

修正
本年 月 日
補充 89.12.-5

公告本

申請日期	83. 4. 25
案 號	83103771
類 別	A61K 3/16, 3/34

A4
C4

434010

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	含有微酚酸、微酚酸嗎啉乙酯 (mycophenolate mofetil) 或雷農拉辛 (ranolazine) 之改良醫藥組成物
	英 文	IMPROVED PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING MYCO-PHENOLIC ACID, MYCOPHENOLATE MOFETIL OR RANOLAZINE
二、發明 創作人	姓 名	1. 葛蘭 J. 山繆士 4. 史提芬. 白瑞 2. 李 壯 昌 5. 保羅 J. 哈洛茲 3. 查爾士. 李
	國 籍	美 國
三、申請人	住、居所	1. 美國, 加州 94087, 太陽谷, 波琳路 1356 2. 美國, 加州 95148, 聖荷西, 克拉瑞恩廣場 2712 3. 美國, 加州 94587, 聯合市, 梅德琳恩路 2452 4. 美國, 加州 95070 撒拉脫加, 阿格尼路 13361 5. 美國, 加州 94022 洛杉磯圖斯, 多米里亞 624
	姓 名 (名稱)	勝泰克斯公司
三、申請人	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國, 加州 94303, 保羅奧圖市, 山景大道 3401
三、申請人	代 表 人 姓 名	何微格 凡. 莫爾澤

434010

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C分類：

年 月 日

A6
P

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
1993.05.13. 061,656

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

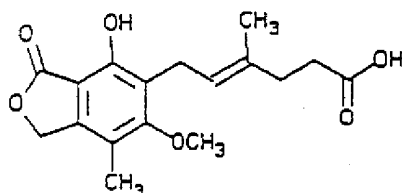
五、發明說明()

發明領域

本發明係有關於微酚酸嗎啉乙酯 (mycophenolate mofetil)、微酚酸或雷農拉辛 (ranolazine)，特別是它們改良的配方，更特定言之，本發明係關於它們的高劑量配方。本發明亦係針對製造這些配方的方法。

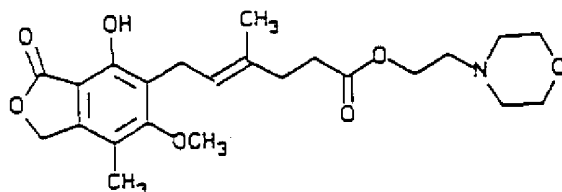
背景資料

微酚酸 ("MPA")，化學上習知為 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧基-5-異苯並呋喃基)-4-甲基-4-己烯酸，它在被發現於 *Penicillium brevicompactum* 的發酵肉湯中且初期被述為弱酸性的抗生素，具有下列之結構。



微 酚 酸

MPA和一些相關的化合物，例如微酚酸嗎啉乙酯 (MPA 的嗎啉乙酯，化學上習知為嗎啉乙基 E-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧基-5-異苯並呋喃基)-4-甲基-4-己酸酯)，具有下列之結構：



已被揭示具有特別有利的治療特性，例如作為免疫抑制藥

五、發明說明()

物。例如參見美國專利第3,880,995、4,727,069、4,753,935和4,786,637號，它們都被併於本文以為參考。

微酚酸嗎啉乙酯具有比MPA較佳的口服生物可用性，MPA和微酚酸嗎啉乙酯的每日劑量，依病人和所要治療的疾病輕重程度之不同，且在每天2.0到高達3.5或4.0克（或是使用MPA時，可高達每天5.0克，例如揭示於美國專利第3,880,995號）。當使用含有250毫克於標準大小1（體積為0.48 cc）膠囊中的傳統劑量配方時，則對每天要接受3.0克劑量的病人而言，一天就要吃12粒膠囊，因而對病人來說並不方便，而且有是否會依醫師要求服藥之顧慮。於是，對MPA和微酚酸嗎啉乙酯之高劑量口服配方的需求一直都存在，特別以相當高的每日劑量觀點而言。

雷農拉辛，化學上習知為（±）N-(2,6-二甲基苯基)-4-[2-羥基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基]-1-哌嗪乙醯胺，在美國專利第4,567,264號中被揭示有利的治療效果，例如用來治療心臟血管方面的疾病，包括心律不整、病變和運動所引發的絞痛和心肌梗塞；以及用於治療受到物理性和化學性損傷的組織，包括治療心臟麻痺、缺氧和／或重新灌流對心臟或骨骼肌肉或腦部組織所造成的傷害；和用於移植手術中。

將熔化或是觸變性(thixotropic)的液體和膏狀物填充到硬明膠膠囊中之方法，已經被揭示為一種減少傳統藥物處理方法中之困擾的方式，而且在文獻中也已揭示了藉

五、發明說明()

