

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-511522

(P2013-511522A)

(43) 公表日 平成25年4月4日(2013.4.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	4 H 0 4 5
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-539887 (P2012-539887)	(71) 出願人	509085984
(86) (22) 出願日	平成22年9月17日 (2010.9.17)		イーグル・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成24年5月8日 (2012.5.8)		アメリカ合衆国・ニュージャージー・07677・ウッドクリフ・レイク・チェスナット・リッジ・ロード・470
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/049322	(74) 代理人	100091096
(87) 国際公開番号	W02011/062676		弁理士 平木 祐輔
(87) 国際公開日	平成23年5月26日 (2011.5.26)	(74) 代理人	100118773
(31) 優先権主張番号	61/263, 695		弁理士 藤田 節
(32) 優先日	平成21年11月23日 (2009.11.23)	(74) 代理人	100122389
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 新井 栄一
(31) 優先権主張番号	61/371, 802	(74) 代理人	100111741
(32) 優先日	平成22年8月9日 (2010.8.9)		弁理士 田中 夏夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ダブトマイシン製剤

(57) 【要約】

長期貯蔵において安定なダブトマイシン含有組成物が開示されている。該組成物は、約25mg/mL以下の濃度のダブトマイシン又はその製薬上許容される塩及びカルシウム源を含有する薬理的に許容される液体を含む。該製剤は、驚くべきことに、冷蔵されている条件下で少なくとも約18ヶ月の貯蔵期間が経過した後で、ダブトマイシン加水分解生成物、ダブトマイシン 異性体及び無水ダブトマイシンなどの分解生成物を含んでいない。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物であって、

(a) 約25mg/mL以下の濃度のダプトマイシン又はその製薬上許容される塩；及び、

(b) 塩化カルシウム及び乳酸カルシウムからなる群から選択されるカルシウム源；

を含有する薬理的に許容される液体を含み、並びに、該ダプトマイシン含有組成物は約6～約7のpHを有し、並びに、約5～約25の温度で少なくとも約18ヶ月貯蔵された後に高性能液体クロマトグラフィー(“HPLC”)で223nmの波長で測定した場合に、総不純物は、約10%未満の曲線下面積(“AUC”)である、前記組成物。

【請求項 2】

前記約10%未満の総不純物が、該組成物に含まれているダプトマイシンの量に基づいて、約5%未満のダプトマイシン加水分解生成物、約5%未満のダプトマイシン異性体及び約5%未満の無水ダプトマイシンを含む、請求項1に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 3】

前記カルシウム源が塩化カルシウムであり、且つ、該塩化カルシウムの濃度が1mg/mLよりも高い、請求項1に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 4】

前記塩化カルシウムの濃度が、約1.5mg/mL～約17mg/mLである、請求項3に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 5】

前記塩化カルシウムの濃度が、約4mg/mL～約16.2mg/mLである、請求項4に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 6】

前記塩化カルシウムの濃度が、約8mg/mL～約12mg/mLである、請求項5に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 7】

前記塩化カルシウムの濃度が、約8mg/mLである、請求項6に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 8】

前記塩化カルシウムの濃度が、約12mg/mLである、請求項6に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 9】

前記塩化カルシウムの濃度が、約16.2mg/mLである、請求項5に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 10】

前記カルシウム源が乳酸カルシウムであり、且つ、該乳酸カルシウムの濃度が約0.05M～約0.3Mである、請求項1に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 11】

前記カルシウム源が乳酸カルシウムであり、且つ、該乳酸カルシウムの濃度が約0.1M～約0.25Mである、請求項10に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 12】

前記カルシウム源が乳酸カルシウムであり、且つ、該乳酸カルシウムの濃度が約0.1Mである、請求項11に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 13】

さらにpH調節剤を含む、請求項1に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 14】

前記pH調節剤が、水酸化ナトリウム及び水酸化カルシウムからなる群から選択される、

10

20

30

40

50

請求項 1 3 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 1 5】

前記組成物のpHが約6.25～約6.75である、請求項 1 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 1 6】

前記組成物のpHが約6.5～約6.75である、請求項 1 5 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 1 7】

前記組成物のpHが約6.5である、請求項 1 6 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

10

【請求項 1 8】

前記組成物のpHが約6.75である、請求項 1 6 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 1 9】

前記組成物が、約5～約15の温度で維持される、請求項 1 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 2 0】

前記組成物が、約5～約10の温度で維持される、請求項 1 9 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 2 1】

前記組成物が、約5の温度で維持される、請求項 2 0 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

20

【請求項 2 2】

前記ダプトマイシンの濃度が、約1mg/mL～約25mg/mLである、請求項 1 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 2 3】

前記ダプトマイシンの濃度が、約5mg/mL～約20mg/mLである、請求項 2 2 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 2 4】

前記ダプトマイシンの濃度が、約7.5mg/mL～約15mg/mLである、請求項 2 3 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

30

【請求項 2 5】

前記ダプトマイシンの濃度が約10mg/mLである、請求項 2 4 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 2 6】

前記長期貯蔵が少なくとも約2年である、請求項 1 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 2 7】

水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムからなる群から選択されるアルカリ性水酸化物をさらに含む、請求項 1 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

40

【請求項 2 8】

前記アルカリ性水酸化物が、約0.5mg/mL～約1mg/mLの濃度の水酸化カルシウムである、請求項 2 7 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 2 9】

前記水酸化カルシウムの濃度が約0.68mg/mLである、請求項 2 8 に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項 3 0】

長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物であって、

(a) 約25mg/mL以下の濃度のダプトマイシン又はその製薬上許容される塩；及び、

50

(b) 1mg/mLよりも高い濃度の塩化カルシウム；

を含有する薬理的に許容される液体を含み、並びに、該ダプトマイシン含有組成物は約6～約7のpHを有し、並びに、約5～約25の温度で少なくとも約18ヶ月貯蔵された後に高性能液体クロマトグラフィー(“HPLC”)で223nmの波長で測定した場合に、総不純物は、約10%未満の曲線下面積(“AUC”)である、前記組成物。

【請求項31】

約10%未満の総不純物が、該組成物に含まれているダプトマイシンの量に基づいて、約5%未満のダプトマイシン加水分解生成物、約5%未満のダプトマイシン異性体及び約5%未満の無水ダプトマイシンを含む、請求項30に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

10

【請求項32】

長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物であって、

(a) 約25mg/mL以下の濃度のダプトマイシン又はその製薬上許容される塩；及び、

(b) 0.1Mの乳酸カルシウム；

を含有する薬理的に許容される液体を含み、並びに、該ダプトマイシン含有組成物は約6.5のpHを有し、並びに、約5～約25の温度で少なくとも約18ヶ月貯蔵された後に高性能液体クロマトグラフィー(“HPLC”)で223nmの波長で測定した場合に、総不純物は、約10%未満の曲線下面積(“AUC”)である、前記組成物。

【請求項33】

約10%未満の総不純物が、該組成物に含まれているダプトマイシンの量に基づいて、約5%未満のダプトマイシン加水分解生成物、約5%未満のダプトマイシン異性体及び約5%未満の無水ダプトマイシンを含む、請求項32に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

20

【請求項34】

長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物であって、

(a) 約25mg/mL以下の濃度のダプトマイシン又はその製薬上許容される塩；

(b) 約16.2mg/mLの濃度の塩化カルシウム；及び、

(c) 約0.68mg/mLの濃度の水酸化カルシウム；

を含有する薬理的に許容される液体を含み、並びに、該ダプトマイシン含有組成物は約6～約7のpHを有し、並びに、約5～約25の温度で少なくとも約18ヶ月貯蔵された後に高性能液体クロマトグラフィー(“HPLC”)で223nmの波長で測定した場合に、総不純物は、約10%未満の曲線下面積(“AUC”)である、前記組成物。

30

【請求項35】

約10%未満の総不純物が、該組成物に含まれているダプトマイシンの量に基づいて、約5%未満のダプトマイシン加水分解生成物、約5%未満のダプトマイシン異性体及び約5%未満の無水ダプトマイシンを含む、請求項34に記載の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物。

【請求項36】

哺乳動物におけるダプトマイシン感受性疾患を治療する方法であって、有効量の請求項1の長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物をそれを必要としている哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

40

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

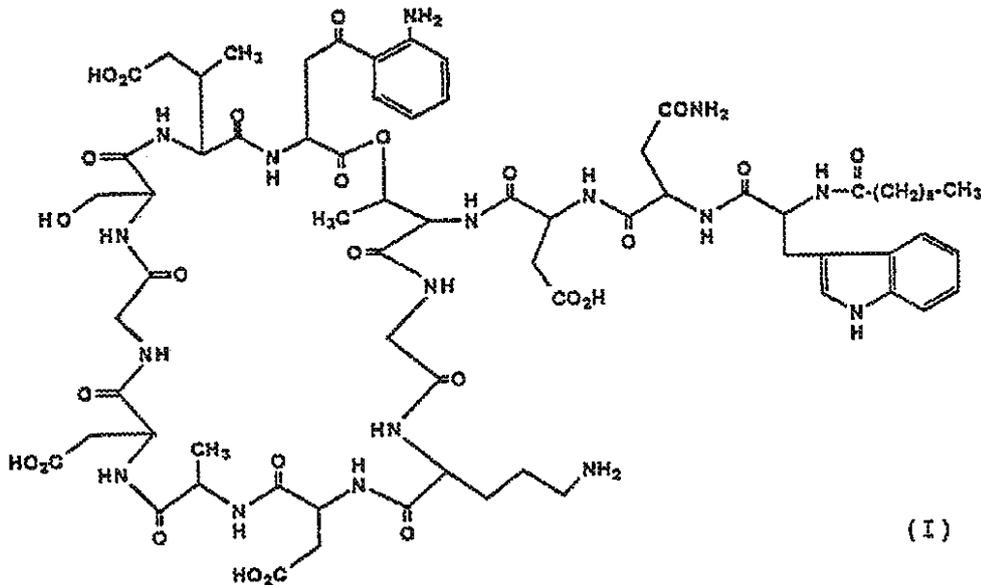
本出願は、2009年11月23日に出願された表題が「ダプトマイシン製剤」である米国仮出願No.61/、263,695、及び2010年8月9日に出願された表題が「ダプトマイシン製剤」である米国仮出願No.61/371,802に対し、35 U.S.C. § 119(e)の利益を主張し、これらの開示の全体をそれぞれ参照として組み入れるものとする。

