

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61L 2/04

A61K 9/10 A61K 31/56

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98812368.1

[43] 公开日 2001 年 1 月 31 日

[11] 公开号 CN 1282256A

[22] 申请日 1998.12.7 [21] 申请号 98812368.1

[30] 优先权

[32] 1997.12.19 [33] US [31] 08/994,626

[86] 国际申请 PCT/US98/25933 1998.12.7

[87] 国际公布 WO99/32156 英 1999.7.1

[85] 进入国家阶段日期 2000.6.19

[71] 申请人 拜尔公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 S·普尔瓦

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 温宏艳

权利要求书 3 页 说明书 11 页 附图页数 11 页

[54] 发明名称 药物悬浮液的新型灭菌法

[57] 摘要

本发明提供含水不溶性药物悬浮液的药物制剂的灭菌方法,它包括将粘度促进剂的水溶液加热灭菌,得到第一个无菌预混合物。接下来是将药理学活性化合物混合物水溶液除菌过滤,得到第二个无菌预混合物。接下来将水、水不溶性药物和提供电解质亚饱和溶液的至少部分电解质的混合物加热灭菌,并在无菌条件下加入表面活性剂水溶液,得到第三个无菌预混合物。最后,以无菌方式合并三个预混合物,得到无菌的药物悬浮制剂。因此,对第三个预混合物来说,作为实例可使用氯化钠(以可变比例)或乙酸钠(以一个比例,但不局限于此)。本发明也提供制备药理学活性化合物包括环丙沙星和氢化可的松灭菌悬浮液的方法,和按照该方法制备的药物组合物。

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

权 利 要 求 书

1、一种水不溶性药物悬浮液的灭菌方法，该方法包含下列步骤：

(a)、使粘度促进剂的水溶液加热灭菌，得到第一个灭菌预混合物；

5 (b)、将药物活性化合物混合物水溶液过滤除菌，得到第二个灭菌预混合物；

(c)、使水、水不溶性药物和提供电解质亚饱和溶液的至少部分量电解质的混合物加热灭菌并在无菌条件下加入含水表面活性剂，得到第三个灭菌预混合物；

10 (d)、以无菌方式合并三个灭菌预混合物，得到无菌药物悬浮制剂。

2、权利要求 1 的方法，其中所述粘度促进剂是聚乙烯醇或卵磷脂。

3、权利要求 2 的方法，其中至少 85% 所述聚乙烯醇被水解。

15 4、权利要求 1 的方法，其中所述电解质选自氯化钠；乙酸钠；乙酸钾；一碱价、二碱价或三碱价式磷酸钠或钾盐；柠檬酸钠或钾；酒石酸钠或钾；苯甲酸钠；山梨酸钠或钾；邻苯二甲酸钠或钾；偏亚硫酸氢钠或钾；或其它常用于药物悬浮液产品的类似盐。

5、权利要求 1 的方法，其中所述电解质是氯化钠或乙酸钠。

20 6、权利要求 1 的方法，其中所述可药用酸选自乙酸、盐酸、硫酸或其它可药用酸。

7、权利要求 1 的方法，其中所述水不溶性药物选自可的松、去氢可的松、地塞米松、氢化可的松、去氢泼尼松、泼尼松、肤轻松、曲安西龙及其可药用酯。

25 8、权利要求 1 的方法，其中第一个灭菌预混合物中另外还包含防腐剂。

9、权利要求 1 的方法，其中所述防腐剂是苯甲醇。

10、权利要求 1 的方法，其中所述药学活性化合物是环丙沙星。

11、权利要求 1 的方法，其中所述水不溶性药物是氢化可的松。

30 12、权利要求 1 的方法，其中可视需要含有达到增溶所述药学活性化合物所需 pH 值的足量可药用酸、碱或缓冲剂。

13、水不溶性药物悬浮液的灭菌方法，该方法包括下列步骤：

(a)、将粘度促进剂水溶液加热灭菌，得到第一个灭菌预混合物；
(b)、将药理学活性化合物和至少部分量电解质的水溶液过滤除菌，得到第二个灭菌预混合物；

5 (c)、将水、水不溶性药物和电解质饱和溶液以下的至少部分量所述电解质的混合物加热灭菌，并在无菌条件下加入含水表面活性剂，得到第三个灭菌预混合物；

(d)、将第二个和第三个灭菌预混合物之间的电解质含量加以平衡，使得所述电解质的总量达该批制剂总配方量，从而优化悬浮液的再悬浮性；和

10 (e)、以无菌方式合并三个灭菌预混合物，得到无菌药物悬浮制剂。

14、权利要求 13 的方法，其中所述粘度促进剂是聚乙烯醇或卵磷脂。

15、权利要求 13 的方法，至少 85% 的所述聚乙烯醇被水解。

15 16、权利要求 13 的方法，其中所述电解质选自氯化钠；乙酸钠；乙酸钾；一碱价、二碱价或三碱价式磷酸钠或钾盐；柠檬酸钠或钾；酒石酸钠或钾；苯甲酸钠；山梨酸钠或钾；邻苯二甲酸钠或钾；偏亚硫酸氢钠或钾；或其它常用于药物悬浮液产品的类似盐。

17、权利要求 13 的方法，其中所述电解质是氯化钠或乙酸钠。

20 18、权利要求 13 的方法，其中所述可药用酸选自乙酸、盐酸、硫酸或其它可药用酸。

19、权利要求 13 的方法，其中所述水不溶性药物选自可的松、去氢可的松、地塞米松、氢化可的松、去氢泼尼松、泼尼松、肤轻松、曲安西龙及其可药用酯。

25 20、权利要求 13 的方法，其中第一个灭菌预混合物中另外还包含防腐剂。

21、权利要求 13 的方法，其中所述防腐剂是苯甲醇。

22、权利要求 13 的方法，其中所述电解质是分加在预混合物 2 和预混合物 3 之间的氯化钠。

30 23、权利要求 13 的方法，其中所述分加量从 0% 至饱和以下浓度。

24、权利要求 13 的方法，其中所述分加量为预混合物 2 中大约 0.3%，预混合物 3 中大约 0.6%。

25、权利要求 13 的方法，其中预混合物 3 中的除氯化钠电解质以外的所述电解质其浓度可以是饱和至饱和以下的任何浓度。

26、权利要求 13 的方法，其中所述平衡要求将所述第三个无菌预混合物中水量减至最少。

5 27、权利要求 13 的方法，其中所述水不溶性药学活性化合物是环丙沙星。

28、权利要求 13 的方法，其中所述水不溶性药物是氢化可的松。

29、权利要求 13 的方法，其中视需要含有达到增溶所述药学活性化合物所需 pH 值的足量可药用酸、碱或缓冲剂。

10 30、一种按照权利要求 1 方法制备的药物悬浮液。

31、一种按照权利要求 13 方法制备的药物悬浮液。

说明书

药物悬浮液的新型灭菌法

背景

5 1、本发明领域

本发明涉及药物制备技术和生产方法。具体来说，本发明涉及将水不溶性组分在水相中形成的悬浮液构成的药物组合物灭菌同时保持悬浮液的再分散性、均匀性、一致性和颗粒粒度的方法。

2、相关技术的描述

10 对某些药物制剂灭菌的要求是从关心公众安全和制药公司优质产品生产名誉出发而强制性的。FDA 规定，一般的滴耳用制剂（“滴耳剂”）和特别是滴眼用制剂（“滴眼剂”）必需灭菌，即使对于可多次使用的包装来说，在第一次使用后，它们在继续使用时也会失去其无菌性。

15 制备灭菌药物悬浮液产品是技术上具有挑战性的工作。目前通常采用下列技术和/或化学制剂来给任何给定的药物悬浮液产品灭菌：湿蒸汽法（高压灭菌法）、干热法、无菌过滤法、环氧乙烷法和照射法。

所有的现有方法都存在着不足和缺陷。首先，两种方法都涉及高温加热。并且只有化学上耐热的物质或产品才可以通过这些方法灭
20 菌。另外，产品是悬浮液时，由于加热会改变悬浮颗粒的絮凝、沉降和再分散性，因此对悬浮液的物理属性产生不利影响。很多情况下，由于加热催化形成称作“凝乳”的松散团状物，或者当凝乳紧紧聚在一起并且融合时，悬浮颗粒“结块”，影响最终产品的均匀性或一致性。凝乳和结块对病人或需护理的人来说再悬浮产品和提供均匀给药
25 剂量的能力有不利影响。

由于悬浮颗粒不可无菌滤，因此要求将产品通过 0.22 μ m 滤器进行无菌过滤的技术不能用于悬浮液产品，该技术仅适用于能通过精细滤器过滤的低至中等粘度的溶液产品。

30 环氧乙烷法是产物或其中组分不耐热的悬浮液产品广泛使用的方法。当前市售的大多数悬浮液产品应用该技术，该方法中，首先将各组分通过该方法灭菌，然后通过无菌加工或配制在一起。然而，该技术要求从产品中消除残留的环氧乙烷，这是耗时并且困难的工艺，

而且仍然会残留一些环氧乙烷。数十年前，市场上引入的大多数产品是通过该方法灭菌的，但也许是因为现在对环氧乙烷残渣的要求几乎为 0 这一严苛的规定，使得今天不再允许通过该方法灭菌的产品。

