

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01823950.1

[51] Int. Cl.

A61K 38/13 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61P 19/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008年1月9日

[11] 授权公告号 CN 100360175C

[22] 申请日 2001.12.14 [21] 申请号 01823950.1

[86] 国际申请 PCT/EP2001/014749 2001.12.14

[87] 国际公布 WO2003/051385 德 2003.6.26

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.13

[73] 专利权人 杰格特克公司

地址 瑞士穆滕茨

[72] 发明人 J·沃尔拉布 R·诺伊伯特

K·亚恩

[56] 参考文献

WO9408605A 1994.4.28

WO9408603A 1994.4.28

WO9939700A 1999.8.12

环孢霉素制剂和国内临床应用概况. 梁蓉梅, 曾仁杰, 姜云平, 钟义. 药学实践杂志, 第18卷第1期. 2000

微乳在药剂学上的应用. 王晓黎, 蒋雪涛. 解放军药学学报, 第16卷第2期. 2000

新型药物载体: 微乳. 鲁莹, 刘英. 国外医药—合成药生化药剂分册, 第20卷第4期. 1999

审查员 张志聪

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李连涛 徐雁漪

权利要求书2页 说明书10页 附图7页

[54] 发明名称

包含环孢菌素的药物制剂及其用途

[57] 摘要

本发明涉及用于局部应用的胶体形式的药物制剂, 其可用于治疗及预防皮肤和/或皮肤附属器官和/或粘膜, 包括消化道、泌尿生殖道以及支气管系统和/或结膜的粘膜的病理改变, 该制剂含有按重量计1-10%的亲脂相, 按重量计1-50%的表面活性剂和助表面活性剂的混合物, 按重量计40-80%的亲水相, 以及按重量计0.1-20%的环孢菌素和/或其衍生物作为活性成分。

1. 可用于局部应用的胶体形式的药物制剂, 其可用于治疗及预防皮肤和/或皮肤附属器官和/或粘膜和/或结膜的病理改变, 该制剂含有

a) 按重量计 1-10%的选自可药用的油、蜡和脂肪的亲脂相,

b) 按重量计 1-50%的选自聚氧乙烯甘油脂肪酸酯和聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯的表面活性剂和选自泊洛沙姆、聚氧乙烯和聚氧丙烯的嵌段共聚物的助表面活性剂的混合物, 表面活性剂/助表面活性剂混合物是以表面活性剂为 1.5 至 2.5: 助表面活性剂为 2.5 至 3.5 的质量比来应用的,

