

發明專利說明書 200526213

(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：93140750

※ 申請日期：93.12.27 ※IPC 分類：A61K 31/436, 9/14

一、發明名稱：(中文/英文) C07D 491/14

口服投與 CCI-779 用之直接壓縮性醫藥組成物

DIRECTLY COMPRESSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE ORAL
ADMINISTRATION OF CCI-779

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

惠氏公司

WYETH

代表人：(中文/英文)

威廉 T. 金 / WILLIAM T. KING

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州 07940-0874 曼迪森 5 吉拉德農場

Five Giralda Farms, Madison, New Jersey, 07940-0874, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 穆罕默德亞敘瑞夫 / ASHRAF, MUHAMMAD

2. 艾瑞克 J. 班傑明 / BENJAMIN, ERIC J.

國 籍：(中文/英文)

1. 巴基斯坦 / Pakistan

2. 美國 / U.S.A.

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：

美國/U.S.A. 2004.01.08 60/534,951

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

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。

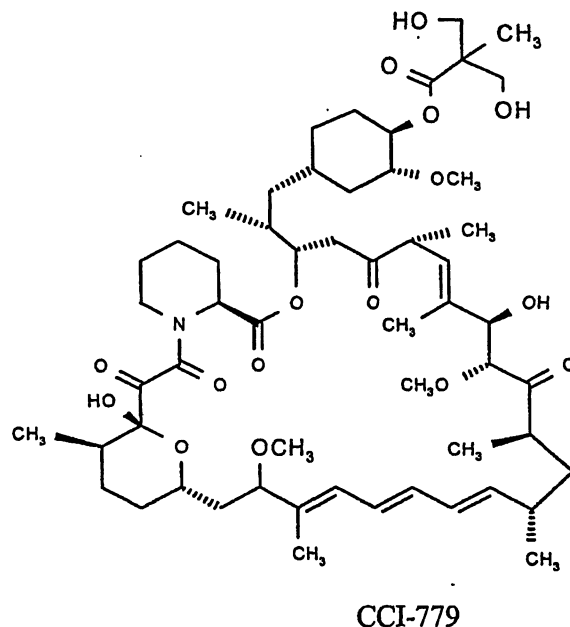
九、發明說明：

【發明所屬技術領域】

本發明係關於微粒化 CCI-779，提供一種遞送 CCI-779 治療量至病患之方便及有效的方法。

【先前技術】

具 3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙酸之雷帕黴素 42-酯 (CCI-779) 為一種抗癌劑且其特徵為下列結構。



CCI-779 呈現相對於細胞毒性特性之細胞恆定性，可延遲腫瘤發展或腫瘤復發。CCI-779 之作用機制造成 G1 至 S 期阻斷，為一種新穎抗癌藥物。於活體外，CCI-779 已顯示抑制數種組織學分化腫瘤細胞之生長，中樞神經細胞 (CNS) 癌症、白血病 (T 細胞)、乳癌、前列腺癌及黑色素瘤系為其中對 CCI-779 最敏感者，此化合物抑制細胞於細胞週期之 G1 期。

一種對 CCI-779 調配物之妨礙為其不良的水解離及低口服生物可利用性，此外，CCI-779 呈現水溶液不穩定性並顯

示其進行氧化之可能性。

運用濕顆粒化製造法已發展出 CCI-779 調配物，參閱 US 公開專利申請案，公報編號 US-2004-0077677-A1。此方法涉及 CCI-779 之水醇顆粒溶液之製備。此外，儘管生成之錠劑係穩定且為生物可利用的，但水醇溶液之製備非常冗長。此外，CCI-779 為熱動力學上不穩定的，於其製備後 1 天中即會沉澱，其製備後須立即使用。

鑑於此點，冀望一種可穩定生產及生物可利用的錠劑之簡單製備方法且可用於商業製造。

【發明內容】

發明摘要

本發明提供遞送 CCI-779 治療量於病患之方便及有效方法，本發明提供含有微粒化 CCI-779 之穩定及生物可利用的形式，並可選擇含有抗氧化劑或螯合劑或其混合物，以立即釋放劑型於口服投與，此組成物為錠劑或填充膠囊型式。

本發明其他方面及優點由下列發明之詳細說明將顯而易見。

發明之詳細說明

本發明提供微粒化 CCI-779，其可輕易調配成口服劑量單位，且特別適於直接可壓製單位，本發明者們已發現本發明微粒化 CCI-779 調配物之直接壓製與非微粒化 CCI-779 比較時，呈現快速及完全的藥物釋放，即使當非微粒化 CCI-779 與界面活性劑一起調配，參閱實施例 4。因此，本發明之組成物提供快速的藥物釋放。