【0002】

ダプトマイシンは、下記構造式(1)

50

【化1】



10

【0003】

で表されるリポペプチド抗生物質であり、そして、例えば、米国特許第4,537,717号(この特許の内容は、参照により本明細書に組み入れる)に記載されている。

20

【0004】

ダプトマイシンは、併発皮膚感染症及び血流感染症(菌血症)〔これは、右心系感染性心内膜炎を包含する〕におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)(MRSA)及びメチシリン感受性黄色ブドウ球菌(Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*)(MSSA)、化膿連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクチアエ(*Streptococcus agalactiae*)、ストレプトコッカス・ジスガラクチアエ・亜種エクイシミリス(*Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*)及びエンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)(バンコマイシン感受性分離株のみ)の処置において使用される。ダプトマイシンは、静脈内投与用に「Cubicin™」として市販されている。

30

【0005】

ダプトマイシンは、凍結乾燥された製品の再構成時に、早期分解を示す。再構成されたダプトマイシンは、再構成後に分解が促進され、従って、液体形態での長期貯蔵には適さない。ダプトマイシンの主要な分解生成物としては、ダプトマイシンの加水分解生成物、ダプトマイシンの異性体及び無水ダプトマイシンがある。該加水分解生成物(開環化合物)は、約0.66の相対保持時間(RRT)において主要な不純物として出現し、ダプトマイシンの異性体は、約0.97のRRTにおいて主要な不純物として出現し、及び、無水ダプトマイシンは、約1.1のRRTにおいて主要な不純物として出現する。向上した安定性を有するダプトマイシン製剤が求められている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第4,537,717号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、概すると、長期貯蔵において安定な、即ち、少なくとも約18ヶ月以上の期間にわたって安定なダプトマイシン含有組成物に関する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

50

本発明の幾つかの態様においては、該組成物は、塩化カルシウム及び乳酸カルシウムの中から選択されるカルシウム源を含み、そして、ダプトマイシンの濃度は、約25mg/mL以下である。本発明の別の態様においては、該組成物のpHは、約6～約7である。本発明の別の態様においては、該組成物は、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムの中から選択されるアルカリ性水酸化物を含有する。本発明のさらに別の態様は、治療方法、該組成物を調製する方法及びキットを包含する。

【0009】

本発明の別の態様においては、該組成物は、該組成物のpHを約6～約7に維持するのに十分な量のアミノ酸を含有する。本発明の別の態様においては、該組成物は、トレハロースを含有する。

10

【0010】

本発明の液体組成物が有している有利点のうちの1つは、それらが、少なくとも18ヶ月経過した後に、不純物を実質的に含んでいないということである。「不純物を実質的に含んでいない」は、約5～約25の温度で少なくとも約18ヶ月の期間が経過した後に高性能液体クロマトグラフィー(“HPLC”)で223nmの波長で測定した場合に、総不純物が約10%未満(これは、約5%未満%のダプトマイシン加水分解生成物、約5%未満のダプトマイシン異性体及び5%未満の無水ダプトマイシンを含む)の曲線下面積(“AUC”)であるダプトマイシン含有組成物を意味する。該製剤は、直ぐに使用可能であるか、又は、さらに希釈する；凍結乾燥された粉末として貯蔵することは、該薬物の商業的用途にとってもはや必要ではない。

20

【発明を実施するための形態】

【0011】

特に別途定義されていない限り、本明細書中で使用されている全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。本明細書中の用語に関して複数の定義が存在する場合、特に別途示されていない限り、本節内における定義が優先する。

【0012】

本明細書中で使用されている場合、「RRT」は、目的のピークの保持時間を主ピークの保持時間で除することによって計算される。RRTが1よりも小さいピークは、主ピークより先に溶出し、RRTが1よりも大きいピークは、主ピークの後で溶出する。

30

【0013】

本明細書中で使用されている場合、「不純物を実質的に含んでいない」は、該組成物又は製剤の中に存在しているダプトマイシン(又は、その塩)の最初の量に基づいて計算して、総不純物が約10%未満であるダプトマイシン含有組成物を意味する。好ましくは、不純物の総量(即ち、>10%)は、約5%(即ち、その約1/3以下)未満のダプトマイシン加水分解生成物、約5%(即ち、その約1/3以下)未満のダプトマイシン異性体及び5%(即ち、その約1/3以下)未満の無水ダプトマイシンを含む。不純物の量は、約5～約25の温度で少なくとも約18ヶ月の貯蔵期間が経過した後に、高性能液体クロマトグラフィー(“HPLC”)で223nmの波長で測定した場合における、曲線下面積(“AUC”)として計算される。好ましい態様においては、該組成物が長期貯蔵安定性を示す期間は、少なくとも約2年である。

40

【0014】

本発明の一態様によれば、

(a) 約25mg/mL以下の濃度のダプトマイシン又はその製薬上許容される塩；及び、

(b) 塩化カルシウム及び乳酸カルシウムの中から選択されるカルシウム源；

を含む長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物が提供される。該組成物は、約6～約7のpHを有し、及び、約5～約25の温度で少なくとも約18ヶ月貯蔵された後に高性能液体クロマトグラフィー(“HPLC”)で223nmの波長で測定した場合に、総不純物は、約10%未満の曲線下面積(“AUC”)である。

【0015】

本明細書中に記載されている殆どの実施形態において、本明細書中に記載されているダ

50

プトマイシン含有組成物の総不純物が約10%未満と言及されている場合、該組成物が、本明細書中に記載されている条件下において同じ長期貯蔵期間(即ち、約18ヶ月以上)が経過した後、約5%未満のダプトマイシン加水分解生成物、約5%未満のダプトマイシン異性体及び5%未満の無水ダプトマイシン(これらは、ダプトマイシンの最初の出発時の量に対して計算されている)も含むということもまた理解されるであろう。

【0016】

本発明の一態様においては、該カルシウム源は、塩化カルシウムである。一実施形態では、塩化カルシウムの量は、1mg/mLよりも多い。本発明の別の態様においては、塩化カルシウムの濃度は、約1.5mg/mL～約17mg/mLである。一実施形態では、塩化カルシウムの濃度は、約4mg/mL～約16.2mg/mLである。別の実施形態では、塩化カルシウムの濃度は、約8mg/mL～約12mg/mLである。塩化カルシウムの何種類かの好ましい濃度としては、例えば、8mg/mL、12mg/mL又は16.2mg/mLなどを挙げることができる。

10

【0017】

本発明の別の態様においては、該カルシウム源は、乳酸カルシウムである。一実施形態では、乳酸カルシウムの濃度は、約0.05M～約0.3Mである。好ましくは、乳酸カルシウムの濃度は、約0.1M～約0.25Mである。さらに好ましくは、乳酸カルシウムの濃度は、約0.1Mである。

【0018】

本発明の組成物は、約6.25～約6.75のpHに維持され得る。好ましくは、該組成物は、約6.5～約6.75のpHに維持される。一実施形態では、該pHは、約6.5である。別の実施形態では、該pHは、約6.75である。

20

【0019】

本発明の別の態様においては、長期貯蔵において安定な該ダプトマイシン含有組成物は、該組成物のpHを上記範囲(即ち、約6.25～約6.75)又はその間の特定の点(約6.5若しくは約6.75など)に調節するのに十分な量で存在するpH調節剤を含む。好ましいpH調節剤の一例は、水酸化ナトリウムである。別の好ましいpH調節剤は、水酸化カルシウムである。代替的なpH調節剤は、HCl及びTRISなどの、当技術分野において一般的に使用されているpH調節剤である。

【0020】

どのような理論又は仮説にも拘束されるものではないが、驚くべきことに、ダプトマイシンは大部分が約6.5～約7.0のpHにおいてイオン化されるということが見いだされている。結果として、該分子は、著しく安定であり、かくして、その自己会合及び分解は、長期間にわたって、予想外に且つ実質的に低減される。

30

【0021】

本発明の一態様においては、本発明の組成物は、貯蔵中及び/又は使用前、約5～約15の温度に維持される。別の実施形態では、該組成物は、約5～約10の温度に維持される。さらに好ましくは、該組成物は、約5の温度(即ち、ほぼ冷蔵されている温度及び状態)に維持される。

【0022】

本発明の組成物の中に含まれているのダプトマイシン量は、一般に、約1mg/mL～約25mg/mLの濃度内にある。本発明の別の実施形態では、ダプトマイシンの濃度は、約5mg/mL～約20mg/mLである。さらに別の実施形態では、ダプトマイシンの濃度は、約7.5mg/mL～約15mg/mLである。本発明のさらなる実施形態では、ダプトマイシンの濃度は、約10mg/mL～約15mg/mLである。好ましくは、ダプトマイシンの濃度は、約10mg/mLである。

