

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510012361.9

[51] Int. Cl.

*A61K 31/4353 (2006.01)*

*A61K 47/40 (2006.01)*

*A61P 37/06 (2006.01)*

[43] 公开日 2006 年 8 月 30 日

[11] 公开号 CN 1823771A

[22] 申请日 2005.2.21

[21] 申请号 200510012361.9

[71] 申请人 华北制药集团有限责任公司

地址 050015 河北省石家庄市和平东路 388 号

[72] 发明人 张 莉 张丽霞 张永祥

权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 1 页

[54] 发明名称

一种 FK506 的口服药物组合物

[57] 摘要

本发明公开了一种 FK506 的口服药物组合物，此组合物含有 FK506 和一种环糊精。此组合物可大大提高 FK506 在水中的溶解度，进而提高其生物利用度。

1. 一种药物组合物，含有 FK506 和一种环糊精。
2. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中的环糊精为羟丙基- $\beta$ -环糊精。
3. 根据权利要求 2 的药物组合物，其中 FK506 与羟丙基- $\beta$ -环糊精的摩尔比为 1: 0.5 至 1: 5。
4. 根据权利要求 3 的药物组合物，其中 FK506 与羟丙基- $\beta$ -环糊精的摩尔比为 1: 1。
5. 根据权利要求 4 的药物组合物，其中还含有一种表面活性剂。
6. 根据权利要求 5 的药物组合物， 其中的表面活性剂为泊洛沙姆 188。
7. 根据权利要求 6 的药物组合物， FK506 与泊洛沙姆 188 的重量比为 1: 0.05 至 1: 0.5。
8. 根据权利要求 7 的药物组合物， FK506 与泊洛沙姆 188 的重量比为 1: 0.1。
9. 根据权利要求 1 中的药物组合物，其制备过程为：
  - (1) 将 FK506 溶于有机溶媒中；
  - (2) 将一种环糊精加至上述 (1) 溶液中，搅拌；
  - (3) 将一种表面活性剂溶于 (2) 中；
  - (4) 将崩解剂、赋形剂等辅料混悬于上述 (3) 溶液中；
  - (5) 将上述 (4) 混悬液中的有机溶媒挥干；
  - (6) 将挥干物研细，过筛，即可。
10. 权利要求 9 所述的过程，其中有机溶媒为甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙醚之一。

# 一种 FK506 的口服药物组合物

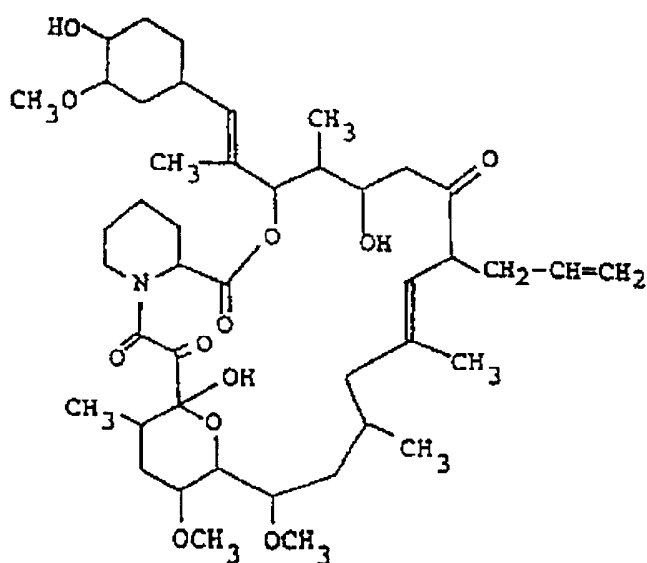
技术领域:

本发明涉及一种药物组合物，更确切地，本发明涉及一种含有 FK506 的药物组合物。

### 背景技术:

FK506（藤霉素或他克莫司，tacrolimus）是一种强效免疫抑制剂。1984年，日本藤泽制药有限公司从筑波山的土壤中分离出一株放线菌（*Streptomyces tsukubaensis* No.9993 株），在其发酵培养基中发现了 FK506。通过吸附树脂和有机溶媒萃取、提纯、精制，进而分离出了 FK506，并且以乙腈反应成功的使之结晶化，EP184162 中叙述了 FK506 的制法。（周吉海，FK506 的发现和应开

