

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93100563.9

[45]授权公告日 2002年1月16日

[11]授权公告号 CN 1077798C

[22]申请日 1993.1.1 [24]颁证日 2002.1.16

[21]申请号 93100563.9

[30]优先权

[32]1992.6.12 [33]HU [31]1975/1992

[73]专利权人 诺瓦蒂斯有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 B·豪尔 A·迈泽 U·波桑斯基
J·冯德舍

[56]参考文献

GB2221157 1990.1.31 A61K37/02

GB2228198 1990.8.22 A61K37/02

GB2228198 1990.8.22 A61K37/02

GB2257359 1993.1.13 A61K37/02

审查员 魏春宝

[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

权利要求书3页 说明书19页 附图页数3页

[54]发明名称 药物组合物

[57]摘要

新的口服用盖仑制剂形式的环孢菌素药物组合物。所述组合物一般含有环孢菌素、1,2-丙二醇、混合的一-、二-和三-甘油酯和 素水性表面活性剂。还提供了一种精制的甘油-醋基转移的玉米油,其表示为适用于新的配方的混合的一-、二-和三-甘油酯。剂量形式尤其是口服形式。

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

权 利 要 求 书

1. 一种在载体介质中包含环孢菌素作为活性成分的药物组合物，所述载体介质包括：

- 5 1) 1,2-丙二醇
 2) 混合的 $C_{12} - C_{20}$ 脂肪酸一 -、二 - 和三 - 甘油酯，以及
 3) 表面活性剂，

该组合物为微滴乳液预浓缩物。

10 2. 按照权利要求 1 所述的组合物，其中组分(2)包括亚麻酸、亚油酸和油酸。

3. 按照权利要求 1 或 2 所述的组合物，其中组分(2)包括植物油的酯基转移的产物。

4. 按照权利要求 3 所述的组合物，其中植物油是玉米油。

15 5. 按照权利要求 3 或 4 所述的组合物，其中植物油与甘油进行酯基转移。

6. 按照权利要求 2-5 中任何一项所述的组合物，其中游离甘油含量低于 1%。

7. 按照权利要求 5 或 6 所述的组合物，其中组分(2)包括 Maisine。

20 8. 按照权利要求 5 或 6 所述的组合物，其中组分(2)包括“精制甘油 - 酯基转移的玉米油”。

9. 按照权利要求 8 所述的组合物，其中组分(2)包括前述任何一项权利要求的组成，它是一种玉米油和甘油的酯基转移产物，主要包括处理过的亚油酸和油酸一 -、二 - 和三 - 甘油酯，
25 所述处理的目的在于提高一 -、二 - 和三 - 甘油酯的不饱和脂肪酸组分的含量，以便亚油酸和油酸一 -、二 - 和三 - 甘油酯含量占全部组合物总量的 85%或以上。

10. 按照前述权利要求任何一项所述的组合物，其中组分(2)

包括约 30 - 约 40%的一 - 甘油酯、约 45% - 约 55%的二 - 甘油酯和至少 5%的三 - 甘油酯，以上均以组分(2)的总量计。

11. 按照权利要求 10 所述的组合物，其中组分(2)包括约 32 - 约 36%的一 - 甘油酯、约 45% - 约 55%的二 - 甘油酯和约 12 - 约 20%的三 - 甘油酯，以上均以组分(2)的总量计。

12. 按照前述权利要求任何一项所述的组合物，其中组分(3)的 HLB 值至少为 10。

13. 按照权利要求 1-12 中任何一项所述的组合物，其中组分(3)包括天然或氢化的蓖麻油与环氧乙烷的反应产物。

14. 按照前述权利要求任何一项所述的组合物，其中组分(3)包括 Cremophor RH40。

15. 按照前述权利要求任何一项所述的组合物，其中载体介质另外含有一种亲水相辅助组分。

16. 按照权利要求 15 所述的组合物，其中亲水相辅助组分是乙醇。

17. 按照前述权利要求任何一项所述的组合物，它是一种微滴乳液预浓缩物。

18. 按照前述权利要求任何一项所述的组合物，它呈单位剂量形式。

19. 按照权利要求 18 所述的组合物，包括一种明胶包封形式。

20. 按照前述权利要求任何一项所述的组合物，另外含有水或水相，且呈微滴乳液形式。

21. 按照前述权利要求任何一项所述的组合物，其中组分(1)加任何存在的亲水相辅助组分占亲水相组分(1)加组分(2)和(3)重量的 10% - 35%。

22. 按照权利要求 22 所述的组合物，其中亲水相辅助组分的含量为组分(3)和亲水相辅助组分总重的约 25% - 75%。

23. 按照前述权利要求任何一项所述的组合物，其中组分(2)的含量为亲水相辅助组分加组分(2)和(3)总重的 20% - 40%。

24. 按照前述权利要求任何一项所述的组合物，其中组分(3)的含量为亲水相辅助组分加组分(2)和(3)总重的 30% - 60%。

5 25. 按照前述权利要求任何一项所述的组合物，含有 7.5 - 15%的环孢菌素。

26. 按照前述权利要求任何一项所述的组合物，含有 Cyclosporin 作为环孢菌素。

10 27. 按照权利要求 1 - 25 任何一项所述的组合物，含有 [O-(2-羟乙基)-(D)Ser]⁸-Ciclosporin 作为环孢菌素。

28. 按照权利要求 1 - 25 任何一项所述的组合物，含有 [3'-去羟基-3'-酮基-MeBmt]¹-[Val]²-Ciclosporin 作为环孢菌素。

29. 按照权利要求 1-25 任何一项所述的组合物，含有 Cyclosporin G 作为环孢菌素。

药物组合物

本发明涉及新的盖仑制剂，特别是其中活性成分包括一种或多种选自环孢菌素的环状聚-N-甲基化十一肽的组分的新盖仑制剂，所含的环孢菌素类详见例如英国专利公告2 222 770A和2 228 198A和国际界等效文献。

正如所说的英国专利公告中所讨论的那样，对于普通给药形式、特别是盖仑制剂形式，环孢菌素存在着十分特殊的难题，特别是包括药物的生物利用度和患者剂量应答不同在内的问题。

