



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I548414 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：099140485

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 23 日

(51)Int. Cl. : A61K38/12 (2006.01) C07K7/50 (2006.01)

(30)優先權：2009/11/23 美國 61/263,784

(71)申請人：庫比斯特製藥有限責任公司(美國) CUBIST PHARMACEUTICALS, LLC. (US)
美國(72)發明人：歐康納 珊卓 O'CONNOR, SANDRA (US)；奈克 高理 NAIK GAAURI (IN)；孫
蘇菲 SUN SOPHIE (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 4874843

V. Miao, et al: "Daptomycin biosynthesis in Streptomyces roseosporus: cloning and analysis of the gene cluster and revision of peptide stereochemistry", MICROBIOLOGY, 2005, vol. 151, no. 5, pages 1507-1523.

審查人員：陳瓚如

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：7 共 51 頁

(54)名稱

達托黴素(DAPTOMYCIN)組合物及相關方法

DAPTOMYCIN COMPOSITIONS AND RELATED METHODS

(57)摘要

本發明提供一種在呈固態時具有改良的安定性及更快的復水時間之新穎粉末達托黴素(daptomycin)調配物。該組合物之某些實例包括達托黴素及蔗糖。

The present disclosure provides novel powder daptomycin formulations which have improved stability and faster reconstitution times when in the solid state. Some examples of the compositions comprise daptomycin and sucrose.

指定代表圖：

(無元件符號說明)

「無水達托黴素」

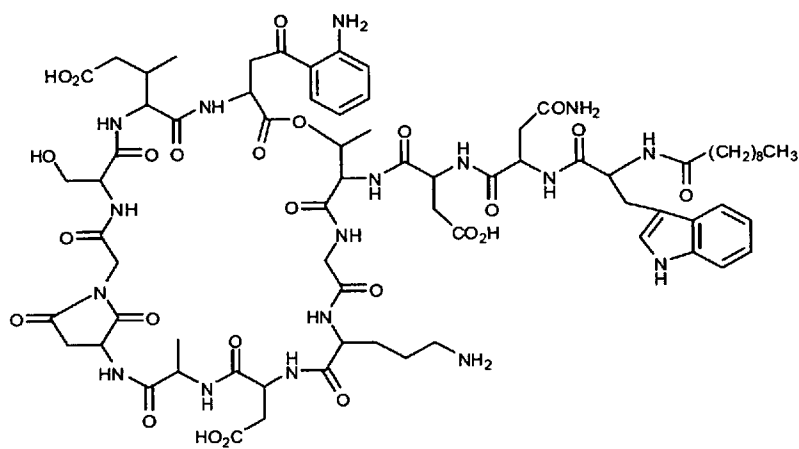
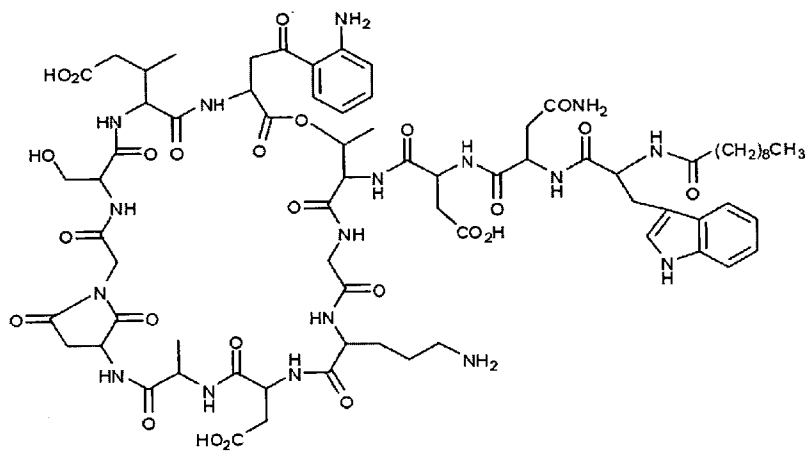


圖 2

特徵化學式：



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：99140485

※申請日：99.11.27

※IPC 分類：C07D A61K ^{38/12} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07K ^{7/50} (2006.01)

達托黴素(DAPTOMYCIN)組合物及相關方法

DAPTOMYCIN COMPOSITIONS AND RELATED METHODS

二、中文發明摘要：

本發明提供一種在呈固態時具有改良的安定性及更快的復水時間之新穎粉末達托黴素(daptomycin)調配物。該組合物之某些實例包括達托黴素及蔗糖。

三、英文發明摘要：

The present disclosure provides novel powder daptomycin formulations which have improved stability and faster reconstitution times when in the solid state. Some examples of the compositions comprise daptomycin and sucrose.

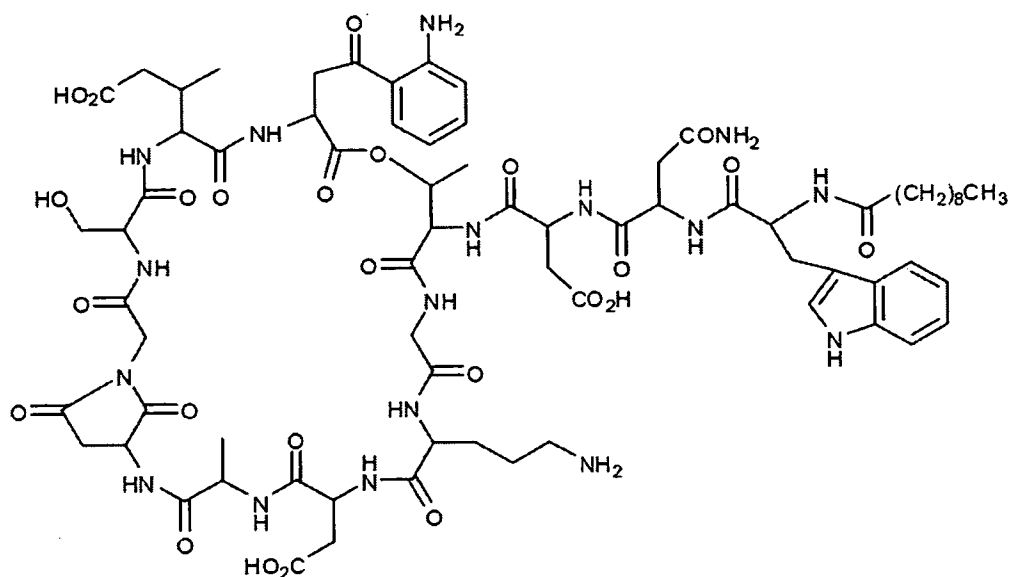
[illegible]

(一)本案指定代表圖為：第(2)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種提高達托黴素安定性及/或提高其在水性液體中復水速率之改良的達托黴素(daptomycin)組合物。

本申請案主張2009年11月23日申請之美國專利臨時申請案第61/263,784號之權利，該案之全文係以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

達托黴素(daptomycin)係一種具有圖1的化學結構之環狀脂肽非經腸式用抗生素，用於治療複雜性皮膚及皮膚結構感染及菌血症(其包括具有可疑或經證實具有感染性心肌內膜炎之菌血症)。注射用達托黴素(CUBICIN®, Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, MA)係以冷凍乾燥粉末提供，再經復水及混合成用於非經腸投與之醫藥組合物。該經復水液體達托黴素溶液可與醫藥上適宜量的醫藥稀釋劑(例如0.9%氯化鈉水溶液)組合，形成用於非經腸投與之醫藥組合物。該包括達托黴素之非經腸醫藥組合物隨後可經靜脈內投與。然而，包含達托黴素之冷凍乾燥粉末可能會花15至45分鐘溶於醫藥載劑中，其係視復水程序而定。需要一種可更加快速復水(例如在約2分鐘或更短的時間內溶解)於醫藥載劑中之固體達托黴素，以形成可混合成醫藥組合物之經復水達托黴素組合物。

亦需要一種具有改良的粉末安定性及/或復水安定性之

固體達托黴素組合物，以提供保存期限更長、對於變化較大的儲存條件(例如較高的溫度或濕度)之耐受性增加及在復水成用於非經腸投與之液體調配物之後的安定性增強之優勢。達托黴素安定性之一種量度係該達托黴素組合物中達托黴素隨時間變化之濃度百分比。達托黴素安定性之另一量度係經復水達托黴素組合物中之達托黴素(圖1)相對於結構上類似的化合物(包括無水達托黴素(圖2)、達托黴素之 β -異構體(圖3)及達托黴素之內酯水解產物(圖4))之含量。

【發明內容】

本發明係關於一種可於水性稀釋劑中更快復水形成醫藥組合物之固體達托黴素組合物，呈固體及液體溶液形式之具有改良的達托黴素化學安定性之達托黴素組合物，及可於水性稀釋劑中更快復水且達托黴素化學隨時間變化之安定性提高之達托黴素組合物。達托黴素組合物係藉由使包含達托黴素之醫藥上可接受水溶液混合，製備形成固體達托黴素組合物(例如藉由冷凍乾燥、噴霧乾燥或類似方法)。該經復水達托黴素製劑可與一或多種醫藥上可接受稀釋劑組合，獲得用於非經腸投與之醫藥組合物(例如形成或儲存於容器中，用於靜脈內投與，諸如袋子或注射器)。

如文中所述之許多實例，改良的固體達托黴素醫藥製劑可藉由轉化pH為約4.5至8.0之達托黴素與甘胺酸或糖之溶液而製成。令人驚訝的係，此等改良的固體達托黴素藥劑

於水性載劑中，例如0.9%氯化鈉水溶液載劑中之復水時間(例如小於約2分鐘)比自商品購得在pH 4.7下混合之達托黴素之復水時間(即，其復水時間為5分鐘或更長)更快。

某些改良的達托黴素組合物之特徵亦在於令人驚訝之提高之達托黴素安定性，例如如實例5及實例6中，及表4、5、及9中之數據所述。吾人發現一種新穎達托黴素組合物，其特徵在於相較於在pH 4.7下混合之自商品購得之達托黴素，呈固體形式(實例5及表4)及呈復水液體形式(實例6及表5)二者之達托黴素化學安定性均提高。該提高之達托黴素安定性係根據實例4，藉由測量該固體達托黴素組合物復水時之達托黴素純度而測定。

