



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91101777.1

[51] Int.Cl⁵

A61K 31/395

[43] 公开日 1991年10月9日

[22]申请日 91.2.28

[30]优先权

[32]90.3.1 [33]JP [31]51110/90

[71]申请人 藤泽药品工业株式会社

地址 日本大阪市

[72]发明人 中西茂雄 山中岩

[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 汪 洋

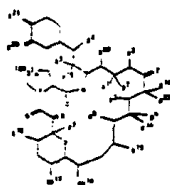
A61K 31/40 A61K 31/445 A61K 31/55

说明书页数: 17 附图页数:

[54]发明名称 药剂溶液

[57]摘要

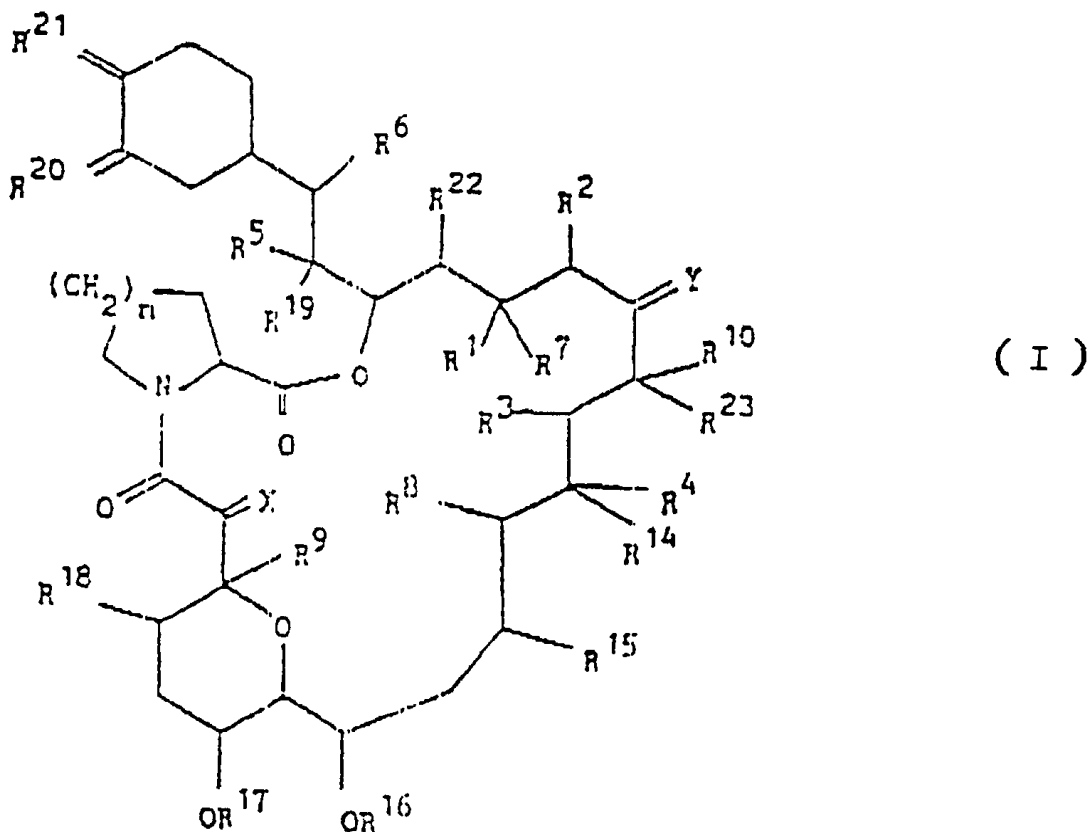
本发明公开了含具有免疫抑制活性如下通式化合物的药剂溶液。



^
4
v

权 利 要 求 书

1. 含有一种通式的化合物，或其药用盐、一种药用表面活性剂和药用非水溶液的一种药剂溶液，



其中每对邻位取代基 [R^1 和 R^2], [R^3 和 R^4], [R^5 和 R^6] 分别

- a). 代表两个邻位氢原子，或
- b). 在连结它们邻位碳原子之间形成的第二条键；

除了上述说明外， R^2 可以代表一个烷基；

R^7 代表 H, OH, 被保护羟基或 O-烷基，或在和 R^1 连结中，可代表 O；

R^8 和 R^9 各自代表 H 或 OH;

R^{10} 代表 H, 烷基, 由一个或多个羟基取代的烷基, 链烯基, 由一个或多个羟基取代的链烯基, 或由 =O 取代的烷基;

