[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
A61K 38/13

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 98811777.0

[43]公开日 2001年1月17日

[11]公开号 CN 1280502A

[22]申请日 1998.10.16 [21]申请号 98811777.0
[30]优先权
[32]1997.12.5 [33]KR [31]66454/1997
[32]1998.3.24 [33]KR [31]10046/1998
[32]1998.4.29 [33]KR [31]15309/1998
[32]1998.6.25 [33]KR [31]24207/1998
[86]国际申请 PCT/KR98/00315 1998.10.16
[87]国际公布 WO99/00002 英 1999.1.7
[85]进入国家阶段日期 2000.6.2
[71]申请人 株式会社钟根堂
地址 韩国汉城
[72]发明人 洪清一 金正优 崔男熙
申熙钟 梁寿根

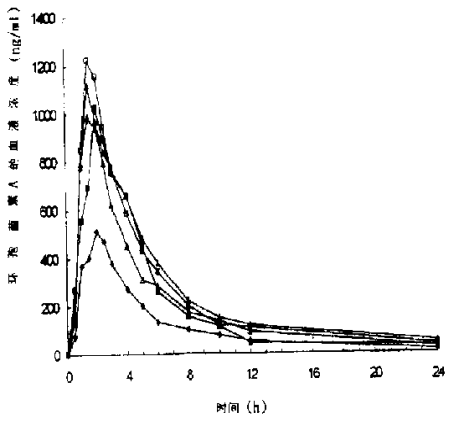
[74]专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 过晓东

权利要求书5页 说明书30页 附图页数1页

[54]发明名称 包含环孢菌素的微状乳液预浓缩组合物

[57]摘要

本发明涉及一种包含环孢菌素的微状乳液预浓缩组合物，其包含（1）作为活性成分的环孢菌素；(2)作为亲脂性溶剂的多羧酸烷基酯 和/或多元醇羧酸酯；(3)油：以及(4)表面活性剂。根据本发明的组 合物的特征在于，通过控制各成分的混合比，其可溶解在诸如水、人 造胃液和人造肠液的外相中，并由此得到内相直径为100nm或更低的 微状乳液形式。根据本发明的组合物可配制成软胶囊、在连接部分用 明胶带密封的硬胶囊、或者用于口服给药的口服液体剂型。具体而言，如果根据本发明的组合物配制成软胶囊，所得的胶囊不具备现有技术 的缺陷，例如亲水性溶剂与软胶囊之明胶壳的反应性以及亲水性溶剂 的挥发性。这是因为现有技术使用亲水性溶剂作为其组合物的主要成 分，而本发明不使用任何亲水性溶剂。



ISSN1008-4274

00·06·02

权 利 要 求 书

1、一种包含环孢菌素的微状乳液预浓缩组合物，其包括：

1) 作为活性成分的环孢菌素，

2) 作为亲脂性溶剂的多羧酸烷基酯和/或多元醇羧酸酯，

3) 油，以及

4)表面活性剂。

2、如权利要求 1 所述的组合物，其中，所述环孢菌素是环孢菌素 A。

3、如权利要求 1 所述的组合物，其中，所述多羧酸烷基酯是选自以下组中的至少一员：柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸乙酰基三丁酯、和柠檬酸乙酰基三乙酯。

4、如权利要求 1 所述的组合物，其中，所述多元醇羧酸酯是甘油三乙酸酯。

5、如权利要求 1 所述的组合物，其中，所述油是选自以下组中的至少一员：植物油、植物油的酯化产物、动物油及其衍生物、以及不饱和长链脂肪酸。

6、如权利要求 5 所述的组合物，其中，所述植物油是精制植物油。

7、如权利要求 6 所述的组合物，其中，所述精制植物油是选自以下组中的至少一员：超精制形式的玉米油、琉璃苣油、芝麻油、报春花油、花生油和橄榄油。

8、如权利要求 5 所述的组合物，其中，所述植物油的酯化产物是：

i) 植物油与甘油的酯化产物；

ii) 植物油与一元醇的酯化产物；

iii) 植物油与甘油三乙酸酯的酯化产物；以及

iv) 植物油与聚甘油的酯化产物。

9、如权利要求 8 所述的组合物，其中，所述植物油与甘油的酯化产物是脂肪酸三甘油酯、单甘油酯、单和二甘油酯、或者它们的混合物。

10、如权利要求 9 所述的组合物，其中，所述脂肪酸三甘油酯是 C_8—C_{12} 中链脂肪酸三甘油酯。

11、如权利要求 9 所述的组合物，其中，所述单和二甘油酯是 C_{16}—C_{18} 脂肪酸单和二甘油酯。

12、如权利要求 8 所述的组合物，其中，所述植物油与一元醇的酯化产物是琉璃苣油或橄榄油与一元醇的酯化产物。

13、如权利要求 8 所述的组合物，其中，所述植物油与一元醇的酯化产物是选自以下组中的至少一员：油酸乙酯、亚油酸乙酯、棕榈酸异丙酯和肉豆蔻酸异丙酯。

14、如权利要求 8 所述的组合物，其中，所述植物油与甘油三乙酸酯的酯化产物是 C_{14}—C_{20} 脂肪酸单和二乙酰化单甘油酯。

15、如权利要求 8 所述的组合物，其中，所述植物油与聚甘油的酯化产物是脂肪酸与二、四、六或十聚甘油进行酯化所形成的油。

16、如权利要求 5 所述的组合物，其中，所述动物油及其衍生物是选自以下组中的至少一员：角鲨烯、ω—3 必须脂肪酸、ω—3 必须脂肪酸与一元醇酯化形成的油、以及ω—3 必须脂肪酸之三甘油酯形式的油。

17、如权利要求 1 所述的组合物，其中，所述表面活性剂具有 1—20 的 HLB 值。

18、如权利要求 17 所述的组合物，其中，所述表面活性剂是选自

以下组中的至少一员：聚乙二醇化的天然或氢化植物油，聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯，聚氧乙烯脂肪酸酯，聚氧乙烯－聚氧丙烯共聚物，聚氧乙烯－聚氧丙烯嵌段共聚物，二辛基琥珀酸酯、二辛基磺基琥珀酸钠、二－[2－乙基己基]－琥珀酸酯或十二烷基硫酸钠，磷脂，胆盐，天然植物油三甘油酯和聚亚烷基多元醇的反式酯化产物，单、二以及单/二甘油酯，脱水山梨醇脂肪酸酯，季戊四醇脂肪酸酯、聚亚烷基二醇醚、以及季戊四醇脂肪酸酯，甾醇及其衍生物，聚乙二醇 660 12－羟基硬脂酸酯，聚乙二醇脂肪酸酯，以及二－α 生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯。

19、如权利要求 18 所述的组合物，其中，所述表面活性剂是选自以下组中的至少一员：聚乙二醇化的天然或氢化植物油，聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯，天然植物油三甘油酯和聚亚烷基多元醇的反式酯化产物，以及聚乙二醇脂肪酸酯

20、如权利要求 19 所述的组合物，其中，所述表面活性剂是选自以下组中的至少一员：聚乙二醇化的天然或氢化植物油，以及聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯。

