



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 105120840 B

(45)授权公告日 2019.03.22

(21)申请号 201480015374.9

(22)申请日 2014.01.14

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105120840 A

(43)申请公布日 2015.12.02

(30)优先权数据  
13075002.9 2013.01.15 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.09.14

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2014/000091 2014.01.14

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02014/111254 EN 2014.07.24

(73)专利权人 安斯泰来制药欧洲有限公司  
地址 英国萨里

(72)发明人 村上义幸 齐藤光

(74)专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理有限公司 11112

代理人 樊晓焕 金小芳

(51)Int.Cl.  
A61K 9/00(2006.01)  
A61K 47/36(2006.01)  
A61K 47/38(2006.01)  
A61K 9/16(2006.01)

(56)对比文件  
CN 102015747 A,2011.04.13,说明书第7、10、39、43、52段。  
US 2008/0206161 A1,2008.08.28,权利要求1、11,说明书第171、281、518、520段。  
JP 2011-182785 A,2011.09.22,摘要、权利要求4。

审查员 万光

权利要求书1页 说明书20页 附图11页

(54)发明名称

含台勾霉素化合物的组合物

(57)摘要

本发明提供了一种组合物,其包含作为活性成分的一种或多种台勾霉素化合物及其立体异构体、多晶型物或溶剂化物,以及赋形剂;所述赋形剂选自自由黄原胶、卡拉胶、海藻酸钠、瓜尔胶、水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)以及它们的混合物构成的组。另外,本发明提供了赋形剂用作组合物中抗起泡剂的用途,该赋形剂选自自由黄原胶、卡拉胶、海藻酸钠、瓜尔胶、水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)以及它们的混合物构成的组,所述组合物包含一种或多种台勾霉素化合物以及其立体异构体、多晶型物或溶剂化物作为活性成分。

1. 赋形剂作为组合物中抗起泡剂的用途,所述赋形剂选自由黄原胶、卡拉胶、海藻酸钠、瓜尔胶、水分散性纤维素以及它们的混合物构成的组,所述组合物包含作为活性成分的一种或多种台勾霉素化合物或其立体异构体,其特征在于所述组合物是水性悬浮液、用于水性悬浮液的干燥粉末、用于水性悬浮液的干燥颗粒或者用于水性悬浮液的可分散片剂,并且所述活性成分选自由台勾霉素B及其类似物、台勾霉素C、台勾霉素D、台勾霉素E、台勾霉素F和闰年霉素构成的组,其中所述台勾霉素B的类似物选自溴代台勾霉素。

2. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于所述活性成分是闰年霉素或台勾霉素B或其立体异构体。

3. 根据权利要求1的用途,其特征在于所述活性成分是台勾霉素B。

4. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于所述活性成分是R-台勾霉素B。

5. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于所述赋形剂是黄原胶。

6. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于所述组合物还包含微晶纤维素或糖。

7. 根据权利要求6所述的用途,其特征在于所述糖选自由D-甘露糖醇、赤藓糖醇、异麦芽酮糖醇和海藻糖构成的组。

8. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于所述组合物还包含一种或多种崩解剂。

9. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于所述组合物还包含羟基乙酸淀粉钠。

10. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于所述组合物还包含部分预胶化淀粉。

## 含台勾霉素化合物的组合物

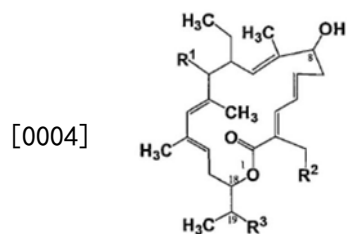
### 技术领域

[0001] 本发明涉及组合物,其包含与赋形剂混合的、作为活性成分的一种或多种台勾霉素化合物,所述赋形剂选自黄原胶、卡拉胶、海藻酸钠、瓜尔胶,水可分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)以及它们的混合物组成的组,该赋形剂用作消泡剂。

### 背景技术

[0002] 台勾霉素化合物是天然存在的具有抗菌活性的化合物,可以通过在合适的温度下、合适的培养基中培养属于放线菌(*Actinoplanes*)属(尤其是桔橙指孢囊菌(*Dactylosporangium aurantiacum*)属hamdenensis亚种)的各种微生物,以及分离所述对多种微生物具有抗菌活性的化合物(台勾霉素A-F;美国专利4,918,174)获得。结果证明,尤其是台勾霉素B和C在体外具有对若干革兰氏阳性菌的抗菌活性,其中包括对当时使用的治疗性抗生素具有耐药性的菌株。美国专利5,583,115公开了二烷基台勾霉素化合物,其为上述台勾霉素化合物A-F的衍生物,已发现其对多种细菌性病原体(特别是对梭状芽孢杆菌属(*Clostridium*)的种类)具有体外活性。美国专利5,767,096公开了溴代台勾霉素化合物,其也是台勾霉素化合物A-F的衍生物,已发现其对某些细菌性病原体(特别是对梭状芽孢杆菌属的种类)具有体外活性。

[0003] 从化学观点看,台勾霉素包含18元大环,其通过糖苷与一个或两个任选地被取代的糖分子连接(美国专利US 4,918,174和W02004/014295)如下:

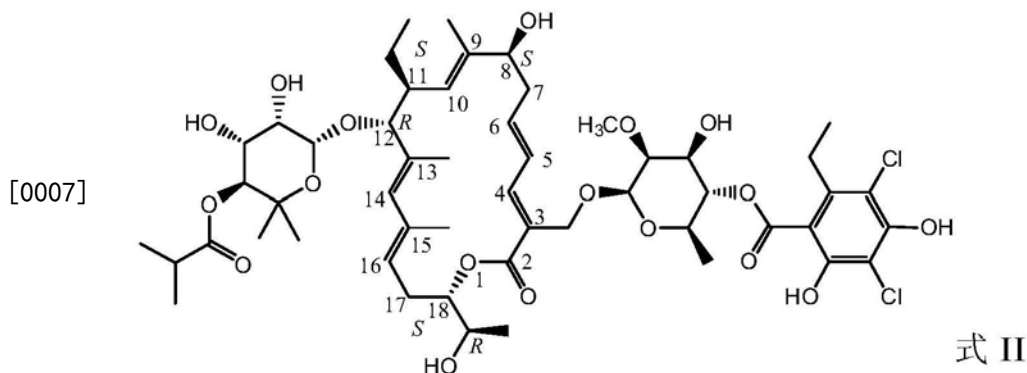


式 I

[0005] W0 2004/014295公开了基本上纯的R-台勾霉素,其通过对桔橙指孢囊菌hamdenensis菌株进行深层好氧发酵获得。W0 2006/085838公开了含R-台勾霉素(特别是含R-台勾霉素B)的药物组合物,所述台勾霉素在C19上具有R-羟基基团,与光学纯的台勾霉素B的S-异构体和其它台勾霉素相关的化合物相比,其在体外试验中令人惊讶地表现出对梭状芽孢杆菌属的菌种更低的MIC值。

[0006] 公开号分别为102030791和102219815的中国专利申请、以及S.Niu等人在ChemBioChem(第12期,2011年,第1740-1748页)发表的文献中公开了11种新的台勾霉素类似物,这些物质在内部鼠李糖部分均缺少2'-O-甲基。其中两种类似物表现出具有改善的抗菌性能。R-台勾霉素B也被称为非达霉素(3-[[[6-脱氧-4-O-(3,5-二氯-2-乙基-4,6-二羟基苯甲酰基)-2-O-甲基-β-D-吡喃甘露糖基]氧基]甲基]-12(R)-[[6-脱氧-5-C-甲基-4-O-(2-甲基-1-氧代丙基)-β-D-来苏糖基-吡喃己糖基]氧基]-11(S)-乙基-8(S)-羟基-18(S)-(1(R)-羟乙基)-9,13,15-三甲基氧杂十八环-3,5,9,13,15-戊烯-2-酮或氧杂十八环-3,5,

9,13,15-戊烯-2-酮,3-[[[6-脱氧-4-O-(3,5-二氯-2-乙基-4,6-二羟基苯甲酰基)-2-O-甲基-β-D-吡喃甘露糖基]氧基]甲基]-12-[[6-脱氧-5-C-甲基-4-O-(2-甲基-1-氧代丙基)-β-D-来苏糖基-吡喃己糖基]氧基]-11-乙基-8-羟基-18-[(1R)-1-羟乙基]-9,13,15-三甲基-, (3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S))。该化合物具有窄的抗菌谱,对难辨梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*)以及大多数的葡萄球菌和肠球菌的菌株具有活性,但是对革兰氏阴性菌和真菌基本没有活性。其通过桔橙指孢囊菌发酵而得,并对应于下式(II):



[0008] 根据体外BCS(生物药剂学分类系统)的研究,非达霉素是BCS IV类化合物(低溶解性,低渗透性)。由于口服给药非达霉素甚少被肠道吸收,因此伴随有较低的全身副作用发生率。非达霉素被指定用于难辨梭状芽孢杆菌感染(CDI)(也称为难辨梭状芽孢杆菌相关性疾病(CDAD))的治疗和预防复发。除了其抗菌谱窄之外,非达霉素对难辨梭状芽孢杆菌还具有长期的抗生素后效应。除了对患者的明显的益处之外,预防复发能消除治疗难辨梭状芽孢杆菌额外感染的成本,并减缓人与人的传播速率。对于成年人和老年人(65岁及以上)的推荐剂量为200毫克,每日两次(每12小时一次),连续10天服用。

[0009] 包含200mg非达霉素的片剂在欧洲(商标Dificlir)和美国(商标Dificin)是市售可得的。WO 2008/091518公开了台勾霉素的药物组合物,特别是非达霉素的药物组合物。其实例1公开了一种含有200毫克非达霉素的片剂,其与微晶纤维素、淀粉、羟丙基纤维素、丁羟甲苯、羟基乙酸淀粉钠(sodium starch glycolate)和硬脂酸镁相混合。根据实施例2,需要加入抗氧化剂,例如丁基羟基甲苯或丁基羟基茴香醚,以防止形成非达霉素的降解产物,例如相关化合物L,其被认为是非达霉素的氧化产物。

[0010] 根据产品特性的综述,欧洲的销售产品为速释型片剂,其含有微晶纤维素、预胶化淀粉、羟丙基纤维素、丁羟甲苯、羟基乙酸淀粉钠和硬脂酸镁作为赋形剂;该片剂设置有薄膜包衣,其含有聚乙烯醇、二氧化钛、滑石、聚乙二醇和大豆卵磷脂。成年病人在吞咽药片时可能会遇到困难。

[0011] 另一方面,所述片剂不适用于儿童。目前,卫生部门要求采用专门为儿科患者人群开发的剂型在这些目标人群中进行临床试验。对于这样的儿科剂型有多种可能性,例如小片剂、可分散片剂、颗粒剂、适于悬浮的粉剂和颗粒剂。但是,液体制剂(其本身就是或者在给药前不久配制)通常是用于对整体儿科患者群体给药(从出生开始直至并且包括儿童期)的配方选择。不言而喻,液体制剂也可以用于对吞咽片剂有困难的成年病人给药。

[0012] EP-1652524A1在其实施例1中公开了一种干糖浆制剂,其包含与羟丙基纤维素和糖类化合物相混合的活性成分氯雷他定。加入水后形成水悬浮液,没有观察到起泡。不含羟丙基纤维素的相同制剂无法防止起泡性。

[0013] WO 2005/009474公开了一种干糖浆制剂,其包含几乎不溶于水的药物和特定量的在水中具有特定粘度的羟丙基纤维素,该制剂加入水后转化成均匀的分散体,几乎不形成任何泡沫。该制剂可以进一步包含一种或多种糖类。

