



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109641000 A

(43)申请公布日 2019.04.16

(21)申请号 201780032691.5

(22)申请日 2017.04.18

(30)优先权数据

93027 2016.04.14 LU

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.11.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/059214 2017.04.18

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/178663 EN 2017.10.19

(71)申请人 PAION英国有限公司

地址 英国剑桥

(72)发明人 K·U·彼特森 D·J·坂田

T·斯托尔 J·格雷厄姆

B·库珀 T·贝文斯 C·赖利

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038

代理人 袁志明

(51)Int.Cl.

A61K 31/5517(2006.01)

A61K 9/72(2006.01)

A61K 9/12(2006.01)

A61P 23/00(2006.01)

A61P 25/08(2006.01)

权利要求书4页 说明书35页 附图16页

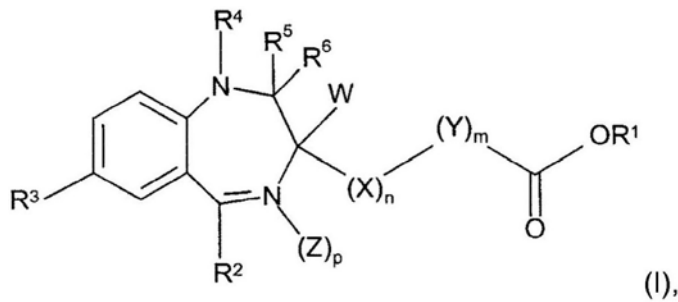
(54)发明名称

经口吸入和经鼻用的苯并二氮杂萘类

(57)摘要

本发明涉及包含苯并二氮杂萘类(特别是瑞马唑仑)的经口吸入和经鼻用的药物产品(OINDP)。

1. 根据式 (I) 的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或其药学上可接受的盐,



其中

W是H;

X是CH<sub>2</sub>; n是1;

Y是CH<sub>2</sub>; m是1;

Z是O;

R<sup>1</sup>是CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup>是2-氟苯基、2-氯苯基或2-吡啶基;

R<sup>3</sup>是Cl或Br;

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>形成基团-CR<sup>8</sup>=U-V=, 其中R<sup>8</sup>是氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>羟基烷基, U是N或CR<sup>9</sup>, 其中R<sup>9</sup>是H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>羟基烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基, V是N或CH且p是0,

其用作药物, 其中该药物是经口吸入和经鼻用的药物产品 (OINDP)。

2. 根据权利要求1应用的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐, 其中所述的药物经鼻内施用。

3. 根据权利要求1或2应用的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐, 其中所述的药物以滴鼻剂、鼻喷雾剂、鼻气溶胶、鼻用乳剂、软膏剂、凝胶剂、糊剂、霜剂形式或粉末形式施用。

4. 根据权利要求1应用的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐, 其中所述的药物经肺内施用。

5. 根据权利要求4应用的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐, 其中所述的药物以吸入气溶胶、吸入喷雾剂、雾化吸入溶液或混悬液形式或以干粉形式施用。

6. 根据权利要求1至5任一项应用的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐, 其中所述的药物包含另外的活性成分或与另外的活性成分共同施用, 其中该另外的活性成分优选为镇痛剂。

7. 根据权利要求1至6任一项应用的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐, 其中所述的药物包含制剂, 该制剂包含介质、载体和/或一种或多种赋形剂。

8. 根据权利要求7应用的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐, 其中所述的载体或一种或多种赋形剂包含聚合物, 优选多糖或聚醚, 更优选脱乙酰壳多糖或聚乙二醇。

9. 根据权利要求8应用的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐, 其中相对于药物的总量脱乙酰壳多糖的量为0.1至5%重量, 或其中相对于药物的总量聚乙二醇的量为1至40%重量。

10. 根据权利要求7至9任一项应用的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐, 其中所述的介质是水或气体, 以及/或其中所述的载体是颗粒状物。

11. 根据权利要求10应用的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐, 其中所述的载体包含微粒或纳米粒子。

12. 根据权利要求1-11任一项应用的苯并二氮杂~~草~~类化合物或盐, 其被包含在具有3-9pH值的含水制剂中。

13. 根据权利要求1-12任一项应用的苯并二氮杂~~草~~类化合物或盐, 其被包含在具有2-50mPa\*s粘度的液体制剂中。

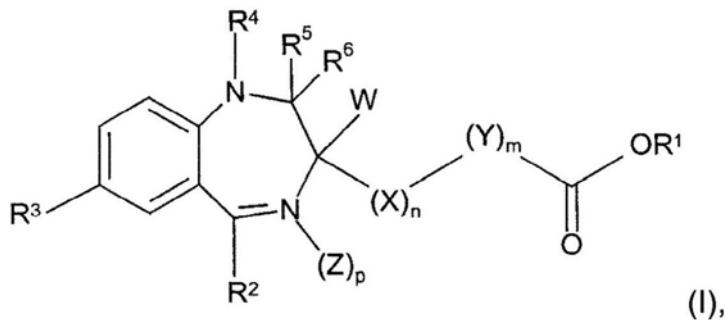
14. 根据权利要求1-13任一项应用的苯并二氮杂~~草~~类化合物或盐, 其中所述的药物被施用以得到系统作用。

15. 根据权利要求1-14任一项应用的苯并二氮杂~~草~~类化合物或盐, 其中所述的药物用于镇静、催眠、抗焦虑、麻醉、肌肉松弛或惊厥治疗。

16. 根据权利要求1-15任一项应用的苯并二氮杂~~草~~类化合物或盐, 其中所述的药物用于镇静或平静选自如下各项组成的组的患者:

- (i) 经受诊断程序或手术的儿童和婴儿;
- (ii) 接受静脉麻醉或吸入麻醉前的儿童和婴儿;
- (iii) 难以或不可能静脉进入的患者; 以及
- (iv) 患有惊恐发作或癫痫的患者。

17. 装置, 它包含根据式 (I) 的苯并二氮杂~~草~~类化合物或其药学上可接受的盐



其中

W是H;

X是CH<sub>2</sub>; n是1;

Y是CH<sub>2</sub>; m是1;

Z是O;

R<sup>1</sup>是CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup>是2-氟苯基、2-氯苯基或2-吡啶基;

R<sup>3</sup>是Cl或Br;

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>形成基团-CR<sup>8</sup>=U-V=, 其中R<sup>8</sup>是氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>羟基烷基, U是N或CR<sup>9</sup>, 其中R<sup>9</sup>是H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>羟基烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基, V是N或CH且p是0,

其中所述的装置适合于施用包含所述苯并二氮杂~~草~~类化合物或盐的经口吸入或经鼻用的药物产品(OINDP)。

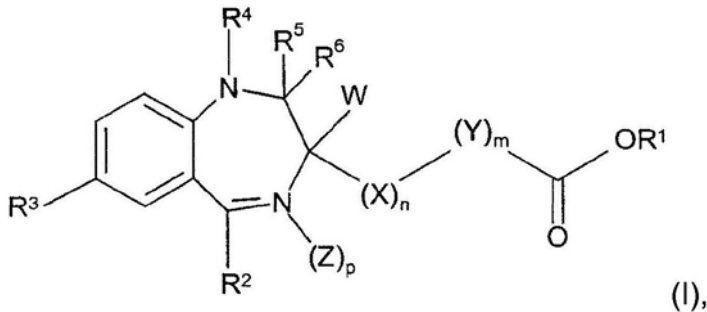
18. 根据权利要求17的装置, 它是用于鼻内给药的装置, 选自由喷雾泵系统、用于递送滴剂的滴管、定量喷雾泵、加压定量鼻吸入器、粉末喷雾系统、呼吸驱动的粉末吸入器和粉末鼻吹入器组成的组; 或是用于肺内给药的装置, 其选自由定量吸入器、干粉吸入器和雾化

器组成的组。

19. 根据权利要求17或18的装置,它是剂量计量型装置。

20. 根据权利要求19的装置,其中剂量计量器以5至250毫克的单独剂量释放所述的苯并二氮杂~~草~~类化合物或其药学上可接受的盐。

21. 组合物,它包含根据式(I)的苯并二氮杂~~草~~类化合物或其药学上可接受的盐



其中

W是H;

X是CH<sub>2</sub>;n是1;

Y是CH<sub>2</sub>;m是1;

Z是O;

R<sup>1</sup>是CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup>是2-氟苯基、2-氯苯基或2-吡啶基;

R<sup>3</sup>是Cl或Br;

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>形成基团-CR<sup>8</sup>=U-V=,其中R<sup>8</sup>是氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>羟基烷基,U是N或CR<sup>9</sup>,其中R<sup>9</sup>是H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>羟基烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基,V是N或CH且p是0,

以及至少一种选自自由如下各项组成的组的物质:推进剂;微粒;纳米粒子;粘膜粘附剂;聚醚,特别是聚乙二醇(PEG),更特别是PEG 400;以及多糖,特别是脱乙酰壳多糖。

22. 根据权利要求21的组合物,它是药物制剂,特别是鼻内或肺内用制剂。

23. 根据权利要求1至16任一项应用的苯并二氮杂~~草~~类化合物或盐或根据权利要求17至20任一项的装置或根据权利要求21或22的组合物,其中所述的苯并二氮杂~~草~~类化合物是3-[ (4S)-8-溴-1-甲基-6-(吡啶-2-基)-4H-咪唑并[1,2-a][1,4]苯并二氮杂~~草~~-4-基]丙酸甲酯(瑞马唑仑)或药学上的其可接受的盐。

24. 根据权利要求23应用的苯并二氮杂~~草~~类化合物或盐或根据权利要求23的装置或组合物,其中所述的苯并二氮杂~~草~~类化合物的药学上可接受的盐以阳离子形式存在,并且抗衡离子选自自由卤离子,特别是氟离子,氯离子或溴离子,硫酸根,有机硫酸根,磺酸根,有机磺酸根,硝酸根,磷酸根,水杨酸根,酒石酸根,柠檬酸根,马来酸根,甲酸根,丙二酸根,琥珀酸根,羟乙基磺酸根,乳糖酸根和氨基磺酸根组成的组。

25. 根据权利要求24应用的苯并二氮杂~~草~~类化合物或盐或根据权利要求24的装置或组合物,其中所述的抗衡离子选自有机硫酸根和磺酸根,特别是芳族硫酸根和磺酸根。

26. 根据权利要求25应用的苯并二氮杂~~草~~类化合物或盐或根据权利要求25的装置或组

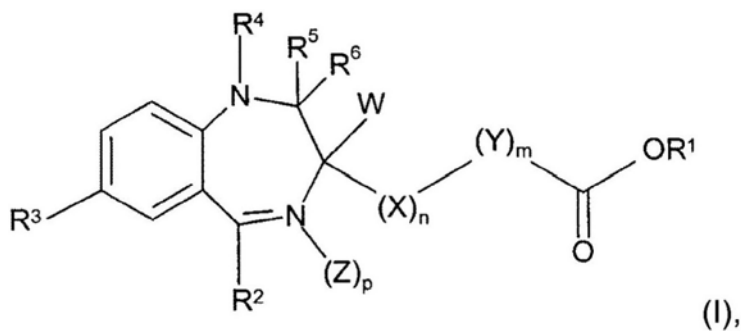
合物,其中所述的抗衡离子是苯磺酸根(苯磺酸盐)。

27. 根据权利要求26应用的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐或根据权利要求26的装置或组合物,其中所述的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物的药学上可接受的盐是瑞马唑仑苯磺酸盐。

28. 根据权利要求25应用的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐或根据权利要求25的装置或组合物,其中所述的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物的药学上可接受的盐是甲苯磺酸盐,特别是瑞马唑仑甲苯磺酸盐。

29. 根据权利要求25应用的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐或根据权利要求25的装置或组合物,其中所述的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物的药学上可接受的盐是乙磺酸盐,特别是瑞马唑仑乙磺酸盐。

30. 根据式 (I) 的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或其药学上可接受的盐



其中

W是H;

X是CH<sub>2</sub>;n是1;

Y是CH<sub>2</sub>;m是1;

Z是O;

R<sup>1</sup>是CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup>是2-氟苯基、2-氯苯基或2-吡啶基;

R<sup>3</sup>是Cl或Br;

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>形成基团-CR<sup>8</sup>=U-V=,其中R<sup>8</sup>是氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>羟基烷基,U是N或CR<sup>9</sup>,其中R<sup>9</sup>是H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>羟基烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基,V是N或CH且p是0,

其用于通过肺内和/或鼻内施用所述的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐应用。

31. 根据权利要求1-16任一项应用的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐,其中所述的药物以单剂量或多剂量进行施用。

32. 根据权利要求31应用的苯并二氮杂 $\alpha$ 类化合物或盐,它以单剂量或多剂量进行施用。

## 经口吸入和经鼻用的苯并二氮杂萆类

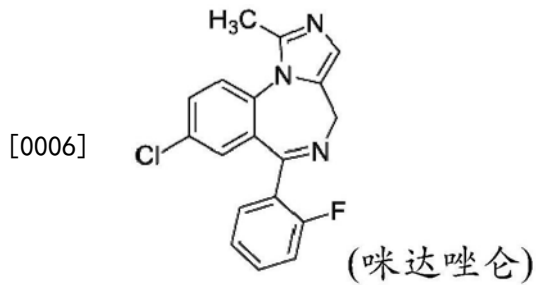
[0001] 本发明涉及用作经口吸入和经鼻用的药物产品 (OINDP) 的某些苯并二氮杂萆或其药学上可接受的盐。

[0002] 苯并二氮杂萆类化合物因其结合被称为GABA<sub>A</sub>受体的特异性受体/氯离子通道复合物上位点的能力而为人所知。苯并二氮杂萆类化合物的结合增强了抑制性神经递质γ-氨基丁酸(GABA)与所述复合物的结合,从而导致正常神经元功能的抑制。用苯并二氮杂萆类化合物治疗的治疗目的特别地是在哺乳动物中产生镇静或催眠、诱导抗焦虑、诱导肌肉松弛、治疗惊厥或诱导和/或维持麻醉。一般见,Goodman和Gilman的*The Pharmacological Basis of Therapeutics*,第8版;Gilman,A.G.;Rall,T.W.;Nies,A.S.;Taylor,P.,Eds.;Pergamon Press:New York,1990;pp.303-304,346-358。

[0003] 可提供更快恢复特性的短效苯并二氮杂萆类一直是临床研究的主题(W.Hering等人,*Anesthesiology* 1996,189,85(增刊);J.Dingemans等人,*Br.J.Anaesth* 1997,79,567-574)。WO 96/23790、WO 96/20941和US 5665 718中公开了进一步感兴趣的化合物。描述苯并二氮杂萆酮类的其它出版物包括E.Manghisi和A.Salimbemi,*Boll.Chim.Farm.*1974,113,642-644,W.A.Khan和P.Singh,*Org.Prep.Proc.Int.*1978,10,105-111和J.B.Hester,Jr等人,*J.Med.Chem.*1980,23,643-647。苯并二氮杂萆类如地西洋、劳拉西洋和咪达唑仑均通过肝依赖性过程进行代谢。可以通过这些肝脏机制生成通常比母体药物代谢更慢得多的活性代谢产物,实现延长许多苯并二氮杂萆类的作用持续时间(T.M.Bauer等人,*Lancet* 1995,346,145-7)。无意的过度镇静与苯并二氮杂萆类的应用有关(A.Shafer,*Crit Care Med* 1998,26,947-956),特别是在重症监护室中,其中苯并二氮杂萆类如咪达唑仑喜欢频繁使用。

[0004] 苯并二氮杂萆类通常通过静脉内(IV)或口服施用。然而,IV途径具有一些缺点。例如,通常需要医护人员来施用药物,这对健康护理系统造成负担。患者的自我施用可能导致患者依从性低。准备注射需要严格的卫生条件,并应特别注意处理针头。特别是年轻患者害怕与注射有关的疼痛。因此,克服IV施用的缺点中的至少一个的途径是期望的。

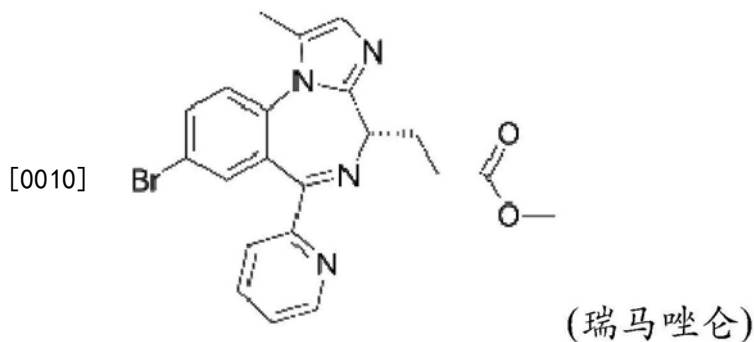
[0005] 近来,有人建议通过鼻内或肺内施用某些苯并二氮杂萆类。例如,据说咪达唑仑(见下式)通过鼻内被施用时是有效的(Wermeling等人,*Epilepsy Research*.2009.83:124-132)。在美国专利申请2013/0309306A1中描述了肺内用咪达唑仑。然而,到目前为止,没有使用鼻内和肺内途径的商业咪达唑仑产品。文献中报道的鼻内给予的咪达唑仑的低耐受性(见,例如,Veldhorst-Janssen等人,*Clinical Therapeutics*.2011.33(12):2022-2028;Ivaturi等人,*Epilepsy Research*.2009.84:120-126)可能是这一情况的一种解释。



[0007] 除了缺乏耐受性之外,还存在与鼻内和肺内施用途径相关的进一步局限。例如,鼻内应用通常具有低和高度可变的生物利用度、通过粘膜纤毛清除去除药物、呼吸器官的非特异性防御和酶促降解。由于存在广谱酶,包括组织酯酶,活性成分在它们通过上皮细胞期间可在鼻腔中被代谢。当期望药物快速起效(例如用苯并二氮杂 $\text{䈷}$ 类)时,这些局限是特别的担心。

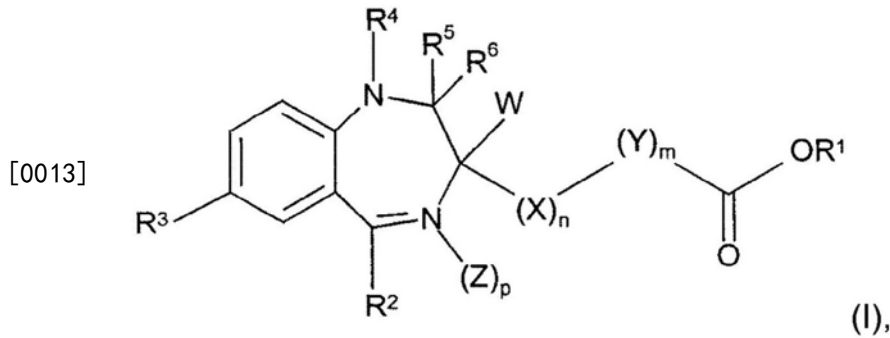
[0008] 因此,本发明的目的在于提供一种包含苯并二氮杂 $\text{䈷}$ 类化合物的药剂,其克服了IV施用的至少一个问题。优选地,它具有良好的耐受性和有效性。这种类型的施用优选导致更好的患者依从性。

[0009] 与鼻内用咪达唑仑相反,本发明人发现已知的苯并二氮杂 $\text{䈷}$ 类化合物瑞马唑仑(remimazolam)的鼻内和肺内递送具有良好的耐受性。此外,本发明人发现通过该途径施用的瑞马唑仑是有效的。鉴于瑞马唑仑(见下式)属于一组含有羧酸酯部分的苯并二氮杂 $\text{䈷}$ 类,这一发现令人惊讶。当这类苯并二氮杂 $\text{䈷}$ 类化合物穿透粘膜组织时,现有技术(例如W02013/174883A1)提示它们会被组织酯酶灭活。因此在本发明人的发现之前,预期瑞马唑仑通过鼻内和肺内途径被施用时会有效。



[0011] 这些发现有利地允许简单和方便的施用。该应用可以作为无痛方法进行,因此它特别适用于婴儿(至多12个月年龄)、儿童(1至12岁)和青少年(12至17岁),特别是婴儿和儿童。它不需要无菌条件,并且可以由患者或其它药物上无技能的人员容易控制。

[0012] 本发明涉及根据式(I)的苯并二氮杂 $\text{䈷}$ 类或其药学上可接受的盐,



[0014] 其中

[0015] • W是H;

[0016] • X是CH<sub>2</sub>; n是1;

[0017] • Y是CH<sub>2</sub>; m是1;

[0018] • Z是0; p是0或1;

[0019] • R<sup>1</sup>是CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

[0020] • R<sup>2</sup>是2-氟苯基、2-氯苯基或2-吡啶基;

[0021] • R<sup>3</sup>是Cl或Br;

[0022] • R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>形成基团-CR<sup>8</sup>=U-V=, 其中R<sup>8</sup>是氢、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>羟基烷基, U是N或CR<sup>9</sup>, 其中R<sup>9</sup>是H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>羟基烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基, V是N或CH且p是0。

[0023] 最优的实施实施方案是瑞马唑仑(及其盐, 优选瑞马唑仑苯磺酸盐、瑞马唑仑乙磺酸盐或瑞马唑仑甲苯磺酸盐, 特别是瑞马唑仑苯磺酸盐)。除非下文另有明确提及, 否则术语瑞马唑仑始终包括它的盐。

[0024] 根据本发明, 本发明的苯并二氮杂<sup>葸</sup>类化合物用作药剂, 特别是经口吸入和经鼻用的药物产品(OINDP)。OINDP被International Pharmaceutical Aerosol Consortium on Regulation&Science (IPAC-RS) 定义为通过将药物物质递送至肺部或鼻腔提供治疗益处。OINDP的这两种施用途径具有共同的特征, 特别是, 例如:

[0025] -递送特定范围的粒度的药物, 它可以是单独的药物粒子, 或与载体(特别是粒子状载体)结合, 或溶解或悬浮在液滴中。

[0026] -靶向沉积到特定膜(例如肺通道的特定点, 鼻腔中的特定粘膜)。

[0027] 因此, OINDP在本申请中被定义为欲用于将药物物质施用至呼吸道, 特别至肺和/或鼻结构的药物。优选地, OINDP的定义还涉及被特别设计或适合于将药物物质施用至呼吸道, 特别至肺和/或鼻结构的剂型(例如鼻喷雾剂, 鼻凝胶剂, 鼻软膏剂, 吸入溶液, 吸入混悬液, 吸入喷雾剂, 干粉剂或气溶胶剂)。因此, 一方面, 本发明涉及用于治疗方法中的本发明的苯并二氮杂<sup>葸</sup>类, 其中该药物物质通过鼻内或肺内施用。优选地, 由除呼吸道结构之外的结构吸收的苯并二氮杂<sup>葸</sup>类的量基本上不贡献于所施用的苯并二氮杂<sup>葸</sup>类的治疗效果。

[0028] 施用至呼吸道意味着药物物质实质上被呼吸道的结构吸收, 以便达到治疗效果。因此, 一旦施用, 药学上有效量的药物物质被呼吸道吸收而不经历实质性代谢失活。这里的呼吸道表示从鼻到肺系统的空气通道(包括喉、气管、支气管和/或肺泡, 但优选地排除咽部)。

