



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113811290 A

(43) 申请公布日 2021.12.17

(21) 申请号 202080034765.0

伊沃娜·雅斯普里察

(22) 申请日 2020.05.08

斯蒂皮察·托米科

(30) 优先权数据

62/846,038 2019.05.10 US

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限
责任公司 11240

代理人 杜升

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.09

(51) Int.Cl.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/062946 2020.05.08

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/229369 EN 2020.11.19

A61K 47/22 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(71) 申请人 埃克斯利亚制药有限公司

地址 丹麦哥本哈根

(72) 发明人 蒂纳·焦尼

杜布拉芙卡·斯特拉齐克-诺瓦科
维奇

权利要求书2页 说明书24页

(54) 发明名称

达托霉素水性制剂

(57) 摘要

本公开涉及提供与不方便的且存在潜在问题的冻干药物制备和给予方法不同的稳定达托霉素水性药物制剂,其中达托霉素的水性制剂提供了易处理性且具有高度的患者可接受性和依从性的优点。

1. 一种水性药物制剂, 包含达托霉素、钙和至少一种赋形剂。
2. 根据权利要求1所述的水性药物制剂, 其中, 所述至少一种赋形剂不包括缓冲剂。
3. 根据权利要求1所述的水性药物制剂, 其中, 所述制剂的pH范围为5.5-7.5。
4. 根据权利要求1-4任一项所述的水性药物制剂, 其中, 所述钙为氯化钙 (CaCl_2)、Ca- α -D-葡庚糖酸盐、糖精钙、乳酸钙或乙酸钙的形式。
5. 根据权利要求1-5中任一项所述的水性药物制剂, 其中, 所述钙为氯化钙的形式。
6. 根据权利要求1-5中任一项所述的水性药物制剂, 其中, 所述钙为糖精钙的形式。
7. 根据权利要求1-6中任一项所述的水性药物制剂, 其中, 所述钙以0.1:1-2:1的与达托霉素的摩尔比存在。
8. 根据权利要求6所述的水性药物制剂, 其中, 所述钙以0.1:1-1:1的与达托霉素的摩尔比存在。
9. 根据权利要求1-8中任一项所述的水性药物制剂, 其中, 所述至少一种赋形剂选自有机溶剂, 如烷基醇、乙醇、苯甲醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇、甘油、聚山梨酯, 例如聚山梨酯20、聚山梨酯40和聚山梨酯80, 聚亚烷基二醇, 如聚乙二醇 (PEG)、聚乙二醇200 (PEG 200)、聚乙二醇300 (PEG 300)、聚乙二醇400 (PEG 400)、聚乙二醇600 (PEG 600)、聚丙二醇、聚维酮和聚丁二醇, 以及伯酰胺, 如烟酰胺。
10. 根据权利要求1-9中任一项所述的水性药物制剂, 其中, 至少一种有机溶剂包括聚乙二醇 (PEG) 和/或甘油中的至少一种。
11. 根据权利要求9-10中任一项所述的水性药物制剂, 其中, 至少一种有机溶剂是甘油。
12. 根据权利要求9-11中任一项所述的水性药物制剂, 其中, 至少一种有机溶剂是聚乙二醇400 (PEG 400)。
13. 根据权利要求9-12中任一项所述的水性药物制剂, 其中, 所述制剂包含甘油和PEG 400。
14. 根据权利要求9-13中任一项所述的水性药物制剂, 其中, 所述制剂包含两种或更多种有机溶剂。
15. 根据权利要求9-14中任一项所述的水性药物制剂, 其中, 所述制剂以20%V/V或更少的量包含每种有机溶剂。
16. 根据权利要求9-15中任一项所述的水性药物制剂, 其中, 所述有机溶剂是以10%V/V或更少的量包含于所述制剂中的甘油。
17. 根据权利要求9-15中任一项所述的水性药物制剂, 其中, 所述有机溶剂是以10%V/V或更少的量包含于所述制剂中的PEG 400。
18. 根据前述权利要求中任一项所述的水性药物制剂, 其中, 所述达托霉素的浓度为0.5mg/mL-500mg/mL。
19. 根据权利要求1-18中任一项所述的水性药物制剂, 其中, 所述达托霉素的浓度为2mg/mL-20mg/mL。
20. 根据权利要求1-19中任一项所述的水性药物制剂, 其中, 所述达托霉素的浓度为50mg/mL。
21. 一种水性药物制剂, 包含50mg/mL的达托霉素, 其中所述药物制剂包含达托霉素、钙

和PEG 400;其中达托霉素与钙的摩尔比为1:1,PEG 400以10%V/V或更低的浓度包含,并且其中所述制剂的pH为7。

22.一种水性药物制剂,包含50mg/mL的达托霉素,其中所述药物制剂包含达托霉素、钙、甘油和PEG 400;其中达托霉素与钙的摩尔比为1:1,甘油以10%V/V或更低的浓度包含,PEG 400以10%V/V或更低的浓度包含,并且其中所述制剂的pH值为7。

23.根据权利要求1-22中任一项所述的水性药物制剂,其中,所述至少一种赋形剂选自氨基酸、糖、糖衍生物、糖精、有机酸、有机溶剂、甜菜碱、牛磺酸、烟酰胺或它们的药用盐或它们的衍生物。

24.根据权利要求1-23中任一项所述的水性药物制剂,其中,所述水性药物制剂包含至少50%V/V的水。

25.根据权利要求1-24中任一项所述的水性药物制剂,其中,所述水性药物制剂包含大于50%V/V的水。

26.根据权利要求1-25中任一项所述的水性药物制剂,其中,所述水性药物制剂包含至少60%V/V的水。

27.根据权利要求1-24中任一项所述的水性药物制剂,其中,所述水性药物制剂包含至少50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%或99%V/V的水。

28.根据权利要求1-27中任一项所述的水性药物制剂,其中,所述制剂被包装于小瓶中用于在给予于患者之前稀释。

29.根据权利要求1-28中任一项所述的水性药物制剂,其中,所述水性药物制剂在30°C的温度下稳定至少4天。

30.根据前述权利要求中任一项所述的水性药物制剂,用于治疗由革兰氏阳性菌引起的微生物感染。

31.根据权利要求30所述的水性药物制剂,用于治疗皮肤和软组织感染(cSSTI)或金黄色葡萄球菌血流感染(菌血症)。

32.用于制造根据前述权利要求中任一项所述的水性药物制剂的方法,包括以下步骤:将达托霉素、钙和至少一种赋形剂混合于溶液中,用合适的pH调节剂将所述溶液的pH调节至5.5-7.5。

33.一种治疗患有微生物感染的患者的方法,包括给予根据权利要求1-32中任一项所述的水性药物制剂,可选地在给予于患者之前稀释所述药物制剂。

34.根据权利要求33所述的治疗患者的方法,其中,所述药物制剂在给予于患者之前被稀释。

达托霉素水性制剂

技术领域

[0001] 本公开涉及包含达托霉素的水性药物制剂。

[0002] 相关申请的引证

[0003] 本申请要求享有2019年5月10日提交的美国临时申请第62/846,038号的优先权权益,其出于任何目的通过引证以其全部内容结合于本文中。

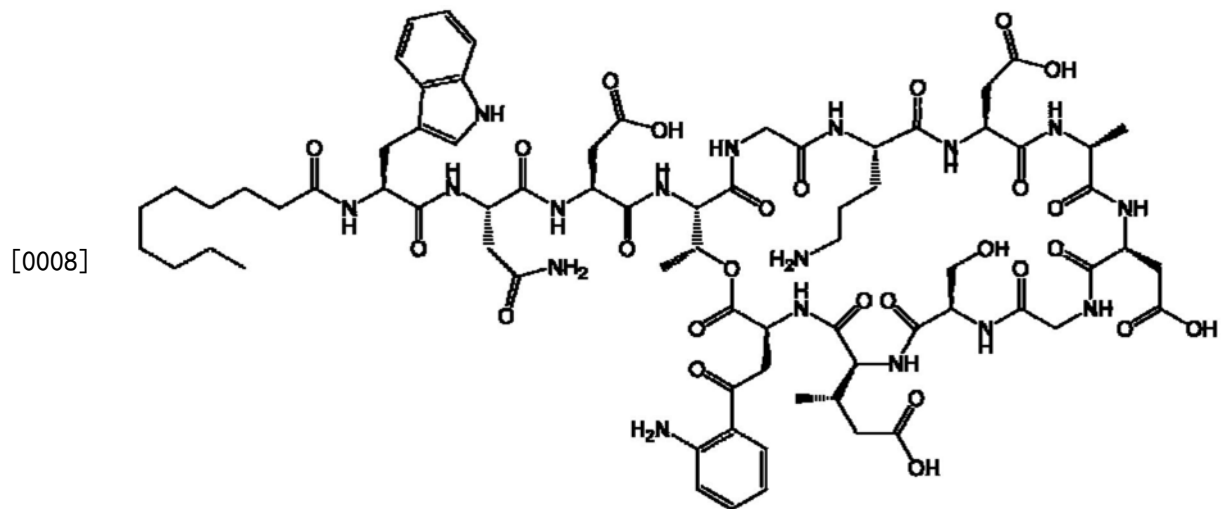
背景技术

[0004] 脂肽(Lipopeptide)代表一类强效抗感染药物,其对多重耐药菌表现出高效的抗菌作用以及抗真菌活性。现在市场上有可获得的各种各样的脂肽药物如达托霉素,以对抗侵袭性的通常危及生命的感染。

[0005] 达托霉素是美国食品和药物管理局(FDA)于2003年批准用于治疗由革兰氏阳性病原体,包括耐甲氧西林和万古霉素菌株引起的感染的第一种环状脂肽抗生素。由于其独特的作用机制,不同于市场上所有其他抗菌药物,达托霉素可以克服许多耐药菌株产生的耐药机制,并且考虑到达托霉素临床耐药发生率鲜有报道,则该药物对于当前的临床实践变得非常重要。

[0006] 达托霉素(结构1)由连接到13氨基酸肽的N端的癸酰基侧链组成,其中十个氨基酸形成环状结构,而三个氨基酸形成链。

[0007] 该分子的环状部分通过犬尿氨酸(kynurenine)的C-端羧基和第四残基(苏氨酸)之间的酯键连接至侧链。

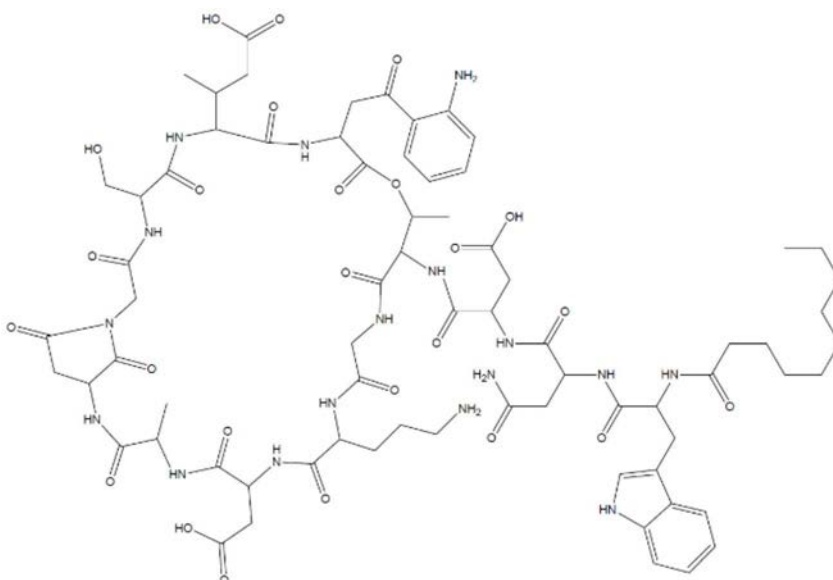


[0009] 结构1.达托霉素的分子结构

[0010] 达托霉素在暴露于一种或多种液体,尤其是水时会降解为三种主要降解产物。

[0011] 第一种降解产物确定为脱水达托霉素(结构2),其通过asp-9残基处的天冬氨酰转肽而形成。

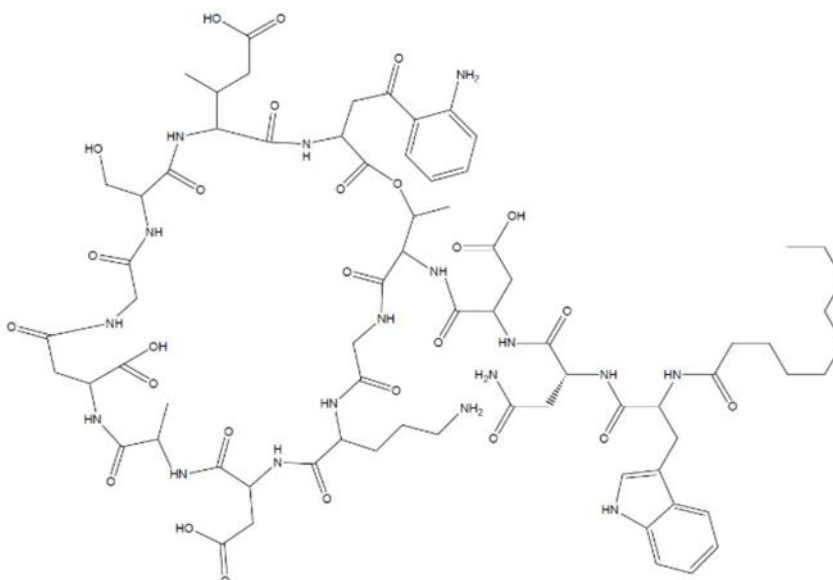
[0012]



