

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 38/12

A61P 11/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00801216.4

[45] 授权公告日 2004 年 12 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1179748C

[22] 申请日 2000.6.29 [21] 申请号 00801216.4

[30] 优先权

[32] 1999.7.1 [33] JP [31] 187713/1999

[86] 国际申请 PCT/JP2000/004381 2000.6.29

[87] 国际公布 WO2001/002002 英 2001.1.11

[85] 进入国家阶段日期 2001.2.27

[71] 专利权人 藤泽药品工业株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 泽居清治 笠井昭宏 大友和三

审查员 周 英

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

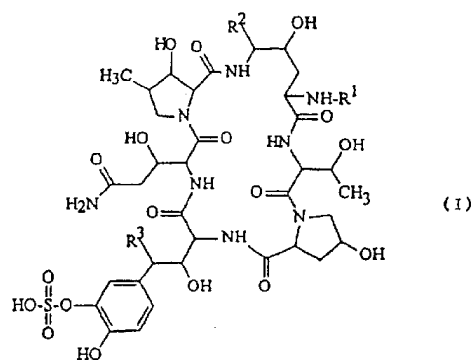
代理人 周慧敏

权利要求书 2 页 说明书 21 页

[54] 发明名称 冻干形式的稳定的药用组合物

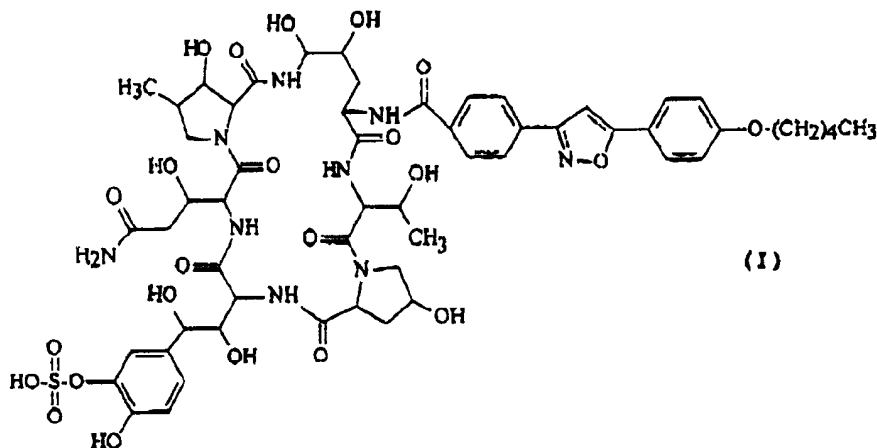
[57] 摘要

冻干形式的稳定药用组合物, 包含由通式(I)表示的环状多肽化合物: 其中 R¹为氢原子或酰基, 而 R²和 R³相同或不同, 为氢原子或羟基, 或其盐和选自多糖、双糖和氯化钠的一种或多种稳定剂。



1. 含有 3.4 重量%或更低的含水量的冻干形式的稳定的药用组合物, 所述组合物包含:

5 ■ 式(I)的环状多肽化合物:



或其药学上可接受的盐, 作为活性成分; 以及

■ 乳糖作为稳定剂。

10 2. 根据权利要求 1 的药用组合物, 所述组合物通过以下步骤制备: 将所述环状多肽化合物(I)或其药学上可接受的盐、所述稳定剂和任选的 pH 调节剂溶解于纯水中, 并冻干所述溶液。

15 3. 根据权利要求 1 的药用组合物, 当溶于纯水中时, 产生的溶液的 pH 为 4.0-7.5。

4. 根据权利要求 1 的药用组合物, 还附加地含有 pH 调节剂。

5. 通过将权利要求 1 的药用组合物溶于等渗氯化钠溶液中制备的注射用制剂。

20 6. 市售包装, 包含权利要求 1 至 4 中任一项的药用组合物和写好的有关内容, 其中所述写好的内容说明所述药用组合物可以或应该用

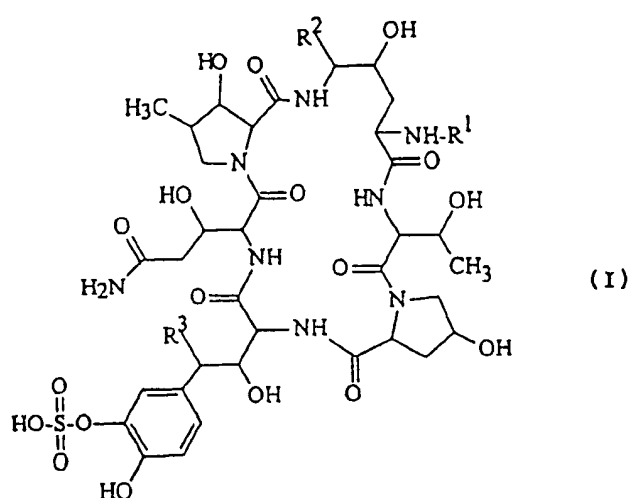
于预防或治疗感染性疾病。

冻干形式的稳定的药用组合物

5 技术领域

本发明涉及一种含环状多肽化合物的、冻干形式的稳定的药用组合物。更具体地讲，本发明涉及冻干形式的、含环状多肽化合物或其药学上可接受的盐和一种稳定剂的稳定的药用组合物。

本发明的环状多肽化合物由通式(I)表示：



其中 R¹ 为氢原子或酰基，而 R² 和 R³ 相同或不同，为氢原子或羟基。该化合物具有抗微生物活性，特别是抗真菌活性，并具有β-1,3-葡聚糖合酶抑制作用，可用于预防和治疗各种感染性疾病，包括卡氏肺炎(carinii pneumonia)。

