



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104349776 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 11

(21) 申请号 201380027441. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 05. 24

A61K 31/46 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61M 15/00 (2006. 01)

12382211. 6 2012. 05. 25 EP

A61P 11/06 (2006. 01)

61/654, 224 2012. 06. 01 US

A61P 11/08 (2006. 01)

61/779, 578 2013. 03. 13 US

A61K 31/573 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 11. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/060808 2013. 05. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/175013 EN 2013. 11. 28

(71) 申请人 阿尔米雷尔有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

(72) 发明人 R·拉马尔卡卡萨多

G·德米克尔塞拉

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

11285

代理人 孙占华 张广育

权利要求书2页 说明书11页

(54) 发明名称

新的剂量和制剂

(57) 摘要

一种用于吸入的药物组合物,所述药物组合物包含混有可药用干粉载体的可药用盐的干粉形式的阿地铵,提供了相当于约 322 微克阿地铵游离碱的阿地铵的递送剂量。

1. 一种用于吸入的药物组合物,其包含混有乳糖粉末的可药用盐的干粉形式的阿地铵,提供了相当于约 322 μ g 阿地铵游离碱的阿地铵递送剂量和 / 或相当于约 140 μ g 阿地溴铵的细粒剂量。

2. 权利要求 1 的药物组合物,其为单次剂量干粉制剂的形式,提供了相当于约 322 μ g 阿地铵游离碱的阿地铵的递送剂量和 / 或相当于约 140 μ g 阿地溴铵的细粒剂量。

3. 权利要求 1 的药物组合物,其为多次剂量干粉制剂的形式,用于在多次剂量干粉吸入装置中给药,所述装置被校准以提供相当于约 322 μ g 阿地铵游离碱的阿地铵的递送剂量和 / 或相当于约 140 μ g 阿地溴铵的细粒剂量。

4. 前述权利要求任一项的药物组合物,其中所述阿地铵的可药用盐为阿地溴铵。

5. 前述权利要求任一项的药物组合物,其中所述乳糖为 α -乳糖单水合物的形式。

6. 前述权利要求任一项的药物组合物,其中阿地铵与乳糖的重量比为 1:25 至 1:75,优选比例为 1:25 至 1:50。

7. 前述权利要求任一项的药物组合物,其中阿地铵的平均粒径在 2-5 μ m 内。

8. 前述权利要求任一项的药物组合物,其中所述乳糖颗粒具有 90-160 μ m 的 d10、170-270 μ m 的 d50 和 290-400 μ m 的 d90。

9. 前述权利要求任一项的药物组合物,其还包含有效量的一种或多种选自 β 2-激动剂、PDE IV 抑制剂和皮质类固醇的其他活性剂。

10. 权利要求 9 的药物组合物,其中所述其他活性剂选自游离形式或可药用盐形式的福莫特罗、沙美特罗、布地奈德和莫美他松。

11. 权利要求 10 的药物组合物,其中所述其他活性剂为富马酸福莫特罗,其含量为约 5-25 μ g/ 计量标称剂量。

12. 权利要求 11 的药物组合物,其中所述其他活性剂为富马酸福莫特罗,其含量为约 6 μ g/ 计量标称剂量。

13. 权利要求 11 的药物组合物,其中所述其他活性剂为富马酸福莫特罗,其含量为约 12 μ g/ 计量标称剂量。

14. 一种治疗需要这种治疗的患者中的选自哮喘和慢性阻塞性肺病的呼吸道病症的方法,所述方法包括给予相当于约 322 μ g 阿地铵游离碱的阿地铵的每日单次递送剂量和 / 或相当于约 140 μ g 阿地溴铵的细粒剂量。

15. 一种治疗需要这种治疗的患者中的选自哮喘和慢性阻塞性肺病的呼吸道病症的方法,所述方法包括给予相当于约 322 μ g 阿地铵游离碱的阿地铵的每日两次递送剂量和 / 或相当于约 140 μ g 阿地溴铵的细粒剂量。

16. 权利要求 14 或 15 的方法,所述方法包括给予权利要求 1-13 中任一项的药物组合物。

17. 权利要求 14-16 中任一项的方法,所述方法还包括给予有效量的一种或多种选自 β 2-激动剂、PDE IV 抑制剂和皮质类固醇的其他活性剂。

18. 权利要求 17 的方法,其中所述其他活性剂选自游离形式或可药用盐形式的福莫特罗、沙美特罗、布地奈德和莫美他松。

19. 权利要求 18 的方法,其中所述其他活性剂为富马酸福莫特罗,其含量约 5-25 μ g/ 计量标称剂量。

20. 游离形式或可药用盐形式的阿地铵在制备用于依据权利要求 14-19 中任一项的方法的给药的药物中的用途。

21. 游离形式或可药用盐形式的阿地铵在制备权利要求 1-13 中任一项的药物组合物中的用途。

22. 用于权利要求 14-19 的方法中的任一种的游离形式或可药用盐形式的阿地铵。

23. 用于权利要求 14-19 的方法中的任一种的权利要求 1-13 中任一项的制剂。

24. 用于治疗选自哮喘和慢性阻塞性肺病的呼吸道病症的权利要求 1-13 中任一项的制剂。

25. 一种干粉吸入装置,所述装置被校准以在被启动时递送相当于约 322 μ g 阿地铵游离碱的阿地铵的递送剂量和 / 或相当于约 140 μ g 阿地溴铵的细粒剂量。

26. 权利要求 25 的干粉吸入装置,其中所述装置是单次剂量和 / 或多次剂量。

新的剂量和制剂

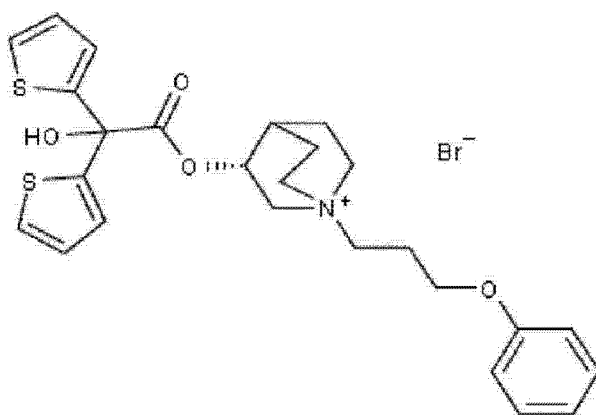
技术领域

[0001] 本发明涉及阿地铵 (aclidinium) 的新的剂量以及涉及用于使用阿地铵治疗呼吸道疾病 (尤其是哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD)) 的新的方法和制剂。

