

修正 87.1.21  
 本 年 月 日  
 備 充

申請日期	83.9.21
案 號	83108692
類 別	A61K 31/33

A4  
C4

461812

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書 (87年1月修正)

### 新 型

一、發明 名稱	中 文	含雷帕黴素之口服醫藥組成物(2)
	英 文	Rapamycin-containing pharmaceutical composition for oral administration (2)
二、發明人 創作	姓 名	1. 摩倫 M·哈瑞生 Maureen M. Harrison 2. 克里斯汀 L·歐夫史雷格 Christian L. Ofslager 3. 羅伯特 P·瓦拉尼斯 Robert P. Waranis 4. 湯姆斯 W·里納德 Thomas W. Leonard 1.-4. 皆屬美國
	國 籍	1.-4. 皆屬美國
三、申請人	住、居所	1. 美國佛蒙特州 05457 富蘭克林艾旭頓道 22 號 2. 美國紐約 12901 普拉斯伯郵政信箱 251 號 3. 美國紐約 12921 茄辛 9753 線路 9 號 4. 美國北卡羅萊納州威明頓南里夫歐克公園路 2201 號
	姓 名 (名稱)	美國家庭產品股份有限公司 American Home Products Corporation
三、申請人	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州 07940-0874 曼迪森 5 吉拉德農場
三、申請人	代 表 人 姓 名	依岡 E·貝格 Egon E. Berg

裝

訂

線

461812

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，有 無主張優先權  
 美 1993年9月30日案號：08/129,523

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(1)

本發明係有關含有雷帕黴素，或雷帕黴素之醫藥可接受性鹽，可用於口服投藥誘生免疫抑制作用，及治療移植排斥，寄主對移植物病，自體免疫病，發炎病，實體腫瘤，真菌感染，成人T細胞白血病／淋巴瘤及血管過度增生病之配方或組合物。

### 發明背景

雷帕黴素是一種由吸水鏈霉菌(*Streptomyces hygroscopicus*)生產的巨環類(macrolide)抗生素，首先發現其具有抗真菌劑性質。雷帕黴素對真菌如白色念珠菌(*Candida albicans*)及吉普斯小芽胞菌(*Microsporium gypseum*)之生長有不良影響。雷帕黴素其製備及抗生物活性敘述於1975年12月30日頒予 Surenda Sehgal等之美國第3,929,992號專利案。1977年 Martel, R.R.等於加拿大生理藥理學期刊55, 48-51 (1977)報告雷帕黴素對實驗性過敏性腦炎，及佐藥性關節炎具有免疫抑制性質。1989年 Calne R.Y.等於刺路針, 1989, no. 2, p.227及 Morris, R.E.及 Meiser, B.M.於內科學研究, 1989, No.17, p.609-10分別報告雷帕黴素用於異體移植抑制活體排斥的效果。隨後有許多文件敘述雷帕黴素的免疫抑制及排斥抑制性質，臨床研究開始使用雷帕黴素抑制人體移植排斥作用。

單獨雷帕黴素(美國第4,885,171號專利案)或與匹西巴尼爾(picibanil)併用(美國第4,401,653號專利案)顯示具有抗腫瘤活性。R. Martel等 [Can. J.

## 五、發明說明(2)

Physiol. Pharmacol. 55, 48 (1977)] 揭示雷帕黴素用於實驗性過敏性腦脊髓炎模式，多發性硬化病模式；佐藥性關節炎模式，類風濕性關節炎模式有效；且可有效抑制仿 IgE-抗體的生成。

雷帕黴素之免疫抑制效果揭示於 FASEB 3, 3411 (1989)。環孢靈 (Cyclosporin) A 及 FK-506 此乃其他巨環類分子也可有效用作免疫抑制劑，因此可用於預防移植排斥 [FASEB 3, 3411 (1989); FASEB 3, 5256 (1989); R. Y. Calne et al., 刺路針 1183 (1978); 及美國第 5100899 號專利案]。

