

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810109436.9

[51] Int. Cl.

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 4 月 15 日

[11] 公开号 CN 101406453A

[22] 申请日 2000.8.17

[21] 申请号 200810109436.9

分案原申请号 00813185.6

[30] 优先权

[32] 1999.8.17 [33] GB [31] 9919288.2

[71] 申请人 伊瓦克斯药物公司

地址 捷克共和国奥帕瓦

[72] 发明人 T·安德雷塞克 M·斯图啉利克

A·维拉那 A·杰戈罗夫

J·斯图啉利克 V·玛萨

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 唐晓峰

权利要求书 2 页 说明书 21 页 附图 5 页

[54] 发明名称

用于口服或局部给药的药物组合物

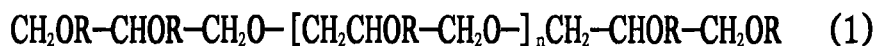
[57] 摘要

一种经口服或局部给药的药物制剂，其中包括：  
a) 0.1 – 30.0% 的一种或多种选自环孢菌素类、紫杉烷类和硝苯地平的疏水性活性组分；  
b) 0.1 – 60.0% 的一种或多种凝胶化剂，其选自式 (1) 脂肪酸的聚甘油酯， $\text{CH}_2\text{OR} - \text{CHOR} - \text{CH}_2\text{O} - [\text{CH}_2\text{CHOR} - \text{CH}_2\text{O} - ]_n\text{CH}_2 - \text{CHOR} - \text{CH}_2\text{OR}$  (1)；  
c) 0.1 – 60.0% 的一种或多种胶凝化物质，其选自式 (2) 脂肪酸  $\text{CH}_2\text{OR} - \text{CHOR} - \text{CH}_2\text{O} - [\text{CH}_2\text{CHOR} - \text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_2 - \text{CHOR} - \text{CH}_2\text{OR}$  (2)。其具有不大于 9 的 HLB 值；HLB 值不大于 9 的不饱和脂肪醇；和其混合物的聚甘油酯，  
d) 1.0 – 60.0% 的一种或多种共胶凝剂；  
e) 5.0 – 30% 的乙醇；其中上述百分比的总和为 100%，各组中基团和符号的含义见说明书。

1. 一种经口服或局部给药的药物制剂，其中包括：

a) 0.1-30.0 % 的一种或多种选自环孢菌素类、紫杉烷类和硝苯地平  
的疏水性活性组分；

b) 0.1-60.0 % 的一种或多种凝胶化剂，其选自式(1)脂肪酸的聚甘油  
酯，



其中  $n$  为 4-13 的整数和  $R$  为  $\text{H}$  或  $\text{COR}'$ ，其中  $R'$  为  $\text{C}_{8-22}$  饱和、不  
饱和或羟基化烷基，且其中至少有一个  $R$  基不是氢；具有不低于 10 的 HLB  
值；

c) 0.1-60.0 % 的一种或多种胶凝化物质，其选自式(2)脂肪酸



其中  $n$  为 0-10 的整数， $R$  为  $\text{H}$  或  $\text{COR}''$ ，其中  $R''$  为  $\text{C}_{8-22}$  饱和、不饱和  
或羟基化烷基，且其中至少一个  $R$  基不是氢，油酸 3-聚甘油酯除外，且

其具有不大于 9 的 HLB 值；HLB 值不大于 9 的不饱和脂肪醇；和其混  
合物的聚甘油酯，

d) 1.0-60.0 % 的一种或多种共胶凝剂，其选自甘油三酯聚乙二醇甘  
油酯，偏甘油酯或脂肪酸或脂肪酸的聚乙二醇酯，其中合成这些物质时  
反应的环氧乙烷的平均量为 50-150 摩尔，并且组分 b) 与 d) 的比例为 0.1:  
1-10: 1；

e) 5.0-30% 的乙醇；

其中上述百分比的总和为 100%。

2. 如权利要求 1 的药物制剂，其中  $a:c$ 、 $a:e$  or  $a:c$  和  $a:e$  的比  
例为 0.001:1-10: 1。

3. 权利要求 1 或 2 的制剂，其中  $R'$  为  $\text{C}_{16-18}$  的饱和或不饱和烷基。

4. 如权利要求 3 的制剂，其中  $R$  选自油酸酯、亚油酸酯、硬脂酸酯、  
亚麻酸酯及其混合物。

5. 如权利要求 4 的制剂，其中组分 b) 选自脂肪酸的聚甘油-10-酯。

6. 如权利要求 5 的制剂, 其中 R'' 为 C<sub>16-18</sub> 的饱和或不饱和烷基。
7. 如权利要求 6 的制剂, 其中 R 选自油酸酯、亚油酸酯、硬脂酸酯、亚麻酸酯或其混合物。
8. 如权利要求 1-7 任一项所述的制剂, 其中组分 d) 是聚乙二醇甘油氢化蓖麻油。
9. 如权利要求 1-8 任一项的制剂, 其中组分 b) 选自油酸的聚甘油-10-酯; 和组分 d) 为聚乙二醇 (1760) 甘油氢化蓖麻油。
10. 如权利要求 1-9 任一项的制剂, 其中组分 a) 选自环孢菌素, 特别是环孢菌素 A, 环孢菌素 D 或环孢菌素 G, 其中组分 a: c+e 的比例为 1.001:1-1.5:1。
11. 如前述权利要求 1-10 任一项的制剂, 还包括至少一种赋形剂。
12. 一种药物剂型, 其包括含有如前述权利要求 1-11 任一项制剂的明胶胶囊剂。

## 用于口服或局部给药的药物组合物

本申请是申请号为 00813185.6 的发明专利申请的分案申请。

本发明涉及药物制剂，其中包括低水溶性活性组分，例如治疗活性的环孢菌素、紫杉烷二萜类(taxoides)和紫杉烷。

环孢菌素为聚-N-甲基化单环十一肽，它是某些放线(fibrous)真菌、尤其是普通 *Tolypocladium* 和柱孢的次生代谢物产物。采用部分合成或特殊发酵方法可制得某些具有治疗应用价值的环孢菌素。

环孢菌素(环孢菌素 A)是第一个对淋巴细胞、尤其是 T 淋巴细胞具有选择性免疫抑制作用的天然物质。在很大程度上，它对免疫系统其他细胞的功能也有影响。

在器官移植或骨髓移植时，可全身给予环孢菌素进行治疗。环孢菌素可用于治疗多种具有炎性病因的自身免疫疾病并可用作抗寄生虫剂。

某些没有免疫抑制活性的环孢菌素对 HIV-1 病毒的复制有抑制作用，这可用于治疗和预防 AIDS 或与 AIDS 相关的综合征。环孢菌素类还包括可影响癌细胞对细胞抑制剂交叉抗药性的化学调节剂。

环孢菌素的生物利用度受其自身的特定性质影响，一方面还受组合物和特定剂型的性能影响。环孢菌素的高度亲脂性对含环孢菌素治疗性组合物的制备有重要影响。

典型地，这些活性物质的水溶解度不超过  $25\text{ }\mu\text{g/ml}$ ，该值比机体所需的正常吸收水平约低 100 倍。环孢菌素在正-辛醇/水系统中的分配系数 P 证实其具有显著的亲脂性。有报道环孢菌素的  $\log P = 2.08 - 2.99$ 。

为了使环孢菌素制剂达到可接受的生物利用度，可采用粒子形态的分散体系统，其特征在于包括亲水相、疏水相和表面活性组分。所得分散体为典型的乳剂或光学透明的微乳。市售的口服用组合物如 GB-A2015339、GB-A-2222770、GB-A-2270842 和 GB-A-2278780 中描述的商品 Sandimmun、Sandimmun-Neoral、Consupren、Implanta 和 Imusporin。

也可对在先的系统加以改进,例如除掉亲水基并用脂肪酸的多元醇偏酯取代,其中多元醇如丙二醇、甘油或山梨醇,可参见 GB-A-2228198 中的描述。

DE-A-4322826 公开了一种用于低水溶性药物的载体系统,所述组合物含有脂肪酸聚甘油酯作为 HLB 值高于 10 的非离子表面活性剂的辅助表面活性剂,其中以三酰甘油为亲脂性组分。

