

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019年5月16日 (16.05.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/091082 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 9/12 (2006.01) *A61P 11/10* (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/087527

(22) 国际申请日: 2018年5月18日 (18.05.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201711089083.6 2017年11月8日 (08.11.2017) CN

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

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

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

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

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

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

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

(54) 发明名称: 一种羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂及其制备方法

(57) **Abstract:** The present invention provides a solution preparation for aerosol inhalation of carbocisteine, and a preparation method therefor. The solution preparation for aerosol inhalation of carbocisteine in the present invention comprises carbocisteine, a salt thereof and/or a hydrate thereof, a metal complexing agent, a pH regulator, and water for injection. The solution preparation for aerosol inhalation of carbocisteine has the characteristics of high efficiency, low-toxicity, good stability and high safety, and particularly, greatly reduces the hepatotoxicity and the renal toxicity of patients using drugs.

(57) 摘要: 本发明提供一种羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂及其制备方法。本发明的羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂包括: 羧甲司坦、其盐和/或其水合物; 金属络合剂; pH调节剂; 和注射用水。本发明的羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂具有高效、低毒、稳定性好、安全度高的特点, 特别是极大地降低了患者用药的肝肾毒性。



WO 2019/091082 A1

一种羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂及其制备方法

技术领域

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

背景技术

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

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

20 病症时过量释放的介质所引起，故还需针对病情使用祛痰药。

目前常用的祛痰药多是以中枢性镇咳药可待因或氢溴酸右美沙芬与祛痰药愈创木酚甘油醚为有效成份的复方化学药物。右美沙芬作用与可待因相似或较强，2005年6月，美国FDA发布公告指出，右美沙芬不当使用可能造

25 成死亡或者其他负面作用，比如大脑损伤、失去意识和心律不齐等。

近年来，羧甲司坦用于慢性支气管炎、支气管哮喘等疾病引起的痰液粘稠、咳痰困难和痰阻塞气管等疾病的治疗，主要作用于支气管腺体的分泌，使低粘度的唾液粘蛋白分泌增加，高粘度的岩藻粘蛋白产生减少，因而使痰液的粘稠性降低而易于咳出。专利文献1公开了一种羧甲司坦口服溶液及其

30 制备方法，其用于治疗慢性支气管炎、支气管哮喘等疾病引起的痰液粘稠或

咳痰困难。该口服溶液包含2~10%的羧甲司坦、氢氧化钠、抗氧化剂、溶液稳定剂组合和矫味剂，其pH值为6.0~7.5。上述羧甲司坦口服溶液通过将羧甲司坦用氢氧化钠溶液成盐后溶于水中，然后加入抗氧化剂、溶液稳定剂组合和矫味剂，经搅拌、定容、过滤、罐装和灭菌后制得。然而，专利文献1存在口服液服用量大、肝肾代谢较多、容易造成器官损伤、到达靶器官的药量较少、起效较慢等不利效果。

现有技术文献

专利文献

专利文献1：CN 104511025A

10

发明内容

技术问题

有鉴于此，本发明要解决的技术问题是提供一种羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂，其用于慢性支气管炎、支气管哮喘等引起的痰液粘稠、咳痰困难和痰阻塞气管疾病的治疗。本发明的羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂由口鼻直接吸入，避免了肝脏的首过效应及胃肠道的破坏与降解，大大减少了由肝肾对药物的代谢过程，极大降低了对患者的器官损伤。

本发明的羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂弥补了目前国内市场上的空白，提供了一种羧甲司坦新型安全有效的给药制剂及给药方式。

20

解决方案

本发明提供一种羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂，其包括：羧甲司坦、其盐和/或其水合物；金属络合剂；pH调节剂；和注射用水。

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

25

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

30

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

在优选的实施方案中，所述pH调节剂为碳酸氢钠、氢氧化钠、磷酸氢二钠、枸橼酸钠或磷酸氢二钾。

在优选的实施方案中，所述制剂的pH值为5~8。

在优选的实施方案中，所述制剂的pH值为6~7。

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

在优选的实施方案中，所述羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂用于慢性支气管炎、支气管哮喘引起的痰液粘稠、咳痰困难和痰阻塞气管疾病的治疗。

