

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：84117524

※申請日期：94-5-27

※IPC分類：A61K 9/08, 31/385

一、發明名稱：(中文/英文)

31/341

普沙康納索(POSACONASOLE)之微粒狀穩定化注射用醫藥組合物
PARTICULATE-STABILIZED INJECTABLE PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS OF POSACONASOLE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

艾德華 H 梅哲

MAZER, EDWARD H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY 07033-
0530, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 里歐諾 維奇－雷克西曼

WITCHEY-LAKSHMANAN, LEONORE

2. 西德尼 烏格伍

UGWU, SYDNEY

3. 法爾達 山德維斯

SANDWEISS, VARDA

4. 凱瑟琳 赫達洛

HARDALO, CATHERINE

5. 羅貝塔 S 哈爾

HARE, ROBERTA S.

6. 格波 克里希那

KRISHNA, GOPAL

7. 王佳欽

WANG, ZAIQI

8. 馬可 塔格列提

TAGLIETTI, MARCO

國 籍：(中文/英文)

1.3.-8.均美國 U.S.A.

2.奈及利亞 NIGERIA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004年05月28日；60/575,126

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

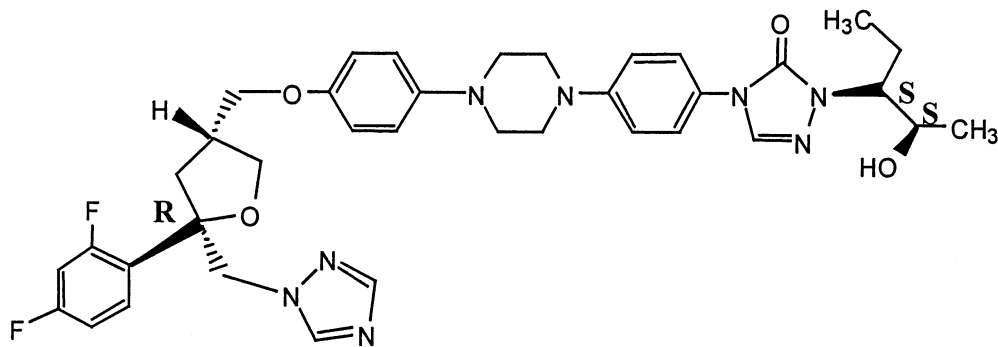
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係提供用以治療感染之調配物。特定言之，此等調配物係於注射用懸浮液中含有活性醫藥成份普沙康納索(POSACONASOLE)，其經末端蒸氣殺菌時，且於該產品之貯存期限內仍安定。

【先前技術】

普沙康納索，一種抗真菌劑，其化學構造如下式：



已被紐澤西州 Schering 公司開發成商品名為 NOXAFIL® 之口服懸浮液(40毫克/毫升)。參見例如：2002年10月17日公開之美國專利 5,703,079、5,661,151、WO 02/80678，和 2004年1月2日公開之 EP 1 372 394。此外，普沙康納索之其他調配物已被揭示。一種固態(膠囊/錠狀)之普沙康納索被揭示於北美國專利 5,972,381 和 5,834,472 中。最後，一種局部型式之普沙康納索，例如：乳液、乳霜、油膏或「亮光指甲油」也根據其他類似調配物來加以研發，例如：美國專利 4,957,730 號(PENLAC®可購自 Dermik®)。

醫藥組合物中之微粒之安定化的某些面向已發表於文獻

中。例如：美國專利第5,858,410號揭示藉由活塞間隙式均質機而得之含有經研磨、未經事先轉化為融解物、平均粒徑小於5微米之活性藥劑之醫藥組合物。美國專利申請案10/440,368揭示使用磷脂質表面活性劑以安定經口投予之醫藥組合物內之固態非諾貝特(fenofibrate)微粒。美國專利5,091,188揭示使用磷脂質以防止注射用醫藥組合物中之微晶化活性藥劑凝集。其所揭示之磷脂質之實例包括：卵磷脂、磷脂酸、磷脂醯乙醇胺、膽固醇、硬脂胺、糖脂類和單甘油酯類。

然而，前述參考文獻中均未揭示經終端蒸氣殺菌及於產品貯存期限內仍可安定之注射用普沙康納索懸浮液。咸需此等調配物以確保經殺菌之終產物之物質安定性。

【發明內容】

本發明提供經終端蒸氣殺菌仍為安定之普沙康納索調配物。此等調配物可用以治療感染。特定言之，其係一種注射用之普沙康納索水溶液懸浮液，其於磷脂之輔助下，均勻懸浮於載劑中。此外，使用熱保護劑以減少殺菌釜誘發性粒徑增大，並使用緩衝系統於高溫高壓滅菌期間使磷脂安定。所提供之調配物於121℃之下高溫高壓殺菌20分鐘之後仍能安定，且於隨後於4℃於40℃下至少可貯存6個月。

本發明提供含有普沙康納索懸浮液之調配物，其藉由溶於含熱保護劑之混合物中之磷脂和一緩衝系統加以安定。

在一些具體實施例中，該調配物已經殺菌釜或放射線加

以殺菌。

在一些具體實施例中，該緩衝系統包含磷酸鈉，其可為磷酸，單鹼基，單水合物、磷酸，二鹼基，無水物或二者之組合。

在一些具體實施例中，該緩衝系統包含一有機緩衝劑。

在一些具體實施例中，該緩衝系統包含至少組胺酸、檸檬酸、甘胺酸、檸檬酸鈉、硫酸銨或醋酸之一。

在一些具體實施例中，該緩衝系統可使pH維持於約3.0至約9.0之間。

在一些具體實施例中，該緩衝系統可使pH維持於約6.0至約8.0之間。

在一些具體實施例中，該緩衝系統可使pH維持於約6.4至約7.6之間。

在一些具體實施例中，該磷脂包括一天然磷脂。

在一些具體實施例中，該磷脂包括一合成磷脂。

在一些具體實施例中，該磷脂包括一天然磷脂和一合成磷脂。

在一些具體實施例中，該磷脂包括1-棕櫚醯-2-油醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(POPC)。

在一些具體實施例中，該熱保護劑包括海藻糖。

在一些具體實施例中，該磷脂包括1-棕櫚醯-2-油醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(POPC)，該熱保護劑包括海藻糖，且該緩衝系統包括磷酸，單鹼基，單水合物、磷酸，二鹼基，無水物，或磷酸，單鹼基，單水合物和磷酸，二鹼基，無

水物之組合。

在一些具體實施例中，普沙康納索之粒徑分佈之中間值為約1.0至約8.0微米之間，大於或等於10微米者不超過約3000個且大於或等於25微米者不超過約300個。

在一些具體實施例中，普沙康納索之粒徑分佈之中間值為約1.0至約5.0微米之間，大於或等於10微米者不超過約3000個且大於或等於25微米者不超過約300個。

在一些具體實施例中，普沙康納索之粒徑分佈之中間值為約1.2至約4.5微米之間，大於或等於10微米者不超過約3000個且大於或等於25微米者不超過約300個。

在一些具體實施例中，調配物之成份包括：

組成份	濃度範圍
普沙康納索	約50毫克/毫升
POPC	約40毫克/毫升
磷酸，單鹼基，單水合物，USP	0.345毫克/毫升
磷酸，二鹼基，無水物，USP	1.065
海藻糖	250毫克/毫升
注射用水，USP加至	1毫升

在一些具體實施例中，調配物之成份包括：

組成份	濃度範圍
普沙康納索	約1至約100毫克/毫升
POPC	約10至約60毫克/毫升
磷酸，單鹼基，單水合物，USP	約0.01至約0.6毫克/毫升
磷酸，二鹼基，無水物，USP	約0.04至約1.5毫克/毫升

海藻糖	約10至約300毫克/毫升
注射用水，USP加至	約1毫升

在一些具體實施例中，調配物之成份包括：

組成份	濃度範圍
普沙康納索	約40至約60毫克/毫升
POPC	約20至約50毫克/毫升
海藻糖	約100至約250毫克/毫升
注射用水，USP加至	約1毫升

● 在一些具體實施例中，調配物之成份包括：

組成份	濃度範圍
普沙康納索	50毫克/毫升
POPC	40毫克/毫升
組胺酸	3毫克/毫升
檸檬酸單水合物	0.24毫克/毫升
海藻糖	250毫克/毫升
加水至	1毫升

● pH為約6.4。

在一些具體實施例中，調配物之成份進一步包括一抗氧化劑。

在一些具體實施例中，該抗氧化劑包括濃度為約0.02至約0.005毫克/毫升之沒食子酸丙酯。

在一些具體實施例中，該抗氧化劑包括濃度為約0.1至約0.02毫克/毫升之丁基化羥基甲苯。

在一些具體實施例中，該抗氧化劑包括濃度為約0.5至

約 0.01 毫克/毫升之 α -D-生育醇。

在一些具體實施例中，調配物之成份包括：

組成份	濃度
普沙康納索	50 毫克/毫升
POPC	40 毫克/毫升
組胺酸	3 毫克/毫升
檸檬酸單水合物	0.24 毫克/毫升
沒食子酸丙酯	0.01 毫克/毫升
丁基化羥基甲苯	0.05 毫克/毫升
海藻糖	250 毫克/毫升
加水至	1 毫升

pH 為約 6.4。

在一些具體實施例中，調配物之成份包括：

組成份	濃度範圍
普沙康納索	50 毫克/毫升
POPC	40 毫克/毫升
組胺酸	3 毫克/毫升
檸檬酸單水合物	0.24 毫克/毫升
α -D-生育醇	0.05 毫克/毫升
海藻糖	250 毫克/毫升
加水至	1 毫升

pH 為約 6.5。

在一些具體實施例中，調配物中之磷脂與普沙康納索之重量比為約 60:1 至約 1:10。

在一些具體實施例中，調配物中之磷脂與普沙康納索之重量比為約 1:1 至約 1:5。

在一些具體實施例中，調配物中之磷脂與普沙康納索之重量比為約 1:1 至約 4:5。

在一些具體實施例中，調配物中之熱保護劑與普沙康納索之重量比為約 300:1 至約 1:10。

在一些具體實施例中，調配物中之熱保護劑與普沙康納索之重量比為約 1:1 至約 6:1。

在一些具體實施例中，調配物中之熱保護劑與磷脂之重量比為約 30:1 至約 1:6。

在一些具體實施例中，調配物中之熱保護劑與磷脂之重量比為約 5:4 至約 30:4。

在一些具體實施例中，本發明涵括一種治療或預防動物感染之方法，其中包括對該動物投予有效量之調配物。

在一些具體實施例中，該動物係為哺乳動物、鳥類、魚類或爬蟲類。

在一些具體實施例中，該動物係為哺乳動物，包括但不限於人類。

在一些具體實施例中，該感染係導因於真菌或寄生蟲。

在一些具體實施例中，該感染係選自由下列所組成之群：

口咽部或食道念珠菌病；

頑固性口咽部和食道念珠菌病；

侵襲性麴菌病、念珠菌病、鐮胞菌病(fusariosis)、足放

線菌病(scedosporiosis)、雙型性真菌之感染、接合黴菌病和由於罕見黴菌及酵母菌之侵襲性感染；

對其他治療具頑固性或不耐性之患者之侵襲性黴菌病；

念珠菌病、已進行侵襲性化療法及/或放射療法治療血液科惡性疾病、骨髓或周圍幹細胞移植調理療法之患者和正接受綜合免疫壓制療法以治療急性或慢性移植物對抗宿主疾病或預防固體器官移位之患者之侵襲性黴菌感染；錐蟲症；和利什曼病。

在一些具體實施例中，本發明涵括一種方法，其中該調配物係經靜脈內投藥。

在一些具體實施例中，本發明涵括一種方法，其中該調配物之係經肌內、皮下、眼部、結膜下、眼內、經由眼前房注射、玻璃體內、腹腔內、鞘內、囊腫內、胸腔內、鼻內、局部、經由傷口灌洗、皮內、頰內、腹部內、關節內、耳內、支氣管內、囊內、腦膜內、肺內、經由吸入、經由氣管或支氣管內裝置、經由直接裝設至肺腔內、滑液內、胸廓內、經由胸廓造口術灌洗、陰道內、硬腦膜內、直腸內、腦池內、血管內、心室內、骨內、經由受感染骨骼之灌注，或經由作為與接合劑混合之補綴器材用添加物之一部份加以投藥。

在一些具體實施例中，調配物進一步包括第二活性成份，其選自一或多個由下列所組成之群：抗真菌劑，例如：氮雜茂類(azoles)；兩性黴素(amphotericin)B；脫氧膽酸兩性黴素B；氟胞嘧啶(flucytosine)；特比萘芬

(terbinafine)；抗細菌劑；抗病毒劑；類固醇；非類固醇
抗發炎劑("NSAIDs")；化療劑；和止吐劑。

在一些具體實施例中，本發明涵括一種方法，其進一步
包括投予第二活性成份，其選自一或多個由下列所組成之
群：抗真菌劑，例如：氮雜茂類；兩性黴素B；脫氧膽酸
兩性黴素B；氟胞嘧啶；特比萘芬；抗細菌劑；抗病毒
劑；類固醇；非類固醇抗發炎劑("NSAIDs")；化療劑；和
止吐劑。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1
小時內灌注該調配物以傳送100毫克之普沙康納索，並於
約24小時之間隔再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下
之平均最高血漿濃度(C_{max})為至少約467毫微克/毫升，且
普沙康納索於穩定狀態下之平均血漿24小時曲線下面積
(AUC)值為至少約9840毫微克·小時/毫升。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1
小時內灌注該調配物以傳送200毫克之普沙康納索，並於
約24小時之間隔再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下
之平均最高血漿濃度(C_{max})為至少約852毫微克/毫升，且
普沙康納索於穩定狀態下之平均血漿24小時曲線下面積
(AUC)值為至少約24,600毫微克·小時/毫升。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為投予約
100毫克劑量之該普沙康納索之後，至少會有下列之一：
平均血漿半生期為約14.9至約38.4小時；及穩定狀態平均
血漿分佈容積為約200-500升。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送200毫克之普沙康納索，並於約24小時之間隔再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均最高血漿濃度(C_{max})為至少約1480毫微克/毫升，且普沙康納索於穩定狀態下之平均血漿24小時曲線下面積(AUC)值為至少約24,600毫微克·小時/毫升。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為投予約200毫克劑量之該普沙康納索之後，至少會有下列之一：平均血漿半生期為約18.7至約35.5小時；及穩定狀態平均血漿分佈容積為約200-500升。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為投予約400毫克劑量之該普沙康納索之後，至少會有下列之一：平均血漿半生期為約18.5至約51.4小時；及穩定狀態平均血漿分佈容積為約200-500升。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為投予約600毫克劑量之該普沙康納索之後，至少會有下列之一：平均血漿半生期為約27.2至約50.6小時；及穩定狀態平均血漿分佈容積為約200-500升。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送25-600毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液濃度廓型實質上類似於圖1。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送25-600毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液濃度廓型實質上類似於圖2。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1小時內灌注單劑之該調配物以傳送25-600毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為約1.5至約3.8。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1小時內灌注單劑之該調配物以傳送25毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為約2.1至約3.3。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1小時內灌注單劑之該調配物以傳送50毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為約1.9至約3.8。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1小時內灌注單劑之該調配物以傳送100毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為約2.2至約3.3。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1小時內灌注單劑之該調配物以傳送200毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為約1.5至約3.2。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1小時內灌注單劑之該調配物以傳送400毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為約1.7至約3.3。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1小時內灌注單劑之該調配物以傳送600毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為約1.9至約3.1。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送25-600毫克之普沙康納索，並經24小時再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為約1.2至約2.5。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送25毫克之普沙康納索，並經24小時再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為約1.5至約2.3。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送50毫克之普沙康納索，並經24小時再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為約1.5至約2.4。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送100毫克之普沙康納索，並經24小時再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為約1.7至約2.5。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送200毫克之普沙康納索，並經24小時再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均血