15 背景技术

按由以上式(I)代表的环状多肽化合物中，用欧洲专利第 0462531 公开的发酵方法和 WO97/32975 和 WO97/47738 公开的方法，获得了其中 R¹ 为氢原子而 R² 和 R³ 为羟基的化合物以及其中 R¹、R² 和 R³ 为氢原子的化合物。美国专利第 5,376,634 和 5,569,646 和 WO96/11210 和 WO99/40108 公开了其中 R¹ 为酰基的化合物及其生产方法。

所述环状多肽化合物(I)及其盐一般对光、湿度、酸、热等不稳定。因此, 需要研制其中稳定环状多肽化合物及其盐的药用制剂。

发明的公开

5 本发明提供了含环状多肽化合物(I)或其药学上可接受的盐和一种稳定剂的冻干形式的稳定的药用组合物。

现在解释在代表本发明环状多肽化合物的式(I)中 R^1 的“酰基”。在本说明书中, “低级”是指具有 1-6 个碳原子, 除非另有说明。

关于酰基的实例, 可以提及衍生自脂族、芳族、芳脂族和杂环羧酸的脂族酰基、芳族酰基、芳脂族酰基和杂环酰基。

脂族酰基的实例包括低级或高级烷酰基, 诸如甲酰、乙酰、丙酰、丁酰、2-甲基丙酰、戊酰、2,2-二甲基丙酰、己酰、庚酰、辛酰、壬酰、癸酰、十一烷酰、十二烷酰、十三烷酰、十四烷酰、十五烷酰、十六烷酰、十七烷酰、十八烷酰、十九烷酰、二十烷酰等; 环烷酰基, 15 诸如环戊酰和环己酰; 低级烷氧羰基, 诸如甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、叔戊氧羰基、庚酰氧基等; 低级链烷磺酰基, 诸如甲磺酰、乙磺酰等; 低级烷氧基磺酰基, 诸如甲氧基磺酰、乙氧基磺酰等; 和诸如此类的基团。

所述芳族酰基的实例包括芳酰基, 诸如苯甲酰、甲苯甲酰、萘甲酰等。

芳脂族酰基的实例包括芳(低级)烷酰基, 诸如苯基(C_1-C_6)烷酰基(例如苯乙酰、苯丙酰、苯丁酰、苯异丁酰、苯戊酰、苯己酰等)、萘基(C_1-C_6)烷酰基(例如萘乙酰、萘丙酰、萘丁酰等)等等; 芳(低级)链烯酰基, 诸如苯基(C_3-C_6)烷酰基(例如苯丙烯酰、苯丁烯酰、25 苯甲基丙烯酰、苯戊烯酰、苯己烯酰等)、萘基(C_3-C_6)链烯酰基(例如萘丙烯酰、萘丁烯酰等)等等; 芳(低级)烷氧羰基, 诸如苯基(C_1-C_6)烷氧羰基(例如苄氧羰基等)、苄基(C_1-C_6)烷氧羰基(例如苄基甲氧羰基等)等等;

芳氧羰基, 诸如苯氧羰基、萘氧羰基等;

芳氧基(低级)烷酰基, 诸如苯氧基乙酰、苯氧基丙酰等;

芳基氨基甲酰基, 诸如苯基氨基甲酰基等;

芳硫基氨基甲酰基, 诸如苯硫基氨基甲酰基等;

5 芳基乙醛酰基, 诸如苯乙醛酰、萘乙醛酰等;

可以任选地用一个低级烷基取代的芳基磺酰基, 诸如苯磺酰、对甲苯磺酰等; 和诸如此类的基团。

杂环酰基的实例包括杂环羰基, 诸如噻吩甲酰、糠酰、烟酰等;

10 杂环(低级)烷酰基, 诸如杂环乙酰、杂环丙酰、杂环丁酰、杂环戊酰、杂环己酰等;

杂环(低级)链烯酰基, 诸如杂环丙烯酰、杂环丁烯酰、杂环戊烯酰、杂环己烯酰等;

杂环乙醛酰基等等。

15 R^1 的酰基可以具有一个或多个合适的取代基。在上述酰基的实例中, 特别优选可以具有一个或多个合适取代基的芳酰基。

所述酰基中合适的取代基的实例包括用一个具有一个低级烷氧基的芳基取代的杂环基、用一个具有一个低级烷氧基(低级)烷氧基的芳基取代的杂环基、用一个具有一个低级烷氧基(高级)烷氧基的芳基取代的杂环基、用一个具有一个环(低级)烷氧基的芳基取代的杂环基、用一个具有一个杂环基的芳基取代的杂环基、用一个具有一个环(低级)烷基的环(低级)烷基取代的杂环基、用具有一个被低级烷氧基(低级)烷氧基取代的芳基的一个芳基取代的杂环基、和用一个具有一个被环(低级)烷基取代的杂环基的芳基取代的杂环基。

20

在这些实施例中, 优选含有 1-2 个氧原子和 1-3 个氮原子且被具有(C₄-C₆)烷氧基的苯基取代的不饱和 3-8 元杂单环基; 含有 1-2 个硫原子和 1-3 个氮原子且被具有(C₄-C₆)烷氧基的苯基取代的不饱和稠合杂环基; 含有 1-2 个硫原子和 1-3 个氮原子且被具有(C₁-C₄)烷氧基(C₄-C₆)烷氧基的苯基取代的不饱和 3-8 元杂单环基; 含有 1-2 个硫原子和 1-3

