[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 38/13
A61K 9/00
A61P 27/02

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 95194078.3

[45] 授权公告日 2005 年 11 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1229136C

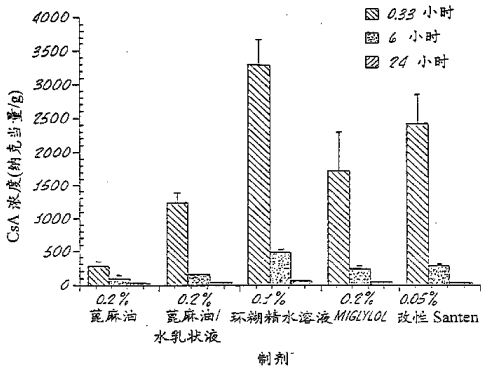
[22] 申请日 1995.5.17 [21] 申请号 95194078.3
[30] 优先权
[32] 1994. 5.17 [33] US [31] 08/243,279
[86] 国际申请 PCT/US1995/006302 1995.5.17
[87] 国际公布 WO1995/031211 英 1995.11.23
[85] 进入国家阶段日期 1997.1.10
[71] 专利权人 阿勒根公司
地址 美国加尼福尼亚州
[72] 发明人 S·-L·丁 W·L·田
O·奥列尼克
审查员 陆 纯
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 谭明胜

权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图 2 页

[54] 发明名称 供局部施用于眼组织的泪腺特异性乳状液

[57] 摘要

公开了一种无刺激性乳状液形式的药物组合物，其中包括至少一种环孢菌素和与之混合的高级脂肪酸甘油酯及多乙氧基醚 80。 更具体地说，环孢菌素可以是环孢菌素 A，高级脂肪酸甘油酯可以是蓖麻油。 已发现该组合物舒适度高而刺激性小，适合将药物输送到敏感部位，例如眼组织，同时在泪腺中的吸收提高。 此外，该组合物在高达 9 个月内稳定，不发生环孢菌素结晶。



ISSN1008-4274

1、一种适合滴注到眼内的药物组合物，该药物组合物含有由至少一种环孢菌素、多乙氧基醚80、Pemulen®、甘油、水和其数量能增加泪腺吸收的蓖麻油形成的无刺激性的水包油型乳状液，其中环孢菌素的含量为0.05－0.40％重量，蓖麻油为0.625-5.00％重量，蓖麻油与多乙氧基醚80的重量比为 0.5-12.5，Pemulen®为0.05％重量，甘油为2.20％重量。

2、权利要求1的药物组合物，其中的环孢菌素包含环孢菌素A。

3、权利要求2的药物组合物，其中的环孢菌素的含量为0.20－0.40％重量。

4、权利要求2的药物组合物，其中还在水中含有稳定乳状液数量的Pemulen®，该组合物适合局部施用于眼中。

5、权利要求4的药物组合物，其中环孢菌素的含量为0.20％重量，蓖麻油为1.25％重量，Pemulen®为0.05％重量。

6. 权利要求1的药物组合物，其中多乙氧基醚80的浓度是1.0％重量。

供局部施用于眼组织的泪腺特异性乳状液

本申请是1994年5月17日提交待审的美国专利申请SN 08/243,279的部分继续申请。

本申请一般地说涉及新的药物组合物，组合物中掺加了在水中溶解性差的化学药品，更具体地说，本发明涉及一种新的眼用乳剂，其中含有环孢菌素和与之混合的蓖麻油及多乙氧基醚 80，乳剂的舒适度高且刺激性小。

环孢菌素是具有已知免疫抑制活性的一族非极性的环状低聚肽。此外，如美国专利 4,839,342 所述，已发现环孢菌素在治疗患有免疫调节的干性角膜结膜炎(KCS 或干眼病)患者的这一病症方面有效。

如上所述，环孢菌素包括一族环状低聚肽，其主要组分是环孢菌素 A($C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$)，该组分已经和其它几个次要的代谢产物环孢菌素 B 至 I 一起被鉴别出来。此外还已制备出许多合成的类似物。

一般说来，市售的环孢菌素可能含有几种个别的环孢菌素的混合物，它们全都拥有一个由 11 个氨基酸残基组成的环状肽结构，总分子量约为 1200，但是某些氨基酸具有不同的取代基或构型。

