

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01807863. X

A61K 9/16

A61K 9/107

A61K 38/13

A61P 37/06

[45] 授权公告日 2005 年 12 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1231208C

[22] 申请日 2001.4.9 [21] 申请号 01807863. X

[30] 优先权

[32] 2000. 4. 10 [33] GB [31] 0008785. 8

[86] 国际申请 PCT/EP2001/004051 2001. 4. 9

[87] 国际公布 WO2001/076561 英 2001. 10. 18

[85] 进入国家阶段日期 2002. 10. 10

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 M·安布西尔 B·翰贝尔林

B·勒克尔 A·迈纳 O·兰伯特

L·马夏尔

审查员 曲 燕

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 2 页 说明书 26 页

[54] 发明名称 药物组合物

[57] 摘要

本发明提供固体形式的药物组合物，其包含难溶于水的药物、增溶成分、和半固体或固体的表面活性剂。该难溶于水的药物可以是例如环孢菌素或大环内酯。

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

1. 固体形式的药物组合物，其包含

(i)大环内酯，

(ii)增溶组分，它选自：甘油单 C₆-C₁₆ 脂肪酸酯、甘油二 C₆-C₁₆ 脂肪酸酯、丙二醇单 C₆-C₂₀ 脂肪酸酯、丙二醇二 C₆-C₂₀ 脂肪酸酯、C₆-C₂₀ 饱和的或单或双不饱和的脂肪醇，

(iii)半固体或固体状的表面活性剂，

其中(iii)与(ii)的重量比例为 0.3 至 4 比 1，且其在用含水介质稀释后形成乳状液或微乳。

2. 根据权利要求 1 的组合物，还包含载体。

3. 根据权利要求 2 的组合物，其中所述的载体选自：聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮、麦芽糖糊精、阿拉伯树胶、明胶、微晶纤维素及其衍生物、胶体二氧化硅、乳糖和无水磷酸氢钙。

4. 根据权利要求 1 的组合物，其中所述的大环内酯是雷帕霉素或其衍生物、FK-506、子囊霉素或其衍生物。

5. 根据权利要求 1 的组合物，其中所述的大环内酯在增溶组分中的溶解度是 5 ~ 10%。

6. 根据权利要求 1 的组合物，其中所述的表面活性剂是聚乙二醇-氢化蓖麻油、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、聚氧乙烯烷基醚或月桂基硫酸钠。

7. 根据权利要求 1 的组合物，该组合物还包括聚合物基体，并且溶解在增溶组分中的药物是包封在聚合物基体中。

8. 根据权利要求 1 的组合物，其为喷雾干燥形式。

9. 制备权利要求 7 的组合物的方法，该方法包括

(i) 将药物溶解在增溶组分中；

(ii) 将步骤(i)获得的溶液包封在聚合物基体中，

(iii) 将步骤(ii)获得的微粒，任选地与或不与载体一起，进行喷雾干燥或冻干，以获得粉末，

(iv) 将步骤(iii)获得的粉末与表面活性剂混合。

10. 制备权利要求 2 的组合物的方法，该方法包括

(i) 在含水溶液中溶解表面活性剂，

(ii) 将药物溶解在增溶组分中，

(iii) 使步骤(i)获得的溶液与步骤(ii)获得的溶液混合，和

(iv) 将此混合物与载体一起进行喷雾干燥。

11. 根据权利要求 1 的组合物，其为口服固体剂型。

12. 根据权利要求 1 的组合物，其中所述大环内酯为 40-O-(2-羟基)乙基雷帕霉素或 33-表-氯-33-脱氧子囊霉素。

13. 权利要求 1 至 8、11 和 12 之任一项的组合物在制备用于治疗自身免疫疾病或用作免疫抑制剂的药物中的用途。

药物组合物

本发明涉及新的盖伦组合物(galenic composition), 尤其是其中的活性成分是难溶于水的药物如大环内酯、或尤其是环状聚 N-甲基化十一肽、或环孢菌素的新盖伦组合物。环孢菌素也包括 peptolide 变体。见例如 GB 专利公开号 2 222 770 和 2 257 359A 及其世界范围的同族专利申请。

正如所述 GB 专利公开文本中讨论的, 一般环孢菌素在施用方面存在极为特殊的困难, 尤其是盖伦组合物, 这些困难包括尤其是稳定性和药物的生物利用率问题、以及个体间和个体自身剂量反应的多变性问题。

为了解决这些问题和相关的困难, 在 GB 专利公开号 2 222 770 和 2 257 359A 中公开了包含环孢菌素作为活性成分的盖伦组合物, 该组合物采取了尤其是乳状液例如微乳、或预浓缩物的形式。此类组合物典型地包含 1) 亲水性成分、2) 亲脂成分、和 3) 表面活性剂。

根据本发明, 现已惊奇地发现, 使用可增加难溶于水的药物的溶解度的成分如亲脂成分、以及室温下为半固体或固体的表面活性剂, 可以获得难溶于水的药物的尤其适当的盖伦组合物, 该组合物具有尤其有意义的生物利用率特征并可降低个体间和个体自身生物利用率参数的变异, 其中所述表面活性剂和增溶成分的比例为 0.3 至 4、例如 1 至 4 比 1。在用含水介质稀释后, 该组合物形成乳状液或微乳和/或颗粒体系。

一方面, 本发明提供了一种固体形式的药物组合物, 其包含

- 1) 难溶于水的药物,
- 2) 增溶成分, 例如亲脂成分,
- 3) 半固体或固体的表面活性剂,

其中表面活性剂和增溶成分例如亲脂成分的比率为 0.3 至 4、例如 1 至 4 比 1, 而且

其在用含水介质稀释后形成乳状液或微乳和/或颗粒体系。

优选地，组合物不包括任何有机亲水成分。“有机亲水成分”可理解为在上面提到的英国专利申请 2222770 中所提到的任何亲水成分或者是任何亲水共成分(co-component)，例如不加入乙醇、丙二醇或水，如小于 0.5% 组合物重量的有机亲水成分。

因此，一方面，本发明提供不含或基本上不含有机亲水成分的上述组合物。

在一个实施方案中，本发明还提供不是乳状液，例如微乳、预浓缩物的组合物。

难溶于水的药物优选是亲脂药物，例如环孢菌素或大环内酯。此处所使用的术语“难溶于水”可理解为在 20℃ 下水中的溶解度小于 1% 重量/体积，例如 0.01%，如 Remington: 药物科学和实践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy), 第 19 版, 编者 A.R. Gennaro, Mack 出版公司, 美国, 1995, 卷 1, 195 页中所述的少量溶解至极微量溶解的药物。

适宜的药物，例如药理学活性剂，包括如环孢菌素和大环内酯。

本发明应用的环孢菌素是具有药物用途，例如作为免疫抑制剂、抗寄生虫剂和逆转广谱抗药性的药剂的所有那些环孢菌素，它们是本领域已知并描述过的，尤其是环孢菌素 A(又称作 Cyclosporin)、环孢菌素 G、[O-(2-羟乙基)-(D)Ser]⁸-环孢菌素和[3'-脱羟基-3'-酮 MeBmt]¹-[Val]²-环孢菌素。优选环孢菌素 A。

一方面，本发明提供根据本发明的组合物，其中环孢菌素是环孢菌素 A。

这里使用的术语“大环内酯(macrolide)”指的是大环内酯(macrocyclic lactone)，例如有着 12 元或更大的内酯环的化合物。尤其有意义的是“内酰胺大环内酯”，也就是在大环中除了内酯(酯)键外还具有内酰胺(酰胺)键的大环化合物，例如由链霉菌属(*Streptomyces*)微生物产生的内酰胺大环内酯，比如雷帕霉素、子囊霉素和 FK-506，以及它们的众多衍生物和类似物。已经证明此类内酰胺大环内酯化合物具有有意义的药理学性质，尤其是免疫抑制和抗炎症活性。