背景技术

[0002] 阿地溴铵是 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷溴化物,记载于例如 WO 01/04118 中。用于产生阿地溴铵的优化的方法记载于 WO 2008/009397。所述结构的化学式为:

[0003]



[0004] 阿地溴铵是分子式为 $C_{26}H_{30}NO_4S_2Br$ 且分子量为 564.56 的白色粉末。其极微溶于水和乙醇,微溶于甲醇。已知该化合物是用于治疗呼吸道疾病的长效抗胆碱能剂。

发明内容

[0005] 现今令人惊讶地发现,对于成人中的呼吸道疾病 (尤其是哮喘和 COPD) 的治疗,当通过以约 322 微克 (μg) 的递送剂量 (delivered dose) (对应于阿地铵游离碱——即,游离的铵阳离子的重量) 和 / 或相当于约 140 μg 阿地溴铵的细粒剂量的剂量吸入给药时阿地铵是最有效的。通常所述剂量是单次剂量或每日两次剂量 (twice daily dose),优选每日两次剂量。

[0006] 通常,约 322 μg 阿地铵游离碱的递送剂量对应于约 375 μg 阿地溴铵的递送剂量。

[0007] 因此,在第一实施方案中,本发明提供了用于吸入的药物组合物,所述药物组合物包含混有乳糖粉末 (即乳糖颗粒) 的可药用盐 (例如阿地溴铵) 的干粉形式的阿地铵,其 (i) 提供了相当于约 322 μg 阿地铵 (每次吸入) 的阿地铵递送剂量和 / 或相当于约 140 μg 阿地溴铵 (每次吸入) 的细粒剂量,或者 (ii) 在多次剂量干粉吸入装置中,所述装备被校准以提供相当于约 322 μg 阿地铵 (每次吸入) 的阿地铵递送剂量和 / 或相当于约 140 μg 阿地溴铵 (每次吸入) 的细粒剂量。所述组合物可每天给药一次或多次。优选一天一次或两次。

[0008] 在第二实施方案中,本发明提供了治疗需要这种治疗的患者中的呼吸道病症 (例

如选自哮喘和慢性阻塞性肺病)的方法,所述方法包括给予一个剂量的阿地铵(一般为每日单次剂量或每日两次剂量),例如给予相当于约 322 μ g 阿地铵的阿地溴铵的剂量和/或相当于约 140 μ g 阿地溴铵的细粒剂量,例如,包括给予前一段的药物组合物。本发明还提供了阿地铵在制备用于所述方法的药物(例如,如前一段所述的药物)中的用途。

[0009] 阿地铵可作为单一疗法给药,或与一个或多个其他抗炎剂和/或支气管扩张剂(例如皮质类固醇、PDE IV 抑制剂和 β 2-激动剂(例如福莫特罗(formoterol)、沙美特罗(salmeterol)、布地奈德(budesonide)和莫美他松(mometasone))结合给药,因此,本发明还提供了上述方法,所述方法还包括给予有效量的所述试剂以及有效量的还包含所述其他试剂的上述药物组合物。

具体实施方式

[0010] 通常,阿地铵是以带有阴离子 X 的盐的形式给药,其中, X 是可药用的单价酸或多价酸的阴离子。更常见地, X 是衍生自无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸)或有机酸(例如甲磺酸、乙酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸或马来酸)的阴离子。优选地,阿地铵为阿地溴铵的形式。

[0011] 阿地铵优选地是以适于吸入的干粉形式给药,所述干粉混合有适当的载体(例如乳糖粉末(即乳糖颗粒))。在一个优选的实施方案中,所述乳糖为 α -乳糖单水合物的形式,优选晶状 α -乳糖单水合物。

[0012] 例如,在一个实施方案中,阿地铵为混有乳糖粉末的阿地溴铵。

[0013] 待用本发明的制剂和方法治疗的所述呼吸道疾病或病症通常为哮喘、急性或慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管高反应性或鼻炎,尤其是哮喘或慢性阻塞性肺病(COPD),特别是 COPD。

[0014] 为避免产生疑问,递送剂量意指口中所获得的用于吸入的药物量(每次被启动时从所述吸入装置的吹口(mouthpiece)发出的剂量)。可使用本领域技术人员已知的常规技术测量所述递送剂量。在活性剂剂量的上下文中,本文使用的“约”意指在如欧洲和美国药典所定义的加/减 35%的可接受变化的正常范围内,或优选地在由现今最严格的要求——关于吸入器的美国 FDA 指导草案所定义的加/减 25%的可接受变化的正常范围内,或更优选地根据关于吸入和鼻用产品的药品质量的 CHMP 指南的加/减 15%,并且特别是在用于配药系统(dispensing system)的计量剂量准确度的范围内(例如加/减 10%)。因此,“约 322 μ g 阿地铵游离碱”的递送剂量意指 322 μ g 阿地铵的靶剂量,该靶剂量的变化在配药系统可接受的正常范围内,例如,209–435 μ g 阿地铵(加/减 35%,由欧洲和美国药典所定义的可接受变化)或优选 241–403 μ g 阿地铵(加/减 25%,由现今最严格的要求——关于吸入器美国 FDA 指导草案所定义的可接受变化),或更优选 273–371 μ g 阿地铵(加/减 15%,关于吸入和鼻用产品的药品质量的 CHMP 指南所定义的可接受变化),或特别是 289–355 μ g 阿地铵(或在吸入器的计量剂量准确度的范围内)。