簡言之，於氮氣下及習用微粒化技術以微粒化 CCI-779，例如以 Trost 或研鉢，施加於非微粒化 CCI-779，非微粒化 CCI-779 之製備述於 U.S. 專利 5,326,718 號，其於此併入參考文獻中。非微粒化 CCI-779 之區域選擇性製備述於 US 專利 6,277,983 號，其於此併入參考文獻中。然而，本發明並未受限於此生產非微粒化 CCI-779 之方法。如上所述之微粒化 CCI-779 一般具有顆粒大小為約 0.2 至約 30 微米、約 0.5 至 25 微米、或約 0.5 至 20 微米。

以馬爾芬恩 (Malvern) 法測定本發明之組成物含具有顆粒大小範圍少於或等於約 3 微米 (μ)、50% 為約 10 μ ，及 90% 為少於或等於約 20 μ 之微粉粒化 CCI-779。於一具體例中，以馬爾芬恩法測定之微粒化 CCI-779 具有 10% 顆粒大小範圍為少於或等於約 2 μ 、50% 為約 5 μ ，及 90% 為少於或等於約 16 μ 。

適當地，此微粒化 CCI-779 以 0.1% w/w 至 50% w/w 之量存於本發明組成物中，以本發明未塗覆組成物之重量為基礎。此量可依微粒化 CCI-779 欲遞送至病患之量而變化，例如，微粒化 CCI-779 之有效量一般範圍為例如約 0.1 至約 50mg、約 10 至約 30mg、或約 0.5 至約 2mg 之微粒化 CCI-779。當調配本發明組成物時可考量所欲之治療療程，例如，本發明未塗覆組成物之微粒化 CCI-779 範圍可為 0.1% w/w 至 10% w/w，於另一實施例中，微粒化 CCI-779 之範圍可為 5% w/w 至 25% w/w，以未塗覆單位劑量之重量為基礎。於另一實施例中，微粒化 CCI-779 可為 6% w/w 至 8%

w/w、15% w/w 至 40% w/w、或 20% w/w 至 30% w/w 之範圍，以未塗覆單位劑量之重量為基礎。

除了含有微粒化 CCI-779 之外，本發明之組成物可含有醫藥上可容許之添加劑及/或賦形劑。一般而言，此等添加劑為生物學上惰性的且有用於劑量單位之製造。本發明之組成物將含有一或多種填充劑/黏合劑、分散劑、解離增進劑（包括，例如界面活性劑）、助滑劑及潤滑劑。於一些具體例中，此組成物進一步含有一或多種抗氧化劑、螯合劑或 pH 調整劑，此抗氧化劑、螯合劑及/或 pH 調整劑可選擇經微粒化。使用如所述之習用技術製備微粒化添加劑及賦形劑。

醫藥上可容許之黏合劑、填充劑及分散劑之例包括蔗糖、乳糖、硬脂酸鎂、阿拉伯膠、膽固醇、紫雲英樹膠、硬脂酸、明膠、酪蛋白、卵磷脂（磷脂類）、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、非結晶纖維素、十六十八混合醇、十六醇、十六酯蠟、葡糖酸鹽（dextrates）、糊精、乳糖、葡萄糖、甘油一油酸酯、甘油一硬脂酸酯、甘油棕櫚酸硬脂酸酯、聚氧乙烯烷酯、聚乙二醇類、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯硬脂酸酯及聚乙炔醇等。

於一具體例中，黏合劑及填充劑選自聚乙炔吡咯啉酮（普維酮（povidone））、乳糖（包括無水乳糖）、及微結晶纖維素及其混合物。適當地，本發明之組成物含有總量約 75% w/w 至 88% w/w 之黏合劑/填充劑，或約 80% w/w 至 82% w/w 之黏合劑/填充劑，以未塗覆組成物之重量為基礎。例

如，除了微粒化 CCI-779 及其他成分之外，本發明之組成物可含有約低量之普維酮，例如約 5 至 7% w/w，且更冀望者為約 6% w/w，與剩餘之填充劑於供應其他成分之未塗覆組成物中。於另一實施例中，本發明之組成物可含有高量普維酮，例如約 25 至 35% w/w，且更冀望者為約 30 至 32% w/w，與剩餘之填充劑於供應其他成分之未塗覆組成物中。於再另一實施例中，本發明之組成物可含有乳糖（較佳為無水乳糖）及微結晶纖維素之合併物，可選擇含普維酮或另一填充劑/黏合劑。於此組成物中（基於未塗覆重量），無水乳糖一般以約 30% w/w 至約 60% w/w 存在，且更冀望者為約 30% w/w、約 32% w/w、約 50% w/w 或約 55% w/w 之無水乳糖。適當地，於未塗覆組成物中，微結晶纖維素以約 15% w/w 至約 30% w/w 之未塗覆組成物，更冀望者為約 16% w/w、約 23% w/w、約 25% w/w、約 28% w/w 之未塗覆組成物。

