



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 111565711 B

(45) 授权公告日 2023. 01. 03

(21) 申请号 201780093378.2

(22) 申请日 2017.12.12

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111565711 A

(43) 申请公布日 2020.08.21

(30) 优先权数据
62/534,848 2017.07.20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.01.20

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/065727 2017.12.12

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/017995 EN 2019.01.24

(73) 专利权人 阿茨治疗股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

专利权人 通用医疗公司

(72) 发明人 D·R·埃尔马列 J·B·冈萨雷斯

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

专利代理师 张静 葛臻翼

(51) Int.Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

审查员 孙妍妍

权利要求书1页 说明书18页 附图17页

(54) 发明名称

色甘酸钠和布洛芬的粉末化制剂

(57) 摘要

本发明涉及一种包含色甘酸钠和布洛芬的组合物,其中将色甘酸钠微粉化,并且色甘酸钠和布洛芬的重量比为1:1-2。在一个实施方式中,布洛芬过筛(如300 μm的筛),并涉及其制备方法。

1. 一种包含色甘酸钠和布洛芬的粉末组合物, 其中:
色甘酸钠是微粉化颗粒的形式, 所述色甘酸钠微粉化颗粒的粒度分布 $D_{90} \leq 5\mu\text{m}$;
布洛芬为粗颗粒形式, 所述布洛芬粗颗粒粒度分布 D_{10} 为约 $22\mu\text{m}$, D_{50} 为约 $58\mu\text{m}$, D_{90} 为约 $109\mu\text{m}$; 以及
色甘酸钠和布洛芬的重量比为1:1-2。
2. 如权利要求1所述的粉末组合物, 其中, 所述组合物使用能够将36重量%至56重量%的色甘酸钠的递送量沉积到新一代药用撞击器 (NGI) 级联撞击器装置的阶段3微孔收集器 (MOC) 的装置进行递送, 流速80L/分钟, 持续3秒。
3. 如权利要求2所述的粉末组合物, 其中, 所述装置是干粉吸入器 (DPI) 。
4. 如权利要求1-3中任一项所述的粉末组合物, 其进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。
5. 如权利要求4所述的粉末组合物, 其中, 所述赋形剂是乳糖一水合物或硬脂酸镁。
6. 如权利要求4所述的粉末组合物, 其中, 所述赋形剂是硬脂酸镁, 并且其中所述组合物中硬脂酸镁的量为2重量%。
7. 如权利要求1-3中任一项所述的粉末组合物, 其中, 所述组合物包含约17.1mg的色甘酸钠。
8. 如权利要求1-3中任一项所述的粉末组合物, 其中, 所述组合物包含约10mg的布洛芬。
9. 如权利要求1-3中任一项所述的粉末组合物在制备用于治疗选自阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化症、中风或哮喘的疾病或病症的药物中的用途。
10. 如权利要求9所述的用途, 其中, 所述疾病或病症是阿尔茨海默氏病。
11. 如权利要求9所述的用途, 其中, 所述疾病或病症是肌萎缩性侧索硬化症。
12. 如权利要求9所述的用途, 其中, 所述疾病或病症是帕金森氏病。
13. 如权利要求9所述的用途, 其中, 所述疾病或病症是中风。
14. 如权利要求9所述的用途, 其中, 所述疾病或病症是哮喘。

色甘酸钠和布洛芬的粉末化制剂

背景技术

[0001] 防止阿尔茨海默氏病(AD)进展的疗法仍然是高度未得到满足的医疗需求。美国食品和药物管理局(FDA)批准使用乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂药物(例如多奈哌齐(donepezil)、利凡斯的明(rivastigmine)和加兰他敏(galantamine))可减轻轻度至中度AD患者的症状(Cummings JL,“阿尔茨海默氏病,”《英格兰医学杂志》(2004)351,56-67; Knowles J,“阿尔茨海默氏病中的多奈哌齐:对临床和经济结果影响的循证审查,”《核心证据》(2006)1,195-219)。这些药物会在突触传递中增加可获得的乙酰胆碱的水平,从而补偿胆碱能神经元功能的减弱。但是,批准用于AD的药物均不属于会影响该疾病潜在病理生理的缓解疾病的治疗方法,因此其获益的持续时间是短期的(Knowles,2006年)。相比之下,成功的疾病缓解疗法的开发将在AD进展过程中产生长期有益的结果。

[0002] AD的治疗将需要找到多种发病机制的诱因。AD患者的大脑有两种主要的神经病理学:i)主要由A β 肽组成的细胞外蛋白质斑块,也称为淀粉样斑块;ii)在在神经元内部发现的tau蛋白组成的原纤维的细胞内缠结,也称为tau缠结。广泛认为A β 的神经毒性寡聚聚集的出现和扩散是导致神经元损伤的关键触发因素,其然后导致细胞内tau缠结的积累,最后导致AD发病机制中的神经元细胞死亡。

[0003] β -淀粉样肽(长度为37至43个氨基酸)是通过顺序切割天然淀粉样前体蛋白(APP)形成的(Karran等,“阿尔茨海默氏病的淀粉样蛋白级联假说:对疗法发展的评估”,《自然评论》(2011)10,698-712)。长度为40或42个氨基酸的异常A β 肽同工型(A β 40和42)错误折叠为低聚物的聚集体,这些寡聚体生长为原纤维,并以淀粉样斑块的形式积聚在大脑中。对于AD发病机制更重要的是,A β 寡聚体的替代命运是被困在神经突触中,在那里它们阻碍突触传递,最终导致神经元变性和死亡(Haass等,“神经变性中的可溶性蛋白寡聚体:阿尔茨海默氏症淀粉样蛋白 β 肽的教训”《自然评论-分子和细胞生物学》,(2007)8:101-112;Hashimoto等,“载脂蛋白E、尤其是载脂蛋白E4增加了淀粉样 β 肽的寡聚”,《神经科学杂志》(2012)32,15181-15192)。

[0004] 另一个AD诱因会加剧A β 寡聚物介导的神经元中毒的级联反应:大脑中的慢性局部炎症反应(Krstic等,“阐明迟发性阿尔茨海默病的潜在机制”《自然评论-神经病学》(2013),一月,9(1):25-34)。阿尔茨海默氏病具有慢性神经炎症成分,其特征是存在与淀粉样斑块相关的大量小胶质细胞。(Heneka等,“PPAR γ 激动剂吡格列酮和布洛芬的急性治疗可降低APPV717I转基因小鼠的神经胶质炎症和Abeta1-42水平”,《大脑》(2005)128,1442-1453;Imbimbo等,“NSAID是否可用于治疗阿尔茨海默氏病或轻度认知障碍”,《前沿神经科学》(2010)2(文章19),1-14)。这些吞噬细胞淀粉样蛋白寡聚物的表达环氧合酶(COX1/COX2)的小胶质细胞被激活以分泌促炎细胞因子。(Hoozemans等,“舒缓发炎的大脑:非甾体类抗炎药对阿尔茨海默氏病病理的影响”,《中枢神经系统和神经系统疾病-药物靶向》(2011)10,57-67;Griffin TS,“什么导致了阿尔茨海默?”《科学家》(2011)25,36-40;Krstic 2013)。这种神经炎症反应还能促进通过血脑屏障(BBB)的局部血管渗漏。Zlokovic (Zlokovic B,“阿尔茨海默氏病和其他疾病的神经退行性神经血管通路”,《自然评论-神

经科学》, (2011) 12, 723-738) 已涉及通过调节 γ -分泌酶活性来驱动异常AB肽40和42的进一步产生 (Yan等, “抗炎药疗法改变了阿尔茨海默氏病动物模型中的 β 淀粉样蛋白加工和沉积”《神经科学杂志》. (2003) 23, 7504-7509; Karran 2011), 并且有害于成人脑海马神经发生 (Gaparini等, “老年痴呆症中的非甾体类抗炎药 (NSAIDs): 新旧作用机制”《神经化学杂志》(2004) 91, 521-536)。因此, 神经炎症与淀粉样蛋白寡聚体介导的神经元中毒形成一个循环, 导致进行性神经功能障碍和神经元细胞死亡扩散到患有AD的对象的整个大脑中。

[0005] 来自多种流行病学研究的令人信服的证据表明, 长期服用非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 可显著降低老年人的AD风险, 包括延迟疾病发作、降低症状严重程度和减缓认知能力下降。(Veld等, “非甾体类抗炎药和阿尔茨海默氏病的风险”, 《新英格兰医学杂志》(2001) 345, 1515-1521; Etminan等, “非甾体类抗炎药对阿尔茨海默氏病风险的影响: 观察性研究的系统评价和荟萃分析”《英国医学杂志》(2003) 327, 1-5; Imbimbo, 2010)。对于NSAID如何抑制促成AD进展的过程, 已提出了三种机制: i) 通过抑制COX活性来减少或预防大脑中的小胶质细胞的活化和细胞因子产生 (Mackenzie等, “非甾体类抗炎药的使用和老年痴呆症的病理类型”《神经病学》(1998) 50, 986-990; Alafuzoff等, “定期使用非甾体类抗炎药可降低阿尔茨海默氏病患者的星形胶质和活化小胶质细胞数量”《阿尔茨海默氏病杂志》(2000) 2, 37-46; Yan, 2003; Gasparini, 2004; Imbimbo, 2010); ii) 通过减少淀粉样蛋白沉积 (Weggen等, “一部分的NSAID降低淀粉样蛋白的A β 42而与环氧合酶活性无关”《自然》(2001) 414, 212-216; Yan, 2003; Imbimbo, 2010); 或iii) 通过阻断突触中COX介导的前列腺素E2反应 (Kotilinek等, “环氧合酶2的抑制可改善淀粉样 β 蛋白介导的记忆力和突触可塑性的压抑”《大脑》(2008) 131, 651-664)。

[0006] 因此, 预计NSAIDs可通过几种机制来抑制神经炎症反应并影响AD的进展。当与抑制AB寡聚的药物一起给药时, 提出了联合治疗范例以减弱导致神经变性和神经元死亡的多种诱因。如果在很早的阶段就停止了AD的发展, 由于海马神经元的可塑性和神经发生, 认知能力的下降可能会逆转 (Kohman等, “神经发生, 炎症和行为”《大脑、行为和免疫力》(2013) 27, 22-32)。

发明内容

[0007] 本发明包括一种包含色甘酸钠和布洛芬的组合物, 其中将色甘酸钠微粉化, 并且色甘酸钠和布洛芬的重量比为1:1-2。在一个实施方式中, 布洛芬过筛, 例如300 μ m的筛。

[0008] 本发明还包括制备色甘酸钠和布洛芬的组合物的方法, 该方法包括将色甘酸钠微粉化; 色甘酸钠和布洛芬分别过筛; 混合过筛的色甘酸钠和布洛芬; 并混合共研磨色甘酸钠和布洛芬。在一个实施方式中, 筛为约250 μ m至500 μ m的筛。在另一个实施方式中, 微粉化步骤在约45psi的进料气压和约45psi的研磨压力下进行。

附图说明

[0009] 在说明书的结论部分中特别指出并明确要求保护被视为本发明的主题。但是, 本发明对于其构建和方法的操作, 还有其目的、特征和优点等, 可以结合以下详细的说明中和附图一起, 得到更好的理解, 其中:

[0010] 图1示出包含色甘酸钠和布洛芬的样品的HPLC色谱图,其中色甘酸钠在3.99处出现峰,布洛芬在10.83处出现峰。

[0011] 图2示出包含色甘酸钠和布洛芬的样品的HPLC色谱图,其中色甘酸钠在2.42处出现峰,布洛芬在3.98处出现峰。

[0012] 图3示出色甘酸钠在0.05至50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内的校准图。

[0013] 图4示出布洛芬在0.05至50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内的校准图。

[0014] 图5示出了粗布洛芬的粒度分布图。

[0015] 图6示出了粗布洛芬的粉末化X射线衍射图。

[0016] 图7示出了粗布洛芬的GVS图。

[0017] 图8A示出了在10 μm 规模的单次通过之后批次1的SEM图像。

[0018] 图8B示出了在10 μm 规模的两次通过之后批次2的SEM图像。

[0019] 图9A示出了在2 μm 规模的单次通过之后批次1的SEM图像。图8B示出了在2 μm 规模的两次通过之后批次2的SEM图像。

[0020] 图10A示出了批次1的粉末化X射线衍射图。图10B示出了批次2的粉末化X射线衍射图。

[0021] 图11A示出了粗布洛芬的GVS图案。图11B示出了批次1的GVS图案。图11C示出了批次2的GVS图案。

[0022] 图12示出了粗布洛芬、批次1和批次2的拉曼光谱叠加。

[0023] 发明详述

[0024] 本发明包括通过吸入的剂型形式的组合物。基本上,本发明组合了至少两种粉末化形式的药物活性成分,用于通过吸入给药。可以在制剂中使用该组合物,以便向患者轻松给药,这与分别给每个API配药(例如一个被吸入、另一个口服)不同。通过吸入同时给药两种API的一个优势是患者对药物给药的依从性更高。

[0025] 特别地,本发明适用于患有损害心理表现的疾病(例如阿尔茨海默氏病)的患者,其中患者可能难以记住服用药物。本发明也适用于疾病影响身体活动时,例如难以抓住药丸或进行吞咽动作。无法正确给予剂型会减少药物的作用。这些困难可能会加剧疾病,因为药物给药困难、前后不一致和/或剂量不足。为了解决这些问题并增加患者依从性并易于给药,本发明提供了适于通过吸入给药以治疗阿尔茨海默氏病和其他神经系统疾病的组合剂型形式。由于其多功能性,该组合物和制剂还可以用于治疗其他疾病,包括但不限于中风、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、帕金森氏病和哮喘。

[0026] 本发明的一个应用是适合作为组合剂型形式吸入的、分别为粉末化形式的色甘酸钠和布洛芬的组合物。在这种情况下,每种成分均为粉末化形式,以利于通过吸入给药并实现简单、准确的给药。本发明部分基于以下发现:当色甘酸钠和布洛芬均为粉末化形式时,布洛芬改善了色甘酸的空气动力学流动。这种改进的一个优点是可以使色甘酸的浓度更高,到达患者肺部的更深处,从而用更少的药物达到治疗效果。另一个优点是,通过吸入获得完美剂量对于获得足够的治疗效果可能不是必需的。在肢体功能受损(这可能是由于某种疾病如阿尔茨海默氏病)的患者中,不可能总是能够进行完美的吸入(完美的“呼吸”);通过使用本发明,即使是受损的吸入(不完美的“呼吸”)也可以提供足够的药物剂量来治疗所需的疾病。本发明组合物的优点可以应用于具有类似问题的其他疾病,并扩大该改进剂型

形式可以适用的适应症范围。

[0027] 在一个应用中,色甘酸钠和布洛芬的组合物的共给药可用于治疗某些神经系统疾病。神经系统疾病包括但不限于AD、ALS、帕金森氏病以及中风的影响。

[0028] 本发明依靠分析方法区分单个样品中的两种API,以评估布洛芬的特性,从而了解布洛芬对制剂的影响。区分样品中两种API的分析方法还允许调查布洛芬微粉化对吸入的影响。这些方法允许确定色甘酸钠和布洛芬作为组合的单剂量产品的可行性。此外,该方法还允许确定组合剂型形式中组合的API的兼容性。我们依次讨论每一个。

[0029] 为了确定合适的组合剂型,开发了一种分析方法来区分同一样品中的色甘酸钠和布洛芬。该方法包括对API进行鉴定和定量的试验,并通过测定发射剂量和空气动力学粒径来测定每种化合物的性能。

[0030] 该方法包括使具有色甘酸和布洛芬的样品依次通过具有第一和第二流动相的两个色谱柱,其中第一流动相含有具有pH约5.5的缓冲液的乙酸钠和甲醇,且第二流动相具有高氯酸和乙腈,并检测色甘酸和布洛芬。色谱柱和流动相的顺序可以互换。例如,关于流动相,术语“第一”和“第二”用于说明不同的流动相,而不是其顺序。色谱柱包括但不限于安捷伦公司(Agilent)Poroshell 120 SB-C18 100x3mm,2.7 μ 。流动相的洗脱梯度以体积计为约70:30至3:97,优选以体积计为约75:25至5:95,更优选以体积计为约80:20至10:90。可以使用任何已知的检测方法,包括但不限于紫外方法,优选通过紫外进行检测。