为了解决这些和有关难题，英国专利公告2 222 770A公开了这样的盖仑制剂，其中环孢菌素作为活性成分、特别是呈微滴乳液或微滴乳液预浓缩物形式。这类组合物一般包括1) 亲水相，2) 亲脂相和3) 表面活性剂。特别叙述过的亲水相组分是以商品名Transcutol和Glycofurol而公知和市售的产品以及1,2-丙二醇。优选的亲脂相组分是中等链长的脂肪酸三甘油酯，例如以商品名Miglyol、Captex、Myritol、Capmul、Captex、Neobee和Mazol而公知和市售的产品，尤以Miglyol 812为最佳。合适的表面活性剂组分特别是那些天然或氢化植物油和乙二醇的反应产物，例如那些以商品名Cremophor和Nikkol而公知和市售的产品，特别指出尤以产品Cremophor RH 40和Nikkol HCO-40为佳。

英国专利公告2 228 198A提出了另外一种解决有关环孢菌素给药问题的方案。具体地说，该文献公开了油基配方，其中油质组分包括三甘油酯和(i) 甘油偏酯或(ii) 1,2-丙二醇全酯或偏酯或(iii) 山梨醇全酯或偏酯的结合物。以商品名Maisine而公知和市售的产品推荐为合适的

三一和偏甘油酯组分。所公开的组合物另外含有一种表面活性剂组分，例如Cremophor RH40，但优选无任何亲水组分（如乙醇）。所介绍和举例的组合物无这样的组分。

按照本发明，现已令人惊奇地发现：能够获得特别稳定的环孢菌素盖仑制剂，这种制剂具有特别有意义的生物利用度特性和降低的主体内和主体间的生物利用度参数的变化率。这样的组合物是新的，本发明在其最宽的方面提供了一种以载体介质中的环孢菌素为活性成分的药物制剂。所说的载体介质包括：

- 1) 1,2-丙二醇，
- 2) 混合的一一、二-和三-甘油酯；以及
- 3) 亲水性表面活性剂。

本说明书和所附权利要求中用的术语“药物组合物”理解为有明确定义的组合物，其各个组分或成分本身是药学上可接受的，例如预测口服的情况则各个组分或成分适于口服或口服可接受。

本发明所应用的环孢菌素是那些任何本技术领域公知和介绍过的具有药物用途的环孢菌素，如免疫抑制剂、抗寄生物剂和多次耐药性逆转药剂，特别是Cyclosporin A（以下也称作Ciclosporin）、Cyclosporin G、 $[O-(2-羟乙基)-(D)Ser]^6-Ciclosporin$ 和 $[3'-去羟基-3'-酮基-MeBmt]^1-[Val]^2-Ciclosporin$ 。

本发明组合物中的组分(2) 最好包括 $C_{12}-C_{20}$ 脂肪酸一一、二-和三-甘油酯、尤其是 C_{16-18} 脂肪酸一一、二-和三-甘油酯的混合物。所述混合的一一、二-和三-甘油酯的脂肪酸组分可包括饱和的和饱和的脂肪酸残基。但优选这类脂肪酸组分主要由不饱和脂肪酸残基、尤其是 C_{18} 不饱和脂肪酸残基（例如亚麻酸、亚油酸和油酸残基构成。合适的组分(2) 包括至少60%、优选至少75%、更优选85%或以上（按重量计）的 C_{18} 不饱和脂肪酸（例如亚油酸、亚麻酸和油酸）一一、二-和

三-甘油酯。它们适宜包括20%以下、例如约15%或10%(重量)或以下的饱和脂肪酸(例如棕榈酸和硬脂酸)——、二-和三-甘油酯。

本发明组合物的组分(2) 优选主要由——和二-甘油酯构成, 例如包括至少50%、优选至少70%(如75%, 80%, 85%重量) 或以上的——和二-甘油酯(以组分2的总重计)。

本发明组合物的组分(2) 适宜包括约25-约50%、优选约30-约40%(如35-40%) ——甘油酯(以组分(2)的总重计)。

本发明组合物中的组分(2) 适宜包括约30-约60%、优选约40-约55%(如约48-50%) 二-甘油酯(以组分(2)的总重计)。

本发明组合物的组分(2) 适宜包括至少5%(例如约7.5-约15%, 如9-12%)重量的三甘油酯。

本发明组合物中的组分(2) 可以通过以合适的相对比例混合各个一-、二-或三-甘油酯而制备。但组分(2) 通常包括植物油如杏仁油、花生油、橄榄油、桃油、棕榈油或优选玉米油、向日葵油或红花油(最佳玉米油)与甘油的酯基转移的产物。

这种酯基转移产物一般是通过在不锈钢反应器中、在惰性气氛及连续搅拌下且在高温及合适催化剂的存在下一起加热经选择的植物油和甘油以进行酯基转移或甘油解而获得的。除了其一-、二-和三-甘油酯组分之外, 这种酯基转移产物一般还包括微量的游离甘油。本发明组合物的组分(2) 中存在的游离甘油的量优选低于10%、更优选低于5%、最佳约1或2%(重量)(以游离甘油和——、二-和三-甘油酯的总重计)。

当要制备软明胶胶囊时, 最好例如通过蒸馏除去一些甘油(以得到“基本上无甘油的批料”)。

用于本发明组合物的特别合适的组分(2) 因此包括以下示量(重量)的组分(以组分(2)的总重计)

- 一一 甘油酯: 25或30-50%, 优选30-40%
- 二一 甘油酯: 30或40-60%, 特别是40-55%, 如: 45-55%
- 一一和二一 甘油酯: >75% 特别是>80% 如: 约85%
- 三一 甘油酯: 至少5%
- 游离甘油: <5%, 优选<2%或<1%。

用于本发明组合物的特别合适的组分(2) 是玉米油和甘油的酯基转移产物, 例如以商品名Maisine 市售的产品。这样的产品主要由亚油酸和油酸的一一、二一和三一 甘油酯与微量的棕榈酸和硬脂酸的一一、二一和三一 甘油酯构成(玉米油本身由约56wt %亚油酸、30%油酸、约10%棕榈酸和约3%硬脂酸组分构成)。

Maisine 的物理特征 [由Etablissements Gattefosse 公司 (36, Chemin de Genas, P. O. Box 603, 69804 Saint-Priest, Cedex (France)) 获取] 为: 近似组成

