

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 9/20
A61K 9/28



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98806096.5

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1133424C

[22] 申请日 1998.6.11 [21] 申请号 98806096.5
[30] 优先权
[32] 1997. 6.13 [33] US [31] 08/874965
[86] 国际申请 PCT/US98/12142 1998.6.11
[87] 国际公布 WO98/56358 英 1998.12.17
[85] 进入国家阶段日期 1999.12.10
[71] 专利权人 惠氏公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 A·S·纳吉
审查员 卫 军

[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 周慧敏

权利要求书 3 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 口服给药的雷怕霉素制剂
[57] 摘要

本发明提供了雷怕霉素固体剂量单位，其中包含核和糖包衣，所述糖包衣包含雷怕霉素、一种或多种糖、和一种或多种粘合剂。

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

1. 雷怕霉素口服片剂, 其中包含核和糖包衣, 所述糖包衣包含:
 - (a) 雷怕霉素,
 - (b) 一种或多种糖, 以及
 - (c) 一种或多种粘合剂。
2. 根据权利要求1的口服片剂, 其中雷怕霉素的平均粒径是 0.5 - 400 微米。
3. 雷怕霉素口服片剂, 其中包含核和糖包衣, 所述糖包衣包含:
 - a) 0.05 - 20 mg 雷怕霉素,
 - b) 占包衣总重量 50 - 99% 的蔗糖, 以及
 - c) 占糖包衣总重量 0.1 - 10% 的一种或多种粘合剂。
4. 雷怕霉素口服片剂, 其中包含核和糖包衣, 所述糖包衣包含:
 - a) 0.05 - 20 mg 雷怕霉素,
 - b) 占最终包衣总重量 50 - 99% 的蔗糖,
 - c) 占最终包衣总重量 0.2 - 1% 的聚维酮, 以及
 - d) 占最终糖包衣总重量 0.1 - 3% 的微晶纤维素。
5. 根据权利要求4的口服片剂, 其中聚维酮的含量为所述糖包衣重量的 0.5%。
6. 根据权利要求5的口服片剂, 其中微晶纤维素的含量为所述糖包衣重量的 1%。
7. 根据权利要求4的口服片剂, 其中
 - (a) 雷怕霉素的含量为 0.5 mg,
 - (b) 蔗糖的含量为所述糖包衣重量的 95 - 99%,
 - (c) 聚维酮的含量为所述糖包衣重量的 0.5%, 以及
 - (d) 微晶纤维素的含量为所述糖包衣重量的 1%。
8. 根据权利要求4的口服片剂, 其中
 - (a) 雷怕霉素的含量为 1 mg,
 - (b) 蔗糖的含量为所述糖包衣重量的 94 - 99%,
 - (c) 聚维酮的含量为所述糖包衣重量的 0.5%, 以及
 - (d) 微晶纤维素的含量为所述糖包衣重量的 1%。
9. 根据权利要求4的口服片剂, 其中
 - (a) 雷怕霉素的含量为 3 mg,

(b) 蔗糖的含量为所述糖包衣重量的 90-99%，

(c) 聚维酮的含量为所述糖包衣重量的 0.5%，以及

(d) 微晶纤维素的含量为所述糖包衣重量的 1%。

10. 根据权利要求 4 的口服片剂，其中

5 (a) 雷帕霉素的含量为 5 mg，

(b) 蔗糖的含量为所述糖包衣重量的 85-98%，

(c) 聚维酮的含量为所述糖包衣重量的 0.5%，以及

(d) 微晶纤维素的含量为所述糖包衣重量的 1%。

11. 根据权利要求 4 的口服片剂，其中

10 (a) 雷帕霉素的含量为 7.5 mg，

(b) 蔗糖的含量为所述糖包衣重量的 80-97%，

(c) 聚维酮的含量为所述糖包衣重量的 0.5%，以及

(d) 微晶纤维素的含量为所述糖包衣重量的 1%。

12. 根据权利要求 4 的口服片剂，其中

15 (a) 雷帕霉素的含量为 10 mg，

(b) 蔗糖的含量为所述糖包衣重量的 75-96%，

(c) 聚维酮的含量为所述糖包衣重量的 0.5%，以及

(d) 微晶纤维素的含量为所述糖包衣重量的 1%。

20 13. 制备如权利要求 1 所述的雷帕霉素口服片剂的方法，包括将核用含有一种或多种糖以及一种或多种粘合剂的雷帕霉素水悬浮液喷雾，并干燥直到所需量的雷帕霉素已喷到核上为止。