应该理解，在本说明书始终使用“环孢菌素”一词，用以指明本发明组合物中的环孢菌素组分。

但是，这一特定的称呼是用来包括环孢菌素族的所有各个成员以及两种或多种个别的环孢菌素的混合物在内，无论是天然的或是合成的。

如上所述，环孢菌素的活性是作为免疫抑制剂起作用，并且有增强或恢复泪腺流泪的作用。

如果能提高环孢菌素在泪腺中的吸收，则可以增强这一活性。本发明提供了一种在泪腺及其它眼表面组织中产生最佳环孢菌素 A 浓度的制剂的方法。

遗憾的是，环孢菌素在水中的溶解度极低，而且如美国专利 5,051,402 中所说明的，制备含有溶在水介质中的环孢菌素的药物组合物，被看作是不仅很难，而且实际上是不可能的。

根据报道，环孢菌素在水中的溶解度对于环孢菌素 A 是在约 20μg/ml 至 30μg/ml 之间。因此，至今所制得的掺加环孢菌素的制剂均

为含乙醇的油质溶液．但是，这些制剂的生物利用率局限于口服制剂，据信这是由于环孢菌素在与水(例如在患者的口中或眼中)接触后立即以固体的形式分离。

在环孢菌素的注射制剂的情形，在静脉内用药之前必须先用生理盐水将其稀释，但这很可能造成环孢菌素沉淀，因此可以认为不适合静脉用药。

曾经使用表面活性剂(例如聚氧乙烯化的蓖麻油)作为注射制剂的增溶剂，以便防止环孢菌素分离。但是这也可能造成安全问题(见美国专利 5,051,402)。

如果环孢菌素能够有效地给药，则其实际效率将会大大提高，例如，环孢菌素在治疗贝切特综合症的眼部症状方面的效力。但是，如果以口服方式来治疗这些病症，则由于全身循环伴随的副作用可能会产生有害的反应，例如多毛症或肾机能障碍。

另一方面，如果将含有环孢菌素的油质制剂直接施用到眼上，则可能产生刺激作用或者可见视野混浊．这一点再加上配制环孢菌素的困难限制了它在制剂中的应用，而这些制剂在角膜移植术期间和治疗疱疹性角膜炎及春季结膜炎中应该是有用的。

在此以前，正如美国专利 5,051,402 一样，曾经试图在水基溶剂体系中溶解足够的环孢菌素，以便达到对于治疗有效的浓度。重要的是，这种溶剂体系不含任何表面活性剂，例如聚氧乙烯化的蓖麻油。

从概念上讲，将环孢菌素溶在水基溶剂中的目的是使它能与体液接触，而体液只对水基溶剂体系起稀释作用，这就有希望避免环孢菌素在与体液中的水份接触时立即沉淀。

为了直接用于眼内，曾经将环孢菌素与许多种可药用的赋形剂一起配制，例如动物油、植物油、合适的有机或水基溶剂、人工眼泪溶液、天然或合成的聚合物或合适的膜。

可以单独或组合使用的这些可药用的赋形剂的具体实例包括橄榄油，花生油，蓖麻油，矿物油，凡士林，二甲基亚砜，Chremophor，脂质体或类脂质体产品，或者硅氧烷流体。

总之，为了制备出药物组合物，使其中含有溶在水介质中或配成油质溶液形式的环孢菌素，已作出了很大努力。但正如尚无商业产品问世所表明的，至今仍未得到成功的制剂。

如上所述，已报道过环孢菌素在含有诸如橄榄油、花生油和/或蓖麻油等高级脂肪酸甘油酯的油质制剂中有一定的溶解度。这些制剂在施用到眼中时常常产生不舒服的感觉，这是因为上述油类的特性是有刺激作用或粘稠，参见 GB-A-2 228 198 和 WO-A-8 901 772 。

这些制剂的另一个缺点是它们含有高浓度的油，而油会加重某些眼表面疾病，例如由环孢菌素所指示的干眼病。因此，这些油质制剂可能不适合临床使用。另外，由于环孢菌素容易发生构型变化和结晶析出，这些制剂常常是物理上不稳定的。在含有玉米油或中链甘油三酯的制剂中已注意到晶化问题。最后，这些制剂中的环孢菌素的热力学活性(饱和度)常常很低，从而使生物利用率差。另外，如 WO-A-8 901 772 中所述，尽管化学结构看起来相似，但在诸如橄榄油和玉米油等载体中的环孢菌素之间，舒适感和副作用存在显著差别(P10Ln1-6)。

通过减少油含量和将油相分散到水中形成乳状液，有可能减轻与不适感和症状加重有关的问题。但是，配制眼用乳剂并非易事，因为乳剂体系中一类必不可少的组分是乳化剂，而大多数乳化剂都对眼有很强的刺激性。

本发明涉及一种乳状液体系，它使用高级脂肪酸甘油酯，但是与多乙氧基醚 80 一起使用，从而形成舒适度高和刺激性小的乳状液，适合将药物传送到诸如眼组织等敏感部位。另外，本发明还提供了一种用来使环孢菌素在泪腺中选择性吸收的药物组合物和方法。也就是说，对于组合物在眼内的指定滴注量，本发明的制剂与此前使用的制剂相比，在泪腺内的吸收量更大。