[0015] “约 375 μ g 阿地溴铵”的递送剂量意指 375 μ g 阿地溴铵的靶剂量,该靶剂量的变化在配药系统可接受的正常范围内,例如,242–507 μ g 阿地溴铵(加/减 35%,由欧洲和美国药典所定义的可接受变化)或优选 281–469 μ g 阿地溴铵(加/减 25%,由现今最严格的要求——关于吸入器的美国 FDA 指导草案所定义的可接受变化),或更优选地 319–431 μ g

阿地溴铵（加/减 15%，由关于吸入和鼻用产品的药品质量的 CHMP 指南所定义的可接受变化），或特别是 337–413 μg 阿地溴铵（或在吸入器的计量剂量准确度的范围内）。

[0016] 所述细粒剂量（细粒剂量=递送剂量中的低于 5 微米的临界气动阈值的 μg 阿地溴铵/阿地溴铵）也发生变化。因此，“约 140 μg 阿地溴铵”的细粒剂量意指 79–206 μg 阿地溴铵的靶剂量，优选 100–190 μg 阿地溴铵，更优选 110–180 μg 阿地溴铵。可使用本领域技术人员已知的常规技术测量所述细粒剂量。通常，140 μg 阿地溴铵的细粒剂量对应于约 120 μg 阿地溴铵的细粒剂量。“约 120 μg 阿地溴铵”的细粒剂量意指 67–139 μg 阿地溴铵的靶剂量，优选 86–163 μg 阿地溴铵，更优选 94–155 μg 阿地溴铵。

[0017] 在一个优选的实施方案中，本发明涉及用于吸入的药物组合物，所述药物组合物包含混合有乳糖粉末（即 α -乳糖单水合物乳糖颗粒）的可药用盐（即阿地溴铵）的干粉形式的阿地溴铵，提供了相当于约 120 μg 阿地溴铵（阿地溴铵游离铵阳离子）的细粒剂量——其对应于每次吸入的约 140 μg 阿地溴铵，优选 86–163 μg 阿地溴铵（阿地溴铵游离铵阳离子）的细粒剂量——其对应于每次吸入的 100–190 μg 阿地溴铵。通常，所述剂量为单次剂量或每日两次剂量，优选每日两次剂量。

[0018] 所述制剂的包装可适用于单位剂量或多次剂量的递送。在多次剂量递送的情况下，所述制剂是可预计量或在使用时计量。干粉吸入器因此被分类成三组：(a) 单剂量、(b) 多单位剂量和 (c) 多次剂量装置。

[0019] 制剂一般包括本发明化合物和适合的粉末基质（载体物质）（例如乳糖）的用于吸入的粉末混合物。每个胶囊或药筒 (cartridge) 一般可包含 2 μg –400 μg 的每种治疗活性成分。或者，所述活性成分可以以无赋形剂的形式存在。

[0020] 对于第一种类型的单次剂量吸入器，生产商已经将单剂量称重并装入小容器（大部分为硬质明胶胶囊）。必须将胶囊从一个单独的盒子或容器中取出并将其插入到所述吸入器的插孔区域 (receptacle area) 内。接下来，必须将所述胶囊打开或者用针头或刀片穿孔以使一部分吸入的气流通过胶囊，从而夹带粉末；或者利用在吸气过程中产生的离心力将粉末通过这些通孔从胶囊中排出。吸入以后，必须再次将空胶囊从吸入器上移除。大部分时候，插入和移除胶囊都需要将所述吸入器拆开，对于一些患者来说这可能是一种困难和费力的操作。将硬质明胶胶囊应用在吸入粉末上的其他缺陷为：(a) 防止从周围空气中吸收水分的保护作用较弱，(b) 在胶囊已经预先暴露于极端相对湿度下（这样将产生破裂或凹痕 (indenture)）之后打开胶囊或对胶囊进行穿孔所带来的问题，(c) 可能吸入胶囊碎片。而且，已经报道了很多胶囊吸入器的不完全排出。

[0021] 如 WO 92/03175 中所描述的，一些胶囊吸入器具有仓匣 (magazine)，可从所述仓匣将各个胶囊转移到接收室，在所述接收室中进行穿孔和排空。其他的胶囊吸入器具有这样的旋转仓匣：其具有可与用于剂量排出的空气导管相对应的胶囊室（例如 W091/02558 和 GB 2242134）。其包含多单位剂量吸入器以及泡罩式吸入器类型，其在盘状物 (disk) 或带状物 (strip) 上供应有限量的单位剂量。

[0022] 与胶囊吸入器相比，泡罩式吸入器能提供更好的药剂防潮保护。通过在覆盖物和泡罩箔上进行穿孔或通过拨开覆盖箔来获得粉末。当使用泡罩带状物替代盘状物时，可增加剂量数目，但是对于患者来说更换空带状物是不方便的。因此，所述装置和所引入的剂量系统通常是一次性的，其包括用于传送带状物且打开泡罩袋的技术。

[0023] 多次剂量吸入器不包括预先测量的粉末制剂的量。它们由相对较大的容器和必须由患者操作的剂量测量组件 (dose measuring principle) 组成。所述容器包括通过体积排送 (volumetric displacement) 而各自地与粉末主体分离的多个剂量。存在多种剂量测量组件, 包括旋转膜 (例如 EP0069715) 或盘状物 (例如 GB 2041763 ;EP 0424790 ;DE 4239402 和 EP 0674533)、旋转圆筒 (例如 EP 0166294 ;GB 2165159 和 WO 92/09322) 和可旋转锥台 (frustum) (例如 WO 92/00771), 全部具有必须填充来自容器的粉末的空腔。其他的多次剂量装置具有测量滑块 (例如 US 5201308 和 WO 97/00703)、或具有局部或圆周凹槽以将一定体积的粉末由容器排送至递送室或空气导管中的测量活塞 (例如 EP 0505321, WO 92/04068 和 WO 92/04928)。

[0024] 多次剂量吸入装置的一个重要问题是可再现的剂量测量。所述粉末制剂必须有良好的且稳定的流动性, 因为所述剂量测量杯或空腔的填充主要是靠重力的影响。对于再装载的单次剂量和多单位剂量吸入器, 生产商可确保剂量测量的准确性和可再现性。另一方面, 多次剂量吸入器可包括更高数量的剂量, 而填装剂量的处理次数一般更低。