25

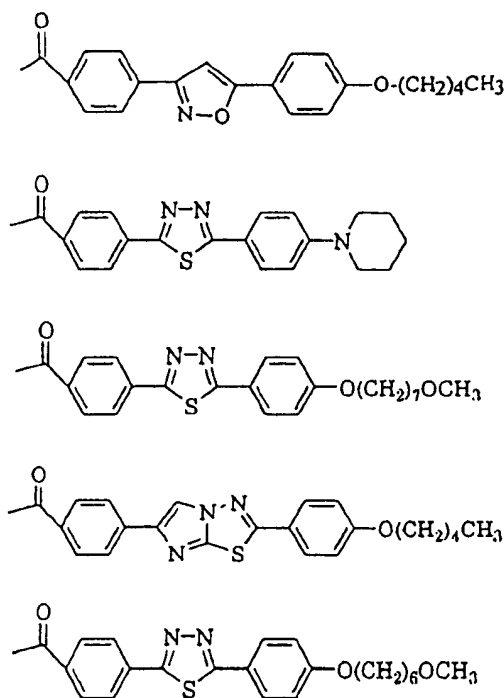
个氮原子且被具有(C₁-C₄)烷氧基(C₇-C₁₄)烷氧基的苯基取代的不饱和
3-8 元杂单环基; 含有 1-4 个氮原子且被具有(C₁-C₄)烷氧基(C₇-C₁₄)烷
氧基的苯基取代的饱和 3-8 元杂单环基、含有 1-2 个硫原子和 1-3 个氮
原子且被具有环(C₄-C₆)烷氧基的苯基取代的不饱和稠合杂单环基; 含
5 有 1-2 个硫原子和 1-3 个氮原子且被苯基取代的不饱和稠合杂环基、含
有 1-2 个氧原子和 1-3 个氮原子的饱和 3-8 元杂单环基; 具有 1-4 个氮
原子且被具有环(C₄-C₆)烷基的环(C₄-C₆)烷基取代的饱和 3-8 元杂单环
基; 含有 1-2 个硫原子和 1-3 个氮原子且被具有用(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)
烷氧基取代的苯基的苯基取代的不饱和 3-8 元杂单环基; 含有 1-2 个硫
10 原子和 1-3 个氮原子且被具有饱和 3-8 元杂单环基的苯基取代的不饱和
3-8 元杂单环基, 其中所述饱和 3-8 元杂单环基含有 1-4 个氮原子且被
环(C₄-C₆)烷基取代; 含有 1-2 个硫原子和 1-3 个氮原子且被具有饱和
3-8 元杂单环基的苯基取代的不饱和稠合杂环基, 其中所述饱和 3-8 元
杂单环基含有 1-4 个氮原子且具有环(C₄-C₆)烷基。

15 在这些实例中, 特别优选: 用具有戊氧基的苯基取代的异恶唑
基、用具有戊氧基的苯基取代的咪唑并噻二唑基、用具有甲氧基己氧
基的苯基取代的噻二唑基、用具有甲氧基辛氧基的苯基取代的噻二唑
基、用具有甲氧基庚氧基的苯基取代的噻二唑基、用具有环己氧基的
苯基取代的咪唑并噻二唑基、用具有二甲基吗啉代的苯基取代的咪唑
20 并噻二唑基、用具有甲氧基庚氧基的苯基取代的哌嗪基、用具有甲氧
基辛氧基的苯基取代的哌嗪基、用具有环己基的环己基取代的哌嗪
基、用具有被甲氧基乙氧基取代的苯基的苯基取代的噻二唑基、用具
有被甲氧基丁氧基取代的苯基的苯基取代的噻二唑基、用具有被乙氧
基丙氧基取代的苯基的苯基取代的噻二唑基、用具有被环己基取代的
25 哌嗪基的苯基取代的咪唑并噻二唑基、用具有被环己基取代的哌嗪基
的苯基取代的咪唑并噻二唑基等等。

因此, R¹的酰基的特别合适的实例可以是: 具有异恶唑基的苯甲
酰, 其中所述异恶唑基被具有戊氧基的苯基取代; 具有咪唑并噻二唑

基的苯甲酰, 其中所述咪唑并噻二唑基被具有戊氧基的苯基取代; 具有噻二唑基的苯甲酰, 其中所述噻二唑基被具有甲氧基己氧基的苯基取代; 具有噻二唑基的苯甲酰, 其中所述噻二唑基被具有甲氧基辛氧基的苯基取代; 具有噻二唑基的苯甲酰, 其中所述噻二唑基被具有甲氧基庚氧基的苯基取代; 具有咪唑并噻二唑基的苯甲酰, 其中所述咪唑并噻二唑基被具有环己氧基的苯基取代; 具有咪唑并噻二唑基的苯甲酰, 其中所述咪唑并噻二唑基被具有二甲基吗啉代的苯基取代; 具有哌嗪基的苯甲酰, 其中所述哌嗪基被具有甲氧基庚氧基的苯基取代; 具有哌嗪基的苯甲酰, 其中所述哌嗪基被具有甲氧基辛氧基的苯基取代; 具有哌嗪基的苯甲酰, 其中所述哌嗪基被具有环己基的环己基取代; 具有被苯基取代的噻二唑基的苯甲酰, 其中苯基具有被甲氧基乙氧基取代的苯基; 具有被苯基取代的噻二唑基的苯甲酰, 其中所述苯基具有被甲氧基丁氧基取代的苯基; 具有被苯基取代的噻二唑基的苯甲酰, 其中所述苯基具有被乙氧基丙氧基取代的苯基; 具有被苯基取代的咪唑并噻二唑基的苯甲酰, 其中所述苯基具有被环己基取代的哌啶基; 具有被苯基取代的咪唑并噻二唑基的苯甲酰, 其中所述苯基具有被环己基取代的哌嗪基等等。