[0029] 在最优选的实施方案中,通过鼻内或肺内途径施用OINDP(或药物物质)。本申请中所用的鼻内施用被定义为经由鼻结构,优选通过鼻腔施用,从而使得能够通过鼻结构吸收治疗有效量的药物物质。由此将药理学上有效量的OINDP或药物物质递送到循环或直接递送到达作用部位,即经由鼻到脑摄取至中枢神经系统。优选除鼻结构之外的结构吸收的苯并二氮杂~~草~~类的量对所施用的苯并二氮杂~~草~~类的治疗效果基本上没有贡献。

[0030] 本申请中的肺内施用描述通过进入肺部的施用并且优选意指吸收至肺。肺内施用意味着治疗有效量的药物物质通过肺系统的结构被吸收。优选地,除肺部系统结构以外的结构吸收的苯并二氮杂~~草~~类的量对所施用的苯并二氮杂~~草~~类的治疗效果基本上没有贡献。

[0031] 可以例如通过吸入、雾化、嗅吸或将苯并二氮杂~~草~~类直接应用到鼻腔中,例如,作为霜剂,实现苯并二氮杂~~草~~类至肺或鼻结构的递送。

[0032] 因此,根据本发明,所述的苯并二氮杂~~草~~类可以用于治疗方法中,该方法包括给有需要的患者施用治疗有效量的至少一种本发明的苯并二氮杂~~草~~至呼吸道的步骤,优选通过鼻内或肺内施用。本发明还涉及本发明的苯并二氮杂~~草~~类,特别涉及瑞马唑仑或其盐,其通过施用至呼吸道使用,优选通过肺内和/或鼻内施用所述的苯并二氮杂~~草~~或盐使用。

[0033] 将被理解的是,除非另外明确提及,否则本申请中所用的术语“苯并二氮杂~~草~~(类)”是指本申请中所定义的式I的苯并二氮杂~~草~~(类)或其药学上可接受的盐。

[0034] “药学上可接受的”的定义意在包括任何不(优选根本不)不能接受地干扰活性成分的生物活性的有效性以及对所施用的宿主的毒性不是(优选根本不是)不能接受的物质。

[0035] 在另一方面,本发明涉及包括本发明的苯并二氮杂~~草~~类(特别是瑞马唑仑)的装置。根据本发明,该装置适合于施用经口吸入或经鼻用的药物产品。因此,该装置包括所述的药物产品(例如凝胶剂或干粉)或产生所述的药物产品(例如喷雾剂或气溶胶),使得它可以通过鼻内或肺内施用途径进行施用。

[0036] 本发明的另一方面是组合物,其包含本发明的苯并二氮杂~~草~~类,特别是瑞马唑仑,以及物质(a)至(c)中的至少一种:(a)推进剂,例如氯氟烃,碳氢化合物,氢氯氟烃,氢氟烃或压缩气体;(b)本申请中所定义的纳米粒或微粒和/或(c)本申请中所定义的粘膜粘附剂。优选包含聚乙二醇(PEG)(特别是PEG 400)的组合物。

[0037] 这类组合物不仅适用于鼻内或肺内施用途径。它们也适用于固体药物物质的重构,因为它们允许快速重构并产生药物组合物,其中药物物质保持溶解。这尤其适用于包含PEG 400的含水组合物,优选当以10至20%(w/w)使用它时。见下文实施例3。此类组合物还可用于制备用于静脉内施用本发明的苯并二氮杂~~草~~类的药物组合物,特别用于瑞马唑仑(包括其盐)。

[0038] 另一方面,本发明涉及含有本发明的苯并二氮杂~~草~~类(特别是瑞马唑仑)的经口吸入和经鼻用的药物产品(OINDP)。

[0039] 本申请中所定义的苯并二氮杂~~草~~类或其药学上可接受的盐(特别是瑞马唑仑)用

于制备本申请中所定义的OINDP的用途是本发明的另一方面。

[0040] 另一方面涉及在患者中诱导或维持镇静、催眠、抗焦虑、麻醉、肌肉松弛或治疗惊厥的方法,它包括通过鼻内或肺内施用途向该患者施用有效量的本发明的苯并二氮杂<sup>革</sup>类,从而诱导或维持镇静、催眠、抗焦虑、麻醉、肌肉松弛或治疗惊厥。

[0041] 下面描述的实施方案应理解为描述作为药剂(OINDP)的苯并二氮杂<sup>革</sup>类的应用的优选实施方案,它们通过施用至呼吸道的应用,特别是它们通过鼻内和/或肺内施用的应用。此外,所描述的实施方案,特别是苯并二氮杂<sup>革</sup>类和制剂,应被理解为进一步限定本发明的组合物、本发明的装置或本发明的OINDP中所含的苯并二氮杂<sup>革</sup>类。因此,本发明包括含有本申请中各种实施方案中所述的苯并二氮杂<sup>革</sup>类的组合物、装置和OINDP,以及含有根据本申请中所述的实施方案的制剂的组合物、装置和OINDP。

[0042] 鼻内和肺内施用

[0043] 为了发挥其治疗效果,本发明的苯并二氮杂<sup>革</sup>类应进入中枢神经系统(CNS)。它可以通过血液循环被运输到CNS。当通过鼻内或肺内途径施用所述的化合物时,将其应用于鼻或肺内粘膜,在此处它被吸收然后转移至系统血液循环。这具有避免首过肝和肠代谢的优点。

[0044] 因此,在一个实施方案中,将所述的苯并二氮杂<sup>革</sup>类施用给患者,例如需要用本发明的苯并二氮杂<sup>革</sup>类(特别是瑞马唑仑)治疗的患者,以在该患者中获得系统效果。系统效应与非系统或局部效应不同,并且描述了不仅仅影响身体部位(例如,在局部施用中施用药物的部位)的药理学作用。系统效应通过药物物质在血液循环中的分布基本上在整个身体中传递。

[0045] 为了获得系统效果,至少10%,优选至少20%,更优选至少30%,最优选至少40%,特别至少50%,60%,70%,80%或甚至90%的所施用剂量的苯并二氮杂<sup>革</sup>类应进入血液循环。

[0046] 或者,所述的苯并二氮杂<sup>革</sup>类可以直接从鼻递送至脑。认为鼻-脑转移受沿着嗅觉神经细胞行进的药物物质影响。嗅上皮位于人鼻腔的上后部。嗅上皮的神经细胞投射到脑的嗅球中,它提供脑和外部环境之间的直接联系。

[0047] 因此,在另一个实施方案中,将所述的苯并二氮杂<sup>革</sup>类施用给患者以在该患者中获得非系统作用。非系统效应描述仅影响身体的一部分且优选地基本上仅影响大脑的医学治疗。为了获得非系统效应,小于90%,优选小于80%,更优选小于70%,最优选小于60%,特别小于50%,40%,30%,20%或甚至10%的所施用剂量的苯并二氮杂<sup>革</sup>类进入血液循环。苯并二氮杂<sup>革</sup>类可以从脑行进到体循环,在那里它们被肝脏和/或肾脏消除。这些苯并二氮杂<sup>革</sup>类通常不会产生治疗效果。因此,上述百分比应被理解为限定在进入脑之前进入血液循环的苯并二氮杂<sup>革</sup>类的部分,例如,实现系统效应的那些苯并二氮杂<sup>革</sup>类。

[0048] 所述的苯并二氮杂<sup>革</sup>类可以以单剂量或多剂量施用。尽管单剂量是特别直接的施

用方案,但在某些情况下,优选多剂量(优选2个剂量,但也可以是3、4个或更多个剂量)。例如,第一剂量可以为患者提供一定程度的镇静,这有利于后续剂量的施用。类似地,可优选施用于预先镇静的患者(通过施用相同的苯并二氮杂 $\text{䈃}$ 类药物或不同的镇静剂)。

[0049] 鼻内和肺内用制剂

[0050] 本发明还涉及含有所述的苯并二氮杂 $\text{䈃}$ 类的制剂。这些可用于例如本申请中所述的疗法中、本发明的OINDP中和本发明的装置中。根据本发明的制剂描述含有分别适合于鼻内和肺内施用的苯并二氮杂 $\text{䈃}$ 类的组合物。该制剂可以是液体溶液,液体分散体,液体乳剂或固体制剂。此外,本申请中所述的制剂还应被理解进一步表征用于医学用途的苯并二氮杂 $\text{䈃}$ 类(例如,用于通过肺内和/或鼻内施用苯并二氮杂 $\text{䈃}$ 类或盐的应用的苯并二氮杂 $\text{䈃}$ 类)和本发明的组合物、OINDP和/或装置中包含的苯并二氮杂 $\text{䈃}$ 类。

[0051] 根据本发明,优选的制剂是含水制剂并含有载体和/或至少一种赋形剂,特别是至少一种选自粘膜粘附剂,渗透性增强剂,共溶剂,溶解度增强剂和渗透性增强剂的物质。下面进一步描述优选的物质,并且它们优选包括聚合物,优选多糖,聚醚,糊精和有机硫化合物。最优选的多糖是聚氨基糖,特别是脱乙酰壳多糖。最优选的聚醚是聚乙二醇(PEG),特别是分子量为200至2000的PEG,尤其是PEG 400(MW=380至420,特别是400g/mol)。最优选的糊精是环糊精,优选磺烷基醚环糊精,特别是磺基丁基醚 $\beta$ 环糊精(即captisol)。最优选的有机硫化合物是二甲亚砜(DMSO)。除了这些物质之外,根据本发明其它优选的物质是醇,特别是乙醇和丙二醇,以及四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)。这些物质可以用作载体和/或赋形剂,因此可以具有在本发明的上下文中优选的性质。

[0052] 当制剂中含有丙二醇时,它的含量优选为2至40%,优选为5至30%,最优选为10至20%,相对于制剂的总量(v/v百分比)。

[0053] 当制剂中含有四氢呋喃聚乙二醇醚时,它的含量优选为2至40%,优选为5至30%,最优选为10至20%,相对于制剂的总量(v/v百分比)。

[0054] 当制剂中含有captisol时,它的含量优选为2至40%,优选为5至30%,最优选为10至20%,相对于制剂的总量(在液体制剂的情况下百分比为w/v,在固体制剂的情况下百分比为w/w)。

[0055] 当制剂中含有脱乙酰壳多糖时,它的含量优选为0.1至5%,优选0.2至3%,最优选0.5至1.5%,特别是约0.5至约1.0%,相对于制剂的总量(在液体制剂的情况下百分比为w/v,在固体制剂的情况下百分比为w/w)。

[0056] 当制剂中含有PEG400(分子量约380至420g/mol)时,它的含量优选为1至40%,优选5至30%,更优选8至25%,最优选10至20%,特别是10%,相对于制剂的总量(在液体制剂的情况下百分比为w/v,在固体制剂的情况下百分比为w/w)。

[0057] 当制剂中含有DMSO时,它的含量优选为10至100%,优选20至100%,更优选20至80%,特别是20至50%。这些量对于鼻内制剂特别有用。对于肺内用制剂,优选DMSO的量为2至20%,优选5至15%,更优选8至12%,最优选约10%,相对于制剂的总量(百分比以v/v计)。

[0058] 当制剂中含有乙醇时,它的含量优选为0.5至30%,优选1至20%,更优选5至15%,

最优选约10,相对于制剂的总量(百分比以v/v计)。

[0059] 介质

[0060] 包含根据本发明的苯并二氮杂 $\text{萜}$ 类的制剂可含有介质。根据本发明,术语“介质”定义为添加到药物物质中的物质,作为用于输送活性成分的媒质。介质优选在所用的量不具有任何药理学性质。

[0061] 介质可以是气态或液态。在介质是液体的情况下,它优选是含水的。如下文进一步描述的,用于鼻内制剂的特别优选的介质包含水、水和聚乙二醇的组合或水和脱乙酰壳多糖的组合或由它们组成。在肺内用制剂的情况下,介质可包含推进剂或由推进剂组成。

[0062] 载体

[0063] 包含根据本发明的苯并二氮杂 $\text{萜}$ 类的制剂可含有载体。载体是可用于将药物递送至靶标的物质。在优选的实施方案中,载体是粒子状的。在本发明的上下文中适合的载体是微粒和纳米粒子,树枝状大分子,胶束,乳剂,脂质体,粘膜粘附剂,糊精,糖和聚合物。本发明不限于任何所述的载体;然而,特别优选粘膜粘附剂和糊精。

[0064] 粘膜粘附剂描述附着于粘膜表面的物质或系统。它们可以改善药物吸收。粘膜粘附剂是例如藻酸(或其盐或酯)或纤维素。在本发明的上下文中优选的粘膜粘附剂是多糖,优选氨基多糖,更优选脱乙酰壳多糖,透明质酸或肝素,最优选脱乙酰壳多糖。其它优选的粘膜粘附剂是聚醚,优选聚乙二醇。

[0065] 在一个实施方案中,在包含根据本发明的苯并二氮杂 $\text{萜}$ 类的制剂中包括脂质体。脂质体是由脂双层组成的磷脂囊泡,所述脂双层包围一个或多个水性隔室,其中包括苯并二氮杂 $\text{萜}$ 类和其它物质(如果存在)。

[0066] 在一个优选的实施方案中,在包含根据本发明的苯并二氮杂 $\text{萜}$ 类的制剂中包含微粒或纳米粒子。除了将药物递送至其靶标之外,它们还可以提供与鼻粘膜的延长停留时间,从而增强吸收。微粒是直径为约1微米至约100微米的固体粒子。纳米粒子是直径为约1纳米至约1000纳米的固体胶体粒子。优选的直径为50至300纳米。它们包含大分子材料,其中苯并二氮杂 $\text{萜}$ 类被溶解、包埋、包封、吸附和/或化学连接。适合的材料包括环糊精,例如 $\beta$ -环糊精、 $\gamma$ -环糊精和甲基化环糊精。微粒和纳米粒子的优选材料是聚合物,例如聚醚,聚乳酸,聚异丁基氰基丙烯酸酯,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,淀粉,白蛋白,葡聚糖,藻酸(或其盐或酯),吉兰胶(gellan)和明胶。特别优选的是聚醚,特别是聚乙二醇(PEG)。当使用PEG时,其分子量优选为400g/mol,且其含量优选如上所定义,即1至40%,优选5至30%,更优选8至25%,最优选10至20%,特别是10%,相对于制剂的总量。

[0067] 其它优选的材料是粘膜粘附性聚合物,特别是多糖,优选氨基多糖,更优选脱乙酰壳多糖,透明质酸或肝素,最优选脱乙酰壳多糖。最优选选择用于递送苯并二氮杂 $\text{萜}$ 类的脱乙酰壳多糖具有10至1000kDa,优选50至500kDa,最优选约200kDa的平均分子量。脱乙酰度优选为50至100%,特别是80至90%。在制剂中,脱乙酰壳多糖优选以如上定义的量使用,即相对于制剂总量的0.1至5%,优选0.2至3%,最优选0.5至1.5%,特别是约0.5至约1.0%。

[0068] 赋形剂

[0069] 包含根据本发明的苯并二氮杂 $\text{萜}$ 类的制剂可以含有一种或多种赋形剂。根据本发明,术语“赋形剂”被定义为有意添加到药物物质中的成分,其在所用的量不应具有药理学性质。此类赋形剂可以提供一些其它有益目的,即辅助加工,溶解,通过目标施用途径药物递送或辅助稳定。在本发明的上下文中适合的赋形剂是稀释剂,增溶剂,抗氧化剂,防腐剂,缓冲剂,表面活性剂,增加粘度的物质,矫味剂,保湿剂和吸收促进剂。如果加入一种或多种赋形剂,在单次或重复施用后所用的量优选不刺激鼻或肺粘膜。

[0070] 稀释剂

[0071] 如果鼻内制剂是液体,则鼻内制剂中可以包含适合于给药至鼻腔粘膜的稀释剂。合适的稀释剂包括含水的和不含水的稀释剂,以及它们的组合。示例性的含水稀释剂是盐水、水或其组合。不含水的稀释剂包括醇,特别是多羟基醇如甘油,以及植物油或矿物油或其组合。在优选的实施方案中,水或水溶液用作稀释剂。可以以不同浓度和组合添加稀释剂以形成溶液、混悬液或乳液(水包油型或油包水型)。

[0072] 增溶剂

[0073] 苯并二氮杂 $\text{萜}$ 类的水溶性可能是溶液经鼻给药的限制。为了增强其溶解性,可以向制剂中加入溶剂或共溶剂如二醇,醇,Transcutol(二乙二醇单乙醚),中链甘油酯和Labrasol(饱和聚乙二醇化的C8-C10甘油酯)。制剂还可包含表面活性剂或环糊精,例如HP- $\beta$ -环糊精,其也可用作生物相容性增溶剂、稳定剂和亲脂性吸收增强剂。

[0074] 抗氧化剂

[0075] 为了防止药物氧化,可以将抗氧化剂包括在本发明的制剂中。常用的抗氧化剂是偏亚硫酸氢钠,偏亚硫酸氢钾,亚硫酸氢钠,丁羟甲苯,丁羟茴醚和生育酚。

[0076] 防腐剂

[0077] 制剂中可包含防腐剂以防止微生物生长,特别是当它们是含水制剂时。对羟基苯甲酸酯,苯扎氯铵,对羟基苯甲酸甲基、乙基、丙基或丁基酯,苯乙醇,苯乙醇,苄索氯铵,EDTA和苯甲醇是本发明鼻内制剂中的示例性防腐剂。

[0078] PH和缓冲剂

[0079] 如果制剂是含水的,则优选选择pH值使得(i)避免刺激鼻或肺粘膜;(ii)药物可以未离子化形式利用以允许吸收;(iii)在鼻道中防止病原菌的生长;(iv)保持赋形剂如防腐剂的功能;以及/或(v)持续正常的纤毛运动。因此,在鼻内施用的情况下,优选鼻用制剂所具有的pH值为3至9,优选为4至8,更优选为5至8,最优选为6至8,特别是6.5至7.5。

[0080] 由于可通过鼻内途径施用的小体积,鼻分泌物可改变所施用的药物的pH。在一个实施方案中,制剂中可包含缓冲剂以避免改变可用于吸收的未离子化药物的浓度。选择缓冲容量以维持优选的pH或优选的pH范围,特别是原位pH 6.5至7.5。适合的缓冲剂包括柠檬酸盐,乙酸盐或磷酸盐,例如柠檬酸钠,乙酸钠,磷酸钠及其组合。在另一个实施方案中,没有将专用缓冲剂添加到制剂中,并且优选地,制剂不包含缓冲剂。如果制剂不含缓冲剂,则在施用部位(例如肺,鼻结构)可能发生pH变化,这可导致固体苯并二氮杂 $\text{萜}$ 类的形成。在一个优选的实施方案中,这种固化导致改善的苯并二氮杂 $\text{萜}$ 类(特别是瑞马唑仑)的吸收。

[0081] 表面活性剂

[0082] 为了促进液滴或喷雾递送,可以使用表面活性剂。表面活性剂是降低两种液体之

间或液体和固体之间的表面张力的物质,并且可以增加溶解度。表面活性剂可以是阴离子型(例如十二烷基硫酸钠),阳离子型(例如,溴化十六烷基三甲胺),非离子型(例如吐温80,司盘)或两性型(例如,卵磷脂,N-十二烷基丙氨酸)。

#### [0083] 粘度和增粘剂

[0084] 药物的吸收受药物和上皮组织之间的停留时间的影响。粘膜纤毛清除与停留时间负相关,因此与所施用的药物的吸收成反比。为了延长苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类在鼻腔中的停留时间,可以向制剂中加入生物粘附剂、微粒或脱乙酰壳多糖,或者可以增加制剂的粘度。包含本发明的苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类的液体制剂的粘度,特别是用于鼻内施用的液体制剂优选为2至50mPa\*s,更优选为5至20mPa\*s,最优选为10至15mPa\*s。

[0085] 为了调制剂剂的粘度,可以加入增粘剂。增粘剂是增加制剂粘度的物质。适合的增粘剂包括羟乙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,甲基纤维素,羧甲基纤维素,乙基纤维素,聚乙烯醇,聚乙烯吡咯烷酮,羧基-乙烯基聚合物,角叉菜胶,卡波姆,以及它们的组合。

#### [0086] 矫味剂

[0087] 可以将矫味剂添加到本发明的制剂中以增强制剂(特别是拟用于鼻内施用的制剂)的味道。合适的矫味剂包括香草(香草醛)、薄荷、覆盆子、橙、柠檬、葡萄柚、焦糖、樱桃矫味剂,以及它们的组合。

#### [0088] 保湿剂

[0089] 许多过敏性疾病和慢性疾病通常与结痂和粘膜干燥有关。因此,制剂可包含保湿剂以提供足够的水分,特别是当苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类以凝胶剂的形式被施用。合适的保湿剂的实例包括甘油,山梨糖醇和甘露糖醇。

#### [0090] 吸收促进剂

[0091] 制剂可含有吸收增强剂以改善膜渗透性和/或减少氨肽酶的酶促降解。吸收促进剂可以是物理增强剂或化学增强剂。化学增强剂通过经常以不可逆转的方式破坏鼻粘膜起作用。物理增强剂通过形成凝胶可逆地影响鼻腔清除。化学增强剂的实例是螯合剂,脂肪酸,胆汁酸盐,表面活性剂和防腐剂。在本发明的上下文中优选的吸收促进剂是多糖,优选氨基多糖,更优选脱乙酰壳多糖。

#### [0092] 同渗浓度

[0093] 药物吸收可受制剂的张力影响。为了避免上皮细胞的收缩和避免抑制或停止纤毛活动,优选等渗或低渗制剂。

#### [0094] 剂量、药物浓度和体积

[0095] 所述的制剂优选以鼻内或肺内施用是药理学上有效的量含有苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类。例如,用于鼻内和肺内施用的瑞马唑仑的优选剂量优选略高于瑞马唑仑IV的剂量,并且范围为5毫克至250毫克,优选25毫克至200毫克,更优选50毫克至125毫克。

[0096] 每个受试者的剂量可以变化,然而,用于鼻内和肺内施用以在哺乳动物中获得镇静或催眠的所述苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类的优选量或剂量为0.05至25.0毫克每千克体重,更特别地,0.1至2.5毫克每千克体重,优选0.1至1.25毫克每千克体重,以上是基于苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类的重量。用于鼻内和肺内施用以在哺乳动物中获得抗焦虑作用的所述苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类的

优选量或剂量为0.05至25.0毫克每千克体重,更特别地,0.1至2.5毫克每千克体重,优选0.1至1.25毫克每千克体重,以上是基于苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类的重量。用于鼻内和肺内施用以在哺乳动物中获得肌肉松弛的所述苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类的优选量或剂量为0.05至25.0毫克每千克体重,更特别地,0.1至2.5毫克每千克体重,优选0.1至1.25毫克每千克体重,以上是基于苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类的重量。用于鼻内和肺内施用以在哺乳动物中治疗惊厥的所述苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类的优选量或剂量为0.05至25.0毫克每千克体重,更特别地,0.1至2.5毫克每千克体重,优选0.1至1.25毫克每千克体重,以上是基于苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类的重量。因此,人的优选剂量为5毫克至250毫克。