由修改膠囊充填機來達到這項目的。例如可參閱 Walker 等所發表的 "The filling of molten and thixotropic formulations into hard gelatin capsules" J. Pharm. Pharmacol. 第 32 冊, 389-393 頁 (1984), 以及 McTaggart 等所發表的 "The evaluation of an automatic system for filling liquids into hard gelatin capsules" J. Pharm. Pharmacol. 第 36 冊, 119-121 (1984) 中。此項配方技術所被揭示的優點包括『內容物均勻度差異較小; 灰塵產生量較小, 因而降低了交互污染的危險; 採用固態溶液或慢速釋出系統, 使溶解速率受到控制; 具有處理低熔點或液態藥物的能力, 以及使得可以自己發展和製造配方等』(McTaggart 等發表於第 119 頁中)。在由 Cole 發表在 Pharm Technol. 第 13 冊, 第 9 號 134-140 頁 (1989) 中的 "Liquid-Filled Hard Gelatin Capsules" 的第 134 頁裡, 液態填充硬明膠膠囊配方已特別被建議用為『低熔點的藥、低劑量的藥、易因有氧氣或水氣存在產生變化藥, 以及須要提高生物可利用性的藥』且包括『持續性釋出配方的發展』。

近年來, Smith 等在 (1990 年) Int. J. Pharm. 第 59 冊, 第 115-119 頁發表 "The filling of molten ibuprofen into hard gelatin capsules", 其中第 115 頁揭示新範圍之液體—膏填充被報告為『採用少量的賦形劑, 不僅可以達到低熔點熱安定性藥 (ibuprofen) 的高填充重量, 同

五、發明說明()

時能夠有範圍極寬的藥物釋出速率」。其中，Ibuprofen (熔點 77℃) 獨自或與多種賦形劑一起加熱至 70-80℃，然後，填充到各種大小規格的膠囊中。ibuprofen 本身最大的大約填充重量有 450 毫克 (1 號大小)、605 毫克 (0 號大小)、680 毫克 (0 號大小加長型)，及 825 毫克 (00 號大小)。

微酚酸嗎啉乙酯的熔點是 95℃。MPA 的熔點是 141℃。雷農拉辛游離鹼基的熔點是 120℃。由於它們本身熔點之緣故，它們之中沒有一個被認為是適合熱熔填充的低熔點藥物，對硬明膠膠囊而言，特別是填充的上限溫度是 80℃，較好則是低於 60℃。但是，却意外地發現當微酚酸嗎啉乙酯加熱到高於其熔點的溫度時，在將它冷卻至低了許多的溫度之後，仍能維持液態一段時間。像這樣即使在冷卻至熔點以下的溫度，仍有明顯的延遲固化現象 (『過冷』現象)，過去在製備顆粒狀藥物製程中被認為是一種必須要克服的『困難』 (參閱美國專利第 5,188,838 號)。

在本發明中，將微酚酸嗎啉乙酯可以過冷的性質，藉由將該項發現應用到熱熔填充中之方式而加以擴展，以製備得在過去所無法製得的高劑量配方。同樣地已發現 MPA 也具有可以過冷的性質，而儘管它過冷所能持續的時間比微酚酸嗎啉乙酯要短，但是 MPA 的過冷時間長度已足以製造過去無法製得的高劑量配方。

發明概要

五、發明說明 ()

令人感到意外地發現了，可以藉由將過冷的微酚酸嗎啉乙酯、MPA 或雷農拉辛在熱熔狀態下填充成藥用劑量形式之式，方便地將微酚酸嗎啉乙酯、MPA 和雷農拉辛製成高劑量的口服配方。

本發明另一方面係關於一種醫藥配方，此配方包含有足以達到療效量的微酚酸嗎啉乙酯，而此微酚酸嗎啉乙酯先是被加熱到高於大約 95℃ 的第一個溫度使其液化，然後，再冷卻到低於大約 80℃ 的第二個溫度下，在此溫度下保持液態，接著再在此冷卻的液態狀態下將微酚酸嗎啉乙酯填充成藥用劑量形式。在一個本發明的較佳具體實施例中，此配方包含一崩解劑如可樂卡美隆鈉 (croscarmellose sodium)。

在另外一方面，本發明係關於微酚酸嗎啉乙酯的高劑量配方，於 1 號大小膠囊中具有 500 毫克、於 0 號大小膠囊中具有 750 毫克劑量，或於 00 號大小膠囊中具有 1000 毫克劑量。

本發明另外一方面又係關於製造 MPA 或微酚酸嗎啉乙酯的醫藥用配方的方法，這些方法包括下列各步驟：

藉由將活性成分加熱到高於其熔點的第一個溫度使其液化；

將液化的活性成分冷卻至低於其熔點的第二個溫度，在此溫度下，活性成分仍能保持液態；及

將液化的活性成分充填成醫藥用劑量形式中。

五、發明說明()