40

【0023】

本発明の組成物は、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムの中から選択されるアルカリ性水酸化物も含むことができる。好ましくは、該アルカリ性水酸化物は、水酸化カルシウムである。一態様においては、該アルカリ性水酸化物の濃度は、約0.5mg/mL～約1mg/mLである。好ましくは、該アルカリ性水酸化物の濃度は、約0.68mg/mLである。

50

【0024】

どのような理論又は仮説にも拘束されるものではないが、対イオン、即ち、カルシウム源、アルカリ性水酸化物、アミノ酸の存在が、ダプトマイシンを安定化させ、分解の速度を遅くすると考えられる。

【0025】

本発明のさらなる実施形態は、

- (a) 約25mg/mL以下の濃度のダプトマイシン又はその製薬上許容される塩；及び、
- (b) 1mg/mLよりも高い濃度の塩化カルシウム；

を含む長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物を包含する。これらの組成物は、約6～約7のpHを有し、及び、上記と同じ安定性プロファイルを有している(即ち、約5～約25の温度で少なくとも約18ヶ月貯蔵された後に高性能液体クロマトグラフィー(“HPLC”)で223nmの波長で測定した場合に、総不純物が約10%未満の曲線下面積(“AUC”)であり、ダプトマイシン加水分解生成物が約5%AUC未満であり、ダプトマイシン異性体が約5%AUC未満であり、及び無水ダプトマイシンが約5%AUC未満である)。

10

【0026】

本発明による別の組成物は、

- (a) 約25mg/mL以下の濃度のダプトマイシン又はその製薬上許容される塩；及び、
- (b) 0.1Mの乳酸カルシウム；

を含む。直前に挙げられているpH範囲とは異なって、この実施形態における組成物のpHは、約6.5である。その安定性プロファイルは、先に記載されているものと同じである(即ち、総不純物が約10%未満など)。

20

【0027】

本発明のさらなる実施形態は、同様の長期安定性プロファイルを有しているが、しかしながら、

- (a) 約25mg/mL以下の濃度のダプトマイシン又はその製薬上許容される塩；
- (b) 約16.2mg/mLの濃度の塩化カルシウム；及び、
- (c) 水酸化カルシウム；

を含む、ダプトマイシン含有組成物を包含する。これらの組成物のpHは約6～約7であり、その不純物プロファイルは、上記と同様である。

【0028】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物におけるダプトマイシン感受性疾患を治療する方法を包含する。該方法は、その方法を必要としている哺乳動物に、本明細書中に記載されているダプトマイシン含有組成物の有効量を投与することを含む。本発明の組成物の活性成分部分はFDAによって承認された薬物であるので、当業者は、本発明のこの態様において使用されるダプトマイシンの用量が「Cubicin™」の商品名で販売されているダプトマイシンのために設計された治療計画において用いられている用量と同様であるということを理解するであろう。用量情報を含む該患者用医薬品添付文書は、参照により本明細書に組み入れる。該治療方法は、さらにまた、ダプトマイシンが有用であることが示されている目的又は健康状態に対して本発明の製剤を投与することも包含する。

30

【0029】

本発明の別の実施形態は、本明細書中に記載されているダプトマイシン含有組成物を調製する方法を包含する。該方法は、凍結乾燥されたダプトマイシンを塩化カルシウム及び乳酸カルシウムの中から選択されるカルシウム源を含む薬理的に許容される液体の中で約25mg/mL以下の濃度に再構成すること、並びに、得られた組成物のpHを約6.0～約7.0に調節することを含む。上記ステップは、無菌性及び製造に関して製薬上許容される条件下で実施される。該ダプトマイシンの再構成は、緩衝液と十分な量の水溶液を用いて実施することも可能である。

40

【0030】

本発明のさらなる態様においては、長期間貯蔵されている間にダプトマイシン含有組成物の中で不純物が形成されるのを抑制又は防止する方法が提供される。該方法は、その中

50

に含まれているダプトマイシン又はその製薬上許容される塩の量が約25mg/mL以下の濃度であり且つ得られた製剤のpHが約6.0～約7.0である製剤又は組成物が形成されるように、特定量のダプトマイシン又はその製薬上許容される塩を塩化カルシウムと乳酸カルシウムの中から選択されるカルシウム源を含む十分な量の薬理的に許容される液体と合することを含む。本発明に従う、場合により実施されるさらなるステップは、該製剤の1以上の製薬上許容される用量を適切な密封可能容器の中に移すこと及びその密封された容器を約5～約25の温度で貯蔵することを含む。これらのステップを実施する結果として、さもなければ長期間貯蔵されている間に起こるダプトマイシン含有組成物における不純物の形成を抑制することが可能であるか又は実質的に防止することが可能であり、約5～約25の温度で少なくとも約18ヶ月貯蔵された後に高性能液体クロマトグラフィー(“HPLC”)で223nmの波長で測定した場合に約10%未満の曲線下面積(“AUC”)の総不純物を有するダプトマイシン含有製剤が当業者に対して提供される。本明細書中に記載されている方法によって、組成物又は製剤(ここで、該組成物に含まれているダプトマイシンの最初の量に基づいて、約10%未満の総不純物は、約5%AUC未満のダプトマイシン加水分解生成物と約5%AUC未満のダプトマイシン異性体と約5%AUC未満の無水ダプトマイシンで構成されている)が提供される。

10

【0031】

本発明の組成物は、ダプトマイシンなどの医薬品を無菌で貯蔵するのに適している任意の適切な無菌のバイアル又は容器の中に入れることができる。適切な容器は、ガラス製バイアル、ポリプロピレン製若しくはポリエチレン製のバイアル又は別の特殊用途用の容器であってよく、そして、ダプトマイシンの1以上の用量を保持するのに十分な寸法のものでありうる。

20

【0032】

本発明のさらなる態様は、本明細書中に記載されているダプトマイシン含有組成物を含むキットを包含する。当業者には理解されるように、該キットは、該ダプトマイシン含有組成物の1以上の用量を含む少なくとも1の製薬上許容されるバイアル又は容器、並びに、該薬物を貯蔵及び/又は投与するための別の製薬上必要な物質(これは、貯蔵及び使用に関する取扱説明書、標準的な生理食塩水又はD₅Wが入った輸液用のバッグ又は容器、必用に応じて、付加的な希釈剤などを包含する)を含む。

30

【0033】

本発明の別の態様によれば、

(a) 約25mg/mL以下の濃度のダプトマイシン又はその製薬上許容される塩；及び、

(b) 該組成物を約6～約7のpHに維持するのに十分な量のアルカリ性水酸化物(ここで、該アルカリ性水酸化物は、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムの中から選択される)；

を含む長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物が提供される。ダプトマイシン含有組成物の総不純物は、約5～約25の温度で少なくとも約18ヶ月間貯蔵された後に高性能液体クロマトグラフィー(“HPLC”)で223nmの波長で測定した場合に約10%未満の曲線下面積(“AUC”)である。上記実施形態と同様に、本明細書中に記載されているダプトマイシン含有組成物の総不純物が約10%未満と言及されている場合、該組成物が、本明細書中に記載されている条件下において同じ長期貯蔵期間(即ち、約18ヶ月以上)が経過した後、約5%AUC未満のダプトマイシン加水分解生成物、約5%AUC未満のダプトマイシン異性体及び約5%AUC未満の無水ダプトマイシン(これらは、ダプトマイシンの最初の出発時の量に対して計算されている)も含むということもまた理解されるであろう。

40

【0034】

本発明の一態様においては、アルカリ性水酸化物の量は、pHを約6.5～約6.75に維持するのに充分である。好ましくは、アルカリ性水酸化物の量は、pHを約6.75に維持するのに充分である。

【0035】

本発明のさらに別の態様によれば、

50

- (a) 約25mg/mL以下の濃度のダプトマイシン又はその製薬上許容される塩；及び、
(b) 該組成物のpHを約6～約7に維持するのに十分な量のアミノ酸；

を含む長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物が提供される。これらの組成物は、上記と同じ安定性プロフィールを有している(即ち、約5～約25の温度で少なくとも約18ヶ月貯蔵された後に高性能液体クロマトグラフィー(“HPLC”)で223nmの波長で測定した場合に、約10%未満の曲線下面積(“AUC”)を有している)。

【0036】

本発明の一態様においては、該アミノ酸は、アルギニン、グリシン、アラニン、バリン、メチオニン及びヒスチジンの中から選択される。さらに好ましくは、該アミノ酸は、アルギニンである。

10

【0037】

本発明の別の態様においては、該アミノ酸は、該組成物のpHを上記範囲内(即ち、約6.5～約6.75)に維持するのに十分な量で存在している。好ましくは、アミノ酸の量は、約6.75のpHを維持するのに充分である。

【0038】

本発明の一態様においては、本発明の組成物は、貯蔵中及び/又は使用前、約5～約15の温度に維持される。好ましくは、該組成物は、約5～約10の温度に維持される。さらに好ましくは、該組成物は、約5の温度(即ち、ほぼ冷蔵されている状態)に維持される。

20

【0039】

本発明の組成物の中に含まれているダプトマイシンの量は、一般に、約1mg/mL～約25mg/mLの濃度である。本発明の別の実施形態では、ダプトマイシンの濃度は、約10mg/mL～約25mg/mLである。あるいは、ダプトマイシンの濃度は、約5mg/mL～約20mg/mLでありうる。さらに別の実施形態では、ダプトマイシンの濃度は、約7.5mg/mL～約15mg/mLである。好ましくは、ダプトマイシンの濃度は、約10mg/mLである。

