[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
A61K 9/12
A61K 9/00

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95194292.1

[43]公开日 1997年9月3日

[11]公开号 CN 1158565A

[22]申请日 95.7.21

[30]优先权

[32]94.7.21 [33]GB[31]9414699.0

[86]国际申请 PCT/GB95/01725 95.7.21

[87]国际公布 WO96/03115 英 96.2.8

[85]进入国家阶段日期 97.1.21

[71]申请人 狄洛特医药有限公司

地址 瑞士齐芬

[72]发明人 J-P·萨谢托

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈文青

权利要求书 3 页 说明书 16 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含水的泡沫组合物

[57]摘要

本发明提供了一种从受压容器中挤出时有延迟发泡作用的含水泡沫药物组合物，它包括：(a)大量水；(b)与水不相混溶的液化气体形式的发泡剂；(c)至少一种稳定泡沫和乳化的表面活性剂；和(d)水溶性聚合物。本发明组合物特别适用于直肠或阴道给药。对于药用，组合物也含药物活性组分。必要时也可加入粘合剂。也可任意地存在药物组合物的常规添加剂。

权 利 要 求 书

1.一种从受压容器中挤出时有延迟发泡作用的含水泡沫药物组合物，包括下列药学上可接受的组份:

(a) 大量水;

(b) 与水不相混溶的液化气体形式的发泡剂;

(c) 至少一种稳定泡沫和乳化的表面活性剂;

(d) 水溶性聚合物;

(e) 有效量的活性物质; 和

(f) 必要时，含粘合剂和/或一种或多种常规的药物添加剂。

2.根据权利要求 1 所述的组合物，其中活性物质的存在量占组合物的 0.001 - 25wt%。

3.根据权利要求 1 或 2 所述的组合物，其中活性物质是铋和聚丙烯酸盐的水溶性复合物。

4.根据权利要求 1 - 3 之一所述的组合物，其中粘合剂的存在量为 0.1 - 1.5wt%。

5.一种从受压容器中挤出时有延迟发泡作用的含水泡沫药物组合物，包括:

(a) 大量水;

(b) 与水不相混溶的液化气体形式的发泡剂;

(c) 至少一种稳定泡沫和乳化的表面活性剂; 和

(d) 水溶性聚合物。

6.根据权利要求 1 - 5 之一所述的组合物，包括 57 - 97wt%的水。

7.根据权利要求 6 所述的组合物，包括 65 - 95wt%的水。

8.根据权利要求 1 - 7 之一所述的组合物，包括 0.5 - 7.0wt%的发泡剂。

9.根据权利要求 8 所述的组合物，包括 1.0 - 3.5wt%发泡剂。

10.根据权利要求 1 - 9 之一所述的组合物，其中发泡剂是丙烷、丁烷、异丁烷、戊烷、1,1,1,2-四氟乙烷（134a/P）、1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷（HFA 227）或这些烷烃的混合物。

11.根据权利要求 1 - 10 之一所述的组合物，它含有 0.1 - 2wt%的稳定泡沫和乳化的表面活性剂。

12.根据权利要求 1 - 11 之一所述的组合物，其中稳定泡沫和乳化的表面活性剂选自聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、烷基苯氧基乙醇类、脂肪酸酯、链烷醇酰胺和硫酸烷基酯。

13.根据权利要求 12 所述的组合物，其中稳定泡沫和乳化的表面活性剂是聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯。

