



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103429228 B

(45)授权公告日 2016.10.26

(21)申请号 201280011863.8

(22)申请日 2012.01.04

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103429228 A

(43)申请公布日 2013.12.04

(30)优先权数据

61/429,844 2011.01.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.09.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/020160 2012.01.04

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/094381 EN 2012.07.12

(73)专利权人 赫士睿股份有限公司

地址 美国伊利诺伊州

(72)发明人 C.弗拉加尔 D.布吕克

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 刘蕾

(51)Int.Cl.

A61K 9/14(2006.01)

(56)对比文件

CN 101622302 A,2010.01.06,

US 2009/0221471 A1,2009.09.03,

CN 101613396 A,2009.12.30,

CN 1857716 A,2006.11.08,

WO 2006/055950 A1,2006.05.26,

审查员 赵菁

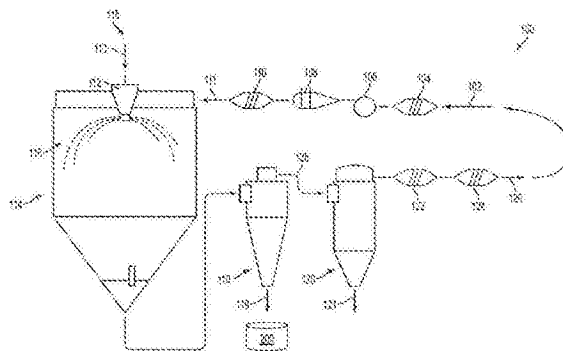
权利要求书1页 说明书9页 附图3页

(54)发明名称

万古霉素的喷雾干燥

(57)摘要

本发明涉及制备喷雾干燥的万古霉素的方法和制剂。在各个实施方式中,所述制剂包含盐酸万古霉素(10%至20%)和以下中的一种或多种:PEG(0至5%)、甘露醇(0至5%)、乙醇(0至10%)和柠檬酸盐缓冲液。喷雾干燥的万古霉素具有有利的复水次数和水含量。



1. 一种用于制备注射用粉末化万古霉素药物制剂的方法,所述方法包括:
提供包含10重量%至20重量%的盐酸万古霉素、2重量%至4重量%的甘露醇和2重量%至4重量%的聚乙二醇(PEG)的溶液;和
将所述溶液喷雾干燥以形成粉末,该粉末能够被复水并通过静脉输注施用。
2. 如权利要求1所述的方法,其中所述溶液包含2.5重量%的PEG和2.5重量%的甘露醇。
3. 如权利要求1所述的方法,其中所述溶液包含15%盐酸万古霉素。
4. 如权利要求1所述的方法,其中所述溶液包含3重量%的PEG和3重量%的甘露醇。
5. 如权利要求1所述的方法,其中所述PEG是PEG-400。
6. 如权利要求1所述的方法,其中所述溶液的pH为3.0至3.7。
7. 如权利要求1所述的方法,其中盐酸万古霉素与PEG的重量比为10:1至2.5:1。
8. 如权利要求1所述的方法,其中PEG与甘露醇的重量比为2:1至1:2。
9. 如权利要求1所述的方法,其中所述溶液还包含乙醇。
10. 如权利要求1所述的方法,其中喷雾干燥在无菌环境中进行。
11. 如权利要求1所述的方法,其中喷雾干燥在1.5psig至7.5psig的压力进行。
12. 如权利要求11所述的方法,所述方法还包括将处于正压下的粉末转移至加压容器中。
13. 一种用于减少喷雾干燥过程中万古霉素损失的方法,所述方法包括:
在水溶液中混合万古霉素、甘露醇和聚乙二醇(PEG);和
将所述溶液喷雾干燥以形成粉末,该粉末能够被复水并通过静脉输注施用于患者,其中万古霉素与PEG的重量比为10:1至2.5:1,PEG与甘露醇的重量比为2:1至1:2。
14. 如权利要求13所述的方法,其中所述溶液包含10重量%至20重量%的万古霉素、2重量%至4重量%的PEG和2重量%至4重量%的甘露醇。
15. 如权利要求14所述的方法,其中所述溶液包含2.5重量%的PEG和2.5重量%的甘露醇。
16. 如权利要求13所述的方法,其中所述溶液包含15%万古霉素。
17. 一种用于制备注射用粉末化万古霉素药物制剂的方法,所述方法包括:
在水溶液中混合万古霉素、甘露醇和聚乙二醇(PEG),其中万古霉素与PEG的重量比为10:1至2.5:1,PEG与甘露醇的重量比为2:1至1:2;和
将所述溶液喷雾干燥以形成粉末,该粉末能够被复水并通过静脉输注施用。

万古霉素的喷雾干燥

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求提交于2011年1月5日的美国临时专利申请第61/429,844号的权益,本文通过援引并入其全部内容。