解離增進劑可被包含於本發明微粒化 CCI-779 組成物中（基於未塗覆重量），較佳地，於此組成物中可選擇含有一或多種解離增進劑，以約 0.5% w/w 至約 10% w/w 之範圍，較佳為約 5% w/w 至約 8% w/w、約 5.5% w/w、約 6% w/w 或 6.5% w/w，基於未塗覆組成物重量。解離增進劑之例包括界面活性劑、螯合劑（例如 EDTA）、分散劑或其合劑。

於一具體例中，此界面活性劑為未塗覆組成物之約 0.25% w/w 至約 10% w/w，且較佳約 5% w/w 至約 6.5% w/w。於一具體例中，此界面活性劑係選自月桂基硫酸鈉（亦稱為十二基硫酸鈉）。其他適合的界面活性劑為熟習此項技藝之

人士所熟知且可選自包括（但未限於）聚山梨酸酯，包括聚山梨酸酯 80、普拉塞姆（Polaxamer）188TM 界面活性劑、月桂基硫酸鈉（十二基硫酸鈉）、膽汁酸鹽類（牛膽酸鹽、甘膽酸鹽、膽酸鹽、去氧膽酸鹽等），其可與卵磷脂合併。或者，乙氧基化植物油如 Cremophor EL、維生素 E、生育酚丙二醇丁二酸鹽（維生素 E TGPS）、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物及普拉塞姆。

可容許之抗氧化劑包括（但未限於）檸檬酸、d,1- α -生育酚、丁基化羥基甲氧苯（BHA）、丁基化羥基甲苯（BHT）、單硫甘油、抗壞血酸、沒食子酸丙酯、及其混合物。於本發明調配物中之抗氧化劑總量係可預期者，其濃度範圍由 0.001% 至 3% w/w，且較佳為約 0.01% w/w 至約 1% w/w，且更佳為約 0.02% w/w 至約 0.1% w/w，基於未塗覆組成物之重量。於一具體例中，此抗氧化劑為 BHA 與 BHT 之合劑，其可為微粒化型式或較佳為以微粒化型式。

於本發明之組成物中，螯合劑及其他能夠結合金屬離子之材料如乙二胺四乙酸（EDTA）及其鹽類及無水物（例如 EDTA 鈣二鈉水合物）為有用的。一般而言，於存有此類時，螯合劑以少於 1% w/w 之量存在，例如約 0.001% w/w 至約 0.01% w/w，基於未塗覆組成物之重量。於一具體例中，此螯合劑以微粒化型式存在。

可容許之 pH 調整劑包括（但未限於）檸檬酸及其鹽類（例如檸檬酸鈉）、稀 HCl 及其他能夠緩衝含 CCI-779 溶液至 pH 4 至 6 之弱酸類或鹼類。存於本發明組成物中時，此

pH 調整劑以約 1% w/w 之量存在，例如約 0.001% w/w 至約 0.1% w/w，基於未塗覆組成物之重量。可選擇地，此 pH 調整劑可以微粒化型式存在。

其它適當成分包括潤滑劑及 / 或助滑劑。於一具體例中，此潤滑劑及助滑劑各可以未塗覆組成物之 0.01wt% 至約 1wt%、約 0.1wt% 至約 2wt%、或約 0.2wt% 至約 0.5wt% 存於本發明組成物中。於一些具體例中，此潤滑劑及助滑劑以少於未塗覆組成物之 1wt% 之量存在。適當潤滑劑之量為硬脂酸鎂且適當助滑劑之例為二氧化矽。

此調配物之其他適當惰性成分對於此項技藝之人士係顯而易見的。

【實施方式】

本發明組成物被調配成適當劑量單位以遞送於病患。適當劑量單位包括口服劑量單位，如直接可壓製錠劑、膠囊、粉劑及懸浮劑。本發明之劑量單位可使用本文所述方法及彼等熟習此項技藝之人士已知方法輕易製備。

於一具體例中，本發明之組成物經由乾混合微粒化 CCI-779 與其他添加劑於適當混合器中製備，然後將此粉末混合物直接壓製成單位劑量錠劑。

本發明組成物之製備方法並未限制，適當微粒化 CCI-779 調配物之例包括低量普維酮。下列重量百分比係以本發明未塗覆組成物為基礎。

微粒化 CCI-779 6% w/w ;

月桂基硫酸鈉 6% w/w ;

普維酮	6% w/w ;
無水乳糖	50% w/w ;
微結晶纖維素	25% w/w ;
交聯羧甲基纖維素鈉	6% w/w ;
助滑劑	0.25% w/w ; 及
硬脂酸鎂	0.25% w/w 。

