(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 111315360 B
(45)授权公告日 2025.01.17

(21)申请号 201880072756.3
(22)申请日 2018.09.11
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111315360 A
(43)申请公布日 2020.06.19
(30)优先权数据
62/556,824 2017.09.11 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.05.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2018/056944 2018.09.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/049112 EN 2019.03.14
(73)专利权人 索伦托药业有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 B·琼斯 亚历西斯·拿哈马
(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
专利代理师 顾云峰 何筝
(51)Int.Cl.
*A61K 9/00*(2006.01)
*A61K 9/08*(2006.01)
*A61K 31/357*(2006.01)
(56)对比文件
US 2015080460 A1,2015.03.19
CN 101119713 A,2008.02.06
US 2005019436 A1,2005.01.27
US 2010196281 A1,2010.08.05
US 2008139641 A1,2008.06.12
Laszlo Karai et al..("Deletion of vanilloid receptor 1-expressing primary afferent neurons for pain control".《The Journal of Clinical Investigation》.2004,第113卷(第9期),第1344-1352页.
审查员 彭翠莲
权利要求书1页 说明书9页

(54)发明名称

# 树脂毒素制剂

(57)摘要

本文公开了用于鞘内、神经节内、关节内和心包施用的更安全的树脂毒素(RTX)制剂。更具体地,公开了RTX的无乙醇制剂,所述RTX的无乙醇制剂包含增溶组分、单糖或糖醇、盐缓冲液和RTX,并且具有较窄范围的pH范围和比重。

CN 111315360 B

1.一种RTX的无乙醇制剂,其包含溶解于溶液中的200μg/mL的RTX,所述溶液包含3%或7%w/v的聚山梨酯80、0.8%w/v的右旋糖和盐缓冲液,其中所述制剂的pH值为6.5至7.5。

2.根据权利要求1所述的RTX的无乙醇制剂,其中所述盐缓冲液选自下组:磷酸盐缓冲液、乙酸盐缓冲液、和柠檬酸盐缓冲液、或其组合。

3.根据权利要求1所述的RTX的无乙醇制剂,其还包含抗氧化剂。

4.根据权利要求3所述的RTX的无乙醇制剂,其中所述抗氧化剂选自下组:抗坏血酸、柠檬酸、硫酸氢钾、硫酸氢钠丙酮、硫酸氢钠、硫代甘油、焦亚硫酸钾、和焦亚硫酸钠、或其组合。

5.根据权利要求1所述的RTX的无乙醇制剂,其包含磷酸盐缓冲液。

6.根据权利要求1所述的RTX的无乙醇制剂,其中所述聚山梨酯80以3%w/v存在,并且所述溶液包含30mM的磷酸盐缓冲液。

7.根据权利要求6所述的RTX的无乙醇制剂,其进一步包含0.54%的NaCl。

8.根据权利要求6或7所述的RTX的无乙醇制剂,其具有7.2的pH。

9.根据权利要求1所述的RTX的无乙醇制剂,其中所述聚山梨酯80以7%w/v存在,并且所述溶液包含30mM的磷酸盐缓冲液。

10.根据权利要求9所述的RTX的无乙醇制剂,其进一步包含0.44%的NaCl。

11.根据权利要求9或10所述的RTX的无乙醇制剂,其具有7.2的pH。

12.一种RTX的无乙醇制剂,其包含溶解于溶液中的200μg/mL的RTX,所述溶液包含7%w/v的聚山梨酯80、0.8%w/v的右旋糖和磷酸盐缓冲液,其中所述制剂的pH值为7.2。

13.一种RTX的无乙醇制剂,其包含溶解于溶液中的200μg/mL的RTX,所述溶液包含3%w/v的聚山梨酯80、0.8%w/v的右旋糖和磷酸盐缓冲液,其中所述制剂的pH值为7.2。

