

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610084025. X

[51] Int. Cl.

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 7 月 30 日

[11] 公开号 CN 101229378A

[22] 申请日 2006.4.30

[21] 申请号 200610084025. X

[30] 优先权

[32] 2005. 5. 5 [33] US [31] 60/677989

[71] 申请人 国家淀粉及化学投资控股公司

地址 美国特拉华州

共同申请人 根特大学

[72] 发明人 E·普林格尔斯 J·P·拉蒙

C·韦尔韦特 P·B·富曼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 梁 谋

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 6 页

[54] 发明名称

用于送递活性剂的组合物

[57] 摘要

本发明提供了一种安全的药物送递组合物，该组合物提高了活性剂(药物)的绝对生物利用度。

1、包含亲水性聚合物基质和二价无机金属化合物的混合物的粉末组合物，其中亲水性基质包括至少一种合成多羧酸聚合物。

2、如权利要求1所述的组合物，其中金属为钙或镁。

3、如权利要求2所述的组合物，其中混合物包含重量百分比从大约0.5%到大约25%的所述二价无机金属化合物。

4、如权利要求3所述的组合物，其中所述二价无机金属化合物选自 CaCO_3 、 Ca(OH)_2 、 Mg(OH)_2 和它们的混合物。

5、如权利要求4所述的组合物，其中亲水性基质包含重量百分比从大约5%到大约95%的所述至少一种合成多羧酸聚合物和重量百分比从大约5%到大约95%的至少一种多糖。

6、如权利要求5所述的组合物，其包含重量百分比从大约5%到大约35%的所述至少一种多糖和重量百分比从大约50%到大约95%的所述至少一种合成多羧酸聚合物。

7、如权利要求6所述的组合物，其中多糖是淀粉，多羧酸聚合物是交联聚（丙烯酸）。

8、如权利要求7所述的组合物，其中淀粉为蜡质淀粉。

9、如权利要求3所述的组合物，其还包含活性剂。

10、如权利要求9所述的组合物，其中活性剂是多肽。

11、生产含至少一种合成多羧酸聚合物组分、至少一种多糖组分，和至少一种二价无机金属化合物的粉末组合物的方法，所述方法包含以下步骤：制备含有至少一种溶剂和聚合物混合物的溶液，其中聚合物混合物包含至少一种合成多羧酸聚合物组分和至少一种多糖组分，然后干燥溶液形成含有所述组分的紧密混合物的固体，其中所述的至少一种二价无机金属化合物在干燥前被添加到溶液中成为所述紧密混合物的一部分，或者在其干燥后与所述紧密混合物物理混合。

12、如权利要求11所述的方法，还包含添加活性剂成分，其中活性成分是在干燥前添加到溶液中成为所述紧密混合物的一部分，或者在其干燥后与所述紧密混合物物理混合。

13、如权利要求 11 所述的方法，其中所述聚合物混合物包含重量百分比以固体形式计算从大约 5%到大约 35%的至少一种多糖和重量百分比从大约 50%到大约 95%的所述至少一种合成多羧酸聚合物。

14、如权利要求 11 所述的方法，其中溶液被喷雾干燥。

15、如权利要求 14 所述的方法，其中溶剂是水，多糖是淀粉，和多羧酸聚合物是交联聚（丙烯酸）。

16、由权利要求 11 所述的方法生产的组合物。

17、活性组份送递载体，包含权利要求 1 所述的组合物和活性成分。

18、如权利要求 17 所述的送递载体，其中组合物包含重量百分比从大约 75%到大约 99.5%的所述聚合物基质和重量百分比从大约 0.5%到大约 25%的所述二价无机金属化合物，所述聚合物基质包含从大约 75%到大约 95%的交联聚（丙烯酸）和重量百分比从大约 5%到大约 25%的淀粉。

19、向需要治疗剂的个体给药治疗剂的方法，包括给药包含权利要求 1 所述组合物和活性剂的药物送递系统。

20、如权利要求 19 所述的方法，其中组合物包含重量百分比从大约 75%到大约 99.5%的所述聚合物基质和重量百分比从大约 0.5%到大约 25%的所述二价无机金属化合物，所述聚合物基质包含从大约 75%到大约 95%的交联聚（丙烯酸）和重量百分比从大约 5%到大约 25%的淀粉。

21、如权利要求 20 所述的方法，其中组合物施用于个体的粘膜表面。

22、如权利要求 21 所述的方法，其中组合物施用于鼻粘膜。

用于送递活性剂的组合物

技术领域

本发明涉及用于送递活性剂的组合物，及其制备方法和用途，特别涉及鼻内药物送递。

背景技术

生物粘附，也指粘膜粘附，已经成为改善口腔含服给药、鼻腔给药和口腔给药的药物控制送递系统发展的焦点。例如，口腔和鼻腔为药物送递形成了方便的和容易进入的场所。

生物粘附组合物公知被用于经粘膜送递药物，特别是不容易透皮的大分子或难以经口传递的药物（如，在胃肠道中降解，通过肠粘膜吸收较差）。

鼻粘膜包括血管高度形成的上皮层。这个部位提供了适合于自我药疗的适宜的表面区域，因此降低了治疗成本并提高了病人的顺应性。尽管鼻腔给药途径带来很多好处，它也会有一些不利的地方。活性剂经受粘膜汗毛的清理，酶能够减低或者清除活性剂的效力。

因此在本领域就需要能够促进活性剂吸收从而提高活性剂的生物利用度的组合物。本发明正是满足了这种需要。

发明内容

发明概述

本发明包括用于经粘膜，特别是鼻粘膜送递药物的组合物。本发明优选的组合物是包含亲水性聚合物基质和二价金属无机化合物混合物的粉末制剂。优选在本发明实践中的二价金属无机化合物是钙或镁的化合物，诸如 CaCO_3 、 Ca(OH)_2 和 Mg(OH)_2 。优选地，该混合物包含重量百分比从大约 0.5% 到大约 25% 的所述二价无机金属化合物和重量百分比从 99.5% 到大约 75% 的所述亲水性聚合物基质。在一个实施方案中，亲水性聚合物基质包含重量百分比从大约 95% 到大约 5% 的交联聚（丙烯酸），重量百分比从大约 5% 到大约 95% 的淀粉。本发明的组合物也可以任选地包含活性组份。

