(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102319231 A
(43)申请公布日 2012.01.18

(21)申请号 201110226757.9
(22)申请日 2006.12.19
(30)优先权数据
11/479,979 2006.06.30 US
(62)分案原申请数据
200680055726.9 2006.12.19
(71)申请人 锡德克斯药物公司
地址 美国堪萨斯州
(72)发明人 J·D·皮普金 R·O·齐默勒
D·O·汤普森 G·L·莫舍
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
代理人 刘兴鹏 邵伟
(51)Int.Cl.
A61K 9/72(2006.01)
A61K 9/12(2006.01)
A61K 45/00(2006.01)
A61K 47/48(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 77 页 附图 12 页

(54)发明名称

含有磺基烷基醚环糊精以及皮质甾类的吸入制剂

(57)摘要

本发明提供包含磺基烷基醚环糊精和皮质甾类的吸入制剂。所述制剂适于使用已知的喷雾器通过喷雾向个体给药。所述制剂可包括在药盒中。所述制剂以水溶液的形式给药，但其可以干燥粉末、立即可用的溶液、或浓缩组合物的形式储存。所述制剂用于通过吸入给药皮质甾类的改进的喷雾系统中。所述制剂中存在的SAE-CD显著第提高了布地奈德的化学稳定性。本发明提供了通过吸入给药所述制剂的方法。所述制剂还可以通过常规的鼻传递装置给药。

CN 102319231 A

1. 包含含水液体载体、磺基烷基醚环糊精和溶解在其中的皮质甾类剂量的含水液体制剂在制备用于治疗有需要的个体中的气道疾病或病症的药物中的应用，其中通过吸入将所述制剂给药至所述个体，并且所述制剂提供的药物代谢动力学特性高于在相似的条件下给药的混悬剂基制剂提供的药物代谢动力学特性。

2. 包括配有储器的喷雾器；和包含含水液体载体、增溶剂和皮质甾类剂量的含水液体制剂的系统，其中在制剂喷雾的过程中，与在相似条件下使用所述喷雾器喷雾的混悬剂基制剂的浓度增加速率相比，所述喷雾器提供一定百分比的在储器中的制剂中的皮质甾类的浓度增加速率的降低。

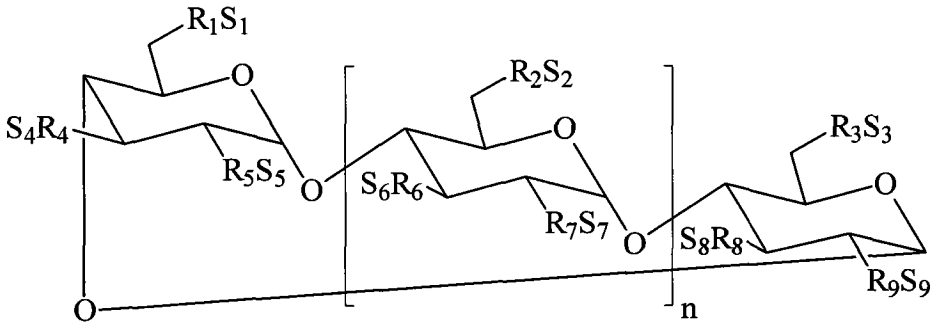
3. 如权利要求 1 所述的应用，其中皮质甾类剂量存在的量足以提供 160-1600pg*h/ml 的平均血浆 AUC_t，且其中 SAE-CD 与皮质甾类的摩尔比大于 10 ： 1。

4. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述制剂包含 25-400μg 的皮质甾类，且其中所述制剂提供 150-1600pg*h/ml 的皮质甾类的血浆 AUC_t。

5. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述制剂包含至少 25μg 的皮质甾类，且其中所述制剂提供至少为 6(pg*h/ml)/μg 的根据皮质甾类剂量标准化的皮质甾类血浆 AUC_t。

6. 如权利要求 1 所述的应用，其中所述制剂包含至少 25μg 的皮质甾类，且其中所述制剂提供至少为 8(pg*h/ml)/μg 的根据皮质甾类剂量标准化的皮质甾类血浆 AUC_i。

7. 如权利要求 1-6 之一所述的发明，其中所述环糊精为通式 I 的化合物：



通式 I

其中：

n 是 4、5 或 6；

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8 和 R_9 各自独立地是 -O- 或 -O-(C_2-C_6 亚烷基)-SO_3^- 基团，其中 R_1-R_9 中的至少一个独立地为 -O-(C_2-C_6 亚烷基)-SO_3^- 基团、-O-$(CH_2)_mSO_3^-$ 基团，其中 m 为 2 至 6，$-OCH_2CH_2CH_2SO_3^-$ 或 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-$)；且

S_1、S_2、S_3、S_4、S_5、S_6、S_7、S_8 及 S_9 各自独立地是药学上可接受的阳离子。

8. 如权利要求 1-6 之一所述的发明，其中所述环糊精为通式 II 的化合物 (SAEx-α-CD)：其中“x”在 1-18 的范围内；通式 III 的化合物 (SAEy-β-CD)，其中“y”在 1-21 的范围内；或通式 IV 的化合物 (SAEz-γ-CD)，其中“z”在 1-24 的范围内，并且其中“SAE”代表磺基烷基醚取代基，且“x”、“y”和“z”值代表以每个 CD 分子的磺基烷基醚基团的数目衡量的平均取代度。

9. 如权利要求 1 所述的应用，其中当在制剂中的皮质甾类剂量比在混悬剂中的剂量低约 2 倍时，由所述皮质甾类制剂提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高至少 1.5 倍。

10. 如权利要求 1 所述的应用，其中在未根据剂量标准化的基础上，所述制剂提供的

C_{max}(pg/ml) 为 1600-1800。

11. 如权利要求 1 所述的应用，其中当在制剂和混悬剂中的皮质甾类剂量大致相同时，在皮质甾类标准化的标称剂量的基础上，所述皮质甾类制剂提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高至少 1.7 倍。

12. 如权利要求 1 所述的应用，其中在未根据剂量标准化的基础上，所述制剂提供的 AUC_{inf}(pg*h/ml) 为 250-2500。

13. 如权利要求 1 所述的应用，其中当在制剂和混悬剂中的皮质甾类剂量大致相同时，在未标准化的皮质甾类剂量的基础上，由所述皮质甾类制剂提供的 AUC_{inf} 比由混悬剂基制剂提供的 AUC_{inf} 高 1.5-3.5 倍。

14. 如权利要求 1 所述的应用，其中当在制剂中的皮质甾类剂量比在混悬剂中的剂量低约 2 倍时，由所述皮质甾类制剂提供的 AUC_{inf} 比由混悬剂基制剂提供的 AUC_{inf} 高至少 1.5 倍。

15. 如权利要求 1 所述的应用，其中在未根据皮质甾类剂量标准化的基础上，所述制剂提供的 $AUC_{0-8\text{小时}}$ (pg*h/ml) 为 2000-3000。

16. 如权利要求 1-6 之一所述的发明，其中所述皮质甾类为布地奈德。

17. 如权利要求 1 至 6 之一所述的发明，其中所述皮质甾类选自以下组中：二丙酸倍氯米松、单丙酸倍氯米松、布地奈德、环索奈德、去异丁酰基环索奈德、氟尼缩松、丙酸氟替卡松、糠酸氟替卡松、莫美他松糠酸酯、醋丁艾可米松、替可的松 21- 三甲基乙酸酯和曲安奈德。

18. 如权利要求 1-6 之一所述的发明，其中所述制剂使用喷雾器进行喷雾，所述喷雾器选自以下组中：空气喷射式喷雾器、超声喷雾器、电子喷雾器、振动膜喷雾器、振动筛喷雾器、振动板喷雾器、包含振动发生器和含水室的喷雾器，和包含喷嘴阵列的喷雾器。

19. 制备皮质甾类制剂的方法，所述方法包括：高剪切混合皮质甾类、SAE-CD、和含水液体载体，其中所述 SAE-CD 存在的量足以溶解所述皮质甾类。

20. 如权利要求 19 所述的方法，其中使用超声波破碎仪、窄规格注射器、混合器 / 均质器、转子 - 定子式混合器、或锯齿形混合器进行所述高剪切混合。

含有磺基烷基醚环糊精以及皮质甾类的吸入制剂

[0001] 本申请是2006年12月29日提交的发明名称为“含有磺基烷基醚环糊精以及皮质甾类的吸入制剂”的第200680055726.9号中国专利申请的分案申请。

[0002] 早期提交申请的交叉参考

[0003] 本申请是于2006年6月30日提交的美国申请第11/479,979号的部分继续申请，并要求其优先权。

技术领域

[0004] 本发明涉及用于通过喷雾和吸入来给药磺基烷基醚环糊精和皮质甾类如布地奈德的制剂的方法和系统。本发明还涉及治疗呼吸疾病或气道(air passageway)病症的方法。

背景技术

[0005] 通过吸入传递药物可以使药物沉积于呼吸道的不同部位，如喉咙、气管、支气管以及肺泡。通常，粒度越小，颗粒保持悬浮在空气中的时间就越长，因此药物能够传递到呼吸道的更深处。皮质甾类是利用喷雾器、刻度剂量吸入器或干燥粉末吸入器通过吸入来传递的。与采用其它肺部装置的方法相比，喷雾器的主要优点在于不需要患者协作，并且传递高剂量的药物更加简单。然而，喷雾器主要的问题是成本增加、可携带性降低以及需要预先制备药物所带来的不便，以及给予治疗所需的时间增加。因此需要一种能够改善药物如皮质甾类通过喷雾给药的方法。

[0006] 布地奈德((R,S)-11β,16α,17,21-四羟基孕-1,4-二烯-3,20-二酮环16,17-缩丁醛;$C_{25}H_{34}O_6$;Mw:430.5)是众所周知的。其商品供应为两种异构体(22R和22S)的混合物形式。布地奈德是具有强力糖皮质激素活性的抗炎皮质甾类。给药布地奈德的适应症为用于哮喘的维持性治疗以及作为儿童的预防性治疗。

[0007] 布地奈德的市售制剂是由AstraZeneca LP(Wilmington,DE)，以ENTOCORT™ EC、PULMICORT **RESPULES®**、Rhinocort **Aqua®**、**Rhinocort®**、Nasal Inhaler和Pulmicort **Turbuhaler®**为商标以及以其通用名进行销售。PULMICORT **RESPULES®**混悬剂是微粒化的布地奈德的无菌水混悬剂，它是利用喷雾器、特别是压缩空气驱动的射流式喷雾器(compressed air driven jet nebulizer)通过吸入来给药的，这种喷雾器可以传递包含在标称载药量(nominal charge)中的2-18%的药物质量。美国专利第6,598,603号中描述了用于单位剂量的PULMICORT RESPULES的常规制剂，其是水混悬剂，其中布地奈德混悬在含水介质中，所述含水介质每一毫升水包含约0.05至1.0mg布地奈德、0.05至0.15mg NaEDTA、8.0至9.0mg NaCl、0.15至0.25mg聚山梨醇酯、0.25至0.30mg无水柠檬酸和0.45至0.55mg柠檬酸钠。**RHINOCORT®** NASAL INHALER™是一种刻度剂量的加压气雾剂单位，它包含微粒化的布地奈德在推进剂混合物中的混悬剂。**RHINOCORT®** AQUA™是一种无气味的刻度剂量手动泵喷雾制剂，它包含微粒化的布地奈德在含水介质中的混悬剂。该混悬剂不应该以超声喷雾器给药。

[0008] 可以使用不同操作模式的多种喷雾器，如射流式喷雾器（任选地与压缩机一起出售）、超声喷雾器、振动膜、振动筛喷雾器、振动板喷雾器、振动锥喷雾器和其它喷雾器。特别受关注的是振动筛、振动锥或振动板喷雾器，因为它们不需要使用用于传递的空气压缩器，在单位剂量传递后在储器中具有最低的残留体积，且可以用于传递小体积的可吸入溶液。R.Dhand(Respiratory Care，(Dec.2002)，47(12)，p.1406-1418) 描述了示例性的振动膜、筛或板喷雾器。Keller 等 (ATS 99th International Conference，Seattle，May16th-21st，2003；poster 2727) 公开了通过 PARI eFlow 喷雾器对 AZTREONAM 给药的研究结果，并报道了低口咽沉积、不受填充体积影响的喷雾效率、82±1.7％的可呼吸部分、每次吸入循环给药的恒定剂量、以及传递剂量、填充体积和喷雾时间与期望的高肺沉积之间的很好的关联。

[0009] 用于喷雾的液体所需要的性质通常包括：1) 粘性降低；2) 无菌介质；3) 表面张力降低；4) 对喷雾器的机制稳定性；5) 约 4-10 的适度 pH；6) 能够形成质量平均空气动力学直径 (mass mean aerodynamic diameter，MMAD) ＜ 5μm 或者优选为＜ 3μm 的液滴；7) 不含刺激性的防腐剂和稳定剂；8) 适宜的张度 (tonicity)。一方面，混悬剂具有一定的优点，但另一方面溶液具有其它的优点。

[0010] Smaldone 等 (J.Aerosol Med.(1998)，11，113-125) 公开了对于体外测定布地奈德混悬剂得以吸入的质量和粒度分布研究结果。他们得出的结论为，2％ -18％喷雾器载药量的布地奈德得以自混悬剂中传递，这意味着布地奈德的传递并不完全并导致药物的严重浪费。在十三种最有效的系统中，混悬剂可被非常充分地雾化以向下呼吸道传递。

[0011] 另一项研究证明，喷雾器彼此之间的雾化效率是高度可变的。Barry 等 (J.Allergy Clin.Immunol.(1998)，320-321) 声称，当利用雾化的布地奈德对患者进行治疗时应该考虑这种变化性。Berg 等 (J.Aerosol Sci.(1998)，19(7)，1101-1104) 还报道，PULMICORT™ 混悬剂的雾化效率在喷雾器间是高度可变的。此外，雾化的液滴的质量平均空气动力学直径 (MMAD) 在喷雾器之间也是高度可变的。通常，混悬剂比溶液的雾化效率低，O′ Riordan(Respiratory Care，(2002)，1305-1313)。被吸入的皮质甾类 (inhaled corticosteroid) 用于治疗哮喘，并由于它们被直接传递到作用部位肺，因此非常有利。被吸入的皮质甾类的目的在于提供对肺部具有直接的药物作用的局部治疗。被吸入的皮质甾类自肺部吸收良好。实际上，可以假定所有在肺部受体位点的可利用药物均将被全身吸收。然而，众所周知利用当前的方法和制剂时大部分被吸入的皮质甾类剂量被吞咽并可用于口服吸收，从而引起不希望的全身作用。对于被吸入的皮质甾类来说，由于肺是靶器官，因此高肺部利用度比高口服生物利用度更重要。肺部利用度高的产品对于在肺部发挥积极作用具有更大的潜力。理想的被吸入的皮质甾类制剂将提供最小的口服传递从而减少发生全身副作用的可能性。

[0012] 多数传递到肺部的皮质甾类剂量被吸收并可被全身利用。对于被吸入的皮质甾类剂量的口服传递部分而言，生物利用度取决于自胃肠道的吸收和肝脏首过代谢的程度。由于皮质甾类药物传递的该口服分量并不提供任何有利的治疗作用反而会增加全身副作用，因而被吸入的皮质甾类的口服生物利用度相对较低是有利的。

[0013] 粒度和剂型两者都会影响被吸入的皮质甾类的效果。药物的剂型对该药物传递至肺部具有重要的影响，并因此影响其功效。在药物到肺的传递中最重要的是气雾剂的载体和所传递的粒度。此外，肺部的沉积程度降低表明口咽沉积程度增大。由于所应用的特定

剂型，一些皮质甾类更有可能沉积在口腔和咽部并可能引起局部副作用。

[0014] 虽然受体分布是支气管扩张效果的主要决定因素，但是粒度在决定被吸入的皮质甾类 (corticodsteroid) 的功效方面似乎更为重要。最小的气道的内径为 2 微米 (mcm) 或更少。因此，含有平均空气动力学直径为 1mcm 的颗粒的吸入器比含有平均直径为 3.5-4mcm 的颗粒的吸入器具有更多的可呼吸部分。对于患有阻塞性肺病 (obstructive lung disease) 的患者来说，所有的颗粒应该理想地不大于 2-3mcm。较小的颗粒 (小于 5mcm) 更可能被吸入到较小的肺部气道，从而提高功效。相反，大于 5mcm 的颗粒能够沉积于口腔和咽喉，两者都可降低到达肺部的颗粒的比例，并可能引起局部副作用如口腔念珠菌病和嘶哑 (发声困难)。质量平均空气动力学直径 (MMAD) 接近 1mcm 的颗粒被认为比直径为 3.5mcm 或更大的颗粒具有更多的每剂量可呼吸部分。

[0015] 布地奈德混悬剂的雾化的另一个缺点是需要产生非常小的、MMAD 大约＜ 3μm 的液滴。由于雾化的液滴很小，以致于微粒化的布地奈德甚至必须更小或者在 0.5-2.0μm 的范围内，并且该颗粒应该具有较窄的粒度分布。生成这种颗粒是困难的。

[0016] 虽然如此，人们已作出各种努力利用亚微米级颗粒 (submicron-sized particles) 来改善布地奈德混悬剂通过超声喷雾器的雾化 (Keller 等，Respiratory Drug Delivery VIII(2002)，197-206)。与 PULMICORT™ 混悬剂中的粗混悬剂相比，皮质甾类的纳米粒 (0.1-1.0μm) 混悬剂可以用于增加可呼吸颗粒的比例。并未观察到比 PULMICORT™ 混悬剂 (混悬剂中布地奈德的粒度约为 4.4μm) 有所改善。此外，小颗粒 (＜ 0.05μm) 可能在患者中引起变态反应，因此还存在对应用纳米混悬剂的顾虑。SheffieldPharmaceuticals，Inc.(St.Louis，MO；“The Pharmacokinetics of Nebulized Nanocrystal Budesonide Suspension in Healthy Volunteers”，Kraft， 等，J.Clin.Pharmacol.，(2004)，44：67-72) 已公开含有分散于液体介质中的布地奈德纳米粒的混悬剂基制剂 UDB(单位剂量布地奈德) 的制备和评价。这种产品正在由 MAPPharmaceuticals，Inc.(Mountain View，California) 进行开发。Seeman 等 (ATS 99th International Conference，Seattle，May 16th-21st，2003；poster 2727) 公开了对使用布地奈德混悬剂 (PULMICORT RESPULES，500μg/ml，2ml 安瓿) 的 PARI eFlow 喷雾器的性能评价的研究结果，并报道了实现 3.6-4.2μm 的 MMAD 和大于 67％的可呼吸部分。

[0017] 已知吸入药物颗粒相对于溶解的药物来说是不利的。Brain 等 (Bronchial Asthma，第二版 .(Ed.E.B.Weis 等，Little Brown & Co.(1985)，pp.594-603) 报道沉积在覆盖肺部气道和鼻道的粘液毯 (mucous blanket) 的溶解度低的颗粒在纤毛的作用下向咽部移动。这种颗粒可能包括沉积在上呼吸道的较大药物颗粒。来自鼻腔和肺的粘液、细胞和碎片在咽部汇集，与唾液混合，并经吞咽进入胃肠道。据报道，通过这种机制，颗粒以几分钟至几小时的半衰期自肺部被除去。因此，只有少量的时间来溶解溶解缓慢的药物如布地奈德。相反，沉积在无纤毛的隔室如肺泡中的颗粒具有更长的停留时间。由于难以生成非常小的布地奈德颗粒以沉积于肺部深处，大量被吸入的混悬剂将很可能出现在上呼吸道至中呼吸道。然而，由溶液要比由固体混悬剂更容易产生小的液滴。为此，含布地奈德的溶液的雾化比混悬剂的雾化更为优选。

[0018] O'Riordan(Respiratory Care(2002Nov)，47(11)，1305-1313) 声称能够通过溶液或混悬剂的雾化来传递药物，然而通常溶液的雾化相对于混悬剂的雾化更为优选。他声称

超声喷雾器不应用于混悬剂而应该只用于溶液。

[0019] O'Callaghan(Thorax,(1990),45,109-111)、Storr 等(Arch.Dis.Child(1986),61,270-273)以及 Webb 等(Arch.Dis.Child(1986),61,1108-1110)提示皮质甾类(特别是倍氯米松)溶液的雾化可能比其混悬剂更为优选,因为如果经雾化的颗粒太大而无法以治疗有效的量进入肺部则后者可能效率低。然而,由 O'Callaghan(J.Pharm.Pharmacol.(2002),54,565-569)提供的氟尼缩松溶液相对混悬剂的雾化数据表明两者性能类似。因此不能概括为溶液的雾化优于混悬剂的雾化。

[0020] 因此,普遍认为需要一种用于喷雾给药的包含皮质甾类的非混悬制剂。然而,PULMICORT®混悬剂单位剂量制剂在吸入治疗领域被广泛使用并接受。提供一种改善PULMICORT®混悬剂单位剂量制剂,或者更具体而言改善包含皮质甾类的混悬剂单位剂量制剂的给药的方法对该治疗领域非常有益。

[0021] 然而,喷雾器治疗当前的重点在于以更高浓度的药物给药,相对于可能的非水溶液或醇溶液或无水醇溶液或者混悬剂优选使用溶液、且主要是水基溶液,将治疗时间最小化、使吸入与雾化同步化、以及以更小的液滴给药以将药物沉积于肺部更深处。

[0022] 已知含皮质甾类的用于雾化的溶液。有许多不同的方法来制备用于雾化的溶液。这些通常是通过加入助溶剂、表面活性剂、或者缓冲剂来制备。然而,由于对呼吸道的刺激,吸入给药时助溶剂如乙醇、聚乙二醇和丙二醇只能耐受较小的量。这些是对这些助溶剂在吸入产品中的可接受水平的限制。尽管是由助溶剂的总量和浓度确定这些限制,但该助溶剂通常构成低于 35%的喷雾组合物重量。这种限制是由这些溶剂对肺部组织引起局部刺激、或形成会将流体吸入肺部的高渗溶液、和/或使患者中毒的趋势设定。此外,大多数潜在的疏水性治疗剂在这些助溶剂混合物中不能充分溶解。

[0023] Saidi 等(美国专利第 6,241,969 号)公开了用于鼻和肺部传递的含皮质甾类的溶液的制法。溶解的皮质甾类是采用浓缩的、基本上无水的形式用于贮存,或者采用稀释的水基(aqueous-based)形式用于给药。

[0024] Keller 等(在 Respiratory Drug Delivery IX(2004)221-231 中)公开了包含布地奈德和表面活性剂的溶液制剂在儿童中的沉积。

[0025] Lintz 等(AAPS Annual Meeting and Exposition,Baltimore,Nov.8,2004;Poster M1128)公开了包含布地奈德、水、柠檬酸盐、氯化钠和醇、丙二醇和/或表面活性剂如吐温、Pluronic、或者 HLB 值在 10 至 20 之间的磷脂的液体制剂的制备和气溶胶特征。使用成人和儿童呼吸模拟来对比研究相对于混悬剂此组合的表面活性剂溶液在振动膜/筛喷雾器(Pari eFlow)中的气溶胶特征。他们报道了使用所述溶液的 PARI eFlow 的可呼吸部分是 83.3%和使用 PARI LC+ 的 PULMICORT RESPULES 的可呼吸部分是 61%。他们还报道了关于可呼吸的药物传递速率(药物百分比<5μm/min)、传递的剂量(装填到装置中的药物百分比)、药物传递速率(每分钟药物百分比)和可呼吸的剂量(<5μm 的百分比)的结果。

[0026] Schueepp 等(ATS 99th International Conference,Seattle,May 16th-21st,2003;poster 1607)公开了使用婴儿模型(baby cast model)并施用不同呼吸模式,使用实验的布地奈德溶液(0.5ml 中 100μg)的定制的 eFlow Baby Functional Model 的气溶胶性能进行的评估。

[0027] PULMICORT™混悬剂的另一种给药方法是脂质体制剂给药。Waldrep 等 (J. Aerosol Med. (1994), 7(2), 135-145) 报道成功制备了布地奈德和磷脂酰胆碱衍生物的脂质体制剂。

[0028] 上述制剂中没有一个能提供一种能改善包含皮质甾类的混悬剂基单位剂量制剂给药的方法。相反，本领域通常的焦点为通过首先制备液体制剂然后分成多个包装待销的单位剂量然后售出使用来完全避免配制混悬剂。

[0029] 通过环糊精及其衍生物使药物增溶众所周知。环糊精是衍生自淀粉的环状烃。未改性的环糊精在圆柱状结构中连接到一起的吡喃型葡萄糖单元的数目不同。母体环糊精含有 6、7 或 8 个吡喃型葡萄糖单元，分别称作 α-、β-和 γ-环糊精。各环糊精亚单元在 2 和 3 位具有仲羟基以及在 6 位具有伯羟基。环糊精可被形象地描述为空心的截锥体，其具有亲水性外表面和疏水性内腔。在水性溶液中，这些疏水腔为可以将其全部或部分结构装入这些腔中的疏水性有机化合物提供驻所。该过程称作包合复合作用，它可以增强复合的药物的表观水溶解度和稳定性。复合物由疏水相互作用稳定化，而不涉及任何共价键的形成。

[0030] 这种动态、可逆的平衡过程可以用方程 1 和 2 来表述，其中复合形式的量是药物和环糊精的浓度以及平衡或结合常数 K_b 的函数。当环糊精制剂通过注射给药进入血流中时，由于稀释作用以及药物与血液和组织成分的非特异性结合的作用下，复合物迅速解离。

[0031] $$药物 + 环糊精 \xleftrightarrow{K_b} 复合物$$ 方程 1

[0032] $$K_b = \frac{[复合物]}{[药物][环糊精]}$$ 方程 2

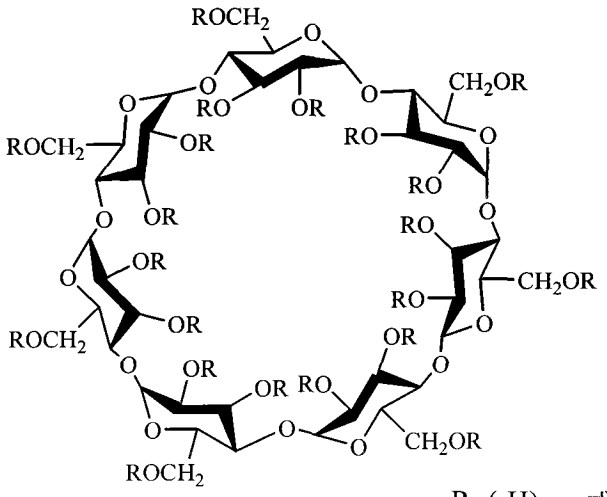
[0033] 环糊精和活性物质的结合常数可以通过平衡溶解度技术 (T. Higuchi 等，在″ Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation Vol. 4″ ; C. N. Reilly ed. ; John Wiley & Sons, Inc, 1965, pp. 117-212) 测定。通常，环糊精的浓度越高，方程 1 和 2 的平衡越向形成更多复合物的方向移动，这意味着增加溶液中的环糊精浓度会降低游离药物的浓度。

[0034] 已知未衍生化的母体环糊精与人体组织相互作用，特别是累积于肾小管细胞中时吸取胆固醇和其它膜组分，从而导致中毒，有时会导致致命的肾脏作用。

[0035] 母体环糊精通常对任何给定的底物具有不同的亲和力。例如，γ-环糊精经常形成溶解度有限的复合物，得到 Bs 型溶解度曲线。已知这种行为发生于大量甾体中，对 γ-CD 在液体制剂中的应用造成严重限制。而 β-CD 与不同类型的化合物宿主的复合不佳。已表明对于 β-CD 和 γ-CD 而言，衍生化如烷基化不仅使衍生物水溶解度比母体 CD 升高，而且还将溶解度曲线从限制性 (limiting) 的 Bs 型改变为更为线性的 A 型曲线 (Bernd W. Muller and Ulrich Brauns, ″ Change of Phase-Solubility Behavior byGamma-cyclodetrin Derivatization″ , Pharmaceutical Research (1985) p309-310)。

[0036] 母体环糊精的化学改性（通常在羟基上）已经产生了许多具有更高的安全性，且同时保留或提高了复合能力的衍生物。至今在众多制备的衍生化环糊精中，似乎仅有两种可被商业化 (commercially viable) : 2-羟丙基衍生物 (HP-CD，由 Janssen 等开发的商品中性环糊精）和磺基烷基醚衍生物如磺基丁基醚 (SBE-CD, CyDex, Inc 开发的阴离子环糊精）。然而，HP-β-CD 仍然具有 SBE-CD 所没有的毒性。

[0037]



磺基丁基醚-β-环糊精(Captisol®)

[0038] Stella 等的美国专利第 5,376,645 号和第 5,134,127 号、Parmerter 等的美国专利第 3,426,011 号、Lammers 等 (Recl. Trav. Chim. Pays-Bas(1972),91(6),733-742) ; Staerke(1971),23(5),167-171) 以及 Qu 等 (J. Inclusion Phenom. Macro. Chem., (2002), 43,213-221) 公开了磺基烷基醚衍生化的环糊精。这些参考文献提示 SAE-CD 应该适用于溶解各种不同的化合物。然而,Stella 公开了适用于活性成分 (甚至是皮质甾类) 在水中增溶的磺基烷基醚衍生化的环糊精与活性成分的摩尔比,其范围是 10 ∶ 1 至 1 ∶ 10。

[0039] β - 环糊精的磺基丁基醚衍生物 (SBE-β-CD),尤其是每个环糊精分子中平均含 7 个取代基的衍生物 (SBE7-β-CD) 已经由 CyDex 公司作为CAPTISOL®商品化。阴离子磺基丁基醚取代基显著地提高了母体环糊精的水溶解度。此外,与羟丙基衍生物相比,电荷的出现降低了分子与胆固醇复合的能力。药物与CAPTISOL®环糊精的可逆、非共价复合通常可以增加药物在水溶液中的溶解度和稳定性。而CAPTISOL®是一种相对新颖但已知的环糊精,之前还没有评价过它在制备用于喷雾的含皮质甾类的溶液中的应用。

[0040] 溶血试验通常用于非胃肠道制剂领域以预测特定的制剂是否可能不适于注射到个体的血流中。如果所测试的制剂引起大量溶血,则该制剂通常被认为不适于向个体给药。通常期望更高的同渗质量摩尔浓度与更高的溶血潜力相关。如图 1 所示 (Thompson, D.O.,CriticalReviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,(1997),14(1),1-104), 将CAPTISOL®的溶血行为与母体 β - 环糊精、市售的羟丙基衍生物、ENCAPSIN™ 环糊精 (取代度为约 3-4) 和MOLECUSOL®环糊精 (取代度～ 7-8)、以及两种其它的磺基丁基醚衍生物 SBE1-β-CD 和 SBE4-β-CD 的溶血行为相比。与其它环糊精衍生物不同,磺基烷基醚 (SAE-CD) 衍生物尤其是如CAPTISOL® (取代度～ 7) 和 SBE4-β-CD(取代度～ 4) 基本上不显示溶血行为,并且与市售的羟丙基衍生物相比在通常用于使药物制剂增溶的浓度下膜破坏可能性大幅降低。图中所示浓度范围包括通常用于在注射后起初在血流中被稀释时使药物制剂增溶的浓度。口服给药后,SAE-CD 并不经历明显的全身吸收。

[0041] 制剂的同渗质量摩尔浓度通常与溶血能力相关 :同渗质量摩尔浓度越高 (更加高渗),则溶血能力越强。Zannou 等 (" Osmotic properties of sulfobutyl ether and hydroxylproyl cyclodextrins" , Pharma Res.(2001),18(8),1226-1231) 比较了含

SBE-CD 和 HP-CD 的溶液的同渗质量摩尔浓度。如图 2 所示，含 SBE-CD 的溶液要比包含相似浓度的环糊精衍生物的含 HP-CD 的溶液具有更大的同渗质量摩尔浓度。因此，出人意料的是在同等浓度下，尽管 HP-CD 具有较低的同渗质量摩尔浓度，但 SAE-CD 比 HP-CD 具有更低的溶血作用。甲基化的环糊精已得以制备并且评价了它们对人类红细胞的溶血作用。发现这些环糊精能够导致中度至严重的溶血 (Jodal 等，Proc. 4th Int. Symp. Cyclodextrins，(1988)，421-425 ；Yoshida 等，Int. J. Pharm.，(1988)，46(3)，217-222)。

[0042] 向哺乳动物的肺部给药环糊精可能是不可接受的。实际上，关于天然环糊精和环糊精衍生物可能的或观察到的毒性在文献中已有报道。NTPChemical Repository 指出吸入 α - 环糊精可能有害。Nimbalkar 等 (Biotechnol. Appl. Biochem. (2001)，33，123-125) 警告由于 HP-β-CD/ 二乙酰氨苯砜复合物起始时延迟肺部细胞生长的作用，因而将其用于肺部应谨慎。

[0043] 虽然如此，大量研究报道了关于环糊精的吸入应用，但均未被商业化。这些研究表明对于特定最佳的或甚至有效的吸入或鼻内制剂需要不同的药物 - 环糊精组合。已做出很多努力以开发用于口腔、肺部和 / 或鼻内传递的包含环糊精的散剂和溶液。

[0044] Otterbeck 等的美国专利第 5,914,122 号公开了泡沫形式的用于直肠给药的稳定的含布地奈德的溶液的制备。他们证明了环糊精如 β-CD、γ-CD 或 HP-β-CD 和 / 或 EDTA 作为稳定剂的应用。其中还提示环糊精作为增溶剂用以增加溶液中布地奈德的浓度。在各种情况下，就活性成分可接受的保留而言，各制剂所报道的最大的保存期仅仅为三至六个月。

[0045] McCoy 等的授权前 (Pregrant) 美国专利申请第 20020055496 号公开了包含 HP-β-CD 的基本无水的口腔内制剂。该制剂是以气溶胶、喷雾泵或抛射剂来给药。

[0046] Chuchalin 的俄国专利第 2180217 号公开了一种用于吸入的含布地奈德的稳定溶液。该溶液包含布地奈德、丙二醇、聚 (环氧乙烷)、琥珀酸、氨羧配合剂 B(Trilon B)、nipazole、硫脲、水和任选的 HP-β-CD。

[0047] Müller 等 (Proceed. Int ′ l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. (1997)，24，69-70) 公开了一项通过 ASES(气溶胶溶液提取系统) 超临界二氧化碳方法来制备用于干粉吸入器的布地奈德微粒的研究结果。其中建议将 HP-β-CD 用作粉末的载体。

[0048] Müller 等 (美国专利第 6,407,079 号) 公开了包含 HP-β-CD 的药物组合物。他们提示可能通过鼻内途径给药包含环糊精的溶液。

[0049] 现有技术认为为了最优化特定化合物与特定类型的环糊精衍生物的结合，有必要对所述类型的环糊精衍生物在结构上相关的变化进行评价。然而通常的情况是，一种特定化合物与特定环糊精衍生物的第一种实施方案和第二种实施方案的结合不存在极端的差异。例如，特定治疗剂与第一种环糊精衍生物和结构上相关的第二种环糊精衍生物的结合之间存在极端差异的情况并不常见。当这种情况确实存在时，也是不可预料的。Worth 等 (24thInternational Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials(1997)) 公开了对甾族化合物 / 环糊精复合物用于肺部传递进行评价的研究结果。在平行的 (side-by-side) 比较中，根据它们与丙酸倍氯米松 (BDP) 及其活性代谢物倍氯米松单丙酸酯 (BMP) 形成包合复合物的能力对 β-CD、SBE7-β-CD 和 HP-β-CD 进行了评价。BMP 更容易被环糊精增溶，并且所观察到的增溶能力的顺序是 :HP-β-CD(最高) >

β-CD ＞ SBE7-β-CD。因此，技术人员可以预测 SAE-CD 衍生物并不适用于使皮质甾类如 BMP 或 BDP 增溶。尽管未公开有关在吸入制剂中实际应用的结果，但他们提示 BMP 是比 BDP 更好的开发喷雾器溶液的选择。

[0050] Kinnarinen 等 (11th International Cyclodextrin Symposium CD, (2002)) 公开了对用于干燥粉末吸入剂的布地奈德 / γ-CD 包合复合物的体外肺部沉积研究结果。与 γ-CD 复合并未观测到优势。Vozone 等 (11th International Cyclodextrin Symposium, (2002)) 公开了对用于干燥粉末吸入剂的布地奈德与 γ- 环糊精的复合的研究结果。在环糊精复合物或布地奈德与 CD 的物理混合物的喷射剂量间未观察到任何差异。但是，在两种制剂的微细颗粒部分观察到的差异表明使用环糊精复合物用于肺部药物传递可能会增加干燥粉末的可呼吸部分。

[0051] Pinto 等 (S.T.P.Pharma.Sciences(1999),9(3),253-256) 公开了对于在可吸入的倍氯米松干燥粉末制剂中使用 HP-β-CD 的研究结果。在研究自 MICRO-HALER™ 吸入装置喷射的剂量的体外沉积中，将 HP-β-CD 作为与药物的复合物或物理混合物进行评价。据报道采用复合物时可呼吸药物部分的量最高，而单独采用微粒化的药物时最低。

[0052] Rajewshi 等 (J.Pharm.Sci.(1996),85(11),1142-1169) 提供关于环糊精药学应用的综述。在那篇综述中，他们引用了评价环糊精复合物在干燥粉末吸入系统中的应用的研究。

[0053] Shao 等 (Eur.J.Pharm.Biopharm.(1994),40,283-288) 报道了环糊精作为肺部吸收促进剂的效力。根据药效学测定，在提高肺部胰岛素吸收方面环糊精的相对效力和相对效率排列为：二甲基-β-环糊精＞ α-环糊精＞ β-环糊精＞ γ-环糊精＞羟丙基-β-环糊精。根据这项报道，技术人员将预料到 γ-CD 的水溶性衍生物比 β-CD 各衍生物相对不适于通过吸入传递化合物，因为未衍生化的 β-CD 比未衍生化的 γ-CD 更适合。

[0054] Williams 等 (Eur.J.Pharm.Biopharm.(1999 年 3 月),47(2),145-52) 报道了测定 2- 羟丙基 -β- 环糊精 (HP-β-CD) 的制剂技术对阿斯匹林在包含氢氟烷 (HFA) 推进剂的混悬剂基压力刻度剂量吸入 (pMDI) 制剂中的稳定性的影响的研究结果。HP-β-CD 在 pMDI 中配制为与阿斯匹林的冻干包合复合物或物理混合物。冻干包合复合物中的阿斯匹林在六个月的贮藏期内的降解程度最为显著，而阿斯匹林单独在 pMDI 中表现中等的降解程度。配制为物理混合物的阿斯匹林的降解程度最低。据报道，HP-β-CD 可以用于增加化学不稳定药物的稳定性，但是药物稳定性可能受制剂制备方法的影响。

[0055] Gudmundsdottir 等 (Pharmazie(2001 Dec),56(12),963-6) 公开了在含水磺基丁基醚 -β- 环糊精缓冲溶液中配制的咪达唑仑的研究结果。在开放性交叉试验中对健康志愿者进行鼻内喷雾测试并与静脉给药咪达唑仑进行对比。据报道该鼻内制剂在吸收速度、血清浓度和临床镇静作用方面接近静脉制剂。未观察到严重的副作用。

[0056] Srichana 等 (Respir.Med.(2001 Jun),95(6),513-9) 报道了开发用于干燥粉末气雾剂的新型载体的研究结果。选择了两种环糊精，γ- 环糊精 (γ-CD) 和二甲基 -β- 环糊精 (DMCD) 作为干燥粉末制剂的载体。采用沙丁胺醇作为模型药物并包括一种含乳糖和药物的对照制剂。利用双级采尘器 (twin-stage impinger,TSI) 来评价那些干燥粉末制剂的传递效率。从获得的结果发现，含 γ-CD 的制剂对药物向 TSI 低级阶段 (沉积率＝ 65％) 的传递的增强大大高于含 DMCD 的制剂 (50％) 和对照制剂 (40％) (P ＜ 0.05)。与 DMCD 复

合物温育的血红细胞的溶血比 γ-CD 复合物中所获得的高。在含 γ-CD 和 DMCD 的两种制剂中的药物释放都快（5min 内释放 70％以上）并且在 30min 内几乎所有药物都得以释放。

[0057] van der Kuy 等 (Eur. J. Clin. Pharmacol. (1999Nov), 55(9), 677-80) 报道了利用市售的鼻内制剂研究两种含有双氢麦角胺甲磺酰酯 (DHEM) 的鼻内制剂的药代动力学性质的结果。该制剂还包含随机甲基化的 β-环糊精 (RAMEB)。三种鼻内制剂在最大血浆浓度 (C_{max})、达峰时间 (t_{max})、血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC0-8h)、Frel(t = 8h) 以及 C_{max}/AUC(t = 8h) 方面未发现统计学显著差异。该结果表明所述鼻内制剂的药代动力学性质与市售的鼻喷雾剂没有显著差异。

[0058] Merkus 的美国专利 5,942,251 和 5,756,483 涵盖了用于鼻内给药双氢麦角胺、阿朴吗啡和吗啡的药物组合物，其包含那些药物活性成分之一与环糊精和/或二糖和/或多糖和/或糖醇的组合。

[0059] 美国专利 5,955,454 公开了一种适于鼻内给药的包含孕激素和取代度为 0.5-3.0 的甲基化的 β-环糊精的药物制剂。

[0060] Piazza 等的美国专利 5,977,070 公开了一种用于鼻内传递可有效治疗骨质疏松症的化合物的药物组合物，其包含有效量的生理学活性的 PTH 或 PTHrp 的截短 (truncated) 类似物，或其盐以及选自二甲基 β-环糊精的吸收增强剂。

[0061] Backstrom 等的美国专利 6,436,902 公开了用于肺部给药适于吸入的干燥粉末形式的甲状旁腺激素的组合物和方法，其中至少 50％的干燥粉末构成如下：(a) 直径最高 10 微米的颗粒；或者 (b) 这种颗粒的附聚物。干燥粉末吸入装置包含由干燥粉末组成的制剂，该干燥粉末包括 (i) 甲状旁腺激素 (PTH)，以及 (ii) 提高 PTH 在下呼吸道吸收的物质，其中至少 50％的 (i) 和 (ii) 是由直径最高 10 微米的一级颗粒组成，并且所述物质选自脂肪酸盐、胆汁盐或其衍生物、磷脂和环糊精或其衍生物。

[0062] Kuo 等的美国专利 6,518,239 公开了一种用于对肺部雾化给药的可分散的气雾剂，其包含活性成分和二肽或三肽。据报道该组合物还可包含聚合赋形剂/添加剂如聚乙烯基吡咯烷酮、衍生化的纤维素如羟甲基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素、Ficolls（一种聚合的糖）、羟乙基淀粉、葡聚糖结合剂（例如，环糊精，如 2-羟丙基-β-环糊精和磺基丁基醚-β-环糊精）、聚乙二醇和果胶。

[0063] Nakate 等 (Eur. J. Pharm. Biopharm. (2003 Mar), 55(2), 147-54) 公开了确定改善与 β-环糊精共同配制的环肽 FK224（水溶解度低）在大鼠的肺部吸收的研究结果。该项研究的目的是研究肺部传递与其它给药途径相比对 FK224 全身吸收的影响，并确定对以不同剂量形式向大鼠肺部给药后 FK224 的生物利用度 (BA)。在以含水混悬剂给药后，其生物利用度降低至 2.7％，相比之下，溶液剂为 16.8％。然而，已发现 β-环糊精 (β-CD) 是一种在提高 FK224 的溶解度方面有效的添加剂。包含 β-CD 的含水混悬剂的生物利用度增加至 19.2％。据观察当 β-CD 的量增加时，FK224 的 $C_{(max)}$ 和 AUC 两者都增加。血浆曲线显示持续吸收。它们提示 β-CD 在提高 FK224 在肺部的吸收方面是非常有效的添加剂。它们还提示，具有不同程度的水溶性的 β-CD 或衍生物是潜在的可用于控制肺部吸收的药物载体。

