

[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 200580015317.1

[51] Int. Cl.

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 6 月 20 日

[11] 公开号 CN 1984643A

[22] 申请日 2005.5.6

[21] 申请号 200580015317.1

[30] 优先权

[32] 2004.5.11 [33] US [31] 10/842,433

[86] 国际申请 PCT/GB2005/001758 2005.5.6

[87] 国际公布 WO2005/107711 英 2005.11.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.13

[71] 申请人 比奥里波克斯公司

地址 瑞典索尔纳

[72] 发明人 莉娜·佩雷斯维托夫莫拉思

安德斯·卡尔森

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 6 页 说明书 29 页

[54] 发明名称

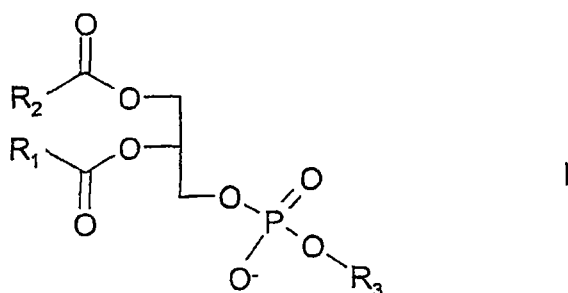
治疗鼻炎的方法和组合物

[57] 摘要

提供通过例如鼻腔或眼部给药来治疗鼻炎的药物组合物，所述的药物组合物包含两性离子西替利嗪、极性脂质脂质体和可药用含水载体。所述组合物优选地以其性质均质化的。

1. 通过鼻腔或眼部给药用于治疗鼻炎的药物组合物，包含两性离子西替利嗪、极性脂质脂质体和可药用水性载体。
2. 如权利要求 1 中所述的均质的组合物。
3. 如权利要求 1 或 2 中所述的组合物，其进一步包含能提供 pH 为约 pH 4 至约 pH 8 的可药用缓冲剂。
4. 如权利要求 3 中所述的组合物，其中 pH 范围为约 pH 5 至约 pH 7。
5. 如权利要求 3 或 4 所述的组合物，其中缓冲剂为磷酸盐、柠檬酸盐或醋酸盐缓冲剂。
6. 如权利要求 5 所述的组合物，其中缓冲剂为磷酸二钠、磷酸二钾、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、磷酸加碱盐、柠檬酸钠、柠檬酸加碱盐、醋酸钠或醋酸加碱盐。
7. 如权利要求 3 至 6 中任一项所述的组合物，其中缓冲剂的量为约 1mg/mL 至约 30 mg/mL。
8. 如前述权利要求中任一项所述的组合物，其中西替利嗪以盐的形式提供。
9. 如权利要求 8 所述的组合物，其中所述盐为氯化物盐、盐酸盐或硝酸盐。
10. 如权利要求 9 中所述的组合物，其中所述盐为西替利嗪二硝酸盐。
11. 如任一项前述权利要求所述的组合物，其中在制备组合物中应用的西替利嗪或其盐的量以两性离子形式计算为约 1 mg/mL 至约 30 mg/mL。
12. 如在权利要求 11 中所述的组合物，其中所述量为约 5.5 mg/mL 至约 22 mg/mL。
13. 如在任一项前述权利要求中所述的组合物，其中极性脂质为天然来源的、合成的或半合成来源的或包含这两者的混合物。
14. 如任一项前述权利要求所述的组合物，其中极性脂质包含磷脂或磷脂的混合物或由其组成。
15. 如在权利要求 14 中所述的组合物，其中磷脂包含选自磷脂酰胆碱、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸或其混合物中的一种。
16. 如权利要求 14 或 15 中所述的组合物，其中磷脂包含通式 I 表示

的一种:



其中 R_1 和 R_2 独立地表示具有 7 至 23 个碳原子的饱和的或不饱和的、支链或直链烷基, R_3 表示酰胺或酯结合基。

17. 如权利要求 16 所述的组合物, 其中酰胺或酯结合基为 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ 。

18. 如权利要求 14 至 17 中任一项所述的组合物, 其中磷脂包含衍生自大豆的膜脂质。

19. 如权利要求 18 所述的组合物, 其中磷脂包含 Lipoid S75、Lipoid S100 和/或 Lipoid S75-3N。

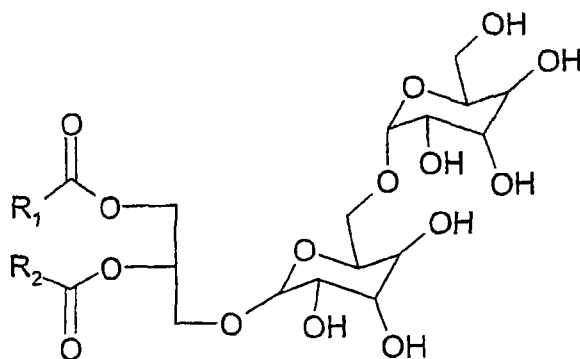
20. 如在权利要求 14 至 19 中任一项所述的组合物, 其中磷脂包含二月桂基磷脂酰胆碱、二肉豆蔻基磷脂酰胆碱、二棕榈酰基磷脂酰胆碱、二月桂基磷脂酰甘油、二肉豆蔻基磷脂酰甘油、二油酰基磷脂酰胆碱或二油酰基磷脂酰甘油。

21. 如权利要求 1 至 13 中任一项所述的组合物, 其中极性脂质包含糖脂或糖脂类的混合物或由其组成。

22. 如权利要求 21 中所述的组合物, 其中糖脂包含糖基甘油酯。

23. 如权利要求 22 所述的组合物, 其中糖基甘油脂质包含半乳糖甘油酯。

24. 如权利要求 22 所述的组合物, 其中糖基甘油脂质包含通式 II 的二半乳糖二酰基甘油,



II

其中 R_1 和 R_2 如在权利要求 1 中的定义。

25. 如在权利要求 21 至 24 中任一项所述的组合物, 其中所述糖脂包含二半乳糖二酰基甘油。

26. 如权利要求 21 所述的组合物, 其中糖脂包含鞘糖脂。

27. 如权利要求 26 所述的组合物, 其中鞘糖脂包含单鞘糖脂、低聚鞘糖脂、寡糖基神经酰胺、单糖基神经酰胺、sialoglycosphingolipid、uronoglycosphingolipid、磺基鞘糖脂、磷酸鞘糖脂、磷酰基鞘糖脂、神经酰胺、单己糖神经酰胺、二己糖神经酰胺、鞘磷脂、lysosphingomyelin、鞘氨醇或其混合物。