R^1 的酰基的特别优选的实例由下式表示:



按照美国专利第 5,376,634 和 5,569,646 号和 WO96/11210 和 WO99/40108, 由具有一个氢原子作为 R¹ 和羟基作为 R² 和 R³ 的化合物, 或具有氢原子作为 R¹、R² 和 R³ 的化合物, 可以制备具有上述酰基的环状多肽化合物(I)。

所述环状多肽化合物(I)的合适的盐可溶于水中, 药学上可接受的盐包括具有碱和酸加成盐的盐。按照常规方法通过用合适的碱或酸处理所述环状多肽化合物(I), 可以制备这样的盐。

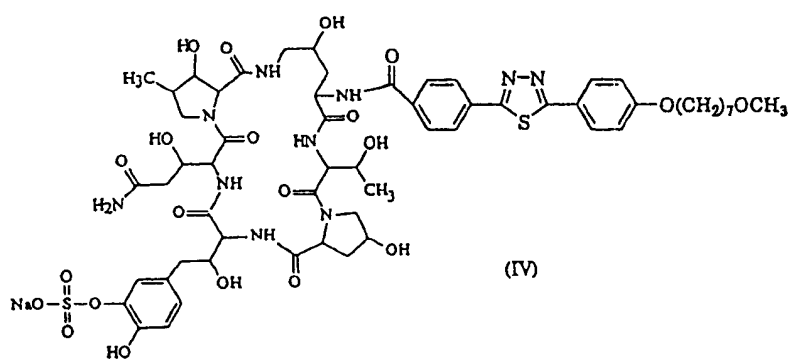
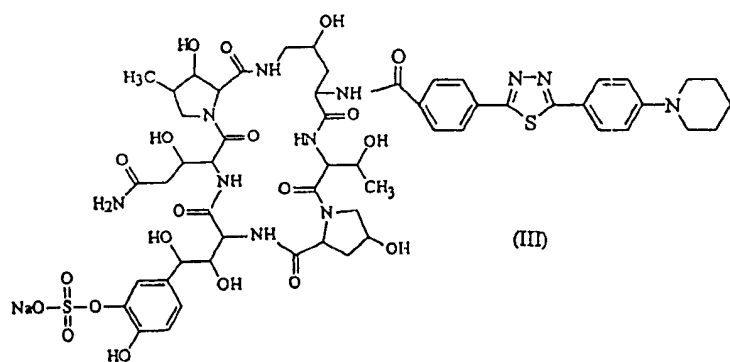
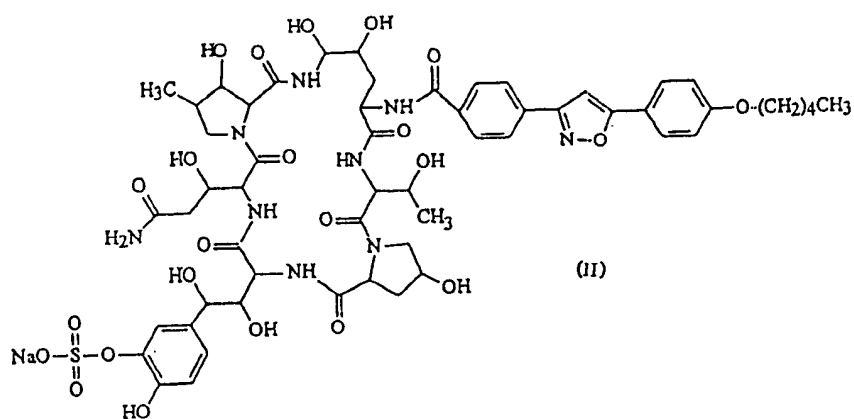
关于具有碱的盐, 可以提及具有无机碱的盐, 诸如碱金属盐(例如钠盐、钾盐等)、碱土金属盐(例如钙盐、镁盐等)、铵盐等; 具有有机碱的盐, 诸如有机胺盐(例如三乙胺盐、二异丙基乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等); 和诸如此类的盐。

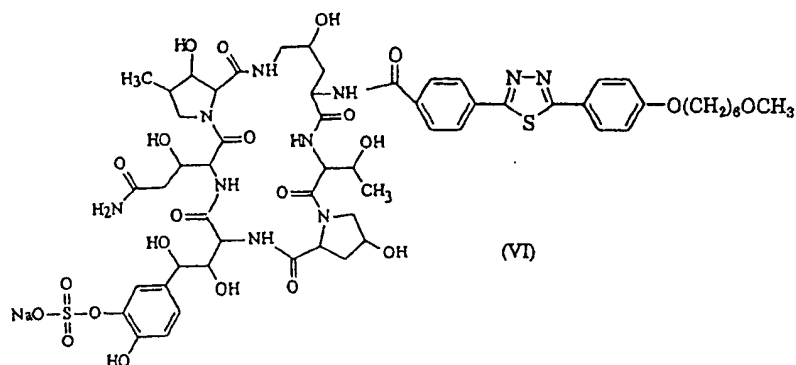
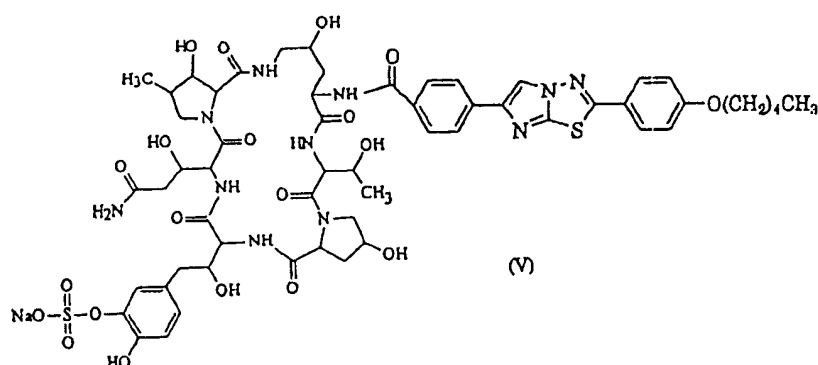
关于酸加成盐, 可以提及无机酸加成盐(例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等); 和有机羧酸或磺酸加成盐(例如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐等)。此外, 也涉及提及具有碱性或酸性氨基酸的盐(例如

