80%)	0.64% (0.74%; 0.57%; 0.61%)	1.03% (1.01%; 1.08%; 1.00%)
HPLC 含量/含量测定	20.7 毫克/小瓶 104%	20.2 毫克/小瓶 101%	20.2 毫克/小瓶 101%	20.2 毫克/小瓶 101%	20.2 毫克/小瓶 101%
RS&RS 详细内容的 HPLC 总和	总 RS=0.55% CNS7054X=0.06% RRT0.66=0.04% RRT0.69=0.05% RRT0.92=0.13% RRT1.32=0.23% RRT1.92=0.03%	总 RS=0.61% CNS7054X=0.16% RRT0.66=0.03% RRT0.68=0.05% RRT0.92=0.11% RRT1.31=0.25% RRT1.92=0.03%	总 RS=0.74% CNS7054X=0.28% RRT0.66=0.03% RRT0.69=0.05% RRT0.92=0.11% RRT1.31=0.24% RRT1.91=0.04%	总 RS=0.57% CNS7054X=0.12% RRT0.66=0.03% RRT0.69=0.05% RRT0.92=0.10% RRT1.31=0.24% RRT1.91=0.03%	总 RS=1.10% CNS7054X=0.69% RRT0.67=0.03% RRT0.71=0.04% RRT0.92=0.10% RRT1.32=0.23% RRT1.97/LOQ(*)

(*)RRT 适度位移，这种 RS 必须与 RRT1.92 比较

图47

120

L10R5S87					
检验	时间 0	1 个月	3 个月	3 个月	1 个月 55℃
冻干物外观	黄白色粘性饼状物，明亮表面	40℃±2℃/75%±5%RH 黄白色粘性饼状物，明亮表面(发现一些饼状物皱缩)	40℃±2℃/75%±5%RH 黄白色粘性饼状物，明亮表面(发现一些饼状物皱缩)	25℃±2℃/60%±5%RH 黄白色粘性饼状物，明亮表面	黄白色粘性饼状物，明亮表面(发现一些饼状物皱缩)
重构时间(V=5mL)	30s	34s	68s	59s	32s
重构溶液的外观	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒(炭化饼状物不溶)
同渗质量摩尔浓度	-	-	-	-	-
含水量	0.22% (0.19%; 0.23%; 0.22%)	0.37% (0.36%; 0.37%; 5.40% ^(*))	0.76% (0.44%; 1.07%(■))	0.63% (1.01%; 4.58%(■); 0.26%)	0.53% (0.52%; 0.52%; 0.55%)
HPLC 含量/含量测定	25.5 毫克/小瓶 98%	26.9 毫克/小瓶 103%	25.8 毫克/小瓶 99%	25.6 毫克/小瓶 98%	25.6 毫克/小瓶 99%
RS&RS 详细内容的 HPLC 总和	总 RS=0.58% CNS7054X=0.07% RRT0.66=0.05% RRT0.69=0.06% RRT0.92=0.12% RRT1.32=0.24% RRT1.92=0.03%	总 RS=0.69% CNS7054X=0.25% RRT0.66=0.03% RRT0.68=0.05% RRT0.92=0.11% RRT1.32=0.24% RRT1.92=0.03%	总 RS=1.02% CNS7054X=0.51% RRT0.61=0.03% RRT0.66=0.03% RRT0.69=0.05% RRT0.92=0.11% RRT1.31=0.23% RRT1.91=0.03% RRT2.07=0.03%	总 RS=1.60% CNS7054X=1.11% RRT0.61=0.03% RRT0.66=0.04% RRT0.69=0.05% RRT0.92=0.11% RRT1.31=0.23% RRT1.91=0.03% RRT2.07/LOQ	总 RS=1.47% CNS7054X=1.03% RRT0.64=0.03% RRT0.67=0.04% RRT0.71=0.04% RRT0.92=0.10% RRT1.32=0.23% RRT1.97/LOQ(●)

(*)来自临床批号 A01P310 的小瓶。在视觉检查后小瓶不合格; (**)皱缩饼状物的含水量。该结果不视为平均值之一，因为另外 2 个结果是指饼状物，其外观从时间 0 开始未改变。 (***)具有皱缩饼状物的样品。(●)RRT 适度位移，这种 RS 必须与 RRT1.92 比较; (■)不包括在平均值中的结果; (■)仅 2 支小瓶可利用于分析，发现另外的小瓶皱缩。

