(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118873500 A
(43)申请公布日 2024.11.01

(21)申请号 202410944805.5

(22)申请日 2021.02.26

(30)优先权数据
62/982,945 2020.02.28 US

(62)分案原申请数据
202180011662.7 2021.02.26

(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 芭芭拉·富米克

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司 11240
专利代理师 杜兆东

(51)Int.Cl.
A61K 9/19(2006.01)
A61K 9/14(2006.01)
A61K 38/12(2006.01)
A61K 47/18(2017.01)
A61K 47/22(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)

权利要求书2页 说明书29页

(54)发明名称

达托霉素制剂

(57)摘要

本公开涉及达托霉素制剂。本公开涉及包含至少一种支链脂族氨基酸的达托霉素固体制剂。本公开的达托霉素固体制剂显示出改进的重构时间。本公开进一步涉及制备根据本公开的达托霉素固体制剂的方法。

CN 118873500 A

1.一种达托霉素药用固体制剂,包含至少一种支链脂族氨基酸,或其药用盐或衍生物。

2.根据权利要求1所述的达托霉素固体制剂,其中所述至少一种支链脂族氨基酸包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸。

3.根据权利要求2所述的达托霉素固体制剂,其中所述至少一种支链脂族氨基酸选自L-亮氨酸、L-异亮氨酸和L-缬氨酸。

4.根据权利要求3所述的达托霉素固体制剂,其中所述至少一种支链脂族氨基酸是L-异亮氨酸。

5.根据权利要求3所述的达托霉素固体制剂,其中所述至少一种支链脂族氨基酸是L-缬氨酸。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的达托霉素固体制剂,其中所述支链脂族氨基酸在干燥之前以2.5%w/V或更少的量包含在所述制剂中。

7.根据权利要求1-5中任一项所述的达托霉素固体制剂,其中所述支链脂族氨基酸在干燥之前以1%w/V或更少的量包含在所述制剂中。

8.根据权利要求4所述的达托霉素固体制剂,其中所述制剂在干燥之前包含10%w/V的达托霉素和0.8%w/V的L-异亮氨酸。

9.根据权利要求1-8中任一项所述的达托霉素固体制剂,其中所述制剂在干燥之前的pH为4.5-9。

10.根据权利要求1-8中任一项所述的达托霉素固体制剂,其中所述制剂在干燥之前的pH为6-6.5。

11.根据权利要求1-5中任一项所述的达托霉素固体制剂,其中至少一种支链脂族氨基酸以0.5:1-5:1的与达托霉素的摩尔比包含在所述达托霉素固体制剂中。

12.根据权利要求1-5中任一项所述的达托霉素固体制剂,其中至少一种支链脂族氨基酸以1:1-3:1的与达托霉素的摩尔比包含在所述达托霉素固体制剂中。

13.根据权利要求1-12中任一项所述的达托霉素固体制剂,其中所述制剂的重构时间小于120秒。

14.根据前述权利要求4、7或8中任一项所述的达托霉素固体制剂,其中500mg达托霉素药用固体制剂在受控室温下在10mL 0.9%氯化钠中的重构时间小于120秒。

15.根据权利要求4或14所述的达托霉素固体制剂,其中改进的重构时间表现为重构时间与不包含用于重构时间的赋形剂的达托霉素固体制剂的重构时间相比减少60%-96%。

16.根据权利要求4或14所述的达托霉素固体制剂,其中改进的重构时间表现为重构时间与在冷藏条件下储存并具有作为非活性成分仅用于调节pH值的氢氧化钠的达托霉素固体制剂的重构时间相比减少80%-96%。

17.根据权利要求1-16中任一项所述的达托霉素固体制剂,包含至少一种用于稳定的赋形剂。

18.根据权利要求17所述的达托霉素固体制剂,其中至少一种用于稳定的赋形剂包括丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、组氨酸、甘氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸,或其药用盐或衍生物。

19.根据权利要求18所述的达托霉素固体制剂,其中至少一种用于稳定的赋形剂选自精氨酸或组氨酸,其药用盐或衍生物。

20.根据权利要求18或19所述的达托霉素固体制剂,其中所述制剂包含两种用于稳定的赋形剂,并且其中用于稳定的第一种赋形剂是精氨酸,且用于稳定的第二种赋形剂是组氨酸,或其药用盐或衍生物。

21.根据权利要求18或20所述的达托霉素固体制剂,其中以3:1-5:1的与达托霉素的摩尔比包含用于稳定的赋形剂。

22.根据权利要求18或21所述的达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自异亮氨酸作为用于改进重构时间的赋形剂的支链脂族氨基酸和选自精氨酸和组氨酸,它们的药用盐或其衍生物的至少一种用于稳定的赋形剂。

23.根据权利要求21或22所述的达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的两种用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:0.5:1:1-1:3:5:5。

24.根据权利要求21或22所述的达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的两种用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3。

25.根据权利要求18-23中任一项所述的达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3,其中500mg达托霉素固体制剂在受控室温下在10mL注射用水中的重构时间为50秒或更短。

26.根据权利要求18-23中任一项所述的达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3并具有改进的重构时间,其中改进的重构时间表现为重构时间与包含选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂的达托霉素固体制剂的重构时间相比缩短了75%或更多,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Arg:His为1:5:3。

27.一种生产根据上述权利要求中任一项所述的达托霉素固体制剂的方法,其中所述方法包括提供达托霉素和至少一种支链脂族氨基酸的溶液,用合适的pH调节剂将所述溶液的pH调节至pH 4-9,和冻干或喷雾干燥或流化床干燥这种组合物。

28.一种通过在制备达托霉素固体制剂中使用至少一种支链脂族氨基酸而改进达托霉素固体制剂重构时间的方法。

达托霉素制剂

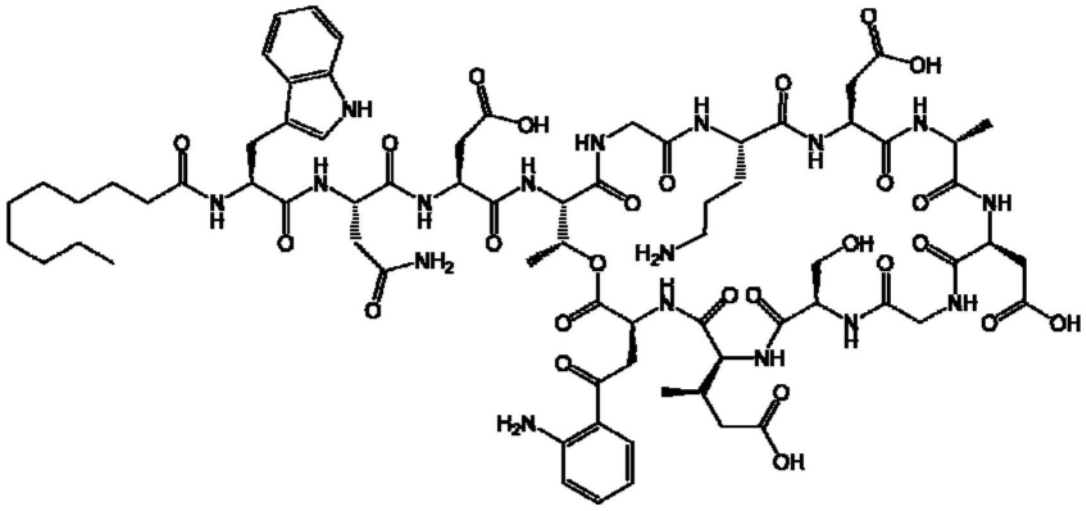
[0001] 本申请是申请日为2021年2月26日的题为“达托霉素制剂”的中国专利申请202180011662.7的分案申请。

技术领域

[0002] 本公开涉及包含至少一种支链脂族氨基酸的达托霉素(daptomycin)固体制剂。本公开的达托霉素固体制剂显示出改进的重构时间。本公开还涉及制备根据本公开的固体达托霉素制剂的方法。

背景技术

[0003] 达托霉素是美国食品和药物管理局(FDA)于2003年批准的第一个环状脂肽抗生素,用于治疗由革兰氏阳性病原体引起的感染,包括耐甲氧西林和耐万古霉素菌株。由于其与市场上所有其他抗菌药物不同的独特作用机制,达托霉素能够克服许多耐药菌株产生的耐药机制,并考虑到达托霉素临床耐药发生率报道罕见,该药物对于当前的临床实践已经变得非常重要。

[0004] 

[0005] 结构1.达托霉素的分子结构

[0006] 达托霉素目前仅以用于静脉输注的冻干粉末形式商购获得(Cubicin®和Cubicin RF®),其在患者给药前需要进行重构并随后稀释。考虑到在对患者给药之前,重组和稀释步骤通常需要花费大量时间,因此重要的是这两个步骤都要尽可能快速而顺利地进行。

[0007] 根据目前市场上的冻干达托霉素产品的可用信息,对于Cubicin®,重构步骤通常需要约30分钟甚至更长,而对于Cubicin RF®,重构步骤通常需要约几分钟(Frankenfeld et al,Drug Des Devel Ther,vol.12,2018,p 1953-1958)。

[0008] 重构时间在可注射粉末中起着关键作用。通常而言,重构时间随着活性化合物量的增加而增加,而因此短重构时间是开发高含量冻干活性化合物制剂的重要目标。对于医疗机构的成员和患者而言,短重构时间是优选的。如果重构时间太长,则会增加制备药物和

将药物给药于患者所需的时间。

[0009] 对于表现出改进的重构特性,如在用于重构的药用溶液中的快速重构时间的冻干达托霉素组合物,仍存需要。

发明内容

[0010] 本公开涉及具有改进的重构时间的达托霉素药用固体制剂,其包含至少一种支链脂族氨基酸或其药用盐或衍生物。

[0011] 根据本公开,据发现,包含至少一种选自支链脂族氨基酸或其药用盐或衍生物的赋形剂的达托霉素固体制剂具有改进的重构特性。具体而言,根据本公开的达托霉素固体药用制剂具有改进的重构时间。此外,在一方面中,达托霉素的固体药用制剂还可以具有改进的其他性质,例如,如起泡减少、例如重构时间的pH依赖性减少。此外,在一方面中,根据本公开的达托霉素固体制剂的改进重构时间在储存期间没有显著变化。