28. 如权利要求 27 所述的组合物, 其中鞘糖脂包含鞘磷脂或从其衍生的产品。

29. 如权利要求 21 所述的组合物, 其中糖脂包含糖磷脂酰肌醇。

30. 如任一项前述权利要求中所述的组合物, 其中使用的极性脂质的量为约 10 mg/mL 至约 120 mg/mL。

31. 如在权利要求 1 至 20 或 30 中所述的组合物, 其中组合物中磷脂的量为约 17 mg/mL 至约 70 mg/mL。

32. 如权利要求 31 所述的组合物, 其中所述量为约 20 mg/mL 至约 40 mg/mL。

33. 如任一项前述权利要求所述的组合物, 其还包含抗氧化剂。

34. 如权利要求 33 所述的组合物, 其中抗氧化剂为 α -生育酚、抗坏血酸、丁羟茴醚、丁羟甲苯、柠檬酸、富马酸、苹果酸、一硫代甘油、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、焦亚硫酸钾、亚硫酸钠、酒石酸和/或维生素 E。

35. 如任一项前述权利要求所述的组合物, 其还包含螯合剂。

36. 如权利要求 35 所述的组合物, 其中螯合剂为乙二胺四乙酸、乙二

胺三乙酸和/或二亚乙基三胺五乙酸。

37. 如任一项前述权利要求所述的组合物，其还包含防腐剂。

38. 如权利要求 37 所述的组合物，其中防腐剂为氯苄烷铵、苯甲酸、丁羟茴醚、尼泊金丁酯、氯丁醇、尼泊金乙酯、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯、苯氧乙醇和/或苯乙醇。

39. 如任一项前述权利要求所述的组合物，其还包含增粘剂。

40. 如权利要求 39 所述的组合物，其中增粘剂为聚乙二醇、交联的聚乙烯吡咯烷酮和/或羟丙甲基纤维素。

41. 如任一项前述权利要求所述的组合物，其中脂质体的直径为小于约 200 nm。

42. 如权利要求 41 所述的组合物，其中直径为约 40 nm 至约 100 nm。

43. 制备如任一项前述权利要求所述的组合物的方法，其中该方法包含：

(a)在搅拌下，将在水介质中可溶胀的极性脂质或极性脂质的混合物加入到西替利嗪的水溶液中；和

(b)均质化该制剂。

44. 如权利要求 43 所述的制剂，其中，在均质化步骤之前，通过加入酸或碱调节 pH 至预期值。

45. 如权利要求 43 或 44 所述的制备方法，其中，在均质化步骤之前，将水、盐水或缓冲液加入到制剂中得到预期的最终批量体积。

46. 如权利要求 45(从属于权利要求 44)所述的制备方法，其中在 pH 调节步骤后再加入水、盐水或缓冲液。

47. 如权利要求 43 至 46 中任一项所述的制备方法，其中至少一种溶液/液体用氮和/或氩净化。

48. 如权利要求 43 至 47 中任一项所述的制备方法，其中在加入脂质之前，通过将缓冲液加入到西替利嗪或其盐的水溶液中形成或将西替利嗪或其盐加入到缓冲溶液中形成西替利嗪水溶液。

49. 如权利要求 43 至 48 中任一项所述的制备方法，其中，如果使用极性脂质的混合物，其先用有机溶剂预处理。

50. 如权利要求 43 至 49 中任一项所述的制备方法，其中均质化步骤(b)包含强力机械混合、高速均质化、振摇、蜗旋和/或转动。

51. 如权利要求 43 至 50 中任一项所述的制备方法，其包含另外的脂质

体颗粒减小步骤。

52. 如权利要求 51 所述的制备方法，其中颗粒减小步骤包含挤压穿过膜过滤器。

53. 如权利要求 43 至 49、51 或 52 中任一项所述的制备方法，其中均质化步骤和/或颗粒减小步骤包含高压均质化。

54. 通过下述方法得到的药物组合物，所述方法包括

(a)在搅拌下，将在含水介质中可溶胀的极性脂质或极性脂质的混合物加入到西替利嗪的水溶液中；和

(b)均质化该制剂。

55. 如权利要求 54 所述的组合物，其中在该方法中，在均质化步骤之前，通过加入酸或碱调节 pH 至预期值。

56. 如权利要求 54 或 55 所述的组合物，其中在该步骤中，在均质化步骤之前，将水、盐水或缓冲液加入到该制剂中得到预期最终批量体积。

57. 如权利要求 56(从属于权利要求 55)所述的组合物，其中在 pH 调节步骤之后，加入水、盐水或缓冲液。

58. 如权利要求 54 至 57 中任一项所述的组合物，其中在制备方法中，其中至少一种溶液/液体用氮气和/或氩气净化。

59. 如权利要求 54 至 58 中任一项所述的组合物，其中在制备方法中，在加入脂质之前，通过将缓冲液加入到西替利嗪或其盐的水溶液中形成或将西替利嗪或其盐加入到缓冲溶液中形成西替利嗪水溶液。

60. 如权利要求 54 至 59 中任一项所述的组合物，其中在制备方法中，如果使用极性脂质的混合物，对其用有机溶剂预处理。

61. 如权利要求 54 至 60 中任一项所述的组合物，其中在制备方法中，其中均质化步骤(b)包含强力机械混合、高速均质化、振摇、蜗旋和/或转动。

62. 如权利要求 54 至 61 中任一项所述的组合物，其在制备方法中包含另外的脂质体颗粒减小步骤。

63. 如权利要求 62 中所述的组合物，其中颗粒减小步骤包含挤压穿过膜过滤器。

64. 如权利要求 54 至 60、62 或 63 中任一项所述的组合物，其中在制备方法中，均质化步骤和/或颗粒减小步骤包含高压均质化。

65. 如权利要求 1 至 42 或 54 至 64 中任一项所述的组合物用于药物。

66. 一种治疗鼻炎的方法，包含将如权利要求 1 至 42、或 54 至 64 中任一项所述的组合物给药患有那些疾病或对其敏感的患者。

67. 如权利要求 1 至 42、或 54 至 64 中任一项所述的组合物用于制备治疗鼻炎的药物中的用途，其中治疗包含给药患有或对那些疾病敏感的患者那些组合物。

68. 如权利要求 66 所述的方法，或如权利要求 67 所述的用途，其中给药为鼻内给药。

69. 如权利要求 66 所述的方法，或如权利要求 67 所述的用途，其中给药为眼内给药。

70. 如权利要求 66 所述的方法，或如权利要求 67 所述的用途，其中给药至肺内。

治疗鼻炎的方法和组合物

发明领域

本发明涉及治疗鼻炎的方法，和相应的药物组合物。

背景和现有技术

过敏性和非过敏性的鼻炎是常见疾病，影响约 30%的人群。鼻炎严重影响生活质量。实际上，鼻炎被认为对生活质量的影比例如哮喘更严重。

枯草热和常年过敏性鼻炎的特征在于喷嚏、鼻漏、鼻充血、瘙痒、结膜炎和咽炎。在常年性鼻炎中，慢性鼻塞是主要症状，可发展为咽鼓管阻塞。

口服或局部用抗组胺类药物是对鼻炎的一线治疗，鼻腔用甾体是二线治疗。对大多数患者来说，局部用皮质甾类和长效抗组胺剂可显著地缓解症状。抗组胺类药物也可影响非免疫学上的(non-IgE)介导的超敏反应，例如非过敏性的鼻炎、运动导致的哮喘、寒冷性荨麻疹和非特异性支气管高反应性。