最后，由于可能对药物组分产生降解影响，照射技术引起很大的分析困难，并因此在工业上不被采用。只有包装成分或容器等通过该方法灭菌。同时也要考虑对人照射的安全。

灭菌悬浮液的方法包括暴露在环氧乙烷中，和与饱和氯化钠相结合的湿蒸汽，如美国专利 3,962,430 中所述。如上所述，环氧乙烷法正在逐步停止使用，因此需要寻找新的方法来灭菌悬浮液。在加热悬浮液时需要克服的主要问题是，将所要悬浮的物质在灭菌必需的高温下溶解在含水溶液中，然后，当悬浮液冷却时，所悬浮的物质可以不同于原颗粒的晶型、形状和大小重结晶。该重结晶作用和/或其它热作用破坏悬浮液的总均匀性，它们良好的生产实践和悬浮液产品配药可靠性的关键。这是因为经过一段时间后，有沉降趋势的悬浮液会形成振摇时不能再分散的硬“结块”。

美国专利 No. 3,962,430 (O'Neil) 中提到一种通过将包含饱和氯化钠的含水悬浮液加热来灭菌不溶性非电解质药剂的方法。皮质类固醇类化合物是固体非电解质药剂的实例，如实施例 11 所述，即氢化可的松。如该文第 2 栏，第 27-33 行所讨论的，所述方法依赖于过饱和氯化钠的使用。如第 3 栏，第 51-61 行所讨论的，含未饱和状态氯化钠的溶液有明显的缺点，包括重结晶。未讨论悬浮液的再悬浮性。

其它专利以更一般的方式公开了难溶药物的含水悬浮液，所述专利包括美国专利 No. 5599824 (Grunenberg 等人)，美国专利 No. 4150150 (Straub) 和美国专利 No. 4892741 (Ohm 等人)。

需要开发一种适宜一种或多种水不溶性组分的悬浮液灭菌的方法。

本发明概要

本发明克服了需要饱和氯化钠溶液的先有技术的缺点。本文开发了一种利用湿蒸汽法灭菌的方法，用于其中一种组分为水难溶性的两组分悬浮液灭菌，同时保留其未灭菌产品更好的物理和化学属性。利用本发明的特征来制备环丙沙星®-氢化可的松滴耳用悬浮液产品。该方法的关键步骤，即蒸汽灭菌氢化可的松-主要悬浮颗粒组分时，涉

及小心地补足最小量水和在氢化可的松淤浆中使用电解质，用于避免加热和随后冷却时氢化可的松重结晶过程中产生增溶现象。这对保持原颗粒大小和微粒化氢化可的松粒度分布是重要的。

5 本发明提供了一种包含水不溶性药物的药物制剂的灭菌方法，它包括首先加热使粘度促进剂水溶液灭菌，得到第一个无菌预混合物。接下来是除菌过滤药学活性化合物混合物的水溶液，得到第二个无菌预混合物。接下来加热使水灭菌、水不溶性药物和可提供电解质亚饱和溶液的至少部分电解质的混合物，并在无菌条件下加入表面活性剂水溶液，得到第三个无菌预混合物。最后，以无菌方式合并三个预混
10 合物得到无菌的药物悬浮制剂。因此，将氯化钠（不同比例）或乙酸钠（一定比例，但并不限于此的）第三个预混合物的应用，作为实例给出。

本发明另一实施方案提供了一种含水不溶性药物的药物悬浮液的灭菌方法，它包括首先加热灭菌粘度促进剂水溶液，得到第一个无
15 菌预混合物。接下来是除菌过滤药学活性化合物水溶液，和至少部分量电解质，得到第二个无菌预混合物。接下来加热使水灭菌、微囊化水不溶性药物和所用的所述电解质饱和溶液量以下的至少部分量所述电解质的混合物，并在无菌条件下加入表面活性剂水溶液，得到第
20 三个无菌预混合物。接下来通过将所述第二和第三个无菌预混合物之间电解质加以平衡，使所述电解质的总量达该批制剂的总配方量，由此优化悬浮液的再悬浮性。最后，以无菌方式合并三个预混合物，由此得到无菌的药物悬浮制剂。

本发明也提供一种通过上述方法制备的水不溶性药物与药学活性组分的药物悬浮液。特别优选的组合是环丙沙星[®]和氢化可的松。

25 附图简述

图 1 是一个灭菌方法实施方案的流程图。

图 2 是另一个灭菌方法实施方案的流程图，该方法的不同在于预混合物 3 使用乙酸钠，而预混合物 2 使用总制剂的全部氯化钠。

图 3 是用于说明高压灭菌法对各悬浮液影响的矩性图，以毫米表示絮凝高度，并表示放置 24 小时后再分散絮凝物的冲击次数。
30

图 4 是未灭菌 CiproHC[™] 滴耳用悬浮液的显微照片(100×)。

图 5 是按照本发明方法灭菌的、加有含 0.6% NaCl 的预混合物 3

的 CiproHC™ 滴耳悬浮液的显微照片(100×)。

图 6 是用于说明灭菌法对 4 种不同皮质类固醇样品沉降物高度(mm)的影响的矩性图: 样品 1 是乙酸氢化可的松; 样品 2 是地塞米松; 样品 3 是乙酸地塞米松; 而样品 4 是泼尼松。

5 图 7 是用于显示图 6 中样品 1-4 再悬浮性的矩性图, 以再分散的冲击次数来描述其特征。

图 8-11 显示未灭菌(上)和灭菌(下)悬浮液样品前后的显微照片。图 8 是乙酸氢化可的松; 图 9 是地塞米松; 图 10 是乙酸地塞米松; 图 11 是泼尼松。

10

优选实施方案的描述

本文描述了一种通过使用湿加热法和无菌技术制备灭菌药物悬浮液的方法。两个独立的流程图, 图 1 和图 2 中显示了该方法对于同一制剂来说具有两点差异。各流程图中的差异证明, 为了将所悬浮的水不溶性组分灭菌(在该实例中为氢化可的松), 该方法在选择任何盐(如氯化钠、乙酸钠或制剂中所存在的任何其它电解质)方面具有灵活性。这与该技术的现行状态不同, 因为现有技术要求使用一种盐(氯化钠)以便在较高温度下进行湿蒸汽灭菌时, 使得氢化可的松不存在于溶液中。另外, 意外地发现, 在湿蒸汽法灭菌皮质类固醇过程中, 可使用氯化钠的亚饱和溶液, 因为现行思想要求所述溶液是饱和的, 如美国专利 No. 3, 962, 430(O'Neil)第二栏, 第 27-33 行所述。

20

简单地说, 本发明提供一种灭菌含水不溶性药物, 如皮质类固醇悬浮液的药物制剂的方法, 它包括首先加热使水灭菌、PVA 和卵磷脂的步骤。湿热法的温度优选在 121℃。然后, 将苯甲醇无菌加到经加热灭菌的 PVA 和卵磷脂的混合物水溶液中, 得到第一无菌预混合物。可通过经 0.22 微米滤器过滤, 并通过公知的无菌法保持混合设备无菌来达到“无菌加入”。

25

可通过在无菌条件下过滤水、药学活性化合物、乙酸和部分量电解质的混合物来制备第二个无菌预混合物。“药学活性化合物”是与生物学系统相互作用, 并对生物学系统产生某些有益治疗作用的化学药品。很多这样的化合物是已知的, 并且在“医生实用参考手册”(Physician's Desk Reference), “Remington 药物科学”(Remington's Pharmaceutical Science)或 Merk 索中引列出。具

30

体来说，本文论证了喹诺酮类抗感染药环丙沙星®(Bayer Corporation, Pharmaceutical Division, West Hanven, CT)。任何药理学活性化合物或可配制成悬浮液的药理学活性化合物都包括在本发明范围内。

- 5 可通过加热使水、微囊化皮质类固醇，和至少部分(或全部)量(少于饱和溶液电解质)的混合物灭菌，并在无菌条件下加入水和吐温 20 来制备第三个无菌预混合物。“微囊化”皮质类固醇或水不溶性药物是指 98% 的颗粒 $\leq 5\mu\text{m}$ ，并且 100% 的颗粒 $\leq 15\mu\text{m}$ 的水不溶性药物的干燥微粒。本文所使用的“电解质”是指下列电解质，选自氯化钠；乙酸钠；乙酸钾；钠或钾的一碱价、二碱价或三碱价式磷酸盐；柠檬酸钠或钾；酒石酸钠或钾；苯甲酸钠；山梨酸钠或钾；邻苯二甲酸钠或钾；偏亚硫酸氢钠或钾；或其它在药物悬浮液产品中通常使用的类似的盐。

- 15 该方法的灵活性在于通过在第二个和第三个无菌预混合物之间使一种或多种电解质平衡，使得在整个制剂中电解质的总量保持相同，并因此优化悬浮液的再悬浮性。

最后将所有三个预混合物以无菌方式结合，得到灭菌悬浮药物制剂而完成悬浮液的灭菌工艺。

- 20 可结合图 1 所显示的图表更好地描述本发明。图 1 是由三个独立的显示三个相应描述预混合物 1、预混合物 2 和预混合物 3 制备方法的树状图构成的图表。总之，独立地制备三个预混合物，然后在无菌条件下合并，得到具有所要求的可靠的再悬浮性的无菌悬浮液产品。两个预混合物通过湿法加热灭菌，而第三个预混合物是溶液，通过无菌过滤灭菌。