[0064] Kobayashi 等 (Pharm. Res. (1996Jan), 13(1), 80-3) 公开了包含吸收增强剂的鲑鱼降血钙素 (sCT) 干燥粉末在大鼠肺部传递的研究结果。在向大鼠经气管内给药 sCT 干燥粉末和液体（溶液）制剂后，测量血浆 sCT 水平和钙水平。据报道，干燥粉末和液体中的

sCT 的吸收程度几乎相同。吸收增强剂（油酸、卵磷脂、柠檬酸、牛磺胆酸、二甲基 - β - 环糊精、辛基 - β -D- 糖苷）在干燥粉末中比在液体中更加有效。

[0065] Adjei 等 (Pharm.Res.(1992Feb),9(2),244-9) 公开了对大鼠和健康人经鼻和吸入传递醋酸亮丙瑞林后的生物利用度的研究结果。经吸入 (i.h) 和鼻内 (i.n.) 给药后比较黄体激素释放因子 (LHRH) 激动剂醋酸亮丙瑞林的全身传递。α - 环糊精 (CD)、EDTA 和溶液体积显著提高大鼠中 i.n 的生物利用度。与 i.v. 对照相比，吸收百分比为 8％ -46％。以 i.n 经喷雾、或吸入气雾剂 (i.h.) 以及皮下 (s.c.) 和静脉 (i.v.) 注射给药醋酸亮丙瑞林对健康男性进行研究。与 i.v. 相比，s.c. 注射的生物利用度为 94％。i.n. 的生物利用度平均为 2.4％，具有显著的个体间差异。吸入传递的个体间差异稍低。1mg 剂量的溶液型气雾剂的平均 C_{max} 为 0.97ng/mL，相比之下，一次性剂量为 1- 和 2-mg 的混悬剂气雾剂的平均 C_{max} 分别为 4.4 和 11.4ng/mL。混悬剂气雾剂的平均生物利用度（相对于 s.c. 给药来说为 28％）比溶液型气雾剂 (6.6％) 高四倍。

[0066] CyDex(Cyclopedia(2002),5(1),3) 公开了当单独存在时在吸入气雾剂组合物中的 SBE-CD 对大鼠无毒。他们并未公开包含药物尤其是皮质甾类和 SBE-CD 的可喷雾的组合物。已经公开了在各种喷雾器中 PULMICORTRESPULES 喷雾与布地奈德和 SAE-CD 的含水可吸入溶液的比较研究 (Zimmerer 等 Respiratory Drug Delivery IX(2004)461-464)。

[0067] 在决定是给药混悬剂还是溶液时，人们还必须考虑到所使用的喷雾器的类型。两种最常见类型的喷雾器是超声喷雾器和空气喷射式喷雾器。两者之间具有显著的差异。例如，射流喷雾器是冷却储器中的液体而不是加热，反之超声喷雾器是加热所述液体。尽管加热储器中的溶液能够降低溶液的粘性并促进液滴的形成，但过度加热会导致药物降解。超声喷雾器比射流式喷雾器更安静并且提供更快的传递，但是超声喷雾器更贵并且并不建议用于目前可用的甾族化合物的喷雾给药。然而，最重要的是，超声喷雾器的给药速率通常明显高于射流式喷雾器。

[0068] 患有哮喘的患者经常通过单独、陆续或联合吸入短效或长效 β 2 激动剂、吸入抗胆碱能药以及吸入皮质甾类来治疗。联合吸入皮质甾类和长效 β 2 激动剂为众人所知，例如可得到干燥粉末吸入器中的布地奈德加福莫特罗或者氟替卡松加沙美特罗。然而，未见喷雾溶液形式的这种组合的实例。将药物结合入溶液将减少药物单独给药所需的时间。

[0069] 对于被吸入的皮质甾类，由于肺是靶器官，因此高肺部利用度比高口服生物利用度更重要。肺部利用度高的产品更可能在肺部发挥积极作用。理想的 ICS 应具有最小的口服生物利用度，从而减少全身副作用的可能性。

[0070] 虽然在哮喘的治疗中特别有效，但是被吸入的皮质甾类可能具有一些副作用如口腔念珠菌病、嘶哑（发声困难）和咽炎。因此通过能使皮质甾类的口和 / 或咽的沉积最少，和使肺部传递最大的方法最好地传递被吸入的皮质甾类。

[0071] 一些皮质甾类在皮质甾类的 21 位具有羟基基团。这些化合物包括布地奈德、氟尼缩松、曲安奈德、倍氯米松单丙酸酯和环索奈德（去异丁酰基环索奈德）的活性形式。已知环索奈德作为无活性的化合物被吸入，并在肺中被酯酶转化成其活性形式去异丁酰基环索奈德 (des-CIC)。布地奈德共轭以形成高度亲油的细胞内脂肪酸酯。布地奈德与 5 种脂肪酸形成共轭物 :油酸根、棕榈酸根、亚油酸根、棕榈油酸根 (palmitoleate) 和花生四烯酸根。

[0072] 总而言之，现有技术提示，在一些情况下溶液的喷雾可能比混悬剂的喷雾更为优选，而在一些情况下视所比较的喷雾液体制剂而定，超声喷雾器、振动筛 (vibrating mesh)、电子或其它气雾化机制可能比射流式喷雾器更为优选。即使现有技术公开了包含皮质甾类和环糊精的可吸入溶液制剂，但现有技术的结果仍不可预知。换句话说，一种环糊精与一种药物的组合并不表明另一种环糊精适用。并且现有技术也并未表明一种环糊精 - 皮质甾类的可吸入制剂会比另一种环糊精 - 皮质甾类的可吸入制剂具有优势。

[0073] 现有技术中仍需要一种不需要加入防腐剂并且比其它稳定化的含布地奈德的水溶液可吸入制剂具有显著的优势的稳定的含布地奈德的水溶液可吸入制剂。还需要一种通过将混悬剂转化为溶液来改善含布地奈德的混悬制剂的喷雾给药。

[0074] 还需要开发一种能使水不溶性药物增溶用于喷雾，并且使达到该目的所需助溶剂水平最小化的改进的系统。理想的系统应由无毒成分组成并在室温下长期贮存时稳定。当喷雾时，它将产生低于 10 微米或低于 5 微米或低于 3 微米的可呼吸的液滴，并且相当部分的特细气溶胶在低于约 1 微米的粒径范围内。

[0075] 仍需要一种改善混悬剂基单位剂量制剂的喷雾给药的方法。这种方法将降低给药的总时间、增加所给药的药物总量、减少喷雾器中剩余的药物量、增加皮质甾类的肺部沉积物相对于咽部沉积物的比例、和 / 或与未经改进的混悬剂基单位剂量制剂的给药相比将提高皮质甾类的深度肺部渗透。

发明内容

[0076] 本发明试图克服已知制剂中存在的缺点。因此，本发明提供衍生化的环糊精基如磺基烷基醚环糊精 (SAE-CD) 基可吸入制剂。本发明制剂包括皮质甾类作为主要的活性物质。本发明制剂可以增加该制剂中活性物质或其它成分的溶解度和 / 或提高它们的化学、热化学、水解和 / 或光化学稳定性。而且，与其它包含皮质甾类如布地奈德的可吸入溶液或混悬制剂相比本发明制剂拥有其它优点，例如，药物传递增强、药物给药速率增大、治疗时间减少、毒性降低、制备简单、保证无菌、稳定性提高、生物吸收增强、无控制粒度的要求、输出速率增加、总输出增加、无需担心固体颗粒的生长、药物代谢动力学特性 (profile) 增加、与皮质甾类相关副作用减少、肺部沉积增加、口咽部沉积减少、喷雾性能改进，和 / 或不必确定混悬剂的形成。

[0077] 本发明提供了用于治疗对皮质甾类治疗有治疗反应的呼吸疾病或病症的制剂、系统和方法。本发明的系统包括喷雾器和本发明的液体制剂。本发明的液体制剂包含皮质甾类的剂量、含水液体载体和增溶剂。

[0078] 本发明提供了治疗、预防或缓解个体中皮质甾类反应性的疾病或病症的方法，即个体中可以通过用治疗有效量的皮质甾类来治疗以对个体提供临床或治疗益处的疾病或病症。所述方法包括 :提供包含皮质甾类、含水液体载体和增溶剂的含水可吸入制剂 ;通过喷雾向有需要的个体传递或给药皮质甾类，其剂量是约至少 25μg、40μg、至少 45μg、至少 48μg、45-1000μg、约 1μg 至 20mg、或 1μg 至 10mg、0.01mg 至 10mg、0.025mg 至 10mg、0.05mg 至 5mg、0.1mg 至 5mg、0.125mg 至 5mg、0.25mg 至 5mg、0.5mg 至 5mg、0.05mg 至 2mg、0.1mg 至 2mg、0.125mg 至 2mg、0.25mg 至 2mg、0.5mg 至 2mg、1μg、10μg、25μg、50μg、100μg、125μg、200μg、250μg、25 至 66μg、48 至 81μg、73 至 125μg、40μg、64μg、

95μg、35至95μg、25至125μg、60至170μg、110μg、170μg、45至220μg、45至85μg、48至82μg、85至160μg、140至220μg、120至325μg、205μg、320μg、325μg、90至400μg、95至170μg、165至275μg、或275至400μg的皮质甾类。在一些实施方案中，皮质甾类是布地奈德。

[0079] 在一些实施方案中：1)可吸入制剂的体积是约10μl至100ml、50μl至50ml、50μl至10ml、0.1至10ml、0.1ml至小于10ml、0.1ml至7.5ml、0.1ml至5ml、0.1ml至3ml、0.1ml至2ml、0.1ml至1ml、0.05ml至7.5ml、0.05ml至5ml、0.05ml至3ml、0.05ml至2ml或0.05ml至1ml；2)传递或给药的步骤在小于30分钟、小于20分钟、小于10分钟、小于7分钟、小于5分钟、小于3分钟、或小于2分钟的时间内进行、或时间是约0.05至10分钟、约0.1至5分钟、约0.1至3分钟、约0.1至2分钟、约0.1至1.5分钟、约0.5分钟至约1.5分钟、或约1分钟、或时间约是个体进行单次呼吸所用的时间（约1至3或1至5秒）内进行；3)将皮质甾类的剂量的20％至85％、或30％至80％、或至少30％、至少40％、至少56％、至少59％、至少62％传递到个体的肺；4)与包含约相同量的皮质甾类且在基本相同条件下传递的混悬制剂的给药相比，在标准剂量下，此制剂、系统或方法提供了1.5至8倍、1.5至6倍、1.5至4倍、1.5至2倍的增加的药物代谢动力学特性、1.64至3.55倍的C_{max}、1.48至6.25倍的C_{max}、1.59至3.55或1.19至6.11倍的AUC_{inf}、1.69至3.67或1.21至7.66倍的AUC后；5)传递到个体的肺部之外的皮质甾类不超过剂量的15％至85％、15％至70％、不超过20％至70％、不超过50％、不超过40％、或不超过60％。

[0080] 本发明人出乎意料地发现SAE-CD在吸入给药后被全身吸收。它还自肺部消除。SAE-CD不可与可吸入的含水液体制剂中的皮质甾类复合。与不含SAE-CD的对照品相比，皮质甾类和SAE-CD的联合给药可以使输出速率和药物传递总量增加。然而，当在基本相同的条件下给药时，与在基本相同液体体积中包含基本相同量的皮质甾类的混悬剂的对照/参比样品相比，通过喷雾给药的本发明的可吸入溶液提供了本文所述的其它优点。

[0081] 可吸入溶液可以在更多类型的喷雾器中使用，因为混悬剂会阻塞振动筛喷雾器且不能很好地在超声喷雾器中使用。可以更容易地清除喷雾器中造成较少污染的残留的皮质甾类。因为溶液中的药物将会均匀分布在离开喷雾器的大液滴和小液滴中，所以细小颗粒部分将包含更多皮质甾类，其可以导致可以到达外周肺和较小的气道的更大的可呼吸剂量。这会造成沉积在口咽腔中和被吞咽的总药物减少，因此在提高生物利用度和使希望的效果最大化的同时降低发生不期望的副作用的可能性。可吸入的溶液也将可以减少在单位剂量中药物的量和/或减少为达到肺中药物所需要的量的喷雾时间。可吸入的溶液更容易被制备并装入到单位剂量中，且产品性能与进入的皮质甾类的粒度的严格控制和装入过程中均匀的混悬剂的保持无关。然而，在制备中通常较小的粒度将促进更快速的溶解。不需要如上所述保持严格控制。其可以最后灭菌而避免改变混悬的皮质甾类中皮质甾类的粒度的风险。可吸入的溶液不会因为通过Ostwald成熟或凝聚的颗粒生长而变化，因此可呼吸部分中的药物的量将不随时间变化。其不需要在给药之前用小心地所规定的方法再悬浮以减少泡沫以不会使剂量产生大的变化。其可以更准确地稀释以在放置在喷雾器的体积中达到期望的药物量。或者，通过调整喷雾时间可以更容易地控制剂量调整，因为在喷雾器中，特别是在空气喷射式喷雾器中，可吸入的溶液的浓度的变化没有混悬剂的浓度变化快。

[0082] 含SAE-CD的制剂可以制备为具有足以用于商品的活性物质溶解度和稳定性。如

果需要，含 SAE-CD 的制剂可以制备为可通过孔径为 0.45μm 或更小的过滤器无菌过滤、并且稳定的、可以在各种贮藏条件下贮藏的澄清水溶液。因此，本发明提供了包含本发明溶液的过滤灭菌的液体制剂和通过过滤器的无菌过滤对本发明的溶液进行灭菌的方法。可以在溶解的皮质甾类基本没有质量损失（即小于 5％重量损失）的情况下完成无菌过滤。

[0083] 根据本发明可以使用任何适合通过吸入给药的皮质甾类。本文中列举了适合的皮质甾类的实例。本发明的一些实施方案包含亲油性接近或超过氟尼缩松的皮质甾类。本发明的一些实施方案不包括亲油性低于氟尼缩松的皮质甾类，即不包括氢化可的松、泼尼松龙、泼尼松、地塞米松、倍他米松、甲泼尼龙、曲安西龙、氟可龙的实施方案。

[0084] 本发明的一个方面提供含有有效量的皮质甾类如布地奈德和 SAE-CD 的液体制剂，其中 SAE-CD 存在的量足以使皮质甾类溶解并在储存期间稳定化皮质甾类。

[0085] 本发明另一方面提供改善通过喷雾向个体给药皮质甾类的方法，该方法包括以下步骤：

[0086] 以单位剂量的形式提供包含水和悬浮在其中的皮质甾类的含水混悬制剂；

[0087] 在一段足以使皮质甾类溶解的时间内将该混悬剂与足以使皮质甾类溶解的量的 SAE-CD 相结合并形成溶液；以及

[0088] 将该溶液向个体给药，其中在相似或相当的喷雾条件下，以溶液给药治疗剂量的皮质甾类所需的时间低于以混悬剂给药相同治疗剂量的皮质甾类所需的时间。

[0089] 当用喷雾器给药时，用于喷雾的混悬剂在第一组喷雾条件下将提供第一种皮质甾类输出速率。然而，当 SAE-CD 加入到该混悬剂中并在其中混合时，足量的皮质甾类被溶解形成用于喷雾的液体制剂，与不含 SAE-CD 的制剂相比，当在基本上相同的条件下所述液体制剂可以提供更大的皮质甾类输出速率。在一个具体实施方案中，即使经喷雾的组合物的总体积即由喷雾器喷射的溶液的总体积可能并不增加，但该制剂的药物输出速率应比混悬剂的速率增加。在另一具体实施方案中，SAE-CD 存在的量足以使至少 50％、至少 75％、至少 90％、至少 95％或基本上全部的皮质甾类溶解。本发明的一些实施方案包括其中在可吸入液体制剂中至少 50 重量％、至少 75 重量％、至少 90 重量％、至少 95 重量％、至少 98 重量％或全部皮质甾类被溶解的那些实施方案。

[0090] 在一些具体实施方案中，SAE-CD 存在的量足以减少在混悬制剂中未溶解 (unslubilized) 的皮质甾类的量并改善混悬制剂经喷雾给药。在一些具体实施方案中，SAE-CD 存在的量足以使足够的皮质甾类增溶，使得 SAE-CD 所加入其中的混悬制剂转变为溶液、基本澄清的溶液（含低于 5％的沉淀或固体）、或澄清溶液。有可能其中混悬制剂的其它成分不会完全溶解，或者可能自含 SAE-CD 的溶液剂中分离出来。

[0091] 根据一些具体实施方案，装有含皮质甾类 /SAE-CD 的溶液的喷雾器产生的液滴比在除此之外 (otherwise) 相似的条件下操作的装有含皮质甾类 /HP-β-CD 的溶液的相同喷雾器所产生的液滴要小。由于产生更小的液滴，含 SAE-CD 的系统比含 HP-β-CD 的除此之外相似系统要有所改善，这是因为 SAE-CD 基系统将产生更大比例的可呼吸液滴并允许更深的肺部渗透。

[0092] 本发明的一些方面提供 SAE-CD 在可雾化的单位剂量液体制剂中的应用。在一个具体实施方案中，本发明提供 SAE-CD 在将可雾化的含皮质甾类的混悬剂基单位剂量制剂转化为可雾化的含皮质甾类的液体单位剂量制剂中的应用。

[0093] 本发明的一些实施方案包括其中：1) 皮质甾类与 SAE-CD 的摩尔比为 0.5 至 0.0001(1 ： 2 至 1 ： 10,000)、1 ： 1 至 1 ： 100、1 ： 1 至 1 ： 10,000、或 0.1(1 ： 10) 至 0.03(1 ： 33.33) 的那些实施方案。在制剂或系统中 SAE-CD 与皮质甾类的摩尔比通常大于 10 ： 1、大于约 11 ： 1、大于 13 ： 1、或大于 14 ： 1。根据制剂中所用的皮质甾类，可以改变皮质甾类与 SAE-CD 的摩尔比以获得适合通过吸入给药的用于治疗呼吸疾病或病症的溶液。在一些实施方案中，喷雾组合物包含至少 4.8±0.5 重量 / 体积％的 SAE-CD 以提供能在预定时间内自我防腐的制剂。在一些实施方案中，喷雾组合物包含低于或约 21.5±2 重量 / 重量％的 SAE-CD。在一些实施方案中，SAE-CD 存在的量足以提供澄清溶液。例如，当以肉眼观察时该喷雾组合物的外观澄清。

[0094] 一些适合的 SAE-CD 包括例如磺基丁基醚 4-β-CD 或磺基丁基醚 7-β-CD、磺基丁基醚 6-γ-CD、磺基丁基醚 4-γ-CD、磺基丁基醚 3 至 8-γ-CD、或磺基丁基醚 5-γ-CD、或通式 1 的化合物或其混合物。

[0095] 本发明的组合物还可以包含常规的防腐剂、抗氧化剂、缓冲剂、酸化剂、增溶剂、复合增强剂、盐水、电解质、其它治疗剂、碱化剂、张度调节剂、表面张力调节剂、粘度调节剂、表面活性剂、密度调节剂、挥发性调节剂或其组合。如果需要，组合物还包含除水以外的液体载体。如果组合物中包含常规的防腐剂，则皮质甾类如布地奈德与 SAE-CD 的结合比常规的防腐剂更强。组合物在贮藏之前可以用惰性气体进行吹扫以基本除去所有包含在制剂中的氧气。通常，根据预期的应用，本发明的制剂或组合物具有至少 6 个月的保存期限。

[0096] 制剂可以在等于或高于 5℃、等于或高于 25℃、等于或高于 35℃、等于或高于 45℃或者等于或高于 50℃的温度下制备。制备液体制剂的方法的特定具体实施方案包括：1) 该方法还包括通过具有 0.1 微米或更大的孔径的过滤介质将该制剂无菌过滤的步骤；2) 该液体制剂是通过照射或高压灭菌法灭菌；3) 该喷雾溶液在贮存之前经过氮气或氩气或药学上可接受的其它惰性气体净化，从而将大部分溶解在溶液中或与溶液表面接触的氧气除去。

[0097] 本发明提供一种稳定化在含有皮质甾类的含水制剂中的皮质甾类的方法，其包括将与不含 SAE-CD 的对照品相比足以降低皮质甾类的降解速率的量的 SAE-CD 加入到含有皮质甾类的含水混悬剂或溶液制剂中的步骤。

[0098] 本发明还提供一种改善可吸入的含有皮质甾类的含水混悬剂单位剂量制剂经喷雾给药的方法，该方法包括将其量足以使皮质甾类增溶的 SAE-CD 加入到含有皮质甾类的含水混悬剂单位剂量制剂中以形成可吸入的含有皮质甾类的水溶液单位剂量制剂的步骤，改进之处包括增加了雾化的皮质甾类的输出速率和 / 或程度。

[0099] 本发明提供一种减少通过利用喷雾器吸入含有皮质甾类的组合物向个体提供治疗有效量的皮质甾类所需要的时间的方法，该方法包括以下步骤：将其量足以使皮质甾类增溶的 SAE-CD 包含在该组合物中，从而形成可吸入的含有皮质甾类的水溶液；以及利用喷雾器通过吸入向个体给药该溶液，其中当包含相同的量或浓度的皮质甾类的含有皮质甾类的混悬剂或溶液在除此之外相似的喷雾条件下给药时，以溶液向个体提供治疗有效量的皮质甾类所需要的时间比以所述混悬剂向个体提供治疗有效量的皮质甾类所需要的时间短。在一些实施方案中，给药或传递皮质甾类剂量所需的时间是小于 30 分钟、小于 20 分钟、小于 10 分钟、小于 7 分钟、小于 5 分钟、小于 3 分钟、或小于 2 分钟、或时间是约 0.05 至 10 分

钟、约 0.1 至 5 分钟、约 0.1 至 3 分钟、约 0.1 至 2 分钟、约 0.1 至 1.5 分钟、约 0.5 分钟至约 1.5 分钟、或约 1 分钟、或时间约是个体进行单次呼吸所用的时间（约 1 至 3 秒，或 1 至 5 秒）。时间可以根据喷雾器的储器中皮质甾类的剂量、皮质甾类的浓度和可吸入组合物的体积改变，且其还取决于喷雾器的样式 (format)、喷雾效率和储器体积。在给定的喷雾器中，可吸入组合物的体积越小，相应剂量的皮质甾类的喷雾越快。在可吸入组合物中皮质甾类的浓度越高，皮质甾类的剂量可以越快地给药或传递。

[0100] 输出速率（皮质甾类剂量给药或传递的速率）可以根据用于将其给药的喷雾器的性能参数变化。给定的喷雾器的输出速率越高，用于传递或给药如本文定义的可吸入组合物或皮质甾类剂量所需的时间越少。

[0101] 本发明还提供一种包含水溶性 γ-CD 衍生物、（酯化或未酯化的）皮质甾类以及含水液体介质的可吸入组合物。本发明的另一个具体实施方案还提供一种包含水溶性 β-CD 衍生物、（未酯化的）皮质甾类以及含水液体介质的可吸入组合物。

[0102] 同样，本发明提供一种用于通过吸入给药含有皮质甾类的可吸入制剂的改进系统，改进之处包括将 SAE-CD 包含在可吸入制剂中从而与不含 SAE-CD 但在近乎相同的条件下给药的可吸入制剂对照品的给药相比，SAE-CD 的量足以提高吸入皮质甾类的速率。

[0103] 本发明可用于提供一种通过吸入给药皮质甾类的系统，该系统包括吸入装置如喷雾器，以及包含治疗有效量的皮质甾类、液体载体和当存在于含水环境中时其量足以使皮质甾类增溶的 SAE-CD 的药物组合物，其中皮质甾类与 SAE-CD 的摩尔比例在约 0.072(1 ： 13.89 或约 1 ： 14) 至 0.0001(1 ： 10,000) 或 0.063(1 ： 15.873 或约 1 ： 16) 至 0.003(1 ： 333.33 或约 1 ： 333) 的范围内。SAE-CD 与皮质甾类的摩尔比例在大于 10 ： 1 至约 1000 ： 1、约大于 10 ： 1 至约 100 ： 1、大于 10 ： 1 至约 50 ： 1、大于 10 ： 1 至约 30 ： 1、大于 10 ： 1 至约 500 ： 1 的范围内。在工作期间，该系统形成 MMAD 在 1-8μ 或 3-8μ 范围内的液滴。该皮质甾类是以至少约 20-50μg/min 的速率传递，其中根据喷雾器储器内的喷雾溶液中的皮质甾类的浓度不同，该范围可以增大或减小。

[0104] 与以可吸入的喷雾混悬剂或氯氟烃 (CFC) 或氢氟烷烃 (HFA) 加压的刻度剂量吸入器 (pMDI) 混悬剂进行的可比的皮质甾类治疗相比，作为以可吸入的喷雾溶液进行 SAE-CD 皮质甾类治疗的结果，人们可以预期以下优点，如药物传递改善、在所产生的更细小的气溶胶的促进下尤其是至外周或小气道的传递得以改善、可潜在地改善夜间无症状哮喘的治疗以及急性哮喘发作的恢复、药物给药速率提高、药物代谢动力学特性增加、治疗时间缩短、制剂稳定性得以改善和 / 或患者顺应性得以改善。

[0105] 本发明可用于包含 SAE-CD、含水载体、以及皮质甾类的药盒中，其中所述药盒适于制备喷雾溶液。药盒的具体实施方案在下文详述。本发明提供调整组合产品以用其它溶液剂型克服混悬剂的不相容性的可能性。

[0106] 与包含基本相同量的皮质甾类且没有 SAE-CD 的混悬剂基含水制剂相比，本发明的液体制剂和组合物使皮质甾类的生物利用度 / 生物吸收增强。此液体制剂或组合物提供了比混悬剂基制剂更高的 AUCi（或 AUCt）与传递到个体的布地奈德的量的比例。因此，液体制剂和 / 或组合物提供了比混悬剂基制剂改进的临床受益或治疗受益。

[0107] 本发明还提供了向个体给药皮质甾类的方法，其包括通过吸入向个体给药包含溶解在其中的单位剂量的皮质甾类的含水液体组合物的步骤，其中所述组合物提供的平

均 AUCt（根据皮质甾类的剂量标准化）为每 μg 给药的皮质甾类至少 6(pg*h/ml)。在一些实施方案中，单位剂量包含的皮质甾类为至少 45μg、至少 48μg、45-1000μg、约 1μg 至 20mg、约 1μg 至 10mg、0.01mg 至 10mg、0.025mg 至 10mg、0.05mg 至 5mg、0.1mg 至 5mg、0.125mg 至 5mg、0.25mg 至 5mg、0.5mg 至 5mg、0.05mg 至 2mg、0.1mg 至 2mg、0.125mg 至 2mg、0.25mg 至 2mg、0.5mg 至 2mg、1μg、10μg、25μg、50μg、100μg、125μg、200μg、250μg、25 至 66μg、48 至 81μg、73 至 125μg、40μg、64μg、95μg、35 至 95μg、25 至 125μg、60 至 170μg、110μg、170μg、45to220μg、45 至 85μg、48 至 82μg、85 至 160μg、140 至 220μg、120 至 325μg、205μg、320μg、325μg、90 至 400μg、95 至 170μg、165 至 275μg、or 275 至 400μg。在一些实施方案中，基于给予个体的剂量标准化 AUCt，基于给予个体的肺的剂量标准化 AUCt，或基于喷射的剂量或标称剂量标准化 AUCt。用于本文时，AUCt（或 $AUC_{最后}$，AUC_{0-t}）是至最后的时间点 t 处处于血浆水平相对时间的曲线下的面积，其中最后时间点 t 是可以计量的值。

[0108] 本发明还提供了向个体给药皮质甾类的方法，其包括通过吸入向个体给药包含溶解在其中的单位剂量的皮质甾类的含水液体组合物的步骤，其中所述组合物提供的平均 AUCi（根据皮质甾类的剂量标准化）为每 μg 给药的皮质甾类至少 8(pg*h/ml)。在一些实施方案中，单位剂量包含的皮质甾类为至少 45μg、至少 48μg、或 45-1000μg、约 1μg 至 20mg、约 1μg 至 10mg、0.01mg 至 10mg、0.025mg 至 10mg、0.05mg 至 5mg、0.1mg 至 5mg、0.125mg 至 5mg、0.25mg 至 5mg、0.5mg 至 5mg、0.05mg 至 2mg、0.1mg 至 2mg、0.125mg 至 2mg、0.25mg 至 2mg、或 0.5mg 至 2mg。在一些实施方案中，基于给予个体的剂量标准化的 AUCi，基于给予个体的肺的剂量标准化的 AUCi，或基于喷射的剂量或标称剂量标准化的 AUCi。用于本文时，AUCi（或 AUC_{inf}，$AUC_{(0\rightarrow\infty)}$）是外推到无穷大时的 AUC。

[0109] 与通过吸入给药包含基本相同量的在其中混悬的皮质甾类的含水液体混悬制剂相比，当通过吸入给药本发明的含水液体溶液制剂时，其可以使每微克给药的皮质甾类的 AUCt 或 AUCi（根据皮质甾类的剂量标准化）增加至少两倍。在一些实施方案中，此制剂使每微克给药的皮质甾类的 AUCt 或 AUCi（根据皮质甾类的剂量标准化）增加至少 1.6 至 5 倍（基于单独 1 个体或由单独个体的数据测定的标准差为 +/-1 的 3 个个体的平均值测定的范围）或增加 2 至 4 倍（使用整个病人群体的几何平均测定）。“给药的皮质甾类”的量的基础可以是“给予个体的剂量”或“给予肺的剂量”或“喷射的剂量”或“标称剂量”或“标称的可利用的剂量”或“装载的剂量”。

[0110] 含水液体制剂可以通过任何类型的适用于液体制剂向肺部给药的装置给药。例如，制剂可以通过空气驱动的射流式喷雾器、超声喷雾器、毛细管喷雾器、电磁喷雾器、搏动膜喷雾器、搏动板（盘）喷雾器、搏动筛喷雾器、包含振动发生器和含水室 (aqueous chamber) 的喷雾器，和包含喷嘴阵列的喷雾器给药。

[0111] 在一些实施方案中，本发明提供了包括喷雾器和如本文所述的含水液体制剂 / 组合物的系统。特别是当把喷雾器中液体制剂的性能与混悬剂基制剂如 PULMICORT RESPULES 的性能进行比较时，当喷雾器装有包含皮质甾类剂量的本发明的液体制剂时，喷雾器可以降低在喷雾器的储器中的制剂中皮质甾类的浓度增加速率 (RIC)。在一些实施方案中，RIC 的百分比降低的范围是 10％至 60％、15％至 60％、20％至 60％、30％至 60％，或 40％至 60％。在一些实施方案中，对于每分钟操作 / 雾化，本系统可以提供的 RIC 为 0 至 40、1 至

40、5 至 30，或 10 至 30mcg 皮质甾类 / 每 ml 溶液体积。

[0112] 可以通过 C_{max}、AUC 和 T_{max} 参数的比较来测定本发明系统和制剂 / 组合物所提供的药物代谢动力学增加。在一些实施方案中，在未根据剂量标准化的基础上，本发明的制剂和系统可以提供 90 至 900、200 至 600、200 至 550、200 至 250、400 至 450、500 至 600、225、437 或 545 的 C_{max}(pg 皮质甾类 /ml)。本发明的制剂和系统可以提供的根据剂量标准化的 C_{max}(pg/ml/μg) ：1) 在根据标称的可利用的剂量标准化的基础上是 0.3 至 2、0.35 至 2、0.6 至 1.5、0.5 至 1.2、0.8 至 1、0.8 至 0.9、0.7 至 0.8、0.4、1.9、0.6、1.5、0.5、1.2、0.35、2、0.7、0.8 或 0.9 ；2) 在根据给予肺的剂量标准化的基础上是 3.4 至 9.2、3.5 至 8.5、5.5 至 9.2、4.5 至 7.5、5.8 至 7、3.4、3.5、4.5、5.5、9.2、8.5、7.5、5.8、5.9、6 或 7 ；3) 在根据给予个体的剂量标准化的基础上是 1.7 至 7.5、3.2 至 4.1、1.9 至 6、3.2 至 7.5、1.7 至 5.2、3.6、4.1、3.2、1.9、6、3.2、7.4、7.5、1.7、5.2 或 5.3 ；4) 在根据喷射的剂量标准化的基础上是 0.9 至 3.3、1.7 至 2.2、0.9 至 3、1 至 3、1.7 至 3.3、1 至 2.7、1.9、2.1、2.2、1.7、0.9、1、2、3、2.9、3.2、3.3 或 2.7。

[0113] 在一些实施方案中，在未根据皮质甾类剂量标准化的基础上，当在溶液和混悬剂中皮质甾类的剂量是几乎相同的装载量时，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高 1.6 至 2、1.5 至 3、1.5 至 2.5、1.5 至 2、1.5、1.6、2、2.5 或 3 倍。在根据皮质甾类标称的可利用的剂量进行标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高 1.8 至 6.2、1.5 至 6.5、2 至 6.5、1.5 至 5.5、2 至 4、1.5 至 4、1.5 至 3、2.7、3.3、3.4、1.5、6.5、2、5.5、4 或 3 倍。在根据给予肺的皮质甾类的剂量进行标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高 1.4 至 4.3、1.4 至 4.5、1.5 至 4.5、1.5 至 3.5、1.5 至 3、1.4 至 3、1.5 至 2.5、1.5 至 2、2、2.3、1.4、4.5、3.5、3、1.5 或 2.5 倍。在根据给予个体的皮质甾类的剂量进行标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高 2 至 3.5、2 至 5、1.7 至 3.8、1.7 至 5、2.7、3、2.4、2、3.5、5、1.7 或 3.8 倍。在根据皮质甾类喷射的剂量进行标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高 1.9 至 6.3、1.75 至 6.5、2.2 至 4.2、2.2 至 6.3、1.9 至 4.2、3.2、3.5、3.6、2.8、1.75、6.5、2.2、4.2 或 6.3 倍。

[0114] 在一些实施方案中，当皮质甾类在溶液中的剂量比混悬剂中的剂量低约 2 倍时，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高至少 1.5、1.6、2、2.6 和 3 倍。

[0115] 在一些实施方案中，在未根据剂量标准化的基础上，本发明的制剂和系统可以提供 500 至 1700、530 至 1650、250 至 2500、280 至 1300、780 至 1300、980 至 2450、275、775、980、2400、2500、1300、1290、530、1650、250、280 或 780 的 AUC_{inf}(pg*h/ml)。本发明的制剂和系统可以提供剂量标准化的 AUC_{inf}(pg/ml/μg) ：1) 在根据标称的可利用的剂量标准化的基础上是 1 至 5.5、2 至 2.2、1 至 5.3、1.1 至 5.2、1.5 至 2.6、1.3 至 3.3、2、2.1、2.2、1、5.5、5.3、5.2、1.5、2.6、1.3 或 3.3 ；2) 在根据给予肺的剂量标准化的基础上是 10 至 25、14 至 18、10.2 至 20、13.6 至 18.8、11.2 至 24.7、10.2、20、13.6、14、19、18.8、11、11.2、25、24.7、14.2、16.2、17.3 ；3) 在根据给予个体的剂量标准化的基础上是 4 至 16、4.2 至 16.1、8 至 12.2、5.4 至 16、5.4 至 17、8.5 至 9.6、8.5、9.5、9.6、4.2、16.1、8、12.2、12、5.4、16、17 或 16.5 ；4) 在根据喷射的剂量标准化的基础上是 2.5 至 9、2.6 至 8.5、4.5 至 5.1、2.5 至 8、2.6 至 7.9、4.2 至 6.7、3.1 至 8.5、3.2 至 8.5、4.5、4.6、5、5.1、2.5、2.6、4.2、3.1、9、8.5、

5.1、8、7.9 或 6.7。

[0116] 在一些实施方案中，在未根据皮质甾类剂量标准化的基础上，当在溶液和混悬剂中皮质甾类的剂量几乎相同时，由皮质甾类溶液提供的 AUC_{inf} 比由混悬剂基制剂提供的 AUC_{inf} 高 1.6 至 2.5、1.6 至 3.1、1.5 至 3.5、1.5 至 3.3、2.5 至 3.3、3.1、1.5、3.3、1.6 或 2.5 倍。在根据皮质甾类标称的可利用的剂量进行标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 AUC_{inf} 比由混悬剂基制剂提供的 AUC_{inf} 高 1.75 至 6.5、1.75 至 6.1、2 至 6.5、2 至 6.1、2 至 4.5、2 至 4.4、3.3、3.2、3.5、3.4、1.75、6.5、6.1、2、4.5 或 4.4 倍。在根据给予肺的皮质甾类的剂量进行标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 AUC_{inf} 比由混悬剂基制剂提供的 AUC_{inf} 高 1.2 至 3.5、1.2 至 4、1.2 至 3、1.2 至 2.85、1.5 至 3.5、1.4 至 3.5、2、2.2、2.3、2.4、1.2、3、4、2.85、1.5、3.5 或 1.4 倍。在根据给予个体的皮质甾类的剂量进行标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 AUC_{inf} 比由混悬剂基制剂提供的 AUC_{inf} 高 1.6 至 4.9、1.5 至 5、1.6 至 5、1.6 至 3.7、1.6 至 3.6、2 至 4.9、1.9 至 4、2.6、1.5、5、1.6、3.7、3.6、2、4.9、1.9 或 4 倍。在根据皮质甾类喷射的剂量进行标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 AUC_{inf} 比由混悬剂基制剂提供的 AUC_{inf} 高 1.5 至 6、1.7 至 6、1.9 至 6、1.9 至 5.4、2.3 至 5.8、1.9 至 5.5、1.9 至 5.8、1.5、6、1.7、1.9、5.4、2.3、5.8、5.8、3.2、3.5 或 3.6 倍。

[0117] 在一些实施方案中，当皮质甾类在溶液中的剂量比在混悬剂中的剂量低约 2 倍时，由皮质甾类溶液提供的 AUC_{inf} 比由混悬剂基制剂提供的 AUC_{inf} 高至少 1.5、1.6、2、2.5、3 和 3.1 倍。

[0118] 对于皮质甾类，在未根据剂量标准化的基础上，本发明的制剂和系统可以提供 2000 至 3000、2500 至 2700、2000、3000 或 2600 的 $AUC_{0-8\text{小时}}$ (pg*h/ml)。本发明的制剂和系统可以提供根据剂量标准化的 AUC_{inf} (pg/ml/mg)：1) 在根据皮质甾类装载的剂量标称标准化的基础上是 2 至 3、2.5 至 2.7，或 2.6；2) 在根据喷射的皮质甾类剂量标准化的基础上是 3 至 4、3.4 至 3.5，或 3.4。

[0119] 在一些实施方案中，在标准化的标称（装载的）皮质甾类剂量的基础上，当在溶液和混悬剂中皮质甾类的剂量几乎相同时，由皮质甾类溶液提供的 $AUC_{0-8\text{小时}}$ 比由混悬剂基制剂提供的 $AUC_{0-8\text{小时}}$ 高至少 1.7、1.8、1.9 或 2 倍。在根据喷射的皮质甾类剂量进行标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 $AUC_{0-8\text{小时}}$ 比由混悬剂基制剂提供的 $AUC_{0-8\text{小时}}$ 高 1.5、1.6 至 2 倍。

[0120] 在未根据剂量标准化的基础上，本发明的制剂和系统可以提供 1600 至 1800、1650 至 1750，或 1700 的 C_{max} (pg/ml)。本发明的制剂和系统可以提供的剂量标准化的 C_{max} (pg/ml/μg)：1) 在根据装载的剂量标称标准化的基础上是 1 至 2、1.6 至 1.8，或 1.7；2) 在根据喷射的剂量标准化的基础上是 2 至 2.5，或 2.2。

[0121] 在一些实施方案中，在皮质甾类标准化标称（装载的）剂量的基础上，当在溶液和混悬剂中皮质甾类的剂量几乎相同时，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高至少 1.7、1.8、1.9，或 2 倍。在根据喷射的皮质甾类剂量进行标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高 1.5、1.6 至 2 倍。

[0122] 在一些实施方案中，大于 20％、大于 25％、大于 29％、大于 35％的喷射的剂量可以被吸收进入患者的血流。在一些实施方案中，大于 40％、大于 50％、大于 55％的给药至个体的剂量可以被吸收进入患者的血流。在一些实施方案中，大于 10％、大于 12％、大于 15％的

标称的可利用的剂量可以被吸收进入患者的血流。

[0123] 本发明的一些方面提供了向有需要的个体的气道给药或传递有效量的皮质甾类的方法，所述方法包括通过包含装有含水液体制剂的喷雾器给药或传递皮质甾类，所述含水液体制剂包含含水液体载体、磺基烷基醚环糊精和在其中溶解的皮质甾类，其中在操作过程中，与其它包含喷雾器和皮质甾类的混悬剂基制剂相比，此系统可以使药物传递增强、药物给药速率增大、治疗时间减少、毒性降低、稳定性提高、生物吸收增强、输出速率增加、总输出增加、药物代谢动力学特性增加、与皮质甾类相关的副作用减少、肺部沉积增加、口咽部沉积减少、和 / 或喷雾性能改进。

[0124] 本发明包括本文所公开的实施方案和方面的全部组合。因此，本发明包括本文所具体公开、广泛地公开或有限地公开的实施方案和方面，及其组合和所述实施方案和方面的各个元素的亚组合。

[0125] 参考以下详细描述、实施例、权利要求书和附图，本发明的这些方面和其它方面将变得显而易见。

附图说明

[0126] 以下附图仅为说明目的提供，而无意限制本发明的范围。

[0127] 图 1 所示为将CAPTISOL®的溶血行为与母体 β - 环糊精、可商购获得的羟基丙基衍生物 ENCAPSIN™（取代度～ 3-4）及MOLECUSOL®（取代度～ 7-8）、以及两种其它的磺基丁基醚衍生物 SBE1-β-CD 和 SBE4-β-CD 的溶血行为相比较的图。

[0128] 图 2 所示为不同取代度的含 SAE-CD 的溶液以及包含相似浓度的环糊精衍生物的含 HP-β-CD 的溶液的同渗质量摩尔浓度图。

[0129] 图 3 所示为 γ-CD、HP-β-CD 和 SBE7-β-CD 的环糊精浓度（摩尔）对布地奈德浓度（摩尔）的相溶解度图。

[0130] 图 4 所示为四种不同的喷雾组合物 (PULMICORT RESPULES 混悬剂、5 重量 / 体积 % 的 SBE7-β-CD 溶液、10 % 重量 / 体积的 SBE7-β-CD 溶液以及 20 重量 / 体积 % 的 SBE7-β-CD 溶液）由三种不同的喷雾器 (PARI LC PLUS、HUDSON UPDRAFT II NEB-U-MIST、以及 MYSTIQUE) 喷射的喷雾组合物的估计百分比图。

[0131] 图 5a-5b 所示为用 PARI LC PLUS 喷雾器的溶液雾化的液滴粒径数据。

[0132] 图 6 所示为用 HUDSON UPDRAFT II NEBUMIST 喷雾器的溶液雾化的液滴粒径数据。

[0133] 图 7 所示为用 MYSTIQUE 超声喷雾器的溶液雾化的液滴粒径数据。

[0134] 图 8 所示为对采用三种喷雾器 PARILC PLUS、HUDSON UPDRAFT IINEBUMIST 和 MYSTIQUE 的组合物雾化的 Dv_{50} 液滴粒径数据的比较。

[0135] 图 9 所示为各种不同喷雾器中 SAE-CD 浓度与 SAE-CD 输出速率之间的关系图。

[0136] 图 10a-10b 所示为对采用 PARI LC PLUS 和 MYSTIQUE 喷雾器的 PULMICORT RESPULES 混悬剂以及改性 PULMICORT RESPULES 基 SAE-CD 溶液的喷雾溶液的液滴粒径数据的比较。

[0137] 图 11 所示为在 60℃的溶液中，布地奈德 R- 和 S- 异构体在含有和不含 CAPTISOL 的溶液中的初始浓度 % 对时间的半对数 (semi-log) 图。

[0138] 图 12 所示为当样品暴露在荧光灯下时，布地奈德的初始浓度 % 对勒克斯小时的

半对数图。

[0139] 图 13 所示为在若干不同环糊精存在下，丙酸氟替卡松的相溶解度图。

[0140] 图 14 所示为在若干不同环糊精存在下，莫美他松糠酸酯的相溶解度图。

[0141] 图 15 所示为在 SAE(5-6)-γ-CD 存在下，酯化的和未酯化的氟替卡松的相溶解度图。

[0142] 图 16 所示为概括在各种 SAE-CD 衍生物存在下二丙酸倍氯米松的水溶解度的柱状图。

[0143] 图 17 所示为当根据实施例 17 向个体给药布地奈德时给予个体的剂量（皮质甾类，μg）的几何平均数对 AUC(pg*hr/ml) 的几何平均数的图。

[0144] 图 18 所示为当根据实施例 17 向个体给药布地奈德时给予个体肺部的剂量（皮质甾类，μg）的几何平均数对 AUC(pg*hr/ml) 的几何平均数的图。