[0097] 在鼻内制剂是液体的情况下,可以通过鼻粘膜吸收的体积受鼻通道面积的限制。因此,对于可再现的剂量响应,所述的体积理想地应不超过约200微升(每个鼻孔中100微升)。因此,用于鼻内施用的液体制剂的体积优选为25微升至600微升,优选25微升至300微升,更优选50微升至150微升。

[0098] 用于鼻内施用的优选液体制剂含有1至1000毫克每毫升,优选25至800毫克每毫升,更优选50至500毫克每毫升本发明的苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类,特别是瑞马唑仑。优选的肺内用制剂含有5至250毫克,优选25至200毫克,更优选50至125毫克的苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类,特别是瑞马唑仑。

[0099] 最优选的制剂是固体组合物,优选冻干的固体组合物,特别是如W02013/174883A1中所述的组合物。优选地,冻干的固体组合物包含重量比为1:13的瑞马唑仑和乳糖。最优选地,所述组合物中瑞马唑仑的含量为26毫克。在优选的实施方案中,该组合物包含如上所述的粘膜粘附剂,并在施用前重构,或者该固体组合物直接以粉末药物产品的形式使用。

[0100] 制剂的制备

[0101] 可以例如通过在例如室温下在无菌条件下混合苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类,例如包含在固态组合物中的苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类,优选如W02013/174883A1中(见,上文提及)所述的冻干固体组合物,以及介质、载体和/或一种或多种赋形剂(如果存在),形成混合物,制备包含本发明的苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类的制剂。方便地,例如通过0.22微米过滤器过滤混合物。将被理解的是,混合的次序不是关键。在优选的实施方案中,制剂是无菌的。

[0102] 为制备干粉制剂,优选通过喷雾干燥来干燥制剂。喷雾干燥可以产生固态的可吸入胶体粒子。在该方法中,在室温下供应进料溶液并将其泵送到喷嘴,在那里它被喷嘴气体雾化。然后通过预热的干燥气体在特殊的隔室中干燥分散溶液,以从系统中除去水分,从而形成干燥的粒子。该方法典型地产生2微米以上尺寸的粒子,并且有利地产生均匀的粒子形态。

[0103] 或者,可优选通过喷雾冷冻干燥制备干粉制剂。该方法结合喷雾干燥和冷冻干燥。它包括将药物溶液喷雾到作为冷冻介质的液氮中,然后冷冻干燥。该方法通常产生轻质和多孔的粒子和高细粒子部分。

[0104] 超临界流体技术是生产干粉制剂的另一种优选方法。通过该方法,通过药物的受控结晶,从超临界流体(例如超临界二氧化碳)中的分散体获得小粒子。该方法可用于制备

微粒、纳米粒子和脂质体。

[0105] 用于获得粒子的其它适合方法是溶剂沉淀、双乳化/溶剂蒸发和非润湿模板中的粒子复制(PRINT)。

[0106] 用于鼻内和肺内施用的剂型

[0107] 拟用于鼻内和肺内施用的药物剂型优选为液体,混悬液或固体。混悬液是含有分散在液体介质中的固体粒子的液体制剂。剂型优选是计量的。例如,计量滴剂/喷雾剂意指包含滴剂/喷雾剂的分配器递送含有计量剂量(预定量)的苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类的滴剂/喷雾剂。

[0108] 在鼻内施用途径的情况下一一种优选的剂型包括滴鼻剂。滴鼻剂便于自我管理,并且在包括儿童在内的患者中拥有广泛的接受度。滴剂主要沉积在鼻子的后部,因此迅速移入鼻咽。对滴剂的关注通常是如何精确控制药物的剂量,这对于苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类的施用尤其重要。因此应确保可重现的剂量提供方式。

[0109] 可以施用本发明的苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类的另一种鼻内用剂型是鼻喷雾剂。鼻喷雾剂通常含有在非加压的分配器中溶解或悬浮在赋形剂(例如防腐剂,粘度调节剂,乳化剂,缓冲剂)的溶液或混合物中的苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类。鼻喷雾剂具有几个优点,包括递送装置的紧凑性,方便性,使用简单性和递送25至200微升剂量的准确性。它们沉积在鼻子的前部并通过粘膜纤毛清除缓慢地移到鼻咽中。本申请中所用的鼻喷雾剂可以是液体或混悬液。

[0110] 另一种鼻内用剂型是鼻气溶胶。鼻气溶胶与鼻喷雾剂不同之处在于药物分配的方法:在气溶胶中,药物由于过大压力而被分配并通过阀释放。在喷雾剂中,药物由于通过微型泵斗推出而被分配,尽管小瓶中的压力类似于大气压。气溶胶具有与喷雾剂相似的优点。

[0111] 本发明的苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类可替代地可以优选通过鼻用乳剂,软膏,凝胶剂,糊剂或霜剂施用。这些是应用于鼻粘膜的高度粘性溶液或混悬液。与滴剂相比,它们的药物吸收功效可能更好,因为高粘度可阻止苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类流出鼻咽部。

[0112] 由于可被有效递送至鼻粘膜的药物体积有限,鼻内用液体剂型通常具有比相应IV剂型更高的浓度。当物质变得难溶或以液体形式不稳定时,可以使用粉末施用本发明的苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类。粉末的其它优点是它们不需要防腐剂,并且与液体制剂相比通常具有更高的稳定性。鼻内粉末应用的主要限制与其对鼻腔粘膜的刺激作用有关。

[0113] 在肺内施用的情况下一一种剂型是吸入气溶胶。吸入气溶胶通常在压力下被包装并含有所述的苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类,其在阀系统激活时被释放到呼吸道(特别是肺)中。所述释放的气溶胶是细固体粒子(混悬液)或液滴(溶液)在空气或另一种气体中的胶体。因此,气溶胶可以是溶液或悬浮液气溶胶。液滴或固体粒子的直径优选小于100微米,更优选小于10微米,最优选小于1微米。

[0114] 在肺内施用的情况下另一种剂型是吸入喷雾剂。吸入喷雾剂通常是水基的,且不含任何推进剂。他们通过经口吸入将所述的苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类输送到肺部。

[0115] 雾化吸入溶液和混悬液也可以用于通过肺内途径递送所说的苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类。雾化吸入溶液和混悬液通常是含有所述苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类的水基制剂。雾化吸入溶液和混悬液

通过经口吸入将所述的苯并二氮杂 $\text{䈃}$ 类递送至肺部以产生系统效应,并与雾化器一起使用。

[0116] 干粉吸入是气溶胶吸入的替代方案。药物通常被包含在用于手动装载的胶囊中或吸入器内。通常通过吸入器经口吸入将干粉递送至肺部。本申请中所用的干粉可以纯净配制。纯制剂含有单独的药物或准单独的药物,例如作为干燥的粉末。本申请中所用的干粉还可以与载体如乳糖一起配制。

[0117] 优选计量肺内用剂型,即以预定量将所述的剂型递送至肺部。

[0118] 用于鼻内和肺内递送的装置

[0119] 在本发明的上下文中用于鼻内递送的装置包括喷雾泵系统,用于递送滴剂的滴管,定量喷雾泵,加压定量鼻吸入器,粉末喷雾系统,呼吸驱动的粉末吸入器和鼻用粉末吹入器。鼻内递送装置可以被填充单剂量或多剂量的鼻内制剂。

[0120] 使用肺内途径,可以用定量吸入器施用所述的苯并二氮杂 $\text{䈃}$ 类。定量吸入器(MDI)提供药物的细雾,其通常具有小于5微米的空气动力学粒径。

[0121] 干粉吸入器可以替代地用于在肺内输送所述的苯并二氮杂 $\text{䈃}$ 类。干粉吸入器以单剂量或多剂量粉末的形式提供粉末。

[0122] 用于肺内递送的另一种装置是包括超声雾化器和空气喷射雾化器在内的雾化器。在超声雾化器中,超声波通过陶瓷压电晶体在超声雾化器隔室中形成,该陶瓷压电晶体在电激发时振动。这在溶液表面产生气溶胶云。在通过孔推动压缩空气时产生空气喷射雾化器产生的气溶胶。可以从垂直嘴抽回液体(Bernoulli效应)以与空气射流混合,使用挡板其被雾化以促进气溶胶云的形成。

[0123] 共同施用

[0124] 另外的活性成分可以与所述的苯并二氮杂 $\text{䈃}$ 类一起施用,与苯并二氮杂 $\text{䈃}$ 类在单一制剂中或在单独的制剂中。共同施用可以增强所述苯并二氮杂 $\text{䈃}$ 类的药理作用,或共同施用的活性成分的药理作用。在本发明的上下文中优选共同施用(同时或依次,优选依次)镇痛药。

[0125] 镇痛药优选是阿片类。该术语是指与鸦片(即,罂粟种子罂粟(*Papaver somniferum*)的干燥乳状液体)成分具有相同作用模式的化合物。所有阿片类药物在生物系统中与相同类型的受体(即,所谓的阿片受体)相互作用。根据镇痛和副作用特性,已知五种类型的阿片受体,即 $\mu$ -受体(配体=吗啡), $\kappa$ -受体(配体=酮佐辛), $\delta$ -受体(配体= $\delta$ 啡肽II), $\sigma$ -受体(配体=SKF 10081),以及后来鉴定的ORL1-受体(配体=痛敏肽)。对应于其它受体系统,结合研究以及功能研究表明存在阿片受体亚型。在 $\mu$ -受体和 $\delta$ -受体型2种亚型中,已经描述了 $\mu$ -1和 $\mu$ -2以及 $\delta$ -1和 $\delta$ -2。 $\kappa$ 受体含有另外的 $\kappa$ -3亚型。特别关于 $\mu$ -阿片受体,其两种亚型包括在本发明的目的中。

[0126] 阿片类优选自由如下各项组成的组:

[0127] -吗啡,可待因,蒂巴因,罂粟碱,那可汀;

[0128] -二氢可待因,醋氢可酮,阿尼利定,匹米诺定,苯哌利定,呋替啶, $\alpha$ -普鲁丁,三甲利定,普罗法多,美沙酮,左醋美沙多,苯吗庚酮,地匹哌酮,噻酚丁烯胺,N-甲基吗啡喃,右美沙芬,非那佐辛,酮基环唑新,布马佐辛,卡芬太尼,芬太尼,洛芬太尼,ohmefentanil,

pitramide, benztriamide, 洛哌丁胺, U-50488, 1-苄基-4-(4-溴-苯基)-4-二甲氨基-环己醇;

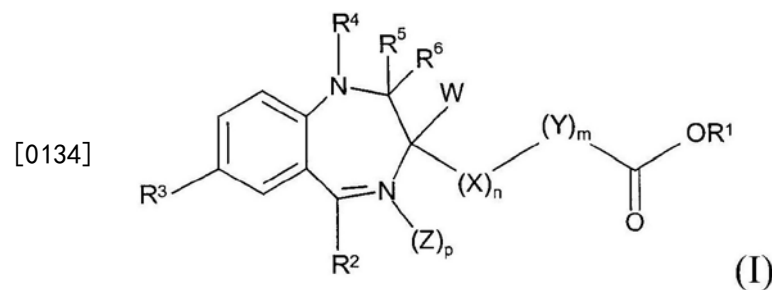
[0129] -阿芬太尼, 丁丙诺啡, 布托啡诺, 右吗拉胺, 右丙氧芬, 地佐辛, 二醋吗啡, 地芬诺酯, 乙基吗啡, 埃托啡, 氢可酮, 氢吗啡酮, 凯托米酮, 左美沙酮, 左醋美沙多, 左啡诺, 美普他酚, 纳布啡, 纳洛芬, 羟考酮, 羟吗啡酮, 喷他佐辛, 哌替啶, 哌替米特, 瑞芬太尼, 舒芬太尼, 替利定, 曲马多, 他喷他多;

[0130] -甲硫氨酸-脑啡肽, 亮氨酸-脑啡肽, 痛敏肽,  $\beta$ -内啡肽, 内啡肽-1, 内啡肽-2, metorphamid, 强啡肽-A, 强啡肽-B和 $\alpha$ -新内啡肽。

[0131] 芬太尼类, 特别是芬太尼, 阿芬太尼, 舒芬太尼和瑞芬太尼是特别优选的共同施用的药剂。

[0132] 本发明的苯并二氮杂萘类

[0133] 根据本发明, 总的来说苯并二氮杂萘类是根据式(I)的化合物



[0135] 其中

[0136] W是H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>支链烷基或直链烷基;

[0137] X是CH<sub>2</sub>, NH或NCH<sub>3</sub>; n是1或2;

[0138] Y是O或CH<sub>2</sub>; m是0或1;

[0139] Z是O;

[0140] R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>直链烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基;

[0141] R<sup>2</sup>是苯基、2-卤代苯基或2-吡啶基;

[0142] R<sup>3</sup>是H、Cl、Br、F、I、CF<sub>3</sub>或NO<sub>2</sub>;

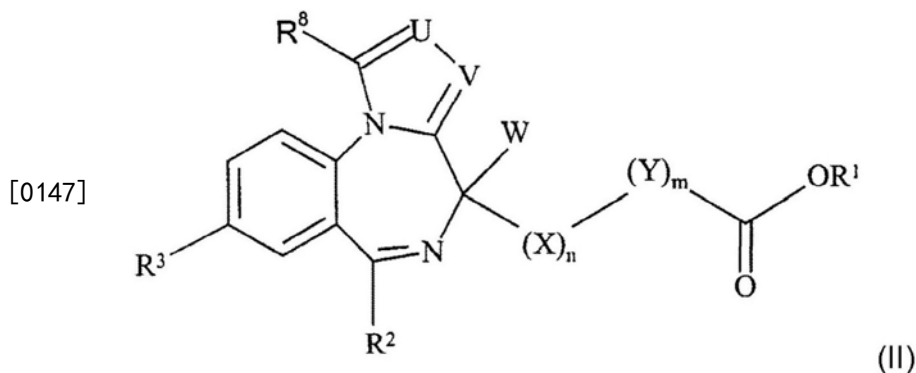
[0143] (1) R<sup>4</sup>是H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或二烷基氨基烷基, 且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>一起表示单一氧或S原子, 其通过双键连接至二氮杂萘环, 并且p是0或1; 或(2) R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>一起形成二氮杂萘环中的双键, 并且R<sup>6</sup>表示基团NHR<sup>7</sup>, 其中R<sup>7</sup>是H、C<sub>1</sub>-4烷基、C<sub>1</sub>-4羟基烷基、苄基或独立地被卤素取代基单取代或二取代的苄基、C<sub>1</sub>-4烷基吡啶基或C<sub>1</sub>-4烷基咪唑基, 且p是0; 或(3) R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>形成基团-CR<sup>8</sup>=U-V=, 其中R<sup>8</sup>是氢、C<sub>1</sub>-4烷基或C<sub>1</sub>-3羟基烷基, U是N或CR<sup>9</sup>, 其中R<sup>9</sup>是H、C<sub>1</sub>-4烷基、C<sub>1</sub>-3羟基烷基或C<sub>1</sub>-4烷氧基-C<sub>1</sub>-4烷基, V是N或CH, 且p是0。

[0144] 单独或组合的术语“芳基”在本申请中被定义为单环或多环基团, 优选单环或双环基团, 例如苯基或萘基, 其可以是未被取代的或被取代的, 例如, 被一个或多个, 且特别地, 被1至3个取代基取代, 该取代基选自卤素, C<sub>1</sub>-4支链或直链烷基, C<sub>1</sub>-4烷氧基, C<sub>1</sub>-4卤代烷基, 羟基, 硝基, 氨基等。术语“杂芳基”在本申请中被定义为5元或6元杂环芳族基团, 其可任选带有稠合苯环, 并且其中所述5元或6元杂环芳族基团可以是未被取代的或被取代的, 例如,

被一个或多个,且特别地,被一至三个取代基取代,该取代基选自卤素,C<sub>1-4</sub>支链或直链烷基,C<sub>1-4</sub>烷氧基,C<sub>1-4</sub>卤代烷基,羟基,硝基,氨基等。单独或组合的术语“烷氧基”在本申请中被定义包括通过氧原子连接至母体分子亚单元的烷基。示例性的烷氧基包括但不必限于甲氧基,乙氧基和异丙氧基。术语“芳烷基”在本申请中被定义为其中氢原子之一被芳基替代的烷基。术语“杂芳烷基”在本申请中被定义为其中氢原子之一被杂芳基替代的烷基。

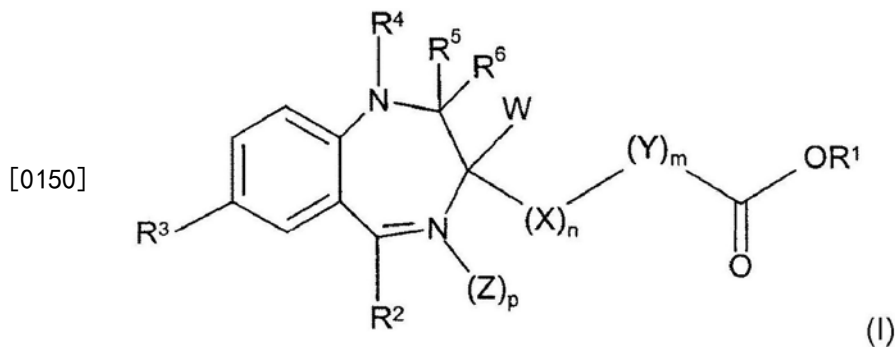
[0145] 示例性的支链或直链C<sub>1-4</sub>烷基包括但不必限于甲基,乙基,丙基,异丙基,异丁基和正丁基。示例性的C<sub>1-7</sub>直链烷基包括但不必限于甲基,乙基,丙基,正丁基,正己基和正庚基。示例性的C<sub>3-7</sub>支链烷基包括但不必限于异丙基,异丁基,仲丁基,叔丁基,异戊基,新戊基,叔戊基和异己基。示例性的C<sub>3-7</sub>环烷基包括但不必限于环丙基,环丁基,环戊基,环己基和环庚基。示例性的C<sub>1-4</sub>卤代烷基包括但不必限于独立地被一个或多个卤素例如氟,氯,溴和碘取代的甲基,乙基,丙基,异丙基,异丁基和正丁基。

[0146] 基团R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>一起形成基团-CR<sup>8</sup>=U-V=且p为0的式(I)化合物代表本发明的优选实施方案,并且可以便利地由式(II)的化合物表示:



[0148] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>8</sup>、U、V、W、X、Y、n和m具有对式(I)给定的含义。

[0149] 另外优选的是式(I)的化合物



[0151] 其中

[0152] W是H;

[0153] X是CH<sub>2</sub>;n是1;

[0154] Y是CH<sub>2</sub>;m是1;

[0155] Z是0;p是0或1;

[0156] R<sup>1</sup>是CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

[0157] R<sup>2</sup>是2-氟苯基、2-氯苯基或2-吡啶基;

[0158] R<sup>3</sup>是Cl或Br;

[0159] (1)  $R^4$ 是H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或二烷基氨基烷基,且 $R^5$ 和 $R^6$ 一起表示单一氧或S原子,其通过双键连接至二氮杂 $\alpha$ 环,并且p是0或1;或(2)  $R^4$ 和 $R^5$ 一起形成二氮杂 $\alpha$ 环中的双键,并且 $R^6$ 表示基团 $NHR^7$ ,其中 $R^7$ 是H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 羟基烷基、苄基或独立地被卤素取代基单取代或二取代的苄基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基吡啶基或 $C_1$ - $C_4$ 烷基咪唑基,且p是0;或(3)  $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 形成基团 $-CR^8=U-V=$ ,其中 $R^8$ 是氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 羟基烷基,U是N或 $CR^9$ ,其中 $R^9$ 是H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 羟基烷基或 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基,V是N或CH,且p是0。

[0160] 优选地,特别是在根据式(II)的化合物中,W是H,X是 $CH_2$ ,n是1;Y是 $CH_2$ ,m是1; $R^1$ 是 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 或 $CH_2CH(CH_3)_2$ ; $R^2$ 是2-氟苯基、2-氯苯基或2-吡啶基; $R^3$ 是Cl或Br; $R^8$ 是H、 $CH_3$ 或 $CH_2OH$ ; $R^9$ 是H、 $CH_3$ 、 $CH_2OH$ 或 $CH_2O$ -叔丁基;U是 $CR^9$ 或N;且V是N或CH。

[0161] 在这些化合物中特别优选的是根据式(II)的化合物,其中在每个化合物中,W是H,X是 $CH_2$ ,n是1,Y是 $CH_2$ ,m是1,且其中每个化合物的 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、U和V如下:

[0162]

$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^8$	U	V
$CH_3$	2-氟苯基	Cl	H	CH	N
$CH_3$	2-氟苯基	Cl	$CH_3$	CH	N
$CH_3$	2-氟苯基	Cl	H	C- $CH_3$	N
$CH_3$	2-氟苯基	Cl	H	C- $CH_2OH$	N
$CH_3$	2-氟苯基	Cl	$CH_2OH$	CH	N
$CH_3$	2-吡啶基	Cl	H	CH	N
$CH_3$	2-吡啶基	Cl	$CH_3$	CH	N
$CH_3$	2-吡啶基	Br	$CH_3$	CH	N

[0163]

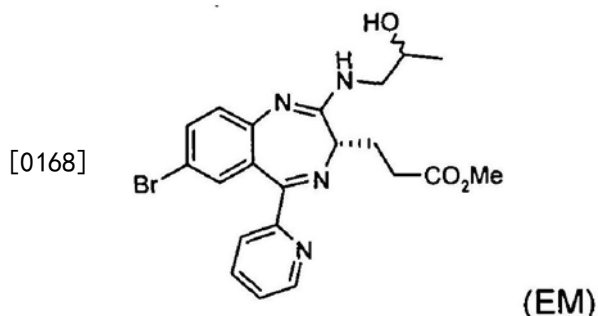
CH <sub>3</sub>	2-吡啶基	Br	H	C-CH <sub>3</sub>	N
CH <sub>3</sub>	2-吡啶基	Cl	H	C-CH <sub>3</sub>	N
CH <sub>3</sub>	2-吡啶基	Cl	H	C-CH <sub>2</sub> OH	N
CH <sub>3</sub>	2-吡啶基	Cl	CH <sub>2</sub> OH	CH	N
CH <sub>3</sub>	2-吡啶基	Cl	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	N
CH <sub>3</sub>	2-氯苯基	Cl	CH <sub>3</sub>	N	N
CH <sub>3</sub>	2-氟苯基	Cl	CH <sub>3</sub>	N	N
CH <sub>3</sub>	2-氟苯基	Cl	CH <sub>3</sub>	N	N
CH <sub>3</sub>	2-氟苯基	Cl	H	N	CH
CH <sub>3</sub>	2-氟苯基	Cl	CH <sub>3</sub>	N	CH
CH <sub>3</sub>	2-氟苯基	Cl	H	C-CH <sub>2</sub> O-叔丁基	N
CH <sub>3</sub>	2-吡啶基	Cl	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> OH	N

