

欧洲专利说明书

(11) 专利号: EP 1824450 B1

(45) 专利授予及公开日期:

14.11.2012

(21) 专利申请号: 05791723.9

(22) 申请日期: 10.10.2005

(51) 国际专利分类号: A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)

(86) 国际专利申请号: PCT/GB2005/050179

(87) 国际专利申请号: WO 2006/040596 (20.04.2006)

(54) 鼻腔给药成分

(84) 欧盟缔约国:

奥地利 (AT)、比利时(BE)、保加利亚(BG)、瑞士 (CH)、塞浦路斯(CY)、捷克共和国(CZ)、德国 (DE)、丹麦(DK)、爱沙尼亚(EE)、西班牙 (ES)、芬兰(FI)、法国(FR)、英国 (GB)、希腊(GR)、匈牙利 (HU)、爱尔兰(IE)、冰岛 (IS)、意大利(IT)、列支敦士登 (LI)、立陶宛 (LT)、卢森堡(LU)、拉脱维亚 (LV)、摩纳哥(MC)、荷兰(NL)、葡萄牙(PT)、罗马尼亚 (RO)、瑞典(SE)、斯洛文尼亚 (SI)、斯洛伐克 (SK)、土耳其(TR)

(30) 优先权专利:

11.10.2004 GB 0422582

10.02.2005 GB 0502792

19.07.2005 JP 2005209097

21.09.2005 GB 0519213

(43) 优先权专利授予日期:

29.08.2007

(73) 专利所有者: Nasaleze Patents Limited Ramsey Isle of Man IM8 3DT(GB)

(72) 发明者:

JAMES, Michael Ramsey IM8 3DT (GB)

JOSLING, Peter Church Road, Catsfield, Battle Sussex TN33 9DP (GB)

(74) 代理人:

Tomkonson, Alexandra et al Bailey Walsh&Co 5 York Place Leeds LS1 2SD

(GB)

(56) 参考引用:

EP-A- 0606486

EP-A- 0 943 326

EP-A- 1093818

WO-A-92/16196

备注:

技术性资料在本专利存档后递交, 本专利不包括这部分内容。

注: 按照实施条例, 欧洲专利局在提出申请授权后的九个月内, 任何人可以向欧洲专利局提出反对意见。反对者需提交一定的异议费, 这样反对意见才会被采纳审议。

描述

鼻腔给药成分

摘要:

本发明粉末成分是纤维素成分，具体的是羟丙基甲基纤维素（HPMC），以及一个或多个治疗剂。已经证明 HPMC 具有增强鼻腔粘膜功效的作用。医药学院及相关机构研究表明，这些粉末进入鼻腔形成粘液凝胶，能对鼻腔产生很好的治疗效果。

正文:

本著作包含 12 页权利阐述，无图。

本发明阐述鼻腔给药成分。具体的是羟丙基甲基纤维素（HPMC），以及一个或多个治疗剂。已经证明 HPMC 具有增强鼻腔粘膜功效的作用。医药学院及相关机构研究表明，这些粉末进入鼻腔形成粘液凝胶，能对鼻腔产生很好的治疗效果。

鼻腔给药是一种已知的药物给药方法。制剂直接应用于鼻腔粘膜，对鼻腔内的上皮细胞产生快速及靶向性地系统治疗效果。鼻腔给药有许多优点，例如，鼻腔给药与口服给药经过肠胃吸收的途径相比，药学活性成分吸收进入血管的速度更快；鼻腔给药也避免了“首关效应”，即口服给药的活性成分代谢流失问题；鼻腔给药还具有药物缓释的作用，提高了治疗效果。

然而，鼻腔给药也有限制方面。首先，鼻腔对制剂的快速、靶向性地吸收有限制因素，例如制剂的物理化学性质、制剂在鼻腔内的浓度和体积、制剂在鼻腔内形成的沉积物的形态及位点以及制剂在鼻腔中的损失因素；鼻腔对制剂的限制也有鼻腔生理方面的因素，例如环境条件，酶促降解和鼻粘膜血流因素；还有，鼻腔给药不利于鼻道生理。

