

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480036828.7

[51] Int. Cl.

C07J 71/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 100513417C

[22] 申请日 2004.12.15

[21] 申请号 200480036828.7

[30] 优先权

[32] 2003.12.16 [33] EP [31] 03028848.4

[86] 国际申请 PCT/EP2004/053495 2004.12.15

[87] 国际公布 WO2005/058935 英 2005.6.30

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.9

[73] 专利权人 尼科梅德有限责任公司

地址 德国康斯坦茨

[72] 发明人 A·布吕克-谢夫勒

[56] 参考文献

WO02083113A 2002.10.24

CN1379674A 2002.11.13

US6392036B 2002.5.21

DE10145361A 2003.4.3

US5482934A 1996.1.9

WO03086347A 2003.10.23

WO2006102657A 2006.9.28

CICLESONIDE. GORDON DENT. CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, Vol. 3 No. 1. 2002

审查员 于海江

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘健 梁谋

权利要求书 4 页 说明书 15 页

[54] 发明名称

用于雾化的环索奈德水悬液

[57] 摘要

本发明涉及通过使用湿热灭菌制备环索奈德的无菌水混悬液的方法。本发明进一步涉及药物组合物，特别涉及在预防和/或治疗呼吸系统疾病中通过雾化给药的环索奈德无菌水混悬液。

1. 制备适合于雾化的环索奈德无菌水混悬液的方法,包括下列步骤:

a. 提供含有至少一种用于调节重量克分子渗透浓度的非离子试剂和任选另外的药物上可接受的赋形剂的环索奈德水混悬液,其中所述用于调节重量克分子渗透浓度的非离子试剂选自甘露糖醇、甘油、葡萄糖、乳糖、海藻糖、蔗糖、丙二醇、山梨醇、木糖醇、聚乙二醇、乙醇、异丙醇、环糊精、环糊精衍生物及其混合物;和

b. 对(a)中提供的水混悬液进行高压灭菌。

2. 权利要求 1 的方法,其中环索奈德选自:  
[11 $\beta$ ,16 $\alpha$ (R)]-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧基)]-11-羟基-21-(2-甲基-1-氧代丙氧基)孕-1,4-二烯-3,20-二酮;任意所需混合比例的化合物 [11 $\beta$ ,16 $\alpha$ (S)]-16,17-[(环己基亚甲基)双-(氧基)]-11-羟基-21-(2-甲基-1-氧代丙氧基)孕-1,4-二烯-3,20-二酮)和 [11 $\beta$ ,16 $\alpha$ (R)]-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧基)]-11-羟基-21-(2-甲基-1-氧代丙氧基)孕-1,4-二烯-3,20-二酮的混合物;和主要由 R 差向异构体组成的化合物 [11 $\beta$ ,16 $\alpha$ (S)]-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧基)]-11-羟基-21-(2-甲基-1-氧代丙氧基)孕-1,4-二烯-3,20-二酮)和 [11 $\beta$ ,16 $\alpha$ (R)]-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧基)]-11-羟基-21-(2-甲基-1-氧代丙氧基)孕-1,4-二烯-3,20-二酮的混合物。

3. 权利要求 1 或 2 的方法,其中环索奈德选自环索奈德、环索奈德溶剂合物、环索奈德的生理功能衍生物、其生理功能衍生物的溶剂合物及其混合物。

4. 权利要求 3 的方法,其中所述环索奈德的生理功能衍生物选自 16 $\alpha$ ,17-(22R)-环己基亚甲二氧基-11 $\beta$ ,21-二羟基孕-1,4-二烯-3,20-二酮、16 $\alpha$ ,17-(22S)-环己基亚甲二氧基-11 $\beta$ ,21-二羟基孕-1,4-二烯-3,20-二酮及其任意混合比例的混合物。

5. 权利要求 1 或 2 的方法,其中环索奈德的平均颗粒大小是小于 12 $\mu$ m。

6. 权利要求 5 的方法,其中环索奈德的平均颗粒大小是 1

- 7 $\mu$ m.

7. 权利要求 6 的方法, 其中环索奈德的平均颗粒大小是 2

- 6 $\mu$ m.

8. 权利要求 7 的方法, 其中环索奈德的平均颗粒大小是 2

- 4 $\mu$ m.

9. 权利要求 1 的方法, 其中所述用于调节重量克分子渗透浓度的试剂选自甘露糖醇、甘油、葡萄糖及其混合物。

10. 权利要求 1 的方法, 其中所述合适的赋形剂选自悬浮剂、用于改变所述混悬液 pH 的试剂、螯合剂、防腐剂及其混合物。

11. 权利要求 10 的方法, 其中所述合适的赋形剂为非离子赋形剂。

12. 权利要求 10 或 11 的方法, 其中用于改变所述混悬液 pH 的试剂作为赋形剂存在, 它是选自柠檬酸、酒石酸、乳酸及其混合物的有机酸。

13. 权利要求 10 或 11 的方法, 其中所述悬浮剂选自聚山梨醇酯类、泰洛沙泊、泊洛沙姆类、poloxamines、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、磷脂类、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇及其混合物。

14. 权利要求 13 的方法, 其中所述悬浮剂为聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类。