图48

121

L4MI10R5			
检验	时间 0	1 个月 40°C±2°C/75%±5%RH	1 个月 55°C
冻干物外观	黄白色粘性饼状物， 明亮表面，一些小瓶 显示裂纹产物	黄白色粘性饼状物， 明亮表面，一些小瓶 显示裂纹产物	淡黄色皱缩饼状物
重构时间(V=4mL)	40s	25s	31s
重构溶液的外观	澄清淡黄色溶液，不 含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不 含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不 含可见颗粒
同渗质量摩尔浓度	292mOsmol/Kg	-	-
含水量	0.33% (0.34%; 0.33%)	0.69% (0.73%; 0.65%)	1.05% (1.10%*; 1.01%)
HPLC 含量/含量测定	20.6 毫克/小瓶 103%	20.3 毫克/小瓶 102%	20.2 毫克/小瓶 101%
RS&RS 详细内容的 HPLC 总和	总 RS=0.56% CNS7054X=0.05% RRT0.66=0.05% RRT0.69=0.07% RRT0.92=0.13% RRT1.32=0.25% RRT1.92=0.03%	总 RS=0.66% CNS7054X=0.13% RRT0.66=0.04% RRT0.68=0.05% RRT0.92=0.11% RRT1.31=0.25% RRT1.92=0.03%	总 RS=1.33% RRT0.36=0.03% CNS7054X=0.90% RRT0.67=0.03% RRT0.71=0.05% RRT0.92=0.10% RRT1.32=0.24% RRT1.97<LOQ(*)
L4MI10R10			
检验	时间 0	1 个月 40°C±2°C/75%±5%RH	1 个月 55°C
冻干物外观	黄白色粘性饼状物， 明亮表面，所有饼状 物周围有不规则边缘	黄白色粘性饼状物， 明亮表面，所有饼状 物周围有不规则边缘	淡黄色皱缩饼状物
重构时间(V=8mL)	50s	81s	65s
重构溶液的外观	澄清淡黄色溶液，不 含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不 含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不 含可见颗粒
同渗质量摩尔浓度	596 mOsmol/Kg	-	-
含水量	0.53% (0.54%; 0.52%)	0.95% (0.79%; 1.12%)	0.98% (0.95%; 1.01%)
HPLC 含量/含量测定	40.1 毫克/小瓶 103%	40.1 毫克/小瓶 100%	39.7 毫克/小瓶 99%
RS&RS 详细内容的 HPLC 总和	总 RS=0.55% CNS7054X=0.06% RRT0.66=0.04% RRT0.69=0.06% RRT0.92=0.12% RRT1.32=0.24% RRT1.92=0.03%	总 RS=0.61% CNS7054X=0.16% RRT0.66=0.03% RRT0.68=0.06% RRT0.92=0.11% RRT1.32=0.25% RRT1.92<LOQ	总 RS=1.34% RRT0.34=0.03% RRT0.36=0.03% CNS7054X=0.88% RRT0.67=0.03% RRT0.71=0.05% RRT0.92=0.10% RRT1.32=0.24% RRT1.97<LOQ(*)

图49

L4M110R5			
检验	时间 0	1 个月 40℃±2℃/75%±5% RH	1 个月 55℃
冻干物外观	黄白色粘性饼状物，表面亮度低于其它制剂，在所有饼状物周围显示不规则边缘	黄白色粘性饼状物，进一步皱缩，所有饼状物周围显示不规则边缘，表面亮度低于其它制剂	淡黄色皱缩饼状物
重构时间(V=4mL)	50s	43s	45s
重构溶液的外观	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒
同渗质量摩尔浓度	329mOsmol/Kg	-	-
含水量	0.34% (0.31%; 0.36%)	0.78% (0.82%; 0.73%)	0.83% (0.73%; 0.92%)
HPLC 含量/含量测定	20.5 毫克/小瓶 103%	20.2 毫克/小瓶 101%	19.9 毫克/小瓶 100%
RS&RS 详细内容的 HPLC 总和	<u>总 RS=0.58%</u> CNS7054X=0.08% RRT0.66=0.05% RRT0.69=0.06% RRT0.92=0.13% RRT1.32=0.24% RRT1.92=0.03%	<u>总 RS=0.68%</u> CNS7054X=0.22% RRT0.61=0.03% RRT0.66=0.03% RRT0.68=0.05% RRT0.92=0.11% RRT1.31=0.23% RRT1.92=0.03%	<u>总 RS=1.76%</u> RRT0.34=0.05% RRT0.36=0.05% RRT0.64(LOQ CNS7054X=1.21% RRT0.67=0.03% RRT0.71=0.06% RRT0.92=0.10% RRT1.32=0.24% RRT1.64=0.03% RRT1.97(LOQ(*))