X 代表 O, (H, OH), (H, H) 或 $-\text{CH}_2\text{O}-$;

Y 代表 O, (H, OH), (H, H) 或 $\text{N}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 或 $\text{N}-\text{OR}^{13}$;

R^{11} 和 R^{12} 任意代表 H, 烷基, 芳基或甲磺酰基;

R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{22} 和 R^{23} 各自代表 H 或烷基;

R^{20} 和 R^{21} 各自代表 O, 或它们可以分别各自代表 (R^{20a} , H) 和 (R^{21a} , H); R^{20a} 和 R^{21a} 分别各自代表 OH, O-烷基或 $\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 R^{21a} 是被保护的羟基;

此外, R^{20a} 和 R^{21a} 可以一起代表在环氧环中的氧原子;

n 是 1, 2 或 3;

除上述提到的外, Y、 R^{10} 和 R^{23} 与和它们连结的碳原子一起可以代表 5-或 6-元含 N-, S-或 O-的杂环, 它们可以是饱和的或不饱和的, 并且可以从被选自烷基、羟基, 由一个或多个羟基取代的烷基, O-烷基、苄基和 $-\text{CH}_2\text{Se}(\text{C}_6\text{H}_5)$ 中的一个或多个基团取代。

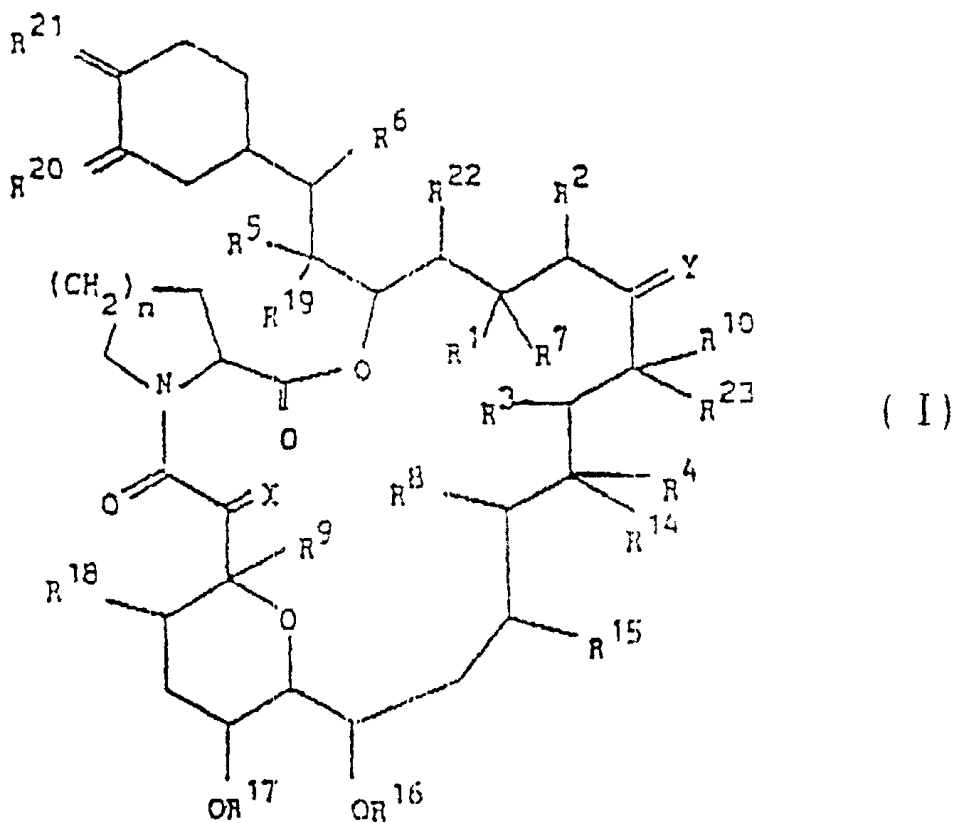
2. 按照权利要求 1 的药剂溶液, 其中化合物 (I) 或它们的药用的盐和药用表面活性剂的重量比为 1 : 1 到 1 : 100。

3. 按照权利要求 2 的药剂溶液, 其中药用的表面活性剂是蓖麻油表面活性剂。

4. 按权利要求 3 的药剂溶液, 其中药用的非水溶剂是乙醇。

5. 按照权利要求4的药剂溶液, 其中化合物(I)是17-烯丙基-1,14-二羟基-12-[2-(4-羟基-3-甲氧环己基)-1-甲基乙烯基]-23,25-二甲氧-13,19,21,27-四甲基-11,28-二氧杂-4-氮杂三环-[22,3,1,0^{4,9}]二十八烷-18-烯-2,3,10,16-四酮。

