

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810063387. X

[51] Int. Cl.

A61K 38/10 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 1 月 7 日

[11] 公开号 CN 101337067 A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/122 (2006.01)

[22] 申请日 2008.8.12

[21] 申请号 200810063387. X

[71] 申请人 浙江省医学科学院

地址 310013 浙江省杭州市西湖区天目山路
182 号

[72] 发明人 郑高利 张望刚 叶小弟 陈国神

[74] 专利代理机构 杭州求是专利事务所有限公司

代理人 韩介梅

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

治疗骨质疏松症的复方温敏型原位凝胶鼻腔
给药制剂

[57] 摘要

本发明属于鼻腔制剂，特别是用于治疗骨质疏松症的复方温敏型原位凝胶鼻腔给药制剂。本发明是将温敏型高分子化合物材料室温条件下浸泡在适量 pH2.5 ~ 4.5 的苯二甲酸氢钾缓冲液中放置 20 ~ 24 小时，然后加入吸收促进剂、增溶剂、防腐剂、芳香剂、酶抑制剂，搅拌均匀，用超声波仪震荡 5 - 10 分钟，使全部溶解，再在溶液中加入处方量的维生素 K 和成骨生长肽原料，搅拌均匀，定容，罐装封口即得。该复方制剂具有使用方便、药物不易从鼻腔流失、能延长药物在鼻腔的停留时间，提高成骨生长肽的生物利用度，而维生素 K 能明显提高与促进成骨生长肽的成骨作用，使成骨生长肽成骨效果大大提高。

1、一种治疗骨质疏松症的复方温敏型原位凝胶鼻腔给药制剂，其特征在于将温敏型高分子化合物材料室温条件下浸泡在适量 pH2.5~3.5 的苯二甲酸氢钾缓冲液中放置 20~24 小时，然后在温敏型高分子溶液中加入吸收促进剂、增溶剂、防腐剂、芳香剂、酶抑制剂，搅拌均匀，用超声波仪震荡 5-10 分钟，使全部溶解，再在溶液中加入处方量的维生素 K 和成骨生长肽原料，搅拌均匀，定容，罐装封口即可。

2、根据权利要求书 1 所述的鼻腔给药制剂，其特征在于温敏型高分子化合物为 N-异丙基丙烯酰胺类共聚物、泊洛沙姆、聚氧乙烯-聚乳酸羟基乙酸共聚物、木聚糖、壳聚糖。

3、根据权利要求书 1 所述的鼻腔给药制剂，其特征在于溶液中含有吸收促进剂、增溶剂、防腐剂、芳香剂、PH 缓冲液、酶抑制剂。

4、根据权利要求书 1 所述的鼻腔给药制剂，其特征在于主药维生素 K 含量为 0.5-2mg/ml

5、根据权利要求书 1 所述的鼻腔给药制剂，其特征在于成骨生长肽的含量为 0.05-1mg/ml 。

6、根据权利要求书 1 所述的鼻腔给药制剂，其特征在于制剂在体外以液体状态存在，用喷雾装置给药，药物以雾化形式均匀的分散于鼻粘膜上，在鼻腔的温度环境下，雾滴很快的形成均匀的半固体凝胶。

