



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92101619.0

[51] Int. Cl.⁵
A61K 31/56

[43] 公开日 1992年10月7日

[22] 申请日 92.2.22

[30] 优先权

[32] 91.2.23 [33] GB [31] 9103824.0

[71] 申请人 菲索斯(瑞士)有限公司

地址 瑞士卡姆

[72] 发明人 J·E·桑德斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 齐曾度

说明书页数: 6 附图页数:

[54] 发明名称 甾类化合物的组合物

[57] 摘要

一种含替普瑞丹做为活性成分的水悬浮液配方,
本配方用于治疗过敏或免疫反应起主要作用的鼻部
疾患。

04

权 利 要 求 书

1、一种制备含有活性成分替普瑞丹的水悬浮液组合物的方法，该方法由该活性成分与水混合组成。

2、根据权利要求1所述的方法，其中该组合物包含一种表面活性剂。

3、根据权利要求2所述的方法，其中该表面活性剂是一种非离子表面活性剂。

4、根据权利要求2或3所述的方法，其中该表面活性剂是一种泊洛沙姆。

5、根据前面任一权利要求所述的方法，其中该组合物包含一种药用防腐剂。

6、根据前面任一权利要求所述的方法，其中该组合物包含一种触变粘度调节剂。

7、根据权利要求6所述的方法，其中该粘度调节剂是纤维素或其衍生物。

8、根据前面任一权利要求所述的方法，其中该制剂与鼻粘液是等渗的。

9、一种制备包含如下成分的水悬浮液制剂的方法，

a)、活性成分替普瑞丹从0.1至1.25% W/W，

b)、非离子表面活性剂从0.05%至10% W/W，

c)、触变粘度调节剂从0.5至5% W/W，

d)、张力调节剂从0.1至2.0%

该方法由在水中混合该活性成分及其他成分组成。

甾类化合物的组合物

本发明涉及新的药物组合物，特别是含替普瑞丹(tipredane)的水悬浮液组合物。

美国专利4361559号公开了大量的3-酮雄(甾)烯并描述它们具有有用的抗感染活性，包括有用的过敏和哮喘局部治疗的活性。该专利还具体披露了(11 β ，17 α)-17-(乙硫基)-9 α -氟基-11 β -羟基-17-(甲硫基)-雄(甾)-1，4-二烯-3-酮，即INN认可的商品名替普瑞丹(tipredane)。

我们现已发现当替普瑞丹鼻腔用药时具有抗炎活性。

对鼻腔给药最理想的载体是水，因为这样可能达到最高的生物利用度。然而室温下替普瑞丹在水中的溶解度小于0.002mg/ml。尽管可利用复合溶剂或增溶剂增加其在水中的溶解度，但复合溶剂试剂经常引起鼻腔刺激和/或与活性成分相互作用。利用 β -环糊精衍生物增加替普瑞丹在水中溶解度的努力也失败了。

替普瑞丹具有一个相对来说是低的油溶性，这一点妨碍了配制令人满意的乳浊液配方。

一般来说，非水溶性药物粉末组合物的不适合用在鼻腔里，因为这种形式的药物在鼻腔里不太容易被生物利用。

对替普瑞丹采用喷射剂驱动的粉末组合物也是不合适的，因为

CFC(含氯氟烃)驱动的组合物有不能令人满意的环境问题,而HFC(氢氟烃)喷射剂很难配制。

令人惊奇地,我们现已发现替普瑞丹有可能配制成一种水悬浮液并能抑制鼻炎。

本发明提供了一种含有替普瑞丹做为活性成分的水悬浮液组合物。

本发明配方的优点是,更加有效,作用时间长,可降低或减少严重的副作用,或者,与其他化合物或这种活性成分的其它已知组合物比较,具有其他优越的性质。此外,本发明组合物可提高活性成分的稳定性,考虑到活性成分一般很易被氧化,这是令人惊奇的。

活性成分在组合物中较理想的浓度从0.005%至1.5%W/W,更理想是从0.01至0.1%,特别是从0.2%至0.4%W/W。

本组合物一般应含一种表面活性剂。尽管可用离子表面活性剂例如十二烷基磺酸钠,但我们推荐用非离子表面活性剂。可提到的非离子表面活性剂包括 二醇和丙三醇酯,乙氧丙三醇酐,聚乙二醇酯,聚乙二醇醚和山梨醇酯。我们发现了聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物,即称为泊洛沙姆(Poloxamers),具有通式 $(\text{HO})_a(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_b(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_c(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_d\text{H}$,其中a为2至130, b为15至67时给出特别稳定的配方。

我们推荐具有平均分子量在4000和20000之间的泊洛沙姆,尤其是在6000和15000之间。可被提及的一种特别理想的泊洛沙姆就是其在通式中a平均为75, b平均为30的泊洛沙姆188(poloxalkol)。具有约8350的分子量。

