



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107669664 B

(45)授权公告日 2020.07.10

(21)申请号 201710722981.4

(22)申请日 2010.05.28

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107669664 A

(43)申请公布日 2018.02.09

(30)优先权数据

61/182,565 2009.05.29 US

61/258,172 2009.11.04 US

61/309,365 2010.03.01 US

61/345,536 2010.05.17 US

(62)分案原申请数据

201080033310.3 2010.05.28

(73)专利权人 珍珠治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 R·维宁 M·S·哈特曼

A·E·史密斯 V·B·乔希

S·K·德威维迪

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所  
11517

代理人 赵昊 顾云峰

(51)Int.Cl.

A61K 9/72(2006.01)

A61K 9/10(2006.01)

A61K 9/12(2006.01)

A61K 47/24(2006.01)

A61K 45/00(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

A61P 11/02(2006.01)

A61P 37/08(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

A61M 15/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 1170356 A,1998.01.14,

WO 2004014293 A2,2004.02.19,

廖永红等.以氢氟烷为抛射剂的定量吸入气雾剂研究进展.《药学学报》.2006,第41卷(第3期),

审查员 孔越

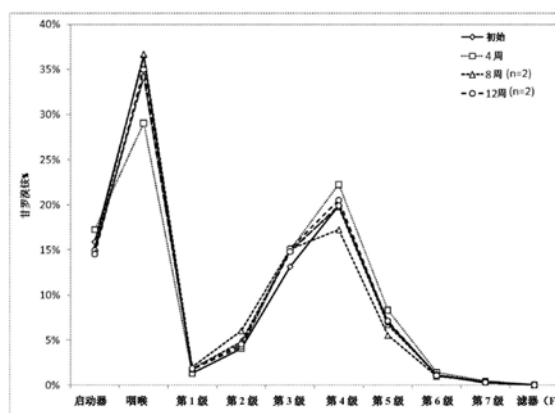
权利要求书2页 说明书49页 附图26页

(54)发明名称

经呼吸递送活性剂的组合物及相关方法和系统

(57)摘要

本发明提供了通过定量吸入器经肺或经鼻递送活性剂的组合物、方法及系统。在一个实施方式中,该组合物包含悬浮介质、活性剂颗粒及悬浮颗粒,其中活性剂颗粒和悬浮颗粒在悬浮介质中形成共悬浮液。



1. 一种可以通过定量吸入器递送的药物组合物,所述药物组合物包含:  
含有药学上可接受的推进剂的悬浮介质,所述悬浮介质基本上不含有助溶剂和增溶剂;  
多个活性剂颗粒,其中所述多个活性剂颗粒包含甘罗溴铵或其药学上可接受的盐;以及  
多个可吸入的悬浮颗粒,所述悬浮颗粒包含在所述推进剂中基本上不可溶的干燥微粒状的磷脂颗粒,其中,所述干燥微粒状的磷脂颗粒包含多孔微观结构,并且所述多个悬浮颗粒的总质量超过所述活性剂颗粒的总质量。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述甘罗溴铵药学上可接受的盐选自氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、对氯苯甲酸盐、二苯基乙酸盐或三苯基乙酸盐、邻羟基苯甲酸盐、对羟基苯甲酸盐、1-羟基萘基-2-羧酸盐、3-羟基萘基-2-羧酸盐、甲磺酸盐及苯磺酸盐。
3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述甘罗溴铵药学上可接受的盐是溴化3-[ (环戊基-羟苯乙酰基) 氧]-1,1-二甲基吡咯烷。
4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述甘罗溴铵活性剂颗粒包含在悬浮介质中并且其存在的浓度足以使定量吸入器的每次启动作用产生在2 $\mu$ g至200 $\mu$ g之间的递送剂量。
5. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述甘罗溴铵的浓度在0.04mg/ml至2.25mg/ml之间。
6. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中按体积计至少90%的甘罗溴铵活性剂颗粒具有7 $\mu$ m或更小的光学直径。
7. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中按体积计至少50%的甘罗溴铵活性剂颗粒具有5 $\mu$ m或更小的光学直径。
8. 根据权利要求1所述的药物组合物,其进一步包含多个活性剂颗粒,所述多个活性剂颗粒含有福莫特罗或其药学上可接受的盐。
9. 一种可以通过定量吸入器递送的药物组合物,所述药物组合物包含:  
含有药学上可接受的推进剂的悬浮介质,所述悬浮介质基本上不含有助溶剂和增溶剂;  
多个活性剂颗粒,其中所述多个活性剂颗粒包含福莫特罗或其药学上可接受的盐的;以及  
多个可吸入的悬浮颗粒,所述悬浮颗粒包含在推进剂中基本上不可溶的干燥微粒状磷脂颗粒,其中,所述干燥微粒状磷脂颗粒包含多孔微观结构,并且多个悬浮颗粒的总质量超过所述活性剂颗粒的总质量。
10. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中福莫特罗药学上可接受的盐选自盐酸、氢溴酸、磺酸、磷酸、富马酸、马来酸、乙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、抗坏血酸、琥珀酸、戊二酸、葡萄糖酸、丙三羧酸、油酸、苯甲酸、对甲氧基苯甲酸、水杨酸、邻或对羟基苯甲酸、对氯苯甲酸、甲烷磺酸、对甲苯磺酸及3-羟基-2-萘羧酸盐。
11. 根据权利要求10所述的药物组合物,其中福莫特罗药学上可接受的盐是富马酸福

莫特罗。

12. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中所述福莫特罗活性剂颗粒包含在组合物中并且其存在的浓度足以使定量吸入器的每次启动作用产生在1 $\mu$ g至30 $\mu$ g之间的递送剂量。

13. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中所述福莫特罗活性剂颗粒包含在组合物中并且其存在的浓度足以使定量吸入器的每次启动作用产生高达30 $\mu$ g的递送剂量。

14. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中所述组合物中包含的福莫特罗的浓度为0.01mg/ml至1mg/ml之间。

15. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中按体积计至少90%的福莫特罗活性剂颗粒具有5 $\mu$ m或更小的光学直径。

16. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中按体积计至少50%的福莫特罗活性剂颗粒具有2 $\mu$ m或更小的光学直径。

17. 根据权利要求9所述的药物组合物,其进一步包含多个活性剂颗粒,所述多个活性剂颗粒含有甘罗溴铵或其药学上可接受的盐。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的推进剂是HFA推进剂。

19. 根据权利要求1至17中任一项所述的药物组合物,其中所述磷脂颗粒是多孔微观结构。

20. 根据权利要求1至17中任一项所述的药物组合物,其中所述磷脂颗粒包含DSPC和氯化钙。

21. 根据权利要求1至17中任一项所述的药物组合物,其中所述多个悬浮颗粒和多个活性剂颗粒共悬浮在悬浮介质中,所述悬浮颗粒总质量与所述活性剂颗粒总质量的重量比例范围为大于1:1到高达200:1。

22. 根据权利要求1至17中任一项所述的药物组合物,其中所述悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例低于或等于5。

23. 根据权利要求1至17中任一项所述的药物组合物,其中所述悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例在10到200之间。

24. 根据权利要求1至17中任一项所述的药物组合物,其中所述悬浮颗粒的MMAD在10 $\mu$ m至500nm之间。

25. 根据权利要求1至17中任一项所述的药物组合物,其中所述悬浮颗粒的体积中值光学直径在0.2 $\mu$ m至50 $\mu$ m之间。

26. 权利要求1至25中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗肺部疾病或紊乱的药物中的用途。

27. 根据权利要求26所述的用途,其中所述肺部疾病或紊乱选自哮喘、COPD、其他药物治疗继发的气道高反应性恶化、过敏性鼻炎、鼻窦炎、肺血管收缩、炎症、过敏、呼吸障碍、呼吸窘迫综合征、肺动脉高压、肺血管收缩、以及与囊性纤维化相关的肺部炎症及阻塞。

28. 根据权利要求26所述的用途,其中所述肺部疾病或紊乱是COPD。

29. 根据权利要求26所述的用途,其中所述肺部疾病或紊乱是哮喘。

## 经呼吸递送活性剂的组合物及相关方法和系统

[0001] 本申请是申请号为201080033310.3、申请日为2010年5月28日、发明名称为“经呼吸递送活性剂的组合物及相关方法和系统”的中国发明专利申请的分案申请,原申请为国际申请号为PCT/US2010/036650的国家阶段申请,该国际申请要求申请号为61/182,565、61/258,172、61/309,365、61/345,536,申请日分别为2009年5月29日、2009年11月4日、2010年3月1日、2010年5月17日的美国临时申请的优先权,其内容通过引用并入本文。

### 技术领域

[0002] 本发明主要涉及通过呼吸道递送一种或多种活性剂的药物制剂及方法。在特定方面,本发明涉及通过定量吸入器经肺递送活性剂的组合物、方法及系统。

### 背景技术

[0003] 在作用位点递送活性剂的靶向给药方法常令人向往。例如,活性剂的靶向给药可减少不希望的副作用,减少所需的剂量以及治疗花费。在呼吸递送的情况中,吸入器是一种已知可以将活性剂递送到患者呼吸道的装置,并且已有多种不同的吸入器系统现在已经可以通过商业渠道购买获得。三种常见的吸入器为干粉吸入器、喷雾器以及定量吸入器(MDI)。

[0004] MDI可用于递送溶解或悬浮形式的药物。典型地,当被启动时MDI可以通过具有相对较高蒸汽压的推进剂将含有活性剂的气溶胶液滴推送到呼吸道。干粉吸入器通常依赖于患者的吸气作用将干粉形式的药物吸入到呼吸道。在另一方面,喷雾器可以借助于作用在液体溶液或悬浮液的能量以形成可吸入的气溶胶药物。

[0005] MDI是一种主动递送装置,其利用的是推进剂产生的压力。传统地,氯氟碳(CFC)因其低毒性且具有所需的蒸汽压以及适宜形成稳定的悬浮液而被用作MDI系统的推进剂。然而,传统CFC推进剂被认为会产生负面的环境效应,从而促使开发一种更加环境友好的替代推进剂,如全氟化化合物(PFC)以及氢氟烷烃(HFA)。

[0006] 通过MDI递送的活性剂通常以分散在一种推进剂或两种和更多种的推进剂组合(即,推进剂“系统”)中的微细粒子形式提供。为了形成微细粒子,通常将活性剂进行微粒化处理。悬浮在推进剂或推进剂系统中的活性剂微细粒子具有快速聚集或絮凝的趋势。对于微粒形式的活性剂而言该现象尤为常见。这些微细粒子的聚集或絮凝继而可能导致活性剂的递送趋向复杂化。例如,聚集或絮凝可导致机械故障,比如可能会因为气溶胶容器的阀口堵塞而引起各种故障。令人厌恶的药物颗粒的聚集或絮凝也可以导致药物颗粒的快速沉积或凝稠,这些行为可能会导致剂量递送不一致,这对于高效力的低剂量药物而言尤其麻烦。跟此类悬浮MDI制剂相关的另一问题是,药物贮存期间的晶体生长,这会导致气溶胶性能以及MDI递送剂量的均匀性随着时间而下降。最近,提出了一种针对含有抗胆碱能药物的MDI制剂的解决方法,比如U.S.专利第6,964,759号中公开的方法。

[0007] 一种改进干粉吸入器中气溶胶性能的方法就是引入微细粒子的载体颗粒,比如乳糖。对于MDI还没有进行过任何大范围的对于使用该细微赋形剂的研究。最近的报道中,

Young等发表的“The influence of micronized particulates on the aerosolization properties of pressurized metered dose inhalers”;Aerosol Science 40,pgs.324-337 (2009)发现在MDI中使用这种微粒载体实际上会导致气溶胶性能的降低。

[0008] 在传统CFC系统中,当MDI制剂中的活性剂溶于推进剂或推进剂系统时,通常使用表面活性剂覆盖活性剂的表面以减少或防止聚集问题的出现并使得分散液基本维持均匀。表面活性剂当以这种方式使用有时被称为“稳定”悬浮液。然而,许多溶于CFC系统并有效的表面活性剂在HFA及PFC推进剂系统中是无效的,因为这些表面活性剂在非CFC推进剂中呈现出不同的溶解度特性。

[0009] 附图简述

[0010] 图1示出了本发明示例性的共悬浮液组合物的粒径分布,该组合物含有长效的毒蕈碱拮抗剂甘罗溴铵作为活性剂。共悬浮液MDI经受了12周的循环变温处理(每6小时交替一次-5或40℃)。

[0011] 图2示出了本发明的示例性共悬浮液组合物的粒径分布,该组合物含有长效毒蕈碱拮抗剂甘罗溴铵作为活性剂。共悬浮液MDI经受了24周的循环变温处理(每6小时交替一次-5或40℃)。

[0012] 图3是实施例5制得的各种悬浮颗粒形态的显微照片。

[0013] 图4是可以对共悬浮液进行可视观察的两个小瓶的照片,其中共悬浮液是由甘罗溴铵形成的活性剂颗粒以及糖类形成的悬浮颗粒所形成。

[0014] 图5示出了根据本发明所制得的示例性甘罗溴铵共悬浮液的粒径分布,该共悬浮液每次启动作用可以产生4.5μg甘罗溴铵递送剂量并含有6mg/mL的悬浮颗粒,该共悬浮液经过循环变温处理(每6小时交替一次-5或40℃)。

[0015] 图6示出了根据本发明所制得的示例性甘罗溴铵共悬浮液的粒径分布,该共悬浮液每次启动作用可以产生36μg甘罗溴铵递送剂量并含有6mg/mL的悬浮颗粒,该共悬浮液经过循环变温处理(每6小时交替一次-5或40℃)。

[0016] 图7示出了根据本发明所制得的示例性甘罗溴铵共悬浮液在容器罐有效期内的递送剂量,该共悬浮液每次启动作用可以产生4.5μg甘罗溴铵递送剂量并含有6mg/mL的悬浮颗粒。

[0017] 图8示出了根据本发明所制得的示例性甘罗溴铵共悬浮液在容器罐有效期内的递送剂量,该共悬浮液每次启动作用可以产生36μg甘罗溴铵递送剂量并含有6mg/mL的悬浮颗粒。

[0018] 图9示出了根据本发明所制得的示例性甘罗溴铵共悬浮液的粒径分布,该共悬浮液每次启动作用可以产生36μg甘罗溴铵递送剂量并含有6mg/mL的悬浮颗粒,该共悬浮液在25℃/60%RH下在未受保护的条件下贮存了12个月。

[0019] 图10示出了根据本发明所制得的示例性甘罗溴铵共悬浮液在容器罐有效期内的递送剂量,该共悬浮液每次启动作用可以产生32μg甘罗溴铵递送剂量并含有6mg/mL的悬浮颗粒,该共悬浮液经过了循环变温处理(每6小时交替一次-5或40℃)。

[0020] 图11示出了根据本发明所制得的示例性甘罗溴铵共悬浮液的粒径分布,该共悬浮液每次启动作用可以产生32μg甘罗溴铵递送剂量并含有6mg/mL的悬浮颗粒,且该共悬浮液经过了循环变温处理(每6小时交替一次-5或40℃)。

[0021] 图12示出了根据本发明所制得的示例性甘罗溴铵共悬浮液的粒径分布,该共悬浮液每次启动作用可以产生24 $\mu$ g甘罗溴铵递送剂量并含有6mg/mL的悬浮颗粒,且该共悬浮液在50℃/环境相对湿度下贮存6周以及在40℃下贮存12周。

[0022] 图13是根据本发明所制备的含有富马酸福莫特罗活性剂颗粒的共悬浮液组合物的可视照片。

[0023] 图14示出了根据本发明所制备的福莫特罗共悬浮液组合物所实现的递送剂量均匀性。

[0024] 图15示出了根据本发明所制备的示例性福莫特罗共悬浮液通过级联冲击实验测得的空气动力学粒径分布,该共悬浮液在25℃/75%RH下在带有保护性外包装的情况下贮存了3个月或者在40℃/75%RH下在带有保护性外包装的情况下贮存了3个月。

[0025] 图16示出了含有晶体形式的福莫特罗作为活性剂的示例性共悬浮液组合物的化学稳定性。图中所示的结果可以使得对通过使用晶体形式的福莫特罗物质配制得到的共悬浮液中福莫特罗的化学稳定性跟使用喷雾干燥得到的富马酸福莫特罗制备获得的悬浮液制剂的化学稳定性进行比较。

[0026] 图17至图20是由不同物质制备的悬浮颗粒的电子显微图,图17是海藻糖悬浮颗粒的显微照片,图18是HP- $\beta$ -环糊精悬浮颗粒的显微照片,图19是Ficoll MP 70悬浮颗粒的显微照片,图20是菊糖悬浮颗粒的显微照片。

[0027] 图21的图片示出了根据本发明所制备的含有甘罗溴铵活性剂颗粒的示例性共悬浮液组合物的空气动力学粒径分布,该空气动力学粒径分布通过级联冲击实验测定。

[0028] 图22的图片示出了根据本发明所制备的含有福莫特罗活性剂颗粒的示例性共悬浮液组合物的空气动力学粒径分布,该空气动力学粒径分布通过级联冲击实验测定。

[0029] 图23的图片示出了根据本发明所制备的超低剂量的福莫特罗共悬浮液组合物所实现的递送剂量均匀性。

[0030] 图24的图片示出了根据本发明制备的含有甘罗溴铵和富马酸福莫特罗的共悬浮液的递送剂量均匀性。

[0031] 图25的图片示出了图24中的共悬浮液制剂的递送剂量比率。

[0032] 图26的图片示出了,根据本发明所制备的含有富马酸福莫特罗和甘罗溴铵的第二共悬浮液制剂的递送剂量均匀性。

[0033] 图27的图片示出了图26中的第二共悬浮液制剂的递送剂量比率。

[0034] 图28的图片示出了根据本发明所制备的共悬浮液制剂在所指定的不同条件下贮存后其中的甘罗溴铵和富马酸福莫特罗的递送剂量均匀性。

[0035] 图29的图片示出了根据本发明所制备的示例性共悬浮液制剂在所指定的不同条件下贮存后其中中的甘罗溴铵(上图)和福莫特罗(下图)的粒径分布。

[0036] 图30的图片示出了示例性的共悬浮液在所指定的条件下贮存后其中的甘罗溴铵(上图)和福莫特罗(下图)的粒径分布。

[0037] 图31的图片示出了示例性的二元共悬浮液中的甘罗溴铵(上图)和福莫特罗(下图)的粒径分布跟那些只含有甘罗溴铵或福莫特罗的制剂所实现的粒径分布的对比情况。

[0038] 图32的图片示出了根据本发明所制备的含有微晶形式的富马酸福莫特罗和甘罗溴铵活性剂颗粒的共悬浮液所实现的富马酸福莫特罗的粒径分布跟那些只含有晶体形式

的富马酸福莫特罗的共悬浮液所实现的粒径分布的对比情况。

[0039] 图33的图片示出了根据本发明所制备的二元共悬浮液所实现的甘罗溴铵粒径分布,该二元共悬浮液含有微晶形式的甘罗溴铵活性剂颗粒以及两种具有不同粒径分布(用“细”及“粗”表示)的微晶形式的富马酸福莫特罗活性剂颗粒或喷雾干燥的富马酸福莫特罗。

[0040] 图34的图片示出了根据本发明所制备的含有微晶形式的富马酸福莫特罗和微晶形式的甘罗溴铵活性剂颗粒的第二二元共悬浮液所实现的富马酸福莫特罗粒径分布,跟含有微晶形式的甘罗溴铵活性剂颗粒和喷雾干燥的富马酸福莫特罗颗粒中的粒径分布的对比情况。

[0041] 图35的图片示出了根据本发明所制备的示例性的二元共悬浮液制剂中的甘罗溴铵和富马酸福莫特罗的递送剂量均匀性。

[0042] 图36的图片示出了含有微晶形式的甘罗溴铵、富马酸福莫特罗以及糠酸莫米松活性剂颗粒的示例性三元共悬浮液制剂中的每种活性剂的递送剂量均匀性。

[0043] 图37的图片示出了根据本发明所制备的含有微晶形式的甘罗溴铵、富马酸福莫特罗及糠酸莫米松活性剂颗粒的三元共悬浮液所实现的富马酸福莫特罗空气动力学粒径分布,跟含有甘罗溴铵及富马酸福莫特罗的二元共悬浮液所实现的富马酸福莫特罗的空气动力学粒径分布之间的对比情况。

[0044] 图38的图片示出了根据本发明所制备的含有微晶形式的甘罗溴铵、富马酸福莫特罗及糠酸莫米松活性剂颗粒的三元共悬浮液所实现的甘罗溴铵空气动力学粒径分布,跟含有甘罗溴铵及富马酸福莫特罗的二元共悬浮液所实现的甘罗溴铵空气动力学粒径分布之间的对比情况。

[0045] 图39的图片示出了根据本发明所制备的三元共悬浮液所实现的甘罗溴铵及噻托溴铵的空气动力学粒径分布,该共悬浮液除了甘罗溴铵或噻托溴铵外还含有微晶形式的富马酸福莫特罗及糠酸莫米松活性剂颗粒。

#### [0046] 发明详述

[0047] 本发明提供了用于经呼吸递送一种或多种活性剂的组合物、方法及系统。在特定实施例中,本发明的组合物可以被配制成为适于通过MDI经肺递送一种或多种活性剂的形式。在其他实施例中,本发明的组合物可以被配制成为适于通过MDI经鼻递送。本发明所述的方法包括稳定那些用于经呼吸递送的含有一种或多种活性剂的制剂的方法,以及经肺递送活性剂的方法。在特定实施例中,本发明所述的方法包括稳定那些含有一种或多种具有特定性质的活性剂的制剂的方法,该活性剂例如是有效的和高效的活性剂以及具有特定溶解性能的活性剂。在其他实施例中,本发明所述的方法包括将此等活性剂递送给患者的方法。本发明还提供了经肺递送一种或多种活性剂的系统,在特定实施例中此等系统包括使用本发明所述组合物的MDI系统。

[0048] 在特定实施例中,本发明所述方法包括治疗肺部疾病或症状的方法,这些疾病或症状可以通过呼吸递送本发明的共悬浮组合物来进行治疗。例如,本发明所述的组合物、方法及系统可用于治疗炎性或阻塞性肺部疾病或症状。在某些实施例中,本发明所述的组合物、方法及系统可用于治疗患有选自以下疾病的患者:哮喘,慢性阻塞性肺病(COPD),其他药物治疗继发的气道高反应性恶化,过敏性鼻炎,鼻窦炎,肺血管收缩,炎症,过敏,呼吸障

碍,呼吸窘迫综合征,肺动脉高压,肺血管收缩,以及那些可以对单独的例如LAMA、LABA、皮质类固醇或本发明所述的其他活性剂的治疗产生应答或者对这些活性剂与其它疗法的组合产生应答的任何其他呼吸系统疾病、症状、性状、基因型或表型。在某些实施例中,本发明所述的组合物、方法及系统可用于治疗与囊性纤维化相关的肺部炎症以及阻塞。本发明所使用的术语“COPD”以及“慢性阻塞性肺病”包括慢性阻塞性肺部疾病(COLD)、慢性阻塞性气道疾病(COAD)、慢性气流受限(CAL)以及慢性阻塞性呼吸道疾病(CORD),并且包括慢性支气管炎、支气管扩张及肺气肿。本发明所使用的术语“哮喘”是指不论何种类型或起源的气喘,包括内源性(非过敏性)哮喘以及外源性(过敏性)哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支气管哮喘、运动诱发的哮喘、职业性哮喘以及细菌感染后诱发的哮喘。哮喘也可以被理解成包含喘鸣婴儿综合征(wheezy-infant syndrome)。

[0049] 应当理解本发明所述的实施例是示例性的。后续发明详述中的各种实施例无意限制本发明的保护范围,其仅作为各种实例的代表。同样地,本发明所记载的内容可以包括那些独立地可授权的主题。此外,在不脱离本发明公开内容的前提下,本领域技术人员可以对本发明公开的实施例中的相关方法的步骤或作用次序进行改变。换言之,除非步骤或作用的特定次序对于实施例的适当操作是必要的,否则可以修改特定步骤或作用的次序。

#### [0050] 定义

[0051] 除非有明确的其它说明,否则本发明所使用的技术术语具有所处领域通常理解的含义。出于清楚之目的,对以下术语进行定义。

[0052] 本发明所使用的术语“活性剂”包括可用于因任何目的之需要而使用在或者给予人或动物的任何试剂、药物、化合物、组合物或其他物质,包括治疗用的、制药用的、药理活性的、诊断用的、化妆用的以及预防用的试剂和免疫调节剂。术语“活性剂”可与术语“药物”、“药品”、“药剂”、“原料药”或“治疗剂”替换使用。本发明所使用的“活性剂”还包含那些通常认为不具有治疗活性的天然产物或顺势疗法的产品(homeopathic product)。

[0053] 术语“缔合”、“与...缔合”或“缔合作用”是指化学个体、组合物或结构在邻近表面时例如邻近另一化学实体、组合物或结构的表面时,在它们之间所发生的相互作用或相互关系。缔合包括例如吸附、黏附、共价连接、氢键、离子键以及静电吸引、利弗席兹-范德华尔(Lifshitz-van der Waals)作用以及极性作用。术语“黏附”是一种缔合形式,其被用作所有可以使颗粒或团块具有被吸引到表面的倾向的力的统称。“黏附”也指那些促使并保持颗粒间彼此接触从而使得颗粒间基本上不存在可以观察到的分离现象,该分离现象是因为在正常条件下颗粒在推进剂中的不同浮力所引起的。在一个实施例中,那些附着或连接到表面的颗粒包含在术语“黏附”的范围内。正常条件可以包括室温下的贮存或在重力加速度下的贮存。如本发明所述,活性剂颗粒可与悬浮颗粒相缔合以形成共悬浮液,其中悬浮颗粒与活性剂颗粒或其絮凝物之间基本上不存在可以观察到的那些因为它们在推进剂中的浮力差异而引起的分离现象。

[0054] “悬浮颗粒”是指那些适用于呼吸递送并可以作为活性剂颗粒之载体的材料或者材料组合。悬浮颗粒与活性剂颗粒相互作用从而可以重复地将活性剂给予、递送到或者运送到靶位点也就是呼吸道。本发明所述的悬浮颗粒分散在包含推进剂或推进剂系统的悬浮介质中,并且具有可以配制成适于达到所需的悬浮稳定性或活性剂递送性能的任何形状、尺寸或表面特性。示例性的悬浮颗粒包括那些具有有利于呼吸递送活性剂的粒径的颗粒,



以及那些具有适于配制和递送本发明所述的稳定的悬浮液的物理结构的颗粒。

[0055] 术语“共悬浮液”是指在悬浮介质中具有不同组成的两种或多种类型的颗粒的悬浮液,其中一种类型的颗粒与一种或多种其他颗粒类型至少发生部分缔合。缔合作用可以导致悬浮在悬浮介质中的至少一种颗粒类型出现一种或多种特定的可视性变化。缔合作用所引起的特定变化可以包括例如一种或多种以下变化:聚集或絮凝的速率、分离速率以及性质也就是沉降或凝稠、膏状物或沉降物的密度、与容器壁的黏附性、与阀组件的黏附性、以及在搅动时的分散速率和程度。

[0056] 用于判断是否存在共悬浮液的示例性方法包括如下:如果一种颗粒类型的比重密度大于推进剂而另一种颗粒类型的比重密度小于推进剂,则可以采用可视观察凝稠或沉降行为这一方法来确定共悬浮液是否存在。术语“比重密度”是指那些组成颗粒的物质的密度,其中排除颗粒中的空隙。在一个实施例中,可以将物质配制成为适于目视观察的形式,或者也可以将物质转移到透明小瓶中通常是玻璃小瓶从而适于目视观察。在初始搅动后,将小瓶静置足够长的时间以形成沉降或凝稠层,通常为24小时。如果观察到的沉降或凝稠层是完全均匀或基本上均匀的单一层,则表明存在共悬浮液。术语“共悬浮液”包括部分共悬浮液,其中至少大多数的两种颗粒类型彼此之间发生了缔合,然而,也可以观察到至少两种颗粒类型的少许分离(也就是少于多数)。

[0057] 示例性的共悬浮液检测试验可以在不同推进剂温度下进行,以突显那些具有跟室温下的推进剂密度接近的颗粒类型的沉降或凝稠行为。如果不同的颗粒类型具有相同的分离性质即全部沉降或全部凝稠,则可以通过测定悬浮液的其他特性来确定是否存在共悬浮液,比如测定聚集或絮凝速率、分离速率、膏状物或沉降物密度、与容器壁的黏附性、与阀组件的黏附性、以及在搅动时的分散速率和程度,并将上述特征与类似悬浮的单种颗粒类型的相应特性进行对比。本领域技术人员可以采用各种熟知的分析方法测定这些特性。

[0058] 当用在那些含有或提供了可吸入的聚集物、颗粒、液滴等的组合物例如本发明所述的组合物时,术语“微细粒子剂量”或“FPD”是指处在可吸入范围内的剂量,其可以用总质量来表示或者用标称剂量或标示剂量的比例表示。处在可吸入范围内的剂量可以在体外通过测量沉积在级联冲击器咽喉级之外的剂量来确定,也就是在301/min的流速下新一代撞击器(Next Generation Impactor)的第3级至滤器的递送剂量的总和。

[0059] 当用在含有或提供了可吸入的聚集物、颗粒、液滴等的组合物例如本发明所述的组合物中时,术语“微细粒子分数”或“FPD”是指处在可吸入范围内的递送物质相对于递送剂量(也就是递送装置例如MDI的启动器释放出的量)的比例。处在可吸入范围内的递送物质的量是在体外测得的沉积在级联冲击器喉道级外的量,例如在301/min的流速下新一代撞击器中从级3到滤器的递送物质的总和。

[0060] 本发明所用的术语“抑制”是指现象、症状或情况出现了可测量的减少趋势或减少程度。术语“抑制”或其任意形式具有最广义的含义,并包括最小化、预防、减轻、压制、制止、约束、强迫、限制、减缓发展以及类似含义。

[0061] 本发明所使用的术语“质量中值动态直径”或“MMAD”是指气溶胶的特定空气动力学直径,在该数值下50%质量的气溶胶是由空气动力学直径小于MMAD的颗粒所组成,MMAD可以依照美国药典(“USP”)专论601中的方法来计算。

[0062] 本发明所用术语“光学直径”是指通过带有干粉分配器的激光衍射粒径分析仪(例

如Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Germany) 以Fraunhofer衍射模式所测得的粒径。

[0063] 术语溶液介导的转化作用是指一特定的现象, 在该现象中一种溶解性能更好的固体物质形式 (也就是具有小曲率半径的颗粒 (其可以作为奥斯特瓦尔德 (Ostwald) 熟化的驱动力), 或无定形物质) 可以发生溶解并再结晶从而形成可与其饱和推进剂溶液平衡共存的更稳定的晶体形式。

[0064] “患者”是指本发明所述的一种或多种活性剂对其具有治疗效应的动物。在一个实施例中, 患者是人类。

[0065] “多孔微观结构”是指具有结构基质的悬浮颗粒, 该结构基质呈现、限定或包含那些可以使周围的悬浮介质渗透、填装或蔓延到微观结构的空隙、细孔、缺陷、中空、空间、缝隙空间、孔隙、穿孔或孔洞, 例如Weers等人在U.S. 专利第6,309,623号中记载的物质和制剂, 该专利的全部内容通过引用方式并入到本申请中。多孔微观结构的初始形式通常并不重要, 任何能够提供本发明所期望的制剂特性的结构都涵盖在本发明的范围内。因此, 在一个实施例中, 多孔微观结构可以包括近乎球形的结构, 例如中空、多孔、喷雾干燥的微球。但是, 那些在初始形式或者在长宽比方面存在凹陷、波状、变形或破碎的微粒也是适宜的。

[0066] 正如本发明所述的悬浮颗粒, 多孔微观结构可以是由任何在所选的悬浮介质中基本上不会发生降解或溶解的且具有生物相容性的物质所形成。虽然可以使用各种物质来形成颗粒, 但是在一些实施例中结构基质与表面活性剂进行缔合或者其包含了表面活性剂例如磷脂或氟化表面活性剂。虽然不是必需的, 但是在多孔微观结构或者更普遍的在悬浮颗粒中引入相容的表面活性剂可以提高呼吸分散的稳定性并增加肺部沉积以及有利于悬浮液的制备。