【0040】

本発明の好ましい一実施形態は、不純物の総量が約5～約25の温度で約18ヶ月の貯蔵期間が経過した後で高性能液体クロマトグラフィー(“HPLC”)で223nmの波長で測定した場合に約8%未満(さらに好ましくは、約6%未満)の曲線下面積(“AUC”)であるダプトマイシン含有組成物を包含する。

30

【0041】

本発明の組成物は、安定性及び無菌性を維持するために、自己保存可能である。あるいは、該組成物は、そのような目的に対して有効であると一般に認識されている量の、当技術分野において承認されている1種類以上の安定剤及び/又は防腐剤を含有しうる。該安定剤は、トレハロース、スクロースヘタスターチの中から選択できる。好ましくは、該安定剤は、トレハロースである。本発明の一態様においては、該安定剤の含有量は、4g/mL未満である。好ましくは、該安定剤の含有量は、約10mg/mL～約200mg/mLである。さらに好ましくは、該安定剤の含有量は、約10mg/mL～約50mg/mLである。

【0042】

本発明の別の態様においては、該組成物は、好ましくは該組成物を等張又は実質的に等張にする量の等張剤を含む。好ましい等張剤としては、グリセリン、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコール(PEG)400、プロピレングリコール又は注射グレードのポリビニルピロリドン(PVP)などがある。さらに好ましくは、該等張剤は、ポリエチレングリコール(PEG)400である。本発明の一態様においては、該組成物の中の該等張剤の含有量は、約2.5%(v/v)～約5.0%(v/v)である。好ましくは、該等張剤の含有量は、約5%(v/v)である。

40

【0043】

本発明のさらなる実施形態は、

- (a) 約25mg/mL以下の濃度のダプトマイシン又はその製薬上許容される塩；

(b) 該組成物を約6～約7のpHに維持するのに十分な量の、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムの中から選択されるアルカリ性水酸化物；及び、

50

(c) 該組成物のpHを約6～約7に維持するのに十分な量のアミノ酸；
を含む長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物を包含する。その安定性プロフィールは、先に挙げられているもの同様である(即ち、総不純物が約10%未満など)。

【0044】

本発明のさらなる実施形態は、

- (a) 約10mg/mLの濃度のダプトマイシン又はその製薬上許容される塩；
- (b) 該組成物を約6.75のpHに維持するのに十分な量の水酸化カルシウム；
- (c) 該組成物を約6.75のpHに維持するのに十分な量のアルギニン；及び、
- (d) 5%のトレハロース；

を含有する薬理的に許容される液体を含む長期貯蔵において安定なダプトマイシン含有組成物を提供する。その不純物プロフィールは、上記に記載されているものと同様である。

10

【0045】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物におけるダプトマイシン感受性疾患を治療する方法を包含する。該方法は、その方法を必要としている哺乳動物に、有効量の本明細書中に記載されているダプトマイシン含有組成物を投与することを含む。上記のように、該治療方法は、さらにまた、ダプトマイシンが有用であることが示されている目的又は健康状態に対して本発明の製剤を投与することも包含する。

【0046】

本発明の別の態様は、凍結乾燥されているダプトマイシン及び薬理的に適切な液体(ここで、該薬理的に適切な液体は、該組成物を約6.75に維持するのに十分な量の水酸化カルシウム、該組成物を約6.75に維持するのに十分な量のアルギニン及び約5%のトレハロースを含む)を含むキットを提供する。

20

【0047】

ダプトマイシンの凍結乾燥物及び約5%のトレハロースは、本発明の別の実施形態において提供される。さらなる実施形態において、キットは、ダプトマイシンの凍結乾燥物及び約5%のトレハロース及び薬理的に適切な液体(ここで、該薬理的に適切な液体は、該組成物を約6.75に維持するのに十分な量の水酸化カルシウム及び該組成物を約6.75に維持するのに十分な量のアルギニンを含む)を含む。

【0048】

本発明のさらなる実施形態では、ダプトマイシン含有組成物を調製する方法が提供され、ここで、該方法は、凍結乾燥されているダプトマイシンを薬理的に適切な液体(ここで、該薬理的に適切な液体は、該組成物を約6～約7のpHに維持するのに十分な量の、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムの中から選択されるアルカリ性水酸化物並びに/又は該組成物のpHを約6～約7に維持するのに十分な量のアミノ酸を含む)の中で約25mg/mL以下の濃度に再構成することを含む。一態様においては、該凍結乾燥物は、ダプトマイシンと5%のトレハロースを含む。本発明の別の態様においては、該薬理的に適切な液体もトレハロースを含む。上記ステップは、無菌性及び製造に関して製薬上許容される条件の下で実施される。該ダプトマイシンの再構成は、緩衝液と十分な量の水溶液を用いて実施することも可能である。

30

40

【0049】

本発明のさらなる態様においては、長期間貯蔵されている間にダプトマイシン含有組成物の中で不純物が形成されるのを抑制又は防止する方法が提供される。該方法は、その中に含まれているダプトマイシン又はその製薬上許容される塩の量が約25mg/mL以下の濃度である製剤又は組成物が形成されるように、特定量のダプトマイシン又はその製薬上許容される塩を十分な量の薬理的に適切な液体(ここで、該薬理的に適切な液体は、該組成物を約6～約7のpHに維持するのに十分な量の、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムの中から選択されるアルカリ性水酸化物並びに/又は該組成物のpHを約6～約7に維持するのに十分な量のアミノ酸を含む)と合することを含む。本発明に従う、場合により実施されるさらなるステップは、該製剤の1以上の製薬上許容される用量

50

を適切な密封可能容器の中に移すこと及びその密封された容器を約5 ~ 約25 の温度で貯蔵することを含む。これらのステップを実施する結果として、さもなければ長期間貯蔵されている間にダプトマイシン含有組成物において起こる不純物の形成を抑制することが可能であるか又は実質的に防止することが可能であり、約5 ~ 約25 の温度で少なくとも約18ヶ月貯蔵された後に高性能液体クロマトグラフィー(“HPLC”)で223nmの波長で測定した場合に約10%未満の曲線下面積(“AUC”)の総不純物を有するダプトマイシン含有製剤が当業者に対して提供される。本明細書中に記載されている方法によって、組成物又は製剤(ここで、該組成物に含まれているダプトマイシンの最初の量に基づいて、約10%未満の総不純物は、約5%未満のAUCのダプトマイシン加水分解生成物と約5%未満のAUCのダプトマイシン 異性体と約5%未満のAUCの無水ダプトマイシンで構成されている)が提供される。

10

【0050】

本発明の組成物は、ダプトマイシンなどの医薬品を無菌で貯蔵するのに適している任意の適切な無菌のバイアル又は容器の中に入れることができる。適切な容器は、ガラス製バイアル、ポリプロピレン製若しくはポリエチレン製のバイアル又は別の特殊用途用の容器であってよく、そして、ダプトマイシンの1以上の用量を保持するのに十分な寸法のものでありうる。

【0051】

本発明のさらなる態様は、本明細書中に記載されているダプトマイシン含有組成物を含むキットを包含する。当業者には理解されるように、該キットは、該ダプトマイシン含有組成物の1以上の用量を含む少なくとも1の製薬上許容されるバイアル又は容器、並びに、該薬物を貯蔵及び/又は投与するための別の製薬上必要な物質(これは、貯蔵及び使用に関する取扱説明書、標準的な生理食塩水又はD₅Wが入った輸液用のバッグ又は容器、必用に応じて、付加的な希釈剤などを包含する)を含む。

20

【実施例】

【0052】

下記実施例によって本発明についてのさらなる理解を提供するが、下記実施例は、決して本発明の有効な範囲を限定するものではない。

【0053】

実施例 1

ダプトマイシンを蒸留水に溶解させてダプトマイシンの濃度を10mg/mLとすることにより、ダプトマイシン含有組成物を調製した。「対照」サンプルは、十分な量のNaOHを添加してpHを6.75とすることにより調製した。「Ca(OH)₂」サンプルは、十分な量の0.5% Ca(OH)₂分散液を添加してpHを6.75とすることにより調製した。「アルギニン」サンプルは、十分な量のアルギニンを添加してpHを6.75とすることにより調製した。「5%トレハロース」サンプルは、上記対照と同じ方法で調製されたサンプルにトレハロースを添加して5%(v/v)溶液とすることにより調製した。「5% PEG 400」サンプルは、上記対照と同じ方法で調製されたサンプルにPEG 400を添加して5%(v/v)溶液とすることにより調製した。これらのサンプルは、5 で貯蔵した。

30

【0054】

サンプルは、不純物について、最初に調製した後で試験し、及び、表1に示されているように、再度試験した。サンプルは、HPLCによって223nmの波長で試験し、初期サンプル中のダプトマイシンの量、並びに、開環生成物、 β -ダプトマイシン及び総分解生成物に対する面積%を測定して、貯蔵後の曲線下面積(“AUC”)を得た。総分解生成物の面積%を用いて、面積%における変化を求めた。試験データは、下記表1に記載されている。