西替利嗪二盐酸盐，[2-{4-[(4-氯苯基)-苯甲基]-1-哌嗪基}乙氧基]乙酸为口服、局部活性的、强效的、长效外周组胺 H₁ 受体拮抗剂。西替利嗪为最广泛使用的第二代抗组胺类药物的一种，用于治疗鼻结膜炎和风疹。当每天以 10 mg 剂量口服使用时，其是有效地、良好耐受性的和安全的。然而，在口服治疗患者时会出现副作用：镇静和口干燥。也已批准西替利嗪用于治疗儿童的鼻炎。

抗组胺类药物的主要临床作用包括诱导降低了喷嚏和鼻漏。然而，鼻腔堵塞的减少会产生更少的应答。

局部给药抗组胺类药物(例如氮斯汀和左卡巴斯汀)具有的优点包括起效快和副作用较少。然而，目前，没有批准西替利嗪二盐酸盐为可局部给药的药物，尽管在临床试验上已经以这种方式给药。

在一个试验中(Francillon C, Pecoud A. *Effect of nasal spray of cetirizine in a nasal provocation test with allergen.* J Allergy Clin. Immunol. 1993: 91, Suppl. 2:258(摘要), 发现在变应原刺激后，西替利嗪鼻腔喷雾可减少症状，

并增加鼻腔峰流。而且,在运动诱导的哮喘中,当用喷雾器将西替利嗪喷雾给药肺时,可观察到良好的保护效应(Ghosh SK, De Vos C, McIlroy I, Patel KR. *Effect of cetirizine on exercise induced asthma*, Thorax 1991 Apr; 46(4), 242-4)。

当将西替利嗪(可能为二盐酸盐)以鼻腔喷雾给药患有常年过敏性鼻炎的患者时,可观察到对症状的某些效果。每天喷雾 0.625、1.25 和 2.5 mg/mL 浓度的西替利嗪三次,连续两周(Clement P, Roovers MH, Francillon C, Dodion P. *Dose-ranging, placebo-controlled study of cetirizine nasal spray in adults with perennial allergic rhinitis*, Allergy 1994 Sep; 49(8), 668-72)。最通常的副作用与鼻腔活动有关,尽管发现在安慰剂和西替利嗪-处理组之间的发生率没有不同。然而,在其中该文章的作者推测局部刺激对治疗功效有副作用。

实际上,由于西替利嗪对鼻粘膜的刺激,已经发现有必要降低其在鼻腔给药中的直接暴露。在欧洲专利号 EP 605 203 B1 中,已经报道这可以通过以包含环糊精的组合物形式提供西替利嗪。

脂质体(也称为脂质载体)为由天然来源或化学合成衍生的极性脂质分子制备的胶粒。弯曲的脂质双层组成的这种球状、封闭的结构,典型地用于包封通常为细胞毒性药物,以减少毒性和/或增加功效。脂质体包封的药物制剂通常以干燥(例如冷冻干燥)形式提供,然后在即刻给药前用水溶液重构。这样做以减小下述可能性:例如细胞毒性药物溶入水溶液中泄漏,从而减少脂质体的包封影响。

也应用脂质体来包封各种药物化合物用于经鼻途径递送,以改善生物利用度或作为辅药。可提及的药物包括破伤风毒素疫苗、胰岛素、去氨加压素和苯海拉明盐酸盐(参见 Turker 等人, *Review Article: Nasal Route and Drug Delivery Systems*, Pharm. World Sci., 2004; 26,137-142, 其被引入作为参考),和环丙沙星、CM3 和沙丁胺醇(参见 Desai 等人, *A Facile Method of Delivery of Liposomes by Nebulization*, J. Control. Release, 2002; 84, 69-78)。

在兔模型中,脂质体包封的西替利嗪也被局部给药以评价外周抗组胺活性和全身吸收(Elzainy 等人, *Cetirizine from Topical phosphatidylcholine-Hydrogenated Liposomes*, The AAPS Journal, 2004; 6,1-7。也参见 Drug Development and Industrial Pharmacy, 2005; 31, 281-291)。

也已经研究了阳离子(其中阴离子是氯)、两性离子和阴离子形式的西替利嗪在缓冲的含水磷脂酰胆碱脂质体系统中的亲脂性,所述脂质体系统包含约 1 至 33.5 mg/mL 的磷脂(Plemper van Balen G 等人., *Lipophilicity behaviour of the zwitterionic antihistamine cetirizine in phosphatidylcholine liposomes/water systems*, Pharm. Res. 2001; 18,694-701)。其中将单独的 PBS-稀释的鸡蛋磷脂酰胆碱脂质体溶液倾入渗析单元的分离隔室的研究旨在获得多种带电种类的西替利嗪和其它药物与脂质体膜的作用机理。这篇文章的作者认为所述两性离子形式的西替利嗪,其决定的 pH 范围为约 pH 4 至约 pH7,甚至为约 pH 3 至约 pH 8,由于导致形成亲脂折叠的构象异构体(lipophilic folded conformers),阻止了进入脂质体膜。在这一方面,西替利嗪不能被包入脂质体膜内用于递送药物至患者。

根据申请者的知识,本领域现有技术没有公开或建议包含两性离子西替利嗪、极性脂质脂质体和可药用水载体的均质化药物组合物。

令人惊奇地是,我们发现通常与给药西替利嗪有关的(例如鼻)刺激可通过使用这样的组合物而减少。

根据本发明,提供适于治疗鼻炎的药物组合物,例如通过鼻腔或眼部给药,其包含两性离子西替利嗪、极性脂质脂质体和可药用水性载体,下文将所述组合物称为“本发明的组合物”。

本领域技术人员应当理解在本发明的组合物中使用药物有效量的两性离子西替利嗪(参见下文)。术语“药物有效量”指能够给予治疗的患者预期治疗效果的西替利嗪的量,无论是单独给药还是与其它活性成分组合给药。这样的效果可以是客观的(即可由某些测试或标记物测定的)或主观的(即患者给出感觉或效果的指征)。

我们所述的“药物组合物”包括适用于直接给药哺乳动物,尤其是人类的组合物。在这一方面,该术语指包含仅含有组分的制剂,所述组分为本领域认为适于给药哺乳动物,尤其是人类、患者。在本发明的内容中,该术语可以指以直接来自药架即刻使用的液体形式存在的本发明的组合物,而不是指其中药物包封在脂质体内的制剂,在上述制剂中需要在给药前重构以避免药物从脂质体内释放进入水载体内。

本发明的组合物优选为均质化的。我们所述的“均质化”不仅指包含在本发明的组合物的脂质体均匀地分散在含水载体中,还进一步指活性成

分在相关的水介质中以基本上类似的浓度完全分布于整个组合物中，无论所述介质是在脂质体结构的内部或外部。我们所述的"基本上类似"指所述浓度可以在室温和大气压下改变约 $\pm 50\%$ ，例如约 $\pm 40\%$ ，优选约 $\pm 30\%$ ，更优选约 $\pm 20\%$ ，尤其为约 $\pm 10\%$ (当比较脂质体内部和外部的浓度时)。可通过本领域技术人员已知的标准技术例如 ^{31}P -NMR测定药物浓度分布。例如，可使用标准的原位探针技术，或从游离的水载体中分离脂质体组分并测定与每种成分相关的药物含量/浓度的技术。所述分离可以通过离心分离、透析、超滤或凝胶过滤来实现。

