

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97197517.5

[43]公开日 1999年9月15日

[11]公开号 CN 1228706A

[22]申请日 97.8.22 [21]申请号 97197517.5

[30]优先权

[32]96.8.27 [33]DE [31]19634530.8

[32]97.8.7 [33]DE [31]19734279.5

[86]国际申请 PCT/EP97/04567 97.8.22

[87]国际公布 WO98/08523 德 98.3.5

[85]进入国家阶段日期 99.2.26

[71]申请人 梅塞尔·格里斯海姆有限公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 M·埃施维 C·克里伯斯 R·范邦

P·洁曼

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 黄泽雄

权利要求书 3 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含氢的药物产品

[57]摘要

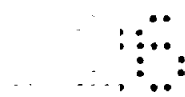
本发明涉及适于制备用于治疗人体和哺乳动物体内炎症病变,特别是治疗肺部内炎症病变的药物的氢气混合物。含氘气体混合物用来治疗癌症。除了氢外,氢气混合物可以含有药理活性气体,例如一氧化氮、一氧化碳、氧化二氮、乙炔或乙烯。含氢药物以吸入气体、处于载体内的栓剂、软膏、溶液、分散体、乳液、微滴、微泡、脂质体、微粒、气溶胶、泡沫、颗粒剂、丸剂、锭剂、胶囊、口腔或硬膏中的组分的形式来使用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



权 利 要 求 书

- 1.一种药物产品，它包含氢气或氢气源。
- 2.按照权利要求1所述的药物产品，其特征在于，该产品为气体或液体、凝胶型或固体形式。
- 3.按照权利要求1或2所述的药物产品，其特征在于，氢气包括一种或多种氢的同位素氕、氘或氚。
- 4.按照权利要求1-3中任一项所述的药物产品，其中包括一氧化氮、一氧化碳、一氧化二氮、乙炔或乙烯。
- 5.按照权利要求1-4中任一项所述的药物产品，其中包括一种含有1ppm(v/v)-99%(体积)一氧化氮、一氧化碳、一氧化二氮、乙炔或乙烯的含氢气气体混合物
- 6.按照权利要求1-5中任一项所述的药物产品，其特征在于，该含氢气的药物产品以吸入气体、处于载体内的栓剂、软膏、溶液、分散体、乳液、微滴、微泡、脂质体、微粒、气溶胶、泡沫体、颗粒剂、丸剂、锭剂、胶囊、微胶囊、咀嚼胶的形式或作为硬膏的组分来使用。
- 7.按照权利要求1-5中任一项所述的药物产品，其特征在于，它包括有：含有氢气的或含有氢气和一种或多种下述气体的微滴、微泡、脂质体、微粒或包合物，所述气体为一氧化氮、一氧化碳、一氧化二氮、乙炔或乙烯。
- 8.权利要求1-7中任一项所述的药物产品的应用，其特征在于，该药物产品用于治疗性地局部、皮内或皮下给药；用于全身性静脉内、通



过体液或血清内容物的部分交换、动脉内、口服、直肠给药；用于腔中、胸膜内、鞘内、呼吸内、腹膜内、腔内、外科创面内给药。

9.含氮气的组合物或气体混合物在制备药物产品中的应用，所述药物产品是用来治疗或预防 ARDS(成人呼吸窘迫综合征)、支气管哮喘、COPD(慢性梗阻性肺病、慢性梗阻性呼吸道疾病)、支气管炎、肺炎、肺部创伤、供氧不足引起的血管收缩，还用于治疗呼吸道闭合(肺膨胀不全)或炎症病变。

10.含氮气并含一氧化氮的组合物或气体混合物在制备药物产品中的应用，所述药物产品用于治疗或预防肺血管收缩、支气管收缩或呼吸道闭合。

11.含氮气并含一氧化氮的组合物在制备药物产品中的应用，所述药物产品用于治疗可逆性和不可逆性肺血管收缩(肺血管痉挛)、支气管缩小(支气管痉挛性收缩)以及肺内的炎症病变。