[0013] 结构2.脱水达托霉素杂质

[0014] 结构3中所示的达托霉素降解的第二种不期望的产物是beta (β-天冬氨酰) 异构体,其由脱水达托霉素再水合而形成。

[0015]

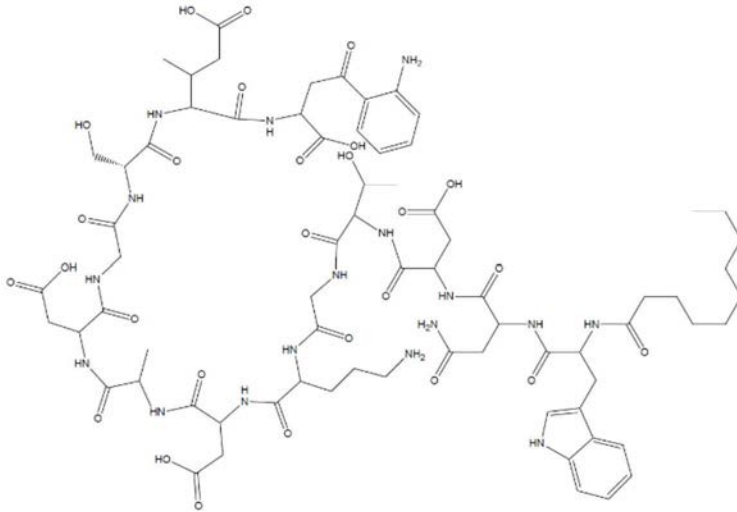


[0016] 结构3.beta (β-天冬氨酰) 异构体杂质

[0017] 根据Kirsch,L.E.,Molloy,R.M.,Debono,M.et al.Pharm Res (1989) 6 (5) :387-393 (以下简称“Kirsch”),Muangsiri W,Kearney WR,Tesch L.Mm,Kirsch L.E., International Journal of Pharmaceutics. (2005) 289:133-50和Muangsiri W.,Kirsch L.E. (2001) Journal of Pharmaceutical Sciences,90 (8) ,pp.1066-1075 (以下简称“Muangsiri”),这两种降解途径涉及通过攻击Asp9侧链的羧基碳而形成的琥珀酰亚胺基中间体(脱水达托霉素)的形成和随后通过脱水达托霉素琥珀酰亚胺的再水合而形成的两种天冬氨酸异构体的可逆形成。

[0018] 达托霉素降解而成的另一种别抢我的化合物是内酯水解产物(结构4)。

[0019]



[0020] 结构4. 内酯水解产物杂质

[0021] Kirsh和Muangsiri还公开了已观察到达托霉素损失的未知平行途径,并表明存在转肽降解机制,这包括琥珀酰亚胺中间体的形成,天冬氨酰酯水解和/或肽键切裂/异构化。

[0022] 达托霉素在酸性、中性和碱性条件下的降解途径已知为碱性条件下发生的酯水解,作为主要途径的pH值范围3-6天冬氨酰转肽和低pH值下发生的未知降解途径。除了杂质形成的pH值依赖性之外,杂质形成还是温度依赖性的。

[0023] 根据现有文献,在溶液,尤其是在水性溶液中,极其难以稳定达托霉素,因为达托霉素易于水解降解,并且已知在微酸性溶液中通过asp-9残基上的天冬氨酰转肽作用而降解。

[0024] 鉴于其在溶液中的不稳定性,达托霉素目前仅以冻干粉形式用于静脉输注(**Cubicin[®]**和**Cubicin RF[®]**),这需要在对患者给予前重构和随后稀释。

[0025] 考虑到达托霉素在长期治疗期间每天静脉给予,并且重构步骤往往需要30分钟甚至更长的时间,冻干粉对于医疗专业人员而言不是方便实用的形式。

[0026] 重构和稀释的制剂的有限的稳定性也是这种有价值药物的缺点。目前,市售的达托霉素以重构溶液的形式(即,含水状态的达托霉素)具有在冷藏条件下为5天而在室温下为2天的最大稳定性。

[0027] 因此,仍然存在对于不需要冻干和/或重构并且表现出典型溶液的储存物理化学稳定性的达托霉素制剂的需要。此外,仍然存在对于表现出典型储存物理化学稳定性并且是药学上可接受(尤其是对于肠胃外给予)的达托霉素的水性制剂的需要。

[0028] Kirsch描述了pH范围为3-8的达托霉素水性溶液,其中在不同pH条件下研究了达托霉素降解产物(脱水达托霉素和β异构体)的形成。

[0029] W0 2011062676和W0 2011035108中已经报道了达托霉素的液体组合物,但这些组合物包含低至25mg/mL的相当低浓度的达托霉素。

[0030] EP 0386951提供了在不同缓冲液中的达托霉素液体制剂,其允许在5%葡萄糖中制备达托霉素,并且在使用时此类制备的液体制剂在25°C下仅仅24h或在5°C下7天内的降解为约1%-1.8%,这相对于使用5%葡萄糖的达托霉素的已知液体制剂在相同时间和相同条件下使用时降解15%-20%显著降低。

[0031] WO 2016059587和WO 2016059592涉及达托霉素的稳定而非水性的即用型可注射组合物。然而,根据说明书,此类制剂的水含量小于2%,因为众所周知的是达托霉素在水性溶液中会快速降解。

[0032] WO 2019043008涉及具有良好储存稳定性的达托霉素冻干组合物,但该文件没有提到提供在合适的时间内以液体形式稳定的达托霉素的液体组合物。

[0033] WO 2018073269教导,众所周知的是达托霉素会在水性溶液中快速降解。

[0034] 尽管上述一些文献试图解决液体/水性组合物中达托霉素的稳定性问题,但市场上还没有稳定的达托霉素水性组合物。因此,仍然存在对于达托霉素的稳定水性制剂的需要。

发明内容

[0035] 考虑到当前医生的需求和提供稳定的达托霉素液体制剂,尤其是水性药物制剂的问题,与不方便且可能存在问题的冻干药物制备和给予方法相比,已开发出了达托霉素水性制剂,其提供了易于处理的优点,具有高度的患者可接受性和依从性。

[0036] 发现包含达托霉素、钙和至少一种赋形剂的水性药物制剂具有出乎意料的增强的储存稳定性。赋形剂包括氨基酸、糖、糖衍生物、糖精、羧酸和有机溶剂、其药用盐和其衍生物。发现当根据本公开将达托霉素配制于溶液中时,降解产物的形成会被延缓,因此当在冷藏,即温度2-8°C的条件下储存时,该溶液表现出延长的化学物理稳定性并提供更灵活的储存条件和处理。此外,根据本公开的达托霉素水性药物制剂在室温条件,即25°C温度下具有改进的稳定性。

[0037] 本公开提供了与达托霉素的水性药物制剂相关的材料和方法。在一些实施方式中,水性药物制剂可以包含达托霉素、钙和至少一种赋形剂。在一些实施方式中,至少一种赋形剂不包含缓冲剂。在一些实施方式中,至少一种赋形剂包含PEG和/或甘油中的至少一种。

[0038] 在任何上述制剂中,水性药物制剂还可以包含pH 5.5-7.5的pH范围。

[0039] 在任何上述制剂中,钙以氯化钙(CaCl_2)、Ca- α -D-葡庚糖酸盐、糖精钙、乳酸钙或乙酸钙的形式提供。在一些这些实施方式中,钙是氯化钙的形式。在其他实施方式中,钙是糖精钙的形式。在一些实施方式中,钙与达托霉素的摩尔比为0.1:1-2:1。在一些实施方式中,钙与达托霉素的摩尔比为0.1:1-1:1。

[0040] 在任何上述制剂中,至少一种赋形剂可以选自氨基酸、糖、糖衍生物、糖精、有机酸、有机溶剂、甜菜碱、牛磺酸、烟酰胺或其药用盐或衍生物。在一些实施方式中,至少一种赋形剂选自有机溶剂,如烷基醇、乙醇、苯甲醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇、甘油、聚山梨酯(例如,聚山梨酯20、聚山梨酯40和聚山梨酯80),聚亚烷基二醇,如聚乙二醇(PEG)、聚乙二醇200(PEG 200)、聚乙二醇300(PEG 300)、聚乙二醇400(PEG 400)、聚乙二醇600(PEG 600)、聚丙二醇、聚维酮和聚丁二醇,和伯酰胺,如烟酰胺。在其他实施方式中,有机溶剂是甘油。在其他实施方式中,有机溶剂是聚乙二醇400(PEG 400)。在一些实施方式中,制剂包含两种或更多种有机溶剂。在此类实施方式中,制剂包含甘油和PEG 400。在其中制剂包含有机溶剂的各种实施方式中,制剂中的每种有机溶剂的量为20%V/V或更少。在其中有机溶剂是甘油的一些实施方式中,甘油在制剂中的量为10%V/V或更少。在其中有机溶剂是PEG 400的

一些实施方式中,制剂中PEG 400的量为10%V/V或更少。

[0041] 在任何上述制剂中,达托霉素的浓度为0.5mg/mL-500mg/mL。在一些实施方式中,达托霉素的浓度为2mg/mL-20mg/mL。在一些实施方式中,达托霉素的浓度为50mg/mL。

[0042] 在水性药物制剂包含50mg/mL达托霉素的实施方式中,该药物制剂可以还包含(1)达托霉素、钙和PEG 400;(2)达托霉素与钙的摩尔比为1:1;(3)PEG 400浓度为10%V/V或更低;(4)制剂pH为7。

[0043] 在水性药物制剂包含50mg/mL达托霉素的实施方式中,该药物制剂可以还包含(1)达托霉素、钙和甘油;(2)达托霉素与钙的摩尔比为1:1;(3)10%V/V或更低的甘油;(4)制剂pH为7。

[0044] 在水性药物制剂包含50mg/mL达托霉素的实施方式中,该药物制剂可以还包含(1)达托霉素、钙、PEG 400和甘油;(2)达托霉素与钙的摩尔比为1:1;(3)PEG 400浓度为10%V/V或更低;(4)10%V/V或更低的甘油;(5)制剂pH为7。

[0045] 在任何上述制剂中,水性药物制剂包含至少50%V/V的水。在一些实施方式中,水性药物制剂包含超过50%V/V的水。在一些实施方式中,水性药物制剂包含至少60%V/V的水。在一些实施方式中,水性药物制剂包含至少50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%或99%V/V的水。

[0046] 本公开还涉及任何上述水性药物制剂的包装。在一些实施方式中,水性药物制剂可以包装于小瓶中,用于在给予于患者之前稀释。在一些实施方式中,水性药物制剂在30°C的温度下可以稳定至少4天。

[0047] 本公开还涉及任何上述水性药物制剂的用途。在一些实施方式中,水性药物制剂可以用于治疗由革兰氏阳性菌引起的微生物感染。在一些实施方式中,水性药物制剂用于治疗皮肤和软组织感染(cSSTI)或金黄色葡萄球菌血流感染(菌血症)。

[0048] 本公开还提供了用于制造任何上述水性药物制剂的方法。在各种实施方式中,该方法可以包括将达托霉素、钙和至少一种赋形剂混合至溶液中的步骤,用合适的pH调节剂将该溶液的pH调节至pH 5.5-7.5。

[0049] 任何上述水性药物制剂都可以通过给予水性药物制剂并可选地在向患者给予之前稀释该药物制剂而用于治疗患有微生物感染的患者。在一些实施方式中,水性药物制剂在将其给予于患者之前进行稀释。