在一個較佳實例中，其製造方法包括下列各步驟：

將微酚酸嗎啉乙酯加熱到高於大約 95℃（較好是在大約 95-120℃）的溫度下使其液化；

將足以在製備完成時的配方中作為分解劑的足量可樂卡美隆鈉與液化的微酚酸嗎啉乙酯混合；

將混合在一起的液態微酚酸嗎啉乙酯和可樂卡美隆鈉冷卻至低於大約 80℃（較好是低於大約 60℃）的溫度下；及

將冷卻、液化之微酚酸嗎啉乙酯與混合之可樂卡美隆鈉填充到硬或軟膠囊中。

發明詳述

各種定義以及一般參數

下面各項定義是用來說明和定義在本文中用以說明本發明的各個名詞的意義和範圍。

在本發明的配方中所採用的活性成分中，當提到『微酚酸嗎啉乙酯』時是包括它們的醫藥上可接受鹽，而所用的『雷農拉辛』一詞是包括它們的醫藥上可接受鹽。

本發明的配方中所採用的膠囊的大小和體積如下：

大	小	體 積
1		0.48 CC
0		0.67 CC
0	EL	0.74 CC
00		0.95 CC

五、發明說明 ()

它們係根據 Shinogi (原為 Elanco) Qualicaps Capsule Technical Information Manual (F6.200, 第10頁) 所描述的膠囊大小和體積。

材料

可依照美國專利第 4,753,935 號中所揭示的方法來製備微酚酸嗎啉乙酯，而此項專利已在前面以參考方式併於本文中。微酚酸則例如可由位於美國密蘇里州聖路易市的 Sigma Chemical Company 購得。可供醫藥用的賦形劑、硬和軟明膠膠囊、纖維素膠囊（也被稱為主要成分是澱粉的膠囊，可由 Warner Lambert 購得）且膠囊充填設備為一般的商業可購者。

配方

可以獨自採用微酚酸嗎啉乙酯、MPA 或雷農拉辛作為配方中的活性成分，或是以它們為活性成分，再配合上其他的可供醫藥用賦形劑和／或其他醫藥試劑而形成配方。一般來說，配方中都含有大約 90 至 100 重量%，或較好是大約 95 至 96 重量% 的活性成分，其餘部分則是適合的可供醫藥用賦形劑、載體等，較好則是包含有大約 4 重量% 的崩解劑（最好則是可樂卡美隆鈉）。

一般所採用的賦形劑例如包括崩解劑（例如可樂卡美隆鈉、羧基甲基纖維素鈉、crosspovidone、澱粉乙醇酸鈉等等）、稀釋劑（例如乳糖、蔗糖、磷酸二鈣等等）、潤滑劑（例如硬脂酸鎂等）、黏合劑（例如澱粉、金合歡

五、發明說明()

膠、明膠、聚乙烯吡咯烷、纖維素和它們的衍生物等)、各種黏度助劑(例如纖維素)和結晶改良助劑(例如氯化鈉)。當一活性成分顯現過冷(在低於其熔點下仍保持液態)期間低於填充成劑量形式理想上所需的時間時,可以在活性成分被液化之前,或之後加入一個結晶延遲劑或毒藥[例如山梨糖醇5-7重量/重量%(例如在被以參考方式併入本文中,由 Thomas 等發表在 Pharm. Tech. Int. 第3冊,36和38-40頁(1991)的"The Use of Xylitol as a Carrier for Liquid-Filled Hard-Gelatin Capsules"中所揭示的結晶延遲劑)羥基丙基甲基纖維素,或是羥基丙基纖維素]。

本發明的微酚酸嗎啉乙酯的配方具有一足以產生療效的微酚酸嗎啉乙酯的數量,此微酚酸嗎啉乙酯先被加熱到高於大約95℃的第一個溫度下液化,然後,冷卻到低於大約80℃的第二個溫度下,微酚酸嗎啉乙酯在此溫度下仍然保持在液態下,接著,再在此冷卻的液化狀態下將微酚酸嗎啉乙酯填充到一個醫藥用劑量形式中,例如膠囊(例如硬明膠膠囊、軟明膠膠囊或是纖維素膠囊)或是一個藥錠模中(例如利用注射塑模)。較好是利用例如噴霧塗層或其他在此項技術領域中所採用的塗層方法,來為本發明的藥錠配方塗覆上一層可供醫藥用的塗層物質(例如可由位於美國賓夕維尼亞州,西點的 Coloron Inc.購得的 opadry)

。

五、發明說明()

在本發明的一個較佳具體實施例中，特別是採用膠囊時，配方中會包含有可樂卡美隆鈉，它在冷卻之前先與液化的微酚嗎啉乙酯混合，它的量則是足以作為一種崩解劑。

較佳配方包含有微酚酸嗎啉乙酯(95-100 重量/重量%，最佳為6 重量/重量%)和可樂卡美隆鈉(0-5 重量/重量%，最佳為4 重量/重量%)，它們則是被填充在一個明膠膠囊中。

