



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102079794 A

(43) 申请公布日 2011. 06. 01

(21) 申请号 201010557019. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2006. 06. 01

C08B 37/02 (2006. 01)

(30) 优先权数据

B02005A000388 2005. 06. 06 IT

(62) 分案原申请数据

200680017644. 5 2006. 06. 01

(71) 申请人 意大利阿尔法韦士曼制药公司

地址 意大利阿兰诺

(72) 发明人 G·博托尼 P·马费伊

A·斯福尔齐尼 M·费德里西

C·卡拉梅拉 S·罗西

G·C·维斯科米

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 1 页

(54) 发明名称

用于医药装置和药物制剂中的含有木葡聚糖的粘膜粘附性制剂

(57) 摘要

本发明的目的是粘膜粘附且控释的制剂, 其由水溶液组成, 该水溶液含有按重量计 0. 05% 至 5% 的具有木葡聚糖结构的天然纯化的聚合物和按重量计 10% 至 70% 的甘油。这些制剂适合应用于人粘膜, 例如鼻、口腔和阴道粘膜, 作为湿润和软化剂或作为药物释放系统。本发明进一步的目的是适于应用于人粘膜的药物制剂和医药装置, 其含有粘膜粘附且控释的制剂以及活性成分和赋形剂。

1. 纯化具有木葡聚糖结构的天然聚合物的方法,其中所述聚合物具有在 25℃ 的温度下以 200 秒^{-1} 的剪切速率和 15 分钟的静置时间来操作测量的 150 至 800mPa. 秒的粘度值和 在 25℃ 的温度下在按重量计 2% 的水溶液中测定的在 280nm 下低于 0.5 吸光单位的吸光度值,所述方法包括步骤:

a. 将按重量计 0.5% 至 5% 的初级木葡聚糖提取物悬浮在一定体积的冷蒸馏水中,将所获得的悬浮液倒入四倍体积的沸腾蒸馏水中;

b. 保持沸腾并搅拌 15 至 30 分钟,将其静置 10 至 20 小时的时间,4000-8000 转 / 分钟离心 15 至 30 分钟,通过 $6 \mu\text{m}$ 的聚丙烯滤膜过滤上清液,进一步在 12000-18000 转 / 分钟下离心滤液 30 至 60 分钟;

c. 通过 $0.22 \mu\text{m}$ 的聚丙烯滤膜对滤液除菌或在 121℃ 下高压灭菌 20 至 40 分钟对滤液消毒。

2. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于所述纯化的具有木葡聚糖结构的天然聚合物从酸豆种子得到。

3. 根据权利要求 1-2 任一项的方法,其特征在于初级木葡聚糖提取物是酸豆种子、*Detarium senegalense* Gmelin 或 缅茄的提取物。

用于医药装置和药物制剂中的含有木葡聚糖的粘膜粘附性 制剂

[0001] 本申请是申请日为 2006 年 6 月 1 日、发明名称为“用于医药装置和药物制剂中的含有木葡聚糖的粘膜粘附性制剂”的中国专利申请 200680017644.5 (PCT/EP2006/005240) 的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及适合应用于人粘膜的粘膜粘附制剂,用作湿润和软化剂或者作为局部和 / 或系统使用的药物释放系统。

[0003] 粘膜是体腔内表面的覆盖膜以及直接或间接连接至外部的器官通道,即口腔、胃肠道、呼吸道和阴道腔。尽管每个单独的器官存在一些差异,但粘膜基本由覆盖器官腔或管道内腔的上皮组成,更深入地由具有支撑功能的结缔组织(固有膜或粘液真皮)组成;此组织可富有弹性纤维和淋巴细胞。粘膜由包含在其层中的腺体的分泌物或直接由组成它们的腺状上皮所产生的分泌物来湿润。此类液体主要由水、糖蛋白(黏蛋白)、脂类、矿物盐和酶组成。所有分泌液的基本功能均为通过润滑 / 水化过程、在“生态系统”腔的化学 - 物理和微生物水平上的控制过程来调节上皮细胞及其环境之间的相互作用,所述的“生态系统”腔也用作针对病原体的防御屏障。

[0004] 液体的减少分泌引起“干燥”的必然发生,其为与大量病理状况相关的症状。实际上,大多数病例中,粘膜干燥是舍格伦综合征的第一种临床症状,舍格伦综合征为一种影响外分泌腺、引起其活性渐进性丧失的系统性自身免疫病。其临床现象的特征在于减少眼泪和唾液分泌(伴有角膜结膜炎的眼珠干涩、口干燥、吞咽困难)以及阴道粘膜和支气管树分泌的减少。

