



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1744917 B

(45) 授权公告日 2010.05.05

- (21) 申请号 200480003325. X *A61K 45/00* (2006.01)
- (22) 申请日 2004.02.25 *A61K 31/731* (2006.01)
- (30) 优先权数据 *A61P 11/00* (2006.01)
049019/2003 2003.02.26 JP *A61P 11/06* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
- (85) PCT申请进入国家阶段日 (56) 对比文件
2005.08.01 WO 02066008 A1, 2002.08.29, 全文.
(86) PCT申请的申请数据 WO 02066078 A2, 2002.08.29, 全文.
PCT/JP2004/002193 2004.02.25 WO 02085385 A2, 2002.10.31, 全文.
- (87) PCT申请的公布数据 审查员 刘梅
W02004/075920 JA 2004.09.10
- (73) 专利权人 大塚制药株式会社
地址 日本东京都
- (72) 发明人 山本昌 山田圭吾
- (74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256
代理人 杨宏军
- (51) Int. Cl.
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 2 页

(54) 发明名称

经肺给药用缓释性制剂学组合物

(57) 摘要

本发明提供一种经肺给药用缓释性制剂学组合物,是含有药理活性物质的缓释性制剂学组合物,将该制剂学组合物经肺给药时,能够控制该药理活性物质的吸收性,可长时间发挥药理活性物质的药效。即,本发明提供一种含有可经肺给药的药理活性物质和角叉菜胶的经肺给药用缓释性制剂学组合物、其制备方法及其用途。

1. 一种经肺给药用缓释性制剂学组合物,含有可经肺给药的药理活性物质及角叉菜胶。
2. 如权利要求 1 所述的制剂学组合物,其中,角叉菜胶为从 κ -角叉菜胶、 ι -角叉菜胶及 λ -角叉菜胶中选择的至少 1 种。
3. 如权利要求 1 所述的制剂学组合物,其中,所述药理活性物质为从抗胆碱药、 β 2 激动剂、甾体、平喘药、抗过敏药、抗炎药、抗菌药、抗真菌药、抗流感病毒药、肽类药、抗肿瘤药及维生素剂中选择的至少一种。
4. 如权利要求 1 所述的制剂学组合物,其中,角叉菜胶相对于药理活性物质的含量为 $0.001 \sim 10^7$ 重量%。
5. 如权利要求 1 所述的制剂学组合物,其中,相对于从 β 2 激动剂、平喘药及甾体中选择的 1 种药理活性物质,以 ι -角叉菜胶为主成分的角叉菜胶含量为 $0.01 \sim 10^5$ 重量%。
6. 如权利要求 1 所述的制剂学组合物,其中,该组合物是平均粒径为 $0.1 \sim 20 \mu\text{m}$ 的粉末。
7. 一种制备粉末状经肺给药用缓释性制剂学组合物的方法,其特征为,将含有可经肺给药的药理活性物质和角叉菜胶的水性溶液或水性分散液在干燥后进行粉碎、或进行喷雾干燥。
8. 一种吸入剂,含有如权利要求 1 ~ 6 任一项所述的制剂学组合物。
9. 一种气雾剂,含有如权利要求 1 ~ 6 任一项所述的制剂学组合物、喷射剂及气溶胶容器。
10. 如权利要求 9 所述的气雾剂,其中,相对于药理活性物质,含有 $0.01 \sim 10^4$ 重量%的角叉菜胶、及 $10^2 \sim 10^7$ 重量%的喷射剂。
11. 如权利要求 9 所述的气雾剂,其中,该气雾剂还含有从溶剂及分散剂中选择的至少 1 种物质。
12. 如权利要求 11 所述的气雾剂,其中,相对于药理活性物质,含有 $0 \sim 10^6$ 重量%的溶剂及 $0 \sim 10^3$ 重量%的分散剂。
13. 角叉菜胶在制备药理活性物质的经肺给药用缓释性制剂学组合物中的用途。

经肺给药用缓释性制剂学组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种可经肺给药的缓释性制剂学组合物、其制备方法及其用途。

背景技术

[0002] 已经知道通常药物的经肺吸收比消化道吸收快,并且分子量越小、油水分配系数越高,则吸收越快。近年来,有报告指出水溶性药物或高分子药物也有比较好的吸收。因此,药物的经肺给药法作为胰岛素或降钙素等生理活性肽等期待发挥全身作用的药物的新型给药途径而备受关注。

[0003] 但是,某些药物即使是微量也具有较高的活性,如果经肺吸收速度过快,则药物在血浆中的浓度迅速增高,可能出现副作用。另外,虽然经肺给药有吸收良好和具有速效性的效果,但是,也存在难以长时间维持药物的治疗效果,因某些药物需多次给药而增加患者负担的问题。

[0004] 作为维持吸入剂药效的方法,例如有美国专利 5192528 号公报中记载的用作液体吸入剂的脂质体制剂。但是,脂质体通常不稳定,难以在室温下长期稳定保存。