15. 权利要求 1 的方法, 包括下列步骤:

a. 将所述用于调节重量克分子渗透浓度的试剂和任选其它赋形剂溶于水;

b. 任选地过滤该溶液;

c. 使环索奈德均匀悬浮于该溶液中; 和

d. 高压灭菌(c)中提供的水混悬液。

16. 前述权利要求任一项的方法, 其中在高于 90°C 的温度下进行高压灭菌。

17. 权利要求 16 的方法, 其中高压灭菌在高于 120°C 的温

度下进行。

18. 权利要求 16 的方法，其中高压灭菌在高于 121°C 的温度下进行至少 15 分钟。

19. 权利要求 1 或 2 的方法，其中适合于雾化的环索奈德的无菌水混悬液具有 225-430 mosmol/kg 范围的重量克分子渗透浓度。

20. 权利要求 19 的方法，其中适合于雾化的环索奈德的无菌水混悬液具有 250 - 350 mosmol/kg 范围的重量克分子渗透浓度。

21. 权利要求 20 的方法，其中适合于雾化的环索奈德的无菌水混悬液具有 280 - 300 mosmol/kg 范围的重量克分子渗透浓度。

22. 适合于雾化的环索奈德的无菌水混悬液，其含有至少一种用于调节重量克分子渗透浓度的非离子试剂和任选另外的药物上可接受的赋形剂，其中所述用于调节重量克分子渗透浓度的非离子试剂选自甘露糖醇、甘油、葡萄糖、乳糖、海藻糖、蔗糖、丙二醇、山梨醇、木糖醇、聚乙二醇、乙醇、异丙醇、环糊精、环糊精衍生物及其混合物，并且所述赋形剂为非离子赋形剂。

23. 权利要求 22 的无菌水混悬液，其具有 225-430 mosmol/kg 范围的重量克分子渗透浓度。

24. 权利要求 23 的无菌水混悬液，其具有 250 - 350 mosmol/kg 范围的重量克分子渗透浓度。

25. 权利要求 24 的无菌水混悬液，其具有 280 - 300 mosmol/kg 范围的重量克分子渗透浓度。

26. 权利要求 22 的无菌水混悬液，其中环索奈德的平均颗粒大小是小于 12 $\mu$ m。

27. 权利要求 26 的无菌水混悬液，其中环索奈德的平均颗粒大小是 0.1 - 8 $\mu$ m。

28. 权利要求 27 的无菌水混悬液，其中环索奈德的平均颗粒大小是 1 - 6 $\mu$ m。

29. 权利要求 28 的无菌水混悬液, 其中环索奈德的平均颗粒大小是 2 - 4 $\mu$ m.

30. 权利要求 22 的无菌水混悬液, 其中所述用于调节重量克分子渗透浓度的非离子试剂选自甘露糖醇、甘油、葡萄糖及其混合物。

31. 权利要求 22 的无菌水混悬液, 其中所述合适的赋形剂选自悬浮剂、用于改变所述混悬液 pH 的试剂、螯合剂、防腐剂及其混合物。

32. 权利要求 31 的无菌水混悬液, 其中用于改变所述混悬液 pH 的试剂作为赋形剂存在, 它是选自柠檬酸、酒石酸、乳酸及其混合物的有机酸。

33. 权利要求 31 的无菌水混悬液, 其中所述悬浮剂选自聚山梨醇酯类、泰洛沙泊、泊洛沙姆类、poloxamines、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、磷脂类、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇及其混合物。

34. 权利要求 33 的无菌水混悬液, 其中所述悬浮剂为聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类。

35. 权利要求 22 的无菌水混悬液, 其含有甘露糖醇和聚山梨醇酯或甘油和聚山梨醇酯作为赋形剂。

36. 权利要求 35 的无菌水混悬液, 其还含有盐酸或柠檬酸。

37. 权利要求 22-36 任一项的无菌水混悬液在制备用于预防或治疗指定使用糖皮质类固醇的患者的临床疾病的药物中的应用。

38. 权利要求 37 的应用, 其中所述临床疾病为哮喘, 所述患者为儿童, 且所述治疗为连续的治疗方案, 且通过雾化给予所述环索奈德无菌水混悬液。

39. 药物产品, 其包括含有权利要求 22-36 任一项的无菌水混悬液的密封容器和指示在连续的治疗方案中通过雾化给药的标签。

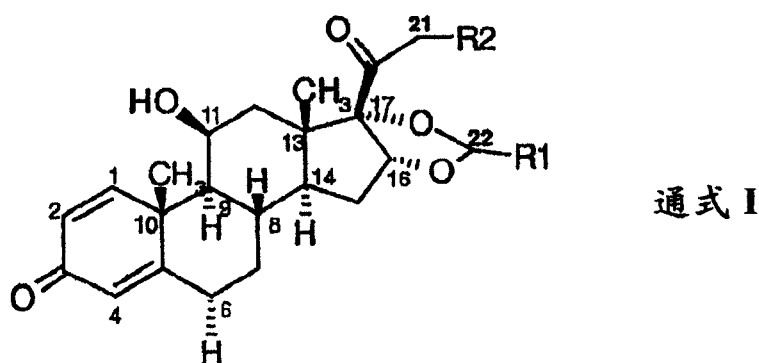
## 用于雾化的环索奈德水悬液

发明领域

本发明涉及通过使用湿热灭菌制备环索奈德的无菌水混悬液的方法。本发明进一步涉及药物组合物，特别涉及在预防和/或治疗呼吸系统疾病中通过雾化给药中环索奈德无菌水混悬液。

背景技术

US 5482934 中披露了孕-1,4-二烯-3,20-二酮-16-17-缩醛-21 酯类及其在治疗炎性疾病中的应用。这些化合物具有如下一般结构：



其中 R1 为 2-丙基、1-丁基、2-丁基、环己基或苯基；且 R2 为乙酰基或异丁酰基。环索奈德为通式化合物的 INN，其中 R1 为环己基且 R2 为异丁酰基，该药物具有的化学名为 [11 $\beta$ ,16 $\alpha$ (R)]-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧基)]-11-羟基-21-(2-甲基-1-氧代丙氧基)孕-1,4-二烯-3,20-二酮。

该化合物已经作为止喘药进行了评价，并且药代动力学研究证实它用于吸入剂。环索奈德在口服给药后仅为中等程度地被吸收并且具有低全身活性。该药物在肺中的浓度高并且通过肝氧化酶代谢极高，导致该药物的血浆半衰期较低。环索奈德的全身活性低于布地奈德，但抗炎活性前者高于后者。