优选地，本发明的组合物还包括能提供pH为约4至约pH 8(例如8.0)，更优选约pH 5(例如5.0)至约pH 7(例如7.0)的可药用缓冲剂。适宜的缓冲剂包括不会影响脂质体形成的那些，例如磷酸盐(例如磷酸二钠、磷酸二钾、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾或磷酸加碱盐(phosphoric acid plus base))、柠檬酸盐(例如柠檬酸钠或柠檬酸加碱盐)或醋酸盐缓冲剂(例如醋酸钠或醋酸加碱盐)，其能够保持pH在上述指定的范围内。缓冲剂的使用量为适于提供上述效果的量，该量是本领域技术人员可理解的，而不需要付出创造性劳动。适宜的用量为例如约1Mg/mL至约30 mg/mL。

在制备本发明的组合物中，可使用西替利嗪的任意可药用盐和其游离碱形式。优选的盐包括西替利嗪的氯化物盐、盐酸盐(例如二盐酸盐)盐和，更特别地，西替利嗪的硝酸盐，最特别地，西替利嗪二硝酸盐。

在本发明的组合物制剂中使用的西替利嗪或其盐的用量可由医师或本领域技术人员根据最适于个体患者的量来确定。其可以根据受治疗的疾病的严重程度、受治疗的具体患者的种类、年龄、体重、性别、肾功能、肝功能和反应而改变。然而，优选地，本发明的组合物包含以两性离子形式计算含量为约1mg/mL至约30(例如约25，例如约23)mg/mL，优选含量为约5.5 mg/mL至约22 mg/mL的西替利嗪或其盐。进一步优选的范围为约6 mg/mL至约15 mg/mL，例如约8 mg/mL至约12 mg/mL。

在这种情况下，存在的活性成分的总量足以提供每单元剂型药物的每日剂量，所述每日剂量为约4 mg至约20 mg，例如约5mg至约15mg，更优选为约7 mg至约12mg，最优选为约8mg至约10mg。本领域技术人员应当理解本发明的组合物可以以一种或多种给药方式，每日给药一次或多次来提供前述的每日剂量。

上述的剂型为一般剂型的实例；当然，可存在个别的具有较高或较低剂量范围的实例，这些剂型都在本发明的范围内。

术语"脂质体"为本领域技术人员可理解的，包括由极性脂质双层的一个或多个同心球组成的结构，所述双层由水或缓冲水溶液隔室分离。

脂质体可以由多种方法制备，使用溶剂、减压、两相系统、冷冻干燥、超声处理等，例如在 *Liposome Drug Delivery Systems*, Betageri G V 等人。Technomic Publishing AG, Basel, Switzerland, 1993 中描述的，该文献中公开的有关内容引入本文作为参考。

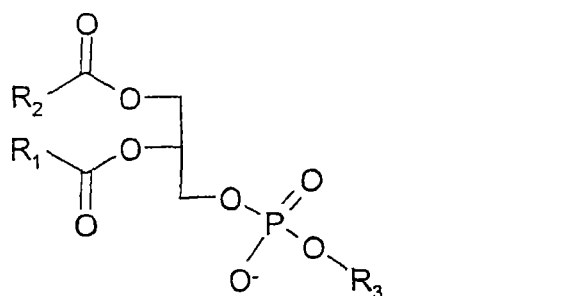
术语"极性脂质"为本领域技术人员可以理解的，包括具有极性末端基团(polar head-group)和两个脂肪酸残基的任意脂质，其能形成脂质体。

极性脂质，例如下文描述的那些，可以是天然和/或合成/半合成来源的。在本发明的组合物中，也可使用天然的和合成的/半合成的极性脂质的混合物。

因此，在本发明的组合物中使用的极性脂质可以是基于例如磷脂，尤其是磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰甘油(PG)、磷脂酰肌醇(PI)、磷脂酸(PA)、磷脂酰丝氨酸(PS)或其混合物。

在本发明的组合物中使用的磷脂包含极性或非极性基团，其连接到载有羟基的主链实体例如甘油上。

磷脂也可由通式 I 来表示：



其中 R_1 和 R_2 独立地表示具有 7 至 23 个碳原子、优选 11 至 19 个碳原子的饱和的或不饱和的(例如链烯基)的支链或直链烷基；和 R_3 表示酰胺或酯结合基，例如

- $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{OH}$ (磷脂酰甘油)，

- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_3$ (磷脂酰胆碱)，

- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ (磷脂酰乙醇胺)，

-H(磷脂酸)，或

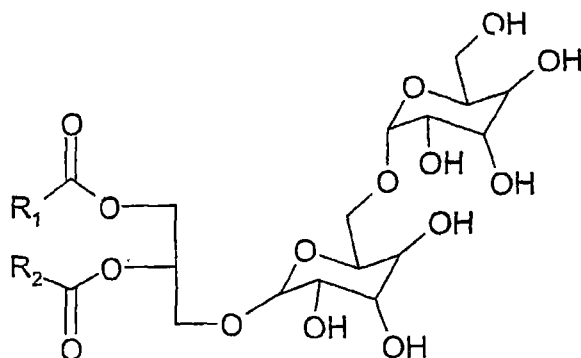
-CH₂-CH(NH₂)-COOH(磷脂酰丝氨酸)。

所述磷脂可以是天然来源的。天然来源的磷脂优选得自不同来源的植物源(例如油菜籽、向日葵等,或,优选大豆)和动物源(例如蛋黄、牛奶等)的膜脂质。来自大豆的磷脂,主要的植物磷脂源,通常得自由脱胶法精炼粗大豆油中的副产物(例如卵磷脂)。卵磷脂可进一步使用其它的物理单元操作(physical unit operations)来处理和纯化,例如分馏法和/或色谱法。其它的磷脂也可通过挤压适宜的多种适宜的种子和谷粒,然后通过溶剂提取,接着按上述方法处理得到。可提及的天然来源的磷脂包括以商品名 Lipoid S75、Lipoid S100 和 Lipoid S75-3N(Lipoid GmbH, Germany)出售的,其全部为在大豆中发现的几种不同磷脂的混合物。

