



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94193843.3

[43] 授权公告日 2003 年 1 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1098708C

[22] 申请日 1994. 10. 19 [21] 申请号 94193843.3

[30] 优先权

[32] 1993. 10. 21 [33] JP [31] 287784/1993

[86] 国际申请 PCT/JP94/01762 1994. 10. 19

[87] 国际公布 WO95/11042 日 1995. 4. 27

[85] 进入国家阶段日期 1996. 4. 19

[71] 专利权人 久光制药株式会社

地址 日本佐贺县

[72] 发明人 迎胜也 水町充宏 伊藤孝喜

[56] 参考文献

EP0183527A2 1986. 06. 04 A61K37/30

EP0246652A2 1987. 11. 25 A61K31/57

JP1 - 160916A 1989. 06. 23 A61K31/135

JP61 - 267528A 1986. 11. 27 A61K37/30

审查员 赵喜元

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 段承恩

权利要求书 1 页 说明书 18 页 附图 3 页

[54] 发明名称 经鼻吸收的组合物以及含有该组合
物的经鼻吸收制剂

[57] 摘要

本发明涉及经鼻吸收组合物以及含有该组合物的经鼻吸收制剂。经鼻组合物的特征在于含有药理活性物质、水和醇，且醇的含量是占组合物总量的 10~70 容量%。因为上述经鼻组合物安全性很高，而且在吸收速度快的同时还能长时间维持药物的血中浓度，所以如果使用上述组合物以及含有该组合物的经鼻制剂，可使过去经鼻给药困难的药物能够经鼻给药，而且还可获得充分的药效。

1. 一种经鼻吸收组合物，其特征在于，含有作为生理活性肽的促甲状腺激素释放激素（TRH）、其盐、其衍生物、其异构体、其光学异构体或这些物质的混合物及水和醇类，且该醇类的含量为占组合物总量的 10 - 70 容量%。

2. 权利要求 1 中记载的经鼻吸收组合物，其中的醇类物质是碳原子数为 1~4 的低级醇、碳原子数为 2~5 的低级链烷二醇或碳原子数为 3~6 的低级链烷三醇。

3. 权利要求 2 中记载的经鼻吸收组合物，其中的醇类物质是丙二醇。

4. 权利要求 3 中记载的经鼻吸收组合物，其中丙二醇的含量为占组合物总量的 15~30 容量%。

5. 含有权利要求 1~4 中任一项中所记载的组合物的经鼻吸收制剂。

经鼻吸收的组合物以及含有
该组合物的经鼻吸收制剂

本发明涉及经鼻吸收的组合物(经鼻给药组合物)以及经鼻吸收的制剂(经鼻给药制剂)。更详细地是涉及对鼻粘膜刺激性低、而且能提高药理活性物质的吸收性的新型经鼻吸收组合物以及经鼻吸收制剂。

现有的亲水性高、油水分配率小的医药化合物不能被消化道吸收,或者极难吸收。具有生理活性的肽或蛋白质,一般不仅具有高亲水性及低油水分配率,而且因为可被消化道内或消化道壁的酶分解,所以通过消化道吸收极为困难。

另外,大多数通过消化道吸收的药物都有首过效应,为了使具有相关生理活性的肽或蛋白质类药物发挥充分药效,必须通过注射给药。但是,注射给药只限于专门人员施行,而且对被给药者会带来痛苦,尤其在必须多次给药的情况下。因此迫切希望开发一种更简便适用、给药方法简单的制剂。

因此,近年来,作为代替注射给药的给药方法,通过经鼻给药制剂进行的经鼻给药受到注目。鼻粘膜毛细血管丰富,与阴道粘膜比较,前者的药物吸收性良好,而且通过该毛细血管直接吸收的药

物避免了肝脏的首过效应，这都是它的优点。

但是，经鼻给药的药物，其生物利用度很难说充分。因为具有生理活性的肽或蛋白质的必须给药量与注射相比其需要量较多，而且鼻粘膜生理状态的变化(感冒、过敏等)会影响药物的吸收度。