14. 制备雷帕霉素口服片剂的方法，包括采用下述步骤来制备糖包衣，

25 (a) 将雷帕霉素碾磨或微粒化以得到平均粒径为 0.5-400 微米的雷帕霉素，

(b) 将一种或多种糖加到足够量的水中来溶解这些糖，其中所述水的温度为 65-70℃，

(c) 将该溶液冷却至 30-40℃，

(d) 加入一种粘合剂，混合直至溶解，

30 (e) 将碾磨过的雷帕霉素加到所得水溶液中，混合直到雷帕霉素分散均匀，

(f) 选择性地加入一种或多种其它粘合剂，并搅拌以得到均匀的

分散液，

将该糖包衣喷到核上，并干燥直到所需量的雷帕霉素已喷到核上为止。

5 15. 根据权利要求 13 或 14 的方法，其中聚维酮是第一种粘合剂，并且微晶纤维素作为第二种粘合剂被用在糖包衣中。

16. 根据权利要求 13-14 中任一权利要求的方法，其中所述糖是蔗糖。

17. 根据权利要求 16 的方法，其中蔗糖的用量为干燥的糖包衣重量的 50-99%。

10 18. 根据权利要求 15 中任一权利要求的方法，其中聚维酮粘合剂的用量为干燥的糖包衣重量的 0.2-1%。

19. 根据权利要求 18 的方法，其中使用微晶纤维素作为粘合剂，并且其用量为干燥的糖包衣重量的 0.1-3%。

口服给药的雷怕霉素制剂

本发明涉及含有雷怕霉素或其可药用盐的制剂，其中所述制剂口服
5 给药后能用于诱导免疫抑制，和治疗移植物排斥，宿主抗移植物病，自身免疫病，炎症，实体瘤，真菌感染，成人 T-细胞白血病/淋巴瘤以及血管增生过多症。

本发明的背景技术

雷怕霉素是从吸水链霉菌 (*Streptomyces hygroscopicus*) 中制备
10 的大环内酯类抗生素，最初是发现其具有抗真菌活性。雷怕霉素对真菌例如白色念珠菌 (*Candida albicans*) 和石膏样小孢子菌 (*Microsporum gypseum*) 的生长有不利影响。Surendra Sehgal 等人的专利 U.S. 3,929,992 (公开于 1975 年 12 月 30 日) 描述了雷怕霉素、其制备以及其抗菌活性。1977 年，Martel, R. R. 等人在《加拿大生理学与药理学
15 杂志》(*Canadian Journal of Physiological Pharmacology*), 55, 48-51 (1977) 中报道了雷怕霉素抗实验性变应性脑炎和佐剂性关节炎的免疫抑制活性。1989 年，Calne, R. Y. 等人在《柳叶刀》(*Lancet*), 1989, No 2, 第 227 页，以及 Morris, R. E. 和 Meiser, B. M. 在《药用科学研究》(*Medicinal Science Reserch*), 1989, No 17, 第 609-10 页中分别报道
20 了雷怕霉素在体内抑制同种移植物排斥的效力。随后，有多篇文章描述了雷怕霉素的免疫抑制和排斥抑制特性，并且使用雷怕霉素在人体中抑制移植物排斥的临床研究已经开始。

已经有人指出，雷怕霉素 (U.S. 4,885,171) 独自或与溶链菌在一起 (U.S. 4401653) 具有抗肿瘤活性。R. Martel 等人[《加拿大生理
25 学与药理学杂志》(*Can. J. Physiol. Pharmacol.*), 55, 48 (1977)] 公开，雷怕霉素在模拟多发性硬化的实验性变应性脑脊髓炎模型中，和在模拟类风湿性关节炎的佐剂性关节炎模型中是有效的，并且雷怕霉素能有效地抑制类-IgE 抗体的形成。