液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為約 1.2 至約 2.0。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約 1 小時內灌注該調配物以傳送 400 毫克之普沙康納索，並經 24 小時再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為約 1.2 至約 2.2。

在一些具體實施例中，調配物進一步之特徵為若於約 1 小時內灌注該調配物以傳送 600 毫克之普沙康納索，並經 24 小時再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為約 1.3 至約 1.7。

在一些具體實施例中，調配物中之水已被凍乾去除。

在一些具體實施例中，受治療動物係為人類，但在其他具體實施例中之受治療動物係為非人類。

在一些具體實施例中，調配物係為生物上相當於本文揭示之調配物者。

在一些具體實施例中，該方法進一步包括投予載有該調配物劑量之藥團並再於靜脈內投予維持劑量之該調配物。

在一些具體實施例中，該方法包括投予該動物有效量之普沙康納索，使其若於約 1 小時內灌注該調配物以傳送 100 毫克之普沙康納索，並於約 24 小時之間隔再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均最高血漿濃度 ($C_{\max}$) 為至少約 467 毫微克/毫升，且普沙康納索於穩定狀態下之平均血漿 24 小時曲線下面積 (AUC) 值為至少約 9840 毫微克·小時/毫升。

【實施方式】

本發明涵括適用於非經腸投藥，例如：注射用之可治療感染之調配物。此等調配物包括普沙康納索之懸浮液，其藉由一磷脂加以安定，並混合於包括水、熱保護劑和一緩衝系統之混合物中。由於普沙康納索僅可微溶於水，故以懸浮調配物為佳。已知磷脂為可使普沙康納索穩定懸浮於水或水溶液介質中之有效界面活性劑。

此等磷脂可於確認注射用調配物之無菌所必需之末端殺菌(例如：高溫高壓殺菌)步驟期間所經歷之溫度下分解。因此，使熱保護劑來避免普沙康納索顆粒於高溫高壓殺菌期間之聚集和結晶成長。

非經腸緩衝系統典型係設計成約7.4之生理pH。已之磷脂質可安定於pH約6至約7之下。再者，注射用調配物可能需調整pH以達生理相容性，且因此，例如：減少對注射部位之刺激。此外，磷脂之水解速率具有溫度敏感性。因此，在本發明之調配物中設計使用緩衝系統以符合生理pH需求量，並可維持高溫歷程中(例如於高溫高壓殺菌期間所經歷者)以及其保存期限中，磷脂在調配物內之溫度/pH依賴性化學安定性。

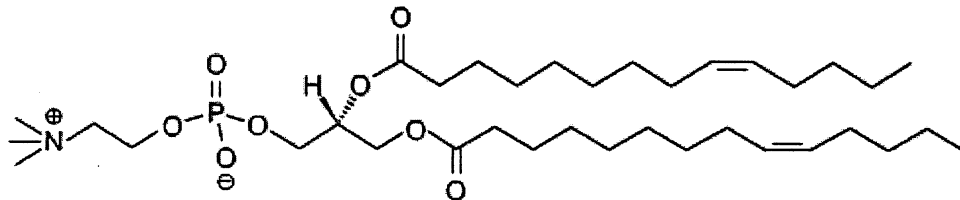
根據上述，咸知POPC-一種可作為懸浮安定劑之成份-對高溫高壓殺菌具敏感性。已知某些緩衝系統可控制含POPC之普沙康納索調配物於高溫高壓殺菌期間之裂解。例如：已知此等調配物經121°C高溫高壓殺菌20分鐘之後仍為安定。此外，此等緩衝系統可使此等調配物經高溫高壓殺菌之後於4°C至25°C貯存至少18個月仍為安定。同樣

地，其他類似於POPC之磷脂亦可用以安定本文中揭示之調配物。舉例言之，醯基鏈長度為 C_{12} 至 C_{20} ，且其中該醯基鏈之不飽和度為1至4之不飽和磷脂，以及醯基鏈長度為 C_{12} 至 C_{18} 之飽和磷脂均可使用於本發明中。

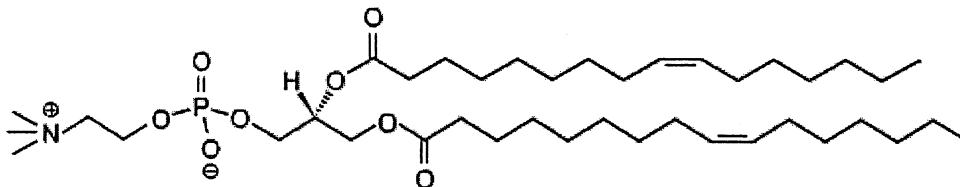
可用之飽和磷脂質之實例包括：

1-棕櫚醯-2-油醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼("POPC")，

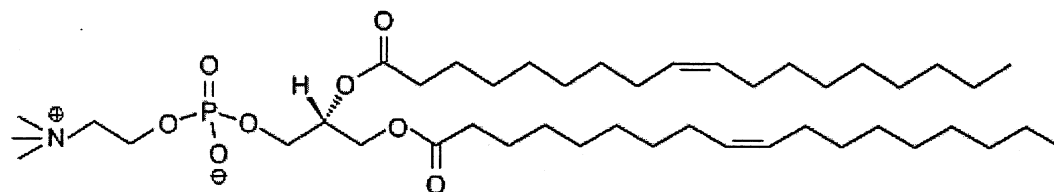
1,2-荳蔻油醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼



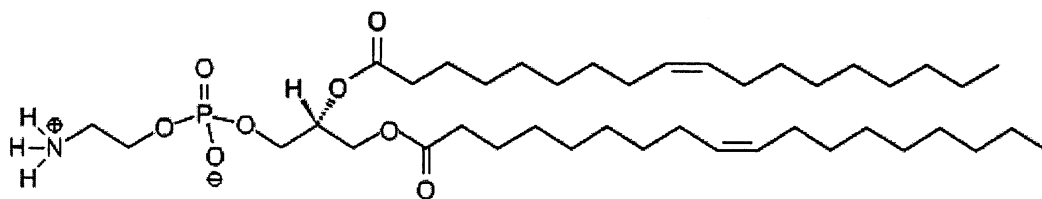
1,2-棕櫚油醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼



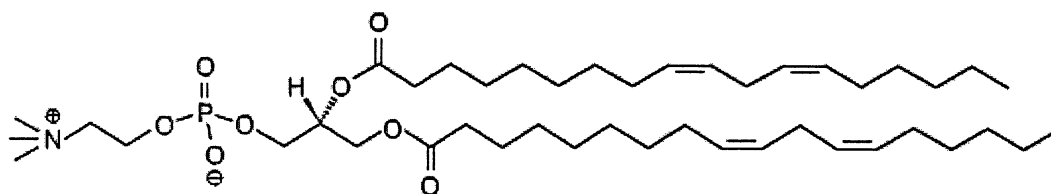
1,2-二油醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DOPC)



1,2-二油醯-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(DOPE)

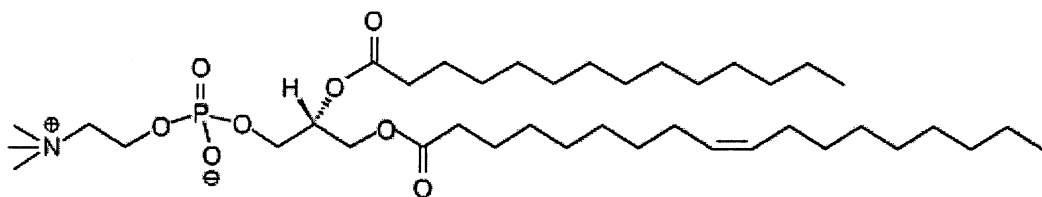


1,2-亞油醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼



和

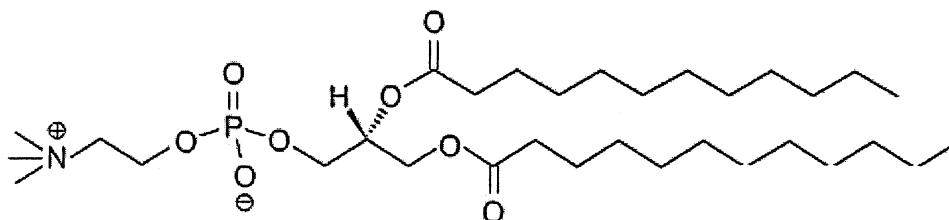
1-油醯-2-豆蔻醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼



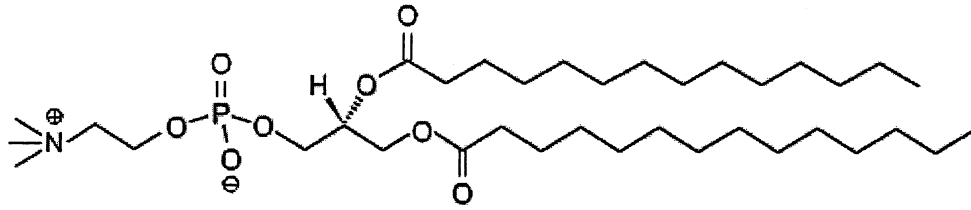
或其組合。

飽和磷脂質之實例包括：

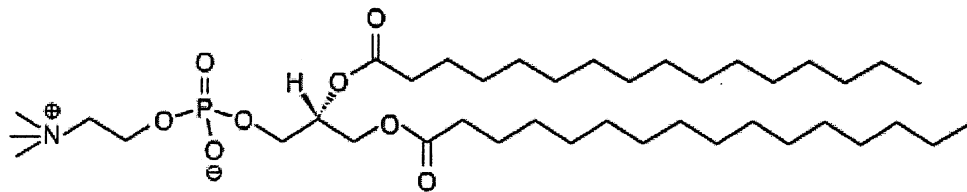
1,2-二月桂醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼 (DLPC)



1,2-二豆蔻醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼 (DMPC)

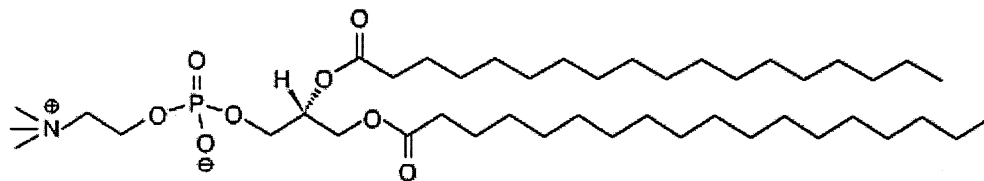


1,2-二棕櫚醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼 (DPPC)



和

1,2-硬脂醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼 (DSPC)



或其組合。

已知不飽和磷脂質容易氧化。要避免此等氧化，可使用抗氧化劑。在一些具體實施例中，抗氧化劑包括沒食子酸丙酯，較佳為濃度約0.02至約0.005毫克/毫升。在其他具體實施例中，抗氧化劑包括丁基化羥基甲苯，其較佳為濃度約0.1至約0.02毫克/毫升。在相關之具體實施例中，抗氧化劑包括沒食子酸丙酯，其較佳為濃度約0.02至約0.005毫克/毫升，合併丁基化羥基甲苯，其較佳為濃度約0.1至

約0.02毫克/毫升。在另外其他之具體實施例中，抗氧化劑包括 α -D-生育醇，其較佳為濃度約0.5至約0.01毫克/毫升。

本發明者群發現成份之某種比例可產生較佳之調配物。例如：磷脂與普沙康納索之重量比較佳為約1:0.1至約1:10，更佳為約1:1至約1:5，亦更佳為約1:1至約4:5。熱保護劑與普沙康納索之重量比較佳為約0.5:1至約6:1，更佳為約2:1至約6:1。熱保護劑與磷脂之重量比較佳為約20:1至約5:4，更佳為約20:4至約30:4。

本發明之調配物包括特定粒徑之普沙康納索固態顆粒分佈於水溶液相中之懸浮液。懸浮顆粒之粒徑分佈對於生理相容性、可注射性、懸浮液之安定性、再懸浮性和藥物動力學特性以及生物分佈性(即：於特定身體組織內之接收性)具重要性。因為此等特性為調配物傳送至患者之關鍵，故將可改變微粒化之後之粒徑分佈之程序加以調控相當重要。

此等程序可包括高溫高壓殺菌期間之聚集，和由於運輸和貯存期間之溫度歷程及/或遭遇之攪拌而去懸浮化。投予患者之調配物中之粒徑分佈會影響藥物動力學特性和生物分佈性。

本發明者群已測出用於注射用調配物之普沙康納索之此等特性之較佳粒徑分佈為中位數值為約1.0至約8.0微米，較佳為約1.0至約5.0微米，更佳為約1.2至約4.5微米。於各個個例中，粒徑分佈顯示10微米或更大之顆粒不超過3000

個且25微米或更大之顆粒不超過300個。

本發明之包括POPC之注射用調配物已知可用以使pH維持於約3.0至約9.0，較佳為約6.0至約8.0，且更佳為約6.4至約7.6。

本發明者群發現某些有機緩衝劑，例如：組胺酸和檸檬酸較可控制調配物之POPC之pH相關性裂解。用於pH調節系統之構件亦可於達成pH調節之後作為緩衝系統之構件。有此等功能之pH調節系統構件之非限制性實例包括氫氧化鈉、鹽酸和磷酸。

抗感染之應用

本發明涵括由廣泛種類之感染劑所造成之各種感染之預防和治療方法。「感染」一辭包括但不限於彼等由黴菌、酵母菌和其他感染劑，例如：念珠菌(Candida)、皮癬菌(Dermatophytes)、二型酵母(Dimorphics)、黑色素黴(Dematiaceous)(例如：鏈格菌屬(Alternaria)和離蠕孢屬(Bipolaris))、青黴菌、頂孢黴菌(Acremonium)、擔子菌(Basidiomycetes)、煙管菌(Bjerkandera)、鬼傘(Coprinus)、擬青黴(Paecilomyces)、小芽胞菌(Microsporum)、毛癬菌(Trichophyton)、波氏足腫菌(Pseudallescheria)、裂褶菌(Schizophyllum)、隱球菌(Cryptococcus)、組織胞漿菌(Histoplasma)、芽生菌(Blastomyces)、粗球黴菌(Coccidioides)、鐮胞菌(Fusarium)、外瓶黴(Exophiala)、接合菌(Zygomycocetes)(例如：毛黴、根黴和根毛黴)、克魯維酵

