

[19]中华人民共和国专利局

[11]授权公告号

CN 1022460C



[12] 发明专利说明书

[21] 专利号 ZL 88108556

[51]Int.Cl³

A61K 31 / 44

[45]授权公告日 1993 年 10 月 20 日

[24]颁证日 93.8.1

[21]申请号 88108556.1

[22]申请日 88.12.9

[30]优先权

[32]87.12.10 [33]JP [31]312594 / 87

[73]专利权人 杏林制药株式会社

地 址 日本东京都

[72]发明人 上条信二 今井淳

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德

A61K 9 / 72

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 吸入剂的制备方法

[57]摘要

一种含有 3-异丁酰-2-异丙基吡唑并[1,5-a]吡啶作为活性成分的吸入剂能有效地用于支气管哮喘和脑血管疾病,并可以采取如胶囊、液体制剂和喷雾剂的给药形式。这些吸入剂给药形式可以提供迅速作用,并能基本上免除副作用,还能方便地吸入使用。

权 利 要 求 书

1. 一种制备胶囊形式吸入剂的方法, 包括在胶囊中装入粉碎的或微胶囊化的3-异丁酰基吡唑并[1,5-a] 吡啶和载体的混合物, 其中所述胶囊可通过旋转吸入器给药。

吸入剂 制剂 说明书

本发明涉及含有3-异丁酰-2-异丙基吡唑并[1,5-a]吡啶(按其国际非专利名称,下文称为ibudilast)的药物配方,它是用于支气管哮喘和脑血管病症的一个改进药物。

业已知道,Ibudilast是Irikura等研制成功的化合物((Japanese Patent Publication Sho 52-29318,相应的美国专利3,850,941,英国专利1,378,375等)并通过临床试验证实可用于预防和治疗支气管哮喘,并且还报道了它作为脑血管病症的改进药物的进一步用途。当ibudilast按剂量为人类口服给药时,它不能达到控制持续释放,由于从消化道迅速吸收而导致血清中浓度急剧升高,结果产生如恶心和呕吐等副作用。因而,在有关口服药物的范围内,提议该化合物采用持续释放的胶囊、片剂等(Japanese laid-Open Patent Application Sho 60-193913,相应的EP-A-0 156243)。由于发现了防止血清中浓度急剧升高的基质,已成功地将该化合物制备成用于直肠给药的剂型(Japanese laid-Open Patent Application Sho 60-193913)。

然而,在一些支气管病发作的情况下,需要立即给药并且起作用,这就要求一种药物形式来代替持续释放的形式,从而研制成功ibudilast的一种新剂型,该剂型能确保立即作用并且没有副作用。

本发明人针对容易使用和极优立即作用的药物剂型进行了广泛的研究,发现当支气管吸入ibudilast时,对支气管哮喘患者有很高效果,并终于研制成功含ibudilast作为活性成分的吸入剂。

按本发明的含ibudilast作为活性成分的吸入剂,可以制备成以

ibudilast 粉末和赋形剂混合物充填的胶囊形式，所述胶囊可以应用旋转式吸入器(spinhaler)给药，使活性成分吸入肺中。

此外，ibudilast 的水溶液或利用加溶剂而得到的ibudilast 液体制剂可以借助于吸入器而作为吸入剂使用，该溶液或液体也可以将其与推进剂一起装入喷雾容器内作为喷雾吸入剂使用。

Ibudilast 有微苦味，但可以通过用聚合物材料进行微囊化加以掩盖。

有关微囊化的方法可以使用明胶—阿拉伯胶的凝聚法、溶液法、界面聚合法、汽相等。ibudilast 制成微囊后的优选直径范围为约5-10 μm 。

关于凝聚法，可以举例说明由ibudilast 与明胶微囊化的方法，该法是将ibudilast 粉末悬浮于明胶溶液中，向悬浮液中加入硫酸钠而发生凝聚，分离产生的凝聚物，干燥后制得微囊化ibudilast。此外，也可以采用另一种微囊化方法，该法的微囊是通过阿拉伯胶加至明胶中制得。

关于溶液法，一个例子是将ibudilast 粉末悬浮于藻酸钠溶液，向产生的悬浮液里加入氯化钙发生固化，再分离出产生的固体物，干燥后得到微囊化ibudilast。

关于汽相法，一个例子是将ibudilast 粉末分散于阿拉伯胶、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯醇或其它类似物质的溶液中，将产生的分散液通过具有喷嘴或转盘的喷雾干燥器进行干燥，形成微囊化ibudilast。另外，也可以将分散于聚合物的ibudilast 分散液加热至约60℃使ibudilast 溶解，产生的乳剂可以经喷雾干燥而制成。

