81121

申請日期	83、9、26
案號	83108922
類別	A61K 31/33

A4
C4

438586

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書 (87年1月修正)

一、發明新型名稱	中文	水性注射用之雷帕黴素醫藥組成物，其產品及製法
	英文	An aqueous, injectable rapamycin pharmaceutical composition, its product and a process for preparing thereof
二、發明創作人	姓名	1.羅伯特P・瓦拉尼斯 Robert P.Waranis 2.湯姆斯W・里納德 Thomas W. Leonard
	國籍	1.美國 2.美國
	住、居所	1.美國紐約12921茄辛9753線路9號 2.美國北卡羅萊納州威明頓南里夫歐克公園路2201號
三、申請人	姓名（名稱）	美國家庭產品股份有限公司 American Home Products Corporation
	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
	代表人姓名	依岡E・貝格 Egon E. Berg

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6 B6
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

本案已向：

美　國（地區）　申請專利，申請日期：　　案號：　　，□有　□無主張優先權

1993年9月30日 08／129,526
1994年9月12日 08／302,190

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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 1 ）

本發明係有關雷帕黴素靜脈注射配方及其製法。此處揭示的發明提供一種無需界面活性劑的靜脈注射(iv)雷帕黴素水配方。於一個態樣中，本發明包括雷帕黴素於丙二醇之濃縮劑溶液與由水組成之稀釋劑，以下述特定比例組合。

雷帕黴素是由吸水鏈霉菌(Streptomyces hygroscopicus)生產的巨環類抗生素，首先係發現其作為抗黴菌劑之用途。其對黴菌如白色念珠菌(Candida albicans)及吉普賽小芽胞菌(Microsporum gypseum)等黴菌之生長有不良影響。雷帕黴素，其製備及其抗生物活性揭示於1975年12月30日頒予Surendra 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55,45-51(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。1989年Calne,R.Y.等於刺胳針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分別報告於異體移植雷帕黴素可抑制活體排斥作用。接著有無數文獻描述雷帕黴素之免疫抑制及排斥抑制性質，開始進行臨床研究雷帕黴素用於人體移植中抑制排斥的用途。

雷帕黴素不溶於水僅略溶於腸外配方製備時常用的增溶劑如丙二醇，甘油及PEG 400。僅殆不溶於PEG 300以及不溶於或極微溶於常用注射用助溶劑水系統，如20%乙醇／水，10% DMA／水，20% Cremophor EL®／水及20%泊立索倍(polysorbate)80／水。因此理由故難以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ ）

製成雷帕徵素之臨床及商業上可接受的注射配方。雷帕徵素注射組合物敘述於1981年12月16日公告的歐洲專利公告案第0041795號。此種注射配方中雷帕徵素先溶於低沸點有機溶劑，亦即丙酮，甲醇或乙醇— 然後此溶液與非離子界面活性劑混合，界面活性劑係選自聚氧乙基化脂肪酸類；聚氧乙基化脂肪醇類；及聚氧乙基化甘油羥基脂肪酸酯類，例如聚氧乙基化蓖麻油，以克摩佛(Cremophor)® EL為例；及聚氧乙基化氫化蓖麻油，以克摩佛® RH 40及克摩佛® RH60為例。克摩佛® EL為實例中使用的主要非離子界面活性劑。

目前用於人體異體器官移植抑制排斥的主要免疫抑制劑為環孢靈(cyclosporine)(Sandimmune®)。環孢靈係由11個胺基酸組成的環形多肽。靜脈注射配方Sandtmmune® (IV)是每ml含有50mg環孢靈，650mg克摩佛® EL及醇pH Helv.(32.9%體積比)(於氮下)的無菌安瓿。投藥時此混合物又以0.9%氯化鈉注射液或5%葡萄糖注射液於用前稀釋(醫師桌面手冊45th ed.,1991,p.p.1962-64, Medical Economics Company,Inc.)。定名為FK506的巨環類抗生素分子，某些結構類似雷帕徵素，目前也用於人體異體器官移植抑制排斥，正在進行臨床研究。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等於移植讓事線22,No.1, Suppl. 1 pp 52-56(1990年2月)報告FK506靜脈注射配方提供呈