製造方法

製造本發明的醫藥用配方的方法包括下列步驟：

藉由將活性成分加熱到高於其熔點的第一個溫度，使其液化；

將液化的活性成分冷卻至低於其熔點的第二個溫度，在此溫度下，活性成分仍能保持液態；以及

將液化的活性成分充填成醫藥用劑量形式中。

在填充好了之後，更可以讓液化的活性成分固化。

一種較佳的製造方法，其中所採用的活性成分是微酚酸嗎啉乙酯，包括下列步驟：

將微酚酸嗎啉乙酯加熱到高於大約95℃(較佳為大約95-120℃)的溫度下使其液化；

將可樂卡美隆鈉(足以在製備完成的配方中作為分解劑的量)與液化的微酚酸嗎啉乙酯混合；

將混合在一起的液態微酚酸嗎啉乙酯和可樂卡美隆鈉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

冷却至低於大約 80°C (較佳為低於大約 60°C , 或最佳為大約 35 到 45°C 之間) 的溫度下 ; 及

再將冷却之與可樂卡美隆鈉混合液化的微酚酸嗎啉乙酯 , 填充到硬的或軟的膠囊中 (較好是使用可控制溫度的填充設備 , 並且將它的溫度調整到冷却的混合物溫度下。

可以依所採用的特定活性成分、製造方法、大小和設備之不同 , 而調整至最佳的冷却和混合速率。儘管目前對調配過冷液體的基礎原理還沒有全盤性的瞭解 (例如目前仍完全無法預測某一特定的活性成分是否會表現出過冷現象 , 如後面實施例 6 中所說明的一般) , 特別是對較大規模的製造方法更是如此 , 但是應該考慮的因素包括攪拌速度 (例如對微酚酸嗎啉乙酯而言 , 若能避免在攪拌時造成剪力 , 或是完全避免攪拌 , 則是較有利的) 、攪拌設備 (例如架空式的 , 或是磁鐵棒) 、冷却速率、冷却溫度 , 以及填充設備溫度。

利用上述之本發明的方法所製備得的配方 , 可以由膠囊中的內含物是固體 (而不是緊密排列的粉末或粒子) 分辨出。舉例來說 , 當在膠囊中冷却微酚酸嗎啉乙酯時 , 會形成易碎的固態灰色物質。察看是否有像這樣的固態物質存在 , 便是檢驗某一種配方是否根據本發明所製備得的 , 或是用本發明的方法製備得的。

較佳方法

在一個本發明的較佳方法中 , 將微酚酸嗎啉乙酯加熱

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

到高於大約 95℃ 的溫度下使其液化；將量足以在即將製備完成時的配方中作為崩解劑的可樂卡美隆鈉，與液化的微酚酸嗎啉乙酯混合；將混合在一起的液態微酚酸嗎啉乙酯和可樂卡美隆鈉冷卻至低於大約 80℃（較佳為低於大約 60℃）的溫度下；以及再將冷卻之與可樂卡美隆鈉混合的微酚酸嗎啉乙酯，填充到硬或軟膠囊中。

較佳配方

本發明之較佳配方是含 96 重量 % 的微酚酸嗎啉乙酯和 4 重量 % 的可樂卡美隆鈉的配方，較好則是填在包含 500 毫克活性成分的 1 號大小硬明膠膠囊中、包含 750 毫克活性成分的 0 號大小硬明膠膠囊中，或是包含 1000 毫克的活性成分的 00 號大小硬明膠膠囊。

施用

本發明的配方可用於任何以 MPA、微酚酸嗎啉乙酯或雷農拉辛進行的口服治療攝生法 (regimen) 中的口服用藥中。儘管適當的人體劑量還須要進一步地確定，一般來說，微酚酸嗎啉乙酯或微酚酸的每日劑量是在大約 2.0 到 5.0 克之間，較好則是在大約 2.0 到 3.5 克之間。當然，所施用的活性化合物總量應是多少，仍須視所治療的對象和疾病病情、病痛的程度、用藥的方式和時間，以及處方醫師的臨床病情判斷等因素再決定。舉例來說，對每天必須施用 3.0 克微酚酸嗎啉乙酯的治療程序而言，原來每次 6 粒 1 號大小的膠囊（250 毫克）需每天服用兩次，但是，當改

