

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2019年6月27日 (27.06.2019)



(10) 国际公布号  
**WO 2019/119720 A1**

(51) 国际专利分类号:  
*A61K 31/198* (2006.01) *A61K 9/08* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/087524

(22) 国际申请日: 2018年5月18日 (18.05.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201711373995.6 2017年12月19日 (19.12.2017) CN

(71) 申请人: 北京盈科瑞创新药物研究有限公司 (**BEIJING INCREASE INNOVATION DRUG RESEARCH CO., LTD**) [CN/CN]; 中国北京市昌平区科技园区 (中科云谷园) 双营西路79号院24号楼, Beijing 102200 (CN)。

(72) 发明人: 张保献 (**ZHANG, Baoxian**); 中国北京市昌平区科技园区 (中科云谷园) 双营西路79号院24号楼, Beijing 102200 (CN)。 胡杰 (**HU, Jie**); 中国北京市昌平区科技园区 (中科云谷园) 双营西路79号院24号楼, Beijing 102200 (CN)。

(74) 代理人: 北京林达刘知识产权代理事务所 (普通合伙) (**LINDA LIU & PARTNERS**); 中国北京市东城区北三环东路36号北京环球贸易中心C座16层, Beijing 100013 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,

JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

(54) **Title:** FUDOSTEINE SOLUTION PREPARATION FOR AEROSOL INHALATION, AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) **发明名称:** 一种福多司坦雾化吸入用溶液制剂及其制备方法

(57) **Abstract:** Disclosed are a fudosteine solution preparation for aerosol inhalation, and a preparation method therefor. The fudosteine solution preparation for aerosol inhalation comprises fudosteine, salts thereof and/or hydrates thereof; a metal complexing agent; and water for injection. The method for preparing the fudosteine solution preparation for aerosol inhalation includes the following steps: adding water for injection to a liquid formulation device and filling in nitrogen for protection, keeping the nitrogen in a liquid formulation tank at a positive pressure, and determining residual oxygen to be less than 2 mg/L; weighing the metal complexing agent, and stirring until same dissolves; adding fudosteine, salts thereof and/or hydrates thereof, and stirring until same dissolves; adding a pH regulator, and determining the residual oxygen to be less than 2 mg/L; supplementing with water for injection to a full amount, and stirring until evenly mixed; and carrying out refined filtering under sterile conditions, encapsulating and filling in nitrogen.

(57) **摘要:** 福多司坦雾化吸入用溶液制剂及其制备方法, 该福多司坦雾化吸入用溶液制剂包括福多司坦、其盐和/或其水合物; 金属络合剂; 和注射用水。该福多司坦雾化吸入用溶液制剂的制备方法包含下列步骤: 向配液器中加入注射用水, 充氮气保护, 保持配液罐中氮气为正压, 测定残氧小于2 mg/L; 称取金属络合剂, 搅拌至溶解; 加入福多司坦、其盐和/或其水合物, 搅拌至溶解; 加入pH调节剂, 测定残氧至小于2 mg/L; 补加注射用水至全量, 搅拌至混合均匀; 无菌精滤, 封装并且充氮气。

WO 2019/119720 A1

## 一种福多司坦雾化吸入用溶液制剂及其制备方法

### 技术领域

5 本发明属于药物制剂领域，具体涉及一种福多司坦雾化吸入用溶液制剂及其制备方法。

### 背景技术

10 由于人口密集、吸烟人群较多及环境污染等因素，近年来呼吸系统疾病的发病率及病死率均居高不下，据美国统计学年鉴的数据，在所有的死因归类中，与呼吸道相关疾病(不包括肿瘤)的死因排位从1970年的第10位上升到1991年的第4位(慢性阻塞性肺病)及第8位(肺炎、流感及其上呼吸道感染)，而我国呼吸系统疾病的发病率在任何年龄组均占多种疾病之首。这一问题日益引起人们的重视，因此治疗呼吸系统疾病的药物(简称呼吸药)的开发也成为药物研究的重要研发领域。