本发明的另一个具体实施方案涉及用于送递活性剂的组合物的制备方法。

在优选的实施方案中，制备包含至少一种溶剂和聚合物混合物的溶液，其中聚合物混合物包含至少一种合成多羧酸聚合物组分和至少一种多糖组分，该溶液被干燥成固体形式，优选通过喷雾干燥形成所述组分的紧密混合物，进一步将所述紧密混合物与有助于活性剂吸收的一定量的二价无机金属化合物混合，其中活性剂也被混合在该混合物中或在给药前被混合其中。在另一个具体实施方案中，制备包含溶剂、聚合物混合物和二价无机金属化合物的溶液，并且该溶液通过喷雾干燥形成紧密混合物。也在另一实施方案中，制备包含溶剂、聚合物混合物、二价无机金属化合物和活性成分的溶液，并且该溶液通过喷雾干燥形成紧密混合物。

本发明的另一个具体实施方案涉及活性成分递送载体，它包含亲水性聚合物基质和二价金属无机化合物的混合物，同时还涉及向需要治疗剂的个体给药治疗剂的方法。在一个优选的实施方案中，递送载体是施加到个体鼻粘膜表面的粉末制剂。

附图的简要说明

附图 1 表示基于喷雾干燥的 Amioca® / Carbobol® 974P (25 / 75) 的粉末制剂鼻腔给药后，胰岛素血清浓度—时间关系图。

附图 2 是表示在鼻腔给药后，CaCO₃ 对胰岛素生物利用度的影响的曲线图。

附图 3 是表示在鼻腔给药后，CaCO₃ 密度（高密度相对低密度）对胰岛素生物利用度的影响的曲线图。

附图 4 是表示在鼻腔给药后，不同比例的 Amioca® / Carbobol® 974P (75 / 25 对比图 3 的比例 25 / 75)，在添加和不添加 CaCO₃ 时对胰岛素生物利用度的影响的曲线图。

附图 5 是表示在鼻腔给药后，CaCO₃ 对降钙素生物利用度的影响的曲线图。

附图 6 是表示在鼻腔给药后，不同 Ca²⁺ 化合物对胰岛素生物利用度的影响的曲线图。

附图 7 是表示当使用 Amioca® / Carbobol® 974P 的物理混合物替代 Amioca® / Carbobol® 974P 的喷雾干燥混合物，在添加和不添加 CaCO₃ 时，鼻腔给药后胰岛素生物利用度的差异的曲线图。

附图 8 表示的是连续 5 天鼻腔送递添加和不添加 CaCO_3 的基于喷雾干燥的 Amioca® / Carbobol®974P 混合物的粉末制剂, 鼻腔给药前 1 小时和鼻腔给药后 1 小时在兔的鼻腔中酶 (LDH) 的活性的曲线图。

附图 9 表示的是连续 5 天鼻腔送递添加和不添加 CaCO_3 的基于喷雾干燥的 Amioca® / Carbobol®974P 混合物的粉末制剂, 鼻腔给药前 1 小时和鼻腔给药后 1 小时在兔的鼻腔中酶 (ALP) 的活性的曲线图。

附图 10 表示的是连续 5 天鼻腔送递添加和不添加 CaCO_3 的基于喷雾干燥的 Amioca® / Carbobol®974P 混合物的粉末制剂, 随时间使用添加和不添加 CaCO_3 的组合物, 鼻腔给药前 1 小时和鼻腔给药后 1 小时释放在兔鼻腔中的蛋白质的浓度曲线图。

附图 11 是 Carbobol®974P 对吸收促进作用的影响的曲线图。

发明详述

我们意外的发现含有效量的二价无机化合物, 如 CaCO_3 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 和 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 的亲水性送递组合物或载体组合物的使用增加了活性成分的生物利用度。既然广泛认为在上皮组织附近钙离子或镁离子的消耗 (例如与羧基化的生物粘附聚合物) 是提高活性物质跨细胞转运的可能机理, 那么这类金属阳离子的添加带来的生物利用度的显著提高就是非显而易见的和不能预期的。

本发明为送递活性剂提供了安全的载体组合物, 该组合物增加结合在其中的活性成分的生物利用度。活性剂的生物利用度的增加在量上可达到 30% 或更高, 通常至少有大约 18% 或更高的增加, 能够通过使用本发明组合物来实现。

该组合物是从至少一种亲水性聚合物的混合物制备而来, 包含至少一种二价金属无机阳离子。本发明也提供了药物送递系统、制备药物送递系统的方法和向个体给药治疗剂的方法。

这里使用的溶液意在表示部分溶解、胶态分散或全部溶解。

这里使用的固体意在表示含有少于大约 10 重量% 溶剂的原料, 而且包括粉末。

这里使用的物理混合物指的是包含离散的微粒, 例如淀粉和聚 (丙烯酸) 的混合物。

这里使用的紧密混合物指的是其中每一微粒都包含, 例如淀粉和聚 (丙烯酸) 混合物的混合物。

本发明的组合物用于活性成分的受控释放。本发明组合物既可以用于活性成分全身给药又可用于活性成分局部给药。

本发明的受控释放制剂用于向需要或迫切需要治疗剂的个体给药该治疗剂。这里使用的术语“个体”是其最广义概念，它包括动物（人和非人类均可，包括宠物如狗、猫和马，和家畜如牛和猪）和植物（打算被应用的农业和园艺应用均可）。

这里使用的受控释放指的是生产宿主的生物系统可获得的活性成分的组合物和方法。受控释放包括瞬时释放、延时释放和持续释放。“瞬时释放”指的是立即释放到宿主的生物系统中。“延时释放”指的是活性成分直到给药后延迟一段时间后才被宿主获得。“持续释放”通常指的是活性成分释放使得宿主可以获得的活性成分水平在一段时间内维持在一定水平。实现每一种释放的方法可以不同。例如，活性成分可以物理地和 / 或化学地与表面活性剂、螯合剂等联用。可选择地，活性成分可以通过包衣、压片等方式掩盖。和提供所需释放模式的方法无关，本发明想要得到的是采用一种或多种“释放”方法和组合物的受控释放系统的送递。进一步，本发明可以是释放方法和 / 或组合物的要素。

