



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108785654 A

(43)申请公布日 2018. 11. 13

(21)申请号 201810651754.1

A61K 47/26(2006.01)

(22)申请日 2010.11.23

A61K 47/18(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 9/19(2006.01)

61/263,784 2009.11.23 US

A61P 31/04(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

(62)分案原申请数据

201080062122.3 2010.11.23

(71)申请人 丘比斯特制药有限责任公司

地址 瑞士卢塞恩

(72)发明人 S.孙 G.纳伊克 S.奥康纳

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉

(51)Int.Cl.

A61K 38/12(2006.01)

A61K 38/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书27页 附图20页

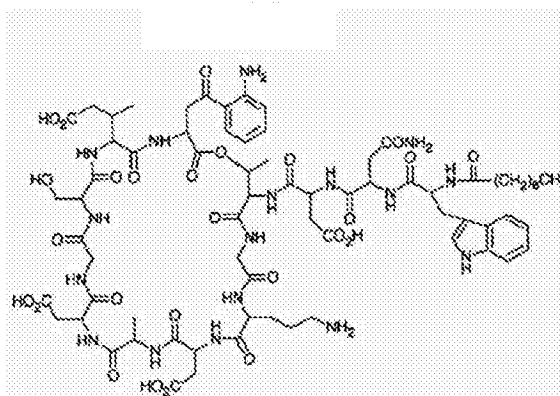
(54)发明名称

脂肽组合物和相关方法

(57)摘要

本发明提供新的粉末达托霉素制剂,其在固态时具有改善的化学稳定性和较快的重建时间。该组合物的一些实例包含达托霉素和蔗糖。

达托霉素



1. 固体药物组合物, 其中所述组合物通过冻干含有非还原性糖的达托霉素水溶液制备。
2. 权利要求1的组合物, 其中所述达托霉素水溶液的pH高于达托霉素的等电点。
3. 权利要求1的组合物, 其中所述达托霉素水溶液的pH为约4.5-8.0。
4. 前述权利要求任一项的组合物, 其中所述非还原性糖选自蔗糖、海藻糖和甘露醇。
5. 权利要求1-3任一项的组合物, 其中所述固体药物组合物包含蔗糖。
6. 权利要求1-3任一项的组合物, 其中所述固体药物组合物包含海藻糖。
7. 权利要求1-3任一项的组合物, 其中达托霉素与非还原性糖的摩尔比为约1:1.12至约1:21.32。
8. 权利要求5的组合物, 其中达托霉素与蔗糖的摩尔比为约1:1.12至约1:8.98。
9. 权利要求6的组合物, 其中达托霉素与海藻糖的摩尔比为约1:2.13至约1:21.32。
10. 权利要求1的组合物, 其中所述达托霉素水溶液包含磷酸钠缓冲剂。
11. 权利要求1的组合物, 其中所述达托霉素水溶液包含磷酸氢二钠。
12. 权利要求1-11任一项的固体药物组合物在制备用于治疗选自以下疾病的药物中的用途: 复杂性皮肤和皮肤结构感染以及菌血症; 由多重革兰氏阳性微生物的易感菌株包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌引起的感染。

脂肽组合物和相关方法

[0001] 本申请是中国申请号为201410208415.8、发明名称为“脂肽组合物和相关方法”且申请日为2010年11月23日的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2009年11月23日提交的美国临时专利申请61/263,784的权益,将其全部内容通过引用的方式并入本申请。

技术领域

[0004] 本发明涉及用于在液体稀释剂中重建以形成用于肠胃外给药的药物组合物的改善的脂肽组合物,以及制备固体脂肽组合物的方法。优选改善的脂肽组合物包括具有在含水液体中增加的重建速率和/或者增加的达托霉素化学稳定性的固体达托霉素制剂。

背景技术

[0005] 达托霉素为适用于治疗复杂性皮肤和皮肤结构感染以及菌血症(包括具有可疑的或者被证实的感染性心内膜炎的菌血症)的环状脂肽抗生素。用于注射的达托霉素可静脉内给药以治疗由多重革兰氏阳性微生物的易感菌株包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)引起的指定的感染。用于注射的达托霉素(CUBICIN®, Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, MA)作为冻干粉末来提供,将其重建且复合为用于肠胃外给药的药物组合物。所述重建的达托霉素组合物可复合为用于肠胃外给药的药物组合物,例如通过与医药上适当量的药物稀释剂(例如0.9%氯化钠水溶液)组合。所述稀释剂可相同或者不同。所述包含达托霉素的肠胃外药物组合物可通过静脉内输注来给药。含有达托霉素的冻干粉末可能需要15-45分钟来在药物稀释剂中重建,这取决于重建操作。

[0006] 达托霉素(图1)可由微生物玫瑰孢链霉菌(*Streptomyces roseosporus*)与正癸酸的填料的发酵产物衍生得到。Baltz在Biotechnology of Antibiotics. 2nd Ed., ed. W.R. Strohl (New York: Marcel Dekker, Inc.), 1997, pp. 415-435中开始尝试由发酵产物中的结构相似的组分中分离达托霉素,这导致鉴别出其它结构相似的化合物包括无水-达托霉素(图2)、达托霉素的 β -异构体(图3)和达托霉素的内酯水解产物(图4)。无水-达托霉素(图2)可在进行由发酵产物中的结构相似的组分中分离达托霉素的技术的过程中形成。无水-琥珀酰亚胺形式的再水化产生第二降解产物,其含有 β -天冬氨酰基且指定为达托霉素的 β -异构体形式(图3)。Kirsch et al. (Pharmaceutical Research, 6:387-393, 1989, “Kirsch”)披露了在纯化达托霉素过程中产生的无水-达托霉素和达托霉素的 β -异构体。Kirsch描述了通过控制pH条件和温度条件而使无水-达托霉素和 β -异构体的水平最小化的方法。然而,Kirsch不能使达托霉素稳定且不能防止达托霉素向无水-达托霉素的转化及其随后向 β -异构体的异构化。Kirsch也不能防止达托霉素降解为与无水-达托霉素和 β -异构体不相关的其它降解产物。

[0007] 美国专利6,696,412披露了存在于发酵产物中的若干额外的化合物,其中达托霉

素由所述发酵产物衍生得到,且该专利提供了产生增加的纯度的纯化达托霉素的方法。所述额外的化合物包括具有图4的化学结构的达托霉素的内酯水解产物。所述达托霉素纯化方法可包括形成达托霉素胶束、通过滤过除去低分子量污染物,然后将含有达托霉素的胶束滤液转化为非胶束状态,接着进行阴离子交换和反渗透渗滤以获得高纯度达托霉素,然后将其冻干。

[0008] 在冻干达托霉素粉末中的达托霉素的化学稳定性的一种测量为相比于结构相似化合物包括无水-达托霉素(图2)、达托霉素的 β -异构体(图3)和达托霉素的内酯水解产物(图4)的量而言的存在于重建达托霉素组合物中的达托霉素(图1)的量。相比于这些结构相似化合物的量而言的达托霉素的量可在含水稀释剂中重建之后通过高效液相色谱(HPLC)来测量。达托霉素的纯度和结构相似化合物(例如图2-4)的量可根据由HPLC(例如本申请实施例4)获得的峰面积来确定以提供固体形式的达托霉素化学稳定性的测量。达托霉素纯度和化学稳定性也可随时间的推移在液体重建达托霉素组合物中测量,如同液体形式的重建达托霉素化学稳定性的测量。

[0009] 需要在药物稀释剂中快速重建(例如在小于约5分钟的时间内)以形成可复合为药物组合物的重建脂肽组合物的固体脂肽组合物。例如,为了重建500mg小瓶的冻干的用于注射的达托霉素(CUBICIN®),将冻干粉末与10mL 0.9%氯化钠水溶液合并,静置10分钟(或者更长时间)然后轻微旋转或者涡旋“几分钟”以形成重建达托霉素组合物,之后成形以制备肠胃外达托霉素药物组合物。

[0010] 还需要在固体和/或者重建形式中具有改善的化学稳定性(即随时间的推移,较高的总体达托霉素纯度百分数)的固体达托霉素组合物,这提供了较长的贮存期限、对更多不同的贮存条件(例如更高的温度或者湿度)的增加的耐受性以及重建为用于肠胃外给药的液体制剂之后增加的化学稳定性。

发明内容

[0011] 本发明涉及用于在含水稀释剂中重建以形成药物组合物的固体脂肽组合物。通过将包含所述脂肽的药用水溶液转化为固体脂肽组合物(例如通过冻干、喷雾干燥等)来制备所述脂肽组合物。所述固体脂肽组合物可随后在含水药用稀释剂中重建以形成用于肠胃外给药的药物产物。

[0012] 在第一个实施方案中,通过增加脂肽水溶液的pH(优选增加至约6.5-7.5的pH,最优选地约7.0)、之后冻干所述溶液以形成固体脂肽组合物可不预期地减少在含水稀释剂中重建固体脂肽组合物的时间。例如,相比于其它可比较的在约4.7的pH冻干的达托霉素制剂,通过冻干pH为约7.0的液体达托霉素溶液(不含糖或者甘氨酸)制备的固体达托霉素组合物在0.9%氯化钠水溶液中更快地重建。

[0013] 通过将脂肽与甘氨酸或者糖(优选非还原性糖)合并、之后将溶液转化为固体脂肽也加速了某些固体脂肽组合物在含水稀释剂中的重建速率。例如,由包含达托霉素和非还原性糖或者甘氨酸的pH为约7.0的溶液形成的表6中的500mg的冻干药物达托霉素组合物在0.9%氯化钠水溶液中在小于2分钟的时间内重建,其中大部分组合物在小于1分钟的时间内重建。

[0014] 固体药物脂肽制剂可为通过以下方法获得的产物:(a)形成pH高于脂肽等电点(例

如高于达托霉素的约3.8)的脂肽水溶液; (b) 将甘氨酸或者糖(优选非还原性糖)在含有脂肽的水溶液中溶解以形成液体脂肽制剂; (c) 将液体脂肽制剂的pH调节为约6.5至7.5; 和 (d) 将液体脂肽制剂转化为固体药物脂肽组合物(例如冻干)。例如, 在0.9%氯化钠水溶液稀释剂中在小于约2分钟的时间内重建的冻干达托霉素药物制剂可通过如下制备: (a) 形成pH为约4.5-5.0(例如pH为约4.7)的达托霉素水溶液; (b) 将包含磷酸盐、枸橼酸盐、马来酸盐或者它们的组合的缓冲剂加入达托霉素水溶液中以形成缓冲的达托霉素制剂; (c) 将一种或者多种糖在缓冲的达托霉素制剂中溶解以形成含有约2.5%w/v至约25%w/v(例如约3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%或者24%)的糖的缓冲的达托霉素糖制剂, 所述一种或者多种糖选自海藻糖、蔗糖、甘露醇和它们的组合; (d) 调节缓冲的达托霉素糖制剂的pH至约6.5至7.5(例如7.0)的pH; 和 (e) 冻干所述缓冲的达托霉素糖制剂以形成固体药物达托霉素组合物。优选地, 所述一种或者多种糖包括蔗糖、蔗糖和甘露醇, 或者海藻糖。

[0015] 在第二个实施方案中, 本发明提供了具有改善的达托霉素化学稳定性的达托霉素组合物, 如随时间的推移较高的总体达托霉素纯度百分数所测量(如通过实施例4的方法的HPLC所确定)。令人惊讶的是, 相比于在不含糖或者甘氨酸的达托霉素固体制剂中的达托霉素而言, 在含有某些优选的组合物(例如达托霉素与蔗糖或者海藻糖合并)的固体制剂中包含的达托霉素在化学上更加稳定。通过比较来自根据实施例4分别获得的多个固体达托霉素制剂的总体达托霉素纯度测量结果来测量固体形式的达托霉素的化学稳定性。较高的化学稳定性作为根据实施例4在两个样品之间较高的可比较的达托霉素总体纯度测量结果来测量。例如, 在0.9%氯化钠水溶液中重建之前的6个月贮存期内, 由含有一种或者多种非还原性糖诸如蔗糖的固体达托霉素组合物测量的达托霉素的化学稳定性不预期地增加10%和大于90%之间的数值(相比于由不含任何糖的固体达托霉素组合物测量的达托霉素化学稳定性而言)。

[0016] 同样令人惊讶的是, 相比于可比较的不含糖或者甘氨酸的达托霉素制剂而言, 在含有一种或者多种某些非还原性糖(例如蔗糖)的达托霉素制剂中, 在各个温度条件下在重建液体达托霉素溶液中观察到持续多达14天的较高的达托霉素化学稳定性。例如, 对于含有达托霉素以及某些非还原性糖(例如蔗糖)的组合物而言, 历时14天的重建溶液中的达托霉素的化学稳定性同样不预期地增加。

[0017] 固体药物达托霉素制剂的优选实例包含约2.5%至25.0%的一种或者多种非还原性糖或者甘氨酸。固体药物达托霉素制剂的其它优选实例包含约2.5%至25.0%的选自蔗糖、甘露醇和海藻糖的糖。特别优选的固体药物达托霉素制剂基本上由达托霉素、蔗糖、磷酸钠缓冲剂(例如磷酸氢二钠, Na_2HPO_4) 和多达约8%的其它物质(例如根据实施例4在214nm经HPLC峰面积所测量)组成。

[0018] 固体药物达托霉素制剂可通过转化包含达托霉素和非还原性糖(例如在溶液中15-20w/v%的蔗糖)的pH高于达托霉素的等电点(例如pH为约3.7或者更高)的水溶液来获得。优选地, 当转化为固体药物达托霉素制剂(例如粉末剂)时, 含有达托霉素和非还原性糖(例如蔗糖)的水溶液的pH为约4.5-8.0(包括例如pH值为4.5-7.5、4.7-7.5、5.0-7.5、5.5-7.5、4.7-7.0、5.0-7.0、5.5-7.0、6.0-7.0和6.5-7.0以及介于它们之间的值)。优选地, 具有约2分钟或者更少的在含水稀释剂中的重建时间的冻干达托霉素药物制剂通过如下制备:

(a) 形成pH为约4.7-5.0的达托霉素水溶液；(b) 将包含磷酸盐、枸橼酸盐、TRIS、马来酸盐或者它们的组合的缓冲剂加入至达托霉素水溶液中；(c) 将糖（例如非还原性糖诸如蔗糖）在含有达托霉素的水溶液中溶解以形成缓冲的达托霉素糖制剂；(d) 调节缓冲的达托霉素糖制剂的pH为约6.5至8.0（包括例如pH值为6.5-7.5、6.5-7.0、6.5、7.0、7.5、8.0、7.0-8.0、7.0-7.5以及介于它们之间的值）；和(e) 冻干所述缓冲的达托霉素糖制剂以形成固体药物达托霉素制剂。

[0019] 本申请所使用的所有科技术语的含义与本发明所属领域技术人员通常所理解的含义相同，除非另作限定。以下描述适宜的方法和物质，但类似于或者等同于本申请所述方法和物质的方法和物质也可用于本发明的实施或者测试。将本申请提及的所有公开出版物、专利申请、专利和其它参考文献的全部内容通过引用的方式并入本申请。在出现矛盾的情况下，由本申请的说明（包括定义）决定。另外，物质、方法和实施例仅仅是示例性的而不是限制性的。

[0020] 通过说明书和权利要求，本发明的其它特征和优势将是显而易见的。

[0021] 本申请还涉及以下各项：

[0022] 项1. 固体达托霉素制剂，其相比于根据实施例1a复合的达托霉素制剂而言具有改善的重建和在粉末和重建形式中增加的达托霉素稳定性，所述固体达托霉素制剂包含达托霉素、蔗糖以及磷酸盐缓冲剂；其中

[0023] a. 所述固体达托霉素制剂包含至少92%纯的达托霉素，其根据表3和实施例4通过重建达托霉素溶液的高效液相色谱（HPLC）在214nm测量的达托霉素的吸光度（曲线下面积）除以总体曲线下面积的比值来计算；且

[0024] b. 所述达托霉素制剂通过如下获得：

[0025] i. 形成包含105mg/mL (10.5%w/v) 达托霉素、7.1mg/mL (50mM) 磷酸氢二钠缓冲剂和150mg/mL (15%w/v) 蔗糖的pH为约7.0的达托霉素水溶液；且

