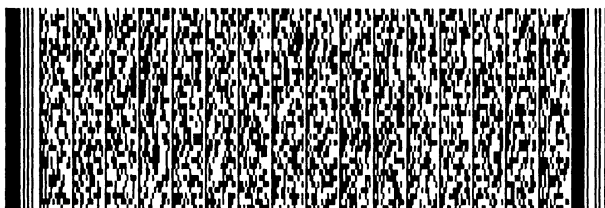


申請日期：89-10-7	案號：89121016
類別：A61K31/47.9/48	公告本
(以上各欄由本局填註)	

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	抗腫瘤化合物之口服配方
	英文	ORAL FORMULATIONS FOR ANTI-TUMOR COMPOUNDS
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 馬格蒂·洛雷納 2. 馬蒂尼·亞歷山德羅 3. 西瓦羅利·保羅 4. 詹姆斯·克里斯托佛
	姓名 (英文)	1. MUGGETTI Lorena 2. MARTINI Alessandro 3. CIVAROLI Paola 4. JAMES Christopher
	國籍	1. 義大利 2. 義大利 3. 義大利 4. 英國
	住、居所	1. 義大利(米蘭)美達市特倫特路38號 2. 義大利米蘭市德西迪里-達-塞蒂內諾路14號 3. 義大利米蘭市朱塞佩-佛魯歐路20號 4. 義大利(米蘭)阿雷西市維亞利-森皮歐尼路19號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 法瑪西亞普強公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. PHARMACIA & UPJOHN S. p. A.
	國籍	1. 義大利
	住、居所 (事務所)	1. 義大利米蘭市羅伯特·科克街1.2號
	代表人 姓名 (中文)	1. 拉斐爾拉·米特利
	代表人 姓名 (英文)	1. Raffaella Metelli



本案已向

國(地區)申請專利

英國 GB

申請日期

1999/10/22 9925127.4

案號

主張優先權

無

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



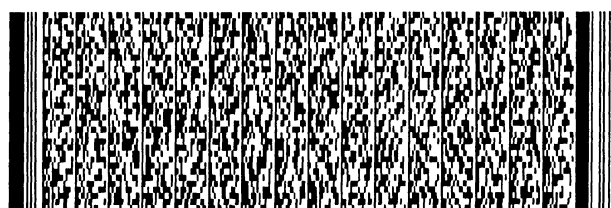
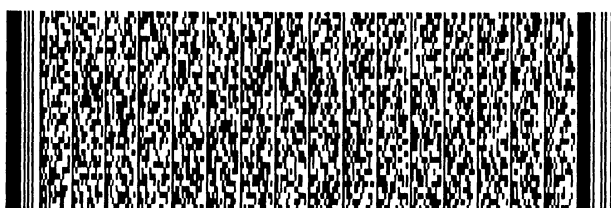
五、發明說明 (1)

發明領域

本發明係提供一種喜樹鹼衍生物口服劑型例如伊立替肯 (irinotecan) (7-乙基-10-[4-(1-六氫吡啶基)-1-六氫吡啶基]羰基氧喜樹鹼或其醫藥可接受性鹽，特別是氯化氫 (CPT-11)；或拓撲剔肯 (topotecan) (9-二甲基胺基甲基-10-羥-喜樹鹼) 或其醫藥可接受性鹽，特別是氯化氫。

發明背景

喜樹鹼屬於一類新穎細胞毒劑，其已經對多種實體腫瘤進行臨床前試驗及臨床試驗。核酶拓撲異構酶 (Topo I) 以及其他拓撲異構酶用來解決DNA複製期間之拓撲學方面問題。此等酶為喜樹鹼及其衍生物的目標。此種藥劑為得自中國喜樹、尖葉喜樹 (*Camptotheca acuminata*) 之萃生物衍生物，原先顯示對L1210小鼠白血病具有活性 (Wall, M. E., Wani, M. C., CoY, C. E., Palmer, K. H., MCP hail, A. T. 及 Sim, G. A.: 植物抗腫瘤劑. 1。喜樹鹼為一種得自尖葉喜樹之新穎血癌及腫瘤抑制劑生物鹼之分離及結構，化學會期刊 88:3888, 1966)。進一步研究證實當喜樹鹼添加至組織培養細胞時形成鹼性易感性DNA (單股) 斷裂，以及藥物移開後斷裂快速再度閉合。DNA單股斷裂表示當喜樹鹼穩定基因組DNA與修復核酶topo I間的共價加合物時形成的切口 (Horwitz, S. B., Chang. C. S. C. K. Grollman, A. P.: 喜樹鹼之研究1. 對核酸及蛋白質合成之影響，分子藥理學 7:632, 1971; Hsiang, Y. H. 及 Liu, L. F: 哺乳類DNA



五、發明說明 (2)

拓撲異構酶I識別作為抗癌藥物喜樹鹼之胞內目標，癌症研究48:1722, 1988)。早期研究也顯示最大S期毒性，以及topo I結合DNA單股切口結果導致形成更為持久的雙股斷裂，最終導致細胞死亡。喜樹鹼似乎具有其他細胞毒性，達到其對人類腫瘤異體移植物的活性，異體移植物典型具有低S期部分，但此等作用尚未明確界定。

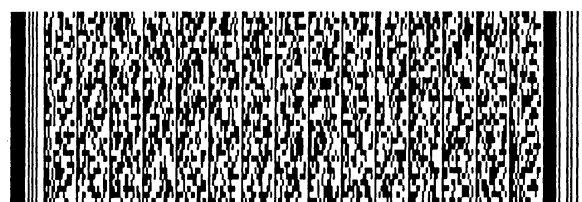
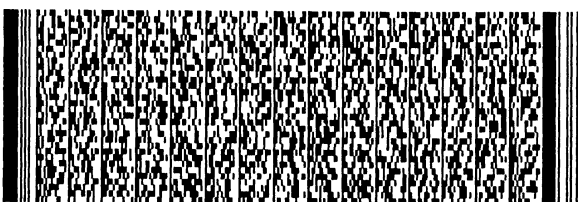
已經開發多種更為可溶而更少毒性的喜樹鹼類似物，其他之商品包括CPT-11及拓撲替肯氯化氫。