因此，例如在特开昭 61—33126 号公报中记载了使用梭链孢素衍生物；在特开平 1—501550 号公报中记载了使用磷脂；在特开昭 63—243033 号公报中记载了使用烷基糖苷；在特开昭 63—39822 号公报中记载了使用蔗糖脂肪酸酯；在特开昭 52—25013 号公报中记载了使用表面活性剂等。通过这些方法努力提高经鼻给药的药物吸收率，减少吸收的分散性。但是这些组合物或吸收促进剂同时对鼻粘膜有刺激作用，这是严重的副作用。因此目前为止还没有实际应用。而且，在过去的经鼻给药制剂中，一部分经常使用的防腐剂、保存剂具有表面活性作用，它们所导致的局部刺激也开始引起重视(J. pharm. pharmacol, 1990, 42, 145~151)。

另外，在特公平 3—38255 号公报中记载：通过应用规定粘度的羟丙基纤维素，使在粘膜中的滞留性上升，吸收度增加，但效果未必理想。

因此，迫切期望开发一种刺激性更低、药物吸收性高的经鼻吸收组合物以及经鼻吸收制剂。

一方面，醇类物质，如特开昭 61—267528 号公报、特开平 1—160916 号公报、特开昭 63—258821 号公报中所记载，可作为经鼻给药组合物的成分使用。尤其是丙二醇，其刺激性弱，曾经用作口服剂或注射剂的基质，而且安全性也被确认，因此常用作添加剂。

但根据上述特开昭 61—267528 号公报以及特开平 1—160916

号公报、特开平 1—501708 号公报、特开平 1—501709 号公报等记载，添加醇类物质主要是用作防腐剂、渗透压调节剂、增溶剂、保湿剂等，在这些情况下使用的浓度通常在 5 重量%左右。

另外，在特开昭 62—283927 号公报中，丙二醇用作基质，含量为 10%；在特公平 4—38728 号公报中，丙二醇用作溶媒，添加 20%，添加的药物限于甙类化合物，从主药的溶解性上考虑，丙二醇的添加量较多。

但是，在上述公报记载的所有处方中，醇类物质都是用于局部给药制剂，而且对于由于添加丙二醇而对这些药物吸收度的影响并没有任何记述。因此，不能预料下述的具有生理活性的肽类、蛋白质类等的粘膜吸收度，是否会通过由于丙二醇引起的粘膜上分解酶阻碍作用而增加；而且未考察丙二醇对鼻粘膜的暂时刺激性。

仅仅在特开平 1—160916 号公报中记载了丙二醇是用作吸收促进剂。但其添加量仅以与主要的药理活性物质多巴胺成比例的方式表示，在组合物或制剂中的添加量并没有明确的记载。因此，对于本发明中对于药理活性物质的效果不能简单地类推出来。

另一方面，除在经鼻给药组合物中以外，例如在特开昭 62—51617 号公报、特开昭 62—51619 号公报中所记载的，丙二醇对皮肤角质层有保湿性、能增加药物的皮肤穿透性等作用已被确认。但对于没有成为药物吸收障碍的角质层的鼻粘膜来说，难以简单推断为有吸收促进作用；而且还存在丙二醇应用于皮肤时对皮肤的暂时刺激性等问题（《皮肤》、第 26 卷，1119～1127，昭和 59 年 10 月），也不可能类推出粘膜给药时具有低刺激性。

以丙二醇之外的醇类物质应用于经鼻吸收组合物的应用例例如

有在特开昭 63—13965 号公报中记载的乙醇。但其药物受麦角生物碱限制，而且还限于使用超声波气溶胶装置的情况。另外，作为最适用的溶剂，乙醇含量应在 10%，而这种乙醇含量存在对鼻粘膜有刺激性的问题。

在特开昭 61—267528 号公报中，苺醇和乙醇用作吸收促进剂。但是，这种情况下药物仅限于降钙素，而且对于乙醇来说，最好的使用比例在 1~10%(W/V)。

本发明的目的在于提供一种新型经鼻吸收组合物以及含有或使用该组合物的经鼻吸收制剂。本新型经鼻吸收组合物以及经鼻吸收制剂，鉴于以上先有技术中存在的问题，解决了过去的经鼻给药组合物或经鼻给药制剂的缺点，具有特定的基剂处方，刺激性低以及药物吸收性良好。