[0031] 在该分析方法的一个实施方式中,HPLC分析方法使用了两个柱:(1)Phenomenex Hyperclone BDS C18 130A 250x4.6mm,5 μ 和(2)Zorbax SB C18 150x4.6mm,3.5 μ 。流动相包括用于色甘酸钠的乙酸钠或磷酸钾和甲醇的混合物,以及用于布洛芬的高氯酸:乙腈的混合物。例如,在一个实例中,23nM乙酸钠缓冲液(pH 5.5):甲醇用于色甘酸钠,且0.2%高氯酸:乙腈用于布洛芬。色甘酸的流动相可具有约4至约7.5的pH,优选约4.5至约7,更优选约5.5至6.8。

[0032] 分析方法使用的梯度系统为85:15至10:90(v/v),以评估两种API的洗脱。检测波长(均用于检测每个API)如下:色甘酸钠-254nm和布洛芬-214nm。

[0033] 注射体积从100 μ L更改为10 μ L;运行时间从20分钟更改为5分钟;梯度从85:15-10:90(v/v)更改为80:20-10:90。

[0034] 实施例1和实施例2中举例说明了该分析方法。色甘酸钠和布洛芬良好地分离,如图1和图2所示。在3.99分钟处检测到色甘酸钠,在10.83分钟处检测到布洛芬。在获得明显的信号后,对该方法进行了优化,从而缩短了色甘酸的保留时间2.418分钟和布洛芬的保留时间3.978分钟。

[0035] 用于制剂的组合物中的布洛芬可以是粗的或微粉化形式或任何其他形式,只要该形式适合于吸入即可。另一个前提条件是布洛芬与色甘酸钠很好地结合在一起,以增强色甘酸钠通过吸入的递送。特别地,该组合应将色甘酸钠递送至肺的深处,例如DPI 4moc(MOC阶段4,代表由二级支气管至肺泡组成的肺区域)。

[0036] 布洛芬的特征在于确定使用对吸入递送系统的治疗有效量进行给药所需的参数。该方法包括粒度测定(PSD);粉末X射线结晶衍射(PXRD);和重量蒸气吸附(GVS)。该方法确定粗布洛芬是晶体且不吸湿。结果总结在实施例3中。布洛芬的吸附-解吸等温线在暴露于湿气后显示<0.2%的重量增加,表明布洛芬不吸湿。

[0037] 本发明还包括具有微粉化的布洛芬的组合物,其中布洛芬的粒度参数约 $\leq 10\mu\text{m}$;但是,粒度还可以包括 $\leq 5\mu\text{m}$ 。可以使用喷气磨或类似的设备,如研磨机或磨机,对粗布洛芬进行微粉化。使布洛芬微粉化的其他方法包括研磨、打磨、切割或压碎。例如,使用喷气磨,使用约45psi的进料气压和约45psi的研磨压力将两批次微粉化。在相同条件下将一个批次第二次微粉化。任选地,布洛芬可以被微粉化大于一次。微粉化后,通过湿分散在微粉化的布洛芬上进行粒度分布。微粉化的布洛芬极易溶于有机溶剂;不能分散在水中(形成聚集物);并且即使在低浓度的表面活性剂下也可溶于含有不同表面活性剂的水性介质中。实施例3说明了布洛芬微粉化的过程和结果。

[0038] 微粉化的布洛芬在表面上吸附的水分较高,以重量计为 $\sim 3\%$,相比较而言,粗布洛芬的吸附量 $< 0.2\%$ 。吸附的增加是由于微粉化和表面无定形材料生成时表面积的增加。参见图11A、11B和11C。为了产品性能和稳定性的目的,可能需要稀释剂和稳定剂。色甘酸稳定剂是硬脂酸镁,可以选择将稀释剂(例如乳糖)任选地用于制剂的组合物中。

[0039] 组合物制剂中使用的色甘酸主要是为吸入而制造的。通常,色甘酸被微粉化。色甘酸微粉化可生产粒度较小的超细粉末($d < 10\mu\text{m}$)。微粉化的色甘酸通常具有 $d(90\%) \leq 5\mu\text{m}$ 的规格。

[0040] 本发明还包括通过吸入递送的色甘酸钠和布洛芬的组合物。该组合物包括微粉化的色甘酸钠和布洛芬,其中布洛芬可以或可以不被微粉化,即布洛芬可以是粗的或微粉化的。与仅有色甘酸的组合物或将色甘酸与布洛芬依次(非同时)递送相比,组合物改善了色甘酸的递送。例如,色甘酸的吸入制剂仅可向肺深处递送治疗有效量的色甘酸为剂量的约23%至约29%。相比之下,发现本发明的组合物可递送治疗有效量的色甘酸为剂量的约34%至约53%,优选为35%至约44%。

[0041] 一种本发明的组合物包含17.1mg的色甘酸和10mg的布洛芬。这与临床研究中使用的当前研究药物浓度一致。除非另有说明,如本文所用,术语“色甘酸”包括色甘酸、色甘酸钠和其他形式的色甘酸的药学上可接受的盐。

[0042] 制剂1A

| [0043] | 组分 | 功能 | %w/w | mg/胶囊 |
|--------|----------------|------|------|--------------------|
| | 色甘酸钠 | 活性成分 | 58.0 | 17.1 (± 1.7) |
| | 乳糖一水合物 | 稀释剂 | 40.0 | 12.8(± 0.64) |
| | 硬脂酸镁 (微粉化的) | 稳定剂 | 2.0 | 0.6(± 0.03) |
| | | | 100 | 32.0 (± 2.4) |

[0044] 制剂2A-色甘酸和粗的布洛芬

[0045]

| 组分 | 功能 | %w/w | mg/ 胶囊 |
|----------------|------|------|--------------|
| 色甘酸钠 | 活性成分 | ~62 | 17.1 (±1.7) |
| 布洛芬 (粗) | 活性成分 | ~36 | 10.0 (±1.0) |
| 硬脂酸镁 (微粉化的) | 稳定剂 | 2 | 0.54(±0.027) |
| | | | 27.64(±1.9) |

[0046] 制剂2B-色甘酸和微粉化的布洛芬

[0047]

| 组分 | 功能 | w/稀释剂 | | w/o 稀释剂 | |
|----------------|------|-------|--------------|---------|--------------|
| | | %w/w | mg/ 胶囊 | %w/w | mg/ 胶囊 |
| 色甘酸钠 | 活性成分 | ~36.6 | 17.1 ((±1.7) | ~62 | 17.1 ((±1.7) |
| 布洛芬(微粉化的) | 活性成分 | ~21.4 | 10.0 (±1.0) | ~36 | 10.0 (±1.0) |
| 乳糖一水合物 | 稀释剂 | ~40.0 | 18.7(±0.9) | - | - |
| 硬脂酸镁 (微粉化的) | 稳定剂 | 2.0 | 0.9 | 2.0 | 0.54(±0.027) |
| | | 100 | 46.7(±3.5) | | 27.64(±1.9) |

[0048] 在一种制剂中,色甘酸钠和布洛芬都过筛。

[0049] 筛的尺寸可以为约600 μ m至约200 μ m,优选约500 μ m至约250 μ m,更优选约300 μ m至400 μ m。通常,色甘酸钠与布洛芬的重量比为约1:1至约1:2.5,优选为约1:1.1至约1:2,更优选为约1.1:1.7。任选地,制剂包括药学上可接受的赋形剂,如硬脂酸镁和乳糖一水合物。

[0050] 实施例5举例说明了色甘酸钠和布洛芬的组合物的稳定性。与仅色甘酸产品的规格相比,使用微粉化的布洛芬或粗的布洛芬的制剂可提供足够的吸入物质性能。与色甘酸钠、乳糖和硬脂酸镁的制剂相比,该制剂增强了吸入期间色甘酸钠的空气动力学性能。组合产品批次具有与仅用色甘酸生产的产品的六个临床批次相当的发射剂量。根据阶段3-MOC的NGI测试结果总和,用色甘酸和赋形剂制造的六个批次制剂平均仅34.97%到达深肺区,而使用粗或微粉化的布洛芬与色甘酸的组合,则平均有46%的色甘酸到达深肺区。因此,本发明的组合物包括平均36%至56%,优选约41%至约51%,更优选约43%至约48%的吸入的色甘酸到达深肺区的色甘酸和布洛芬组合物。如本文所用,除非另有定义,否则术语“肺区”是指阶段3-MOC。在加速条件下进行的稳定性研究表明,API之间没有相互影响。

[0051] 表1布洛芬-色甘酸/布洛芬_{微粉化}与色甘酸/布洛芬_{微粉化}的NGI比较

| 位置 | 可行性批次(色甘酸 w/布洛芬) | | | |
|---------------|--|--|--|--|
| | 布洛芬剂量的% ¹ | | | |
| | AFC05 布洛芬 _{微粉化} w/MgSt ² | AFC06 布洛芬 _{微粉化} w/o MgSt ² | AFC09 布洛芬 _粗 w/MgSt ² | AFC10 布洛芬 _粗 w/o MgSt ² |
| [0052] 阶段 1-口 | 6.5 | 6.4 | 59.9 | 64.5 |
| 阶段 2-咽 | 18.9 | 20.7 | 11.1 | 5.9 |
| 阶段 3-气管/主要分支 | 18.2 | 18.5 | 1.7 | 1.7 |
| 阶段 4-二级支气管 | 12.4 | 11.4 | 0.9 | 0.8 |
| 阶段 5-终端支气管 | 3.6 | 2.8 | 0 | 0 |
| 阶段 6&7-肺泡 | 1.5 | 0.7 | 0 | 0 |

[0053] 1-所有批次均使用了微粉化的色甘酸钠API

[0054] 2-MgSt-硬脂酸镁

[0055] 3-色甘酸与乳糖和一水合物和硬脂酸镁

[0056] 表2色甘酸-色甘酸/布洛芬_{微粉化}与色甘酸/布洛芬_粗与仅色甘酸³的NGI比较

| 位置 | 可行性批次(色甘酸 w/ 布洛芬 vs 仅色甘酸) | | | | |
|---------------|--|--|--|--|-----------------------------------|
| | 布洛芬剂量的% ¹ | | | | |
| | AFC05 布洛芬 _{微粉化} w/MgSt ² | AFC06 布洛芬 _{微粉化} w/o MgSt ² | AFC09 布洛芬 _粗 w/MgSt ² | AFC10 布洛芬 _粗 w/o MgSt ² | 13PM792-PG67 仅色甘酸 ³ |
| [0057] 阶段 1-口 | 6.9 | 7.1 | 15.5 | 16.3 | 11.1 |
| 阶段 2-咽 | 21.8 | 24.3 | 9.4 | 7.1 | 21.1 |
| 阶段 3-气管/主要分支 | 20.5 | 20.6 | 12.7 | 13.0 | 19.4 |
| 阶段 4-二级支气管 | 10.1 | 10.5 | 11.6 | 15.7 | 15.4 |
| 阶段 5-终端支气管 | 3.4 | 2.9 | 7.2 | 9.2 | 7.8 |
| 阶段 6&7-肺泡 | 1.7 ⁴ | 1.7 ⁴ | 4.9 | 4.9 | 3.3 |

[0058] 1-所有批次均使用了微粉化的色甘酸钠API

[0059] 2-MgSt-硬脂酸镁

[0060] 3-色甘酸与一水合乳糖和硬脂酸镁

[0061] 4-加入乳糖一水合物会改善性能

[0062] 干粉吸入剂的药学上可接受的赋形剂包括但不限于乳糖一水合物和硬脂酸镁。

[0063] 本发明还包括制备所述组合物的方法,该方法包括将布洛芬微粉化;色甘酸钠和布洛芬分别过筛;混合过筛的色甘酸钠和过筛的布洛芬;并混合共研磨混合的色甘酸钠和布洛芬以获得组合物。

[0064] 布洛芬微粉化步骤可以使用制药领域常用的标准设备进行。进料压力和研磨压力为约30psi至约60psi,优选为约35psi至约50psi,更优选为约45psi。混合步骤包括将两种成分混合约5分钟至约20分钟的时间,优选约10分钟至约15分钟,更优选约10分钟。混合速率为约35rpm至约60rpm,优选约40rpm至约50rpm,更优选约49rpm。混合共研磨步骤可以单次混合。共研磨步骤的进料压力和研磨压力为约30psi至约60psi,优选为约35psi至约

50psi,更优选为约45psi。实施例4和5说明了制备制剂的方法。

[0065] 尽管本文中图示和描述了本发明的某些特征,但是本领域普通技术人员现在将想到许多修改、替换、改变和等同物。因此,应当理解,所附权利要求书旨在涵盖落入本发明的真实思想内的所有这样的修改和改变。

实施例

[0066] 实施例1:相同样品中色甘酸钠和布洛芬的检测

[0067] 该方法中使用了两个柱:(1)Phenomenex Hyperclone BDS C18 130A 250x4.6mm, 5 μ 和(2)Zorbax SB C18 150x4.6mm,3.5 μ 。流动相如下:色甘酸钠:23nM乙酸钠缓冲液pH 5.5:甲醇以及布洛芬:0.2%高氯酸:乙腈。流动相使用的梯度系统为85:15至10:90(v/v),以评估两种API的洗脱。用于检测每种API的波长对于色甘酸钠为254nm,对于布洛芬为214nm。表1总结了方法参数,图1给出了结果。

[0068] 表3-方法参数

| | | |
|--------|------|--|
| [0069] | 参数 | 值 |
| | 柱 | 安捷伦公司Poroshell 120SB-C18 100x3mm,2.7 μ |
| | 柱温 | 40°C |
| | 注射体积 | 10 μ L |
| | 流动 | 0.7mL/分钟 |
| | 波长 | 214nm |
| | 运行时间 | 20分钟 |
| | 稀释液 | 25mM磷酸钾pH 6.8:甲醇(1:1) |

[0070] 实施例2:样品中色甘酸钠和布洛芬的检测

[0071] 使用表4中描述的方法参数重复实施例1中描述的方法。结果示于图2。

[0072] 表4-方法参数

| | | |
|--------|------|---|
| | 参数 | 值 |
| | 柱 | 安捷伦公司 Poroshell 120 SB-C18 100x3mm, 2.7 μ |
| | 柱温 | 40°C |
| | 注射体积 | 100 μ L |
| [0073] | 流动相 | 0.2% 高氯酸:乙腈 梯度运行 0-2 分钟 80:20-10:90 2-2.1 分钟 10:90-80:20 2.1-5 分钟 80:20 |
| | 流动 | 0.7mL/分钟 |
| | 波长 | 214nm |
| | 运行时间 | 5 分钟 |
| | 稀释液 | 25mM 磷酸钾 pH 6.8 : 甲醇(1:1) |

[0074] 使用表4中描述的方法,使用50 μ g/mL标准液重复分析。表5总结了结果。

[0075]

| 表3.系统可重复性 | | |
|-----------|-------------------------------------|---------|
| | 面积 ($\mu\text{V} \cdot \text{秒}$) | |
| 注射 # | 色甘酸 | 布洛芬 |
| 1 | 1988124 | 1775569 |
| 2 | 1992850 | 1777595 |
| 3 | 1992853 | 1775814 |
| 4 | 1993644 | 1777975 |
| 5 | 1994323 | 1775675 |
| 6 | 1996294 | 1773172 |
| 平均值 | 1993015 | 1775967 |
| %RSD | 0.1 | 0.1 |

[0076] 根据表3的数据,可计算出色甘酸钠和布洛芬的线性,在0.05-50g/mL范围内。图3和图4分别显示了色甘酸钠和布洛芬校准图的数据。

[0077] 实施例3:布洛芬的物理表征

[0078] 使用PSD、PXRD和GVS表征粗布洛芬。该测试证明粗布洛芬是晶体且不吸湿。表6说明了分散剂的作用。

[0079]

| 表6. 分散效果 | | | |
|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| T (天) | D10 (μm) | D50 (μm) | D90 (μm) |
| 0 | 22.586 | 57.693 | 108.743 |
| 1 | 22.401 | 57.611 | 108.724 |