FASEB 3, 3411 (1989) 公开了雷怕霉素的免疫抑制作用。其它大环
30 分子环孢菌素 A 和 FK-506 也已被证实是有效的免疫抑制剂，因此可用于阻止移植物排斥 (FASEB 3, 3411 (1989); FASEB 3, 5256 (1989); Calne 等人，和《柳叶刀》(*Lancet*) 1183 (1978))。

雷帕霉素已经被指出能在哺乳动物中抑制移植物排斥 (U.S. 5, 100, 899)。雷帕霉素、其衍生物和前药也已被指出能用于治疗肺炎 [U.S. 5, 080, 899], 全身性红斑狼疮 [U.S. 5, 078, 899], 免疫炎性皮肤病, 例如牛皮癣 [U.S. 5, 286, 730], 免疫炎性肠病 [U.S. 5, 286, 731], 眼睛炎症 [U.S. 5, 387, 589], 血管增生过多症, 例如再狭窄 [U.S. 5, 512, 781 和 5, 288, 711], 癌 [U.S. 5, 206, 018 和 4, 885, 171], 以及心脏炎症 [U.S. 5, 496, 832]; 以及能用于防止胰岛素依赖型糖尿病 [U.S. 5, 321, 009]。此外, 雷帕霉素已被指出能用于治疗成人 T-细胞白血病/淋巴瘤 [欧洲专利申请 525, 960 A1], 和治疗眼睛炎症 [U.S. 5, 387, 589]。

因为雷帕霉素的油溶性和水溶性都很差, 所以仅有少量的雷帕霉素制剂被证实是令人满意的。U.S. 5, 516, 770 和 5, 530, 006 公开了雷帕霉素的静脉注射剂, U.S. 5, 536, 729 和 5, 559, 121 公开了雷帕霉素的液体口服制剂。

雷帕霉素的一酰化和二酰化衍生物 (在 28 和 43 位被酯化) 已被指出能用作抗真菌剂 (U.S. 4, 316, 885), 并且被用于制备雷帕霉素的水溶性前药 (U.S. 4, 650, 803)。近来, 雷帕霉素的编号规则已经改变了; 因此, 根据化学文摘命名原则, 上述酯应在 31-和 42-位。U.S. 5, 118, 678 公开了可用作免疫抑制剂、抗炎剂、抗真菌剂、以及抗肿瘤剂的雷帕霉素的氨基甲酸盐。U.S. 5, 100, 883 公开了雷帕霉素的氯化酯。U.S. 5, 118, 677 公开了雷帕霉素的酰胺酯。U.S. 5, 130, 307 公开了雷帕霉素的氨基酯。U.S. 5, 117, 203 公开了雷帕霉素的磺酸盐和氨基磺酸盐。U.S. 5, 194, 447 公开了雷帕霉素的磺酰基氨基甲酸盐。

目前, 在人体器官的同种移植中用于抑制排斥反应的主要免疫抑制剂是山地明 (环孢菌素)。环孢菌素是由 11 个氨基酸构成的环状多肽。山地明 (IV) 的静脉注射剂是无菌安瓿剂, 其中每毫升含有 50 mg 环孢菌素、650 mg Cremophor®EL 以及瑞士药典中规定的醇 (32.9% 的体积) (氮气下)。给药前, 用 0.9% 的氯化钠注射液或 5% 的葡萄糖注射液将该混合物进一步稀释 (《医师办公参考》(Physicians' Desk Reference), 第 45 版, 1991, 第 1962-64 页, Medical Economics company, inc.)。当前也正在用具有一部分与雷帕霉素相类似结构的大环内酯分子 FK506 进行抑制人体同种移植排斥的临床研究。FK506 是从 *Streptomyces tsuskubaensis* 中分离的, 并公开在 Okuhara 等人的 U.S. 4, 894, 366