[0145] 图 19 所示为当根据实施例 17 向个体给药布地奈德时对于每个个体给予个体的剂量（皮质甾类，μg）对 AUC(pg*hr/ml) 的图。

[0146] 图 20 所示为实施例 17 的每个个体的布地奈德的血浆浓度特性。

[0147] 图 21 所示为实施例 31 的狗的布地奈德的血浆浓度特性。

[0148] 图 22 的图详细描述通过实施例 17 的方法给药本发明的溶液时布地奈德剂量的近似分布。

具体实施方案

[0149] 本发明要求保护的制剂克服了其它已知的含有皮质甾类的含水可吸入溶液或混悬制剂的许多不期望的性质。通过在含有皮质甾类的可吸入液体制剂中加入 SAE-CD，皮质甾类得以溶解。出乎意料的是，皮质甾类的雾化在空气喷射式喷雾器和超声喷雾器中均有改善。此外，与 SAE-CD 不存在时相比，在存在 SAE-CD 的情况下皮质甾类表现出更大的稳定性。

[0150] 与包含基本相同量的皮质甾类且在基本相同条件下传递的混悬剂制剂相比，本发明的可吸入制剂和系统提供了提高的药物代谢动力学特性。术语“提高的药物代谢动力学特性”是指每 μg 被传递或给药的皮质甾类具有更高的 AUC（如 $AUC_{最后}$ 或 $AUC_{(0\rightarrow\infty)}$）、每 μg 被传递或给药的皮质甾类具有更高的 C_{max}、在传递位点上具有更高的皮质甾类的生物利用度、吸收或分布、更短的 T_{max} 或更长的 T_{max}。

[0151] 或者，与包含约更高量的皮质甾类且在基本相同条件下传递的混悬剂制剂相比，本发明的可吸入制剂和系统提供了基本相同的药物代谢动力学特性或提高的药物代谢动力学特性。在制剂中皮质甾类存在的剂量小于其在混悬剂中剂量的 80％、70％、60％、50％、40％、20％和 10％。

[0152] 皮质甾类存在的量可以足够用于单剂量或多剂量给药。当将 SAE-CD 与皮质甾类置于含水载体中时，SAE-CD 存在的量可以足以使皮质甾类增溶。含水载体存在的量可以足以辅助溶解皮质甾类并形成足够的体积和足够低的黏度的喷雾溶液以允许使用喷雾器进行单剂量或多剂量给药。SAE-CD 可以以固体形式或在含水载体中的溶液的形式存在。皮质甾类可以以干粉 / 颗粒形式或以含水载体中的混悬剂形式存在。

[0153] 市售的空气喷射式喷雾器、超声喷雾器或搏动膜 (pulsating membrane) 喷

雾器包括AERONEB™(Aerogen, San Francisco, CA)、AERONEB GO(Aerogen);PARI LC PLUS™、PARI BOY™ N、PARI eflow、PARI LCSINUS、PARI SINUSTAR™、PARI SINUNEB 和 PARI DURANEB™(PARIRespiratory Equipment, Inc., Monterey, CA);MICROAIR™(Omron Healthcare, Inc, Vernon Hills, Illinois)、HALOLITE™(Profile Therapeutics Inc, Boston, MA)、RESPIMAT™(Boehringer Ingelheim Ingelheim, Germany) AERODOSE™(Aerogen, Inc, Mountain View, CA)、OMRON ELITE™(Omron Healthcare, Inc, Vernon Hills, Illinois)、OMRON MICROAIR™(Omron Healthcare, Inc, Vernon Hills, Illinois)、MABISMIST ™ II(Mabis Healthcare, Inc, Lake Forest, Illinois)、LUMISCOPE ™ 6610,(The Lumiscope Company, Inc, East Brunswick, New Jersey)、AIRSEP MYSTIQUE™, (AirSep Corporation, Buffalo, NY)、ACORN-1 和 ACORN-II(Vital Signs, Inc, Totowa, New Jersey)、AQUATOWER™(Medical Industries America, Adel, Iowa)、AVA-NEB(Hudson Respiratory Care Incorporated, Temecula, California)、使用 AEROCELL™ 一次性容器的 AEROCURRENT™(AerovectRx Corporation, Atlanta, Georgia)、CIRRUS(Intersurgical Incorporated, Liverpool, New York)、DART(Professional Medical Products, Greenwood, South Carolina)、DEVILBISS™ PULMO AIDE(DeVilbiss Corp;Somerset, Pennsylvania)、DOWNDRAFT™(Marquest, Englewood, Colorado)、FAN JET(Marquest, Englewood, Colorado)、MB-5(Mefar, Bovezzo, Italy)、MISTY NEB ™(Baxter, Valencia, California)、SALTER 8900(Salter Labs, Arvin, California)、SIDESTREAM™(Medic-Aid, Sussex, UK)、UPDRAFT-II™(Hudson Respiratory Care;Temecula, California)、WHISPER JET ™(Marquest Medical Products, Englewood, Colorado)、AIOLOS™ (Aiolos Medicnnsk Teknik, Karlstad, Sweden)、INSPIRON™(Intertech Resources, Inc., Bannockburn, Illinois)、OPTIMIST™(Unomedical Inc., McAllen, Texas)、PRODOMO™、SPIRA™(Respiratory Care Center, Hameenlinna, Finland)、AERx™Essence™ 和 Ultra™, (Aradigm Corporation, Hayward, California)、SONIK™LDI Nebulizer(Evit Labs, Sacramento, California) 和 SWIRLER® RadioaerosolSystem(AMICI, Inc., Spring City, PA)。喷雾不含推进剂的液体制剂的喷雾器适用于与本文提供的组合物一起使用。任何这些喷雾器及其它已知的喷雾器都可以用于传递本发明的制剂,包括但不限于以下喷雾器:可以得自 Pari GmbH(Starnberg, Germany)、DeVilbiss Healthcare(Heston, Middlesex, UK)、Healthdyne、Vital Signs、Baxter、Allied Health Care、Invacare、Hudson、Omron、Bremed、AirSep、Luminscope、Medisana、Siemens、Aerogen、Mountain Medical、Aerosol Medical Ltd.(Colchester, Essex, UK)、AFPMedical(Rugby, Warwickshire, UK)、Bard Ltd.(Sunderland, UK)、Carri-MedLtd.(Dorking, UK)、Plaem Nuiva(Brescia, Italy)、Henleys Medical Supplies(London, UK)、Intersurgical(Berkshire, UK)、Lifecare Hospital Supplies(Leies, UK)、Medic-Aid Ltd.(West Sussex, UK)、Medix Ltd.(Essex, UK)、Sinclair Medical Ltd.(Surrey, UK)及其它许多公司的喷雾器。D.E.Geller(Respir.Care(2002), 47(12), 1392-1404)描述了 AERx 和 RESPIMAT 喷雾器,其全部公开通过引用并入。

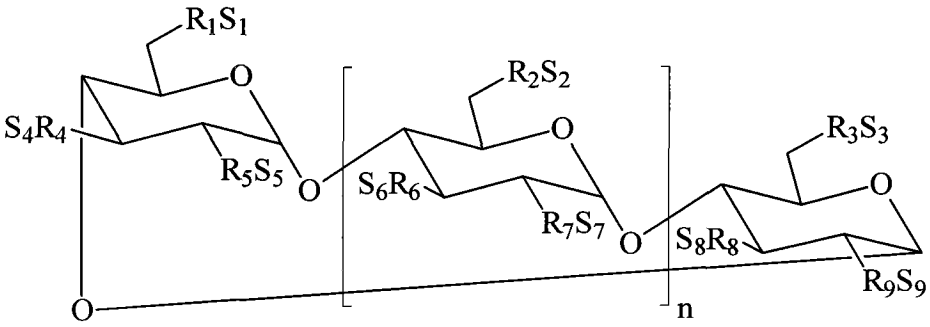
[0154] 适用于此处的喷雾器包括但不限于射流式喷雾器(任选地与压缩机一同销售)、超声喷雾器、振动膜喷雾器、振动筛喷雾器、振动板喷雾器、振动锥喷雾器及其它。适用

于此处的示例性射流式喷雾器包括 Pari LCplus/ProNeb、Pari LC plus/ProNeb Turbo、Pari LC Plus/Dura Neb 1000 & 2000Pari LC plus/Walkhaler、Pari LC plus/Pari Master、Pari LC star、OmronCompAir XL 便携式喷雾系统 (NE-C18 及空气喷射式一次性喷雾器)、Omron compare Elite 压缩机喷雾系统 (NE-C21 及 Elite 空气重复利用性喷雾器、具有 Proneb Ultra 压缩机的 Pari LC Plus 或 Pari LC Star 喷雾器、Pulomo-aide、Pulmo-aide LT、Pulmo-aide traveler、Invacare Passport、Inspiration Healthdyne 626、Pulmo-Neb Traverler、DeVilbiss 646、Whisper Jet、Acorn II、Misty-Neb、Allied aerosol、Schuco Home Care、Lexan Plasic Pocet Neb、SideStream Hand Held Neb、Mobil Mist、Up-Draft、Up-Draft II、TUp-Draft、ISO-NEB、Ava-Neb、Micro Mist 及 PulmoMate。可用于此处的示例性超声喷雾器包括 MicroAir、UltraAir、Siemens Ultra Nebulizer 145、CompAir、Pulmosonic、Scout、5003 Ultrasonic Neb、5110 Ultrasonic Neb、5004 Desk Ultrasonic Nebulizer、Mystique Ultrasonic、Lumiscope′ s Ultrasonic Nebulizer、Medisana Ultrasonic Nebulizer、Microstat Ultrasonic Nebulizer 及 Mabismist Hand Held Ultrasonic Nebulizer。可用于此处的其它喷雾器包括 5000 Electromagnetic Neb、5001 Electromagnetic Neb 5002 Rotary Piston Neb、Lumineb I Piston Nebulizer 5500、Aeroneb Portable Nebulizer System、Aerodose™ Inhaler 及 AeroEclipse Breath Actuated Nebulizer。R. Dhand(Respiratory Care,(Dec. 2002),47(12),p. 1406-1418) 描述了示例性振动膜、筛或板喷雾器,其全部公开通过引用并入。

[0155] 其它适合的喷雾器描述于美国专利第 5,954,047 号、第 6,026,808 号、第 6,095,141 号和第 6,527,151 号中,其全部公开通过引用并入。

[0156] 本发明提供 SAE-CD 基制剂,其中 SAE-CD 为通式 1 的化合物 :

[0157]



[0158] 通式 1

[0159] 其中 :

[0160] n 是 4、5 或 6 ;

[0161] R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8 和 R_9 各自独立地是 -O- 或 -O-(C_2-C_6 亚烷基)-SO_3^- 基团,其中 R_1 至 R_9 中的至少一个独立地为 -O-(C_2-C_6 亚烷基)-SO_3^- 基团,优选为 -O-$(CH_2)_mSO_3^-$ 基,其中 m 为 2 至 6,优选为 2 至 4,(如 $-OCH_2CH_2CH_2SO_3^-$ 或 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-$) ;并且

[0162] S_1、S_2、S_3、S_4、S_5、S_6、S_7、S_8 及 S_9 各自独立地是药学上可接受的阳离子,包括如 H^+、碱金属 (如 Li^+、Na^+、K^+)、碱土金属 (如 Ca^{+2}、Mg^{+2})、铵离子及胺阳离子如 (C_1-C_6)- 烷基胺、哌啶、吡嗪、(C_1-C_6)- 烷醇胺及 (C_4-C_8)- 环烷醇胺的阳离子。

[0163] 本发明的 SAE-CD 衍生物的示例性具体实施方案包括通式 II 的衍生物

(SAEx-α-CD),其中“x”在 1-18 范围内;通式 III 的衍生物 (SAEy-β-CD),其中“y”在 1-21 范围内;以及通式 IV 的衍生物 (SAEz-γ-CD),其中“z”在 1-24 范围内,如:

[0164]

SAEx-α-CD	SAEy-β-CD	SAEz-γ-CD	名称
SEEx-α-CD	SEEy-β-CD	SEEz-γ-CD	磺基乙基醚 CD
SPEx-α-CD	SPEy-β-CD	SPEz-γ-CD	磺基丙基醚 CD
SBEx-α-CD	SBEy-β-CD	SBEz-γ-CD	磺基丁基醚 CD
SPtEx-α-CD	SPtEy-β-CD	SPtEz-γ-CD	磺基戊基醚 CD
SHEx-α-CD	SHEy-β-CD	SHEz-γ-CD	磺基己基醚 CD

[0165] “SAE”代表与环糊精连接的磺基烷基醚取代基。“x”、“y”、“z”值代表此处所定义为每个 CD 分子的磺基烷基醚基团的数目的平均取代度。

[0166] 所用的 SAE-CD 记载于 Stella 等的美国专利第 5,376,645 号和第 5,134,127 号中,其全部公开内容均通过引用并入本文。Parmerter 等的美国专利第 3,426,011 号公开了具有磺基烷基醚取代基的阴离子环糊精衍生物。Lammers 等 (Recl. Trav. Chim. Pays-Bas(1972),91(6),733-742);Staerke(1971),23(5),167-171) 和 Qu 等 (J. Inclusion Phenom. Macro. Chem.,(2002),43,213-221) 公开了磺基烷基醚衍生化的环糊精。Shah 等的美国专利第 6,153,746 号公开了磺基烷基醚环糊精衍生物的制备方法。SAE-CD 可以根据 Stella 等、Parmerter 等、Lammers 等或 Qu 等的公开内容来制备,并且如果除去大部分(>50%)未衍生化的母体环糊精,则可如本发明所述应用。SAE-CD 可以含有 0%至小于 50 重量%的未衍生化的母体环糊精。

[0167] 本文使用的术语“亚烷基”和“烷基”(如在 -O-(C_2-C_6 亚烷基)-SO_3^- 基或在烷基胺中)分别包括直链、环状及支链、饱和及不饱和(即含有一个双键)的二价亚烷基和单价烷基。文中的术语“烷醇”同样包括烷醇基团的直链、环状及支链、饱和及不饱和的烷基成分,其中羟基可以位于烷基的任意位置。术语“环烷醇”包括未取代或(如被甲基或乙基)取代的环醇。

[0168] 本发明的一个具体实施方案提供含有具有通式 (I) 所示结构的环糊精衍生物的混合物的组合物,其中该组合物大体上在每个环糊精分子中平均含有至少 1 至 3n+6 个烷基磺酸基团 (moiety)。本发明还提供包含单一类型环糊精衍生物或至少 50%单一类型环糊精衍生物的组合物。本发明还包括含有具有窄范围或宽范围的高取代度或低取代度的环糊精衍生物的制剂。这些组合物可以根据需要进行优化以提供具有特定性质的环糊精。

[0169] 本发明还提供含有环糊精衍生物的混合物的组合物,其中在组合物中包含两种或多种不同类型的环糊精衍生物。不同类型是指用不同类型的官能团如羟基烷基和磺基烷基衍生化的环糊精。每一个独立不同的类型可以含有一种或多种官能团,如其中环糊精环仅含有磺基丁基官能团的 SBE-CD,以及其中环糊精环含有羟丙基官能团和乙基官能团的羟丙基-乙基-β-CD。各种类型的环糊精衍生物存在的量可以根据需要而不同以提供具有预期性质的混合物。

[0170] 示例性的 SAE-CD 衍生物包括 SBE4-β-CD、SBE7-β-CD、SBE11-β-CD、SBE3.4-γ-CD、SBE4.2-γ-CD、SBE4.9-γ-CD、SBE5.2-γ-CD、SBE6.1-γ-CD、SBE7.5-γ-CD、SBE7.8-γ-CD 及 SBE5-γ-CD,其对应于其中 n = 5、5、5 和 6;m 为 4;且分别存在平均 4、7、11 及 5 个磺基烷基醚取代基的通式 I 的 SAE-CD 衍生物。这些 SAE-CD 衍生

物在不同程度上增加了水溶性差的活性物质的溶解度。

[0171] 由于SAE-CD为多阴离子环糊精，它可为不同的盐的形式。适宜的抗衡离子包括阳离子有机原子或分子以及阳离子无机原子或分子。SAE-CD可以包括单一类型的抗衡离子或不同抗衡离子的混合物。SAE-CD的性质可以通过改变存在的抗衡离子本身来进行改良。例如，SAE-CD的第一种盐形式可以比SAE-CD的不同的第二种盐形式具有更大的皮质甾类稳定性和/或增溶能力。同样，具有第一种取代度的SAE-CD可以比具有不同取代度的第二种SAE-CD具有更大的皮质甾类稳定性和/或增溶能力。一种SAE-CD与另一种相比对皮质甾类增溶能力的提高如下表中数据所示，表中所示是以浓度为约0.03至0.12M的不同SAE-CD增溶时丙酸氟替卡松的摩尔溶解度，在这一浓度范围内SAE-CD增溶能力符合以下次序(followed about this rank order)：SBE5.2-γ-CD ＞ SPE5.4-γ-CD ＞ SBE6.1-γ-CD ＞ SBE9.7-γ-CD》SBE7-α-CD ＞ SBE6.7-β-CD ＞ SPE7-β-CD。对于莫美他松糠酸酯而言，该浓度范围的SAE-CD的增溶能力大致符合该次序：SBE9.7-γ-CD ＞ SBE6.1-γ-CD ＞ SBE5.2-γ-CD》SPE5.4-γ-CD ＞ SBE7-α-CD ＞ SBE6.7-β-CD ＞ SPE7-β-CD。还观察到布地奈德和曲安奈德与SAE-CD的具体实施方案的结合力的差异。根据本发明，SAE-γ-CD与皮质甾类的结合优于SAE-β-CD。同样，SAE-β-CD与布地奈德的结合优于SAE-α-CD。所述数据总结于图13-14。

[0172]

-CD	[CD] M	[氟替卡松] $\times 10^5$M		[莫美他松] $\times 10^5$M		[布地奈德] $\times 10^5$M	[曲安奈德] $\times 10^5$M
		丙酸酯	未酯化	糠酸酯	未酯化		
H_2O	NA	0.39	0.16	1.82	0.00	6.59	3.56
β	0.015M			1.36	12.9	81.3	
$(SBE)_{6.7}$	0.0465	5.41	126.4	16.4	121.7	254.8	457.0
β	0.0950	7.99	215.9	31.1	226.1	428.1	1023.3
$(SBE)_{2.4}$	0.04	1.70	12.8				
β	0.08	2.46					
$(SPE)_7$	0.04	1.05	93.9	7.23	122.4		
β	0.08	2.12	151.2	10.8	223.3	241.6	

[0173] 通过α-环糊精增溶的选定甾族化合物的溶解度

[0174]

-CD	[CD]M	[氟替卡松] $\times 10^5$M		[莫美他松] $\times 10^5$M		[布地奈德] $\times 10^5$M	[曲安奈德] $\times 10^5$M
		丙酸酯	未酯化	糠酸酯	未酯化		
H_2O	NA	0.39	0.16	1.82	0.00	6.59	3.56
A	0.04			0.00	8.4		
	0.08			0.27	28.5		
$(SBE)_7$	0.04	8.37		30.1	55.0	348.1	
α	0.08	11.4		35.5	116.9	597.9	

[0175] 通过γ-环糊精增溶的选定甾族化合物的溶解度

[0176]

-CD	[CD] M	[氟替卡松] $\times 10^5$M		[莫美他松] $\times 10^5$M		[布地奈德] $\times 10^5$M	[曲安奈德] $\times 10^5$M
		丙酸酯	未酯化	糠酸酯	未酯化		
H_2O	NA	0.39	0.16	1.82	0.00	6.59	3.56
Γ	0.035	73.5		14.1	2.71	10.1	197.8
	0.1	22.1	82.2	65.8	0.09	4.1	138.6
$(SBE)_{5.2}$ γ	0.04	79.12				375.8	
	0.1	215.3	1440.4	93.9	889.2	861.6	
$(SBE)_{6.1}$ γ	0.04	51.82	575.6	41.5	841.1	306.6	1059.5
	0.08	120.8	949.0	92.9	1423.1	698.8	2386.1
$(SBE)_{9.7}$ γ	0.04	54.5					
	0.075	103.1	895.0	94.0	889.6	453.4	
$(SPE)_{5.4}$ γ	0.04	71.7	759.5	28.7		400.9	
	0.08	140.1	1387.8	51.3	1467.1	774.2	

[0177] 与相同的皮质甾类与 SAE-β-CD 或 SAE-α-CD 的复合相比，本发明的发明者还发现 SAE-γ-CD 尤其适用于与酯化和未酯化的皮质甾类复合。上表还总结了在图 15 中所示的氟替卡松和丙酸氟替卡松与取代度在 5-10 范围内的各种不同的 SAE-γ-CD 的相溶解度数据。

[0178] 本发明的发明者发现，SAE-γ-CD 与酯化的皮质甾类的特定区域异构体结合比 SAE-β-CD 或 SAE-α-CD 更有效。实施例 18 所述的方法详细描述了 SAE-γ-CD 和 SAE-β-CD 与一系列结构相关的皮质甾类衍生物结合的对比评价。下表总结了其中 x 代表平均取代度的 SBEx-γ-CD 衍生物和 SBE-β-CD 衍生物与不同形式的倍氯米松 (beclmethasone) 结合的对比研究结果。

[0179]

CD	丙酸倍氯米松（μg/mL）	倍氯米松 17-单-丙酸酯（μg/mL）	倍氯米松 21-单-丙酸酯（μg/mL）	倍氯米松（未酯化）（μg/mL）
$SBE_{3.4}$ γ-CD	0.04M →336.8	0.04M →10621.6	0.04M →172.6	0.04M →11360.2
$SBE_{5.24}$ γ-CD	0.04M → 267.0	0.04M →9500.8	0.04M →139.8	0.04M →10949.9
$SBE_{6.1}$ γ-CD	0.04M →243.8	0.04M →11666.9	0.04M →153.8	0.04M →11007.0
$SBE_{7.5}$ γ-CD	00.04M → 168.5	0.04M →8539.1	0.04M →122.4	0.04M →9635.2
$SBE6_{.7}$ β-CD	0.04M →60.4	0.04M → 6799.6	0.04M → 50.6	0.04M → 6927.0
γ-CD	0.04M →105.8	0.04M →136.9	0.04M →9.4	0.04M →114.8

[0180] 观察研究表明在 SBE(3.4) γ-CD(0.04M) 的存在下，所有形式的倍氯米松具有或接近其最高溶解度。在任何衍生化 CD 中，BDP 的活性代谢物 B17P 都具有酯化的倍氯米松形式的最高的溶解度。该结果提示，SBE-γ-CD 与丙酸倍氯米松的复合优于单独的 Captisol 或 γ-CD。在所评估的 SAE-CD 衍生物中，最能提高 BDP 溶解度的 SBE-γ-CD 的最佳取代度为 DS = 3.4，并且溶解度几乎随着取代度的增加呈线性降低。对于 24 小时和 5 天平衡时间来说均是如此。因此就采用 SAE-CD 使 BDP 增溶而言 :SBE(3.4) γ-CD > SBE(5.2) γ-CD > SBE(6.1) γ-CD > SBE(7.5) γ-CD > γ-CD > Captisol(SBE7-β-CD)。该数据总结于图 16。因此本发明的发明人发现在增溶皮质甾类方面，SAE-γ-CD 环糊精衍生物出人意料地优于 SAE-β-CD 衍生物。此外，与 Worth 等提示 SAE-CD 衍生物不适用于可吸入制剂的公开（如上所述）相反，基于 SAE-γ-CD 的制剂适用于吸入制剂。

[0181] “复合的”是指“为所复合的包合物 (clathrate 或 inclusion) 的一部分”，即复合治疗剂是与环糊精衍生物复合的包合物的一部分。“大部分”是指至少约 50 重量%。因此

本发明的制剂可以含有大于 50 重量％的其与环糊精复合的活性物质。复合的活性物质的实际百分比可以根据表征特定环糊精与特定活性物质的复合的复合平衡常数而变化。本发明还包括其中活性物质不与环糊精复合或其中小部分的活性物质与衍生化的环糊精复合的具体实施方案。应注意，SAE-CD 或其它任意阴离子衍生化的环糊精可以与荷正电的化合物形成一个或多个离子键。不管所述荷正电的化合物是否与环糊精通过在在腔中包合或者通过形成盐桥而复合，该离子化结合都可以发生。

[0182] 药物与衍生化的环糊精的结合可以通过在药物及环糊精中加入酸或碱而得到改善。例如，碱性药物与环糊精的结合可能通过在碱性药物及环糊精中加入酸而得到改善。同样，酸性药物与环糊精的结合可能通过在酸性药物及环糊精中加入碱（碱性物质）而得到改善。中性药物的结合可能通过在中性药物及环糊精中加入碱性、酸性或其它中性化合物而得到改善。适宜的酸性化合物包括无机和有机酸。无机酸的实例为无机酸如盐酸和氢溴酸。其它适宜的酸包括硫酸、磺酸、次磺酸及磷酸。有机酸的实例为脂肪族羧酸如乙酸、抗坏血酸、碳酸、柠檬酸、丁酸、富马酸、戊二酸、羟基乙酸、α－酮戊二酸、乳酸、苹果酸、甲羟戊酸、马来酸、丙二酸、草酸、庚二酸、丙酸、琥珀酸、酒石酸或丙醇二酸。也可以使用在脂肪链中带有一个或多个氧化的取代基的脂肪族羧酸。还可以使用各种酸的组合。

[0183] 适宜的碱性化合物包括无机和有机碱。适宜的无机碱包括氨水、金属氧化物和金属氢氧化物。适宜的有机碱包括伯胺、仲胺、叔胺、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吲哚、二乙醇胺、三乙醇胺、二乙胺、甲胺、氨丁三醇 (TRIS)、芳香胺、不饱和胺、伯硫醇和仲硫醇。也可以使用各种碱的组合。

[0184] 阴离子衍生化的环糊精可与酸可离子化的物质相复合或相结合。本文使用的术语酸可离子化的物质是指任何在酸存在下变为或被离子化的化合物。酸可离子化的物质包括至少一个在暴露于酸或置于酸性介质中时可以离子化的酸可离子化的官能团。示例性的酸可离子化的官能团包括伯胺、仲胺、叔胺、季胺、芳香胺、不饱和胺、伯硫醇、仲硫醇、锍、羟基、烯醇以及化学领域普通技术人员公知的其它官能团。

[0185] 酸可离子化的物质通过非共价离子键结合相对于形成包合复合物的程度可以通过利用色谱方法如 ^{1}HNMR、^{13}CNMR 或圆二色谱，以及通过分析酸可离子化的物质和阴离子衍生化的环糊精的相溶解度数据确定。本领域普通技术人员可以使用这些常规方法估计溶液中存在的各种结合的量，从而确定物种间的结合是否主要通过非共价键或形成包合复合物。通过两种方法与衍生化的环糊精结合的酸可离子化的物质通常表现为双相相溶解度曲线。在非共价离子结合超过形成包合复合物的情况下，尽管相溶解度数据提示在这些情况下物种间大量结合，但通过 NMR 或圆二色谱进行测定的形成包合复合物的量将会减少；此外，由相溶解度数据测定的酸可离子化的物质的固有溶解度在这些情况下通常比预期要高。

[0186] 如本文所使用的术语非共价离子键是指在阴离子物质和阳离子物质之间形成的键。该键为非共价的，使得所述两种物质一起形成盐或离子对。阴离子衍生化的环糊精提供离子对中的阴离子物质，而酸可离子化的物质提供离子对中的阳离子物质。由于阴离子衍生化的环糊精是多价的，因此 SAE-CD 可以与一种或多种酸可离子化的物质形成离子对。

[0187] 与 SAE-CD 和 HPCD 相比，母体环糊精具有有限的水溶解度。未衍生化的 α-CD 在饱和时具有约 14.5 重量 / 体积％的水溶解度。未衍生化的 β-CD 在饱和时具有约 1.85 重量

/ 体积％的水溶解度。未衍生化的 γ-CD 在饱和时具有约 23.2 重量 / 体积％的水溶解度。二甲基－β－环糊精 (DMCD) 在饱和时形成约 43 重量％的水溶液。在可吸入溶液中，SAE-CD 可以与一种或多种其它环糊精或环糊精衍生物相结合以使皮质甾类增溶。

[0188] 其它可以用于本发明的水溶性环糊精衍生物包括羟乙基醚、羟丙基（包括 2- 和 3- 羟丙基）醚和二羟丙基醚、其相应的混合醚及具有甲基或乙基的混合醚，如 α－、β－和 γ－环糊精的甲基羟乙基醚、乙基羟乙基醚及乙基羟丙基醚；以及 α－、β－和 γ－环糊精的麦芽糖基、葡萄糖基、麦芽三糖基衍生物，其可含有一个或多个糖残基，如葡萄糖基或二葡萄糖基、麦芽糖基或二麦芽糖基和它们的各种混合物，如麦芽糖基和二麦芽糖基衍生物的混合物。用于本文的特定环糊精衍生物包括羟丙基－β－环糊精、羟乙基－β－环糊精、羟丙基－γ－环糊精、羟乙基－γ－环糊精、二羟丙基－β－环糊精、葡萄糖基－α－环糊精、葡萄糖基－β－环糊精、二葡萄糖基－β－环糊精、麦芽糖基－α－环糊精、麦芽糖基－β－环糊精、麦芽糖基－γ－环糊精、麦芽三糖基－β－环糊精、麦芽三糖基－γ－环糊精和二麦芽糖基－β－环糊精及其混合物，如麦芽糖基－β－环糊精 / 二麦芽糖基－β－环糊精以及甲基－β－环糊精。制备这些环糊精衍生物的步骤众所周知，例如，1991 年 6 月 18 日的 Bodor 美国专利第 5,024,998 号及其引用的参考文献。其它适用于本发明的环糊精包括羧烷基硫醚衍生物如由 ORGANON(AKZO-NOBEL) 生产的 ORG 26054 和 ORG 25969、由 EASTMAN 生产的羟基丁烯醚衍生物、磺基烷基－羟基烷基醚衍生物、磺基烷基－烷基醚衍生物、以及如美国授权前专利申请公开第 2002/0128468 号、第 2004/0106575 号、第 2004/0109888 号和第 2004/0063663 号或美国专利第 6,610,671 号、第 6,479,467 号、第 6,660,804 号或第 6,509,323 号中所述的其它衍生物。

[0189] HP-β-CD 可以从 Research Diagnostics Inc.(Flanders, NJ) 获得。可得到不同取代度的 HP-β-CD。示例性的产品包括 ENCAPSIN™（取代度约 4；HP4-β-CD) 和 MOLECUSOL™（取代度约 8；HP8-β-CD)；但是也可采用包括其它取代度的具体实施方案。由于 HPCD 为非离子性的，它没有盐的形式。

[0190] 二甲基环糊精可以得自 FLUKA Chemie(Buchs, CH) 或 Wacker(Iowa)。其它适用于本发明的衍生化的环糊精包括水溶性的衍生化的环糊精。示例性的水溶性衍生化的环糊精包括羧化衍生物、硫酸化衍生物、烷基化衍生物、羟基烷基化衍生物、甲基化衍生物及羧基－β－环糊精如琥珀酰－β－环糊精 (SCD) 和 6^{A}- 氨基 -6^{A}- 脱氧 -N-(3- 羧基丙基)-β－环糊精。所有这些物质均可根据本领域已知的方法制备。适宜的衍生化的环糊精记载于 Modified Cyclodextrins : and Templates for Supramolecular Chemistry(Eds. Christopher J.Easton, Stephen F.Lincoln, Imperial College Press, London, UK, 1999) 和 New Trends in Cyclodextrins and Derivatives(Ed.Dominique Duchene, Editions de Santé, Paris, France, 1991)。

[0191] 在其固有 pH 下或在根据需要缓冲下制备磺基丁基醚 β－环糊精 (CAPTISOL, CyDex Inc.，取代度＝ 6.6)、2- 羟丙基 β－环糊精 (HP-β-CD, CERESTAR，取代度＝ 5.5)、琥珀酸化的 β－环糊精 (S-CD, Cyclolab) 及 2,6- 二 -O- 甲基－β－环糊精 (DM-CD, Fluka) 重量％的溶液。磺基烷基醚 γ-CD 和磺基烷基醚 α-CD 衍生物得自 CyDex, Inc.(Lenexa, KS) 和 The University of Kansas(Lawrence, KS)。

[0192] 提供预期作用所需要的衍生化的环糊精的量将随构成制剂的物质不同而变化。

[0193] 不同的环糊精能够不同程度地使皮质甾类增溶。图 3 所示为布地奈德和 HP-β-CD、SBE7-β-CD 及 γ-CD 与水相比的摩尔相溶解度曲线。本发明的发明人已发现在溶解布地奈德方面 SAE-CD 优于其它环糊精和环糊精衍生物。以 1 摩尔为基础，SBE-β-CD 是比 HP-β-CD 更好的布地奈德增溶剂。另外，在 0.04 至 0.1M 的 SAE-CD 浓度范围内，在 SAE-CD 衍生物中对布地奈德的增溶能力次序如下：SBE5.2-γ-CD ～ SPE5.4-γ-CD ＞ SBE6.1-γ-CD ＞ SBE7-α-CD ＞ SBE9.7-γ-CD ～ SBE6.7-β-CD ＞ SPE7-β-CD。例如浓度为 0.1M 的 SBE7-β-CD 可增溶比 γ-CD 或 HP-β-CD 更多的布地奈德。此外，与在除此之外相似的条件下给药的 γ-CD 或 β-CD 相比，含 SAE-CD 的喷雾制剂通过喷雾提供了更大的皮质甾类输出速率。

[0194] 出人意料地发现，Captisol 溶液的雾化提供了优于其它环糊精的若干优点。离开喷雾器的液滴具有更优越的粒径并且 Captisol 溶液比其它环糊精的相似溶液雾化更快。下表显示了 Captisol 溶液的平均粒度 (Dv50) 比 HP-β-CD 或 γ-CD 的小。更重要的是，如下表中所示，Dv90 表明其它环糊精具有大量很大的液滴。采集从配备有 PARI PRONEB ULTRA 空气压缩机的 PARI LC PLUS 喷雾器中喷射的各制剂的数据 (Malvern 粒度)。因为允许活性物质如皮质甾类传递进入肺部更深处，因此较小的液滴粒径对可吸入组合物有利。

[0195]

制剂	Dv10 (μm)	Dv 50 (μm)	Dv 90 (μm)
5% Captisol	1.9 ± 0.04	3.84 ± 0.08	10.52 ± 0.2
10% Captisol	1.82 ± 0.05	3.61 ± 0.25	11.18 ± 1.92
20% Captisol	1.78 ± 0.04	3.12 ± 0.11	10.02 ± 0.23
5% 羟丙基 β-环糊精	1.89 ± 0.04	3.99 ± 0.13	14.89 ± 2.45
10% 羟丙基 β-环糊精	1.95 ± 0.03	4.62 ± 0.34	120.1 ± 172.67
20% 羟丙基 β-环糊精	1.91 ± 0.02	4.26 ± 0.16	13.77 ± 1.00
5% γ-环糊精	1.94 ± 0.05	3.99 ± 0.36	205.62 ± 222.10
10% γ-环糊精	2.03 ± 0.05	4.84 ± 0.49	451.55 ± 25.92
20% γ-环糊精	1.96 ± 0.04	4.97 ± 0.12	286.46 ± 235.13

[0196] 这种优点还表现在这些溶液的输出速率中。下表显示 Captisol 比其它环糊精从喷雾器喷射得更快并且程度更深，因此当喷雾 Captisol 时，喷雾器的输出速率更大。

[0197]

制剂	喷射百分比	噼啪作响的时间(min)	输出速率 mg/min
5% Captisol	56.42	3.81	296
10% Captisol	55.13	3.84	287
20% Captisol	50.56	4.06	249
5% 羟丙基β-环糊精	43.32	4.14	209
10% 羟丙基β-环糊精	46.22	4.27	216
20% 羟丙基β-环糊精	46.90	4.01	234
5% γ-环糊精	52.74	5.41	195
10% γ-环糊精	53.75	4.98	216
20% γ-环糊精	51.91	4.81	216

[0198] 当声音改变时（噼啪作响时）或不再有可见的微粒产生时停止喷雾。在喷雾器的储器中溶液的传递基本完成时发生噼啪作响。

[0199] 还通过制备含有溶于各种环糊精的布地奈德的溶液并将它们的喷雾性能与市售的混悬剂基单位剂量制剂PULMICORT® RESPULES®的性能相比较来进一步证实Captisol的优势。将得自若干PULMICORT™单位剂量安瓿的混悬剂合并形成多次使用的混悬剂基单位剂量制剂，并加入SAE-CD（具体而言CAPTISOL）、HP-β-环糊精或γ-环糊精粉末以达到0.25mg/mL的布地奈德溶液浓度。这些含布地奈德的溶液含有5重量/体积%的Captisol(P5C)、1重量/体积%的γ-CD(P1γCD)和5重量/体积%的羟丙基-β-环糊精(P5HPβCD)。在所有测试之前至少30分钟制备各制剂。所有的三种制剂均为澄清、无色溶液。（注意：由于具有"B"型溶解度行为，在5重量/体积%的γ-环糊精溶液中不能获得250mg/mL的布地奈德溶液）。将2mL等分试样的混悬剂或溶液置于相同的Pari LC Plus喷雾器装置中，通过将所喷射的液滴收集到过滤器上并利用HPLC测定布地奈德，从而确定其中布地奈德的量。各混悬剂或溶液的总输出速率（收集到的布地奈德的量μg/噼啪作响的时间）如下表中所示。

[0200]

样品 ID	总输出速率（μg/min）	SD（μg/min）
Pulmicort	33.85	3.85
Pulmicort+5% Captisol	44.04	1.42
Pulmicort+5% HP-β-CD	21.37	2.44
Pulmicort+1% γ-CD	40.36	5.73

[0201] Captisol溶液的输出速率最高，这表明出在较短时间内可以传递等量的药物。在所使用的条件下，由于β-CD在水中的溶解度有限，β-CD不能使等量的皮质甾类增溶。

[0202] 本发明可与其它适用于经鼻传递或肺部传递的混悬剂基含水制剂一同应用。示例性的混悬剂基含水制剂包括UDB制剂(Sheffield Pharmaceuticals, Inc.)、VANCENASE™ AQ（丙酸倍氯米松水混悬液；Schering Corporation, Kenilworth, NJ)、ATOMASE™（丙酸倍

氯米松水混悬液;DouglasPharmaceuticals, Ltd., Aukland, Australia)、BECONASE™(丙酸倍氯米松水混悬液;Glaxo Wellcome)、NASACORT AQ™(曲安奈德鼻喷雾剂,Aventis Pharmaceuticals)、TRI-NASAL™(曲安奈德水混悬液;Muro Pharmaceuticals, Inc.)及AEROBID-M™,(氟尼缩松吸入气雾剂,Forest Pharmaceuticals)、NASALIDE™和NASAREL™(氟尼缩松鼻喷雾剂,Ivax Corporation)、FLONASE™(丙酸氟替卡松,GlaxoSmithKline)和NASONEX™(莫美他松糠酸酯,Schering-Plough Corporation)。

[0203] 所述混悬剂可以包含以颗粒、微颗粒、纳米颗粒或纳米结晶形式存在的皮质甾类。因此,SAE-CD可以用于改善皮质甾类混悬剂基单位剂量制剂的给药。此外,SAE-CD的性能胜过其它环糊精衍生物。

[0204] 根据一个具体实施方案,将(固体或液体形式的)SAE-CD和包含皮质甾类的混悬剂基单位剂量制剂相混合。其中SAE-CD存在的量足以增加增溶的皮质甾类的量,即减少未溶解的皮质甾类的量。在给药之前,所述液体可以任选地经无菌过滤或最终灭菌。然后利用喷雾器将液体通过吸入向个体给药。因此,个体所接受的药物量高于倘若以不变的混悬制剂给药时个体所能接受到的药物量。

[0205] 根据另一个具体实施方案,将(以液体形式存在、作为立即可用的液体或作为浓缩液的)SAE-CD和含有皮质甾类的固体单位剂量制剂相混合以形成液体制剂。SAE-CD存在的量足以使相当部分的(substantial portion)皮质甾类增溶。然后利用喷雾器将所述液体通过吸入给药。

[0206] 根据另一个具体实施方案,将(固体形式的)SAE-CD和含有皮质甾类的固体单位剂量制剂混合以形成固体混合物,并向其中加入足以形成可喷雾制剂的量的含水液体载体。在加入液体载体以形成制剂时任选地进行混合和/或加热。SAE-CD存在的量足以使相当部分的皮质甾类增溶。然后利用喷雾器将液体通过吸入给药。

[0207] 不同类型喷雾器的储器(reservoir)的尺寸不同。液体制剂的体积可以根据需要进行调整以提供用于装入特定类型或品牌的喷雾器的储器中所需的体积。该体积可以通过加入额外的液体载体或额外的含SAE-CD的溶液进行调整。通常,喷雾器储器的体积是约10μl至100ml。预先装有包括传递喷嘴的储器条的低体积的喷雾器,如超声和振荡筛/振荡板/振荡锥/振荡膜喷雾器,通常具有10μl至6ml或10μl至5ml的储器体积。与大体积喷雾器相比,小体积喷雾器具有给药时间更短的优点。

[0208] 实施例28详述了将通过小体积(小储器体积和/或小储器剩余体积)喷雾器如AERx喷雾器使用的本发明的溶液的制备方法。可以使用任意喷雾器将本发明的溶液喷雾,然而,通过可协调吸入和传递方法以优化深度肺部渗透的AERx传递系统,可以使用约10至100、或50μl的初始样品体积装填AERx Strip单位剂量容器。通过此系统给药此溶液使得可以通过喷雾在单次呼吸(puff)(个体的单次完全吸入,即3-5秒)中将治疗剂量给药至个体。基于所述装置一般的性能预测(其中喷射的剂量是60-65%且随后的肺部剂量是65-85%),可以预期使用通过SAECD制备的布地奈德溶液,在单次给药事件中有约10μg至60μg或10μg至110μg的布地奈德被传递给予肺。

[0209] 实施例32详述了比较四种使用本发明的制剂和PULMICORTRESPULES(混悬剂基制剂)的不同的喷雾器中的喷雾参数的方法。在每种情况中,本发明的制剂优于混悬剂基制剂。本发明的溶液可以将传递的布地奈德的量提高1.25、1.4、2.1、3.3、3.67、1.25至3.7,

或 1.25 至 4 倍。在测试的条件下，AIRSEP MYSTIQUE 在喷射 / 喷雾 SAE-CD/ 布地奈德制剂时最有效。

[0210] 除非另有说明，否则术语“剂量”（其被理解成包括有效剂量）是指标称剂量、喷射的剂量、标称的可利用的剂量、给予个体的剂量、给予肺的剂量或其它本领域的术语。术语“标称剂量”是指置于喷雾器的储器中的皮质甾类的量，其中喷雾器中液体的体积根据储器的大小测定。术语“标称的可利用的剂量”是指当通过喷雾给药本发明的制剂但制剂没有被全部给药时，测定的可以被个体利用或应当被个体利用的皮质甾类的量。术语“喷射的剂量”是指从喷雾器中喷射的皮质甾类的量。术语“给予个体的剂量”是指在通过喷雾给药本发明的制剂后，被传递至个体且被个体保留的皮质甾类的量。术语“给予肺的剂量”是指在通过喷雾给药本发明的制剂后，被传递至个体的肺且被个体的肺保留的皮质甾类的量。

[0211] 通常，单次使用的混悬剂基皮质甾类单位剂量制剂含有混悬在约 50μl 至 10mL 液体载体中的约 0.125、0.25、0.5、1、2 或约 0.125 至约 2mg 的皮质甾类。或者，皮质甾类存在的浓度为每 mL 混悬剂约 20mcg 至约 30mg 皮质甾类。因此，将固体形式或溶于液体载体中的约 10-500mg 的 SAE-CD、或者 10-250mg 的 SAE-CD、或者 10-300mg 的 SAE-CD 加入到每 ml 混悬剂中从而溶解相当部分的皮质甾类并形成然后向患者给药的可喷雾的单位剂量液体制剂。

[0212] 制剂、方法或系统可以使用的皮质甾类的剂量是约 1μg 至 20mg、1μg 至 10mg、0.01mg 至 10mg、0.025mg 至 10mg、0.05mg 至 5mg、0.1mg 至 5mg、0.125mg 至 5mg、0.25mg 至 5mg、0.5mg 至 5mg、0.05mg 至 2mg、0.1mg 至 2mg、0.125mg 至 2mg、0.25mg 至 2mg、0.5mg 至 2mg。这些剂量的量适用于本发明的皮质甾类，特别是亲油性与氟尼缩松相同或更高的皮质甾类，所述皮质甾类包括倍氯米松、二丙酸倍氯米松、单丙酸倍氯米松、布地奈德、环索奈德、去异丁酰基环索奈德、氟尼缩松、氟替卡松、丙酸氟替卡松、莫美他松、莫美他松糠酸酯、曲安奈德。