[0080] 平均粒度的确定如图5所示。参数和结果如下:浓度0.0406%体积;跨度1.493;均匀度0.459;比表面积0.239 m^2/g ;表面加权平均D[2,3]25.136 μm ;和体积加权平均D[4,3]62.020 μm 。

[0081] 图6说明了PXRD,图7说明了粗布洛芬的GVS。布洛芬的吸附-解吸等温线在暴露于湿气后显示<0.2%的重量增加,表明布洛芬不吸湿。

[0082] 随后,使用喷气磨在进料气压为45psi和研磨压力为45psi的条件下将两批次的粗布洛芬进行微粉化。批次1通过一次微粉化,批次2通过两次微粉化。

[0083] 微粉化后,通过湿分散进行粒度分布(PSD)分析。据观察,微粉化的布洛芬不能像未微粉化的布洛芬那样在水性或有机分散介质中很好地分散,微粉化的布洛芬在有机溶剂中的溶解度高,不能分散在水中而是形成聚集物,甚至在低表面活性剂浓度下也可溶于含不同表面活性剂的水性介质中,如PSD分析仪中降低的%遮盖力所示。由于通过湿分散进行PSD分析的局限性,因此进行了SEM成像来推断PSD。图8A和8B分别显示了批次1和批次2的10 μm 规模的微粉化的布洛芬的SEM成像。图9A和9B分别显示了批次1和批次2的2 μm 规模的微粉化的布洛芬的SEM成像。图10A和10B分别示出了批次1和批次2的微粉化的布洛芬的PXRD。表7包含通过同时热分析仪(STA)测定的微粉化的布洛芬水分含量的数据,其同时通过DTA(差示温度分析)和TG(热重分析)进行测试。图11A、11B和11C示出了对于粗布洛芬(图11A)、批次1(图11B)和批次2(图11C)的由GVS确定的吸湿性。

[0084]

| 表 7. 根据 STA 的微粉化的布洛芬的水分含量 | | | |
|---------------------------|-------|----------------|------|
| | 粗 | 批次 1 | 批次 2 |
| % 水分含量 | 0.20 | 1.19 | 1.14 |
| 焓变(J/g) | 131.0 | 120.5 | 94.4 |
| 推断 | 晶体 | 通过减少焓变表现出部分无定形 | |

[0085] 微粉化的布洛芬在表面上吸附的水分较高,以重量计为~3%,相比较粗布洛芬的吸附量<0.2%。吸附的增加是由于微粉化和表面无定形材料生成时表面积的增加。图12显示了粗布洛芬和微粉化布洛芬的拉曼光谱叠加。最下面的光谱是布洛芬,然后是批次1,最上面的光谱是批次2。

[0086] 实施例4:色甘酸钠和布洛芬的制剂

[0087] 评价了色甘酸钠和粗或微粉化的布洛芬的一系列混合组合的混合均匀性、发射剂量和空气动力学颗粒(NGI)。从混合物中的几何位置取十个样品。批次3由重量比为1.7:1的色甘酸钠和粗布洛芬组成,并通过300 μ m筛。湍流混合器的混合参数如下:混合速度:49rpm,混合时间:10分钟。表8示出了批次3的结果,该批次显示了色甘酸钠的均匀性和布洛芬的可接受%RSD。

[0088]

| 表 8. 批次 3 均匀性 | | |
|---------------|--------|------------------|
| | % 标签声明 | |
| 样品# | 色甘酸 | 布洛芬 _粗 |
| 1 | 102.07 | 101.29 |
| 2 | 104.94 | 99.94 |
| 3 | 102.28 | 106.17 |
| 4 | 102.57 | 105.8 |
| 5 | 100.42 | 114.83 |
| 6 | 93.05 | 124.66 |
| 7 | 103.71 | 107.54 |

[0089]

| | | |
|------|--------|--------|
| 8 | 106.23 | 102.88 |
| 9 | 107.15 | 110.57 |
| 10 | 102.34 | 101.23 |
| 平均 | 102.5 | 107.5 |
| %RSD | 3.8 | 7.1 |

[0090] 随后,将批次3混合物填充到HPMC 3号透明胶囊中,填充重量为每个胶囊30mg。使胶囊松弛过夜以消散任何静电荷,然后对五个胶囊进行发射剂量(ED)测试。测试参数如下:设备:低阻力和高流量:80L/分钟,3秒。表9有批次3的发射剂量测试结果。

表 9. 批次 3 发射剂量

| 样品# | 发射剂量 (mg) | |
|------------|-----------|------------------|
| | 色甘酸 | 布洛芬 _粗 |
| 1 | 13.487 | 5.122 |
| 2 | 13.601 | 4.594 |
| 3 | 14.186 | 5.557 |
| 4 | 12.013 | 4.116 |
| 5 | 14.258 | 5.635 |
| 平均 | 13.509 | 5.005 |
| %RSD | 6.7 | 12.9 |
| 从基准观察到的 ED | 15 | 10 |

[0091]

[0092] 批次4包括批次3和硬脂酸镁 (2%w/w)。表10包含了批次4的混合均匀性测试的结果。测试参数与批次3相同。

表 10. 批次 4 混合均匀性

| 样品# | % 标签声明 | |
|------|--------|------------------|
| | 色甘酸 | 布洛芬 _粗 |
| 1 | 98.52 | 103.65 |
| 2 | 98.94 | 99.16 |
| 3 | 95.31 | 94.96 |
| 4 | 95.27 | 99.36 |
| 5 | 100.09 | 98.6 |
| 6 | 100.48 | 95.41 |
| 7 | 97.23 | 101.53 |
| 8 | 101.88 | 101.61 |
| 9 | 97.68 | 104.06 |
| 10 | 100.04 | 105.46 |
| 平均 | 98.5 | 100.4 |
| %RSD | 2.2 | 3.5 |

[0093]

[0094] 随后,将批次4混合物填充到HPMC 3号透明胶囊中,填充重量为每个胶囊30mg。使胶囊松弛过夜以消散任何静电荷,然后对五个胶囊进行发射剂量测试。测试参数如下:设备:低阻力和高流量:80L/分钟,3秒。表11有批次4的发射剂量测试结果。

表 11. 批次 4 发射剂量

| 样品# | 发射剂量 (mg) | |
|------------|-----------|------------------|
| | 色甘酸 | 布洛芬 _粗 |
| 1 | 15.668 | 5.615 |
| 2 | 15.059 | 5.686 |
| 3 | 15.955 | 5.456 |
| 4 | 15.973 | 5.585 |
| 5 | 17.969 | 5.130 |
| 平均 | 16.125 | 5.495 |
| %RSD | 6.8 | 4.0 |
| 从基准观察到的 ED | 15 | 10 |

[0096] 增加粗布洛芬的浓度以确定对发射剂量性能的影响。分三批添加硬脂酸镁：批次5（色甘酸钠：布洛芬重量比1.7:1.1）；批次6（色甘酸钠：布洛芬重量比1.7:1.5）；和批次7（色甘酸钠：布洛芬重量比1.7:2.0）。表12说明了批次4、5、6和7的混合均匀度。混合物是均匀的。

表 12. 批次 4、5、6 和 7 的混合均匀性。

| 样品# | 批次 4 | | 批次 5 | | 批次 6 | | 批次 7 | |
|------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| | 色甘酸 | 布洛芬 | 色甘酸 | 布洛芬 | 色甘酸 | 布洛芬 | 色甘酸 | 布洛芬 |
| 1 | 98.52 | 103.65 | 104.66 | 95.01 | 99.42 | 87.21 | 111.17 | 93.72 |
| 2 | 98.94 | 99.16 | 100.29 | 100.72 | 93.10 | 98.52 | 102.58 | 83.07 |
| 3 | 95.31 | 94.96 | 96.77 | 104.56 | 97.05 | 98.46 | 105.13 | 85.56 |
| 4 | 95.27 | 99.36 | 101.94 | 97.85 | 94.35 | 96.46 | 101.07 | 86.49 |
| 5 | 100.09 | 98.6 | 99.26 | 99.19 | 93.74 | 94.66 | 96.4 | 84.65 |
| 6 | 100.48 | 95.41 | 103.43 | 98.3 | 96.33 | 99.77 | 105.64 | 83.45 |
| 7 | 97.23 | 101.53 | 99.35 | 101.56 | 94.37 | 100.2 | 104.58 | 86.6 |
| 8 | 101.88 | 101.61 | 105.96 | 97.13 | 95.09 | 96.29 | 94.88 | 79.87 |
| 9 | 97.68 | 104.06 | 98.66 | 95.81 | 93.27 | 100.86 | 103.45 | 84.96 |
| 10 | 100.04 | 105.46 | 103.76 | 97.84 | 97.62 | 98.25 | 101.35 | 85.51 |
| 平均 | 98.5 | 100.4 | 101.4 | 98.8 | 95.4 | 97.1 | 102.6 | 85.4 |
| %RSD | 2.2 | 3.5 | 2.9 | 2.9 | 2.2 | 4.1 | 4.5 | 4.1 |

[0098] 使用与以前相同的参数，发射剂量测试结果总结在表13中。

表 13. 批次 4、5、6 和 7 的发射剂量测试。

| 样品# | 批次 4 | | 批次 5 | | 批次 6 | | 批次 7 | |
|------|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 30mg | | 32mg | | 35mg | | 40mg | |
| 填充质量 | 色甘酸 | 布洛芬 | 色甘酸 | 布洛芬 | 色甘酸 | 布洛芬 | 色甘酸 | 布洛芬 |
| 1 | 13.487 | 5.122 | 14.49 | 10.651 | 13.536 | 16.057 | 14.29 | 18.668 |
| 2 | 13.601 | 4.594 | 13.331 | 10.451 | 14.618 | 14.417 | 14.656 | 17.882 |
| 3 | 14.186 | 5.557 | 13.851 | 10.004 | 14.006 | 15.378 | 15.564 | 18.916 |
| 4 | 12.013 | 4.116 | 13.42 | 9.635 | 15.235 | 15.161 | 14.32 | 17.093 |
| 5 | 14.258 | 5.635 | 12.922 | 10.148 | 14.478 | 15.072 | 13.417 | 19.011 |
| 平均 | 13.509 | 5.005 | 13.603 | 10.178 | 14.375 | 15.217 | 14.449 | 18.314 |
| %RSD | 6.7 | 12.9 | 4.4 | 3.9 | 4.5 | 3.9 | 5.4 | 4.4 |

[0100] 结果表明，通过增加布洛芬的填充重量，可以增加发射剂量。不论布洛芬浓度如

何,色甘酸钠都能保持一致的发射剂量性能。

[0101] 从批次5的制剂中除去硬脂酸镁以获得批次8。表14说明了批次8的混合均匀性测试,其为均质粉末混合物。表15包含了批次5和批次8的发射剂量测试数据。

[0102]

| 表 14. 批次8 的混合均匀性 | | |
|------------------|-------|------------------|
| | 批次 8 | |
| 样品 # | 色甘酸 | 布洛芬 _粗 |
| 1 | 84.98 | 88.33 |
| 2 | 86.67 | 87.98 |
| 3 | 87.57 | 87.69 |
| 4 | 91.89 | 90.43 |
| 5 | 94.21 | 91.35 |
| 6 | 88.82 | 92.93 |
| 7 | 90.61 | 92.7 |
| 8 | 90.64 | 90.96 |
| 9 | 89.41 | 95.35 |
| 10 | 90.92 | 92.2 |
| 平均 | 89.6 | 91.0 |
| %RSD | 3.0 | 2.7 |

[0103]

| 表 15. 批次5和批次8之间的发射剂量比较 | | | | |
|------------------------|------------|--------|------------|--------|
| | 批次5 (32mg) | | 批次8 (32mg) | |
| | 色甘酸 | 布洛芬 | 色甘酸 | 布洛芬 |
| 1 | 14.49 | 10.651 | 14.929 | 10.547 |
| 2 | 13.331 | 10.451 | 15.102 | 10.627 |
| 3 | 13.851 | 10.004 | 15.271 | 10.078 |
| 4 | 13.42 | 9.635 | 16.544 | 10.142 |
| 5 | 12.922 | 10.148 | 15.996 | 10.349 |
| 平均 | 13.603 | 10.178 | 15.568 | 10.349 |
| %RSD | 4.4 | 3.9 | 4.4 | 2.3 |

[0104] 实施例5:色甘酸钠和布洛芬的制剂

[0105] 使用微粉化的布洛芬和硬脂酸镁的混合物制备了两种制剂,一种不含硬脂酸镁。具有2重量%的硬脂酸镁的批次9和不具有硬脂酸镁的批次10。所述混合过程包括以下步骤
(1) 在45psi的进料压力和45psi的研磨压力下将布洛芬微粉化一次;(2) 将微粉化的布洛芬和色甘酸钠分别通过300 μ m筛;(3) 将两种材料在湍流混合器中以49rpm混合10分钟;(4) 通过在45psi的进料压力和45psi的研磨压力下研磨混合物(单次)进行混合共研磨。表14总结了无硬脂酸镁的两批次的测定结果。

[0106]

| 表 16. 结果-无硬脂酸镁的试验 | | | | |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 批次 9 | | 批次 10 | |
| | 色甘酸 (0.584mg) | 布洛芬 (0.344mg) | 色甘酸 (0.596mg) | 布洛芬 (0.351mg) |
| 1 | 107.63 | 89.52 | 106.44 | 87.65 |
| 2 | 99.93 | 85.83 | 102.83 | 85.03 |
| 平均 | 103.8 | 87.7 | 104.6 | 86.3 |
| %RSD | 5.2 | 3.0 | 2.4 | 2.1 |

[0107] 表15总结了有硬脂酸镁的两批次的测定结果。

[0108]

| 表17. 结果-有硬脂酸镁的试验 | | | | |
|------------------|-------------|---------|--------------|--------|
| | 批次 9 (40mg) | | 批次 10 (40mg) | |
| | 色甘酸 | 布洛芬 | 色甘酸 | 布洛芬 |
| 1 | 17.889 | 10.961 | 17.262 | 10.649 |
| 2 | 16.516 | 10.562 | 18.199 | 10.894 |
| 3 | 17.568 | 10.667 | 17.71 | 10.618 |
| 4 | 17.368 | 10.606 | 18.144 | 10.913 |
| 5 | 25.334* | 15.327* | 17.207 | 10.474 |
| 平均 | 17.335 | 10.699 | 17.704 | 10.71 |
| %RSD | 3.4 | 1.7 | 2.7 | 1.8 |

[0109] 结果表明,有或无硬脂酸镁的制剂之间在发射剂量方面没有差异。两个批次均测试了NGI和稳定性。

[0110] 空气动力学粒度分布由NGI确定。将批次9共研磨并添加硬脂酸镁。将批次10共研磨且不含硬脂酸镁。将批次5与粗布洛芬混合,并加入硬脂酸镁。将批次8与粗布洛芬混合,且没有硬脂酸镁。表18总结了NGI方法中使用的条件。

[0111]

| 表18. | |
|-----------------|---|
| 胶囊的类型和大小 | 透明HPMC 3号胶囊 |
| 填充重量 | <ul style="list-style-type: none"> 批次9和批次10: 40mg 批次5和批次8: 32mg |
| 拍摄数 | 1 |
| 使用的涂布溶液 | 1mg/mL Pluronic F68 和 3% v/v 丙酮中的PEG400 |
| 每个杯子中使用的涂料溶液的体积 | 杯子 1, MOC: 3mL 杯子 2-7: 1.5mL |
| 使用的稀释剂 | 25mM 磷酸钾缓冲液 pH 6.8: 甲醇 (1:1) |
| 使用的设备 | 低阻力装置 |
| 流速 | 80L/分钟, 3秒 |
| 使用的稀释 | 设备 + 胶囊: 50mL 喉咙 (引入口): 50mL 预分离器: 100mL 阶段 1 - 7, MOC: 10mL |
| 每个制剂的重复次数 | 3 |