雷帕霉素是一种免疫抑制性内酰胺大环内酯化合物，由吸水链霉菌 (*Streptomyces hygroscopicus*) 产生。雷帕霉素的结构在 Kessler, H., 等; 1993; *Helv. Chim. Acta*; 76: 117 中给出。见例如 McAlpine, J.B., 等., *J. Antibiotics* (1991) 44: 688; Schreiber, S.L., 等., *J. Am. Chem. Soc.* (1991) 113: 7433; US 专利 3 929 992。雷帕霉素是一种极具效力的免疫抑制剂，并已被证明具有抗肿瘤和抗真菌活性。但是，其极低的而且可变的生物利用率以及很高的毒性限制了其药物用途。而且，雷帕霉素高度不溶，这使得难于配制稳定的盖伦组合物。大量的雷帕霉素衍生物是已知的。在 WO94/02136 中公开了某些 16-O-取代的雷帕霉素，该文献的内容在这里并入作为参考。例如在 US5258389 和 WO94/09010 (O-芳基和 O-烷基雷帕霉素)、WO92/05179 (羧酸酯)、US5118677 (酰胺酯)、US5118678 (氨基甲酸酯)、US5100883 (氟化酯)、US5151413 (缩醛)、US5120842 (甲基烷基醚)、WO93/11130 (亚甲基雷帕霉素和衍生物)、WO94/02136 (甲氧基衍生物)、WO94/02385 和 WO95/14023 (链烯基衍生物) 中讨论了 40-O-取代的雷帕霉素，所有这些文献并入本文作为参考。32-O-二氢或取代的雷帕霉素描述在例如 US5256790 中，该文献并入本文作为参考。

雷帕霉素及其结构相近的类似物和衍生物被统称为“雷帕霉素类化合物”。

子囊霉素类化合物包含另一类内酰胺大环内酯化合物，其中众所周知的是 FK-506 和子囊霉素，这些化合物中很多具有免疫抑制和抗炎症活性。FK506 是一种内酰胺大环内酯免疫抑制剂，由 *Streptomyces tsukubaensis* No 9993 产生。Merck 索引第 11 版 (1989) 附录 A5 项给出了 FK506 的结构。子囊霉素描述在如美国专利 3244592 中，它和 FK-506 的许多衍生物已经被合成出来，包括卤代衍生物，比如在 EP427680 中描述的 33-表-氯-33-脱氧子囊霉素。子囊霉素、FK-506 和它们的结构相似类似物以及衍生物被统称为“子囊霉素类化合物”。

因此，大环内酯可以是雷帕霉素或 O-取代的衍生物，在所述衍生物中雷帕霉素的环己基环上的羟基被-OR₁ 代替，在这里 R₁ 是羟烷基、羟烷氧

烷基、酰氨基烷基、和氨基烷基；例如 40-O-(2-羟基)乙基-雷帕霉素、40-O-(3-羟基)丙基-雷帕霉素、40-O-[2-(2-羟基)乙氧基]-乙基-雷帕霉素和 40-O-(2-乙酰氨基乙基)-雷帕霉素。

优选的化合物是在 WO94/09010 中公开的 40-O-(2-羟基)乙基雷帕霉素。

FK-506 类化合物的例子在上面提到。它们包括例如 FK-506、子囊霉素和其他天然化合物。它们也包括合成的类似物。

在 EP427680 例如实施例 66a 中公开了优选的 FK-506 类化合物，又称为 33-表-氯-33-脱氧-子囊霉素。其它优选化合物在 EP465426 和 EP569337 中有所讨论，例如 EP569337 实施例 71 的化合物。

根据本发明，已经令人惊异地发现，环孢菌素或大环内酯在本发明的增溶成分比如亲脂成分中有高溶解性，例如大约 20 至 50% 的溶解度。增溶成分可以是大量不同的化合物中的一种。本领域技术人员能够选择适宜的增溶成分。

增溶成分例如亲脂成分的例子是：

i) 甘油单或二脂肪酸酯，例如 C₆-C₁₈、如 C₆-C₁₆、如 C₈-C₁₀、如 C₈脂肪酸酯，例如 Sunfat[®] GDC，或它们的乙酰化衍生物，例如 Myvacet[®] 9-45 或 9-08，或 Imwitor[®] 308 或 312，和/或

ii) 丙二醇单或二脂肪酸酯，例如 C₆-C₂₀、如 C₈-C₁₂ 脂肪酸酯，例如 Lauroglycol[®] 90、Sefsol[®] 218、或 Capryol[®] 90，和/或

iii) 脂肪酸或醇，例如 C₆-C₂₀ 饱和的或单或双不饱和的脂肪酸或醇，如油酸、油醇、亚油酸、癸酸、辛酸、己酸、十四烷醇、十二烷醇、癸醇，和/或

iv) 中等链长(例如 C₆-C₁₂)脂肪酸甘油三酯，如 Miglyol[®] 812，或长链脂肪酸甘油三酯，例如植物油，和/或

v) 混合的甘油单、二、三酯(例如 C₆-C₂₀、如 C₁₆-C₁₈)，如 Maisine[®]，和/或

vi) 经酯交换的乙氧基化植物油，例如，Labrafil[®] M2125 CS，和/或

- vii) 脂肪酸和伯醇的酯化化合物, 例如, C₈-C₂₀ 脂肪酸和 C₂-C₃ 醇的酯化化合物, 例如亚油酸乙酯, 如 Nikkol VF-E[®], 和/或
- viii) 三乙酸甘油酯, 例如三醋精, 和/或
- ix) 柠檬酸三乙基酯、柠檬酸乙酰三乙基酯、柠檬酸三丁基酯、柠檬酸乙酰三丁基酯, 和/或
- x) 碳氢化合物, 例如角鲨烯, 如 Squalene[®]、Squalene Ex[®], 和/或
- xi) 乙二醇酯, 例如 Monthyle[®], 和/或
- xii) 聚甘油脂肪酸酯, 例如单油酸二甘油酯, 如 DGMO-C[®]、DGMO-90[®]、DGDO[®], 和/或
- xiii) 甾醇

例如, 在 Sunfat[®] GDC-N 中环孢菌素或大环内酯的溶解度是大约 33%, 在 Lauroglycol[®] 90 中大约是 40%, 在 Sefsol[®] 218 中大约是 50%, 在油醇中大于 20%。应当理解, 增溶能力可以取决于使用的难溶于水的药物, 例如药理活性剂。一般来讲, 对于按每天 0.25 至 100 毫克, 如每天 0.5 至 10 毫克剂量使用的活性剂, 如大环内酯类化合物, 在本发明的亲脂成分中的溶解度从大约 5 至约 10% 可能是理想的。对于按每天 10 至 1000 毫克, 例如 10 至 500 毫克、如 50 至 500 毫克剂量使用的药物, 如环孢菌素而言, 在本发明的亲脂成分中的溶解度从大约 20 至约 50% 可能是理想的。

因此, 一方面, 本发明提供固体形式的组合物, 其包含:

- 1) 环孢菌素或大环内酯,
- 2) 增溶成分, 例如亲脂成分, 其中成分 1) 的溶解度为大约 5 至约 50%,
- 3) 半固体或固体的表面活性剂,

其中表面活性剂与增溶成分例如亲脂成分的比例为 0.3 至 4、例如 1 至 4 比 1, 且

其在用含水介质稀释后形成乳状液或微乳和/或颗粒体系。

增溶成分例如亲脂成分可以是(i)至(xiii)中的任何一个单独成分, 或者是它与(i)至(xiii)中的一个、两个或多个其它成分的组合。

这些增溶成分例如亲脂成分的进一步细节在下面给出。

i) 甘油单或二 C₆-C₁₈、例如 C₆-C₁₆ 脂肪酸酯。本发明组合中适合使用的甘油二酯包括对称的甘油二酯（即 α, α^1 -甘油二酯）和不对称的甘油二酯（即 α, β -甘油二酯）以及它们的乙酰化衍生物。它们也包括均一的甘油酯（其中的脂肪酸组分主要由单一的脂肪酸组成）和混和的甘油酯（即，其中的脂肪酸组分由不同的脂肪酸组成）以及它们的所有乙酰化衍生物。该脂肪酸组分可以包括饱和的和饱和的脂肪酸，链长为 C₆-C₁₈，例如 C₆-C₁₆、如 C₈-C₁₀、如 C₈。尤其适宜的是二辛酸甘油酯，其可商购获得，例如 Taiyo Kagaku Co., Ltd. 的商品 Sunfat[®] GDC-N. Sunfat[®] GDC-N 的酸值大约为 0.3，甘油二酯含量大约为 78.8%，单酯含量大约为 8.9%。