具有精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等的盐)。

本发明的环状多肽化合物(I)也包括可能的构象异构体和一对或多对立体异构体, 诸如几何异构体和光学异构体, 由于不对称碳原子可能存在这些异构体。

- 5 优选的所述环状多肽化合物(I)由以下式(II)-(VI)表示:
(在下一页上继续)





最优选的环状多肽化合物由式(II)表示。

在本发明单一单位剂量的组合物中，所述环状多肽化合物(I)或其药学上可接受的盐的含量为 0.1-400 mg，更优选 1-200 mg，再更优选 10-100 mg，尤其是 10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、70、75、80、85、90、95 和 100 mg。

关于稳定剂，可以提及多糖、双糖、氯化钠和它们的组合。

所述多糖的实例为葡聚糖、淀粉、纤维素和透明质酸；双糖的实例为乳糖、麦芽糖和蔗糖。在本发明的药用组合物中包含的所述多糖或双糖可以是 α -一水合物、 α -酐、 β -酐或它们的组合。

本发明药用组合物中所述稳定剂的用量应该至少足以稳定所述组合物中的所述环状多肽化合物(I)或其药学上可接受的盐。为了稳定所述环状多肽化合物(I)，在本发明组合物中相应于一重量份的所述环状多肽化合物(I)或其药学上可接受的盐一重量份的所述稳定剂至少是

足够的。所述稳定剂也可以用作载体或赋形剂。因此，稳定剂的用量不具有特定的上限，可以根据一个单位剂量的所述化合物，考虑所述组合物的重量或体积等来确定该用量。然而，这样的量相对于一重量份的所述环状多肽化合物(I)或其药学上可接受的盐，优选为 0.4-50 重量份，更优选 0.6-20 重量份，再更优选 0.8-10 重量份，尽管根据所述环状多肽化合物(I)或其药学上可接受的盐的种类和用量、其制备形式和/或诸如此类的因素，该量可以改变。特别是，相对于一重量份所述环状多肽化合物(I)或其药学上可接受的盐，更优选使用 1-20 重量份、再更优选使用 2-10 重量份的所述双糖。特别是，相对于一重量份所述环状多肽化合物(I)或其药学上可接受的盐，更优选使用 0.6-20 重量份、再更优选使用 0.8-10 重量份的氯化钠。

按照本领域已知的方法，必要时使用添加剂，可以生产本发明的药用组合物。这里，关于参考文献可以提及 *Basic Lecture on Development of Pharmaceuticals XI 20 Production of Pharmaceuticals* (第 2 卷) (由 Kyobunn Tsuda 和 Hisashi Nogami 编辑，由 Chizyo Shoten 出版)。通过制备所述环状多肽化合物(I)或其药学上可接受的盐和所述稳定剂的水溶液，根据需要任选地添加一种 pH 调节剂(柠檬酸酐、氢氧化钠等)，以达到 pH 4.0-7.5，最好是 pH 4.5-7.0，然后将按照常规方法将管形瓶中所得的溶液冻干，可以获得所述冻干组合物。因此，冻干形式的所述稳定的药用组合物，当溶于纯水中时，优选产生 pH 4.0-7.5 的溶液，更优选产生 pH 4.5-7.0 的溶液。最好是，将由此制备的冻干形式的组合物密封并且避光贮存。可以在冻干之前将所述冻干组合物以溶液形式装入每个管形瓶中，或在冻干后以冻干粉形式装入管形瓶中。

由于所述环状多肽化合物对于湿度的稳定性不令人满意，因此本发明的冻干组合物含有 3.4% (重量) 或更少的水、优选含 3.0%、更优选含 2.0% 的水是必不可少的。

通常将冻干形式的所述稳定药用组合物根据需要溶于等渗氯化

钠溶液中，并用作注射液。本发明的药用组合物可以用作注射用制剂，它在使用之前需要进行某些混合。

实施本发明的最佳模式

- 5 现在通过实施例和试验实施例，进一步详细地描述本发明，所述实施例不应解释为限制本发明的范围。在所述实施例中，式(II)-(VI)化合物分别称为化合物(II)-(VI)。

实施例 1

- 10 化合物(II) 25 g
 乳糖 200 g
 无水柠檬酸 适量
 氢氧化钠 适量

- 将乳糖在低于 50 °C 加热下溶于纯水(2000 ml)。冷却至 20 °C 以下
15 后，向乳糖溶液中加入化合物(II)，在温和搅拌下避免产生气泡。在加入 2%柠檬酸水溶液(9.5 ml)后，向溶液中加入 0.4%氢氧化钠水溶液(约 24 ml)，以调节 pH 5.5，然后用纯水稀释，产生给定的体积(2500 ml)。将所得的溶液分装到 1,000 个 10 ml 体积的管形瓶中，每个管形瓶 2.5 ml。用常规方法，用冻干机(Kyowa Shinku Co., Ltd 制造的 RL-603BS)
20 将各个管形瓶中的溶液冻干，以获得各含 25 mg 化合物(II)的冻干组合物。