14.根据权利要求12所述的RTX的无乙醇制剂,其中所述制剂在60℃下0.5个月后保持80.2%的效力。

15.根据权利要求13所述的RTX的无乙醇制剂,其中所述制剂在60℃下0.5个月后保持78.0%的效力。

16.根据权利要求12或14所述的RTX的无乙醇制剂,其中所述制剂在40℃和75%相对湿度下1个月后保持85.2%的效力。

17.根据权利要求13或15所述的RTX的无乙醇制剂,其中所述制剂在40℃和75%相对湿度下1个月后保持90.0%的效力。

# 树脂毒素制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年9月11日提交的美国临时申请62/556,824的优先权,其全部内容在此通过整体引用并入。

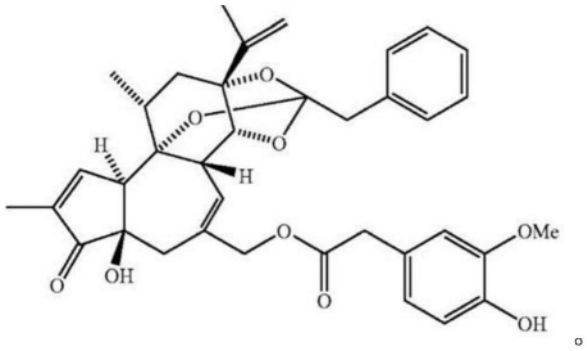
## 发明领域

[0003] 本公开提供了用于施用的具有较低毒性的树脂毒素(RTX)制剂。由于RTX是极不溶于水的化合物,因此本公开的制剂提供了制剂中的高浓度的RTX活性成分,其中很少量的液体会被注射入鞘内、神经节内、神经节周围、心包或关节腔内(关节内)。更具体地,本公开提供了RTX的无乙醇制剂,所述RTX的无乙醇制剂包含增溶组分、单糖或糖醇、盐缓冲液和RTX。

## 背景技术

[0004] 瞬时受体电位阳离子通道亚家族V成员1(TrpV1)或香草素受体-1(VR1)是显著表达于伤害性初级传入神经元中的多聚阳离子通道(Caterina等人,(1997)Nature 389:816-824;Tominaga等人,(1998)Neuron 531-543)。TrpV1的激活通常通过施加令人痛苦的热度发生在神经末梢,并在某些类型的炎症刺激下被上调。通过化学激动剂激活外周组织中的TrpV1会使钙离子通道打开和疼痛感传导(Szallasi等人,(1999)Mol.Pharmacol.56:581-587)。然而,直接向表达TrpV1的神经元(神经节)的细胞体施用某些TrpV1激动剂会使钙离子通道打开,并触发导致程序性细胞死亡(“细胞凋亡”)的级联反应事件(Karai等人,(2004)Journal of Clinical Investigation.113:1344-1352)。

[0005] 已知RTX是一种TrpV1激动剂,并充当超强的辣椒素类似物,辣椒素是红辣椒中辛辣的主要成分。RTX是从某些大戟(Eurphorbia)属植物中分离而来的三环二萜类。高香草醛基是辣椒素的重要结构特征,并且是区分树脂毒素和典型的佛波醇相关化合物的最突出特征。自然存在或天然的RTX具有以下结构:

[0006] 


[0007] 美国专利4,939,194;5,021,450和5,232,684描述了RTX和类似化合物,例如亭牙毒素以及其他化合物(20-高香草酸二萜酯,例如12-脱氧佛波醇13-苯乙酸酯20-高香草酸酯(12-deoxyphorbol 13-phenylacetate 20-homovanillate)和密执毒素20-高香草酸酯(mezerein20-homovanillate))。其他树脂毒素类佛波香草(resiniferatoxin-type phorboid vanilloids)也已经被鉴定出(Szallasi等人,(1999)Brit.J.Phrmacol.128:428-434)。

[0008] 在美国专利8,338,457(其公开内容通过引用并入本文)中,用0.9%的盐水稀释储备制剂中的RTX,所述储备制剂含有1mg/mL RTX、10%乙醇、10%吐温80和80%生理盐水。注射的载剂是所述RTX储备制剂的1:10的稀释液,其使用0.9%的盐水作为稀释剂。因此,先前的注射是将疏水性RTX分子溶解在乙醇中,并将含有约1-2%(v/v)乙醇的制剂直接注射到神经节中。但是,直接将乙醇(或其他有机溶剂)注射到大脑、脊髓(硬膜下)或神经节中是不可取的,因为这些化合物可以非特异性地杀死它们所接触的任何细胞,并且神经是特别敏感的。因此,本领域需要开发不含任何有机溶剂(例如乙醇)且仍可以将RTX分子保持在溶液中的用于施用的RTX制剂。本公开致力于实现这种非乙醇制剂。