[0014] US 2006/269485旨在寻求解决方案以解决向泡沫乳液组合中添加活性成分的问题,其可以破坏泡沫的稳定性并且提供包含抗生素起泡组合物的气溶胶产品,该产品包括至少一种有机载体、表面活性剂、至少一种聚合物添加剂如胶凝剂、水和气体推进剂。任选地,所述组合物包含泡沫助剂。

[0015] WO 2008/091554公开了台勾霉素的多晶型物及其制备。采用X-射线衍射图谱、熔点和DSC(差示扫描量热法)图表对所述多晶型物进行表征,但是没有提及其它性质。

[0016] 黄原胶是由细菌野油菜黄单胞菌(*Xanthomonas campestris*)产生的阴离子多糖。其结构包含 $\beta$ -(1-4)-D-葡萄糖主链和各自延伸出两个葡萄糖残基的侧链。侧链由作为末端残基的 $\alpha$ -D-甘露糖、 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸和 $\beta$ -D-甘露糖构成。在水中,刚性聚合物链可以作为单链、双链或三链螺旋存在,其与另一条链相互作用形成复合物(松散结合的网络)。这个特定结构赋予胶质不寻常的增稠性能,以及屈服应力、剪切稀化和触变行为。在药学领域,黄原胶被用作口服和外用制剂中的悬浮剂、稳定剂和增稠剂,用于缓释基片的生产或者其粘膜粘附特性(药物赋形剂手册,第6版)。几种不同等级的黄原胶是市售可得的(Keltrol、Keltrol 360、Xantural)。

[0017] 根据USP32-NF27,卡拉胶是通过用水溶液或碱水溶液萃取来自红藻类(Rhodophyceae)(红色海藻)的一些成员得到的水解胶体。其主要包含半乳糖的硫酸钾、钠、钙、镁和铵酯和3,6-脱水半乳糖共聚物。这些己糖在聚合物的 $\alpha$ -1,3和 $\beta$ -1,4位点交替相连。根据硫酸盐基团的位置以及是否存在脱水半乳糖,将卡拉胶划分为3类。 $\lambda$ -卡拉胶是含有约35重量%的硫酸酯并且不含3,6-脱水半乳糖的非胶凝聚合物。 $\iota$ -卡拉胶是含有约32重量%的硫酸酯和约30%的3,6-脱水半乳糖的胶凝聚合物。 $\kappa$ -卡拉胶是含有约32重量%的硫酸酯和约30%的3,6-脱水半乳糖的强胶凝聚合物。卡拉胶已被用于各种非注射性的药物剂型作为乳化剂、凝胶基质、稳定剂、助悬剂、缓释剂、增粘剂,所述剂型包括悬浮液(湿的和可复水的)、乳剂、凝胶剂、乳膏和洗剂。在悬浮液制剂中,通常使用 $\lambda$ -和 $\iota$ -卡拉胶组分。

[0018] 瓜尔胶由通过(1 $\rightarrow$ 6)键连接的(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-吡喃甘露糖单元和 $\alpha$ -D-吡喃半乳糖单元构成。D-半乳糖与D-甘露糖的比介于1:1.4和1:2之间。其被用来作为悬浮剂、片剂粘合剂、片剂崩解剂和增粘剂。瓜尔胶是一种半乳甘露聚糖,常用于化妆品、食品和药物制剂。在口服和外用产品中,瓜尔胶被用作悬浮剂、增稠剂和稳定剂。USP32-NF27公开了一种瓜尔胶,其是从瓜尔豆(*Cyamopsis tetragonolobus*)的磨碎胚乳中得到的胶状物。其主要包括高分子量的水解胶体多糖,包含通过糖苷键结合的半乳聚糖和甘露聚糖单元,其可以化学描述为半乳甘露聚糖。其主要成分是含有D-半乳糖和D-甘露糖的多糖,其中D-半乳糖和D-甘露糖的分子比为1:1.4至1:2。其分子由直链的 $\beta$ -(1-4)-糖苷连接的吡喃甘露糖和单个 $\alpha$ -(1-6)-糖苷连接的吡喃半乳糖构成。

[0019] 海藻酸钠主要由海藻酸的钠盐构成,其为含有D-甘露糖醛酸和L-古罗糖醛酸的残基的多糖醛酸的混合物。海藻酸钠用于各种口服和外用药物制剂中作为稳定剂、悬浮剂、崩解剂、片剂粘合剂和增粘剂。

[0020] 水分散性纤维素,也被称为“微晶纤维素和羧甲基纤维素钠”(例如,在美国药典/

国家处方集中),其被用于生产适合在医药和化妆品制剂中用作悬浮载体的触变凝胶。羧甲基纤维素钠有助于分散,并用作保护胶体。水分散性纤维素是微晶纤维素的胶体形式,其通过以下步骤制备:对高纯度木浆进行化学解聚,其中纤维的原始结晶区域与羧甲基纤维素钠结合,以及喷雾干燥。这些还被广泛地用作药物和化妆品的赋形剂,即水包油乳化剂、乳化或泡沫稳定剂,如作为药物混悬液(预制的以及可复水的悬浮液)中的悬浮剂和作为增稠剂。有四种类型的所述纤维素已以商品名**Avicel®RC-501**(含有7.1-11.9%羧甲基纤维素钠),**Avicel®RC-581**(含有8.3-13.8%羧甲基纤维素钠),**Avicel®RC-591**(含有8.3-13.8%羧甲基纤维素钠)和**Avicel®CL-611**(含有11.3-18.8%羧甲基纤维素钠)出售。所有类型都是吸湿性粉末,其不溶于有机溶剂和稀酸,部分地可溶于稀碱和水(由于羧甲基纤维素钠组分)。已有商品名为**Ceolus®**的类似产品在市场上销售。

[0021] 阿拉伯胶或阿拉伯树胶是包含糖和半纤维素的复合的、松散的聚合体,具有约240,000-580,000的分子量。聚合体基本上由连接了钙、镁和钾的阿拉伯酸核、以及阿拉伯糖、半乳糖和鼠李糖构成。阿拉伯胶主要用于口服和外用药物制剂中作为悬浮剂和乳化剂。

[0022] 为了能够对儿科患者进行准确的非达霉素给药,并且为具有吞咽问题的成年患者人群提供可用的产品,有必要开发一种替代的、易于给药并且稳定的含有非达霉素的剂型。

## 发明内容

[0023] 详细研究之后,本发明人已经能够提供一种组合物,其包含一种或多种台勾霉素化合物及其立体异构体、多晶型物或溶剂化物作为活性成分,以及赋形剂;所述赋形剂选自自由黄原胶、卡拉胶、海藻酸钠、瓜尔胶、水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)及其混合物构成的组。该组合物(优选以颗粒的形式)本身可以直接施用于患者,或者可以有利的和优选地配制成其它合适的剂型(如含水悬浮液)的方式使用。另外,本发明提供了赋形剂作为组合物中的抗起泡剂的用途,该赋形剂选自自由黄原胶、卡拉胶、海藻酸钠、瓜尔胶、水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)以及它们的混合物构成的组,所述组合物包含作为活性成分的一种或多种台勾霉素化合物以及其立体异构体、多晶型物或溶剂化物。

[0024] 附图简要说明

[0025] 图1示出非达霉素的水悬浮液在配制当时和配制1小时后的起泡性。

[0026] 图2示出2种不同等级的羟丙基纤维素(低粘度和中等粘度)在2种不同浓度下的透明溶液,以及同样的溶液中存在非达霉素时的起泡性。

[0027] 图3示出非达霉素的水悬浮液(API)与包含非达霉素和2种黄原胶的悬浮液制剂(OS-1和OS-2)的起泡性比较。

[0028] 图4示出含有非达霉素和黄原胶的多种颗粒制剂的性能概览。

[0029] 图5示出非达霉素的水悬浮液(API),以及3种加入了不同量的黄原胶(**Keltrol®**)的非达霉素的水悬浮液。

[0030] 图6示出非达霉素的水悬浮液(API),以及3种加入了不同量的黄原胶(**Keltrol® 630**)的非达霉素的水悬浮液。

[0031] 图7示出3种加入了不同量的黄原胶(**Xantural®180**)的非达霉素的水悬浮液。

[0032] 图8示出3种加入了不同量的ι-卡拉胶(Soageena®)的非达霉素的水悬浮液。

[0033] 图9示出3种加入了不同量的海藻酸钠(Duck Algin®)的非达霉素的水悬浮液。

[0034] 图10示出3种加入了不同量的阿拉伯胶(Gum Arabic®)的非达霉素的水悬浮液。

[0035] 图11示出3种加入了不同量的瓜尔胶(Vistop®)的非达霉素的水悬浮液。

[0036] 图12示出3种加入了不同量的水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)(Ceolus®RC-A591NF)的非达霉素的水悬浮液。

### 具体实施方式

[0037] 在第一个实施方案中,本发明涉及一种口服的药物组合物,其包含作为活性成分的一种或多种台勾霉素化合物及其立体异构体、多晶型物或药学可接受的溶剂化物,和赋形剂;所述赋形剂选自由黄原胶、卡拉胶、海藻酸钠、瓜尔胶、水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)及其混合物构成的组,其能够防止台勾霉素化合物在水中起泡。

[0038] 表述“其立体异构体”指的是原子在空间的排列不同、结构相同的异构体。对映体和非对映体是立体异构体的例子。术语“对映体”是指彼此互为镜像且不可重叠的一对分子物质中的一个。术语“非对映体”是指没有镜像的立体异构体。术语“外消旋物”或“外消旋混合物”指的是一种组合物,其包含相等摩尔量的两种对映体物质,其中所述组合物没有光学活性。符号“R”和“S”表示围绕手性碳原子的取代基的构型。如本文所述,同分异构体描述符号“R”和“S”用于表明相对于核心分子的原子构型,并且旨在按照文献(IUPAC推荐规范1996,纯粹与应用化学68:2193-2222)中的定义使用这些符号。

[0039] 表述“其多晶型物”描述了具有不同物理性质的任何可选择的结晶形式,所述不同的物理性质是由晶格中不同的分子顺序所导致的结果。更具体地,包括(例如)W02008/091554中所公开的多晶型物。

[0040] 表述“其药学可接受的溶剂化物”描述了(直接或间接地)对患者给药后能提供台勾霉素化合物的任何药学上可接受的溶剂化物。优选地,所述溶剂化物为水合物、与醇(如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇)形成的溶剂化物、与酯(如乙酸乙酯)形成的溶剂化物、与醚(如甲醚、乙醚、或THF(四氢呋喃))形成的溶剂化物、或者与DMF(二甲基甲酰胺)形成的溶剂化物,其中水合物或与醇(如乙醇)形成的溶剂化物是更优选的。用于形成溶剂化物的溶剂优选是药学上可接受的溶剂。

[0041] 根据本发明的台勾霉素化合物具有一个18元的大环糖苷结构,并且是如美国专利US 4,918,174、5,583,115、5,767,096以及中国专利申请201010526416.9和201110104051.5所公开的化合物,这些文献以引用的方式并入本文。优选地,所述活性成分选自由台勾霉素A、台勾霉素B及其类似物(二烷基台勾霉素和溴代台勾霉素)、台勾霉素C、台勾霉素D、台勾霉素E、台勾霉素F和闰年霉素(lipiarmycin)所组成的组。虽然所有的台勾霉素化合物具有共同点,即它们都不溶于或几乎不溶于水;但更优选地,所述活性成分为闰年霉素或台勾霉素B或其立体异构体或其多晶型物。最优选地,以R-台勾霉素B(也称为非达霉素、OPT-80或PAR-101)作为活性成分。

[0042] 赋形剂选自由黄原胶、卡拉胶、海藻酸钠、瓜尔胶、水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)以及它们的混合物组成的组,其用作抗起泡剂。