[0026] ii. 将所述含水达托霉素制剂转化为固体达托霉素制剂。

[0027] 项2. 固体达托霉素制剂，其包含达托霉素以及选自下述的物质：甘氨酸；一种或者多种糖；以及两种或者更多种非还原性糖的组合；所述达托霉素制剂的特征在于500mg的固体药物达托霉素组合物在4分钟或者更少的时间内在25℃溶解于10mL 0.9%氯化钠水溶液中。

[0028] 项3. 项1的达托霉素制剂，其中所述糖为非还原性糖且所述达托霉素制剂进一步包含缓冲剂。

[0029] 项4. 项2-3中任一项的达托霉素制剂，其中

[0030] a. 至少92%纯的达托霉素，其根据表3和实施例4通过重建达托霉素溶液的高效液相色谱（HPLC）在214nm测量的达托霉素的吸光度（曲线下面积）除以总体曲线下面积的比值来计算；且

[0031] b. 所述达托霉素制剂的特征在于500mg的固体药物达托霉素组合物在1分钟或者更少的时间内在25℃在4.7和7.0之间的pH溶解于10mL 0.9%氯化钠水溶液中。

[0032] 项5. 项2-4中任一项的达托霉素制剂，其中所述糖选自蔗糖、海藻糖和甘露醇。

[0033] 项6. 项2-4中任一项的达托霉素制剂，其中所述糖包含蔗糖，且所述达托霉素制剂通过如下获得：

[0034] a.形成包含达托霉素和约15.0%-约20%w/v蔗糖的pH为约4.7-7.0的达托霉素水溶液,且

[0035] b.将所述含水达托霉素制剂转化为固体药物达托霉素制剂。

[0036] 项7.项6的达托霉素制剂,其中所述达托霉素水溶液的pH为约7.0。

[0037] 项8.项6-7的达托霉素制剂,其中所述达托霉素制剂通过如下获得:

[0038] a.形成包含达托霉素、磷酸氢二钠缓冲剂和约15.0%w/v蔗糖的pH为约7.0的达托霉素水溶液,且

[0039] b.将所述含水达托霉素制剂转化为固体药物达托霉素制剂。

[0040] 项9.固体药物达托霉素制剂,通过如下获得:

[0041] a.形成包含达托霉素、50mM含有磷酸盐的缓冲剂和约15.0%蔗糖的pH为约7.0的达托霉素水溶液,且

[0042] b.将所述含水达托霉素制剂转化为固体药物达托霉素制剂,

[0043] 其中所述固体药物达托霉素制剂的特征在于500mg的固体药物达托霉素组合在2分钟或者更少的时间内在25℃溶解于10mL 0.9%氯化钠水溶液中。

[0044] 项10.项9的固体药物达托霉素制剂,其中包含至少92%纯的达托霉素,其根据表3和实施例4通过重建达托霉素溶液的高效液相色谱(HPLC)在214nm测量的达托霉素的吸光度(曲线下面积)除以总体曲线下面积的比值来计算。

[0045] 项11.项1-10中任一项的固体药物达托霉素制剂,其进一步的特征在于相比于通过将达托霉素和达托霉素-相关化合物在0.9%氯化钠水溶液稀释剂中冻干而获得的固体药物达托霉素制剂而言,所述达托霉素制剂在40℃在氮气下储存1个月后具有较低量的一种或者多种选自下述的物质:无水-达托霉素(图2)、达托霉素的β-异构体(图3)和达托霉素的内酯水解产物(图4),其中所述物质的量根据实施例4的方法通过HPLC在214nm进行检测。

[0046] 项12.液体药物达托霉素制剂,其具有增加的达托霉素化学稳定性,且通过如下获得:

[0047] a.形成包含达托霉素、50mM含有磷酸盐的缓冲剂和约15.0%蔗糖的pH为约7.0的达托霉素水溶液,

[0048] b.将所述含水达托霉素制剂转化为固体药物达托霉素制剂,然后

[0049] c.将所述固体药物达托霉素制剂在含水稀释剂中重建以形成液体药物达托霉素制剂。

[0050] 项13.项12的液体药物达托霉素制剂,其中所述液体药物达托霉素制剂针对静脉内给药来配制。

[0051] 项14.制品,包含项1-13中任一项的药物达托霉素制剂。

[0052] 项15.制备固体药物达托霉素制剂的方法,所述固体药物达托霉素制剂具有增加的达托霉素化学稳定性,所述增加的达托霉素化学稳定性通过在含水稀释剂中重建后3-14天在固体达托霉素制剂中的结构上类似于达托霉素的物质的形成速率降低所测量,其中所述结构上类似于达托霉素的物质选自无水-达托霉素(图2)、达托霉素的β-异构体(图3)和达托霉素的内酯水解产物(图4);所述结构上类似于达托霉素的物质的形成速率根据实施例4来测量;且所述方法包括:

[0053] a.形成包含达托霉素和约5.0-20.0%w/v蔗糖的pH为约4.5至7.5的达托霉素水溶

液,且

[0054] b.将所述含水达托霉素制剂转化为固体药物达托霉素制剂。

[0055] 项16.项15的方法,其中所述达托霉素水溶液具有约7.0的pH且包含达托霉素、15%w/v蔗糖和50nM磷酸钠缓冲剂;且所述达托霉素水溶液通过冻干转化为固体药物达托霉素制剂。

[0056] 项17.项15-16中任一项的方法,其特征在于相对于在40℃保持6个月后通过实施例4的方法测量的不含蔗糖的固体药物达托霉素制剂中的达托霉素的纯度百分数而言,通过实施例4的方法测量的固体药物达托霉素制剂中的达托霉素的纯度百分数增加至少10%。

[0057] 项18.项17的方法,其中通过实施例5计算的40℃的达托霉素稳定性比率小于1.000。

[0058] 项19.项1-11中任一项的固体药物达托霉素制剂,其中通过实施例5计算的40℃的达托霉素稳定性比率小于1.000。

[0059] 项20.项1-11中任一项的固体药物达托霉素制剂,其中通过实施例5计算的40℃的达托霉素稳定性比率小于0.500。

[0060] 项21.项1-11中任一项的固体药物达托霉素制剂,其中通过实施例5计算的40℃的达托霉素稳定性比率小于0.300。

附图说明

[0061] 图1为达托霉素的化学结构。

[0062] 图2为无水-达托霉素的化学结构。

[0063] 图3为达托霉素的β-异构体的化学结构。

[0064] 图4为达托霉素的内酯水解产物的化学结构。

[0065] 图5为表6,其列出优选的达托霉素组合物的实例。这些组合物制备为液体溶液,然后冻干以提供在含水药物稀释剂中在小于2分钟的时间内重建的固体药物达托霉素制剂(包括在小于1分钟的时间内重建的组合物)。在表6中,“重建时间”是指“制剂(固态)”栏中所述的约500mg冻干达托霉素组合物在室温(约25℃)在10mL 0.9%氯化钠水溶液中溶解所需的时间。

[0066] 图6为表7,其列出其它达托霉素组合物的实例。这些组合物制备为液体溶液,然后冻干以提供在含水药物稀释剂中在2分钟或者更长的时间内重建的固体药物脂肽制剂。在表7中,“重建时间”是指约500mg冻干达托霉素溶液在室温(约25℃)在10mL 0.9%氯化钠水溶液中溶解所需的时间。

[0067] 图7为表8,其列出含有糖的达托霉素组合物的实例。

[0068] 图8为表9,其显示根据实施例4各种达托霉素制剂所测量和计算的总体达托霉素纯度的变化百分数。

具体实施方式

[0069] 具有加速重建的脂肽组合物

[0070] 在本发明的第一个实施方案中,提供了具有小于5分钟的在含水药物稀释剂中的

重建时间的固体药物脂肽制剂。例如,通过冻干包含甘氨酸或者一种或者多种糖的达托霉素溶液而制备的500mg的固体达托霉素药物脂肽制剂可在10mL 0.9%氯化钠水溶液中在室温(约25℃)在4分钟或者更少的时间内溶解(包括4、3、2、1和小于1分钟的溶解时间)。

[0071] 不预期地,相比于由较低pH(例如4.7)的可比较的液体脂肽制剂获得的其它相同的固体药物脂肽制剂而言,由pH为约7.0的液体脂肽制剂获得的某些固体药物脂肽制剂以较快的速率在含水药物稀释剂中重建。例如,pH值为4.7和7.0的具有相同组成(不含糖或者甘氨酸)的两份达托霉素水溶液在冻干后分别形成在0.9%氯化钠水溶液稀释剂中以5.0分钟(对于pH 4.7的溶液)和1.4分钟(对于pH 7.0的溶液)重建的粉末(参见表6和表7)。此外,将甘氨酸或者糖(优选地,一种或者多种非还原性糖)加入至达托霉素制剂中同样增加了所得的固体药物脂肽制剂的重建速率。

[0072] 具有加快的重建速率的固体药物脂肽制剂可由脂肽水溶液在适当的pH(例如4.7-7.0)和温度(例如2-10℃)获得。一般而言,固体药物脂肽制剂可由脂肽水溶液在高于脂肽的等电点的pH制备。优选地,所述脂肽包括达托霉素(图1)。制备固体药物达托霉素制剂的优选方法在实施例2a和2b中有述。固体药物达托霉素制剂可由达托霉素水溶液在高于达托霉素的等电点的pH(例如高于约3.7或者3.8的pH,包括4.5、4.7的pH值以及其它本申请披露的较高的pH值)且在2-10℃的温度制备。所述达托霉素可在冷冻的无菌注射用水(sWFI)溶液中以125-130mg/mL的浓度在pH 3.0以及随后调节为理想pH(通过加入氢氧化钠(例如3.0-10.0N,包括3.0N和10.0N))的pH在约2-10℃的温度来获得。所述pH可例如通过加入氢氧化钠、盐酸、磷酸和/或者乙酸来调节。

[0073] 缓冲剂任选加入至pH高于约4.7的脂肽水溶液中。缓冲剂可包括例如,包括磷酸根、枸橼酸根、马来酸根或者碳酸根部分或者它们的组合,以及药用抗衡离子的试剂。缓冲剂的量可基于缓冲剂与达托霉素的摩尔比(例如表6所述)进行选择。缓冲剂可以无水或者含水形式加入。缓冲剂的具体实例为磷酸的钠盐或者钾盐、硼酸的钠盐或者钾盐、枸橼酸的钠盐或者钾盐、碳酸的钠盐或者钾盐、磷酸钠(例如磷酸氢二钠)、TRIS(三(羟基甲基)氨基甲烷和马来酸盐。在一个方面,所述缓冲剂选自磷酸氢二钠(Na_2HPO_4)、枸橼酸钠、碳酸氢钠、组氨酸一盐酸盐TRIS和马来酸盐。对于达托霉素水溶液,所述缓冲剂优选包括加入至pH为约4.5-6.0(优选地pH为约5.0)的达托霉素水溶液的约50mM磷酸盐缓冲剂(例如磷酸氢二钠)。可在加入缓冲剂之前,通过在冷冻条件(2-10℃)下加入3N氢氧化钠提高酸性脂肽水溶液(例如pH为约3.0)的pH。

[0074] 一种或者多种糖(例如非还原性糖)和/或者甘氨酸可加入至脂肽水溶液中,之后将溶液转化为药物脂肽制剂(例如通过冻干)。优选地选择甘氨酸或者一种或者多种糖与脂肽水溶液的组的量和方式以提供液体脂肽溶液,其可随后调节为约6.5至7.5的pH(例如通过在约2-10℃加入3N氢氧化钠)。对于液体达托霉素制剂,优选地通过在适当温度(例如2-10℃)搅拌来合并甘氨酸和/或者一种或者多种糖。所述一种或者多种糖优选为非还原性糖,尽管达托霉素水溶液可由甘氨酸、海藻糖、蔗糖、甘露醇、乳糖、麦芽糖、果糖、右旋糖以及它们的组合在约5.0或者更高的pH来制备。可选择脂肽与甘氨酸和/或者一种或者多种糖的总量的摩尔比以获得具有在含水溶剂中更快的重建速率的固体组合物(例如表6中所述的组合物)。例如,液体达托霉素糖溶液优选包含[1.00:1.12]至约[1.00:8.98]的达托霉素:蔗糖摩尔比的达托霉素和蔗糖。

[0075] 在合并脂肽、一种或者多种糖或者甘氨酸以及一种或者多种缓冲剂之后,但在将液体脂肽溶液转化为固体药物制剂之前,脂肽溶液的pH可调节为约6.5-7.5。优选地,所述脂肽包含达托霉素,且在转化为固体形式之前,但在加入一种或者多种缓冲剂和甘氨酸和/或者一种或者多种糖之后,所述液体达托霉素制剂调节为约6.5-7.0的pH且最优选地调节为约7.0的pH。图5(表6)描述了优选的液体达托霉素组合物的实例,其冻干以提供在含水稀释剂中快速重建(溶解)的固体药物脂肽制剂。对于表6中含有甘氨酸和非还原性糖的每种组合物,500mg的固体达托霉素糖组合物在0.9%氯化钠水溶液中在小于1分钟的时间内溶解。相反地,相比于表6中的组合物,由pH为约4.7的液体达托霉素组合物获得的表7(图3)中所述的许多固体药物制剂具有较长的重建时间(例如表7中所述的500mg的固体药物达托霉素组合物需要2分钟或者更长时间在10mL 0.9%氯化钠水溶液稀释剂中在25℃重建)。

[0076] 液体脂肽制剂可通过任何适当方法包括冻干、喷雾干燥或者流化床干燥来转化为固体药物脂肽组合物。实施例3描述了在测量表6中同时提供的重建时间之前,用于将表6中的某些液体达托霉素制剂转化为固体药物达托霉素制剂的冻干方法。固体达托霉素组合物可为冻干、冷冻干燥、喷雾干燥、流化床干燥、喷雾凝结、沉淀或者结晶的粉末或者无定形固体。在一个方面,所述粉末为冻干或者喷雾干燥的粉末。在本发明的另一个方面,所述粉末为冻干的粉末。

[0077] 固体药物达托霉素制剂中的达托霉素与糖的摩尔比优选在约[1:1.12]至约[1:21.32]的范围内。例如,固体药物达托霉素制剂可包含具有以下达托霉素与蔗糖的摩尔比的蔗糖:约[1:1.12]至约[1:8.98],包括[1:4.49]至[1:8.98]、[1:6.73]至[1:8.98]、[1:1.12]、[1:1.344]、[1:1.792]、[1:2.24]、[1:2.688]、[1:3.136]、[1:3.584]、[1:4.032]、[1:4.49]、[1:4.928]、[1:5.376]、[1:5.824]、[1:6.272]、[1:6.73]、[1:7.168]、[1:7.616]、[1:8.064]、[1:8.512]或者[1:8.98]的达托霉素:蔗糖摩尔比。在一个方面,赋形剂为甘露醇且达托霉素与甘露醇的摩尔比为约[1:2.52]至约[1:5.04]。在另一个方面,达托霉素与甘露醇的摩尔比为[1:2.52]、[1:3.36]、[1:4.20]或者[1:5.04]。在另一个方面,所述赋形剂为蔗糖且达托霉素与蔗糖的摩尔比为约[1:1.12]至约[1:8.98]。在另一个方面,所述达托霉素与蔗糖的摩尔比为[1:4.49]至约[1:8.98]。在另一个方面,所述达托霉素与蔗糖的摩尔比为约[1:6.73]至约[1:8.98]。在另一个方面,所述达托霉素与蔗糖的摩尔比为[1:1.12]、[1:1.344]、[1:1.792]、[1:2.24]、[1:2.688]、[1:3.136]、[1:3.584]、[1:4.032]、[1:4.49]、[1:4.928]、[1:5.376]、[1:5.824]、[1:6.272]、[1:6.73]、[1:7.168]、[1:7.616]、[1:8.064]、[1:8.512]或者[1:8.98]。在另一个方面,所述赋形剂为海藻糖且达托霉素与海藻糖的摩尔比为[1:2.13]至约[1:21.32]。在另一个方面,所述达托霉素与海藻糖的摩尔比为[1:2.13]、[1:2.556]、[1:3.408]、[1:4.26]、[1:5.112]、[1:5.964]、[1:6.816]、[1:7.668]、[1:8.53]、[1:9.372]、[1:10.224]、[1:11.076]、[1:11.928]、[1:12.78]、[1:13.632]、[1:14.484]、[1:14.91]、[1:15.336]、[1:16.188]、[1:17.04]、[1:17.892]、[1:18.744]、[1:19.592]、[1:20.448]或者[1:21.32]。