40

【表 1】

表 1 : pH6.75、Ca(OH)₂の有無、5°Cにおけるダプトマイシン(10mg/mL)の安定性

製剤	温度	期間	開環生成物 (ROP)の面積%	β-異性体 の面積%	総不純物 %	面積%における 変化
対照	初期		0.39	0.94	3.80	
	5°C	1 M	0.69	1.43	4.59	0.79
		2 M	0.61	1.93	4.74	0.94
		3 M	0.84	2.46	6.27	2.47
		4 M	1.74	3.47	7.49	3.69
pH調節 Ca(OH) ₂	初期		0.49	1.05	3.91	
	5°C	1 M	0.71	1.78	4.96	1.05
		2 M	0.56	1.85	4.85	0.94
		3 M	0.99	2.09	5.12	1.21
		4 M	1.59	2.45	5.37	1.46
pH調節 アルギニン	初期		0.33	0.80	3.33	
	5°C	1 M	0.85	1.75	4.32	0.99
		2 M	0.76	1.98	4.82	1.49
		3 M	1.12	2.97	6.27	2.94
		4 M	1.05	2.72	6.2	2.87
5% トレハロース	初期		0.33	0.77	3.27	
	5°C	1 M	0.82	1.68	3.76	0.49
		2 M	0.90	2.25	5.33	2.06
		3 M	1.13	2.50	5.26	1.99
		4 M	1.13	2.49	5.94	2.67
5% PEG 400	初期		0.32	0.85	3.54	
	5°C	1 M	0.74	1.55	4.69	1.15
		2 M	0.65	2.02	4.88	1.34
		3 M	0.90	2.49	6.42	2.88
		4 M	1.71	3.59	7.51	3.97

10

20

30

【0055】

表 1 に示されているように、該ダプトマイシン製剤は、水酸化カルシウムを含む溶液の中で安定である。表 1 は、ダプトマイシンが、該組成物を約6.75のpHに維持するのに十分な量のアルカリ性水酸化物(例えば、水酸化カルシウム)を含む溶液の中で約10mg/mLの濃度で再構成され、5 で貯蔵された場合、総分解生成物は実質的に増加しなかったということを示している。表 1 は、該組成物を約6.75のpHに維持するのに十分な量のアルカリ性水酸化物(例えば、水酸化カルシウム)を用いて製剤されたサンプルが、5 で4ヶ月後の分析で1.46%の総不純物を有していたということを示している。表 1 に示されているデータは、アルカリ性水酸化物を含むダプトマイシン含有組成物が、冷蔵されている条件下において、本発明で求められるレベルの範囲内にある不純物のレベルで少なくとも約18ヶ月の貯蔵寿命を有しているということを示している。

40

【0056】

該ダプトマイシン製剤は、アルギニンを含む溶液の中においても安定である。5%トレハロース溶液でも、十分な長期安定化効果が得られた。表 1 は、アルギニンとトレハロースを用いて作られた製剤では、5 で4ヶ月の分析の終わりにおいて総分解生成物の増加が3%未満であったということを示している。表 1 に示されているデータは、アミノ酸又はトレハロースを含むダプトマイシン含有組成物が、冷蔵されている条件下において、本発明で求められるレベルの範囲内にある不純物のレベルで少なくとも約18ヶ月の貯蔵寿命を有し

50

ているということを意味している。

【 0 0 5 7 】

表 1 において示されているように、NaOHを用いてpHが調節された対照サンプル及びPEG 400を含むサンプルでは、上記のような安定化効果は得られなかった。これらのサンプルは、5 で4ヶ月の分析の後において、初期との比較で3.5%を超える総分解生成物ピーク面積の増加を示した。そのような高いレベルの分解を伴うダプトマイシン含有組成物は、長期貯蔵には適さないであろう。

【 0 0 5 8 】

実施例 2

ダプトマイシン(“DPT”)を蒸留水に溶解させてダプトマイシンの濃度を10mg/mLとし、及び、表 2 に示されているように、十分な量の0.5% Ca(OH)₂分散液を添加してpHを6.75又は6.5とすることにより、ダプトマイシン含有組成物を調製した。サンプルは、下記表 2 に示されている温度で貯蔵した。

【 0 0 5 9 】

サンプルは、不純物について、最初に調製した後で試験し、及び、表 2 に示されているように、再度試験した。サンプルは、HPLCによって223nmの波長で試験し、初期サンプル中のダプトマイシンの量、並びに、ダプトマイシン加水分解生成物(0.66)、ダプトマイシン 異性体(0.97)及び無水ダプトマイシン(1.1)のそれぞれに対する相対保持時間(“RRT”)を加えて、貯蔵後の総不純物曲線下面積(“AUC”)を得た。試験データは、下記表 2 に記載されている。

【表 2】

表 2 : Ca(OH)₂の存在下におけるダプトマイシン(10mg/mL)の安定性

製剤	温度	期間	濃度 mg/mL	初期 対 する%	ΣROP	β-異性体	AH DPT	Σ未知	総不 純物%	pH
DPT 10mg/mL 水 1mLまで pH 6.75 Ca(OH) ₂ で調節	初期		10.0	100.0	0.52	0.83	1.23	0.95	3.53	6.67
	10℃	15 d	9.94	99.4	0.48	1.18	0.76	0.99	3.41	6.53
		1 M	9.82	98.2	0.45	1.48	0.71	0.82	3.46	6.07
		1.5 M	9.81	98.1	0.58	1.76	0.72	0.87	3.93	7.00
		2 M	9.82	98.2	0.96	2.48	0.86	0.97	5.27	6.02
		2.5 M	9.83	98.3	0.80	2.63	0.92	1.22	5.57	6.04
	5℃	3 M	9.53	95.3	1.03	3.48	1.06	1.25	6.82	6.07
		1 M	10.0	100.0	0.33	1.08	0.87	0.97	3.25	5.93
		2 M	9.86	98.6	0.62	1.57	1.01	0.73	3.93	6.09
		3 M	9.60	96.0	0.68	1.91	0.74	1.15	4.48	6.13
DPT 10mg/mL 水 1mLまで pH 6.5 Ca(OH) ₂ で調節	初期		9.91	100.0	0.57	0.81	1.17	0.49	3.04	6.54
	10℃	1.5 M	9.54	96.3	0.41	1.90	1.16	1.33	5.01	6.55
		2 M	8.87	89.5	0.80	2.67	1.48	1.29	6.24	6.59
		2.5 M	8.46	85.4	0.83	3.16	1.37	1.31	6.67	6.52
		3 M	8.57	86.5	0.74	3.57	1.21	1.77	7.29	6.56
	5℃	1 M	9.80	98.9	0.42	1.16	1.17	1.32	4.07	6.46
		2 M	9.74	98.3	0.59	1.64	1.18	1.09	4.50	6.54
		3 M	9.68	97.7	0.49	1.99	1.07	1.53	5.08	6.51

【 0 0 6 0 】

表 2 に示されているように、Ca(OH)₂は、pH 6.5~6.75のダプトマイシン含有溶液を安定化した。総不純物の面積%は、5 で3ヶ月にわたる分析で、6.75のpHで約0.95%増加した。そのような増加から、冷蔵されている条件下、本発明で求められるレベルの範囲内にお

いて、約24ヶ月の貯蔵寿命が予想される。

【0061】

総不純物の面積%は、5 で3ヶ月にわたる分析で、6.5のpHで約2.04%増加したが、この増加からは、冷蔵されている条件下において、本発明で求められるレベルの範囲内にある不純物のレベルで約18ヶ月の貯蔵寿命が予想される。

【0062】

実施例3

ダプトマイシン(“DPT”)を蒸留水に溶解させてダプトマイシンの濃度を10mg/mLとし、及び、0.7mg/mL $Mg(OH)_2$ 溶液の濾液を添加することにより、ダプトマイシン含有組成物を調製した。その溶液に0.1M $Ca(OH)_2$ を添加して、表3に示されているpHとした。サンプルは、下記表3に示されている温度で貯蔵した。

10

【0063】

サンプルは、不純物について、最初に調製した後で試験し、及び、表3に示されている時点で試験した。サンプルは、HPLCによって223nmの波長で試験し、初期サンプル中のダプトマイシンの量、並びに、ダプトマイシン加水分解生成物(0.66)、ダプトマイシン 異性体(0.97)及び無水ダプトマイシン(1.1)のそれぞれに対する相対保持時間(“RRT”)を加えて、貯蔵後の総不純物曲線下面積(“AUC”)を得た。試験データは、下記表3に記載されている。

【表 3】

表 3 : Mg(OH)₂及びCa(OH)₂の存在下におけるダプトマイシン(10mg/mL)の安定性

製剤	温度	期間	濃度 mg/mL	初期 に対する%	分解生成物のRRT				合計 %	pH値 サンプル	
					ΣROP	β	AH DPT	Σ未知			
DPT 10mg/mL 水酸化マグネシウム 水酸化カルシウム pH 6.50	10 °C	初期	10.8	100	0.12	0.69	1.08	0.88	2.77	6.56	
		0.5 M	10.8	100	0.46	1.27	1.08	0.73	3.54	6.57	
		1 M	10.4	96.3	0.30	1.57	1.27	1.51	4.65	6.58	
		1.5 M	10.4	96.3	0.45	1.92	1.04	1.16	4.57	6.60	
		2 M	10.2	94.4	0.58	2.52	1.10	1.33	5.53	6.57	
		2.5 M	10.1	93.5	0.59	2.92	1.10	0.70	5.31	6.52	
	5°C	3 M	10.2	94.4	1.07	3.60	1.57	1.21	7.45	6.56	
		1 M	10.8	100	0.21	1.04	0.99	0.84	3.08	6.55	
		2 M	10.5	97.2	0.26	1.52	0.98	1.16	3.92	6.58	
		3 M	10.5	97.2	0.52	2.01	0.98	1.08	4.59	6.70	
		5 M	10.4	96.3	0.43	2.87	1.10	1.18	5.58	6.73	
	6 M	10.2	94.4	0.63	3.06	1.01	1.25	5.95	6.75		
	DPT 10mg/mL 水酸化マグネシウム 水酸化カルシウム pH 6.75	10 °C	初期	10.7	100	0.18	0.76	0.94	0.89	2.77	6.72
			0.5 M	10.8	101	0.65	1.23	0.72	0.82	3.42	6.80
			1 M	10.7	100	0.42	1.56	0.68	0.96	3.62	6.76
1.5 M			10.6	99.1	0.60	1.95	0.68	0.90	4.13	6.73	
2 M			10.2	95.3	0.80	2.40	0.71	1.17	5.08	6.76	
2.5 M			10.1	94.4	0.78	2.60	0.71	0.88	4.97	6.74	
5°C		3 M	10.1	94.4	1.42	3.26	0.79	1.34	6.81	6.68	
		1 M	10.8	101	0.33	1.12	0.99	0.98	3.42	6.70	
		2 M	10.6	99.1	0.45	1.60	0.60	1.19	3.84	6.75	
		3 M	10.3	96.3	0.73	2.03	0.56	1.06	4.38	6.81	
		5 M	10.3	96.3	0.59	2.54	0.68	0.85	4.66	6.77	
6 M		10.3	96.3	0.94	2.80	0.64	1.00	5.38	6.75		