发明概述

根据本发明，一种舒适度高和刺激性小的无刺激性药物组合物适合传送到例如眼组织等敏感部位，该组合物中含有环孢菌素和与之混合的乳化数量的高级脂肪酸甘油酯及多乙氧基醚 80 。更具体地说，组合物中可以含环孢菌素 A，高级脂肪酸甘油酯可以包括蓖麻油。

蓖麻油与多乙氧基醚 80 的重量比优选为约 0.3 - 约 30，环孢菌素与蓖麻油的重量比优选为 0.16 以下。更优选的是，蓖麻油与多乙氧基醚 80 的重量比为 0.5 - 12.5，环孢菌素与蓖麻油的重量比为 0.12 - 0.02 。

当把环孢菌素根据本发明溶于油相中时，乳状液在长期贮存中是物

理上稳定的。在室温下9个月后未观察到环孢菌素结晶。另外，环孢菌素乳剂的配制方式使得药物有相当高的热力学活性，但没有结晶问题。

重要的是，本发明的组合物提高了环孢菌素在眼睛泪腺内的吸收。这样，环孢菌素在恢复泪腺流泪方面的活性得到增强。也就是说，因为有更大数量的环孢菌素被吸收到泪腺中，所以与先前能作到的相比，有更多的环孢菌素在引起泪腺流泪方面起作用。

附图简介

通过以下参照附图所作的说明，可以更好地了解本发明的优越性和特点，在附图中：

图 1 是各种制剂单次局部滴注到兔眼中后，环孢菌素 A 结膜浓度的条形图；

图 2 是各种制剂单次局部滴注到兔眼中后，环孢菌素 A 角膜浓度的条形图；

图 3 是各种制剂单次局部滴注到兔眼中后，环孢菌素 A 睫状体浓度的条形图；

图 4 是各种制剂单次局部滴注到兔眼中后，环孢菌素 A 泪腺浓度的条形图。

发明详述

如上所述，市售的环孢菌素是一种混合物，其中主要成分是环孢菌素 A，还有相当数量含量较少的其它环孢菌素，例如环孢菌素 B 至 I。但是、正如前面还指出的，本发明既适合于纯的环孢菌素，也适用于各个环孢菌素的混合物。

本发明赖以建立的发现与高级脂肪酸甘油酯和一种乳化剂及分散剂多乙氧基醚 80 的组合有关。这些组分的选择是无法根据传统见解来预测的。

例如，虽然众所周知环孢菌素可以与蓖麻油结合使用，但是这种组合物对于例如眼睛等敏感部位有刺激性。因此，本领域的传统见解是排除其中使用高级脂肪酸酯(如蓖麻油)和环孢菌素的制剂。

换言之，无法推断乳化剂和分散剂(例如多乙氧基醚 80)的使用会减小使用蓖麻油的乳状液的刺激作用。还没有聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯(吐温)与蓖麻油组合使用的实例，它们与环孢菌素混合时，形成一种舒适度高和刺激性低的乳状液，适合将药物传送到例如眼组织等敏感部位。

本发明实现了环孢菌素的稳定的溶液状态。这种稳定的溶液状态是

本发明与常规油质体系不同的另一重要性能特征。环孢菌素以容易从它最初完全溶于其中的常规油质体系中沉淀出来而出名。

根据本发明，乳状液可以用交联的聚丙烯酸酯系列(例如卡波姆和Pemulen®)的一种或多种聚电解质来进一步稳定。

Pemulen®是一种高分子乳化剂， CTFA(化妆品、润肤剂及香料协会)名称为丙烯酸酯/C10-30丙烯酸烷基酯交联聚合物，在 USP XXII/NF XVII 中记叙在“卡波姆 1342”专题内。

另外，乳状液的渗透压力必要时可以用甘油、甘露醇或山梨醇进一步调节。乳状液的 pH 可以按常规方式用氢氧化钠调节到接近生理 pH 的水平，虽然缓冲剂并非必须，但合适的缓冲剂包括磷酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐和硼酸盐。

本发明的优选的药物包括环孢菌素，但是在水中溶解度差的其它化学药品，例如消炎痛和甾类化合物，如雄激素、强的松龙、强的松龙醋酸酯、氟甲脱氧泼尼松龙和地塞米松，也可以与蓖麻油和多乙氧基醚 80 一起乳化，形成具有类似的低刺激性的组合物。