甘油单 C₆-C₁₈、例如 C₆-C₁₄ 脂肪酸酯可以通过甘油和植物油发生酯化反应、然后进行分子蒸馏而获得。本发明组合中适合使用的甘油单酯包括对称的甘油单酯（即 β -甘油单酯）和不对称的甘油单酯（ α -甘油单酯）以及它们的乙酰化衍生物，其可商购获得，例如商品 Myvacet[®]。它们也包括均一的甘油酯（其中的脂肪酸组分主要由单一的脂肪酸组成）和混和的甘油酯（即，其中的脂肪酸组分由不同的脂肪酸组成）以及它们的所有乙酰化衍生物。该脂肪酸组分可以包括饱和的和饱和的脂肪酸，其链长为例如 C₈-C₁₀。尤其适宜的是辛酸或癸酸甘油单酯，它们已商品化，分别例如 Condea 的商品 Imwitor[®] 308 或 Imwitor[®] 310。比如，Imwitor[®] 308 含有至少 80% 的甘油单酯，显示了如下其它特征数据：游离的甘油最高 6%、酸值最高 3、皂化值 245-265、碘值最高 1、水含量最高 1%。典型地，它含有 1% 的游离甘油、90% 的甘油单酯、7% 的甘油二酯、1% 的甘油三酯（H. Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Cantor Verlag Aulendorf(编), Aulendorf, 第四修正和扩充版（1996），卷 1，798 页）。

ii) 丙二醇单或二 C₆-C₂₀ 脂肪酸酯。该脂肪酸组分可以包括饱和的和饱和的脂肪酸，其链长从例如 C₈ 至 C₁₂，尤其适宜的是辛酸或月桂酸的丙二醇单酯，它们可以商购获得，例如可来自如 Nikko Chemicals Co. Ltd. 或 Gattefosse 的商品 Sefsol[®] 218、Capryol[®] 90 或 Lauroglycol[®] 90。例如，

Lauroglycol[®] 90 显示出如下其它特征数据：酸值最大 8、皂化值 200-220、碘值最高 5、游离的丙二醇含量最高 5%、单酯含量最低 90%；Sefsol[®] 218 显示出如下其它特征数据：酸值最大 5、羟基值 220-280 (H. Fiedler, 上述引文, 卷 2, 906 页; 厂商信息)。

iii) 脂肪酸和/或醇。脂肪酸可以通过水解不同的动物和植物脂肪或油, 例如橄榄油, 然后分离液体酸而获得。脂肪酸/醇组分可以包括饱和的和单或双不饱和的脂肪酸/醇, 其链长为如 C₆-C₂₀。尤其适宜的有例如油酸、油醇、亚油酸、癸酸、辛酸、己酸、十四烷醇、十二烷醇或癸醇。例如, 可从如 Henkel KgaA 获得商标为 HD-Eutanol[®] V 的油醇。油醇具有如下其它特征数据: 酸值最大 0.1, 羟基值大约 210, 碘值大约 95, 皂化值最大 1, D²⁰ 大约 0.849, n_D²⁰ 1.462, 分子量 268, 粘度 (20°) 大约 35mPa s (厂商信息)。油酸具有如下其它特征数据: 分子量 282.47, D²⁰ 0.895, n_D²⁰ 1.45823, 酸值最大 195-202, 碘值 85-95, 粘度 (25°) 大约 26mPa s (H. Fiedler, 上述引文, 卷 2, 1112 页; “药物赋形剂手册” (Handbook of Pharmaceutical Excipients), 第二版, 编者 A. Wade 和 P. J. Weller(1994), 美国华盛顿美国药物协会和英格兰伦敦药物出版社合作出版, 325 页)

iv) 具有 6 至 12 例如 8 至 10 个碳原子的饱和脂肪酸的甘油三酯作为中等链长脂肪酸甘油三酯可以用于亲脂成分中。适宜的中等链长脂肪酸甘油三酯是已知并已商品化的那些, 商业名为 Acomed[®], Myritol[®], Captex[®], Neobee[®] M5F, Miglyol[®] 810, Miglyol[®] 812, Miglyol[®] 818, Mazol[®], Sefsol[®] 860, Sefsol[®] 870; 最优选 Miglyol[®] 812。Miglyol[®] 812 是含有辛酸-癸酸甘油三酯的分馏的椰子油, 分子量大约为 520 道尔顿。脂肪酸的组成 = 最多大约 3% 的 C₆、大约 50% 至 65% 的 C₈、大约 30% 至 45% 的 C₁₀, 最多 5% 的 C₁₂; 酸值大约 0.1; 皂化值大约 330 至 345; 碘值最大 1。Miglyol[®] 812 可以从 Condea 获得。Neobee[®] M5F 是从椰子油中获得的分馏的辛酸-癸酸甘油三酯: 酸值最大 0.2; 皂化值大约 335 至 360; 碘值最大 0.5; 水含量最高 0.15%; D²⁰ 0.930-0.960; n_D²⁰ 1.448-1.451 (厂商信息)。Neobee[®] M5F 可从 Stepan Europe 获得。

另一方面，作为可选择方案，亲脂成分可以包含例如可药用油(优选具有不饱和成分)，例如植物油。

v)适宜的混和甘油单、二、三酯是已知并可从 Gattefosse 按商品名 Maisine[®]商购获得的那些，例如，它们是玉米油和甘油的酯交换产物。这些产物主要由亚油酸和油酸的甘油单、二、三酯以及少量的软脂酸和硬脂酸的甘油单、二、三酯组成(玉米油本身由约 56%重量的亚油酸、30%的油酸、约 10%的软脂酸和约 3%的硬脂酸成分组成)。物理特征是：最高 10%的游离甘油、约 40%的甘油单酯、约 40%的甘油二酯、约 10%的甘油三酯、约 1%的游离油酸含量。其它物理特征是：酸值最高为 2；碘值为 85-105；皂化值为 150-175；无机酸的含量 = 0。Maisine[®]的脂肪酸含量典型地为：约 11%的软脂酸、约 2.5%的硬脂酸、约 29%的油酸、约 56%的亚油酸、约 1.5%的其它脂肪酸(H. Fiedler, 上述引文, 卷 2, 958 页;厂商信息)。

vi) 或者，增溶成分可以包含适宜的发生酯交换的乙氧基植物油，比如通过各种天然植物油(例如玉米油、核油、杏仁油、花生油、橄榄油、豆油、葵花油、红花油和棕榈油，及其混合物)和平均分子量为 200 至 800 的聚乙二醇在适宜的催化剂存在下反应得到的那些。这些方法是已知的，例子见美国专利 3288824 中所述。尤其优选经酯交换的乙氧基化玉米油。