雷帕黴素也顯示可用於預防或治療系統性紅斑性狼瘡 [U.S. 專利案 5,078,999]，肺臟發炎 [U.S. 專利案 5,080,899]，胰島素倚賴型糖尿病 [Fifth Int. Conf. Inflamm. Res. Assoc. 121 (Abstract), (1990)] 及血管受傷後，平滑肌細胞增生及血管內膜增厚 [Morris, R.J. 心肺移植 11 (pt.2): 197 (1992)]。

已顯示雷帕黴素之一-及二醯化衍生物（於 28 及 43 位置酯化）可用作抗真菌劑（U.S. 專利案 4,316,885）及用於製造雷帕黴素之水溶性藥物前驅物（U.S. 專利案 4,650,803）。近來，對雷帕黴素的編號習慣已經改變，因此根據化學摘要命名法，所述酯位在 31-及 42- 位置 U.S. 專利案 5,118,678 揭示雷帕黴素之胺甲酸酯可用作免疫抑制，消炎，抗真菌及抗腫瘤劑。U.S. 專利案

### 五、發明說明(3)

5,100,883揭示雷帕黴素之氟化酯。U.S.專利案

5,118,677揭示雷帕黴素之醯胺酯。U.S.專利案

5,130,307揭示雷帕黴素之胺基酯。U.S.專利案

5,117,203揭示雷帕黴素之磷酸酯及胺磷酸酯。U.S.專

利案 5,194,447揭示雷帕黴素之磷醯基胺甲酸酯。

U.S.專利案 5,100,899 (Calne)揭示使用雷帕黴素及其衍生物及藥物前驅物抑制哺乳動物之移植排斥之方法。其他列舉的與雷帕黴素併用的化學治療劑有硫唑嘌呤 (azathioprine), 皮質類固醇類, 環孢靈 (及環孢靈 A), 及 FK-506, 或其任一種組合。

目前用於人體抑制器官異體移植排斥之主要免疫抑制劑為環孢靈 (Sandimmune®)。環孢靈是一種由 11 個胺基酸組成的環狀多肽。Sandimmune® 之靜脈注射配方 (IV) 是一種每 ml 含有 50mg 環孢靈, 650mg Cremophor® EL 及醇 Ph Helv. (32.9% 體積比) (於氮下) 之無菌安瓶。投藥時, 此種混合物又以 0.9% 氯化鈉注射液或 5% 葡萄糖注射液稀釋 (醫師桌面手冊, 45th ed., 1991, pp.1962-64, Medical Economics Company, Inc.)。定名為 FK506 之巨環類分子具有某些類似雷帕黴素之結構, 目前用於臨床研究研究其於人體抑制器官異體移植的排斥現象。FK506 係由 *Streptomyces tsuskubaensis* 分離, 且敘述於 1990 年 1 月 16 日頒予 Okuhara 等之美國第 4,894,366 號專利案。R. Venkataramanan 等於移植議事錄 22, No.1, Suppl., 1 pp.52-56 (1990 年 2 月) 報告

### 五、發明說明(4)

FK506之靜脈注射配方係呈FK506於聚氧乙基化蓖麻油(HCO-60, 界面活性劑)及醇之10 mg/ml溶液。靜脈製劑必須以鹽水或葡萄糖溶液稀釋, 並以靜脈輸入經歷1至2小時投藥。

醫師桌面手冊(45th ed., 1991, p.2119, Medical Economics Company, Inc.)列舉環孢靈(Sandimmune® 商品名)之包裝為25mg及100mg強度膠囊, 及每瓶50ml口服液。25mg膠囊含有25mg環孢靈, (USP), 及醇(USP脫水), 最高12.7%體積比。100mg膠囊含有環孢靈(USP), 100mg及醇(USP脫水), 最高12.7%體積比。口服膠囊內之無活性成分為玉米油, 明膠, 甘油, Labrafil M 2125 CS(聚氧乙基化糖化甘油酸酯類), 紅色氧化鐵, 山梨糖醇, 二氧化鈦及其他成分。口服溶液之包裝為50mg瓶裝含有環孢靈(USP, 100mg)及Ph. Helv.醇, 12.5%體積比, 溶解於橄欖油, Ph. Helv./Labrafil M 1944 CS(聚氧乙基化油酸甘油酯類)媒劑, 口服投藥前必須以牛乳, 巧克力乳或柳橙汁進一步稀釋。