[0009] 发明概述

[0010] 本公开内容提供了能以相对较小的体积注射施用的RTX的无乙醇制剂,其包含制剂中的约10μg/mL至约200μg/mL的RTX,且具有足够的单糖或糖醇以保持比重在1.0和1.3之间。RTX可溶于PEG(0-40%)、聚山梨酯(0-5%)和环糊精(0-5%)的至少一种或混合物的含盐缓冲水溶液中,pH值为约6.5至约7.5,并含有抗氧化剂。

[0011] 优选地,所述制剂包含约25-50μg/mL的RTX。优选地,单糖或糖醇选自下组:右旋糖、甘露醇、及其组合。优选地,增溶剂选自下组:聚山梨酯(20、60或80)、聚乙二醇(PEG100、200、300、400或600)、环糊精、及其组合。优选地,缓冲液选自下组:磷酸盐缓冲液、乙酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、及其组合。优选地,所述制剂还包含抗氧化剂。更优选地,所述抗氧化剂选自下组:抗坏血酸、柠檬酸、硫酸氢钾(potassium bisulfate)、硫酸氢钠丙酮(sodium bisulfate acetone)、硫酸氢钠(sodium bisulfate)、硫代甘油、焦亚硫酸钾、焦亚硫酸钠、及其组合。

[0012] 发明详述

[0013] 定义

[0014] “神经节内施用”是在神经节内施用。神经节内施用可以通过直接注射到神经节内来实现,其还包括选择性神经根注射或神经节周围施用,其中化合物通过神经周围的结缔组织鞘(connective tissue sleeve)并从脊柱外部的神经根进入神经节。通常,神经节内施用与成像技术结合使用,例如使用MRI或X射线对比染料或试剂来可视化目标神经节和施用区域。施用量从直接向神经节内施用的约50μl到围绕神经节进行神经节周围施用的2ml不等。

[0015] 术语“蛛网膜下腔”或脑脊髓液(CSF)空间包括了通常用法,是指软脊膜和蛛网膜之间的含有CSF的解剖空间。

[0016] “鞘内施用”是指将组合物直接施用至脊髓蛛网膜下腔中。成年人鞘内施用的量为2至50μg。

[0017] “关节内施用”是将在水溶液中的化合物注射入关节腔,例如膝盖或肘部。用于成年人膝关节的关节内施用的量为3至10ml体积和5至50μg的RTX。用于幼年人类或牲畜(狗或猫)膝关节的量较小,并且体积上与每种物种膝关节的相对大小成正比。

[0018] 本公开内容提供了用于鞘内、关节内、神经节内或周围神经节施用的RTX的无乙醇制剂,其包含制剂中的约10μg/mL至约200μg/mL的RTX,且具有足够的单糖以保持比重在1.0和1.3之间。RTX可溶于PEG(0-40%)、聚山梨酯(0-5%)和环糊精(0-5%)的至少一种或混合物的含盐缓冲水溶液中,pH值为约6.5至约7.5,并含有抗氧化剂。

[0019] 可以使用标准的神经外科技术将RTX直接注射到神经节中或神经根处(鞘内或神经节内),以在背根或自主神经节中创建临时环境。也可以将RTX直接注射到关节腔内,以治疗该特定关节的关节炎疼痛。RTX生效的持续时间可能比临时环境维持的时间更长。可以根据需要和患者的耐受使用任何剂量。可以在使用MRI或X射线对比染料的图像分析的辅助下进行施用,以提供向核周体的直接递送。例如,可以结合诸如CAT扫描、荧光检查或开放式MRI的程序来进行该过程。

[0020] 对于神经节内施用,通常的注射量是50至300μl,递送RTX的总量的范围为约50ng至约50μg。对于关节内施用,通常注射入成年人膝盖的量为3ml至10ml,递送RTX的总量为5ng至50μg。通常,施用量为200ng至10μg。可以单剂量地施用RTX或在一段时间(通常为1至10分钟)内输注RTX。

[0021] 对于鞘内施用,将约0.5cc至5cc(通常3cc)的量注射入蛛网膜下腔。注射体积中RTX的总量通常为约500ng至约200μg。通常,施用量为20μg至50μg。可以单剂量地施用RTX或在一段时间(通常为1至10分钟)内输注RTX。