[0025] 由于多次剂量装置中的吸入气流经常径直穿过剂量测量空腔, 同时由于该吸入气流不能搅动多次剂量吸入器的巨大且刚性的剂量测量系统, 所以容易从空腔夹带粉末团块并在排出过程中几乎没有产生解团聚作用 (de-agglomeration)。

[0026] 因此, 独立崩解构件是必需的。然而, 实际上, 其并不总是吸入器设计的一部分。由于多次剂量装置中高数目的剂量, 故必须使粘附到空气导管以及解团聚构件的内壁上的粉末最少和 / 或必须能够在不影响该装置的剩余剂量的情况下定期清洗这些部件。一些多次剂量吸入器具有抛弃式药物容器, 其可在已服用规定次数的剂量后进行更换 (例如 WO 97/000703)。对于具有抛弃式药物容器的这类半永久性多次剂量吸入器, 对防止药物积聚的要求甚至会更严格。

[0027] 在一个优选的实施方案中, 阿地铵是通过呼吸激活的、多次剂量的、干粉吸入器给药, 所述吸入器由不可拆卸的药筒递送最高达 200 个计量剂量。用于该目的的尤其优选的吸入装置是 **Genuair**[®] (以前称为 Novolizer SD2FL), 如 WO 97/00703、WO 03/000325 或 WO 2006/008027 中所描述的, 所述申请的内容以引用的方式纳入本文。**Genuair**[®] 也记载于 H. Chrystyn et al. Int J Clin Pract, March 2012, 66, 3, 309–317 ;和 H. Magnussen et al. Respiratory Medicine(2009) 103, 1832–1837。另一个适用于阿地铵给药的呼吸激活的、多次剂量的、干粉吸入器是 **Novolizer**[®], 其记载于 C. Fenton et al., Drugs 2003 ; 63(22):2437–2445 ;和 D. Kohler, Respiratory Medicine(2004) Supplement A, S17–S21。

[0028] 在另一个实施方案中, 阿地铵也可通过单剂量干粉吸入器 (例如记载于 WO 2005/113042 或 EP1270034 中的装置) 给药。这些装置是低阻力单位剂型吸入器。所述干粉制剂的单位剂型是通常由明胶或合成聚合物制成的胶囊, 优选羟丙基甲基纤维素 (HPMC) (也称为羟丙甲纤维素)。所述羟丙甲纤维素胶囊优选地包装在泡罩中。所述泡罩优选地为泡罩箔片 (peel foil blister), 其使得患者能够从其中移出存储的胶囊并且优化了产品的稳定性。

[0029] 除了通过干粉吸入器施用, 本发明的组合物还可通过喷雾器 (aerosol) (其通过气体推进剂操作) 给药, 或借助于所谓雾化器 (atomiser 或 nebulizer) 进行给药, 通过所

述雾化器可在高压下喷射药理活性物质的溶液或悬液以产生可吸入颗粒的薄雾。

[0030] 合乎需要的是,用于通过吸入给药的药物具有可控的粒度 (particle size)。用于吸入到支气管系统的最优粒度通常为 1-10 μm , 优选 2-5 μm 。具有大于 20 μm 大小的颗粒一般太大而在吸入时不能到达小气管。为了获得这些粒度,可通过常规方式 (例如微粉化或超临界流体) 来降低产生的活性成分的颗粒尺寸。所需部分可通过空气分级或过筛来分开。优选,所述颗粒为晶状的。

[0031] 由于微粉化粉末的不良流动性和极端聚结趋势,很难获得它们的高剂量再现性。为了提高干粉组合物的效率,所述颗粒在吸入器时应该较大,而在排出到呼吸道时应该较小。因此,一般使用例如乳糖的赋形剂。所述赋形剂的粒度一般比本发明的吸入药物大得多。当所述赋形剂为乳糖时,其一般以乳糖颗粒的形式存在,优选晶状的 α -乳糖单水合物,例如,具有平均粒度范围为 20-1000 μm , 优选范围为 90-150 μm 。中值粒度大致对应于所述平均粒度,并且是 50 质量%的颗粒具有较大的等效直径和剩下 50 质量%的颗粒具有较小的等效直径时的直径。因此,所述平均粒度在本领域通常被称为等效 d50。附近的粒度分布可能影响流动性、体积密度等。因此,为了表征粒度直径,除了 d50 之外,可使用其他等效直径,例如 d10 和 d90。d10 是在 10 质量%的颗粒具有较小直径 (以及因此剩下 90%是粗糙的) 时的等效直径。d90 是在 90 质量%的颗粒具有较小直径时的等效直径。在一个实施方案中,所述用于本发明制剂的乳糖颗粒具有 90-160 μm 的 d10、170-270 μm 的 d50、和 290-400 μm 的 d90。

[0032] 用于本发明的适当的乳糖材料是可商购的,例如 DMW Intemacional (Respitose GR-001、Respitose SV-001、RespitoseSV-003); Meggle (Capsulae 60、Inhalac 70、Capsulae 60 INH); 和 Borculo Domo (Lactohale 100-200、Lactohale 200-300、Lactohale100-300)。

[0033] 乳糖颗粒和阿地铵之间的重量比将取决于使用的吸入装置,但是一般为,例如 5:1 至 100:1,例如 25:1 至 75:1,优选 25:1 至 50:1,更优选 30:1 至 35:1。

[0034] 在一个优选的实施方案中,阿地铵是以适合通过干粉吸入器给药的混有乳糖 (优选 α -乳糖单水合物) 的阿地溴铵的干粉制剂形式给药,阿地溴铵与乳糖的重量比为 1:25 至 1:50,优选为 1:30 至 1:35,其中所述阿地铵颗粒的平均粒度为直径 2 至 5 μm , 例如直径小于 3 μm ; 所述乳糖颗粒的 d10 为 90-160 μm , d50 为 170-270 μm 且 d90 为 290-400 μm 。

