



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102247382 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 23

(21) 申请号 201010175653. 5

(22) 申请日 2010. 05. 19

(71) 申请人 天津金耀集团有限公司

地址 300171 天津市河东区八纬路 109 号金
耀大厦 0806 室

(72) 发明人 孙亮 陈松 赵琳

(51) Int. Cl.

A61K 31/593 (2006. 01)

A61K 31/58 (2006. 01)

A61K 9/72 (2006. 01)

A61P 11/06 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

含有骨化三醇和环索奈德的吸入制剂及其制备方法

(57) 摘要

含有骨化三醇和环索奈德的吸入制剂及其制备方法, 由作为活性成分的环索奈德和骨化三醇与一种或几种适用于吸入给药的药用辅料构成, 环索奈德与骨化三醇的质量比为 80-640 : 1, 用于治疗人或哺乳动物的气道疾病。

1. 一种吸入药物组合物,由作为活性成分的环索奈德和骨化三醇与一种或几种适用于吸入给药的药用辅料构成。
2. 如权利要求 1 所述的药物组合物,其特征是所述环索奈德与骨化三醇的质量比为 80-640 : 1。
3. 如权利要求 1 或 2 的药物组合物,其特征是所述的作为活性成分的环索奈德和骨化三醇制成微粉,所述微粉的粒径为 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 。
4. 如权利要求 1-3 任一所述的药物组合物,优选制成粉雾剂或气雾剂。
5. 如权利要求 4 所述粉雾剂,优选所述的药用辅料包括载体和附加剂。
6. 如权利要求 5 任一所述的药物组合物,其特征是所述的载体优选乳糖。
7. 如权利要求 5-6 任一所述的药物组合物,其特征是所述活性成分的总和与载体的重量比为 1 : 10 ~ 1000。
8. 如权利要求 4 所述的气雾剂,所述的药用辅料包括适用于气雾剂的可药用的抛射剂和其它可选附加剂。
9. 如权利要求 8 所述的药物组合物,其特征是所述抛射剂优选为 1,1,1,2-四氟乙烷和 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷中的一种或其组合。
10. 如权利要求 8-9 任一所述吸入组合物,制成气雾剂时,优选配方为:活性成分含量为 0.5-8mg/ml ;作为溶剂的乙醇重量百分比含量为 5-20%,以及余量的抛射剂。