[0067] 本发明所使用的术语“悬浮介质”是指提供连续相的物质, 活性剂颗粒和悬浮颗粒可以分散在该连续相中从而形成共悬浮液制剂。本发明所述的共悬浮液制剂所使用的悬浮介质包含推进剂。本发明所使用的术语“推进剂”是指一种或多种药理学惰性的物质, 当启动MDI计量阀时其可以在通常的室温条件下产生足够高的蒸气压从而将MDI罐中的药剂推送给患者。因此, 术语“推进剂”同时指代一种推进剂或者两种或多种不同的推进剂组合所形成的“推进剂系统”。

[0068] 术语“可吸入的”通常是指其尺寸大小可以使其被吸入到达肺气道的颗粒、聚集体、液滴等。

[0069] 当用来指本发明所述的共悬浮液组合物时, 术语“物理稳定性”和“物理稳定的”是指一种组合物, 该组合物可以抵抗由于溶液介导转化作用而引起的聚集、絮凝、以及粒径改变中的一种或多种现象并且可以基本上维持悬浮颗粒的MMAD以及微细粒子剂量。在一个实施例中, 物理稳定性可以通过让组合物承受加速降解条件来进行测定, 例如本发明所述的循环变温处理。

[0070] 当用于活性剂时, 术语“有效的”是指在0.01mg/kg至约1mg/kg剂量范围内或者在低于该剂量范围时治疗有效的活性剂。有效活性剂的通常剂量范围一般高达约100μg至约100mg的范围。

[0071] 当用于活性剂时, 术语“高效的”是指在10μg/kg剂量或者在低于该剂量时治疗有效的活性剂。高效活性剂的通常剂量一般为约100μg。

[0072] 术语“悬浮液稳定性”及“稳定的悬浮液”是指能够在一定时间内维持活性剂颗粒及悬浮颗粒的共悬浮性质的悬浮液制剂。在一个实施例中，悬浮液稳定性可以通过本发明所述的共悬浮组合物的递送剂量均匀性来进行评估。

[0073] 术语“基本上不可溶的”是指组合物完全不溶于特定溶剂或组合物难溶于该特定溶剂。术语“基本上不可溶的”是指特定的溶质在每100份溶剂中的溶解度低于1份溶质。术语“基本上不可溶的”也包括所定义的“微溶的”（每1份溶质100至1000份溶剂）、“极微溶的”（每1份溶质1000至10,000份溶剂）以及“几乎不溶的”（每1份溶质多于10,000份溶剂），参照 The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, 第212页表16-1。

[0074] 本发明所使用的术语“表面活性剂”是指优先吸附到两个不混溶相之间的界面的试剂，例如水和有机聚合物溶液之间的界面、水/空气之间的界面或有机溶剂/空气之间的界面。表面活性剂通常具有亲水性模块和疏水性模块，因此在吸附到微粒时，它们倾向于将模块呈递到那些不会吸附被类似包覆起来的颗粒的连续相，从而减少颗粒凝聚。在一些实施例中，表面活性剂还可以促进药物吸收并增加药物的生物利用度。

[0075] “治疗有效量”是指可以实现抑制患者的疾病或症状，或者可以预防性地抑制或防止疾病或症状发生的化合物的量。治疗有效量可以是将患者的一种或多种疾病或症状缓解到一定程度的化合物的量；可以将那些跟疾病或症状成因相关的一种或多种生理或生物化学参数部分或完全恢复到正常的化合物的量；和/或可以降低疾病或症状发生的可能性的化合物的量。

[0076] 术语“化学稳定的”及“化学稳定性”是指一种共悬浮制剂，该制剂中的活性剂的各种降解产物在供人使用产品的有效期内维持在低于监管要求所指定的最低限度（例如ICH指南Q3B(R2)中所要求的1%总色谱峰面积），并且其中的活性剂分析物和总降解产物之间处在可接受的质量平衡水平（如ICH指南Q1E中所定义的水平）。

#### [0077] 组合物

[0078] 本发明所述的组合物是含有悬浮介质的共悬浮液，其含有推进剂、活性剂颗粒以及悬浮颗粒。当然，如果需要的话，本发明所述组合物也可以包含一种或多种其它的组分。此外，也可以使用本发明所述组合物的组分的各种变化及组合。例如，在共悬浮液制剂中所包含的活性剂颗粒可以包括两种或多种活性剂，或者使用两种或多种不同类型的活性剂颗粒，其中每种不同类型的活性剂颗粒包括一种或两种活性剂。另选地，组合物中可以使用两种或多种类型的悬浮颗粒以用于递送一种或多种活性剂或活性剂颗粒。更进一步地，例如，组合物可以包含分布在那些形成悬浮颗粒的物质之中的活性剂，以及作为活性剂颗粒与悬浮颗粒共悬浮的另一种活性剂。

[0079] 已发现本发明制剂中的活性剂颗粒可以与悬浮颗粒发生缔合作用，从而可以基本上阻止活性剂颗粒与悬浮颗粒相分离，进而使得活性剂颗粒与悬浮颗粒可以共存于混悬介质中。通常地，因为不同类型的颗粒和悬浮介质（如推进剂或推进系统）之间存在密度差异，所以浮力会引起那些比推进剂密度低的颗粒发生凝稠并使那些比推进剂密度高的颗粒发生沉降。因此，在由具有不同密度或不同絮凝倾向的不同类型的颗粒混合物组成的悬浮液中，可以预见每种不同类型的颗粒都具有特异的沉降或凝稠行为，这些沉降或凝稠行为会引起不同类型的颗粒在悬浮介质中发生分离。

[0080] 然而,本发明所述的推进剂、活性剂颗粒以及悬浮颗粒的组合提供了一种共悬浮液,其中活性剂颗粒及悬浮颗粒共同位于推进剂内(也就是,活性剂颗粒与悬浮颗粒相互缔合从而使得悬浮颗粒与活性剂颗粒基本上不会出现彼此之间的分离,例如通过差示沉降或凝稠没有检测到彼此之间的分离,甚至在经历了足以形成凝稠或沉降层的时间后也都没有检测到)。在特定实施例中,例如,本发明所述组合物形成共悬浮液,其中悬浮颗粒在经受了温度波动和/或在加速度高达超过例如1g、10g、35g、50g以及100g下进行离心而引起强浮力下仍能维持与活性剂颗粒之间的缔合作用。但是,应该理解本发明所述的共悬浮液不受特定的临界缔合力的限定。例如,可以成功地获得一种本发明所需要的共悬浮液,其中活性剂颗粒与悬浮颗粒相互缔合从而使得在常规的患者使用条件下由悬浮介质所形成的连续相内活性剂颗粒与悬浮颗粒基本上不会相互分离。

[0081] 本发明所述的活性剂颗粒及悬浮颗粒的共悬浮液具有所需的化学稳定性、悬浮稳定性以及活性剂递送特性。例如,在某些实施例中,当存在于MDI罐中时,本发明所述的共悬浮液可以抑制或减少一种或多种下列情况:活性剂物质的絮凝、活性剂颗粒及悬浮颗粒的差示沉降或凝稠、活性剂物质的溶液介导转化作用、以及活性剂在容器密封系统表面上的损失尤其是在计量阀表面上的损失。当通过MDI递送共悬浮液制剂时仍可以实现上述性能特点并维持悬浮微粒的性能,从而使得在排空MDI罐中的共悬浮液制剂的全过程中都可以达到并维持所期望的微细粒子分数、微细粒子剂量以及递送剂量均匀性这些特性。此外,即便是针对有效及高效的活性剂,本发明所述共悬浮液也可以通过利用相对简单的HFA悬浮介质在无需加入添加剂例如助溶剂、反溶剂、增溶剂或佐剂的情况下提供具有一致给药特性的稳定的制剂。

[0082] 本发明所提供的共悬浮液也可以简化活性剂的制备、递送及给药过程。不受任何特定理论的束缚,可以想到的是,通过活性剂颗粒和悬浮颗粒的共悬浮这种形式,该分散液所含的活性剂的递送、物理稳定性及给药特性基本上就可以通过控制悬浮颗粒的尺寸、组成、形态以及相对量来进行控制,从而可以减少对活性剂颗粒的尺寸和形态特性的依赖程度。此外,在特定实施例中,本发明所述的药物组合物可以通过基本上不含有反溶剂、增溶剂、助溶剂或佐剂的非CFC推进剂或推进剂系统来进行制备。

[0083] 根据本发明的教导所制备的共悬浮液组合物可以抑制组合物所含的活性剂的物理及化学降解。例如,在特定实施例中,本发明的组合物可以抑制包含在组合物中的活性剂的化学降解、絮凝、聚集以及溶液介导转化作用中的一种或多种现象。即使当所递送的活性剂是高效力的并且递送剂量非常小时,本发明的共悬浮液制剂的化学和悬浮稳定性也可以使组合物在排空MDI罐的全过程中都以一种可以实现所需的递送剂量均匀性("DDU")的方式进行分散。

[0084] 本发明的共悬浮液组合物所含的每种活性剂的DDU可以达到 $\pm 30\%$ 或更高。在一个此种实施例中,本发明的共悬浮液组合物所含的每种活性剂的DDU可以达到 $\pm 25\%$ 或更高。在另一个此种实施例中,本发明的共悬浮液组合物所含的每种活性剂的DDU可以达到 $\pm 20\%$ 或更高。此外,本发明的共悬浮液组合物可以在排空MDI罐的全过程中基本上维持FPF及FPD性能,即使是在处于加速降解的条件下。比如,本发明的组合物即使在加速降解的条件下也能将FPF或FPD性能维持在其原值的80%、90%、95%或更多。

[0085] 当使用非CFC推进剂进行配制时,本发明的共悬浮液组合物可以提供实现此种性

能的额外益处。在特定实施例中,当使用仅包含一种或多种未经性能修饰的非CFC推进剂的悬浮介质进行配制时,本发明所述的组合物可以实现目标DDU、FPF或FPD中的一种或多种,其中所述的性能修饰的方法例如可以是加入一种或多种助溶剂、反溶剂、增溶剂、佐剂或其他的推进剂修饰材料。

#### [0086] 悬浮介质

[0087] 本发明的组合物所包含的悬浮介质含有一种或多种推进剂。一般而言,适宜作为悬浮介质使用的推进剂是可以在室温压力下液化并对于吸入或局部使用而言是安全的那些毒理学上无害的推进剂气体。另外,希望所选择的推进剂与悬浮颗粒或活性剂颗粒之间相对不发生反应。示例性的适宜推进剂包括,氢氟烷烃(HFA)、全氟化合物(PFC)、以及氯氟碳(CFC)。

[0088] 可用于形成本发明共悬浮液的悬浮介质的推进剂的特定实例包括,1,1,1,2-四氟乙烷( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ ) (HFA-134a)、1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷( $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$ ) (HFA-227)、全氟乙烷、一氯代氟甲烷、1,1二氟乙烷以及它们的组合。更进一步地,适宜的推进剂包括例如:短链烃; $\text{C}_{1-4}$ 含氢氯氟碳比如 $\text{CH}_2\text{ClF}$ 、 $\text{CCl}_2\text{FCHClF}$ 、 $\text{CF}_3\text{CHClF}$ 、 $\text{CHF}_2\text{CClF}_2$ 、 $\text{CHClFCHF}_2$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ 以及 $\text{CClF}_2\text{CH}_3$ ; $\text{C}_{1-4}$ 含氢氟碳(如HFA)比如 $\text{CHF}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2\text{CH}_3$ 以及 $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$ ;还有全氟碳比如 $\text{CF}_3\text{CF}_3$ 及 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。

[0089] 可用作悬浮介质的特定氟碳或氟化化合物的类别包括但不限于,氟庚烷、氟环庚烷、氟甲基环庚烷、氟己烷、氟环己烷、氟戊烷、氟环戊烷、氟甲基环戊烷、氟二甲基环戊烷、氟甲基环丁烷、氟二甲基环丁烷、氟三甲基环丁烷、氟丁烷、氟环丁烷、氟丙烷、氟醚、氟聚醚及氟三乙基胺。这些化合物可以单独使用或与那些更具挥发性的推进剂组合使用。

[0090] 除了上面提及的氟碳及氢氟烷烃外,还可以使用各种典型的氯氟碳以及经取代的氟化化合物作为悬浮介质。在这方面,在注意到可能会对环境产生影响的情况下,还可以使用如下物质:FC-11( $\text{CCl}_3\text{F}$ )、FC-11B1( $\text{CBrCl}_2\text{F}$ )、FC-11B2( $\text{CBr}_2\text{ClF}$ )、FC12B2( $\text{CF}_2\text{Br}_2$ )、FC21( $\text{CHCl}_2\text{F}$ )、FC21B1( $\text{CHBrClF}$ )、FC-21B2( $\text{CHBr}_2\text{F}$ )、FC-31B1( $\text{CH}_2\text{BrF}$ )、FC113A( $\text{CCl}_3\text{CF}_3$ )、FC-122( $\text{CClF}_2\text{CHCl}_2$ )、FC-123( $\text{CF}_3\text{CHCl}_2$ )、FC-132( $\text{CHClFCHClF}$ )、FC-133( $\text{CHClFCHF}_2$ )、FC-141( $\text{CH}_2\text{ClCHClF}$ )、FC-141B( $\text{CCl}_2\text{FCH}_3$ )、FC-142( $\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ )、FC-151( $\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{Cl}$ )、FC-152( $\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{F}$ )、FC-1112( $\text{CClF}=\text{CClF}$ )、FC-1121( $\text{CHCl}=\text{CFC1}$ )及FC-1131( $\text{CHCl}=\text{CHF}$ )。同样地,这些化合物中的每一种都可以单独使用或与其他化合物(即,低挥发性的氟碳化合物)组合使用以形成本发明的稳定的悬浮液。

[0091] 在一些实施例中,悬浮介质可由单一的推进剂形成。在其他实施例中,悬浮介质可以由推进剂的组合形成。在一些实施例中,相对挥发性的化合物可以与低蒸气压组分相混合以使悬浮介质具有可以改善其稳定性或增强其中分散的活性剂的生物利用度这一特定的物理特性。在一些实施例中,较低蒸气压的化合物包括那些沸点大于 $25^\circ\text{C}$ 的氟化化合物(如碳氟化合物)。在一些实施例中,用于悬浮介质中的较低蒸气压的氟化化合物可以包括,全氟溴辛烷 $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{Br}$ (PFOB或全氟溴烷)、二氯氟辛烷 $\text{C}_8\text{F}_{16}\text{Cl}_2$ 、全氟辛基乙烷 $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{C}_2\text{H}_5$ (PFOE)、全氟癸基溴化物 $\text{C}_{10}\text{F}_{21}\text{Br}$ (PFDB)或者全氟丁基乙烷 $\text{C}_4\text{F}_9\text{C}_2\text{H}_5$ 。在某些实施例中,这些较低蒸气压的化合物的存在水平相对较低。这些化合物可以直接加到悬浮介质中或与悬浮颗粒相缔合。

[0092] 在一些实施例中,悬浮介质可以由基本上不含有其他材料的推进剂或推进剂系统

形成,所述其它材料包括例如反溶剂、增溶剂、助溶剂或佐剂。但是,在其他实施例中,根据所选的推进剂、悬浮颗粒的性质或者所递送的活性剂的性质,可以加入其它材料例如一种或多种适宜的反溶剂、增溶剂、助溶剂或佐剂以调节例如蒸气压、稳定性或悬浮颗粒的溶解性这些方面。例如,可以将丙烷、乙醇、异丙醇、丁烷、异丁烷、戊烷、异戊烷或二烷基醚例如二乙醚加入到悬浮介质中的推进剂。类似地,悬浮介质可以含有挥发性氟碳。在其他实施例中,可以在悬浮介质中加入聚乙烯吡咯烷酮(“PVP”)或聚乙二醇(“PEG”)中的一种或两种。在悬浮介质中加入PVP或PEG可以实现一种或多种期望的功能特性,在一个实施例中,PVP或PEG可以作为晶体生长抑制剂加入到悬浮介质中。通常地,当被使用时,挥发性的助溶剂或佐剂例如碳氢化合物或碳氟化合物可以占推进剂的高达约1%w/w。在其他实施例中,悬浮介质含有少于约0.01%、0.1%、或0.5%w/w的助溶剂或佐剂。当悬浮介质中含有PVP或PEG时,该组分占高达约1%w/w或者少于悬浮介质的约0.01%、0.1%、或0.5%w/w。

#### [0093] 活性剂颗粒

[0094] 本发明共悬浮液所含的活性剂颗粒由那些能够分散在或悬浮在悬浮介质中并且其所形成的尺寸有利于将可吸入颗粒从共悬浮液中递送出来的那些材料形成。因此,在一个实施例中,活性剂颗粒以微粒化材料的形式提供,并且其中至少90%体积比的活性剂颗粒的光学直径为约7 $\mu$ m或更小。在其他实施例中,活性剂颗粒以微粒化材料的形式提供,并且其中至少90%体积比的活性剂颗粒的光学直径为约7 $\mu$ m至约1 $\mu$ m、约5 $\mu$ m至约2 $\mu$ m、约3 $\mu$ m至约2 $\mu$ m。在进一步的实施例中,活性剂颗粒以微粒化材料的形式提供,并且其中至少90%体积比的活性剂颗粒的光学直径为约6 $\mu$ m或更小、约5 $\mu$ m或更小、约4 $\mu$ m或更小、约3 $\mu$ m或更小。在另一实施例中,活性剂颗粒以微粒化材料的形式提供,并且其中至少50%体积比的活性剂颗粒的光学直径为约4 $\mu$ m或更小。在进一步的实施例中,活性剂颗粒以微粒化材料的形式提供,并且其中至少50%体积比的活性剂颗粒的光学直径为约3 $\mu$ m或更小、约2 $\mu$ m或更小、约1.5 $\mu$ m或更小、约1 $\mu$ m或更小。在更进一步的实施例中,活性剂颗粒以微粒化材料的形式提供,并且其中至少50%体积比的活性剂颗粒的光学直径为约4 $\mu$ m至约1 $\mu$ m范围、约3 $\mu$ m至约1 $\mu$ m范围、约2 $\mu$ m至约1 $\mu$ m范围、约1.3 $\mu$ m及约1.9 $\mu$ m。

[0095] 活性剂颗粒可以完全由活性剂形成或者可以由包含一种或多种活性剂与一种或多种赋形剂或佐剂的组合形成。在特定实施例中,存在于活性剂颗粒中的活性剂可以完全是晶体或者基本上是晶体。在另一实施例中,活性剂颗粒可以包括以晶体状或无定形形式存在的活性剂。在另一实施例中,活性剂颗粒可以包括基本上以无定形形式存在的活性剂。在更进一步的实施例中,活性剂颗粒中存在两种或多种活性剂,其中至少一种以晶体状或基本上晶体状的形式存在并且至少另外一种活性剂以无定形形式存在。在另一实施例中,活性剂颗粒中存在两种或多种活性剂,其中每种活性剂都以晶体状或基本上为晶体状的形式存在。当本发明所述的活性剂颗粒包含一种或多种活性剂与一种或多种赋形剂或佐剂的组合时,该赋形剂或佐剂可以基于所使用活性剂的化学及物理性质来进行选择。此外,适合用来配制活性剂颗粒的赋形剂包括那些本发明所述的可以与悬浮颗粒缔合的赋形剂。在特定实施例中,活性剂颗粒可以与例如选自以下组中的一种或多种物质进行配制:脂质、碳水化合物、氨基酸、有机盐、肽、蛋白质、醛糖醇、合成或天然的聚合物、或者本发明所述的表面活性材料例如可以与悬浮颗粒缔合的表面活性剂材料。

[0096] 在包含两种或多种活性剂的其他实施例中,至少一种活性剂包含在那些与悬浮颗

粒共悬浮的活性剂颗粒中,同时至少一种其他活性剂可以包含在用于共悬浮的悬浮颗粒中。例如,可以将一种或多种活性剂加入到含有脂质、磷脂、碳水化合物、氨基酸、有机盐、肽、蛋白质、醛糖醇、合成或天然的聚合物或者表面活性剂材料中的一种或多种的溶液中并通过喷雾干燥以形成一种或多种在那些形成悬浮颗粒的材料中含有活性剂的不同类型的悬浮颗粒。

[0097] 可以使用任何适宜的方法来实现本发明组合中所包含的微粒化的活性剂材料。可使用各种不同的方法生成适合在本发明所述的共悬浮液制剂中使用的活性剂颗粒,这些方法包括但不限于,通过粉碎或碾磨方法、结晶或重结晶方法、利用超临界或近超临界溶剂沉淀的方法、喷雾干燥、喷雾冷冻干燥或冻干的方法来进行微粒化处理。教导获得微粒化活性剂的适宜方法的参考专利包括,例如U.S. 专利号6,063,138、U.S. 专利号5,858,410、U.S. 专利号5,851,453、U.S. 专利号5,833,891、U.S. 专利号5,707,634,以及国际专利申请号W0 2007/009164。活性剂颗粒包括那些与一种或多种赋形剂或佐剂进行配制的活性剂材料,微粒化的活性剂可以通过一种或多种上述方法来形成并且所使用的上述方法可以使得活性剂颗粒具有所需的尺寸分布及颗粒结构。

[0098] 活性剂颗粒可以以任何适宜的浓度出现在悬浮介质中。包含于活性剂颗粒中的活性剂在悬浮介质中是基本上不可溶的。在一些实施例中,尽管活性剂是基本上不溶的,但是其在悬浮介质中呈现出可测量的溶解度。然而,即便活性剂在悬浮介质中呈现出可测量的溶解度,本发明所述的组合物仍可以用来维持这种活性剂的物理稳定性。特别地,在特定实施例中,本发明所述组合物所包含的活性剂在悬浮介质中具有足够大的溶解度,从而使得可以有5%的总活性剂质量溶于悬浮介质。可选地,活性剂的溶解度可以使得1%的总活性剂质量溶于悬浮介质。在另一实施例中,活性剂的溶解度可以使得0.5%的总活性剂质量溶于悬浮介质。在另一实施例中,活性剂的溶解度可以使得0.05%的总活性剂质量溶于悬浮介质。在另一实施例中,活性剂的溶解度可以使得0.025%的总活性剂质量溶于悬浮介质。

[0099] 可以将各种治疗或预防试剂引入到本发明所述的共悬浮液中。示例性的活性剂包括那些可以以气溶胶化的药物形式给药的活性剂,适合用于本发明所述组合物的活性剂包括那些可以以分散在所选悬浮介质中的形式存在或者配制成该形式(例如,基本上不溶的或者在悬浮介质中呈现出基本上可以维持共悬浮液制剂形式的溶解度)的活性剂,该等活性剂可以与悬浮颗粒形成共悬浮液并且可以通过吸入方式摄入其生理有效量。用于形成本发明所述的活性剂颗粒的活性剂可以具有各种生物活性。

[0100] 本发明的组合物所包含的特定活性剂的实例可以为例如短效 $\beta$ 激动剂,如比托特罗、卡布特罗、非诺特罗、海索那林、异丙肾上腺素(异丙(去甲)肾上腺素)、左沙丁胺醇、奥西那林(间羟异丙肾上腺素)、吡布特罗、丙卡特罗、利米特罗、柳丁氨醇(沙丁胺醇)、特布他林、妥洛特罗、瑞普特罗、异丙托铵及肾上腺素;长效 $\beta_2$ 肾上腺素能受体激动剂("LABA"),如班布特罗、克仑特罗、福莫特罗、及沙美特罗;超长效 $\beta_2$ 肾上腺素能受体激动剂,如卡莫昔罗、米沃特罗、茚达特罗、及含水杨醇或吡啶基的金刚烷基衍生的 $\beta_2$ 激动剂;皮质类固醇类,如倍氯米松、布地奈德、环索奈德、氟尼缩松、氟替卡松、甲基泼尼松龙、莫米松、泼尼松以及去炎松;抗炎剂如氟替卡松丙酸酯、倍氯美松双丙酸酯、氟尼缩松、布地奈德、三派迪诺(tripredane)、可的松、泼尼松、泼尼松龙、地塞米松、倍他米松、或曲安奈德;止咳药如那可丁;支气管扩张剂,如麻黄素、肾上腺素、非诺特罗、福莫特罗、异丙肾上腺素、间羟异丙肾上



腺素、柳丁氨醇、沙丁胺醇、沙美特罗、特布他林；及毒蕈碱拮抗剂，包括长效毒蕈碱拮抗剂（“LAMA”）如甘罗溴铵、迪西皮罗尼姆（dexipirronium）、东莨菪碱、托吡卡胺、哌仑西平、茶苯海明、噻托铵、达托平、阿地溴铵、托斯品、异丙托铵、阿托品、苯扎托品或氧托品。

[0101] 需要时，本发明组合物所包含的活性剂还可以包括但不限于，此处特别记载过的那些活性剂以其盐（例如，碱金属盐或铵盐或酸加成盐）、酯、溶剂化物（水合物）或者游离碱的形式使用。此外，活性剂可以是各种结晶形式或者异构形式或者异构形式的混合物，例如，可以是纯的异构体、异构体的混合物、外消旋体或其混合物。在这方面，可以选择适宜的活性剂形式从而使活性剂的活性和/或稳定性最优化和/或活性剂在悬浮介质中的溶解度最小化。

[0102] 因为本发明所公开的组合物可以实现可重复地递送非常低剂量的活性剂，所以在某些实施例中，本发明的组合物所包含的活性剂可以选自一种或多种有效或高效的活性剂。例如，在某些实施例中，本发明所述组合物可以包含一种或多种具有选自以下组递送剂量的有效活性剂：MDI每次启动作用可以产生约100 $\mu$ g至约100mg之间、约100 $\mu$ g至约10mg之间、约100 $\mu$ g至约1mg之间。在其他实施例中，本发明所述组合物可以包含一种或多种具有选自以下组的递送剂量的有效或高效的活性剂：MDI每次启动作用可以产生高达约80 $\mu$ g、高达约40 $\mu$ g、高达约20 $\mu$ g、或约10 $\mu$ g至约100 $\mu$ g之间。此外，在某些实施例中，本发明所述组合物可以包含一种或多种具有选自以下组的递送剂量的高效活性剂：MDI每次启动作用可以产生约0.1至约2 $\mu$ g之间、约0.1至约1 $\mu$ g之间、约0.1至约0.5 $\mu$ g之间。

[0103] 如有需要，本发明所述的组合物可以含有两种或多种活性剂的组合。例如，两种或多种类型的活性剂颗粒组合物可以与一种类型的悬浮颗粒共悬浮。可替换地，组合物可以包含两种或多种类型的活性剂颗粒与两种或多种不同类型的悬浮颗粒共悬浮。更进一步地，本发明所述的组合物可包含两种或多种活性剂组合在一种类型的活性剂颗粒中。例如，当使用一种或多种赋形剂或佐剂以及活性剂材料来配制活性剂颗粒时，这种活性剂颗粒可以含有包括了两种或多种不同活性剂的颗粒。

[0104] 在某些实施例中，本发明的组合物所包含的活性剂是LAMA活性剂。当组合物包含LAMA活性剂时，在特定实施例中，该LAMA活性剂可以选自例如甘罗溴铵、迪西皮罗尼姆、噻托溴铵、曲司氯胺、阿地溴铵、达托平，包括它们任何药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物。

[0105] 甘罗溴铵可用于治疗炎性或阻塞性肺部疾病或症状，例如本发明所述的那些肺部疾病或症状。作为抗胆碱能药物的甘罗溴铵可以作为支气管扩张剂并具有分泌抑制效应，从而对那些以粘膜分泌增加为特征的肺部疾病或症状产生有益的治疗效果。甘罗溴铵是一种四价铵盐。在适当的情况下，甘罗溴铵可以使用其盐（如碱金属盐或铵盐、或作为酸加成盐）或酯或溶剂化物（水合物）的形式。此外，甘罗溴铵可以是各种结晶形式或异构形式或异构形式的混合物，例如，纯的异构体、异构体的混合物、外消旋体或其混合物。在这方面，可以选择适宜的甘罗溴铵形式从而使得甘罗溴铵的活性和/或稳定性最优化和/或使甘罗溴铵在悬浮介质中的溶解度最小化。适宜的平衡离子为药学上可接受的平衡离子，包括例如氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、对氯苯甲酸盐、二苯基乙酸盐或三苯基乙酸盐、邻羟基苯甲酸盐、对羟基苯甲酸盐、1-羟基萘基-



2-羧酸盐、3-羟基萘基-2-羧酸盐、甲磺酸盐及苯磺酸盐。在本发明所述组合物的特定实施例中,使用甘罗溴铵的氢溴酸盐,也就是溴化3-[(环戊基-羟苯乙酰基)氧]-1,1-二甲基吡咯烷,其可采用U.S.专利号2,956,062公开的方法进行制备。

[0106] 当本发明所述的组合物包含甘罗溴铵时,在某些实施例中,该组合物可以包含足够量的甘罗溴铵从而使目标递送剂量达到选自以下组的剂量:MDI每次启动作用可以产生约10 $\mu$ g至约200 $\mu$ g之间、MDI每次启动作用可以产生约15 $\mu$ g至约150 $\mu$ g之间、MDI每次启动作用可以产生约18 $\mu$ g至约144 $\mu$ g之间。在其他的此类实施例中,该制剂包含足够量的甘罗溴铵从而可以提供选自以下组的剂量:每次启动作用可以产生高达约200 $\mu$ g、高达约150 $\mu$ g、高达约75 $\mu$ g、高达约40 $\mu$ g或高达约20 $\mu$ g。在进一步的实施例中,该制剂可包含足够的量甘罗溴铵从而可以提供选自以下组的剂量:每次启动作用可以产生约18 $\mu$ g、每次启动作用可以产生约36 $\mu$ g或每次启动作用可以产生约72 $\mu$ g。为实现本发明所述的目标递送剂量,当本发明所述的组合物包含甘罗溴铵作为活性剂时,在特定实施例中,组合物所包含的甘罗溴铵量可以选自例如约0.04mg/mL至约2.25mg/mL之间。

[0107] 在其他实施例中,噻托溴铵包括其任何药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物在内都可以选作LAMA活性剂,并包含在本发明所述的组合物中。噻托溴铵是已知的适合用于治疗如本发明所述的与肺部炎症或阻塞相关的疾病或症状的长效抗胆碱能药物。噻托溴铵包括其晶体及药学上可接受的盐的形式已经记载在例如U.S.专利号5,610,163、U.S.专利号RE39820、U.S.专利号6,777,423、及U.S.专利号6,908,928中。当本发明所述的组合物包含噻托溴铵时,在某些实施例中,该组合物包含足够量的噻托溴铵从而可以提供选自以下组的目标递送剂量:MDI每次启动作用可以产生约2.5 $\mu$ g至约50 $\mu$ g之间、约4 $\mu$ g至约25 $\mu$ g之间、以及约2.5 $\mu$ g至约20 $\mu$ g之间、约10 $\mu$ g至约20 $\mu$ g之间、以及约2.5 $\mu$ g至约10 $\mu$ g之间。在其他此种实施例中,该制剂包含足够量的噻托溴铵从而可以提供选自以下组的递送剂量:MDI每次启动作用可以产生高达约50 $\mu$ g、高达约20 $\mu$ g、高达约10 $\mu$ g、高达约5 $\mu$ g或高达约2.5 $\mu$ g。在进一步的实施例中,该制剂包含足够的噻托溴铵从而可以提供选自以下组的递送剂量:MDI每次启动作用可以产生约3 $\mu$ g、6 $\mu$ g、9 $\mu$ g、18 $\mu$ g、以及36 $\mu$ g。为实现本发明所述的目标递送剂量,当本发明所述的组合物包含噻托溴铵作为活性剂时,在特定实施例中组合物所包含的噻托溴铵的量可以选自例如约0.01mg/mL至约0.5mg/mL之间。

