

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/365

A61P 37/06 A61P 35/00

A61P 31/10 A61P 37/00

A61P 31/02



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94116591.4

[43] 授权公告日 2003 年 5 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1107500C

[22] 申请日 1994.9.29 [21] 申请号 94116591.4

[30] 优先权

[32] 1993.9.30 [33] US [31] 129523

[71] 专利权人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 M·M·哈里逊

C·L·奥夫斯拉格

R·P·瓦兰尼斯 T·W·伦纳德

[56] 参考文献

EP401747A 1990.12.12 A61K31445

WO9214737A 1992.09.03 C07D498/18

审查员 刘菊芳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 汪洋

权利要求书 1 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 口服雷帕霉素制剂

[57] 摘要

本发明包括新的口服雷帕霉素制剂, 每 100ml 该配方中含有约 0.01 至约 10.0 克雷帕霉素、约 0.1 至约 10ml 表面活性剂、约 0.1 至约 25ml N, N—二甲基乙酰胺和约 65 至约 99.8ml 卵磷脂或磷脂溶液。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种药物组合物, 每 100ml 该组合物中含有 0.01 至 10.0 克雷怕霉素、0.1 至 10ml 表面活性剂、0.1 至 25ml N, N - 二甲基乙酰胺和 65 至 99.8ml 40-60% 卵磷脂或磷脂溶液。

2. 权利要求 1 的药物组合物, 其中每 100ml 该组合物含有 0.05 至 5.0 克雷怕霉素、0.5 至 8.0ml 表面活性剂、0.5 至 20ml N, N - 二甲基乙酰胺和 72 至 99.0ml 40-60% 卵磷脂或磷脂溶液。

3. 权利要求 1 的药物组合物, 其中每 100ml 该组合物含有 0.10 至 1.0 克雷怕霉素、1.0 至 5.0ml 表面活性剂、1.0 至 10ml N, N - 二甲基乙酰胺和 85 至 98.0ml 40-60% 卵磷脂或磷脂溶液。

4. 权利要求 1 的药物组合物, 每 100ml 该组合物中含有:
a) 2500mg 雷怕霉素在 N, N - 二甲基乙酰胺中的 20ml 第一部分; 和
b) 在卵磷脂中的 0.05g/ml 至 0.07g/ml 表面活性剂的第二部分, 所述第二部分加到 20ml 的第一部分中得到 100ml 体积的组合物。

口服雷帕霉素制剂

本发明涉及含雷帕霉素或其可药用盐的制剂，该制剂适于口服给药，用于引起免疫抑制以及治疗移植排斥、宿主对抗移植物疾病、自身免疫疾病、炎症、实体瘤、真菌感染、成熟T-细胞白血病/淋巴瘤和过度增生性血管疾病。

雷帕霉素是由吸水链霉菌 (*Streptomyces hygroscopicus*) 产生的大环内酯抗菌素，首次发现其活性是作为杀真菌剂。它对于真菌如白色念珠菌和石膏样小孢子菌的生长有不利影响。美国专利 3,929,992 (1975年12月30日授予 Surendra Sehgal 等人) 描述了雷帕霉素、其制备及其抗菌活性。1977年, Martel, R.R. 等人在 *Canadian Journal of Physiological Pharmacology*, 55, 48-51 (1977) 中报道了雷帕霉素对实验过敏性脑炎和辅助关节炎的免疫抑制性质。1989年 Calne, R.Y. 等人在 *Lancet* (1989, No. 2, p.227) 中, 以及 Meiser, B. M. 在 *Medicinal Science Research* (1989, No. 17, P. 609-10) 中分别报道了雷帕霉素抑制体内同种移植物移植排斥的效力。其后许多论文描述了雷帕霉素的免疫抑制和排斥抑制性质, 并且已经开始了使用雷帕霉素抑制人体移植排斥的临床研究。

已发现单独使用雷帕霉素 (US 4,885,171) 或将其与溶链菌 (US 4,401,653) 结合显示出抗肿瘤活性。R. Martel 等人 [*Can. J. Physiol Pharmacol.* 55, 48 (1977)] 公开了雷帕霉素在实验过敏

性脑脊髓炎模型、多种硬化模型中：在佐剂关节炎模型、类风湿关节炎模型中是有效的：并且雷帕霉素有效地抑制IgE样抗体形成。

在FASEB 3 (3411 (1989))中已经公开了雷帕霉素的免疫抑制作用。环孢菌素 A 和 FK-506 (其他的大环分子) 也表明是有效的免疫抑制剂，因而适用于预防移植排斥 [FASEB 3, 3411 (1989); FASEB 3, 5256 (1989); R. Y. Calne等人, Lancet 1183 (1978); 和US 5,100,899]。