拓撲替肯氯化氫適用於初步及隨後化學治療失敗後治療卵巢癌的轉移，以及適合用於第一線化學治療失敗後治療小細胞肺癌敏感性疾病。

CPT-11已經於臨床前及臨床實驗做過徹底研究，顯示對寬廣的實驗性腫瘤模式具有抗腫瘤活性(Kunimoto, T., Nitta, K., Tanaka, T. Uchara, N., Baga, H., Takeuchi, M., Nitta, K., Tanaka, T. Uchara, N., Baga, H., Takeuchi, M., Yokokura, T., Sawada, S., Miyasaka, T. 及Mutai, M.: 7-乙基-10-[4-(1-六氫吡啶基)-1-六氫吡啶基]羧基氧喜樹鹼之抗鼠腫瘤之抗腫瘤活性，癌症研究47:5944, 1987)。晚近已經得到FDA核准用於結腸癌。

CPT-11於1983年開發，CPT-11屬於喜樹鹼的半合成衍生物，其作用係前驅藥於肝臟水解後轉成7-乙基-10-羥-喜樹鹼(SN-38)。

CPT-11之靜脈用藥形式發展用於治療結腸直腸癌。



五、發明說明 (3)

眾所周知腸外投與抗腫瘤藥物例如喜樹鹼衍生物關聯若干特有缺陷或缺點，例如病人不適或病人需至醫生診所才能投藥，顯示造成病人不便。

如此需要開發一種抗腫瘤藥物配方其可克服腸外投藥途徑對病人造成的不便及不適。

典型口服配方例如固體口服劑型為呈固體劑量單位存在方便經口投藥的藥物輸送系統。包括錠劑、膠囊劑、豆狀膠囊及丸劑以及散裝或單位劑量散劑及粒劑。此類別構成最普遍的劑型，而錠劑及膠囊劑又占此類製劑中的最大多數。

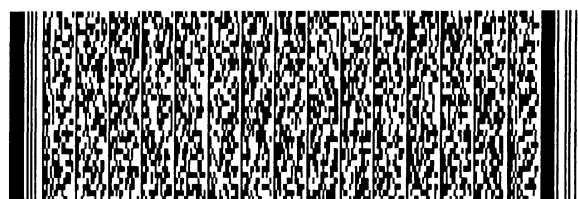
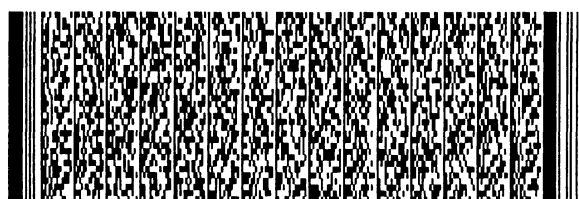
長久以來藥業已知膠囊劑乃多種活性劑的方便口服投藥形式，原因在於其製造容易（比較其他劑型例如錠劑製造容易），大小及劑量可作彈性調整。膠囊劑傳統上用於散劑或粒劑配方，但近年來膠囊劑已經適用於容納糊膏、半固體或液體配方形式的活性劑。

由於例如CPT-11及拓撲替肯氯化氫被歸為第一類細胞毒劑，故任何形式的由劑型滲漏皆可能造成安全問題。

細胞毒劑於製造期間以及配送期間由錠劑或粉末填充膠囊劑等調配劑滲漏的風險極高。

如此鑑於前述有關此等藥物之處理上的安全性問題，希望將其調配成半固體填充介質，方便導入且維持於膠囊內部而不會引發預期的滲漏問題。

特別熱塑性熱熔型膠囊配方適用於提升安全度以及降低滲漏憂慮。



五、發明說明 (4)

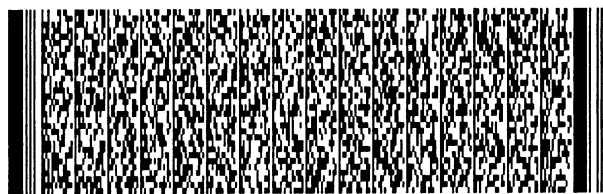
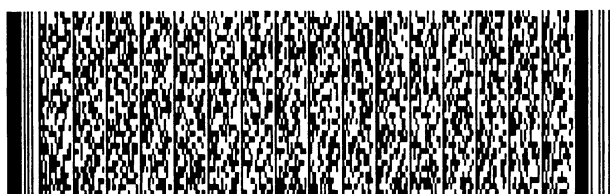
製造填充半固體基體之膠囊劑時，特別配方包含高濃度活性成份例如喜樹鹼衍生物時，待解決的問題為半固體基體增稠亦即半固體基體黏度隨著時間的經過而增高的問題。半固體物體增稠不僅影響調配劑的製造(例如調配不均勻，以及無法將調配劑分配入膠囊內部)，同時也造成活性成份由調配劑中釋放情況的再現性問題。

另一項面對的問題係有關半固體填充基體隨著老化之化學及物理穩定性問題。科學參考文獻敘述若干實例，此處半固體基體系統的物理狀態及醫藥特性隨著時間的經過以及儲存於不同的濕度/溫度條件而改變。例如SanVicente等人明白顯示由甘油酯的溶解速率而隨著時間的經過而降低(第二屆世界APGI/APV會議議事錄，巴黎1998年5月25-28日，261-2頁)；以及Sutananta W.等人明白顯示藉DSC及抗拉強度測量值探索老化對類似基體的物理性質的影響(國際醫藥期刊111(1994) 51-62)。