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ｓ）

10mg/ml FK506於聚氧乙基化蓖麻油（HCO-60，界面活性劑）及醇之溶液。靜脈製劑必須以鹽水或葡萄糖稀釋且以輸注經歷1至2小時投藥。

申請人今日出人意外地發現醫藥可接受性雷帕黴素注射水溶液可無需使用界面活性劑獲得，係經由使用丙二醇溶解雷帕黴素且分成雷帕黴素濃縮劑及水稀釋劑之二部式系統。特殊優點為使用水作為單一成份式稀釋劑，因組織耐受性故為較佳注射溶液。此外可避免混合其它稀釋劑成份。本發明之雷帕黴素注射配方極為適合大劑量注射及輸注。

本發明之一態樣為一種以水為主的雷帕黴素注射液，包括雷帕黴素與丙二醇之濃縮劑溶液與包括水之稀釋劑溶液組合。特別，申請人之發明為一種注射用雷帕黴素水溶液，包括40至75V%雷帕黴素於丙二醇之濃縮劑溶液，雷帕黴素濃度於由0.25mg/ml至8mg/ml之範圍，與包括水之稀釋劑溶液組合，其中該稀釋劑占組合溶液之60至25V%及雷帕黴素於組合溶液之濃度係於0.1mg/ml至4mg/ml之範圍。較佳注射用雷帕黴素水溶液為其中稀釋劑溶液占組合溶液之40至60V%。稀釋劑較佳為水，但也包括小量例如10%體積比或以下其它溶劑如丙二醇。

本發明之此種態樣之較佳注射用雷帕黴素水溶液為其中雷帕黴素於丙二醇濃縮劑之濃度係於由0.5mg/ml至4mg/ml之範圍。更佳為其中雷帕黴素於丙二醇濃縮劑之濃度係於由0.6mg/ml至3.3mg/ml。也屬較佳的本發明之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（4）

注射用雷帕黴素水溶液為其中雷帕黴素於組合液之濃度係於由0.25mg/ml至2mg/ml之範圍，及其中丙二醇占組合溶液之60至40V%者。

根據本發明之此態樣，特佳之注射用雷帕黴素水溶液包括40至60%雷帕黴素於丙二醇之濃縮劑溶液，雷帕黴素濃度於由0.5mg/ml至4mg/ml之範圍，與包括水之稀釋劑溶液組合，其中該稀釋劑占組合溶液之60至40V%及雷帕黴素於組合溶液之濃度係於0.25mg/ml至2mg/ml之範圍。

本發明也提供一種供大劑量注射的前述注射用雷帕黴素水溶液，其中雷帕黴素於注射溶液之濃度較佳係於0.25mg/ml至2mg/ml之範圍。

本發明之第二態樣為一種雷帕黴素注射用水溶液，該溶液包括雷帕黴素與丙二醇及水之溶液，其中水占溶液之40至75V%及雷帕黴素於溶液之濃度係於0.1mg/ml至4mg/ml之範圍。

本發明之此態樣之較佳注射用雷帕黴素水溶液為其中雷帕黴素於溶液之濃度係於0.25mg/ml至1mg/ml之範圍。另外也屬較佳者為其中水占溶液之60至40V%者。

本發明又提供一種產物包含有雷帕黴素之濃縮劑溶液與稀釋劑，呈組合製劑供於靜脈注射前混合獲得具有雷帕黴素濃度於0.1mg/ml至4mg/ml範圍之溶液；該濃縮劑溶液包括雷帕黴素與丙二醇於0.25mg/ml至8mg/ml之範圍；該稀釋劑溶液包括水，濃縮劑對稀釋劑之比係於由

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（5）

40：60至75：25體積百分率之範圍。

雷帕黴素靜脈用濃縮劑之製造包括添加雷帕黴素至丙二醇及混合至生成溶液，此種過程可於室溫完成。然後溶液以已知方式過濾滅菌。適量體積之濃縮劑溶液填充入安瓿內隨後藉已知方式密封。根據注射劑之標準製備程序，於全部過濾填充及密封操作維持無菌條件。產物雷帕黴素濃縮劑最佳冷藏儲存。