Azathioprine(得自Burroughs Wellcome Co., Research Triangle Park, N.C., 商品名Imuran®)是另一種可單獨處方, 或與其他免疫抑制劑併用的口服免疫抑制劑。醫師桌面手冊(45th, ed., 1991, pp.785-787, Medical Economics Company, Inc.)列舉azathioprine, 6-(1-甲基-4-硝基咪唑-5-基)硫基)嘌呤, 可以刻線錠口服投藥, 錠劑含有50mg

## 五、發明說明(5)

azathioprine及非活性成分乳糖，硬脂酸鎂，馬鈴薯澱粉，povidone，及硬脂酸。

發明之說明

設計輸藥方法來輸送可接受的醫藥劑量給病人。以口服配方為例，高度希望提供一種可滿足此種標準，且可於臨床或非臨床情況，較佳為自行投藥之劑型。本發明係有關雷帕黴素口服配方。雷帕黴素於活體內具有免疫抑制，抗真菌及消炎活性，及於試管試驗可抑制胸腺細胞增生。因此，此等配方可用於治療白色念珠菌感染，發炎病及移植排斥，自體免疫病，包含狼瘡，類風濕性關節炎，糖尿病，多發性硬化病等。

由於此處揭示的配方含有雷帕黴素，故考慮具有抗腫瘤，抗真菌及抗增生活性。因此，本發明配方可用於治療移植排斥，如心，腎，肝，骨髓及皮膚移植；自體免疫病如狼瘡，類風濕性關節炎，糖尿病，重症肌無力及多發性硬化症；發炎病如牛皮癬，皮炎，濕疹，皮脂漏，發炎性腸病及眼葡萄膜炎；實體腫瘤；真菌感染，及血管過度增生病如再度縮窄。因此，本發明也提供可用於有需要的哺乳動物誘生免疫抑制之配方。此種誘生治療包括對該哺乳動物投予免疫抑制量之一種或多種此處討論的配方。

由於發現雷帕黴素之水及油中溶解度不良，故本配方係由含有有機溶劑及卵磷脂之雷帕黴素溶液組成。

概略而言，本發明配方係有關 a) 雷帕黴素， b) 界面活

## 五、發明說明(6)

性劑，c)N，N-二甲基乙醯胺(DMA)及d)卵磷脂或 磷脂  
於如下範圍(相對於每100ml配方)之組合：

- a)雷帕黴素濃度為約0.01g至約10.0g/100ml；
- b)界面活性劑濃度為約0.1至約10.0ml/100ml；
- c)DMA濃度為約0.1至約25ml/100ml；及

d)約65至約99.8ml/100ml含有40至60%卵磷脂或磷脂  
於適當溶劑的卵磷脂或 磷脂溶液。

本發明之更佳配方包含具如下物質範圍之組合：

- a)雷帕黴素濃度為約0.05至約5.0g/100ml；
- b)界面活性劑濃度為約0.5至約8.0ml/100ml；
- c)DMA濃度為約0.5至約20ml/100ml；及

d)約72至約99.0ml/100ml含有40至60%卵磷脂或磷脂  
於適當溶劑的卵磷脂或 磷脂溶液。

本發明之最佳配方包含具如下濃度範圍者：

- a)雷帕黴素濃度為約0.10至約1.0g/100ml；
- b)界面活性劑濃度為約1.0至約5.0ml/100ml；
- c)DMA濃度為約1.0至約10ml/100ml；及

d)約85至約98ml/100ml含有40至60%卵磷脂或磷脂於  
適當溶劑的卵磷脂或 磷脂溶液。

以下提供實例列舉可用於本發明配方之多種溶劑。其他溶劑也可使用包含但非僅限於二甲基乙醯胺，乙醇，二甲基甲醯胺，第三丁醇，及丙二醇。需了解溶劑量可聯同藥物濃度升高。另外，溶劑量可聯同藥物濃度下降，且若藥物溶解度許可，單獨卵磷脂本身可用作溶劑。