21、如权利要求 1 所述的组合物，其中，所述环孢菌素：亲脂性溶剂：表面活性剂：油的重量混合比为 1：0.1－5：2－10：0.1－5。

22、如权利要求 21 所述的组合物，其中，所述环孢菌素：亲脂性溶剂：表面活性剂：油的重量混合比为 1：1—3：3—8：1—3。

23、如权利要求 1 所述的组合物，其进一步包括至少一种选自以下组中的药物学上可接受的物质：抗氧剂、粘度控制剂、溶出控制剂、调味剂、防腐剂、以及着色剂。

24、一种包括如权利要求 1 所述的组合物的药物制剂，其中，剂型为软胶囊、在连接部分用明胶带密封的硬胶囊、或者口服液体剂型。

00·05·02

说　明　书

包含环孢菌素的微状乳液预浓缩组合物

技术领域

本发明涉及一种微状乳液预浓缩组合物，其包含作为活性成分的环孢菌素、作为亲脂性溶剂的多羧酸烷基酯和/或多元醇羧酸酯、油、以及表面活性剂。

背景技术

环孢菌素是一种由 11 个氨基酸组成的高分子肽化合物，其通过抑制 T 细胞的生长和分化可实现其强效免疫抑制活性。根据组成氨基酸的结构，有多种环孢菌素，例如环孢菌素 A、B、C、D、G 等，但在临床领域中优选使用环孢菌素 A，这是因为该物质的药理活性和临床适应症以及效用在本领域中都是已知的。环孢菌素是 Borel 等人于 1976 年在 Tolypocladium inflatum gams 中发现的，并首先作为抗生素进行开发。在安全实验中发现环孢菌素抑制淋巴细胞的生长后，环孢菌素作为唯一能够特异性仅作用于淋巴细胞的免疫抑制剂受到了全世界的注意，并使器官移植中的技术发展成为可能。

环孢菌素具有独特的结构，是由 11 个氨基酸组成的环状寡肽。环孢菌素的 7 个氨基酸是 N－甲基化的。4 个仍残留的质子化氮原子可与羰基形成分子间氢键，这实质上有助于环孢菌素骨架的刚性。因此，

环孢菌素具有显著的疏水性，而且相对而言不溶于水中（对于环孢菌素 A，在 25℃下为 0.04 mg/ml）。由于环孢菌素 A 如此低的水溶性，已知其生物利用度为 30%或更低。有报道称，此等不溶性化合物的吸收很大程度上受胆汁分泌、食物中脂肪的量等因素影响。对于环孢菌素 A，已有报道称个体之间的吸收差异为 5－50%。在长时间给药环孢菌素时，其表现出肾毒性、肝毒性等副作用。肾毒性副作用包括肾小球过滤作用的降低、近端肾小管重吸收的增加以及肾脏的慢性进行性损伤。

环孢菌素具有大剂量单元、窄的治疗指数以及上述性质，待用环孢菌素治疗的患者的症状通常不稳定。因此，非常难以通过维持能够抑制副作用和排斥反应的效力和恒定血液浓度来确定对于器官移植患者而言最佳的药物剂量疗程。多数的研究克服了上述性质，并研制出经改进的药物制剂。此等研究主要集中于增加环孢菌素的溶解度。典型的例子不仅包括由植物油和表面活性剂组成的混合溶剂系统，而且还包括微球、使用吸附作用的粉末组合物制剂、包涵复合物、固体分散体、以及其他的多种制剂。包含环孢菌素作为主要活性成分的口服制剂已商业化，其为溶液形式和软胶囊制剂。所示制剂使用由植物油、表面活性剂和增溶环孢菌素的溶剂组成的混合载体，但不能克服环孢菌素的性质，即、环孢菌素的低生物利用度以及大的个体差异。因此，这些制剂在临床应用中仍有许多问题。

J. H. Schulman 在 1943 年首先报道了微状乳液，并自此主要应用于化妆品中，并作为非水溶性药物的载体。微状乳液类似于乳液包括两

种或更多种不混溶的液体物质以及表面活性剂，但又与乳液不同，其具有热稳定性，而且是透明的。微状乳液具有非常低的表面张力以及低于 100 nm 的小粒径，这两方面一起使通过微状乳液转运的药物具有高吸收和透过性质。特别地，微状乳液在增溶和改善非水溶性药物的吸收作用上是非常有用的。但是，因为微状乳液的形成需要大量的表面活性剂，微状乳液会产生严重的粘膜刺激作用，而且使剂量体积非常大。在医疗领域中，微状乳液仅用于应用在皮肤上的制剂中，例如发用制剂、洗涤剂等。

在环孢菌素作为相对非水溶性的药物时，第 4,388,307 号美国专利公开一种口服液体制剂，其包括油、表面活性剂、以及作为亲水性溶剂的乙醇。该制剂是微状乳液预浓缩物，并因此在口服给药前需要用水稀释。这使得患者的配合性变差，而且难以精确控制剂量。还因为携带不方便，使得不可能实际上对剩余的生命里必须进行环孢菌素治疗的患者进行给药。

为消除液体制剂的上述缺陷，已研制出配制成软胶囊形式的微状乳液预浓缩物。到目前为止，微状乳液预浓缩物包括适当混合比的药物、亲水性溶剂、表面活性剂和油，而且可通过溶解在外相如水和肠液中自发地形成微状乳液。但是，用作微状乳液浓缩物的基本成分的亲水性溶剂会透过胶囊的明胶壳，其不仅挥发掉，而且还会使明胶壳软化。这些都增加了软胶囊的不稳定性。

如果环孢菌素软胶囊包含乙醇作为亲水性成分，则该胶囊制剂必须包含大量的乙醇以增加环孢菌素的溶解度。但是，因为乙醇可透过胶

囊的明胶壳，即使在室温下也可挥发，所以乙醇的量会随时间而减少。其结果是，当胶囊在低温或正常温度下储存较长时间时，会导致环孢菌素的结晶。组合物的变化导致环孢菌素生物利用度产生非常大的变化，并因此不可能可靠而且可重复地得到所希望的治疗效果。为防止乙醇在储存期间由软胶囊制剂中挥发，可将软胶囊包封在特殊的包装材料中，例如铝制泡罩包装。但是，尽管使用所述特殊的包装，仍有环孢菌素生物利用度有很大变化的问题，这是因为不可能完全防止乙醇含量随时间的变化。另外，使用上述特殊包装会使制造成本和医疗费用增加。