當進行調配製造喜樹鹼衍生物之半固體基體調配劑時，特別當半固體基體包含高濃度喜樹鹼衍生物時遭逢前述兩種問題。

因此需要找出一種配方辦法其可克服製造及儲存期間，半固體填充介質的增稠問題以及物理化學特性的牢靠維持問題。

今日出乎意外地發現經由添加有效量之一或多種賦形劑選自：卵磷脂、磷脂質、醫藥可接受性油、聚乙二醇及飽和或未飽和一-、二-或三酸甘油酯至載劑基體，喜樹鹼衍



五、發明說明 (5)

生物係分散或溶解於該載劑基體，及可解決前述問題。

發明概述

如此本發明提供一種適合經口投藥之醫藥組合物，其包含喜樹鹼衍生物，醫藥可接受性載劑基體其為多甘醇化甘油酯，以及至少一種醫藥可接受性賦形劑選自卵磷脂、磷脂質、醫藥可接受性油、聚乙二醇及飽和或未飽和一-、二-或三酸甘油酯。

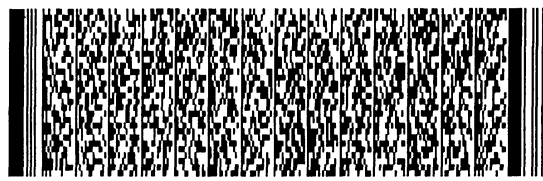
醫藥可接受性賦形劑典型係以可有效減低喜樹鹼衍生物與載劑基體的組合增稠且提升其穩定性之用量容納於本發明之組合物。

本發明之醫藥組合物具有半固體稠度，因此可方便地用作為膠囊內部填充物用於口服投藥。組合物於後文也稱作半固體填充介質。

較佳用於本發明之組合物之賦形劑為選自多種不同市售卵磷脂之一種卵磷脂。

使用選自卵磷脂、磷脂質、醫藥可接受性油、聚乙二醇及飽和或未飽和一-、二-或三酸甘油酯之化合物作為本發明組合物之賦形劑具有減低卵磷脂衍生物分散於其中之載劑基體的增稠與提升其穩定性的效果。

本發明提供第一種製造如上定義之本發明之醫藥組合物之方法，該方法包含添加有效量之醫藥可接受性賦形劑至喜樹鹼衍生物於多甘醇化甘油酯之溶液或分散液。此外，本發明提供第二種製備如上定義之本發明之醫藥組合物之方法，該方法包含將喜樹鹼衍生物溶解或分散於多甘醇化



五、發明說明 (6)

甘油酯與醫藥可接受性賦形劑之熔融均質混合物。二方法具體例中，結果所得聚合物穩定且由於存在有賦形劑故具有經過控制的黏度。

本發明也提供一種口服配方，其包含一膠囊殼體以及如上定義之醫藥組合物作為填充物。此種口服配方係呈膠囊劑型。本發明之一特徵方面，口服配方係用於治療人類癌症。

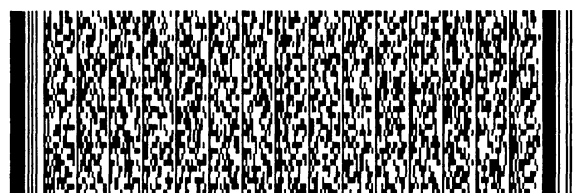
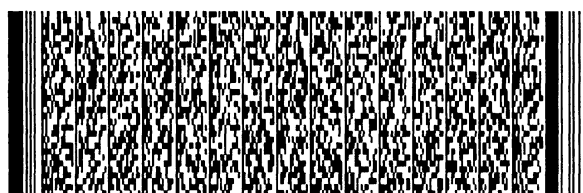
本發明特別可優異地用於製造口服固體劑型，可使用標準技術以本發明之醫藥組合物(半固體介質)填充膠囊製備。膠囊殼之膠囊填充物組合的膠囊劑也構成本發明之目的，其中填充物包含前述本發明之醫藥組合物。

用於本發明之喜樹鹼衍生物例如包括伊立替肯及其醫藥可接受性鹽，特別是氯化氫(CPT-11)；拓撲替肯及其醫藥可接受性鹽，特別是氯化氫，SN-22，SN-38，9-胺基-20(S)-CPT，9-硝基-20(S)-CPT(魯必替肯(rubitecan))；較佳為CPT-11或拓撲替肯氯化氫；更佳為CPT-11。

亞庫洪夏(Yakult Honsha)公司及第一製藥公司之美國專利第5,843,954號描述的喜樹鹼衍生物也可用於本發明。

根據本發明，每單位劑量之喜樹鹼衍生物用量係於約1毫克至約100毫克較佳約5毫克至約100毫克之範圍。

用於本發明之組合物之載劑基體為多甘醇化甘油酯。用於本發明之多甘醇化甘油酯通常為已知甘油之一酯類、二酯類及三酯類以及已知具有平均相對分子量約200至6000



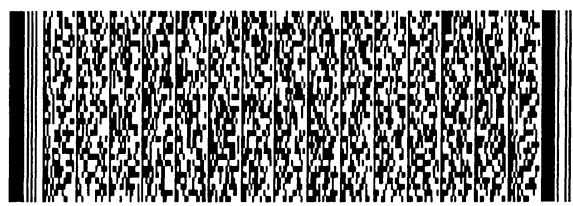
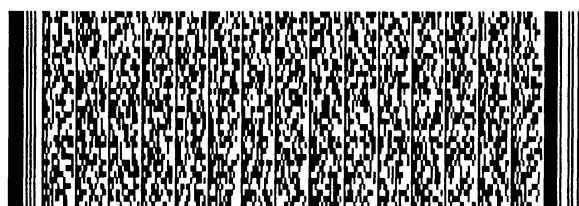
五、發明說明 (7)