- 游离甘油 10% 最大值 (一般为3.9-4.9%, 或在“基本上无甘油”批料中约为0.2%)
- 一一 甘油酯 约35%(一般为30-40%, 或在“基本上无甘油”批料中, 例如32-36%, 如约为36%)
- 二一 甘油酯 约50%(或在“基本上无甘油”批料中约为46-48%)
- 三一 甘油酯 约10%(或在“基本上无甘油”批料中约为12-15%)
- 游离油酸含量 约1%。

Maisine 的其它物理特征是: 酸值=最大值约2, 碘值=约85-105, 皂化值=约150-175(Fiedler “Lexikon der Hilfsstoffe”, 第3增订版本(1989), 第2卷, 第768页)。Maisine 的脂肪酸含量一般为: 棕榈酸约11%; 硬脂酸约2.5%; 油酸约29%; 亚油酸约56%; 其它约1.5%。

特别优选组分(2)(例如甘油-酯基转移的玉米油) 是透明的, 例如在将样品保存在 2-8℃冰箱中24小时之后, 从冰箱中取出样品后 1小

时，样品于室温是透明的。

组分(2) 最好具有低的饱和脂肪酸含量。满足这些要求的组分(2) 例如可由市售产品得到，例如通过本技术领域公知的分离技术，例如冷冻法配合分离法（如离心分离）等方法以除去饱和脂肪酸组分/提高不饱和脂肪酸组分含量而从中得到。典型地，总的饱和脂肪酸组分含量 < 15%，如 < 10% 或 < 5% (重量) (以组分(2) 的总重计)。在分离法之后，可观察到在组分(2) 的——甘油酯部分中饱和脂肪酸组分的含量降低了。

所以，组分(2) 最好比起始物含有较低含量的饱和脂肪酸（如棕榈酸和硬脂酸）和较高含量的不饱和脂肪酸（如油酸和亚油酸）。

按照本发明优选方案，典型优选的组分(2) 含有：

32-36% —— 甘油酯，

45-55% 二-甘油酯，和

12-20% 三-甘油酯，

以组分(2) 的总重计。

进一步优选特征包括以下项目：

用甲基酯按照层析法测定的脂肪酸含量为

亚油酸甲酯 53-63%

油酸甲酯 24-34%

亚麻酸甲酯 0-3%

花生酸甲酯 0-3%

棕榈酸甲酯 6-12%

硬脂酸甲酯 1-3%

相对密度 0.94-0.96

羟值 140-210

碘值 110-120

过氧化物值	<4.0
游离甘油	<1.0
酸值最大值	约2
皂化值	约150-185

满足上述特征的组分(2) 以下称作“精制的甘油-酯基转移的玉米油”。按照优选方案,新制得的组分(2) 外观透明,在贮存温度20℃-25℃时可保持透明20多天。

对于制备本发明的组合物,尤其推荐“精制的甘油-酯基转移的玉米油”。这种油也可用于其它活性试剂的增溶并具有贮存稳定性的优点,例如长时间贮存仍透明。这种油构成了本发明的另一方面。所以,本发明另一方面提供了一种玉米油和甘油的酯基转移产物,它主要包括亚油酸和油酸的一-、二-和三-甘油酯,所说的甘油酯是经过处理的,以提高一-、二-和三-甘油酯的不饱和脂肪酸组分含量,从而亚油酸和油酸的一-、二-和三-甘油酯含量占全部组合物总量的85%或以上。

本发明组合物的组分(3) 的HLB 值优选至少为10。

本发明组合物中合适的组分(3) 的例子是:

3.1 天然或氢化蓖麻油和环氧乙烷的反应产物。这类产物可以公知的方式得到,例如按照德国专利申请1,182,388 和1,518,819 中公开的方法,使天然或氢化的蓖麻油与环氧乙烷例如以约1:35-约1:60的摩尔比反应,并任意选择地从产物中除去聚乙二醇组分。特别适用的是以商品名Cremophor 可得到的各种表面活性剂。尤其适用的是产品Cremophor RH 40,其皂化值约50-60、酸值<1、碘值<1、水含量(Fischer) <2%、 n_D^{60} 约1.453-1.457 且HLB 约14-16; Cremophor RH 60,皂化值约40-50、酸值<1、碘值<1、水含量(Fischer)4.5-5.5%、 n_D^{25} 约1.453-1.457 且HLB 约15-17; 以及Cremophor EL,其分

子量 (按蒸汽渗透法) 约1630、皂化值约65-70、酸值约2、碘值约28-32 且 n_D^{25} 约1.471 (参见Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe", 第3增订版本(1989), 第1卷326页)。在表面活性剂之中, 以商品名Nikkol (如Nikkol HCO-40和HCO-60)、Emulgin (如Emulgin R040)、Mapeg (如Mapeg CO-40h) 和Incrocas (如Incrocas 40) 得到的各种表面活性剂也是适用的 (参见Fiedler)。所说的产物Nikkol HCO-60是氢化蓖麻油和环氧乙烷的反应产物, 具有以下特征: 酸值约0.3; 皂化值约47.4; 羟值约42.5; pH(5%) 约4.6; 色值APHA = 约40; m. p. = 约36.0℃; 凝固点 = 约32.4℃; 水含量(% KF) = 0.03。

3.2 聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯, 例如以商品名Tween 公知和市售类型的——和三月桂基、棕榈基、硬脂基和油基酯 (参见Fiedler, loc. cit. P. 1300-1304), 包括以下Tween 产物:

20 [聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇一月桂酸酯],

21 [聚氧乙烯(4)脱水山梨糖醇一月桂酸酯],

40 [聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇一棕榈酸酯],

60 [聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇一硬脂酸酯],

65 [聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇三硬脂酸酯],

80 [聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇一油酸酯],

81 [聚氧乙烯(5)脱水山梨糖醇一油酸酯],

85 [聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇三油酸酯],

这类适用于本发明组合物的特别优选的产物是以上产物Tween 40和Tween 80。

3.3 聚氧乙烯脂肪酸酯, 例如从商品名Myrj 公知和市售类型的聚氧乙烯硬脂酸酯 (参见Fiedler, loc. cit., 2, p. 834-835); 这类适用于本发明组合物的特别优选的产物是产物Myrj 52, 其 D^{25} = 约1.1、m. p. = 约40-44℃、HLB 值 = 约16.9、酸值 = 约0-1 且皂化值 = 约25-