6. 制备药剂溶液的方法, 其特征是在药用的非水溶剂中溶解下式化合物, 或其药用盐和药用表面活性剂,



其中每对邻位取代基 (R^1 和 R^2), (R^3 和 R^4),

(R^5 和 R^6) 分别

a). 代表两个邻位氢原子, 或

b). 在连结它们的邻位碳原子之间形成的第二条键;

除上述说明的外, R^2 可以代表一个烷基;

R^7 代表 H, OH, 被保护羟基或 O-烷基, 或在和 R^1 连接中, 它代表 =O;

R^8 和 R^9 各自代表 H 或 OH;

R^{10} 代表 H, 烷基, 由一个或多个羟基取代的烷基, 链烯基, 由一个或多个羟基取代的链烯基; 或由 =O 取代的烷基;

X 代表 O, (H, OH), (H, H) 或 $-\text{CH}_2\text{O}-$;

Y 代表 O, (H, OH), (H, H) 或 $\text{N}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 或 $\text{N}-\text{OR}^{13}$;

R^{11} 和 R^{12} 各自代表 H, 烷基, 芳基或甲苯磺酰;

R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{22} 和 R^{23} 各自代表 H 或烷基;

R^{20} 和 R^{21} 各自代表 O, 或它们可以分别各自代表 (R^{20a} , H) 和 (R^{21a} , H); R^{20a} 和 R^{21a} 各自代表 OH, O-烷基或 $\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; 或 R^{21a} 是被保护羟基;

此外, R^{20a} 和 R^{21a} 可以一起代表在环氧环中的氧原子;

n 是 1, 2 或 3;

除上述提到的外, Y, R^{10} 和 R^{23} 与和它们连结的碳原子一起可以代表 5-或 6-元含 N-, S-或 O-的杂环, 它们可以是饱和的或不饱和的, 并且可以被选自烷基、羟基、由一个或多个羟基取代的烷基, O-烷基, 苄基和 $-\text{CH}_2\text{Se}(\text{C}_6\text{H}_5)$ 中的一个或多个基团取代。