雷帕黴素靜脈稀釋劑系統之製造包括以適量體積無菌水填充小瓶，隨後蓋上小瓶密封並高壓蒸氣滅菌。雷帕黴素稀釋劑溶液成品可儲存於室溫或冷藏。

調配最終投藥配方之程序包括將一份雷帕黴素靜脈濃縮劑注入含雷帕黴素靜脈稀釋劑之小瓶內，搖大約1分鐘或至生成澄清溶液為止。調配後的溶液須在指示的使用期內投藥。調配後雷帕黴素注射溶液之使用期為調配後溶液可維持澄清無色的期間。使用期可長達4小時，但以至多1小時為佳。

醫藥用丙二醇容易由各種商業來源取得。

因此本發明也提供一種製備注射用雷帕黴素水溶液之方法，包括混合40至75V%雷帕黴素於丙二醇之濃縮劑溶液（雷帕黴素濃度於由0.25mg/ml至8mg/ml之範圍）與包括水之稀釋劑溶液，其中稀釋劑占組合溶液之60至25V%；因此雷帕黴素於注射溶液之濃度係於0.1mg/ml至4mg/ml之範圍。

下列實例進一步示例說明本發明之實施。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ｕ）

實例1

雷帕黴素注射配方之製備（1mg/ml）

A.雷帕黴素IV濃縮劑呈2mg/ml於丙二醇之製備

配方（密度-1.036g/ml）：

成份	數量	
雷帕黴素@100%		0.2gm
丙二醇，USP	適量	100ml或103.6gm

程序：

1.稱量雷帕黴素至適當校準之容器。

2.使用丙二醇調整體積至100ml。

3.混合至生成均勻溶液。

4.無菌過濾溶液。

5.包裝成安瓿或小瓶並密封。

B.雷帕黴素IV稀釋劑呈1.0mg/ml

配方（密度-1.00gm/ml）：

成份	數量
注射用水，USP	適量100ml或100gm

程序：

1.填充1.0ml±0.01ml至各5ml鉛玻璃小瓶，密封並夾緊。

2.高壓蒸氣滅菌而達成無菌。

C.雷帕黴素IV溶液呈1mg/ml(調配)

配方（密度-1.035gm/ml）：

成份	數量
雷帕黴素IV濃縮劑@2mg/ml	1 ml
IV雷帕黴素稀釋劑	1 ml

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 7 ）

程序：

1.將 1ml雷帕徵素 IV濃縮劑呈 2mg/ml使用良好無菌技術注入含 1ml IV雷帕徵素稀釋劑小瓶內。

2.震搖至生成澄清溶液。

3.於使用期內投藥。

實例 2

雷帕徵素注射配方之製備（2mg/ml）

A.雷帕徵素 IV濃縮劑呈 4mg/ml於丙二醇之製備

配方（密度 -1.036g/ml）：

成份		數量
雷帕徵素 @ 100%		0.4gm
丙二醇，USP	適量	100ml或 103.6gm

程序：

1.稱量雷帕徵素至適當校準之容器。

2.使用丙二醇調整體積至 100ml。

3.混合至生成均勻溶液。

4.無菌過濾溶液。

5.包裝成安瓿或小瓶並密封。

B.雷帕徵素 IV稀釋劑呈 2 mg/ml

成份		數量
丙二醇，USP		10ml
注射用水，USP	適量	100ml

程序：

1.丙二醇置於適當容器內。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 8 ）

2.以注射用水調整體積至100ml。

3.混合至生成均勻溶液。

4.無菌過濾溶液。

5.包裝。

6.高壓蒸氣滅菌達成無菌。

C.雷帕徵素IV稀釋劑呈4 mg/ml(調配)