35。

3.4 聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和嵌段共聚物，例如以商品名 Pluronic, Emkalyx 和 Polyoxamer 公知和市售类型的物质 (参见 Fiedler, loc. cit., 2, p. 959)。这类适用于本发明组合物的特别优选的产物是产物 Pluronic F68, 其 m. p. = 约 52°C 且分子量约 6800-8975。这类适用于本发明组合物的进一步优选的产物是产物 Poloxamer 188。

3.5 二辛基磺基琥珀酸酯或二-[2-乙基己基]琥珀酸酯 (参见 Fiedler, loc. cit., 1, p. 107-108)。

3.6 磷脂，特别是卵磷脂 (参见 Fiedler, loc. cit., 2, p. 943-944) 适用于本发明组合物的卵磷脂具体地说有大豆卵磷脂。

3.7 丙二醇——和二-脂肪酸酯，例如丙二醇二辛酸酯 (也是以商品名 Miglyol 840 公知和市售的)，丙二醇二月桂酸酯，丙二醇羟基硬脂酸酯，丙二醇异硬脂酸酯，丙二醇月桂酸酯，丙二醇蓖麻油酸酯，丙二醇硬脂酸酯，等等 (参见 Fiedler, loc. cit., 2, p. 808-809)。

3.8 月桂基硫酸钠。

就用于本发明来说，上述组分中最优选(3.1)。

在本发明组合物中，组分(1)、(2)和(3)最好以这样的相对比例存在，即以便组合物是“微滴乳液预浓缩物”，即具有英国专利公告 2 222 770A 第11-12页所述的微滴乳液预浓缩物体系特征。为了限定这类体系，该专利的有关内容在此援引以供参考。所以，本发明组合物最好是“微滴乳液预浓缩物”，特别是提供 O/W 型 (水包油) 微滴乳液。本发明也理解为包括含组分(1)、(2)和(3) 以及(4) 水且呈微滴乳液形式的组合物。

正如英国专利公告 2 222 770A 中指出的那样，微滴乳液预浓缩物体系的亲水相，即本发明组合物中的组分(1) 可包括一种或多种附加成分作为亲水相组分，例如低级 (如 C_{1-5}) 链烷醇，特别是乙醇。这样的组分

一般是以组分(1)的部分替代物形式存在。虽然本发明组合物中使用乙醇并不是必要的，但已发现当要把组合物制成软明胶胶囊形式时使用乙醇具有特殊优点，例如能改善贮存特性，特别是降低制成胶囊工序之后环孢菌素沉淀的危险。因此，使用低级链烷醇作为亲水相的附加成分可延长贮存稳定性。

亲水相组分，即组分(1)——1,2-丙二醇，或组分(1)加任何亲水相辅助组分如乙醇，在本发明组合物中的含量宜为1.0或2.5-50%，优选5-40%，更优选10-35%，例如15%以上，如约20—约30wt.%（以亲水相组分和组分(2)和(3)的总重计）。

当使用亲水相辅助组分时，该辅助组分如乙醇的含量宜为最多约20%、优选最多约10或15%，例如约5-10或15%（重量）（以组合物的总重计）。这种辅助组分的含量宜为约25—75%（重量）〔以亲水相组分（如1,2-丙二醇加乙醇）的总重计〕。更优选，这种辅助组分的含量低于50%，例如25-50%，如约30，40或50%。

组分(2)在本发明组合物中的含量宜为5-65%，优选15-45%，更优选20-40%，如约25—约35%（以亲水相组分加组分(2)和(3)的总重计）。

组分(3)在本发明组合物中的含量宜为25-75%，优选30-60%，如约55或60%（以亲水相组分加组分(2)和(3)的总重计）。

本发明组合物适宜包括约1或2-30%，优选5-20或25%，更优选7.5-15%，如约10%（重量）的环孢菌素（以组合物总重计）。

附图I是按照本发明的组合物中亲水相组分即1,2-丙二醇、组分(2)如“精制的甘油—酯基转移玉米油”和组分(3)如Cremophor RH 40并包括了10%（重量）环孢菌素（如Ciclosporin）的相对浓度的三相图。载体组分的相对浓度以箭头指出的方向由0提高到100%。

对于本发明的组合物，亲水相组分、组分(2)和组分(3)的相对比例适宜在阴影区X内。由此限定的组成是高稳定性、加水之后能提供平

均粒径 $<1,500\text{\AA}$ 且在超过24小时的期间内稳定的微滴乳液的微滴乳液浓缩物。相比之下，在区域A、B和C内的组成给出了分别经过(A)脱色、(B)相分离和(C)混浊的水系。因此，特别优选以图I的线X限定的相对比例包含亲水相组分和组分(2)和(3)的本发明的组成。

在1,2-丙二醇组分如前所述被乙醇部分替代时，图I的X区在曲线图内稍微向上(即较高组分(3)浓度的方向)移动。但这种移动仅代表百分之几的向上位移，并没有根本改变所得曲线图。

本发明的组合物显示出良好的稳定性，例如标准稳定性试验表明，例如贮存稳定性高达三年，甚至更长。

本发明的组合物也可以包括其它添加剂或成分〔例如抗氧化剂，抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基苯甲醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)和生育酚类，例如 α -生育酚(维生素E)〕和/或防腐剂，例如其加入量占组合物总重的约0.05-1wt.%；或甜味剂或香味剂，例如其加入量占组合物总重的最多约2.5或5wt.%。

已发现，本发明组合物口服时显示出特别有利的特性，例如在用特异单克隆药盒测定环孢菌素含量，如以下实施例所述，在健康的接受治疗的人标准生物利用度试验中显示出取得了一致和高水平的生物利用度。具体地说，本发明的组合物因无显著的食物干扰，提供了环孢菌素(如Ciclosporin)的改进的口服形式，所述的显著的食物干扰用Ciclosporin的市售口服形式，尤其是对富含脂肪的食物已经观察到了。此外，本发明的组合物的药物动力学参数的主体间和主体内的变化性显著低于Ciclosporin市售口服形式的。特别是，摄取食物和未摄取食物之间的药物动力学参数的差别，或者甚至日时吸收和夜时吸收之间药物动力学参数的差别可通过服用本发明的组合物而消除。因此，就本发明的新的组合物而言，药物动力学参数如吸收性和血含量令人惊讶地更可以预测，而且这种新的盖仑形式可消除Ciclosporin不稳定吸收的