適當微粒化 CCI-779 組成物之再另一實施例含有高量普維酮，重量百分比係以本發明未塗覆組成物為基礎。

微粒化 CCI-779	6% w/w ;
月桂基硫酸鈉	6% w/w ;
普維酮	31% w/w ;
無水乳糖	34% w/w ;
微結晶纖維素	16% w/w ;
交聯羧甲基纖維素鈉	6% w/w ;
助滑劑	0.25% w/w ; 及
硬脂酸鎂	0.5% w/w 。

適當微粒化 CCI-779 劑量單位之再另一實施例，重量百分比係以本發明未塗覆組成物為基礎。

微粒化 CCI-779	6% w/w ;
丁基化羥基甲氧苯	0.022% w/w ;
丁基化羥基甲苯	0.05% w/w ;
EDTA	0.011% w/w ;
檸檬酸	0.08% w/w ;
普拉塞姆 188	6% w/w ;

無水乳糖	55% w/w ;
微結晶纖維素	28% w/w ;
交聯羧甲基纖維素鈉	4% w/w ;
助滑劑	0.25% w/w ; 及
硬脂酸鎂	0.5% w/w 。

適當劑量單位之再另一實施例，重量百分比係以本發明未塗覆組成物為基礎。

微粒化 CCI-779	6% w/w ;
微粒化丁基化羥基甲氧苯	0.022% w/w ;
微粒化丁基化羥基甲苯	0.05% w/w ;
微粒化 EDTA 鈣二鈉水合物	0.011% w/w ;
微粒化檸檬酸無水物	1% w/w ;
月桂基硫酸鈉	6% w/w ;
普維酮 K-25	65% w/w ;
微結晶纖維素	23% w/w ;
無水乳糖	50% w/w ;
交聯羧甲基纖維素鈉	6% w/w ;
膠體二氧化矽	0.25% w/w ; 及
硬脂酸鎂	0.50% w/w 。

可選擇地，此錠劑經薄膜塗覆，適當薄膜塗劑為彼等熟習此項技藝者所知，例如，此薄膜塗劑可選自適當聚合物如羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、聚乙烯醇及其合劑，此塗劑亦可含塑化劑及其他所欲成分。於一具體例中，此塗劑為惰性。其他適當薄膜塗劑可由此項技藝人士輕易選擇。於施

用處，此薄膜塗層之重量百分比一般以 1% w/w 至 6% w/w 之範圍，約 2% w/w、約 3% w/w、約 4% w/w 或約 5% w/w，且更冀望者為約 2% w/w，以本發明塗覆組成物為基礎。

本發明另提供一種遞送 CCI-779 至病患之方法，該方法包含投與依據本發明之微粒化 CCI-779 劑量單位之步驟。

當使用本發明調配物作為免疫抑制劑或消炎劑時可預期其可與一或多種其他免疫調節劑一起投與，其他抗排斥化學治療劑包括（但不限於）硫唑嘌呤（azathioprine）、類固醇（如強體松（prednisone）及甲基強體松）、環磷醯胺、環孢素 A、FK-506、OKT-3 及 ATG。藉由本發明一或多種調配物與其它藥物或藥劑之合併以誘導免疫抑制或治療炎症，可能需較少量之每一劑以達到所欲效果，參閱例如 *Transplantation Proc.* 23: 507 (1991)。

劑量需求可依據呈現症狀之嚴重性及特定治療對象而變化，微粒化 CCI-779 之每日口服劑量可為 0.05 至 30mg、約 1mg 至 25mg、約 5mg 至約 10mg。於依據實施例中，當於合併治療中使用微粒化 CCI-779 時，為 0.5 至 10mg 範圍之每日劑量。於另一實施例中，於單一治療中使用微粒化 CCI-779 時，為 1mg 至 30mg 範圍之每日劑量。於其他具體例中，當使用微粒化 CCI-779 於合併治療時，每日劑量為 2 至 5mg，當使用微粒化 CCI-779 作為單一治療時為 5 至 15mg。

治療可以少於此化合物理想劑量之小劑量開始，之後增加劑量直到到達理想效果之環境下。臨床醫師基於經驗經由投與個別治療對象可測定精確劑量。一般而言，本發明之調配物最冀望以一般獲得有效結果而不引起任何無法接受的

