

[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 03803122.1

[51] Int. Cl.

A61K 9/72 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1287774C

[22] 申请日 2003.1.29 [21] 申请号 03803122.1
[30] 优先权
[32] 2002. 2. 1 [33] SE [31] 0200312 - 7
[86] 国际申请 PCT/SE2003/000156 2003.1.29
[87] 国际公布 WO2003/063842 英 2003.8.7
[85] 进入国家阶段日期 2004.8.2
[73] 专利权人 阿斯利康（瑞典）有限公司
地址 瑞典南泰利耶
[72] 发明人 内伊纳·戈文德 玛丽亚·马洛
审查员 刘启明

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 16 页

[54] 发明名称

用于吸入的组合物

[57] 摘要

本发明涉及可用于治疗呼吸性疾病的包括福莫特罗和布地奈德的制剂。该组合物还包括 HFA227、PVP 和 PEG，优选 PVP K25 和 PEG1000。

1. 一种包括福莫特罗、布地奈德、HFA 227、PVP 和 PEG 的药物组合物,特征在于 PVP 存在的量为 0.001% w/w 并且 PEG 存在的量为 0.3% w/w。
2. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中 PVP 为 PVP K25。
3. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中 PEG 为 PEG 1000。
4. 根据权利要求 2 的药物组合物, 其中 PEG 为 PEG 1000。
5. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中福莫特罗为其富马酸盐二水合物的形式。
6. 根据权利要求 2 的药物组合物, 其中福莫特罗为其富马酸盐二水合物的形式。
7. 根据权利要求 3 的药物组合物, 其中福莫特罗为其富马酸盐二水合物的形式。
8. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中福莫特罗为单一 R,R-对映体的形式。
9. 根据权利要求 2 的药物组合物, 其中福莫特罗为单一 R,R-对映体的形式。
10. 根据权利要求 3 的药物组合物, 其中福莫特罗为单一 R,R-对映体的形式。
11. 根据权利要求 5 的药物组合物, 其中福莫特罗为单一 R,R-对映体的形式。
12. 根据权利要求 1~11 中任一项的药物组合物, 其中第二种活性成分为布地奈德的 22R-差向异构体。
13. 根据权利要求 1~12 中任一项的药物组合物在制备用于治疗或预防呼吸疾病的药物中的用途。
14. 根据权利要求 1~12 中任一项的药物组合物在制备用于治疗或预防哮喘、鼻炎或 COPD 的药物中的用途。

用于吸入的组合物

发明领域

本发明涉及包括福莫特罗和布地奈德的制剂，可用于治疗炎症性疾病/失调，特别是呼吸性疾病如哮喘、COPD 和鼻炎。

发明背景

稳定性是确定一种化合物和化合物混合物是否能够开发成治疗有用的药物产品的最重要因素之一。

福莫特罗和布地奈德的组合是本技术领域中公知的，参见例如 WO 93/11773 公开了这样一种组合，目前以 Symbicort® 干粉吸入器销售。有多种可以进行呼吸产品给药的其他吸入器，如压力计量剂量吸入器(pressurized metered dose inhalers, pMDI's)。pMDI's 的制剂需要一些如 WO93/05765 中公开的赋形剂。

已经发现包括福莫特罗和布地奈德以及聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和聚乙二醇(PEG)的 HFA 制剂显示出优良的物理悬浮稳定性。

发明描述

根据本发明，提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括福莫特罗、布地奈德、HFA 227、PVP 和 PEG，特征在于 PVP 存在的量为约 0.0005 ~ 约 0.03% w/w 且 PEG 存在的量为约 0.05 ~ 约 0.35% w/w。

优选地 PVP 存在的量为约 0.001 % w/w。优选地 PVP 为 PVP K25。

优选地 PEG 存在的量为约 0.3 % w/w。优选地 PEG 为 PEG 1000。

优选地福莫特罗/布地奈德的浓度为制剂每次撒压释放 4.5/40mcg、4.5/80mcg、4.5/160mcg 或 4.5/320mcg 的福莫特罗/布地奈德。

福莫特罗可为对映体混合物的形式。优选地福莫特罗为单一对映体的形式，优选地 R,R 对映体。福莫特罗可为游离碱、盐或溶剂合物或盐的溶剂合物的形式，优选地福莫特罗为其富马酸盐二水合物的形式。其他可用的合适的生理盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、马来酸盐、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、乙酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、戊二酸盐、葡糖酸盐、tricaballate、羟基萘甲酸盐或油酸盐。

优选地第二种活性成分为布地奈德，包括差向异构体、酯、盐和其溶剂合物。更优选地第二种活性成分为布地奈德或其差向异构体，如布地奈德的 22R-差向异构体。

根据本发明的药物组合物可用来治疗或预防呼吸疾病，特别是用于预防或治疗哮喘、鼻炎或 COPD。

本发明另一方面提供了一种治疗哺乳动物中呼吸疾病，特别是哮喘、鼻炎或 COPD 的方法，所述方法包括对病人施用这里定义的药物组合物。

本发明组合物可从任何合适的 MDI 装置中吸入给药。剂量将取决于疾病的严重程度以及病人的种属，但优选地每次按压释放 4.5/80mcg 或 4.5/160mcg 如上定义的活性成分。

发现用于该制剂中的 PVP(0.001% w/w)浓度在需要的剂量范围内给出均一稳定的制剂，包含宽浓度范围的活性成分，并且浓度低于现有技术中所显示的浓度。

本发明将通过下述实施例进行举例说明。

实验部分

可用两种方法来评价物理悬浮稳定性：光学悬浮特性(optical suspension characterization, OSCAR)和 TURBISCAN。两种方法都可以用来半定量沉淀/成乳(sedimentation/creaming)速率。OSCAR 测量直接利用 PET 瓶进行。对于 TURBISCAN 分析，将悬浮液转移至定制设计的压力容器中进行光透射和反散射的测量。

方法学

OSCAR

光悬浮特性(OSCAR)设备是一种定制设计用于定量剂量吸入器特性的快速和可重复半定量的装置。

OSCAR 设备利用光透射随时间的变化，从而表征搅动前悬浮制剂(该设备的示意图显示在图 1 中)。该设备有两个同样的头状测试部件组成。设备

的左侧头用来测试稀释的悬浮液，右侧头用于测试浓的悬浮液。选择开关安装在两个测试头之间，用来切换浓度选择。选择的测试头的输出直接连接设备的电压显示器并与计算机相连以记录数据。从光电探测器得到的类似的信号进行数字化，并且将数值收集在数据文件中，这些数据然后用合适的软件包进行处理。有两台设备安装了电压显示器，分别用于上及下光电传感器。上及下光电传感器的高度是可调的，并且提供位置读数显示器以显示每次测试运行的设定高度。

Reagecon 浊度标准(2500-4000 NTU)用来校准 OSCAR 设备的灵敏度。在这种情况下，3000 NTU 浊度校准标准用作标准的校验检测。但是，任何浊度标准可用来调节探头的灵敏度至对制剂合适的电压。

在 OSCAR 设备上测试的样品用装配有非定量阀的 PET 瓶进行提供。

本方法的背景信息以及现有技术可以参考 Drug Delivery to the Lungs IX, 1997, Method Development of the OSCAR technique for the characterization of metered dose inhaler formulations, 作者 N. Govind, P. Lambert 以及 Drug delivery to the Lungs VI, 1995, A Rapid Technique for Characterisation of the Suspension Dynamics of metered Dose Inhaler formulations, 作者, PA Jinks (3M Healthcare Ltd)。

TURBISCAN

Turbiscan MA 2000 是一种用于浓分散体以及乳化剂稳定性和不稳定性的分析仪器，或是一种垂直扫描的宏观分析仪。该设备由沿着平底 5ml 圆柱形玻璃容器移动的读取头组成，在最大样品高度 80mm 范围内每 40 μ m 读取透射以及反射光。这种扫描可用程序可控的频率重复扫描以获得样品的宏观指纹。

读取头利用脉冲近红外光源(波长=850nm)以及两个同步检测器：

透射检测器：在 0°收集透过管中溶液的透射光

反射检测器：在 135°接受被产品反散射的光

得到的曲线表征样品的均一性、浓度以及平均粒径。可以用来定量样品正在发生的物理过程。除了检测去稳定性，Turbiscan 可以进行，例如不同悬浮液之间的沉降速率比较。

Turbiscan 可以数种模式使用，例如透射或反散射模式。Turbiscan 在这里用于这些样品用来测量随时间变化的透射光。

分散不稳定是下述两种物理过程的结果：a)由于絮凝形成聚集体导致粒

径增加；b)粒子迁移导致成乳或沉降。当产物是稳定的时候(即无絮凝、成乳或沉降)，透射和反散射的(backscattered)光将保持不变，即透射和反散射光的扫描将显示出恒定水平的特性。如果产物粒径发生变化，透射/反散射光的变化显示为扫描方向从水平方向或稳态特性的变化。

对于压力系统，需要能处理压力样品的容器。这种容器用来评价这些 HFA 制剂。扫描以 AUTO 模式进行。

图中(见后)显示%透射平均值采集自悬浮样品中部的区域。

初始评价

进行初始评价的时候，只使用 OSCAR。

包含福莫特罗富马酸盐二水合物、布地奈德、0.001% w/w PVP K25 以及 0.1% w/w 或 0.3% PEG 1000 的 HFA-227 制剂配制在带连续阀的聚乙烯 terephthalate(PET)瓶中。对所有的制剂，福莫特罗富马酸盐二水合物的浓度为一定值 0.09mg/ml(等同于每次按压释放 4.5mcg 福莫特罗富马酸盐二水合物)并且布地奈德浓度在约 1mg/ml ~ 8mg/ml 之间变化(等同于 40mcg ~ 320mcg 每次按压)。