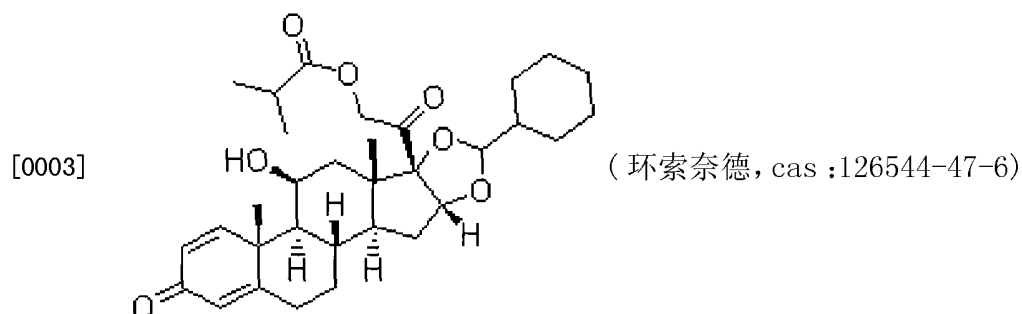
含有骨化三醇和环索奈德的吸入制剂及其制备方法

技术领域：

[0001] 本发明涉及治疗呼吸道疾病尤其是哮喘的药物，特别是吸入粉雾剂及其制备方法。

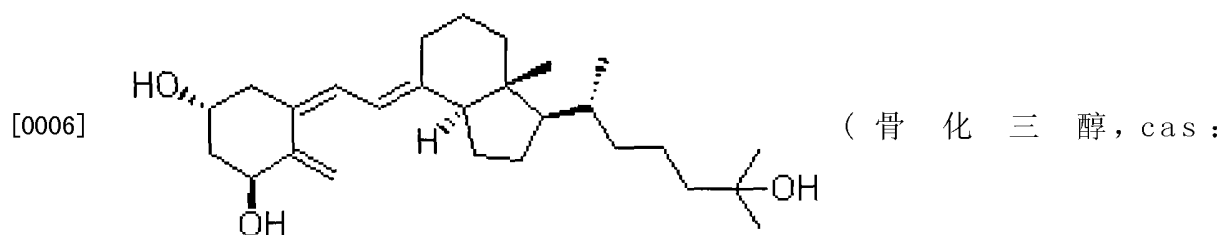
背景技术：

[0002] 哮喘是一种慢性气道炎症，其特征为可逆性气道阻塞和气道反应性增高，气道阻塞由支气管粘膜炎症引起的分泌物增加、粘膜水肿和炎症刺激平滑肌痉挛两种因素造成；而气道反应性增高也是由于气道炎症引起的支气管上皮细胞损伤的结果。人们认识到，只有控制气道粘膜的炎症，才能达到最终降低气道高反应性、缓解哮喘症状的目的。目前治疗哮喘等肺部疾病的药物主要有以下几种：(1) β_2 -受体激动剂，(2) 黄嘌呤类药物，(3) 抗胆碱药，(4) 糖皮质激素，(5) 抗过敏药。中国文献“吸入性激素药代学和药效学”（王长征，实用医院临床杂志，2007年1月第4卷第1期，16-18）指出，吸入类激素（ICS）已经成为哮喘长期治疗的一线药物，如环索奈德、丙酸氟替卡松、糠酸莫米松、布地奈德等；其中环索奈德（CIC）是一种新型的吸入类激素，



[0004] 该文献还指出，理想的 ICS 应该是有效性和安全性的完美结合，尽管 ICS 较全身性激素在治疗的安全性方面已有巨大的进步，但是仍不能很好地满足临床治疗的需要。长期大剂量使用 ICS 仍会出现肾上腺皮质功能抑制等不良反应，而且单独使用所谓安全剂量的 ICS（次大剂量）还不能有效地控制多数中重度哮喘。

[0005] 骨化三醇（1,25-二羟基维生素 D₃）是维生素 D₃ 在人体内的活性代谢产物，李培等（1,25-二羟基维生素 D₃ 及其类似物对免疫系统的调节作用，医学研究生学报，2007 年 3 月第 20 卷第 3 期，298-301）公开了骨化三醇除了在钙和骨骼的新陈代谢中发挥作用外，还影响多种细胞的生长和分化，具有免疫调节的作用，可以对多种自身免疫性疾病产生预防和治疗的作用。然而该文献还指出，由于进行免疫调节治疗时所需剂量较大，因此长期应用容易造成高钙血症等副作用，骨化三醇的应用受到了一定的限制。



32222-06-3)

发明内容：

[0007] 我们惊奇的发现,当微量的骨化三醇与环索奈德制成复方吸入制剂时,产生了显著的协同作用,提高了治疗哮喘时的治疗效果,通过控制剂量,避免在长期使用时产生的高钙血症等副作用,同时,由于骨化三醇的使用,还意外的降低了皮质激素的副作用。

[0008] 本发明提供了一种吸入药物组合物,由作为活性成分的环索奈德和骨化三醇与一种或几种适用于吸入给药的药用辅料构成。

[0009] 所述的吸入药物组合物,其特征是所述环索奈德与骨化三醇的质量比为 80-640 : 1。

[0010] 所述的吸入药物组合物,作为活性成分的环索奈德和骨化三醇优选制成微粉,所述微粉的粒径为 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$,优选 $1 \sim 8 \mu\text{m}$,特别优选为 $2 \sim 5 \mu\text{m}$ 。