[0022] 表1.RTX溶液制剂

[0023]

| 制剂编号 | 制剂成分 | 成分浓度 |
|---|---|---|
| 1 | RTX<br>聚山梨酯 80<br>右旋糖<br>30 mM 磷酸盐缓冲溶液，具有 0.44 % NaCl | 200 μg/mL<br>7.0% w/v<br>0.8% w/v<br>30 mM, pH 7.2 |
| 2 | RTX<br>聚乙二醇 300<br>聚山梨酯 80<br>右旋糖<br>10 mM 磷酸盐缓冲溶液，具有 0.73% NaCl | 200 μg/mL<br>3.0% v/v<br>0.1% w/v<br>0.8% w/v<br>10 mM, pH 6.5 |
| 3 | RTX<br>聚乙二醇 300<br>聚山梨酯 80<br>10 mM 磷酸盐缓冲溶液，具有 0.86% NaCl | 200 μg/mL<br>30.0% v/v<br>1.0% w/v<br>10 mM, pH 6.5 |
| 4 | RTX<br>聚乙二醇 300<br>聚山梨酯 80<br>10 mM 磷酸盐缓冲溶液，具有 0.88% NaCl | 200 μg/mL<br>30.0% v/v<br>0.04% w/v<br>10 mM, pH 6.5 |
| 5 | RTX<br>聚山梨酯 80<br>右旋糖<br>30 mM 磷酸盐缓冲溶液，具有 0.54% NaCl | 200 μg/mL<br>3.0% w/v<br>0.8% w/v<br>30 mM, pH 7.2 |
| 6 | RTX<br>聚山梨酯 80<br>甘露醇<br>30 mM 磷酸盐缓冲溶液，具有 0.54% NaCl | 200 μg/mL<br>3.0% w/v<br>0.8% w/v<br>30 mM, pH 7.2 |
| 7 | RTX<br>聚山梨酯 80<br>甘露醇<br>30 mM 磷酸盐缓冲溶液，具有 0.45% NaCl | 200 μg/mL<br>7.0% w/v<br>0.8% w/v<br>30 mM, pH 7.2 |
| 8 | RTX<br>聚乙二醇 300 | 200 μg/mL<br>3.0% v/v<br>0.1% w/v |

[0024]

| | | |
|---|---|---|
| | 聚山梨酯 80<br>甘露醇<br>10 mM 磷酸盐缓冲溶液，具有 0.74% NaCl | 0.8% w/v<br>10 mM, pH 6.5 |
| 9 | RTX<br>聚乙二醇 300<br>聚山梨酯 80<br>右旋糖<br>10 mM 磷酸盐缓冲溶液，具有 0.34% NaCl | 200 μg/mL<br>3.0% v/v<br>0.1% w/v<br>3.0% w/v<br>10 mM, pH 6.5 |
| 10 | RTX<br>聚乙二醇 300<br>聚山梨酯 80<br>甘露醇<br>10 mM 磷酸盐缓冲溶液，具有 0.36% NaCl | 200 μg/mL<br>3.0% v/v<br>0.1% w/v<br>3.0% w/v<br>10 mM, pH 6.5 |
| 11 | RTX<br>聚山梨酯 80<br>右旋糖<br>30 mM 磷酸盐缓冲溶液，具有 0.54% NaCl | 200 μg/mL<br>0.03% w/v<br>0.05% w/v<br>30 mM, pH 7.2 |

[0025] 实施例1:制剂的制备

[0026] 表1中的制剂通过如下方式制备(使用制剂3和5作为实例)。通过准备30mM pH 7.2的磷酸盐缓冲液来制备制剂3。随后混合1.43％w/v的聚山梨酯80和0.86％w/v的NaCl,以形成水性组分。将20mg的RTX添加到容量瓶中的100mL水性组分中。随后加入30mL的PEG 300,并将溶液超声处理以溶解固体。加入水性组分至约80％体积,再将其超声处理以混合。应该注意的是,有时RTX最初会在水溶液和PEG的界面处沉淀,但是在超声处理后会回到溶液中。用水性组分将烧瓶中的全部混合物稀释至一定体积,并通过转化法(version process)进行混合。整个制剂通过0.2μm聚四氟乙烯(PTFE)过滤器进行过滤。

[0027] 通过准备30mM pH 7.2的磷酸盐缓冲液来制备制剂5。随后将3.0％w/v的聚山梨酯80、0.8％w/v的右旋糖和0.54％w/v的NaCl混合在一起,以形成水性组分。将20mg的RTX添加到容量瓶中的100mL水性组分中。加入水性组分至约80％体积,再用超声处理以溶解所有固体。用水性组分将烧瓶中的全部混合物稀释至一定体积,并通过转化法进行混合。整个制剂通过0.2μm PTFE过滤器进行过滤。