## 五、發明說明(7)

可用於本配方之界面活性劑包含，但非僅限於，波利索貝 (Polysorbate) 20 (聚氧伸乙基 20 聚山梨糖醇-月桂酸酯)，波利索貝 60，史班 (Span) 80<sup>®</sup> (聚山梨糖醇油酸酯，德拉威州威明頓，ICI 美國公司產品)，Cremophor<sup>®</sup> 界面活性劑 (紐澤西州，Parsippany, BASF 公司產品)，及波利索貝 80 [由 Merck Index (第 11 版，Merck 公司出版，1989 版權，1254 頁) 定義為山梨糖醇-9-十八酸酯聚(氧-1, 2-乙烷二基)衍生物]，聚氧伸乙基(20)山梨糖醇-油酸酯，聚山梨糖醇-油酸酯聚氧乙烯，Sorlate, Tween 80，且指出山梨糖醇油酸酯及其酐與約 20 莫耳環氧乙烷(相對於每莫耳山梨糖醇及山梨糖醇酐)共聚合。波利索貝 80 為本發明之較佳界面活性劑。

多種磷脂溶液可用於本配方。

卵磷脂是磷脂基膽鹼或多種硬脂酸，棕櫚酸及油酸之二酸甘油酯，接到磷酸膽鹼酯之混合物之俗名。各型卵磷脂或卵磷脂來源產品(如個別磷脂)，或單獨或與各種溶劑混合，可用作前述配方之最終成分。此等卵磷脂成分例如包含 Alcolac<sup>®</sup> 卵磷脂(康乃狄克州，丹伯瑞美國卵磷脂公司生產)，Phosal 50PG 丙二醇及卵磷脂，Phosal 50 MCT 磷脂基膽鹼及中鏈三酸甘油酯類，及 Phospholipan 90<sup>®</sup> 卵磷脂(皆為德國科隆 Nattermann 磷脂 GMBH 生產)，Centrophil<sup>®</sup> 及 Centrophase<sup>®</sup> 卵磷脂(印地安那州，Fort Wayne 中央大豆公司生產)。較

## 五、發明說明(8)

佳，本配方使用的磷脂溶液含至少50%濃度磷脂。更特別，較佳本配方使用之磷脂溶液為含至少50%磷脂基膽鹼之卵磷脂產物或溶液。也較佳磷脂溶液包括磷脂於丙二醇。

劑量要求可隨症狀嚴重度，以及接受治療的特定病人而異。推薦本發明化合物之每日劑量相對於每公斤病人體重為0.005-75mg/kg，較佳0.01-50mg/kg，及更佳0.05-10mg/kg。

治療通常始於比最佳化合物劑量更低的劑量。隨後，提高劑量至達成該種情況下的最佳效果為止。正確劑量將由臨床醫師根據對個別病人的經驗決定。概略而言，本發明配方最希望以可提供有效結果，而不會引起任何有害或不利的副作用濃度投藥。

本配方可藉一般用於口服液體藥物之手段投予病人。可直接投予，或可分散於液體如水或果汁內投予。配方也可包膠，如包於醫藥可接受性澱粉囊或軟彈性明膠膠囊。口服雷帕黴素可分散於水中給藥，劑量範圍為約1份配方，溶解於約9份水，低抵約1份配方加入約499份水，至少混合約60秒。此種分散液在混合後，可使用約1小時時間。

預期當本發明配方用作免疫抑制劑或消炎劑時，可與一種或多種其他免疫調節劑一起投藥。此等其他抗排斥化學治療劑包含，但非僅限於硫唑嘌呤(azathioprine)，皮質類固醇類，如潑尼松(prednisone)及甲基潑尼松

## 五、發明說明(9)

(methylprednisolone), 環磷醯胺, 環孢靈 A, FK-506, OKT-3及 ATG。經由將一種或多種本發明配方與其他誘生免疫抑制或治療發炎情況之藥物或藥劑組合, 則各藥劑達成期望效果所需劑量可降低。此種組合療法的基礎經由 Stepkowski 確立, Stepkowski 之結果顯示, 使用雷帕黴素與環孢靈 A 之組合, 於低於治療劑量可顯著延長心臟異體移植病人之存活時間 [Transplantation Proc. 23:507 (1991)]。