中（公开于1990年1月16日）。Venkataramanan等人在《移植进展》（Tansplantation Proceedings）, 22, No. 1, Suppl., 第52-56页（1990年2月）报道，FK506的静脉注射剂可制成FK506在聚氧乙烯蓖麻油（HCO-60, 表面活性剂）中浓度为10 mg/ml的溶液。该静脉制剂给药前
5 必须用盐水或葡萄糖稀释，并且作为输注液给药1-2小时。

《医师办公参考》（Physicians' Desk Reference）（第45版，1991，第2119页，医药经济有限公司（Medical Economics Company, Inc.）出版）列出了以25 mg和100 mg含量的胶囊以及以装在50 ml小瓶中的口服溶液的剂型使用的山地明（环孢菌素）。该25 mg的胶囊含有25 mg
10 环孢菌素（美国药典），和最高占总体积12.7%的乙醇（美国药典，无水乙醇）。该100 mg的胶囊含有100 mg环孢菌素（美国药典），和最高占总体积12.7%的乙醇（美国药典，无水乙醇）。口服胶囊中的非活性组分是玉米油、明胶、甘油、Labrafil M 2125 CS（聚乙氧基化乙醇酰基化甘油酯）、红氧化铁、山梨醇、二氧化钛、以及其它组分。口服溶
15 液包装在50 ml小瓶中以供使用，其中每瓶溶液含有100 mg环孢菌素（美国药典）和以12.5%的体积含量溶解在橄榄油（瑞士药典）/ Labrafil M 1944 CS（聚乙氧基化油酸甘油酯）载体中的乙醇（瑞士药典），该口服溶液在口服前必须用奶、巧克力奶或橙汁进一步稀释。

依木兰（硫唑嘌呤，得自Burroughs Wellcome Co., Research
20 Triangle Park, N.C.）是另一种口服免疫抑制剂，在医师处方中它单独使用或与其它免疫抑制剂一起使用。《医师办公参考》（Physicians' Desk Reference）（第45版，1991，第785-787页，医药经济有限公司（Medical Economics Company, Inc.）出版）列出了硫唑嘌呤，即6-[(1-甲基-4-硝基咪唑-5-基)硫代]嘌呤，它是以口服刻痕片剂的剂型提供，
25 其中片剂含有50 mg硫唑嘌呤和非活性组分乳糖、硬脂酸镁、马铃薯淀粉、聚维酮和硬脂酸。

本发明的描述

设计药物释放方法是为了将可接收剂量的药物释放到患者体内。对于口服制剂，在临床或非临床情境下提供满足上述标准并能有效给药、
30 优选单独给药的剂型是高度可取的。

本发明涉及雷帕霉素的口服给药制剂。雷帕霉素已被证实在体内具

有免疫抑制、抗排斥、抗真菌和抗炎活性，并且在体外能抑制胸腺细胞增殖。因此，这些制剂能用于治疗或抑制移植物排斥，例如肾、心脏、肝脏、肺、骨髓、胰腺（胰岛细胞）、角膜、小肠、和皮肤同种移植物，以及心脏瓣膜异种移植物排斥；治疗或抑制宿主抗移植物症；治疗或抑制自身免疫病，例如狼疮，类风湿性关节炎，糖尿病，重症肌无力，和多发性硬化；治疗或抑制炎症，例如牛皮癣、皮炎、湿疹、皮炎、炎症性肠病、肺炎（包括哮喘、慢性阻塞性肺病、肺气肿、急性呼吸窘迫综合征、支气管炎等）、眼色素层炎。

雷帕霉素还被证实具有抗肿瘤、抗真菌和抗增殖活性。因此本发明的制剂也能用于治疗实体瘤，包括肉瘤和癌，例如星形细胞瘤、前列腺癌、乳腺癌、小细胞肺癌、和卵巢癌；成人 T-细胞白血病/淋巴瘤；真菌感染；和血管增生过多症，例如再狭窄和动脉粥样硬化。