12.含氮气并含一氧化氮的组合物在制备药物产品中的应用，所述药物产品用于治疗或预防肺炎(肺部炎症)、肺部创伤、支气管哮喘、ARDS(急性呼吸窘迫综合征；重度肺休克)、PPHN(顽固性新生儿肺动脉高血压，先天性肺循环动脉高血压)、COPD(慢性肺阻塞疾病；慢性呼吸道阻塞性疾病)、支气管炎(支气管炎)、氧不足引起的血管缩小(缺氧引起的血管痉挛)、肺内脂肪栓塞(肺动脉阻塞)、急性肺水肿(急性肺内液体浸润)、急性高空病(急性高山病)、心脏手术后肺部高血压加重(心脏手术后急性肺部高血压)、新生儿呼吸综合征(产期呼吸综合症)、玻璃样膜疾病、急性肺栓塞(急性肺血栓栓塞)、肝素精蛋白反应、脓毒症、气喘发作(气喘危象)、供氧不足(缺氧)、慢性肺动脉高血压、肺/支气管发育不当(支气管肺发育不良)、慢性肺栓塞(慢性肺血栓栓塞)、自发性或原发性肺部高血压或慢性供氧不足(慢性缺氧)。



13.含氙气体混合物在制备用于治疗或预防癌症的药物产品中的应用。

14.含氙气体混合物在制备用于治疗或预防肺癌的药物产品中的应用。

15.含氢气气体混合物或含氢气组合物在细胞培养、组织培养、器官培养或微生物培养中的应用。

16.含氢气气体混合物或含氢气组合物在降低生物物质内过亚硝酸盐或羟基自由基浓度中的应用。

17.含氢气气体混合物或含氢气组合物在制备用于降低哺乳动物体或人体内过亚硝酸盐或羟基自由基浓度的药物产品中的应用。

18.含氢气、氮及氧气的气体混合物在生产可吸入药物产品中的应用，所述药物产品用来治疗肺内障碍性气体交换和呼吸道闭合。

19.含碳氢化合物、含类脂、含肽或含蛋白质的液体在制备含氢气药物产品中的应用。



说明书

含氢的药物产品

本发明涉及含有氢的药物产品、其制备方法以及它们在治疗哺乳动物和人类机体内肺部疾病和炎症病变中的应用。

WO 92/10228-A1 中公开了含有一氧化氮(NO)的气体混合物在治疗可逆性肺部血管收缩(vasoconstriction)及支气管缩小中的应用。这种NO气体混合物被加在呼吸气体中。

医药中已采用气体,例如笑气(N₂O)和氙气进行麻醉。

但氢气在医药产品中的用途还前所未知。

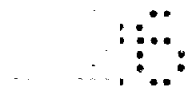
本发明的目的是提供一种治疗炎症病变的药物产品。

令人惊奇的发现是,给哺乳动物施用含氢气体混合物能够预防其肺部损伤。此外还观察到,含氢气体混合物具有全身性的抗炎作用。

因此,本发明涉及包含氢气或氢气源的药物产品。这种药物产品的用途在于治疗哺乳动物及人类。

术语氢(H)具有常规含义并包括氢的所有同位素,即氕(P或¹H)、氘(D或²H)及氚(T或³H)。氢分子包括同位素氢彼此之间所有可能性的结合,即P₂、PD、PT、DT、D₂和T₂。氢气中通常含有分子氢。氢气可以由例如P₂、PD或D₂或它们的混合物组成,所述混合物的例子有P₂/PD、PD/D₂、P₂/D₂或P₂/PD/D₂,并且普通氢气(H₂)含有99%(体积)以上的P₂。氢气中也可含有原子氢(初生态氢)。氢分子以两种形式存在:反转氢(具有平行核自旋)和并转氢(具有反向平行核自旋)。这两种形式彼此之间处于热力学平衡。但当温度高于200K时,会存在具有75%(体积)反转氢和25%(体积)并转氢的组成恒定的混合物。这种组成的氢气被称为n-氢。