给药问题。另外，本发明的组合物在有吸收障碍如肝移植的患者或儿科患者中可显示出改进的生物利用度。具体地说，已发现，这种组合物与表面活性剂物质如胃肠道中存在的胆汁盐相容。这就是说，它们在含有这样的天然表面活性剂的水系中可以完全分散，因而能就地提供稳定的、无环孢菌素沉淀或其它细颗粒结构破裂的微滴乳液体系。对于口服，这样的体系的功能与在任何给定时间或任何给定的个体是否相对地存在胆汁盐无关和/或不受其干扰。

四星期临床试验表明，本发明的组合物耐受性良好。

本发明组合物最好以单位剂量形式配制，例如装入口服胶囊壳如软质或硬质明胶胶囊壳，但如果需要，可以呈饮液形式。在组合物呈单位剂量形式的情况下，各单位剂量适宜含有10-200mg环孢菌素，更适宜含有10-150mg，如15, 20, 25, 50 或100mg环孢菌素。这种单位剂量形式适用于每日给药1、2或3、直至5次，这取决于具体的治疗目的，治疗期等等。

另外，适用口服的本发明的组合物可包括水(4) 或任何其它水系，以提供适于饮用的微滴乳液系统。

除了前述之外，本发明还提供了一种制备前述药物组合物的方法，该方法包括使上述组分(1)、组分(2)和组分(3)进行紧密混合且当需要时以单位剂量形式配制所得组合物，例如把所说的组合物装入明胶如软或硬质明胶胶囊中。

在一个更具体的方案中，本发明提供了一种制备“微滴乳液预浓缩物”或微滴乳液形式的前述药物组合物的方法，该方法包括把组分(1)、组分(2)和组分(3)以及选加的其它组分或添加剂、特别是亲水相辅助组分(如乙醇)进行紧密混合，组分(1)、(2)和(3)的相对比例应使得能得到微滴乳液预浓缩物，并当需要时，以单位剂量形式配制所得组合物或使所得组合物与足够的水或足够的含水溶剂介质混合以得

到微滴乳液。

以下实施例是本发明组合物单位剂量形式的代表例，其宜用于例如预防移植排斥反应或治疗自身免疫性疾病，每日给药1-5 单位剂量。这些实施例是具体参考Ciclosporin 进行描述的。但是，使用任何其它环孢菌素，特别是 [O-(2-羟乙基)-(D)-Ser]⁸-Ciclosporin(以下称作化合物Z) 也可获得等效组合物。

实施例 1

“精制甘油-酯基转移的玉米油”的制备

将基本上无甘油的甘油-酯基转移的玉米油(需要的活加热到得到清亮混合物之后) 缓慢冷却到+ 20℃并在此温度保温一夜。在12000G加速度和103kg/h 流速的连续流动离心机中第一步离心分离之后，得到液相(62kg/h)和含沉积物相(41kg/h)。将液相缓慢冷却到+ 8℃并在此温度保温1夜。在12000G加速度和112kg/h 流速的第二步离心分离之后，得到液相(76.2kg/h)和含沉积物相(35.8kg/h)。该液相便是“精制甘油-酯基转移的玉米油”。另外，通过在例如+ 20℃，+ 10℃和+ 5℃进行三步离心分离，也可得到改进的产物。

该方法的特征在于与起始物相比，精制甘油-酯基转移的玉米油中——甘油酯组分的百分率稍有下降(例如与38.3% 相比下降到35.6%)。

沉积物和清亮溶液之间的典型分析比较如下:

化 合 物	沉降物(%)	清亮溶液(%)
1. 一棕榈酸酯	19.1	3.4
2. 一亚油酸酯+ 一油酸酯	23.4	27.0
3. 一硬脂酸酯	5.7	<2
4. 二亚油酸酯+ 二油酸酯	35.4	44.7
5. 其它二甘油酯	7.7	10.4
6. 三甘油酯	8.7	12.5

由这些制备得到的精制产物中组分的典型含量列于下表:

组分的组成(% w/w)

组 分	精制甘油- 酯基转移的玉米油
甘油酯:	
一—	33.3
二—	52.1
三—	14.6
脂肪酸:	
棕榈酸(C16)	7.8
硬脂酸(C18)	1.7
油酸(C18:1)	31.6
亚油酸(C18:2)	57.7
甘油含量	<1%

实施例 2

口服单位剂量形式的制备

组 分	数量(mg/胶囊)
环孢菌素, 如Ciclosporin	100
1) 1,2-丙二醇	200
2) 精制油	320
3) Cremophor RH 40	380
	总计1,000

在室温下, 边搅拌边将环孢菌素溶于(1) 中并在搅拌下再次将(2) 和(3) 加到所得溶液中。将所得混合物装入 1号尺寸的硬质明胶胶囊并例如采用Quali-Seal法密封。

按类似的方法, 使用以下示量的给出成分制备含50和100mg

Ciclosporin 的组合物。

在本实施例中，精制油 = 实施例 1 叙述的“精制甘油-酯基转移的玉米油”或Maisine 如基本上无甘油的Maisine。

含100mg 环孢菌素如Ciclosporin 的组合物

组合物	2	3	4	5	6
组 分	数量(mg/胶囊)				
1) 1,2-丙二醇	200	270	180	180	90
2) 精制油	350	180	180	360	360
3) Cremophor RH40	350	450	540	360	450

组合物	7	8	9	10
组 分	数量(mg/胶囊)			
1) 1,2-丙二醇	150	100	200	200
1a) 乙醇	100	100	100	100
2) 精制油	345	320	320	290
3) Cremophor RH40	405	380	380	360

含50毫克Ciclosporin 的组合物

组合物	A	B	C	D	E	F
组 分	数量(mg/胶囊)					
1) 1,2-丙二醇	100	135	45	90	100	50
1a) 乙醇						50
2) 精制油	160	90	180	180	67	160
3) Cremophor RH40	190	225	225	180	167	190