14.根据权利要求 1 - 13 之一所述的组合物，它含有 0.1 - 3wt%的水溶性聚合物。

15.根据权利要求 1 - 14 之一所述的组合物，其膨胀率为 10 - 20 。

16.一种用来分散如权利要求 1 - 4 之一所述的药物组合物的、包括含权利要求 1 - 4 之一所述的药物组合物和任选的推进剂的受压容器的物品。

17.根据权利要求 1 - 15 之一所述组合物在制备防治结肠或胃肠道下部疾病的药物中的用途。

18.根据权利要求 1 - 15 之一所述组合物在制备防治性传播的真菌、原虫、细菌和病毒性疾病的药物中的用途。

19.一种根据权利要求 1 - 4 之一所述的药物组合物在治疗中的用途。

20.一种治疗人或动物结肠或胃肠道下部疾病的方法，包括给所述的对象经直肠给予如权利要求 1 - 4 之一所述的药物组合物。

21. 一种防止性传播疾病传播的方法，包括经阴道给予如权利要求 1 - 4 之一所述的药物组合物。

22.一种含水泡沫组合物，它基本如实施例 2 - 28 和 30 之一所述。

说　明　书

含水的泡沫组合物

本发明涉及适用于以已知气溶胶释药系统释药的含水泡沫组合物。更具体的是，本发明涉及释放后有延迟的发泡作用的泡沫组合物，它特别适用于药物活性组份的直肠或阴道给药。

已知可将含水泡沫服用于药物的直肠给药。EP-A-0468555 (Giuliani S.p.A.)、EP-A-0395329 (Smith Kline & French) 和 FR-A-2647344 (Physiopharm) 例举了这类泡沫胶。这些现有的技术文献揭示的组合物的配制，系将同一物质或混合物（即一种或多种氯氟化碳）同时作为发泡剂和将组合物挤出常规的气溶胶罐的推进剂。这些已知的组合物从气溶胶容器中挤出时立刻发泡。

现有技术也已了解阴道内给药的避孕组合物。美国专利 4, 588, 581(Schmolka)揭示了能从加压的气溶胶容器内喷雾的液体避孕组合物，据说它接触活体组织后形成凝胶。该组合物包括一定比例的水、推进剂、非推进剂挥发性溶剂、精子功能抑制剂和作为表面活性剂的聚氧乙烯－聚氧丁烯共聚物。

本发明的一个目的是提供含水状泡沫组合物，它在从受压容器中挤出时有延迟的发泡作用。显示延迟发泡作用的药物组合物特别适合于直肠或阴道给药。与延迟而不是即刻的发泡作用有关的两个主要优点是: (1) 诱导对所给予的组合物的排粪或排泄反射的可能性较低; (2) 得到更好的布散效果，这增加了活性物质的生物利用度。

这里的“即刻的发泡作用”是指在从容器中挤出后少于 1 秒的时间内泡沫即膨胀到它的最终体积。在多于 1 秒的时间后泡沫膨胀到它的最终体积则得到“延迟的发泡作用”。然而，延迟的发泡作用可在数分钟内发生。最初的发泡作用是部分的或是可被忽略的。

WO-A-91/11991(Kabi Pharmacia)揭示了具有延迟发泡作用的非水泡沫组合物。该文献建议该技术领域的人员从具有延迟发泡作用的组合物中排除水份。事实上，该文献提出，含水的泡沫胶不可得到延迟的发泡作用。该现有技术文献揭示的泡沫组合物含有作为载体的液体极性多元醇或多元醇混合物，特别是低分子量（300 - 800）的聚乙二醇。这些聚乙二醇很容易被吸收并被迅速排泄。虽然人们认为它们是低毒性的（参见 Donovan 等，Pharmaceutical Research 7(8),863-868(1990)），但它们可含有不需要的残留量的单乙二醇、二乙二醇和

环氧乙烷。水较为有利，因为它是更安全的赋形剂，且更便宜。 WO - A - 91/11991 揭示的非水泡沫组合物的其它必不可少组份是至少一种稳定泡沫和乳化的表面活性剂、一种药物活性组份和一种合适的推进剂。

业已令人惊奇地发现，通过使用合适物质的混合，可以得到具有延迟发泡作用的含水泡沫组合物。

本发明的一个方面提供了从受压的容器中挤出后有延迟发泡作用的含水泡沫组合物，该组合物包括:

(a) 大量的水;

(b) 呈与水不溶混的液化气体形式的发泡剂;

(c) 至少一种稳定泡沫和乳化的表面活性剂; 以及

(d) 水溶性聚合物。

如上所述，该组合物特别适用于药品的直肠或阴道给药。作为药用，组合物也可含有药物活性组份。需要时也可包括粘合组份。也可任选地存在药物组合物常规的添加剂。

本发明的含水泡沫组合物与已知的有延迟发泡作用的非水组合物相比有显著的进步。首先，当用作药品进行直肠或阴道给药时，含水的泡沫胶允许在组合物中使用粘合聚合物，它一般是水溶的或水可分散性的。这些粘合聚合物可明显地增加直肠/阴道的滞留时间，所以可增加泡沫胶，乃至药物的局部作用，增加药物的生物利用度。这类粘合聚合物的例子是羧甲基纤维素和聚羧乙烯(carbomer)。值得注意的是（ WO-A-91/11991 揭示的已知组合物中使用的）聚乙二醇的粘合力较低。此外，无论羧甲基纤维素或聚羧乙烯均不溶于聚乙二醇;事实上，聚羧乙烯与聚乙二醇反应得到坚硬的复合物。