15 咳嗽、咯痰是临床上呼吸系统疾病常见的症状，过于频繁的剧咳，不仅增加患者的痛苦，影响休息和睡眠，增加体力消耗，甚至促进病症的发展，产生其他并发症，如肺炎、慢性咽炎、慢性支气管炎、支气管扩张、肺脓肿与空洞型肺结核等。此时除针对呼吸系统疾病对症下药治疗外，还需适当应用镇咳祛痰药，以缓解咳嗽。应用镇咳药只是缓解症状，根本的是要针对咳嗽的病因治疗。大多数的咳嗽是由炎症介质如气管炎、哮喘、肺炎和肺肿瘤等病症时过量释放的介质所引起，故还需针对病情使用祛痰药。

20 福多司坦是一种新型的祛痰药，属于半胱氨酸衍生物。于2001年12月17日首次在日本上市，其基本药理作用是杯状细胞增生抑制和使支气管分泌物中粘蛋白的二巯键断裂对呼吸道的粘液、粘膜正常状态的调节作用，是一种高效低毒的祛痰药，预计将成为溴己新、乙酰半胱氨酸、羧甲基半胱氨酸等同类药的更新换代产品。福多司坦是一种相对较为稳定的化合物，当其单独存在于空气中时，即使湿度较高也很稳定，而且无变色现象发生。但是，当其与固体制剂中经常使用的填充剂，如各种糖类、纤维素类、糖醇类在一起使用时会发生变色，不仅影响样品的外观，有时还会引起含量的降低。

30 目前，国内只有片剂、颗粒剂、胶囊剂上市，大多为口服制剂，流动性

差，易吸湿而影响制剂的长期稳定，且在服用中会对胃肠道黏膜造成一定的损伤。

## 发明内容

### 5        技术问题

有鉴于此，本发明要解决的技术问题是，本发明提供了一种福多司坦雾化吸入用溶液制剂，其用于慢性支气管炎、支气管哮喘等引起的痰液粘稠、咳痰困难和痰阻塞气管疾病的治疗。本发明的福多司坦雾化吸入用溶液制剂由口鼻直接吸入，避免了肝脏的首过效应及胃肠道的破坏与降解，并且大大  
10 减少了由肝肾对药物的代谢过程，极大降低了对患者的器官损伤。本发明的福多司坦雾化吸入用溶液制剂弥补了目前国内市场上的空白，提供了一种福多司坦新型安全有效的给药制剂及给药方式。

### 解决方案

本发明提供一种福多司坦雾化吸入用溶液制剂，其特征在于，所述制剂  
15 包括：福多司坦、其盐和/或其水合物；金属络合剂；pH调节剂和注射用水。

在优选的实施方案中，所述制剂还包括一种或多种适用于肺部给药的药用辅料，所述药用辅料包括抗氧化剂和表面活性剂。

在优选的实施方案中，所述制剂单剂量包含：以游离福多司坦计  
20 20~120mg福多司坦、其盐和/或其水合物；0.1~5mg金属络合剂；适量的pH调节剂；和注射用水。

在优选的实施方案中，所述制剂单剂量包含：以游离福多司坦计  
50~100mg福多司坦、其盐和/或其水合物；0.5~2mg金属络合剂；适量的pH调节剂；和注射用水。

在优选的实施方案中，所述pH调节剂为盐酸或硫酸。

25 在优选的实施方案中，所述制剂的pH值为3~9，优选为3.5~5.5，更优选为3.5~5.0。

在优选的实施方案中，所述金属络合剂包含选自由依地酸、依地酸二钠和依地酸钙钠组成的组中的至少一种。

30 在优选的实施方案中，所述制剂用于慢性支气管炎、支气管哮喘引起的痰液粘稠、咳痰困难和痰阻塞气管疾病的治疗。

本发明还提供一种所述制剂的制备方法，其包括如下步骤：

(1) 向配液器中加入50~80%用水总量的注射用水，水温控制在 $25\pm 10^{\circ}\text{C}$ ，并向注射用水内充氮气保护，持续至配液结束，并保持配液罐中氮气正压，测定残氧小于 $2\text{mg/L}$ 后进行下一步操作；