- 25 图 1 和图 2 仅在预混合物 2 和 3 中所使用的电解质的种类和量上有改变。例如，在图 1 中，所选择的电解质是氯化钠(NaCl)并且 NaCl 的总量分加在预混合物 2 和预混合物 3 中。然而，也可以使用其它电解质，并且可由乙酸钠(NaAC)全部(如图 2 中预混合物 3 部分所示)或者部分取代。唯一关键的因素是必须选择电解质并且平衡混合物 2 和 3 之间的量，由此保持最适宜的悬浮液特性。“最适宜的悬浮液特性”是指间接地通过絮凝高度测定的最大沉降物体积(mm)，和以再分散絮凝物所需要的冲击最少次数表示的再悬浮性。在评估悬浮液的合

格性方面，再分散性是一个主要考虑的因素。当通过适度振摇时，在放置过程中形成的沉降物应该容易再分散得到均匀的系统。按照“工业药物学理论和实践”（Theory and Practice of Industrial Pharmacy, L. Lachman 等人, 2d Ed., pp159, 180）中的描述，测定沉降体积及其再分散容易程度构成两个最基本的评价方法。在本文中提到的方法用于测定候选组合物的再悬浮性和沉降速度并用于寻找促进氯化可的松在含水基质中悬浮的物质。以称为“冲击次数”的倒转次数评估候选组合物的再悬浮性，即将静静地放置过夜后，用塞子塞住的包含组合物样品的量筒中可以见到的沉淀再分散所要求的使其倒转翻动的次数。通过观察以毫米表示的沉淀柱的高度来测定沉淀速度，所述沉淀可在振摇并放置过夜后，在含 20 毫米样品悬浮液的量筒中观察。较大的高度是有利的，它表明分离较少、上清液少，并且沉淀不紧密。

图 3 是显示 3 个参数的图表：24 小时后絮凝物的高度(mm)和 24 小时后均匀地再分散絮凝物的冲击次数(注意：术语“再悬浮”和“再分散”自始至终可互换)。横轴描述的是试验样品号(它相当于预混合物 2 和 3 之间特定电解质的差额)，而纵轴描述的是以毫米表示的絮凝物高度，或再悬浮絮凝物所需要的绝对冲击次数，这依赖于所读的是三个棒形图中的哪一个。例如，加工样品 1 是没有实施灭菌步骤的对照。它代表再悬浮性最佳状态的方案。其沉降物高度大约为 8mm，而放置 24 小时后，仅用 4 次冲击便达到再悬浮。相反，加入饱和量以下电解质，并将所得到的组合物灭菌，则沉降物高度降低(参见 3-5 和 8 号样品)并且使用几乎相同的冲击次数(4-5 次)达到再悬浮。然而，以加工样品 5 按比例扩大的批量生产(样品 6 和 7)，与对照加工样品 1 非常类似。加工样品 9 是只有乙酸钠电解质的制剂，它具有与对照样大致相同的特性(沉降物高度 8mm，3 次冲击达到再悬浮)。总之，在不同的制剂之间没有太大的变化，这表明它们所有的表现都是类似的，这正是我们的目标。相反，为了进行比较，制备含有 10% NaCl 的制剂(加工样品 2)，灭菌后，再悬浮需要最多次冲击(7 次)。表 1 列出所述样品：

表 1

加工样品	说明
1	未灭菌的批量产品(对照)
2	HC 预混合物中含 0% NaCl
3	HC 预混合物中含 0.3% NaCl
4	HC 预混合物中含 0.45% NaCl
5	HC 预混合物中含 0.6% NaCl 按比例扩大
6	在按比例扩大的批号 1(30 升), 含 0.6% NaCl
7	生产批号 2(30 升), 含 0.6% NaCl
8	HC 预混合物中含 0.9% NaCl
9	含 0.68% NaAc

预混合物 1 的制备

图 1 的上部分描述的是预混合物 1。对于第一个预混合物来说, 通过在 90-95℃ 下加热, 将聚乙烯醇(PVA)(Airvol™125, Air Products Inc.; 优选 99%水解)溶解在该批量所需要的大约 40-45% 水中。PVA 溶解后, 将卵磷脂(Phospholin 90H; vender: 美国卵磷脂)分散作其中, 然后, 通过湿法加热将该混合物灭菌。然后, 将该 PVA-水-卵磷脂混合物冷却到 40-50℃, 该温度下, 使用 0.22μm 灭菌过滤器无菌加入苯甲醇(Millipore Corp., Bedford, MA)并搅拌混合。将该 PVA-水-卵磷脂-苯甲醇混合物冷却至室温, 然后保留至最后配制。

预混合物 2 的制备

用整批所需要的大约 30% 水将可溶性组分如氯化钠(根据情况可使用部分或全部)、乙酸钠、冰醋酸、环丙沙星®HCl 等溶解在该预混合物中。例如, 如果该批量始终是 100kg, 那么其中水的量可达 30kg(30 升)。

特别再注意图 1, 其中, 总氯化钠的 0.3% 用在预混合物 2 中, 同时其余的 0.6% 用在预混合物 3 中。该比例代表特别优选的比例,

并且已经发现是最佳再悬浮液比例。

或者，对于流程图 2 中所显示的方法来说，全部量的氯化钠都用在预混合物 2 中，并且对于预混合物 3 来说，可以使用全部乙酸钠(获得最佳悬浮液特性)。将所有的组分都溶解后，将预混合物保留至最后配制。

预混合物 3 的制备

将部分量氯化钠(流程图 1 的方法)或全部量乙酸钠(流程图 2 的方法)溶解在足够量的水中，使得将氢化可的松加到该预混合物中后，该预混合物的重量应该大约为批量的 3.5% (例如，对于 100kg 批量来说，灭菌前该预混合物的总量应该不超过 3.5kg，其中包含水、电解质和氢化可的松)。该要求是为了获得最佳悬浮液特性，然而，接近最佳特性的该值可在 2.5-5.0% 范围变化。

从下面预混合物 3 流程图开始并处理到均化点，在电解质(盐)溶解后，加入氢化可的松并振摇/混合至足以润湿氢化可的松(在润湿过程中，当使用的水量少时，可妨碍预混合物的制备)。通过湿法加热灭菌该预混合物。

也可以使用其它水不溶性药物如皮质类固醇类药物，例如可的松及其酯、去氢可的松及其酯、地塞米松及其酯、氢化可的松及其酯、去氢泼尼松及其酯、泼尼松及其酯、肤轻松及其酯、曲安西龙及其酯和其它皮质类固醇类药物。而且，也可以使用其它水不溶性药理学活性化合物。本文所使用的术语“水不溶性药物”包括皮质类固醇类药物和可在悬浮液中用作悬浮组分的其它水不溶性药物。任何可制成悬浮液的水不溶性药理学活性化合物都包含在本发明范围内。

从预混合物 3 流程图的上端向下进行，将吐温™20(聚山梨糖醇酯 20)溶解在占该批量大约 6.5% (重量比)的水中，并通过 0.22μm 的过滤器无菌加到灭菌的氢化可的松-盐混合物中(这时，总预混合物重量大约为该批量的 10%)。

将氢化可的松/盐混合物和吐温溶液混合，然后在无菌条件下用均化器(Mosel L4R, Silverson, E. Longmeadow, MA)在 2000rpm 下均化 10 分钟。然后将该预混合物在无菌条件下保留至最后配制。

最终产品的配制

将预混合物 1 混合并通过使用粗孔滤器将其无菌转移到主罐中。

开始混合并通过 0.22 μ m 滤器将预混合物 2 无菌加到主罐中同时继续混合。通过使用粗孔滤器将预混合物 3 无菌转移到主罐中同时继续混合罐中的内含物。

5 用水将总体积以无菌方式调至批量的 97%，并将其通过 0.22 μ m 滤器。继续混合并检查 pH，如果需要，将 pH 调至所需要的水平 pH 4.2-5.2，或者更优选 pH 4.5-4.7。将体积调至批量的 100%。将最后得到的悬浮液混合并贮存以备填充和包装。

实施例

10 实施例 1: 在预混合物 2(环丙沙星)中含 0.3% NaCl 并且在预混合物 3(氢化可的松)中含 0.6% NaCl 的环丙沙星-氢化可的松滴耳用悬浮液。按照前述图 1 所示的方法制备具有下列配方的灭菌环丙沙星-氢化可的松悬浮液:

1、环丙沙星 HCl, USP/NF/EP	0.2329g
2、氢化可的松 (USP, NF/EP, 微囊化)	1.00
3、苯甲醇 (USP/NF/EP)	0.90
4、PVA (Airvol 125)	2.00g
5、氯化钠, USP/NF/EP	0.90
6、卵磷脂 (Phospholipon 90H)	0.15
7、吐温 20 (聚山梨糖醇酯 20), USP/NF/EP	0.10
8、冰醋酸, USP/NF/EP	0.255
9、乙酸钠三水合物, USP/NF/EP	0.68
10、净化水, USP/NF/EP, 适量至	100.0 ml
	(101.5g)