经酯交换的乙氧基化植物油是已知的并可商购获得，商品名为 Labrafil[®](H. Fiedler, 上述引文, 卷 2, 880 页)。例子是 Labrafil[®] M 2125 CS(从玉米油中获得，酸值小于约 2，皂化值为 155 至 175，HLB 值为 3 至 4，碘值为 90 至 110)和 Labrafil[®] M 1944 CS(从核油中获得，酸值约 2，皂化值为 145 至 175，碘值为 60 至 90)。Labrafil[®] M 2130 CS(此产品是 C₁₂₋₁₈ 甘油酯和聚乙二醇的酯交换产物，其熔点为约 35 至 40℃，酸值小于约 2，皂化值为 185 至 200，碘值小于约 3)也可以投入使用。优选的经酯交换的乙氧基化植物油是 Labrafil[®] M 2125 CS，它能够从例如 Gattefosse、Saint-Priest Cedex、法国获得。

vii) 脂肪酸和伯醇的酯化化合物可以用作另外一个亲脂成分。它们可

以包括有着 8 至 20 个碳原子的脂肪酸与有着 2 至 3 个碳原子的伯醇的酯化化合物，例如，肉豆蔻酸异丙基酯、棕榈酸异丙基酯、亚油酸乙基酯、油酸乙基酯等等，尤其优选亚油酸和乙醇的酯化化合物。

viii) 三乙酸甘油酯或(1,2,3)-三醋精。它们可以由甘油和乙酸酐酯化得到。三乙酸甘油酯已商品化，例如来自 Unichema International 的 Priacetin[®] 1580 或者来自 Courtaulds Chemicals Ltd 或 Eastman 的 Eastman Triacetin。三乙酸甘油酯显示了如下其它特征数据：分子量 218.03、 $D^{20.3}$ 1.159-1.163、 n_D^{20} 1.430-1.434、水含量最高 0.2%、粘度(25°) 17.4 mPa s、酸值最大 0.1，皂化值大约 766-774、三醋精含量最少 97% (H. Fiedler, 上述引文, 卷 2, 1580 页; 药物赋形剂手册, 上述引文, 534 页, 厂商信息)

ix) 柠檬酸三乙基酯或柠檬酸乙酰三乙基酯。它们可分别地由柠檬酸和乙醇酯化获得，或者由柠檬酸和乙醇酯化、然后用乙酸酐乙酰化获得。柠檬酸三乙基酯或柠檬酸乙酰三乙基酯已商品化，例如商品 Citroflex[®] 2 或 Citroflex[®] A-2，或名为 TEC-PG/N 的药物级柠檬酸三乙基酯，可从如 Morfex Inc 获得。尤其适宜的是柠檬酸三乙基酯，其分子量为 276.3，比重为 1.135-1.139，折射率为 1.439-1.441，粘度(25°) 为 35.2 mPa s，检定(以无水为基准) 99.0-100.5%，水最高为 0.25% (Fiedler, H. P., 上述引文, 卷 1, 371 页; “药物赋形剂手册”，上述引文, 540 页)。

x) 碳氢化合物，例如角鲨烯，可以从如 Nikko Chemicals Co., Ltd 获得。

xi) 乙二醇酯，例如 Monthyle[®]，可以从如 Gattefosse 获得。

xii) 具有例如从 2 至 20、如 10 个甘油单元的聚甘油脂肪酸酯。该脂肪酸组分可以包括链长为如 C₈-C₁₈ 的、饱和的和饱和的脂肪酸。尤其适宜的是如单油酸二甘油酯 (DGMO)，其是已知的并可以从如 Nikko Chemicals Co., Ltd 商购获得。

xiii) 甾醇及其衍生物，比如胆甾醇及其衍生物，尤其是植物甾醇，例如包含谷甾醇、菜油甾醇或豆甾醇的产物，和其环氧乙烷加成物，比如大豆甾醇及其衍生物，例如聚乙二醇甾醇，比如聚乙二醇植物甾醇或聚乙二醇大豆甾醇。聚乙二醇可以有例如 10 至 40 个 [CH₂-CH₂-O] 单元，例如 25

或 30 个单元。尤其适宜的是聚乙二醇(30)植物甾醇, 其已商品化, 例如来自如 Nikko Chemicals Co., Ltd 的商品 Nikkol BPS[®]-30。更适宜的是聚乙二醇(25)大豆甾醇, 其可以商购获得, 例如来自如 Henkel 的商品 Generol[®] 122 E 25 (H. Fiedler, 上述引文, vol 1, p. 680)。

尽管选自以上详述类别的任何可药用成分都可以用于本发明组合物中, 但优选某些成分。它们包括油醇、Lauroglycol[®] 90、Sefsol[®] 218、Capryol[®] 90 或 Sunfat[®] GDC-N。

因此, 一方面, 本发明提供根据本发明的组合物, 其中增溶成分例如亲脂成分选自:

- (i) 甘油二 C₆-C₁₆ 脂肪酸酯
- (ii) 丙二醇单 C₆-C₁₂ 脂肪酸酯
- (iii) 脂肪酸和醇

再另一方面, 在本发明的药物组合物中, 增溶成分如亲脂成分与环孢菌素的组成比例按重量计可以为约 15 至 1:1, 优选约 10 至 1.5:1。

在这里使用的术语“半固体或固体”可理解为熔点分别为大约 30℃ 以上至约 40℃ (半固体) 或 40℃ 以上 (固体) 的表面活性剂。

适宜在本发明中使用的表面活性剂的例子是:

i) 天然或氢化蓖麻油和环氧乙烷的反应物。天然或氢化蓖麻油可以和环氧乙烷按大约 1:35 至约 1:60 的摩尔比反应, 并任选地除去产物中的聚乙二醇成分。多种这类表面活性剂可以商购获得。商品名为 Cremophor[®] 的聚乙二醇-氢化蓖麻油特别适宜。尤其适宜的是 Cremophor[®] RH 40, 其皂化值大约为 50 至 60, 酸值小于约 1, 水含量 (Fischer) 少于约 2%, n_D^{60} 大约为 1.453 至 1.457, HLB 值大约为 14 至 16; 和 Cremophor[®] RH 60, 其皂化值大约为 40 至 50, 酸值小于约 1, 碘值小于约 1, 水含量 (Fischer) 大约为 4.5 至 5.5%, n_D^{60} 大约为 1.453 至 1.457, HLB 值大约为 15 至 17。尤其优选的此类产品是 Cremophor[®] RH 40。

也可以投入使用的类似的或相同的产品是商品 Nikkol[®] (例如 Nikkol[®] HCO-40 和 HCO-60)、Mapeg[®] (例如 Mapeg[®] CO-40h)、Incrocas[®] (如

Incrocas[®] 40)、Tagat[®] (例如聚氧乙烯-甘油-脂肪酸酯, 比如 Tagat[®] RH 40) 和 Simulsol OL-50 (PEG-40 蓖麻油, 其皂化值大约为 55 至 65, 酸值最大为 2, 碘值为 25 至 35, 水含量最高为 8%, HLB 值大约为 13, 可以从 Seppic 获得)。这些表面活性剂在 Fiedler, 上述引文中有进一步描述。

ii) 聚氧乙烯脂肪酸酯, 例如此类中已知的并可从 ICI 按商品名 Myrj[®] 商购获得的聚氧乙烯硬脂酸酯 (Fiedler, 上述引文., 2, 1042 页)。尤其优选的这类产品是 Myrj[®] 52, 其 D^{25} 大约为 1.1, 熔点大约为 40 至 44 °C, HLB 值大约为 16.9, 酸值大约为 0 至 1, 皂化值大约为 25 至 35。

iii) 聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和嵌段共聚物、泊洛沙姆 (poloxamers), 例如已知的商品名为 Pluronic[®]、Emkalyx[®] 的此类共聚物 (Fiedler, 上述引文., 2, p. 1203)。尤其优选的这类产品是 Pluronic[®] F68 (泊洛沙姆 188), 其熔点大约为 52 °C, 分子量大约为 6800 至 8975。

iv) 饱和的 C_{10} 至 C_{22} 比如 C_{18} 取代的 (如羟基) 脂肪酸的聚氧乙烯单酯; 例如 12-羟基硬脂酸 PEG 酯, 如 PEG 为约 600-900 比如 660 道尔顿 MW 的酯, 例如来自 BASF (Ludwigshafen, 德国) 的 Solutol[®] HS 15。

v) 聚氧乙烷基醚, 例如 C_{12} 至 C_{18} 醇的聚氧乙烯二醇醚, 例如聚氧基 2-、10-或 20-十六烷基醚或聚氧基 23-十二烷基醚、或聚氧基 20-油基醚或聚氧基 2-、10-、20-或 100-十八烷基醚, 这些均是已知的并可商购获得, 如 ICI 的商品 Brij[®]。尤其优选的这类产品是如 Brij[®] 35 (聚氧基 23-十二烷基醚) 或 Brij[®] 98 (聚氧基 20-油基醚) (Fiedler, 上述引文., 1, 259 页; 药物赋形剂手册, 上述引文, 367 页)。