[0012] 根据本公开,支链脂族氨基酸可以包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸。

[0013] 在本公开的一个方面中,包含支链脂族氨基酸作为用于减少重构时间的赋形剂的固体达托霉素制剂的稳定性可以具有与不包含任何用于减少重构时间的赋形剂的达托霉素相同固体制剂相当的稳定性。

具体实施方式

[0014] 本公开涉及具有改进的重构时间的达托霉素固体药用制剂。本公开的达托霉素的固体药用制剂包含至少一种用于减少重构时间的赋形剂,其选自支链脂族氨基酸或其药用盐或衍生物。

[0015] 本文所用的术语“用于重构的赋形剂”应该理解为意指减少重构所述干燥制剂所需时间的赋形剂。根据本公开,用于重构的赋形剂可以将重构时间减少到150秒或更短。根据本公开,当用于重构的赋形剂在干燥之前以2.5%w/V或更低的浓度包含于制剂中时,也实现了重构时间的减少。根据本公开,术语“用于重构的赋形剂”和“用于减少重构时间的赋形剂”能够互换使用。根据本公开,用于重构的赋形剂包括支链氨基酸。

[0016] 如本文所用,“支链氨基酸”应该理解为是指具有带支链的脂族侧链的氨基酸,即其中中心碳原子与三个或更多个碳原子结合。具体而言,根据本公开的一个方面,支链氨基酸选自由缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸组成的组。

[0017] 如本文所用,术语“药物制剂”或“药用制剂”是指适用于兽医用途以及人类药物用途的组合物,其中这种组合物通常是安全的,相对无毒的,并且不会引起不可接受的副作用,并且含有药用赋形剂,例如,不限于溶剂、载体、抗氧化剂、表面活性剂、脂质、糖、氨基糖、有机酸、络合剂、防腐剂、稳定剂、填充剂、缓冲剂、稀释剂、载体、增溶剂和粘合剂。

[0018] 如本文所用,术语“药物组合物”、“药物制剂”、“组合物”和“制剂”可以互换使用。

[0019] 在一方面中,支链脂族氨基酸包括缬氨酸、异亮氨酸和亮氨酸,及其药用盐或衍生物。

[0020] 在一方面中,支链脂族氨基酸的药用盐可以包括其盐酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐和硫酸盐。

[0021] 在一方面中,至少一种支链脂族氨基酸选自L-缬氨酸、L-亮氨酸和L-异亮氨酸、其

药用盐或衍生物。在一方面中,至少一种支链脂族氨基酸是L-异亮氨酸、其药用盐或衍生物。在还有的另一方面中,至少一种赋形剂是L-缬氨酸、其药用盐或衍生物。在一方面中,至少一种支链脂族氨基酸是L-亮氨酸、其药用盐或衍生物。

[0022] 如本文所用,“重构时间”是从添加重构溶液的时间点直到达托霉素固体制剂整饼(entire cake)溶解所测量的时间。

[0023] 除非另有说明,否则术语“添加重构溶液”是指添加整个规定体积的重构溶液。

[0024] 重构时间可以,例如,通过将10mL无菌注射用水、0.9%氯化钠或抑菌注射用水加入到包含达托霉素药物制剂的单位剂量小瓶中而确定。在加入适当的重构溶液(例如,水、盐水等)后,立即启动计时器。根据需要,将小瓶旋转或振荡一定时间而获得完全重构的溶液。此时,计时器停止并确认重构时间。

[0025] 本公开的达托霉素固体药物制剂的改进重构时间可以表示为根据本公开的包含至少一种支链脂族氨基酸的达托霉素固体制剂的重构时间相对于其他固体达托霉素制剂的重构时间减少的百分比。

[0026] 如本文所用,术语“改进的重构时间”和“减少的重构时间”可以互换使用。

[0027] 其他固体达托霉素制剂可以是市场上的参考达托霉素产品或市场上的其他通用达托霉素产品。此外,其他可以用于重构时间比较目的的固体达托霉素制剂能够是相同而不包含选自支链脂族氨基酸或其药用盐或衍生物的用于减少重构时间的赋形剂的达托霉素制剂。

[0028] 改进的重构时间也可以解释为重构所需的时间。

[0029] 减少的重构时间可以表征为重构时间不超过300秒,或不超过240秒,或不超过180秒,或不超过150秒,或不超过120秒,或不超过90秒,或不超过80秒,或不超过60秒或不超过50秒。

[0030] 在一方面中,固体达托霉素制剂的改进重构时间不超过150秒。

[0031] 在一方面中,固体达托霉素制剂的改进重构时间不超过120秒。

[0032] 在一方面中,固体达托霉素制剂的改进重构时间为90秒或更短。

[0033] 在一方面中,固体达托霉素制剂的改进重构时间不超过一分钟。

[0034] 在一方面中,在受控室温下,500mg本公开的达托霉素固体药物制剂在10mL重构溶液中的改进重构时间为120秒或更短。

[0035] 在一方面中,在受控室温下,500mg本公开的达托霉素固体药物制剂在10mL 0.9%氯化钠中的改进重构时间小于120秒。

[0036] 本文使用的术语“受控室温”是如USP<659>中设定的受控室温,即20-25℃。

[0037] 在一方面中,在受控室温下,500mg本公开的达托霉素药用固体制剂在10mL 0.9%氯化钠中的改进重构时间为一分钟或更短。

[0038] 在还有的一方面中,在受控的室温下,500mg本公开的达托霉素药用固体制剂在10mL 0.9%氯化钠中的重构时间能够为55秒、50秒、45秒、40秒、35秒或30秒。

[0039] 在一方面中,在受控的室温下,500mg本公开的达托霉素药用固体制剂在10mL注射用水中的改进重构时间为120秒或更短。

[0040] 在一方面中,在受控室温下,500mg本公开的达托霉素药用固体制剂在10mL注射用水中的改进重构时间为1分钟或更短。

[0041] 在还有的另一方面中,在受控的室温下,500mg本公开的达托霉素药用固体制剂在10mL注射用水中的重构时间能够为55秒、50秒、45秒、40秒、35秒或30秒。

[0042] 在另一方面中,在受控室温下,350mg达托霉素药用固体制剂在7mL0.9%氯化钠中的重构时间小于50秒。在本公开还有的另一方面中,在受控室温下,350mg达托霉素固体药用组合物在7mL 0.9%氯化钠中的重构时间能够为55秒、50秒、45秒、40秒、35秒或30秒。

[0043] 在还有的另一方面中,在受控室温下,350mg固体药用的达托霉素组合物在7mL注射用水中的重构时间能够为55秒、50秒、45秒、40秒、35秒或30秒。

[0044] 在另一方面中,在受控室温下,3500mg达托霉素药用固体制剂在70mL注射用水中的重构时间为120秒或更短。在还有的另一方面中,在受控室温下,3500mg达托霉素固体药用组合物在70mL注射用水中的重构时间能够为90秒或更短。

[0045] 在各种实施方式中,本公开的固体药用制剂的特征在于重构时间不超过50秒。在一些实施方式中,本公开的达托霉素药用固体制剂的最大重构时间不超过45秒。

[0046] 在一些实施方式中,本公开的达托霉素药用固体制剂的最大重构时间不超过40秒。在进一步的实施方式中,本公开的达托霉素固体药用制剂的最大重构时间不超过35秒。

[0047] 在一方面中,在受控室温下,根据本公开的包含L-缬氨酸或L-异亮氨酸的固体药物制剂中的500mg达托霉素在10mL注射用水中的重构时间为120秒或更短。

[0048] 在一方面中,在受控室温下,根据本公开的包含L-缬氨酸或L-异亮氨酸的固体药物制剂中的500mg达托霉素在10mL 0.9%氯化钠中的重构时间为120秒或更短。

[0049] 在一方面中,与Cubicin RLD的重构时间相比,包含支链脂族氨基酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少96%-60%。

[0050] 根据本公开,术语“Cubicin RLD”是指在冷藏条件下储存并仅具有用于pH调节的氢氧化钠作为非活性成分的市售固体达托霉素制剂。

[0051] 在一方面中,与在冷藏条件下储存并具有仅用于调节pH值的氢氧化钠作为非活性成分的固体达托霉素制剂的重构时间相比,包括支链脂族氨基酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少96%-60%。

[0052] 在一方面中,与在冷藏条件下储存并具有仅用于调节pH值的氢氧化钠作为非活性成分的固体达托霉素制剂的重构时间相比,包括支链脂族氨基酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少96%-80%。

[0053] 在一方面中,与不含赋形剂的固体达托霉素制剂的重构时间相比,包含支链脂族氨基酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少96%-60%。

[0054] 在一方面中,与不含支链脂族氨基酸的固体达托霉素制剂的重构时间相比,包括支链脂族氨基酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少96%-60%。

[0055] 在一方面中,与Cubicin RLD的重构时间相比,包含支链脂族氨基酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少96%-80%。

[0056] 在一方面中,与Cubicin RLD的重构时间相比,包含支链脂族氨基酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少96%-82%。

[0057] 在一方面中,与不包含支链脂族氨基酸的达托霉素相同固体制剂的重构时间相比,包含支链脂族氨基酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少10%或更多。