所述磷脂可以是合成或半合成来源的(即,由化学合成制备)。例如,可采用多步化学合成方法,以得到主要的磷脂中间体 1,2-二酰基甘油,来自(S)-1,2-亚异丙基甘油,后者提供了以磷脂为特征的甘油主链。当将相应的极性末端基团经由化学合成连接到 1,2-二酰基甘油中间体,则可得到 1,2-二乙酰化的磷脂。然而,通常在多个步骤中使用的甘油和脂肪酸的来源可以是天然来源和合成来源。可提及的合成的和/或半合成的磷脂包括二月桂基磷脂酰胆碱(dilaurylphosphatidylcholine, DLPC)、二肉豆蔻基磷脂酰胆碱(dimyristolphosphatidylcholine, DMPC)、二棕榈酰基磷脂酰胆碱(dipalmitoylphosphatidylcholine, DPPC)、二月桂酰基磷脂酰甘油(dilaurylphosphatidylglycerol, DLPG)、二肉豆蔻基磷脂酰甘油(dimyristolphosphatidylglycerol, DMPG)、二油酰基磷脂酰胆碱(dioleoylphosphatidylcholine, DOPC)和二油酰基磷脂酰甘油(dioleoylphosphatidylglycerol, DOPG)。

极性脂质也可包含糖脂(glycolipid),或更优选由糖脂组成。在本发明的内容中,术语"糖脂"指包含一个或多个单糖残基的化合物,所述残基通过糖苷键键合到疏水性部分,例如酰基甘油、鞘氨基醇或神经酰胺(N-酰基鞘脂)。

糖脂可以是糖基甘油脂质(glycoglycerolipid)。在本发明的内容中,术语"糖基甘油脂质"指包含一个或多个甘油残基的糖脂。根据本发明优选的方面,糖基甘油脂质包含半乳糖甘油脂或由半乳糖甘油脂组成,更优选为通式 II 的二半乳糖二酰基甘油:



II

其中 R_1 和 R_2 为上文定义的。

所述糖脂也可以是鞘糖脂(glycosphingolipid)。在本发明的内容中,术语"鞘糖脂"指包含至少一个单糖残基和鞘氨基醇或神经酰胺的脂质。因此,该术语可包含中性鞘糖脂(glycosphingolipids),例如单和低聚鞘糖脂以及低聚和更优选的单糖基神经酰胺。该术语还可包含酸性鞘糖脂,例如 sialoglycosphingolipids、uronoglycosphingolipids、磺基鞘糖脂、磷酸鞘糖脂和磷酰基鞘糖脂。所述的鞘糖脂可以是神经酰胺、单己糖神经酰胺、二己糖神经酰胺、鞘磷脂、lysosphingomyelin、鞘氨醇或其混合物。优选地,鞘糖脂为鞘磷脂或其衍生的产品。所述鞘磷脂含量优选为通过色谱法确定。鞘磷脂可以从奶中提取,优选牛奶、脑、蛋黄或来自动物血的红细胞,所述动物优选羊。为了避免疑惑,合成的和半合成的神经鞘脂类也包括在本发明中。

糖脂可以是糖磷脂酰肌醇。在本发明的内容中,术语"糖磷脂酰肌醇"指包含将糖的糖苷键连接到磷脂酰肌醇的肌醇部分的糖脂。

优选的糖脂包括二半乳糖二酰基甘油(DGDG)。

优选的极性脂质(例如磷脂)为那些在水中可溶胀成可测定的程度的那些和/或能自发地形成脂质体的那些。

如果极性(例如磷-)脂不能在水中自发地溶胀,本领域技术人员则可认识到加入更大极性的、可溶胀的(例如磷-)脂例如阴离子(例如磷-)脂(例如磷脂酰甘油),仍有可能得到脂质体。

如果酰基链(链溶解;凝胶至液体结晶)的相转移温度低于水的凝固点,脂质体形成可在高于约 0°C (例如室温)下进行。

无论使用哪一种极性脂质物质(或其组合),本发明的制剂中可使用的脂质的适宜总量/浓度为约 10 mg/mL 至约 120 mg/mL 。可提及的本发明的组合物包括如下那些:当极性脂质包含磷脂(无论是与另一种脂质还是与其它的

组合)时,组合物中磷脂的量约为10(例如约17,例如约20)mg/mL至约120 mg/mL,更优选为约25(例如约35)mg至约100(例如约70,例如约50,例如约40)mg/mL。

本发明的组合物也可包含抗氧化剂,例如 α -生育酚、抗坏血酸、丁羟茴醚、丁羟甲苯、柠檬酸、富马酸、苹果酸、一硫代甘油、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、焦亚硫酸钾、亚硫酸钠、酒石酸或维生素E。

根据本发明,可使用螯合剂来减少催化氧化磷脂和/或西替利嗪的金属离子。有用的螯合剂的实例为乙二胺四乙酸(EDTA)、乙二胺三乙酸和二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)。也可使用其它的试剂来保护本发明的组合物,特别地,任意不饱和的脂肪酸都可以防止氧化。

本发明的组合物可包含一种或多种防腐剂。通常用于液体药物组合物的防腐剂的实例为氯苄烷铵、苯甲酸、丁羟茴醚、尼泊金丁酯、氯丁醇、尼泊金乙酯、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯、苯氧乙醇或苯乙醇。

为了使本发明的组合物保留在其应用部位,其也可包含增粘剂,例如亲水性聚合物比如聚乙二醇或交联的聚乙烯吡咯酮和/或纤维素衍生物比如羟丙甲基纤维素。增粘剂也可起保护性胶体的作用,以在给药前实际上稳定本发明的组合物。

本发明的组合物也可包含调味剂(例如柠檬、薄荷脑或欧薄荷粉末)和/或甜味剂(例如新橙皮苷)。

本发明的组合物也可包含张力调节剂,例如氯化钠、氯化钾、甘油、葡萄糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇等。

任选的添加剂,包括缓冲剂、防腐剂、增粘剂、抗氧化剂、张力调节剂和螯合剂,都可根据它们的特性和使用量来选择,应保证它们对脂质体稳定性的有害效果应当保持至最小。对于给定的试剂而言,可通过本领域技术人员理解范围内适宜的简单的试验来确定。然而,这种成分的适宜量为约0.01 mg/mL至约10 mg/mL。

也提供制备本发明的组合物的方法。我们令人惊奇地发现可通过将极性脂质直接溶胀在水介质中,而不需要加入任意其它的通常需要的例如带电脂质和/或表面活性剂等赋形剂来制备脂质体。

根据本发明的另一方面,提供制备本发明的组合物的方法,该方法包括:

(a)提供在水介质中可溶胀的极性脂质或极性脂质的混合物;

(b)提供西替利嗪的水溶液;

(c)搅拌下,将极性脂质或其混合物加入到水溶液中,形成西替利嗪脂质体制剂;

(d)任选地通过加入酸或碱(例如适宜浓度(例如 1M)的盐酸和/或氢氧化钠)调节制剂的 pH 至预期值:约 pH 4(例如 4.0)至约 pH 8(例如 8.0)内,优选约 pH 5(例如 5.0)至约 pH 7(例如 7.0);

(e)任选地给制剂中加入缓冲溶液,更优选加入水或盐水,得到预期的终批量体积;和

(f)均质化制剂,得到所述的药物组合物。

如果和视情况而定,可以在上述方法的合适的阶段用氮气或氩气净化(purge)溶液/液体。

在本发明的内容中,脂质可以是在水介质中可溶胀的,如果将其与这样的介质接触,其可溶胀至可测定的程度。

优选地,在将缓冲剂加入到脂质之前,可将其加入到药物的水溶液中(和/或可将药物加入到缓冲水溶液中)。即使如此,本领域技术人员应认识到两性离子西替利嗪固有的缓冲效果。