也可以使用的类似产品是聚氧乙烯-聚氧丙烯烷基醚, 例如 C_{12} 至 C_{18} 醇的聚氧乙烯-聚氧丙烯醚, 如聚氧乙烯-20-聚氧丙烯-4-十六烷基醚, 其是众所周知的并可商购获得, 可来自如 Nikkl Chemicals Co. Ltd, 商标为 Nikkol PBC[®] 34 (Fiedler, 上述引文., 卷 2, 1239 页)。聚氧丙烯脂肪酸醚, 例如 Acconon[®] E 也可以投入使用。

vi) 烷基硫酸钠和磺酸钠、和烷基芳基磺酸钠, 例如月桂基硫酸钠, 其又被称作十二烷基硫酸钠, 可商购获得, 例如 Henkel KGaA 的商品

Texapon K12[®]。

vii) 水溶性聚乙二醇琥珀酸生育酚酯 (TPGS)，例如具有约 1000 的聚合数的那些，例如可从 Eastman Fine Chemicals (Kingsport, Texas, 美国) 获得的那些。

viii) 烷撑多元醇醚或酯。适宜的是 C₃₋₅ 烷撑三醇，尤其是甘油的醚或酯。适宜的 C₃₋₅ 烷撑三醇醚或酯包括混和的醚或醇，即包括其它的醚或酯组分的化合物，例如 C₃₋₅ 烷撑三醇酯和其它单、二或多元醇的转酯产物。尤其适宜的烷撑多元醇醚或酯是混和的 C₃₋₅ 烷撑三醇/聚(C₂₋₄ 亚烷基) 二醇脂肪酸酯，尤其是混和的甘油/聚乙二醇或聚丙二醇脂肪酸酯。

根据本发明尤其适宜的烷撑多元醇醚或酯包括可以通过甘油酯（例如甘油三酯）和聚(C₂₋₄ 亚烷基) 二醇（例如聚乙二醇）以及任意地甘油进行转酯反应而获得的产物。

这类酯交换产物一般通过在聚(C₂₋₄ 亚烷基) 二醇例如聚乙二醇和任意地甘油存在下醇解甘油酯例如甘油三酯（即，以实现从甘油酯向聚烷撑二醇/甘油成分的转酯，也就是通过聚烷撑二醇醇解/甘油醇解）来获得。一般来说，这类反应通过在惰性气体、高温、不断的搅拌下所指明的成分（甘油酯、聚烷撑二醇和任意地甘油）的反应来实现。

优选的甘油酯是脂肪酸甘油三酯，例如(C₁₀₋₂₂ 脂肪酸) 甘油三酯，包括天然和氢化油，尤其是植物油。适宜的植物油包括如橄榄油、杏仁油、花生油、椰子油、棕榈油、豆油和麦芽油，尤其是，含有丰富的(C₁₂₋₁₈ 脂肪酸) 酯残基的天然或氢化油。

优选的聚烷撑二醇物质是聚乙二醇，尤其是分子量为大约 500 至约 4000、例如约 1000 至约 2000 的聚乙二醇。

因此，适宜的烷撑多元醇醚或酯包括 C₃₋₅ 烷撑三醇酯（例如以可变的相对量存在的单-、二-、三-酯）和聚(C₂₋₄ 亚烷基) 二醇单-和二-酯、以及少量的游离 C₃₋₅ 烷撑三醇和游离聚(C₂₋₅ 亚烷基) 二醇的混合物。正如以上提出的，优选的烷撑三醇部分是甘油基；优选的聚烷撑二醇部分是聚乙二醇，尤其是分子量为大约 500 至约 4000 的那些；优选的脂肪酸部分是

C₁₀₋₂₂ 脂肪酸酯残基，尤其是饱和的 C₁₀₋₂₂ 脂肪酸酯残基。

因此，或者是可以将尤其适宜的烷撑多元醇醚或酯定义为：天然或氢化植物油和聚乙二醇以及任意地甘油进行酯交换的产物；或含有甘油单-、二-、三 C₁₀₋₂₂ 脂肪酸酯和聚乙二醇单-和二-C₁₀₋₂₂ 脂肪酸酯（任选地以及如少量的游离甘油和游离聚乙二醇）的组合物、或由它们组成的组合物。

与上述定义有关的优选植物油、聚乙二醇或聚乙二醇部分和脂肪酸部分见前文所述。如上所讨论尤其适宜用于本发明的烷撑多元醇醚或酯是众所周知的并可以从 Gattefosse 按商品名 Gelucire[®] 商购获得的那些，特别是以下产品：

- a) Gelucire[®] 33/01, 其 m.p.=约 33-38℃, 皂化值 = 约 240/260;
- b) Gelucire[®] 35/10, m.p.=约 29-34℃, 皂化值 = 约 120-140;
- c) Gelucire[®] 37/02, m.p.=约 34-40℃, 皂化值 = 约 200-220;
- d) Gelucire[®] 42/12, m.p.=约 41-46℃, 皂化值 = 约 95-115;
- e) Gelucire[®] 44/14, m.p.=约 42-46℃, 皂化值 = 约 75-95;
- f) Gelucire[®] 46/07, m.p.=约 47-52℃, 皂化值 = 约 125-145;
- g) Gelucire[®] 48/09, m.p.=约 47-52℃, 皂化值 = 约 105-125;
- h) Gelucire[®] 50/02, m.p.=约 48-52℃, 皂化值 = 约 180-200;
- i) Gelucire[®] 50/13, m.p.=约 46-51℃, 皂化值 = 约 65-85;
- j) Gelucire[®] 53/10, m.p.=约 48-53℃, 皂化值 = 约 95-115;
- k) Gelucire[®] 62/05, m.p.=约 60-65℃, 皂化值 = 约 70-90.

以上产品 (a) 至 (j) 的酸值最高均为 2。产品 (k) 的酸值最高为 5。以上产品 (b)、(c)、和 (f) 至 (j) 的碘值最高均为 3。产品 (a) 的碘值最高为 8。产品 (d) 和 (e) 的碘值最高为 5 或 2。产品 (k) 的碘值最高为 10。

一般优选碘值最高为 2 的烷撑多元醇醚或酯。应理解，所述烷撑多元醇醚或酯的混合物也可以用于本发明的组合物中。

Gelucire[®] 产品是具有两亲特征的惰性半固体蜡状物质。它们通过其熔点和 HLB 值来识别。大多数 Gelucire[®] 品种是饱和的聚乙二醇化的甘油酯，

可通过天然或氢化植物油和聚乙二醇进行聚乙二醇醇解而获得。它们由甘油单、二和三酯和聚乙二醇的单和二脂肪酸酯的混合物组成。尤其适宜的是 Gelucire[®] 44/14, 其具有公称熔点 44℃ 和 HLB 14。它来源于氢化棕榈核油和/或氢化棕榈油与聚乙二醇 1500 的反应。它由大约 20% 的甘油单、二和三酯、72% 的聚乙二醇 1500 的单和二脂肪酸酯和 8% 的游离聚乙二醇 1500 所组成。Gelucire[®] 44/14 的脂肪酸分布如下: 4-10 C₈、3-9 C₁₀、40-50 C₁₂、14-24 C₁₄、4-14 C₁₆、5-15 C₁₈。Gelucire[®] 44/14 显示了如下其它特征数据: 酸值最高 2、碘值最高 2、皂化值 79-93、羟基值 36-56、过氧化值最高 6、碱性杂质最高 80、水含量最高 0.50、游离甘油含量最高 3、甘油单酯含量 3.0-8.0 (H. Fiedler, 上述引文, 卷 1, 676 页; 厂商信息)。

ix) 聚乙二醇甘油基脂肪酸酯。该脂肪酸酯可以包括单和/或二和/或三脂肪酸酯。该脂肪酸组分可以包括饱和的和不饱和脂肪酸, 其链长如 C₁₂-C₁₈。聚乙二醇可以有例如从 10 至 40 个 [CH₂-CH₂-O] 单元, 例如 15 或 30 个单元。尤其适宜的是聚乙二醇 (15) 甘油基单硬脂酸酯, 其可商购获得, 例如来自如 Nikko Chemicals Co., Ltd. 的商品 TGMS[®]-15。

x) 糖的脂肪酸如 C₁₂-C₁₈ 脂肪酸酯、例如蔗糖单月桂酸酯、如 Ryoto L-1695[®], 其是众所周知的并可以从如 Mitsubishi-Kasei Food Corp. (Tokyo, 日本) 商购获得。