為測定固體達托黴素組合物中達托黴素安定性，首先將該達托黴素固體組合物於水性稀釋劑中復水，形成經復水之達托黴素溶液。隨後根據表3中之參數，藉由高效液相層析(HPLC)，依據在214 nm處之檢測，測量該經復水溶液中達托黴素純度及根據實例4中之方法計算達托黴素純度。該經復水達托黴素溶液中達托黴素之純度(圖1)係根據相對於亦在波長214 nm處吸光之該經復水之溶液中所有物質之HPLC曲線之總面積，計算HPLC曲線下面積(藉由表3中之參數獲得)。特定言之，使用表3中之參數，藉由高效液相層析(HPLC)測量。特定言之，該物質係選自由無水達托黴素(圖2)、達托黴素之 β -異構體(圖3)及達托黴素之內酯水解產物(圖4)組成之群。

如實例6中所示，包含非還原性糖之經復水之醫藥達托

黴素製劑液體中的達托黴素出乎意料地比不含任何糖之經復水達托黴素製劑更安定。可在5℃、25℃及40℃下，於包含非還原性糖之經復水之達托黴素調配物中觀察到長達14天的時間之提高之安定性。

在某些實施例中，該經改良之達托黴素製劑可根據以下製備：(a)形成pH約4.5-5.0(例如pH為約4.7)的達托黴素之水溶液；(b)視需要添加緩衝劑(例如包括磷酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽或其組合物)至達托黴素之水溶液中，形成經緩衝之達托黴素調配物；(c)將甘胺酸或一或多種糖溶於達托黴素之水溶液中，形成包含約2.5% w/v至約25% w/v的糖之經緩衝之達托黴素糖溶液；(d)將該經緩衝之達托黴素糖溶液之pH調節至pH為約6.5至7.5(例如7.0)；及(e)使該經緩衝之達托黴素糖溶液凍乾，形成固體醫藥達托黴素組合物。較佳地，該糖包括非還原性糖(例如蔗糖或海藻糖)。適用的糖實例係蔗糖、海藻糖及蔗糖與甘露醇之組合。

【實施方式】

本發明提供一種固體醫藥達托黴素製劑(例如表6)，其相較於pH 4.7且不含糖之目前可自商品購得之達托黴素製劑(約5分鐘或更長)而言，在水性醫藥載劑中具有更快的復水時間(2分鐘內)。例如，藉由冷凍乾燥含甘胺酸或糖之達托黴素溶液而製備之500 mg固體達托黴素醫藥製劑可以在4分鐘或更短的時間(包括4、3、2、1及少於1分鐘之溶解時間)內，在室溫(約25℃)下溶於10 mL 0.9%氯化鈉水溶液

中。出乎意料的係，相較於自具有較低pH(例如4.7)之類似液體達托黴素調配物所獲得之其他相同的固體醫藥達托黴素製劑而言，自pH為約7.0的液體達托黴素調配物獲得之某些固體醫藥達托黴素製劑可依更快的速率於水性醫藥載劑中復水。添加甘胺酸或糖(例如非還原性糖)至該液體達托黴素調配物中可提高所得固體醫藥達托黴素製劑之復水速率。例如，藉由冷凍乾燥pH為約7.0之液體達托黴素糖調配物而獲得之冷凍乾燥粉末達托黴素製劑，其溶於0.9%氯化鈉水溶液醫藥載劑中之速率可以比自不含糖且pH為約4.5的液體達托黴素調配物獲得之其他相同的固體醫藥達托黴素製劑快70%。

一般而言，固體醫藥達托黴素製劑可自pH高於達托黴素之等電點之達托黴素水溶液製得。用於製備固體醫藥達托黴素製劑之適用方法闡述於實例2a及2b中。較佳添加緩衝劑至pH大於約4.7之水性達托黴素溶液中。緩衝劑包括(例如)含磷酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、或碳酸鹽成份或其組合，及醫藥上適宜的抗衡離子之試劑。緩衝劑之量係基於緩衝劑對達托黴素之莫耳比(例如表6中所述)而選擇。

可在將溶液轉化成醫藥達托黴素製劑(例如藉由冷凍乾燥)之前，先將一或多種糖(例如非還原性糖)及/或甘胺酸添加至達托黴素水溶液中。可選擇達托黴素對甘胺酸及/或一或多種糖的總量之莫耳比以獲得可於水性溶劑中具有更快復水速率之固體組合物(諸如(例如)表6中所述之組合物)。例如，液體達托黴素糖溶液較佳包括以[1.00:1.12]至

約[1.00:8.98]之間的達托黴素：蔗糖莫耳比之達托黴素及蔗糖。

可在組合達托黴素、糖(類)或甘胺酸與緩衝劑(類)之後，但在將液體達托黴素轉化成固體醫藥製劑之前，將達托黴素溶液之pH調節至約6.5-7.5。圖5(表6)闡述較佳的液體達托黴素組合物之實例，其係經冷凍乾燥以提供可於水性稀釋劑中快速復水(溶解)之固體醫藥達托黴素製劑。就表6中包含甘胺酸及非還原性糖之各組合物而言，500 mg固體達托黴素糖組合物可在小於1分鐘內溶於0.9%氯化鈉水溶液中。反之，表7(圖6)中所述許多自pH為約4.7的液體達托黴素組合物獲得之固體醫藥製劑的復水時間比表6中之組合物更長(例如表7中所述之500 mg固體醫藥達托黴素組合物在25°C下需2分鐘以上才於10 mL 0.9%氯化鈉水溶液稀釋劑中復水)。

於水性稀釋劑中約2分鐘或更短之復水時間之冷凍乾燥達托黴素醫藥製劑可根據以下製備：(a)形成pH為約4.7-5.0之達托黴素水溶液；(b)添加含磷酸鹽、檸檬酸鹽、TRIS、馬來酸鹽或其組合物之緩衝劑至該達托黴素水溶液中；(c)將糖(例如非還原性糖，諸如蔗糖)溶於達托黴素之水溶液中以形成經緩衝之達托黴素糖調配物；(d)將該經緩衝之達托黴素糖調配物之pH調節至約6.5至8.0(其包括(例如)6.5-7.5、6.5-7.0、6.5、7.0、7.5、8.0、7.0-8.0、7.0-7.5之pH值及在其間之值)；及(e)將該經緩衝之達托黴素糖調配物冷凍乾燥以形成固體醫藥達托黴素製劑。

將達托黴素與一或多種非還原性糖(例如蔗糖、海藻糖、或蔗糖及甘露醇)組合於固體醫藥製劑中，可出乎意料地增加呈固相(實例5)及復水液相(實例6)二者之達托黴素之安定性。達托黴素安定性係根據實例4(表3)中所述之HPLC，藉由測量經復水溶液中達托黴素、無水達托黴素(圖2)、達托黴素之 β -異構體(圖3)、及達托黴素之內酯水解產物(圖4)之量而測定。隨後根據實例4中所述，計算經復水溶液中達托黴素之純度。

實例5闡述來自測試不同固體達托黴素醫藥製劑中達托黴素安定性之結果。各固體達托黴素醫藥製劑中達托黴素之純度係根據實例4在復水之後測量(或將復水溶液冰凍，然後根據實例4，在該復水溶液解凍之後測定達托黴素純度)。如實例5中所述，將固體達托黴素製劑在不同的溫度範圍(例如2-8°C、25°C及40°C)中儲存於瓶中不同時間(例如1個月、2個月、3個月及6個月)，繼而使該固體製劑復水，之後根據實例4中所述，檢測復水液體組合物中達托黴素及結構上類似於達托黴素物質之量。

實例3闡述用於將表6中之某些液體達托黴素調配物轉化成固體達托黴素製劑之冷凍乾燥方法，然後再測量復水時間，其亦提供於表6中。該固體達托黴素組合物可為經冷凍乾燥、凍乾、噴霧乾燥、流化床乾燥、噴霧凍凝、沉澱或結晶之粉末或非晶形固體。

固體醫藥達托黴素製劑中達托黴素對糖之莫耳比較佳係在約[1:1.12]至約[1:21.32]的範圍內。例如，固體醫藥達托

黴素製劑可包括具有約[1:1.12]至約[1:8.98]的達托黴素對蔗糖之莫耳比(其包括表中之達托黴素：蔗糖莫耳比)之蔗糖。

該固體醫藥達托黴素組合物可經復水及與一或多種醫藥上可接受稀釋劑組合，獲得用於非經腸投與之醫藥組合物。該復水液體組合物中的達托黴素對稀釋劑之比率較佳在25 mg/mL至200 mg/mL之間。醫藥上可接受稀釋劑包括無菌注射用水(sWFI)、0.9%無菌注射用氯化鈉(sSCI)、注射用抑菌水(bWFI)、及林格氏(Ringer's)溶液。適宜的稀釋劑之其他實例可參見**Remington's Pharmaceutical Sciences**，第17版，A.R Gennaro編輯，Mack Publishing Co., Easton, PA 1985。

經復水液體組合物中達托黴素之安定性係依實例6中所述，在不同時間期之後，根據實例4測量達托黴素純度而測定。為評估經復水溶液中達托黴素安定性，在復水(或若冰凍則使其解凍)之後多個時間間隔(其包括至長14天之時間間隔(3、7及14天))測量達托黴素之純度。相較於具有較低達托黴素安定性之組合物，提高達托黴素安定性之組合物之達托黴素之檢測量高於在214 nm處吸光物質的檢測總量(例如圖2至4中結構上類似於達托黴素之物質(如藉由實例4之方法測得))。

在某些實施例中，如實例4所測得，固體及液體達托黴素製劑之達托黴素純度係至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%。

在某些固體醫藥達托黴素製劑中，製劑中至少92重量%、至少93重量%、至少94重量%、至少95重量%、至少96重量%、至少97重量%或至少98重量%係由達托黴素、甘胺酸或一或多種非還原性糖、及緩衝劑組成，其中該醫藥達托黴素製劑之特徵為約500 mg固體醫藥達托黴素製劑係在小於約1分鐘溶於約10 mL水性稀釋劑(例如0.9%氯化鈉水溶液)中。在某些固體醫藥達托黴素製劑中，製劑中至少92重量%、至少93重量%、至少94重量%、至少95重量%、至少96重量%、至少97重量%或至少98重量%係由達托黴素及甘胺酸或一或多種非還原性糖組成，其中該醫藥達托黴素製劑之特徵為約500 mg固體醫藥達托黴素製劑係在小於1分鐘溶解於約10 mL水性稀釋劑(例如0.9%氯化鈉水溶液)中。