[0005] 阴道粘膜由非角质化的复层扁平上皮组成。上皮的中间层显示为富含糖原的细胞。上皮存在于无腺体的固有膜上并富含血管,大多数为静脉。生理状态下的粘膜由润滑液体所覆盖,所述液体主要由子宫内膜、子宫颈内腺(子宫颈粘液)和主要前庭腺体(Bartolino 腺体)产生(J. R. Berman 等人, Eur. Urol., 38, 20-29, 2000)。

[0006] 生育期妇女的阴道液体一般是酸性的(pH3.5-4.5),而青春期之前以及绝经期之后分泌物趋向为碱性。阴道液体是粘性的,水占主要成分(90-99%),而黏蛋白(糖蛋白)按重量计占0.5-5%。黏蛋白是形成阴道液体的化学 - 物理特征的原因,尤其是粘性和粘膜粘附特性。阴道液体还包含细胞质蛋白、酶(蛋白酶、 β -葡糖醛酸糖苷酶、酸性和碱性磷酸酶及酯酶)、氨基酸、胆固醇、脂类、无机离子、乳酸、乙酸和脱落的上皮细胞。除了阴道粘液外,血清渗出液也存在于阴道中。

[0007] 粘液产生和不同成分的浓度在不同月经周期过程中有所不同(M. M. Garrey, “Ginecologia Illustrata”, Ed. Il Pensiero Scientifico, 1974)。

[0008] 阴道粘液的产生主要受影响分泌物生物物理特性的性类固醇的控制。激素改变可为粘液产生减少的原因,伴随着随后的阴道粘液润滑的降低(阴道干燥)。此种情况常常发生在绝经期,此时由于循环的雌激素水平的降低,生殖器经历着解剖学构造上的改变,伴随

着随后形态学和功能特征的改变。卵巢变得硬化、子宫内膜萎缩、腺体组分逐渐消失、子宫颈通道狭窄且子宫颈粘液消失、阴道变窄并失去其弹性、阴道壁变薄、萎缩和干燥。这种退化在阴道和宫颈绒毛膜中均非常明显,且血浆渗出液消失。

[0009] 粘液产生的减少使粘膜暴露于对由于性交过程中可以发生的擦伤引起的感染的更大的易损性中。此类易感性可由于绝经期典型的阴道改变(细胞内糖原的减少、pH和微生物群的变化)而进一步增强(G. B. Candiani, V. Danesino, A. Gastaldi, *La Clinica Ostetrica e Ginecologica*, Ed. Masson, 1992)。此情况引起了交媾困难、灼痛和瘙痒为特征的症状,具有不可忽略的心理和性反应(sexual rebound)。

[0010] 暂时的、周期性或者确定的阴道干燥是在在妇女生命的任何时间,从青春期到绝经期都可以出现的常见问题,并且可以通常使得性交疼痛或者甚至不可能。

[0011] 除了绝经期(其明显代表引起阴道干燥的大多数普遍情况)外,还有许多其它情况引起内分泌(降低的循环雌激素水平)或非内分泌性质的存在,例如子宫切除术/卵巢切除术、口服避孕药的使用、闭经、微生物或化学物质引起的阴道粘膜刺激、用特定药物治疗、舍格伦综合征、糖尿病和精神失调。

[0012] 关于口腔粘膜,咽喉干燥可为与内分泌病理学、精神失调如焦虑和沮丧、营养缺乏、颅神经损伤,或者还是与几种药物,例如抗抑郁药、ACE-抑制剂、化学疗法/放射疗法、拟交感神经药、抗逆转录病毒药、抗焦虑剂和镇静剂、抗心率不齐药、抗炎症药、抗高血压药、抗组胺药、抗溃疡和安定剂的有害副作用相关的几种临床情况的症状。

[0013] 分泌的减少还涉及与生理学平衡的保护和调节系统的改变相关的表现。例如减少的唾液产生可造成口干燥(口干燥)、味觉改变、龋齿发生和牙龈炎的增加、口腔炎和咀嚼问题。

[0014] 咽喉干燥也可为与临床情况例如亚急性或慢性咽炎和慢性喉炎相关的症状;这些疾病的病原为病原性微生物因子以及刺激因子如大气污染物、烟草烟、冷和干燥空气、由胃酸物质引起的慢性刺激(畏食管反流)(J. Woodley, *Bioadhesion, New possibilities for Drug Administrations, Clin. Pharmacokinetic*, 40, 77-84, 2001)。