xi) PEG 留醇醚, 其有如从 5 至 35 个 [CH₂-CH₂-O] 单元, 例如 20 至 30 个单元, 例如众所周知的并可以从如 Amerchol 获得的 Solulan[®] C24。

xii) 脂肪酸如 C₆-C₁₈ 脂肪酸的盐, 脂肪酸硫酸盐和脂肪酸磺酸盐, 这些是已知的并可以从如 Fluka 商购获得。

xiii) 酰化(如 C₆-C₁₈ 酰化)氨基酸的盐, 例如月桂酰肌氨酸钠, 其是众所周知的而且可以从如 Fluka 商购获得。

xiv) 长链或中链烷基(例如 C₆-C₁₈)的铵盐, 例如十六烷基三甲基溴化铵, 其是众所周知的并可以从 E. Merck AG 商购获得。

应当理解, 表面活性剂可以是含有其制备过程中得到的副产物和未反应的起始原料的复杂混合物, 例如由聚氧乙烯化作用得到的表面活性剂可以

包含另外一种副产物，例如聚乙二醇。

优选亲水-亲脂平衡值 (HLB) 为 8 至 17 的表面活性剂。优选的表面活性剂的亲水-亲脂平衡值 (HLB) 至少为 10，例如 Cremophor。所述 HLB 值优选是平均 HLB 值。

一方面，本发明提供根据本发明的组合物，其中表面活性剂是天然或氢化植物油和环氧乙烷的反应产物、或月桂基硫酸钠，优选月桂基硫酸钠。

再另一方面，在本发明的药物组合物中，表面活性剂与药物例如环孢菌素的组成比例以重量计大约是 0.6 至 80、例如 1 至 80:1，而且优选大约 1.5 至 25:1。

优选该组合物在用含水介质如水稀释后，例如按比例 1:1 至 1:300、如 1:1 至 1:70、如 1:10 至 1:70、如 1:10 稀释后，或在口服进入胃液中后，自发形成 O/W (水包油型) 乳状液，例如微乳。

该微乳是热力学稳定的，含有平均尺寸小于约 200nm 的分散颗粒。一般来说，微乳含有平均直径小于约 150nm 的液滴或颗粒；典型地小于 100nm，一般大于 10nm，而且经 24 小时以上仍稳定。“微乳”可以是透明的或实质上透明的，或者，当它的成分发生接触后，它可以自发地或基本上自发地形成半透明的胶体分散系。在上面提到的英国专利申请 2222770 中能看到其它特征，该申请的公开并入本文作为参考。

在一方面，本发明提供根据本发明的组合物，在所述组合物中难溶于水的药物例如环孢菌素或大环内酯化合物、增溶成分和表面活性剂的相对比例是这样的，以致一旦按例如 1:1 至 1:300、如 1:1 至 1:70、如 1:10 至 1:70、如 1:10 的比例用水稀释后，自发形成平均粒径小于 200nm 的水包油型微乳。

优选地，在含水介质中稀释组合物后，增溶成分和表面活性剂的相对比例在标准的三维制图中落在“微乳”的范围内。由此获得的组合物具有高稳定性，在加到含水介质中后能够形成平均颗粒尺寸小于 200nm 的微乳。

按照如 GB 专利公开号 2222770 或 WO96/13273 所述，可以用常规的

方法制作标准的三维图，例如相图。

在本发明的另一方面，用含水介质稀释后，除了例如上面所述的乳状液或微乳外，还可以形成颗粒体系，如药物固体颗粒的颗粒体系，颗粒的大小例如从 50nm 至 2000nm。

按重量计，药物可以以不超过约 35% 组合物重量的量存在。优选药物以 1 至 25%，例如约 2 至 20% 组合物重量的量存在。

一方面，本发明提供含有 1-35% 组合物重量的环孢菌素或大环内酯的根据本发明的组合物。

再另一方面，增溶成分例如亲脂成分可以按重量计占到组合物总重的 10 至 75%，例如 10 至 50%、15 至 45%；优选 20 至 40% 组合物重量。

再另一方面，表面活性剂可以按重量计占到组合物总重的 20 至 90%，优选 30 至 80% 重量，更优选 40 至 70% 组合物重量。

一方面，本发明提供根据本发明的组合物，其含有按重量计占组合物总重的 10 至 75% 例如 10 至 50% 的增溶成分例如亲脂成分、和占组合物总重的 20 至 90% 的表面活性剂。

可以存在的另一种物质是载体，例如固体载体。根据本发明，例如为了获得固体形式如粉末形式的组合物，适用的载体有例如聚合物，如水溶性聚合物、如聚乙二醇或聚乙烯基吡咯烷酮、麦芽糖糊精、例如 Glucidex[®]、阿拉伯树胶 (gummi arabicum)、或明胶；或水不溶性聚合物，例如微晶纤维素及其衍生物，或二氧化硅胶体，例如 Aerosil[®]；或乳糖；或无水磷酸氢钙，例如 Fujicalin[®]。

一方面，本发明提供根据本发明的组合物，其中还存在载体，如聚合物，如麦芽糖糊精、阿拉伯树胶、或明胶，或乳糖。

再另一方面，在本发明药物组合物中，药物和增溶成分与载体的比例以重量计优选为 1:0.5 至 5，例如 1:1 至 5，更优选 1:1 至 2。

再另一方面，本发明提供根据本发明的组合物，其中增溶成分和药物被包封在聚合物基体中，例如按包含如下步骤的方法进行：(i) 在增溶成分例如亲脂成分中溶解药物；(ii) 在适宜的溶剂例如有机溶剂中使聚合物

溶液和按步骤 (i) 得到的溶液混合; (iii) 将含有聚合物、增溶成分例如亲脂成分和药物的均相体系和例如缓冲明胶溶液一起加入混和器内, 以形成如水包油型乳状液; (iv) 通过蒸发溶剂硬化所述微粒, 洗涤以除去赋形剂并得到微粒。为了例如增加最终微粒粉末的流动性, 可以进一步加工得到的微粒, 方式是加入载体例如乳糖的水溶液, 并冻干所获悬浊液以得到易流动的粉末。

因此, 一方面, 本发明提供根据本发明的组合物, 其中溶于增溶成分的药物被包封在聚合物基体中。

根据本发明, 聚合物基体可包括如水溶性聚合物, 例如聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮, 或水不溶性聚合物, 例如 d,l-乳酸-羟基乙酸共聚物, 尤其是 d,l-乳酸-羟基乙酸共聚物/葡萄糖。根据本发明的另一方面, 例如为了控制药物释放动力学, 可以使用聚合物的混合物, 例如水不溶性聚合物, 比如 d,l-乳酸-羟基乙酸共聚物、如 d,l-乳酸-羟基乙酸共聚物/葡萄糖, 和水溶性聚合物, 比如聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮, 或异丁烯酸二甲氨基乙酯和异丁烯酸酯的聚合物, 比如 Eudragit[®] E 的混合物。

用于包封药物和增溶成分的聚合物可以按重量计占含有如药物、增溶成分和聚合物的微粒总重的 20 至 80%, 例如 40 至 50%。

另一方面, 本发明还提供制备如上定义的 (如固体形式、如粉末形式的) 药物组合物的方法, 该方法包括 (i) 将药物溶于增溶成分中; (ii) 将按步骤 (i) 所得溶液包封在聚合物基体中; (iii) 将按步骤 (ii) 所得的微粒任选地与或不与适宜的载体一起进行喷雾干燥或冻干, 以获得粉末; (iv) 将按步骤 (iii) 所得的组合物如粉末和表面活性剂混和。

另一方面, 本发明提供冷冻干燥形式的本发明组合物。

典型地, 当按如上所述方法配制本发明的组合物时, (i) 药物, 例如环孢菌素或大环内酯、(ii) 增溶成分和 (iii) 聚合物的总和与 (iv) 载体的重量比可以是 (i、ii、和 iii) 1: (iv) 0.1 至 2。