[0043] 所用的黄原胶可以是天然存在的多糖,其由野油菜黄单胞菌在属于甘蓝科的植物上形成,但优选是通过使用相同细菌进行发酵过程和随后的纯化过程所产生的多糖。合适的市售黄原胶为Xantural® (CP Kelco公司销售的药用级产品)。但是,也可以有利地采用其它商用级别的产品,例如由DSP Gokyo Food&Chemical公司销售的Keltrol®和Keltrol® 630。虽然已知黄原胶在本发明组合中作为粘度调节赋形剂、乳化稳定剂和泡沫稳定剂,但是令人惊奇地发现,其不仅用作粘度调节剂以保持非达霉素很好地悬浮在由本发明的颗粒组合与水重组(这里是指加水并剧烈震荡)后形成的悬浮液中,还在非达霉素与水重组时用作良好的抗起泡剂。不言而喻,就液体水性制剂中的非达霉素对属于成人或儿科的患者人群的给药而言,液体制剂的剂量准确是非常重要的。由于该活性成分自身在与水接触时具有固有的起泡特性的事实,所以不能不加入黄原胶。

[0044] 对于以下各个赋形剂或其组合,本发明人惊奇地发现,这些物质可以防止非达霉素在水中起泡:黄原胶、卡拉胶(特别是ι-卡拉胶、海藻酸钠、瓜尔胶、水分散性纤维素(微晶纤维素和钠羧甲基纤维素)。

[0045] 本发明人发现,当所述赋形剂选自由羟丙基纤维素和阿拉伯树胶组成的组时,这两种赋形剂经常用于悬浮液制剂中,却没有观察到这样的抗起泡性,并且难以准确地测量非达霉素悬浮液的定量。

[0046] 作为抗起泡剂的、选自由黄原胶、卡拉胶、海藻酸钠、瓜尔胶、水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)以及它们的混合物组成的组的赋形剂在本发明组合中的浓度在2.5%w/w-86.5%w/w范围内,该百分比是以非达霉素的量为基准计算的。然而,优选的浓度范围取决于具体的赋形剂,这将在下文中进行概括。

[0047] 可选择地,作为抗起泡剂的、选自由黄原胶、卡拉胶、海藻酸钠、瓜尔胶、水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)以及它们的混合物组成的组的赋形剂在本发明组合中的浓度在0.12%w/v至3.5%w/v范围内,该百分比是基于水性悬浮制剂,所述制剂通过将水加入至干燥的本发明组合中得到。根据本发明的优选实施方案是干燥粉末、干燥颗粒或可分散片剂形式的组合,其加水后包含1.0-8.0%w/v,优选地2.0-6.0%w/v,更优选地3.0-5.0%w/v,最优选地约4.0%w/v的R-台勾霉素B,以及0.12-3.5%w/v的赋形剂,其能够防止非达霉素在水中起泡。然而,优选的浓度范围取决于具体的赋形剂,这将在下文中进行概括。

[0048] 用于本发明组合中的黄原胶的浓度在2.5%w/w至12.5%w/w的范围内,优选地为5.0至6.25%w/w,更优选地为5.0%w/w或6.25%w/w,所述百分比是以非达霉素的量为基准计算的。

[0049] 可选地,用于本发明组合中的黄原胶的浓度在0.15%w/v至0.5%w/v范围内,但优选地为0.2%w/v至0.3%w/v,还优选地为约0.3%w/v,并且更优选地为0.25%w/v,所述百分比是基于含水悬浮液制剂,所述制剂是通过将水加入到干燥的本发明组合中获得的。根据本发明的优选实施方案是干燥粉末、干燥颗粒或可分散片剂形式的组合,其加水后包含2.0-6.0%w/v,优选地3.0-5.0%w/v,还优选地约4.0%w/v的R-台勾霉素B,以及0.15-0.5%w/v、优选地0.2-0.3%w/v、更优选地约0.25%w/v的黄原胶。根据本发明另一个更优选的实施方案是干燥粉末、干燥颗粒或可分散片剂形式的组合,其加水后包含约4.0%w/v的R-台勾霉素B以及0.2-0.3%w/v的黄原胶。



[0050] 用于本发明组合物的瓜尔胶的浓度在4.8%w/w至16.25%w/w范围内,以非达霉素的量为基准计算所述百分比。

[0051] 可选地,用于本发明组合物的瓜尔胶的浓度在0.19%w/v至0.65%w/v范围内,优选地0.25-0.55%w/v,并且更优选地0.3-0.4%w/v,所述百分比以含水悬浮液制剂为基准,所述制剂是通过将水加入干燥的本发明组合物中获得的。

[0052] 用于本发明组合物的ι-卡拉胶的浓度在4.8%w/w至16.25%w/w范围内,以非达霉素的量为基准计算所述百分比。

[0053] 可选地,用于本发明组合物的ι-卡拉胶的浓度在0.19%w/v至0.65%w/v范围内,优选地为0.25-0.55%w/v,以及更优选地为0.3-0.4%w/v,所述百分比以含水悬浮液制剂为基准,所述制剂是通过将水加入干燥的本发明组合物中获得的。

[0054] 用于本发明组合物的海藻酸钠的浓度在3.0%w/w至10.0%w/w范围内,以非达霉素的量为基准计算所述百分比。

[0055] 可选地,用于本发明组合物的海藻酸钠的浓度在0.12%w/v至0.4%w/v范围内,优选地为0.15-0.3%w/v,以及更优选地为约0.2%w/v,所述百分比以含水悬浮液制剂为基准,所述制剂是通过将水加入干燥的本发明组合物中获得的。

[0056] 用于本发明组合物的水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)的浓度在10.5%w/w至86.5%w/w范围内,以非达霉素的量为基准计算所述百分比。

[0057] 可选地,用于本发明组合物的水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)的浓度在0.42%w/v至3.5%w/v范围内,优选地为0.8-2.8%w/v,以及更优选地为1.2-2.0%w/v,所述百分比以含水悬浮液制剂为基准,所述制剂是通过将水加入干燥的本发明组合物中获得的。

[0058] 可选地,作为抗起泡剂的、选自由黄原胶、卡拉胶、海藻酸钠、瓜尔胶、水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)以及它们的混合物组成的组中的赋形剂(优选地为黄原胶)在本发明颗粒组合物中的浓度可以在1.5%w/w至5.0%w/w范围内,优选地为1.7%w/w至4.9%w/w,以及更优选地为约4.0%w/w至约4.9%w/w,以(干)颗粒的量为基准计算所述百分比。但是,由于本发明颗粒中可以包含其它的赋形剂,因此作为抗起泡剂的、选自由黄原胶、卡拉胶、海藻酸钠、瓜尔胶、水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)以及它们的混合物组成的组的赋形剂在所述颗粒中的浓度范围不能准确的限定。

[0059] 优选地,其还包含填料或稀释剂。合适的这类化合物的例子为:

[0060] -糖,其可以选自由蔗糖、果糖、山梨糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、阿斯巴甜、赤藓糖醇、异麦芽酮糖、海藻糖、麦芽糖、甘露糖、山梨糖、木糖、葡聚糖、糊精、支链淀粉、甘露糖醇和乳糖组成的组;

[0061] -微晶纤维素或超细纤维素;

[0062] -淀粉、可溶性淀粉或淀粉衍生物,诸如羟乙基淀粉;

[0063] -碳酸钙、氯化钠、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、磷酸钠、羧甲基纤维素钾、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、合成硅酸铝等。

[0064] 最优选的是微晶纤维素和选自由D-甘露糖醇、赤藓糖醇、异麦芽酮糖和海藻糖组成的组中的糖。然而,考虑到包含非达霉素和黄原胶的组合物在各种储存条件下的稳定性,优选使用微晶纤维素。最重要的是,对于不能摄取含糖组合物的患者的特定群体,使用微晶

纤维素是有利的。

[0065] 微晶纤维素的量应尽可能低,但这似乎不是至关重要的。可选地,用于本发明组合物的全部填料和稀释剂的浓度在0.0%w/v到30.0%w/v范围内,所述百分比以含水悬浮液制剂为基准,所述制剂是通过将水加入干燥的本发明组合物中获得的。

[0066] 可替代地,用于本发明组合物的微晶纤维素的浓度在0.0%w/v至30.0%w/v范围内,但优选地为0.0%w/v至5.0%w/v,更优选地为0.0%w/v至2.5%w/v,最优选地为0.1%w/v至5.0%w/v,甚至最优选地为1.0%w/v至2.0%w/v,所述百分比以含水悬浮液制剂为基准,所述制剂是通过将水加入干燥的本发明组合物中获得的。

[0067] 可替代地,用于本发明组合物的糖的浓度在0.0%w/v至30.0%w/v范围内,但优选地为0.0%w/v至25%w/v,更优选地为0.1%w/v至25%w/v,以及最优选地为1.0%w/v至20%w/v,所述百分比以含水悬浮液制剂为基准,所述制剂是通过将水加入干燥的本发明组合物中获得的。

[0068] 可替代地,用于本发明颗粒组合物的微晶纤维素的浓度可以在0.0%w/w至86.9%w/w范围内,但优选地为0.0%w/w至84.7%w/w,更优选地为0.0%w/w至60%w/w,最优选地为0.0%w/w至30%w/w,甚至最优选地为2.0%w/w至30%w/w,以(干)颗粒的量为基准计算所述百分比。但是,由于本发明颗粒中可以包含其它的赋形剂,因此黄原胶在所述颗粒中的浓度范围不能准确的限定。

[0069] 对于使用糖的情况也是一样的。

[0070] 所述颗粒可以进一步包含一种或多种崩解剂,这是因为无论是在体外还是体内的情况非达霉素快速均匀地分散都是很重量的。合适的崩解剂为玉米淀粉、马铃薯淀粉、部分预胶化淀粉,还可以使用所谓的超级崩解剂,其示例为交联羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羟基乙酸淀粉钠、低取代的羟丙基纤维素和Amberlite IRP 88。优选的崩解剂是羟基乙酸淀粉钠,其以商标**Primojel®**市售的。该崩解剂已经表明,它在含有微晶纤维素或糖作为稀释剂的组合物中是有效的。此外,已经表明其有助于容易地制造颗粒组合物。任选地,可以使用第二种崩解剂,如部分预胶化淀粉。所述崩解剂可以以高达10%w/v的量存在,优选地为3.0%w/v,最优选地为1.5%w/v,甚至最优选地为0.3%w/v,所述百分比以含水悬浮液制剂为基准,所述制剂是通过将水加入干燥的本发明组合物中获得的。

[0071] 本发明组合物能够用于配制水悬浮液,优选地与赋形剂(如缓冲剂)、防腐剂、调味剂、甜味剂和增粘剂相混合。最优选的是,所述组合物包含调味剂和甜味剂以掩盖台勾霉素化合物的味道。本发明人发现,很难将非达霉素的味道掩盖至可接受的口味水平,即使存在大量的糖也是如此。

[0072] 缓冲剂的例子有盐酸、稀盐酸、硫酸、己二酸及其盐、柠檬酸及其盐、葡萄糖酸及其盐、琥珀酸及其盐、抗坏血酸及其盐、冰醋酸及其盐、乙酸及其盐、酒石酸及其盐、富马酸及其盐、马来酸及其盐、乳酸及其盐、苹果酸和其盐、磷酸及其盐、甘氨酸、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化镁等以及上述试剂的组合。

[0073] 防腐剂的例子有苯甲酸及其盐、依地酸及其盐、水杨酸及其盐、二丁基羟基甲苯、山梨酸及其盐、脱氢乙酸钠、对羟基苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯等以及上述防腐剂的组合。