说明书

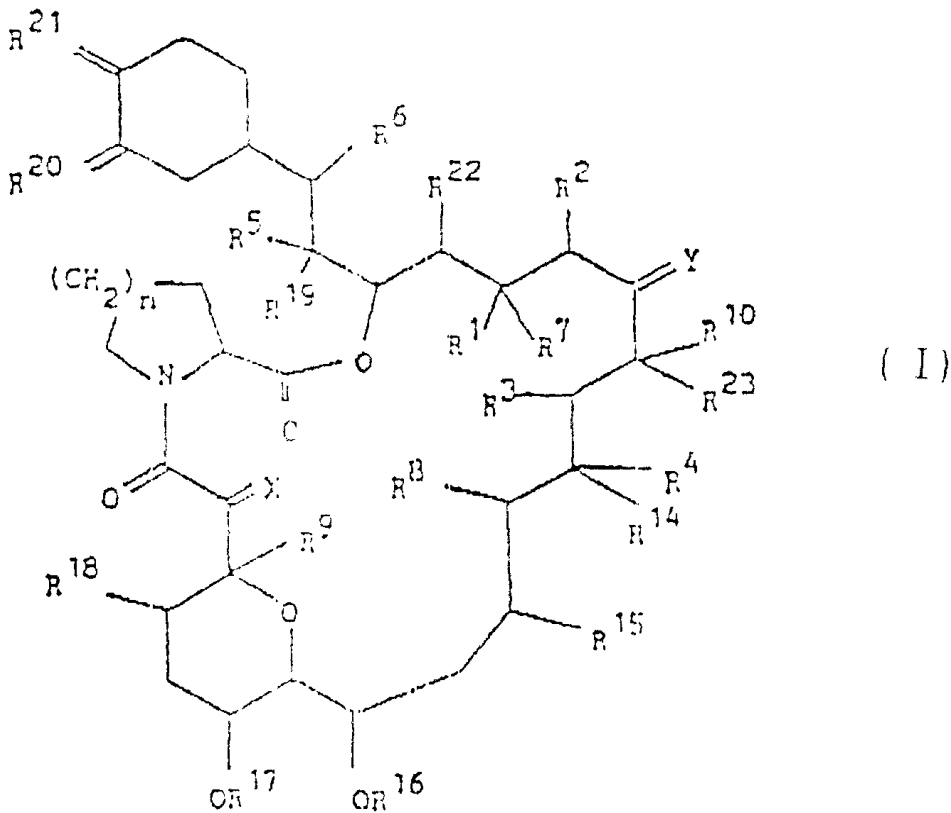
药剂溶液

本发明涉及一种含已知具有免疫抑制活性的、下面所描述的化合物 (I) 或它的药用盐的药剂溶液。

具体地说, 本发明涉及在非水溶液中显示长期稳定储存的, 并且可以用例如注射用生理盐水、葡萄糖溶液、水、果汁及类似物稀释而不产生化合物 (I) 的任何沉淀的溶液。

因此, 本发明涉及上述可用于, 例如静脉注射、口服给药液体药剂等各种形式的药剂溶液。

用于本发明的化合物 (I) 表示如下:



其中每对邻位取代基 (R^1 和 R^2) (R^3 和 R^4) (R^5 和 R^6) 分别

a). 代表两个邻位氢原子, 或,

b). 在连接它们的邻位碳原子之间形成的第二条键; 除了上述说明以外, R^2 可以代表一个烷基:

R^7 代表 H、OH, 被保护羟基或 O—烷基, 或在和 R^1 连接中, 可以代表 = O;

R^8 和 R^9 各自代表 H 或 OH;

R^{10} 代表 H, 烷基, 由一个或多个羟基取代的烷基, 链烯基, 由一个或多个羟基取代的链烯基, 或由 = O 取代的烷基:

X 代表 O, (H, OH), (H, H) 或 $-\text{CH}_2\text{O}-$;

Y 代表 O, (H, OH), (H, H) 或 $\text{N}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 或 $\text{N}-\text{OR}^{13}$;

R^{11} 和 R^{12} 各自代表 H, 烷基, 芳基或甲苯磺酰;

R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{22} 和 R^{23} 各自代表 H 或烷基;

R^{20} 和 R^{21} 各自代表 O, 或它们可以分别各自代表 (R^{20a} , H) 和 (R^{21a} , H); R^{20a} 和 R^{21a} 各自代表 OH, O—烷基或 $\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; 或 R^{21a} 是被保护的羟基;

此外, R^{20a} 和 R^{21a} 可以一起代表在环氧环中的氧原子;

n 是 1、2 或 3;

除上述提到的外, Y, R^{10} 和 R^{23} 与和它们连结的碳原子一起可以代表 5—或 6—元含 N—, S—或 O—的杂环, 它们可以是饱和的或不饱和的, 并且可以被选自烷基、羟基, 由一个或多

个羟基取代的烷基，O—烷基、苄基和—CH₂Se(C₆H₅) 中的一个或多个基团取代。

化合物(I)和它的药用盐具有显著的免疫抑制抗菌和其它药理学活性，并且已知在治疗和预防器官或组织的移植，移植体抗宿主病，各种自身免疫和感染病 中是有价值的(日本公开专利61—148181/1986和欧洲专利公开0323042)。

这种化合物(I)和它的药用盐用上面提到的两个专利申请中叙述的方法相同的方式制备。具体地说发酵大筑波链霉菌

(*Streptomyces tsukubaensis*) No. 9993 (FERM BP—927)或稀水链霉菌矢夕岛亚种(*Streptomyces hygrosopicus* subsp. *Yakushimaensis*) 7238号(FERM BP—928)制备该大环内酯的专利是FR—900506, FR—900520, FR900523和FR—900525。

可以考虑制备各种形式的含化合物(I)和其药用盐(以后术语“化合物(I)”用来代表它们)的例如粉末、悬浮液和药剂溶液。但制备稳定的化合物(I)的药剂溶液是困难的，这给临床需要应用化合物(I)制备药剂溶液例如，注射液、口服液、局部分散液、眼睛用的滴洗液等等时带来困难。

本发明的目的是制备含化合物(I)的药剂溶液，

更详细地说，本发明的目的是制备各种特别适于静脉注射的澄明水溶液态的上述药剂溶液。

本发明的药剂溶液含有作为活性成份的上述化合物(I)，药用的表面活性剂和非水溶剂。

在本发明前面及其后的描述中，包括在本发明范围内的各种合适例子及各种定义的详细解释如下。

使用在本发明说明书中的术语“低级的”，除非另有所指，意思为包括 1—6 之间碳原子的任何数。

适用的“烷基”意义为直链或支链的饱和脂族烃的基团及可以包括较低级烷基，例如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，戊基，新戊基，己基等等。