[0050] 应该理解的是,前述说明和以下进一步的说明均仅是示例性和说明性的,而不是对权利要求的限制。

具体实施方式

[0051] 本文提供了水性药物制剂,其包含达托霉素、钙和至少一种选自氨基酸、糖、糖衍生物、糖精、羧酸和有机溶剂、其药用盐和其衍生物的赋形剂。当在2-8°C的温度下,例如,在2°C、3°C或更低、4°C或更低、5°C或更低、6°C或更低、7°C或更低或8°C或更低的温度下储存时,根据本公开的组合物在合理的时间段内显示出出乎意料的稳定性。

[0052] 如本文所用,术语“稳定”是指含达托霉素的药物制剂具有用作药物产品的足够稳定性,即水性药物制剂表现出存在可接受量的达托霉素,或经过一段时间后降解可接受量的达托霉素。因此,在稳定的溶液或制剂中,避免了达托霉素不可接受的降解,而同时保留

了药理学上期望的外观如可接受的颜色、澄清度和无可见颗粒(例如,肉眼无可见颗粒)。

[0053] 关于药物溶液或组合物的稳定性,尽可能少的活性成分降解是一个重要因素。

[0054] 关于药物溶液的另一个重要因素是杂质的形成,这可能是由于活性成分的降解而形成的。

[0055] 因此,“稳定性”也可以定义为在一段合适的时间后所产生的总的或特定的单种杂质的量。特定的单种杂质主要是指三种主要的达托霉素降解产物,即脱水达托霉素、beta (β -天冬氨酰) 异构体杂质和内酯水解产物杂质(结构2-4)。

[0056] 稳定性也可以表示为在特定时间点内总杂质或特定杂质相对于初始特定杂质量的增加。

[0057] 存在的杂质的量可以表示为百分比,例如,HPLC色谱图的峰面积百分比。

[0058] 公开的制剂在保持溶液剂型中的达托霉素功效和效力方面表现出可接受的稳定性,避免活性物质不可接受地降解为有害的相关物质,并保持药理学上期望的外观,如可接受的颜色、澄清度和无可见的颗粒。

[0059] 如本文所用,“稳定”定义为由HPLC分析测定的在典型的储存条件下不大于10%的总杂质形成增加,或由HPLC分析测定的每种单种杂质形成增加不大于5%。

[0060] 例如,稳定或稳定化的溶液可以是在预定的时间段之后具有不大于1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%的总杂质形成增加的溶液。

[0061] 此外,稳定的或稳定化的溶液可以是在预定时间段之后具有每种单种杂质形成增加不大于1%、2%、3%、4%、5%的溶液。

[0062] 本文的达托霉素水性溶液在2-8°C的温度下可以稳定7天(1周)、14天(2周)、30天(1个月)、60天(2个月)、3个月、4个月、180天(6个月)、9个月、12个月(1年)或更长的时间。

[0063] 本文的达托霉素水性溶液在30°C的温度下可以稳定至少4天。

[0064] 在一个方面中,稳定或稳定化的溶液可以是在2-8°C的温度下在12个月和更长时间内具有每种各杂质形成增加不大于5%的溶液。

[0065] 在一个方面中,稳定或稳定化的溶液可以是在2-8°C的温度下在12个月和更长时间后具有脱水达托霉素杂质形成增加不大于5%的溶液。

[0066] 在一个方面中,稳定或稳定化的溶液可以是在2-8°C的温度下在6个月或更长时间后具有beta (β -天冬氨酰) 异构体形成增加不大于2%的溶液。

[0067] 在一个方面中,稳定或稳定化的溶液可以是在2-8°C的温度下在9个月或更长时间后具有beta (β -天冬氨酰) 异构体形成增加不大于4%的溶液。

[0068] 在一个方面中,稳定或稳定化的溶液可以是在2-8°C的温度下在12个月或更长时间后具有beta (β -天冬氨酰) 异构体形成增加不大于5%的溶液。

[0069] 本文的水性制剂的分析可以使用本领域已知的技术进行,包括HPLC。

[0070] 如本文所用,术语“药物组合物”或“药用组合物”是指任何适合合并旨在用于体内使用,例如,给予于患者或受试者的组合物。正如本文所用,术语“患者”和“受试者”是可互换的,并是指接受如本文的组合物的任何人或动物个体。

[0071] 如本文所用,术语“药物组合物”、“药物制剂”、“组合物”和“制剂”可互换使用。

[0072] 如本文所用,“水性组合物”或“水性溶液”是指任何以水为主要溶剂(等于或高于50%V/V)的溶液。水性溶液包括,但不限于,包含至少50%、60%、70%、80%、85%、90%、

95%、98%或99%V/V水的溶液。水性溶液可以包含药用有机溶剂,如乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇(PEG 200、PEG 300、PEG 400、20PEG 600、PEG 4000等)。水性溶液可以包含50%V/V或更少的药用有机溶剂。

[0073] 在一个方面中,制剂中的钙以氯化钙(CaCl_2)、Ca- α -D-葡庚糖酸盐、乳酸钙、糖精钙、乙酸钙或其组合的形式加入。在一个方面中,钙以糖精钙的形式加入。出乎意料的是据发现糖精钙为达托霉素的水性药物制剂提供了良好的稳定性效果。

[0074] 在一个方面中,达托霉素与钙的摩尔比为1:0.1-1:2。

[0075] 在一个方面中,达托霉素与钙的摩尔比为1:0.1-1:1。

[0076] 在具体方面中,达托霉素与钙的摩尔比为1:0.1、1:0.5、1:1、1:1.5和1:2。

[0077] 在一个方面中,制剂的pH值为5.5-7.5。在具体方面中,该制剂的pH值为6.0-7.2。在一个方面中,该制剂的pH为7.0。

[0078] 制剂中的pH可以使用现有技术中已知的pH调节剂调节。术语“pH调节剂”是指用于将制剂的pH改变到目标pH值或pH范围的化合物或组合物。例如,pH调节剂包括盐酸、硫酸、氢氧化钠和氢氧化铵。

[0079] 术语“pH缓冲剂”是指用于将制剂的pH值或pH范围随时间保持于所需参数内的化合物或组合物。随着时间的推移,pH调节剂不会将pH值或pH范围保持于期望的参数内。pH缓冲剂包括包含弱酸及其共轭碱(或弱碱及其共轭酸)的混合物的水性溶液。当向缓冲溶液中加入少量酸或碱时,缓冲溶液的pH值变化很小。pH缓冲液的实例包括碳酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液和所谓的“生物缓冲液”,如例如,ADA、ACES、MES、TRIS、PIPES、MOPS、HEPES。

[0080] 发现制剂不需要额外的pH控制,因此不需要缓冲剂。因此,在一些实施方式中,制剂不包括pH缓冲剂,包括碳酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂或所谓的“生物缓冲剂”,例如ADA、ACES、MES、TRIS、PIPES、MOPS或HEPES。

[0081] 在一个方面中,另外的赋形剂包括有机酸(除了已经提到的羧酸)、三甲基甘氨酸(以下称为“甜菜碱”)、牛磺酸、烟酰胺、精胺、亚精胺、其药用盐和其衍生物。

[0082] 如本文所用,“药用”是指它们可用于制备通常无毒且在生物学上或其他方面均无不良作用的药物组合物,进一步的是它们不会导致药物的药理活性的不可接受的损失问题,并可接受用于治疗人类和/或动物。

[0083] 在一个方面中,本文提供了包含达托霉素、钙和至少一种氨基酸的水性药物制剂。

[0084] 根据该方面,氨基酸包括非天然和天然存在的氨基酸,L-和D-取向的氨基酸,成蛋白和非成蛋白的氨基酸,包括其任何盐和通过,例如,乙酰化或甲酰化的化学修饰的氨基酸。

[0085] 在一个方面中,该氨基酸是L-取向的。

[0086] 示例性氨基酸包括丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、鸟氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸和其药用盐或衍生物,及它们的组合。氨基酸的衍生物包括N-甲酰基-甘氨酸、N-乙酰基-D-丙氨酸、N-乙酰基-L-丙氨酸和其药用盐,及它们的组合。

[0087] 在一个方面中,氨基酸包括丙氨酸、谷氨酸、甘氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、色氨酸、酪氨酸及它们的组合。

- [0088] 在一个方面中,至少一种氨基酸包括极性和/或脂族氨基酸,如丝氨酸和亮氨酸。
- [0089] 在另一个方面中,至少一种氨基酸包括芳族和/或环状氨基酸,如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸和脯氨酸。
- [0090] 在一个方面中,氨基酸包括脯氨酸、酪氨酸、色氨酸、亮氨酸、丝氨酸、苯丙氨酸或其组合。
- [0091] 在一个方面中,氨基酸包括L-脯氨酸、L-酪氨酸、L-色氨酸、L-亮氨酸、L-丝氨酸、L-苯丙氨酸或其组合。
- [0092] 在一个方面中,至少一种氨基酸是L-酪氨酸。
- [0093] 在一个方面中,至少一种氨基酸是L-脯氨酸。
- [0094] 根据一个方面,制剂可以包含两种或更多种氨基酸或其药用盐或衍生物。
- [0095] 第二或任何另外的氨基酸包括丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、鸟氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸或它们的药用盐或衍生物。氨基酸衍生物包括N-乙酰基-甘氨酸、N-乙酰基-D-丙氨酸、N-乙酰基-L-丙氨酸及它们的药用盐。
- [0096] 在一个方面中,第二或任何其他氨基酸选自脯氨酸、酪氨酸、色氨酸、亮氨酸、丝氨酸和苯丙氨酸。
- [0097] 在另一个方面中,第二氨基酸选自L-脯氨酸、L-酪氨酸、L-亮氨酸、L-色氨酸、L-丝氨酸和L-苯丙氨酸。
- [0098] 在一个方面中,该制剂包含达托霉素、钙和两种氨基酸。
- [0099] 在一个方面中,第二氨基酸是L-脯氨酸或L-酪氨酸。
- [0100] 在一个方面中,第二氨基酸是L-酪氨酸。
- [0101] 在一个方面中,制剂包含达托霉素、钙和两种氨基酸,其中第一氨基酸是L-脯氨酸而第二氨基酸是L-酪氨酸。
- [0102] 达托霉素与每种氨基酸的摩尔比为1:0.01-1:10。
- [0103] 在一个方面中,达托霉素与每种氨基酸的摩尔比为1:0.02-1:1。
- [0104] 本发明人出乎意料地发现,与钙组合的氨基酸,尤其在低量下,为具有更高量的相同氨基酸的达托霉素水性制剂提供更好的稳定效果。这与涉及达托霉素冻干制剂稳定化的现有技术的教导相反,其中较高的氨基酸摩尔比在制剂稳定性方面提供更好的结果。
- [0105] “低量”氨基酸是指每种氨基酸的量与达托霉素的摩尔比低于0.5:1。
- [0106] 因此,在一个方面中,达托霉素与每种氨基酸的摩尔比为1:0.02-1:0.4。因此,根据本公开的制剂包括达托霉素与每种氨基酸的摩尔比为1:0.02、1:0.03、1:0.04、1:0.05、1:0.06、1:0.07、1:0.08、1:0.09、1:0.1、1:0.2、1:0.3、1:0.4。
- [0107] 根据一个方面,制剂包含达托霉素、钙和至少一种有机溶剂,如烷基醇、乙醇、苯甲醇、乙二醇、聚乙烯醇、丙二醇、丁二醇、甘油、甘油、聚山梨酯(例如,聚山梨酯20、聚山梨酯40、聚山梨酯80)、聚亚烷基二醇(例如,聚乙二醇(PEG)、聚乙二醇200(PEG 200)、聚乙二醇300(PEG300)、聚乙二醇400(PEG 400)、聚乙二醇600(PEG 600))、聚丙二醇、聚维酮、聚丁二醇、伯酰胺如烟酰胺,以及它们的组合。
- [0108] 在一个方面中,至少一种有机溶剂包括聚维酮、甘油、聚乙二醇及它们的组合。在一个方面中,该药物组合物包含至少一种有机溶剂并且具有6.0-7.2的pH值。在一个方面

中,该药物组合物包含至少一种有机溶剂,具有6.0-7.2的pH值,并且具有至少80%V/V的水。

[0109] 在一个方面中,聚乙二醇是PEG 400。

[0110] 在一个方面中,至少一种有机溶剂是甘油。

[0111] 在一个方面中,药物组合物包含两种或更多种有机溶剂。在一个方面中,药物组合物包含达托霉素、钙和两种有机溶剂,这两种有机溶剂是甘油和PEG 400。

[0112] 在一个方面中,药物制剂包含甘油和PEG 400并且具有6.0-7.2的pH值。在一个方面中,药物组合物包含甘油和PEG 400并且具有pH 7.0。