雷帕霉素还表明适用于预防或治疗全身红斑狼疮 [US 5,078,999]、肺炎 [US 5,080,899]、胰岛素依赖性糖尿病 [Fifth Int. Conf. Inflamm. Res. Assoc. 121 (摘要) (1990)]、以及平滑肌细胞增殖和血管损伤后内膜增厚 [Morris, R. J. Heart Lung Transplant 11 (pt. 2): 197 (1992)]。

雷帕霉素的一和二酰化衍生物 (在 2 8 和 4 3 位酰化) 已表明适于用作抗真菌剂 (US 4,316,885)，并且可用于制备雷帕霉素的水溶性前药 (US 4,650,803)。近来，有关雷帕霉素的位置编码惯例已经改变；因此根据化学文摘的命名法，上述酯应该在 3 1 - 和 4 2 - 位。US 5,118,678公开了雷帕霉素的氨基甲酸酯适于用作免疫抑制剂、抗炎药、杀真菌剂和抗肿瘤剂。US 5,100,883公开了雷帕霉素的氟化酯。US 5,118,677公开了雷帕霉素的酰胺酯。US 5,130,307公开了雷帕霉素的氨基酯。US 5,117,203公开了雷帕霉素的磺酸酯和氨基磺酸酯。US 5,194,447公开了雷帕霉素的磺酰氨基甲酸酯。

US 5,100,899 (Calne) 公开了用雷帕霉素及其衍生物和前药抑制哺乳动物移植排斥的方法。所列出的与雷帕霉素一起使用的其他化疗剂是硫唑嘌呤、皮质类甾醇、环孢烯 (cyclosporen) (和环孢菌素

A) 以及 F K - 506, 或其任意结合。

目前用于抑制人同种移植物器官移植排斥的主要免疫抑制剂是环孢菌素 (Sandimmune®)。环孢菌素是由 11 个氨基酸组成的环多肽 Sandimmune® 的静脉注射制剂 (IV) 是无菌安瓿, 其中每 ml 含有 50mg 环孢菌素、650mg Cremophor® EL 和乙醇 Ph. Helv. (32.9% 体积) (在氮气氛下)。使用前将该混合物用 0.9% NaCl 注射液或 5% 葡萄糖注射液进一步稀释, 以使用药。(Physicians' Desk Reference, 45th ed., 1991, pp. 1962-64, Medical Economics Company, Inc.) 目前还在对大环内酯分子 F K 506 进行抑制人体同种移植物器官移植排斥的临床研究, F K 506 与雷帕霉素具有某些结构相似性。F K 506 是从津岛链霉菌 (*Streptomyces tsukubaensis*) 分离的, 并且已经描述于 1990 年 1 月 16 日授予 Okuhara 等人的 US 4,894,366 中。R. Venkataramanan 等人在 *Transplantation Proceedings*, 22, No.1, Suppl., 1 PP 52-56 (1990 年 2 月) 中报道, 以 F K 506 在聚氧乙基化蓖麻油 (HCO-60, 表面活性剂) 和乙醇中的溶液 10mg/ml 形式提供了 F K 506 的静脉注射制剂。该静脉制剂必需用盐水或葡萄糖稀释, 并以输注液的形式用药 1-2 小时。

Physicians' Desk Reference (45th ed., 1991, p. 2119, Medical Economics Company, Inc.) 列出了以 Sandimmune® 商品名出售的 25 mg 和 100mg 装量胶囊以及于 50 ml 瓶中的口服溶液形式的环孢菌素。25 mg 胶囊含有 25 mg 环孢菌素 (USP) 和最多 12.7% (体积) 的无水乙醇 (USP)。100mg 胶囊含有 100mg 环孢菌素 (USP) 和最多 12.7% (体积) 的无水乙醇 (USP)。口服胶囊中的非活性成分是玉米油、明胶、甘油、Labrafil M2125 CS (聚氧乙基化糖解甘

油酯)、红色氧化铁、山梨醇、二氧化钛和其他成分。口服溶液是于50 ml瓶中的市售产品,其中含有100mg环孢菌素(USP)和溶于橄榄油、Ph. Helv./Labrafil M 1944 CS(聚氧乙基化油酸甘油酯)赋形剂中的12.5%(体积)的Ph. Helv.乙醇,口服前必需用牛奶、巧克力奶或桔汁将其进一步稀释。