[0005] 因此,亟待开发出一种能够控制药理活性物质在肺内的吸收速度、可维持药效、且稳定的可经肺给药的缓释性制剂学组合物。

[0006] 特开平 4-36233 号公报中公开了一种缓释制剂,该缓释制剂如下制备:将含有生理活性物质的水溶性高分子物质的水溶液制成微球,将该微球用具有疏水性及生物体内分解吸收性的高分子物质制成胶囊,得到该缓释制剂,作为该水溶性高分子物质,公开了藻酸钠、明胶、角叉菜胶等。但是,并未暗示该缓释制剂可经肺给药。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种经肺给药用缓释性制剂学组合物,是含有药理活性物质的缓释性制剂学组合物,将该制剂学组合物经肺给药时,能够控制该药理活性物质在肺内的吸收性,长时间发挥药理活性物质的药效。

[0008] 本发明人等为了解决上述“背景技术”部分提出的问题而进行了深入研究,结果发现在可经肺给药的药理活性物质中配合角叉菜胶可解决上述问题,经进一步研究,完成了本发明。

[0009] 即,本发明提供以下技术。

[0010] 1、一种经肺给药用缓释性制剂学组合物,含有可经肺给药的药理活性物质及角叉菜胶。

[0011] 2、上述 1 所述的制剂学组合物,其中,角叉菜胶为从 κ -角叉菜胶(κ -carrageenan)、 ι -角叉菜胶(ι -carrageenan)及 λ -角叉菜胶(λ -carrageenan)中选择的至少 1 种。

[0012] 3、上述 1 所述的制剂学组合物,其中,上述药理活性物质为从抗胆碱药、 β_2 激动剂、甾体、平喘药、抗过敏药、抗炎药、抗菌药、抗真菌药、抗流感病毒药、肽类药、抗肿瘤药、

及维生素剂中选择的至少一种。

[0013] 4、上述 1 所述的制剂学组合物,其中,角叉菜胶相对于药理活性物质的含量为 0.001 ~ 10⁷ 重量%左右。

[0014] 5、上述 1 所述的制剂学组合物,其中,相对于从 β 2 激动剂、平喘药及甾体中选择的 1 种药理活性物质,以 ι -角叉菜胶为主成分的角叉菜胶含量为 0.01 ~ 10⁵ 重量%左右。

[0015] 6、上述 1 所述的制剂学组合物,其中,该组合物是平均粒径为 0.1 ~ 20 μ m 左右的粉末。

[0016] 7、一种制备粉末状经肺给药用缓释性制剂学组合物的方法,其特征为,将含有可经肺给药的药理活性物质和角叉菜胶的水性溶液或水性分散液在干燥后粉碎、或进行喷雾干燥。

[0017] 8、一种吸入剂,含有上述 1 ~ 6 任一项记载的制剂学组合物。

[0018] 9、一种气雾剂,含有上述 1 ~ 6 任一项记载的制剂学组合物、喷射剂(propellant)及气溶胶容器(aerosol container)。

[0019] 10、上述 9 所述的气雾剂,其中,相对于药理活性物质,含有 0.01 ~ 10⁴ 重量%左右的角叉菜胶、及 10² ~ 10⁷ 重量%左右的喷射剂。

[0020] 11、上述 9 所述的气雾剂,其中,该气雾剂还含有从溶剂及分散剂中选择的至少 1 种物质。

[0021] 12、上述 11 所述的气雾剂,其中,相对于药理活性物质,含有 0 ~ 10⁶ 重量%左右的溶剂及 0 ~ 10³ 重量%左右的分散剂。

[0022] 13、一种将可经肺给药的药理活性物质对患者给药的方法,是将有效量的该药理活性物质与角叉菜胶一同对患者经肺给药的方法。

[0023] 14、一种使药理活性物质在肺内缓慢释放的方法,是将有效量的含有可经肺给药的药理活性物质与角叉菜胶的制剂学组合物经肺给药的方法。

[0024] 15、角叉菜胶在制备药理活性物质的经肺给药用缓释性制剂学组合物中的用途。

[0025] 16、角叉菜胶在通过将有效量的含有药理活性物质的制剂学组合物经肺给药来使该药理活性物质在肺内缓慢释放中的用途。

[0026] 下面详细说明本发明的经肺给药用缓释性制剂学组合物(以下也称为“制剂学组合物”)。

[0027] 本发明的制剂学组合物含有可经肺给药的药理活性物质(以下也称为“药理活性物质”)和角叉菜胶,该组合物的特征在于,作为控制经肺给药中可经肺给药的药理活性物质的吸收性的方法,使用了角叉菜胶。