另外，由于载体和表面活性剂不需要像制备有延迟发泡作用的非水泡沫组合物那样加热和接着的冷却，故含水泡沫组合物的制备方法较为简单。

在本发明的泡沫组合物中，水是其他组份的载体。本发明组合物较好地包括 57 - 97wt%的水，更好的是 65 - 95wt%的水。在与水的混合物中可以存在另一种极性液体（即，水溶性或与水溶混的极性液体的液体混合物），条件是不破坏组合物所需的发泡性质。可与水混合的极性液体的例子是甘油、丙二醇和聚乙二醇。

组合物的发泡剂较好的是所谓的液化气体，即在相对低的压力和室温下可被液化的气体。合适的发泡剂是丙烷、丁烷、异丁烷、戊烷和这些烷烃的混合物。这些发泡剂与水不相溶混，在对本发明组合物加压时可被液化。如表 I 可

见，与其它一般用作发泡剂的气体，如，氧气、氮气、二氧化碳和一氧化二氮相比，它们也可有相对高的沸点和相对低的蒸汽压。为了环境原因，较好的是不使用氯氟化碳作为发泡剂。但是，最近开发的有利于环境的推进剂，如 1,1,1,2 - 四氟乙烷（ 134a/P ）和 1,1,1,2,3,3,3 - 七氟丙烷（ HFA 227 ）适合用作本发明的发泡剂。

表 I

发泡剂	21 ℃下的蒸汽压（ kPa ）	沸点（ ℃ ）
丙烷	855	- 43.0
异丁烷	317	- 12.7
丁烷	221	- 0.5
戊烷	56	+ 36.1
134a/P	590	- 26.0
HFA 227	403	- 16.0

本发明的组合物典型地含有直至 10wt%的发泡剂，较好的有 0.5 - 7.0wt%，更好的有 1.0 - 3.5wt%。

掺入本发明组合物的表面活性剂或表面活性剂混合物可以选自对水和发泡剂有有效乳化作用的表面活性剂或表面活性剂混合物。较好的是阴离子和非离子性表面活性剂，如聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、烷基苯氧基乙醇类、脂肪酸酯、链烷醇酰胺和诸如十二烷基硫酸钠的硫酸酯。更好的是聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯类液态的非离子性表面活性剂，如聚山梨酸酯 80（聚氧乙烯 20 脱水山梨糖醇单油酸酯， CAS 9005-65-6 ）和聚山梨酸酯 20（聚氧乙烯 20 脱水山梨糖醇单月桂酸酯， CAS-9005-64-5 ）。

本发明组合物典型地含直至 3wt%，较好地含 0.1-2wt%的表面活性剂。

对本发明组合物中水溶性聚合物的准确选择并不是关键，但业已发现，没有或几乎没有极性基团（诸如羧酸盐、硫酸盐和磷酸盐）的水溶性多糖是合适的。水溶性聚合物较好地选自黄原胶、琼脂、瓜耳胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和甲基纤维素。最好的是黄原胶。

本发明的组合物典型地含有直至 5wt%的水溶性聚合物，较好的为 0.1 - 3wt%。

如上所述，本发明的组合物可用来释放药物活性组份。由于组合物是水性的，这类活性组份应当对水不敏感。

本发明的另一个方面提供了从受压容器中挤出时有延迟发泡作用的含水泡沫药物组合物，该组合物包括下列药学上可接受的组份:

(a) 大量水;

(b) 呈与水不相混溶的液化气体形式的发泡剂;

(c) 至少一种稳定泡沫和乳化的表面活性剂;

(d) 水溶性聚合物;

(e) 有效量的活性物质; 和

(f)需要时，含粘合剂和/或一种或多种常规的药物添加剂。

本发明的再一个方面提供了治疗时使用的前面定义的本发明组合物。

本发明组合物特别适合用于药物活性物质的直肠或阴道给药。

直肠给药有利于治疗的临床疾病为便秘、肠排空、肠道炎症性疾病（溃疡性结肠炎 、克罗恩氏病）、过敏性肠综合征和肛门直肠疾病. 直肠给予合适的药物也可防止不需要的胃肠道副作用，如对儿童给予止痛药可导致胃肠道副作用。

本发明的再一个方面提供了治疗人或动物结肠或胃肠道下部疾病的方法，包括经直肠给予上面定义的本发明的药物组合物。

阴道给药有利于治疗和/或预防的临床疾病为性传播的疾病（ STD ），即，性传播的真菌、原虫、细菌和病毒疾病。本发明通过使用杀精子剂作为泡沫组合物的一个组份，也可用来避孕。