适用的“链烯基”指直链或支链不饱和的有一个双键的脂族烃基团，及可以包括较低的链烯基，例如乙烯基，丙烯基，丁烯基，甲基丙烯基，戊烯基，己烯基等等。

适用的“芳基”可以包括苯基，甲苯基，二甲苯基，枯烯基，萘基，蒽基等等。

适用的被保护羟基中的保护基的例子可以包括：1—(低级烷硫基)(低级)烷基，例如低级的烷基硫代甲基(例，甲基硫代甲基，乙基硫代甲基，丙基硫代甲基，异丙基硫代甲基，丁基硫代甲基，异丁基硫代甲基，己基硫代甲基，等)，较适用的是 C_1 — C_4 烷基硫代甲基；和最适用的是甲基硫代甲基；三取代的甲硅烷基，例如三(低级)—烷基甲硅烷基(例，三甲基甲硅烷基，三乙基甲硅烷基，三丁基甲硅烷基，叔丁基—二甲基甲硅烷基，三叔丁基甲硅烷基等)；低级烷基二芳基甲硅烷基(例，甲基二苯基甲硅烷基；乙基二苯基甲硅烷基；丙基二苯基甲硅烷基，叔丁基二苯基甲硅烷基等)，较适用的是三(C_1 — C_4)烷基甲硅烷基和 C_1 — C_4 烷基二苯基甲硅烷基，最适用的是叔丁基二甲基甲硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基酰基，例如脂族酰基，芳族酰基和由芳基取代的脂族酰基，它们是由羧酸、

磺酸，或氨基甲酸中衍生的。

脂族酰基可以包括低级烷酰基，它可以选择地具有一个或多个适当的取代基，例如羧基（例，甲酰基，乙酰基，丙酰基，丁酰基，异丁酰基，戊酰基，异戊酰基，新戊酰基，己酰基，羧乙酰基，羧丙酰基，羧丁酰基，羧己酰基等），环（低级）烷氧—（低级）烷酰基，它们可以选择地具有一个或多个适当的取代基，例如低级烷基（例，环丙氧乙酰基，环丁氧丙酰基，环庚氧丁酰基，盖氧乙酰基，盖氧丙酰基，盖氧丁酰基，盖氧戊酰基，盖氧己酰基等），苄佛磺酰基，有一个或多个合适取代基，例如羧基或被保护羧基的低级烷基氨基甲酰基，例如羧基（低级）烷基氨基甲酰基（例，羧甲基氨基甲酰基，羧乙基氨基甲酰基，羧丙基氨基甲酰基，羧丁基氨基甲酰基，羧戊基氨基甲酰基，羧己基氨基甲酰基等），被保护的羧基（低级）烷基氨基甲酰基，例如三（低级）烷基甲硅烷基（低级）烷氧羰基（低级）烷基氨基甲酰基（例，三甲基甲硅烷基甲氧羰基—乙基氨基甲酰基，三甲基甲硅烷基乙氧羰基丙基氨基甲酰基，三乙基甲硅烷基乙氧羰基丙基氨基甲酰基，叔丁基二甲基甲硅烷基乙氧羰基丙基氨基甲酰基；三甲基甲硅烷基 丙氧羰基丁基氨基甲酰基，等）等等。

芳族酰基可以包括：芳酰基，它可任意选择有一个或多个适合取代基，例如硝基（例，苯甲酰基，甲苯酰基，二甲苯酰基，萘酰基，硝基苯甲酰基，二硝基苯甲酰基，硝基萘酰基等），芳烃磺酰基，它可任意选择地具有一个或多个适合取代基，例如卤素（例苯磺酰基，甲苯磺酰基，二甲苯磺酰基，萘磺酰基，氟代苯磺酰基，氯代苯磺酰基，溴代苯磺酰基，碘代苯磺酰基，等）等等。

芳族基取代的脂族酰基可以包括可以选择地具有一个或多个合适

取代基，例如低烷氧基和三卤（低级）烷基的芳（低）烷基酰基（例苯乙酰基，苯丙酰基，苯丁酰基，2-三氟甲基-2-甲氧基-2-苯乙酰基，2-乙基-2-三氟甲基-2-苯乙酰基，2-三氟甲基-2-丙氧基-2-苯乙酰基，等），等等。