母 (Kluyveromyces)、酵母屬 (Saccharomyces)、畢赤酵母 (Pichia)、表皮癬菌 (Epidermophyton)、副球黴菌 (Paracoccidioides)、足放線病菌 (Scedosporium)、艾波菲索黴屬 (Apophysomyces)、彎孢菌 (Curvularia)、青黴菌 (Penicillium)、芳沙加菌 (Fonsecaea)、(Wangiella)、孢子絲菌 (Sporothrix)、肺孢子蟲 (Pneumocystis)、毛孢子菌 (Trichosporon)、棘鬚黴菌 (Absidia)、枝孢黴 (Cladophialophora)、Ramichloridium、共頭黴 (Syncephalastrum)、馬杜拉菌 (Madurella)、柱頂孢 (Scytalidium)、利甚曼原蟲 (Leshmania)、原蟲 (protozoa)、細菌、革蘭式陰性菌、革蘭式陽性菌、厭氧菌，包括：嗜肺軍團菌 (Legionella)、疏螺旋體 (Borrelia)、黴漿菌 (Mycoplasma)、螺旋體 (Treponema)、加特納菌 (Gardnerella)、毛滴蟲 (Trichomonas) 和錐蟲 (Trypanosoma) 造成之疾病狀態。

本發明可用以治療伺機性和非伺機性感染，其中本文所使用之術語「伺機性」代表彼等由僅可對於例如：因化療或H.I.V.而抵抗性減弱之宿主造成疾病之生物所造成之感染。

特定言之，普沙康納索可用以預防及/或治療下列疾病狀態：

口咽部或食道念珠菌病之初期(第一線)治療；

氮雜茂之救援治療-頑固性口咽部和食道念珠菌病(例如：對於口服氟康唑 (fluconazole) 及/或伊曲康唑

(itraconazole)無效之患者)；

侵襲性麴菌病、念珠菌病、鐮胞菌病(fusariosis)、足放線菌病(scedosporiosis)、雙型性真菌之感染(例如：隱球菌症、球黴菌病、副球黴菌病、組織胞菌病、芽生菌病)、接合黴菌病和由於罕見黴菌及酵母菌之侵襲性感染之初期治療；

對其他治療(例如：兩性黴素B、兩性黴素B之脂質調配物、卡泊芬淨(caspofungin)、伏立康唑(voriconazole)及/或伊曲康唑)具頑固性或不耐性之患者之侵襲性黴菌病之救援治療；

高風險患者，包括：侵襲性化療法及/或放射療法治療血液科惡性疾病、骨髓或周圍幹細胞移植調理療法之患者和正接受綜合免疫壓制療法以治療急性或慢性移植物對抗宿主疾病或預防固體器官移位之患者之侵襲性黴菌感染之進行侵襲性念珠菌病、侵襲性黴菌感染(包括接合黴菌病和麴菌病)之預防；

錐蟲症(由克氏錐蟲造成之錐蟲症)包括急性和慢性型；和，

利什曼病，包括內臟型和局部型。

投藥

免疫壓制療法(例如：化療、放射療法、骨髓摧毀條理化學治療)常導致一或多種上述之感染。本發明涵括免疫壓制療法附加普沙康納索調配物之投予，其中該普沙康納索調配物可預防伺機性感染，包括上述之疾病狀態。

本發明涵括以各種模式投藥於動物體內任意受到感染之部位、器官、空隙或腔位。本發明之普沙康納索調配物之投藥模式之非限制性實例包括：靜脈內、肌內、皮下、眼部、結膜下、眼內、經由眼前房注射、玻璃體內、腹腔內、鞘內、囊腫內、胸腔內、鼻內、局部、經由傷口灌洗、皮內、頰內、腹部內、關節內、耳內、支氣管內、囊內、腦膜內、肺內、經由吸入、經由氣管或支氣管內裝置、經由直接裝設至肺腔內、滑液內、胸廓內、經由胸廓造口術灌洗、陰道內、硬腦膜內、直腸內、腦池內、血管內、心室內、骨內、經由受感染骨骼之灌注，或經由作為與接合劑混合之補綴器材用添加物之一部份加以投藥。

共同-調配物包括普沙康納索和至少一種其他亦在本發明範圍內之其他活性成份之組合物。此活性成份之非限制性實例包括：抗真菌劑，例如：棘白菌素(echinocandins)(包括：卡泊芬淨、咪克芬淨(micafungin)和阿尼芬淨(anidulafungin))和氮雜茂類(包括：伏立康唑、伊曲康唑、氟康唑、酮康唑(ketoconazole)、拉夫康唑(ravuconazole))；兩性黴素B；脫氧膽酸兩性黴素B；氟胞嘧啶；和特比萘芬。

本發明之範圍亦包括與抗細菌劑、抗病毒劑、類固醇或非類固醇抗發炎劑("NSAIDs")、化療劑及/或止吐劑。同樣地，除了單一調配物以外，普沙康納索與至少一種上述活性成份共同投藥亦在本發明之範圍內。

由供劑頻率和投藥期間所組成之各種供劑法亦在本發明

之範圍內。較佳之供劑頻率包括每12、24、36和48小時一次。較佳之投藥期間係為30分鐘至4小時，更佳為1至2小時。亦包括於本發明之範圍者之較佳投藥法係為以各種速率和各種劑量藥團供劑之投藥，及以可使治療之血漿濃度範圍類似或超過說明於下列表14中者之靜脈灌注維持劑量之一種藥團載入劑量或數種藥團載入劑量之組合。

本文所使用之下列術語係如下述之定義。

本文所使用之術語「磷脂」係指水解可產生磷酸、醇、脂肪酸和一含氮鹼基之脂質化合物。其實例包括天然及合成之磷脂質，其包括：卵磷脂、腦磷脂、鞘磷脂和1-棕櫚醯-2-油醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼("POPC")。

本文所使用之術語「天然磷脂」係指天然發生之磷脂或自天然物衍生出之磷脂。天然磷脂之非限制性實例包括：蛋磷脂質、大豆磷脂質和動物組織磷脂質。一種以上之天然磷脂之組合係在本發明之範圍內。

本文所使用之術語「合成性磷脂」係指一種人造之磷脂質。合成性磷脂質之非限制性實例包括：1-棕櫚醯-2-油醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(POPC)、1,2-油醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DOPC)、1,2-二月桂醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DLPC)，1,2-二豆蔻醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DMPC)，1,2-二棕櫚醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DPPC)和1,2-硬脂醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)。併用一種以上之合成性磷脂亦在本發明之範圍內。

本文所使用之術語「緩衝系統」係指一種含有一或多種

可維持特定pH範圍之成份。適當之緩衝系統之非限制性實例包括：磷酸、甘胺酸、檸檬酸鈉、組胺酸、檸檬酸、醋酸、胺基丁三醇、硫酸銨及其組合。咸知前述成份包括其鹽類、水合物和溶劑化物。因此，例如：磷酸包括磷酸鈉或磷酸鉀鹽類及其他鹽類。較佳之緩衝系統包括磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉或其組合。更佳之緩衝系統包括磷酸，單鹼基，單水合物、磷酸，二鹼基，無水物或其組合。本文所使用之術語「有機緩衝劑」係指一種包含至少一種有機化合物之緩衝劑。適當之有機緩衝劑之非限制性實例包括：甘胺酸、檸檬酸鈉、組胺酸、檸檬酸、醋酸及其組合。

本文所使用之術語「抗氧化劑」係指一種可阻礙氧化作用之試劑，包括：沒食子酸丙酯、丁基化羥基甲苯和 α -D-生育醇。

本文所使用之術語「中間粒徑」係指經 Malvern®, Sympatec®或 Horibe®雷射繞射粒徑分析確認之加權50分位處之粒徑。粒徑之係於有效期限之間及其終點加以測定，若保存於冷藏或室溫之下，典型可長達製造後之24個月。若將調配物稀釋於較大體積之非經腸，例如：5%葡萄糖或注射用水時，亦可測定粒徑並加以維持。

本文所使用之術語「初始中間粒徑」係指在特定之時間點1週以內之粒徑。例如：高溫高壓殺菌後之初始中間粒徑係指完成高溫高壓殺菌後1週內之中間粒徑。

本文所使用之術語「高溫高壓殺菌」係指以末端蒸氣殺

菌法之殺菌。例如：於121℃下高溫高壓殺菌20分鐘即足以將揭示於本文中之普沙康納索調配物加以殺菌。

本文所使用之術語「熱保護劑」係指一種可使磷脂在溫度歷程期間安定之試劑。在本發明中，熱保護劑係用以保存控制普沙康納索顆粒於高溫高壓殺菌期間之結晶成長及聚集所必需之磷脂。熱保護劑典型為水溶性多羥基化合物。例如：海藻糖即為一種可用以與普沙康納索併用之熱保護劑。其他尚包括麥芽糖、山梨糖醇、葡萄糖、蔗糖、乳糖和甘露糖醇。

本文所使用之術語「前藥」係指一種化合物，其為藥物前驅物，其投予個體時可藉由代謝或化學程序進行化學轉化而產生普沙康納索或其及/或溶劑化物。

本文所使用之術語「溶劑化物」係指一種化合物間以一種或多種溶劑分子予以物理性連接者。此等物理性連接涉及不同程度之離子及/或共價鍵結，包括：氫鍵。在某些實例中，溶劑化物為可分離，例如：當一種或多種溶劑分子嵌入結晶固體之晶格內時。術語「溶劑化物」涵括溶液相和可分離之溶劑化物。適當之溶劑化物之非限制性實例包括：水合物、乙醇化物和甲醇化物。

本文所使用之術語「注射用」係指適於非經腸投予。

本文所使用之術語「真菌」係指多種形態之酵母菌及黴菌之一。真菌包括：念珠菌、皮癬菌、二型酵母、黑色素黴(例如：鏈格菌屬和離蠕孢屬)、青黴菌、頂孢黴菌、擔子菌、煙管菌、鬼傘、擬青黴、小芽胞菌、毛癬菌、波氏

足腫菌、裂褶菌、隱球菌、組織胞漿菌、芽生菌、粗球黴菌、鐮胞菌、外瓶黴、接合菌(例如：毛黴、根黴和根毛黴)、克魯維酵母、酵母屬、Yarrowia、畢赤酵母、表皮癬菌、副球黴菌、足放線病菌、艾波菲索黴屬、彎孢菌、青黴菌、芳沙加菌、Wangiella、孢子絲菌、肺孢子蟲、毛孢子菌、棘鬚黴菌、枝孢黴、Ramichloridium、共頭黴、馬杜拉菌、柱頂孢、利甚曼原蟲、革蘭式陰性菌、革蘭式陽性菌、黴漿菌、螺旋體、加特納菌和毛滴蟲。

本文所使用之術語「黑色素黴」係指深色分生孢子及/或菌絲，且包括之非限制性實例為鏈格菌屬和離蠕孢屬。

本文所使用之術語「接合菌」係指一類真菌，其特徵為有性生殖會產生接合孢子且無性生殖係使用被稱為孢子囊孢子或分生孢子之無運動性孢子且包括之非限制性實例為毛黴、根黴和根毛黴。

本文所使用之術語「厭氧菌」係指一種可於缺氧之下存活並生長之微生物，其非限制性實例包括：嗜肺軍團菌、疏螺旋體、黴漿菌、螺旋體、加特納菌和毛滴蟲。

本文所使用之術語「寄生蟲」係指一種可存或在另一種生物上或內部並自其中吸取養份之生物。寄生蟲包括：利甚曼原蟲和錐蟲，及其他。

本文所使用之術語「抗真菌劑」係指一種具有抗一或多種真菌之活性之試劑，並包括：棘白菌素，例如：卡泊芬淨、咪克芬淨和阿尼芬淨。

本文所使用之術語「氮雜茂」係指一氮二烯五環，且包

括：伏立康唑、伊曲康唑、氟康唑、酮康唑、拉夫康唑。

本文所使用之術語「平均最高濃度(C_{max})」接在術語「穩定狀態下」之後時係指投予調配物充足之重覆次數以產生實質上彼此數值相等之最大血液或血漿濃度之後所得之最高濃度平均值。因此，後繼之最高濃度並不會再升高，但各個高峰均與前一個或下一個達到實質上相同之最高值。

本文所使用之術語「動物」咸知包括：人類、非人動物、魚類、鳥類和爬蟲類。

本文所使用之術語「生物等價性」係與美國食品暨藥物管理局對該術語之認定具同義。「生物等價性」係指「在經適當設計之研究中，於類似之條件下投予相同之莫耳濃度劑量之藥物等同物或藥物替代物時，其活性成份或活性分量達藥物作用部位之速率和程度並無顯著差異」21 CFR 320.1 (e)。用以測定生物等價性之方法論係可參見美國健康與人類服務部食品暨藥物管理局藥物評估和研究中心(CDER)2001年6月之「Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence」。

實施例

下列非限制性實例說明本發明之某些方面。

使用不同緩衝系統之普沙康納索之示例調配物與POPC和海藻糖係詳細說明於下列表1-3中。此等調配物會限定可維持特定pH範圍之緩衝系統。

表 1.

pH為 6.4-7.4時之代表性普沙康納索調配物

功能	成份	濃度範圍
活性物	普沙康納索	50毫克/毫升
安定劑	POPC	40毫克/毫升
緩衝劑	甘胺酸	3.5-10.5毫克/毫升
緩衝劑	檸檬酸鈉二水合物	4-10.2毫克/毫升
緩衝劑	檸檬酸單水合物	0.01-0.02毫克/毫升
安定劑	海藻糖	250毫克/毫升
溶劑	加水至	1毫升

表 2.

pH為 6.4-6.6時之代表性普沙康納索調配物

功能	成份	濃度範圍
活性物	普沙康納索	50毫克/毫升
安定劑	POPC	40毫克/毫升
緩衝劑	甘胺酸	1.5-4.5毫克/毫升
緩衝劑	檸檬酸單水合物	0.12-0.36毫克/毫升
安定劑	海藻糖	250毫克/毫升
溶劑	加水至	1毫升

表 3.

pH 為 6.6-6.8 時之代表性普沙康納索調配物

功能	成份	濃度範圍
活性物	普沙康納索	50 毫克/毫升
安定劑	POPC	40 毫克/毫升
緩衝劑	組胺酸	1.5-4.5 毫克/毫升
緩衝劑	硫酸銨	1-3 毫克/毫升
緩衝劑	鹽酸	0.1-0.3 毫克/毫升
安定劑	海藻糖	250 毫克/毫升
溶劑	加水至	1 毫升