Symbicort pMDI 制剂的起始 OSCAR 数据

布地奈德 剂量 从操作器	福莫特罗 剂量 从操作器	PVP K25 (% w/w) 浓度	时间 秒	透射 (mV) 下传感器	
				PEG 浓度 % w/w	
				0.1	0.3
40µg	4.5µg	0.001	30 秒		257
			60 秒		264
80µg	4.5µg	0.001	30 秒	202	
			60 秒	240	
		0.002	30 秒	184	
			60 秒	185	
160µg	4.5µg	0.001	30 秒	208	114
			60 秒	304	191
		0.002	30 秒	248	
			60 秒	327	
320µg	4.5µg	0.001	30 秒		475
			60 秒		570
		0.002	30 秒		930
			60 秒		1443

这些制剂的 OSCAR 分析在下传感器给出相对低的透射光值，表明为稳定悬浮液，具有较低的絮凝特性。初始评价表明具有 0.3% PEG 1000 的 0.001% w/w PVP 显示最佳的悬浮特性。

进一步评价：具有 0.3% w/w 恒定浓度 PEG 1000 的多个 PVP K25 浓度的制剂

OSCAR、Turbiscan 以及照相方法用来评价这些制剂。OSCAR 和 Turbiscan 技术前面已经描述。分析各种 PVP 浓度的样品以测定悬浮稳定性随时间的变化。

照相分析

对于照相分析，将样品配制在 PET 瓶中，并用暗背景随时间进行数码照相。这些照片(其中一些在这里显示)显示了随时间变化的悬浮特性，并且很容易比较各种浓度 PVP 的有效性。PVP 的浓度在 0.0001 ~ 0.05%w/w 之间变化。照片从左至右，PVP 的浓度如下：

0.0001 最左	0.0005	0.001	0.01	0.03	0.05 最右
--------------	--------	-------	------	------	------------

制剂的数字照片显示分散度随时间的变化

图 9、10 和 11 显示具有各种 PVP K25 浓度以及 0.3% PEG 1000 的布地奈德 160µg/喷射、福莫特罗 4.5µg/喷射的制剂在 0、15、30、和 60 秒放置时间的分散度。

图 12、13 和 14 显示具有各种 PVP K25 浓度和 0.3% PEG 1000 的布地奈德 80µg/喷射福莫特罗 4.5µg/喷射的制剂在 0、30 和 60 秒放置时间的分散度。

悬浮液分散度随时间的变化表：(所有样品)

在 0、15、30、60、90 秒以及 2、5 和 10 分钟对所有的剂量(320µg/4.5µg ~ 40µg/4.5µg)的制剂进行照相。由于得到许多照片，这里绘制了图表来表示分散度随时间的变化。

如果样品全部悬浮，样品判分 0，即在第 0 分钟，它们都全部分散。以这为起点，样品以 20%间隔增量的 1-5 判分进行判定以表述分散度，即 0 完全悬浮，5 表示完全成乳。这可以在整个剂量范围以及使用的 PVP 浓度范围进行一些比较。

(注意福莫特罗在所有样品中的浓度为 4.5 μ g/喷射)

(样品在 0 秒的时候都是全部分散因此判分为 0)

全部分散	0
超过 80%分散即小于 20%澄清液体存在	1
超过 60%分散即小于 40%澄清液体存在	2
小于 40%分散即超过 60%澄清液体存在	3
小于 20%分散即超过 80%澄清液体存在	4
完全成乳	5

悬浮液的分散度随时间的变化：所有样品

剂量 μ g/喷射 布地奈德	时间 秒/分钟	PVP 浓度(% w/w)					
		0.0001	0.0005	0.001	0.01	0.03	0.05
320	15	2	1	0-1	0-1	0-1	0-1
	30	3	3	2	1-2	2	2
	60	4	4	3-4	2	3	3-4
	90	4	5	5	3	5	5
	2	5	5	4-5	4-5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5
	10	5	5	5	5	5	5
160	15	3	2	0-1	0-1	2	2
	30	3	2	1	1	2	2
	60	5	4	1	2	4	5
	90	5	5	1	2	5	5
	2	5	5	1	2	5	5
	5	5	5	2	4	5	5
	10	5	5	2	4	5	5
80	15	2	1	0	0	1	1
	30	3	2	1	1	2	2
	60	4	2	1	1-2	3	3
	90	5	3	1-2	1-2	4	3
	2	5	3-4	1	1	5	4

40	5	5	4	2	2	5	5
	10	5	5	3	3	5	5
	15	1	1	0	0	1	2
	30	2	1	1	2	2	3
	60	1-2	1	1	2	2	3
	90	1-2	1-2	1-2	2	2-3	4
	2	2	2	2	3	4	5
	5	3	2	2	3	4	5
	10	4-5	3	2	4	5	5

优良的悬浮液用粗体表示。可以看出具有 0.001% w/w PVP 的制剂总体上具有最佳的悬浮稳定性。

OSCAR 数据(光透射时间曲线)

图 2 显示了各种浓度 PVP K25 的平均 OSCAR 透射读数(只使用下传感器)。低透射读数表明悬浮液分散阻止了光的透射。因此,最低线表示最稳定的制剂。所对应的样品是 0.001% PVP 样品。

在图 3 中,底线,再次具有低透射读数,清楚地表明包含 0.001% PVP 的制剂是最稳定的。

TURBISCAN 数据(百分(%)光透射时间曲线)

从 Turbiscan 中得到的数据可以按照 OSCAR 数据同样的方式进行解释,低百分率(%)透射表明悬浮液是分散的。这里引用的%透射平均数采集自悬浮样品中部附近的区域。在图 4 中,最稳定的制剂是具有最小%透射的最低线,即 0.001% w/w PVP 的粗黑线。

图 5 和 6 示具有 0.001% w/w PVP 的悬浮液是最稳定的(底部粗线),具有最低的%透射。

进一步评价: 最佳 PEG 1000 浓度的测定

为了进行该评价,照相、turbiscan 以及喷射力数据(force to fire)(阀性能)用来测定最佳的 PEG 浓度。

方法学-喷射力(在 0.51mm 柱芯回返的回返力)

利用 Lloyd LRX 测试机进行喷射力测试。将待测的 pMDI 部件固定，使阀向下放置在部件的下部平台上的容器支持物中。移动上十字头使之刚好高于容器底部。利用标准方法撇压容器。在测量的过程中，力数据通过放置在上十字头顶部的负荷元件获得。这种方案设计测量在 0.5mm 柱芯回返 (stem return) 的回返力 (return force)，因为在该点定量室被认为达到再充满的状态。

低回返力是高摩擦以及潜在粘连问题的指标。也暗示用低撇压重力可能存在问题，因为抛射剂进入定量室更慢并且需要蒸发时间。喷射力测试以预先调试的撇压进行。

数据

喷射力数据

图 7 显示了 PEG 1000 的浓度对 4.5/160 μ g 福莫特罗/布地奈德制剂柱芯回返力的影响。

结果显示在 120 次撇压的时候，0.3% w/w PEG 1000 浓度的回返力大于 0.5% 和 0.1% 浓度的回返力值。通常，回返力越小，阀柱芯粘连的可能性越大。上述数据表明在这种情况下，优选 0.3% 的浓度。

TURBISCAN 数据

Turbiscan 数据(图 8)显示出不同水平的 PEG 1000 的制剂的悬浮稳定性变化很小，除了 0.005% w/w 显示令人不满意的稳定性外。

照片分析

包含布地奈德、福莫特罗、HFA 227、0.001% w/w PVP 以及不同水平的 PEG 1000 悬浮液的数字照片随时间(0 秒 ~ 10 分钟)显示出很小的悬浮稳定性的变化，除了 0.005% w/w PEG 水平以外(与 Turbiscan 数据一致)。

图 15 和 16 显示具有 0.001% PVPK25 以及各种浓度的 PEG 1000 布地奈德 80 μ g /喷射、福莫特罗 4.5 μ g/喷射的制剂在 0(1)以及 10 分钟(2)放置时间的状况。

产品性能数据

除了上述数据以外，包含福莫特罗富马酸盐二水合物/布地奈德的制剂在下述浓度，4.5/80 mcg 每次撒压以及 4.5/160mcg 每次撒压在长达 12 个月 25°C/60% RH 下稳定，所述制剂具有 0.001% PVP K25 和 0.1% 或者 0.3% PEG 1000。

包含 0.001% PVP K25 和 0.1% PEG 1000 的 HFA-227 溶液的
Symbicort 制剂的产品性能数据

产品浓度 (μg) (FFD/布地奈德)	细粒级分(%累积粒径小于 4.7 μg 阈值)			
	药物	初始	25°C/60%RH 6 个月	25°C/60%RH 12 个月
4.5/80	布地奈德	51.3	52.8	62.0
	FFD	55.4	53.5	59.7
4.5/160	布地奈德	50.0	48.8	47.0
	FFD	54.2	52.1	51.3

包含 0.001% PVP K25 和 0.3% PEG 1000 的 HFA-227 溶液的
Symbicort 制剂的产品性能数据

产品浓度 (μg) (FFD/布地奈德)	细粒级分(%累积粒径小于 4.7 μg 阈值)			
	药物	初始	25°C/60% RH 6 个月	25°C/60% RH 12 个月
4.5/80	布地奈德	55.8	50.6	51.3
	FFD	64.2	57.6	58.7
4.5/160	布地奈德	48.7	50.2	52.3
	FFD	55.6	59.1	61.2