本发明组合物可以接纳并受控释放活性组份，如药物。活性组份可以使用任意一种现有技术中公开的已知方法添加，并且这种添加可以处在组合物生产过程之中或 / 或之后。典型的活性组份可包括，但不限于，有治疗作用的物质或药用活性制剂如药物、非治疗性物质如化妆品、空气清新剂和类似的物质、局部的和全身的麻醉剂或镇痛剂、或鸦片剂、疫苗、抗原、微生物、消毒剂、避孕组合物、蛋白质或肽如胰岛素或降钙素、杀虫剂、除草剂、激素如生长激素或胚芽生长激素（seed germination hormone）、类固醇、毒素、或标记物。

可行的活性组份的非限制性列表包括氢氯噻嗪、乙酰唑胺、乙酰水杨酸、别嘌醇、阿普洛尔、阿米洛利、抗心律失常药、抗生素、抗糖尿病药、抗癫痫药、抗凝剂、抗真菌剂、阿替洛尔、苄氟噻嗪、苯溴马隆、苄噻嗪、倍他米松、支气管扩张药、布酚宁、布拉洛尔、降钙素、化疗药、甲氨二氮卓、氯喹、氯噻嗪、氯丙噻、氯噻酮、氨哮素、氯丙咪嗪、可乐定、氢麦角碱、可的松、地塞米松、右丙氧芬、安定、二氮嗪、二氯芬酸钠、双氯非那胺、洋地黄糖苷、双胍屈嗪、双氢麦角胺、硫氮革酮、麦角胺、依他尼酸、炔雌醇、依索

唑胺、非诺特罗、氟氢可的松、氟奋乃静、氟苯氨基苯胺(fluorosemide)、加洛帕米、胍乙啶、激素、氢氯噻嗪、氢化可的松、氢氟噻嗪、胰岛素、免疫抑制剂、布洛芬、丙咪嗪、消炎痛、冠脉治疗药物、左旋多巴、锂盐、镁盐、乙酸甲羟孕酮、甲萘醌(manadione)、甲喹酮、8-甲氧补骨脂素、甲氯噻嗪、甲基多巴、甲基强的松龙、甲基睾丸素、甲硫氧嘧啶、甲基黄嘌呤、美替洛尔、硝酸双氯苯咪唑、吗多明、吗啡、萘普生、尼麦角林(nicergline)、硝苯地平、去甲苯福林、羟基保泰松、罂粟碱、帕拉米松、戊巴比妥、奋乃静、苯巴比妥、保泰松、维生素K、哌仑西平、多塞嗪、哌唑嗪、泼尼松龙、泼尼松、丙磺舒、普萘洛尔、丙硫氧嘧啶、瑞西那明、利血平、仲丁比妥、司可巴比妥、螺内酯、水杨酸偶氮磺胺吡啶、氨苯磺胺、睾酮、茶碱、疏利达嗪、氟羟强的松龙、氨苯蝶啶、三氯噻嗪、三氟啦嗪、三氟丙嗪、抗结核药、维拉帕米、抗病毒剂、细胞生长抑制剂(zytostatics)、溴隐亭、溴必利、甲基多巴肼、延痛心、奎宁、氯普噻吨、西咪替丁、安妥明、赛克利嗪、去甲丙咪嗪、双硫仑、多潘立酮、多虑平、芬布芬、氟芬那酸、氟桂利嗪、二甲苯氧庚酸、氟哌啶醇、酮洛芬、拉贝洛尔、氯羟去甲安定、甲芬那酸、美哌隆、甲氧氯普胺、去甲替林、那可丁、氧烯洛尔、羟甲烯龙、喷他佐辛、哌替啶、康力龙、舒林酸、舒必利、替沃噻吨。

本发明组合物可以通过生成含有至少一种溶剂和聚合物混合物（即，亲水性聚合物基质组分）的溶液来制备。在优选的实施方案中，聚合物混合物包含至少一种合成多羧酸聚合物组分和至少一种多糖组分，该溶液随后被干燥形成固体形式，优选通过喷雾干燥形成所述组分的紧密混合物，进一步将所述紧密混合物与有效促进活性剂的吸收的一定量的二价无机金属化合物物理混合，其中活性剂也被混合于混合物中或在给药前被混合其中。在亲水性聚合物基质与二价无机金属化合物物理混合后，形成分散体，该分散体通过（或可以）通过添加活性剂进行中和。分散体紧接着可以通过冷冻干燥除去水分。

在另一实施方案中，制备的是含溶剂、聚合物混合物、和二价无机金属化合物的溶液，且该溶液是通过喷雾干燥的方式形成紧密混合物的。

而在另一具体实施方案中，制备的是含溶剂、聚合物混合物、二价无机金属化合物、和活性组份的溶液，且该溶液是通过喷雾干燥的方式形成紧密混合

物的。

本发明的组合物特别适用于大分子经鼻粘膜送递。

本发明的组合物可任选地包含一种或多种吸收促进剂。吸收促进剂通过将至少一种溶剂、至少一种吸收促进剂、合成多羧酸聚合物和多糖组成的溶液干燥成固体组合物这种形式结合到组合物中。可以使用的吸收促进剂也指的是如渗透促进剂，包括但不限于合成的表面活性剂（如十二烷基硫酸钠）、非离子型表面活性剂（如聚乙二醇单十二醚(laureth)、聚山梨酸酯）、甾族表面活性剂（如胆酸钠）、胆汁盐（如甘胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛磺胆酸钠）、螯合剂（如EDTA、EDTA 二钠）、脂肪酸和衍生物（如肉豆蔻酸钠）、其他如糖酯（如蔗糖棕榈酸酯）、卵磷脂、氨基己酸、月桂酰胺基丙基甜菜碱(lauramidopropyl betaine)等等。典型地，被结合到本发明的组合物中的吸收促进剂的量的范围是从大约 0.001 重量%到大约 10 重量%。

尽管本发明关于包含淀粉和聚丙烯酸的载体组合物将详细描述，可以理解的是本发明并不限定于此。任何亲水性聚合物基质都可以被实际应用于本发明。亲水性聚合物包括水溶性和水分散性聚合物，例如但不限于羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、海藻酸钠、聚乙二醇、黄原胶、黄蓍胶、瓜尔胶、金合欢胶、阿拉伯胶、聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯共聚物羧乙烯基聚合物(methylmethacrylate copolymer carboxyvinyl)和其共聚物以及其混合物。