FK506 是一种中性大环内酯类抗生素，标准产品为无色棱形结晶，分子量 844，分子式  $C_{44}H_{69}NO_{12}$ ，可溶于甲醇、乙醇、丙酮、氯仿，几乎不溶于水。结构式如下：（张伟，新型免疫抑制剂 FK506。临床皮肤科杂志，1995，1，47-49）



FK506 是一种高效大环内酯类免疫抑制剂，其免疫抑制作用是环孢素 A 的 10~100 倍，而毒副反应与环 A 比较发生率低，程度也轻。临床上，它已被成功地用于治疗移植（肝、肾、骨髓移植等）排斥反应和自身免疫性疾病；另外，FK506 局部应用还有抗炎活性，可用于治疗炎症性皮肤病。（张炜，新型免疫抑制剂 FK506。临床皮肤科杂志，1995，1，47-49）。

但是，由于 FK506 在水中几乎不溶（溶解度为 1~2ug/ml），故口服生物利用度很低，口服 1mg 后的最高血药浓度仅为 0.4ng/ml。（Kazunari Yamashita et al. Establishment of new preparation method for solid dispersion formulation of tacrolimus. Int. J. Pharm. 2003,267,79-91）专利 E P 0240773 中也提到了这一点。

提高 FK506 在水中的溶解度，进而提高其生物利用度一直是本领域的技术人员着力解决的问题。

发明内容：

本发明公开了 FK506 与环糊精形成的具有高溶出度及高生物利用度的包合物形式的药物组合物。在此包合物中，FK506 分子全部或部分嵌入环糊精分子穴内，利用环糊精的羟基亲水性可增加 FK506 的溶解度和溶解速度，从而提高其生物利用度。

本发明公开了一种含 FK506 和一种环糊精的包合物的口服药物组合物，其在 0.4%十二烷基硫酸钠（SDS）水溶液中 30 分钟的溶出度可达到 95%以上，且重现性良好。

本发明公开的药物组合物为一种包合物形式的含有 FK506 和一种环糊精的口服药物组合物，其中的环糊精优选羟丙基- $\beta$ -环糊精；

本发明公开的药物组合物，其中 FK506 与羟丙基- $\beta$ -环糊精的摩尔比为 1：

0.5 至 1: 5, 优选为 1: 1;

本发明公开的药物组合物, 还含有一种表面活性剂, 此表面活性剂优选泊洛沙姆 188;

本发明公开的药物组合物, FK506 与泊洛沙姆 188 的重量比为 1: 0.05 至 1: 0.5, 优选 1: 0.1;

本发明公开了药物组合物的制备过程:

- (1) 将 FK506 溶于有机溶媒中;
- (2) 将一种环糊精加至上述 (1) 溶液中, 搅拌;
- (3) 将一种表面活性剂溶于 (2) 中;
- (4) 将崩解剂、赋形剂等辅料混悬于上述 (3) 溶液中;
- (5) 将上述 (4) 混悬液中的有机溶媒挥干;
- (6) 将挥干物研细, 过筛, 即可。

本发明所述的 FK506 可以是任何一种 FK506 类化合物。FK506 有许多衍生物、拮抗剂、激动剂与同型物都是已知的, 它们具有 FK506 的基本结构和至少一种生物学的性质 (例如免疫学性质)。在许多专利中都叙述过这类化合物, 例如 EP184162、EP315978、EP323042、EP423714、EP427680、WO91/13889、WO91/19495、EP484936、EP532088 等。这些化合物一起称作 FK506 类化合物。

在上述步骤 (1) 中所采用的有机溶媒为任何一种可以溶解 FK506 的溶媒, 包括但不限于醇类 (甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇等), 乙酸乙酯, 乙醚等, 优选的为低级烷醇。

本发明中所述的环糊精为一种水溶性环糊精, 可以为: 羟丙基- $\beta$ -环糊精、 $\alpha$ -环糊精、 $\gamma$ -环糊精、甲基环糊精、羟乙基环糊精、支链环糊精、环糊精聚合

物等。优选为羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CYD)。HP- $\beta$ -CYD为 $\beta$ -环糊精的衍生物,具有筒状分子结构,分子量为1540,极易溶于水,包含量大。无溶血反应,毒性低,可用于注射剂。FK506与所用的环糊精的摩尔比可以为1:0.5至1:5,优选地为1:1。

本发明中所述的表面活性剂可以是非离子或离子表面活性剂。适用的表面活性剂有:

—聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和嵌段共聚物(商品名称是 Poloxamer,中文名为泊洛沙姆),一种优选的泊洛沙姆是可以从BASF公司购得的 Poloxamer188;

—乙氧基化的胆甾醇,已知的商品名称为 Solulan,如 Amerchol 公司的 SolulanC24;

—维生素衍生物如维生素 E 衍生物,有 Eastman 公司的生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS);

—聚山梨醇类,即吐温类,如吐温-20、吐温-60、吐温-80等;

—十二烷基硫酸钠或月桂基硫酸钠。

如果在本发明的组合物中应用表面活性剂,则FK506与其重量比为1:0.05至1:0.5,优选1:0.1;

本发明中应用的崩解剂、赋形剂为药物制剂生产中常规应用的辅料。常用崩解剂有交联羧甲基纤维素钠(CCNa)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、微晶纤维素(MCC)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠等;常用赋形剂有乳糖、蔗糖、淀粉、甘露醇等。上述崩解剂或赋形剂可分别单独使用,也可合并使用。上述崩解剂或赋形剂与FK506的重量比可以从0.5:1至20:1,优选的为1:1至10:1。

另外,本包合物还可采用下列药剂书中常提到的其他方法进行制备:共沉淀法、超声波法、研磨法、冷冻干燥法、喷雾干燥法等。

上述过程制备的固体分散体可单独作为制剂使用,也可再与其他辅料采用常规制剂工艺制成粉剂、细粒剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、注射剂等等剂型。在此过程中,如果需要,还可加入着色剂、甜味剂、矫味剂、稀释剂、润滑剂等辅料,如阿斯巴甜、蔗糖、乳糖、淀粉、微晶纤维素、硬脂酸镁、滑石粉等。

按上述过程制备出的FK506环糊精包合物的溶解度比FK506原粉显著提高,以此包合物与其他辅料制备成的各种剂型,其溶出度比用FK506原粉直接配制成的制剂提高很多,口服后生物利用度也有大幅度提高。另外,根据本发明制备的FK506环糊精包合物稳定性良好,在进行加速试验(《中国药典》规定的考察药物制剂稳定性的方法,条件为40℃、相对湿度75%,六个月后,外观、含量、溶出度均无明显变化,提示本药物组合物的有效期可达两年以上。

附图说明:

附图1: FK506不同样品的溶出曲线;

附图2: 狗口服FK506不同剂型后的药时曲线。

具体实施方式:

以下实施例、实验例仅是对本发明的进一步说明,不应理解为对本发明的限制。

仪器设备:

FA2004型电子天平(上海精科天平厂)

79-3型恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器厂)

ZK-82B型电热真空干燥箱(上海市实验仪器总厂)

8210E-MTH型BRANSONIC®超声波清洗器(美国BRANSON公司)

原料来源:

FK506 华北制药集团新药研究开发有限责任公司

HP- $\beta$ -CYD 西安德立生物技术有限公司

泊洛沙姆 188 BASF 公司

其他均为市售。

### 实施例 1

FK506 1g

HP- $\beta$ -CYD 1.8g

交联羧甲基纤维素钠 1g

乳糖 2g

将 FK506 溶于乙醇中, 加入 HP- $\beta$ -CYD, 搅拌一段时间后加入交联羧甲基纤维素钠和乳糖。将上述溶液的有机溶媒挥净, 剩余物在真空干燥箱中干燥(真空度: -0.1Mpa; 室温)12 小时后, 研细, 过筛即制成 FK506 环糊精包合物。

### 实施例 2

FK506 1g

HP- $\beta$ -CYD 3.6g

交联羧甲基纤维素钠 1g

乳糖 2g

将 FK506 溶于乙醇中, 加入 HP- $\beta$ -CYD, 搅拌一段时间后加入交联羧甲基纤维素钠和乳糖。将上述溶液的有机溶媒挥净, 剩余物在真空干燥箱中干燥(真空度: -0.1Mpa; 室温)12 小时后, 研细, 过筛即制成 FK506 环糊精包合物。

### 实施例 3

FK506 1g



羟乙基环糊精	1.7g
--------	------

交联羧甲基纤维素钠	1g
-----------	----

乳糖	2g
----	----

将 FK506 溶于乙醇中，加入羟乙基环糊精，搅拌一段时间后加入交联羧甲基纤维素钠和乳糖。将上述溶液的有机溶媒挥净，剩余物在真空干燥箱中干燥(真空度：-0.1Mpa；室温)12 小时后，研细，过筛即制成 FK506 环糊精包合物。