[0058] 在一方面中,与不包含支链脂族氨基酸的达托霉素相同固体制剂的重构时间相

比,包含支链脂族氨基酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少25%或更多。

[0059] 在一方面中,与不包含支链脂族氨基酸的达托霉素相同固体制剂的重构时间相比,包含支链脂族氨基酸的达托霉素固体制剂的重构时间减少50%或更多。

[0060] 在一方面中,与不包含支链脂族氨基酸的达托霉素相同固体制剂的重构时间相比,包含支链脂族氨基酸的达托霉素固体制剂的重构时间减少70%或更多。

[0061] 在一方面中,与不包含L-异亮氨酸的达托霉素相同固体制剂的重构时间相比,包含L-异亮氨酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少25%或更多。

[0062] 在一方面中,与不含L-异亮氨酸的达托霉素相同固体制剂的重构时间相比,包含L-异亮氨酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少35%或更多。

[0063] 在一方面中,与不含L-异亮氨酸的达托霉素相同固体制剂的重构时间相比,包含L-异亮氨酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少50%或更多。

[0064] 在一方面中,与不包含L-异亮氨酸的达托霉素相同固体制剂的重构时间相比,包含L-异亮氨酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少70%或更多。

[0065] 在一方面中,与不包含L-缬氨酸的达托霉素相同固体制剂的重构时间相比,包含L-缬氨酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少25%或更多。

[0066] 在一方面中,与不包含L-缬氨酸的达托霉素相同固体制剂的重构时间相比,包含L-缬氨酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少50%或更多。

[0067] 在一方面中,与不包含L-缬氨酸的达托霉素相同固体制剂的重构时间相比,包含L-缬氨酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少70%或更多。

[0068] 在一方面中,与不包含L-亮氨酸的达托霉素相同固体制剂的重构时间相比,包含L-亮氨酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少25%或更多。

[0069] 在一方面中,与不包含L-亮氨酸的达托霉素相同固体制剂的重构时间相比,包含L-亮氨酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少35%或更多。

[0070] 在一方面中,与不包含L-亮氨酸的达托霉素相同固体制剂的重构时间相比,包含L-亮氨酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少50%或更多。

[0071] 在一方面中,与不包含L-亮氨酸的达托霉素相同固体制剂的重构时间相比,包含L-亮氨酸的达托霉素固体制剂的重构时间可以减少70%或更多。

[0072] 根据本公开,干燥前的固体达托霉素制剂包含少量赋形剂以减少重构时间。根据本公开,术语“少量”用于减少重构时间的赋形剂是指干燥前达托霉素制剂中包含的用于重构时间的赋形剂的浓度为2.5%w/V或更小。由于影响渗透压的各种原因,低浓度的重构赋形剂就能够是有用的,从而提供总赋形剂浓度较低的成品。后者可能对于需要使用达托霉素的患者的患者安全有关。此外,根据本公开可以用于减少重构时间的低浓度赋形剂在,例如,关于可选类型的重构溶液的种类的增加和/或所需重构溶液的量而选择重构溶液时可以是有用的。

[0073] 此外,在本公开中用作用于减少重构时间的赋形剂的支链脂族氨基酸可能比在市售的其他达托霉素制剂中用于减少重构时间的赋形剂更安全地用于更广泛的患者群体。

[0074] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.5%w/V或更少的减少重构时间的赋形剂。在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的改进重构时间的赋形剂。在一方面中,在干燥前达托霉素制剂包含2.4%w/V、2.3%w/V、2%w/V、1.8%w/V、1.6%w/V、

1.5%w/V、1.3%w/V、1.2%w/V、1.1%w/V、1%w/V、0.9%w/V、0.8%w/V、0.7%w/V、0.6%w/V、0.5%w/V、0.4%w/V、0.3%w/V、0.2%w/V或0.1%w/V的用于改进重构时间的赋形剂。

[0075] 在一方面中,干燥前的达托霉素制剂可以包含1.5%w/V或更少的用于减少重构时间的赋形剂。在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的用于减少重构时间的赋形剂。在一方面中,干燥前的达托霉素制剂可以包含0.9%w/V、0.8%w/V、0.7%w/V、0.6%w/V、0.5%w/V、0.4%w/V、0.3%w/V、0.2%w/V、0.1%w/V或更少的用于减少重构时间的赋形剂。

[0076] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-异亮氨酸。在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含0.8%w/V或更少的L-异亮氨酸。在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含10%w/V的达托霉素和0.8%w/V的L-异亮氨酸。

[0077] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.2%w/V或更少的L-缬氨酸。在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含0.7%w/V或更少的L-缬氨酸。在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含10%w/V的达托霉素和2.2%w/V的L-缬氨酸。

[0078] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含10%w/V的达托霉素和0.8%w/V的L-异亮氨酸,而干燥后的重构时间为120秒或更短。

[0079] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含100mg/mL-400mg/mL的达托霉素。

[0080] 如本文所用,术语“%w/V”定义为溶液的重量/体积百分比浓度,即每100mL溶液的溶质克数(g/100mL)。

[0081] 在一方面中,至少一种支链脂族氨基酸以与达托霉素的摩尔比0.5:1-5:1包含于达托霉素固体制剂中。

[0082] 在一方面中,至少一种支链脂族氨基酸以与达托霉素的摩尔比0.5:1、1:1、1.5:1、2:1、2.5:1、3:1、3.5:1、4:1、4.5:1、5:1包含于达托霉素固体制剂中。

[0083] 在一方面中,至少一种用于重构的赋形剂以与达托霉素的摩尔比1:1-3:1包含于达托霉素固体制剂中。

[0084] 在一方面中,L-异亮氨酸以与达托霉素的摩尔比1:1-3:1包含于达托霉素固体制剂中。

[0085] 在一方面中,L-异亮氨酸以与达托霉素的摩尔比1:1、1:2或3:1包含于达托霉素固体制剂中。

[0086] 在一方面中,L-异亮氨酸以与达托霉素的摩尔比1:1包含于达托霉素固体制剂中。

[0087] 在一方面中,L-缬氨酸以与达托霉素的摩尔比1:1-3:1包含于达托霉素固体制剂中。

[0088] 在一方面中,L-缬氨酸以与达托霉素的摩尔比1:1、1:2或3:1包含于达托霉素固体制剂中。

[0089] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-异亮氨酸,并且L-异亮氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1。

[0090] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-缬氨酸,并且L-缬氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1。

[0091] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-缬氨酸,并且L-亮氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1。

[0092] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含L-异亮氨酸,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比即Dapt:Ile为1:0.5,其中500mg固体达托霉素制剂在受控室温(即,20-25℃)下在10mL 0.9%氯化钠注射液中的重构时间为90秒或更短。

[0093] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含L-异亮氨酸,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile为1:1,并且其中500mg固体达托霉素制剂在受控室温(即,20-25℃)下在10mL 0.9%氯化钠注射液中的重构时间为120秒或更短。

[0094] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含异亮氨酸,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile为1:3,并且其中在受控室温(即,20-25℃)下,500mg固体达托霉素制剂在10mL 0.9%氯化钠中的重构时间为150秒或更短。

[0095] 本公开的固体组合物能够通过本领域已知的干燥工艺方法,如根据本公开的达托霉素液体制剂的冻干、喷雾干燥或床干燥而获得。

[0096] 在一方面中,本公开的固体制剂通过冻干获得。

[0097] 术语“冻干”、“冻干的”和“冷冻干燥的”是指首先冷冻待干燥材料然后通过在真空环境中升华除去冰或冷冻溶剂的工艺过程。各种赋形剂,包括用于改进重构时间的赋形剂或用于稳定所述制剂的赋形剂,可以包含于预冻干制剂中。

[0098] 在一方面中,包含支链脂族氨基酸的达托霉素固体制剂的重构时间基本上不受预定pH比率中的pH变化的影响。根据本公开,术语“预定pH比率”是指达托霉素制剂在干燥之前的pH比率。在一个方面中,预定pH比率可以为4.5-9。在其他方面中,预定pH比率可以为4.5-7。然而,在其他方面中,预定pH比率可以为5.0-6.5。

[0099] 在一方面中,根据本公开的水性制剂在干燥之前的目标pH为4.5-9。

[0100] 在一方面中,根据本公开的水性制剂在干燥之前的目标pH为4.5-7.0。

[0101] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,并且根据本公开的水性制剂在干燥前的目标pH为4.5-7.0。

[0102] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,并且根据本公开的水性制剂在干燥前的目标pH为4.5-7.0并且其中达托霉素固体制剂的重构时间与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了60%-96%。

[0103] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,并且根据本公开的水性制剂在干燥前的目标pH为4.5至7.0,并且其中达托霉素固体制剂的重构时间与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了80%-96%。

[0104] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,并且根据本公开的水性制剂在干燥前的目标pH为4.5-7.0。

[0105] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-异亮氨酸,并且根据本公开的水性制剂在干燥前的目标pH为4.5-7.0。

[0106] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-异亮氨酸,L-异亮氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂在干燥之前的目标pH值为4.5-7.0。

[0107] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-异亮氨酸,L-异亮氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为4.5-7.0。

[0108] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-缬氨酸,根据本公开

的水性制剂在干燥前的目标pH为4.5-7.0。

[0109] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-缬氨酸,L-缬氨酸与达托霉素的摩尔比为1:3,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为4.5-7.0。

[0110] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-缬氨酸,L-缬氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为4.5-7.0。

[0111] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-缬氨酸,L-缬氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为4.5-7.0。

[0112] 在一方面中,根据本公开的水性制剂在干燥之前的目标pH为5.0-6.5。

[0113] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,并且根据本公开的水性制剂在干燥前的目标pH为5.0-6.5。

[0114] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,并且根据本公开的水性制剂在干燥前的目标pH为5.0-6.5,并且其中达托霉素固体制剂的重构时间与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了60%-96%。

[0115] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,并且根据本公开的水性制剂在干燥前的目标pH为5.0-6.5,并且其中达托霉素固体制剂的重构时间与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了80%-96%。

[0116] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,并且根据本公开的水性制剂在干燥前的目标pH为5.0-6.5。