15 如引入本文中作为参考的未批美国专利申请 08/465,048; 709,245; 和 838,473 中所述, 该制剂作为抗生素用于治疗外耳炎有效。

20 该批样品再悬浮性示于图 3 的 5 号样品。再分散絮凝物需要 5 次冲击, 而再分散对照样品 1 号需要 4 次冲击。在整个过程中没有物质结块。然而, 如图 3 实施例 6 和 7 所示, 当一式二份按比例放大至每批 30 升时, 沉降物的高度为 8.5mm 并且再分散需要 3 次冲击, 这表明该试验与对照样品 1 非常类似。

实施例 2: 预混合物 2 中含 0.9% NaCl, 而预混合物 3(氢化可的

松)中含 0% NaCl 的环丙沙星-氢化可的松滴耳用悬浮液。使用实施例 1 中所显示的同一配方, 然而电解质都在环丙沙星预混合物中, 分析再悬浮性的影响。样品 2 显示絮凝物高度(3mm)低于对照样高度(8mm)的一半, 并且再分散需要的冲击次数(7 次)比对照(4)多。显然, 氢化可的松中需要含有一些电解质。

实施例 3: 预混合物 2 中分别含 0.6%、0.45%和 0% NaCl, 而预混合物 3 中分别含 0.3%、0.45%和 0.9%NaCl 的环丙沙星-氢化可的松滴耳用悬浮液。使用实施例 1 中所显示的同一配方, 将电解质分加在两个预混合物中, 分析其对再悬浮性的影响。

这三批制剂的再悬浮性分别显示于图 3 的样品 3、4 和 8 中。对于所有三批制剂来说, 再分散絮凝物需要 4 或 5 次冲击, 而再分散对照样品需要 4 次冲击。整个过程中没有物质结块。显然, 絮凝物的高度也是类似的, 大约 4mm。这三个实施例与实施例 1 非常类似图 3 中以样品 5 表示。

实施例 4: 预混合物 3 中含有全部乙酸钠(0.68%)同时在预混合物 2 中含有全部氯化钠的环丙沙星-氢化可的松滴耳用悬浮液。使用实施例 1 的配方, 使用图 2 的方法。

该批制剂的再悬浮性显示于图 3 的样品 3 中。再分散絮凝物需要 3 次冲击, 而再分散对照样品需要 4 次冲击。整个过程中没有物质结块。絮凝物的高度与 NaCl 对照样(样品 1)相同。

图 4-5 是未灭菌环丙沙星-氢化可的松滴耳用悬浮液(图 4)和灭菌悬浮液(图 5)的显微照片。注意, 二者的颗粒大小与原颗粒非常类似。

实施例 5-8: 应用其它皮质类固醇类药物对悬浮液灭菌方法的影响。实施例 5-8 显示分别用乙酸氢化可的松、地塞米松、乙酸地塞米松和泼尼松代替实施例 1 制剂中的氢化可的松。图 6 是描述该灭菌方法对 4 种不同皮质类固醇类药物的沉降物高度的影响: 样品 1 是氢化可的松; 样品 2 是地塞米松; 样品 3 是乙酸地塞米松; 而样品 4 是泼尼松。对于灭菌和未灭菌样品来说, 4 种样品的沉降物高度都非常类似, 并且再分散相也是非常类似的, 如图 7 中所见到的, 它们的冲击数几乎相同。

图 8-11 显示的是未灭菌(上)和灭菌(下)悬浮液样品的显微照片

(100×)。图 8 是乙酸氢化可的松；图 9 是地塞米松；图 10 是乙酸地塞米松；图 11 是泼尼松。这些照片证实了图 6 和图 7 中所显示的数据，其中，图 6 和图 7 显示的是灭菌方法没有明显地引起重结晶和皮质类固醇类药物原颗粒大小的改变。

5 如上可知，尽管为了说明的目的，本文描述了本发明的特定实施例，但是可以进行各种修改，而并不偏离本发明和下列权利要求的精神和范围。作为实例，优选实例的步骤仅构成实施本发明方法的一种形式。例如，通过使用本文所包含的介绍，本领域技术人员能够进行测试，并通过优化采用絮凝物读数高和再悬浮冲击数低的组合来选择
10 预混合物 2 和 3 中所使用的其它电解质组合。这些新的组合包含在本发明精神和范围内。

