

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 97197479.9

[51] Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61L 9/04 (2006.01)

A61L 9/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 1 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1235568C

[22] 申请日 1997.7.2 [21] 申请号 97197479.9

[30] 优先权

[32] 1996. 7. 3 [33] US [31] 08/678465

[86] 国际申请 PCT/US1997/011462 1997.7.2

[87] 国际公布 WO1998/000178 英 1998.1.8

[85] 进入国家阶段日期 1999.2.26

[71] 专利权人 艾文蒂斯药品控股公司

地址 美国德拉华州

[72] 发明人 S. -I. 金

审查员 王 宏

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 卢新华 温宏艳

权利要求书 4 页 说明书 13 页 附图 2 页

[54] 发明名称

水基药物组合物

[57] 摘要

一种能够喷射至人体鼻腔的含水药物组合物，它包括：(A) 药学上有效量的固体药物颗粒，该药物因为存在于鼻腔粘膜表面而能有效地治疗身体状况；和(B) 有效量的悬浮剂，该有效量能维持所述颗粒均匀地分散在所述的组合物中并赋予组合物下列触变性质：(i) 非剪切状态时，粘度相对高，同时组合物呈凝胶形式；(ii) 当组合物受到剪切(振摇)用来喷射时，组合物粘度变得相对低，从而呈雾状形式的组合物容易流入鼻腔并停留在鼻腔粘膜表面；和(iii) 停留在粘膜表面时，组合物的粘度相对高，因此它能抵抗鼻腔中固有的粘液纤毛力，不会从粘膜表面被清除。还公开了该组合物的应用方法和该组合物的制备方法，包括在优选的形式中，应用甾体抗炎物质，例如曲安奈德，和无味形式的组合物。

1、含有一种活性物质和一种悬浮剂的组合物在制备用于在患者中治疗鼻炎的药物中的用途，其中所述活性物质通过喷射一个剂量的含有所述活性物质的固体颗粒的组合物进入到每个鼻腔内而施用于患者的鼻腔粘  
5 膜，所述剂量含有药学上有效量的所述活性物质，以及其中所述悬浮剂的用量足以维持所述颗粒均匀地分散在该组合物中并能给予该组合物触变性质，从而该药学上有效量的活性物质可停留在鼻前部区域、额窦和上颌窦的每个粘膜表面和覆盖鼻甲处于鼻甲上方的每个粘膜表面，所述量的部分在每一个所述粘膜表面至少停留 1 个小时；其中所述活性物质是选自地赛  
10 米松、强的松龙和曲安奈德的甾体抗炎物质。

2、根据权利要求 1 所述的用途，其中组合物的触变性质使得：(i) 非剪切状态时组合物的粘度使得该组合物呈类似凝胶的形式，所述颗粒悬浮于其中；(ii) 当组合物受到剪切用来喷射时，组合物的喷射粘度使得该组合物呈雾状形式，容易流入鼻腔停留在鼻腔粘膜表面；和(iii) 停留在  
15 粘膜表面时，组合物的粘度使得它能抵抗鼻腔中固有的粘液纤毛力，不会从粘膜表面被清除。

3、根据权利要求 1 所述的用途，其中的甾体抗炎物质是曲安奈德，所述剂量包括解除过敏性鼻炎症状有效量的所述曲安奈德。

4、根据权利要求 3 所述的用途，其中所述悬浮剂还赋予组合物以下  
20 触变性质：(i) 未剪切形式的固有粘度为 400-1000 厘泊，(ii) 剪切粘度为 50 - 200 厘泊。

5、根据权利要求 4 所述的用途，其中所述的组合物是无味的并含有季铵化合物和螯合剂，所述的悬浮剂是微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物。

25 6、根据权利要求 5 所述的用途，其中所述的季铵化合物是苯扎氯铵，所述的螯合剂是 EDTA。

7、根据权利要求 1 和 3-6 任一项所述的用途，其中所述的组合物通过预压泵喷射。

8、根据权利要求 1 和 3-6 任一项的用途，其中施用于所述表面的  
30 组合物包括 0.001 - 0.01 重量%的可以有效湿润活性物质颗粒的分散剂。

9、根据权利要求 1 和 3-6 任一项的用途，其中所述组合物含有曲安奈德、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物、Polysorbate 80TM、乙二