[0117] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-异亮氨酸,并且根据本公开的水性制剂在干燥前的目标pH为5.0-6.5。

[0118] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-异亮氨酸,L-异亮氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为5.0-6.5。

[0119] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-异亮氨酸,L-异亮氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为5.0-6.5。

[0120] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-缬氨酸,并且根据本公开的水性制剂在干燥前的目标pH为5.0-6.5。

[0121] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-缬氨酸,L-缬氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为5.0-6.5。

[0122] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-缬氨酸,L-缬氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH为5.0-6.5。

[0123] 在一方面中,根据本公开的水性制剂在干燥之前的目标pH为5.0-6.5,并且达托霉素固体制剂的改进重构时间为150秒或更短。

[0124] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.5%w/V或更少的用于减少重构时间的赋形剂,根据本公开的水性制剂在干燥前的目标pH为5.0-6.5,并且达托霉素固体制剂的改进重构时间为150秒或更少。

[0125] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的用于减少重构时间的赋形剂,根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-6.5,并且达托霉素固体制剂的改进重构时间为150秒或更少。

[0126] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的用于减少重构时间的赋形剂,根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH为5.0-6.5,并且达托霉素固体制剂的改进重构时间为120秒或更少。

[0127] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-Ile,根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-6.5,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为90秒或更少。

[0128] 在一方面中,根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH为5.0-6.4。

[0129] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,并且根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-6.4。

[0130] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,而根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-6.4,并且其中达托霉素固体制剂的重构时间与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了60%-96%。

[0131] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,而根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-6.4,并且其中达托霉素固体制剂的重构时间与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了80%-96%。

[0132] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,并且根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-6.4。

[0133] 在一方面中,根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH为5.0-6.2。

[0134] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,并且根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-6.2。

[0135] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,而根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-6.2,并且其中达托霉素固体制剂的重构时间与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了80%-96%。

[0136] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-异亮氨酸,并且根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-6.2。

[0137] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-异亮氨酸,L-异亮氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为5.0-6.2。

[0138] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-异亮氨酸,L-异亮氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为5.0-6.2。

[0139] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-缬氨酸,并且根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-6.2。

[0140] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-缬氨酸,L-缬氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为5.0-6.2。

[0141] 在一方面中,根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH为5.0-6.2,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为150秒或更短。

[0142] 在一方面中,根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH为5.4-6.2,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为120秒或更短。

[0143] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-6.2,并且固体达托霉素制剂的改进重构

时间为150秒或更少。

[0144] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.4-6.2,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为120秒或更短。

[0145] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-6.2,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为150秒或更少。

[0146] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.4-6.2,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为120秒或更短。

[0147] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-6.2,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为90秒或更少。

[0148] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-异亮氨酸,根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-6.2,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为120秒或更少。

[0149] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-异亮氨酸,L-异亮氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-6.2,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为120秒或更短。

[0150] 在本公开的一个方面中,根据本公开的制剂干燥之前的目标pH为5.0-7.0。

[0151] 在本公开的一个方面中,根据本公开的制剂干燥之前的目标pH为5.0-6.7。

[0152] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,并且根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-7.0。

[0153] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,而根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-7.0,并且其中达托霉素固体制剂的重构时间与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了60%-96%。

[0154] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,而根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-7.0,并且其中达托霉素固体制剂的重构时间与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了80%-96%。

[0155] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,并且根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-7.0。

[0156] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-异亮氨酸,并且根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-7.0。

[0157] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-异亮氨酸,L-异亮氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为5.0-7.0。

[0158] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-异亮氨酸,L-异亮氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为5.0-7。

[0159] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-缬氨酸,并且根据本

公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-7.0。

[0160] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-缬氨酸,L-缬氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为5.0-7.0。

[0161] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-缬氨酸,L-缬氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为5.0-7.0。

[0162] 在一方面中,根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH为5.0-7.0,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为150秒或更短。

[0163] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.5%w/V或更少的用于减少重构时间的赋形剂,根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-7.0,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为150秒或更少。

[0164] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的用于减少重构时间的赋形剂,根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.0-7.0,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为150秒或更少。

[0165] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的用于减少重构时间的赋形剂,根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH为5.0-7.0,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为120秒或更少。

[0166] 在本公开的一个方面,根据本公开的制剂干燥之前的目标pH为6-7。

[0167] 在本公开的一个方面,根据本公开的制剂干燥之前的目标pH为5.8-6.5。

[0168] 在本公开的一个方面,根据本公开的制剂干燥之前的目标pH为5.8-6.4。

[0169] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,并且根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.8-6.5。

[0170] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,而根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.8-6.5,并且其中达托霉素固体制剂的重构时间与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了60%-96%。

[0171] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,而根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.8-6.5,并且其中达托霉素固体制剂的重构时间与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了80%-96%。

[0172] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的至少一种支链脂族氨基酸,并且根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.8-6.5。

[0173] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-异亮氨酸,并且根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.8-6.5。

[0174] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-异亮氨酸,L-异亮氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为5.8-6.5。

[0175] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-异亮氨酸,L-异亮氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为5.8-6.5。

[0176] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-缬氨酸,并且根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.8-6.5。

[0177] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-缬氨酸,L-缬氨酸与

达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为5.8-6.5。

[0178] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-缬氨酸,L-缬氨酸与达托霉素的摩尔比为1:1,并且根据本公开的水性制剂干燥之前的目标pH值为5.8-6.5。

[0179] 在一方面中,根据本公开的水性制剂在干燥之前的目标pH为5.8-6.5,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为150秒或更短。

[0180] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含2.5%w/V或更少的用于减少重构时间的赋形剂,根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.8-6.5,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为150秒或更少。

[0181] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的用于减少重构时间的赋形剂,根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.8-6.5,并且固体达托霉素制剂的的改进重构时间为150秒或更少。

[0182] 在一个方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的用于减少重构时间的赋形剂,根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.8-6.5,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为120秒或更少。

[0183] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-Ile,根据本公开的水性制剂干燥前的目标pH为5.8-6.5,并且固体达托霉素制剂的改进重构时间为90秒或更少。

[0184] 本文使用的所有数字均由术语“约”修饰。这意味着每个数字都包括微小的变化,定义为该数字的±10%。

[0185] 如本文所用,术语“目标pH值”定义为所讨论的数值或范围的±0.1。

[0186] “pH”是室温下溶液中氢离子活度的常规测量单位,除非另有温度规定。

[0187] 在一方面中,根据本公开的制剂干燥之前的目标pH为6.0-6.5。

[0188] 在一方面中,根据本公开的制剂干燥之前的目标pH为4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0。在一方面中,根据本公开的制剂干燥之前的目标pH为6.2。

[0189] 如本文所用,“水性组合物”或“水溶液”是指水为主要溶剂(等于或高于50% V/V)的任何溶液。水溶液包括,但不限于,包含50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%或99%V/V水的溶液。水溶液能够包含药用有机溶剂,如乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇(PEG 200.PEG 300.PEG 400.20PEG 600.PEG 4000等)。水溶液可以包含50%V/V或更少的药用有机溶剂。

[0190] 众所周知,市场上的干燥达托霉素产品(即,Cubist RLD)在2-8℃冷藏条件下是稳定的。在本公开的一个方面中,包含支链脂族氨基酸作为赋形剂以减少重构时间的固体达托霉素制剂在冷藏条件下可以具有与市场上的干燥达托霉素产品(即,Cubist RLD)相当的稳定性。在一方面中,包含支链脂族氨基酸作为赋形剂以减少重构时间的固体达托霉素制剂在冷藏条件下可以具有与不具有任何用于减少重构时间的赋形剂的相同达托霉素制剂相当的稳定性。

[0191] 在本公开的达托霉素制剂在高于2-8℃的温度下储存的情况下,可能需要添加“用于稳定的赋形剂”。如本文所用的表述“用于稳定的赋形剂”应该理解为是指能够在高于冷藏温度条件的温度条件下提供稳定达托霉素制剂的赋形剂。

[0192] 在一个方面中,该制剂还可以包括至少一种用于稳定的赋形剂。

[0193] 在一个方面中,该制剂可以还包括至少一种用于在室温条件下稳定固体制剂的赋形剂。

[0194] 在一个方面中,用于稳定的赋形剂能够选自糖、糖醇、氨基糖、有机溶剂、二价阳离子或环糊精或其药用盐或衍生物。

[0195] 在一个方面中,本公开的制剂包含用于稳定的赋形剂,其选自非还原糖,如蔗糖、海藻糖、麦芽糖。

[0196] 在一方面中,本公开的制剂可以包括二价阳离子,如钠、钙、镁或钾。在本公开的一个方面中,本公开的制剂可以包括钙,其能够选自氯化钙($CaCl_2$)、氯化钙二水合物、氯化钙六水合物、柠檬酸钙、Ca-α-D-七葡萄糖酸盐或乙酸钙。

[0197] 在本公开的一个方面中,所包含的钙源与达托霉素的摩尔比为0.5:1-3:1,如0.5:1、1:1、2:1或3:1。

[0198] 在一方面中,本公开的固体达托霉素制剂可以包括至少一种用于稳定的赋形剂,其选自除了支链脂族氨基酸之外的氨基酸。在一方面中,本公开的固体达托霉素制剂的至少一种用于稳定的赋形剂可以包括丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、组氨酸、甘氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或其药用盐或衍生物。

[0199] 在一方面中,本公开的固体达托霉素制剂可以包括至少一种选自精氨酸或组氨酸的稳定用赋形剂。

[0200] 在一方面中,制剂至少包含精氨酸、其药用盐或衍生物。在一方面中,制剂还包含组氨酸、其药用盐或衍生物。在一方面中,制剂还包含组氨酸盐酸盐。

[0201] 在一方面中,达托霉素制剂还包括精氨酸和组氨酸、其药用盐或其衍生物。

[0202] 在一方面中,所包含的至少一种用于稳定的赋形剂与达托霉素的摩尔比为1:1-5:1。在一方面中,所包含的至少一种用于稳定的赋形剂与达托霉素的摩尔比为1:1、2:1、3:1、4:1、5:1。

