

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/72

A61K 31/165 A61P 11/06



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01809722.7

[43] 公开日 2003 年 7 月 9 日

[11] 公开号 CN 1429103A

[22] 申请日 2001.5.17 [21] 申请号 01809722.7

[30] 优先权

[32] 2000.5.19 [33] GB [31] 0012261.4

[86] 国际申请 PCT/SE01/011117 2001.5.17

[87] 国际公布 WO01/89491 英 2001.11.29

[85] 进入国家阶段日期 2002.11.19

[71] 申请人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 E·特罗法斯特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 马崇德

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 2 页

[54] 发明名称 新的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种用于治疗呼吸道疾病如哮喘、鼻炎和慢性阻塞性肺病的稳定药物组合物和制备福莫特罗和包括碳水化合物如乳糖的载体/稀释剂的稳定制剂的新微粉化方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

新的方法

发明领域

- 5 本发明涉及一种稳定的药物组合物以及一种新的微粉化方法，这种微粉化方法用于制备一种含福莫特罗或其对映体和包含诸如乳糖等碳水化合物载体/稀释液的稳定制剂。

发明背景

- 10 对于一种化合物或者化合物的混合物来说，能否将其开发成可用于治疗疾病的药物，其中最重要的因素之一就是它的稳定性。当将各种不同的成分混合成药物制剂时，存在有各成分之间相互作用的可能性。另外，每一种成分都可能有不同的降解特性。

- 15 福莫特罗是一种高效的、选择性 β_2 激动剂，吸入后的持续作用时间长。和其它的 β 肾上腺素化合物相比，福莫特罗具有独特的化学构成，即在苯环上有甲酰氨基基团。由于在其分子中有两个不对称的碳原子，因此使得它可以构成四种不同的立体异构体。大多数的科学研究，不管是临床的还是临床前的，基本都是通过 R; R+S; S 型对映体混合的延胡索酸盐（如二水合物）来实现的。而 R; R 型的对映体是四种对映异构体中最有效的一种。

- 20 药物福莫特罗（如延胡索酸盐二水合物）的稳定性，可以通过研究像诸如储存时间、温度、相对湿度、光线和 PH 值的改变对福莫特罗含量的影响并测定色谱杂质含量来进行评价。通过研究表明福莫特罗（如延胡索酸盐二水合物）即使在高温，高相对湿度的条件下长时间存储，仍然具有很好的稳定性。但是，它的化学结构使得其分子在与
25 诸如醛等反应性的物质接触或在压力条件下（比如研磨过程）会很容易发生化学性降解。

- 30 通过吸入方式给予的强效药物一般都与诸如乳糖之类的载体/稀释液相结合，以便更容易地精确控制吸入计量。这些制剂一般由粗的载体颗粒与细的药物颗粒，也可以有载体/稀释剂的细微颗粒一起构成，而这种组合方式一般称作有序混合。另一种制剂是将细小的药物和载体/稀释剂颗粒掺和附聚物。

福莫特罗（如延胡索酸盐二水合物）与诸如乳糖（优选一水合物）

1. 一种制备药物组合物的方法，所述组合物含有混合形式的一种活性组分，它是微粉化的福莫特罗或其对映体和微粉化的载体/稀释剂，所述福莫特罗或其对映体可以是其盐形式或溶剂化物形式或其盐的溶剂化物形式，此方法包括以下步骤：
- 5
- 制备微粉化活性成分与载体/稀释剂的混合物；
 - 在低能量状态下，将另外的预微粉化载体/混合剂添加其中；和
 - 要么使该混合物团聚并球状化，要么加入粗粒的载体/稀释剂。
2. 权利要求 1 的方法，其中福莫特罗是它的延胡索酸盐二水合物
- 10 形式。
3. 权利要求 1 或 2 的方法，其中福莫特罗是单一的 R，R 对映体形式。
4. 权利要求 1 至 3 任一项的方法，其中载体是粗料碳水化合物。
5. 权利要求 1 至 4 任一项的方法，其中载体是乳糖。
- 15 6. 一种药物组合物，包含混合形式的活性组分和可药用的微粉化载体/稀释剂，所述活性组分是以盐或溶剂化物或盐的溶剂化物形式的微粉化福莫特罗，该组合物具有高的存储稳定性。
7. 权利要求 6 的药物组合物，其中所述福莫特罗是它的延胡索酸盐二水合物形式。
- 20 8. 权利要求 6 或 7 的药物组合物，其中所述福莫特罗是它的单一 R，R 对映体形式。
9. 权利要求 6 至 8 任一项的药物组合物，其中载体/稀释剂为乳糖。
10. 权利要求 6 至 9 任一项的药物组合物，其中福莫特罗的微粒尺寸小于 $10\ \mu\text{m}$ 。
- 25
11. 权利要求 6 至 10 任一项的药物组合物，用于治疗或预防呼吸道疾病。
12. 权利要求 6 至 11 任一项的药物组合物，用于治疗或预防哮喘、鼻炎和慢性阻塞性肺病。
- 30 13. 一种治疗哺乳动物呼吸道疾病的方法，该方法包括给予患者权利要求 6-12 中任一项的药物组合物。