用于吸入用环索奈德的压力定量吸入器的合适制剂例如披露在 US 6264923 和 US 6120752 中。

除干粉吸入器 (DPI) 和压力定量吸入器 (MDI) 外, 喷雾器代表了另一类能够进行雾化吸入给药的装置。尤其是就不能正确操纵 DPI 和 MDI 的儿童和中年人而言, 雾化是对肺给药的优选方式。因此, 理想的情况是提供适合于提供雾化给药的制剂中的环索奈德。而就水溶液药物而言, 雾化水溶液, 这种情况在水不溶性药物, 诸如的环索奈德情况中是不可能的。因此, 必须以混悬液形式使用这些药物物质。为了能够在肺中沉积, 要求雾化后气溶胶小滴的颗粒大小在约 1-7 $\mu\text{m}$  范围。如果给予混悬液, 那么悬浮的药物颗粒的颗粒大小是关键, 因为仅小于气溶胶小滴自身的颗粒被雾化。例如, 具有 2-6 $\mu\text{m}$  平均颗粒大小的微粉化药物物质适合于这类混悬液。

雾化用混悬液的另一个要求在于这些混悬液必须是等渗的以便避免组织接触该制剂时的刺激。

此外, 通过雾化给药的制剂必须是无菌的。而就溶液而言, 可以通过经湿热或通过细菌保留滤器对最终制剂进行灭菌达到这一目的, 导致更难以获得具有所定义颗粒大小的无菌混悬液。在使用具有 2-6 $\mu\text{m}$  平均颗粒大小的微粉化药物物质时, 通过过滤灭菌并非选择, 因为颗粒不能通过滤器。

通过干热对 (粉状) 药物物质灭菌, 随后在无菌条件下制备混悬液代表了另一种生产方法。如果药物物质在这种灭菌方法中足以稳定地耐受高温, 那么仅这种方法是可能的 (根据欧洲药典 4.07, 5.1. 1. 章, 需要 160°C 的温度至少 2 小时)。WO99/25359 中描述了粉状形式的糖皮质类固醇的灭菌方法。WO99/25359 中披露了可以在显著低于认为加热灭菌其它物质所必需的温度下通过干热对糖皮质类固醇进行灭菌的方法。使药物物质接触 110-120°C 不超过 10 小时。WO 99/25359 中进一步披露了包括糖皮质类固醇和一种或多种药物上可接受的添加剂、稀释剂或载体的无菌药物制剂。这类添加剂的实例包括表面活性剂、pH 调节剂、螯合剂、使混悬液等渗的试剂和增稠剂。可以通过将无菌的糖皮质类固醇与任意合适的额外组分, 例如表面活性剂、pH 调节剂或螯合剂、使混悬液等渗的试剂或增稠剂混合生产这些无菌制剂。所有非糖皮质类固醇的成分可以通过对其水溶液进行无菌过滤来生产。实施例 4 和 5 涉及包括布地奈德的无菌制剂。

WO00/25746 中披露了通过  $\gamma$  照射制备无菌微粒化糖皮质类固醇

(丙酸倍氯米松)的方法。

然而,为了提供无菌水混悬液,要求必需在整个生产过程中在无菌条件下使用无菌的组分,包括类固醇制备该混悬液,这表明大的和专门的生产厂是必需的。

用于提供无菌药物组合物的另一种方法为通过照射对混悬液灭菌。Iilum等(Pharm. Chemi. Sci., Ed. 2, 1974, pp. 167-174)推荐了通过 $\beta$ 射线或 $\gamma$ 射线照射对含有类固醇的水混悬液灭菌的方法。

另一种用于对药物组合物进行灭菌的极为常见的灭菌方法为高压灭菌(通过湿热灭菌)。由于高压灭菌通常通过在 $121^{\circ}\text{C}$ 下加热来进行,所以该方法可能不适合于在这类高温和有水存在下不温度的药物。就通过湿热对最终混悬液制剂进行灭菌而言,在灭菌过程中存在相当程度的颗粒大小增加的风险。此外,环索奈德看起来在这类高温下在化学上不稳定,因为环索奈德在其16和17位上带有缩醛结构。

WO 04/004739 涉及通过高压灭菌的含有环索奈德的无菌水混悬液,其中高压灭菌后环索奈德的浓度与高压灭菌前的浓度相比为95%或95%以上。进一步披露已经发现当混悬液中存在羟丙基甲基纤维素时,甚至在高压灭菌后,环索奈德含量的均匀性仍然可以得到维持。

雾化用糖皮质类固醇的商购混悬液制剂例如购自商品名Pulmicort<sup>TM</sup>和Flixotide<sup>TM</sup>下。Pulmicort<sup>TM</sup>喷雾剂含有布地奈德作为药物物质。除药物物质外,混悬液还由氯化钠(用于调节重量克分子渗透浓度的试剂)、聚山梨醇酯80(悬浮剂)、EDTA钠(螯合剂)、柠檬酸/柠檬酸钠(缓冲剂)和水组成。Flixotide<sup>TM</sup>喷雾剂含有丙酸氟替卡松。除药物物质外,该混悬液还由氯化钠(用于调节重量克分子渗透浓度的试剂)、聚山梨醇酯20和失水山梨糖醇单月桂酸酯(悬浮剂)、磷酸二氢钠二水合物和无水磷酸氢二钠(缓冲剂)和水组成。该制剂及其制备方法还披露在WO95/31964中。在第4页上描述了通过使用蒸气热灭菌对批量混悬液进行灭菌。

本发明的一个目的在于提供含有环索奈德的适合于吸入给药的水混悬液,特别是无菌水混悬液。

当对含有通常存在于雾化制剂中的赋形剂(诸如作为用于调节重量克分子渗透浓度的试剂的氯化钠)的雾化环索奈德水混悬液进行高压灭菌时,在灭菌过程中观察到环索奈德颗粒阻塞现象,使得该混悬