技术领域

[0003] 本发明一般性地涉及喷雾干燥药物,具体涉及制备喷雾干燥的万古霉素的方法。

背景技术

[0004] 盐酸(HCl)万古霉素($C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24} \cdot HCl$,分子量1485.71)是可注射抗生素,其可用于抵御导致体内感染的易感细菌。盐酸万古霉素通常以粉末化形式提供给卫生保健提供者。例如,注射用盐酸万古霉素(Hospira, Inc., Lake Forest, Illinois)是盐酸万古霉素的无菌干混物,且可含有合适的稳定化试剂。盐酸万古霉素通常通过冻干(冷冻-干燥)盐酸万古霉素在水中的无菌填充溶液制成其粉末化形式。冻干过程可能效率低并且需要昂贵的制备设备和处理步骤。

[0005] 作为冻干的替代方案,喷雾干燥涉及通过将制剂喷进热干燥介质中来将制剂从液态转化为干燥形式。所述制剂可以为溶液、悬浮液或糊剂。根据制剂的物理和化学性质以及干燥器设计和操作,喷雾干燥的产品通常处于由单个颗粒或凝结物构成的粉末的形式。基本技术包括以下四步:a)将制剂溶液雾化喷雾剂;b)喷雾剂-气体接触;c)将喷雾剂干燥;和d)将干燥的产品从干燥气分离。与冻干相比,无菌喷雾干燥方法可能更为高效,并且是更为成本有效的粉末产生方法。

[0006] 因此,本发明人已经发现了在本领域中对于喷雾干燥的万古霉素的合适制剂和方法的需求。

发明内容

[0007] 根据本发明的一个实施方式,本发明针对制备粉末化形式的万古霉素药物制剂的方法,该万古霉素药物制剂能复水并通过静脉输注来施用。所述方法包括:将盐酸万古霉素和乙二醇(PEG)的混合物在溶液中溶解,并将所述溶液喷雾干燥以形成粉末。在本发明的各种实施方式中,所述溶液还包括甘露醇。在一个特定实施方式中,所述溶液包括约10重量%至20重量%的盐酸万古霉素、约2重量%至4重量%的PEG和约2重量%至4重量%的甘露醇。在另一个实施方式中,所述溶液包括乙醇。

[0008] 在另一个实施方式中,所述方法包括将包括盐酸万古霉素、PEG和柠檬酸盐缓冲溶液的溶液喷雾干燥以形成粉末,后者可以被复水并通过静脉输注施用。

[0009] 在本发明的各个方面中,所述方法可以在加压条件下进行,并且可以将粉末在正压下转移至加压贮存容器中。

附图说明

- [0010] 参考附图对本申请的示例性实施方式进行说明,在所述附图中:
- [0011] 图1显示了本发明的一个实施方式的示例性喷雾干燥体系的示意图;
- [0012] 图2a至2e显示了用在本发明的方法中的阀门的示意图;和
- [0013] 图3是用在本发明的方法中的粉末采样体系的示意图。

具体实施方式

[0014] 本发明提供了用于提供喷雾干燥的万古霉素产品的方法和制剂,所述万古霉素产品可以被复水并通过静脉输注施用。喷雾干燥的药物制剂优选无菌制备,以避免进一步消毒的必要。待喷雾干燥的药物制剂优选经选择来(在喷雾干燥时)提供具有有利的水分含量和复水模式的基本均匀的粉末。

[0015] 在一个实施方式中,本发明涉及包含盐酸万古霉素和一种或多种赋形剂的制剂,所述赋形剂据期望可提供适合包装、复水和通过静脉输注输送至患者的喷雾干燥制剂。在各个实施方式中,适于喷雾干燥的盐酸万古霉素制剂包含处于极性溶剂(如注射用水(WFI))中的盐酸万古霉素和聚乙二醇(PEG)。在一个特定实施方式中,所述制剂包含处于注射用水中的浓度为10重量%至20重量%的盐酸万古霉素、浓度为1重量%至5重量%的PEG和浓度为1重量%至5重量%的甘露醇。在另一个实施方式中,所述制剂包含处于柠檬酸盐缓冲液中的盐酸万古霉素(10重量%至20重量%)和PEG(1重量%至5重量%)。在再一个实施方式中,所述制剂包含处于注射用水中的盐酸万古霉素(10重量%至20重量%)、PEG(1重量%至5重量%)和乙醇(至多25重量%)。

[0016] 盐酸万古霉素API作为色谱纯度不低于85%的粉末化物质进行提供。聚乙二醇(PEG)和甘露醇可获自许多已知供应商。与本发明联合使用的PEG和甘露醇优选为药物品质、胃肠外用级别,并符合美国药典、日本药典和/或欧洲药典标准。根据本发明使用的聚乙二醇优选具有约380至420道尔顿的分子量,且通常称为PEG-400。