以下实施例进一步说明了本发明，其中所有的份数和百分数均指重量。实施例中使用的环孢菌素为山道士公司产品。

实施例 1

	A	B	C	D	E
环孢菌素 A	0.40%	0.20%	0.20%	0.10%	0.05%
蓖麻油	5.00%	5.00%	2.50%	1.25%	0.625%
多乙氧基醚 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
Pemulen®	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%
甘油	2.20%	2.20%	2.20%	2.20%	2.20%
NaOH	适量	适量	适量	适量	适量
纯化水	适量	适量	适量	适量	适量
pH	7.2-7.6	7.2-7.6	7.2-7.6	7.2-7.6	7.2-7.6

实施例 2

	A	B	C	D
蓖麻油	5.00%	2.50%	1.25%	0.625%
多乙氧基醚 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
Pemulen®	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%
甘油	2.20%	2.20%	2.20%	2.20%
NaOH	适量	适量	适量	适量
纯化水	适量	适量	适量	适量
pH	7.2-7.6	7.2-7.6	7.2-7.6	7.2-7.6

实施例 3

	A
蓖麻油	2.50%
多乙氧基醚 80	0.75%
卡波姆 1382	0.05%
甘油	2.20%
NaOH	适量
纯化水	适量
pH	7.2-7.6

实施例 4

	A
蓖麻油	5.00%
多乙氧基醚 80	0.75%
卡波姆 981	0.05%
甘油	2.20%
NaOH	适量
纯化水	适量
pH	7.2-7.6

制备实施例 1 - 4 中列出的制剂，用于治疗干性角膜结膜炎(干眼病)症状，利用不含活性组分环孢菌素的实施例 2、3 和 4 测定被乳化组分的毒性。

将实施例 1 - 4 中的制剂施用于兔眼 7 天，每天 8 次，发现只在兔眼中造成轻微至中等的不适感和轻微充血。裂隙灯检查表明表明组织中

无变化。此外，上述实施例 1A - 1D 中列出的含环孢菌素的蓖麻油乳状液还试验了在兔中的眼部生物利用率，并且在用药后在所关心的组织内发现了治疗浓度的环孢菌素。这证实了眼用输药体系中的环孢菌素可以象美国专利 4,839,342 中所提到的用于治疗干眼病。

另外，在含环孢菌素的制剂(实施例 1A - 1D)和不含环孢菌素的制剂(实施例 2 - 4)之间未发现毒性有差别。

实施例 1 - 4 中列出的制剂在长期贮存时是物理上稳定的。就制剂 1A - 1D 而言，室温下放置 9 个月后未发现环孢菌素结晶。

另外，其它的高级脂肪酸甘油酯例如橄榄油、花生油等，也可以和多乙氧基醚 80 一起使用，在生物毒性方面结果相似。

以下实施例证实了本发明组合物在增大环孢菌素 A 于泪腺中的吸收方面的作用。

材料

[Mebmt-^{3}H] - 环孢菌素 A(批号 # TRQ 6553)为 Amersham International 公司(Buckinghamshire，英国)产品，放射化学纯度 - 98 %(反相 HPLC 鉴定)，比放射性 2.6 Ci/mmol (2.16 mCi/mg)。^{3}H 标记原子如星标所示处于代谢稳定的位置。放射性标记的 CsA 以乙醇溶液(1mCi/ml)的形式供应。此项研究中所述步骤里使用的所有有机溶剂均为“ HPLC 级”。所有其它的化学药品和试剂，除非另外指明，均为分析级。

所试验的 6 种制剂的成分列在表 A 中。

表 A

组分	蓖麻油	蓖麻油/水乳状液	α-环糊精水溶液	miglyol 油/水乳状液	聚乙二醇 40	聚乙二醇 40 与依地酸盐
环孢菌素 A	0.20	0.20	0.10	0.20	0.05	0.05
环糊精			14			
蓖麻油	99.8	1.25				
Miglyol 油				20		
普郎尼克 L121+P123				0.75		
多乙氧基醚 80		1.00				
甘油		2.20		2.20		
Pemulen® TR-2		0.05				
卡波姆 981				0.05		
聚氧乙烯(40)硬脂酸酯(mg)					20	20
羟丙基甲基纤维素					0.3	0.3
丁基化的羟基甲苯					0.001	0.001
乙醇(9200 标准酒精度)						0.1
氯化钠					0.73	0.73
磷酸二氢钠					0.2	0.2
依地酸二钠盐						0.1
水		适量	适量	适量	适量	适量
批量大小	1 克	5 克	1 克	5 克	1 克	1 克

配制放射性标记的制剂以便保证放射性在整个介质中均匀分布。放射性标记的药物制剂中预期的放射性浓度为 1 - 2mCi/ml。放射性标记的环孢菌素 A(CsA)的预期比放射性为 0.5 - 2mCi/ml。所有的试验品均在环境温度下贮存。