10 本发明还提供一种上述羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂的制备方法，其包括以下步骤：

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

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

(3) 缓慢加入羧甲司坦、其盐和/或其水合物，搅拌至其全部溶解；

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

(5) 补加注射用水至全量，搅拌使其混合均匀；

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

有益效果

与现有技术相比，本发明的有益效果是：

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

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

(3) 提高了羧甲司坦的稳定性，长期放置后各项检测指标没有明显变化，保证有效期内产品质量合格。

30 (4) 加入的辅料种类少，用药安全性高；生产工艺简单，成本低，可以

工业化规模生产。

具体实施方式

以下将详细说明本发明的各种示例性实施例、特征和方面。

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

<羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂>

10 本发明的羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂包括：羧甲司坦、其盐和/或其水合物；金属络合剂；pH调节剂；和注射用水。

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

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

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

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

以下，针对构成本发明所述的羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂的各成分进行说明。

[羧甲司坦、其盐和/或其水合物]

30 本实施方案的羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂单剂量中，以游离羧甲司坦

计, 优选含有20~120mg羧甲司坦、其盐和/或其水合物, 更优选含有50~100mg羧甲司坦、其盐和/或其水合物。

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

[金属络合剂]

本发明所述的羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂中包含的金属络合剂具有络合能力, 可以提高制剂的稳定性。

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

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

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

25 [pH调节剂]

本发明所述的羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂为了调节pH值, 包含pH调节剂。

作为pH调节剂, 只要不损害上述羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂的效果就没有特别限制, 例如可列举出碳酸氢钠、氢氧化钠、磷酸氢二钠、枸橼酸钠、磷酸氢二钾、碳酸钠、磷酸二氢钠、盐酸、硫酸、乳酸、苹果酸、醋酸、磷

30

酸、枸橼酸等。这些pH调节剂可以单独使用，或两种以上组合使用。这些之中，更优选为碳酸氢钠、氢氧化钠、磷酸氢二钠、枸橼酸钠和磷酸氢二钾。

pH调节剂的含量可根据其它成分的含量适宜决定，以使羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂的pH值变为目标值。本发明所述的羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂单剂量中，pH调节剂的含量优选为10.8~12.4mg/mL，更优选为11.2~11.4mg/mL。通过上述范围含有pH调节剂，能够良好地促进羧甲司坦成盐，增加羧甲司坦的溶解性。

本发明所述的羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂的pH值优选为5~8，更优选为6~7。通过将羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂的pH值的范围设为上述的范围，可以增加羧甲司坦的溶解性。如果pH值小于5，会有羧甲司坦原料在水中溶解不完全的不利效果。另一方面，如果pH值超过8，有溶液颜色变黄、杂质的量增多的倾向，故不优选。

[药用辅料]

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

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

<羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂的制备方法>

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

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

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

- (3) 缓慢加入羧甲司坦、其盐和/或其水合物，搅拌至其全部溶解；
 (4) 加入pH调节剂调节pH，同时测定残氧至小于2mg/L进行下一步操作；
 (5) 补加注射用水至全量，搅拌使其混合均匀；
 (6) 用0.45 μ m滤膜进行初滤，0.22 μ m滤膜进行精滤，均为无菌过滤，灌