GB-A-2248615 公开了含有环孢菌素的典型的 O/W 型微乳预浓缩物,所述制剂中的载体包括丙二醇、一-,二-和三-甘油酸酯混合物和亲水性表面活性剂。

按照生物药剂学分类,环孢菌素菌素属于第 IV 类,即其水溶性和生物利用度均较低 (G L Amidon, 药物的生物药剂学分类和国际药物条例, Capsugel Library, Bornem 1996 年, 15-30 页)。

紫杉烷二萜类化合物是从紫杉的某些株中分离出来的一类天然物质。紫杉烷二萜类化合物可影响细胞有丝分裂而具有抗肿瘤效力。它们是二萜类物质,为具有 4 元环氧丙烷 (oxitanic) 环的紫杉烷环,其  $C_{13}$  上具有酯侧链。天然的紫杉醇及其半合成衍生物多西紫杉醇 (docetaxel) 可用于肿瘤的治疗。紫杉烷的水溶性比环孢菌素低。制备后紫杉醇的水溶解度约为  $5\text{ }\mu\text{g/ml}$ , 然而标准制备的紫杉醇水合物,其平衡浓度的数量级较低 ( $0.3\text{--}0.6\text{ }\mu\text{g/ml}$ )。

含聚甘油酰基酯的组合物在专利文献已属已知,例如 W098/05309。该国际申请公开的药物组合物包括活性组分环孢菌素和载体,所述载体由一种或多种脂肪酸的二-至十-甘油偏酯、偏五甘油-至十五-甘油酰基酯构成。使用上述组合物,本领域技术人员可制备乳剂型分散体组合物,稀释后的平均粒径约为  $1\text{--}2\text{ }\mu\text{m}$ 。其粒子呈图 1 所示的球形。然而,如何达到较高的生物利用度依然是一个问题。

同样地, W097/26003 也公开了聚甘油酰基酯的应用。除了上述聚甘油酯,所述载体还包括甘油一酰基酯和任选的 anhydrohexosdimethyl 衍生物和/或聚乙烯甘油。该制剂中还含有其他物质以提高载体的稳定性和尤其是适于局部应用的脂氨基酸。这些组合物提供了含有球形粒子的微

分散系统。

其他系统如微乳也应用脂肪酸聚甘油酯。在 EP-A-670715 或 EP-A-334777 中, 药物或化妆品微乳或可形成微乳的组合物采用了脂肪酸聚甘油酯。如 Lachman 等在“工业药剂学理论与实践”, Lea & Febiger, 费城, 1970 年, 463 页所定义的, 微乳是 O/W 或 W/O 型的透明分散体, 其分散粒子的粒径约为 100-600 埃。微乳中的分散粒子由分散介质中分散相的纳米粒或胶束聚集体所构成, 其中分散粒子多为球形。

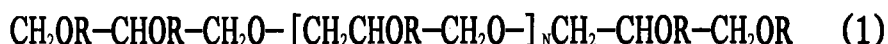
同样地, CZ-A-283516 公开了与水相接触可形成易溶液晶的载体, 该载体的一个组分为聚甘油酰基酯。按照该说明书和其他专利(例如 EP-A-314689 或 EP-A126751), 以易溶液晶系统为基础的药物组合物, 对于那些含有可溶于所述系统的和/或疏水性生物活性物质的制剂是适宜和有利的。另外, 进入胃肠道后在体内形成易溶液晶相的能力, 与疏水性药物组合物的高生物利用度也有关系。

按照 USP23 关于环孢菌素改良胶囊剂的描述(Pharmaceopeial Forum, 24 卷, 3 期, 1998 年, 6155 页), 服用的微乳进入胃肠道后, 形成预浓缩物形式的药物组合物分散体, 可提高环孢菌素的生物利用度。该方案指出, 应检验这种组合物稀释后是否形成了可在分散相中提供平均粒径为 50 nm 粒子的所述分散体。几个专利均对这一问题进行了讨论, 但是均未教导使用高级脂肪酸的聚甘油酯。

首先, 本发明涉及提高经口服或局部给药的药物制剂粘度的方法, 其中包括合并以下物质的步骤:

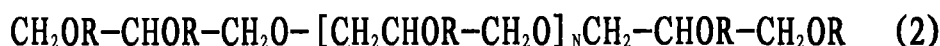
a) 有效量的一种或多种疏水性活性组分;

b) 5-50%的一种或多种化合物, 选自式(1)脂肪酸的聚甘油酯,



其中 n 为 4-13 的整数和 R 为 H 或 CO. R', 其中 R' 为 C<sub>8-22</sub> 饱和、不饱和或羟基化烷基, 且至少有一个 R 不是氢;

c) 5-50%的一种或多种化合物, 选自式(2)脂肪酸和/或不饱和脂肪酸的聚甘油酯,



其中  $n$  为 0-10 的整数和  $R = H$  或  $CO.R''$ , 其中  $R''$  为  $C_{8-22}$  饱和、不饱和或羟基化烷基, 且至少有一个  $R$  不是氢;

d) 5-50%的一种或多种化合物, 选自甘油三酯聚乙二醇酯, 偏甘油酯或脂肪酸或脂肪酸的聚乙二醇酯, 其中合成这些物质时反应的环氧乙烷的平均量为 50-150 摩尔, 并且组分 b) 与 d) 的比例为 0.1: 1-10: 1;

其中上述百分比总和为 100%;

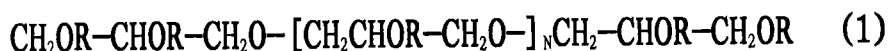
与未稀释的组合物相比, 所述制剂用 1: 1 体积的水稀释后其粘度至少增加 5 倍。

在一个优选制剂中, 采用了最小量的赋形剂。这对生产成本和管理是有利的。优选采用 b)-e) 的单一化合物。

另一方面, 本发明提供经口服或局部给药的药物制剂, 其中包括:

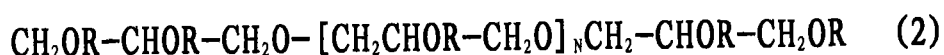
a) 有效量的一种或多种疏水性活性组分;

b) 5-50%的一种或多种化合物, 选自式 (1) 脂肪酸的聚甘油酯,



其中  $n$  为 4-13 的整数和  $R$  为  $H$  或  $CO.R'$ , 其中  $R'$  为  $C_{8-22}$  饱和、不饱和或羟基化烷基, 且至少有一个  $R$  不是氢;

c) 5-50%的一种或多种化合物, 选自式 (2) 脂肪酸和/或不饱和脂肪酸的聚甘油酯,



其中  $n$  为 0-10 的整数和  $R = H$  或  $CO.R''$ , 其中  $R''$  为  $C_{8-22}$  饱和、不饱和或羟基化烷基, 且至少有一个  $R$  不是氢;

d) 5-50%的一种或多种化合物, 选自甘油三酯聚乙二醇酯, 偏甘油酯或脂肪酸或脂肪酸的聚乙二醇酯, 其中合成这些物质时反应的环氧乙烷的平均量为 50-150 摩尔, 并且组分 b) 与 d) 的比例为 0.1: 1-10: 1;

其中上述百分比总和为 100%;

与未稀释的组合物相比, 所述制剂用 1: 1 (体积) 的水稀释后其粘度至少增加 5 倍。

本发明也提供采用上述制剂在制备适于 IV 类药物的给药剂型中的用途。

令人惊奇地发现，口服既非液晶又非微乳的系统后，也能使环孢菌素和紫杉烷具有较高的生物利用度。同时还发现，本发明并不形成乳剂类型的分散体。出人意料地发现，混合不同相时所自发或几乎自发形成的粒子是非球形的。另外，即使所形成粒子的粘度急剧增加，也未发现分子的各向异性现象。上述现象表明，本发明是凝胶样特性粒子在水中的分散体。