说明书附图

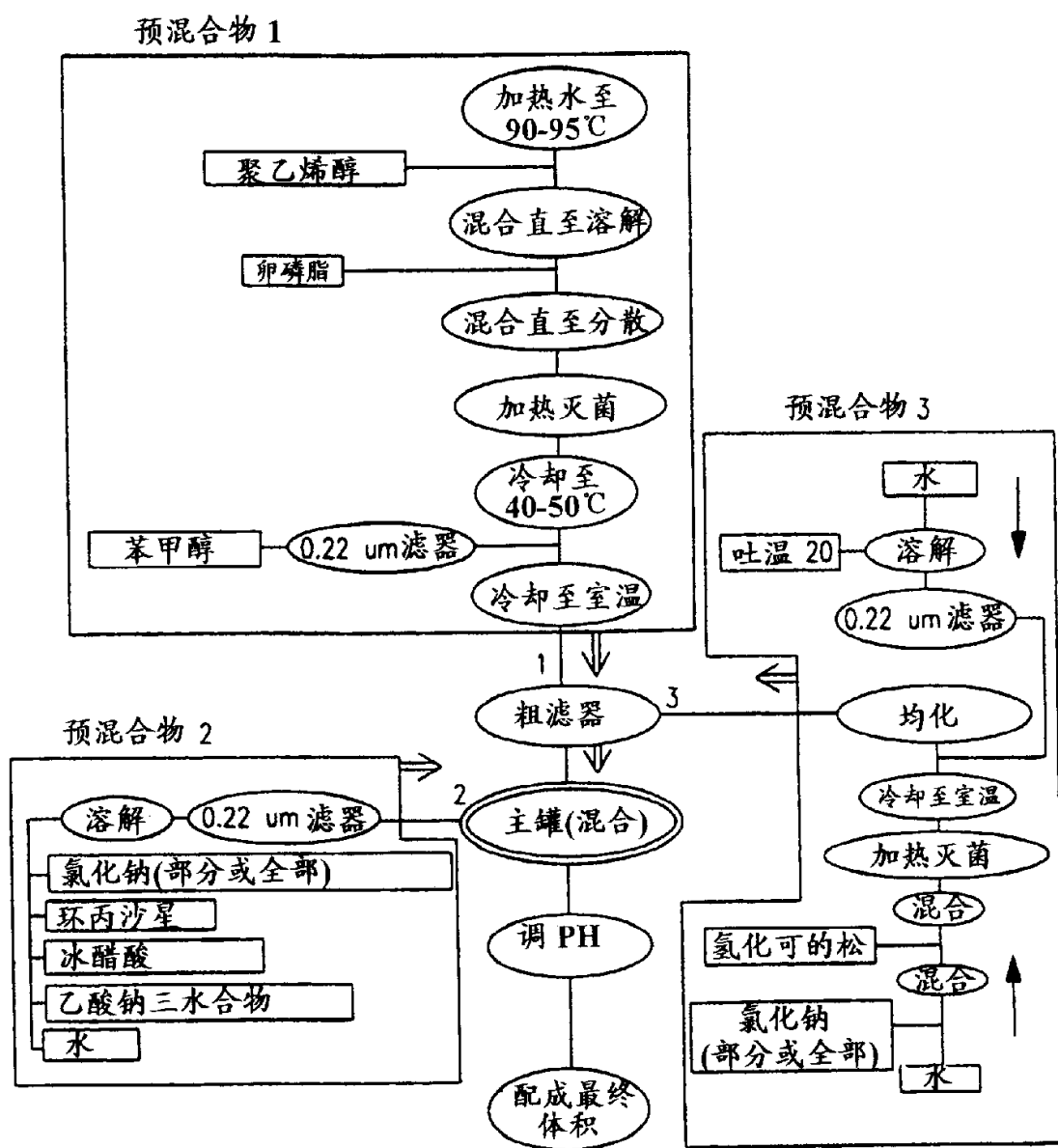


图 1

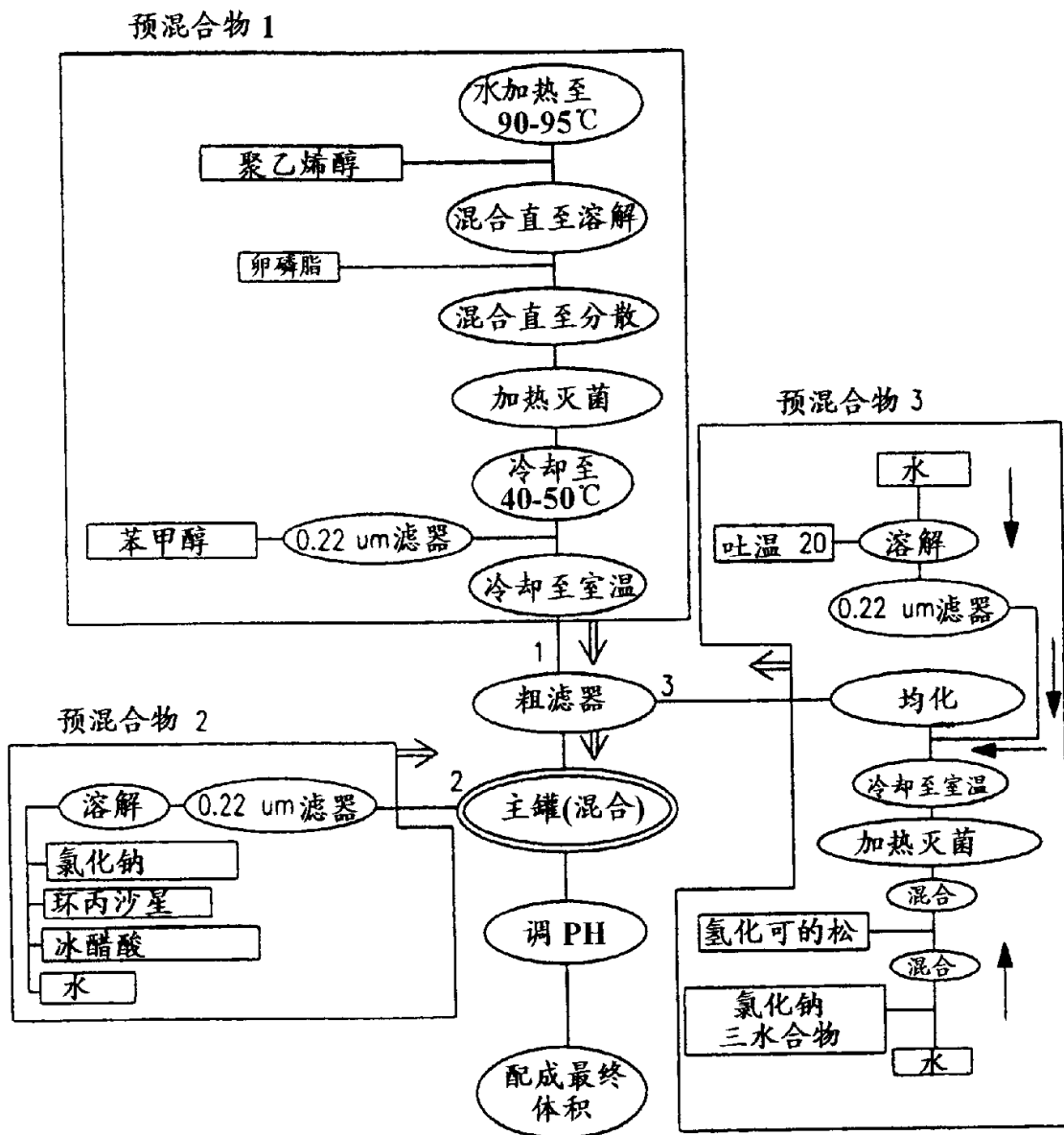


图 2