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

施用本發明的一種配方時，則每次只要吃2粒0號大小的膠囊(750毫克)，每天服用兩次。

實施例

下面各實施例是讓熟諳此技藝者更清楚地瞭解，以及施行本發明。不應將這些實施例視為限制本發明所涵蓋之範圍，而它們只是用來幫助說明和作為代表例子之用。

實施例1

將微酚酸嗎啉乙酯(50克)加到一個250毫升的燒杯中，然後，放在一個設定在慢速加熱的加熱板上熔化。接著，讓熔化了物質冷卻至40-50℃，在此溫度下物質仍然保持液態，然後，利用柱塞將物質抽到一個20毫升的可拋棄式注射筒中。以魯厄氏接頭(luer connection)作為填充噴嘴，利用注射筒來將一個0號大小的硬明膠膠囊體填充滿。將注射筒中的物質全部注入膠囊中，同時在填充的同時，就一邊慢慢地抽回噴嘴然後，將膠囊的蓋子套在填充了物質的膠囊體上，然後，讓封密的膠囊靜置至隔日，而製備得高劑量微酚酸嗎啉乙酯膠囊。

上述的程序可以用來製備多批的20到30粒的微酚酸嗎啉乙酯的0號大小高劑量膠囊。

實施例2

此實施例說明了製備一批重2.0公斤之代表性的口服式高劑量醫藥配方的方法，此配方中包含有微酚酸嗎啉乙酯作為活性化合物。

五、發明說明()

將微酚酸嗎啉乙酯(1920克; 96重量%) 加到一個有夾套的鍋中。接著把溫度升高到95到120℃之間。一邊攪拌，一邊將可樂卡美隆鈉(80克; 4重量%) 加到有夾套的鍋子中。然後，在持續地進行攪拌的情形下，將溫度降低至35到45℃之間。然後，將冷却的混合物(750毫克) 填充到2,500個0號大小的硬明膠膠囊中(讓它們有少量的過量)，期間將填充設備的溫度調整到35和45℃之間。

實施例 3

其他劑量形式

軟膠囊

依照實施例1或2的程序，但改以軟明膠膠囊取代其中所採用的硬明膠膠囊，並且利用旋轉壓填(Rotary die filling)方法，製得相對應的纖維素膠囊劑量形式。

纖維素膠囊

依照實施例1或2的程序，但改以纖維素膠囊取代其中所採用的硬明膠膠囊，並且將熔化的物質冷却至80℃，製得相對應的纖維素膠囊劑量形式。

實施例 4

將微酚酸90重量%(90克) 加到一個500毫升的燒杯中，然後在一個溫度為145℃的加熱板上熔化。一邊慢慢地攪拌，一邊將可樂卡美隆鈉4重量/重量%(4克) 和山梨糖醇6重量/重量%(70%的溶液，滴加入) 加到熔化的物質中。讓混合物冷却至50-60℃，在此溫度下混合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

物仍能保持在液態下，然後，以柱塞將它抽到一個20毫升的可丟棄式注射筒中。以魯厄接頭作為填充噴嘴，利用注射筒來將一個0號大小的硬明膠膠囊填滿。然後，將膠囊蓋套在填充了混合物的膠囊體上，讓封閉的膠囊靜置過夜，製得一個高劑量的微酚酸膠囊。

實施例 5

測量不同的膠囊大小的平均和最大填充重量

依照實施例 1 中所敘述的程序，製備得微酚酸嗎啉乙酯硬明膠膠囊配方，並將它們填充到各種不同大小的硬明膠膠囊中。測量每一種大小的平均（取 6 次）和最大填充重量，並且將結果列於下表中。

大 小	體 積	平均填充量	最大填充量
1	0.48cc	508 毫克	580 毫克
0	0.67cc	767 毫克	810 毫克
0 EL	0.74cc	n/a	890 毫克
00	0.95cc	1037 毫克	1080 毫克

本發明的配方在每個膠囊中所包含的微酚酸嗎啉乙酯量（1058 毫克/cc），比傳統的配方，例如在 1 個 1 號大小的膠囊（520 毫克/cc）中所包含有的 250 毫克微酚酸嗎啉乙酯要明顯地多了許多。

實施例 6

過冷測試

將礦物油（15 毫升）放在一個 50 毫升的燒杯中，再利

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明()

用一個加熱板將它加熱到高於受測化合物的熔點溫度。將一個重2-5克的測試化合物樣品(在室溫下是固體)稱重後加入到一個閃爍計數用小瓶中，然後，將小瓶放到一個事先加熱過的礦物油中。讓測試化合物熔化，然後，將閃爍計數用小瓶從礦物油中移出，再讓它恢復到室溫。記錄下受測化合物在外觀上的變化，包括再結晶，以及固化之前的時間。

當以微酚酸嗎啉乙酯(熔點95℃)作為上述程序中的受測化合物，並且將它加熱至120℃時，化合物在室溫下維持在液態下達2小時之久。加熱熔化，並且填充到0號大小膠囊中的微酚酸嗎啉乙酯，當在室溫條件下儲藏大約12小時之後，在膠囊中再結晶而形成固態物質。