本发明的组合物的制备可以通过将多糖和合成多羧酸聚合物在至少一种溶剂，优选水中的溶液，放入混合容器中，并搅拌直至混合均匀。加热组分聚合物和它的溶剂以获得溶液可能是必需的，例如 AMIOCA 的情况。可以采用例如经分批蒸煮器获得的部分溶液，只要溶解足以和马羧酸聚合物紧密混合即可。在另一种情况下，单步溶解和混合聚合物成为可能。多羧酸聚合物可以与基质产生中和，如 NaOH，产生粘度变化，这对本领域技术人员来说是显而易见的。组分聚合物溶液的浓度仅由溶解度和对混合以及其后的处理适宜的粘度来确定，这对本领域技术人员来说也是显而易见的。

溶液混合物中聚合物的比率在以下范围内：大约 5 份（基于干重）多糖加 95 份多羧酸聚合物到大约 95 份多糖加 5 份多羧酸聚合物。在一个优选的实施方案中，在溶液中聚合物的比率是大约 25 份多糖比大约 75 份多羧酸聚合物。

之后,混合物通过常规方式进行干燥,包括但不限于喷雾干燥、冷冻干燥、空气干燥、鼓式干燥和挤压,目的是提供固体(如,粉末)。干燥处理后生成的固体,优选含水量的重量百分比小于大约10%。其中特别优选的方法是喷雾干燥法,因为它能够形成聚合物的紧密混合物。

用于制备本发明组合物的条件是充分适度的和/或充分迅速完成的,以至于不想得到的可能会导致有毒副产物生成的化学反应被避免。因此,就不需要清除这些组分的纯化步骤。

如果十分必要,载体组合物,如在与活性成分结合之前,可以用已知的方法中和。

本发明的合成多羧酸聚合物可以被改性或不被改性,它具有至少10,000道尔顿的重均分子量,更典型的是至少大约100,000道尔顿,甚至更为典型的是超过大约1,000,000道尔顿。改性方法可以包括但不限于交联、中和、水解和部分酯化。

可用于本发明的示例性的合成多羧酸聚合物包括但不限于聚(丙烯酸)、交联聚(丙烯酸)、长链烷基丙烯酸酯改性的聚(丙烯酸)、长链烷基丙烯酸酯改性的交联聚(丙烯酸)。典型的本发明的合成多羧酸聚合物包括与烯丙基蔗糖、蔗糖的烯丙基醚、烯丙基季戊四醇、季戊四醇或二乙烯基乙二醇交联的丙烯酸聚合物。这类聚合物可以从美国俄亥俄州克利夫兰市的Noveon公司购得,其商品名为CARBOPOL®、NOVEON®和PEMULEN®。特别适宜的是药等级CARBOPOL®971P、CARBOPOL®934P和CARBOPOL®974P。本发明并不限于这些例子,并且本发明所述的多糖可以被用于与基本上任何合成多羧酸聚合物结合。

本发明的多糖源于自然产物,包括植物、动物和微生物来源。多糖的例子包括淀粉、纤维素、树胶如半乳甘露聚糖。淀粉多糖包括玉米或谷物、糯玉米、马铃薯、木薯、木薯淀粉和小麦淀粉。其他淀粉包括多种大米、糯米、豌豆、西米、燕麦、大麦、黑麦、苋属植物、红薯,和混合淀粉,都可从传统种植的植物中获取,例如直链淀粉含量达40%或更高的混合高直链淀粉多糖(hybrid high amylose starch),如高直链玉米淀粉。遗传工程学淀粉(genetically engineered starch)也常常被使用,如高直链马铃薯淀粉和蜡质马铃薯淀粉。多糖可以被改性或衍生,如通过醚化作用、酯化作用、酸解、糊精化作用、交联、预胶凝,

或酶处理（例如用 α -淀粉酶、 β -淀粉酶、支链淀粉酶、异淀粉酶，或葡萄糖淀粉酶）。特别优选的是蜡质淀粉。这里使用的术语“蜡质”意指包括支链淀粉重量百分比含量至少大约 95% 的淀粉。

优选的多糖的重均分子量至少为 10,000 道尔顿，更优选的至少大约 100,000 道尔顿，更为优选的为超过大约 500,000 道尔顿，最为优选的为大于大约 1,000,000 道尔顿。尽管蜡质淀粉的分子量很难确定，能够用于本发明的蜡质淀粉的重均分子量应该为 10,000,000 道尔顿或更多。

具体实施方式

本发明将通过以下实施例进一步详细描述，以下实施例是为举例而提出的，无论如何都不应该被当作本发明范围的限制。

实施例

实施例 1

亲水性聚合物基质的制备

含 AMIOCA 蜡质玉米淀粉（购自 National Starch & Chemical 公司，新泽西州 Bridgewater 市）重量百分比为 10% 和含水 90% 的混合物被制备成浆料。混合物用持续蒸汽加压锅在 2.75 巴压力下蒸汽加热，通过调节置于套层内的冷却水使其维持温度在 150℃。通过于 135℃ 加热小样本 2 小时得出的最终淀粉固体含量是 7.74%。

通过缓慢添加 CARBOPOL 到去离子水中并持续搅拌直至充分分散来制备 CARBOPOL®974P(购自 B.F.Goodrich 公司)的 1% 水溶液。

淀粉和 CARBOPOL 溶液以得到淀粉与 CARBOPOL 的所需比例的比进行均匀混合。例如，将 1085g AMIOCA 溶液与 5600g CARBOPOL 溶液混合得到以固体形式计算为 60%AMIOCA 比 40%CARBOPOL。水浴加热溶液混合物到 40℃，并使用离心喷雾器喷雾干燥。干燥时进气口温度为 205℃，出口温度为 110℃。终产品为一种细、低密度白色粉末，它含有 AMIOCA 和 CARBOPOL 的紧密混合物。在这个实施例中，样本被指定为 SD 60 / 40，表示以 60% AMIOCA 比 40%CARBOPOL 比率通过喷雾干燥生产。以下实施例使用的其他比率相似地被指定。

在实施例 9 中，其中淀粉和 CARBOPOL 以固体形式混合形成物理混合物，所以其前缀为 PM。物理混合物通过干燥混合 AMIOCA 和 CARBOPOL 来制备。

实施例 2

肽和蛋白质的鼻腔递送

在 SD 25 / 75 与 NaOH 在蒸馏水中分散体部分中和到 pH7.4 后（共混物的部分中和能够阻止胰岛素变性，也能在不诱生刺激前提下允许使用高水平 CARBOPOL），胰岛素以每 mg 粉末 1IU 胰岛素的比例添加。它被冷冻干燥后，粉末过 63 μ m 筛孔的筛子。兔的每个鼻孔给药剂量为 10mg 粉末（n=8）。