本发明的发明者们，为了解决上述的各种问题，对于各种组合物反复进行实验、研究，结果惊奇地发现，水和醇类：根据药理活性成分按某种特定的比例进行配合，可以克服上述的各种缺点，从而完成了本发明。

根据本发明可以提供经鼻吸收组合物以及含有或应用该组合物的经鼻吸收制剂。这种经鼻吸收组合物或制剂的特征在于，含有药理活性物质、水和醇类物质，且醇含量为组合物总量的 10—70 容量%。

本发明中使用的醇类物质，可以是任何醇，但其中优选碳原子数为 1~4 个的低级醇、碳原子为 2~5 个的低级链烷二醇或碳原子为 3~6 个的低级链烷三醇。

这些醇类物质，具体有甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、乙

二醇(1,3—乙二醇)、丙二醇(1,2 丙二醇)、1,3—丙二醇、1,2—丁二醇、1,3—丁二醇、1,4—丁二醇、2,3—丁二醇、1,5—戊二醇、甘油等。

这些醇类物质,可以单独使用或两种以上混合使用,对于组合物总量(100 容量%)而言,其含量为 10~70 容量%,优选 15~50 容量%,更优选 15~30 容量%。合适的配合比例根据所用醇类物质的种类、组成而定,并在上述范围内选择。

另外,根据本发明中使用的药理活性成分的性质(如溶解性),可将两种以上的醇混合使用,例如前述的乙醇等,在单独使用时有粘膜刺激性等问题,可以根据需要适当混合使用。

关于醇类物质配合比例的上限,要根据醇的种类、组成等适当选择;不用说,也必须考虑其效果、费用、副作用(特别是刺激性)等。

上述醇类物质中,从丙二醇用作医药品添加成分有实际效果来看,丙二醇是非常合适的。使用此丙二醇(1,2—丙二醇)时,其合适的配合比例为组合物总量的 15~30 容量%。

本发明中使用的水,可以用精制水、生理盐水和用于调整 PH 值的缓冲液的任何一种。与组合物总量(100 容量%)相比,这些水占 1~9 容量%,理想的是占 20~87 容量%,最理想的是按 70~85 容量%进行配合。适当的配合比例要根据前述的醇的种类或其组成而定,并在上述配合比例范围内选择。

本发明中使用的药理活性物质,只要是能通过鼻粘膜吸收的药理活性成分,都可以使用。尤其是肝脏首过效应大的药物、水溶性高而口服不能完全吸收的药物、在消化道分解显著的药物等更理想。具体而言,那些具有生理活性的肽、蛋白南以及它们可能形成的盐和

衍生物，它们的异构体以及光学异构体都可以使用，另外也可以使用这些物质的两种以上的混合物。

药理活性物质，具体有胰岛素、降钙素、降钙素基因相关肽、加压素、去胺加压素、促甲状腺激素释放激素(TRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、黄体生成激素释放激素(LH-RH)、生长激素释放激素(GRH)、神经生长因子(NGF)及其释放因子、血管紧张素、甲状旁腺激素(PTH)、促甲状腺激素(TSH, thyrotropin)、促卵泡成熟激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、乳汁分泌激素、血清性促性腺激素、垂体激素(HCG)、生长激素、生长抑素、缩宫素、高血糖素、促胃酸激素、胰泌素、内啡肽、脑啡肽、 α -エンドセリン、缩胆囊肽、神经降压素、干扰素、白细胞介素、铁传递蛋白、促红细胞生成素、超氧化物歧化酶(SOD)、G-集落刺激因子(G-CSF)、血管紧张肽原酶、血管活性肠肽(VIP)、胞壁酰二肽、促肾上腺皮质激素、尿抑胃素、心房利钠素(h-ANP)、雌二烯、黄体酮、肾上腺皮质激素类等。

其中，可以优选使用分子量较小的具有生理活性的肽如降钙素、降钙素基因相关肽(CGRP)、加压素、去胺加压素、促甲状腺激素释放激素(TRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、黄体生成激素释放因子(LH-RH)、生长激素释放激素(GRH)、生长激素、缩宫素、胞壁酰二肽等，以及它们可能形成的盐及衍生物、异构体、光学异构体及这些物质的两种以上的混合物。