[0035] 可将其他活性剂——例如 β 2- 激动剂、PDE IV 抑制剂、皮质类固醇、白细胞三烯 D4 拮抗剂、egfr- 激酶抑制剂、p38 激酶抑制剂或 NK-1 受体激动剂应用于本发明的方法和制剂中。例如,本发明提供了本文所述的阿地铵制剂,其还包含有效量的一种或多种这类其他活性剂,例如还包含有效量的 β 2- 激动剂和 / 或 PDE IV 抑制剂和 / 或皮质类固醇。本发明还提供了用于治疗本文前述的呼吸道病症 (例如哮喘或 COPD) 的方法,所述方法包括给予本文所述的阿地铵制剂并且还包括同时给予有效量的一种或多种这类其他活性剂,例如还包括有效量的 β 2- 激动剂和 / 或 PDE IV 抑制剂和 / 或皮质类固醇。

[0036] 在本发明中适合与阿地铵一起使用的 β 2- 激动剂包括如下物质: 例如,阿福特罗 (arformoterol)、班布特罗 (bambuterol)、比托特罗 (bitolterol)、溴沙特罗 (broxaterol)、卡布特罗 (carbuterol)、克伦特罗 (clenbuterol)、多培沙明 (dopexamine)、非诺特罗 (fenoterol)、福莫特罗、海索那林 (hexoprenaline)、异丁特

罗 (ibutanol)、新异丙肾上腺素 (isoetharine)、异丙肾上腺素 (isoprenaline)、左旋沙丁胺醇 (levosalbutamol)、马布特罗 (mabuterol)、美卢君 (meludrine)、异丙喘宁 (metaprotenerol)、罗米罗 (nolomirole)、奥西那林 (orciprenaline)、吡布特罗 (pirbuterol)、丙卡特罗 (procaterol)、瑞普特罗 (reproterol)、利托君 (ritodrine)、利米特罗 (rimoterol)、沙丁胺醇 (salbutamol)、沙甲胺醇 (salmefamol)、沙美特罗、西贝奈迪 (sibenaedet)、索特罗特 (sotenerot)、磺酰特罗 (sulfonterol)、特布他林 (terbutaline)、噻拉米特 (tiaramide)、妥洛特罗 (tulobuterol)、GSK-597901、米维特罗 (milveterol)、GSK-678007、GSK-642444、GSK-159802、HOKU-81、abediterol (LAS100977)、KUL-1248、卡莫特罗 (carmoterol)、茚达特罗 (indacaterol) 和 5-[2-(5,6-二乙基茚基-2-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮、4-羟基-7-[2-{[2-{[3-(2-苯乙氧基)丙基]磺酰基}乙基]氨基}乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮、1-(2-氟-4-羟基苯基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基氨基]乙醇、1-[3-(4-甲氧基苄基氨基)-4-羟基苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基氨基]乙醇、1-[2H-5-羟基-3-氧基-4H-1,4-苯并恶嗪-8-基]-2-[3-(4-N,N-二甲基氨基苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇、1-[2H-5-羟基-3-氧基-4H-1,4-苯并恶嗪-8-基]-2-[3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇、1-[2H-5-羟基-3-氧基-4H-1,4-苯并恶嗪-8-基]-2-[3-(4-正-丁氧基苯基)-2-甲基-丙基氨基]乙醇、1-[2H-5-羟基-3-氧基-4H-1,4-苯并恶嗪-8-基]-2-{4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-甲基-2-丁基氨基乙醇、5-羟基-8-(1-羟基-2-异丙基氨基丁基)-2H-1,4-苯并恶嗪-3-(4H)-酮,1-(4-氨基-3-氯-5-三氟甲基苯基)-2-叔丁基氨基)乙醇和 1-(4-乙氧基羧基氨基-3-氰基-5-氟苯基)-2-(叔丁基氨基)乙醇,其全部均任选地以其外消旋体、其对映异构体、其非对映异构体以及这些的混合物的形式存在,且任选地以其药理学相容性酸加成盐的形式存在。

[0037] 用于本发明组合物的优选的 β 2-激动剂为如下物质:阿福特罗、班布特罗、比托特罗、溴沙特罗、卡布特罗、克伦特罗、多培沙明、非诺特罗、福莫特罗、海索那林、异丁特罗、异丙肾上腺素、左旋沙丁胺醇、马布特罗、美卢君、罗米罗、奥西那林、吡布特罗、丙卡特罗、(R,R) 福莫特罗、瑞普特罗、利托君、利米特罗、沙丁胺醇、沙美特罗、西贝奈迪、磺酰特罗、特布他林、妥洛特罗、GSK-597901、米维特罗、abediterol (LAS100977)、KUL-1248、卡莫特罗和茚达特罗,其全部均任选地以其外消旋体、其对映异构体、其非对映异构体以及这些的混合物的形式存在,且任选地以其药理学相容性酸加成盐的形式存在。

[0038] 因为阿地铵的作用时间长,优选地其与长效的 β 2-激动剂(也称为 LABA)结合。因此,可将所述结合的药物一天给药一次或两次。

[0039] 尤其优选的 LABA 为福莫特罗、沙美特罗、GSK-597901、米维特罗、LAS100977、(5-(2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]氨基}-1(R)-羟基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮)、KUL-1248、卡莫特罗和茚达特罗,其全部均任选地以其外消旋体、其对映异构体、其非对映异构体以及这些的混合物的形式存在,且任选地以其药理学相容性酸加成盐的形式存在。更优选的是沙美特罗、福莫特罗和 abediterol (LAS100977)、和茚达特罗。仍更优选的是沙美特罗、福莫特罗和 LAS100977、(5-(2-{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]氨基}-1(R)-羟基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮),尤其是昔萘酸沙美特罗、富马酸

福莫特罗和 LAS100977、(5-(2-[[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]氨基]-1(R)-羟基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮)。