[0011] 所述的吸入药物组合物,优选制成粉雾剂或气雾剂。

[0012] 所述的吸入药物组合物,制成粉雾剂,优选所述的药用辅料包括载体和附加剂,所述载体微粉的粒径为 $25 \sim 45 \mu\text{m}$ 。

[0013] 所述载体微粉也可以为粒径 $5-15 \mu\text{m}$ 的微粉与粒径 $25-45 \mu\text{m}$ 的微粉的混合。

[0014] 所述的载体是糖类载体、氨基酸中的一种或几种,所述氨基酸包括但不限于甘氨酸、缬氨酸。所述糖类包括单糖、二糖和 / 或其衍生糖,所述单糖包括但不限于甘露醇、果糖、葡萄糖,所述二糖包括但不限于麦芽糖、海藻糖、纤维二糖、乳糖、蔗糖,所述的衍生糖是指糖分子上至少一个羟基被包含至多 20 个碳原子的直链或支链烃链取代,包括但不限于八醋酸纤维二糖酯、八醋酸蔗糖酯、八醋酸乳糖酯、五醋酸葡萄糖酯、六醋酸甘露醇酯和八醋酸海藻糖酯,所述的衍生糖还可以参照国际专利 W099/33853 的说明书中所公开的衍生糖实例,在衍生糖中优选作为载体的是八醋酸-D-纤维二糖酯;在上述各种载体中,最优选载体为乳糖。所述的乳糖为 α -乳糖一水合物, β -无水乳糖,无定形喷雾干燥乳糖、结晶干燥乳糖中的一种或几种,特别优选结晶干燥乳糖。

[0015] 优选在所述的载体微粉中加入附加剂,所述附加剂包括但不限于表面活性剂、润滑剂、抗静电剂。所述附加剂的用量与种类可以参考任何公知的现有技术和文献,如“药剂学”(崔福德等,2006-11-1,人民卫生出版社)所公开。

[0016] 所述的表面活性剂优选泊洛沙姆。活性成分的总和:泊洛沙姆重量比为 $1 : 0.01 \sim 5$ 。泊洛沙姆也作为抗静电剂。所述润滑剂还可以包括但不限于硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉中的一种或几种,用量为载体微粉重量的 $0.01\% \sim 1\%$ 。

[0017] 所述的活性成分的总和与载体的重量比为 $1 : 10 \sim 1000$;优选 $1 : 10 \sim 200$ 。

[0018] 所述活性成分的微粉化方法可以采用喷雾干燥法,流化床超音速气流粉碎法,高速研磨法、球磨法、流能磨法、溶剂法等,优选采用喷雾干燥法。

[0019] 所述吸入组合物,在制备成粉雾剂时可以单次或多次剂量的形式包装,优选采用胶囊剂的方式分装,每个胶囊含有 5-40mg 上述的粉雾剂。优选每个胶囊含有 10-30mg 上述粉雾剂。

[0020] 所述含有粉雾剂的胶囊可以采用公知的粉雾剂胶囊吸入器进行吸入。所述的吸入器例如 W094/28958 所公开的。

[0021] 所述吸入组合物,在制备成粉雾剂时的制备方法是将活性成分微粉化成粒径为 0.5-10 μm 的微粉,再将载体与附加剂微粉化成粒径为 20 ~ 45 μm 的微粉,或将部分载体微粉化成粒径为 5-15 μm 的微粉,其余载体微粉化成粒径为 20 ~ 45 μm 的微粉,将载体微粉与活性成分微粉混合过 200 目筛 3 次混匀后装在胶囊中。

[0022] 本发明所述的粒径为质量平均粒径 (mass mean diameter)。

[0023] 所述的吸入组合物,还可以制备成为气雾剂,所述的药用辅料包括适用于气雾剂的可药用的抛射剂和其它可选附加剂。

[0024] 所述抛射剂为氟烃类化合物中的一种或几种。优选为 1,1,1,2-四氟乙烷 (HFA134a) 和 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷 (HFA227) 中的一种或其组合。优选采用 HFA134a。

[0025] 所述的附加剂中包含溶剂,选自甘油、丙二醇、聚乙二醇、乙醇或油酸,优选使用乙醇。

[0026] 所述附加剂还可以包括其它低挥发性组分,包括其它醇、二醇,例如链烷醇,如癸醇 (癸基醇)、包括山梨糖醇、甘露糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇的糖醇、glycofural (四氢呋喃基甲醇) 和一缩二丙二醇。包括植物油、有机酸如包括十二烷酸和十四烷酸及硬脂酸的饱和羧酸;包括山梨酸,特别是油酸的不饱和羧酸,公知的应用于气雾剂,以改善药物混悬液的物理稳定性,其作为分散剂用于保持悬浮颗粒不附聚的成分有:糖精、抗坏血酸、环己氨磺酸、氨基酸或阿斯巴甜;烷烃如十二烷和十八烷;萜烯如薄荷醇、桉油精、柠檬烯;糖如乳糖、葡萄糖、蔗糖;多糖如乙基纤维素、右旋糖酐;抗氧化剂如丁基化羟基甲苯、抗坏血酸、焦亚硫酸钠,丁基化羟基苯甲醚;聚合物如聚乙烯醇、聚乙烯醋酸酯、聚乙烯吡咯烷酮;胺如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺;甾类如胆固醇、胆固醇酯。可以不加入其他低挥发组分。