c) 按重量计 40-80%的亲水相, 其中所述亲水相可含有多元醇、水或者多元醇或多元醇-缓冲剂-混合物或者仅含有缓冲剂, 以及

d) 作为活性成分, 按重量计浓度为 0.1-20%的环孢菌素。

2. 如权利要求 1 的药物制剂, 其特征在于亲脂相选自甘油三酯、肉豆蔻酸异丙酯、2-辛基十二烷醇、棕榈酸异丙基酯或油酸。

3. 如权利要求 1 的药物制剂, 其特征在于表面活性剂/助表面活性剂混合物含有原料质量比为 2:3 的聚氧乙烯甘油脂肪酸酯和泊洛沙姆。

4. 如权利要求 1 的药物制剂, 其特征在于亲水相是丙二醇和水的混合物, 二者的比例为 1:10 至 10:1。

5. 如权利要求 4 的药物制剂, 其特征在于亲水相是丙二醇和水的混合物, 二者的比例为 2:1。

6. 如权利要求 1-5 中至少一项的药物制剂, 其特征在于环孢菌素 A 的浓度按重量计为 0.01-10%。

7. 如权利要求 6 的药物制剂, 其特征在于环孢菌素 A 的浓度按重量计为 0.5-5%。

8. 如权利要求 1-7 中至少一项的药物制剂, 其特征在于除了环孢菌素 A 外, 至少还含有一种另外的活性成分, 其中所述活性成分为皮质类固醇。

9. 如权利要求 1-8 中至少一项的药物制剂, 其特征在于还含有渗透促进剂, 其浓度按重量计为 5-10%。

10. 如权利要求 9 的药物制剂, 其中所述渗透促进剂为二甲亚砜或短链醇。

11. 如权利要求 1-10 中至少一项的药物制剂, 其特征在于分散相的颗粒直径大小为 5 至 200 nm。

12. 如权利要求 1 的药物制剂, 其特征在于所述粘膜包括消化道、泌尿生殖道以及支气管系统粘膜。

13. 权利要求 1-12 中一项或多项的药物制剂在制备用于治疗 and 预防炎性皮肤病以及粘膜疾病的药物中的用途。

14. 权利要求 1 至 12 中的一项或多项的药物制剂在制备用于治疗 and 预防特应性皮炎的药物中的用途。

15. 权利要求 1 至 12 中的一项或多项的药物制剂在制备用于治疗 and 预防普通的银屑病的药物中的用途。

16. 权利要求 1 至 12 中的一项或多项的药物制剂在制备用于治疗 and 预防胶原性疾病、慢性创伤、烧伤和/或慢性炎性皮肤病和粘膜疾病的药物中的用途。

17. 权利要求 1 至 12 中的一项或多项的药物制剂在制备用于治疗 and 预防慢性炎性肠疾病的药物中的用途。

18. 权利要求 1 至 12 中的一项或多项的药物制剂在制备用于治疗 and 预防眼睛的炎性疾病的药物中的用途。

19. 权利要求 1 至 12 中的一项或多项的药物制剂在制备用于治疗 or 预防移植后的炎性疾病的药物中的用途。

## 包含环孢菌素的药物制剂及其用途

本发明涉及可局部应用于皮肤以及粘膜上的含有环孢菌素的胶体药物载体体系，该体系含有表面活性剂/助表面活性剂混合物（聚氧乙烯甘油单油酸酯/泊洛沙姆），亲水相，例如丙二醇/水混合物，亲油相（棕榈酸异丙酯或油酸）以及渗透促进剂。

本发明具体涉及可局部应用的含有环孢菌素 A (CsA) 的药制剂，该制剂的用途及其制备方法，其可用于治疗皮肤、皮肤的附属器官或粘膜所产生的病理变化，特别是用于治疗特应性皮炎以及普通的银屑病。

CsA 是含有 11 个氨基酸的环状肽，摩尔质量为 1202 g/mol，由土壤真菌 *Tolypocladium inflatum* 产生的。CsA 在水中是难溶的（25℃ 时 < 0.04 mg/ml），然而其在油和醇中易溶。CsA 的免疫调节作用是建立在抑制巨噬细胞中白介素-1 以及 T 细胞中白介素-1 释放的基础上的。这反过来又激活生成细胞毒性的 T 细胞的细胞毒性的 T-辅助细胞。编码所述细胞因子的基因的转录因此也被抑制。CsA 因而仅仅在很小的程度上影响机体的自身防御。从盖仑派医学角度来看，CsA 的亲脂性使得其通过表皮脂质屏障的渗透几乎是不可能的，因此该药物特别不适合于局部治疗。以前在制备和应用各种亲脂、亲水以及脂质体制剂尝试方面的失败原因大多是药物渗透不足。

在皮肤病学上，已经证明 CsA 在系统治疗重症银屑病以及特应性皮炎方面是特别有用的。而且，有报告和研究指出对于大量其他的炎症性皮肤病（例如溃疡性皮炎、红苔癣、光化性类网状细胞增多症、播散性环形肉芽肿），全身应用 CsA 以后也是有效的。

WO 9302664 中披露了 W/O 型微乳，其含有亲脂相（中等链长的甘油三酯和低 HLB 值的表面活性剂，二者比例为 5:1 至 1.5:1），含水的亲水相，高 HLB 值的表面活性剂以及水溶性的治疗剂。

GB 2222770 披露了微乳预浓缩液，该浓缩液含有 CsA、亲水相（丙二醇或者低分子量单-或聚氧烷烃二醇的偏醚）（transcutol/glycofurol），亲脂相（中等链长的甘油三酯和表面活性剂）（Cremophor RH 40）。该体系适合口服而且与已有的体系相比提高了药物的生物利用度。

EP 760237 披露了针对水不溶性药物活性物质例如 CsA 的 O/W 型微

乳，CsA 完全溶解于分散的油滴中。该体系包含 C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> 取代的植物甘油三酯、卵磷脂以及另外的表面活性剂和包含丙二醇的亲水相。

在 WO 9722358 披露了含有 CsA 的微乳预浓缩液，该药物溶解于一个含有疏水（生育酚或者生育酚衍生物）和亲水成分（碳酸亚丙酯以及分子量小于 1000 的聚乙二醇）而且还有表面活性剂的体系中。

在 WO 94/08603, WO 94/08605 以及 WO 99/39700 中，所披露的药物制剂引用环孢菌素及其衍生物作为胶体体系中可能的活性成分。

然而，至今所披露的体系存在若干重要的缺陷。为了增溶使用的部分有机溶剂随后必须从制剂中再次除去，不能留下任何残余。用于提高药物溶解度的表面活性剂/助表面活性剂混合物通常以很高的浓度使用（超过 20% m/m）。一些出版物所提到的体系并不仅仅由皮肤可接受的成分组成。披露的一些微乳浓缩液应在应用之后才在原位形成其实体结构。而且，已有的体系具有更大的颗粒直径。

因此，本发明的目的是打算提供一种新的胶体药物载体体系，其主要含有皮肤病学可接受的成分，同时该药物载体体系的表面活性剂/助表面活性剂的含量应相对较低。

本发明的目的可通过技术方案 1 所描述的特征达到。对于本发明的用途可通过技术方案 14 至 20 的特征达到。

1. 可用于局部应用的胶体形式的药物制剂，其可用于治疗及预防皮肤和/或皮肤附属器官和/或粘膜，包括消化道、泌尿生殖道以及支气管系统和/或结膜的粘膜的病理变化，该制剂含有

- a) 按重量计 1-10% 的亲脂相，
- b) 按重量计 1-50% 的表面活性剂和助表面活性剂的混合物，
- c) 按重量计 40-80% 的亲水相，以及
- d) 作为活性成分，按重量计 0.1-20% 的环孢菌素和/或其衍生物。