胺四乙酸二钠、苯扎氯铵、葡萄糖和纯净水。

10、根据权利要求 1 到 6 任一项的用途，其中喷射到各个鼻腔的组合物剂量含有 200 到 450 mcg 的活性物质。

11、根据权利要求 10 的用途，其中所述组合物每日一次施用于患者各个鼻腔，用量为 100 到 130 mcg 的活性物质。

12、根据权利要求 1-6 任一项的用途，其中给药 2 小时后至少 47% 的总活性物质存留在患者的前鼻腔。

13、根据权利要求 1-6 任一项的用途，其中给药 2 小时后至少 23% 的总活性物质存留在患者的下鼻甲区域。

14、根据权利要求 1-6 任一项的用途，其中给药 2 小时后至少 6% 的总活性物质存留在患者的上鼻甲区域。

15、一种能够喷射至人体鼻腔内的含水药物组合物，其中不含抛射剂，它包括：(A) 由于存在于鼻腔粘膜表面而能有效地治疗异常身体状况的药学上有效量的活性物质固体颗粒；和 (B) 悬浮剂，该悬浮剂的用量能有效地维持所述颗粒均匀地分散在所述组合物中并赋予组合物下列触变性质：(i) 非剪切状态时组合物的粘度使得该组合物呈类似凝胶的形式，所述颗粒悬浮于其中；(ii) 当组合物受到剪切用来喷射时，组合物的喷射粘度使得该组合物呈雾状形式，容易流入鼻腔停留在鼻腔粘膜表面；和 (iii) 停留在粘膜表面时，组合物的粘度使得它能抵抗鼻腔中固有的粘液纤毛力，不会从粘膜表面被清除，从而药学上有效量的活性物质停留在鼻腔粘膜表面至少一个小时；其中所述活性物质是选自地赛米松、强的松龙和曲安奈德的甾体抗炎物质。

16、根据权利要求 15 所述的组合物，其中未剪切和停留形式的组合物粘度为 400-1000 厘泊，喷射时组合物粘度为 50-200 厘泊。

17、根据权利要求 15 所述的组合物，其中活性物质是曲安奈德。

18、根据权利要求 17 的组合物，还包括至少 85 重量%的水，其中所述活性物质固体颗粒的有效量是 0.001 到 2 重量%，所述悬浮剂的有效量是 1 到 5 重量%。

19、根据权利要求 15-17 任一项所述的组合物，其中的组合物是无味的并含有季铵化合物、螯合剂和抗渗透剂。

20、根据权利要求 19 所述的组合物，其中季铵化合物是苯扎氯铵，螯合剂是 EDTA，抗渗透剂是葡萄糖，悬浮剂是微晶纤维素和羧甲基纤维

素钠的混合物。

21. 根据权利要求 15-17 任一项的组合物，具有 0.001 到 0.01 重量 % 的分散剂，它可以有效湿润活性物质的颗粒。

22. 根据权利要求 21 的组合物，其中所述分散剂是 Polysorbate  
5 80TM。

23. 根据权利要求 15-17 任一项的组合物，其中不含抛射剂，pH 为 4.5 到 7.5，所述悬浮剂含有占混合物重量 85 - 95 重量 % 的微晶纤维素和 5 - 15 重量 % 的羧甲基纤维素钠的混合物。

24. 根据权利要求 23 的组合物，还包括 0.004 - 0.02 重量 % 的具有  
10 抗微生物活性的季铵化合物和 0.01 - 0.5 重量 % 的螯合剂。

25. 含水药物组合物的制备方法，该组合物含有固体颗粒形式的活性物质、用于湿润所述颗粒的分散剂和用来维持所述颗粒均匀地分散在组合物中并赋予组合物触变性质的悬浮剂，所述方法包括：(A) 形成分散剂的水溶液，把固体颗粒与该溶液混合形成颗粒的悬浮液；(B) 把所述的悬  
15 浮剂加入到酸性水溶液中形成触变悬浮液；和 (C) 通过将其中的一种悬浮液引入到另一种悬浮液的底部将各悬浮液混合，其中所述活性物质是选自地塞米松、强的松龙或曲安奈德的甾体抗炎物质。

26. 根据权利要求 25 所述的方法，其中是把颗粒悬浮液引入到触变悬浮液的底部。

27. 根据权利要求 26 所述的方法，其中的颗粒悬浮液含有曲安奈德  
20 颗粒、亲水的非离子表面活性剂和季铵抗微生物试剂，其中的触变悬浮液含有螯合剂和抗渗透剂。

28. 根据权利要求 27 所述的方法，其中的抗微生物试剂是苯扎氯铵，螯合剂是 EDTA，抗渗透剂是葡萄糖。

29. 一种制造物品，包括：  
25

(A) 权利要求 15 的组合物；

(B) 盛放所述组合物的容器；

(C) 与所述容器关联的预压泵，它能喷射一个全剂量的组合物到患者鼻内。

30. 权利要求 29 的制造物品，其中所述容器盛放有 2 个全剂量的所述组合物。

31. 权利要求 29 的制造物品，其中所述容器盛放有至少 120 个全剂

量的所述组合物。

32. 权利要求 29 的制造物品，其中所述预压泵能够喷射至少一个含有 100mg 所述组合物的全剂量到患者鼻内。

## 水基药物组合物

## 发明领域

5 本发明涉及水基药物组合物。更具体地讲，本发明涉及含有因为存在于鼻腔粘膜表面而能有效地治疗异常身体状况的药物的含水组合物。

本发明领域开始描述时，其与治疗特殊形式的鼻炎有关，即与治疗涉及鼻粘膜炎症的异常身体状况有关。应当理解的是，正如下面所述，本发明具有更为广泛的应用。

10 据估计，在美国有 4 千万人患有季节性和常年性过敏性鼻炎。而在全球患有这种疾病的人数还要多得多。季节性和常年性过敏性鼻炎的症状包括：鼻痒、充血、流鼻涕、打喷嚏和泪溢。季节性过敏性鼻炎就是通常所说的“枯草热”。它是由每年特定时间存在于空气中的变态反应原引起的，这些变态反应原是，例如在每年春季树上的花粉。常年性过  
15 敏性鼻炎是由于全年环境中的变态反应原引起的，这些变态反应原是，例如尘螨、霉菌、霉和宠物皮屑。