由于粘膜的存在，气道上皮免受脱水以及吸入的有传染或有毒制剂的影响，粘膜还有一个重要的作用是阻止吸入的颗粒进入肺部。

鼻道粘液由蛋白质、酶、脂类及水和电解质构成的溶胶成分组成。粘液中 95%是水状的，含有大部分由糖蛋白组成的富有粘弹性的黏蛋白成分。空气夹带着颗粒，如垃圾、花粉和其他过敏原及有传染性的介质如细菌和病毒，被吸入到鼻腔。鼻子外部能过滤掉一部分大的颗粒，在鼻子内部，鼻腔形成“烟圈效应”，即存在于气流中的更小的颗粒和细菌很快被分开并集中于气流的外围边缘，这样

清洁的空气被吸入肺部，颗粒和细菌下落到鼻粘膜中，由于鼻粘膜的低表面张力，颗粒和细菌很快被其吸收。

患有过敏性疾病或者哮喘病的人，鼻粘膜的数量更少或者鼻粘膜处于亚健康状态，这也跟经常接触过敏原有一定的关系。

由于重力作用或者鼻液纤毛的清除作用，鼻粘膜不断地被清除，也有一部分通过喉咙转入消化系统。鼻粘膜的不断清除对防御吸入的过敏原和感染物的侵害是非常重要的。患有过敏性鼻炎的人，鼻液纤毛的清除作用相对更缓慢。

已知的鼻腔给药药物能引起鼻粘膜的干燥和损坏，也不利于鼻液纤毛的清除，还易使人产生短暂的恼怒。这些药物如粘合剂，有利于粘合鼻粘膜和纤毛，但是会引起鼻腔不适，也不利于呼吸和鼻液纤毛的清除，妨碍了鼻腔的正常生理功能。

然而，纤维素粉末制剂作用于鼻腔已经表明有一个很好的疗效。**HPMC** 在鼻腔中形成凝胶，能够释放或者吸收水分，这样可以有效控制鼻腔内的湿度。如果鼻腔内的湿度下降，凝胶就释放水分，也即凝胶能够保持鼻腔内部稳定的湿度，这样可以控制鼻腔粘膜的粘弹性。

HPMC 粉末根据它们的粘度进行分类，在 20 度时含 2%的水溶液中测量。保持稳定的湿度如用 HPMC 的粘度来衡量大概在 10 到 20 帕/秒，准确的在 13 到 17 帕/秒，更准确的在 14 到 16 帕/秒，最准确的在 15 帕/秒，最好是用乌氏粘度计来测量。

鼻粘膜的粘弹性对于鼻液纤毛的清除作用是很重要的。鼻粘膜粘度不充分会导致流鼻水，粘液流出鼻子或者咽下喉咙，如此一来，鼻粘膜就不能有效地捕获或者阻隔空气中传播的颗粒或者传染性的物质。同样地，如果鼻粘膜粘度太充分，鼻粘膜也很难被清除，反而会形成鼻内阻塞，导致呼吸困难及不适，因此也不可能有效地捕获或者阻隔空气中传播的颗粒或者传染性的物质。

因此，恰当的鼻粘膜粘度对鼻液纤毛的清除作用是很有必要的。HPMC 形成的组分能够控制鼻腔内的湿度，形成恰当的鼻粘膜粘度，也即可以有效地治疗或预防某些过敏性症状，如过敏性鼻炎、哮喘、特异性湿疹；由吸入的细菌或病毒引起的传染性疾

病；其他对鼻粘膜有副作用的相关产品。

更进一步地阐述，纤维素粉末能够避免其他鼻腔给药药物带来的鼻腔干燥、

损坏，身体不适及易怒的症状。

纤维素粉末能够控制鼻腔内的湿度，已证明能够恢复受损的鼻液纤毛清除作用。

患有过敏性鼻炎的病人经常需要一个更长的鼻粘膜清除时间。采用非侵入体内染色法实验表明，每天使用 15 帕/秒黏度的 HPMC 于患有过敏性鼻炎病人的鼻腔中，6 周后，平均鼻粘膜清除时间从之前的 39 分钟降低到 18.15 分钟。这样，通过实验表明，HPMC 鼻腔给药能够恢复受损的鼻液纤毛清除作用。