#### 实施例 4

FK506	1g
-------	----

HP- $\beta$ -CYD	1.8g
------------------	------

泊洛沙姆 188	0.05g
----------	-------

交联羧甲基纤维素钠	1g
-----------	----

乳糖	2g
----	----

将 FK506 溶于乙醇中，加入 HP-  $\beta$  -CYD，搅拌一段时间后加入泊洛沙姆 188、交联羧甲基纤维素钠和乳糖。将上述溶液的有机溶媒挥净，剩余物在真空干燥箱中干燥(真空度：-0.1Mpa；室温)12 小时后，研细，过筛即制成 FK506 环糊精包合物。

#### 实施例 5

FK506	1g
-------	----

HP- $\beta$ -CYD	1.8g
------------------	------

泊洛沙姆 188	0.1g
----------	------

交联羧甲基纤维素钠	1g
-----------	----

乳糖	2g
----	----

将 FK506 溶于乙醇中,加入 HP- $\beta$ -CYD,搅拌一段时间后加入泊洛沙姆 188、交联羧甲基纤维素钠和乳糖。将上述溶液的有机溶媒挥净,剩余物在真空干燥箱中干燥(真空度: -0.1Mpa; 室温)12 小时后,研细,过筛即制成 FK506 环糊精包合物。

### 实施例 6

FK506	1g
HP- $\beta$ -CYD	1.8g
十二烷基硫酸钠	0.05g
交联羧甲基纤维素钠	1g
乳糖	2g

将 FK506 溶于乙酸乙酯中,加入 HP- $\beta$ -CYD,搅拌一段时间后加入十二烷基硫酸钠、交联羧甲基纤维素钠和乳糖。将上述溶液的有机溶媒挥净,剩余物在真空干燥箱中干燥(真空度: -0.1Mpa; 室温)12 小时后,研细,过筛即制成 FK506 环糊精包合物。

### 实验例 1: 溶出试验

#### (1) 仪器

ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂)

WATERS 2010 型高效液相色谱仪 (515 型泵, 2487 型检测器, 717 型自动进样器; 美国 WATERS 公司)

EXTEND-C<sub>18</sub> 柱 (406×250mm; 安捷伦公司)

#### (2) 试验样品

A 按实施例 1 制备的包合物

B 按实施例 4 制备的包合物

C 按实施例 5 制备的包合物

D FK506 原粉

### (3) 试验方法

本试验采用《中国药典》2000 版附录 X C《溶出度测定法》中第三法（因药物剂量小，采用小杯桨法）。由于药物难溶，为达到漏槽条件，采用 0.4%十二烷基硫酸钠水溶液作为溶出介质，转速为 100 转/分。分别于试验进行到 15min、30min、60min 时取样，测量浓度并计算累积溶出度。

### (4) 检测方法

见下述文献：Establishment of new preparation method for solid dispersion formulation of tacrolimus. Int. J. Pharm. 2003,267,79-91

### (5) 试验结果见表 1

表 1 FK506 不同样品的溶出度结果

	溶出度		
样品	15min	30min	60min
A	63.8%	85.1%	92.1%
B	74.1%	91.2%	94.2%
C	80.5%	98.0%	99.5%
D	0	0	5.0%

溶出曲线见附图 1，由结果可知，FK506 固体分散体的溶出度明显高于原粉。

## 实验例 2： 生物利用度试验

### (1) 仪器

WATERS 2010 型高效液相色谱仪（美国 WATERS 公司）

EXTEND-C<sub>18</sub> 柱（406×250mm；安捷伦公司）

## （2）试验样品

a FK506 原粉

b 按实施例 5 制备的包合物

## （3）试验方法

采用随机交叉试验设计方法，分别给予 6 只 Beagle 狗（购自广州市医药工业研究所）样品 a 与样品 b（剂量为 1mg）。Beagle 狗禁食过夜（12 小时），随机分成两组于次日早晨空腹口服给药。给药前取空白血 5ml，给药后 2 小时方可饮水，4 小时后方可喂食。给药后 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8hr 取血 5ml，肝素抗凝，立即 3000r/min 离心 5min，分离出血浆于-20℃保存备用。洗净期为一周，之后给另一制剂进行交叉试验。