已知用于治疗这些形式鼻炎的药物是例如甾体抗炎物质。在甾体抗炎物质中广泛应用的例子是曲安奈德。这样的药物一般用法是：将药物喷射至患者的鼻通道中，使药物停留在鼻粘膜的表面。在该处，药物与  
20 身体组织接触并与甾体受体相互作用从而发挥药理作用。

为了发挥最大效用，含有前述药物类型的药物组合物必须具有所需要的一些性质的组合。例如该含有药物的药物组合物必须有这样的性质：它所含的药物可方便地被送到鼻腔的各个部分(靶组织)并在那里发挥其药理作用。并且所含的药物与靶组织的接触能保持相对长的一段时间。  
25 药物与靶组织的接触时间越长，药物发挥作用的机会越多。为了与靶组织保持接触，药物必须能抵抗那些鼻通道中可清除鼻中颗粒的力量。这些力量被称为“粘液纤毛清除力”(“mucociliary clearance”)，它们能迅速地非常有效地清除鼻中颗粒，例如颗粒进入鼻中后 10-30 分钟内即被清除。

30 药物组合物还需要的另外一些性质是：它不含有用药者感到不适的成分，有令人满意的稳定性和储藏期、不包括认为对环境有害的成分如破坏臭氧层的成分。

本发明涉及一种药物组合物，它具有一些性质的组合，通过将该组合物沉积于鼻粘膜的表面，这些组合性质能使药物组合物特别有效和适用于解除异常的身体状况。

5

### 进展报道

下列专利公开了含有不同药物类型的药物组合物，其中的药物包括那些因为沉积于鼻粘膜表面从而能治疗异常身体状况的药物，以下是这些专利的美国专利号：3,780,176；3,809,294；3,897,779；4,405,598；4,250,163；4,294,829；4,304,765；4,407,792；4,432,964；4,443,440；  
10 4,478,818；和 5,439,670。

与上述专利描述的组合物相比，本发明所述的药物组合物是含水的。

### 发明概述

15 本发明提供一种含水药物组合物，该组合物能喷射至人体的鼻腔，它包括：(A) 因为存在于鼻腔粘膜表面而能有效地治疗身体状况的药学上有效量的固体药物颗粒；和(B) 悬浮剂，该悬浮剂的用量能有效地维持所述颗粒均匀地分散在所述组合物中并赋予组合物下列触变性质：(i) 非剪切状态时的粘度相对高，组合物呈类似凝胶的形式；(ii) 当组合物受  
20 到剪切(振摇)用来喷射时，组合物粘度变得相对低，从而呈雾状形式的组合物容易流入鼻腔停留在鼻腔粘膜表面；和(iii) 停留在粘膜表面时，组合物的粘度相对高，因此它能抵抗鼻腔中固有的粘液纤毛力，不会从粘膜表面被清除。

在优选的形式中，药物包括甾体抗炎物质，其中最优选曲安奈德。  
25 同时在优选的形式中，本发明的组合物是无味的并包括季铵化合物和螯合剂，其中季铵化合物优选苯扎氯铵，螯合剂优选乙二胺四乙酸二钠(EDTA)。

本发明的另一个方面是包括一种把固体药物颗粒应用于鼻腔粘膜表面的方法，它包括喷射一个剂量含有所述药物的含水药物组合物进入到  
30 每个鼻腔中，所述剂量含有药学上有效量的所述药物，所述组合物还包括有效量的悬浮剂，用来维持所述药物颗粒均匀地分散在组合物中并赋予组合物触变性质，以使药学上有效量的药物至少停留在鼻子前部区

域、额窦和上颌窦的每个粘膜表面，和覆盖鼻甲(conchas)位于鼻甲(turbinates)上方的各粘膜表面，因而，所述量的部分在各所述粘膜表面至少停留一小时。

在优选的形式中，通过应用预压泵喷射的方法把组合物用药于鼻腔。

另一方面，本发明还包括制备含水药物组合物的方法，其中的药物组合物含有固体颗粒形式的药物、用来湿润所述颗粒的分散剂和悬浮剂，其中的悬浮剂用来维持所述颗粒基本上均匀地分散在组合物中并赋予组合物触变性质，所述方法包括：(A)形成分散剂的水溶液，将该溶液与固体颗粒合并形成颗粒的悬浮液；(B)把悬浮剂加入到酸性水溶液中形成触变悬浮液；和(C)把其中一种悬浮液引入到另一种悬浮液的底部使这两个悬浮液相混合。

优选的方式是，将药物固体颗粒的悬浮液引入到触变悬浮液的底部。

对于通过将药物施用于鼻腔粘膜的表面来治疗疾病，本发明有许多重要的优点。关于这一点，读一下本申请的实施例将会明白。本发明提供了将药物方便地送到鼻腔许多部位的方式，药物可在这些部位发挥其药理作用。根据本发明，药物与靶组织的接触保持一段相对长的时间，如至少约一小时，甚至两小时或更长。并且，本发明的组合物能够配制成这样一种方式，即：不含有用药者感到不适的成分，组合物有令人满意的稳定性和贮存期，如一到两年，并且不含有人认为对环境有害的成分。