[0108] 在某些实施例中,本发明所述的组合物包含LABA活性剂。在此种实施例中,LABA活性剂可以选自例如班布特罗、克仑特罗、福莫特罗、沙美特罗、卡莫昔罗、米沃特罗、茚达特罗、以及含水杨醇或吡啶基的金刚烷基衍生的 $\beta_2$ 激动剂、以及其任何药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物。在某些此种实施例中,选择福莫特罗作为LABA活性剂。福莫特罗可用于治疗比如本发明所述的那些炎性或阻塞性肺部疾病或症状。福莫特罗的化学名为(±)-2-羟基-5-[(1RS)-1-羟基-2-[[ (1RS)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-氨]乙基]甲酰苯胺,其通常以外消旋的富马酸盐二水合物的形式用在药物组合物中。在适当的情况下,福莫特罗可以使用其盐(例如碱金属盐或铵盐、或酸加成盐)或酯或溶剂化物(水合物)的形式。此外,福莫特罗可以是任何结晶形式或异构形式或异构形式的混合物,例如,纯的异构体、异构体的混合物、外消旋体或其混合物。在这方面,可以选择适宜的福莫特罗形式从而使福莫特罗的活性和/或稳定性最优化和/或使福莫特罗在悬浮介质中的溶解度最小化。福莫特罗药学上可接受的盐包括例如无机酸盐比如盐酸、氢溴酸、磺酸及磷酸;以及有机酸盐

比如富马酸、马来酸、乙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、抗坏血酸、琥珀酸、戊二酸、葡萄糖酸、丙三羧酸、油酸、苯甲酸、对甲氧基苯甲酸、水杨酸、邻或对羟基苯甲酸、对氯苯甲酸、甲烷磺酸、对甲苯磺酸及3-羟基-2-萘羧酸。福莫特罗的水合物已经记载在例如U.S. 专利号3,994,974及U.S. 专利号5,684,199中。福莫特罗及其他 $\beta_2$ 肾上腺素能受体激动剂的特定晶体形式已经记载在例如W095/05805中,且福莫特罗的特定异构体也已经记载在U.S. 专利号6,040,344中。

[0109] 在特定实施例中,用于形成福莫特罗颗粒的福莫特罗物质是富马酸福莫特罗,在一个此种实施例中富马酸福莫特罗以二水合物的形式存在。当本发明所述的组合物包含福莫特罗时,在某些实施例中,本发明所述组合物包含的福莫特罗浓度可以实现选自以下组的目标递送剂量:MDI每次启动作用可以产生约1 $\mu$ g至约30 $\mu$ g之间、约1 $\mu$ g至约10 $\mu$ g之间、约2 $\mu$ g至约5 $\mu$ g之间、约2 $\mu$ g至约10 $\mu$ g之间、约5 $\mu$ g至约10 $\mu$ g之间、约3 $\mu$ g至约30 $\mu$ g之间。在其他实施例中,本发明所述组合物包含足够量的福莫特罗从而可以提供选自以下组的目标递送剂量:MDI每次启动作用可以产生高达约30 $\mu$ g、高达约10 $\mu$ g、高达约5 $\mu$ g、高达约2.5 $\mu$ g、高达约2 $\mu$ g、或高达约1.5 $\mu$ g。为了实现本发明所述的目标递送剂量,当本发明所述组合物包含福莫特罗作为活性剂时,在特定实施例中,组合物所包含的福莫特罗的量可以选自例如约0.01mg/mL至约1mg/mL之间、约0.01mg/mL至约0.5mg/mL之间,以及约0.03mg/mL至约0.4mg/mL之间。

[0110] 当本发明所述的药学上的共悬浮液组合物包含LABA活性剂时,在某些实施例中活性剂可以是沙美特罗,包括其任何药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物。沙美特罗可用于治疗例如本发明所述的那些炎性或阻塞性肺部疾病或症状。沙美特罗,其药学上可接受的盐及制备方法已经记载在例如U.S. 专利号4,992,474、U.S. 专利号5,126,375及U.S. 专利5,225,445中。

[0111] 当包含作为LABA活性剂的沙美特罗时,在某些实施例中,本发明所述的组合物所包含的沙美特罗的浓度可以实现选自以下组的目标递送剂量:MDI每次启动作用可以产生约2 $\mu$ g至约120 $\mu$ g之间、约4 $\mu$ g至约40 $\mu$ g之间、约8 $\mu$ g至约20 $\mu$ g之间、约8 $\mu$ g至约40 $\mu$ g之间、约20 $\mu$ g至约40 $\mu$ g之间、约12 $\mu$ g至约120 $\mu$ g之间。在其他实施例中,本发明所述组合物可以包含足够量的沙美特罗从而可以提供选自以下组的目标递送剂量:MDI每次启动作用可以产生高达约120 $\mu$ g、高达约40 $\mu$ g、高达约20 $\mu$ g、高达约10 $\mu$ g、高达约8 $\mu$ g、或高达约6 $\mu$ g。为实现本发明所述的目标递送剂量,当本发明所述组合物包含沙美特罗作为活性剂时,在特定实施例中组合物所包含的沙美特罗的量可以选自例如约0.04mg/mL至约4mg/mL之间、约0.04mg/mL至约2.0mg/mL之间、以及约0.12mg/mL至约0.8mg/mL之间。例如,本发明所述组合物可以包含足够的沙美特罗以实现选自以下组的目标递送剂量:约4 $\mu$ g至约120 $\mu$ g之间、约20 $\mu$ g至约100 $\mu$ g之间、以及约40 $\mu$ g至约120 $\mu$ g之间。在其他实施例中,本发明所述组合物可以包含足够量的沙美特罗从而提供选自以下组的目标递送剂量:MDI每次启动作用可以产生高达约100 $\mu$ g、高达约40 $\mu$ g、或高达约15 $\mu$ g。

[0112] 在其他实施例中,本发明所述组合物包含皮质类固醇。此类活性剂可以选自例如倍氯米松、布地奈德、环索奈德、氟尼缩松、氟替卡松、甲基泼尼松龙、莫米松、泼尼松以及曲安西龙。当组合物中包含皮质类固醇活性剂时,在特定实施例中,可以选择莫米松。莫米松、其药学上可接受的盐例如糠酸莫米松以及这些物质的制备方法都是已知的并且已经记载

在例如U.S.专利号4,472,393、U.S.专利号5,886,200以及U.S.专利号6,177,560中。莫米松适合用于治疗本发明所述的那些与肺部炎症或阻塞相关的疾病或症状(参见例如U.S.专利号5,889,015、U.S.专利号6,057,307、U.S.专利号6,057,581、U.S.专利号6,677,322、U.S.专利号6,677,323以及U.S.专利号6,365,581)。

[0113] 当本发明所述的组合物包含莫米松时,在特定实施例中,组合物包含足够量的莫米松包括任何其药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物,从而可以实现选自以下组的目标递送剂量:MDI每次启动作用可以产生约20 $\mu$ g至约200 $\mu$ g之间、约50 $\mu$ g至约200 $\mu$ g之间、约100 $\mu$ g至约200 $\mu$ g之间、约20 $\mu$ g至约100 $\mu$ g之间、以及约50 $\mu$ g至约100 $\mu$ g之间。在其他实施例中,本发明所述组合物可以包含足够量的莫米松包括任何其药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物,从而可以提供选自以下组的目标递送剂量:MDI每次启动作用可以产生高达约400 $\mu$ g、高达约200 $\mu$ g、或高达约100 $\mu$ g。

[0114] 在其他实施例中,本发明所述组合物包含选自氟替卡松及布地奈德的皮质类固醇。氟替卡松及布地奈德都适用于治疗本发明所述的那些与肺部炎症或阻塞相关的病症。氟替卡松、其药学上可接受的盐例如氟替卡松丙酸酯以及这些物质的制备方法都是已知的并且记载在例如U.S.专利号4,335,121、U.S.专利号4,187,301以及U.S.专利公开号US2008125407中。布地奈德亦是已知的并且记载在例如U.S.专利号3,929,768中。在某些实施例中,本发明所述的组合物可以包含足够量的氟替卡松包括任何其药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物,从而可以实现选自以下组的目标递送剂量:MDI每次启动作用可以产生约20 $\mu$ g至约200 $\mu$ g之间、约50 $\mu$ g至约175 $\mu$ g之间、以及约80 $\mu$ g至约160 $\mu$ g之间。在其他实施例中,本发明所述组合物可以包含足够量的氟替卡松包括任何其药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物,从而可以提供选自以下组的目标递送剂量:MDI每次启动作用可以产生高达约175 $\mu$ g、高达约160 $\mu$ g、高达约100 $\mu$ g、或高达约80 $\mu$ g。在特定实施例中,本发明所述组合物可以包含足够量的布地奈德包括任何其药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物,从而可以提供选自以下组的目标递送剂量:MDI每次启动作用可以产生约30 $\mu$ g至约240 $\mu$ g之间、约30 $\mu$ g至约120 $\mu$ g之间、以及约30 $\mu$ g至约50 $\mu$ g之间。在其他实施例中,本发明所述组合物可以包含足够量的布地奈德,包括任何其药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物,从而可以提供选自以下组的目标递送剂量:MDI每次启动作用可以产生高达约240 $\mu$ g、高达约120 $\mu$ g、或高达约50 $\mu$ g。

[0115] 本发明所述的共悬浮液组合物可以被配制成包含(及递送)一种活性剂。可替换地,本发明所述共悬浮液组合物可以包含两种或多种活性剂。在特定实施例中,当含有两种或多种活性剂时,本发明所述组合物可以包含选自LAMA与LABA活性剂的活性剂组合、LAMA与皮质类固醇活性剂的组合、以及LABA与皮质类固醇活性剂的组合。在其他实施例中,本发明所述共悬浮液组合物可以包含三种或更多种活性剂。在某些此类实施例中,组合物包含选自LAMA、LABA和皮质类固醇活性剂的活性剂组合。例如,本发明所述的共悬浮液组合物可以包含选自福莫特罗与布地奈德组合、甘罗溴铵与福莫特罗组合、环索奈德与福莫特罗组合、布地奈德与莫米松组合、沙美特罗与氟替卡松组合、甘罗溴铵与福莫特罗及布地奈德组合、甘罗溴铵与福莫特罗及莫米松组合的活性剂组合。

[0116] 在本发明公开内容的基础上,本领域技术人员可以理解各种不同类型的活性剂都可以引入到本发明所公开的悬浮液中。上述列出的活性剂仅是示例性的而不对本发明构成

任何限制。

#### [0117] 悬浮颗粒

[0118] 本发明所述的共悬浮液组合物所包含的悬浮颗粒可以促进那些包含在组合物中的活性剂的稳定性及递送性能。虽然可以使用不同形式的悬浮颗粒,但是悬浮颗粒通常由药理学惰性的物质形成,该物质可以被吸入并且其在所选的推进剂中是不可溶的。通常,大部分悬浮颗粒具有在可呼入范围内的尺寸。因此,在特定实施例中,悬浮颗粒的MMAD不超过约 $10\mu\text{m}$ ,但是又不小于约 $500\text{nm}$ 。在另一可选实施例中,悬浮颗粒的MMAD处于约 $5\mu\text{m}$ 至约 $750\text{nm}$ 之间。在另一实施例中,悬浮颗粒的MMAD处于约 $1\mu\text{m}$ 至约 $3\mu\text{m}$ 之间。当用在经鼻递送的MDI实施例时,悬浮颗粒的MMAD处于 $10\mu\text{m}$ 至 $50\mu\text{m}$ 之间。

[0119] 为使得可吸入的悬浮粒径处在所述的MMAD范围内,悬浮颗粒通常具有介于约 $0.2\mu\text{m}$ 至约 $50\mu\text{m}$ 之间的体积中值光学直径。在一个实施例中,悬浮颗粒具有不超过约 $25\mu\text{m}$ 的体积中值光学直径。在另一实施例中,悬浮颗粒具有选自以下组的体积中值光学直径:约 $0.5\mu\text{m}$ 至约 $15\mu\text{m}$ 之间、约 $1.5\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 之间以及约 $2\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ 之间。

[0120] 本发明所述的组合物所包含的悬浮颗粒的浓度可以根据例如所使用的活性剂颗粒及悬浮介质的量来进行调整。在一个实施例中,悬浮介质所包含的悬浮颗粒的浓度选自以下组:约 $1\text{mg/mL}$ 至约 $15\text{mg/mL}$ 、约 $3\text{mg/mL}$ 至约 $10\text{mg/mL}$ 、约 $5\text{mg/mL}$ 至约 $8\text{mg/mL}$ 、以及约 $6\text{mg/mL}$ 。在另一实施例中,悬浮介质所包含的悬浮颗粒的浓度高达约 $30\text{mg/mL}$ 。在另一实施例中,悬浮介质所包含的悬浮颗粒的浓度高达约 $25\text{mg/mL}$ 。

[0121] 通过选择悬浮颗粒与活性剂的相对量可以实现本发明所期望的共悬浮液。当悬浮颗粒的量以质量计超过活性剂颗粒的量时可以实现共悬浮液组合物。例如,在特定实施例中,悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例可以介于约3:1至约15:1、或可选地,介于约2:1至8:1之间。可选地,取决于所使用的悬浮颗粒及活性剂颗粒的性质,悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例可以大于1,比如高达约1.5、高达约5、高达约10、高达约15、高达约17、高达约20、高达约30、高达约40、高达约50、高达约60、高达约75、高达约100、高达约150、以及高达约200。在更进一步的实施例中,悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例可以选自介于约10至约200之间、约60至约200之间、约15至约60之间、约15至约170之间、约15至约60之间、约16、约60以及约170。

[0122] 在其他实施例中,悬浮颗粒的量以质量计小于活性剂颗粒的质量。例如,在特定实施例中,悬浮颗粒的总质量可以低至活性剂颗粒总质量的20%。然而,在一些实施例中,悬浮颗粒的总质量也可以约等于或等于活性剂颗粒的总质量。

[0123] 适用于本发明所述的组合物的悬浮颗粒可以由一种或多种药学上可接受的材料或赋形剂形成,并且其适于通过吸入递送且基本上不会降解或溶于悬浮介质。在一个实施例中,本发明所定义的多孔微观结构可以用作悬浮颗粒。可用于形成本发明所述的悬浮颗粒的示例性赋形剂包括但不限于:(a) 碳水化合物,如单糖,比如果糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖等;如双糖,比如蔗糖、乳糖、海藻糖、纤维二糖等;环糊精,比如2-羟丙基- $\beta$ -环糊精;以及多糖,比如棉子糖、麦芽糊精、右旋糖酐、淀粉、甲壳素、壳聚糖、菊糖等;(b) 氨基酸,比如丙氨酸、甘氨酸、精氨酸、天门冬氨酸、谷氨酸、半胱氨酸、赖氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等;(c) 由有机酸和碱制得的金属及有机盐,比如柠檬酸钠、抗坏血酸钠、葡萄糖酸镁、葡萄糖酸钠、缓血酸胺盐酸盐等;(d) 肽及蛋白质,比如阿斯巴甜、三亮氨酸、人血清白

蛋白、胶原蛋白、明胶等；(e) 醛糖醇，比如甘露糖醇、木糖醇等；(f) 合成或天然的聚合物或其组合，比如聚乳酸、聚乳酸已交酯、环糊精、聚丙烯酸酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、聚酞、聚内酰胺、聚氯乙烯吡咯烷酮、透明质酸、聚乙二醇；以及(g) 包含氟化或非氟化化合物的表面活性剂，比如饱和及不饱和的脂质、非离子清洁剂、非离子嵌段共聚物、离子表面活性剂及其组合。

[0124] 此外，可以使用天然的和合成来源的磷脂制备适用于本发明所述的组合物的悬浮颗粒。在特定实施例中，所选磷脂在大于40℃时具有从凝胶至液晶的相转变。示例性的磷脂是相对长链(即，C<sub>16</sub>-C<sub>22</sub>)的饱和磷脂且可以包含饱和磷脂，比如具有16C或18C(十六酰及十八酰)酰基链长度的磷脂酰胆碱。示例性的磷脂包括，磷酸甘油酯比如二棕榈酰基磷脂酰胆碱、二硬脂酸酰基磷脂酰胆碱、二花生酯酰基磷脂酰胆碱、二山嵛酰基磷脂酰胆碱、二磷脂酰甘油、短链磷脂酰胆碱、长链饱和磷脂酰乙醇胺、长链饱和磷脂酰丝氨酸、以及长链饱和磷脂酰肌醇。更多的赋形剂已经公开在国际专利公开号W0 96/32149以及U.S. 专利号6,358,530、6,372,258及6,518,239中。

[0125] 在特定实施例中，悬浮颗粒可以通过使用一种或多种本发明所述的脂质、磷脂或糖类来形成。在一些实施例中，悬浮颗粒包含一种或多种表面活性剂。由一种或多种表面活性剂形成或包含该表面活性剂的悬浮颗粒的使用可以促进所选活性剂的吸收，从而增加其生物利用度。本发明所述的悬浮颗粒，例如通过使用一种或多种脂质形成的悬浮颗粒可以呈现出期望的表面粗糙度(糙度)，从而进一步减少颗粒间的相互作用以及通过减少颗粒-颗粒间相互作用的表面区域而促进气溶胶化作用。在更进一步的实施例中，在适宜情况下，可以使用那些天然存在于肺中的脂质来形成悬浮颗粒，因为这种悬浮颗粒具有减少助噬作用(因此可以减少肺泡巨噬细胞的吞噬作用)的潜力，所以可以在肺中提供更长寿命的控释颗粒。

[0126] 在另一方面，类似于国际专利申请号W0 2005/000267中公开的那样，本发明所述的组合物可以选择使用适宜的悬浮颗粒从而增加所选活性剂的贮存稳定性。例如，在一个实施例中，悬浮颗粒可以包含药学上可接受的并且具有至少55℃、至少75℃或至少100℃T<sub>g</sub>的玻璃稳定化的赋形剂。适用于本发明所述的组合物的玻璃形成剂包括但不限于，一种或多种三亮氨酸、柠檬酸钠、磷酸钠、抗坏血酸、菊糖、环糊精、聚乙烯吡咯烷酮、甘露醇、蔗糖、乳糖、海藻糖、脯氨酸。形成玻璃的赋形剂的更多实例已经公开在U.S. 专利号RE 37,872、5,928,469、6,258,341及6,309,671中。在特定实施例中，悬浮颗粒可以包含钙盐比如氯化钙，例如U.S. 专利号7,442,388中所记载的。

[0127] 可以根据需要来对悬浮颗粒进行设计、尺寸化及成形从而可以提供期望的稳定性及活性剂递送特性。在一个示例性的实施例中，悬浮颗粒含有本发明所述的多孔微观结构。当使用多孔微观结构作为本发明所述组合物中的悬浮颗粒时，其可以通过使用一种或多种本发明所述的赋形剂来形成。例如，在特定实施例中，多孔微观结构可以包含下列物质中的至少一种：脂质、磷脂、非离子清洁剂、非离子嵌段共聚物、离子表面活性剂、生物相容性的氟化表面活性剂以及它们的组合，尤其是那些已经被批准用于肺部的物质。可用于制备多孔微观结构的特定表面活性剂包括，泊洛沙姆188、泊洛沙姆407以及泊洛沙姆338。其他特定表面活性剂包括油酸或其碱金属盐。在一个实施例中，多孔微观结构包含大于约10%w/w的表面活性剂。

[0128] 在一些实施例中,悬浮颗粒可以通过使用氟碳油(如全氟溴辛烷、全氟萘烷)形成水包油型乳液的方式来制备得到,该氟碳油可通过使用如长链饱和磷脂的表面活性剂来进行乳化。随后可以将所得的水乳液中的全氟碳使用高压均化器进行均质化以减少油滴尺寸。全氟碳乳液可进料到喷雾干燥器中,若希望多孔微观结构中包含活性剂则可以可选地与活性剂溶液一起进料。众所周知,喷雾干燥是一种可以将液体进料转化成干燥微粒形式的工艺。喷雾干燥已被用来提供用于各种不同给药途径包括吸入给药在内的粉末药物。可以通过调整喷雾干燥器的操作条件(比如入口及出口温度、进料速率、雾化压力、干燥气体流速以及喷嘴结构)来制备所需的微粒尺寸,进而制得干燥的微观结构。这些制备示例性的多孔微观结构的方法已经公开在Weers等人的U.S. 专利6,309,623中。

[0129] 本发明所述的多孔微观结构也可以通过先冻干然后再进行粉碎或微粒化的方法来制备。冻干是冷冻-干燥工艺,冷冻后组合物中的水可以被升华除去。该工艺可以在不需要高温的条件下来进行干燥。在更进一步的实施例中,悬浮颗粒可通过使用喷雾干燥工艺来制备,例如U.S. 专利5,727,333中所记载的那样。

[0130] 此外,本发明所述的悬浮颗粒可以含有填装剂,比如聚合颗粒。聚合性聚合物可以由生物相容性和/或生物可降解的聚合物、共聚物或其混合物来形成。在一个实施例中,可以使用能形成空气动力学轻细微粒的聚合物,比如官能化的聚酯接枝共聚物以及生物可降解的聚酯。例如,可以使用基于含有聚(羟酸)聚酯的填装侵蚀聚合物。可以使用聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)或其共聚物形成悬浮颗粒。聚酯可以包括带电的基团或者可以官能化的基团,比如氨基酸。例如,悬浮颗粒可以由聚(D,L-乳酸)和/或聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)所形成,其包含表面活性剂例如DPPC。

[0131] 用于悬浮颗粒的其他可能的候选聚合物可以包括,聚酰胺,聚碳酸酯,聚烯如聚乙烯、聚丙烯,聚乙二醇,聚(环氧乙烷),聚(对苯二甲酸乙二酯),聚乙烯基类化合物如聚乙烯醇、聚乙烯醚和聚乙烯酯,丙烯酸和甲基丙烯酸的聚合物,纤维素及其他多糖,以及肽或蛋白质,或它们的共聚物或混合物。可以针对不同的控释药物递送应用的需要来选择使用那些在体内具有适宜的稳定性和降解速度的聚合物,或者通过修饰使该等聚合物具有该适宜的稳定性和降解速度。

[0132] 在一个含有甘罗溴铵、氟替卡松、莫米松以及布地奈德中的一种或多种作为活性剂的本发明所述的组合物的实施例中,悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比率可以选自,约1至约20之间、约2.5至约15之间、以及约2.5至约10之间。在一个含有氟替卡松、莫米松以及布地奈德中的一种或多种作为活性剂的本发明所述的组合物的实施例中,悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比率可以选自,约1至约15之间、约1.5至约10之间、以及约2.5至约8之间。在本发明所述组合物的另一个实施例中,当组合物包含沙美特罗作为活性剂时,悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比率可以选自,约10至约30之间、约15至约25之间、以及约20。在进一步的实施例中,当本发明组合物包含福莫特罗作为活性剂时,悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比率可以选自,约10至约200之间、约50至约125之间、约5至约50之间、约1至约15之间、约1.5至约10之间、以及约2.5至约8之间。

[0133] 本发明所述组合物可以包含两种或多种类型的悬浮颗粒。例如,本发明所述的组合物可以包含一种类型的活性剂颗粒以及两种或多种类型的悬浮颗粒。可选地,在其他实施例中,本发明所述组合物可以包含两种或多种类型的活性剂颗粒与两种或多种类型的悬

浮颗粒的组合。甚至更进一步地,本发明所述组合物可以包含其中含有一种或多种引入其中的活性剂的悬浮颗粒。当活性剂引入到悬浮颗粒中时,该悬浮颗粒应具有可吸入的尺寸并且可以通过使用例如本发明所述的跟活性剂颗粒、悬浮颗粒有关的方法和材料以及所提供的实验例来进行配制和制备。

[0134] 根据本发明的教导所配制的组合物可以抑制组合物中活性剂的降解。例如,在特定实施例中,本发明所述组合物可以抑制包含在组合物中的活性剂的絮凝、聚集以及溶液介导转化作用中的一种或多种现象。本发明所述的药物组合物适合通过MDI以一种特定的方式来进行呼吸道药物递送,该方式可以使两种或多种活性剂的组合所包含的每种活性剂都达到期望的递送剂量均匀性(“DDU”),甚至是当该组合含有有效的及高效的活性剂时也能达到。如本发明包括的实施例中所详细描述,即使是在递送非常低剂量的两种或多种活性剂时,本发明所述的组合物也可以在排空MDI罐的全程中使每种活性剂的DDU达到 $\pm 30\%$ 或更高。在一个此种实施例中,本发明所述组合物可以在排空MDI罐的全程中使每种活性剂的DDU达到 $\pm 25\%$ 或更高。在另一此种实施例中,本发明所述组合物可以在排空MDI罐的全程中使每种活性剂的DDU达到 $\pm 20\%$ 或更高。

[0135] 本发明所述组合物还可以在排空MDI罐的全程中基本上保持FPF和FPD性能,即使是在加速降解条件下。例如,本发明所述组合物在排空MDI罐的全程中可以将FPF和FPD性能维持在其原值的80%、90%、95%或更多,即使是在加速降解的条件下。当使用非CFC推进剂进行配制并且消除或基本上避免了含有多种活性剂的组合物所通常存在的组合效应时,本发明所述组合物还能提供实现此种性能的额外益处。在特定实施例中,当采用仅包含一种或多种非CFC推进剂的悬浮介质进行配制并在没有对非CFC推进剂的性质进行改进的条件下,例如没有通过加入如一种或多种助溶剂、反溶剂、增溶剂、佐剂或其他推进剂修饰材料来进行改进,本发明所述的组合物仍可以达到目标DDU、FPF和FPD性能中的一种或全部。

#### [0136] 方法

[0137] 根据本发明的教导所配制的组合物可以抑制组合物所包含的活性剂的降解。例如,在特定实施例中,本发明所述组合物可以抑制组合物中活性剂的絮凝、聚集和奥斯特瓦尔德(Ostwald)熟化中的一种或多种现象。本发明的组合物所提供的稳定性可以使其在排空MDI罐的全程中都实现期望的递送剂量均匀性(“DDU”)的方式来进行分散,即使其所递送的活性剂是高效活性剂,并且活性剂的递送剂量选自例如,MDI每次启动可以产生小于100 $\mu\text{g}$ 、80 $\mu\text{g}$ 、40 $\mu\text{g}$ 、20 $\mu\text{g}$ 、10 $\mu\text{g}$ 、9 $\mu\text{g}$ 、8 $\mu\text{g}$ 、7 $\mu\text{g}$ 、6 $\mu\text{g}$ 、5 $\mu\text{g}$ 、4 $\mu\text{g}$ 、3 $\mu\text{g}$ 、2 $\mu\text{g}$ 、1 $\mu\text{g}$ 、0.5 $\mu\text{g}$ 、及0.1 $\mu\text{g}$ 中的一种剂量。如本发明实施例所详细描述,即使高效活性剂的剂量非常低,本发明组合物中的每种活性剂的DDU也可以实现 $\pm 30\%$ 或更高。在另一可选实施例中,本发明所述的组合物中每种活性剂的DDU可以实现 $\pm 25\%$ 或更高。在另一实施例中,本发明所述的组合物中每种活性剂的DDU可以实现 $\pm 20\%$ 或更高。

[0138] 此外,本发明所述组合物可以在排空MDI罐的全程中基本上保持FPF和FPD性能,即使是在加速降解条件下。比如,本发明所述组合物在排空MDI罐的全程中可以将FPF及FPD性能维持在其原值的80%、90%、95%或更高,即使是在其含有多种活性剂的情况下。当使用非CFC推进剂进行配制时,本发明所述的组合物也能提供实现此种性能的额外益处。在特定实施例中,当采用仅包含一种或多种非CFC推进剂的悬浮介质进行配制并在没有对非CFC推进剂的性质进行改进的条件下,例如没有通过加入如一种或多种助溶剂、反溶剂、增溶剂、



佐剂或其他推进剂修饰材料来进行改进,本发明所述组合物仍可以达到目标DDU、FPF及FPD性能中的一种或全部。

[0139] 本发明所述的组合物的稳定性及其物理特性为多种方法的实现提供了条件。例如,在一个实施例中,本发明提供了一种配制可以经呼吸递送活性剂的药物组合物的方法。该方法包括步骤:提供如本发明所述的悬浮介质、一种或多种类型的活性剂颗粒以及一种或多种类型的悬浮颗粒;组合上述组分以形成组合物,其中活性剂颗粒与悬浮颗粒缔合并共同处在悬浮介质中以形成本发明所述的共悬浮液。在一个此种实施例中,活性剂颗粒与悬浮颗粒的缔合使二者不会因为其在推进剂中的不同浮力而分离。可以理解,所述配制药物组合物的方法可以包括,提供两种或多种类型的活性剂颗粒与一种或多种类型的悬浮颗粒的组合。可选地,该方法可以包括提供两种或多种类型的悬浮颗粒与一种或多种类型的活性剂颗粒的组合。

[0140] 在进一步的实施例中,本发明所述的组合物为以下方面的实现提供了条件:例如,形成稳定的经肺递送的活性剂制剂的方法,在排空MDI罐的全程中保持FPF和/或FPD的方法,有效或高效活性剂的经肺递送方法,以及使得有效或高效药物的经肺递送给药实现选自 $\pm 30\%$ 或更高、 $\pm 25\%$ 或更高、以及 $\pm 20\%$ 或更高的DDU的方法。

[0141] 在包含使用本发明所述的组合物经肺递送活性剂的方法中,组合物可以经MDI进行递送。因此,在此种方法的特定实施例中,可以提供装载有本发明所述的组合物的MDI,通过启动MDI从而将所需的活性剂经肺递送给患者。例如,在一个实施例中,在振摇MDI装置后,将喷嘴插入患者嘴巴的唇齿之间。通常,患者深呼气以清空肺脏,然后在启动MDI药罐的同时进行缓慢地深呼吸。当被启动时,特定体积的制剂会进入到扩张室,从启动喷嘴中释放出来并形成高速喷雾从而进入患者的肺部。在一个实施例中,在排空MDI罐全程中的活性剂递送剂量不会超过高于平均递送剂量的 $20\%$ ,也不会少于低于平均递送剂量 $20\%$ 。

[0142] 在提供经肺递送的活性剂的稳定制剂的特定方法实施例中,本发明提供了抑制经肺递送的药物制剂中活性剂的溶液介导转化作用的方法。在一个实施例中,获得一种如本发明所述的悬浮介质,例如由HFA推进剂形成的悬浮介质。也可以获得或制得如本发明所述的悬浮颗粒。还可以获得一种或多种所述的活性剂颗粒,并且可以将悬浮介质、悬浮颗粒以及活性剂颗粒组合以形成共悬浮液,其中活性剂颗粒与悬浮颗粒缔合并共同位于由悬浮介质形成的连续相中。跟不存在悬浮颗粒的相同悬浮介质中所含的活性剂相比,可以发现本发明的共悬浮液对溶液介导转化作用及不可逆的晶体聚集呈现出更高的耐受力,因此具有更好的稳定性及剂量均匀性,从而使得那些有些物理不稳定的活性剂的制剂可以单独存在于悬浮介质中。

[0143] 在保持经肺递送的药物制剂的FPF和/或FPD的特定方法实施例中,可以提供一种本发明所述的可吸入的共悬浮液,其在排空MDI罐的全程中能够将FPD和/或FPF分别维持在其起始值的 $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、或者甚至 $\pm 5\%$ 内。即便是共悬浮液处于加速降解的条件下,此种性能依旧可以实现。在一个实施例中,可以获得如本发明所述的悬浮介质,比如由HFA推进剂所形成的悬浮介质。还可以获得或制得本发明所述的悬浮颗粒。可以获得一种或多种类型本发明所述的活性剂颗粒,并且可以将悬浮介质、悬浮颗粒以及活性剂颗粒组合以形成共悬浮液,其中活性剂颗粒与悬浮颗粒缔合并共同位于悬浮介质中。即便将这种组合物暴露于一次或多次循环变温过程后,共悬浮液也可以将FPD或FPF值维持在其被暴露于所述



一次或多次循环变温过程前所测得的相应FPD或FPF值的 $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、或者甚至 $\pm 5\%$ 内。

[0144] 本发明提供了治疗那些遭受炎性或阻塞性肺部疾病或症状的患者的方法。在特定实施例中,此种方法包括经肺递送治疗有效量的本发明所述的药物组合物,且在某些此种实施例中,通过使用MDI递送组合物以实现药物制剂的经肺给药。在某些实施例中,本发明所述的组合物、方法及系统可用于治疗那些遭受选自下列疾病或症状的患者:哮喘,COPD,其他药物疗法继发的气道高反应性恶化,过敏性鼻炎,鼻窦炎,肺血管收缩,炎症,过敏,呼吸障碍,呼吸窘迫综合征,肺动脉高压,肺血管收缩,以及那些可以对单独的例如LAMA、LABA、皮质类固醇或本发明所述的其他活性剂的治疗产生应答或者对这些活性剂与其它疗法的组合产生应答的任何其他呼吸系统疾病、症状、性状、基因型或表型。在特定实施例中,本发明所述组合物、方法及系统可用于治疗与囊性纤维化相关的肺部炎症和阻塞。在治疗遭受炎性或阻塞性肺部疾病或症状的患者的特定方法实施例中,肺部疾病或症状选自本发明特指的那些情况,且该方法包括通过MDI经肺递送本发明所述的共悬浮液组合物,其中此种组合物的经肺递送包括给予本发明所述剂量或剂量范围的一种或多种与本发明所述悬浮液组合物缔合的活性剂。