液不再适合于吸入应用。

### 本发明的描述

目前令人意外地发现，当在混悬液中使用非离子试剂作为用于调节重量克分子渗透浓度的赋形剂时，可以通过对环索奈德的水混悬液进行高压灭菌制备包括用于调节重量克分子渗透浓度的试剂的环索奈德无菌水混悬液。观察到在灭菌过程中没有出现环索奈德颗粒阻塞现象且环索奈德颗粒大小没有显著增加。

本发明的主题由此为制备适合于雾化的环索奈德无菌水混悬液的方法，包括下列步骤：

- a. 提供含有至少一种用于调节重量克分子渗透浓度的非离子试剂和任选另外的药物上可接受的赋形剂的环索奈德水混悬液；和
- b. 对(a)中提供的水混悬液进行高压灭菌。

环索奈德为具有化学名[11 $\beta$ ,16 $\alpha$ -(R)]-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧基)]-11-羟基-21-(2-甲基-1-氧代丙氧基)孕-1,4-二烯-3,20-二酮的 INN。环索奈德及其制备方法描述在 US 5482934 中。按照本发明，名称环索奈德还包括环索奈德的溶剂合物、环索奈德的生理功能衍生物或其溶剂合物。涉及本发明中可以提及的环索奈德生理功能衍生物优选为环索奈德的化学衍生物，它们具有与环索奈德或环索奈德的活性代谢物，例如环索奈德的 21-羟基衍生物（下文也称作脱异丁酰基-环索奈德 = 脱-CIC）类似的生理功能。这种 21-羟基化合物具有化学名 16 $\alpha$ ,17-(22R,S)-环己基亚甲二氧基-11 $\alpha$ ,21-二羟基-孕-1,4-二烯-3,20-二酮。该混合物及其制备方法披露在 WO94/22899 中。按照本发明，应将名称“环索奈德”理解为不仅是化合物[11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ]-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧基)]-11-羟基-21-(2-甲基-1-氧代丙氧基)孕-1,4-二烯-3,20-二酮的纯 R 差向异构体，而且是任意所需混合比例的 R/S 差向异构体混合物（即化合物[11 $\beta$ ,16 $\alpha$ -(R)]-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧基)]-11-羟基-21-(2-甲基-1-氧代丙氧基)孕-1,4-二烯-3,20-二酮与[11 $\beta$ ,16 $\alpha$ -(S)]-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧基)]-11-羟基-21-(2-甲基-1-氧代丙氧基)孕-1,4-二烯-3,20-二酮）的含义，优选主要由 R 差向异构体组成的那些混合物。按照本发明，主要由 R 差向异构体组成的含义指的是 S 差向异构体在混合物中的比例小于或等于 5%，优选小于或等于 1%。

存在于水泥悬液中的环索奈德的平均颗粒大小优选在能够通过雾化有效给予环索奈德的范围。优选环索奈德的平均颗粒大小（通过激光衍射确定）小于  $12\mu\text{m}$ ，优选为  $0.1 - 84\mu\text{m}$ ，优选为  $1 - 6\mu\text{m}$ ，特别优选为  $2 - 4\mu\text{m}$ 。可以通过使环索奈德的生产过程中获得的具有较大颗粒大小的环索奈德颗粒微粉化（例如，如 WO98/009982 中所述）或通过结晶法产生所需平均颗粒大小得到具有这类颗粒大小的环索奈德。

环索奈德或其药物上可接受的盐、溶剂合物或实现治疗作用所需的生理功能衍生物的用量当然随治疗中的受试者和所治疗的特定障碍或疾病的不同而改变。它进一步取决于所用喷雾剂的功效和气溶胶小滴在肺中的沉积量。雾化用混悬液中环索奈德的合适的浓度可以在  $0.005\% - 0.5\%$  (w/v) 的范围（即  $0.05\text{mg/ml} - 5\text{mg/ml}$ ）。

与本发明相关的用于调节重量克分子渗透浓度的非离子试剂指的是具有非离子特性并且常用于使药物溶液和/或混悬液与体液等渗的药物上可接受的试剂。可以与本发明结合使用的用于调节重量克分子渗透浓度的非离子试剂的实例选自甘露糖醇、甘油、葡萄糖、乳糖、海藻糖、蔗糖、丙二醇、山梨醇、木糖醇、聚乙二醇、乙醇、异丙醇、环糊精、环糊精衍生物及其混合物。优选的实例为甘露糖醇、甘油、葡萄糖或其混合物。添加用于调节重量克分子渗透浓度的试剂的目的在于提供与体液等渗或接近等渗，即  $290\text{ mosmol/kg}$  的本发明混悬液。在本发明优选的实施方案中，用于调节重量克分子渗透浓度的非离子试剂以这类用量在本发明混悬液中存在：它所提供的混悬液的重克分子渗透浓度在  $225 - 430\text{ mosmol/kg}$ ，优选在  $250 - 350\text{ mosmol/kg}$ ，特别优选在  $280 - 300\text{ mosmol/kg}$  的范围。正如本领域技术人员可以理解的，调节重量克分子渗透浓度所需的试剂用量取决于提供制剂总重量克分子渗透浓度的制剂中存在的其它赋形剂。

除环索奈德和用于调节重量克分子渗透浓度的非离子试剂外，用于本发明方法的混悬液可以含有一种或多种额外的合适的赋形剂。

可以提及的合适的赋形剂包括悬浮剂、用于改变所述混悬液 pH 的试剂、螯合剂和任选防腐剂在这方面，已经发现应避免在本发明方法中使用离子型赋形剂（例如离子缓冲系统），因为它们可以在高压灭菌过程中导致混悬液中的环索奈德的颗粒大小增加和阻塞现象。在