10

20

30

【0064】

表 3 に示されているように、Mg(OH)₂を添加することは、pH 6.5~6.75のダプトマイシン含有溶液を安定化した。総不純物の面積%は、6.75のpHで5 で3ヶ月にわたる貯蔵で約1.61%増加し、6ヶ月の貯蔵の後で2.61%増加した。そのような増加から、冷蔵されている条件下において、約18ヶ月の貯蔵寿命が予想される。

【0065】

総不純物の面積%は、6.5のpHで5 で3ヶ月にわたる貯蔵で約1.82%増加し、6ヶ月の貯蔵の後で3.18%増加したが、この増加からも、約18ヶ月の貯蔵寿命が予想される。

40

【0066】

従って、これらの製剤も、25 未満の温度で少なくとも約18ヶ月の期間貯蔵されたときに長期安定性を有すること及び低レベルの不純物しか有しないことが期待されるので、本発明の範囲内にあることがわかる。

【0067】

実施例 4

ダプトマイシン(“DPT”)を蒸留水に溶解させてダプトマイシンの濃度を10mg/mLとし、及び、Ca(OH)₂を添加してCa(OH)₂の濃度を0.68mg/mLとした。0.1N NaOHを用いてpHを調節して下記表 4 に示されているpHとした。サンプルは、下記表 4 に示されているように、塩

50

化カルシウム二水和物又はトレハロース二水和物を添加することによって等張とした。サンプルは、下記表 4 に示されている温度で貯蔵した。

【 0 0 6 8 】

サンプルは、不純物について、最初に調製した後で試験し、及び、表 4 に示されている時点で試験した。サンプルは、HPLCによって223nmの波長で試験し、初期サンプル中のダプトマイシンの量、並びに、ダプトマイシン加水分解生成物(0.66)、ダプトマイシン異性体(0.97)及び無水ダプトマイシン(1.1)のそれぞれに対する相対保持時間(“RRT”)を加えて、貯蔵後の総不純物曲線下面積(“AUC”)を得た。試験データは、下記表 4 に記載されている。

【表 4】

表 4 : Ca(OH)₂及びNaOHの存在下、等張剤の有無におけるダプトマイシン(10mg/mL)の安定性

製剤	温度	期間	濃度 mg/mL	初期 に対する%	分解生成物の%面積				合計 %	pH サンプル	
					ΣROP	β	AH DPT	Σ未知			
DPT 10mg/mL Ca(OH) ₂ 0.68mg/mL 水 1mLまで pH 7.00 0.1N NaOH で調節	初期		10.6	100	0.06	0.57	0.72	0.64	1.99	7.03	
	15°C	1 M	10.1	95.3	0.93	2.24	0.38	0.77	4.32	7.25	
		2 M	9.94	93.8	1.90	3.22	0.58	1.39	7.09	7.23	
		3 M	9.36	88.3	2.91	4.38	0.60	1.68	9.57	7.24	
	10°C	1 M	10.4	98.1	0.70	1.96	0.38	0.74	3.78	7.20	
		2 M	10.2	96.2	1.37	2.49	0.38	1.24	5.48	7.21	
		3 M	10.0	94.3	2.09	3.25	0.51	1.21	7.06	7.27	
		4 M	9.85	92.9	2.22	3.69	0.64	1.56	8.11	7.31	
	5°C	5 M	9.74	91.9	2.00	4.29	0.84	1.81	8.94	7.28	
		1 M	10.6	100	0.41	1.50	0.38	0.78	3.07	7.23	
		2 M	10.2	96.2	0.66	1.80	0.47	1.12	4.05	7.26	
		3 M	10.0	94.3	0.48	2.06	0.65	1.26	4.45	7.23	
		4 M	10.0	94.3	0.76	2.20	0.55	1.02	4.53	7.31	
	5 M	9.99	94.2	1.45	2.73	0.44	1.35	5.97	7.27		
	DPT 10mg/mL Ca(OH) ₂ 0.68mg/mL 水 1mLまで pH 6.75 0.1N NaOH で調節	初期		10.6	100	0.05	0.50	0.92	0.66	2.13	7.28
		15°C	1 M	10.2	96.2	0.73	2.21	0.60	0.76	4.30	7.20
2 M			9.93	93.7	1.34	3.33	0.76	1.31	6.74	7.23	
3 M			9.61	90.7	2.22	4.50	0.78	1.66	9.16	7.10	
10°C		1 M	10.3	97.2	0.53	1.92	0.58	0.83	3.86	7.13	
		2 M	10.1	95.3	1.01	2.62	0.57	1.25	5.45	7.10	
		3 M	10.0	94.3	1.49	3.31	0.65	1.22	6.67	7.14	
		4 M	9.75	92.0	1.64	3.90	0.70	1.38	7.62	7.17	
5°C		5 M	9.69	91.4	1.41	4.55	1.01	1.77	8.74	7.14	
		1 M	10.3	97.2	0.32	1.35	0.65	0.77	3.09	7.10	
		2 M	10.2	96.2	0.47	1.73	0.71	1.13	4.04	7.12	
		3 M	10.2	96.2	0.44	2.08	0.65	1.36	4.53	7.25	
		4 M	10.1	95.3	0.46	2.32	0.77	1.40	4.95	7.29	
5 M		9.99	94.2	0.95	3.01	0.61	1.06	5.63	7.27		

【 0 0 6 9 】

10

20

30

40

DPT 10mg/mL Ca(OH) ₂ 0.68mg/mL CaCl ₂ ·2H ₂ O 16.2mg/mL 水 1mLまで pH 6.75 0.1N NaOH で調節	初期		10.5	100	0.05	0.55	0.71	0.59	1.90	7.00
	15°C	1 M	10.2	97.1	0.67	1.84	0.22	0.75	3.48	6.76
		2 M	10.0	95.2	1.30	2.36	0.38	1.22	5.26	6.75
		3 M	9.84	93.7	2.03	3.00	0.37	1.55	6.95	6.72
	10°C	1 M	10.3	98.1	0.42	1.59	0.21	0.71	2.93	6.76
		2 M	10.3	98.1	0.88	1.88	0.21	1.07	4.04	6.74
		3 M	10.2	97.1	1.33	2.30	0.32	1.10	5.05	6.71
		4 M	10.1	96.2	1.39	2.48	0.33	1.16	5.36	6.75
		5 M	10.1	96.2	1.30	2.75	0.31	1.34	5.70	6.78
	5°C	1 M	10.4	99.0	0.32	1.39	0.27	0.78	2.76	6.74
		2 M	10.3	98.1	0.40	1.58	0.37	1.05	3.40	6.73
		3 M	10.2	97.1	0.46	1.67	0.37	1.33	3.83	6.77
		4 M	10.2	97.1	0.42	1.73	0.46	1.31	3.92	6.73
		5 M	10.1	96.2	0.70	2.09	0.30	0.97	4.06	6.75
	DPT 10mg/mL Ca(OH) ₂ 0.68mg/mL トレハロース·2H ₂ O 50mg/mL 水 1mLまで pH 6.75 0.1N NaOH で調節	初期		10.5	100	0.07	0.49	0.84	0.59	1.99
15°C		1 M	10.1	96.2	0.78	2.18	0.53	0.81	4.30	7.13
		2 M	9.90	94.3	1.58	3.25	0.67	1.30	6.80	7.15
		3 M	9.65	91.9	2.39	4.42	0.71	1.69	9.21	7.10
10°C		1 M	10.4	99.0	0.55	1.66	0.51	0.65	3.37	7.08
		2 M	10.1	96.2	0.99	2.38	0.50	1.21	5.08	7.08
		3 M	10.0	95.2	1.56	3.09	0.62	1.25	6.52	7.10
		4 M	9.87	94.0	1.62	3.59	0.69	1.31	7.21	7.15
		5 M	9.71	92.5	1.56	4.14	1.04	1.95	8.69	7.19
5°C		1 M	10.4	99.0	0.40	1.32	0.57	0.76	3.05	7.03
		2 M	10.2	97.1	0.55	1.66	0.60	1.13	3.94	7.07
		3 M	10.0	95.2	0.51	1.97	0.68	1.34	4.50	7.14
		4 M	10.0	95.2	0.56	2.20	0.79	1.05	4.60	7.19
		5 M	10.0	95.2	0.94	2.80	0.64	1.16	5.54	7.18