之聚乙二醇類之已知一酯類及二酯類之混合物。其可經由三酸甘油酯與聚乙二醇之部分轉移酯化，或經由使用已知反應使用脂肪酸酯化甘油及聚乙二醇獲得。較佳脂肪酸含有8-22碳原子特別8-18碳原子。有用的天然植物油例如棕櫚仁油及棕櫚油。但僅供舉例說明之用。聚醇適合具有分子量於約200-6000之範圍，較佳含有聚乙二醇類，但其他聚醇類也可使用例如聚甘油類及山梨糖醇。以商品名傑路西瑞(Gelucire)為已知市面上可得自法國聖皮耶哥特佛塞(Gattefosse)公司。

進一步可混合兩種或多種多甘醇化甘油酯俾調整親水-親脂(HLB)值及熔點二者至預定值。組合物之HLB值及熔點可進一步藉添加各成份調整，該等成份例如聚乙二醇類，聚乙二醇脂肪酸酯類以及脂肪酸醇類。根據本發明，業界人士眾所周知混合多甘醇化甘油酯獲得預定HLB值及熔點。

HLB(親水-親脂平衡)分數為數值分數由0至14，數目較低表示較為親脂的輸水物質，而數值較高表示較為親水而疏脂的物質。寬廣多種可利用的多甘醇化甘油酯允許根據配方處理及上市的需求可選擇適當基體。例如依據用作為基體之多甘醇化甘油酯之熱性質及HLB性質而定，可達成藥物釋放的增進或持續。根據本發明，載劑基體係占醫藥組合物之約70%至約99.9%(W/W)及較佳約80%至約95%(W/W)。

特別以商品名傑路西瑞44/14為已知的飽和多甘醇化甘



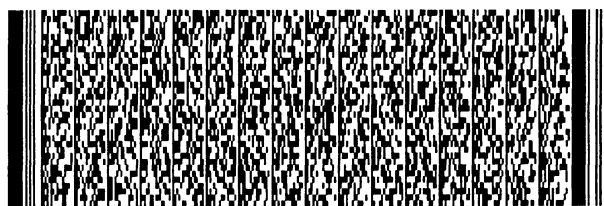
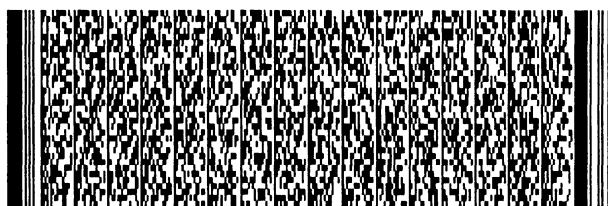
五、發明說明 (8)

油酯用作為根據本發明之載劑基體。

當喜樹鹼衍生物例如CPT-11分散或溶解於熔融多甘醇化甘油酯物質時出現增稠現象(黏度隨著時間的經過而增高)。此種情況下，增稠造成膠囊製備過程開始後的數小時，膠囊填充過程極為困難因而造成有關此種調配劑開發上的嚴重擔憂問題。此項問題典型特別係於高濃度喜樹鹼衍生物例如CPT-11或拓撲替肯氯化氫分散或溶解於多甘醇化甘油酯時常遭遇此項問題且變顯著。事實上，特別當活性藥物物質占半固體物質的顯著量時對基體的物理性質造成深遠影響。

此外，雖然敘述大半化學惰性物質具有良好的長期安定性，但參考文獻報告多甘醇化甘油酯有老化效應。此種現象導致基體於儲存過程中，物理性質的老化，大大地影響藥物釋放側面圖的再現性。要言之，不僅製造問題，同時業界人士也將面對不穩定問題。如此發明人進行徹底調查研究。結果發現一或多種適當賦形劑其可減少半固體填充介質於製造及儲存過程的增稠且促進其物理化學性質的穩定(亦即牢靠維持)，此種賦形劑可選自下列化學類別：卵磷脂、磷脂質；醫藥可接受性油例如大豆油等；聚乙二醇類；以及飽和或未飽和一-、二-或三酸甘油酯類。較佳賦形劑為卵磷脂選自不同類別市售卵磷脂，特別商品名伊匹庫隆(Epikuron)135F之卵磷脂。

如馬丁戴的額外藥典陳述，卵磷脂為一種磷脂質，係由丙酮不溶性磷脂基酯類(磷脂類)組成，磷脂類主要為磷脂



五、發明說明 (9)

基膽鹼，磷脂基乙醇胺，磷脂基絲胺酸及磷脂基肌糖醇組合不等量之其他物質例如三酸甘油酯類、脂肪酸類及碳水化合物，例如由粗製植物油來源分離。天然及精煉兩種等級的卵磷脂稠度依據自由脂肪酸及油的含量以及依據是否存在有其他稀釋劑可由塑性變化至流體。

特別本發明之半固體填充介質含有至少部分大豆卵磷脂富含磷脂基膽鹼含量例如伊匹庫隆135F市面上得自魯克司梅爾(LUCAS MEYER)公司(德國漢堡)。

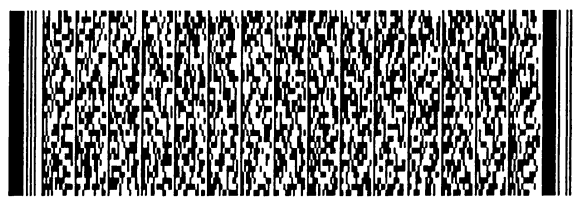
根據本發明，賦形劑含量係占半固體填充介質約0.1%至約30% (W/W)較佳約5至約15% W/W之範圍。