[0015] 根据上面的考虑,提供能够减少或消除直接和/或间接与粘膜干燥相关的副作用的医药装置和药物制剂是有用的。

[0016] 而且,由于其中存在粘膜的器官也处于特定的病理,而且它们能够吸收药物,得到在此类部位释放药物的药剂是有用的。

[0017] 为了此类目的,生物粘性聚合物或能够紧密粘附于生物膜上的物质可用于,例如如EP07703841B1中所公开的用于阴道用途的制剂。

[0018] 木葡聚糖是高等植物的细胞壁中的一类结构类似于纤维素并与其紧密结合的多糖。而且木葡聚糖是植物种子的一种主要成分,最可能用作能量储备物,所述植物例如来源于印度和东南亚的酸豆(*Tamarindus Indica*)、分布于非洲(尤其是尼日利亚)的 *Detarium senegalense* Gmelin、分布于中部和东部非洲的和另外分布于东非海岸和 *Jatoba* 附近的热带稀树草原和森林的 *Afzelia africana*。

[0019] 木葡聚糖的特征在于,(1,4)- β -D-葡聚糖的主链被通过 α (1,6)键连接至葡聚糖的 α -D-吡喃木糖和 β -D-吡喃半乳糖基-(1,2)- α -D-吡喃木糖的支链所取代。支链中残基的分布在不同类型的木葡聚糖中是不同的。在木葡聚糖结构中已鉴定出三种寡聚

单位,即单糖、八糖和七糖,它们在半乳糖支链的数目上彼此不同(U.Hiroshi, Trends in Glycoscience and Glycotechnology, 14, 355-376, 2002)。

[0020] 木葡聚糖的主要用途是在人和动物营养中。此外,由上述植物的种子所获得的面粉含有木葡聚糖,普遍用于营养工业中作为稳定剂、胶凝剂和增稠剂。

[0021] 木葡聚糖在医药装置中或作为药物制剂成分的用途也有所报道,尽管并不频繁。例如,木葡聚糖可在用作泪替代物的产品中用作粘稠(viscosizing)剂,其显示出安全的毒理图谱,甚至当施用给对损害和刺激尤其敏感的眼睛粘膜时(M.F.Saettone 等人在 US 6, 056, 950 中)。WO 9729777 (M. Shozo 等人)公开了木葡聚糖制剂,其利用酶例如半乳糖苷酶部分降解,用作控释制剂的制备中的成分)。根据此专利,将半乳糖残基从木葡聚糖中部分除去提供了高胶凝特性,因此掺入此类胶中的有效成分可在应用部位逐渐释放。

[0022] 目前已发现,且这是本发明的目的,即适当纯化的木葡聚糖与合适量的甘油组合的制剂显示出出乎意料的粘膜粘附特性。甘油的存在出乎意料地增加了木葡聚糖的粘膜粘附性。

[0023] 而且,甘油含量直接与此木葡聚糖制剂的控释行为相关,即使降低溶液的粘性,仍然存在粘膜粘附性。

[0024] 发明描述

[0025] 本发明的目的是粘膜粘附且控释的制剂,其由水溶液组成,该水溶液含有按重量计 0.05% 至 5% 的具有木葡聚糖结构的天然纯化聚合物和按重量计 10% 至 70% 的甘油。这些制剂适合应用于人粘膜,例如鼻、口腔和阴道粘膜,作为湿润和软化剂或作为药物释放系统。可向本发明的组合中添加本领域技术人员已知的有效成分和赋形剂,用于制备人类使用的药物制剂或医药装置,这是本发明的另一目的。

[0026] 这些药物制剂和医药装置可制备成溶液剂、凝胶剂、栓剂(ovules)、喷雾剂、漱口剂、霜剂、软膏剂、阴道洗剂和任何其它合适的施用系统。

[0027] 多种有效成分可用于本发明,优选地抗生素、抗真菌剂、抗原生动物剂、抗病毒剂、消炎剂、消毒剂、化学治疗剂、止痛剂、粘液溶解剂、止咳剂、解充血剂、钙吸收调节剂、激素和疫苗。

[0028] 本发明纯化的木葡聚糖是通过纯化木葡聚糖的植物提取物而获得的,或者商业上可获得的用于营养工业的不同纯度等级的粗加工产品。

[0029] 纯化是根据下列方法来完成的。在冷蒸馏水中制备 0.5% 至 5%、优选地 1% 至 2% 的粗提粉末木葡聚糖的悬浮液。然后将悬浮液倒入四倍体积的沸腾蒸馏水中,并在搅拌下将溶液保持沸腾 15 至 30 分钟。将所获得溶液静置 10 至 20 小时直至污染蛋白质和纤维沉淀下来。然后将溶液在 4000-8000 转/分钟离心 15 至 30 分钟。将上清液通过 6 μ m 的聚丙烯滤膜过滤并进一步将滤出液在 12000-18000 转/分钟离心 30 至 60 分钟。然后将上清液通过 0.22 μ m 的聚丙烯滤膜过滤或在 121°C 下高压灭菌 20 至 40 分钟。所获得的溶液可如此直接使用或将之冻干。所述的方法提供了相对于初始产物在 30% 至 80% 之间产量的纯化的木葡聚糖。