依上述的程序測試微酚酸(熔點141℃)，並將它加熱至熔化時，微酚酸在冷卻到室溫之後，在10分鐘之內都沒有出現晶種結核現象，而且在完全再結晶之前，保持在液態下35分鐘。當依上述程序測試微酚酸加上一滴的70%出梨糖醇溶液(大約7重量%)，並加熱到熔化時，微酚酸在冷卻至室溫之後，在10分鐘之內都沒有表現晶種結核現象，而且，保持在液態下超過1小時。

相類似地，依上述程序進行測試下列物質，並且加熱到120℃(熔化)：

trenbelone乙酸酯(熔點97℃)、甲胺基甲醇(熔點94℃)、captopril(熔點87/104℃)和雷農拉辛在室溫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

下維持液態達至少2小時；

gemfibrozil (熔點58℃)、guaifenesin (熔點79℃)
)、flurbiprofen (熔點110℃) 和 flutamide (熔點 112
℃) 維持在液態下大約10分鐘；及

nabumetone (熔點80℃) 則立刻發生再結晶。

儘管本發明已藉著一些特定的具體實施例揭示，熟諳
此技藝者應能瞭解，在不偏離本發明的真正精神和所涵蓋
的範圍原則，可以對本發明作各種修改，也可以用相對等
的東西來加以取代。此外，也可以為了要適應某一特定的
狀況、特定的物質、物質的組成、方法、方法的某一步驟
或多個步驟，對本發明作修改，以符合本發明的目的、精
神和所涵蓋的範圍。而所有這些修改，都是被涵蓋在後附
的申請專利範圍內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

含有微酚酸、微酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)
或雷農拉辛(ranolazine)之改良醫藥組成物

將過冷的微酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)
、微酚酸或雷農拉辛(ranolazine)藉由加熱溶化，再充填
成醫藥用劑量形式的方式，可方便地將微酚酸嗎啉乙酯、
微酚酸和雷農拉辛製成高劑量口服配方。因此，本發明揭
示了高劑量口服醫藥用配方，以及它們的製造方法。

英文發明摘要(發明之名稱：)

IMPROVED PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING MYCOPHENOLIC
ACID, MYCOPHENOLATE MOFETIL OR RANOLAZINE

Mycophenolate mofetil, mycophenolic acid, and ranolazine can be
conveniently manufactured into high dose oral formulations by the hot melt
filling of a supercooled mycophenolate mofetil, mycophenolic acid, or
ranolazine liquid into a pharmaceutical dosage form. High dose oral
pharmaceutical formulations and manufacturing methods therefor are
disclosed.

六、申請專利範圍

1. 一種包含 90% 至 100 % 重量微酚酸或微酚酸嗎啉乙酯 (mycophenolate mofetil) 活性成分之醫藥組成物，該活性成分先被加熱到高於其熔點的第一個溫度，然後再被冷卻至低於其熔點的第二個溫度，活性成分在此第二個溫度仍維持在液化狀態，並且在此冷卻的液化狀態下填充到一個醫藥劑量形式。

2. 一種包含 90% 至 100% 重量雷農拉辛 (ranolazine) 活性成分之醫藥組成物，該活性成分先被加熱到高於其熔點的第一個溫度，然後再被冷卻至低於其熔點的第二個溫度，活性成分在此第二個溫度仍維持在液化狀態，並且在此冷卻的液化狀態下填充到一個醫藥劑量形式。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的醫藥組成物，其中該醫藥劑量形式為膠囊。

4. 根據申請專利範圍第 3 項的醫藥組成物，其中該第二個溫度為低於膠囊的熔點。

5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的醫藥組成物，進一步包含與該活性成分混合的第二物質，混合的活性成分和第二物質可視情況需要加熱到高於第二物質熔點的溫度，此第二物質可為第二活性成分，或是醫藥可接受賦形劑。