试验药物制剂的分析

试验制剂分一式三份用 HPLC 进行分析，以便在用药前确定 CsA 的浓度和投配 CsA 溶液的放射化学纯度(>93%)。试验试剂的放射性浓度用液体闪烁计数法(LSC)定量测定。

色谱条件

泵: Beckman 126 型(Beckman Instruments, San

	Ramon, CA)
流动相:	乙腈: 0.03% H_3PO_4 在水中, pH3 (65:35, v/v)
流速:	1.0ml/分
柱:	Supercosil C8, 7.5cm × 4.6mm, 3μm (Supelco, Bellefonte, PA), Superguard LC-8 (Supelco), 柱加热器(Bio-rad , Richmond, CA) 60-70 ℃
注射器:	WISP 712B (Waters Associates , Milford , MA)
^{14}C 检测器:	Radio Isotope 171 检测器(Beckman Instruments)
闪烁体:	Ready Flow III (Beckman Instruments), 流速 ~ 4ml/分
紫外检测器:	166 型(Beckman Instruments), 202 nm
数据处理器:	Beckman Gold 系统(Beckman Instruments)
运行时间:	15 分钟
保留时间:	6 分钟(环孢菌素 A)

动物

雌性新西兰白兔在试验前至少 5 天得到并检疫。动物安置在可控温控湿的房间内。食物和自来水可自由获取。由兔群中选择 58 只兔子(2-3kg)以减小偏差。用耳标将它们逐个标记，看起来都是健康的。

用药

将动物分成 6 组，每组 9 只兔；各组用 6 种 CsA 制剂之一处理。在用药时将每只兔的下眼睑柔和地拉开，在每只眼的下部结膜穹隆处施用 35μl 制剂。用药后用手将上下眼睑闭紧约 5 秒钟然后松开。目测观察动物的任何流泪或眼睛不适现象。

取样

对于每一组均在用药后 20 分、6 小时和 24 小时收集组织。每个时刻使用 3 只兔子(6 只眼)。在特定的取样时间，通过耳缘静脉注射 0.5 ~ 1ml Eutha-b (Western Supply Co.，阿卡狄亚，加利福尼亚)对动物施行无痛致死术。然后用生理盐水冲洗每只眼。用 0.5ml 的结核菌素注射器吸掉眼房水(~ 200μl)。剖切眼眶泪腺(~400mg)、上下球结膜(各约 50mg)、角膜(~50mg)和虹膜睫状体(~50mg)。将剖切下的组织吸干并称重。由四个未经处理的动物的双眼收集眼组织和眼房水作为空白样品。

放射性分析

用液体闪烁计数法(LSC)将一份眼房水(50 - 175μl)在 10ml Ready-Solv HP 中直接计数。将组织样和血样称量到燃烧锥筒中，然后在 307 型 Packard Tissue Oxuduzer (Packard Co., Downers Grove, Illinois)中燃烧。在组织样燃烧后，^3H_2O 被捕集到 Monophase-S 溶液(Packard 公司)中，样品的放射性在 Backman 1801 型或 3801 型闪烁计数器(Beckman Instruments, San Ramon, 加利福尼亚)中用液体闪烁计数法测定。

数据分析

使用 Excel 软件(4.0 版本，微软公司， Redmond, 华盛顿)进行数据分析。组织样中的总放射性浓度用 dpm/g(衰变/分·克)或 dpm/ml 表示，并利用投药制剂的比放射性转化成纳克当量 CsA/g 或 CsA/ml 。根据标准方法计算平均值、标准偏差(SD)或标准平均偏差(SEM)。只有 dpm 大于背景 b(b=空白)的两倍的放射性水平才被认为是有意义的数值。

用单因子方差分析法对各制剂在各种时间的组织内药物浓度进行比较。所有的统计比较均用 StatView®(版本 1.03, Abacus Concepts 公司， Berkeley, 加利福尼亚)进行。使用 Fisher 和 Scheffe F 试验在 95 % 的级别(α=0.05)上确定各制剂间的有效差别。排除任何异常数据的剔除标准以标准异常值试验为根据。任何一组数据中剔除的异常值不超过 1 个。

结果和讨论

在单次局部施用各种制剂后的 20 分钟、 6 小时和 24 小时的眼组织中放射性浓度示于图 1 至图 4 。一般地说，象先前的单剂量研究(2,3)所报道的一样，在最早的时间(20 分钟)眼组织内的浓度最大。对于每种制剂来说，结膜和角膜内的放射性浓度最高。眼房水和虹膜睫状体中浓度较低表明 CsA 的眼内吸收低，这与 CsA 的低的角膜渗透率 - 1.0×10^{-6} cm/sec 相一致(6)。角膜的放射性浓度的衰减比结膜、泪腺及眼房水要慢。观察到的血液放射性浓度(<3 纳克当量/ml)比人类口服用药后观察到的血浆 CsA 浓度 80 - 250 纳克/毫升(1)低得多。

CsA 角膜及结膜渗透性对制剂的依赖关系可根据制剂中的 CsA 浓度和 CsA 由制剂向泪液膜中的释放速度来解释。水基制剂显示出更容易释放出 CsA 穿过表面组织上皮扩散。 0.2 % 的纯蓖麻油是配制成低于 CsA 的溶解度，因此释放速度会由于小于最大的 CsA 热力学活性而受

阻(5).