为改善上述使用乙醇作为亲水性辅助表面活性剂的缺陷，还有人提出使用非乙醇组分作为亲水性辅助表面活性剂的方法。第 5,342,625 号美国专利公开了用微状乳液浓缩物配制的软胶囊制剂，其解决了上述问题。该专利公开了一种微状乳液浓缩物形式的药物组合物，其中使用药物学上可接受的低分子单或多氧烷烃二醇的 C_{1-5} 烷基或四氢糠基二或部分醚作为亲水性溶剂，例如二乙二醇单乙基醚（如 Transcutol）、四氢糠醇聚乙二醇醚（如 Glycofurol）、1，2－丙二醇，并使用乙醇作为亲水性辅助溶剂。但是，在该专利中使用的所有亲水性溶剂是在其结构中具有醇基（－OH）的二醇类物质。因为此等包含－OH 基团的二醇具有非常高的吸湿性，所以它们吸收空气中的水气，而且对明胶壳具有高的透过性。因此，非常难以将包含此等二醇类辅助表面活性剂的组合物配制成软胶囊制剂。具体而言，在制备软胶囊时，在包胶和第一干燥步骤中，存在于胶囊壳中的水被吸收进胶囊中，其量相应

于吸湿性溶剂的 20%，导致组合物的组成比发生变化。而且在其干燥步骤中，水又重新分布在明胶壳中，并由胶囊内部通过胶囊壳挥发到外面。胶囊中的组成物质也会随水迁移至胶囊壳上。因此，根据该专利的组合物的组成比会发生很大的变化，而且由上述现象导致的制剂外观变化使胶囊的生产量下降。

上述美国专利中公开的用于制剂中的所述亲水性溶剂对于胶囊的明胶壳还具有软化作用，并产生明胶胶囊的外观稳定性大大降低的药物学问题。在使用明胶的增塑剂如丙二醇、甘油等作为亲水性溶剂时，该问题变得更为严重。因此，使用丙二醇作为主要溶剂受到很大的限制。丙二醇的使用量通常为胶囊含量的 5%或更低，而且在最大时可使用约 10%或更低，并使用明胶壳的硬化剂。作为软胶囊的内容物，如果丙二醇的使用量超过上述范围，明胶壳的外观稳定性将会大大降低。

第 94－13945 号韩国专利申请公开了一种成形为软胶囊的包含环孢菌素的组合物（商品名：Neoplanta®），其使用二甲基异山梨醇醚（isosorbide）作为亲水性辅助表面活性剂，以缓解上述缺陷。该专利称，因为与现有技术中使用的其他亲水性辅助表面活性剂相比，二甲基异山梨醇醚对明胶壳基本上没有透过性，所以使用二甲基异山梨醇醚的软胶囊制剂没有发生软胶囊外观的变化以及成分含量的变化。

二甲基异山梨醇醚是以商品名 Arlasolve®销售的一种溶剂，即、1，4：3，6－二脱水－2，5－二甲基－D－glucitol，其通常仅在局部用药物软膏或化妆品如洗液中用作皮肤吸收增强剂。

如上所述，与普通乳液相比，常规微状乳液需要更大量的表面活性

剂。因此，对于在患者器官移植后的所有时间中需要连续给药的药物，例如环孢菌素，包含在微状乳液制剂中的溶剂和表面活性剂的毒性在长期给药时也应考虑。在此情况下，二甲基异山梨醇醚的 LD_{50} 值是 5.63 mg/kg（鼠，口服）。已知毒性的有机溶剂的 LD_{50}（鼠，口服）如下：乙腈，3.8 g/kg；丙酮，10.7 g/kg；苯，3.8 g/kg；甲苯，7.53 g/kg；异丙醇，5.8 g/kg；以及丁醇，4.36 g/kg。可以预测，长期口服给药包含二甲基异山梨醇醚的组合物有可能产生问题。另外，使用二甲基异山梨醇醚对药物学问题没有多大改善，这是因为二甲基异山梨醇醚仍有以下性质：与软胶囊的明胶壳具有反应性，具有挥发性，因此作为亲水性溶剂仍有限制。

第 5,583,105 号美国专利公开了包含环孢菌素的口服多乳液，其中乙醇和作为表面活性剂的生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯用作基本载体，并使用油或多羧酸烷基酯作为亲脂性或两性溶剂。该专利称，多羧酸烷基酯可选择性地替代油，而且该专利还特别地使用柠檬酸乙酰基三乙酯用于配制环孢菌素。但是，仍基本上使用本身为亲水性和挥发性溶剂的乙醇构成环孢菌素制剂。如上所述，使用乙醇来增溶环孢菌素的环孢菌素制剂具有药物稳定性的问题，例如在储存期间乙醇通过胶囊的明胶壳挥发。生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯在该专利中用作表面活性剂，其是生育酸琥珀酸酯与聚乙二醇的酯化产物，并在吸收至体内后释放生育酚。该专利公开了游离生育酚可降低肾毒性。但是，至今尚未证实，而且在环孢菌素与可能被吸收至体内的游离生育酚之间有药物相互反应，在长期治疗时，根据给药组合物的量会超过常规

剂量。另外，通常已知如生育酚的脂溶性维生素在体内累积时可诱导副作用。

如上所述，根据现有技术的微状乳液预浓缩物包括亲水性溶剂、油和表面活性剂作为基本和主要的成分。在将该微状乳液预浓缩物成形为软胶囊时，通常已知亲水性溶剂与软胶囊的明胶壳发生反应，由此软化所述壳，并通过明胶壳挥发，而且上述现象导致制剂稳定性的严重问题。有人使用二甲基异山梨醇醚作为新型亲水性溶剂来改善上述缺陷，但该材料因为毒性在作为主要载体时也有局限性，而且仍有亲水性溶剂的缺陷。

本发明的发明者研究开发了包含环孢菌素的组合物，该组合物可改善现有技术之各种药物制剂的缺陷，并适合成形为软胶囊剂型。本发明的发明者研制出新型的包含环孢菌素的微状乳液预浓缩物，其包括亲脂性溶剂、表面活性剂和油，使用亲脂性溶剂替代了可导致药物稳定性缺陷的亲水性溶剂。已证明使用亲脂性溶剂替代亲水性溶剂的微状乳液能够克服现有技术的各种问题，并由此完成了本发明。

发明公开

本发明涉及一种包含环孢菌素的微状乳液预浓缩组合物，其包含（1）作为活性成分的环孢菌素；（2）作为亲脂性溶剂的多羧酸烷基酯和/或多元醇羧酸酯；（3）油；以及（4）表面活性剂。

根据本发明之包含环孢菌素的微状乳液预浓缩物的第一主要成分是作为活性成分的环孢菌素。优选为环孢菌素 A。

根据本发明之组合物的第二主要成分是亲脂性溶剂。用于本发明组合物中的亲脂性溶剂能够克服亲水性溶剂的缺陷，其至少是选自多羧酸烷基酯中的一种。

可用于本发明之组合物中的多羧酸烷基酯是具有 2－10、优选 3－5 个羧基的多羧酸与 C_{1-10} 醇的酯化产物。

可用于本发明中的多元醇羧酸酯是具有 2－10 个、优选 3－5 个羟基的多元醇与 C_2－C_{11} 羧酸的酯化产物。

可在本发明的组合物中用作亲脂性溶剂的多羧酸烷基酯和多元醇羧酸酯是在液态时无臭无色的油。而且它们的沸点高于 250℃。它们在软胶囊的制备过程中在高温下以及在室温储存下都不会挥发，并因此可确保包含这些物质的制剂的稳定性。另外，所述亲脂性溶剂没有与二醇类物质那样严重的吸湿性，不会溶解明胶壳，而且由于对明胶壳的不挥发性以及不透过性不会诱发组分的变化。所述多羧酸烷基酯和/或多元醇羧酸酯是亲脂性溶剂，它们可用于增溶非水溶性的药物如环孢菌素，而且不会在制备以及产品储存时产生制剂稳定性的问题。