[0112] 表19-22汇总了每个批次的数据。表23包含比较批次5、8、9和10的数据。

[0113]

| 表19. 批次9的NGI结果 | | | | | | | | |
|----------------|---------|-------|-------|------|---------|-------|-------|------|
| API | 色甘酸 | | | | 布洛芬 | | | |
| 喷射 | 1 | | | | 1 | | | |
| 批次强度 | 23.36mg | | | | 13.76mg | | | |
| 设备编号 | 1 | 2 | 3 | | 4 | 5 | 6 | |
| 使用阶段 | | | | 平均 | | | | 平均 |
| 设备 | 3.90 | 3.93 | 3.93 | 3.9 | 2.20 | 2.19 | 2.23 | 2.2 |
| 咽喉 | 2.22 | 2.17 | 2.22 | 2.2 | 1.02 | 1.02 | 1.01 | 1.0 |
| 预分离器 | 0.58 | 0.64 | 0.63 | 0.6 | 0.29 | 0.33 | 0.30 | 0.3 |
| 阶段 1 | 0.94 | 1.08 | 0.87 | 1.0 | 0.54 | 0.63 | 0.49 | 0.6 |
| 阶段 2 | 5.27 | 5.05 | 5.10 | 5.1 | 2.60 | 2.57 | 2.53 | 2.6 |
| 阶段 3 | 4.77 | 4.63 | 5.01 | 4.8 | 2.49 | 2.47 | 2.61 | 2.5 |
| 阶段 4 | 2.58 | 2.38 | 2.60 | 2.5 | 1.70 | 1.60 | 1.72 | 1.7 |
| 阶段 5 | 0.83 | 0.75 | 0.79 | 0.8 | 0.54 | 0.50 | 0.53 | 0.5 |
| 阶段 6 | 0.29 | 0.27 | 0.28 | 0.3 | 0.16 | 0.15 | 0.16 | 0.2 |
| 阶段 7 | 0.09 | 0.08 | 0.08 | 0.1 | 0.05 | 0.04 | 0.04 | 0.0 |
| MOC | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.0 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.0 |
| 总回收 | 21.50 | 21.00 | 21.53 | 21.3 | 11.60 | 11.51 | 11.64 | 11.6 |
| 总离开设备 | 17.60 | 17.07 | 17.61 | 17.4 | 9.40 | 9.32 | 9.41 | 9.4 |
| FPM | 8.59 | 8.13 | 8.79 | 8.5 | 4.95 | 4.77 | 5.08 | 4.9 |
| FPF | 48.79 | 47.64 | 49.93 | 48.8 | 52.65 | 51.19 | 53.93 | 52.6 |
| 回收 % | 92.04 | 89.88 | 92.18 | 91.4 | 84.27 | 83.66 | 84.61 | 84.2 |

[0114]

| 表 20.批次10 的NGI结果 | | | | | | | | |
|------------------|---------|-------|-------|------|---------|-------|-------|------|
| API | 色甘酸 | | | | 布洛芬 | | | |
| 喷射 | 1 | | | | 1 | | | |
| 批次强度 | 23.84mg | | | | 14.04mg | | | |
| 设备编号 | 1 | 2 | 3 | | 4 | 5 | 6 | |
| 使用阶段 | | | | 平均 | | | | 平均 |
| 设备 | 3.49 | 3.88 | 4.42 | 3.9 | 1.87 | 2.09 | 2.55 | 2.2 |
| 咽喉 | 1.73 | 2.32 | 2.06 | 2.0 | 0.90 | 1.08 | 1.00 | 1.0 |
| 预分离器 | 0.50 | 0.64 | 0.73 | 0.6 | 0.26 | 0.32 | 0.38 | 0.3 |
| 阶段 1 | 0.90 | 1.01 | 1.37 | 1.1 | 0.51 | 0.59 | 0.82 | 0.6 |
| 阶段 2 | 5.69 | 5.82 | 5.75 | 5.8 | 2.80 | 2.91 | 2.87 | 2.9 |
| 阶段 3 | 5.49 | 4.92 | 4.33 | 4.9 | 2.79 | 2.59 | 2.33 | 2.6 |
| 阶段 4 | 2.72 | 2.38 | 2.32 | 2.5 | 1.75 | 1.57 | 1.51 | 1.6 |
| 阶段 5 | 0.78 | 0.71 | 0.65 | 0.7 | 0.49 | 0.44 | 0.39 | 0.4 |
| 阶段 6 | 0.27 | 0.25 | 0.24 | 0.3 | 0.12 | 0.11 | 0.10 | 0.1 |
| 阶段 7 | 0.07 | 0.06 | 0.07 | 0.1 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.0 |
| MOC | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.0 |
| 总回收 | 21.64 | 21.98 | 21.94 | 21.9 | 11.53 | 11.71 | 11.97 | 11.7 |
| 总离开设备 | 18.15 | 18.10 | 17.52 | 17.9 | 9.66 | 9.63 | 9.42 | 9.6 |
| FPM | 9.33 | 8.32 | 7.61 | 8.4 | 5.19 | 4.73 | 4.35 | 4.8 |
| FPF | 51.39 | 45.95 | 43.43 | 46.9 | 53.71 | 49.12 | 46.23 | 49.7 |
| 回收 % | 90.77 | 92.19 | 92.01 | 91.7 | 82.09 | 83.43 | 85.23 | 83.6 |

[0115]

| 表21. 批次5的NGI结果 | | | | | | | | |
|----------------|----------|-------|-------|------|---------|-------|-------|------|
| API | 色甘酸 | | | | 布洛芬 | | | |
| 喷射 | 1 | | | | 1 | | | |
| 批次强度 | 18.048mg | | | | 11.68mg | | | |
| 设备编号 | 1 | 2 | 3 | | 4 | 5 | 6 | |
| 使用阶段 | | | | 平均 | | | | 平均 |
| 设备 | 2.02 | 2.03 | 2.06 | 2.0 | 0.52 | 0.52 | 0.38 | 0.5 |
| 咽喉 | 3.33 | 3.32 | 3.93 | 3.5 | 1.30 | 1.30 | 1.00 | 1.2 |
| 预分离器 | 2.31 | 2.07 | 2.08 | 2.2 | 7.93 | 6.56 | 6.40 | 7.0 |
| 阶段 1 | 0.51 | 0.60 | 0.63 | 0.6 | 0.88 | 1.53 | 1.59 | 1.3 |
| 阶段 2 | 1.69 | 1.74 | 1.77 | 1.7 | 0.18 | 0.17 | 0.17 | 0.2 |
| 阶段 3 | 2.37 | 2.25 | 2.30 | 2.3 | 0.08 | 0.06 | 0.06 | 0.1 |
| 阶段 4 | 2.22 | 1.94 | 1.99 | 2.1 | 0.05 | 0.04 | 0.04 | 0.0 |
| 阶段 5 | 1.37 | 1.19 | 1.22 | 1.3 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.0 |
| 阶段 6 | 0.62 | 0.56 | 0.58 | 0.6 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.0 |
| 阶段 7 | 0.21 | 0.20 | 0.20 | 0.2 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0 |
| MOC | 0.10 | 0.07 | 0.08 | 0.1 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0 |
| 总回收 | 16.76 | 15.97 | 16.83 | 16.5 | 10.98 | 10.21 | 9.67 | 10.3 |
| 总离开设备 | 14.73 | 13.94 | 14.77 | 14.5 | 10.46 | 9.69 | 9.29 | 9.8 |
| FPM | 6.89 | 6.22 | 6.37 | 6.5 | 0.17 | 0.13 | 0.13 | 0.1 |
| FPF | 46.77 | 44.58 | 43.12 | 44.8 | 1.58 | 1.30 | 1.38 | 1.4 |
| 回收 % | 92.84 | 88.46 | 93.27 | 91.5 | 94.03 | 87.41 | 82.78 | 88.1 |

[0116]

| 表22. 批次8的NGI结果 | | | | | | | | |
|----------------|----------|-------|-------|------|----------|-------|-------|------|
| API | 色甘酸 | | | | 布洛芬 | | | |
| 喷射 | 1 | | | | 1 | | | |
| 批次强度 | 18.432mg | | | | 11.936mg | | | |
| 设备编号 | 1 | 2 | 3 | | 4 | 5 | 6 | |
| 使用阶段 | | | | 平均 | | | | 平均 |
| 设备 | 1.82 | 2.13 | 2.21 | 2.1 | 0.30 | 0.43 | 0.62 | 0.4 |
| 咽喉 | 2.88 | 3.09 | 3.14 | 3.0 | 2.05 | 2.04 | 1.67 | 1.9 |
| 预分离器 | 2.45 | 2.57 | 2.57 | 2.5 | 7.89 | 7.65 | 7.65 | 7.7 |
| 阶段 1 | 0.53 | 0.54 | 0.54 | 0.5 | 0.79 | 0.70 | 0.71 | 0.7 |
| 阶段 2 | 1.39 | 1.32 | 1.25 | 1.3 | 0.13 | 0.16 | 0.19 | 0.2 |
| 阶段 3 | 2.55 | 2.38 | 2.31 | 2.4 | 0.05 | 0.05 | 0.06 | 0.1 |
| 阶段 4 | 3.10 | 2.81 | 2.80 | 2.9 | 0.04 | 0.03 | 0.04 | 0.0 |
| 阶段 5 | 1.75 | 1.66 | 1.78 | 1.7 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.0 |
| 阶段 6 | 0.55 | 0.60 | 0.76 | 0.6 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.0 |
| 阶段 7 | 0.11 | 0.16 | 0.26 | 0.2 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0 |
| MOC | 0.05 | 0.05 | 0.09 | 0.1 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0 |
| 总回收 | 17.18 | 17.30 | 17.72 | 17.4 | 11.26 | 11.08 | 10.97 | 11.1 |
| 总离开设备 | 15.36 | 15.16 | 15.51 | 15.3 | 10.96 | 10.65 | 10.36 | 10.7 |
| FPM | 8.11 | 7.65 | 8.01 | 7.9 | 0.11 | 0.11 | 0.14 | 0.1 |
| FPF | 52.82 | 50.47 | 51.62 | 51.6 | 1.02 | 1.01 | 1.34 | 1.1 |
| 回收 % | 93.19 | 93.84 | 96.11 | 94.4 | 94.35 | 92.82 | 91.94 | 93.0 |

[0117]

| 表 23. 批次 5, 8, 9, 和 10 之间的数据比较 | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|------|-------|-------|-------|------|-------|----------|-------|--------|-------|
| 制剂号 | 共研磨 | | | | | | 研磨的-粗布洛芬 | | | |
| | 批次 9 | | 批次 10 | | 批次 5 | | 批次 8 | | 可行性批次* | |
| 单位 | mg | % | mg | % | mg | % | mg | % | mg | % |
| 设备 | 3.9 | 18.3 | 3.9 | 17.8 | 2.0 | 12.0 | 2.1 | 12.1 | 1.6 | 9.6 |
| 咽喉 | 2.2 | 10.3 | 2.0 | 9.1 | 3.5 | 21.1 | 3.0 | 17.3 | 2.1 | 12.1 |
| 预分离器 | 0.6 | 2.8 | 0.6 | 2.7 | 2.2 | 13.3 | 2.5 | 14.5 | 1.1 | 6.5 |
| 阶段 1 | 1.0 | 4.7 | 1.1 | 5.0 | 0.6 | 3.6 | 0.5 | 2.9 | 0.8 | 4.6 |
| 阶段 2 | 5.1 | 23.9 | 5.8 | 26.5 | 1.7 | 10.2 | 1.3 | 7.5 | 3.6 | 21.1 |
| 阶段 3 | 4.8 | 22.5 | 4.9 | 22.4 | 2.3 | 13.9 | 2.4 | 13.9 | 3.3 | 19.4 |
| 阶段 4 | 2.5 | 11.7 | 2.5 | 11.4 | 2.1 | 12.7 | 2.9 | 16.8 | 2.6 | 15.4 |
| 阶段 5 | 0.8 | 3.8 | 0.7 | 3.2 | 1.3 | 7.8 | 1.7 | 9.8 | 1.3 | 7.8 |
| 阶段 6 | 0.3 | 1.4 | 0.3 | 1.4 | 0.6 | 3.6 | 0.6 | 3.5 | 0.4 | 2.4 |
| 阶段 7 | 0.1 | 0.5 | 0.1 | 0.5 | 0.2 | 1.2 | 0.2 | 1.2 | 0.1 | 0.6 |
| MOC | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.6 | 0.1 | 0.6 | 0.1 | 0.3 |
| 总回收 | 21.3 | 100.0 | 21.9 | 100.0 | 16.6 | 100.0 | 17.3 | 100.0 | 17.0 | 100.0 |
| 总离开设备 | 17.4 | 81.7 | 17.9 | 82.2 | 14.5 | 88.0 | 15.3 | 87.9 | 15.3 | 90.4 |
| FPM | 8.5 | 39.9 | 8.5 | 38.8 | 6.6 | 39.8 | 7.9 | 45.7 | 7.8 | 46.0 |
| 阶段 3 - MOC | 8.5 | 39.9 | 8.5 | 38.8 | 6.6 | 39.8 | 7.9 | 45.7 | 7.8 | 46.0 |
| 回收% | 91.4 | 100.0 | 91.7 | 100.0 | 91.5 | 100.0 | 94.4 | 100.0 | 99.2 | 100.0 |

[0118] 在用于全身递送而不是局部递送的组合物中,阶段3-MOC中的沉积是重要的。数据表明,与仅含色甘酸的制剂相比,混合的制剂在阶段3-MOC沉积方面具有优势。批次5与当前

临床使用的目前制剂相当,而批次8在阶段3-MOC方面优于目前产品。混合的制剂显示出色甘酸到达深肺的量增加,从而增加了色甘酸进入血浆的生物利用度的量增加,粗的或微粉化的布洛芬的发射剂量和NGI测试结果均显示它也可以到达肺部。

[0119] 进行了稳定性研究,以确定组合的API在加速降解条件下的相容性。包含在研究中的微粉化的色甘酸钠(样品A)和微粉化的布洛芬(样品B)分别作为对照样品,用作色甘酸/布洛芬(样品C)混合物的比较物。该研究在40℃和75%相对湿度下进行。在时间0、1个月,2个月和3个月进行测定。

[0120] 表24A、24B和24C分别总结了样品A、样品B和样品C的研究结果。

| 表 24A, 样品 A 中的相关物质, 色甘酸钠 | | | |
|--------------------------|---------------------|---------|--|
| | 相关物质 | | |
| | 个体相关物质 $\geq 0.5\%$ | 总杂质 (%) | |
| [0121] 初始 T=0 | 0.11 | 0.1 | |
| 1 个月 | 0.11 | 0.1 | |
| 2 个月 | 0.11 | 0.1 | |
| 3 个月 | 0.11 | 0.1 | |

| 表 24B, 样品 B 中的相关物质, 微粉化的布洛芬 | | | |
|-----------------------------|---------------------|----------|---------|
| | 个体相关物质 $\geq 0.5\%$ | | 总杂质 (%) |
| | RRT 0.93 | RRT 1.11 | |
| [0122] 初始 T=0 | 0.07 | ND | 0.1 |
| 1 个月 | 0.07 | 0.05 | 0.1 |
| 2 个月 | 0.07 | <LOQ | 0.1 |
| 3 个月 | 0.07 | <LOQ | 0.1 |

| 表 24C, 样品 C 中的相关物质, 色甘酸钠和布洛芬 | | | | |
|------------------------------|---------------------|---------|---------------------|---------|
| | 布洛芬 | | 色甘酸钠 | |
| | 个体相关物质 $\geq 0.5\%$ | 总杂质 (%) | 个体相关物质 $\geq 0.5\%$ | 总杂质 (%) |
| | RRT 0.93 | | RRT 1.88 | |
| [0123] 初始 T=0 | 0.07 | 0.1 | 0.11 | 0.1 |
| 1 个月 | 0.07 | 0.1 | 0.11 | 0.1 |
| 2 个月 | 0.07 | 0.1 | 0.11 | 0.1 |
| 3 个月 | 0.07 | 0.1 | 0.11 | 0.1 |