治疗骨质疏松症的复方温敏型原位凝胶鼻腔给药制剂

技术领域

本发明属于鼻腔给药制剂，特别是用于治疗骨质疏松症的含有维生素 K 和成骨生长肽的复方温敏型原位凝胶鼻腔给药制剂。

背景技术

骨质疏松症的发生年龄及程度取决于年轻时的骨峰值和老年时骨丢失速度，因此提高年轻时骨峰值或降低年老时骨丢失速度均能延缓或预防骨质疏松的发生。原发性骨质疏松症分为 I 型和 II 型，前者为绝经后妇女骨质疏松症，多发生于绝经开始后 10 年内。由于破骨细胞功能亢进，骨吸收增加，尽管骨形成反馈性增加，但仍不能完全弥补骨吸收增加，导致骨质丢失，长期积累形成骨质疏松症，属高转换型，治疗以抑制骨吸收活性为主，如雌激素类、降钙素、甲状旁腺激素等均有明确的疗效；后者为老年性骨质疏松症，多发于 60 岁以上的男子或妇女，由于成骨细胞功能退化，骨形成减少，尽管骨吸收也减少，但仍不能完全抵消骨形成的降低，导致骨质净丢失，长期积累形成骨质疏松症，属低转换型，并且由于转换率下降，导致骨质量（力学性能）降低，容易出现骨折，尽管骨吸收抑制剂治疗也有一定效果，但并不理想，普遍建议应以促进骨形成活性为主，但目前尚缺乏理想的促进骨形成药物。

成骨生长肽（Osteogenic Growth Peptide，OGP）是一种能促进骨细胞生长的 14-氨基酸多肽，序列为 Ala-Leu-Lys-Arg-Glu-Arg-Gly-Thr-Leu-Tyr-Gly-Phe-Gly-Gly，对低转换型骨质疏松症的治疗有较好的效果，在体外 OGP 能够促进成骨细胞、成纤维细胞和人骨髓基质细胞增殖，促进成骨细胞、人及兔的骨髓基质细胞碱性磷酸酶活性；在体内能促进大鼠骨形成和提高骨小梁质量。OGP 体外对细胞增殖的影响呈钟罩形（双向性），低浓度无作用，中等浓度促进增殖，高浓度则呈现抑制作用。

鼻腔的特殊解剖结构，为口服难以吸收、注射给药又不方便的药物提供了良好的选择。鼻腔给药优势表现在：

（1）哺乳动物鼻腔部位存在丰富的毛细血管和淋巴管，鼻腔上皮与血管壁

紧密相连，上皮细胞间隙较大，粘膜上皮毛细血管及腺体周围毛细血管的内膜具有窗格样空隙，所有毛细血管的基底膜呈漏孔状，小静脉内膜虽完整，但其基底膜及平滑肌细胞呈高度多孔性，鼻内血管的上述特性，使血管与组织之间容易进行体液及物质交换，药物可迅速吸收进入体循环，实现速效。

(2) 鼻腔粘膜因存在丰富的纤毛，药物可大范围地接触粘膜，大大地增加了药物吸收的有效表面积。

(3) 吸收的药物直接进入大循环，避免了药物口服时的首过效应，生物利用度相对较高；

(4) 鼻腔部位蛋白酶含量少，蛋白、多肽类生物大分子药物不容易被酶解，可在吸收促进剂的存在下实现较好地吸收；

(5) 和注射剂相比，病人可自主性使用，特别是对需要长期用药的慢性疾病或行动不便的老年人，更具优越性，易于被患者接受。

已有单纯的以溶液状态进行鼻腔喷雾给药报道，但是溶液喷雾给药时，药液很容易以流体状态从鼻腔中流出或者药液容易进入口腔，导致药物流失，生物利用度下降，因此需要寻找一个更合适的给药方式或者给药途径，用以克服单纯以溶液给药的不足。

原位凝胶，又称在位凝胶，是指以溶液状态给药后，在给药部位迅速发生相转变，形成半固体凝胶的一类液体制剂。温度敏感型原位凝胶，其凝胶化机制是通过环境温度的变化而形成的原位凝胶，该系统含有温度敏感型高分子化合物，给药后聚合物溶液因体内外温度的变化而形成非化学交联的凝胶。它在体外呈液体状态，粘度小，通过喷雾给药使药物以雾化形式均匀的分散于鼻粘膜上，在鼻腔的温度环境下，雾滴很快的形成均匀的凝胶，延长药物在鼻腔的停留时间，有利于药物充分吸收，提高了成骨生长肽的生物利用度。