[0203] 在一方面中,所包含的至少一种用于稳定的赋形剂与达托霉素的摩尔比为3:1-5:1。

[0204] 在一个方面中,达托霉素制剂还包括精氨酸和组氨酸、其药用盐或衍生物,其中达托霉素与赋形剂的摩尔比Dapt:Arg:His为1:1:1-1:5:5。

[0205] 在一个方面中,达托霉素固体制剂包含含有选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和至少一种选自精氨酸和组氨酸、其药用盐或衍生物的用于稳定的赋形剂。

[0206] 在一个方面中,达托霉素固体制剂包含选自异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和至少一种选自精氨酸和组氨酸、其药用盐或其衍生物的用于稳定的赋形剂。

[0207] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含选自亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和至少一种选自精氨酸和组氨酸、其药用盐或衍生物的用于稳定的赋形剂。

[0208] 在一个方面中,达托霉素固体制剂包含选自异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和两种用于稳定并且其中用于稳定的第一赋形剂是精氨酸而用于稳定的第二赋形剂是组氨酸或其药用盐或衍生物的赋形剂。

[0209] 在一个方面中,达托霉素固体制剂包含选自异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与赋形剂的摩尔比Dapt:

Ile:Arg:His为1:0.5:1:1-1:3:5:5。

[0210] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含选自异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3。

[0211] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含选自缬氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Val:Arg:His为1:1:1:1-1:3:5:5。

[0212] 在一个方面中,达托霉素固体制剂包含选自缬氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Val:Arg:His为1:1:5:3。

[0213] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含选自缬氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Val:Arg:His为1:3:5:3。

[0214] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含选自异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:4:3。

[0215] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含选自异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:3:4:3。

[0216] 在一方面中,具有改进的重构时间的达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的用于减少重构时间的赋形剂和用于稳定的赋形剂,并且其中改进的重构时间表现为重构时间与包含如本文公开的用于稳定的赋形剂但不包含选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的用于改进的重构时间的赋形剂的相同固体达托霉素制剂的重构时间相比缩短25%或更多。

[0217] 在一方面中,具有改进的重构时间的达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,并且其中改进的重构时间表现为重构时间与包含选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂但不包含选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂的相同固体达托霉素制剂的重构时间相比缩短了50%或更多。

[0218] 在一方面中,具有改进的重构时间的达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:0.5:1:1-1:3:5:5,其中改进的重构时间表现为重构时间与不包含L-异亮氨酸的相同固体达托霉素制剂的重构时间相比缩短了75%或更多。

[0219] 在一方面中,具有改进的重构时间的达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3,其中改进的重构时间表现为重构时间与包含选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂而达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Arg:His为1:5:3但不包含L-异亮氨酸的相同固体达托霉素制剂的重构时间相比缩短了

75％或更多。

[0220] 在一方面中,具有改进的重构时间的达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3,其中改进的重构时间表现为重构时间与由选自精氨酸和组氨酸的稳定用赋形剂组成而达托霉素与所述赋形剂摩尔比Dapt:Arg:His为1:5:3的固体达托霉素制剂的重构时间相比缩短了70％或更多。

[0221] 在一方面中,具有改进的重构时间的500mg达托霉素的固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3,其中改进的重构时间表现为与由选自精氨酸和组氨酸的稳定用赋形剂组成而达托霉素与所述赋形剂摩尔比Dapt:Arg:His为1:5:3的固体达托霉素制剂的重构时间相比并且在受控室温(即,20-25℃)下在10mL注射用水中进行两种制剂重构时重构时间缩短了70％或更多。

[0222] 在一方面中,具有改进的重构时间的达托霉素的固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:3:5:3,其中改进的重构时间表现为重构时间与包含选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂而其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Arg:His为1:5:3但不包含L-异亮氨酸的相同固体达托霉素制剂的重构时间相比缩短了75％或更多。

[0223] 在一方面中,具有的改进重构时间的达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比为Dapt:Ile:Arg:His 1:3:5:3,并且其中改进的重构时间表现为重构时间与由选自精氨酸和组氨酸的稳定用赋形剂组成而其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Arg:His为1:5:3的固体达托霉素制剂的重构时间相比缩短了70％或更多。

[0224] 在一方面中,具有改进的重构时间的达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:4:3,其中改进的重构时间表现为重构时间与包含选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂并且其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Arg:His为1:4:3而不包含L-异亮氨酸的相同固体达托霉素制剂的重构时间相比缩短了80％或更多。

[0225] 除非另有说明,否则应该注意的是,本文提及的所有重构时间比较结果均使用相同条件如温度条件、重构剂和重构剂体积而获得。

[0226] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含异亮氨酸、精氨酸和组氨酸,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3,并且其中在受控室温(即,20-25℃)下500mg固体达托霉素制剂在10mL注射用水中的重构时间为50秒或更短。

[0227] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含异亮氨酸、精氨酸和组氨酸,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3,并且其中在受控室温(即,20-25℃)下500mg固体达托霉素制剂在10mL注射用水中的重构时间为50秒或更短。

[0228] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含异亮氨酸、精氨酸和组氨酸,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3,并且其中在受控室温(即,20-25℃)下,

500mg固体达托霉素制剂在10mL注射用水中的重构时间为45秒或更短。

[0229] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含异亮氨酸、精氨酸和组氨酸,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3,并且其中在受控室温(即20-25℃)下,500mg固体达托霉素制剂在10mL 0.9%氯化钠中的重构时间为45秒或更短。

[0230] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含异亮氨酸、精氨酸和组氨酸,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3,并且其中在受控室温(即,20-25℃)下,350mg固体达托霉素制剂在7mL注射用水中的重构时间为60秒或更短。

[0231] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含异亮氨酸、精氨酸和组氨酸,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3,其中在受控室温(即,20-25℃)下,3.5g固体达托霉素制剂在70mL注射用水中的重构时间为90秒或更短。

[0232] 在一方面中,达托霉素固体制剂包含异亮氨酸、精氨酸和组氨酸,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:4:3,并且其中在受控室温(即,20-25℃)下,500mg固体达托霉素制剂在10mL注射用水中的重构时间为40秒或更短。

[0233] 在一方面中,达托霉素制剂干燥前包含10%w/V的达托霉素、0.8%w/V的L-异亮氨酸、2.9%的组氨酸和5.4%的精氨酸,并且干燥后的重构时间为45秒或更短。

[0234] 在一方面中,达托霉素固体制剂可以储存在冷藏条件如2-8℃下。

[0235] 在一个方面中,包含用于稳定的赋形剂的达托霉素固体制剂可以实现优异的稳定性,而不受温度和湿度的影响,因此它可以长期储存,易于制备注射用制剂,并且在制造过程中不受温度和湿度影响而分解。

[0236] 在一方面中,本文提供的制剂能够在室温(25℃)、低于室温,如20℃、15℃、10℃的温度和如2-8℃的冷藏条件下储存。

[0237] 如本文所用,“稳定的”定义为在典型储存条件下预定时间段后通过HPLC分析测定的总杂质形成增加不超过10%,或通过HPLC分析测定的每种单独杂质形成增加不超过5%。

[0238] 例如,稳定的或稳定化的制剂能够是预定时间后总杂质形成具有不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%的增加的那些。

[0239] 在本公开的一个方面中,达托霉素的重构制剂在2-8℃下可以稳定至少4天。在本公开的一个方面中,达托霉素的重构制剂在室温条件下可以稳定至少48小时。

[0240] 根据本公开,所公开的达托霉素固体制剂在典型储存条件的过程内,包括在冷藏条件如2-8℃下7天(1周)、14天(2周)、30天(1个月)、60天(2个月)、150天(5个月)、180天(6个月)、12个月(1年)和更长的时间段内是稳定的。

[0241] 根据本公开,所公开的包含用于稳定的赋形剂的达托霉素固体制剂在典型储存条件的过程内,包括在25℃的温度(室温),低于室温的温度下7天(1周)、14天(2周)、30天(1月)、60天(2个月)、150天(5个月)、180天(6个月)、12个月(1年)和更长的时间段内是稳定的。

[0242] 在一方面中,本公开的固体制剂可以在室温,如25℃下储存一段预定的时间。

[0243] 在一方面中,在干燥之前或重构期间使用的合适pH调节剂是盐酸或氢氧化钠。

[0244] 不受上述约束,本公开所属领域的普通技术人员已知和常用的其他pH调节剂也包括于本文中。

[0245] 在一个方面中,达托霉素固体制剂可以还包括选自抗氧化剂、表面活性剂、脂质、

络合剂、防腐剂、填充剂(bulking agent)、缓冲剂、稀释剂、运载体(vehicle)、增溶剂和粘合剂等的其他赋形剂。关于赋形剂,如在本文中所用,“药用”是指它们适用于制备药物组合物,该药物组合物通常是无毒的,并且在生物学上或其他方面都不是非所需的,而且它们不会导致所讨论药物的药理学活性不可接受地损失,并且可接受用于治疗人类和/或动物。

[0246] 本公开的固体制剂可以通过用于重构的已知溶液进行重构。

[0247] 本文感兴趣的“重构溶液”是药用的那些;对人体给药安全无毒,并且与稀释制剂的制备相容。

[0248] 本文所述的制剂可以进一步稀释以根据本公开达到较低的治疗有效浓度。

[0249] 适用于重构和稀释的示例性溶液包括无菌注射用水、无菌盐水溶液和乳酸化林格氏(Ruinger's)注射液。

[0250] 例如,在稀释制剂的典型制备中,能够无菌抽取所需治疗有效剂量需要的合适体积的重构制剂,并转移到合适溶液如0.225%、0.45%或0.9%氯化钠,或注射用无菌水,或乳酸林格氏注射液的输液袋中,并通过合适的给药途径给药于患者。