[0028] 使用200μg的RTX、20mg聚山梨酯80(使用市售的吐温(C)80)、5.4mg氯化钠、50mg右旋糖和30mM磷酸盐缓冲液,水(WFI)至1mL来制备根据制剂11所述的制剂。

[0029] 实施例2:溶解度对比

[0030] 独立于实施例1中所述的制剂,基于样品(环境温度和低温(5℃)储存之后)的HPLC分析,测试了12种表面活性剂以比较RTX的回收率。表2示出了针对检测的不同溶剂的百分比回收率:

[0031] 表2RTX在各种溶液中的溶解度

[0032]

| 溶液 | 表面活性剂 % (w/v) | 回收 % $T_{环境}$ | 回收 % $T_{5\,°C}$ |
|---|---|---|---|
| 水 | NA | 0.0 | 0.0 |
| 95% 乙醇 | NA | 98.4 | 99.8 |
| 正十二烷基-β-麦芽糖苷 | 0.5 | 20.9 | 21.5 |
| 2-(二乙基已基)磺基琥珀酸钠 | 0.5 | 3.1 | 4.4 |
| 十二烷基硫酸钠 | 0.5 | 24.0 | 12.3 |
| 生育酚基-聚乙二醇琥珀酸酯 | 0.1 | 0.0 | 0.0 |
| 吐温 80 | 0.01 | 0.0 | 0.0 |
| 吐温 80 | 0.05 | 0.4 | 0.6 |
| 吐温 80 | 0.1 | 2.7 | 3.1 |
| 吐温 80 | 0.5 | 19.0 | 20.2 |
| 吐温 80 | 1.0 | 12.6 | 13.4 |
| 吐温 20 | 0.1 | 1.8 | 1.9 |

[0033] 该研究表明RTX在水中不溶。此外,没有一种表面活性剂水溶液显示出接近乙醇的回收率,其报道的环境温度回收率为98.4%,而低温回收率为99.8%。之后的最接近的百分比回收率是十二烷基硫酸钠溶液的回收率,仅为24.0%,和0.5%吐温80,为20.2%。实施例2表明,在非乙醇溶剂中难以实现RTX的水溶性。许多常见的溶剂无法提供可用的解决方案。实施例2进一步证明RTX不溶于未改性的水溶液。

[0034] 实施例3:RTX溶液的纯度和效力

[0035] 还检测了表1的制剂1-10,以测量RTX的纯度和效力。这些测量结果显示了RTX在溶液中的稳定性,证明了当抽取检测的等分试样时,RTX保留在溶液中。在溶液制备的初始时刻进行检测,溶液制备之后,再在设定的时间段进行检测。在实施例3中研究了(上述)制剂1至10。

[0036] 为了进行纯度、效力和相关物质的检测,将大约2mL的每种制剂通过0.2μm、13mm的PTFE过滤器进行过滤,并丢弃大约前1mL的滤液。如下所示,还对未过滤的样品进行了分析。所有样品均通过HPLC进行分析,其中进样量为50μL。表3.1显示了过滤和未过滤的纯度和效力的结果。

[0037] 表3.1 RTX制剂分析检测概况(t=0)

[0038]

| 制剂 | 未过滤 | | 过滤 | |
|---|---|---|---|---|
| | 纯度 (%) | 效力 (%) | 纯度 (%) | 效力 (%) |
| 1 | 99.10 | 97.22 | 99.06 | 97.79 |
| 2 | 99.32 | 96.46 | 99.19 | 97.61 |
| 3 | 99.24 | 98.72 | 99.13 | 99.62 |
| 4 | 99.21 | 93.15 | 99.18 | 99.19 |
| 5 | 99.02 | 96.37 | 99.03 | 96.84 |
| 6 | 98.97 | 97.37 | 98.93 | 97.47 |
| 7 | 99.15 | 98.35 | 98.92 | 98.53 |
| 8 | 99.25 | 97.65 | 99.21 | 98.86 |
| 9 | 99.26 | 95.63 | 99.21 | 97.70 |
| 10 | 99.21 | 96.25 | 99.16 | 97.38 |