正如附图 1 所见到的，胰岛素血清浓度（ C_{max} ）是 $681.0 \pm 247 \mu\text{IU/ml}$ ， t_{max} 是 $51 \pm 7 \text{min}$ 。胰岛素绝对生物利用度经计算得出是 $19.2 \pm 5.3\%$ ，这就清楚地证实肽和蛋白质能够由本发明的亲水性基质组合物经鼻粘膜递送。

实施例 3

高密度碳酸钙与亲水性基质结合对胰岛素生物利用度的影响

基于 90%SD 25 / 75 和 10% CaCO_3 HD 的物理混合物制备粉末形式制剂。结果参见附图 2 和表 1。

表 1

	BA (%)	C_{max} ($\mu\text{IU/ml}$)	t_{max} (min)
SD 25/75	19.2 ± 5.3	681 ± 247	51 ± 7
(SD 25/75) / CaCO_3 90/10	26.0 ± 10.6	1267 ± 424	29 ± 5

附图 2 展示的是在将基于喷雾干燥的 Amioca®淀粉 / Carbopol®974P 25 / 75 混合物和基于（喷雾干燥的 Amioca 淀粉 / Carbopol 974P 25 / 75） / CaCO_3 HD 90 / 10 混合物的粉末形式药剂经鼻腔递送给兔后，胰岛素血清浓度—时间关系图。如附图 2 所示的，该制剂形式鼻腔递送得到 C_{max} 为 $1267 \pm 424 \mu\text{IU/ml}$ 和 t_{max} 为 $28.9 \pm 5.1 \text{min}$ 的结果。

本实施例显示当配方中使用 CaCO_3 HD 时，计算得到的胰岛素生物利用度上升到 $26.0 \pm 10.6\%$ 。当 CaCO_3 HD 结合到组合物中，生物利用度增加、 C_{max} 增加和 t_{max} 下降。

实施例 4

碳酸钙密度的影响

本实施例使用了低密度碳酸钙（ CaCO_3 LD）重复实施例 3。如附图 3 所示，

使用 $\text{CaCO}_{3\text{LD}}$ 得到了相似的生物利用度、 C_{max} 和 t_{max} 。

实施例 5

亲水性基质组合物的影响

除用 (75 / 25) / $\text{CaCO}_{3\text{LD}}$ 90 / 10 混合物替换 SD (25 / 75) / $\text{CaCO}_{3\text{LD}}$ 90 / 10 混合物进行制备和测试外, 本实施例是实施例 4 实施方案的重复。结果见表 2 和附图 4。

表 2

	BA (%)	C_{max} (AUC/ml)	t_{max} min
SD 75/25	9.0 ± 2.2	434 ± 198	37 ± 15
(SD 75/25) / CaCO_3 90/10	9.3 ± 5.2	661 ± 400	15 ± 3

结果显示, 胰岛素生物利用度是相似的, C_{max} 升高, 而 t_{max} 下降。

实施例 6

低密度碳酸钙与亲水性基质结合对降钙素生物利用度的影响

除胰岛素被降钙素替换外, 本实施例是实施例 4 实施方案的重复。从附图 5 可以看出配方中使用 $\text{CaCO}_{3\text{LD}}$ 得到了生物利用度微小的增加、 C_{max} 的增加和 t_{max} 相似的结果。

实施例 7

不同 Ca^{2+} 化合物对吸收促进作用的影响

除 $\text{CaCO}_{3\text{LD}}$ 被更易溶解的 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 替换外, 本实施例是实施例 4 实施方案的重复。正如附图 6 所见的, 10% $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 比 90%SD25 / 75 的添加与 90 (SD25 / 75) / 10 CaCO_3 具有相似的释放曲线。

实施例 8

亲水性基质组合物中使用的 Ca^{2+} 离子的比率的影响

本实施例是实施例 7 使用了不同量的 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ((SD25 / 75) / $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 比例为 90 / 1、90 / 10、90 / 20 和 90 / 30) 实施方案的重复。结果见表 3。

表3

	BA (%)	C_{max} (μ IU/ml)	t_{max} min
SD 25/75	19.2 $\pm$ 5.3	681 $\pm$ 247	51 $\pm$ 7
(SD 25/75)/Ca(OH) ₂ 90/1	24.6 $\pm$ 9.2	958 $\pm$ 484	44 $\pm$ 9
(SD 25/75)/Ca(OH) ₂ 90/10	31.6 $\pm$ 17.5	1637 $\pm$ 982	27 $\pm$ 5
(SD 25/75)/Ca(OH) ₂ 90/20	9.6 $\pm$ 2.5	956 $\pm$ 225	15 $\pm$ 3
(SD 25/75)/Ca(OH) ₂ 90/30	2.2 $\pm$ 0.7	181 $\pm$ 51	10 $\pm$ 5

从这些结果可以看出最佳的生物利用度和 C_{max} 是 90 / 10 配方得到的。随着 Ca(OH)₂ 浓度的增加, t_{max} 下降。

实施例9

物理性混合物对比喷雾干燥混合物

除 SD25 / 75 被 Amioca 和 Carbopol 的物理混合物替换外, 本实施例是实施例 7 实施方案的重复。单独包含物理性混合物或单独包含喷雾干燥混合物的对比, 以及 (90PM25 / 75) / 10 Ca(OH)₂ 对比 (90SD25 / 75) / 10 Ca(OH)₂ 的结果见附图 7。从附图 7 可以看出物理混合物制备的组合物表现出胰岛素吸收方面的下降, 但是当添加 Ca(OH)₂ 后, 可获得类似的增强的释放曲线。

实施例10

其他二价金属阳离子的影响

本实施例是实施例 7 使用了 Mg(OH)₂ 替换 Ca(OH)₂ 后实施方案的重复。列在表 4 中的结果表明将 Mg(OH)₂ 添加到 SD25 / 75 中可得到和 (SD25 / 75) / Ca(OH)₂ 相似的生物利用度、 C_{max} 和 t_{max} 。