[0030] 此类纯化方法提供了适合于药物用途的木葡聚糖,特别是提供了用于人类,更特别地应用于粘膜的安全谱。本发明的纯化方法提供了具有恒定的技术特征的产品,其保证了粘度和粘膜粘附性的可再现性。粘度是表征有意用于粘膜粘附制剂的产品的更重要的参

数之一。本发明的方法提供了具有适于本发明范围的粘度的纯化木葡聚糖,如对按重量计 2%的水溶液,通过利用旋转粘度计在 25°C 的温度下以 200 秒⁻¹ 的剪切速率和 15 分钟的静置时间来操作所测定的。

[0031] 所获得的粘度值可取决于起始初级产品而改变。适合本发明范围内的用途的粘性值在 150 至 800mPa·秒之间。

[0032] 而且,该纯化方法提供了存在于起始原料中的蛋白杂质显著减少。没有蛋白杂质的木葡聚糖是必须的,因为粘膜部位对刺激是特别敏感的。在另一方面,向口腔施用可引发过敏反应。为此原因,根据本发明已引入 280nm 的紫外吸光度的上限,其为残留蛋白质的间接测定。当在按重量计 2%的水溶液中 25°C 温度下测定时,适合本发明的纯化的木葡聚糖应当具有低于 0.5 吸光度单位的 280nm 处吸光度值。

[0033] 图 1 报告了制剂的粘膜粘附性谱,所述制剂含有在渐增的甘油浓度下的纯化木葡聚糖,根据来自实施例 3 的表 2 的数据,此谱显示出甘油和木葡聚糖在增加粘膜粘附性方面的协同效应。

[0034] 图 2 显示根据来自实施例 3 中表 2 的数据,粘膜粘附性的增加与各自溶液的粘度值不相关。

[0035] 最后,实施例 3 的表 2 显示粘膜粘附性的显著水平也是在低粘度值下确保的,例如在低于 30mPa·秒的值下确保。

[0036] 鉴于考虑到本发明的应用,后一考虑是特别相关。事实上,在施用于粘膜之后,局部制剂可出现两种现象,均具有对粘膜粘附性的潜在不利影响:实际上在粘膜表面附近,温度和生理液体的组合作用将引起制剂的粘性和稀释效应的降低。相反,本发明的木葡聚糖-甘油制剂保持了在低浓度下和与粘性不相关的水平下的粘膜粘附性。

[0037] 根据本发明,向按重量计浓度为 0.05%至 0.5%的纯化木葡聚糖溶液中添加按重量计浓度为 10%至 70%的甘油,提供了药物以与甘油含量正相关且与终溶液的粘性不相关的方式的控释。

[0038] 药物从如实施例 2 所述和表 1 所报告制备的溶液中的控释,已通过测定随时间通过 Franz 细胞的药物释放而得以证实。

[0039] 控释的特性结合粘膜粘附特性提供了活性成分在作用部位的持续、延长的释放,如表 3 中针对双氯芬酸钠所报告的。

[0040] 已经对本发明含有木葡聚糖和甘油的制剂的安全性进行了评估:在实施例 11、12、13 中报告的所得结果,证明了好的局部耐受性、不存在致敏和细胞毒性特性。

[0041] 本发明组合的功效和安全性还通过实施例 10 中所报告的临床研究显示,其中阴道栓剂(ovule)形式的医药装置的使用为由阴道干燥引起的交媾困难的治疗提供了非常好的结果。

[0042] 本发明产品特定的粘膜粘附性和控释的特性也是制备药物释放的创新性药物形式的决定性特征。这些优势与使药物成分在作用位点更长时间保持活性的可能性、增加药物的生物利用率是相关的。而且,延长时间的持久性与药物控释相结合,允许降低施用频率。此类特性对于将药物施用于口的、鼻的和阴道的粘膜是有用的。

[0043] 本发明还涉及医药装置和药物制剂,其含有除药物活性成分和赋形剂外,还有按重量计 0.05%至 5%具有木葡聚糖结构的纯化的天然聚合物和按重量计 10%至 70%的甘

油。

[0044] 根据本发明,优选的活性成分选自抗炎剂,例如双氯芬酸钠和 benzidamine、激素,例如孕酮和降钙素。优选的制剂形式是栓剂、凝胶剂、灌洗剂和喷雾剂。