也需了解, 本發明配方可與其他習知口服配方的成分一起使用, 此等成分例如, 但非僅限於口味促進劑, 著色劑, 佐藥, 抗真菌劑, 抗菌劑等。

提供下列非限制性實例及比較例, 供示例說明本發明之較佳具體例之效果。

### 實例

#### 實例 1

如下實例 1 顯示含 50mg/kg 雷帕黴素濃度之口服雷帕黴素配方。

#### A. 配方

成分	數量
雷帕黴素 @100%	至多 5.0 gm
波利索貝 80, NF	5.0 ml 或 5.4 gm
N, N-二甲基乙醯胺	20.0 ml 或 18.7 gm
弗索爾 (Phosal) 50 PG <sup>1</sup>	適量 100 ml 或 99.6 gm

<sup>1</sup> Nattermann 之卵磷脂與丙二醇之商品名。

## 五、發明說明 (10)

### 製造指南

1. 雷帕黴素稱量入適當容器內。
2. 添加 N, N-二甲基乙醯胺至步驟 1 之容器。混合至溶解為止。
3. 添加波利索貝 80 至步驟 2 之容器。混合至均勻為止。
4. 使用弗索爾 50 PG<sup>®</sup> 卵磷脂及丙二醇調整至終體積。
5. 混合至均勻。

兩頭辛那馬格斯猴，下文標示為 A 及 B，投予 50 mg/kg 雷帕黴素劑量之前述配方，並於給藥後指示時間測定血清濃度如下。

### 口服 50 mg/kg 劑量之猴血清雷帕黴素濃度

時間	A	B
0	BDL	BDL
1 hr	0.017	0.035
2 hr	0.037	0.166
3 hr	0.062	0.078
4 hr	0.215	0.115
6 hr	0.262	0.050
9 hr	0.103	0.010
12 hr	0.018	BDL

BDL = 低於檢測限度 (檢測限度約等於或等於 0.006  $\mu$ g/ml)。

### 實例 2

下述實例 2 提供含 125 mg/ml 雷帕黴素濃度之口服配方，及其製備過程。所提供的第一組成分及程序驗證口服

## 五、發明說明 (11)

雷帕黴素濃劑之生成。所提供的第二組成分及程序驗證可用於雷帕黴素濃劑之稀釋劑。

雷帕黴素口服濃度 125mg/ml 於 DMA

### 配方

成分	數量
雷帕黴素 @100%	12.5 gm
二甲基乙醯胺 (DMA)	適量 100 ml

### 過程：

1. 12.5g 雷帕黴素稱量入經適當校準的容器內。
2. 以 DMA 適量加至 100ml。
3. 混合至生成澄清溶液為止。
4. 雷帕黴素濃劑貯存於全玻璃容器內，或以鐵弗龍障壁面塞塞住的鉛玻璃小瓶。

下示稀釋劑 1 號用於口服雷帕黴素配方 (雷帕黴素 25 mg/ml) :

口服雷帕黴素稀釋劑 1 號

### 配方：

成分	數量
波利索貝 80	6.69 gm
山特羅菲爾 (Centrophil) W <sup>1</sup>	適量 100 ml

<sup>1</sup> 中央黃豆公司之卵磷脂商品名。

### 過程：

1. 添加 6.69g 波利索貝 80 至適當容器。
2. 以山特羅菲爾 W<sup>®</sup> 卵磷脂適量加至 100ml。

## 五、發明說明(12)

3. 混合至均質。

4. 口服雷帕黴素稀釋劑可於室溫貯存於全玻璃容器內，或以鐵弗龍障壁面塞塞住的鉛玻璃小瓶。

雷帕黴素口服配方 25mg/ml

配方：

成分	數量
雷帕黴素口服濃劑 @125mg/ml	20ml
口服雷帕黴素稀釋劑	適量 100ml

過程：

1. 20ml雷帕黴素口服濃劑置於容器內。
2. 以口服雷帕黴素稀釋劑適量加至100ml。
3. 混合至均質。
4. 此種雷帕黴素配方可貯存於全玻璃容器，或以鐵弗龍障壁面塞塞住的鉛玻璃小瓶。