[0078] 固体药物脂肽组合物可重建且与一种或者多种药用稀释剂合并以获得用于肠胃外给药的药物组合物。在重建液体组合物中达托霉素与稀释剂的比值优选在25mg/mL与200mg/mL之间。例如,包含达托霉素的冻干组合物可在小瓶中通过将0.9%氯化钠水溶液加入至冻干组合物中来重建。重建达托霉素溶液可与药用稀释剂合并且静脉内给药。药用稀

释剂包括无菌注射用水 (sWFI)、0.9% 无菌氯化钠注射液 (sSCI)、抑菌性注射用水 (bWFI) 和林格溶液。适当稀释剂的额外的实例可在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., A.R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1985 中找到。所述稀释剂可为无菌注射用水或者无菌氯化钠注射液。优选的稀释剂为 sWFI 或者乳酸盐林格注射液。优选地, 所述稀释剂并未缓慢加入同时以 45 度角旋转。同样优选地, 在加入稀释剂后, 在振动之前, 含有达托霉素的小瓶并未平稳静置 10 分钟。

[0079] 任选地, 所述稀释剂进一步包括药用防腐剂。在一个方面, 所述防腐剂为苯甲醇、三氯叔丁醇、间甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、苯酚、苯氧乙醇、对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、乙酸苯基汞、硝酸苯基汞、苯扎氯铵、氯甲酚、苯基汞盐和羟苯甲酯。

[0080] 一种重建方法包括将稀释剂快速加入至含有表 6 的冻干达托霉素组合物的小瓶中, 接着在需要时回荡小瓶。所述稀释剂优选为 sWFI 或者 sSCI。例如, 所述稀释剂可在 1-60 秒的时间内, 更优选地在 1-30 秒的时间内加入, 且最优选地所述稀释剂在小于 20 秒的时间内加入。优选地, 组合物中达托霉素的重量与稀释剂的体积比在 25mg/mL 与 200mg/mL 的范围内。

[0081] 包含达托霉素的肠胃外药物组合物可根据认可的适应症通过静脉内输注来给药。例如, 针对治疗复杂性皮肤和皮肤结构感染, 用于注射的达托霉素可在 0.9% 氯化钠中静脉内给药, 每 24 小时给药一次, 给药 7-14 天。

[0082] 具有增加的达托霉素化学稳定性的组合物

[0083] 不预期地, 将达托霉素与一种或者多种非还原性糖 (例如蔗糖、海藻糖、蔗糖和甘露醇) 在固体药物制剂中合并增强了达托霉素在固体和重建液体相中的化学稳定性。通过比较来自贮存于已知时间段 (例如至多 12 个月) 已知条件 (例如恒温) 下的多个固体样品的总体达托霉素纯度的测量结果来测量达托霉素化学稳定性。根据实施例 4 通过高效液相色谱 (HPLC) (使用表 3 中的参数) 测量各个样品的达托霉素总体纯度。此外, 相对于选自无水-达托霉素 (图 2)、达托霉素的 β -异构体 (图 3) 和达托霉素的内酯水解产物 (图 4) 的物质的量而言来测量达托霉素 (图 1) 在重建达托霉素溶液中的量。类似地, 为了确定达托霉素在重建达托霉素溶液中的化学稳定性, 在制备重建达托霉素溶液之后至多 14 天, 根据实施例 4 在不同的时间间隔重复进行达托霉素在重建达托霉素溶液中的纯度的 HPLC 测量和计算。

[0084] 在一个方面, 具有增加的达托霉素稳定性的固体药物达托霉素制剂可包含达托霉素和有效增加达托霉素在固体达托霉素制剂中的总体稳定性的量的非还原性糖, 如根据实施例 4 通过总体达托霉素纯度所测量。在另一个方面, 相比于不含甘氨酸或者糖的达托霉素制剂的稳定性而言, 具有增加的达托霉素稳定性的固体药物达托霉素制剂可包含达托霉素和非还原性糖, 所述非还原性糖的量有效降低选自无水-达托霉素 (图 2)、达托霉素的 β -异构体 (图 3) 和达托霉素的内酯水解产物 (图 4) 的物质在作为固体和/或者液体重建形式的达托霉素制剂中的量 (如通过实施例 4 所测量)。

[0085] 相比于不含甘氨酸或者糖的达托霉素制剂而言, 具有增加的达托霉素稳定性的固体药物达托霉素制剂可包含达托霉素和有效增加达托霉素的化学稳定性的量的糖, 如通过达托霉素在作为固体形式的达托霉素制剂中的总体纯度的变化所测量, 其中所述达托霉素纯度根据实施例 4 测量。

[0086] 如在实施例 5 中所述, 具有增加的脂肽化学稳定性的固体脂肽组合物包含非还原

性糖(例如诸如蔗糖或者海藻糖);或者非还原性糖的组合(例如蔗糖和海藻糖)。在根据实施例4重建之后,测量在各个固体达托霉素药物制剂中的达托霉素的纯度(或者将重建溶液冷冻并在解冻所述重建溶液之后,根据实施例4确定达托霉素纯度)。相比于选自无水-达托霉素(图2)、达托霉素的 β -异构体(图3)和达托霉素的内酯水解产物(图4)的物质而言,在重建后包含非还原性糖的固体药物达托霉素制剂可含有更多的达托霉素(图1)。相比于不含非还原性糖的固体达托霉素制剂而言,在至少6个月的时间内,含有非还原性糖的优选的固体药物达托霉素制剂具有增加的达托霉素纯度(以及增加的贮存稳定性(shelf stability))。如在实施例5中所述,固体达托霉素制剂在小瓶中在不同温度范围(例如2-8℃、25℃和40℃)贮存不同的时间段(例如1个月、2个月、3个月和6个月),接着重建固体制剂,然后检测达托霉素和结构上类似于达托霉素的物质在重建液体组合物中的量,如在实施例4中所述。

[0087] 如在实施例6中所述,相比于不含任何糖的重建达托霉素制剂而言,在含有一种或者多种非还原性糖的重建液体药物达托霉素制剂中的达托霉素不预期地显示改善的化学稳定性。含有非还原性糖的重建达托霉素制剂的增加的化学稳定性通过比较根据实施例4对贮存于5℃、25℃和40℃的温度的样品进行多达14天的总体达托霉素纯度的测量结果的差异来进行测量。例如,在多达14天的时间内,在含有约15.0-20.0%蔗糖的冷冻(例如2-10℃)的重建达托霉素制剂中的达托霉素的纯度(根据实施例4测量并计算)不预期地大于不含任何糖的重建达托霉素制剂中的达托霉素的纯度。重建达托霉素制剂可与一种或者多种药用稀释剂合并以获得用于肠胃外给药的药物组合物(例如在用于静脉内给药的容器诸如袋子或者注射器中形成或者贮存)。

[0088] 为了评估达托霉素在重建溶液中的化学稳定性,在重建(或者如果是冷冻的话,解冻)后的多个时间间隔包括至多14天(3、7和14天)的时间段测量达托霉素的纯度。达托霉素在重建液体组合物中的化学稳定性在实施例6所述的不同时期后根据实施例4通过测量达托霉素纯度来测量。相比于具有较低的达托霉素化学稳定性的组合物而言,具有增加的达托霉素化学稳定性的组合物具有较高的相对于图2-4中的结构上类似于达托霉素的物质的总体检测量的达托霉素的检测量(如通过实施例4的方法所测量)。

[0089] 具有改善的化学稳定性的固体达托霉素制剂(作为固体和/或者重建液体形式)通过将达托霉素与非还原性糖包括蔗糖和海藻糖以及非还原性糖诸如蔗糖和甘露醇的组合合并来制备。

[0090] 在一些实施方案中,固体和液体达托霉素制剂包含至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%或者至少98%纯的达托霉素,如经实施例4所测量。优选地,固体药物达托霉素制剂的特征在于至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%或者至少98%的根据表3在214nm检测的总体HPLC峰面积由重建形式的固体药物达托霉素制剂中的达托霉素根据实施例4的方法获得。

[0091] 在一些固体药物达托霉素制剂中,至少92wt%、至少93wt%、至少94wt%、至少95wt%、至少96wt%、至少97wt%或者至少98wt%的制剂由达托霉素以及甘氨酸或者一种或者多种非还原性糖组成,其中所述药物达托霉素制剂的特征在于约500mg的固体药物达托霉素制剂在小于约2分钟的时间内溶解于约10mL的含水稀释剂(例如0.9%氯化钠水溶液)中。

[0092] 具有增加的重建和在粉末和重建形式中增加的达托霉素稳定性的优选的固体达托霉素制剂包括包含达托霉素、蔗糖和磷酸盐缓冲剂的固体达托霉素制剂;其中

[0093] a.所述固体达托霉素制剂包含至少92%纯的达托霉素,其根据表3通过重建达托霉素溶液的高效液相色谱(HPLC)在214nm测量的达托霉素在214nm的吸光度(曲线下面积)除以总体曲线下面积的比值来计算;且

[0094] b.所述固体达托霉素制剂通过如下获得:

[0095] i.形成包含105mg/mL (10.5%w/v) 达托霉素、7.1mg/mL (50mM) 磷酸氢二钠缓冲剂和150mg/mL (15%w/v) 蔗糖的pH为约7.0的达托霉素水溶液;且

[0096] ii.将含水达托霉素制剂转化为固体达托霉素制剂。

[0097] 优选的固体达托霉素制剂由包含约2.5-25.0%w/v的一种或者多种非还原性糖(例如蔗糖、海藻糖和甘露醇)以及任选进一步包含一种或者多种缓冲剂诸如磷酸氢二钠的达托霉素溶液获得。特别优选的固体达托霉素制剂通过冻干或者喷雾干燥含有达托霉素和蔗糖(且任选进一步含有约50mM磷酸氢二钠)的pH为约4.5至7.0(包括例如pH值为4.7-7.0)的液体溶液来制备。

[0098] 本发明也提供了含有固体达托霉素制剂的制品(例如,具有用于将含水稀释剂注射至小瓶的装置诸如自动包封的可刺穿的膜的封闭密封的小瓶),以及含有配制用于肠胃外给药且包含溶解于含水稀释剂中的固体达托霉素制剂的达托霉素产物的产品(例如适用于静脉内给药达托霉素产物的袋子或者注射器)。

[0099] 优选地,500mg的固体药物达托霉素组合物在25℃在1分钟或者更少的时间内溶解于10mL 0.9%氯化钠水溶液。达托霉素水溶液的pH可调节为至少4.7的pH,之后将非还原性糖溶解于含有达托霉素的水溶液中。任选地,所述达托霉素制剂通过将缓冲剂加入至达托霉素水溶液,之后将非还原性糖溶解于含有达托霉素的水溶液中来制备。所述液体达托霉素制剂可具有约105mg/mL的达托霉素浓度。液体达托霉素制剂中的糖可选自海藻糖、蔗糖、甘露醇、乳糖、麦芽糖、果糖、右旋糖以及它们的组合。在一个优选的实例中,500mg的固体药物达托霉素组合物在25℃在1分钟或者更少的时间内溶解于10mL 0.9%氯化钠水溶液中,且所述固体药物达托霉素制剂通过如下制备:

[0100] a.形成pH为约4.7-5.0的达托霉素水溶液;

[0101] b.将包含磷酸盐、枸橼酸盐、马来酸盐或者它们的组合的缓冲剂加入至达托霉素水溶液中;

[0102] c.将非还原性糖溶解于含有达托霉素的水溶液中以形成缓冲的达托霉素糖制剂;

[0103] d.调节缓冲的达托霉素糖制剂的pH至约7.0;且

[0104] e.冻干所述缓冲的达托霉素糖制剂以形成固体药物达托霉素组合物。固体药物达托霉素制剂的其它实例可通过如下制备:

[0105] a.形成pH为约4.7-5.0的达托霉素水溶液;

[0106] b.将包含磷酸盐、枸橼酸盐、马来酸盐或者它们的组合的缓冲剂加入至达托霉素水溶液中;

[0107] c.将糖溶解于含有达托霉素的水溶液中以形成达托霉素糖制剂,所述糖选自海藻糖、蔗糖、甘露醇、乳糖、麦芽糖、果糖、右旋糖和它们的组合;

[0108] d.调节达托霉素糖制剂的pH至约7.0;且

[0109] e.冻干所述达托霉素糖制剂以形成固体药物达托霉素组合物。

[0110] 制备具有在0.9%氯化钠水溶液稀释剂中加快的重建时间的冻干达托霉素药物制剂的方法可包括以下步骤：

[0111] a.形成pH为约4.7-5.0的达托霉素水溶液；

[0112] b.将包含磷酸盐、枸橼酸盐、马来酸盐或者它们的组合的缓冲剂加入至达托霉素水溶液中；

[0113] c.将糖溶解于含有达托霉素的水溶液中以形成含有约2.5%至约25%的糖的缓冲的达托霉素糖制剂，所述糖选自海藻糖、蔗糖、甘露醇、乳糖、麦芽糖、果糖、右旋糖和它们的组合；

[0114] d.调节缓冲的达托霉素糖制剂的pH至约6.5至7.5；且

[0115] e.冻干所述缓冲的达托霉素糖制剂以形成固体药物达托霉素组合物。

[0116] 优选地，500mg的冻干达托霉素组合物在25℃在1分钟或者更少的时间内溶解于10mL 0.9%氯化钠水溶液中。所述缓冲的达托霉素糖制剂优选包含磷酸盐和约2.5%至约25%的糖。

[0117] 实施例

[0118] 下述实施例为示例性的且不限本申请所述的本发明。

[0119] 改善的达托霉素固体制剂通过以下获得：(a)如实施例2a和2b所述由含有达托霉素和一种或者多种糖或者甘氨酸的溶液形成固体药物制剂，且(b)如实施例3所述，将达托霉素溶液转化为固体药物制剂(例如通过冻干或者喷雾干燥)。随后可通过加入含水稀释剂以在约4分钟或者更少的时间内溶解固体药物制剂来重建固体药物制剂。优选地，所述固体药物达托霉素制剂在25℃(任选轻微搅拌)在约1分钟或者更少的时间内在含水稀释剂中溶解。

[0120] 根据销售商品名为**CUBICIN®**(即不含甘氨酸或者糖的达托霉素)的用于注射的达托霉素的包装说明书：

[0121] “CUBICIN 500mg小瓶的内容物应使用如下无菌操作来重建：

[0122] 注意：为了最小化起泡，在重建过程中或者在重建之后避免剧烈振摇或者振荡小瓶。

[0123] 1.由CUBICIN小瓶移去聚丙烯翻转盖帽以暴露橡皮塞的中心部分。

[0124] 2.经橡皮塞的中心部分将10mL 0.9%氯化钠注射液缓慢转移至CUBICIN小瓶内，将转移针头指向小瓶壁。

[0125] 3.保证通过轻微旋转小瓶使整个CUBICIN产品湿润。

[0126] 4.使产品平稳静置10分钟。

[0127] 5.需要时，轻微旋转或者涡旋小瓶内容物几分钟以获得完全重建溶液。

[0128] 相反地，相比于不含糖或者甘氨酸的达托霉素，改善的达托霉素固体制剂在含水稀释剂中更快地重建。特别优选的固体制剂可在含水稀释剂中在25℃在小于2分钟的时间内重建，更优选地在25℃在小于约1分钟的时间内重建。表6(图5)和表5(图6)提供了对于各个固体达托霉素制剂的重建时间，其通过测量500mg的固体达托霉素制剂在10mL 0.9%氯化钠水溶液稀释剂中在约25℃溶解所需的时间来获得。

[0129] 此外，实施例描述了改善的达托霉素固体制剂，其提供了达托霉素在实施例5中所

述的固体形式中以及在实施例6中所述的重建液体形式中的较好的化学稳定性。相比于选自无水-达托霉素(图2)、达托霉素的 β -异构体(图3)和达托霉素的内酯水解产物(图4)的物质而言,所述改善的达托霉素制剂可包含更多的达托霉素,如经实施例4的HPLC方法所测量。优选地,所述固体达托霉素制剂通过如下获得:将液体达托霉素溶液转化为固体形式,随后根据实施例4重建固体形式,且根据表3中的HPLC参数在重建液体中测量在214nm的总体HPLC峰面积,其中至少92%得自重建溶液中的达托霉素。所述固体达托霉素制剂由达托霉素、一种或者多种选自蔗糖、海藻糖和甘露醇的糖、药用盐(例如氯化钠)、一种或者多种缓冲剂诸如磷酸氢二钠以及提供至多8%的214nm的总体HPLC峰面积的物质(根据表3中的HPLC参数在实施例4中形成的重建液体中测量)组成。