提高復水安定性及提高達托黴素安定性的呈粉末及復水形式之較佳固體達托黴素製劑包括含達托黴素、蔗糖、及磷酸鹽緩衝劑之固體達托黴素製劑；其中

- a. 根據表3，將達托黴素在214 nm處之吸光度(曲線下之面積)除以經復水達托黴素溶液在214 nm處高效液相層析(HPLC)所測得之曲線下總面積之比率，計算該固體達托黴素製劑係至少92%純達托黴素；及
- b. 該達托黴素製劑係根據以下獲得：
 - i. 形成pH為約7.0之包括105 mg/mL(10.5% w/v)達托黴素、7.1 mg/mL(50 mM)磷酸氫二鈉緩衝劑及150 mg/mL(15% w/v)蔗糖之水性達托黴素溶

液；及

- ii. 將該水性達托黴素調配物轉化成該固體達托黴素製劑。

亦提供包含固體達托黴素製劑之製造物件(例如具有用於將水性稀釋劑注射入瓶中的裝置之封閉式密封瓶，諸如自封式可穿刺膜)，以及包含經調配以用於非經腸投與之達托黴素產物及包括溶於水性稀釋劑中之固體達托黴素製劑之產品(例如適用於靜脈內投與達托黴素產物之袋子或注射器)。

該改良的固體達托黴素製劑可於水性稀釋劑中復水。一種復水方法包括快速添加稀釋劑至包含表6之冷凍乾燥之達托黴素組合物之容器中，繼而若需要則旋轉該容器。該稀釋劑較佳為sWFI或sSCI。較佳地，該組合物中達托黴素之重量對稀釋劑之體積係在25 mg/mL至200 mg/mL的範圍內。

包含達托黴素之非經腸醫藥組合物可根據已認可的指示經靜脈內輸入而投與。例如，注射用達托黴素可以每24小時一次靜脈內投與0.9%氯化鈉達7至14天，來治療複雜性皮膚及皮膚結構感染。

實例

以下實例係用於闡釋且不限制文中所述之本發明。

經改良之達托黴素固體製劑可根據以下獲得：(a)自如實例2a及2b中所述之包含達托黴素及一或多種糖或甘胺酸之溶液形成固體醫藥製劑，及(b)如實例3所述，將達托黴素

溶液轉化成固體醫藥製劑(例如藉由冷凍乾燥或噴霧乾燥)。隨後可添加水性稀釋劑溶解固體醫藥製劑，使固體醫藥製劑在約4分鐘或更短的時間內復水。較佳地，該固體醫藥達托黴素製劑係在25℃下，在約1分鐘或更短的時間內溶於水性稀釋劑中(視需要伴隨著溫和的攪拌)。

根據以商標CUBICIN®(即，不含甘胺酸或糖之達托黴素)售出之用於注射用達托黴素之包裝說明書：

「CUBICIN 500 mg瓶之內容物應使用以下無菌技術復水：

註：為使泡沫最少，在復水期間或之後應避免劇烈攪拌或搖晃。

1. 自CUBICIN瓶移除聚丙烯易拉蓋，以暴露該橡膠塞之中心部份。
2. 將針頭朝向瓶壁插入，緩慢地將10 mL 0.9%氯化鈉注射液通過橡膠塞中心轉移至CUBICIN瓶中。
3. 溫和地旋轉該瓶，確保已濕潤整個CUBICIN產品。
4. 將產品靜置10分鐘。
5. 依需要，將瓶內容物溫和旋轉或打轉若干分鐘，以獲得經完全復水之溶液。」

相較於在pH 4.7下混合且不含糖或甘胺酸之可購得達托黴素而言，經改良之達托黴素固體製劑可更快地復水於水性稀釋劑中。表6(圖5)及表5(圖6)不同的固體達托黴素製劑之復水時間，其係藉由測量在約25℃下將500 mg固體達托黴素製劑溶於10 mL 0.9%氯化鈉水溶液稀釋劑中所需的

時間而獲得。

此外，該等實例闡述經改良之達托黴素固體製劑，其係呈實例5中所述之固體形式及呈實例6中所述之復水液體形式，可提供更強的達托黴素安定性。如藉由實例4之方法所測得，相對於選自由無水達托黴素(圖2)、達托黴素之 β -異構體(圖3)及達托黴素之內酯水解產物(圖4)組成之群的物質而言，該經改良之達托黴素製劑包括更多的達托黴素。較佳地，該固體達托黴素製劑係藉由將液體達托黴素溶液轉化成固體形式而獲得，其經HPLC(根據表3)在214 nm處測得至少92%的吸光度可歸因於達托黴素、選自由蔗糖、海藻糖、及甘露醇組成之群之一或多種糖，及一或多種緩衝劑(諸如磷酸氫二鈉)。

表8(圖7)闡述不同的達托黴素醫藥組合物。在表8中，名稱「所存在各組分之莫耳比率」係指達托黴素對依序以[B]、[C]及[D](若存在時)列出之其他組分之莫耳比率。例如，若該組合物包括達托黴素[A]及一種賦形劑[B]，則莫耳比率係以[A]:[B]表示。若該組合物包括兩種賦形劑[B]及[C]，則莫耳比率係以達托黴素[A]:賦形劑[B]:賦形劑[C]表示，依此類推。若該組合物包括達托黴素[A]、及賦形劑[B]及緩衝劑[D]，則莫耳比率係以[A]:[B]:[D]表示。

表6(圖5)提供可在小於2分鐘內於水性稀釋劑中復水之達托黴素組合物之非限制性實例。表7(圖6)提供需約2分鐘或更長的時間於水性稀釋劑中復水之其他達托黴素組合物之實例。表6及表7中不含糖或甘胺酸之達托黴素組合物係

藉由方法A(實例1a)或方法B(實例1b)，繼而根據實例3經冷凍乾燥而獲得。表6及表7中含糖或甘胺酸之達托黴素組合物係藉由方法A(實例2a)或方法B(實例2b)，繼而根據實例3經冷凍乾燥而獲得。表6及7中之莫耳比率係基於表1中之分子量而計算。

表1：達托黴素及賦形劑之分子量

達托黴素	1620.67
磷酸鹽緩衝劑	141.96
蔗糖	342.3
乳糖	342.3
麥芽糖	342.12
海藻糖	180.16
果糖	180.16
右旋糖	180.16
甘露醇	182.17
甘胺酸	75.07

本發明可藉由參照以下非限制性實例而進一步瞭解。以下實例僅以闡釋之目的而提供及不應視為以任何方式限制本發明之範疇。

實例1A：對照製備方法A(冷凍乾燥pH 4.7的不含糖或甘胺酸之達托黴素)

在低溫(2至10°C)條件下混合不含糖或甘胺酸之自商品購得之對照達托黴素調配物(表7中之調配物00)。達托黴素活性醫藥成份(API)係以125至130 mg/mL的濃度範圍，pH 3.0之冷凍液體提供。由獲得液體達托黴素API(例如在約3.0的pH下解凍呈冷凍之達托黴素API)開始混合，繼而使用3 N NaOH將pH調節至約4.7的目標pH。將主體溶液用

sWFI進一步稀釋至105 mg/mL的目標濃度及混合，以確保溶液均勻性(亦在2至10°C下)。將主體產物溶液經由0.2 µm過濾及填充至10 mL瓶中，繼而根據實例3中所概述之現行冷凍乾燥循環而進行冷凍乾燥。將藥物產物調配物在氮氣下用瓶塞塞住並密封。

實例1B：對照製備方法B(冷凍乾燥pH 7.0的不含糖或甘胺酸之達托黴素)

在低溫(2至10°C)條件下混合不含糖或甘胺酸之自商品購得之對照達托黴素調配物(表6中之調配物0)。達托黴素API係以125至130 mg/mL的濃度範圍，pH 3.0之冷凍液體提供。混合主體調配物時需要解凍API，繼而在低溫(2至10°C)條件下使用3 N NaOH，將pH調節至7.0的目標pH，繼而用sWFI稀釋至105 mg/mL的目標濃度及混合，以確保均勻性。將經調配之藥物產物經由0.2 µm過濾及填充至10 mL瓶中，繼而根據實例3中所概述之經修改之冷凍乾燥循環進行冷凍乾燥。將藥物產物調配物在氮氣下用瓶塞塞住並密封。

實例2A：製備方法 A(在pH 4.7下冷凍乾燥)

在低溫(2至10°C)條件下混合經改良之達托黴素調配物。達托黴素活性醫藥成份(API)係以125至130 mg/mL的濃度範圍，pH 3.0之冷凍液體提供。由獲得液體達托黴素API(例如在約3.0的pH下解凍呈冷凍之達托黴素API)開始混合，繼而使用3 N NaOH將pH調節至約4.7的目標pH，繼而添加糖(例如蔗糖)。將主體溶液用sWFI進一步稀釋至

105 mg/mL的目標濃度及混合，以確保溶液均勻性(亦在2至10°C下)。將主體產物溶液經由0.2 μ m過濾及填充至10 mL瓶中，繼而根據實例3中所概述之現行冷凍乾燥循環進行冷凍乾燥。將藥物產物調配物在氮氣下用瓶塞塞住並密封。將糖呈粉末或適宜的溶液，較佳為sWFI添加。

實例2B：製備方法B(在pH 7.0下冷凍乾燥)

在低溫(2至10°C)條件下混合經改良之達托黴素調配物。達托黴素API係以125至130 mg/mL的濃度範圍，pH 3.0之冷凍液體提供。混合主體調配物時，需要解凍API，繼而在低溫(2至10°C)條件下使用3 N NaOH將pH調節至4.7的目標pH，繼而添加緩衝劑(磷酸鹽、檸檬酸鹽等)，隨後添加甘胺酸或糖(蔗糖、海藻糖、及/或甘露醇)。一旦將賦形劑(糖，緩衝劑)完全溶解，則用3 N NaOH將4.7的溶液pH調節至7.0並用sWFI稀釋至105 mg/mL的目標濃度，及混合，以確保均勻性。將經調配之藥物產物經由0.2 μ m過濾及填充至10 mL瓶中，繼而根據實例3中所概述修改之冷凍乾燥循環進行冷凍乾燥。將藥物產物調配物在氮氣下用瓶塞塞住並密封。

實例3：藉由方法A及B製備之組合物之冷凍乾燥法

將產物瓶裝入5 $\pm$ 4°C之冷凍乾燥機中，及隨機分配至各架上。將該組合物冷凍乾燥至乾，回充氮氣，及在真空下封瓶。一旦完成封瓶，則利用過濾氮氣將冷凍乾燥單元回復至大氣壓，及將產物瓶移出，用鋁密封圈蓋住。不同調配物之循環參數係概述於表2中。