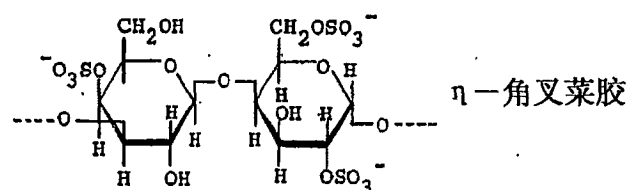
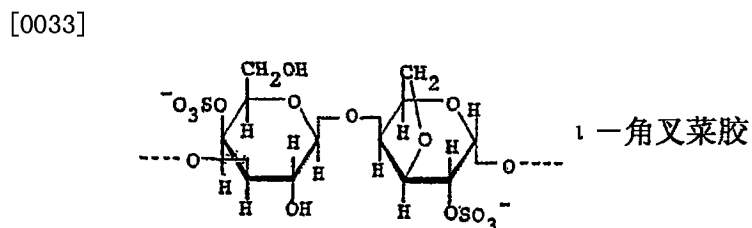
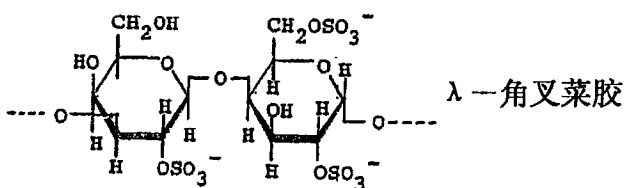
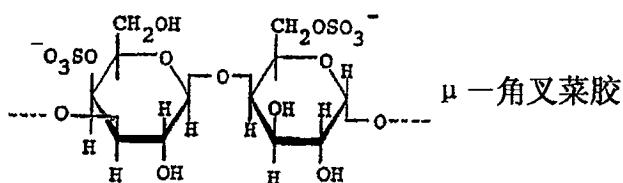
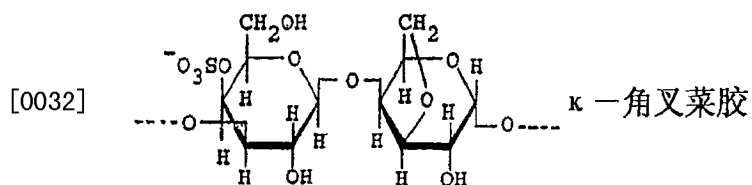
[0028] 本发明中使用的可经肺给药的药理活性物质并不特别限定为通过对哺乳动物等进行经肺给药而发挥药效的药理活性物质,可以广泛使用作用于气管、支气管、肺等局部、及全身的公知物质。作为上述药理活性物质,可以举出中枢神经系统用药、末梢神经系统用药、循环器官用药、消化器官用药、抗生素、化疗药等。

[0029] 具体而言,例如可以举出抗胆碱药(例如,异丙托溴铵、氟托溴铵、溴乙东莨菪碱、噻托溴铵(thiotropium bromide)), β 2 激动剂(例如,丙卡特罗、酚丙喘宁、沙丁胺醇、福莫特罗、沙美特罗),甾体(例如,倍氯米松、氟替卡松、布地奈德),平喘药(例如,茶碱、氨茶碱、奥扎格雷等),抗过敏药(例如,酮替芬、特非那定、氮卓司定、依匹那丁等),抗炎药

(例如, 双氯芬酸钠、布洛芬、吲哚美辛等), 抗菌药 (例如, 头孢克肟、头孢地尼、氧氟沙星、托氟沙星等), 抗真菌药 (例如, 氟康唑、伊曲康唑等), 抗流感病毒药 (例如, 扎纳米韦、奥赛他米韦、金刚烷胺等), 肽类药 (例如, 胰岛素、降钙素等), 抗肿瘤药 (例如, 氟尿嘧啶、吉非替尼 (gefitinib) 等), 维生素剂 (例如, 骨化三醇、甲钴胺等) 等, 或上述物质的衍生物。可以单独使用从上述药理活性物质中选出的 1 种物质, 也可以使用 2 种或 2 种以上物质的混合物。上述药理活性物质的衍生物中包括该药理活性物质的盐 (盐酸盐等) 及前药。

[0030] 本发明中使用的角叉菜胶是将红藻类杉藻科杉藻属 (*Gigartinaceae Gigartina*)、角叉菜属 (*Chondrus*) 及红翎菜科麒麟菜属 (*Solieriaceae Eucheuma*) 的植物用水提取得到的分子量为 100,000 ~ 500,000 的高分子, 是以半乳糖及 3,6-脱水半乳糖为主成分的多糖类物质。上述角叉菜胶如下所示在单元结构中具有硫酸半酯基, 根据硫酸半酯基的含量分为 kappa(κ)-角叉菜胶、iota(ι)-角叉菜胶、lambda(λ)-角叉菜胶、mu(μ)-角叉菜胶、及 eta(η)-角叉菜胶 5 种。

[0031] 本发明中, 上述 5 种角叉菜胶可分别单独使用, 也可以混合使用。混合比例可根据其使用目的进行适当选择。上述 5 种角叉菜胶中, 优选 κ -角叉菜胶、 ι -角叉菜胶及 λ -角叉菜胶, 更优选以 ι -角叉菜胶为主成分的物质, 特别优选使用 ι -角叉菜胶。



[0034] 本发明的制剂学组合物含有上述药理活性物质和角叉菜胶。将本发明的制剂学组合物经肺给药时,药理活性物质在角叉菜胶的作用下滞留在肺内而持续地缓慢释放。因此,控制了药理活性物质的经肺吸收速度,持续且稳定地保持血浆中药理活性物质的浓度。另外,本发明的制剂学组合物也具有有良好的保存稳定性。