硫唑嘌呤(由Burroughs Wellcome Co.以商品名Imuran®出售, Research Triangle Park, N. C.)是另一种口服免疫抑制剂,它可以单独处方或与其他免疫抑制剂结合使用。Physicians' Desk Reference(45th ed., 1991, pp.785-787. Medical Economics Company, Inc.)列出了硫唑嘌呤(为6-[1-甲基-(4-硝基咪唑-5-基)硫基]嘌呤),它以刻痕片剂的形式口服,其中含有50 mg硫唑嘌呤以及非活性成分乳糖、硬脂酸镁、土豆淀粉、聚乙烯吡咯酮和硬脂酸。

设计药物释放方法以给患者施用可接受剂量的药物。对于口服制剂,极为需要提供符合此标准的剂型,并且它可以在临床或非临床状况下被有效在服用,优选自己服用。本发明涉及适用于口服雷帕霉素的制剂。已表明雷帕霉素具有体内免疫抑制、杀真菌和抗炎活性,以及抑制胸腺细胞增殖。因此,这些制剂适用于治疗白色念珠菌感染、炎症和移植排斥自体免疫疾病,包括狼疮、类风湿性关节炎、糖尿病和多种硬化等。

由于本发明公开的制剂含有雷帕霉素、其可药用盐或其结合,因此认为它们具有抗肿瘤、杀真菌和抗增殖活性。与此相同,本发明的制剂适用于治疗移植排斥,例如心、肾、肝、骨髓和皮肤移植;自体免疫疾病如狼疮、类风湿性关节炎、糖尿病、重症肌无力和各种硬化;

炎症如牛皮癣、皮炎、湿疹、皮脂溢、炎性肠疾病和眼色素层炎；实体瘤；真菌感染；和过度增生性血管疾病如再狭窄。因此本发明还提供了适用于需要免疫抑制的哺乳动物引发免疫抑制的制剂。所述引发包括给所述哺乳动物施用免疫抑制量的一种或多种本文所讨论的制剂。

已发现雷帕霉素具有极差的水溶性和油溶性，本发明制剂由含有有机溶剂和卵磷脂的雷帕霉素溶液组成。

通常，本发明制剂包括 a) 雷帕霉素、 b) 表面活性剂、 c) N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) 和 d) 卵磷脂或磷脂的结合，每100ml制剂中各成分的含量如下：

- a) 每100ml中含约0.01至约10.0克的雷帕霉素；
- b) 每100ml中含约0.1至约10.0ml的表面活性剂；
- c) 每100ml中含约0.1至约25ml的DMA；和
- d) 每100ml中含约65至约99.8ml的卵磷脂或磷脂溶液，所述溶液含有40%~60%卵磷脂或磷脂及适宜的溶剂。

本发明更优选的制剂包括具有下列范围物质的那些组合：

- a) 每100ml组合物中含约0.05至约5.0克的雷帕霉素；
- b) 每100ml组合物中含约0.5至约8.0ml的表面活性剂；
- c) 每100ml组合物中含约0.5至约20ml的DMA；和
- d) 每100ml组合物中含约72至约99.0ml在合适溶剂中的含40-60%卵磷脂或磷脂的卵磷脂或磷脂溶液。

本发明最优选的制剂包括具有下列范围浓度的那些制剂：

- a) 每100ml组合物中含约0.10至约1.0克的雷帕霉素；
- b) 每100ml组合物中含约1.0至约5.0ml的表面活性剂；
- c) 每100ml组合物中含约1.0至约10ml的DMA；和

d) 每 100ml 组合物中含约 85 至约 98ml 在合适溶剂中的含 40 ~ 60 % 卵磷脂或磷脂的卵磷脂或磷脂溶液。

在本发明药物组合物中的一个优选实例中，每 100ml 该组合物中含有：a) 2500mg 雷帕霉素在 N,N-二甲基乙酰胺中的 20ml 第一部分；b) 在卵磷脂中的 0.05g/ml 至 0.07g/ml 表面活性剂的第二部分，所述第二部分加到 20ml 的第一部分中得到 100ml 体积的组合物。

下面给出的实施例列出了许多适用于本发明制剂的溶剂。可替代使用的溶剂包括（但不限于）二甲基乙酰胺、乙醇、二甲基甲酰胺、叔丁醇和丙二醇。根据药物浓度，可以增加溶剂的量。或者可以根据药物浓度减少溶剂的量，并且如果药物溶解性允许，可以仅用卵磷脂作溶剂。