適用於表 1-3 中所說明之各個緩衝系統之示例普沙康納索調配物係分別提供於實例 1-3。

實例 1

成份	濃度
普沙康納索	50 毫克/毫升
POPC	40 毫克/毫升
甘胺酸	7 毫克/毫升
檸檬酸鈉二水合物	8 毫克/毫升
海藻糖	250 毫克/毫升
加水至	1 毫升

附註：實例 1 之 pH 為 7.4。

實例 2

成份	濃度
普沙康納索	50毫克/毫升
POPC	40毫克/毫升
組胺酸	3毫克/毫升
檸檬酸單水合物	0.24毫克/毫升
海藻糖	250毫克/毫升
加水至	1毫升

附註：實例 2 之 pH 為 6.4。

實例 3

成份	濃度
普沙康納索	50毫克/毫升
POPC	40毫克/毫升
組胺酸	3毫克/毫升
硫酸銨	2毫克/毫升
鹽酸	0.2毫克/毫升
海藻糖	250毫克/毫升
加水至	1毫升

附註：實例 3 之 pH 為 6.6。

此外，包括抗氧化劑之示例普沙康納索調配物係說明於實例 4-6。

實例 4

成份	濃度
普沙康納索	50毫克/毫升
POPC	40毫克/毫升
甘胺酸	7毫克/毫升
檸檬酸鈉二水合物	8毫克/毫升
沒食子酸丙酯	0.01毫克/毫升
丁基化羥基甲苯	0.05毫克/毫升
海藻糖	250毫克/毫升
加水至	1毫升

附註：實例 4 之 pH 為 7.4。

實例 5

成份	濃度
普沙康納索	50毫克/毫升
POPC	40毫克/毫升
組胺酸	3毫克/毫升
檸檬酸單水合物	0.24毫克/毫升
沒食子酸丙酯	0.01毫克/毫升
丁基化羥基甲苯	0.05毫克/毫升
海藻糖	250毫克/毫升
加水至	1毫升

實例 5 之 pH 為 6.4。

實例 6

成份	濃度
普沙康納索	50毫克/毫升
POPC	40毫克/毫升
組胺酸	3毫克/毫升
檸檬酸單水合物	0.24毫克/毫升
α -D-生育醇	0.05毫克/毫升
海藻糖	250毫克/毫升
加水至	1毫升

實例 6 之 pH 為 6.5。

實例 7 係為本發明之較佳具體實施例。

實例 7

成份	濃度
普沙康納索	50毫克/毫升
POPC	40毫克/毫升
磷酸，單鹼基，單水合物，USP	0.345毫克/毫升
磷酸，二鹼基，無水物，USP	1.065毫克/毫升
海藻糖	250毫克/毫升
氫氧化鈉，NF(1.0 N)	pH調整用
磷酸，NF(20%w/w)	pH調整用
注射用水，USP	加至1毫升

實例 7 之 pH 為 7.2。

下列係為一種示例安慰劑調配物，其中之pH為6.4。此示例安慰劑調配物係用於下述之安定性數據比較研究中。

成份	濃度
安慰劑	
POPC	40毫克/毫升
甘胺酸	1毫克/毫升
檸檬酸鈉二水合物	0.3毫克/毫升
檸檬酸單水合物	0.016毫克/毫升
海藻糖	250毫克/毫升
加水至	1毫升

安定性數據比較研究

將經121°C高溫高壓殺菌殺菌20分鐘之前和之後之調配物實例1-3中之POPC之安定性與前述之示例安慰劑加以比較。此外，確認各調配物於高溫高壓殺菌之前和之後之普沙康納索安定性、粒徑pH並進行物理觀察。各調配物亦於高溫高壓殺菌後再於4°C、25°C和40°C(即分別於：4°C±2°C，相對濕度60%±5%；25°C±2°C，相對濕度60%±5%；和40°C±2°C，環境相對濕度)貯存1個月、3個月和6個月後加以檢測。特別使用Malvern雷射繞射粒徑分析技術測定粒徑。粒徑以中間值(「50分位」)和最大值(「100分位」)表示之。將實例1-6中對應之調配物從此等比較性研究所得之數據分別顯示於下列表4-9中。

表 4. 普沙康納素調配物實例 1 之安定性數據

間隔/條件		普沙康納素 (毫克/毫升)	POPC (毫克/毫升)	粒徑 (微米)		pH	物理觀察
				50 分位	100 分位		
起初- 高溫高壓殺 菌前		51.3	41.4	1.11	3.77	7.4	乳白色
起初- 高溫高壓殺 菌後		50.8	40.9	1.49	6.63	7.3	乳白色
1個月	4°C	50.2	39.0	1.48	5.49	7.2	乳白色
	25°C	50.7	39.2	1.48	5.49	7.2	乳白色
	40°C	50.6	39.1	1.49	5.49	7.1	乳白色
3個月	4°C	55.1	41.8	1.47	5.49	7.2	乳白色
	25°C	55.4	41.5	1.48	6.63	7.2	乳白色
	40°C	55.4	40.0	1.49	6.63	7.1	乳白色
6個月	4°C	51.7	44.4	1.44	4.88	7.3	乳白色
	25°C	50.3	42.3	1.50	5.69	7.3	乳白色
	40°C	51.5	36.0	1.57	5.69	7.3	乳白色

表 5. 普沙康納索調配物實例 2 之安定性數據

間隔/條件		普沙康納索 (毫克/毫升)	POPC (毫克/毫升)	粒徑 (微米)		pH	物理觀察
				50 分位	100 分位		
起初- 高溫高壓殺 菌前		46.4	38.2	1.41	6.63	6.4	乳白色
起初- 高溫高壓殺 菌後		46.3	38.2	1.76	6.63	6.4	乳白色
1個月	4°C	45.8	37.9	1.70	6.63	6.4	乳白色
	25°C	45.3	37.0	1.70	6.63	6.4	乳白色
	40°C	45.8	37.4	1.72	6.63	6.4	乳白色
3個月	4°C	44.8	36.1	1.69	6.63	6.4	乳白色
	25°C	45.9	36.8	1.70	6.63	6.4	乳白色
	40°C	45.6	35.7	1.76	35.98	6.4	乳白色
6個月	4°C	44.1	38.8	1.65	6.63	6.6	乳白色
	25°C	46.1	40.1	1.71	6.63	6.6	乳白色
	40°C	46.1	40.1	1.70	6.63	6.6	乳白色

表 6. 普沙康納索調配物實例 3 之安定性數據

間隔/條件		普沙康納索 (毫克/毫升)	POPC (毫克/毫升)	粒徑 (微米)		pH	物理觀察
				50 分位	100 分位		
起初- 高溫高壓殺 菌前		46.1	36.7	1.39	5.49	6.6	乳白色
起初- 高溫高壓殺 菌後		45.9	36.2	1.75	6.63	6.6	乳白色
1個月	4°C	45.3	34.6	1.76	6.63	6.5	乳白色
	25°C	44.9	34.4	1.76	6.63	6.5	乳白色
	40°C	44.9	34.5	1.75	6.63	6.5	乳白色
3個月	4°C	46.9	35.0	1.77	6.63	6.5	乳白色
	25°C	46.9	34.9	1.78	6.63	6.5	乳白色
	40°C	47.5	34.5	1.75	6.63	6.5	乳白色
6個月	4°C	47.0	35.3	2.18	6.63	6.6	乳白色
	25°C	46.3	35.1	1.75	5.69	6.5	乳白色
	40°C	49.4	32.5	2.03	6.63	6.6	乳白色

表 7. 普沙康納索調配物實例 4 之安定性數據

間隔/條件		普沙康納索 (毫克/毫升)	POPC (毫克/毫升)	粒徑 (微米)		pH	物理觀察
				50 分位	100 分位		
起初- 高溫高壓殺 菌前		65.4	50.3	1.21	5.49	7.3	乳白色
起初- 高溫高壓殺 菌後		65.5	50.2	1.66	6.63	7.2	乳白色
1個月	4°C	65.2	50.2	1.65	6.63	7.2	乳白色
	25°C	65.1	50.4	1.64	6.63	7.2	乳白色
	40°C	67.1	50.6	1.67	6.63	7.2	乳白色
3個月	4°C	68.1	50.9	1.64	6.63	7.4	乳白色
	25°C	68.4	51.0	1.64	6.63	7.4	乳白色
	40°C	69.5	49.2	1.67	29.82	7.3	乳白色
6個月	4°C	66.7	53.3	1.61	5.68	7.2	乳白色
	25°C	64.9	52.6	1.54	4.88	7.0	乳灰色
	40°C	65.4	47.3	1.64	56.23	6.8	乳白色

表 8. 普沙康納索調配物實例 5 之安定性數據

間隔/條件		普沙康納索 (毫克/毫升)	POPC (毫克/毫升)	粒徑 (微米)		pH	物理觀察
				50 分位	100 分位		
起初- 高溫高壓殺 菌後		50.8	39.7	1.61	6.63	6.5	乳白色
1個月	4°C	50.9	39.6	1.61	6.63	6.5	乳白色
	25°C	51.1	39.8	1.60	6.63	6.5	乳白色
	40°C	50.7	39.4	1.62	6.63	6.5	乳白色
3個月	4°C	53.0	40.5	1.62	6.63	6.6	乳白色
	25°C	53.1	40.6	1.62	6.63	6.6	乳白色
	40°C	51.9	39.0	1.62	6.63	6.7	乳白色
6個月	4°C	54.2	46.2	1.59	5.69	6.5	乳白色
	25°C	53.2	44.6	1.59	5.69	6.5	乳白色
	40°C	52.2	41.2	1.58	5.69	6.5	乳白色

表 9. 普沙康納索調配物實例 6 之安定性數據

間隔/條件		普沙康納索 (毫克/毫升)	POPC (毫克/毫升)	粒徑 (微米)		pH	物理觀察
				50 分位	100 分位		
起初- 高溫高壓殺 菌前		46.8	36.5	1.32	6.63	6.5	乳白色
起初- 高溫高壓殺 菌後		46.5	36.4	1.61	6.63	6.5	乳白色
1個月	4°C	46.2	35.8	1.61	6.63	6.5	乳白色
	25°C	47.6	36.9	1.60	6.63	6.5	乳白色
	40°C	47.3	36.4	1.62	6.63	6.5	乳白色
3個月	4°C	48.3	36.8	1.63	6.63	6.5	乳白色
	25°C	48.6	37.1	1.62	6.63	6.6	乳白色
	40°C	49.1	36.4	1.61	6.63	6.4	乳白色
6個月	4°C	47.9	36.3	1.60	5.69	6.5	乳白色
	25°C	47.3	36.1	1.60	5.69	6.5	乳白色
	40°C	48.8	34.0	1.60	5.69	6.5	乳白色

已進行普沙康納索抗廣泛感染劑之活性之活體外試驗。

表 10 和 11 展示此等活體外試驗結果之子集，其顯示普沙康納索對於一些彼等感染劑之抗性最具活性。

表10.於普沙康納索(POS)，氟康唑(FLU)和伊曲康唑(ITZ)試驗中之受測菌株(n)、幾何平均值MIC和MIC[90]值(μg/毫升)

生物	POS			FLZ			ITZ		
	n	平均值	MIC[90]	n	平均值	MIC[90]	n	平均值	MIC[90]
黃麴菌(<i>Aspergillus flavus</i>)	241	0.079	0.25	94	220.898	256.0	203	0.213	1.0
煙麴菌(<i>Aspergillus fumigatus</i>)	2,158	0.118	0.5	735	247.922	512.0	1560	0.397	1.0
構巢麴菌(<i>Aspergillus nidulans</i>)	33	0.055	0.25	8	76.109	(32.0-128.0)	21	0.186	0.5
黑麴菌(<i>Aspergillus niger</i>)	171	0.195	0.5	64	234.753	256.0	153	0.834	2.0
賽氏麴菌(<i>Aspergillus sydowii</i>)	8	0.177	(0.031-0.5)	7	115.933	(64.0-256.0)	8	0.500	(0.125-2.0)
土麴菌(<i>Aspergillus terreus</i>)	100	0.052	0.25	37	208.327	256.0	56	0.229	0.5
焦麴菌(<i>Aspergillus ustus</i>)	7	1.641	(0.25-8.0)	7	172.275	(64.0-256.0)	7	0.906	(0.125-2.0)
白念珠菌(<i>Candida albicans</i>)	8,847	0.037	0.25	7,879	0.415	2.0	7,686	0.064	0.25
都柏林念珠菌(<i>Candida dubliniensis</i>)	339	0.062	0.25	231	0.454	32.0	197	0.107	0.5
光滑念珠菌(<i>Candida glabrata</i>)	2,507	0.672	2.0	2,197	9.719	64.0	2,188	0.853	4.0
克柔念珠菌(<i>Candida krusei</i>)	496	0.335	1.0	386	32.521	64.0	383	0.576	1.0
近平滑念珠菌(<i>Candida parapsilosis</i>)	2,126	0.073	0.125	1,916	0.910	2.0	1,903	0.161	0.5
羅倫隱球菌(<i>Cryptococcus laurentii</i>)	5	0.095	(0.008-0.5)	3	5.040	(4.0-8.0)	3	0.397	(0.25-0.5)
新型隱球菌(<i>Cryptococcus neoformans</i>)	1,427	0.119	0.25	1,237	1.781	8.0	1,269	0.444	4.0
粗球黴菌(<i>Coccidioides immitis</i>)	50	0.304	1.0	25	16.450	32.0	50	0.198	0.25
貝德羅索氏芬沙加菌 (<i>Fonsecaea pedrosoi</i>)	4	0.250	(0.25)	2	64.000	(64.0)	4	0.063	(0.008-0.5)
英膜組織胞漿菌 (<i>Histoplasma capsulatum</i>)	58	0.038	0.25	8	19.027	(8.0-32.0)	53	0.018	0.063
波氏足腫菌(<i>Pseudallescheria boydii</i>)	66	0.365	1.0	41	41.237	128.0	61	0.506	1.0
鏈格菌(<i>Alternaria spp</i>)	13	0.101	0.25	0	.	.	13	0.326	1.0
皮炎外瓶黴菌(<i>Exophiala dermatidis</i>)	3	0.125	(0.125)	2	8.000	(8.0)	2	1.000	(1.0)
甄氏外瓶黴菌(<i>Exophiala jeanselmei</i>)	10	0.287	0.5	0	.	.	10	0.467	1.0
叢梗孢外黴菌(<i>Exophiala moniliae</i>)	2	0.016	(0.016)	0	.	.	2	0.031	(0.031)
鐮胞菌(<i>Fusarium spp</i>)	38	2.319	16.0	27	249.512	256.0	30	13.300	16.0
<i>Ramichloridium obovoideum</i>	2	0.044	(0.031-0.063)	2	22.627	(16.0-32.0)	2	0.016	(0.016)
根毛黴菌(<i>Rhizomucor spp</i>)	2	0.016	(0.016)	0	.	.	2	0.016	(0.016)