[0027] 所述吸入组合物,制成气雾剂时,优选配方为:活性成分总和含量为 0.5-8mg/ml,优选为 1-5mg/ml;作为溶剂的乙醇重量百分比含量为 5-20%,以及余量的抛射剂。

[0028] 所述的气雾剂的制备方法为:向气雾剂瓶中加入处方量的活性成分微粉,打开瓶上的阀门,将预混合的抛射剂与可选附加剂的混合物通过阀门导入,关闭阀门,得到所需的气雾剂。可选对气雾剂瓶进行超声浴以增溶

[0029] 或者可以采用以下制备方法:将微粉化的活性成分分散到附加剂中,再加入预冷后的抛射剂中混匀,再分装到气雾剂瓶中。

[0030] 所需的活性成分粉碎成为粒径为 0.5-10 μm 的微粉

[0031] 应当理解,因为公知的原因,如活性成分在吸入装置中的滞留,患者吸入的每种活性成分的量可以不同于计量的量。因此活性成分之间的施用比例可不同于计量的比例。优选的施用的比例是在所述的指明的计量比例内。

[0032] 所述的气雾剂瓶和阀门系统采用公知的气雾剂瓶和阀门系统,可以选用中国专利 CN98805261.X 中所公开气雾剂瓶和阀门系统。

[0033] 本发明提供的吸入药物组合物,提供了一种环索奈德和骨化三醇的复方制剂,与单独吸入给药相比,药理实施例表明,本发明提供的复方吸入药物组合物能够显著降低哮喘模型大鼠血清 IgE, IL-4 和 IL-5 含量,还能抑制长期单独使用糖皮质激素造成的骨密度下降,从而实现更好的治疗效果,特别是在吸入药物组合物配方采用本发明优选的环索奈德与骨化三醇比例时,除了能实现上述治疗效果外,在长期使用时,不会造成血钙升高,使得制得的药物组合物更有利于长期使用。

具体实施方式

[0034] 本发明微粉化可以使用公知的机械粉碎法或喷雾干燥法。机械粉碎法是指利用流能磨的方法分别将环索奈德和载体粉碎成所需要的粒径。喷雾干燥法是指将环索奈德或载体全溶于有机溶媒如乙醇中,经过喷雾干燥器,将固体物料制成所需要的粒径。使用喷雾干燥法时还可以加入表面活性剂如泊洛沙姆等。

[0035] 粉雾剂采用 3 号植物胶囊(中美合资苏州胶囊有限公司生产,商品名:Vcaps),每个实施例按照 1000 粒胶囊投料。粉雾剂的胶囊装入泡罩式铝塑包装,使用时取出,装入粉雾剂吸入器(上海天平制药厂)使用。

[0036] 实施例 1

[0037] 将环索奈德 160mg,骨化三醇 1mg 溶于乙醇,过滤后,滤液喷雾干燥,微粉化使之平均粒径达到 $2\mu\text{m}$,乳糖 10g 用流能磨微粉化至平均粒径 $20\mu\text{m}$,混合后,过 200 目筛 3 次混匀后分装在 3 号胶囊中。每粒胶囊有环索奈德 $160\mu\text{g}$,骨化三醇 $1\mu\text{g}$

[0038] 工艺条件为:进口温度为 105°C ,出口温度为 68°C ,气流量 90%,喷嘴出口内径为 0.1cm,喷嘴空气流速 800ml/min,进样速度 50mL/h

[0039] 实施例 2-1

[0040] 将环索奈德 80mg,骨化三醇 1mg 溶于乙醇,过滤后,滤液喷雾干燥,微粉化使之平均粒径达到 $4\mu\text{m}$,乳糖 20g,用流能磨微粉化至平均粒径 $30\mu\text{m}$,混匀,用 200 目筛 3 次混匀后分装到 3 号胶囊内。每粒胶囊有环索奈德 $80\mu\text{g}$,骨化三醇 $1\mu\text{g}$ 。

[0041] 工艺条件为:进口温度为 105°C ,出口温度为 68°C ,气流量 90%,喷嘴出口内径为 0.1cm,喷嘴空气流速 800ml/min,进样速度 50mL/h。