在本说明书中，凝胶样特性粒子可理解为在分散体中的其稳定形状或构象是非球形的。非球形粒子至少具有两个不同的垂直径(perpendicular dimension)。

在本说明书中，凝胶乳(GEM)可理解为在水相中表现出凝胶样特性的粒子的分散体。

凝胶乳的预浓缩物(PRO-GEM)，可理解为经稀释或与水相接触后可形成凝胶乳的组合物。

亲水性凝胶化剂(gelator，可引起凝胶化的试剂)与亲脂性胶凝剂相之间相互作用可形成凝胶粒子。该组合物中可含有某些组分，它参与微粒状凝胶结构的形成，并促进在水性介质中自动形成分散体。其中还可含有抗氧化剂和微生物稳定剂、掩味剂、调节外观或促进组合物中活性组分溶解的组分。组合物中还可含有调节粘度的组分。

本发明药物组合物可用于制备生物药剂学分类为 IV 型的活性物质的制剂。这对于 II 和 III 型活性物质也有利。

另一方面，本发明还提供经口服或局部给药的药物制剂，其中包括；

- a) 0.1-30.0%的一种或多种疏水性活性组分；
- b) 0.1-60.0%的一种或多种凝胶化剂，选自聚甘油脂肪酸酯；
- c) 0.1-60.0%的一种或多种胶凝化物质(gel-creating substances)，选自脂肪酸和/或不饱和脂肪醇的聚甘油酯；
- d) 1.0-60.0%的一种或多种辅助凝胶化物质，选自脂肪酸的聚乙二醇甘油酯、植物油的聚乙二醇甘油酯、脂肪酸的聚乙二醇酯、一-、二-和三-酰基甘油的一-和二-聚乙二醇酯；
- e) 5.0-30%的一种或多种  $C_2-C_4$  醇；



其中上述百分比总和为 100%;

和所述制剂用水稀释后可形成大小为 0.2-500  $\mu\text{m}$  的多形性 (polymorphous) 凝胶粒子分散体。

除非另有所指, 本发明说明书中的百分率和含量均以重量表示。

在一个优选制剂中, a: c 和/或 a: e 的比例为 0.001:1-10: 1。

与粒子通常为球形的液-液乳剂不同的是, 本发明大部分、例如半数以上的粒子为非球形, 例如椭圆形、柱形或线形。优选 50% 以上的粒子为长度两倍于宽度的细长型。本发明制剂粒子的中间大小为 1-100  $\mu\text{m}$ 、优选 5-20  $\mu\text{m}$ 。其中可含有大小高达 10  $\mu\text{m}$  或更大例如 20-50  $\mu\text{m}$  的个别粒子。

采用混合可制得本发明制剂, 例如体外手工搅拌或振荡。服用前与水、奶或其他饮料混合可形成液体制剂。高速搅拌虽然少用, 但特别适于制备较小粒径例如约 200 nm 的制剂。

置于例如胶囊剂剂型中的凝胶乳预浓缩物, 在胃肠道中可与水相混合。胃肠道中足够的剪切力可形成本发明多形性粒子。

本发明药物组合物的特征在于: 与未稀释的组合物相比, 所述制剂用约 1 : 5-1: 100 (组合物: 水相) 的水相稀释后, 可形成粒子平均粒径 0.2-500  $\mu\text{m}$  的分散体。该分散体可称为凝胶乳 (GEM)。

凝胶乳预浓缩物 (PRO-GEM) 可以预浓缩物形式或以单剂量剂型如胶囊剂形式给药。

组分 a) 包括在常规制剂中水溶性和生物利用度较低的生物活性组分。按照这种生物药剂学分类, 这些物质为 2 和 4 类低水溶性物质。这些物质包括: 免疫抑制剂、抗肿瘤化学治疗剂、影响糖类代谢的物质、肽和类脂、影响钙通道的试剂、非甾类 antiflogistics 和维生素。

免疫抑制剂为疏水性化合物, 包括 N-甲基化的 11 环肽。优选采用环孢菌素类, 尤其是环孢菌素 (即环孢菌素或环孢菌素 A)、[Nva]<sup>2</sup>-环孢菌素 (环孢菌素 G) 和 [Melle]<sup>4</sup>-环孢菌素。也可采用非免疫抑制性环孢菌素类, 例如 [3' ketoMBmt]<sup>1</sup>-[Val]<sup>2</sup>-环孢菌素。不同药典对这些混合物名称的拼法不同。在本发明说明书中, 所述化合物及其衍生物指环孢菌素。

也可采用其他非免疫抑制剂,例如革兰氏阳性链霉菌产生的大环内酯(雷帕霉素、tacrolimus)及其衍生物。

抗肿瘤的化学治疗剂包括紫杉烷类,优选为多西紫杉醇或紫杉醇。

适于本发明的其他生物活性组分选自:双氯芬酸、布洛芬、硝苯地平、曲安奈德、生育酚等。本发明组合物可含有30%的活性组分。

凝胶化剂组分b)选自式(1)脂肪酸的聚甘油酯:



其中n为4-13的整数和R为H或CO.R<sup>1</sup>,其中R<sup>1</sup>为C<sub>8-22</sub>饱和、不饱和或羟基化烷基,且至少有一个R不是氢。

组分b)优选为中等或长链脂肪酸的聚甘油酯和偏酯,优选其HLB值不低于10。

一般,采用相应的脂肪酸对聚甘油进行偏-或完全酯化作用,或对具有聚甘油的植物油进行反式酯化,可制得聚甘油脂肪酸酯。每种聚甘油单酯间用其皂化数目区别。羟基数目是聚合的程度的最佳指示。HLB值高于约10的聚甘油酯为亲水性的。HLB值低于约9聚甘油酯为亲脂性的。适宜的组分b)包括:

| 名称(INCI)      |    |      |
|---------------|----|------|
| 聚甘油-6-一月桂酸酯   | 6  | 14.5 |
| 聚甘油-10-一月桂酸酯  | 10 | 15.5 |
| 聚甘油-10-一豆蔻酸酯  | 10 | 14.0 |
| 聚甘油-10-一硬脂酸酯  | 10 | 12.0 |
| 聚甘油-10-一二油酸酯  | 10 | 11.0 |
| 聚甘油-10-二异硬脂酸酯 | 10 | 10.0 |
| 聚甘油-6-一豆蔻酸酯   | 6  | 11.0 |
| 聚甘油-8-一油酸酯    | 8  | 11.0 |
| 聚甘油-10-一油酸酯   | 10 | 12.0 |

上述聚甘油可购自 Nikko 化学公司的 NIKKOL、Durkee 食品公司的

SANTONE 和 Th. Goldschmidt 公司的 ISOLAN 或 Abitec 公司的 CAPROL。市售聚甘油酯可为主要含有上述列举酯的混合物或具有相同特性如羟基值的酯的混合物。

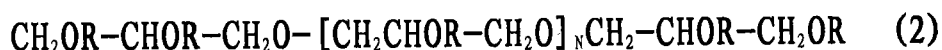
本发明所用的聚甘油酯组分 b) 和 c) 优选符合下述纯度标准:

最高酸值= 6; 最高重金属含量=10 ppm; 最高水含量=2%; 脂肪酸钠盐的最高含量= 2% (如硬脂酸钠计盐); 最高总灰分= 1 %。

凝胶化剂 b) 优选选自 C<sub>12-22</sub> 饱和、不饱和或羟基化脂肪酸的聚甘油酯, 其中脂肪酸选自豆蔻酸酯、月桂酸酯、油酸酯、硬脂酸酯、亚油酸酯和亚麻酸酯(linolate)。尤其优选为 C<sub>16-22</sub> 的酸。最优选的 C<sub>16-18</sub> 为硬脂酸酯、油酸酯、月桂酸酯、亚油酸酯和亚麻酸酯。也可采用其混合物。最优选为油酸酯或其混合物。