为制备微囊化ibudilast 吸入剂，可以举例说明一种方法，该法是将微囊化ibudilast 装入明胶硬胶囊，再将该胶囊装在旋转式吸入器内

供吸入之用。另外，也可以制备由ibudilast 溶液构成的吸入剂。

由于ibudilast 在水中的溶解度是0.015%，因而当需要高浓度的ibudilast 时最好使用加溶剂。在涉及的加溶剂范围内，可以使用聚氧乙烯氢化蓖麻油(HCO-60)、聚氧乙烯单油酸脱水山梨醇酯(吐温80)、氯化苄乙氧铵(Triton-X-100), Lauromocrogol、十二烷基硫酸钠、醇等。

将0.05-0.5%(当量)的ibudilast 溶于含0.2-5%加溶剂的水溶液中，可以制备成ibudilast 水溶液。

这种吸入剂可以吸入使用，在需要时，可以将该加溶的ibudilast 溶液装入喷雾容器或其它类似用具中使用。

采用气雾剂给药剂型的吸入剂可以将溶液与推进剂一起装入喷雾容器内而制成，在需要时即可吸入使用。

以喷雾剂给药形式的吸入剂可以通过将该溶液与无色、无味、化学稳定并且无刺激性的气体一起混合制备而成，这类气体如液化石油气体如：丙烷、正丁烷等，或氟烯烃(fluorene)如液化碳氟化合物(fulon)。至于压缩气体、氮气、二氧化碳气和液化氮气也可以使用。

作为喷雾容器，必须使用具有能致动溶液喷雾的装置和有效的喷雾功能的容器。

按本发明这样制得的具极好吸收特性的ibudilast 吸入剂可以方便地用于支气管气喘患者，并能够迅速而简易地对所需部位给予限定量的药物。此外，该吸入剂给药不产生对身体刺激，也没有痛苦，并且所述喷雾剂在局部使用时并不需要如在使用油膏时需要洗除药物，因而在使用时是极方便的。

下列实施例说明本发明的优选实施例，但并非用以限制本发明。

实施例1

10g 粉末状ibudilast (平均颗粒直径:6 μ m)和40g 蔗糖粉末混合，将该混合物装入明胶硬胶囊，制成相当每粒胶囊含10mgibudilast 的吸

入剂。该胶囊可以放进旋转式吸入器使用。

实施例 2:

3g 明胶溶于 100ml 纯化水，将 10g ibudilast 粉末悬浮于该溶液，将 pH 值调节至 4.5。另外制备含 3%阿拉伯胶的溶液 100ml 加至上述悬浮液中，使之发生凝聚，分离凝聚物、过滤并在约 40℃干燥得到微囊化 ibudilast。该微囊化 ibudilast 可以装填入明胶硬胶囊的形式使用，例如：相当于每粒所述胶囊含 10mgibudilast。

25g 明胶和 25g 阿拉伯胶溶于 500ml 纯化水，向其中加入 100g ibudilast 粉末。然后将混合物搅拌加热至 60℃，通过搅拌乳化，再将乳液搅拌冷却至室温，将此液体通过装备有喷嘴的喷雾干燥设备进行干燥，得到微囊化 ibudilast 粉末。该粉末可以相当于含 10mg ibudilast 的装填胶囊形式使用。

实施例 4

0.5g ibudilast、10g 乙醇和 10g 水一起混合并溶解，将该溶液与 79.5g 二氯二氟甲烷装入喷雾压力容器内，这样就制成一种吸入剂。当该流体从所述容器喷雾而出并被吸入后有极好的吸收作用。

实施例 5

0.2g ibudilast、2g HCO-60 和 378g 水一起混合制成溶液，再向溶液中加入 60g 二氯二氟甲烷，按常规方法在压力下将该液体装入喷雾加压容器，制成吸入剂。

实施例 6

0.1g ibudilast 溶于 700ml 纯化水，装入安瓿或玻璃制的药瓶，得到 0.14mg / ml 的吸入剂。在需要时可以将限定量的该溶液装入吸入容器供吸入使用。

如上所述，按本发明的含 ibudilast 作为药物活性成分的吸入剂可以提供迅速作用并有效地增加它的医学用途。