較佳具體實施例中，本發明提供一種半固體填充介質其包含CPT-11，傑路西瑞44/14及大豆卵磷脂含豐富磷脂基膽鹼含量例如伊匹庫隆135F。

半固體填充介質可選擇性含有分散劑及/或增溶劑及/或界面活性劑及/或黏度改性劑及/或口服吸收促進劑。

分散劑包括纖維素及其衍生物例如羧甲基纖維素及天然樹膠類；增溶/口服吸收促進劑包括環糊精類，乙醇，三醋精，丙二醇，甘油酯類，中及長鏈脂肪酸，聚氧伸乙基氫化物或非氫化植物油衍生物；界面活性劑包括寶羅瑟瑪(poloxamers)，中鏈三酸甘油酯類，乙氧化酯類，聚二醇酯類，聚氧伸乙基烷基醚類，聚山梨糖醇酯類，聚氧伸乙基聚山梨糖醇脂肪酸酯類；黏度改性及包括氫化或非氫化植物油類，甘油酯類，聚二醇酯類，及丙二醇酯類。

根據本發明之半固體填充介質也選擇性含有化學安定促



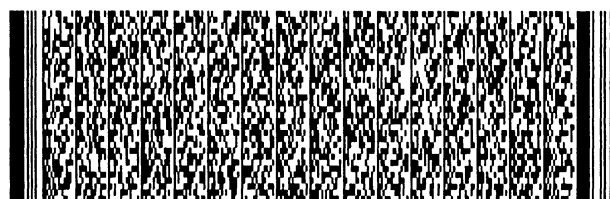
五、發明說明 (10)

進劑例如抗氧化劑及螯合劑。

半固體填充介質選擇性包含一或多種額外活性藥物包含例如抗腫瘤抗生素如蒽環素類(anthracyclines)；胸腺苷酸合成酶抑制劑包括例如卡配西卡賓(capecitabine)；上皮生長因子受體抑制劑；抗微細管劑包括例如紫杉恩類(taxanes)包含例如帕克里塔索(paclitaxel)及德西塔索(docetaxel)及長春花生物鹼；血管生成抑制劑包括例如薩利都麥(thalidomide)，SU 5416及SU 6668；化學敏化劑；環氧基酶-2 (COX-2)抑制劑包括例如西利寇克思(celecoxib)，凡戴寇克思(valdecoxib)，帕列寇克思(parecoxib)及羅非寇克思(rofecoxib)；芳香酶抑制劑；烷化劑包括例如艾斯壯馬司汀(estramustine)磷酸鹽；抗代謝劑；荷爾蒙製劑包括例如塔末希風(tamoxifen)；鉑類似物包括例如西絲布萊汀(cisplatin)，卡伯布萊汀(carboplatin)及奧克薩里布萊汀(oxaliplatin)；奧克萃太(octreotide)；路可佛林(leucovorin)。

根據本發明之半固體填充介質可利用業界習知技術製備。

典型半固體填充介質為活性成份於熱軟化熱熔惰性載劑之分散液或溶液，係經由混合或均化以及使用流體填充幫浦呈液態填充入膠囊內部，以及讓其於周圍溫度固化。半固體介質的主要優點為製造過程安全，原因在於藥物分散/溶解於液體物質。於周圍條件下此種調配劑為固體，獲得較佳化學安定性及減少滲漏問題。



五、發明說明 (11)

舉例言之，欲填裝於膠囊的半固體介質可經由將喜樹鹼衍生物添加至多甘醇化甘油酯與適當賦形劑例如卵磷脂之熔融均化混合物製備。然後接著徹底混合熔融物質且使用標準技術填充膠囊。

明膠，明膠-PEG，澱粉，羧丙基甲基纖維素(HPMC)或酪蛋白殼之膠囊可選用作為根據本發明之半固體填充介質之口服劑型。

本發明之醫藥組合物可投與需要本發明所述喜樹鹼調配劑之有利效果的哺乳動物包括人類。根據本發明之膠囊劑因此可用於治療多種不同癌症類型包括但非限於人類結腸癌、乳癌、肺癌、攝護腺癌、黑素瘤、胰臟癌、肝癌、胃癌、腦癌、腎癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌及尿路癌。

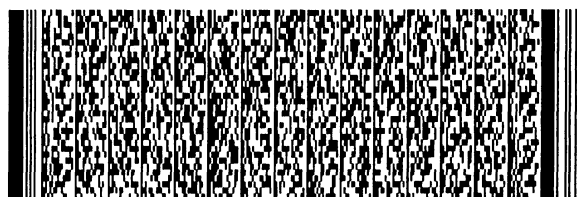
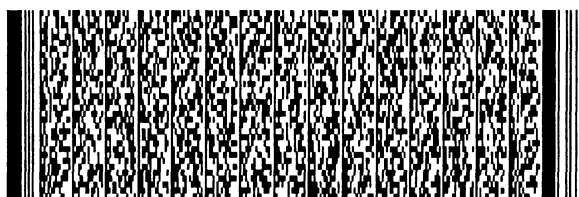
較佳當膠囊劑包含CPT-11時，可用於治療結腸癌特別用於治療結腸直腸癌。

雖然說明中報告的實例考慮使用CPT-11，但此種調配劑辦法可應用至任何其他喜樹鹼衍生物。

下列實例係供更明白舉例說明本發明，但絕非視為限制本發明之範圍。

實例1製法

對各製劑，適量選定的傑路西瑞於磁力攪拌下於60℃熔化。利用人工滴量管(例如傳司佛派特(transferpettor)等品牌)取出需要量的熔化傑路西瑞(5毫升)及添加至需要量的CPT-11(500毫克)。藥物於60℃於磁力攪拌下分散於



五、發明說明 (12)

熔融基體歷2小時。

然後所得分散液使用人工滴量管填裝入0號硬明膠膠囊(0.5毫升/膠囊)。如前述製造的膠囊根據USP籃式法測試其溶解速率；100 rpm；37℃於模擬胃液pH 1.2不含酶。

結果

於下表1顯示來自不同基於傑路西瑞系統的CPT-11之釋放情況。賦形劑之親水性愈高(親水性係由識別碼第二數據表示，該數據指示親水-親脂平衡(HLB)值，該值愈高則賦形劑之親水性愈高)，則釋放愈快速。