[0124] 色甘酸钠和布洛芬的组合对材料的稳定性没有影响,因此API在组合制剂中是兼容的。

[0125] 研究表明,开发用于分析色甘酸钠和布洛芬组合物的组合物的方法可区分两种API,且无干扰。使用微粉化的布洛芬或粗布洛芬的制剂可提供足够性能的吸入物质,以实现治疗效果。与原始制剂相比,该组合制剂增强了色甘酸钠的性能。换句话说,肺部较深区域的色甘酸浓度高于仅含乳糖的色甘酸制剂。

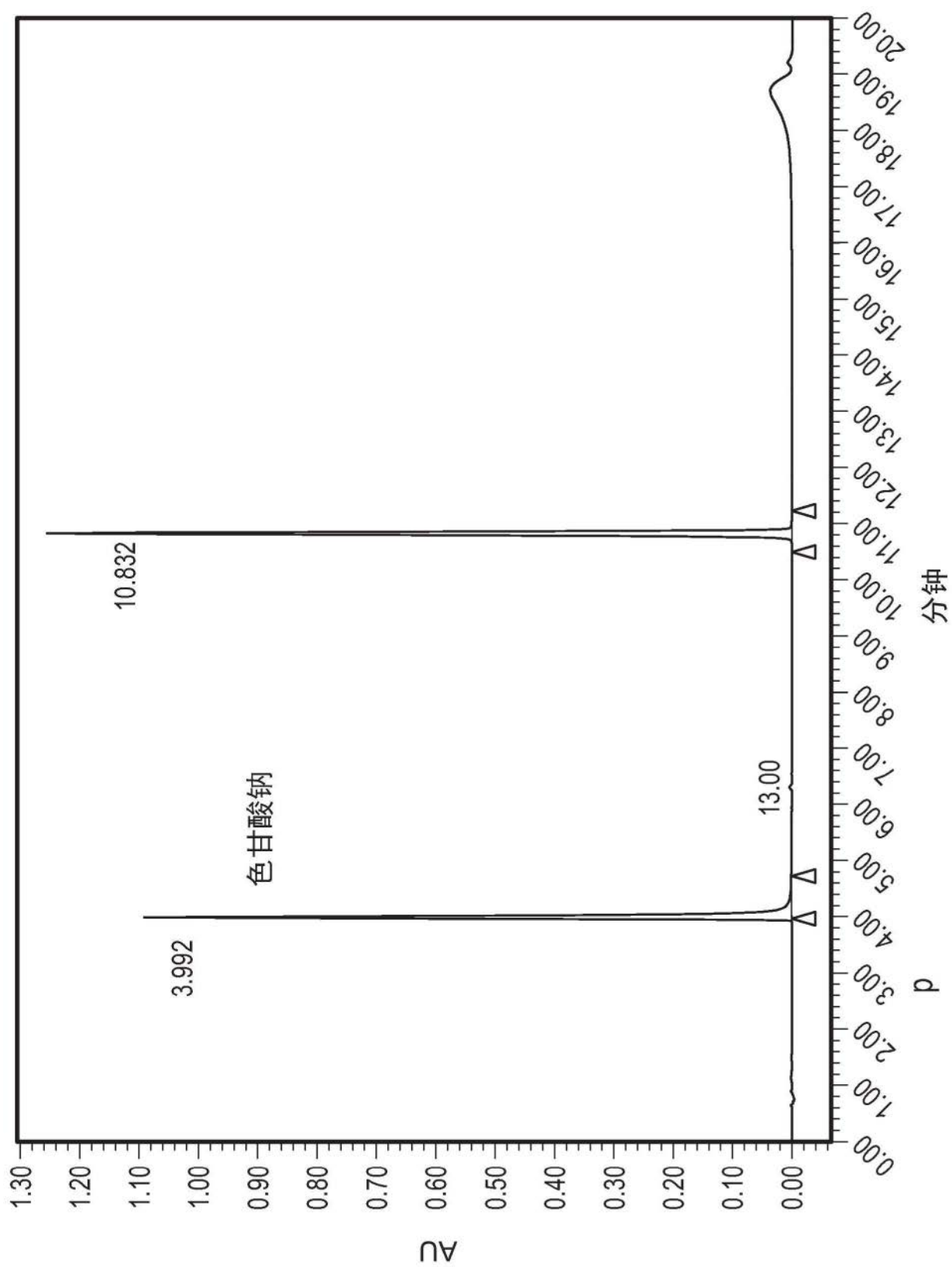


图1