含量数据(例如体积百分比)、体积数据及压力数据指的是标准条件(20℃、1.013巴)。单位ppm是指百万分之一的体积份。术语“含氢气的气体混合物”也包括纯氢气。



氢气是装在例如 200 巴下的钢瓶中市售,或是在温度为 $-253\text{ }^{\circ}\text{C}$ 并且在高度隔热容器内以液体储存。

本发明所述药物产品可以是多种不同的形式。该药物产品可以是含氢气的气体混合物或液体(例如,含氢气的气体混合物或纯氢气分散在脂肪乳液中)或固体制剂(例如气体处于包合物内)。

静脉内全身性给药或局部用药皆优选液态药物产品。局部(在机体表面)给药还优选固态药物产品或含有固体的药物产品。气体混合物可以由例如一种或若干种惰性气体和氢组成,或由一种或数种惰性气体、氧气和氢气组成。所述惰性气体为氮气及稀有气体,例如氮气、氦气、氩气、立德粉、氙气或氪气。

气态药物产品适于吸入给药。气态药物产品可以是可吸入气体混合物,例如含有 15-30%(体积)氧气的氢气气体混合物,或者是与呼吸气体(换气气体)混合,例如 EP 0621 051-A2 公开的内容,该文献在此作为参考。可吸入气体混合物的制备是通过例如将含有氢气的气体混合物(如氢气处于惰性气体中)与空气或呼吸气体混合。含有氢气或氢气源的可吸入药品也可以是例如气溶胶。

所述药物产品或用于生产这种药物产品的前体应含有药理有效量的氢气。气体混合物中氢气的药物有效量是在 1ppm-100%(体积),优选 100ppm-80%(体积),更优选 0.1%(体积)-4%(体积),极优选 1-4%(体积)的范围内。氢气、超纯气体或气体混合物的给药时间可能是短暂的,例如数秒、数分钟或数小时,或者是长期的,例如数天甚至数周。

可以用纯氢气来生产所述药物产品。鉴于安全性因素或便于计量的原因,优选采用含氢气的气体混合物来生产这种药物产品。适宜制备药物产品的气体混合物是,例如氢/惰性气体混合物,具体实例为含有 0.1-10%(体积)氢气的氮气。推荐的是,含氢气的药品或气体混合物可利用极其高纯度的气体(例如纯度为 6 或更高的氢气或氮气)。初始气体、含氢的气体混合物或气态药物产品通常被压缩储存在压缩气容器内。将含氢气的气体混合物储存在压缩气容器内有利于更好地进行计量。电解作用也可以用来生产或提供含氢气体混合物中的氢。

氢气的的作用并不仅限于气相。按照亨利定律，一定比例的氢气完全溶解在液体中。因此，氢气在水性溶液(例如体液)中同样有效。

此外，氢气能够在亲脂性介质内起作用，这取决于其溶解性。溶解的氢气表现出，例如在生物系统的膜中和膜上的治疗作用，所述生物体系膜除包括胞质膜外，还包括内质网膜、高尔基体膜、溶酶体膜、核膜及线粒体膜。这一点是特别重要的，这是由于那些特别地由其定向特征而著称的重要生理反应发生在上述膜体系中。

除了基本可能性，即本发明药物产品业已含有气态的氢气外，药物产品也可以包括氢源。在氢源中，氢是以化学的或物理的键合形式存在，这些形式在指定时间释放出氢气(例如，脱出氢的化合物、金属氢化物、包合物、微粒)。

含氢气药物产品适宜用来治疗机体内的炎症进程，例如治疗器官(例如肺部)炎症或治疗皮肤或粘膜表面的炎症。这种含氢气药物产品尤其适用于治疗肺部的炎症病变，通常是指与血管收缩或支气管收缩作用有关的所有病变。含氢气药物产品、特别是可吸入含氢气药物产品适合治疗并预防下列疾病：ARDS(成人呼吸窘迫综合征)、支气管哮喘、COPD(慢性梗阻性肺病)、支气管炎、肺炎、肺部创伤、供氧不足引起的血管收缩。