其中 N = 1 的上述酸的三甘油基酯特别适宜、尤其适于环孢菌素制剂。

胶凝化物质组分 c) 选自脂肪酸和/或不饱和脂肪醇的聚甘油酯, 优选式 (2) 的聚甘油酯



其中 n 为 0-10 的整数和 R = H 或 CO. R", 其中 R" 为 C<sub>8-22</sub> 饱和、不饱和或羟基化烷基, 且至少有一个 R 不是氢。

组分 c) 优选为脂肪酸和/或脂肪醇的聚甘油酯和偏酯。优选组分 c) 的 HLB 值不大于 9。适宜的组分 c) 包括:

| 名称(INCI)     | 甘油单位数目 | HLB 值 |
|--------------|--------|-------|
| 聚甘油-3-一油酸酯   | 3      | 6.5   |
| 聚甘油-6-二油酸酯   | 6      | 8.5   |
| 聚甘油-10-四油酸酯  | 10     | 6.2   |
| 聚甘油-10-十油酸酯  | 10     | 3.5   |
| 聚甘油-2-一硬脂酸酯  | 2      | 5.0   |
| 聚甘油-10-戊硬脂酸酯 | 10     | 3.5   |

上述聚甘油酯可购自 Nikko 化学公司的 NIKKOL ; 或 Abitec 公司 CAPROL 。

本发明组分 c) 优选包括胶凝化物质, 它选自脂肪酸和/或不饱和脂肪醇、尤其是  $C_{8-22}$  不饱和脂肪醇的聚甘油酯。优选采用符合以下纯度标准的示例油醇(9-十八烯-1-醇):

分子量=268, 49; 折光率=1, 458-1, 460; 酸值<1; 羟基数= 205-215; 碘值= 85-95。

优选胶凝化组分 c) 选自  $C_{8-22}$  饱和、不饱和或羟基化脂肪酸的聚甘油酯, 其中脂肪酸选自豆蔻酸酯、月桂酸酯、油酸酯、硬脂酸酯、亚油酸酯和亚麻酸酯。尤其优选为  $C_{8-18}$ 、更优选为  $C_{8-16}$  酸, 包括月桂酸酯、油酸酯和豆蔻酸酯。也可采用其混合物。最优选为油酸酯。

其中  $N = 8$  的上述酸的聚甘油-10-酯特别适宜, 尤其适于环孢菌素制剂。

辅助凝胶化组分 d) 可选自脂肪酸的聚乙二醇甘油酯, 包括  $C_{8-22}$  饱和、或不饱和脂肪酸的聚乙二醇甘油酯。

尤其优选为聚乙二醇甘油的植物油例如氢化或非氢化蓖麻油、杏仁油或玉米油酯。采用不同量的环氧乙烷和适宜类型的油类, 于已知条件下可制得上述物质。尤其优选特征为参与反应的环氧乙烷摩尔数  $(1 + m + n + x + y + z)$  和 HLB 值的下述物质。

|                     | $(1+m+n+x+y+z)$ | HLB 值   |
|---------------------|-----------------|---------|
| 聚乙二醇(1540)蓖麻油酸甘油酯   | 35              | 12-14   |
| 聚乙二醇(1760)氢化蓖麻油酸甘油酯 | 40              | 12.5-16 |
| 聚乙二醇(2200)氢化蓖麻油酸甘油酯 | 50              | 13.5    |
| 聚乙二醇(2640)氢化蓖麻油酸甘油酯 | 60              | 14.5    |
| 聚乙二醇(3520)氢化蓖麻油酸甘油酯 | 80              | 15      |

## 油酯

|                    |     |      |
|--------------------|-----|------|
| 聚乙二醇(4400) 氢化蓖麻油酸甘 | 100 | 16.5 |
|--------------------|-----|------|

## 油酯

|                    |    |    |
|--------------------|----|----|
| 聚乙二醇(2640) 杏仁油酸甘油酯 | 60 | 15 |
|--------------------|----|----|

|                    |    |    |
|--------------------|----|----|
| 聚乙二醇(2640) 玉米油酸甘油酯 | 60 | 15 |
|--------------------|----|----|

上述物质的物理和化学参数为:

酸值 $< 2$ ; 羟基数= 40-60; 碘值 $< 1^*$ ; 皂化值= 40-70; 含水量 $< 3\%$ ;  
(\*- 聚乙二醇(1540) 蓖麻油酸甘油酯= 28-32)。

上述物质为市售产品如 Cremophor<sup>®</sup>、Nikkol<sup>®</sup>、Simulsol<sup>®</sup>、Mapeg<sup>®</sup>、Crovol<sup>®</sup>。

也优选采用一-、二-和三酰甘油的一-和二-聚乙二醇酯混合物, 如 Gelucire<sup>®</sup>, 尤其是 Gelucire<sup>®</sup> 50/13 和 44/14。优选其物化参数为:

酸值 $< 2, 00$ ; 皂化值= 65-95; 碘值 $< 2$ ; 羟基数=36-56; 过氧化值 $< 6$ ;  
碱性杂质 $< 80$  ppm; 游离甘油 $< 3, 00 \%$ 。

优选用作化合物 d) 的其他组合物为脂肪酸的聚乙二醇酯, 例如聚乙二醇 (660)-12-羟硬脂酸酯, 其商品名为 Solutol<sup>®</sup> HS 15, 其酸值 $< 1$ ; 含水量 $< 0.5\%$ ; 皂化值= 53 -63 和羟基数= 90-110。

组合物中组分 d) 的含量通常为 1-60 %, 优选为 5-50 %和最优选为 15-50%和最优选为 15-40 %。

组分 e) 选自  $C_2$ - $C_4$  链烷醇, 优选为药典标准的乙醇。其他链烷醇包括丙烯醇和丁烯醇(butanol)的异构体。也可采用混合物。局部施用优选采用丙基-2-醇或 2-甲基-1-丙醇。

适用于本发明组合物的其他赋形剂包括: 对制剂的物化和微生物稳定性(例如抗氧化剂, 抗菌添加剂如生育酚、尼泊金甲酯)、感官性能(例如含天然或类似天然芳香的矫味剂)或物理加工性质(例如粘度或熔点)有影响的物质。可选自水或其他药用溶剂、选自如纤维素、壳聚糖、藻酸盐或 polycarbophile 等衍生物的亲水胶体。

含凝胶预浓缩物的组合物, 其特征在于: 当施用到水性介质后可分

散成具有凝胶特性的颗粒，所述颗粒主要为不规则形状的粒子。该组合物的较高生物利用度与其生物粘附性有关。其中的颗粒由于具有双亲性而不易聚集合并，可均匀地分散于水性介质中。与亲脂性表面接触时，所述颗粒借助于其粘度和粘合力而富集在表面上，可提供足够的浓度梯度使药物能够透过膜。

结合下述附图，通过实施例对本发明作进一步的非限定描述：

图 1 为 W098/05309 分散体的显微照片；

图 2 为本发明分散体的显微照片；

图 3 为实施例 6 中环孢菌素的血药浓度曲线；和

图 4-8 为本发明其他分散体的显微照片

### 实施例 1

#### 经口服或局部施用的含环孢霉素溶液

采用了下述组分。

|    |                     |         |
|----|---------------------|---------|
| a) | 环孢菌素 A              | 3600 g  |
| b) | 聚甘油-10-二油酸酯         | 7200 g  |
| c) | 油醇                  | 7200 g  |
| d) | 聚乙二醇(1760)氢化蓖麻油酸甘油酯 | 14400 g |
| e) | 乙醇                  | 4000 g  |
| f) | D- $\alpha$ -生育酚    | 180 g   |

将组分 a)、e) 和 c) 混合。混合物匀化至活性组分溶解。然后，加入组分 b)、d) 和其他辅剂。完全匀化后，于惰性气氛下，用孔隙率为 0.2-5.0  $\mu\text{m}$  的疏水膜 GVHP (Millipore)，将所得溶液过滤到不透气的容器中。使用时，可在惰性气氛下将滤液装入配有不透气的塞子的 50 ml 瓶中。