有人也许认为 HPMC 对鼻液纤毛的清除作用的疗效只持续一个短暂的时间，也有人认为 HPMC 在鼻腔中在 18 分钟之内就很快被清除掉，**然而已经有报道表明，每天使用一到两次即可保持整天的疗效。**

发明者向我们展示了 HPMC 粉末鼻腔给药的良好疗效以及高效地鼻腔给药装置。

当 HPMC 粉末鼻腔给药后与水汽作用形成凝胶，而其中的治疗剂也被包裹于凝胶中，这样，我们期望治疗剂与 HPMC 结合给药方式有一个更好的治疗效果。

事实正是如此，已经有实验表明，治疗剂与 HPMC 结合的协同给药方式比单独的药物给药方式有一个更好的疗效。当 HPMC 在鼻腔内形成凝胶，凝胶缓慢地释放水分和药物，这样就有一个持续不间断的治疗效果，一次给药可以持续 24 小时以上。相反地，传统的单独鼻腔给药方式不管是液态或还是粉末状的，都只能维持相对短的治疗时间。

这样，本发明的第一方面，鼻腔给药粉末由粘度大概在 10-20 帕/秒的羟丙基甲基纤维素和其他一种或多种治疗剂组成。

进一步的定义，HPMC 的粘度大概在 13-17 帕/秒，更准确的在 14 到 16 帕/秒，最准确的在 15 帕/秒。

HPMC 的鼻腔给药，能够控制治疗剂的释放和增强鼻腔纤毛清除功能以及改善鼻腔的环境，同时避免使用其他制剂时给鼻腔带来的不适、易怒等症状。

相对其他传统的鼻腔给药方式，本发明提供了一个更好的治疗效果。传统已知的鼻腔给药方式能够使血液中药含量快速上升，而使用本发明的鼻腔给药方式能够提供持续的较低的血液药物浓度。**这样的话，用更少剂量的治疗剂就能够达到相同的或者更好的治疗效果。更小的剂量能够减少或者完全避免与药物活**

性剂量浓度相关的副作用。

某种程度上来说，鼻腔给药对过敏性鼻炎具有靶向性治疗效果，相反地，鼻腔给药的药物进入血液后产生系统性的治疗效果，因此，鼻腔给药对过敏性鼻炎同时具有靶向性和系统性的治疗效果。

本发明中术语“治疗剂”指任何对病人甚至孕妇有治疗活性的物质。

本发明提供的成分能够保持药物持续的释放。

进一步定义本发明中治疗剂指天然制剂而不是医药产品。天然制剂指产品来自于天然植物或者矿物质。

本发明中术语“医药产品”指处方药或者经医药和保健产品监管机构认证的产品。

如果可能，相比于医药产品，大多数人更喜欢天然制剂去预防或治疗疾病。

天然制剂产品工业空间巨大，去年在英国的销量达到 45 亿英镑。然而，其中大部分天然制剂都是口服或者皮肤给药方式。这些给药方式有一些弊病，例如，某些病人难以下咽、见效慢，而且口服治疗经过肠胃吸收代谢，有些活性成分被代谢掉；皮肤给药方式由于角质层的存在，影响吸收率及限制某些类型分子的吸收。相反地，正如上面所述的，鼻腔给药方式能够提供一个更有效的疗效。