表4

	BA (%)	C_{max} (μ IU/ml)	t_{max} min
SD 25/75	19.2 $\pm$ 5.3	681 $\pm$ 247	51 $\pm$ 7
(SD 25/75)/Ca(OH) ₂ 90/10	31.6 $\pm$ 17.5	1637 $\pm$ 982	27 $\pm$ 5
(SD 25/75)/Mg(OH) ₂ 90/10	30.2 $\pm$ 12.0	1725 $\pm$ 807	35 $\pm$ 6

实施例11

碳酸钙的潜在刺激

治疗后从粘膜释放的蛋白质和酶的分析给出了潜在刺激的测量方式。膜结合的碱性磷酸酶（ALP）的释放和细胞溶质酶乳酸脱氢酶（LDH）的出现都源于损坏的细胞。

在本实施例中，进行了 SD25 / 75 与 SD (25 / 75) / $\text{CaCO}_{3\text{LD}}$ 的对比。连续 5 天，喷射入兔的鼻孔内 10,0mg 粉末。给药前 1 小时和给药后 1 小时，用磷酸盐缓冲盐水清洗鼻孔，并通过检测到的 LDH 和 ALP 确定膜损害程度。

从附图 8 可以看出全部配方的 LDH 活性水平在给药后 1 小时均上升。给药后 23 小时才可以看到 LDH 活性下降。也可以看出使用 SD25 / 75 的 LDH 活性比使用 (SD 25 / 75) / CaCO_3 的 LDH 活性高。显著地，在末次给药以后 3 天，LDH 释放与 LDH 基础释放水平相当，指示膜损害是可逆的。

从附图 9 可以看出全部配方得到的 ALP 活性水平在给药后 1 小时均上升。给药后 23 小时看到 ALP 活性下降。也可以看出使用 SD25 / 75 的 ALP 活性与使用 (SD 25 / 75) / CaCO_3 的 ALP 活性相当。在末次给药以后 3 天，ALP 释放与 LDH 基础释放水平相当，指示膜损害是可逆的。

从附图 10 可以看出蛋白质释放与酶的释放具有相似的趋势。

实施例 12

Carbopol®974 对吸收促进作用的影响

除使用纯 Amioca 淀粉替换 Amioca/Carbopol 喷雾干燥混合物外，本实施例是实施例 4 实施方案的重复。正如从附图 11 中可以看到，配方中使用 $\text{CaCO}_{3\text{LD}}$ 得到相似的生物利用度、 C_{max} 和 t_{max} 。

在不背离其本质和范围的条件下，本发明的许多修正和变化都能成立，这对于本领域技术人员来说是显而易见的。这里叙述的具体实施方案仅通过实施例来支持，本发明仅被所附权利要求以及和权利要求等价的全部范围限定。