5 封于安瓿中，并充氮气，装量为5mL。

实施例

以下，参照实施例对本发明进行详述，但本发明的保护范围不限于此。

处方1：单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂

	羧甲司坦	20mg
10	依地酸二钠	0.1mg
	氢氧化钠	适量，pH调至5

处方2：单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂

	羧甲司坦	40mg
	依地酸二钠	0.5mg
15	氢氧化钠	适量，pH调至6

处方3：单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂

	羧甲司坦	50mg
	依地酸二钠	2mg
20	氢氧化钠	适量，pH调至6

处方4：单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂

	羧甲司坦	80mg
	依地酸二钠	5mg
	氢氧化钠	适量，pH调至7

处方5：单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂

	羧甲司坦	100mg
25	依地酸二钠	1.25mg
	氢氧化钠	适量，pH调至8

处方6：单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂

	羧甲司坦	120mg
30	依地酸二钠	4mg

	氢氧化钠	适量，pH调至7
	处方7：单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂	
	羧甲司坦	120mg
	依地酸	3mg
5	碳酸氢钠	适量，pH调至7.5
	处方8：单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂	
	羧甲司坦	100mg
	依地酸	1.25mg
	氢氧化钠	适量，pH调至8
10	处方9：单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂	
	羧甲司坦	100mg
	依地酸钠钙	1.25mg
	氢氧化钠	适量，pH调至8
	处方10：单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂	
15	羧甲司坦	100mg
	依地酸二钠	0.5mg
	氢氧化钠	适量，pH调至8
	处方11：单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂	
	羧甲司坦	100mg
20	依地酸二钠	1mg
	氢氧化钠	适量，pH调至8
	处方12：单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂	
	羧甲司坦	100mg
	依地酸二钠	2mg
25	氢氧化钠	适量，pH调至8
	处方13：单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂	
	羧甲司坦	100mg
	依地酸二钠	4mg
	氢氧化钠	适量，pH调至8
30	处方14：单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂	

羧甲司坦	100mg
氢氧化钠	适量, pH调至8

实施例1: 根据处方1的比例, 制备羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂1000mL
向配液器中加入用水总量70%的注射用水700mL, 水温控制在30℃, 并
5 向注射用水内充氮气保护, 持续至配液结束, 并保持配液器中氮气正压, 测
定残氧为1.6mg/L后进行下一步操作。

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

接着, 缓慢加入4g羧甲司坦(由国药集团汕头金石制药有限公司制造),
10 搅拌至其全部溶解。

然后, 加入适量氢氧化钠调节pH至5, 同时测定残氧量为1.5mg/L进行下
一步操作。

接着, 补加注射用水至全量1000mL, 搅拌5分钟使其混合均匀。

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

实施例2~13

除了使用处方2~13的比例代替处方1以外, 与实施例1同样地制备羧甲司
坦雾化吸入用溶液制剂。

比较例1

20 除了使用处方14的比例代替处方1以外, 与实施例1同样地制备羧甲司坦
雾化吸入用溶液制剂。

为了进一步说明本发明的技术效果, 提供以下具体实验例。

实验例1

将实施例5、8和9(根据处方5、8和9的配方制备羧甲司坦雾化吸入用溶
25 液制剂)得到的单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂放置一年。通过下述羧
甲司坦含量的测定方法测定一年后实施例5、8和9得到的单剂量羧甲司坦雾
化吸入用溶液制剂中羧甲司坦含量, 并且通过目测观察制剂颜色和澄清度。
结果示于表1中。

羧甲司坦含量的测定

30 (1) 使用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(4.6×150mm, 5μm), 以20mM

的辛烷磺酸钠和20mM磷酸二氢钾溶液(磷酸调节pH至2.5)为流动相, 检测波长为210nm, 柱温为30℃, 流速为1.0mL/min。

(2) 精密量取上述试样适量, 用流动相定量稀释制成每1mL中含羧甲司坦0.25mg的溶液, 作为待测试样品溶液; 另外精密称取羧甲司坦对照品适量, 加流动相溶解并定量稀释制成每1mL中含羧甲司坦0.25mg的溶液, 作为对照品溶液。精密量取待测试样品溶液与对照品溶液各20 μ L, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图。按外标法以峰面积计算, 得到羧甲司坦含量。

表1

	金属络合剂	制剂颜色和澄清度	羧甲司坦含量(%)
实施例5	依地酸二钠	无色, 清晰	98.4
实施例8	依地酸	轻微黄色, 清晰	93.2
实施例9	依地酸钠钙	轻微黄色, 轻微浑浊	97.1

由表1可见, 本发明的羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂即使放置一年, 羧甲司坦的含量也较高, 羧甲司坦的稳定性优异, 制剂颜色和澄清度变化小。