实施例 2

- 以与实施例 1 相同的方式获得各含 50 mg 化合物(II)的冻干组合物，只是化合物(II)的用量为 50 g。
25

实施例 3

 以与实施例 1 相同的方式获得各含 25 mg 化合物(II)的冻干组合物

物，只是用 150 g 麦芽糖取代乳糖。

实施例 4

5 以与实施例 1 相同的方式获得各含 50 mg 化合物(II)的冻干组合
物，只是化合物(II)的用量为 50 g 而不是 25 g，并且用 250 g 蔗糖取代
乳糖。

实施例 5

10 以与实施例 1 相同的方式获得各含 25 mg 化合物(II)的冻干组合
物，只是用 25 g 氯化钠取代乳糖。

实施例 6

15 以与实施例 1 相同的方式获得各含 10 mg 化合物(II)的冻干组合
物，只是化合物(II)的用量为 10 g 而不是 25 g，并且用 100 g 葡聚糖取
代乳糖。

实施例 7

20 以与实施例 1 相同的方式获得各含 25 mg 化合物(III)的冻干组合
物，只是用 25 g 化合物(III)取代化合物(II)，并且用 200 g 麦芽糖取代
乳糖。

实施例 8

25 以与实施例 1 相同的方式获得各含 10 mg 化合物(IV)的冻干组合
物，只是用 10 g 化合物(IV)取代化合物(II)，并且乳糖的用量为 100 g
而不是 200 g。

实施例 9

以与实施例 1 相同的方式获得各含 50 mg 化合物(V)的冻干组合

物，只是用 50 g 化合物(V)取代化合物(II)，并且用 50 g 氯化钠取代乳糖。

实施例 10

- 5 以与实施例 1 相同的方式获得各含 10 mg 化合物(VI)的冻干组合物，只是用 10 g 化合物(VI)取代化合物(II)，并且用 100 g 葡聚糖取代乳糖。

试验实施例 1

- 10 在化合物(II)的稳定冻干组合物中稳定剂的作用

将 10 mg 化合物(II)和作为稳定剂的 100 mg 乳糖或 9 mg 氯化钠完全溶解于 1 ml 水中。将所得的溶液冻干并在玻璃管形瓶中保持在 70 °C。9 天后，对所得的组合物测试其外观、化合物(II)残留量和其它测试内容。作为对照，使用无任何稳定剂的化合物(II)溶液。结果示于表 1 中。

表 1

稳定剂	测试项目	0 小时	9 天后
对照： 无	外观	白色团块	微黄色团块
	pH *	7.1	2.7
	残留量(%)	100.0	8.0
	含水量(%)	1.3	-
乳糖 (100 mg)	外观	白色团块	白色团块
	pH *	6.4	6.1
	残留量(%)	100.0	99.5
	含水量(%)	1.0	-
氯化钠 (9 mg)	外观	白色团块	白色团块
	pH *	6.7	6.3
	残留量(%)	100.0	75.9
	含水量(%)	0.7	-

* 在 1 ml 水中重建的组合物溶液的 pH

试验实施例 2

以与试验实施例 1 的相同方式进行相似的试验，只是用 100 mg 麦芽糖、50 mg 蔗糖或 50 mg 葡萄糖作为稳定剂。结果示于表 2 中。
(在下一页上继续)

5

表 2

稳定剂	测试项目	0 小时	9 天后
对照：无	外观	白色团块	白色团块
	pH *	6.8	5.4
	残留量(%)	100.0	<75.0
	含水量(%)	3.3	-
麦芽糖 (100 mg)	外观	白色团块	白色团块
	pH *	7.3	6.7
	残留量(%)	100.0	98.6
	含水量(%)	0.9	-
蔗糖 (50 mg)	外观	白色团块	白色溶体
	pH *	6.9	7.0
	残留量(%)	100.0	82.4
	含水量(%)	1.1	-
葡萄糖 (50 mg)	外观	白色溶体	棕色溶体
	pH *	6.9	3.6
	残留量(%)	100	1.1
	含水量(%)	4.3	-

* 在 1 ml 水中重建的组合物溶液的 pH

正如在表 1 和表 2 中明显看出的，与不含任何温和稳定剂或其它
10 稳定剂的组合物相比，化合物(II)和乳糖、氯化钠、麦芽糖或蔗糖的冻干组合物明显稳定。

试验实施例 3

化合物(II)的冻干组合物的稳定性对乳糖加入量的依赖性

15

以与试验实施例 1 的相同方式进行试验，只是用 20 mg、50 mg、

100 mg 或 200 mg 乳糖作为稳定剂。表 3 显示通过观察组合物的外观、化合物(II)的残留量、在 1 ml 水中重建的组合物溶液的外观等的试验结果。顺便说说, 在 1 ml 水中重建所述组合物需要 15 秒。

