



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102247335 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 23

(21) 申请号 201110147760. 1

(22) 申请日 2011. 06. 02

(71) 申请人 江苏省中医药研究院

地址 210028 江苏省南京市红山路十字街
100 号

(72) 发明人 陈彦 贾晓斌 张振海 刘璇
周蕾

(51) Int. Cl.

A61K 9/72 (2006. 01)

A61K 9/14 (2006. 01)

A61K 31/585 (2006. 01)

A61K 47/26 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

A61P 11/00 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

一种蟾毒灵干粉吸入剂及其制备方法、应用

(57) 摘要

本发明涉及干粉吸入剂,具体的说是蟾毒灵制成的干粉吸入剂、所述干粉吸入剂的制备方法和在制备治疗肺部肿瘤药物中的应用。一种蟾毒灵干粉吸入剂,其特征在于它是由蟾毒灵与医学上可接受的辅料组成,蟾毒灵与所述的辅料的质量比为 1 : 0.01-1 : 110。以蟾毒灵为主药的干粉吸入剂,可以针对肺部肿瘤,直接作用于患部,降低毒副反应的发生,避免肝脏的首过效应,提高药物的生物利用度,既可克服口服制剂起效慢、制剂生物利用度较低等缺点,又可解决注射剂中蟾毒灵含量低、使用不便、病人顺应性差等问题。因此将蟾毒灵制成干粉吸入剂,对新药开发具有极大前景。

1. 一种蟾毒灵干粉吸入剂,其特征在于它是由蟾毒灵与医学上可接受的辅料组成,蟾毒灵与所述的辅料的质量比为 1 : 0.01-1 : 110。

2. 根据权利要求 1 所述的一种蟾毒灵干粉吸入剂,其特征在于它是由蟾毒灵加入辅料制成的吸入用粉末,粉末的粒径以 D_{50} 计在 0.1-1500 微米之间。

3. 根据权利要求 1 所述的一种蟾毒灵干粉吸入剂,其特征在于所述的辅料选用糖、醇、氨基酸、磷脂、表面活性物质、环糊精、可生物降解的高分子物质、硬脂酸镁、硬脂酸、硬酯富马酸钠、微粉硅胶、滑石粉中的一种或几种混合物。

4. 根据权利要求 3 所述的一种蟾毒灵干粉吸入剂,其特征在于所述的糖,选用半乳糖、乳糖、葡萄糖、果糖、蔗糖、海藻糖、棉子糖中的一种或几种混合物;所述的醇,选用甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、山梨醇中的一种或几种混合物;所述的氨基酸,选用甘氨酸、门冬氨酸、丙氨酸、色氨酸、异亮氨酸、苏氨酸、谷氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸、胱氨酸、赖氨酸、脯氨酸、精氨酸、蛋氨酸中的一种或几种;所述的磷脂,可选用大豆磷脂、卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、合成磷脂中的一种或几种;所述的表面活性物质,选用肺源性表面活性物质如二棕榈酰磷脂酰胆碱、二月桂酰磷脂酰胆碱、胆固醇中的一种或几种混合物;可生物降解的高分子物质为白蛋白、淀粉、聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸、聚乙二醇、泊洛沙姆、透明质酸、透明质酸钠、海藻酸钠中的一种或几种混合物。

5. 根据权利要求 3 所述的一种蟾毒灵干粉吸入剂,其特征在于所述辅料为不同粒径乳糖或乳糖与微粉化乳糖的混合物。

6. 根据权利要求 5 所述的一种蟾毒灵干粉吸入剂,其特征在于所述辅料为吸入用乳糖颗粒与微粉化乳糖的混合物,其中乳糖颗粒的平均粒径在 45-250 微米,微粉化乳糖平均粒径在 1-10 微米,乳糖颗粒与微粉化乳糖的质量比为 1100 : 1-1 : 1。