实验例2

将实施例10~13和比较例1(根据处方10~14的配方制备羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂)得到的单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂放置一年。通过上述羧甲司坦含量的测定方法测定一年后实施例10~13和比较例1得到的单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂中羧甲司坦含量, 并且通过目测观察制剂颜色和澄清度。结果示于表2中。

表2

	单剂量羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂中依地酸二钠的含量(mg)	制剂颜色和澄清度	羧甲司坦含量(%)
实施例10	0.5	轻微浅黄色, 清晰	96.4
实施例11	1	无色, 清晰	95.9
实施例12	2	无色, 清晰	94.3
实施例13	4	无色, 清晰	94.4
比较例1	0	浅黄色, 轻微浑浊	89.2

由表2可见, 本发明的羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂即使放置一年, 羧甲司坦的含量也较高, 羧甲司坦的稳定性优异, 制剂颜色和澄清度变化小。

然而, 不含有依地酸二钠的比较例1, 放置一年后羧甲司坦的含量明显降低, 制剂颜色变化明显, 且还出现轻微浑浊现象。

实验例3

本发明的羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂(根据实施例5制备)与市售羧甲司坦口服液(商品名: BRONCHOKOD, 剂型: 口服液, 处方组成: 羧甲司坦、糖精钠、羟苯甲酯、羟乙基纤维素钠、香精、氢氧化钠和纯化水, 由A
5 NATTERMANN & CIE. GMBH制造)在小鼠给药时的肝细胞各监测数据的比较

选小鼠60只($20\pm 2\text{g}$), 雌雄各半, 随机分为正常对照组、口服给药组和雾化吸入给药组, 共3组, 每组20只。雾化吸入给药组供给根据实施例5制备的羧甲司坦雾化吸入用溶液制剂, 口服给药组灌胃等量的上述市售羧甲司坦口服
10 液, 正常对照组腹腔注射等量的生理盐水, 持续给药2周, 每天上午10点、下午4点各1次, 每次0.1mL。给药两周后, 对各给药组小鼠模型肝细胞上清液中的谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)和谷丙转氨酶(ALT)的数值进行检测, 统计分析研究羧甲司坦对致肝损伤的影响, 结果示于表3中。

组别	ALP(U/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常对照组	320.67 \pm 39.54	27.2 \pm 2.16	119.27 \pm 10.44
雾化吸入给药组	346.51 \pm 27.84	28.8 \pm 2.71	128.92 \pm 13.41
口服给药组	398.13 \pm 40.64	30.16 \pm 1.0	149.47 \pm 21.90

由表3可见, 口服给药组小鼠的ALP、ALT和AST数值显著升高($P<0.01$),
15 雾化吸入给药组小鼠的ALP、ALT、AST活性与之相比明显较低($P<0.01$), 雾化吸入给药组对致肝损伤的影响小, 用药更安全。