5

表 3

乳糖的 加入量 (mg)	测试项目	0 小时	于 70 °C 9 天后	于 40 °C 和 75%的湿度下 3 个月后
20	外观	白色团块	微黄色团块	白色团块
	颜色*	无色	白色	无色
	透明度*	透明	不透明	透明
	pH *	6.09	3.03	6.57
	残留量(%)	100.0	88.09	100.0
	总杂质(%)	3.44	12.3	3.99
	含水量(%)	1.2	-	-
50	外观	白色团块	白色团块	白色团块
	颜色*	无色	无色	无色
	透明度*	透明	透明	透明
	pH *	6.57	5.56	6.26
	残留量(%)	100.0	96.7	99.8
	总杂质(%)	3.32	7.37	4.21
	含水量(%)	0.5	-	-
100	外观	白色团块	白色团块	白色团块
	颜色*	无色	无色	无色
	透明度*	透明	透明	透明
	pH *	6.58	6.08	5.80
	残留量(%)	100.0	96.7	99.6
	总杂质(%)	3.43	7.08	3.96
	含水量(%)	0.3	-	-
200	外观	白色团块	白色团块	白色团块
	颜色*	无色	无色	无色
	透明度*	透明	透明	透明
	pH *	6.78	5.70	5.36
	残留量(%)	100.0	96.1	99.6
	总杂质(%)	3.40	7.30	4.35
	含水量(%)	0.3	-	-

* 在 1 ml 水中重建的组合物溶液的颜色、透明度和 pH

正如在表3中明显看出的, 10 mg 化合物(II)和不同量的乳糖的冻干组合物在其稳定性方面没有问题。

试验实施例 4

5 200 mg 乳糖和化合物(II)的冻干组合物在管形瓶中的稳定性

以与试验实施例 1 的相同方式进行试验, 只是使用 12.5 mg、25 mg、50 mg、75 mg 或 100 mg 化合物(II)和 200 mg 乳糖。表 4 显示对所得组合物中化合物(II)的残留量等的试验结果。关于所有所述组合物, 其外观均为白色团块, 重建的溶解时间均为 15 秒, 重建的所述组合物的溶液的颜色和透明度均为无色透明。

10

表 4

化合物(II) 的加入量 (mg)	测试项目	0 小时	于 70 °C 9 天后	于 60 °C 21 天后	于 40 °C 和 75%的湿度下 3 个月后
12.5	pH *	6.63	6.15	6.31	6.08
	残留量(%)	100.0	98.1	97.5	99.6
	总杂质(%)	2.24	3.95	3.75	2.71
	含水量(%)	1.3	-	-	-
25	pH *	6.37	6.07	6.11	6.14
	残留量(%)	100.0	99.3	98.2	101.2
	总杂质(%)	2.25	4.03	3.49	2.68
	含水量(%)	1.1	-	-	-
50	pH *	6.26	5.99	6.00	6.00
	残留量(%)	100.0	97.9	97.3	100.5
	总杂质(%)	2.25	3.95	3.68	2.74
	含水量(%)	1.2	-	-	-
75	pH *	6.13	5.95	5.96	6.04
	残留量(%)	100.0	98.1	97.7	99.0
	总杂质(%)	2.28	4.14	3.83	2.76
	含水量(%)	0.9	-	-	-
100	pH *	6.03	5.92	5.88	5.85
	残留量(%)	100.0	97.8	96.7	99.5
	总杂质(%)	2.46	4.15	3.92	2.79
	含水量(%)	1.3	-	-	-

* 在 5 ml 纯水中重建的组合物溶液的 pH

正如在表 4 中明显看出的，所有冻干组合物均是稳定的。

试验实施例 5

稳定性试验

- 5 将实施例 1 和 2 中获得的药用组合物贮存于室温下。18 个月后，化合物(II)的残留比率在所有所述组合物中均为 98%。

试验实施例 6

化合物(II)的冻干组合物对冻干前所述组合物的溶液的 pH 值的依赖性

- 10 将 10 mg 化合物(II)、作为稳定剂的 100 mg 乳糖完全溶解于 1 ml pH 值为 4.0-7.0 的不同 pH 值的柠檬酸盐-NaOH 缓冲液中。将具有不同 pH 值的所得溶液冻干并于 70 °C 下保持在玻璃管形瓶中。9 天后，测试所得组合物的 pH 和化合物(II)的残留量。结果示于表 5。

15 表 5

	冻干前所述组合物溶液的 pH	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0
0 小时	pH *	3.9	4.4	4.8	5.4	5.8	6.4	6.8
	含水量(%)	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3
	残留量(%)	100						
9 天	pH *	4.0	4.5	4.9	5.4	5.8	6.4	6.8
	残留量(%)	94.4	95.9	97.4	98.5	97.7	96.9	95.8

* 在 5 ml 纯水中重建的组合物溶液的 pH

正如在表 5 中明显看出的，本发明的药用组合物在将于至少 pH 4.0-7.0、最好为 pH 4.5-7.0 下含化合物(II)的溶液冻干后是稳定的。

20

试验实施例 7

化合物(II)的冻干组合物对所述组合物的含水量的依赖性

将 10 mg 化合物(II)、作为稳定剂的 50 mg 乳糖完全溶解于 1 ml 水中。将所得溶液冻干并于 70 °C 下保持在玻璃管形瓶中。9 天后，测试所得组合物的 pH、其含水量和化合物(II)的残留量。结果示于表 6。

5 表 6

于 0 小时的含水量		0.9	1.4	2.6	3.4	5.1
0 小时	pH *	7.1				
9 天后	pH *	7.5	7.1	6.8	6.8	3.5
	含水量(%)	2.5	2.9	3.6	4.3	5.4
	残留量(%)	97.6	98.1	97.1	92.7	18.3