不受任何声明的限制，据现有常识认为，氢气在生理条件下的药理学作用是由于增加了炎症进程中活泼物质的排出，所述活泼物质例如是自由基(例如过亚硝酸盐、羟基自由基)，这些活泼物质通过反应而被氢气捕获。特别是，氢气与内部生成的过亚硝酸盐及羟基自由基之间的反应是氢气药理学作用的根本。

令人惊奇地发现，含氙气体混合物对肿瘤细胞具有毒性作用。因此，含氙气体混合物、即含有D、D₂或PD的气体混合物可以用来治疗肿瘤或癌症。含氙气体混合物特别适合用作治疗或预防肺部癌症的吸入型药物产品，或用作辅助其他合用药品来治疗肺部癌症的吸入型药物产品。吸入疗法中可以采用例如含有0.1-4%(体积)D₂、PD或它们的混合物以及20-30%(体积)氧和氮作为其余气体的呼吸气体。含氙气体混

合物也可以包含 H₂。这种药物产品兼具了含氦气体和氢气的有益药理学功效。所述药物产品可以是，例如含有 0.1-4%(体积)D₂、PD 或它们的混合物、0.1-4%(体积)H₂ 以及 20-30%(体积)作为其余气体的氧和氮的呼吸气体，其中，含氦气体与氢气之和不超过 4%(体积)的量。

可以采用例如含有 10-1000ppm、优选 10-100ppm D₂、PD 或其混合物的呼吸气体来预防肺癌。例如，重度吸烟者可以使用将含氦气体与呼吸气体相混合的移动式器械。通常，在吸入前需将呼吸气体润湿。

鉴于相应气体混合物中的氢气剂量必需适当地考虑到着火和爆炸极限，它们取决于含氧量及气体的水分含量，这在所属技术人员来说是常规已知的。

还可以将含氢气体混合物的有益药理学功效应用在细胞、组织及器官培养物上。例如，将细胞培养物暴露在含氢气体混合物中。液态、凝胶状或固态的含氢气制剂或氢气源也可以用作培养介质的组分或添加物，或用作细胞、微生物、组织或器官培养物的营养溶液。

含氢气体混合物作为药物产品的疗法可以改善肺中氧的摄取。氢分子尺寸较小以及与此相关的、表现为低粘度的易转运性、高度的蠕动流动性和扩散性意味着可以改善呼吸道闭合(患有肺膨胀不全)时的换气及与此相关的物质转运。未确定的是，物质转运的改善可能与氧分子随氢分子尾流载运的事实有关。

将氮与含氢气体混合物混合可以进一步改善换气。因此，可利用含有氢气、氮及氧气的气体混合物来制备用于治疗肺障碍性内气体交换及呼吸道闭合症的吸入型药物产品。吸入型药物产品或此类呼吸气体含有，例如 0.1-4%(体积)氢气、0.1-60%(体积)氮、20-35%(体积)氧及余量的氮气，全部含量之和为 100%(体积)；或，0.1-4%(体积)氢气、20-35%(体积)氧及余量氮(总数为 100 体积%)。为了改善物质转运及治疗呼吸道闭合，优选用作药物产品的含氢气体混合物的组成是含有：1-4%(体积)氢气、1-50%(体积)氮、20-30%(体积)氧及余量的氮(总和为 100% 体积)；或 1-4%(体积)氢气、20-30%(体积)氧及余量氮(总和为 100% 体积)；优选，3-4%(体积)氢气、10-50%(体积)氮、20-30%(体

积)氧及余量氮(总和为 100%体积);或 3-4%(体积)氢气、20-30%(体积)氧及余量的氮(总和为 100%体积)。

含氢气的气体混合物可含有具有药理学作用的气体,例如 NO(一氧化氮)、N₂O(氧化二氮)、乙炔(C₂H₂)、乙烯(1,2-亚乙基;C₂H₄)或一氧化碳。具有药理作用的气体的浓度可以在 1ppm-99%(体积),优选 1ppm-80%(体积),更优选 1ppm-50%(体积)的范围内。对于吸入的气态药物产品,含氢气气态混合物中的 NO 或 CO 浓度通常处于 1-1000ppm,优选 1-500ppm,更优选 50-400ppm 的范围内。吸入用药物产品中乙烯和乙炔的含量浓度可以在例如 1ppm-80%(体积)、优选 1ppm-50%(体积)、更优选 1ppm-2.5%(体积)的范围内。