[0040] 例如,本发明提供了用于吸入的药物组合物,所述药物组合物包含混有乳糖颗粒的可药用盐(例如阿地溴铵)的干粉形式的阿地铵以及富马酸福莫特罗,其(i)提供了相当于约 322 μ g 阿地铵游离碱的递送剂量和/或相当于约 140 μ g 阿地溴铵的细粒剂量以及约 5-25 μ g(例如,6、8.5、12、18 或 24 μ g,例如 6 或 12 μ g)富马酸福莫特罗的单次计量标称剂量,或者(ii)在多次剂量干粉吸入装置中,所述装置被校准提供相当于约 322 μ g 阿地铵游离碱的递送剂量和/或相当于约 140 μ g 阿地溴铵的细粒剂量以及约 5-25 μ g(例如,6、8.5、12、18 或 24 μ g,例如 6 或 12 μ g)富马酸福莫特罗的计量标称剂量。约 6 μ g 富马酸福莫特罗的计量标称剂量一般对应于约 4.5 μ g 富马酸福莫特罗的递送剂量并且约 12 μ g 富马酸福莫特罗的计量标称剂量一般对应于约 9 μ g 富马酸福莫特罗的递送剂量。

[0041] “约 4.5 μ g 富马酸福莫特罗”的递送剂量意指 4.5 μ g 富马酸福莫特罗的靶剂量,该靶剂量的变化在配药系统可接受的正常范围内,例如,2.9-6.1 μ g 富马酸福莫特罗(加/减 35%,由欧洲和美国药典所定义的可接受变化)或优选地 3.3-5.6 μ g 富马酸福莫特罗(加/减 25%,由现今最严格的要求——关于吸入器的美国 FDA 指导草案所定义的可接受变化),或更优选地 3.8-5.2 μ g 富马酸福莫特罗(加/减 15%,由关于吸入和鼻用产品的药品质量的 CHMP 标准所定义的可接受变化),或特别是 4.0-5.0 μ g 富马酸福莫特罗(或在吸入器的计量剂量准确度的范围内)。

[0042] “约 9 μ g 富马酸福莫特罗”的递送剂量意指 9 μ g 富马酸福莫特罗的靶剂量,该靶剂量的变化在配药系统可接受的正常范围内,例如,5.8-12.2 μ g 富马酸福莫特罗(加/减 35%,由欧洲和美国药典所定义的可接受变化)或优选地 6.7-11.3 μ g 富马酸福莫特罗(加/减 25%,由现今最严格的要求——关于吸入器的美国 FDA 指导草案所定义的可接受变化),或更优选地 7.6-10.3 μ g 富马酸福莫特罗(加/减 15%,由关于吸入和鼻用产品的药品质量的 CHMP 标准所定义的可接受变化),或特别是 8.1-9.9 μ g 富马酸福莫特罗(或在吸入器的计量剂量准确度的范围内)。

[0043] 在一个具体的实施方案中,约 6 μ g 富马酸福莫特罗的计量标称剂量一般对应于约 5.8 μ g 富马酸福莫特罗的递送剂量。

[0044] “约 5.8 μ g 富马酸福莫特罗”的递送剂量意指 5.8 μ g 富马酸福莫特罗的靶剂量,该靶剂量的变化在配药系统可接受的正常范围内,例如,3.7-7.8 μ g 富马酸福莫特罗(加/减 35%,由欧洲和美国药典所定义的可接受变化)或优选地 4.3-7.3 μ g 富马酸福莫特罗(加/减 25%,由现今最严格的要求——关于吸入器的美国 FDA 指导草案所定义的可接受变化),或更优选地 4.9-6.6 μ g 富马酸福莫特罗(加/减 15%,由关于吸入和鼻用产品的药品质量的 CHMP 标准所定义的可接受变化),或特别是 5.2-6.4 μ g 富马酸福莫特罗(或在吸入器的计量剂量准确度的范围内)。

[0045] 在另一个具体的实施方案中,约 12 μ g 富马酸福莫特罗的计量标称剂量一般对应于约 11.8 μ g 富马酸福莫特罗的递送剂量。

[0046] “约 11.8 μ g 富马酸福莫特罗”的递送剂量意指 11.8 μ g 富马酸福莫特罗的靶剂量,该靶剂量的变化在配药系统可接受的正常范围内,例如,7.6-15.9 μ g 富马酸福莫特罗(加/减 35%,由欧洲和美国药典所定义的可接受变化)或优选地 8.8-14.8 μ g 富马酸福

莫特罗（加 / 减 25%，由现今最严格的要求——关于吸入器的美国 FDA 指导草案所定义的可接受变化），或更优选地 10.0–13.6 μg 富马酸福莫特罗（加 / 减 15%，由关于吸入和鼻用产品的药品质量的 CHMP 标准所定义的可接受变化），或特别是 10.6–13.0 μg 富马酸福莫特罗（或在吸入器的计量剂量准确度的范围内）。

[0047] 在另一个具体的实施方案中，约 12 μg 富马酸福莫特罗的计量标称剂量一般对应于约 12 μg 富马酸福莫特罗的递送剂量。

[0048] “约 12 μg 富马酸福莫特罗”的递送剂量意指 12 μg 富马酸福莫特罗的靶剂量，该靶剂量的变化在配药系统可接受的正常范围内，例如，7.8–16.2 μg 富马酸福莫特罗（加 / 减 35%，由欧洲和美国药典所定义的可接受变化）或优选地 9.0–15.0 μg 富马酸福莫特罗（加 / 减 25%，由现今最严格的要求——关于吸入器的美国 FDA 指导草案所定义的可接受变化），或更优选地 10.2–13.8 μg 富马酸福莫特罗（加 / 减 15%，由关于吸入和鼻用产品的药品质量的 CHMP 标准所定义的可接受变化），或特别是 10.8–13.2 μg 富马酸福莫特罗（或在吸入器的计量剂量准确度的范围内）。

[0049] 可将用于吸入的包含阿地铵和 $\beta 2$ -激动剂（例如福莫特罗、abediterol (LAS100977)）的药物组合物一天给药一次或多次。优选一天一次或两次。