本发明的脂质体形成通过下述方法促进:通过极性脂质在水中自发性溶胀,形成具有最高约 35%重量的或更高的(取决于极性脂质性质)的水含量的层状液体结晶相。根据使用的脂质或脂质混合物和其它条件,当给这种层状相中加入过量水时,可得到这种脂质体的自发性形成(spontaneous formation)。如果没有得到自发性形成,该脂质体的制备可通过在过量水中对层状的液体-结晶相进行机械分散步骤(即上述方法的均质化步骤(f))来实现。

均质化/分散方法包括强力机械搅拌,例如通过 Ultra Turrax® (Jankel & Kuhnke, Germany)。也可进行振摇、涡旋和旋转,其作为上述方法的均质化步骤的部分。

本发明的脂质体的均匀粒径分布可以是预期的,并可通过从孔径为约 100 nm 的膜滤器挤压得到,所述膜滤器例如由聚碳酸酯制备。膜滤器可购自 vestin Inc., Canada。

优选地,当脂质体分散液经过使用适宜的均质器(homogenizer)(Rannie

APV, type 7.30 VH, Rannie AS, Denmark)高压均质化约 4 至约 8(例如 7, 例如 6)次时, 可得到减小的平均脂质体粒径和狭窄的脂质体粒径分布, 均质化例如在约 300 bar 至约 1000 bar, 例如在约 400 bar 至约 900 bar, 例如约 500 至约 800 bar。

令人惊奇的是, 我们发现存在西替利嗪可导致脂质体粒径的减小。较小的脂质体通常是有利的, 因为其实际上更稳定, 并且由于它们的更高的表面积/体积比率, 它们更易被粘膜吸收。

我们优选本发明的组合物中脂质体的直径小于约 200nm(例如约 40 至约 100nm), 其通过例如下文描述的激光衍射或动态光散射测定。

而且, 制备本发明的组合物的上述方法通常不需要使用有机溶剂例如氯仿或二氯甲烷进行常规处理。然而, 如果使用两种或多种膜脂质, 在加入水性溶剂之前用有机溶剂处理它们是适宜和/或必要的。例如, 可以将脂质溶于挥发性溶剂或溶剂混合物中, 例如氯仿或氯仿/甲醇。然后将该溶液储存在圆底烧瓶的表面, 减压旋转蒸发除去溶剂。然后可将过量的包含药物的缓冲水溶液加入到干燥的脂质薄膜, 之后使其溶胀形成脂质体。

本发明的组合物可用于治疗任意已知西替利嗪指示的适宜症, 包括鼻炎。术语“鼻炎”可理解为包括鼻的任意刺激和/或炎症, 无论是过敏性的还是非过敏性的, 包括季节性鼻炎(例如由户外媒介物例如花粉引起的; 花粉热)和/或常年性鼻炎(例如由房尘螨、室内霉菌等引起的)以及其症状。

根据本发明的另一个方面, 提供治疗鼻炎的方法, 包括给药(例如经鼻)患有或易于患这些疾病的人药物有效量的本发明的组合物。

为避免疑惑, “治疗”包括病症的治疗治疗和症状疗法、预防或诊断。

本发明的组合物可通过鼻腔喷雾、滴鼻剂和/或滴眼剂的方式给药。也可以通过喷雾法将本发明的组合物以微粉雾施药给肺。对于鼻腔给药而言, 可使用适于制备水性脂质体分散液喷雾的工艺水平装置。

当在本文的度(例如 pH 值、粒径、温度、压力等)和量(例如组合物或组合物的组分中各个组分的数量、重量和/或浓度、脂质体结构内部/外部的药物比例、活性成分的绝对剂量等)内容中使用词“约”时, 可理解为这样的变量为大约为本文具体描述的数量, 以该数量可改变 $\pm 10\%$, 例如 $\pm 5\%$, 优选 $\pm 2\%$ (例如 $\pm 1\%$)。

本发明的组合物, 和用于它们的制剂的上述方法, 具有前述的优点。特

别地，本发明的组合物可减少用例如鼻腔给药西替利嗪制剂通常观察到的不适的副作用(尤其是刺激)的发生率。

本发明的组合物易于制备，并能制成即刻使用形式的脂质体基制剂，避免了给药前重构的需要。

本发明的组合物也具有优点：它们可使用确定的药物制备方法制备，并且使用的材料也已被批准可用于食品或药物或调节体质的物质。

本发明的组合物也具有下述优点：与本领域已知的药物组合物相比，无论用于治疗鼻炎还是用于治疗其它疾病，它们可更有效、毒性更小、作用持续时间更长、药效更强、产生的副作用更小、更容易被吸收和/或具有更好的药动学特性，和/或具有其它有用的药理学、物理或化学特性。

本发明可通过下述实施例来阐述。

实施例 1

表 1

批制剂

西替利嗪二硝酸盐*	22.2mg
磷脂(来自大豆**)	70.0 mg
磷酸二钠二水合物; Na ₂ HPO ₄ 2H ₂ O	21.3 mg
磷酸二氢钾; KH ₂ PO ₄	11.0 mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 7.0
注射用水	至 2.0L

*)白色固体，结晶自 THF/乙腈/水 2:1:0.28。用硝酸中和游离碱从市售的西替利嗪二盐酸盐得到。**)Lipoid S75, Lipoid GmbH, Germany

一般步骤

称重和定容参照上述表 1 中确定的。在 2000mL 容量瓶中，将缓冲试剂磷酸氢二钠二水合物(Na₂HPO₄ 2H₂O)和磷酸二氢钾(KH₂PO₄)溶于 1600 mL 水(总批量体积的 80%)中制备缓冲溶液。将称重量的活性试剂加入到缓冲溶

液中，用磁性搅拌器搅拌溶解，然后加入 100ml 的 1M 氢氧化钠水溶液。单独称重磷脂，加入到西替利嗪溶液中。连续搅拌，至形成良好分散的混悬液，用 1.0 M NaOH 和/或 1.0 M HCl 调节 pH 为 7.0 ± 0.1 。然后定容制剂的体积至 2000mL 的终体积。将制剂转移至 5L 的 Ultra Turrax® T25 homogeniser(Jankel & Kuhnke, Germany)的玻璃容器中。以 22000 rpm 进行均质化 3 x 2 分钟，其间间隔 10 分钟的沉降期。从搅拌的分散液中移出 10mL 如此得到的组合物的等分试样，转移至玻璃瓶中，灌注后，通过螺旋装置使喷头(VP7 or VP7D; Valois S. A., France)压(crimped on)或贴(attached)在其上。搅拌的混合物和瓶中的混合物等分试样应避光。

发现超声处理可进一步减小平均粒径。在该方法中，将含有均质化组合物的玻璃瓶置于超声处理浴(ultrasonication bath)中，超声处理 2 x 10 分钟，与由 Ultra- Turrax®均质化得到的不透明混合物相比，样品具有几乎透明的外观。