可优选用于本发明之组合物中的多羧酸烷基酯包括柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸乙酰基三丁酯、柠檬酸乙酰基三乙酯等。可优选用于本发明之组合物中的多元醇羧酸酯包括甘油三乙酸酯等。它们可单独或者以两种或更多种之混合物的形式使用。当使用混合物时，混合比没有特别的限制。

在根据本发明之包含环孢菌素的微状乳液预浓缩组合物中，亲脂性溶剂与环孢菌素的重量比优选为 1：0.1－5，更优选为 1：1－3。

根据本发明使用亲脂性溶剂并包含环孢菌素的微状乳液预浓缩组合物没有亲水性溶剂（其是现有技术的组合物中的基本成分）所产生的药物学缺陷。另一个优点是，使用所述亲脂性溶剂不仅可以充分增加环孢菌素的作用，而且还可形成许多优势，这是因为所述亲脂性溶剂不与软胶囊的明胶壳反应，而且不挥发。也就是说，所述亲脂性溶剂既不改变胶囊的外观，也不会使活性成分环孢菌素沉淀。另外，它还降低了制造成本，具有经济上的作用，而且即使在长期给药所述胶囊的患者中也不会产生溶剂毒性的问题。

根据本发明之组合物的第三基本成分是油。可用于本发明之组合物中的油包括植物油；植物油的酯化产物；动物油及其衍生物；以及不饱和长链脂肪酸。它们可单独或者以两种或更多种之混合物的形式使用。如果是混合物，可仅在所述分类的一个小组中进行选择；或者在所述分类的两个或更多个小组中选择。

可用于本发明之组合物中的植物油的例子是玉米油、琉璃苣油、芝麻油、报春花油、花生油、橄榄油等。优选精制的植物油。

精制植物油具有高纯度以及低含量的杂质，并可以控制不饱和长链脂肪酸的含量。因此，它们主要用于总静脉营养物，治疗消瘦性疾病，如糖尿病性神经疾病、类风湿性关节炎等，并可作为增溶不稳定药物的载体。可通过色谱法精制步骤的精制植物油比普通油更透明。因为已从它们中除去如醛、醇、酮等的氧化剂，精制油要比普通油更为耐受氧化作用。而且因为精制油中的极性物质和水含量已大大降低，它们对于药物要比普通油具有更优选的增溶作用。市售的精制植物油通

常具有 0.5 或更低的过氧化物值，0.2－0.5 的茴香胺值，以及 0.1－1.0 或更低的酸值。根据植物油的种类，市售精制植物油具有各种含量的不饱和脂肪酸。因此，可根据需要选择和使用具有适当不饱和脂肪酸含量的油。

作为根据本发明之组合物的优选油的精制植物油的例子是超精制的玉米油、琉璃苣油、芝麻油、报春花油、花生油和橄榄油，它们在市场上以超精制油的商品名销售（Croda Co.）。可用于本发明之组合物中的优选油的形式是，油中的高 γ －亚麻酸含量增加超过 50%。该油的例子是商品名为 Crossential 的浓缩琉璃苣油（Croda Co.）。

作为其他可用于本发明之组合物中的油成分，植物油的酯化产物包括：（i）植物油与甘油的酯化产物；（ii）植物油与一元醇的的酯化产物；（iii）植物油与甘油三乙酸酯的酯化产物；以及（iv）植物油与聚甘油的酯化产物。所述植物油的酯化是指植物油中包含的脂肪酸经历酯化反应。酯化产物是各种成分的混合物，可进行分离和纯制，形成纯的目标物质。然后该纯物质可用作本发明组合物中的油成分。另外，包含在植物油中的脂肪酸可分离和纯制，然后进行酯化反应，单独形成所述产物。

在植物油的酯化产物中，优先使用植物油与甘油的酯化产物。该产物包括脂肪酸三甘油酯；单甘油酯；单和二甘油酯；以及上述两种物质的混合物。

作为植物油与甘油的酯化产物，可使用脂肪酸三甘油酯。脂肪酸三甘油酯优选为 C_8－C_{12} 中链脂肪酸三甘油酯（MCT）。MCT 是通过从棕

榈油中提取的脂肪酸与甘油的酯化反应来制备的，并且是中链脂肪酸的三甘油酯，其中主要的脂肪酸是癸酸（50－80％）和辛酸（20－50％）。与普通植物油相比，MCT 具有更多的优点。因为与普通油相比 MCT 对氧化反应具有更高的稳定性，而且具有与水密度接近的更大密度（0.94－0.95），所以使用所述中链脂肪酸的乳液比普通乳液更稳定。另外，因为 MCT 比植物油具有更低的疏水性，在使用 MCT 制备本发明的组合物时，可得到更高浓度的活性成分，而不会显著增加组合物的粘度。这意味着 MCT 是非常适合于大剂量药物的油，所述剂量使活性成分对载体的浓度可高达 10％，其还适合于极性非常低并因此微溶于水中的药物，例如环孢菌素。MCT 已用下列商品名销售：Sefol 860、Sefol 870、Sefol 880、Miglyol 810、Miglyol 812、Miglyol 818、Labrafac CC 等。

作为其他类的植物油与甘油的酯化产物，可以使用单和二甘油酯。“单和二甘油酯”代表脂肪酸的单和二甘油酯的混合物。单和二甘油酯是一种可以通过用甘油酯化植物油中所包含的脂肪酸、然后分离和纯制而得到的油，而且根据脂肪酸的种类以及酯化的程度具有许多种类。优选使用单甘油酯与总甘油酯的比例至少为 40％、优选至少为 90％的单和二甘油酯，而且其中的脂肪酸是 C_{16}－C_{18} 的长链脂肪酸。更为优选的是，单和二甘油酯包含 C_{18} 脂肪酸的单甘油酯作为其主要成分。此等化合物已用下列商品名销售：GMO AV1（Croda Co.）、ATMOS 300（ICI Co.）、GMOrphic-80（Eastman Co.）等。特别地，GMOrphic-80 是没有二甘油酯的纯单甘油酯，因为其是通过在酯化后使用分子蒸

馏仅分离单甘油酯来制备的。因此，GMOrphic-80 是本发明组合物中更为优选的油成分。

在植物油的酯化产物中，其次可以使用植物油与一元醇的酯化产物。根据参加反应的植物油种类有许多种类的所述产物。代表性的例子包括：Crossential GLO E50（浓缩琉璃苣油乙酯，Croda Co.），其是琉璃苣油与乙醇的酯化产物；以及 Nikkol E00（橄榄油酸乙酯；Nikkol Co.），其是橄榄油与乙醇的酯化产物。所述产物也可仅使用从植物油中分离的脂肪酸成分代替使用总“植物油”成分来制备。该产物的例子包括油酸乙酯、亚油酸乙酯、棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯等。