四頭辛那馬格斯猴，下文標示為A-D，以50mg/kg雷帕黴素劑量投予前述配方，並於給藥後指定時間測定血清濃度如下。

口服給予50mg/kg劑量之猴血清雷帕黴素濃度

雷帕黴素濃度 ( $\mu$ g/ml)

猴編號

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( 13 )

<u>時間</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>
0	BDL	BDL	BDL	BDL
1 hr	0.008	0.786	0.078	0.053
2 hr	0.020	0.129	0.066	0.013
3 hr	0.026	0.077	0.101	0.022
4 hr	0.104	0.036	>0.200	0.057
6 hr	QNS	0.029	>0.200	0.117
9 hr	0.113	0.012	>0.200	0.031
12 hr	0.022	0.005	0.050	0.005

QNS = 數量不足。

BDL = 低於檢測限度 ( 檢測限度約等於或等於  $0.006 \mu g / ml$  )

比較例

比較例 1

提出下列傳統施用雷帕黴素之配方方式作為本發明之比較。如下稀釋劑 2 號之成分及製造指南用來生產比較用口服配方 ( 雷帕黴素口服懸浮液,  $50 mg / ml$  ) 稀釋劑如下：

雷帕黴素懸浮液劑稀釋劑

<u>成分</u>	<u>數量</u>
波利索貝 80, NF	5.0 ml
0.5M 檸檬酸 (pH 4) 適量	100 ml

製造指南

1. 製備 0.5M 檸檬酸溶液。
2. 將步驟 1 之溶液 pH 使用 50% w/w NaOH 調整至 4.0。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(14)

3. 波利索貝 80 置於適當容器內。
4. 以步驟 2 之溶液適量加至 100ml。
5. 混合至均勻。

雷帕黴素口服懸浮液劑, 50mg/ml

成分	數量
雷帕黴素微粒化 @100%至多	5.0gm
雷帕黴素口服懸浮液劑稀釋劑	適量 100ml

製造指南

1. 雷帕黴素稱重入適當容器。
2. 以雷帕黴素稀釋劑適量添加。
3. 混合至均勻。

三頭辛那馬格斯猴，下文標示為 A-C，以 50mg/kg 雷帕黴素劑量投予前述配方，並於投藥後指示時間，測定血清濃度如下。

口服 50mg/kg 雷帕黴素口服懸浮液劑量

之猴血清雷帕黴素濃度

雷帕黴素濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )

<u>時間</u>	<u>猴編號</u>		
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
0	BDL	BDL	BDL
1 hr	BDL	BDL	BDL
2 hr	BDL	BDL	BDL
3 hr	BDL	BDL	BDL
4 hr	BDL	BDL	BDL
6 hr	BDL	BDL	BDL
9 hr	BDL	BDL	BDL
12 hr	BDL	BDL	BDL

五、發明說明 ( 15 )

BDL=低於檢測限度 ( 檢測限度約等於或等於  $0.006 \mu g/ml$  )

比較例 2

下列各成分及製程步驟驗證另一種已用來製成口服雷帕黴素溶液劑之傳統方式，本例係供與本發明比較用。

雷帕黴素口服溶液劑，50mg/ml

配方

成分	數量
雷帕黴素 @100%	5.0 gm
二甲基乙醯胺	10.0 gm
絕對乙醇	10.0 gm
Miglyol 812	適量 100 ml

程序

1. 雷帕黴素置於適當容器。
2. 二甲基乙醯胺及乙醇加至第 1 步驟容器，並混合至生成溶液。
3. 以 Miglyol 812 加至適當體積，並混合至均勻。
4. ( 替代步驟 ) 樣品通過 0.2 微米鐵弗龍過濾器過濾。

三頭辛那馬格斯猴，下文標示為 A-C，以 50mg/kg 雷帕黴素劑量投予前述配方，並於投藥後指示時間，測定血清濃度如下。

口服 50mg/kg 雷帕黴素口服溶液劑量

之猴血清雷帕黴素濃度

雷帕黴素濃度 ( $\mu g/ml$ )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( 16 )

猴 編 號

時 間	A	B	C
0	BDL	BDL	BDL
1 hr	BDL	BDL	BDL
2 hr	BDL	BDL	BDL
3 hr	BDL	BDL	BDL
4 hr	BDL	BDL	BDL
6 hr	BDL	BDL	BDL
9 hr	BDL	BDL	BDL
12 hr	BDL	BDL	BDL