[0164] 在这些化合物中,最优选的是瑞马唑仑 (INN),其中W是H,X是CH<sub>2</sub>,n是1,Y是CH<sub>2</sub>,m是1,R<sup>1</sup>是CH<sub>3</sub>,R<sup>2</sup>是2-吡啶基,R<sup>3</sup>是Br,R<sup>8</sup>是CH<sub>3</sub>,U是CH,且V是N。根据IUPAC系统,瑞马唑仑是3-[ (4S)-8-溴-1-甲基-6-(吡啶-2-基)-4H-咪唑并[1,2-a][1,4]苯并二氮杂萆-4-基]丙酸甲酯。它由PAION AG,Aachen以内部命名“CNS7056”进行临床开发。CNS7056的苯磺酸盐形式也称作“CNS7056B”。

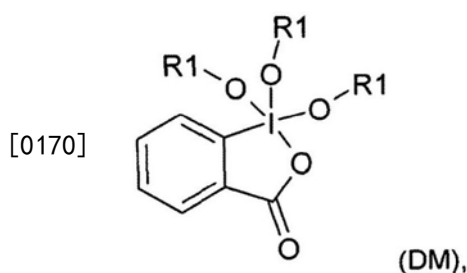
[0165] 所述的苯并二氮杂萆类,特别是瑞马唑仑,优选根据W000/69836A1中描述的方法进行制备,尤其根据包含下列步骤的方法制备:(a)通过使(2-氨基-5-溴-苯基)-吡啶-2-基-甲酮在氯仿中与 $\alpha$ -Fmoc-保护的氨基酸氯化物(通过Fmoc-Glu(OMe)-OH和草酰氯在二氯甲烷中反应得到)反应,用二氯甲烷中的三乙胺处理得到的酰胺,然后用1,2-二氯乙烷中的乙酸处理,分离式(D)的化合物,制备3-[(S)-7-溴-2-氧代-5-吡啶-2-基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萆-3-基]-丙酸甲酯,以及(b)使式(D)的化合物与氢化钠在THF中的混悬液反应,用双吗啉代磷酰氯(BPMC)在THF中处理反应混合物,过滤反应混合物,使滤液与DL-1-氨基丙醇反应,纯化得到的醇加合物,用DMSO和草酰氯在二氯甲烷中的混合物处理纯化的醇加合物,用三乙胺处理该反应混合物,用乙酸乙酯稀释,用水溶液洗涤并浓缩得到泡沫体,用催化量的对甲苯磺酸处理该泡沫体,用碳酸氢钠中和该溶液,并且分离瑞马唑仑。

[0166] 或者,所述的苯并二氮杂萆类,特别是瑞马唑仑,优选根据W02008/007071中描述的方法制备,即将苯磺酸加到该化合物在甲苯或乙酸乙酯中的溶液中,搅拌,过滤,用甲苯或乙酸乙酯洗涤,并真空干燥。该方法得到3-[(4S)-8-溴-1-甲基-6-(2-吡啶基)-4H-咪唑并[1,2-a][1,4]苯并二氮杂萆-4-基]丙酸甲酯苯磺酸盐。

[0167] WO 2011/032692 A1中公开了瑞马唑仑的另一种优选生产方法。该方法包括使式(EM)的3-[ (S)-7-溴-2-((R和/或S)-2-羟基-丙基氨基)-5-吡啶-2-基-3H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基]-丙酸甲酯



[0169] 与氧化剂反应,所述氧化剂为式(DM)的高价碘化合物



[0171] 其中R1是酰基,例如1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘氧杂环戊烯-3(1H)-酮(戴斯-马丁试剂(Dess-Martin periodinane))。

[0172] WO 2014/136730A1中公开了可以生产瑞马唑仑的另一种优选方法。该方法包括:使选自以下化合物组成的组的化合物在至少一种氧化催化剂存在下进行氧化反应:3-[ (S)-7-溴-2-((R)-2-羟基-丙基氨基)-5-吡啶-2-基-3H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基]-丙酸甲酯、3-[ (S)-7-溴-2-((R)-2-羟基-丙基氨基)-5-吡啶-2-基-3H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基]-丙酸甲酯和3-[ (S)-7-溴-2-((S)-2-羟基-丙基氨基)-5-吡啶-2-基-3H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基]-丙酸甲酯。

[0173] 根据式(I)和(II)的化合物具有立体中心。根据本发明,可以使用对映体纯的形式,它们基本上不含其它对映体,但也可以使用外消旋混合物。

[0174] 根据本发明的组合物可包含游离形式的苯并二氮杂萘类,但在本发明的优选实施方案中,苯并二氮杂萘类以盐的形式使用,特别是以无机盐或有机盐的形式使用。在非常优选的实施方案中,苯并二氮杂萘类以阳离子形式用于盐中。

[0175] 阳离子苯并二氮杂萘类的抗衡离子优选选自卤化物,特别是氟化物,氯化物或溴化物,硫酸盐,有机硫酸盐,磺酸盐,有机磺酸盐,硝酸盐,磷酸盐,水杨酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,马来酸盐,甲酸盐,丙二酸盐,琥珀酸盐,羟乙基磺酸盐,乳糖酸盐和氨基磺酸盐。

[0176] 通过所述的苯并二氮杂萘类与适合的酸反应,尤其通过与下列酸反应获得本发明的盐:盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸,水杨酸,对甲苯磺酸,酒石酸,柠檬酸,甲磺酸,马来酸,甲酸,丙二酸,琥珀酸,羟乙基磺酸,乳糖酸,萘-2-磺酸,氨基磺酸,乙磺酸和苯磺酸。

[0177] 在优选的实施方案中,抗衡离子选自有机硫酸根和有机磺酸根,特别选自芳族硫酸根和芳族磺酸根。在非常优选的实施方案中,有机磺酸根用作抗衡离子,优选芳族磺酸根,特别是对甲苯磺酸(甲苯磺酸根),萘-2-磺酸,乙磺酸(乙磺酸根)或苯磺酸,其中苯磺酸(苯磺酸根)是最优选的抗衡离子。

[0178] 根据本发明最优选的盐是瑞马唑仑的苯磺酸盐(如WO 2008/007071 A1中所公开)或乙磺酸盐(如WO 2008/007081 A1中所公开)。瑞马唑仑的甲苯磺酸盐也是优选的并且是WO 2013/029431 A1的主题。

[0179] 根据本发明的制剂,特别是基于粉末的制剂,可包含至少一种如WO 2013/174883中所定义的药学上可接受的吸湿性赋形剂,优选二糖,特别是选自葡聚糖,乳糖,麦芽糖,蔗糖和海藻糖的二糖。二糖(优选乳糖,特别是乳糖一水合物)可以与葡聚糖(优选葡聚糖40)组合,优选在冻干制剂中。为了制备具有有利重构时间的苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类(特别是瑞马唑仑盐)的稳定固体制剂-例如,冻干或喷雾干燥的组合物-,药学上可接受的吸湿性赋形剂特别适合。具有上述二糖/葡聚糖混合物的制剂优选是冻干的,并且进一步优选包含苯磺酸盐、乙磺酸盐或甲苯磺酸盐形式的瑞马唑仑。特别优选的是苯磺酸盐。

[0180] 或者,在某些实施方案中可以优选不含吸湿性赋形剂的制剂,以便促进制剂的处理和应用。当施用较高的量,例如大于或等于20毫克、25毫克、30毫克、35毫克、40毫克、50毫克、75毫克、100毫克、125毫克、150毫克、200毫克或250毫克时,这可能是特别优选的。

[0181] 在本发明的最优选实施方案中,苯并二氮杂 $\text{萘}$ 类盐是瑞马唑仑苯磺酸盐。当瑞马唑仑苯磺酸盐是结晶时,结晶多晶型物优选为WO 2013/174883中所定义的1型苯磺酸盐,2型苯磺酸盐,3型苯磺酸盐或4型苯磺酸盐。可以通过使用WO 2008/007071A1中所公开的方法和溶剂制备和结晶1-4型苯磺酸盐。基于形成的稳健性、收率、纯度以及化学稳定性和固体形式稳定性,优选的盐是1型或2型苯磺酸盐(2型是特别优选的)。在本发明的一个实施方案中,组合物包含1型、2型、3型和4型的混合物。然而,优选仅含有1至4型之一的组合物。

[0182] 在本发明的另一个优选实施方案中,苯并二氮杂 $\text{萘}$ 盐是瑞马唑仑乙磺酸盐。当瑞马唑仑乙磺酸盐是结晶时,结晶多晶型物优选为WO 2013/174883中所定义的1型乙磺酸盐或2型乙磺酸盐。可以通过使用WO 2008/007081A1中所公开的方法和溶剂制备和结晶1型和2型乙磺酸盐。基于形成的稳健性,收率,纯度以及化学稳定性和固体形式稳定性,优选的盐是1型乙磺酸盐。在本发明的一个实施方案中,组合物包含1型和2型的混合物。然而,优选仅含有1型或2型之一的组合物。

[0183] 为了储存,可以如WO 2013/174883中所述将制剂冻干或喷雾干燥。组合物的固体形式,特别是冻干或喷雾干燥的固体,显示出非常好的储存稳定性,特别是在40°C/75%RH的储存条件下。

[0184] 本发明还提供了一种在哺乳动物中产生镇静或催眠的方法,该方法包括给该哺乳动物施用有效镇静或催眠量的如上所定义的本发明的药物。本发明还提供了一种在哺乳动物中诱导抗焦虑作用的方法,该方法包括给该哺乳动物施用有效抗焦虑量的如上所定义的本发明的药物。本发明还提供了一种在哺乳动物中诱导肌肉松弛的方法,该方法包括给该哺乳动物施用有效肌肉松弛量的如上定义的本发明的药物。本发明还提供了一种治疗哺乳动物中惊厥的方法,该方法包括给该哺乳动物施用有效抗惊厥量的如上定义的本发明药

物。本发明还提供了一种在哺乳动物中诱导或维持麻醉的方法,该方法包括给该哺乳动物施用有效麻醉量的如上所定义的本发明药物。

[0185] 本发明还提供镇静或催眠量的如上定义的本发明组合物在制备用于在哺乳动物中(包括在人中)产生镇静或催眠的药物中的用途。本发明还提供了抗焦虑量的如上所定义的本发明组合物在制备用于在哺乳动物中(包括在人中)产生抗焦虑作用的药物中的用途。本发明还提供肌肉松弛量的如上所定义的本发明组合物在制备用于在哺乳动物中(包括在人中)产生肌肉松弛的药物中的用途。本发明还提供抗惊厥量的如上所定义的本发明组合物在制备用于治疗哺乳动物中(包括在人中)惊厥的药物中的用途。本发明还提供麻醉量的如上所定义的本发明组合物在制备用于在哺乳动物中(包括在人中)诱导或维持麻醉的药物中的用途。

[0186] 本发明还提供根据本发明的药物在哺乳动物中产生镇静或催眠和/或诱导抗焦虑作用和/或诱导肌肉松弛和/或治疗惊厥和/或诱导或维持麻醉的用途。

[0187] 由于可以实现的简单性和/或无痛性,本发明的药物特别适用于婴儿(最大12个月),儿童(1至12岁)和青少年(12至17岁)。因为尤其儿童经常害怕注射,用本发明的苯并二氮杂革类治疗的优选患者是儿童和婴儿,例如接受诊断或外科手术的儿童;接受静脉麻醉或吸入麻醉前的儿童。同样特别感兴趣的是难以或不可能进行静脉进入的患者;或患有惊恐发作或癫痫的患者。此外,不需要医护人员来施用所述的药物。卫生条件或针头处理都不是问题。因此,本发明允许无技能的人员自行施用药物,没有患者依从性低的风险。

[0188] 本发明的另一个特别实施方案涉及瑞马唑仑,特别是瑞马唑仑苯磺酸盐、瑞马唑仑甲苯磺酸盐或瑞马唑仑乙磺酸盐及其用于鼻内施用的应用,其被配制在含有聚醚,特别是聚乙二醇(PEG)(MW=400g/mol)的含水组合物中,相对于制剂的总体积其含量为10-20%重量,特别是10%重量。该制剂优选具有10至15mPa\*s的粘度和/或6至8的pH值。

[0189] 本发明的另一个特别实施方案涉及瑞马唑仑,特别是瑞马唑仑苯磺酸盐、瑞马唑仑甲苯磺酸盐或瑞马唑仑乙磺酸盐及其用于肺内施用的应用,其被配制在含有聚醚,特别是聚乙二醇(PEG)(MW=400g/mol)的含水组合物中,相对于制剂的总体积其含量为10-20%重量,特别是10%重量。该制剂优选具有10至15mPa\*s的粘度和/或6至8的pH值。

[0190] 本发明的还一个特别实施方案涉及瑞马唑仑,特别是瑞马唑仑苯磺酸盐、瑞马唑仑甲苯磺酸盐或瑞马唑仑乙磺酸盐及其用于鼻内施用的应用,其被配制在含有多糖,优选氨基多糖,更优选脱乙酰壳多糖(MW=50-500kDa)的含水组合物中,相对于制剂的总体积其含量为0.2-3%重量,特别是0.5-1.5%重量。该制剂优选具有10至15mPa\*s的粘度和/或6至8的pH值。

[0191] 本发明的又一个特别实施方案涉及瑞马唑仑,特别是瑞马唑仑苯磺酸盐、瑞马唑仑甲苯磺酸盐或瑞马唑仑乙磺酸盐及其用于肺内施用的应用,其被配制在含有多糖,优选氨基多糖,更优选脱乙酰壳多糖(MW=50-500kDa)的含水组合物中,相对于制剂的总体积其含量为0.2-3%重量,特别是0.5-1.5%重量。该制剂优选具有10至15mPa\*s的粘度和/或6至8的pH值。

## 实施例

[0192] 实施例1:鼻内使用瑞马唑仑

[0193] 本研究的目的是确定当经由鼻内途径在不同介质中被给予雄性大鼠时,瑞马唑仑(一种短效镇静剂/麻醉剂)的最大耐受或最大可行剂量(MTD)。A部分:递增剂量阶段;四个递增剂量直至达到MTD(每个剂量水平之间3-4天洗净期)。B部分:固定剂量阶段;通过鼻内和静脉内途径施用A部分中所测定的MTD 3天。在B部分期间,确定了瑞马唑仑的毒物代谢动力学特征。

[0194] 1. 实验设计

[0195] 数据表1

[0196] 实验设计

[0197] A部分-MTD阶段(鼻内途径-四个递增剂量)

[0198]

组号	测试品	目标剂量水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL)	剂量浓度 (mg/mL)
6	注射用水(WFI)中的瑞马唑仑	2, 4, 8, 16	0.1	5, 10, 20, 40
7	含有1%脱乙酰壳多糖的	2, 4, 8, 16	0.1	5, 10, 20, 40

[0199]

	WFI 中的瑞马唑仑			
8	含有20% PEG 的 WFI 中的瑞马唑仑	2, 4, 8, 16	0.1	5, 10, 20, 40

[0200] B部分-固定剂量阶段(在MTD阶段最大剂量)

[0201]

组号	测试品	剂量途径	目标剂量水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL)	剂量浓度 (mg/mL)
1	介质(WFI)	鼻内	0	0.1	0
2	WFI 中的瑞马唑仑	鼻内	16	0.1	40
3	含有1%脱乙酰壳多糖的 WFI 中的瑞马唑仑	鼻内	16	0.1	40
4	含有20% PEG 的 WFI 中的瑞马唑仑	鼻内	16	0.1	40
5	WFI 中的瑞马唑仑	IV 注射	16	0.1	40

[0202] 通过每日一次鼻内滴注将试验制剂和对照品施用给动物(第6至8组,A部分且第1至第4组仅B部分)。使用附加适当尺寸塑料尖头的微量滴管给予剂量。在每个治疗日,所有

对照动物和给药动物每个鼻孔中接受2次滴注(25微升)(介质对照或试验制剂)(总体积为0.1毫升)。在施用期间,固定大鼠,其头部处于垂直位置。将微量滴管进入第一个鼻孔约0.5毫米且滴制剂液滴(25微升)。紧接着滴第二个鼻孔。将动物保持垂直几秒钟以使制剂在鼻中消失,然后对两个鼻孔重复该过程,当施用完成时,然后将动物放回其笼中。施用的第一天指定为第1天。在开始施用之前将每个施用制剂容器倒置。

[0203] 在B部分中,第5组动物接受每天一次静脉注射,持续3天。使用无菌针头和一次性注射器递送静脉(推注)注射剂(通过侧尾静脉)。在剂量施用之前,用无菌擦巾清洁剂量施用部位。

[0204] 2. 方法、观察和测定

[0205] 递增剂量阶段(A部分)仅得出可恢复临床观察的结论,并且对于每种介质在最高溶解度下对体重没有影响。固定剂量阶段(B部分)交替开始连续两天(以容许Irwin观察)。在这两天中的第一天,对第1组至第4组的3只动物给药,然后观察,在第二天对剩余动物给药,并且在尽可能接近于第一天对它们给药的同一时间进行观察。

[0206] 对于所有动物,每天收集体重,并在如下Irwin测试之前以适当的间隔记录标准临床观察结果。

[0207] 在Irwin测试期间,在以下时间点由对动物的治疗不知情的观察者观察动物:给药前,+15分钟,+30分钟。

[0208] 观察中包括以下参数:

[0209] -发生发声、刻板形象、攻击性、步态异常、straub尾、震颤、抽搐、惊厥、身体姿势、镇静、僵住症、眼睑下垂、眼球突出、流涎、流泪、毛发直立、呼吸异常、排便排尿和死亡。

[0210] -增加或减少自发活动、触摸反应和身体紧张。增加嗅闻、身体清洁、抓挠和交配。

[0211] -使用指导图测量瞳孔大小以估计以毫米为单位的大小。

[0212] -减少的耳廓反射、牵引反应和握力。还需要注意观察到的任何另外症状,例如呼吸异常、排便和排尿。

[0213] -记录动物表现出症状的频率。症状从0到3评分,其中0代表没有发现,3代表最高分。

[0214] -使用通过肛门括约肌插入约2厘米的探针测量体温。

[0215] 下表中描述了剩余剂量采样阶段和终点。如上所述,每个表中的“日”指的是给药日,交错进行。

[0216] 数据表2

[0217] 用于药物动力学分析的血样采集时间表

[0218]

组号	雄性数量	样品采集时间点 第3天(给药后时间)				
		1分钟	3分钟	5分钟	15分钟	30分钟
1	3	X	-	-	-	-
	3	-	X	-	-	-
2	3	-	X	-	X	-
	3	X	-	X	-	X
3	3	-	X	-	X	-
	3	X	-	X	-	X
4	3	-	X	-	X	-
	3	X	-	X	-	X
5	3	-	X	-	X	-
	3	X	-	X	-	X

[0219] x=采集样品;-=不适用。

[0220] 表3

[0221] 终端程序

[0222]

组号	动物数量	安排的安乐死日	尸检程序			组织学	组织病理学
			尸检	组织采集 <sup>a</sup>	器官重量 <sup>a</sup>		
1	6 <sup>b</sup>	4	X	X	-	X	X
2	6 <sup>b</sup>					X	X
3	6 <sup>b</sup>					X	X
4	6 <sup>b</sup>					X	X
5	6 <sup>b</sup>					-	-

[0223] X=进行程序;-=不适用

[0224] <sup>a</sup>见下文的采样详细信息。

[0225] 数据表4

[0226] 呼吸道组织采集和保存

[0227]

组织	称重	采集	显微评价	注解
动物鉴定	-	X	-	-
鼻腔(附图 6)	-	X	X	<p>从尸体解剖后,用 10%中性缓冲福尔马林轻柔地冲洗鼻腔,以便确保从鼻腔内移除气囊。进行了脱钙。产生并评估了鼻腔的四个横切片。如下取得切片(见图 6):</p> <p>切片 I-上切牙后面 2-3 毫米切断面。</p> <p>切片 II-通过第一腭嵴切断面。</p> <p>切片 III-通过第一上磨牙中部切断面,穿过两个眼眶的前(内侧)部分。</p> <p>切片 IV-通过第三上磨牙切断面。</p> <p>一个水平包括鼻咽管和鼻相关淋巴组织(NALT)。</p>

[0228] 3. 结果

[0229] a) 死亡率

[0230] 本研究中无不按计划的死亡。

[0231] b) 临床观察结果

[0232] 观察包括步态摇晃、行为抑制、呼吸费力、活动减少以及翻正反射偶尔丧失,以及与给药程序有关的征象(打喷嚏和鼻子发红有排出物)。在A部分中,响应于递增剂量,在每个后续给药日更频繁地呈现观察结果。在B部分中,给予瑞马唑仑的鼻内组之间没有较大差异。

[0233] 数据表5显示了结果,且图1示例了关于步态摇晃、行为抑制和活动减少的观察结果。“Remi”代表瑞马唑仑。每组显示了表现出特定临床观察结果的动物数量。

[0234] 数据表5

[0235] 临床观察结果

[0236]

	组	IPD	5 分钟	10 分钟	15 分钟	30 分钟
步态摇晃	Remi/水	2	6	4	1	0
	Remi/脱乙酰壳多糖	3	3	0	0	0
	Remi/PEG	1	6	5	1	0
	Remi IV	0	2	5	5	1
活动减少	Remi/水	0	2	1	0	0
	Remi/脱乙酰壳多糖	0	1	2	1	0
	Remi/PEG	0	0	1	0	0
	Remi iv	6	6	3	1	1
行为抑制	Remi/水	1	5	6	6	0
	Remi/脱乙酰壳多糖	1	4	5	4	0
	Remi/PEG	0	2	3	3	0
	Remi iv	6	6	6	6	3
翻正反射丧失	Remi/水	0	0	0	0	0
	Remi/脱乙酰壳多糖	0	0	0	0	0
	Remi/PEG	0	0	0	0	0
	Remi iv	6	0	0	0	0

[0237] IPD=给药后即刻

[0238] c) 体重和体重变化

[0239] 在单次递增剂量期间或在最大可行剂量的重复剂量阶段期间,体重未受任何制剂影响。

[0240] d) Irwin观察结果

[0241] 在15和30分钟时间点,在用不同制剂经由鼻内途径处理的动物之间没有显著差异。

[0242] e) 体温

[0243] 在Irwin筛选期间,在15和30分钟时间点,体温未受任何制剂影响。

[0244] f) 瑞马唑仑对瞳孔大小(mm)的影响

[0245] 在Irwin筛选期间,在15和30分钟时间点,瞳孔大小未受任何制剂影响。

[0246] g) 肉眼可见病理学

[0247] 没有注意到与测试品相关的肉眼可见的结果。所观察到的肉眼可见的发现被认为是偶然的,具有在该品系和大鼠年龄中常观察到的性质,因此被认为与施用瑞马唑仑无关。

[0248] h) 组织病理学

[0249] 在用水中的瑞马唑仑处理(第2组)的一只雄性的前鼻腔的腹侧道中观察到最小变移上皮组织转化。一只动物具有嗅上皮的最小炎症。

[0250] 在用含有1%脱乙酰壳多糖的水中的瑞马唑仑处理(第3组)的所有雄性的前鼻腔中观察到有时局限于腹侧道的最小或轻微变移上皮组织转化。两只动物也具有嗅上皮的最小痂。