7. 根据权利要求 6 所述的辅料,其特征在于乳糖颗粒与微粉化乳糖的质量比为 100 : 1-10 : 1。

8. 一种制备权利要求 1 所述的一种蟾毒灵干粉吸入剂的方法,其制备步骤如下:

将蟾毒灵通过粉碎或喷雾干燥制成粉末,粉末与辅料混合均匀制成吸入用粉末,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内;或者将蟾毒灵与辅料混合均匀,通过粉碎或喷雾干燥制成吸入用粉末,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内;或者将蟾毒灵和处方中部分辅料混合均匀,通过粉碎或喷雾干燥制成粉末,粉末与处方中剩余辅料混合均匀制成吸入用粉末,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内。

9. 一种制备权利要求 1 所述的蟾毒灵干粉吸入剂的方法,其制备步骤如下:

将蟾毒灵通过粉碎或喷雾干燥制成粉末,与不同粒径的乳糖或乳糖颗粒与微粉化乳糖的混合物混合均匀制成吸入用粉末,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内。

10. 权利要求 1 的一种蟾毒灵干粉吸入剂在制备治疗肺部肿瘤药物中的应用。

一种蟾毒灵干粉吸入剂及其制备方法、应用

技术领域：

[0001] 本发明涉及干粉吸入剂，具体的说是蟾毒灵制成的干粉吸入剂、所述干粉吸入剂的制备方法和在制备治疗肺部肿瘤药物中的应用。

背景技术：

[0002] 蟾毒灵是蟾酥中的主要有效成分，属强心苷类物质，白色结晶，为脂溶性物质，分子式为： $C_{24}H_{34}O_4$ ，具有抗肿瘤、镇痛强心、抗炎及增强免疫等药理作用。目前含蟾毒灵的注射剂、口服液、片剂已应用于临床，对肝癌、肺癌、胃癌等具有较好的疗效，体外抗肿瘤试验表明含有蟾毒灵的制剂其肿瘤抑制率为 26.3–69%。注射剂中主要是以水溶性成分为主，蟾毒灵的含量极低，且针剂需要在医院内使用，病人顺应性差。而口服制剂中蟾毒灵的含量也不高，且需经过肝脏的首过效应，起效慢，制剂生物利用度较低。虽然蟾毒灵的抗肿瘤效果较好，但若单独以蟾毒灵为有效成分来制备口服制剂，会因蟾毒灵较大的毒性，而引起较大的毒副作用。将蟾毒灵制成吸入制剂后，药物将直接作用于病患部位，药物浓度高，且会极大地降低因口服而产生的全身性毒副作用。

[0003] 肺具有极大的表面积和丰富的血管，使得药物分子极易进入血液，因此肺吸入给药具有起效快、不良反应小等诸多优点。肺吸入给药中干粉吸入剂（dry powder inhalers, DPIs）不使用抛射剂和溶剂，靠患者自主呼吸产生的气流使药物粉末雾化，进而使药物粉末传递到肺部，具有应用方便、吸收迅速、无肝脏首过、速释和靶向定位的特点，是一种新型的给药系统。

[0004] 肺癌的发病率在全世界范围内正在迅速上升，已经成为癌症死因的第一位。当前的抗肿瘤药物大多数都是注射给药，这种全身给药方式不利于药物蓄积于肿瘤部位，导致药物的疗效降低，不良反应增多。

[0005] 采用定位给药将抗肿瘤药物运送到人体的肿瘤病患部位，使药物在病患部位的浓度提高，对降低药物尤其是有毒药物的毒副作用、提高药物的治疗效果具有重大的临床应用价值。采用经肺给药方式的吸入剂可将蟾毒灵直接作用于肺癌的病灶，其优势在于可提高蟾毒灵对肺癌的疗效并降低其对正常组织的毒副作用。目前未见具有抗肺部肿瘤作用的蟾毒灵干粉吸入剂的研究报道。