5 (2) 称取金属络合剂，缓缓加入至上述注射用水中，搅拌至金属络合剂全部溶解；

(3) 缓慢加入福多司坦、其盐和/或其水合物，搅拌至其全部溶解；

(4) 加入pH调节剂调节pH，同时测定残氧至小于 $2\text{mg/L}$ 进行下一步操作；

(5) 补加注射用水至全量，搅拌使其混合均匀；

10 (6) 用 $0.45\mu\text{m}$ 滤膜进行初滤， $0.22\mu\text{m}$ 滤膜进行精滤，均为无菌过滤，灌封于安瓿中，并充氮气，装量为5ml。

### 有益效果

与现有技术相比，本发明的有益效果是：

15 (1) 与其他剂型相比，药物直接到达靶器官，避免了肝脏的首过效应及胃肠道的破坏与降解，降低了全身器官尤其是肝肾损伤，用药更安全。

(2) 本发明的福多司坦雾化吸入用溶液制剂由于是吸入式的，针对呼吸系统疾病相比较口服剂型见效快，避免了药物需先经胃肠道吸收，然后再随血液循环发挥全身作用，起效慢的缺陷。

20 (3) 提高了福多司坦的稳定性，长期放置各项检测指标没有明显变化，保证有效期内产品质量合格。

(4) 加入的辅料种类少，用药安全性高；生产工艺简单，成本低，可以工业化规模生产。

### **具体实施方式**

25 以下将详细说明本发明的各种示例性实施例、特征和方面。

另外，为了更好的说明本发明，在下文的具体实施方式中给出了众多的具体细节。本领域技术人员应当理解，没有某些具体细节，本发明同样可以实施。下列实施例仅用于说明本发明，而不应视为限制本发明的范围。凡依照本发明内容进行的任何本领域的等同替换，均属于本发明的保护范围。

30 本发明的福多司坦雾化吸入用溶液制剂包括：福多司坦、其盐和/或其水

合物；金属络合剂；pH调节剂；和注射用水。

通过使用本发明的福多司坦雾化吸入用溶液制剂，能够用于慢性支气管炎、支气管哮喘等引起的痰液粘稠、咳痰困难和痰阻塞气管疾病的治疗。另外，本发明的福多司坦雾化吸入用溶液制剂由口鼻直接吸入，避免了肝脏的首过效应及胃肠道的破坏与降解，大大减少了由肝肾对药物的代谢过程，极大降低了对患者的器官损伤。并且，针对呼吸系统疾病相比较口服剂型见效快，避免了药物需先经胃肠道吸收，然后再随血液循环发挥全身作用，起效慢的缺陷。

本发明所述的福多司坦雾化吸入用溶液制剂采用单剂量药物包装。单剂量是指单次吸入所使用的药用活性成分的剂量。在本说明书中，单剂量表示5mL。

本发明提供的福多司坦雾化吸入用溶液制剂为单剂量，使用过程便捷，无需稀释、配制，可大大降低使用过程中的微生物污染和浪费，采用单次用药的剂量而避免了多剂量大包装溶液所导致的反复量取、反复稀释配制易滋生微生物的弊端。

本发明提供了一种现有技术所缺乏的药用剂量准确、药品质量优质、稳定、临床应用安全、简捷的新制剂及其制备方法。

以下，针对构成本发明所述的福多司坦雾化吸入用溶液制剂的各成分进行说明。

[福多司坦、其盐和/或其水合物]

本实施方案的福多司坦雾化吸入用溶液制剂单剂量中，以游离福多司坦计，优选含有20~120mg福多司坦、其盐和/或其水合物，更优选含有50~100mg福多司坦、其盐和/或其水合物。

本发明所述的福多司坦雾化吸入用溶液制剂单剂量中的福多司坦、其盐和/或其水合物的含量为上述范围内时，能够使痰液的黏稠性降低，良好地用于慢性支气管炎、支气管哮喘等引起的痰液粘稠、咳痰困难和痰阻塞气管疾病的治疗。

[金属络合剂]