[0045] 根据本发明的药物制剂的例子有含有双氯芬酸钠的口咽喷雾剂、含有孕酮的阴道凝胶剂、含有 benzidamine 盐酸盐的阴道灌洗剂和含有降钙素的鼻喷雾剂。

[0046] 根据本发明的医药装置的例子有具有水化特性的阴道栓剂和具有软化特性的口咽喷雾剂。

[0047] 所述医药装置和药物制剂在下面的实施例中有更详细的描述。

[0048] 实施例 1

[0049] 纯化的木葡聚糖的制备

[0050] 通过向 20g 粉末形式的 Glyloid[®] 3S(Dainippon) 中添加 200ml 冷蒸馏水来制备悬浮液。将悬浮液倒入 800ml 沸腾的蒸馏水中并在磁力搅拌下将溶液保持沸腾 20 分钟。将所得溶液静置 12 小时,然后在 5000 转/分下离心 20 分钟。将上清液通过 6 μm 的聚丙烯滤膜过滤并进一步将所得溶液在 15000 转/分下离心 30 分钟。然后将溶液通过 0.22 μm 的聚丙烯滤膜进行除菌。最后将所获得的溶液冻干,获得 14g 纯化的木葡聚糖制备物。

[0051] 水溶液中按重量计 2% 浓度的纯化产品的粘度是 229mPa·秒,其为在 25°C 的温度下以 200 秒⁻¹ 的“剪切速率”和 15 分钟的静置时间所测定的。

[0052] 在 25°C 的温度 280nm 下所测定的按重量计 2% 的水溶液的吸光度是 0.2 吸光单位。

[0053] 实施例 2

[0054] 含有双氯芬酸钠的溶液的制备

[0055] 将对羟基苯甲酸甲酯钠 (Sodium methyl-paraoxybenzoate) 溶解于 70°C 的温度下的水中,然后将磷酸氢二钠、双氯芬酸钠和甘油加入冷却的溶液中。将此溶液保持搅拌直至完全溶解。

[0056] 然后将纯化的木葡聚糖加入并将该容器保持搅拌 8 小时直至完全溶胀,然后用水将其补至 100ml。

[0057] 双氯芬酸钠溶液的组成在表 1 中报告。

[0058] 表 1

[0059]

成分	溶液 1	溶液 2	溶液 3	溶液 4
双氯芬酸钠 (%w/w)	0.08	0.08	0.08	0.08
纯化的木葡聚糖 (%w/w)	0	0.4	0.4	0.4
甘油 (%w/w)	30	0	10	30
对羟基苯甲酸甲酯钠 (%w/w)	0.15	0.15	0.15	0.15
磷酸氢二钠 (%w/w)	0.22	0.22	0.22	0.22
去离子水至 100 ml				

[0060] 实施例 3

[0061] 双氯芬酸钠溶液的粘度和粘膜粘附性测定

[0062] 利用变阻器测定根据实施例 2 所制备的双氯芬酸钠溶液的粘度,所述变阻器具有带有 cone plate C60/1 的测量几何形状,200 秒⁻¹的“剪切速率”和 3 分钟的静置时间。

[0063] 根据实施例 2 制备的溶液的粘膜粘附性的体外测量是利用如 Sandri G 等人 (J. Pharm. Pharmacol., 56, 1083-1090, 2004) 所述的斜面的方法来完成的。该测试是通过将样品在覆盖有猪胃黏蛋白层的斜的惰性支持体上滑动来完成的。参考相同的样品在未覆盖的斜的惰性支持体上的吸收来得到黏蛋白层的吸收值。

[0064] 将表 1 报告的每种含有纯化的木葡聚糖的溶液样品各 500mg 置于 60° 斜面的较高点上,并收集在 2 分钟内在斜面上滑动的混合物部分并通过称重进行测量。

[0065] 实施例 2 所述的双氯芬酸钠溶液的粘度和粘膜粘附性值报告于表 2 中。

[0066] 表 2

[0067]

溶液	粘度(mPa·秒)	对惰性支持体的%粘附性	对黏蛋白的%粘附性
1	n.d.	4.3	18.0
2	7.86	14.0	28.0
3	11.32	17.8	60.0
4	28.83	18.8	58.2

[0068] 实施例 4

[0069] 双氯芬酸钠溶液的控释特性的评估

[0070] 根据实施例 2 制备的含有双氯芬酸钠的溶液的控释特性,已通过测量粘性溶液在 Franz 细胞上的可洗性进行了评估。

[0071] 将溶液在恒温于 37°C 的装置中利用 pH7.4 的磷酸盐缓冲液进行洗涤,并在 1、2、3 和 4 小时后测定释放的活性成分的量。所释放的双氯芬酸钠占总量的百分比报告于表 3 中。

[0072] 表 3

[0073]