[0213] 本发明的制剂在 10μl 至 100ml、50μl 至 50ml、50μl 至 10ml、0.1 至 10ml、0.1ml 至小于 10ml、0.1ml 至 7.5ml、0.1ml 至 5ml、0.1ml 至 3ml、0.1ml 至 2ml、0.1ml 至 1ml、0.05ml 至 7.5ml、0.05ml 至 5ml、0.05ml 至 3ml、0.05ml 至 2ml、或 0.05ml 至 1ml 的近似的溶液体积中包含皮质甾类剂量。

[0214] 由于可利用的喷雾器储器的体积和皮质甾类中所要求的各种剂量的范围很广，因此本发明的制剂在 0.01ml 至 100ml 的溶液体积中可以包含 1μg 至 20mg 的皮质甾类。

[0215] 通常，多次使用的混悬剂基单位剂量的皮质甾类制剂含有混悬在约 1-100mL 液体载体中的大约 0.125-2mg 的皮质甾类。实际上多次使用的制剂包含两个或多个皮质甾类的单位剂量。单个单位剂量等份自多次使用的单位剂量制剂中取出，并且该单个单位剂量通常是向患者每次一份给药。因此，将固体形式或溶于液体载体中的约 10-500mg 的 SAE-CD 加入到每 mL 混悬剂中从而溶解相当部分的皮质甾类并形成然后以单个单位剂量等份向患者给药的多次使用的单位剂量液体制剂。

[0216] 本发明的一个方面是在通过吸入（雾化的薄雾，nebulized mist）向个体肺部给药之前将混悬剂基单位剂量制剂转变为液体单位剂量制剂。该转变可以在提供所述混悬剂的同一容器、不同容器或者喷雾器的储器中发生。为了形成液体制剂，相当部分的皮质甾类必须溶解。当使用关于皮质甾类的溶解量时，“相当部分”为至少 20 重量%、至少 30 重

量%、至少 40 重量%、或至少 20 重量%并低于 50 重量%的皮质甾类。当用于溶解的皮质甾类的量时，“大部分”为至少 50 重量%的皮质甾类。

[0217] 众所周知负责调配药物的药剂师能够制备并且确实制备含皮质甾类的混悬剂基单位剂量制剂。这样的药剂师现在将可以通过应用本文所述的方法来制备单次使用或多次使用的液体单位剂量制剂。或者，正在接受皮质甾类治疗的个体（患者）可通过应用本文所述的方法将混悬剂基制剂转变为本发明的液体制剂。可以制备包含混悬制剂和 SAE-CD 的药盒来代替在药房中由混悬剂制备液体制剂。

[0218] 溶液中 SAE-CD 的浓度可以表示为重量比或重量体积比；然而，这两种单位可以相互转化。当已知重量的环糊精溶于已知重量的水中时，通过将以克为单位的环糊精重量除以相同单位的总重量（环糊精 + 水的重量）再乘以 100 确定重量%环糊精浓度。当已知重量的环糊精溶于已知的总体积时，通过将以克为单位的环糊精重量除以以毫升为单位的总体积再乘以 100 确定%重量 / 体积环糊精浓度。两种环糊精浓度百分比之间的相互关系是通过实验方法来确定：通过制备各种重量%的环糊精溶液并通过比重计在 25℃测定其密度。各重量%的 CAPTISOL 溶液的密度 (g/mL) 见下表。

[0219]

Captisol 重量%	密度 (g/mL)	粘度 (Cp，25℃)
59.4	1.320	527.0
49.4	1.259	51.9
39.7	1.202	17.0
29.8	1.149	5.91
19.7	1.095	2.78
8.5	1.041	1.75
0.0	1.002	1
斜率 = 0.0053 y-截距= 0.995 相关系数=0.9989		

[0220] 所得的线性关系使得能够容易地通过下列方程将以重量%表示的 Captisol 浓度转化为以%重量 / 体积表示的浓度：

[0221] 重量 / 体积% =（(重量% • 斜率)+y- 截距）• 重量%

[0222] 其中斜率和截距值是由表中密度数据的线性回归确定。例如通过利用上述方程，40 重量%的 CAPTISOL 溶液将相当于约 48.3%重量 / 体积的 CAPTISOL 溶液。

[0223] 本发明的可吸入溶液在喷雾器中的性能可能取决于储器中的溶液即喷雾溶液的粘度。大致如上表中所示，SBE7-β-CD 水溶液的粘度随浓度变化。可吸入组合物的粘度能够对自喷雾器中喷射的喷雾组合物的百分比、雾化的皮质甾类的输出速率以及液滴粒径分布产生影响。

[0224] 含 SAE-CD 的溶液残留在喷雾器储器中的残余的喷雾可吸入组合物的量可能比含布地奈德的混悬剂的多。例如，图 4 所示为四种不同的喷雾组合物 (PULMICORT RESPULES 混悬剂、5 重量%的 SBE7-β-CD 溶液、10 重量%的 SBE7-β-CD 溶液以及 20 重

量%的 SBE7-β-CD 溶液）之一从三种不同的喷雾器（PARI LC PLUS、HUDSON UPDRAFT II NEB-U-MIST 和 MYSTIQUE）中喷射的喷雾组合物的估计百分比图。PULMICORTRESPULES 混悬剂用作对照品。PARI LC PLUS、MYSTIQUE 和 HUDSON 喷雾器用于对比。MYSTIQUE 喷雾器不能有效地将混悬剂和浓缩的 SAE-CD 溶液（20 重量%）雾化，所以他们没有对该喷雾器进行评估。结果显示，在测试条件下，PULMICORT RESPULES 混悬剂的雾化产生更大百分比的喷雾组合物，也就是说，对于混悬剂而言，在完成雾化后残留在喷雾器储器中的喷雾组合物比溶液的更少。在某些情况下，混悬剂的雾化使得由喷雾器喷射的总组合物的重量百分比最大。换句话说，在相似的雾化条件下，PARI LC PLUS 和 HUDSON 喷雾器减少雾化的混悬剂的体积的效率比减少雾化的溶液的体积更高；然而，这与喷雾器中喷射的药物总量不符。

[0225] 将各自都包含布地奈德的 SAE-CD 喷雾溶液和混悬剂的输出速率进行对比。根据实施例 10 的方法的改进版来测定输出速率。下表总结了所观测到的数据。

[0226]

样品 ID	2 分钟所回收的布地奈德 (ug)	所回收的布地奈德总量 (ug)	喷雾总时间 (min:sec)	喷雾总时间 (min)	2 分钟输出速率 (ug/min)	总输出速率 (ug/min)
1-PUL-1	84.021	164.199	5:34	5.57	42.01	29.48
1-PUL-2	90.395	175.63	4:58	4.97	45.20	35.34
1-PUL-3	82.046	174.546	4:45	4.75	41.02	36.75
	平均	171.458		平均	42.74	33.85
	SD	6.310		SD	2.18	3.85
	CV	3.680		CV	5.10	11.38
2-P5C-1	131.412	258.894	5:42	5.7	65.71	45.42
2-P5C-2	126.945	246.987	5:36	5.6	63.47	44.10
2-P5C-3	128.464	236.371	5:33	5.55	64.23	42.59
	平均	247.417		平均	64.47	44.04
	SD	11.268		SD	1.14	1.42
	CV	4.554		CV	1.76	3.22

[0227] 利用配有 PARI PRONEB ULTRA 空气压缩机的 PARI LC PLUS 喷雾器来获得数据。

[0228]

样品 ID	2 分钟所回收的布地奈德 (ug)	所回收的布地奈德总量 (ug)	喷雾总时间 (min:sec)	喷雾总时间 (min)	2 分钟输出速率 (ug/min)	总输出速率 (ug/min)
10-PUL-1	11.200	27.926	5:20	5.33	5.60	5.24
10-PUL-2	29.015	40.11	4:15	4.25	14.51	9.44
10-PUL-3	25.363	30.516	4:17	4.28	12.68	7.13
	平均	32.851		平均	10.93	7.27
	SD	6.419		SD	4.71	2.10
	CV	19.539		CV	43.05	28.93
11-P5C-1	41.049	98.155	5:47	5.78	20.52	16.98
11-P5C-2	44.495	131.8	6:00	6	22.25	21.97
11-P5C-3	53.374	132.31	5:55	5.92	26.69	22.35
	平均	120.755		平均	23.15	20.43
	SD	19.574		SD	3.18	2.99
	CV	16.210		CV	13.73	14.66

[0229] 利用 MYSTIQUE 超声喷雾器来获得数据。

[0230] 以上所有制剂都包含大约 250μg/mL 的布地奈德。记做“P5C”的样品包含 50mg/mL（或约 5%）的 SBE7-β-CD。

[0231] 下表显示含不同水平的 SAE-CD 的溶液的喷雾器输出速率。

[0232]

样品 ID	粘度（Cp）	喷雾器体积（mL）	%喷射率（重量差异）	喷雾时间（分钟：秒）	输出速率
21.5 重量% SBE7-β-CD	3.06	3	47.47	10:51	4.52
10.75 重量% SBE7-β-CD	1.84	3	51.36	8:53	6.02
5.15 重量% SBE7-β-CD	1.23	3	55.47	9:59	5.78
H_2O		3	50.36	9:21	5.47

[0233] 出人意料地，尽管喷雾器喷射出更大的总体积的混悬剂，但含 SAE-CD 的溶液的雾化比 PULMICORT RESPULES 混悬剂的雾化提供了更高的布地奈德输出速率。一旦粘度超过大致的上限，较高（高于 25 重量 / 体积%）的 SAE-CD 浓度会导致稍长的雾化时间以及较低的输出速率。

[0234] 不受特定机制的限制，相信喷雾器优选喷雾混悬剂的水（上清液）而不是混悬剂的颗粒，因此会造成储器中混悬剂中布地奈德的摩尔浓度增加。由于皮质甾类溶解在本发明的溶液中，因此这种类型的分离发生的程度并不显著。因此，在储器中皮质甾类在溶液中的浓度增加的速率比在混悬剂中的浓度增加的速率低。对于此现象的其它证据详述于下表中。

[0235]

	初始浓度	最终浓度	2 min 内的 RIC，mcg/mL 每分钟	TTS 内的 RIC，mcg/mL 每分钟
Pulmicort Respules	250	572	31.26	64.37
CEB	250	398	14.96	26.69

[0236] 使用配有 PARI PRONEB ULTRA 空气压缩机的 PARI LC+，通过比较本发明的溶液（CEB、SAE-CD、5 重量 / 体积％、2ml ；布地奈德，250 μ g/ml）和 PULMICORT RESPULES 混悬剂（2ml ；布地奈德，250 μ g/ml）的喷雾来获得以上数据。在 2 分钟时和噼啪作响（TTS）时测定储器中布地奈德的浓度。随后在每个时间间隔内对于每种制剂计算在储器中的溶液中的皮质甾类的浓度增加速率（RIC）。本发明的溶液的 RIC 在 2 分钟内下降约 48％且在 TTS 内下降约 42％。在一些实施方案中，RIC 降低的百分比的范围为 10％至 60％、15％至 60％、20％至 60％、30％至 60％、或 40％至 60％。在一些实施方案中，对于每分钟操作 / 雾化，本系统可以提供的 RIC 为 0 至 40、1 至 40、5 至 30，或 10 至 30mcg 皮质甾类 / 每 ml 溶液体积。

[0237] 因此，本发明提供了用于通过喷雾给药皮质甾类的系统，其包括 ：包括储器的喷雾器 ；和包含 SAE-CD 和皮质甾类剂量的可吸入的含水组合物，其中，对于储器中的皮质甾类，与由包含基本相同量的皮质甾类和含水组合物的体积并在基本相同的条件下操作的混悬剂所提供的 RIC 相比，所述系统较低的 RIC。

[0238] 基于上述数据，对于所测试的喷雾器，21.5±5 重量％的 SBE7-β-CD 浓度定义为大致的可接受的上限，“可接受的”定义为可使用而不会导致可能不利地影响喷雾时间和输出速率的过高粘度的 SBE7-β-CD 浓度上限。SAE-CD 可接受的浓度的实际上限将随着喷雾器的形式而变化。用于喷雾器中的液体制剂的 SAE-CD 的可接受的上限浓度可以随着衍生物的 DS、磺基烷基官能团的烷基链长度、和 / 或 SAE-CD 的 CD 环大小而改变。

[0239] 使用喷雾器以产生适宜大小的液滴用于向呼吸道尤其是肺部给药。通常，由喷雾器产生的用于吸入的液滴的粒度位于约 0.5 至约 5 微米范围内。如果需要使液滴到达呼吸道的下部即肺泡和支气管末端，那么粒度范围可以为约 0.5 至约 2.5 微米。如果需要液滴到达呼吸道上部，那么粒度范围可以为 2.5 至约 5 微米。

[0240] 如上所述，喷雾组合物的粘度可以影响液滴粒径以及液滴粒径分布。例如，就 Dv50 而言，在不含布地奈德的 SAE-CD 浓度较低从而粘度较低的情况下，本发明制剂倾向于形成较大的液滴。图 5a-5b 所示为采用 PARILC PLUS 喷雾器的可吸入的组合物喷雾的液滴粒径数据。各图中均采用 MALVERN 激光光散射装置（Mastersizer S，Malvern Instruments Ltd. Malvern，Worcs，U. K. ）用于测量 MMAD。图 5a 所示为在不含布地奈德的情况下利用各种不同浓度（5 重量 / 体积％，10 重量 / 体积％以及 20 重量 / 体积％）的 γ-CD 溶液所获得的结果。结果表明 γ-CD 本身在喷雾器中的表现无法令人接受，因为几乎所有的溶液质量都处在不可接受的液滴粒径范围内。尽管以喷雾器进行充分循环以及液滴粒径选择，但由于适当液滴粒径范围内的质量百分比很低，特别是因为在测试浓度下 γ-CD 并不是有效的布地奈德的增溶剂，因此包含皮质甾类的 γ-CD 基喷雾溶液仍将需要非常长的定量给药期。

[0241] 相比之下，图 5b 所示为以 PULMICORT RESPULES 混悬剂或含有不同浓度（5 重量 /

体积%，10 重量 / 体积%以及 20 重量 / 体积%）的 SAE-CD 的改良的 PULMICORT RESPULES 溶液利用相同的喷雾器获得的结果。这些样品各自的大部分雾化质量均在可呼吸的大小范围内。而且，含 SAE-CD 的溶液显然形成大小与雾化的混悬剂相当的液滴。

[0242] 图 6 所示为用充入 PULMICORT RESPULES 混悬剂或含有不同浓度 (5 重量 / 体积%、10 重量 / 体积%以及 20 重量 / 体积%）SAE-CD 的 HUDSONUPDRAFT II NEBUMIST 喷雾器喷雾可吸入组合物的液滴粒径数据。与 PARI LC PLUS 喷雾器相比，NEB-U-MIST 形成稍微更大的粒度分布，大部分雾化的质量仍然处于适宜的大小范围内。因此，由混悬剂制备并包含 SAE-CD 的喷雾溶液适用于各种不同的空气喷射式喷雾器。

[0243] PULMICORT RESPULES 混悬剂包装中的插页声明该混悬剂不应该用超声喷雾器来喷雾。图 7 所示为通过 MYSTIQUE 超声喷雾器将可吸入组合物雾化的液滴粒径数据。该组合物包括三种不同的含有 SAE-CD 的溶液。与混悬剂不同，含有 SAE-CD 的溶液可以用超声喷雾器来喷雾。因此，本发明提供了一种改善自超声喷雾器中向肺部传递混悬剂基单位剂量制剂中的皮质甾类的方法，该方法包括将足以减少所述混悬剂基单位剂量制剂中未溶解的皮质甾类的量的 SAE-CD 加入该制剂中的步骤。

[0244] 通常通过比较各组合物液滴粒径分布的 Dv50 对喷雾组合物在各种喷雾器上的性能进行对比。图 8 所示为用上述三种喷雾器喷雾可吸入组合物的 Dv50 液滴粒径对比数据。在各种情况下，含 SAE-CD 的溶液均适于以各种浓度通过喷雾给药。此外，可以通过调节 SAE-CD 的浓度部分地控制液滴粒径分布。

[0245] 图 9 所示为各种不同的喷雾器中 SAE-CD 浓度与 SAE-CD 输出速率之间的关系图，各种喷雾器中压缩气体的来源由于具体装置的需要而不同 :RAINDROP-Rat、RAINDROP-Dog、PARI LC STAR-UNC、PARI LCSTAR-Rat PARI LC PLUS 和 DEVILBISS PULMO AIDE 空气喷射式喷雾器。这些喷雾器被用于各种装置中，包括独立式以及动物接触室和 / 或个体接触面具。大体而言，数据证明 SAE-CD 的输出随着 SAE-CD 浓度的增大而增加。视所用的喷雾器、喷雾器操作的条件以及 SAE-CD 在溶液中的浓度而定，可以获得不同的最大输出速率。例如，Raindrop-Dog 装置中的最大输出速率得自 250mg/mL 的 CAPTISOL 浓度。

[0246] 尽管不推荐通过超声喷雾器喷雾 PULMICORT RESPULES 混悬剂，但它能够实现。图 10a-10b 所示为由 PARI LC PLUS 和 MYSTIQUE 喷雾器雾化的 PULMICORT RESPULES 混悬剂和改良的 PULMICORT RESPULES 基 SAE-CD 溶液的喷雾溶液液滴粒径的对比数据。使用了含有和不含 5 重量 / 体积%的 SBE7-β-CD 的 PULMICORT RESPULES 混悬剂作为测试样品。采用实施例 12 中所述的方法。图 10a 所示为用于 PARI LC PLUS 空气喷射式喷雾器的溶液的 Dv10 和 Dv50 数据，而图 10b 所示为用于 MYSTIQUE 超声喷雾器的溶液的 Dv10 和 Dv50 数据。在各种情况下，两种不同溶液的液滴粒径数据是相当的。然而，两种溶液的布地奈德输出速率截然不同。然而无论喷雾器形式如何，在喷雾组合物中使用 SAE-CD 均可以导致布地奈德的输出速率增加。因此，本发明提供一种增加由喷雾器传递含有皮质甾类的混悬剂基单位剂量制剂的输出速率的方法，该方法包括将其量足以增加溶解在该制剂中的皮质甾类的量的 SAE-CD 加入制剂中以形成另一种制剂的步骤，其中所述改变的制剂的皮质甾类输出速率大于混悬制剂中皮质甾类的输出速率。

[0247] 根据实施例 21 和 22 分别评价两种搏动膜喷雾器 (AERONEB GO 和美国专利第 6,962,151 号的喷雾器），以测定具有本发明的溶液的装置的性能和说明在有效的电子喷

雾器中使用浓缩的皮质甾类溶液的效用。测定了一些对于皮质甾类临床应用而言重要的体外参数，并在空气喷射式喷雾器中将实施例 6 中描述的溶液制剂和 2mL 商购的参比混悬剂的这些参数进行比较。获得每个装置的总传递 / 喷雾时间（到噼啪作响的时间，此时看不到有气溶胶产生）、MMAD 液滴粒径和微细颗粒部分参数。将多级撞击取样器用于每种装置的输出以测定喷雾时的性能并对体外气溶胶药物输出进行表征。

[0248] 使用包含布地奈德 (500μg/0.5ml)、CAPTISOL(10 重量 / 体积％）、水和（任选的）吐温 80 的溶液 (0.5ml)，将在 AERONEB GO 装置中使用的溶液与 RAINDROP 空气喷射式喷雾器进行平行比较，其中通过将 CAPTISOL 加入到如下所述的布地奈德颗粒的混悬剂 (RESPULES) 中来制备此溶液。在每个装置中，对照混悬剂基样品是 RESPULES 混悬剂 (2ml，包含 500μg 的布地奈德）。RAINDROP 喷雾器配有 PARI PRONEB ULTRA 压缩机。AERONEB GO 微泵喷雾器配有 OnQ Aerosol Generator。对气雾化 (aerolization) 终止时（噼啪作响时）的布地奈德的总输出进行定量。使用多级撞击取样器测量喷射的剂量和微细颗粒的剂量。在‘151 专利的喷雾器中的溶液包含布地奈德、CAPTISOL、水和作为布地奈德的替代标记 (surrogate marker) 的二乙烯三胺五乙酸形式的镅 -99 放射标记。将获自两项研究的数据总结于下表中。

[0249]

使用 NGI 多级撞击取样器的气溶胶性能				
喷雾器装置	AeroNeb Go		Raindrop/ Pari Proneb Ultra	
制剂	CEB #1	Pulmicort	CEB #2	Pulmicort
药物的量（μg）*	500.00	500.00	500.00	500.00
喷雾时间（min）+	1.0	4.0	5.0	5.5
离开喷雾器的药物的量（μg）*	405.93	266.06	150.27	92.42
离开喷雾器的药物的百分比（％）	81.26	53.24	30.03	18.49
微细颗粒部分中离开喷雾器的药物的量（％＜5 μm）（μg）*	262.17	131.73	131.44	76.27
微细颗粒部分中离开喷雾器的药物的百分比（＜5 μm）	66.33	49.54	87.43	82.55
微细颗粒部分中总药物的百分比（＜5 μm，％）	53.91	26.38	26.27	15.26
MMAD（μm，通过线性回归估算)	4.10	5.54	2.22	2.86
GSD（sigma g，通过线性回归估算）	2.02	1.55	2.37	2.21

[0250] * 在每个使用全部回收的药物的喷雾器中将数据标准化至 500μg 布地奈德。

[0251] +注意:在喷雾时间结束后将喷雾器运行 30 秒以确保 NGI 撞击取样器完全清空。

[0252] 使用电子搏动膜喷雾器 (AERONEB GO 喷雾器和‘151 专利的喷雾器),可以在小于 1 分钟内完成单位剂量的皮质甾类的传递。使用 RESPULES,RAINDROP 喷雾器正好在 5.5min 之内完成单位剂量的传递,使用本发明的溶液,正好在 5min 之内完成单位剂量的传递。此外,搏动膜喷雾器传递 FPF 中基本更大百分比的皮质甾类,其中 FPF 通常被定义为小于 5μ 的颗粒部分或在多级撞击取样器阶段截留小于 6μ 的颗粒部分。因此,AERONEB GO 的总喷雾时间是 Pari LC+ 空气喷射式喷雾器的到噼啪作响时间的四分之一。因此,与空气喷射式喷雾器相比,使用搏动膜喷雾器可以减少处理时间,且从搏动膜喷雾器喷射出的布地奈德的量比从空气喷射式喷雾器喷射出的量多 2 至 3 倍。还测得离开喷雾器的药物(喷射的剂量)的百分比是初始装入储器中的量(标称剂量)的 81%。因此,只需在搏动膜喷雾器中装入较少的药物以治疗有需要的患者,以提供与空气喷射式喷雾器所提供的“给予个体的剂量”相同的“给予个体的剂量”。

[0253] 使用 Malvern Spraytec 仪器来测定气溶胶液滴粒径。来自搏动膜喷雾器的 Dv10、Dv50 和 Dv90 与来自参比产品 (PULMICORT RESPULES) 和空气喷射式喷雾器中相同浓度的 CAPTISOL 溶液的那些非常相似。这提示制剂在吸入后在患者体内可能具有类似的分布。

[0254] 根据实施例 17 进行临床研究来比较来自放射标记的液体制剂的布地奈德的肺部沉积和通过在血浆中出现的布地奈德来测定的布地奈德从肺中的清除。将本发明的溶液制剂与布地奈德的混悬剂基制剂进行比较。在多至 24 小时的不同时间收集血浆样品,并测定布地奈德和各药物代谢动力学参数。由于皮质甾类的经口吸收被木炭的给药所阻碍 (block),因此血浆浓度 - 时间曲线 (AUC) 下的面积是传递到肺的布地奈德的度量。通过考虑传递到每个个体的剂量(“给予个体的剂量”)或传递到每个个体的肺的剂量(“给予肺的剂量”)或由喷雾器或装置喷射的剂量(“喷射的剂量”)或喷雾或传递可利用的剂量(“标称剂量”或“标称的可利用的剂量”或“装载的剂量”)对 AUC 数据进行比较。对于传递到每个个体的布地奈德 (μg),通过用 AUC 数值除以给予个体的相应剂量来对 AUC 数值 ($_{0-t}$,和 $_{0-\infty}$) 进行标准化。本文所用的术语“给予个体的剂量”是指使用喷雾器在给药循环完成后传递到个体的皮质甾类的量,其通过从初始存在于喷雾器的储器中的药物的量中减去存留在喷雾器中的药物、从个体的口中去除的药物和从呼气过滤器中收集的量的总和来计算。下式可以用于计算给予个体的剂量 (Ds):$Ds = Dr_{init}-(D_{mw}+D_{dev})$,其中 Dr_{init} 表示初始存在于喷雾器的储器中的药物的量,D_{mw} 表示使用漱口液从个体的口中去除的药物的量,D_{dev} 表示在给药循环完成后存留在装置中的药物的量。术语 D_{dev} 包括在给药完成后存留在储器中的药物和在给药完成后存留在装置的剩余物 (remainder) 中的药物。本文所用的术语“给予肺的剂量”是指传递到个体的肺的药物的量,此量是“给予个体的剂量”的子集。此实施例中所用的给药参数在下面详述,并基于算术平均数来表示。

[0255]

标准化	参数或比例	算术平均数			
		Captisol Enabled 布地奈德			**Pulmicort Respules**
		25% TTS	***50% TTS***	***75% TTS***	***100% TTS***
预期的标称装载的剂量	μg	1000	1000	1000	1000
	比例 **CEB/PR**	**1**	**1**	**1**	**1**
标称的可利用的剂量	μg	250	500	750	1000
	比例 **CEB/PR**	**0.25**	**0.50**	**0.75**	**1**
给予肺的剂量	μg	39.56 范围= 24.61→65.65	63.85 范围= 48.27→80.70	94.38 范围= 72.81→123.79	90.17 范围= 76.21→100.75
	比例 **CEB/PR**	**0.44** **范围=** **0.27→0.78**	**0.72** **范围=** **0.57→0.95**	**1.05** **范围=** **0.87→1.46**	**1**
给予个体的剂量	μg	64.1 范围= 47.57→81.75	109.1 范围= 85.43→156.67	169.8 范围= 142.48→219.03	199.9 范围= 159.58→249.88
	比例 **CEB/PR**	**0.33** **范围=** **0.23→0.48**	**0.55** **范围=** **0.41→0.64**	**0.86** **范围=** **0.74→1.04**	**1**
喷射的剂量	μg	119.5 范围= 93.40→166.2	205.9 范围= 164.0→272.9	321.8 范围= 277.9→391.0	440.2 范围= 396.7→481.10
	比例 **CEB/PR**	**0.27** **范围=** **0.20→0.37**	**0.47** **范围=** **0.41→0.57**	**0.73** **范围=** **0.66→0.87**	**1**

[0256] 从实施例 17 的研究中获得的药物代谢动力学数据总结如下。所给出的数据基于算术平均数或单独的个体。下表中的数据基于“给予个体的剂量”。

[0257]

		Captisol Enabled 布地奈德			Pulmicort Respules
	参数	几何平均数			
		25% TTS[1] 给予个体的剂量 =62.7 μg 范围[3] = 47.6 →81.8	50% TTS[1] 给予个体的剂量 =107.1 μg 范围[3] = 85.4 →156.7	75% TTS[1] 给予个体的剂量 =168.2 μg 范围[3] = 142.5 →219.0	100% TTS 给予个体的剂量 = 197.7 μg 范围[3] = 159.6 →249.9
未标准化	AUC_{0-t} (pg.h/ml)	370 范围= 162 →1209	875 范围= 647 →1122	1130 范围= 865 →1588	516 范围= 378 →631
	$AUC_{0-\infty}$ (pg.h/ml)	533 范围= 279 →1309	1022 范围= 778 →1285	1617 范围= 978 →2351	644 范围= 421 →864
对于给予个体的剂量标准化	AUC_{0-t} (pg.h/ml)/μg	6 范围= 3 →15	8 范围= 7 →11	7 范围= 4 →11	3 范围= 2 →5
	$AUC_{0-\infty}$ (pg.h/ml)/μg	8 范围= 4 →16	10 范围= 8 →12	10 范围= 5 →16	3 范围= 2 →5

[0258] [1]TTS =到噼啪作响的时间。该百分比值可以用于在根据实施例 17 进行的研究中计算对于布地奈德的标称的可利用的剂量。

[0259] [2] 使用加入的放射性示踪剂，可以通过从初始加入到喷雾器的布地奈德的量中减去给药后存留在喷雾器中的布地奈德的量、在呼气过滤器上的布地奈德的量和漱口液中布地奈德的量来计算所传递的布地奈德的剂量。

[0260] [3] 上表中的范围基于每个个体测定的各自的值的几何平均值。

[0261] 基于以上数据和“给予个体的剂量”，在传递约 60-65μg 布地奈德时本发明的制剂提供的布地奈德的标准化的 AUCt 是 3-15（或约至少是 6）(pg*h/ml)/μg，在传递约 105-110μg 布地奈德时本发明的制剂提供的布地奈德的标准化的 AUCt 是 7-11（或约至少是 8）(pg*h/ml)/μg，在传递约 165-170μg 布地奈德时本发明的制剂提供的布地奈德的标准化的 AUCt 是 4-11（或约至少是 7）(pg*h/ml)/μg。此外，基于“给予个体的剂量”，在传递约 60-65μg 布地奈德时本发明的制剂提供的布地奈德的标准化的 AUCi 是 4-16（或约至少是 8）(pg*h/ml)/μg，在传递约 105-110μg 布地奈德时本发明的制剂提供的布地奈德的标准化的 AUCi 是 8-12（或约至少是 10）(pg*h/ml)/μg，在传递约 165-170μg 布地奈德时本发明的制剂提供的布地奈德的标准化的 AUCi 是 5-16（或约至少是 10）(pg*h/ml)/μg。此数据也总结于图 17 和图 18 中，图 17 为“给予个体的剂量”（μg 布地奈德）的几何平均值相对 AUC(pg*h/ml) 的几何平均值的图，图 18 为给予肺的剂量”（μg 布地奈德）的几何平

均值相对 AUC(pg*h/ml) 的几何平均值的图。

[0262] 在一些实施方案中，本发明包括在个体中提供至少 6(pg*h/ml)/μg 的传递的皮质甾类（给予个体的剂量）的平均血浆 AUCt（根据给予个体的皮质甾类的剂量标准化）的方法，所述方法包括：通过喷雾向个体给药单位剂量，所述单位剂量包含至少 45μg、至少 48μg、或 45μg 至 1000μg、约 1μg 至 20mg、约 1μg 至 10mg、0.01mg 至 10mg、0.025mg 至 10mg、0.05mg 至 5mg、0.1mg 至 5mg、0.125mg 至 5mg、0.25mg 至 5mg、0.5mg 至 5mg、0.05mg 至 2mg、0.1mg 至 2mg、0.125mg 至 2mg、0.25mg 至 2mg、或 0.5mg 至 2mg 的皮质甾类，所述皮质甾类溶解在包含磺基烷基醚环糊精的含水液体载体中。

[0263] 图 19 是研究的每个单独的个体的“给予个体的剂量”（μg 布地奈德）相对相应的 AUC(pg*h/ml) 的图。基本上呈线性的实线的斜率表示接受皮质甾类的患者的剂量响应曲线，所述实线来自传递的三种不同的剂量的数据。因此，如果患者已经接受了第一次给药且已经测定了患者每 μg 皮质甾类的 AUC，就可以使用斜率来预测在第二次给药时为患者提供目标血浆水平所需要的剂量。当在单独个体的基础上观察数据时，斜率的范围是 5.7 至 16，或更具体地是 9 至 10。

[0264] 临床研究的个体中布地奈德的血浆浓度特性示于图 20。

[0265] 此标准化的 AUC 数据和相关的放射标记分布数据显示与布地奈德作为混悬剂给药相比，布地奈德作为溶液给药时被传递到个体的剂量更多，这使得其进入肺并由肺进入体循环。假设在肺中沉积相同的剂量会导致相似的功效和全身吸收，则这些结果提示，当在溶液中给药以达到与参比的混悬制剂产品相同的功效时，需要给予个体的剂量比所述混悬剂产品所需的给予个体的剂量少 1.6 至 5 倍或 2 至 4 倍。无论是基于个体测定还是基于几何平均数来测定，与 PULMICORT RESPULES 混悬剂基含水制剂的给药相比，本发明的溶液的给药使每 μg 传递的布地奈德的 AUCt 或 AUCi 增加 1.6 倍、2.2 倍、2.5 倍、5 倍、1.6 至 5 倍、2 至 4 倍、2 至 3.5 倍、2 至 3.3 倍、或至少 2 倍。观察到每 μg 传递的布地奈德的 AUCt 或 AUCi 随个体变化，其中对于一些个体此值要高于上述值，而对于其它个体此值要低于上述值。

[0266] 下表中的数据基于研究过程中所测量或测定的各种不同的剂量，并总结了未标准化的，或根据标称的可利用的剂量、给予肺的剂量、给予个体的剂量或喷射的剂量标准化的药物代谢动力学特性参数 C_{max} 的增加水平（因数）。

[0267]

标准化	*参数或比例*	几何平均数			
		Captisol Enabled 布地奈德			**Pulmicort Respules**
		25% TTS	***50% TTS***	***75% TTS***	***100% TTS***
未标准化	**C_{max} (pg/mL)**	225.8 范围= 91.6→483.3	437.2 范围= 297.1→739.1	545.5 范围= 376.6→891.6	266.3 范围= 155.8→331.5
	比例 **CEB/PR**	**0.85 范围= 0.55→1.55**	**1.64 范围= 0.90→2.60**	**2.05 范围= 1.50→2.86**	**1**
对于标称的可利用的剂量标准化[1]	**(pg/mL) μg**	0.90 范围= 0.37→1.93	0.87 范围= 0.59→1.48	0.73 范围= 0.50→1.19	0.27 范围= 0.16→0.33
	比例 **CEB/PR**	**3.39 范围= 2.20→6.21**	**3.28 范围= 1.79→5.20**	**2.73 范围= 2.01→3.82**	**1**
对于给予肺的剂量标准化[2]	**(pg/mL) μg**	6.03 范围= 3.49→8.51	6.93 范围= 5.49→9.16	5.86 范围= 4.52→7.45	2.97 范围= 1.59→3.95
	比例 **CEB/PR**	**2.03 范围= 1.48→2.59**	**2.33 范围= 1.56→4.30**	**1.97 范围= 1.38→3.17**	**1**
对于给予个体的剂量标准化[3]	**(pg/mL) μg**	3.60 范围= 1.93→5.94	4.08 范围= 3.22→7.44	3.24 范围= 1.72→5.23	1.35 范围= 0.75→1.85
	比例 **CEB/PR**	**2.67 范围= 1.99→3.21**	**3.03 范围= 2.17→5.01**	**2.41 范围= 1.72→3.76**	**1**
对于喷射的剂量标准化[4]	**(pg/mL) μg**	1.93 范围= 0.98→2.91	2.15 范围= 1.71→3.25	1.71 范围= 1.00→2.68	0.61 范围= 0.34→0.84
	比例 **CEB/PR**	**3.18 范围= 2.19→4.20**	**3.55 范围= 2.17→6.26**	**2.82 范围= 1.93→4.23**	**1**

[0268] 根据上表，在未根据剂量标准化的基础上，本发明的制剂和系统可以提供的 C_{max}(pg/ml) 是 90 至 900、200 至 600、200 至 550、200 至 250、400 至 450、500 至 600、225、437 或 545。本发明的制剂和系统可以提供的剂量标准化的 C_{max}(pg/ml/μg) :1) 在根据标称的可利用的剂量标准化的基础上是 0.3 至 2、0.35 至 2、0.6 至 1.5、0.5 至 1.2、0.8 至 1、0.8 至 0.9、0.7 至 0.8、0.4、1.9、0.6、1.5、0.5、1.2、0.35、2、0.7、0.8 或 0.9 ;2) 在根据给予肺的剂量标准化的基础上是 3.4 至 9.2、3.5 至 8.5、5.5 至 9.2、4.5 至 7.5、5.8 至 7、3.4、3.5、4.5、5.5、9.2、8.5、7.5、5.8、5.9、6 或 7 ;3) 在根据给予个体的剂量标准化的基础上是 1.7 至 7.5、3.2 至 4.1、1.9 至 6、3.2 至 7.5、1.7 至 5.2、3.6、4.1、3.2、1.9、6、3.2、7.4、7.5、

1.7、5.2 或 5.3 ;4) 在根据喷射的剂量标准化的基础上是 0.9 至 3.3、1.7 至 2.2、0.9 至 3、1 至 3、1.7 至 3.3、1 至 2.7、1.9、2.1、2.2、1.7、0.9、1、2、3、2.9、3.2、3.3 或 2.7。

[0269] 与混悬剂基制剂相比，本发明的溶液提供了提高的药物代谢动力学特性。在未根据皮质甾类剂量标准化的基础上，当在溶液和混悬剂中皮质甾类的剂量是几乎相同的装载量时，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高 1.6 至 2、1.5 至 3、1.5 至 2.5、1.5 至 2、1.5、1.6、2、2.5 或 3 倍。在根据皮质甾类标称的可利用的剂量标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高 1.8 至 6.2、1.5 至 6.5、2 至 6.5、1.5 至 5.5、2 至 4、1.5 至 4、1.5 至 3、2.7、3.3、3.4、1.5、6.5、2、5.5、4 或 3 倍。在根据给予肺的皮质甾类的剂量标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高 1.4 至 4.3、1.4 至 4.5、1.5 至 4.5、1.5 至 3.5、1.5 至 3、1.4 至 3、1.5 至 2.5、1.5 至 2、2、2.3、1.4、4.5、3.5、3、1.5 或 2.5 倍。在根据给予个体的皮质甾类的剂量标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高 2 至 3.5、2 至 5、1.7 至 3.8、1.7 至 5、2.7、3、2.4、2、3.5、5、1.7 或 3.8 倍。在根据喷射的皮质甾类剂量标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高 1.9 至 6.3、1.75 至 6.5、2.2 至 4.2、2.2 至 6.3、1.9 至 4.2、3.2、3.5、3.6、2.8、1.75、6.5、2.2、4.2 或 6.3 倍。

[0270] 或者，当皮质甾类在溶液中的剂量比在混悬剂中的剂量低约 2 倍时，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高至少 1.5、1.6、2、2.6 和 3 倍。

[0271] 下表中的数据基于研究过程中所测量或测定的各种不同的剂量，并总结了未标准化的，或根据标称的可利用的剂量、给予肺的剂量、给予个体的剂量或喷射的剂量标准化的药物代谢动力学特性参数 AUC_{inf} 的增加的水平（因数）。

[0272]

标准化	参数或比例	几何平均数			
		Captisol Enabled 布地奈德			**Pulmicort Respules**
		25% TTS	***50% TTS***	***75% TTS***	***100% TTS***
未标准化	AUCinf (pg*h/mL)	533.0 范围= 278.6→1309	1022.2 范围= 777.5→1285	1616.8 范围= 977.5→2438.2	643.6 范围= 420.6→864.1
	比例 CEB/PR	**0.83 范围= 0.44→1.51**	**1.59 范围= 1.00→3.06**	**2.51 范围= 1.53→3.28**	**1**
对于标称的可利用的剂量标准化	(pg*h/mL) μg	2.13 范围= 1.11→5.23	2.04 范围= 1.55→2.57	2.16 范围= 1.30→3.25	0.64 范围= 0.42→0.86
	比例 CEB/PR	**3.31 范围= 1.77→6.06**	**3.18 范围= 2.00→6.11**	**3.35 范围= 2.04→4.37**	**1**
对于给予肺的剂量标准化	(pg*h/mL) μg	14.24 范围= 10.17→19.94	16.20 范围= 13.59→18.77	17.37 范围= 11.16→24.69	7.17 范围= 5.52→10.22
	比例 CEB/PR	**1.98 范围= 1.19→2.85**	**2.26 范围= 1.47→3.40**	**2.42 范围= 1.37→3.52**	**1**
对于给予个体的剂量标准化	(pg*h/mL) μg	8.50 范围= 4.23→16.08	9.54 范围= 8.01→12.23	9.61 范围= 5.41→16.5	3.26 范围= 1.68→5.14
	比例 CEB/PR	**2.61 范围= 1.60→3.64**	**2.93 范围= 2.00→4.87**	**2.95 范围= 1.93→3.93**	**1**
对于喷射的剂量标准化	(pg*h/mL) μg	4.55 范围= 2.62→7.87	5.04 范围= 4.23→6.66	5.07 范围= 3.16→8.48	1.43 范围= 0.81→2.31
	比例 CEB/PR	**3.18 范围= 1.92→5.37**	**3.52 范围= 2.31→5.82**	**3.55 范围= 1.91→5.47**	**1**

[0273] 根据上表，在未根据剂量标准化的基础上，本发明的制剂和系统可以提供的 AUC_{inf}(pg*h/ml) 是 500 至 1700、530 至 1650、250 至 2500、280 至 1300、780 至 1300、980 至 2450、275、775、980、2400、2500、1300、1290、530、1650、250、280 或 780。本发明的制剂和系统可以提供剂量标准化的 AUC_{inf}(pg/ml/μg)：1) 在根据标称的可利用的剂量标准化的基础上是 1 至 5.5、2 至 2.2、1 至 5.3、1.1 至 5.2、1.5 至 2.6、1.3 至 3.3、2、2.1、2.2、1、5.5、5.3、5.2、1.5、2.6、1.3 或 3.3；2) 在根据给予肺的剂量标准化的基础上是 10 至 25、14 至 18、10.2 至 20、13.6 至 18.8、11.2 至 24.7、10.2、20、13.6、14、19、18.8、11、11.2、25、24.7、14.2、16.2、17.3；3) 在根据给予个体的剂量标准化的基础上是 4 至 16、4.2 至 16.1、8 至 12.2、5.4 至 16、5.4 至 17、8.5 至 9.6、8.5、9.5、9.6、4.2、16.1、8、12.2、12、5.4、16、17 或 16.5；4) 在根据喷射的剂量标准化的基础上是 2.5 至 9、2.6 至 8.5、4.5 至 5.1、2.5 至 8、2.6

至 7.9、4.2 至 6.7、3.1 至 8.5、3.2 至 8.5、4.5、4.6、5、5.1、2.5、2.6、4.2、3.1、9、8.5、5.1、8、7.9 或 6.7。

[0274] 因此，与混悬剂基制剂相比，本发明的溶液提供了提高的药物代谢动力学特性。在皮质甾类未标准化剂量的基础上，当在溶液和混悬剂中皮质甾类的剂量几乎相同时，由皮质甾类溶液提供的 AUC_{inf} 比由混悬剂基制剂提供的 AUC_{inf} 高 1.6 至 2.5、1.6 至 3.1、1.5 至 3.5、1.5 至 3.3、2.5 至 3.3、3.1、1.5、3.3、1.6 或 2.5 倍。在根据标称的可利用的皮质甾类剂量标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 AUC_{inf} 比由混悬剂基制剂提供的 AUC_{inf} 高 1.75 至 6.5、1.75 至 6.1、2 至 6.5、2 至 6.1、2 至 4.5、2 至 4.4、3.3、3.2、3.5、3.4、1.75、6.5、6.1、2、4.5 或 4.4。在根据给予肺的皮质甾类的剂量标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 AUC_{inf} 比由混悬剂基制剂提供的 AUC_{inf} 高 1.2 至 3.5、1.2 至 4、1.2 至 3、1.2 至 2.85、1.5 至 3.5、1.4 至 3.5、2、2.2、2.3、2.4、1.2、3、4、2.85、1.5、3.5 或 1.4 倍。在根据给予个体的皮质甾类的剂量标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 AUC_{inf} 比由混悬剂基制剂提供的 AUC_{inf} 高 1.6 至 4.9、1.5 至 5、1.6 至 5、1.6 至 3.7、1.6 至 3.6、2 至 4.9、1.9 至 4、2.6、1.5、5、1.6、3.7、3.6、2、4.9、1.9 或 4 倍。在根据喷射的皮质甾类剂量标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 AUC_{inf} 比由混悬剂基制剂提供的 AUC_{inf} 高 1.5 至 6、1.7 至 6、1.9 至 6、1.9 至 5.4、2.3 至 5.8、1.9 至 5.5、1.9 至 5.8、1.5、6、1.7、1.9、5.4、2.3、5.8、5.8、3.2、3.5 或 3.6 倍。