本发明还提供了用于在需要免疫抑制的哺乳动物中诱导免疫抑制的制剂。

本发明制剂通常是雷帕霉素的口服片剂，其中包含用雷帕霉素包衣的核，和含有一种或多种糖以及一种或多种粘合剂的糖包衣。这类片剂优选含有 0.05 - 20 mg 雷帕霉素，更优选含有 0.5 - 10 mg 雷帕霉素。

本发明还提供了制备雷帕霉素口服片剂的方法，包括将核用含有一种或多种糖以及一种或多种粘合剂的雷帕霉素水悬浮液喷雾，并干燥直到所需量的雷帕霉素已喷到核上为止。

用于制备本发明所述糖包衣的糖是适于制备糖包衣的、从甜菜或甘蔗糖源或淀粉、糖类物质、或多糖类物质转化的糖源例如蔗糖制得的糖产品。当用于制备本发明固体剂型时，优选的糖是蔗糖。

当用于制备雷帕霉素口服片剂时，粘合剂可包括阿拉伯胶，黄蓍胶，硬脂酸，明胶，酪蛋白，卵磷脂（磷脂），羧甲基纤维素钙，羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，羟乙基纤维素，羟丙基纤维素，邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素，异丁烯酸盐，微晶纤维素，非晶纤维素，聚乙烯吡咯烷酮（聚维酮，PVP），鲸蜡基硬脂醇，鲸蜡醇，鲸蜡酯蜡，dextrate，糊精，乳糖，葡萄糖，甘油单油酸酯，甘油单硬脂酸酯，棕榈基硬脂酸甘油酯，聚氧乙烯烷基醚，聚乙二醇，聚氧乙烯蓖麻油衍生物，聚氧乙烯硬脂酸酯，聚乙烯醇，和脱水山梨醇脂肪酸酯。

本发明所述片剂提供了包含在已包衣在核上的糖包衣中的雷帕霉

素。所述核可以是药物惰性剂或可含有药物活性剂。用于描述本发明的术语“糖包衣”指包在核上的雷怕霉素、糖以及粘合剂。

下面提供含有 0.05 - 20 mg 雷怕霉素的本发明固体片剂的糖包衣的优选配方：

- 5 a) 约 0.05 - 20 mg 雷怕霉素
- b) 占糖包衣总重量 50 - 99% 的蔗糖
- c) 占糖包衣总重量约 0.1 - 10% 的一种或多种粘合剂。

在本发明制剂中，以百分比表示的各组分含量将随糖包衣重量的变化而变化。本发明所述糖包衣一般重约 50 - 200 mg。因此在上述制剂
10 中，对于含有 20 mg 雷怕霉素和 10% (5 mg) 粘合剂的 50 mg 糖包衣，蔗糖含量约为 25 mg (约占糖包衣重量的 50%)。同样，当 200 mg 糖包衣含有 0.05 mg 雷怕霉素和 0.1% (0.2 mg) 粘合剂时，蔗糖在糖包衣中重量百分含量可在 99% 以上。

下面提供含有 0.05 - 20 mg 雷怕霉素的本发明固体片剂的糖包衣的
15 更优选配方，其中糖包衣包含聚维酮和微晶纤维素作为粘合剂：

- a) 约 0.05 - 20 mg 雷怕霉素
- b) 占最终包衣总重量约 50 - 99% 的蔗糖
- c) 占最终包衣总重量约 0.2 - 1.0% 的聚维酮
- d) 占最终糖包衣总重量约 0.1 - 3.0% 的微晶纤维素。

20 可依据下述操作制备具有上述组分的含雷怕霉素口服片剂。在制备上述制剂的过程中，使用约 40 - 60 mg 水来制备 100 mg 糖包衣；随后在加工过程中将水除去。简言之，即可以用常规碾磨技术，例如用 Fitz 或球磨机将雷怕霉素碾磨，也可以用常规微粒化技术，例如用 Trost 或气流粉碎机将雷怕霉素微粒化。碾磨的雷怕霉素的粒径一般为 10 - 400
25 微米，微粒化的雷怕霉素的粒径一般为 0.5 - 10 微米。将所需量的水加热至约 65 - 70℃，然后加入蔗糖，充分混合直到蔗糖溶解。将溶液冷却至约 30 - 40℃。加入聚维酮，剧烈混合直至其溶解。将雷怕霉素加到混合物中，充分搅拌以使雷怕霉素分散均匀，加入微晶纤维素，搅拌混合物以得到均匀的悬浮液。如果需要的话，再加入一部分水，在包衣过程
30 中，将悬浮液不断地混合。把混合物以小量多次的方式喷到核上，在各次之间空气干燥，直至形成所需的片剂强度为止。在生产过程中，将大部分水分除去，这样在每片片剂中剩余的水分就不足 5%。每片片剂中