本发明所述的福多司坦雾化吸入用溶液制剂中包含的金属络合剂具有络合能力，能够提高福多司坦雾化吸入用溶液制剂的稳定性。

作为金属络合剂的实例，例如可以列举出依地酸；依地酸二钠、依地酸钙钠等依地酸盐等。这些之中，优选依地酸盐，更优选为依地酸二钠。这些金属络合剂对金属离子有较强的络合能力，并且络合的离子种类众多，尤其是依地酸盐，可以避免由配液过程引入的金属离子对药液质量产生影响。这些金属络合剂可以单独使用，或两种以上混合使用。

在福多司坦雾化吸入用溶液制剂单剂量中，优选包含0.1~5mg、更优选包含0.5~2mg金属络合剂。通过上述范围含有金属络合剂，能够促进福多司坦雾化吸入用溶液制剂的药效发挥，提高福多司坦的稳定性，即使长期放置，各项检测指标也没有明显变化，保证有效期内产品质量合格。

如果金属络合剂的含量小于0.1mg，福多司坦的稳定性变差，长期放置后各项检测指标变化明显，产品质量降低。如果金属络合剂的含量大于5mg，摄入的金属络合剂例如依地酸二钠会与人体中的钙离子形成水溶性螯合物，被排出体外，过多的摄入可能会导致低血钙症或骨钙流失，故产品中金属络合剂例如依地酸二钠含量在保证有效抗氧化的前提下应尽可能降低。

#### [pH调节剂]

本发明所述的福多司坦雾化吸入用溶液制剂为了调节pH值，包含pH调节剂。

作为pH调节剂，只要不损害上述福多司坦雾化吸入用溶液制剂的效果就没有特别限制，例如可列举出盐酸、硫酸、乳酸、苹果酸、醋酸、磷酸、枸橼酸等。这些pH调节剂可以单独地使用，或也可以组合多种使用。这些之中，更优选盐酸或硫酸。

pH调节剂的含量可根据其它成分的含量适宜决定，以使福多司坦雾化吸入用溶液制剂的pH值变为目标值。通过含有pH调节剂，能够增加福多司坦溶液的稳定性。

本发明所述的福多司坦雾化吸入用溶液制剂的pH值优选为3~9，更优选为3.5~5.5，进一步更优选为3.5~5.0。通过将福多司坦雾化吸入用溶液制剂的pH值的范围设为上述的范围，可以增加福多司坦的溶解性。如果pH值小于3，有吸入后对人体内刺激性过大的不利效果。另一方面，如果pH值超过9，有溶液的稳定性变差，杂质增多的倾向，故不优选。

#### [药用辅料]

本发明所述的福多司坦雾化吸入用溶液制剂根据需要可以包含一种或多种适用于肺部给药的药用辅料。

对于药用辅料没有特别地限制，其实例包括抗氧化剂、表面活性剂、矫味剂、稳定剂等。优选地，药用辅料包括抗氧化剂和表面活性剂。作为抗氧化剂，例如可优选列举出焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸等。作为表面活性剂，例如可优选列举出甘油脂肪酸酯、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯等。

#### <福多司坦雾化吸入用溶液制剂的制备方法>

在本发明中，对于福多司坦雾化吸入用溶液制剂的制备步骤没有特别限制，原则上将福多司坦、其盐和/或其水合物；金属络合剂；pH调节剂和注射用水混合制备制剂的任何方法均适用于本发明。本发明的溶液制剂的制备方法优选为：

(1) 向配液器中加入50~80%用水总量的注射用水，水温控制在 $25\pm 10^{\circ}\text{C}$ ，并向注射用水内充氮气保护，持续至配液结束，并保持配液器中氮气正压，测定残氧小于 $2\text{mg/L}$ 后进行下一步操作；

(2) 称取金属络合剂，缓缓加入至上述注射用水中，搅拌至金属络合剂全部溶解；

(3) 缓慢加入福多司坦、其盐和/或其水合物，搅拌至其全部溶解；

(4) 加入pH调节剂调节pH，同时测定残氧至小于 $2\text{mg/L}$ 进行下一步操作；

(5) 补加注射用水至全量，搅拌使其混合均匀；

(6) 用 $0.45\mu\text{m}$ 滤膜进行初滤， $0.22\mu\text{m}$ 滤膜进行精滤，均为无菌过滤，灌封于安瓿中，并充氮气，装量为5ml。