在上述提到的酰基中，最适宜的酰基是可以由羧基取代或不取代的 C_1-C_4 的烷酰基，在环烷基部份有两个 (C_1-C_4) 烷基的环 (C_5-C_6) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷酰基，樟脑磺酰基，羧 (C_1-C_4) 烷氨基甲酰基，三 (C_1-C_4) 烷基甲硅烷基 (C_1-C_4) 烷氧羰基- (C_1-C_4) 烷基氨基甲酰基，可以有一个或两个硝基的苯甲酰基，卤取代的苯磺酰基，有 C_1-C_4 烷氧基和三卤代 (C_1-C_4) 烷基的苯基 (C_1-C_4) 烷酰基。在这些基团里，更适宜的是乙酰基，羧丙酰基，盖氧乙酰基，樟脑磺酰基，苯甲酰基，硝基苯甲酰基，二硝基苯甲酰基，碘代苯磺酰基和2-三氟甲基-2-甲氧基-2-苯乙酰基。

适用的“5-或6-元，含N-，S-或O的杂环可以包括吡咯基，四氢吡喃基等等。

化合物(I)的药用盐是非毒性的盐，可以是无机碱或有机碱相应的盐，例如碱金属盐（例钠盐、钾盐等），碱土金属盐（例如钙盐、镁盐等），铵盐和胺盐（例如三乙基胺盐、N-苄基-N-甲基胺盐等）等等。

关于本发明的化合物(I)，已注意到，由于有一个或超过一个不对称碳原子或双键，可以有一个或超过一个立体异构体构形，例如旋光或几何异构对，这些化合物包括在本发明化合物(I)的范围内。

下文将详细叙述如何完成本发明，具体地涉及本发明的重点，即

在本发明中为什么选择表面活性剂和非水溶剂混合物的理由。

本发明的主要目的是提供一种含化合物(I)的液体药剂, 当它为了给药于人体和输送有效量化合物成份于到人体时成为一种稳定的溶液, 在下文中进一步考虑的具体应用, 例如静脉注射, 应该提供在长期储存后能维持透明度的完全澄清的液体药剂。

从上述观点出发, 本发明的发明者首先研究了化合物(I)在水中的溶解性。作为实验的化合物发明者选择了具有极好免疫抑制活性的游离形式化合物, 后面称为FK506的下列化合物:

$R^1, R^2, R^8, R^{23} = \text{氢}$ $R^7, R^9 = \text{羟基}$

$R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{22} = \text{甲基}$

$R^{10} = \text{烯丙基}$

$R^{20} = R^{20a}, H (R^{20a} = \text{甲氧基})$ $X, Y = \text{氧}$

$R^{21} = R^{21a}, H (R^{21a} = \text{羟基})$ $n = 2$

$R^3, R^4 = \text{连接它们的邻位碳原子之间形成的第二条键。}$

$R^5, R^6 = \text{连接它们的邻位碳原子之间形成的第二条键。}$

FK506在水中的溶解度在环境温度下, 至多为 $3 \mu g/ml$ 。显然为了增加FK506在水中的溶解性, 需要加入表面活性剂, 以达到溶解具有临床有效量的FK506的水平。表1表明FK506在不同条件, 例如表面活性剂的种类和浓度以及温度下FK506的溶解性。选用蓖麻油表面活性剂即HCO-10, HCO-40, HCO-60 (商标, 分别由Nikko Chemicals 制备) 做为表面活性剂进行实验。

从表1的结果推测, 根据在 $20^\circ C$, $0.035 mg$ FK506溶在 $1 ml 0.5 W/V\%$ HCO-60水溶液的计算, 表面

活性剂的浓度应控制在 1.43 W/V% (对于 1 mg 的 FK506, 大约 150 mg 的该表面活性剂), 以在 1 ml 水中溶解 0.1 mg FK506。因此, 从根据 20℃ 时, HCO-60, 20 W/V% 的结果计算, 如果需配制 5 mg/ml FK506 水溶液, 表面活性剂的浓度计算达到 87 W/V% 是令人满意的。在水溶液中要容忍如此高浓度的表面活性剂不能在临床领域实践中实现。

表 1

表面活性剂的浓度 (W/V%)	表面活性剂的种类和 FK506 的溶解性 (mg/ml)				
	HCO-40	HCO-60		HCO-60 和 HCO-10 (4:1) 的混合物	
	20℃	20℃	30℃	20℃	30℃
0.1	—	0.005	—	—	—
0.3	—	0.019	—	—	—
0.5	—	0.035	—	—	—
5	0.40	0.28	0.29	0.26	0.27
10	0.78	0.61	0.57	0.56	0.56
20	1.52	1.15	1.14	1.13	1.14