10

20

30

【0070】

表4に示されているように、Ca(OH)₂及びCaCl₂を含み、NaOHでpHが6.75にされているサンプルでは、総不純物の面積%が、5で3ヶ月にわたる分析で約1.93%増加し、及び、5ヶ月にわたる分析で2.16%増加していることが示された。そのような増加から、冷蔵されている条件下において、本発明で求められるレベルの範囲内にある不純物のレベルで約18ヶ月の貯蔵寿命が予想される。このサンプルでは、pHは殆ど変動しなかった。

【0071】

Ca(OH)₂を含み、NaOHでpHが7にされているサンプルでは、総不純物の面積%が、5で3ヶ月にわたる貯蔵で約2.46%増加し、及び、5ヶ月にわたる貯蔵で3.98%増加していることが示された。Ca(OH)₂を含み、NaOHでpHが6.75にされているサンプルでは、総不純物の面積%が、5で3ヶ月にわたる貯蔵で約2.4%増加し、及び、5ヶ月にわたる貯蔵で3.5%増加していることが示された。Ca(OH)₂及びトレハロースを含み、NaOHでpHが6.75にされているサンプルでは、総不純物の面積%が、5で3ヶ月にわたる貯蔵で約2.51%増加し、及び、5ヶ月にわたる貯蔵で3.55%増加していることが示された。そのような高いレベルの分解を伴うダプトマイシン含有組成物は、長期貯蔵には適さないであろう。

40

【0072】

実施例5

ダプトマイシン(“DPT”)を蒸留水に溶解させてダプトマイシンの濃度を10mg/mLとした。そのダプトマイシン含有溶液に、下記表5に示されている量の塩化カルシウムを添加し

50

た。そのpHは、下記表 5 に示されているように、NaOHを用いて6.75に調節した。該溶液の体積は、水を用いて1mLに調節した。サンプルは、下記表 5 に示されている温度で貯蔵した。

【 0 0 7 3 】

サンプルは、不純物について、最初に調製した後で試験し、及び、表 5 に示されている時点で試験した。サンプルは、HPLCによって223nmの波長で試験し、初期サンプル中のダプトマイシンの量、並びに、ダプトマイシン加水分解生成物(0.66)、ダプトマイシン 異性体(0.97)及び無水ダプトマイシン(1.1)のそれぞれに対する相対保持時間(“RRT”)を加えて、貯蔵後の総不純物曲線下面積(“AUC”)を得た。試験データは、下記表 5 に記載されている。

【表 5】

表 5 : CaCl₂及びNaOHの存在下におけるダプトマイシン(10mg/mL)の安定性

製剤	温度	期間	濃度 mg/mL	初期 に対する%	分解生成物のRRT			合計 %	pH サンプル		
					ΣROP	β	AH DPT			Σ未知	
DPT 10mg/mL CaCl ₂ 0.5mg/mL 水 1mLまで pH 6.75 0.1N NaOH で調節	初期		10.2	100	0.08	0.66	0.94	0.70	2.38	6.98	
	10℃	1 M	9.90	97.1	0.83	2.31	1.06	1.32	5.52	6.96	
		2 M	9.76	95.7	0.87	3.01	1.23	1.57	6.68	6.93	
		3 M	9.35	91.7	2.61	5.24	1.16	1.05	10.06	6.94	
	5℃	1 M	9.95	97.5	0.49	1.60	0.73	0.76	3.58	6.99	
		2 M	9.89	97.0	0.50	1.97	0.65	0.81	3.93	6.98	
		3 M	9.65	94.6	1.53	3.29	0.99	0.91	6.72	6.94	
	DPT 10mg/mL CaCl ₂ 1mg/mL 水 1mLまで pH 6.75 0.1N NaOH で調節	初期		10.1	100	0.19	0.82	0.70	0.65	2.36	6.91
		10℃	1 M	9.91	98.1	0.80	1.99	0.69	0.93	4.41	6.87
2 M			9.76	96.6	0.72	2.61	1.06	1.57	5.96	6.84	
3 M			9.64	95.4	2.32	4.43	1.03	0.97	8.75	6.86	
5℃		1 M	10.0	99.0	0.60	1.62	0.88	1.28	4.38	6.85	
		2 M	9.97	98.7	0.52	1.78	0.80	1.38	4.48	6.81	
		3 M	9.73	96.3	1.51	2.89	0.86	0.90	6.16	6.83	
DPT 10mg/mL CaCl ₂ ·2H ₂ O 4mg/mL 水 1mLまで pH 6.75 0.1N NaOH で調節		初期		9.86	100	0.14	0.92	0.60	0.84	2.50	6.68
		10℃	1 M	9.87	100.1	0.43	1.62	0.41	0.90	3.36	6.69
	2 M		9.84	99.8	0.54	2.07	0.39	1.14	4.14	6.71	
	3 M		9.72	98.6	0.83	2.50	0.38	0.88	4.59	6.74	
	5℃	1 M	9.85	99.9	0.42	1.65	0.39	0.86	3.32	6.66	
		2 M	9.79	99.3	0.47	1.92	0.49	0.86	3.74	6.69	
		3 M	9.72	98.6	0.66	2.01	0.34	0.83	3.84	6.70	
	DPT 10mg/mL CaCl ₂ ·2H ₂ O 8mg/mL 水 1mLまで pH 6.75 0.1N NaOH で調節	初期		10.1	100	0.10	0.84	0.71	0.92	2.57	6.59
		10℃	1 M	9.96	98.6	0.33	1.58	0.43	0.90	3.24	6.61
2 M			9.75	96.5	0.47	1.90	0.35	1.09	3.81	6.58	
3 M			9.67	95.7	0.73	2.39	0.33	0.96	4.41	6.61	
5℃		1 M	9.96	98.6	0.34	1.60	0.36	0.90	3.20	6.60	
		2 M	9.90	98.0	0.40	1.81	0.33	0.93	3.47	6.58	
		3 M	9.87	97.7	0.56	1.87	0.25	0.83	3.51	6.59	
DPT 10mg/mL CaCl ₂ ·2H ₂ O 12mg/mL 水 1mLまで pH 6.75 0.1N NaOH で調節		初期		10.0	100	0.15	0.80	0.59	0.85	2.39	6.57
		10℃	1 M	10.0	100	0.44	1.45	0.42	0.83	3.14	6.60
	2 M		9.95	99.5	0.50	1.82	0.34	0.95	3.61	6.58	
	3 M		9.74	97.4	0.80	2.16	0.27	0.92	4.15	6.64	
	5℃	1 M	10.1	101	0.40	1.47	0.33	0.87	3.07	6.58	
		2 M	10.1	101	0.49	1.55	0.30	0.80	3.14	6.60	
		3 M	10.0	100	0.67	1.76	0.23	0.79	3.45	6.62	

【 0 0 7 4 】

表 5 に示されているように、1mg/mLよりも多いCaCl₂を含み且つpHがNaOHで約6.75に調節されているダプトマイシン含有製剤は、長期貯蔵安定性を示した。4mg/mLのCaCl₂を含む製剤では、総不純物の面積%は、6.75のpHで5 で3ヶ月にわたる分析で約1.34%増加した。8mg/mLのCaCl₂を含む製剤では、総不純物の面積%は、6.75のpHで5 で3ヶ月にわたる分

10

20

30

40

50

析で約0.94%増加した。12mg/mLのCaCl₂を含む製剤では、総不純物の面積%は、6.75のpHで5 で3ヶ月にわたる分析で約1.06%増加した。そのような増加から、冷蔵されている条件下において、本発明で求められるレベルの範囲内にある不純物のレベルで少なくとも約24ヶ月の貯蔵寿命が予想される。さらに、これら3種類のサンプルでは、pHは僅かしか変動しなかった。

【0075】

表5に示されているように、0.5mg/mLのCaCl₂を含む製剤では、総不純物の面積%は、6.75のpHで5 で3ヶ月にわたる分析で約4.34%増加した。1mg/mLのCaCl₂を含む製剤では、総不純物の面積%は、6.75のpHで5 で3ヶ月にわたる分析で約3.8%増加した。そのような高いレベルの分解を伴うダプトマイシン含有組成物は、長期貯蔵には適さないであろう。

10

【0076】

実施例6

ダプトマイシン(“DPT”)を蒸留水に溶解させてダプトマイシンの濃度を10mg/mLとした。そのダプトマイシン含有溶液に塩化カルシウムを添加して塩化カルシウムの濃度を1.5mg/mLとした。そのpHは、表6に示されているように、1N NaOHを用いて調節した。該溶液の体積は、水を用いて1mLに調節した。サンプルは、下記表6に示されている温度で貯蔵した。

【0077】

サンプルは、不純物について、最初に調製した後で試験し、及び、表6に示されているように試験した。サンプルは、HPLCによって223nmの波長で試験し、初期サンプル中のダプトマイシンの量、並びに、ダプトマイシン加水分解生成物(0.66)、ダプトマイシン異性体(0.97)及び無水ダプトマイシン(1.1)のそれぞれに対する相対保持時間(“RRT”)を加えて、貯蔵後の総不純物曲線下面積(“AUC”)を得た。試験データは、下記表6に記載されている。