图 1: OSCAR 设备的示意图

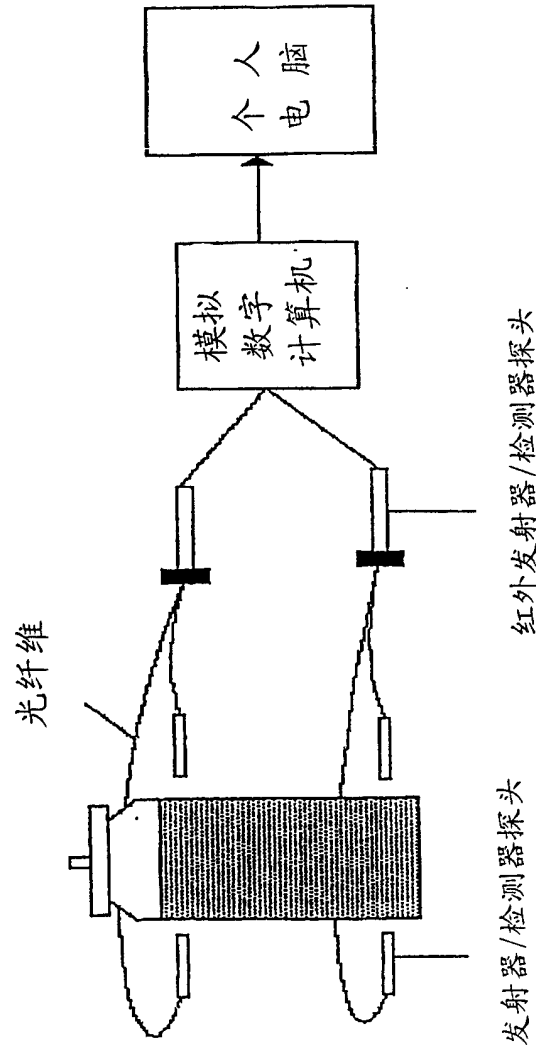


图 1

图 2: 包含 160/4.5 μ g 布地奈德/福莫特罗、0.3% w/w PEG 1000、0.0001%-0.05% w/w PVP K25 制剂的 OSCAR 数据平均值

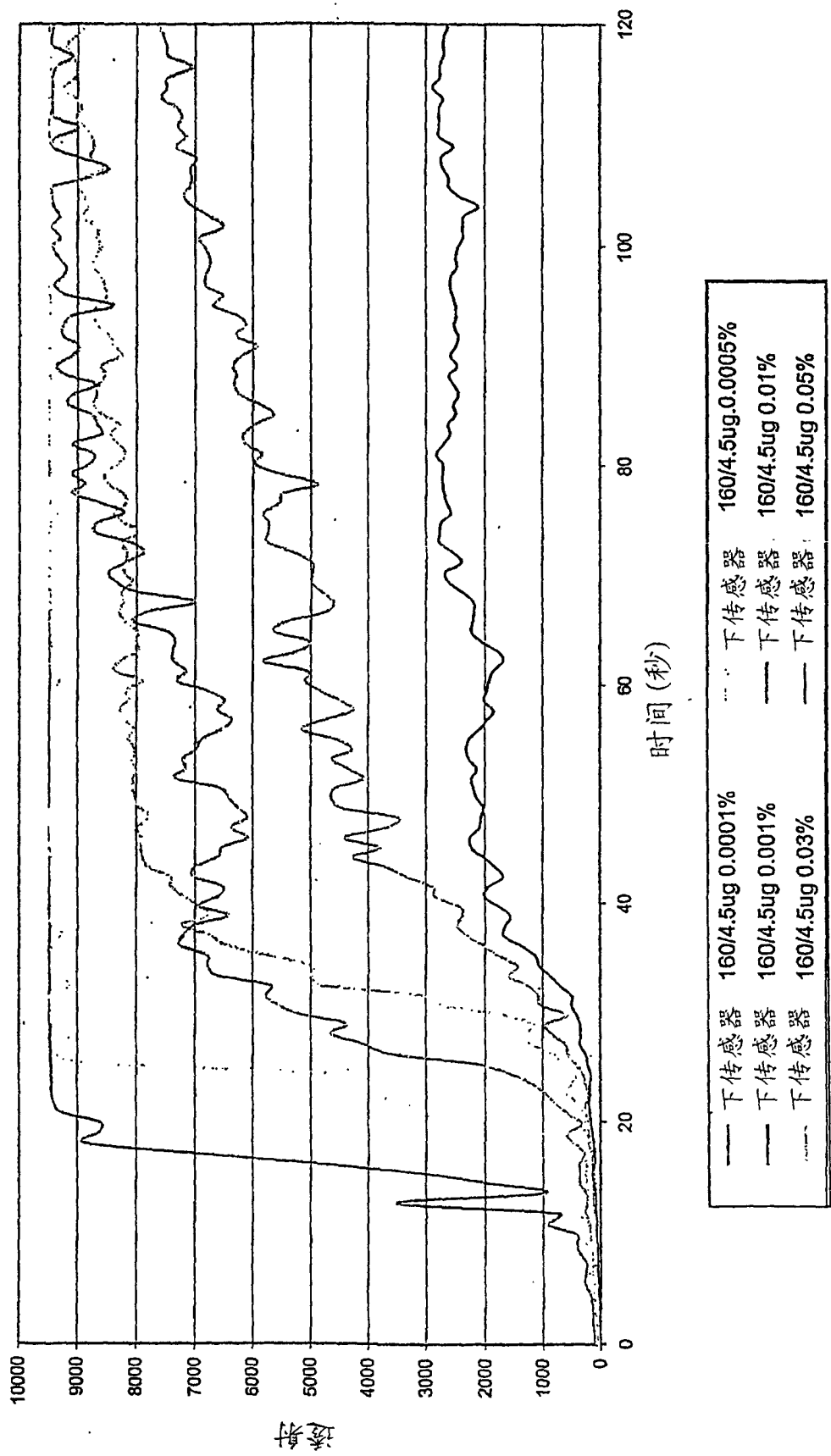


图 2

图 3: 包含 80/4.5 μ g 布地奈德/福莫特罗、0.3% w/w PEG 1000、0.0001%-0.05% w/w PVP K25 的 HFA 227 溶液的制剂的 OSCAR 数据平均值

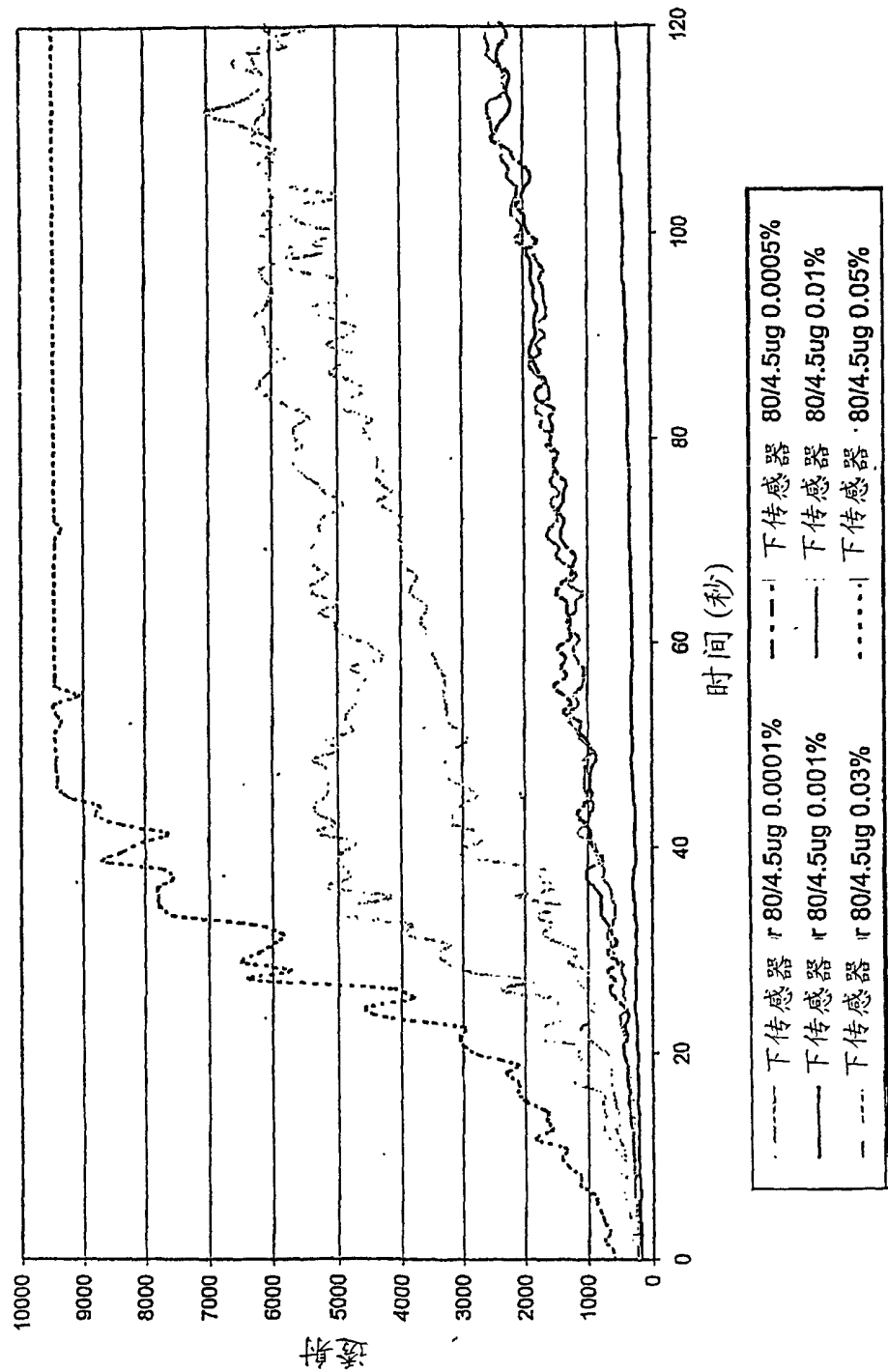


图 3

图 4: 包含 160/4.5 μ g 布地奈德/福莫特罗、0.3% w/w PEG 1000、0.0001%-0.05% w/w PVP K25 的 HFA 227 溶液的制剂的 Turbiscan 数据平均值