时间 (小时)	% 双氯芬酸钠 溶液 2	%双氯芬酸钠 溶液 3	%双氯芬酸钠 溶液 4
1	31.6	26.7	6.4
2	46.4	35.5	14.02
3	48.1	38.0	24.8
4	52.7	38.0	28.8

[0074] 实施例 5

[0075] 具有水化特性的含纯化的木葡聚糖的栓剂的制备

[0076] 将翠叶芦荟 (*Aloe barbadensis*) 低温脱水提取物、鱼明胶、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸乙酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠在 70°C 溶解于 15ml 水中。在完全溶解后,将溶液冷却至 25°C 并加入纯化的木葡聚糖。将溶液持续搅拌约 8 小时并在完全溶胀后将其加热至 45°C 并加入甘油。

[0077] 通过混合使其均匀后,加入去离子水至 30g 总重,并将产物分配至 10 个模具中。

[0078] 用于制备 10 个栓剂的每种成分的量报告于表 4 中。

[0079] 表 4

[0080]

成分	重量
木葡聚糖	300mg
翠叶芦荟	300mg
鱼明胶	600mg
甘油	10.5g
对羟基苯甲酸甲酯钠	9.43mg
对羟基苯甲酸乙酯钠	4.2mg
对羟基苯甲酸丙酯钠	4.81mg
去离子水至 30g	

[0081] 实施例 6

[0082] 含有孕酮的阴道凝胶剂的制备

[0083] 在 70°C 下将对羟基苯甲酸甲酯加入水中。在完全溶解并冷却溶液后,将含有先前溶解的孕酮的氢化棕榈油甘油酯加入。在完全混合后,加入纯化的木葡聚糖并将混合物持续搅拌 8 小时,直至聚合物完全溶胀。最后加入甘油并搅拌终溶液。

[0084] 用于制备阴道凝胶剂的各种成分的量报告于表 5 中。

[0085] 表 5

[0086]

成分	重量
木葡聚糖	1g
孕酮	8g
甘油	30g

氢化棕榈油甘油酯	5g
对羟基苯甲酸甲酯钠	0.15g
去离子水至 56g	

[0087] 实施例 7

[0088] 含有 benzidamine 盐酸盐的阴道灌洗剂的制备

[0089] 将三甲基十六烷基对甲苯磺酸铵、玫瑰香料和 benzidamine 盐酸盐溶解于水中。在完全溶解后加入纯化的木葡聚糖,并将溶液持续搅拌 8 小时直至聚合物完全溶胀。加入甘油并混合终溶液直至完全均匀。

[0090] 各种成分的量报告于表 6 中。

[0091] 表 6

[0092]

成分	重量
木葡聚糖	1g
Benzidamine 盐酸盐	100mg

[0093]

甘油	30g
三甲基对甲苯磺酸铵	5g
玫瑰香料	100mg
去离子水至 64g	

[0094] 实施例 8

[0095] 含有降钙素的鼻喷雾剂的制备

[0096] 将氯化钠、一水合柠檬酸、二水合柠檬酸钠和盐酸加入 65ml 水中。持续搅拌混合物直至完全溶解,然后将含有先前溶解的降钙素的 10ml 水加入。加入纯化的木葡聚糖,持续搅拌 8 小时直至聚合物完全溶胀。然后加入甘油,混合溶液并加入水至需要的重量。

[0097] 各种成分的量报告于表 7 中。

[0098] 表 7

[0099]

成分	重量
木葡聚糖	400mg
降钙素	100,000IU
0.1N 盐酸	0.15mg
氯化钠	9g
二水合柠檬酸钠	58mg
一水合柠檬酸	58g
甘油	15g
去离子水至 100g	

[0100] 实施例 9

[0101] 含有天然提取物的口咽喷雾剂的制备

[0102] 将天然提取物、山梨酸钾和一水合磷酸二氢钠加入 65ml 水中。加入纯化的木葡聚糖,持续搅拌 8 小时直至完全溶解。然后将水加入至需要的体积。

[0103] 各种成分的量报告于表 8 中。

[0104] 表 8

[0105]

成分	重量
木葡聚糖	400mg
糖芥干提取物	300mg
蜀葵干提取物	200mg
Noni 干提取物	300mg
一水合磷酸二氢钠	220mg
山梨酸钾	100mg
甘油	30g
去离子水至 100g	