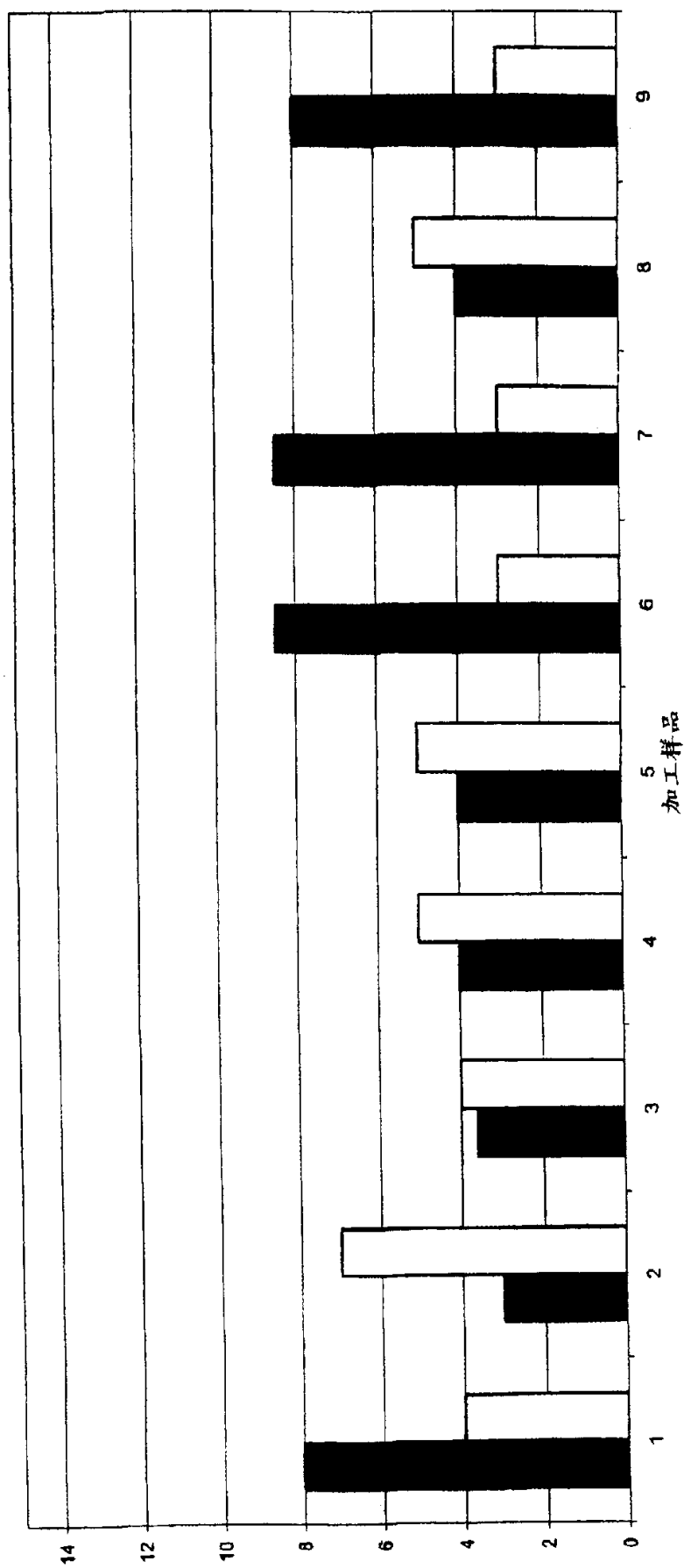
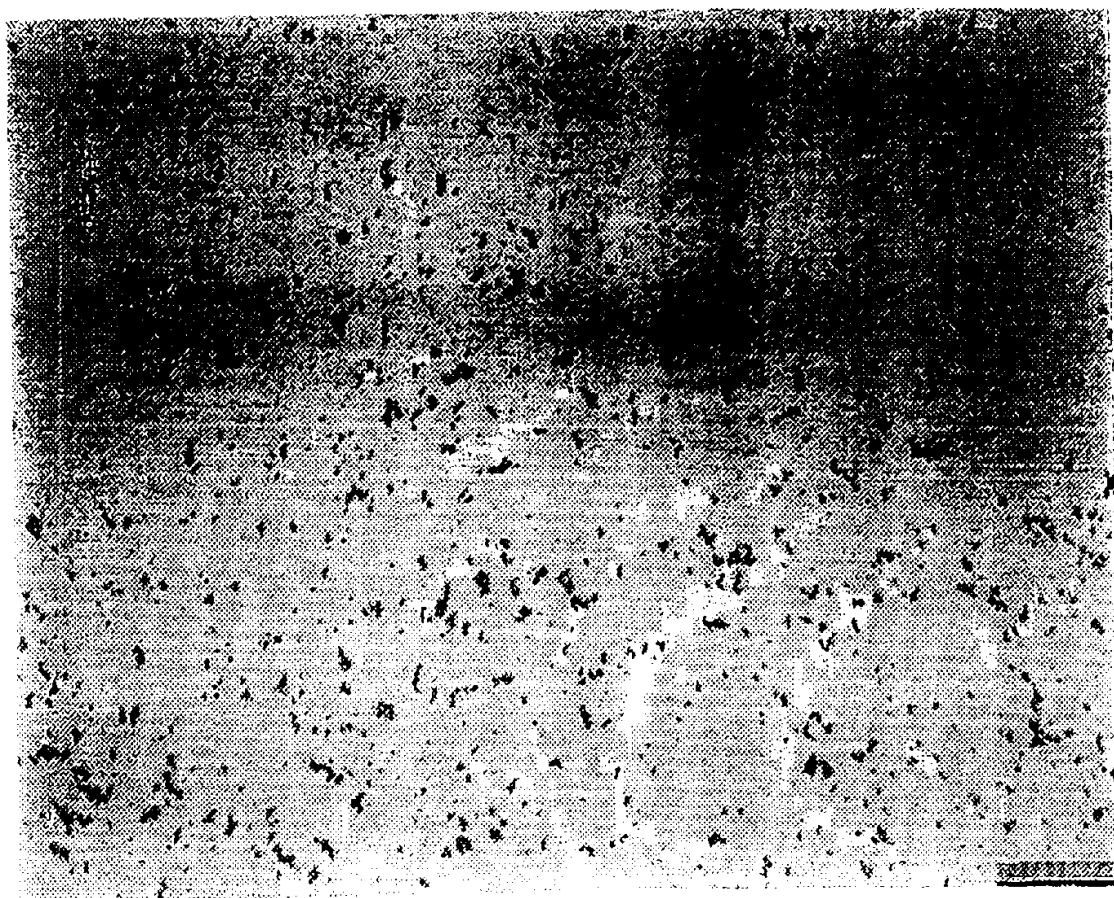
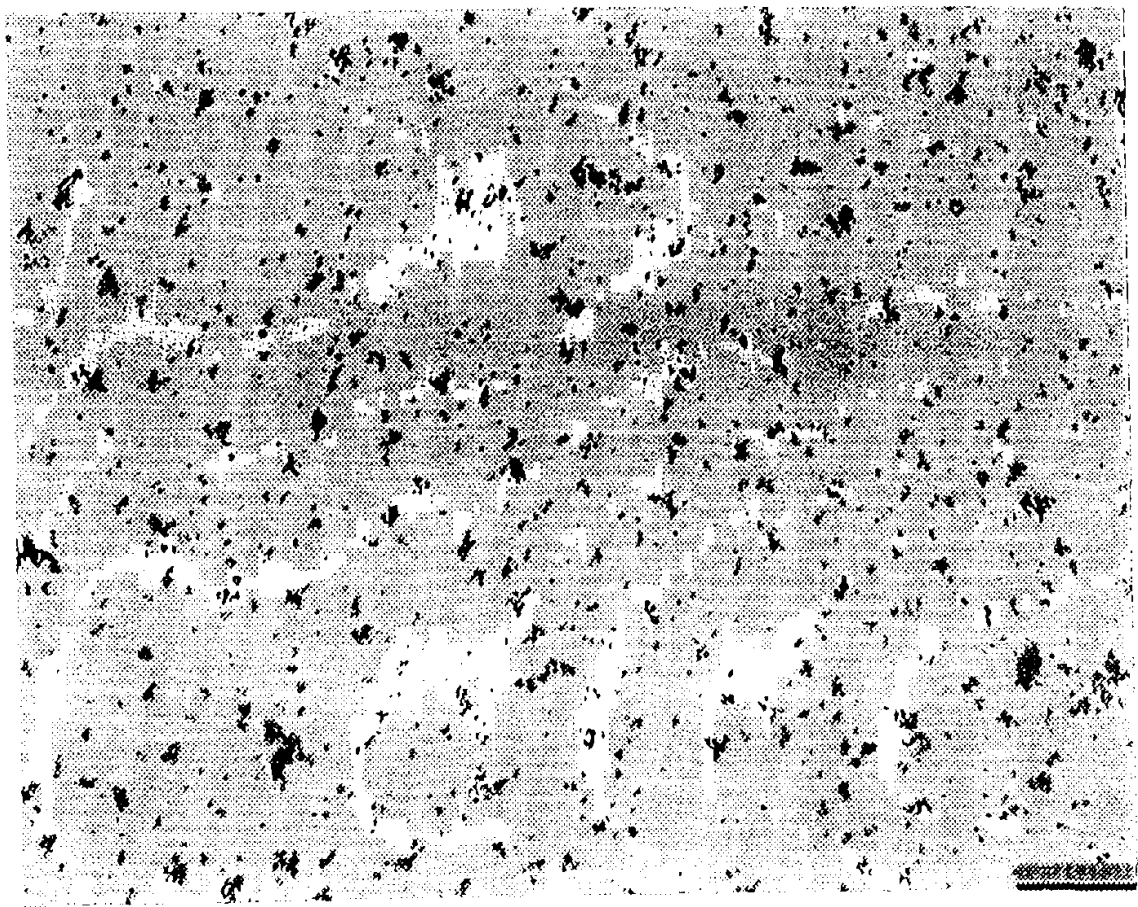