[0017] 在另一个实施方式中,万古霉素喷雾干燥用制剂包含浓度为约10%至约20%(重量比)、更特别是约13%至约17%的盐酸万古霉素。在一个实施方式中,喷雾干燥用制剂含有约15%(重量比)的盐酸万古霉素。所述制剂还包含浓度相等或不等的约1%至约5%(重量比)、更特别是约2%至约4%(重量比)的甘露醇和PEG-400。在一个实施方式中,所述制剂包含在注射用水中等浓度的约3%(重量比)的甘露醇和PEG-400(15%盐酸万古霉素、3%PEG-400、3%甘露醇和79%注射用水)。

[0018] 在另一个实施方式中,所述助剂包含等浓度的2.5%(重量比)的PEG-400和甘露醇。对于该具体实施方式,为清楚起见,在表1中提供了溶液中的定量组成,并在表2中提供了干燥粉末的定量组成。

[0019] 表1

[0020]

组分	每升中的量
盐酸万古霉素	150g
PEG-400	25g
甘露醇	25g
HCl	按需至pH3.4~3.6

NaOH	按需至pH3.4~3.6
------	--------------

[0021]

注射用水	按需至1.00L
总体积	1.00L

[0022] 表2

[0023]

组分	每克中的量
盐酸万古霉素	0.75g
PEG-400	0.125g
甘露醇	0.125g
总重量	1.0g

[0024] 在本发明的各个实施方式中,可以使用盐酸、氢氧化钠或其它已知试剂来将制剂的pH调节至约3.0~3.7的pH,例如,约3.3~3.6,如约3.5。

[0025] 在各个替代性实施方式中,所述制剂包含处于水性柠檬酸盐缓冲液(例如,柠檬酸/柠檬酸钠,pH3.0~3.5)中的盐酸万古霉素和PEG-400。所述制剂包含浓度为约10%至约20%(重量比)、更特别是约13%至17%(重量比)的盐酸万古霉素。在一个实施方式中,喷雾干燥用制剂含有约15%(重量比)盐酸万古霉素。所述制剂还包含约1%至约5%(重量比)、特别是约2%至约4%(重量比)的PEG-400。例如,所述制剂可以包含浓度为约3%(重量比)或浓度为约2.5%(重量比)的PEG-400。在配制后,必要时可以调节制剂的pH以提供所需的pH。

[0026] 用于制备适用于万古霉素的喷雾干燥的替代性制剂的其它合适赋形剂包括甘氨酸(3%至7%(重量比))、蔗糖(3%至7%(重量比))、海藻糖(1%至4%(重量比))和泊洛沙姆(poloxamer)(0.3%至1%(重量比))。

[0027] 万古霉素的喷雾干燥方法优选通过无菌方式进行。在喷雾干燥步骤之前,可以利用万古霉素溶液复合体系来将活性药物成分(API)(即盐酸万古霉素)与赋形剂在环境受控体系中快速混合。所述体系可以是传统罐和混合器混合体系,并且在喷雾干燥前的成分的操作、混合和保持期间,应该使操作员与API的接触最小化,并使API与空气/氧气的接触最小化,以避免万古霉素提前降解。在无菌喷雾干燥工序之前,复合的溶液经过无菌过滤工序。在喷雾干燥工序之后,将所得粉末收集至无菌容器中。在适当时机,将干燥的粉末转移至填充器,后者将所产生的经喷雾干燥的万古霉素填充至药瓶中,然后将药瓶封盖并密闭。

[0028] 所述方法可以利用经预先冷却和氮气吹扫(purged)的WFI,WFI经流量计添加至经氮气吹扫的罐中,所述流量计测定水量。由于所述方法可能基于重量,可以一开始即充入水的总量,后者将基于待混合的API的重量。

[0029] 一旦复合操作完成且混合溶液已达到预先限定的化学极限值(例如,pH),所述溶液经无菌过滤并被转移至喷雾干燥器中。实际的喷雾干燥涉及将液体溶液(进料)雾化为液滴喷雾,并使液滴与热气体在干燥室中接触。液滴可以通过例如喷嘴雾化器制备。在受控温度和气流条件下,水分从产生的液滴蒸发并且干燥颗粒形成。当液滴足够小且干燥室足够大时,液滴在其到达室壁前即干燥。所产生的产物作为游离流动性材料收集。粉末从干燥室连续排出。操作条件和喷雾干燥器设计根据产品的干燥特征和粉末规格来选择。

[0030] 喷雾干燥器包括进料泵、雾化器、气体加热器、气体分散器、干燥室以及用于废气

清洁和粉末回收的系统。参见图1,示例喷雾干燥系统100包括干燥气102,其被引入预过滤器104中。在一方面,干燥气是氮气,并避免存在氧气。在一个实施方式中,干燥气包含具有少于1%氧气的氮气。其后,干燥气102路经风扇106和加热器108(可以为电加热器)。然后干燥气102路经杀菌气体过滤器110和入口气体温度量计111,后者检测入口气体经顶部气体配分器被引入干燥室114之前入口气体的温度。可以采取冗余过滤来确保产品品质。