[0106] 实施例 10

[0107] 含有纯化的木葡聚糖的栓剂对于志愿者的有效性和耐受性的评估

[0108] 根据实施例 4 制备的栓剂在治疗绝经期妇女中由阴道干燥引起的交媾困难的有效性和安全性已经得到评估,所述妇女未接受替代的激素治疗。

[0109] 开放研究的目的是评价实施例 4 的栓剂在减轻与阴道干燥相关的症状方面例如交媾困难、外阴灼痛和瘙痒的治疗有效性。

[0110] 本研究中已招募了 8 名年龄在 45 至 65 岁之间的妇女,她们处于绝经期大约 3 年且无活动的阴道感染。治疗计划已预计通过阴道途径施用栓剂,一天两次共计 8 天的时间。

[0111] 通过利用 0(缺乏症状)至 5(非常强烈的症状)之间的记分量表已对临床终点进行了评估。

[0112] 所有病人均已完成治疗。在局部和系统水平上药物均获得了良好的耐受性和有效性,如表 9 中所示。未观察到副反应。

[0113] 表 9

[0114]

病人 (编号)	交媾困难		外阴灼痛		外阴瘙痒	
	基础	治疗结束	基础	治疗结束	基础	治疗结束
1	4	1	5	3	3	1
2	4	2	4	2	2	0
3	5	2	4	1	2	0
4	3	0	4	0	2	0
5	4	1	4	1	1	1
6	2	0	3	0	2	0
7	3	0	2	0	3	1
8	3	1	3	0	3	0
平均	3.50	0.88	3.63	0.88	2.25	0.38

[0115]

1	4	1	5	3	3	1
2	4	2	4	2	2	0
3	5	2	4	1	2	0
4	3	0	4	0	2	0
5	4	1	4	1	1	1
6	2	0	3	0	2	0
7	3	0	2	0	3	1
8	3	1	3	0	3	0
平均	3.50	0.88	3.63	0.88	2.25	0.38

[0116] 实施例 11

[0117] 含有木葡聚糖和甘油的制剂的局部耐受研究

[0118] 通过重复在 Syrian 仓鼠的颊囊中放置测验项目之后检测局部组织的变化,共经过 7 天的时间,来测定实施例 9 的口咽喷雾剂对口腔粘膜的局部效果。

[0119] 利用药物制剂以每只动物 0.5ml 的剂量对由 5 只雄性和 5 只雌性动物构成的一组进行每日的治疗,在同一天中共进行 3 次,每次间隔 2 小时,以给出每只动物 1.5ml 的总的日剂量。

[0120] 用无菌水处理对照组动物相同的时间。在治疗周期的过程中并未观察到试验的系统效果的迹象。最后一次施用之后的大约 1 小时,在用药物制剂处理的动物中观察到了轻微的粘液刺激,但在 24 小时之后未观察到任何反应,因而证明了在仓鼠口腔粘膜中良好的耐受性。

[0121] 实施例 12

[0122] 含有木葡聚糖和甘油的制剂的延迟性皮肤致敏研究

[0123] 将进行了 Magnusson 和 Kligman (J. Invest. Dermatol., 268-276, 1969) 测试的豚鼠模型用于诱导和引发延迟性皮肤致敏作用。为诱导致敏作用,对测验组的 20 只动物和对照组的 10 只动物进行皮内注射,利用弗氏完全佐剂的乳剂(前面的位置),未稀释的测试项目(中间的位置)和存在于 50% 浓度的弗氏完全佐剂乳剂中的测试项目(后面的位置)注射。一周后,通过在注射部位上局部施用 100% 的测试项目来加强此次施用。用无菌水处理对照组动物相同的时间。第二次诱导阶段的两周后,通过局部施用两种载体来攻击所有的动物。

[0124] 在实验结束时,在测试或对照组的任何动物中均无明显的反应,且在任何动物中均未观察到对仅仅载体的反应。

[0125] 实施例 13

[0126] 含有木葡聚糖和甘油的溶液的细胞毒性测定

[0127] 已对 BALB/C3T3 细胞评估了含有木葡聚糖和甘油的溶液的体外细胞毒性,在用不同浓度的测试项目处理的 BALB/C3T3 细胞的培养物上进行细胞毒性的中性红摄取测定,并在处理结束时,检测培养物,以便评估细胞因测试项目的毒性效果造成的形态改变。本实验中包括阴性和阳性对照。

[0128] 将测试项目溶解于培养基中,且使用的浓度为 39.1、78.1、156、313、625、1250、2500 和 5000 μ g/ml。24 小时处理时间后分析细胞毒性。在任一实验中以任一测试浓度用测试项目处理后均未观察到细胞形态的改变和中性红摄取的相关减少。