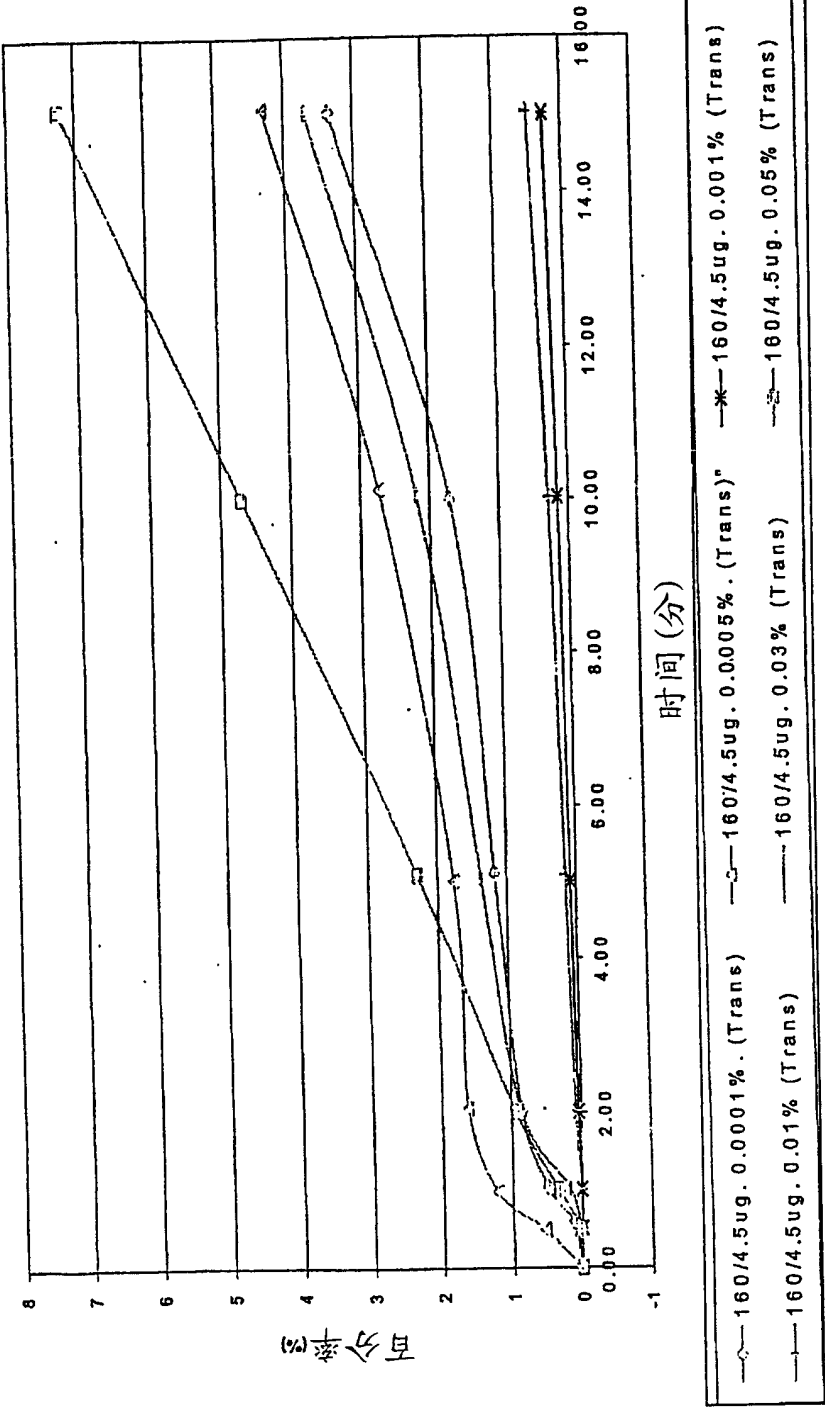


图 4

图 5: 包含 80/4.5 μ g 布地奈德/福莫特罗、0.3% w/w PEG 1000、0.0001%-0.05% w/w PVP K25 的 HFA 227 溶液的制剂的 Turbiscan 数据平均值

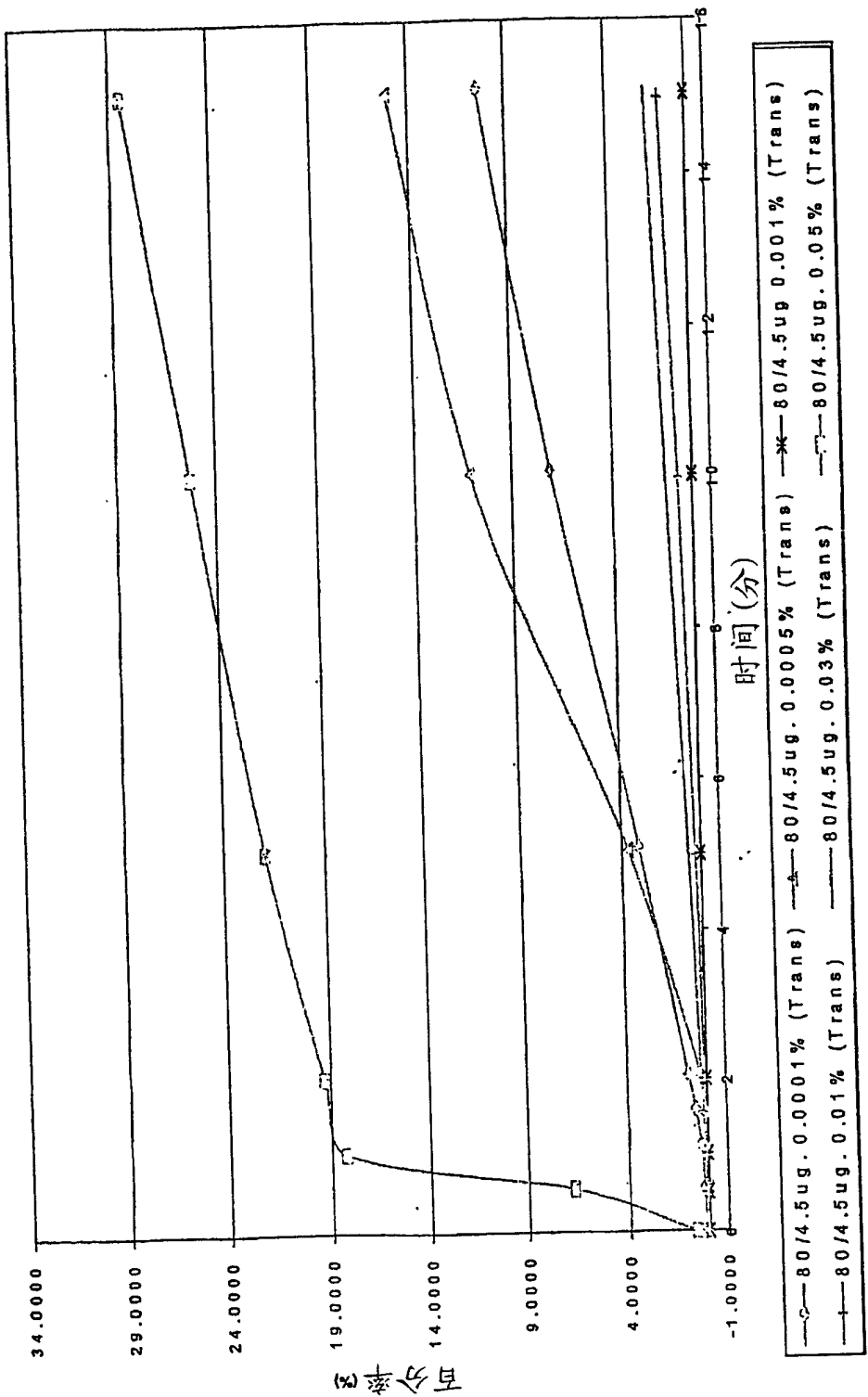


图 5

图 6: 包含 40/4.5 μ g 布地奈德/福莫特罗、0.3% w/w PEG 1000、0.0001%-0.05% w/w PVP K25 的 HFA 227 溶液的制剂的 Turbiscan 数据平均值

