



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94191658.8

[51]Int.Cl⁶

A61K 9/107

[43]公开日 1996年4月10日

[22]申请日 94.3.23

[30]优先权

[32]93.4.7 [33]SE[31]9301171-6

[86]国际申请 PCT/SE94/00258 94.3.23

[87]国际公布 WO94/22426 英 94.10.13

[85]进入国家阶段日期 95.10.5

[71]申请人 阿斯特拉公司

地址 瑞典南泰利耶

[72]发明人 H·赫肯米勒

G·库茨

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠

A61K 31/565 A61K 31/57

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含亲脂药的药物组合物

[57]摘要

一种具有适合于粘膜给药形式并含有黄体酮和 / 或 17-β-雌二醇活性组分的药物组合物。

权 利 要 求 书

1.一种以黄体酮和/或 17- β -雌二醇为活性组分的粘膜给药的药物组合物,其特征在于将活性组分溶解于由油-水两相体系的不相干内相构成的油中。

2.权利要求 1 的药物组合物,其特征在于至少黄体酮或 17- β -雌二醇中的一种是天然性激素。

3.权利要求 1 的药物组合物,其特征在于该油是天然油。

4.权利要求 1 的药物组合物,其特征在于该油是人造油。

5.权利要求 1 的药物组合物,其特征在于该油是天然油和人造油的混合物。

6.权利要求 1 的药物组合物,其特征在于黄体酮在油相中的溶解度至少为 2% (重量)。

7.权利要求 1 的药物组合物,其特征在于 17- β -雌二醇在油相中的溶解度至少为 0.5% (重量)。

8.权利要求 1 的药物组合物,其特征在于它含有 3 μ g-0.5mg 雌二醇和/或 0.1-10mg 黄体酮。

9.权利要求 1 的药物组合物,其特征在于经鼻给药。

10.权利要求 1 的药物组合物,其特征在于它与活性化合物一起含有药学上可接受的赋形剂。

11.权利要求 1 的药物组合物,其特征在于它是单位剂量形式。

12.黄体酮和/或 17- β -雌二醇在为了粘膜给药用的权利要求 1 的药剂制造中的应用。

13.黄体酮和/或 17- β -雌二醇在为了鼻腔给药用的权利要求 1 的药剂制造中的应用。

14.权利要求 1 的药物制剂的制造方法,其特征在于将黄体酮和/

或 17- β -雌二醇溶解于油相中, 由此得到粘膜给药的水包油两相体系的内相。

15. 权利要求 1 的药物制剂的制造方法, 其中油相与中相混合。

说明书

含亲脂药的药物组合物

发明背景

本发明涉及具有适合于经粘膜给药的制剂和形式并含有亲脂药如性激素或性激素给合的药物组合物。这些激素的天然形式特别适合于所述的药物组合物。

背景技术

黄体酮和 17- β -雌二醇是最活泼的天然人类性激素。由于因高的首次通过效应引起的它们的极有限的口服有效性，这些天然激素已经在所有药物应用范围由合成的和半合成的衍生物取代。不过，从文献可知，这些合成衍生物有副作用，特别是对蛋白质合成。根据本领域的文献，这和天然性激素大不相同。

由于以上原因，对于天然性激素的较好的非口服组合物和剂量形式是清楚的和长期以来的需求。为了在其治疗应用中提供高柔性，在对个体治疗需要选择合适的激素剂量的同时，这样的剂量形式应确保天然性激素的低生理水平。

胃肠外给药防止发生不希望的首次通过效应。不过，存在与胃肠外给药例如静脉内或粘膜给药相关的明显不便，如要求无菌输送设备，反复注射引起的疼痛和刺激以及可能的感染危险。另一个缺点是在给药时，患者通常需要辅助治疗。因此，一直在探究在防止首次通过代谢意义上的供选择的药物输送方式。

经皮肤给药作为另一种胃肠外途经，牵涉皮肤刺激问题。还存在对所有治疗目的和个体需求调节施用剂量和频率的非常有限的可能性。

一种有希望的选择是通过粘膜给药。不过，由于特别是药物的化学性质和药物输送体系的影响，就非侵害给药的其它方法而论，在粘膜给药后药物的生物有效率是很难预料的。天然性激素通过粘膜特别是鼻粘膜的药物输送体系已经有许多研究。

Rigg 等人在 J.Clin.Endocrinol.Metab.45,1977 PP.1261-1264 中证实，在生理盐水溶液中的雌二醇的鼻内给药是不适宜的。