[0251] 固体达托霉素的重构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0.5-500mg/mL、20-400mg/mL、50-300mg/mL的浓度,如0.5mg/mL、1mg/mL、3mg/mL、5mg/mL、8mg/mL、10mg/mL、15mg/mL、20mg/mL、23mg/mL、25mg/mL、30mg/mL、33mg/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。

[0252] 本文所用的达托霉素化合物的“治疗有效量”或“治疗有效浓度”是指重构达托霉素给药于患者足以产生对正在治疗疾病的一种或多种症状的治疗反应的量。

[0253] 本公开的重构溶液具有可以在5.5-7之间变化的pH值。

[0254] 本文所述的达托霉素固体制剂能够通过注射给药,例如,皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、颅内或通过静脉内输注给药。

[0255] 在一方面中,组合物通过以下工艺方法制备:将达托霉素溶液和至少一种支链脂族氨基酸混合,用合适的pH调节剂将该溶液的pH调节至4-9,和冻干或喷雾干燥或流化床干燥该组合物。

[0256] 在一方面中,组合物通过将达托霉素溶液和至少一种支链脂族氨基酸混合,调节该溶液pH值的工艺方法而制备。在一方面中,用合适的pH调节剂将pH从5调节至6.5,并冻干或喷雾干燥或流化床干燥该组合物。

[0257] 在一方面中,组合物通过以下工艺方法制备:将达托霉素溶液和至少一种支链脂族氨基酸混合,用合适的pH调节剂将该溶液pH调节至4.5-7,和冻干或喷雾干燥或流化床干燥该组合物。

[0258] 在一方面中,达托霉素固体制剂通过冻干包含至少一种选自支链脂族氨基酸的赋形剂并且其中液体达托霉素溶液具有5.8-6.5的目标pH的达托霉素水溶液而制备。

[0259] 在一方面中,达托霉素固体制剂通过冻干包含至少一种选自支链脂族氨基酸的赋形剂并且其中液体达托霉素溶液pH为6.2的液体达托霉素水溶液而制备。

[0260] 本公开还提供一种改进达托霉素固体制剂重构时间的方法,其中该方法包括混合

达托霉素和至少一种支链脂族氨基酸的溶液并干燥该组合物的步骤。

[0261] 本公开还提供一种改进达托霉素固体制剂重构时间的方法,其中该方法包括混合达托霉素和L-异亮氨酸的溶液并干燥该组合物的步骤。

[0262] 在一个方面中,提供了用于减少达托霉素固体制剂重构时间的方法,其中该方法包括混合达托霉素和L-异亮氨酸的溶液,其中L-异亮氨酸的浓度为1%w/V或更小,并干燥该组合物的步骤。

[0263] 在一方面中,提供了用于减少达托霉素固体制剂重构时间的方法,其中该方法包括混合达托霉素和L-异亮氨酸的溶液,其中L-异亮氨酸的浓度为0.8%w/V,和干燥该组合物的步骤。

[0264] 本公开范围内还有如本文所公开的达托霉素药物制剂用于治疗由革兰氏阳性菌引起的疾病如复杂皮肤和软组织感染(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。

[0265] 这些用途包括向患者给药治疗有效量的根据本公开的制剂或向患者给药治疗有效量的由本公开的药物制剂制备的制剂。例如,本公开包括给药药学有效量的重构溶液和可选进一步稀释的根据本公开的固体药用制剂的溶液。

[0266] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。

[0267] 以下实施例仅以举例说明的方式提供,不应该解释为限制本公开的范围。

[0268] 方法

[0269] 根据本公开的组合物通过如下进行制备:提供达托霉素和至少一种用于缩短重构时间的赋形剂的液体溶液,用合适的pH调节剂将此溶液的pH调节至所需的pH,将此溶液转移到小瓶中而达到每瓶所需的达托霉素量和冻干。

[0270] 冻干后,通过HPLC测定杂质的初始时间点水平,而随后将小瓶载入不同储存条件,如60℃、25℃/60% RH和40℃/75% RH下的稳定室内。

[0271] 在冻干(初始)之后测量重构时间,其中用10.0mL WFI重构小瓶。

[0272] 为了测定根据本公开的制剂中达托霉素的杂质形成水平和稳定性,在不同时间点,例如,45小时、1个月、2个月等从稳定性室取出小瓶并通过HPLC进行分析。

[0273] 使用本领域已知的技术,如HPLC技术,包括如WO2011063419中公开的HPLC而对本公开的制剂进行分析。

[0274] 使用的缩写列表:

[0275] DAP -达托霉素

[0276] RH -相对湿度

[0277] WFI -注射用水

[0278] D -天

[0279] M -月

[0280] W -周

[0281] Arg -精氨酸

[0282] His -组氨酸

[0283] Ile -异亮氨酸

[0284] Leu -亮氨酸

[0285] Val -缬氨酸

[0286] TP_n -在不同的储存条件如25℃/60% RH、40℃/75% RH

[0287] 和60℃下通过HPLC测定的不同于初始的时间点，

[0288] 例如:45小时、1个月、2个月等的时间点的总杂质值

[0289] Δ-计算的总杂质增加:△总杂质(%)＝TP_n下的总杂质值(%)-总杂质初始值(%)

[0290] 总杂质%-使用面积百分比方法计算:

[0291] 与色谱图中所有样品相关峰的总面积Σ(As)i相比,分析物水平测定值As，

[0292] As的面积%＝[As/Σ(As)i]×100

[0293] 实施例1

[0294] 将达托霉素(10.423g,在97.7%的达托霉素和1.8%的水含量的无水基础上进行测定)添加到包含重构用赋形剂的WFI溶液中。摩尔比从达托霉素与重构用赋形剂的摩尔比1:0.5变化至1:3,如1:0.5、1:1和1:3。在一些制剂中,还添加了用于稳定的赋形剂。

[0295] 然后使用磁力搅拌器搅拌内容物。使用6M HCl和/或1M NaOH溶液将pH调节至6.2。然后将溶液转移到体积计量烧瓶中,加入WFI至体积为100mL。

[0296] 溶液进行混合以确保均匀,通过0.2μm过滤器过滤,转移到小瓶中并冻干。

[0297] 表1a中所示的重构时间是指在受控室温(20-25℃)下,500mg冻干达托霉素溶解于10mL 0.9%氯化钠中所需的时间。给出的是RLD(Cubicin)相对于Xellia内部开发的达托霉素仿制药产品(generic product)相对于本公开的各种制剂的重构时间比较。Xellia内部开发的达托霉素仿制药产品不包含根据本公开用于减少重构的赋形剂并且其储存于冷藏条件下。如表1a中所示的重构时间是在相同条件下对每种制剂的几个样品测量的最大重构时间。

[0298] 表1a.500mg达托霉素制剂采用10mL 0.9%氯化钠的重构时间

[0299]

制剂 与用于减少重构时间的赋形剂的摩尔比	重构时间 min:sec
DAP Cubicin RLD 1:0	15:34
DAP Xellia 500 mg 1:0	13:38
DAP:Ile = 1:0.5	1:21
DAP: Ile = 1:1	2:00
DAP:Ile = 1:3	2:28
DAP:Leu = 1:1.5	1:52
DAP:Val = 1:3	1.02

[0300]

制剂 与用于减少重构时间的赋形剂的摩尔比	重构时间 min:sec
Dap:Val = 1:1	1:38
DAP: L-His: L-Arg : Ile = 1:3:4:1	0:35
DAP: L-His: L-Arg : Ile = 1:3:5:1	0:50

[0301] 从表1a可见的是,相对于市场上的达托霉素制剂的比较重构时间,包含支链脂族氨基酸的固体制剂具有减少的重构时间。根据表1a,表中的达托霉素制剂的重构时间减少82%-96%。

[0302] 表1b中所示的重构时间是指在受控室温(20-25℃)下,500mg冻干达托霉素溶解于10mL注射用水中所需的时间。给出的是具有用于稳定性的赋形剂和具有或不具有用于减少重构时间的赋形剂的达托霉素制剂的比较重构时间。如表1a中所示的重构时间是在相同条件下针对每种制剂的几个样品测量的最大重构。

[0303] 表1b.500mg达托霉素在10mL WFI中的重构时间

[0304]

制剂 摩尔比	重构时间
DAP: L-His: L-Arg = 1:3:5	3:10
DAP: L-His: L-Arg = 1:3:4	3:15
DAP: L-His: L-Arg: Ile = 1:3:5:3	0:40
DAP: L-His: L-Arg : Ile = 1:3:5:1	0:45
DAP: L-His: L-Arg : Ile = 1:3:4:1	0:35

[0305] 从表1b可见,相对于不含Ile的相同制剂,包含Ile的固体制剂的重构时间减少76%或甚至82%。

[0306] 实施例2

[0307] 将达托霉素(10.423g,在97.7%达托霉素和1.8%水含量的无水基础上进行分析测定)添加到包含用于重构的赋形剂的WFI溶液中。摩尔比从达托霉素与重构用赋形剂的摩尔比1:0.5变化至1:1.5,如1:0.5、1:1和1:1.5。

[0308] 然后使用磁力搅拌器搅拌内容物。表中显示的pH值使用6M HCl溶液调节。然后将溶液转移到体积计量烧瓶中,加入WFI至体积为100mL。

[0309] 溶液进行混合以确保均匀,通过0.2μm过滤器过滤,转移到小瓶中并冻干。

[0310] 表2a和2b中所示的重构时间是指在受控室温(20-25℃)下,500mg冻干达托霉素溶

解于10mL注射用水(表2a)和0.9% NaCl(表2b)中所需的时间。给出的是本公开的各种制剂在5.0-5.8的pH范围内的比较重构时间。如表2a和2b中所示的重构时间是在相同条件下对每种制剂的几个样品测量的最大重构时间。