[0275] 或者，当皮质甾类在溶液中的剂量比在混悬剂中的剂量低约 2 倍时，由皮质甾类溶液提供的 AUC_{inf} 比由混悬剂基制剂提供的 AUC_{inf} 高至少 1.5、1.6、2、2.5、3 和 3.1 倍。

[0276] 下表中的数据基于研究过程中所测量或测定的各种不同的剂量，并总结了未标准化的，或根据标称的可利用的剂量、给予肺的剂量、给予个体的剂量或喷射的剂量标准化的药物代谢动力学特性参数 $AUC_{最后}$ 增加的水平（因数）。

[0277]

标准化	参数或比例	几何平均数			
		Captisol Enabled 布地奈德			**Pulmicort Respules**
		25% TTS	***50% TTS***	***75% TTS***	***100% TTS***
未标准化	AUCt 最后 (pg*h/mL)	396.7 范围 = 162.3→1209	874.5 范围 = 646.7→1122	1130 范围 = 864.6→1588	516.2 范围 = 377.6→630.9
	比例 CEB/PR	0.77 0.32→1.92	1.69 1.14→2.97	2.19 1.55→2.93	1
对于标称的可利用的剂量标准化[1]	(pg*h/mL)	1.59 0.65→4.84	1.75 1.29→2.24	1.51 1.15→2.12	0.52 0.38→0.63
	μg 比例 CEB/PR	3.07 1.29→7.66	3.39 2.28→5.94	2.92 2.07→3.90	1
对于给予肺的剂量标准化[2]	(pg*h/mL)	10.60 6.18→18.41	13.86 11.12→16.82	12.14 9.44→17.96	5.75 4.96→7.47
	μg 比例 CEB/PR	1.84 1.21→2.49	2.41 1.68→3.31	2.11 1.53→3.38	1
对于给予个体的剂量标准化[3]	(pg*h/mL)	6.33 3.34→14.85	8.16 6.56→10.74	6.72 3.95→11.15	2.61 1.51→3.75
	μg 比例 CEB/PR	2.42 1.40→3.96	3.13 2.27→4.74	2.57 2.09→3.50	1
对于喷射的剂量标准化[4]	(pg*h/mL)	3.39 1.74→7.27	4.31 3.46→6.01	3.54 2.30→5.72	1.18 0.78→1.42
	μg 比例 CEB/PR	2.88 1.59→5.19	3.67 2.52→5.24	3.02 2.36→4.03	1

[0278] 对个体中的剂量分布进行测定（实施例 17）以确定沉积到肺中的剂量的功效。结果详述在下表和图 22 中。

[0279]

	1(A)	2(B)	3(C)	4(D)
	肺闪烁法（平均值）			
肺中的剂量（μg）	90.17	39.56	63.85	94.39
肺中的重量%	20.61	32.61	31.30	29.61
口咽/胃区域中的重量%	24.79	21.13	21.68	23.39
呼气过滤器/漱口液中的重量%	54.61	46.26	47.02	47.00
质量平衡	100.47	100.97	103.21	103.49

[0280] 1(A) 雾化到噼啪作响的布地奈德混悬剂 -100% TTS（到噼啪作响的时间）

[0281] 2(B)Captisol-Enabled®布地奈德制剂 -25% TTS

[0282] 3(C)Captisol-Enabled®布地奈德制剂 -50% TTS

[0283] 4(D)Captisol-Enabled®布地奈德制剂 -75% TTS

[0284] 此数据表明，与对照混悬剂制剂的给药相比，本发明的溶液的给药使得皮质甾类在口咽的沉积减少。此外，基于喷射的剂量，制剂提供的皮质甾类在肺部的沉积为至少 20 重量%至 85 重量%、或 30 重量%至 80 重量%、或至少 30 重量%、至少 40 重量%、至少 56 重量%、至少 59 重量%、至少 62 重量%。通过使用能够提供更高的可呼吸部分和更低的雾化的薄雾的 MMAD 的喷雾器，可以进一步提高肺部沉积的百分比。适合的喷雾器是超声喷雾器、振动筛喷雾器、振动锥喷雾器、振动板喷雾器或通过自身具有的喷嘴阵列挤压液体制剂的那些喷雾器。例如，Aradigm AERx 肺部传递系统、AERx Essence 和 AERx Ultra 特别适用于本发明，这是因为在本领域中认为其可以提供受控的剂量表达、控制生成的气溶胶粒径、控制吸入的气溶胶粒径、和管理吸入和传递方法 (Farr 等，Drug Delivery Technology May2002 Vol.2，No.3，42-44)。例如，PARI eFlow 振动板喷雾器特别适用于本发明，这是因为在本领域中认为其可以提供上述期望的性能参数 (Kelle 等 (ATS 99th International Conference，Seattle，May 16th-21st，2003 ；poster 2727)。

[0285] 由于本发明通过肺部给药传递到肺的皮质甾类的全身生物利用度提高，因此相对于以含水的混悬剂给药的等剂量的皮质甾类，本发明的组合物或制剂可以提高临床受益或治疗受益。

[0286] 实施例 30 详述了在狗身上进行的研究，其中使用 Pari LC 空气喷射式喷雾器通过喷雾给药本发明的布地奈德溶液和参比制剂 (PULMICORTRESPULES 混悬剂)。图 21 中所示的结果表明布地奈德的平均血浆水平随时间变化。溶液制剂的 $AUC_{0\rightarrow 8\text{小时}}$ 比参比混悬剂制剂高 1.9 倍。在相同时间内溶液制剂喷射的布地奈德是参比制剂的 1.23 倍。详细的结果显示在下表中。

[0287]

狗 PK 研究			
参数	Captisol Enabled 布地奈德	Pulmicort Respules	比例 CEB/PR
装载的剂量（标称的剂量）	1000 μg	1000 μg	1
喷射的剂量	769 μg	626 μg	1.23
平均 $AUC_{0\rightarrow 8\text{小时}}$	2599 pg×hr/mL	1355 pg×hr/mL	1.91
平均 C_{max}	1685 pg/mL	901 pg/mL	1.87
装载的剂量标准化的 $AUC_{0\rightarrow 8\text{小时}}$	2.60 (pg×hr/mL)/μg	1.36 (pg×hr/mL)/μg	1.91
喷射的剂量标准化的 $AUC_{0\rightarrow 8\text{小时}}$	3.38 (pg×hr/mL)/μg	2.16 (pg×hr/mL)/μg	1.56
装载的剂量标准化的 C_{max}	1.69 (pg/mL)/μg	0.90 (pg/mL)/μg	1.88
喷射的剂量标准化的 C_{max}	2.19 (pg/mL)/μg	1.44 (pg/mL)/μg	1.52

[0288] 根据上表，在未根据剂量标准化的基础上，本发明的制剂和系统可以提供的 $AUC_{0\rightarrow 8\text{小时}}$ (pg*h/ml) 是 2000 至 3000、2500 至 2700、2000、3000 或 2600。本发明的制剂和系统可以提供剂量标准化的 AUC_{inf}(pg/ml/μg) ：1) 在根据装载的标称剂量标准化的基础上是 2 至 3、2.5 至 2.7，或 2.6 ；2) 在根据喷射的剂量标准化的基础上是 3 至 4、3.4 至 3.5，或 3.4。

[0289] 本发明的制剂、系统和方法可以提供比混悬剂基 PULMICORTRESPULES 制剂更高的 $AUC_{0-8\text{小时}}$。在皮质甾类标准化标称的（装载的）剂量的基础上，当在溶液和混悬剂中皮质甾类的剂量几乎相同时，由皮质甾类溶液提供的 $AUC_{0-8\text{小时}}$ 比由混悬剂基制剂提供的 $AUC_{0-8\text{小时}}$ 高至少 1.7、1.8、1.9 或 2 倍。在根据喷射的皮质甾类剂量标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 $AUC_{0-8\text{小时}}$ 比由混悬剂基制剂提供的 $AUC_{0-8\text{小时}}$ 高 1.5、1.6 至 2 倍。

[0290] 根据上表，在未根据剂量标准化的基础上，本发明的制剂和系统可以提供的 C_{max}(pg/ml) 是 1600 至 1800、1650 至 1750，或 1700。本发明的制剂和系统可以提供剂量标准化的 C_{max}(pg/ml/μg) ：1) 在根据装载的标称剂量标准化的基础上是 1 至 2、1.6 至 1.8，或 1.7 ；2) 在根据喷射的剂量标准化的基础上是 2 至 2.5，或 2.2。

[0291] 本发明的制剂、系统和方法可以提供比混悬剂基 PULMICORTRESPULES 制剂更高的 C_{max}。在皮质甾类标准化标称（装载的）剂量的基础上，当在溶液和混悬剂中的皮质甾类的剂量几乎相同时，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高至少 1.7、1.8、1.9 或 2 倍。在根据喷射的皮质甾类剂量标准化的基础上，由皮质甾类溶液提供的 C_{max} 比由混悬剂基制剂提供的 C_{max} 高 1.5、1.6 至 2 倍。

[0292] 因此在一些方面，本发明的方法和剂型可以提供改进的给药皮质甾类混悬剂基单位剂量的方法，所述方法包括加入充足量的 SAE-CD 以使混悬剂转变成澄清溶液，并随后将澄清溶液给药至个体的步骤。因此，与初始单位剂量混悬剂制剂相比，本发明的方法可以提高皮质甾类总传递并提高给药速率。

[0293] 本文的数据也可以用来估算被吸收进入患者的血流的喷射的或传递的皮质甾类的剂量的百分比。在一些实施方案中，喷射的剂量中的多于 20％、多于 25％、多于 29％、多于 35％可以被吸收进入患者血流。在一些实施方案中，给予个体的剂量中的多于 40％、多于 50％、多于 55％可以被吸收进入患者的血流。在一些实施方案中，标称的可利用的剂量中的多于 10％、多于 12％、多于 15％可以被吸收进入患者的血流。

[0294] 可用于本发明的皮质甾类通常包括肾上腺皮质生成的任何甾族化合物，包括糖皮质激素和盐皮质激素，以及天然存在的皮质甾类的具有抗炎活性的合成的类似物和衍生物。适宜的合成类似物包括前药、酯衍生物。可用于本发明组合物的皮质甾类的实例包括醛甾酮、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、环索奈德 (Altana Pharma AG)、氯泼尼醇、可的松、可的伐唑、脱氧皮质酮 (deoxycortone)、地奈德、去羟米松、地塞米松、二氟皮酮四醇 (difluorocortolone)、氟氯奈德 (fluclorolone)、氟米松、氟尼缩松、氟轻松、醋酸氟轻松、氟可丁酯、氟可的松、氟皮酮四醇 (fluorocortolone)、氟米龙、氟氢缩松、氟替卡松、哈西奈德、氢化可的松、艾可米松、甲泼尼松、甲泼尼龙、莫美他松、帕拉米松、泼尼松龙、泼尼松、罗氟奈德、RPR 106541、替可的松、曲安西龙、及其各自的药学上可接受的衍生物，例如丙酸倍氯米松（无水或单水合物）、倍氯米松单丙酸酯、地塞米松 21- 异烟酸酯、丙酸氟替卡松、醋丁艾可米松、替可的松 21- 三甲基乙酸酯、以及曲安奈德。特别优选的化合物如丙酸倍氯

米松、布地奈德、氟尼缩松、丙酸氟替卡松、莫美他松糠酸酯、以及曲安奈德。其它尚未上市但在本申请提交之后将上市的皮质甾类被认为可用于本发明，除非另有实验确定它们不合适。

[0295] 可以根据皮质甾类的相对的亲油性对其进行分类，如 Barnes 等 (Am. J. Respir. Care Med. (1998), 157, p. S1-S53)、Miller-Larsson 等 (Am J. Respir. Crit. Care Med. (2003), 167, A773)、D. E. Mager 等 (J. Pharm. Sci. (Nov. 2002), 91(11), 2441-2451) 或 S. Edsbäcker (Uptake, retention, and biotransformation of corticosteroids in the lung and airways. In: Schleimer RP, O′ Byrne PMO, Szefler SJ, Brattsand R, editor(s). Inhaled steroids in asthma: optimizing effects in the airways. New York: Marcel Dekker, 2002: 213-246) 所述。通常，皮质甾类的亲油性越低，其在含水介质中溶解所需的 SAE-CD 的量越低，反之亦然。亲油性低于氟尼缩松的皮质甾类通常要求 SAE-CD 与皮质甾类的摩尔比小于 10 ： 1 以使皮质甾类在含水介质中溶解。此类中示例性的皮质甾类包括氢化可的松、泼尼松龙、泼尼松、地塞米松、倍他米松、甲泼尼龙、曲安西龙和氟可龙。本发明的一些实施方案不包括亲油性低于氟尼缩松的皮质甾类。

[0296] 亲油性至少等于氟尼缩松或高于氟尼缩松的皮质甾类通常要求 SAE-CD 与皮质甾类的摩尔比例大于 10 ： 1 以使皮质甾类在含水介质中溶解。在一些实施方案中，本发明中使用的皮质甾类的亲油性至少等于氟尼缩松或高于氟尼缩松。此类中示例性的皮质甾类包括倍氯米松、二丙酸倍氯米松、单丙酸倍氯米松、布地奈德、环索奈德、去异丁酰基环索奈德、氟尼缩松、氟替卡松、丙酸氟替卡松、莫美他松、莫美他松糠酸酯、曲安奈德。

[0297] 用于可吸入液体组合物 / 制剂中的皮质甾类的适宜性 (suitability) 可以通过实施例 23 中详述的相溶解度结合研究来测定。相溶解度结合数据用于测定在含水液体载体中，在不同量的 SAE-CD 的存在下，皮质甾类的饱和溶解度。图 3 中的相溶解度结合曲线表明在包含 γ-CD、HP-β-CD 或 SBE7-β-CD 的含水液体载体中布地奈德的饱和溶解度。图中的相溶解度曲线限定了在包含各种不同浓度的环糊精的溶液中皮质甾类的饱和溶解度的范围。摩尔相溶解度曲线可以用于测定在各种浓度的皮质甾类的情况下，SAE-CD 与皮质甾类的摩尔比或皮质甾类与 SAE-CD 的摩尔比。例如图 3 的相溶解度曲线下的面积代表其中皮质甾类在含水液体介质中增溶以提供基本澄清的水溶液的区域。在此区域中，存在的 SAE-CD 的摩尔数超过皮质甾类，且存在的 SAE-CD 的量足以使液体载体中存在的皮质甾类增溶。由相溶解度曲线限定的范围可以根据本发明的组合物或制剂中的皮质甾类和 SAE-CD 而变化。下表总结了在所研究的条件下达到本发明的组合物或制剂中皮质甾类的饱和溶解度所需的 SAE-CD 与皮质甾类的最低摩尔比。

[0298]

皮质甾类	SAE-CD	在皮质甾类的饱和溶解度下近似的摩尔比* (SAE-CD：皮质甾类)
二丙酸倍氯米松	SAE-β-CD	358
二丙酸倍氯米松	SAE-γ-CD	62
布地奈德	SAE-β-CD	16
布地奈德	SAE-γ-CD	13 (SBE6.1)、10.8 (SBE5.2)、10.1 (SPE5.4)
布地奈德	SAE-α-CD	12
氟尼缩松	SAE-β-CD	16
氟尼缩松	SAE-γ-CD	9
氟替卡松	SAE-β-CD	32
丙酸氟替卡松	SAE-β-CD	797
丙酸氟替卡松	SAE-γ-CD	51
丙酸氟替卡松	SAE-α-CD	501
莫美他松	SAE-α-CD	73
莫美他松	SAE-β-CD	33
莫美他松糠酸酯	SAE-α-CD	141
莫美他松糠酸酯	SAE-β-CD	274
莫美他松糠酸酯	SAE-γ-CD	101
曲安奈德	SAE-β-CD	9

[0299] *在实施例 18、23 详述的条件下，在 SAE-CD 的存在下测定此值，连同出现在之前和之后的内容中的溶解度值。

[0300] 在固定量的 SAE-CD 的存在下，皮质甾类的饱和溶解度将根据皮质甾类和 SAE-CD 的性质改变。下表总结了在缺少（在含水测试介质中皮质甾类的固有溶解度）和存在本文测定的两种不同 SAE-CD 的情况下所列出的皮质甾类的一些溶解度数据。

[0301]

甾族化合物	[甾族化合物] x10^5 M		
	固有溶解度 (在 H_2O 中)	Captisol (0.04 M)	$(SBE)_{6.1}$ γ-CD (0.04 M)
氢化可的松	92.4	2656.3	2369.3
甲泼尼龙	43.6	743.1	1215.3
泼尼松龙	62.5	1995.3	2095.0
泼尼松	50.5	1832.7	1313.7
曲安奈德	3.56	457.0	1059.5
氟尼缩松	11.3	261.5	455.1
布地奈德	6.6	254.8	306.6
丙酸氟替卡松	0.39	5.41	51.8
二丙酸倍氯米松	0.41	11.6	46.8
莫美他松糠酸酯	1.82	16.4	41.5

[0302] 以上数据可以与相溶解度数据组合使用以制备本发明的具有目标浓度的皮质甾类和 SAE-CD 的制剂。因此本发明的一些实施方案包括皮质甾类，所述皮质甾类在水中的固有溶解度接近或小于本文测定的氟尼缩松在水中固有溶解度（小于约 $11x10^{-5}M$ 或小于约 $11.3x10^{-5}M$）。

[0303] 虽然在存在特定浓度的 SAE-CD 的情况下本发明的组合物或制剂在含水介质中可以包含浓度多至其饱和溶解度的皮质甾类，但是本发明的一些实施方案包括在存在此浓度的 SAE-CD 的情况下皮质甾类以低于其饱和溶解度的浓度存在的那些实施方案。在存在 SAE-CD 的情况下的测定，皮质甾类存在的浓度可以是其饱和的溶解度的 95％或更低、90％或更低、85％或更低、80％或更低、或 50％或更低。在存在 SAE-CD 的情况下，通常更容易制备包含浓度低于其饱和的溶解度的皮质甾类的溶液。

[0304] 因此，在本发明的制剂或组合物中，SAE-CD 与皮质甾类的摩尔比可以超过在存在 SAE-CD 的情况下的皮质甾类的饱和溶解度下所得到的摩尔比，例如由皮质甾类的相溶解度结合曲线所限定的。在此情况下，在组合物或制剂中 SAE-CD 与皮质甾类的摩尔比比在存在 SAE-CD 的情况下的皮质甾类的饱和溶解度下的摩尔比高至少 1％、至少 2％、至少 5％、至少 7.5％、至少 10％、至少 15％、至少 20％、至少 25％、至少 50％、至少 75％、至少 100％、或至少 200％。例如，如果在饱和的溶解度时摩尔比例是约 14 ： 1，则在组合物或制剂中的摩尔比例可以是至少 14.1 ： 1（对于至少高 1％）、至少 14.3 ： 1（对于至少高 2％）、至少 14.7 ： 1（对于至少高 5％）、至少 15.4 ： 1（对于至少高 10％）、至少 16.1 ： 1（对于至少高 15％）、至少 16.8 ： 1（对于至少高 20％）、至少 17.5 ： 1（对于至少高 25％）、至少 21 ： 1（对于至少高 50％）、至少 24.5 ： 1（对于至少高 75％）、至少 28 ： 1（对于至少高 100％）、或至少 42 ： 1（对于至少高 100％）。

[0305] SAE-CD 与皮质甾类的摩尔比的变化可以影响喷雾器的总输出。使用 PARI LC PLUS 空气喷射式喷雾器和在 2ml 的 250μg/ml PULMICORTRESPULES 中包含各种量的 SAE-CD 的溶液进行研究。将各制剂雾化直至观察不到有持续的蒸气喷射出。在每次操作结束时，测定存留在喷雾器的储器中的布地奈德的量。所用的 SAE-CD 与皮质甾类的摩尔比是 10 ： 1、14 ： 1 和 20 ： 1。此数据表明摩尔比例的增加导致被传递的布地奈德的量增加和存留在储器中的布地奈德的量减少。

[0306] SAE-CD 与皮质甾类的摩尔比的变化也可以影响皮质甾类在含水介质中的溶解速率。在带有容器的辊式混合器 (roller mixer) 上进行研究，其中容器包含含有各种量的 SAE-CD 如 CAPTISOL 和固定量的丙酸氟替卡松或莫美他松糠酸酯的溶液。通过将皮质甾类和包含 SAE-CD 的溶液在旋涡器 (vortexer) 上混合约 30 秒，随后将容器置于辊式混合器上来制备样品。从每个容器中定期取出等分试样并测定溶解的皮质甾类的量。所用的 SAE-CD 与皮质甾类的摩尔比例是 10 ： 1、14 ： 1 和 20 ： 1。此数据表明摩尔比例的增加导致皮质甾类的溶解速率增加。

[0307] 该皮质甾类化合物在最终稀释的用于吸入的皮质甾类组合物中存在的量为约 1μg/mL 至约 10mg/mL、约 10μg/mL 至约 1mg/mL、或者约 20μg/mL 至约 500μg/mL。例如，视将要给药的体积而定，曲安奈德的药物浓度可以介于约 30 至 1000μg/mL 之间，而布地奈德可介于约 50 至 2000μg/mL 之间。通过遵循本发明优选的方法，在水基组合物中可达到相对高的皮质甾类浓度。

[0308] 类似地，皮质甾类化合物在最终稀释的用于鼻内给药的皮质甾类组合物中存在的量为约 10μg/mL 至 6mg/mL、50μg/mL 至约 10mg/mL、约 100μg/mL 至约 2mg/mL、或者约 300μg/mL 至约 1mg/mL。例如，视将要给药的体积而定，曲安奈德的药物浓度可以介于约 250μg/mL 和 1mg/mL 之间或 250μg/mL 和 6mg/mL 之间，而布地奈德可介于约 400μg/mL 和 1.6mg/mL 之间或 250μg/mL 和 6mg/mL 之间。

[0309] 为治疗肺部疾病和鼻窦相关的疾病，根据本文所述制备稀释的皮质甾类组合物。用于这种治疗的皮质甾类优选为二丙酸倍氯米松、单丙酸倍氯米松、倍他米松、布地奈德、环索奈德、去异丁酰基环索奈德、氟尼缩松、氟替卡松、丙酸氟替卡松、糠酸氟替卡松、莫美他松、莫美他松糠酸酯、或曲安奈德，并且配制为本文所述的浓度。依照 Physician′ s Desk Reference(PDR)，视药物和疾病而定，皮质甾类的每日剂量通常为约 0.05-10mg。然而，由于以本发明的溶液给药时皮质甾类的生物利用度提高，因此需要达到期望的临床终点、临床受益或治疗受益的剂量可以低于 PDR 中所示的相应剂量。

[0310] 也可以如美国专利第 6,598,603 号和第 6,899,099 号所述，将单位剂量的布地奈德每天给药一次、每两天给药一次、每周给药一次、每月给药一次、或甚至更低频率，其中剂量包含 0.05 至 2.0mg 或 0.25 至 1.0mg 的布地奈德。给药可以在白天和 / 或夜晚进行。每天可以将有效量的布地奈德或皮质甾类给药两次、三次或更多次，或根据需要给药。

[0311] 在一些实施方案中，剂量包括 1μg 至 20mg、0.01mg 至 10mg、0.025mg 至 10mg、0.05mg 至 5mg、0.1mg 至 5mg、0.125mg 至 5mg、0.25mg 至 5mg、0.5mg 至 5mg、0.05mg 至 2mg、0.1mg 至 2mg、0.125mg 至 2mg、0.25mg 至 2mg、0.5mg 至 2mg、1μg、10μg、25μg、50μg、100μg、125μg、200μg、250μg、25 至 66μg、48 至 81μg、73 至 125μg、40μg、64μg、95μg、35 至 95μg、25 至 125μg、60 至 170μg、110μg、170μg、45 至 220μg、45 至 85μg、48 至 82μg、85 至 160μg、140 至 220μg、120 至 325μg、205μg、320μg、325μg、90 至 400μg、95 至 170μg、165 至 275μg、或 275 至 400μg 的布地奈德，所述剂量是标称的剂量、标称的可利用的剂量、喷射的剂量、传递的剂量、给予个体的剂量或给予肺的剂量。

[0312] 该皮质甾类可以其中性形式、离子形式、盐形式、碱性形式、酸性形式、天然形式、合成形式、非对映体形式、同分异构体形式、同分异构体形式、光学纯形式、外消旋形式、溶剂化物形式、无水形式、水合物形式、螯合物形式、衍生物形式、类似物形式、酯化形式、未酯化的形式或其它常见形式存在。本文中无论何时提到活性物质，则所有可用的这些形式都包括在内。例如，布地奈德的所有已知的形式被认为都包括在本发明的范围内。

[0313] 本发明的制剂可以用于传递两种或多种不同的活性剂（活性成分、治疗剂等）。本发明制剂可以提供活性剂的特定组合。活性剂的一些组合包括 :1) 来自第一种治疗类别的第一种药物以及来自同一种治疗类别的不同的第二种药物 ;2) 来自第一种治疗类别的第一种药物以及来自不同治疗类别的不同的第二种药物 ;3) 具有第一类生物活性的第一种药物以及具有大致相同生物活性的不同的第二种药物 ;4) 具有第一类生物活性的第一种药物以及具有不同的第二类生物活性的不同的第二种药物。本文记载了活性剂的示例性组合。

[0314] 皮质甾类如布地奈德可以与一种或多种其它药物（活性成分、治疗剂、活性剂等，除非另有说明，否则本文使用的这些术语可互换）联合给药。这种其它药物包括 :B_2- 肾上腺素受体激动剂、局部麻醉药、D_2 受体激动剂、抗胆碱能药。

[0315] 可用于与本文提供的组合物联合给药的 B_2- 肾上腺素受体激动剂包括但不限于沙丁胺醇（α1-(((1,1- 二甲基乙基）氨基）甲基)-4- 羟基 -1,3- 苯二甲醇）、班布特罗（二甲基氨基甲酸 5-(2-((1,1- 二甲基乙基）氨基)-1- 羟基乙基)-1,3- 亚苯基酯）、比托特罗 (4- 甲基苯甲酸 4-(2-((1,1- 二甲基乙基）氨基)-1- 羟基乙基)-1,2- 亚苯基酯）、溴沙特罗 (3- 溴 - α -(((1,1- 二甲基乙基）氨基）甲基)-5- 异噁唑甲醇）、异丙肾上腺素 (4-(1- 羟基 -2-((1- 甲基乙基 -) 氨基）乙基)-1,2- 苯 - 二醇）、曲托喹酚 (1,2,3,4- 四氢 -1-((3,4,5- 三甲氧基苯基）- 甲基)-6,7- 异喹啉二醇）、克仑特罗 (4- 氨基 -3,5- 二氯 - α -(((1,1- 二甲基乙基）氨基）甲基）苯甲醇）、非诺特罗 (5-(1- 羟基 -2-((2-(4- 羟基苯基)-1- 甲基乙基）氨基）乙基)-1,3- 苯二醇）、福莫特罗 (2- 羟基 -5-((1RS)-1- 羟基 -2-(((1RS)-2-(对 - 甲氧基苯基)-1- 甲基乙基）氨基）乙基）甲酰苯胺）、(R,R)- 福莫特罗、Desformoterol((R,R) 或 (S,S)-3- 氨基 -4- 羟基 - α -((2-(4- 甲氧基苯基)-1- 甲基 - 乙基）氨基）甲基）苯甲醇）、海索那林 (4,4′ -(1,6- 己烷 - 二基）- 双（亚氨基 (1- 羟基 -2,1- 乙二基））双 -1,2- 苯二醇）、异他林 (4-(1- 羟基 -2-((1- 甲基乙基）氨基）丁基)-1,2- 苯二醇）、异丙肾上腺素 (4-(1- 羟基 -2-((1- 甲基乙基）氨基）乙基)-1,2- 苯二醇）、奥西那林 (5-(1- 羟基 -2-((1- 甲基乙基）氨基）乙基)-1,3- 苯二醇）、吡库特罗 (4- 氨基 -3,5- 二氯 - α -(((6-(2-(2- 吡啶基）乙氧基）己基)- 氨基）甲基）苯甲醇）、吡布特罗（α6-(((1,1- 二甲基乙基)- 氨基）甲基)-3- 羟基 -2,6- 吡啶甲醇）、丙卡特罗 (((R*, S*)-(+/-)-8- 羟基 -5-(1- 羟基 -2-((1- 甲基乙基）氨基 -) 丁基)-2(1H)- 喹啉酮）、瑞普特罗 ((7-(3-((2-(3,5- 二羟基苯基)-2- 羟基乙基）氨基)- 丙基)-3,7- 二氢 -1,3- 二甲基 -1H- 嘌呤 -2,6- 二酮）、利米特罗 (4-(羟基 -2- 哌啶基甲基)-1,2- 苯二醇）、沙丁胺醇 ((+/-)-α1-(((1,1- 二甲基乙基）氨基）甲基)-4- 羟基 -1,3- 苯二甲醇）、(R)- 沙丁胺醇、沙美特罗 ((+/-)-4- 羟基 - α1-(((6-(4- 苯基丁氧基）己基)- 氨基）甲基)-1,3- 苯二甲醇）、(R)- 沙美特罗、特布他林 (5-(2-((1,1- 二甲基乙基）氨基)-1- 羟基乙基)-1,3- 苯二醇）、妥洛特罗 (2- 氯 - α -(((1,1- 二甲基乙基）氨基）甲基）苯甲醇）、以及 TA-2005(8- 羟基 -5-((1R)-1- 羟基 -2-(N-((1R)-2-(4- 甲氧基苯基)-1- 甲基乙基）氨基）乙基）喹诺酮盐酸盐）。

[0316] 多巴胺 (D_2) 受体激动剂包括但不限于阿朴吗啡 ((r)-5,6,6a,7- 四氢 -6- 甲基 -4H- 二苯并 [de,gl] 喹啉 -10,11- 二醇）、溴隐亭 ((5′ α)-2- 溴 -12′ - 羟基 -2′ -(1- 甲基乙基)-5′ -(2- 甲基丙基）麦角烷 (ergotaman)-3′,6′,18- 三酮）、卡麦角林 ((8β)-N-(3-(二甲基氨基）丙基)-N-((乙基氨基）羰基 -1)-6-(2- 丙烯基）麦角灵 -8- 甲酰胺）、麦角乙脲 (N′ -((8- α -)-9,10- 二脱氢 -6- 甲基麦角灵 -8- 基)-N,N- 二乙基脲）、培高利特 ((8- β -)-8-((甲硫基）甲基)-6- 丙基麦角灵）、左旋多巴 (3- 羟基 -L- 酪氨酸）(L-tryrosine)、普拉克索 ((s)-4,5,6,7- 四氢 -N6- 丙基 -2,6- 苯并噻唑二胺）、盐酸喹吡罗（反 -(-)-4aR-4,4a,5,6,7,8,8a,9- 八氢 -5- 丙基 -1H- 吡唑并 [3,4-g] 喹啉盐酸盐）、罗匹尼罗 (4-(2-(二丙基氨基）乙基)-1,3- 二氢 -2H- 吲哚 -2- 酮）、以及他利克索 (5,6,7,8- 四氢 -6-(2- 丙烯基)-4H- 噻唑并 [4,5-d] 氮杂䓬 -2- 胺）。可用于此处的其它多巴胺 D_2 受体激动剂公开于国际专利申请公开第 WO 99/36095 号中，其相关公开内容通过引用并入本文。

[0317] 可用于此处的抗胆碱能药包括但不限于：异丙托溴铵、氧托溴铵、甲硝阿托品

(atropine methyl nitrate)、硫酸阿托品、异丙托铵 (ipratropium)、颠茄提取物、东莨菪碱、甲溴东莨菪碱、甲溴后马托品、莨菪碱、isopriopramide、奥芬那君、苯扎氯铵、噻托溴铵 (tiotropium bromide) 和格隆溴铵。在某些具体实施方案中，该组合物包含浓度为约 5μg/mL 至约 5mg/mL、或者约 50μg/mL 至约 200μg/mL 抗胆碱能药物，例如异丙托溴铵或噻托溴铵。在其它具体实施方案中，用于本发明方法的组合物包含浓度为约 83μg/mL 或约 167μg/mL 的抗胆碱能药，包括异丙托溴铵和噻托溴铵。

[0318] 可用于此处联合治疗的其它活性成分包括但不限于：IL-5 抑制剂例如公开于美国专利第 5,668,110 号、第 5,683,983 号、第 5,677,280 号、第 6,071,910 号和第 5,654,276 号中的物质，其相关公开内容通过引用并入本文；如美国专利第 6,136,603 号所公开的 IL-5 反义调节剂，其相关公开内容通过引用并入本文；米力农 (1,6- 二氢 -2- 甲基 -6- 氧代 -[3,4′ - 二吡啶]-5- 腈)、乳酸米力农；如美国专利第 5,525,623 号所公开的类胰蛋白酶抑制剂，其相关公开内容通过引用并入本文；如美国专利第 5,691,336 号、第 5,877,191 号、第 5,929,094 号、第 5,750,549 号和第 5,780,467 号所公开的速激肽受体拮抗剂，其相关公开内容通过引用并入本文；白三烯受体拮抗剂如孟鲁司特钠 (Singular™, R-(E))-1-[[[1-[3-[2-(7- 氯 -2- 喹啉基) 乙烯基 -] 苯基]-3-[2-(1- 羟基 -1- 甲基乙基) 苯基]- 丙基] 硫] 甲基] 环丙烷乙酸单钠盐)；5- 脂氧化酶抑制剂如齐留通 (Zyflo™, Abbott Laboratories,Abbott Park,Ill.)、抗 -IgE 抗体如 Xolair™(重组人源化的抗 -IgE 单克隆抗体 (CGP 51901；IGE 025A；rhuMAb-E25),Genentech,Inc.,South San Francisco, Calif.)，以及局部麻醉药如利多卡因、N- 芳基酰胺 (arylamide)、氨基烷基苯甲酸酯、丙胺卡因、依替卡因 (美国专利第 5,510,339 号、第 5,631,267 号、和第 5,837,713 号，其相关公开内容通过引用并入本文)。

[0319] 本发明的示例性组合制剂 (combination formulation) 包含以下组分。

[0320]

制剂	皮质甾类 (A)	其它活性成分 (B)
I	布地奈德	福莫特罗
II	布地奈德	沙美特罗
III	布地奈德	沙丁胺醇
IV	丙酸氟替卡松	沙美特罗

[0321] 可以根据以下实施例制备包含皮质甾类和其它活性成分的制剂。在一个实施方案中，SAE-CD 存在的量足以使皮质甾类和其它活性成分增溶。在另一个实施方案中，SAE-CD 存在的量足以使皮质甾类或其它活性成分增溶。

[0322] 取决于所用的其它活性成分，其能够或不能与皮质甾类竞争性地结合 SAE-CD。在一些实施方案中，SAE-CD 对于其它活性成分的平衡结合常数比其对于皮质甾类的平衡结合常数更高。在一些实施方案中，SAE-CD 对于皮质甾类的平衡结合常数比其对于其它活性成分的平衡结合常数更高。在一些实施方案中，SAE-CD 对于其它活性成分的平衡结合常数和其对于皮质甾类的平衡结合常数几乎相同。或者，虽然皮质甾类与 SAE-CD 结合，但是其它

活性成分不与SAE-CD结合。因此，本发明提供了实施方案，其中SAE-CD使皮质甾类、其它活性成分或其组合增溶。本发明还提供了实施方案，其中SAE-CD使至少大部分的皮质甾类、其它活性成分或其中的每一个增溶。本发明还提供了实施方案，其中SAE-CD不使其它活性成分增溶。

[0323] 可以根据需要改变SAE-CD与皮质甾类的摩尔比和SAE-CD与其它活性组分的摩尔比以提供如本文所述的组合制剂。通常SAE-CD存在的摩尔数超过皮质甾类、其它活性成分或二者的摩尔数。

[0324] 根据本文所述测定沙美特罗羟萘甲酸盐(Salmeterol xinafoate)和布地奈德的相溶解度结合曲线，并测定各自与CAPTISOL的近似平衡结合常数(Ki)。在所用的测试条件下对于沙美特罗羟萘甲酸盐的近似的Ki是约3,500，对于布地奈德的近似的Ki是600。在所用的测试条件下，在饱和溶解度下CAPTISOL与沙美特罗羟萘甲酸盐的摩尔比是约3.2。在存在沙美特罗羟萘甲酸盐的情况下被CAPTISOL增溶的布地奈德的量可能会降低；然而，制备包含治疗有效量的布地奈德和沙美特罗羟萘甲酸盐的澄清含水液体溶液制剂。

[0325] 根据实施例25制备包含布地奈德、沙丁胺醇和SAE-CD的制剂。制备后的制剂是澄清的。已经显示布地奈德和沙丁胺醇的组合在物理上和化学上是稳定的，且预期将提供与单独的布地奈德的溶液同样的改进的气溶胶性能和每μg给药的布地奈德的AUC。此外，患者可能会受益于两种药物的同时给药。

[0326] 本发明包括治疗、预防或缓解一种或多种皮质甾类反应性疾病、气道疾病或病症如呼吸或肺部疾病如支气管收缩性疾病(bronchoconstrictive disorders)、或鼻窦疾病如窦炎的症状的方法。所述方法还包括在本发明的组合物的同时、之前或之后给药以如下(a)、(b)、(c)或(d)中的一个或多种：(a)b_2-肾上腺素受体激动剂；(b)多巴胺(D_2)受体激动剂；(c)预防性治疗药物例如甾族化合物；或(d)抗胆碱能药物。

[0327] 本发明的具体实施方案允许以各种不同的方式制备组合：

[0328] 1)将β_2-激动剂如左旋沙丁胺醇(levalbuterol)或抗胆碱能药如异丙托溴铵的立即可用的溶液与皮质甾类在SAE-CD中的立即可用的溶液相混合；

[0329] 2)将β_2-激动剂或抗胆碱能药的立即可用的溶液与用SAE-CD溶解的皮质甾类的浓缩液相混合；

[0330] 3)将β_2-激动剂或抗胆碱能药的立即可用的溶液与基本干燥的SAE-CD和基本干燥的皮质甾类相混合；

[0331] 4)将β_2-激动剂或抗胆碱能药的立即可用的溶液与SAE-CD和皮质甾类的基本干燥的混合物相混合，或者更方便地，与单位容器如胶囊(将胶囊腾空至立即可用的溶液)中的预称定量的混合物相混合；

[0332] 5)将皮质甾类如布地奈德的立即可用的溶液与基本干燥的长效或短效β_2-激动剂和/或与基本干燥的抗胆碱能药如异丙托溴铵或噻托溴铵相混合；或

[0333] 6)将基本干燥的β_2-激动剂和/或基本干燥的抗胆碱能药以及基本干燥的SAE-CD加上基本干燥的皮质甾类溶解。

[0334] 本文所用的物质可以以微粉化的形式或非微粉化的形式和结晶的、多晶形或无定形形式使用。对皮质甾类和其它活性成分而言特别是这样。

[0335] 本领域普通技术人员容易理解，上述溶液或粉末可任选地包含其它成分例如缓冲

剂和/或张度调节剂和/或抗菌剂和/或添加剂或者如此处列出或目前用于可吸入的液体制剂以改善喷雾器的输出的其它赋形剂。

[0336] 本文公开的治疗药物的剂量定量(dosing)、应用和给药通常被设计为符合第55版Physician's Desk Reference(Thompson Healthcare, Montvale, NJ,2005)中所阐明的指导原则,其相关公开内容通过引用并入本文。

[0337] 要治疗、预防的支气管收缩性疾病、或者其中的一种或多种症状需要缓解的支气管收缩性疾病与哮喘有关,包括但不限于支气管哮喘、过敏性哮喘和内源性哮喘,例如迟发性哮喘(late asthma)和气道高反应性;并且特别是在使用抗胆碱能药的具体实施方案中,其它慢性阻塞性肺病(COPD)包括但不局限于慢性支气管炎、肺气肿、以及联合性肺源性心脏病(继发于肺部和呼吸系统疾病的心脏病)及肺动脉高压、右心室肥大以及右心衰竭。COPD常常与吸烟、感染、环境污染以及职业性灰尘暴露有关。

[0338] 本发明的制剂通常具有不低于6个月的保存期限。这种情况下,保存期限仅仅是根据皮质甾类降解副产物的增加或该制剂中剩余的皮质甾类量的减少来确定。例如,对于一种具有至少6个月保存期限的制剂来说,该制剂在至少6个月的储存期内降解产物的量不会无法接受和大幅度地升高。可接受的保存期限的标准根据给定产品及其储存稳定性需要设定。换句话说,具有可接受的保存期限的制剂中降解产物的量在预定的储存期内不会增加至超过预先确定的值。另一方面,具有不可接受的保存期限的制剂中降解产物的量在预定的储存期内将增加至超过预先确定的值。

[0339] 按照实施例3中的方法来确定布地奈德在溶液中的稳定性。保存期限定义为损失10%效能的时间。在测试条件下,效能的损失是一级过程。Captisol-*Enabled*®布地奈德吸入溶液(包含布地奈德和SBE7-β-CD的溶液)的保存期限在pH 4-5时超过约三年,即在约5%重量/体积的SAE-CD存在下在水中不需要加入任何其它稳定剂如EDTA,在pH 4.0时大约为90个月,而在pH 5.0时大约为180个月。该保存期限比Otterbeck(美国专利5,914,122;在EDTA、HP-β-CD和其它添加剂存在下pH 4.0-6.0时最长6周)所报道的长。

[0340] 本发明的发明人还发现SAE-CD能够不同程度地稳定布地奈德的异构体。根据实施例13进行了一项确定SBE7-β-CD是否稳定布地奈德溶液以及它是否优先稳定一种异构体的研究。图11是储存在60℃的样品在各个时间点的初始浓度%的半对数图。在各温度下,布地奈德的损失是一级过程。下表所示为60℃和80℃下所计算的各异构体的伪一级(pseudo-first order)速率常数。

[0341]

伪一级速率常数（小时$^{-1}$）					
温度 60℃					
pH	速率常数 R-异构体	含/不含 CAPTISOL 时 R 异构体的比例	速率常数 S-异构体	含 / 不含 CAPTISOL 时 S 异构体的比例	R/S 速率常数的比例
4 含 CAPTISOL	0.000597	0.547	0.00012	0.323	5.06
4 无 CAPTISOL	0.00109		0.0037		2.99
6 含 CAPTISOL	0.001661	0.385	0.000361	0.193	4.60
6 无 CAPTISOL	0.00432		0.001872		2.31
伪一级速率常数（小时$^{-1}$）					
温度 80℃					
pH	速率常数 R-异构体	含/不含 CAPTISOL 时 R 异构体的比例	速率常数 S-异构体	含 / 不含 CAPTISOL 时 S 异构体的比例	R/S 速率常数的比例
4 含 CAPTISOL	0.002250	0.607	0.000644	0.491	3.49
4 无 CAPTISOL	0.003704		0.00131		2.83
6 含 CAPTISOL	0.00732	0.529	0.00254	0.384	2.88
6 无 CAPTISOL	0.0138		0.00661		2.09

[0342] 在 pH 4 和 6 的溶液中，SBE7-β-CD 可稳定布地奈德的 R- 和 S- 两种异构体。含有 / 不含 CAPTISOL 的速率常数的比值在所有温度下都远低于 1。SBE7-β-CD 在 pH 6 时比在 pH 4 时对 R- 和 S- 两种异构体的稳定性的影响更大。在给定温度下，在 pH 6 时含有 / 不含 SBE7-β-CD 的速率常数的比值比 pH 4 时更小。尽管 SBE7-β-CD 可以稳定这两种异构体，但 S- 异构体似乎比 R- 异构体被稳定至更高的程度。在所有测试温度和 pH 下，S- 异构体含有 / 不含 SBE7-β-CD 的速率常数比均更低。60℃时被 SBE7-β-CD 稳定化的程度高于 80℃时。在 40℃和 / 或室温下（20-30℃）下甚至可以期望更大程度的稳定化作用。

[0343] 将上述溶液的样品也放在一排（a bank of）荧光灯下的室中。定期移开小瓶并测定布地奈德。图 12 表示作为曝光量（光强 × 时间）函数的初始值%的半对数图。如下表所示，SBE7-β-CD 显著降低布地奈德的光解作用。布地奈德的损失是一级过程并且与 pH 无关。

[0344]

布地奈德的光稳定性 伪一级速率常数（小时$^{-1}$）		
	pH 4	pH 6
Captisol	0.0585	0.0562
无 Captisol	0.0812	0.0822