令人惊奇地发现,含氢气和 NO 的气体混合物的功效不仅以有利方式彼此互补,并且还提高了 NO 在肺病吸入疗法中的作用。所以,特别优选在含氢气气体混合物中加入作为药理活性气体的 NO。

“Nussler,A.K.;PZ 第 2 册, 141, 年集, 1996 年 1 月 11 日发行, 第 11-20 页”中公开了 NO 的药理作用,所述 NO 还可以是内部生成的,该文献并入本文作为参考。所用 NO 通常是得自作为 NO 源的气体混合物,市场上可以购得所述气体混合物例如为储存在压缩气瓶中的、含有 900ppm NO 的氮气混合物(药用)。

适合作为 NO 源的还有那些可释放出 NO 的物质(NO 供给体),例如, S-亚硝基-N-乙酰基-青霉胺、S-亚硝基半胱氨酸、硝普盐、硝基胍、三硝酸甘油三酯、亚硝酸异戊酯、无机亚硝酸盐、叠氮化物和羟胺。

利用包含 NO 或 NO 源的含氢气体混合物制备的药物产品可以用来治疗可逆性和不可逆性肺部血管收缩(肺血管痉挛)、支气管缩小(支气管痉挛性收缩)以及肺内的炎症病变,特别用于治疗或预防肺炎(肺部炎症)、肺部创伤、支气管哮喘、ARDS(急性呼吸窘迫综合征;严重肺休克)、PPHN(顽固性新生儿肺动脉高血压、先天性肺循环动脉高血压)、COPD(慢性肺阻塞疾病;慢性呼吸道阻塞性疾病)、支气管炎(支气管炎)、氧不足引起的血管缩小(缺氧引起的血管痉挛)、肺内脂肪栓塞(肺动脉阻塞)、急性肺水肿(急性肺内液体浸润)、急性高空病(急性高山

病)、心脏手术后肺部高血压的加重(心脏手术后急性肺部高血压)、新生儿呼吸综合症(产期呼吸综合症)、玻璃样膜疾病、急性肺栓塞(急性肺血栓栓塞)、肝素精蛋白反应、脓毒症、气喘发作(气喘危象)、供氧不足(缺氧)、慢性肺动脉高血压、肺/支气管发育不当(支气管肺发育不良)、慢性肺栓塞(慢性肺血栓栓塞)、自发性或原发性肺高血压或慢性供氧不足(慢性缺氧)。

在吸入疗法中,除了同时在气体混合物中施用氢气和 NO 外,单独给予氢气和 NO 也是适宜的。例如,可以将含氢气气体及含 NO 气体彼此独立地定量掺入到呼吸气体内,这使各种气体在治疗中采用各自的适宜治疗的剂型成为可能。因此,呼吸气体内的氢气量和 NO 量可以不同,这取决于患者的机体反应。

关于含氢气气体混合物与含 NO 气体或含可吸入 NO 源的给药时间上的组合,通常可以采用任何形式的用药组合。由此可以例如首先在呼吸气体内加入 NO,再加入氢气,反之亦然。

术语“含氢气气体混合物”或“含氢气”气体混合物或组合物在此是指,含有氢气(纯的或混合的)、氢气和 NO 或者氢气和生理活性气体的气体混合物或组合物。

在大气压或高压下,将含氢气气体混合物溶解或分散在水相中可以制得液体药物组合物(药物产品)。水相中可以含有:蔗糖、糖醇、葡萄糖、葡聚糖、多糖(例如淀粉、纤维素、直链淀粉、果胶、琼脂)、衍生多糖(例如甲基纤维素)、蛋白质(例如白蛋白)、表面活性剂和/或盐类。EP 0 122 624-A1 和 EP 0 123 235-A1 中公开了含气体的水性组合物,这些文献在此作为参考。可以通过添加剂(例如,聚乙二醇、甲基纤维素等)来调节水相粘度。优选适用于浸入并模拟生理条件(等渗溶液)的水相。也可以用具有碳水化合物(例如糖、聚糖)和/或蛋白质或蛋白混合物(例如白蛋白)的含水组合物制备含氢气微泡。WO 96/38181-A1 中描述了含气体微泡的制造,该文献在此作为参考。所述可提供含氢气微泡的含水组合物是通过将含有 5%(重量)人的白蛋白的 1 份水溶液和 3 份含有 5%(重量)葡萄糖的溶液在有氢气存在的大气压下超声处理来制备。