2. 如技术方案 1 的药物制剂，其特征在于亲脂相选自可药用的油、蜡或脂肪。

3. 如技术方案 2 的药物制剂，其特征在于亲脂相选自甘油三酯、肉豆蔻酸异丙酯、2-辛基十二烷醇、棕榈酸异丙基酯或油酸。

4. 如技术方案 1-3 中至少一项的药物制剂，其特征在于表面活性剂选自聚氧乙烯甘油脂肪酸酯和聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯。

5. 如技术方案 1-4 中至少一项的药物制剂，其特征在于助表面活

性剂选自泊洛沙姆、聚氧乙烯和聚氧丙烯的嵌段共聚物。

6. 如技术方案 1-5 中至少一项的药物制剂, 其特征在于表面活性剂/助表面活性剂混合物以对于表面活性剂是以 1.5 至 2.5 的质量比, 而对助表面活性剂以 2.5 至 3.5 的质量比来应用的。

7. 如依据技术方案 6 的药物制剂, 其特征在于表面活性剂/助表面活性剂混合物含有原料质量比例为 2:3 的聚氧乙烯甘油脂肪酸酯和泊洛沙姆。

8. 如技术方案 1-7 中至少一项的药物制剂, 其特征在于亲水相选自多元醇、水或多元醇-缓冲液混合物。

9. 如技术方案 8 的药物制剂, 其特征在于亲水相是丙二醇和水的混合物, 二者的比例为 1:10 至 10:1, 优选 2:1。

10 如技术方案 1-9 中至少一项的药物制剂, 其特征在于环孢菌素 A 和/或其衍生物的浓度按重量计为 0.01-10%, 优选 0.5-5%。

11. 如技术方案 1-10 中至少一项的药物制剂, 其特征在于除了环孢菌素和/或其衍生物外, 至少还含有一种另外的活性成分, 例如皮质类固醇。

12. 如技术方案 1-11 中至少一项的药物制剂, 其特征在于还含有渗透促进剂, 例如二甲亚砜或短链醇, 其浓度按重量计为 5-10%。

13. 如技术方案 1-12 中至少一项的药物制剂, 其特征在于分散相的颗粒直径大小为 5 至 200 nm

14. 如技术方案 1-13 中一项或多项的药物制剂的用途, 用于治疗 and 预防炎性皮肤病以及粘膜疾病。

15. 如技术方案 1 至 14 中的一项或多项的药物制剂的用途, 用于治疗 and 预防特应性皮炎。

16. 如技术方案 1 至 15 中的一项或多项的药物制剂的用途, 用于治疗 and 预防普通的银屑病。

17. 如技术方案 1 至 16 中的一项或多项的药物制剂的用途, 用于治疗 and 预防胶原性疾病、慢性创伤、烧伤和/或慢性炎性皮肤病以及粘膜疾病。

18. 如技术方案 1 至 17 中的一项或多项的药物制剂的用途, 用于治疗 and 预防慢性炎性肠疾病。

19. 如技术方案 1 至 18 中的一项或多项的药物制剂的用途, 用于

治疗和预防眼睛的炎性疾病。

20. 如技术方案 1 至 19 中的一项或多项的药物制剂的用途，用于治疗或预防移植后的排异反应。

依据本发明，该胶体形式的药物制剂因此含有四个必需组分。本发明的药物制剂因而含有亲脂相、表面活性剂和助表面活性剂的混合物、亲水相以及作为活性成分的环孢菌素，其浓度如技术方案 1 所述。

本发明的胶体药物载体体系的优点特别在于仅含有皮肤病学可接受的成分，相对低的表面活性剂/助表面活性剂的含量以及小的分散颗粒粒径。

从原料来看，特别是油、蜡或脂肪特别适合于用作本发明药物制剂的亲脂相。对于亲脂相，所有迄今为止在本领域已知的亲脂相都可应用。特别优选的是甘油三酯、肉豆蔻酸异丙基酯、2-辛基十二烷醇、棕榈酸异丙基酯或油酸。亲脂相在制剂中的含量以重量计为 1-10%。

本发明的药物制剂的一个必需的成分是表面活性剂和助表面活性剂的混合物，其应用的量以重量计为 1-50%，优选 20-30%。从原料来看，表面活性剂优选选自聚氧乙烯甘油脂肪酸酯以及聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯。助表面活性剂的例子是泊洛沙姆、聚氧乙烯和聚氧丙烯的嵌段共聚物。

特别优选的混合物比例是表面活性剂是 1.5 至 2.5：助表面活性剂是 2.5 至 3.5 的质量比。发明人已证明保持这种表面活性剂/助表面活性剂混合物比例对该药物制剂的稳定性和适用性是特别重要的。

如果表面活性剂/助表面活性剂混合物含有质量比为 2:3 的聚氧乙烯甘油脂肪酸酯和泊洛沙姆，那么就可达到特别好的效果。

本发明的制剂还包含亲水相，从本领域已知的情况来看，亲水相可含有多元醇、水或者多元醇或多元醇-缓冲剂-混合物或者仅含有缓冲剂。该组分的浓度按重量计为 40-80%，优选 60-75%。