表 2：不同組合物之冷凍乾燥循環參數之概述

步驟 編號	循環A 調配物1-8，16， 17，18，70-79	循環B 調配物9-11，13- 15，19	循環C 調配物12，20-27	循環D 調配物35，45， 50-69
1	在5°C下裝入產物 及保持60分鐘	在5°C下裝入產物 及保持60分鐘	在5°C下裝入產物 及保持60分鐘	在5°C下裝入產物 及保持60分鐘
2	將棚架以180分鐘 漸近式調溫至 -50°C並保持4小時	將棚架以180分鐘 漸近式調溫至 -50°C並保持4小時	將棚架以180分鐘 漸近式調溫至 -50°C並保持4小時	將棚架以180分鐘 漸近式調溫至 -50°C並保持4小時
3	施加真空至90 mTorr並保持真空 直至封瓶為止	施加真空至90 mTorr並保持真空 直至封瓶為止	施加真空至90 mTorr並保持真空 直至封瓶為止	施加真空至90 mTorr 並保持真空 直至封瓶為止
4	將棚架以6小時漸 近式調溫至-10°C 並保持NLT ¹ 40 小時	將棚架以6小時漸 近式調溫至-17°C 並保持NLT 40小時	將棚架以6小時漸 近式調溫至-25°C 並保持NLT 40小時	將棚架以6小時漸 近式調溫至 -15°C並保持NLT 40小時
5	將棚架以4小時漸 近式調溫至40°C並 保持6小時	將棚架以4小時漸 近式調溫至40°C並 保持6小時	將棚架以4小時漸 近式調溫至40°C並 保持6小時	將棚架以4小時漸 近式調溫至40°C並 保持6小時
6	用氮氣回沖處理槽	用氮氣回沖處理槽	用氮氣回沖處理槽	用氮氣回沖處理槽
7	在12.5 psia下封瓶 並停止真空	在12.5 psia下封瓶 並停止真空	在12.5 psia下封瓶 並停止真空	在12.5 psia下封瓶 並停止真空

¹NLT = 不少於

實例 4. 測量達托黴素及結構上類似於達托黴素的物質之量

在包含達托黴素之水性經復水之液體溶液中使用 HPLC 分析法，測量達托黴素及三種與達托黴素相關的雜質之量。除非另外指出，否則固體達托黴素製劑之百分比純度係由 500 mg 固體達托黴素製劑於 10 mL 水性稀釋劑中復水形成經復水之達托黴素溶液而測定，隨後使用表 3 之參數，由 HPLC 測量經復水達托黴素之 214 nm 吸光度。固體

達托黴素製劑中達托黴素之百分比純度係根據表3，由達托黴素在214 nm處之吸光度(曲線下之面積)除以經復水達托黴素溶液藉由HPLC，在214 nm處所測量之曲線下總面積來計算。

此外，三種結構上類似於達托黴素的物質之量可根據表3，由HPLC在214 nm處檢測：無水達托黴素(圖2)、達托黴素之 β -異構體(圖3)及達托黴素之內酯水解產物(圖4)。除非另外指出，否則固體達托黴素製劑中此等物質之量係基於將500 mg固體達托黴素製劑於10 mL水性稀釋劑中復水形成經復水之達托黴素溶液，根據表3藉由HPLC而測量，隨後利用表3之參數藉由HPLC測量經復水之達托黴素在214 nm處之吸光度。

表 3

1. 溶劑輸送系統：
模式：等濃度泵
流速：1.5 mL/min
運行時間：75分鐘
2. 溶劑A：50%乙腈含於0.45% $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 中，pH 3.25
溶劑B：20%乙腈含於0.45% $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 中，pH 3.25
目標條件為約45%溶劑A及55%溶劑B，以保持達托黴素 36.0 ± 1.5 分鐘；可調節溶劑比率，以達到所希望之滯留時間。
3. 自動取樣器冷卻器：5(2至8)°C
4. 注射體積：20 μL
5. 管柱：IB-SIL (Phenomenex)，C-8-HC，5 μ ，4.6 mm×250 mm
(或等效物)

6. 前管柱：IB-SIL (Phenomenex)，C-8, 5 μ ，4.6 mm×30 mm
(或等效物)
7. 檢測波長：214 nm
8. 管柱溫度：25(22至28)°C。
9. 積分：能夠測量峰面積之電腦系統或積分器。

達托黴素之純度係基於HPLC數據，根據以下來計算：

- 結構上類似於達托黴素的個別物質之面積%係使用
以下方程式計算：

達托黴素及結構上類似於達托黴素之所有物質之面積%
係使用214nm處之吸光度測定

計算達托黴素之面積及所有其他的峰 ≥ 0.05 面積%，

$$\% \text{面積} = (A_i / A_{\text{tot}}) \times 100\%$$

其中：

面積% = 個別峰之面積%；

A_i = 個別峰之峰；及

A_{tot} = 包括達托黴素之總樣品峰面積。

- 結構上類似於達托黴素的總物質之面積%係使用以
下方程式計算：

總雜質之面積%等於個別雜質之所有所報告之面積%值
之和(所有雜質之和 $\geq 0.05\%$)

- *使用以下方程式計算以面積%計之達托黴素純度
%：

達托黴素% = 100% - 結構上類似於達托黴素之總物質%。

實例5.測量固體醫藥組合物中達托黴素之安定性

此實例顯示，相較於不含糖或甘胺酸之達托黴素組合物

及含有某些還原性糖之達托黴素組合物，某些包含蔗糖、甘露醇、海藻糖、及甘胺酸之較佳組合物中固體醫藥達托黴素組合物之達托黴素安定性增加。

不同固體醫藥達托黴素組合物之安定性係藉由將該組合物置於不同溫度(2至8°C、25°C及40°C)下之瓶內而評估。該固體醫藥達托黴素組合物係藉由冷凍乾燥或噴霧乾燥根據實例2a(方法A，在pH 4.7下)或實例2b(方法B，在pH 7.0下)而製備之液體組合物而獲得。根據實例3進行冷凍乾燥。使用實例4之HPLC方法，於由約500 mg固體達托黴素製劑溶於10 mL 0.9%氯化鈉水溶液中而形成之經復水的溶液中測量達托黴素及三種與達托黴素相關的雜質之量。針對不同固體醫藥達托黴素組合物之瓶保持在40°C下0、1、2、3及6個月時之各測量值，繪製根據實例4計算之總達托黴素純度之圖。針對各固體醫藥達托黴素調配物，由最佳擬合每個月總達托黴素純度圖形之線性回歸計算斜率(斜率係以總達托黴素%/月計)。

表4中之數據出示各固體達托黴素製劑之斜率校正成自不含蔗糖之注射用復水的固體達托黴素所獲得斜率之比率。現參照表4，A欄下的比率係根據實例2a中方法A所製備之固體製劑獲得(即，自包含pH為4.7的達托黴素之溶液獲得)，而B欄下之比率係自根據實例2b中方法B所製備之固體製劑獲得(即，自包含pH為7.0的達托黴素且進一步包含50 mM磷酸鈉緩衝劑之溶液獲得)。具有「*」之比率係來自起初經噴霧乾燥轉化成固體之固體達托黴素製劑；所

有其他樣品係自起初經冷凍乾燥轉化成固體之固體達托黴素製劑獲得(實例3)。表4中條目「NT」係未經檢測。表4中所有比率係自達托黴素(圖1)之總純度相對於圖2至4中所示的結構上類似達托黴素之物質，在40℃下儲存0(即在形成固體材料之後)、1個月、2個月、3個月及6個月時的測量之線性回歸獲得，其中達托黴素及結構上類似達托黴素之物質之量係根據實例4檢測及計算。表4中之比率代表達托黴素總純度相對於注射用達托黴素之變化比率(對於方法A及方法B製劑校正成1.00)。比率低於1.00則表示達托黴素總純度之減少率下降，或調配物中達托黴素安定性相對於不含蔗糖之注射用達托黴素產品之達托黴素安定性增加。因此，表4中之比率越低，對應的調配物中達托黴素與圖2至4之結構上類似達托黴素之物質相關之安定越高。

表4：每個月之達托黴素總純度相對於注射用達托黴素之變化%比率(6個月)

調配物 (在冷凍乾燥或噴霧乾燥之前溶 液中之% w/v)	合成方法實 例2A	合成方法實 例2B
15.0%蔗糖	0.16	0.04
15.0%蔗糖*	NT	0.04
15.0%蔗糖	NT	0.10
5.0%蔗糖+3.0%甘露醇	0.48	0.10
10.0%蔗糖+3.0%甘露醇	0.22	0.13
20.0%蔗糖	0.22	0.13
10.0%蔗糖	0.21	0.15
5.0%蔗糖+6.0%甘露醇	0.45	0.16
2.5%蔗糖+3.0%甘露醇	0.60	0.17

2.5%蔗糖+6.0%甘露醇	0.56	0.18
10.0%蔗糖+6.0%甘露醇	0.24	0.20
25.0%海藻糖	0.41	0.22
10.0%海藻糖	0.47	0.26
6.0%甘露醇	0.95	0.27
5.0%蔗糖	0.35	0.27
2.5%蔗糖	0.61	0.32
5.0%海藻糖	0.67	0.35
2.5%海藻糖	NT	0.42
5%甘胺酸	0.97	0.74
達托黴素(不含糖或甘胺酸)	1.00	1.00
20%乳糖	2.02	1.01
2.5%乳糖	2.85	1.19
2.5%麥芽糖	2.73	1.28
5%麥芽糖	2.29	1.37
5%乳糖	2.44	1.41
2.5%果糖	NT	1.41
5%果糖	NT	1.57
5%右旋糖:果糖	7.03	2.66
2.5%右旋糖:果糖	8.11	2.69
5%右旋糖	8.08	3.38
2.5%右旋糖	9.90	3.51
15.0%蔗糖+3.0%甘露醇	0.14	NT
15.0%蔗糖+6.0%甘露醇	0.25	NT
17.5%海藻糖	0.31	NT

NT=未檢測

*=藉由噴霧乾燥製備，而非冷凍乾燥

表4中之數據顯示相較於根據方法A(實例2a)所製備的調配物中注射用之達托黴素而言，包含15.0%蔗糖之固體醫藥達托黴素組合物中的達托黴素顯示達托黴素安定性增加約84%；及相較於根據方法B(實例2b)所製備之調配物中注