图 3



10 μm

图 4



10 μm

图 5

15

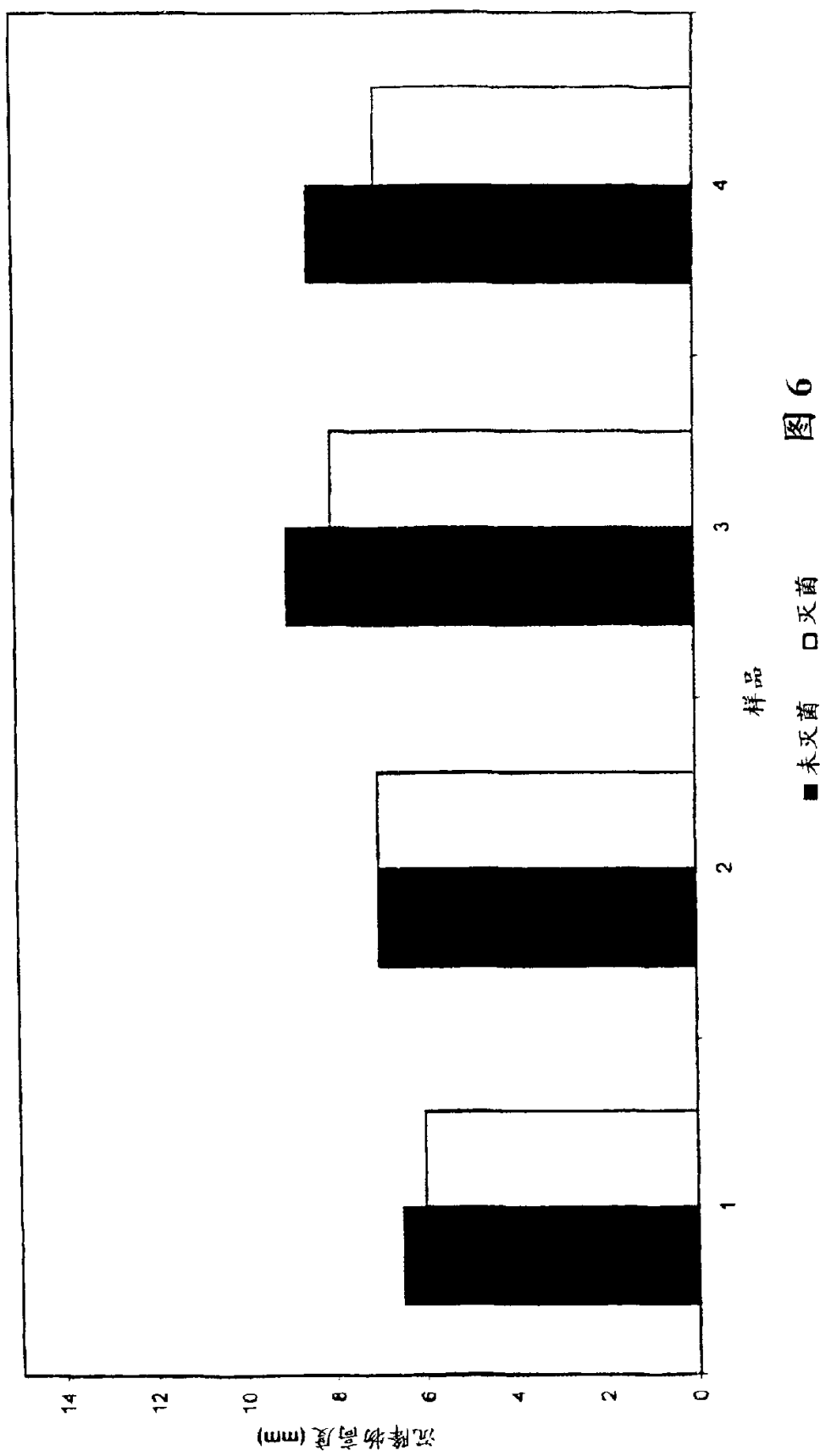


图 6

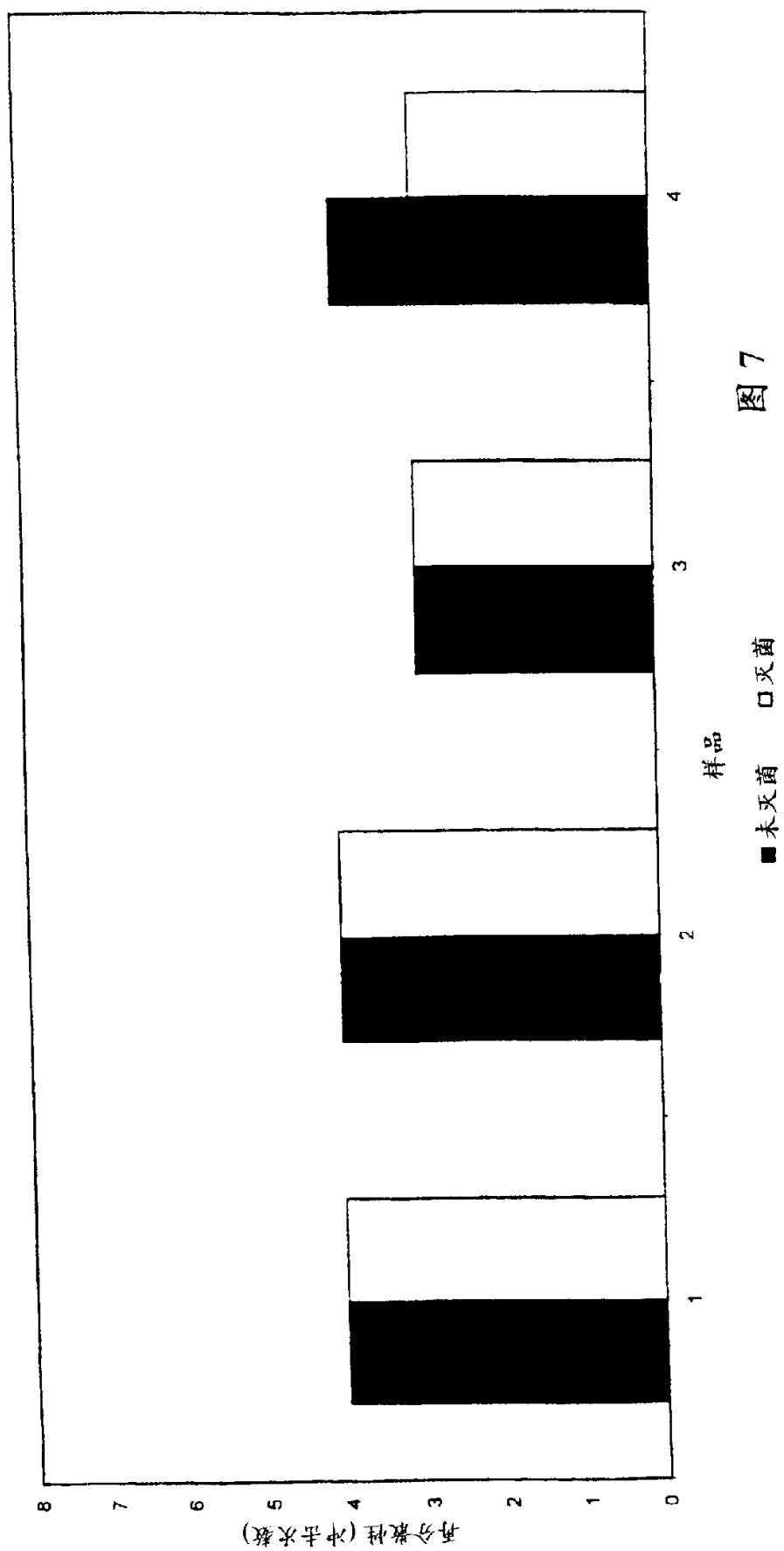


图 7

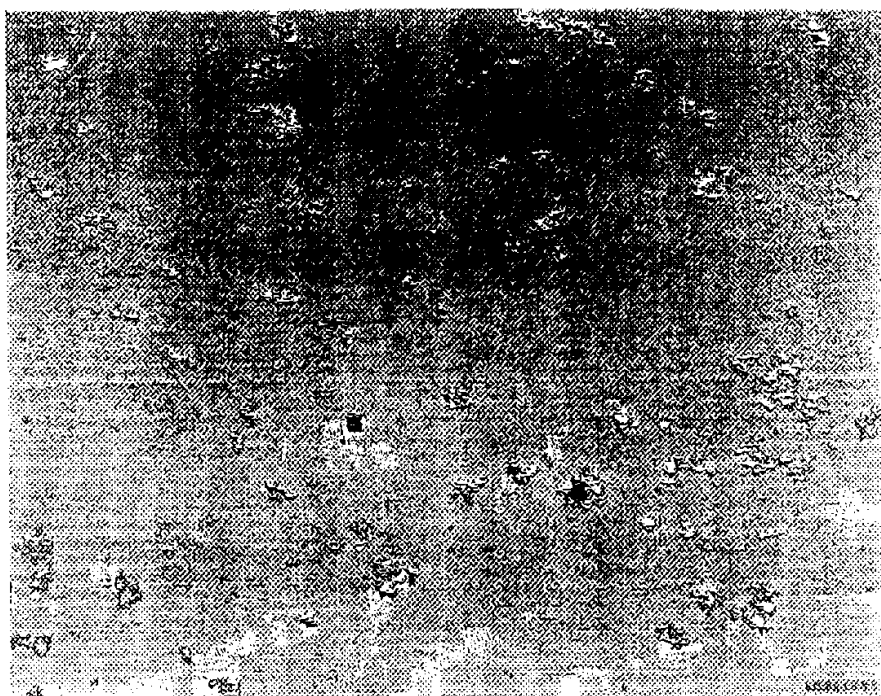


图 8A

10 μm

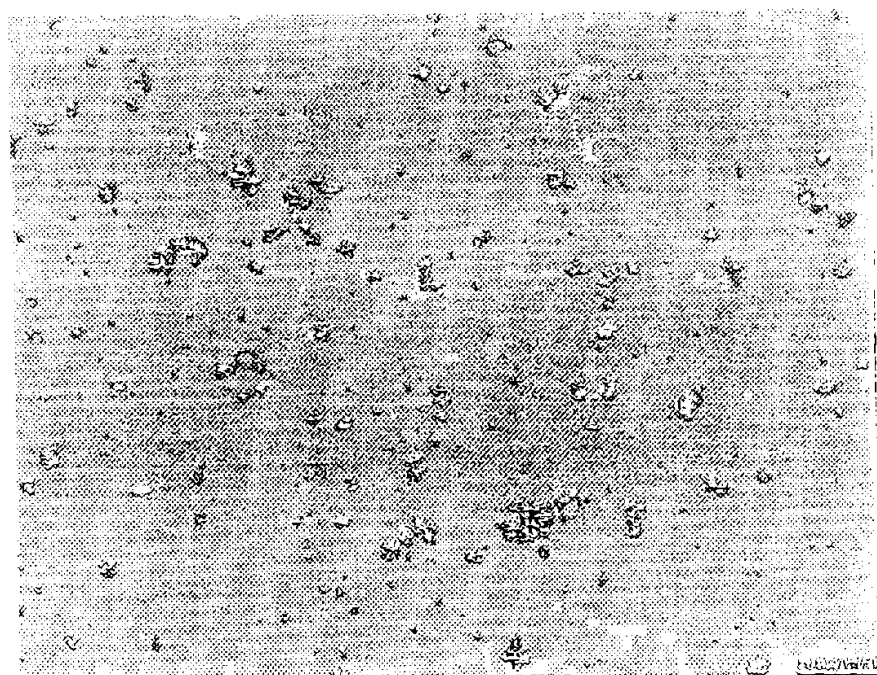


图 8B

10 μm

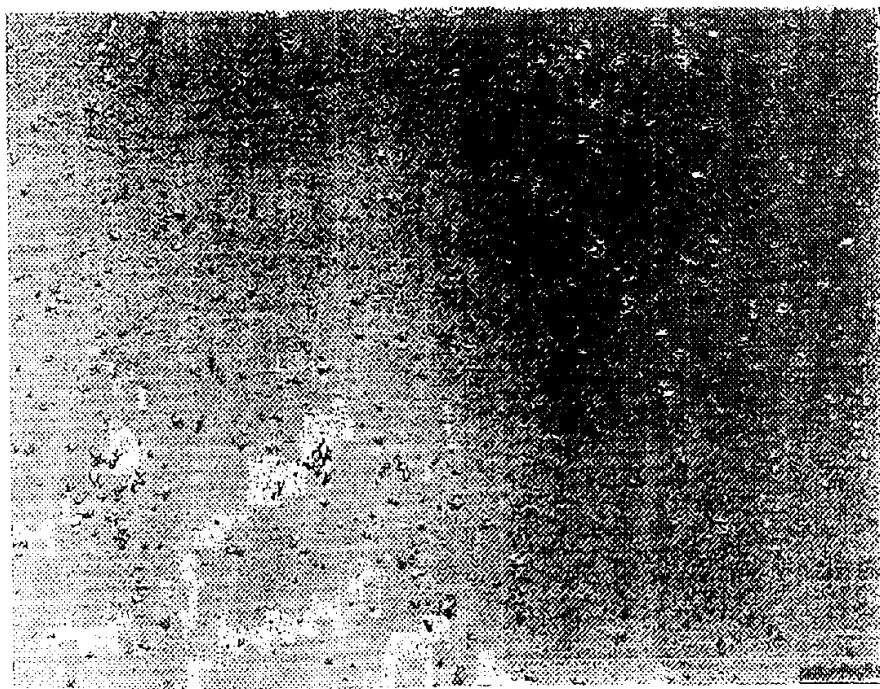


图 9A