#### 附图的简要说明

图 1 是处于关闭状态时预压泵的剖视图，该预压泵可用来把本发明的组合物应用于鼻腔。

图 2 是图 1 所示泵在工作状态时的剖视图。

#### 发明详述

本发明的水基组合物含有固体颗粒形式的药物和其它药学上可接受的成分，即与该药物能兼容、在应用状态下对人体没有毒性和避免或最小程度地刺激组织的物质。从下面的描述将会意识到，本发明的水基组合物不需要抛射剂，尽管它是气雾剂产品的必需成分。



固有的粘液纤毛力从而不致于被清除出鼻通道。试验表明：沉积组合物的量可在粘膜表面保持一段相对较长的时间，例如至少一小时，甚至两小时或更长。

为了描述方便，非工作状态时的组合物粘度称为“固有粘度”  
5 (setting viscosity)；组合物在受到剪切时，其粘度称为“剪切粘度”  
(shear viscosity)。如前所述，组合物的固有粘度应该足够高，从而可  
维持药物颗粒基本均匀地分散在组合物中，同时使组合物在鼻腔粘膜表  
面停留较长的时间，也就是说组合物不被鼻腔中的粘液纤毛力所清除。  
组合物的剪切粘度应足够低以使组合物自由地从泵孔流出并分散成细雾  
10 状。

对于一个特定的组合物来说，同时考虑到组合物用药于鼻腔的实际  
方式，可确定其固定粘度和剪切粘度的合适值。例如，含有抗炎甾体如  
曲安奈德的组合物，推荐的固有粘度为约 400-800 cp，推荐的剪切粘度  
为约 50-200 cp。应用 Brookfield Synchro-Letric 粘度仪(LVT 型)测  
15 量粘度，测量温度为 20℃。以 30rpm 的速度搅拌 30 秒后再测量固有粘度；  
用 Burrell 轴动振荡器全速搅拌 5 分钟后，以 30rpm 的速度搅拌 30 秒测  
量剪切粘度。

任何药学上可接受的物质，只要其能使固体药物颗粒基本上均匀地  
分散在组合物中，并能给予组合物所需要的触变性质，就可以应用。这  
20 些物质被称为“悬浮剂”。悬浮剂的例子包括羧甲基纤维素、硅酸镁铝、  
黄耆胶、膨润土、甲基纤维素和聚乙二醇。优选的悬浮剂是微晶纤维素  
和羧甲基纤维素的混合物，优选前者为主要成分，最好的选择是：在混  
合物中前者含量约 85-95wt. %，后者含量约 5-15 wt. %。

根据具体的药物及其用量、实际所用的悬浮剂、组成组合物的其它  
25 成分的性质及其量和所需要的实际粘度值，组合物中悬浮剂的含量可以  
有所变化。一般来说，据信应用最广泛的组合物含有约 1-5wt. % 的悬浮  
剂。

本发明的药物组合物优选含有能赋予组合物所需要性质的其它成  
分。

30 如果含有的药物是疏水性的，组合物优选含有药学上可接受的分散  
剂，其中的分散剂能湿润药物颗粒并有助于药物颗粒分散在组合物的水  
相中。因为用常用的搅拌设备搅拌药物颗粒的水分散体系，分散剂应该

有一个足够的量，从而它能在短时间如约 5-60 分钟内湿润疏水性药物颗粒。优选的分散剂用量是当搅拌时不会引起分散体系起泡。组合物中推荐的分散剂含量约 0.001-0.01wt. %。

所有能有效地湿润颗粒并在药学上可接受的分散剂均可应用。能用的分散剂的例子有脂肪醇、酯类和醚类，包括，例如下列商品：Pluronic、Tergitol、斯盘(Span)和吐温(Tween)。优先选用亲水性的非离子表面活性剂。应用聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯可得到非常好的结果，其中聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯可以 Polysorbate 80 的商品名得到。

在本发明所述的组合物中，已知许多类型的药物当水存在时容易因氧化而降解。这可用抗氧化剂来阻止。组合物中可应用的药学上可接受的抗氧化剂例子包括抗坏血酸、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、8-羟基喹啉和 N-乙酰基半胱氨酸。组合物中，抗氧化剂的推荐含量约 0.001-0.01wt. %。

同时，为了稳定目的，还需保护组合物免受微生物污染和生长。在组合物中，可应用的药学上可接受的抗微生物试剂包括季铵化合物如苯扎氯铵、苯索氯铵、溴化十六烷基三甲基铵和氯化鲸蜡基吡啶鎓；汞试剂如硝酸苯汞、乙酸苯汞和乙基汞硫代水杨酸钠；醇试剂如氯丁醇、苯乙醇和苜醇；抗菌酯如对羟基苯甲酸酯和其它的抗微生物试剂如洗必太、氯甲酚和多粘菌素。在组合物中抗微生物试剂的推荐含量约 0.001-1wt. %。

如上所述，本发明的一个方面包括无味的含有稳定剂混合物的组合物，其中的稳定剂混合物有抗氧化和抗微生物的功能。该混合物包括有抗微生物性质的季铵化合物和一般称为螯合剂的物质。当这些物质和药物如曲安奈德结合在组合物中应用时，可得到高稳定性的组合物，它能抵抗氧化降解和微生物等的生长。在优选的形式中，所述的混合物包括苯扎氯铵和乙二胺四乙酸二钠。

所述的无味组合物一般包括约 0.004-0.02wt. % 季铵化合物和约 0.01-0.5wt. % 的螯合剂。通过应用前述化合物的混合物，组合物中就不必含有作为抗氧化剂的物质。