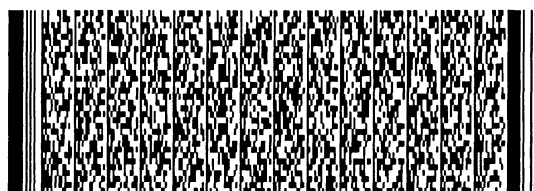
結果係以調配劑釋放之活性成份百分比相對於理論值呈時間之函數表示。各配方組成基本上為50毫克CPT-11分散於0.5毫升適當傑路西瑞/膠囊。

表1

時間(分鐘)	%CPT-11 釋放百分比(占理論值的百分比)			
	傑路西瑞 44/14	傑路西瑞 50/13	傑路西瑞 35/10	傑路西瑞 46/07
15	29.51	0.53	1.20	0.0
30	74.82	2.15	2.68	0.21
60	87.76	4.33	7.15	0.53
120	91.73	9.78	17.72	1.07
180	92.53	15.94	26.60	1.64

實例2

下述實例顯示載有及未載有CPT-11之半固體基體之增稠案例。



五、發明說明 (13)

製法

含傑路西瑞作為一種分子調配劑製備之實例1。

對含不同成份混合物之各組件，半固體基體係經由於60℃於磁力攪拌下混合選定材料15分鐘製備。

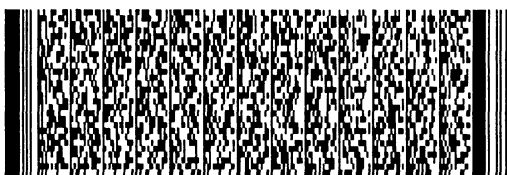
需要量的熔化半固體基體(5毫升)利用人工滴量管(例如傳司佛派特等品牌)取出且添加至需要量的CPT-11(500毫克)。藥物於60℃於磁力攪拌下小心分散於熔融基體。

經2、24及48小時後，若屬可能，利用人工滴量管抽取0.5毫升熔融基體試樣且填裝於硬明膠膠囊內部。

結果

某些試驗配方經2、24或48小時後無法製造膠囊(表2)。

無法抽取試樣的原因是試樣物質增稠，明白指示半固體基體的物理轉變且使用此種組合物難以或無法製造任何劑型。當對賦形劑本身(不含活性成份)進行相同實驗時並未增稠。明白驗證此種作用係來自於賦形劑與CPT-11間的交互作用。



五、發明說明 (14)

表 2

批 號	半 固 體 基 體 基 劑	於 60℃ 的 加 工 性 (抽 取 時 間)		
		2 小 時	24 小 時	48 小 時
ND01645	傑路西瑞 44/14	Y	N	-
ND01648	傑路西瑞 44/14:傑路西瑞 46/07 1:1 (v/v)	Y	N	-
ND01649	傑路西瑞 50/13	Y	N	-
ND01653	傑路西瑞 35/10	Y	N	-
ND01671	傑路西瑞 44/14:阿可林 (Akoline)MCM 9:1 (v/v)	Y	Y	Y
ND01672	傑路西瑞 44/14: 伊匹庫 隆 135F 9:1 (v/v)	Y	Y	Y
ND01673	傑路西瑞 44/14:伊目脫普 (Emultop) 9:1 (w/w)	Y	Y	Y
ND01681	傑路西瑞 44/14:銳羅 (Rylo)MG18 9:1(w/w)	Y	Y	Y
ND01691	傑路西瑞 44/14: 伊匹庫 隆 135F 95:5 (v/v)	Y	Y	Y
ND01692	傑路西瑞 44/14: 伊匹庫 隆 135F 98:2 (v/v)	Y	Y	Y



五、發明說明 (15)

Y= 允許抽取

N= 物質增稠不允許抽取

阿可林MCM= 中鏈脂肪酸(主要為辛酸及癸酸)之一酸/二酸甘油酯

伊目脫普= 大豆卵磷脂

銳羅MG18= 一硬脂酸甘油酯

如上表2所示，傑路西瑞本身無法用於調配CPT-11原因在於傑路西瑞混合物顯著增稠，而阿可林MCM，伊匹庫隆135F，伊目脫普及銳羅MG18則無此問題。

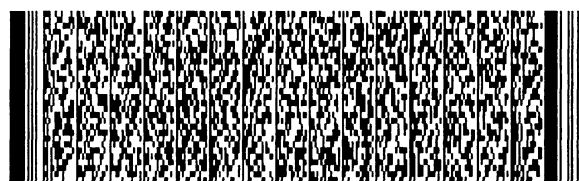
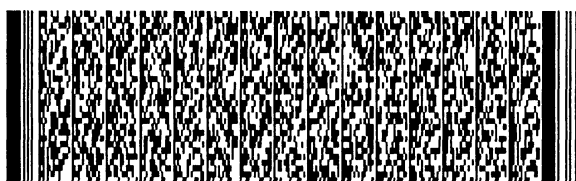
實例3

下表3中，實例2所述配方ND01671(含有傑路西瑞44/14及阿可林MCM9:1 v/v作為半固體基體成份)所得CPT-11溶解速率顯示為製造時間之函數。2小時(「A」欄)及48小時(「B」欄)後，由60℃攪拌之熔融物質中抽取0.5毫升試樣且分配於膠囊。溶解速率試驗係使用USP籃氏方法進行；100 rpm；37℃於模擬胃液pH 1.2不含酶。資料係以調配劑釋放之活性成份百分比表示。理論單位劑量強度為每克膠囊50毫克CPT-11。

所得結果明白顯示分配於膠囊前熔融物質於60℃之攪拌時間愈長，則膠囊調配劑用於溶解速率試驗時的釋放愈緩慢。

此種效應強調製造過程的製程控制可預測未來調配劑隨老化可能發生的情況。

表3



五、發明說明 (16)