[0050] 在本发明中能够与阿地铵结合的合适的 PDE4 抑制剂的实例为马来酸氢苯芬群 (benafentrine dimaleate)、依他唑酯 (etazolate)、登布茶碱 (denbufylline)、咯利普兰 (rolipram)、西潘茶碱 (cipamfylline)、扎达维林 (zardaverine)、阿罗茶碱 (arofylline)、非明司特 (filaminast)、泰鲁司特 (tipelukast)、托非司特 (tofinilast)、吡拉米司特 (piclamilast)、托拉芬群 (tolafentrine)、美索普兰 (mesopram)、盐酸屈他维林 (drotaverine hydrochloride)、利瑞司特 (lirimilast)、罗氟司特 (roflumilast)、西洛司特 (cilomilast)、奥格司特 (oglemilast)、阿普司特 (apremilast)、6-[2-(3,4-二乙氧基苯基)噻唑-4-基]吡啶-2-羧酸（替托司特）、(R)-(+)-4-[2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯乙基]吡啶 (CDP-840)、N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-2-[1-(4-氟苯甲基)-5-羟基基-1H-吡啶-3-基]-2-氧基乙酰胺 (GSK-

[0051] 842470)、9-(2-氟苯甲基)-N6-甲基-2-(三氟甲基)腺嘌呤 (NCS-613)、N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-8-甲氧基喹啉-5-甲酰胺 (D-4418)、N-[9-甲基-4-氧基-1-苯基-3,4,6,7-四氢吡咯并[3,2,1-jk][1,4]苯并二吡庚因-3(R)-基]吡啶-4-甲酰胺、3-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯甲基]-6-(乙基氨基)-8-异丙基-3H-嘌呤盐酸盐 (V-11294A)、6-[3-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基磺酰基]-4-(3-甲氧基苯基氨基)-8-甲基喹啉-3-甲酰胺盐酸盐 (GSK-256066)、4-[6,7-二乙氧基-2,3-双(羟甲基)萘-1-基]-1-(2-甲氧基乙基)吡啶-2(IH)-酮 (T-440)、(-)-反-2-[3'-[3-(N-环丙基氨基甲酰基)-4-氧基-1,4-二氢-1,8-萘啶-1-基]-3-氟联苯-4-基]环丙烷羧酸 (MK-0873)、CDC-801、UK-500001、BLX-914、2-甲酯基-4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)环己-1-酮、顺[4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)环己-1-醇、5(S)-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]-3(S)-(3-甲基苯甲基)哌啶-2-酮 (IPL-455903)、ON0-6126 (Eur Respir J 2003, 22 (Supple. 45): Abst 2557) 以及 PCT 专利申请 W003/097613、W02004/058729、W02005/049581、W02005/123693 和 W02005/123692 中所要求保护的化合物。

[0052] 在本发明中能够与阿地铵结合的合适的皮质类固醇以及糖皮质激素的实例为泼尼龙 (prednisolone)、甲泼尼龙 (methylprednisolone)、地塞米松 (dexamethasone)、地塞米松培酯 (dexamethasone cipeclate)、萘非可特 (naflocort)、地夫可特 (deflazacort)、乙酸卤泼尼松 (halopredone acetate)、布地奈德 (budesonide)、二丙酸倍氯米松 (beclomethasone dipropionate)、氢皮质酮 (hydrocortisone)、曲安奈德 (triamcinolone acetonide)、氟轻松 (fluocinolone acetonide)、醋酸氟轻松 (fluocinonide)、特戊酸氯可托龙 (clocortolone pivalate)、醋丙甲泼尼龙 (methylprednisolone aceponate)、棕榈酸地塞米松 (dexamethasone palmitoate)、替泼尼旦 (tipredane)、醋丙氢皮质酮 (hydrocortisone aceponate)、泼尼卡松 (prednicarbate)、二丙酸阿氯米松 (alclometasone dipropionate)、丙酸布替可特 (butixocort propionate)、RPR-106541、卤米松 (halometasone)、横庚甲泼尼龙 (methylprednisolone suleptanate)、糠酸莫美他松 (mometasone furoate)、利美索龙 (rimexolone)、法呢酸泼尼龙 (prednisolone farnesylate)、环索奈德 (ciclesonide)、丙酸地泼罗酮 (deprodone propionate)、丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)、糖酸氟替卡松 (fluticasone furoate)、丙酸卤倍他索 (halobetasol propionate)、氯替泼诺 (loteprednol etabonate)、丁酸丙酸倍他米松 (betamethasone butyrate propionate)、氟尼缩松 (flunisolide)、泼尼松 (prednisone)、地塞米松磷酸钠 (dexamethasone sodium phosphate)、曲安西龙 (triamcinolone)、17-戊酸倍他米松 (betamethasone 17-valerate)、倍他米松 (betamethasone)、二丙酸倍他米松 (betamethasone dipropionate)、21-氯-11 β -羟基-17 α -[2-(甲基硫烷基)乙酰氧基]-4-孕甾烯-3,20-二酮 (21-Chloro-11 β -hydroxy-17 α -[2-(methylsulfanyl)acetoxy]-4-pregnene-3,20-dione)、消异丁酰基环索奈德 (Desisobutyrylciclesonide)、乙酸氢皮质酮 (hydrocortisone acetate)、氢皮质酮丁二酸钠 (hydrocortisone sodium succinate)、NS-126、泼尼龙磷酸钠 (prednisolone sodium phosphate)、丙酸丁酸氢皮质酮 (hydrocortisone probutate)、泼尼龙间横酸基苯甲酸钠 (Prednisolone sodium metasulfobenzoate) 以及丙酸氯倍他索 (clobetasol propionate), 特别是布地奈德或莫美他松。

[0053] 例如, 本发明提供了用于吸入的药物组合物, 所述药物组合物包含混有可药用载体 (例如乳糖颗粒) 的可药用盐 (例如阿地溴铵) 的干粉形式的阿地铵以及糠酸莫美他松, 其 (i) 提供了相当于约 322 μ g 阿地铵游离碱的阿地铵的递送剂量和 / 或相当于约 140 μ g 阿地溴铵的细粒剂量以及约 100-900 μ g (例如, 100、110、200、220、300、330、400、440、800 或 880 μ g, 例如 200-450、例如 220 或 440 μ g) 糠酸莫美他松的单次计量标称剂量, 或者 (ii) 在多次剂量干粉吸入装置中, 所述装置被校准以提供相当于约 322 μ g 阿地铵游离碱的递送剂量和 / 或相当于约 140 μ g 阿地溴铵的细粒剂量以及约 100-900 μ g (例如, 100、110、200、220、300、330、400、440、800 或 880 μ g, 例如 200-450、例如 220 或 440 μ g) 糠酸莫美他松的计量标称剂量。