## （4）检测方法

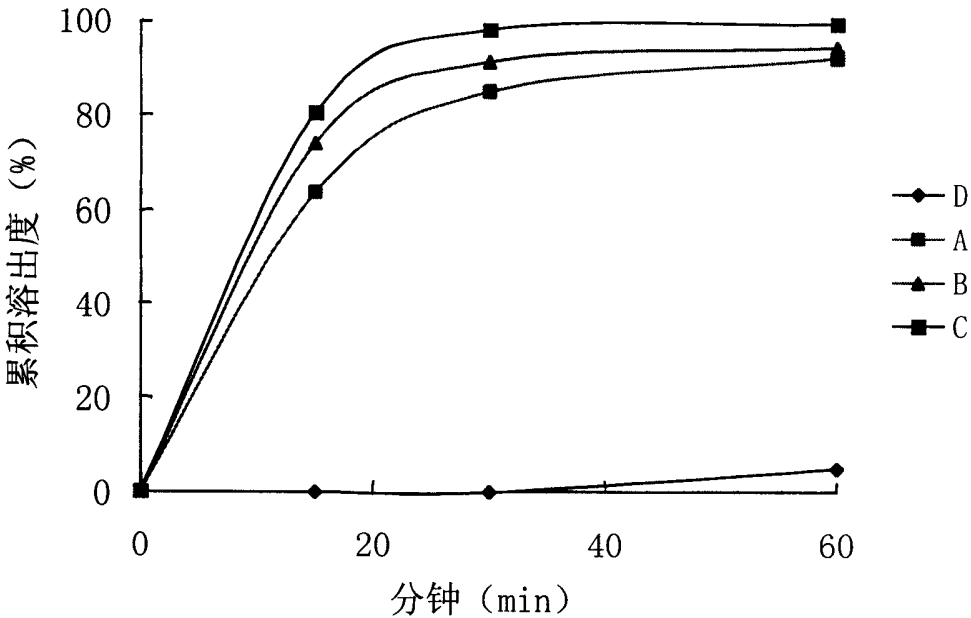
见下述文献：Evaluation of a rapid micro-scale assay for tacrolimus by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Ann Clin Biochem. 2002 Sep;39(Pt 5):487-92.

## （5）试验结果见表 2

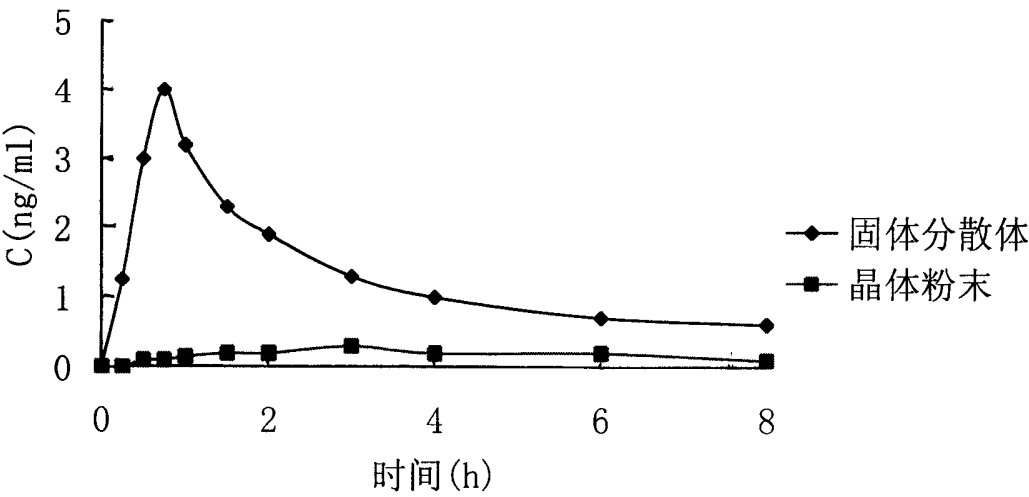
表 2 狗服用 FK506 原粉及固体分散体后的药物动力学参数

样品	药时曲线下面积 AUC(ng h/ml)	最大血药浓度 Cmax(ng/ml)	达峰时间 Tmax(h)
a	1.0	0.3	3.0
b	10.8	4.1	0.8

药时曲线见附图 2，由结果可知，FK506 固体分散体的生物利用度（药时曲线下面积可定性表示）明显高于原粉。



附图 1



附图 2