



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95101780.2

[51]Int.Cl⁶

A61K 47 / 44

[43]公开日 1996 年 1 月 10 日

[22]申请日 95.2.28

[30]优先权

[32]94.3.1 [33]US[31]203,424

[71]申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 S·A·施韦坦纳

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

A61K 38 / 12

权利要求书 3 页 说明书 8 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 口服药剂配方

[57]摘要

本发明涉及一种新型的通过口服给药方式的释放药用化合物的配方，它使配方中的活性成分具有显著的生物利用率。这些配方包括一种基本上不溶于水的药用化合物。此化合物可被由一种长链游离脂肪酸增溶剂、一种药用油和一种表面活性剂构成的载体所增溶。采用这种配方则药用化合物的溶解性提高，因此体内吸收情况改善。

权利要求书

1. 一种基本上不含水的口服药剂的配方, 它包括:
 - (1) 一种基本上水不溶的药剂; 和
 - (2) 一种基本上不含水的而可增溶所述药剂的载体, 此载体含有一种长链脂肪酸增溶剂、一种药用油和一种表面活性剂。
2. 权利要求1的配方, 其特征在于增溶剂量为载体的约5%至约95%。
3. 权利要求1的配方, 其特征在于药用油为载体量的约5%至约95%。
4. 权利要求1的配方, 其特征在于表面活性剂量约为载体量的约0.01%至约50%。
5. 权利要求1的配方, 其特征在于药物试剂是一种环肽。
6. 权利要求5的配方, 其特征在于环肽是一种抗真菌试剂。
7. 权利要求6的配方, 其特征在于抗真菌试剂是aureobasidin A。
8. 权利要求1的配方, 其特征在于长链脂肪酸增溶剂是选自油酸、亚油酸和亚麻酸物组; 药用油是选自由玉米油、橄榄油、花生油、豆油、葵花油和它们的混合物构成的物组; 及表面活性剂是选自聚乙二醇化甘油酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、poloxamers、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯, 聚氧乙烯(POE) 衍生物, 乙氧基化脂肪酸酯, 甘油一酯和其乙氧基化衍生物、甘油二酯和其聚氧乙烯衍生物、十二烷基硫酸钠、二十二烷酸钠、胆酸和其盐及衍生物、卵磷脂和磷

脂构成的物组。

9. 权利要求1的配方, 其特征在于增溶剂是可溶于甘油三酯中链长在C12至C22之间的游离脂肪酸, 它选自由油酸、亚油酸、亚麻酸和它们的混合物构成的物组。

10. 权利要求1的配方, 其特征在于表面活性剂是一种非离子型表面活性剂, 它可溶解在甘油三酯中, 并选自聚乙二醇化甘油酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、poloxamers, 聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯, 聚氧乙烯(POE) 衍生物、乙氧基化脂肪酯、甘油一酯和其乙氧基化衍生物、甘油二酯和其聚氧乙烯衍生物。

11. 权利要求1的配方, 其特征在于增溶剂含有种链长在C12至C22之间的游离脂肪酸。

12. 权利要求11的配方, 其特征在于增溶剂可溶解在甘油三酯中。

13. 权利要求12的配方, 其特征在于增溶剂包括油酸。

14. 权利要求1的配方, 其特征在于药用油具有C6至C20的链长。

15. 权利要求14的配方, 其特征在于药用油包括一种甘油三酯。

16. 权利要求14的配方, 其特征在于药用油包括玉米油。

17. 权利要求1的配方, 其特征在于表面活性剂包括一种非离子型表面活性剂。

18. 权利要求17的配方, 其特征在于表面活性剂包括peglicol 5 油酸盐。

19. 权利要求1的配方, 其特征在于该配方是一种液体。

20. 权利要求1的配方, 其特征在于该配方是胶囊化的。

21. 权利要求20的配方, 其特征在于胶囊化是通过将一种液体配方填入到胶囊中完成的。

22. 权利要求1的基本上不含水的抗真菌口服配方, 它包括:

(1) 15%至20%的药剂, 所述药剂是aureobasidin A;

(2) 15%至20%的增溶剂, 所述增溶剂是油酸;

(3) 65%至71%的药用油, 所述油是玉米油; 和

(4) 0.1%至5%的表面活性剂, 所述表面活性剂是peglicol 5油酸盐。

口服药剂配方

本发明涉及到药用试剂和化合物的口服给药的配方。

按常规来说口服给药途径是长效药物治疗的最优选方式。然而，对于某些药用试剂口服给药方式仅有少量的活性成份到达血液中。这主要是由于在胃和小肠中的酶素分解，肠道摄取不良所致。为此人们做了许多努力通过使用保护药物免受酶素分解和/或提高从肠道的摄取量的配方来提高肠内吸收效果。

国际专利申请说明书(申请号JP89/00748)公开了一种含有生理活性的蛋白质及肽的经肠配方，其中大量的蛋白质药物同一种非离子表面活性剂和能够溶解在十二指肠汁液也能溶解在有机挥发性溶剂中的可药用的经肠物质混合。优选的经肠物质是聚合物材料，用作形成片剂表面的经肠包衣以及类似物。

欧洲专利说明书92302487.1公开了Aureobasidins的固体药用配方，其中含有表面活性剂、包覆剂、增粘剂、填料和其他试剂，如稳定剂、着色剂、香味剂等等。应用结果表明此配方的口服给药途径使得在血液中的Aureobasidin 的浓度高到足以产生药理学效果，例如抗菌活性。

Stella等人在J. Pharm. Sci. vol. 67, No.10, P.1375 (1978) 文章中记载了用油酸配制的软胶囊剂型疏水性胺抗疟疾化合物的生物利用率。由于抗疟疾化合物有极低的溶解度，因而生物利用

率很差；因而，需要大剂量的未配制的药物以达到有效的血液浓度。Stella 等人报导了有关用油酸作为溶剂以软胶囊为剂型的抗疟疾化合物配方是有前景的结果。

类似地，Tokumura 等人在 *J. Pharm. Sci.*, Vol. 76, No. 4, P. 286 (4/1987) 文献中报导了肉桂苯哌嗪的生物利用率可通过溶解于油酸和亚油酸中而得以提高。Tokumura 等人推测当肉桂苯哌嗪以油酸溶液方式给药时，与油酸和胆汁盐混合的肉桂苯哌嗪胶团在胃肠道内形成。由于这种胶团形成，则肉桂苯哌嗪的吸收率得以提高。

Kararli 等人在 *Pharm. Res.* vol. 9, No. 7, P. 888 (1992) 的文章中报导了以乳液配方口服的血管紧张肽原酶抑制剂化合物具有低的生物利用率。为了提高生物利用率，将血管紧张肽原酶抑制剂溶解于油中，则油水乳液形成，所使用的是油酸和甘油酯类，使用这种已混合在胆汁盐系统中的乳液提高了血管紧张肽原酶抑制剂的溶解性。

美国专利 4,388,307 公开了环孢菌素配方，它含有一种由天然氢化植物油甘油三酯和聚亚烷烃和多元醇的产物、一种饱和脂肪酸甘油三酯以及甘油一酯和甘油二酯构成的载体。该 '307' 专利还报导了使用乙醇作为增溶剂和植物油作为载体。该专利还认为这种配方将提高环孢菌素的生物利用率和吸收率。

尽管这些现有技术都表明了有些有前景的结果，然而利用这些现有技术，许多药用试剂的治疗剂量都不能够实用和有效地口服给药。

本发明的目的就是提供一种通过口服给药途径服用的药用化

合物的新配方，该配方为配方中的活性成份的显著的生物利用率创造了条件。这些配方中含有一种水不溶性的药用化合物。此化合物可溶解在一载体中，该载体含有一长链游离脂肪酸增溶剂、一种药用油和一种表面活性剂。采用此配方则药用化合物的溶解性提高，由此体内吸收情况得以改善。