本组合物中表面活性剂浓度特别取决于具体所用的是哪一种表

面活性剂，但通常是从0.05%至10%W/W更理想的是从0.05%至5%W/W，特别是从0.05%至0.5%W/W。我们已经发现通过利用如此低浓度的表面活性剂，例如约0.1%W/W，能够得到改进了抗氧化性稳定的配方。

如果愿意，本组合物可以含有一种有效比例的药用防腐剂或灭菌试剂。适宜的防腐剂包括药用四元铵化合物。在四元铵化合物之中优先考虑的是烷基苄基二甲基氯化铵及其混合物，例如称为洁而灭(氯苄烷铵)属的哪些化合物的混合物。

该防腐剂可在约0.005%至0.10%浓度下应用，优选的是0.005%至0.05%，例如约0.01%W/W。

本组合物一般还含有一种假塑性触变粘度调节剂，可使用的适宜的触变粘度调节剂包括羧基乙烯基聚合物，藻酸盐，纤维素及其衍生物，例如羟丙基甲基纤维素和可分散的纤维素，它们是微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的共混物，商业名称是微晶纤维素RC-591。

如果存在触变粘度调节剂，其浓度应使适合其预期用途达到组合物的粘度。组合物的粘度可在相当宽范围内变动(典型的是在0.5和5.0%W/W之间)，但总的来说应在高剪切速率下相对地低(以便能够分散，例如从常规的鼻泵出来的喷雾形式)，在低剪切速率下相对地高。

我们推荐本发明组合物与鼻粘液是等渗的。该组合物因此可含有一种等渗调节剂，如浓度约0.1%至2.0%，更好是0.5%至1.0% W/W的甘油。

本组合物还可加入常规赋形剂例如电解质。一种特别理想的电

解质是氯化钠。氯化钠用做絮凝剂并可改变组合物的渗透性。

一般来说，赋形剂的浓度和总的比例可在相当宽范围内变动，只要最终的溶液是稳定的并在用于鼻组织时应无刺激性。

做为本发明特别推荐的一个实施例，给出具有如下成分的一个水性组合物：

- a) 活性成分替普瑞丹从0.1%至1.25% W/W。
- b) 非离子表面活性剂从0.05%至10% W/W。
- c) 触变粘度调节剂从0.5%至5% W/W。
- d) 渗透性调节剂从0.1至2.0% W/W。

本发明组合物可这样构成，例如利用表面活性剂做为润湿剂，将活性成分分散到新鲜蒸馏水中并将触变粘度调节剂(如果含有)和其他赋形剂(如果含有)也分散或溶解在新鲜蒸馏水中，再加一种防腐剂水液(如果含有)，加蒸馏水至所需容积并搅拌。组合物最好在无菌条件下配制。

本发明的另一实施例，提供了一种治疗鼻患症的方法，这些鼻患症主要由过敏或免疫反应引起，该方法包括对已患这些症状或易受感染的患者施用一种本发明的组合物。

施用的剂量当然随待治疗的症状和症状的严重程度而定。不过通常指示的剂量约400 μ g。用法：每天1至4次，每次用药每个鼻孔四次。我们推荐该组合物以每天一次或两次施用。

本发明方法可治疗季节性鼻炎，例如花粉热，慢性鼻炎，鼻息肉和鼻咽过敏现象。

本发明由下述实例来说明，但并不限于此实施

成分:

活性成分	0.308 W/W
(相当于每剂400 μ g)	
泊洛沙姆188	0.100
氯化钠 (ph. Ew/USP)	0.584
甘油	1.000
氯苄烷铵 ¹	0.010
微晶纤维素RC-591	2.000
加纯水 (ph. Ew/BP/USP) 至	100.0

¹ 以50% W/V溶液加入。

已经发现本组合物在一种同样的载体中含如下的替普瑞丹浓度时其化学和物理性能稳定:

0.0096% W/W (相当于每次动作12.5 μ g)
0.0192% W/W (相当于每次动作25 μ g)
0.0385% W/W (相当于每次动作50 μ g)
0.0770% W/W (相当于每次动作100 μ g)
0.1540% W/W (相当于每次动作200 μ g)
0.692% W/W (相当于每次动作800 μ g)
1.231% W/W (相当于每次动作1600 μ g)

生产工序:

将替普瑞丹分散在泊洛沙姆188, 甘油, 氯化钠和氯苄烷铵的水溶液中。加到微晶纤维共混物在水中的分散液中并混合直到均匀。装瓶之前用更多的水使悬浮液到足量。

替普瑞丹最好是微粒材料，具有平均粒子重量 $5\mu\text{g}$ 并且不大于20%重量的替普瑞丹，具有 $>10\mu\text{m}$ 的微粒尺寸。

如果需要，水悬浮液的PH可加入适当的酸或碱来调节，至给出4.5到7.5之间的PH。