HCO-60: 氢化聚氧乙烯蓖麻油 60

HCO-40: 氢化聚氧乙烯蓖麻油 40

HCO-10: 氢化聚氧乙烯蓖麻油 10

表 2 表明在大量表面活性剂存在下, FK506 溶解在水中时, FK506 在水溶液中残余百分比。从这个表中可以看出, 在上述配方中, 长期存储的稳定性是不理想的。

表 2

储存条件	FK 506 的残余百分比 (%) 配方: FK 506 0.5 mg HCO-60 100 mg 磷酸缓冲液 (pH6). 1 ml
起 始	100.0
3 天以后 (在 40℃ 下)	52.7
3 天以后 (在 80℃ 下)	42.2

从上述实验结果可以了解对于在水中溶解化合物 (I) 例如 FK 506 这一目的, 使用表面活性剂不是适宜的方法。

表 3 表明了在几种不同种类的非水溶剂中, 例如 PEG (聚乙二醇) 400、乙醇, 丙二醇中 FK 506 的溶解度。从说明的数据考虑, 发现 FK 506 以超过 40 mg/ml 的浓度溶解在实验溶剂中。

表 3

溶 剂	溶解度 (在环境温度)
乙 醇	> 300
PEG 400	> 40
丙二醇	> 40

在人类静脉注射给药时, 由于非水溶剂具有溶血作用, 非水溶剂通常用含水溶剂, 例如生理盐水稀释。因此, 本发明的发明者曾用生理盐水 (100 ml) 稀释在下面的配方 1 和 2 中描述的非水溶剂 (1 ml) 的实验溶液。发现了非水溶液立刻变得混浊, 并在混合介

质中沉淀出FK506细晶体。

(配方1)

FK506 10 mg

乙醇 加到 1 ml

(配方2)

FK506 10 mg

丙二醇 加到 1 ml

根据上述结果，本发明的发明者对非水溶剂和表面活性剂的结合使用进行研究。

用生理盐水(100 ml)稀释由FK506、表面活性剂和非水溶剂组成的下述配方3的实验溶液1 ml，发现配方的澄明度保持不变。

(配方3)

FK506 10 mg

HCO-60 100 mg

乙醇 加至 1 ml

然后在变化FK506浓度、表面活性剂种类和浓度下进一步制备几种配方的透明溶液。然后试验澄明度如何变化及在几种不同稀释度下是否分离出晶体。其结果表明在表4中。

表 4

FK506的 浓度 (mg/ml)	用生理盐水 稀释的倍数	直到溶液变得混浊结晶出FK506的时间(天数)													
		HCO-60						Cremophor® EL						HCO-40	
		35/65	60/40	80/20	80/20	35/65	80/20	80/20	40/60	80/20	40/60	80/20	80/20		
5	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	
	100	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	
10	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	
	100	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	
25	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	
	100	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	
50	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	
	100	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	

Cremophor® EL: 商标, 由BASF制造(聚氧化乙烯蓖麻油35)

从表 4 说明的结果中得出的结论，在用生理盐水稀释时不引起化合物 (I) 沉淀的澄明药物溶液，在化合物 (I) 的浓度小于 50 mg / ml 的条件下按照表面活性剂的种类的不同，通过控制化合物 (I)、表面活性剂、非水溶剂之间的比来制备。

最后试验了在含 FK 506 和表面活性剂的非水溶剂储存后，FK 506 的剩余百分比。在实验溶液中，把 FK 506 的浓度调节到 5 mg / ml，并且制备仅含 FK 506 的非水溶液以进行比较。实验结果表明在表 5 中。

表 5

储存条件	FK 506 的剩余百分数 (%)	
	(配方)	FK 506 5 mg HCO-60 400 mg 乙醇 加到 1 ml
初 始		100.0
80℃	1天	95.2
	3天	90.4
	5天	86.4
	10天	78.6
	17天	68.0
60℃	5天	96.4
	10天	95.1
	17天	92.4
	1个月	88.0
40℃	1个月	96.7
	3个月	96.6
	18个月	84.6

从表明在表5的结果得出的结论是，从储存稳定性的观点看，HCO-60是最好的表面活性剂。

从上述实验考虑，化合物(I)，例如FK506在水里溶解度很差并且甚至在表面活性剂存在下这也没有显著改善，并且储存稳定性特别是在环境温度下很差，除了冷冻它们，才能维持一段时间。

在这期间，发现了化合物（I）能很好地溶解在非水溶剂中，但在用生理盐水稀释以减少非水溶剂的溶血作用时，会引起化合物（I）的沉淀。沉淀的产生使它不可能在临床领域使用。