最优选使用分子量更小的、具有生理活性的肽如促甲状腺激素释放激素(TRH)和其可能形成的盐及衍生物，异构体、光学异构体以及其两种以上的混合物。

本发明中涉及的经鼻吸收组合物以及含有或应用该组合物的经

鼻吸收制剂为水性溶液，或是为了提高在鼻粘膜上的药物滞留性而添加水溶性高分子或两性高分子作为增粘剂或胶凝剂，可充填于滴加容器、喷雾容器、鼻用喷雾给药器中使用。

作为其增粘剂或胶凝剂，可以使用的例如有公知的作为高分子化合物的多糖类、明胶、聚乙烯醇以及衍生物、羟基乙烯聚合物、聚乙二醇、聚乙烯基甲基醚一无水马来酸共聚物及其烷基酯、醇溶性尼龙、聚乙烯基吡咯烷酮乙烯乙酯共聚物等，只要能溶于上述组合物即可，并无其它限制。

另外，本发明的经鼻给药组合物，按照药物的化学性质、制剂化的要求，也可使用脂质体、微球体、微囊、毫微型颗粒。这些制剂可根据公知的方法，以适当的任意的顺序，通过混合、溶解、悬浊、乳化或反应进行处方、制造。

另外，在任何一种经鼻吸收制剂中，一般作为添加剂，可以根据需要，对通常用于经鼻使用或外用液体制剂中的杀菌剂、防腐剂、乳化剂、增溶剂、稳定剂、紫外线吸收剂、抗氧化剂等按规定量进行适当配合。

附图的简单说明

图1表示的是用TRH-T作为药物，以大白鼠为实验动物进行实验时，TRH-T的血浆中浓度变化经过。

图2表示的是用TRH-T作为药物，以大白鼠为实验动物进行实验时，TRH-T的血中浓度变化经过。

图3表示的是通过使用从兔鼻粘膜中获得的酶液，进行分解酶阻碍性评价获得的评价试验结果。

下面通过实施例说明本发明，但本发明并不受这些实施例的限

制。

实施例 1~9 及比较例 1~13

使用酒石酸促甲状腺激素释放激素(以下简称为 TRH-T)作为药物模型,以大白鼠及兔为实验动物,下面对药物的吸收促进作用、药物的缓释作用、鼻粘膜刺激性、分解酶阻碍性等进行评价

1. 药物的吸收促进效果评价试验

首先,用乌拉坦麻醉要使用的大鼠,按照以下方法调制实施例 1~3 以及比较例 1~5 的试剂。在实施例 1~3 以及比较例 1~3 中,将下述试剂分别给药至大白鼠的右鼻腔内,按 30 μ l/头给药。在比较例 4 中,将下述试剂于大白鼠静脉内给药,在比较例 5 中将下述试剂于大白鼠肌肉内给药,药量为 150 μ l/头。然后,在给药后 5'、10'、30' 及 60' 取血,用 HPLC 测定 TRH-T 的血浆浓度。

实施例 1: 取 TRH-T50mg, 将其加入由水和丙二醇按比例 8:9:1.1(容量比)组成的混合液中, 溶解, 制得总量为 1ml 的试剂。

实施例 2: 取 TRH-T50mg, 将其加入由水和丙二醇以 8:2(容量比)比例组成的混合液中, 溶解, 制得总量为 1ml 的试剂。

实施例 3: 取 TRH-T50mg, 将其加入由水和丙二醇以比例 7:3(容量比)组成的混合液溶解, 制得总量为 1ml 的试剂。

比较例 1: 取 TRH-T50mg, 加入到由水和丙二醇按 9.5:0.5(容量比)组成的混合液中, 溶解, 制得总量为 1ml 的试剂。

比较例 2: 取羟丙基纤维素(20 度、2%水溶液中粘度为 1000~4000CP)2g 加入到 100ml 蒸馏水中溶解。将 TRH-T50mg 加入到所要量的该水溶液中溶解, 制得总量为 1ml 的试剂。