[0345] 本发明的制剂可以提供为适用于形成用于喷雾的可吸入溶液的药盒。该药盒可包含皮质甾类、SAE-CD、含水载体以及任选的一种或多种其它成分。皮质甾类和 SAE-CD 可一同或单独以固体、混悬剂或溶解的形式提供。在将 SAE-CD 与皮质甾类在含水载体存在下混合之后，所述固体将溶解形成用于喷雾的可吸入溶液而不是混悬剂。各个成分可在单独的容器中提供或者与另一成分一起提供。例如，SAE-CD 可以水溶液的形式提供，而布地奈德可以干燥的固体形式或者湿的混悬剂形式提供。或者，SAE-CD 以干燥形式提供而布地奈德以含水混悬剂的形式提供，例如 PULMICORTRESPULES™。或者，该药盒可包含衍生化的固体环糊精和固体皮质甾类以及任选的至少一种固体药物赋形剂的混合物，使得大部分的活性物质在以含水载体复溶 (reconstitute) 混合物之前不与衍生化的环糊精复合。或者该组合物可包括一种包含衍生化的环糊精与活性物质的包合复合物的固体混合物，其中大部分的活性物质在以含水载体复溶固体混合物之前与衍生化的环糊精复合。视该药盒的储存温度而定，该含水载体可以是液体或冷冻的固体。在一个具体实施方案中，该药盒在储存期间不包括含水载体，而是在用来形成喷雾溶液之前将含水载体加入到 SAE-CD 和皮质甾类中。该皮质甾类和 SAE-CD 在加入含水载体之前可以复合并以含水的浓缩形式存在，随后加入含水载体将溶液制成一定的体积以及适于喷雾的粘度和浓度。可复溶的制剂可以根据以下任何方法制备。首先制备本发明的液体制剂，然后通过以下方法形成固体 :冻干（冷冻干燥）、喷雾干燥、喷雾冷冻干燥、抗溶剂沉淀 (antisolvent precipitation)、利用超临界或接近超临界流体的各种方法、或者本领域普通技术人员已知的其它制备用于复溶的固体的方法。实施例 29 详述了通过本发明液体组合物或制剂的冻干来制备包含皮质甾类和 SAE-CD 的冻干固体组合物的方法。在通过喷雾给药前可以将冻干的固体溶解在含水液体载体中。干燥的粉末可以为长期储存提供稳定的形式，且也可以用于在更大规模上快速地制备吸入组合物，或作为其它吸入溶液药物的添加剂以制备组合产品。

[0346] 虽然本发明的液体组合物或制剂可以给药至肺，但是其也适用于鼻、口、眼、耳或局部给药。也可以使用装置如泵喷雾、定量吸入器或压力定量吸入器通过吸入给药液体组合物或制剂。因此，本发明提供了通过将液体给药至需要此治疗的个体来治疗皮质甾类反应性疾病或病症的方法。

[0347] 本发明制剂中包含的液体运载体（载体）包含含水液体载体例如水、含水醇、丙二醇或含水有机溶剂。实施例 30 详述了包含 20 重量 / 体积％ SAE-CD、皮质甾类、水和乙醇 (0-5％）的液体制剂的制备。液体中乙醇浓度增加导致皮质甾类的最大饱和溶解度降低。

[0348] 尽管并非必须，但本发明的制剂可包含常规的防腐剂、抗氧化剂、缓冲剂、酸化剂、碱化剂、着色剂、增溶剂、复合增强剂、电解质、葡萄糖、稳定剂、张度调节剂、膨胀剂、消泡剂、油、乳化剂、冷冻保护剂、增塑剂、矫味剂、甜味剂、张度调节剂、表面张力调节剂、粘度调节剂、密度调节剂、挥发性调节剂、本领域普通技术人员已知的用于制剂防腐的其它赋形剂或其组合。

[0349] 本文所使用的术语“碱化剂”是指用于例如为产品稳定性提供碱性介质的化合物。这种化合物包括但不限于例如氨水溶液、碳酸铵、二乙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、三乙醇胺、二乙醇胺、有机胺碱、碱性氨基酸以及三乙醇胺以及本领域普通技术人员已知的其它物质。

[0350] 本文所使用的术语“酸化剂”是指用于为产品的稳定性提供酸性介质的化合物。这

种化合物包括但不限于例如乙酸、酸性氨基酸、柠檬酸、富马酸和其它 α 羟基酸、盐酸、抗坏血酸、磷酸、硫酸、酒石酸和硝酸以及本领域普通技术人员已知的其它物质。

[0351] 由于在可吸入溶液制剂中的 SAE-CD 根据其在溶液中的浓度可以使制剂自身具有防腐作用，所以在吸入溶液剂中加入常规防腐剂是任选的。虽然如此，如果需要还可在该制剂中包含常规防腐剂。防腐剂可以用于抑制组合物中的微生物生长。防腐剂的量通常为在至少 6 个月的保存期内防止该组合物中微生物生长所需要的量。本文所使用的常规的防腐剂是用于至少降低染菌数 (bioburden) 增长速率、但优选为维持生物负荷稳定或者在污染发生后能减少生物负荷的化合物。这样的化合物包括但不限于例如苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲酸、苄醇、西吡氯铵、氯丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞、乙酸苯汞、硫柳汞、间甲酚、十四烷基对甲基氯化吡啶鎓、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、山梨酸、麝香草酚、以及对羟基苯甲酸甲酯、乙酯、丙酯或丁酯以及本领域普通技术人员已知的其它防腐剂。

[0352] 本文所使用的术语“抗氧化剂”是指能抑制氧化并从而用于预防制剂由于氧化过程而变质的物质。这种化合物包括但不限于例如丙酮、焦亚硫酸钾、亚硫酸钾、抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯 (ascorbyl palmitate)、柠檬酸、丁羟茴醚、丁羟甲苯、次磷酸 (hypophophorous acid)、单硫代丙三醇、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、柠檬酸钠、硫化钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛合次硫酸氢钠、巯基乙酸、EDTA、喷替酸及焦亚硫酸钠及本领域普通技术人员已知的其它抗氧化剂。

[0353] 本文所使用的术语“缓冲剂”是指用于在稀释或加入酸或碱时抵抗 pH 变化的化合物。在本组合物中使用缓冲剂以调节 pH 至约 2 到约 8 之间、约 3 到约 7 之间、约 4 到约 5 之间的范围内。这种化合物包括但不限于例如醋酸、醋酸钠、脂肪酸、苯甲酸、苯甲酸钠、硼酸、硼酸钠、柠檬酸、甘氨酸、马来酸、磷酸二氢钠、磷酸氢钠、HEPES、乳酸、酒石酸、偏磷酸钾、磷酸钾、醋酸钠、碳酸氢钠、三羟甲基氨基甲烷 (Tris)、酒石酸钠和柠檬酸钠的无水和二水合物以及本领域普通技术人员已知的其它缓冲剂。其它缓冲剂包括柠檬酸 / 磷酸盐混合物、醋酸盐、巴比妥 (barbital)、硼酸盐、Britton-Robinson、二甲胂酸盐、柠檬酸盐、三甲基吡啶、甲酸盐、马来酸盐、Mcllvaine、磷酸盐、Prideaux-Ward、琥珀酸盐、柠檬酸盐 - 磷酸盐 - 硼酸盐 (Teorell-Stanhagen)、醋酸佛罗拿、MES(2-(N- 吗啉代) 乙磺酸)、BIS-TRIS(双 (2- 羟基乙基) 亚氨基 - 三 (羟基甲基) 甲烷)、ADA(N-(2- 乙酰氨基)-2- 亚氨基乙酰乙酸)、ACES(N-(氨基甲酰基甲基)-2- 氨基乙磺酸)、PIPES(哌嗪 -N,N′ - 双 (2- 乙磺酸))、MOPSO(3-(N- 吗啉代)-2- 羟基丙磺酸)、BIS-TRISPROPANE(1,3- 双 (三 (羟基甲基) 甲基氨基) 丙烷)、BES(N,N- 双 (2- 羟基乙基)-2- 氨基乙磺酸)、MOPS(3-(N- 吗啉代) 丙磺酸)、TES(N- 三 (羟基甲基) 甲基 -2- 氨基乙磺酸)、HEPES(N-(2- 羟基乙基) 哌嗪 -N′ -(2- 乙磺酸)、DIPSO(3-(N,N- 双 (2- 羟基乙基) 氨基)-2- 羟基丙磺酸)、MOBS(4-(N- 吗啉代)- 丁磺酸)、TAPSO(3-(N- 三 (羟基甲基) 甲基氨基)-2- 羟基丙磺酸)、TRIZMA™(三 (羟基甲基氨基甲烷)、HEPPSO(N-(2- 羟基乙基) 哌嗪 -N′ -(2- 羟基丙磺酸)、POPSO(哌嗪 -N,N′ - 双 (2- 羟基丙磺酸))、TEA(三乙醇胺)、EPPS(N-(2- 羟基乙基) 哌嗪 -N′ -(3- 丙磺酸))、TRICINE(N- 三 (羟基甲基) 甲基甘氨酸)、GLY-GLY(N- 甘氨酰甘氨酸)、BICINE(N, N- 双 (2- 羟基乙基) 甘氨酸)、HEPBS(N-(2- 羟基乙基) 哌嗪 -N′ -(4- 丁磺酸))、TAPS(N- 三 (羟基甲基) 甲基 -3- 氨基丙磺酸)、AMPD(2- 氨基 -2- 甲基 -1,3- 丙二醇)、和 / 或本领域技术人员已知的其它缓冲剂。

[0354] 可以向本发明制剂中加入复合增强剂。当存在这种物质时，环糊精 / 活性物质的比例能够被改变。复合增强剂是能增强活性物质和环糊精复合的一种或多种化合物。合适的复合增强剂包括一种或多种药理学惰性的水溶性聚合物、羟酸和通常用于液体制剂中以增强特定物质与环糊精复合的其它有机化合物。

[0355] 亲水性聚合物可用作复合增强剂、溶解度增强剂和 / 或水活度降低剂以提高含有环糊精的制剂的性能。Loftsson 已经公开大量适于与环糊精（未衍生或衍生）组合应用以提高环糊精的性能和 / 或特性的聚合物。适宜的聚合物公开于 :Pharmazie(2001), 56(9),746-747 ;International Journal of Pharmaceutics(2001),212(1),29-40 ; Cyclodextrin :From Basic Research to Market, International Cyclodextrin Symposium,10th, Ann Arbor, MI, United States, May 21-24,2000(2000),10-15(Wacker Biochem Corp. :Adrian, Mich.) ;PCT 国际专利申请公开第 WO 9942111 号 ;Pharmazie, 53(11),733-740(1998) ;Pharm.Technol.Eur.,9(5),26-34(1997) ;J Pharm.Sci.85(10), 1017-1025(1996) ; 欧洲专利申请 EP 0579435 ;Proceedings of the International Symposium on Cyclodextrins,9th, Santiago de Comostela, Spain, May 31-June 3,1998(1999),261-264(编 辑 :Labandeira, J.J.Torres ;Vila-Jato, J.L.Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Neth) ;S.T.P.Pharma Sciences(1999),9(3), 237-242 ;ACS Symposium Series(1999),737(Polysaccharide Applications),24-45 ; Pharmaceutical Research(1998),15(11),1696-1701 ;Drug Development and Industrial Pharmacy(1998),24(4),365-370 ;International Journal of Pharmaceutics(1998), 163(1-2),115-121 ;Book of Abstracts,216th ACS National Meeting, Boston, August 23-27(1998),CELL-016,American Chemical Society ;Journal of Controlled Release, (1997),44/1(95-99) ;Pharm.Res.(1997)14(11), S203 ;Investigative Ophthalmology &Visual Science, (1996),37(6),1199-1203 ;Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials(1996),23rd,453-454 ; Drug Development and Industrial Pharmacy(1996),22(5),401-405 ;Proceedings of the International Symposium on Cyclodextrins,8th,Budapest,Mar.31-Apr.2,(1996), 373-376.(编 辑 :Szejtli, J. ;Szente, L.Kluwer :Dordrecht, Neth.) ;Pharmaceutical Sciences(1996),2(6),277-279 ;European Journal of Pharmaceutical Sciences, (1996)4(SUPPL.), S 144 ;Third European Congress of Pharmaceutical Sciences Edinburgh, Scotland, UK,9 月 15-17,1996 ;Pharmazie, (1996),51(1),39-42 ;Eur. J.Pharm.Sci.(1996),4(Suppl.), S143 ; 美国专利第 5,472,954 号和第 5,324,718 号 ; International Journal of Pharmaceutics(Netherlands), (Dec.29,1995)126,73-78 ; Abstracts of Papers of the American Chemical Society, (02 APR 1995)209(1), 33-CELL ;European Journal of Pharmaceutical Sciences, (1994)2,297-301 ; Pharmaceutical Research(New York), (1994)11(10), S225 ;International Journal of Pharmaceutics(Netherlands),(Apr 11,1994)104,181-184 ; 以及 International Journal of Pharmaceutics(1994),110(2),169-77 ; 其公开全文通过引用并入本文。

[0356] 其它适宜的聚合物为药物制剂领域常用的赋形剂并包含于例如 Remington' s Pharmaceutical Sciences, 第 18 版，Alfonso R.Gennaro(编 辑), Mack Publishing

Company, Easton, PA, 1990, pp. 291-294 ; Alfred Martin, James Swarbrick 及 Arthur Commarata, Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences, 第 3 版 (Lea & Febinger, Philadelphia, PA, 1983, pp. 592-638) ; A. T. Florence 及 D. Altwood, (Physicochemical Principles of Pharmacy, 第 2 版, MacMillan Press, London, 1988, pp. 281-334。其公开全文通过引用并入本文。其它适宜的聚合物还包括水溶性天然聚合物、水溶性半合成聚合物（如水溶性纤维素衍生物）及水溶性合成聚合物。天然聚合物包括多糖如菊糖、果胶、藻胶衍生物（如藻酸钠）及琼脂，以及多肽如酪蛋白和明胶。半合成聚合物包括纤维素衍生物例如甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、它们的混合醚例如羟丙基甲基纤维素和其它的混合醚例如羟乙基乙基纤维素、羟丙基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和羧甲基纤维素及其盐，特别是羧甲基纤维素钠。合成聚合物包括聚氧乙烯衍生物（聚乙二醇）和聚乙烯基衍生物（聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮和聚磺苯乙烯）和丙烯酸的各种共聚物（例如卡波姆）。符合水溶性、药物学可接受及无药理活性标准的其它的在此未提及的天然、半合成及合成聚合物同样认为处于本发明的范围内。

[0357] 乳化剂是指辅助形成乳剂的化合物。乳化剂可以用来使皮质甾类湿润并且使之更容易溶解。可用于此处的乳化剂包括但不局限于聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酯或聚山梨醇酯，包括但不局限于聚乙烯脱水山梨醇单油酸酯（聚山梨醇酯 80）、聚山梨醇酯 20（聚氧乙烯 (20) 脱水山梨醇单月桂酸酯）、聚山梨醇酯 65（聚氧乙烯 (20) 脱水山梨醇三硬脂酸酯）、聚氧乙烯 (20) 脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯 (20) 脱水山梨醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯 (20) 脱水山梨醇单硬脂酸酯、卵磷酯、海藻酸、藻酸钠、藻酸钾、藻酸铵、藻酸钙、藻酸丙烷 -1, 2- 二醇酯、琼脂、角叉菜胶、槐树豆胶、瓜尔胶、西黄耆胶、阿拉伯胶、黄原胶、刺梧桐树胶、果胶、酰胺化果胶、磷胺脂 (ammonium phosphatides)、微晶纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、脂肪酸的钠盐、钾盐和钙盐、脂肪酸单甘油酯和双甘油脂、脂肪酸单甘油酯和双甘油脂的醋酸酯、脂肪酸单甘油酯和双甘油脂的乳酸酯、脂肪酸单甘油酯和双甘油脂的柠檬酸酯、脂肪酸单甘油酯和双甘油脂的酒石酸酯、脂肪酸单甘油酯和双甘油脂的单和双乙酰酒石酸酯、脂肪酸单甘油酯和双甘油脂的乙酸和酒石酸混合酯、脂肪酸蔗糖酯、蔗糖甘油酯 (sucroglycerides)、脂肪酸的聚甘油酯、蓖麻油的缩聚脂肪酸的聚甘油醇酯、脂肪酸的 1,2- 丙二醇酯、硬脂酰 -2- 乳酸钠、硬脂酰 -2- 乳酸钙、硬脂酰酒石酸盐、脱水山梨醇单硬脂酸酯、脱水山梨醇三硬脂酸脂、脱水山梨醇单月桂酸脂、脱水山梨醇单油酸脂、脱水山梨醇单棕榈酸脂、皂树皮提取物 (Quillaia Extracts)、大豆油的二聚脂肪酸的聚甘油酯、氧化聚合的大豆油、以及果胶提取物。

[0358] 本文使用的术语“稳定剂”是指用于稳定治疗剂抵抗会降低所述物质的治疗活性的物理、化学或生化过程的化合物。合适的稳定剂包括但不限于例如白蛋白、唾液酸、肌酸酐、甘氨酸和其它的氨基酸、烟酰胺、乙酰色氨酸钠 (sodium acetyltryptophonate)、氧化锌、蔗糖、葡萄糖、乳糖、山梨醇、甘露醇、甘油、聚乙二醇、辛酸钠和糖精钠以及本领域普通技术人员已知的其它稳定剂。

[0359] 本文使用的术语“张度调节剂”是指可以用来调节液体制剂的张度的一种或多种化合物。合适的张度调节剂包括甘油、乳糖、甘露醇、葡萄糖、氯化钠、硫酸钠、山梨醇、海藻糖以及本领域普通技术人员已知的其它物质。其它张度调节剂包括无机和有机张度调节

剂。张度调节剂包括但不局限于碳酸铵、氯化铵、乳酸铵、硝酸铵、磷酸铵、硫酸铵、抗坏血酸、酒石酸铋钠、硼酸、氯化钙、依地酸二钠钙、葡萄糖酸钙、乳酸钙、柠檬酸、葡萄糖、二乙醇胺、二甲基亚砜、依地酸二钠、依地酸三钠单水合物、荧光素钠、果糖、半乳糖、甘油、乳酸、乳糖、氯化镁、硫酸镁、甘露醇、聚乙二醇、乙酸钾、氯酸钾、氯化钾、碘化钾、硝酸钾、磷酸钾、硫酸钾、丙二醇、硝酸银、乙酸钠、碳酸氢钠、磷酸氢钠、亚硫酸氢钠、硼酸钠、溴化钠、二甲胂酸钠、碳酸钠、氯化钠、柠檬酸钠、碘化钠、乳酸钠、焦亚硫酸钠、硝酸钠、亚硝酸钠、磷酸钠、丙酸钠、琥珀酸钠、硫酸钠、亚硫酸钠、酒石酸钠、硫代硫酸钠、山梨醇、蔗糖、酒石酸、三乙醇胺、脲、尿烷 (urethan)、尿苷和硫酸锌。在一个具体实施方案中，该液体制剂的张度接近呼吸道组织的张度。

[0360] 可以在组合物中使用渗透剂以提高皮质甾类组合物传递时患者的整体舒适度。可以加入渗透剂以调节含 SAE-CD 的溶液的张度。同渗质量摩尔浓度与 SAE-CD 在水中的浓度有关。当 SBE7-β-CD 浓度低于约 11-13 重量 / 体积％时，溶液相对于血液来说是低渗性或低渗的，而当 SBE7-β-CD 浓度高于约 11-13 重量 / 体积％时，含有 SBE7-β-CD 的溶液相对于血液来说是高渗性或高渗的。当血红细胞暴露于低渗或高渗溶液中时，其大小会收缩或膨胀从而导致溶血。如上所述以及图 1 所示，SBE-CD 比其它衍生化的环糊精不易于诱导溶血。适宜的渗透剂包括任何制药学准许用于肺部和鼻部传递的小分子量的水溶性物质，如氯化钠、乳糖和葡萄糖。本发明的制剂还可以包括生物盐、氯化钾或其它电解质。

[0361] 本文使用的术语“消泡剂”是指能预防或减少在液体制剂表面形成的泡沫的量的一种或多种化合物。适宜的消泡剂包括二甲硅油、西甲硅油、辛苯聚糖、乙醇以及本领域普通技术人员已知的其它物质。

[0362] 本文使用的术语“膨胀剂”是指用于使冷冻产品膨胀和 / 或在冻干期间用于协助控制制剂的性质的化合物。这些化合物包括但不限于例如葡聚糖、海藻糖、蔗糖、聚乙烯基吡咯烷酮、乳糖、肌醇、山梨醇、二甲基亚砜、甘油、白蛋白、乳糖醛酸钙及本领域的普通的技术人员已知的其它物质。

[0363] 本文使用的术语“冷冻保护剂”是指用于在冻干期间保护活性治疗剂使之避免经物理或化学降解的化合物。这种化合物包括但不限于例如二甲基亚砜、甘油、海藻糖、丙二醇、聚乙二醇及本领域的普通的技术人员已知的其它化合物。

[0364] 可以将增溶剂或溶解度增强剂加入到本发明的制剂中。增溶剂是能提高皮质甾类在含水液体载体中的溶解度的一种或多种化合物。当存在其它增溶剂时，SAE-CS 与皮质甾类的比例可以改变，因此减少溶解皮质甾类所需的 SAE-CD 的量。适宜的增溶剂包括一种或多种环糊精、环糊精衍生物、SAE-CD、有机溶剂、洗涤剂、皂、表面活性剂及通常用在非胃肠道制剂中以提高特定物质的溶解度的其它有机化合物。美国专利第 6,451,339 号公开了示例性的增溶剂；然而，可以将在制药工业中使用的其它表面活性剂用在本发明的制剂中。一些适合的环糊精包括未衍生化的环糊精和环糊精衍生物，如 SAE-CD、SAE-CD 衍生物、羟基烷基醚环糊精和衍生物、烷基醚环糊精和衍生物、硫酸化环糊精和衍生物、羟丙基 -β- 环糊精、2-HP-β-CD、甲基 -β- 环糊精、羧烷基硫醚衍生物、琥珀酰基环糊精和衍生物、和其它适用于药学应用的环糊精。SAE-CD 环糊精是特别有利的。

[0365] 可用于该制剂中的适宜的有机溶剂包括例如乙醇、甘油、聚乙二醇、丙二醇、泊洛沙姆、其含水的形式，以及本领域普通技术人员已知的其它溶剂。

[0366] 应当理解，在制药领域使用的化合物通常具有多种功能或目的。因此，如果这里提及的化合物仅仅提到 1 次、或用于定义此处的超过 1 个的术语，其目的或功能不应当理解为仅仅限于所提及的目的或功能。

[0367] 本发明制剂中的活性物质可以其药学上可接受的盐的形式存在。本文使用的“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的其中活性物质根据需要通过与酸或碱反应形成离子结合对予以修饰的衍生物。药学上可接受的盐的实例包括所形成的例如来自无毒的无机酸或有机酸的母体化合物的常规的无毒盐或季铵盐。适宜的无毒盐包括源自如盐酸、氢溴酸、硫酸、磺酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸和本领域普通技术人员已知的其它无机酸的盐。所述盐可以由有机酸制备，如氨基酸、醋酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2- 醋酸基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙基磺酸、以及本领域普通技术人员已知的其它有机酸。本发明的药学上可接受的盐可以通过常规的化学方法自含有碱性或酸性基团的母体活性物质合成。其它的适宜的盐的清单参见 Remington′ s Pharmaceutical Sciences，第 17 版，Mack Publishing Company，Easton，PA，1985，其相关的公开内容通过引用并入本文。

[0368] 短语“药学上可接受的”用于本文中指那些在合理的医学判断范围内适用于同人类及动物的组织接触而不会导致过多的毒性、刺激性、过敏性反应、或其它问题或并发症同时具有合理的利益 / 风险比的化合物、物质、组合物和 / 或剂型。

[0369] 本文使用的术语“患者”或“个体”是指恒温动物，例如哺乳动物如猫、狗、小鼠、豚鼠、马、牛、羊和人。

[0370] 本发明的制剂将包含以有效量、有效剂量或治疗有效剂量存在的活性剂。术语“有效量”或“有效剂量”或“治疗有效剂量”是指足以引发需要的或理想的反应的活性物质的量或数量，或者换句话说，是指当向个体给药时足以引起明显的生物反应的量。

[0371] 参考上面的描述和以下实施例，本领域普通技术人员将能够无需过多试验即可实现如所要求保护的本发明。参考下面的详述制备本发明制剂的某些方法的实施例，将能够更好地理解前面的描述。参考这些实施例都是用于解释目的。以下实施例不应当被理解为穷举性的，其只是本发明包含的许多具体实施方案中的一小部分。

[0372] 实施例 1

[0373] 本发明的示例性制剂是根据下列通用方法制备。

[0374] 方法 A

[0375] 将环糊精溶于水（或缓冲液）中形成含有已知浓度的环糊精的溶液。任选地在加热下将该溶液与固体、混悬剂、凝胶、液体、糊剂、散剂或其它形式的活性剂混合以形成可吸入的溶液。

[0376] 方法 B

[0377] 将已知量的基本干燥的环糊精与已知量的基本干燥的活性剂相混合。在搅拌下将液体加入到该混合物中以形成混悬剂、凝胶、溶液、糖浆或糊剂，任选地同时加热并任选地在一种或多种其它赋形剂存在下以形成可吸入的溶液。

[0378] 方法 C

[0379] 任选地在加热下并任选地在一种或多种其它赋形剂存在下，在搅拌下将已知量的

基本干燥的环糊精加入到含有已知量的活性剂的混悬剂、凝胶、溶液、糖浆或糊剂中形成可吸入的溶液。

[0380] 该实施例的这些方法可以通过在组合物中加入用于促进溶解的湿润剂以及随后加入皮质甾类的包合复合物来进行修改。表面活性剂、肥皂、洗涤剂或乳化剂可以用作润湿剂。

[0381] 方法 D

[0382] 基于如本文测定的在存在 SAE-CD 的情况下的皮质甾类的饱和溶解度下 SAE-CD 与皮质甾类的摩尔比，向包含已知浓度或已知量的 SAE-CD、含水液体载体以及任选的一种或多种其他赋形剂的溶液中添加过量摩尔的皮质甾类。例如，可添加 5％、10％、15％、20％、25％、30％或以上的过量摩尔的皮质甾类。将组分混合直至达到平衡，即在一小时的时间内，布地奈德的浓度仅有微小变化的点。随后，除去过量的皮质甾类，留下本发明的目标溶液。

[0383] 向包含 SAE-CD 的溶液中添加的布地奈德可以是固体或是含水液体载体中的混悬剂，所述含水液体载体可以是水、缓冲剂、含水醇、含水有机溶剂或其组合。所述醇和有机溶剂为药学上可接受的等级，例如乙醇、丙二醇以及本文所述的其它醇和有机溶剂。

[0384] 方法 E

[0385] 将 SAE-CD 与皮质甾类研磨以形成混合物。随后，向所得的混合物中添加含水液体载体以形成本发明的目标溶液。

[0386] 可进行干式研磨，或者在存在水分、水、缓冲剂、醇、表面活性剂、有机溶剂、甘油、聚乙二醇、泊洛沙姆或其组合的情况下进行研磨。

[0387] 方法 F

[0388] 在加热下进行本文中的任何方法，例如在至少 40℃的温度下进行。

[0389] 方法 G

[0390] 在冷却下进行本文中的任何方法，例如在低于 20℃或低于 10℃或低于 5℃的温度下进行。

[0391] 方法 H

[0392] 在高剪切混合下进行本文中的任何方法，例如使用超声波破碎仪、窄规格注射器 (narrow gauge syringe)、混合器 / 均质器 (POLYTRON，获自 KINEMATICA，Europe ；FLUKO，Shanghai，China ；ULTIMAGRAL，获自 GEANiro，Inc.，Columbia，MD)、转子 - 定子式混合器、或锯齿形混合器。

[0393] 方法 I

[0394] 在减压下进行本文中的任何方法。

[0395] 实施例 2

[0396] 如下测定含有 SBE7-β-CD 及布地奈德的雾化的溶液的 MMD。

[0397] 在不同浓度下制备三种不同的环糊精安慰剂溶液。将 2mL 所述溶液加入到以 Pari Proneb Ultra 压缩机提供空气的 Pari LC Plus 喷雾器的杯中。利用 Malvern Mastersizer S 激光光散射装置确定喷射的液滴的粒度。

[0398] 实施例 3

[0399] 通过以 HPLC 色谱分析定期由储备液中抽取的等分试样，从而确定含有 SAE-CD 的

液体制剂的稳定性。

[0400] 通过将各种比例的0.01M柠檬酸与0.02M Na_2HPO_4混合来制备pH为4、5、6、7或8的柠檬酸磷酸盐(McIlvaines)缓冲液。这些储备液含有5重量%Captisol。将大约250μg/mL的布地奈德溶于各缓冲液中。将等分试样的溶液储存于40℃、50℃和60℃。对照样品储存于5℃但是这里没有报道。在最初和储存1、2及3个月后对样品的进行HPLC分析。

[0401] HPLC条件包括：

[0402]

设备	PE系列200
色谱柱	Phenomenex Luna C18(2)4.6×150mm 3μm
流动相	58%磷酸盐缓冲液pH 3.4/39.5% ACN/2.5% MeOH
流动相程序	100% A(等梯度,isocratic)
波长	240
流速	0.6mL/min
标准曲线范围	七个标准点-1至500μg/mL

[0403] 实施例4

[0404] 利用锥式及平板粘度计测定含有SAE-CD的水溶液的粘度。

[0405] 利用Brookfield Programmable DV-III+流变仪、CPE-40锥及CPE 40Y平板(Brookfield Engineering Laboratories,Middleboro,MA)在1、2、3、5及10rpm下测定0.5mL样品。在每次测量之前将样品剪切约5转。这使得样品具有准确的流变学特征。利用由电控恒温循环水浴(Model,8001,Fisher Scientific,Pittsburgh,PA)供给水的双层粘度计锥将所有样品的温度平衡在25±1摄氏度。该粘度计采用硅油校正标准品以5及50厘泊进行校正。粘度测定是在5或更大的旋转速度下进行以寻找剪切稀释特性(粘度随着剪切速率的增加而减小)。更高的旋转速度使剪切速率增大。

[0406] 实施例5

[0407] 根据以下通用方法测定作为SAE-CD浓度的函数的喷雾器输出速率。

[0408] 使用具有Pari ProNeb Ultra空气压缩机的Pari LC Plus喷雾器(最小喷雾器体积＝2mL,最大喷雾器体积＝8mL)测定含有43%、21.5%、10.75%及5.15重量%的SBE7-β-CD的溶液的喷雾器输出速率。喷射的样品百分比是通过重量分析评估。在喷雾之前及结束之后对喷雾器杯称重。喷雾时间定义为从喷雾器启动开始直到第一次噼啪作响的持续时间。喷雾器输出速率通过用喷射%除以喷雾时间计算。

[0409] 实施例6

[0410] 含有布地奈德的可吸入溶液的制备。

[0411] 制备pH为4.45的含有3mM柠檬酸缓冲盐和82mM NaCl的缓冲溶液。将约12.5克CAPTISOL置于250mL的容量瓶中。将约62.5mg布地奈德置于同一容量瓶中。用3mM柠檬酸缓冲液/82mM NaCl溶液定容。将容量瓶在涡旋器中充分混合10分钟并超声10分钟。

用磁力搅拌器将该容量瓶搅拌一个周末。约 62 小时后停止搅拌并将容量瓶再次涡旋并再次超声各 10 分钟。将该溶液通过 0.22μm 的 Durapore Millex-GV Millipore 注射过滤器进行过滤。弃去开始的几滴，然后将剩余溶液滤至带有 Teflon- 密封的 (Teflon-lined) 旋帽的琥珀色玻璃广口瓶中。样品浓度约为 237μg/mL。

[0412] 实施例 7

[0413] 含有布地奈德的可吸入溶液的制备。

[0414] 将大约 5 克的 CAPTISOL 置于 100mL 的容量瓶中。将约 26.3mg 布地奈德置于同一容量瓶中。用 3mM 柠檬酸缓冲液 /82mM NaCl 溶液进行定容。将混合物在涡旋器中充分混合 10 分钟并超声 10 分钟。用磁力搅拌器将该混合物搅拌过夜。约 16 小时后停止搅拌并将容量瓶再次涡旋并再次超声各 10 分钟。将该溶液通过 0.22μm 的 Durapore Millex-GV Millipore 注射过滤器进行过滤。弃去开始的 5 滴，然后将剩余溶液滤至带有 Teflon- 密封的 (Teflon-lined) 旋帽的琥珀色广口瓶中。样品经分析为每 mL 含 233μg 布地奈德。

[0415] 实施例 8

[0416] 含有布地奈德的可吸入溶液的制备。

[0417] 除使用 12.5g 的 CAPTISOL、62.5mg 布地奈德和约 250mL 缓冲液外均按照实施例 7 的方法进行。加入足够的 EDTA 二钠以制备 EDTA 浓度约为 0.01 或 0.05 重量 / 体积％的 EDTA 溶液。

[0418] 实施例 9

[0419] 由 PULMICORT RESPULES 混悬剂制备含有 SAE-CD 和布地奈德的溶液制剂。

[0420] 方法 A

[0421] 向一个或多个 Pulmicort Respules 容器的内容物中（标示为 2mL 的混悬剂）中每毫升 Respule 加入约 50mg（根据水含量校正）的 CAPTISOL，并充分搅拌或振摇若干分钟。放置约 30 分钟至若干小时之后，该溶液用于测定其体外特性。根据标签，除了布地奈德和水之外，PULMICORTRESPULE（混悬剂）还包含下列非活性成分 :柠檬酸、柠檬酸钠、氯化钠、EDTA 二钠及聚山梨醇酯 80。

[0422] 方法 B

[0423] 将约 200mg 量的 CAPTISOL（根据水含量校正）称入 2dram 的琥珀色小瓶中。通过轻轻的挤压可变形的塑料容器将两个 Pulmicort Respules 容器 (0.5mg/2mL，Lot # 308016 Feb05) 的内容物腾空到每个含有称定量的 CAPTISOL 的小瓶中直至尽可能的最后一滴。预先涡旋 Respules 以使布地奈德微粒重新混悬。将小瓶的盖拧上，通过涡旋剧烈混合然后用金属薄片包裹。可以将其保存在冰箱中直到使用。

[0424] 根据这些方法任意之一制备的可吸入液体组合物可用于任何已知的喷雾器中。通过将混悬剂转化为液体，可观测到布地奈德（皮质甾类）的传递得到改善。

[0425] 实施例 10

[0426] 本发明的其它溶液可以如下所述进行制备。

[0427]

成分	Mg/mL（制备浓度）		Mg/mL（目标浓度）
	浓缩液 A	浓缩液 B	最终溶液
布地奈德 EP	1	约 1.6(饱和)	0.250
CAPTISOL	200	200	50
柠檬酸三钠二水合物	0	0	0.44
柠檬酸	0	0	0.32
氯化钠	0	0	4.8
EDTA 二钠	0	0	0-0.5
聚山梨醇酯(吐温 80)	0	0	0-1
水	Qs	Qs	用包含 CAPTISOL 或布地奈德的缓冲液 QS

[0428] • 在无水条件下，用 pH 4.5 的盐化的柠檬酸盐缓冲液（4mM 包含 109mM 氯化钠）以 1 ： 4 的比例稀释浓缩液 A 使其包含 5 重量 / 体积％的 CAPTISOL。将稀释的浓缩液通过 0.22μm Millipore DuraporeMillex-GV 注射过滤器进行过滤。通过 HPLC 对滤液进行分析然后加入所需的补充布地奈德以得到最终浓度约为 250μg/mL(± ＜ 5％）的溶液。

[0429] • 在无水条件下，用 pH 4.5 的盐化的柠檬酸盐缓冲液（4mM 包含 109mM 氯化钠）以 1 ： 4 的比例稀释浓缩液 B 使其包含 5 重量 / 体积％的 CAPTISOL。将稀释的浓缩液通过 0.22μm Millipore Durapore Millex-GV 注射过滤器进行过滤。通过 HPLC 对滤液进行分析然后根据需要用 pH 4.5 的盐化的含有 5 重量 / 体积％的 CAPTISOL 的柠檬酸盐缓冲液（3mM 包含 82mM 的氯化钠，包含 5 重量 / 体积％的 CAPTISOL）进行稀释以得到浓度约为 250μg/mL(± ＜ 5％）的最终溶液。该技术的优势在于利用多余的固体布地奈德以饱和该溶液。

[0430] 实施例 11

[0431] 通过肉眼观察或仪器来确定溶液的澄明度。澄清溶液是指通过肉眼目测至少为澄清。

[0432] 实施例 12

[0433] 下列方法用于确定由图 10a-10b 所示的喷雾器中喷射的喷雾组合物的性能。

[0434] 在每次实验开始之前将 2mL 待测 CD 溶液或 Pulmicort 混悬剂通过移液管准确移入干净的喷雾器杯中。根据厂商说明书组装待测喷雾器并装以待测吸入溶液或混悬剂。将喷口的末端置于 MALVERN MASTERSIZER 平台距离喷雾器喷口尖端中点约 18cm 的高处。在测定粒径 (sizing) 后将真空源置于喷口对面距离 6cm 处以清除气溶胶。喷口和探测器之间的距离约为 8cm。喷口的中心与激光束齐平（或根据喷雾器的特殊设计加以适当调整）。当喷雾器开动之后激光通过喷射的云雾的中心。喷雾 15 秒后手动开始测量。当 15,000 扫 (30 秒）以上的光束暗化 (beam obscuration) 平均达到 10％时开始收集数据。使用“Standard-Wet”模型拟合探测器环上的散射光强度数据。由于相对湿度低，在测试期间中止通道 1 和 2 以防止光束转向。测定了限定为 10％、50％（体积中值）及 90％的累积体积小于其的液滴体积直径。(Dv10 为存在 10 体积％的物质低于其的尺寸，Dv50 为存在 50 体积％的物质低于其的尺寸，而 Dv90 为存在 90 体积％的物质低于其的尺寸）。

[0435] 可以在MALVERN SPRAYTEC上通过对以上方法进行稍微修改来实践所述方法，以测

定由喷雾器喷射的液滴的粒度。

[0436] 实施例 13

[0437] 在两种不同 pH(4 和 6) 下制备含有和不含 SBE7-β-CD 的布地奈德溶液，并储存于两种不同温度下 (60℃和 80℃)。通过混合不同份量的 50mM 柠檬酸和 50mM 柠檬酸钠 (三碱价、二水合物) 溶液来制备各 pH 值的柠檬酸盐缓冲液 (50mM)。为了在不含 SBE7-β-CD 的缓冲液中获得足够用于精确测量的布地奈德浓度，将布地奈德首先溶于 100％的乙醇中。然后将等分试样的乙醇 / 布地奈德溶液在搅拌下滴加到各缓冲溶液中。布地奈德的理论浓度为 100μg/mL，其中各缓冲液中最终乙醇含量为 5％。所有涉及布地奈德的溶液的制备及操作均在暗室中红色灯光下进行。溶液振摇 24 小时后，将两种缓冲溶液通过 Millipore Millex-GV 0.22μm 注射过滤器过滤以除去从溶液中沉淀的所有固体 (未观察到很明显的量)。布地奈德的最终浓度约为 50μg/mL。将 pH 4 和 6 的两种溶液都分成两份，并将固体 SBE7-β-CD 加入到其中一份中以形成各 pH 下的含有和不含 1 重量 / 体积％的 SBE7-β-CD 的溶液。将各溶液等分到各琥珀色小瓶中。然后将它们置于 60℃和 80℃的烘箱中。在 0、96、164 及 288 小时将样品小瓶从烘箱中移出并用 HPLC 进行分析。HPLC 分析的条件如下所述。

[0438] 色谱条件

[0439] (由 Hou, S., Hindle, M., 和 Byron, P. R. A. Stability-Indicating HPLC Assay Method for Budesonide. Journal of Pharntaceutical and Biomedical Analysis, 2001 ; 24 :371-380. 所述条件变化而来)。

[0440]

设备	PE 系列 200
色谱柱	Phenomenex Luna C18(2) 4.6×150mm 3μm
流动相	58％磷酸盐缓冲液 pH 3.4/39.5％ ACN/2.5％ MeOH
流动相程序	100％ A(等梯度)
波长	240nm
流速	0.6mL/min
标准曲线范围	七个标准点 -1 至 500μg/mL

[0441] 实施例 14

[0442] 含有 SAE-CD、布地奈德和硫酸沙丁胺醇的组合溶液的制备和应用。

[0443] 根据实施例 9 制备布地奈德溶液 (将 SAE-CD 与 PULMICORTRESPULES 混悬剂相混合) 并加入到 3mL 含有硫酸沙丁胺醇形式的 2.5mg 沙丁胺醇 (沙丁胺醇碱的世界卫生组织推荐命名为 salbutamol) 的溶液中。该沙丁胺醇溶液是预先稀释的市售品，并且是以 PROVENTIL®吸入溶液，0.083％的商品名销售，或者可由市售的 0.5％的浓缩液 (商品名 :PROVENTIL®吸入溶液和 VENTOLIN®吸入溶液) 制备。

[0444] 为了获得 2-12 岁的儿童所需的剂量，最初的剂量应基于体重 (每剂量 0.1 至

0.15mg/kg)，随后通过剂量逐渐增加以获得所需的临床反应。每天三至四次的喷雾剂量不应该超过 2.5mg。在通过喷雾给药之前应该将适当体积的 0.5％的可吸入溶液在无菌生理盐水中稀释至 3mL。要提供 2.5mg 的量，需将 0.5mL 的浓缩液用无菌生理盐水稀释至 3mL。沙丁胺醇水溶液还含有苯扎氯铵，且硫酸用于将 pH 调节至 3-5 之间。或者，适当浓度的沙丁胺醇水溶液可以由含有或不含加入其中的防腐剂苯扎氯铵的 USP 硫酸沙丁胺醇来制备，并且当与皮质甾类溶液结合时可能也不需要使用硫酸来调节 pH。此外，如以下实施例所述，含有适当剂量的皮质甾类的体积可以减小四倍，使得总体积更小并因此缩短了给药时间。

[0445] 实施例 15

[0446] 含有 SAE-CD、布地奈德和硫酸沙丁胺醇或盐酸左沙丁胺醇 (XOPENEX) 的组合溶液的制备和应用

[0447] 如下制备柠檬酸盐缓冲液 (3mM，pH 4.5)。将约 62.5mg 柠檬酸溶于 100mL 容量瓶中并用水定容。将约 87.7mg 柠檬酸钠溶于另一个 100mL 容量瓶中并用水定容。在一个烧杯中，将柠檬酸钠溶液加入到柠檬酸溶液中直到 pH 近似为 4.5。

[0448] 将大约 10.4mg 布地奈德和 1247.4mg 的 Captisol 用研钵和碾槌一同研磨并转移至 10mL 的烧瓶中。加入缓冲溶液并将混合物涡旋、超声，并额外加入 1.4mg 布地奈德。振摇过夜后，将该溶液通过 0.22μm 的 Durapore Millex-GV Millipore 注射过滤器进行过滤。所得布地奈德浓度为约 1mg/mL。将约 0.5mL 的布地奈德溶液加入到 Proventil(2.5mg/3mL) 或 Xopenex(1.25mg/3mL) 单位剂量中从而形成本发明的澄清液体组合剂量形式。所得混合物在避光室内环境条件下保持至少 17 天基本澄清。

[0449] 实施例 16

[0450] 含有 SAE-CD、布地奈德和福莫特罗（FORADIL®（富马酸福莫特罗粉雾剂））的组合溶液的制备和应用。

[0451] 将含有 12mcg 富马酸福莫特罗和 25mg 乳糖的胶囊的内容物倒空入小瓶中，向其中加入了 3-mL 如之前的实施例所述制备的 3mM 的柠檬酸盐缓冲液 (pH 4.5)。将小瓶中的内容物涡旋以溶解存在的固体。如之前实施例所述制备布地奈德浓缩液得到约 1mg/mL 的浓度。将大约 1mL 的布地奈德溶液加入到富马酸福莫特罗缓冲溶液中。所得溶液在避光的室内环境条件下在至少一个月内保持了基本澄清。

[0452] 实施例 17

[0453] 在本发明剂量形式经喷雾给药之前及之后，通过实施 γ 闪烁扫描分析 (gamma scintigraphy analyses) 在患者上对所述剂量形式进行临床评价。