本发明所述的组合物优选含有抗渗透剂，因为它能防止组合物对鼻粘膜的刺激。优选的抗渗透剂是无水形式的 dextrose。还可应用其它药学上可接受的抗渗透剂包括氯化钠、葡萄糖和氯化钙。组合物中，抗渗透

剂的推荐含量可达到约 5wt. %。

根据所用的具体药物并考虑到生物相容性和药物稳定性，组合物的 pH 值可以变化。典型的是，组合物的 pH 值在约 4.5-7.5 的范围内变化。含有曲安奈德的组合物，其 pH 值优选约 4.5-6，最优选约 5。药学上可接受并用于调节组合物的 pH 值的例子包括盐酸和氢氧化钠。

本发明的组合物可用任何合适的方法制备。在优选的方式中，固体药物颗粒和分散剂的水悬浮体系形成后和含有悬浮剂的水悬浮体系合并。前者的优选制备方法是把药物加入到分散剂的水溶液中并彻底搅拌。后者的优选制备方法是把水酸化(pH 约 4.7-5.3)后加入悬浮剂。特别优选的方式是：将季铵化合物(抗微生物试剂)的水溶液加入到药物的水悬浮液中，再在此触变悬浮液中加入其它成分(如抗渗透剂、抗氧化剂或螯合剂)。每一个前述批量的组合物都彻底搅拌后合并。合并这些批量的方式是将其中的一个批量，优选“药物”批量引入到另一个批量的底部，如通过另一批量向上抽该批量。充分搅拌含有这些合并批量的组合物。应用这种优选制备方法提供了一种高效的组合物的制备方法，使得固体药物颗粒基本上均匀地分散在所得到的组合物中，同时避免了在制备水基药物组合物过程中通常所遇到的问题如大量起泡和固体颗粒的不均匀分散。

根据具体所用的药物、治疗病症的性质和治疗个体的性质，应用于各个鼻通道的药物用量可以变化。原则上，建议每个鼻通道所用的单位剂量约含有 200-450 微克药物，或如后面所述的更低含量。当持续应用组合物时，用药者可以确定：有效地解除症状的每日用药剂量可以减少，例如减少到每个鼻通道的用量中含有约 100-225 微克药物。

在本发明中，应用优选形式的组合物时有这样一个优点：每天应用该组合物一次就能有效。对于该每日一次的剂量，应用于一个鼻通道的药物如曲安奈德的推荐量约 100-220 微克，更优选约 100-130 微克。当持续应用优选形式的组合物时，用药者可以确定：有效地解除症状的每日用药剂量可以减少，例如减少到每个鼻通道的药物每日剂量约 55-110 微克。

如果用药者是 12 岁以下的儿童，药物的推荐每日剂量为每鼻通道约 100-225 微克，当其用优选形式的组合物时，则可降至每个鼻通道约 50-110 微克，持续用药时每日剂量可降低至每个鼻通道约 30-55 微克。

在本发明中，把药物组合物用于鼻通道的优选方式是通过应用预压泵。优选的预压泵是法国 Valois SA 生产的 VP7 型，该型号在美国有售，地址为：美国 Valois, 15 Valley Drive, Greenwich, Connecticut 06831.

5 参照图 1，预压泵 10 有泵室 12，还包括用于连接泵 10 和盛有组合物的容器的部件如螺纹 14。泵室 12 包括圆筒形外壁 16，外壁 16 限定一个空管 18，泵室入口 20 与浸管 22 相连，通过浸管 22，液体从容器(未示出)进入到泵 10，圆筒形内壁 24 处于浸管 22 的入口 20 和外壁 16 之间。

泵柱 26 从泵室 12 顶部伸出，其底部 28 处于泵室空管 18 内部，与  
10 外壁 16 能滑动地啮合形成一个液封。泵柱内的中管 30 连通泵柱的入口 32 和出口 34，通过出口 34，液体被送至喷射器产生喷雾。

泵锤 36 可滑动地处于空管 18 内，位置在泵柱 26 和内壁 24 之间。当泵锤 36 向下移动时，其头部 38 与泵柱的入口 32 啮合，阻止液体通过，锤肩 40 和铃状的锤底 42 在内壁 24 上滑动并封住内壁 24。弹簧 44 在泵  
15 室 12 底部和泵锤顶部 38 下底面之间，偏离用于啮合并封住泵柱入口 32 的泵锤头。

泵 10 工作如下：关闭状态时如图 1 所示，锤头 38 封住泵柱入口 32 阻止液体流动。剂量腔 46 充满着组合物。可以看出，泵室外壁 16、内壁 24、泵锤 36 和泵柱 26 限定了剂量腔 46 的容积，这些限定剂量腔 46 的  
20 不同元件的尺寸控制了剂量的体积。

当用药者用手指按压泵柱 26 时，泵柱 26 和泵锤 36 向下移动。如图 2 所示，泵锤底部 42 与泵室内壁 24 啮合，剂量腔 46 关闭。(图 2 显示的是旁侧喷嘴，需要明白的是这仅仅是示意图，也可用其它形式如顶部喷嘴。)相对于泵室内壁 24 中组合物的压力，进一步的按压使隔开在剂量  
25 腔 46 中的组合物的液压升高。由于液体基本上不可压缩，剂量腔 46 中升高的组合物液压对泵锤 36 产生一个净向下的力，当这些向下的力超出泵锤 36 所受的向上的力如来自弹簧 44 的力时，泵锤 36 进一步向下移动远离泵柱 26，泵柱入口 32 被打开，组合物液体从剂量腔 46 流到泵柱出口 34 产生喷射。