[0311] 表2.500mg达托霉素在10mL WFI中的重构时间

[0312]

制剂 摩尔比	组合物干燥前的pH	重构时间
DAP: L-Val = 1:1	5.8	1:43
DAP: L-Val = 1:1	5.4	1:05
DAP: L-Leu = 1:1.5	5.8	1:28
DAP: L-Ile = 1:0.5	5.8	1:16
DAP: L-Ile = 1:1	5.4	1:30
DAP:L-Val = 1:1	5.0	2:10

[0313] 表2b.500mg达托霉素在10mL 0.9% NaCl中的重构时间

[0314]

制剂 摩尔比	组合物干燥前的pH	重构时间
DAP: L-Ile = 1:1	5.4	1:45
DAP:L-Val = 1:1	5.0	1:50

[0315] 实施例3

[0316] 将达托霉素(10.423g,在97.7%达托霉素和1.8%水含量的无水基础上进行测定)添加到包含用于重构的赋形剂的WFI溶液中。添加精氨酸和组氨酸作为在室温条件下稳定制剂的赋形剂。

[0317] 然后使用磁力搅拌器搅拌内容物。使用6M HCl和/或1M NaOH溶液调节pH。然后将溶液转移到体积计量烧瓶中,加入WFI至体积100mL。

[0318] 溶液进行混合以确保均匀,通过0.2μm过滤器过滤,转移到小瓶中并冻干。

[0319] 表3a中所示的重构时间是指表3a中指定重量的冻干达托霉素在受控室温(20-25℃)下溶解所需的时间。如表3a所示的重构时间是在相同条件下对每种制剂几个样品测量的最大重构时间。

[0320] 表3a.不同量的达托霉素在WFI中的重构时间

[0321]

制剂 摩尔比	组合物干燥前的pH	重构试剂体积	达托霉素制剂量	重构时间
DAP:L-His:L-Arg:Ile = 1:3:5:1	6.2	7ml	350 mg	0:57
DAP:L-His:L-Arg:Ile = 1:3:5:1	6.2	70ml	3.5 g	1:30

[0322] 表3b.储存期间的重构时间

[0323]

制剂 摩尔比	组合物干燥前的pH	重构的时间点	重构时间
DAP:L-His:L-Arg:Ile = 1:3:5:1	6.3	起始	0:43
	6.3	1 个月	0:30
	6.4	2 个月	0:25

[0324] 表3b所示的重构时间是指在受控室温下,350mg冻干达托霉素溶液在开始时和在相同温度条件下储存一定时间后溶解于7mL注射用水中所需的时间。如表3b所示的重构时间是在相同条件下对每种制剂的几个样品测量的最大重构时间。

[0325] 实施例4-达托霉素固体制剂在冷藏条件下的稳定性

[0326] 通过将达托霉素添加到包含用于重构的赋形剂的WFI溶液中而制备达托霉素固体制剂。摩尔比从达托霉素与用于重构的赋形剂的摩尔比1:0.5变化至1:3,如1:0.5、1:1和1:3。

[0327] 使用磁力搅拌器搅拌内容物。使用6M HCl和/或1M NaOH溶液将pH值调节至5.0-6.5的各种pH值。将溶液转移到体积计量烧瓶中,加入WFI至体积100mL。

[0328] 溶液进行混合以确保均匀,通过0.2μm过滤器过滤,转移到小瓶中并冻干。

[0329] 然后将冻干制剂储存于2-8℃下并在各时间点,如1个月、2个月、3个月、6个月、12个月等测定稳定性。

[0330] 据预期,制剂在2-8℃下能够稳定3个月和6个月,并且这能够推导指示制剂保持稳定或稳定化最长达约24个月。

[0331] 实施例5

[0332] 以下编号的条款代表包含活性组分的液体药物制剂的实施方式。

[0333] 第1款.一种达托霉素固体药物制剂,其包含至少一种支链脂族氨基酸或其药用盐或衍生物。

[0334] 第2款.根据第1款的所述达托霉素固体药物制剂,其中至少一种支链脂族氨基酸是用于改进重构时间的赋形剂,并且其中所述支链脂族氨基酸包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸。

[0335] 第3款.根据第1和2款的所述达托霉素固体药物制剂,其中所述制剂具有改进的重构时间。

[0336] 第4款.根据第2款的所述达托霉素固体制剂,其中至少一种支链脂族氨基酸选自L-亮氨酸、L-异亮氨酸和L-缬氨酸。

[0337] 第5款.根据第4款的所述达托霉素固体制剂,其中至少一个支链脂族氨基酸是L-异亮氨酸。

[0338] 第6款.根据第4款的所述达托霉素固体制剂,其中至少一个支链脂族氨基酸是L-缬氨酸。

[0339] 第7款.根据第4款的所述达托霉素固体制剂,其中至少一个支链脂族氨基酸是L-亮氨酸。

[0340] 第8款.根据第1-7项款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中所述支链脂族氨基酸在干燥前以2.5%w/V或更少的量包含于制剂中。

[0341] 第9款.根据第1-7款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中制剂在干燥之前包含1%w/V或更少的量的支链脂族氨基酸。

[0342] 第10款.根据第5款的所述达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前包含10%w/V的达托霉素和0.8%w/V的L-异亮氨酸。

[0343] 第11款.根据第1-10款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前的pH为4.5-9。

[0344] 第12款.根据第1-10款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前的pH为4.5-7.0。

[0345] 第13款.根据第1-10款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前的pH为5.0-6.2。

[0346] 第14款.根据第1-10款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前的pH为6.2。

[0347] 第14款.根据第1-10款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前的pH为5.8-6.5。

[0348] 第16款.根据第1-10款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前的pH为5.0-6.5。

[0349] 第17款.根据第1-16款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中在达托霉素固体制剂中包含至少一种以与达托霉素的摩尔比为0.5:1-5:1的支链脂族氨基酸。

[0350] 第18款.根据第1-16款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中在达托霉素固体制剂中包含至少一种以与达托霉素的摩尔比为1:1-3:1的支链脂族氨基酸。

[0351] 第19款.根据第1-16款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中在达托霉素固体制剂中包含至少一种以与达托霉素的摩尔比为1:1的支链脂族氨基酸。

[0352] 第20款.根据第1-19款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中所述制剂的重构时间小于120秒。

[0353] 第21款.根据第1-19款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前的pH为5.0-6.2,并且其中制剂的重构时间小于120秒。

[0354] 第22款.根据第1-19款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中在受控室温下500mg固体药物达托霉素制剂在10mL 0.9%氯化钠中的重构时间小于120秒。

[0355] 第23款.根据第1-19款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前的pH为4.5-7.0,其中在受控室温下500mg固体药物达托霉素制剂在10mL注射用水中的重构时间少于120秒。

[0356] 第24款.根据第1-19款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前的pH为5.0-6.2,其中在受控室温下500mg固体药物达托霉素制剂在10mL注射用水中的重构时间少于120秒。

[0357] 第25款.根据第1-19款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中改进的重构时间表现为重构时间与Cubicin RLD的重构时间相比缩小60%-96%。

[0358] 第26款.根据第1-19款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中改进的重构时间表现为重构时间与Cubicin RLD的重构时间相比缩小80%-96%。

[0359] 第27款.根据第1-26款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中制剂在2-8℃下稳定一段预定的时间。

[0360] 第28款.根据第1-19款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其包含至少一种用于稳定的赋形剂。

[0361] 第29款:根据第28款的所述达托霉素固体制剂,其中包含至少一种用于稳定的赋形剂的制剂在室温条件下稳定一段预定的时间。

[0362] 第30款.根据第27或29款的所述达托霉素固体制剂,其中预定的时间段包括7天(1周)、14天(2周)、30天(1个月)、60天(2个月)、150天(5个月)、180天(6个月)、12个月(1年)或更长。

[0363] 第31款.根据第30款的所述达托霉素固体制剂,其中预定的时间段为6个月。

[0364] 第32款.根据第29款的所述达托霉素固体制剂,其中至少一种用于稳定的赋形剂包括丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、组氨酸、甘氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、曲氨酸(Treonine)、色氨酸、酪氨酸或其药用盐或其衍生物。

[0365] 第33款.根据第32款的所述达托霉素固体制剂,其中至少一种氨基酸选自精氨酸和组氨酸、其药用盐或衍生物。

[0366] 第34款.根据第32和32款的所述达托霉素固体制剂,其中制剂包含两种用于稳定的赋形剂,并且其中第一种用于稳定的赋形剂是精氨酸,而第二种用于稳定的赋形剂是组氨酸或其药用盐或衍生物。

[0367] 第35款.根据第28-34款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中用于稳定的赋形剂与达托霉素的摩尔比为3:1-5:1。

[0368] 第36款.根据第32-34款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自异亮氨酸的作为改进重构时间的赋形剂的支链脂族氨基酸和至少一种选自精氨酸和组氨酸、其药用盐或衍生物的稳定用赋形剂。

[0369] 第37款.根据第32-34款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和两种用于稳定的赋形剂,并且其中用于稳定的第一赋形剂是精氨酸并且用于稳定的第二赋形剂是组氨酸或其药用盐或衍生物。

[0370] 第38款.根据第32-34款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自缬氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和两种用于稳定的赋形剂,并且其中用于稳定的第一赋形剂是精氨酸并且用于稳定的第二赋形剂是组氨酸或其药用盐或衍生物。

[0371] 第39款.根据第32或36款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和两种选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:0.5:1:1-1:3:5:5。

[0372] 第40款.根据第32或36款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和两种选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3。

[0373] 第41款.根据第32或36款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和两种选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:4:3。

[0374] 第42款.根据第32-36款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3,并且其中在受控室温下,500mg达托霉素固体制剂在10mL注射用水中的重构时间为50秒或更短。