[0035] 本发明的制剂学组合物中除了药理活性物质和角叉菜胶外,也可以根据需要添加下述添加剂。该添加剂只要是能够用于医药制剂的添加剂即可,没有特别限定,例如可以使用白糖、乳糖、葡萄糖、果糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、阿拉伯糖、木糖醇、右旋糖等固体赋形剂;丙二醇等惰性液体之类液体赋形剂;甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇、白糖等粘合剂;硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石粉、十二烷基硫酸钠等润滑剂;苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、羟苯甲酸甲酯、羟苯甲酸丙酯等防腐剂;柠檬酸、柠檬酸钠等稳定化剂;甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、卵磷脂、失水山梨醇三油酸酯、油醇、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯等助悬浮剂或表面活性剂等分散剂;水、乙醇、1-丙醇、2-丙醇等溶剂;氯化钠等等渗剂;硫酸、盐酸等 pH 调节剂等。

[0036] 上述添加剂的种类、配合量等可根据其目的进行适当选择使用。

[0037] 本发明的制剂学组合物的组成及配合比例只要根据目标疾病、目标患者的年龄或性别、病情等进行适当选择即可。

[0038] 例如,在本发明的制剂学组合物中,角叉菜胶相对于药理活性物质只要为 0.001 ~ 10⁷ 重量%左右(优选为 0.01 ~ 10⁶ 重量%左右、更优选为 0.1 ~ 10⁵ 重量%左右、特别优选为 1 ~ 10⁴ 重量%左右)即可。另外,本发明的制剂学组合物中,添加剂相对于药理活性物质只要为 0 ~ 10⁷ 重量%左右(优选为 0.5 ~ 10⁶ 重量%左右、更优选为 1 ~ 10⁴ 重量%左右、特别优选为 10 ~ 10³ 重量%左右)即可。

[0039] 另外,作为本发明的制剂学组合物的优选实施方案之一,可以举出相对于药理活性物质(特别是 β2 激动剂、平喘药、甾体等)含有 0.01 ~ 10⁵ 重量%左右(优选为 0.1 ~ 10⁴ 重量%左右)的角叉菜胶(特别是以 ι-角叉菜胶为主成分的角叉菜胶)、0 ~ 10⁷ 重量%左右(优选为 10 ~ 10⁶ 重量%左右)的添加剂(特别是水、乙醇等)的组成。

[0040] 作为本发明的制剂学组合物的更优选实施方案之一,可以举出相对于药理活性物质(特别是茶碱、丙卡特罗等)含有 0.1 ~ 10⁴ 重量%左右(优选 1 ~ 10³ 重量%左右)的 ι-角叉菜胶、含有 1 ~ 10⁶ 重量%左右(优选 10 ~ 10⁵ 重量%左右)的添加剂(特别是水、乙醇等)的组成。

[0041] 作为本发明的制剂学组合物的优选实施方案之一,可以举出相对于药理活性物质(特别是 β2 激动剂、平喘药、甾体等)含有 0.1 ~ 10⁴ 重量%左右(优选为 1 ~ 10³ 重量%左右)的角叉菜胶(特别是以 ι-角叉菜胶为主成分的角叉菜胶)的组成。

[0042] 作为本发明的制剂学组合物的更优选实施方案之一,可以举出相对于药理活性物质(特别是茶碱、丙卡特罗等)含有 0.1 ~ 10³ 重量%左右(优选为 1 ~ 10² 重量%左右)的 ι-角叉菜胶的组成。

[0043] 将本发明的制剂学组合物用作经肺给药制剂时,通常作为吸入剂进行使用。本发明的组合物可以制成公知的吸入剂形态(例如粉末吸入剂、吸入用悬浮剂、吸入用溶液、胶囊状吸入剂等)进行使用。上述形态的吸入剂可以通过在使用时将本发明的制剂学组合物填充到适当的吸入器(例如用量计量型吸入器、干燥粉体吸入器、喷雾器、雾化器等)内而

进行制备。上述形态中,优选使用粉末吸入剂。

[0044] 本发明的制剂学组合物以粉末形态进行使用时,对该粉末的平均粒径没有特别限定,从粒子在肺内的滞留性方面考虑,平均粒径优选为 0.1 ~ 20 μm 左右,特别优选为 1 ~ 5 μm 左右。另外,本发明的制剂学组合物粉末的粒度分布没有特别限定,25 μm 或 25 μm 以上的粒子量优选为约 5% 或 5% 以下、特别优选为约 1% 或 1% 以下。

[0045] 本发明的制剂学组合物粉末可以采用例如干燥粉碎法、喷雾干燥法等进行制备。

[0046] 按照干燥粉碎法,粉末状的制剂学组合物例如可以如下制备:将含有药理活性物质及角叉菜胶的水性溶液(或水性分散液)的原材料干燥,然后将得到的干燥物制成微粒,得到粉末状的制剂学组合物。具体而言,将角叉菜胶溶解(或分散)在水性介质中,在其中添加药理活性物质,使用均化器等进行搅拌,使其溶解(或分散),得到水性溶液(或水性分散液)。上述水性介质可以单独使用水,或者也可以使用水和低级醇的混合物。此处,作为低级醇,例如可以举出甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇等能够与水混和的醇。优选乙醇。得到的水性溶液(或水性分散液)经送风干燥、冷冻干燥等干燥后,使用喷射式粉碎装置、球磨装置等将其粉碎或微粒化,得到具有上述平均粒径的粉碎物。而且,在上述任一工序中,也可以根据需要添加上述添加剂。