本发明的再一个方面提供了对性传播疾病的传播进行斗争的方法，包括阴道给予如上定义的本发明的药物组合物。

本发明组合物显示的延迟发泡作用产生了比已知的含水泡沫组合物更好的布散作用。这在治疗远端结肠疾病或阴道内使用预防性传播疾病时尤为重要。

本发明的再一个方面提供了本发明组合物在制备防治结肠或胃肠道下部疾病的药物中的应用。

本发明的再一个方面提供了本发明组合物在制备防治性传播的真菌、原虫、细菌和病毒疾病的药物中的应用。

一些活性物质必须在直肠中释放，这是因为它们可直接作用于结肠，或是因为它们会在肝脏中代谢或由于胃液的酸性或胃肠道酶的作用而分解。其他活性物质经直肠给药也是有利的。在用来治疗胃肠道疾病的活性组份中，仅作为

例子举出的是：铋和聚丙烯酸盐的水溶性复合物，如铋－聚羧酸乙烯复合物（如WO-A-92/01457 所述）；轻泻剂，如容积性轻泻剂，如甲基纤维素和欧车前，和刺激性轻泻剂，如 Na^+/K^+ ATP 酶阻滞剂、蓖麻油、蒽醌、比沙可啶和 Na^+ picosulphate，或渗透性轻泻剂，如硫酸镁、柠檬酸镁、乳果糖、乳糖和山梨醇；止泻剂，如可待因、地酚诺酯和洛哌丁胺；抗炎药，如 4 － 和 5 － 氨基水杨酸（称为 4 － ASA 和 5 － ASA），泼尼松龙钠间磺基苯甲酸钠、氢化可的松、布地奈德、环孢菌素、倍氯米松二丙酸酯、鱼肝油、硫唑嘌呤和 6 － 巯基嘌呤；局部止痛剂和协同止痛剂，如吗啡；以及全身作用的物质，如胰岛素、肽和酶，它们在肝脏首次通过时有很大程度的代谢，或者它们会被胃肠道酶分解。

预防性治疗性传播疾病的活性组份仅作为例子举出的是：多硫酸酯化的多糖类，包括角叉菜胶和没有抗凝活性的经改性的肝素，在体外已证明它可阻断肝炎病毒和 HIV 感染；胆汁酸衍生物，它对有囊膜的病毒（ enveloped viruses ）和衣原体有活性；杀精子剂，如壬苯醇醚－ 9（中等用量时它与 HIV 传播的减少有关）和苯扎氯铵；短链脂肪酸甲酯，它可破坏革兰氏阴性细菌和有囊膜的病毒的膜；肽类抗菌素，如防御素(defensin)和 protegrin，已知它们攻击有囊膜的病毒和原虫以及细菌；和卤代过氧化物酶，已知它可选择性地抑制存在于性传播的液体中的病原微生物。

活性组份的准确用量应特别根据活性组份的特性和所针对的疾病而定。但是，一般活性组份占组合物的 0.001 － 25wt%。

当需要在本发明的组合物中包括粘合剂时，适合的是已知的粘合剂聚合物，诸如羧甲基纤维素钠，如聚羧乙烯(carbomer)的聚（丙烯酸）类，黄蓍胶，聚（环氧乙烷），藻酸钠，可溶性淀粉，明胶，果胶，聚（乙烯吡咯烷酮），聚（乙二醇）和聚（乙烯醇）。较好的粘合剂是聚羧乙烯，如商品名为 Carbopol 934P 的粘合剂。

本发明组合物中粘合剂的用量典型的为直至 3wt%,较好的是 0.1 － 1.5wt%。

也可任选地存在于本发明组合物中的其它添加剂包括药物组合物或泡沫制剂中常规使用的添加剂，如悬浮剂、分散剂、抗氧剂、防腐剂和泡沫硬化剂。它们典型的存在量直至占组合物的 5wt%,较好的是占组合物的 0 － 2wt%。

本发明的泡沫组合物根据用来制备放入受压容器内的制剂的通常的技术进行制备。可用仅作为举例的下列方法进行制备。

首先用高速匀化器将水溶性的聚合物分散于水中。必要时这时也可将粘合

剂用相同的方法分散。在该阶段可加入任选的添加剂（如泡沫硬化剂、悬浮剂、分散剂、抗氧剂、防腐剂）。用合适的酸或碱将分散液的 pH 调节到所需值。对于药用需要调节到约 7.0 ± 0.2 的中性 pH。例如，若前述方法步骤得到的分散液的 pH 过低，可用 10wt % NaOH 水溶液中和。有时需要酸性或碱性 pH 来保证活性组份的效果，或降低它的全身吸收。如 5 - ASA 需要 pH4 - 5。

然后也可将药物活性组份和表面活性剂分散于混合物。这样所得的浓缩物再装入受压的混合罐，在这里它与发泡剂混合。所得的掺合物再转入加料及灌装罐，它从这个罐用来灌装最终的包装，如受压的气溶胶罐。