#### 实施例

以下，参照实施例对本发明进行详述，但本发明的保护范围不限于此。

处方1：福多司坦雾化吸入用溶液制剂1000mL

福多司坦	4g
依地酸二钠	20mg
盐酸	适量，pH调至3.0
加注射用水至	1000ml

处方2：福多司坦雾化吸入用溶液制剂1000mL

	福多司坦	8g
	依地酸二钠	100mg
	盐酸	适量，pH调至3.5
5	加注射用水至	1000ml

处方3：福多司坦雾化吸入用溶液制剂1000mL

	福多司坦	10g
	依地酸二钠	200mg
	盐酸	适量，pH调至4.0
10	加注射用水至	1000ml

处方4：福多司坦雾化吸入用溶液制剂1000mL

	福多司坦	16g
	依地酸二钠	1g
	盐酸	适量，pH调至4.5
15	加注射用水至	1000ml

处方5：福多司坦雾化吸入用溶液制剂1000mL

	福多司坦	20g
	依地酸二钠	250mg
	硫酸	适量，pH调至5.0
20	加注射用水至	1000ml

处方6：福多司坦雾化吸入用溶液制剂1000mL

	福多司坦	24g
	依地酸二钠	800mg
	硫酸	适量，pH调至5.5
25	加注射用水至	1000ml

处方7：福多司坦雾化吸入用溶液制剂1000mL

	福多司坦	24g
	依地酸	600mg
	硫酸	适量，pH调至4.0
30	加注射用水至	1000ml

处方8：福多司坦雾化吸入用溶液制剂1000mL

	福多司坦	20g
	依地酸二钠	250mg
	盐酸	适量，pH调至5.0
5	加注射用水至	1000ml

处方9：福多司坦雾化吸入用溶液制剂1000mL

	福多司坦	20g
	依地酸二钠	250mg
	醋酸和醋酸钠	适量，pH调至5.0
10	加注射用水至	1000ml

处方10：福多司坦雾化吸入用溶液制剂1000mL

	福多司坦	20g
	依地酸二钠	250mg
	磷酸和磷酸二氢钠	适量，pH调至5.0
15	加注射用水至	1000ml

实施例1：根据处方1的比例，制备福多司坦雾化吸入用溶液制剂

向配液器中加入用水总量70%的注射用水700mL，水温控制在30℃，并向注射用水内充氮气保护，持续至配液结束，并保持配液器中氮气正压，测定残氧为1.6mg/L后进行下一步操作。

然后，称取20mg依地酸二钠(由成都华邑药用辅料制造有限责任公司制造)，缓缓加入至上述注射用水中，搅拌至依地酸二钠全部溶解。

接着，缓慢加入4g福多司坦(由威海迪素制药有限公司制造)，搅拌至其全部溶解。

然后，加入适量盐酸调节pH至3.0，同时测定残氧为1.5mg/L进行下一步操作。

接着，补加注射用水至全量1000mL，搅拌5分钟使其混合均匀。

然后，用0.45μm滤膜进行初滤，0.22μm滤膜进行精滤，均为无菌过滤，灌封于安瓿中，并充氮气，装量为5mL。

实施例2~10

实施例2~10中，除了使用处方2~10代替处方1以外，与实施例1同样地制备福多司坦雾化吸入用溶液制剂。

为了进一步说明本发明的技术效果，提供以下具体实验例。

#### 5 实验例1

将实施例5、8~10(根据处方5、8~10的配方制备福多司坦雾化吸入用溶液制剂)得到的单剂量福多司坦雾化吸入用溶液制剂放置一年。通过下述福多司坦含量的测定方法测定一年后实施例5、8~10得到的单剂量福多司坦雾化吸入用溶液制剂中福多司坦含量，并且通过目测观察制剂颜色和澄清度的变化。结果示于表1中。