[0130] 表8(图7)描述了各个达托霉素药物组合物。在表8中,名称“各个存在组分的摩尔比”是指达托霉素与按[B]、[C]和[D]所列组分(存在时)的以该顺序的摩尔比。例如,如果组合物包含达托霉素[A]和一种赋形剂[B],则摩尔比将表示为[A]:[B]。如果组合物包含两种赋形剂[B]和[C],则摩尔比将表示为达托霉素[A]:赋形剂[B]:赋形剂[C]等。如果组合物包含达托霉素[A]以及赋形剂[B]和缓冲剂[D],则摩尔比将表示为[A]:[B]:[D]。

[0131] 表6(图5)提供了在含水稀释剂中在小于2分钟的时间内重建的达托霉素组合物的非限制性实例。表7(图6)提供了在含水稀释剂中在约2分钟或者更长时间内重建的其它达托霉素组合物的实例。表6和表7中的不含糖或者甘氨酸的达托霉素组合物通过方法A(实施例1a)或者方法B(实施例1b)随后通过实施例3的冻干来获得。表6和表7中的含有糖或者甘氨酸的达托霉素组合物通过方法A(实施例2a)或者方法B(实施例2b)随后通过实施例3的冻干来获得。表6和7中的摩尔比基于表1中的分子量来计算。

[0132] 表1:达托霉素和赋形剂的分子量

[0133]	达托霉素	1620.67
	磷酸盐缓冲剂	141.96
	蔗糖	342.3
	乳糖	342.3
	麦芽糖	342.12
	海藻糖	180.16
	果糖	180.16
	右旋糖	180.16
[0134]	甘露醇	182.17
	甘氨酸	75.07

[0135] 将进一步参照下述非限制性实施例来理解本发明。提供下述实施例仅用于示例说明的目的且不应理解为以任何方式限制本发明的范围。

[0136] 实施例1A:比较制备方法A(在pH 4.7冻干不含糖或者氨基酸的达托霉素)

[0137] 不含糖或者甘氨酸的比较达托霉素制剂的复合在冷冻(2-10°C)条件下进行。达托霉素活性药物成分(API)作为125-130mg/mL的浓度范围的pH 3.0的冷冻液体来提供。通过获得液体达托霉素API(例如解冻以约3.0的pH提供的冷冻的达托霉素API),随后使用3N NaOH将pH调节为约4.7的目标pH来开始复合。将总体溶液(bulk solution)用sWFI进一步稀

释为105mg/mL的目标浓度且混合以保证溶液均匀(同样在2-10℃)。将总体产物溶液0.2μm滤过并填充至10mL小瓶中,随后根据在实施例3中阐述的当前冻干周期进行冻干。将药物产物制剂在氮气下封塞并密封。

[0138] 实施例1B:比较制备方法B(在pH 7.0冻干不含糖或者氨基酸的达托霉素)

[0139] 总体制剂的复合在冷冻(2-10℃)条件下进行。达托霉素API作为125-130mg/mL的浓度范围的pH 3.0的冷冻液体来提供。通过解冻API随后在冷冻(2-10℃)条件下使用3N NaOH将pH调节为约7.0的目标pH,随后用sWFI稀释为105mg/mL的目标浓度且混合以保证溶液均匀来复合所述总体制剂。将配制的药物产物0.2μm滤过并填充至10mL小瓶中,随后根据在实施例3中阐述的修改的冻干周期进行冻干。将药物产物制剂在氮气下封塞并密封。

[0140] 实施例2A:制备方法A(在pH 4.7冻干)

[0141] 改善的达托霉素制剂的复合在冷冻(2-10℃)条件下进行。达托霉素活性药物成分(API)作为125-130mg/mL的浓度范围的pH 3.0的冷冻液体来提供。通过获得液体达托霉素API(例如解冻以约3.0的pH提供的冷冻的达托霉素API),随后使用3N NaOH将pH调节为约4.7的目标pH,接着加入一种或多种糖(例如蔗糖)来开始复合。将总体溶液用sWFI进一步稀释为105mg/mL的目标浓度且混合以保证溶液均匀(同样在2-10℃)。将总体产物溶液0.2μm滤过并填充至10mL小瓶中,随后根据在实施例3中阐述的当前冻干周期进行冻干。将药物产物制剂在氮气下封塞并密封。所述糖作为粉末或者适当溶液形式诸如sWFI来加入。

[0142] 实施例2B:制备方法B(在pH 7.0冻干)

[0143] 改善的达托霉素制剂的复合在冷冻(2-10℃)条件下进行。达托霉素API作为125-130mg/mL的浓度范围的pH 3.0的冷冻液体来提供。通过解冻API,随后在冷冻(2-10℃)条件下使用3N NaOH将pH调节为约4.7的目标pH,接着加入缓冲剂(磷酸盐、枸橼酸盐等),随后加入甘氨酸或者一种或多种糖(蔗糖、海藻糖、甘露醇)来复合所述总体制剂。一旦赋形剂(糖、缓冲剂)完全溶解,所述溶液的pH用3N NaOH由4.7调节为7.0且用sWFI稀释为105mg/mL的目标浓度且混合以保证溶液均匀。将配制的药物产物0.2μm滤过并填充至10mL小瓶中,随后根据在实施例3中阐述的修改的冻干周期进行冻干。将药物产物制剂在氮气下封塞并密封。

[0144] 实施例3:经方法A和B制备的组合物的冻干

[0145] 将产物小瓶载入至5±4℃的冷冻干燥器中且随机分散于各个架子上。将组合物冷冻干燥,用氮气回填并真空封塞。一旦完成封塞,使用滤过氮气使冻干单元返回至大气压,并将产物小瓶移去以用铝封口封盖。对于各个制剂的周期参数汇总于表2中。

[0146] 表2:对于各个组合物的冻干周期参数的汇总

[0147]

步骤 编号	周期 A 制剂 1-8, 16, 17, 18, 70-79	周期 B 制剂 9-11, 13-15, 19	周期 C 制剂 12, 20-27	周期 D 制剂 35, 45, 50- 69
1	在 5 °C 载入产物且保持 60 分钟	在 5 °C 载入产物且保持 60 分钟	在 5 °C 载入产物且保持 60 分钟	在 5 °C 载入产物且保持 60 分钟
2	逐渐变温贮存(Ramp shelf), 历时 180 分钟至 -50° C 且保持 4 小时	逐渐变温贮存, 历时 180 分钟至 -50° C 且保持 4 小时	逐渐变温贮存, 历时 180 分钟至 -50° C 且保持 4 小时	逐渐变温贮存, 历时 180 分钟至 -50° C 且保持 4 小时
3	施用真空至 90 mTorr 且保持真空直到开始封塞	施用真空至 90 mTorr 且保持真空直到开始封塞	施用真空至 90 mTorr 且保持真空直到开始封塞	施用真空至 90 mTorr 且保持真空直到开始封塞
4	逐渐变温贮存, 历时 6 小时至 -10° C 且保持 NLT ¹ 40 小时	逐渐变温贮存, 历时 6 小时至 -17° C 且保持 NLT 40 小时	逐渐变温贮存, 历时 6 小时至 -25° C 且保持 NLT 40 小时	逐渐变温贮存, 历时 6 小时至 -15° C 且保持 NLT 40 小时
5	逐渐变温贮存, 历时 4 小时至 40° C 且保持 6 小时	逐渐变温贮存, 历时 4 小时至 40° C 且保持 6 小时	逐渐变温贮存, 历时 4 小时至 40° C 且保持 6 小时	逐渐变温贮存, 历时 4 小时至 40° C 且保持 6 小时

[0148]

步骤 编号	周期 A 制剂 1-8, 16, 17, 18, 70-79	周期 B 制剂 9-11, 13-15, 19	周期 C 制剂 12, 20-27	周期 D 制剂 35, 45, 50- 69
6	用氮气回冲室	用氮气回冲室	用氮气回冲室	用氮气回冲室
7	在 12.5 psia 封塞小瓶并中断真空	在 12.5 psia 封塞小瓶并中断真空	在 12.5 psia 封塞小瓶并中断真空	在 12.5 psia 封塞小瓶并中断真空

[0149] ¹NLT=不少于

[0150] 实施例4. 测量达托霉素和结构上类似于达托霉素的物质的量

[0151] 除非另作说明, 在含有达托霉素的重建液体水溶液中使用HPLC分析使用具有紫外(UV)检测器的Agilent 1100或者1200高效液相色谱仪器来测量达托霉素和三种结构类似于达托霉素的化合物(图2-4)的量。使用Waters Empower2FR5SPF build 2154软件来测量峰面积。除非另作说明, 固体达托霉素制剂的纯度百分数通过如下确定: 将500mg的固体达托霉素制剂在10mL含水稀释剂中重建以形成重建达托霉素溶液, 然后通过HPLC使用表3的HPLC参数测量重建样品在214nm的吸光度。达托霉素在固体达托霉素制剂中的纯度百分数通过根据表3通过214nm的重建达托霉素溶液的HPLC所测量的达托霉素在214nm的吸光度(曲线下面积)除以总体曲线下面积的比值和下式计算。对于92%纯的达托霉素样品, 将 ≥ 0.05 面积百分数的所有峰的总体峰面积的92%归因于达托霉素。

[0152] 此外, 三种结构上类似于达托霉素的物质的量可根据表3通过HPLC在214nm检测: 无水-达托霉素(图2)、达托霉素的 β -异构体(图3)和达托霉素的内酯水解产物(图4)。除非另作说明, 这些物质在固体达托霉素制剂中的量根据表3经HPLC通过如下测量: 将500mg的固体达托霉素制剂在10mL含水稀释剂中重建以形成重建达托霉素溶液, 然后使用表3中的

参数通过HPLC测量重建达托霉素在214nm的吸光度。

[0153] 表3

1. 溶剂递送系统:

模式: 等度泵送

流速: 1.5 mL/min

运行时间: 75 分钟

[0154] 2. 溶剂 A: 50%乙腈于 0.45% $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 中的溶液, pH 3.25

溶剂 B: 20%乙腈于 0.45% $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 中的溶液, pH 3.25

目标条件为约 45% 溶剂 A 和 55% 溶剂 B, 在 36.0 ± 1.5 分钟保留达托霉素; 但是, 可调节溶剂比例以实现理想的保留时间。

3. 自动进样冷却器: 5 (2 至 8) °C

4. 注射体积: 20 μL

5. 柱: IB-SIL (Phenomenex), C-8-HC, 5 μ , 4.6 mm x 250 mm
(或者等价物)

[0155] 6. 预柱: IB-SIL (Phenomenex), C-8, 5 μ , 4.6 mm x 30 mm
(或者等价物)

7. 检测波长: 214 nm

8. 柱温: 25 (22 至 28) °C.

9. 积分: 能够测量峰面积的计算机系统或者积分仪

[0156] 达托霉素的纯度基于HPLC数据计算, 如下计算:

[0157] • 各个结构上类似于达托霉素的物质的面积百分数使用以下等式计算:

[0158] 达托霉素和所有结构上类似于达托霉素的物质的面积百分数使用在214nm的吸光度确定。

[0159] 计算达托霉素和面积百分数 ≥ 0.05 的所有其它峰的面积,

[0160] 面积百分数 = $(A_i/A_{\text{tot}}) \times 100\%$

[0161] 其中:

[0162] 面积百分数 = 各个峰的面积百分数;

[0163] A_i = 各个峰的峰面积; 且

[0164] A_{tot} = 包含达托霉素的总体样品峰面积。

[0165] • 结构上类似于达托霉素的总体物质的面积百分数使用以下等式计算:

[0166] 结构上类似于达托霉素的总体物质的面积百分数等于各个物质的所有报道的面积百分数值的总和 ($= / > 0.05\%$ 的所有杂质的总和)

[0167] • *使用以下等式计算以面积百分数计的达托霉素的纯度百分数:

[0168] 达托霉素百分数 = $100\% - \text{结构上类似于达托霉素的总体物质的百分数}$ 。

[0169] 实施例5. 测量达托霉素在固体药物组合物中的化学稳定性

[0170] 该实施例显示相比于不含糖或者甘氨酸的达托霉素组合物以及含有某些还原性糖的达托霉素组合物而言, 固体药物达托霉素组合物在某些含有蔗糖、甘露醇、海藻糖和甘氨酸的优选的组合物中的增加的达托霉素化学稳定性。

[0171] 各个固体药物达托霉素组合物的化学稳定性通过在不同温度 (2-8°C、25°C 和 40

℃)将组合物置于小瓶中进行评价。固体药物达托霉素组合物通过将根据实施例2a(方法A, pH 4.7)或者实施例2b(方法B, pH 7.0)制备的液体组合物冻干或者喷雾干燥来获得。冻干根据实施例3来进行。使用实施例4的HPLC方法在通过将约500mg固体达托霉素制剂溶解于10mL 0.9%氯化钠水溶液中而形成的重建溶液中测量达托霉素以及三种达托霉素相关的杂质的量。针对保持在40℃的各个固体药物达托霉素组合物小瓶在0、1、2、3和6个月的测量结果对根据实施例4计算的总体达托霉素纯度进行绘图。针对每种固体药物达托霉素制剂计算最佳拟合至总体达托霉素纯度/月曲线的线性回归的斜率(斜率按总体达托霉素纯度百分数/月计)。

[0172] 表4的数据显示每种固体达托霉素制剂的斜率归一化于由不含蔗糖的用于注射的重建固体达托霉素获得的斜率的比例。参看表4, 栏A的比例由根据实施例2a的方法A制备的固体制剂获得(即由含有达托霉素的pH为4.7的溶液获得), 而栏B的比例由根据实施例2b的方法B制备的固体制剂获得(即由含有达托霉素且进一步含有50mM磷酸钠缓冲剂的pH为7.0的溶液获得)。具有“*”的比例来自最初通过喷雾干燥转化为固体的固体达托霉素制剂; 所有其它样品由最初通过冻干转化为固体的固体达托霉素制剂获得(实施例3)。表4中具有“NT”的条目并未测试。表4中的所有比例由相比于图2-4显示的结构上类似于达托霉素的物质而言达托霉素(图1)在40℃贮存的第0(即固体物质形成之后)个月、1个月、2个月、3个月和6个月的总体纯度的测量结果的线性回归获得, 其中根据实施例4检测并计算达托霉素和结构上类似于达托霉素的物质的量。表4中的比例表示达托霉素总体纯度相比于用于注射的达托霉素的比率的变化(针对方法A和方法B制剂, 归一化于1.00)。低于1.00的比例表示达托霉素总体纯度降低的减小的比例或者相比于不含蔗糖的用于注射的达托霉素产物中的达托霉素化学稳定性而言, 制剂中达托霉素增加的化学稳定性。因此, 表4中的比例越低, 相比于图2-4的结构上类似于达托霉素的物质而言, 在相应制剂中的达托霉素越稳定。

[0173] 表4: 相比于用于注射的达托霉素而言, 达托霉素总体纯度/月的变化百分数的比例(6个月)

[0174]	制剂 (在冻干或者喷雾干燥之前, 在溶液 中的% w/v)	合成方 法实施 例 2A	合成方 法实施 例 2B
	15.0% 蔗糖	0.16	0.04
	15.0% 蔗糖*	NT	0.04
	15.0% 蔗糖	NT	0.10
	5.0% 蔗糖 + 3.0% 甘露醇	0.48	0.10
	10.0% 蔗糖 + 3.0% 甘露醇	0.22	0.13

[0175]

20.0% 蔗糖	0.22	0.13
10.0% 蔗糖	0.21	0.15
5.0% 蔗糖 + 6.0% 甘露醇	0.45	0.16
2.5% 蔗糖 + 3.0% 甘露醇	0.60	0.17
2.5% 蔗糖 + 6.0% 甘露醇	0.56	0.18
10.0% 蔗糖 + 6.0% 甘露醇	0.24	0.20
25.0% 海藻糖	0.41	0.22
10.0% 海藻糖	0.47	0.26
6.0% 甘露醇	0.95	0.27
5.0% 蔗糖	0.35	0.27
2.5% 蔗糖	0.61	0.32
5.0% 海藻糖	0.67	0.35
2.5% 海藻糖	NT	0.42
5% 甘氨酸	0.97	0.74
达托霉素(不含糖或者甘氨酸)	1.00	1.00
20 % 乳糖	2.02	1.01
2.5% 乳糖	2.85	1.19
2.5% 麦芽糖	2.73	1.28
5% 麦芽糖	2.29	1.37
5% 乳糖	2.44	1.41
2.5% 果糖	NT	1.41
5 % 果糖	NT	1.57
5% 右旋糖:果糖	7.03	2.66
2.5% 右旋糖:果糖	8.11	2.69
5% 右旋糖	8.08	3.38
2.5% 右旋糖	9.90	3.51
15.0% 蔗糖 + 3.0% 甘露醇	0.14	NT
15.0% 蔗糖 + 6.0% 甘露醇	0.25	NT
17.5% 海藻糖	0.31	NT