射用之達托黴素而言，達托黴素安定性增加96%。同樣地，包含20.0%蔗糖之固體醫藥達托黴素顯示達托黴素安定性相對於不含蔗糖之達托黴素(即，注射用之達托黴素)增加約78%(方法A)及87%(方法B)。因此，在冷凍乾燥達托黴素組合物中結合15-20%蔗糖使達托黴素安定性增加至少78%，及高達96%。反之，表4亦顯示在包含達托黴素及乳糖、麥芽糖、果糖、及/或右旋糖之調配物中達托黴素安定性小約2-9倍。因此，表4顯示藉由實例2a及2b之方法(分別為方法A及B)製備之達托黴素當與非還原性糖或甘胺酸結合時安定化(相對於不含糖或甘胺酸之達托黴素)，然而達托黴素在包含還原性糖之調配物中則較不安定。

在使固體達托黴素調配物復水及根據實例4之方法測量達托黴素純度之前，將各固體達托黴素調配物保持在40°C下不同時期(1、2、3、6、9或12個月)。在各時期之後達托黴素純度之變化百分比係相對於復水之後所量得的達托黴素純度。

相較於不含糖之達托黴素或含有還原性糖之達托黴素而言，在pH 7.0下與緩衝劑混合且包含非還原性糖之達托黴素組合物之達托黴素較安定(如根據實例4於水性稀釋劑中復水後藉由達托黴素改良之純度所測定)。顯然，根據方法A(實例2a)或方法B(實例2b)混合之含15%蔗糖的調配物可在所測試之樣品中提供最高程度的達托黴素安定性，且顯著高於不含糖或甘胺酸的調配物00之達托黴素所觀察到12個月之達托黴素安定性。相較於根據方法A(實例2a)混

合之15%蔗糖/6%甘露醇調配物，與不含糖或甘胺酸之達托黴素調配物00相比，可提供最大改良程度之達托黴素安定性的蔗糖-甘露醇調配物係皆根據方法A(實例2a)混合之5%蔗糖/3%甘露醇及10%蔗糖/3%甘露醇。根據方法B(實例2b)製備之5%甘胺酸調配物亦可提供顯著達托黴素安定性，然而自方法A(實例2a)製備之相應5%甘胺酸製劑之安定性則低於不含糖或甘胺酸之達托黴素(調配物00)。相較於不含糖或甘胺酸之達托黴素而言，根據方法A(實例2a)混合且包含蔗糖之所有達托黴素調配物均顯示較高之達托黴素安定性(如藉由實例4所測定)。

實例6.測量液體之復水醫藥組合物中達托黴素之安定性

此實例顯示，相較於不含蔗糖之類似組合物而言，包含蔗糖之組合物中，經復水醫藥達托黴素組合物之達托黴素安定性增加。

不同液體醫藥達托黴素組合物之安定性係藉由將組合物置於不同溫度(5°C及40°C)下之瓶中而評估。液體之復水醫藥達托黴素組合物係由約500 mg固體達托黴素製劑於10 mL sWFI中復水而獲得。各固體達托黴素製劑係藉由冷凍乾燥或噴霧乾燥根據實例1(方法A，在pH 4.7下)或實例2(方法B，在pH 7.0下)而製備之液體組合物而獲得。根據實例3進行冷凍乾燥。達托黴素及三種與達托黴素相關的雜質之量係使用實例4之HPLC方法，於溶解形成之復水溶液中測定。達托黴素%係根據實例4，針對不同固體醫藥達托黴素組合物之瓶保持在5°C或40°C下0、3、7及14天時

的測量值而測定及計算。

表5中之數據顯示，每次測量之達托黴素量%經校正成不包含蔗糖的注射用經復水之固體達托黴素獲得之%達托黴素。現參照表5，依「方法」一欄所指示，各樣品係自根據實例1中方法A(即，自包含pH為4.7的達托黴素之溶液獲得)或實例2中方法B(即，自pH為7.0的包含達托黴素且進一步包含50 mM磷酸鈉緩衝劑之溶液獲得)所製備之固體醫藥達托黴素組合物復水。經復水液體之溫度係在「溫度(°C)」中以°C表示。表5中低於1.000之數字表示該達托黴素%低於第0天指定溫度下之注射用達托黴素。所有的項目皆係在相應的溫度下校正成注射用達托黴素之測量值(例如在5°C下取得之所有測量值皆經校正成注射用達托黴素在5°C下所測量之達托黴素%)。因此，表5中之數字越接近1.000，呈復水液體形式之相應調配物中之達托黴素與圖2至4之結構類似達托黴素之物質相關之安定性越高。

表5：復水溶液中所測得之達托黴素%

	方法	溫度 (°C)	0	3天	7天	14天
注射用達托黴素	A	5	1.0000	0.9957	0.9900	0.9822
15.0%蔗糖	B	5	0.9998	1.0003	0.9974	0.9977
6.0%甘露醇	B	5	1.0003	0.9998	0.9992	0.9974
注射用達托黴素	A	25	1.0000	0.9394	0.8618	0.7410
15.0%蔗糖	B	25	0.9998	0.9844	0.9609	0.9184
6.0%甘露醇	B	25	1.0003	0.9846	0.9609	0.9196
注射用達托黴素	A	40	1.0000	0.6711	0.4145	NT
15.0%蔗糖	B	40	0.9998	0.8752	0.7241	NT
6.0%甘露醇	B	40	0.9996	0.8753	0.7207	NT

表5中之數據顯示，包含15.0%蔗糖之液體復水醫藥達托

黴素組合物中總達托黴素%在25℃下14天之後明顯比注射用達托黴素(不含蔗糖)更安定(蔗糖調配物為0.9184，相較不含蔗糖之注射用達托黴素調配物為0.7410)。此表示，在基本上由達托黴素、約15%蔗糖、及50 mM磷酸鈉組成之經復水組合物的存在下，經復水溶液中達托黴素安定性增加約23%。因此，達托黴素之15.0%蔗糖調配物令人驚訝地證實，可在復水之後提高室溫下達托黴素安定性及改善保存期限。

其他實施例

已闡述本發明之許多其他實施例。然而，應瞭解可在不偏離本發明之主旨及範疇下做出各種改變。因此，其他實施例均涵蓋於以下技術方案之範疇中。

【圖式簡單說明】

圖1係達托黴素(daptomycin)之化學結構；

圖2係無水達托黴素之化學結構；

圖3係達托黴素之 β -異構體之化學結構；

圖4係達托黴素之內酯水解產物之化學結構；

圖5係列出適用的達托黴素組合物之實例之表6。此等組合物係經製備成液體溶液，及隨後使其凍乾，提供可在小於2分鐘之內於水性醫藥載劑中復水之固體醫藥達托黴素製劑(其包括可在小於1分鐘之內復水之組合物)。在表6中，「復水時間」係指將約500 mg「調配物(固態)」欄中所述之經冷凍乾燥之達托黴素組合物在室溫(約25℃)下溶於10 mL 0.9%氯化鈉水溶液中所需的時間；

圖6係列出其他達托黴素組合物之實例之表7。此等組合物係製備成液體溶液，及隨後經冷凍乾燥，以提供可在2分鐘或更長時間內於水性醫藥載劑中復水之固體醫藥脂肽製劑。在表7中，「復水時間」係指將約500 mg經冷凍乾燥之達托黴素組合物在室溫(約25°C)下溶於10 mL 0.9%氯化鈉水溶液中所需的時間；及

圖7係列出包含糖之達托黴素組合物之實例之表8。

七、申請專利範圍：

105年4月8日修正本

1. 一種固體醫藥達托黴素(daptomycin)組合物，其中該組合物係藉由冷凍乾燥或噴霧乾燥包含達托黴素及至少一種選自蔗糖及海藻糖之賦形劑的水性達托黴素溶液而製得。
2. 如請求項1之固體醫藥達托黴素組合物，其中該固體醫藥達托黴素組合物包含達托黴素及海藻糖。
3. 如請求項2之固體醫藥達托黴素組合物，其中達托黴素比海藻糖之莫耳比率為約1：2.13至約1：21.32。
4. 如請求項1之固體醫藥達托黴素組合物，其中該固體醫藥達托黴素組合物包含達托黴素及蔗糖。
5. 如請求項4之固體醫藥達托黴素組合物，其中達托黴素比蔗糖之莫耳比率為約1：1.12至約1：8.98。
6. 如請求項1之固體醫藥達托黴素組合物，其中該固體醫藥達托黴素組合物係藉由下列步驟獲得：
 - a. 形成具pH為約4.5至8.0之包含達托黴素及該賦形劑之水性達托黴素溶液，及
 - b. 冷凍乾燥或噴霧乾燥該水性達托黴素溶液成為固體醫藥達托黴素組合物。
7. 一種固體醫藥達托黴素組合物，其中該固體醫藥達托黴素組合物可係藉由下列步驟獲得：
 - a. 形成具pH為約4.5至5.0之包含達托黴素之水性達托黴素溶液；
 - b. 添加緩衝劑至該水性達托黴素溶液中；

- c. 將蔗糖或海藻糖溶於該水性達托黴素溶液中，形成經緩衝之達托黴素調配物；
 - d. 將該經緩衝之達托黴素調配物之 pH 調節至 6.5 至 7.5；及
 - e. 冷凍乾燥或噴霧乾燥該經緩衝之達托黴素調配物以形成固體醫藥達托黴素組合物。
8. 如請求項 1 之固體醫藥達托黴素組合物，其中該水性達托黴素溶液進一步包含緩衝劑。
9. 如請求項 6 或 7 之固體醫藥達托黴素組合物，其中該步驟 b 包含冷凍乾燥該水性達托黴素溶液成為固體醫藥達托黴素組合物。
10. 一種醫藥產品，其包含如請求項 1 至 8 中任一項之固體醫藥達托黴素組合物及醫藥上可接受的稀釋劑。
11. 一種如請求項 1 至 9 中任一項之固體醫藥達托黴素組合物於製備藥劑之用途，該藥劑係用於治療細菌感染。
12. 一種如請求項 10 之醫藥產品於製備藥劑之用途，該藥劑係用於治療細菌感染。
13. 一種製備固體醫藥達托黴素組合物之方法，該方法包含：
- a. 形成包含達托黴素及至少一種選自蔗糖及海藻糖之賦形劑的水性達托黴素溶液，及
 - b. 冷凍乾燥或噴霧乾燥該水性達托黴素溶液成為固體醫藥達托黴素組合物。
14. 一種製備固體醫藥達托黴素組合物之方法，該方法包