#### [0145] 定量吸入器系统

[0146] 如本发明方法中所提到的,本发明所公开的组合物可以用在MDI系统中。MDI可以被设置成递送特定量的气溶胶形式的药物。在一个实施例中,MDI系统包括用来存储压缩液相制剂的容器罐,其被设置在带有喷嘴的启动器上。MDI系统可以包含本发明所述的制剂,该制剂包含悬浮介质、至少一种类型的活性剂颗粒以及至少一种类型的悬浮颗粒。用于MDI的容器罐可以是任何适宜的结构,在一个示例性的实施例中,容器罐可以具有约5mL至约25mL的体积范围,比如具有19mL的体积。在振摇装置后,将喷嘴插入患者嘴巴中的唇齿之间。通常,患者深呼吸以清空肺脏,然后在启动MDI药筒的同时进行缓慢的深呼吸。

[0147] 在示例性的药罐的内部是计量阀,其带有能够容纳特定体积的制剂(如63 $\mu$ l或任何其它通过商业渠道可以获得的计量阀所能容纳的体积)的计量室,当启动时将该体积的制剂被释放到阀杆末端的扩张室中。启动器控制容器罐,并且还可以包括带有启动器喷嘴的端口,该启动器喷嘴可以用来容纳计量阀的阀杆。当启动时,特定体积的制剂会进入到扩张室,从启动喷嘴中释放出来并形成高速喷雾从而进入患者的肺部。

[0148] 本发明包括的特定实施例仅为示例之目的,而不能理解为限制本发明。此外,本发明所公开的组合物、系统及方法已经记载在特定实施例中并在其中给出了许多细节以用作示范之目的,本领域技术人员知道,本发明可接受其它的实施例并且在不脱离本发明基本原理的情况下可以对本发明所述的特定细节进行改变。下列实施例中所使用的任何活性剂或试剂都是商业可购的,或者在本发明提供的教导帮助下本领域技术人员可以通过标准文献所提供的方法来制得。本发明所参考的所有公开专利、授权专利、及专利申请的全部内容都通过引用的方式并入本发明。

#### [0149] 实施例1

[0150] 通过使用喷射研磨机对甘罗溴铵(溴化3-((环戊基-羟苯乙酰基)氧)-1,1-二甲基吡咯烷)进行微粒化处理从而形成活性剂颗粒。微粒化甘罗溴铵(GP)的粒径分布通过激光衍射进行测定。50%体积的微粒化颗粒具有小于2.1 $\mu$ m的光学直径,90%体积的颗粒小于5 $\mu$ m。

m。

[0151] 通过以下方法制备悬浮颗粒：制备500mL水包氟碳的PFOB(全氟溴辛烷)乳液，使用磷脂进行稳定。在400mL热水(75℃)中使用高剪切搅拌器对18.7g磷脂，DSPC(1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱)以及1.3g氯化钙进行匀质化处理。在均质化过程中缓慢地加入100mL PFOB。在高达170MPa的压力下使用高压均化器(C3型, Avestin, Ottawa, CA)进一步均化所得的粗乳液5次。

[0152] 乳化液在氮气中使用下列喷雾干燥条件进行喷雾干燥：入口温度95℃，出口温度72℃，乳液进料速率2.4mL/min，总气体流速525L/min。使用激光衍射法测定悬浮颗粒的粒径分布。50%体积的悬浮颗粒小于2.9μm，尺寸分布的几何标准差为1.8。

[0153] 称取目标量的微粒化GP颗粒及悬浮颗粒，并将其填装到氟化乙烯聚合物(FEP)涂覆的19mL铝罐(Presspart, Blackburn, UK)中，从而获得定量吸入器。表1列出了5种不同配制组的目标量和目标递送剂量(配制组1A至1C表示GP颗粒和悬浮颗粒的不同悬浮液；配制组1D表示单独的GP颗粒；配制组1E表示单独的悬浮颗粒)，假定存在20%的启动器沉积量。通过锯齿形焊接方式将容器罐跟63μl阀(#BK 357, Bepak, King's Lynn, UK)焊接在一起，并通过阀杆以过压方式填入12.4g HFA 134a(1,1,1,2-四氟乙烷)(Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。当注入推进剂后，对容器罐进行超声处理15秒并在手腕式摇床上振荡30分钟。该容器罐配备有具有0.3mm孔口的聚丙烯启动器(#BK 636, Bepak, King's Lynn, UK)。使用玻璃小瓶制备用于目视观察悬浮液品质的其它吸入器。

[0154] 表1: 实施例1甘罗溴铵共悬浮液的结果

[0155]	配制组 ID	GP (mg/罐)	悬浮颗粒 (mg/罐)	目标递送剂量 (μg)	递送剂量 (μg)	FPF (%)	MMAD (μm)
	1A	3.4	61	16.5	17.8	41.3	3.7
	1B	4.1	61	20	19.4	42.0	3.9
	1C	4.1	15	20	19.2	42.7	3.2
	1D	4.1	0	20	11.1-15.3	27.0	3.3
	1E	0	61	-	-	53.6 *	3.2

[0156] \*基于DSPC分析。

[0157] 制得后立即根据USP<601>(美国药典专论601)测定气溶胶性能。使用新一代撞击器(NGI)在30L/min的流速下来测定粒径分布。将样品容器罐固定在一启动器中，该启动器具有两次耗损启动作用和两次其它的耗损启动作用。在带有USP咽喉的NGI中收集5次启动作用所产生的物质。使用体积分配溶剂冲洗阀、启动器、咽喉、NGI杯、各级(stages)以及滤器。使用药物特异性的层析法来测定样品溶液。使用通过第3级至滤器的总量来定义微细粒子分数。使用USP<601>中记载的剂量均匀性采样装置来测定使用过程中的递送剂量均匀性。按照前述方法来固定和预填装吸入器。在使用过程的前段、中段及末段收集两次启动作用所产生的物质并进行测定。

[0158] 目视观察共悬浮液配制组(1A, 1B, 1C)的结果显示药物晶体没有出现沉降作用。跟包含单独悬浮颗粒的配制组1E这一比对组中所观察到的情况相类似，悬浮液缓慢地发生絮凝并形成均匀的单一膏状层。相反，单独的微粒化GP颗粒(配制组1D)迅速发生絮凝并沉降。即便在35g下离心20分钟后，配制组1B也没有显示出GP颗粒与悬浮颗粒的分离迹象。在高达200g下离心时也观测到相同的结果(即，没有GP颗粒发生分离)。在35g下离心20分钟后，配

制组1C(低悬浮浓度)显示出少量的GP结晶沉降现象。

[0159] 共悬浮配制组实现了在目标剂量10%以内的递送剂量,然而单独悬浮的GP颗粒显示出明显低于目标剂量范围的更大的递送剂量差异性。相对于配制组1D,微细粒子分数提高了50%以上。共悬浮液配制组的MMAD是可以接受的,且其取决于悬浮颗粒的悬浮浓度。测定配制组1B和1C在使用过程中的递送剂量均匀性。所有单个的递送剂量都在平均值的 $\pm 20\%$ 内。结果显示形成GP颗粒的药物晶体与悬浮颗粒发生了缔合从而形成了共悬浮液,其中共悬浮液的气溶胶性能主要由悬浮颗粒决定。

[0160] GP结晶与悬浮颗粒的缔合作用的强度足以克服浮力作用,因为可以观测到GP结晶没有从多孔微观结构中分离出来并且结晶的沉降也得到了抑制。

#### [0161] 实施例2

[0162] 通过使用喷射研磨机进行微粒化的方式来形成甘罗溴铵(GP)颗粒。按照实施例1所述的方法来制备悬浮颗粒。采用激光衍射测定微粒化GP的粒径分布。50%体积的微粒化颗粒具有小于 $1.7\mu\text{m}$ 的光学直径,90%体积的具有小于 $4.1\mu\text{m}$ 的光学直径。五种不同批次的定量吸入器是通过不同批次制得的。就配制组2A、2B及2C而言,原料中的DSPC、 $\text{CaCl}_2$ 、及GP的总浓度为 $40\text{mg/mL}$ ,配制组2D及2E中则是该浓度的两倍。

[0163] 如实施例1所述,称取目标量的GP颗粒及悬浮颗粒填装到容器罐中从而制得定量吸入器。没有使用赋形剂。当GP颗粒的目标量是 $4\text{mg/罐}$ 而悬浮颗粒是 $60\text{mg/罐}$ 时,制得配制组2A及2D,其中悬浮颗粒跟GP颗粒的比率为15。当GP颗粒的目标量是 $5.1\text{mg/罐}$ 而悬浮颗粒是 $51\text{mg/罐}$ 时,得到配制组2B,其中悬浮颗粒跟GP颗粒的比率为10。当GP颗粒的目标量是 $8\text{mg/罐}$ 而悬浮颗粒是 $60\text{mg/罐}$ 时,得到配制组2C及2E,其中悬浮颗粒跟GP颗粒的比率为7.5。推进剂及容器闭合系统如实施例1所述。

[0164] 在压力下将GP结晶放入到容器罐中的HFA 134a中并在室温下平衡3周以测定其在推进剂中的溶解度。在压力及室温下将样品通过具有 $0.22\mu\text{m}$ 孔宽的滤器进行过滤。蒸发滤液并将GP溶于甲醇中以进行色谱分析。测得 $0.17 \pm 0.07\mu\text{g/g}$ 的溶解度。通过该值可以确定容器罐中存在 $2.1\mu\text{g}$ 或0.05%的GP溶解在推进剂中。之前的文献教导因为存在溶液介导转化作用,所以那些在推进剂中具有可测量溶解度的微晶物质是物理上不稳定的[N.C.Miller, The Effects of Water in Inhalation Suspension Aerosol Formulations, in: P.A.Byron, Ed., Respiratory Drug Delivery, CRC Press, 1990, p250], 或者为了防止发生溶液介导转化作用需要将溶解度大于 $0.1\mu\text{g/g}$ 的活性剂跟佐剂共同配制[P.Rogueda, Novel Hydrofluoroalkane Suspension Formulations for Respiratory Drug Delivery, Expert Opin. Drug Deliv. 2, 625-638, 2005]。

[0165] 将填装后的定量吸入器在阀向下且不存在外包装的情况下贮存在两种不同的条件下:1)  $5^\circ\text{C}$ 冷藏;以及2) 在 $25^\circ\text{C}/60\%\text{RH}$ 的室温下。按照实施例1的方法,在不同的时间点测定气溶胶性能和递送剂量均匀性。表2总结了测试结果,其显示在冷藏及室温条件下都表现出稳定的微细粒子分数。

[0166] 表2: 实施例2配制组中的微细粒子分数

#	贮存	FPF %			
		起始	2 个月	3 个月	6 个月
[0167]	2A	5°C	49	51	52
		25 °C/60 % RH	48	51	-
	2B	25 °C/60 % RH	50	46	49
	2D	5 °C	51	54	54
		25 °C/60 % RH	46	49	-

[0168] 对配制组2C和2E进行循环变温测试。容器罐经受每6小时交替一次的-5°C至40°C之间的温度变化,总共持续12周时间。在研究开始时,两种配制组的微细粒子分数都是53%。在12周循环之后,FPF没有发生改变,也就是配制组2C是55%而配制组2E是53%。

[0169] 在1、2及6个月时间点测定使用过程中的递送剂量均匀性。所有的单个递送剂量都在平均值的±20%内。图1及2分别示出了配制组2A及2B通过NGI所测得的气溶胶粒径分布。同时还示出了从启动器、进气口(咽喉)以及它的接口管接头所回收到的药物量。回收到的质量以标定剂量的百分数表示。对于配制组2A,在4、8及12周显示出空气动力学粒径分布具有个体重复性,对于配制组2B则是在8、12及24周。虽然存在可测量比例的悬浮GP溶解在推进剂中,但是没有证据表明粒径分布发生了粗化。此外,就如这些实施例所证明的,在具有适宜的悬浮颗粒跟GP的比率下,共悬浮液的气溶胶性能主要由悬浮颗粒所决定。

#### [0170] 实施例3

[0171] 根据实施例1的方法制备得到若干批次类似的悬浮颗粒。将悬浮颗粒跟甘罗溴铵(GP)颗粒进行组合,其中这些甘罗溴铵已经通过使用两种不同类型的并且具有各种研磨参数的喷射研磨机被微粒化处理到不同的程度。通过激光衍射测定微粒化GP颗粒的光学直径及粒径分布。表3示出了所使用的不同批次的微粒化材料的 $d_{50}$ 及 $d_{90}$ 值。 $d_{50}$ 及 $d_{90}$ 分别表示颗粒分级仪器所测得的累积体积分布达到50%及90%的粒径。

[0172] 如实施例1所述制备12批次不同的定量吸入器。在所有情况中,GP颗粒在HFA134a中的悬浮浓度在0.32-0.45mg/mL的范围内,并且悬浮颗粒的悬浮浓度在5.8-6.1mg/mL的范围内。所有配制组都被认为足够的相似,从而足以在本实施例中将数据汇总起来进行meta分析。

[0173] 将填装后的定量吸入器在阀向下且不存在外包装的情况下贮存在两种不同的条件下:5°C冷藏以及在25°C/60%RH的可控室温下。如实施例1所述,在不同的时间点进行气溶胶性能及递送剂量均匀性的测定。测试结果显示在高达12周的储存时间内没有出现随着储存时间变化的具有统计学意义的显著性变化趋势。室温贮存与冷藏贮存之间没有存在可辨别的差异。因此将在不同压力条件及时间点所测得的结果进行,以确定微粒化材料的粒径分布是如何影响气溶胶性能的。

[0174] 表3总结了meta分析的MMAD结果。第一栏记载了6种不同的配制组。第二栏载明了相应组别中有多少个个体批次被用来汇总数据。第三栏列出了用于计算相应配制组平均MMAD的个体MMAD的测定次数。第四栏和第五栏示出了用于制备共悬浮液的微粒化材料的 $d_{90}$ 和 $d_{50}$ 。结果按照 $d_{90}$ 值从粗到细进行排序。最后两栏示出的是平均的MMAD和标准差。

[0175] 表3:汇总后的12种甘罗溴铵共悬浮液的MMAD结果,其按照微粒化甘罗溴铵颗粒的 $d_{90}$ 进行排序。

[0176]

批次 ID	批次数量	MMAD 测量次 数	d <sub>90</sub> ( $\mu\text{m}$ )	d <sub>50</sub> ( $\mu\text{m}$ )	平均 MMAD ( $\mu\text{m}$ )	SD
3A	3	21	5.0	1.8	4.0	0.28
3B	2	9	4.9	2.1	4.1	0.37
3C	1	6	4.8	1.8	3.6	0.12
3D	1	4	4.3	1.7	3.5	0.22
3E	3	20	4.1	1.6	3.7	0.28
3F	2	10	3.5	1.7	3.6	0.10

[0177] 结果显示,MMAD对微粒化材料d<sub>90</sub>的依赖性比较弱。类似的d<sub>50</sub>分析没有显示出统计意义的显著性倾向。可以得出的结论是,微粒化材料粒径分布的改变(例如,不同的微粒化材料批次之间,或者由溶液介导转化作用所介导的改变)只引起那些从定量吸入器喷射出来的气溶胶在尺寸分布上的微小变化。

#### [0178] 实施例4

[0179] 按照实施例1所述的方法来制备和测定微粒化甘罗溴铵 (GP) 颗粒。测定微粒化GP颗粒的光学直径,其中50%体积的微粒化GP颗粒的光学直径小于1.7 $\mu\text{m}$ ,90%体积的小于3.8 $\mu\text{m}$ 。

[0180] 按照实施例1的方法制得5批次的悬浮颗粒。批次之间在喷雾干燥前的进料乳液这一方面具有不同的浓度C<sub>F</sub>以及PF0B体积分率V<sub>PF0B</sub>,其分别在20mg/mL至160mg/mL以及20%至40%之间。表4列出了不同的配制组。

[0181] 称取目标量的微粒化颗粒和悬浮颗粒并将其填装到涂层处理过的15mL体积的玻璃小瓶中,从而制得定量吸入器。表4列出了26种不同测试小瓶的目标悬浮浓度以及悬浮颗粒与GP的比率。容器罐使用63 $\mu\text{l}$ 阀 (Valois, Les Vaudreuils, France) 进行锯齿状密封,并通过阀杆以过压方式填装10g或12g HFA 134a (1,1,1,2-四氟乙烷) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。在注入推进剂后,容器罐进行超声处理15秒并在手腕式摇床上振荡30分钟。

[0182] 如实施例1所述,单独配制的微粒化GP颗粒会迅速发生絮凝和沉降。在不进行搅拌的条件下静置实施例中的玻璃小瓶至少24小时,然后通过目视观察的方式确定晶体、GP颗粒是否完全共悬浮。对于在表4中标明“是”的小瓶,除了在个别小瓶中出现非常少的外来颗粒外,没有在瓶底观察到GP颗粒。在仅填装了单独悬浮颗粒的小瓶中也看到类似的非常少量的偶然外来颗粒。对于标明“部分”的小瓶,在瓶底可以观察到一部分GP颗粒。

[0183] 表4:具有不同悬浮颗粒与甘罗溴铵颗粒比率的甘罗溴铵配制组所观察到的共悬浮结果。

		C <sub>F</sub> in mg/mL	V <sub>PFOB</sub> ( %)	C <sub>S</sub> (mg/mL)	悬浮颗粒与 甘罗溴铵颗 粒的比率	共悬浮
	#			悬浮颗粒		
[0184]	4A	20	40	1.8	3.8	部分
		20	40	7.2	15	是
	4B	40	40	3.0	1.9	部分
		40	40	1.8	3.8	部分
		40	40	3.0	3.8	是
		40	40	6.0	3.8	是
		40	40	9.0	5.6	是
		40	40	3.0	7.5	是
		40	40	6.0	7.5	是
		40	40	9.0	11.3	是
		40	40	6.0	15	是
		40	40	7.2	15	是
		40	40	9.0	22.5	是
	4C	80	20	3.0	1.9	部分
		80	20	3.0	3.8	部分
		80	20	6.0	3.8	是
		80	20	9.0	5.6	是

[0185]		C <sub>F</sub> in mg/mL	V <sub>PFOB</sub> ( %)	C <sub>S</sub> (mg/mL)	悬浮颗粒与 甘罗溴铵颗 粒的比率	共悬浮
		80	20	3.0	7.5	是
		80	20	6.0	7.5	是
		80	20	9.0	11.3	是
		80	20	6.0	15	是
		80	20	9.0	22.5	是
	4D	80	40	1.8	3.8	部分
		80	40	7.2	15	是
	4E	160	40	1.8	3.8	部分
		160	40	7.2	15	是

[0186] 实施例5

[0187] 按照实施例1的方法使用喷射研磨机对甘罗溴铵 (GP) 颗粒进行微粒化处理并进行测定。50% 体积的微粒化颗粒具有小于1.7 $\mu$ m 的光学直径, 90% 体积的颗粒具有小于4.4 $\mu$ m 的光学直径。

[0188] 如实施例1所述通过喷雾干燥制备六批次悬浮颗粒。配制组5A是从乳液喷雾干燥得到。除了使用二棕榈酰基磷脂酰胆碱 (DPPC) 替代DSPC外, 配制组5B也采用类似方式进行制备。配制组5C是从乙醇化溶液喷雾干燥得到。对于配制组5D、5E、及5F, 糖类是从水溶液喷雾干燥得到。表5a列出了所有配制组的喷雾干燥参数。

[0189] 表5a: 实施例5所使用的悬浮颗粒配制。

批次 #	粉末组合物 (% w/w)	进料组合物 (% v/v)	C <sub>F</sub> (mg/mL)	喷雾干燥参数				
				进料速 率 (mL/min)	T <sub>in</sub> (°C)	T <sub>out</sub> (°C)	总气体流 量(L/min)	
[0190]	5A	93.5 % DSPC 6.5 % CaCl <sub>2</sub>	80 % H <sub>2</sub> O 20 % PFOB	40	2.4	95	72	526
	5B	92.9 % DPPC 7.1 % CaCl <sub>2</sub>	70 % H <sub>2</sub> O 30 % PFOB	60	2.4	95	67	525
	5C	100 % DSPC	95 % 乙醇	100	5	95	70	520
[0191]			5 % PFOB					
	5D	100 % 乳糖	100 % H <sub>2</sub> O	100	4	95	70	668
	5E	100 % 海藻糖	100 % H <sub>2</sub> O	10	2.4	100	68	527
	5F	100 % 海藻糖	100 % H <sub>2</sub> O	89	4	100	71	670

[0192] 通过激光衍射测定悬浮颗粒的粒径分布。表5b列出了不同配制组的体积中值光学直径VMD及几何标准差。

[0193] 表5b: 实施例5所使用的悬浮颗粒配制的特征。

[0194]	批次 #	VMD (μm)	GSD	分离	共悬浮	注释
	5A	3.6	1.8	膏状物	是	在小瓶底部没有或只有很少可见晶体
	5B	3.6	1.8	膏状物	是	
	5C	1.2	1.9	膏状物	部分	
	5D	1.7	2.3	沉降物	是	引起 GP 晶体跟悬浮颗粒沉降
	5E	0.9	1.7	沉降物	是	
	5F	1.7	2.4	沉降物	是	

[0195] 图3总结了各种形态的悬浮颗粒的电子显微图。由乳液喷雾干燥得到的颗粒5A及5B具有高孔率和低密度。由乙醇化溶液喷雾干燥得到的DSPC颗粒5C呈现出小很多的粒径且其不具有明显的孔率,这表明其具有高密度。所有由糖类产生的颗粒都是不具有可见孔率的光滑颗粒。如所预期的一样,因为进料浓度低的原因,配制组5E的颗粒是最小的。

[0196] 称取4mg微粒化GP颗粒及60mg悬浮颗粒并将其填装到涂层处理过的15mL体积的玻璃小瓶,从而制得定量吸入器。容器罐使用63μl阀 (Valois DF30/63 RCU, Les Vaudreuil, France) 来进行锯齿状密封,并经由阀杆以过压方式填装9.5mL HFA 134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。在注入推进剂后,对容器罐超声处理15秒并在手腕式摇床上振荡30分钟。制备只含有悬浮颗粒的其它吸入器以用作每一配制组的对照。

[0197] 实施例5A、5B、及5C中的悬浮颗粒具有低于推进剂的真密度。它们形成膏状层并按照实施例4的方法检测共悬浮液是否存在。对于配制组5A及5B而言,没有在小瓶底部发现可见的GP颗粒。配制组5C形成了部分共悬浮液。

[0198] 糖类颗粒因为其具有比推进剂更高的真密度而发生沉降。然而,所有糖类配制组的对照组小瓶均显示出明显快于单独微粒化GP颗粒的沉降速率。对于配制组5D、5E、及5F,沉降速率与单独悬浮颗粒的对照组小瓶相似且快于单独微粒化GP颗粒的对照小瓶,这说明GP晶体与悬浮颗粒发生了缔合作用。在这些情况中形成了共悬浮液。图4示出了配制组5D这种行为的实例。在搅动后观测玻璃小瓶一分钟。共悬浮液已经沉降并留下澄清的推进剂层,而在含有单独GP颗粒的对照组中,大部分晶体仍悬浮在推进剂中。

#### [0199] 实施例6

[0200] 使用喷射研磨机对甘罗溴铵 (GP) 进行微粒化处理以使其具有 $1.4\mu\text{m}$ 的体积中值光学直径( $d_{50}$ ),并且90%累积分布( $d_{90}$ )具有小于 $3.0\mu\text{m}$ 的体积光学直径。采用与实施例1类似的方法制备悬浮颗粒。使用FEP涂覆的容器罐(Presspart, Blackburn, UK)制造MDI罐进而提供一种产品,该产品每次启动作用产生 $5.5\mu\text{g}$ 定量的GP以及 $44\mu\text{g}$ 定量的GP,这与每次启动作用产生将近 $4.5\mu\text{g}$  GP和 $36\mu\text{g}$  GP的递送剂量的 $50\mu\text{l}$  EPDM阀(Bespak, King's Lynn, UK)相关联。该制剂含有 $6\text{mg/mL}$ 的悬浮颗粒。通过使用药物添加容器(DAV)先加入一半量的悬浮颗粒,然后加入微晶GP,最后加入剩余的一半悬浮颗粒至顶部从而完成MDI的制备。在湿度控制环境为 $<10\%\text{RH}$ 的条件下向容器中加入物质。接着将DAV与4L悬浮液容器进行连接并用HFA134a推进剂进行冲洗及后续混合。在样品的整个制备过程中都将容器内温度维持在 $21-23^{\circ}\text{C}$ 。批次再循环30min后经由阀将悬浮液混合物填装至罐内。接着随机选择容器罐用于全部的容器罐测试试验以确保正确的制剂量。在开始样品性能分析前,将新鲜制得的共悬浮液MDI批次隔离放置一周。此外,来自每批次的容器罐都进行了循环变温稳定性研究。让容器罐承受每6小时交替一次的介于 $-5^{\circ}\text{C}$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ 之间的交替温度,共经历84次循环(3周)和168次循环(6周)。

[0201] 测定每一批次罐有效期内的递送剂量均匀性,并根据USP<601>采用新一代撞击器(NGI)测定空气动力学粒径分布。通过NGI测得的起始及经循环变温处理后的空气动力学粒径分布如图5和6所示。同时还示出了从阀杆启动器(表示为启动器)和进气口(咽喉)以及它的接口管接头所回收的药物量。回收量以标定剂量的百分数表示。在168次循环后,%FPF(启动器释出的)与初始值相比没有发生明显改变。表6列出了微细粒子分数稳定性的总结。在168次循环后微细粒子分数保持不变,这说明本发明的GP共悬浮液在整个GP剂量范围内都具有稳定性。

[0202] 表6. 在含有HFA 134a的MDI中跟悬浮颗粒共悬浮的GP晶体在两种剂量下的微细粒子分数的循环变温稳定性

时间	每次启动作用产生 $4.5\mu\text{g}$	每次启动作用产生 $36\mu\text{g}$
	(启动器释出的%FPF)	(启动器释出的%FPF)
[0203] 起始	60.9	57.4
3 周 (84 次循环)	61.9	58.0
6 周 (168 次循环)	60.6	59.0



[0204] 图7及8示出了MDI罐在有效期内的递送剂量。在罐起始到中期这段时间没有观察到递送剂量发生了改变,在罐中期到末期观察到 $a \sim 10\%$ 的增加。从中期到末期的改变是可以被预期到的,因为知道当罐排空时推进剂会存在蒸发损失。图7和8说明MDI即使在每次启动作用产生低至 $4.5\mu\text{g}$ 的剂量时都可以达到期望的递送剂量均匀性。

#### [0205] 实施例7

[0206] 根据实施例6的方法制备MDI罐,该罐含有 $6\text{mg/mL}$ 的悬浮颗粒浓度并且每次启动作用可以产生 $36\mu\text{g}$ 定量,该罐具有 $50\mu\text{l}$ 阀体积。微粒化GP分别具有 $1.6\mu\text{m}$ 和 $4.1\mu\text{m}$ 的 $d_{50}$ 和 $d_{90}$ ,并根据类似于实施例1的方法来制备悬浮颗粒。容器罐在没有保护性包装的情况下在 $25^\circ\text{C}$ 和 $60\%\text{RH}$ 下保存12个月。测定每一批次罐在其有效期内的递送剂量均匀性,并根据USP<601>采用新一代撞击器(NGI)测定空气动力学粒径分布。采用新一代撞击器分别在2周、1、2、3、6或12个月测定空气动力学粒径分布。表示为启动器释出的GP百分比的微细粒子分数在初始取样时为 $50.2\%$ 。在 $25^\circ\text{C}$ 和 $60\%\text{RH}$ 下并在没有铝箔外包装的条件下贮存12个月的期间的任何时间内,都没有观察到微细粒子分数发生了明显改变,12个月后的FPF为 $47.7\%$ 。图9提供了每种稳定性样品的整个空气动力学粒径分布的视图,其表明气溶胶递送具有期望的一致性。表7列出了微细粒子分数的总结。

[0207] 表7.在含有HFA 134a的MDI中跟悬浮颗粒共悬浮的GP晶体的微细粒子分数稳定性,该MDI没有保护性包装并且贮存在 $25^\circ\text{C}$ 和 $60\%\text{RH}$ 下

[0208]	时间点	% FPF (启动器释出的)
	起始	50.2
	2 周	46.1
	1 月	42.0
	2 月	46.0
	3 月	48.9
	6 月	47.7
	12 月	47.7

#### [0209] 实施例8

[0210] 如实施例6所述制备包含每次启动作用产生 $36\mu\text{g}$ 的甘罗溴铵的MDI罐,该罐使用含有干燥剂的热封铝箔进行包装,并循环6周( $-5^\circ\text{C}$ 下6小时, $40^\circ\text{C}$ 下6小时)。在0、2、4和6周时间点测定甘罗溴铵使用期间的递送剂量均匀性。如图10所示,每批次罐在每个期间内的甘罗溴铵平均递送剂量在平均值的 $\pm 15\%$ 内,但存在一个例外情形。如图11所示,在168次循环变温后NGI测得的空气动力学粒径分布保持不变。

#### [0211] 实施例9

[0212] 如实施例6所述的方法,制备每次启动作用含有 $24\mu\text{g}$ 甘罗溴铵的MDI罐,将其在 $50^\circ\text{C}$ 及环境湿度下贮存6周。另一批次在 $40^\circ\text{C}$ 及 $75\%$ 相对湿度下贮存8周。另一批次在 $40^\circ\text{C}$ 及 $75\%$ 相对湿度下贮存12周。起始的微细粒子分数(FPF)为 $59.3\%$ 。 $50^\circ\text{C}$ 下贮存6周后容器罐的FPF为 $58.4\%$ ,其与初始值相比没有发生改变。 $40^\circ\text{C}$ 下贮存8周和12周后的批次的FPF保持不变,其分别为 $56.8$ 及 $57.6\%$ 。图12示出了采用NGI测得的空气动力学粒径分布。跟初始值

3.54 $\mu\text{m}$ 相比,50 $^{\circ}\text{C}$ 下保存6周后MMAD维持相对不变其为3.94 $\mu\text{m}$ ,40 $^{\circ}\text{C}$ 下保存高达12周后也维持相对不变其为3.84 $\mu\text{m}$ 。此外,如图12所示,从阀杆和启动器以及从进气口(咽喉)和它的接口管接头处回收到的甘罗溴铵的PPF和量在高温下经过3个月后仍维持相对不变。

#### [0213] 实施例10

[0214] 制备本发明所述的含有富马酸福莫特罗的药物组合物的定量吸入器。富马酸福莫特罗,( $\pm$ )-2-羟基-5-[(1RS)-1-羟基-2-[[ (1RS)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-氨基]乙基]甲酰苯胺富马酸盐,也被称为( $\pm$ )-2'-羟基-5'-[(RS)-1-羟基-2-[[ (RS)-对甲氧基- $\alpha$ -甲基苯乙基]-氨基]乙基]甲酰苯胺富马酸盐,其二水合物经微粒化处理后形成活性剂颗粒。使用激光衍射测定微粒化富马酸福莫特罗(FF)的粒径分布。50%体积的微粒化颗粒具有小于1.6 $\mu\text{m}$ 的光学直径,且90%体积的颗粒具有小于3.9 $\mu\text{m}$ 的颗粒直径。

[0215] 采用如下方法制备悬浮颗粒:制备503mL用磷脂进行稳定的水包氟碳的PFOB(全氟溴辛烷)乳液。在403mL热水(75 $^{\circ}\text{C}$ )中使用高剪切搅拌器对20.6g磷脂、DSPC(1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱)以及1.9g氯化钙进行匀质化处理。在均质化过程中缓慢加入100mL PFOB。在高达170MPa的压力下使用高压均化器(C3型,Avestin,Ottawa,CA)进一步对所得的粗乳液进行匀质化处理5次。