6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的醫藥組成物，進一步包含醫藥可接受崩解劑。

7. 根據申請專利範圍第 6 項的醫藥組成物，其中該

六、申請專利範圍

崩解劑為可樂卡美隆鈉 (croscarmellose sodium)。

8．根據申請專利範圍第1項的醫藥組成物，其中該活性成分為微酚酸嗎啉乙酯。

9．根據申請專利範圍第1項的醫藥組成物，其中該活性成分為微酚酸。

10．根據申請專利範圍第1或2項的醫藥組成物，進一步包含結晶延阻劑。

11．根據申請專利範圍第10項的醫藥組成物，其中該結晶延阻劑為山梨糖醇。

12．一種製造活性成分為選自微酚酸嗎啉乙酯、微酚酸和雷農拉辛的醫藥組成物的方法，此方法包括下列步驟：

藉由將活性成分加熱到高於其熔點的第一個溫度使其液化；

將液化的活性成分冷卻至低於其熔點的第二個溫度，在此溫度下，活性成分仍能保持液態；及

將液化的活性成分充填成醫藥劑量形式。

13．根據申請專利範圍第12項的方法，其中該醫藥劑量形式為膠囊。

14．根據申請專利範圍第13項的方法，其中該第二個溫度為低於膠囊的熔點。

15．根據申請專利範圍第12項的方法，進一步包含將第二物質與活性成分混合的步驟，此第二物質可為第

六、申請專利範圍

二活性成分，或是醫藥可接受賦形劑；其中該液化步驟包括加熱混合的活性成分和第二物質到至少高於活性成分的熔點且視情況需要高於第二物質的熔點。

16．一種製造活性成分為微酚酸嗎啉乙酯的醫藥組成物的方法，此方法包括下列各步驟：

將微酚酸嗎啉乙酯加熱到95至120℃的溫度使其液化；

將在製備完成組成物中作為崩解劑的足夠可樂卡美隆鈉與液化的微酚酸嗎啉乙酯混合；

將混合的液化微酚酸嗎啉乙酯和可樂卡美隆鈉冷卻至低於80℃的溫度；及

將冷卻、液化並與可樂卡美隆鈉混合的微酚酸嗎啉乙酯填充到硬或軟膠囊中。

17．根據申請專利範圍第16項的方法，其中該混合的液化微酚酸嗎啉乙酯和可樂卡美隆鈉被冷卻至低於60℃。

18．一種包含90%至100%重量微酚酸嗎啉乙酯之醫藥組成物，該微酚酸嗎啉乙酯被加熱到高於95℃的第一個溫度而液化，然後再冷卻至低於80℃的第二個溫度，接著在此第二個溫度下將此液體填充到一個醫藥劑量形式。

19．根據申請專利範圍第18項的醫藥組成物，其係選自：在1號大小膠囊中的500毫克微酚酸嗎啉乙酯、在0號大小膠囊中的750毫克微酚酸嗎啉乙酯以及在00號

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

六、申請專利範圍

大小膠囊中的1000毫克微酚酸嗎啉乙酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

修正
本年 月 日
補充 89.12.-5

公告本

申請日期	83. 4. 25
案 號	83103771
類 別	Abik $\frac{3}{16}$, $\frac{3}{32}$

A4
C4

434010

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	含有微酚酸、微酚酸嗎啉乙酯 (mycophenolate mofetil) 或雷農拉辛 (ranolazine) 之改良醫藥組成物
	英 文	IMPROVED PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING MYCO-PHENOLIC ACID, MYCOPHENOLATE MOFETIL OR RANOLAZINE
二、發明 創作人	姓 名	1. 葛蘭 J. 山繆士 4. 史提芬. 白瑞 2. 李 壯 昌 5. 保羅 J. 哈洛茲 3. 查爾士. 李
	國 籍	美 國
三、申請人	住、居所	1. 美國, 加州 94087, 太陽谷, 波琳路 1356 2. 美國, 加州 95148, 聖荷西, 克拉瑞恩廣場 2712 3. 美國, 加州 94587, 聯合市, 梅德琳恩路 2452 4. 美國, 加州 95070 撒拉脫加, 阿格尼路 13361 5. 美國, 加州 94022 洛杉磯圖斯, 多米里亞 624
	姓 名 (名稱)	勝泰克斯公司
三、申請人	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國, 加州 94303, 保羅奧圖市, 山景大道 3401
三、申請人	代 表 人 姓 名	何微格 凡. 莫爾澤

五、發明說明()

物。例如參見美國專利第3,880,995、4,727,069、4,753,935和4,786,637號，它們都被併於本文以為參考。

微酚酸嗎啉乙酯具有比MPA較佳的口服生物可用性，MPA和微酚酸嗎啉乙酯的每日劑量，依病人和所要治療的疾病輕重程度之不同，且在每天2.0到高達3.5或4.0克（或是使用MPA時，可高達每天5.0克，例如揭示於美國專利第3,880,995號）。當使用含有250毫克於標準大小1（體積為0.48 cc）膠囊中的傳統劑量配方時，則對每天要接受3.0克劑量的病人而言，一天就要吃12粒膠囊，因而對病人來說並不方便，而且有是否會依醫師要求服藥之顧慮。於是，對MPA和微酚酸嗎啉乙酯之高劑量口服配方的需求一直都存在，特別以相當高的每日劑量觀點而言。

雷農拉辛，化學上習知為（±）N-(2,6-二甲基苯基)-4-[2-羥基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基]-1-哌嗪乙醯胺，在美國專利第4,567,264號中被揭示有利的治療效果，例如用來治療心臟血管方面的疾病，包括心律不整、病變和運動所引發的絞痛和心肌梗塞；以及用於治療受到物理性和化學性損傷的組織，包括治療心臟麻痺、缺氧和／或重新灌流對心臟或骨骼肌肉或腦部組織所造成的傷害；和用於移植手術中。