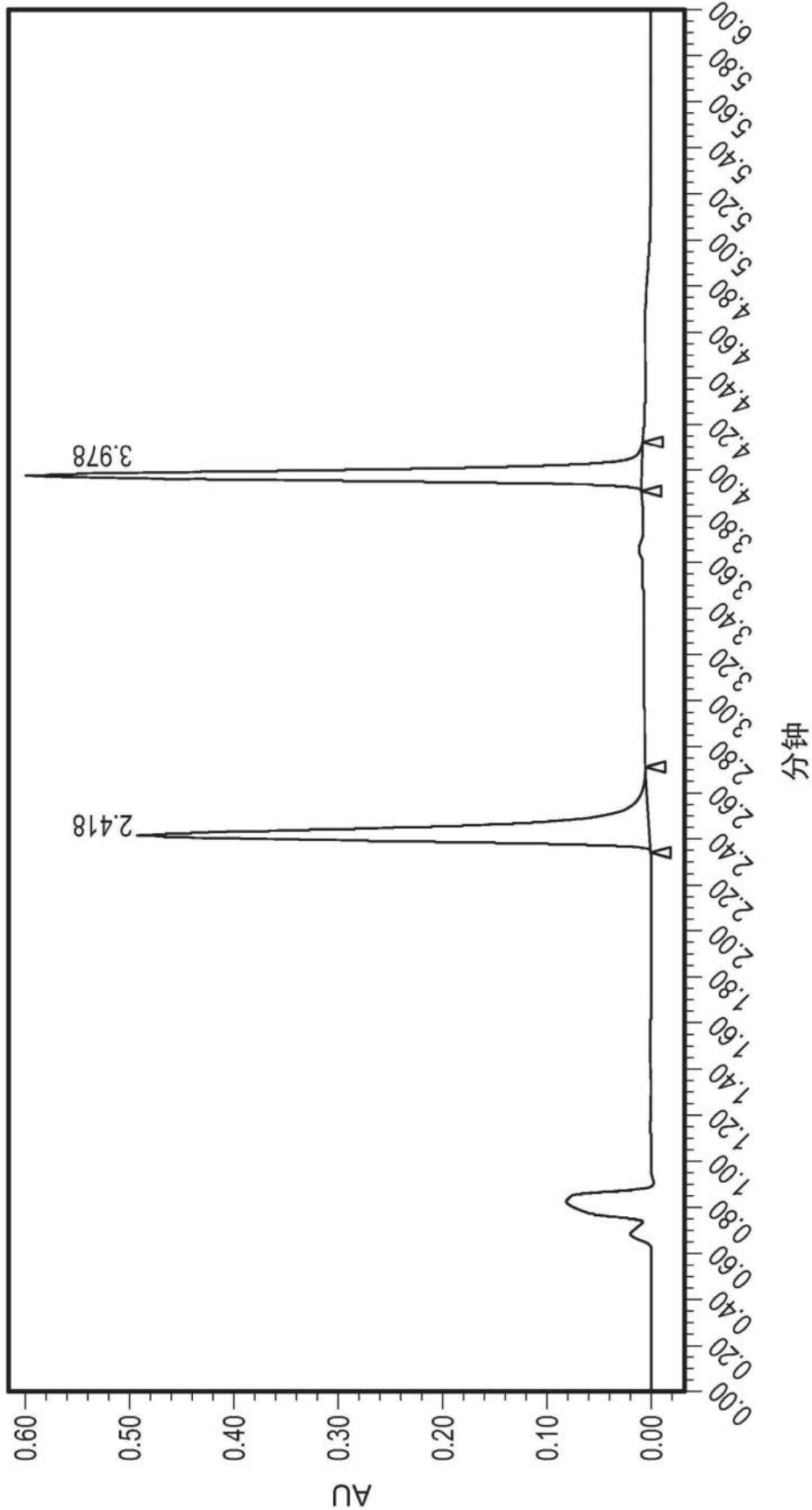


图2

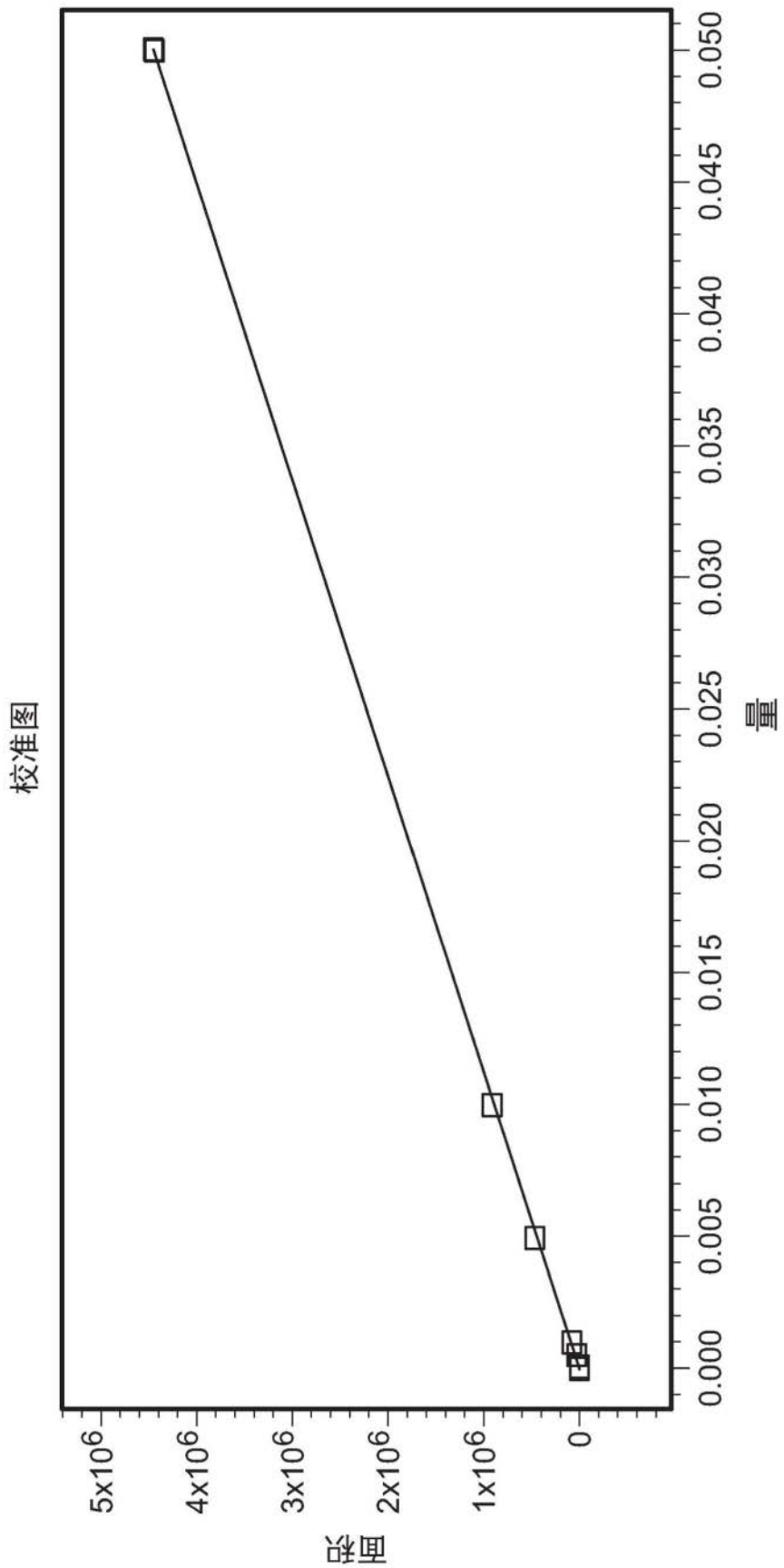


图3

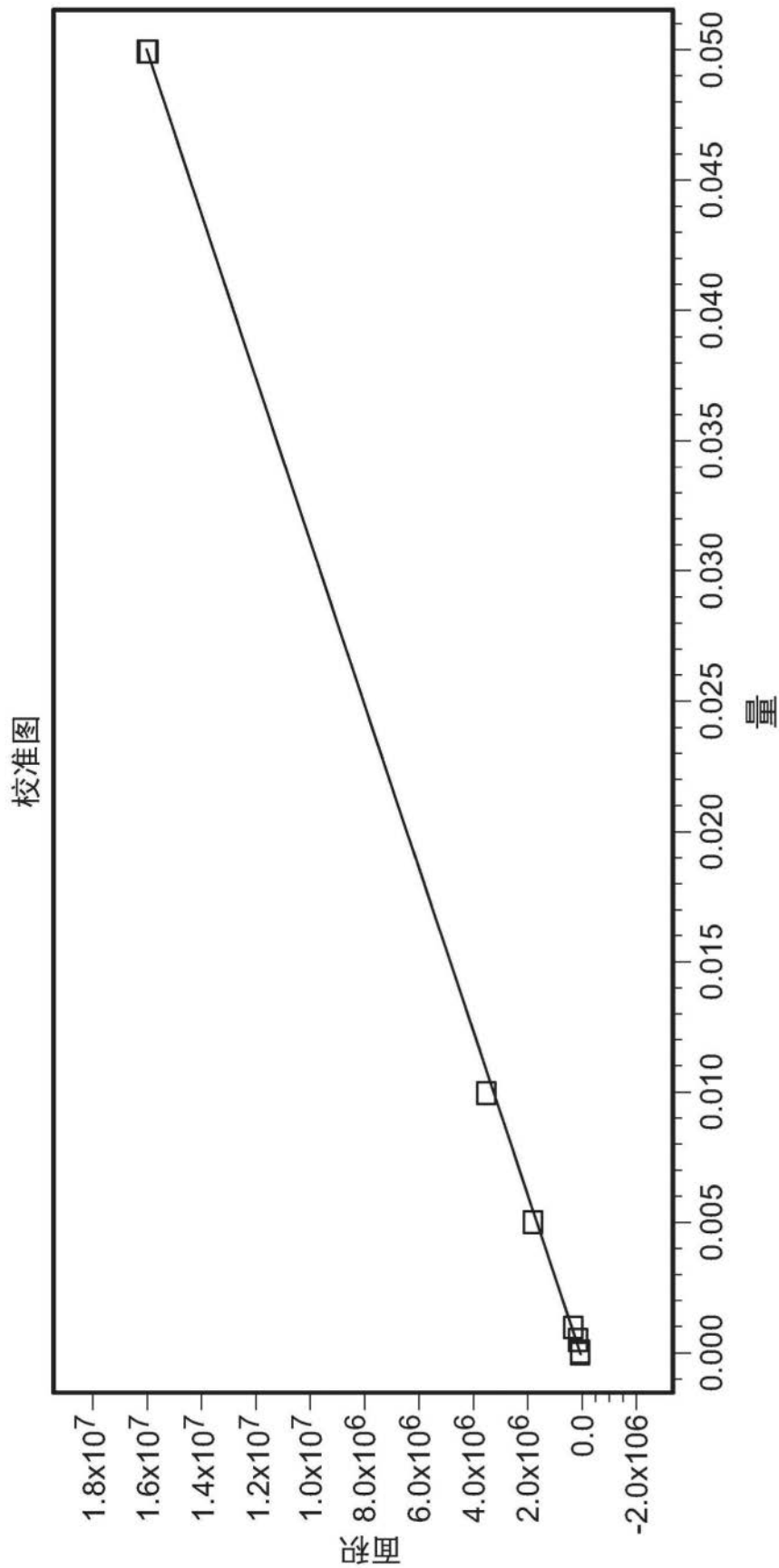


图4

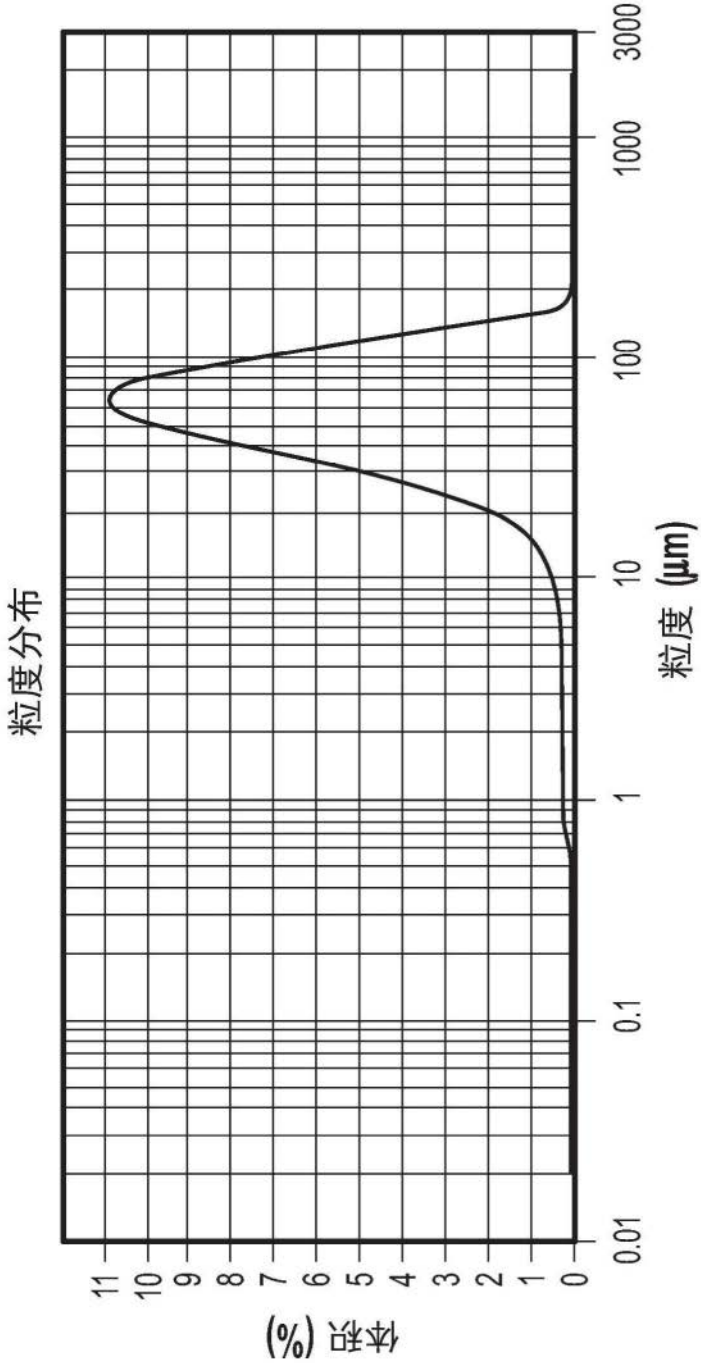


图5

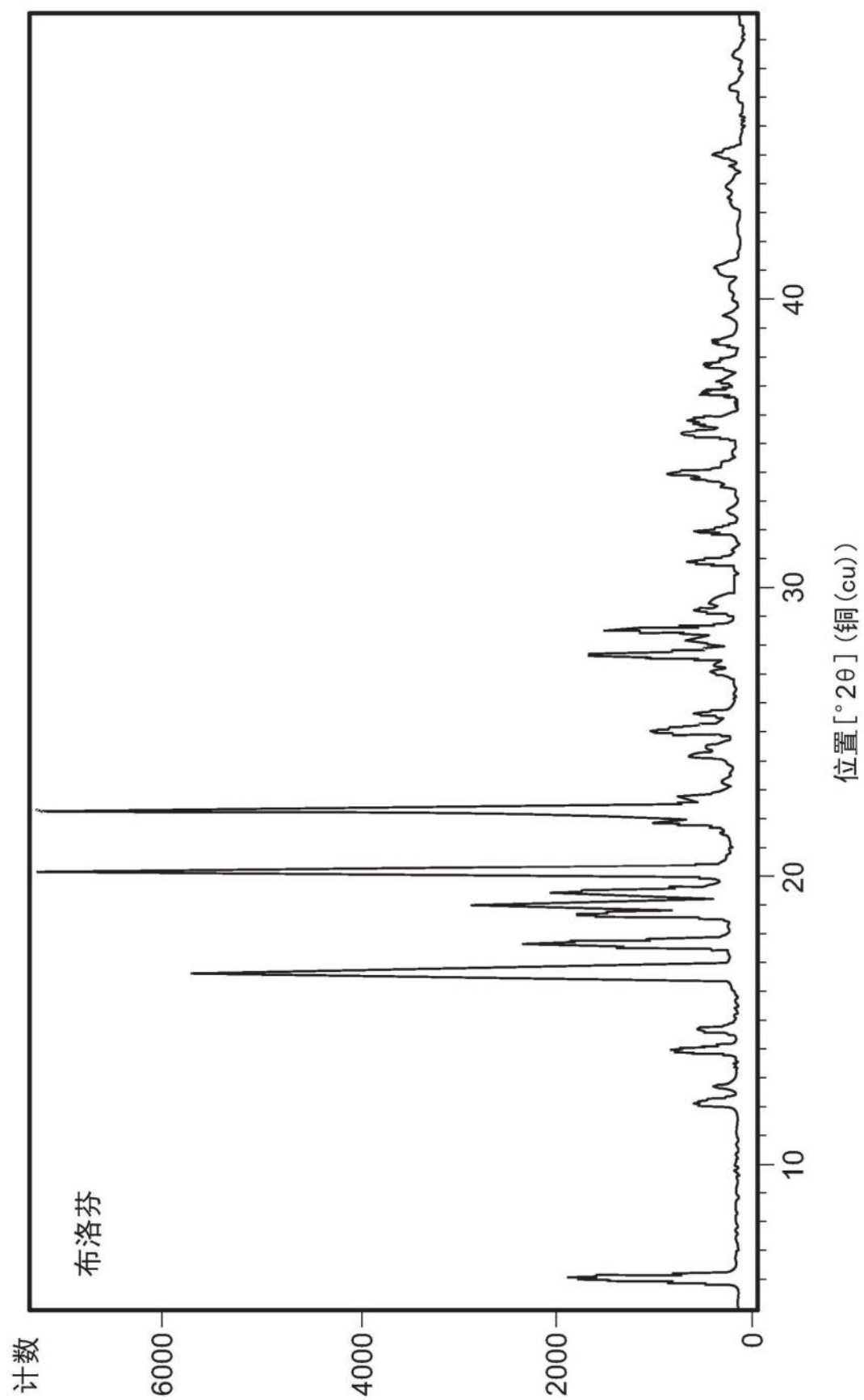


图6

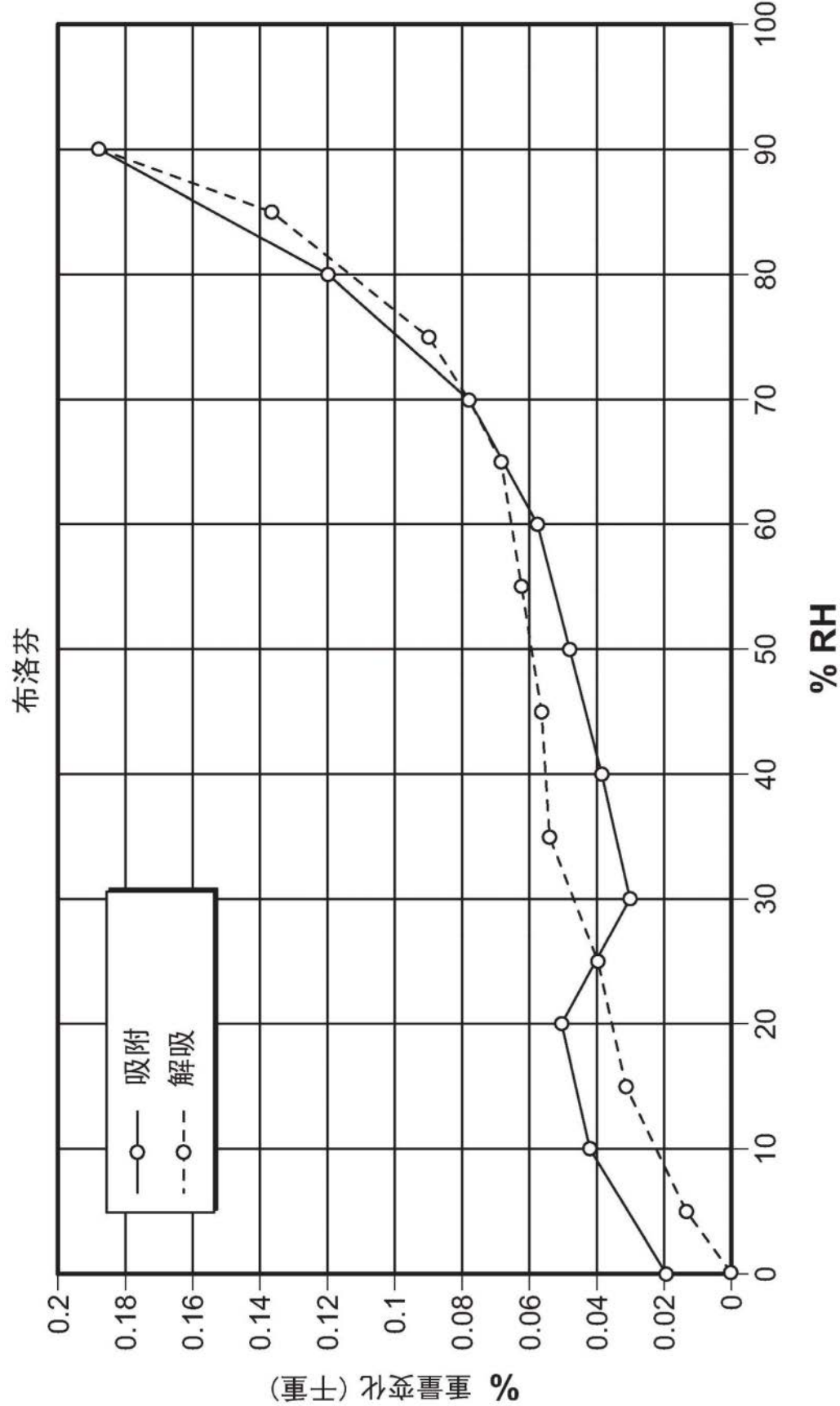