有害或有毒副作用之濃度投與。

下列實施例用以作為本發明特定具體例之說明，其於本發明中未成為限制，下列提供本發明調配物之代表性實施例，此等實施例僅為示例，而未限制本發明。

實施例 1：利用非微粒化 CCI-779 製備直接可壓製錠劑調配物

包括於此實施例之組成物係利用非微粒化 CCI-779 並含或不含有界面活性劑，以乾混合及直接壓製法實施此錠劑化。

表 1：CCI-779 5mg 錠劑之定量組成物，含非微粒化 CCI-779 而不含界面活性劑

成份	wt/wt 百分比	mg/錠劑	功能
非微粒化 CCI-779	1.44	5.00	活性成份
丁基化羥基甲氧苯，NF	0.1	0.35	抗氧化劑
丁基化羥基甲苯，NF	0.05	0.18	抗氧化劑
EDTA，USP	0.01	0.04	螯合劑
檸檬酸鈉無水物	0.75	2.62	pH 調整劑
檸檬酸無水物 USP	0.25	0.87	pH 調整劑
普維酮,K17, USP	7.14	24.99	填充劑/黏合劑
無水乳糖，NF	34.30	120.05	填充劑
微結晶纖維素，NF (Avicel PH112)	51.46	180.11	填充劑/黏合劑
交聯羧甲基纖維素鈉，NF	4.00	14.0	分散劑
硬脂酸鎂，NF	0.50	1.75	潤滑劑
總量	100	350	

表 2: CCI-779 25mg 錠劑之定量組成物，含非微粒化 CCI-779
及界面活性劑

成份	wt/wt 百分比	mg/錠劑	功能
非微粒化 CCI-779	6.25	25.00	活性成份
月桂基硫酸鈉，NF	5.625	22.50	界面活性劑
普維酮, K17，USP	31.25	125.00	填充劑/黏合劑
無水乳糖，NF	33.75	135.00	填充劑
微結晶纖維素，NF (Avicel PH12)	16.375	65.50	填充劑/黏合劑
交聯羧甲基纖維素鈉，NF	6.0	24.00	分散劑
二氧化矽 (Aerosil 200)	0.25	1.00	助滑劑
硬脂酸鎂，NF	0.50	2.00	潤滑劑
總量	100	400	

於存有或不存有界面活性劑下，經由直接壓製非微粒化 CCI-779 與標準賦形劑及填充劑而製備 CCI-779 錠劑，生產之錠劑不會呈現快速且完全的藥物釋放，因而造成 CCI-779 之不適合的調配物。

實施例 2：利用微粒化 CCI-779、月桂基硫酸鈉及普維酮製備直接可壓製性錠劑調配物

此實施例之錠劑調配物使用下列程序製造。

將微結晶纖維素 (Avicel PH-112) 及普維酮 K-25 過篩並移轉至適當大小之 V-攪拌器，微粒化 CCI-779 分別與部份無水乳糖預先混合，然後過篩並加至 V-攪拌器。將月桂

基硫酸鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽及一部分無水乳糖過篩並移轉至此 V-攪拌器，將剩餘無水乳糖過篩並移轉至 V-攪拌器並蓋上蓋子，無強化棒之激活而攪拌此等材料。將硬脂酸鎂過篩，與等重之粉末（由 V-攪拌器所混合）預混合，移轉至潤滑劑預混合於 V-攪拌器並無強化棒之激活下攪拌，使用含適當工具之錠劑壓製機壓製此最終混合物。

表 3：CCI-779 25mg 錠劑之定量組成物，含低量普維酮

成份	wt/wt 百分比	mg/錠劑	功能
微粒化 CCI-779	6.250	25.00	活性成份
月桂基硫酸鈉，NF	5.625	22.50	界面活性劑
普維酮, K25，USP	6.250	25.00	填充劑/黏合劑
無水乳糖，NF	50.583	202.33	填充劑
微結晶纖維素，NF (Avicel PH112)	24.543	98.172	填充劑/黏合劑
交聯羧甲基纖維素鈉，NF	6.000	24.00	分散劑
Aerosil 200，NF	0.250	1.00	助滑劑
硬脂酸鎂，NF	0.500	2.00	潤滑劑
總量	100	400	

表 4：CCI-779 25mg 錠劑之定量組成物，含高量普維酮

成份	wt/wt 百分比	mg/錠劑	功能
微粒化 CCI-779	6.250	25.00	活性成份
月桂基硫酸鈉，NF	5.625	22.50	界面活性劑
普維酮, K25，USP	31.250	125.00	填充劑/黏合劑
無水乳糖，NF	33.750	135.00	填充劑
微結晶纖維素，NF (Avicel PH112)	16.375	65.50	填充劑/黏合劑
交聯羧甲基纖維素鈉，NF	6.000	24.00	分散劑
Aerosil 200，NF	0.250	1.00	助滑劑
硬脂酸鎂，NF	0.500	2.00	潤滑劑
總量	100	400	