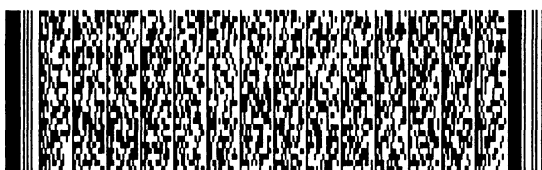
時間(分鐘)	調配劑釋放之CPT-11百分比	
	「A」	「B」
15	59.40	0.86
30	84.97	2.33
60	86.72	13.95
120	86.54	43.85
180	87.27	70.27
240	87.77	84.13

實例4

下表4中，CPT-11由實例2所示配方ND01681(含有傑路西瑞44/14及銳羅MG18 9:1 w/w作為半固體基體成份)之溶解速率顯示為製造時間之函數。2小時(「A」欄)及48小時(「B」欄)後，由60℃攪拌之熔融物質中抽取0.5毫升試樣且分配於膠囊。溶解速率試驗係使用USP籃氏方法進行；100 rpm；37℃於模擬胃液pH 1.2不含酶。資料係以調配劑釋放之活性成份百分比表示。理論單位劑量強度為每克膠囊50毫克CPT-11。

表4

時間(分鐘)	調配劑釋放之CPT-11百分比	
	「A」	「B」
15	9.74	3.32
30	28.31	13.73
60	61.12	36.85
120	87.18	67.53



五、發明說明 (17)

180	87.47	81.63
240	87.45	83.63

實例5

下表5中，CPT-11由實例2所示配方ND01681(含有傑路西瑞44/14及伊匹庫隆135F 9:1 v/v作為半固體基體成份)之溶解速率顯示為製造時間之函數。2小時(「A」欄)及48小時(「B」欄)後，由60℃攪拌之熔融物質中抽取0.5毫升試樣且分配於膠囊。溶解速率試驗係使用USP籃氏方法進行；100 rpm；37℃於模擬胃液pH 1.2不含酶。資料係以調配劑釋放之活性成份百分比表示。理論單位劑量強度為每克膠囊50毫克CPT-11。

所得結果明白顯示藥物溶解速率不受分配於膠囊前熔融物質攪拌時間的影響。實際上於60℃攪拌2及48小時後由製造膠囊之溶解釋放速率曲線圖可重疊。

表5

時間(分鐘)	調配劑釋放之CPT-11百分比	
	「A」	「B」
15	16.01	31.86
30	54.28	64.71
60	88.07	87.72
120	91.73	89.10
180	91.98	89.16
240	92.45	89.59

實例6

五、發明說明 (18)

下例顯示含有50毫克/膠囊CPT-11分散於傑路西瑞44/14混合物之調配劑之安定性實驗。

製法CPT-11 散裝分散液之製備

1) 於適當溶劑或小瓶內於60℃於磁力攪拌下熔化約50毫升傑路西瑞44/14。

2) 以人工滴量管抽取出40毫升熔融傑路西瑞且添加至含有預先稱重量CPT-11 (4克)之恆溫容器或小瓶內。

3) 分散藥物於熔融基體且於60℃於攪拌下維持4小時。

膠囊填裝

1) 利用人工滴量管抽取0.610毫升CPT-11散裝分散液試樣且填裝入膠囊。填裝過程中散裝分散液維持於60℃及於恆常攪拌下。

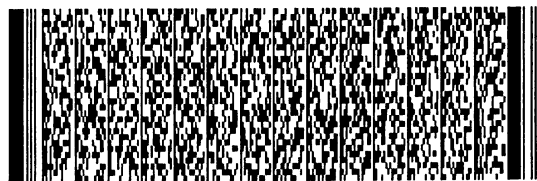
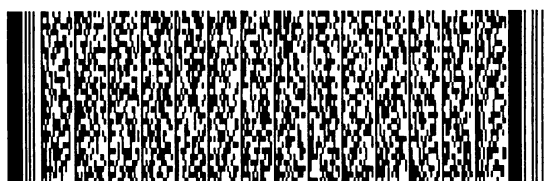
2) 讓填裝後的膠囊於室溫冷卻。

3) 使用適當習知容器包裝製造妥的膠囊。

如前述製備的膠囊接受加速安定性試驗而結果示於表6。

表6

儲存條件	老化 (月)	檢定分析 (毫克/膠囊)	總相對物 質(% w/w)	溶解(60分鐘的 釋放百分比)
初		52.85	0.58	101
35℃	1	53.72	0.68	54
	3	52.14	0.87	42
	6	51.27	0.86	36



五、發明說明 (19)

40 °C 75% 相對濕度	I	52.55	0.79	37
	3	50.07	0.84	61
	6	50.22	0.88	20
極限	.	45 至 55	1.50	

圖說：R. H. : 相對濕度

mg/cps: 每克膠囊之毫克數

w/w: 重量/重量

如表6明白指示藥物由劑型溶解速率顯著下降出現於含傑路西瑞44/14作為載劑之CPT-11半固體基體配方。

實例7

下述實例顯示含有50毫克/膠囊CPT-11分散於傑路西瑞44/14及伊匹庫隆135F混合物之調配劑之安定性實驗。

製法

CPT-11 散裝分散液之製備

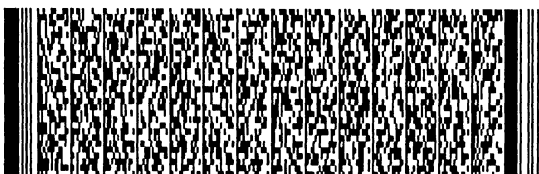
1) 於適當溶劑或小瓶內於60 °C於磁力攪拌下熔化約80毫升傑路西瑞44/14。