如上指出，也可以制备含化合物 Z 而不是Ciclosporin 的等效组合物。例如可以制备含50mg 化合物 Z 而不是Ciclosporin 的组合物 D。

实施例 3: 狗中的生物利用度

将本发明组合物的生物药学特性与市售的Ciclosporin 软质明胶胶囊进行比较。以交叉方案, 给12只雄性警犬口服上述药物。在全血中24小时测定Ciclosporin 的药物动力学分布。测定血浓度对时间曲线下的面积(AUC)、 C_{max} 和 T_{max} 。

剂型: 每只狗100mg 剂量Ciclosporin

组合物X(商品剂型, 软质明胶胶囊)

Ciclosporin	100 mg
Labrafil	300 mg
乙醇	100 mg
玉米油	416 mg
总计	926 mg / 剂

按照本发明的组合物 I (软质明胶胶囊) :

Ciclosporin	100 mg
1) 1,2-丙二醇	75 mg
1a) 乙醇	150 mg
2) 精制甘油- 酯基转移的玉米油	345 mg
3) Cremophor RH 40	405 mg
总计	1075 mg / 剂

给药

10只重约12kg的雄警犬成功地完成了试验。在给药前20小时停食但允许随意进水直至试验开始。在早晨(约8点钟)给动物管饲施用上述剂型, 然后施用20ml NaCl 0.9%溶液。给药后三小时, 再次允许动物随意进水和食物。在同一动物两次给药之间必须有1星期清洗期。

采集血样

在口服给药前15分钟和给药后30分钟 1、1.5、2、3、4、6、

8、12和24小时之后，用无菌针（直径约1.2mm）从头部静脉取出2ml 血样（空白样品取5ml），并收集到含EDTA的5ml 塑料管中。将血样贮存在约-18℃直至药物试验为止。用Ciclosporin - 特异放射免疫法(RIA)分析血样。在附图2中绘出了Ciclosporin 在狗体内的平均血浓度。采用梯形规则计算血药浓度对时间曲线下的面积(AUC)。进行离散性分析(CV)，并利用Tukey 试验统计性比较平均值AUC、 C_{max} 和 T_{max} 。下表示出所得结果。

组合物	AUC 0-24小时		C_{max}		T_{max}	
	平均	CV	平均	CV	平均	CV
	[ng·h/ml]	[%]	[mg/ml]	[%]	[小时]	[%]
X	6695	27	1053	25	1.3	20
I	10064	24	1539	18	1.6	29

在研究之中控制动物的行为和体重。观察到体重未减轻。

结论：本发明的组合物（组合物 I）比Ciclosporin 市售软质明胶胶囊的生物利用度要高度多。

图2示出了在单独口服各100mg 剂量的组合物 X和组合物 I之后由特异单克隆RIA 测定的平均全血的Ciclosporin 浓度。竖轴记录为血液浓度（单位ng/ml），横轴为时间。

实施例 4：人体生物利用度

商品Ciclosporin 软质明胶胶囊和本发明的组合物给药之后，测定Ciclosporin 的生物利用度并进行比较。

给药剂型：100mg Ciclosporin / 胶囊

组合物X(商品剂型，软质明胶胶囊)

Ciclosporin 100mg

Labrafil 300mg

乙醇	100 mg
玉米油	426 mg
总计	926 mg / 胶囊

组合物 8 装于软质明胶胶囊中 (按照实施例 2 含“精制甘油-酯基转移的玉米油”)。

方法:

对48个健康男性进行研究。每个参加者接受八种给药之中的四种 (组合物 8 两剂, 组合物 X 同样两剂)。

参加者随机地分配到两组中, 每组24人, 各按照平行方案。I 组人接受200mg 和600mg Cyclosporin 剂量, II 组人接受400mg 和800mg。

在两组中的每一组中, 以一平衡的四路交叉方案为基础进行试验, 每次处理之间有两星期的清洗期。

在摄药前 1 分钟, 然后在摄药后15、30、45分钟和 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8、10、12、16、20、24、28、32、36、40 及48 小时采集用于测定全血中 Cyclosporin 的血样。

采用特异RIA-法对各血样测定整个血样中的Cyclosporin 各个浓度。

定量限度为12.5ng/ml。

在所有剂量强度, 组合物 8 给药之后的Cyclosporin 的血液浓度和相应的AUC_(0-48h) 值显著高于组合物 X 给药之后。200mg、400mg 和600mg 剂量量的峰值浓度(C_{max}) 在组合物 8 给药之后来得稍早 (见下表)。

表: 人体中Ciclosporin 的生物利用度

不同剂量的组合物 X(comp X)和组合物 8(comp 8) 一次口服之
后的AUC_(0-48h)、C_{max}和T_{max}的平均 (±SD) 值

形式	AUC _(0-48 h) [ng.h/ml]	C _{max} [ng/ml]	T _{max} [h]
200 mg Comp X	2028 ± 608	558 ± 228	2.1 ± 0.7
200 mg Comp 8	3468 ± 1000	1025 ± 218	1.5 ± 0.4
400 mg Comp X	3326 ± 1115	785 ± 252	2.1 ± 0.9
400 mg Comp 8	6944 ± 1468	1557 ± 286	1.4 ± 0.4
600 mg Comp X	4501 ± 1217	917 ± 236	2.3 ± 1.0
600 mg Comp 8	9689 ± 2282	1812 ± 400	1.7 ± 0.6
800 mg Comp X	5209 ± 1554	1045 ± 264	2.4 ± 1.0
800 mg Comp 8	12162 ± 3059	2143 ± 576	2.1 ± 0.8