本发明另一个有利的实施方案是亲水相中的丙二醇和水混合物的比例是 1:10 至 10:1。特别优选的混合物比例是 2:1。

依据本发明，该药物制剂含有作为活性成分的环孢菌素和/或其衍生物，其浓度按重量计为 0.1-20%。如果药物制剂含有环孢菌素 A 和/或其衍生物则是特别优选的。对此优选的浓度按重量计在 0.01-10% 的范围内，特别优选按重量计为 0.5-5%。

除了环孢菌素 A 和/或其衍生物外,在药物制剂中当然是还可能包含其他的活性成分。这类活性成分的例子是皮质类固醇、抗生素和/或病毒抑制剂。

从本领域已知的情况来看,常规添加剂,例如渗透促进剂也可被加入到本发明药物制剂中。如果加入渗透促进剂,优选加入按重量计浓度为 5-10%的二甲亚砷或短链醇。

本发明的药物制剂为胶体形式。因此如果分散相颗粒直径大小为约 5-200 nm 则是优选的。特别优选的是,颗粒直径大小在 5-100 nm 范围内。

本发明的药物制剂特别适合于预防皮肤炎症和粘膜疾病、适合于治疗以及预防特应性皮炎、适合于治疗以及预防普通的银屑病。

其他适当的用途是治疗以及预防胶原性疾病、慢性创伤、烧伤和/或慢性炎性的皮肤以及粘膜疾病、还用于治疗以及预防慢性炎性的肠疾病以及治疗和预防眼睛的炎性疾病和移植后的炎性疾病。

下面通过不同的组合物以及实验结果对本发明进行更详细的论述。

### 载体体系的组成以及制备

开发了三种胶体药物载体体系,该体系的组成见表 1。

棕榈酸异丙基酯 (IPP) -体系		m [g]	% [w/w]
环孢菌素 A 2.0% (w/w)	环孢菌素 A	0.2	2.0
Tagat <sup>®</sup> 02/Synperonic <sup>®</sup> PE/L 101 2:3	Tagat <sup>®</sup> 02	0.8	8.0
20% (w/w)	Synperonic <sup>®</sup> PE/L 101	1.2	12.0
棕榈酸异丙基酯 (IPP) 5.0% (w/w)	棕榈酸异丙基酯	0.5	5.0
丙二醇/水 2:1 73.0% (w/w)	丙二醇	4.87	48.7
	水	ad	24.3
		10.0	
二甲亚砷-体系			
环孢菌素 A 2.0% (w/w)	环孢菌素 A	0.2	2.0
Tagat <sup>®</sup> 02/Synperonic <sup>®</sup> PE/L121 2:3	Tagat <sup>®</sup> 02	0.8	8.0
20% (w/w)	Synperonic <sup>®</sup> PE/L 121	1.2	12.0

油酸 5.0% (w/w)	油酸	0.5	5.0
二甲亚砒 (DMSO) 5.0% (w/w)	二甲亚砒	0.5	5.0
丙二醇/水 2:1 68.0% (w/w)	丙二醇	4.53	45.3
	水	ad	22.7
		10.0	
油酸-体系			
环孢菌素 A 1.5% (w/w)	环孢菌素 A	0.15	1.5
Tagat <sup>®</sup> 02/Synperonic <sup>®</sup> PE/L121 2:3	Tagat <sup>®</sup> 02	0.8	8.0
20% (w/w)	Synperonic <sup>®</sup> PE/L 121	1.2	12.0
油酸 5.0% (w/w)	油酸	0.5	5.0
丙二醇/水 2:1 73.5% (w/w)	丙二醇	4.9	49.0
	水	ad	24.5
		10.0	

表 1 开发的胶体药物载体体系

该体系的制备是通过下面步骤的具体顺序完成:

- 称量药物
- 添加表面活性剂/助表面活性剂混合物
- 彻底粉碎
- 添加需要量的 IPP
- 充分混合
- 添加制备好的丙二醇和水的混合物
- 搅拌直至澄清, 可短时间超声处理胶体体系

选择聚氧乙烯甘油单油酸酯 (Tagat<sup>®</sup>02) 以及泊洛沙姆 (Synperonic<sup>®</sup>PE/L 101 或 121) 作为乳化剂。对于载体体系的制备, 二者以 2:3 的质量比的组合结果证明是特别适合的。

两种表面活性剂以及丙二醇/水的混合物是预先配制好的。首先, 将粉碎的药物与表面活性剂混合物仔细研磨, 然后加入亲脂相 (棕榈酸异丙基酯或油酸)。接下来添加亲水相 (丙二醇/水混合物) 并搅拌直至澄清。最后混入 DMSO。如果需要的话, 将该体系置于超声浴中超声几分钟。