配方（密度-1.035 gm/ml ）：

成份	數量
雷帕徵素IV濃縮劑@4 mg/ml	1 ml
IV雷帕徵素稀釋劑	1 ml

程序：

1.將1ml雷帕徵素IV濃縮劑呈2mg/ml使用良好無菌技術注入含1ml IV雷帕徵素稀釋劑小瓶內。

2.震搖至生成澄清溶液。

3.於使用期內投藥。

實例3

雷帕徵素注射配方之製備（3mg/ml）

A.雷帕徵素IV濃縮劑呈6mg/ml於丙二醇之製備

配方（密度-1.036g/ml）：

成份	數量	
雷帕徵素@100%		0.6gm
丙二醇，USP	適量	100ml或103.6gm

程序：

1.稱量雷帕徵素至適當校準之容器。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（９）

2.使用丙二醇調整體積至100ml。

3.混合至生成均勻溶液。

4.無菌過濾溶液。

5.包裝成安瓿或小瓶並密封。

B.雷帕徵素IV稀釋劑呈3 mg/ml

配方（密度-1.00gm/ml）：

成份	數量	
丙二醇，USP		10ml
注射用水，USP	適量	100ml或100gm

程序：

1.丙二醇置於適當容器內。

2.以注射用水調整體積至100ml。

3.混合至生成均勻溶液。

4.無菌過濾溶液。

5.包裝。

6.高壓蒸氣滅菌達成無菌。

C.雷帕徵素IV稀釋劑呈3 mg/ml(調配)

配方（密度-1.035 gm/ml）：

成份	數量
雷帕徵素IV濃縮劑@6 mg/ml	1 ml
IV雷帕徵素稀釋劑	1 ml

程序：

1.將1ml雷帕徵素IV濃縮劑呈6mg/ml使用良好無菌技術注入含1ml IV雷帕徵素稀釋劑小瓶內。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（10）

2.震搖至生成澄清溶液。

3.於使用期內投藥。

實例4

雷帕黴素注射配方之製備（4mg/ml）

A.雷帕黴素IV濃縮劑呈8mg/ml於丙二醇之製備

配方（密度-1.036g/ml）：

成份		數量
雷帕黴素@100%		0.8gm
丙二醇，USP	適量	100ml或103.6gm

程序：

1.稱量雷帕黴素至適當校準之容器。

2.使用丙二醇調整體積至100ml。

3.混合至生成均勻溶液。

4.無菌過濾溶液。

5.包裝成安瓿或小瓶並密封。

B.雷帕黴素IV稀釋劑呈4 mg/ml

成份		數量
丙二醇，USP		10ml
注射用水，USP	適量	100ml或100gm

程序：

1.丙二醇置於適當容器內。

2.以注射用水調整體積至100ml。

3.混合至生成均勻溶液。

4.無菌過濾溶液。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（11）

5.包裝。

6.高壓蒸氣滅菌達成無菌。

C.雷帕黴素IV稀釋劑呈4 mg/ml(調配)

配方(密度-1.035 gm/ml)：

成份	數量
雷帕黴素IV濃縮劑@8mg/ml	1 ml
IV雷帕黴素稀釋劑	1 ml

程序：

1.將1ml雷帕黴素IV濃縮劑呈8mg/ml使用良好無菌技術注入含1ml IV雷帕黴素稀釋劑小瓶內。

2.震搖至生成澄清溶液。

3.於使用期內投藥。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

水性注射用之雷帕黴素醫藥組成物，其產品及製法

此處揭示一種注射用雷帕黴素水溶液，包括40至75V%雷帕黴素於丙二醇之濃縮劑溶液，雷帕黴素濃度於由0.25mg/ml至8mg/ml之範圍，與包括水之稀釋劑溶液組合，其中該稀釋劑占組合溶液之60至25V%及雷帕黴素於組合溶液之濃度係於0.1mg/ml至4mg/ml之範圍。

英文發明摘要（發明之名稱：An aqueous, injectable rapamycin pharmaceutical composition its product and a process for preparing thereof）

Disclosed herein is an aqueous, injectable rapamycin solution comprising 40 to 75 volume percent of a concentrate solution of rapamycin in propylene glycol, at concentrations of rapamycin ranging from 0.25 mg/ml to 8 mg/ml, in combination with a diluent solution comprising water, wherein the diluent comprises 60 to 25 volume percent of the combined solution and the concentration of rapamycin in the combined solution ranges from 0.1mg/ml to 4 mg/ml.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

修正 本 87 年 1 月 21 日
補充

第83108922號「水性注射用之雷帕黴素醫藥組成物，其產物及製法」專利案　　（87年1月修正）

六申請專利範圍

1.一種水性注射用雷帕黴素醫藥組成物，基本上不含非離子界面活性劑，係經由下述方法獲得，該方法特徵為將40至75體積%之雷帕黴素於丙二醇濃縮劑溶液（其雷帕黴素濃度於0.25 mg/ml至8mg/ml範圍）與含水之稀釋劑溶液相混合，其中稀釋劑佔組合溶液之60至25體積百分比；使得於注射溶液內雷帕黴素濃度範圍為0.1 mg/ml至4 mg/ml，且濃縮劑對稀釋劑之比係於40:60至75:25體積百分率之範圍。