根据AUC_(0-48h)值的平均值, 组合物 8 对组合物 X 的相对生物利用度取决于给药剂量, 估计为170%和233%之间 (见下表)。

表: 组合物 8 对组合物 X 的相对生物利用度

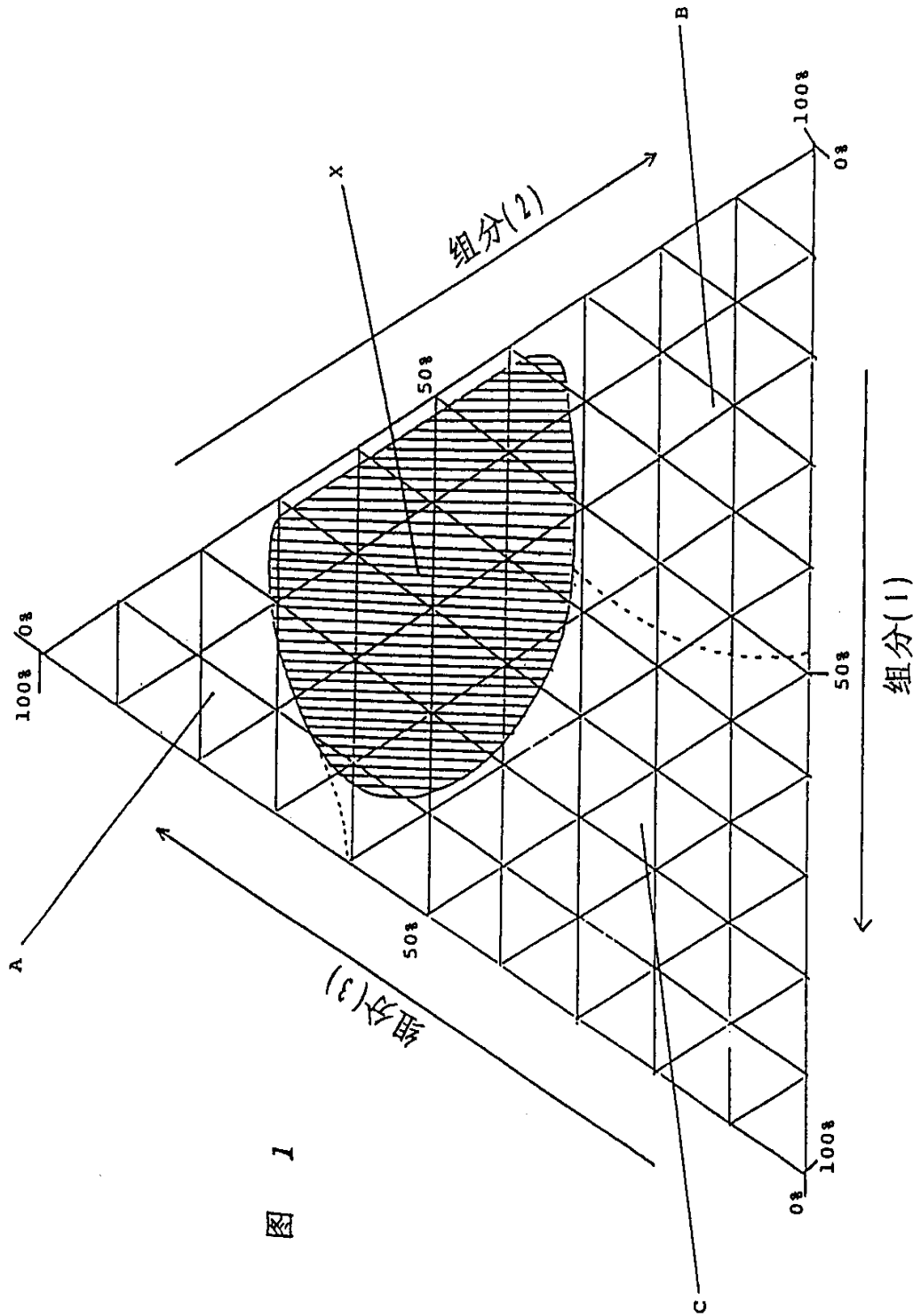
剂 量 [mg]	AUC _(0-48h) 平均比率	转化因数
	组合物 8 / 组合物 X	组合物 X / 组合物 8
200	1.70	0.59
400	2.09	0.48
600	2.15	0.47
800	2.33	0.43

结论: 与商品剂型 (组合物X) 的相比, 本发明的组合物 (组合物8) 在人体中的生物利用度显著高至少1.7 倍。

附图III提供了组合物 X 的AUC_(0-48h) 平均值 (空心三角形) 与组合物 8 的AUC_(0-48h) 平均值 (实心圆圈) 的曲线图。竖坐标的Ciclosporin AUC 值 (单位ng · h/ml) 和横坐标的剂量均系实施例 4 获取的。