[0074] 调味剂的例子有柑橙香精、橙油、焦糖、樟脑、肉桂油、留兰香油、草莓香精、巧克力

香精、樱桃香料、苦橙油、菠萝油、薄荷油、香草香料、苦香精、水果香料、薄荷香精、混合香料、薄荷香料、薄荷醇、柠檬粉、柠檬油、玫瑰油等以及上述调味剂的组合。

[0075] 甜味剂的例子有三氯蔗糖、阿斯巴甜、果糖、木糖醇、甘草酸及其盐、糖精及其盐、甜菊糖、蔗糖、山梨糖醇、葡萄糖、氢化麦芽糖淀粉糖浆、麦芽糖醇、麦芽糖等以及上述甜味剂的组合。

[0076] 粘度增强剂的例子有纤维素,如甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素;树胶,如黄原胶、瓜尔胶、结冷胶、葡聚糖、卡拉胶;聚乙烯吡咯烷酮;经过特殊处理的微晶纤维素,例如水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠);以及上述粘度增强剂的组合。

[0077] 可替代地,与颗粒外赋形剂混合的本发明的颗粒可用于制备可分散片剂,该片剂用于含水悬浮液。

[0078] 本发明组合物可以是含水悬浮液、用于含水悬浮液的干燥粉末、用于含水悬浮液的干燥颗粒或者用于含水悬浮液的可分散片剂。

[0079] 根据本发明的其它优选的实施方案如下所述:

[0080] i) 所述组合物的特征在于其包含1.0-8.0%w/v的R-台勾霉素B、以及0.15-0.5%w/v的赋形剂,所述赋形剂选自黄原胶、卡拉胶、海藻酸钠、瓜尔胶、水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)以及它们的混合物组成的组,其能够防止台勾霉素化合物在水中起泡,其中所述百分比是基于含水悬浮液,如果所述组合物是干燥粉末、干燥颗粒或者可分散片剂,则通过加水配制所述水悬浮液;

[0081] ii) 根据i)所述的组合物,其特征在于所述组合物包含4.0%w/v的R-台勾霉素B以及0.2-0.3%w/v的黄原胶作为赋形剂;

[0082] iii) 根据i)或ii)所述的组合物,其特征在于它还包含0.1-5.0%w/v的微晶纤维素和/或0.1-25%w/v的糖;

[0083] iv) 根据i)或ii)所述的组合物,其特征在于它还包含1.0-2.0%w/v的微晶纤维素;

[0084] v) 根据iii)所述的组合物,其特征在于它还包含高达3.0%w/v含量的一种或多种崩解剂;以及

[0085] vi) 根据iii)所述的组合物,其特征在于它还包含高达0.3%w/v含量的羟基乙酸淀粉钠。

[0086] 应当指出的是,ii)直至并包括vi)中的百分比也是基于含水悬浮液,如果所述组合物是干燥粉末、干燥颗粒或者可分散片剂,则通过加水配制所述水悬浮液。

[0087] 本领域技术人员根据患者的病情、疾病状态、性别、体重、体表面积、或年龄可以容易地确定药物组合物中活性成分的剂量。应注意的是,通常要确定细菌和感染状态(每个样品的菌落形成单元数)。对于含水悬浮液的情况,基于重组悬浮液体积的剂量为40mg/mL。根据患者的体重,对患者施用1、2、3、4或5mL药物。

[0088] 本发明的另一个目的是提供赋形剂作为组合物中的抗起泡剂的用途,该赋形剂选自黄原胶、卡拉胶、瓜尔胶、海藻酸钠、水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)以及它们的混合物构成的组,所述组合物包含一种或多种台勾霉素化合物以及其立体异构体、多晶型物或溶剂化物。

[0089] 以下实施例进一步阐明了本发明。对本领域技术人员而言,很明显这些实施例仅用于说明的目的,不能认为其是对本发明的限制。

[0090] 实施例

[0091] 参考例1

[0092] 向试管内400mg的非达霉素中加入10mL蒸馏水。震荡所得混合物然后静置。图1/12显示出这样的结果:在配制完成时以及配制1小时后,非达霉素与水接触具有固有的起泡性。

[0093] 参考例2

[0094] 1) 羟丙基纤维素

[0095] 向试管内5mL的蒸馏水中分别以0.3和0.6w/v%的浓度加入羟丙基纤维素HPC-L(中等粘度级别)和HPC-SSL(低粘度级别),所述试管内分别含有0和200mg非达霉素。震荡所得各混合物然后静置。表1和图2/12示出这样的结果:在水中以0.3或0.6w/v%浓度存在的羟丙基纤维素没有出现任何起泡。然而,当羟丙基纤维素溶液也包含非达霉素时,不能防止非达霉素起泡。

[0096] 2) 黄原胶

[0097] 向试管内5mL的蒸馏水中加入0.2%w/v浓度的黄原胶,所述试管中分别含有0和200mg非达霉素。震荡所得各混合物然后静置。表1示出这样的结果:在水中0.2%w/v浓度存在的黄原胶没有出现任何起泡,并且能够防止非达霉素的起泡。

| [0098] | 表 1                                   |     |
|--------|---------------------------------------|-----|
|        | 组合物                                   | 起泡性 |
|        | 0.3% HPC-L / 5mL                      | 无   |
|        | 200 mg 非达霉素+ 0.3 w/v% HPC-L/ 5 mL     | 有   |
|        | 0.3% HPC-SSL/ 5 mL                    | 无   |
|        | 200 mg 非达霉素+ 0.3 w/v% HPC-SSL/ 5 mL   | 有   |
|        | 0.6% HPC-SSL/ 5 mL                    | 无   |
|        | 200 mg 非达霉素+ 0.6 w/v% HPC-SSL/ 5 mL   | 有   |
|        | 0.2% w/v 黄原胶 (Xantural®)              | 无   |
|        | 200 mg 非达霉素+ 0.2% w/v 黄原胶 (Xantural®) | 无   |

[0099] 实施例1

[0100] 按照表2a中所示的量将非达霉素与微晶纤维素Ceolus®PH-101、部分预胶化淀粉(STARCH 1500G)、羟基乙酸淀粉钠(Primojel®)和黄原胶(Xantural®)在立式制粒机(VG-1)中混合。按照表2a所示量将水加入所得混合物中,并进行均匀分散以形成湿颗粒。然后,所述颗粒过20目筛,在入口温度为70℃的流化床干燥器中干燥10-20分钟,并且通过18目筛再次过筛。

[0101]

| 表 2a                               |            |
|------------------------------------|------------|
| 组分                                 | 用量 (mg/剂量) |
|                                    | OS-4       |
| 非达霉素                               | 200.0      |
| 微晶纤维素                              | 76.0       |
| 部分预胶化淀粉                            | 40.0       |
| 羟基乙酸淀粉钠                            | 14.0       |
| 黄原胶                                | 10.0       |
| 颗粒小计                               | 340.0      |
| 工艺 (VG-1) –投料量 163 g               |            |
| 造粒条件- 叶轮转速 400 rpm, 剪切桨转速 3000 rpm |            |
| 水量                                 | 110 g      |
| 总造粒时间                              | 10 分钟      |

[0102] 如图4/12所示,发现所述颗粒OS-4具有良好的质量和良好的流动性。

[0103] 由颗粒配制的悬浮液的起泡性的评价

[0104] 称量与200mg非达霉素相当量的颗粒置入试管中,并加入5mL水。剧烈震荡试管约1分钟。没有观察到所述悬浮液起泡。

[0105] 由颗粒配制的悬浮液在配制30分钟后的剂量均匀性和稳定性、以及其再悬浮能力的评价

[0106] 称量与200mg非达霉素相当量的颗粒置入试管中,并加入5mL水。剧烈震荡试管约1分钟。然后从所述悬浮液中取样:从试管中悬浮液的任意部分取样3次,一次来自试管上部,一次来自试管中部并且一次来自试管底部;在配制30分钟后再次从悬浮液的任意部分取样3次;最后通过剧烈震荡约1分钟使所述悬浮液再悬浮之后从悬浮液的任意部分取样3次。通过HPLC评估样品中非达霉素的含量。结果见表2b。观察到配制30分钟后的悬浮液具有良好的剂量均匀性、良好的稳定性,以及良好的再悬浮能力。

| 表 2b            |                        |
|-----------------|------------------------|
|                 | 非达霉素(%)的含量测定以及 RSD     |
| 配制完成时 (n=3)     | 平均值: 97.1<br>RSD: 2.12 |
| 上部 (n=1)        | 99.1                   |
| 中部 (n=1)        | 98.7                   |
| 底部 (n=1)        | 98.1                   |
| 配制 30 分钟后 (n=3) | 平均值: 95.7              |
| 再悬浮<br>(n=3)    | 平均值: 99.9<br>RSD: 1.37 |

[0107] 由颗粒配制的悬浮液的使用稳定性测试

[0108] 称量300mg颗粒OS-4置入瓶中,加入5mL水并且剧烈震荡瓶约1分钟。在悬浮液配制0、5和10天后测量所有与非达霉素相关的物质(结果见表2c)。

| 表 2c |          |          |          |
|------|----------|----------|----------|
| 储存条件 | OS-4     |          |          |
|      | 0 天      | 5 天      | 10 天     |
| 室温   | 合计 2.12% | 合计 2.15% | 合计 2.10% |
| 5°C  | 合计 2.12% | 合计 2.13% | 合计 2.09% |

[0109] 结论:无论在室温下还是5°C下储存时,由颗粒OS-4配制的悬浮液在配制后10天之内具有良好的使用稳定性。

[0110] 颗粒的稳定性测试

[0111] 称量颗粒OS-4并加入瓶中,分别在70°C下储存9天(70°C/9D)以及在40°C、75%RH下储存1个月(40°C/75%RH/1M)。在第0天,第9天与1个月对有关物质的量进行评估。其结果示于下表2d中。相关物质的量增加表明非达霉素降解。发现OS-4颗粒具有良好的稳定性。

| 表 2d     |          |          |                |
|----------|----------|----------|----------------|
| 批号       | OS-4     |          |                |
| 储存条件     | 初始       | 70°C/9D  | 40°C/75%RH/ 1M |
| 相关物质 (%) | 合计 2.42% | 合计 3.47% | 合计 2.44%       |

[0112] 实施例2

[0113] 按照图4/12所示的量将非达霉素和不同量的黄原胶(Xantural®)和其它添加剂(即,微晶纤维素(Ceolus® PH-101)、部分预胶化淀粉(STARCH 1500G)、羟基乙酸淀粉钠

(Primojel®) 在立式制粒机 (VG-1) 中混合。向所得混合物中加入如表3a所示的量的水, 并进行均匀分散以形成湿颗粒。然后, 使所述颗粒过20目筛, 在入口温度为70℃的流化床干燥器/盘式干燥器中干燥10-20分钟, 并且使所述颗粒通过18目筛再次过筛。

[0117]

| 表 3a                               |            |      |      |      |       |
|------------------------------------|------------|------|------|------|-------|
| 组分                                 | 用量 (mg/剂量) |      |      |      |       |
|                                    | OS-5       | OS-6 | OS-7 | OS-8 | OS-9  |
| 非达霉素                               | 200        | 200  | 200  | 200  | 200   |
| 微晶纤维素                              | 76         | 76   | 76   | 76   | 76    |
| 羟基乙酸淀粉钠                            | 14         | 0    | 7    | 7    | 7     |
| 黄原胶                                | 10         | 10   | 10   | 5    | 7.5   |
| 颗粒总计                               | 300        | 286  | 293  | 288  | 290.5 |
| 投料量 (g)                            | 144        | 137  | 141  | 138  | 139   |
| 造粒条件- 叶轮转速 400 rpm, 剪切桨转速 3000 rpm |            |      |      |      |       |
| 水量 (g)                             | 110        | 70   | 80   | 90   | 80    |
| 总造粒时间 (分钟)                         | 8          | 6    | 7    | 7    | 7     |
| D <sub>50</sub> (μm)               | 309        | 286  | 113  | 325  | 106   |
| 起泡性                                | 无          | 无    | 无    | 无    | 无     |

[0118] 结果:

[0119] 发现所述颗粒OS-5至OS-9具有良好的性能, 例如良好的流动性, 如图4/12所示。

[0120] 由颗粒OS-5至OS-9配制的悬浮液以及悬浮液OS-10和OS-11的起泡性的评价

[0121] 称量与200mg非达霉素相当量的各颗粒OS-5至OS-9置入试管中, 并加入5mL水。此外, 通过向具有组合物OS-5的悬浮液中分别加入2.5mg和5.0mg的黄原胶配制得到悬浮液OS-10和OS-11。剧烈震荡各试管约1分钟。没有观察到任何悬浮液起泡。

[0122] 由颗粒OS-5至OS-9配制的悬浮液以及悬浮液OS-10和OS-11在配制30分钟后的剂量均匀性和稳定性的评价

[0123] 称量与200mg非达霉素相当量的各颗粒OS-5至OS-9置入试管中, 并加入5mL水。此外, 通过向具有组合物OS-5的悬浮液中分别加入2.5mg和5.0mg的黄原胶配制得到悬浮液OS-10和OS-11。剧烈震荡各试管约1分钟。然后从所得悬浮液中进行取样: 从试管中悬浮液的任意部分取样3次, 以及在配制30分钟后再次从悬浮液的任意部分取样3次。通过HPLC评估样品中非达霉素的含量。结果示于表3b和3c。观察到由颗粒OS-5、OS-6和OS-7配制的悬浮液以及悬浮液OS-10和OS-11在配制30分钟后具有良好的剂量均匀性和良好的稳定性。

[0124]

| 表 3b            |                           |                           |                           |                           |                           |
|-----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 含量 (%)          | OS-5                      | OS-6                      | OS-7                      | OS-8                      | OS-9                      |
| 黄原胶             | 0.2% w/v                  | 0.2% w/v                  | 0.2% w/v                  | 0.1% w/v                  | 0.15% w/v                 |
| 配制完成当时 (n=3)    | 平均值:<br>100.6<br>RSD:0.42 | 平均值:<br>100.7<br>RSD:0.21 | 平均值:<br>101.5<br>RSD:0.64 | 平均值:<br>106.3<br>RSD:1.07 | 平均值:<br>103.6<br>RSD:0.86 |
| 配制 30 分钟后 (n=3) | 平均值:<br>94.6<br>RSD:0.77  | 平均值:<br>93.8<br>RSD:1.20  | 平均值:<br>89.5<br>RSD:0.95  | 平均值:<br>77.6<br>RSD:1.23  | 平均值:<br>86.8<br>RSD:0.74  |
| 起泡性             | 无                         | 无                         | 无                         | 无                         | 无                         |

[0125]

| 表 3c            |                       |                       |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| 含量 (%)          | OS-10                 | OS-11                 |
| 黄原胶             | 0.25% w/v             | 0.3% w/v              |
| 配制完成当时 (n=3)    | 平均值: 98.3<br>RSD:0.70 | 平均值: 99.1<br>RSD:1.36 |
| 配制 30 分钟后 (n=3) | 平均值: 96.2<br>RSD:0.72 | 平均值: 98.1<br>RSD:1.07 |
| 起泡性             | 无                     | 无                     |

[0126] 实施例3

[0127] 按照表4所示的量,使非达霉素与黄原胶和其它添加剂在立式制粒机 (VG-1) 中混合。按表4所示的量将水加入所得混合物中,并进行均匀分散以形成湿颗粒。然后,所述颗粒过20目筛,在入口温度为70℃的流化床干燥器中干燥10-20分钟,并且通过18目筛再次过筛。



| 表 4                                |            |
|------------------------------------|------------|
| 组分                                 | 用量 (mg/剂量) |
|                                    | OS-12      |
| 非达霉素                               | 200        |
| 微晶纤维素                              | 76         |
| 羟基乙酸淀粉钠                            | 14         |
| 黄原胶                                | 12.5       |
| 无水柠檬酸                              | 6.05       |
| 脱水柠檬酸钠                             | 5.45       |
| 颗粒总计                               | 314        |
| 投料量 (g)                            | 150        |
| 造粒条件- 叶轮转速 400 rpm, 剪切桨转速 3000 rpm |            |
| 水量 (g)                             | 90         |
| 总造粒时间 (分钟)                         | 8          |
| D <sub>50</sub> (μm)               | 213        |
| 起泡性能                               | 无          |

## [0129] 实施例4

[0130] 按照表5a所示的量,使非达霉素与D-甘露糖醇、羟基乙酸淀粉钠(Primojel®)和黄原胶(Xantural®,得自CP Kelco的药用级产品)在立式制粒机(VG-1,投料量为160g)中混合。将55g水加入所得共混物中,并使其均匀分散以形成湿颗粒。总造粒时间为10分钟,叶轮以400rpm的速度运行,并且剪切桨以3000rpm的速度运行。然后,使所得颗粒过20目筛,在入口温度为70℃的流化床干燥器中干燥10-20分钟,并通过18目筛再次过筛。

[0131] 发现颗粒组合物OS-2具有良好的流动性,并且发现其容易制造从而提供高质量的颗粒。此外,OS-2具有良好的剂量均匀性。

[0132] 稳定性测试:将所述颗粒转移至瓶中,并分别在5℃下储存10天、以及在70℃下储存9天。结果示于表5b中。发现当颗粒OS-2在70℃以下储存时,其具有良好的稳定性。

| 表 5a    |            |
|---------|------------|
| 组分      | 用量 (mg/剂量) |
|         | OS-2       |
| 非达霉素    | 200        |
| D-甘露醇   | 755        |
| 羟基乙酸淀粉钠 | 30         |
| 黄原胶     | 15         |
| 总计      | 1000       |

|        |      |         |             |
|--------|------|---------|-------------|
| [0134] | 表 5b |         |             |
|        |      | 储存条件    | 相关物质的总量 (%) |
|        | OS-2 | 5℃/10 天 | 1.91        |
|        |      | 70℃/9 天 | 4.24        |

[0135] 实施例5

[0136] 按照实施例4中相同的方式,分批配制包含非达霉素、D-甘露糖醇、黄原胶和任选的羟基乙酸淀粉钠(Primojel®)的组合物。其组成见表6a,与实施例4中所述工艺不同的制造条件总结于表6b中。

[0137]

| 表 6a    |           |       |
|---------|-----------|-------|
| 组分      | 用量（mg/剂量） |       |
|         | OS-1      | OS-3  |
| 非达霉素    | 200       | 200   |
| D-甘露糖醇  | 795       | 762.5 |
| 羟基乙酸淀粉钠 | -         | 30    |
| 黄原胶     | 5         | 7.5   |
| 总计      | 1000      | 1000  |

|        |       |      |       |
|--------|-------|------|-------|
| [0138] | 表 6b  |      |       |
|        | 造粒条件  | OS-1 | OS-3  |
|        | 水量    | 25 g | 55 g  |
|        | 总造粒时间 | 8 分钟 | 10 分钟 |

[0139] 起泡性能评价

[0140] 称量各颗粒组合物OS-1、OS-2和OS-3并装入试管中,加水并剧烈震荡各试管约1分钟。没有观察到任何悬浮液OS-1、OS-2或OS-3有起泡性。对于这些悬浮液制剂中的一些与非达霉素在水中的起泡性的比较,也可参照图3/12。

[0141] 实施例6

[0142] 按照1:9的比例将非达霉素与选自由D-甘露糖醇、赤藓糖醇、异麦芽酮糖和海藻糖所组成的组中的糖转移至玻璃瓶中,并分别在5°C下储存10天、70°C下储存9天以及在40°C/75%RH下储存1个月。在各种糖的存在下,当在70°C下储存9天时,非达霉素的降解增加。然而,在相同糖的存在下,当在40°C/75%RH条件下储存1个月时,非达霉素的降解没有增加。这一结果表明,这些糖对于颗粒制剂是合适的赋形剂以用于配制非达霉素悬浮液,只要所述干燥颗粒制剂在低于70°C的温度条件下储存即可(见表7)。

表 7

| 组合物        | 储存条件           | 全部的相关物质 (%) |
|------------|----------------|-------------|
| 非达霉素 (对照)  | 5°C/10 天       | 1.91        |
|            | 70°C/9 天       | 5.10        |
|            | 40°C/75%RH/1 M | TBD         |
| 非达霉素:D-甘露醇 | 5°C/10 天       | 2.23        |
|            | 70°C/9 天       | 5.42        |
|            | 40°C/75%RH/1 M | 2.28        |
| 非达霉素:赤藓糖醇  | 5°C/10 天       | 1.91        |
|            | 70°C/9 天       | 5.44        |
|            | 40°C/75%RH/1 M | 2.24        |
| 非达霉素:异麦芽酮糖 | 5°C/10 天       | 2.25        |
|            | 70°C/9 天       | 4.03        |
|            | 40°C/75%RH/1 M | 2.25        |
| 非达霉素:海藻糖   | 5°C/10 天       | 2.24        |
|            | 70°C/9 天       | 4.74        |
|            | 40°C/75%RH/1M  | 2.36        |

[0143]

[0144] 实施例7

[0145] 按照表8a所示的量将黄原胶 (Keltrol或Keltrol 630等级) 加入玻璃试管中。随后,按照表8a所示的量加入水使黄原胶溶解。然后,将非达霉素加入同一玻璃试管中。剧烈震荡玻璃试管约1分钟。检查起泡性 (结果见表8b) 并拍摄照片 (分别见图5/12和6/12)。

表 8a

| 组分  | 用量 (mg) |        |        |        |        |        |
|---|---------|--------|--------|--------|--------|--------|
|   | 1309-1  | 1309-2 | 1309-3 | 1309-4 | 1309-5 | 1309-6 |
| 非达霉素<br>(供应商: Biocon)                                     | 200.0   | 200.0  | 200.0  | 200.0  | 200.0  | 200.0  |
| 黄原胶 (Keltrol®)<br>(供应商: DSP Gokyo<br>Food & Chemical)     | 7.5     | 12.5   | 25.0   | -      | -      | -      |
| 黄原胶 (Keltrol® 630)<br>(供应商: DSP Gokyo<br>Food & Chemical) | -       | -      | -      | 7.5    | 12.5   | 25.0   |
| 水   | 5 mL    | 5 mL   | 5 mL   | 5 mL   | 5 mL   | 5 mL   |

[0146]

表 8b

| 制剂编号 | 1309-1 | 1309-2 | 1309-3 | 1309-4 | 1309-5 | 1309-6 |
|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 起泡   | 无      | 无      | 无      | 无      | 无      | 无      |

[0147]

## [0148] 实施例8

[0149] 按照表9a所示出的量将黄原胶加入玻璃管。随后,按照表9a所示出的量加入水以使黄原胶溶解。然后在同一个玻璃管中加入非达霉素。剧烈震荡所述玻璃管约1分钟。检查其起泡性能(结果见表9b),并进行拍照(见图7/12)。

| [0150] | 表 9a                             |         |       |       |
|--------|----------------------------------|---------|-------|-------|
|        | 组分                               | 用量 (mg) |       |       |
|        |                                  | 1       | 2     | 3     |
|        | 非达霉素 (Biocon)                    | 200.0   | 200.0 | 200.0 |
|        | 黄原胶 (Xantural® 180) (供应商: Kelco) | 7.5     | 12.5  | 25.0  |
|        | 水                                | 5 mL    | 5 mL  | 5 mL  |

| [0151] | 表 9b |   |   |   |
|--------|------|---|---|---|
|        | 制剂编号 | 1 | 2 | 3 |
|        | 起泡   | 无 | 无 | 无 |