實施例 3：利用微粒化 CCI-779 及普拉塞姆作為界面活性劑
製備直接可壓製性錠劑調配物

此實施例之錠劑調配物使用下列程序製造。

將普拉塞姆 188、微結晶纖維素 (Avicel PH-112) 及部分無水乳糖過篩並攪拌，研磨含普拉塞姆之攪拌物，以 Fitz 研鉢之輔助，並移轉至適當大小之 V-攪拌器。

將部分無水乳糖與微粒化丁基化羥基甲氧苯、丁基化羥基甲氧苯、EDTA 鈣二鈉水合物及檸檬酸無水物預先混合，然後添加 CCI-779 於此預攪拌物，混合並加至 V-攪拌器。

將一部分無水乳糖、交聯羧甲基纖維素鈉、及膠體二氧化矽 (Aerosil 200) 過篩，混合並移轉至 V-攪拌器，將剩餘

無水乳糖過篩並移轉至 V-攪拌器，蓋上蓋子，無強化棒之激活下攪拌此等材料。將硬脂酸鎂過篩，與等重之攪拌粉末預混合，並移轉潤滑劑預混合至 V-攪拌器，且無強化棒之激活下攪拌，使用含適當工具之錠劑壓製機壓製此最終混合物。

表 5：CCI-779 25mg 錠劑之定量組成物，含普拉塞姆

成份	wt/wt 百分比	mg/錠劑	功能
微粒化 CCI-779	6.250	25.00	活性成份
丁基化羥基甲氧苯，NF	0.022	0.088	抗氧化劑
丁基化羥基甲苯，NF	0.050	0.20	抗氧化劑
EDTA，鈣二鈉水合物，USP	0.011	0.044	螯合劑
檸檬酸無水物 USP	0.080	0.32	pH 調整劑
普拉塞姆 188，NF	6.250	25.00	界面活性劑
無水乳糖，NF	55.060	220.24	填充劑
微結晶纖維素，NF (Avicel PH112)	27.527	108.58	填充劑/黏合劑
交聯羧甲基纖維素鈉，NF	4.000	16.00	分散劑
Aerosil 200，NF	0.250	1.00	助滑劑
硬脂酸鎂，NF	0.500	2.00	潤滑劑
總量	100	400	

實施例 4：CCI-779 錠劑之解離

以解離試驗評估所有 CCI-779 錠劑調配物，使用 USP

法 II 進行解離試驗，以 500ml 之 0.4% 月桂基硫酸鈉於 75RPM 搖晃速率。表 6 摘錄淨 CCI-779 API 及各種 CCI-779 錠劑調配物之解離特徵

表 6：CCI-779 錠劑調配物之解離資料

時間 (分鐘)	CCI-779 解離百分比					
	CCI-779(API) L21296-119*	表 1 組	表 2 組	表 3 組	表 4 組	表 5 組
10	4	31	30	56	87	90
20	9	42	58	87	96	94
30	14	50	74	95	98	95
45	21	56	86	97	99	97
60	---	---	93	98	100	97

*將純 CCI-779 填充於硬明膠膠囊以測試其解離

表 6 之解離結果顯示直接壓製法製備之錠劑（表 1）不會顯示出快速及完全的藥物釋放，即使添加界面活性劑（表 2），未增進 CCI-779 由此等錠劑之解離。然而，本發明含微粒化 CCI-779 之直接壓製性組成物（表 3、4、5）則顯示出快速及完全的藥物釋放。

實施例 5：CCI-779 於人類之生物可利用性-口服劑型之評估

將 3 種含微粒化 CCI-779 之原型錠劑進一步評估於人類自願者中之吸收，使用以濕顆粒法製備先前使用的臨床調配物作為對照組，此生物研究結果示於下表 7。

下列圖表係關於生物研究此文件之組成物之處理及臨床組別之個別組編號：

處理	組成物
高普維酮	表 3
低普維酮	表 4
普拉塞姆	表 5
對照組	---

表 7：口服投與 CCI-779 錠劑 25mg 至人類志願者後之藥物動力參數 (\pm S.D.)

處理	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/ml)
低普維酮	79.5 (17.0)	17.06 (8.07)	2.16 (0.9)	554.6 (187.7)
高普維酮	81.8 (23.7)	18.7 (9.6)	2.86 (2.1)	575.4 (190)
普拉塞姆	77.9 (18.7)	11.36 (7.0)	4.08 (2.12)	544.0 (150.4)
對照組	81.8 (17.2)	27.458 (12.4)	1.39 (0.637)	664.1 (217.5)