[0039] 在进一步的分析中,将100μL的每种制剂在脑脊液(CSF)中按1:10稀释,并检测其

外观、效力、纯度和相关物质。稀释后,目测所有溶液均保持澄清。样品通过0.2μm、13mm的PTFE过滤器进行过滤,丢弃前800μL滤液。以50μL的进样量分析所有样品。结果示于表3.2:

[0040] 表3.2 CSF中RTX溶液检测

[0041]

| 制剂 | 纯度(%) | 效力(%) |
|---|---|---|
| 1 | 99.44 | 134.48 |
| 2 | 99.32 | 93.65 |
| 3 | 99.07 | 109.51 |
| 4 | 98.98 | 62.68 |
| 5 | 98.95 | 130.19 |
| 6 | 99.20 | 131.16 |
| 7 | 99.40 | 133.71 |
| 8 | 99.66 | 96.23 |
| 9 | 99.14 | 94.37 |
| 10 | 98.82 | 77.40 |

[0042] 该研究证明了高纯度和效力。通常认为,高的效力值(例如,值超过100%)反映了低浓度CSF过滤样品的滤器相容性问题。

[0043] 实施例4:随时间推移的RTX稳定性

[0044] 在进一步的研究中,如上所述的样品被储存,并在储存0.5和1个月后进行分析。表4.1和4.2列出了0.5和1个月时的效力结果。

[0045] 表4.1 RTX制剂的效力概况t=0.5个月

[0046]

| 制剂编号 | 效力 (%) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | t = 0 | -20 °C | 5 °C | 25 °C/ 60% RH | 40 °C/ 75% RH | 60°C |
| 1 | 97.8 | 94.8 | 91.8 | 85.6 | 81.3 | 80.2 |
| 2 | 96.9 | 91.5 | 90.9 | 90.4 | 68.3 | 53.3 |
| 3 | 99.8 | 95.7 | 95.7 | 90.0 | 78.2 | 50.9 |
| 4 | 91.4 | 88.7 | 79.1 | 61.7 | 57.2 | 25.8 |
| 5 | 96.9 | 78.3 | 91.6 | 87.4 | 88.2 | 78.0 |
| 6 | 97.9 | 77.9 | 91.4 | 82.5 | 66.0 | 46.7 |
| 7 | 99.5 | 78.6 | 93.2 | 85.7 | 72.5 | 48.9 |
| 8 | 98.7 | 68.9 | 92.7 | 88.1 | 68.1 | 52.3 |
| 9 | 97.0 | 73.2 | 92.1 | 89.4 | 77.3 | 65.2 |
| 10 | 96.7 | 78.5 | 91.8 | 88.8 | 75.1 | 61.9 |

[0047] 表4.2 RTX原型制剂的效力概况t=1个月

[0048]

| 制剂编号 | 效力 (%) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | t = 0 | -20 °C | 5 °C | 25 °C / 60% RH | 40 °C / 75% RH | 60 °C |
| 1 | 97.8 | 97.1 | 95.3 | 82.9 | 85.2 | 73.2 |
| 3 | 99.8 | 100.5 | 99.4 | 89.2 | 72.0 | 33.1 |
| 5 | 96.9 | 96.3 | 94.8 | 88.3 | 90.0 | 68.0 |

[0049] 表4.1中的数据表明,与具有右旋糖的制剂相比,具有甘露糖醇的制剂更好地保持pH的一致性(可以通过比较制剂1与制剂7,制剂2与制剂8,制剂5与制剂6,制剂9与制剂10而

看出)。

[0050] 此外,表4.1中的结果表明,在-20℃下制剂1和3实现最佳储存。在5℃下,除制剂4外,所有制剂均具有制剂390%以上的效力,所述制剂3提供了最高效力。对于25℃/60%RH,制剂3和5具有最佳效力。对于40℃/75%RH,制剂5具有最佳效力。对于60℃,制剂1和5具有最佳效力。

[0051] 在0.5和1个月后还检测了纯度。这些结果示于表4.3和4.4中。

[0052] 表4.3 RTX制剂的纯度概况t=0.5个月

[0053]

| 制剂编号 | 纯度 (%) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | t = 0 | -20 °C | 5 °C | 25 °C / 60% RH | 40 °C / 75% RH | 60 °C |
| 1 | 99.21 | 99.42 | 98.86 | 93.48 | 93.25 | 95.09 |
| 2 | 99.35 | 99.37 | 99.39 | 97.10 | 95.29 | 90.77 |
| 3 | 99.40 | 99.69 | 99.90 | 95.54 | 88.60 | 78.19 |
| 4 | 99.46 | 99.33 | 98.64 | 94.10 | 89.79 | 81.75 |
| 5 | 99.41 | 99.57 | 99.01 | 95.44 | 96.77 | 96.34 |