30 喷射之后，用药者对泵柱的压力被解除，弹簧 44 使泵锤 36 恢复原位与入口 32 啮合并封住入口，泵恢复到关闭状态。这种运动造成真空，从而组合物通过浸管 22 的入口 20 被抽至剂量腔 46 准备下一个剂量。

预压泵与传统的泵相比，具有更好的喷射性能。正常应用时，预压泵可送出组合物的一个全剂量。如前所述，只有组合物的液压达到一个泵压的“阈值”时，即足以使泵锤 36 和泵柱入口 32 分开时，组合物才能被喷出来。一旦泵锤 36 和泵柱入口 32 分开后，使用者的手指提供的

5 液压使预先确定量的组合物流入泵柱入口 32 用来喷射。因此达到阈值压力前，不能喷出液体，当达到阈压后，则喷出一个全剂量的液体。而应用传统泵时，如果没有足够的压力或不以正确的方式使用，会喷出低于一个剂量的液体。应用预压泵时，如果正确使用，很难喷出低于一个剂量的液体。

10 预压泵的另一个优点在于可保证喷液呈雾状。当用传统泵时，使用者正常雾化喷液时，可能达不到足够的压力。然而，当用预压泵时，如果达不到足以雾化喷液的阈值压力，组合物不会被喷出。

并且，预压泵对使用者依赖性更低。因为如果达不到阈值压力时不会喷出液体，使用者压的力量和方法对喷液影响较小。

15

实施例

下列实施例用作解释本发明。

20 实施例 1

本发明优选的药物组合物如下所述。

| 成分                                                  | 重量百分比 | 用量, mg |
|-----------------------------------------------------|-------|--------|
| 曲安奈德, USP 局部微粉级<br>(micronized topical grade) (TAA) | 0.055 | 9.075  |
| 微晶纤维素和羧甲基纤维素钠<br>的混合物, NF                           | 2.0   | 330.00 |
| Polysorbate 80, NF 表面活性剂                            | 0.004 | 0.66   |
| 乙二醇四乙酸二钠, USP                                       | 0.05  | 8.25   |
| 苯扎氯铵(BzCl)溶液<br>50wt.%的 BzCl, NF                    | 0.03  | 4.95   |
| 葡萄糖(无水), USP                                        | 5.0   | 825.00 |

|              |       |        |
|--------------|-------|--------|
| 纯净水, USP     | 92.86 | 15,322 |
| 稀盐酸, NF      | *     | *      |
| 0.1N 的氢氧化钠溶液 | *     | *      |
| 总重量          |       | 16.5g  |

“\*”表示用于调节 pH 值。

通过应用两个容器混合上表中各个成分的方法制备所述的组合物。

- 5 通过如下所述的方式制备得到大批量的组合物。同样如下所述，从此大批量中取出 16.5 克用于装满喷液瓶。

- 在一个装备有变速扫描混合器(sweep mixer)、变速搅拌器和恒速分散器的不锈钢壶中加入约 500kg 纯净水。再把约 0.4125kg 的乙二胺四乙酸二钠(以下称“EDTA”)和约 41.25kg 葡萄糖加入到水中。上述成分混合
- 10 25 分钟后，关闭搅拌器和分散器，打开扫描混合器。把约 0.6 千克稀盐酸(“HCl”)溶液加入到上述 EDTA 和葡萄糖的混合溶液中。再打开分散器，然后将约 16.5kg 的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物加入到上述酸化的 EDTA/葡萄糖溶液中。持续混合约 10 分钟使得到的悬浮液均质化。关闭所有的混合器，用铲刮壶。再用扫描混合器和分散器进行均质化约
- 15 15 分钟。

- 在另一个装有恒速分散器和恒速混合器的不锈钢壶中加入约 250kg 纯净水。打开分散器和混合器，再加入约 0.033kg 的 Polysorbate 80(润湿剂)。混合 10 分钟后，取出约 1 升溶液。持续搅拌状态下，取约 0.45375kg 曲安奈德 TAA 加入到该盛有溶解的表面活性剂的壶中。用取出的表面活性剂溶液清洗盛“TAA”的容器并把清洗液加入到壶中。用分散器和混合器对 TAA 悬浮液进行均质化 25 分钟。关闭分散器，在得到的 TAA 悬浮液中加入和溶解约 0.2475kg 苯扎氯铵(BzCl)溶液。“BzCl”容器用约 1 千克纯净水清洗，清洗液加入到所得到的 TAA 分散体系中。通过从两个壶的底部出口抽出 TAA 分散体系把该“TAA”分散体系转移到组合物的“触
- 20 变”部分中。取 10kg 纯净水清洗“TAA”壶，清洗液加入到含有结合“TAA”分散体系和触变部分的组合物中。