表 2 中比较前述的粒径减小方法。用激光衍射(Mastersizer 2000, Malvern Instrument, UK)确定粒径分布。使用基于 Fraunhofer –理论的方法来计算高速均质化样品的粒径，而基于 MIE(2.50/0.001)理论的方法用于计算另外经过超声处理的样品粒径。

表 2
粒径减小

处理	平均粒径(nm)
高速均质化	940
高速均质化+超声处理	162

实施例 2

表 3

组合物

西替利嗪二硝酸盐	2.22g
磷脂(大豆; Lipoid S75; Lipoid GmbH, Germany)	7.00 g
柠檬酸, 无水的	3.84 g
氢氧化钠, 固体	1.67 g
抗坏血酸	0.20 g
EDTA 钠	0.20 g
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.0
注射用水	至 200ml

一般方法

称重和定容参照表 3 中确定的。在 200 mL 容量瓶中, 将无水柠檬酸和固体氢氧化钠溶于 160 mL 水(总批量体积的 80%)中制备缓冲溶液。加入称重的活性试剂, 用磁性搅拌器搅拌溶解。单独称重磷脂, 加入到西替利嗪溶液中。连续搅拌, 至形成良好分散的混悬液, 用 1.0 M NaOH 和/或 1.0 M HCl 调节 pH 至 5.0 ± 0.1 。然后定容制剂的体积至 200 mL 的终体积。将制剂转移至高压均质器(homogeniser)(Rannie APV, type 7.30 VH, Rannie AS, Denmark)中, 在 500-800 bar 均质化 5 次。从集中的容器中移出这些得到的组合物的等分试样, 转移至玻璃瓶中。

实施例 3

在表 4 中, 比较如在实施例 2 中描述的高压均质化粒径减小法和如在实施例 1 中描述的高速均质化法(Ultra Turrax® T25 homogeniser; Jankel & Kuhnke, Germany)。使用的组合物为实施例 1 的组合物。粒度分布是用动态光散射(Zetasizer 4, Malvern Instruments, UK)确定的, 角度为 90° , 室温, 使用 ZET5104 分筛细胞和自动的: CONTIN 分析模式。

表 4
粒径减小

处理	西替利嗪(mg/mL)	Z 平均值(nm)
高速均质化	11.1	282
在 500 bar 高压均质化	11.1	77
在 800 bar 高压均质化	11.1	50
在 500 bar 高压均质化	0	130
在 800 bar 高压均质化	0	121

用于制备这些示范性批量组合物的方法也适于制备下述另外的实施例。

实施例 4

西替利嗪二硝酸盐	5.6mg
磷脂(大豆; Lipoid S75; Lipoid GmbH, Germany)	35.0 mg
磷酸二钠二水合物; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	10.7 mg
磷酸二氢钾; KH_2PO_4	5.5 mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 7.0
注射用水	至 1ml

实施例 5

西替利嗪二硝酸盐	22.2mg
磷脂(大豆; Lipoid S75; Lipoid GmbH, Germany)	35.0 mg
磷酸二钠二水合物; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	10.7 mg
磷酸二氢钾; KH_2PO_4	5.5 mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 7.0
注射用水	至 1ml

实施例 6

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S75; Lipoid GmbH, Germany)	70.0 mg
磷酸二钠二水合物; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	10.7
磷酸二氢钾; KH_2PO_4	5.5 mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 7.0
注射用水	至 1ml

实施例 7

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(二油酰基磷脂酰胆碱*)	35.0
磷酸二钠, 二水合物; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	10.7
磷酸二氢钾; KH_2PO_4	5.5
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 7.0
注射用水	至 1ml

*DOPC, Larodan Fine Chemicals, Sweden

实施例 8

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(二油酰基磷脂酰甘油*)	35.0mg
磷酸二钠, 二水合物; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	10.7mg
磷酸二氢钾; KH_2PO_4	5.5mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 7.0
注射用水	至 1ml

*DOPG, Avanti Polar Lipids, AL, USA

实施例 9

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
半乳糖脂(二半乳糖二酰基甘油*)	35.0mg
磷酸二钠, 二水合物; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	10.7mg
磷酸二氢钾; KH_2PO_4	5.5mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 7.0
注射用水	至 1ml

*DGDG Larodan Fine Chemicals, Sweden

实施例 10

狗模型的鼻刺激测试

给药每组四只雄性比格犬(5-6 月龄, 秤重 10.1-14.2kg)西替利嗪二硝酸盐(在实施例 1、4 和 5 的组合物中分别为 5.6、11.1 和 22.2 mg/mL; 振摇, 而不是高速或高压均质化), 每天两次, 给药 14 天。在研究过程中监测临床症状和体重。进行尸体剖检, 收集鼻腔并处理(固定、脱钙和用苏木精和曙红染色)。用显微镜评价鼻腔的四个切片: 鳞片覆盖物(covering squamous)、纤毛呼吸器官(ciliated respiratory)和嗅上皮。给药期间没有观察到与处理相关的临床症状。给药期后平均体重增量不明显。鼻腔和鼻粘膜标本的肉眼检查和显微镜检查没有显示出任何粘膜刺激症状或其它改变。

实施例 11

兔子模型的眼部刺激测试

也以眼刺激测试评价本发明的组合物可能的刺激性, 每次处理使用三只称重为 2.8 至 3.4 kg 的白色的(白化体)、雌性新西兰兔。对实施例 1 的组合物, 研究浓度为 5.6、11.1 和 22.2 mg/mL。将 0.1ml 的组合物置于每只兔子的左眼部。右眼作为未处理的对照。处理前和处理后的 1、24、48 和 72 小时检查眼睛。根据主观的数值评分系统对处理的眼部反应分级。在接受包含 22.2 mg/mL 西替利嗪二硝酸盐的组合物的组中观察到两只兔子有结膜

刺激(发红)症状。在第一只兔子中，处理后 1 小时，按 0 至 3 的评分等级记录为得分 2(弥散，深红色，个别血管不易辨别)。在第二只兔子中，处理后第 24 小时，按 4 个评分等级记录为得分 1(某些充血的血管)。在这两种情况下，其后观察不存在发红，因此，可认为发红是可逆的。在任一只所述动物中没有观察到其它的眼刺激症状。

实施例 12

鼻刺激测试

分四个部分，给五名健康受试者给药单剂量(每个鼻孔 110 μL)的西替利嗪二硝酸盐(11.1mg/mL)，每个部分给药四种制剂(I-IV；详见表 5)中的一种。制剂 I、II 和 III 为上述实施例制剂，而参照制剂 IV 不是本发明的制剂。进行测试来研究与纯缓冲溶液相比，脂质体制剂引起的刺激的减少。也研究粒径和磷脂与西替利嗪比例对制剂的影响。

表 5
测试鼻刺激中使用的西替利嗪二硝酸盐制剂

制剂	组合物	每 mL 赋形剂的磷脂 mg	特征*
I	实施例 1	35	高速均质化
II	实施例 1	35	高速均质化+超声处理
III	实施例 6	70	高速均质化+超声处理
IV	参照	无；磷酸盐缓冲液	纯缓冲水溶液