[0047] 另外,根据喷雾干燥法,制剂学组合物粉末例如可以如下进行制备:将含有药理活性物质及角叉菜胶的水性溶液(或水性分散液)的原材料喷雾干燥,然后进行微粒化而得到制剂学组合物粉末。水性溶液(或水性分散液)只要基于上述干燥粉碎法进行制造即可。喷雾干燥可以采用公知的方法进行,由此得到具有上述平均粒径的球形粒子状制剂学组合物粉末。

[0048] 吸入用悬浮剂、吸入用溶液、胶囊状吸入剂等也可以使用由干燥粉碎法、喷雾干燥法等得到的制剂学组合物粉末,或使用可经肺给药的药理活性物质及角叉菜胶,采用公知的制备方法进行制备。

[0049] 由本发明的制剂学组合物构成的吸入剂优选以气雾剂(aerosol)形态使用。气雾剂例如可通过在气溶胶容器内填充本发明的制剂学组合物及喷射剂而构成。而且,可以根据需要添加分散剂、溶剂等。另外,该气雾剂可以为二相体系、三相体系、隔膜体系(双层容器)中的任一种。另外,该气雾剂可以为粉末、悬浮液、溶液等任一种形态。

[0050] 作为喷射剂可以使用液化气体喷射剂、压缩气体等。作为液化气体喷射剂,例如可以使用氟化烃(例、HCFC-22、HCFC-123、HFC-134a、HFC-227 等氟氯烃替代物等)、液化石油、二甲醚等。作为压缩气体,例如可以使用可溶性气体(例如二氧化碳、一氧化二氮等)、不溶性气体(例如氮气等)等。

[0051] 分散剂及溶剂只要适当选择上述添加剂中列举的物质进行使用即可。

[0052] 气雾剂的制造可以使用包括下述 2 个工序的公知方法,所述工序为内容物的制备工序、及将内容物和喷射剂填充到气溶胶容器中的填充工序。

[0053] 作为本发明的气雾剂的优选实施方案之一,可以举出以下方案。

[0054] 作为药理活性物质,可以举出丙卡特罗、茶碱、甾体或上述物质的盐(盐酸盐、硫酸盐等),特别优选茶碱或丙卡特罗(或其盐酸盐)。作为角叉菜胶,优选以 L-角叉菜胶为主成分的物质。作为喷射剂,特别优选 HFC-134a、HFC-227 等作为氟氯烃替代物的氟化烃。作为溶剂,可以举出水、乙醇、2-丙醇等,特别优选水及乙醇。特别是水和乙醇的重量比只要

为 0 : 1 ~ 10 : 1 左右即可。

[0055] 本发明的气雾剂中包含的各成分的配合量在下述范围内即可,所述范围为:相对于药理活性物质,角叉菜胶为 0.01 ~ 10⁴ 重量%左右(优选 0.1 ~ 10³ 重量%左右),喷射剂为 10² ~ 10⁷ 重量%左右(优选 10³ ~ 10⁶ 重量%左右),溶剂为 0 ~ 10⁶ 重量%左右(优选 10 ~ 10⁵ 重量%左右),分散剂为 0 ~ 10³ 重量%左右(优选 0.01 ~ 10² 重量%左右)。

[0056] 本发明的制剂学组合物对哺乳动物(例如人、小鼠、大鼠、猫、狗、绵羊、马、牛、猴等)的肺疾病及全身性疾病安全有效,且可长时间维持治疗效果。例如可以用作平喘剂、抗过敏剂、嗜酸性粒细胞化学趋化抑制剂、与嗜酸性粒细胞浸润有关的疾病(例如荨麻疹、特应反应性皮炎、过敏性鼻炎、过敏性肺炎等过敏性疾病,湿疹、疱疹性皮炎、干癣等皮肤病,嗜酸性粒细胞性肺炎(PIE 症候群),慢性闭塞性肺疾病(COPD)等呼吸道疾病)及各种感染菌引起的感染症的预防·治疗剂等。特别是可以有效用作平喘剂、慢性闭塞性肺疾病(COPD)预防·治疗剂、过敏性肺炎预防·治疗剂、或嗜酸性粒细胞性肺炎预防·治疗剂、流感等感染症预防·治疗剂等。

[0057] 本发明的制剂学组合物的给药量因药理活性物质的种类、目标疾病、年龄、体重、症状、给药途径、给药次数等不同而各异,但是为了发挥所使用的药理活性物质具有的药效,可以给予有效量,例如,粒径为约 0.1 ~ 20 μm 时,对成人通常按 1 日 1 ~ 4 次进行给药,换算成有效成分(药理活性物质)约为 0.001 ~ 100mg/1 次。