實施例 6：利用微粒化 CCI-779 製備 CCI-779 10mg 薄膜塗覆錠劑調配物

表 8：CCI-779 錠劑 10mg 之定量組成物

成份	wt/wt 百分比	mg/錠劑	功能
微粒化 CCI-779	6.25	10.00	活性成份
微粒化丁基化羥基甲氧苯	0.022	0.035	抗氧化劑
微粒化丁基化羥基甲苯	0.050	0.080	抗氧化劑
微粒化 EDTA，鈣二鈉水合物	0.011	0.044	螯合劑
微粒化檸檬酸無水物	1.038	1.661	pH 調整劑
月桂基硫酸鈉	5.625	9.00	界面活性劑
普維酮 K-25	6.25	10.00	填充劑/黏合劑
微結晶纖維素 (Avicel PH112)	23.483	37.573	填充劑/黏合劑
無水乳糖	50.521	80.833	填充劑
交聯羧甲基纖維素鈉	6.00	9.60	分散劑
膠體二氧化矽 (Aerosil 200)	0.25	0.40	助滑劑
硬脂酸鎂 (植物提取物)	0.50	0.80	潤滑劑
總量 (核心錠劑重量)	100	160.00	
Opadry II® White 85F18422， HPMC 及其他惰性成分	3.00	4.95	

實施例 7：利用微粒化 CCI-779 之 CCI-779 30mg 薄膜塗覆
錠劑調配物

表 9：CCI-779 錠劑 30mg 之定量組成物

成份	wt/wt 百分比	mg/錠劑	功能
微粒化 CCI-779	6.25	30.00	活性成份
微粒化丁基化羥基甲氧苯	0.022	0.105	抗氧化劑
微粒化丁基化羥基甲苯	0.050	0.240	抗氧化劑
微粒化 EDTA，鈣二鈉水合物	0.011	0.054	螯合劑
微粒化檸檬酸無水物 USP	1.038	4.983	pH 調整劑
月桂基硫酸鈉	5.625	27.00	界面活性劑
普維酮 K-25	6.25	30.00	填充劑/黏合劑
微結晶纖維素 (Avicel PH112)	23.483	112.718	填充劑/黏合劑
無水乳糖	50.521	242.501	填充劑
交聯羧甲基纖維素鈉	6.00	28.800	分散劑
膠體二氧化矽 (Aerosil 200)	0.25	1.200	助滑劑
硬脂酸鎂 (植物提取物)	0.50	2.400	潤滑劑
總量 (核心錠劑重量)	100	480.00	
Opadry II® White 85F18422， HPMC 及其他惰性成分	2.00	9.796	

本說明書全文中引用之文件於此併入參考文獻中，前述詳細說明及示例的實施例之方法及材料之少量變化及修飾對於熟習此項技藝之人士係顯而易見並包含於本發明範疇中。

五、中文發明摘要：

微粒化 CCI-779 係所欲的，此直接可壓製之具 3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙酸的雷帕黴素 42-酯提供一種遞送 CCI-779 治療量至病患之方便及有效的方法。

六、英文發明摘要：

Micronized CCI-779 is described. This directly compressible rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid provides a convenient and effective method to deliver therapeutic levels of CCI-779 to a patient.

十、申請專利範圍：

1. 一種含微粒化 CCI-779 之醫藥組成物。
2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中以馬爾芬恩 (Malvern) 法測得 10% 之微粒化 CCI-779 具有少於或等於約 3μ 之顆粒大小範圍，50% 為約 10μ ，且 90% 為少於或等於約 20μ 。
3. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中以馬爾芬恩法測得 10% 之微粒化 CCI-779 具有少於或等於約 2μ 之顆粒大小範圍，50% 為約 5μ ，且 90% 為少於或等於約 16μ 。
4. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其為一種立即釋放固體劑型。
5. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其選自直接可壓製錠劑、膠囊、粉劑及懸浮液所組成之群。
6. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中微粒化 CCI-779 以組成物之 5% w/w 至 10% w/w 之量存在。
7. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，另含有：
約 5% w/w 至約 6.5% w/w 之界面活性劑；
約 75% w/w 至約 85% w/w 之填充劑/黏合劑；
約 4% w/w 至約 6% w/w 之分散劑。
8. 如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其中界面活性劑為月桂基硫酸鈉。
9. 如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其中填充劑/黏合劑係選自普維酮 (povidone)、乳糖、和微結晶纖維素所組成之群，及其混合物。