## [0152] 实施例9

[0153] 将ι-卡拉胶 (Soageena®, MRC-Polysaccharide) 或者海藻酸钠 (DuckAlgin®, Kikkoman) 按照表10a所示出的量加入玻璃管。随后,按照表10a所示出的量加入水以使ι-卡拉胶或者海藻酸钠溶解。然后在同一个玻璃管中加入非达霉素。剧烈震荡所述玻璃管约1分钟。检查其起泡性能(结果见表10b),并进行拍照(分别参见图8/12和9/12)。

| [0154] | 表 10a         |         |        |        |         |         |         |
|--------|---------------|---------|--------|--------|---------|---------|---------|
|        | 组分            | 用量 (mg) |        |        |         |         |         |
|        |               | 1309-7  | 1309-8 | 1309-9 | 1309-10 | 1309-11 | 1309-12 |
|        | 非达霉素 (Biocon) | 200.0   | 200.0  | 200.0  | 200.    | 200.0   | 200.0   |
|        | ι-卡拉胶         | 9.75    | 16.25  | 32.5   | -       | -       | -       |
|        | 海藻酸钠          | -       | -      | -      | 6.0     | 10.0    | 20.0    |
|        | 水             | 5 mL    | 5 mL   | 5 mL   | 5 mL    | 5 mL    | 5 mL    |

| [0155] | 表 10b |        |        |        |         |         |         |
|--------|-------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
|        | 制剂编号  | 1309-7 | 1309-8 | 1309-9 | 1309-10 | 1309-11 | 1309-12 |
|        | 起泡    | 无      | 无      | 无      | 无       | 无       | 无       |

## [0156] 实施例10

[0157] 按照表11a所示出的量将阿拉伯胶 (Gum Arabic®, DSP Gokyo&Chemical) 或者瓜尔胶 (Vistop®, San-Ei Gen F.F.I.) 加入玻璃管。随后,按照表11a所示出的量加入水以使

阿拉伯胶或者瓜尔胶溶解。然后在同一个玻璃管中加入非达霉素。剧烈震荡所述玻璃管约1分钟。检查其起泡性能(结果见表11b),并进行拍照(分别参见图10/12和11/12)。

表 11a

| 组分          | 用量 (mg) |         |         |         |         |         |
|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|             | 1309-13 | 1309-14 | 1309-15 | 1309-16 | 1309-17 | 1309-18 |
| [0158] 非达霉素 | 200.0   | 200.0   | 200.0   | 200.0   | 200.0   | 200.0   |
| 阿拉伯胶        | 25.0    | 50.0    | 250.0   | -       | -       | -       |
| 瓜尔胶         | -       | -       | -       | 9.75    | 16.25   | 32.5    |
| 水           | 5 mL    | 5 mL    | 5 mL    | 5 mL    | 5 mL    | 5 mL    |

表 11b

| 制剂编号      | 1309-13 | 1309-14 | 1309-15 | 1309-16 | 1309-17 | 1309-18 |
|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| [0159] 起泡 | 有       | 有       | 有       | 无       | 无       | 无       |

#### [0160] 实施例11

[0161] 按照表12a所示出的量将微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(水可分散性纤维素; Ceolus RC-A591NF, 来自Asahikasei Chemicals公司)加入玻璃管。随后,按照表12a所示出的量加入水以使微晶纤维素和羧甲基纤维素钠溶解。然后在同一个玻璃管中加入非达霉素。剧烈震荡所述玻璃管约1分钟。检查起泡性能(结果见表12b),并进行拍照(见图12/12)。

表 12a

| 组分               | 用量 (mg) |         |         |
|------------------|---------|---------|---------|
|                  | 1309-19 | 1309-20 | 1309-21 |
| [0162] 非达霉素      | 200.0   | 200.0   | 200.0   |
| Ceolus RC-A591NF | 21.0    | 86.5    | 173.0   |
| 水                | 5 mL    | 5 mL    | 5 mL    |

表 12b

| 制剂编号      | 1309-19 | 1309-20 | 1309-21 |
|-----------|---------|---------|---------|
| [0163] 起泡 | 无       | 无       | 无       |

#### [0164] 实施例12

[0165] 按照表13所示的量,将非达霉素与微晶纤维素(Ceolus® PH-101)、羟基乙酸淀粉钠(Primojel®)和黄原胶(Xantural®)在立式制粒机(VG-1)中混合。按照表13所示的量将水加入所得共混物中,并进行均匀分散以形成湿颗粒。然后,所述颗粒过20目筛,在入口温度为70℃的流化床干燥器中干燥10-20分钟,并且通过18目筛再次过筛。

[0166] 按照实施例1对由所得颗粒配制的悬浮液的起泡性和所述颗粒的可分散性进行评价。

| 表 13        |            |         |         |         |
|-------------|------------|---------|---------|---------|
| 组分          | 用量 (mg/剂量) |         |         |         |
|             | 1310G01    | 1310G02 | 1310G03 | 1310G04 |
| 非达霉素        | 200.0      | 200.0   | 200.0   | 200.0   |
| 微晶纤维素       | 5.0        | 1250.0  | 1500.0  | 0.0     |
| 羟基乙酸淀粉钠     | 14.0       | 14.0    | 14.0    | 14.0    |
| 黄原胶         | 12.5       | 12.5    | 12.5    | 12.5    |
| 总计          | 231.5      | 1476.5  | 1726.5  | 226.5   |
| 造粒所用水的量 (g) | 125        | 1200    | 1100    | 125     |
| 可加工性        | 有          | 有       | 有       | 有       |
| 起泡性         | 无          | 无       | 无       | 无       |
| 分散性         | 有          | 有       | △*      | 有       |

[0168] 注: \*: 由于粘度高因而不太好

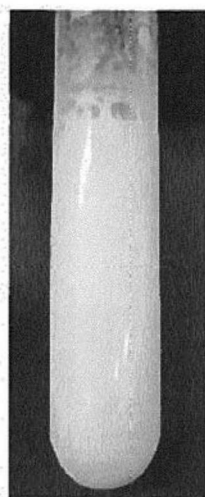
[0169] 工业实用性

[0170] 本发明颗粒组合物表现出多种优点。它们可以自身给药,但是优选地,无论对于成人还是儿童,它们都可以容易地用于配制包含患者所需剂量的水性悬浮液。这样获得的悬浮液可以在重组之后立即施用,但是其稳定性可以允许在重组30分钟之后施用该悬浮液。所述悬浮液的粘度允许通过口腔注射器、剂量杯甚至胃管给药。如此获得的悬浮液可以容易地按照小容量施用,这意味着患者的顺应性会有所提高。进一步地,由于其干燥剂型具有良好的稳定性,它们可以容易地在室温下保存并且不需要任何特殊的储存条件。

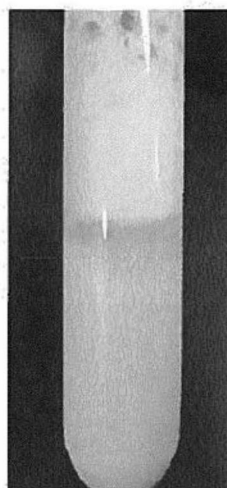
[0171] 虽然含糖组合物属于本发明的一部分,但本发明还提供了无糖组合物。最重要的是,本发明的组合物不含有表面活性剂。

[0172] 选自由黄原胶、卡拉胶、海藻酸钠、瓜尔胶、水分散性纤维素(微晶纤维素和羧甲基纤维素钠)以及它们的混合物的赋形剂作为非达霉素的抗起泡剂的用途,当其与水接触时,形成能够对患者进行精确给药的悬浮液制剂。

非达霉素的水悬浮液



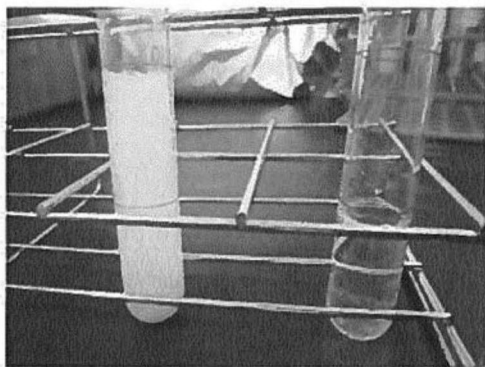
配制完成时



配制 1 小时后

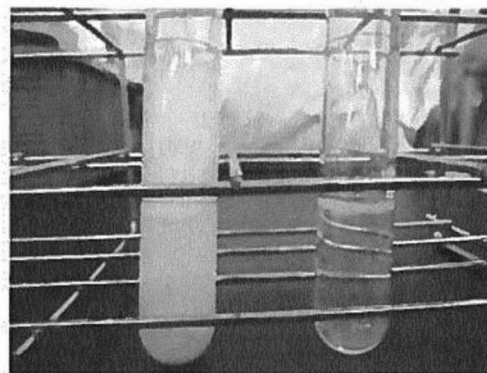
图1

使用 HPC-SSL (低粘度级别)



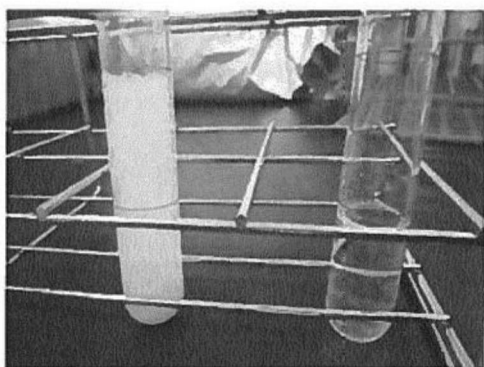
200mg 非达霉素      0.3% HPC-SSL  
+0.3w/v% HPC-SSL /5mL

使用 HPC-L (中等粘度级别)

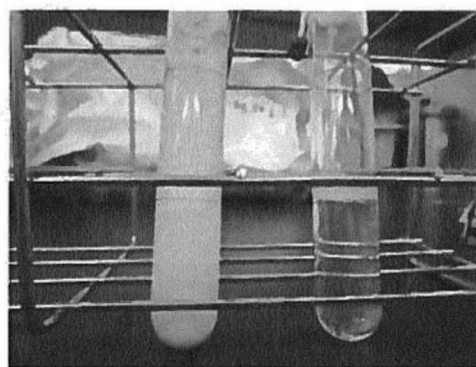


200mg 非达霉素      0.3% HPC-L  
+ 0.3w/v% HPC-L /5mL

使用 HPC-SSL (低粘度级别)