#### 福多司坦含量的测定

(1) 使用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(4.6×150mm, 5 $\mu$ m)，以含5mmol/L庚烷磺酸钠溶液的1%磷酸溶液为流动相，检测波长为210nm，柱温为50℃，流速为1.3mL/min。

15 (2) 精密量取上述试样适量，用流动相定量稀释制成每1mL中含福多司坦0.5mg的溶液，作为待测试样品溶液；另外精密称取福多司坦对照品适量，加流动相溶解并定量稀释制成每1mL中含福多司坦0.5mg的溶液，作为对照品溶液。精密量取待测试样品溶液与对照品溶液各10 $\mu$ L，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。按外标法以峰面积计算，得到福多司坦含量。

20

表1

pH 调节剂	颜色及澄清度	福多司坦含量
醋酸和醋酸钠(实施例 9)	微黄澄清	89.2%
磷酸和磷酸二氢钠 (实施例 10)	微黄澄清	92.4%
盐酸(实施例 8)	无色澄清	95.1%
硫酸(实施例 5)	无色澄清	95.3%

由表1可见，使用盐酸或者硫酸作为pH调节剂，福多司坦雾化吸入用溶液制剂即使放置一年，福多司坦的含量也较高并且稳定性优异，制剂颜色和澄清度变化小。另一方面，使用醋酸和醋酸钠以及使用磷酸和磷酸二氢钠作为pH调节剂，福多司坦雾化吸入用溶液制剂放置一年后，福多司坦的含量下

降，制剂颜色和澄清度变化较大。

## 实验例2

### 镇咳实验(浓氨水喷雾法)

5 实验小鼠置于特制的玻璃钟罩内，使用超声雾化喷雾器进行25%浓氨水定量喷雾，5s后立即取出，记录小鼠从接受喷雾开始到出现咳嗽的潜伏期，以及2min内的咳嗽次数。剔除喷雾后2min不咳嗽者。合格小鼠2d后随机分成模型组、口服给药组、注射剂给药组、雾化吸入给药低、中、高剂量组。

模型组雾化吸入给药氯化钠注射液，雾化吸入给药低、中、高剂量组使用的制剂分别由实施例1、实施例3、实施例5得到，给药剂量依次为20、40、100mg/kg，口服给药组和注射剂给药组使用的制剂由实施例5得到，给药剂量为100mg/kg。每天给药1次，连续给药5d。于末次给药后1h，25%浓氨水定量喷雾，5s后立即取出。记录小鼠从接受喷雾开始到出现咳嗽的潜伏期及2min内的咳嗽次数。具体结果见表2，其中记载了模型组、福多司坦制剂的口服给药组、注射剂给药组及雾化吸入给药低、中、高剂量组的镇咳作用。

表 2

组别	咳嗽潜伏期/s	2min 内咳嗽数/次	咳嗽抑制率%
模型组	12±6	17.6±7.1	-
口服给药组	43±30 <sup>**</sup>	8.3±4.9 <sup>**</sup>	63.7
注射剂给药组	51±28 <sup>**</sup>	7.6±3.1 <sup>**</sup>	74.6
雾化低剂量组	64±33 <sup>**</sup>	5.9±3.9 <sup>**</sup>	84.9
雾化中剂量组	69±29 <sup>**</sup>	3.8±4.2 <sup>**</sup>	88.9
雾化高剂量组	71±35 <sup>**</sup>	2.9±3.1 <sup>**</sup>	90.1

与模型组比较 \*\*P<0.01

结果表明，与模型组相比，经口服、注射剂和雾化给药福多司坦制剂均能明显减少动物咳嗽潜伏期，并减少2min内咳嗽次数，差异具有极显著性（P<0.01）。其中雾化吸入给药低、中、高剂量组在延长咳嗽潜伏期和减少2min内咳嗽数上均比口服给药组和注射剂给药组的镇咳效果好。