*参见表 2

给药后 1、10、30 分钟评价鼻腔症状得分。鼻腔症状得分包含下述变量：鼻充血、鼻漏、瘙痒/喷嚏、烧/疼痛和味觉。由受试者根据无、轻微、中度、重度症状得分(0-3)来表示这些症状。结果用总分表示，总分为加合所有五个项目的得分(最大得分为 15)。

所述磷脂制剂比纯缓冲溶液具有更好的耐受性。较小脂质体似乎有某些

优势。对两种通过超声处理减小的颗粒的制剂(II 和 III)而言,报道所有受试者在 1 分钟有轻微不适,在 10 分钟后所述不适完全消失。相反,对制剂 I 而言,报道最初的轻微不适持续至 10 分钟。增加磷脂与西替利嗪的比率没有进一步改善制剂的性能。

表 6

健康受试者中的鼻刺激

给药 1 分钟后						
制剂	充血	鼻漏	瘙痒/喷嚏	烧/疼痛	味觉	总分
I	0	3	1	6.5	1	11.5
II	0	1	1	6	0	8
III	0	0	1	5.5	0	6.5
IV	0	6	2	14.5	2	24.5

给药 10 分钟后						
制剂	充血	鼻漏	瘙痒/喷嚏	烧/疼痛	味觉	总分
I	0	1	1	6	4	12
II	0	0	0	2	2	4
III	0	0	1	1	4.5	6.5
IV	0	1	1	8	3	13

给药 30 分钟后						
制剂	充血	鼻漏	瘙痒/喷嚏	烧/疼痛	味觉	总分
I	0	0	1	1	3	5
II	0	0	1	0	0	1
III	0	0	0	1	1	2
IV	0	0	0	1.5	1	2.5

实施例 13

鼻刺激测试

分四个部分,给四名健康受试者给药单剂量(每个鼻孔 110 μL)的西替利嗪二硝酸盐(11.1Mg/mL),每个部分给药四种制剂(I-IV;详见表 7)中的一种。用不同的天然源和合成源的膜脂质进行测试来研究制剂的刺激性。

表 7

测试鼻刺激中使用的西替利嗪二硝酸盐制剂

制剂	组合物	膜脂质	
		Lipoid S75	天然的
I	实施例 1		
II	实施例 7	二油酰基磷脂酰胆碱(DOPC)	合成的
III	实施例 8	二油酰基磷脂酰甘油(DOPG)	合成的
IV	实施例 9	二半乳糖二酰基甘油(DGDG)	天然的

给药后 1、10、30 分钟评价鼻腔症状得分。鼻腔症状得分包含下述变量:鼻充血、鼻漏、瘙痒/喷嚏、烧/疼痛和味觉。由受试者根据无、轻微、中度、重度症状得分(0-3)来表示这些症状。结果用总分表示,总分为加合所有四个项目的得分(最大得分为 12)。

在第 1 分钟,包含 DOPC 和 DOPG 的制剂有非常好的耐受性,几乎没有症状记录。在第 10 分钟,与天然来源的膜脂质相比,这两种制剂仍有更好耐受性的趋势。

表 8
健康受试者的鼻刺激测试

给药 1 分钟后						
制剂	充血	鼻漏	瘙痒/喷嚏	烧/疼痛	味觉	总分
I	0	1	1	3	2	7
II	0	1	0	1	0	2
III	1	0	1	0	0	1
IV	0	1.5	2	2	4	9.5

给药 10 分钟后						
制剂	充血	鼻漏	瘙痒/喷嚏	烧/疼痛	味觉	总分
I	0	1	0	2	3	6
II	0	0	0	1	2	3
III	0	0.5	0.5	1	2	4
IV	0.5	0.5	0	1	4	6

给药 30 分钟后						
制剂	充血	鼻漏	瘙痒/喷嚏	烧/疼痛	味觉	总分
I	1	0	0	0	0	1
II	0	0	0	0	0	0
III	0	0	1	0	1	2
IV	0	0	0	0	0	0

根据类似于上文描述的方法制备下述的实施例。

实施例 14

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	35.0mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 15

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	50.0mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 16

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	35.0mg
EDTA	0.1mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 17

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	35.0mg
苯扎氯铵	0.1mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 18

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	35.0mg
尼泊金甲酯	1.8mg
尼泊金丙酯	0.2mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 19

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	35.0mg
丁羟甲苯(BHT)	0.1mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 20

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	23.3mg
磷脂(大豆; Lipoid S75-3N; Lipoid GmbH, Germany)	11.7mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 21

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	11.7mg
磷脂(DMPC; Lipoid GmbH, Germany)	23.3mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 22

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	17.5mg
磷脂(DMPC; Lipoid GmbH, Germany)	17.5mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 23

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	23.3mg
磷脂(DMPC; Lipoid GmbH, Germany)	11.7mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 24

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	35.0mg
羟丙甲基纤维素(Metolose 60SH-50)	1.0mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 25

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	35.0mg
聚乙二醇(Macrogol 6000)	1.0mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 26

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	35.0mg
氯苄烷铵	0.1mg
丁羟甲苯(BHT)	0.1mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 27

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	35.0mg
氯苄烷铵	0.1mg
丁羟甲苯(BHT)	0.1mg
羟丙甲基纤维素(Metolose 60SH-50)	10mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 28

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	17.5mg
磷脂(DMPC; Lipoid GmbH, Germany)	17.5mg
氯苄烷铵	0.1mg
丁羟甲苯(BHT)	0.1mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 29

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	23.3mg
磷脂(DMPC; Lipoid GmbH, Germany)	11.7mg
氯苄烷铵	0.1mg
丁羟甲苯(BHT)	0.1mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 30

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	23.3mg
磷脂(DMPC; Lipoid GmbH, Germany)	11.7mg
氯苄烷铵	0.1mg
丁羟甲苯(BHT)	0.1mg
聚乙二醇(Macrogol 6000)	10mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 31

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	29.2mg
磷脂(DMPC; Lipoid GmbH, Germany)	5.8mg
氯苄烷铵	0.1mg
丁羟甲苯(BHT)	0.01mg
聚维酮	1.0mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 32

西替利嗪二硝酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	23.3mg
磷脂(DMPC; Lipoid GmbH, Germany)	11.7mg
氯苄烷铵	1.0mg
丁羟甲苯(BHT)	0.1mg
羟丙甲基纤维素(Metolose 60SH-50)	5.0mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 33

西替利嗪二盐酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	35.0mg
抗坏血酸	1.0mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 34

西替利嗪二盐酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	35.0mg
α -生育酚	1.0mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml

实施例 35

西替利嗪二盐酸盐	11.1mg
磷脂(大豆; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Germany)	35.0mg
丁羟甲苯(BHT)	0.1mg
柠檬酸	19.2mg
氢氧化钠	8.4mg
1M HCl 和/或 1M NaOH	至 pH 5.5
注射用水	至 1ml