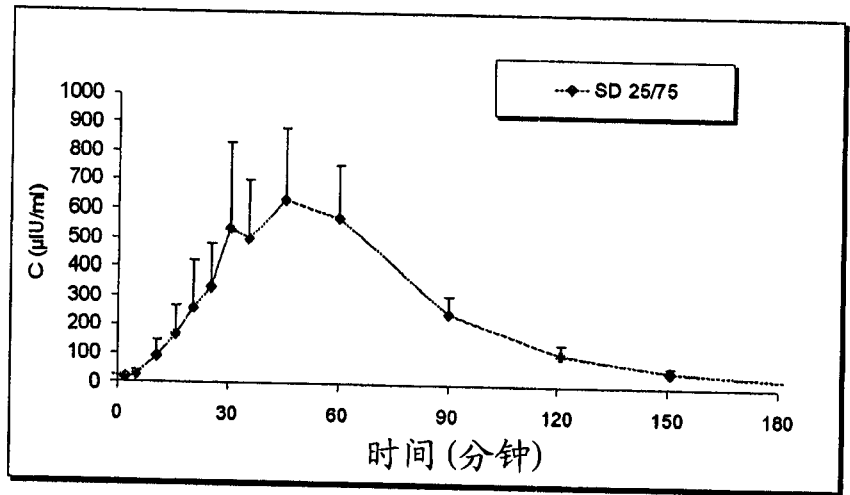


图 1

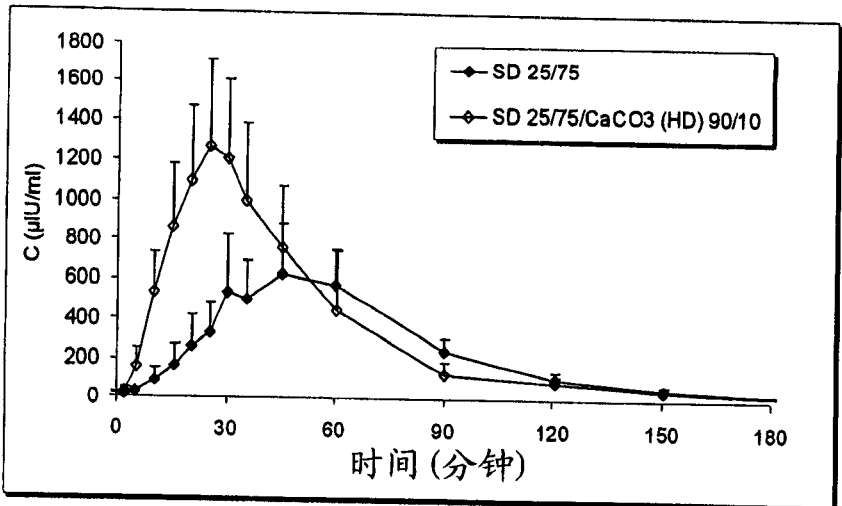


图 2

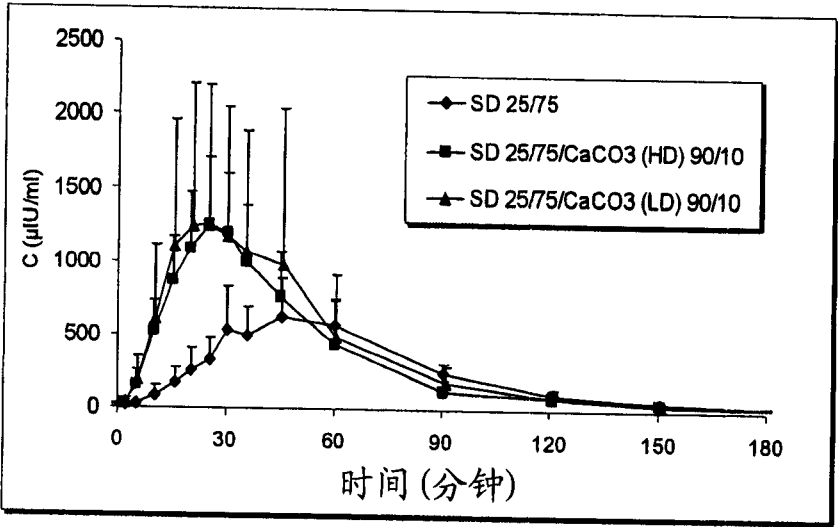


图 3

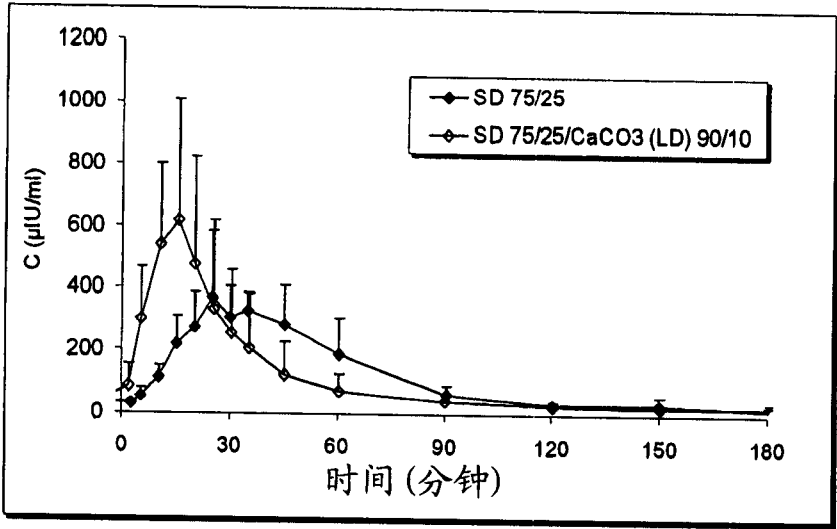


图 4

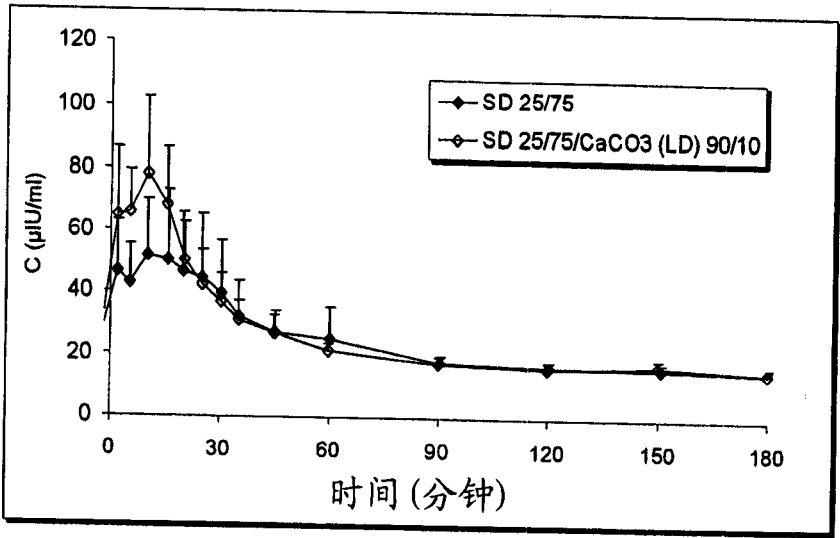


图 5

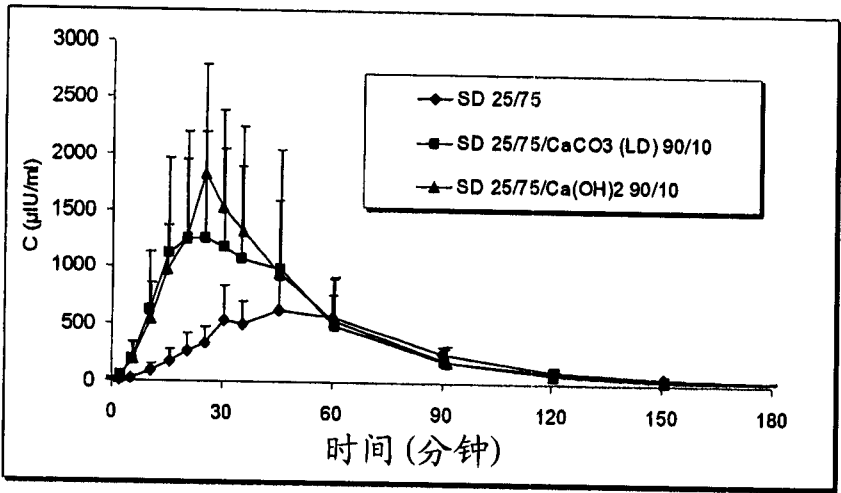