[0058] 本发明的制剂学组合物的形态(例如粉末、悬浮液、溶液等)也可根据药理活性物质的种类、目标疾病等进行适当选择。

[0059] 给药途径通常优选使用吸入器具由口腔等直接吸入。

[0060] 本发明的制剂学组合物可以对气管局部直接给药,因此能够迅速发挥所配合的药理活性物质的效果。而且,本发明的制剂学组合物由于添加了角叉菜胶,因此可以在肺内缓慢释放药理活性物质,能够长时间持续发挥药理活性物质的药效。因此,将本发明的制剂学组合物经肺给药时,不需要多次给药,能够减轻患者的负担。而且,可以给予必需最小量的药物,因此能够显著降低大量用药引发的副作用。由此,本发明的制剂学组合物能够增大药物的治疗效果,且降低了副作用。

附图说明

[0061] 图 1 为表示将试验例 1 中使用的给药溶液 A 对气管内及静脉内给药时血清中茶碱浓度的变化(n = 4, 平均 ± S. D.) 的曲线图。

[0062] 图 2 为表示将试验例 1 中使用的给药溶液 A ~ D 对气管内给药时血清中茶碱浓度的变化(n = 4, 平均 ± S. D.) 的曲线图。

具体实施方式

[0063] 下面列举实施例,更详细地说明本发明,但是本发明并不限于下述实施例。

[0064] 实施例 1

[0065] (1) 如下所述地混合盐酸丙卡特罗(粒径 1.8 μm) 15mg, (2) ι -角叉菜胶(产品 No. C-1138, 销售商:Sigma Aldrich Japan Co., Ltd., 生产商:SIGMA CHEMICAL CO.) 100mg, (3) HFC-134a(产品 No. D10252125, 销售及生产商:Du Pont-Mitsui Fluorochemicals Co.,

Ltd.)87.90g, (4) 乙醇 (99.5%)2.0g, 及 (5) 水 10.0g, 得到吸入用悬浮剂。

[0066] 首先, 将角叉菜胶溶解在加热至约 80℃ 的水中, 冷却至约 40℃ 后, 添加盐酸丙卡特罗, 使用均化器进行搅拌。约 -30℃ 的冷却下, 在其中添加 HFC-134a 20g, 进行搅拌, 再添加乙醇, 进行搅拌, 然后加入 HFC-134a, 使总量为约 100g, 进行搅拌。

[0067] 将 9g 得到的吸入用悬浮剂填充到气溶胶容器内, 安装 1 次喷出 50 μ l 的定量阀。

[0068] 实施例 2

[0069] 将 ι -角叉菜胶 (产品 No. C-1138, 销售商: Sigma Aldrich Japan Co., Ltd., 生产商: SIGMA CHEMICAL CO.) 1.0g 溶解在加热至约 80℃ 的水 100g 中, 冷却至约 40℃ 后, 添加茶碱 20g, 使用均化器进行搅拌, 使其溶解。将其用送风干燥机 (SPHH-200, Tabai Espec Corp.) 干燥后, 将干燥物用螺旋喷射磨 (50AS, Hosokawa Micron Corp.) 粉碎至约 2 μ m。在粉碎物中添加 10 倍重量的乳糖, 用辊式混合机进行混合, 得到粉末吸入剂。

[0070] 试验例 1

[0071] 使用茶碱作为药理活性化合物, 制备下述 4 种给药液。此处, 作为本发明的组合物制备给药溶液 B, 并且, 作为比较用组合物制备给药溶液 A、C 及 D。

[0072] 给药溶液 A: 将茶碱溶解在生理缓冲盐类溶液 (PBS(-), 产品 No. 05913, 生产销售商: 日水制药株式会社) 中, 制备 1mg/ml 的茶碱溶液。

[0073] 给药溶液 B: 将 ι -角叉菜胶 (产品 No. C-1138, 销售商: SigmaAldrich Japan Co., Ltd., 生产商: SIGMA CHEMICAL CO.) 溶解在加热至约 80℃ 的给药溶液 A 中后, 冷却至室温, 制备含 1w/v% (= 10mg/ml) ι -角叉菜胶的给药溶液 B。

[0074] 给药溶液 C: 将明胶 (产品 No. 16631-92, 生产销售商: Naclai Tesque, Inc.) 溶解在加热至约 80℃ 的给药溶液 A 中后, 冷却至室温, 制备含 5w/v% 明胶的给药溶液 C。

[0075] 给药溶液 D: 将藻酸钠 500 ~ 600cP (产品 No. 199-09961, 和光纯药工业 (株) 制) 溶解在给药溶液 A 中, 制备含 2w/v% 藻酸钠的给药溶液 D。

[0076] 实验动物使用禁食约 18 小时的 Wistar 系雄性大鼠 (体重约 220g)。给药液的气管内给药法基于 Schanker, L. S. et al. Am. J. Physiol., 222 (1972) p409 中记载的方法进行。即, 在戊巴比妥麻醉下 (约 32mg/kg), 将大鼠背位固定在动物台 (animal board) 上, 沿正中线将颈部切开, 露出气管。在甲状软骨下方的第四个和第五个气管软骨环之间插入 2.5cm 的聚乙烯管 (i. d. 1.5mm, o. d. 2.3mm) 至 0.6cm 的深度。将 100 μ l 给药溶液 A ~ D 吸入玻璃微量注射器内, 将大鼠固定在成 80° 角度的动物台上, 通过上述聚乙烯管将注射器的前端插入至气管分支部上方 1 ~ 2mm 处, 对气管内给药 1 ~ 2 秒钟。给药约 45 秒后, 使动物台成 10° 角度, 将切开部缝合。