200mg 非达霉素      0.3% HPC-SSL  
+0.3w/v% HPC-SSL /5mL



200mg 非达霉素      0.6% HPC-SSL  
+ 0.6w/v% HPC-SSL /5mL

图2



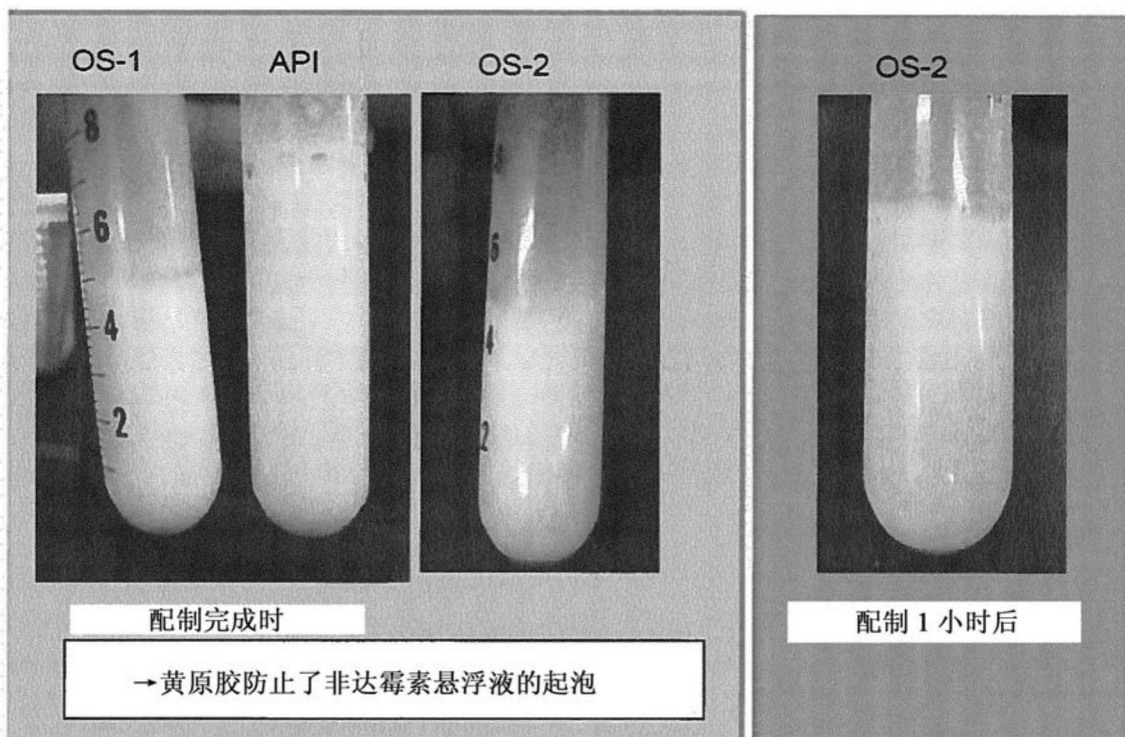


图3

| 批号     |               | OS-4 | OS-5 | OS-6 | OS-7 | OS-8 | OS-9 | OS-12 |
|--------|---------------|------|------|------|------|------|------|-------|
| 休止角（度） |               | 38   | 36   | 36   | 35   | 37   | 38   | 38    |
| 比容积    | 松散的<br>(mL/g) | 2.64 | 2.75 | 2.36 | 2.40 | 2.38 | 2.51 | 2.80  |
|        | 振实的<br>(mL/g) | 2.15 | 2.34 | 2.10 | 1.99 | 1.96 | 1.96 | 2.22  |
| 豪斯纳比   |               | 1.23 | 1.18 | 1.12 | 1.21 | 1.21 | 1.28 | 1.26  |

图4

+ 黄原胶 (Keltrol®)

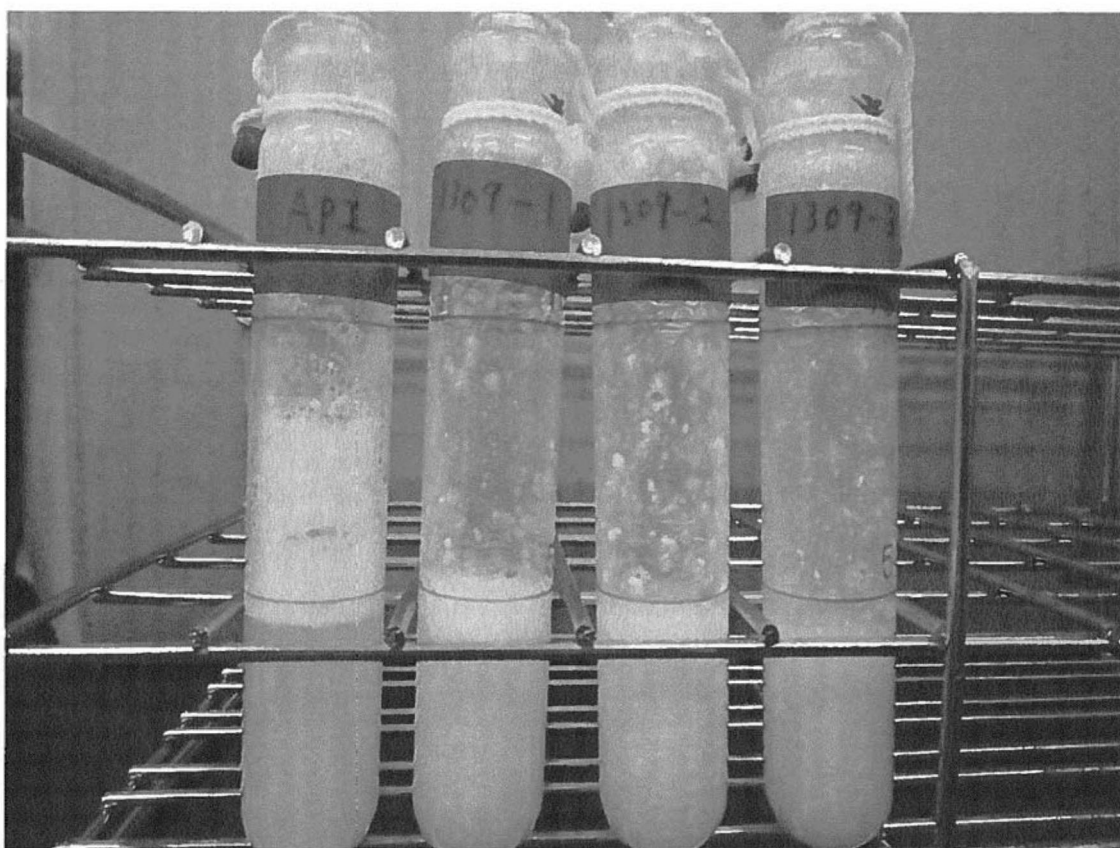


图5

+ 黄原胶 (Keltrol® 630)



图6

+ 黄原胶 (Xantural® 180)