生物	POS			FLZ			ITZ		
	n	平均值	MIC[90]	n	平均值	MIC[90]	n	平均值	MIC[90]
毛黴菌(<i>Mucor</i> spp)	17	0.694	16.0	10	207.937	256.0	12	2.378	16.0
根黴菌(<i>Rhizopus</i> spp)	29	1.000	4.0	19	229.461	256.0	21	3.281	16.0
法馬塔假絲酵母菌(<i>Candida famata</i>)	44	0.125	0.5	44	4.084	32.0	27	0.348	1.0
高裡假絲酵母菌(<i>Candida guilliermondii</i>)	143	0.178	0.5	106	4.000	32.0	82	0.479	1.0
葡萄牙假絲酵母菌(<i>Candida lusitanae</i>)	306	0.048	0.125	221	0.627	2.0	202	0.216	1.0
乳酒假絲酵母菌(<i>Candida kefyr</i>)	53	0.081	0.25	51	0.500	4.0	39	0.188	0.5
皺褶假絲酵母菌(<i>Candida rugosa</i>)	26	0.039	0.5	21	3.391	16.0	17	0.196	4.0
熱帶假絲酵母菌(<i>Candida tropicalis</i>)	1,645	0.081	0.25	1,476	0.961	4.0	1,450	0.167	0.5
誕沫假絲酵母菌(<i>Candida zeylanoides</i>)	4	0.031	(0.008-0.25)	4	0.354	(0.125-1.0)	4	0.105	(0.031-0.5)
高產菊粉酶克魯維酵母菌 (<i>Kluyveromyces marxianus</i>)	6	0.079	(0.063-0.25)	6	0.500	(0.25-1.0)	6	0.070	(0.031-0.125)
釀酒酵母菌(<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	86	0.249	1.0	59	2.845	16.0	54	0.418	2.0
解脂假絲酵母菌(<i>Yarrowia lipolytica</i>)	5	0.144	(0.016-1.0)	5	1.741	(0.125-32.0)	0	.	.
畢赤酵母菌(<i>Pichia anomala</i>)	13	0.689	1.0	12	2.670	4.0	12	0.375	1.0
埃切畢赤酵母菌(<i>Pichia etchel</i>)	2	0.125	(0.125)	2	0.125	(0.125)	0	.	.
奧默畢赤酵母菌(<i>Pichia ohmeri</i>)	1	0.016	(0.016)	1	4.000	(4.0)	0	.	.
絲孢酵母菌(<i>Trichosporon</i> spp)	6	0.630	(0.5-1.0)	6	12.699	(4.0-64.0)	6	1.123	(0.5-2.0)
煙管菌(<i>Bjerkandera adusta</i>)	14	0.250	0.25	14	4.000	4.0	14	0.057	0.063
皮炎芽生菌(<i>Blastomyces dermatitidis</i>)	43	0.053	0.125	38	2.191	16.0	38	0.045	2.0
絮狀表皮癬菌 (<i>Epidermophyton floccosum</i>)	70	0.029	0.125	15	1.447	2.0	18	0.088	32.0
巴西副球黴菌 (<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>)	13	0.048	0.125	13	0.766	4.0	13	0.025	0.063
尖端賽多孢子菌 (<i>Scedosporium apiospermum</i>)	32	0.173	1.0	15	84.449	256.0	26	1.341	32.0
申克孢子絲菌(<i>Sporothrix schenckii</i>)	16	0.771	2.0	0	.	.	11	0.302	0.5
<i>Wangiella dermatitidis</i>	4	0.088	(0.063-0.125)	2	256.000	(256.0)	4	0.500	(0.063-1.0)
棘鬚黴菌(<i>Absidia</i> spp)	8	0.177	(0.031-0.5)	6	143.675	(128.0-256.0)	8	0.229	(0.063-2.0)
艾波菲索黴菌(<i>Apophysomyces</i> spp)	9	0.340	(0.031-4.0)	4	128.000	(128.0)	6	0.707	(0.031-8.0)

生物	POS			FLZ			ITZ		
	n	平均值	MIC[90]	n	平均值	MIC[90]	n	平均值	MIC[90]
離蠕孢菌(<i>Bipolaris</i> spp)	8	0.354	(0.125-1.0)	2	64.000	(64.0)	2	0.250	(0.25)
彎孢微菌(<i>Curvularia</i> spp)	5	0.072	(0.031-0.125)	2	16.000	(16.0)	2	0.500	(0.5)
奧杜盎小孢子菌 (<i>Microsporium audouinii</i>)	1	0.250	(0.25)	0	.	.	1	0.125	(0.125)
犬小芽胞菌(<i>Microsporium canis</i>)	86	0.034	0.5	11	2.000	4.0	23	0.041	2.0
黃褐小芽胞菌(<i>Microsporium fulvum</i>)	1	0.500	(0.5)	0	.	.	1	4.000	(4.0)
石膏樣小芽胞菌 (<i>Microsporium gypseum</i>)	5	0.042	(0.008-0.5)	4	16.000	(4.0-128.0)	4	0.044	(0.016-0.5)
<i>Microsporium persicolor</i>	1	0.250	(0.25)	1	128.000	(128.0)	1	0.500	(0.5)
擬青黴菌(<i>Paecilomyces</i> spp)	16	0.239	0.5	14	141.323	256.0	14	0.640	2.0
青黴菌(<i>Penicillium</i> spp)	93	0.308	1.0	66	220.996	256.0	83	0.853	2.0
鬚毛癭菌(<i>Trichophyton mentagrophytes</i>)	84	0.036	0.125	30	9.190	64.0	29	0.041	0.25
紅色毛癭菌 (<i>Trichophyton raubitschekii</i>)	1	0.250	(0.25)	1	128.000	(128.0)	1	0.250	(0.25)
紅色毛癭菌(<i>Trichophyton rubrum</i>)	148	0.047	0.25	93	4.407	32.0	91	0.074	0.25
<i>Trichophyton soudanense</i>	1	0.500	(0.5)	1	128.000	(128.0)	1	4.000	(4.0)
毛癭菌屬(<i>Trichophyton</i> spp)	10	0.036	0.064	0	.	.	0	.	.
<i>Trichophyton terrestre</i>	1	0.125	(0.125)	1	1.000	(1.0)	1	0.250	(0.25)
斷髮毛癭菌(<i>Trichophyton tonsurans</i>)	74	0.029	0.125	24	3.775	32.0	23	0.036	0.063

表11. 於普沙康納素(POS)，兩性黴素(AMB)和伏立康唑(VOR)試驗中之受測菌株數(n)、幾何平均值MIC和MIC[90]值(μg/毫升)

生物	POS			FLZ			ITZ		
	n	平均值	MIC[90]	n	平均值	MIC[90]	n	平均值	MIC[90]
黃麴菌(<i>Aspergillus flavus</i>)	241	0.079	0.25	177	0.910	2.0	89	0.339	1.0
煙麴菌(<i>Aspergillus fumigatus</i>)	2,158	0.118	0.5	1,567	0.683	1.0	1,149	0.282	0.5
構巢麴菌(<i>Aspergillus nidulans</i>)	33	0.055	0.25	20	0.758	2.0	6	0.070	(0.031-0.125)
黑麴菌(<i>Aspergillus niger</i>)	171	0.195	0.5	152	0.360	1.0	101	0.480	2.0
賽氏麴菌(<i>Aspergillus sydowii</i>)	8	0.177	(0.031-0.5)	3	1.260	(1.0-2.0)	3	0.397	(0.25-1.0)
土麴菌(<i>Aspergillus terreus</i>)	100	0.052	0.25	54	1.759	4.0	22	0.312	0.5
焦麴菌(<i>Aspergillus ustus</i>)	7	1.641	(0.25-8.0)	7	0.673	(0.25-1.0)	4	1.189	(0.25-2.0)
白念珠菌(<i>Candida albicans</i>)	8,847	0.037	0.25	6,651	0.686	1.0	3,790	0.021	0.063
都柏林念珠菌(<i>Candida dubliniensis</i>)	339	0.062	0.25	211	0.513	1.0	177	0.028	0.125
光滑念珠菌(<i>Candida glabrata</i>)	2,507	0.672	2.0	1,881	0.798	1.0	1,264	0.305	2.0
克柔念珠菌(<i>Candida krusei</i>)	496	0.335	1.0	282	0.976	2.0	210	0.346	0.5
近平滑念珠菌(<i>Candida parapsilosis</i>)	2,126	0.073	0.125	1,655	0.761	1.0	1,011	0.036	0.125
羅倫隱球菌(<i>Cryptococcus laurentii</i>)	5	0.095	(0.008-0.5)	3	0.794	(0.5-1.0)	1	0.250	(0.25)
新型隱球菌 (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	1,427	0.119	0.25	1,122	0.667	1.0	277	0.054	0.125
粗球黴菌(<i>Coccidioides immitis</i>)	50	0.304	1.0	25	0.390	0.5	0	.	.
貝德羅素氏芬沙加菌 (<i>Fonsecaea pedrosoi</i>)	4	0.250	(0.25)	2	1.000	(1.0)	1	0.500	(0.5)
英膜組織胞漿菌 (<i>Histoplasma capsulatum</i>)	58	0.038	0.25	53	0.250	0.5	0	.	.
<i>Pseudallescheria boydii</i>	66	0.365	1.0	41	1.718	4.0	3	0.250	(0.125-0.5)
鏈格菌(<i>Alternaria</i> spp)	13	0.101	0.25	13	0.852	4.0	0	.	.
皮炎外瓶黴菌(<i>Exophiala dermatidis</i>)	3	0.125	(0.125)	2	0.500	(0.5)	1	0.063	(0.063)
甄氏外瓶黴菌(<i>Exophiala jeanselmei</i>)	10	0.287	0.5	10	0.660	1.0	9	0.794	(0.5-1.0)
叢梗孢外瓶黴菌(<i>Exophiala moniliae</i>)	2	0.016	(0.016)	2	0.177	(0.125-0.25)	0	.	.
鐮胞菌(<i>Fusarium</i> spp)	38	2.319	16.0	30	1.203	2.0	14	4.416	16.0
<i>Ramichloridium obovoideum</i>	2	0.044	(0.031-0.063)	2	1.000	(1.0)	0	.	.

生物	POS			FLZ			ITZ		
	n	平均值	MIC[90]	n	平均值	MIC[90]	n	平均值	MIC[90]
根毛黴菌(<i>Rhizomucor</i> spp)	2	0.016	(0.016)	2	0.063	(0.063)	1	2.000	(2.0)
毛黴菌(<i>Mucor</i> spp)	17	0.694	16.0	15	0.274	1.0	8	24.675	(1.0-128.0)
根黴菌(<i>Rhizopus</i> spp)	29	1.000	4.0	29	0.635	2.0	9	8.000	(1.0-32.0)
法馬塔假絲酵母菌(<i>Candida famata</i>)	44	0.125	0.5	28	0.841	2.0	5	0.072	(0.008-0.5)
高裡假絲酵母 (<i>Candida guilliermondii</i>)	143	0.178	0.5	76	0.553	1.0	26	0.112	8.0
葡萄牙假絲酵母母(<i>Candida lusitanae</i>)	306	0.048	0.125	164	0.506	1.0	89	0.023	0.063
乳酒假絲酵母母(<i>Candida kefyr</i>)	53	0.081	0.25	25	0.779	1.0	14	0.031	0.031
皺褶假絲酵母母(<i>Candida rugosa</i>)	26	0.039	0.5	17	0.665	1.0	15	0.072	0.5
熱帶假絲酵母母(<i>Candida tropicalis</i>)	1,645	0.081	0.25	1,209	0.774	1.0	765	0.075	0.5
誕沫假絲酵母母(<i>Candida zeylanoides</i>)	4	0.031	(0.008-0.25)	3	1.000	(1.0)	3	0.039	(0.008-0.125)
高產菊粉酶克魯維酵母菌 (<i>Kluyveromyces marxianus</i>)	6	0.079	(0.063-0.25)	6	1.000	(1.0)	0	.	.
釀酒酵母母(<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	86	0.249	1.0	38	0.775	1.0	22	0.050	0.125
解脂假絲酵母母(<i>Yarrowia lipolytica</i>)	5	0.144	(0.016-1.0)	2	0.500	(0.5)	0	.	.
畢赤酵母母(<i>Pichia anomala</i>)	13	0.689	1.0	10	0.707	1.0	0	.	.
埃切畢赤酵母母(<i>Pichia etchel</i>)	2	0.125	(0.125)	2	0.063	(0.063)	0	.	.
奧默畢赤酵母母(<i>Pichia ohmeri</i>)	1	0.016	(0.016)	0	.	.	0	.	.
絲孢酵母母(<i>Trichosporon</i> spp)	6	0.630	(0.5-1.0)	5	1.320	(1.0-2.0)	1	0.125	(0.125)
煙管菌(<i>Bjerkandera adusta</i>)	14	0.250	0.25	14	0.215	0.25	14	0.216	0.25
皮炎芽生菌 (<i>Blastomyces dermatitidis</i>)	43	0.053	0.125	38	0.153	0.5	0	.	.
絮狀表皮癬菌 (<i>Epidermophyton floccosum</i>)	70	0.029	0.125	0	.	.	10	0.015	0.016
巴西副球黴菌 (<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>)	13	0.048	0.125	13	0.096	0.25	0	.	.
尖端賽多孢子菌 (<i>Scedosporium apiospermum</i>)	32	0.173	1.0	27	2.274	8.0	14	0.098	0.5
申克孢子絲菌(<i>Sporothrix schenckii</i>)	16	0.771	2.0	10	0.574	1.0	0	.	.
<i>Wangiella dermatitidis</i>	4	0.088	(0.063-0.125)	3	0.630	(0.25-1.0)	1	1.000	(1.0)
棘鬚黴菌(<i>Absidia</i> spp)	8	0.177	(0.031-0.5)	8	0.545	(0.25-2.0)	6	40.318	(8.0-128.0)

生物	POS			FLZ			ITZ		
	n	平均值	MIC[90]	n	平均值	MIC[90]	n	平均值	MIC[90]
艾波菲索黴菌(<i>Apophysomyces spp</i>)	9	0.340	(0.031-4.0)	7	0.500	(0.031-4.0)	5	42.224	(16.0-128.0)
離蠕孢菌(<i>Bipolaris spp</i>)	8	0.354	(0.125-1.0)	2	0.250	(0.25)	1	1.000	(1.0)
彎孢黴菌(<i>Curvularia spp</i>)	5	0.072	(0.031-0.125)	2	0.500	(0.5)	1	0.125	(0.125)
奧杜盎小孢子菌 (<i>Microsporium audouinii</i>)	1	0.250	(0.25)	0	.	.	0	.	.
犬小芽胞菌(<i>Microsporium canis</i>)	86	0.034	0.5	0	.	.	10	0.018	0.031
黃褐小芽胞菌(<i>Microsporium fulvum</i>)	1	0.500	(0.5)	0	.	.	0	.	.
石膏樣小芽胞菌 (<i>Microsporium gypseum</i>)	5	0.042	(0.008-0.5)	0	.	.	0	.	.
<i>Microsporium persicolor</i>	1	0.250	(0.25)	0	.	.	0	.	.
擬青黴菌(<i>Paecilomyces spp</i>)	16	0.239	0.5	14	1.104	16.0	8	0.324	(0.031-2.0)
青黴菌(<i>Penicillium spp</i>)	93	0.308	1.0	83	1.025	4.0	35	0.622	2.0
鬚毛癭菌 (<i>Trichophyton mentagrophytes</i>)	84	0.036	0.125	2	1.000	(1.0)	11	0.038	0.25
紅色毛癭菌 (<i>Trichophyton raubitschekii</i>)	1	0.250	(0.25)	0	.	.	0	.	.
紅色毛癭菌(<i>Trichophyton rubrum</i>)	148	0.047	0.25	0	.	.	10	0.021	0.063
<i>Trichophyton soudanense</i>	1	0.500	(0.5)	0	.	.	0	.	.
毛癭菌屬(<i>Trichophyton spp</i>)	10	0.036	0.064	0	.	.	0	.	.
<i>Trichophyton terrestre</i>	1	0.125	(0.125)	0	.	.	0	.	.
斷髮毛癭菌(<i>Trichophyton tonsurans</i>)	74	0.029	0.125	3	1.260	(0.5-8.0)	11	0.043	0.063