[0077] 在实施上述手术后进行静脉内给药, 将 100 μ l 给药溶液 A 经大腿静脉进行给药。

[0078] 在气管内及静脉内给药后的第 15、30 秒、1、2、5、10、15、30 分钟、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6 小时从锁骨下静脉采血 0.2ml, 以 1800g 进行 10 分钟离心分离, 采用 HPLC 法进行测定得到的血清中的茶碱浓度。

[0079] 图 1 示出将给药溶液 A 进行气管内及静脉内给药时血清中茶碱浓度的变化 (n = 4, 平均 \pm S. D.)。

[0080] 图 2 示出将给药溶液 A ~ D 进行气管内给药时血清中茶碱浓度的变化 (n = 4, 平均 \pm S. D.)。

[0081] 表 1 示出将给药溶液 A ~ D 以 100 μ g/body 的给药量进行气管内给药时的平均药代动力学参数 ($n = 4$)。需要说明的是表 1 中的各参数表示以下含义。

[0082] AUC_{6hr} : 到给药后 6 小时为止的血清中浓度 - 时间曲线下面积 (μ g \cdot hr/ml)

[0083] AUC_{inf} : 到给药后无限小时为止的血清中浓度 - 时间曲线下面积 (μ g \cdot hr/ml)

[0084] C_{max} : 最高血中浓度 (μ g/ml)

[0085] T_{max} : 最高血中浓度到达时间 (hr)

[0086] MRT_{inf} : 到给药后无限小时为止的平均滞留时间 (hr)

[0087] MAT_{inf} : 到给药后无限小时为止的平均吸收时间 (hr)

[0088] 由图 1 可知, 茶碱的经肺吸收性与静脉内给药同样地快速且完全。

[0089] 由图 2 及表 1 可知, 将含有 1w/v% ι -角叉菜胶的给药溶液 B 进行气管内给药后血清中茶碱浓度的变化与不含有角叉菜胶的给药溶液 A (对照) 相比, 血清中浓度 - 时间曲线下面积 (AUC_{6hr} 、 AUC_{inf}) 不降低, 将最高血中浓度 (C_{max}) 控制在 40.2%, 最高血中浓度到达时间 (T_{max}) 提高 5.5 倍, 平均滞留时间 (MRT_{inf}) 提高 2.2 倍, 平均吸收时间 (MAT_{inf}) 提高 4.9 倍, 显示出缓释性吸收动态。因此, 通过添加 1w/v% ι -角叉菜胶, 能够获得下述有用的缓释性, 即, 由 AUC_{6hr} 及 AUC_{inf} 的维持所代表的疗效保持, 由 C_{max} 的抑制所代表的副作用减少, 由 MRT_{inf} 及 MAT_{inf} 的增大所代表的有效血中浓度维持时间增加。

[0090] 利用 5(6)-羧基荧光素 (CF) (分子量: 376) 确认具有缓释效果的含有 5w/v% 明胶的给药溶液 C 与给药溶液 A 相比, 抑制了 C_{max} , 但是未见到 T_{max} 、 MRT_{inf} 及 MAT_{inf} 的增加, 未确认具有缓释效果。

[0091] 含有 2w/v% 藻酸钠的给药溶液 D 具有与含有 1w/v% ι -角叉菜胶的给药溶液 B 大致相同的粘度, 但是 AUC_{6hr} 及 AUC_{inf} 降低, MRT_{inf} 及 MAT_{inf} 也降低。推测角叉菜胶产生的经肺缓释效果与粘度无关, 而是角叉菜胶所特有的性质。

[0092] 表 1

[0093]

给药溶液	Dose (μ g/body)	AUC_{6hr} (μ g \cdot hr/ml)	AUC_{inf} (μ g \cdot hr/ml)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} (hr)	MRT_{inf} (hr)	MAT_{inf} (hr)
A (对照)	100	2.89	4.02	3.96	0.0042	4.43	1.32
B (角叉菜胶)	100	3.96	8.33	1.59	0.023	9.55	6.44
C (明胶)	100	3.00	4.01	2.92	0.0042	4.29	1.18
D (藻酸钠)	100	2.11	2.44	0.96	0.033	3.00	-0.11