比较例 3: 取 TRH-T50mg, 溶解于生理盐水, 制得总量为

1ml 的试剂。

比较例 4: 取 TRH-T10mg, 溶解于生理盐水, 制得总量为 1ml 的试剂。

比较例 5: 取 TRH-T10mg, 溶解于生理盐水, 制得总量为 1ml 的试剂。

〈结果 1〉

根据以上试验得到的结果见于表 1 及图 1 中。这些图表中, TRH-T 的血浆浓度单位为“ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ”, AUC(生物利用度)的单位为“ $\mu\text{g} \cdot \text{分}/\text{ml}$ ”。每个试验组使用 5 只大白鼠($n=5$), 血浆浓度用“平均值 $\pm$ 标准偏差”表示。静脉内给药 0 分钟后的血浆浓度, 用对各个体进行外插求得的值的平均值表示。AUC 采用了各个测定时间的血浆中浓度的平均值, 用梯形法计算。

从表 1 及图 1 可清楚看出, 实施例 1 中达到的 TRH-T 血浆浓度, 比用单种组成(即生理盐水)的比较例 3 中达到的 TRH-T 血浆浓度要高得多。另外, 实施例 2 及实施例 3 的吸收速度变快, 和比较例相比, 除比较例 4(静脉给药)外, 实施例 2 及实施例 3 的 TRH-T 血浆中浓度在早期阶段是高浓度。根据这个结果, 说明了通过向试剂中的水中添加醇类可提高药物的粘膜吸收性, 且由此引起的药物吸收促进作用依赖于醇的添加量。

由添加醇类物质引起的药物吸收促进作用, 在实施例 1(添加丙二醇 11 容量%)中的生物利用度(AUC)和比较例 5(肌肉给药)大致相等, 实施例 2(添加丙二醇 20 容量%)中的吸收促进作用接近最大。实施例 3(丙二醇添加 30 容量%)也维持着高生物利用度。与比较例 4(静脉给药)中达到的生物利用度相比, 实施例 2 及实施例 3

中达到的生物利用度为比较例4的50%，表明由本发明获得了充分的药效。

而且，在将 TRH-T 和丙二醇组合时，丙二醇添加量即使在 20 容量%以上，也没有发现药物吸收促进作用再有增加。由此可知，根据组合药物和醇的种类的不同，存在显示最大药物吸收促进作用的最小的醇添加量。

另外，在比较例2中，显示出可通过提高药物在鼻粘膜的滞留性而具有缓释作用，使 AUC 上升。但本发明的实施例2及实施例3中出现的那种药物快速吸收作用并没有出现，而且其生物利用度也不充分。

表 1

	0 分后	5 分后	10 分后	30 分后	60 分后	AUC
实施例 1	0.00 ±0.00	0.93 ±0.57	2.06 ±0.23	2.44 ±0.93	0.98 ±0.21	106.10
实施例 2	0.00 ±0.00	6.45 ±1.03	7.00 ±1.21	1.30 ±0.36	0.33 ±0.12	157.20
实施例 3	0.00 ±0.00	6.65 ±1.11	7.10 ±1.28	1.25 ±0.33	0.34 ±0.13	158.35
比较例 1	0.00 ±0.00	0.73 ±0.41	1.10 ±0.15	1.52 ±0.56	0.40 ±0.11	61.40
比较例 2	0.00 ±0.00	1.72 ±0.41	1.81 ±0.57	1.71 ±0.65	1.45 ±0.46	95.73
比较例 3	0.00 ±0.00	0.53 ±0.21	1.02 ±0.33	1.53 ±0.42	0.30 ±0.14	58.15
比较例 4	39.25 ±3.04	16.76 ±1.11	7.48 ±0.61	0.81 ±0.35	0.57 ±0.28	304.23
比较例 5	0.00 ±0.00	1.01 ±0.42	2.04 ±0.24	2.57 ±0.31	0.83 ±0.36	107.25