[0054] 可将所述用于吸入的包含阿地铵和皮质类固醇 (例如糠酸莫美他松) 的药物组合物一天给药一次或多次。优选一天一次或两次。

[0055] 本发明还提供了包含阿地铵、以上定义的 β 2-激动剂和以上定义的皮质类固醇

的药物组合物。最优选的 β 2- 激动剂选自 abediterol (LAS100977) 和福莫特罗。最优选的皮质类固醇是糠酸莫美他松。所述三重组合适于一天给药一次或两次。

[0056] 以下的实例用以将关于本发明的足够清晰和完整的解释提供给本领域技术人员，但不应被认为是如本说明书前述部分所述的本发明主题的基本方面的限制。

[0057] 实施例

[0058] 实施例 1

[0059] 1.1 用于吸入的包含阿地溴铵和乳糖的药物组合物

[0060] 制备了批量大小为 80 kg 的包含阿地溴铵以及具有 d10 为 90–160 μ m、d50 为 170–270 μ m 和 d90 为 290–400 μ m 的 α -乳糖单水合物的药物组合物。

[0061] 将阿地溴铵 (2.462 kg) 和 α -乳糖单水合物 (77.538 kg) 在 Bohle 混合器中混合，通过过筛机 Bohle BTS 将所得混合物过筛，并将最后将所得混合物在 Bohle 混合器中混合。

[0062] 用所述组合物装填 **Genuair**[®] (H. Chrystyn et al. (2009)) 药筒。对所述药筒进行校准以提供 30 或 60 个计量剂量。**Genuair**[®] 的每次启动提供了 13 mg 上述组合物的计量剂量。

[0063] 1.2 递送剂量的测量

[0064] 基于 European Pharmacopoeia¹ 第 7 版 (7.0)，第 2.9.18 章和 US Pharmacopoeia² USP36-NF31，第 601 章，使用 “Collection Tube” 装置 (CT) 对要点 1.1 中描述的药物组合物的递送剂量 (口中获得的用于吸入的药物量) 进行测量。为此，通过适配器 (adapter) 将 **Genuair**[®] 吸入器装配到 Collection Tube 中，压下 **Genuair**[®] 吸入器的给药键 (dosage key) 并将其释放，然后 2 L 或 4 L 空气被吸入通过吸入器 (在 4 KPa 的压降下通过吸入器的吸气流速为大约 65 L/min) 和 Collection Tube。随后，用溶剂提取递送到 Collection Tube 的吸入粉末并使用高效液相色谱装置 (HPLC) 对其进行分析。

[0065] 每次启动 (每次吸入) 的平均递送剂量为 322 μ g 阿地铵 (阿地铵游离铵阳离子)，其对应于 375 μ g 阿地溴铵。由关于吸入和鼻用产品的药品质量的 CHMP 指南所定义的可接受变化是 274–370 μ g 阿地铵 (阿地铵游离铵阳离子)，其对应于 319–431 μ g 阿地溴铵。

[0066] 实施例 1.3 细粒剂量 (FPD) 的测量

[0067] 在 **Genuair**[®] 吸入器中对吸入粉末组合物细粒 (FPD < 5 μ m) 的空气动力学评估进行测试。在 European Pharmacopoeia¹ 第 7 版 (7.0)，第 2.9.18 章和 US Pharmacopoeia² USP36-NF31，第 601 章的细粒空气动力学评估原则的基础上，借助于使用改进的安德森级联撞击器 (Anderson Cascade Impactor, ACI) (包括预分离器、平台 -1、-0、和平台 1–7 (过滤平台) 的 60 L/分钟 - 装置 (configuration)) 的分析来计算要点 1.1 中描述的药物组合物的细粒剂量。通过 HPLC 测定撞击器每个平台上的活性成分的含量。

[0068] 根据 European Pharmacopoeia¹ 第 7 版 (7.0)，第 2.9.18 章和 US Pharmacopoeia² USP36-NF31，第 601 章，通过每种剂量的点对点插值计算所述细粒剂量 (FPD < 5 μ m)。在具有包含 5 μ m 标记的相应的有效截止直径的平台之间完成了线性点对点插值。

[0069] 为了获得所述细粒剂量，测定了数据图线穿过 5 cm 标记的累积百分数值 (y-值)。必须将所得累积百分数乘以在平台 -1–平台 7 (过滤器) 中每种剂量的活性成分量的总和

以获得所述细粒剂量 ($<5\ \mu\text{m}$), 以 μg 计。

[0070] $\text{FPD}[\mu\text{g}] = \text{yFPD} \cdot \text{F}/100\%$

[0071] FPD = 每种剂量的活性成分中 $<5\ \mu\text{m}$ 的细粒剂量 $[\mu\text{g}]$ 。

[0072] yFPD = 通过线性点对点插值评估的粒度为 $5\ \mu\text{m}$ 的质量累计百分数的 y -值 $[\%]$ 。

[0073] F = 每种剂量的在平台 -1- 平台 7 (过滤器) 上的质量总和 $[\mu\text{g}]$ 。

[0074] 每次启动 (每次吸入) 的平均细粒剂量为 $120\ \mu\text{g}$ 阿地铵 (阿地铵游离铵阳离子), 其对应于 $140\ \mu\text{g}$ 阿地溴铵。可接受的变化是 $86\text{--}163\ \mu\text{g}$ 阿地铵 (阿地铵游离铵阳离子), 其对应于 $100\text{--}190\ \mu\text{g}$ 阿地溴铵。

[0075] [1] United States Pharmacopeial Convention. Chapter 601. Aerosols, metered-dose inhalers, and dry powder inhalers. In: USP36-NF31. Rockville, MD: USP; 2013:242-262

[0076] [2] European Pharmacopeia. Section 2.9.18-Preparations for inhalation: Aerodynamic assessment of fine particles, 7th Edition (7.0), Council of Europe, Strasbourg, 2010, pp 274-285

[0077] [3] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 2006

[0078] 不影响、更改、改变或修饰所述药物组合物的基本方面的修改都被包括在本发明的范围内。