含：

- a. 形成具 pH 為 4.5 至 5.0 之包含達托黴素的水性達托黴素溶液；
- b. 添加緩衝劑至該水性達托黴素溶液中；
- c. 將蔗糖或海藻糖溶於該水性達托黴素溶液中，形成經緩衝之達托黴素調配物；
- d. 將該經緩衝之達托黴素調配物之 pH 調節至 6.5 至 7.5；及
- e. 冷凍乾燥或噴霧乾燥該經緩衝之達托黴素調配物以形成固體醫藥達托黴素組合物。

15. 一種固體醫藥達托黴素組合物，其中該固體醫藥達托黴素組合物係藉由包含下列步驟之方法製得：

- a. 將蔗糖或海藻糖溶於包含達托黴素之水溶液中，形成水性達托黴素溶液；
- b. 將該水性達托黴素調配物之 pH 調節至 6.5 至 7.5；及
- c. 冷凍乾燥或噴霧乾燥該水性達托黴素溶液成為固體醫藥達托黴素組合物。

16. 如請求項 10 之醫藥產品，其中該醫藥上可接受的稀釋劑係選自於無菌注射用水、無菌注射用氯化鈉及注射用抑菌水。

17. 如請求項 7 或 8 之固體醫藥達托黴素組合物，其中該緩衝劑係選自由磷酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、碳酸鹽或其組合組成之群。

18. 如請求項 17 之固體醫藥達托黴素組合物，其中該緩衝劑

係磷酸氫二鈉。

19. 如請求項1至6中任一項之固體醫藥達托黴素組合物，其中該水性達托黴素溶液具4.5至8.0之pH。
20. 如請求項19之固體醫藥達托黴素組合物，其中該水性達托黴素溶液具6.5至7.5之pH。
21. 如請求項20之固體醫藥達托黴素組合物，其中該水性達托黴素溶液具7.0之pH。
22. 如請求項15之固體醫藥達托黴素組合物，其中該水性達托黴素溶液具7.0之pH。

八、圖式：

達托黴素

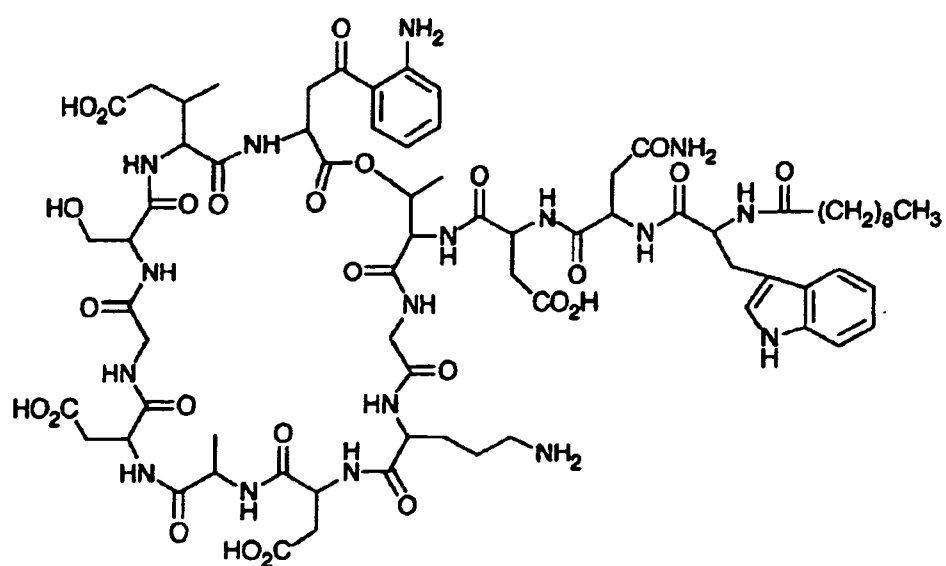


圖 1

「無水達托黴素」

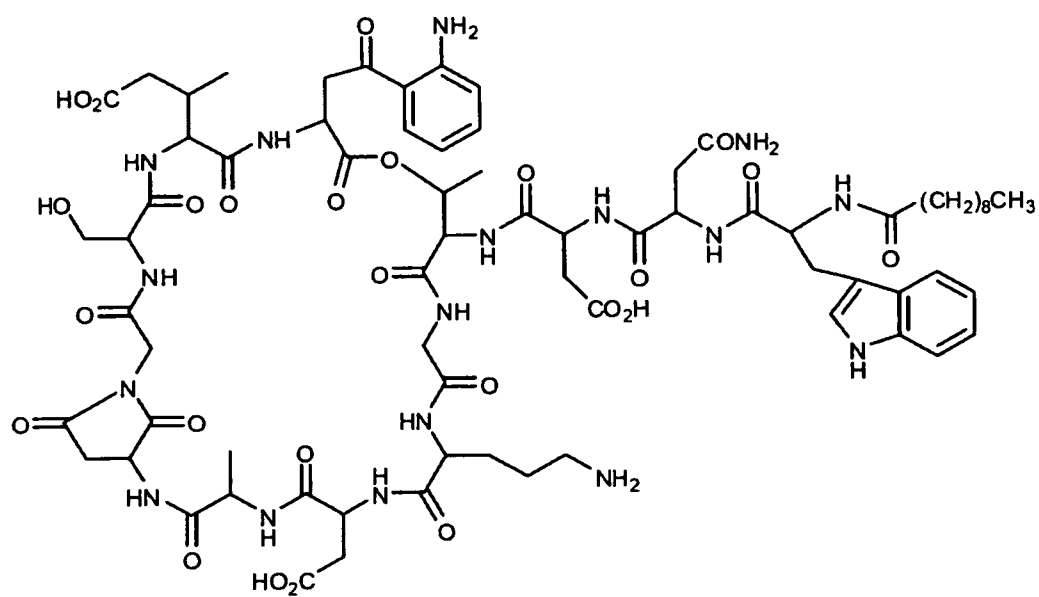


圖2

[illegible]

圖 3

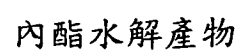


圖4

表 6

編號	液體調配物組分	復水 時間 (min)	調配物 (溶液中之 %w/v)	調配物 (固態) 500 mg/瓶	比率 Dap:糖 Dap:PO4 Dap :甘露醇	莫耳比率 Dap:糖(s)
0	達托黴素，50 mM PO4，pH 7.0	1.4 min		500 mg Dap		
1	2.5%海藻糖，50 mM PO4，pH 7.0	< 1	10.5% Dap 2.5%海藻糖 0.71% PO4	500 mg Dap 119 mg Tre 35.5 mg PO4	1:0.24 1:0.071	1:2.13 1:0.81
2	5%海藻糖，50 mM PO4，pH 7.0	< 1	10.5% Dap 5%海藻糖 0.71% PO4	500 mg Dap 238 mg Tre 35.5 mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:4.26 1:0.81
3	10%海藻糖，50 mM PO4，pH 7.0	< 1	10.5% Dap 10%海藻糖 0.71% PO4	500 mg Dap 476.2 mg Tre 35.5 mg PO4	1:0.95 1:0.071	1:8.52 1:0.81
4	2.5%蔗糖，50 mM PO4，pH 7.0	< 1	10.5% Dap 2.5%蔗糖 0.71% PO4	500 mg Dap 119 mg蔗糖 35.5 mg PO4	1:0.24 1:0.071	1:1.12 1:0.81
5	5%蔗糖，50 mM PO4，pH 7.0	< 1	10.5% Dap 5%蔗糖 0.71% PO4	500 mg Dap 238 mg蔗糖 35.5 mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:2.24 1:0.81
6	10%蔗糖，50 mM PO4，pH 7.0	< 1	10.5% Dap 10%蔗糖 0.71% PO4	500 mg Dap 476.2 mg Suc 35.5 mg PO4	1:0.95 1:0.071	1:4.48 1:0.81
7	2.5%蔗糖，3%甘露醇，50 mM PO4，pH 7.0	< 1	10.5% Dap 2.5%蔗糖 3%甘露醇 0.71% PO4	500 mg Dap 119 mg蔗糖 142.9 mg Man 35.5 mg PO4	1:0.24 1:0.29 1:0.071	1:1.12 1:2.52 1:0.81
8	5%蔗糖，3%甘露醇，50 mM PO4，pH 7.0	< 1	10.5% Dap	500 mg Dap		

圖 5

編號	液體調配物組分	復水 時間 (min)	調配物 (溶液中之 %w/v)	調配物 (固態) 500 mg/瓶	比率 Dap:糖 Dap:PO4 Dap :甘露醇	莫耳比率 Dap:糖(s)
	pH 7.0		5%蔗糖 3%甘露醇 0.71% PO4	238 mg蔗糖 142.9 mg Man 35.5 mg PO4	1:0.48 1:0.29 1:0.071	1:2.24 1:2.52 1:0.81
9	10%蔗糖, 3%甘露醇, 50 mM PO4 , pH 7.0	<1	10.5% Dap 10%蔗糖 3%甘露醇 0.71% PO4	500 mg Dap 476.2 mg Suc 142.9 mg Man 35.5 mg PO4	1:0.95 1:0.29 1:0.071	1:4.48 1:2.52 1:0.81
10	2.5%蔗糖, 6%甘露醇, 50 mM PO4 , pH 7.0	<1	10.5% Dap 2.5%蔗糖 6%甘露醇 0.71% PO4	500 mg Dap 119 mg蔗糖 285.8 Man 35.5 mg PO4	1:0.24 1:0.57 1:0.071	1:1.12 1:5.04 1:0.81
11	5%蔗糖, 6%甘露醇, 50 mM PO4 , pH 7.0	<1	10.5% Dap 5%蔗糖 6%甘露醇 0.71% PO4	500 mg Dap 238 mg蔗糖 285.8 mg Man 35.5 mg PO4	1:0.48 1:0.57 1:0.071	1:2.24 1:5.04 1:0.81
12	10%蔗糖, 6%甘露醇, 50 mM PO4 , pH 7.0	<1	10.5% Dap 10%蔗糖 6%甘露醇 0.71% PO4	500 mg Dap 476.2 mg Suc 285.8 mg Man 35.5 mg PO4	1:0.95 1:0.57 1:0.071	1:4.48 1:5.04 1:0.81
13	20%蔗糖, 50 mM PO4 , pH 7.0	<1	10.5% Dap 20%蔗糖 0.71% PO4	500 mg Dap 952.4 mg Suc 35.5 mg PO4	1:1.90 1:0.071	1:8.96 1:0.81
14	25%海藻糖, 50 mM PO4 , pH 7.0	<1	10.5% Dap 25% Tre 0.71% PO4	500 mg Dap 1190.5 mg Tre 35.5 mg PO4	1:2.38 1:0.071	1:21.32 1:0.81
15	25%海藻糖, pH 4.7	<1	10.5% Dap 25% Tre	500 mg Dap 1190.5 mg Tre	1:2.38	1:21.32
19	20%蔗糖, pH 4.7	<1	10.5% Dap	500 mg Dap	1:1.90	1:21.32