1960年 Bouckare 等首先报道维生素 K 可以促进实验性骨折愈合。此后各国学者相继研究维生素 K 与骨代谢的关系，目前认为，维生素 K 可增加骨钙素的合成与分泌，是其抗骨质疏松的机理。在本发明中，我们进行了维生素 K 原位凝胶、成骨生长肽原位凝胶、含有维生素 K 的复方成骨生长肽原位凝胶鼻喷给药的抗骨质疏松作用，发现维生素 K 鼻腔给药后，与模型比较，抗骨质疏松作用并不明显，无显著差异，而在成骨生长肽原位凝胶中加入上述相同量的维生素 K，鼻腔给药后，成骨生长肽的抗骨质疏松作用比单用成骨生长肽原位凝胶的作用大大提高。

成骨生长肽为多肽类化合物，口服给药会被胃肠道中的酶降解；且对于骨

质疏松病人，需要长期用药，注射给药不方便，并且会给病人带来痛苦，病人必须在医生的管理下接受治疗，顺应性差，为此需寻找一种疗效确切、使用更为方便的给药剂型。

发明内容

本发明的目的是提供一种用于治疗骨质疏松症的含有维生素 K 和成骨生长肽的复方温敏型原位凝胶鼻腔给药制剂。通过喷雾给药使药物以雾化形式均匀的分散于鼻粘膜上，在鼻腔的温度环境下，雾滴很快的形成均匀的凝胶，延长药物在鼻腔的停留时间，提高了成骨生长肽的生物利用度；含有维生素 K 和成骨生长肽的运用温敏型高分子化合物制备原位凝胶，而维生素 K 能明显提高与促进成骨生长肽的成骨作用，使成骨生长肽成骨效果大大提高。

本发明进行维生素 K 原位凝胶、成骨生长肽原位凝胶、含有维生素 K 的复方成骨生长肽原位凝胶鼻喷给药的抗骨质疏松作用，发现维生素 K 鼻腔给药后，与模型比较，抗骨质疏松作用并不明显，无显著差异，而在成骨生长肽原位凝胶中加入上述相同量的维生素 K，鼻腔给药后，成骨生长肽的抗骨质疏松作用比单用成骨生长肽原位凝胶的作用大大提高。

本发明是将温敏型高分子化合物材料室温条件下浸泡在适量 pH2.5~3.5 的苯二甲酸氢钾缓冲液中放置 20~24 小时，然后加入吸收促进剂、增溶剂、防腐剂、芳香剂、酶抑制剂，搅拌均匀，用超声波仪震荡 5-10 分钟，使全部溶解，再在溶液中加入处方量的维生素 K 和成骨生长肽原料，搅拌均匀，定容，罐装封口即得。它在体外呈液体状态，粘度小，通过喷雾给药使药物以雾化形式均匀的分散于鼻粘膜上，在鼻腔的温度环境下，雾滴很快的形成均匀的凝胶，延长药物在鼻腔的停留时间，提高了成骨生长肽的生物利用度；而维生素 K 能明显提高与促进成骨生长肽的成骨作用，使成骨生长肽成骨效果大大提高。

本发明制剂中所用的温度敏感型高分子聚合物材料为 N-异丙基丙烯酰胺类共聚物 (PNIPAM) 泊洛沙姆 (poloxamer)、聚氧乙烯-聚乳酸羟基乙酸共聚物 (PEO-PLGA-PEO)、木聚糖、壳聚糖。

本发明制剂中加入的吸收促进剂为胆酸盐类、饱和或不饱和脂肪酸及其酯类、醇类、醚类、亚砷类、酰胺与内酰胺类、离子型和非离子型表面活性剂、环糊精与烷基取代的 β 环糊精类、螯合剂类、糖甙类、磷脂类化合物。