眼表面组织中含有的CsA剂量分数比其它组织中高,用它来区别水基制剂、乳剂和纯的蓖麻油制剂。聚乙二醇40制剂比乳剂和纯蓖麻油产生更高的眼表面组织浓度。乳剂在将CsA输送到所关心的组织、泪腺、角膜和结膜中也有效。蓖麻油乳剂造成的泪腺浓度比改性的Santen和Miglyol乳剂要高。纯蓖麻油所显示的表面眼组织中浓度最低。显然,影响CsA渗透到泪腺和表面组织中的因素不同。

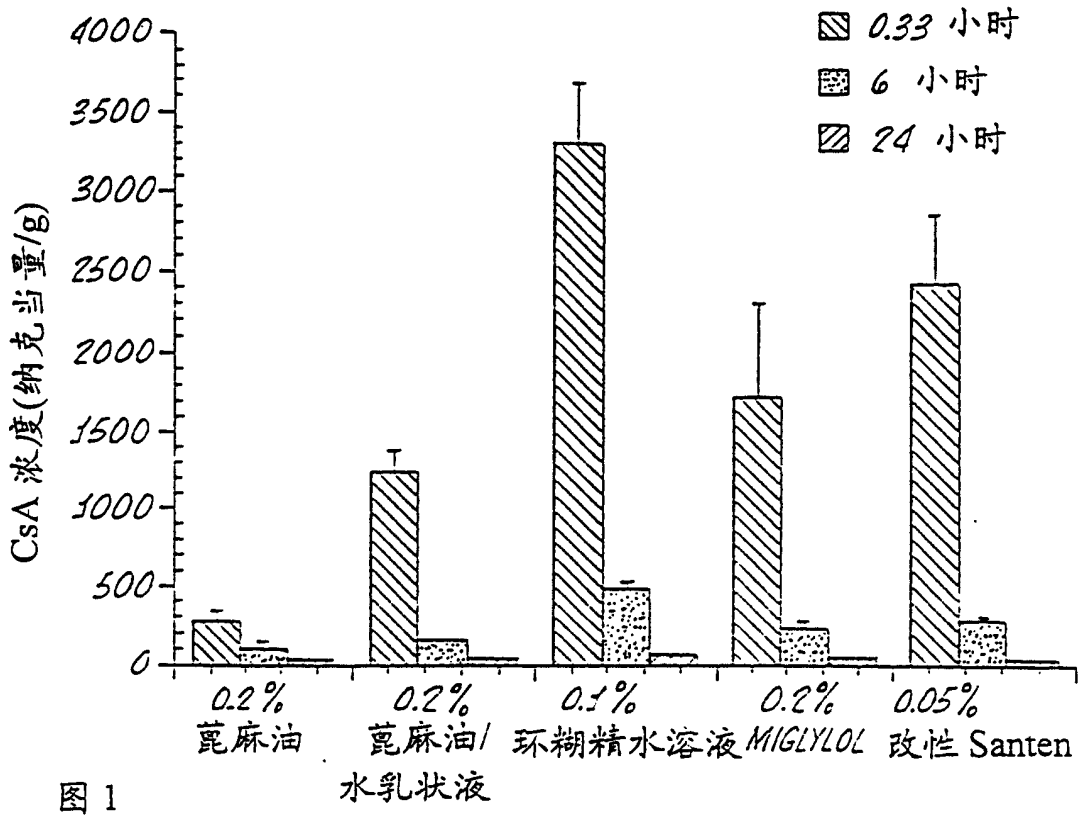

0.33 小时
6 小时
24 小时
CsA 浓度(纳克当量/g)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0.2%
蓖麻油
0.2%
蓖麻油/
水乳状液
0.1%
环糊精水溶液
0.2%
MIGLYLOL
0.05%
改性 Santen
制剂