的水分含量一般不到 2%。本发明含雷怕霉素的口服片剂可选择性地用着色包衣材料包衣, 然后如果需要的话, 用光泽包衣材料包衣。着色包衣材料通常含有糖, 例如蔗糖, 和色素, 例如二氧化钛, 光泽包衣材料含有能可在溶剂中的分散体形式施用的 carnuba 蜡, 例如溶剂油。

5 当核是药物惰性核时, 其一般是无效剂核, 其中可含有乳糖, 微晶纤维素, PEG-6000, 以及其它粘合剂和填充剂。可用虫胶将核密封以防止核在包衣过程中碎裂。也可以在包衣前, 将蔗糖包衣包在虫胶包衣上面。

10 本发明所述糖包衣一般制成约 50 - 200 mg 的重量。使用本发明所述方法, 依据上述操作步骤, 可用下述组分制得含有 0.05 - 20 mg 雷怕霉素的 100mg 糖包衣:

a) 约 0.05 - 20 mg 雷怕霉素

c) 约 50 - 99 mg 蔗糖

d) 约 0.2 - 1.0 mg 聚维酮

15 e) 约 0.1 - 3.0 mg 微晶纤维素

f) 约 40 - 60 mg 水 (大多数在加工过程中被除去)。

据考虑, 当本发明制剂用作免疫抑制剂或抗炎剂时, 它们可与一种或多种其它免疫调节剂一起给药。所述其它抗排斥化学治疗剂包括但不限于硫唑嘌呤, 皮质类甾醇, 例如强的松和甲基强的松龙, 环磷酰胺, 20 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所述其它药物或活性剂联合给药来诱导免疫抑制或治疗炎症, 可需要少量的各种活性剂就能达到所需效果。这种联合治疗的基础是由 Stepkowski 建立的, 其研究结果表明, 雷怕霉素和环孢菌素 A 以亚治疗剂量联合给药, 显著地延长了心脏同种移植物的存活时间 [《移植进
25 展》(Transplantation Proc). 23:507 (1991)]。

所需剂量可根据症状的严重程度以及具体受治疗患者的不同而不同。当雷怕霉素用在联合治疗中时, 雷怕霉素的预计日剂量为 0.05 - 25 mg, 优选为 0.5 - 10 mg, 当雷怕霉素单独使用时, 其预计日剂量为 1 - 25 mg。当雷怕霉素用在联合治疗中时, 更优选的预计日剂量为 2 - 5 mg, 30 当单独使用时, 更优选的预计日剂量为 5 - 15 mg。

在开始时, 治疗所用剂量通常比雷怕霉素的最佳剂量要低一些。随后, 可增加剂量直到在该具体情形下达到最佳疗效为止。根据用被治疗

的受试者个体所进行的试验，给药医师可确定出精确剂量。一般情况下，本发明制剂以通常能获得疗效而同时又不引起任何有害性或伤害性副作用的浓度给药是最可取的。

- 5 本发明口服片剂也可以用于制备含有雷怕霉素衍生物的口服片剂，所述雷怕霉素的衍生物包括但不限于雷怕霉素的酯、氨基甲酸盐、硫酸盐、醚、肟、碳酸盐等在专利文献中广泛描述过的衍生物。

下面提供本发明雷怕霉素固体片剂的代表性实例的制备和评价。

实施例 1

- 10 下述内容表示含有 100 mg 糖包衣的 3.0 mg 雷怕霉素口服片剂的制备和评价。

配比：

<u>组分*</u>	<u>用量</u>
雷怕霉素	3.06 mg
15 蔗糖	97.41 mg
聚维酮	0.510 mg
微晶纤维素	1.020 mg
水	54.92 mg