本发明优选的实施方案中，合适的赋形剂选自非离子赋形剂。

本发明由此在另一个实施方案中涉及制备适合于雾化的环索奈德无菌水混悬液的方法，包括下列步骤：

a. 提供含有一种或多种药物上可接受赋形剂的环索奈德水混悬液，所述一种或多种赋形剂均为非离子赋形剂；和

b. 对(a)中提供的水混悬液进行高压灭菌。

悬浮剂用于获得环索奈德单一颗粒在制剂中的均匀分布，产生均匀混悬液。可以提及的与本发明相关的悬浮剂的实例包括：聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类（聚山梨醇酯类）；烷基芳基聚醚醇类，诸如泰洛沙泊、泊洛沙姆类；poloxamines；聚氧乙烯蓖麻油衍生物；磷脂类；羟丙基甲基纤维素；羟丙基纤维素；羟乙基纤维素；甲基纤维素；聚乙烯吡咯烷酮；聚乙烯醇及其混合物。优选的悬浮剂为聚氧乙烯蓖麻油衍生物、泊洛沙姆类、聚山梨醇酯类、泰洛沙泊及其混合物。特别优选的悬浮剂为聚山梨醇酯类，例如聚山梨醇酯 20（=聚氧乙烯 20 山梨糖醇酐单月桂酸酯）、聚山梨醇酯 80（=聚氧乙烯 20 山梨糖醇酐单油酸酯）。用于制剂中的悬浮剂的浓度主要取决于悬浮的药物物质的浓度。添加获得环索奈德有效混悬液的用量的悬浮剂以得到均匀混悬液。药物物质与悬浮剂之比通常可以在 0.05 - 50 之间改变。

如果必要，那么可以加入用于调节混悬液 pH 的试剂。可以提及的合适的实例例如为无机酸和有机酸，它们选自盐酸、磷酸、硫酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸及其混合物。优选存在有机酸。因为已知环索奈德在碱性条件下不稳定，所以应优选将混悬液的 pH-值调节至中性或适度酸性条件。

可以添加适当浓度的螯合剂，诸如依地酸或依地酸盐（例如 0.01-0.1%）。它们可以通过分离痕量的重金属作为抗氧化剂增效剂起作用，由此改善药物物质和赋形剂的化学稳定性。此外，它们具有一定的抗微生物活性。

尽管通过本发明的方法进行灭菌，但是本发明的制剂可以任选地含有一种或多种防腐剂。优选本发明制剂中含有防腐剂，以便保护使用过程中的微生物学质量。这对多剂量小瓶而言尤其重要。合适的防腐剂为：例如苯甲酸；山梨酸及其盐；丙酸及其盐；苯酚和衍生物，诸如甲酚和氯甲酚；氯丁醇；苄醇；苯乙醇；对羟基苯甲酸丁酯和对

羟基苯甲酸丙酯。

本发明优选的制剂含有下列悬浮于/溶于注射用水的成分：

|          |                      |
|----------|----------------------|
| 微粉化环索奈德  | 0.025 - 0.1% (w/v)   |
| 甘油       | 2.5% (w/v)           |
| 聚山梨醇酯 20 | 0.0125 - 0.05% (w/v) |

|          |                      |
|----------|----------------------|
| 微粉化环索奈德  | 0.025 - 0.1% (w/v)   |
| 甘油       | 2.5% (w/v)           |
| 聚山梨醇酯 80 | 0.0125 - 0.05% (w/v) |

|          |                      |
|----------|----------------------|
| 微粉化环索奈德  | 0.025 - 0.1% (w/v)   |
| 甘露糖醇     | 5.0% (w/v)           |
| 聚山梨醇酯 20 | 0.0125 - 0.05% (w/v) |

|          |                      |
|----------|----------------------|
| 微粉化环索奈德  | 0.025 - 0.1 % (w/v)  |
| 甘露糖醇     | 5.0% (w/v)           |
| 聚山梨醇酯 80 | 0.0125 - 0.05% (w/v) |

本发明在另一个方面中涉及适合于雾化的含有一种或多种药物上可接受的赋形剂的环索奈德无菌水混悬液，所述一种或多种赋形剂均为非离子赋形剂。

本发明在另一个方面中还涉及含有至少一种用于调节重量克分子渗透浓度的非离子试剂和任选另外的药物上可接受的赋形剂的环索奈德无菌水混悬液。优选可通过本发明制备方法获得无菌水混悬液。在本发明的一个实施方案中，所述无菌水混悬液不含防腐剂。

本发明在另一个方面中涉及通过雾化给药的环索奈德的水混悬液，其中环索奈德在雾化用混悬液中的浓度在 0.005% - 0.5% (w/v) 的范围（即 0.05 mg/ml - 5mg/ml）。在优选的实施方案中，所述混悬液为无菌混悬液。

可以通过制备混悬液制剂的常规方法制备本发明方法中使用的混悬液。在本发明优选的实施方案中，可以通过将用于调节重量克分子渗透浓度的非离子试剂和任选其它赋形剂（例如悬浮剂）溶于纯水或

注射用水制备本发明方法中所用的混悬液。如果需要，那么可以过滤赋形剂溶液（无菌过滤）。使具有适当颗粒大小的环索奈德均匀悬浮于溶液中（例如通过搅拌或通过使用涡轮式乳化器，例如 Ultraturrax）。将最终制剂填充入合适的容器（例如小瓶），密封并且通过湿热灭菌。或者，可以通过湿热对制剂进行批量灭菌并且在此后在无菌条件下填充入无菌小瓶并且密封。通过成形-填充-密封法制备的非玻璃小瓶的容器也是合适的。在这种情况下，可以通过湿热对制剂进行批量灭菌并且此后在无菌条件下填充。填充入成形-填充-密封容器并且通过湿热进行最终灭菌也是可能的。

涉及本发明的通过湿热或高压灭菌的灭菌指的是在合适的高压灭菌设备中使用具有高压和高温的蒸气灭菌的方法，所述高压和高温满足美国药典 26, 1211 章“制品的灭菌和无菌性保证概要”、欧洲药典（Ph. Eur. 4.07, 5.1.1.章“无菌产品的制备方法”）或其它药典的标准。在本文的上下文中，无菌水混悬液指的是满足美国药典 26, 71 章“无菌试验”、欧洲药典（Ph. Eur. 4.07, 2.6.1.章“无菌性”……）或其它药典的标准。