[0042] 实施例 2-2

[0043] 按照实施例 2-1 的配方,将环索奈德和骨化三醇用流能磨微粉化使之平均粒径达到 $3\mu\text{m}$,将载体改变为平均粒径 $35\mu\text{m}$ 的八醋酸-D-纤维二糖酯,按照实施例 2-1 的工艺制备粉雾剂。

[0044] 实施例 3

[0045] 将环索奈德 160mg,骨化三醇 0.25mg 溶于乙醇,过滤后,滤液喷雾干燥,使之平均粒径达到 $5\mu\text{m}$,乳糖 5g,用流能磨微粉化至平均粒径 $40\mu\text{m}$,混合,过 200 目筛 3 次混匀后分装到 3 号胶囊内。每粒胶囊有环索奈德 $160\mu\text{g}$,骨化三醇 $0.25\mu\text{g}$

[0046] 工艺条件为:进口温度为 105°C ,出口温度为 68°C ,气流量 90%,喷嘴出口内径为 0.1cm,喷嘴空气流速 800ml/min,进样速度 50mL/h。

[0047] 实施例 4

[0048] 取环索奈德 80mg,骨化三醇 0.25mg 溶于乙醇,过滤后滤液喷雾干燥,使之平均粒径达到 $7\mu\text{m}$,乳糖 40g,用流能磨微粉化至平均粒径 $45\mu\text{m}$,过 150 目筛 3 次混匀后分装到 3 号胶囊内。每粒胶囊有环索奈德 $80\mu\text{g}$,骨化三醇 $0.25\mu\text{g}$

[0049] 气雾剂的配制,所用乙醇为无水乙醇,所用活性成分为微粉化至粒径为 $0.5\text{--}10\mu\text{m}$ 。

[0050] 实施例 5

[0051] 环索奈德 1000mg 骨化三醇 12.5mg

[0052] 乙醇 67.8g

[0053] HFA227 1287. g

[0054] 制备工艺:将处方量的环索奈德和骨化三醇加入乙醇,搅拌,使原料溶解,分剂量灌装,封接剂量阀门系统,分别再加压注入 HFA227,即得。

[0055] 实施例 6

[0056] 环索奈德 8000mg 骨化三醇 100mg

[0057] 乙醇 244g

[0058] HFA227 970g

[0059] 制备工艺:将处方量的环索奈德和骨化三醇加入乙醇,搅拌,使原料溶解,分剂量灌装,封接剂量阀门系统,分别再加压注入 HFA227,即得。

[0060] 实施例 7

[0061] 环索奈德 5000mg 骨化三醇 10mg

[0062] 乙醇 82.7g

[0063] HFA134a 1098g

[0064] 制备工艺:将处方量的环索奈德和骨化三醇加入乙醇,搅拌,使原料溶解,分剂量灌装,封接剂量阀门系统,分别再加压注入 HFA227,即得。

[0065] 实施例 8

[0066] 环索奈德 2000mg 骨化三醇 10mg

[0067] 乙醇 94.7g

[0068] HFA134a 1098g

[0069] 制备工艺:将处方量的环索奈德和骨化三醇加入乙醇,搅拌,使原料溶解,分剂量灌装,封接剂量阀门系统,分别再加压注入 HFA134a,即得。

[0070] 实施例 9

[0071] 环索奈德 4000mg 骨化三醇 10mg

[0072] 乙醇 94.7g

[0073] HFA134a 1098g

[0074] 制备工艺:将处方量的环索奈德和骨化三醇加入乙醇,搅拌,使原料溶解,分剂量灌装,封接剂量阀门系统,分别再加压注入 HFA134a,即得。

[0075] 药理实施例 1

[0076] 根据中国文献“气道炎症性疾病”(刘春涛,人民卫生出版社,2004 ;506-507) 公开,血清 IgE, IL-4, IL-5 在哮喘的发病机制中占有重要地位,因此本药理实施例中以上述三种因子的血清含量变化来表征药物对哮喘模型大鼠的治疗效果。

[0077] 1、实验动物,雄性 wistar 大鼠,6-8 周龄,体重 180 ± 20 g, 每组 10 只。分组与给药情况如下表:

[0078]

编号	对照 组	模型 组	实验 组 1	实验 组 2	实验 组 3	实验 组 4	实验 组 5	实验 组 6	实验 组 7	实验 组 8	实验 组 9
环索奈德剂 量 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$	0	0	8	8	16	16	8	8	0	16	8
骨化三醇剂 量 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$	0	0	0.025	0.1	0.025	0.1	0.2	0.3	0.1	0	0.1