图 6

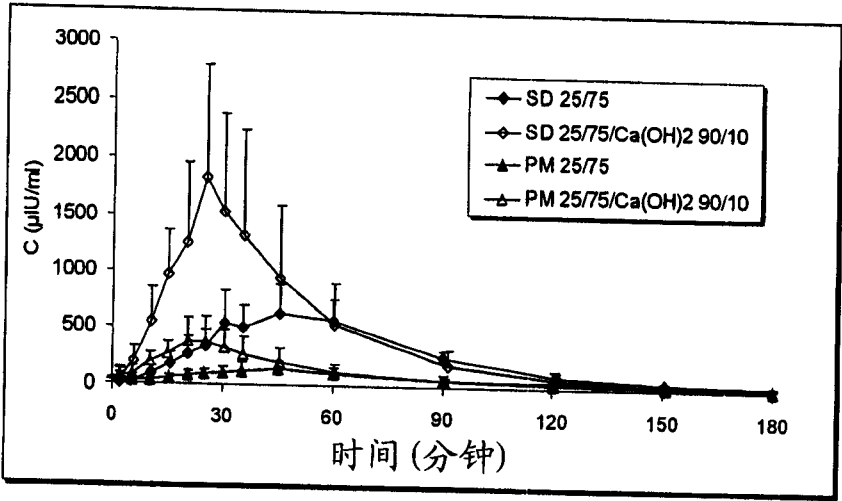


图 7

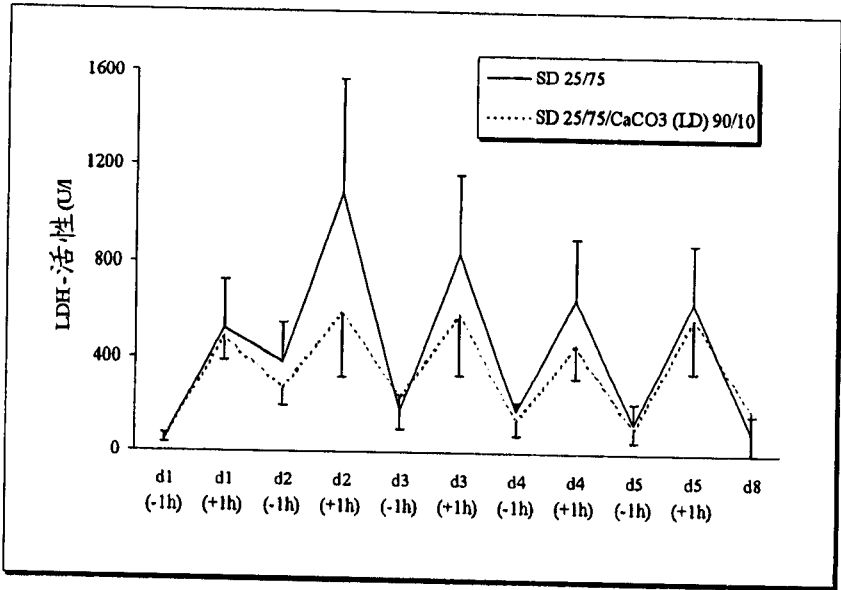


图 8

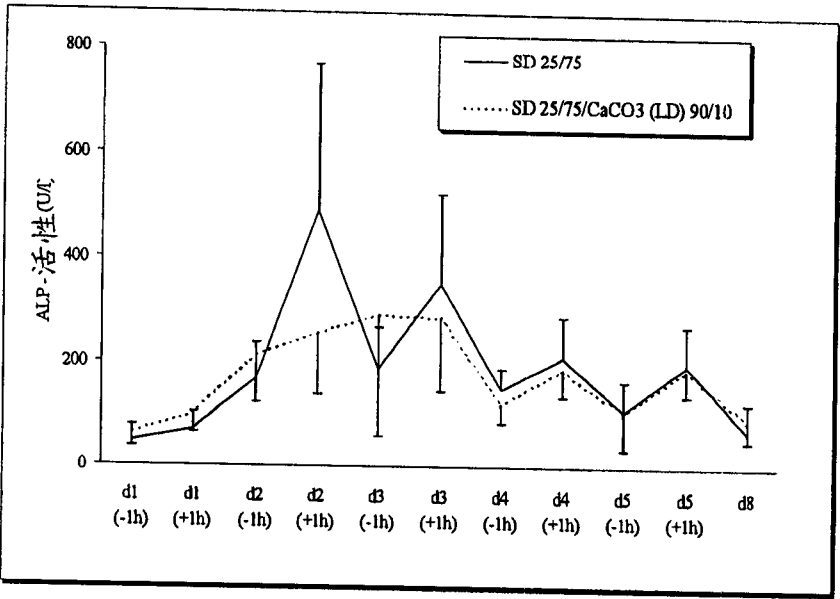


图 9

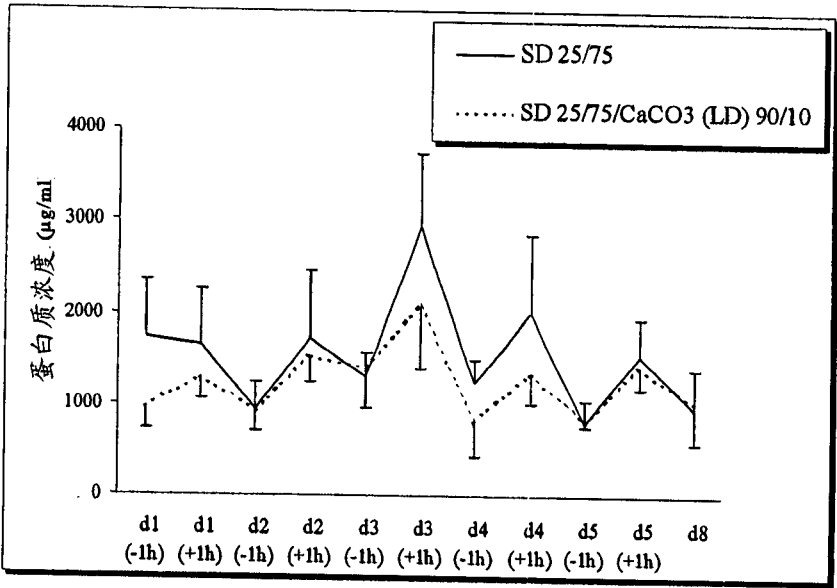


图 10

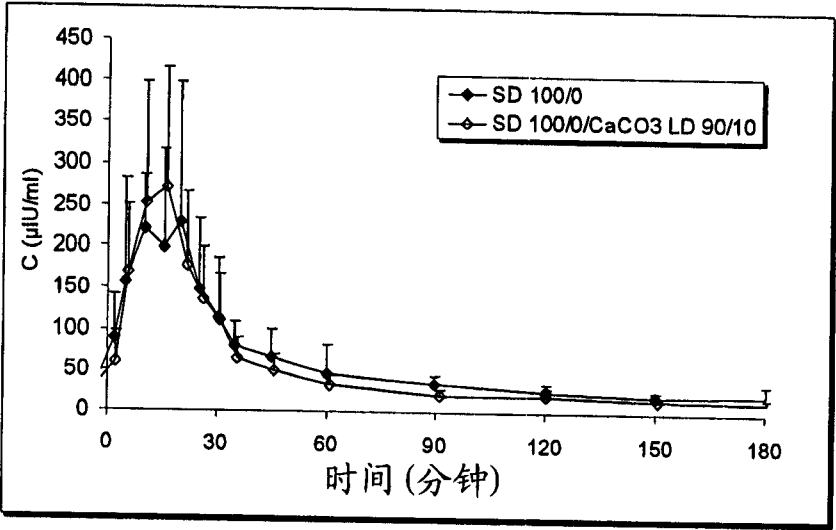


图 11