按照本发明的方法，优选使制剂接触高于 90°C，优选 120°C，特别优选至少 121°C 的温度。在优选的实施方案中，使本发明的制剂在有饱和加压蒸气存在下与至少 121°C 的温度接触至少 15 分钟。也可以使用温度（例如低于 90°C 的温度）和时间的其它合适的组合，只要它们产生各种药物中设定的标准所需的制剂。

本发明的另一个主题为包括下列步骤的方法：

- (a). 将用于调节重量克分子渗透浓度的非离子试剂和任选其它赋形剂溶于水；
- (b). 任选地过滤该溶液；
- (c). 使环索奈德均匀悬浮于该溶液中；和
- (d). 高压灭菌(c)中提供的水混悬液。

[除非有不同的描述，以百分比表示的用量（%）指的是基于制剂总重的重量百分比（w/v）]。

现在通过下列实施例解释本发明，但不限于它们。

## 实施例

### 实施例 1

将 2.5 kg 甘油和 12.5g 聚山梨醇酯 80 溶于 100 升注射用水。将该溶液通过具有 0.2um 孔径的滤膜过滤。加入 25g 微粉化环索奈德并且将该混悬液搅拌至少 1 小时以便得到均匀混悬液。将该混悬液填充入玻璃小瓶。每支小瓶含有 2ml 混悬液。在 121°C 温度和饱和蒸气存在下将小瓶在高压灭菌器内灭菌 15 分钟。

### 实施例 2

将 5 kg 甘露糖醇和 25g 聚山梨醇酯 20 溶于 100 升注射用水。将该溶液通过具有 0.2um 孔径的滤膜过滤。加入 50g 微粉化环索奈德并且将该混悬液搅拌至少 1 小时以便得到均匀混悬液。将该混悬液填充入玻璃小瓶。每支小瓶含有 2ml 混悬液。在 121°C 温度和饱和蒸气存在下将小瓶在高压灭菌器内灭菌 15 分钟。

### 实施例 3

将 5.5 kg 葡萄糖和 12.5g 泰洛沙泊溶于 100 升注射用水。将该溶液通过具有 0.2um 孔径的滤膜过滤。加入 25g 微粉化环索奈德并且将该混悬液搅拌至少 1 小时以便得到均匀混悬液。将该混悬液填充入各自含有约 1 升的玻璃瓶。在 121°C 和饱和蒸气存在下将小瓶在高压灭菌器内灭菌 20 分钟。在灭菌后，在成形-填充-密封方法中和无菌条件下填充无菌混悬液。终产品由在聚乙烯或聚丙烯制成的成形-填充-密封容器中的 2ml 混悬液组成。

### 实施例 4

将 5 kg 甘露糖醇和 25g 聚山梨醇酯 20 溶于 100 升注射用水。通过添加柠檬酸将该溶液的 pH 调节至 pH 6。将该溶液通过具有 0.2um 孔径的滤膜过滤。加入 50g 微粉化环索奈德并且将该混悬液搅拌至少 1 小时以便得到均匀混悬液。将该混悬液填充入玻璃小瓶。每支小瓶含有 2ml 混悬液。在 115°C 温度和饱和蒸气存在下将小瓶在高压灭菌器内灭菌 40 分钟。

### 对比例

### 实施例 5

已经制备了在注射用水中含有 0.05%微粉化环索奈德、作为悬浮剂的 0.025%聚山梨醇酯 20 (制剂 I)、聚山梨醇酯 80 (制剂 II) 或克列莫佛 RH40 (制剂 III) 和作为用于调节重量克分子渗透浓度的试剂的 0.9%氯化钠的混悬液。将该混悬液填充入玻璃小瓶并且通过湿热 (121°C, 20 分钟) 灭菌。在灭菌前和之后, 通过激光衍射测定悬浮颗粒的大小 (粒度分级器 2600 系列, Malvern, 0.1%聚山梨醇酯 80 在水中的溶液稀释的混悬液, 按照 Fraunhofer 计算, 如果必要, 施加超声)。在下表中给出了 d10、d50 和 d90 值。与本发明相关的 d10、d50 和 d90 值指的是就 10、50 或 90%的颗粒总体积而言, 大小降低。在测定前, 振摇样品以便重新悬浮沉降的颗粒。

| 制剂  | 灭菌前      |          |          | 灭菌后      |          |          |
|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|     | d10 [μm] | d50 [μm] | d90 [μm] | d10 [μm] | d50 [μm] | d90 [μm] |
| I   | 1.98     | 4.15     | 8.83     | 13.53    | 80.08    | 110.12   |
| II  | 2.27     | 4.74     | 9.32     | 11.39    | 79.01    | 109.92   |
| III | 2.05     | 4.29     | 8.81     | 10.37    | 74.05    | 108.88   |

对表中所示的所有混悬液在灭菌后检测颗粒的增加。已经观察到颗粒较大的颗粒阻塞聚集物。

### 实施例 6

已经制备了在注射用水中含有 0.05%微粉化环索奈德、作为悬浮剂的 0.025%聚山梨醇酯 20 和作为用于调节的重量克分子渗透浓度的试剂的 2.5%甘油 (制剂 IV)、5%甘露糖醇 (制剂 V) 或 5%葡萄糖 (制剂 VI) 的混悬液。将该混悬液填充入玻璃小瓶并且通过湿热 (121°C, 20 分钟) 灭菌。在灭菌前和之后, 通过激光衍射测定悬浮颗粒的大小 (Mastersizer 2000, Malvern, 用水稀释的混悬液, 按照 Mie 计算, 推定的悬浮颗粒的折射率为 1.52)。在测定前, 振摇样品以便重新悬浮沉降的颗粒。d10、d50 和 d90 值如下表中所示。

| 制剂 | 灭菌前                   |                       |                       | 灭菌后                   |                       |                       |
|----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | d10 [ $\mu\text{m}$ ] | d50 [ $\mu\text{m}$ ] | d90 [ $\mu\text{m}$ ] | d10 [ $\mu\text{m}$ ] | d50 [ $\mu\text{m}$ ] | d90 [ $\mu\text{m}$ ] |
| IV | 0.432                 | 2.357                 | 4.854                 | 1.260                 | 2.317                 | 3.980                 |
| V  | 0.447                 | 2.260                 | 4.638                 | 1.248                 | 2.281                 | 3.871                 |
| VI | 0.461                 | 2.424                 | 4.943                 | 1.268                 | 2.713                 | 6.036                 |