在植物油的酯化产物中，第三可以使用植物油与甘油三乙酸酯的酯化产物。所述产物的例子包括：单和二乙酰化的单甘油酯；以及二乙酰化的单甘油酯。优选为 C_{14}—C_{20} 脂肪酸的二乙酰化单甘油酯。所述二乙酰化单甘油酯是食用油与甘油三乙酸酯的酯化产物。所述二乙酰化单甘油酯在食品中用作添加剂，以及在药物中用作增塑剂，并以 Mivacet 9-40、Mivacet 9-45 等商品名销售。所述产物可通过三甘油酯与甘油三乙酸酯的酯化反应来得到。

在植物油的酯化产物中，第四可以使用脂肪酸与聚甘油的酯化产物，即、聚甘油脂肪酸酯。酯化反应中所用的聚甘油的例子包括双甘油、四聚甘油、六聚甘油、十聚甘油、十聚甘油等。与这些聚甘油反应的脂肪酸的例子包括油酸、亚油酸、硬脂酸等。聚甘油脂肪酸酯的例子包括 Plurol Oleique CC 497（聚甘油油酸酯，Gattefosse Co.）、Plurol Stearique（聚甘油棕榈酰硬脂酸酯，Gattefosse Co.）、DGMO—C（双

甘油单油酸酯，Nikkol Co.）、Tetraglyn 1-0（四聚甘油单油酸酯，Nikkol Co.）、Hexaglyn 1-0（六聚甘油单油酸酯，Nikkol Co.）、Hexaglyn 5-0（六聚甘油五油酸酯，Nikkol Co.）、Decaglyn 5-0（十聚甘油五油酸酯，Nikkol Co.）、Decaglyn 10-0（十聚甘油十油酸酯，Nikkol Co.）等。

另外，动物油及其衍生物也可用作本发明组合物中的油成分。动物油及其衍生物的第一个例子是角鲨烯。角鲨烯是从鲨鱼的肝油中得到的，是无色透明的油，其化学名称为六甲基二十四碳六烯。与普通的动物油相比，角鲨烯对氧化反应具有更优异的稳定性，而且具有较低的熔点。因此，其可有效地溶解环孢菌素。也可使用氢化角鲨烯作为包含环孢菌素之微状乳液预浓缩组合物中的油成分。角鲨烯市售产品的例子包括 Ssqualene EX（Nikkol Co.）、Squalene（Nikkol Co.）等。

动物油及其衍生物的第二个例子包括ω－3 必须脂肪酸、所述脂肪酸的乙基酯化形式的油、以及所述脂肪酸的三甘油酯形式的油。“ω－3 必须脂肪酸”是其中脂肪酸成分为二十四碳五烯酸和二十二碳六烯酸的动物油。“ω－3 必须脂肪酸”的市售产品的例子包括 Incromega F2250（Croda Co.）和 Incromega F2628（Croda Co.）。所述脂肪酸的乙基酯化形式的市售产品的例子包括 Incromega E2251（Croda Co.）、Incromega F2573（Croda Co.）等。所述脂肪酸的三甘油酯形式的市售产品的例子包括 Incromega TG2162（Croda Co.）、Incromega TG2779（Croda Co.）、Incromega TG2928（Croda Co.）等。

再者，可使用不饱和长链脂肪酸作为本发明组合物中的油成分。此等脂肪酸的例子包括油酸、亚油酸、亚麻酸等。市售产品的例子是：

Crossential 094（Croda Co.），其是油酸的市售产品；

Crossential L99（Croda Co.），其是亚油酸的市售产品；

Crossential LN80（Croda Co.），其是亚麻酸的市售产品。

所述各种油可以适当的混合比使用，以控制环孢菌素的吸收。

在根据本发明的包含环孢菌素的微状乳液预浓缩组合物中，油成分与环孢菌素的重量比优选为 1：0.1－5，更优选为 1：1－3。

根据本发明之组合物的第四基本成分是表面活性剂。可以使用药物学上可接受的表面活性剂，条件是与所述油和亲脂性溶剂成分混溶，以在轻柔搅拌下在外相中形成乳液，并可通过控制组成比将内相中的粒径调节为 100 nm 或更低。可用于此目的的表面活性剂优选具有 1－20 的 HLB 值，而且它们的例子如下：

（i）天然或氢化植物油和乙二醇的反应产物，即、聚乙二醇化的天然或氢化植物油：例如，聚乙二醇化的天然或氢化蓖麻油。可在本发明的组合物中使用以下商品名的市售表面活性剂：Cremophor RH40、Cremophor RH60、Cremophor EL、Nikkol HCO-40 和 Nikkol HCO-60。优选 Cremophor RH40 和 Cremophor EL。

（ii）聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯，即、单和三月桂基、棕榈基、硬脂酰和油酰酯；如商品名为“Tween”的产品，其根据脂肪酸的种类包括聚氧乙烯（20）脱水山梨醇单月桂酸酯（Tween 20）、聚氧乙烯（20）脱水山梨醇单棕榈酸酯（Tween 40）、聚氧乙烯（20）脱水山梨醇单油酸酯（Tween 80）等。在根据本发明的组合物中优选使用 Tween 20 和 Tween 40。

（iii）聚氧乙烯脂肪酸酯，例如已知以 Myrj 商品名市售的聚氧乙烯硬脂酸酯、以及已知以“Cetiol HE”商品名市售的聚氧乙烯脂肪酸酯。

（iv）聚氧乙烯一聚氧丙烯共聚物，如已知以“Pluronic”和“Emkalyx”商品名市售的类型。

（v）聚氧乙烯一聚氧丙烯嵌段共聚物，如已知以“Poloxamer”商品名市售的类型。

（vi）二辛基琥珀酸酯、二辛基磺基琥珀酸钠、二一[2一乙基己基]一琥珀酸酯或十二烷基硫酸钠。

（vii）磷脂，特别是卵磷脂，尤其是大豆卵磷脂。

（viii）胆盐，如碱金属盐，牛磺胆酸钠。

（ix）天然植物油三甘油酯和聚亚烷基多元醇的反式酯化产物，例如已知以 Labrafil 商品名市售的类型。具体而言，优选在本发明的组合物中使用 Labrafil M 1944 CS、Labrafil WL 2609 BS、Labrasol 等。

（x）单、二以及单/二甘油酯，特别是辛酸和癸酸与甘油的酯化产物。

（xi）脱水山梨醇脂肪酸酯，例如已知以 Span 商品名市售的类型。

（xii）季戊四醇脂肪酸酯和聚亚烷基二醇醚，例如季戊四醇二油酸酯、季戊四醇二硬脂酸酯、季戊四醇单月桂酸酯、季戊四醇聚二醇醚和季戊四醇单硬脂酸酯以及 pentacrythrite 脂肪酸酯。