已知适于与本发明合用的泡沫直肠给药的有三种类型的气溶胶容器。此三种容器的类型是常规的“ monobloc”系统；“袋中罐”系统和“带活塞的罐”系统。它们通常需要使用推进剂气体。与本发明相关的是，“袋中罐”系统或“带活塞的罐”系统需要独立的推进剂。对于 monobloc 系统，较好的是在带有泡沫组合物的罐中加入少量的推进剂。氮气是合适的推进剂。加入的推进剂的重量一般占组合物重量的 2 - 10 %，如对于 20 克组合物，可向气溶胶罐中加入 0.4 克到 2 克氮气。

本发明的再一个方面是提供用来配制本发明的药物组合物的物品，包括含有所述药物组合物，和任意的一种推进剂的受压气溶胶容器。

上述讨论的组合物组份都是药学上可接受的。如上所述，按比例混合各组份以得到延迟发泡作用，即，液流最初从气溶胶容器中释放，该液体起初容易流动，然后以受控制的速率膨胀形成泡沫，膨胀速率根据上述的基本组份(a),(b),(c)和(d)的比例而定。在本发明较好的组合物中，泡沫的最终体积是最初液体体积的 10 - 20 倍，即组合物的膨胀率为 10 - 20。

为了更好地理解本发明，下面给出非限定性实施例。对于许多不同的制剂，研究了各种不同的性质：发泡速率；（液体）组合物最初的体积；泡沫的最终体积、膨胀率；组合物膨胀到最终泡沫体积的 50 % 所需的时间。所有这些性质在 37 ℃下测定。正丁烷被用作发泡剂。发泡速率由泡沫组合物释放入预热并保温在 37 ℃的量筒来测定。发泡速率的定义为： 50 % 最终泡沫体积（毫升）和组合物从容器中挤出后达到所述的 50 % 体积所需时间（秒）的比率。发泡速率的单位因此是毫升/秒。泡沫组合物最初的体积可将其重量除以它在 37 ℃时的密度而得到。（一般来说，制剂的密度接近于 1 。）膨胀率的定义是泡沫最终体积和相应泡沫组合物的最初体积间的比率。通过 Brookfield 粘度计 DV - II 型，在 1.5 转/分和 20 ℃时锭子 64 测定粘度。

实施例 1

将 2 克黄原胶（水溶性聚合物）分散于 98 克水中。然后将 1 克聚山梨酸酯 80（表面活性剂）分散于这一的混合物中。在受压器中，将 2.5 克正丁烷与散液混合，将所得的混合液放入受压中（袋中罐）。

在泡沫组合物从罐中释放时，得到一白色泡沫，其发泡速率为 5.2 毫升/秒。在 37 ℃下 22.5 克制剂最终得到 290 毫升泡沫。膨胀率因此为 12.9 。 28 秒后达到 50 % 的最终泡沫体积。

为了比较，根据上述实施例制得 5 个其它组合物，其中省去了组份中的一个。比较配方 A 省去了水溶性聚合物；比较配方 B 省去了发泡剂（液化气体）；在比较配方 C 中，液化气体用氯氟化碳气体代替，在比较配方 D 中用氮气（非液化气体）代替；在比较配方 E 中排除了表面活性剂。

比较配方 A 得到了没有强度、即刻液化的泡沫。比较配方 C 和 D 也得到了即刻形成的泡沫。比较配方 B 和 E 根本不产生泡沫。这表明这里所定义的组份(a)到(d)是本发明有延迟发泡作用的组合物必不可少的组份。

实施例 2

根据下表 II 的数据，用泼尼松龙间磺基苯甲酸钠作为活性药物组份配制药物组合物。实施例 1 的基本配方也作为比较。

表 II

	实施例 1 的基本配方		活性配方	
	重量（克）	%(w/w)	重量（克）	%(w/w)
H_2O	98.0	94.70	93.85	90.70
黄原胶	2.0	1.90	2.0	1.90
聚山梨酸酯 80	1.0	0.95	1.0	0.95
防腐剂	-		0.17	0.16
大豆卵磷脂	-		0.20	0.19
Carbopol 974P			.0.60	0.58
NaOH(10%)			2.55	2.40
泼尼松龙间磺基苯甲酸钠			0.625	0.60
正丁烷	2.5	2.40	2.5	2.40
	103.5	100.00	103.5	100.00

将活性制剂灌装到袋中罐容器中，当从罐中释放时，它在 37 ℃以 5 毫升/秒的膨胀速率产生白色泡沫。 22 克配方产生 275 毫升泡沫。因此膨胀率为 12.5 。 27 秒后达到 50 % 最终泡沫体积。该实施例显示了基本组份(a)到(d)会大大影响本发明药物泡沫组合物的泡沫形成行为。