2.如申請專利範圍第1項之水性注射用雷帕黴素醫藥，其中該雷帕黴素於丙二醇之濃縮劑溶液占注射溶液之40至60體積%。

3.如申請專利範圍第1項之水性注射用雷帕黴素醫藥組成物，其中該雷帕黴素於丙二醇濃縮劑之濃度係於0.5mg/ml至4mg/ml之範圍內。

4.如申請專利範圍第1項之水性注射用雷帕黴素醫藥組成物，係獲自將40至60體積%之雷帕黴素於丙二醇濃縮劑溶液（其雷帕黴素濃度於0.5 mg/ml至4mg/ml範圍）與含水之稀釋劑溶液相混合，其中稀釋劑佔組合溶液之60至40體積百分比；使得於注射溶液內雷帕黴

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

素濃度範圍為0.25 mg/ml 至2 mg/ml。

5.如申請專利範圍第4 項之水性注射用雷帕黴素醫藥組成物，其中該雷帕黴素於丙二醇之濃縮劑溶液占注射溶液之40至50體積%。

6.如申請專利範圍第4 項之水性注射用雷帕黴素醫藥組成物，其中該雷帕黴素於丙二醇濃縮劑之濃度係於0.6 mg/ml至3.3mg/ml之範圍內。

7.如申請專利範圍第4 項之水性注射用雷帕黴素醫藥組成物，其中該雷帕黴素於注射溶液之濃度係於0.5mg/ml至1.5mg/ml之範圍內。

8.如申請專利範圍第1 項之水性注射用雷帕黴素醫藥組成物，其供大劑量注射用且其中該雷帕黴素於注射溶液之濃度係於0.25mg/ml至2 mg/ml之範圍內。

9.一種水性注射用雷帕黴素醫藥組成物，包括雷帕黴素於丙二醇及水之溶液，其中水占溶液之40至75體積%及雷帕黴素於組成物之濃度係於0.1mg/ml至4mg/ml之範圍內。

10.一種呈組合製劑且包括含有雷帕黴素之濃縮劑溶液與稀釋劑之產品，可供於靜脈注射前混合以獲得具有雷帕黴素濃度於0.1mg/ml至4mg/ml範圍之溶液；該濃縮劑溶液基本上由0.25mg/ml至8mg/ml 範圍之雷帕黴素於丙二醇中組成；該稀釋劑溶液包含水，濃縮劑對稀

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

釋劑之比係由40:60至75:25體積百分率之範圍。

11.如申請專利範圍第10項之產品，其中該濃縮劑對稀釋劑之比係於60：40至40：60體積百分率之範圍內。

12.如申請專利範圍第10或11項之產品，其中該雷帕黴素於丙二醇濃縮劑之濃度係於0.5mg/ml至4mg/ml之範圍內。

13.如申請專利範圍第10項之產品，供大劑量注射用且其中該雷帕黴素濃縮劑與稀釋劑混合後雷帕黴素濃度係於0.25mg/ml至2mg/ml之範圍內。

14.如申請專利範圍第10項之產品，呈組合製劑供於靜脈注射前混合獲得具有雷帕黴素濃度於0.1mg/ml至4mg/ml範圍之溶液；該濃縮劑溶液基本上由之0.5mg/ml至4mg/ml範圍之雷帕黴素於丙二醇中組成；該稀釋劑溶液包含水，濃縮劑對稀釋劑之比係於由40：60至60：40體積百分率之範圍。

15.一種製備水性注射用雷帕黴素溶液之方法，包括混合40至75體積%雷帕黴素於丙二醇之濃縮劑溶液（雷帕黴素濃度於0.25mg/ml至8mg/ml之範圍內）與包含水之稀釋劑溶液，其中稀釋劑占組合溶液之60至25體積%；因此雷帕黴素於注射溶液之濃度係於0.1mg/ml至4mg/ml之範圍內。