[0079] 实验组1、2、5、6采用如下配方：环索奈德2000mg乙醇94.7g HFA134a 1098g,骨化三醇的加入量按照上表中的比例配制。实验组3、4、8采用如下配方：环索奈德4000mg乙醇94.7g HFA134a 1098g,骨化三醇的加入量按照上表中的比例配制。实验组7采用按照骨化

三醇 50mg, 乙醇 94.7g, HFA134a 1098g 的配方配制成的气雾剂进行给药, 各组实验药物按照实施例 8 的方法配制。实验组 9 给药时, 先用实验组 7 所用的药物组合物给药, 过 1h 后再用实验组 8 所用的药物组合物给药, 对照组和模型组采用空白 HFA134a 推进剂吸入。

[0080] 所有试验动物采用常规饲料喂食, 饲料配方如下表:

[0081]

原料	玉米	黄豆	盐	高粱	麸子	酵母	鱼粉	骨粉
配比%	48	20	0.5	7	15	2	5	2.5

[0082] 饲料主要元素含量见下表 (单位, mg/kg):

[0083]

元素	Ca	Mg	K	Na
含量 mg/kg	7900	1600	2800	3000

[0084] 2、实验药物, 鸡卵蛋白 (OVA) ((美国 SIGMA 公司), 灭活百日咳疫苗 (5×10^9 /ml),

[0085] 3、造模与给药, 按照中国文献“地塞米松对哮喘豚鼠气道壁厚度的影响”(王鲁宁等, 中国病理生理杂志, 2002, 18(5): 564-565) 中公开的方法进行造模, 第 1 日, 模型组和实验各组动物用 1ml 致敏液 (含 OVA10mg, 灭活百日咳疫苗 5×10^9 个, 氢氧化铝凝胶 100mg) 腹腔注射致敏; 第 8 日重复致敏一次; 第 15 日起模型组和实验各组动物置于雾化吸入箱中 ($60\text{cm} \times 40\text{cm} \times 40\text{cm}$), 每日一次以超声雾化器以 1% OVA 溶液雾化吸入以激发, 每次放入 10 只大鼠, 吸入 20min, 连续吸入八周。对照组采用相同量生理盐水代替造模药物进行注射和雾化吸入。实验各组于每日激发前 30min 采用气雾剂吸入给药, 对照组与模型组采用空白 HFA134a 代替, 气雾剂给药方法为: 将动物固定于手术台上与水平成 $60-70^\circ$ 放置, 用胶条封住鼻孔, 使动物只能经口吸气, 气雾剂喷嘴处接一塑料管 (3cm), 将动物舌头拉出并将塑料管伸至咽喉位置, 待动物吸气完成给药。

[0086] 4、于末次激发后取 24h 内用 1% 戊巴比妥腹腔麻醉 (40mg/kg) 下开胸, 经右心室插管至肺动脉, 用生理盐水快速冲洗后取右肺中叶, 置于 10% 甲醛中固定, 进行 HE 染色并在光镜下观察哮喘大鼠肺组织病理学。临麻醉前取血测血钙值。

[0087] 5、血清 IgE, IL-4 和 IL5 含量测定, 按照哮喘大鼠经麻醉后腹主动脉取血, 于 4°C 静置 30min 后, 以 1500r/min 离心 15min, 收集上层血清, 采用 ELISA 法测定血清 IgE, IL-4 和 IL-5 的含量), ELISA 试剂盒 (武汉博士德生物有限公司), 结果如下表 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

[0088]