[0251] 没有与含有20%PEG的水中的瑞马唑仑施用(第4组)相关的显微发现。

[0252] 将测试品相关的显微发现总结在数据表6中。

[0253] 数据表6

[0254] 概括显微发现-按计划的安乐死动物(第4天)

[0255]

组	雄性			
	1	2	3	4
剂量(mg/kg)	0	16	16	16
检查的动物数量	6	6	6	6
鼻腔(检查的数量)	(6)	(6)	(6)	(6)
组织转化, 变移上皮	0	1	6	0
最小	0	1	4	0
轻微	0	0	2	0
炎症, 嗅上皮, 最小	0	1	0	0
痂, 嗅上皮, 最小	0	0	2	0

[0256] 鼻腔中未观察到其它显微发现。

[0257] i) 药物动力学分析:瑞马唑仑及其主要代谢产物CNS7054的血浆水平

[0258] 数据表7

[0259] CNS7054 (CNS7056的羧酸代谢产物) 和瑞马唑仑的药物动力学

[0260]

组	1 分钟	3 分钟	5 分钟	15 分钟	30 分钟
CNS7054 [ng/ml]					
2 (Remi 水)	1270	6680	8757	1301	1358
3 (Remi 脱乙酰壳多糖)	2273	1627	4296	6360	1124
4 (Remi PEG)	3703	3274	1203	524	562
5 (Remi IV)	26210	15045	20952	10962	7387
瑞马唑仑[ng/ml]					
2 (Remi 水)	41,6	49,7	219,4	0	0
3 (Remi 脱乙酰壳多糖)	52,6	10,1	36,4	0	0
4 (Remi PEG)	268,7	53,0	0	0	0
5 (Remi IV)	31,4	0	0	0	0

[0261] 结果显示在鼻内施用后,大鼠系统暴露于瑞马唑仑及其主要代谢产物CNS7054。

[0262] 4. 讨论

[0263] 第3组制剂(含有脱乙酰壳多糖)具有比其它制剂更低的pH(因为制剂中含有盐酸以使脱乙酰壳多糖完全溶解),这种较低的pH被认为可能是造成与第2组(仅用水)相比组织病理学发现的严重程度增加和结痂反应的部分原因。

[0264] 全部制剂为粘性的。第4组制剂(含有PEG)显然最具粘性。

[0265] 所有被认为由鼻内施用瑞马唑仑引起的临床观察结果(步态摇晃、行为抑制、呼吸吃力、活动减少和翻正反射偶尔丧失)在给药后至多15分钟出现,对于所有给药组在该时间点瑞马唑仑的血浆水平恢复至0,包括静脉内施用。

[0266] 5. 结论

[0267] 总之,大鼠中瑞马唑仑的鼻内给药具有良好的耐受性,在每个给药期后动物显示出良好恢复并且在尸检前呈现出临床健康。

[0268] 当与静脉内途径比较时,鼻内途径是有效的,但在引发与相同量的测试品的药理作用一致的临床观察中不如它有效。

[0269] 在重复施用方面对组3所观察到的组织病理学被认为是不合需要的。

[0270] 实施例2:肺内用瑞马唑仑

[0271] 本实验证实了通过吸入递送瑞马唑仑作为瑞芬太尼的辅助剂的可行性。

[0272] 1. 方法

[0273] 将大鼠暴露于单独和组合的瑞马唑仑和瑞芬太尼气溶胶。通过使用甩尾计量器来量化镇痛,并使用力学测量来评估肺损伤。

[0274] 使用体重在200-300克之间的雄性Sprague-Dawley大鼠进行至甩尾的时间研究。使用体重为19-25克的8周龄雄性C57B1/6小鼠和Flexivent FX-1仪器(Scireq, Montreal, Qc, 加拿大)进行肺力学测量。

[0275] 吸入隔室:所使用的整体吸入隔室如Bevans等人的文献中所述(Bevans T, Deering-Rice CE, Stockmann C, Light AR, Reilly CA, Sakata D. Inhaled remifentanyl in Rodents. Anesthesia&Analgesia:印刷中),但使用另外的由Aerogen Ltd. (Galway, 爱尔兰)慷慨提供的集成式Aerogen Lab超声雾化器。该aerogen雾化器产生2.5-4.0体积平均

直径的雾化粒子,并用于雾化瑞马唑仑。

[0276] 止痛测试:如Bevans等人的文献(见上文)中所述评估了镇痛。简言之,使用IITC Tail Flick Analgesia Meter测量至甩尾的时间。使用50%光强度和20秒的预编程截断时间距离尾尖2厘米测试尾部以防止对大鼠的组织损伤或表面烧伤。

[0277] 至甩尾的时间研究:除了已经使用吸入瑞芬太尼进行的53只大鼠的剂量响应研究(见Bevans等人,上文)之外,还进行了25只大鼠的本研究。将药物暴露组中至甩尾的时间与测试前基线和吸入盐水对照组中至甩尾的时间进行比较。对于该研究,瑞马唑仑以10和25mg/mL进行测试,并与瑞芬太尼100mcg/mL或250mcg/mL组合。

[0278] 肺力学:使用Flexi-Vent FX-1小动物呼吸机(Scireq, Montreal, Qc, 加拿大),使用30只小鼠( $n=5$ /组)评估急性气雾化瑞马唑仑暴露后的肺功能以及急性和重复暴露于联合吸入的瑞马唑仑和瑞芬太尼的肺功能。具体测量的是肺阻力(Rrs)、气道阻力(Rn)、组织阻力(G)、肺顺应性(Crs)、肺弹性(Ers)和组织弹性(H)的变化。使用恒定相模型确定这些值,该模型被广泛用于评估小鼠的肺力学(例如, Irvin CG, Bates JHT. Measuring the lung function in the mouse: the challenge of size. *Respir Res* 2003;4:4)。方法也如上在Bevans等人的文献中所述(见上文)。

[0279] 对于急性瑞马唑仑暴露,将对照小鼠暴露于载体(10%DMSO/90%生理盐水)进行5次处理,然后用25mg/mL的乙酰甲胆碱攻击。将治疗小鼠暴露于一个剂量的介质,然后四次增加浓度的瑞马唑仑(5、10、15、20mg/mL)处理,然后用乙酰甲胆碱攻击(25mg/mL)。对于组合暴露,将小鼠暴露于介质对照,然后4次与20mg/mL瑞马唑仑组合的200mcg/mL瑞芬太尼处理,接着用乙酰甲胆碱攻击(25mg/mL)。将这些小鼠与暴露5次于介质接着乙酰甲胆碱的小鼠比较。对于重复的亚急性暴露,经由整体暴露隔室每隔一天将小鼠暴露于250mcg/mL瑞芬太尼和20mg/mL瑞马唑仑的组合进行3次处理。在第三次暴露后48小时,如上测量肺力学。

[0280] 统计学分析:如Bevans等人的文献(见上文)中所述进行统计学分析。用单因素ANOVA和双样本t检验将本研究中有特色的实验赋能以获得80%能力。在进行任何统计学比较之前,使用Shapiro-Wilk检验来评估数据和/或残差的正态性。数据表示为中位数(四分位差[IQR]),并且适当时使用t检验或非参数Mann-Whitney U检验进行单个时间点组间比较。

[0281] 使用斯氏(Student) t检验进行至甩尾的时间检验。使用单因素ANOVA进行急性肺力学实验。对于所有比较, $p<0.001$ 被认为是统计学显著的。所有统计学比较都是双侧的。R 3.1.1(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 奥地利)和Graphpad Prism (La Jolla,

[0282] CA, USA) 用于执行能力计算和统计分析。

[0283] 2. 结果

[0284] 至甩尾的时间:单独吸入瑞马唑仑未能产生镇痛作用。由于在合理的介质中缺乏溶解性,无法测试 $>25$ mg/mL的浓度。当瑞马唑仑(10或25mg/mL)与250mcg/mL瑞芬太尼联合使用时,至甩尾的时间有显著差异( $P<0.0001$ ),与单独使用1000mcg/mL瑞芬太尼所获得的镇痛效果相当( $P<0.0001$ ) (附图2)。

[0285] 肺力学:急性吸入递送至多20mg/mL的瑞马唑仑未改变小鼠的肺力学(附图3)。同样,急性(附图4)或亚急性(附图5)暴露于瑞芬太尼和瑞马唑仑组合的小鼠显示肺力学没有

改变,当比较关于气道阻力的乙酰甲胆碱攻击除外,其中亚急性暴露的小鼠与介质暴露的小鼠相比显示肺阻力的变化减少( $P < 0.0007$ )。这些数据显示,单独使用瑞马唑仑或与瑞芬太尼联合使用瑞马唑仑不会引起肺部刺激、支气管痉挛或其它不良肺事件。肺阻力的降低可归因于瑞芬太尼。

[0286] 3. 讨论

[0287] 本研究表明,当与瑞芬太尼联合施用,瑞马唑仑对镇痛具有协同作用,同时还共有基于酯的短效药剂的所期望的药物动力学、药效学和安全特性。因此,认为瑞马唑仑以治疗有效的构型进入系统血液循环。

[0288] 实施例3:溶解度筛选

[0289] 使用不同介质测试了瑞马唑仑药物产品(包含重量比为1:13的20毫克瑞马唑仑和乳糖的冻干固体组合物)的溶解。所述的介质包括WFI(注射用水)、WFI中的1%w/v脱乙酰壳多糖和WFI中的20%w/v PEG 400。

[0290] 如下制备了所述的介质:

[0291] -得到的WFI;

[0292] -1%w/v脱乙酰壳多糖:称出脱乙酰壳多糖(1克,100毫升体积)并加入WFI至最终体积的约80%,然后使用磁力搅拌棒搅拌。用1M HCl调节pH直至脱乙酰壳多糖溶解;对于100毫升的总体积,这需要约5毫升。一旦完全溶解,将溶液转移至100毫升容量瓶中并用WFI定容。将溶液返回烧杯中并搅拌混合。

[0293] -WFI中的20%w/v PEG 400:将20克PEG 400直接称重到玻璃烧杯中,向其中加入WFI至约60%的体积(即约60毫升WFI)。使用磁力搅拌棒搅拌溶液直至完全溶解,然后将其转移至100毫升容量瓶中并用WFI(100毫升)定容。将溶液返回烧杯中并搅拌混合。

[0294] 测试所述的介质在0.4毫升介质中重构20毫克瑞马唑仑的能力和溶液的稳定性。结果如下:

[0295] 全部三种介质的0.4毫升体积成功地重构了瑞马唑仑药物产品。与WFI和WFI中的1%w/v脱乙酰壳多糖不到2小时相比,20%w/v PEG 400溶液稳定至少6小时(当用0.4毫升重构时,且用0.5毫升重构时至少24小时)。

[0296] 实施例4:单次鼻内施用后CNS7056(瑞马唑仑)在**Göttingen**小型猪中的研究

[0297] 本研究的目的是获得关于单次鼻内施用非重构配制的药物产品后瑞马唑仑在小型猪中的吸收和药物动力学、镇静特征和局部耐受性(通过鼻镜检查术评估)的信息,所述的药物产品是含有作为活性成分的瑞马唑仑苯磺酸盐和作为赋形剂的葡聚糖40和乳糖一水合物。选择小型猪是因为其鼻的解剖学状况与人类的相似。

[0298] 研究实施

[0299] 测试品:瑞马唑仑(CNS7056),批号TT284

[0300] 配制的药物产品:33.2%乳糖一水合物、49.7%葡聚糖40、17.1%瑞马唑仑苯磺酸盐

[0301] 1小瓶包含:50毫克瑞马唑仑(活性成分)或69.37毫克瑞马唑仑苯磺酸盐

[0302] 介质:不适用。

[0303] 物种和品系:**Göttingen**小型猪,非首次用于实验

- [0304] 供应商:EllegaardGöttingenMinipigs A/S,丹麦
- [0305] 动物数量和性别:3只雌性动物,动物编号1-3
- [0306] 体重(在给药时):20.2至25.0kg
- [0307] 年龄(在给药时);1-2岁
- [0308] 适应期:2周
- [0309] 膳食:根据其年龄和体重给动物喂以适量(如饲喂者Ellegaard,DK推荐的)。
- [0310] 饮水:自由提供
- [0311] 剂量水平:每只动物25毫克瑞马唑仑(活性成分)
- [0312] 施用途径:经由压舌板鼻内施用到左鼻孔中,右鼻孔未经处理并作为对照。
- [0313] 施用频率和持续时间:在测试第1天单次施用,然后是3个无给药日
- [0314] 施用量:25毫克/动物/天。将每只动物总量25毫克瑞马唑仑(活性成分)分成3x 5毫克和1x 10毫克的4份。每只动物该4份在施用前不久称重,并在3至5分钟内施用到左鼻孔中。第一份是约5毫克瑞马唑仑。测试物品以干燥配制的临床试验物质(冻干物)的形式施用,即不进行重构。在施用之前,将所述的冻干物研磨成粉末。测试物品的稠度在与鼻粘膜的水分接触时是糊状的。因此,应用操作需要特别注意。
- [0315] 剂量选择的理论基础
- [0316] 基于毒理学数据和从Göttingen小型猪内部初试研究获得的可利用可行性数据选择剂量水平:这项探索性研究表明,可作为粉末应用的药物产品的量受其强吸湿性限制(在本研究中证实了这一点)。因此。为了可控制操作并保持施用程序简短,决定施用25毫克药物产品。
- [0317] 使用压舌板以短间隔以小份应用瑞马唑仑(冻干物)(每只动物25毫克瑞马唑仑的总应用时间:3至5分钟)。
- [0318] 在施用总剂量的第一部分后,可以应用大量药物产品粉末,尽管它有部分被鼻喷出的风险。然而,在施用第一部分之后,其余部分的鼻内定位被更好地耐受。在预先镇静的动物中鼻喷出的风险仅是最小的(另外,后来显示对刺激正常反应的两只小型猪在第一部分后似乎经历了某种程度的放松)。然而,所施用的物质倾向于粘在鼻孔上,部分阻塞了入口。
- [0319] 发现
- [0320] 临床征象:每只动物鼻内施用25毫克瑞马唑仑后,未观察到与测试品相关的行为(除镇静以外,见下文)或外部外观的变化。
- [0321] 死亡率:在研究过程中动物无一死亡。
- [0322] 体重:未观察到与测试品相关的对体重的影响。
- [0323] 食物和饮用水消耗:未注意到与测试品相关的影响。
- [0324] 镇静作用评分:三只动物之一(动物编号2)显示中度(3)和显著(4)镇静作用,对声刺激和光刺激分别没有反应(症状1),以及对机械刺激的中度(3)镇静作用(症状2)。鼻内施用后镇静效果的评分总结下表中:

[0325]

动物被置于吊床中时的一般镇静作用		评分
症状1 <sup>a)</sup>	症状2 <sup>b)</sup>	
正常	正常	0 (无)
对声刺激响应轻微延迟	对机械刺激响应轻微延迟	1 (最小)
对声刺激响应显著延迟	对机械刺激响应中度延迟	2 (适度)
对声刺激无响应	对机械刺激响应显著延迟	3 (中度)
对直接刺激(光)无响应 <sup>#</sup>	对机械刺激无响应	4 (显著)

[0326] <sup>a)</sup>通过敲击靠近动物头部的吊床/笔架的侧面发出声音时的响应。

[0327] <sup>b)</sup>当前肢或后肢的垫被挤压时的响应。

[0328] <sup>#</sup>如果动物对背景刺激(声音)没有反应,则检查眨眼反射。

[0329] 在鼻内施用25毫克瑞马唑仑/动物后在2号动物中注意到测试品相关的镇静作用(症状1和症状2),施用后5分钟开始,持续至多30分钟,最大值在给药后10分钟。

[0330] 最大镇静效应评分为3和4,分别对声刺激和光刺激没有表现出反应(症状1),评分3对机械刺激没有表现出反应(症状2)。

[0331] 1号和3号动物未受影响(记录到的评分为0)。

[0332] 所述的结果以图形方式提供在附图7a(症状1)和附图7b(症状2)中,且显示在下表中。

[0333]

CNS7056 (瑞马唑仑)镇静作用评分								
动物编号	给药前	给药后分钟						
		5	10	20	30	35	60	90
		症状 1						
1 f	0	0	0	0	0	0	0	0
2 f	0	1	3,4	2	1	1	0	0
3 f	0	0	0	0	0	0	0	0
		症状 2						
1 f	0	0	0	0	0	0	0	0
2 f	0	1	3	2	0	1	0	0
3 f	0	0	0	0	0	0	0	0

[0334] 鼻镜检查:鼻腔施用25毫克瑞马唑仑/动物后,在任何动物中均未观察到与测试品相关的红斑、焦痂或水肿形成形式的鼻粘膜的变化。

[0335] 血浆分析:除了在给药后0.25小时从2号动物获得的样品(发现该样品中瑞马唑仑为50.4ng/mL)以外,所有样品中瑞马唑仑(CNS7056)和代谢产物CNS7054的血浆水平均低于GLP验证的生物分析方法的定量下限(20ng/mL CNS7056,100ng/mL CNS7054)。使用科学合理且可靠的外推方法测定了低于GLP方法的定量下限的瑞马唑仑和CNS7054的浓度。

[0336] 药物动力学:基于GLP生物分析方法范围内测量的数值评价瑞马唑仑(CNS7056)及其代谢产物CNS7054的药物动力学是不可行的,因为几乎所有血浆值都低于定量的下限。基于通过使用所述经验证的方法的未经验证但可靠、科学合理的外推在低浓度范围内量化测定的血浆浓度,对吸收进行了估计。

[0337] 用于毒物动力学的血样采集

[0338] 为了获得每只动物和每次采样时间至少500微升EDTA/NaF血浆(含有对氧磷酯酶抑制剂),在以下时间点从所有动物的颈静脉采集血液。使用最大体积容量为1200微升的预冷管并将其装满血液:

[0339]

采血样 试验日	动物 编号	采样时间	血浆样品 的数量
1	1-3	- 3分钟p.a. - 15分钟p.a. - 30分钟p.a. - 60分钟p.a. - 90分钟p.a.	5 x 3
		此后, 间隔30分钟, 直到最后的镇静症状消退后1小时 - 2.0小时p.a. - 2.5小时p.a. 此后未进行观察, 因为最后的镇静症状发生在施用后35分钟	2 x 3
样品的总数:			21

[0340] p.a.: 给药后, 涉及最后一部分鼻内施用后的时间

[0341] 血浆样品制备

[0342] 对氧磷稀释: 将100微升对氧磷(对氧磷-乙基, Sigmar-Aldrich, 批号SZBD172XV)加到400微升乙腈(ACN)中并通过倒置混合。将所有血液样品收集到具有1200微升最大体积容量的预冷管中, 其含有EDTA/NaF+每100微升血液1微升对氧磷/ACN溶液, 即每管12微升对氧磷/ACN溶液。使用Cooling-Rack系统(Nalgene® Labtop冷却器)冷却血液样品直至离心。离心后, 立即冷冻血浆样品并在 $\leq -15^{\circ}\text{C}$ 下储存。

[0343] 瑞马唑仑(CNS7056)及其代谢产物CNS7054的药物动力学评价受到以下事实的阻碍: 几乎所有血浆值均低于定量下限(LLQ<sub>CNS7056</sub>: 20ng/mL; LLQ<sub>CNS7054</sub>: 100ng/mL)。

[0344] 基于通过GLP验证的方法外推至LOQ范围内而获得的生物分析数据评估了吸收特征。

[0345] 使用线性梯形法估算了鼻内施用后3分钟至2.5小时瑞马唑仑血浆浓度曲线下面积的平均血浆分布。

[0346] 基于使用所述经验证的方法的未经验证但可靠的外推通过在低浓度范围内的量化测定的血浆浓度, 对吸收进行了估计。

[0347] 考虑LLQ以下值的理论基础:

[0348] LLOQ以下值表明, 药物产品粉末鼻内施用后瑞马唑仑的吸收确定存在。通过外推至低于所述经验证的方法下限所发现的数值的零点, 基于从HPLC-MS响应推断出的血浆浓度数据, 表征了这一点。由于最小背景噪声(如HPLC-MS曲线所示)以及应用于所述经验证的和未经验证的范围内反向计算浓度的算法的密切相似性, 认为这种外推提供了对实际分析

物浓度的可靠估计值。

[0349] PK参数

[0350] 在2号动物中得到的瑞马唑仑的 $C_{max}$ 为50.4ng/mL,即在GLP验证的范围内发现的唯一值。使用稍微不同的算法用于评估该样品获得了稍微不同的结果,该算法适用于低于GLP生物分析方法的定量下限的浓度范围内的估计。1号动物中的 $C_{max}$ 为17.4ng/mL。3号动物中的 $C_{max}$ 不超过8.6ng/mL且在施用后出现得相对晚。

[0351] 在三只动物的两只中血浆瑞马唑仑的 $t_{max}$ 为鼻内施用后15分钟;对于代谢产物,在2号动物中它为15分钟,且在1和3号动物中它为60分钟。

[0352] 在三只小型猪中代谢产物的 $AUC_{0 \rightarrow \text{最后}}$ 相似,范围在38和51ng\*h/mL之间,而瑞马唑仑的 $AUC_{0 \rightarrow \text{最后}}$ 显示了更宽的范围,从7(3号动物)到~20ng\*h/mL(2号动物)。

[0353] 讨论

[0354] 对于1至3号动物,AUC的比率(CNS7054/瑞马唑仑)为3.7、1.9和6.6,表明2号动物中代谢较不充分。这与进一步的药物动力学细节一致。总之,很明显(并且鉴于解剖学设置可能)在施用后不久鼻内剂量的主要部分(1号动物)或几乎全部(3号动物)被鼻吸入并被吞咽,因使得所察到的特性可能反映了肠道和鼻腔吸收的复合。在3号动物中,代谢产物 $C_{max}$ 的滞后和3号动物中低瑞马唑仑浓度特性提示,在该动物中经口吸收随后肝脏首过代谢是鼻内施用剂量的主要命运。1号动物显示了相似模式(尽管瑞马唑仑的血浆浓度略高),使得2号动物可能最接近于反映鼻内吸收后的药物动力学。

[0355] 通过交叉参考其它研究(LPT研究32236和相关生物分析报告Aptuit VNG3585)中在静脉内输注120mg/kg 6小时期间和之后所观察到的雌性小型猪的平均瑞马唑仑血浆特性进行评估,2号动物中鼻内施用瑞马唑仑的生物利用度为10%。与微型猪中静脉内推注和输注研究(研究Y08AG004)比较,产生了类似估计值(见下表)。

[0356] 表:施用此前的研究\*作为参比值的生物利用度评估

[0357]