16.如申請專利範圍第15項之方法，其中該雷帕黴素於丙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

二醇之濃縮劑溶液占注射溶液之40至60體積%。

17.如申請專利範圍第15或16項之方法，其中該雷帕黴素於丙二醇濃縮劑之濃度係於0.5mg/ml至4mg/ml之範圍內。

18.如申請專利範圍第15項之方法，包括混合40至60體積%雷帕黴素於丙二醇之濃縮劑溶液（雷帕黴素濃度於0.5mg/ml至4mg/ml之範圍內）與包含水之稀釋劑溶液，其中稀釋劑占組合溶液之60至40體積%；因此雷帕黴素於注射溶液之濃度係於0.25mg/ml至2 mg/ml之範圍內。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

81121

申請日期	83、9、26
案號	83108922
類別	A61K 31/33

A4
C4

438586

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書 (87年1月修正)

一、發明新型名稱	中文	水性注射用之雷帕黴素醫藥組成物，其產品及製法
	英文	An aqueous, injectable rapamycin pharmaceutical composition, its product and a process for preparing thereof
二、發明創作人	姓名	1.羅伯特P・瓦拉尼斯 Robert P.Waranis 2.湯姆斯W・里納德 Thomas W. Leonard
	國籍	1.美國 2.美國
	住、居所	1.美國紐約12921茄辛9753線路9號 2.美國北卡羅萊納州威明頓南里夫歐克公園路2201號
三、申請人	姓名（名稱）	美國家庭產品股份有限公司 American Home Products Corporation
	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
	代表人姓名	依岡E・貝格 Egon E. Berg

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

水性注射用之雷帕黴素醫藥組成物，其產品及製法

此處揭示一種注射用雷帕黴素水溶液，包括40至75V%雷帕黴素於丙二醇之濃縮劑溶液，雷帕黴素濃度於由0.25mg/ml至8mg/ml之範圍，與包括水之稀釋劑溶液組合，其中該稀釋劑占組合溶液之60至25V%及雷帕黴素於組合溶液之濃度係於0.1mg/ml至4mg/ml之範圍。

英文發明摘要（發明之名稱：An aqueous, injectable rapamycin pharmaceutical composition its product and a process for preparing thereof）

Disclosed herein is an aqueous, injectable rapamycin solution comprising 40 to 75 volume percent of a concentrate solution of rapamycin in propylene glycol, at concentrations of rapamycin ranging from 0.25 mg/ml to 8 mg/ml, in combination with a diluent solution comprising water, wherein the diluent comprises 60 to 25 volume percent of the combined solution and the concentration of rapamycin in the combined solution ranges from 0.1mg/ml to 4 mg/ml.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

修正 本 87 年 1 月 21 日
補充

第83108922號「水性注射用之雷帕黴素醫藥組成物，其產物及製法」專利案　　（87年1月修正）

六申請專利範圍

1.一種水性注射用雷帕黴素醫藥組成物，基本上不含非離子界面活性劑，係經由下述方法獲得，該方法特徵為將40至75體積%之雷帕黴素於丙二醇濃縮劑溶液（其雷帕黴素濃度於0.25 mg/ml至8mg/ml範圍）與含水之稀釋劑溶液相混合，其中稀釋劑佔組合溶液之60至25體積百分比；使得於注射溶液內雷帕黴素濃度範圍為0.1 mg/ml至4 mg/ml，且濃縮劑對稀釋劑之比係於40:60至75:25體積百分率之範圍。

2.如申請專利範圍第1項之水性注射用雷帕黴素醫藥，其中該雷帕黴素於丙二醇之濃縮劑溶液占注射溶液之40至60體積%。

3.如申請專利範圍第1項之水性注射用雷帕黴素醫藥組成物，其中該雷帕黴素於丙二醇濃縮劑之濃度係於0.5mg/ml至4mg/ml之範圍內。

4.如申請專利範圍第1項之水性注射用雷帕黴素醫藥組成物，係獲自將40至60體積%之雷帕黴素於丙二醇濃縮劑溶液（其雷帕黴素濃度於0.5 mg/ml至4mg/ml範圍）與含水之稀釋劑溶液相混合，其中稀釋劑佔組合溶液之60至40體積百分比；使得於注射溶液內雷帕黴

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）