20

【表 6】

表 6 : CaCl₂及びNaOHの存在下におけるダプトマイシン(10mg/mL)の安定性

製剤	温度	期間	濃度 mg/mL	初期 に対する%	分解生成物のRRT				合計 %	pH サンプル
					ΣROP	β	AH DPT	Σ未知		
DPT 10mg/mL CaCl ₂ 1.5mg/mL 水 1mLまで pH 6.00 0.1N NaOH で調節	初期		10.2	100	0.12	0.61	1.13	0.73	2.59	6.20
	10°C	0.5 M	10.2	100	0.18	0.98	1.30	0.80	3.26	6.18
		1 M	9.97	97.7	0.49	1.79	1.47	0.99	4.74	6.22
	5°C	1 M	10.1	99.0	0.38	1.24	1.13	0.95	3.70	6.21
DPT 10mg/mL CaCl ₂ 1.5mg/mL 水 1mLまで pH 6.25 0.1N NaOH で調節	初期		10.0	100	0.15	0.65	1.09	0.63	2.52	6.40
	10°C	0.5 M	9.91	99.1	0.21	1.10	1.02	0.84	3.17	6.37
		1 M	9.94	99.4	0.37	1.38	0.96	1.02	3.73	6.39
	5°C	1 M	9.95	99.5	0.37	1.30	0.98	0.90	3.55	6.38
DPT 10mg/mL CaCl ₂ 1.5mg/mL 水 1mLまで pH 6.50 0.1N NaOH で調節	初期		10.2	100	0.17	0.65	0.99	0.57	2.38	6.64
	10°C	0.5 M	10.2	100	0.25	1.19	0.79	0.75	2.98	6.61
		1 M	10.2	100	0.51	1.34	0.80	0.77	3.42	6.60
	5°C	1 M	10.1	99.0	0.43	1.34	0.61	0.91	3.29	6.66
DPT 10mg/mL CaCl ₂ 1.5mg/mL 水 1mLまで pH 7.00 0.1N NaOH で調節	初期		10.3	100	0.23	0.84	0.73	0.78	2.58	6.96
	10°C	0.5 M	10.3	100	0.38	1.38	0.42	0.74	2.92	6.92
		1 M	10.1	98.1	0.61	1.59	0.41	0.86	3.47	6.89
	5°C	1 M	10.2	99.0	0.60	1.50	0.41	0.85	3.36	6.95

10

20

【0078】

表 6 に示されているように、1mg/mLよりも多いCaCl₂を含み且つpHがNaOHで約6.0~7.0に調節されているダプトマイシン含有製剤は、長期貯蔵安定性を示した。

30

【0079】

総不純物の面積%は、6.0のpHで5 で1ヶ月にわたる分析で約1.11%増加した。総不純物の面積%は、6.25のpHで5 で1ヶ月にわたる分析で約1.03%増加した。総不純物の面積%は、6.5のpHで5 で1ヶ月にわたる分析で約0.91%増加した。総不純物の面積%は、7のpHで5 で1ヶ月にわたる分析で約0.78%増加した。これらの増加は、上記実施例 6 において観察された増加と同程度である。そのような増加から、冷蔵されている条件下において、本発明で求められるレベルの範囲内にある不純物のレベルで少なくとも約18ヶ月の貯蔵寿命が予想される。さらに、これらのサンプルでは、pHは僅かしか変動しなかった。

40

【0080】

実施例 7

ダプトマイシン(“DPT”)を0.1M 乳酸カルシウムに溶解させてダプトマイシンの濃度を10mg/mLとした。pHは、1N NaOHを用いて、表 7 に示されているように調節した。サンプルは、下記表 7 に示されている温度で貯蔵した。

【0081】

サンプルは、不純物について、最初に調製した後で試験し、及び、表 7 に示されているように試験した。サンプルは、HPLCによって223nmの波長で試験し、初期サンプル中のダプトマイシンの量、並びに、ダプトマイシン加水分解生成物(0.66)、ダプトマイシン 異性体(0.97)及び無水ダプトマイシン(1.1)のそれぞれに対する相対保持時間(“RRT”)を加えて、貯蔵後の総不純物曲線下面積(“AUC”)を得た。試験データは、下記表 7 に記載さ

50

れている。

【表 7】

表 7 : 0.1M 乳酸カルシウム及び1N NaOHの存在下におけるダプトマイシン(10mg/mL)の安定性

製剤	温度	期間	濃度 mg/mL	初期 に対する%	分解生成物のRRT				合計 %	サンプル のpH	
					Σ ROP	β	AH DPT	Σ 未知			
DPT 10mg/mL 乳酸カルシウム 0.1M 水 1mLまで pH 6.25 0.1N NaOH で調節	初期		10.3	100	0.08	0.56	1.06	0.80	2.50	6.2	
	10°C	1 M	10.0	97.1	0.44	1.61	1.05	1.12	4.22	6.23	
		2 M	9.86	95.7	0.36	2.18	1.24	2.10	5.88	6.25	
		3 M	9.69	94.1	0.78	3.16	1.05	0.87	5.86	6.29	
		4 M	9.54	92.6	0.64	3.72	1.20	1.49	7.05	6.18	
	5°C	1 M	10.3	100	0.28	1.19	1.00	1.00	3.47	6.20	
		2 M	10.2	99.0	0.30	1.81	1.21	1.62	4.94	6.21	
		3 M	9.97	96.8	0.51	2.30	1.33	1.29	5.43	6.26	
		4 M	10.0	97.1	0.42	2.49	1.35	1.65	5.91	6.23	
	DPT 10mg/mL 乳酸カルシウム 0.1M 水 1mLまで pH 6.50 0.1N NaOH で調節	初期		10.0	100	0.07	0.56	1.03	0.85	2.51	6.47
		10°C	1 M	9.91	97.2	0.48	1.72	0.72	1.04	3.96	6.42
			2 M	9.87	96.8	0.38	2.12	0.96	1.28	4.74	6.43
3 M			9.69	95.0	0.90	2.97	0.64	0.79	5.3	6.46	
4 M			9.67	94.8	0.70	3.25	0.92	1.72	6.59	6.40	
5°C		1 M	10.0	98.0	0.34	1.29	0.79	0.98	3.40	6.52	
		2 M	9.88	96.9	0.32	1.75	0.63	0.94	3.64	6.53	
		3 M	10.0	98.0	0.61	2.15	0.66	1.01	4.33	6.57	
		4 M	9.79	96.0	0.48	2.35	0.67	1.23	4.73	6.59	

10

20

30

40

【 0 0 8 2 】

表 7 に示されているように、0.1M 乳酸カルシウムを含み且つpHがNaOHで約6.5に調節されているダプトマイシン含有製剤は、長期貯蔵安定性を示した。0.1M 乳酸カルシウムを含み且つpHがNaOHで約6.5に調節されている製剤では、総不純物の面積%は、5 で3ヶ月にわたる分析で約1.81%増加し、4ヶ月にわたる分析で約2.22%増加した。そのような増加から、冷蔵されている条件下において、本発明で求められるレベルの範囲内にある不純物のレベルで約18ヶ月の貯蔵寿命が予想される。

【 0 0 8 3 】

0.1M 乳酸カルシウムを含み且つpHがNaOHで約6.25に調節されている製剤では、総不純物の面積%は、5 で3ヶ月にわたる分析で約2.93%増加し、4ヶ月にわたる貯蔵で約3.41%増加した。そのような高いレベルの分解を伴うダプトマイシン含有組成物は、長期貯蔵には適さないであろう。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 10/49322
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 38/00 (2010.01) USPC - 514/12 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 514/12 (see search terms below)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/9; 536/7.1; 530/359; 530/317 (see search terms below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) USPTO-WEST - PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB keywords: daptomycin, purification, pharmaceutical compositions, anhydro-daptomycin, aspartyl group, buffering agent, neutral pH, intravenous formulations, physiological saline, stabilizers, salts, calcium chloride, degradation, salt effect, calcium ions, bind, calcium hydroxide, pH above 6. INTERNET search - G		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 588 580 A2 (KELLEHER et al.) 19 October 2005 (19.10.2005), para [0057]; [0060]; [0064] - [0065]; [0110] - [0111]; [0118]; [0128].	1-36
Y	MUANGSIRI et al., The Kinetics of the Alkaline Degradation of Daptomycin, J Pharm Sci Vol 90(8), pp 1066-1075, August 2001, Abstract; pg 1067; pg 1073 - pg 1075; Fig 3.	1-36
Y	WO 2004/073654 A2 (HEPBURN et al.) 02 September 2004 (02.09.2004), pg 5, ln 23-24; pg 7, ln 8 - pg 8, ln 4; pg 57, ln 3-13.	14, 27-29 and 34-35
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 19 October 2010 (19.10.2010)	Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-size: 1.2em; font-weight: bold;">12 NOV 2010</div>	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: <div style="text-align: right;">Lee W. Young</div> <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 31/04		
C 0 7 K 7/50 (2006.01)		C 0 7 K 7/50	Z N A	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, S E, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, I L, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ , OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100125508

弁理士 藤井 愛

(72) 発明者 バレブ, ナゲシュ, アール.

アメリカ合衆国 1 8 9 6 6 - 1 1 6 6 ペンシルバニア州, サウサンプトン, オーディス ドラ
イブ 3 0

(72) 発明者 テジャ, ブルス, バヌ

インド国 5 0 0 0 7 2 ハイデラーバード, オーピーピー ケイピーエイチピー コロニー, バ
グヤナガル コロニー, パンチャパティ - ビー アパートメンツ, フラット ナンバー 3 1 1

F ターム(参考) 4C076 AA12 CC32 DD23A DD29A DD30Z DD43A FF63 GG45

4C084 AA02 AA03 BA01 BA17 BA27 CA59 MA05 NA03 ZB352

4H045 BA15 BA35 EA20