研究	剂量 (mg/kg)	$AUC_{0 \rightarrow \text{最后}}$ (ng*h/ml)	$AUC_{0 \rightarrow \text{最后}}/\text{剂量}$ (ng*h*kg/ml/mg)	生物利用度 <sup>1</sup> (0- $t_{\text{最后}}$ ) (%)
本研究 (33659)	1.25 <sup>1</sup>	19.92 <sup>1</sup>	15.94 <sup>1</sup>	10.5 (32236) 5.43 (Y08AG004 <sup>推注</sup> ) 5.63 (Y08AG004 <sup>输注</sup> )
32236	120	18215.23	151.79	n.a
Y08AG004 <sup>推注</sup>	1	293.3 <sup>2</sup>	293.3 <sup>2</sup>	n.a
Y08AG004 <sup>输注</sup>	2.4	676.7 <sup>2</sup>	282.9 <sup>2</sup>	n.a

[0358] \*研究32236(重复静脉内4-小时输注后CNS7056在Göttingen小型猪中的14-天DRF研究)和研究Y08AG004(给微型猪单次静脉内推注施用或输注ONO-2745BS后血浆中ONO-2745和ONO-IN-252的浓度)

[0359] <sup>1</sup>计算2号小型猪(低于20kg)的值

[0360] <sup>2</sup>数据关于 $0 \rightarrow \infty$ 。 $AUC_{0 \rightarrow \text{最后}}$ 与 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 的比较是合理的,对于瑞马唑仑, $0 \rightarrow \infty$ 中的模型化部分和 $0 \rightarrow \text{最后}$ 中不包括的部分是小的。

### [0361] 结论

[0362] 以每千克体重1.25毫克的剂量鼻内施用瑞马唑仑药物产品后,虽然三只被处理的动物之一显示了短暂镇静的征象,但没有观察到不良系统性反应(临床观察结果、死亡率、食物和水消耗以及体重)。因此,可以确定在该研究中鼻内施用干燥药物产品粉末的系统性NOAEL $\geq$ 1.25mg/kg。25毫克干燥瑞马唑仑药物产品粉末与一个鼻孔的鼻粘膜的直接强烈接触是耐受的,没有显示在粘膜表面(包括与干燥药物粉末直接接触的那些区域)的外观上有任何变化。因此,可以得出如下结论:局部耐受性的NOAEL $\geq$ 25毫克/动物。除了在给药后0.25小时从2号动物获得的样品(其中发现瑞马唑仑为50.4ng/mL)以外,所有样品中瑞马唑仑(CNS7056)和代谢产物CNS7054的血浆水平低于GLP验证的生物分析方法的定量下限(20ng/mL CNS7056,100ng/mL CNS7054)。

[0363] 总之,可以得出如下结论:通过鼻内施用瑞马唑仑冻干粉可以镇静小型猪,并且在该冻干物的适用性方面其高吸湿性是要考虑的因素。

### 附图说明

[0364] 图1:施用瑞马唑仑后大鼠中的临床观察结果。图1a:摇晃性步态。图1b:受抑制的行为。图1c:减少的活动。在每幅图中,x轴表示观察的时间(时间间隔1至5相当于IPD、5分钟、10分钟、15分钟和30分钟),且y轴表示显示特定临床观察结果的动物数量。

[0365] 图2:至甩尾的时间。除非另有注明,否则通过至甩尾的时间测量对增加吸入瑞芬太尼和/或瑞马唑仑浓度5分钟的镇痛反应,最长测试持续时间20秒。 $n=5$ /组。所显示的是具有四分位差的平均值。\*\*\*表示与测试前基线( $p<0.0001$ )和吸入的盐水 $p=0.0002$ 的显著差异。\*\*\*\*表示与基线和盐水对照的显著差异( $p<0.0001$ )。

[0366] 图3:与吸入的介质(10%DMSO/90%盐水)暴露,接着25mg/mL乙酰甲胆碱(MeCH)攻击相比,暴露于增加浓度的吸入的瑞马唑仑,接着乙酰甲胆碱攻击急性暴露于增加浓度的吸入的瑞马唑仑(mg/mL RM)的C57B1/6小鼠后的肺力学测量值。 $n=5$ 。图3a:肺阻力(Rrs)的剂量响应。图3b:气道阻力(Rn)的剂量响应。图3c:肺顺应性(Crs)的剂量响应。图3d:组织阻尼或阻力(G)的剂量响应。图3e:肺弹性(Ers)的剂量响应。图3f:组织弹性(H)的剂量响应。在每幅图中,x轴表示处理,y轴表示所测量的肺力学。灰色条表示小鼠施用介质5次,接着进行乙酰甲胆碱攻击。黑色条表示小鼠暴露于介质,然后暴露于增加浓度的瑞马唑仑,接着进行乙酰甲胆碱攻击。

[0367] 图4:与吸入的介质(10%DMSO/90%盐水)暴露,接着乙酰甲胆碱(MeCH)攻击(黑色条)相比,急性暴露于吸入的瑞马唑仑和瑞芬太尼组合,接着乙酰甲胆碱攻击通过吸入重复暴露于与20mg/mL瑞马唑仑(RM)组合的200mcg/mL瑞芬太尼(RF)的C57B1/6小鼠后的肺力学测量值(灰色条)。 $n=5$ 。图4a:肺阻力(Rrs)。图4b:肺顺应性(Crs)。图4c:肺弹性(Ers)。图4d:气道阻力(Rn)。图4e:组织阻尼或阻力(G)。图4f:组织弹性(H)。在每幅图中,x轴表示处理,y轴表示所测量的肺力学。

[0368] 图5:与重复暴露于吸入的介质,接着乙酰甲胆碱(MeCH)攻击的小鼠(黑色条)相比,暴露于吸入的瑞马唑仑和瑞芬太尼的亚急性组合,接着乙酰甲胆碱攻击重复肺暴露于200mcg/mL瑞芬太尼(RF)和20mg/mL瑞马唑仑(RM)和重复在先暴露于吸入RF和RM后的C57B1/6小鼠后的肺力学测量值(灰色条)。 $n=5$ ,\*\*\*= $P<0.0007$ 。5a:肺阻力(Rrs)。图5b:肺

顺应性 (Crs)。图5c:肺弹性 (Ers)。图5d:气道阻力 (Rn)。图5e:组织阻尼或阻力 (G)。图5f:组织弹性 (H)。在每幅图中,x轴表示处理,y轴表示所测量的肺力学。

[0369] 图6:从大鼠鼻腔取得的解剖面I至IV。切片I—在上切牙后面2-3毫米处横切。切片II—穿过第一腭嵴横切。切片III—通过第一上磨牙中间,穿过两个眼眶的前部(中间)部分横截。切片IV—穿过第三上磨牙横切。

[0370] 图7:动物2中的镇静评分。图7a:症状1(声刺激或光刺激)。图7b:症状2(机械刺激)。

[0371] 图8:动物数据的药物动力学(线性外推至零,非GLP)曲线。给出了瑞马唑仑和CNS 7054的血浆浓度。图8a:平均值。图8b-d:分别为动物1、2和3。