[0375] 第43款.根据第32-36款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3,其中在受控室温下,350mg达托霉素固体制剂在7mL注射用水中的重构时间为60秒或更短。

[0376] 第44款:根据第32-36款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3,其中在受控室温下,3500mg达托霉素固体制剂在70mL注射用水中的重构时间为90秒或更短。

[0377] 第45款.根据第32-36款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:4:3,其中在受控室温下,500mg达托霉素固体制剂在10mL注射用水中的重构时间为50秒或更短。

[0378] 第46款:根据第18-23款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3并且具有改进的重构时间,其中改进的重构时间表现为重构时间与包含选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂并且其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Arg:His为1:5:3而不含L-异亮氨酸的相同固体达托霉素制剂的重构时间相比缩短75%或更多。

[0379] 第47项:根据第32-36款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂和选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂,其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:1:5:3并具有改进的重构时间,其中改进的重构时间表现为重构时间与由选自精氨酸和组氨酸的用于稳定的赋形剂构成并且其中达托霉素与所述赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:5:3的固体达托霉素制剂的重构时间相比缩短了70%或更多。

[0380] 第48款.根据第1-4款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中具有改进的重构时间的达托霉素固体制剂包含选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的用于缩短重构时间的赋形剂和用于稳定的赋形剂,并且其中改进的重构时间表示为重构时间与包含如本文公开的用于稳定的赋形剂而不包含选自L-异亮氨酸、L--缬氨酸或L-亮氨酸的用于改进重构时间的赋形剂的相同固体达托霉素制剂的重构时间相比缩短25%或更多。

[0381] 第49款.根据第1-4款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥之前包含2.5%w/V或更少的支链脂族氨基酸并且制剂干燥前的pH为4.5-7.0。

[0382] 第50款.根据第1-4款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的支链脂族氨基酸并且制剂干燥前的pH为5.0-6.2。

[0383] 第51款.根据第1-4款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的支链脂族氨基酸并且制剂干燥前的pH为4.5-7.0,并且其中达托霉素固体制剂具有180秒或更少的重构时间。

[0384] 第52款.根据第1-4款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的支链脂族氨基酸,制剂干燥前的pH为5.0-6.2,其中达托霉素固体制剂的重构时间为150秒或更少。

[0385] 第53款.根据第1-4款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的支链脂族氨基酸,制剂干燥前的pH为5.4-6.2,其中达托霉素固体制剂的重构时间为120秒或更少。

[0386] 第54款.根据第1-4款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含L-异亮氨酸,其中干燥前所包含的L-异亮氨酸的量为2.4%w/V或更少,并且制剂干燥前的pH为5.4-6.2,其中达托霉素固体制剂具有120秒或更短的重构时间。

[0387] 第55款.根据第1-4款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含L-缬氨酸,其中在干燥前所包含的L-缬氨酸量为2.4%w/V或更少,并且制剂干燥前的pH为5.4-6.2,其中达托霉素固体制剂具有120秒或更短的重构时间。

[0388] 第56款.根据第1-4款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的支链脂族氨基酸。

[0389] 第57款.根据第1-4款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的支链脂族氨基酸。

[0390] 第58款.根据第1-4款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥之前包含1%w/V或更少的支链脂族氨基酸,并且制剂干燥前的pH为4.5-7.0。

[0391] 第59款.一种达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的支链脂族氨基酸,并且制剂干燥前的pH为4.5-7.0,其中达托霉素固体制剂的重构时间为180秒或更短。

[0392] 第60款.一种达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或

更少的支链脂族氨基酸,并且制剂干燥前的pH为5.0-6.2。

[0393] 第61款.一种达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的支链脂族氨基酸,并且制剂干燥前的pH为5.0-6.2,其中达托霉素固体制剂的重构时间为150秒或更短。

[0394] 第62款.一种达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的支链脂族氨基酸,并且制剂干燥前的pH为5.4-6.2,其中达托霉素固体制剂的重构时间为120秒或更短。

[0395] 第63款.一种达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含L-异亮氨酸,其中达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-异亮氨酸,制剂干燥前的pH为5.4-6.2,并且其中达托霉素固体制剂的重构时间为120秒或更短。

[0396] 第64款.一种达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含L-缬氨酸,达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的L-缬氨酸,制剂干燥前的pH为5.4-6.2,并且其中达托霉素固体制剂的重构时间为120秒或更短。

[0397] 第65款.一种达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-缬氨酸,并且其中达托霉素固体制剂具有改进的重构时间,该重构时间表现为与Cubicin DLD的重构时间相比缩短了60%-96%。

[0398] 第66款.一种达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-缬氨酸,制剂干燥前的pH为4.5-7.0,并且其中达托霉素固体制剂具有的改进重构时间,该重构时间表现为与Cubicin RLD的重组时间相比缩短了60%-96%。

[0399] 第67款.一种达托霉素的固体制剂,其中制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-缬氨酸,并且制剂干燥前的pH为5.0-6.2,并且其中达托霉素固体制剂具有改进的重构时间,该重构时间表现为与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了82%-96%。

[0400] 第68款.一种达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-异亮氨酸,并且其中达托霉素固体制剂具有改进的重构时间,该重构时间表现为与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了60%-96%。

[0401] 第69款.一种达托霉素的固体制剂,其中制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-异亮氨酸,并且制剂干燥前的pH为5.0-7.0,并且其中达托霉素固体制剂具有改进的重构时间,该重构时间表现为与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了60%-96%。

[0402] 第70款.一种达托霉素的固体制剂,其中制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-异亮氨酸,并且制剂干燥前的pH为5.0-6.2,并且其中达托霉素固体制剂具有改进的重构时间,该重构时间表现为与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了82%或更多。

[0403] 第71款.一种达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含异亮氨酸、精氨酸、组氨酸,其中制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的异亮氨酸,并且其中达托霉素与赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:0.5:1:1-1:3:5:5。

[0404] 第71款.一种达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含异亮氨酸、精氨酸、组氨酸,其中制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的异亮氨酸,而制剂干燥前的pH为4.5-7.0,并且其中达托霉素与赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:0.5:1:1-1:3:5:5。

[0405] 第72款.根据第1-19款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前的pH为5.0-6.5,并且其中制剂的重构时间小于120秒。

[0406] 第73款.根据第1-4款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的支链脂族氨基酸,并且制剂干燥前的pH为5.0-6.5。

[0407] 第74款.根据第1-4款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的支链脂族氨基酸,而制剂干燥前的pH为5.0-6.5,并且其中达托霉素固体制剂的重构时间为150秒或更少。

[0408] 第75款.一种达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的支链脂族氨基酸,并且制剂干燥前的pH为5.0-6.5。

[0409] 第76款.一种达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的支链脂族氨基酸,并且制剂干燥前的pH为5.0-6.5,其中达托霉素固体制剂的重构时间为150秒或更短。

[0410] 第77款.一种达托霉素的固体制剂,其中制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-缬氨酸,并且制剂干燥前的pH为5.0-6.5,并且其中达托霉素固体制剂具有改进的重构时间,该重构时间表现为与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了82%-96%。

[0411] 第78款.一种达托霉素的固体制剂,其中制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-异亮氨酸,并且制剂干燥前的pH为5.0-6.5,并且其中达托霉素固体制剂具有改进的重构时间,该重构时间表现为与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了82%或更多。

[0412] 第79款.一种达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含异亮氨酸、精氨酸、组氨酸,其中制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的异亮氨酸,并且制剂干燥前的pH为5.0-6.5,并且其中达托霉素与赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:0.5:1:1-1:3:5:5。

[0413] 第80款.根据第1-19款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前的pH为5.8-6.5,并且其中制剂的重构时间小于120秒。

[0414] 第81款.根据第1-4款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥之前包含2.4%w/V或更少的支链脂族氨基酸,并且制剂干燥前的pH为5.8-6.5。

[0415] 第82款.根据第1-4款中任一款的所述达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前含有2.4%w/V或更少的支链脂族氨基酸,而制剂干燥前的pH为5.8-6.5,并且其中达托霉素固体制剂的重构时间为150秒或更少。

[0416] 第83款.一种达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或更少的支链脂族氨基酸,并且制剂干燥前的pH为5.8-6.5。

[0417] 第84款.一种达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含至少一种选自L-异亮氨酸、L-缬氨酸或L-亮氨酸的支链脂族氨基酸,其中达托霉素制剂干燥前包含1%w/V或

更少的支链脂族氨基酸,并且制剂干燥前的pH为5.8-6.5,其中达托霉素固体制剂的重构时间为150秒或更短。

[0418] 第85项:一种达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-缬氨酸,而制剂干燥前的pH为5.8-6.5,并且其中达托霉素固体制剂具有改进的重构时间,该重构时间表现为与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了82%-96%。

[0419] 第86项:一种达托霉素固体制剂,其中制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的L-异亮氨酸,而制剂干燥前的pH为5.8-6.5,并且其中达托霉素固体制剂具有改进的重构时间,该重构时间表现为与Cubicin RLD的重构时间相比缩短了82%或更多。

[0420] 第87款.一种达托霉素固体制剂,其中达托霉素固体制剂包含异亮氨酸、精氨酸、组氨酸,其中制剂干燥前包含2.4%w/V或更少的异亮氨酸,制剂干燥前的pH为5.8-6.5,并且其中达托霉素与赋形剂的摩尔比Dapt:Ile:Arg:His为1:0.5:1:1-1:3:5:5。

[0421] 第89款.一种生产根据上述各款中任一款的所述达托霉素固体制剂的方法,其中该方法包括提供达托霉素和至少一种支链脂族氨基酸的溶液,将该溶液的pH值采用合适pH调节剂调节至pH 4-9,和冻干或喷雾干燥或流化床干燥该组合物。

[0422] 第90款.一种通过在制备达托霉素固体制剂中使用至少一种支链脂族氨基酸而改进达托霉素固体制剂重构时间的方法。