实施例 3 - 8

配制六个组合物以研究水溶性聚合物的性质和种类对组合物延迟形成泡沫性质的影响。配方如表 III 所示。实施例 3 到 5 含有黄原胶作为水溶性聚合物，而实施例 6 - 8 含有聚羧乙烯。

从实施例 3 到 5 可见， 1 % 和 2 % 的黄原胶(粘度为 23 ， 000 到 49 ， 000 厘泊）其发泡速率相同。 3 %（重量）（ 97 ， 000 厘泊）时其发泡速率明显减少。黄原胶浓度在大约 2 % 左右为最佳，因为它可得到延迟的发泡作用（ 5.2 毫升/秒发泡速率）和相当大的膨胀率（ 12.9 ）。若需要减慢发泡速率，则可将黄原胶的浓度增加到 2 %（重量）以上。但是，我们预计 3 %（重量）以上时发泡速率将极慢。

从实施例 6 到 8 可见， 0.4wt%和 0.6wt%聚羧乙烯（粘度分别为 130,000 和 180,000 厘泊）的发泡速率是相同的。在 0.2wt%的浓度下，发泡速率从 18.7 毫升/秒稍增加到 25 毫升/秒。 0.2wt%浓度较好，因为它有这三个实施例中最高的膨胀率。

黄原胶可归类为“中性”水溶性聚合物，而聚羧乙烯为“聚电解质”水溶性聚合物。在实施例 5 和 8 的组合物的相似粘度下，前者（含 1wt%黄原胶）显示出比后者（含 0.2wt%聚羧乙烯）较慢的泡沫速率。因此黄原胶具有更有效的延迟发泡作用。

表 III

	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8
	组合物 （重量% 含量）					
黄原胶	3	2	1	–	–	–
聚羧乙烯制剂（钠盐）	–	–	–	0.6	-.4	0.2
表面活性剂 (聚山梨酸酯 80)	1	1	1	1	1	1
发泡剂	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
H_2O	93.5	94.5	95.5	95.9	96.1	96.3
粘度 (cps)	$97x10^3$	$49x10^3$	$23x10^3$	$180x10^3$	$130x10^3$	$28x10^3$
发泡形成速率（毫升/秒）	1.4	5.2	5.2	18.7	18.7	25.0
膨胀率	9.4	12.9	9.6	10.0	10.0	10.7
达到 50 % 最终泡沫体积所需的时间（秒）	72	28	22	6	5.3	4.7

实施例 9 – 14

这些实施例用来阐述改变本发明组合物的表面活性剂浓度的作用。聚山梨酸酯 80 被用于这些实施例中。实施例 9 到 11 用黄原胶作为水溶性聚合物，而实施例 12 到 14 用聚羧 nnl 烯（钠盐）。下表 IV 显示了这些实施例的组合物和性质。

从实施例 9 到 11 可见，基本配方的发泡速率通过减少表面活性剂含量而降低。虽然 1 – 2wt%范围的黄原胶使膨胀率为 10 左右，属可接受的范围，但膨胀率也稍有回落。

当聚羧乙烯用作水溶性聚合物时，减少表面活性剂含量对发泡速率的影响相对较小，这可从实施例 12 到 14 看出。同样，在 0.5-3wt%表面活性剂范围内膨胀率的变化也很小。因此，从成本考虑，在这一配方中含大约 0.5wt%表面活性剂一般是较好的。

表 IV

	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12	实施例 13	实施例 14
	组合物（wt % 含量）					
黄原胶	3	3	3	-	-	-
聚羧乙烯（钠盐）	-	-	-	0.6	0.6	0.6
表面活性剂	2	1	0.5	2	2	0.5
发沫剂	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
H_2O	92.5	93.5	94	94.9	95.9	96.4
粘度(cps)	$97x10^3$	$97x10^3$	$97x10^3$	$180x10^3$	$180x10^3$	$180x10^3$
发泡速率（毫升/秒）	3.8	1.4	1.1	18.7	18.7	12.5
膨胀率	11	9.4	8.5	9.7	10	10
达到 50 % 最终泡沫体积所需的时间（秒）	35	72	75	6	6	5

实施例 15 - 20

用黄原胶或聚羧乙烯（钠盐）作为水溶性聚合物，配制六个组合物以研究发泡剂的用量对组合物发泡性质的影响。这些实施例的组合物和性质如下表 V 所示。

从实施例 15 到 17 可见，将发泡剂从 3.5wt % 减少到 1.5wt % 会减少发泡速率和膨胀率。实施例 18 到 20 显示了相应的趋势。用 3wt % 黄原胶或 0.6wt%聚羧乙烯（钠盐）作为水溶性聚合物，发泡剂含量为 2.5-3.5wt %、可得到具令人满意的膨胀率的组合物。