适用于本发明制剂的表面活性剂包括、但不限于：吐温 20（聚氧乙烯 20 脱水山梨醇一月桂酸酯），吐温 60，司盘 80[®] 脱水山梨醇油酸酯（ICI Americas 的产物，Wilmington, DE），Cremophor[®] 表面活性剂（由 BASF Corporation 生产，Parsippany, NJ）和吐温 80 [它在默克索引第 11 版（11th Edition，由 Merck & Co., Inc. 出版，Copyright 1989）第 1254 页中定义为脱水山梨醇单 9 - 十八烯酸酯聚（氧 - 1, 2 - 乙二基）衍生物、聚氧乙烯（20）脱水山梨醇一油酸酯，脱水山梨醇一油酸酯聚氧乙烯、Sorlate、Tween 80 及其他名称，以及表明为每摩尔山梨醇及山梨醇酐与大约 20 摩尔环氧乙烷共聚的山梨醇和其酐的油酸酯]。吐温 80 是本发明优选使用的表面活性剂。

许多卵磷脂和磷脂溶液可以用于本发明。卵磷脂是磷脂酰胆碱或与磷酸胆碱酯连接的各种硬脂酸、棕榈酸和油酸二甘油酯的混合物的通称。各种类型卵磷脂或卵磷脂来源的产物（如分离的磷脂）本身或其与各种溶剂的混合物均可用作上述制剂的最终成分。这些卵磷脂成分可以包括如 Alcolec[®] 卵磷脂（由 American Lecithin Company 生产，Danbury, CT）、Phosal 50 PG 丙二醇和卵磷脂、Phosal 50 MCT 磷脂

酰胆碱和介质键连的三甘油酯 (medium chained triglycerides) 以及 Phospholipan 90[®] 卵磷脂 (这些均由 Nattermann Phospholipid GMBH 生产, Colone, Germany)、Centrophil[®] 和 Centrophase[®] 卵磷脂 (由 Central Soya 生产, Fort Wayne, IN.)。优选用于本发明制剂的磷脂溶液至少为 50% 磷脂浓度。更优选用于本发明制剂的卵磷脂产物或溶液具有至少 50% 磷脂酰胆碱。还优选磷脂溶液包括磷脂的丙二醇溶液。

制剂所需的雷帕霉素剂量可以根据所表现的症状严重程度和具体接受治疗的患者而改变。本发明化合物计划的日口服剂量为 0.005~7.5 mg/kg, 优选 0.01~5.0 mg/kg 更优选 0.05~1.0 mg/kg。

一般用低于化合物最佳剂量的小剂量开始治疗。其后增加剂量至在所达到环境下最佳效果。准确剂量要由给药医生根据对各个患者治疗的经验来确定。通常, 最希望以达到有效结果而不导致伤害或有害副作用的浓度施用本发明制剂。

本发明制剂也可以采取通常使用的口服液体药物的方法施用。可以直接服用, 或将其分散于液体如水或汁中服用。该制剂还可以装入胶囊, 例如淀粉胶囊或软弹性明胶胶囊。还可以将雷帕霉素口服制剂以约 1 份制剂约 9 份水至约 1 份制剂约 499 份水的范围、通过混合至少约 60 秒钟将其分散至水中后服用。该分散可以采用在服药前混合约 1 小时。

当本发明制剂用作免疫抑制剂或抗炎剂时, 可以将其与一种或多种其他免疫调节剂联用。其他抗排斥化疗剂包括 (但不限于): 硫唑嘌呤, 皮质类固醇如强地松和甲强龙, 环磷酰胺, 环孢菌素 A, FK-506, OKT-3 和 ATG。通过将一种或多种本发明制剂与其他引发免疫

抑制或治疗炎性疾病的药物或药剂结合，以达到所需效果，可以需要较少量的各种药剂；这种结合治疗的基础是由Stepkowski建立的，其结果表明亚治疗剂量的雷帕霉素和环孢菌素A的结合使用明显延长了心脏同种移植物的存活时间。[Transplantation Proc. 23: 507 (1991)]。