发明内容：

[0006] 发明目的：本发明的一个目的是提供蟾毒灵的肺部干粉吸入制剂及其制备方法。本发明的另一个目的是提供本发明所述干粉吸入剂在制备治疗肺部肿瘤药物中的应用。

[0007] 针对上述发明目的，本发明提供以下技术方案：

[0008] 一种蟾毒灵干粉吸入剂，其特征在于它是由蟾毒灵与医学上可接受的辅料组成，蟾毒灵与所述的辅料的质量比为 1 : 0.01–1 : 110。

[0009] 所述的蟾毒灵干粉吸入剂，其特征在于它是由蟾毒灵加入辅料制成的吸入用粉末，粉末的粒径以 D_{50} 计在 0.1–1500 微米之间。

[0010] 所述的辅料选用糖、醇、氨基酸、磷脂、表面活性物质、环糊精、可生物降解的高分子物质、硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂富马酸钠、微粉硅胶、滑石粉中的一种或几种混合物。

[0011] 所述的糖,可选用半乳糖、乳糖、葡萄糖、果糖、蔗糖、海藻糖、棉子糖中的一种或几种混合物;所述的醇,可选用甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、山梨醇中的一种或几种混合物;所述的氨基酸,可选用甘氨酸、门冬氨酸、丙氨酸、色氨酸、异亮氨酸、苏氨酸、谷氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸、胱氨酸、赖氨酸、脯氨酸、精氨酸中的一种或几种;所述的磷脂,可选用大豆磷脂、卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、合成磷脂中的一种或几种;所述的表面活性物质,可选用肺源性表面活性物质如二棕榈酰磷脂酰胆碱、二月桂酰磷脂酰胆碱、胆固醇中的一种或几种混合物;所述的高分子物质,可选用符合安全要求的高分子,优选可生物降解的高分子物质例如白蛋白、淀粉、聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸、聚乙二醇、泊洛沙姆、透明质酸、透明质酸钠、海藻酸钠中的一种或几种混合物。

[0012] 优选的方式为所述辅料为不同粒径乳糖的混合物,更优选的方式为所述辅料为吸入用乳糖颗粒与微粉化乳糖的混合物,其中乳糖颗粒平均粒径在 45-250 微米,微粉化乳糖平均粒径在 1-10 微米,乳糖颗粒与微粉化乳糖的质量比为 1100 : 1-1 : 1,最优选的方式为乳糖颗粒与微粉化乳糖的质量比为 100 : 1-10 : 1。

[0013] 所述的蟾毒灵干粉吸入剂,其制备步骤如下:

[0014] 将蟾毒灵通过粉碎或喷雾干燥制成粉末,粉末与辅料混合均匀制成吸入用粉末,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内;或者将蟾毒灵与辅料混合均匀,通过粉碎或喷雾干燥制成吸入用粉末,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内;或者将蟾毒灵和处方中部分辅料混合均匀,通过粉碎或喷雾干燥制成粉末,粉末与处方中剩余辅料混合均匀制成吸入用粉末,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内。

[0015] 优选的蟾毒灵干粉吸入剂,其制备步骤如下:

[0016] 将蟾毒灵通过粉碎或喷雾干燥制成粉末,与不同粒径的乳糖或乳糖颗粒与微粉化乳糖的混合物混合均匀制成吸入用粉末,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内。

[0017] 所述的蟾毒灵干粉吸入剂在制备肺部肿瘤药物中的应用。

[0018] 有益效果:

[0019] 1、肺具有极大的表面积和丰富的毛细血管,使得药物分子极易进入血液,因此肺吸入给药具有起效快、不良反应小等诸多优点。肺吸入给药中干粉吸入剂(dry powder inhalers, DPIs)不使用抛射剂和溶剂,靠患者自主呼吸产生的气流使药物粉末雾化,进而使药物粉末传递到肺部,具有应用方便、病人依从性高、吸收迅速、无肝脏首过、速释和靶向定位的特点,是一种新型的给药系统。现有的干粉吸入剂多用于治疗呼吸道和肺部的感染,未见用于肺部肿瘤的治疗。同时,具有抗肺部肿瘤作用的蟾毒灵干粉吸入剂的研究也未见报道。目前含蟾毒灵的注射剂、口服液、片剂已应用于临床,对肝癌、肺癌、胃癌等具有较好的疗效,体外抗肿瘤试验表明含有蟾毒灵的制剂其肿瘤抑制率为 26.3-69%。虽然蟾毒灵的抗肿瘤效果较好,但若单独以蟾毒灵为有效成分来制备口服制剂,会因蟾毒灵较大的毒性,而引起较大的毒副反应。以蟾毒灵为主药的干粉吸入剂可以针对肺部肿瘤,直接作用于患部,降低毒副反应的发生,避免肝脏的首过效应,提高药物的生物利用度,既可克服口服制剂起效慢、制剂生物利用度较低等缺点,又可解决注射剂中蟾毒灵含量低、使用不便、病人顺应性差等问题。因此将蟾毒灵制成干粉吸入剂,对新药开发具有极大前景。

[0020] 2、为了达到干粉吸入剂的粒度要求,需将蟾毒灵进行粉碎,实际操作中发现,蟾毒灵粉碎到一定粒度时因粉末之间静电作用、内聚力等影响,药物易于团聚,因此需要与辅料进行配比,克服药物团聚的问题,申请人经过大量实验获知,将蟾毒灵与辅料配比控制在特定范围内,特别是辅料选用乳糖颗粒与微粉化乳糖的混合物可以做成吸入性能优良的干粉吸入剂。

具体实施方式

[0021] 下面结合实例对本发明作进一步详细说明,但本发明的范围并不受这些实例的任何限制。

[0022] 实施例 1

[0023] 吸入剂的制备:将蟾毒灵采用气流粉碎至 $D_{90} = 4$ 微米以下,与粒径在 45-90 微米的乳糖按质量比 1 : 9 进行混合,将药物粉末包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0024] 实施例 2

[0025] 吸入剂的制备:将蟾毒灵采用气流粉碎至 $D_{90} = 4$ 微米,与粒径在 45-90 微米的乳糖、粒径在 45-65 微米的亮氨酸按 10 : 90 : 1 的比例进行混合,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0026] 实施例 3

[0027] 吸入剂的制备:将蟾毒灵采用气流粉碎至 $D_{90} = 4$ 微米,与粒径 45-120 微米的亮氨酸按 1 : 9 的比例进行混合,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0028] 实施例 4

[0029] 吸入剂的制备:将蟾毒灵粉末、乳糖、甘露醇、甘氨酸、二月桂酰磷脂酰胆碱、卵磷脂、硬脂酸镁按 1 : 3 : 4 : 3 : 0.5 : 0.5 : 0.2 的比例进行混合,气流粉碎至粉末 $D_{50} = 7$ 微米,将药物粉末包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0030] 实施例 5

[0031] 吸入剂的制备:将蟾毒灵、乳糖、胆固醇按 1 : 9 : 1 的比例进行混合,气流粉碎至粉末 $D_{50} = 7$ 微米,将药物粉末包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0032] 实施例 6

[0033] 吸入剂的制备:分别在蟾毒灵中加入质量 5 倍、2 倍、3 倍的乳糖、聚乙二醇 6000、白蛋白,喷雾干燥,粉末 $D_{50} = 8$ 微米,将药物粉末包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0034] 实施例 7

[0035] 吸入剂的制备:将平均粒径为 5-8 微米的蟾毒灵药物粉末、粒径在 3-100 微米的甘露醇、微粉化硅胶按 10 : 80 : 10 的比例进行混合,混合均匀后包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0036] 实施例 8