[0176] NT=未测试

[0177] *=通过喷雾干燥而不是冻干来制备

[0178] 表4的数据显示含有15.0%蔗糖的固体药物达托霉素组合物中的达托霉素显示出相比于根据方法A(实施例2a)制备的制剂中的用于注射的达托霉素而言,约84%的达托霉素化学稳定性的增加,以及相比于根据方法B(实施例2b)制备的制剂中的用于注射的达托霉素而言,96%的达托霉素化学稳定性的增加。类似地,含有20.0%蔗糖的固体药物达托霉素显示出相比于方法A的不含蔗糖的达托霉素(即用于注射的达托霉素)而言,约78%的达托霉素化学稳定性的增加,以及相比于方法B的不含蔗糖的达托霉素(即用于注射的达托霉素)而言,87%的达托霉素化学稳定性的增加。因此,将15-20%蔗糖合并至冻干达托霉素组合物可增加至少78%且至多96%的达托霉素化学稳定性。相反地,表4也显示了达托霉素在

包含达托霉素和乳糖、麦芽糖、果糖和/或者右旋糖的制剂中约2-9倍的稳定性降低。因此,表4显示当与非还原性糖或者甘氨酸合并时,通过实施例2a和2b的方法(分别为方法A和B)制备的达托霉素是稳定的(相比于不含糖或者氨基酸的达托霉素而言),而达托霉素在含有还原性糖的制剂中稳定性降低。

[0179] 图8为表9,其显示根据实施例4各个达托霉素制剂测量且计算的总体达托霉素纯度的变化百分数。表9中的叙述“P04”是指含有磷酸氢二钠缓冲剂的制剂。表9中的叙述“pH”值是指制剂复合时的pH(即冻干以形成固体达托霉素制剂的达托霉素制剂溶液的pH,测试所述固体达托霉素制剂以获得表9中的数据)。NT=未测试。

[0180] 为了获得表9的数据,将每种固体达托霉素制剂在40℃保持不同时间段(1、2、3或者6个月),之后重建固体达托霉素制剂且根据实施例4的方法测量达托霉素纯度。

[0181] 表9显示达托霉素稳定性比率,其如下计算:

[0182] 1. 制备根据实施例1b复合的对照样品(不含糖或者甘氨酸的用于注射的达托霉素可商购产物)且在配制后根据实施例4测量对照样品的总体达托霉素纯度百分数;

[0183] 2. 在40℃贮存对照样品达一段给定时间后,根据实施例4测量对照样品的总体达托霉素纯度百分数,且由配制后的总体达托霉素纯度百分数减去贮存给定时间后的总体达托霉素纯度百分数以得到总体对照达托霉素纯度损失百分数;

[0184] 3. 在40℃贮存制剂达一段给定时间(例如1个月、2个月等)后,根据实施例4测量每个制剂的总体达托霉素纯度百分数,且由配制后的对照样品的总体达托霉素纯度百分数减去贮存给定时间后的总体达托霉素纯度百分数以得到总体制剂达托霉素纯度损失百分数;

[0185] 4. 通过用贮存给定时间段后针对每个制剂获得的总体制剂达托霉素纯度损失百分数(来自步骤3)除以贮存相同时间段后获得的总体对照纯度损失百分数(来自步骤2)来计算40℃的达托霉素稳定性比率:

[0186]

步骤3测量的总体制剂达托霉素纯度损失百分数

达托霉素稳定性比率 = $\frac{\text{步骤2测量的总体对照达托霉素纯度损失百分数}}{\text{步骤3测量的总体制剂达托霉素纯度损失百分数}}$

[0187] 重复步骤2-4以计算每个达托霉素稳定性比率。使用贮存与制剂相同的时间段的分开的对照样品来计算达托霉素稳定性比率。例如,针对在40℃贮存1个月后的制剂计算的达托霉素稳定性比值通过用针对制剂的步骤3的数值除以针对在40℃贮存1个月(即与步骤3分析的制剂相同的贮存时间和贮存条件)的对照的由步骤2获得的数值来获得。类似地,使用在与步骤3的制剂相同的条件下贮存2个月的对照样品来计算2个月的达托霉素稳定性比值。

[0188] 表9中达托霉素稳定性比值小于1.000表明相比于在40℃贮存相应时间后的不含糖或者甘氨酸的达托霉素对照样品(根据上述步骤1复合)而言,相应的制剂具有较高的达托霉素化学稳定性,如经样品制剂中较高的总体达托霉素纯度百分数所测量(经实施例4所测量)。优选组合物具有小于0.800,更优选小于0.500的达托霉素稳定性比率,且最优选地具有小于0.300的达托霉素稳定性比率。

[0189] 表9的数据显示相比于不含糖的达托霉素而言,含有非还原性糖的在pH 7.0用缓冲剂复合的达托霉素组合物的达托霉素通常在化学上更稳定(如通过在含水稀释剂中重建

后根据实施例4的改善的达托霉素纯度所测量)。值得注意的是,包含15%蔗糖的根据方法A(实施例2a)或者方法B(实施例2b)复合的制剂提供了在所有测试样品中非常高水平的达托霉素化学稳定性,以及相比于针对不含糖或者甘氨酸的可比较制剂0的达托霉素所观察的,提供了历时12个月的显著较高水平的达托霉素化学稳定性。相比于不含糖或者甘氨酸的达托霉素可比较制剂0而言,蔗糖-甘露醇制剂也提供了达托霉素化学稳定性的改善。例如与根据方法A(实施例2a)复合的15%蔗糖/6%甘露醇制剂不同,根据方法A(实施例2a)复合的所有10%蔗糖/3%甘露醇、10%蔗糖/6%甘露醇以及15%蔗糖/6%甘露醇制剂提供了显著改善的达托霉素稳定性。根据方法B(实施例2b)制备的5%甘氨酸制剂也提供了显著的达托霉素稳定性,而来自方法A(实施例2a)的相应的5%甘氨酸制剂不如不含糖或者甘氨酸的达托霉素(制剂0)稳定。相比于不含糖或者甘氨酸的达托霉素可比较制剂0而言,表9中含有蔗糖的所有达托霉素制剂显示增加的达托霉素化学稳定性(如经实施例4所测量)。

[0190] 实施例6. 测量液体重建药物组合物中的达托霉素的化学稳定性

[0191] 该实施例显示相比于不含蔗糖的可比较组合物而言,在含有蔗糖的重建药物达托霉素组合物中增加的达托霉素化学稳定性。

[0192] 各个液体药物达托霉素组合物的化学稳定性通过在不同温度(5℃和40℃)将组合物置于小瓶中来评价。液体重建药物达托霉素组合物通过将约500mg固体达托霉素制剂在10mL sWFI中重建来获得。每种固体达托霉素制剂通过冻干或者喷雾干燥根据实施例1(方法A,pH 4.7)或者实施例2(方法B,pH 7.0)制备的液体组合物来获得。根据实施例3进行冻干。达托霉素和达托霉素相关杂质的量使用实施例4的HPLC方法在通过溶解形成的重建溶液中测量。根据实施例4针对保持在5℃或者40℃的各个固体药物达托霉素组合物小瓶的第0、3、7和14天的测量结果来测量和计算达托霉素百分数。

[0193] 表5的数据显示每个测量结果的达托霉素百分数归一化于由不含蔗糖的用于注射的重建固体达托霉素获得的达托霉素百分数的量。参看表5,每个样品由经实施例1方法A制备的固体药物达托霉素组合物(即由含有达托霉素的pH为4.7的溶液获得)或者经实施例2方法B制备的固体药物达托霉素组合物(即由含有达托霉素且进一步含有50mM磷酸钠缓冲剂的pH为7.0的溶液获得)重建,如在“方法”栏中所指。按℃计的重建液体的温度指作“温度(℃)”。表5中低于1.000的数值表示对于给定温度相比于在第0天用于注射的达托霉素而言,较低的达托霉素纯度百分数。所有条目归一化于在相应温度用于注射的达托霉素的测量结果(例如在5℃采取的所有测量结果归一化于针对在5℃用于注射的达托霉素所测量的达托霉素百分数)。因此,相对于图2-4中的结构上类似于达托霉素的物质而言,表5中的数值越接近1.000,在相应制剂中的重建液体形式的达托霉素越稳定。

[0194] 表5:在重建溶液中测量的达托霉素百分数

[0195]

	方法	温度(°C)	0	3 天	7 天	14 天
用于注射的达托霉素	A	5	1.0000	0.9957	0.9900	0.9822
15.0% 蔗糖	B	5	0.9998	1.0003	0.9974	0.9977
6.0% 甘露醇	B	5	1.0003	0.9998	0.9992	0.9974
用于注射的达托霉素	A	25	1.0000	0.9394	0.8618	0.7410
15.0% 蔗糖	B	25	0.9998	0.9844	0.9609	0.9184
6.0% 甘露醇	B	25	1.0003	0.9846	0.9609	0.9196
用于注射的达托霉素	A	40	1.0000	0.6711	0.4145	NT
15.0% 蔗糖	B	40	0.9998	0.8752	0.7241	NT
6.0% 甘露醇	B	40	0.9996	0.8753	0.7207	NT

[0196] NT=未测试

[0197] 表5的数据显示14天后在25°C相比于用于注射的达托霉素(不含蔗糖)而言,含有15.0%蔗糖的液体重建药物达托霉素组合物中的总体达托霉素百分数显著地更稳定(对于蔗糖制剂为0.9184,而对于不含蔗糖的用于注射的达托霉素制剂为0.7410)。这表示在基本上由达托霉素、约15%蔗糖和50mM磷酸钠组成的重建组合物的存在下在重建溶液中的达托霉素化学稳定性的约23%的增加。因此,含有15.0%蔗糖的达托霉素制剂证实了令人惊讶地增强的室温达托霉素化学稳定性以及改善的重建后贮存期限。

[0198] 额外的示例性实施方案

[0199] 实施例支持的本发明的一些具体实施方案包括:

[0200] 1. 固体药物组合物,其包含达托霉素以及甘氨酸或者非还原性糖,其中所述组合物具有增加的重建速率,所述增加的重建速率的特征在于500mg的组合物在10mL 0.9%氯化钠水溶液中在轻微回荡条件下在25°C在5分钟或者更少的时间(具体地小于2分钟或者小于1分钟的时间)内)溶解。

[0201] 2. 具体实施方案1的药物组合物,其中所述组合物相比于冻干达托霉素具有增加的重建化学稳定性,所述重建在0.9%氯化钠水溶液中在25°C进行,其中所述增加的重建化学稳定性的特征在于相比于无水-达托霉素(图2)、达托霉素的 β -异构体(图3)和/或者达托霉素的内酯水解产物(图4)而言,达托霉素的量高于相应的冻干达托霉素的量。

[0202] 3. 具体实施方案1-2中任一项的药物组合物,其中所述组合物相比于冻干达托霉素具有增加的贮存化学稳定性,其中所述增加的贮存化学稳定性的特征在于当将组合物在40°C在氮气气氛下贮存至少3个月之后将两种样品在0.9%氯化钠水溶液中重建时,相比于无水-达托霉素(图2)、达托霉素的 β -异构体(图3)和/或者达托霉素的内酯水解产物(图4)而言,达托霉素的量高于相应的冻干达托霉素的量。

[0203] 4. 具体实施方案1-3中任一项的药物组合物,其中所述组合物通过包括如下的方法制备:

[0204] a. 形成包含达托霉素、缓冲剂以及非还原性糖或者它们的混合物或者甘氨酸的达托霉素水溶液;且调节pH为约5至8,具体为6.5至7.5或者约7,以及

[0205] b. 具体地通过冻干将达托霉素水溶液转化为固体组合物。

[0206] 5. 具体实施方案1-4中任一项的药物组合物,其中所述组合物包含有效降低达托霉素降解速率的量的非还原性糖或者其混合物(相比于缺乏所述非还原性糖的基本相同组

合物而言),其中降解速率定义为将组合物在40℃在氮气气氛下贮存至少3个月之后的各自的达托霉素损失。

[0207] 6.具体实施方案1-5中任一项的药物组合物,其中所述糖选自非还原性二糖、冻干后基本为无定形的糖、蔗糖、葡聚糖、海藻糖、甘露醇、山梨醇或者它们的组合。

[0208] 7.具体实施方案1-6中任一项的药物组合物,其中所述糖或者甘氨酸的使用量为约1至40wt.-%,具体为约5-20wt.-%或者约15wt.-%,基于总体组合物的重量。

[0209] 8.液体药物组合物,包含达托霉素以及足以降低达托霉素降解速率的量的选自蔗糖、海藻糖、甘露醇或者它们的混合物的糖(相比于通过将冻干的达托霉素在0.9%氯化钠水溶液中重建而获得的溶液而言),其中降解速率定义为将液体组合物在25℃贮存至少7天之后的各自的达托霉素损失。

[0210] 9.制备具体实施方案1-8中任一项的组合物的方法,包括:

[0211] a.提供达托霉素制剂;

[0212] b.加入至少一种赋形剂,其任选自山梨醇、甘露醇、蔗糖、甘氨酸、海藻糖、乳糖、麦芽糖、果糖和右旋糖;

[0213] c.任选加入pH调节剂以获得理想的pH;

[0214] d.任选用sWFI稀释步骤c的溶液;

[0215] e.任选滤过步骤d的溶液;以及

[0216] f.将组合物转化为粉末形式。

[0217] 10.固体药物组合物,包含达托霉素以及甘氨酸或者非还原性糖,其中所述组合物具有增加的重建速率,所述增加的重建速率的特征在于将500mg的组合物在轻微回荡下在25℃在5分钟或者更少的时间内特别是小于2分钟或者小于1分钟的时间内溶解于10mL 0.9%氯化钠水溶液;且其中所述固体药物组合物进一步的特征在于相比于通过将达托霉素和达托霉素-相关化合物在0.9%氯化钠水溶液稀释剂中冻干而获得的固体药物达托霉素制剂而言,所述达托霉素制剂在40℃在氮气下储存1个月后具有较低量的一种或者多种选自下述的物质:无水-达托霉素(图2)、达托霉素的β-异构体(图3)和达托霉素的内酯水解产物(图4),其中所述物质的量根据实施例4的方法通过HPLC在214nm检测。

[0218] 具体实施方案1-10中的任一项可涉及具有以下达托霉素稳定性比率的固体达托霉素制剂:小于1.000、小于0.900、小于0.800、小于0.700、小于0.600、小于0.500、小于0.400、小于0.300、小于0.200或者小于0.100,其中所述达托霉素稳定性比率根据实施例5在40℃计算。

[0219] 其它组合物包括粉末药物组合物,其包含达托霉素以及至少一种选自山梨醇、甘露醇、蔗糖、甘氨酸、海藻糖、乳糖、麦芽糖、果糖和右旋糖的赋形剂。

[0220] 权利要求1的组合物,包含:

[0221] a.500mg达托霉素;

[0222] b.714.3mg蔗糖;以及

[0223] c.35.5mg磷酸氢二钠,

[0224] 其中所述组合物在pH为约7复合。

[0225] 权利要求1的组合物,包含:

[0226] a.500mg达托霉素;

[0227] b. 476.2mg蔗糖;

[0228] c. 142.9mg甘露醇;以及

[0229] d. 35.5mg磷酸氢二钠,

[0230] 其中所述组合物在pH为约7复合。

[0231] 权利要求1的组合物,包含:

[0232] a. 500mg达托霉素;

[0233] b. 476.2mg蔗糖;