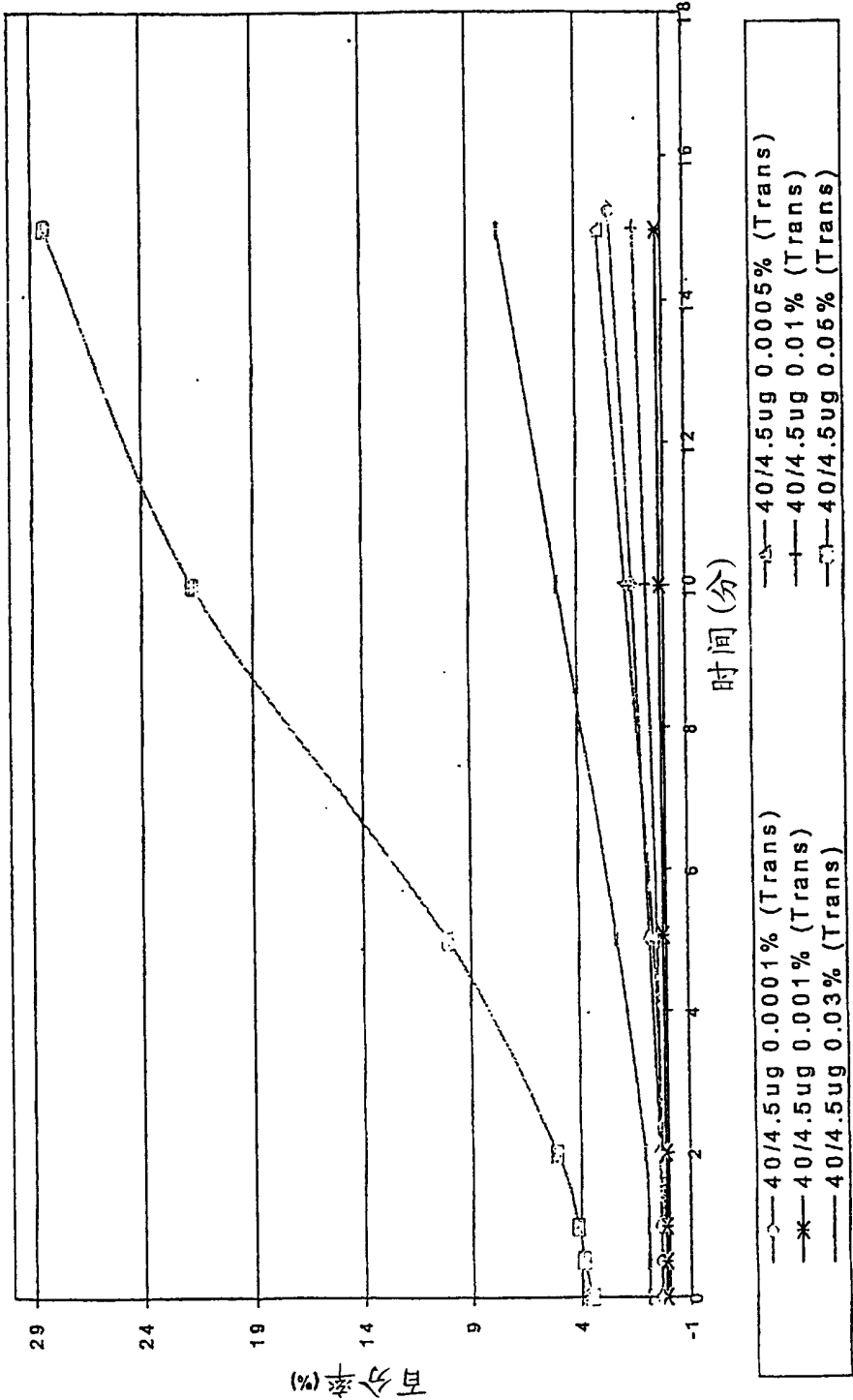


图 6

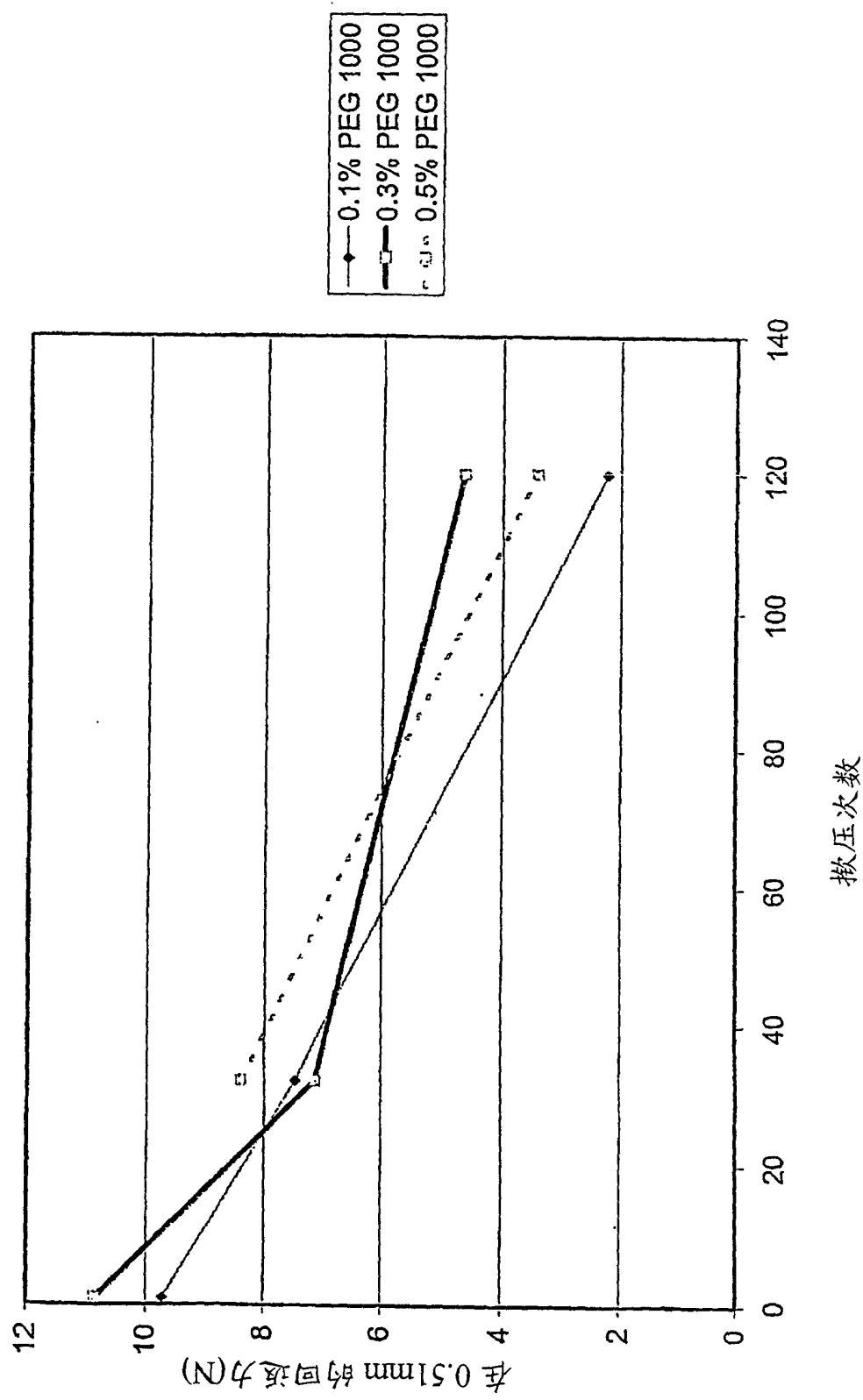


图 7

图 8: 包含 80/4.5 μ g 布地奈德/福莫特罗、0.3% w/w PEG 1000、0.0001%-0.05% w/w PVP K25 的 HFA 227 溶液的制剂的 Turbiscan 数据平均值

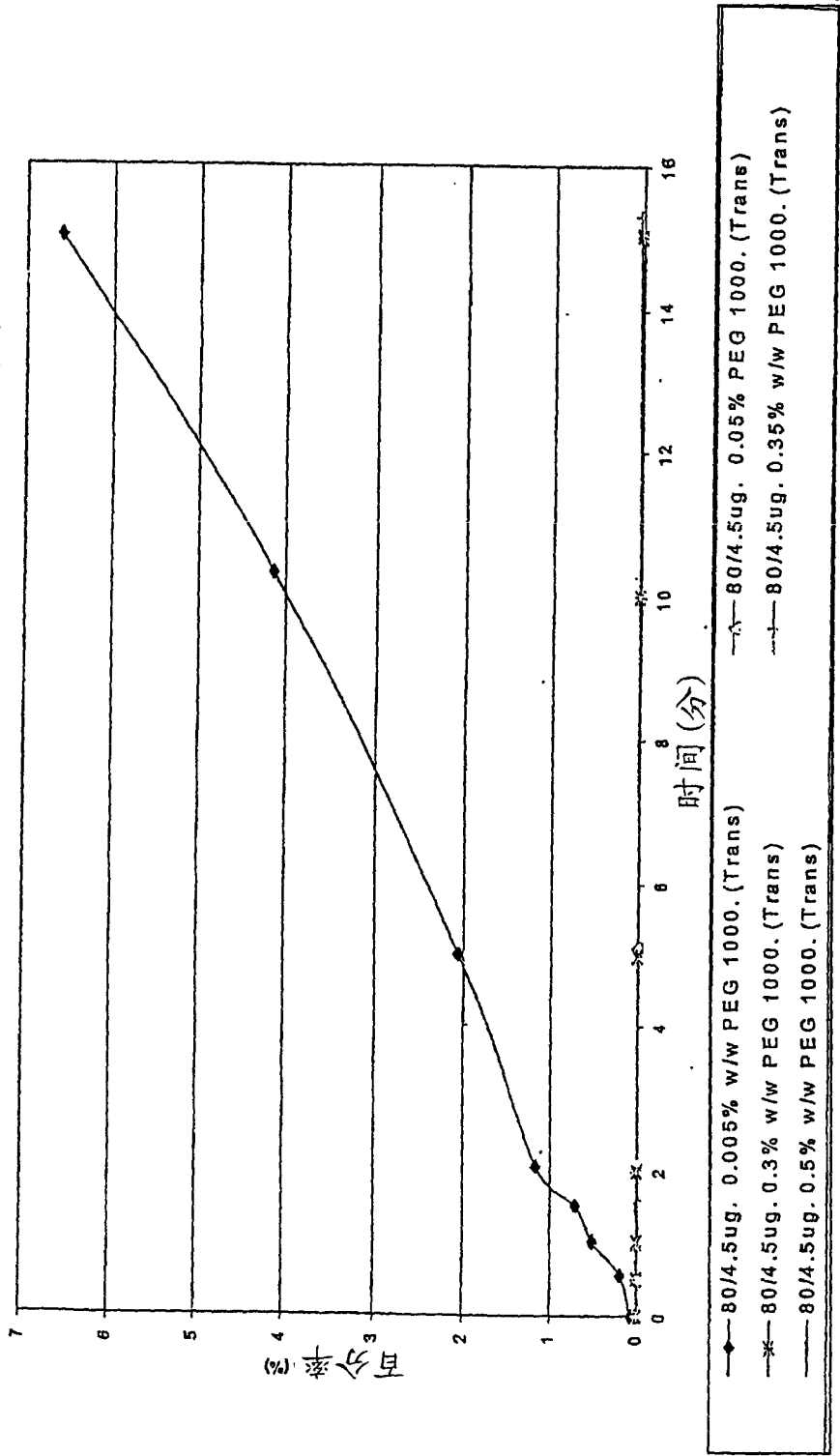
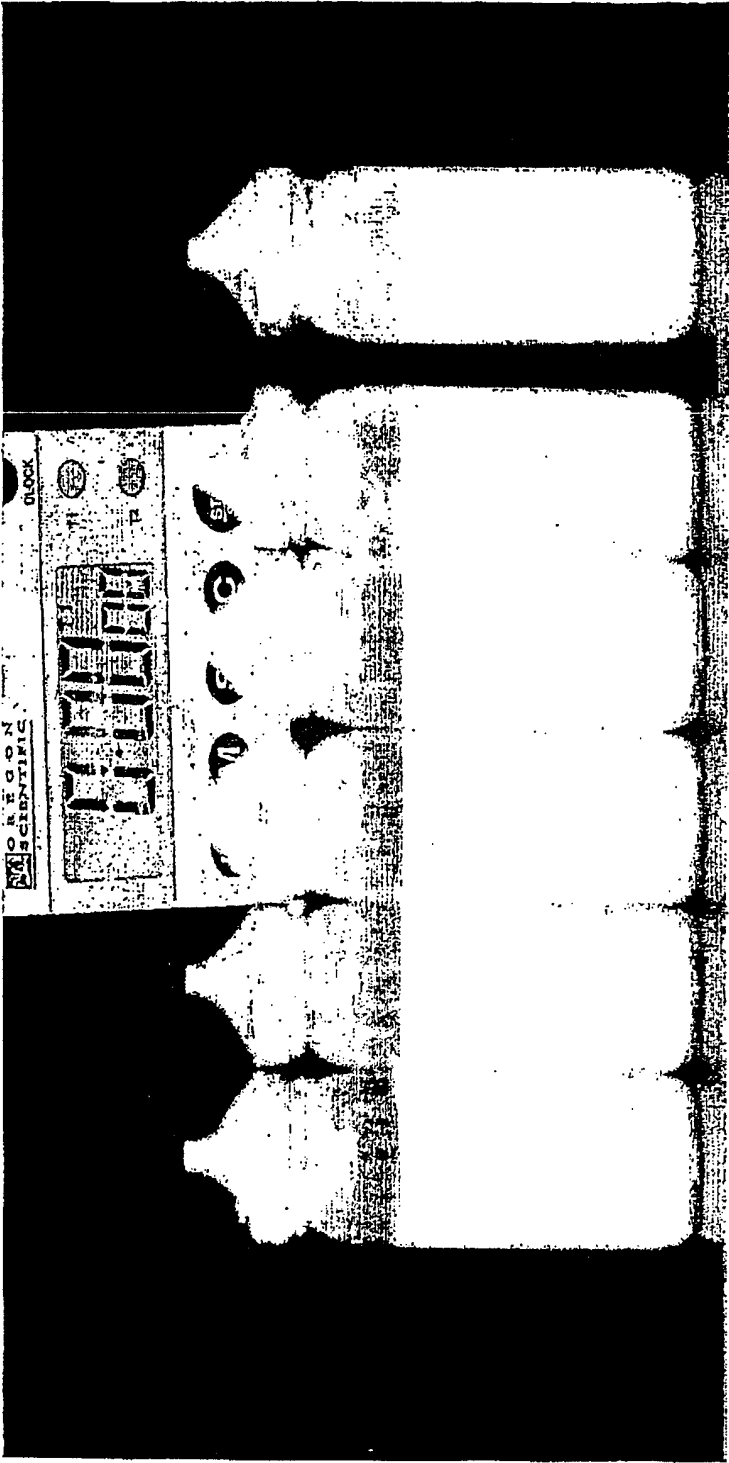