[0031] 来自罐和混合器混合系统115的制剂在被进料至干燥室114并由雾化器112雾化之前经过无菌过滤工序113。雾化器112可以是允许进行无菌加工的任何类型的已知雾化器,例如压力喷嘴或双液喷嘴(例如,可获自GEA Process Engineering Inc.,Columbia, Maryland,以前称为Niro Inc.)。雾化器112将液体制剂分散至受控的野地尺寸喷雾116。在一个特定实施方式中,雾化器在80℃在80kg/小时的氮气的喷嘴保护下进行工作。喷雾116然后在干燥室114中受热。受热的干燥气使液体从喷雾中干燥并形成干燥颗粒。

[0032] 在溶液被雾化和加热后,干燥颗粒离开干燥室116并行进至旋风分离器118,后者将粉末与气体分离。粉末在出口119出流至旋风分离器118并进入无菌粉末收集容器200,剩余气体经出口气体温度量计125流出至盒过滤系统120中。盒过滤系统120在出口121处除去细颗粒。然后,剩余干燥气体流经第二过滤器122(例如,无菌过滤器),且在某些实施方式中流经第三过滤器124,然后回到干燥气供给设备102。在一个实施方式中,在旋风分离器118底部附近可以使用防涡流器(vortex eliminator)以便消除流经出口119的热气体。

[0033] 如图1所示,将来自出口119的干燥粉末收集在无菌粉末收集容器200中。收集容器200可以例如为316L级不锈钢压力评级容器,并且可以在使用前蒸汽消毒。收集容器200可以被自动清洁、消毒并充入正压的经无菌过滤的氮气。

[0034] 在图1所示的本发明的实施方式中,收集容器200包括阀组件300,该阀组件可以是分流蝴蝶阀或控制阀,其使得粉末能从喷雾干燥器100的旋风分离器118无菌转移至收集容器200中,然后从收集容器200转移至无菌粉末过滤器(未显示)。阀组件300位于例如收集容器200与旋风分离器118底部之间。

[0035] 如图2a至2e中的示例性实施方式所示意性显示,阀组件300具有固定于收集容器200的主动部302和固定于喷雾干燥器100的旋风分离器的被动部304。阀组件300还包括安全互锁体系(未显示),后者避免当阀组件300打开时主动部302从被动部304分离。在一个特定实施方式中,阀是**CHARGEPOINT®** Excel 阀(ChargePoint Technology, Bayville, New Jersey)。

[0036] 在一个示例应用中,收集容器200被置于一个小的提升装置上,该提升装置将收集容器200置于喷雾干燥器旋风分离器118下方中央处以便对接。在对接过程中,阀组件300的主动部302被蒸汽化的过氧化氢(VHP)202原位消毒(SIP),如图2a所示。接下来,如图2b所示,被动部304与主动部302相连并用VHP吹扫,以去除此前暴露的主动部302和被动部304的表面的杂质。阀组件300包括阀盘片306,该盘片打开以使得产品或粉末从喷雾干燥器旋风分离器118转移至收集容器200,如图2c所示。

[0037] 当粉末转移完成时,阀关闭并且进料由盐酸万古霉素制剂转换为WFI。在使用**CHARGEPOINT®** Excel 阀的示例性实施方式中,阀门关闭并且控制系统对阀驱动器(valve actuator)传达信号以解锁分流蝴蝶阀的两个部分(如图2d所示),由此使得收集容

器200与被动部304分离(如图2e所示)。操作员可以通过本地控制面板使收集容器200下降并将压力帽(未显示)手动安置在收集容器200上,并将该压力帽锁闭到位。当压力帽到位时,操作员可以通过本地控制面板启动控制系统以读取来自收集容器的压力读数并记录所有重要特征(即,容器ID编号、日期、时间和收集容器压力)。当完成时,可以将收集容器储存以便将来用于粉末填充器。

[0038] 在一个实施方式中,喷雾干燥器以数倍于常规喷雾干燥器(包括被认为是“药品级”的那些)的工作压力工作。特别地,本发明在约1.5psig至7.0psig(磅/平方英寸量计)、更特别是约5.5psig进行。需要这种更高的压力以便在粉末转移完成且分流蝴蝶阀关闭时粉末转移容器处于更高的压力。所述更高的压力使得压力随着容器和盐酸万古霉素粉末冷却至室温而降低,而同时在粉末转移容器中保持正压。在大于1.5psig的正氮气压下,所述过程和所得的粉末将在收集容器中保持无菌,且该正压提供了长期(例如,14至28天)的防拆装密封。

[0039] 在各个实施方式中,喷雾干燥器可以利用进口温度为约150℃至250℃且优选为约170℃至230℃的干燥气。干燥气的出口温度可为约70℃至150℃,且优选为约80℃至120℃。氮气流速可以在650kg/小时至750kg/小时,但可以采用其它的流速以适应进料的速率和温度变化。

[0040] 其后,收集容器200可以被转移至无菌粉末填充器并用作转移至填充器系统的无菌粉末用直接转移容器。可以使用第二阀门(如CHARGEPOINT® Excel阀)来将无菌粉末转移至填充器系统。然后可以将粉末转移至剂量瓶中。在将瓶填充、封口并卷边(crimping)后,可以对瓶进行检查、标记和封箱储存直到最终发货。