众所周知，鼻粘膜对刺激敏感，还有毒理学因素是鼻腔给药药物选择的主要限制。本发明使用的天然制剂在允许的浓度范围内不存在或者具有最小的毒性。

天然制剂有以下一个或多个特征：抗菌、抗炎、抗失眠，或者心血管方面的作用（如强心作用、抗心绞痛、抗高血压、增强血管收缩和扩张作用）。

具体的治疗剂如：阿司匹林、金丝桃、缬草提取物（含有倍半萜烯、缬草酸、环烯醚萜类、生物碱类、木酚素、氨基酸、胺基丁酸、酪氨酸、精氨酸、谷氨酸盐等成分）、银杏叶提取物（含有黄酮类、银杏内脂、银杏内酯类等）、维生素 A、维生素 E、维生素 C、大蒜、酸橙汁、一种或多种益生菌、姜、鞣花酸、紫锥花、瑞典花粉、黑胡桃壳、柠檬草、苦艾、葡萄柚种子提取物、西兰花、消化酶、透明质酸、紫云英、玫瑰果、龙胆紫、黄海棠、七叶树、人参、绿茶、磷脂酰丝氨酸、卵磷脂、柑橘、松树皮、咖啡因、槲皮苷、辅酶 Q10、蓍草、茶树、诺丽果汁、脂肪酶、低聚果糖、菊粉、小茴香、蒜素。

本发明提供多种制剂协同发挥功效。包括 Kali bichromium；增稠剂如树胶或

淀粉；分解剂如甲基淀粉钠或交联聚维酮；释放剂如硬脂酸镁；乳化剂；表面活性剂；辅料；抗结块剂；成粒剂；防腐剂；着色剂。

本发明提供的成分不包含之前经常使用于鼻腔的成分，如能引起激怒或影响纤毛运动（如溶剂丙二醇，吸收促进剂环糊精、苷类，粘膜粘着剂如聚氨基葡糖）等成分。这些成分的使用是不受欢迎的，因为它们使患者感到不适或者影响鼻腔的正常功能，也使呼吸不畅。

本发明提供的添加剂有薄荷醇，薄荷，绿薄荷，薄荷油，桉树，薰衣草，柑橘，柠檬，酸橙。

本发明中的添加剂成分服用后能够使病人身心愉悦，使病人确切地感受到药物在起作用，这样能够起到积极的心理学的治疗作用。

已经有实验表明本发明中的添加剂成分具有增强粉末对病人的预防和治疗效果。添加剂中的薄荷、薄荷醇被认为能够更有效的治疗过敏性鼻炎和哮喘疾病。

本发明中的添加剂成分能够起到积极的心理学的治疗作用，例如，薄荷能够促进扩充鼻腔管道，使患者呼吸更加顺畅，这对治疗哮喘病患者更加有利。特殊地，一些精神上也有疾病的患者，他们的呼吸更不规则，而本发明的成分能够使病人感到呼吸顺畅，恢复病人不规则的呼吸。

本发明提供的 HPMC 和添加剂的结合使用能够同时地连续地起到治疗作用。

更进一步的定义本发明的 HPMC 成分至少达到全部成分重量的 50%，更进一步的 60%,70%,80%,90%,95%,97%，最准确的是 99%。

更进一步的定义本发明的治疗剂的成分与粉末 HPMC 成分的重量比例在 0.1:99 和 1.9:8.1 之间，0.2:9.8 和 1.8:8.2 之间，0.5:9.5 和 1.5:8.5 之间，0.6:9.4 和 1.4:8.6 之间，0.8:9.2 和 1.2: 8.8 之间，1.0:9.0 和 1.5:8.5 之间，1.5:8.5 和 2.0:8.0 之间，2.0:8.0 和 2.5:7.5 之间，2.5:7.5 和 3.0:7.0 之间，3.0:7.0 和 3.6:6.4 之间，3.6:6.4 和 4.0:6.0 之间，更准确的是 2.5:7.5 和 3.6:6.4 之间，最准确的是 3.3:6.7。

更进一步的定义添加剂的成分在 50%以上，准确的 40.0%，30.0%，20.0%，10.0%，5.0%，2.0%，1.0%，0.5%，最准确的是 0.25%。