[0454] 进行单中心、四交叉 γ 闪烁扫描分析以比较布地奈德利用 Pari LC 空气喷射式喷雾器通过 Pulmicort Respules®和 Captisol-Enabled®布地奈德制剂向肺部的传递。该项研究的目的在于通过 γ 闪烁扫描分析确定在健康男性志愿者中在喷雾布地奈德混悬剂 (Pulmicort Respules®，Astra Zeneca，参比制剂）和 Captisol® -Enabled 布地奈德溶液（待测制剂）之后经放射性标记的布地奈德在肺内的沉积。在研究过程中，在直至 24 小时的时间内定期收集血液，并分离血浆。使用有效的 HPLC MS-MS 法测定血浆中布地奈德的浓度以测定药物代谢动力学参数。使用 Pari LC Plus 空气喷射式喷雾器定量给药。采用 γ 闪烁扫描分析并结合经放射性标记的受试药物和 / 或载体是定量评价所吸入的药物和 / 或载体在肺部的沉积与清除的标准技术。

[0455] 该受试剂量形式组成如下：1）作为 2mL×0.5mg/mL Pulmicort Respules®的 1mg 布地奈德；或 2）作为其中加有 7.5 重量 / 体积％的Captisol®的 2mL×0.5mg/mL Pulmicort Respules 的 1mg 布地奈德。

[0456] 所有个体以非随机的方式接受放射性标记的布地奈德的四种受试给药之一。由于参比制剂（Pulmicort Respules®）必须首先向所有个体给药以确定噼啪作响的时间（TTS），因此本研究采用非随机方案。个体间的 TTS 不同。对于随后的给药，所给药的剂量是通过给药时间来控制，表现为在参比制剂给药之后确定的噼啪作响的时间的百分比（即 25％ TTS、50％ TTS 和 75％ TTS）。作为本研究各部分（立足点）之一，曾预期即使相同浓度的布地奈德可在较短的时间内雾化，但给予志愿者肺部的药物量将会与参比混悬剂基本相同。在向个体定量给药完成后立即使用 γ 相机获得闪烁扫描图像。

[0457] 比较参比产品与 25％ TTS 部分的图像表明，来自 Respule 的较大百分比的布地奈德在给药后立即出现在胃和咽喉。因此当利用 Captisol 溶解布地奈德时较大百分比的布地奈德到达了肺部靶组织。这可以减少由药物引起的不必要的副作用。因此本发明方法和剂量形式的一方面提供了一种经改进的给药皮质甾类混悬剂基剂量单位的方法，该方法包括加入足量的 SAE-CD 将混悬剂转化为澄清溶液，然后向个体给药所述的澄清溶液。因此，与最初的单位剂量混悬制剂相比，本发明方法能够增加给药速率并提高传递至肺部的皮质甾类总量。

[0458] 实施例 18

[0459] 各种形式的 SAE-CD 增溶皮质甾类衍生物的对比评价。

[0460] 对丙酸倍氯米松（BDP）、倍氯米松 17- 单丙酸酯（B17P）、倍氯米松 21- 单丙酸酯（B21P）和倍氯米松（未酯化）在含有 CAPTISOL 和各种 SBE_n γ-CD 的溶液中的溶解度进行评价。BDP、B17P 和 B21P 得自 Hovione。倍氯米松得自 Spectrum Chemicals。CAPTISOL、SBE(3.4) γ-CD、SBE(5.23) γ-CD 及 SBE(6.1) γ-CD 得自 CyDex, Inc.(Lenexa, KS)。γ-CD 得自 Wacker Chemical Co.。SBE(5.24) γ-CD 和 SBE(7.5) γ-CD 由 University of Kansas 提供。

[0461] 制备各种选定的 CD 的 0.04M 溶液。倍氯米松的各种形式都需要 2mL 的 CD 溶液，因此 0.04M 的溶液在 20 或 25mL 容量瓶中以一式两份的形式进行制备（N = 2）。下表显示在考虑各 CD 的水含量后各 CD 的用量。

[0462]

CD	MW(g/ 摩尔)	CD 的 mg 数（体积）
SBE(6.7) β-CD	2194.6	2297.0(25ml)
γ-CD	1297	1433.0(25ml)
SBE(3.4) γ-CD	1834.9	1891.6(25ml)
SBE(5.24) γ-CD	2119.5	1745.7(20ml)

SBE(6.1)γ-CD	2261.9	1866.8(20ml)
SBE(7.5)γ-CD	2483.3	2560.0(25ml)

[0463] 称取超过预期溶解度的量的倍氯米松直接放入 2-dram 的 Teflon- 密封螺帽小瓶中。这些量通常提供大约 6mg/mL 的固体。然后将 2mL 适宜的 CD 溶液加入各小瓶中。将小瓶涡旋并超声约 10 分钟以协助流体润湿固体。然后用铝箔包裹小瓶以避光，并置于实验振荡器使之平衡。定期观察小瓶以确保固体充分润湿并与流体接触。所有样品的取样点均为 24 小时，仅 BDP 是 72 小时。

[0464] 制备 0.04、0.08 和 0.1M 的 SBE(6.1)$_{\gamma}$-CD 溶液及 0.04 和 0.08M 的 SBE(5.23)$_{\gamma}$-CD 溶液。称取超过预期溶解度的量的丙酸倍氯米松直接放入 2-dram 的 Teflon- 密封螺帽小瓶中。这些量通常提供大约 2mg/mL 的固体。然后将 2mL 的适当 CD 溶液 (N = 1) 加入到各小瓶中。将小瓶涡旋并超声约 10 分钟以协助流体润湿固体。然后用铝箔包裹小瓶以避光并放置于实验振荡器上平衡五天。

[0465] 制备 0.01 和 0.02M 的 γ-CD 溶液。称取超过预期溶解度的量的丙酸倍氯米松直接放入 2-dram 的 Teflon- 密封螺帽小瓶中。这些量通常提供大约 2mg/mL 的固体。然后将 2mL γ-CD 溶液 (N = 2) 加入至各小瓶中。还制备了一种溶液以测定使用 HPLC 级的水代替 CD 的 BDP 的固有溶解度。用铝箔包裹样品，并放置于实验振荡器上五天。

[0466] 在各阶段的平衡时间结束时，对小瓶进行离心并除去 1mL 的上清液。然后将除去的上清液利用 Durapore PVDF 0.22μm 注射过滤器（弃去开始的几滴）进行过滤并用流动相稀释到标准曲线范围内的适当浓度。然后通过 HPLC 对样品进行分析以确定溶解的皮质甾类的浓度。

[0467] 实施例 19

[0468] 含有 SAE-CD、布地奈德和富马酸福莫特罗的组合溶液的制备和应用。

[0469] 将富马酸福莫特罗干燥粉末与 Captisol 干燥粉末混合，两者均经分级 (sized) 以提供重量比为 12mcg 富马酸福莫特罗 /100mg Captisol 的均匀含量。将对应于单位剂量富马酸福莫特罗的粉末混合物置于适宜的单位剂量容器如 HPMC 胶囊中以备以后使用或直接加入到单位剂量的 Pulmicort Respules 布地奈德可吸入混悬剂中 (500mcg/2mL)，然后混合以使所有固体溶解（澄清的溶液）并置于喷雾器储器中用于给药。

[0470] 实施例 20

[0471] 含有 SAE-CD、布地奈德和异丙托溴胺的组合溶液的制备及应用。

[0472] 按照实施例 9 制备布地奈德溶液并将其加入到以商品名为ATROVENT®吸入溶液单位剂量的商品名市售的异丙托溴胺溶液中。ATROVENT®（异丙托溴胺）吸入溶液为 500mcg(1 个剂量单位的小瓶)，通过经口喷雾每天三至四次间隔 6 至 8 小时给药。ATROVENT®吸入溶液单位剂量瓶含有在 2.5mL 无菌、无防腐剂、等张盐水溶液中的 500mcg 无水异丙托溴胺，用盐酸调节 pH 至 3.4(3-4)。此外，如上述实施例所述，含有适当剂量的布地奈德的体积可减少 4 倍（布地奈德浓缩液约 1mg/mL)，从而允许总体积减小从而缩短给药时间。

[0473] 实施例 21

[0474] 使用包含布地奈德、含水液体载体和 SAE-CD 的溶液对 AERONEB GO 喷雾器和 RAINDROP 喷雾器进行比较评价。

[0475] Power 等人的美国授权前专利公开第 2005-011514 号 (2004 年 4 月 27 日递交的申请 USSN 10/833,932)、Aerogen,Inc. 等的 PCT 国际公开第 WO2005/009323 号 (2004 年 7 月 6 日递交的 PCT 申请第 PCT/US2004/021268 号) 以及欧洲申请第 EP 16426276 号详细描述了 AERONEB GO 喷雾器 (AEROGEN Inc.，Mountainview，California)，以上文献的全文通过参考并入本文。

[0476] RAINDROP 喷雾器可获自 Nellcor(Tyco Healthcare)。

[0477] 根据实施例 28 制备用于此项研究的本发明的溶液。

[0478] 根据实施例 26，使用多级撞击取样器表征雾化的溶液的液滴粒径分布。

[0479] 根据实施例 27 测定自包含本发明液体的喷雾器的总药物输出和药物输出速率。

[0480] 实施例 22

[0481] 使用包含布地奈德、含水液体载体和 SAE-CD 的溶液评价美国专利第 6,962,151 号的搏动膜喷雾器。由 Pari 电子喷雾器产生的 Tc^{99m}-DTPA 标记的 Captisol-*Enabled*®布地奈德气溶胶的惯性碰撞特征。

[0482] 2000 年 10 月 27 日递交的 PCT 国际申请第 PCT/US00/29541 号和 2005 年 11 月 7 日递交的美国申请第 11/269,783 号也描述了美国专利第 6,962,151 号中详述的喷雾器。

[0483] 使用 Andersen 多级撞击取样器 (ACI)，通过标准体外惯性碰撞实验进行气溶胶的表征。向 Captisol-*Enabled*®布地奈德吸入溶液 (CEBUD) 中添加二乙烯三胺五乙酸 (DTPA，GE Healthcare) 形式的锝 -99m(^{99m}Tc)。在先前的临床试验 (参见实施例 17) 过程中验证 ^{99m}Tc-DTPA 作为 CEBUD 制剂中布地奈德的替代物 (surrogate) 的可行性。按下文的描述制备用于实验的布地奈德溶液制剂。经计算，在试验当天应向布地奈德制剂 (11.05g) 中添加约 10MBq 的 ^{99m}Tc，从而提供足够的体内成像活性。

[0484] 使用了两台 Pari 电子振动膜喷雾器。这种电子喷雾器核心是具有数千个激光穿孔的不锈钢膜。激光穿孔使得可以灵活地定制粒径，保证重复性，并维持较小颗粒的高输出率。在共振“弯曲”模式下使穿孔的膜高频振动，从而获得高颗粒输出速率。该喷雾器可提供快速的药物传递、药效、理想的粒径、低剩余体积，以及与吸入的药物制剂相匹配的最佳性能 (参见 Rajiv Dhand,Respiratory Care 2002 ;(12) :1406-1416)。加载约 0.5mL 的药物溶液，随后通过各喷雾器进行传递，每台喷雾器进行 3 次单独的传递。使用设备 1 进行第一、第三和第五次传递，使用设备 2 进行第二、第四和第六次传递。

[0485] 给药前

[0486] 对于每次传递，在传递剂量之前，使用双探头 γ 相机 (Axis，Philips Medical Systems) 的探头 I 对填充的喷雾器进行 60 秒的成像。此外，在添加布地奈德制剂之前和之后对喷雾器进行称量。

[0487] 惯性碰撞试验

[0488] 将喷雾器置于 ACI 的 USP(United States Pharmacopoeia) 的入口，并使用真空泵使气流以 28.3L/min 的流速通过碰撞取样器。在启动电子喷雾器之前开始使气流通过碰撞取样器。使用秒表以测量剂量传递的持续时间。

[0489] ACI 试验的条件与先前的临床研究期间的Pari LC Plus空气喷射式喷雾器评价中

施用的条件相同。

[0490] 沉积后，将 USP 喉 (throat) 自 ACI 取出，并成像 120 秒。将收集板从碰撞取样器取出，放置在 γ 相机的探头 I 处并成像 120 秒。随后清洗收集板，并在进行其他碰撞试验前干燥。

[0491] 给药后

[0492] 在每次传递时，在剂量传递后记录喷雾器的重量。根据下文所述进行喷雾器的成像。

[0493] 图像处理

[0494] 在给药前，应用矩形 ROI 对喷雾器成像。随后，在给药后再次应用此 ROI 对喷雾器进行成像。

[0495] 还将矩形框 ROI 用于 USP 入口成像。

[0496] 在收集板 0 周围绘出环形 ROI，复制并置于收集板 1 的周围。对收集板 2 ～ 7 以及过滤器进行同样的操作。同样绘出矩形 ROI 以评价本底计数。对于本底活性校正原始计数并将其调节为每分钟的计数 (cpm)。

[0497] 在表中以微细颗粒分数 (FPF)（即，粒径＜ 5.8μm 的喷出剂量％）、质量平均空气动力学直径 (MMAD)、几何标准差 (GSD) 和喷雾传递时间表征气溶胶的性能。

[0498] CEBUD 的制备

[0499] 将 5 种 Pulmicort Respules 的喷射内含物 (1mg/mL) 组合在一起。向用于商购混悬剂中组合的内含物的每个 Respule 添加**Captisol®** (165mg，干重)，从而获得约 7.5 重量 / 体积％的 Captisol 浓度。

[0500] 将所得混合物短暂地涡旋混合以分散并溶解**Captisol®**。随后置于辊道混合器 (roller-bed mixer) 中并混合 2-4 小时或数小时。使用平衡的混合物的等分试样回收原 Respule 容器中残留的布地奈德，并重新组合在一起。将混合物在辊道混合器中进一步平衡过夜（～ 20 小时）。经目检所有混悬的固体均已溶解后，加入所需体积的 99m Tc-D5PA/ 生理盐水溶液（由 MedicalPhysical Department，UHW 提供）。然后，向 Captisol-***Enabled®*** 布地奈德吸入溶液中添加约 180μl 的放射性同位素标记的溶液，并短暂地涡旋混合。

[0501] 实施例 23

[0502] 测定通过使用 SAE-CD 溶解的皮质甾类的相溶解度曲线

[0503] 按如下方式，通过取自于平衡的过滤或离心的皮质甾类溶液的等分试样的 HPLC 色谱测定包含 SAECD 的皮质甾类溶液的溶解度。

[0504] 通过称取干燥的 SAE-CD 固体（提供 0.04 摩尔）和过量的甾族化合物药物 (6mg/mL) 加入螺旋盖小瓶中来制备 SAE-CD/ 甾族化合物溶液。将一定体积的水等分入各小瓶中（每种甾族化合物在单独的小瓶中）。通过称量过量的甾族化合物 (6mg/mL) 并在没有 CD 的条件下加入一定体积的水来测定固有溶解度。盖上瓶盖，涡旋混合物并进行超声处理。随后将瓶置于辊式混合器（型号 :SRT2 ;制造商 :Stuart Scientific ;编号 :R000100052) 或振荡器 / 混合器（型号 :LabQuake ;制造商 :Barnstead/Thermolyne ;编号 :1104010438202)。随后向所有瓶中添加大大过量的固体甾族化合物（多至 10mg/mL)，将液体内容物澄清过夜（例如，氢化泼尼松、氢化可的松和波尼松）。将样品在辊或振荡器上碾轧混合 72 小时。在平衡过程中的不同时间，将样品进行额外的短暂的涡旋或超声处理（多至 30 分钟）。经指

定的平衡时间后，除将二丙酸倍氯米松的固有溶解度样品离心，并将上清液转移到清洁的小瓶中以外，将各样品过滤 (0.22μm，25mm，Duropore-PVDF，制造商 :Millipore) 到清洁的小瓶中。通过常规的 HPLC 方法分析样品。

[0505] 实施例 24

[0506] 包含 SAE-CD、布地奈德和沙美特罗羟萘甲酸盐的澄清液体制剂的制备。可以根据本文的其他实施例制备此类包含皮质甾类、SAE-CD 和第二种治疗剂的组合物的制剂。

[0507] 实施例 25

[0508] 包含 SAE-CD、布地奈德和硫酸沙丁胺醇的澄清液体制剂的制备

[0509] 通过将组分混合在一起来制备包含 CAPTISOL(40.0g)、水 (1L)、柠檬酸 (387.6mg)、柠檬酸钠 (519.6mg)、EDTA(120mg) 和 NaCl(6.36mg) 的储备溶液。

[0510] 向储备溶液的等分试样 (150ml) 中添加布地奈德 (37.5mg) 和硫酸沙丁胺醇 (150mg)，并在室温下在辊式混合器上混合直至所有组分溶解。最终的溶液是澄清的，但是其可根据需要进行过滤。制剂中各组分的最终的浓度如下 :CAPTISOL(0.018M)、布地奈德 (5.9mM or 254μg/ml)，硫酸沙丁胺醇 (1mg/ml)。

[0511] 实施例 26

[0512] 使用多级撞击取样器表征气溶胶化的溶液的液滴粒径分布。

[0513] 使用 NGI 多级撞击取样器表征本发明气溶胶化的溶液的液滴粒径分布。将约 0.5mL 1000μg/mL 的溶液置于喷雾器如 AERONEB GO 中。开启与撞击取样器相连的真空泵。将喷雾器的喷嘴放置在 USP 入口的中央，并使用石蜡将其密封。开启喷雾器直至没有可见的蒸气。继续收集 45 秒以保证样品的完全收集。关闭真空泵，并拆除撞击取样器。使用已知体积的 HPLC 流动相提取各个阶段的收集杯 (collection cup)，并进行布地奈德分析。对各个阶段的累积的布地奈德的量进行定量。从喷雾器脱离的药物的比例为 81％，而微细颗粒部分 (＜ 5μm) 的药物百分比为 66％。

[0514] 实施例 27

[0515] 自包含本发明液体的喷雾器的总药物输出以及药物输出率的测定

[0516] 用用于过滤 HPLC 流动相的 300ml 玻璃滤器单元组装剂量收集装置。储器由专门制造的树脂玻璃盖覆盖，并具有容许气溶胶进入储器的开口。储器朝向由金属筛支撑的玻璃纤维过滤器的方向逐渐变细。所述筛位于圆锥形玻璃外壳中，其中所述圆锥形玻璃壳的末端是与流量控制器以及真空泵相连的玻璃管。储器和过滤器支撑外壳被夹在一起。将两个过滤器一起夹在所述装置中间以收集喷出的气溶胶。这对于避免过滤器饱和是必要的，过滤器饱和将导致其被撕裂并导致药物流失到真空中，并改变气溶胶收集期间的气流速率。通过间歇性气溶胶输出和 / 或喷雾器声响音调的变化确定雾化的终点。为了放置雾化的布地奈德流失到空气中，以高于喷雾器喷射的速度向滤器中通空气。通过目测确认气溶胶没有从任何喷雾器的后侧泄露，认为 15±5％ l/min 是满意的流速。这可以通过 TPK 流量控制器 (Copley Instruments，4312) 和真空泵调节，并在每次试验前使用校准流量计进行确认。

[0517] 实施例 28

[0518] 包含 SAE-CD 和布地奈德并任选地包含吐温的液体制剂的制备

[0519] 向处于血清小瓶中的 2g CAPTISOL 和 25mg 布地奈德中添加 3mM 的柠檬酸盐缓冲液 (pH 4.5) 使最终的体积为 10mL。通过涡旋振荡和超声处理使悬浮液充分混合。同样在 3mM

柠檬酸盐缓冲液中制备不含布地奈德的 20％ CAPTISOL 储备溶液。将这些混合物以及缓冲液密封在单独的小瓶中，并在 121℃周期下高压灭菌 20 分钟。对澄清布地奈德溶液进行的 HPLC 分析显示其浓度为 2100μg/mL。使用 20％ CAPTISOL 储备溶液将样品稀释到 2000μg/mL。任选地使用等体积 3mM 柠檬酸盐缓冲液稀释部分上述所得溶液。HPLC 分析显示其终浓度为 990μg 布地奈德 /mL。

[0520] 可按如下方式向上述溶液中添加吐温。使用经高压灭菌的仅包含缓冲液的溶液制备 0.02％吐温溶液，以形成用作上述溶液的稀释剂的吐温储备溶液。通过称量获得 10％ captisol/1mg/mL 布地奈德的稀释物。将约 9g 的 20％ captsiol/2000μg/mL 与 9g 经高压灭菌的仅包含缓冲液的溶液混合或与经高压灭菌的缓冲液 /0.02％吐温溶液混合。将这些溶液充分混合、过滤并再次通过 HPLC 进行分析。

[0521] 发现上述制剂中布地奈德的浓度为 986μg/mL（不含吐温的溶液）和 962μg/mL（含吐温的溶液）。

[0522] 可以使用任何喷雾器雾化所述溶液，然而，使用 AERx 喷雾器时可使用 50μl 的初始样品体积。使用喷雾器施用所述溶液使得可以通过雾化在单次呼吸（通过个体的单次完整吸气）中向个体给药治疗剂量。

[0523] 实施例 29

[0524] 包含 SAE-CD 和布地奈德的冻干制剂的制备和溶解

[0525] 向 3L 30％ Captisol 的 3mM 柠檬酸盐缓冲液（包含 0.1mg/mL EDTA）中添加过量的布地奈德 (3.5mg/mL)。混合 2 天后，再加入 1mg/mL 布地奈德并再平衡 4 天。通过 0.22μ Durapore 过滤器过滤所得制备物，并将其放置在冷冻干燥器的 3 个不锈钢碟子中。将溶液在 30℃下冷冻 1 小时，并冻干 30 小时以除去基本上全部的水。将冻干物粉碎、筛选，并将冻干粉转移至塑料瓶中。在最终的混合物中每克粉末包含 8.2mg 的布地奈德。

[0526] 将约 65mg 的冻干粉添加到 2mL 的水中时，可迅速获得基本澄清的溶液，所述溶液包含与参比混悬剂产品等量的布地奈德。

[0527] 实施例 30

[0528] 包含 SAE-CD、乙醇和布地奈德的含水液体制剂的制备

[0529] 通过使用不同量的乙醇或水稀释 22.2 重量 / 体积％（～ 0.1M）的 captisol 母液，从而产生含 0、1％、2％、5％的乙醇和约 20 重量 / 体积％的 Captisol 的 4 种溶液，从而制备 Captisol/ 乙醇溶液。通过将干燥的布地奈德 (2.5mg/mL) 加入到一定体积的制备的 Captisol/ 乙醇溶液中，随后将这些产物在 Labquake 上平衡 72 小时，从而制备 Captisol/ 乙醇 / 布地奈德溶液。将这些溶液过滤 (Duropore 注射器式过滤器）并通过 HPLC 分析以测定溶于制剂中的布地奈德的浓度（μg/ml）。

[0530] 实施例 31

[0531] 在通过雾化给药本发明的剂型后，通过对布地奈德的药物代谢动力学进行分析，从而对本发明的剂型进行体内评价。

[0532] 进行 4 只犬的交叉试验以比较通过 Pulmicort **Respules®** 进行的布地奈德肺给药和使用 Pari LC 空气喷射式喷雾器的 Captisol-**Enabled®** 布地奈德制剂的肺给药。本试验的目的是通过 HPLC-MS/MS 分析测定在向健康犬喷雾布地奈德混悬剂 (Pulmicort **Respules®**，AstraZeneca，参比制剂）和 Captisol-**Enabled®** 布地奈德吸入

溶液（试验溶液）后布地奈德在血浆中的药物代谢动力学参数。使用 Pari LC Star 空气喷射式喷雾器和麻醉罩进行给药。

[0533] 试验剂型由 1) 两剂 2mLx0.25mg/mL Pulmicort **Respules®** 形式的 1mg 布地奈德；或 2) 两剂添加了 5 重量 / 体积 % **Captisol®** 的 2mLx0.25mg/mLPulmicort Respules 形式的 1mg 布地奈德组成。

[0534] 在给药之前，向每只犬给药两剂包含活性炭的胶囊，随后给药约 30mL 的水，以阻碍布地奈德的经口吸收。每只犬以随机的方式相隔一周接受每种给药研究。每种制剂的服用时间相同（试验制剂 23.9 分钟，参比制剂 23.4 分钟）。在直至 8 小时的时间内定期收集血液，分离血浆并在 -70℃下冷藏直至分析。在每次给药后分析喷雾器和试验溶液容器中的残余布地奈德，从而测定药物的传递量。

[0535] 实施例 32

[0536] 研究向 Pulmicort Respules 中添加 5 重量 / 体积 % 的 Captisol 如何影响不同类型喷雾器的性能。

[0537] 测定从四种不同的喷雾器 (PARI LC PLUS（空气喷射式）、OMRONMICROAIR NE-U22、AIRSEP MYSTIQUE（超声）、AEROGEN AERONEB) 喷出的布地奈德的剂量。使用包装插入页认可的 Pari 空气喷射式系统作为评价其他喷雾器性能的基准。在向布地奈德混悬剂中添加 Captisol 后，喷射的剂量增加了 1.25 ～ 3.7 倍。通过以下方式测定喷射剂量 (ED)：

[0538] 1) 使雾化的制剂以 15l/min 的速率通过 300mL 玻璃过滤器装置，并收集玻璃纤维深度过滤器的双层或三层上和内壁上的药物。每 2 分钟停止收集，定量回收布地奈德，并更换过滤器以防止过滤器饱和或造成气流的改变。通过用 LC 对回收的布地奈德进行定量；和 / 或

[0539] 2) 在雾化后，对多级撞击取样器阶段的布地奈德的量进行加和。

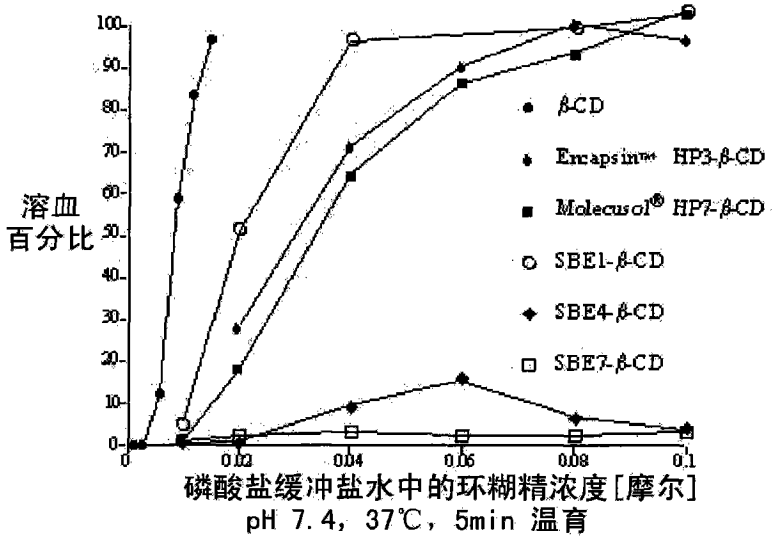
[0540] 结果详述如下。(ND 表示“未测定”)

[0541]

制剂	传递总量 (ED) (μg, 平均值 & SD), 过滤器 [1]	传递总量 (ED) (μg, 平均值 & SD), 撞击取样器 [2]
Pulmicort 包装插入页中列出的 Pari LC Plus (空气喷射式)		
Pulmicort	171.5 ± 6.3	137.8 ±14.9
Pulmicort + 5% Captisol	247.4 ± 11.3	172.4 ± 6.6
Omron MicroAir NE-U22		
Pulmicort	179.9 ± 17.2	168.8 ±30.1
Pulmicort + 5% Captisol	380.1 ± 8.5	349.6 ±10.0
AirSep Mystique (超声)		
Pulmicort	32.9 ± 6.4	ND*
Pulmicort + 5% Captisol	120.8 ± 19.6	ND*
Aerogen AeroNeb		
Pulmicort	90.7 ± 4.5	ND*
Pulmicort + 5% Captisol	301.2 ± 19.5	ND*

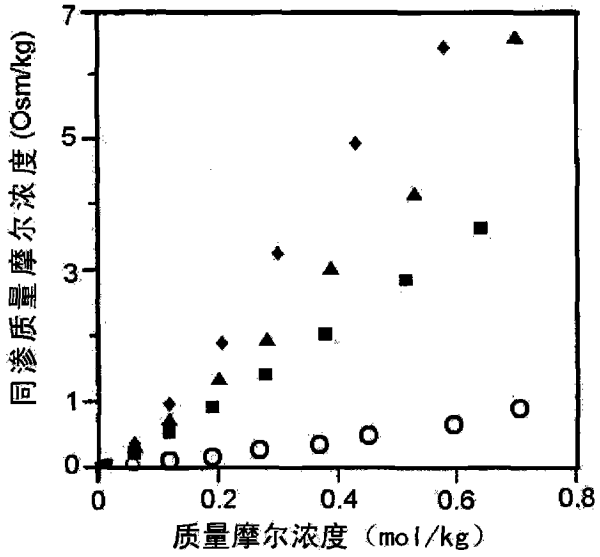
[0542] 本文引用的全部参考全文通过引用并入本文。上面是本发明特定的具体实施方案的详细描述。应当明白，虽然出于说明的目的对本发明的具体实施方案予以描述，但是可以

作出各种改变而不背离本发明的精神和范围。因此，本发明仅受所附的权利要求的限制。参考本说明书，无需不必要的实验即可实现本文所公开并要求保护的所有具体实施方案。



现有技术

图 1



○-HPCD; ■-SBE4CD; ▲-SBE7CD; ♦-SBE9CD

图 2

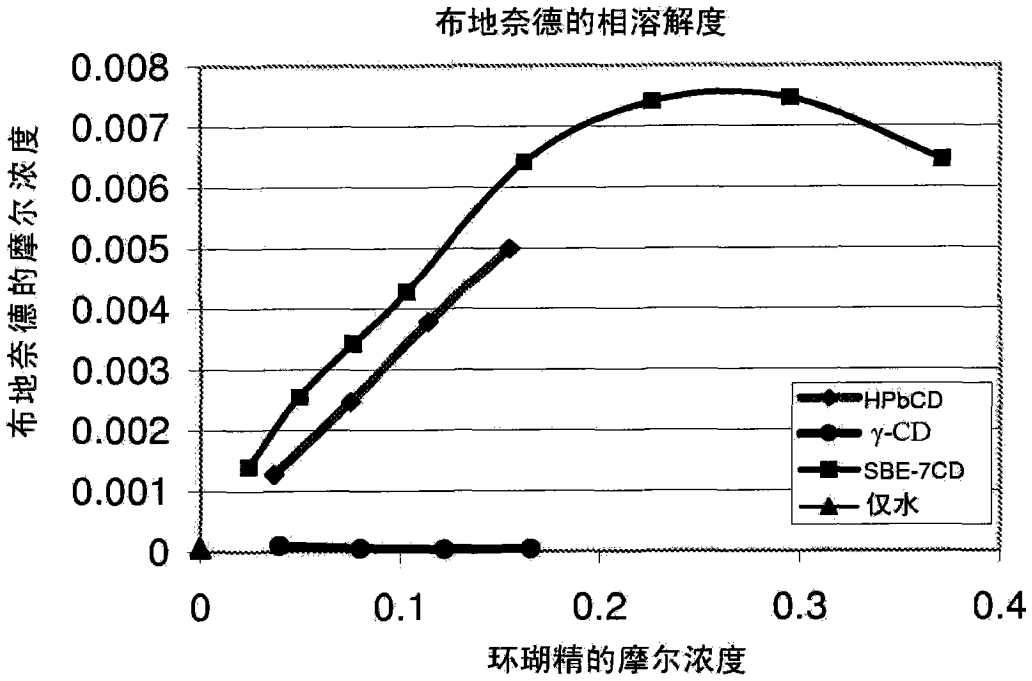

布地奈德的相溶解度
布地奈德的摩尔浓度
0.008
0.007
0.006
0.005
0.004
0.003
0.002
0.001
0
0
0.1
0.2
0.3
0.4
环瑚精的摩尔浓度
HPbCD
γ-CD
SBE-7CD
仅水

图 3

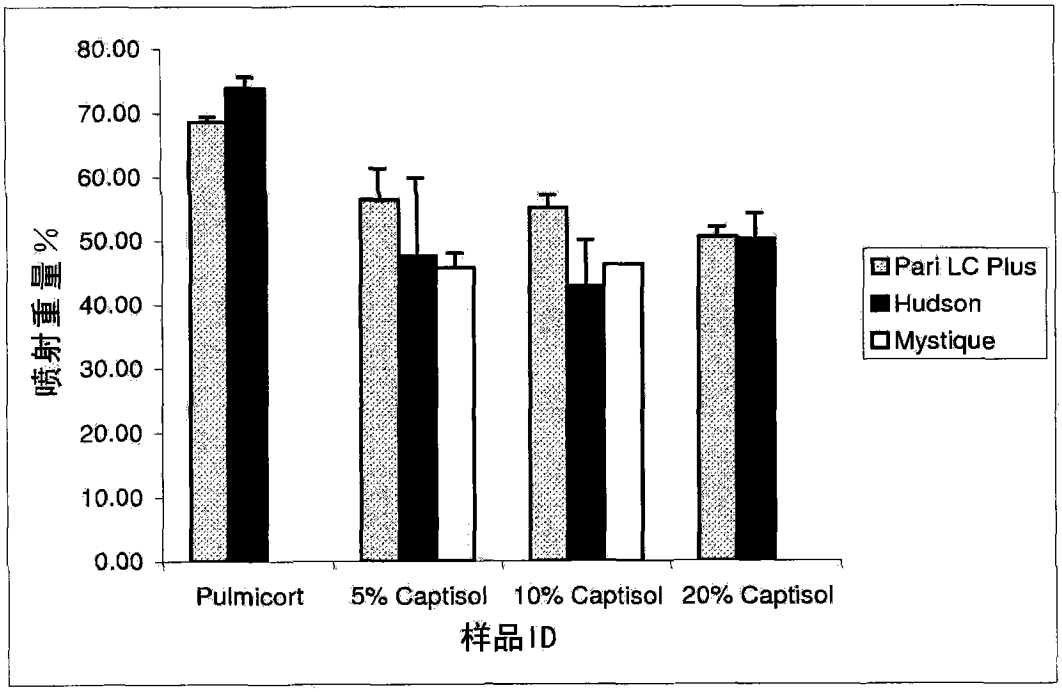

喷射重量 %
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
Pulmicort
5% Captisol
10% Captisol
20% Captisol
样品ID
Pari LC Plus
Hudson
Mystique

图 4

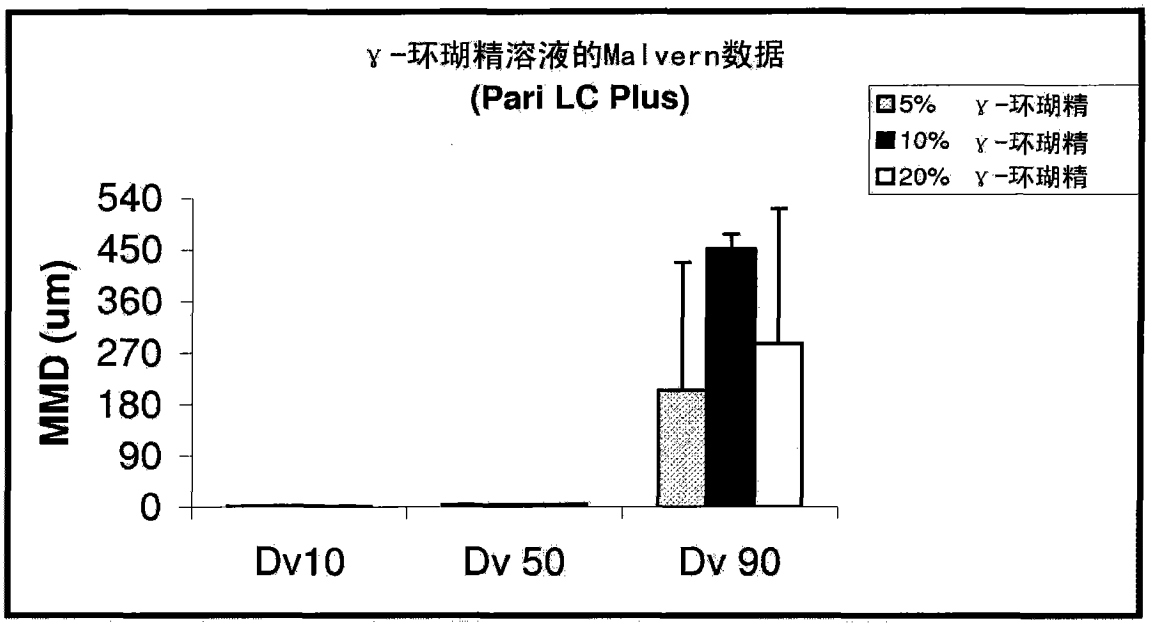

γ-环瑚精溶液的Malvern数据
(Pari LC Plus)
5% γ-环瑚精
10% γ-环瑚精
20% γ-环瑚精
MMD (um)
540
450
360
270
180
90
0
Dv10
Dv 50
Dv 90

图 5a

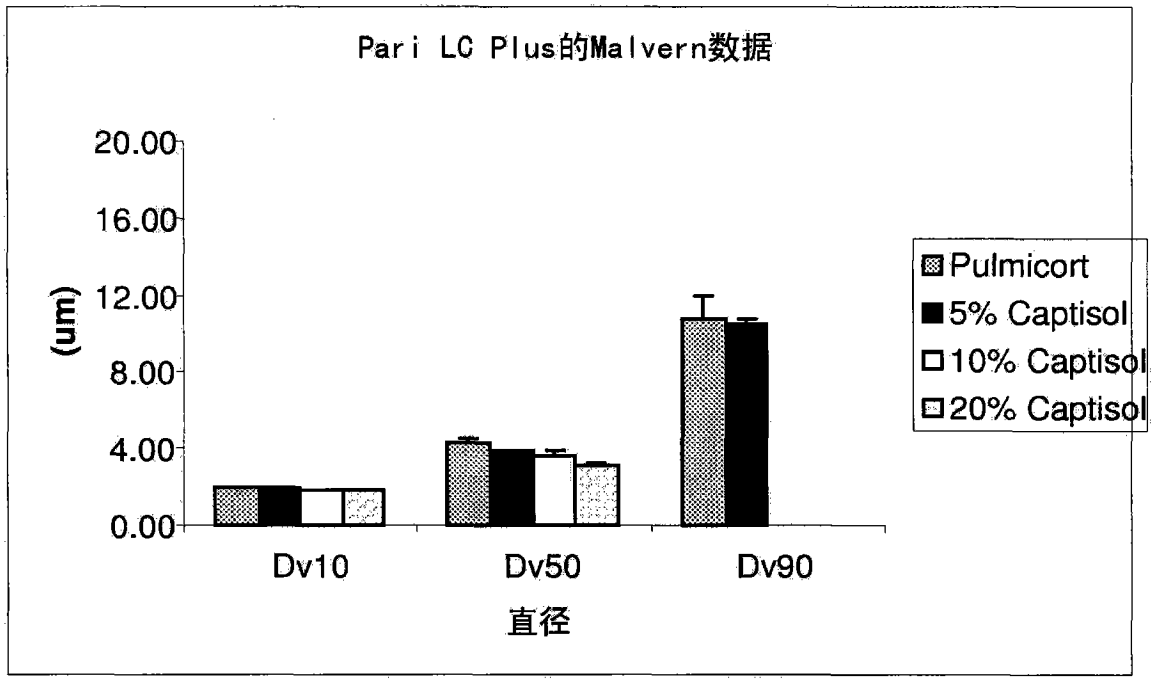

Pari LC Plus的Malvern数据
(um)
20.00
16.00
12.00
8.00
4.00
0.00
Dv10
Dv50
Dv90
直径
Pulmicort
5% Captisol
10% Captisol
20% Captisol

图 5b

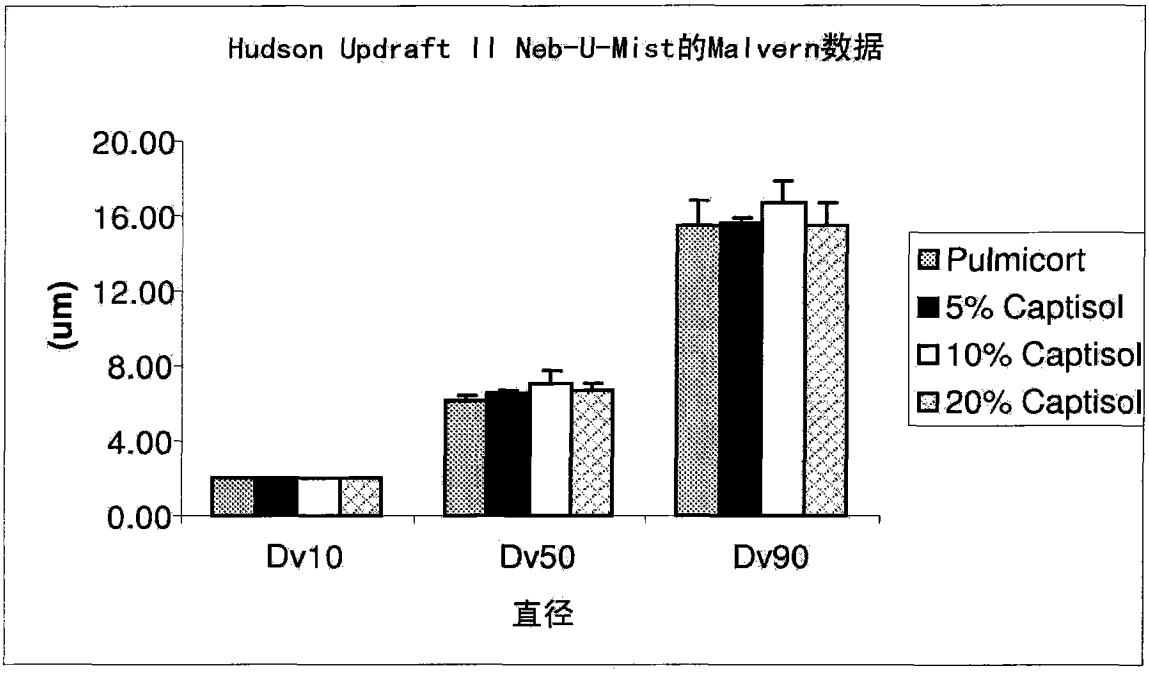

Hudson Updraft II Neb-U-Mist的Malvern数据
20.00
16.00
12.00
8.00
4.00
0.00
(um)
Dv10
Dv50
Dv90
直径
Pulmicort
5% Captisol
10% Captisol
20% Captisol

图 6

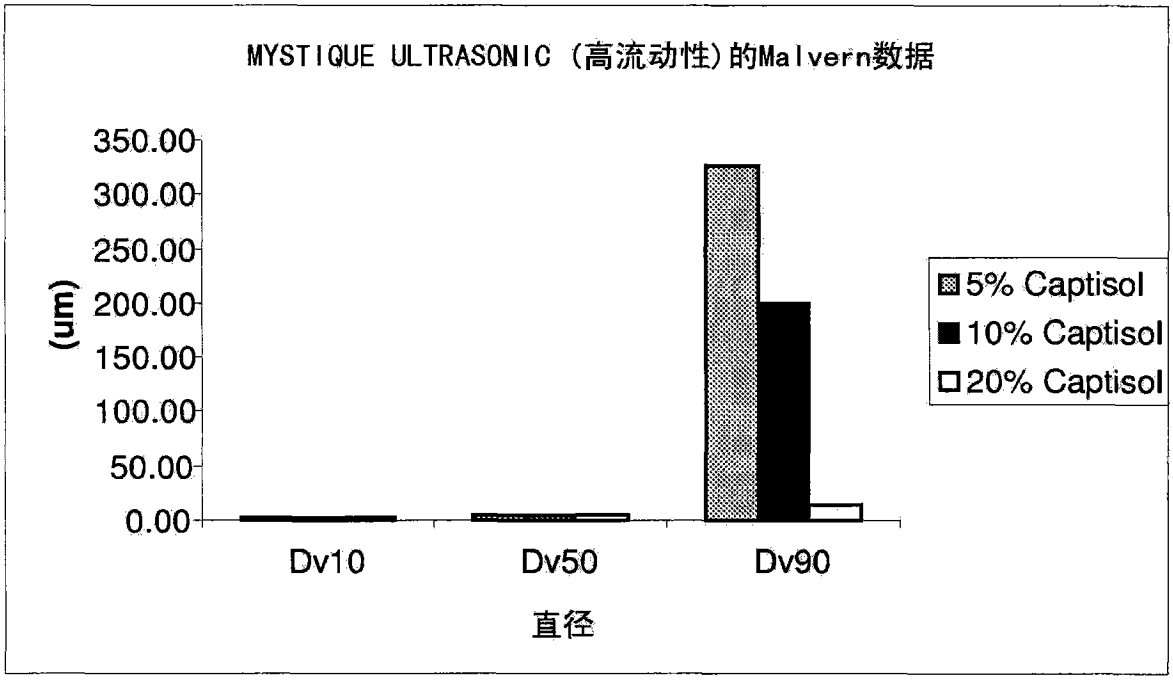

MYSTIQUE ULTRASONIC (高流动性)的Malvern数据
350.00
300.00
250.00
200.00
150.00
100.00
50.00
0.00
(um)
Dv10
Dv50
Dv90
直径
5% Captisol
10% Captisol
20% Captisol