图 1

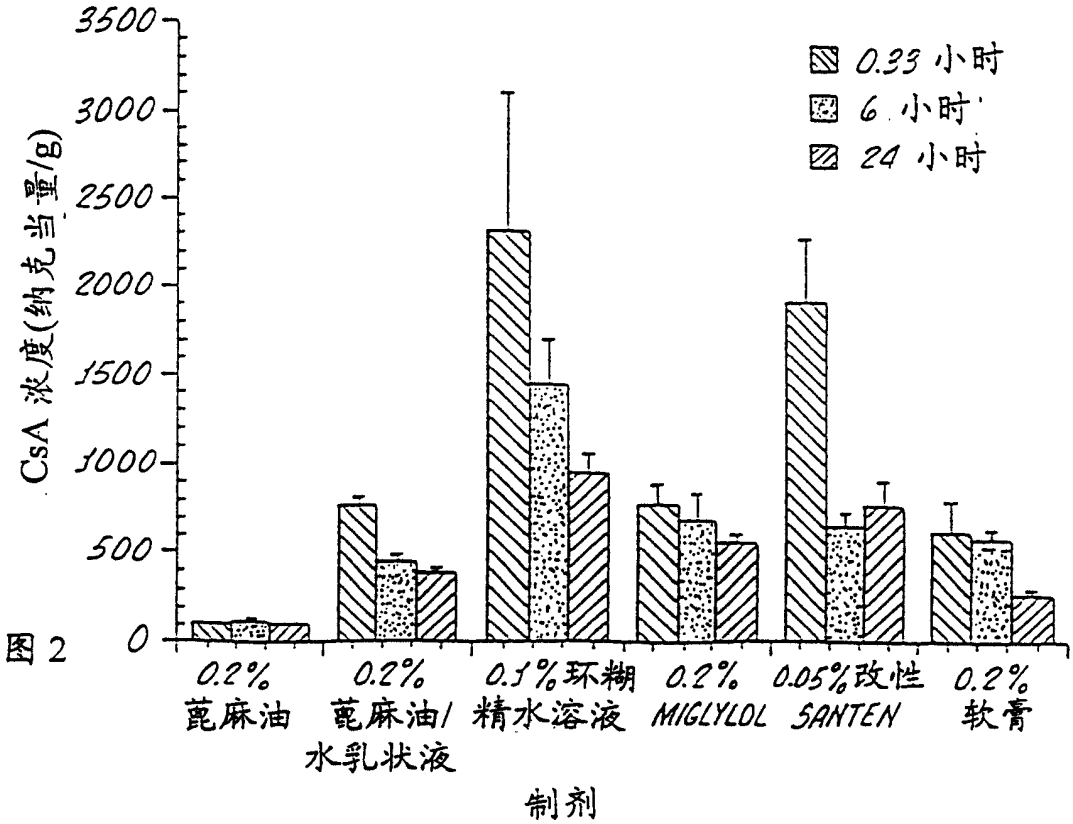

0.33 小时
6 小时
24 小时
CsA 浓度(纳克当量/g)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0.2%
蓖麻油
0.2%
蓖麻油/
水乳状液
0.1%环糊
精水溶液
0.2%
MIGLYLOL
0.05%改性
SANTEN
0.2%
软膏
制剂