*A 这些用量过量 2% 以补偿在生产过程中的损失。

20 生产指导：

1. 将水加热至约 65 - 70℃，加入蔗糖，充分混合直到蔗糖溶解为止。将该溶液冷却至约 30 - 40℃。
2. 加入聚维酮，剧烈混合直至其溶解为止。
3. 将碾磨过或微粒化的雷怕霉素加到混合物中，并充分混合以使
25 雷怕霉素分散均匀。
4. 加入微晶纤维素，搅拌混合物以得到均匀的悬浮液。
5. 将所得溶液以小量多次的方式喷到药物惰性核上，在各次之间
空气干燥。

评价

- 30 将上述制剂以每只猴子 3 mg 雷怕霉素的剂量对 6 只 Cynomolgus 猴子，即下表所列出的 A - C 给药，在表中所指示的给药后时间测定雷怕霉素的血清浓度。

雷怕霉素的浓度 (纳克/毫升) / 猴子代码			
时间	A	B	C
0 小时	0.00	0.00	0.00
0.25 小时	4.53	0.00	1.01
0.5 小时	7.85	0.49	2.26
1.0 小时	8.43	1.12	4.02
2 小时	4.51	1.58	4.34
4 小时	3.94	2.68	2.76
8 小时	6.50	5.33	6.67
12 小时	6.01	3.88	5.25
16 小时	5.31	3.69	5.04
24 小时	3.94	3.40	4.96

所得结果证明, 将本发明该代表性口服片剂给药后, 观测到了雷怕霉素的血清浓度。

5

实施例 2

依据实施例 1 所述方法, 制备含有 100 mg 糖包衣的 0.5 mg 雷怕霉素口服片剂。下面列出所用组分的用量。

配比:

组分*

用量

10

雷怕霉素

0.510 mg

蔗糖

99.96 mg

聚维酮

0.510 mg

微晶纤维素

1.020 mg

水

54.92 mg

15

*A 这些用量过量 2% 以补偿在生产过程中的损失。

实施例 3

依据实施例 1 所述方法, 制备含有 100 mg 糖包衣的 1.0 mg 雷怕霉素口服片剂。下面列出所用组分的用量。

配比:

组分*

用量

20

雷怕霉素

1.02 mg

蔗糖	99.45 mg
聚维酮	0.510 mg
微晶纤维素	1.020 mg
水	54.92 mg

5 *A 这些用量过量 2% 以补偿在生产过程中的损失。

实施例 4

依据实施例 1 所述方法，制备含有 100 mg 糖包衣的 5.0 mg 雷怕霉素口服片剂。下面列出所用组分的用量。

配比:

10	<u>组分*</u>	<u>用量</u>
	雷怕霉素	5.10 mg
	蔗糖	95.37 mg
	聚维酮	0.510 mg
	微晶纤维素	1.020 mg
15	水	54.92 mg

*A 这些用量过量 2% 以补偿在生产过程中的损失。

实施例 5

依据实施例 1 所述方法，制备含有 100 mg 糖包衣的 7.5 mg 雷怕霉素口服片剂。下面列出所用组分的用量。

20 配比:

	<u>组分*</u>	<u>用量</u>
	雷怕霉素	7.65 mg
	蔗糖	92.82 mg
	聚维酮	0.510 mg
25	微晶纤维素	1.020 mg
	水	54.92 mg

*A 这些用量过量 2% 以补偿在生产过程中的损失。

实施例 6

30 依据实施例 1 所述方法，制备含有 100 mg 糖包衣的 10 mg 雷怕霉素口服片剂。下面列出所用组分的用量。

配比:

<u>组分*</u>	<u>用量</u>
------------	-----------

	雷帕霉素	10.2 mg
	蔗糖	90.27 mg
	聚维酮	0.510 mg
	微晶纤维素	1.020 mg
5	水	54.92 mg
	*A 这些用量过量 2% 以补偿在生产过程中的损失。	