[0113] 在一个方面中,制剂将包含总共少于50%V/V的有机溶剂。具体而言,在一个方面中,制剂将包含小于20%V/V的每种有机溶剂。

[0114] 在一个方面中,药物制剂包含甘油和PEG 400,并且甘油和PEG 400各自以20%V/V或更低的浓度包含于该制剂中,并且其中制剂具有6.0-7.2的pH。

[0115] 在一个方面中,药物制剂包含甘油和PEG 400,并且甘油和PEG 400各自以20%V/V或更低的浓度包含于制剂中,并且其中制剂具有7的pH值。

[0116] 在一个方面中,药物制剂包含甘油和PEG 400,并且甘油和PEG 400以总计20%V/V或更低的浓度包含于该制剂中,并且其中制剂具有7的pH值。

[0117] 在一个方面中,水性制剂包含13%V/V或更少的PEG 400。在一个方面中,水性制剂包含10%V/V或更少的PEG 400。在一个方面中,PEG 400以9.5%V/V或更少的量包含于制剂中。在另一个方面中,PEG 400以8%V/V、7%V/V、6%V/V、5%V/V、4%V/V、3%V/V、2%V/V、1.5%V/V或1%V/V或更低的量包含于制剂中。

[0118] 在一个方面中,药物组合物包含5%V/V或更少的PEG 400,具有6.0-7.2的pH值,并且具有至少80%V/V的水。

[0119] 在一个方面中,药物组合物包含5%V/V或更少的PEG 400,具有pH7,并且具有至少90%V/V的水。

[0120] 在一个方面中,甘油以20%V/V、19%V/V、18%V/V、17%V/V、16%V/V、15%V/V、14%V/V、13%V/V、12%V/V、10%V/V、11%V/V、10%V/V、9%V/V、8%V/V、7%V/V、6%V/V、5%V/V、4%V/V、3%V/V、2%V/V、1.5%V/V或1%V/V或更少的量包含于制剂中。

[0121] 在一个方面中,水性制剂包含10%V/V或更少的甘油。在一个方面中,甘油以8%V/V或更少的量包含于制剂中。在一个方面中,甘油以5%V/V或更少的量包含于制剂中。

[0122] 在一个方面中,药物组合物包含5%V/V或更少的甘油,具有6.0-7.2的pH值,并且具有至少80%V/V的水。

[0123] 在一个方面中,药物组合物包含5%V/V或更少的甘油,具有pH 7,并且具有至少90%V/V的水。

[0124] 在一个方面中,药物制剂包含达托霉素、钙、甘油和PEG 400,其中甘油的浓度为16%V/V或更低,并且PEG 400的浓度为15%V/V或更低。

[0125] 在一个方面中,药物制剂包含达托霉素、钙、甘油和PEG 400,其中甘油的浓度为5%V/V或更低,并且PEG 400的浓度为5%V/V或更低。

[0126] 在一个方面中,药物制剂包含达托霉素、钙、甘油和PEG 400,其中甘油的浓度为13%V/V或更低,并且PEG 400的浓度为5%V/V或更低。

[0127] 在一个方面中,药物制剂包含达托霉素、钙、甘油和PEG 400,其中甘油的浓度为5%V/V或更低,并且PEG 400的浓度为13%V/V或更低。

[0128] 在一个方面中,药物制剂包含达托霉素、钙、甘油、PEG 400和至少80%V/V的水。在一个方面中,药物制剂包含达托霉素、钙、甘油、PEG 400和至少90%V/V的水。

[0129] 在一个方面中,药物制剂包含达托霉素、钙、PEG 400和至少90%V/V的水。

[0130] 在一个方面中,药物制剂包含达托霉素、钙和甘油,其中制剂包含50mg/mL的达托霉素;达托霉素与钙的摩尔比为1:1,甘油以10%V/V或更低的浓度包含,并且其中制剂的pH为7.0。

[0131] 在一个方面中,药物制剂包含达托霉素、钙和PEG,其中制剂包含50mg/mL的达托霉素;达托霉素与钙的摩尔比为1:1,PEG以10%V/V或更低的浓度包含,并且其中制剂的pH值为7.0。在一些实施方式中,PEG是PEG 400。

[0132] 在一个方面中,药物制剂包含达托霉素、钙和PEG,其中制剂包含50mg/mL的达托霉素;达托霉素与钙的摩尔比为1:1,PEG以5%V/V或更低的浓度包含,并且其中制剂的pH值为7.0。在一些实施方式中,PEG是PEG 400。

[0133] 在一个方面中,药物制剂包含达托霉素、钙、甘油和PEG,其中制剂包含50mg/mL的达托霉素;达托霉素与钙的摩尔比为1:1,PEG以10%V/V或更低的浓度包含,甘油以10%V/V以下的浓度包含,并且其中制剂的pH值为7.0。在一些实施方式中,PEG是PEG 400。

[0134] 在一个方面中,药物制剂包含达托霉素、钙、甘油和PEG,其中制剂包含50mg/mL的达托霉素;达托霉素与钙的摩尔比为1:1,PEG以5%V/V或更低的浓度包含,甘油以5%V/V或更低的浓度包含,并且其中制剂的pH值为7.0。在一些实施方式中,PEG是PEG 400。

[0135] 在一些实施方式中,水性溶液包括,但不限于,包含至少50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%或99%V/V的水的溶液。在一些实施方式中,制剂包含60%V/V或更多的水。

[0136] 在一个方面中,水性制剂包含达托霉素、钙、至少一种氨基酸和至少一种有机溶剂。

[0137] 在一个方面中,水性制剂包含达托霉素、钙、一种或两种氨基酸和一种或两种有机溶剂。

[0138] 根据本公开,水性药物制剂可以包含糖精和/或其一种或多种药用盐或衍生物。

[0139] 如本文所用,术语“糖精”是指糖精、其药用盐和衍生物。

[0140] 在一个方面中,糖精的药用盐包括带正电荷的离子,如单价或二价阳离子。在一个方面中,糖精药用盐的带正电荷离子包括Ca、Na、Mg或K阳离子。

[0141] 在一个方面中,达托霉素与糖精的摩尔比为1:0.1-1:3。在一个方面中,达托霉素与糖精的摩尔比为1:0.2-1:1。在一个方面中,达托霉素与糖精的摩尔比为1:0.5。

[0142] 在一个方面中,水性制剂包含至少一种羧酸、其药用盐或衍生物。该羧酸包括乳酸、柠檬酸、琥珀酸和葡萄糖酸。羧酸的盐包括钙盐、镁盐和钠盐。

[0143] 在一个方面中,羧酸的盐选自Na-L-乳酸盐和Na-葡萄糖酸盐。

[0144] 在一个方面中,达托霉素与每种羧酸的摩尔比为1:0.05-1:1。

[0145] 在一个方面中,水性制剂包含达托霉素、钙、至少一种氨基酸、至少一种有机溶剂和至少一种羧酸、其盐或衍生物。

[0146] 在一个方面中,水性制剂包含达托霉素、钙、一种或两种氨基酸和一种或两种有机溶剂以及一种或两种羧酸、其盐或其衍生物。

[0147] 在另一个方面中,水性制剂包含糖衍生物。在一些实施方式中,糖衍生物是卤化糖衍生物。在一些实施方式中,卤化糖衍生物是三氯蔗糖。

[0148] 在一个方面中,达托霉素与糖衍生物的摩尔比为1:0.05-1:10。

[0149] 在一个方面中,达托霉素与三氯蔗糖的摩尔比为1:0.05-1:5。在另一个方面中,达托霉素与三氯蔗糖的摩尔比为1:0.05-1:10。

[0150] 此外,在其它方面中,水性制剂还包含糖。在一个方面中,糖是非还原糖,如蔗糖、海藻糖、棉子糖、葡聚糖及它们的组合。

[0151] 在一个方面中,至少一种糖是蔗糖或海藻糖。

[0152] 在一个方面中,至少一种糖是蔗糖。

[0153] 在一个方面中,至少一种糖是海藻糖。

[0154] 在一个方面中,水性制剂包含两种糖,其中第一糖是蔗糖,而第二糖是海藻糖。

[0155] 在一个方面中,达托霉素与每种选择的糖的摩尔比为1:0.5-1:20。

[0156] 在一个方面中,达托霉素与每种选择的糖的摩尔比为1:1-1:10。

[0157] 在一个方面中,达托霉素与蔗糖或海藻糖的摩尔比为1:4-1:10。

[0158] 在一个方面中,达托霉素与棉子糖的摩尔比为1:1-1:10。

[0159] 在一个方面中,水性制剂包含达托霉素、钙、至少一种氨基酸、至少一种有机溶剂和至少一种糖。

[0160] 在一个方面中,水性制剂包含达托霉素、钙、一种或两种氨基酸、一种或两种有机溶剂和一种或两种糖。

[0161] 在一个方面中,水性制剂包含达托霉素、钙、至少一种氨基酸、至少一种有机溶剂、至少一种糖和至少一种羧酸、其盐或衍生物。

[0162] 在一个方面中,水性制剂包含达托霉素、钙、一种或两种氨基酸和一种或两种有机溶剂、一种或两种糖和一种或两种羧酸、其盐或其衍生物。

[0163] 在一个方面中,达托霉素与选自有机酸、甜菜碱、精胺、亚精胺、牛磺酸和烟酰胺的赋形剂的摩尔比为1:0.05-1:20。

[0164] 在一个方面中,水性药物制剂包含达托霉素,钙,如钙与达托霉素的摩尔比为1:1的糖精钙,与达托霉素的摩尔比为0.1:1的氨基酸L-脯氨酸,与达托霉素摩尔比为0.05:1的氨基酸L-酪氨酸,8%V/V的量的甘油、10%V/V的量的PEG 400和与达托霉素摩尔比为9.5:1的蔗糖,并且其中该组合物具有6.3的pH。

[0165] 在一个方面中,水性药物制剂包含达托霉素、钙与达托霉素摩尔比为1:1的糖精钙、与达托霉素摩尔比为0.05:1的氨基酸L-脯氨酸、与达托霉素的摩尔比为0.05:1的氨基酸酪氨酸、8%V/V的量的甘油、10%V/V的量的PEG 400、与达托霉素的摩尔比为5:1的蔗糖,其中该组合物具有7.2的pH。

[0166] 在一个方面中,水性药物组合物包含达托霉素、钙与达托霉素摩尔比为1:1的氯化钙、与达托霉素摩尔比为0.05:1的氨基酸L-脯氨酸、与达托霉素的摩尔比为0.05:1的氨基酸L-酪氨酸、8%V/V的量的甘油、10%V/V的量的PEG 400、与达托霉素的摩尔比为5:1的蔗糖,其中该组合物的pH值为7.2。

[0167] 在一个方面中,水性药物组合物包含达托霉素、钙与达托霉素摩尔比为1:1的糖精钙、与达托霉素摩尔比为0.05:1的氨基酸L-酪氨酸、8%V/V的量的甘油、10%V/V的量的PEG 400和与达托霉素摩尔比为5:1的蔗糖,并且其中该组合物具有7.2的pH。

[0168] 在一个方面中,水性药物组合物包含达托霉素、钙与达托霉素摩尔比为1:1的氯化钙、与达托霉素摩尔比为0.05:1的氨基酸L-酪氨酸、8%V/V的量的甘油、10%V/V的量的PEG 400和与达托霉素摩尔比为5:1的蔗糖,并且其中该组合物具有7的pH。

[0169] 在一个方面中,水性药物组合物包含达托霉素、钙与达托霉素的摩尔比为1:1的糖精钙、与达托霉素的摩尔比为0.05:1的氨基酸L-酪氨酸、与达托霉素的摩尔比为0.05:1的L-乳酸钠、8%V/V的量的甘油、10%V/V的量的PEG 400、与达托霉素的摩尔比为5:1的蔗糖,并且其中该组合物具有7的pH值。

[0170] 在一个方面中,水性药物组合物包含达托霉素、钙与达托霉素摩尔比为1:1的糖精钙、与达托霉素摩尔比为0.05:1的氨基酸L-酪氨酸、与达托霉素的摩尔比为0.05:1的Na-L-乳酸盐、8%V/V的量的甘油、10%V/V的量的PEG 400,并且其中该组合物具有7的pH。

[0171] 在一个方面中,水性药物组合物包含达托霉素、钙与达托霉素摩尔比为1:1的糖精钙、与达托霉素摩尔比为0.05:1的氨基酸L-酪氨酸、与达托霉素的摩尔比为0.05:1的Na-L-乳酸、用量为8%的甘油、与达托霉素的摩尔比为5:1的蔗糖,其中该组合物具有7的pH。