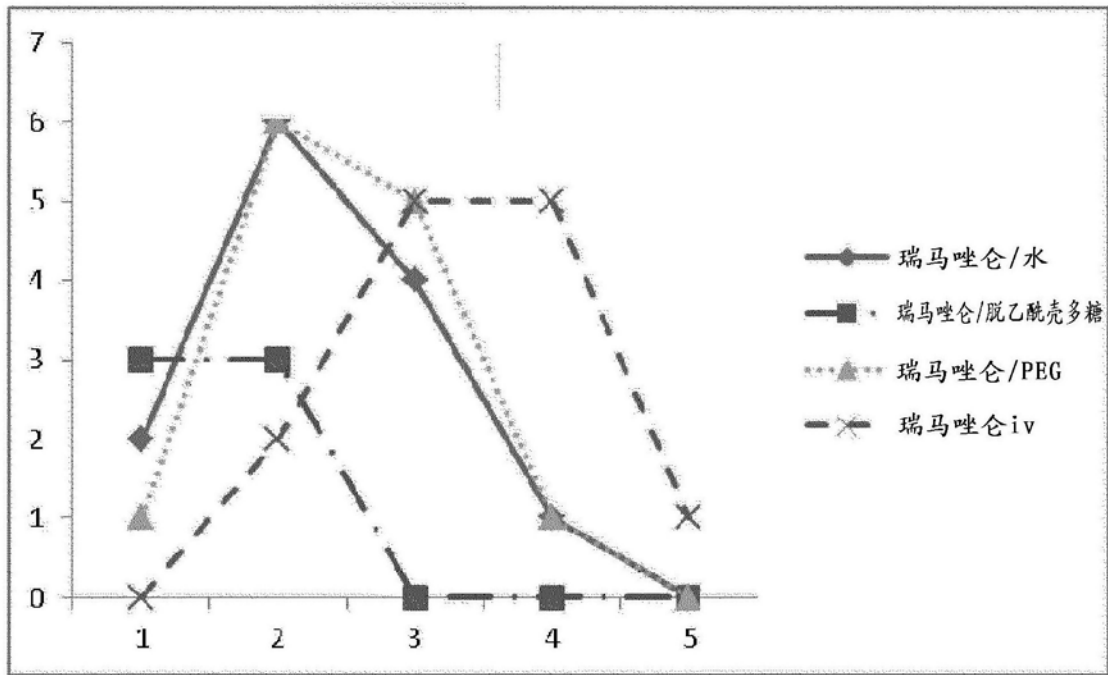


图1a

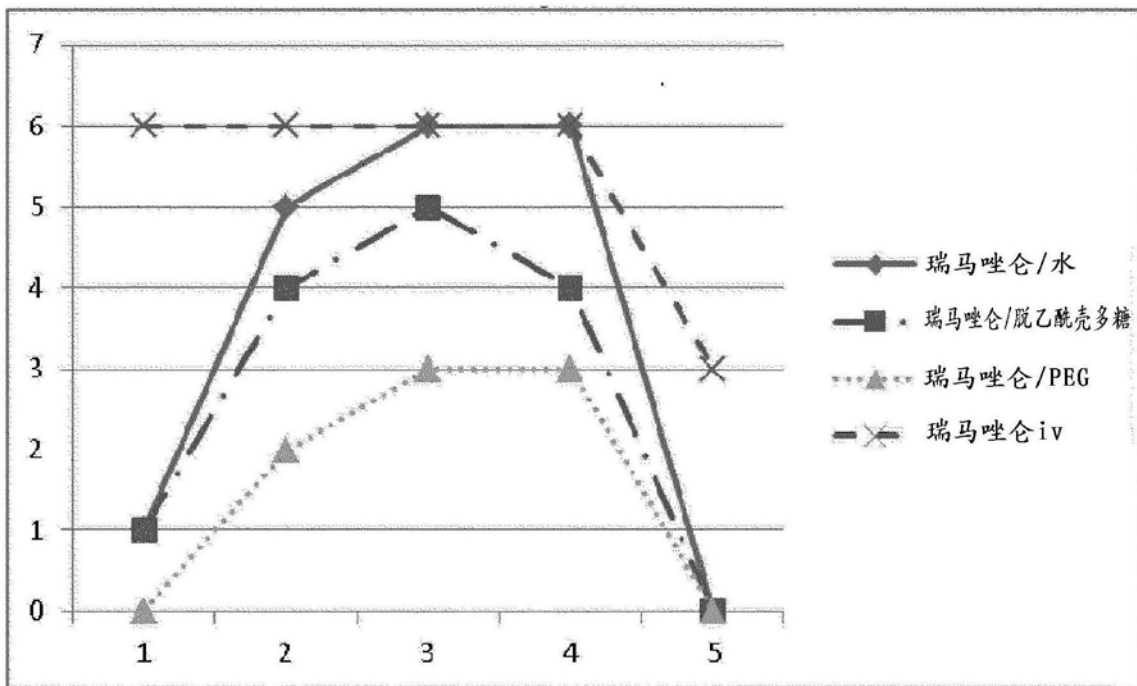


图1b

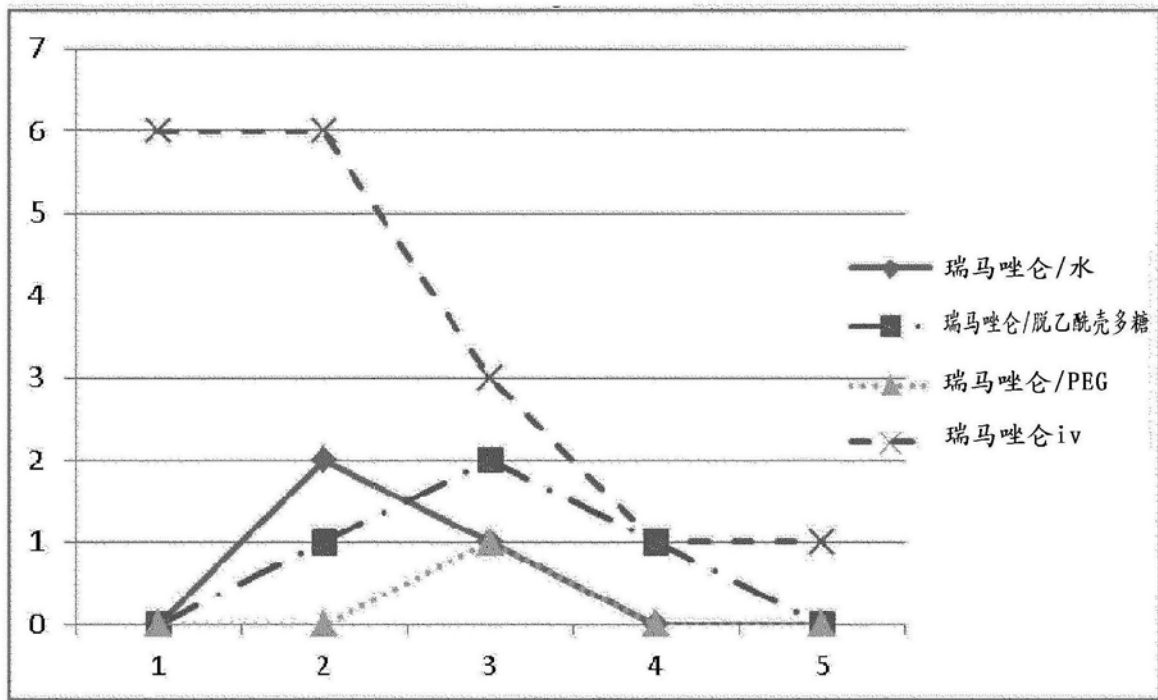


图1c

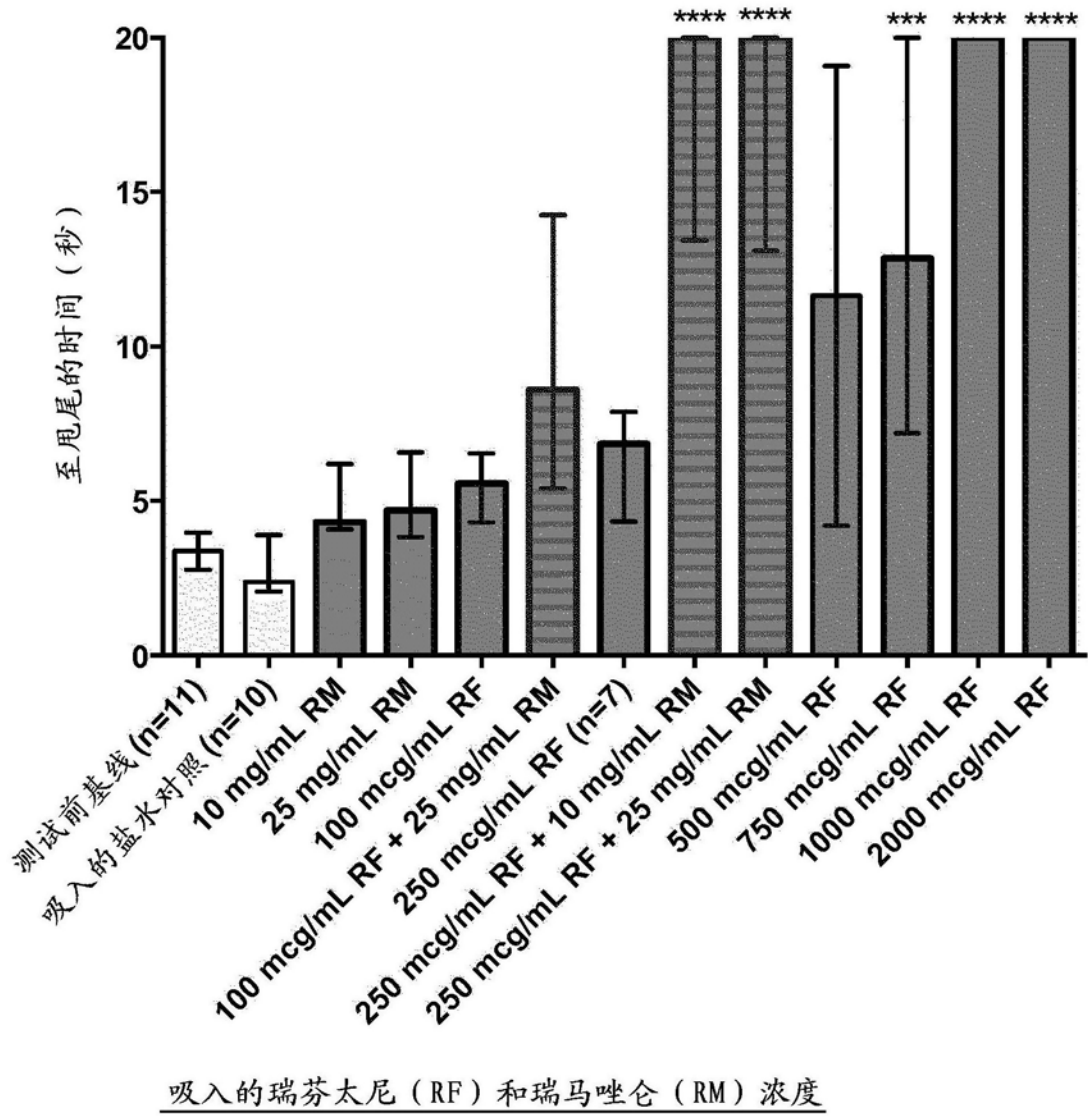


图2

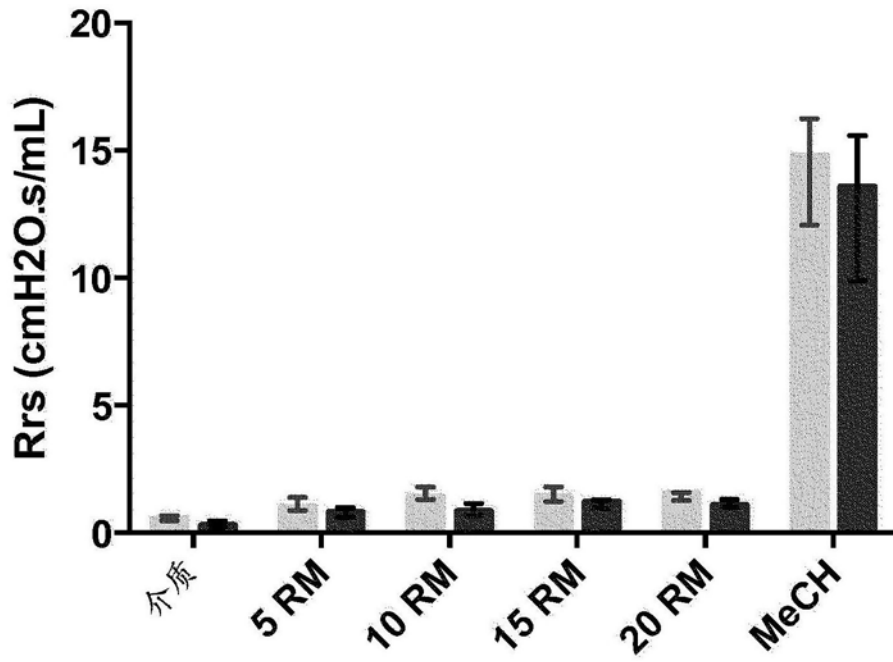


图3a

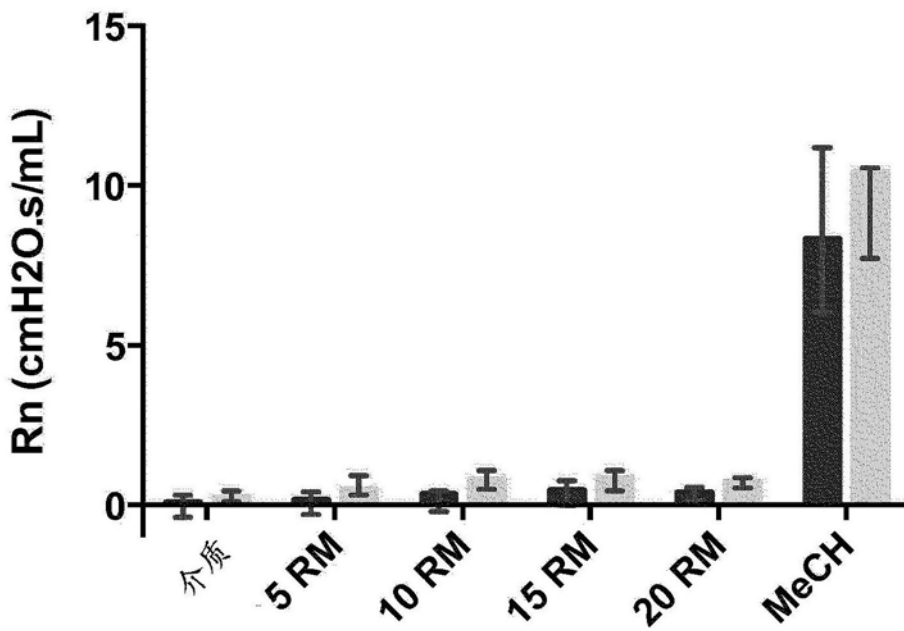


图3b

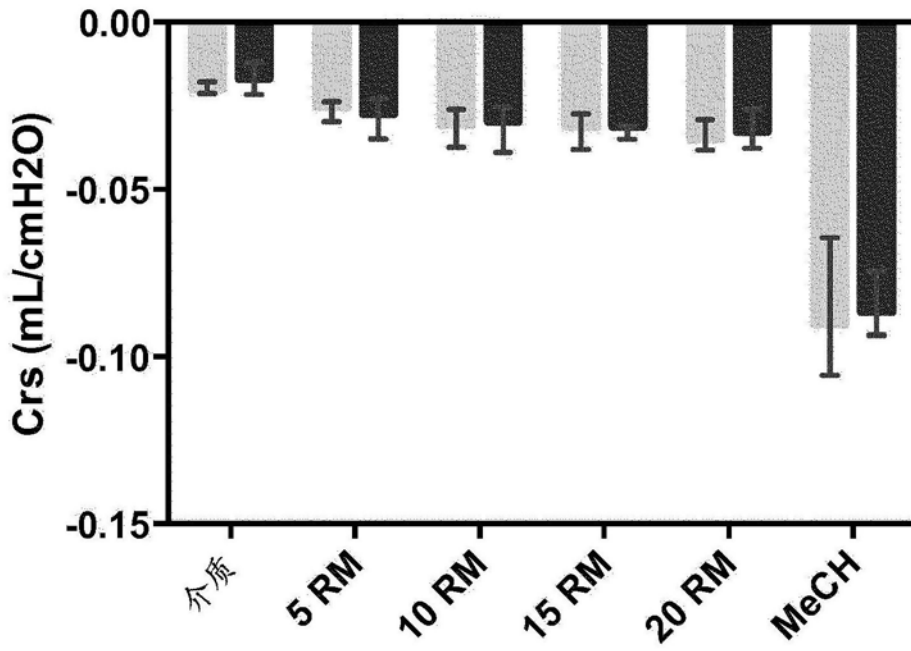


图3c

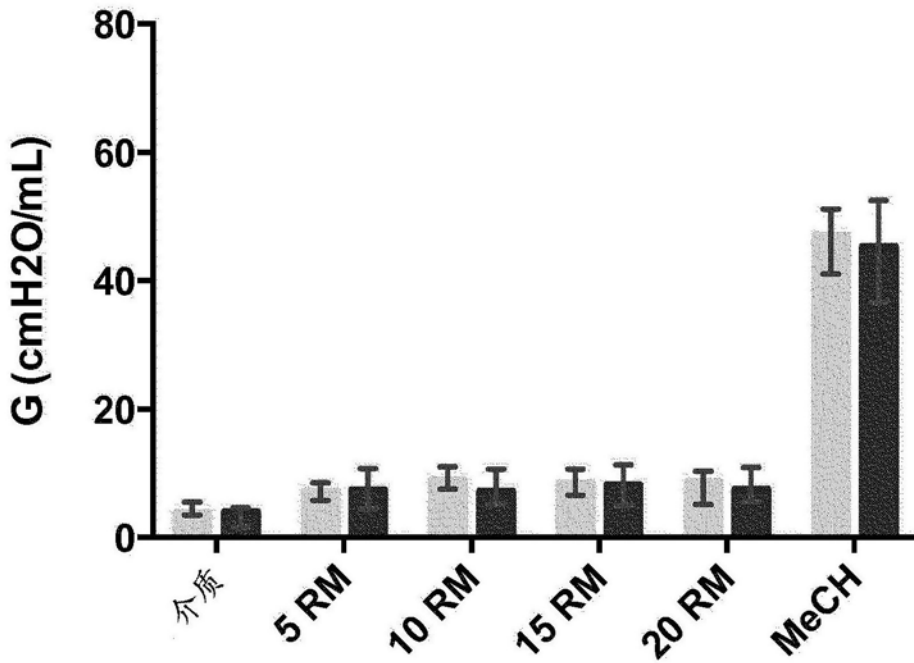


图3d

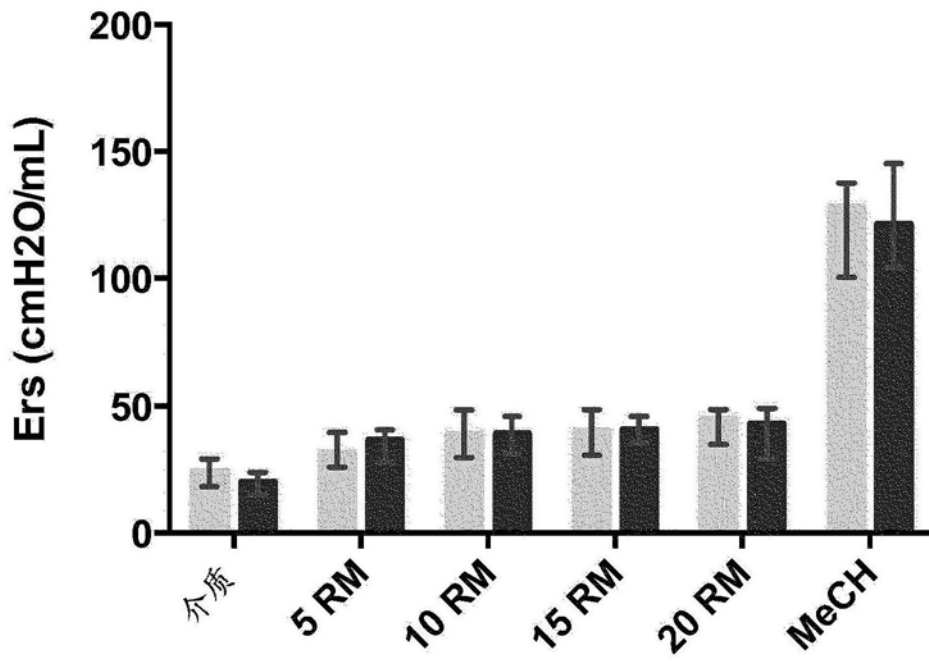


图3e

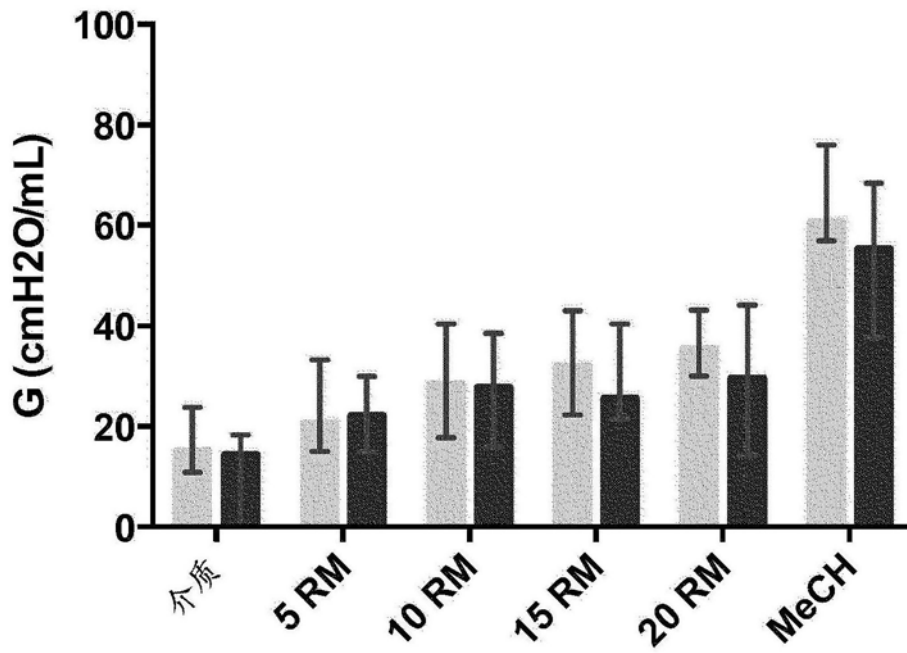


图3f

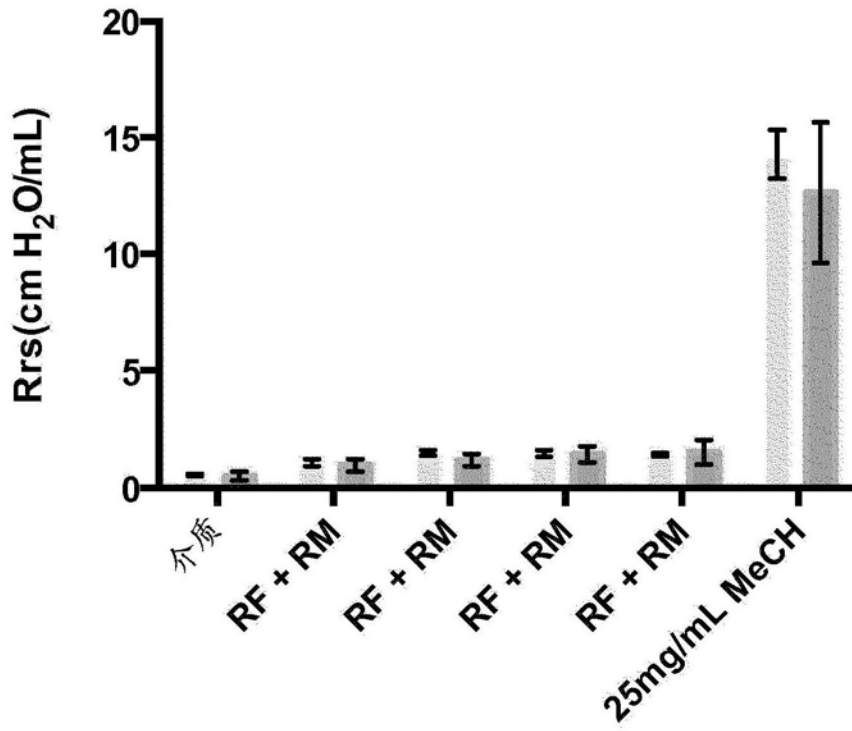


图4a

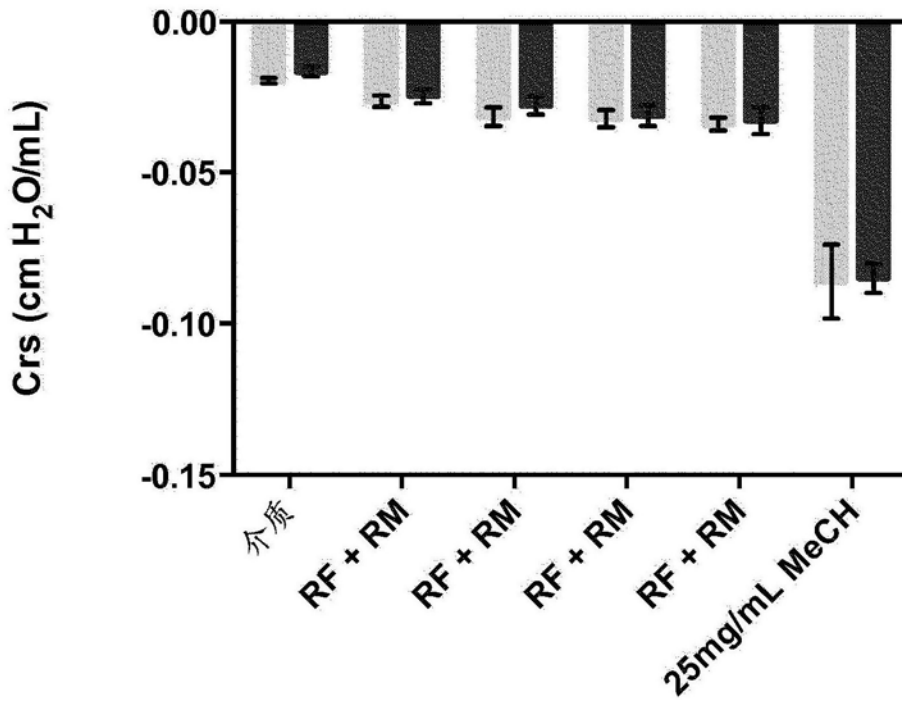


图4b

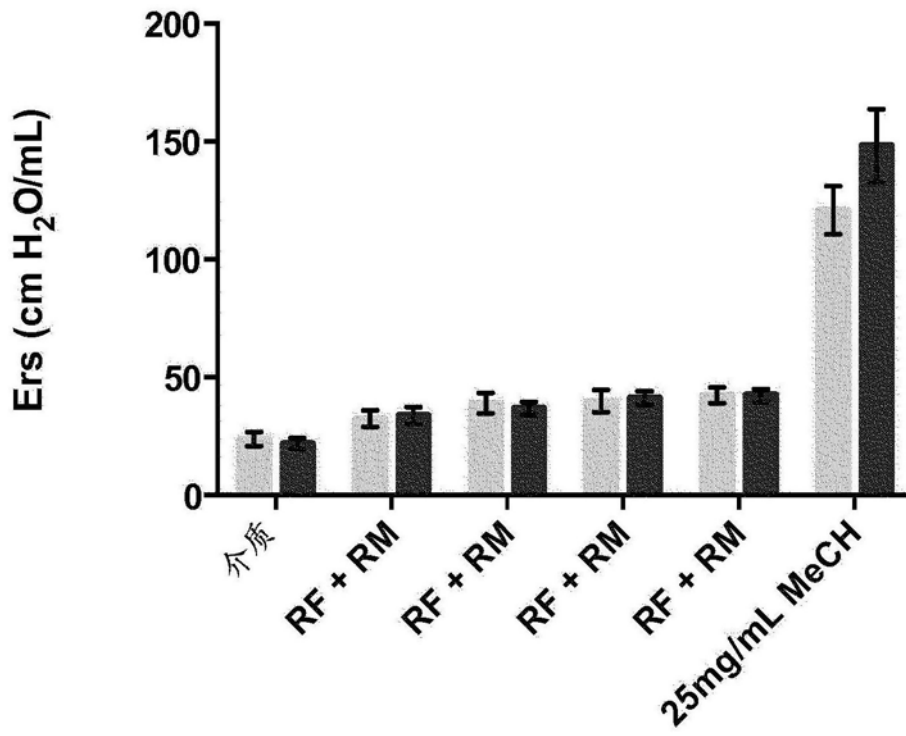


图4c

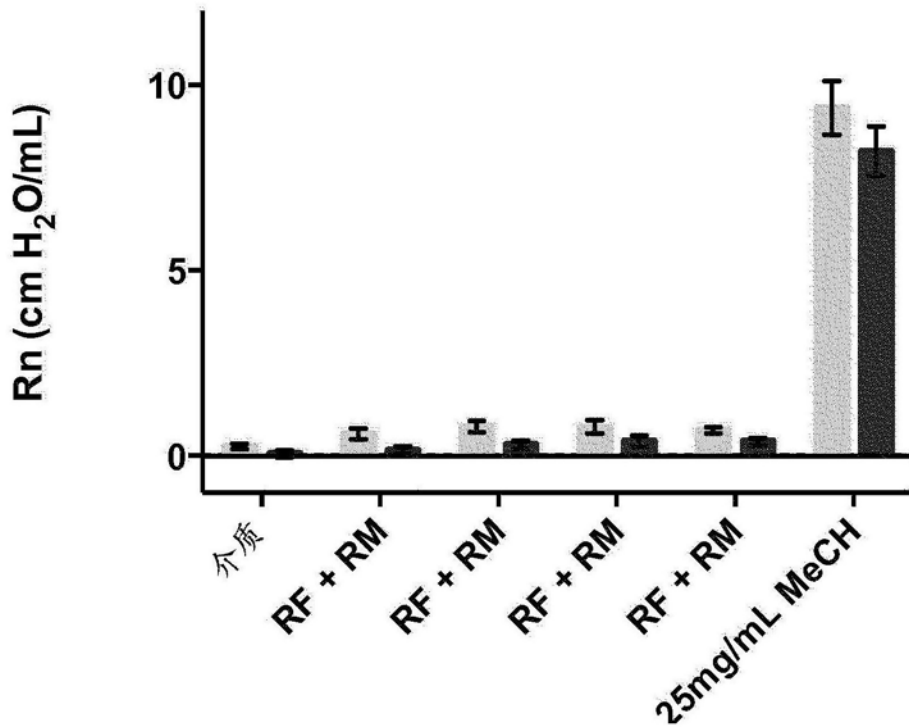


图4d

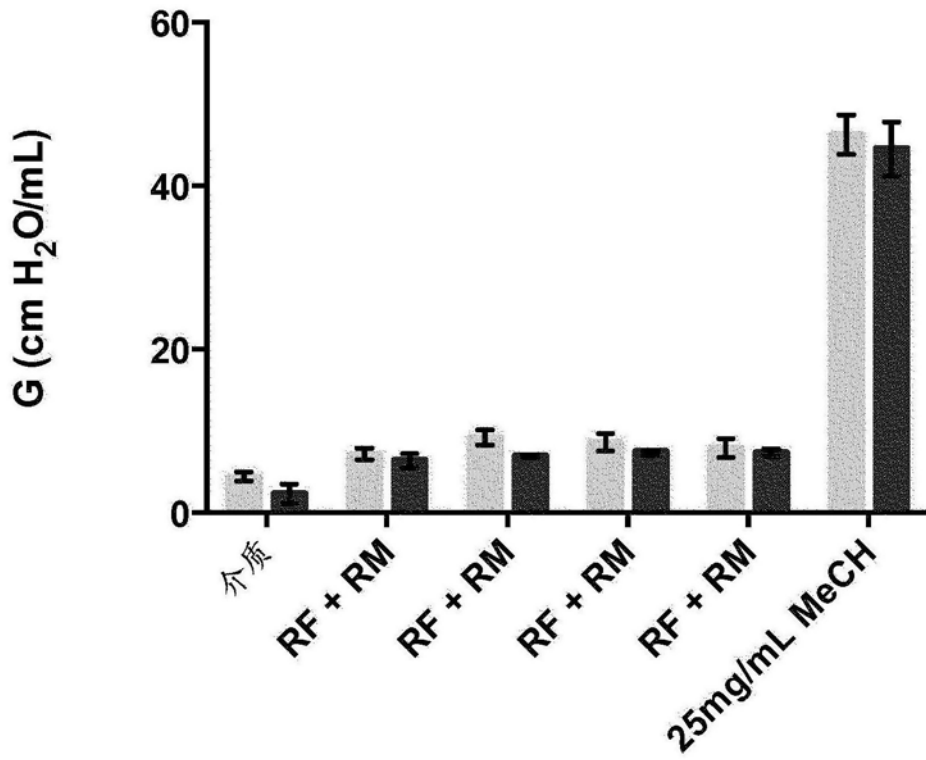


图4e

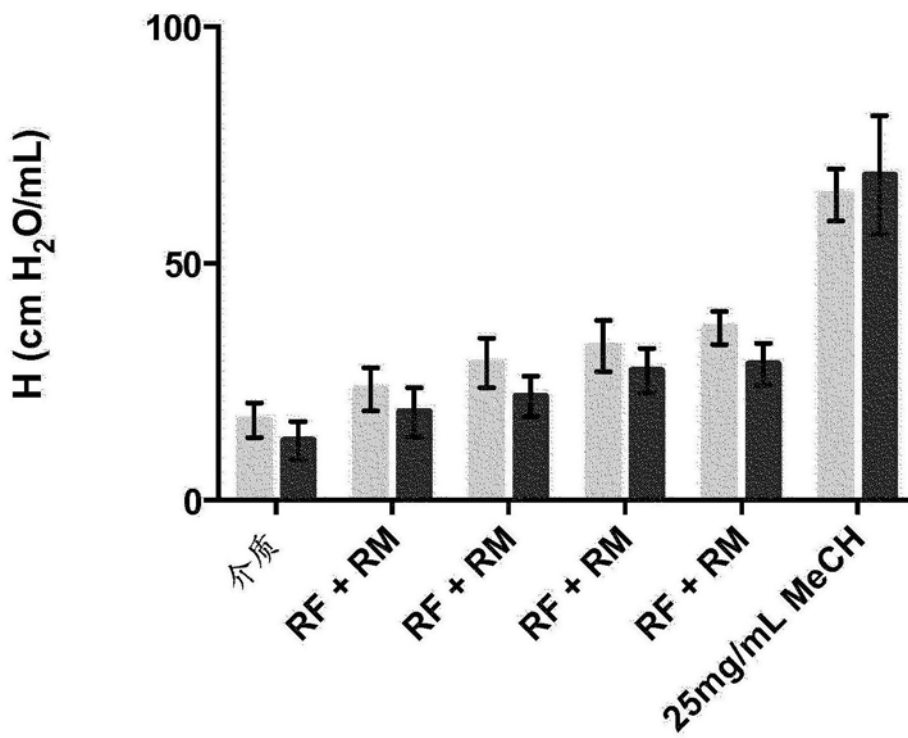


图4f

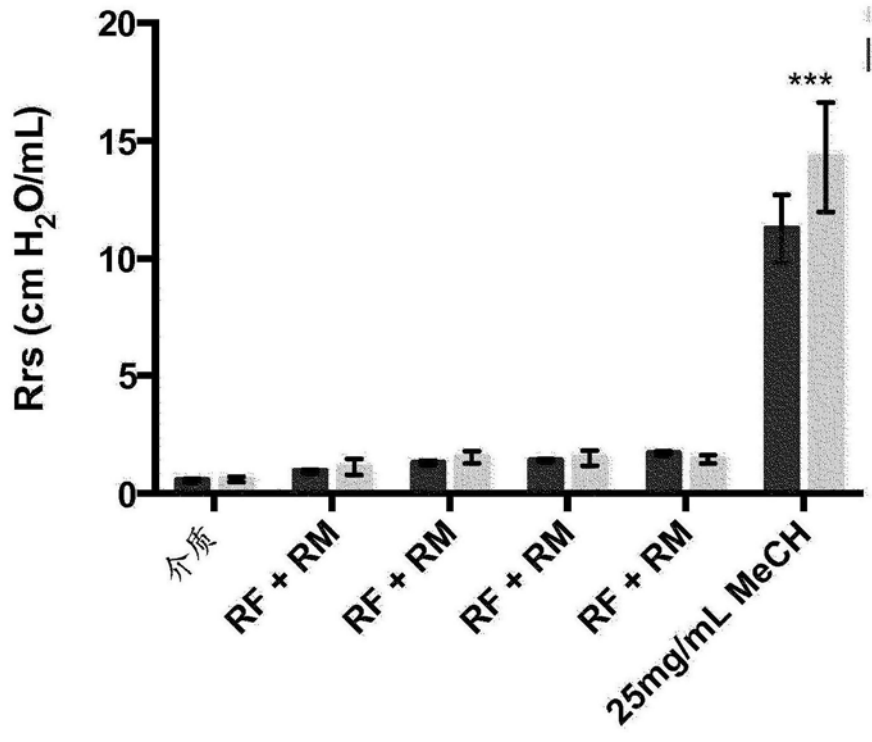


图5a

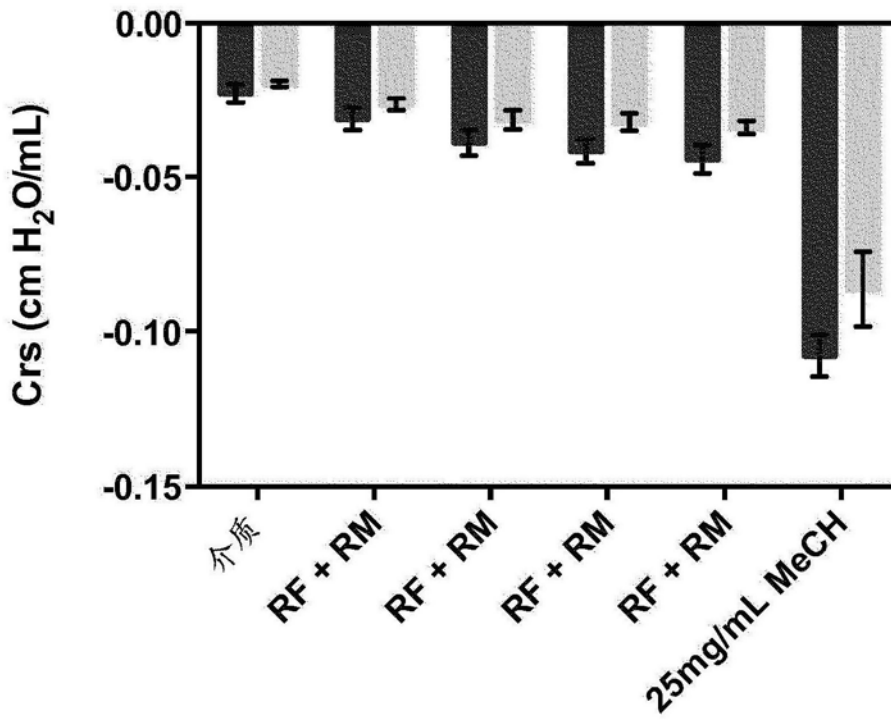


图5b

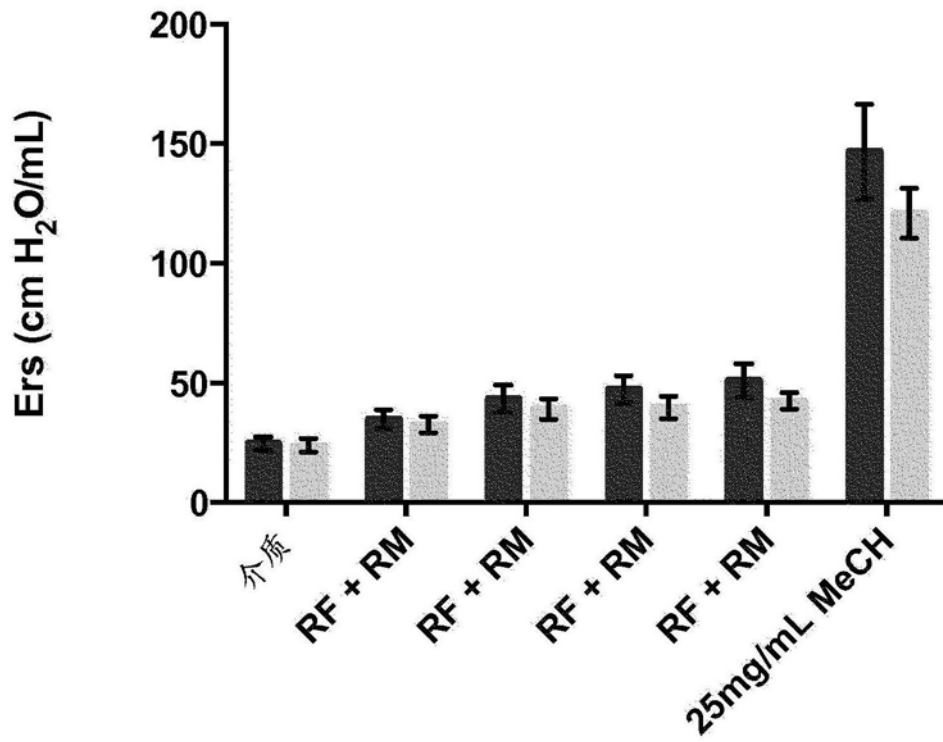


图5c

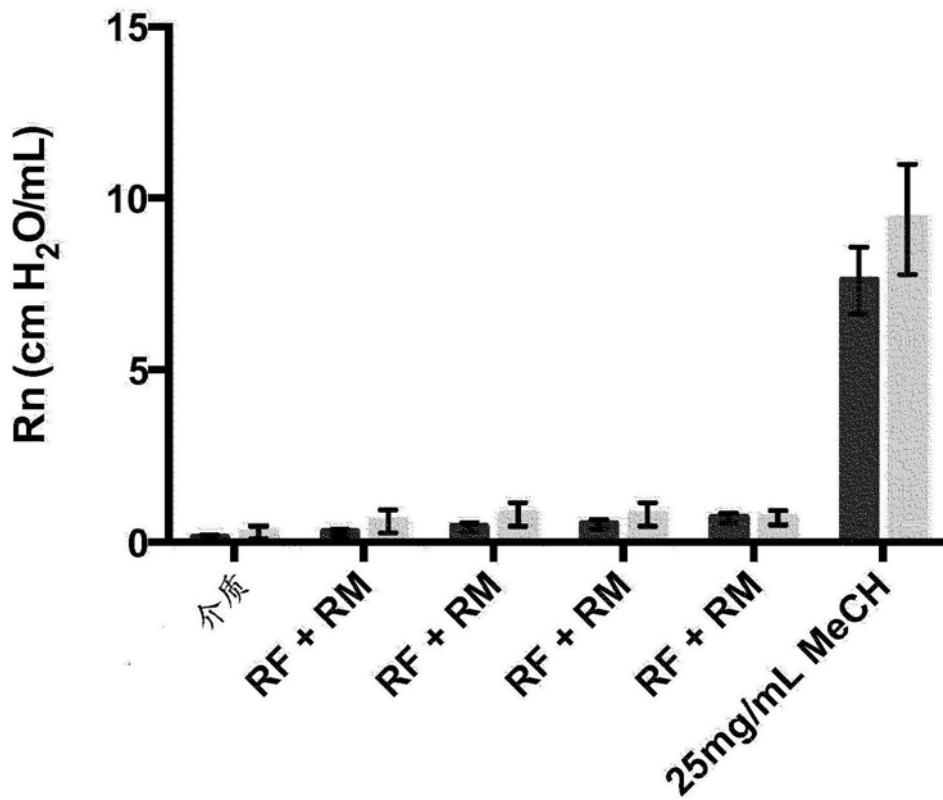