在非水溶剂和表面活性剂联合使用的情况下，可注意到，化合物（I）能很好地溶解，并且在长期储存后没有问题。在用生理盐水稀释时，不会偶然发生任何沉淀。

在本发明中，非水溶剂的种类没有限制。只要它是能溶解有效量化合物（I）的，并是临床上允许使用的任何非水溶剂。非水溶剂可以单独使用，也可以使用它们的混合物。它们的合适例子包括乙醇，丙二醇，甘油，聚乙二醇（例 PEG 400，PEG 300，PEG 200 等），或从溶解度和粘度的观点考虑的它们的混合物等。最适用的是乙醇。从长期储存的观点出发表面活性剂的代表例包括各种蓖麻油类表面活性剂。较好的是 HCO（聚氧乙烯硬化油）表面活性剂，最好的是 HCO-60，HCO-50 等。除上述列举的表面活性剂，聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯衍生物（例如，多乙氧基醚等），甘油脂肪酸酯衍生物（例如甘油单辛酸酯等），聚乙二醇脂肪酸酯衍生物（例聚氧乙烯 40 单硬脂酸酯衍生物等）等等也可以使用。

化合物（I）的浓度通过包括非水溶剂和表面活性剂的种类和浓度，它们的组份比，用生理盐水稀释后的稳定性等和存储稳定性的测定来确定。这样确定出的浓度适用范围通常在 0.1~50 mg/ml 之中，最好为 1~20 mg/ml。

至于表面活性剂的量，已看到比计算值少。从按照表 1 描述的效果的实验数值看，如上所述为了获得含 1 mg 化合物（I）的饱和水溶液约需要 150 mg 表面活性剂。但在本发明中，为了形成稳定超

饱和态，把化合物（I）溶在非水溶剂—表面活性剂—水的混合溶液中。从而表面活性剂的需要量变得少于计算数值。这些特殊的作用，即从超饱和溶液中结晶的低沉淀速度是基于化合物（I）的特性。表面活性剂与化合物（I）的比的范围为1~100 mg/1 mg，30~60 mg/1 mg更好，以阻止在临床应用时产生沉淀。

如果需要，本发明的药物溶液可进一步含其它添加剂，例如稳定剂，止痛剂等。

本发明的药物溶液长期储存是稳定的，在稀释时不产生晶体沉淀。因此可适用各种形式的药剂，例如静脉注射剂，眼药水，滴鼻剂，肠内注射，皮肤擦剂，局部分散剂，口服药剂（例糖浆等）。

实施例

下面说明的配方仅为了解释本发明的目的。

配方1

FK 506	10 mg
HCO—60	400 mg
乙醇	加到 1 ml

包含上述成份的溶液用通常方法把FK 506和HCO—60在乙醇中溶解制备。

下面的溶液也用配方1的相似方法制备。

配方2

FK 506	5 mg
HCO—40	200 mg
PEG 400	加到 1 ml

配方 3

FK 5 0 6		2 m g
多乙氧基醚		5 0 m g
丙二醇	加到	1 m l

配方 4

FK 5 0 6		2 m g
多乙氧基醚		1 0 m g
甘油		0 . 5 m l
乙醇	加到	1 m l

配方 5

FK 5 0 6		2 m g
H C O — 6 0		2 0 m g
丙二醇	加到	1 m l

配方 6

FK 5 0 6		1 m g
聚氧化乙烯 (4 0) 单硬酯酸酯		2 0 m g
丙二醇	加到	1 m l

配方 7

FK 5 0 6		1 0 m g
H C O — 6 0		4 0 0 m g
乙醇	加到	1 m l

配方 8

FK 506		5 mg
HCO-60		400 mg
乙醇	加到	1 ml

配方 9

FK 506		25 mg
HCO-60		400 mg
乙醇	到	1 ml

配方 10

FK 506		2 mg
HCO-60		10 mg
甘油		0.5 ml
乙醇	到	1 ml

由此获得的含化合物 (I) 非水药剂溶液长期储存是稳定的。为了临床应用, 在用于注射时用生理盐水、葡萄糖溶液稀释, 及用水, 果汁, 牛奶等稀释时不会产生任何沉淀。因此本发明的药剂溶液可用于各种形式的药物, 例如静脉注射, 口服剂等, 在非常需要免疫抑制活性的临床领域能使化合物 (I) 作出贡献。呈非水药剂溶液形式的药物特别好的是由生理盐水稀释的静脉注射剂。