测定得到的组合物的 pH 值。本发明优选方案的靶 pH 值范围约 4.7-5.3。如果有必要调整 pH 值，最佳选择是加入下列两种物质之一：1)用

纯净水进一步稀释的稀 HCl, NF(20 份水: 1 份稀 HCl, NF); 2) 0.1N 的 NaOH 溶液(取 4g NaOH, NF 溶于纯净水中, 稀释至 1000 毫升)。测量所加入的 HCl 或 NaOH 溶液的量, 在 4.5kg 的纯净水中取出同样量的水, 然后, 把剩余的水加入到组合物中, 用分散器进行均质化约 2 分钟。

- 5 再把组合物转移到装有恒速混合器的壶中。混合速度设为约 6rpm, 使组合物充分混合。组合物的 pH 值约 4.8, 在非工作状态(未受压--不受剪切)时含有凝胶状的悬浮液。TAA 颗粒均匀分散在组合物中。

再取 16.5g 的部分组合物加入到 20 毫升的 HDPE 圆瓶中, 用 0.2 $\mu$  滤过的压缩空气充满该瓶。用计量泵盖住瓶子。计量泵的型号是 Valois  
10 VP7/100S 泵, 其中含有浸管、驱动器、外盖和安全夹。

## 实施例 2

本发明范围的另一个组合物可以按照实施例 1 所述的方法和成分制备得到, 但是作了下列改变。在第一次提到的壶中, 从 EDTA 和葡萄糖加入  
15 到水中开始算起, EDTA、葡萄糖和水混合 10 分钟。在盛有 EDTA 和葡萄糖的壶中加入约 0.53kg 的稀盐酸, NF。

按照实施例 1 所述的方法制备组合物的“TAA”部分并将其转移到组合物的“触变”部分。转移之后调整 pH 值, 期间, 测量所加入的 HCl 或 NaOH 溶液的量, 再从 4.57kg 纯净水中取出同样量的水, 把剩余的水加入  
20 到组合物中, 再用分散器进行约 2 分钟的均质化。组合物的 pH 值为 5 左右。TAA 颗粒均匀地分散在整个组合物中。按照实施例 1 所述的方法进行装瓶。

关于如何使用本发明的组合物, 可通过下面例子进行描述。

如实施例 1 和 2 所述的组合物可通过鼻腔吸入对过敏性鼻炎症状进  
25 行有效的治疗。正如实施例 1 和 2 所述, 每个组合物装入计量泵喷液瓶中, 每个瓶约含有 16.5 克组合物。

把组合物喷至病人的鼻腔中可送给病人一个剂量的组合物。为了剂量传送的目的, 把预压计量泵(Valois VP7/100S)置于病人鼻中, 通过病人的驱动, 喷液进入病人鼻腔。起始驱动后, 鼻驱动者的每一次驱动将  
30 送出约 100mg 含有约 55 微克 TAA 的组合物, 每个组合物瓶可提供至少约 120 个计量剂量。对于已经举例的组合物来说, 如果是成人或 12 岁及更大的儿童, 推荐每日剂量开始约 220 微克 TAA, 每个鼻腔喷液量相等。当

组合物持续应用时,每日用量应考虑减少至约 110 微克 TAA(每个鼻腔约 55 微克)。

含有实施例 1 和 2 配方的组合物给两位志愿者病人给药。给药之后,用正电子发射断层扫描测定病人以确定: 1)把最大剂量的 TAA 药物送至鼻腔中不同区域需要多少时间,和 2)在整个两小时期间内,停留在这些区域的 TAA 药物的量。为测定的目的,头部区域分成 104 个不同的区域。包括在这些区域的是下列靶部位: 鼻前腔、额窦、上颌窦、上鼻甲和下鼻甲。测定结果表明: TAA 药物能迅速分散到鼻腔的靶部位。

对于其中的一个志愿者,给药约 45 秒钟后,与鼻甲区域接触的 TAA 药物量达到最大值,约占送到鼻部总剂量的 65%,其中,与下鼻甲接触的药物约占总剂量的 46%,与上鼻甲接触的药物约占总剂量的 19%。与鼻甲组织接触的 TAA 药物量随着时间的推移而减少,最后大约有总剂量的 3.4-4% 停留在鼻甲组织内。给药约 45 秒钟后,与前鼻腔区域接触的 TAA 药物达到最大值,约占总剂量的 41%。随着时间的推移,与前鼻腔区域接触的 TAA 药物剂量在慢慢地减少,给药两小时之后,维持在约 12% 的恒定水平。根据这个信息,前鼻腔被认为是靶组织,因为该处停留的组合物作为药物的储存或备用供给。通过粘液纤毛清除力,粘性的组合物缓缓地移回至鼻甲组织,这表明 TAA 药物持续浸浴靶组织,因此可解释优选的每日给药一次的有效性。有趣的是,药物似乎既进入了额窦又进入了上颌窦。数据表明: 由于鼻腔吸入期间的空气湍流作用,药物颗粒进入到鼻窦中。给药约 30 秒钟之内,在额窦和上颌窦的药物达到最大值,分别约占剂量的 3.5%和 3.9%。数据表明: 1 小时之内, TAA 药物从额窦中被清除,在两小时取样时间时,还有约 1% 的药物存在于上颌窦中。