BDL = 低於 檢 測 限 度 ( 檢 測 限 度 約 等 於 或 等 於  $0.006 \mu g / ml$  )

比 較 例 3

雷 帕 黴 素 口 服 乳 液 ,  $50 mg / ml$

配 方 :

成 分	數 量
雷 帕 黴 素 @100%	5.0 gm
二 甲 基 乙 醯 胺	10 ml
橄 欖 油	適 量 100 ml

程 序

1. 雷 帕 黴 素 置 於 適 當 容 器 。
2. 二 甲 基 乙 醯 胺 加 至 第 1 步 驟 容 器 , 並 混 合 至 澄 清 。
3. 以 橄 欖 油 加 至 適 量 體 積 , 並 混 合 至 均 質 。

三 頭 辛 那 馬 格 斯 猴 , 下 文 標 示 為 A-C , 以  $50 mg / kg$  雷 帕 黴 素 劑 量 投 予 上 示 配 方 , 並 於 給 藥 後 指 示 時 間 , 測 定 血

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(17)

清濃度如下。

口服 50mg/kg 雷帕黴素口服乳液劑量

之猴血清雷帕黴素濃度

雷帕黴素濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )

<u>時間</u>	<u>猴編號</u>		
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
0	BDL	BDL	BDL
20 min	BDL	BDL	BDL
40 min	BDL	BDL	BDL
80 min	BDL	BDL	BDL
3 hr	BDL	BDL	BDL
6 hr	BDL	0.110*	BDL
12 hr	BDL	BDL	BDL
24 hr	BDL	BDL	BDL

BDL = 低於檢測限度 (檢測限度 =  $0.006 \mu\text{g/ml}$ )

\* 由試驗研究室所得檢定分析結果顯然脫離常軌。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

87.121

461812

A5  
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱: 含雷帕黴素之口服醫藥組成物(2))

本發明包括新穎口服雷帕黴素配方，其相對於每100 ml配方，含有0.01至10.0g/100ml雷帕黴素，0.1至10ml聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯類之界面活性劑，0.1至25ml N,N-二甲基乙醯胺，及65至99.8ml卵磷脂或磷脂溶液。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱: Rapamycin-containing pharmaceutical composition for oral administration (2))

訂

The present invention comprises novel oral rapamycin formulations which contain, per each 100 ml of the formulation, from 0.01 to 10.0 grams per 100 ml of rapamycin from 0.1 to 10 ml of surfactant of polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, from 0.1 to 25 ml of N,N-dimethylacetamide, and from 65 to 99.8 ml of a lecithin or phospholipid solution.

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

修正  
1872  
87年1月21日

A8  
B8  
C8  
D8

## 六、申請專利範圍

# 461812

第 83108692 號「含雷帕黴素之口服醫藥組成物(2)」專利案  
(87年1月修正)

### 六 申請專利範圍

1. 一種含雷帕黴素之口服醫藥組成物，包括相對於每 100ml 組成物，0.01 至 10.0g 雷帕黴素，0.1 至 10.0ml 聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯類之界面活性劑，0.1 至 25ml N, N-二甲基乙醯胺，及 65 至 99.8ml 50% 卵磷脂或磷脂溶液。
2. 如申請專利範圍第 1 項之含雷帕黴素之口服醫藥組成物，其含有相對於每 100ml 組成物，0.05 至 5.0g 雷帕黴素，0.5 至 8.0ml 聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯類界面活性劑，0.5 至 20ml N, N-二甲基乙醯胺，及 72 至 99.0ml 50% 卵磷脂或磷脂溶液。
3. 如申請專利範圍第 1 項之含雷帕黴素之口服醫藥組成物，其含有相對於每 100ml 組成物，0.10 至 1.0g 雷帕黴素，1.0 至 5.0ml 聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯類界面活性劑，1.0 至 10ml N, N-二甲基乙醯胺，及 85 至 98.0ml 50% 卵磷脂或磷脂溶液。
4. 一種含雷帕黴素之口服醫藥組成物，相對於每 100ml 組成物包括
  - a) 第一 20ml 成分係由 2500mg 雷帕黴素於 N, N-二甲基乙醯胺組成；及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 六、申請專利範圍

b) 第二成分係由 0.05g/ml 至 0.07g/ml 聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯類界面活性劑於卵磷脂組成，將第二成分加至第一 20ml 成分，以完成 100ml 之組成物量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