### 实施例 2

### 细长形 0 号硬明胶胶囊

采用了下述组分。

|    |                     |          |
|----|---------------------|----------|
| a) | 环孢菌素 A              | 50.0 mg  |
| b) | 聚甘油-10-一油酸酯         | 100.0 mg |
| c) | 聚甘油-3-一油酸酯          | 15.0 mg  |
| d) | 聚乙二醇(2640)氢化蓖麻油酸甘油酯 | 140.0 mg |
| e) | 乙醇                  | 80.0 mg  |

按实施例 1 方法, 制备硬明胶胶囊填充物, 然后填入“E0(细长行 0 号)”硬明胶胶囊中。

### 实施例 3

#### 经口服施用的含环孢霉素溶液

采用了下述组分。

|    |                                       |         |
|----|---------------------------------------|---------|
| a) | 环孢菌素                                  | 5.00 g  |
| b) | 聚甘油(10)油酸酯                            | 9.50 g  |
| c) | 聚甘油(3)油酸酯                             | 15.50 g |
| d) | P0E(40)氢化蓖麻油<br>(聚乙二醇(1760)氢化蓖麻油酸甘油酯) | 14.00 g |
| e) | 无水乙醇                                  | 6.00 g  |

按实施例 1 方法, 将组分混合、匀化至活性组分溶解, 过滤后装入配有不透气塞子的 50 ml 瓶中, 提供剂量 100 mg/ml 的口服溶液。

### 实施例 4

#### 软明胶胶囊

采用了下述组分。

|    |              |          |
|----|--------------|----------|
| a) | 环孢菌素         | 100,00mg |
| b) | 聚甘油(10)油酸酯   | 210,00mg |
| c) | 聚甘油(3)油酸酯    | 350,00mg |
| d) | POE(40)氢化蓖麻油 | 315,00mg |
| e) | 乙醇           | 135,00mg |

按实施例 1 方法，制备软明胶胶囊填充物。混合净化水、甘油、山梨醇和明胶，制备明胶胶囊。均化溶液，加入着色剂，按常规方法制得 100 mg 剂量的胶囊剂。

#### 实施例 5

##### 长圆形 20 号软明胶胶囊

采用了下述组分。

|    |                |          |
|----|----------------|----------|
| a) | 环孢菌素 A         | 100.0mg  |
| b) | 聚甘油-6-一月桂酸酯    | 120.0mg  |
| c) | 聚甘油-10-四油酸酯    | 410.0 mg |
| d) | Gelucire 50/13 | 300.0mg  |
| e) | 乙醇             | 170.0mg  |

按实施例 1 方法，制备软明胶胶囊填充物。将填充物过滤到过配有不透气囊子的 20 升不锈钢容器中。填充物的过滤及包囊操作应在惰性气氛下进行。采用标准型明胶混合物，用常规方法包囊。

#### 实施例 6

##### 3 号硬 HPMC 胶囊 (Shionogi Qualicaps)



采用了下述组分。

|    |                   |         |
|----|-------------------|---------|
| a) | 环孢菌素 A            | 25.0mg  |
| b) | 聚甘油-10-豆蔻酸酯       | 50.0mg  |
| c) | 聚甘油-10-戊硬脂酸酯      | 70.0 mg |
| d) | 聚乙二醇(2640)杏仁油酸甘油酯 | 75.0mg  |
| e) | 乙醇                | 30.0mg  |

将组分 a)、e) 和 b) 混合。混合物加热到 40-50℃ 并均化至组分 a) 溶解。然后加入组分 d)。最后加入组分 c)。混合物连续混合。制备过程混合物的温度不要超过 60℃。至所有组分完全溶解、均化后，用预滤器过滤产物，装入 3 号硬明胶胶囊(例如 Syntapharm 公司提供)中。

### 实施例 7

#### 凝胶乳造影

用 1: 20 (产品: 水) 的水，稀释 W098/05309 实施例 1 及本发明实施例 1 公开的预浓缩物，并于  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  下，用实验室用震荡器 (IKA HS-B20) 分散 10 分钟。用连有光学显微镜的 COHU 照相机拍摄分散样品照片。用 LUCIA™ (Laboratory 成像公司) 软件分析照片。图 1 为 W098/05309 乳剂型分散体的显微照片。图 2 为本发明由预浓缩物形成的凝胶乳分散体的显微照片。

### 实施例 8

#### 对含有凝胶乳预浓缩物的药用产品的生物利用度评估

将实施例 1 组合物与市售的微乳产品 Neoral® 口服液比较。临床施用的实施例组合物和 Neoral® 口服液分别记为 L363 和 L352。

采用双阶段试验，5 只 beagle 犬分别给予 100 mg 的单剂量环孢菌素，然后进行药动学比较。体重为 9-15 kg 的 12-36 月龄雄性犬饲以 300 g/天的标准粒状食物，期间自由进水。禁食 18 小时后给予待试产品。于第

0、1、2、3、5、8、12 和 24 小时，从前臂静脉采集血样。血样用络合酮稳定化处理，并保存在冰箱中，供非专属性放射免疫分析。图 3 为以环孢菌素 A 平均血药浓度表示的平均生物利用度比较结果。该结果清楚地表明，与可形成粒径约 100 nm 的微乳产品相比，用水稀释后可形成平均粒径为 0.2-500  $\mu\text{m}$  非-球形粒子分散体的凝胶乳预浓缩物的生物利用度相同或更高。

### 实施例 9

#### 含有紫杉醇软明胶胶囊的填充物:

采用了下述组分。

|    |                     |           |
|----|---------------------|-----------|
| a) | 紫杉醇                 | 78.75mg   |
| b) | 聚甘油-10-——二油酸酯       | 205.00mg  |
| c) | 聚甘油-3-——油酸酯         | 129.50 mg |
| c) | 油醇                  | 205.00mg  |
| d) | 聚乙二醇(1760)氢化蓖麻油酸甘油酯 | 302.00 mg |
| e) | 乙醇                  | 129.50 mg |

### 实施例 10

#### 软明胶胶囊组合物:

采用了下述组分。

|    |                                                   |           |
|----|---------------------------------------------------|-----------|
| a) | 紫杉醇                                               | 78.75mg   |
| a) | $[3' \text{ ketoMBmt}]^1 - [\text{Val}]^2$ - 环孢菌素 | 52.50 mg  |
| b) | 聚甘油-10-——二油酸酯                                     | 187.50mg  |
| c) | 油醇                                                | 187.50mg  |
| c) | 聚甘油-3-——油酸酯                                       | 112.50mg  |
| d) | 聚乙二醇(1760)氢化蓖麻油酸甘油酯                               | 302.00 mg |
| e) | 乙醇                                                | 129.50 mg |

实施例 11含有硝苯地平软明胶胶囊的填充物:

采用了下述组分。

- |    |                     |           |
|----|---------------------|-----------|
| a) | 硝苯地平                | 20.00mg   |
| b) | 聚甘油-10-二油酸酯         | 205.00mg  |
| c) | 聚甘油-3-油酸酯           | 129.50 mg |
| c) | 油醇                  | 205.00mg  |
| d) | 聚乙二醇(1760)氢化蓖麻油酸甘油酯 | 302.00 mg |
| e) | 乙醇                  | 129.50 mg |

实施例 12-17

表 1 列出了用以示例说明本发明的其他实施例，其制备方法同实施例 1。

表 1

| 实施例编号/成分 | A    | B    | C <sub>1</sub> | C <sub>2</sub> | D    | E    |
|----------|------|------|----------------|----------------|------|------|
| 10       | 10.0 | 19.0 | 19.0           | 12.0           | 28.0 | 12.0 |
| 11       | 10.0 | 23.0 | 19.0           | 15.0           | 28.0 | 5.0  |
| 12       | 10.0 | 13.0 | 19.0           | 8.0            | 28.0 | 20.0 |
| 13       | 0.1  | 5.0  | 19.9           | 15.0           | 50.0 | 10.0 |
| 14       | 10.0 | 37.0 | 19.0           | 12.0           | 10.0 | 12.0 |
| 15       | 10.0 | 1.0  | 19.0           | 30.0           | 28.0 | 12.0 |
| 16       | 0.1  | 21.1 | —              | 34.7           | 31.1 | 13.0 |
| 17       | 30.0 | 10.0 | 15.0           | 6.0            | 22.0 | 17/0 |