[0094] 利用本发明的制剂学组合物, 通过将角叉菜胶与药理活性物质一同使用, 可以良好地控制药理活性物质的经肺吸收性, 从而能够长时间地发挥药效。

[0095] 另外, 本说明书中记载的公知文献用作参考。

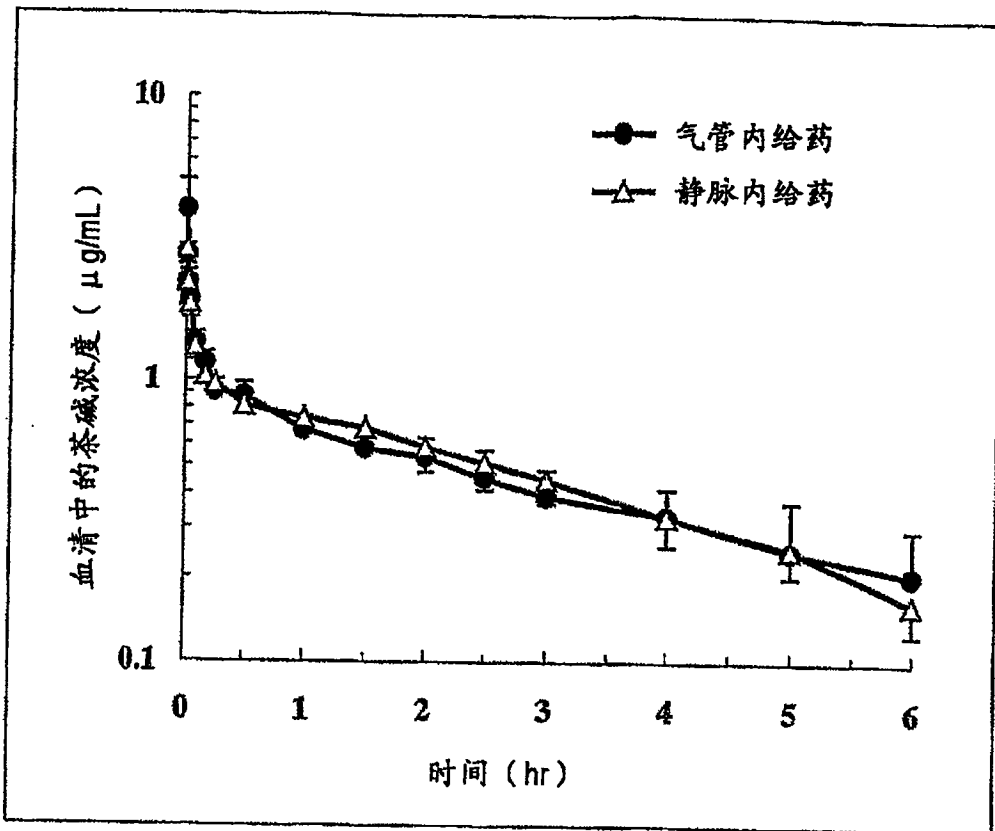


图 1

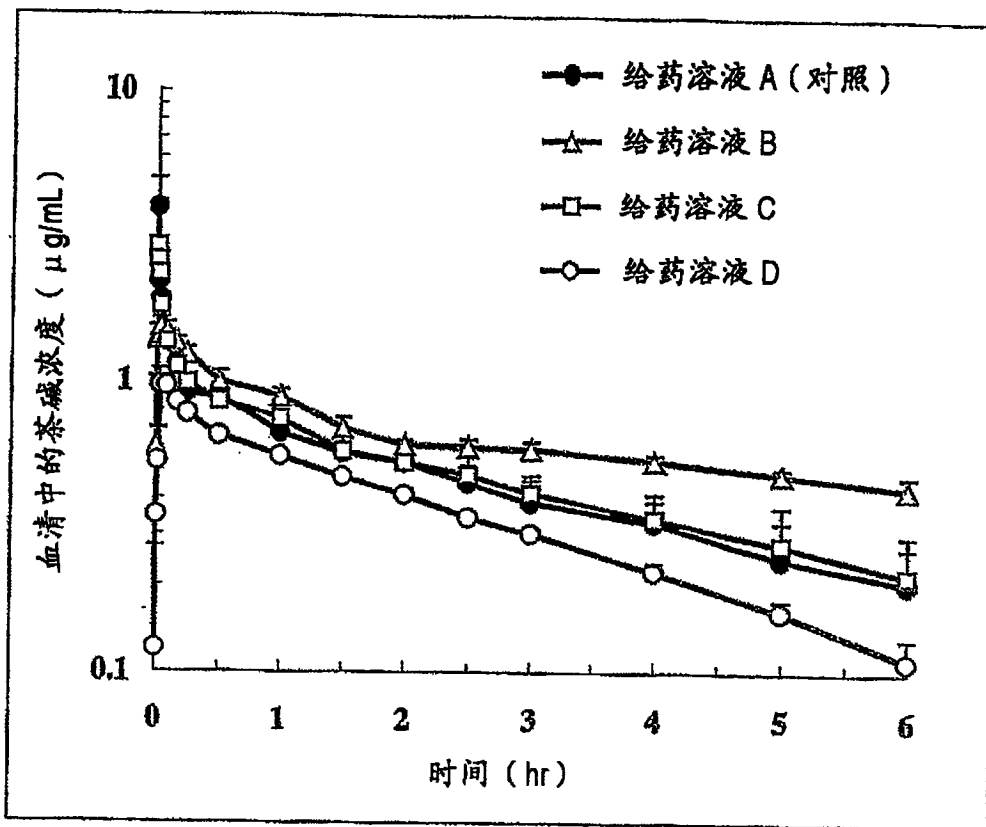


图 2