的碳水化合物各自都是很稳定的化合物，但当两种化合物混合的时候，其生成物却会产生降解作用。福莫特罗延胡索酸盐二水合物和乳糖一水合物的混和物可以被认为是由三种物质：福莫特罗延胡索酸盐、乳糖和水组成的体系。通过对水的吸附作用，饱和的水性乳糖溶液在粉状混合物的表面形成。一定量的福莫特罗延胡索酸盐溶解在此水溶液中并且因而易于产生降解作用。因此，相对湿度，以及存储温度将影响粉末混合物的稳定性。

所以人们希望能够开发一种制剂，即使是具有化学反应功能的化合物如胺（福莫特罗）、甲酰胺（福莫特罗）以及碳水化合物（比如乳糖）的复杂混合物，也仍然具有很好的稳定性。而水合物的加入（福莫特罗延胡索酸盐，乳糖单水合物）将使化合物的组合更加复杂。

发明的描述

依照本发明，它提供了一种制备药物组合物的方法，它含有混合形式的活性组分，它是微粉化的福莫特罗或其对映体以及微粉化的载体/稀释剂，该方法包括：

1. 制备微粉化活性组分与载体/稀释剂的混合物；
 2. 随后，在低能量状态下，将另外的预微粉化载体/混合剂添加其中；和
 3. 要么将该混合物团聚并球状化，要么加入粗粒的载体/稀释剂。
- 依照步骤一，既可以将第一活性组分与载体/稀释剂混合后再微粉化，也可以将其各自先微粉化，再将其混合来制备第一种活性组分和载体/稀释剂。优选先将第一活性成分与载体/稀释剂混合，然后再一同微粉化。

优选步骤三中包括将混合物挤压成团状和球状体。

混合物/组分可以在方法的任何适当的阶段进行调节，比如说在步骤 1 和 2 之间，和/或可在第 2 步调节另外的预微粉化的载体/稀释剂，和/或混合物可以在步骤 3 中团聚和球化之间调节。优选混合物/组分在步骤 1 和 2 之间调节，另外的预微粉化载体/稀释剂在步骤 2 中调节。

我们可以参照 W095/05805 中描述的方法来实现调节，也可以通过选择诸如相对湿度等的方法参数的方式来调节，这样如 US 5, 874, 063 所描述和测定的，只要物质平均颗粒小于 $10\ \mu\text{m}$ ，最终的产品结合于水蒸气的时候，每克物质释放的热量小于 1.2 焦耳。

“低能量状态”指在低压力（优选低于 2bar，最好是低于 1bar）的条件下混合。优选微粉化过程以及混合步骤在螺旋喷射研磨机里完成。

“微粉化”是指用研磨或者其它产生小颗粒如直接测定的任何方法来产生所需大小的颗粒。

通过本发明的加工方法所生产出来的产品具有很高的储存稳定性，当在福莫特罗含量少于约 1.0% (w/w)，优选少于 0.8% (w/w)，最好少于 0.6% (w/w) 时，并在 40℃ 温度和 75% 相对湿度条件下在敞开托盘中存储 6 个月时，制剂中福莫特罗的分解低于 10%。而在相同条件下存储在干粉末设备中时，分解率小于 2.5%。

福莫特罗可以是对映混合物形式。优选福莫特罗为单一的对映体形式，更优选为 R;R 对映体。福莫特罗可以是游离碱，盐或溶剂化物，或者盐的溶剂化物的形式，优选福莫特罗是其的延胡索酸盐二水化合物的形式。其它适合的生理盐包括盐酸盐、溴氢酸盐、硫酸盐、磷酸盐、顺丁烯二酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、4-甲氧基苯甲酸盐、2 或 4-羟基苯甲酸盐、4 氯苯甲酸盐，对-甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、抗坏血酸盐、醋酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、戊二酸、葡(萄)糖酸盐、tricaballate、羧基层叠酞羧酸盐 (hydroxynapaphthalenecarboxylate) 或油酸盐。