实施例 10-17 采用了以下原材料:

A -环孢菌素 A

- B -聚甘油-10-—二油酸酯(—与二油酸酯的混合物)  
 C<sub>1</sub> -油醇  
 C<sub>2</sub> -聚甘油-3-—油酸酯  
 D -聚乙二醇(1760)氢化蓖麻油酸甘油酯  
 E -乙醇

### 实施例 18

#### 对生物利用度和颗粒粒度分布的评估

采用 12 个健康志愿者, 比较均含有 100 mg 环孢菌素的两种制剂(制剂 A-GEM101 和制剂 B-GEM304)的生物利用度。给予受试者 100 mg 含有 1-150  $\mu\text{m}$  Noreal<sup>®</sup> 分散体的胶囊(制剂 C)。观察这种新颖的给药系统, 并对粒度分布进行精确评估。

经观察确定这种新颖的给药系统为 GEM (凝胶乳)。

#### 含有环孢菌素的胶囊的填充物组合物:

##### 制剂 A-GEM 101:

|    |                     |        |
|----|---------------------|--------|
| a) | 环孢菌素 A              | 1020 g |
| b) | 聚甘油-10-—油酸酯         | 2040 g |
| c) | 聚甘油-3-—油酸酯          | 3380 g |
| d) | 聚乙二醇(1760)氢化蓖麻油酸甘油酯 | 3000 g |
| e) | 乙醇                  | 1300 g |

##### 制剂 B-GEM 304:

|    |                     |        |
|----|---------------------|--------|
| a) | 环孢菌素 A              | 1020 g |
| b) | 聚甘油-10-—油酸酯         | 2630 g |
| c) | 聚甘油-3-—油酸酯          | 1580 g |
| c) | 油醇                  | 1105 g |
| d) | 聚乙二醇(1760)氢化蓖麻油酸甘油酯 | 2450 g |
| e) | 乙醇                  | 1300 g |

### 粒度分布

采用 Mastersizer Micro, 2.18 型 (Malvern 仪器公司) 评估种新颖的 GEM 制剂的粒度分布。从制剂 A (GEM101) 和制剂 B (304) 的粒度分布直方图可推断出, 制剂 A (分别 B) 的有效直径为  $92.05\ \mu\text{m}$  ( $36.23\ \mu\text{m}$ )。

### 生物等效性研究方案

试验采用公开标签的随机 3 周期交叉试验方案, 选用 12 个健康的白种志愿者, 年龄为 18-45 岁和体重  $\pm 10\%$  他们的理想体重。于禁食状态下, 随机顺序给予口服单剂量的待试药物和参照药物。每一剂量均含 200mg 环孢菌素 (两个 100 mg 的胶囊)。治疗中的清除期至少为 7 天。在每一试验期内, 分别于给药前, 及给药后的第 20、40、60 分钟和第 1.5、2、2.5、3、4、5、6、, 8、12、24 小时采集 14 个血样。监测整个研究过程中的副作用。

从肘前静脉采血并收到涂有 EDTA 的塑料管 (Sarstedt Monovettes) 中。上述样品需深度冷冻 ( $-20^{\circ}\text{C}$ )。

采用专属放射免疫分析测定环孢菌素全血浓度。 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$  和  $C_{\text{max}}$  定义为生物利用度评估的初级变量。 $\text{AUC}_{(0-t)}$ 、 $T_{\text{max}}$ 、 $T_{1/2}$  为二级变量。

从本发明化合物的浓度/时间数据, 应用非隔室分析 TopFit 2.0, 计算出每一个体数据的药动力学参数。

从测得的浓度-时间数据, 可直接推出  $C_{\text{max}}$  和  $T_{\text{max}}$ 。对血药浓度-时间曲线的末端部进行对数-线性最小二乘回归, 可求得消除速率常数 ( $k_{\text{el}}$ )。对零时至最后可测出血药浓度的时间点 ( $t$ ) 进行线性梯形法计算, 可求得血药浓度-时间曲线下面积 ( $\text{AUC}_{(0-t)}$ )。终浓度除以消除速率常数得到外推到无限时的面积 ( $\text{AUC}_{(0-t)}$ ,  $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ )。

药动学数据一览表:

| 参数      | $T_{1/2}$<br>[h] | $T_{max}$<br>[h] | $C_{max}$<br>[ng/ml] | $AUC_{(0-t)}$<br>[ng*h/ml] | $AUC_{(0-inf)}$<br>[ng*h/ml] |
|---------|------------------|------------------|----------------------|----------------------------|------------------------------|
| 制剂 A    |                  |                  |                      |                            |                              |
| 数学均值    | 6.24             | 1.33             | 1372.69              | 4631.75                    | 4861.85                      |
| 标准偏差    | 1.3              | 0.33             | 351.28               | 1204.56                    | 1241.87                      |
| 几何均值    | 6.12             | 1.3              | 1329.84              | 4483.35                    | 4712.35                      |
| 最小值     | 4.06             | 1                | 908.1                | 2635.32                    | 2873.57                      |
| 最大值     | 8.24             | 2                | 1930.3               | 6432.76                    | 6684.33                      |
| 制剂 B    |                  |                  |                      |                            |                              |
| 数学均值    | 6.41             | 1.5              | 1196.49              | 4430.33                    | 4696.56                      |
| 标准偏差    | 1.3              | 0.48             | 308.26               | 1032.91                    | 1143.13                      |
| 几何均值    | 6.29             | 1.43             | 1161.84              | 4326.15                    | 4576.94                      |
| 最小值     | 4.21             | 1                | 851.8                | 3130.66                    | 3254.08                      |
| 最大值     | 8.93             | 2.5              | 1785                 | 6206.13                    | 6643.15                      |
| 制剂 C/参考 |                  |                  |                      |                            |                              |
| 数学均值    | 6.13             | 1.33             | 1358.95              | 4647.01                    | 4887.55                      |
| 标准偏差    | 1.32             | 0.33             | 380.35               | 1358.41                    | 1430.5                       |
| 几何均值    | 5.99             | 1.3              | 1307.19              | 4472.08                    | 4705.55                      |
| 最小值     | 3.92             | 1                | 820.7                | 2953.47                    | 3028.58                      |
| 最大值     | 7.87             | 2                | 1805.3               | 7330.08                    | 7686.89                      |

### 实施例 19

#### 不同制剂的造影

本发明制剂分散后可获得不同形态的粒子。以下组合物经稀释可形成多形凝胶粒子分散体。造影方法如实施例 5。

对实施例 18 的制剂 A 和 B 进行造影。采用不同分散技术和对测量数据求平均值,可使颗粒大小的实测值与观测值间产生偏差(Mastersizer Micro: 实施例 18)。用 Mastersizer Micro 测量的样品采用高速混合器连续混合,用光学显微镜观察的样品在置于光学显微镜前需经手工温和地摇荡。

对以下制剂也进行了观察和造影:

#### 制剂 C

|    |                     |        |
|----|---------------------|--------|
| a) | 环孢菌素 A              | 9.5 %  |
| b) | 聚甘油-10-一油酸酯         | 40.0 % |
| c) | 聚甘油-3-异硬脂酸酯         | 10.0 % |
| d) | 聚乙二醇(1760)氢化蓖麻油酸甘油酯 | 28.0 % |
| e) | 乙醇                  | 12.5 % |

#### 制剂 D

|    |                     |        |
|----|---------------------|--------|
| a) | 环孢菌素 A              | 10.0%  |
| b) | 聚甘油-10-一月桂酸酯        | 10.0 % |
| c) | 聚甘油-3-油酸酯           | 40.0 % |
| d) | 聚乙二醇(1760)氢化蓖麻油酸甘油酯 | 28.0 % |
| e) | 乙醇                  | 12.0 % |