图7

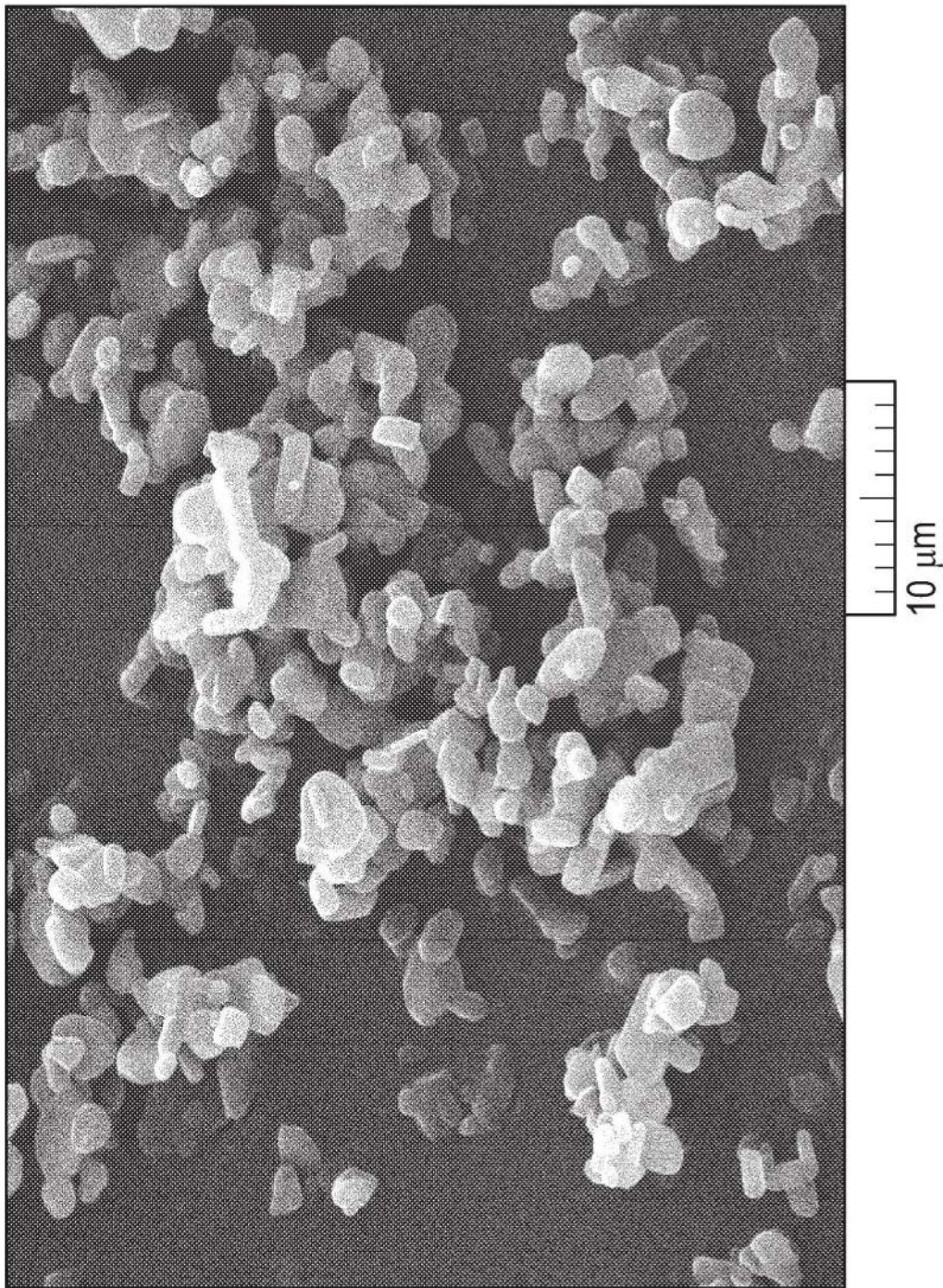


图8A

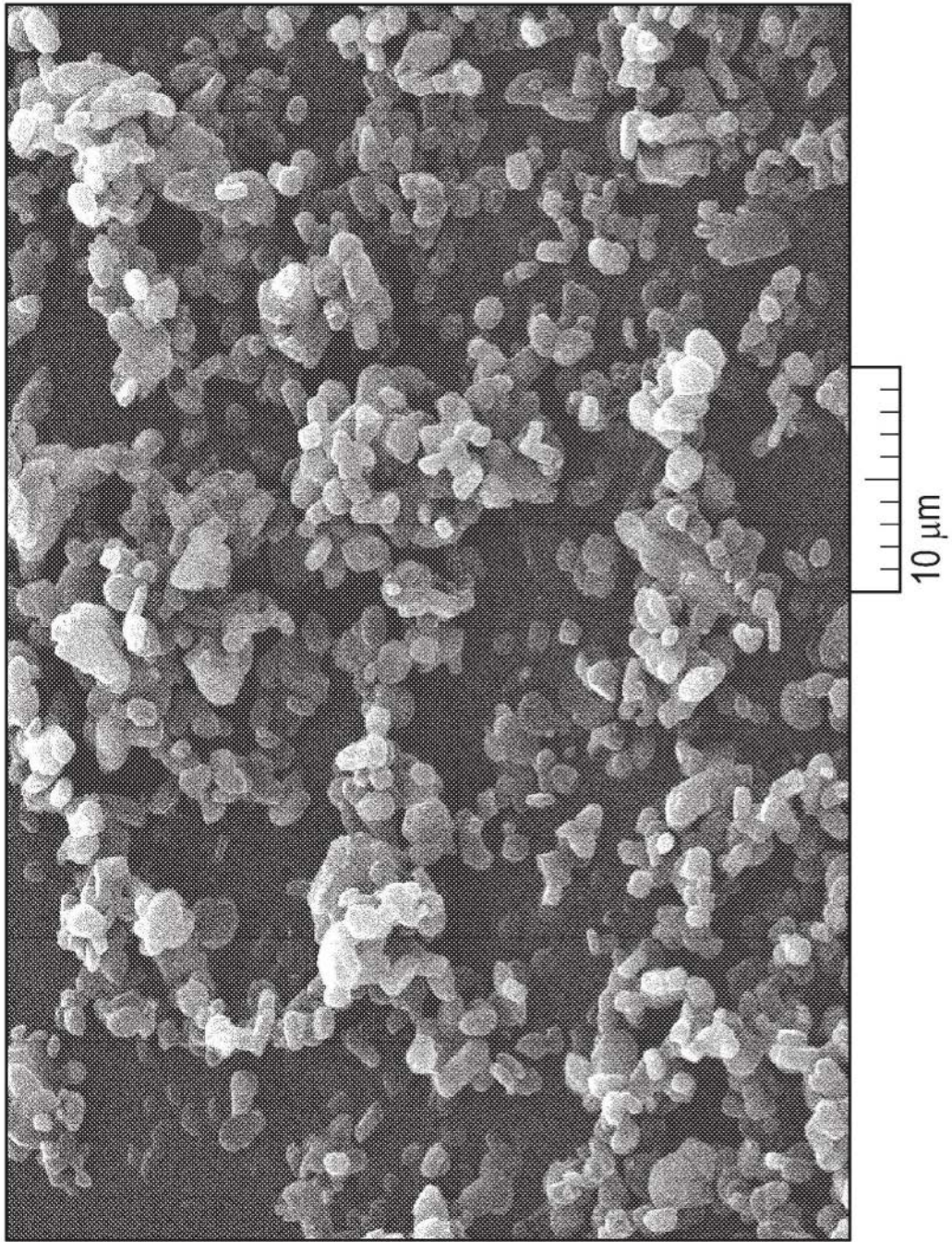


图8B

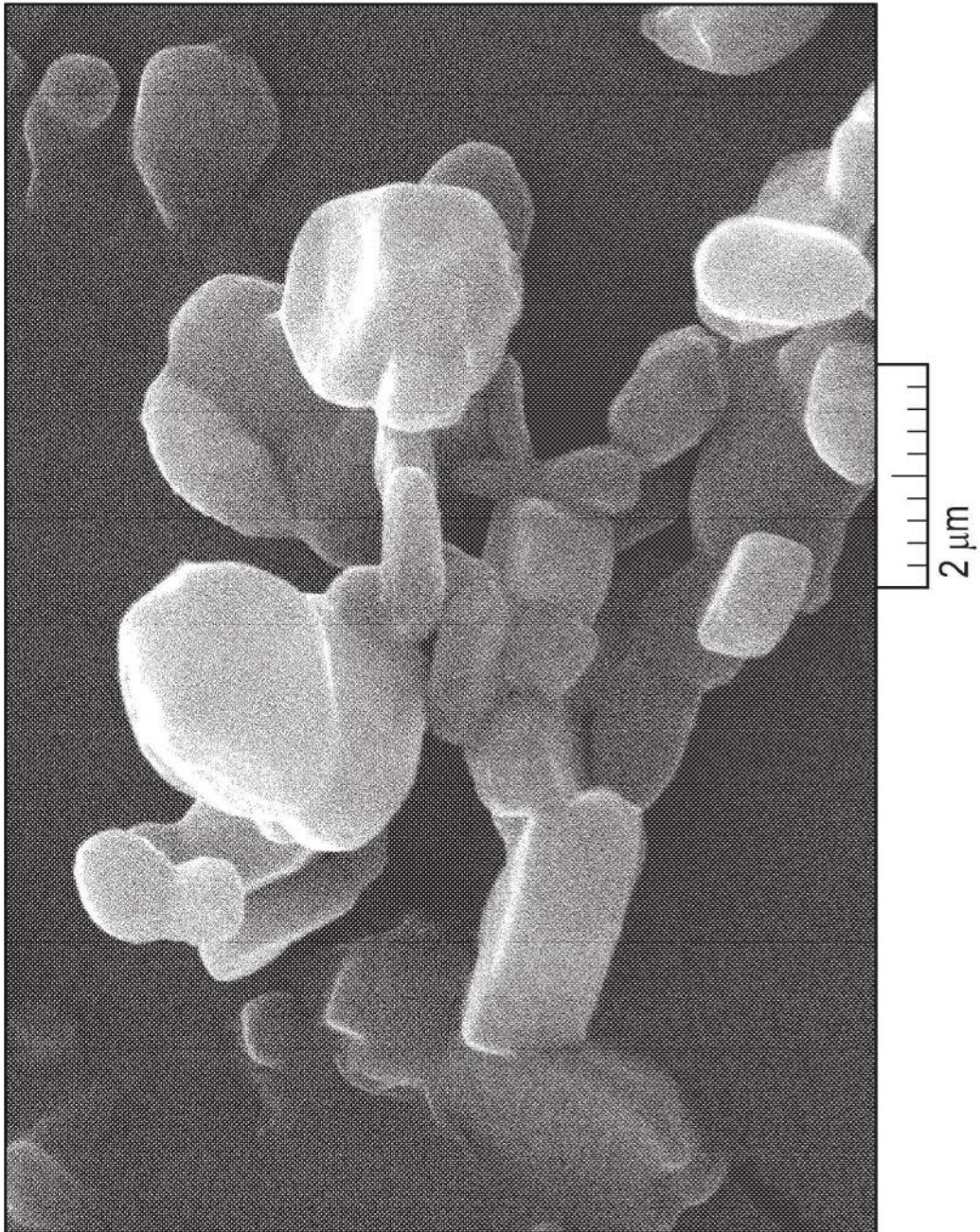


图9A

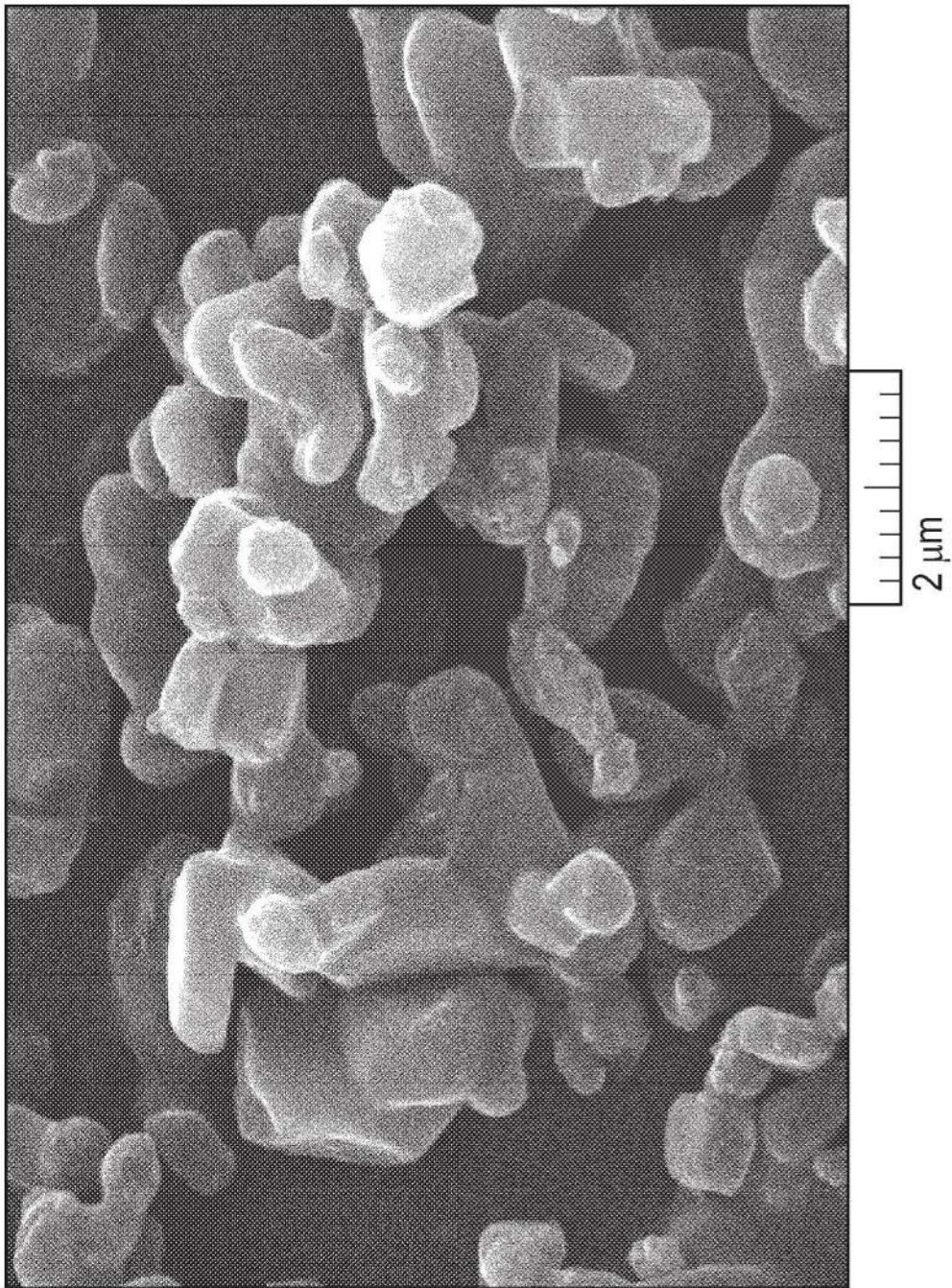


图9B

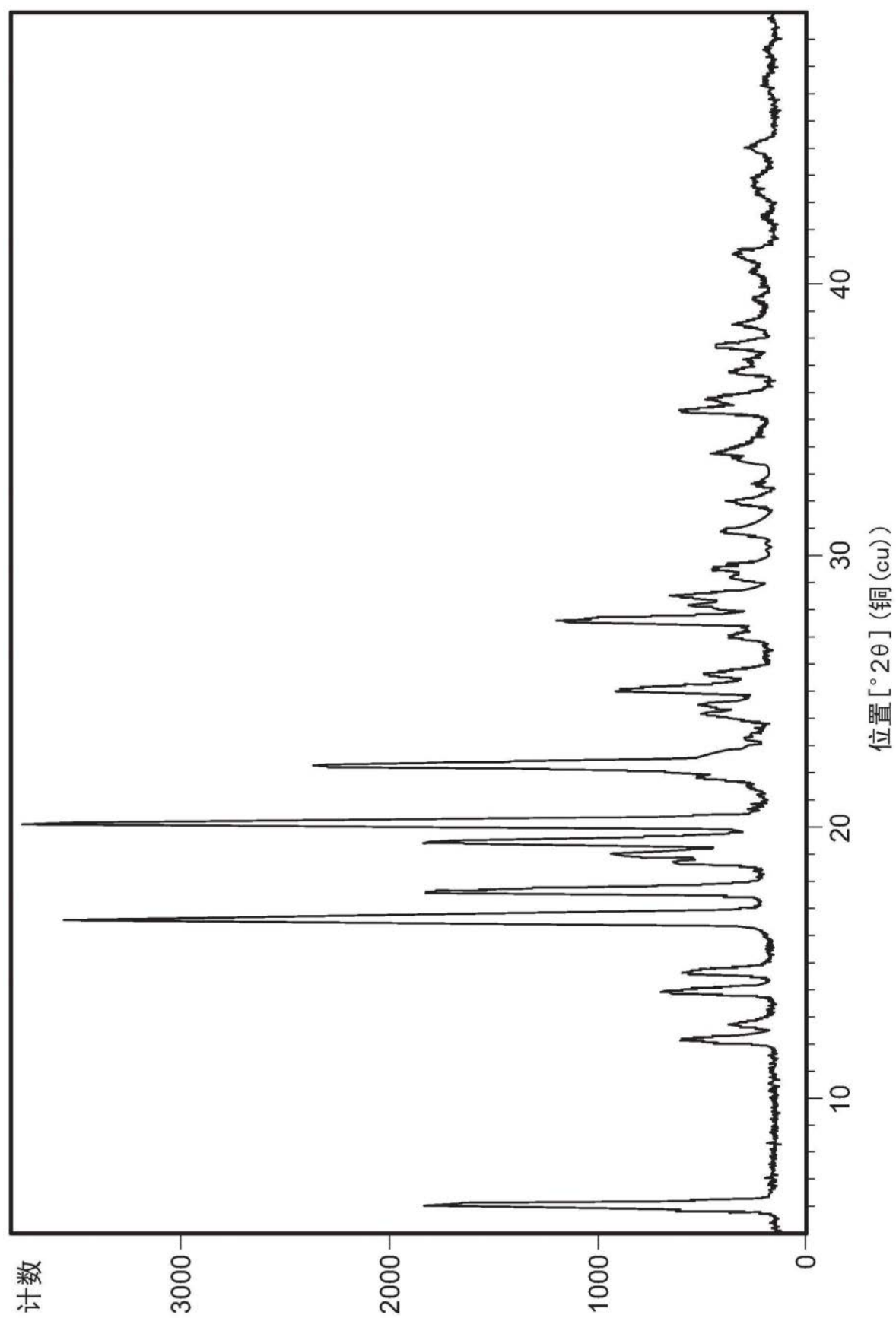