[0216] 使用以下的喷雾干燥条件将乳液在氮气中进行喷雾干燥:入口温度95 $^{\circ}\text{C}$ ,出口温度71 $^{\circ}\text{C}$ ,乳液进料速率2.4mL/min,总气体流速498L/min。使用激光衍射测定悬浮颗粒的粒径分布。50%体积的悬浮颗粒小于3 $\mu\text{m}$ ,粒径分布的几何标准差是1.9。

[0217] 称取目标量的微粒化活性剂颗粒及悬浮颗粒,并将其填装到涂层处理过的15mL体积的玻璃小瓶中,从而制得定量吸入器。表8列出了3种不同配制组的目标量和递送剂量,假定存在20%的启动器沉积量。对于每个配制组,使用相应量的不含有任何悬浮颗粒的FF活性剂颗粒填装其它玻璃小瓶。容器罐使用63 $\mu\text{l}$ 阀(Valois,Les Vaudreuil,France)进行锯齿状密封,并通过阀杆以过压方式填装11g(25 $^{\circ}\text{C}$ 下9.1mL)HFA 134a(1,1,1,2-四氟乙烷)(Ineos Fluor,Lyndhurst,UK)。当注入推进剂后,容器罐超声处理15秒并在手腕式摇床上振荡30分钟。

[0218] 表8:实施例10中富马酸福莫特罗共悬浮液的目标剂量

[0219]	配制组 #	FF 活性剂 颗粒 $\mu\text{g}/\text{罐}$	悬 浮 颗 粒 $\text{mg}/\text{罐}$	目标递送 剂量 $\mu\text{g}$	悬浮颗粒与活 性剂颗粒的比 率
	6A	300	50	1.7	167
[0220]	6B	860		4.6	58
	6C	3010		16.5	16.6

[0221] 目视观察共悬浮配制组(6A,6B,6C)的结果显示,形成活性剂颗粒的FF晶体没有出现沉降。悬浮液缓慢发生絮凝并形成均匀单一的膏状层。对于所有的测试浓度,单独的微粒化活性剂颗粒都出现了快速沉降。图13示出了共悬浮液以及用星号表示的传统的悬浮液对照组的图片。在不搅动的情况下静置小瓶24小时。共悬浮液小瓶的底部没有观察到任何FF晶体。

[0222] 结果显示FF晶体与悬浮颗粒发生了缔合。FF颗粒与悬浮颗粒之间的缔合作用的强度足以克服浮力的影响,因为FF颗粒没有与悬浮颗粒发生分离并且在三种不同制剂配制组

中都成功地抑制了活性剂颗粒的沉降。

#### [0223] 实施例11

[0224] 根据本发明制备富马酸福莫特罗MDI。微粒化富马酸福莫特罗可以通过商业渠道获得,并且其通过实施例1所述的方法测得的粒径分布分别用 $d_{10}$ 、 $d_{50}$ 、 $d_{90}$ 或者0.6、1.9和4.4  $\mu\text{m}$ 表示,跨距(span)为2.0。使用类似于实施例1的方法来制备悬浮颗粒。通过使用药物添加容器(DAV)先加入一半量的悬浮颗粒,然后加入微晶FF,最后加入剩余的一半悬浮颗粒至顶端从而完成MDI的制备。在湿度控制环境为<10%RH的条件下向容器中加入物质。接着将DAV与4L的悬浮液容器进行连接。通过往DAV中加入已知量的HFA 134a推进剂(Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)从而形成膏剂,该膏剂随后从悬浮液容器中移出并进行温和地旋动振荡。接着将膏剂转移回悬浮液混合容器中并使用另外的HFA-134a进行稀释,通过搅拌叶轮进行温和的搅拌从而形成目标浓度的最终悬浮液。在产品制备的整个过程中都将容器内的温度维持在21-23℃。在批次再循环30min后,通过50 $\mu\text{L}$ 的EPDM阀(Bespak, King's Lynn, UK)将悬浮液混合物填充到14-mL的氟化乙烯聚合物(FEP)涂覆过的铝罐中。接着随机选择样品容器罐用于进行全部容器罐的测试工作以确保正确的制剂量。

[0225] 在初始性能分析之前,先将新鲜制得的共悬浮液MDI样品隔离放置一周。根据USP<601>(美国药典专论601)测定气溶胶性能。使用流速为30L/min的新一代撞击器(NGI)测定粒径分布。将样品容器罐固定在一启动器,该启动器具有两次耗损启动作用和两次其它的耗损启动作用。在带有USP咽喉的NGI中收集5次启动作用所产生的物质。阀、启动器、咽喉、NGI杯、各级和滤器使用体积分配的溶剂进行冲洗。使用药物特异性层析法测定样品溶液。使用通过第3级至滤器的总量来定义微细粒子分数。根据USP<601>中记载的方法使用剂量均匀性采样装置来测定使用过程中的递送剂量均匀性。在使用过程的前段、中段及末段分别收集两次启动作用所产生的物质并进行测定。

[0226] 图14示出了FF共悬浮液的递送剂量均匀性,该共悬浮液每次启动作用产生4.8 $\mu\text{g}$ 目标剂量。如图14所示,启动器前段、中段及末段的每次启动作用的递送剂量在平均递送剂量的 $\pm 25\%$ 内。

#### [0227] 实施例12

[0228] 根据本发明制备富马酸福莫特罗MDI。微粒化富马酸福莫特罗可以通过商业渠道获得,根据实施例1所述的方法测得的其粒径分布分别以 $d_{10}$ 、 $d_{50}$ 、 $d_{90}$ 或者0.6、1.9及4.4 $\mu\text{m}$ 表示,其跨距为2.0。按照类似于实施例1的方法制得悬浮颗粒。根据实施例11所述的方法来完成MDI的制备。

[0229] 根据USP<601>来测定气溶胶性能。使用流速为30L/min的新一代撞击器(NGI)测定粒径分布。将样品容器罐固定在一启动器中,该启动器具有两个耗损启动作用以及两个其它的耗损启动作用。在带有USP咽喉的NGI中收集5次启动作用所产生的物质。将阀、启动器、咽喉、NGI杯、各级及滤器用体积分配的溶剂进行冲洗。使用药物特异性的层析法测定样品溶液。使用通过第3级至滤器的总量来定义微细粒子分数。制得样品后在25℃和75%RH(容器罐没有被保护)以及在40℃与75%RH(将容器罐包覆在铝箔袋中)下贮存3个月后,测定FF共悬浮液制剂的空气动力学粒径。图15所示的空气动力学粒径分布说明,即使在加速条件下所述组合物也表现出期望的稳定性。

#### [0230] 实施例13

[0231] 对根据实施例11所述的方法所制备的共悬浮液制剂中所包含的富马酸福莫特罗 (FF) 的化学稳定性进行分析。将含有HFA 134a的FF MDI罐用铝箔袋进行包裹,并在25℃和60%相对湿度以及40℃和75%相对湿度的条件下分别贮存13个月和6个月。类似地,将含有HFA 227ea的FF MDI罐使用铝箔袋进行包裹,并在25℃和60%相对湿度以及40℃与75%相对湿度的条件下贮存6个月。采用如下所述的反相HPLC分析方法来测定杂质F的量以及总的杂质质量,其中F是FF的特征性降解产物:冷却每个容器罐并切开,然后将罐中的内容物转移到离心管中;将内容物溶于有机溶剂,然后向来自溶液的沉淀物赋形剂(DSPC)中加入水性溶剂;对溶液进行离心以获得澄清的上清液;使用C18柱对每个样品溶液进行分析,C18柱的参数为4.6x 150mm以及3.0μm粒径。柱温保持在30℃。进样体积为20μl,流速设定为1mL/min,通过测定214nm处的UV吸收来进行测定。使用pH 3.1的磷酸盐水性缓冲液和乙腈的混合液进行梯度洗脱,先用17%乙腈洗脱27分钟,然后用50%乙腈洗脱30秒,接着以75%乙腈洗脱6.5分钟并用17%乙腈洗脱8分钟。杂质以福莫特罗峰面积的面积百分比来表示(如果能够获得,则使用相对响应因子进行校对)。如图16(或表9和10)所示,使用悬浮在HFA 134a和悬浮颗粒中的晶体状FF活性剂颗粒所制备的共悬浮液在25℃温度和60%相对湿度的条件下在18个月内都是化学稳定的,相反地,喷雾干燥得到的非共悬浮的福莫特罗制剂在相同贮存条件下显示出更快的降解速率。同样地,如表11所示,晶体状FF活性剂颗粒在HFA 227a中也形成化学稳定的共悬浮液。

[0232] 表9. 含有HFA 134a的FF MDI中通过喷雾干燥获得的FF悬浮颗粒在25℃/60%RH下的化学稳定性,该MDI使用铝箔袋进行包裹

	时间(月)	0	2	3	12	18
[0233]	杂质 F (%)	ND	0.12%	0.04%	1.16%	2.77%
	总杂质 (%)	0.62%	1.42%	1.75%	2.33%	4.39%

[0234] ND=未检测到

[0235] 表10. 含有HFA 134a的FF MDI中跟悬浮颗粒共悬浮的晶体状FF在25℃/60%RH下的化学稳定性,该MDI使用铝箔袋进行包裹

	时间(月)	0	1	2	3	6	10	13
[0236]	杂质 F (%)	0.05%	0.08%	0.08%	0.14%	0.06%	0.22%	0.35%
	总杂质 (%)	0.44%	0.32%	0.32%	0.37%	0.18%	0.45%	0.64%

[0237] 在40℃/75%RH下,使用铝箔袋进行包裹

	时间(月)	0	1	2	3	6
[0238]	杂质 F (%)	0.05%	0.11%	0.31%	1.18%	1.74%
	总杂质 (%)	0.44%	0.41%	0.75%	1.58%	2.54%

[0239] 表11. 含有HFA 227a的FF MDI中跟悬浮颗粒共悬浮的晶体状FF在25℃/60%RH下的化学稳定性,该MDI使用铝箔袋进行包裹

	时间(月)	0	1	2	3	6
[0240]	杂质 F (%)	0.04	0.06	0.07	0.13	0.05
	总杂质 (%)	0.4	0.3	0.3	0.4	0.1

[0241] 在40℃/75%RH下,使用铝箔袋进行包裹

	时间 (月)	0	1	2	3	6
[0242]	杂质 F (%)	0.04	0.08	0.18	0.80	1.14
	总杂质 (%)	0.40	0.39	0.53	1.13	1.56

[0243] 实施例14

[0244] 使用激光衍射测定粒径分布,本实施例所使用的微粒化富马酸福莫特罗二水合物 (FF) (Inke, S.A., Barcelona, Spain) 有50%体积的微粒化颗粒呈现出小于1.9 $\mu\text{m}$ 的光学直径,90%体积的颗粒呈现出小于4.1 $\mu\text{m}$ 的光学直径。如实施例1所述,通过喷雾干燥制备4批次悬浮颗粒。所有四批次样品都是通过对水溶液进行喷雾干燥而制得;表12列出了溶液浓度以及喷雾干燥的参数。

[0245] 表12: 实施例14所使用的悬浮颗粒配制组

[0246]	#	粉末组分	C <sub>f</sub> , mg/mL	喷雾干燥的参数			粒径分布		
				进料速率, mL/min	T <sub>in.</sub> , °C	T <sub>out</sub> , °C	总气体流速, 标准的 L/min	VMD, μm	GSD
	XA	100 % 海藻糖	80	10	150	82	385	1.62	2.20

[0247]	XB	100 % HP-β-环糊精	80	10	100	68	885	1.61	2.21
	XC	100% Ficoll PM 70	80	10	100	70	885	1.19	2.27
	XD	100% 菊糖	80	10	100	70	885	1.23	2.20

[0248] 通过激光衍射测定悬浮颗粒的粒径分布。表12列出了体积中值光学直径 (VMD) 以及几何标准差 (GSD)。

[0249] 悬浮颗粒的电子显微图显示出多种形态,它们被显示在图17至图20中,其中,图17提供的是海藻糖悬浮颗粒的显微照片,图18提供的是HP- $\beta$ -环糊精悬浮颗粒的显微照片,图19提供的是Ficoll MP 70悬浮颗粒的显微照片,以及图20提供的是菊糖悬浮颗粒的显微照片。海藻糖颗粒似乎是球形的并具有光滑表面。HP- $\beta$ -环糊精颗粒显示出广泛的表面褶皱,这暗示部分变形的外部具有空心的核。Ficoll MP 70及菊糖颗粒的有些表面呈现出粗糙度,但是基本上呈球形。

[0250] 称取0.9mg微粒化FF活性剂颗粒以及60mg悬浮颗粒,并将其填装到涂层处理过的15mL玻璃小瓶,从而制得定量吸入器。将FF跟表12中列出的四种悬浮颗粒中的每一种进行组合。容器罐使用50 $\mu\text{l}$ 的阀 (Valois DF31/50RCU, Les Vaudreuil, France) 进行锯齿状密封,并经由阀杆以过压方式填装10mL HFA 134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 推进剂。在注入推进剂后,容器罐超声处理30秒并在手腕式摇床上振荡30分钟。使用只填装有悬浮颗粒以及活性剂颗粒的其它气雾剂作为每种配制组的对照。

[0251] 如同本实施例中所有四种类型的悬浮颗粒一样,在室温下晶体状FF的密度大于134a推进剂。因此,在室温下FF和悬浮颗粒均沉降到小瓶底部。为了测试这些吸入器的活性剂颗粒和悬浮颗粒之间的相互作用,它们之间的相互作用表明共悬浮液的生成情况,将小

瓶浸入 $\leq -10^{\circ}\text{C}$ 的乙醇浴中(这会引发推进剂密度的增加)并进行至少30分钟的平衡。在该温度下,FF活性剂颗粒的密度低于推进剂因此在推进剂体积的顶部形成膏状物,而所有四种类型的悬浮颗粒仍保持沉降在推进剂体积的底部。

[0252] 表13列出了被测试的配制组以及观察到的结果。单独的FF活性剂颗粒在推进剂体积的顶部形成了膏状层,而单独的海藻糖、HP- $\beta$ -环糊精、菊糖、以及Ficoll PM70颗粒都沉降到玻璃小瓶的底部。FF活性剂颗粒与海藻糖悬浮颗粒的组合形成了单一的沉降层,没有在推进剂中形成膏状物或漂浮在其中,这表明FF颗粒与海藻糖悬浮颗粒之间相互作用形成了共悬浮液。在FF颗粒与HP- $\beta$ -环糊精悬浮颗粒组合的情况中,推进剂出现了一些混浊,这类似于在单独的悬浮颗粒形成的对照组小瓶所观察到的结果。此外,观测到一些漂浮的絮状物,其可能之前是FF颗粒;但是,相对于对照组小瓶,这种絮状物量所占固体质量的比例很小,这表明如果不是全部那么至少是有一些FF颗粒跟悬浮剂颗粒发生了相互作用。FF颗粒与菊糖悬浮颗粒的组合形成了单独的沉降层,这表明形成了共悬浮液。虽然该配制组存在一些混浊,但类似的混浊也在只有菊糖的对照组小瓶中观察到。FF活性剂颗粒与Ficoll PM70悬浮颗粒的组合在小瓶底部形成了沉降层,这表明形成了共悬浮液。虽然在该配制组中观察到一些混浊以及漂浮的絮状物,但是类似的混浊情况和絮状物也在只有Ficoll的对照组小瓶中观察到。

[0253] 表13:被测试的配制组以及观察到的结果的总结

[0254]	容器 ID	在 10 mL p134a 中的含量	悬浮颗粒与活性剂颗粒的比率	观察到的结果, $\leq -10^{\circ}\text{C}$	共悬浮液
	0-FF	0.9 mg FF	n/a	顶部结成膏状物	n/a
	T	60 mg 海藻糖	n/a	沉降至底部	n/a
	T-FF	60 mg 海藻糖, 0.9 mg FF	67	沉降层; 没有颗粒形成膏状物	是
	C	60 mg HP- $\beta$ -环糊精	n/a	沉降至底部; 有些混浊	n/a
	C-FF	60 mg HP- $\beta$ -环糊精, 0.9 mg FF	67	大部分固体在底部沉降层中; 有些混浊; 存在一些漂浮的絮状物	部分
	I	60 mg 菊糖	n/a	沉降至底部; 有些混浊	n/a
	I-FF	60 mg 菊糖, 0.9 mg FF	67	沉降层; 没有颗粒形成膏状物; 有些混浊	是
	F	60 mg Ficoll PM70	n/a	沉降至底部, 有些漂浮的絮状物	n/a
	F-FF	60 mg Ficoll PM70, 0.9 mg FF	67	沉降层; 非常少的漂浮絮状物	是

[0255] 实施例15

[0256] 制备得到含有甘罗溴铵 (GP) 和富马酸福莫特罗 (FF) 活性剂颗粒的共悬浮液组合物,并制备包含该组合物的MDI。所制得的共悬浮液组合物含有GP活性剂颗粒,FF活性剂颗粒,或者GP与FF活性剂颗粒的组合。所提供的GP及FF物质是微粒化的晶体状物质,并具有表14所列的粒径分布。

[0257] 悬浮颗粒通过喷雾干燥乳液来制备,原料浓度为80mg/mL,该乳液是93.44% DSPC (1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱) 和6.56% 无水氯化钙(相当于摩尔比为2:1的 DSPC:CaCl<sub>2</sub>) 的组合物。在乳液制备过程中,将DSPC和CaCl<sub>2</sub>通过8000-10000rpm的高剪切搅拌机分散到含有热水(80 $\pm$ 3 $^{\circ}\text{C}$ )的容器中,在此过程中缓慢添加PFOB。接着将乳液在高压均

化器(10000-25000psi)中处理6次。然后乳液通过配置有0.42”雾化器喷嘴的喷雾干燥器在设定好的18SCFM的雾化器气流下进行喷雾干燥。将干燥气体流速设定为72SCFM,入口温度为135℃,出口温度为70℃,乳液流速为58mL/min。

[0258] 通过先将适量的微粒化GP和FF活性剂颗粒以及悬浮颗粒分散到内部带有湿度控制室(RH<5%)的药物添加容器(DAV)中来制备共悬浮液。在本实施例中,通过三等份方式来添加悬浮颗粒,分别在第一次和第二次添加后加入GP和FF。然后在氮气下密封DAV并将其连接到含有12kg HFA-134a(Ineos Fluor,Lyndhurst,UK)的悬浮液容器。随后向DAV中加入0.5-1kg HFA-134a从而形成膏剂,接着将膏剂从悬浮液容器中移出来并进行温和地旋转。接着将膏剂转移回悬浮液混合容器中并用HFA-134a进行稀释,通过搅拌叶轮进行温和地搅拌从而形成目标浓度的最终悬浮液。在开始进行填装前,先通过泵以最短的时间将悬浮液循环到填装系统中。在整个填装过程中继续进行混合和再循环步骤。将50μL阀(Bespak, King's Lynn,UK)装配在氟化乙烯聚合物(FEP)涂覆的14mL铝罐(Presspart,Blackburn,UK)上,接着通过真空卷曲法或者HFA-134a冲洗法来除去空气,随后进行阀卷曲处理。随后通过阀将适量的悬浮液填装到蜷曲的容器罐中,可以使用计量筒来进行调节。

[0259] 表14:甘罗溴铵及富马酸福莫特罗的粒径分布。

[0260]	名称	d <sub>10</sub> (μm)	d <sub>50</sub> (μm)	d <sub>90</sub> (μm)	跨距
	FF API	0.6	1.9	4.1	1.8
	GP API	0.5	1.3	3.0	1.9

[0261] 制备含有本实施例所述的二元共悬浮液的MDI,其含有两种不同剂量的GP和FF。具体地,制得的第一批次二元共悬浮液组合物每次启动作用可以产生18μg GP和4.8μg FF(“低剂量”),而制得的第二批次二元共悬浮液组合物每次启动作用可以产生36μg GP和4.8μg FF(“高剂量”)。除了二元共悬浮液组合物,也可以制备得到含有一种活性剂颗粒的共悬浮液。这些含有GP活性剂颗粒或FF活性剂颗粒的组合物被称为“单一”或“单一疗法”共悬浮液。除了只包含一种类型的活性剂颗粒(GP或FF)外,单一疗法共悬浮液组合物的制备方法跟二元共悬浮液相同。制备可以实现下列目标递送剂量的单一疗法共悬浮液及单一疗法MDI:每次启动作用可以产生18μg GP,以及0.5、1.0、3.6或4.8μg FF。每次启动作用可以产生0.5μg FF及1μg FF的组合物和MDI被称为“超低”剂量,其可以采用类似方法以4L的规模进行生产。

[0262] 按照实施例1所述的方法来测定那些含有本实施例制得的共悬浮组合物的MDI所实现的药物特异性的空气动力学尺寸分布。图21示出了低剂量和高剂量二元共悬浮液中GP的空气动力学尺寸分布的比例,以及二元和单一疗法共悬浮液之间的等效性。图22以相同方式示出了包含超低剂量、低剂量以及高剂量组合物的二元和单一疗法共悬浮液中FF的空气动力学尺寸分布的比例。

[0263] 根据实施例1的方法测定超低剂量FF单一疗法MDI的递送剂量均匀性。图23示出了每次启动作用可以产生0.5μg以及1.0μg FF的MDI的DDU。即便在超低剂量下也可以实现所需的剂量递送均匀性。

[0264] 实施例16

[0265] 从生产商(Inke SA,Germany)处获得微粒化的沙美特罗昔萘酸酯(4-羟基-α1-[[[6-(4-苯基丁氧基)己基]氨]甲基]-1,3-苯二甲醇,1-羟基-2-萘羧酸酯),并将其用作活

性剂颗粒。通过激光衍射测定沙美特罗昔萘酸酯(SX)的粒径分布。50%体积的微粒化颗粒呈现出小于 $2\mu\text{m}$ 的光学直径,90%体积的颗粒呈现出小于 $3.9\mu\text{m}$ 的光学直径。

[0266] 采用如下方法制备悬浮颗粒:制备150mL使用磷脂稳定的水包氟碳的PFOB(全氟溴辛烷)乳液。使用高剪切搅拌器将12.3g磷脂, DSPC(1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱)以及1.2g氯化钙在100mL热水( $70^{\circ}\text{C}$ )中进行均质化。在均质化过程中缓慢加入65mL PFOB。在高达140MPa的压力下使用高压均化器(C3型, Avestin, Ottawa, CA)进一步均化得到的粗乳液3次。

[0267] 在以下喷雾干燥条件下在氮气下对乳化液进行喷雾干燥:入口温度 $90^{\circ}\text{C}$ ,出口温度 $69^{\circ}\text{C}$ ,乳液进料速率 $2.4\text{mL}/\text{min}$ ,总气体流速 $498\text{L}/\text{min}$ 。使用激光衍射测定悬浮颗粒的粒径分布VMD。50%体积的悬浮颗粒小于 $2.7\mu\text{m}$ ,粒径分布的几何标准差是2.0。此外,通过飞行时间法粒径分析仪测定悬浮颗粒的空气动力学粒径分布。50%体积的悬浮颗粒具有小于 $1.6\mu\text{m}$ 的空气动力学颗粒直径。空气动力学颗粒直径及光学直径之间的巨大差异表明悬浮颗粒具有 $<0.5\text{kg}/\text{L}$ 的低颗粒密度。

[0268] 称取2mg SX活性剂颗粒及60mg悬浮颗粒,并将其填装到经氟化乙烯聚合物(FEP)涂覆的19mL铝罐(Presspart, Blackburn, UK)中,从而制得定量吸入器。悬浮颗粒与活性剂颗粒的比率是30。假定启动器的沉积量为20%,则目标递送剂量是 $10\mu\text{g}$ 。容器罐使用 $63\mu\text{l}$ 阀(#BK 357, Bepak, King's Lynn, UK)进行蜷曲密封,并经由阀杆以过压方式填装10mL HFA 134a(1,1,1,2-四氟乙烷)。在注入推进剂后,容器罐超声处理15秒并在手腕式摇床上振荡30分钟。容器罐配置有孔口为 $0.3\text{mm}$ 的聚丙烯启动器(#BK 636, Bepak, King's Lynn, UK)。使用只填装有微粒化SX的15mL玻璃小瓶制备获得用于目视观察悬浮液品质的其它吸入器。根据实施例1所述的方法对气溶胶性能进行评估。MMAD为 $3.7\mu\text{m}$ ,且微细粒子分数为48%。因为形成活性剂颗粒的SX晶体跟推进剂在 $15^{\circ}\text{C}$ - $20^{\circ}\text{C}$ 下具有几乎吻合的密度,因此将玻璃小瓶在水浴中加热高达 $30^{\circ}\text{C}$ - $35^{\circ}\text{C}$ 再用来进行目视观察。在这些条件下,单独配制的SX活性剂颗粒迅速发生沉降,但是在共悬浮液小瓶的底部没有观察到SX晶体。

[0269] 微粒化沙美特罗昔萘酸酯活性剂颗粒通过跟那些根据本发明方法配制的低密度悬浮颗粒之间发生缔合作用而共悬浮。在沙美特罗昔萘酸酯晶体与悬浮颗粒之间的缔合作用足够强从而可以克服浮力的作用,因为可以观察到晶体的沉降受到了抑制。

#### [0270] 实施例17

[0271] 从生厂商(Hovione FarmaCiencia SA, Loures Portugal)处获得微粒化处理过的微粒化氟替卡松丙酸酯(S-(氟甲基) $6^{\alpha}$ ,9-二氟-11 $^{\beta}$ -17-二羟基-16 $^{\alpha}$ -甲基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17 $^{\beta}$ -硫代甲酸酯,17-丙酸酯),并将其用作活性剂颗粒。通过激光衍射测定氟替卡松丙酸酯(FP)的粒径分布。50%体积的微粒化颗粒呈现出小于 $2.6\mu\text{m}$ 的光学直径,90%体积的颗粒呈现出小于 $6.6\mu\text{m}$ 的光学直径。

[0272] 所用的悬浮颗粒跟实施例16中的批次相同,并且悬浮颗粒的制备方法及特征也如其所述。

[0273] 根据实施例16所述的方法制备获得定量吸入器。表15列出了六种配制组所用的推进剂类型,填装质量,悬浮颗粒与活性剂颗粒比率,以及目标启动器释出的剂量。使用15mL玻璃小瓶制备用于目视观察悬浮液品质的其它吸入器。两种对照玻璃小瓶只使用分散在HFA 134a或HFA 227ea中的微粒化FP进行填装。



[0274] 表15: 实施例17的配制组以及气溶胶性能

[0275]	#	HFA	FP 填装量, mg	悬浮颗粒与活性剂颗粒的比率	目标启动器释出的剂量, $\mu\text{g}$	FPF, %	MMAD, $\mu\text{m}$
	9A	134a	8	7.5	40	34	4.1
	9B	227ea				31	4.6
	9C	134a	16	3.75	80	33	4.5
	9D	227ea				36	4.5
	9E	134a	30	2	150	30	4.9
	9F	227ea				31	4.9

[0276] 根据实施例1所述的方法对气溶胶性能进行测定。结果如表15所示。这些悬浮液是由具有相对较粗粒径分布的微粒化FP制备获得。MMAD比较大并随着FP浓度的增加而呈现出上升趋势,但是仍处在可用于经呼吸药物递送的范围内。在不同的推进剂类型之间没有观察到显著差异。

[0277] 在HFA 134a的共悬浮配制组9A、9C及9E中得到的目视观察结果显示,形成活性剂颗粒的药物晶体没有出现沉降作用。悬浮液缓慢发生絮凝并形成均匀的单一膏状层。相反,HFA 134a中的微粒化FP发生了沉降。对HFA 227ea的配制组的测试工作在35-40℃下根据实施例16所述的方法进行,因为FP与该推进剂在室温下具有几乎相同的密度。在温度升高时,微粒化FP活性剂颗粒在HFA 227ea中发生沉降,然而在配制组9B、9D及9F中没有观察到活性剂颗粒发生了沉降作用。结果显示,当根据本发明所公开的方法进行配制时,氟替卡松丙酸酯跟两种测试的推进剂中的悬浮颗粒都形成了共悬浮液。

#### [0278] 实施例18

[0279] 提供一种沙美特罗昔萘酸酯(SX)活性剂颗粒与氟替卡松丙酸酯(FP)活性剂颗粒形成的共悬浮液形式的组合产品制剂。存在于推进剂中的FP及SX都是微粒化的晶体颗粒。这两种类型的微粒化活性剂颗粒与喷雾干燥的悬浮颗粒共悬浮。

[0280] 所用的氟替卡松丙酸酯和沙美特罗昔萘酸酯分别如实施例16和17所述。

[0281] 所用的悬浮颗粒跟实施例16中的是相同批次,并且悬浮颗粒的制备方法特征也如其所述。

[0282] 称取目标量的微粒化氟替卡松丙酸酯、沙美特罗昔萘酸酯及悬浮颗粒,并将其填装到经氟化乙烯聚合物(FEP)涂覆的19mL铝罐(Presspart, Blackburn, UK)中,从而制得定量吸入器。容器罐使用63 $\mu\text{l}$ 阀(#BK 357, Bepak, King's Lynn, UK)进行蠕曲密封,并经由阀杆以过压方式填装10mL HFA 134a(1,1,1,2-四氟乙烷)(Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。在注入推进剂后,容器罐超声处理15秒并在手腕式摇床上振荡30分钟。容器罐配置有孔口为0.3mm的聚丙烯启动器(#BK 636, Bepak, King's Lynn, UK)。如实施例1所述,在制得后立即依照USP 601方法测定气溶胶性能。结果记录在下表16中。

[0283] 表16: 实施例18中的氟替卡松丙酸酯(FP)和沙美特罗昔萘酸酯(SX)共悬浮液的结果

[0284]	悬浮颗粒 浓度	目标递 送剂量 FP	目标递 送剂量 SX	FP DDU	SX DDU	FP FPF	SX FPF	FP MMAD	SX MMAD
	5.9 mg/mL	12 µg	25 µg	6.1% RSD*	6.1% RSD*	27%	49%	4.1 µm	3.4 µm

[0285] \*没有观察到趋势

[0286] 氟替卡松丙酸酯活性剂颗粒和沙美特罗昔萘酸酯活性剂颗粒的MMAD是可以接受的,且分别类似于实施例16和17所记载的相应单一疗法共悬浮液的气溶胶性能。测定使用过程中的递送剂量均匀性,所有的递送剂量都在平均值的±20%内,相对标准差为6.1%。

[0287] 按照实施例16所述的方法,通过玻璃小瓶进行共悬浮液的目视观察。没有观察到活性剂颗粒发生了沉降作用。悬浮液缓慢发生絮凝并形成均匀的单一膏状层。

#### [0288] 实施例19

[0289] 提供一种沙美特罗昔萘酸酯 (SX) 活性剂颗粒和氟替卡松丙酸酯 (FP) 活性剂颗粒形成的共悬浮液形式的组合产品。存在于推进剂中的SX是微粒化的晶体状活性剂颗粒。它跟那些含有微粒化FP的喷雾干燥的悬浮颗粒共悬浮。为实现此目的,将FP晶体悬浮在那些用于制造基于脂质的悬浮颗粒的原料中。

[0290] 用于形成本实施例所涉及的活性剂颗粒的氟替卡松丙酸酯和沙美特罗昔萘酸酯以及悬浮颗粒分别如实施例16及17所述。

[0291] 采用如下方法制备含有氟替卡松丙酸酯的悬浮颗粒:制备200mL使用磷脂稳定的水包氟碳的PF0B乳液。使用高剪切搅拌器将3.3g磷脂 (DSPC) 及0.8g微粒化氟替卡松丙酸酯进行分散,并将0.3g氯化钙二水化物溶解在100mL热水 (70℃) 中。在分散过程中缓慢加入44mL PF0B。在140MPa的压力下使用高压均化器进一步均化得到的粗乳液3次。均质化处理可以减小悬浮的FP晶体的粒径。使用如下喷雾干燥条件在氮气下对乳液进行喷雾干燥:入口温度95℃;出口温度72℃;乳液进料速率2.4mL/min;及总气体流速525L/min。