图50

L4M110R10			
检验	时间 0	1 个月 40°C±2°C/75%±5% RH	1 个月 55°C
冻干物外观	黄白色粘性饼状物，明亮表面，表面亮度低于其它制剂，所有饼状物周围显示不规则边缘，表面亮度低于其它制剂	黄白色粘性饼状物，进一步皱缩，所有饼状物周围显示不规则边缘，表面亮度低于其它制剂	淡黄色皱缩饼状物
重构时间(V=4mL)	62s	81s	54s
重构溶液的外观	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒	澄清淡黄色溶液，不含可见颗粒
同渗质量摩尔浓度	648mOsmol/Kg	-	-
含水量	1.03% (1.16%; 0.91%)	1.00% (0.92%; 1.08%)	0.95% (0.96%; 0.94%)
HPLC 含量/含量测定	40.6 毫克/小瓶 102%	40.5 毫克/小瓶 101%	39.8 毫克/小瓶 100%
RS&RS 详细内容的 HPLC 总和	<u>总 RS=0.58%</u> CNS7054X=0.07% RRT0.66=0.04% RRT0.69=0.07% RRT0.92=0.12% RRT1.32=0.25% RRT1.92=0.03%	<u>总 RS=0.72%</u> CNS7054X=0.25% RRT0.61=0.03% RRT0.66=0.03% RRT0.68=0.05% RRT0.92=0.11% RRT1.32=0.25% RRT1.92<LOQ	<u>总 RS=2.23%</u> RRT0.34=0.04% RRT0.36=0.05% CNS7054X=1.65% RRT0.64=0.03% RRT0.67=0.03% RRT0.71=0.07% RRT0.92=0.10% RRT1.32=0.24% RRT1.97<LOQ(*)