图 2

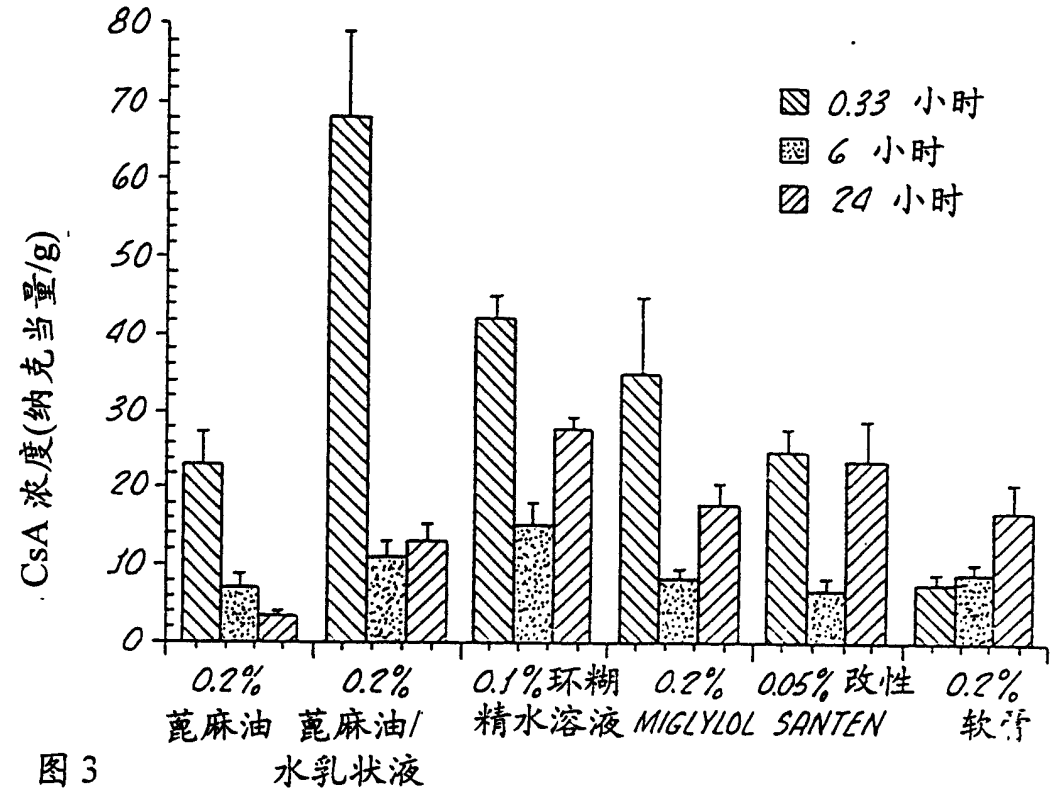

80
70
60
50
40
30
20
10
0
CsA 浓度(纳克当量/g)
0.33 小时
6 小时
24 小时
0.2% 蓖麻油
0.2% 蓖麻油/水乳状液
0.1% 环糊精水溶液
0.2% MIGLYLOL
0.05% 改性 SANTEN
0.2% 软膏
制剂

图 3

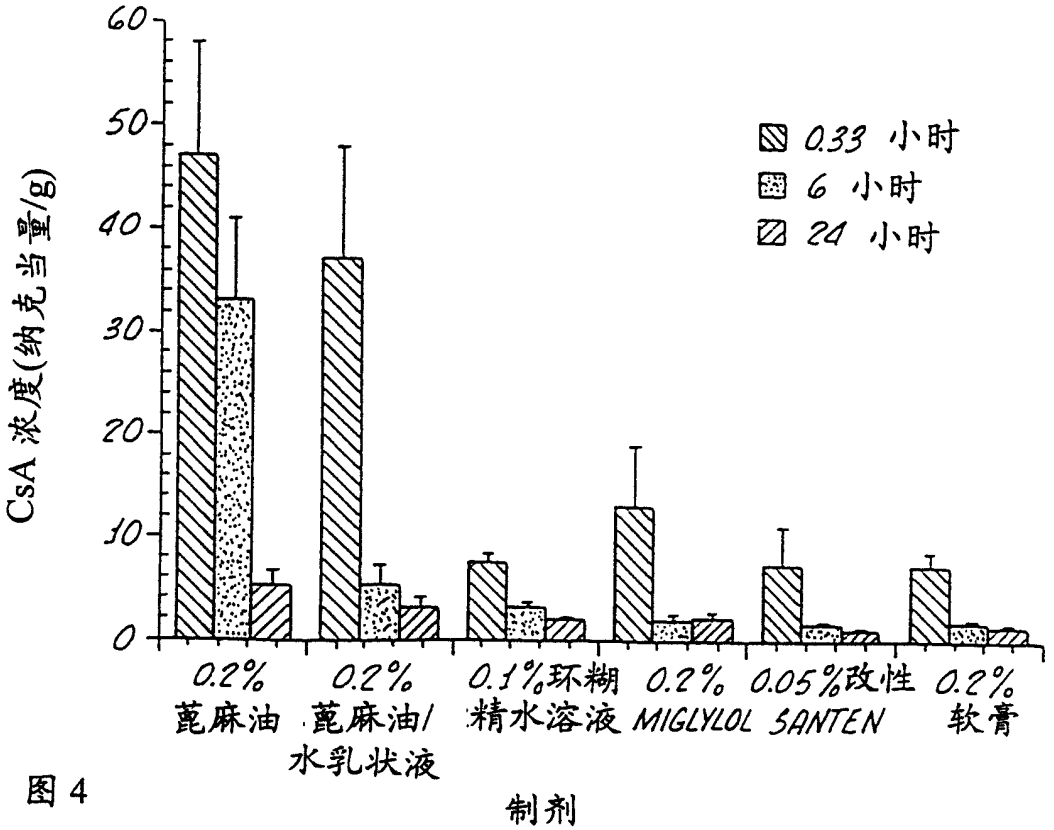

60
50
40
30
20
10
0
CsA 浓度(纳克当量/g)
0.33 小时
6 小时
24 小时
0.2% 蓖麻油
0.2% 蓖麻油/水乳状液
0.1% 环糊精水溶液
0.2% MIGLYLOL
0.05% 改性 SANTEN
0.2% 软膏
制剂

图 4