[0292] 称取目标量的微粒化沙美特罗昔萘酸酯以及含有氟替卡松丙酸酯的悬浮颗粒,并将它们填装到经氟化乙烯聚合物 (FEP) 涂覆的19mL铝罐 (Presspart, Blackburn, UK) 中,从而制备得到定量吸入器。容器罐使用63µl阀 (#BK 357, Bepak, King's Lynn, UK) 进行蠕曲密封,并经由阀杆以过压方式填装10mL HFA 134a (1,1,1,2-四氟乙烷) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。在注入推进剂后,容器罐超声处理15秒并在手腕式摇床上振荡30分钟。容器罐配置有具有0.3mm孔口的聚丙烯启动器 (#BK 636, Bepak, King's Lynn, UK)。根据实施例1所述的方法依照USP 601在制备得到后立即测定气溶胶性能。结果记录在下表17中。

[0293] 表17:沙美特罗昔萘酸酯 (SX) 活性剂颗粒和含有氟替卡松丙酸酯的悬浮颗粒的共悬浮液的结果。

[0294]	FP-悬浮 浓度	目标递 送剂量 FP	目标递 送剂量 SX	FP DDU	SX DDU	FP FPF	SX FPF	FP MMAD	SX MMAD
	4.2 mg/mL	60 µg	13 µg	9.0% RSD*	13% RSD*	55%	51%	2.8 µm	3.0 µm

[0295] \*具有轻微的上升趋势

[0296] 测定使用过程中的递送剂量均匀性,所有的递送剂量都在平均值的±25%内,FP

的RSD为9.0%，SX的RSD为13%。在玻璃小瓶中对共悬浮液进行目视观察，没有观察到活性剂颗粒发生了沉降作用。小瓶在不搅拌的情况下静置24小时。悬浮液缓慢发生絮凝并形成了均匀的单一膏状层，这表明SX和悬浮颗粒之间没有发生分离的迹象。

#### [0297] 实施例20

[0298] 从生产商(AARTI, Mumbai, India)处获得微粒化处理过的布地奈德, 16, 17-(亚丁基双(氧基))-11, 21-二羟基-, (11- $\beta$ , 16- $\alpha$ )-孕甾-1, 4-二烯-3, 20-二酮, 并用作活性剂颗粒。通过激光衍射测定布地奈德的粒径分布。50%体积的微粒化颗粒呈现出小于1.9 $\mu$ m的光学直径, 90%体积的颗粒呈现出小于4.3 $\mu$ m的光学直径。

[0299] 从生产商(AARTI, Mumbai, India)处获得微粒化处理过的糠酸莫米松, 9 $\alpha$ , 21-二氯-11 $\beta$ , 17-二羟基-16 $\alpha$ -甲基孕甾-1, 4-二烯-3, 20-二酮17-(2-糠酸酯), 并用作活性剂颗粒。通过激光衍射测定糠酸莫米松的粒径分布。50%体积的微粒化颗粒呈现出小于1.6 $\mu$ m的光学直径, 90%体积的颗粒呈现出小于3.5 $\mu$ m的光学直径。

[0300] 如实施例1所述制备悬浮颗粒。使用如下喷雾干燥条件在氮气下对乳液进行喷雾干燥: 入口温度95℃; 出口温度72℃; 乳液进料速率2.4mL/min; 及总气体流速498L/min。

[0301] 称取目标量的微粒化活性剂颗粒和悬浮颗粒, 并将其填装到经涂覆的15mL玻璃小瓶中, 从而制备得到定量吸入器。容器罐使用63 $\mu$ l阀(Valois, Les Vaudreuil, France)进行蠕曲密封, 并经由阀杆以过压方式填装9.2g HFA 134a (1, 1, 1, 2-四氟乙烷)(Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。在注入推进剂后, 容器罐超声处理15秒并在手腕式摇床上振荡30分钟。容器罐配置有具有0.3mm孔口的聚丙烯启动器(#BK 636, Bespak, King's Lynn, UK)。根据实施例1所述的方法依照USP 601在制备得到后立即测定气溶胶性能。布地奈德活性剂颗粒的悬浮浓度为0.8mg/mL, 糠酸莫米松活性剂颗粒的悬浮浓度为1.1mg/mL, 而悬浮颗粒的悬浮浓度为6mg/mL。悬浮颗粒与活性剂颗粒的比率对于布地奈德而言为7.5, 对于糠酸莫米松而言为5.5。目标启动器释出的剂量对布地奈德而言为40 $\mu$ g, 对糠酸莫米松而言为55 $\mu$ g。

[0302] 共悬浮配制组的目视观察结果显示活性剂颗粒没有发生沉降作用。悬浮液发生了絮凝并形成了膏状层。小瓶在不搅动的情况下静置16小时。在共悬浮液小瓶的底部没有观察到任何活性剂颗粒。活性剂颗粒与悬浮颗粒之间的缔合作用具有足以克服浮力的强度, 因为可以成功地抑制活性剂颗粒的沉降。

#### [0303] 实施例21

[0304] 制备并评估本发明所述的示例性共悬浮液组合物。该组合物包含甘罗溴铵(GP)及富马酸福莫特罗(FF)活性剂的组合。GP是以微粒化的晶体状活性剂颗粒的形式存在于推进剂中。它与喷雾干燥的悬浮颗粒共悬浮, 所述悬浮颗粒包含有分散在那些形成悬浮颗粒的材料内的FF。为实现此目的, 将FF溶解在那些用于制造基于脂质的悬浮颗粒的原料中。

[0305] 通过使用气流研磨机对甘罗溴铵进行微粒化处理从而形成GP活性剂颗粒。使用激光衍射测定甘罗溴铵活性剂颗粒的粒径分布。50%体积的活性剂颗粒呈现出小于1.7 $\mu$ m的光学直径, 且90%体积的颗粒呈现出小于3.5 $\mu$ m的光学直径。

[0306] 采用如下方法制备含有FF的悬浮颗粒: 制备654mL使用磷脂稳定的水包氟碳的PFOB(全氟溴辛烷)乳液; 使用高剪切搅拌器将26.5g磷脂, DSPC(1, 2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱)及2.4g氯化钙溶解在276mL热水(80℃)中; 在分散过程中缓慢加入142mL PFOB。在高达170MPa的压力下使用高压均化器(C3型, Avestin, Ottawa, CA)进一步均化所得

的粗乳液5次。使用高剪切搅拌器将552mg FF溶于273mL热水(50℃)中,大部分溶液与乳液相混合。使用如下喷雾干燥条件在氮气下对乳液进行喷雾干燥:入口温度95℃;出口温度68℃;乳液进料速率2.4mL/min;及总气体流速498L/min。福莫特罗在喷雾干燥粉末中的最终质量比例为2%。

[0307] 使用类似的方法制备第二批次的含有FF的悬浮颗粒。该批次中FF在喷雾干燥粉末中的最终质量比例为1%。所制备的第三批次的悬浮颗粒不含有FF。

[0308] 使用激光衍射测定悬浮颗粒的粒径分布(VMD)。对于含有FF的两批次悬浮颗粒,50%体积的颗粒小于3.5μm且分布的几何标准差为1.7。对于不含FF的悬浮颗粒,50%体积的颗粒小于3.2μm且分布的几何标准差为1.8。

[0309] 称取目标量的活性剂颗粒及悬浮颗粒,并将它们填装到经氟化乙烯聚合物(FEP)涂覆的19mL铝罐(Presspart, Blackburn, UK)中,从而制得定量吸入器。容器罐使用63μl阀(#BK 357, Bepak, King's Lynn, UK)进行蠕曲密封,并经由阀杆以过压方式填装12.4g HFA 134a(1,1,1,2-四氟乙烷)(Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。表18a列出了三种不同配制组(配制组1A至1C)中的悬浮液浓度,以及假定启动器沉积量为20%时的目标递送剂量。在注入推进剂后,容器罐超声处理15秒并在手腕式摇床上振荡30分钟。容器罐配置有具有0.3mm孔口的聚丙烯启动器(#BK 636, Bepak, King's Lynn, UK)。

[0310] 表18a: 实施例21的甘罗溴铵-福莫特罗组合共悬浮液的配制组

	GP	悬浮颗粒 1		悬浮颗粒 2	悬浮颗粒与 活性颗粒的 比例	启动器释出的 剂量	
	#	Cs [mg/mL]	FF 含量	Cs [mg/mL]		GP [μg]	FF [μg]
[0311]	1A	0.48	1.9 %	3.2	-	24.0	3.2
	1B		1.0 %	6.4	-		
	1C		1.9 %	3.2	3.2		

[0312] 将填装后的定量吸入器在阀向下的情况下贮存在两种不同的条件下:没有外包装的条件下在5℃下冷藏,以及用箔外包装并在25℃/60%RH的室温条件下。在不同的时间点测定气溶胶性能以及递送剂量均匀性。气溶胶性能是在制备得到后立即依照USP<601>方法测得。使用新一代撞击器(NGI)在30L/min流速下测定粒径分布。将样品容器罐固定在一启动器中,该启动器具有两个耗损启动作用以及两个其它的耗损启动作用。在安装有USP咽喉的NGI中收集5次启动作用产生的物质。使用体积分配的溶剂冲洗阀、启动器、咽喉、NGI杯、各级及滤器。使用药物特异性层析法测定样品溶液。使用通过第3级至滤器的总量来定义微细粒子分数。使用USP<601>中所记载的剂量均匀性采样装置来测定使用过程中的递送剂量均匀性。使用如前所述的方式来安装和填装吸入器。微细粒子分数。

[0313] 在研究期间(3个月)没有观察到气溶胶性能或递送剂量均匀性有变化趋势或者随着储存温度而变化。因此,汇总所有气溶胶性能的实验结果。表18b列出了不同配制组的平均性能。微细粒子剂量为在冲击器的第3级至滤器所收集到的质量总和,并用标示剂量进行校准。所有三组配制组的平均气溶胶性能是等同的。

[0314] 表18b: 实施例21中组合共悬浮液的平均气溶胶性能

#	MMAD ( $\mu\text{m}$ )		FPD (%)	
	FF	GP	FF	GP
[0315] 1A	2.8	3.4	52	44
1B	2.9	3.6	51	45
1C	2.9	3.6	51	45

[0316] 测试了组合产品中两种活性剂在容器罐有效期内的剂量含量均匀性。图24和26分别示出了配制组1A和1B的启动器释出的剂量,以容器罐的实际的标示剂量进行校准。假定启动器沉积量为20%,则两种活性剂的目标启动器释出的剂量为80%。FF和GP的剂量分别用小点和三角形表示。闭合线代表福莫特罗剂量的平均值,折线代表甘罗溴铵剂量的平均值。图25和27分别示出了配制组1A和1B经校准后的启动器释出的剂量的比例。结果显示,在容器罐的有效期内剂量比例保持不变。此外,剂量比例的可变性远低于个体剂量的可变量,这表明形成了一种具有恒定的载体/活性剂比例的共悬浮液,并且其在容器罐有效期内可以维持不变。

[0317] 结果显示,当根据本发明方法进行制剂时,可以使用含有一种药物活性成分的悬浮颗粒形成组合产品的共悬浮液,在这个例子中是FF。可以调节悬浮颗粒与活性剂颗粒的比例从而实现目标剂量含量的均匀性并维持类似的气溶胶性能。

#### [0318] 实施例22

[0319] 制备含有FF和GP的MDI,使其每次启动作用可以分别产生2.4和18 $\mu\text{g}$ 的FF和GP目标递送剂量。GP活性剂颗粒被进行微粒化处理,使其分别具有根据实施例21所述的激光衍射法测得的0.6、1.7、3.6和1.9 $\mu\text{m}$ 的 $d_{10}$ 、 $d_{50}$ 、 $d_{90}$ 和跨距。将FF引入到喷雾干燥的悬浮颗粒中,并根据实施例21所述的方法进行制备,从而获得含有2%FF、91.5%DSPC及6.5%CaCl<sub>2</sub>的组合物。称取目标量的活性剂颗粒及悬浮颗粒,并将它们填装到经氟化乙烯聚合物(FEP)涂覆的19mL铝罐(Presspart, Blackburn, UK)中,从而制得GP、FF和GP+FF MDI。容器罐用50 $\mu\text{l}$ 阀(#BK 357, Bepak, King's Lynn, UK)进行蠕曲密封,并经由阀杆以过压方式填装10.2g HFA 134a(1,1,1,2-四氟乙烷)(Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。在注入推进剂后,容器罐超声处理15秒并在手腕式摇床上振荡30分钟。容器罐配置有具有0.3mm孔口的聚丙烯启动器(#BK 636, Bepak, King's Lynn, UK)。

[0320] 对这些MDI组合物的长期稳定性及递送特性进行评估。具体地,依照实施例21所述的USP<601>方法在不同条件下例如在延长高达12个月期间内对这些组合物的气溶胶粒径分布和递送剂量特征进行评估。例如,如图28所示,根据实施例21所制备的组合物的递送剂量均匀性基本上维持不变,即使该组合物是在5 $^{\circ}\text{C}$ 下贮存12个月之后或者是在25 $^{\circ}\text{C}$ 和60%相对湿度(RH)下将样品放置在铝箔袋中贮存4.5个月之后(即,“受保护的贮存”),其中将样品放在铝箔袋中可以使得进入MDI容器罐中的水分减至最低。

[0321] 还对该组合物在未受保护的贮存条件下在高达12个月内的气溶胶性能以及在受保护的贮存条件下在高达6个月内的气溶胶性能进行了评估。如图29所示,在5 $^{\circ}\text{C}$ 受保护的条件下贮存12个月以及在25 $^{\circ}\text{C}$ 和60%RH未受保护的条件下贮存6个月后,该共悬浮液组合物的GP及FF粒径分布基本上维持不变。如图30所示,即使在承受压力的条件下(40 $^{\circ}\text{C}$ , 75%RH),6个月从定量吸入器递送出来的GP和FF在粒径分布中也没有表现出明显的降

解。

[0322] 从图31可以看出,包含GP和FF活性剂的组合共悬浮液组合物的气溶胶性能与包含单独的FF或者单独的GP的悬浮液组合物所实现的气溶胶性能没有差别,这表明单一组分或者二元组分的共悬浮液所实现的各个活性剂的气溶胶性能基本上相同。

#### [0323] 实施例23

[0324] 制备本发明的示例性二元共悬浮液组合物以及含有该组合物的定量吸入器。组合物包含甘罗溴铵 (GP) 及富马酸福莫特罗 (FF) 的组合,每种活性剂都以微粒化的晶体形式的材料提供。通过半自动的悬浮液填装法制备组合的晶体状共悬浮液MDI。二元共悬浮液是由两种微晶形式的药物活性成分(也被称作“APIs”或单数形式的“API”)GP和FF的组合所组成,其中这两种活性成分在HFA 134a推进剂中与悬浮颗粒共悬浮。将二元共悬浮液制备成每次启动作用可以产生18 $\mu$ g GP和4.8 $\mu$ g FF。在制备二元共悬浮液组合物时,在特定的组合物中所使用的FF API物质以“粗”来表示,而在其他组合物中所使用的FF API物质以“细”来表示。无论该共悬浮液组合物是包含粗或细FF,组合物都被配制成每次启动作用可以产生4.8 $\mu$ g FF的递送剂量。表19详细地列出了本实施例中配制所述共悬浮液组合物所用的粗FF、细FF和GP API物质的粒径特征。除了二元共悬浮液组合物外,还配制了一种只含有FF活性剂物质的单一疗法共悬浮液组合物。该FF单一疗法共悬浮液使用粗FF API。使用这种单一疗法共悬浮液制备单一疗法MDI,使得配制和制得的FF单一疗法MDI每次启动作用可以产生4.8 $\mu$ g FF的递送剂量。

[0325] 悬浮颗粒通过喷雾干燥乳液来制备,原料浓度为80mg/mL,该乳液是含有93.44%的DSPC(1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱)和6.56%无水氯化钙组成的组合物(相当于摩尔比2:1的DSPC:CaCl<sub>2</sub>)。在乳液制备过程中,将DSPC和CaCl<sub>2</sub>通过8000-10000rpm的高剪切搅拌器分散在含有热水(80 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C)的容器中,在此过程中缓慢地添加PFOB。乳液随后在高压均化器(10000-25000psi)中处理6次。接着乳液通过配置有0.42”雾化器喷嘴的喷雾干燥器以18SCFM的雾化器气流进行喷雾干燥。干燥气流速率设为72SCFM,其入口温度为135 $^{\circ}$ C,出口温度为70 $^{\circ}$ C,乳液流速为58mL/min。

[0326] 为生产MDI,按照以下方式来准备用于悬浮液填装的药物添加容器(DAV):先加入一半量的悬浮颗粒,然后填装微晶形式的物质,最后加入剩余一半量的悬浮颗粒至顶部。在<10%RH的湿度控制环境下将物质加入容器中。接着将DAV与4L悬浮液容器相连接,并用HFA 134a推进剂进行冲洗,接着进行温和的混合从而形成膏剂。接着将膏剂转移回悬浮液混合容器中,并用HFA-134a进行稀释,通过搅拌叶轮温和地搅拌从而形成目标浓度的最终悬浮液。在整个批次的生产过程中容器内的温度都维持在21-23 $^{\circ}$ C。30min再循环后,通过50 $\mu$ L阀(Bespak, King's Lynn, UK)将悬浮液混合物填装到14mL氟化乙烯聚合物(FEP)涂覆的铝罐(Presspart, Blackburn, UK)中。随机选择用于所有容器罐测定试验的样品容器罐以确保正确的制剂量。根据实施例1所述的激光衍射法测定两批次的微粒化福莫特罗颗粒的光学直径和粒径分布。表19列出了所使用的不同批次的微粒化物质的d<sub>10</sub>、d<sub>50</sub>和d<sub>90</sub>值。d<sub>10</sub>、d<sub>50</sub>及d<sub>90</sub>代表用粒径测定仪所测定的累积体积分别达到10%、50%和90%的粒径。

[0327] 将本实施例所制备的共悬浮液制剂的粒径分布与实施例21所制备的共悬浮液制剂的粒径分布进行比较。表20列出了比较结果,其中“%FPF FF”和“%FPF GP”表示通过NGI第3级至滤器的特定活性剂的微细粒子质量除以启动器质量并乘以100的结果。

[0328] 表19:用于制备二元共悬浮液的微粒化富马酸福莫特罗和甘罗溴铵的粒径分布

名称	d <sub>10</sub> (μm)	d <sub>50</sub> (μm)	d <sub>90</sub> (μm)	跨距
粗FF API	0.6	1.9	4.4	2.0
细FF API	0.5	1.3	2.3	1.5
GP API	0.5	1.3	3.0	1.9

[0330] 表20:不同的示例性GP/FF共悬浮液的粒径分布

	MMAD FF	%FPF FF	MMAD GP	%FPF GP	MMAD DSPC	%FPF DSPC
二元共悬浮液 1 (粗FF)	3.4	59%	2.9	65%	2.9	64%
二元共悬浮液 2 (细FF)	2.7	62%	3.0	62%	3.1	62%
喷雾干燥的 FF	2.7	66%	2.9	65%	未测	未测

[0332] 对本实施例制得的二元共悬浮液组合物的气溶胶性能进行评估,并将其与实施例21所制备的共悬浮液组合物进行比较,其中气溶胶性能依照实施例1所述的USP<601>方法进行测定。图32至34示出了比较结果。结合这些图形可以容易地看出,跟二元共悬浮液所使用的晶体状福莫特罗物质是粗的还是细的无关,二元共悬浮液组合物的FF和GP的粒径分布与实施例21的共悬浮液组合物中的基本相同,其中所述实施例21的悬浮液组合物中FF是通过喷雾干燥方式引入到悬浮颗粒中的。

[0333] 此外,依照实施例1所述的USP<601>方法对本实施例的二元共悬浮液组合物的GP和FF的递送剂量均匀性进行评估。结果如图35所示。二元共悬浮液制剂可以提供期望的GP和FF的DDU特性,因为所有的启动作用都可以递送在平均值的25%之内这一期望的剂量。

[0334] 实施例24

[0335] 制备二元共悬浮液组合物,其中悬浮颗粒包含糠酸莫米松(MF)或布地奈德(BD),并制备含有该组合物的MDI。三元共悬浮液组合物包含晶体状甘罗溴铵(GP)和富马酸福莫特罗(FF)活性剂颗粒的组合,其中活性剂颗粒跟那些含有MF或BD的悬浮颗粒共悬浮。每种API都以微粒化的晶体状形式的物质提供。

[0336] 采用如下方法制备含有50% (w/w) BD或MF的悬浮颗粒:使用高剪切混合器将一分散体在400mL热水(75℃)中进行高剪切均质化处理,同时缓慢地加入56.6g PF0B,其中该分散体含有2.8g DSPC(1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱)以及0.26g氯化钙。将微粒化MF或BD(与DSPC的质量比为1:1)加入到所得的粗乳液中,使用高压均化器(C3型,Avestin,Ottawa,CA)在高达170MPa的压力下进一步进行均质化处理3至5次。使用下列喷雾干燥条件对乳液进行喷雾干燥:入口温度90-95℃;出口温度95-72℃;乳液进料速率2-8mL/min;总的

干燥氮气流速525–850L/min。通过激光衍射测定所得粉末的粒径分布,其中50%体积的悬浮颗粒小于1.8 $\mu\text{m}$ ,分布的跨距是1.6 $\mu\text{m}$ 。

[0337] 制备含有50% (w/w) MF或BD的包含悬浮颗粒的MDI罐,其每次启动作用分别可以产生50或100 $\mu\text{g}$  MF或BD的目标剂量。称取目标量的含有悬浮颗粒的活性剂颗粒在有些情况中还称取额外的悬浮颗粒,以使得总悬浮液浓度达到5.5mg/mL,将它们填装到经氟化乙烯聚合物(FEP)涂覆的14mL铝罐(Presspart, Blackburn, UK)中从而制得定量吸入器。容器罐用50 $\mu\text{l}$ 阀(Bespak, King's Lynn, UK)进行蠕曲密封并经由阀杆以过压方式填装10mL HFA 134a (1,1,1,2-四氟乙烷)(Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。在注入推进剂后,容器罐超声处理15秒并在手腕式摇床上振荡30分钟。容器罐配置有具有0.3mm孔口的聚丙烯启动器(Bespak, King's Lynn, UK)。

[0338] 根据实施例1所述的USP<601>方法测定上述MDI的气溶胶粒径分布,结果如表21所示。制备含有MF或BD的含有悬浮颗粒跟GP和FF活性剂颗粒组合的对比组的容器罐。将足够量的微粒化GP和FF API物质添加到这些罐中,使其每次启动作用可以分别产生36 $\mu\text{g}$  GP和6 $\mu\text{g}$  FF的目标递送剂量。在一些情况中,可以额外地添加根据实施例1方法制得的悬浮颗粒,从而使总悬浮液浓度达到5.5mg/mL。

[0339] 如实施例1所述,依照USP<601>方法测定上述三元共悬浮液MDI的气溶胶粒径分布,结果如表22所示。表21和表22中的比较结果表明,单组份悬浮液中的皮质类固醇的质量平均空气动力学直径与相应的三组份组合物中的等同。正如含有两种不同的活性剂组合的共悬浮液组合物,根据本发明所制备的三元共悬浮液组合物避免了组合效应。此外,尽管每次启动作用所产生的MF或BD的剂量基本上不同,但是微晶形式的活性剂的微细粒子分数基本上与单一疗法和三元组合物中的皮质类固醇的类型无关。

[0340] 表21:包含皮质类固醇的悬浮颗粒的HFA 134a推进剂MDI。通过药物特异性的级联冲击方法测得的气溶胶性能、质量中值动态直径以及微细粒子分数。

[0341]		悬浮液浓度 (mg/mL)	MMAD ( $\mu\text{m}$ )	FPF (%)
	糠酸莫米松	5.5	2.88	61.0
	布地奈德	5.6	3.20	61.7

[0342] 表22:包括含有皮质类固醇的悬浮颗粒(糠酸莫米松或布地奈德)、LAMA(甘罗溴铵)和LABA(富马酸福莫特罗)的HFA 134a推进剂三元组合悬浮液MDI。通过药物特异性的级联冲击方法所测得的质量中值动态直径以及微细粒子分数。



	悬浮液浓度 (mg/mL)	药物	MMAD ( $\mu\text{m}$ )	FPF (%)
[0343]	三元组 A	福莫特罗	3.96	44.4
		甘罗溴铵	3.71	49.0
		莫米松	2.90	61.6
	三元组 B* (*加入了悬浮颗粒)	福莫特罗	3.52	44.4
		甘罗溴铵	3.34	49.0
		莫米松	2.54	61.6
	三元组 C	福莫特罗	3.89	47.1
		甘罗溴铵	3.74	50.0
		布地奈德	3.12	63.1

#### [0344] 实施例25

[0345] 根据本发明方法制备含有三元共悬浮液的定量吸入器。组合物含有甘罗溴铵 (GP)、富马酸福莫特罗 (FF) 和糠酸莫米松 (MF) 活性剂颗粒的组合, 每种活性剂都以微粒化的晶体状API物质的形式提供。

[0346] 通过半自动的悬浮液填装法制备三元共悬浮液。三元共悬浮液由三种可以形成不同活性剂颗粒的微晶形式的药物活性成分组成: MF (皮质类固醇); GP (LAMA); 及FF (LABA)。这三种类型的活性剂颗粒与HFA 134a推进剂中的悬浮颗粒共悬浮。三元共悬浮液被配制成可以提供下列的目标递送剂量: 每次启动作用可以产生50 $\mu\text{g}$  MF; 每次启动作用可以产生36 $\mu\text{g}$  GP; 以及每次启动作用可以产生4.8 $\mu\text{g}$  FF。除了三元共悬浮液外, 还制备了只含有MF的单一疗法共悬浮液。单一疗法MF共悬浮液包括MF活性剂颗粒, 该活性剂颗粒在推进剂中与本实施例所述的悬浮颗粒共悬浮, 并且该共悬浮液被配制成每次启动作用可以产生50 $\mu\text{g}$  MF的目标递送剂量。

[0347] 悬浮颗粒通过喷雾干燥乳液来制备, 原料浓度为80mg/mL, 该乳液是含有93.44%的DSPC (1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱) 和6.56%无水氯化钙 (相当于摩尔比2:1的DSPC:CaCl<sub>2</sub>) 的组合物。在乳液制备过程中, 将DSPC与CaCl<sub>2</sub>通过8000-10000rpm的高剪切混合器分散在含有热水 (80 $\pm$ 3 $^{\circ}\text{C}$ ) 的容器中, 在此过程种缓慢地添加PFOB。接着乳液在高压均化器中处理5次 (10000-25000psi)。随后将乳液通过配置有0.42”的雾化器喷嘴的喷雾干燥器以18SCFM的雾化器气流进行喷雾干燥。干燥气体的流速为72SCFM, 入口温度为135 $^{\circ}\text{C}$ , 出口温度为70 $^{\circ}\text{C}$ , 乳液流速为58mL/min。

[0348] 为制备MDI, 按照下列方式使用药物添加容器 (DAV) 填装悬浮液: 先加入一半量的悬浮颗粒, 然后填装微晶形式的物质, 最后加入剩余一半量的悬浮颗粒至顶部。在<10%RH的湿度控制环境下将物质加入到容器中。接着将DAV与4L悬浮液容器相连接, 使用HFA 134a

推进剂进行冲洗,接着用磁力搅拌棒进行搅拌混合。在整个批次的生产过程中,容器内的温度都维持在21-23℃。再循环30min后,通过50μL EPDM阀将悬浮液混合物填装到容器罐中。随机选择用于所有容器罐测定试验的样品容器罐以确保正确的制剂量。在开始产物性能分析之前,先将新鲜制得的三元共悬浮液MDI批次隔离一周。采用相同的方式填装只有糠酸莫米松的MDI。使用氟化乙烯聚合物 (FEP) 涂覆的14mL铝罐 (Presspart, Blackburn, UK)。容器罐使用50μl阀 (Bespak, King's Lynn, UK) 进行蠕曲密封并经由阀杆以过压方式填装10mL HFA 134a (1,1,1,2-四氟乙烷) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。容器罐配置有具有0.3mm孔口的聚丙烯启动器 (Bespak, King's Lynn, UK)。

[0349] 根据实施例1所述的方法采用激光衍射测定微晶形式的API的最初粒径,结果如表23所示。根据实施例1所述的方法依照USP<601>以药物特异性的级联冲击法测定所有组分在启动悬浮液MDI时的空气动力学粒径分布和质量平均空气动力学直径,结果如表24所示。

[0350] 表23: HFA 134a推进剂MDI中的三元微晶形式的共悬浮液。通过激光衍射法 (Sympatec) 测得的初始粒径分布。

物质	x10 (μm)	x50 (μm)	x90 (μm)	跨距
微粒化糠酸莫米松 (MF)	0.4	1.1	2.8	2.2
微粒化甘罗溴铵 (GP)	0.5	1.3	3.0	1.8
微粒化富马酸福莫特罗二水合物 (FF)	0.6	1.9	4.1	1.8

[0352] 表24: 含有微晶形式的皮质类固醇 (糠酸莫米松)、LABA (富马酸福莫特罗) 和LAMA (甘罗溴铵) 的HFA 134a推进剂三元共悬浮液MDI。通过药物特异性的级联冲击 (NGI) 法测得的气溶胶性能、质量中值动态直径以及微细粒子分数。

	悬浮液浓度 (mg/mL)	药物	MMAD (μm)	FPF (%)
[0353]	6	莫米松	3.18 3.50 2.97	62.6 59.5 64.1
		福莫特罗		
		甘罗溴铵		
	6	莫米松	3.36	58.9

[0354] 根据实施例1所述的方法依照USP<601>对本实施例所制备的三元共悬浮液所实现的递送剂量均匀性和气溶胶性能进行评估。图36示出了根据本实施例制得的2个只含有MF的罐和两个含有MF、GP和FF的罐所实现的GP、FF和MF的DDU。MF单一疗法配制组所递送的MF的DDU等同于三元共悬浮液组合物所实现的DDU。将本实施例的三元共悬浮液组合物中FF和GP的气溶胶粒径分布与实施例15所制备的含有两种活性剂FF和GP的共悬浮液的气溶胶粒径分布进行比较。分别如图37和38所示,含有两种活性剂的组合物和含有三种活性剂的组合物所递送的FF和GP的空气动力学粒径分布相等,因此根据本发明所制备的三元共悬浮

液组合物可以避免组合效应。

#### [0355] 实施例26

[0356] 制备本发明示例性的三元共悬浮液组合物以及含有该组合物的定量吸入器。三元共悬浮液包含甘罗溴铵 (GP) 或噻托溴铵 (TB) 跟富马酸福莫特罗 (FF) 和糠酸莫米松 (MF) 活性剂的组合,所使用的每种API都以微粒化的晶体状物质的形式提供。

[0357] 制备含有三种药物活性成分 (API) 皮质类固醇、LAMA和LABA的两个批次的悬浮液MDI。API都以微晶形式的物质提供,并将其用作与本发明制备的悬浮颗粒共悬浮的活性剂颗粒。通过将活性剂颗粒和悬浮颗粒加入到HFA 134a推进剂中从而制得本实施例所述的三元共悬浮组合物。

[0358] 含有甘罗溴铵 (三元GFM) 的三元共悬浮液被配制成每次启动作用可以递送40 $\mu$ g MF;13 $\mu$ g GP;以及4.8 $\mu$ g FF。活性剂颗粒与悬浮颗粒共悬浮,其中悬浮颗粒通过使用一乳液在原料浓度为80mg/mL下进行喷雾干燥的方式制得,所述乳液由93.46%的DSPC (1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱) 和6.54%无水氯化钙组成。悬浮颗粒中DSPC:CaCl<sub>2</sub>的摩尔比是2:1。将悬浮颗粒与活性剂在推进剂中进行混合从而形成一种含有6mg/mL悬浮颗粒这一目标浓度的制剂。如实施例1所述,通过Sympatec激光衍射测定法测定微晶形式的活性剂颗粒的初始粒径,结果如表25所示。

[0359] 使用无水噻托溴铵 (TB) 制备含有噻托溴铵 (三元TFM) 的三元共悬浮液。TFM三元共悬浮液被配制成每次启动作用可以递送50 $\mu$ g MF;9 $\mu$ g TB;以及4.8 $\mu$ g FF。悬浮颗粒根据与三元GFM共悬浮液相同的方法来制备,活性剂颗粒跟悬浮颗粒共悬浮并且悬浮颗粒具有6mg/mL这一目标浓度。如实施例1所述,通过Sympatec激光衍射测定方法测定微晶形式的活性剂颗粒的初始粒径,结果如表26所示。