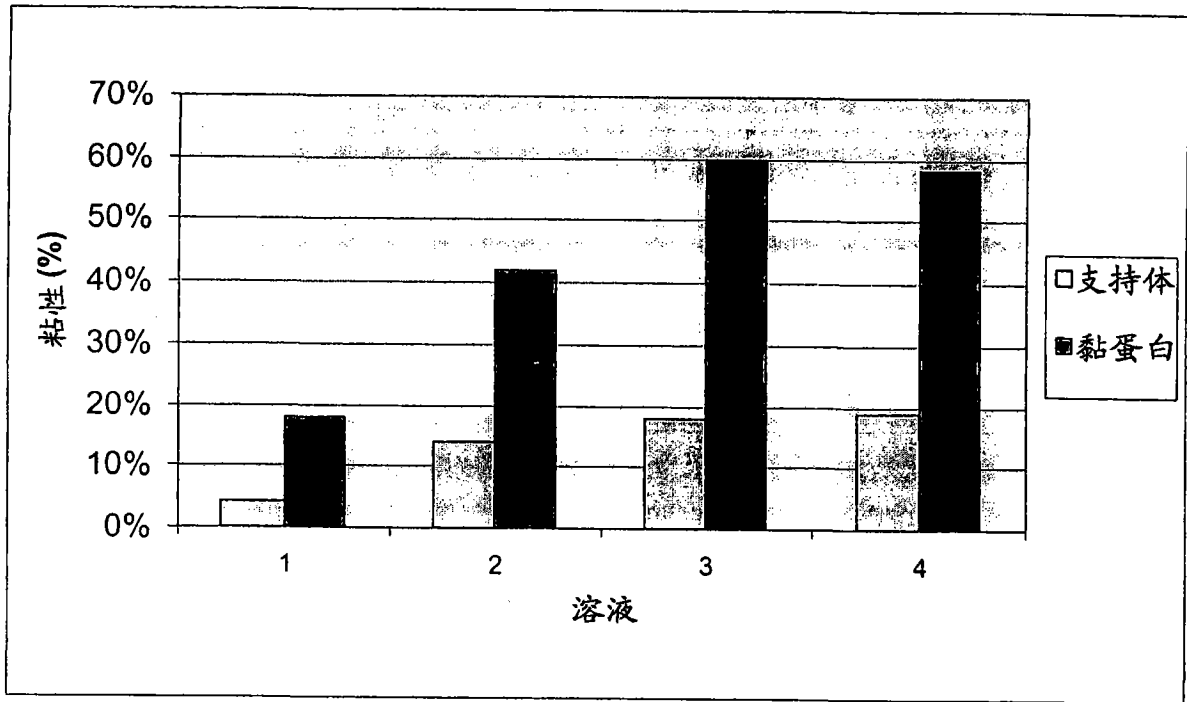


图 1

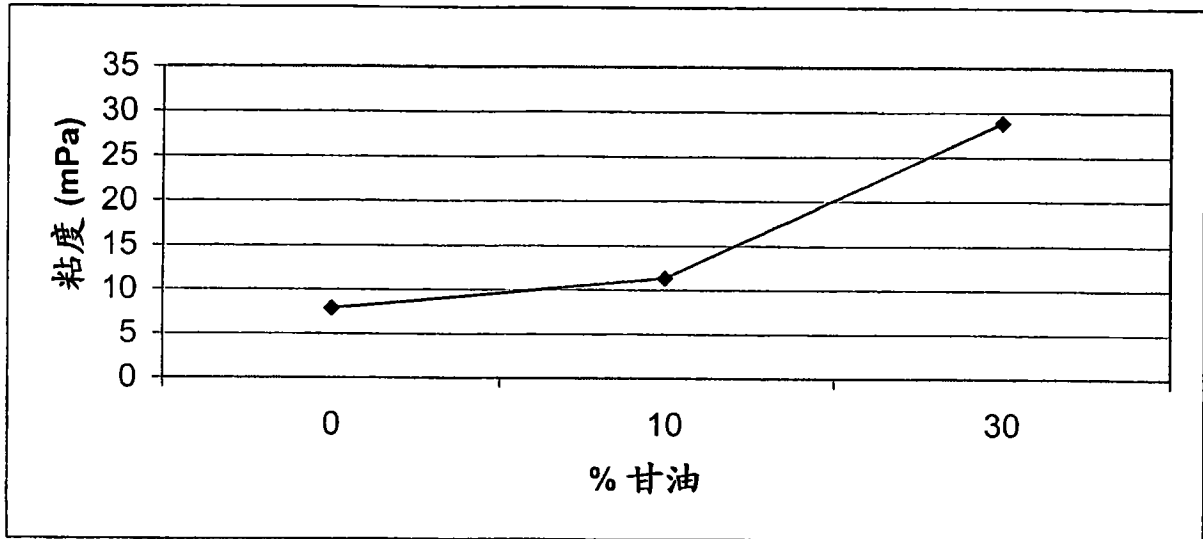


图 2