图10A

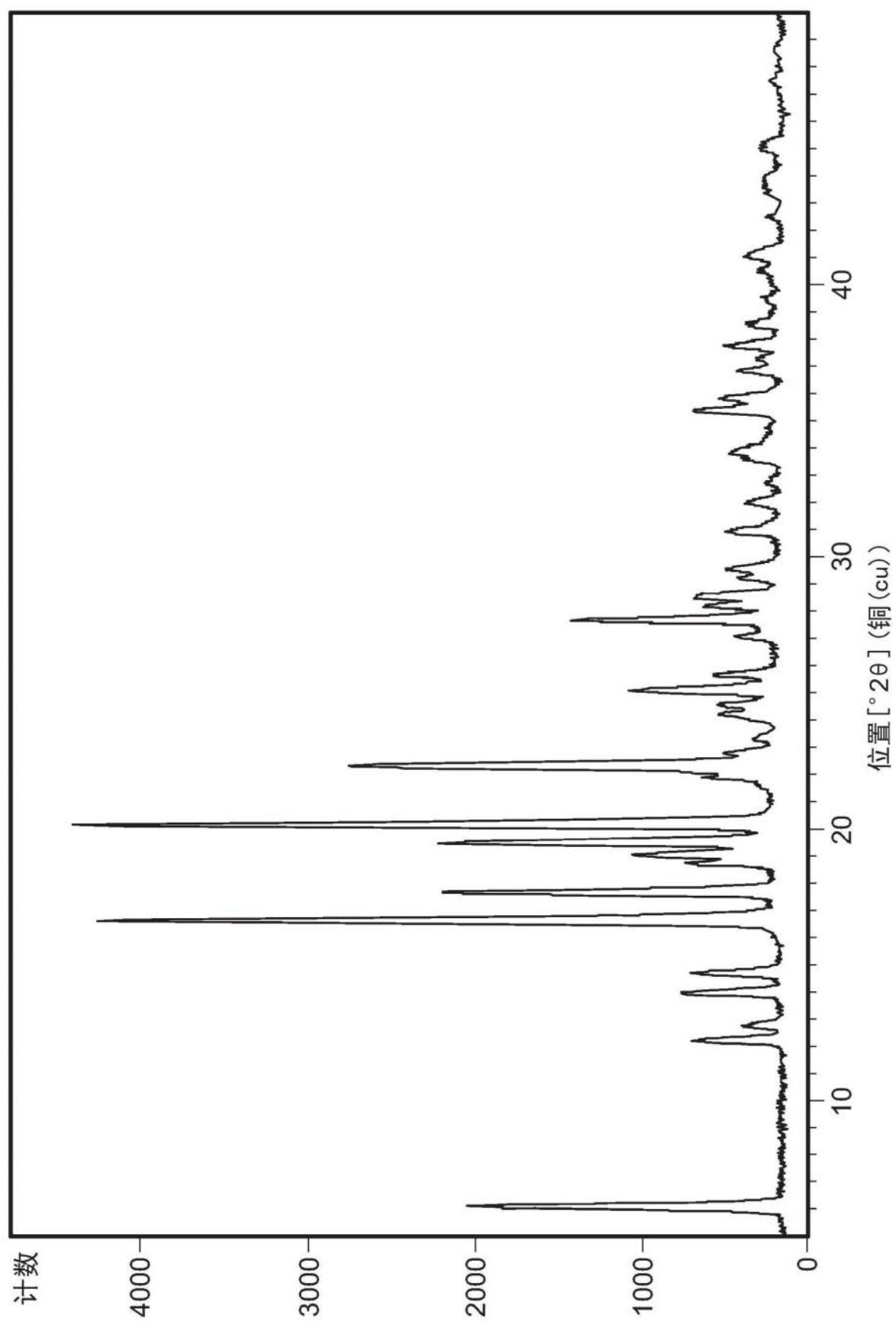


图10B

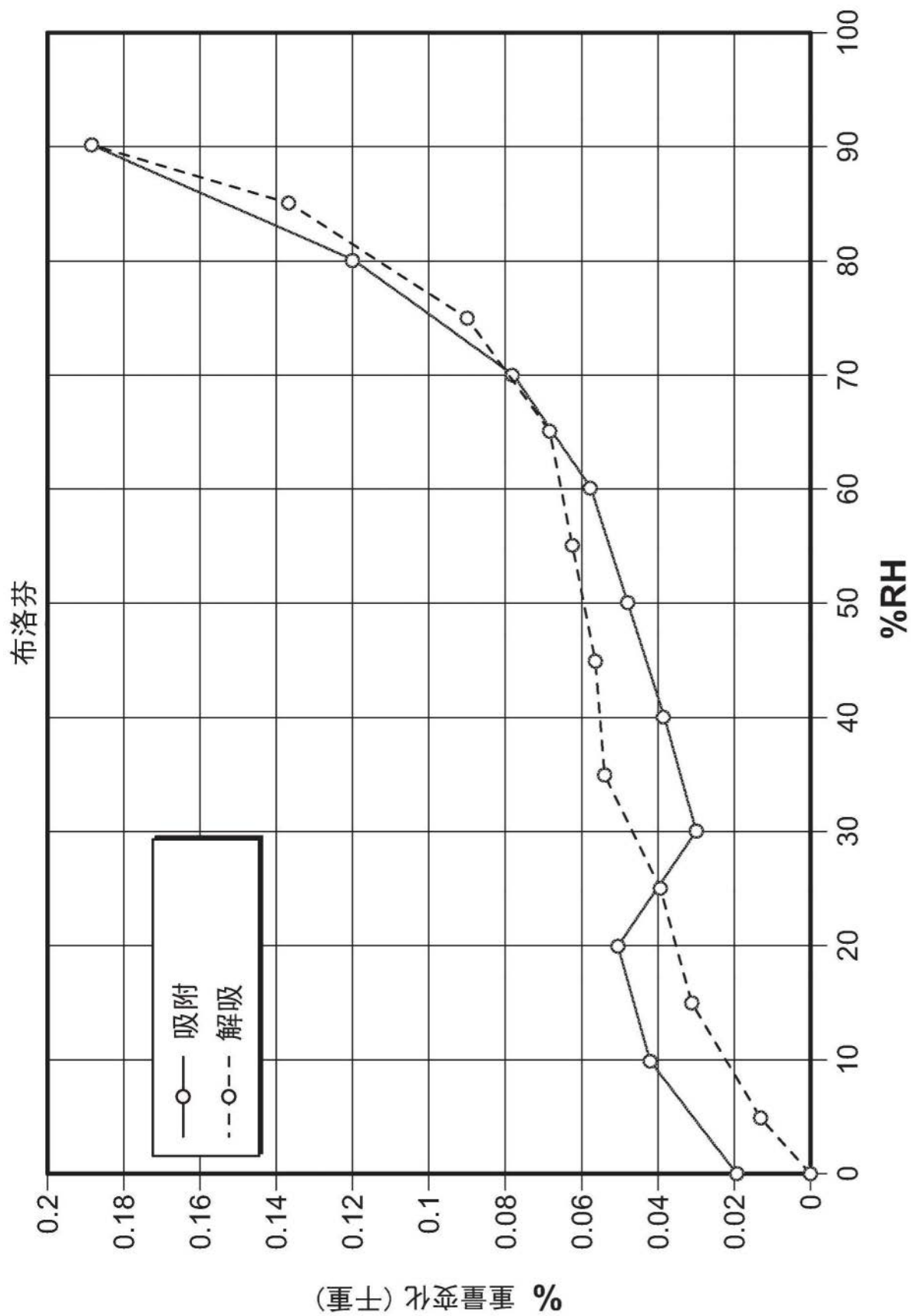


图11A

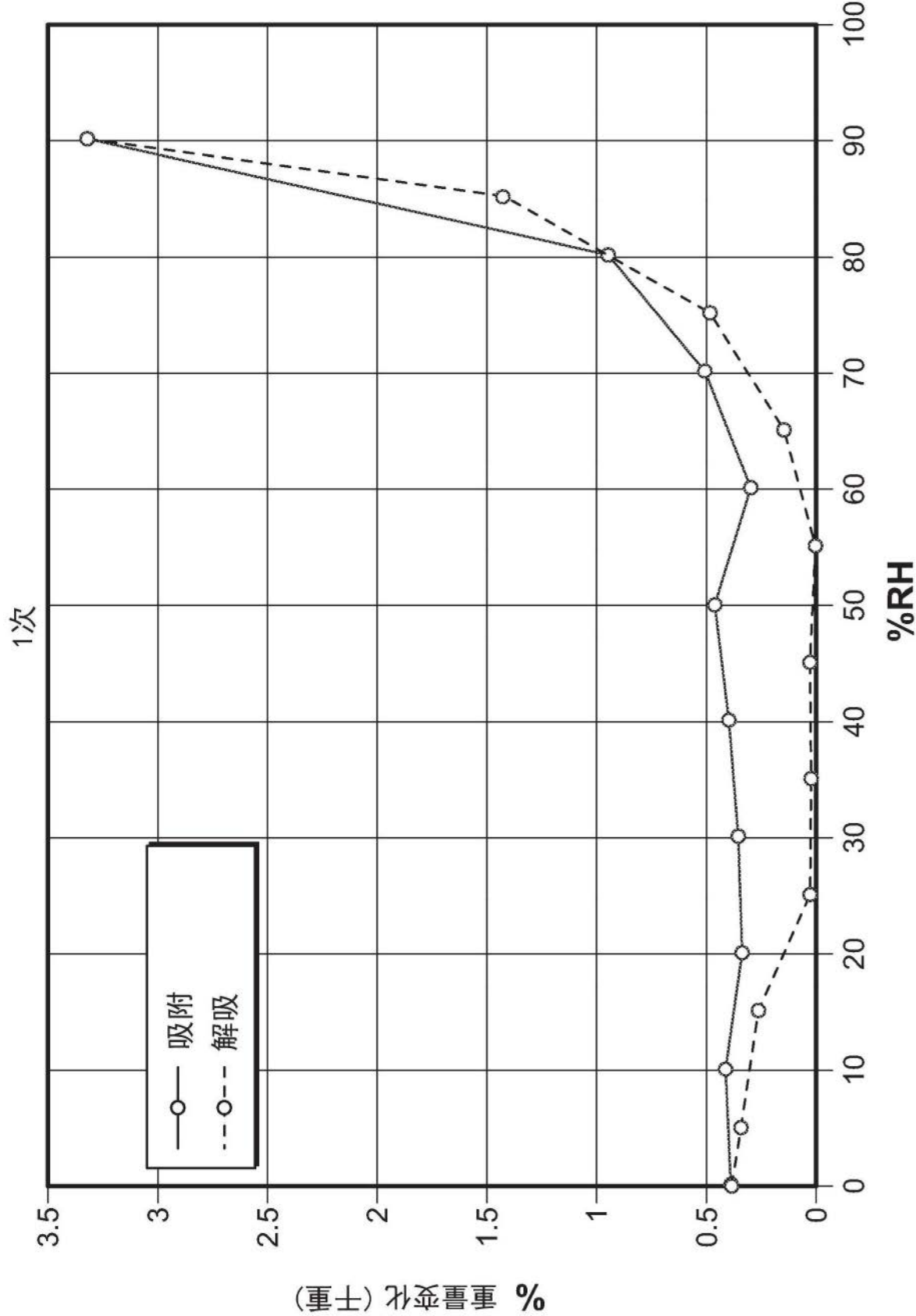


图11B

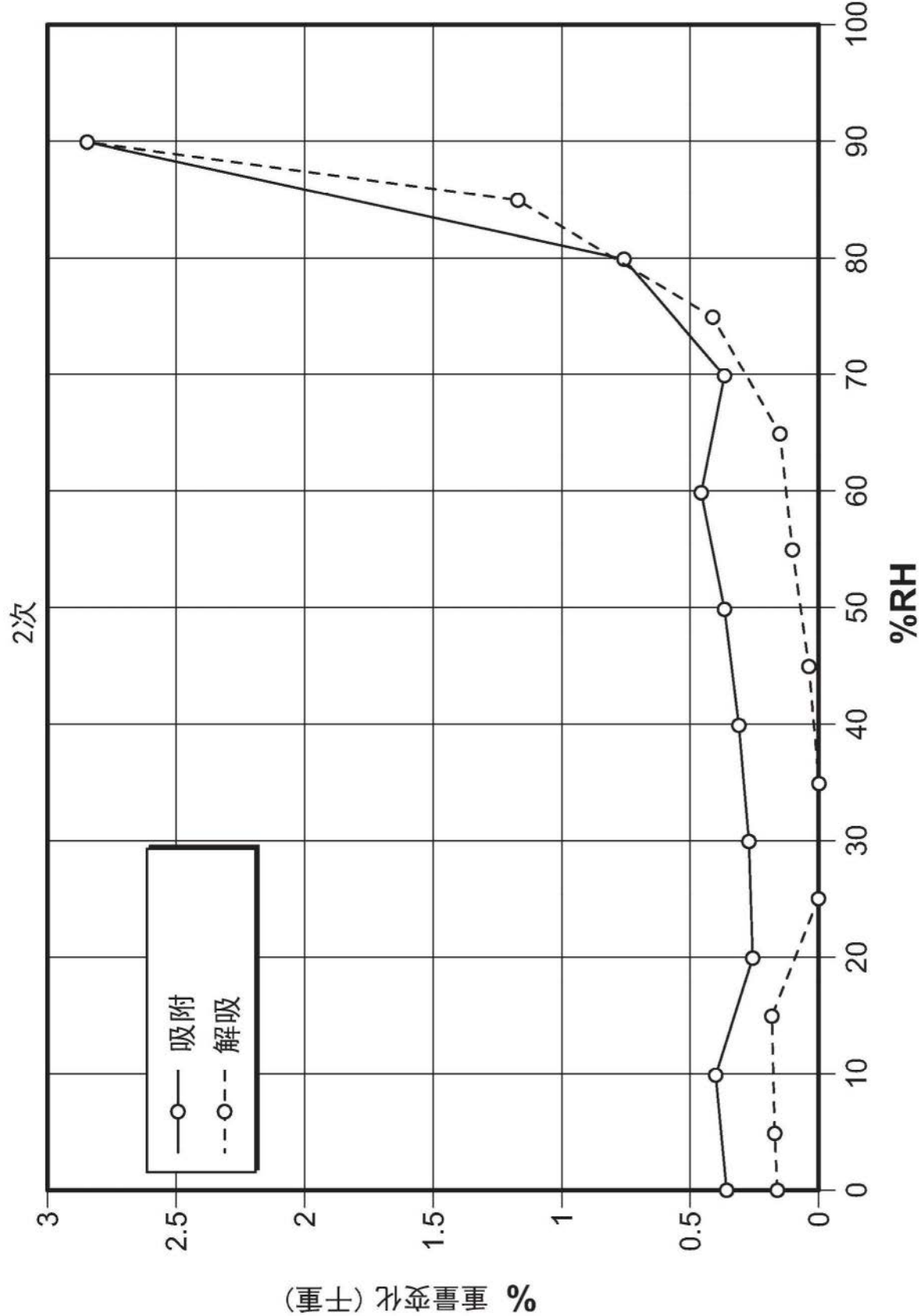


图11C

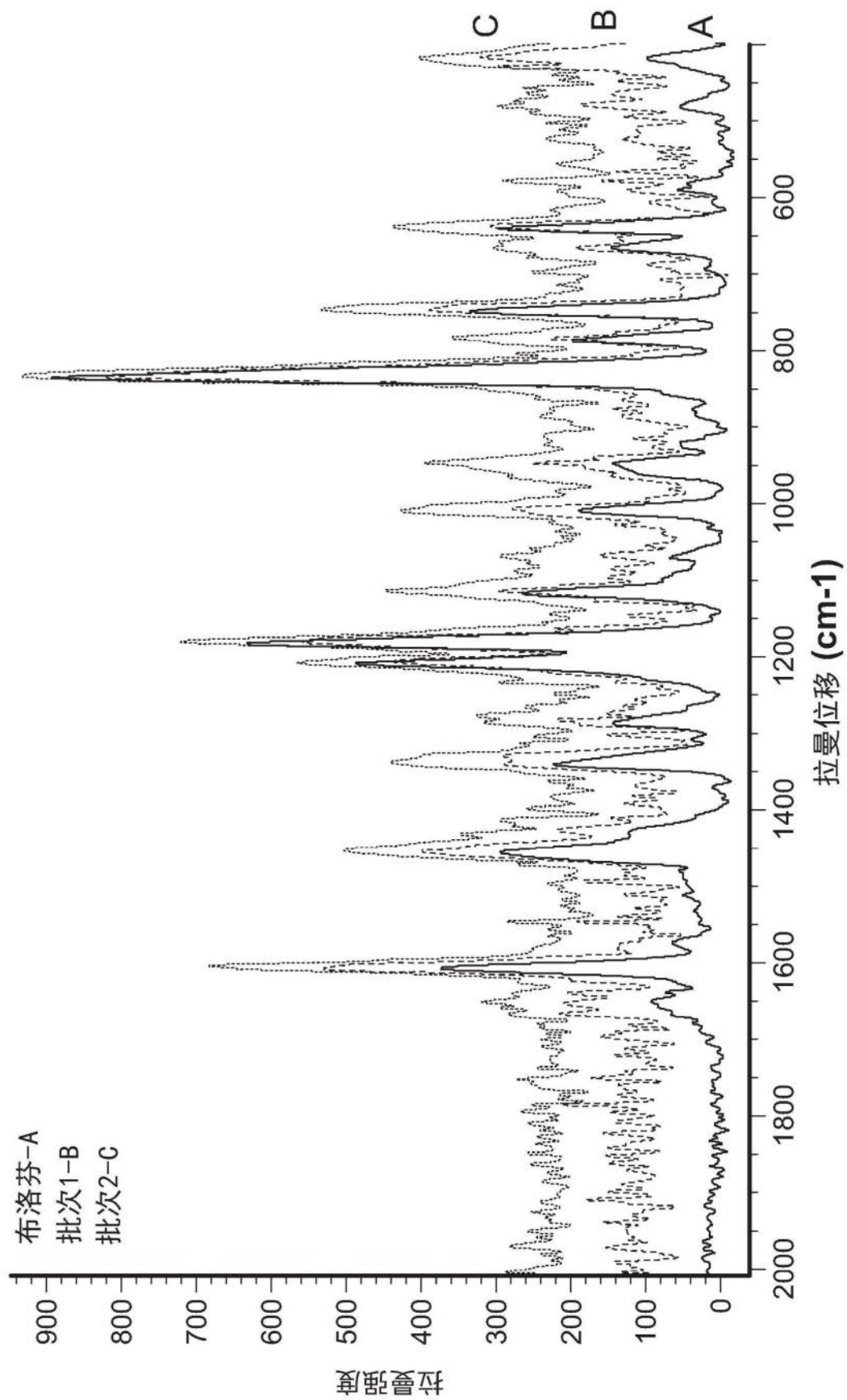


图12