[0234] c. 285.8mg甘露醇;以及

[0235] d. 35.5mg磷酸氢二钠,

[0236] 其中所述组合物在pH为约7复合。

[0237] 在一些固体药物达托霉素制剂中,至少92wt%、至少93wt%、至少94wt%、至少95wt%、至少96wt%、至少97wt%或者至少98wt%的制剂(例如在重建后根据实施例4通过HPLC按照重量/体积来测量)由达托霉素和蔗糖组成,其中所述药物达托霉素制剂的特征在于约500mg的固体药物达托霉素制剂在小于7.0的pH在小于约1分钟的时间内溶解于约10mL含水稀释剂(例如0.9%氯化钠水溶液)中。在一些固体药物达托霉素制剂中,至少92wt%、至少93wt%、至少94wt%、至少95wt%、至少96wt%、至少97wt%或者至少98wt%的制剂(例如在重建后根据实施例4通过HPLC按照重量/体积来测量)由达托霉素、蔗糖和磷酸钠缓冲剂组成,其中所述药物达托霉素制剂的特征在于约500mg的固体药物达托霉素制剂在约7.0的pH在小于约1分钟的时间内溶解于约10mL含水稀释剂(例如0.9%氯化钠水溶液)中。在一种固体药物达托霉素制剂中,至少92wt%、至少93wt%、至少94wt%、至少95wt%、至少96wt%、至少97wt%或者至少98wt%的制剂(例如在重建后根据实施例4通过HPLC按照重量/体积来测量)由达托霉素、蔗糖和缓冲剂组成,其中所述药物达托霉素制剂的特征在于约500mg的固体药物达托霉素制剂在约7.0的pH在小于约1分钟的时间内溶解于约10mL含水稀释剂(例如0.9%氯化钠水溶液)中,且所述达托霉素制剂通过将包含15-20%w/v蔗糖的达托霉素溶液转化为达托霉素制剂(例如通过冻干或者喷雾干燥)来获得。在一种固体药物达托霉素制剂中,至少92wt%、至少93wt%、至少94wt%、至少95wt%、至少96wt%、至少97wt%或者至少98wt%的制剂(例如在重建后根据实施例4通过HPLC按照重量/体积来测量)由达托霉素、蔗糖和磷酸氢二钠组成,其中所述药物达托霉素制剂的特征在于约500mg的固体药物达托霉素制剂在约7.0的pH在小于约1分钟的时间内溶解于约10mL含水稀释剂(例如0.9%氯化钠水溶液)中,且所述达托霉素制剂通过将包含15-20%w/v蔗糖和50mM磷酸氢二钠的达托霉素溶液转化为达托霉素制剂(例如通过冻干或者喷雾干燥)来获得。

[0238] 在一些固体药物达托霉素制剂中,达托霉素提供了至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%或者至少98%的在214nm检测的HPLC峰面积(在重建后根据实施例4通过HPLC按照重量/体积来测量),且所述组合物由达托霉素、根据实施例3通过HPLC在214nm检测的其它物质、甘氨酸或者一种或者多种糖以及磷酸钠缓冲剂组成,其中所述药物达托霉素制剂的特征在于约500mg的固体药物达托霉素制剂在约7.0的pH在小于约1分钟的时间内溶解于约10mL含水稀释剂(例如0.9%氯化钠水溶液)中。

[0239] 在一些固体药物达托霉素制剂中,至少92wt%、至少93wt%、至少94wt%、至少95wt%、至少96wt%、至少97wt%或者至少98wt%的制剂(例如在重建后根据实施例4通过

HPLC按照重量/体积来测量)由达托霉素和海藻糖组成,其中所述药物达托霉素制剂的特征在于约500mg的固体药物达托霉素制剂在小于7.0的pH在小于约1分钟的时间内溶解于约10mL含水稀释剂(例如0.9%氯化钠水溶液)中。在一些固体药物达托霉素制剂中,至少92wt%、至少93wt%、至少94wt%、至少95wt%、至少96wt%、至少97wt%或者至少98wt%的制剂(例如在重建后根据实施例4通过HPLC按照重量/体积来测量)由达托霉素、海藻糖和磷酸钠缓冲剂组成,其中所述药物达托霉素制剂的特征在于约500mg的固体药物达托霉素制剂在约7.0的pH在小于约1分钟的时间内溶解于约10mL含水稀释剂(例如0.9%氯化钠水溶液)中。

[0240] 在一些固体药物达托霉素制剂中,至少92wt%、至少93wt%、至少94wt%、至少95wt%、至少96wt%、至少97wt%或者至少98wt%的制剂(例如在重建后根据实施例4通过HPLC按照重量/体积来测量)由达托霉素和甘氨酸组成,其中所述药物达托霉素制剂的特征在于约500mg的固体药物达托霉素制剂在小于7.0的pH在小于约1分钟的时间内溶解于约10mL含水稀释剂(例如0.9%氯化钠水溶液)中。

[0241] 在一些固体药物达托霉素制剂中,至少92wt%、至少93wt%、至少94wt%、至少95wt%、至少96wt%、至少97wt%或者至少98wt%的制剂由达托霉素、甘露醇和蔗糖组成,其中所述药物达托霉素制剂的特征在于约500mg的固体药物达托霉素制剂在小于7.0的pH在小于约1分钟的时间内溶解于约10mL含水稀释剂(例如0.9%氯化钠水溶液)中。在一些固体药物达托霉素制剂中,至少92wt%、至少93wt%、至少94wt%、至少95wt%、至少96wt%、至少97wt%或者至少98wt%的制剂由达托霉素、甘露醇、蔗糖和磷酸钠缓冲剂组成,其中所述药物达托霉素制剂的特征在于约500mg的固体药物达托霉素制剂在约7.0的pH在小于约1分钟的时间内溶解于约10mL含水稀释剂(例如0.9%氯化钠水溶液)中。

[0242] 本发明也提供了制备用于肠胃外给药的达托霉素药物组合物的方法。所述方法可包括将包含非还原性糖或者甘氨酸的固体达托霉素制剂在药用稀释剂中重建以形成用于肠胃外给药的组合物。

[0243] 本发明的组合物可通过不同方法制备。在一方面,所述组合物通过如下制备:

[0244] a. 提供达托霉素制剂;

[0245] b. 加入至少一种选自山梨醇、甘露醇、蔗糖、甘氨酸、海藻糖、乳糖、麦芽糖、果糖和右旋糖的赋形剂;

[0246] c. 加入pH调节剂以获得理想的pH;

[0247] d. 用sWFI稀释步骤c的溶液;

[0248] e. 滤过步骤d的溶液;以及

[0249] f. 将组合物转化为粉末形式。

[0250] 在另一个方面,本发明提供了制备权利要求1的组合物的方法,其用缓冲剂例如在pH 7中复合。该方法包括以下步骤:

[0251] a. 提供达托霉素制剂;

[0252] b. 加入pH调节剂以获得约pH 4.7-6.0的溶液;

[0253] c. 加入缓冲剂;

[0254] d. 加入至少一种选自山梨醇、甘露醇、蔗糖、甘氨酸、海藻糖、乳糖、麦芽糖、果糖和右旋糖的赋形剂;

- [0255] e. 加入pH调节剂以获得约7.0的pH;
- [0256] f. 用sWFI稀释总体溶液;
- [0257] g. 滤过步骤f的溶液;以及
- [0258] h. 将组合物转化为粉末形式以获得固体达托霉素组合物。
- [0259] 在另一个方面,本发明提供了制备权利要求1的组合物的方法,其用缓冲剂例如在pH 7复合。该方法包括以下步骤:
- [0260] a. 提供达托霉素制剂;
- [0261] b. 加入pH调节剂以获得约pH 4.7-6.0的溶液;
- [0262] c. 加入缓冲剂;
- [0263] d. 加入至少一种选自山梨醇、甘露醇、蔗糖、甘氨酸、海藻糖、乳糖、麦芽糖、果糖和右旋糖的赋形剂;
- [0264] e. 加入pH调节剂以获得约7.0的pH;
- [0265] f. 用sWFI稀释总体溶液;
- [0266] g. 滤过步骤f的溶液;以及
- [0267] h. 将组合物转化为粉末形式以获得权利要求1的组合物。
- [0268] 本发明还包括以下具体实施方案:
- [0269] 1. 固体药物达托霉素组合物,其特征在于含有500mg达托霉素的一定量所述固体药物达托霉素组合物在约25℃在小于5分钟的时间内溶解于10mL 0.9%氯化钠水溶液中,所述固体药物达托霉素组合物包含达托霉素和至少一种选自甘氨酸和糖的赋形剂。
- [0270] 2. 具体实施方案1的固体药物达托霉素组合物,其中所述糖为非还原性糖。
- [0271] 3. 具体实施方案2的固体药物达托霉素组合物,其中达托霉素与所述糖的摩尔比为约1:1.12至约1:21.32。
- [0272] 4. 具体实施方案2或3的固体药物达托霉素组合物,其中所述糖选自海藻糖、蔗糖和甘露醇。
- [0273] 5. 具体实施方案1的固体药物达托霉素组合物,其中所述固体药物达托霉素组合物包含达托霉素和海藻糖。
- [0274] 6. 具体实施方案5的固体药物达托霉素组合物,其中达托霉素与海藻糖的摩尔比为约1:2.13至约1:21.32。
- [0275] 7. 具体实施方案1的固体药物达托霉素组合物,其中所述固体药物达托霉素组合物包含达托霉素和蔗糖。
- [0276] 8. 具体实施方案7的固体药物达托霉素组合物,其中达托霉素与蔗糖的摩尔比为约1:1.12至约1:8.98。
- [0277] 9. 具体实施方案1的固体药物达托霉素组合物,其中所述固体药物达托霉素组合物包含达托霉素和甘露醇。
- [0278] 10. 具体实施方案9的固体药物达托霉素组合物,其中达托霉素与甘露醇的摩尔比为约1:2.52至约1:5.04。
- [0279] 11. 具体实施方案1-10中任一项的固体药物达托霉素组合物,其中所述固体药物达托霉素组合物如下得到:
- [0280] a. 形成包含达托霉素和所述赋形剂的pH为约4.5-8.0的达托霉素水溶液;和

[0281] b.将所述达托霉素水溶液转化为所述固体药物达托霉素组合物。

[0282] 12.固体药物达托霉素组合物,其特征在于含有500mg达托霉素的一定量所述固体药物达托霉素组合物在约25℃在小于5分钟的时间内溶解于10mL 0.9%氯化钠水溶液中,其中所述固体药物达托霉素组合物如下得到:

[0283] a.形成包含达托霉素的pH为约4.5-8.0的达托霉素水溶液;和

[0284] b.将所述达托霉素水溶液转化为所述固体药物达托霉素组合物。

[0285] 13.具体实施方案11的固体药物达托霉素组合物,其中所述步骤a包括形成pH为约4.7-7.5的达托霉素水溶液。

[0286] 14.具体实施方案11的固体药物达托霉素组合物,其中所述步骤a包括形成pH为约5.0-7.5的达托霉素水溶液。

[0287] 15.具体实施方案12的固体药物达托霉素组合物,其中所述步骤a包括形成pH为约4.7-7.0的达托霉素水溶液。

[0288] 16.具体实施方案11或12的固体药物达托霉素组合物,其中所述步骤a包括形成pH为约6.5-7.5的达托霉素水溶液。

[0289] 17.具体实施方案11-16中任一项的固体药物达托霉素组合物,其中所述达托霉素水溶液还包含缓冲剂。

[0290] 18.具体实施方案11-17中任一项的固体药物达托霉素组合物,其中步骤b包括通过冻干、喷雾干燥或流化床干燥将所述达托霉素水溶液转化为固体药物组合物。

[0291] 19.具体实施方案1-18中任一项的固体药物达托霉素组合物,其特征在于含有500mg达托霉素的一定量所述固体药物达托霉素组合物在约25℃在小于2分钟的时间内溶解于10mL 0.9%氯化钠水溶液中。

[0292] 20.一种药物产品,其包含具体实施方案1-19中任一项的固体药物达托霉素组合物和药用稀释剂。

[0293] 21.具体实施方案1-19中任一项的固体药物达托霉素组合物在制备用于治疗细菌感染的药物中的用途。

[0294] 22.具体实施方案20的药物产品在治疗细菌感染中的用途。

[0295] 23.制备固体药物达托霉素组合物的方法,所述方法包括:

[0296] a.形成包含达托霉素和至少一种选自甘氨酸和糖的赋形剂的pH为约4.5-8.0的达托霉素水溶液;和

[0297] b.将所述达托霉素水溶液转化为所述固体药物达托霉素组合物。

[0298] 24.制备固体药物达托霉素组合物的方法,所述方法包括:

[0299] a.形成包含达托霉素的pH为约4.5-8.0的达托霉素水溶液;和

[0300] b.将所述达托霉素水溶液转化为所述固体药物达托霉素组合物。

[0301] 25.具体实施方案23的方法,其中所述步骤a包括形成pH为约4.7-7.5的达托霉素水溶液。

[0302] 26.具体实施方案23的方法,其中所述步骤a包括形成pH为约5.0-7.5的达托霉素水溶液。

[0303] 27.具体实施方案24的方法,其中所述步骤a包括形成pH为约4.7-7.0的达托霉素水溶液。

[0304] 28. 具体实施方案23或24的方法, 其中所述步骤a包括形成pH为约6.5-7.5的达托霉素水溶液。

[0305] 已经描述了本发明多种其它实施方案。然而, 应该理解的是在不背离本发明的主旨和范围的情况下可进行各种修改。因此, 其它实施方案落入下述具体实施方案的范围内。

“ β -异构体”或者“达托霉素的 β -异构体”

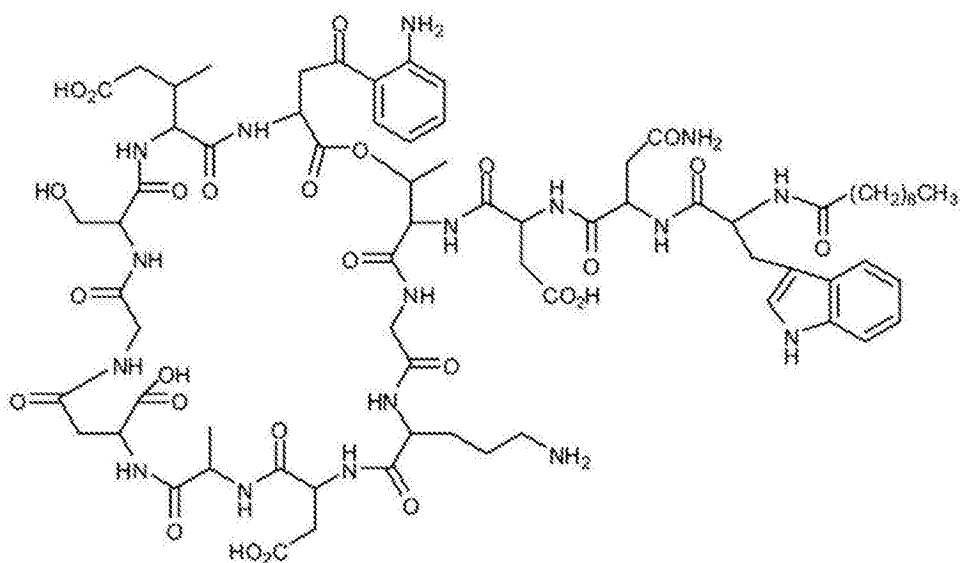
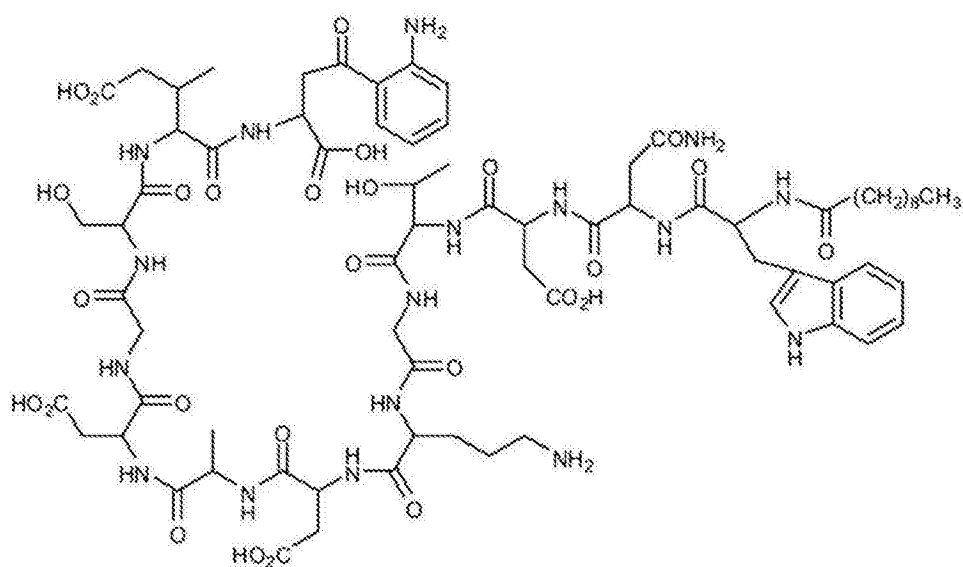