編號	液體調配物組分	復水 時間 (min)	調配物 (溶液中之 %w/v)	調配物 (固態) 500 mg/瓶	比率 Dap:糖 Dap:PO4 Dap:甘露醇	其耳比率 Dap:糖(s)
			20%蔗糖	952.4 mg Suc		1:8.96
23	15%蔗糖, 3%甘露醇, pH 4.7	0.3 - 1.5	10.5% Dap 15%蔗糖 3%甘露醇	500 mg Dap 750 mg 蔗糖 142.9 mg Man	1:1.5 1:0.29	1:6.73 1:2.52
35	20%乳糖, 50 mM PO4, pH 7.0	< 1	10.5% Dap 20%乳糖 0.71% PO4	500 mg Dap 952.4 mg Lact 35.5 mg PO4	1:1.90 1:0.071	1:8.80 1:0.81
50	2.5%乳糖, 50 mM PO4, pH 7.0	< 1	10.5% Dap 2.5%乳糖 0.71% PO4	500 mg Dap 119 mg Lact 35.5 mg PO4	1:0.24 1:0.071	1:1.10 1:0.81
51	2.5%麥芽糖, 50 mM PO4, pH 7.0	0.5 - 1.2	10.5% Dap 2.5%麥芽糖 0.71% PO4	500 mg Dap 119 mg Malt 35.5 mg PO4	1:0.24 1:0.071	1:1.12 1:0.81
52	2.5%果糖, 50 mM PO4, pH 7.0	< 1	10.5% Dap 2.5%果糖 0.71% PO4	500 mg Dap 119 mg Fruc 35.5 mg PO4	1:0.24 1:0.071	1:2.13 1:0.81
53	2.5%右旋糖, 50 mM PO4, pH 7.0	0.6 - 1.1	10.5% Dap 2.5%右旋糖 0.71% PO4	500 mg Dap 119 mg Dex 35.5 mg PO4	1:0.24 1:0.071	1:2.13 1:0.81
54	2.5%右旋糖/果糖(1:1), 50 mM PO4, pH 7.0	0.5 - 1.2	10.5% Dap 2.5% Dex/Fruc 0.71% PO4	500 mg Dap 119 mg D/F 35.5 mg PO4	1:0.24 1:0.071	1:1.07 : 1.07 1:0.81
55	5%乳糖, 50 mM PO4, pH 7.0	< 1	10.5% Dap 5%乳糖 0.71% PO4	500 mg Dap 238 mg Lact 35.5 mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:2.20 1:0.81
56	5%麥芽糖, 50 mM PO4, pH 7.0	< 1	10.5% Dap	500 mg Dap		

編號	液體調配物組分	復水 時間 (min)	調配物 (溶液中之 %w/v)	調配物 (固態) 500 mg/瓶	比率 Dap:糖 Dap:PO4 Dap :甘露醇	莫耳比率 Dap:糖(s)
			5%麥芽糖 0.71% PO4	238 mg Malt 35.5 mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:2.24 1:0.81
57	5%果糖, 50 mM PO4, pH 7.0	<1	10.5% Dap 5%果糖 0.71% PO4	500 mg Dap 238 mg Fruc 35.5 mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:4.26
58	5%右旋糖, 50 mM PO4, pH 7.0	<1	10.5% Dap 5%右旋糖 0.71% PO4	500 mg Dap 238 mg Dex 35.5 mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:4.26 1:0.81
59	5%右旋糖/果糖(1:1), 50 mM PO4, pH 7.0	<1	10.5% Dap 5% Dex/Fruc 0.71% PO4	500 mg Dap 238 mg D/F 35.5 mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:2.13 : 2.13 1:0.81
60	2.5%乳糖, pH 4.7	1.1	10.5% Dap 2.5%乳糖	500 mg Dap 119 mg Lac	1:0.24	1:1.10
61	2.5%麥芽糖, pH 4.7	1.1	10.5% Dap 2.5%麥芽糖	500 mg Dap 119 mg Malt	1:0.24	1:1.12
62	2.5%果糖, pH 4.7	1.2	10.5% Dap 2.5%果糖	500 mg Dap 119 mg Fruc	1:0.24	1:2.13
64	2.5%右旋糖/果糖(1:1), pH 4.7	1.7	10.5% Dap 2.5% Dex/Fruc	500 mg Dap 119 mg D/F	1:0.24	1:1.07 : 1.07
65	5%乳糖, pH 4.7	1.6	10.5% Dap 5%乳糖	500 mg Dap 238 mg Lact	1:0.48	1:2.24
71	6%甘露醇, 50 mM PO4, pH 7.0	<1	10.5% Dap 6%甘露醇 0.71% PO4	500 mg Dap 285.8 mg Man 35.5 mg PO4	1:0.57 1:0.071	1:5.04 1:0.81

編號	液體調配物組分	復水 時間 (min)	調配物 (溶液中之 %w/v)	調配物 (固態) 500 mg/瓶	比率 Dap:糖 Dap:PO4 Dap :甘露醇	其耳比率 Dap:糖(s)
73	5%甘胺酸，50 mM PO4，pH 7.0	< 1	10.5% Dap 5%甘胺酸 0.71% PO4	500 mg Dap 238 mg甘胺酸 35.5 mg PO4	1:0.48 1:0.071	1:10.31 1:0.81
75	15%蔗糖，50 mM PO4，pH 7.0 (EB)	< 1	10.5% Dap 15%蔗糖 0.71% PO4	500 mg Dap 714.3 mg蔗糖 35.5 mg PO4	1:1.5 1: 0.071	1:6.73 1:0.81
76	15%蔗糖，50 mM PO4，pH 7.0 (DB)	< 1	10.5% Dap 15%蔗糖 0.71% PO4	500 mg Dap 714.3 mg蔗糖 35.5 mg PO4	1:1.5 1: 0.071	1:6.73 1:0.81

表 7

	調配物ID	復水 時間 (min)	調配物 (溶液中之% w/v)	調配物(固態) 500 mg/瓶	比率 Dap:糖 Dap:PO4 Dap:甘露醇	莫耳比率 Dap:賦形劑
00	達托黴素, pH 4.7	5 min		500 mg Dap		
16	2.5%蔗糖, pH 4.7	2-4	10.5% Dap 2.5%蔗糖	500 mg Dap 119 mg蔗糖	1:0.24	1:1.12
17	5%蔗糖, pH 4.7	0.7-2	10.5% Dap 5%蔗糖	500 mg Dap 238 mg蔗糖	1:0.48	1:2.24
18	10%蔗糖, pH 4.7	0.3-3	10.5% Dap 10%蔗糖	500 mg Dap 476.2 mg Suc	1:0.95	1:4.48
20	2.5%蔗糖, 3%甘露醇, pH 4.7	2-8	10.5% Dap 2.5%蔗糖 3%甘露醇	500 mg Dap 119 mg蔗糖 142.9 mg Man	1:0.24 1:0.29	1:1.12 1:2.52
21	5%蔗糖, 3%甘露醇, pH 4.7	2-6	10.5% Dap 5%蔗糖 3%甘露醇	500 mg Dap 238 mg蔗糖 142.9 mg Man	1:0.48 1:0.29	1:2.24 1:2.52
22	10%蔗糖, 3%甘露醇, pH 4.7	0.5-2	10.5% Dap 10%蔗糖 3%甘露醇	500 mg Dap 476.2 mg Suc 142.9 mg Man	1:0.95 1:0.29	1:4.48 1:2.52
63	2.5%右旋糖, pH 4.7	2	10.5% Dap 2.5%右旋糖	500 mg Dap 119 mg Dex	1:0.24	1:2.13
66	5%麥芽糖, pH 4.7	2.4	10.5% Dap 5%麥芽糖	500 mg Dap 238 mg Malt	1:0.48	1:2.20

圖 6

67	5%果糖，pH 4.7	2.5	10.5% Dap 5%果糖	500 mg Dap 238 mg Fruc	1:0.48	1:4.26
68	5%右旋糖，pH 4.7	2.4	10.5% Dap 5%右旋糖	500 mg Dap 238 mg Dex	1:0.48	1:4.26
69	5%右旋糖/果糖 (1:1)，pH 4.7	2.0	10.5% Dap 5% Dex/Fruc	500 mg Dap 238 mg D/F	1:0.48	1:2.13 : 2.13
77	5%海藻糖，pH 4.7	3-4	10.5% Dap 5%海藻糖	500 mg Dap 238 mg Tre	1:0.48	1:4.26
	2.5%海藻糖，pH 4.7	3-5	10.5% Dap 2.5%海藻糖	500 mg Dap 119 mg Tre	1:0.24	1:2.13

表 8

ID 編號	脂肽 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	緩衝劑 [D]	混合 pH	所存在各組分之 莫耳比率	添加稀釋劑時之 溶液調配物
1	達托黴素	海藻糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:2.13:0.77	10.5% Dap 2.5% 海藻糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
2	達托黴素	海藻糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:4.26:0.77	10.5% Dap 5% 海藻糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
3	達托黴素	海藻糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:8.53:0.77	10.5% Dap 10% 海藻糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
4	達托黴素	蔗糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:1.12:0.77	10.5% Dap 2.5% 蔗糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
5	達托黴素	蔗糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:2.24:0.77	10.5% Dap 5% 蔗糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
6	達托黴素	蔗糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:4.49:0.77	10.5% Dap 10% 蔗糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
7	達托黴素	蔗糖	甘露醇	磷酸氫二鈉	約 7.0	1:1.12:2.52:0.77	10.5% Dap 2.5% 蔗糖 3% 甘露醇 0.71% Na ₂ HPO ₄
8	達托黴素	蔗糖	甘露醇	磷酸氫二鈉	約 7.0	1:2.24:2.52:0.77	10.5% Dap 5% 蔗糖 3% 甘露醇 0.71% Na ₂ HPO ₄