將熔化或是觸變性(thixotropic)的液體和膏狀物填充到硬明膠膠囊中之方法，已經被揭示為一種減少傳統藥物處理方法中之困擾的方式，而且在文獻中也已揭示了藉

五、發明說明()

由修改膠囊充填機來達到這項目的。例如可參閱 Walker 等所發表的 "The filling of molten and thixotropic formulations into hard gelatin capsules" J. Pharm. Pharmacol. 第 32 冊, 389-393 頁 (1984), 以及 McTaggart 等所發表的 "The evaluation of an automatic system for filling liquids into hard gelatin capsules" J. Pharm. Pharmacol. 第 36 冊, 119-121 (1984) 中。此項配方技術所被揭示的優點包括『內容物均勻度差異較小; 灰塵產生量較小, 因而降低了交互污染的危險; 採用固態溶液或慢速釋出系統, 使溶解速率受到控制; 具有處理低熔點或液態藥物的能力, 以及使得可以自己發展和製造配方等』(McTaggart 等發表於第 119 頁中)。在由 Cole 發表在 Pharm Technol. 第 13 冊, 第 9 號 134-140 頁 (1989) 中的 "Liquid-Filled Hard Gelatin Capsules" 的第 134 頁裡, 液態填充硬明膠膠囊配方已特別被建議用為『低熔點的藥、低劑量的藥、易因有氧氣或水氣存在產生變化藥, 以及須要提高生物可利用性的藥』且包括『持續性釋出配方的發展』。

近年來, Smith 等在 (1990 年) Int. J. Pharm. 第 59 冊, 第 115-119 頁發表 "The filling of molten ibuprofen into hard gelatin capsules", 其中第 115 頁揭示新範圍之液體—膏填充被報告為『採用少量的賦形劑, 不僅可以達到低熔點熱安定性藥 (ibuprofen) 的高填充重量, 同

五、發明說明()

時能夠有範圍極寬的藥物釋出速率」。其中，Ibuprofen (熔點 77℃) 獨自或與多種賦形劑一起加熱至 70-80℃，然後，填充到各種大小規格的膠囊中。ibuprofen 本身最大的大約填充重量有 450 毫克 (1 號大小)、605 毫克 (0 號大小)、680 毫克 (0 號大小加長型)，及 825 毫克 (00 號大小)。

微酚酸嗎啉乙酯的熔點是 95℃。MPA 的熔點是 141℃。雷農拉辛游離鹼基的熔點是 120℃。由於它們本身熔點之緣故，它們之中沒有一個被認為是適合熱熔填充的低熔點藥物，對硬明膠膠囊而言，特別是填充的上限溫度是 80℃，較好則是低於 60℃。但是，却意外地發現當微酚酸嗎啉乙酯加熱到高於其熔點的溫度時，在將它冷卻至低了許多的溫度之後，仍能維持液態一段時間。像這樣即使在冷卻至熔點以下的溫度，仍有明顯的延遲固化現象 (『過冷』現象)，過去在製備顆粒狀藥物製程中被認為是一種必須要克服的『困難』 (參閱美國專利第 5,188,838 號)。

在本發明中，將微酚酸嗎啉乙酯可以過冷的性質，藉由將該項發現應用到熱熔填充中之方式而加以擴展，以製備得在過去所無法製得的高劑量配方。同樣地已發現 MPA 也具有可以過冷的性質，而儘管它過冷所能持續的時間比微酚酸嗎啉乙酯要短，但是 MPA 的過冷時間長度已足以製造過去無法製得的高劑量配方。

發明概要

六、申請專利範圍

1. 一種包含 90% 至 100 % 重量微酚酸或微酚酸嗎啉乙酯 (mycophenolate mofetil) 活性成分之醫藥組成物，該活性成分先被加熱到高於其熔點的第一個溫度，然後再被冷卻至低於其熔點的第二個溫度，活性成分在此第二個溫度仍維持在液化狀態，並且在此冷卻的液化狀態下填充到一個醫藥劑量形式。

2. 一種包含 90% 至 100% 重量雷農拉辛 (ranolazine) 活性成分之醫藥組成物，該活性成分先被加熱到高於其熔點的第一個溫度，然後再被冷卻至低於其熔點的第二個溫度，活性成分在此第二個溫度仍維持在液化狀態，並且在此冷卻的液化狀態下填充到一個醫藥劑量形式。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的醫藥組成物，其中該醫藥劑量形式為膠囊。

4. 根據申請專利範圍第 3 項的醫藥組成物，其中該第二個溫度為低於膠囊的熔點。

5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的醫藥組成物，進一步包含與該活性成分混合的第二物質，混合的活性成分和第二物質可視情況需要加熱到高於第二物質熔點的溫度，此第二物質可為第二活性成分，或是醫藥可接受賦形劑。

6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的醫藥組成物，進一步包含醫藥可接受崩解劑。

7. 根據申請專利範圍第 6 項的醫藥組成物，其中該