2) 以人工滴量管抽取出72毫升熔融傑路西瑞且添加至恆溫容器或小瓶內。

3) 使用人工滴量管正確測量而添加8毫升伊匹庫隆135F至熔融傑路西瑞。

4) 於60 °C溫和攪拌至獲得均質混合物維持。

5) 添加70毫升傑路西瑞/伊匹庫隆熔融基體至含預先稱重量之CPT-11(7克)的適當恆溫容器或小瓶。



五、發明說明 (20)

6) 分散藥物於熔融基體且於60℃於攪拌下維持4小時。

膠囊填裝

1) 利用人工滴量管抽取0.610毫升CPT-11散裝分散液試樣且填裝入膠囊。填裝過程中散裝分散液維持於60℃及於恆常攪拌下。

2) 讓填裝後的膠囊於室溫冷卻。

3) 使用適當習知容器包裝製造妥的膠囊。

如前述製備的膠囊接受加速安定性試驗而結果示於表7。

表7

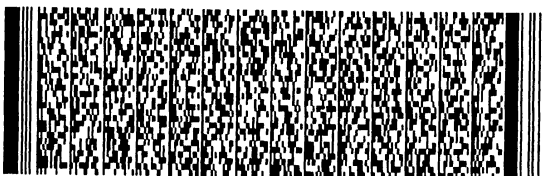
儲存條件	老化 (月)	檢定分析 (毫克/膠囊)	總相對物 質(% w/w)	溶解(60分鐘的 釋放百分比)
初		53.425	0.50	97
35℃	1	52.61	0.59	97
	3	51.23	0.60	104
	6	50.92	0.58	100
40℃ 75% 相對濕度	1	53.42	0.55	92
	3	51.57	0.69	107
	6	50.14	0.73	95
極限		45至55	1.50	

圖說：R. H. : 相對濕度

mg/cps: 每克膠囊之毫克數

w/w: 重量/重量

如上表7明白指示當CPT-11調配入基於傑路西瑞/卵磷脂



五、發明說明 (21)

之配方時調配劑之溶解情況及化學強度皆未見變化。此係與前一例實例6相反，例6中CPT-11僅調配於傑路西瑞。



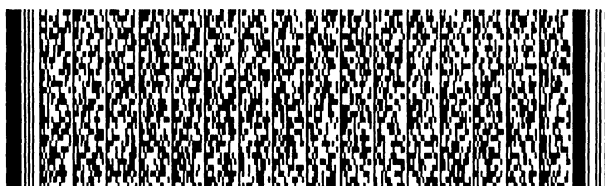
圖式簡單說明

四、中文發明摘要 (發明之名稱：抗腫瘤化合物之口服配方)

本發明係關於一種半固體填充介質包含一種喜樹鹼衍生物；一種醫藥可接受性載劑基體其為多甘醇化甘油酯；以及有效降低增稠與提升安定用量之一或多種醫藥可接受性賦形劑。

英文發明摘要 (發明之名稱：ORAL FORMULATIONS FOR ANTI-TUMOR COMPOUNDS)

The present invention relates to a semi-solid filling medium which comprises a camptothecin derivative; a pharmaceutically acceptable carrier matrix which is a polyglycolized glyceride; and an effective thickening-reducing and stabilising-promoting amount of one or more pharmaceutically acceptable excipients.



六、申請專利範圍

1. 一種適合經口投藥之醫藥組合物，其包含喜樹鹼衍生物，醫藥可接受性載劑基體其為多甘醇化甘油酯，以及至少一種醫藥可接受性賦形劑選自卵磷脂、磷脂質、醫藥可接受性油、聚乙二醇及飽和或未飽和一-、二-或三酸甘油酯。

2. 如申請專利範圍第1項之組合物，其中喜樹鹼衍生物為CPT-11，拓撲別肯(topotecan)，氯化氫，SN-22，SN-38，9-胺基-20(S)喜樹鹼及9-硝基-20(S)喜樹鹼。

3. 如申請專利範圍第1或2項之組合物，其中喜樹鹼衍生物為CPT-11。

4. 如申請專利範圍第1項之組合物，其中多甘醇化甘油酯為傑路西瑞(Gelucire) 44/14。

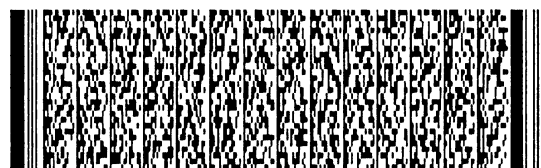
5. 如申請專利範圍第1項之組合物，其中醫藥可接受性賦形劑為卵磷脂。

6. 如申請專利範圍第5項之組合物，其中卵磷脂為含豐富磷脂基膽鹼含量的大豆卵磷脂。

7. 如申請專利範圍第1項之組合物，其包含CPT-11，傑路西瑞44/14及含豐富磷脂基膽鹼含量之大豆卵磷脂。

8. 如申請專利範圍第1項之組合物，其進一步包含一種分散劑及/或一種增溶劑及/或一種界面活性劑及/或一種黏度改性劑及/或一種口服吸收促進劑及/或一種化學安定促進劑例如抗氧化劑或螯合劑。

9. 如申請專利範圍第1項之組合物，其係使用作為填充物，而與一膠囊殼體一起形成一種口服調配劑。



六、申請專利範圍

10. 如申請專利範圍第9項之組合物，其中，該口服調配劑係用於治療人類癌症。

11. 一種製造如申請專利範圍第1項定義之醫藥組合物之方法，該方法包含添加有效量之該種或各種醫藥可接受性賦形劑至喜樹鹼衍生物於多甘醇化甘油酯之溶液或分散液。

12. 一種製造如申請專利範圍第1項定義之醫藥組合物之方法，該方法包含溶解或分散喜樹鹼衍生物於多甘醇化甘油酯與該種或各種醫藥可接受性賦形劑之熔融均質混合物。