对于另一个志愿者,与鼻甲区域接触的 TAA 药物达到最大量时,其与送到鼻部总剂量的比例约为 53%,其中,约 25%与上鼻甲有关,约 75%与下鼻甲有关。给药约 25 秒后,与上鼻甲区域接触的 TAA 药物量达到最大值;给药约 3.5 分钟后,与下鼻甲接触的药物量达到最大值。该数据表明: TAA 药物是从前鼻腔区域移入到鼻甲区域。药物缓缓地从前鼻腔区域中被清除,给药约两小时之后,约 6-8% 的给药剂量还保持与鼻甲区域接触。

在给药后约 30 秒钟之内,与前鼻腔接触的 TAA 药物达到最大值,约

占送到鼻部总剂量的 55%。药物似乎缓慢地离开鼻腔，两小时之后还剩有约 22% 的剂量。TAA 给药剂量的小部分与额窦和上颌窦接触。给药后 30 秒钟之内，在额窦和上颌窦的药物达到最大值，前者约占剂量的 3.5%，后者约占剂量的 2%。这些值保持相对稳定，2 小时之后，还有约 0.5-1 % 的剂量停留在鼻窦中。

此测定也包括：在病人服药两小时之后，确定 TAA 药物存留在靶部位的百分比。通过把存留在每个区域的量除以存留在 104 个区域的总量确定该百分比的值。测定结果表明：85% 以上的剂量直接停留在靶部位包括前鼻腔、额窦、上颌窦、上鼻甲和下鼻甲。

对于上面讨论的第一个志愿者，结果表明：给药 2 小时之后，约有 TAA 药物总量的 47.9% 存留在前鼻腔。给药 2 小时之后，存留在下鼻甲区域药物所占总药物的比例(约 27.8%)和存留在上鼻甲区域药物所占的比例(约 8.6%)相加，占停留在鼻部主要靶区域药物的约 36.4%。给药 2 小时之后，约有总剂量的 1.2% 存留在额窦区域，约有 3% 存留在上颌窦区域。将这些在给药 2 小时之后存留在靶部位的药物所占总量的百分比相加，表明在给药两小时之后，约有给药总量的 88.5% 的药物直接存留在靶组织上。

对于上面讨论的第二个志愿者，结果表明：给药 2 小时之后，约有 TAA 药物总量的 52.2% 存留在前鼻腔，约有总剂量的 23.5% 存留在下鼻甲区域，约有总剂量的 6.9% 存留在上鼻甲区域，因此约有总剂量的 30.4 % 存留在整个鼻甲区域。分别有约 1.6% 和 1.4% 的给药剂量存留在额窦和上颌窦区域。将这些在给药 2 小时之后存留在靶部位的药物所占给药剂量的百分比相加，表明在给药两小时之后，约有给药剂量的 85.6% 的药物直接存留在靶组织上。

需要注意的是，本发明对于解除病人不适的异常身体状况提供了有效的和改进的手段。



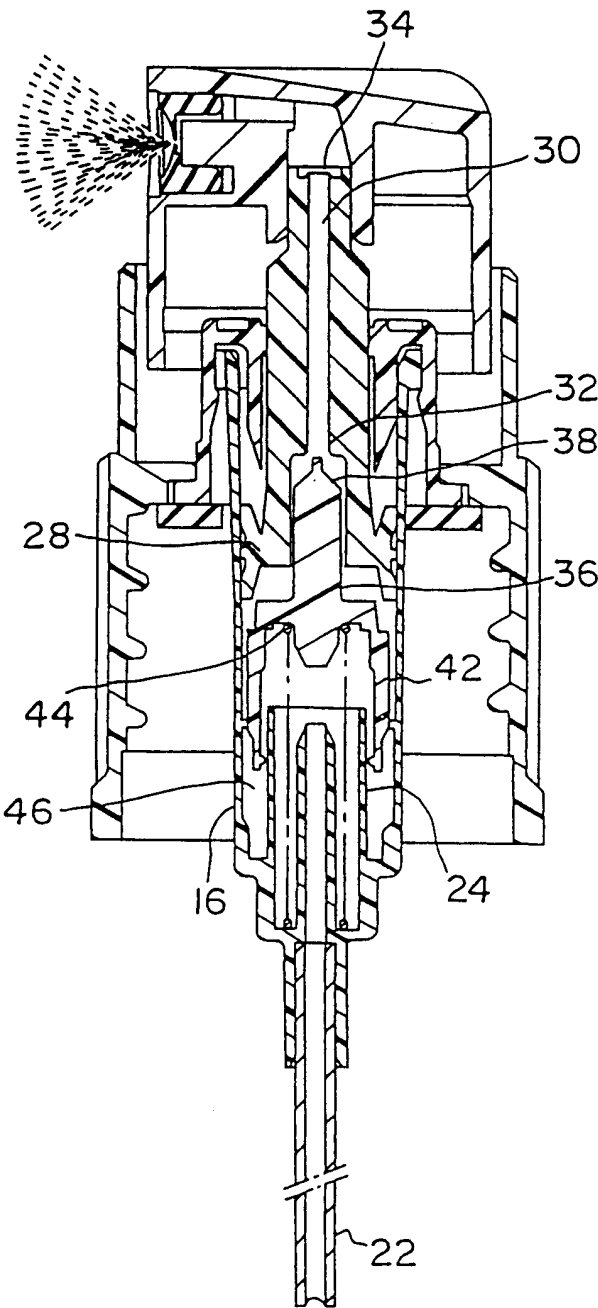


图 2