表面活性剂可以在含有如药物、增溶成分、聚合物、载体和表面活性剂的组合物中按重量计占总重量的 5 至 60%, 例如 10 至 55%、如 50%。

再另一方面，本发明还提供制备如上定义的（如固体形式、如粉末形式）的药物组合物的方法，该方法包括（i）将表面活性剂溶于水溶液中；（ii）将药物溶于增溶成分，例如亲脂成分中；（iii）将表面活性剂的水溶液和在亲脂成分中得到增溶的药物混和；和（iv）用常规方法将混合物和适宜的载体一起喷雾干燥。

因此，一方面，本发明提供喷雾干燥形式的本发明组合物。

典型地，当按如上所述方法配制本发明的组合物时，（i）药物，例如环孢菌素或大环内酯、（ii）增溶成分和（iii）表面活性剂的总和与（iv）载体的重量比可以是（i、ii、和iii）1至3:（iv）0.25至4。

正如标准的稳定性试验显示的，组合物，如以下的实施例中的那些组合物显示出了良好的稳定性特征，例如多达一、二、或三年、甚至更长的贮存期限的稳定性。本发明组合物可以产生稳定的乳状液或微乳和/或颗粒体系，并维持例如多达一天或甚至更长，例如一天。

该药物组合物还可以包括其它添加剂或成分，例如抗氧化剂比如棕榈酸抗坏血酸酯、丁基羟基茴香醚（BHA）、丁基羟基甲苯（BHT）和维生素E，和/或防腐剂。再另一方面，这些添加剂或成分可以按重量计占组合物总重的约0.05至1%。该药物组合物还可以包括增甜剂或调味剂，其量按重量计不超过组合物总重的约2.5或5%，优选抗氧化剂是 α -生育酚（维生素E）。

本发明赋形剂的细节在如 Fiedler, H. P., 上述引文.; “药物赋形剂手册”，上述引文;中有所描述;或可以从相关的制造商那里获得，其内容特此并入作为参考。

本文中未特别指出时，所有的碳链适宜地包含1至18个碳原子，如作为端基时包含10至18个碳原子或作为聚合物部分时包含2或3个碳原子。

应当理解，本发明包括

- a) 对于成分（2），增溶成分 i) 至 xiii) 中的单独任何一个成分、或它与 i) 至 xiii) 中的一个、两个、或更多个其它成分的组合，
- b) 对于成分（3），以上提到的任何表面活性剂，例如表面活性剂 i) 至

xiv) 中的任何单个表面活性剂或多个表面活性剂的组合。

若有必要，本发明的组合物可以配成单元计量形式，例如将组合物填充到明胶胶囊，比如硬明胶胶囊中。或者，可以将粉末组合物用常规的方法压制成片剂。

本发明组合物可以和水或含水溶剂介质结合，以形成乳状液，例如微乳和/或颗粒体系。乳状液，例如微乳和/或颗粒体系可以通过肠道用药，例如作为胶囊比如软明胶胶囊进行口服，或者肠道外用药如作为输注液浓缩物。优选口服给药。

固体形式例如粉末形式、如喷雾干燥或冻干形式的本发明组合物，尤其适用于配制固体口服剂型，例如硬明胶胶囊或片剂。

而且已经发现，可以通过在酸性环境中配制大环内酯来获得含有大环内酯的稳定组合物。在这里，如果大环内酯药物在室温（25℃）下若干天或数周后仍能保持基本上完整无损，则组合物被理解为是稳定的。

所述酸可以是脂溶性和/或乙醇溶解性的。例如该酸可以是脂肪酸如油酸。该酸可以是羧酸，例如单-、二-或三-羧酸，优选单或二羧酸。该酸可以含有一个或多个亲水基团，如羟基，并优选一个或两个亲水基团。本发明适宜的酸包括丙二酸、富马酸、马来酸、D-苹果酸、L-苹果酸、柠檬酸、抗坏血酸、琥珀酸、草酸、苯甲酸或乳酸，或有着类似的 pKa，例如 2-7 的酸。优选的酸包括丙二酸、草酸、柠檬酸和乳酸。更优选丙二酸。

酸的优选用量可以由常规的试验来决定。本发明组合物中大环内酯与酸的重量比可以不超过 20:1，例如 1:5 至 5:1，如 1:1。再另一方面，酸可以以 0.05 至 5% 组合物重量的量存在。

另一方面，大环内酯可以占组合物重量的 1 至 15%。

例如，可以将大环内酯配制在以上定义的根据本发明的组合物中、并与大量酸结合。酸稳定化的组合物可以通过肠道用药，例如作为胶囊和饮用液进行口服，或肠道外用药如作为输注液浓缩物。优选口服给药。

本发明的药物组合物在口服给药时显示了尤其有利的性质，例如通过标准生物利用率试验测定的，其具有均一的高水平生物利用率。这些试验

采用动物，例如大鼠或狗，或健康的自愿者、使用 HPLC 或特异性或非特异性单克隆试剂盒测定药物水平，例如血液中的环孢菌素大环内酯的水平来进行。例如，给狗口服施用实施例 1 的组合物，使用特异性单克隆抗体用 ELISA 探测到该组合物可以给出令人惊奇的高 C_{max} 值。

一方面，本发明提供药物组合物的口服给药方法，此方法包括给需要环孢菌素或大环内酯治疗的患者口服施用根据本发明的组合物。

药物动力学参数，例如吸收和血液浓度，也令人惊奇地变得更具有预测性，而且施用中的吸收不稳定问题可以被消除或减小。另外，与生物表面活性剂或者表面活性剂物质，例如肠胃道中存在的胆汁盐在一起时，该药物组合物是有效的。换句话说，本发明药物组合物在含有这类天然表面活性剂的含水体系中可以充分分散，并由此能够原位形成稳定的乳状液或微乳体系和/或颗粒体系。在口服时，药物组合物的功效基本上不受任何特定时间或任何特定个体的胆汁盐相对存在与否情况的影响和/或不被其削弱。

本发明的药物组合物可减少患者之间或患者自身剂量反应的可变性。

一方面，本发明提供方法在环孢菌素或大环内酯治疗过程中减小患者的环孢菌素或大环内酯生物利用率水平的多变性，此方法包括口服施用根据本发明的口服药物组合物。

本发明的所有药物组合物的利用情况可以在标准临床试验和标准动物模型中进行观察，例如在已知适应症中试验给出相当的药物血液水平的药物剂量；例如对于一个 75 千克的哺乳动物例如成人，使用每天剂量在 2.5 毫克至 1000 毫克范围内的药物剂量进行试验。在标准动物试验和临床试验（如上述）中，可以观察到组合物使药物的生物利用率增加。

由于个体对药物（如环孢菌素或大环内酯）的反应和代谢情况可以不同，所以对于特定患者，药物给药的最佳剂量可以通过如采用放射性免疫测定、单克隆抗体测定或其它适宜的常规方法监控药物的血浆水平来仔细斟酌。一般来说，例如大环内酯的剂量对于 75 千克的成人每天在 1 至 1000 毫克范围内，例如每天 2.5 毫克至 1000 毫克，优选 25 毫克至 500 毫克，

最佳剂量为每天大约 50 至 100 毫克。每天给药约 75 毫克，例如两粒胶囊，一粒含 50 毫克而另外一粒含 25 毫克；或三粒胶囊，每粒含 25 毫克，即可得到令人满意的结果。环孢菌素的剂量可以为每天 25 至 1000 毫克（优选 50 毫克至 500 毫克），FK 506 的剂量可以为每天 1 毫克至 1000 毫克，例如 2.5 至 1000 毫克（优选 10 毫克至 250 毫克）。40-O-(2-羟基)乙基雷帕霉素施用的日剂量为 0.01 至 5 毫克/千克体重/天，例如 0.5 和 5 毫克/千克体重/天。

优选将药物组合物配成单元剂量形式，例如将其填充到可口服给药的胶囊壳中。胶囊壳可以是软或硬明胶胶囊壳，优选硬明胶胶囊壳。当药物组合物是单元剂量形式时，每个单元剂量适当地含有 10 至 100 毫克的药物，更优选 10 至 50 毫克，例如 15、20、25 或 50 毫克。这种单元剂量形式依照治疗的具体目的、治疗时期等适合每天 1 至 5 次给药。