表 V

	实施例 15	实施例 16	实施例 17	实施例 18	实施例 19	实施例 20
	组合物 （ wt % 含量）					
黄原胶	3	3	3	–	–	–
聚羧乙烯(钠盐)	–	–	–	0.6	0.6	0.6
表面活性剂 (聚山梨酸酯 80)	1	1	1	1	1	1
发泡剂	3.5	2.5	1.5	3.5	2.5	1.5
H_2O	92.5	93.5	94.5	94.9	95.9	96.9
粘度(cps)	$97x10^3$	$97x10^3$	$97x10^3$	$180x10^3$	$180x10^3$	$180x10^3$
发泡速率 （毫升/秒）	4.3	1.4	0.6	30	18.7	2
膨胀率	14	9.4	6.7	14.3	10	5.5
达到 50 % 最终泡沫体积所需的时间（秒）	41	72	125	5	6.4	26.5

实施例 21

在该实施例中，合用黄原胶和聚羧乙烯剂（钠盐）作为水溶性聚合物。该配方和作为比较的实施例 5 和 8 的细节如下表 VI 所示。

表 VI

	实施例 5	实施例 8	实施例 21(混合物)
	组合物 （ wt % 含量）		
黄原胶	1	–	1
聚羧乙烯(钠盐)	–	0.2	0.2
表面活性剂 (聚山梨酸酯 80)	1	1	1
发泡剂	2.5	2.5	2.5
H_2O	95.5	96.3	95.3
粘度（ cps ）	$23x10^3$	$28x10^3$	$28x10^3$
发泡速率 （毫升/秒）	5.2	25	5.8
膨胀率	9.6	10.7	9.9
达到 50 % 最终泡沫体积所需的时间（秒）	22	4.7	17.4

正如实施例 3 – 8 已经注意到的，黄原胶比聚羧乙烯产生更明显的延迟发泡。当两个聚合物混合使用时，粘度基本保持不变，但混合物保持了黄原胶的更好的延迟发泡作用。从表 VI 可见，三个实施例的膨胀率极为相似，但含有聚合物混合物的实施例 21 发泡速率相似于实施例 5 。相反的是，粘度和膨胀率相似于其它两个混合物的实施例 8 的组合物其发泡速率几乎高出 4 倍。

正如已经注意到的，聚羧己烯制剂也可作为粘质粘合剂。因此，当本发明泡沫组合物含有聚羧己烯制剂作为粘质粘合剂时，适量黄原胶的存在可以让人们调节所需的泡沫速率。这也可从上述实施例 2 看出。

实施例 22 到 25

为了研究改变表面活性剂性质和数量的影响，现配制四个组合物。下表 VII 列出了组合物和它们性质的细节。十二烷基硫酸钠是阴离子表面活性剂，聚山

梨酸酯 80 是非离子表面活性剂。

在 2wt%含量时，两种类型的表面活性剂具有相同的效果，阴离子表面活性剂的发泡速率稍慢（实施例 22）。当离子性十二烷基硫酸钠的浓度从 2wt%减少到 0.5wt%时，发泡速率降低，但膨胀率仍相似（实施例 24）。实施例 23 和实施例 25 之间显示了相应的趋势。

使用 50:50 阴离子和非离子表面活性剂混合物时（实施例 25），据发现它的发泡速率稍高于只含 1wt%非离子表面活性剂的组合物（实施例 5）的发泡速率。但是，用前述的混合物，其膨胀率比实施例 5 的组合物的膨胀率明显地高。因此，在本发明组合物中可以使用阴离子表面活性剂代替非离子表面活性剂。虽然由于非离子表面活性剂不带电荷，它们更可能与其它组份相配伍，故非离子表面活性剂较好，但已知的发泡制剂中广泛地使用阴离子表面活性剂。

表 VII

	实施例 22	实施例 23	实施例 24	实施例 25	实施例 5
	组合物（wt %含量）				
黄原胶	1	1	1	1	1
十二烷基硫酸钠	2	-	0.5	0.5	-
聚山梨酸酯 80	-	2	-	0.5	1
发泡剂	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
H_2O	94.5	94.5	96.0	95.5	95.5
粘度（cps）	$23x10^3$	$23x10^3$	$23x10^3$	$23x10^3$	$23x10^3$
发泡速率（毫升/秒）	9.5	10.0	5.0	7.0	5.2
膨胀率	11.6	11.5	11.6	11.3	9.6
达到 50 % 最终泡沫体积所需的时间（秒）	13.0	11.5	25.0	17.0	22.0