[0172] 在一个方面中,水性药物组合物包含达托霉素、钙与达托霉素摩尔比为1:1的糖精钙、与达托霉素摩尔比为0.05:1的氨基酸L-酪氨酸、与达托霉素的摩尔比为0.05:1的葡萄糖酸钠、用量为8%的甘油,并且其中该组合物具有7.2的pH。

[0173] 在一个方面中,水性药物组合物包含达托霉素、钙与达托霉素摩尔比为1:1的氯化钙、与达托霉素摩尔比为0.05:1的氨基酸L-酪氨酸、与达托霉素的摩尔比为0.1:1的Na-L-乳酸盐、8%V/V的量的甘油、10%V/V的量的PEG 400、与达托霉素的摩尔比为5:1的蔗糖,其中该组合物具有7的pH。

[0174] 在一个方面中,水性药物组合物包含达托霉素、钙与达托霉素的摩尔比为1:1的糖精钙、与达托霉素的摩尔比为0.05:1的氨基酸L-酪氨酸、与达托霉素的摩尔比为0.1:1的Na-L-乳酸盐、8%V/V的量的甘油、10%V/V的量的PEG 400、与达托霉素的摩尔比为5:1的蔗糖,其中该组合物具有7.2的pH。

[0175] 在一个方面中,水性药物组合物包含达托霉素、钙与达托霉素摩尔比为1:1的氯化钙、与达托霉素摩尔比为0.05:1的氨基酸L-酪氨酸、8%V/V的量的甘油、10%V/V的量的PEG 400和与达托霉素摩尔比为5:1的D(+)海藻糖,并且其中该组合物具有7的pH。

[0176] 在一个方面中,水性药物组合物包含达托霉素、钙与达托霉素摩尔比为1:1的糖精钙、与达托霉素摩尔比为0.05:1的氨基酸L-酪氨酸、8%V/V的量的甘油、10%V/V的量的PEG 400、与达托霉素的摩尔比为5:1的D(+)海藻糖和与达托霉素的摩尔比为0.05:1的Na-L-乳酸盐,并且其中该组合物具有7的pH。

[0177] 在一个方面中,水性药物组合物包含达托霉素、钙与达托霉素摩尔比为1:1的氯化钙、与达托霉素摩尔比为0.05:1的氨基酸L-脯氨酸、8%V/V的量的甘油、10%V/V的量的PEG 400和与达托霉素摩尔比为5:1的海藻糖,并且其中该组合物具有7的pH。

[0178] 在一个方面中,水性药物组合物包含达托霉素、钙与达托霉素摩尔比为1:1的钙、与达托霉素摩尔比为0.05:1的至少一种氨基酸、8%V/V的量的甘油、10%V/V的量的PEG

400和与达托霉素摩尔比为5:1的糖,并且其中该组合物具有7的pH。

[0179] 在一个方面中,水性药物组合物包含达托霉素、钙与达托霉素的摩尔比为1:1的钙和与达托霉素的摩尔比为0.05:1的至少一种氨基酸、8%V/V的量的甘油、10%V/V的量的PEG 400、与达托霉素的摩尔比为5:1的糖和与达托霉素的摩尔比为0.05的羧酸,并且其中该组合物具有7的pH。

[0180] 在一个方面中,水性药物组合物包含达托霉素、钙与达托霉素的摩尔比为1:1的糖精钙、与达托霉素的摩尔比为0.05:1的选自L-脯氨酸和L-酪氨酸的至少一种氨基酸、8%V/V的量的甘油、10%V/V的量的PEG 400和与达托霉素摩尔比为5:1的选自蔗糖和海藻糖的糖,其中该组合物具有7的PH。

[0181] 本文中使用的所有数字均由术语“约”修饰。这是指每个数字都包括所定义的数值或范围的±10%的微小变化。

[0182] 如本文所用,术语“pH”被定义为所讨论的数值或范围的±0.3。

[0183] 此外,本文的组合物还以包含一种或多种药用赋形剂,如抗氧化剂、表面活性剂、络合剂、防腐剂、稳定剂、填充剂、缓冲剂、稀释剂、载体、增溶剂、粘合剂及它们的组合。在一些实施方式中,该组合物不包含缓冲剂。

[0184] 根据以下详细描述和实施例,其他目的、特征和优点将变得显而易见。然而,应当理解的是,详细描述和实施例虽然指示具体实施方式,但仅通过举例说明的方式提供出,并且并非旨在以任何方式限制各概念的广度或范围。

[0185] 本文描述的达托霉素的稳定药物组合物具有足以允许在合适的温度如2-8°C下储存合理的时间段的稳定性。

[0186] 本文公开的达托霉素药用制剂在典型储存条件期间,包括7天(1周)、14天(2周)、30天(1个月)、60天(2月)、3个月、4个月、180天(6个月)、12个月(1年)或更长的时间段在2-8°C的温度下是稳定的。

[0187] 此外,本文描述的达托霉素水性药物制剂在室温条件下,即在25°C的温度下具有改进的稳定性。本文描述的达托霉素水性药物制剂在典型储存条件期间,包括3天、4天、5天、7天(1周)、14天(2周)和在30°C温度下的是稳定的,这清楚地显示了其在室温,即25°C下各个时间段内的稳定性。

[0188] 制剂包含治疗有效量的达托霉素,其中治疗有效量包括范围为0.5mg/mL-500mg/mL、2mg/mL-20mg/mL、20mg/mL-400mg/mL、50mg/mL-300mg/mL的浓度,例如,0.5mg/mL、1mg/mL、3mg/mL、5mg/mL、8mg/mL、10mg/mL、15mg/mL、20mg/mL、25mg/mL、30mg/mL、35mg/mL、40mg/mL、50mg/mL、60mg/mL、70mg/mL、80mg/mL、90mg/mL、100mg/mL、110mg/mL、120mg/mL、130mg/mL、140mg/mL、150mg/mL、160mg/mL、170mg/mL、180mg/mL、190mg/mL、200mg/mL、220mg/mL、240mg/mL、260mg/mL、280mg/mL、300mg/mL、350mg/mL、400mg/mL、450mg/mL和500mg/mL的浓度。

[0189] 如本文所用,达托霉素化合物的“治疗有效量”或“治疗有效浓度”是指给予于患者的达托霉素足以产生对正在治疗的疾病的一种或多种症状的治疗反应的量。给予前稀释可以提供治疗有效量或治疗有效浓度。本文描述的制剂可以在给予于患者之前进行稀释。

[0190] 本文描述的制剂可以进一步用稀释剂稀释以达到较低的治疗有效浓度,并且本文关注的“稀释剂”是一种药用稀释剂;对人体给予安全无毒,并且与稀释的制剂的制备相容。

在一些实施方式中,本文描述的制剂可以包装于小瓶中用于在给予于患者之前进行稀释。

[0191] 示例性稀释剂包括无菌注射用水、无菌盐水性溶液和乳酸化林格(Ringer)氏注射液。

[0192] 例如,在稀释的制剂的典型制备中,可以在无菌条件下抽出需要的治疗有效剂量所需的合适水性制剂体积并转移到合适稀释剂,如0.225%、0.45%或0.9%氯化钠,或注射用无菌水或乳酸化林格氏注射液的输注袋中,并通过合适的给予途径给予于患者。

[0193] 本文描述的达托霉素水性制剂旨在通过注射给予,例如,皮下、皮内、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、颅内或通过静脉输注给予。

[0194] 本文公开的达托霉素药物制剂治疗由革兰氏阳性菌引起的感染或疾病,如复杂性皮肤和软组织感染(cSSTI)、金黄色葡萄球菌血流感染(菌血症),包括患有右侧感染性心内膜炎(RIE)的那些的用途也在该范围内。

[0195] 这些用途包括向患者给予治疗有效量的制剂或向患者给予治疗有效量的由药物制剂制备的制剂。

[0196] 在一些实施方式中,水性药物制剂不包含作为极性质子溶剂的具有芳族基团的醇、仅包含一个或多个伯羟基的脂族醇或包含羟基少于碳原子的醇。

[0197] 在一些实施方式中,制剂不包含以下至少一种:(a) 极性非质子溶剂(例如,二甲基乙酰胺(DMA)、N,N-二乙基乙酰胺(DEA)、N-乙基乙酰胺、N,N-二甲基丙酰胺、N-乙基甲酰胺、乙酸乙酯);(b) 具有芳族基团的醇、仅含一个或多个伯羟基的脂族醇或羟基少于碳原子的醇(如苯甲醇、乙醇、异丁醇或叔丁醇)作为极性质子溶剂;(c) 增溶剂(如Kolliphor EL™(聚乙氧基化蓖麻油)、大豆油、聚山梨酯20、聚山梨酯80);和/或(d) 乙二醇或丙二醇。

[0198] 在一些实施方式中,制剂不包含选自烷基醇、乙醇、苯甲醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇、聚山梨酯(例如,聚山梨酯20、聚山梨酯40和聚山梨酯80)、环糊精(如羟丙基-(1-环糊精)、聚丙二醇和聚丁二醇以及伯酰胺如烟酰胺的极性质子溶剂。

[0199] 在一些实施方式中,制剂不包含选自乙酸乙酯、二甲亚砜(DMSO)、仲酰胺和叔酰胺的极性非质子溶剂,其中仲酰胺选自N-乙基乙酰胺、N-乙基甲酰胺,并且叔酰胺选自二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基-N-乙基乙酰胺、N,N-二甲基丙酰胺、N,N-二乙基乙酰胺(DEA)、N,N-二异丙基甲酰胺和N,N-二甲基甲酰胺。

[0200] 材料和方法

[0201] 通过提供达托霉素的即用型水性溶液而制备各组合物。

[0202] 将预定量的钙盐(例如,氯化物,糖精)和不同赋形剂分散。按照预定的添加顺序将各物质添加到装含有WFI的容器中,并混合溶液直到原材料溶解。然后将达托霉素加入溶液中并混合该溶液直至达托霉素溶解。使用包含酸或碱的pH调节剂(具体而言,稀释的盐酸或氢氧化钠溶液,取决于所需的pH调节方向)将该溶液的pH调节至预定pH值。加入制剂的有机溶剂部分并与制剂均匀混合,并进行批次体积补充。

[0203] 然后混合各溶液以确保均匀性,通过0.2 μ m过滤器过滤并转移到小瓶中。

[0204] 然后将各溶液填充到I型玻璃小瓶中,并使用I型橡胶塞塞住,并用外密封件密封。

[0205] 所有制剂都具有可接受的颜色,保持澄清度并且没有可见的颗粒。

[0206] 实施例

[0207] 在下面给出的实施例和表中,使用了以下缩写:

- [0208] AHD-脱水达托霉素杂质
 [0209] Beta-beta (β-天冬氨酰) 异构体
 [0210] LHD-内酯水解产物
 [0211] Ca²⁺-钙
 [0212] DAP-达托霉素
 [0213] NADA-N-乙酰基-D-丙氨酸
 [0214] NALA-N-乙酰基-L-丙氨酸
 [0215] Ala-丙氨酸
 [0216] Asn-天冬酰胺
 [0217] Gln-谷氨酰胺
 [0218] Glu-谷氨酸
 [0219] Gly-甘氨酸
 [0220] Leu-亮氨酸
 [0221] Met-蛋氨酸
 [0222] Orn-鸟氨酸
 [0223] Phe-苯丙氨酸
 [0224] Pro-脯氨酸
 [0225] Ser-丝氨酸
 [0226] Trp-色氨酸
 [0227] Tyr-酪氨酸
 [0228] Val-缬氨酸
 [0229] M-月

[0230] 在制备水性组合物并装入小瓶后,通过HPLC测定杂质的初始时间点水平,然后将小瓶装载到不同储存条件,如5℃、15℃、30℃下的稳定性室中。

[0231] 为了测定制剂中的杂质形成和达托霉素稳定性,在不同的时间点如4天、2周、1月、2月、4月、6月、9月、12月、14月等,取出小瓶并通过HPLC分析。

[0232] 总杂质和三种结构相关的化合物、内酯水解产物、达托霉素β异构体和脱水达托霉素的量通过在含达托霉素的溶液中的UHPLC分析,使用配备紫外(UV)检测器的Agilent 1290超高效液相色谱仪测定。所有样品使用反相C18柱并通过测量225nm波长处的吸光度(曲线下面积)分析。三种结构相关的化合物(杂质)的含量以总面积的面积%给出,使用以下公式计算:

$$[0233] \quad \text{面积 \%} = \frac{A_i}{A_{\text{总}}} \times 100\%$$

[0234] 其中:

[0235] 面积% = 单峰的面积%

[0236] A_i = 单峰的峰面积

[0237] A_总 = 总样品峰面积

[0238] 总杂质的百分比报告为等于或高于报告阈值(0.05%)的除主峰(即达托霉素)以外的所有峰的面积百分比之和。

[0239] 总杂质的计算

[0240] TP_n - 在不同于初始的时间点 (TP), 例如: 4天、1月、2月等, 在不同的储存条件 (如30°C、2-8°C) 下的总杂质的值, 由HPLC测定。

[0241] Δ - 计算的总杂质的增加

[0242] Δ 总杂质增加 (%) = TP_n 下的总杂质的值 (%) - 总杂质初始值 (%)

[0243] 特定杂质的计算, 即脱水达托霉素、 β 异构体杂质和内酯水解产物杂质

[0244] TP_n - 特定杂质在不同于初始的时间点, 例如: 4天、1月、2月等在不同储存条件 (如30°C、2-8°C) 下的值, 由HPLC测定

[0245] Δ - 计算的特定杂质增加: (%)

[0246] Δ 特定杂质增加 (%) = TP_n 下的特定杂质值 (%) - 特定杂质初始值 (%)

[0247] 实施例1. 包含浓度为50mg/mL的达托霉素和各种钙源的水性溶液在6.1的目标pH值下的达托霉素稳定性研究

[0248]

Ca 源	摩尔比 DAP:Ca ²⁺ a	条件 温度	时间点	AHD%	Δ AHD%	β %	$\Delta\beta$ %	LHD%	Δ LHD%	总杂质%	Δ 总杂质%
/	1:0	30°C	起始	0.68		0.07		0.14		3.5	
			4天	7.7	7.0	1.9	1.9	0.58	0.44	13.5	10.1
			2-8°C	1M	2.9	2.3	0.29	0.22	0.28	0.14	6.2
CaCl ₂	1:1	30°C	起始	0.63		0.08		0.12		3.4	
			4天	3.2	2.5	1.4	1.3	0.55	0.43	8.1	4.7
			2-8°C	1M	1.3	0.7	0.27	0.19	0.22	0.10	4.5
			12M	3.7	3.0	5.9	5.8	1.1	0.94	14.1	10.7
Ca-糖精	1:1	30°C	起始	0.61		0.11		0.26		3.0	
			4天	2.9	2.3	1.3	1.2	0.63	0.37	7.8	4.8
			2-8°C	1M	1.0	0.43	0.20	0.09	0.31	0.05	4.0
			12M	3.3	2.7	5.2	5.1	1.0	0.78	13.2	10.2

[0249] 实施例2a. 在包含浓度为50mg/mL的达托霉素、氯化钙和各种氨基酸的水性溶液中在6.9的目标pH下的达托霉素稳定性研究

[0250]

	摩尔比 DAP:Ca ²⁺ : 氨基酸	条件 温度	时间点/ 月	AHD%	Δ AHD%	β %	$\Delta\beta$ %	LHD%	Δ LHD%	总杂质%	Δ 总杂质%
无	1:0:0	起始 2-8°C	起始 12	0.43 2.4	1.97	0.11 16.0	15.89	0.28 5.2	4.92	3.5 30.3	26.8
D-Ala	1:1:0.5	起始 2-8°C	起始 15.5	0.47 0.87	0.40	0.11 6.1	5.99	0.71 2.8	2.09	4.0 13.6	9.6
L-Ala	1:1:0.5	起始 2-8°C	起始 15.5	0.47 0.55	0.08	0.15 5.1	4.95	0.26 2.9	2.64	3.7 12.4	8.7
L-Ala	1:1:2	起始 2-8°C	起始 15	0.49 0.65	0.16	0.11 5.6	5.49	0.29 3.0	2.71	3.5 12.9	9.4
L-Asn	1:1:0.5	起始 2-8°C	起始 14.5	0.49 0.44	0.05	0.15 4.9	4.75	0.33 3.3	2.97	3.8 12.3	8.5
L-Gln	1:1:0.1	起始 2-8°C	起始 15	0.45 0.76	0.31	0.11 5.2	5.09	0.28 2.7	2.42	3.6 12.5	8.9
L-Gln	1:1:1	起始 2-8°C	起始 15.5	0.41 0.77	0.36	0.11 5.4	5.29	0.42 3.0	2.58	3.6 12.9	9.3
L-Glu	1:1:0.5	起始 2-8°C	起始 15.5	0.45 0.68	0.23	0.18 5.8	5.62	1.3 4.0	2.7	4.8 14.9	10.1
Gly	1:1:0.1	起始 2-8°C	起始 14.5	0.46 0.70	0.24	0.11 4.9	4.79	0.23 2.6	2.37	3.5 11.9	8.4
L-Leu	1:1:1	起始 2-8°C	起始 16	0.45 0.69	0.24	0.13 5.0	4.87	0.29 2.6	2.31	3.6 11.9	8.3
L-Met	1:1:0.1	起始 2-8°C	起始 15	0.44 0.71	0.27	0.12 5.2	5.08	0.55 3.0	2.45	3.8 12.6	8.8

[0251]

	摩尔比 DAP:Ca ²⁺ : 氨基酸	条件 温度	时间点/ 月	AHD%	ΔAHD%	β%	Δβ%	LHD%	ΔLHD%	总杂质%	Δ总杂质%
L-Met	1:1:0.5	起始 2-8°C	起始 15.5	0.50 0.80	0.30	0.14 5.8	5.66	0.27 2.8	2.53	3.8 13.3	9.5
D-Orn HCl	1:1:0.1	起始 2-8°C	起始 15	0.47 0.61	0.14	0.12 5.2	5.08	0.53 3.0	2.47	3.8 12.6	8.8
L-Orn HCl	1:1:0.5	起始 2-8°C	起始 15	0.49 0.66	0.17	0.11 5.4	5.29	0.32 3.0	2.68	3.8 13.0	9.2
L-Phe	1:1:0.1	起始 2-8°C	起始 14.5	0.49 0.72	0.23	0.10 4.5	4.4	0.25 2.2	1.95	3.5 11.0	7.5
L-Pro	1:1:2	起始 2-8°C	起始 16	0.47 0.68	0.21	0.11 5.0	4.89	0.27 2.7	2.43	3.6 12.1	8.5
L-Ser	1:1:10	起始 2-8°C	起始 16	0.50 0.57	0.07	0.08 5.1	5.02	0.41 3.5	3.09	3.7 13.8	10.1
L-Trp	1:1:0.1	起始 2-8°C	起始 14.5	0.47 0.79	0.32	0.13 5.0	4.87	0.53 2.6	2.07	3.8 12.1	8.3
L-Tyr	1:1:0.05	起始 2-8°C	起始 14.5	0.44 0.65	0.21	0.13 4.4	4.27	1.1 3.2	2.1	4.3 11.9	7.6
L-Val	1:1:0.1	起始 2-8°C	起始 14.5	0.47 0.78	0.31	0.11 5.2	5.09	0.31 2.5	2.19	3.6 12.4	8.8
L-Val	1:1:2	起始 2-8°C	起始 15	0.46 0.67	0.21	0.12 5.8	5.68	1.2 3.9	2.7	4.6 14.3	9.7
D-Val	1:1:0.1	起始 2-8°C	起始 15	0.47 0.76	0.29	0.12 5.9	5.78	0.47 2.6	2.13	3.7 13.2	9.5

[0252] 实施例2b在包含浓度为50mg/mL的达托霉素、氯化钙和化学修饰氨基酸的水性溶液中在6.9的目标pH下的达托霉素稳定性研究

[0253]

氨基酸	摩尔比 DAP:Ca ²⁺ : 氨基酸	条件 温度	时间点/ 月	AHD%	ΔAHD%	β%	Δβ%	LHD%	ΔLHD%	总杂质%	Δ总杂质%
N-甲酰 基-Gly	1:1:0.1	起始	起始	0.44		0.12		0.42		3.7	
		2-8°C	14.5	0.70	0.26	4.9	4.78	2.8	2.38	12.0	8.3
NADA	1:1:0.1	起始	起始	0.46		0.13		1.4		4.6	
		2-8°C	14.5	0.72	0.26	5.2	5.07	3.4	2.0	13.3	8.7
NALA	1:1:0.1	起始 2-8°C	起始 15	0.50 0.66	0.16	0.12 5.0	4.88	0.34 2.6	2.26	3.6 11.8	8.2

[0254] 实施例2c.在包含浓度为50mg/mL的达托霉素、氯化钙和两种氨基酸混合物的水性溶液中在6.9的目标pH下的达托霉素稳定性研究

[0255]

氨基酸	摩尔比 DAP:Ca ²⁺ : 氨基酸	条件 温度	时间点/月	AHD%	ΔAHD%	β%	Δβ%	LHD%	ΔLHD%	总杂质%	Δ总杂质%
Gly, L-Met	1:1:0.1:0.1	起始	起始	0.46		0.11		0.32		3.6	
		2-8°C	15	0.63	0.17	5.0	4.89	2.7	2.38	12.1	8.5
L-Val, L-Met	1:1:0.1:0.1	起始 2-8°C	起始 15	0.46 0.70	0.24	0.10 5.2	5.1	0.29 2.7	2.41	3.4 12.3	8.9

[0256] 实施例3.在包含浓度为50mg/mL的达托霉素、氯化钙和选自甜菜碱、牛磺酸、烟酰胺和糖类的赋形剂的水性溶液中在6.0-7.0的pH下的达托霉素稳定性研究

赋形剂	摩尔比 DAP:Ca ²⁺ : 赋形剂	pH	条件温 度	时间点/月	AHD%	ΔAHD%	β %	Δβ %	LHD%	ΔLHD%	总杂质%	Δ总杂 质%
甜菜碱	1:1:2	7.0	起始	起始	0.46	0.05	0.11	3.69	0.33	2.27	3.5	6.8
		6.9	2-8°C	12	0.51		3.8		2.6		10.3	
牛磺酸	1:1:0.1	7.1	起始	起始	0.45	0.21	0.13	5.27	0.38	2.62	3.7	9.1
		6.8	2-8°C	15.5	0.66		5.4		3.0		12.8	
牛磺酸	1:1:2	6.9	起始	起始	0.50	0.30	0.09	5.81	0.21	2.49	3.5	9.6
		6.7	2-8°C	14	0.80		5.9		2.7		13.1	
烟酰胺	1:1:0.1	6.8	起始	起始	0.46	0.34	0.13	4.67	0.49	1.91	3.9	7.8
		6.7	2-8°C	14.5	0.80		4.8		2.4		11.7	
烟酰胺	1:1:0.5	6.9	起始	起始	0.48	0.25	0.12	4.58	0.36	2.24	3.6	8.0
		6.7	2-8°C	14	0.73		4.7		2.6		11.6	
烟酰胺	1:1:2	6.9	起始	起始	0.45	0.27	0.12	5.28	1.1	2.6	4.3	9.4
		6.8	2-8°C	15	0.72		5.4		3.7		13.7	
蔗糖	1:1:1	7.0	起始	起始	0.48	0.6	0.11	4.49	0.52	2.18	3.7	7.9
		6.7	2-8°C	13	0.74		4.6		2.7		11.6	
蔗糖	1:1:20	6.5	起始	起始	0.56	0.58	0.10	4.1	0.50	1.2	5.0	5.5
		6.5	2-8°C	11	1.14		4.2		1.7		10.5	
蔗糖	1:2:5	6.0	起始	起始	0.53	0.77	0.07	1.33	0.18	0.31	3.5	2.5
		6.0	2-8°C	6	1.3		1.4		0.49		6.0	
蔗糖	1:2.7:8	5.9	起始	起始	0.52	0.38	0.06	0.80	0.15	0.20	3.4	1.5
		6.0	2-8°C	4	0.90		0.86		0.35		4.9	
海藻糖	1:1:1	7.0	起始	起始	0.45	0.10	0.13	3.87	0.60	2.0	3.8	6.8
		6.8	2-8°C	12	0.55		4.0		2.6		10.6	
果糖	1:1:5	7.0	起始	起始	0.48	0.19	0.09	4.11	0.47	2.03	3.7	7.3
		6.8	2-8°C	12	0.67		4.2		2.5		11.0	