图 8

0 秒



0.0001 0.0005 0.001 0.01 0.03 0.05 %w/w PVP

图 9

30 秒

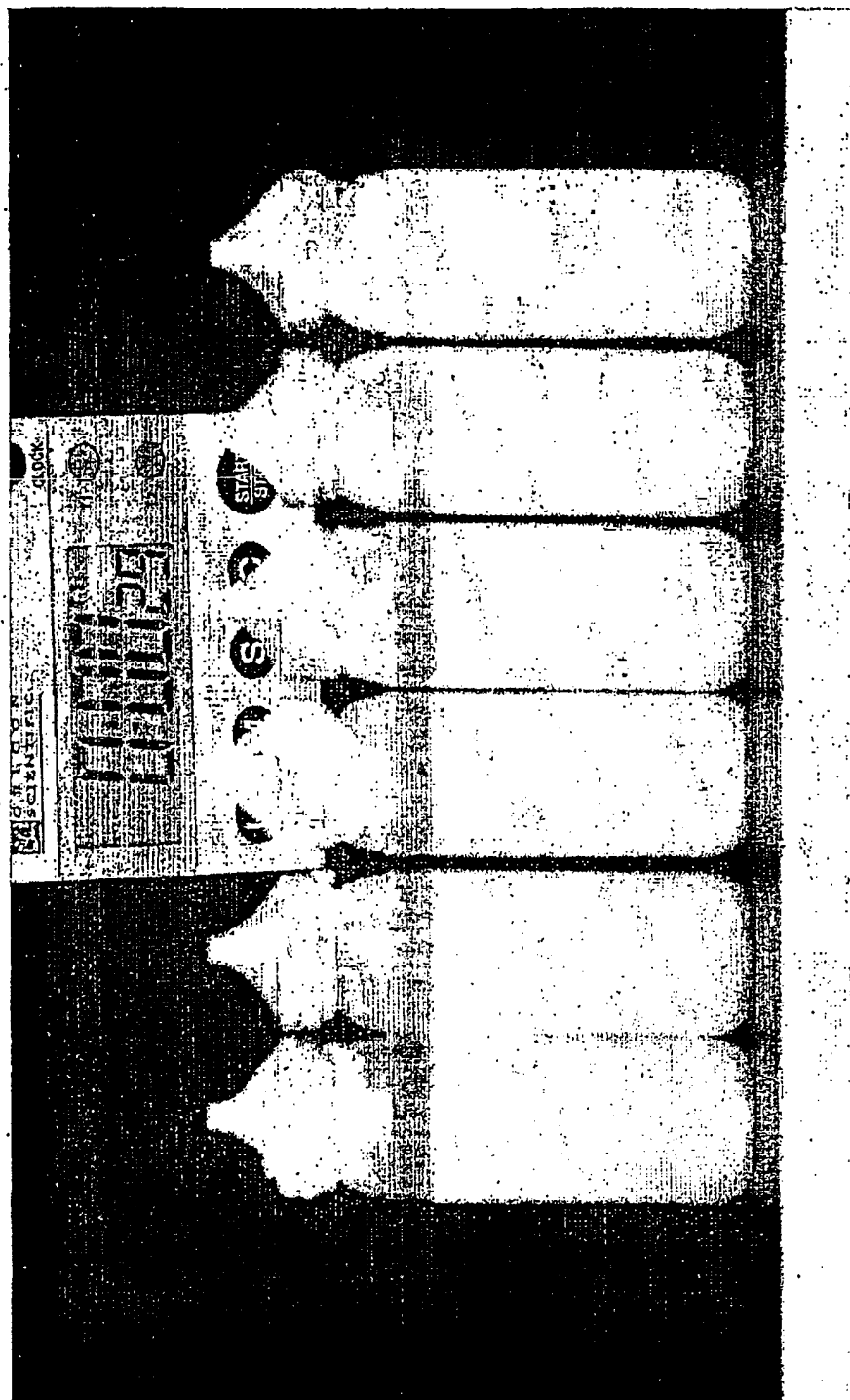


图 10

60 秒

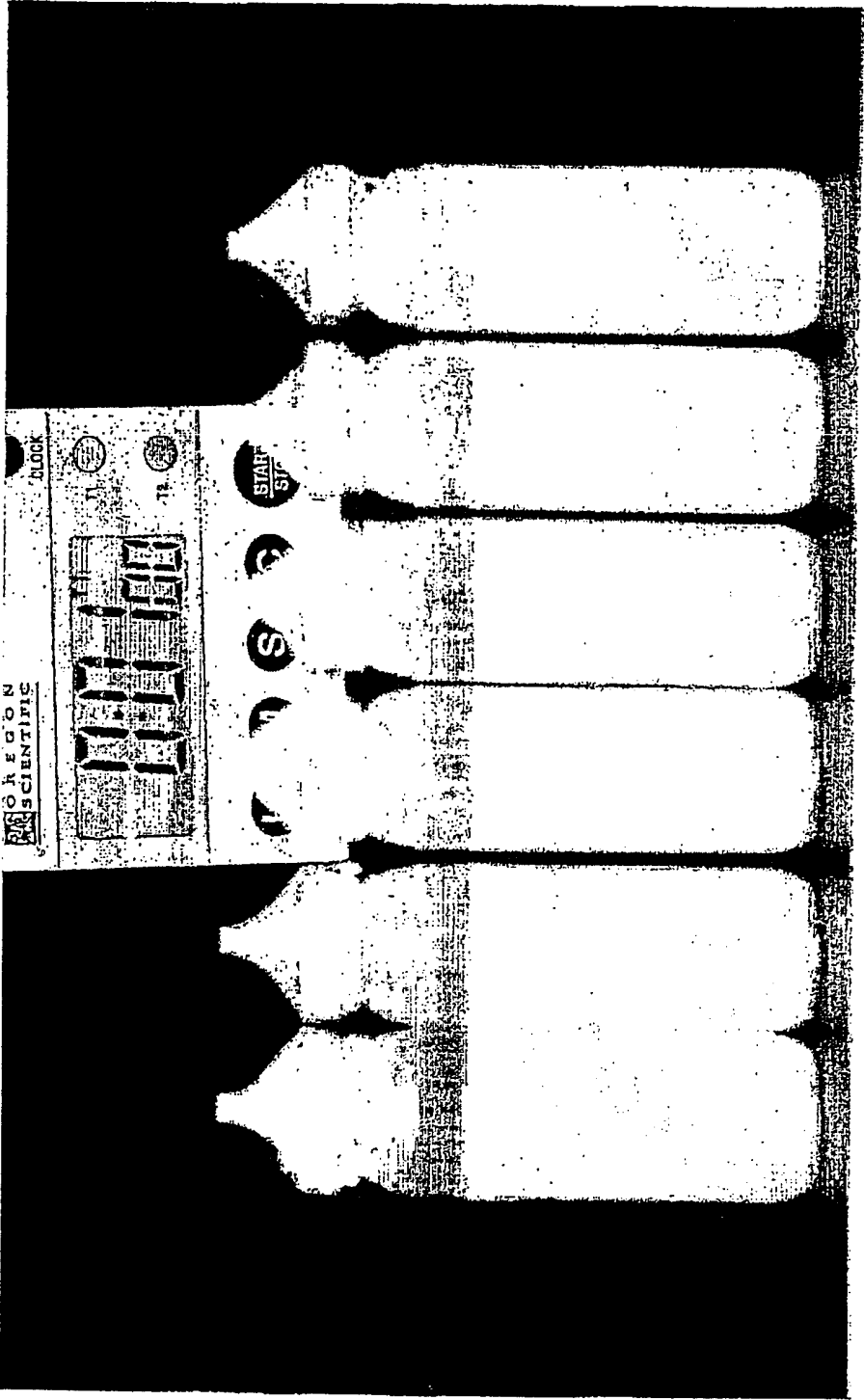