（xiii）甾醇及其衍生物，例如胆固醇及其衍生物，特别是植物甾醇，如包括谷甾醇、菜油甾醇或豆甾醇的产品，以及其氧化乙烯加成

物，例如大豆甾醇及其衍生物，如已知以 Generol 为商品名者。

（xiv）聚乙二醇 660 12－羟基硬脂酸酯，例如已知以 Solutol HS 15 为商品名市售的类型。

（xv）聚乙二醇脂肪酸酯，根据脂肪酸的类型，其可分为硬脂酸酯、月桂酸酯、油酸酯等。优选聚乙二醇单油酸酯，而且其市售产品的例子是 MYO－2、MYO－6、MYO－10 等。

（xvi）二－α－生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯。

更优选用于本发明之组合物中的表面活性剂是聚氧乙二醇化的天然或氢化植物油，聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯，天然植物油三甘油酯和聚亚烷基多元醇的反式酯化产物，以及聚乙二醇脂肪酸酯。

所述表面活性剂可单独或以两种或更多种之混合物的形式使用。在根据本发明之包含环孢菌素的微状乳液预浓缩组合物中，油成分与环孢菌素的重量比优选为 1：2－10，更优选为 1：3－8。

在根据本发明之包含环孢菌素的微状乳液预浓缩组合物中，所述四种基本成分的重量混合比环孢菌素：亲脂性溶剂：表面活性剂：油＝1：0.1－5：2－10：0.1－5，更优选为 1：1－3：3－8：1－3。

根据本发明的组合物的特征在于，通过控制各成分的混合比，其可溶解在诸如水、人造胃液和人造肠液的外相中，并由此得到内相直径为 100 nm 或更低的微状乳液形式。

如果需要，根据本发明的包含环孢菌素的组合物可进一步包括任何药物学上可接受的添加剂。所述添加剂的例子包括抗氧剂（如生育酚、丁基化羟基茴香醚(BHA)等）、粘度控制剂、溶出控制剂、调味剂（如

薄荷油等)、防腐剂（如苄醇、对羟基苯甲酸酯等)、以及着色剂。

在临床使用时，根据本发明的组合物可配制成软胶囊、在连接部分处用明胶带密封的硬胶囊剂型，或者是口服液体制剂，以通过口服向患者给药。本发明的组合物是用常规方法配制成软胶囊的，例如在温热下将环孢菌素溶解在亲脂性溶剂成分中，向所得溶液中添加所述油和表面活性剂，均匀混合各成分，然后如果需要，添加药物学上可接受的添加剂，最后使用制备软胶囊的机器将所得混合物一根据本发明的组合物配制成软胶囊。

根据本发明用亲脂性溶剂代替亲水性溶剂制得的微状乳液预浓缩物，特别是以软胶囊剂型使用时，比环孢菌素软胶囊的市售产品产生更高的环孢菌素血液浓度，而且所得的胶囊的组分不会由于成分的挥发和渗透随时间产生任何变化。另外，其降低了制造成本和长期治疗时产生问题的溶剂毒性。因此，根据本发明的包含环孢菌素的组合物改进了现有技术的环孢菌素软胶囊。

附图简述

为更好地理解本发明的实质和目的，现参考附图对其进行更为详细的描述，在附图中：

图 1 显示了在向狗口服给药市售环孢菌素产品（Sandimmun®，对比制剂）和根据本发明的包含环孢菌素的微状乳液预浓缩组合物（实验制剂）后的环孢菌素血液浓度一时间曲线（◆一◆：对比制剂，□一□：实验制剂 6—A，△一△：实验制剂 7—B，■一■：实验制剂 8

—C，▲—▲：实验制剂 9—D）。

实施本发明的方式

以下将参考实施例和实验更详细地描述本发明，但这些实施例和实验并不是对本发明的限制。

实施例 1：口服给药的环孢菌素软胶囊

如下制备根据本发明之包含表 1 中 1—A 组分的软胶囊。

将作为活性成分的环孢菌素 A 50 g 溶解在作为亲脂性溶剂成分的柠檬酸三乙酯 150 g 中，同时搅拌和加热。添加 125 g 作为油成分的 Miglyol 812 和 225 g 作为表面活性剂成分的 Cremophor RH40，得到混合物，然后搅拌该混合物直至形成均匀溶液。将所得组合物倾倒至用于制备软胶囊的机器中，然后根据常规方法进行包胶，制成软胶囊。每个胶囊包含 50 mg 的环孢菌素 A。

根据上述方法制备具有表 1 中所列组分的实施例 1—B 至 1—D 的软胶囊制剂。

表 1

成分		组合物 (mg/胶囊)			
		实施例 1-A	实施例 1-B	实施例 1-C	实施例 1-D
活性成分	环孢菌素 A	50.0	50.0	50.0	50.0
亲脂性溶剂	柠檬酸三乙酯	150.0			50.0
	甘油三乙酸酯		125.0		
	柠檬酸乙酰基三乙酯			150.0	100.0
表面活性剂	Cremophor RH 40	225.0	175.0	180.0	90.0
	Tween 20		75.0	50.0	150.0
油	Miglyol 812	125.0	125.0	110.0	110.0
总计		550.0	550.0	540.0	550.0

实施例 2：口服给药的环孢菌素软胶囊

根据实施例 1 的方法制备具有表 2 中所列组分的实施例 2—A 至 2—F 的软胶囊制剂。

表 2

成分		组合物 (mg/胶囊)					
		实施例 2-A	实施例 2-B	实施例 2-C	实施例 2-D	实施例 2-E	实施例 2-F
活性成分	环孢菌素 A	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
亲脂性溶剂	柠檬酸三乙酯	120.0		80.0		40.0	
	甘油三乙酸酯		140.0			40.0	50.0
	柠檬酸三丁酯						40.0
	柠檬酸乙酰基三丁酯			40.0			
	柠檬酸乙酰基三乙酯	20.0	10.0		80.0		
表面活性剂	Cremophor RH 60	200.0	210.0	220.0	150.0	70.0	
	Tween 20		20.0		70.0	150.0	220.0
油	GMOrphic 80	50.0	80.0		130.0	30.0	30.0
	DGMO-C	100.0		50.0		50.0	
	Mivacet 9-45		70.0	80.0		50.0	100.0
总计		540.0	580.0	520.0	480.0	480.0	490.0

实施例 3：口服给药的环孢菌素软胶囊

根据实施例 1 的方法制备具有表 3 中所列组分的实施例 3—A 至 3—F 的软胶囊制剂。

表 3

成分		组合物 (mg/胶囊)					
		实施例 3-A	实施例 3-B	实施例 3-C	实施例 3-D	实施例 3-E	实施例 3-F
活性成分	环孢菌素 A	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
亲脂性溶剂	柠檬酸三乙酯	80.0		80.0			
	甘油三乙酸酯		110.0				
	柠檬酸三丁酯	30.0	20.0		120.0		
	柠檬酸乙酰基三丁酯	10.0		40.0		100.0	
	柠檬酸乙酰基三乙酯	20.0	10.0				150.0
表面活性剂	Cremophor EL	150.0	210.0	220.0		70.0	
	Tween 20		20.0		150.0	150.0	
	MYO-2	60.0	30.0		30.0	30.0	180.0
	Labrafil	50.0		50.0		50.0	
油	超精制的琉璃苣油	150.0	100.0	120.0	130.0	100.0	130.0
总计		600.0	550.0	560.0	480.0	550.0	510.0