图3



内酯水解产物

图4

表 6

编号	液体制剂组分	重建时间(分钟)	制剂 (%w/v, 溶液中)	制剂 (固态) 500 mg/小瓶	比例 达托霉素:糖 达托霉素:PO4 达托霉素:甘露醇	摩尔比 达托霉素:一种 或多种糖
0	达托霉素, 50 mm PO4, pH 7.0	1.4 分钟		500mg 达托霉素		
1	2.5% 海藻糖, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 2.5% 海藻糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 119mg 海藻糖 35.5mg PO4	1:0.24 1:0.071	1:2.13 1:0.81
2	5 % 海藻糖, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 5% 海藻糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 238mg 海藻糖 35.5mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:4.26 1:0.81
3	10 % 海藻糖, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 10% 海藻糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 476.2mg 海藻糖 35.5mg PO4	1:0.95 1:0.071	1:8.52 1:0.81
4	2.5% 蔗糖, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 2.5% 蔗糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 119mg 蔗糖 35.5mg PO4	1:0.24 1:0.071	1:1.12 1:0.81
5	5 % 蔗糖, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 5% 蔗糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 238mg 蔗糖 35.5mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:2.24 1:0.81
6	10 % 蔗糖, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 10% 蔗糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 476.2mg 蔗糖 35.5mg PO4	1:0.95 1:0.071	1:4.48 1:0.81
7	2.5% 蔗糖, 3% 甘露醇, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 2.5% 蔗糖 3% 甘露醇 0.71% PO4	500mg 达托霉素 119mg 蔗糖 142.9mg 甘露醇 35.5mg PO4	1:0.24 1:0.29 1:0.071	1:1.12 1:2.52 1:0.81
8	5 % 蔗糖, 3% 甘露醇, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 5% 蔗糖	500mg 达托霉素 238mg 蔗糖	1:0.48	1:2.24

图5

编号	液体制剂组分	重建时间(分钟)	制剂(%w/v, 溶液中)	制剂(固态) 500 mg/小瓶	比例 达托霉素:糖 达托霉素:PO4 达托霉素:甘露醇	摩尔比 达托霉素:一种 或多种糖
			3% 甘露醇 0.71% PO4	142.9mg 甘露醇 35.5mg PO4	1:0.29 1:0.071	1:2.52 1:0.81
9	10 % 蔗糖, 3% 甘露醇, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 10% 蔗糖 3% 甘露醇 0.71% PO4	500mg 达托霉素 476.2mg 蔗糖 142.9mg 甘露醇 35.5mg PO4	1:0.95 1:0.29 1:0.071	1:4.48 1:2.52 1:0.81
10	2.5% 蔗糖, 6% 甘露醇, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 2.5% 蔗糖 6% 甘露醇 0.71% PO4	500mg 达托霉素 119mg 蔗糖 285.8 甘露醇 35.5mg PO4	1:0.24 1:0.57 1:0.071	1:1.12 1:5.04 1:0.81
11	5% 蔗糖, 6% 甘露醇, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 5% 蔗糖 6% 甘露醇 0.71% PO4	500mg 达托霉素 238mg 蔗糖 285.8mg 甘露醇 35.5mg PO4	1:0.48 1:0.57 1:0.071	1:2.24 1:5.04 1:0.81
12	10% 蔗糖, 6% 甘露醇, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 10% 蔗糖 6% 甘露醇 0.71% PO4	500mg 达托霉素 476.2mg 蔗糖 285.8mg 甘露醇 35.5mg PO4	1:0.95 1:0.57 1:0.071	1:4.48 1:5.04 1:0.81
13	20 % 蔗糖, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 20% 蔗糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 952.4mg 蔗糖 35.5mg PO4	1:1.90 1:0.071	1:8.96 1:0.81
14	25% 海藻糖, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 25% 海藻糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 1190.5mg 海藻糖 35.5mg PO4	1:2.38 1:0.071	1:21.32 1:0.81
15	25% 海藻糖, pH 4.7	<1	10.5%达托霉素 25% 海藻糖	500mg 达托霉素 1190.5mg 海藻糖	1:2.38	1:21.32
19	20% 蔗糖, pH 4.7	<1	10.5%达托霉素	500mg 达托霉素		

图5(续)

编号	液体制剂组分	重建时间(分钟)	制剂 (%w/v, 溶液中)	制剂 (固态) 500 mg/小瓶	比例 达托霉素:糖 达托霉素:PO4 达托霉素:甘露醇	摩尔比 达托霉素:一种 或多种糖
			20%蔗糖	952.4mg 蔗糖	1:1.90	1:8.96
23	15%蔗糖, 3%甘露醇, pH 4.7	0.3-1.5	10.5%达托霉素 15%蔗糖 3%甘露醇	500mg 达托霉素 750mg 蔗糖 142.9mg 甘露醇	1:1.5 1:0.29	1:6.73 1:2.52
35	20%乳糖, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 20%乳糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 952.4mg 乳糖 35.5mg PO4	1:1.90 1:0.071	1:8.80 1:0.81
50	2.5%乳糖, 50 mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 2.5%乳糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 119mg 乳糖 35.5mg PO4	1:0.24 1:0.071	1:1.10 1:0.81
51	2.5%麦芽糖, 50 mM PO4, pH 7.0	0.5-1.2	10.5%达托霉素 2.5%麦芽糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 119mg 麦芽糖 35.5mg PO4	1:0.24 1:0.071	1:1.12 1:0.81
52	2.5%果糖, 50 mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 2.5%果糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 119mg 果糖 35.5mg PO4	1:0.24 1:0.071	1:2.13 1:0.81
53	2.5%右旋糖, 50 mM PO4, pH 7.0	0.6-1.1	10.5%达托霉素 2.5%右旋糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 119mg 右旋糖 35.5mg PO4	1:0.24 1:0.071	1:2.13 1:0.81
54	2.5%右旋糖/果糖 (1:1), 50mM PO4, pH 7.0	0.5-1.2	10.5%达托霉素 2.5%右旋糖/果糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 119mg 右旋糖/ 果糖 35.5mg PO4	1:0.24 1:0.071	1:1.07:1.07 1:0.81
55	5%乳糖, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 5%乳糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 238mg 乳糖 35.5mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:2.20 1:0.81
56	5%麦芽糖, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素	500mg 达托霉素		

图5(续)

编号	液体制剂组分	重建时间(分钟)	制剂(%w/v, 溶液中)	制剂(固态) 500 mg/小瓶	比例 达托霉素:糖 达托霉素:PO4 达托霉素:甘露醇	摩尔比 达托霉素:一种 或多种糖
			5% 麦芽糖 0.71% PO4	238mg 麦芽糖 35.5mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:2.24 1:0.81
57	5% 果糖, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 5% 果糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 238mg 果糖 35.5mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:4.26
58	5% 右旋糖, 50 mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 5% 右旋糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 238mg 右旋糖 35.5mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:4.26 1:0.81
59	5% 右旋糖/果糖 (1:1), 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 5% 右旋糖/果糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 238mg 右旋糖/ 果糖 35.5mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:2.13:2.13 1:0.81
60	2.5% 乳糖, pH 4.7	1.1	10.5%达托霉素 2.5% 乳糖	500mg 达托霉素 119mg 乳糖	1:0.24	1:1.10
61	2.5% 麦芽糖, pH 4.7	1.1	10.5%达托霉素 2.5% 麦芽糖	500mg 达托霉素 119mg 麦芽糖	1:0.24	1:1.12
62	2.5% 果糖, pH 4.7	1.2	10.5%达托霉素 2.5% 果糖	500mg 达托霉素 119mg 果糖	1:0.24	1:2.13
64	2.5% 右旋糖/果糖 (1:1), pH 4.7	1.7	10.5%达托霉素 2.5% 右旋糖/果糖	500mg 达托霉素 119mg 右旋糖/ 果糖	1:0.24	1:1.07:1.07
65	5% 乳糖, pH 4.7	1.6	10.5%达托霉素 5% 乳糖	500mg 达托霉素 238mg 乳糖	1:0.48	1:2.24
71	6% 甘露醇, 50 mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 6% 甘露醇 0.71% PO4	500mg 达托霉素 285.8mg 甘露醇 35.5mg PO4	1:0.57 1:0.071	1:5.04 1:0.81

图5(续)

编号	液体制剂组分	重建时间 (分钟)	制剂 (%w/v, 溶液中)	制剂 (固态) 500 mg/小瓶	比例 达托霉素:糖 达托霉素:PO4 达托霉素:甘露醇	摩尔比 达托霉素:一种或多种糖
73	5%甘氨酸, 50 mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 5%甘氨酸 0.71% PO4	500mg 达托霉素 238mg 甘氨酸 35.5mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:10.31 1:0.81
75	15%蔗糖, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 15%蔗糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 714.3mg 蔗糖 35.5mg PO4	1:1.5 1:0.071	1:6.73 1:0.81
76	15%蔗糖, 50mM PO4, pH 7.0	<1	10.5%达托霉素 15%蔗糖 0.71% PO4	500mg 达托霉素 714.3mg 蔗糖 35.5mg PO4	1:1.5 1:0.071	1:6.73 1:0.81

图5(续)

表 7

	制剂 ID	重建时间(分钟)	制剂 (% w/v, 溶液中)	制剂 (固态) 500 mg/小瓶	比例 达托霉素:糖 达托霉素:PO4 达托霉素:甘露醇	摩尔比 达托霉素:赋形剂
00	达托霉素, pH 4.7	5 分钟		500mg 达托霉素		
16	2.5% 蔗糖, pH 4.7	2-4	10.5% 达托霉素 2.5% 蔗糖	500mg 达托霉素 119mg 蔗糖	1:0.24	1:1.12
17	5% 蔗糖, pH 4.7	0.7-2	10.5% 达托霉素 5% 蔗糖	500mg 达托霉素 238mg 蔗糖	1:0.48	1:2.24
18	10% 蔗糖, pH 4.7	0.3-3	10.5% 达托霉素 10% 蔗糖	500mg 达托霉素 476.2mg 蔗糖	1:0.95	1:4.48
20	2.5% 蔗糖, 3% 甘露醇, pH 4.7	2-8	10.5% 达托霉素 2.5% 蔗糖 3% 甘露醇	500mg 达托霉素 119mg 蔗糖 142.9mg 甘露醇	1:0.24 1:0.29	1:1.12 1:2.52
21	5% 蔗糖, 3% 甘露醇, pH 4.7	2-6	10.5% 达托霉素 5% 蔗糖 3% 甘露醇	500mg 达托霉素 238mg 蔗糖 142.9mg 甘露醇	1:0.48 1:0.29	1:2.24 1:2.52
22	10% 蔗糖, 3% 甘露醇, pH 4.7	0.5-2	10.5% 达托霉素 10% 蔗糖 3% 甘露醇	500mg 达托霉素 476.2mg 蔗糖 142.9mg 甘露醇	1:0.95 1:0.29	1:4.48 1:2.52
63	2.5% 右旋糖, pH 4.7	2	10.5% 达托霉素 2.5% 右旋糖	500mg 达托霉素 119mg 右旋糖	1:0.24	1:2.13

图6

	制剂 ID	重建时间(分钟)	制剂 (% w/v, 溶液中)	制剂 (固态) 500 mg/小瓶	比例 达托霉素:糖 达托霉素:PO4 达托霉素:甘露醇	摩尔比 达托霉素:赋形剂
66	5% 麦芽糖, pH 4.7	2.4	10.5% 达托霉素 5% 麦芽糖	500mg 达托霉素 238mg 麦芽糖	1:0.48	1:2.20
67	5% 果糖, pH 4.7	2.5	10.5% 达托霉素 5% 果糖	500mg 达托霉素 238mg 果糖	1:0.48	1:4.26
68	5% 右旋糖, pH 4.7	2.4	10.5% 达托霉素 5% 右旋糖	500mg 达托霉素 238mg 右旋糖	1:0.48	1:4.26
69	5% 右旋糖/果糖 (1:1), pH 4.7	2.0	10.5% 达托霉素 5% 右旋糖/果糖	500mg 达托霉素 238mg 右旋糖/ 果糖	1:0.48	1:2.13:2.13
77	5% 海藻糖, pH 4.7	3-4	10.5% 达托霉素 5% 海藻糖	500mg 达托霉素 238mg 海藻糖	1:0.48	1:4.26
	2.5% 海藻糖, pH 4.7	3-5	10.5% 达托霉素 2.5% 海藻糖	500mg 达托霉素 119mg 海藻糖	1:0.24	1:2.13

图6(续)

表 8

ID 编号	肽类 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	缓冲剂 [D]	复合 pH	各个组分组成的摩尔比	加入稀释剂后溶液中的剂型 (重量/体积)
1	达托霉素	海藻糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 2.13 : 0.77	10.5% 达托霉素 2.5% 海藻糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
2	达托霉素	海藻糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 4.26 : 0.77	10.5% 达托霉素 5% 海藻糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
3	达托霉素	海藻糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 8.53 : 0.77	10.5% 达托霉素 10% 海藻糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
4	达托霉素	蔗糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 1.12 : 0.77	10.5% 达托霉素 2.5% 蔗糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
5	达托霉素	蔗糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 2.24 : 0.77	10.5% 达托霉素 5% 蔗糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
6	达托霉素	蔗糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 4.49 : 0.77	10.5% 达托霉素 10% 蔗糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
7	达托霉素	蔗糖	甘露醇	磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 1.12 : 2.52 : 0.77	10.5% 达托霉素 2.5% 蔗糖 3% 甘露醇 0.71% Na ₂ HPO ₄
8	达托霉素	蔗糖	甘露醇	磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 2.24 : 2.52 : 0.77	10.5% 达托霉素 5% 蔗糖 3% 甘露醇 0.71% Na ₂ HPO ₄

图 7

ID 编号	脂肽 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	缓冲剂 [D]	复合 pH	各个组分组成的摩尔比	加入稀释剂后溶液中的制剂 (重量/体积)
9	达托霉素	蔗糖	甘露醇	磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 4.49 : 2.52 : 0.77	10.5% 达托霉素 10% 蔗糖 3% 甘露醇
10	达托霉素	蔗糖	甘露醇	磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 1.12 : 5.04 : 0.77	0.71% Na ₂ HPO ₄ 10.5% 达托霉素 2.5% 蔗糖 6% 甘露醇
11	达托霉素	蔗糖	甘露醇	磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 2.24 : 5.04 : 0.77	0.71% Na ₂ HPO ₄ 10.5% 达托霉素 5% 蔗糖 6% 甘露醇
12	达托霉素	蔗糖	甘露醇	磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 4.49 : 5.04 : 0.77	0.71% Na ₂ HPO ₄ 10.5% 达托霉素 10% 蔗糖 6% 甘露醇
13	达托霉素	蔗糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 8.98 : 0.77	0.71% Na ₂ HPO ₄ 10.5% 达托霉素 20% 蔗糖
14	达托霉素	海藻糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 21.32 : 0.77	0.71% Na ₂ HPO ₄ 10.5% 达托霉素 24% 海藻糖
15	达托霉素	海藻糖			约 4.7	1 : 21.32	0.71% Na ₂ HPO ₄ 10.5% 达托霉素 25% 海藻糖
16	达托霉素	蔗糖			约 4.7	1 : 1.12	10.5% 达托霉素 2.5% 蔗糖
17	达托霉素	蔗糖			约 4.7	1 : 2.24	10.5% 达托霉素 5% 蔗糖
18	达托霉素	蔗糖			约 4.7	1 : 4.49	10.5% 达托霉素 10% 蔗糖
19	达托霉素	蔗糖			约 4.7	1 : 8.98	10.5% 达托霉素 20% 蔗糖

图7(续)