[0054]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 | 99.26 | 99.51 | 98.39 | 92.53 | 81.40 | 66.55 |
| 7 | 99.40 | 99.62 | 98.81 | 93.72 | 85.54 | 68.01 |
| 8 | 99.29 | 99.52 | 99.32 | 97.56 | 94.15 | 89.13 |
| 9 | 99.28 | 99.52 | 99.41 | 99.06 | 98.12 | 84.17 |
| 10 | 99.37 | 99.61 | 99.12 | 98.18 | 95.84 | 92.49 |

[0055] 表4.4 RTX原型制剂的纯度概况t=1个月

[0056]

| 制剂编号 | 纯度 (%) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | t = 0 | -20 °C | 5 °C | 25 °C / 60% RH | 40 °C / 75% RH | 60 °C |
| 1 | 99.21 | 99.57 | 98.02 | 89.22 | 93.23 | 93.49 |
| 3 | 99.40 | 99.66 | 98.81 | 92.41 | 84.76 | 73.92 |
| 5 | 99.41 | 99.38 | 98.36 | 94.05 | 94.70 | 94.73 |

[0057] 表4.3中的结果表明,在-20℃下,所有制剂显示出与t=0时的数据相当的纯度。在5℃下,制剂2、3、8和9表现出最佳的纯度结果,而其他制剂的纯度下降0.2-0.9%。对于25℃/60%RH,制剂3和5显示出最佳反应,纯度下降约4%。表4.4显示了1个月后某些制剂的相应测量结果。

[0058] 实施例5:pH稳定性

[0059] 还研究了制剂1-10以确定在制备时(t=0)以及0.5和1个月后它们的pH。这些结果示于表5.1和5.2。

[0060] 表5.1 RTX制剂的pH概况t=0.5个月

[0061]

| 制剂编号 | pH (t = 0) | -20 °C | 5 °C | 25 °C / 60% RH | 40 °C / 75% RH | 60 °C |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 7.04 | 7.05 | 7.04 | 7.04 | 6.98 | 6.74 |
| 2 | 6.31 | 6.28 | 6.29 | 6.27 | 6.27 | 6.00 |
| 3 | 6.83 | 6.81 | 6.82 | 6.80 | 6.79 | 6.66 |
| 4 | 6.82 | 6.83 | 6.83 | 6.84 | 6.84 | 6.78 |
| 5 | 7.04 | 7.00 | 7.00 | 7.01 | 6.98 | 6.71 |
| 6 | 7.04 | 7.01 | 7.00 | 7.01 | 6.99 | 6.94 |
| 7 | 7.05 | 7.04 | 7.04 | 7.02 | 6.98 | 6.87 |
| 8 | 6.22 | 6.23 | 6.25 | 6.25 | 6.26 | 6.23 |
| 9 | 6.37 | 6.30 | 6.35 | 6.33 | 6.29 | 5.41 |
| 10 | 6.31 | 6.29 | 6.30 | 6.30 | 6.28 | 6.24 |

[0062] 表5.2 RTX制剂的PH概况t＝1个月

[0063]

| 制剂编号 | t = 0 | -20 °C | 5 °C | 25 °C / 60% RH | 40 °C / 75% RH | 60 °C | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 0.5 个月 | 1 个月 |
| 1 | 7.04 | 7.01 | 7.07 | 7.05 | 6.97 | 6.74 | 6.56 |
| 3 | 6.83 | 6.76 | 6.80 | 6.83 | 6.79 | 6.66 | 6.58 |
| 5 | 7.04 | 7.04 | 7.05 | 7.03 | 6.93 | 6.71 | 6.44 |

[0064] 如前述表5.1和5.2所示,随时间推移,所述制剂表现出了良好的pH稳定性。尤其是对于表5.2,在低于或等于40℃的温度下存储的样品的pH值没有显著变化。对于在60℃下储存的制剂,与t＝0.5个月的结果相比,每种制剂的pH值都进一步降低。