[0360] 根据实施例1所述的方法依照USP<601>测定本实施例的三元共悬浮液组合物的气溶胶粒径分布、微细粒子分数以及质量平均空气动力学直径。表27列出了三元GFM和三元TFM的MMAD和PPF性能,同时图39示出了三元GFM和三元TFM共悬浮液所实现的期望的气溶胶性能 (分别示出了三元GFM和三元TFM所实现的空气动力学粒径分布)。虽然活性剂颗粒的尺寸不同,但是三元制剂所实现的各个微晶形式的活性剂的微细粒子分数非常相似,这可以表明本发明组合物的益处。

[0361] 表25:通过激光衍射 (Sympatec) 方法测得的微粒化的晶体状药物的三元GFM的初始粒径分布。

物质	d <sub>10</sub> ( $\mu$ m)	d <sub>50</sub> ( $\mu$ m)	d <sub>90</sub> ( $\mu$ m)	跨距
微粒化糠酸莫米松	0.4	1.0	2.3	1.9
微粒化甘罗溴铵	0.5	1.4	3.4	2.1
微粒化富马酸福莫特罗二水合物	0.5	1.4	2.7	1.9

[0363] 表26:通过激光衍射 (Sympatec) 法测得的三元TFM的初始粒径分布。

[0364]

物质	d <sub>10</sub> (μm)	d <sub>50</sub> (μm)	d <sub>90</sub> (μm)	跨距
微粒化糠酸莫米松	0.4	1.1	2.8	2.2
微粒化噻托溴铵无水化物	0.5	1.3	3.9	2.7
微粒化富马酸福莫特罗二水合物	0.6	1.9	4.1	1.9

[0365] 表27:通过药物特异性的级联冲击方法测得的三元GFM和三元TFM的气溶胶性能、质量平均空气动力学直径以及微细粒子分数

[0366]

	悬浮液浓度 (mg/mL)	药物	MMAD (μm)	FFP (%)
--	------------------	----	--------------	------------

[0367]

三元 GFM	6	福莫特罗	2.80	65.3
		甘罗溴铵	2.90	49.5
		莫米松	3.10	49.2
三元 TFM	6	福莫特罗	3.82	42.4
		噻托溴铵	3.79	42.0
		莫米松	4.00	43.6