图 7

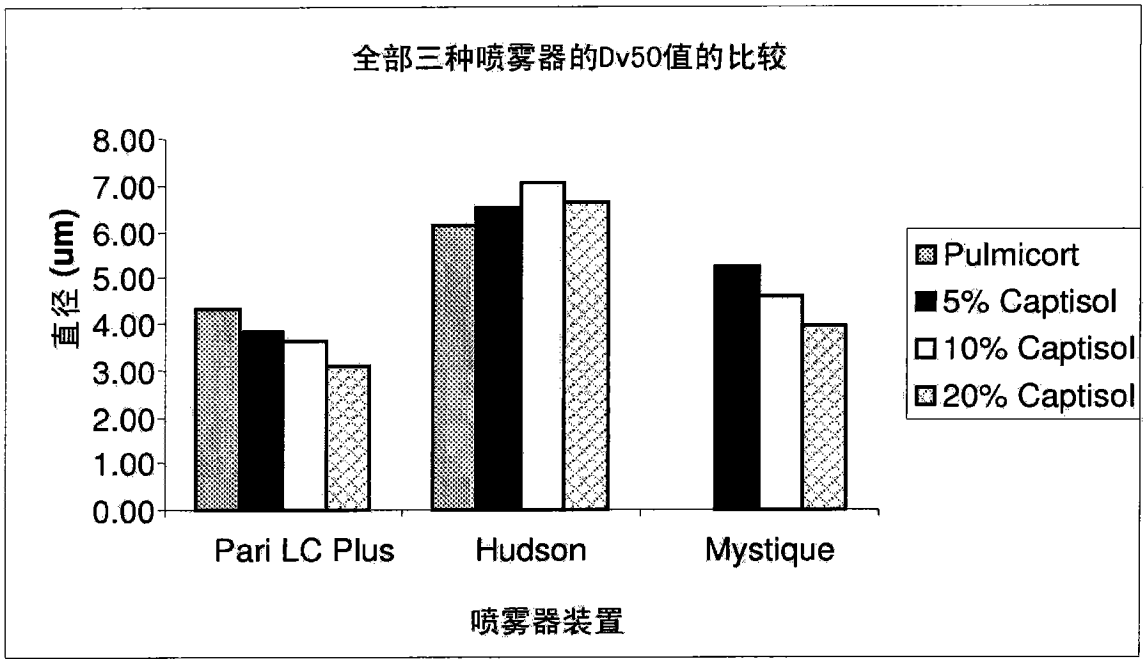

全部三种喷雾器的Dv50值的比较
直径 (um)
8.00
7.00
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
Pari LC Plus
Hudson
Mystique
喷雾器装置
Pulmicort
5% Captisol
10% Captisol
20% Captisol

图 8

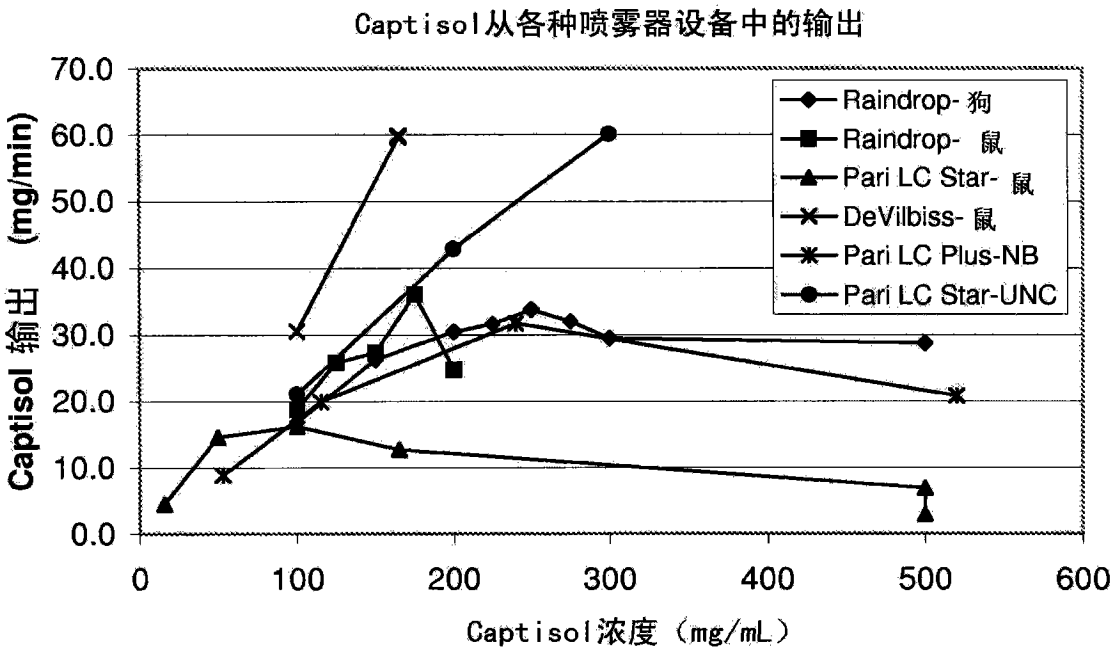

Captisol从各种喷雾器设备中的输出
Captisol 输出 (mg/min)
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
0
100
200
300
400
500
600
Captisol浓度（mg/mL）
Raindrop- 狗
Raindrop- 鼠
Pari LC Star- 鼠
DeVilbiss- 鼠
Pari LC Plus-NB
Pari LC Star-UNC

图 9

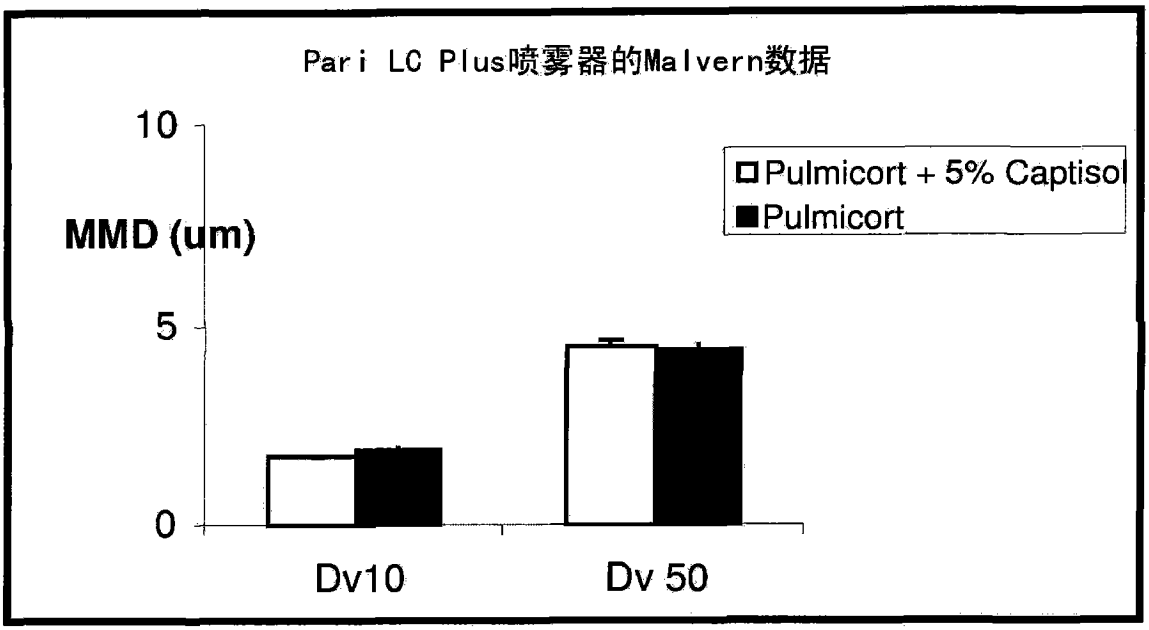

Pari LC Plus喷雾器的Malvern数据
10
MMD (um)
5
0
Pulmicort + 5% Captisol
Pulmicort
Dv10
Dv 50

图 10a

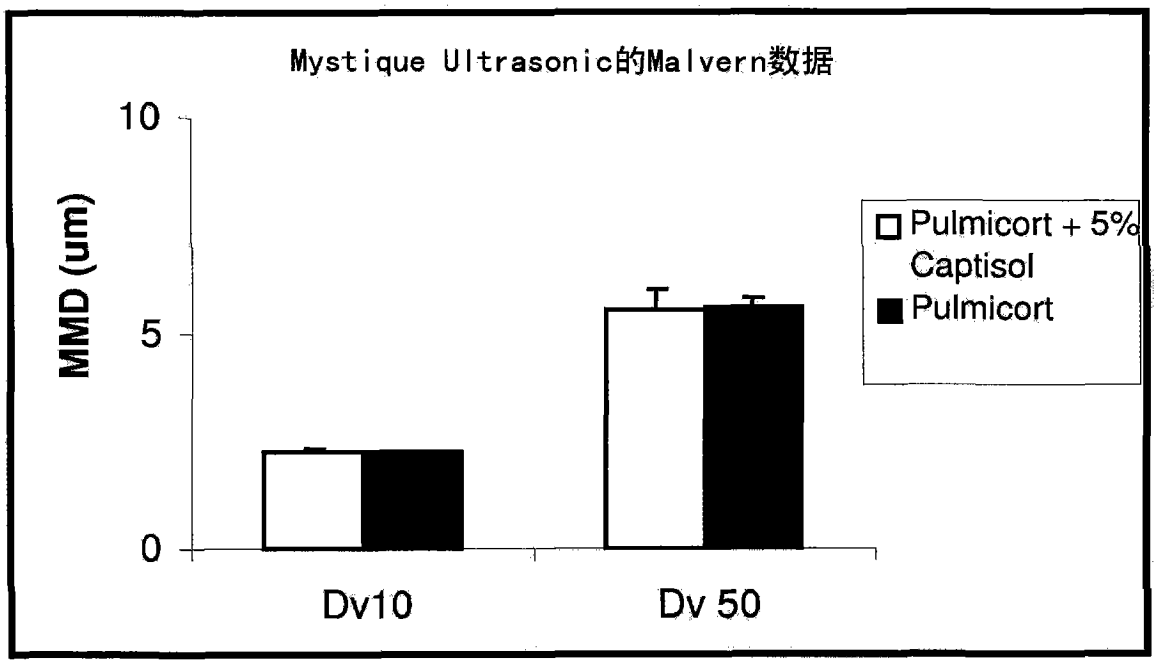

Mystique Ultrasonic的Malvern数据
10
MMD (um)
5
0
Pulmicort + 5% Captisol
Pulmicort
Dv10
Dv 50

图 10b

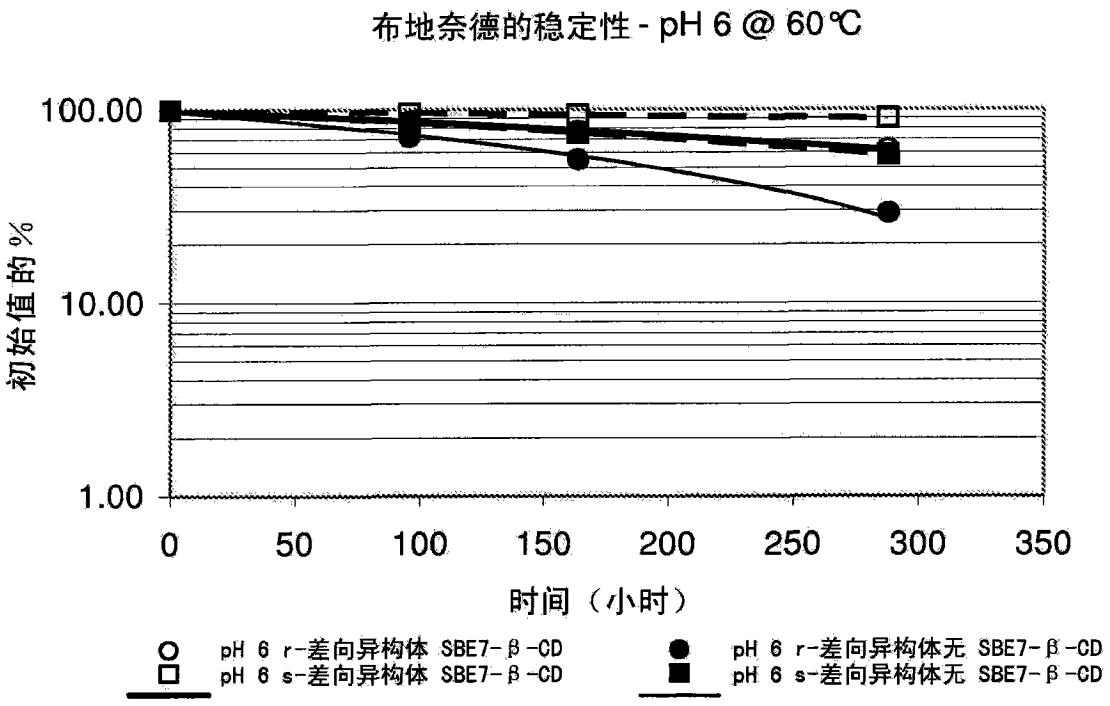

布地奈德的稳定性 - pH 6 @ 60℃
100.00
10.00
1.00
初始值的 %
0
50
100
150
200
250
300
350
时间（小时）
pH 6 r-差向异构体 SBE7-β-CD
pH 6 s-差向异构体 SBE7-β-CD
pH 6 r-差向异构体无 SBE7-β-CD
pH 6 s-差向异构体无 SBE7-β-CD

图 11

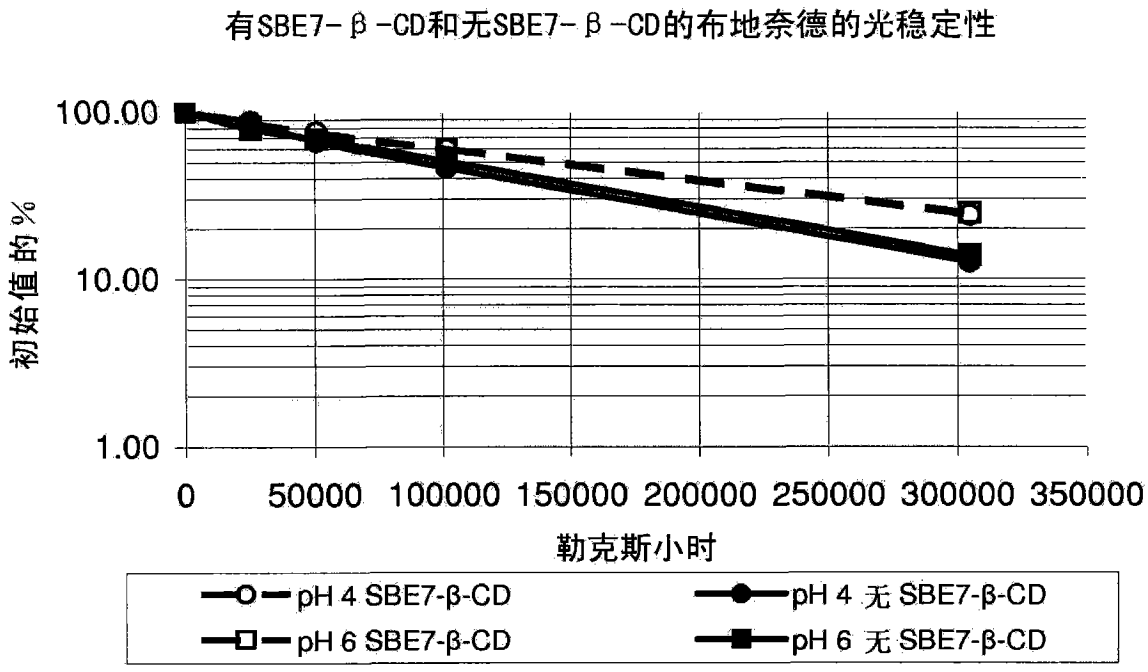

有SBE7-β-CD和无SBE7-β-CD的布地奈德的光稳定性
100.00
10.00
1.00
初始值的 %
0
50000
100000
150000
200000
250000
300000
350000
勒克斯小时
pH 4 SBE7-β-CD
pH 4 无 SBE7-β-CD
pH 6 SBE7-β-CD
pH 6 无 SBE7-β-CD

图 12

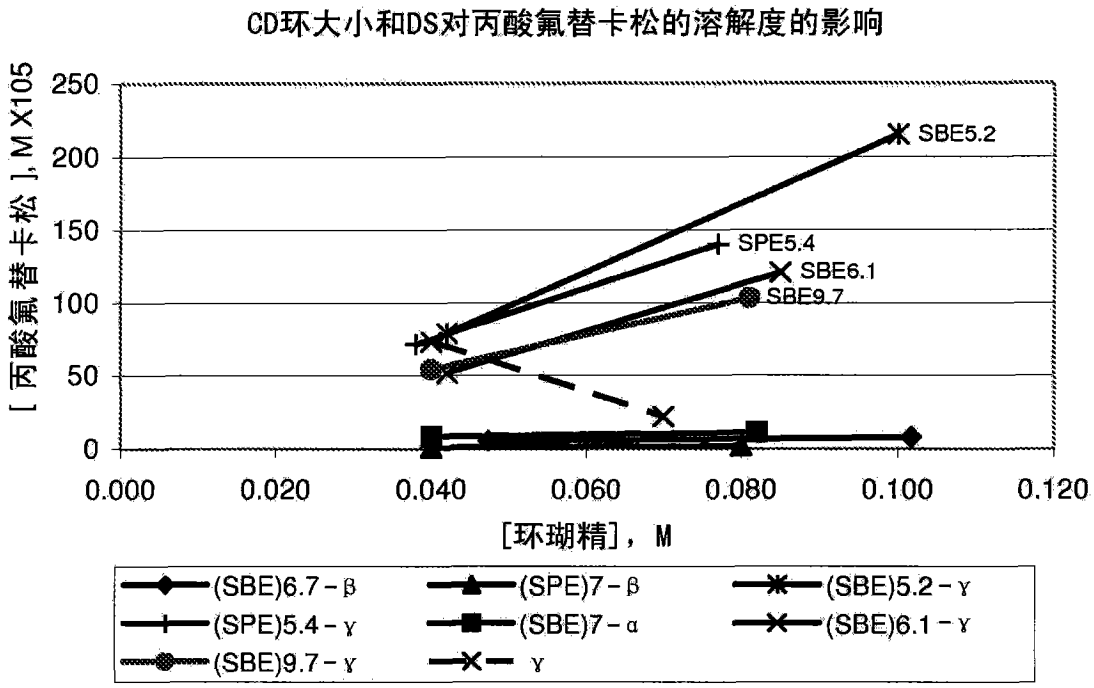

CD环大小和DS对丙酸氟替卡松的溶解度的影响
[丙酸氟替卡松], M X105
250
200
150
100
50
0
0.000
0.020
0.040
0.060
0.080
0.100
0.120
[环糊精], M
SBE5.2
SPE5.4
SBE6.1
SBE9.7
(SBE)6.7-β
(SPE)7-β
(SBE)5.2-γ
(SPE)5.4-γ
(SBE)7-α
(SBE)6.1-γ
(SBE)9.7-γ
γ

图 13

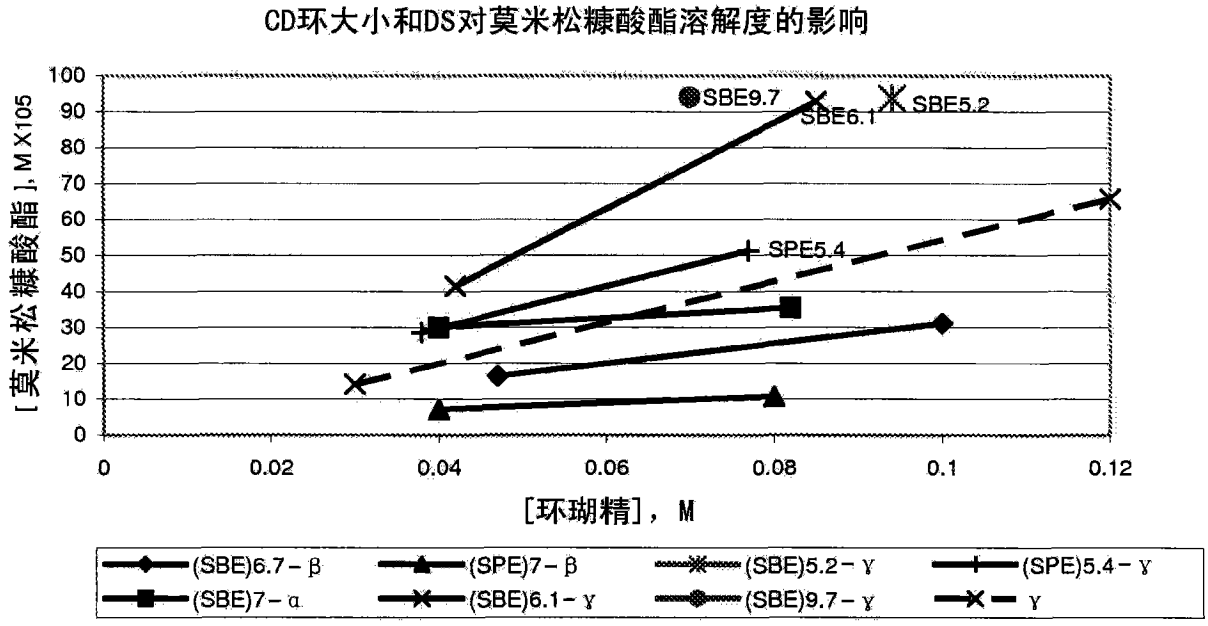

CD环大小和DS对莫米松糠酸酯溶解度的影响
[莫米松糠酸酯], M X105
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
0.02
0.04
0.06
0.08
0.1
0.12
[环糊精], M
SBE9.7
SBE6.1
SBE5.2
SPE5.4
(SBE)6.7-β
(SPE)7-β
(SBE)5.2-γ
(SPE)5.4-γ
(SBE)7-α
(SBE)6.1-γ
(SBE)9.7-γ
γ

图 14

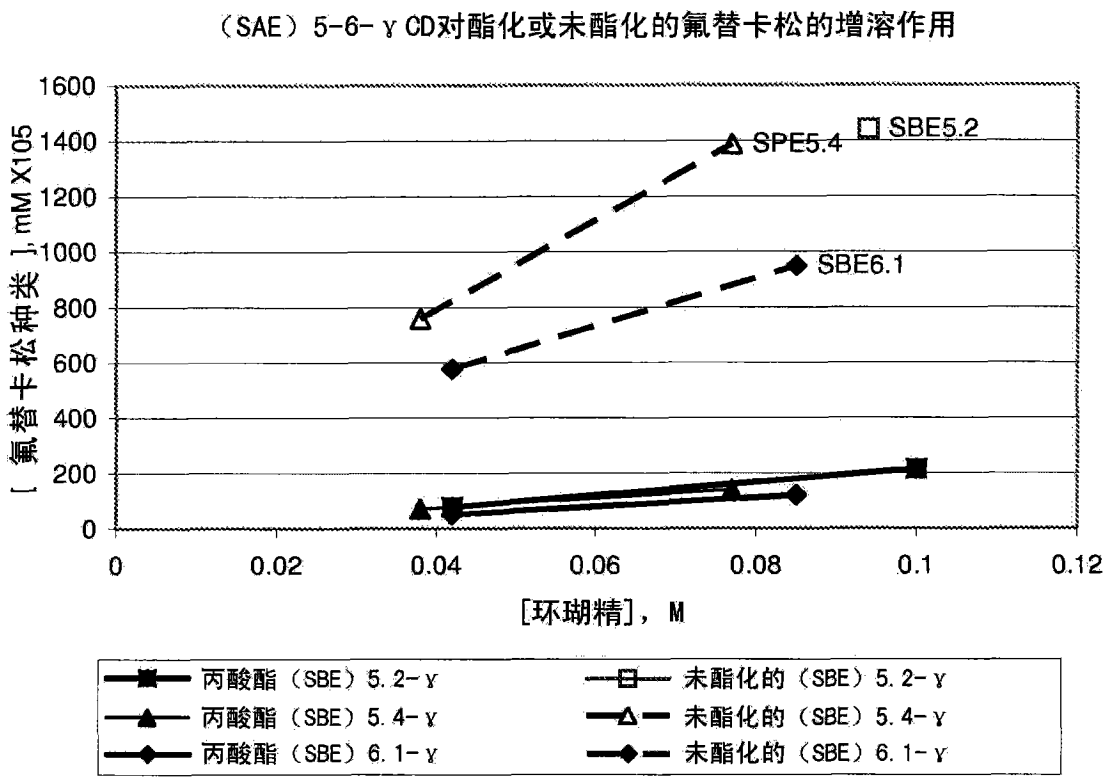

（SAE）5-6-γCD对酯化或未酯化的氟替卡松的增溶作用
[氟替卡松种类]，mM X105
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
SBE5.2
SPE5.4
SBE6.1
0
0.02
0.04
0.06
0.08
0.1
0.12
[环瑚精]，M
丙酸酯（SBE）5.2-γ
丙酸酯（SBE）5.4-γ
丙酸酯（SBE）6.1-γ
未酯化的（SBE）5.2-γ
未酯化的（SBE）5.4-γ
未酯化的（SBE）6.1-γ

图 15

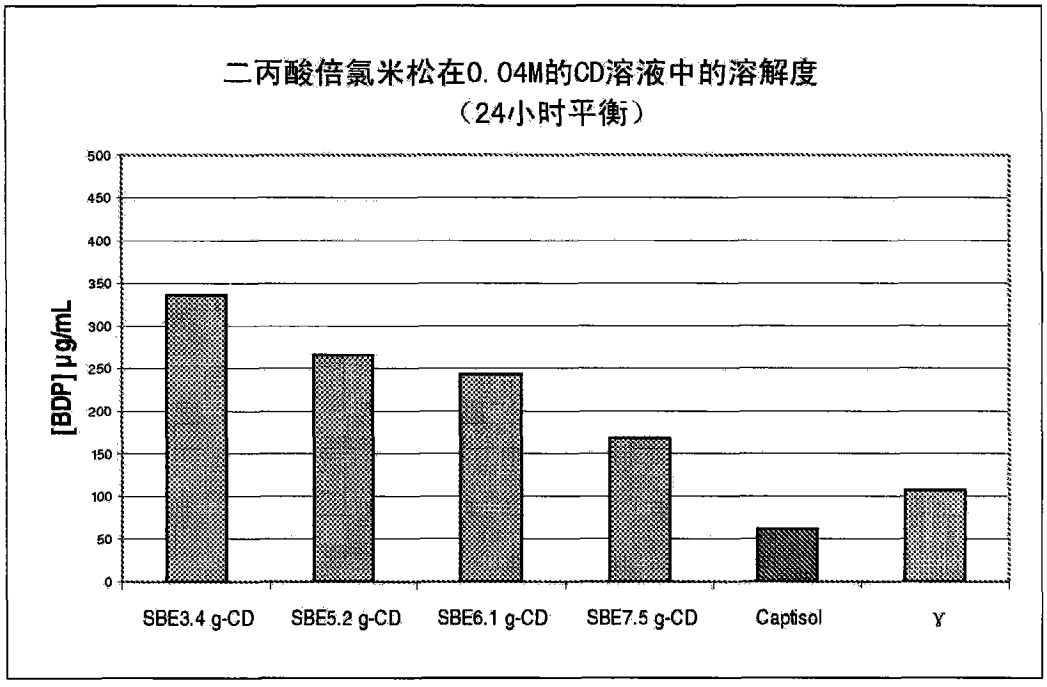

二丙酸倍氯米松在0.04M的CD溶液中的溶解度
（24小时平衡）
[BDP]μg/mL
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
SBE3.4 g-CD
SBE5.2 g-CD
SBE6.1 g-CD
SBE7.5 g-CD
Captisol
γ

图 16

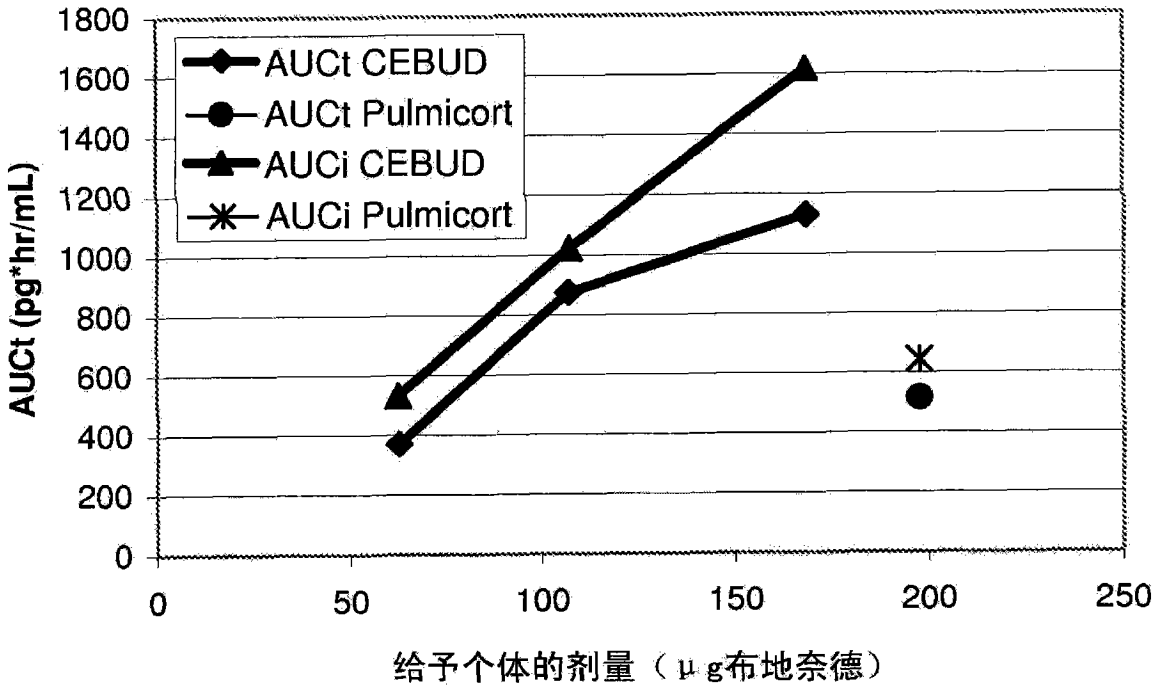

AUCt CEBUD
AUCt Pulmicort
AUCi CEBUD
AUCi Pulmicort
AUCt (pg*hr/mL)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
50
100
150
200
250
给予个体的剂量（μg布地奈德）

图 17

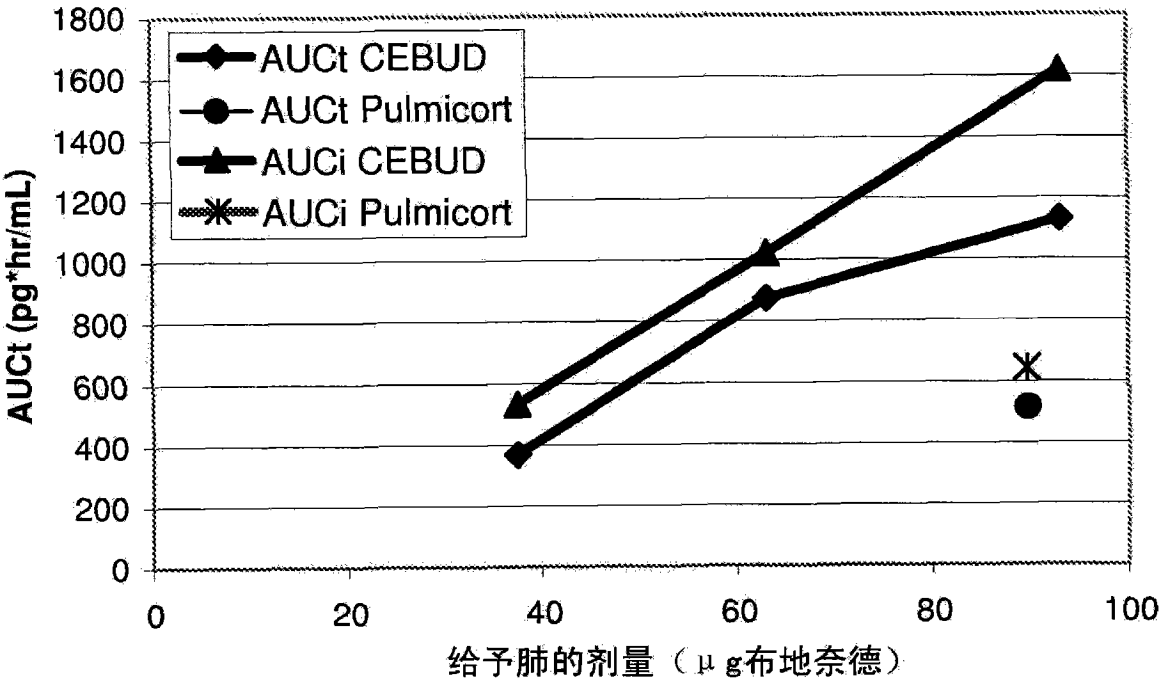

AUCt CEBUD
AUCt Pulmicort
AUCi CEBUD
AUCi Pulmicort
AUCt (pg*hr/mL)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
80
100
给予肺的剂量（μg布地奈德）

图 18

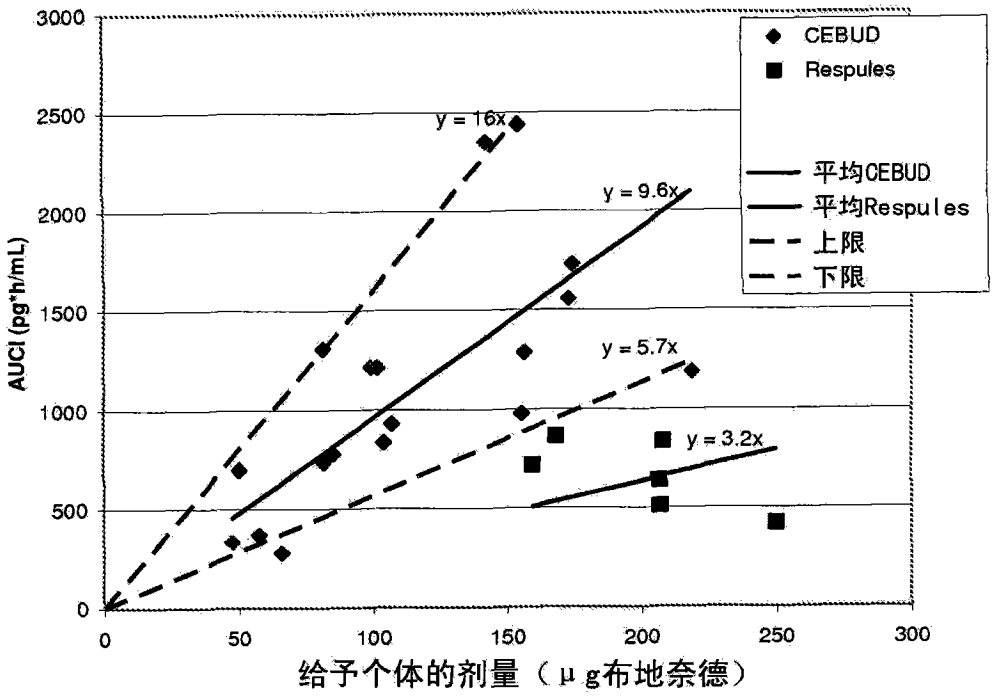

CEBUD
Respules
平均CEBUD
平均Respules
上限
下限
y = 16x
y = 9.6x
y = 5.7x
y = 3.2x
AUCI (pg*h/mL)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
50
100
150
200
250
300
给予个体的剂量（μg布地奈德）

图 19

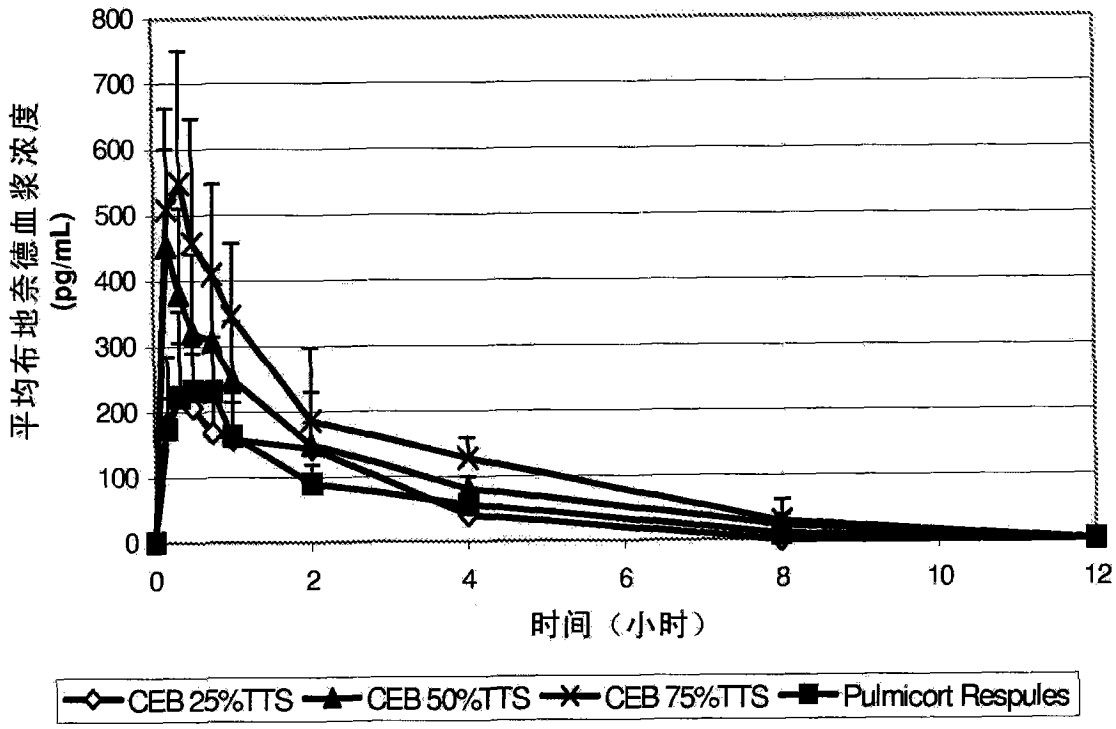

平均布地奈德血浆浓度 (pg/mL)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
10
12
时间（小时）
CEB 25%TTS
CEB 50%TTS
CEB 75%TTS
Pulmicort Respules

图 20

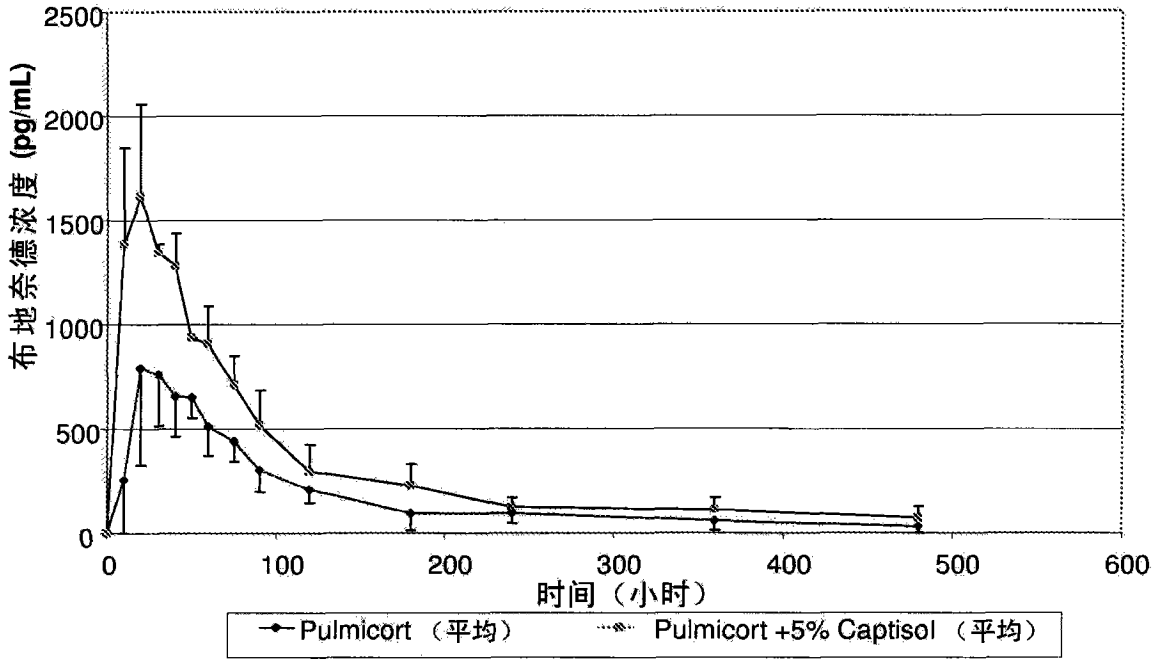

布地奈德浓度 (pg/mL)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
100
200
300
400
500
600
时间（小时）
Pulmicort （平均）
Pulmicort +5% Captisol （平均）

图 21

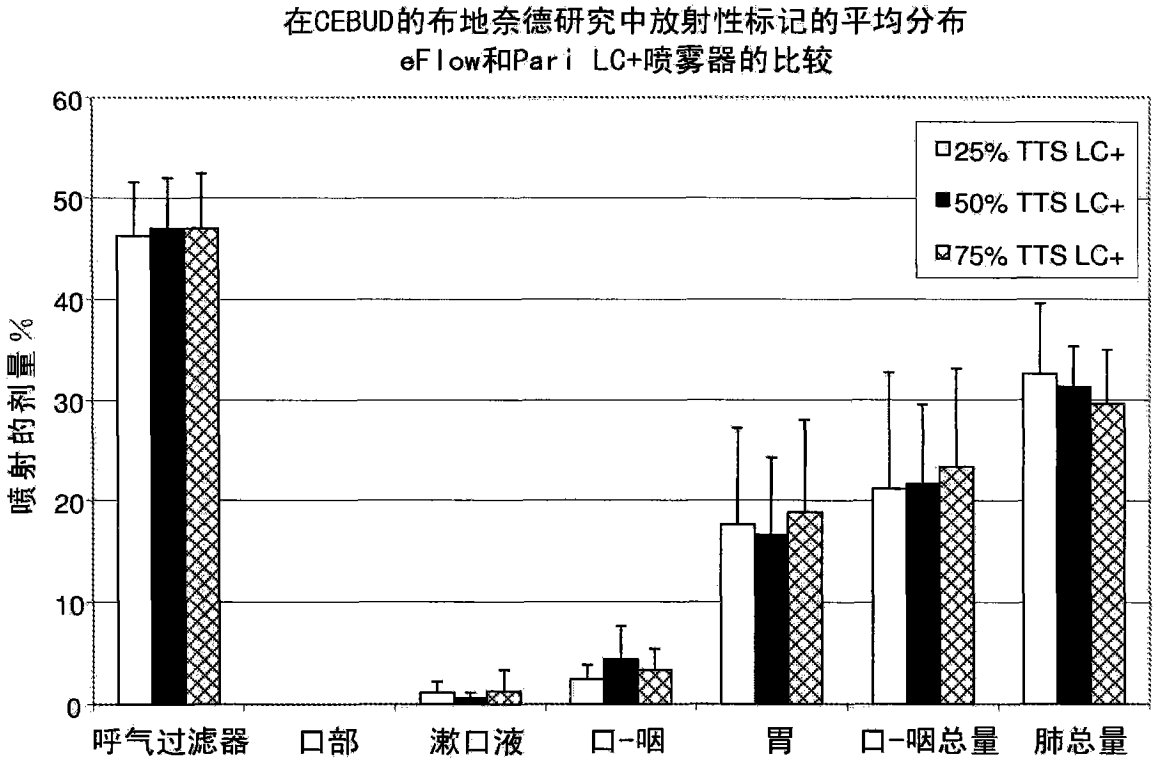

在CEBUD的布地奈德研究中放射性标记的平均分布
eFlow和Pari LC+喷雾器的比较
喷射的剂量 %
60
50
40
30
20
10
0
25% TTS LC+
50% TTS LC+
75% TTS LC+
呼气过滤器
口部
漱口液
口-咽
胃
口-咽总量
肺总量

图 22