优选载体/稀释剂为碳水化合物，更优选为还原的碳水化合物，例如乳糖、葡萄糖、半乳糖、甘露糖、木糖、麦芽糖、纤维二糖、蜜二糖、麦芽三糖（比如像一水合物）。载体为乳糖更好，而乳糖一水合物则为最佳选择。

在这里所说的术语微粉化的载体/稀释剂是指平均颗粒大小小于约 25 μm 的载体/稀释剂，优选颗粒大小小于约 10 μm ，最好小于约 5 μm 。所提到的粗载体/稀释剂是指平均微粒大小大于约 25 μm 的载体/稀释剂。

这里所提到的术语微粉化活性组分是指平均微粒大小小于约 10 μm 的活性组分，优选小于约 5 μm 。

本发明的药物组合物可以用于治疗或预防呼吸道疾病，特别适于治疗或预防哮喘，鼻炎或慢性阻塞性肺病 (COPD)。

更进一步地说，本发明提供了一种治疗哺乳动物呼吸道疾病，特别是哮喘，鼻炎或慢性阻塞性肺病的方法，此方法包括给予患者本

文定义的药物组合物。

本发明的药物组合物可以通过喷雾器或压力流量计量吸入器吸入，或者制成干粉末，通过干粉末吸入器（干粉末吸入器既可以是 AstraZeneca (Turvuhaler[®]) 或 Schering-Plough 的多计量储存系统，也可以是使用胶质，塑料或其它胶囊）、药筒或水泡包吸入。而吸入的剂量取决于疾病的严重程度及患者的种类。

本发明的方法显示在图 2 中。

实验部分

下面的实施例详细阐述本发明，但并不用于限制本申请的范围。在这些例子中，对每一种活性成分都进行了微粉化，以使微粒大小适于吸入给药。福莫特罗降解产物的测定是通过反相液体色谱法来实现的，选用了 LiChrospher 60RP-select B 的双柱系统。以 5 μm 的正辛基硅烷颗粒为静态相位。UV 探测器为 214nm。由于对降解产物不完全了解，因此以峰面积%来进行评估。

15 实施例 1

下面是一个参考实例，其中用传统的方式来制备制剂。

将 26.5 克福莫特罗延胡索酸盐二水合物与 4.97 千克的乳糖一水合物加入翻滚混合器中混合一或两小时。将这些混合物在螺旋喷射研磨机微粉化以获得适于吸入的微粒大小。将物质微粉化到低微米数量级（1-5 μm ）会给物质表面的结晶带来干扰。无定型区域会因此产生，尤其是在微粉化物质的表面。物质形态的改变会增加对湿度的敏感性，并且因此产生稳定性问题。物质混合的结晶结构按照一定的控制方式（参照 US5.874.063 或者 US5.709.884）进行恢复。

为了改进粘性粉末的流动性，要在室温下并且将相对湿度控制在 25 50% 以内的条件下使其凝结成团。

将按照实施例 1 产的微粉化和球化的福莫特罗延胡索酸盐二水合物/乳糖一水合物制剂填充到 Turvuhaler[®] (Astrazeneca) 粉末设备中，在 40° C、75% 相对湿度的条件下储存 6 个月。结果显示在图 1(A) 中。