图 11

0 秒

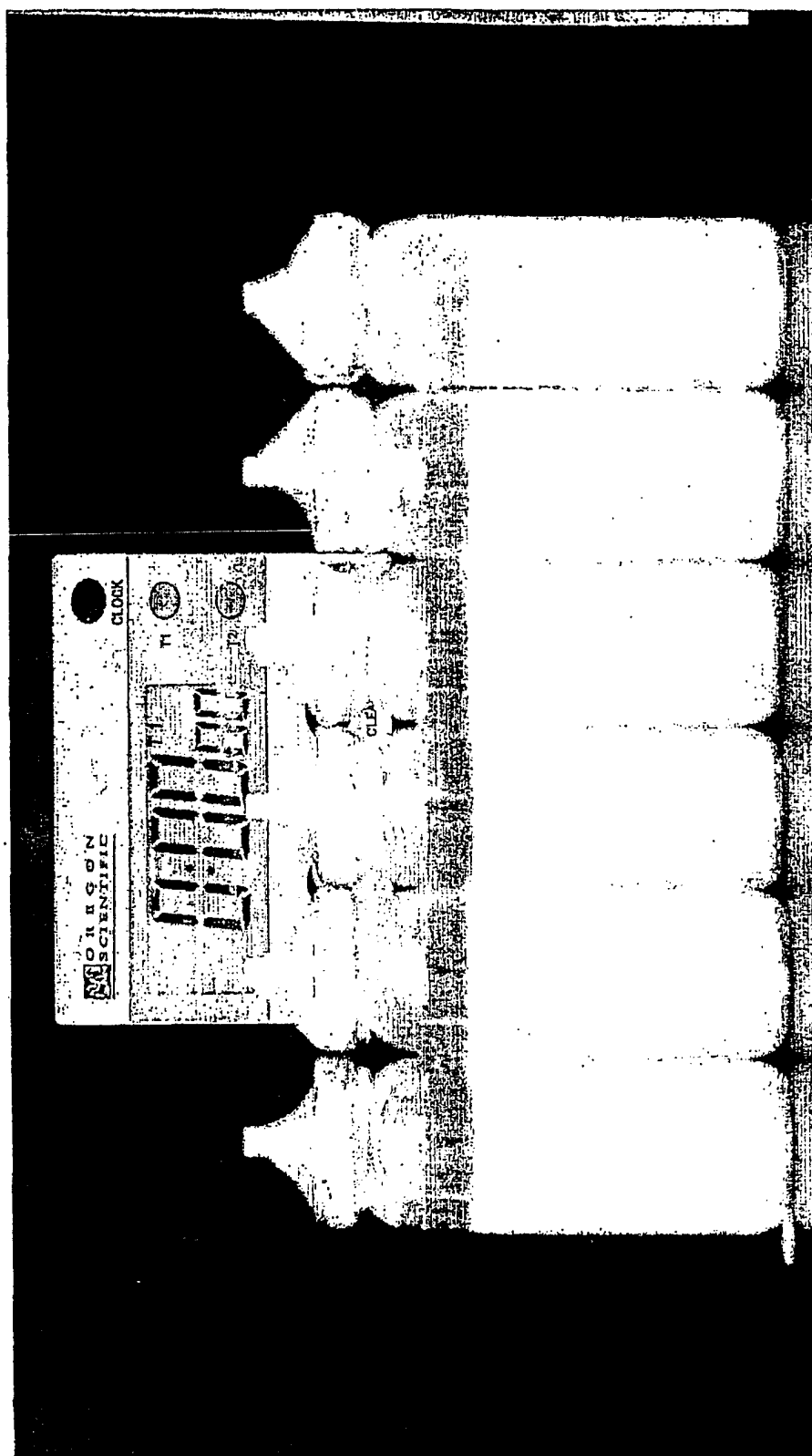


图 12

30 秒

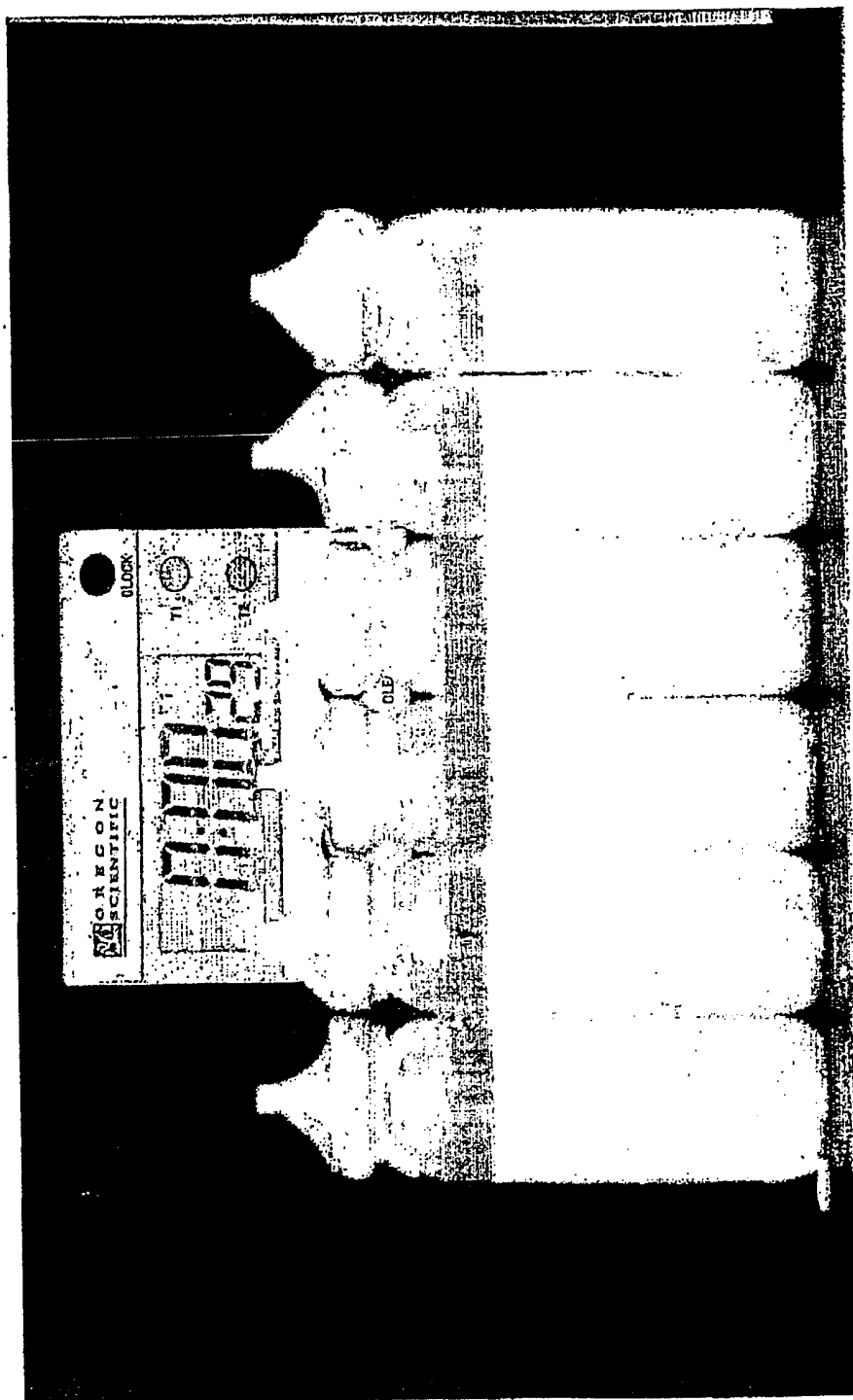


图 13

60 秒

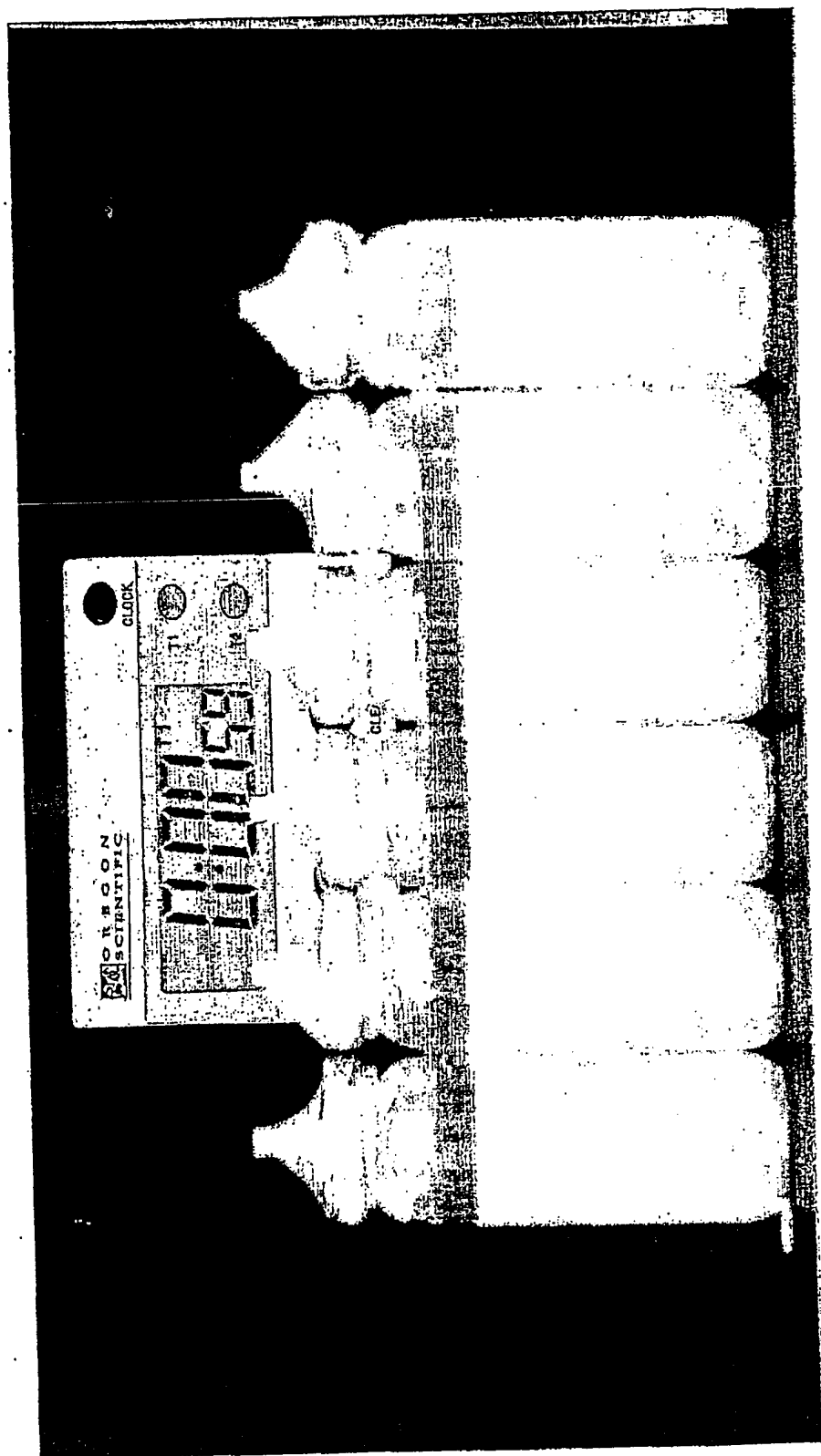