* 在 1 ml 水中重建的组合物溶液的 pH

正如在表 6 中明显看出的，本发明的药用组合物是稳定的，含约 3.5%、更优选含 3.4%(重量)或更少的水。

10

按照本发明，提供冻干形式的组合物，在所述组合物中，用诸如多糖、双糖和氯化钠的稳定剂稳定所述环状多肽化合物(I)或其药学上可接受的盐。

15

用诸如多糖、双糖和氯化钠的稳定剂稳定所述环状多肽化合物(I)或其药学上可接受的盐的机制仍是未知的，但可能是：所述稳定剂吸收冻干饼中的水分，并且所述稳定剂用来在所述组合物中均匀分散所述化合物或其药学上可接受的盐。

所述环状多肽化合物(I)具有抗真菌活性，特别是抗以下真菌：

支顶孢属(*Acremonium*);

20

犁头霉属(*Absidia*) (例如 *Absidia corymbifera* 等);

曲霉属(*Aspergillus*) (例如棒曲霉(*Aspergillus clavatus*)、黄曲霉(*Aspergillus flavus*)、烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)、构巢曲霉(*Aspergillus nidulans*)、黑曲霉(*Aspergillus niger*)、土曲霉(*Aspergillus*

- terreus*)、杂色曲霉(*Aspergillus versicolor*)等);
- 芽生菌属(*Blastomyces*) (例如皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)等);
- 念珠菌属(*Candida*) (例如白色念珠菌(*Candida albicans*)、*Candida glabrata*、季也蒙念珠菌(*Candida guilliermondii*)、乳酒念珠菌(*Candida kefir*)、克鲁斯念珠菌(*Candida krusei*)、近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*)、星形念珠菌(*Candida stellatoidea*)、热带念珠菌(*Candida tropicalis*)、产朊念珠菌(*Candida utilis*)等);
- 分支孢子菌属(*Cladosporium*) (例如 *Cladosporium trichoides* 等);
- 球孢子菌属(*Coccidioides*) (例如 *Coccidioides immitis* 等);
- 隐球菌属 (*Cryptococcus*) (例如新型隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*)等);
- 小克银汉霉属 (*Cunninghamella*) (例如雅致小克银汉霉 (*Cunninghamella elegans*)等);
- 皮真菌属(*Dermatophyte*);
- 外瓶柄霉属 (*Exophiala*) (例如皮炎外瓶柄霉 (*Exophiala dermatitidis*)、*Exophiala spinifera* 等);
- 表皮癣菌属(*Epidermophyton*) (例如絮状表皮癣菌(*Epidermophyton floccosum*)等);
- 着色芽生菌属(*Fonsecaea*) (例如佩氏着色芽生菌(*Fonsecaea pedrosoi*)等);
- 镰孢属(*Fusarium*) (例如腐皮镰孢(*Fusarium solani*)等);
- 地丝菌属(*Geotrichum*) (例如白地丝菌(*Geotrichum candidum*)等);
- 组织胞浆菌属(*Histoplasma*) (例如荚膜组织胞浆菌荚膜变种 (*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*)等);
- 鳞斑霉属(*Malassezia*) (例如糠秕鳞斑霉(*Malassezia furfur*)等);
- 小孢子霉属(*Microsporum*) (例如犬小孢子霉(*Microsporum*

- canis*)、石膏状小孢子霉(*Microsporium gypseum*)等);
- 毛霉属(*Mucor*);
- 类球孢子菌属(*Paracoccidioides*) (例如巴西类球孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)等);
- 5 青霉属(*Penicillium*) (例如 *Penicillium marneffei* 等);
- 瓶霉属(*Phialophora*);
- 肺囊虫属(*Pneumocystis*) (例如卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)等);
- 假霉样真菌属(*Pseudallescheria*) (例如波伊德假霉样真菌(*Pseudallescheria boydii*)等);
- 10 根霉属(*Rhizopus*) (例如小孢根霉 *rhizopodiformis* 变种(*Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis*)、米根霉(*Rhizopus oryzae*)等);
- 酵母属(*Saccharomyces*) (例如酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)等);
- 15 帚霉属(*Scopulariopsis*);
- 孢子丝菌属(*Sporothrix*) (例如 *Sporothrix schenckii* 等);
- 发癣菌属 (*Trichophyton*) (例如须发癣菌 (*Trichophyton mentagrophytes*)、红色发癣菌(*Trichophyton rubrum*)等);
- 毛孢子菌属(*Trichosporon*) (例如 *Trichosporon asahii*、皮肤毛孢子菌(*Trichosporon cutaneum*)等)。
- 20

众所周知, 上述真菌引起各种皮肤、毛发、指甲、口腔粘膜、胃肠道、支气管、肺、心内膜、脑、脑膜、泌尿器官、阴道 protion、口腔、眼、全身、肾、支气管、心脏、外耳道、骨、鼻腔、鼻窦、脾、肝、皮下组织、淋巴管、胃肠、关节、肌肉、腱、肺中间质性浆细胞

25 等中的感染性疾病。

因此, 本发明的环状多肽化合物(I)可用于预防和治疗各种感染性疾病, 诸如皮真菌病(例如发癣病等)、花斑糠疹、念珠菌病、隐球菌病、地丝菌病、毛孢子菌病、曲霉病、青霉病、镰孢病、结合菌病、

孢子丝菌病、着色真菌病、球孢子菌病、组织胞浆菌病、芽生菌病、类球孢子病、假霉样真菌病、足分支菌病、真菌性角膜炎、耳真菌病、肺囊虫病等等。

- 5 市售包装包括本发明组合物的环状多肽化合物(I)和写好的有关内容，其中所述写好的内容说明所述药用组合物可以或应该用于预防或治疗感染性疾病。