(*)RRT 适度位移，这种 RS 必须与 RRT1.92 比较

图51

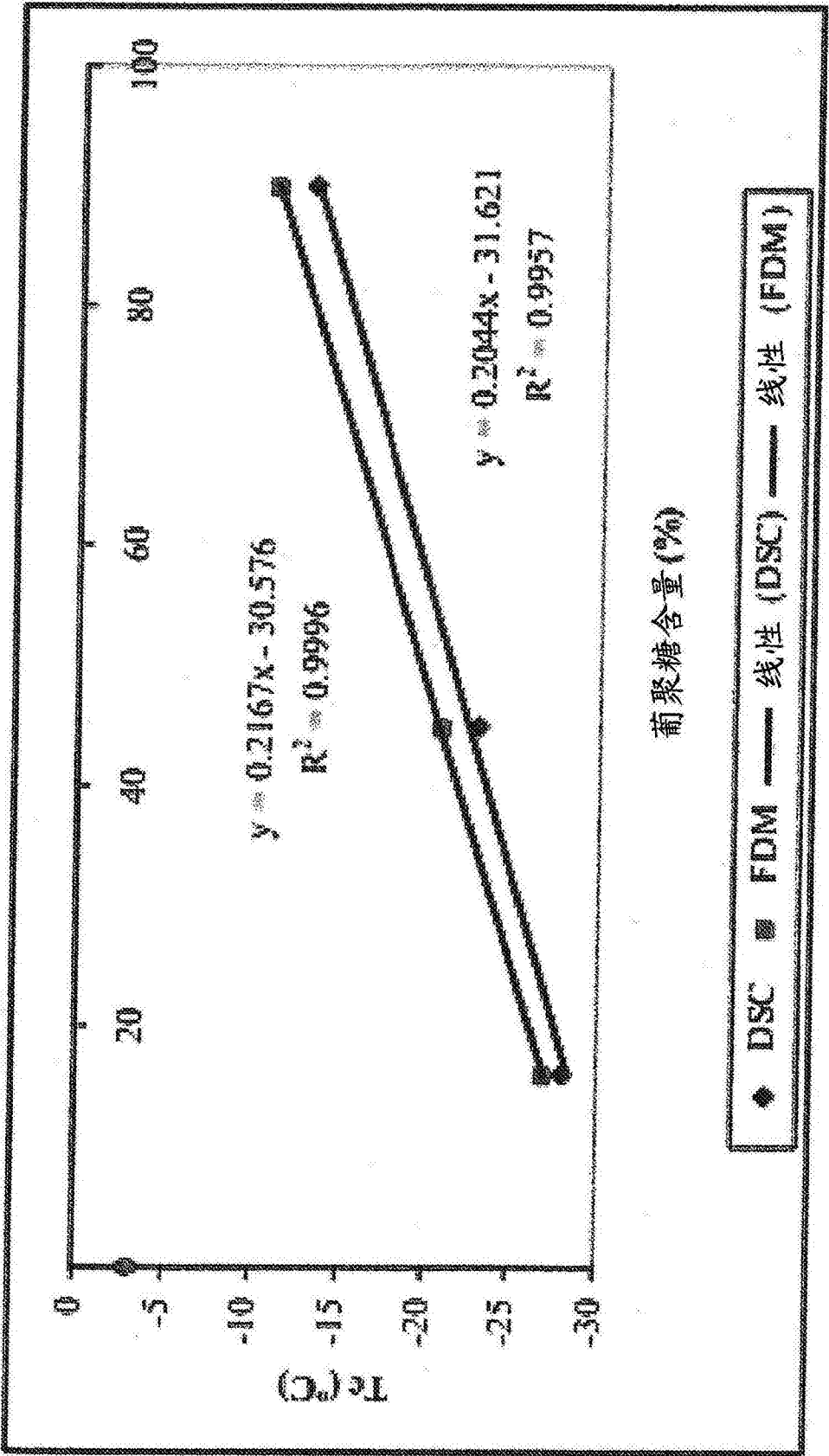


图52

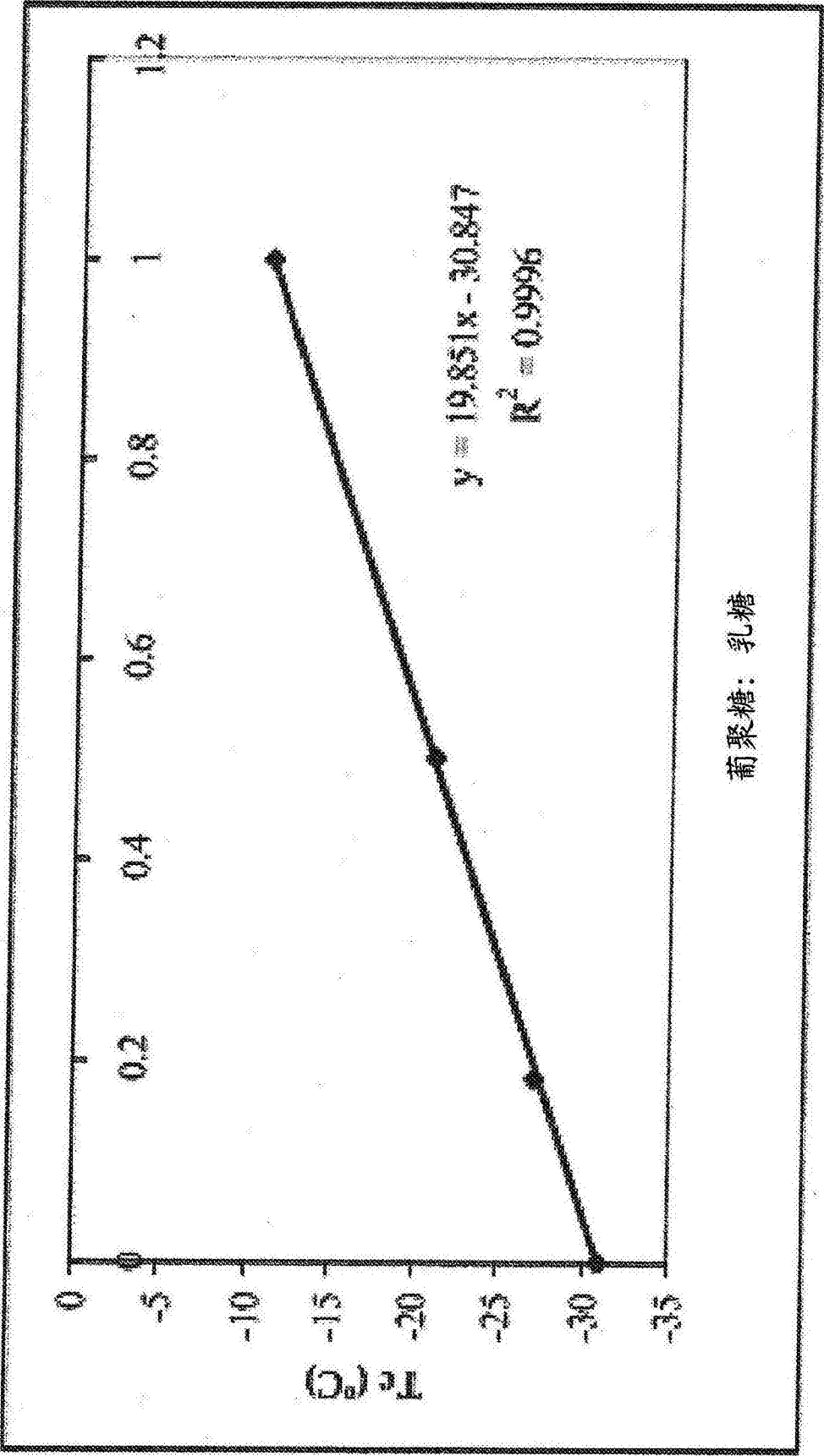


图53