粉末中各成分通过混合器混合大概 15 到 20 分钟。混合的时间长短取决于粉末的湿度和相容性。相对于干燥混合方式，有一定湿度的混合其损失量小于 5%。

附上英国专利说明书 NO.2378176A，阐述了本器械喷鼻的便捷性。喷鼻器使用一个非常简单的装置定量地限制喷射粉末，因为过多的粉末能够导致鼻腔的堵塞以及呼吸不畅。

本发明每次喷射的量在 1 毫克到 10 毫克之间，或者在 2.5 到 7.5 毫克之间、3 到 7 毫克之间、4 到 6 毫克之间。

下面通过例子来进一步阐述。

例子 1:

成分	%
羟丙基甲基纤维素	66.6
蒜素	33.3

配制方法:

所用成分都需经临床验证证明，每种成分都需单独纯化处理，然后经混合器混合 20 分钟，最后混合好的粉末放置于喷鼻器中，使用前密封保存。

例子 2:

成分	%
羟丙基甲基纤维素	75
紫锥花	24.5
薄荷醇	0.5

配制方法:

所用成分都需经临床验证证明，每种成分都需单独纯化处理，然后经混合器混合 20 分钟，最后混合好的粉末放置于喷鼻器中，使用前密封保存。

例子 3:

成分	%
羟丙基甲基纤维素	84
人参	15
薰衣草	1

配制方法:

所用成分都需经临床验证证明，每种成分都需单独纯化处理，然后经混合器混合 20 分钟，最后混合好的粉末放置于喷鼻器中，使用前密封保存。

本专利总结阐述如下：

1. 本发明粉末制剂组成如下：粘度大概在 10-20 帕/秒的羟丙基甲基纤维素，一种或多种治疗剂以及能够使患者感知到药物疗效的添加剂，如薄荷，绿薄荷，薄荷油，桉树，薰衣草，柑橘，柠檬，酸橙。粉末与鼻腔接触形成凝胶。

2. 结合阐述 1，羟丙基甲基纤维素的粘度准确的是 15 帕/秒。

3. 结合阐述 1，本发明粉末制剂有一个系统性的治疗效果。

4. 结合阐述 1，本发明粉末制剂提供一个药物持续释放的作用。

5. 结合阐述 1，本发明粉末治疗剂是天然制剂。

6. 结合阐述 5，本发明天然制剂具有以下一种或几种特征：抗菌、抗炎、抗失眠，或者心血管方面的作用（如强心作用、抗心绞痛、抗高血压、增强血管收缩和扩张作用）。

7. 结合阐述 5，本发明天然制剂如：阿司匹林、金丝桃、缬草提取物（含有倍半萜烯、缬草酸、环烯醚萜类、生物碱类、木酚素、氨基酸、胺基丁酸、酪氨酸、精氨酸、谷氨酸盐等成分）、银杏叶提取物（含有黄酮类、银杏内脂、银杏内酯类等）、维生素 A、维生素 E、维生素 C、大蒜、酸橙汁、一种或多种益生菌、姜、鞣花酸、紫锥花、瑞典花粉、黑胡桃壳、柠檬草、苦艾、葡萄柚种子提取物、西兰花、消化酶、透明质酸、紫云英、玫瑰果、龙胆紫、黄海棠、七叶树、人参、绿茶、磷脂酰丝氨酸、卵磷脂、柑橘、松树皮、咖啡因、槲皮苷、辅酶 Q10、蓍草、茶树、诺丽果汁、脂肪酶、低聚果糖、菊粉、小茴香、蒜素。

8. 结合阐述 1，本发明粉末制剂中羟丙基甲基纤维素的含重量至少达 99%。

9. 结合阐述 1，药物制剂和羟丙基甲基纤维素的比列在 2.5:7.5 到 3.6:6.4 之间。

10. 结合阐述 1，本发明粉末制剂添加剂的含重量为 0.25%。
11. 结合阐述 1，本发明粉末制剂免受如其他刺激物或添加剂对鼻腔的负面影响。
12. 结合阐述 1，本发明装置喷鼻使用更加便捷。