ID 编号	脂肽 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	缓冲剂 [D]	复合 pH	各个现存组分的摩尔比	加入稀释剂后溶液中的制剂 (重量/体积)
20	达托霉素	蔗糖	甘露醇		约 4.7	1 : 1.12 : 2.52	10.5% 达托霉素 2.5% 蔗糖 3% 甘露醇
21	达托霉素	蔗糖	甘露醇		约 4.7	1 : 2.24 : 2.52	10.5% 达托霉素 5% 蔗糖 3% 甘露醇
22	达托霉素	蔗糖	甘露醇		约 4.7	1 : 4.49 : 2.52	10.5% 达托霉素 10% 蔗糖 3% 甘露醇
23	达托霉素	蔗糖	甘露醇		约 4.7	1 : 6.73 : 2.52	10.5% 达托霉素 15% 蔗糖 3% 甘露醇
24	达托霉素	蔗糖	甘露醇		约 4.7	1 : 1.12 : 5.04	10.5% 达托霉素 2.5% 蔗糖 6% 甘露醇
25	达托霉素	蔗糖	甘露醇		约 4.7	1 : 2.24 : 5.04	10.5% 达托霉素 5% 蔗糖 6% 甘露醇
26	达托霉素	蔗糖	甘露醇		约 4.7	1 : 4.49 : 5.04	10.5% 达托霉素 10% 蔗糖 6% 甘露醇
27	达托霉素	蔗糖	甘露醇		约 4.7	1 : 6.73 : 5.04	10.5% 达托霉素 15% 蔗糖 6% 甘露醇
28	达托霉素	蔗糖	甘露醇	磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 6.73 : 2.24 : 0.77	10.5% 达托霉素 15% 蔗糖 3% 甘露醇 0.71% Na_2HPO_4
29	达托霉素	蔗糖	甘露醇	磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 6.73 : 5.04 : 0.77	10.5% 达托霉素 15% 蔗糖 6% 甘露醇 0.71% Na_2HPO_4

图7(续)

ID 编号	脂肽 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	缓冲剂 [D]	复合 pH	各个组分组成的摩尔比	加入稀释剂后溶液中的制剂 (重量/体积)
30	达托霉素	乳糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 4.49 : 0.77	10.5% 达托霉素 10% 乳糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
31	达托霉素	麦芽糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 4.49 : 0.77	10.5% 达托霉素 10% 麦芽糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
32	达托霉素	果糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 8.52 : 0.77	10.5% 达托霉素 10% 果糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
33	达托霉素	右旋糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 8.52 : 0.77	10.5% 达托霉素 10% 右旋糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
34	达托霉素	右旋糖	果糖	磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 4.26 : 4.26 : 0.77	10.5% 达托霉素 5% 右旋糖 5% 果糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
35	达托霉素	乳糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 8.98 : 0.77	10.5% 达托霉素 20% 乳糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
36	达托霉素	麦芽糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 8.98 : 0.77	10.5% 达托霉素 20% 麦芽糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
37	达托霉素	果糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 17.05 : 0.77	10.5% 达托霉素 20% 果糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
38	达托霉素	右旋糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 17.05 : 0.77	10.5% 达托霉素 20% 右旋糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
39	达托霉素	右旋糖	果糖	磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 8.52 : 8.52 : 0.77	10.5% 达托霉素 10% 右旋糖 10% 果糖 0.71% Na ₂ HPO ₄

图7(续)

ID 编 号	肽 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	缓冲剂 [D]	复合 pH	各个现有组分的摩尔比	加入稀释剂后溶液中的制剂 (重量体积)
40	达托霉素	乳糖			约 4.7	1 : 4.49	10.5% 达托霉素 10% 乳糖
41	达托霉素	麦芽糖			约 4.7	1 : 4.49	10.5% 达托霉素 10% 麦芽糖
42	达托霉素	果糖			约 4.7	1 : 8.52	10.5% 达托霉素 10% 果糖
43	达托霉素	右旋糖			约 4.7	1 : 8.52	10.5% 达托霉素 10% 右旋糖
44	达托霉素	右旋糖	果糖		约 4.7	1 : 4.26 : 4.26	10.5% 达托霉素 5% 右旋糖 5% 果糖
45	达托霉素	乳糖			约 4.7	1 : 8.98	10.5% 达托霉素 20% 乳糖
46	达托霉素	麦芽糖			约 4.7	1 : 8.98	10.5% 达托霉素 20% 麦芽糖
47	达托霉素	果糖			约 4.7	1 : 17.05	10.5% 达托霉素 20% 果糖
48	达托霉素	右旋糖			约 4.7	1 : 17.05	10.5% 达托霉素 20% 右旋糖
49	达托霉素	右旋糖	果糖		约 4.7	1 : 8.52 : 8.52	10.5% 达托霉素 10% 右旋糖 10% 果糖
50	达托霉素	乳糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 1.12 : 0.77	10.5% 达托霉素 2.5% 乳糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
51	达托霉素	麦芽糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 1.12 : 0.77	10.5% 达托霉素 2.5% 麦芽糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
52	达托霉素	果糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 2.13 : 0.77	10.5% 达托霉素 2.5% 果糖 0.71% Na ₂ HPO ₄

图7(续)

ID 编号	酶肽 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	缓冲剂 [D]	复合 pH	各个组分组成的摩尔比	加入稀释剂后溶液中的制剂 (重量体积)
53	达托霉素	右旋糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 2.13 : 0.77	10.5% 达托霉素 2.5% 右旋糖
54	达托霉素	右旋糖	果糖	磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 1.07 : 1.07 : 0.77	0.71% Na ₂ HPO ₄ 10.5% 达托霉素 1.25% 右旋糖 1.25% 果糖
55	达托霉素	乳糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 2.24 : 0.77	0.71% Na ₂ HPO ₄ 10.5% 达托霉素 5% 乳糖
56	达托霉素	麦芽糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 2.24 : 0.77	0.71% Na ₂ HPO ₄ 10.5% 达托霉素 5% 麦芽糖
57	达托霉素	果糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 4.26 : 0.77	10.5% 达托霉素 5% 果糖
58	达托霉素	右旋糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 4.26 : 0.77	0.71% Na ₂ HPO ₄ 10.5% 达托霉素 5% 右旋糖
59	达托霉素	右旋糖	果糖	磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 2.13 : 2.13 : 0.77	0.71% Na ₂ HPO ₄ 10.5% 达托霉素 2.5% 右旋糖 2.5% 果糖
60	达托霉素	乳糖			约 4.7	1 : 1.12	10.5% 达托霉素 2.5% 乳糖
61	达托霉素	麦芽糖			约 4.7	1 : 1.12	10.5% 达托霉素 2.5% 麦芽糖
62	达托霉素	果糖			约 4.7	1 : 2.13	10.5% 达托霉素 2.5% 果糖
63	达托霉素	右旋糖			约 4.7	1 : 2.13	10.5% 达托霉素 2.5% 右旋糖

图7(续)

ID 编号	脂肽 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	缓冲剂 [D]	复合 pH	各个组分组成的摩尔比	加入稀释剂后溶液中的制剂 (重量/体积)
64	达托霉素	右旋糖	果糖		约 4.7	1:1.07:1.07;	10.5%达托霉素 1.25% 右旋糖 1.25% 果糖
65	达托霉素	乳糖			约 4.7	1:2.24	10.5%达托霉素 5% 乳糖
66	达托霉素	麦芽糖			约 4.7	1:2.24	10.5%达托霉素 5% 麦芽糖
67	达托霉素	果糖			约 4.7	1:4.36	10.5%达托霉素 5% 果糖
68	达托霉素	右旋糖			约 4.7	1:4.26	10.5%达托霉素 5% 右旋糖
69	达托霉素	右旋糖	果糖		约 4.7	1:2.13:2.13	10.5%达托霉素 2.5% 右旋糖 2.5% 果糖
70	达托霉素	甘露醇			约 4.7	1:5.04	10.5%达托霉素 6% 甘露醇
71	达托霉素	甘露醇		磷酸氢二钠	约 7.0	1:5.04:0.77	10.5%达托霉素 6% 甘露醇 0.71% Na ₂ HPO ₄
72	达托霉素	甘氨酸			约 4.7	1:10.23	10.5%达托霉素 5% 甘氨酸
73	达托霉素	甘氨酸		磷酸氢二钠	约 7.0	1:10.23:0.77	10.5%达托霉素 5% 甘氨酸 0.71% Na ₂ HPO ₄
74	达托霉素	蔗糖			约 4.7	1:6.73	10.5%达托霉素 15% 蔗糖

图7(续)

ID 编号	脂肽 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	缓冲剂 [D]	混合 pH	各个组分组成的摩尔比	加入稀释剂后溶液中的制剂 (重量/体积)
75	达托霉素	蔗糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 6.73 : 0.77	10.5% 达托霉素 15% 蔗糖 0.71% Na_2HPO_4
76	达托霉素	蔗糖		磷酸氢二钠	约 7.0	1 : 6.73 : 0.77	10.5% 达托霉素 15% 蔗糖 0.71% Na_2HPO_4
77	达托霉素	海藻糖			约 4.7	1 : 4.26	10.5% 达托霉素 5% 海藻糖
78	达托霉素	海藻糖			约 4.7	1 : 8.53	10.5% 达托霉素 10% 海藻糖
79	达托霉素	海藻糖			约 4.7	1 : 14.92	10.5% 达托霉素 17.5% 海藻糖

图7(续)

表 9

制剂 ID	制剂描述	达托霉素 40℃稳定性比例				
		T0	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
0	含有 50mM 磷酸盐缓冲剂 pH 7.0 (不含糖或者甘露糖) 的达托霉素对照	0.000	1.000	1.000	1.000	1.000
1	2.5% 海藻糖, 50mM PO ₄ , pH 7.0	0.000	0.667	0.800	0.667	1.000
2	5% 海藻糖, 50mM PO ₄ , pH 7.0	0.000	0.867	0.867	0.714	0.871
3	10% 海藻糖, 50mM PO ₄ , pH 7.0	0.000	0.400	0.400	0.381	0.613
4	2.5% 蔗糖, 50mM PO ₄ , pH 7.0	0.000	0.533	0.467	0.524	0.742
5	5% 蔗糖, 50mM PO ₄ , pH 7.0	0.000	0.467	0.533	0.476	0.645
6	10% 蔗糖, 50mM PO ₄ , pH 7.0	0.000	0.267	0.133	0.238	0.355
7	2.5% 蔗糖, 3% 甘露醇, 50mM PO ₄ , pH 7.0	0.000	0.267	0.133	0.238	0.387
8	5% 蔗糖, 3% 甘露醇, 50mM PO ₄ , pH 7.0	0.000	0.267	0.133	0.190	0.258
9	10% 蔗糖, 3% 甘露醇, 50mM PO ₄ , pH 7.0	0.000	-0.200	0.267	0.190	0.226
10	2.5% 蔗糖, 6% 甘露醇, 50mM PO ₄ , pH 7.0	0.000	-0.067	0.333	0.238	0.355
11	5% 蔗糖, 6% 甘露醇, 50mM PO ₄ , pH 7.0	0.000	-0.200	0.133	0.238	0.290
12	10% 蔗糖, 6% 甘露醇, 50mM PO ₄ , pH 7.0	0.000	0.000	0.067	0.190	0.419
13	20% 蔗糖, 50mM PO ₄ , pH 7.0	0.000	-0.267	0.133	0.143	0.226
14	25% 海藻糖, 50mM PO ₄ , pH 7.0	0.000	0.133	0.533	0.381	0.484
15	25% 海藻糖, pH 4.7	0.000	-0.067	NT	0.286	0.323
16	2.5% 蔗糖, PO ₄ , pH 4.7	0.000	0.333	0.600	0.429	0.581
17	5% 蔗糖, PO ₄ , pH 4.7	0.000	0.133	0.267	0.190	0.323
18	10% 蔗糖, PO ₄ , pH 4.7	0.000	0.067	0.133	0.095	0.194
19	20% 蔗糖, PO ₄ , pH 4.7	0.000	-0.467	-0.067	0.000	0.097
20	2.5% 蔗糖, 3% 甘露醇, pH 4.7	0.000	0.000	0.200	0.429	0.484
21	5% 蔗糖, 3% 甘露醇, pH 4.7	0.000	0.000	0.133	0.333	0.387

图 8

制剂 ID	制剂描述	达托霉素 40℃ 稳定性比例				
		T0	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
22	10% 蔗糖, 3% 甘露醇, pH 4.7	0.000	0.333	0.200	0.381	0.226
23	15% 蔗糖, 3% 甘露醇, pH 4.7	0.000	0.133	0.000	0.190	0.129
24	2.5% 蔗糖, 6% 甘露醇, pH 4.7	0.000	0.400	0.400	0.571	0.516
25	5% 蔗糖, 6% 甘露醇, pH 4.7	0.000	0.333	0.333	0.476	0.419
26	10% 蔗糖, 6% 甘露醇, pH 4.7	0.000	0.200	0.067	0.238	0.226
27	15% 蔗糖, 6% 甘露醇, pH 4.7	0.000	0.200	0.067	0.286	0.226
35	含有 50mM 磷酸盐缓冲剂 pH 7.0 的 20% 乳糖	0.000	2.600	0.800	0.524	0.484
45	pH 4.7 的 20% 乳糖	0.000	2.267	2.867	1.571	2.161
50	含有 50mM 磷酸盐缓冲剂 pH 7.0 的 2.5% 乳糖	0.000	2.667	4.733	3.286	2.935
51	含有 50mM 磷酸盐缓冲剂 pH 7.0 的 2.5% 麦芽糖	0.000	2.933	4.467	3.476	3.129
	含有 50mM 磷酸盐缓冲剂 pH 7.0 的 2.5% 果糖					
52		0.000	3.133	4.800	3.905	4.032
53	含有 50mM 磷酸盐缓冲剂 pH 7.0 的 2.5% 右旋糖	0.000	7.467	12.400	9.333	8.516
	含有 50mM 磷酸盐缓冲剂 pH 7.0 的 2.5% 右旋糖/果糖 (1:1)					
54		0.000	5.400	8.267	6.857	6.419
55	含有 50mM 磷酸盐缓冲剂 pH 7.0 的 5.0% 乳糖	0.000	3.067	4.800	3.810	3.419
56	含有 50mM 磷酸盐缓冲剂 pH 7.0 的 5.0% 麦芽糖	0.000	3.400	4.800	4.048	3.355
57	含有 50mM 磷酸盐缓冲剂 pH 7.0 的 5.0% 果糖	0.000	2.533	4.133	3.190	3.355
58	含有 50mM 磷酸盐缓冲剂 pH 7.0 的 5.0% 右旋糖	0.000	7.667	11.133	8.905	8.258
	含有 50mM 磷酸盐缓冲剂 pH 7.0 的 5.0% 右旋糖/果糖 (1:1)					
59		0.000	4.267	7.600	6.524	6.161
60	pH 4.7 的 2.5% 乳糖	0.000	2.267	3.533	2.905	2.774
61	pH 4.7 的 2.5% 麦芽糖	0.000	2.133	3.600	2.905	2.645
62	pH 4.7 的 2.5% 果糖	0.000	3.133	4.933	3.905	3.968

图8(续)

制剂 ID	制剂描述	达托霉素 40℃稳定性比例				
		T0	1个月	2个月	3个月	6个月
63	pH 4.7 的 2.5%右旋糖	0.000	9.267	14.400	10.952	9.903
64	pH 4.7 的 2.5%右旋糖/果糖(1:1)	0.000	5.000	9.267	7.571	7.645
65	pH 4.7 的 5.0%乳糖	0.000	2.333	3.333	2.571	2.452
66	pH 4.7 的 5.0%麦芽糖	0.000	2.133	3.600	2.905	2.645
67	pH 4.7 的 5.0%果糖	0.000	2.200	4.467	3.810	3.581
68	pH 4.7 的 5.0%右旋糖	0.000	4.200	8.867	7.000	7.516
69	pH 4.7 的 5.0%右旋糖/果糖(1:1)	0.000	3.333	7.200	6.048	6.452
70	6%甘露醇, pH 4.7	0.000	0.533	0.867	0.667	0.903
71	6%甘露醇, 50 mM PO4, pH 7.0	0.000	0.533	0.600	0.524	0.645
72	5%甘露醇, pH 4.7	0.000	0.600	1.000	0.667	0.935
73	5%甘露醇, 50 mM PO4, pH 7.0	0.000	1.267	1.867	1.524	1.742
74	15%蔗糖, PO4, pH 4.7	0.000	0.000	0.200	-0.095	0.161
75	15%蔗糖, 50mM PO4, pH 7.0	0.000	0.000	0.200	0.286	0.065
76	15%蔗糖, 50mM PO4, pH 7.0	0.000	0.067	0.267	0.048	0.226
77	5%海藻糖, pH 4.7	0.000	0.487	NT	0.595	0.639
78	10%海藻糖, pH 4.7	0.000	0.420	NT	0.490	0.458
79	17.5%海藻糖, pH 4.7	0.000	0.293	NT	0.257	0.313

图8(续)