藥物動力學

以高達6組之12名健康個體評估普沙康納索調配物之藥物動力學特性-第1階段(Phase-1)、單一位點、隨機性、評估員盲測(劑量濃度內)、安慰劑控制性、單一劑量提升研究。研究目的-要評估普沙康納索靜脈內藥物產品調配物(下文中稱之為「POS IV」)經靜脈內傳送時之安全性、耐受性和藥物動力學。表12顯示POS IV調配物，且表13顯示此調配物在殺菌後，但在稀釋於5%葡萄糖內之前之物理特性。

表12.POS IV調配物，50毫克/毫升

成份	毫克/毫升
普沙康納索，微粒化	50.0
1-棕櫚醯-2-油醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼，粉末，經內毒素測試(POPC)	40.0
磷酸，單鹼基，單水合物，結晶，USP	0.040
磷酸，二鹼基，無水物，USP	1.378
海藻糖	250.0
氫氧化鈉，N.F.(1.0 N)	AN
磷酸，N.F.(20% w/w)	AN
注射用水，USP，加至	1

AN=若需調整pH值

表 13. POS IV之物理特性，50毫克/毫升

說明：	乳狀液
pH：	~6-8
滲透性：	~875 mOsm/kg(混合時之等張性)
微粒：	符合USP微粒物質試驗
粒徑：	中間值1.0-1.8 μm 100% <~10 μm
殺菌性/ E內毒素：	符合USP試驗

在各劑量組中，在第1天根據Schering-Plough研究所提供之電腦產生之排表將個體隨機分組。

身體質量指數(BMI)為19至27之18至45歲之成年建康男性或女性可加入研究之第1至4組。身體質量指數(BMI)為19至27且體重>60 kg之18至45歲之成年建康男性或女性可加入研究之第5和6組。

於IV袋中，將POS IV(50毫克/毫升)稀釋於5%葡萄糖水(D₅W)溶液中。指定個體於1小時期間接受靜內投予溶於100毫升體積之下列劑量之一之活性藥物。第1組：25毫克；第2組：50毫克；第3組：100毫克；第4組：200毫克；第5組：400毫克；第6組：125-毫升體積之600毫克單一劑量，於1小時15分鐘內靜脈投藥。

於供劑之前(0小時)，及於開始注射之後0.25、0.5、1、1.25、1.5、2、3、4、6、8、10、12、14、16、24、48、72、96和120小時立刻，並於第14天之後續訪視時抽取血

液樣本(各10毫升)以供測定普沙康納索濃度之用。將血液樣本收集至兩個含有乙二胺四醋酸鹽(EDTA)之管中，各管含有4毫升至5毫升之血液，一管用以測定全血液中，另一管用以測定血漿中之普沙康納索。要測定血漿內之普沙康納索，將血液管(4毫升至5毫升)於抽出約15分鐘之內，於約4℃之下以1500克離心10分鐘以完全將紅血球與血漿分離。所有血液和血漿樣品立即冷凍至至少-20℃並維持冷凍狀態直至分析。使用經認可之高效液相分析-質譜(LC-MS/MS)分析測定普沙康納索之血液和血漿濃度。此分析之用量底限(LLOQ)為5.0毫微克/毫升且其校正範圍為5至5000毫微克/毫升。

測定下列藥物動力學參數：最高血漿濃度(C_{max})；最高血漿濃度之時間(T_{max})；親和性之血漿濃度對時間之曲線下方面積(AUC[I])；最終可測之取樣時間之血漿濃度對時間之曲線下方面積(AUC[tf])；末期半生期($t_{1/2}$)；總身體清除率(CL)；及穩定狀態下之分佈容積(V_{dss})。

將LLOQ以上之普沙康納索血液及血漿濃度用於非分部藥物動力學分析。使用具有WinNonlin 4.0.1版(Pharsight Corporation, Cary, NC)之Pharsight® Knowledgebase Server®: 2.0.1版(PKS)進行藥物動力學分析。 C_{max} 和 T_{max} 為觀測值。末期速率常數(k)以線性迴歸法由血漿濃度時間曲線之對數線性終點部份之斜率之負數加以計算。末期半生期 $t_{1/2}$ 以 $0.693/k$ 加以計算。

使用線性梯型法則計算自0時至最後可定量樣本

[AUC(tf)]之時間之血漿濃度-時間曲線下方面積。再如下述將AUC(tf)外插至親和性(I)：

$$AUC(I) = AUC(tf) + C_{es}(tf)/k$$

其中 $C_{es}(tf)$ -為以線性迴歸法自最終可測樣取樣時間， tf 測得之估算性濃度。

全身清出率，CL，以下列公式加以計算：

$$CL = \text{劑量} / AUC(I)$$

穩定狀態之視分佈容積， V_{dss} ，之計算如下：

$$V_{dss} = CL \times MRT$$

其中MRT為從定點分析測得之平均駐在時間(視灌注期間加以調整)。

將所得之單一劑量血漿濃度用於藥物動力學塑模和模擬並用以預計一天一次(QD)供劑方式之穩定狀態濃度。在線性藥物動力學之假設之下，使用非參數性疊加法於藥物動力學塑模和模擬(參見Gibaldi M, Perrier D., 藥物動力學，第二版，紐約：Marcel Dekker, Inc., 1982:409-17)。

中斷POS IV注射之後，普沙康納索血漿濃度通常會快速下降，並再出乎意料地接著上升，隨後接著緩慢下降之末期(參見圖1-4)。咸信此藥物動力學輪廓在已知之氮雜茂類中為非典型且獨特者。再者，此藥物動力學型式亦可見於經普沙康納索靜脈內投藥之動物內。其表示普沙康納索快速分佈至肝臟及脾臟並隨後從此等組織慢慢釋出。因此，如有關其他醫藥活性劑之文獻所指明(Townsend RW, Zutshi A, Bekersky I., "Biodistribution of 4-[14C]

cholesterol-Ambisome following a single intravenous administration to rats", *Drug Metabolism and Disposition*. 2001; 29:681-5), POS IV可能經由網狀內皮組織系統(「RES」)之吸收先被封存於組織，例如：肝和脾內。雖然不受限於任何單一之作用機制，咸信此等組織內所產生之高普沙康納索濃度-因將藥物封存可能產生更強之抗感染活性，因為此等組織常為感染之部位。

要測定靜脈投藥之標靶供劑，必需測定平均 C_{avg} 和平均 C_{max} 之目標範圍。先前對於普沙康納索經口投藥之研究對此處有所幫助。表14展示從此等經口投藥所得之藥物動力學數據，其根據測得之普沙康納索血漿濃度值範圍之四分位數加以排列。針對各個四分位數，均顯示其對麴菌病之反應速率。

表14.經口投予普沙康納索之藥物動力學結果

四分位數	血漿 C_{max} (毫微克/毫升)		血漿 C_{avg} (毫微克/毫升)(b)		反應(%)
	平均值(a)	%CV	平均值(a)	%CV	
1	142	51	134	45	24
2	467	27	411	21	53
3	852	15	719	12	53
4	1480	16	1250	28	71
a: n = 17, 但四分位數4之n = 16					
b: C_{avg} =於相同個體內通過時間點之平均血漿濃度					

此表顯示反應速率至少為50%時之 C_{max} 目標平均值之範圍為467至1480毫微克/毫升，或更高。根據POS IV一天一次(QD)供劑方式之藥物動力學結果之藥物動力學塑模和穩定狀態預計顯示預計出之普沙康納索POS IV QD劑量為100毫克時之平均 C_{max} 為714毫微克/毫升(參見表17，100毫克劑量)，其超過467毫微克/毫升，恰當平均血漿 C_{max} 之臨床最小值。從表17中之數據可推測介於50至100毫克之某一劑量可產生約467之平均血漿 C_{max} 之臨床最小值。然而，於末期之疾病狀態中，咸欲以最大耐受劑量治療患者。因此，若已知100毫克之劑量預計可達到平均血漿 C_{max} 之臨床最小值，視其耐受性可能需要較高之劑量，例如：200毫克、400毫克或600毫克。

將POS IV調配物經靜脈投藥之後，普沙康納索會慢慢自血漿中排除，其平均最終半生期為21至39小時。相較於較低劑量組，較高劑量組之半生期約多出15小時(100毫克劑量)至51小時(400毫克劑量)(參見表15和16)。咸欲其半生期長，因其可於整個供劑間隔內提供持續及高血漿濃度之抗真菌劑，同樣也會有較佳之抗真菌活性。較高劑量之系統排除率較低，且其範圍為13至6升/小時(參見表5和16)。平均分佈容積很大(326至408升)，超過全身為約40升之水容積。此可推斷為廣泛組織分佈性且滲透至組織中，此特性可能可增強其抗感染活性。 V_{dss} 數據之範圍為219至516升。此與數據之變異-數一致，其代表分佈容積之範圍可為200至500升。

血液與血漿普沙康納索 C_{max} 和 AUC 值之較佳比值-顯示於表 18 和 19 中。血漿之普沙康納索總體曝露 (AUC) 較血液為高 (參見表 18 和 19-AUC 比例)。然而，注射期間且約達注射後 1 小時之血液中普沙康納索濃度高於血漿中之濃度 (參見圖 3 和 4；表 18 和 19， C_{max} 比值)。如先前所指，此種血液和血漿濃度間之獨特差異可使普沙康納索優先封存於肝和脾內。變異-數之數據顯示單劑注射 1 小時以傳送 25-600 毫克之普沙康納索之普沙康納索血液與血漿 C_{max} 比值範圍為 1.8 至 3.5。變異-數之數據顯示單劑注射約 1 小時，且經 24 小時再行重覆以傳送 25-600 毫克之普沙康納索之普沙康納索於穩定狀態下之血液與血漿 C_{max} 比值範圍為 1.0 至 2.3。與表 18 中所顯示者不同之比值可提供不同之分佈特性，其可能會造成不同之抗感染活性。

表 I5. 單劑注射普沙康納索 IV 調配物 1 小時後之個體內普沙康納索血液藥物動力學參數平均值 (n=9)												
參數	25 毫克		50 毫克		100 毫克		200 毫克		400 毫克		600 毫克	
	平均值	CV(%)	平均值	CV(%)	平均值	CV(%)	平均值	CV(%)	平均值	CV(%)	平均值	CV(%)
C _{max} (毫微克/ 毫升)	244	18	540	11	1130	22	2150	8	4330	14	4410	9
T _{max} ^a (小時) 範圍	1 0.5-1.0	-	1 0.5-1.0	-	1 0.5-1.0	-	1 0.5-1.0	-	1 0.25-1.0	-	1.25 0.5-1.25	-
AUC _(tf) (毫微克· 小時/毫升)	1450	28	3370	16	8110	21	19500	20	44800	23	76300	15
AUC _(I) (毫微克· 小時/毫升)	1680	27	3620	17	8630	22	20700	21	50900	29	87300	16
t _½ (小時)	21.1	25	22.6	19	27.8	23	26.5	19	37.5	31	39.0	22
CL (L/小時)	15.7	23	14.2	18	12.3	31	10.1	24	8.33	23	7.01	14
V _{dss} (L)	408	14	395	11	408	12	379	19	427	22	393	24
a: 中間值												



表 16. 單劑注射普沙康納索 IV 調配物 1 小時後之個體內普沙康納索血漿藥物動力學參數平均值 (n=9)												
參數	25 毫克		50 毫克		100 毫克		200 毫克		400 毫克		600 毫克	
	平均值	CV(%)	平均值	CV(%)	平均值	CV(%)	平均值	CV(%)	平均值	CV(%)	平均值	CV(%)
C _{max} (毫克/毫升)	103	25	206	26	426	25	898	27	1780	21	1850	21
T _{max} ^a (小時) 範圍	1 0.5-1.0	-	1 0.25-4.0	-	1 0.5-1.0	-	1 0.25-1.0	-	1 0.5-1.0	-	1.25 1.0-10.0	-
AUC _(0-t) (毫克·小時/毫升)	1820	35	4490	18	9320	22	23300	21	49000	29	83700	16
AUC _(∞) (毫克·小時/毫升)	2040	34	4740	18	9890	24	24700	23	55400	36	96700	18
t _{1/2} (小時)	21.4	18	21.7	23	26.5	25	27.1	22	35.4	29	39.4	23
CL (L/小時)	13.3	29	10.9	21	10.9	37	8.57	27	7.84	27	6.36	16
V _{dss} (L)	396	20	331	12	389	13	324	18	378	22	356	23
a：中間值												



表17.於1-1.25小時內接受POS IV單日劑量注射之個體內所預計之穩定狀態血漿和血液普沙康納索PK參數平均值

劑量 (毫克)	血漿				血液			
	C _{max} (毫微克/毫升)		AUC(0-24小時) (毫微克.小時/毫升)		C _{max} (毫微克/毫升)		AUC(0-24小時) (毫微克.小時/毫升)	
	平均值	CV, %	平均值	CV, %	平均值	CV, %	平均值	CV, %
25	155	26	1960	36	281	18	1580	29
50	335	16	4690	19	628	10	3560	17
100	714	23	9840	24	1360	21	8570	22
200	1670	22	24600	23	2760	9	20600	21
400	3540	27	54500	35	5870	12	50000	28
600	5100	16	94900	17	7260	10	85800	16

表18.於於1-1.25小時內接受POS IV單日劑量注射之個體內之平均血液和血漿普沙康納索PK參數比值

劑量 (毫克)	血液/血漿比值			
	C _{max}		AUC(I)	
	平均值	CV, %	平均值	CV, %
25	2.42	17	0.839	7
50	2.76	25	0.772	13
100	2.71	13	0.878	6
200	2.50	18	0.844	6
400	2.50	19	0.933	8
600	2.45	17	0.904	5