## 实验例3

### 抑制小鼠气道杯状细胞增生实验

#### 3.1 哮喘模型的建立

60只小鼠按随机数字表法随机分为模型组、口服给药组、注射剂给药组、雾化吸入给药低、中、高剂量组，共6组，每组10只。模型组雾化吸入给药氯化钠注射液，雾化吸入给药低、中、高剂量组使用的制剂分别由实施例1、实施例3、实施例5制备得到，给药剂量依次为12.25、24.50、61.25mg/kg，口服给药组和注射剂给药组使用的制剂由实施例5制备得到，给药剂量为100mg/kg。

每组均在第1和第14天分别腹腔注射0.2mL致敏液（OVA10 μg + 氢氧化铝20 μg）进行致敏，从第21天起将小鼠置于约0.5m × 0.5m × 0.5m大小的雾化吸入箱中进行激发，通过超声雾化器雾化吸入2.5% OVA溶液5mL，每次30min，每周3次，连续6周。生理盐水组以灌胃生理盐水代替给药，其他五组每次雾化激发哮喘前10min分别灌胃、注射及雾化给药0.1mL（可适当稀释后给药）的量。

### 3.2 标本收集

末次雾化吸入24h后，以10g/L戊巴比妥钠（40 mg/kg）腹腔注射麻醉后，结扎右肺主支气管。1mL注射器注入左主支气管，以20cm H<sub>2</sub>O（1cm H<sub>2</sub>O = 0.098kPa）压力灌注40g/L的多聚甲醛—磷酸盐缓冲液入左肺，切取左肺并浸泡于40g/L多聚甲醛—磷酸缓冲液中24h。

### 3.3 气道上皮杯状细胞计数

肺组织40g/L多聚甲醛—磷酸缓冲液固定后，常规脱水包埋，进行过碘酸—雪夫（PAS）染色。每只小鼠随机选5张肺组织切片，每张切片以单盲法随机选取横断面较圆、直径100μm的支气管5支进行观察，采用image-pro plus6.0图像分析软件测量每张切片支气管上皮中被染成紫红色的杯状细胞的面积，以其占所在支气管上皮总细胞面积的百分比表示，并计算杯状细胞数量。具体见表3，其中示出了不同组别气道上皮杯状细胞的计数结果。

25

表 3

组别	杯状细胞数量	杯状细胞面积占上皮细胞总面积百分比%
模型组	166.13 ± 17.32	78.36 ± 8.72
口服给药组	103.42 ± 15.46 <sup>**</sup>	50.14 ± 6.38
注射剂给药组	97.22 ± 13.84 <sup>**</sup>	47.69 ± 5.46
雾化低剂量组	65.41 ± 8.28 <sup>**</sup>	38.52 ± 3.83
雾化中剂量组	53.04 ± 6.39 <sup>**</sup>	32.05 ± 3.72
雾化高剂量组	46.43 ± 4.59 <sup>**</sup>	27.31 ± 2.98

与模型组比较 \*\*P< 0.01

与模型组相比，经口服、注射剂雾化给药福多司坦制剂均能明显减少杯状细胞数量，结果具有极显著差异（P<0.01）；其中雾化吸入给药低、中、高剂量组与口服给药组和注射剂给药组相比，其在抑制杯状细胞增生的实验中效果更好。

以上所述，仅为本发明的具体实施方式，但本发明的保护范围并不局限于此，任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内，可轻易想到变化或替换，都应涵盖在本发明的保护范围之内。因此，本发明的保护范围应以所述权利要求的保护范围为准。

## 权 利 要 求 书

1、一种福多司坦雾化吸入用溶液制剂，其特征在于，所述制剂包括：福多司坦、其盐和/或其水合物；金属络合剂；pH调节剂和注射用水。

2、根据权利要求1所述的制剂，其特征在于，所述制剂还包括一种或多种适用于肺部给药的药用辅料，所述药用辅料包括抗氧化剂和表面活性剂。

5 3、根据权利要求1或2所述的制剂，其特征在于，所述制剂单剂量包含：以游离福多司坦计20~120mg福多司坦、其盐和/或其水合物；0.1~5mg金属络合剂；适量的pH调节剂；和注射用水。

4、根据权利要求1~3任一项所述的制剂，其特征在于，所述制剂单剂量包含：以游离福多司坦计50~100mg福多司坦、其盐和/或其水合物；0.5~2mg  
10 金属络合剂；适量的pH调节剂；和注射用水。