[0041] 喷雾干燥系统的无菌性可以利用多种方法来维持。所述系统可以包括过滤器元件,例如,可拆装过滤器元件,并且所述系统可以使用全自动原位清洁(CIP)工序进行清洁。当CIP工序完成后,可以将过滤器元件安装上,也可以进行一体测试。在可接受的过滤器一体测试后,可以利用全自动原位蒸气(SIP)工序进行消毒。当蒸气消毒完成后,可以用经无菌过滤的氮气吹扫喷雾干燥器,以除去残留蒸气并维持正内压。

[0042] 系统内的压力可以利用经无菌过滤的氮气来维持,直到喷雾干燥过程完成为止。

[0043] 可以提供两个混合系统,从而一个系统可以在约18小时中用于对喷雾干燥器进料同时第二系统在原位清洁、原位消毒并用于使可以在后续18小时的时段中喷雾干燥的溶液混合。

[0044] 在另一个实施方式中,本发明的喷雾干燥系统包括粉末取样系统400(如图3所示),后者利用系统的高工作压力作为驱动力来将粉末从喷雾干燥器产品溜槽402排放出,所述产品溜槽可用于将产品从喷雾干燥器的旋风分离器的底部传输至收集容器。阀406使得粉末可以从干燥室114无菌传送至接收器408,后者安装在实验室型样板旋风分离器404的排出口处并与喷雾干燥器产品溜槽402联通。产品从喷雾干燥器产品溜槽402至样板旋风分离器404的传送是无菌的,并且未损害系统的重要整体性。

[0045] 本发明的喷雾干燥的盐酸万古霉素比冻干的盐酸万古霉素更具优势。例如,本发明的喷雾干燥方法可以用来比标准冻干法更快地制备粉末,并且显著减少了加工时间和操作员的操控/干预。

[0046] 另外,喷雾干燥的万古霉素制剂使得复水时间至少与冻干制剂同样快。例如,喷雾

干燥制剂的复水时间可以小于1分钟,例如,小于50秒、小于40秒、甚至小于30秒。所述制剂适于通过静脉输注输送至患者。

[0047] 实施例

[0048] 实施例1

[0049] 制备了含有处于WFI中的盐酸万古霉素(15重量%)、PEG-400(3重量%)和甘露醇(3重量%)的5个批次并根据上述方法喷雾干燥。对所得的经喷雾干燥的粉末进行测试,如表3所示。

[0050] 表3

[0051]

批号	批次尺寸	水分%*	复水时间(秒)	万古霉素 B/最大单一杂质(%)
1	1 L	1.7 (GC)	30	未测试
2	5 L	0.79/0.82 (KF)	30	未测试
3	2 L	0.77/0.74 (KF)	23	92.5/1.7
4	1 L	1.0/0.9/1.1 (KF)	25/27/27/26	94.5/1.3
5	10 L	0.8/0.9/0.8/0.9(KF)	31/36/31/32	93.9/1.3

[0052] *GC=气相色谱;KF=Karl Fisher

[0053] 实施例2

[0054] 将盐酸万古霉素、PEG-400和甘露醇以不同浓度溶解在乙醇和WFI中。将各制剂如上文所述喷雾干燥。所得粉末进行测试,如表4所示。

[0055] 表4

批号	制剂 万古霉素/PEG-400/甘露醇/乙醇/WFI	水分% (KF)	复水时间(秒)	万古霉素 B/ 最大单一杂质(%)
6	15%/3%/3%/10%/69%	0.8	45.4	94.2/1.5
7	18%/3%/3%/10%/66%	1.2	47.5	94.5/1.5
8	15%/2%/5%/0%/78%	0.7	22.9	94.6/1.5
9	20%/3%/3%/15%/59%	0.7	61.6	94.6/1.6

[0057] 实施例3

[0058] 利用不同的喷雾干燥方法的参数(如气体温度、喷嘴规格)并利用生产规模的干燥设备进行各种盐酸万古霉素制剂的喷雾干燥。实验结果如下表5和6所示。

[0059] 表5

[0060]

测试编号	测试 1	测试 2	测试 3	测试 4	测试 5
持续时间, 起-止	10:00-10:57	11:30-12:05	13:49-14:47	15:27-15:53	10:07-10:52
干燥气(氮气)					
主要处理气, kg/hr	1250	1250	1250	1250	1250
进口温度, °C	180	180	180	210	215
出口温度, °C	111	97-100	88-90	100	102-103

[0061]