还应理解，本发明配方可以与其他常规口服制剂使用的成分一起使用，这些成分的实例是（但不限于）：增味剂、着色剂、辅剂、杀真菌剂、抗菌药等。

下列非限制性实施例和比较例用于说明本发明更优选实施方案的效果。

实施例

实施例 1

下列实施例 1 表明了具有 50 mg/kg 雷帕霉素浓度的口服雷帕霉素制剂。

A. 配方

成分	量
雷帕霉素 @ 100%	最多 5g
吐温 80, NF	5.0ml 或 5.4g
N, N - 二甲基乙酰胺	20.0ml 或 18.7g
Phosal 50 PG*	加至 100ml 或 99.6g

* Nattermann 牌卵磷脂和丙二醇

制造方法：

1. 称取雷帕霉素至合适的容器中；
2. 向第 1 步的容器中加入 N, N - 二甲基乙酰胺，混合至溶解；

3. 向第2步的容器中加入吐温 80, 混合至均匀;
4. 用Phosal 50 PG[®] 卵磷脂和丙二醇调至最终体积;
5. 混合至均匀。

以 50 mg/kg 雷帕霉素的剂量给下列 A 和 B 两只 Cynomolgus 猴服用上述制剂, 然后在用药后指定的时间测量血清药物浓度, 结果如下:

口服 50mg/kg 的雷帕霉素猴血清中雷帕霉素浓度

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

BDL = 低于检测限 (检测限 ~ 或等于 0.006 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。

实施例 2

下列实施例 2 提供了具有 125mg/ml 雷帕霉素浓度的口服制剂及其制备方法。所给出的第一组成分和方法表明了口服雷帕霉素浓缩物的制备。所给出的第二组成分和方法表明了雷帕霉素浓缩物可以使用的稀释剂。

在 DMA 中的 125mg/ml 口服雷帕霉素浓缩物

配方：

成分	量
雷帕霉素 @ 100%	12.5g
二甲基乙酰胺 (DMA)	加至100ml

方法：

1. 称取12.5g雷帕霉素至一合适的标定容器中；
2. 加适量DMA至100ml；
3. 混合至形成澄清溶液；
4. 将雷帕霉素浓缩物贮存于全玻璃容器中或用表面包有特氟隆的盖子塞住的石英玻璃瓶中。

下列1号稀释剂用于上述口服雷帕霉素配方（25 mg/ml雷帕霉素），该稀释剂如下：

口服雷帕霉素1号稀释剂**配方：**

成分	量
吐温 80	6.69g
Centrophil W ¹	加至100ml

¹Central Soya版卵磷脂**方法：**

1. 向合适容器中加入6.69g 吐温 80；
2. 用适量Centrophil W[®] 卵磷脂加至100ml；
3. 混合至均化；
4. 口服雷帕霉素稀释剂可以在室温贮存于全玻璃容器中或用表面包有特氟隆的盖子塞住的石英玻璃瓶中。

2.5 mg/ml 的口服雷帕霉素

配方：

成分	量
雷帕霉素口服浓缩物	
@ 125mg/ml	2.0 ml
口服雷帕霉素稀释剂	加到100ml

方法：

1. 将 2.0 ml 雷帕霉素口服浓缩物置于一容器中；
2. 加适量口服雷帕霉素的稀释剂至 100ml；
3. 混合至均匀；
4. 将上述雷帕霉素制剂贮存于全玻璃容器中或表面包有特氟隆的盖子塞住的石英玻璃瓶中。

以 5.0 mg/kg 的雷帕霉素剂量给下列 A - D 四只 *Cynomolgus* 猴服用上述制剂，然后在给药后指定的时间测量血清药物浓度，结果如下：

口服 50mg/kg 的猴子的血清雷帕霉素浓度

时 间	雷帕霉素浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)			
	A	B	C	D
0	BDL	BDL	BDL	BDL
1 小时	0.008	0.786	0.078	0.053
2 小时	0.020	0.129	0.066	0.013
3 小时	0.026	0.077	0.101	0.022

4 小时	0.104	0.036	>0.200	0.057
6 小时	QNS	0.029	>0.200	0.117
9 小时	0.113	0.012	>0.200	0.031
1 2 小时	0.022	0.005	0.050	0.005

QNS = 不足量

BDL = 低于检测限 (检测限 ~ 或等于 $0.006 \mu\text{g}/\text{ml}$)。

比较例

比较例 1

提供用于雷帕霉素的下列常规制剂方法，以便于与本发明比较。使用下列成分和 2 号稀释剂制备方法制备比较口服制剂 ($50\text{mg}/\text{ml}$ 雷帕霉素口服悬浮液) 的稀释剂，如下：