棕榈酸异丙基酯或油酸可用作亲脂成分, 它们均可作为 CsA 的溶

剂。而且，为了促进 CsA 通过角质层的渗透，油酸还履行渗透促进剂的功能。二甲亚砜的加入是为了提高 CsA 在载体中的溶解度而且因为它的渗透促进性质。聚氧乙烯甘油单油酸酯，即使在 100% 浓度下也会被皮肤所耐受，不会有反应，而且也会被粘膜很好的耐受，而泊洛沙姆可静脉给药。因此选择聚氧乙烯甘油单油酸酯和泊洛沙姆作为表面活性剂/助表面活性剂混合物。

### 载体体系的特性

药物载体体系首先是依靠动态激光散射法来表征的。该方法适合测量液体介质中胶体颗粒的大小。对于不含药物的制剂，可以检测到的颗粒直径大约为 20 nm。

### 分析

CsA 的测定依靠 HPLC 法完成（按照 Merck KgaA-Darmstadt 进行改进）。技术数据见表 2。

HPLC 部件	Merck-Hitachi L-4250 紫外-可见检测器 AS-4000A 自动取样器 D-6000A 接口 L-6200A 自动泵
固定相	Lichrospher <sup>®</sup> RP select B (Merck), 125 × 4 mm ID, 5 μm
流动相	乙腈/水 70/30 (V/V)
流速	1 ml/min, 等度
温度	60℃
检测	紫外 210 nm

表 2 分析数据

### 释放试验

借助于多层膜模型体系，研究药物从上述制剂中体外释放随时间的变化。

模型的每个池都含有基底和盖片，在它们之间放置膜层。通过盖片开口 (4 cm<sup>2</sup>)，将确定数量的制剂 (10-20 mg) 加到膜上。十二烷

醇火棉胶膜(十二烷醇含量为2%)作为接受体,其通过膜拉装置制备。通过测定CsA在十二烷醇中的饱和溶解度,就可确定接受体的吸收容量。这对于确保在膜中达到药物的饱和溶解度不成为释放的限制因素是重要的。通过一个在另一个之上依次叠放的三层膜的应用,就可确保接受体的漏槽条件。

在试验期内(30, 100, 300以及1000分钟),将模型置于 $32 \pm 1$  °C下。在试验时间完成后,小心移去多余的制剂,分离膜,用乙醇-水混合物(80/20; V/V)萃取,然后通过HPLC进行含量测定。每一个试验时间点共测定5次。

由附图1可看出三个制剂所包含的CsA在30 min后已经释放了大约25%。在更长的试验时间情形下发现释放的药物量有所增长。在附图2,为了更好的比较不同浓缩度的载体,释放的药物量以每10 mg所用制剂的释放量来表示。

这些试验是为了确保CsA从载体中充分释放而进行的,据此加入渗入皮肤所预先需要的量。

#### 渗透试验

应用通过乳房复位整形手术得到的人乳房皮肤。切割成一定大小的皮肤块贮存于 $-3$  °C。解冻后,用棉垫吸去粘附在表面的液体然后用压穿机打出 $3.14 \text{ cm}^2$ 的皮肤面。在该皮肤表面上,每平方厘米施用大约6 mg的放射活性标记的试验制剂以尽可能的在皮肤表面形成均匀的一层膜。随后,将贴在纱布上的皮肤片置于 $32$  °C下的Franz扩散池中张开。在充满的状态下,在实验开始之前,将同一块皮肤在充满的状态下进行三十分钟的平衡期。将接受介质直接贴在皮肤或者纱布的下表面上并且持续搅拌以减少扩散层厚度。为了模拟生理条件,应用等渗NaCl溶液作为接受液。该试验各在三个不同的制品上进行,作为三次测定。操作完成以后,除去皮肤片并将其固定在带有苯乙烯孔的盒子上,盒子上覆盖有借助于大头针固定的铝箔。随后用纱布拭子擦去实验制剂。

角质层的除去是通过模板完成的,该模板含有一环形裂口( $d=16$  mm)。通过该裂口,从 $2.0106 \text{ cm}^2$ 皮肤表面移除下来20个Tesa膜带(Tesa Film<sup>®</sup> 4 204,  $33 \text{ m} \times 19 \text{ mm}$ ; Beiersdorf AG公司, Hamburg)。两次连续得到的膜带在一起分别进行测量。

从剩余的皮肤片，借助于 Kromayer 钻孔器（直径 6 mm；Stiefel Laboratorium GmbH, Offenbach），大约从皮肤中心钻取下三个柱面共  $0.848 \text{ cm}^2$  面积的皮肤。用一冷冻切片机，将得到的柱面组织连续深度冷冻至  $-40^\circ\text{C}$  并沿着皮肤表面水平切取。为了除去活的表皮成分因此除去  $10 \times 20 \text{ }\mu\text{m}$  切片， $15 \times 80 \text{ }\mu\text{m}$  切片用于处理真皮。此后，留下真皮残余（残余部分）以及接受介质。

从附图 3-5 可明显看出，在所有三种制剂中，仅仅过了 30 min 后，所含的 CsA 就有超过 25%（IPP 35%，油酸体系 32%，DMSO 27%）渗透进入接受体。在更长的试验时期内，渗透的药物量有轻微增长。在附图 6-8，为了更好的比较不同的浓缩载体，渗透的药物量以微克（ $\mu\text{g}$ ）表示。