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

权利要求书

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

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

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

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

5. 根据权利要求1~4任一项所述的制剂，其特征在于，所述pH调节剂为碳酸氢钠、氢氧化钠、磷酸氢二钠、枸橼酸钠或磷酸氢二钾。

6. 根据权利要求1~5任一项所述的制剂，其特征在于，所述制剂的pH值为5~8。

15 7. 根据权利要求6所述的制剂，其特征在于，所述制剂的pH值为6~7。

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

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

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

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

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

(3) 缓慢加入羧甲司坦、其盐和/或其水合物，搅拌至其全部溶解；

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

(5) 补加注射用水至全量，搅拌使其混合均匀；

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

封于安瓿中，并充氮气，装量为5mL。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/087527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 9/12(2006.01)i; A61K 31/198(2006.01)i; A61P 11/10(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CPRSABS, CNABS, CNMED, TWABS, MOABS, HKABS, TWMED, CNTXT, TWTXT, CJFD, MEDNPL, SIPONPL, DWPI, SIPOABS, CPEA, USTXT, WOTXT, EPTXT, CATXT, JPTXT, 中国药物专利数据库, CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE, CNKI: 美咳片, 化痰片, 羧甲基半胱氨酸, 羧甲半胱氨酸, 羧甲司坦, 醋硫丙氨酸, 羧甲基半胱氨酸, 羧基甲基半胱氨酸, 羧基甲基硫基丙氨酸, Carbocysteine, Carboxymethylcysteine, Mucotab, Mucodyne, Carbocysteine, Eoviscol, Balinghuan Koufuye, AHR-3053, LJ-206, S-carboxymethylcysteine, Carbocit, Fluifort, Lisil, Lisomucil, Loviscol, Muciclar, Mucocis, Mucodyne, Mucolase, Mucolox, Mucopront, Mucotab, Mukinyl, Pectox, Pulmoclast, Reomucil, Rhinathiol, Siroxyl, Thiodril, Transbronchin, 吸入, inhale, 气雾剂, aerosol, 金属络合剂, 依地酸, 乙二胺四乙酸, Edetic Acid, edta, Ethylenediaminetetraacetic, 痰, phlegm		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GB 964989 A (RECH S ET PROPAGANDE SCIENT) 29 July 1964 (1964-07-29) claims 1-4, and table 1	1-10
Y	JPS 63156719 A (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 June 1988 (1988-06-29) claim 10	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 July 2018		24 August 2018
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/087527

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
GB	964989	A	29 July 1964	None		
JPS	63156719	A	29 June 1988	JP	H0813737 B2	14 February 1996

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/087527

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 9/12(2006.01)i; A61K 31/198(2006.01)i; A61P 11/10(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>											
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CPRSABS, CNABS, CNMED, TWABS, MOABS, HKABS, TWMED, CNTXT, TWTXT, CJFD, MEDNPL, SIPONPL, DWPI, SIPOABS, CPEA, USTXT, WOTXT, EPTXT, CATXT, JPXT, 中国药物专利数据库, CNKI: 美咳片, 化痰片, 羧甲基半胱氨酸, 羧甲半胱氨酸, 羧甲司坦, 醋硫丙氨酸, 羧甲基半胱氨酸, 羧甲基半胱氨酸, 羧基甲基硫基丙氨酸, Carbocysteine, Carboxymethylcysteine, Mucotab, Mucodyne, Carbocysteine, Eoviscol, Balinghuatan Koufuye, AHR-3053, LJ-206, S-carboxymethylcysteine, Carbocit, Fluifort, Lisil, Lisomucil, Loviscol, Muciclar, Mucocis, Mucodyne, Mucolase, Mucolax, Mucopront, Mucotab, Mukinyl, Pectox, Pulmoclast, Reomucil, Rhinathiol, Siroxyl, Thiodril, Transbronchin, 吸入, inhale, 气雾剂, aerosol, 金属络合剂, 依地酸, 乙二胺四乙酸, Edetic Acid, edta, Ethylenediaminetetraacetic, 痰, phlegm</p>											
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>GB 964989 A (RECH S ET PROPAGANDE SCIENT) 1964年 7月 29日 (1964 - 07 - 29) 权利要求1-4, 表1</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JPS 63156719 A (杏林制药株式会社) 1988年 6月 29日 (1988 - 06 - 29) 权利要求10</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	GB 964989 A (RECH S ET PROPAGANDE SCIENT) 1964年 7月 29日 (1964 - 07 - 29) 权利要求1-4, 表1	1-10	Y	JPS 63156719 A (杏林制药株式会社) 1988年 6月 29日 (1988 - 06 - 29) 权利要求10	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
Y	GB 964989 A (RECH S ET PROPAGANDE SCIENT) 1964年 7月 29日 (1964 - 07 - 29) 权利要求1-4, 表1	1-10									
Y	JPS 63156719 A (杏林制药株式会社) 1988年 6月 29日 (1988 - 06 - 29) 权利要求10	1-10									
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>											
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>											
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2018年 7月 25日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2018年 8月 24日</p>									
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>张忠会</p> <p>电话号码 86-(010)-62089324</p>									

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2018/087527

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
GB 964989 A	1964年 7月 29日	无	
JPS 63156719 A	1988年 6月 29日	JP H0813737 B2	1996年 2月 14日