但是，如果需要，本发明的药物组合物可以在用水或任何其它含水体系稀释后成为饮用液形式，以提供适用于饮用的乳状液，例如微乳和/或颗粒体系。

本发明的药物组合物与所述难溶于水的药物可以用于相同的适应症。该药物组合物尤其适用于治疗和预防 EP427680 页码 40 和 41 以及 PCT/EP93/02604 页码 5 和 6 中所讨论的病症，这些文献的内容并入本文作为参考。

包含如免疫抑制剂如环孢菌素作为药理学活性剂的药物组合物，尤其可用于：

- a) 治疗和预防器官或组织移植排斥，例如治疗心脏、肺、心-肺联合、肝脏、肾脏、胰脏、皮肤和角膜移植物的接受者。药物组合物也适用于预防（例如有时发生在骨髓移植以后）移植物抗宿主疾病。
- b) 治疗和预防自身免疫病和炎症，尤其是病因包括自身免疫成分在内的炎症，比如关节炎（例如类风湿性关节炎、慢性进行性关节炎（arthritis chronic progredient）和变形性关节炎）和风湿病；和
- c) 治疗广谱抗药性（MDR）。

另一方面，本发明提供根据本发明的组合物在制备用于治疗 and 预防自身免疫病或炎症、或治疗和预防移植排斥、或治疗广谱抗药性的药物中的用途。

大环内酯药物还显示出抗肿瘤和抗真菌活性，因此该药物组合物可用作抗肿瘤和抗真菌药剂。

上述所有参考文献的内容，尤其是示例化合物在这里并入作为参考，所有这些示例化合物均可以用作下面实施例中的大环内酯。

实施例

下面仅通过举例方式描述本发明组合物。除非有指明，否则成分的量按每种组合物的重量计以 % 表示。

增溶成分:

Sunfat[®] GDC-N 来自 Taiyo Kagaku Co., 日本

油醇来自 Henkel, 德国

Lauroglycol 90[®]来自 Gattefosse, 法国

Capryol 90[®]来自 Gattefosse, 法国

Sefsol[®] 218 来自 Nikkol, 日本

表面活性剂:

Cremophor[®] RH 40 来自 BASF, 德国

SDS(Texapon K 12[®])来自 Fluka, 瑞士和 Henkel, 德国

Solutol HS 15[®]来自 BASF, 德国

Marj 52[®]来自 Uniqema, 英国

Pluronic F68[®]来自 BASF, 德国

Brji 35[®]来自 Uniqema, 英国

20℃下将 1 克组合物稀释在 10 至 100 毫升水中，通过光子关联能谱法使用例如 Brookhaven 仪器公司的 Brookhaven BI-200 SM，以及通过显微镜例如使用 Zeiss DMLB 显微镜测量粒径。

实施例 1:

组合物制备

通过以下步骤制备组合物: (i) 将表面活性剂溶于水、(ii) 将药物溶于增溶成分和 (iii) 将表面活性剂的水溶液和按步骤 (ii) 获得的溶液混和。

粒径用 Zetasizer 或显微镜测量。

成分	含量				
	I	II	III	IV	
	%	%	%	%	
(1) 难溶药物					
环孢菌素 A	7.7	12.5	9.7	7.9	
(2) 增溶成分					
油醇	30.8	29.2	22.6	18.4	
(3) 表面活性剂					
月桂基硫酸钠	61.5	58.3	67.7	73.7	
组合物与水的比率(g)	1.3+10	1.2+10	1.55+50	1.9+50	
平均液滴尺寸 (nm)	88.5	45.5	51.5	86.6	
	V	VI	VII	VIII	IX
	%	%	%	%	%
(1) 难溶药物					
环孢菌素 A	2.7	2.7	2.7	18.2	18.2
(2) 增溶成分					
Lauroglycol [®] 90	24.3	-	-	-	-
Sefsol [®] 218	-	24.3	-	-	-
Sunfat [®] GDC-N	-	-	24.3	-	27.3
Capryol [®] 90	-	-	-	27.3	-
(3) 表面活性剂					
月桂基硫酸钠	73.0	73.0	73.0	-	-
Cremophor [®] RH40	-	-	-	54.5	54.5

组合物与水的比率 (g)	1.85+10	1.85+10	1.85+10	1.1+50	1.1+50
最大液滴尺寸 (nm)	-	-	-	-	<12.5 μ m

	X	XI	XII	XIII
	%	%	%	%
(1) 难溶药物				
环孢菌素 A	18.2	18.2	18.2	18.2
(2) 增溶成分				
Lauroglycol [®] 90	27.3	-	-	-
Capryol [®] 90	-	-	27.3	-
Sunfat [®] GDC-N	-	27.3	-	27.3
(3) 表面活性剂				
Solutol [®] HS15	54.5	54.5	-	-
Myrj [®] 52	-	-	54.5	54.5
组合物与水的比率 (g)	1.1+50	1.1+50	1.1+50	1.1+50
最大液滴尺寸 (μ m)	1.25	<20	<14	<20

	XIV	XV	XVI	XVII
	%	%	%	%
(1) 难溶药物				
环孢菌素 A	24.0	18.2	18.2	18.2
(2) 增溶成分				
Lauroglycol [®] 90	-	27.3	27.3	-
Capryol [®] 90	36.0	-	-	-
Sunfat [®] GDC-N	-	-	-	27.3
(3) 表面活性剂				
Pluronic [®] F68	40.0	54.5	-	-
Brij [®] 35	-	-	54.5	54.5
组合物与水的比率 (g)	0.1+10	1.1+50	1.1+50	1.1+50

最大液滴尺寸 (μm)	<7 μm	<1.25	<45	<70
	XVIII	XIX	XX	XXI
	%	%	%	%
(1) 难溶药物				
环孢菌素 A	25.0	25.0	18.2	14.3
(2) 增溶成分				
Lauroglycol [®] 90	-	37.5	27.3	21.4
Capryol [®] 90	37.5	-	-	-
(3) 表面活性剂				
月桂基硫酸钠	37.5	37.5	54.5	64.3
组合物与水的比率 (g)	1.4+50	1.4+50	1.1+50	0.8+50
最大液滴尺寸(μm)	<7.5	-	-	-
	XXII	XXIII	XXIV	XXV
	%	%	%	%
(1) 难溶药物				
环孢菌素 A	32.0	17.6	18.75	20.0
(2) 增溶成分				
Lauroglycol [®] 90	-	41.2	43.75	46.7
Capryol [®] 90	48.0	-	-	-
(3) 表面活性剂				
月桂基硫酸钠	20.0	41.2	37.5	33.3
组合物与水的比率(g)	0.1+10	1.7+10	0.16+10	0.15+10
平均液滴尺寸 (nm)	20 μm ¹⁾	97.5	121.1	129.5

¹⁾ 最大液滴尺寸

组合物和占由药物、增溶成分、表面活性剂和载体组成的组合物总重量约 23% 的载体 Glucidex[®] 一起喷雾干燥, 然后被包封在硬明胶胶囊中或压塑成片剂。

用以上所指出的任何药物代替环孢菌素 A 可得其它实施例, 所述药物例如 2 毫克 40-O-(2-羟基)乙基-雷帕霉素或 30 毫克 33-表-氯-33-脱氧-子囊霉素。

用任何以上所指出的增溶成分代替油醇、Lauroglycol[®] 90、Capryol[®] 90、Sefsol[®] 218、Sunfat[®] GDC-N 可得到其它实施例。

用任何以上所指出的表面活性剂代替月桂基硫酸钠、Cremophor[®] RH 40、Solutol[®] HS 15、Marj[®] 52、Pluronic[®] F68、Brij[®] 35 可得到其它实施例。

这些实施例举例说明了对于例如预防移植排异、或治疗自身免疫疾病有用的组合物, 所述组合物按每天 2 至 5 毫克/千克量给药每天施用 1 至 5 个单位剂量。这些实施例是具体参照环孢菌素 A 进行描述的, 但也可以使用任何大环内酯或其它药物来获得等同组合物。

稀释后肉眼观察, 所有组合物均形成稳定的微乳或乳状液。