先前出版公开的用于局部敷贴的含有环孢菌素的制剂的医学数据表明有效成分的释放和/或渗透并不充分。因此试验了亲水和疏水标准体系或脂质体制剂。在很多情况下，关于应用的制剂应包含的物质、制备类型或者医学数据，在出版物中并没有准确的指出。对于未出现的临床作用有两个原因。首先，因为 CsA 的强亲脂性，所以只能假设活性成分的释放和/或渗透进入真皮均很慢。其次，在高摩尔质量下可观察到一个明显的渗透-抑制因素。目前的结果表明在最初的 30 至 100 分钟内，活性成分在健康的，也就是在离体的屏障完整的皮肤上的最初的释放和渗透率约为所应用活性成分浓度的 25-30%。重要的是，对于皮肤损害（例如板状银屑病），相对于健康皮肤，可以假定其有更有利的渗透条件。

相对于全身治疗，CsA 的局部敷贴有显著的优点。在局部敷贴的情况下，甚至在大面积治疗的情况下，也只需考虑最小以及与临床无关的全身副作用。已知的不期望的药物作用，特别是肾功能紊乱以及动脉高血压，应该预计不会出现或者仅仅会以较小的程度出现。甚至由于全身治疗导致出现副作用而且因此不再应用 CsA 治疗的病人使用该制剂也是可能的。而且，由于局部敷贴，治疗的有效范围也增大。在很多的炎性皮肤病中，由 L-精氨酸通过一氧化氮合成酶生成的一氧化氮（NO）的形成和作用是致病的重要因素。最新的研究结果表明银屑病中炎症的起因以及维持实际上是由 NO 引起的。就已经知道的，CsA 是还存在于皮肤微血管内皮细胞中的应归于同功酶 eNOS 和 iNOS 的

NOS 完全的阻滞剂，相对于全身应用，其在更大程度上可被局部敷贴后的组织中高浓度的 CsA 所抑制。而且，CsA 对角质纤维细胞还有增殖-抑制作用，在局部敷贴情况下，其可协同影响对皮肤银屑病的的作用。由于所需 CsA 的量更少，也将有利于降低每一次使用的费用。

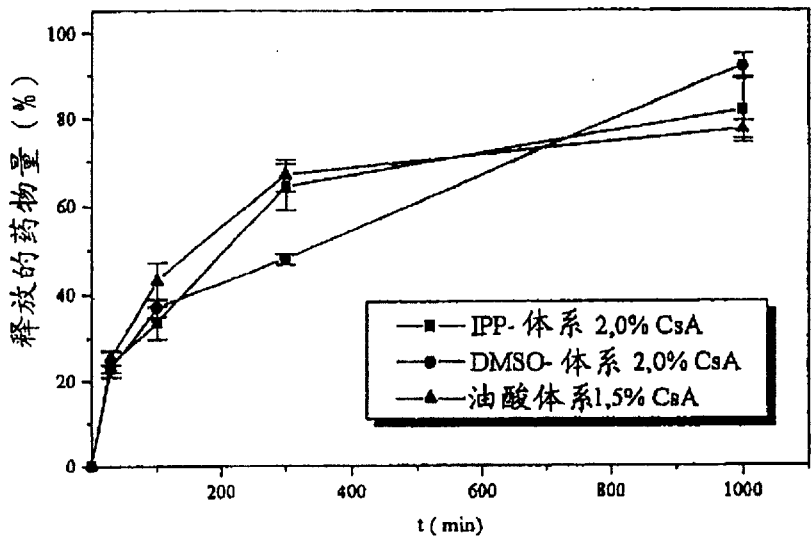
局部敷贴以及与此相联系的减少的全身浓度的缺点主要是观察到对淋巴结没有作用，在淋巴结中发生了 T 细胞水平的实质上的活化过程。而且，不应当预期其对关节病性银屑病有治疗作用。

本发明的实验首次证明了开发一种满足这样的先决条件的医学体系是可能的，该先决条件是使 CsA 以足够大的浓度渗透入真皮上层。CsA 可被充分结合到稳定的载体体系中去。大大调高体系的装载量是为了充分利用该体系的性能而且是为了产生有利的可临床应用的先决条件。获得更小的有足够的临床作用的 CsA 浓度并不困难。释放试验证明，在适当的时间内，药物量释放在 25 至 40% 之间并提供用于渗透进入皮肤。

已经证明离体条件下的渗透试验对临床前开发有决定的重要性。所述试验清楚地表明，经过适当的施用期后（30-100 min），活性成分浓度的大约 25-30% 渗透进入或者透过真皮层，因此在所期望的作用位点提供药物。