- 10.如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其中分散劑為交聯羧甲基纖維素鈉。
- 11.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，另含有一或多種抗氧化劑、螯合劑、及/或 pH 調整劑。
- 12.如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中一或多種抗氧化劑、螯合劑、及/或 pH 調整劑之任一種係經微粒化的。
- 13.一種口服 CCI-779 劑量單位，其含有微粒化 CCI-779、界面活性劑、填充劑/黏合劑、分散劑、助滑劑及潤滑劑。
- 14.如申請專利範圍第 13 項之口服 CCI-779 劑量單位，其中以馬爾芬恩法測得 10%之微粒化 CCI-779 具有少於或等於約 2 μ 之顆粒大小範圍，50%為約 5 μ ，且 90%為少於或等於約 16 μ 。
- 15.如申請專利範圍第 13 項之口服 CCI-779 劑量單位，其中微粒化 CCI-779 以劑量單位之 0.1% w/w 至 10% w/w 之量存在，以總未塗覆重量為基礎。
- 16.如申請專利範圍第 13 項之口服 CCI-779 劑量單位，其中界面活性劑係選自月桂基硫酸鈉及普拉塞姆 (Polaxamer) 188 界面活性劑。
- 17.如申請專利範圍第 13 項之口服 CCI-779 劑量單位，其中填充劑係選自微結晶纖維素、無水乳糖、普維酮及其混合物。
- 18.如申請專利範圍第 13 項之口服 CCI-779 劑量單位，其中分散劑為交聯羧甲基纖維素鈉。
- 19.如申請專利範圍第 13 項之口服 CCI-779 劑量單位，其中

無水乳糖	34% w/w ;
微結晶纖維素	16% w/w ;
交聯羧甲基纖維素鈉	6% w/w ;
助滑劑	0.25% w/w ; 及
硬脂酸鎂	0.5% w/w 。

23. 如申請專利範圍第 20 項之口服 CCI-779 劑量單位，其包含：

微粒化 CCI-779	6% w/w ;
丁基化羥基甲氧苯	0.022% w/w ;
丁基化羥基甲苯	0.05% w/w ;
EDTA	0.011% w/w ;
檸檬酸	0.08% w/w ;
普拉塞姆 188	6% w/w ;
無水乳糖	55% w/w ;
微結晶纖維素	28% w/w ;
交聯羧甲基纖維素鈉	4% w/w ;
助滑劑	0.25% w/w ; 及
硬脂酸鎂	0.5% w/w 。

24. 如申請專利範圍第 20 項之口服 CCI-779 劑量單位，其包含：

微粒化 CCI-779	6% w/w ;
微粒化丁基化羥基甲氧苯	0.022% w/w ;
微粒化丁基化羥基甲苯	0.05% w/w ;
微粒化 EDTA 鈣二鈉水合物	0.011% w/w ;

微粒化檸檬酸無水物	1% w/w ;
月桂基硫酸鈉	6% w/w ;
普維酮	6% w/w ;
微結晶纖維素	24% w/w ;
無水乳糖	51% w/w ;
交聯羧甲基纖維素鈉	6% w/w ;
膠體二氧化矽	0.25% w/w ; 及
硬脂酸鎂	0.5% w/w 。

25. 如申請專利範圍第 13 至 24 項中任一項之口服 CCI-779 劑量單位，其中該劑量單位另包含密封塗層。
26. 如申請專利範圍第 25 項之口服 CCI-779 劑量單位，其中該密封塗層包含約塗覆組成物之 2% w/w 之羥基丙基甲基纖維素。
27. 如申請專利範圍第 13 至 26 項中任一項之口服 CCI-779 劑量單位，其中該劑量單位係選自錠劑及膠囊。
28. 一種遞送 CCI-779 至病患之方法，該方法包含投與如申請專利範圍第 13 至 27 項中任一項之口服 CCI-779 劑量單位之步驟。
29. 一種微粒化 CCI-779 於製備醫藥之用途。
30. 如申請專利範圍第 29 項之用途，其中該微粒化 CCI-779 係直接壓製而形成該醫藥。
31. 一種微粒化 CCI-779 於製備如申請專利範圍第 13 至 27 項中任一項之口服劑量單位之用途。

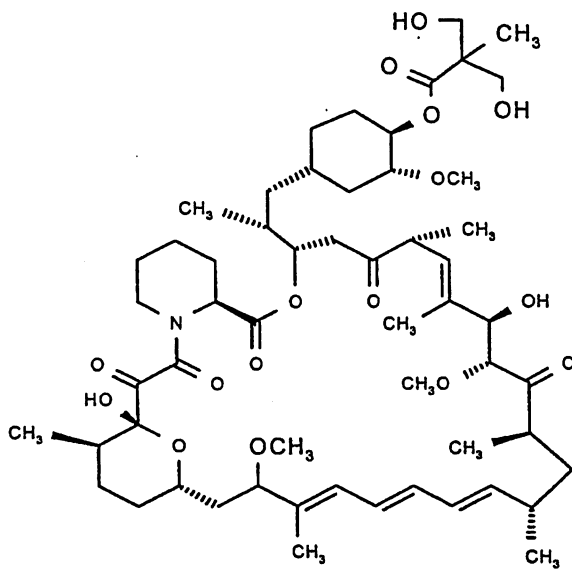
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

本案無指定代表圖。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



CCI-779