Hussain 等人在 U.S.P.4,383,993 中建议一种，以含表面活性剂如 Tween 80 作加溶剂的等渗盐水中性激素的水溶液。由于它的非极性特性，该辅助剂必须被设想为在单分散的亲水体系中完成活性物质的溶解。这些含这种加溶剂的体系通常不能满足该要求治疗的需要。其原因这是由于有限的溶解能力，所要求的加溶剂浓度引起粘膜刺激，或如在鼻内给药的情况下，要施用的体积太高。

欧洲专利 EP 0349091 报告了二甲基- β -环糊精与雌二醇或黄体酮一起作为吸收提高剂，是确保天然性激素鼻给药的一种适宜的药物输送体系。已知该体系与二甲基- β -环糊精有关的主要缺点是其肾中毒性和溶血活性。也可以预料，环糊精-性激素配合物的非常高的配合结合常数可能对药物吸收不利。事实上，这在动物试验中已得到证实。不过，对于舌下和颊给药，在性激素组合物中二甲基- β -环糊精的应用，对于按照 pitha 的 U.S.P 4596795 的吸收没有太大的影响。根据同一发明人的观点，这与由聚- β -环糊精和羟丙基- β -环糊精方法溶解激素制得的水溶液的吸收正相反。发明人强调，天然性激素的溶解形式本身不保证通过粘膜有效地吸收药物。

为了鼻给药而应用乳液，从 EP 0272097 已知。该篇专利涉及药理学上活性的多肽与磷脂如磷脂酰胆碱（一种卵磷脂），最好与植物油混合一起经鼻给药。所得体系的特征在于，水溶性的活性药物被定位于由水泡油组成的两相体系的相干的亲水外相中。已证实在此专利

中详述的卵磷脂是有效地促进多肽吸收的辅助剂。植物油的添加有利于乳液的稳定。

发明的公开

本发明涉及提供一种适合于 17- β -雌二醇或黄体酮的经粘膜给药的组合物，特别是这些激素的天然形式，或经鼻途径的其混合物，确保激素的特别有效的粘膜吸收并避免上述缺点。

按照本发明，将活性药物溶解于人造或天然油中，构成两相体系的不相干内相，其特征在于投药于粘膜表面的亲脂相不直接与亲水粘膜接触，因此，提高所掺入的药物的亲脂性。料想不到地，该乳液确保溶解于亲脂液滴中的天然性激素的有效和迅速地吸收。

人造的或天然的油或其混合物可被使用。天然油的例子是中等链长的甘油三酸酯。

性激素的有效吸收相反于经粘膜药物输送的所有叙述过的制剂。这种制剂通常的普通特征是改进疏水药物情况下的亲水性和/或确保在亲水药物给药情况下，立即和直接接触粘膜。

除了以上优点外，从本发明的制剂中吸收性激素不受乳化剂的影响和不限雌二醇或黄体酮的单独的制剂。因此，天然性激素可以依合适的结合形式给药。

配制方法

本发明的制剂可以按配制两相乳液体系的常规方法配制。

将性激素黄体酮和/或 17- β -雌二醇溶解于所用的油中。油相与水相和为了进一步加工的其它组分混合。为了确保高分散的和稳定的体系，亲脂的不相干的内相的液滴要减小到最大尺寸小于 10 μ 或最好是小于 5 μ 。为此目的可以使用高剪切混合器和接着用高压均化器。

药物制剂

大体上这些制剂含有如下组分：

1. 确保单一剂量浓度为 $3 \mu\text{g}$ - 0.5mg 的 $17-\beta$ -雌二醇和/或 0.1 - 10mg 黄体酮的性激素。

2. 人造油或天然油或其混合物，浓度为总组合物重量的 5 - 50% 。该油或油混合物的特征在于雌二醇的溶解度必须至少为 0.5% （重量）和黄体酮必须至少为 2% 。

3. 由鸡蛋或大豆或其混合物所得卵磷脂，浓度为 0.5 - 10% （重量）。

卵磷脂可预溶于打算使用的油性液体中，该油性液体的主要组分是中等链长的甘油三酸酯，例如辛酸/癸酸甘油三酸酯及其混合物。

4. 任选地附加非离子乳化剂如 Tween 80, Pluronic F68, Brij 96, Cremophor EL 或 Solution Hs 15, 以改进乳化体系的物理稳定性。该非离子表面活性剂的浓度限制于适宜鼻给药的浓度，最好是约 2% （重量）。

5. 可任选地加适应鼻粘膜生理要求的辅助组分。这样的添加剂是防腐剂如氯化苄烷铵或乙酸洗必太/葡糖酸盐，其它试剂如甘油，山梨糖醇，甘露糖醇，木糖醇或氯化钠以形成等渗溶液，配位剂如乙二胺四乙酸钠和/或润湿剂如甲基羟丙基纤维素或 Carbomer。