#### 制剂 E

|    |                     |        |
|----|---------------------|--------|
| a) | 环孢菌素 A              | 10.0%  |
| b) | 聚甘油-10-一月桂酸酯        | 27.0 % |
| c) | 聚甘油-3-七油酸酯          | 31.0 % |
| d) | 聚乙二醇(1760)氢化蓖麻油酸甘油酯 | 20.0 % |
| e) | 乙醇                  | 12.0 % |

## 实施例 20

### 对形成凝胶相的粘度的评估

本发明组合物在与水或水性溶液接触时其粘度增加。该特征对于确保制剂中活性物质具有较高生物利用度是非常重要的。我们对实施例 18 和 19 的组合物进行了粘度试验评估。

于恒定条件下(温度=30℃, spindle SC4-27, 超级恒温器 Brookfield TC 500, Rheocalc 程序, 1.3 版), 采用旋转粘度计 Brookfield DV-III, 研究待试组合物的流变学特性。

采用标准稀释, 比较形成凝胶相的能力。每一样品均用 1: 1 体积的水稀释。采用上/下对称性流变程序分析稀释样品的粘度。所有稀释样品均为非牛顿流体。未稀释样品具有标准(牛顿)流体特征。于相同剪切速率进行样品比较。结果见下表:

恒定剪切速率= 1.70 秒<sup>-1</sup>时的流变参量:

| 制剂 (稀释状态)  | 剪切应力 (N/m <sup>2</sup> ) | 粘度 (mPa · s) |
|------------|--------------------------|--------------|
| 制剂 A (未稀释) | 0.34                     | 200          |
| 制剂 B (稀释)  | 3.91                     | 2300         |
| 制剂 C (稀释)  | 6.97                     | 4100         |
| 制剂 D (稀释)  | 17.2                     | 10100        |
| 制剂 E (稀释)  | 1.53                     | 900          |

由以上可以推断出: 该新型系统与水或水性溶液接触后, 其粘度至少增加 5 倍。这种粘度的增加, 对新生相的粘合力有积极的影响, 并因此而提高生物利用度。



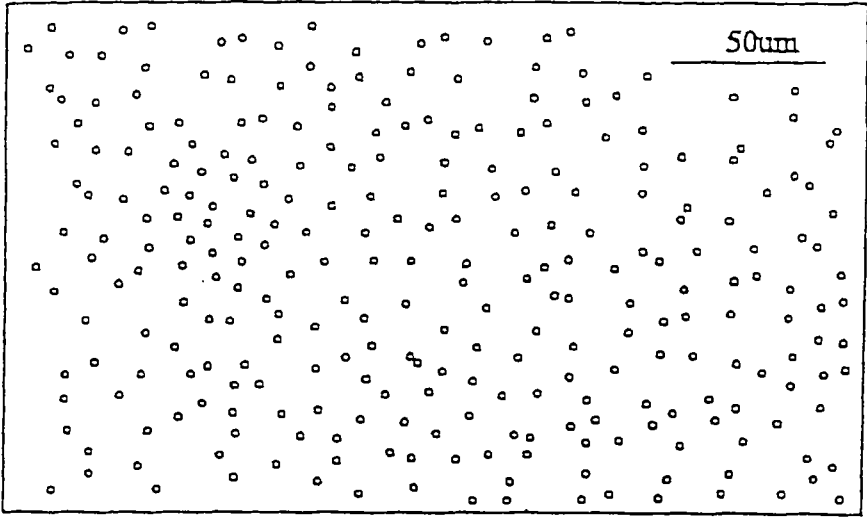


图 1

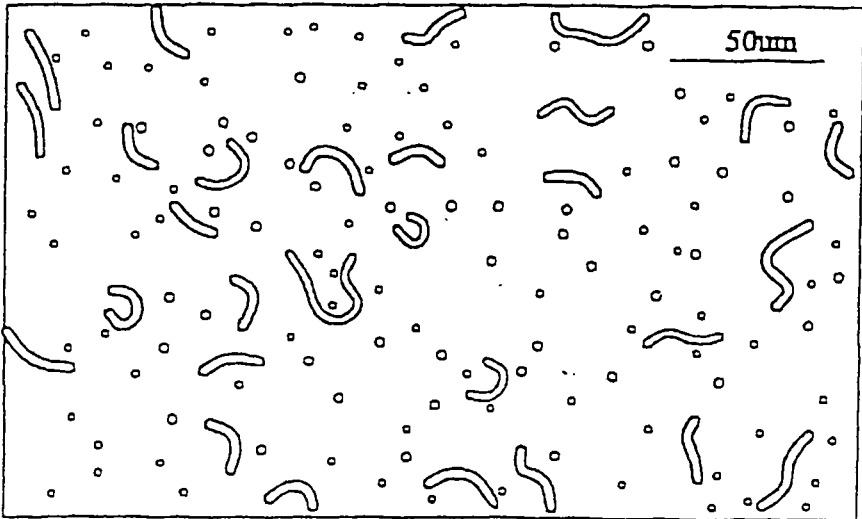
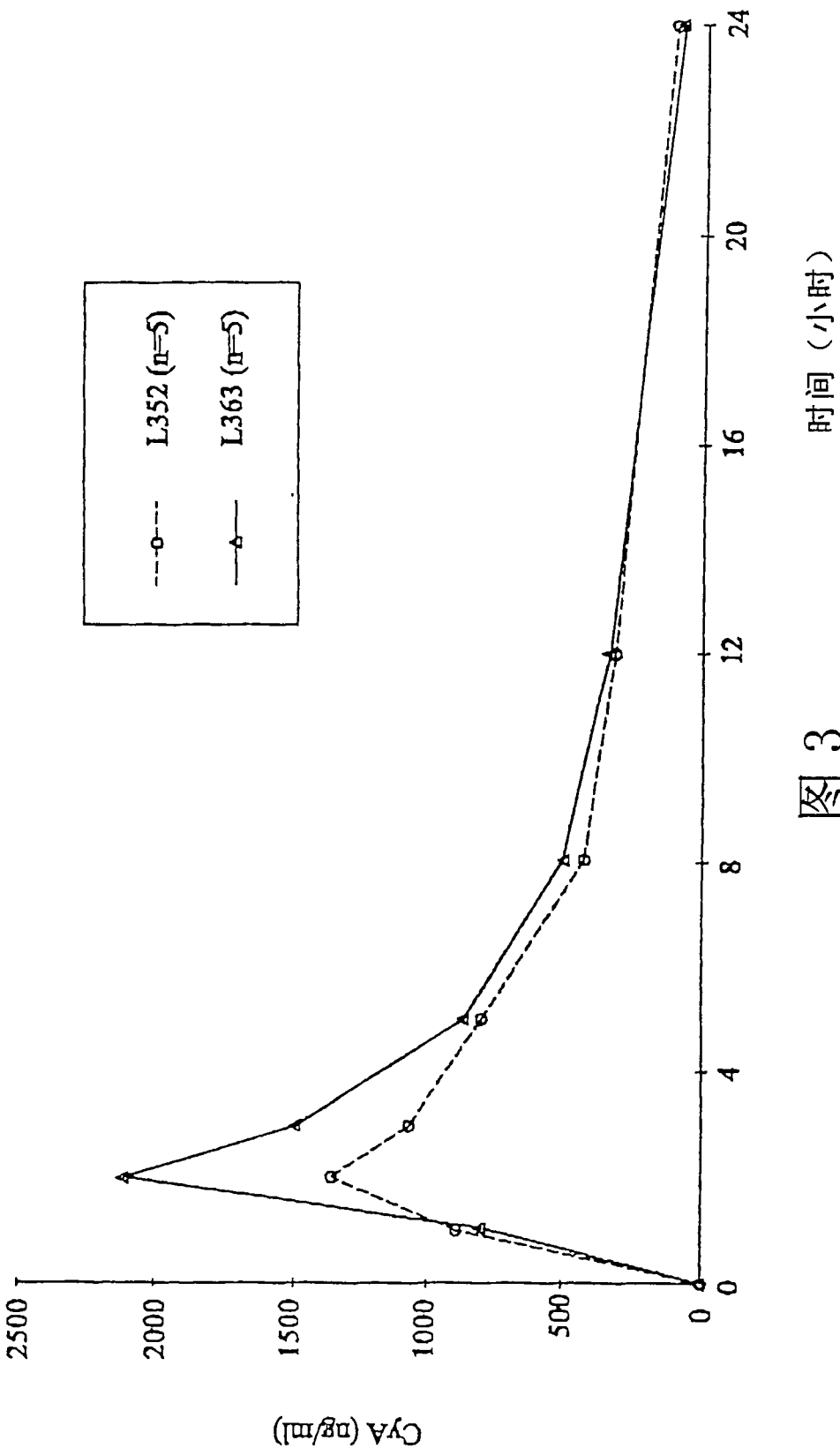