[0257] 实施例4. 在包含浓度为50mg/mL的达托霉素、氯化钙和选自氨基酸和糖的赋形剂的水性溶液中在6.0的pH下的达托霉素稳定性研究

赋形剂	摩尔比 DAP:Ca ²⁺ : 赋形剂	条件温 度	时间点/ 月	AHD%	Δ AHD%	β %	Δβ %	LHD%	ΔLHD%	总杂 质%	Δ总杂 质%
/	1:2:0	起始 2-8°C	起始 6M	0.49 1.7	1.2	0.12 1.6	1.5	0.17 0.46	0.29	3.4 6.5	3.1
L-苯丙 氨酸	1:2:0.1	起始 2-8°C	起始 6M	0.45 1.1	0.68	0.10 1.5	1.4	0.10 0.49	0.39	3.3 5.9	2.6
L-色氨 酸	1:2:0.1	起始 2-8°C	起始 6M	0.48 1.3	0.86	0.06 1.6	1.5	0.09 0.44	0.35	3.3 6.2	2.8

L-脯氨 酸	1:2:0.1	起始 2-8°C	起始 6M	0.48 1.3	0.82	0.07 1.6	1.5	0.08 0.45	0.37	3.3 6.1	2.9
D(+)-海 藻糖	1:2:10	起始 2-8°C	起始 6M	0.51 1.1	0.61	0.07 1.5	1.4	0.12 0.48	0.36	3.5 5.9	2.5
D(+)-棉 子糖	1:2:4	起始 2-8°C	起始 6M	0.50 1.1	0.64	0.07 1.5	1.4	0.11 0.44	0.33	3.3 5.8	2.5
葡甲胺	1:2:0.1	起始 2-8°C	起始 6M	0.48 1.2	0.75	0.09 1.6	1.5	0.21 0.57	0.36	3.5 6.2	2.8

[0260] 实施例5. 在包含浓度为50mg/mL的达托霉素、钙、氨基酸、有机溶剂、糖和三氯半乳糖的水性溶液中在6.3的目标pH下的达托霉素稳定性研究

[0262]

赋形剂(赋形剂与达托霉素的摩尔比=1)	条件温度	时间点	AHD %	Δ AHD %	β %	$\Delta \beta$ %	LHD %	Δ LHD %	总杂质%	Δ 总杂质%	
CaCl ₂ (Ca ²⁺ 摩尔比:1)	起始 2-8°C	起始 4M	0.63 2.5		0.08 1.3		0.12 0.43		3.4 7.0		3.6 3.6
CaCl ₂ 1, L-Pro 0.05, L-Tyr 0.025, 蔗糖 5, 三氯蔗糖 0.25, 甘油 7.9%V/V, PEG400 sup ref 10%V/V	起始 2-8°C	起始 4M	0.64 2.2		0.13 1.2		0.20 0.53		3.8 7.4		3.6 3.6
CaCl ₂ 1, L-Pro 0.1, L-Tyr 0.05, 蔗糖 5, 三氯蔗糖 0.25, 甘油 7.9%V/V, PEG400 sup ref 10%V/V	起始 2-8°C	起始 4M	0.65 1.8		0.12 1.1		0.19 0.48		3.6 6.7		3.2 3.2
CaCl ₂ 1, L-Pro 0.1, L-Tyr 0.025, 蔗糖 9.4, 三氯蔗糖 0.25, 甘油 7.9%V/V, PEG400 sup ref 10%V/V	起始 2-8°C	起始 4M	0.69 2.0		0.13 1.1		0.34 0.59		4.0 7.0		3.0 3.0
CaCl ₂ 1, L-Pro 0.05, L-Tyr 0.05, 蔗糖 9.4, 棉子糖 4, 三氯蔗糖 3.4, 甘油 7.9%V/V, PEG400 sup ref 10%V/V	起始 2-8°C	起始 4M	0.70 1.7		0.09 0.96		0.24 0.49		3.7 6.7		3.0 3.0
CaCl ₂ 1, L-Pro 0.1, L-Tyr 0.05, 蔗糖 5, 棉子糖 4, 三氯蔗糖 3.4, 甘油 7.9%V/V, PEG400 sup ref 10%V/V	起始 2-8°C	起始 4M	0.67 1.8		0.10 0.94		0.21 0.45		3.8 6.7		2.8 2.8
CaCl ₂ 1, L-Pro 0.1, L-Tyr 0.025, 蔗糖 9.4, 棉子糖 4, 三氯蔗糖 3.4, 甘油 7.9%V/V, PEG400 sup ref 10%V/V	起始 2-8°C	起始 4M	0.71 1.8		0.12 0.91		0.29 0.52		3.7 6.6		2.9 2.9

[0263] 实施例6. 在包含浓度为50mg/mL的达托霉素、钙、氨基酸、有机溶剂、糖和羧酸的水性溶液中在各种目标pH 7.2下的达托霉素稳定性研究

赋形剂(赋形剂与达托霉素的摩尔比 1)	条件温度	时间点	AHD %	Δ AHD %	β %	$\Delta \beta$ %	LHD %	Δ LHD %	总杂质%	Δ 总杂质%
CaCl ₂ (Ca ²⁺ 摩尔比 :1)	起始	起始	0.58		0.10		0.16		3.2	
	2-8°C	1M	0.42	-0.16	0.48	0.38	0.39	0.23	3.9	0.73
		2M	0.39	-0.19	0.79	0.69	0.58	0.42	4.5	1.3
30°C	4天	0.57	-0.01	1.8	1.7	1.7	1.5	7.1	3.9	
Ca(糖精) ₂ (Ca ²⁺ 摩尔比:1), L-Pro 0.05, L-Tyr 0.05, 蔗糖 5, 甘油 8%V/V, PEG400 10%V/V	起始	起始	0.47		0.05		0.13		3.2	
	2-8°C	1M	0.38	-0.09	0.35	0.30	0.30	0.17	3.6	0.38
		2M	0.42	-0.05	0.60	0.55	0.45	0.32	4.2	1.0
30°C	4天	0.66	0.19	1.6	1.5	1.4	1.3	7.0	3.8	

[0264]

CaCl ₂ (Ca ²⁺ 摩尔比:1), L-Pro 0.05, L-Tyr 0.05, 蔗糖 5, 甘油 8%V/V, PEG400 10%V/V	起始	起始	0.46		0.07		0.27		3.4	
	2-8°C	1M	0.41	-0.05	0.35	0.28	0.46	0.19	3.8	0.41
	30°C	2M	0.45	-0.01	0.60	0.53	0.58	0.31	4.2	0.81
		4天	0.73	0.27	1.6	1.6	1.5	1.2	7.1	3.7
Ca(糖精) ₂ (Ca ²⁺ 摩尔比:1), L-Tyr 0.05, 蔗糖 5, 甘油 8%V/V, PEG400 10%V/V	起始	起始	0.46		0.08		0.15		3.3	
	2-8°C	1M	0.41	-0.05	0.38	0.30	0.28	0.13	3.7	0.39
	30°C	2M	0.63	0.17	1.6	1.5	1.4	1.3	6.8	3.5
		4天	0.63	0.17	1.6	1.5	1.4	1.3	6.8	3.5
Ca(糖精) ₂ (Ca ²⁺ 摩尔比:1), L-Tyr 0.05, Na-L-乳酸盐 0.05, 蔗糖 5, 甘油 8%V/V, PEG400 10%V/V	起始	起始	0.47		0.08		0.12		3.2	
	2-8°C	2M	0.32	-0.15	0.66	0.58	0.49	0.37	4.1	0.92
	30°C	4天	0.52	0.05	1.6	1.5	1.5	1.4	6.6	3.5
		4天	0.52	0.05	1.6	1.5	1.5	1.4	6.6	3.5
Ca(糖精) ₂ (Ca ²⁺ 摩尔比:1), L-Tyr 0.05, Na-L-乳酸盐 0.05, 甘油 8%V/V, PEG400 10%V/V	起始	起始	0.45		0.08		0.11		3.2	
	2-8°C	2M	0.32	-0.13	0.65	0.57	0.48	0.37	4.0	0.83
	30°C	4天	0.56	0.11	1.6	1.5	1.5	1.4	6.8	3.6
		4天	0.56	0.11	1.6	1.5	1.5	1.4	6.8	3.6
Ca(糖精) ₂ (Ca ²⁺ 摩尔比:1), L-Tyr 0.05, Na-葡萄糖酸盐 0.05, 甘油 8%V/V, PEG400 10%V/V	起始	起始	0.46		0.07		0.25		3.3	
	2-8°C	2M	0.42	-0.04	0.61	0.54	0.56	0.31	4.2	0.94
	30°C	4天	0.65	0.19	1.6	1.5	1.40	1.2	6.80	3.5
		4天	0.65	0.19	1.6	1.5	1.40	1.2	6.80	3.5
Ca(糖精) ₂ (Ca ²⁺ 摩尔比:1), L-Tyr 0.05, Na-L-乳酸盐 0.1, 蔗糖 5, 甘油 8%V/V, PEG400 10%V/V	起始	起始	0.49		0.07		0.09		3.3	
	2-8°C	1M	0.53	0.04	0.32	0.25	0.23	0.14	3.8	0.56
	30°C	4天	0.88	0.39	1.5	1.4	1.0	0.94	6.7	3.4
		4天	0.88	0.39	1.5	1.4	1.0	0.94	6.7	3.4
Ca(糖精) ₂ (Ca ²⁺ 摩尔比:1), L-Tyr 0.05, D(+)-海藻糖 5, 蔗糖 5, 甘油 8%V/V, PEG400 10%V/V	起始	起始	0.43		0.05		0.10		3.0	
	2-8°C	1M	0.50	0.07	0.27	0.22	0.21	0.11	3.4	0.40
	30°C	4天	0.86	0.43	1.4	1.3	0.96	0.86	6.2	3.2
		4天	0.86	0.43	1.4	1.3	0.96	0.86	6.2	3.2
CaCl ₂ (Ca ²⁺ 摩尔比:1), L-Tyr 0.05, D(+)-海藻糖 5, 蔗糖 5, 甘油 8%V/V, PEG400 10%V/V	起始	起始	0.44		0.05		0.24		3.3	
	2-8°C	1M	0.55	0.11	0.27	0.22	0.35	0.11	3.6	0.30
	30°C	4天	1.1	0.61	1.4	1.4	1.1	0.84	6.8	3.5
		4天	1.1	0.61	1.4	1.4	1.1	0.84	6.8	3.5
Ca(糖精) ₂ (Ca ²⁺ 摩尔比:1), L-Tyr 0.05, Na-L-乳酸盐 0.05, D(+)-海藻糖 5, 甘油 8%V/V, PEG400 10%V/V	起始	起始	0.45		0.10		0.12		3.5	
	2-8°C	1M	0.43	-0.02	0.38	0.28	0.27	0.15	3.8	0.3
	30°C	4天	0.71	0.26	1.5	1.4	1.2	1.1	6.4	2.9
		4天	0.71	0.26	1.5	1.4	1.2	1.1	6.4	2.9

[0265] 实施例7. 在包含浓度为50mg/mL的达托霉素、氯化钙和一种或两种有机溶剂的水性溶液中在6.0的目标pH下的达托霉素稳定性研究

组分 1	摩尔比 DAP:Ca ²⁺	条件 温度	时间 点	AHD	Δ AHD	β	Δβ	LHP	Δ LHP	总杂 质	Δ 总 杂质
/	1:0	起始	起始	0.68		0.07		0.14		3.5	
		30°C	4天	7.7	7.0	1.9	1.9	0.58	0.44	13.5	10.1
甘油 7.9% (V/V)	1:1	起始	起始	0.61		0.09		0.19		3.4	
		30°C	4天	2.9	2.3	1.3	1.2	0.62	0.43	7.7	4.4
甘油 7.9% (V/V), PEG400 10% (V/V)	1:1	起始	起始	0.64		0.09		0.15		3.4	
		30°C	4天	2.8	2.2	1.3	1.2	0.57	0.42	8.0	4.6
甘 油 31.9%(V/V)	1:1	起始	起始	0.58		0.08		0.12		3.3	
		30°C	4天	3.0	2.4	1.0	0.92	0.43	0.31	7.5	4.2