通常，含气微泡具有 1-10 微米的直径。

美国专利 4 622 219 中描述了含气微滴的制备，该文献在此作为参考。

在大气压下，优选在加压下将含氢气气体混合物溶解或分散在亲脂性介质内，由此亦可制得液态或凝胶状药物组合物。亲脂相中含有作为亲脂组分的烷烃或烷烃混合物(例如庚烷、高级烷烃、矿物油)、动植物油(例如橄榄油、棉子油、豆油、红花油、鱼油)、醚(例如丙醚、丁醚)、酯(例如长链酯或疏水酯)、聚硅氧烷、碳氟化合物(例如全氟聚醚、全氟萘烷、全氟三丙胺、全氟甲基金刚烷、血液代用品、全氟溴烷醚、全氟己醚、全氟丁基乙烯、全氟异丙基己基乙烯、全氟溴化辛烷、普通类型的全氟烷基醚、全氟烷基芳基醚、全氟烷基芳基链烯烃。全氟烷基醚、全氟芳基链烯烃)、一种或多种液体(例如碳水化合物，如 tricontan、角鲨烯、类胡萝卜素；醇类，如蜡醇、维生素 A 醇、胆固醇；醚；羧酸，如脂肪酸；酯(中性脂肪、单-、二-、三酰基甘油酯、蜡、硬脂酸酯)；酰胺(神经酰胺)；糖脂或磷脂(例如磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇、卵磷脂)。特别是，亲脂相可以含有或由脂质体组成。亲脂相优选含有表面活性剂。含氢气的亲脂相可被直接用作药物产品，或者与亲水相混合(形成分散体、乳液或悬浮液)。亲水相可包含水和/或亲水溶剂，例如乙醇、甘油或聚乙二醇。乳液则优选包含一种或若干种表面活性剂和/或一种或多种乳化剂。乳化剂的适当例子为豆磷脂、明胶或蛋磷脂。乳液或悬浮液含有，例如 10-30%(重量)亲脂相。市场上可以购到适用的脂肪乳液，例如由 Pharmacia & Upjohn 公司, Erlangen 生产的产品 Intralipid[®] 10(100g 豆油、6g 磷脂酰胆碱、22g 甘油，加入 1000ml 水)和 Intralipid[®] 20(200g 豆油、12g 磷脂酰胆碱、22g 甘油，加入 1000ml 水)。亲脂相与亲水相的混合物(例如脂肪乳液)通过例如在常压或加压(例如 1-300 巴)下以及例如 0-50 °C 温度下传递气体来提供这些气体。优选将混合物和气体在高压釜中和 100-300 巴的压力下混合，以制得含氢气混合物。另一可能方式是，首先将含氢气气体混合物负载在亲脂相上，随后将其与亲水相混合。

含氢气脂质体或包含脂质体的含氢气液体同样可以制成液体或凝胶型药物组合物。利用常规方法就可制得含氢气脂质体。美国专利 5 334 381 中公开了含气脂质体的制备，该文献在此作为参考。具有含氢气脂质体的药物组合物通常用作注射用药品。利用含氢气脂质体也可以制备出软膏剂。例如外用软膏。

通过常规方法也可以生产出含氢气的溶液或乳液，特别是脂质体，例如用超声法或药物匀化法。所用匀浆器的例子是 Jahnke & Kunkel 提供的 Ultra-Turrax[®] 装置。含氢气液体组合物也可以油在液体中鼓泡制得(例如洗气瓶中微细分散的釉料)。优选在加压条件下装载含氢气气体。