圖 7



ID 編號	脂肽 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	緩衝劑 [D]	混合 pH	所存在各組分之 其百分比	添加稀釋劑時之 溶液調配物
9	達托黴素	蔗糖	甘露醇	磷酸氫二鈉	約 7.0	1:4.49:2.52:0.77	10.5% Dap 10%蔗糖 3%甘露醇 0.71% Na ₂ HPO ₄
10	達托黴素	蔗糖	甘露醇	磷酸氫二鈉	約 7.0	1:1.12:5.04:0.77	10.5% Dap 2.5%蔗糖 6%甘露醇 0.71% Na ₂ HPO ₄
11	達托黴素	蔗糖	甘露醇	磷酸氫二鈉	約 7.0	1:2.24:5.04:0.77	10.5% Dap 5%蔗糖 6%甘露醇 0.71% Na ₂ HPO ₄
12	達托黴素	蔗糖	甘露醇	磷酸氫二鈉	約 7.0	1:4.49:5.04:0.77	10.5% Dap 10%蔗糖 6%甘露醇 0.71% Na ₂ HPO ₄
13	達托黴素	蔗糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:8.98:0.77	10.5% Dap 20%蔗糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
14	達托黴素	海藻糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:21.32:0.77	10.5% Dap 25%海藻糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
15	達托黴素	海藻糖			約 4.7	1:21.32	10.5% Dap 25%海藻糖
16	達托黴素	蔗糖			約 4.7	1:1.12	10.5% Dap 2.5%蔗糖
17	達托黴素	蔗糖			約 4.7	1:2.24	10.5% Dap 5%蔗糖
18	達托黴素	蔗糖			約 4.7	1:4.49	10.5% Dap 10%蔗糖
19	達托黴素	蔗糖			約 4.7	1:8.98	10.5% Dap 20%蔗糖

ID 編號	脂肽 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	緩衝劑 [D]	混和 pH	所存在各組分之 莫耳比率	添加稀釋劑時之 溶液調配物
20	達托黴素	蔗糖	甘露醇		約 4.7	1:1.12:2.52	10.5% Dap 2.5% 蔗糖 3% 甘露醇
21	達托黴素	蔗糖	甘露醇		約 4.7	1:2.24:2.52	10.5% Dap 5% 蔗糖 3% 甘露醇
22	達托黴素	蔗糖	甘露醇		約 4.7	1:4.49:2.52	10.5% Dap 10% 蔗糖 3% 甘露醇
23	達托黴素	蔗糖	甘露醇		約 4.7	1:6.73:2.52	10.5% Dap 15% 蔗糖 3% 甘露醇
24	達托黴素	蔗糖	甘露醇		約 4.7	1:1.12: 5.04	10.5% Dap 2.5% 蔗糖 6% 甘露醇
25	達托黴素	蔗糖	甘露醇		約 4.7	1:2.24:5.04	10.5% Dap 5% 蔗糖 6% 甘露醇
26	達托黴素	蔗糖	甘露醇		約 4.7	1:4.49:5.04	10.5% Dap 10% 蔗糖 6% 甘露醇
27	達托黴素	蔗糖	甘露醇		約 4.7	1:6.73:5.04	10.5% Dap 15% 蔗糖 6% 甘露醇
28	達托黴素	蔗糖	甘露醇	磷酸氫二鈉	約 7.0	1:6.73:2.24:0.77	10.5% Dap 15% 蔗糖 3% 甘露醇 0.71% Na ₂ HPO ₄
29	達托黴素	蔗糖	甘露醇	磷酸氫二鈉	約 7.0	1:6.73:5.04:0.77	10.5% Dap 15% 蔗糖 6% 甘露醇 0.71% Na ₂ HPO ₄

ID 編號	脂肽 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	緩衝劑 [D]	混合 pH	所存在各組分之 莫耳比率	添加稀釋劑時之 溶液調配物
30	達托黴素	乳糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:4.49:0.77	10.5% Dap 10%乳糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
31	達托黴素	麥芽糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:4.49:0.77	10.5% Dap 10%麥芽糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
32	達托黴素	果糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:8.52:0.77	10.5% Dap 10%果糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
33	達托黴素	右旋糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:8.52:0.77	10.5% Dap 10%右旋糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
34	達托黴素	右旋糖	果糖	磷酸氫二鈉	約 7.0	1:4.26:4.26:0.77	10.5% Dap 5%右旋糖 5%果糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
35	達托黴素	乳糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:8.98:0.77	10.5% Dap 20%乳糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
36	達托黴素	麥芽糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:8.98:0.77	10.5% Dap 20%麥芽糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
37	達托黴素	果糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:17.05:0.77	10.5% Dap 20%果糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
38	達托黴素	右旋糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:17.05:0.77	10.5% Dap 20%右旋糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
39	達托黴素	右旋糖	果糖	磷酸氫二鈉	約 7.0	1:8.52:8.52:0.77	10.5% Dap 10%右旋糖 10%果糖 0.71% Na ₂ HPO ₄

ID 編號	脂肽 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	緩衝劑 [D]	混合 pH	所存在各組分之 莫耳比率	添加稀釋劑時之 溶液調配物
40	遠托黴素	乳糖			約 4.7	1:4.49	10.5% Dap 10%乳糖
41	遠托黴素	麥芽糖			約 4.7	1:4.49	10.5% Dap 10%麥芽糖
42	遠托黴素	果糖			約 4.7	1:8.52	10.5% Dap 10%果糖
43	遠托黴素	右旋糖			約 4.7	1:8.52	10.5% Dap 10%右旋糖
44	遠托黴素	右旋糖	果糖		約 4.7	1:4.26:4.26	10.5% Dap 5%右旋糖 5%果糖
45	遠托黴素	乳糖			約 4.7	1:8.98	10.5% Dap 20%乳糖
46	遠托黴素	麥芽糖			約 4.7	1:8.98	10.5% Dap 20%麥芽糖
47	遠托黴素	果糖			約 4.7	1:17.05	10.5% Dap 20%果糖
48	遠托黴素	右旋糖			約 4.7	1:17.05	10.5% Dap 20%右旋糖
49	遠托黴素	右旋糖	果糖		約 4.7	1:8.52:8.52	10.5% Dap 10%右旋糖 10%果糖
50	遠托黴素	乳糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:1.12:0.77	10.5% Dap 2.5%乳糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
51	遠托黴素	麥芽糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:1.12:0.77	10.5% Dap 2.5%麥芽糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
52	遠托黴素	果糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:2.13:0.77	10.5% Dap 2.5%果糖 0.71% Na ₂ HPO ₄

ID 編號	脂肽 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	緩衝劑 [D]	混合 pH	所存在各組分之 其比率	添加稀釋劑時之 溶液期配物
53	達托黴素	右旋糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:2.13:0.77	10.5% Dap 2.5% 右旋糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
54	達托黴素	右旋糖	果糖	磷酸氫二鈉	約 7.0	1:1.07:1.07:0.77	10.5% Dap 2.5% 1.25% 右旋糖 1.25% 果糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
55	達托黴素	乳糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:2.24:0.77	10.5% Dap 5% 乳糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
56	達托黴素	麥芽糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:2.24:0.77	10.5% Dap 5% 麥芽糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
57	達托黴素	果糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:4.26:0.77	10.5% Dap 5% 果糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
58	達托黴素	右旋糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:4.26:0.77	10.5% Dap 5% 右旋糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
59	達托黴素	右旋糖	果糖	磷酸氫二鈉	約 7.0	1:2.13:2.13:0.77	10.5% Dap 2.5% 右旋糖 2.5% 果糖 0.71% Na ₂ HPO ₄
60	達托黴素	乳糖			約 4.7	1:1.12	10.5% Dap 2.5% 乳糖
61	達托黴素	麥芽糖			約 4.7	1:1.12	10.5% Dap 2.5% 麥芽糖
62	達托黴素	果糖			約 4.7	1:2.13	10.5% Dap 2.5% 果糖
63	達托黴素	右旋糖			約 4.7	1:2.13	10.5% Dap 2.5% 右旋糖

ID 編號	脂肽 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	緩衝劑 [D]	混合 pH	所存在各組分之 其耳比率	添加稀釋劑時之 溶液調配物
64	達托黴素	右旋糖	果糖		約 4.7	1:1.07:1.07:	10.5% Dap 1.25% 右旋糖 1.25% 果糖
65	達托黴素	乳糖			約 4.7	1:2.24	10.5% Dap 5% 乳糖
66	達托黴素	麥芽糖			約 4.7	1:2.24	10.5% Dap 5% 麥芽糖
67	達托黴素	果糖			約 4.7	1:4.26	10.5% Dap 5% 果糖
68	達托黴素	右旋糖			約 4.7	1:4.26	10.5% Dap 5% 右旋糖
69	達托黴素	右旋糖	果糖		約 4.7	1:2.13:2.13	10.5% Dap 2.5% 右旋糖 2.5% 果糖
70	達托黴素	甘露醇			約 4.7	1:5.04	10.5% Dap 6% 甘露醇
71	達托黴素	甘露醇		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:5.04:0.77	10.5% Dap 6% 甘露醇 0.71% Na_2HPO_4
72	達托黴素	甘胺酸			約 4.7	1:10.23	10.5% Dap 5% 甘胺酸
73	達托黴素	甘胺酸		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:10.23:0.77	10.5% Dap 5% 甘胺酸 0.71% Na_2HPO_4
74	達托黴素	蔗糖			約 4.7	1:6.73	10.5% Dap 15% 蔗糖

ID 編號	脂肽 [A]	化合物 [B]	化合物 [C]	緩衝劑 [D]	混合 pH	所存在各組分之 莫耳比率	添加稀釋劑時之 溶液調配物
75	遠托黴素	蔗糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:6.73:0.77	10.5% Dap 15% 蔗糖 0.71% Na_2HPO_4
76	遠托黴素	蔗糖		磷酸氫二鈉	約 7.0	1:6.73:0.77	10.5% Dap 15% 蔗糖 0.71% Na_2HPO_4
77	遠托黴素	海藻糖			約 4.7	1:4.26	10.5% Dap 5% 海藻糖
78	遠托黴素	海藻糖			約 4.7	1:8.53	10.5% Dap 10% 海藻糖
79	遠托黴素	海藻糖			約 4.7	1:14.92	10.5% Dap 17.5% 海藻糖