正如表中所示，当使用用于调节重量克分子渗透浓度的非离子试剂时，颗粒没有显著增加。通过 HPLC 分析的灭菌后所有制剂中环索奈德的纯度均高于 99.5%，表明该药物物质是稳定的。

#### 实施例 7

已经制备了含有 0.05%微粉化环索奈德、作为悬浮剂的 0.025% 聚山梨醇酯 20 和作为用于调节重量克分子渗透浓度的离子试剂的 0.9%氯化钠（制剂 I）或完全不含离子试剂（制剂 VII）的混悬液。将该混悬液填充入玻璃小瓶并且通过湿热（121°C，20 分钟）灭菌。在灭菌前和之后，通过激光衍射测定悬浮颗粒的大小（Mastersizer 2000, Malvern，用水稀释的混悬液，按照 Mie 计算，推定的悬浮颗粒的折射率为 1.52）。在测定前，振摇样品以便重新悬浮沉降的颗粒。d10、d50 和 d90 值如下表中所示。

| 制剂  | 灭菌前                  |                      |                      | 灭菌后                  |                      |                      |
|-----|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|     | d10[ $\mu\text{m}$ ] | d50[ $\mu\text{m}$ ] | d90[ $\mu\text{m}$ ] | d10[ $\mu\text{m}$ ] | d50[ $\mu\text{m}$ ] | d90[ $\mu\text{m}$ ] |
| I   | 0.382                | 2.581                | 5.623                | 大的白色附聚物              |                      |                      |
| VII | 0.393                | 2.508                | 5.483                | 1.259                | 2.268                | 3.887                |

正如表中所示的，不含用于调节重量克分子渗透浓度的离子试剂的混悬液在所述灭菌法后没有表现出任何颗粒大小的增加。

#### 实施例 8

为了评价含有用于调节重量克分子渗透浓度的非离子试剂的无菌混悬液在贮存过程中在颗粒大小方面是否稳定，在室温下贮存 4 周后



测定混悬液的颗粒大小。在测定前，振摇样品以便重新悬浮沉降的颗粒。

| 制剂 | 最初                    |                       |                       | 贮存 4 周后               |                       |                       |
|----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|    | d10 [ $\mu\text{m}$ ] | d50 [ $\mu\text{m}$ ] | d90 [ $\mu\text{m}$ ] | d10 [ $\mu\text{m}$ ] | d50 [ $\mu\text{m}$ ] | d90 [ $\mu\text{m}$ ] |
| IV | 1.260                 | 2.317                 | 3.980                 | 1.349                 | 2.430                 | 4.087                 |
| V  | 1.248                 | 2.281                 | 3.871                 | 1.320                 | 2.374                 | 3.991                 |
| VI | 1.268                 | 2.713                 | 6.036                 | 1.223                 | 2.727                 | 6.236                 |

在贮存过程中观察到颗粒大小没有显著改变，表明该混悬液制剂具有良好的稳定性。

### 实施例 9

通过实施例 1 和 2 中所述方法制备了含有 0.05%微粉化环索奈德的环索奈德混悬液。此外，已经加入了柠檬酸以便调节该混悬液的 pH。通过实施例 6 中所述方法测定了灭菌前后样品的颗粒大小。

|                                          | 灭菌前                   |                       |                       | 灭菌后                   |                       |                       |
|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                          | d10 [ $\mu\text{m}$ ] | d50 [ $\mu\text{m}$ ] | d90 [ $\mu\text{m}$ ] | d10 [ $\mu\text{m}$ ] | d50 [ $\mu\text{m}$ ] | d90 [ $\mu\text{m}$ ] |
| 聚山梨醇酯 20 0.025%<br>甘露糖醇 5%<br>柠檬酸至 pH 4  | 0.455                 | 2.355                 | 4.894                 | 1.302                 | 2.806                 | 6.573                 |
| 聚山梨醇酯 20 0.025%<br>甘露糖醇 5%<br>柠檬酸至 pH 5  | 0.440                 | 2.351                 | 4.810                 | 1.299                 | 2.636                 | 5.002                 |
| 聚山梨醇酯 20 0.025%<br>甘露糖醇 5%<br>柠檬酸至 pH 6  | 0.468                 | 2.471                 | 5.137                 | 1.266                 | 2.765                 | 6.785                 |
| 聚山梨醇酯 20 0.025%<br>甘露糖醇 5%<br>pH 7, 无柠檬酸 | 0.475                 | 2.428                 | 5.033                 | 1.325                 | 2.529                 | 4.379                 |

作为结果，已经观察到在所述灭菌法后颗粒大小没有显著改变。

### 实施例 10

通过实施例 5 和 6 中所述方法制备了含有 0.05%微粉化环索奈德的环索奈德混悬液。此外，已经向该混悬液中加入不同浓度的 pH5 的柠檬酸缓冲剂（柠檬酸/柠檬酸钠）。通过实施例 6 中所述方法测定了灭菌前后样品的颗粒大小。

|                                                  | 灭菌前     |         |         | 灭菌后     |         |         |
|--------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                                                  | d10[μm] | d50[μm] | d90[μm] | d10[μm] | d50[μm] | d90[μm] |
| 聚山梨醇酯 20 0.025%<br>甘露糖醇 5%<br>柠檬酸缓冲液 0.0001mol/l | 0.468   | 2.445   | 5.041   | 1.250   | 2.886   | 9.170   |
| 聚山梨醇酯 20 0.025%<br>甘露糖醇 5%<br>柠檬酸缓冲液 0.001mol/l  | 0.484   | 2.545   | 5.241   | 1.270   | 4.479   | 21.788  |
| 聚山梨醇酯 20 0.025%<br>甘露糖醇 5%<br>柠檬酸缓冲液 0.01mol/l   | 0.468   | 2.445   | 5.041   | 1.527   | 6.798   | 47.779  |