2. 药物的缓释作用评价试验

与试验1相同,将需要其头部的大白鼠用乌拉坦麻醉;按如下方法调制实施例4及比较例6~7的试剂,在实施例4中,将下列试剂从右鼻腔给药,按20 μ l/头给药。比较例6中,静脉给与下列药物,比较例7中,皮下给与下列药物,给药量均为100 μ l/头。然后,在给药后3分、5分、10分、15分、20分、30分、45分、60分、90分、120分以及180分钟取血。用放射免疫(RIA)测定TRH-T的血中浓度。

实施例4:取TRH-T100mg,加入到由水和丙二醇按比例8:2(容量比)组成的混合液中,溶解,制得总量为1ml的试剂。

比较例6:取TRH-T20mg,溶解于生理盐水,制得总量为1ml的试剂。

比较例7:取TRH-T20mg,溶解于生理盐水,制得总量为1ml的试剂。

〈结果2〉

根据以上试验得到的结果示于图2。图中的TRH-T的血中浓度单位为“ng/ml”。每个试剂组使用5只大白鼠($n=5$),血中浓度用“平均值 $\pm$ 标准偏差”表示。

图2清楚表明,在实施例4中达到的TRH-T血中浓度,与比较例6以及比较例7中达到的TRH-T血中浓度相比,前者在给药60分钟以后维持着高水平。根据这个结果,发现向试剂中的水中添加了醇类的本发明的组合物,促进了药物经鼻粘膜的吸收,不仅如结果1所示促进了一过性的药物的吸收,而且还同时具有药物缓释效果。而且,即使与具有较好缓释作用的皮下给药(比较例7)相比,在本发明的实施例4中,其血中浓度可长时间维持,且吸收速度并

没有大的差别，所以可以说本发明中所达到的缓释作用是非常突出的。

3. 鼻粘膜刺激性评价试验

用乌拉坦麻醉大白鼠，按以下方法调制实施例 5—6 以及比较例 8—11 的试剂，分别将试剂经鼻给药(30 μ l/头)于麻醉大白鼠，两小时后摘出鼻中隔，用制作扫描电镜(SEM)观察用物的常用方法进行摘出。

然后，对用上述方法摘出的鼻中隔进行组织固定，在临界点干燥后，进行金蒸发淀积，通过 SEM 观察鼻粘膜表面的形态。

按表 2 所示标准判定鼻粘膜表面的损伤程度，以其平均值作为该组成的鼻粘膜刺激指数。

表 2

判定	鼻粘膜的状态
0	无异常
1	纤毛上出现异常
2	鼻粘膜的细胞间隙扩大
3	鼻粘膜细胞游离
4	鼻粘膜细胞聚集
5	鼻粘膜细胞剥离、脱落、基底膜暴露

实施例 5：将水和丙二醇以 8.9:1.1(容量比)的比例混合制成混合液。

实施例 6：将水和丙二醇以 8:2(容量比)的比例混合制成混合液。

比较例 8：生理盐水

比较例 9：将聚环氧乙烷月桂基醚(环氧乙烷约 9 单位，以下简称为“BL-9”)按 0.5%(W/V)的比例溶于生理盐水，制得总量为 1ml 的试剂。

比较例 10：经鼻给药用的一般市售药 A(全身性)[スプレキユア(登记商标)：ヘキスト社制]、全身作用性制剂。

比较例 11：经鼻给药用的一般市售药 B(局部性)[プリビナ(登记商标)：チバーガイギー社制]、局部作用性制剂。

〈结果 3〉

根据以上试验得到的结果示于表 3。从表 3 清楚看出，实施例 5 以及实施例 6 的试剂，和比较例 10 和比较例 11 的市售滴鼻剂相比，前者的刺激性仅与后者相等或低于后者。此结果明显表明，本发明涉及的经鼻组合物对鼻粘膜的刺激性低。

表 3

被检物质	n	鼻粘膜刺激指数
实施例5	10	0.6
实施例6	10	0.8
比较例8	10	0.05
比较例9	10	3.2
比较例10	10	1.2
比较例11	10	2.1

4. 分解酶阻碍性评价试验

在生理盐水中将兔的鼻粘膜匀浆，离心，取上清液，此上清液即为酶液，按以下方法制成实施例 7—9 以及比较例 12—13 的试剂。在 37℃ 的温水浴中保温，同时用 HPLC 法定时测定各试剂中的药物残存量。