本发明制剂中含有增溶剂、防腐剂、芳香剂、pH 缓冲液、酶抑制剂。

本发明在体外以液体状态存在，用喷雾装置给药，药物以雾化形式均匀的

分散于鼻粘膜上，在鼻腔的温度环境下，雾滴很快的形成均匀的半固体凝胶。

本发明主药维生素 K 含量为 0.5-2mg/ml，成骨生长肽的含量为 0.05-1mg/ml。

维生素 K 原位凝胶、成骨生长肽原位凝胶和复方原位凝胶抗骨质疏松的具体步骤如下：

1. 将温敏型高分子化合物材料室温条件下浸泡在适量 pH2.5~4.5 的苯二甲酸氢钾缓冲液中放置 20~24 小时。
2. 加入处方量的吸收促进剂、增溶剂、防腐剂、芳香剂、酶抑制剂，搅拌均匀，用超声波仪震荡 5-10 分钟，使全部溶解。
3. 最后加入处方量的维生素 K 和成骨生长肽原料，搅拌均匀，使全部溶解，定容灌装封口即得。

配制含维生素 K 1mg/ml 的原位凝胶 (A)、成骨生长肽 0.2mg/ml 的原位凝胶 (B) 和上述同样浓度的两者复方原位凝胶 (C)，每天用专用装置鼻喷上述 A、B、C 各 10 μ l，早晚各一次，设有模型对照组 (OVX)。在给药 4 和 7 月测定大鼠全身骨矿总量 (BMC) 和骨矿密度 (BMD) 及骨生物力学强度等。结果见下表：

表 1 鼻喷 A、B、C 对老龄大鼠 BMC 和 BMD 的影响

组别	动物数	4 个月		7 个月	
		BMC (g)	BMD (g/cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)
OVX	10	5.01 \pm 0.27	0.2527 \pm 0.0121	5.29 \pm 0.22	0.2549 \pm 0.0091
A	10	5.07 \pm 0.24	0.2531 \pm 0.0130	5.30 \pm 0.25	0.2556 \pm 0.0163
B	10	5.39 \pm 0.41	0.2754 \pm 0.0191	5.71 \pm 0.54	0.2938 \pm 0.0179
C	10	5.79 \pm 0.52	0.2909 \pm 0.0258	6.13 \pm 0.63	0.3135 \pm 0.0187

和 OVX 组相比，A 组在 4 个月和 7 个月时 BMC 和 BMD 没有明显变化，无显著性差异，B 组在 4 个月时，BMC 和 BMD 分别提高 7.1%和 9.0%，7 个月分别提高 8%和 15.3%，与模型比较，有极显著差异；C 组在 4 个月时，BMC 和 BMD 分别提高 15.6%和 15.1%，7 个月分别提高 15.9%和 23.0%，与模型比较，有极显著差异，C 组 BMC 和 BMD 提高明显要大于 B 组与 A 组之和。

表2 鼻喷 A、B、C 对老龄大鼠股骨、钙盐相对体积质量影响

组别	动物数	相对体积质量	
		股骨	钙盐
OVX	10	1492±36	229±13
A	10	1497±35	234±16
B	10	1549±61	257±19
C	10	1591±64	276±25

和 OVX 组相比, A 组股骨相对体积质量与钙盐密度提高均无显著性差异, B、C 组股骨相对体积质量分别提高 3.8%和 6.6%, B、C 组钙盐相对体积质量分别提高 12.2%和 20.5%, 而 C 组提高尤为显著。

表3 鼻喷 A、B、C 对老龄大鼠股骨生物力学性能的影响

组别	动物数	相对体积质量	
		股骨最大负荷 (N)	股骨结构强度 (N/mm)
OVX	10	96.3±9.7	256±17
A	10	98.6±12.1	263±14
B	10	109.1±17.9	279±11
C	10	118.5±14.7	296±23

和 OVX 组相比, A 组股骨最大负荷和股骨结构强度提高均无显著差异, 而 B、C 组股骨最大负荷提高 13.3%和 23.1%; B、C 组股骨结构强度提高 9.0%和 15.6%。C 组提高均非常明显, 要明显大于 A 组和 B 组。