雾化器					
规格	压力喷嘴				
喷嘴压力, bar(g)	22-26	43-47	37-42	48-53	24-25
喷嘴气温, °C	60	60	60	60	60
喷嘴保护气速率, kg/hr	95	95	95	95	95
喷嘴组合	67/20	67/20	67/17	67/17	57/17
进料(万古霉素(15%) / PEG-400 (3%) /甘露醇(3%) WFI (79%))					
密度, g/mL	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05
进料速率, kg/hr	28-29	43-44	53	60-61	60
粉末分析					
残留水分% (Karl Fischer)	1.14/1.24	1.22/1.31	2.35/2.62/2.37	1.93/1.85	1.44/1.60
复水时间(秒)	20	21	15	21	26
粒径, D50, μm	32	33	36	32	43
产率					
收集的产品, 旋风分离器, kg	4.5	4.6	8.9	4.9	8.1
收集的产品, 袋过滤器, kg	0.3				

[0062] 表6

[0063]

测试编号	测试 6-1	测试 6-2	测试 6-3	测试 6-4
持续时间, 起:止	11:14-12:11	12:11-13:15	13:15-14:15	14:15-15:08
干燥气(氮气)				
主要处理气, kg/hr	1250	1250	1250	1250
进口温度, °C	215	215	215	215
出口温度, °C	102-104	102-104	102-104	102-104
雾化器				
规格	压力喷嘴			
喷嘴压力, bar(g)	24-25	24-25	24-25	24-25
喷嘴气温, °C	60	60	60	60
喷嘴保护气速率, kg/hr	95	95	95	95
喷嘴组合	57/17	57/17	57/17	57/17
进料(万古霉素(15%) / PEG-400 (3%) / 甘露醇(3%) WFI (79%))				
密度, g/mL	1.05	1.05	1.05	1.05
进料速率, kg/hr	60	60	60	60
粉末分析				
采样时间	12:11	13:15	14:15	15:08
采样点	旋风	旋风	旋风	旋风

[0064]

	分离器	分离器	分离器	分离器
残留水分% (Karl Fischer)	1.81/1.81	1.80/1.87	1.60/1.72	1.69/1.56
复水时间(秒)	20	23	18	21
粒径, D50, μm	44	44	47	42
产率				
收集的产品, 旋风分离器, kg	10.3	11.8	11.2	9.3
收集的产品, 袋过滤器, kg	0.3			

[0065] 实施例4

[0066] 利用盐酸万古霉素(15重量%)、PEG-400(3重量%)、甘露醇(3重量%)在WFI中的喷雾干燥制剂并使用源自Abbott Laboratories(North Chicago, Illinois)的API制备了用于稳定性测试的批次。喷雾干燥的批次于25°C/60%相对湿度(RH)、30°C/60%RH和40°C/75%RH储存3个月。通过Karl Fischer、(复水的溶液的)pH、复水时间和色谱纯度反映的有关水分的稳定性数据如表7所示。色谱纯度使用目前USP(美国药典)万古霉素专论中所描述的分析HPLC法进行检验。还列出了用于制备喷雾干燥产品的API批品的测试结果以便对比。

[0067] 在该研究中所有受测样品的万古霉素B的色谱纯度都落入USP规格内。所有样品在40°C/75%RH的加强条件下储存3个月并达到针对万古霉素B的色谱纯度的USP标准(NLT80%

万古霉素B)。

[0068] 表7

[0069]

样品稳定性 温度	稳定性 温度/时间	万古霉 素 B %	复水时间, 以分:秒计	水分%	pH
API Lot 09097619	初始	91.9	未进行	未进行	未进行
Lot 10-0212	初始	91.7	0:59	0.9	3.3
Lot 10-0212	25℃/1 个月	91.2	0:23, 0:23, 0:22	1.0	3.3
Lot 10-0212	30℃/1 个月	91.2	未进行	1.0	3.3
Lot 10-0212	40℃/1 个月	90.8	0:21, 0:21, 0:21	1.0	3.3
Lot 10-0212	25℃/2 个月	90.6	0:21, 0:20, 0:20	1.1, 1.2	3.4
Lot 10-0212	30℃/2 个月	90.2	0:30, 0:18, 0:16	1.1, 1.2	3.3
Lot 10-0212	40℃/2 个月	89.2	0:17, 0:20, 0:16	1.1, 1.2	3.4
Lot 10-0212	25℃/3 个月	90.8	0:20	1.1	3.3
Lot 10-0212	30℃/3 个月	90.6	0:21	1.1	3.4
Lot 10-0212	40℃/3 个月	89.4	0:17	1.1	3.4

[0070] 实施例5

[0071] 在WFI或柠檬酸盐缓冲液中制备3种万古霉素制剂。将溶液如上文所述喷雾干燥。将所得的粉末与盐酸万古霉素API一同进行杂质、复水时间和水分的测试,如表8所示。

[0072] 表8

[0073]

		喷雾干燥制剂 1	喷雾干燥制剂 2	喷雾干燥制剂 3
	API	API 15%, WFI	API 15%, PEG-400 2.5%, 甘露醇 2.5%, WFI	API 15%, PEG-400 3.0%, 柠檬酸盐缓冲液
万古霉素 B	94.9%	92.7%	94.4%	94.3%
N-脱甲基万 古霉素	0.6%	0.7%	0.6%	0.6%
其它	4.5%	6.6%	5.0%	5.1%
复水时间(秒)	N/A	21, 27, 28	25, 26, 31	69, 47, 40
水分% n=2	未测试	2.1	1.5	1.3