实施例 7：取 TRH—T20 μ g，将其加入由 1.30ml 酶液和 0.21ml 丙二醇、0.49ml 生理盐水组成的混合溶液（丙二醇含量 10%，容量比）中，溶解。

实施例 8：取 TRH—T20 μ g，将其加入由 1.30ml 酶液和 0.40ml 丙二醇、0.30ml 生理盐水组成的混合溶液（丙二醇含量 20%，容量比）中，溶解。

实施例 9：取 TRH—T20 μ g，将其加入由 1.30ml 酶液和 0.60ml 丙二醇、0.1ml 生理盐水组成的混合溶液（丙二醇含量 30%，容量比）中，溶解。

比较例 12：取 TRH—T20 μ g，将其加入由 1.30ml 酶液和 0.1ml 丙二醇、0.6ml 生理盐水组成的混合溶液（丙二醇含量 5%，容量比）中，溶解。

比较例 13：取 TRH—T20 μ g，将其加入由 1.30ml 酶液和 0.70ml 生理盐水组成的混合溶液中，溶解。

〈结果 4〉

根据以上试验得到的结果示于图 3。图 3 表明，丙二醇含量在 10 容量%以上时，有酶阻碍作用，在 20 容量%以上时，具有完全的酶阻碍作用。

由此可知，本发明的经鼻吸收组合物对鼻粘膜中的肽分解酶具

有阻碍作用，这表明本发明的吸收促进作用的机制之一是分解酶阻碍作用，因此与本发明有关的组合物特别适于肽类物质的给药。

与结果1相同，在将TRH-T和丙二醇组合时，如果丙二醇的添加量在20容量%，其分解酶阻碍作用则达到最大。这个情况表明，根据组合药物和醇的种类不同，存在显示出最大分解酶阻碍作用的最小醇添加量。

如上所述，本发明的经鼻组合物是将水及醇类按特定比例配合并含有药理活性物质，使用含有该组合物的本发明的经鼻制剂可以达到良好的药物吸收性。

从吸收促进作用的作用机制是对肽分解酶有阻碍作用来看，本发明的经鼻组合物不是象过去的经鼻吸收促进组合物(尤其是具有表面活性作用的物质，比较例9)那样，通过部分改变或破坏粘膜上皮的构造而增加通透性，所以它对组织的刺激性、毒性极低。

因此，本发明的经鼻组合物，其安全性很高，在药物吸收快的同时，还可以长时间维持药物血中浓度，所以，本发明可以提供有理想药效的经鼻制剂。而且，经鼻制剂不依赖于医生，患者自己或看护者可以简单给药。通过使用本发明的经鼻制剂，过去经鼻给药困难的药物，在单次给药及多次给药时可大大减少患者的痛苦及医生的工作量。就此点而言，本发明在医药产业上特别有用。

另外，本发明中使用的水及醇类物质，很容易混合，稳定性也很好。即没有必要象过去的经鼻给药吸收促进组合物那样，在混合吸收促进剂时，还需要添加增溶剂或进行乳化等。这表明本发明的经鼻组合物在生产、管理方面具有优越性，从这点来说，在工业方面也很有用。