表 19. 於 1-1.25 小時內接受 POS IV 單日劑量注射之個體內所
預計之平均穩定狀態血漿和血液普沙康納索 PK 參數之比值

劑量 (毫克)	血液/血漿比值			
	C _{max}		AUC(τ)	
	平均值	CV, %	平均值	CV, %
25	1.85	12	0.822	9
50	1.90	15	0.766	13
100	1.93	12	0.877	6
200	1.70	13	0.843	7
400	1.72	19	0.932	8
600	1.44	10	0.908	5

咸知所有生物上等同於本文中所揭示之調配物亦在本發明之範圍內。

本發明並不受限於本文中所說明之特定具體實施例之範圍中。實際上，本發明之各種修飾除了本文中所說明者之外，彼等熟習此項技藝者應可從前述說明中知曉。此等修飾均在附加之訴請項目之範圍內。

本文用引用之各種文獻內之揭示均整體併列為本文之參考資料。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示健康志願者經 1 小時之 25、50、100、200、400 和 600 毫克普沙康納索靜脈灌注後之普沙康納索平均血液濃度之時間廓形。

圖2顯示健康志願者經1小時之25、50、100、200、400和600毫克普沙康納索靜脈灌注後之普沙康納索平均血漿濃度之時間廓形。

圖3顯示健康志願者經1小時之25毫克普沙康納索靜脈灌注後之普沙康納索平均血漿及血液濃度之時間廓形。

圖4顯示健康志願者經1小時之600毫克普沙康納索靜脈灌注後之普沙康納索平均血漿及血液濃度之時間廓形。

五、中文發明摘要：

本發明係提供用以治療感染之調配物，特別是含有經末端蒸氣殺菌時仍安定之活性醫藥成份普沙康納索(POSACONASOLE)之注射用懸浮液狀調配物。

六、英文發明摘要：

十一、圖式：

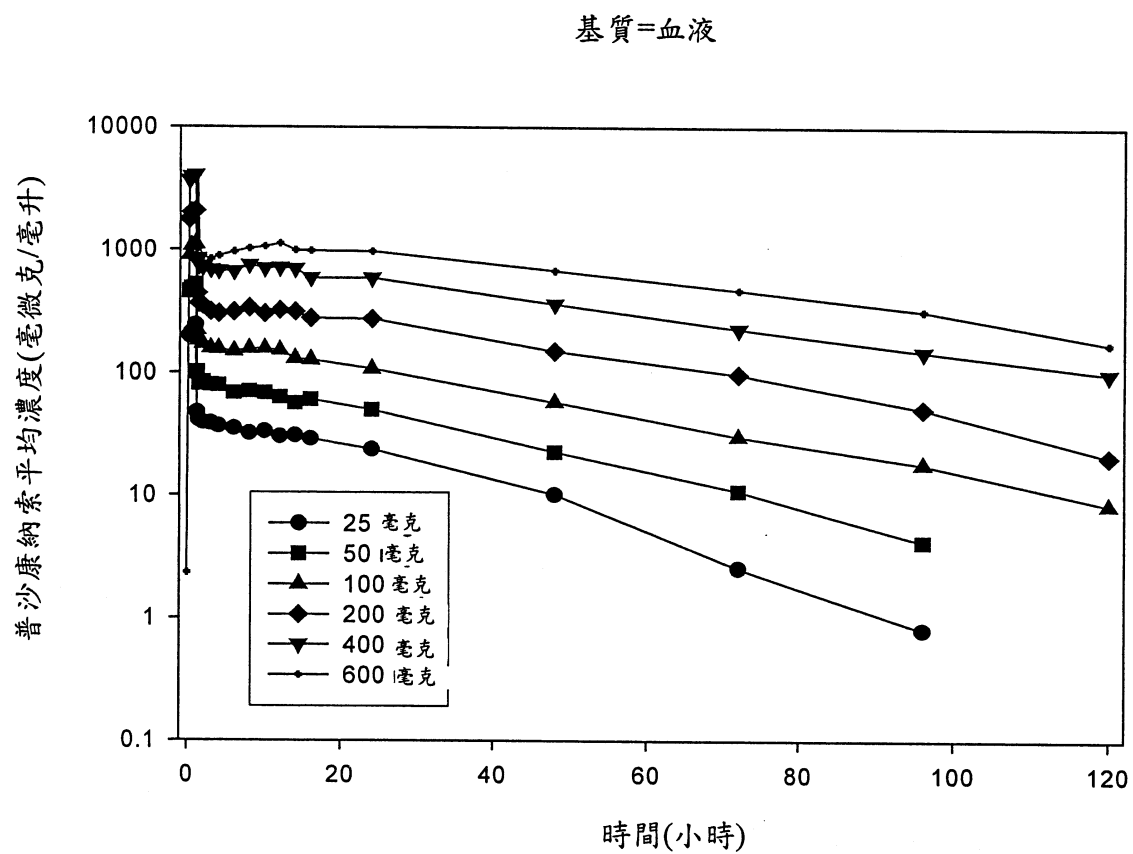


圖 1

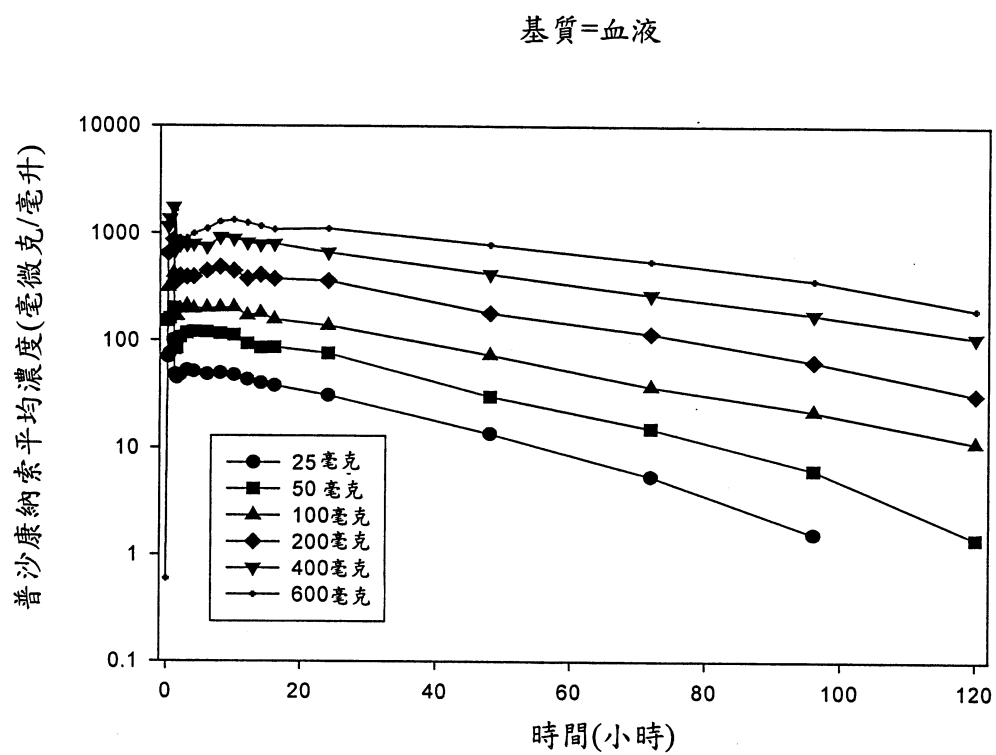


圖 2

劑量=25 毫克

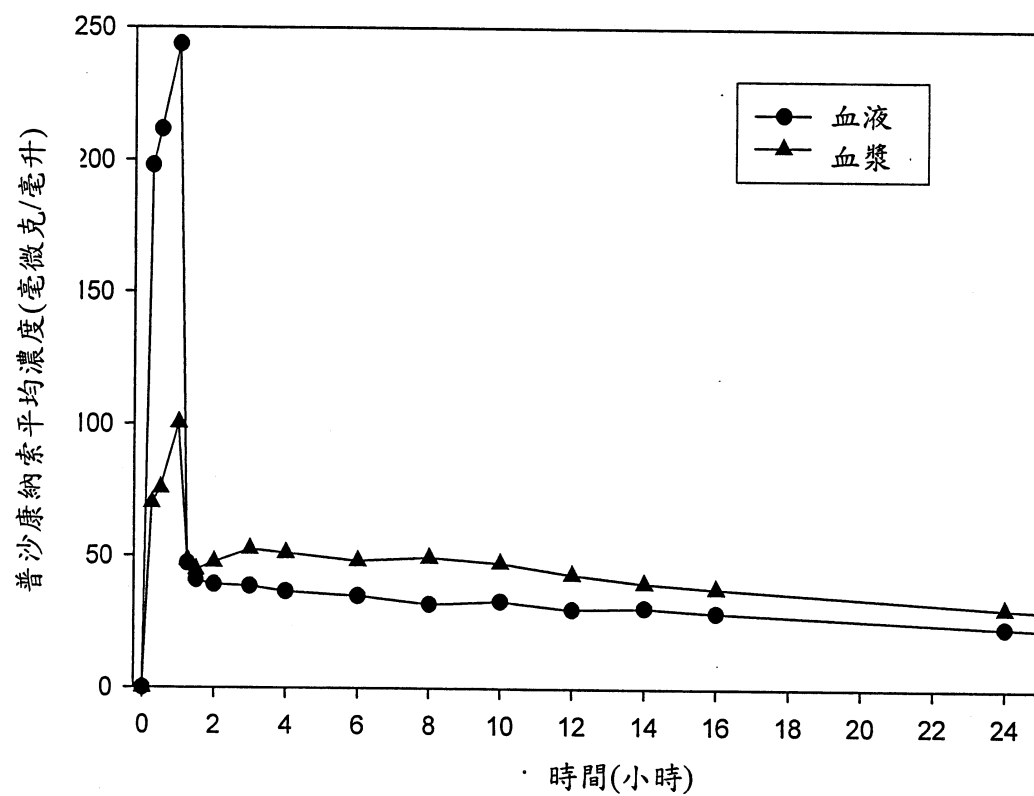


圖 3

劑量=600 毫克

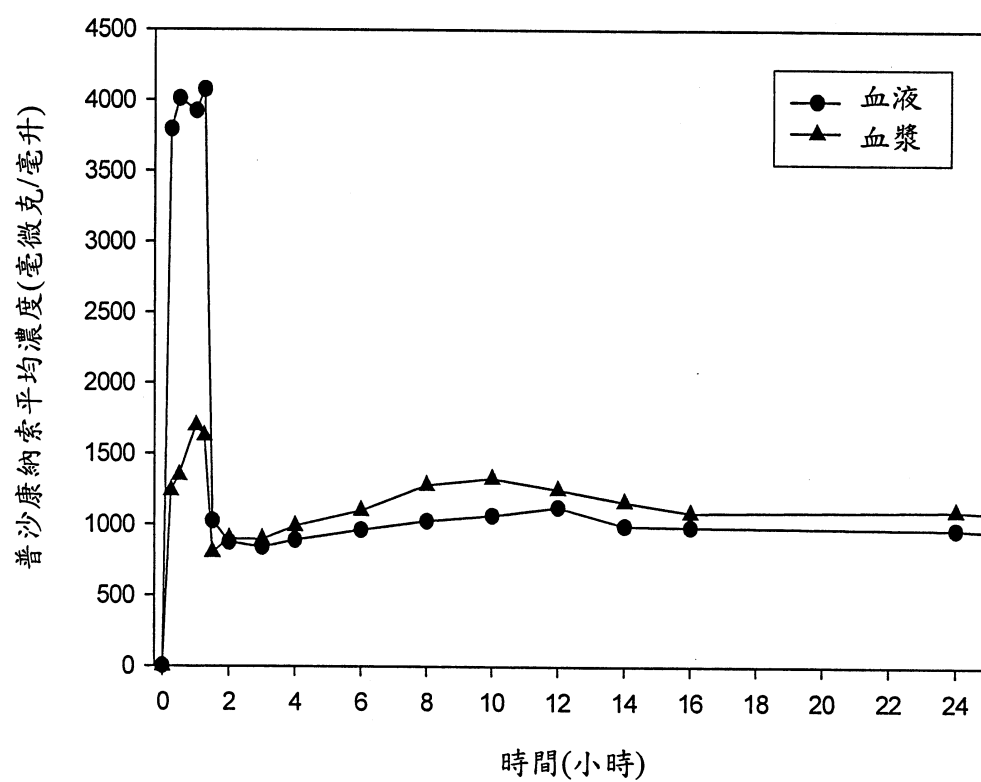


圖 4

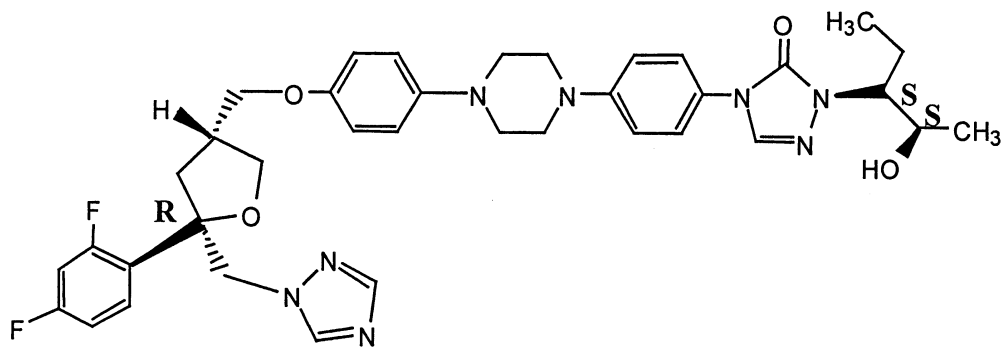
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



十、申請專利範圍：

1. 一種調配物，其包含經磷脂加以安定之普沙康納索懸浮液，其係在包含水、熱保護劑和緩衝系統之混合物中。
2. 如請求項1之調配物，其中該水已被凍乾去除。
3. 如請求項1之調配物，其中該調配物已經高溫高壓殺菌。
4. 如請求項1之調配物，其中該調配物以經照射殺菌。
5. 如請求項1之調配物，其中該緩衝系統包含磷酸鈉。
6. 如請求項1之調配物，其中該緩衝系統包含一有機緩衝劑。
7. 如請求項1之調配物，其中該緩衝系統包含組胺酸、檸檬酸、甘胺酸、檸檬酸鈉、硫酸銨或醋酸之至少一種。
8. 如請求項1之調配物，其中該緩衝系統可將pH維持於約3.0至約9.0。
9. 如請求項1之調配物，其中該緩衝系統可將pH維持於約6.0至約8.0。
10. 如請求項1之調配物，其中該緩衝系統可將pH維持於約6.4至約7.6。
11. 如請求項1之調配物，其中該磷脂包含天然磷脂。
12. 如請求項1之調配物，其中該磷脂包含人工磷脂。
13. 如請求項1之調配物，其中該磷脂包含天然磷脂和人工磷脂。
14. 如請求項1之調配物，其中該磷脂包含1-棕櫚醯-2-油醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(POPC)。