图5d

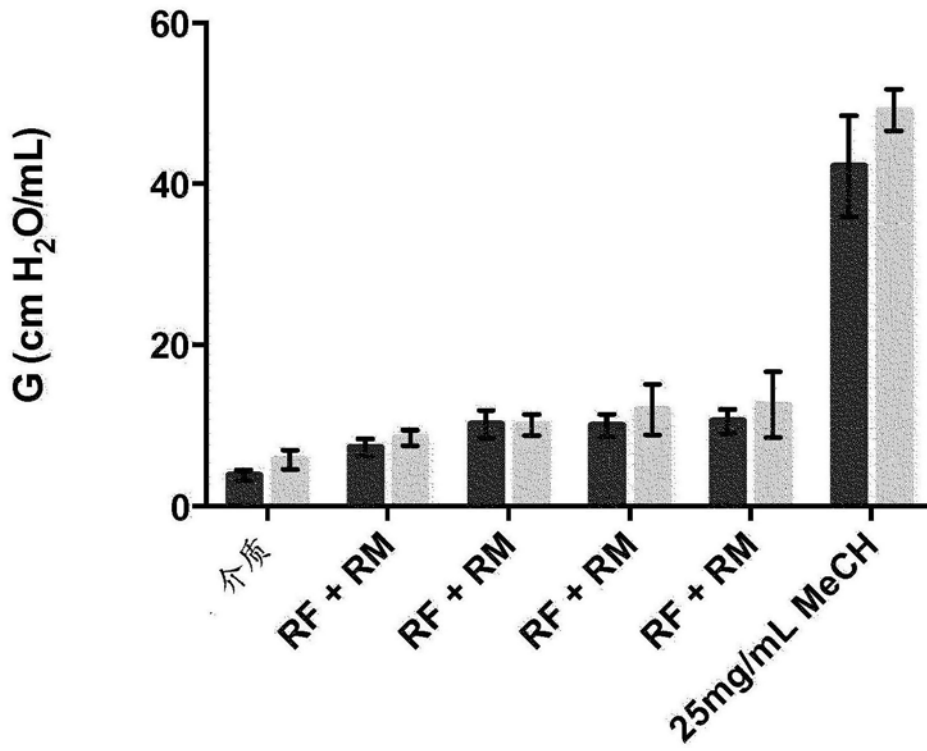


图5e

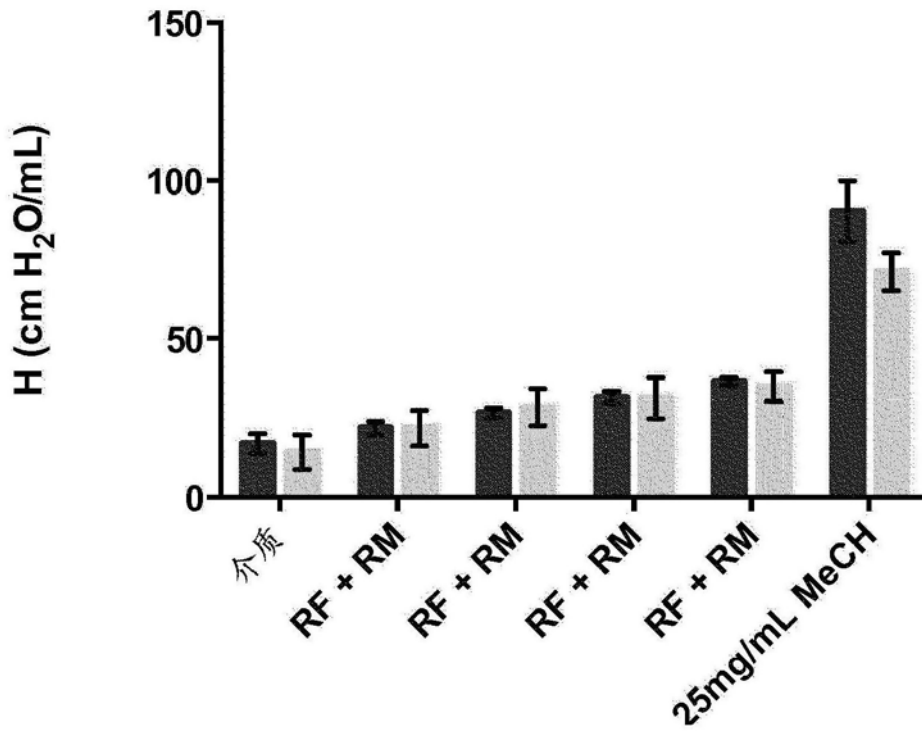


图5f

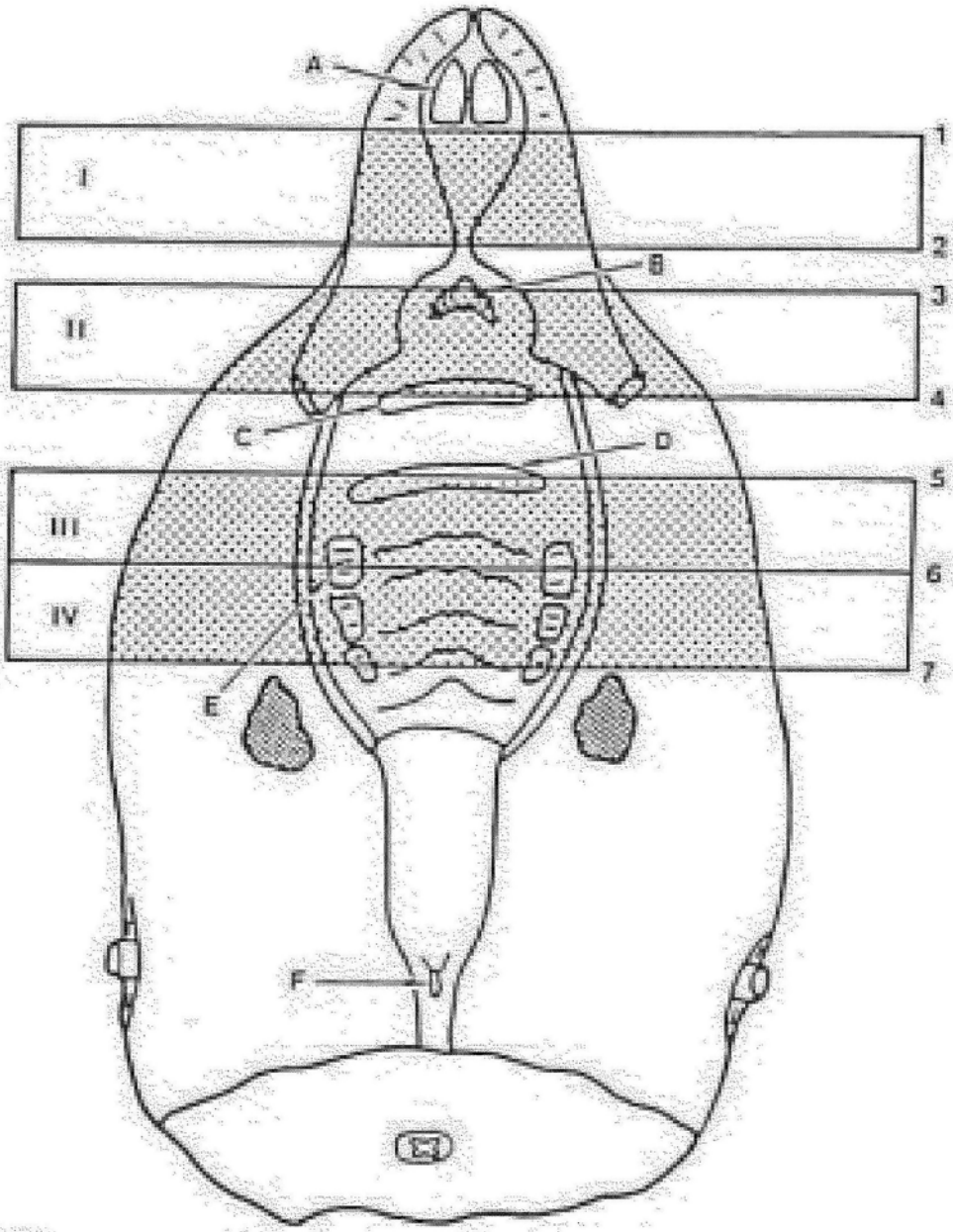


图6

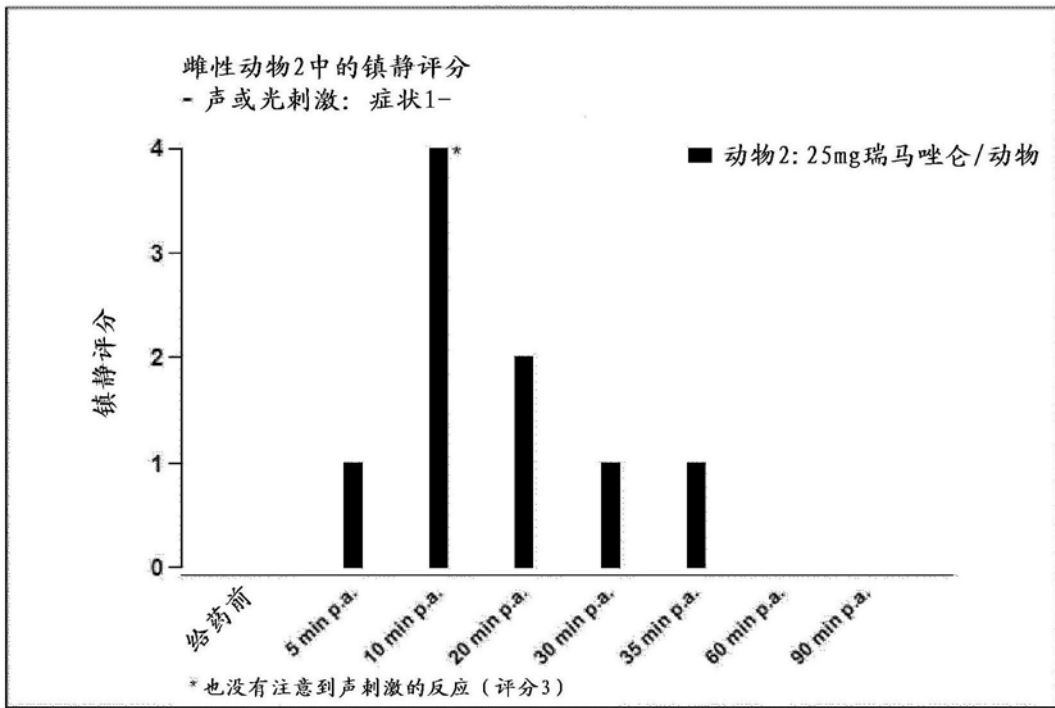


图7a

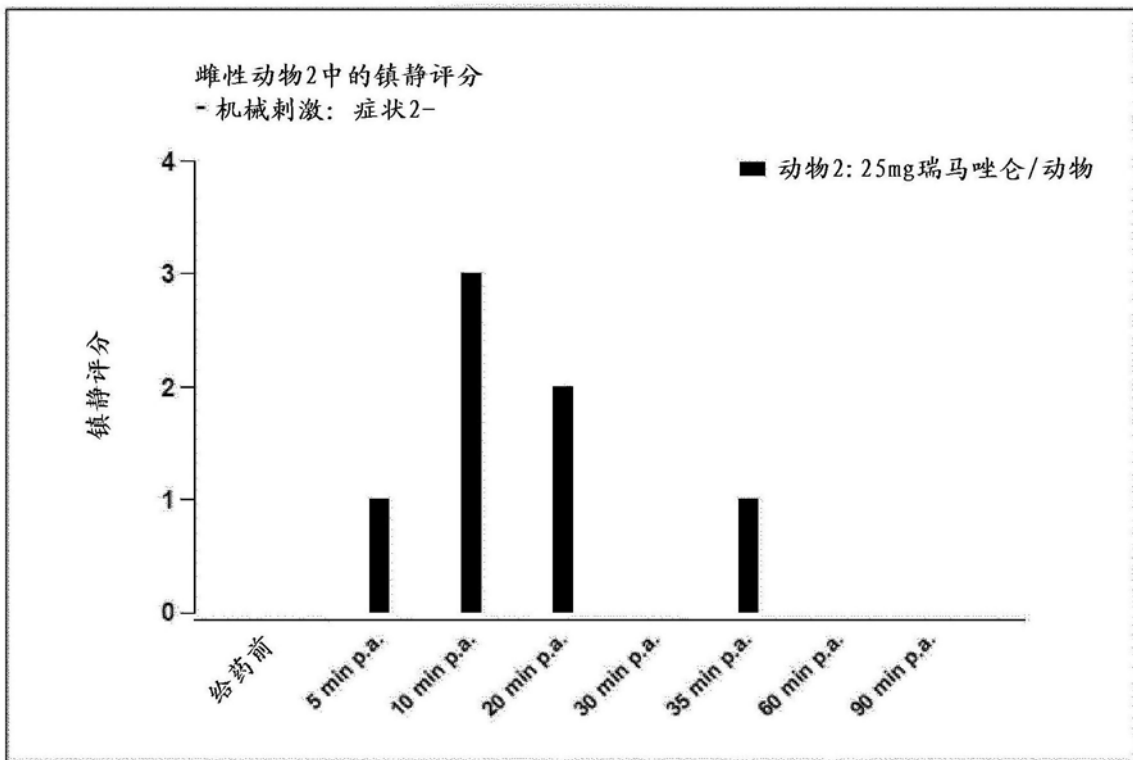
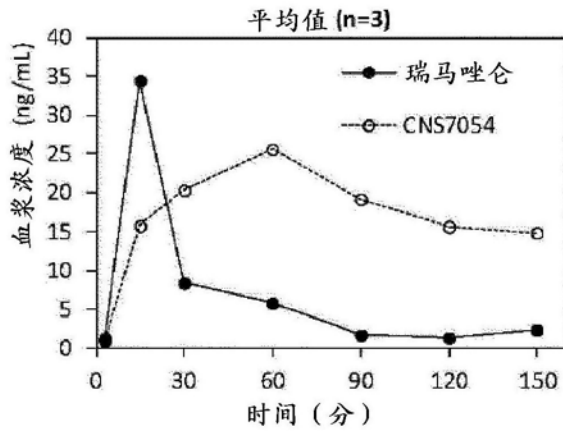
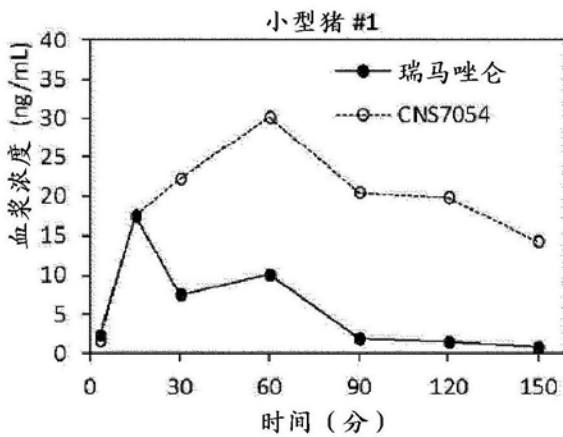


图7b



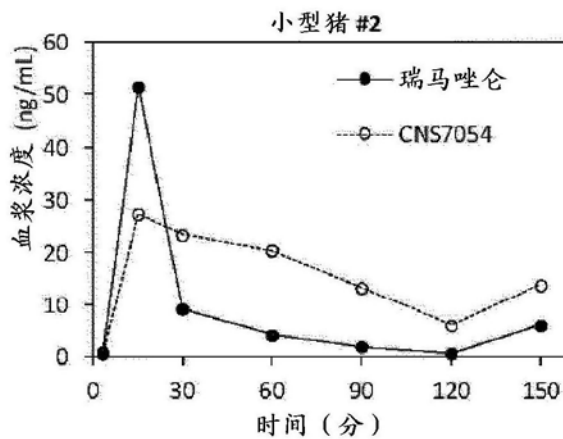
平均值		
	CNS7056	CNS7054
min	ng/mL	ng/mL
3	1.3	1.0
15	34.5	15.8
30	8.4	20.3
60	5.9	25.6
90	1.7	19.2
120	1.4	15.7
150	2.4	14.9

图8a



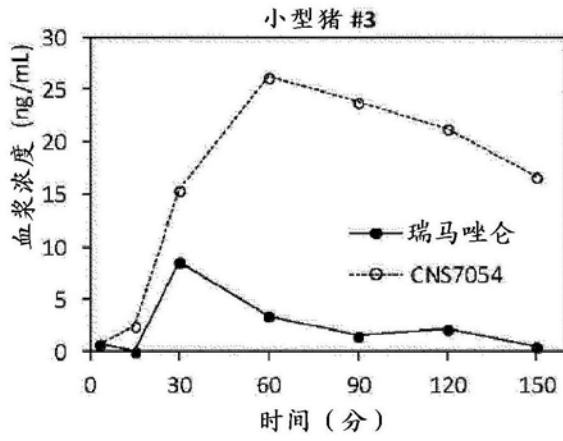
小型猪 #1		
	CNS7056	CNS7054
min	ng/mL	ng/mL
3	2.3	1.7
15	17.4	17.5
30	7.5	22.2
60	10.0	30.2
90	1.9	20.4
120	1.5	19.8
150	0.8	14.3

图8b



小型猪 #2		
	CNS7056	CNS7054
min	ng/mL	ng/mL
3	0.9	0.6
15	51.6	27.5
30	9.2	23.4
60	4.1	20.5
90	1.9	13.4
120	0.6	6.0
150	6.0	13.9

图8c



小型猪 #3		
	CNS7056	CNS7054
min	ng/mL	ng/mL
3	0.7	0.7
15	0*	2.5
30	8.6	15.4
60	3.5	26.2
90	1.5	23.8
120	2.1	21.3
150	0.5	16.6

\* 色谱图中未检测到峰

图8d