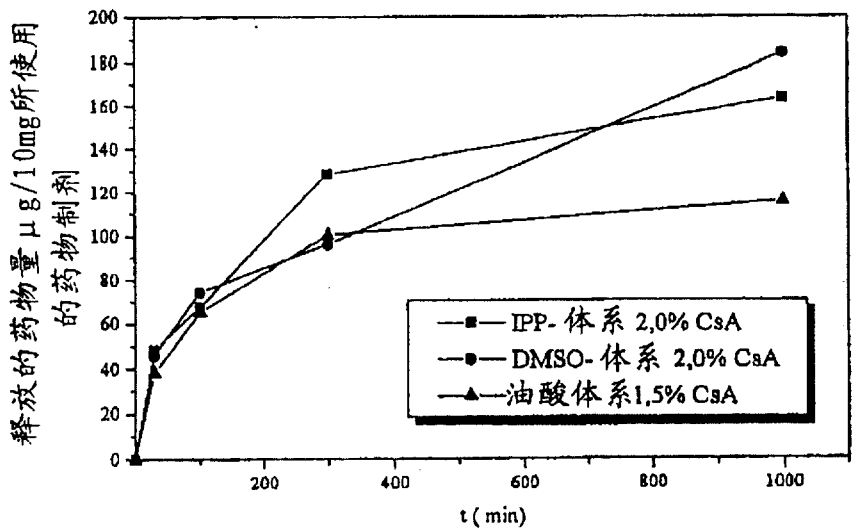
制剂所含的成分是按照皮肤病学的观点选择的。不包含高效敏感的物质而且自身试验已经显示了良好的相容性，其使得出现刺激或毒性作用的可能性非常小，甚至是在各种皮肤病中的屏障功能紊乱的情况下。主要的适应症领域有慢性的静止型的普通银屑病或者特应性皮炎。另外，也适用于很多与全身治疗相联系的可能的适应症。特别是在胶原性疾病、烧伤、皮肤或粘膜移植以及慢性创伤方面的应用被认为是可能的。

该体系不仅可供用于外部皮肤。而且，原则上，在角膜移植后用于眼睛或者可供用于治疗瘢痕粘膜类天疱疮的治疗或者在患有粘膜红苔癣情况下应用于口腔粘膜或者在患有慢性炎性肠疾病（例如 M. 克罗恩氏病，溃疡性结肠炎）的情况下作为灌肠剂（如果必要也可通过管腔内发泡）的可能性也是存在的。



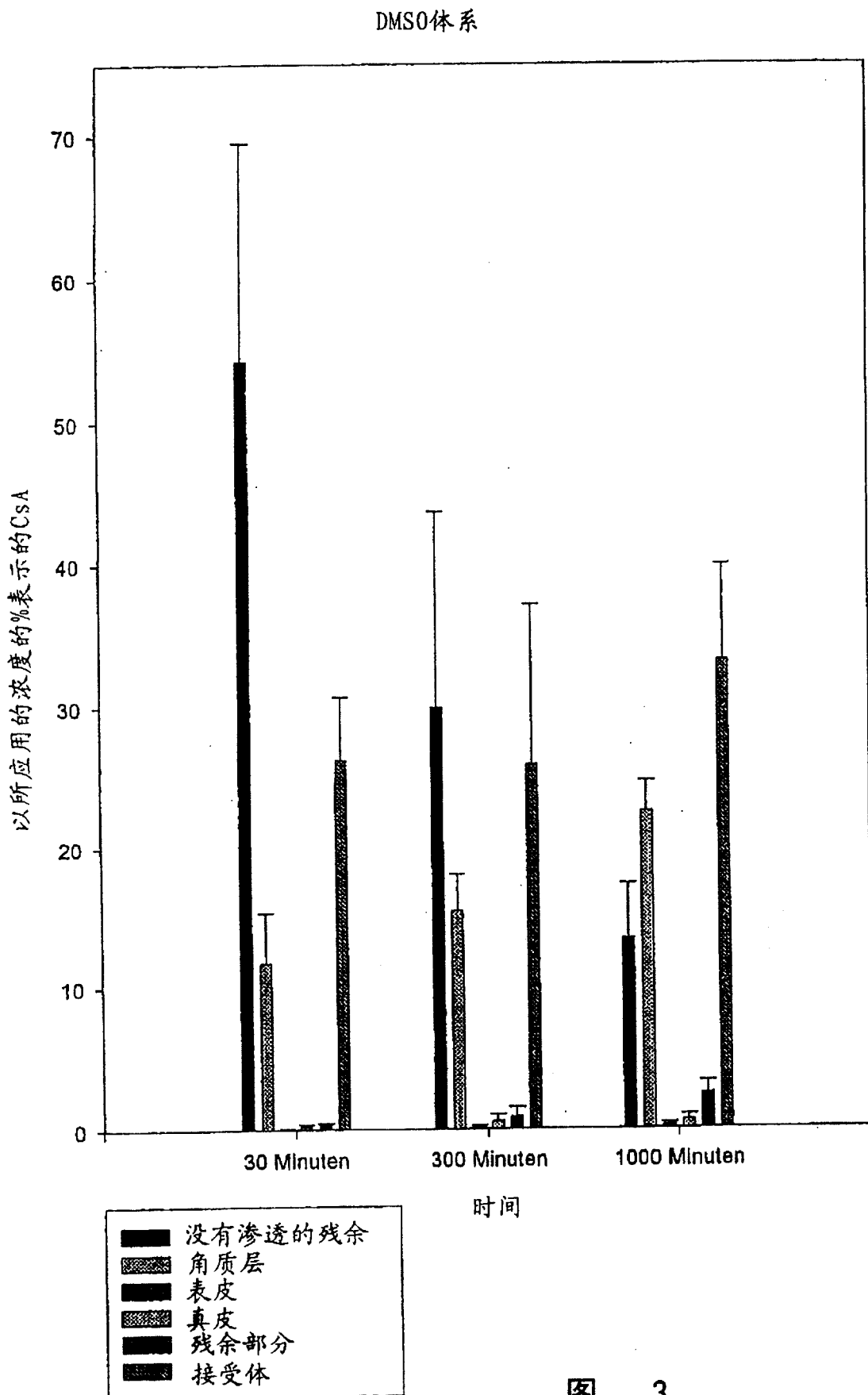
释放药物量随时间的变化 (以%表示),  $\bar{x} \pm s$ , n=5