实施例 26

配制较低粘度的组合物，组合物的细节和它的性质如下所示。

实施例 26

	组合物（wt % 含量）
黄原胶	0.5
聚山梨酸酯 80	1.0
正丁烷	2.5
H_2O	96.0
粘度（cps）	$10x10^3$
发泡速率（毫升/秒）	13.6
膨胀率	10.9
达到 50 % 最终泡沫体积所需的时间（秒）	10

该实施例显示即使组合物粘度相对较低，也可得到延迟的发泡作用。

实施例 27

实施例 1 - 26 的组合物都可产生令人满意的劲度(stiffness)，即泡沫在 37 ℃下仅在经 2 小时之后发泡才聚结。但是，有些场合可能需要产生劲度更高的泡沫。因此，可配成含有硬化剂的组合物。

实施例 27

	组合物（wt % 含量）
黄原胶	0.5
聚山梨酸酯 80	1.0
正丁烷	3.0
乳化蜡（硬化剂）	0.5
H_2O	96.0
粘度（cps）	$10x10^3$
发泡速率（毫升/秒）	25
膨胀率	13
达到 50 % 最终泡沫体积所需的时间（秒）	6

该组合物产生的泡沫即使在 37 ℃下经 10 小时或更多时间也不聚结。

实施例 28

实施例 1 到 27 的组合物都是亲水泡沫制剂。有些药物活性组份更易于分散于疏水的制剂中。下面给出有延迟发泡作用的这类制剂。

实施例 28

组合物	（重量％含量）
黄原胶	0.2
聚羧乙烯（钠盐）	0.5
硬脂肪 NF（疏水剂）	4.5
乳化蜡	2.0
聚山梨酸酯 80	1.0
正丁烷	2.0
H_2O	89.8
粘度（cps）	$41x10^3$
发泡速率（毫升/秒）	5.0
膨胀率	8.0
达到 50 ％最终泡沫体积所需的时间（秒）	20.0

实施例 29（对比）和 30

这些实施例显示有延迟发泡作用的制剂与有即刻发泡作用的制剂的体外行为的对比。为了这个目的，使用模型结肠。

模型结肠用放在 80 毫米直径、1 米长的透明塑料护套中的 29 毫米直径、1 米长的延伸软渗析管构成。

将整个系统浸在 37 ℃的水浴中。渗析管一端与塑料护套通过环形塑料接头连接，两者都紧紧地连接于水浴壁的一个开口处。开口处有一个塑料龙头，在使用了泡沫组合物后可以将系统与环境隔离。渗析管的另一端也通过环形的塑料接头与塑料护套连接，然后再通过挠性管与大气连接。在软挠性的渗析管（代表结肠）和塑料护套之间（通过小循环泵）缓缓地使水循环，从而刺激结肠蠕动。泡沫制剂通过与水浴壁上的开口相连的入口加到渗析管内。

在不同的时间里测渗析管内泡沫的布散程度。据发现该模型结肠中各种泡沫的布散与用γ闪烁图谱测得的志愿者中相同泡沫制剂的体内布散有很好的相关性。

下面是实施例29和30的配方:

	实施例29	实施例30
	组合物（wt%含量）	
黄原胶	-	3
聚羧乙烯（钠盐）	0.2	-
乳化蜡	0.5	0.5
表面活性剂（聚山梨酸酯20）	2.0	2.0
发泡剂	2.5(CFC's)	2.5（正丁烷）
H_2O	94.8	92.0
粘度（cps）	$30x10^3$	$100x10^3$
发泡速率	即刻	1.4毫升/秒
膨胀率	10.0	10.0

将23克上述泡沫制剂用于模型结肠，按照前述的量筒测量法在37℃测得两者的泡沫体积均为230毫升。

对于实施例29的制剂，即刻得到泡沫，马上填充了渗析管35厘米长度。最终泡沫在90分钟后布散到48厘米长，然后不再布散。

对于实施例30的制剂，最初只填充10厘米长度的渗析管（外观像凝胶）。凝胶开始产生泡沫，该泡沫慢慢膨胀（使用后8分钟）达到35厘米管长。泡沫继续布散，90分钟后沿渗析管达到55厘米长度。

这两个实施例表明延迟发泡作用较之于即刻发泡作用的好处在于，前者最初像凝胶那样占据较少的体积，它慢慢膨胀成泡沫，占据了与相应的“即刻”泡沫相同的体积，然后再比后者作更多的布散。