[0074] 虽然在本文中已经对本发明的各个具体实施方式进行了描述,但应该理解,本发明并不限于这些精确实施方式,并且本领域技术人员可以在不背离本发明的范围和主旨的情况下实现各种变化和改良。

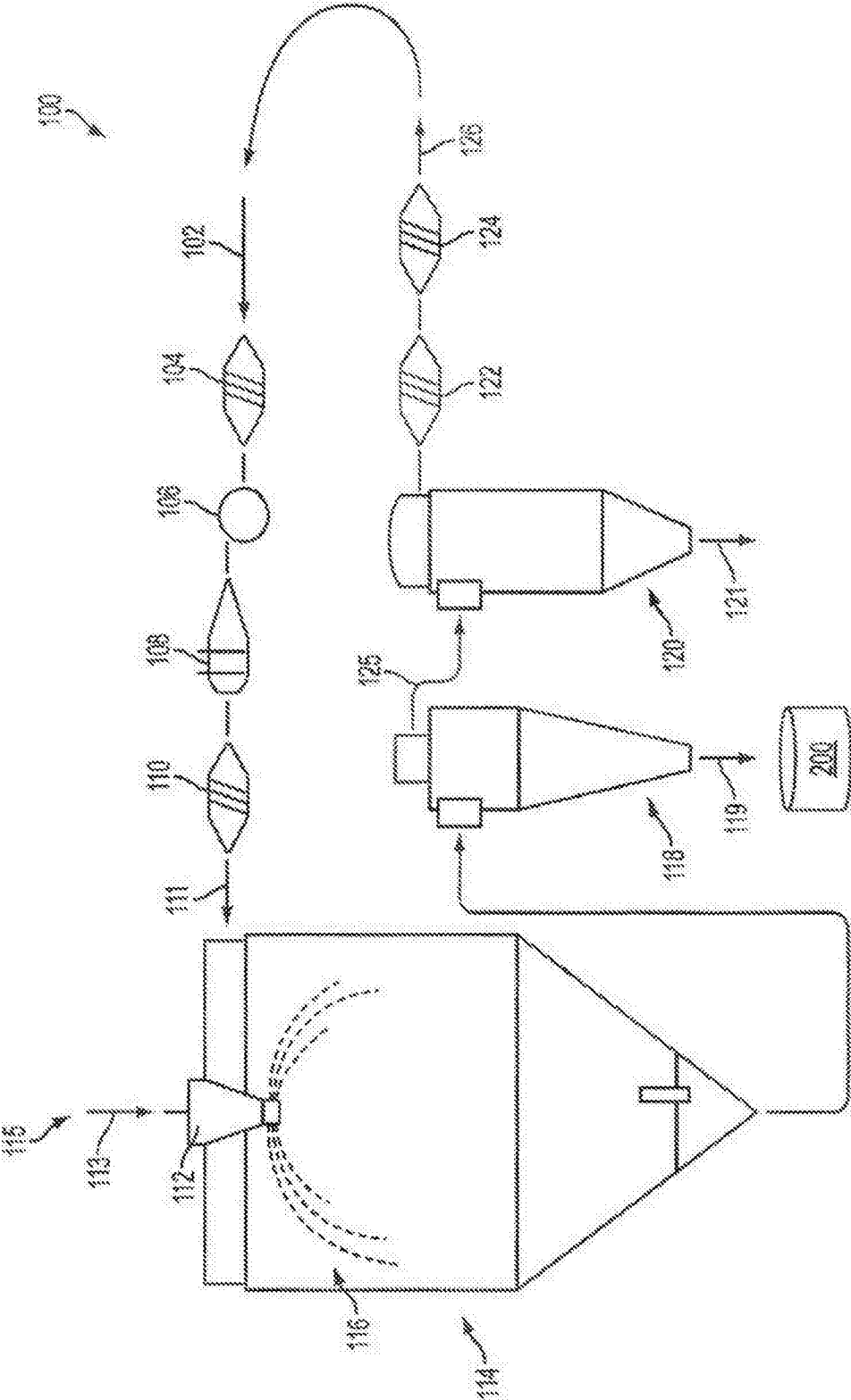


图1

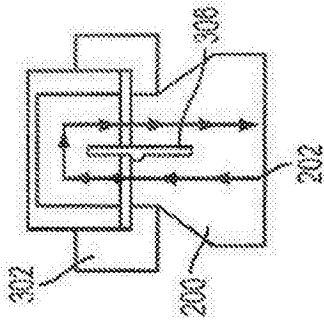


图2a

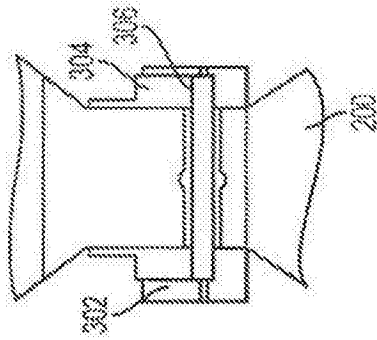