[0266] 实施例8. 在包含浓度为50mg/mL的达托霉素、氯化钙和一种或两种有机溶剂的水性溶液中在7.0的目标pH下的达托霉素稳定性研究

组分	摩尔比 DAP:Ca ²⁺	条件 温度	时间点	AHD	ΔAHD	β	Δβ	LHP	Δ LHP	总 杂质	Δ 总 杂质
[0267]	1:0	起始 30°C	起始	0.49		0.07		0.15		3.4	
			4d	1.8	1.3	2.1	2.1	1.2	1	8.2	4.8
	1:1	起始 30°C	起始	0.43		0.12		0.16		3.76	
			4d	0.96	0.53	1.6	1.48	1.11	0.95	7.32	3.56
	1:1	起始 30°C	起始	0.45		0.12		0.18		3.82	
4d			0.96	0.51	1.61	1.49	1.11	0.93	7.25	3.43	
1:1	起始 30°C	起始	0.48		0.1		0.13		3.8		
		4d	0.88	0.4	1.61	1.51	1.11	0.98	7.2	3.4	
PEG400 10% (V/V)	1:1	起始 30°C	起始 4d	0.45 0.91		0.12 1.6		0.15 1.1		3.8 7.24	

[0268] 实施例9:

[0269] 以下编号条款代表包含达托霉素的水性药物制剂的实施方式。

[0270] 第1款. 包含达托霉素、钙和至少一种赋形剂的水性药物制剂。

[0271] 第2款. 第1款的水性药物制剂, 其中至少一种赋形剂不包含选自碳酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、ADA、ACES、MES、TRIS、PIPES、MOPS、HEPES的缓冲剂。

[0272] 第3款. 第1-2款中任一项的水性药物制剂, 其中至少一种赋形剂包含PEG和/或甘油中的至少一种。

[0273] 第4款. 第1项的水性药物制剂, 其中制剂的pH范围为5.5-7.5。

[0274] 第5款. 第1-4款中任一项的水性药物制剂, 其中钙为氯化钙(CaCl₂)、Ca-α-D-七葡萄糖酸钙、糖精钙、乳酸钙或乙酸钙的形式。

[0275] 第6款. 第1-5款中任一项的水性药物制剂, 其中钙为氯化钙的形式。

[0276] 第7款. 第1-5款中任一项的水性药物制剂, 其中钙为糖精钙的形式。

[0277] 第8款. 第1-6款中任一项的水性药物制剂, 其中钙与达托霉素的摩尔比为0.1:1-2:1。

[0278] 第9款. 第6款的水性药物制剂, 其中钙与达托霉素的摩尔比为0.1:1-1:1。

[0279] 第10款. 第1-9款中任一项的水性药物制剂, 其中制剂不包含具有芳族基团的醇、仅含有一个或多个伯羟基的脂族醇或含有比碳原子少的羟基的醇作为极性质子溶剂。

[0280] 第11款. 第1-10款中任一项的水性药物制剂, 其中制剂不包含以下至少一种:

[0281] a) 极性非质子溶剂(如二甲基乙酰胺(DMA)、N,N-二乙基乙酰胺(DEA)、N-乙基乙酰胺、N,N-二甲基丙酰胺、N-乙基甲酰胺、乙酸乙酯);

[0282] b) 具有芳族基团的醇、仅含有一个或多个伯羟基的脂肪醇或含有羟基少于碳原子的醇(如苯甲醇、乙醇、异丁醇或叔丁醇)作为极性质子溶剂;

[0283] c) 增溶剂(例如, Kolliphor ELTM(聚乙氧基化蓖麻油)、大豆油、聚山梨酯20、聚山梨酯80); 和/或

[0284] d) 乙二醇或丙二醇。

[0285] 第12款. 第1-11款中任一项的水性药物制剂, 其中制剂不包含选自烷基醇、乙醇、苯甲醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇、聚山梨酯(例如, 聚山梨酯20、聚山梨酯40和聚山梨酯80)、环糊精(如羟丙基-(1-环糊精)、聚丙二醇和聚丁二醇以及伯酰胺如烟酰胺的极性质子溶剂。

[0286] 第13款. 第1-12款中任一项的水性药物制剂, 其中制剂不包含选自乙酸乙酯、二甲

亚砷 (DMSO)、仲酰胺和叔酰胺的极性非质子溶剂,其中仲酰胺选自N-乙基乙酰胺、N-乙基甲酰胺,而叔酰胺选自二甲基乙酰胺 (DMA)、N-甲基-N-乙基乙酰胺、N,N-二甲基丙酰胺、N,N-二乙基乙酰胺 (DEA)、N,N-二异丙基甲酰胺和N,N-二甲基甲酰胺。

[0287] 第14款.根据第1-13款中任一项的水性药物制剂,其中至少一种赋形剂选自氨基酸、糖、糖衍生物、糖精、有机酸、有机溶剂、甜菜碱、牛磺酸、烟酰胺或其药用盐或其衍生物。

[0288] 第15款.根据第1-14款中任一项的水性药物制剂,其中至少一种赋形剂选自氨基酸。

[0289] 第16款.根据第1-15款中任一项的水性药物制剂,其中至少一种氨基酸选自丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、鸟氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸或其药用盐或其衍生物。

[0290] 第17款.根据第1-16款中任一项的水性药物制剂,其中制剂包含两种或更多种氨基酸或其药用盐或其衍生物。

[0291] 第18款.根据第15-17款的水性药物制剂,其中达托霉素与每种氨基酸的摩尔比为1:0.01-1:10。

[0292] 第19款.前述条款中任一项的水性药物制剂,其中至少一种赋形剂选自有机溶剂,如烷基醇、乙醇、苯甲醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇、甘油、聚山梨酯(例如,聚山梨酯20、聚山梨酯40和聚山梨酯80),聚亚烷基二醇,如聚乙二醇(PEG)、聚乙二醇200(PEG 200)、聚乙二醇300(PEG300)、聚乙二醇400(PEG 400)、聚乙二醇600(PEG 600)、聚丙二醇、聚维酮和聚丁二醇,以及伯酰胺如烟酰胺。

[0293] 第20款.根据第19款的水性药物制剂,其中有机溶剂是甘油。

[0294] 第21款.根据第19款的水性药物制剂,其中有机溶剂是聚乙二醇400(PEG 400)。

[0295] 第22款.根据第19-21款中任一项的水性药物制剂,其中制剂包含两种或更多种有机溶剂。

[0296] 第23款.根据第19-22款中任一项的水性药物制剂,其中制剂包含甘油和PEG 400。

[0297] 第24款.根据第19-23款中任一项的水性药物制剂,其中制剂以20%V/V或更少的量包含每种有机溶剂。

[0298] 第25款.根据第19-24款中任一项的水性药物制剂,其中有机溶剂是甘油,其以10%V/V或更少的量包含于制剂中。

[0299] 第26项,根据第19-24款中任一项的水性药物制剂,其中有机溶剂是甘油,其以5%V/V或更少的量包含于制剂中。

[0300] 第27款.根据第19-24款中任一项的水性药物制剂,其中有机溶剂是PEG 400,其以10%V/V或更少的量包含于制剂中。

[0301] 第28款.根据第19-24款中任一项的水性药物制剂,其中有机溶剂是PEG 400,其以5%V/V或更少的量包含于制剂中。

[0302] 第29款.根据前述条款中任一项的水性药物制剂,其中至少一种赋形剂选自糖精、其药用盐或其衍生物。

[0303] 第30款.根据第27项的水性药物制剂,其中达托霉素与糖精的摩尔比为1:0.1-1:3。

[0304] 第31款.根据前述条款中任一项的水性药物制剂,其中至少一种赋形剂选自羧酸、

其盐或其衍生物。

[0305] 第32款. 根据第29款的水性药物制剂, 其中羧酸选自乳酸、柠檬酸、琥珀酸和葡萄糖酸。

[0306] 第33款. 根据第29或30款的水性药物制剂, 其中达托霉素与每种所选羧酸的摩尔比为1:0.05-1:1。

[0307] 第34款. 根据前述条款中任一项的水性药物制剂, 其中至少一种赋形剂选自糖衍生物。

[0308] 第35款. 根据第32款的水性药物制剂, 其中糖衍生物是三氯蔗糖。

[0309] 第36款. 根据第33款的水性药物制剂, 其中达托霉素与三氯蔗糖的摩尔比为1:0.05-1:10。

[0310] 第37款. 前述条款中任一项的水性药物制剂, 其中达托霉素的浓度为0.5mg/mL-500mg/mL。

[0311] 第38款. 第1-35款中任一项的水性药物制剂, 其中达托霉素的浓度为2mg/mL-20mg/mL。

[0312] 第39款. 第1-36款中任一项的水性药物制剂, 其中达托霉素的浓度为50mg/mL。

[0313] 第40款. 根据第4-39款中任一项的水性药物制剂, 其中pH为7。

[0314] 第41款. 一种包含50mg/mL达托霉素的水性药物制剂, 其中药物制剂包含达托霉素、钙和PEG 400; 其中达托霉素与钙的摩尔比为1:1, PEG400以10%V/V或更低的浓度包含, 并且其中制剂的pH为7。

[0315] 第42款. 一种包含50mg/mL达托霉素的水性药物制剂, 其中药物制剂包含达托霉素、钙和PEG 400; 其中达托霉素与钙的摩尔比为1:1, PEG400以5%V/V或更低的浓度包含, 并且其中制剂的pH为7。

[0316] 第43款. 一种包含50mg/mL达托霉素的水性药物制剂, 其中药物制剂包含达托霉素、钙、甘油和PEG 400; 其中达托霉素与钙的摩尔比为1:1, 甘油以5%V/V或更低的浓度包含, PEG 400以5%V/V或更低的浓度包含, 并且其中制剂的pH为7。

[0317] 第44款. 根据第1-38款中任一项的水性药物制剂, 其中水性药物制剂包含至少50%V/V的水。

[0318] 第45款. 根据第1-39款中任一项的水性药物制剂, 其中水性药物制剂包含大于50%V/V的水。

[0319] 第46款. 根据第1-40款中任一项的水性药物制剂, 其中水性药物制剂包含至少60%V/V的水。

[0320] 第47款. 根据第1-41款中任一项的水性药物制剂, 其中水性药物制剂包含至少50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%或99%V/V的水。

[0321] 第48款. 第1-42款中任一项的水性药物制剂, 其中制剂被包装于小瓶中用于在给予于患者之前稀释。

[0322] 第49款. 根据第1-42款中任一项的水性药物制剂, 其中水性药物制剂在30°C的温度下稳定至少4天。

[0323] 第50款. 根据前述条款中任一项的水性药物制剂, 其适用于治疗由革兰氏阳性菌引起的微生物感染。

[0324] 第51款. 根据第46款的水性药物制剂, 其适用于治疗皮肤和软组织感染 (cSSTI) 或金黄色葡萄球菌血流感染 (菌血症)。

[0325] 第52款. 制备根据前述条款中任一项的水性药物制剂的工艺方法, 包括以下步骤: 将达托霉素、钙和至少一种赋形剂混合于溶液中, 将溶液的pH用合适pH调节剂调节至5.5-7.5的pH。

[0326] 第53款. 一种治疗患有微生物感染的患者的方法, 包括向患者给予用根据第1-47款中任一项的水性药物制剂, 可选地在将其给予于患者之前稀释药物制剂。

[0327] 第54款. 根据第48款的患者治疗方法, 其中药物制剂在将其给予于患者之前要进行稀释。

[0328] 术语“一个”和“一种”和“该”以及类似指称 (尤其是在以下权利要求的上下文中) 的使用应该被解释为涵盖单数和复数, 除非本文另有说明或显然与上下文相矛盾。在本文中使用的术语第一、第二等并不意味着表示任何特定的顺序, 而只是为了方便表示多个, 例如, 层。除非另有说明, 否则术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”应该解释为开放式术语 (即, 意为“包括, 但不限于”)。除非本文另有说明, 否则各值范围的引用仅旨在用作单独引用落入该范围内的每个单独值的速记方法, 并且每个单独值都被结合于本说明书中, 就如同它在本文中单独引述一样。所有范围的端点均包含于该范围内并可独立组合。除非本文另有说明或与上下文明显矛盾, 否则本文的所有方法都可以以合适的顺序进行实施。除非另有声明, 否则任何和所有实例或示例性语言 (例如, “如”) 的使用仅旨在更好地举例说明而非对范围构成限制。本说明书中的任何语言都不应该解释为指示本文中使用的惯例所必需的任何未要求保护的要素。

[0329] 虽然提供了示例性实施方式, 但本领域技术人员应该理解的是, 在不脱离该范围的情况下, 可以进行各种变化并且可以用等同物替代其各要素。此外, 在不脱离其基本范围的情况下, 可以进行许多修改以使具体情况或材料适应教导。因此, 权利要求旨在不限于作为预期用于实施本发明的最佳模式而公开的具体实施方式, 而是该权利要求将包括落入其权利要求范围内的所有实施方式。除非本文另有说明或以其他方式与上下文明显矛盾, 否则应该涵盖上述要素在其所有可能变体中的任何组合。