图 2



时间 (小时)

图 3

制剂 A

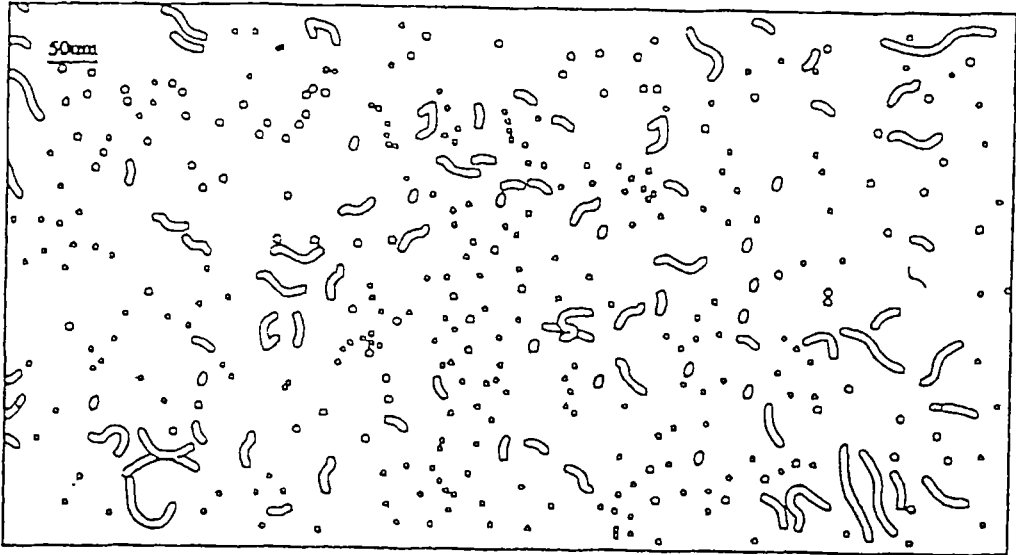


图 4

制剂 B

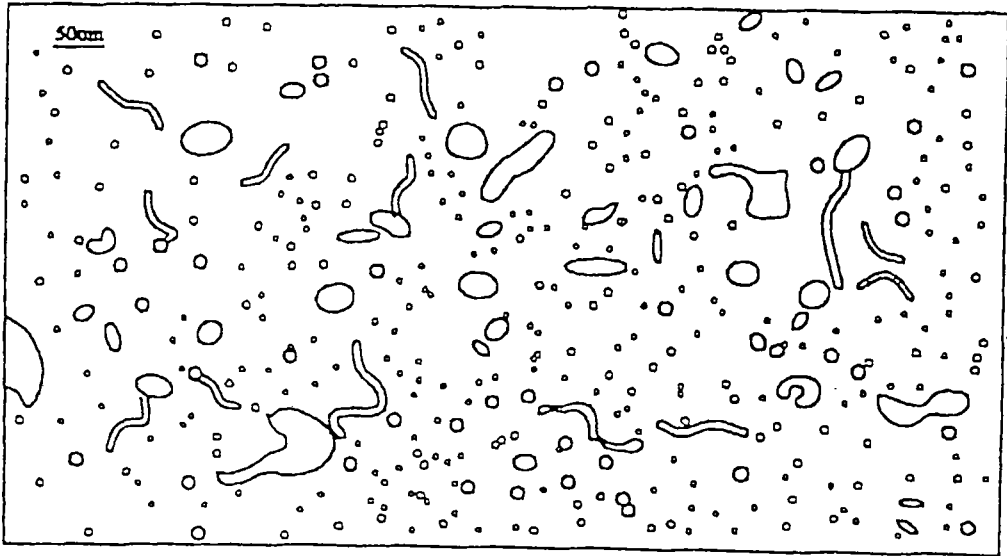


图 5

制剂 C

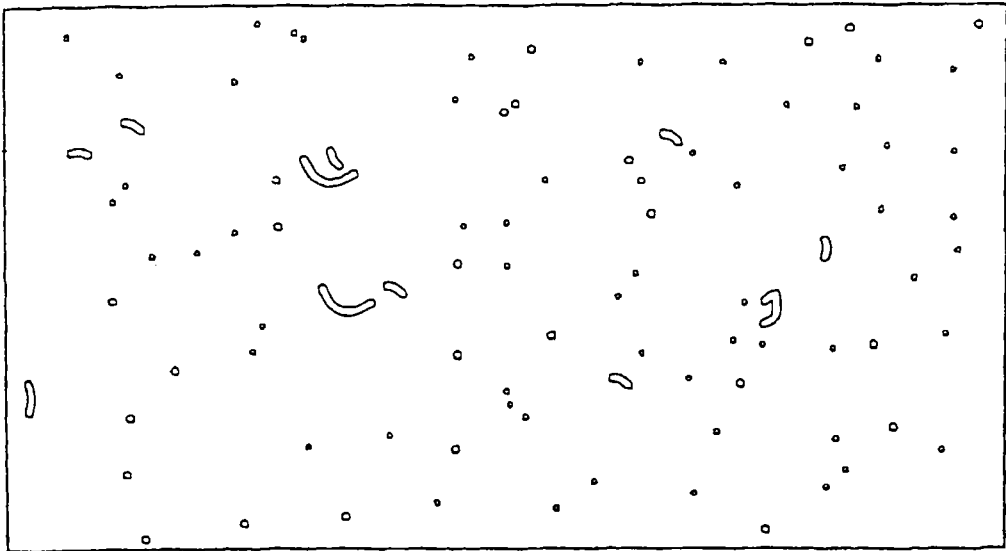


图 6

制剂 D



图 7

制剂 E

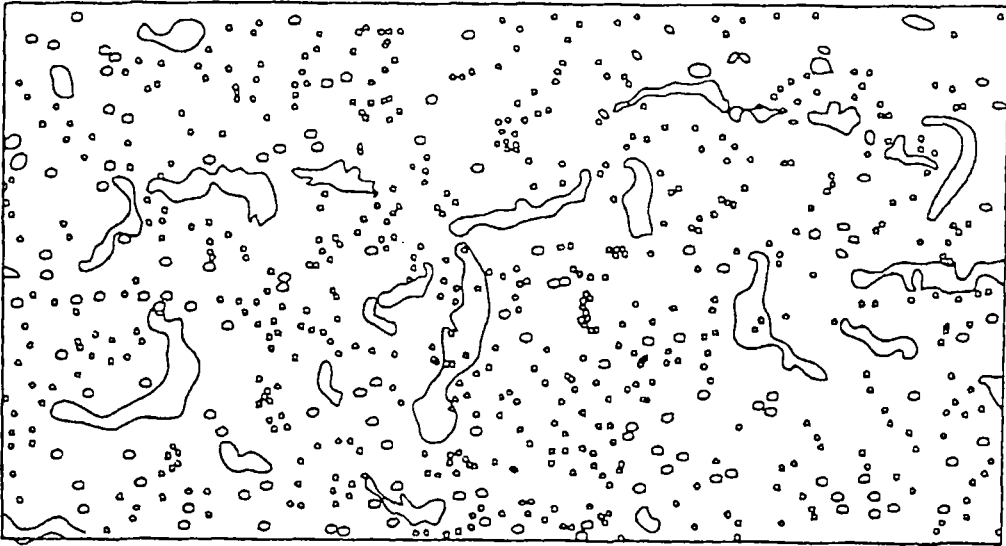


图 8