组合物 8 的吸收程度 (以AUC_(0-48h) 值表示) 看起来与剂量无关, 而组合物 X 的吸收程度随剂量的增加而下倾 (见图III)。

说明书附图



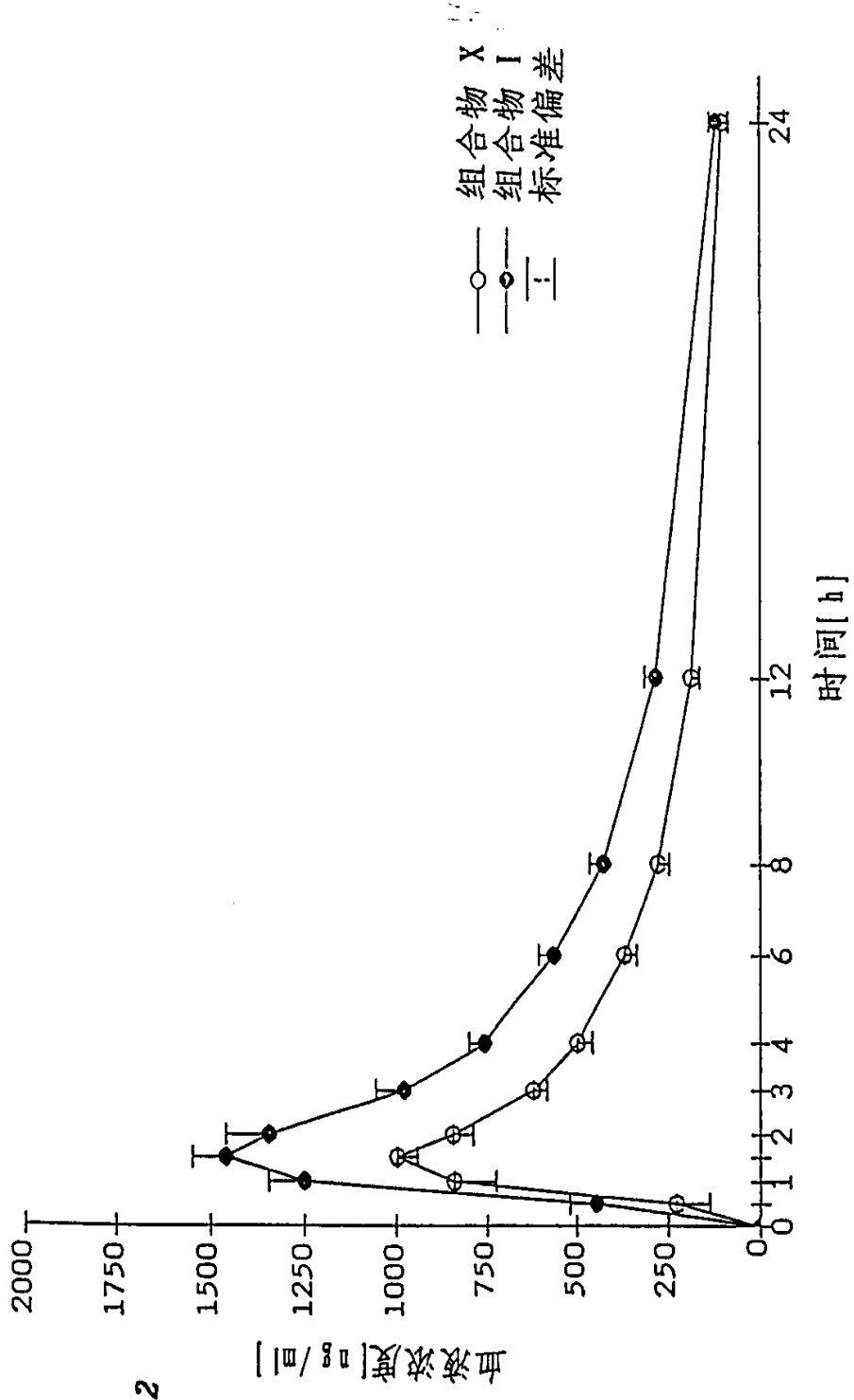


图 2

单独口服组合物 X 和组合物 8 之后环孢菌素的AUC(0-48 h) 平均值

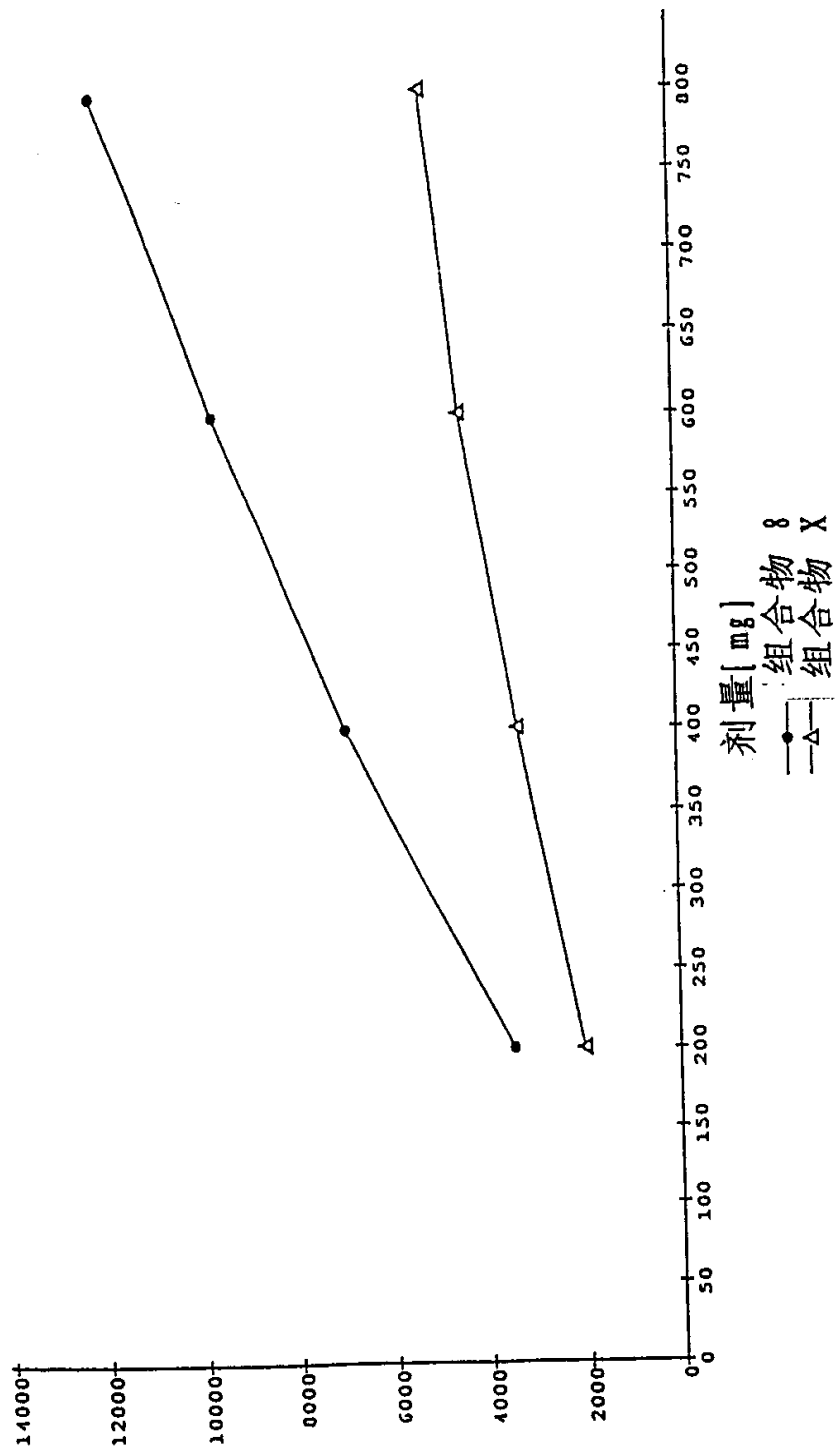


图 3