[0037] 吸入剂的制备:将蟾毒灵药物粉末、甘露醇、亮氨酸按 10 : 95 : 5 的比例进行混合,混合后加水适量,喷雾干燥得到 D_{50} 为 5 微米的粉末,与平均粒径为 150 微米的乳糖颗粒混合,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0038] 实施例 9

[0039] 吸入剂的制备 :将蟾毒灵粉末、甘露醇、甘氨酸按 10 : 95 : 5 的比例进行混合,气流粉碎至粉末 $D_{90} = 6.5$ 微米,与平均粒径为 75 微米的乳糖颗粒混合,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0040] 实施例 10

[0041] 1、吸入剂的制备 :将蟾毒灵粉末、德国美剂乐InhaLac® 70 乳糖、微粉化乳糖 ($D_{90} = 4.5$ 微米) 按 5 : 50 : 5 的比例进行混合,混合均匀后包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0042] 2、吸入剂肺部沉积率考察

[0043] 按照中华人民共和国 2010 年版药典规定方法考察,蟾毒灵的肺部沉积率达到 32.1%,室温条件下放置 18 个月后,蟾毒灵的肺部沉积率没有显著变化。

[0044] 实施例 11

[0045] 1、吸入剂的制备 :将蟾毒灵粉末、德国美剂乐InhaLac® 70 乳糖、微粉化乳糖 ($D_{90} = 5.5$ 微米) 按 17 : 100 : 5 的比例进行混合,混合均匀后包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0046] 2、吸入剂肺部沉积率考察

[0047] 按照中华人民共和国 2010 年版药典规定方法考察,蟾毒灵的肺部沉积率达到 29.4%,室温条件下放置 18 个月后,蟾毒灵的肺部沉积率没有显著变化。

[0048] 实施例 12

[0049] 1、吸入剂的制备 :将蟾毒灵粉末、德国美剂乐InhaLac® 70 乳糖、微粉化乳糖 ($D_{90} = 4.8$ 微米) 按 4 : 90 : 1 的比例进行混合,混合均匀后包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0050] 2、吸入剂肺部沉积率考察

[0051] 按照中华人民共和国 2010 年版药典规定方法考察,蟾毒灵的肺部沉积率达到 28.9%,室温条件下放置 18 个月后,蟾毒灵的肺部沉积率没有显著变化。

[0052] 实施例 13

[0053] 吸入剂的制备 :将平均粒径为 6-10 微米的蟾毒灵粉末、粒径为 200-250 微米的亮氨酸按 1 : 9 的比例进行混合,混合后颗粒的 D_{50} 为 254 微米,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0054] 实施例 14

[0055] 吸入剂的制备 :将蟾毒灵与亮氨酸按 1 : 1 的比例进行混合,气流粉碎,粉末 D_{50} 在 5 微米以下,将该粉末再与 9 倍量的甘露醇混合,混合后颗粒的 D_{50} 为 282 微米,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0056] 实施例 15

[0057] 吸入剂的制备 :将蟾毒灵与泊洛沙姆按 5 : 1 的比例进行混合,气流粉碎,粉末 D_{50} 在 5 微米以下,将该粉末再与 9 倍量的乳糖颗粒、1 倍量的硬脂酸镁混合,混合后颗粒的 D_{50} 为 232 微米,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0058] 实施例 16

[0059] 吸入剂的制备 :将蟾毒灵气流粉碎,粉末 $D_{50} = 5$ 微米,将该粉末再与 13 倍量的乳

糖颗粒混合,混合后颗粒的 D_{50} 为 255 微米,包装入胶囊或泡罩或干粉吸入器内,获得吸入剂。

[0060] 实施例 17

[0061] 按照实施例 1-16 获得吸入剂,进行药效学实验。

[0062] 药效实验:

[0063] 苯并芘经皮穿刺肺内注射的方法建立大鼠肺肿瘤动物模型,取建模大鼠 180 只,随机分为 18 组,每组 10 只。每天 1 次,用药 7 天。给药方式:第 1-16 组为实施例 1-16 获得的吸入剂吸入给药,给药剂量为 0.5mg 蟾毒灵/kg;第 17 组灌胃给予蟾毒灵,给药剂量为 0.5mg 蟾毒灵/kg;第 18 组为含有 0.5%羧甲基纤维素钠的生理盐水对照组,腹腔注射 10mL/kg。停药次日处死大鼠,解剖大鼠肺脏,观察肺脏病变情况。

[0064] 实验结果:吸入剂给药各组的大鼠的肺部出现肿块或结节病变的发生率最低为 18%,最高为 36%;蟾毒灵灌胃组为 65%,生理盐水组为 100%,吸入剂给药各组与蟾毒灵灌胃组、生理盐水组在肺部病变发生率上有显著性差异 ($P < 0.05$)。

[0065] 实施例 18

[0066] 按照实施例 1-16 获得吸入剂,进行药效学实验。

[0067] 1、家兔 VX2 原位肺癌模型的建立

[0068] 1) 荷瘤种兔的制作 常规复苏 VX2 肿瘤冰冻细胞悬液,制成 10^6 /mL 的活细胞悬液,取 1mL 接种于 1 只兔右后腿外侧肌肉内,3 周后于接种部位可扪及一直径约 30cm 的肿块,即制成荷瘤种兔。

[0069] 2) 组织块悬液的制备 无菌条件下切取荷瘤种兔腿外侧肌肉内的肿瘤,取呈鱼肉样生长旺盛的肿瘤组织,剪成泥状。RPMI 1640 培养液冲洗下过 30 目筛,去除单个细胞和过小的组织块,筛上部分在 RPMI 1640 培养液冲洗下过 20 目筛,去除过大的组织块。取筛下部分,离心沉淀后,取沉淀物 2mL,加 RPMI 1640 培养液配制成组织块悬液 20mL。

[0070] 3) 肺内接种 所有家兔右胸壁脱毛,肌肉注射速眠新合剂 0.8mL/kg 麻醉后固定,常规消毒,取无菌三通接头,分别接 12 号注射针头、吸有兔自身血凝块的 1mL 注射器及吸有 VX2 肿瘤组织块悬液或细胞悬液 1mL 的注射器。在 X 线透视下,将 12 号针头刺入兔右肺下叶内,回吸无血后,注入 0.4mL 组织块悬液或细胞悬液,然后注入 0.2mL 兔自身血凝块,拔出针头,接种完毕。

[0071] 4) 移植瘤生长情况的观测 全部家兔自接种后第 3 天起,每日对胸部进行层宽、层厚均为 5mm 的 CT 扫描,观察肿瘤生长、胸腔内转移情况。

[0072] 5) 家兔 VX2 原位肺癌模型建立结果 家兔全部有肺内肿瘤生长,接种成功率 100%。

[0073] 2、药效学实验

[0074] 取成功建模家兔 180 只,随机分为 18 组,每组 10 只。每天 1 次,用药 12 天。给药方式:第 1-16 组为实施例 1-16 获得的吸入剂吸入给药,给药剂量为 0.5mg 蟾毒灵/kg;第 17 组灌胃给予蟾毒灵,给药剂量为 0.5mg 蟾毒灵/kg;第 18 组为含有 0.5%羧甲基纤维素钠的生理盐水对照组,腹腔注射 10mL/kg。停药次日处死家兔,解剖家兔肺脏,剥离肿瘤组织,称重。

[0075] 实验结果:吸入剂给药各组的抑瘤率最小为 48.4%,最高为 57.3%;蟾毒灵灌胃

组的抑瘤率为 35.3%，生理盐水对肿瘤无明显的抑制效果，吸入剂给药各组与蟾毒灵灌胃组、生理盐水组的抑瘤率有显著性差异 ($P < 0.05$)。