10 μm

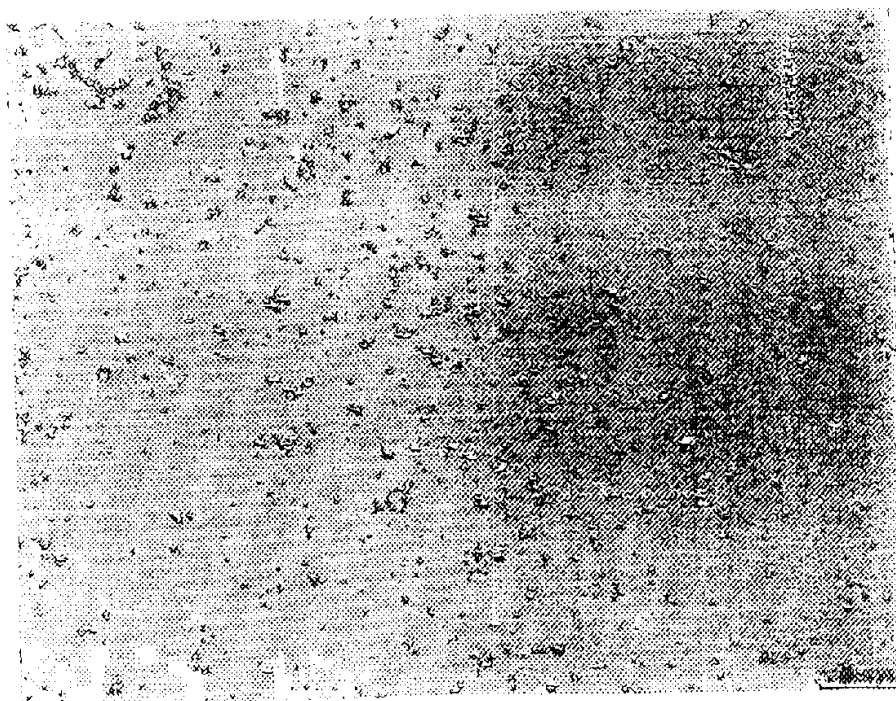


图 9B

10 μm

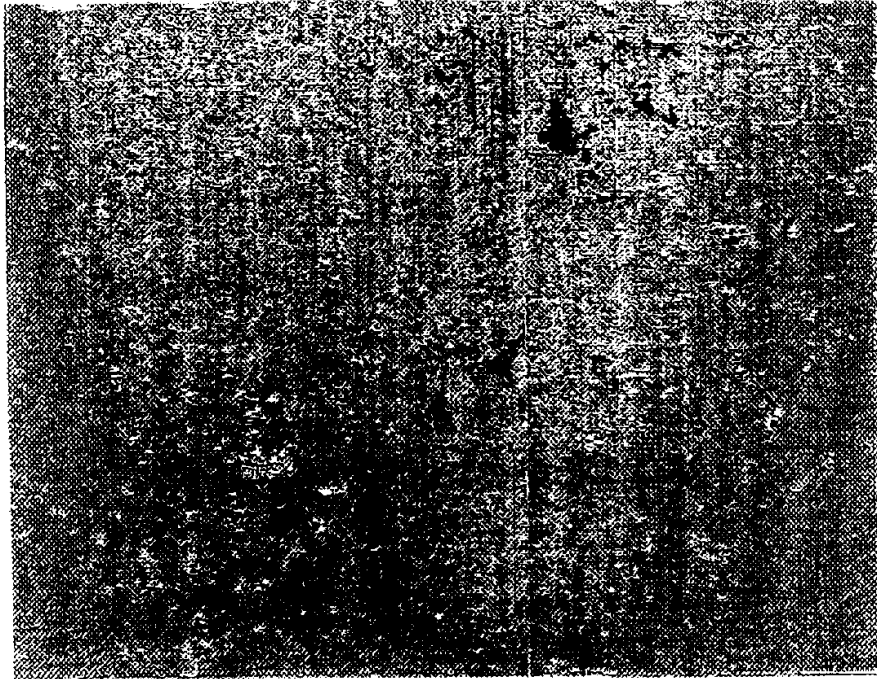


图 10A

10 um

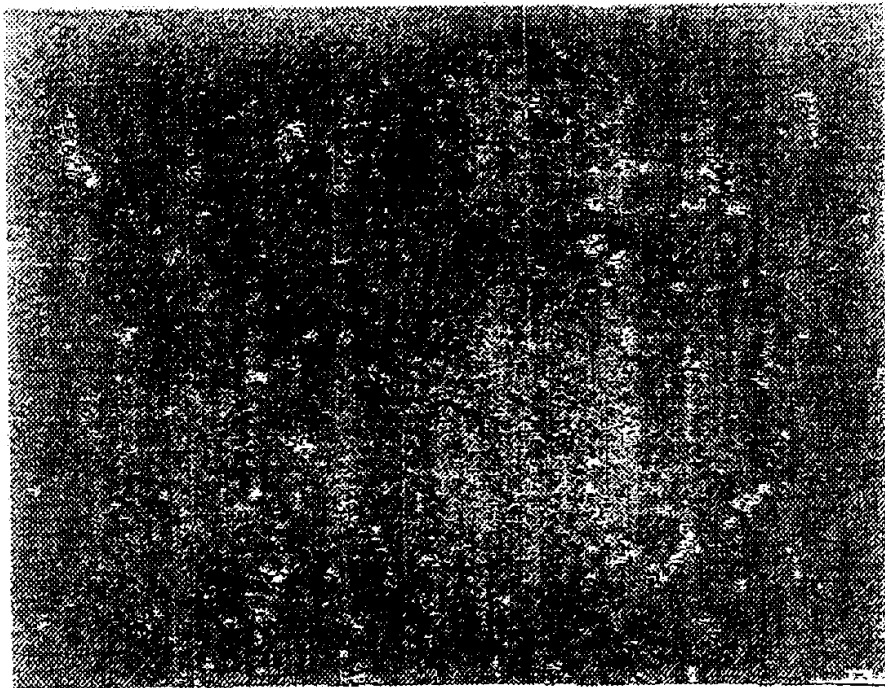
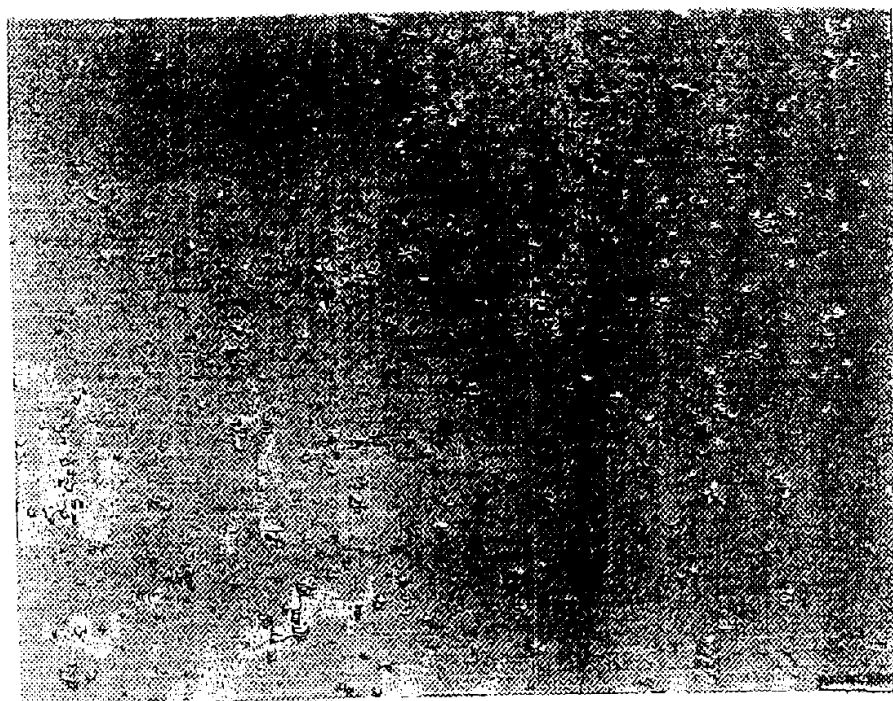


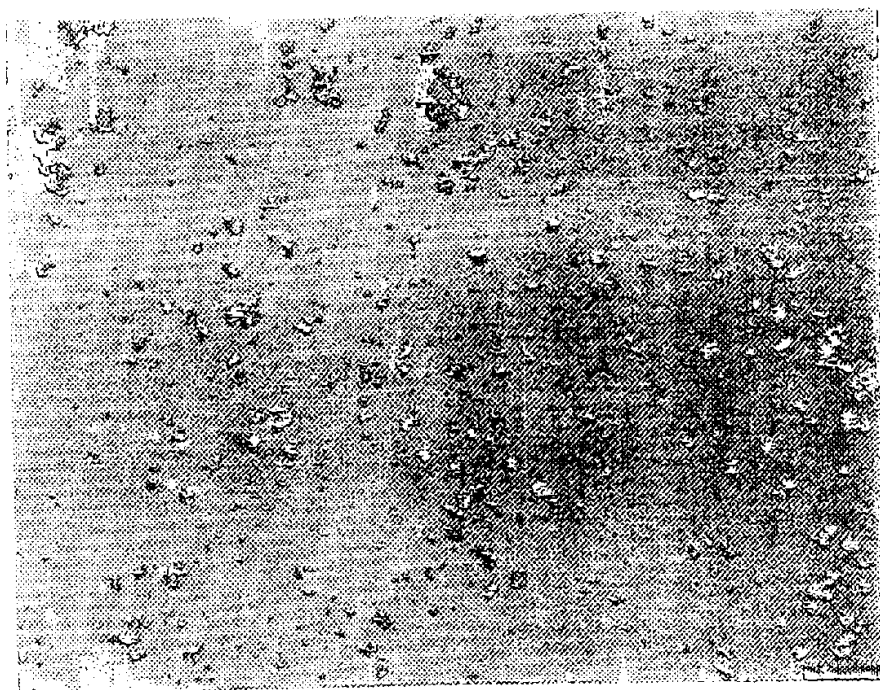
图 10B

10 um



10 μm

图 11A



10 μm

图 11B