雷帕霉素悬浮液的稀释剂

成分	量
吐温 80, NF	5.0ml
0.5M柠檬酸 (pH4)	加至100ml

制备方法：

1. 制备0.5M柠檬酸溶液；
2. 用50% (w/w) NaOH调节第 1 步所得溶液的pH；
3. 将吐温 80置于合适的容器中；
4. 加适量的第 2 步溶液至100ml；
5. 混合至均匀。

5 0 mg / ml雷帕霉素的口服悬浮液

成分	量
微粒化雷帕霉素 @ 100%	最多5.0g
口服雷帕霉素悬浮液的稀释剂	加至100ml

制备方法：

1. 称取雷帕霉素至合适的容器中；
2. 加适量雷帕霉素稀释剂；
3. 混合至均匀。

以 50 mg/kg 的雷帕霉素剂量给下列 A ~ C 三只 *Cynomolgus* 猴服用上述制剂，然后在给药后指定的时间测量血清药物浓度，结果如下：

口服 50 mg/ml 的雷帕霉素悬浮液猴血清中雷帕霉素的浓度

时 间	雷帕霉素浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
	A	B	C
0	BDL	BDL	BDL
1 小时	BDL	BDL	BDL
2 小时	BDL	BDL	BDL
3 小时	BDL	BDL	BDL
4 小时	BDL	BDL	BDL
6 小时	BDL	BDL	BDL
9 小时	BDL	BDL	BDL
12 小时	BDL	BDL	BDL

BDL = 低于检测限 (检测限 ~ 或等于 $0.006 \mu\text{g}/\text{ml}$)。

比较例 2

下列成分和方法步骤表明了形成口服雷帕霉素溶液所用的另一种常规制备方法，它用于与本发明比较。

50 mg/ml 雷帕霉素口服溶液

配方：

成分	量
雷帕霉素 @ 100%	5.0g
二甲基乙酰胺	10.0g
无水乙醇	10.0g
Miglyol 812	加至100ml

方法：

1. 将雷帕霉素置于合适容器中；
2. 将二甲基乙酰胺和乙醇加至第 1 步的容器中，并混合至形成溶液；
3. 加入适量 Miglycol 812，并混合至均匀；
4. (可替代步骤) 用 0.2 微米特氟隆滤膜过滤样品。

以 50 mg/kg 的雷帕霉素剂量给下列 A ~ C 三只 Cynomolgus 猴服用上述制剂，然后在给药后指定的时间测量血清药物浓度，结果如下：

口服 50mg/ml 雷帕霉素口服溶液的猴血清中雷帕霉素的浓度			
雷帕霉素浓度 ($\mu\text{g/ml}$)			
猴子编号			
时 间	A	B	C
0	BDL	BDL	BDL

1 小时	BDL	BDL	BDL
2 小时	BDL	BDL	BDL
3 小时	BDL	BDL	BDL
4 小时	BDL	BDL	BDL
6 小时	BDL	BDL	BDL
9 小时	BDL	BDL	BDL
1 2 小时	BDL	BDL	BDL

BDL = 低于检测限 (检测限 ~ 或等于 $0.006 \mu\text{g}/\text{ml}$)。

比较例 3

50 mg/ml 雷帕霉素口服乳液

配方：

成分	量
雷帕霉素 @ 100%	5.0g
二甲基乙酰胺	10ml
橄榄油	加至100ml

方法：

1. 将雷帕霉素置于合适的容器中；
2. 向步骤 1 的容器中加入二甲基乙酰胺，并混合至澄清；
3. 加适量橄榄油，并混合至均匀。

以 $50 \text{ mg}/\text{kg}$ 的雷帕霉素剂量给下列三只 *Cynomolgus* 猴服用上述制剂，然后在给药后的指定时间测量血清药物浓度，结果如下：

口服50mg/ml雷帕霉素口服乳
液的猴血清中雷帕霉素的浓度

雷帕霉素浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

时 间	A	B	C
0	BDL	BDL	BDL
20分钟	BDL	BDL	BDL
40分钟	BDL	BDL	BDL
80分钟	BDL	BDL	BDL
3小时	BDL	BDL	BDL
6小时	BDL	0.110*	BDL
12小时	BDL	BDL	BDL
24小时	BDL	BDL	BDL

BDL = 低于检测限 (检测限 ~ 或等于 $0.006 \mu\text{g}/\text{ml}$)。

* 从实验室得到的测定结果呈现异常。