图 1

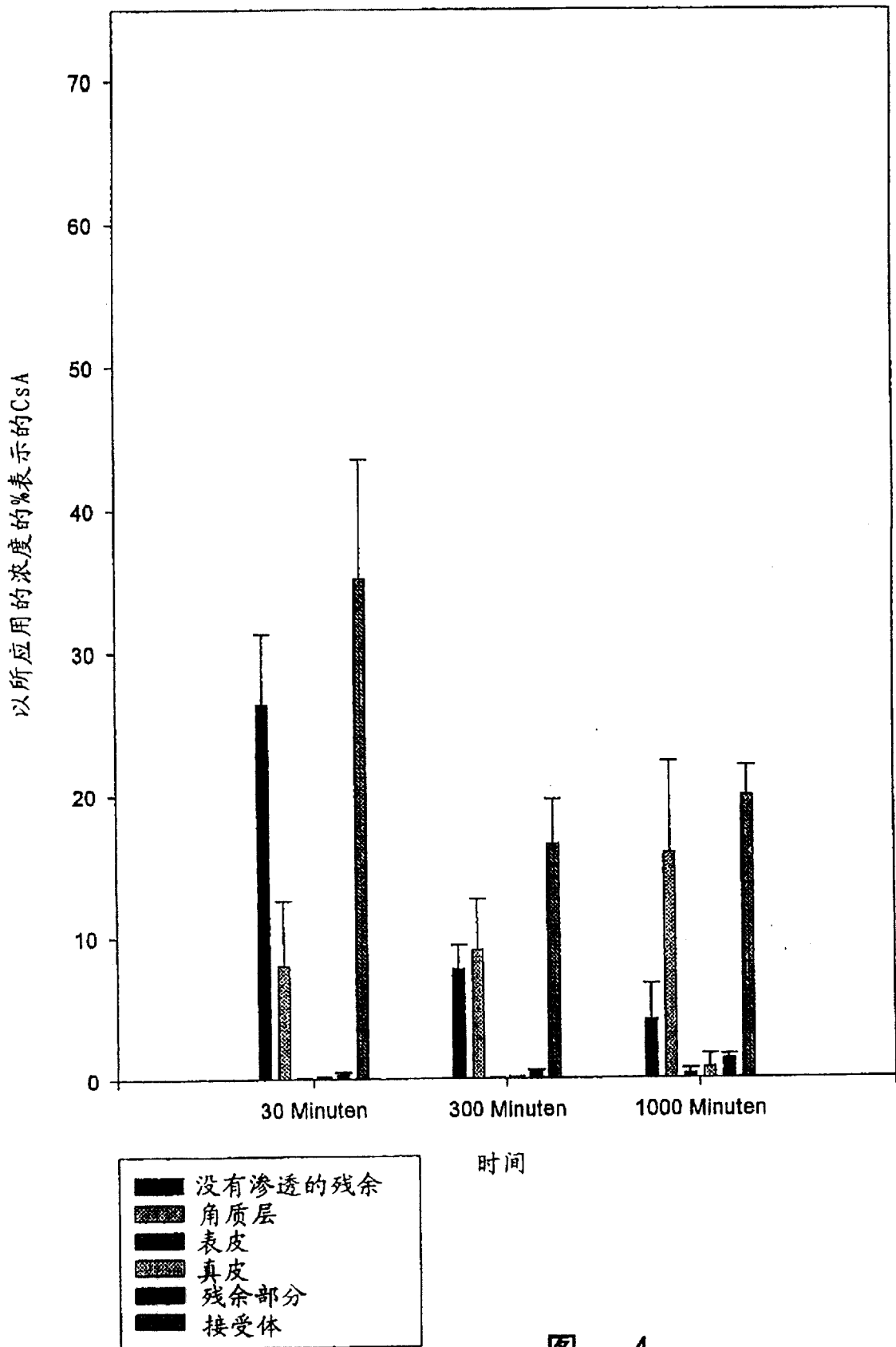


释放的药物量随时间变化, 以  $\mu\text{g}/10\text{mg}$  所使用的药物制剂表示

图 2



IPP体系



油酸体系