液态或凝胶状药物组合物可以包括含氢气微粒。所述微粒通常具有 0.1-40 微米的颗粒直径。所述微粒是由例如聚合物构成并含有包含在聚合物壳体中的气体。优选采用可降解的聚合物。适宜聚合物的例子是分子量处于 1000-12000 道尔顿范围内的均聚醛或共聚醛。适宜单体的例子有 α 、 β -不饱和醛，例如丙烯醛和戊二醛。醛的官能度(甲酰基)适于与多种不同的偶联试剂发生衍生反应，立即或其后转化为其它官能团，所述偶联试剂例如是羟胺、三羟甲基氨基甲烷、3-氨基-1-丙磺酸、盐酸 D-氨基葡萄糖、氨基甘露糖醇、脲、人白蛋白、胍、肽、蛋白质、聚甘氨酸、氨基多元醇(例如 HO-PEG-NH₂ 或 NH₂-PEG-NH₂； PEG：聚乙二醇)或含酸性基团的化合物(例如 PEG-连接体-谷氨酸、PEG-连接体-DTPA 或 PEG-连接体-EDTA； PEG：聚乙二醇)。通常，PEG 基团具有低于 100000 道尔顿、优选低于 40000 道尔顿的分子量。EP 0 441 468-B1 公开了含气微粒的生产及制剂。可以将含氢气微粒应用在极广泛的药物制剂中(例如 50mg 含氢气微粒、860mg 氯化钠、加入 100ml 水)。药物组合物含有例如 0.1 微克-100mg 微粒/ml，优选 10 微克-10mg 微粒/ml。

气体的腔孔物(cavitate)或包合物是用作超声造影剂。在 EP 0 357 163-A1 中描述了此类物质的制备，该文献在此作为参考。具有气体混合物的腔孔物或包合物的药物组合物是由例如作为主体分子(主体物质)



的氢醌、脲或硫脲和作为客体分子的氢气组成。通常，包合物制备是在处于溶剂(例如乙醇或丙醇)内的主体物质溶液中进行，将热溶液(例如 60、70 ℃或更高，这取决于主体物质)引入高压釜内，在高压(例如 150-300 巴)下将含氢气体负载于该溶液中。随后总是使高压釜在特定温度下保持一定时间(例如 80 ℃下 2 小时)。此后将高压釜逐渐冷却(例如在 5 天内)。转移出分离的结晶并用溶剂洗涤。通过调节生产条件或破碎颗粒大小的机械法来改变结晶颗粒的大小。结晶包合物可用亲水性、亲脂性或两亲性辅料进行包衣。给药时，包合物适宜与用于调节粘度、表面张力、pH 和渗透压的添加剂一起存在于灭菌水溶液中。和作为主体物质的氢醌相适应的是例如一种具有下列组成的含水体系：1%明胶溶液、1%白蛋白溶液、10%甘油溶液、15%丙二醇溶液、胆酸钠和磷脂酰胆碱在水中的混合物、0.01-1%的磷脂酰胆碱分散体(含水)、1%甲基纤维素、1-2%葡聚糖溶液、1%琼脂溶液、2%吐温溶液(吐温 80)及 1%阿拉伯树胶。

溶解包合物将释放出所含的气体。气体释放速率取决于主体物质、颗粒大小和所用含水体系，该速率可以在较宽的限度内调节。用于注射的含氢气药物制剂可以以简便的方式并借助于包合物来制成。

例如，10mg 氢醌/H₂ 复合物(3:1 复合物)释放出总量为 0.03mg 的 H₂。

含氢气的药物产品(例如，包含或不包含 NO、CO、N₂O、乙炔或乙烯)以处于载体内的栓剂、软膏剂、溶液、分散体、乳液、微滴、微泡、脂质体、微粒、气溶胶、泡沫体、颗粒剂、丸剂、锭剂、胶囊、微囊、咀嚼胶类的形式或作为硬膏组分来使用。