从以上三项实验可以得出以下结论, 鼻喷成骨生长肽原位凝胶具有很好的抗骨质疏松作用, 而在其中加入一定量的维生素 K, 能使成骨生长肽的抗骨质疏松作用效果大大提高, 这是本发明的关键。

本发明的积极效果

1、目前国外研制的成骨生长肽注射剂已经进入了 II 期临床, 但对于骨质

疏松之类的疾病，病人需要长期给药，注射给药给病人带来了极大的痛苦，而鼻腔给药可以克服注射给药带来的不便。

2. 以原位凝胶的剂型鼻腔给药，克服了溶液型剂型喷雾给药时带来的诸多不足，药物不易从鼻孔中流出或者药物进入口腔分解失效，提高了药物的生物利用，减少不良反应。

3. 比较了单纯以成骨生长肽原位凝胶（A）、单纯以维生素 K 原位凝胶（B）、含维生素 K 的复方成骨生长肽原位凝胶（C）鼻腔喷雾产生的抗骨质疏松作用，发现：①鼻喷 A、B 均有一定的抗骨质疏松作用，但成骨生长肽的抗骨质疏松作用远远大于维生素 K；②鼻喷 C 后，产生的抗骨质疏松作用明显要大于两者单纯给药时之和，可能维生素 K 能进一步促进成骨生长肽的成骨作用，使成骨生长肽成骨效果大大提高。

该复方制剂具有使用方便、药物不易从鼻腔流失、能延长药物在鼻腔的停留时间，提高成骨生长肽的生物利用度，而维生素 K 能明显提高与促进成骨生长肽的成骨作用，使成骨生长肽成骨效果大大提高。

具体实施方式

实施例 1

成骨生长肽	0.02g
维生素 K	0.15g
柠檬酸	0.2g
吐温-80	0.5g
杆菌肽	0.5g
泊洛沙姆	20g

pH2.5 的苯二甲酸氢钾缓冲液 加至 100ml

将泊洛沙姆室温条件浸泡在适量的 pH2.5 的苯二甲酸氢钾缓冲液中放置过夜，然后再在上述溶液中加入柠檬酸、吐温-80、杆菌肽，搅拌均匀，用超声波仪震荡 5-10 分钟，使全部溶解，最后加入维生素 K 和成骨生长肽，搅拌均匀，加 pH2.5 的苯二甲酸氢钾缓冲液定容到 100ml，灌装即得。

实施例 2

成骨生长肽	0.06g
维生素 K	0.05g
羟丙基 β 环糊精	2g
杆菌肽	0.5g
壳聚糖	10g

pH3.0 的苯二甲酸氢钾缓冲液 加至 100ml

将壳聚糖室温条件浸泡在适量的 pH3.0 的苯二甲酸氢钾缓冲液中放置过夜，然后再在上述溶液中加入羟丙基 β 环糊精、杆菌肽，搅拌均匀，用超声波仪震荡 5-10 分钟，使全部溶解，最后加入维生素 K 和成骨生长肽，搅拌均匀，加 pH3.0 的苯二甲酸氢钾缓冲液定容到 100ml，灌装即得。

实施例 3

成骨生长肽	0.05g
维生素 K	0.1g
羟丙基 β 环糊精	2g
杆菌肽	0.5g
泊洛沙姆	2g
木聚糖	15g

pH3.5 的苯二甲酸氢钾缓冲液 加至 100ml

将木聚糖、泊洛沙姆室温条件浸泡在适量的 pH3.5 的苯二甲酸氢钾缓冲液中放置过夜，然后再在上述溶液中加入羟丙基 β 环糊精、杆菌肽，搅拌均匀，用超声波仪震荡 5-10 分钟，使全部溶解，最后加入维生素 K 和成骨生长肽，搅拌均匀，加 pH3.5 的苯二甲酸氢钾缓冲液定容到 100ml，灌装即得。