5、根据权利要求1~4任一项所述的制剂，其特征在于，所述pH调节剂为盐酸或硫酸。

6、根据权利要求1~5任一项所述的制剂，其特征在于，所述制剂的pH值为3~9，优选为3.5~5.5，更优选为3.5~5.0。

15 7、根据权利要求1~6任一项所述的制剂，其特征在于，所述金属络合剂包含选自由依地酸、依地酸二钠和依地酸钙钠组成的组中的至少一种。

8、根据权利要求1~7任一项所述的制剂，其特征在于，其用于慢性支气管炎、支气管哮喘引起的痰液粘稠、咳痰困难和痰阻塞气管疾病的治疗。

9、根据权利要求1~8任一项所述的制剂的制备方法，其特征在于，其包  
20 括如下步骤：

(1) 向配液器中加入50~80%用水总量的注射用水，水温控制在 $25\pm 10^{\circ}\text{C}$ ，并向注射用水内充氮气保护，持续至配液结束，并保持配液罐中氮气正压，测定残氧小于2mg/L后进行下一步操作；

(2) 称取金属络合剂，缓缓加入至上述注射用水中，搅拌至金属络合剂  
25 全部溶解；

(3) 缓慢加入福多司坦、其盐和/或其水合物，搅拌至其全部溶解；

(4) 加入pH调节剂调节pH，同时测定残氧至小于2mg/L进行下一步操作；

(5) 补加注射用水至全量，搅拌使其混合均匀；

30 (6) 用 $0.45\mu\text{m}$ 滤膜进行初滤， $0.22\mu\text{m}$ 滤膜进行精滤，均为无菌过滤，灌

封于安瓿中，并充氮气，装量为5ml。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/087524

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K 31/198(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MOABS; CNMED; CPRSABS; CNABS; TWMED; HKABS; TWABS; CNKI; CA; MEDLINE; 中国药物专利数据库, CTCMPD, 中国药学文摘, CPA, 国家药品标准光盘, NDS, 读秀学术, DUXIU ACADEMIC: 雾化, 福多司坦, atomization, Fudosteine

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 103768011 A (TIANJIN INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL RESEARCH) 07 May 2014 (2014-05-07) claim 1	1-9
Y	CN 1951386 A (ZHANG, HONGYU) 25 April 2007 (2007-04-25) claim 1	1-9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 August 2018

Date of mailing of the international search report

29 August 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China (ISA/  
CN)  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing  
100088  
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2018/087524**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	103768011	A	07 May 2014	None	
CN	1951386	A	25 April 2007	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/087524

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>A61K 31/198(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>											
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>MOABS; CNMED; CPRSABS; CNABS; TWMED; HKABS; TWABS; CNKI; CA; MEDLINE; 中国药物专利数据库; 中国药学文摘; 《国家药品标准光盘》; 读秀学术: 雾化, 福多司坦, atomization, Fudosteine</p>											
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 103768011 A (天津药物研究院) 2014年 5月 7日 (2014 - 05 - 07) 权利要求1</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 1951386 A (张宏宇) 2007年 4月 25日 (2007 - 04 - 25) 权利要求1</td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN 103768011 A (天津药物研究院) 2014年 5月 7日 (2014 - 05 - 07) 权利要求1	1-9	Y	CN 1951386 A (张宏宇) 2007年 4月 25日 (2007 - 04 - 25) 权利要求1	1-9
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
Y	CN 103768011 A (天津药物研究院) 2014年 5月 7日 (2014 - 05 - 07) 权利要求1	1-9									
Y	CN 1951386 A (张宏宇) 2007年 4月 25日 (2007 - 04 - 25) 权利要求1	1-9									
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。		<input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。									
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>		<p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>									
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2018年 8月 3日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2018年 8月 29日</p>									
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>翟羽</p> <p>电话号码 62411041</p>									

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/087524

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 103768011 A	2014年 5月 7日	无	
CN 1951386 A	2007年 4月 25日	无	