图2b

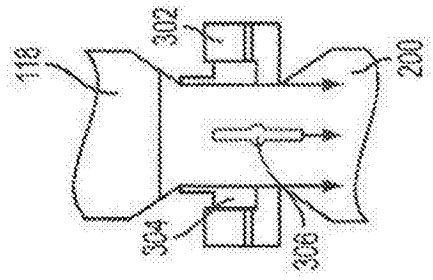


图2c

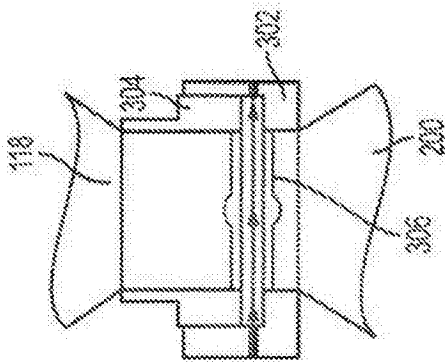


图2d

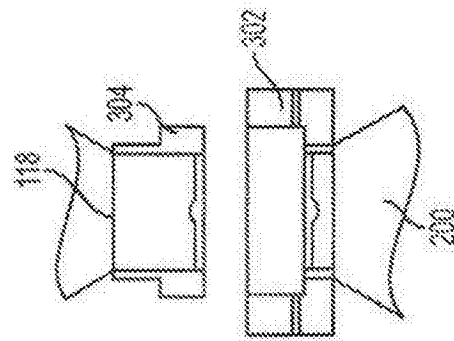


图2e

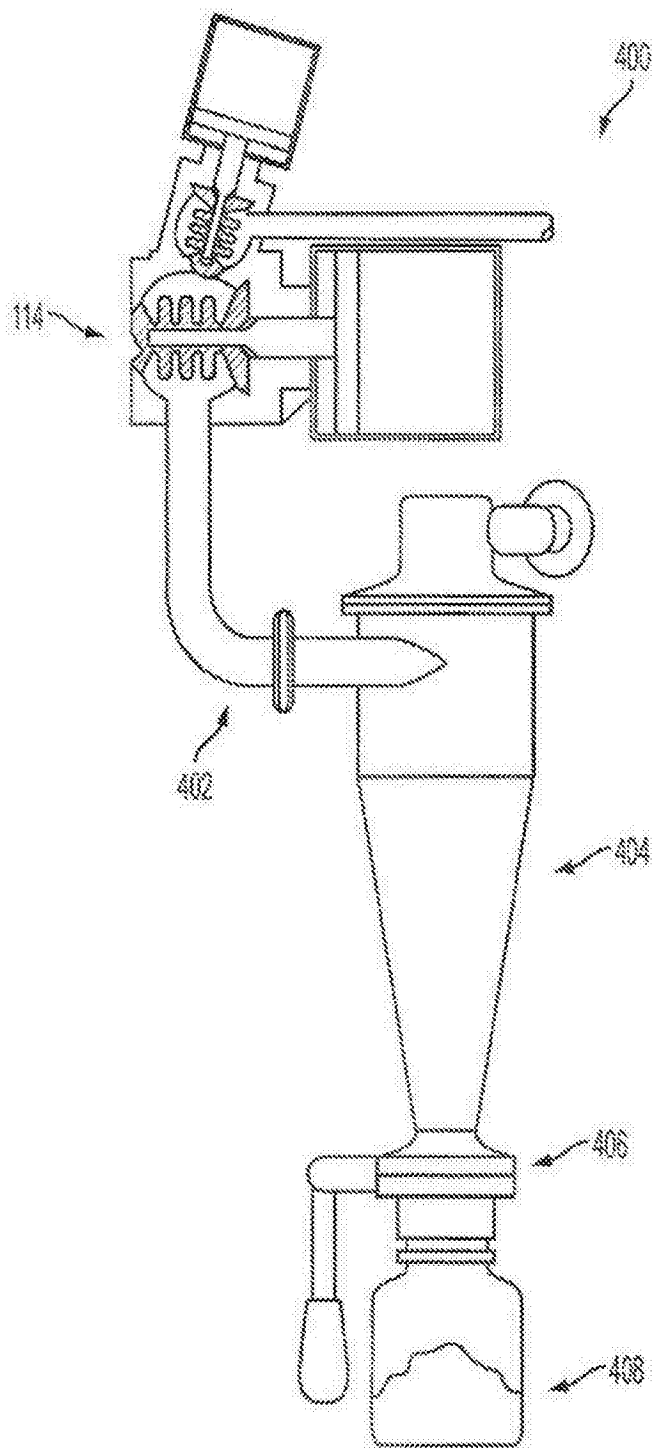


图3