实例 1

鼻制剂。以下重量为克。单位剂量是 0.5ml 含 6.00mg 。

黄体酮	1.2
Miglyol [®] 812N	47.3
卵磷脂（大豆）	1.95
NaOH(0.01m)	18.0
Na-EDTA	0.1
甘油	1.1
水	至 100ml

实例 2

鼻制剂。以下重量为克。单位剂量是 0.5ml 含 0.34mg 雌二醇。

雌二醇	0.068
Miglyol [®] 812N	47.3
卵磷脂 (大豆)	1.95
NaOH(0.01m)	18.0
Na-EDTA	0.1
甘油	1.1
水	至 100ml

实例 3

鼻制剂。以下重量为克。单位剂量是 0.5ml 含 0.34mg 雌二醇和 6.00mg 黄体酮。

雌二醇	0.068
黄体酮	1.2
Miglyol [®] 812N	47.3
卵磷脂 (大豆)	1.98
NaOH(0.01m)	18.0
Na-EDTA	0.1
甘油	1.1
水	至 100ml

实例 4

鼻制剂。以下重量为克。单位剂量是 0.34ml 含 0.2312mg 雌二醇和 4.08mg 黄体酮。

雌二醇	0.068
黄体酮	1.2
Miglyol [®] 812N	47.3
卵磷脂 (大豆)	1.95
NaOH(0.01m)	18.0
Na-EDTA	0.1
甘油	1.1
水	至 100ml

实例 5

鼻制剂。以下重量为克。单位剂量是 0.62ml 含 0.34mg 雌二醇和 6.00mg 黄体酮。

雌二醇	0.055
黄体酮	0.967
Miglyol [®] 812N	34.1
卵磷脂 (鸡蛋)	1.36
甘油	1.6
水	至 100ml

实例 6

鼻制剂。以下重量为克。单位剂量是 0.5ml 含 0.34mg 雌二醇和 6.00mg 黄体酮。

雌二醇	0.068
黄体酮	1.2
Miglyol [®] 812N	47.3
卵磷脂 (大豆)	1.95
NaOH	18.0
Na-EDTA	1.1
甘油	1.1
Tween [®] 80	1.1
水	至 100ml

试验结果

本发明的制剂相对于已知制剂的优越性由在体内的一系列试验证实。

将每种制剂装入两个加热消毒的玻璃瓶中。装有接头的聚合物泵体系用于喷雾操作。

剂量喷雾瓶装填后，用 HPLC 分析法测定每喷一下的药量。由重复喷 10 次来试验性地测定剂量精确度并分析每喷一次的药物量。

雌二醇/黄体酮的鼻吸收的动物模型叙述如下：

试验所用动物是杂种成羊。将这些动物置于稳定的兽医管理状态下。

用药前，从剂量瓶向每只动物喷五下。紧接着，向每只动物的每个鼻孔喷一下。

从颈静脉交替采血样。参考血样在用药前从每只动物采血。在用

药后的 5, 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180 和 300 分钟采血样。

使血样在室温下凝结 40 分钟然后离心并保持在冰箱中直至血清被收集。血清保持于-70 °C。

每种制剂施用于四只动物。

分析方法: 应用酶免疫检验法测定血清样品中激素的浓度。雌二醇的测定范围是 0-1500 p mol/l 相应于 0-4086 pg/ml 和黄体酮是 0-160 nmol/l 相应于 0-50.3ng/ml。

数据的统计学处理: 按照关于最后数据点(时间 0-300 分钟)的不规则四边形规则, 计算曲线(AUC)下的面积。在平均停留时间(MRT)的计算中, 应用时间平均值(0-244 分钟)。钟计算平均值并计算每次的标准误差。

在第一系列动物模型试验中发现, 按照本发明配制的性激素的吸收动力学特性几乎与基于纯亲水体系的制剂一致。所说本发明的配制法是将天然性激素溶解于分散体系“水包油”的不相干相中。此外, 按照本发明配制的激素鼻给药后的浓度/时间血曲线是类似于溶解形式中的天然性激素静脉内经药后的同样曲线。

按照文献, 采用性激素油溶液的肌肉给药, 药物释放获得延长。因此, 可以预料含有亲脂药(这里指性激素)的“水包油”型乳液体系的应用, 如果药物被完全吸收的话, 将导致平缓而延长的吸收动力学曲线。就本领域文献记载, 液体制剂在鼻腔中的停留时间由于粘膜组织的纤毛运动仅限于几分钟而论, 与此相反的以上试验结果是料想不到的。