本发明的还一个目的是提供一种特别适合于几乎不溶于水和不被吸收的环肽化合物的配方。

本发明的另一个目的是提供一种上述的常规口服配方，其中各组份的特性可调整到最适宜活性药用化合物。长链游离脂肪酸增溶剂的特性可根据含于配方中的特定药用化合物来改变和调整。尤其是游离脂肪酸的不饱和度及链长度都可以改变。药用油可在脂肪酸组成和链长度上做某种程度的改变以提高溶解度。其它赋形剂的稍微变动也许有优良的质量。

本发明的另一个目的是提供一种口服配方，该配方可使抗真菌化合物aureobasidin A溶解，且通过口服给药在动物体中产生高于其它口服配方的高的血浆浓度。此配方提供了良好的药物代谢动力学曲线，这与改进化合物抗感染的效能相关。此配方最好以下述方式给药(1)一种液体；(2)用一适宜用含水载体掺合或稀释而形成乳液的液体；(3)一种成胶囊的化合物；或(4)吸附在固体基质中的脂质。

本发明还有一个目的就是提供一种可释放有效量的活性成份而无令人不愉快味道的口服配方。

使用本发明的配方有许多优点。最为重要的是它提供了一个可释放有效量的活性成份到达动物血液中的配方。因为活性成份

通常不溶解在水溶液中，这种给药方式在过去是困难的。

本发明的另一个优点是提供了一种将活性成份给药于患者的有效方法，因为此配方是为口服给药途径准备的，它无需经肠胃外给药而被患者摄取。因而患者的适应性提高。

本发明的另一个优点就是提供了一种易于用已有原料配制的配方。

因而，本发明提供了实用和有效的抗真菌试剂和其它化合物的新配方。

进而本发明的目的和优点由下述对本发明具体实施例和权利要求的说明将更加清楚。

如前所述，基本上不溶于水的物质通过口服给药是极难传送到动物的血液中的。本申请人已研究出提高这种传送效果的配方。令人惊异的是将已知成份按正确比例提供的化合物提高了基本上不溶物质的生物利用率。

一般说来，本发明的配方是针对一种基本上不溶于水而溶于油基载体的化合物。这种载体包括至少三种组份：1) 一种长链游离脂肪酸增溶剂；2) 一种药用油；和3) 一种表面活性剂。

在一优选实施例中，此长链游离脂肪酸增溶剂由油酸组成。尽管油酸是一种优选增溶剂，而其它游离脂肪酸也可被使用。这些游离脂肪酸最好有在C12至C22之间的链长。这类游离脂肪酸包括亚油酸和亚麻酸。此长链游离脂肪酸增溶剂的优选特性是它能够溶于甘油三酯载体中。在一特别优选实施例中，增溶剂组份是占日服配方体积的约5%至95%。

本发明的药用油优选是由C6至C22链长的长链脂肪酸构成，且

占配方的体积含量的大约5%至95%。最好此长链脂肪酸的链长在C12至C20之间。在一特别优选的实施例中，药用油是甘油三酯。这类甘油三酯的例子是玉米油、橄榄油、豆油、花生油和葵花油。在一特别优选的实施例中，玉米油用作药用油。

配方还包括一种表面活性剂。适宜的表面活性剂包括离子型和非离子型表面活性剂。此表面活性剂优选的是可溶解于甘油三酯中的非离子型表面活性剂。这类表面活性剂包括聚乙二醇化甘油酯，脱水山梨糖醇脂肪酸酯，poloxamers、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯，聚氧化乙烯(POE)衍生物、乙氧基化脂肪酸酯、甘油单酯和其乙氧基化的衍生物，甘油二酯和其聚氧乙烯衍生物。适宜的离子型表面活性剂包括十二烷基硫酸钠、二十二烷酸钠、胆酸及其盐和衍生物、卵磷脂和磷脂。在特别优选实施例中，表面活性剂是Peglicol 5油酸盐，以商标名Labrafil[®] M1994CS出售。表面活性剂优选地含有配方重量百分含量的0.1%至50%。