气态药物可以利用例如钟形容器、在常压或加压下施用在体表(局部)。

实施例

用带氢气的气体作预防性换气

在绵羊试验中，检查换气气体中氢气的预防作用。用油酸人为诱发

肺动脉瓣闭锁不全(ARDS)。普通换气气体是由 50%(体积)氧和余量的氮组成。含氢气的换气气体是由 50%(体积)氧、 3.6%(体积)氢气及余量氮组成的气体混合物。换气气体通过换气机给予, 并保持 $FiO_2=0.5$ (FiO_2 : 呼吸氧的分数)(氧含量在 21-100%之间可无限制地变化)。

试验 2 天后对动物进行器械处理, 即在中枢神经麻醉条件下插入导管以给予药物产品和液体, 同时进行介入性监测。介入性监测包括: 用 Swan-Ganz 导管并依据热稀释原理进行心输出量测定; 测量右心房后上腔静脉、肺动脉和周围动脉的血压。用处于股动脉中的光学纤维探针(GOLD,Pulsion, 慕尼黑, 德国)测量肺内水含量。

试验期间, 试验动物在用巴比妥酸盐(硫喷妥盐)麻醉后再用吸入麻醉剂(异氟烷)麻醉。通过压控换气仪(Servo SV 900, 西门子, 德国)来使动物换气。

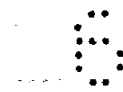
将含有 3.5%(体积) H_2 和余量氮的气体混合物(压缩气瓶; Messer Griesheim)经所谓的盘式气体混合器导入到试验动物的呼吸循环中, 所述混合器通常用于 N_2O 麻醉。通过密度转化因子和盘式气体混合器外侧的刻度给予精确浓度的 H_2 。检测吸入气体(吸气)和呼出气体(呼气)中的 H_2 浓度。 H_2 检测设备包括: 电传感器测量装置(Compur 提供)和通过热导率原理操作的测量设备(Hydros,Rosemount 提供)。在处理中, 一旦测出固定数值, 就不再改变换气参数。

用含氢气的换气气体处理 60 分钟。随后利用油酸来引发肺动脉瓣闭锁不全(参见: 得自油酸模型急性肺损伤的临床经验, Daniel P.Schuster, 美国呼吸标准, 护理药物 (Am.J.Respir.Crit.Care Med.), 第 149 卷, 1994, 245-260 页)。

结果如下表所示。

表: 由人为诱发肺动脉瓣闭锁不全之前用氢气预防性处理的绵羊以及诱发肺动脉瓣闭锁不全之前未用氢气处理的绵羊得到的测量结果, 与两种绵羊初始 ARDS 值的比较

(缩写表示: paO_2 :呼吸气体中氧的分压; $paCO_2$:呼吸气体内二氧化碳的分压; SaO_2 :血液内的氧饱和度; PAPmean: 平均肺动脉压; CO:



心脏的泵出量(心输出量); 带有正负号的数字是相对偏差, 在圆括号中的数字是绝对值)

参数	油酸给药后的 初始 ARDS 值	用 H ₂ 预处理并 诱发了 ARDS 的 绵羊	未用 H ₂ 预处理 并诱发了 ARDS 的绵羊
paO ₂ /mmHg	(54)	+20(65)	+12(60)
paCO ₂ /mmHg	(48)	-10(43)	-5(46)
paO ₂ /paCO ₂	(134)	+50(201)	+35(187)
SaO ₂ /%	(78)	+15(90)	+8(84)
淋巴液/ml/h	(32.5)	+18(34)	+20(39)
肺内的水/ml/kg	(15)	-6(14)	+/-0(15)
PAPmean/mmHg	(15)	+5(14)	-8(14)
CO/l/分钟	(4.5)	+3(4.6)	-15(3.8)

由上表所列的结果可以得出结论, 采用了氢气的处理可以防护由油酸引起的直接损伤。施用油酸会因激活多种炎症介质而导致氧自由基的释放, 从而对肺组织造成损伤。这种对细胞屏障的损伤引起液体增加浸润到肺间质和肺小泡组织中, 由此导致气体交换的严重障碍。试验结果表明, 气体交换的复原、淋巴液的增加以及肺内水的减少都说明了氢气处理的细胞屏障保护作用。