修正 87.1.21  
 本 年 月 日  
 備 充

申請日期	83.9.21
案 號	83108692
類 別	A61K 31/33

A4  
C4

461812

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書 (87年1月修正)

### 新 型

一、發明 名稱	中 文	含雷帕黴素之口服醫藥組成物(2)
	英 文	Rapamycin-containing pharmaceutical composition for oral administration (2)
二、發明人 創作	姓 名	1. 摩倫 M·哈瑞生 Maureen M. Harrison 2. 克里斯汀 L·歐夫史雷格 Christian L. Ofslager 3. 羅伯特 P·瓦拉尼斯 Robert P. Waranis 4. 湯姆斯 W·里納德 Thomas W. Leonard 1.-4. 皆屬美國
	國 籍	1.-4. 皆屬美國
三、申請人	住、居所	1. 美國佛蒙特州 05457 富蘭克林艾旭頓道 22 號 2. 美國紐約 12901 普拉斯伯郵政信箱 251 號 3. 美國紐約 12921 茄辛 9753 線路 9 號 4. 美國北卡羅萊納州威明頓南里夫歐克公園路 2201 號
	姓 名 (名稱)	美國家庭產品股份有限公司 American Home Products Corporation
三、申請人	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州 07940-0874 曼迪森 5 吉拉德農場
三、申請人	代 表 人 姓 名	依岡 E·貝格 Egon E. Berg

裝

訂

線

87.121

461812

A5  
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱: 含雷帕黴素之口服醫藥組成物(2))

本發明包括新穎口服雷帕黴素配方，其相對於每100 ml配方，含有0.01至10.0g/100ml雷帕黴素，0.1至10ml聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯類之界面活性劑，0.1至25ml N,N-二甲基乙醯胺，及65至99.8ml卵磷脂或磷脂溶液。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱: Rapamycin-containing pharmaceutical composition for oral administration (2))

The present invention comprises novel oral rapamycin formulations which contain, per each 100 ml of the formulation, from 0.01 to 10.0 grams per 100 ml of rapamycin from 0.1 to 10 ml of surfactant of polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, from 0.1 to 25 ml of N,N-dimethylacetamide, and from 65 to 99.8 ml of a lecithin or phospholipid solution.

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

修正 87年1月21日  
1812  
補充

A8  
B8  
C8  
D8

## 六、申請專利範圍

# 461812

第 83108692 號「含雷帕黴素之口服醫藥組成物(2)」專利案  
(87年1月修正)

### 六 申請專利範圍

1. 一種含雷帕黴素之口服醫藥組成物，包括相對於每 100ml 組成物，0.01 至 10.0g 雷帕黴素，0.1 至 10.0ml 聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯類之界面活性劑，0.1 至 25ml N, N-二甲基乙醯胺，及 65 至 99.8ml 50% 卵磷脂或磷脂溶液。
2. 如申請專利範圍第 1 項之含雷帕黴素之口服醫藥組成物，其含有相對於每 100ml 組成物，0.05 至 5.0g 雷帕黴素，0.5 至 8.0ml 聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯類界面活性劑，0.5 至 20ml N, N-二甲基乙醯胺，及 72 至 99.0ml 50% 卵磷脂或磷脂溶液。
3. 如申請專利範圍第 1 項之含雷帕黴素之口服醫藥組成物，其含有相對於每 100ml 組成物，0.10 至 1.0g 雷帕黴素，1.0 至 5.0ml 聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯類界面活性劑，1.0 至 10ml N, N-二甲基乙醯胺，及 85 至 98.0ml 50% 卵磷脂或磷脂溶液。
4. 一種含雷帕黴素之口服醫藥組成物，相對於每 100ml 組成物包括
  - a) 第一 20ml 成分係由 2500mg 雷帕黴素於 N, N-二甲基乙醯胺組成；及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