图 1

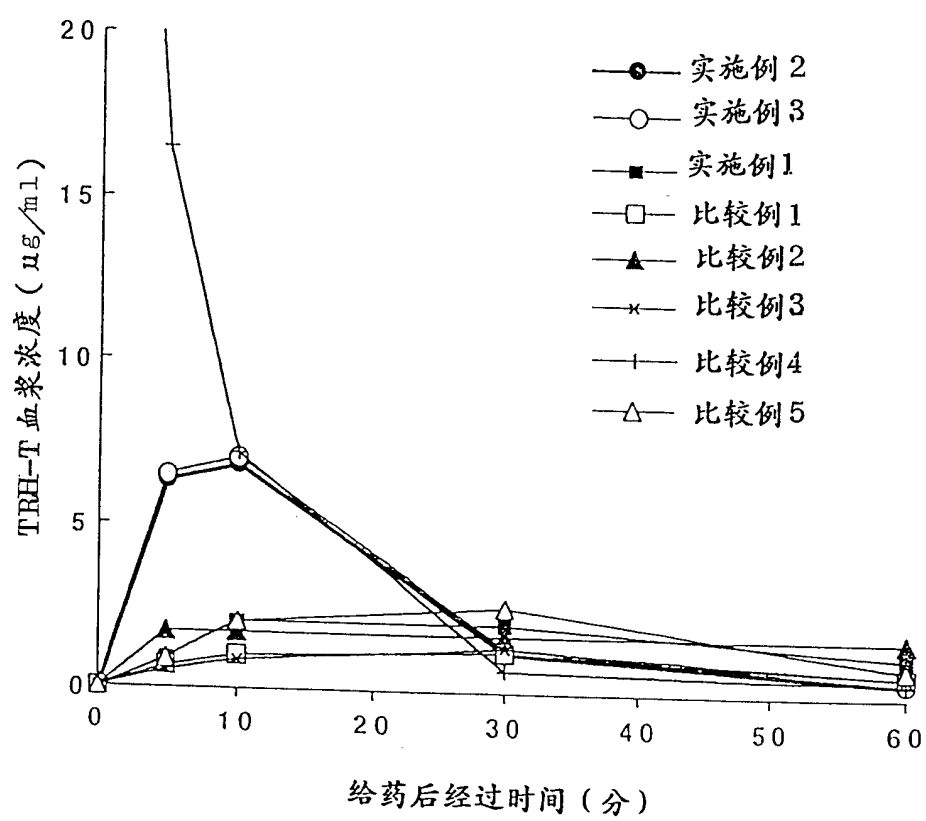


图 2

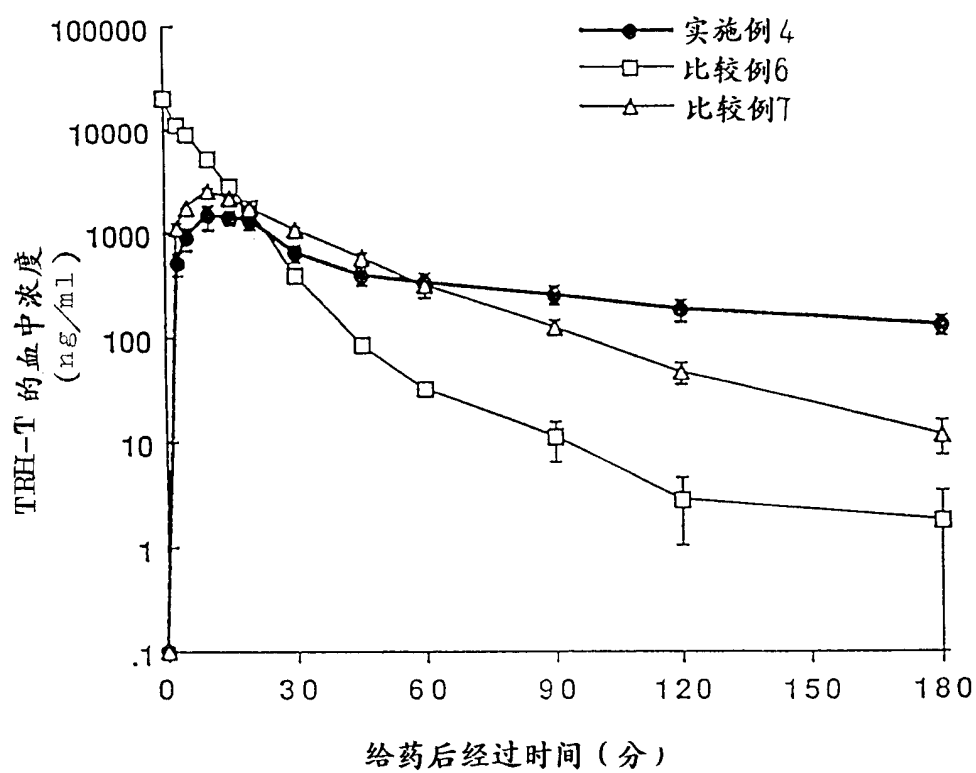


图 3