灭菌前后测定的颗粒大小证实在使用增加浓度的缓冲液时，灭菌后的颗粒大小增加。这表明含有离子缓冲剂的混悬液在灭菌过程中易于颗粒生长。

### 实施例 11

已经制备了在注射用水中含有 0.05%微粉化环索奈德、作为悬浮剂的 0.025%聚山梨醇酯 20 和作为用于调节重量克分子渗透浓度的 2.5%甘油（制剂 IV）或 5%甘露糖醇（制剂 V）的混悬液。将该混悬液填充入玻璃小瓶并且通过在 110°C 下湿热灭菌 120 分钟进行灭菌。通过实施例 6 中所述方法测定了灭菌前后样品的颗粒大小。

|                            | 灭菌前               |                   |                   | 在 110°C 灭菌 120 分钟后 |                   |                   | 在室温下贮存约 5 个月后     |                   |                   |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                            | d10               | d50               | d90               | d10                | d50               | d90               | d10               | d50               | d90               |
|                            | [ $\mu\text{m}$ ] | [ $\mu\text{m}$ ] | [ $\mu\text{m}$ ] | [ $\mu\text{m}$ ]  | [ $\mu\text{m}$ ] | [ $\mu\text{m}$ ] | [ $\mu\text{m}$ ] | [ $\mu\text{m}$ ] | [ $\mu\text{m}$ ] |
| Tween 20 0.025%<br>甘油 2.5% | 0.932             | 2.093             | 4.138             | 1.388              | 2.500             | 4.204             | 1.314             | 2.505             | 4.483             |
| Tween 20 0.025%<br>甘露糖醇 5% | 0.785             | 1.825             | 4.133             | 1.269              | 2.415             | 4.255             | 1.255             | 2.388             | 4.352             |

作为结果，观察到在灭菌过程后和无菌制剂在室温下贮存约 5 个月后的颗粒大小没有显著改变。

### 商业应用

本发明的环索奈德水混悬液可以用于预防或治疗哺乳动物，诸如人（也称作患者）的糖皮质类固醇所适应的临床疾病。因此，本发明提供了预防或治疗哺乳动物，诸如人（也称作患者）的糖皮质类固醇所适应的临床疾病的方法，该方法包括给予治疗有效量的环索奈德水混悬液，特别是本发明的环索奈德无菌水混悬液。

本发明的环索奈德水混悬液特别适合于预防和/或治疗呼吸系统疾病。本发明的呼吸系统疾病特别包括与炎性气道疾病和/或可逆性气道阻塞相关的疾病，诸如哮喘、夜间哮喘、运动诱发哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）（例如慢性和喘鸣样支气管炎、肺气肿）、哮喘、呼吸道感染和上呼吸道疾病（例如鼻炎，诸如过敏性和季节性鼻炎）。

本发明的水混悬液特别适合于肺内给药，特别是通过经雾化给药。还可以通过任意其它合适的途径给予所述混悬液。就通过雾化给药而言，可以通过合适的喷雾器雾化本发明的混悬液，例如与压气机连接的喷雾器（= 喷射雾化器）（例如喷雾器：Pari LCstar™、Pari LC plus™、Omron VC™、Sidestream MS 2400 和 2200™，Halolite™，Circulaire™；和压气机：例如 Pari Proneb™ Ultra、DeVilbiss Pulmo Aide™、Medic AidPortaneb™、Invacare Envoy™、MPV Truma MicroDrop™）和新一代具有不同操作原理的喷雾器（例如 PARI 的 eflow™、Omron 的 Omron U22 和 Microair™、Aerogen 的 AeroNeb™、

**Odem 的 Touchspraya™、Pfeiffer 的 Microhaler™ )。**

通过雾化给药特别适合于治疗患有呼吸系统疾病并且存在正确使用其它吸入装置困难的患者，诸如不能正确操作 DPIs 和 MDIs 的婴儿和儿童或中老年人。优选本发明涉及的患者为儿童。本发明所涉及的儿童指的是低于 18 岁的人（例如 17 岁、15 岁、10 岁、9 岁、5 岁、6 个月等）。优选儿童指的是青春期前的人并且特别是 6 个月 - 10 岁的人，特别是 12 个月 - 8 岁的人。

环索奈德或其药物上可接受的盐、溶剂合物或实现治疗作用所需的生理功能衍生物的用量当然随治疗中的患者和所治疗的特定障碍或疾病的不同而改变。作为单一疗法，一般通过吸入对患者给予 0,05mg - 2mg，优选 0.1 - 1 mg 每日剂量的环索奈德，可以按照一次剂量或分次剂量给药。该剂量优选为每日剂量并且每日一次或两次给药，优选每日一次。每日一次剂量可以在当天的任意时间给予，例如在早晨或优选在傍晚。环索奈德的每日剂量的给药优选为连续治疗方案的组成部分，优选 1 天以上的治疗期，特别优选 1 周以上的治疗期，1 年的治疗期或长期治疗期。在整个连续治疗方案中，每次给药的剂量可以相同或不同。

本发明的另一个主题为药物产品，它包括含有本发明水混悬液的密封容器和表示在连续治疗方案中通过雾化给药的标签。所述容器可以为任意合适的连续，例如由聚乙烯或聚丙烯制成的成形-填充-密封容器形式。