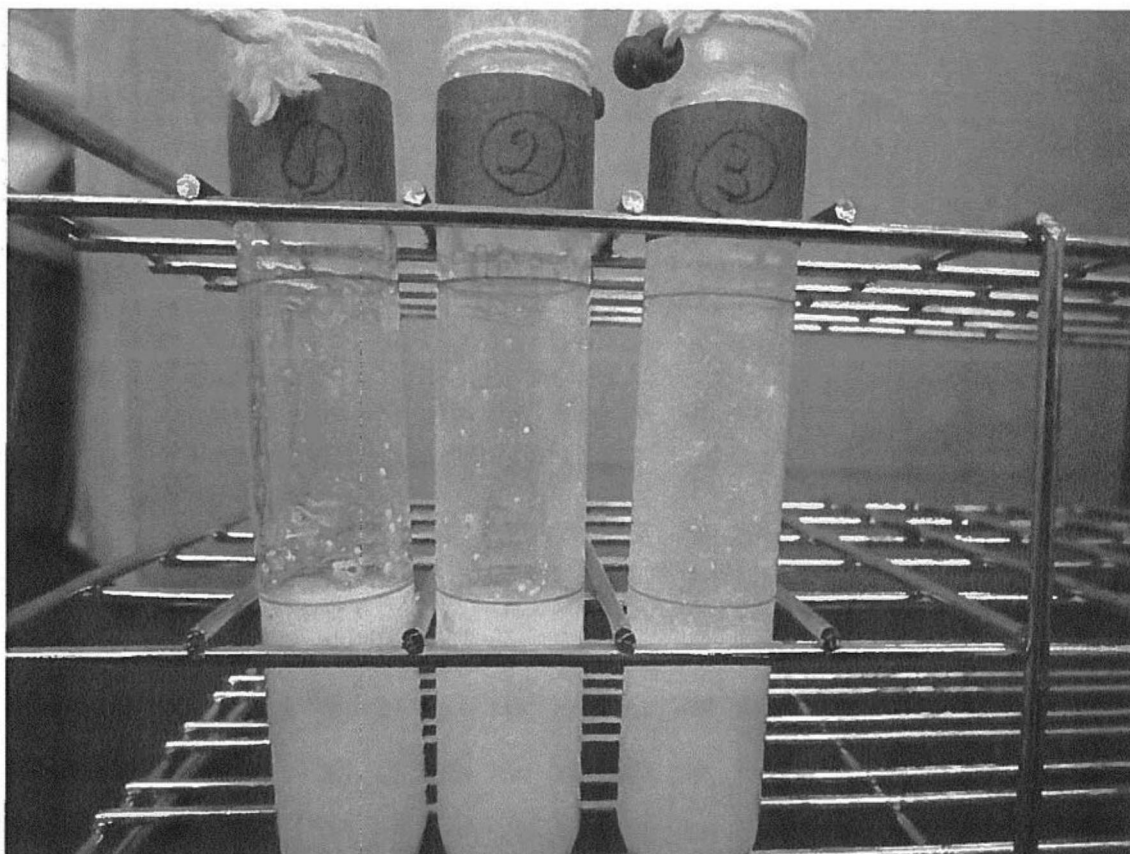


图7

+ 1 - 卡拉胶

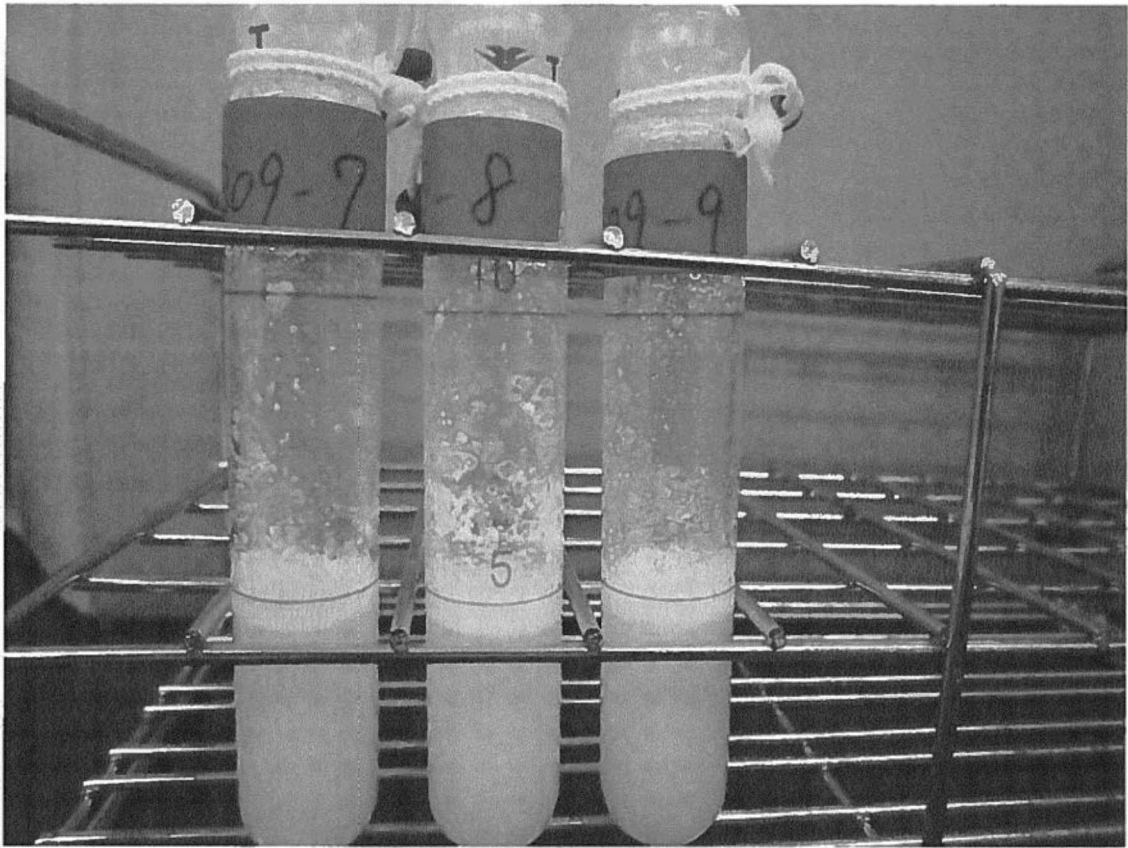


图8

+ 海藻酸钠

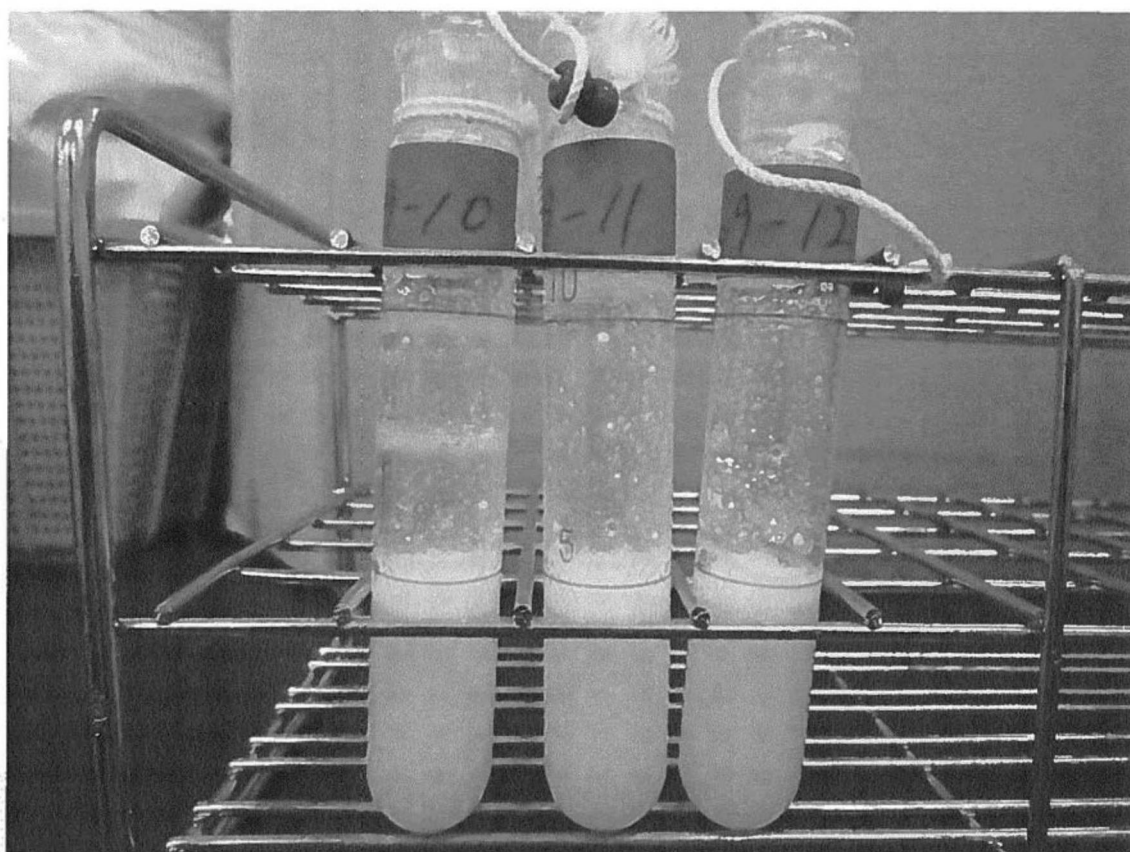


图9

+ 阿拉伯胶

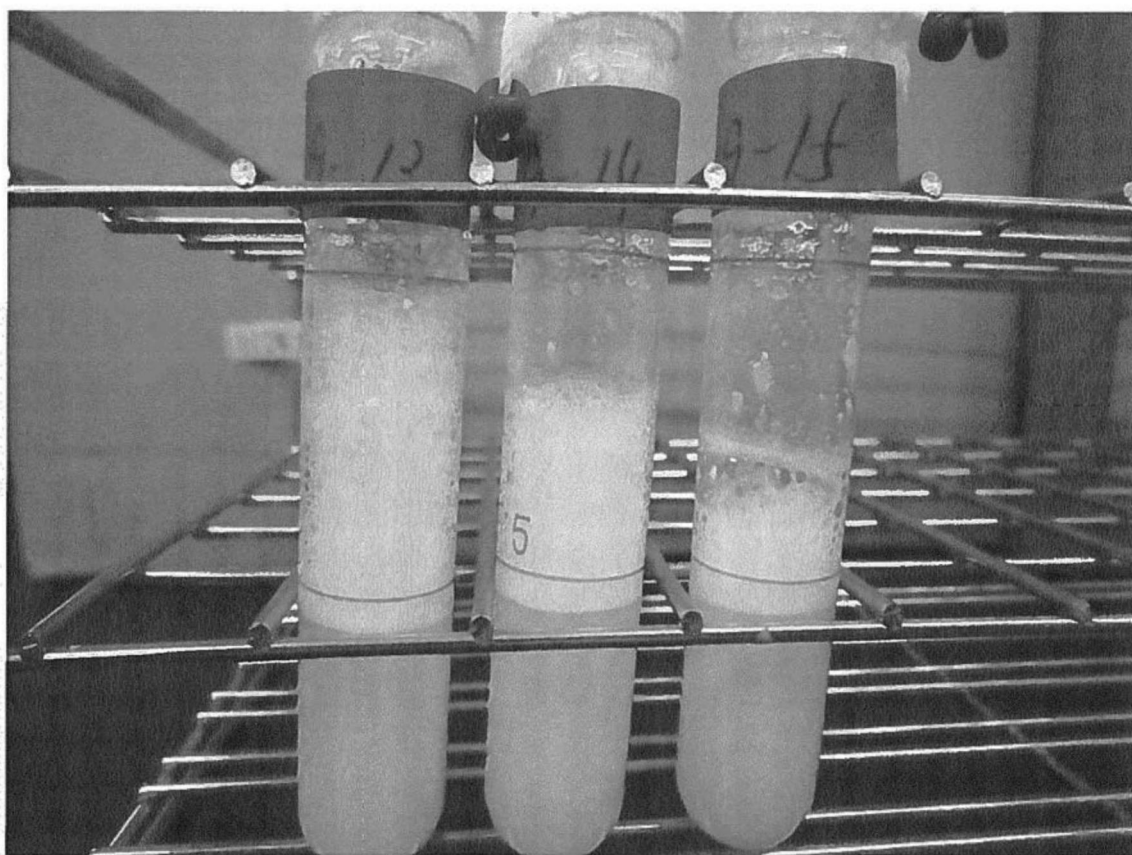


图10



+ 瓜尔胶

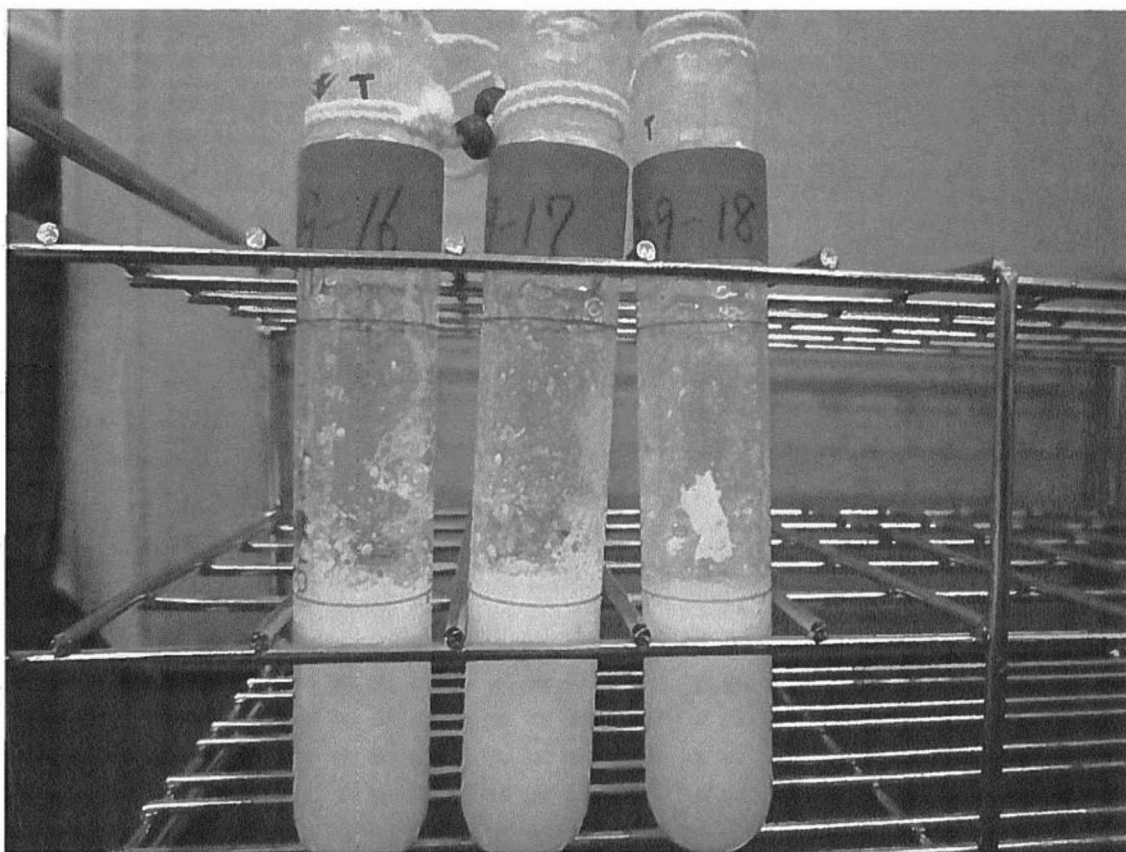


图11



+ 微晶纤维素和羧甲基纤维素钠

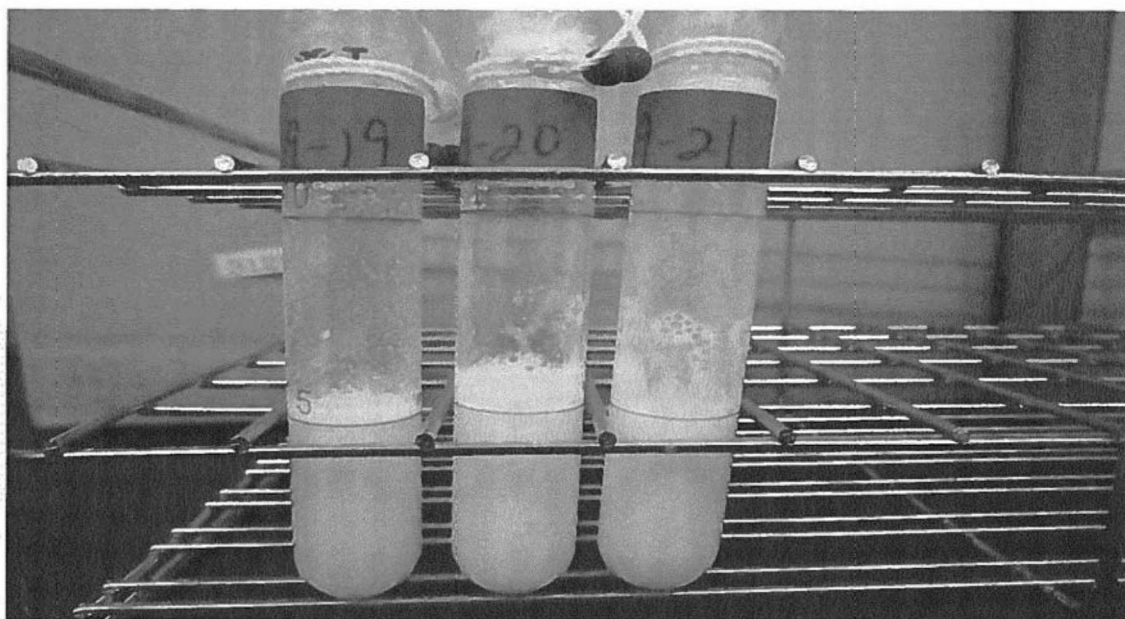


图12