尽管本发明对释放许多药物是有效的，而在优选的实施例中是针对抗真菌化合物，特别是抗真菌化合物aureobasidin A。Aureobasidin A也被称为NK204 (Nippon Kayaku) 和R106- I (Takara Shuza)。合成aureobasidin A技术记载于美国专利5,057,493和EPA92302487.1文献中。

本发明的一个优选的完成配方(其中药用试剂是aureobasidin A)具有如下组成：

Aureobasidin A 约17.5% w/v;
 油酸 约17.1% v/v;
 Labrafil[®] M1944CS约0.43% w/v; 及
 玉米油 约68% v/v。

实施例1

药用化合物的口服制剂按下述方法制备。

液体赋形剂以重量或体积计量。在使用之前，可通过确定比重，将体积计量转换成重量计量。将表面活性剂、长链脂肪酸增溶剂和药用油一起混合，在一简单的螺旋浆式混合器如 Lightnin[®] (混合器) 中完全混合，在进行机械搅拌混合体的同时，将药用化合物逐渐加入到赋形剂掺合物中并混合，直至完全成溶液。将确定的药物体积或重量装入玻璃瓶中。可采用手工操作使用适宜的吸量管或用自动注入装置完成装入过程。

实施例2

使用下述赋形剂，利用实施例1的方法制备1毫升的 aureobasidin A口服溶液。

<u>组份</u>	<u>组份</u>	<u>剂量</u>
	25mg/ml	175mg/mL
Aureobasidin A	25.000 mg	175.00mg
Peglicol 5 油酸盐	4.897mg	4.280mg
油酸, 食品级	0.196mL	0.171mL
玉米油, NF	0.778mL	0.680mL

实施例3-4

测试aureobasidin A 配方的药物代谢动力学参数和生物利用

率。以20mg/kg(药物重量/患者体重)剂量的aureobasidin A 采用本发明的口服给药配方给雌性比哥猎狗服用。对一种仅在亚油酸中的aureobasidin A配方也进行测试用作参照。从狗中抽取血样,在血液中的aureobasidin的浓度通过HPLC测定。这些研究得出下述结果。

配 方	剂 量 (mg/kg)	途 径	AuCo-∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	生物利用率(%)
<u>实施例3</u>				
配 方	20	口服	11.205±1.430	28.35
Labrafil [®]				
油酸				
玉米油				

实施例4

配 方	20	口服	1.667±0.061	4.22
亚油酸				

本发明的配方优选地以液状给药。然而,配方的其它剂型本发明也已设计。这些剂型包括乳状液、胶囊化或将配剂吸附到一固体上。

乳状液可用一含水基的稀释剂通过掺混或稀释上述液体配方来形成。在某些情况下,乳状液可对进一步提高药物的生物利用率产生促进效果。乳状液还可达到使稀释剂方便地使配方产生适口的效果。

配方还可胶囊化。胶囊化的优选方法是用上述的液体配方填

入到软胶囊中。这种填充方法是本领域熟知的。另外还考虑到将本发明微胶囊化。微胶囊化的方法如喷淋干燥、冷冻干燥法或乳液干燥法也是本领域所熟知的，并可适用于本发明。

此外，在固体基质上吸附提供了本发明的另一种剂型。这类被吸附固体具有提供持久性传递系统的优点。参见Berthod等人的“Dry Adsorbed Emulsions: An Oral Sustained Delivery System,” J.Pharm. Sci., Vol.77, No.3, p.216(1988)。

上述的说明和实施仅意味表述本发明，并不是对本发明的限定。仅通过下面的权利要求限定本发明。