15. 如請求項1之調配物，其中該熱保護劑包含海藻糖。
16. 如請求項1之調配物，其中該磷脂包含1-棕櫚醯-2-油醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(POPC)，該熱保護劑包含海藻糖且該緩衝系統包含磷酸鈉。
17. 如請求項1之調配物，其中該普沙康納索之粒徑分佈之中間值為約1.0至約8.0微米，大於或等於10微米者不超過約3000個且大於或等於25微米者不超過約300個。
18. 如請求項1之調配物，其中該普沙康納索之粒徑分佈之中間值為約1.0至約5.0微米，大於或等於10微米者不超過約3000個且大於或等於25微米者不超過約300個。
19. 如請求項1之調配物，其中該普沙康納索之粒徑分佈之中間值為約1.2至約4.5微米，大於或等於10微米者不超過約3000個且大於或等於25微米者不超過約300個。
20. 如請求項16之調配物，其組成份包含：

組成份	濃度範圍
普沙康納索	約50毫克/毫升
POPC	約40毫克/毫升
磷酸，單鹼基，單水合物，USP	0.345毫克/毫升
磷酸，二鹼基，無水物，USP	1.065
海藻糖	250毫克/毫升
注射用水，USP加至	1毫升

21. 如請求項16之調配物，其組成份包含：

組成份	濃度範圍
普沙康納索	約1至約100毫克/毫升

POPC	約10至約60毫克/毫升
磷酸，單鹼基，單水合物，USP	約0.01至約0.6毫克/毫升
磷酸，二鹼基，無水物，USP	約0.04至約1.5毫克/毫升
海藻糖	約10至約300毫克/毫升
注射用水，USP加至	約1毫升

22. 如請求項16之調配物，其組成份包含：

組成份	濃度範圍
普沙康納索	約40至約60毫克/毫升
POPC	約20至約50毫克/毫升
海藻糖	約100至約250毫克/毫升
注射用水，USP加至	約1毫升

23. 如請求項7之調配物，其組成份包含：

組成份	濃度
普沙康納索	50毫克/毫升
POPC	40毫克/毫升
組胺酸	3毫克/毫升
檸檬酸單水合物	0.24毫克/毫升
海藻糖	250毫克/毫升
加水至	1毫升

pH為約6.4。

24. 如請求項1之調配物，其進一步包含抗氧化劑。

25. 如請求項24之調配物，其中該抗氧化劑包含濃度為約0.02至約0.005毫克/毫升之沒食子酸丙酯。

26. 如請求項24之調配物，其中該抗氧化劑包含濃度為約0.1

至約0.02毫克/毫升之丁基化羥基甲苯。

27. 如請求項24之調配物，其中該抗氧化劑包含濃度為約0.5

至約0.01毫克/毫升之 α -D-生育醇。

28. 如請求項24之調配物，其組成份包含：

組成份	濃度
普沙康納索	50毫克/毫升
POPC	40毫克/毫升
組胺酸	3毫克/毫升
檸檬酸單水合物	0.24毫克/毫升
沒食子酸丙酯	0.01毫克/毫升
丁基化羥基甲苯	0.05毫克/毫升
海藻糖	250毫克/毫升
加水至	1毫升

pH為約6.4。

29. 如請求項24之調配物，其組成份包含：

組成份	濃度
普沙康納索	50毫克/毫升
POPC	40毫克/毫升
組胺酸	3毫克/毫升
檸檬酸單水合物	0.24毫克/毫升
α -D-生育醇	0.05毫克/毫升
海藻糖	250毫克/毫升
加水至	1毫升

pH為約6.5。

30. 如請求項1之調配物，其中磷脂與普沙康納索之重量比為界於約60:1及約1:10間。
31. 如請求項1之調配物，其中磷脂與普沙康納索之重量比為界於約1:1及約1:5間。
32. 如請求項1之調配物，其中磷脂與普沙康納索之重量比為界於約1:1及約4:5間。
33. 如請求項1之調配物，其中熱保護劑與普沙康納索之重量比為界於約300:1及約1:10間。
34. 如請求項1之調配物，其中熱保護劑與普沙康納索之重量比為界於約1:1及約6:1間。
35. 如請求項1之調配物，其中熱保護劑與磷脂之重量比為界於約30:1及約1:6間。
36. 如請求項1之調配物，其中熱保護劑與磷脂之重量比為界於約5:4及約30:4間。
37. 一種如請求項20之調配物之用途，其係用於製備治療或預防動物感染之藥物。
38. 如請求項37之用途，其中該感染係由真菌或寄生蟲所引起。
39. 如請求項37之用途，其中該感染係一或多種選自由下列所組成之群：
- 口咽部或食道念珠菌病；
 - 頑固性口咽部和食道念珠菌病；
 - 侵襲性麴菌病、念珠菌病、鐮胞菌病(fusariosis)、足放線菌病(scedosporiosis)、雙型性真菌之感染、接合黴

菌病和由於罕見黴菌及酵母菌之侵襲性感染；

對其他治療具頑固性或不耐性之患者之侵襲性黴菌病；

念珠菌病、已進行侵襲性化療法及/或放射療法治療血液科惡性疾病、骨髓或周圍幹細胞移植調理療法之患者和正接受綜合免疫壓制療法以治療急性或慢性移植物對抗宿主疾病或預防固體器官移位之患者之侵襲性黴菌感染；錐蟲症；

和，利什曼病。

40. 一種如請求項1、21、22、23、28和29中任一項之調配物之用途，其係用於製備治療或預防動物感染之藥物。

41. 如請求項40之用途，其中該感染係由真菌或寄生蟲所引起。

42. 如請求項40之用途，其中該感染係選自由下列所組成之群：

口咽部或食道念珠菌病；

頑固性口咽部和食道念珠菌病；

侵襲性麴菌病、念珠菌病、鐮胞菌病(fusariosis)、足放線菌病(scedosporiosis)、雙型性真菌之感染、接合黴菌病和由於罕見黴菌及酵母菌之侵襲性感染；

對其他治療具頑固性或不耐性之患者之侵襲性黴菌病；

念珠菌病、已進行侵襲性化療法及/或放射療法治療血液科惡性疾病、骨髓或周圍幹細胞移植調理療法之患者

和正接受綜合免疫壓制療法以治療急性或慢性移植物對抗宿主疾病或預防固體器官移位之患者之侵襲性黴菌感染；錐蟲症；和，

利什曼病。

43. 如請求項37之用途，其中該調配物係經靜脈內投藥。

44. 如請求項37之用途，其中該調配物係經肌內、皮下、眼部、結膜下、眼內、經由眼前房注射、玻璃體內、腹腔內、鞘內、囊腫內、胸腔內、鼻內、局部、經由傷口灌洗、皮內、頰內、腹部內、關節內、耳內、支氣管內、囊內、腦膜內、肺內、經由吸入、經由氣管或支氣管內裝置、經由直接裝設至肺腔內、滑液內、胸廓內、經由胸廓造口術灌洗、陰道內、硬腦膜內、直腸內、腦池內、血管內、心室內、骨內、經由受感染骨骼之灌注，或經由作為與接合劑混合之補綴器材用添加物之一部份加以投藥。

45. 如請求項40之用途，其中該調配物係經靜脈內投藥。

46. 如請求項40之用途，其中該調配物係經肌內、皮下、眼部、結膜下、眼內、經由眼前房注射、玻璃體內、腹腔內、鞘內、囊腫內、胸腔內、鼻內、局部、經由傷口灌洗、皮內、頰內、腹部內、關節內、耳內、支氣管內、囊內、腦膜內、肺內、經由吸入、經由氣管或支氣管內裝置、經由直接裝設至肺腔內、滑液內、胸廓內、經由胸廓造口術灌洗、陰道內、硬腦膜內、直腸內、腦池內、血管內、心室內、骨內、經由受感染骨骼之灌注，

或經由作為與接合劑混合之補綴器材用添加物之一部份加以投藥。

47. 如請求項20之調配物，其進一步包含選自由下列所組成之群之第二種活性成份：抗真菌劑、兩性黴素B、脫氧膽酸兩性黴素B、氟胞嘧啶、特比萘芬、抗細菌劑、抗病毒劑、類固醇、非類固醇抗發炎劑("NSAIDs")、化療劑和止吐劑。
48. 如請求項1、21、22、23、28和29之任一項之調配物，其進一步包含一或多種選自由下列所組成之群之第二種活性成份：抗真菌劑、兩性黴素B、脫氧膽酸兩性黴素B、氟胞嘧啶、特比萘芬、抗細菌劑、抗病毒劑、類固醇、非類固醇抗發炎劑("NSAIDs")、化療劑和止吐劑。
49. 如請求項37之用途，其中該藥物進一步包含一或多種選自由下列所組成之群之第二種活性成份：抗真菌劑、兩性黴素B、脫氧膽酸兩性黴素B、氟胞嘧啶、特比萘芬、抗細菌劑、抗病毒劑、類固醇、非類固醇抗發炎劑("NSAIDs")、化療劑和止吐劑。
50. 如請求項40之用途，其中該藥物進一步包含投予一或多種選自由下列所組成之群之第二種活性成份：抗真菌劑、兩性黴素B、脫氧膽酸兩性黴素B、氟胞嘧啶、特比萘芬、抗細菌劑、抗病毒劑、類固醇、非類固醇抗發炎劑("NSAIDs")、化療劑和止吐劑。
51. 如請求項1之調配物，其進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送100毫克之普沙康納索，並於約24

小時之間隔再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均最高血漿濃度(C_{max})為至少約467毫微克/毫升，且普沙康納索於穩定狀態下之平均血漿24小時曲線下面積(AUC)值為至少約9840毫微克·小時/毫升。

52. 如請求項1之調配物，其進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送200毫克之普沙康納索，並於約24小時之間隔再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均最高血漿濃度(C_{max})為至少約852毫微克/毫升，且普沙康納索於穩定狀態下之平均血漿24小時曲線下面積(AUC)值為至少約24,600毫微克·小時/毫升。

53. 如請求項1之調配物，其進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送200毫克之普沙康納索，並於約24小時之間隔再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均最高血漿濃度(C_{max})為至少約1480毫微克/毫升，且普沙康納索於穩定狀態下之平均血漿24小時曲線下面積(AUC)值為至少約24,600毫微克·小時/毫升。

54. 如請求項1之調配物，其進一步之徵為投予約100毫克劑量之該普沙康納索之後，會提供至少下列之一：平均血漿半生期為約14.9至約38.4小時；及穩定狀態平均血漿分佈容積為約200-500升。

55. 如請求項1之調配物，其進一步之徵為投予約200毫克劑量之該普沙康納索之後，會提供至少下列之一：平均血漿半生期為約18.7至約35.5小時；及穩定狀態平均血漿分佈容積為約200-500升。

56. 如請求項1之調配物，其進一步之徵為投予約400毫克劑量之該普沙康納索之後，會提供至少下列之一：平均血漿半生期為約18.5至約51.4小時；及穩定狀態平均血漿分佈容積為約200-500升。
57. 如請求項1之調配物，其進一步之徵為投予約600毫克劑量之該普沙康納索之後，會提供至少下列之一：平均血漿半生期為約27.2至約50.6小時；及穩定狀態平均血漿分佈容積為約200-500升。
58. 如請求項1之調配物，其進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送25-600毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液濃度廓型實質上類似於圖1。
59. 如請求項1之調配物，其進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送25-600毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液濃度廓型實質上類似於圖2。
60. 如請求項1之調配物，其進一步之特徵為若於約1小時內灌注單劑之該調配物以傳送25-600毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液 C_{max} 與普沙康納索平均血漿 C_{max} 之比例為界於約1.5及約3.8間。
61. 如請求項1之調配物，其進一步之特徵為若於約1小時內灌注單劑之該調配物以傳送25毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液 C_{max} 與普沙康納索平均血漿 C_{max} 之比例為界於約2.1及約3.3間。
62. 如請求項1之調配物，其進一步之特徵為若於約1小時內灌注單劑之該調配物以傳送50毫克之普沙康納索，可使

普沙康納索之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為界於約 1.9 及約 3.8 間。

63. 如請求項 1 之調配物，其進一步之特徵為若於約 1 小時內灌注單劑之該調配物以傳送 100 毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為界於約 2.2 及約 3.3 間。
64. 如請求項 1 之調配物，其進一步之特徵為若於約 1 小時內灌注單劑之該調配物以傳送 200 毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為界於約 1.5 及約 3.2 間。
65. 如請求項 1 之調配物，其進一步之特徵為若於約 1 小時內灌注單劑之該調配物以傳送 400 毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為界於約 1.7 及約 3.3 間。
66. 如請求項 1 之調配物，其進一步之特徵為若於約 1 小時內灌注單劑之該調配物以傳送 600 毫克之普沙康納索，可使普沙康納索之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為界於約 1.9 及約 3.1 間。
67. 如請求項 1 之調配物，其進一步之特徵為若於約 1 小時內灌注該調配物以傳送 25-600 毫克之普沙康納索，並經 24 小時再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均血液 $C_{\max}$ 與普沙康納索平均血漿 $C_{\max}$ 之比例為界於約 1.2 及約 2.5 間。
68. 如請求項 1 之調配物，其進一步之特徵為若於約 1 小時內

灌注該調配物以傳送25毫克之普沙康納索，並經24小時再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均血液 C_{max} 與普沙康納索平均血漿 C_{max} 之比例為界於約1.5及約2.3間。

69. 如請求項1之調配物，其進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送50毫克之普沙康納索，並經24小時再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均血液 C_{max} 與普沙康納索平均血漿 C_{max} 之比例為界於約1.5及約2.4間。

70. 如請求項1之調配物，其進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送100毫克之普沙康納索，並經24小時再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均血液 C_{max} 與普沙康納索平均血漿 C_{max} 之比例為界於約1.7及約2.5間。

71. 如請求項1之調配物，其進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送200毫克之普沙康納索，並經24小時再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均血液 C_{max} 與普沙康納索平均血漿 C_{max} 之比例為界於約1.2及約2.0間。

72. 如請求項1之調配物，其進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送400毫克之普沙康納索，並經24小時再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均血液 C_{max} 與普沙康納索平均血漿 C_{max} 之比例為界於約1.2及約2.2間。

73. 如請求項1之調配物，其進一步之特徵為若於約1小時內灌注該調配物以傳送600毫克之普沙康納索，並經24小時再行重覆，可使普沙康納索於穩定狀態下之平均血液 C_{max} 與普沙康納索平均血漿 C_{max} 之比例為界於約1.3及約1.7間。
74. 如請求項37之用途，其中該動物係為人類。
75. 如請求項37之用途，其中該動物係為非人類。
76. 如請求項40之用途，其中該動物係為人類。
77. 如請求項40之用途，其中該動物係為非人類。
78. 如請求項1之調配物，其進一步之特徵為生物等價於如請求項1、21、22、23、28和29之任一項之調配物。
79. 如請求項37之用途，其進一步包含投予該調配物之藥團載入劑量並再投予該調配物之靜脈灌注維持劑量。