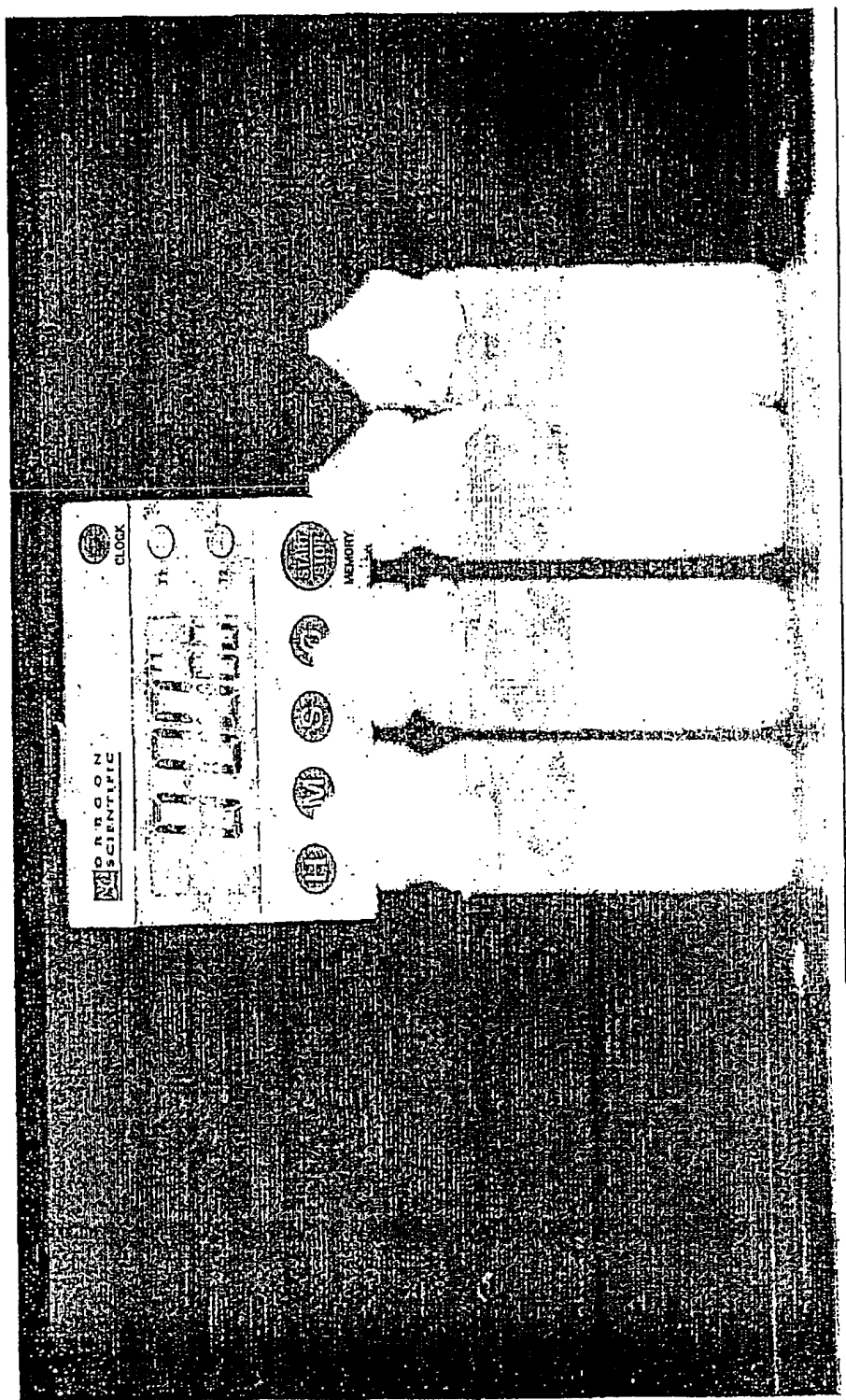


图 14



PEG 浓度 = 左 - 右 : 0.005, 0.05, 0.35 和 0.5 % w/w

图 15

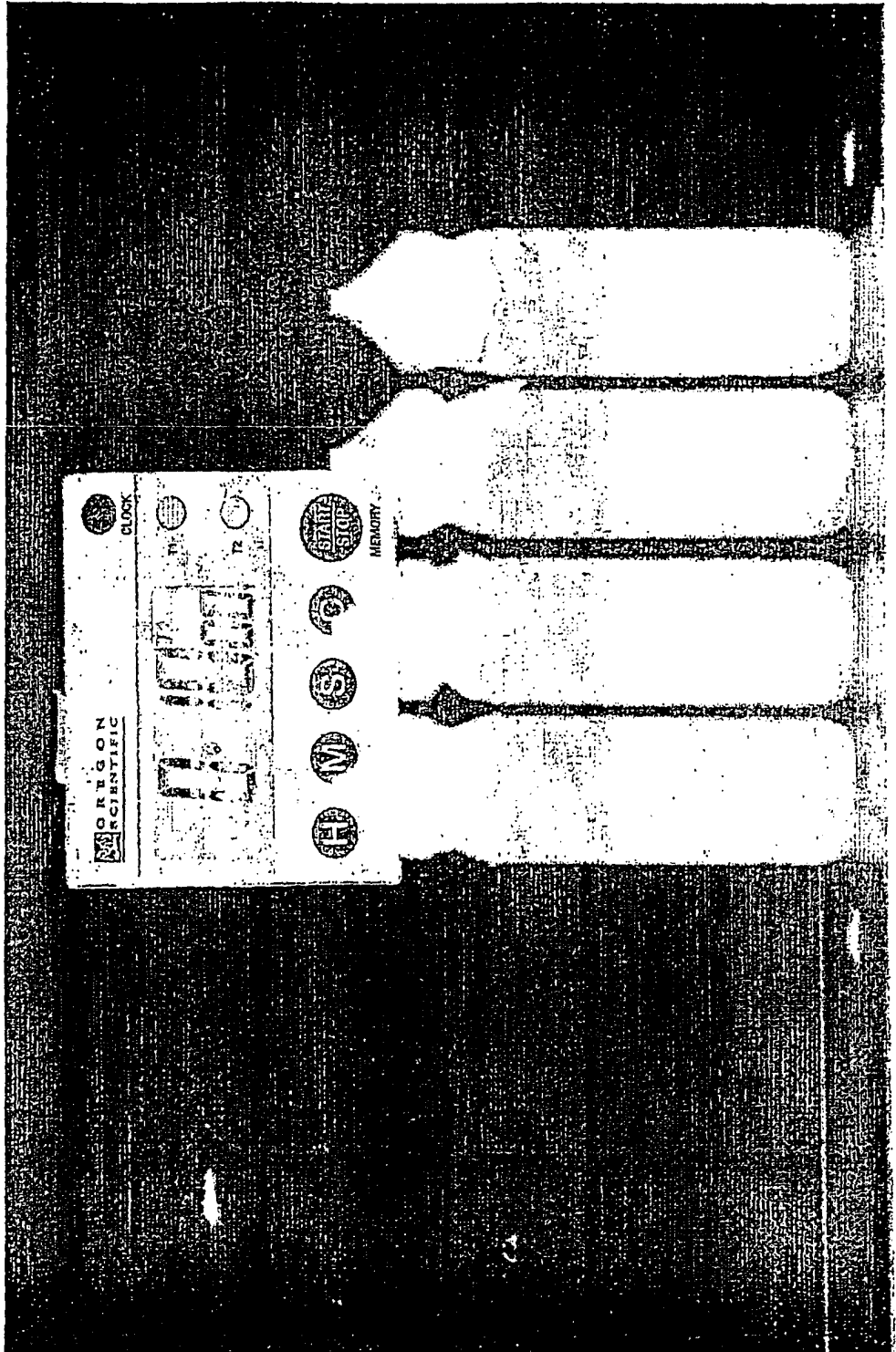


图 16