实施例 4：口服给药的环孢菌素软胶囊

根据实施例 1 的方法制备具有表 4 中所列组分的实施例 4－A 至 4－F 的软胶囊制剂。

表 4

成分		组合物 (mg/胶囊)					
		实施例 4-A	实施例 4-B	实施例 4-C	实施例 4-D	实施例 4-E	实施例 4-F
活性成分	环孢菌素 A	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
亲脂性溶剂	甘油三乙酸酯	80.0		120.0		50.0	
	柠檬酸乙酰基三丁酯		130.0			20.0	100.0
	柠檬酸乙酰基三乙酯		20.0		130.0	30.0	
表面活性剂	Cremophor RH 40	200.0	210.0	220.0	180.0	250.0	200.0
油	Miglyol 812		90.0				
	Plurol oleique CC 497		40.0	70.0	100.0	20.0	
	GMOrphic 80	70.0			10.0		
	超精制的橄榄油			10.0		30.0	
	亚麻酸					40.0	
	Crossential GLO E50			60.0	30.0		150.0
	亚油酸乙酯	80.0				50.0	
总计		480.0	540.0	530.0	500.0	540.0	500.0

实施例 5：口服给药的环孢菌素软胶囊

根据实施例 1 的方法制备具有表 5 中所列组分的实施例 5－A 至 5－E 的软胶囊制剂。

表 5

成分		组合物 (mg/胶囊)				
		实施例 5-A	实施例 5-B	实施例 5-C	实施例 5-D	实施例 5-E
活性成分	环孢菌素 A	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
亲脂性溶剂	柠檬酸三乙酯	100.0		80.0		90.0
	柠檬酸乙酰基三乙酯	30.0	120.0		120.0	
表面活性剂	Cremophor RH 40	180.0	210.0	220.0	220.0	250.0
油	Tetraglyn 1-0	100.0	80.0	80.0		
	Mivacet 9-40		20.0		110.0	
	GMOrphic 80	10.0	30.0		20.0	50.0
	油酸乙酯			40.0		
	亚油酸乙酯	30.0		30.0	10.0	80.0
抗氧剂	生育酚	0.7	1.0	3.0	1.5	2.0
总计		500.7	511.0	503.0	531.5	522.0

实施例 6：口服给药的环孢菌素软胶囊

根据实施例 1 的方法制备具有表 6 中所列组分的实施例 6－A 至 6－D 的软胶囊制剂。每个胶囊包含 100 mg 的环孢菌素 A。

表 6

成分		组合物 (mg/胶囊)			
		实施例 6-A	实施例 6-B	实施例 6-C	实施例 6-D
活性成分	环孢菌素 A	100.0	100.0	100.0	100.0
亲脂性溶剂	柠檬酸三乙酯	50.0			150.0
	甘油三乙酸酯	100.0	250.0	150.0	20.0
	柠檬酸三丁酯			50.0	20.0
表面活性剂	Cremophor RH 40	450.0	300.0	200.0	450.0
	Tween 20		150.0	200.0	
油	GMOrphic 80	80.0			
	DGMO-C	220.0			230.0
	Tetraglyn 1-0		50.0	150.0	
	Sefol 880		150.0		50.0
	超精制琉璃苣油		50.0	150.0	
总计		1000.0	1050.0	1000.0	1020.0

实施例 7：口服给药的环孢菌素软胶囊

根据实施例 1 的方法制备具有表 7 中所列组分的实施例 7—A 至 7—D 的软胶囊制剂。每个胶囊包含 100 mg 的环孢菌素 A。

表 7

成分		组合物 (mg/胶囊)			
		实施例 7-A	实施例 7-B	实施例 7-C	实施例 7-D
活性成分	环孢菌素 A	100.0	100.0	100.0	100.0
亲脂性溶剂	柠檬酸三乙酯	180.0			150.0
	甘油三乙酸酯		250.0	200.0	40.0
表面活性剂	Cremophor RH 40	350.0	300.0	200.0	450.0
	Tween 20		150.0	200.0	
油	Plurol oleique CC 497	100.0		50.0	150.0
	Tetraglyn 1-0	80.0	50.0		
	GMOrphic 80			50.0	
	Nikkol E00	120.0	150.0		
	Crossential GLO E50		100.0	150.0	150.0
总计		930.0	1100.0	950.0	1040.0

实施例 8：口服给药的环孢菌素软胶囊

根据实施例 1 的方法制备具有表 8 中所列组分的实施例 8－A 至 8－D 的软胶囊制剂。每个胶囊包含 100 mg 的环孢菌素 A。

表 8

成分		组合物 (mg/胶囊)			
		实施例 8-A	实施例 8-B	实施例 8-C	实施例 8-D
活性成分	环孢菌素 A	100.0	100.0	100.0	100.0
亲脂性溶剂	柠檬酸三乙酯	100.0			150.0
	甘油三乙酸酯	100.0	250.0	200.0	40.0
表面活性剂	Cremophor RH 40	380.0	300.0	200.0	420.0
	Tween 80		150.0	200.0	
油	Plurol oleique CC 497	100.0		120.0	50.0
	GMOrphic 80	100.0	50.0		
	Incromega F2250	100.0			70.0
	Incromega E2251		150.0		
	Incromega TG2779			150.0	80.0
总计		980.0	1000.0	970.0	910.0

实施例 9：口服给药的环孢菌素软胶囊

根据实施例 1 的方法制备具有表 9 中所列组分的实施例 9－A 至 9－D 的软胶囊制剂。每个胶囊包含 100 mg 的环孢菌素 A。

表 9

成分		组合物 (mg/胶囊)			
		实施例 9-A	实施例 9-B	实施例 9-C	实施例 9-D
活性成分	环孢菌素 A	100.0	100.0	100.0	100.0
亲脂性溶剂	柠檬酸三乙酯	150.0		100.0	
	甘油三乙酸酯	50.0	250.0	100.0	210.0
表面活性剂	Cremophor RH 40	400.0	300.0	100.0	430.0
	Tween 20		150.0	300.0	70.0
	Cremophor EL				70.0
	Poloxamer 124				70.0
油	Plurol oleique CC 497	70.0		120.0	
	GMOrphic 80	80.0	50.0		
	Decaglyn 5-0	150.0			
	油酸		150.0	50.0	
	亚油酸				115.0
	Labrafac CC			50.0	285.0
总计		1000.0	1000.0	920.0	1350.0

实施例 10：口服给药的环孢菌素软胶囊

根据实施例 1 的方法制备具有表 10 中所列组分的实施例 10—A 至 10—D 的软胶囊制剂。每个胶囊包含 100 mg 的环孢菌素 A。

表 10

成分		组合物 (mg/胶囊)			
		实施例 10-A	实施例 10-B	实施例 10-C	实施例 10-D
活性成分	环孢菌素 A	100.0	100.0	100.0	100.0
亲脂性溶剂	柠檬酸三乙酯	100.0			50.0
	甘油三乙酸酯	100.0	200.0	200.0	100.0
表面活性剂	Cremophor RH 40	350.0	200.0	100.0	450.0
	Tween 80		180.0	300.0	
油	Plurol oleique CC 497	50.0		50.0	
	GMOrphic 80	50.0	150.0		
	Tetraglyn 5-0	200.0			
	Squalene EX		150.0	200.0	
	Squalene				200.0
总计		950.0	980.0	950.0	900.0