编号	对照组	模型组	实验组 1	实验组 2	实验组 3	实验组 4	实验组 5	实验组 6	实验组 7	实验组 8	实验组 9
IgE($\times 10^3$ I U/L)	35.2 \pm 2 .5	381.2 \pm 7.9	95.1 \pm 4 .5	80.5 \pm 4 .2	70.1 \pm 3 .8	65.5 \pm 4 .2	79.2 \pm 3 .9	79.5 \pm 4 .6	250 \pm 7. 5	120 \pm 6. 2	110 \pm 5. 5
IL-4(ng/L)	8.21 \pm 0 .55	24.3 \pm 1 .4	13.5 \pm 0 .63	12.6 \pm 0 .62	11.1 \pm 0 .56	10.3 \pm 0 .67	12.5 \pm 0 .61	12.7 \pm 0 .59	18.6 \pm 0 .72	15.6 \pm 0 .66	15.0 \pm 0 .65
IL-5(ng/L)	12.1 \pm 1 .6	60.5 \pm 3 .6	20.6 \pm 2 .1	18.2 \pm 1 .9	16.5 \pm 1 .6	14.9 \pm 1 .8	17.9 \pm 2 .0	18.0 \pm 1 .9	45.1 \pm 3 .9	25.2 \pm 3 .1	23.2 \pm 2 2
血钙含量 mmol/L	2.65 \pm 0 .12	2.53 \pm 0 .15	2.63 \pm 0 .11	2.68 \pm 0 .08	2.60 \pm 0 .12	2.66 \pm 0 .09	2.91 \pm 0 .09	3.09 \pm 0 .08	2.69 \pm 0 .10	2.47 \pm 0 .08	2.66 \pm 0 .12

[0089] 血清 IgE, IL-4 和 IL-5 含量和血钙值检测结果表明,与模型组相比实验组 1-6 血清 IgE, IL-4 和 IL-5 含量均有显著下降 ($P < 0.01$),而与单用药物的实验组 7、8 相比,实验组 1-6 血清 IgE, IL-4 和 IL-5 含量也有显著下降 ($P < 0.05$),说明环索奈德与骨化三醇制成复方制剂较单方制剂对哮喘模型大鼠能够产生显著的效果。此外,采用更高骨化三醇剂量的实验组 5-6 与较低剂量的实验组 2 相比,并未产生更好的治疗效果,说明在环索奈德中加入更高比例的骨化三醇并不能产生更积极的治疗效果,相反的,在实验组 1-6 中,更高的骨化三醇剂量造成实验组 5、6 的动物血钙含量高于正常值(大鼠血钙正常值为 $2.2-2.8\text{mmol/L}$)说明高骨化三醇比例的药物在较长时间使用后会造造成血钙升高,从而影响到药物使用的持续性。同时通过优选骨化三醇与环索奈德的比例范围,实验组 1-4 的模型动物既克服了单用环索奈德造成的血钙下降,又不会造成血钙水平的升高。特别是,采用先后给药的实验组 9 与采用复方给药的实验组 2 相比,治疗效果也有一定差距,这可能是两种活性成分制成复方制剂产生治疗上的协同作用有关。

[0090] 6、哮喘大鼠肺组织病理学改变,光镜下观察,与对照组相比,模型组大鼠气道壁及平滑肌明显增厚,上皮细胞脱落,管腔狭窄,管壁内及周围炎性细胞浸润,胶原沉积增多。实验组 1-6 上述改变明显减轻。实验组 7 与模型组相比无明显差异,而实验组 8、9 的效果介于实验组 1-6 与实验组 7 之间,采用先后吸入给药两种活性成分的实验组 9 其治疗效果与采用复方制剂的实验组 2 也有明显差异。与单用环索奈德或骨化三醇吸入的实验组 7、8 和先后给药的实验组 9 相比,实验组 1-4 显示出将环索奈德与骨化三醇制成复方制剂吸入治疗对抑制哮喘模型大鼠的气道重构产生了显著的协同治疗效果。

[0091] 7、所有大鼠处死前行全身骨密度测量。采用美国 HologicQDR-4000A 型扇形束双能 X 线吸收仪,年测量变异系数为 0.52% ;测量方式选择小动物扫描方式,扫描参数如下:电压 $140/100\text{kVp}$,电流 2.5mA ,扫描长度 5.8cm ,宽度 5.0cm ,扫描间距 $0.31\text{mm} \times 0.31\text{mm}$,速度 4.8s/cm 。

[0092] 检测结果如下 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$,骨密度单位: g/cm^2)

[0093]

编号	对照组	模型组	实验组 1	实验组 2	实验组 3	实验组 4	实验组 5	实验组 6	实验组 7	实验组 8	实验组 9
全身骨密度	0.197± 0.004	0.195± 0.003	0.197± 0.004	0.198± 0.004	0.196± 0.004	0.198± 0.004	0.198± 0.005	0.199± 0.004	0.198± 0.004	0.194± 0.003	0.197± 0.004

[0094] 骨密度检测结果表明,采用复方制剂的实验组 1-4 可以克服单纯使用激素的实验组 8 产生的骨密度下降。