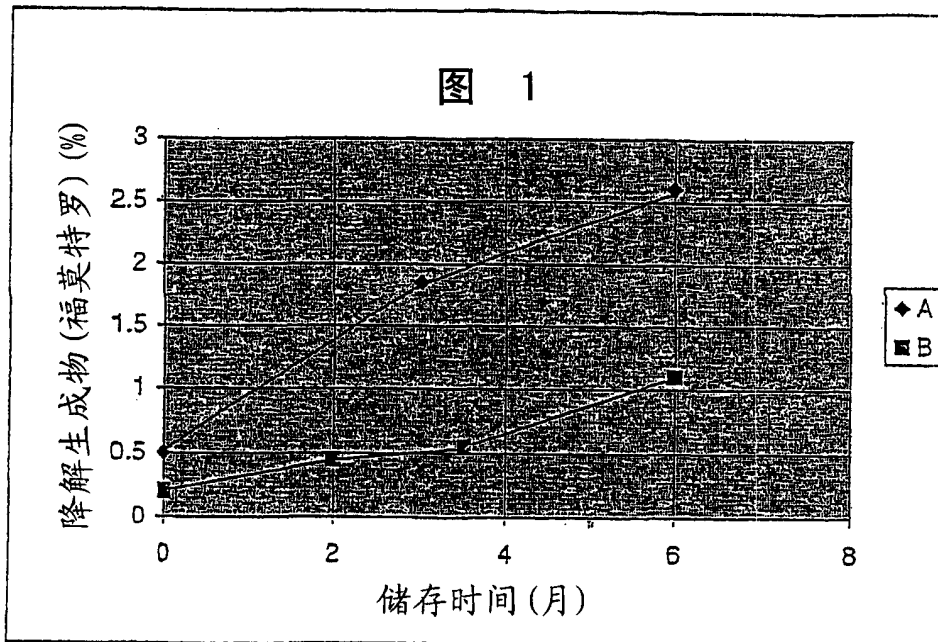
30 实施例 2

将 0.575 克福莫特罗延胡索酸盐二水合物与 4.425 千克的乳糖一水合物加入翻滚混合器混合二至四小时。这些混合物经过螺旋喷射

研磨机微粉化以使微粒尺寸适于吸入。物质混合的结晶结构按照一定的控制方式（参照 US5, 874, 063 或者 US5, 709, 884）进行恢复。取出其中 223 克混合物，进一步加入 4.77 千克乳糖一水合物并在低能量状态下使用改进的螺旋喷射研磨机混合混合物，随后将其球状化以提供附聚物。

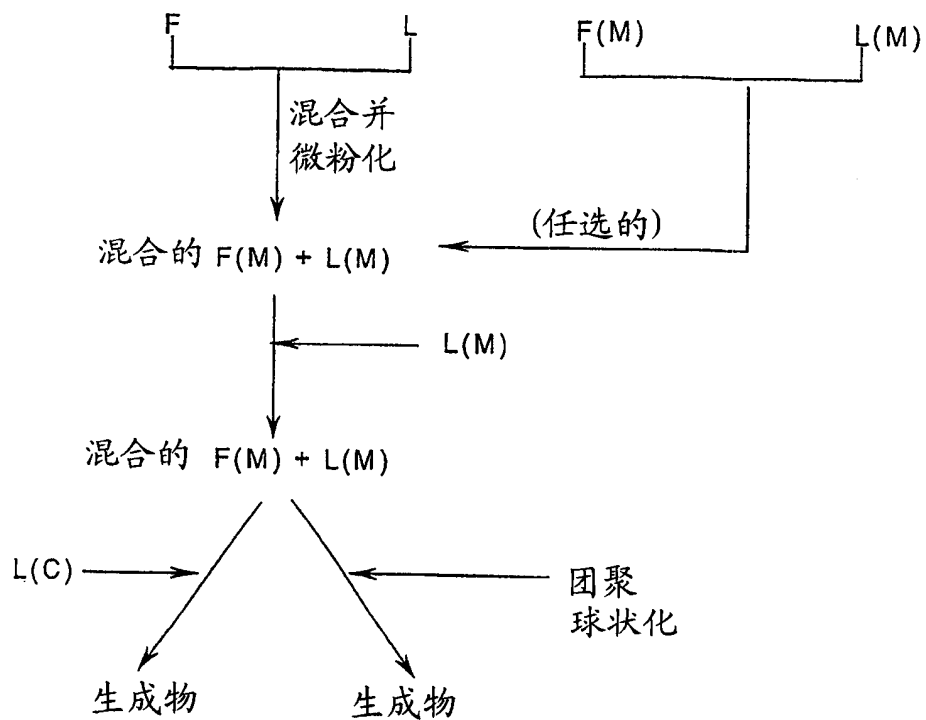
5 将经过微粉化和球化后的福莫特罗延胡索酸盐二水合物/乳糖一水合物组合放入干粉设备 Turbuhaler® (AstraZeneca)，并且在 40 °C、75%相对湿度的条件下储存 6 个月。结果显示在图 1 (B) 中。

Turbuhaler中福莫特罗/乳糖的稳定性数据



A=参照实施例1, 福莫特罗延胡索酸盐二水合物 (0.5%) / 乳糖一水合物 (99.5%)

B=参照实施例2, 福莫特罗延胡索酸盐二水合物 (0.5%) / 乳糖一水合物 (99.5%)



L=载体/稀释剂

F=福莫特罗

L(C)=载体/稀释剂粗质颗粒

L(M)=用微粉化或直接抛掷等方法生成的载体/稀释剂的微小颗粒

F(M)=用微粉化或直接抛掷等方法生成的福莫特罗微小颗粒

图 2