实施例 11－20：口服给药的环孢菌素硬胶囊

按照与实施例 1－10 相同的组合物和方法制备包含环孢菌素的微状乳液预浓缩组合物，然后填至硬明胶胶囊中。硬胶囊的连接部分用明胶带密封，由此制得每个胶囊中包含 50 或 100 mg 环孢菌素 A 的硬胶囊。

实验例 1

为比较根据本发明的包含环孢菌素的微状乳液预浓缩组合物与根据现有技术制备的市售产品的药理学作用，如下用狗进行生物利用度对比实验。使用实施例 6－A、7－B、8－C 和 9－D 的软胶囊作为根据本发明的实验制剂，而使用市售产品 Sandimmun®100-mg 软胶囊作为对比制剂。

在该生物利用度研究中，使用 15 只重量为 11.0－15.0 kg 的母狗，而且每个组由 3 只狗组成。在给药前 18 个小时仅供给水，而没有其他食物。向狗给药软胶囊制剂，每只狗的剂量为 100 mg 环孢菌素 A，然后立即给药 50 ml 水。从给药起 4 小时后，供给食物。给药前由头静脉抽取 2 ml 的静脉血样作为环孢菌素 A 基线值，然后在给药后的规定时间间隔抽取 2 ml 血样。在－18℃下将血样冷冻至进行分析时。用 RIA（放射免疫分析法）分析环孢菌素 A 的血液浓度。

各制剂的狗全血环孢菌素 A 浓度－时间曲线见图 1 所示，由实验数据计算的药代动力学参数见表 11。

表 11：本发明的实验制剂和对比制剂的生物利用度

药代动力学参数	实验制剂				对比制剂
	实施例 6-A	实施例 7-B	实施例 8-C	实施例 9-D	
AUC_{0-24} (ng·h/ml)	5910.4	4887.7	4807.4	6121.7	2671.4
C_{max} (ng/ml)	1224.3	987.26	1026.3	1118.0	512.0
T_{max} (h)	1.5	1.5	2.0	2.0	2.0

由图 1 和表 11 可以看出，与对比制剂相比，根据本发明使用亲脂性溶剂的包含环孢菌素的微状乳液预浓缩组合物显示出更大的AUC(环孢菌素 A 血液浓度曲线下的面积）以及更高的 C_{max}（环孢菌素 A 的最大血液浓度)。与对比制剂相比，口服给药实验制剂 6—A、7—B、8—C 和 9—D 后的环孢菌素 A 的 AUC 分别是 2.21、1.83、1.80 和 2.29 倍，也就是说实验制剂显示了高吸收作用。

由上述实验例的结果可以看出，本发明的组合物具有 2 倍或更高倍于现有技术的制剂的生物利用度，而且还显示出优异的环孢菌素作用。另外，根据本发明的包含环孢菌素的微状乳液预浓缩组合物提供优异的环孢菌素制剂，该制剂克服了各种缺陷，即、由于溶剂蒸发形成环孢菌素沉淀、由药物沉淀导致的环孢菌素生物利用度之令人不可接受的改变、制剂外观之令人不希望的变化、以及由于使用特殊包装导致的生产成本增加等。

说 明 书 附 图

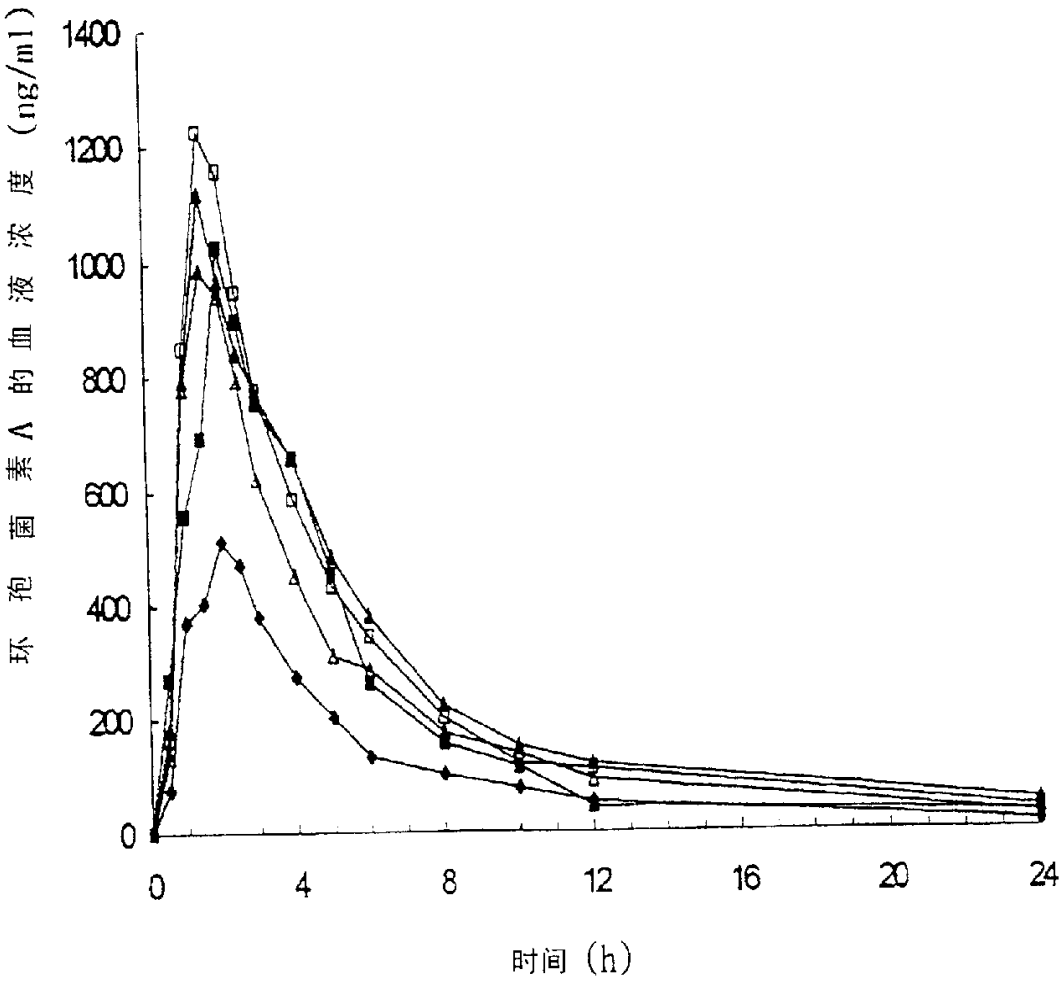

环孢菌素A的血液浓度（ng/ml）
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
4
8
12
16
20
24
时间（h）

图1