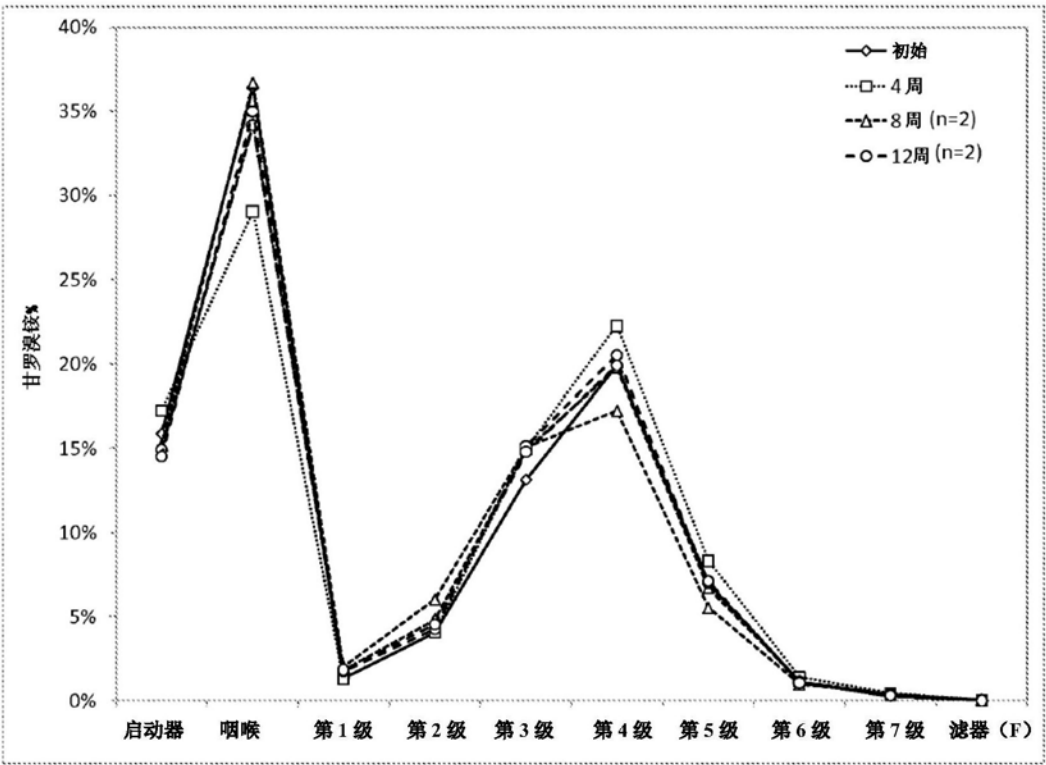


图1

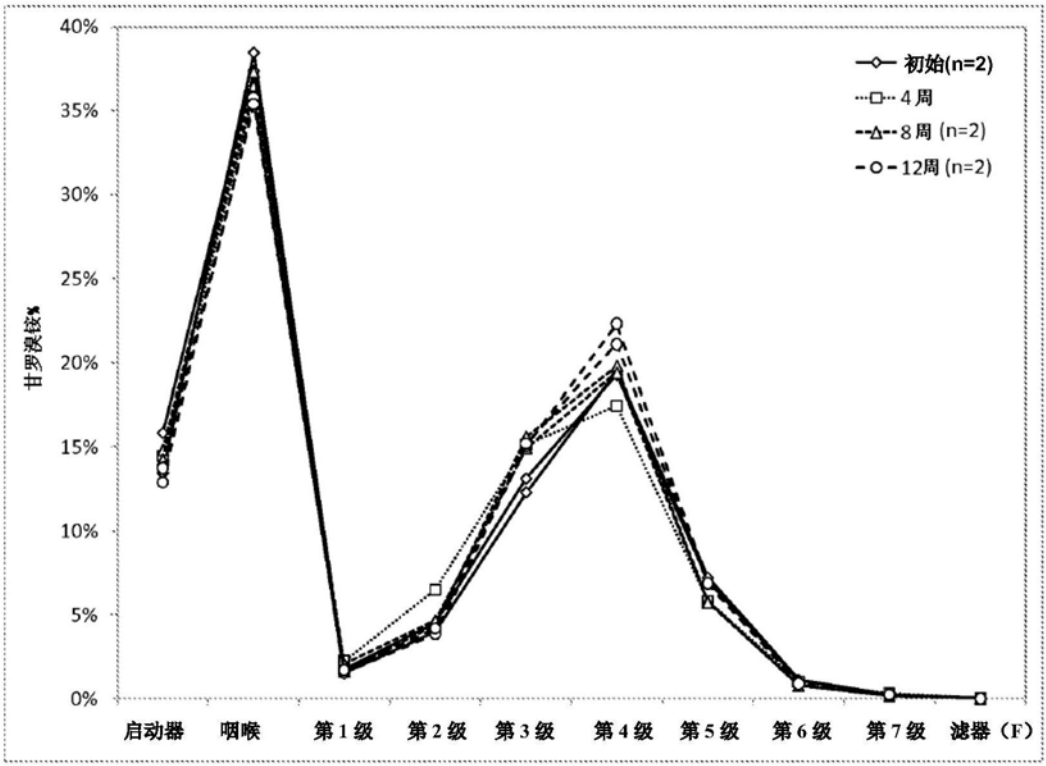


图2

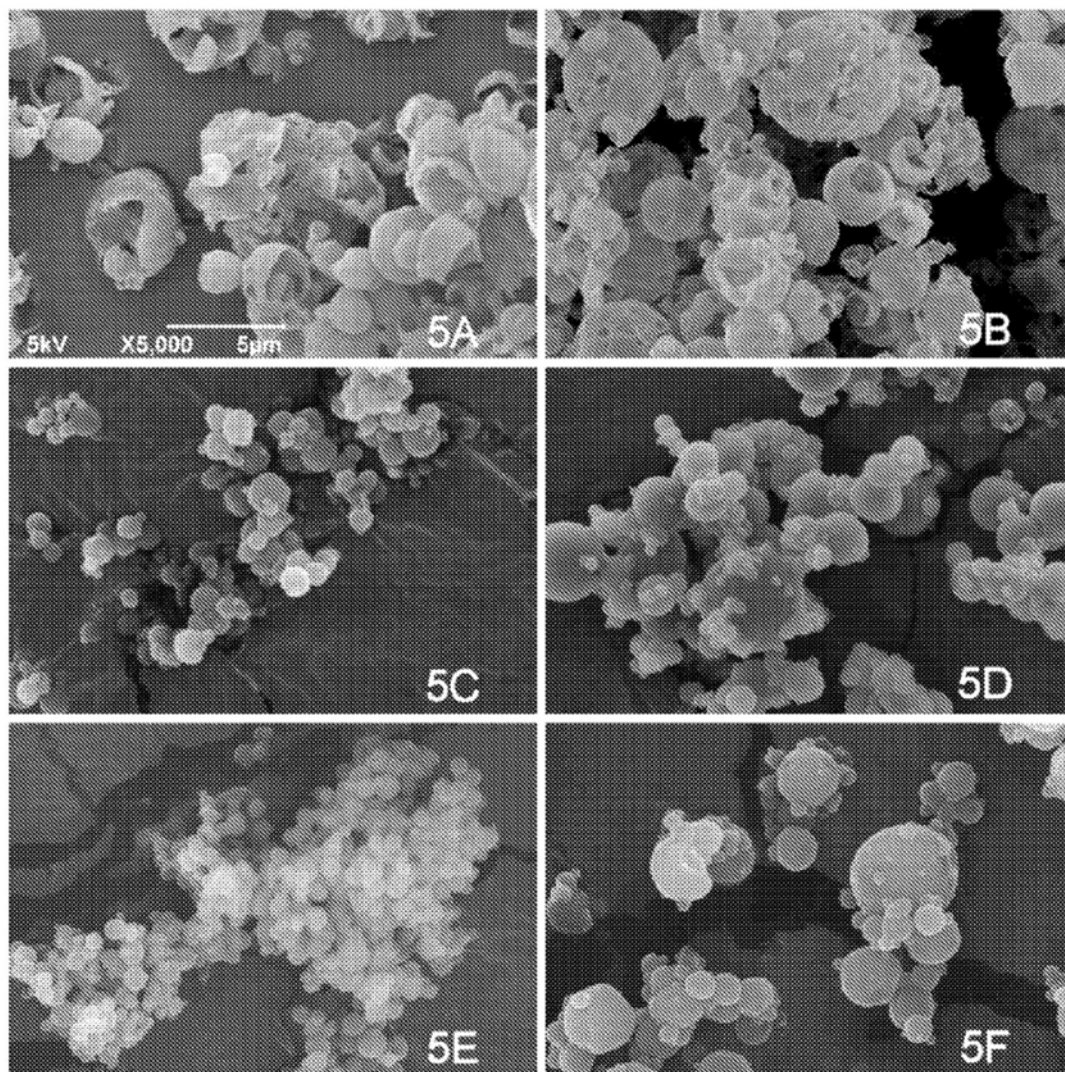


图3



图4

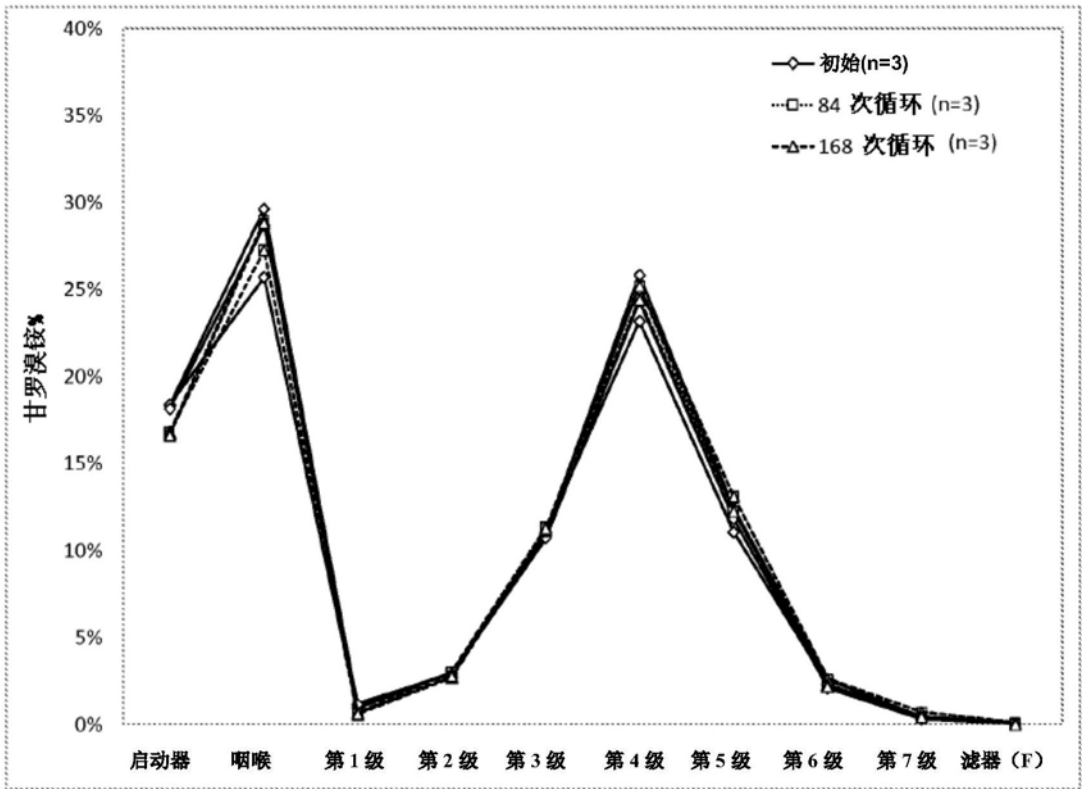


图5

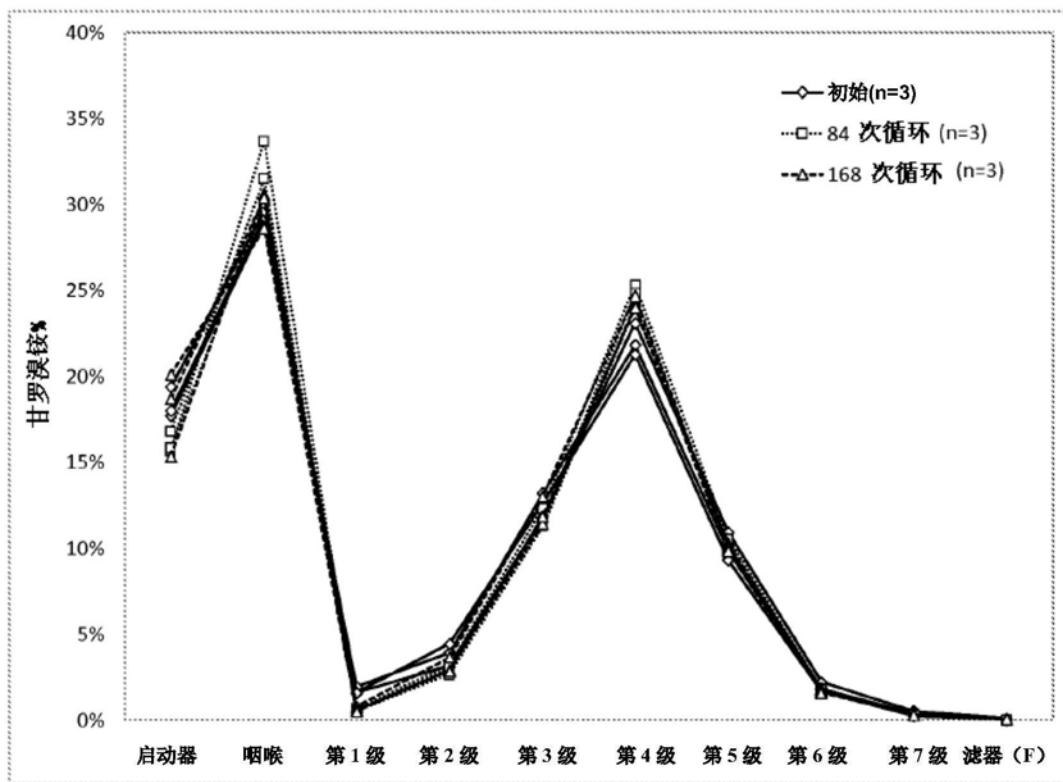


图6

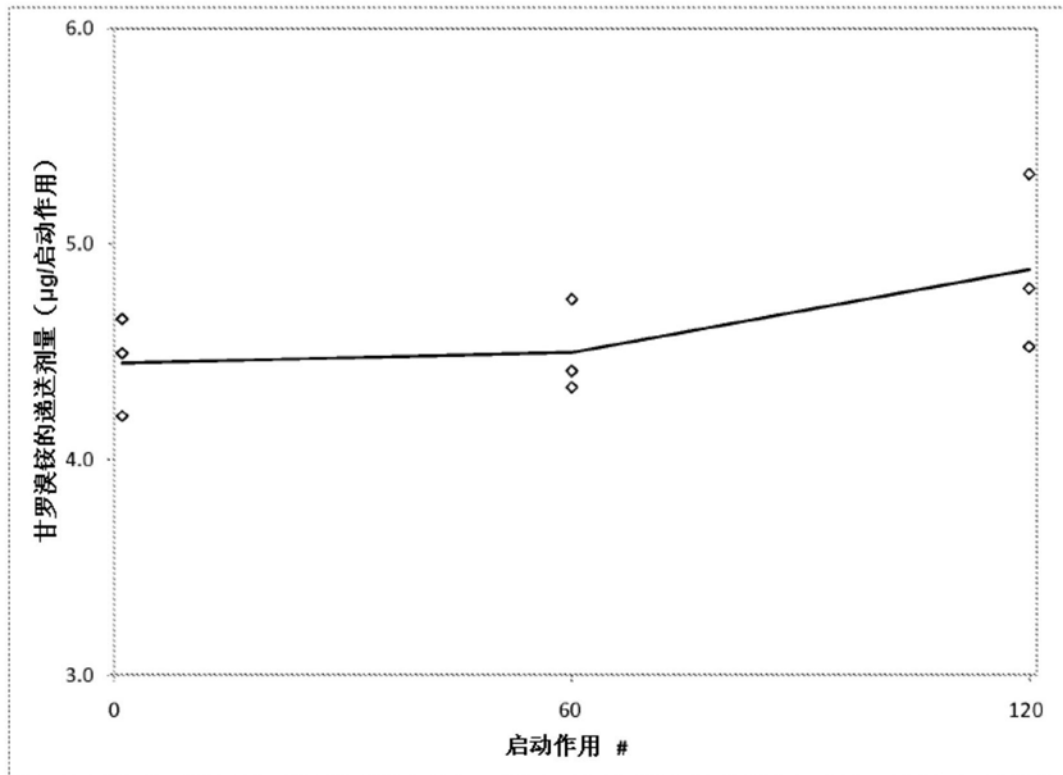


图7



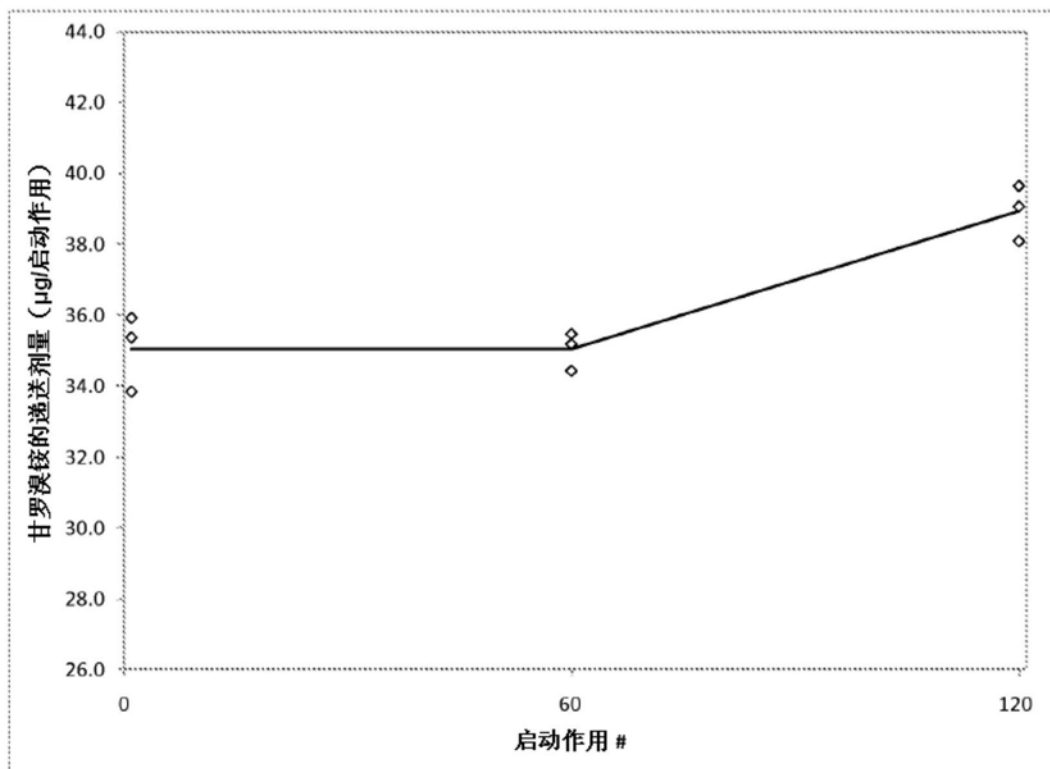


图8

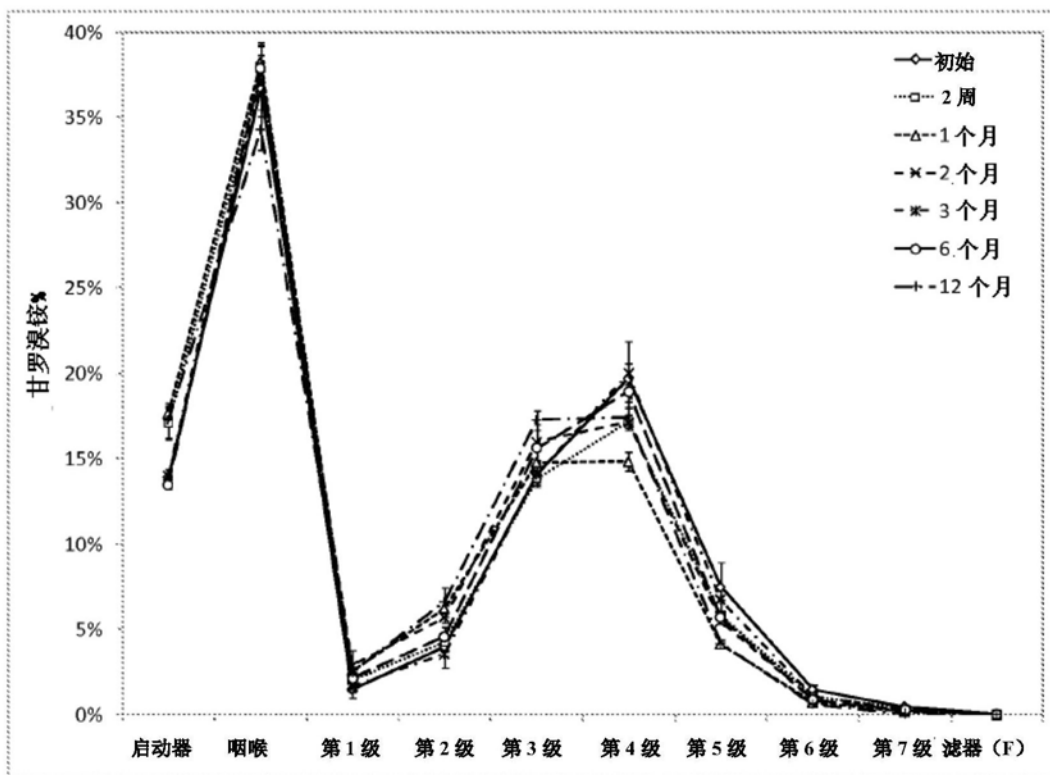


图9

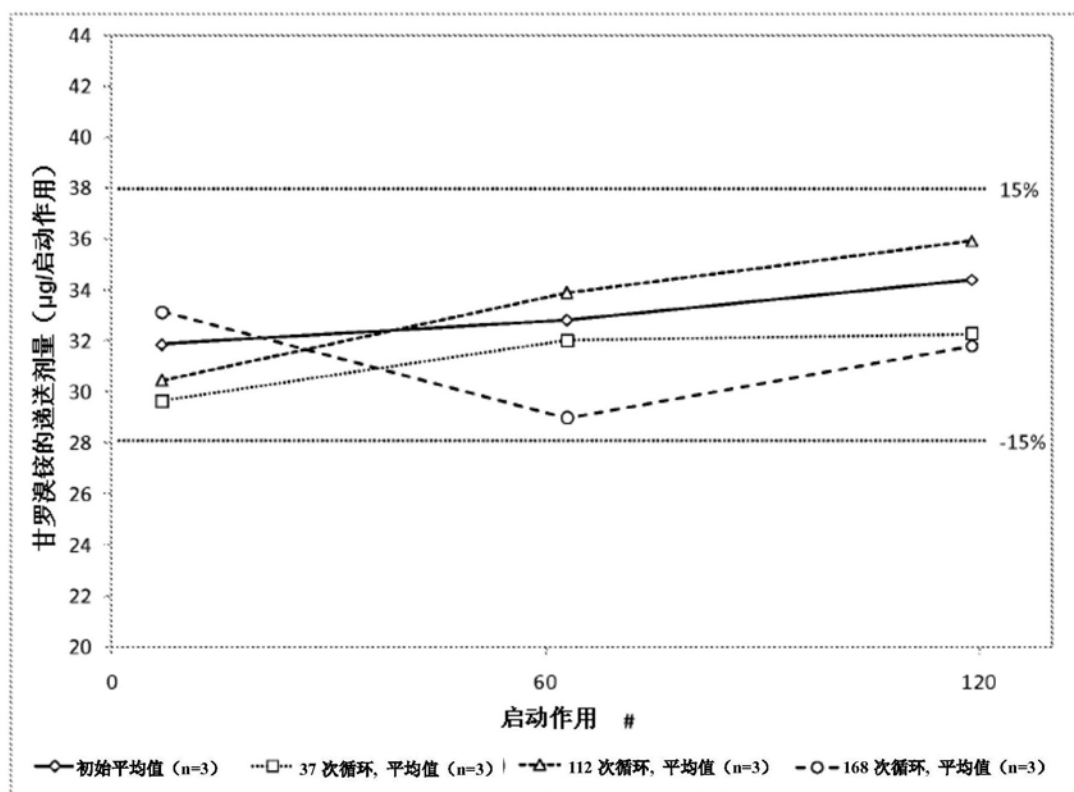


图10

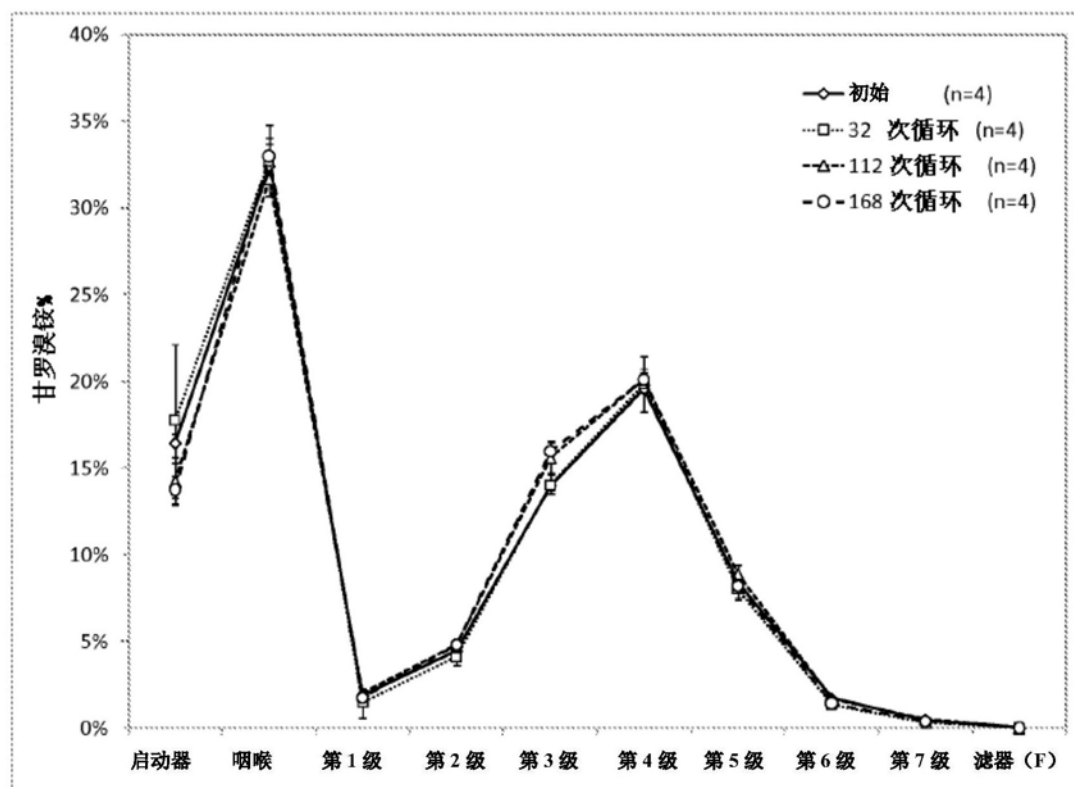


图11

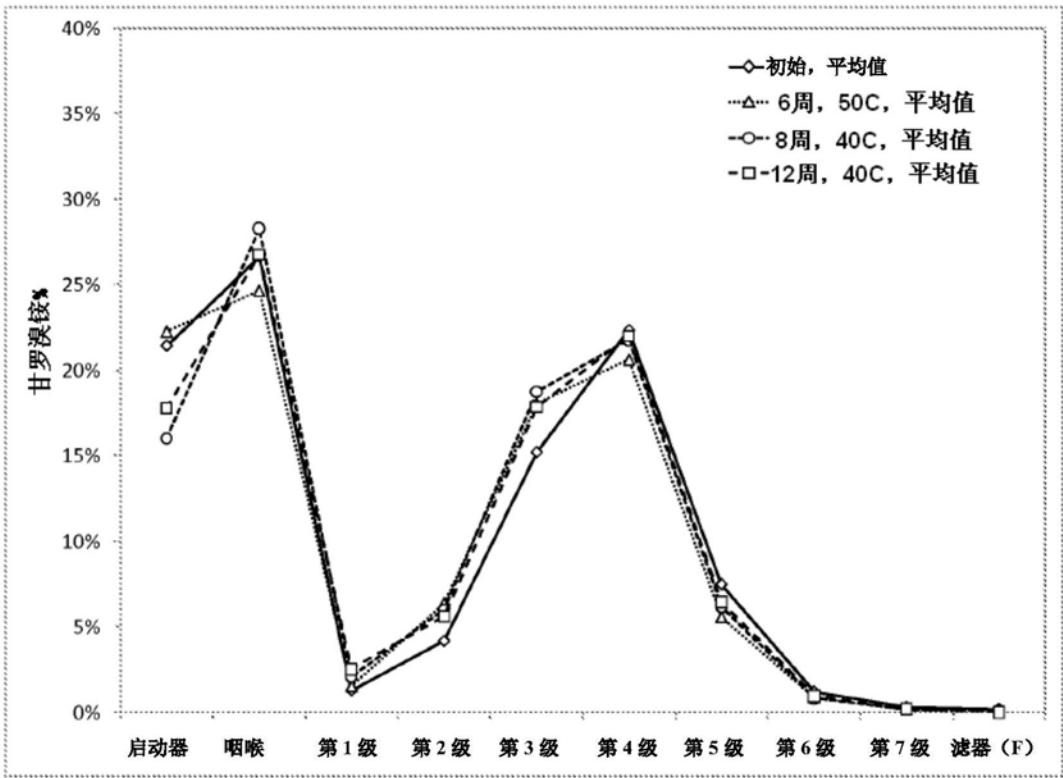


图12

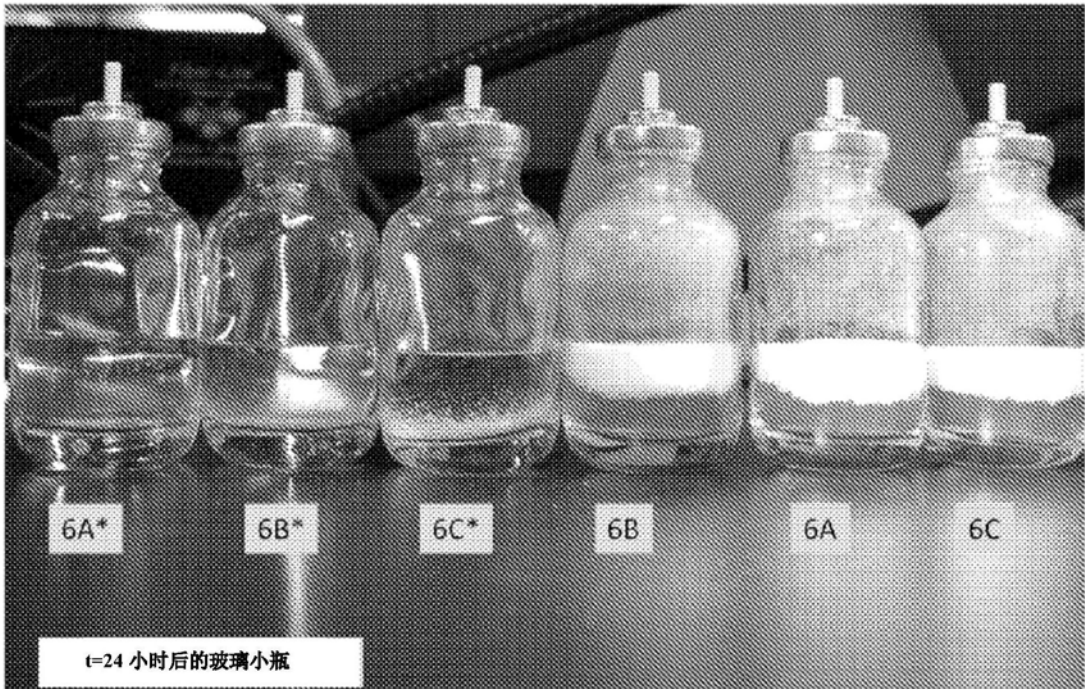


图13

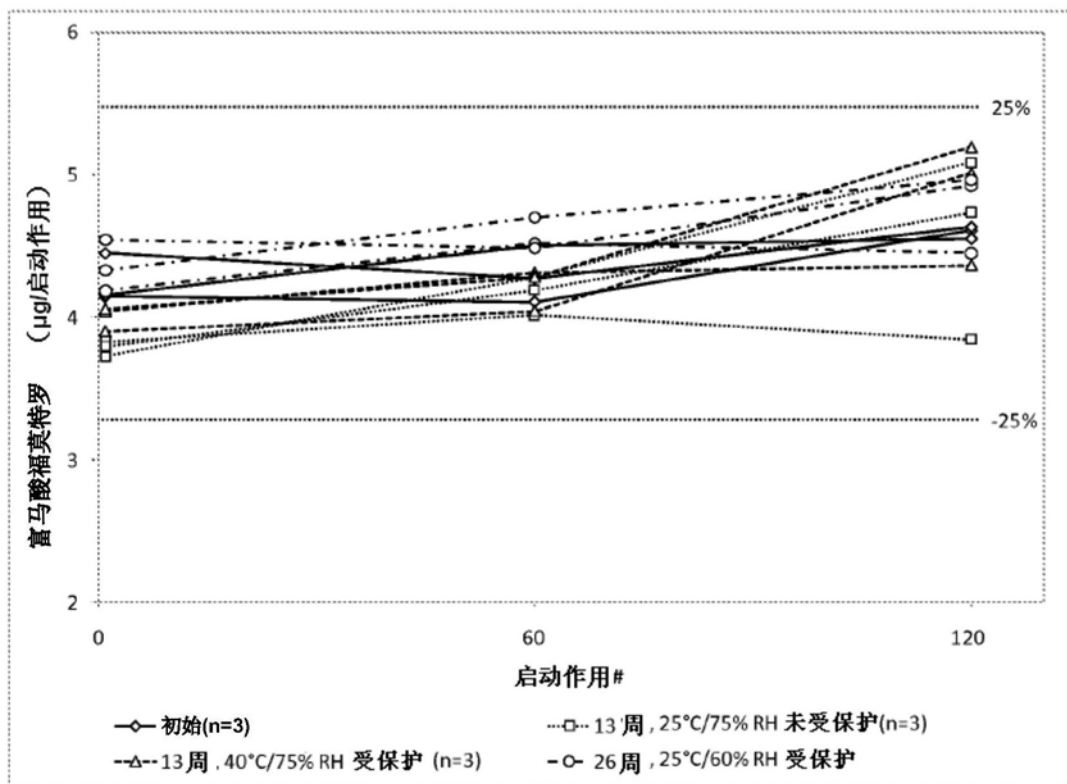


图14

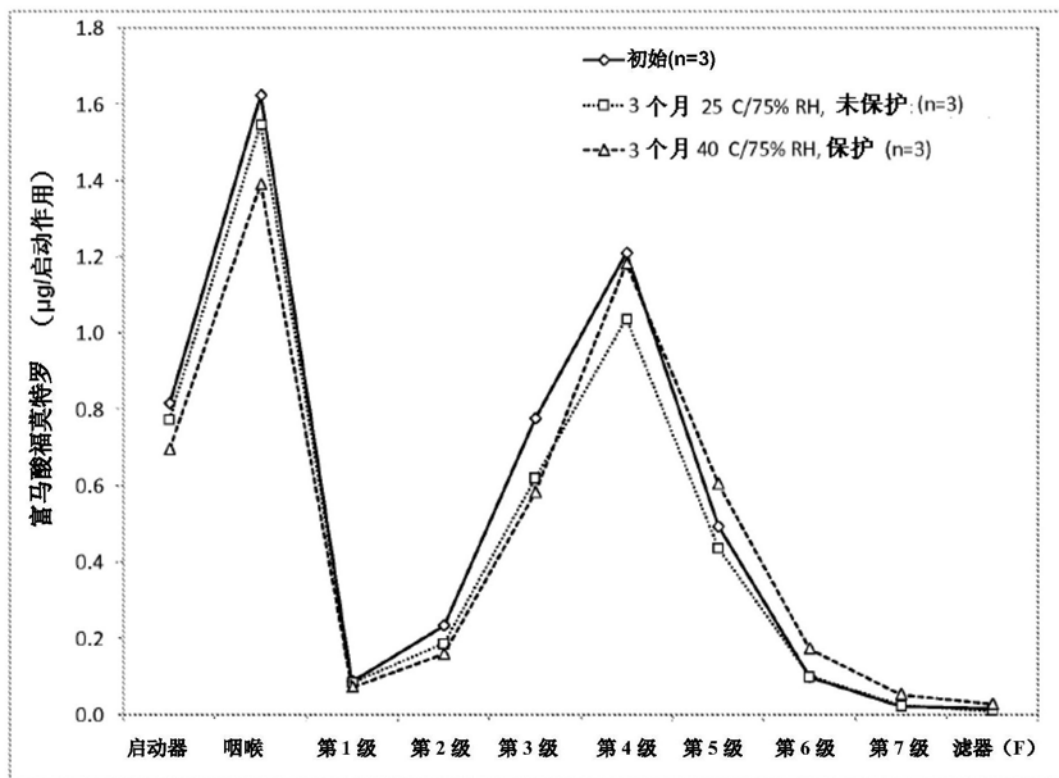


图15

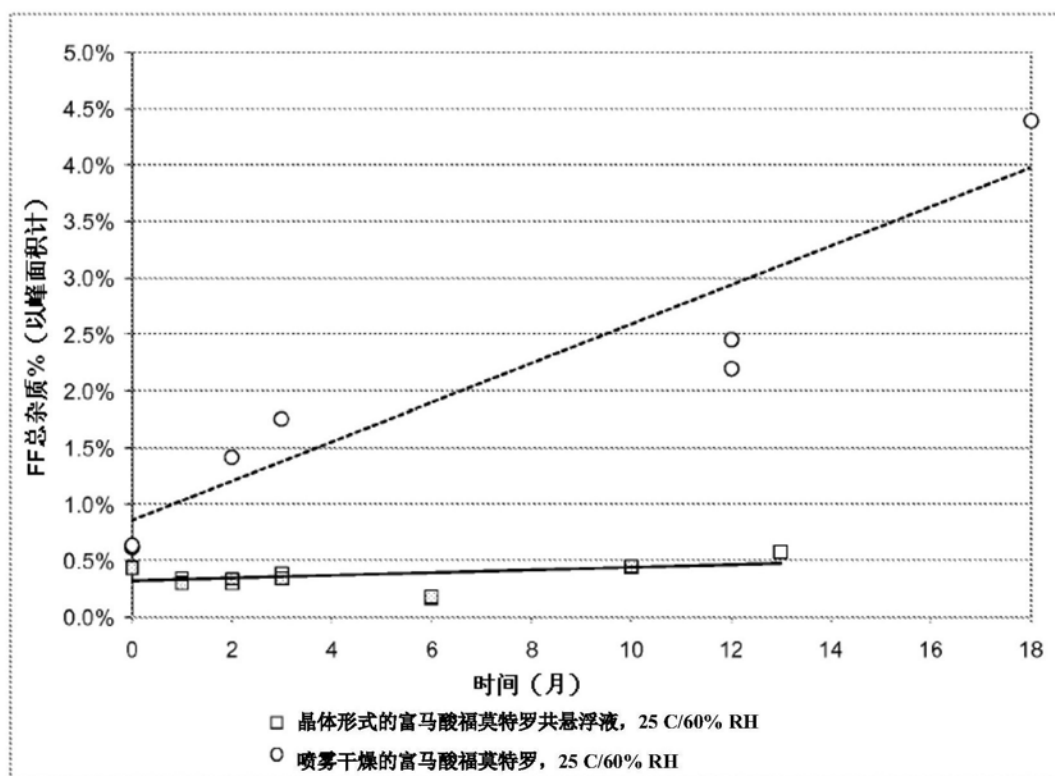


图16

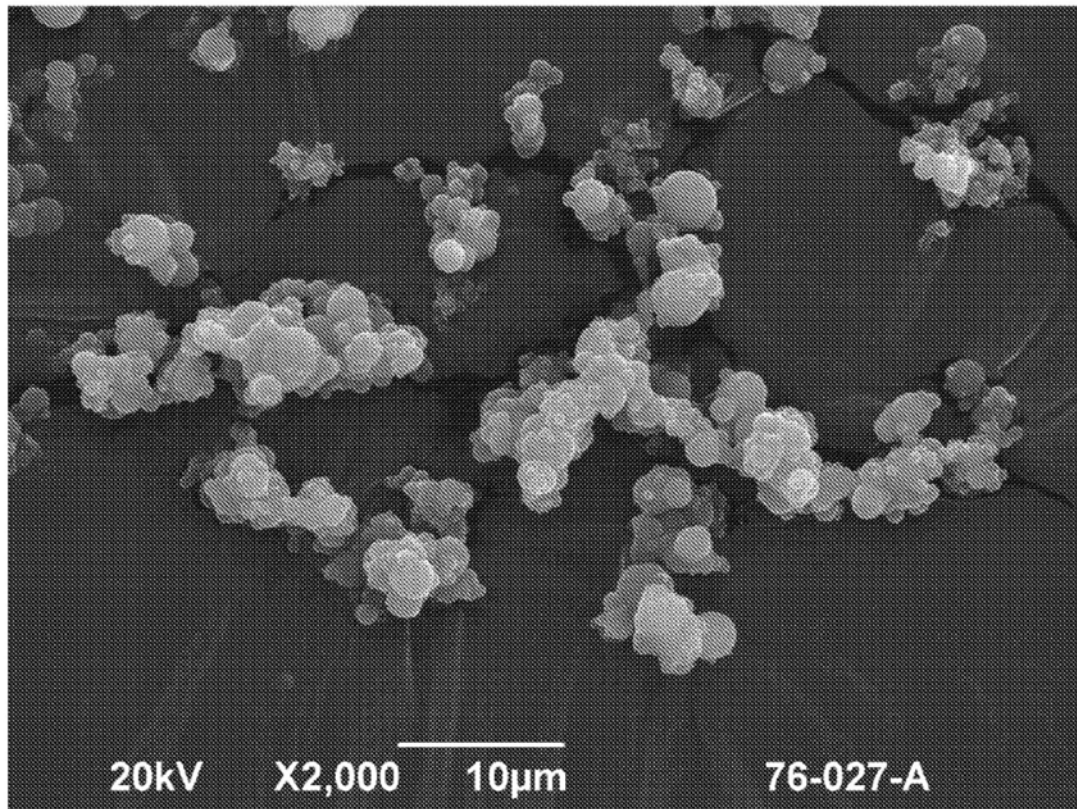


图17

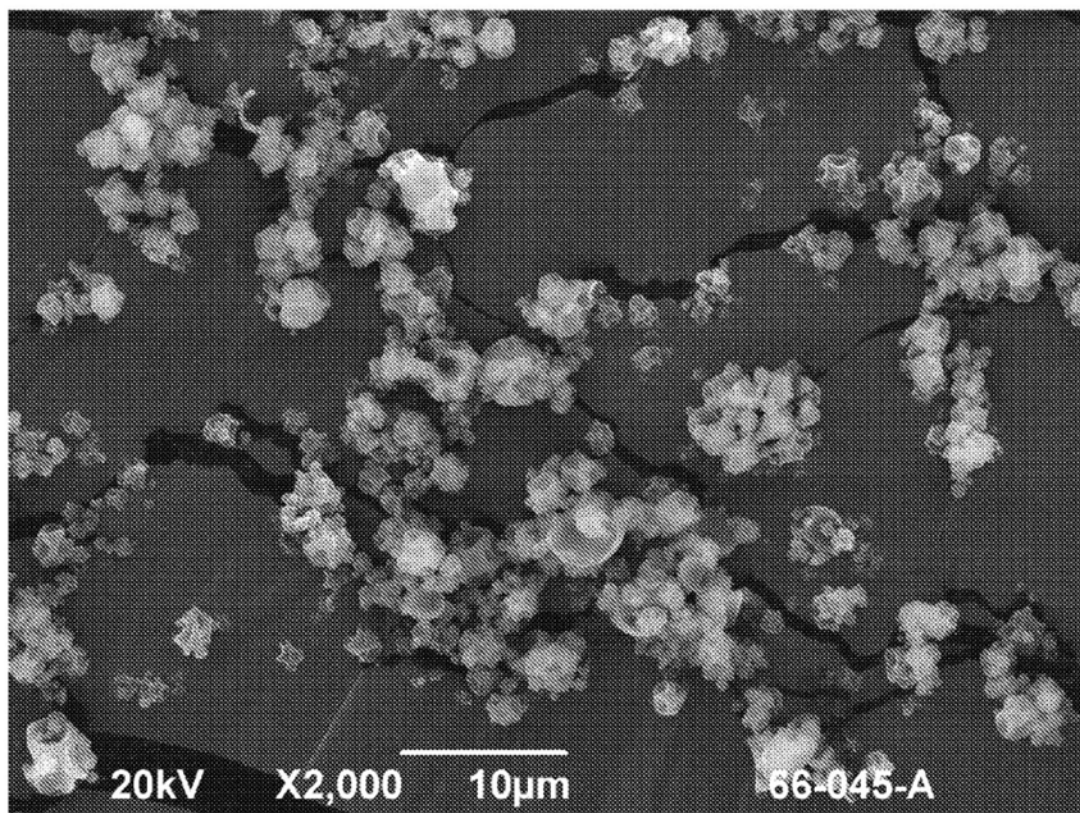


图18

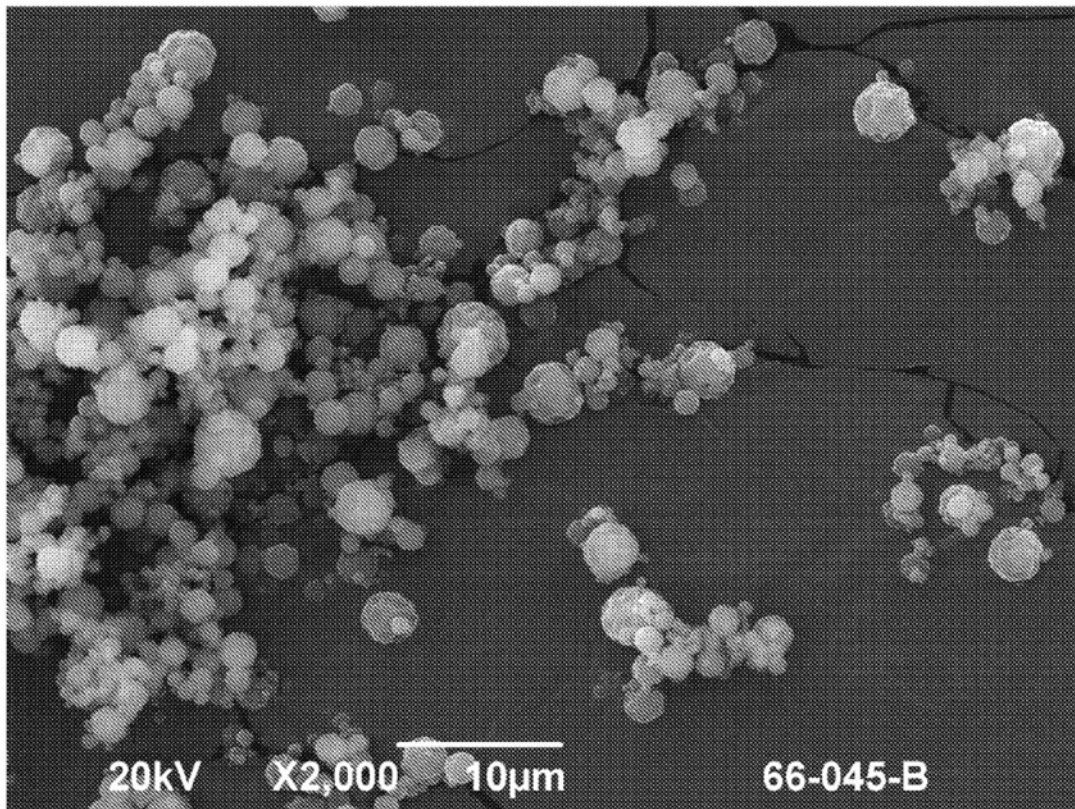


图19



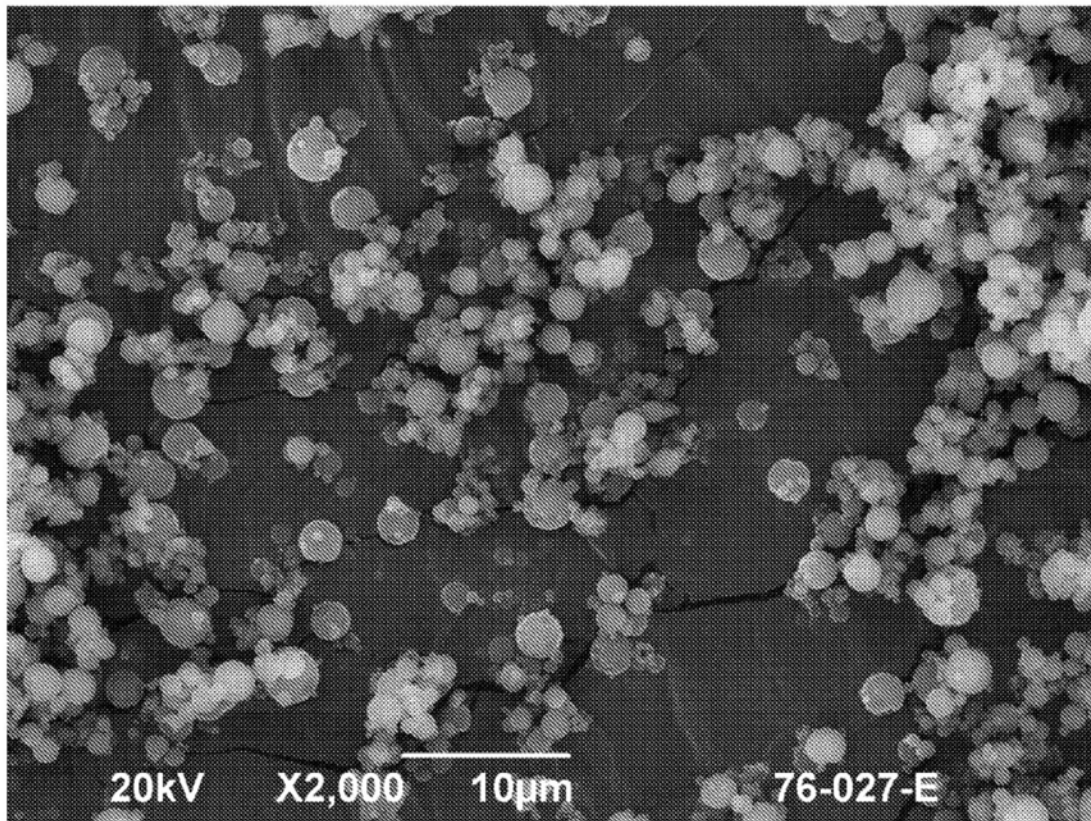


图20

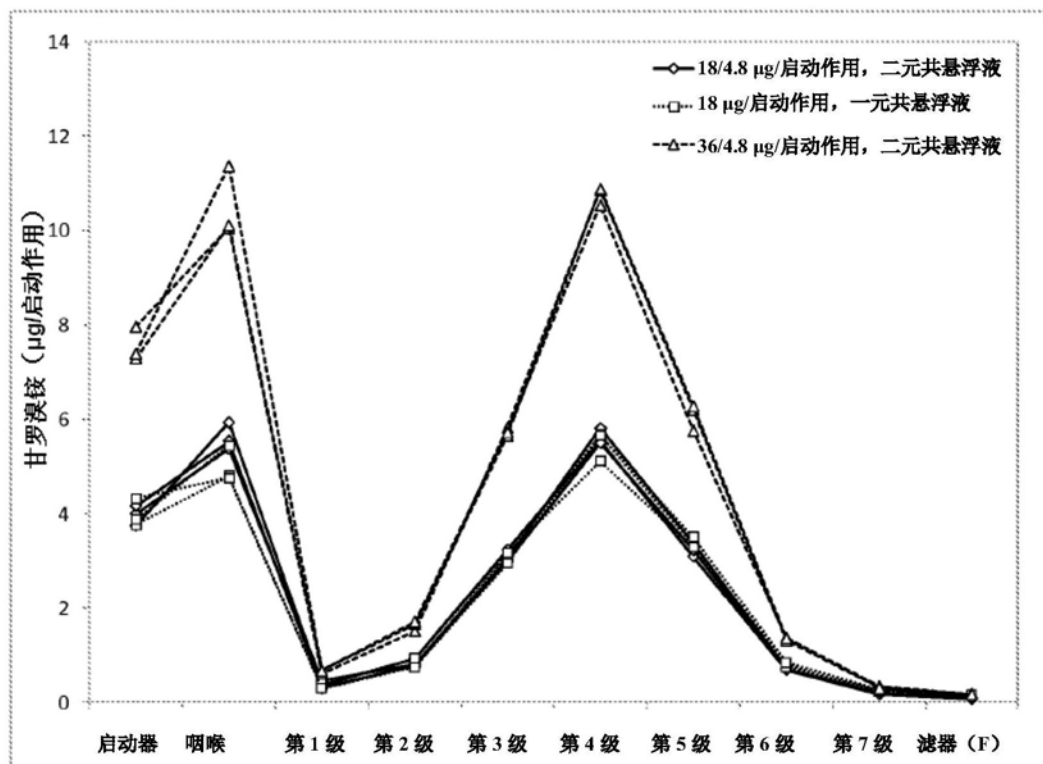


图21

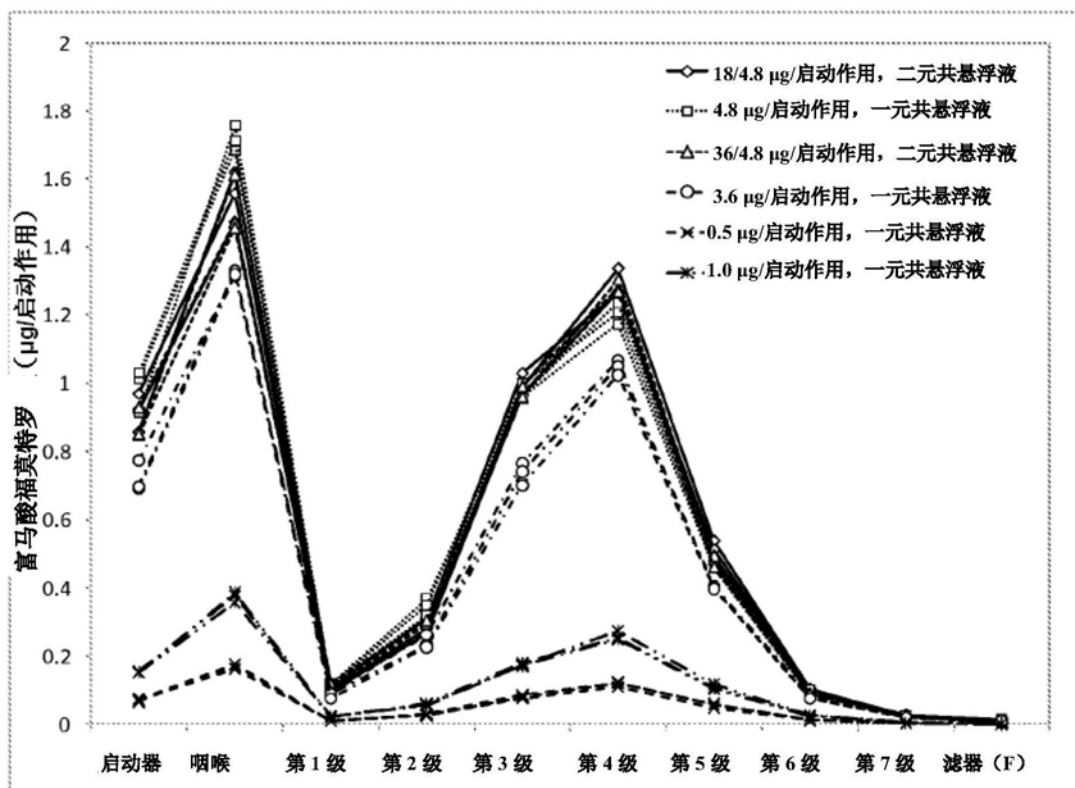


图22

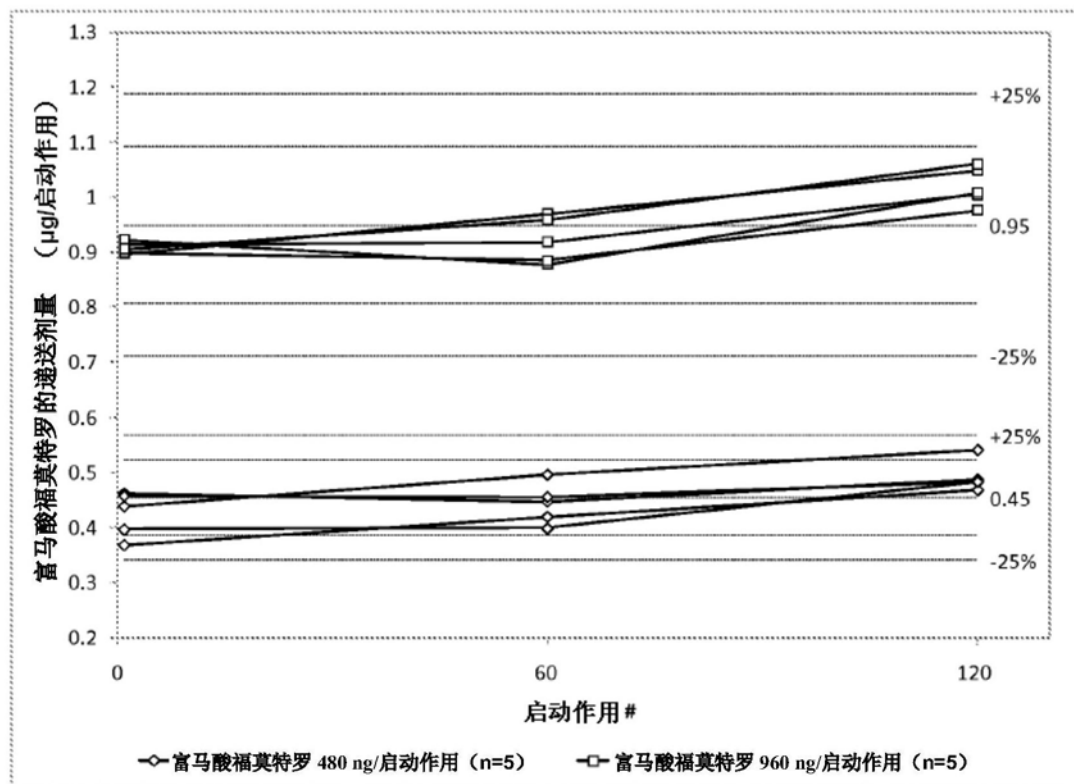


图23

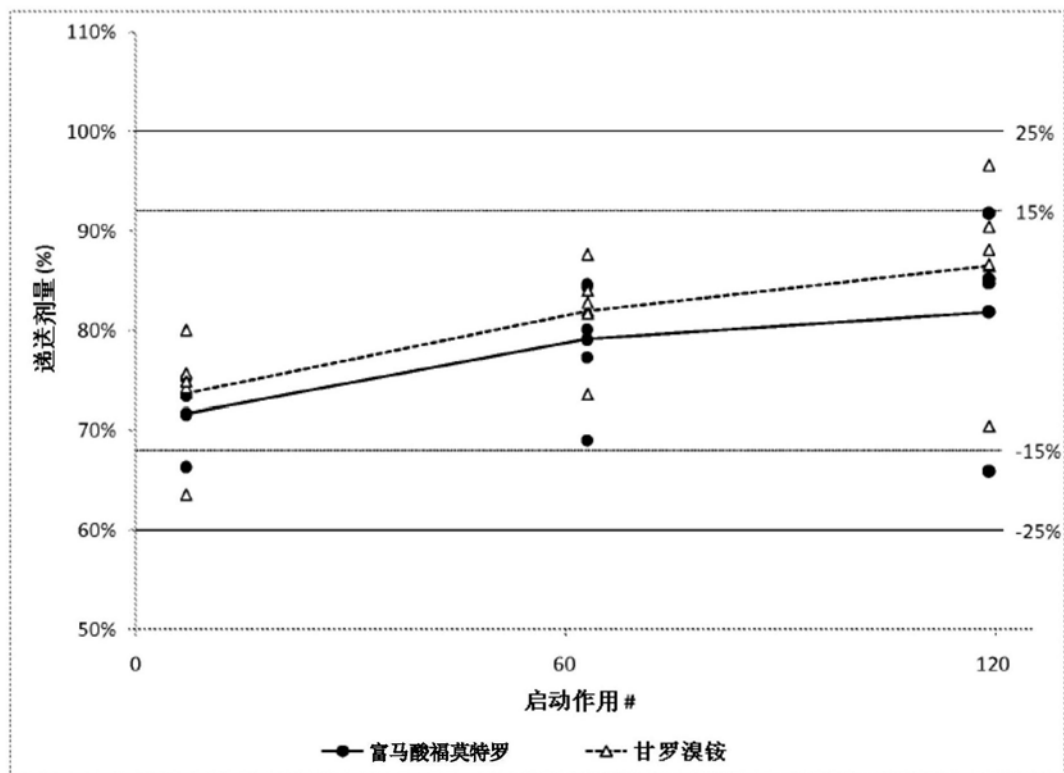


图24

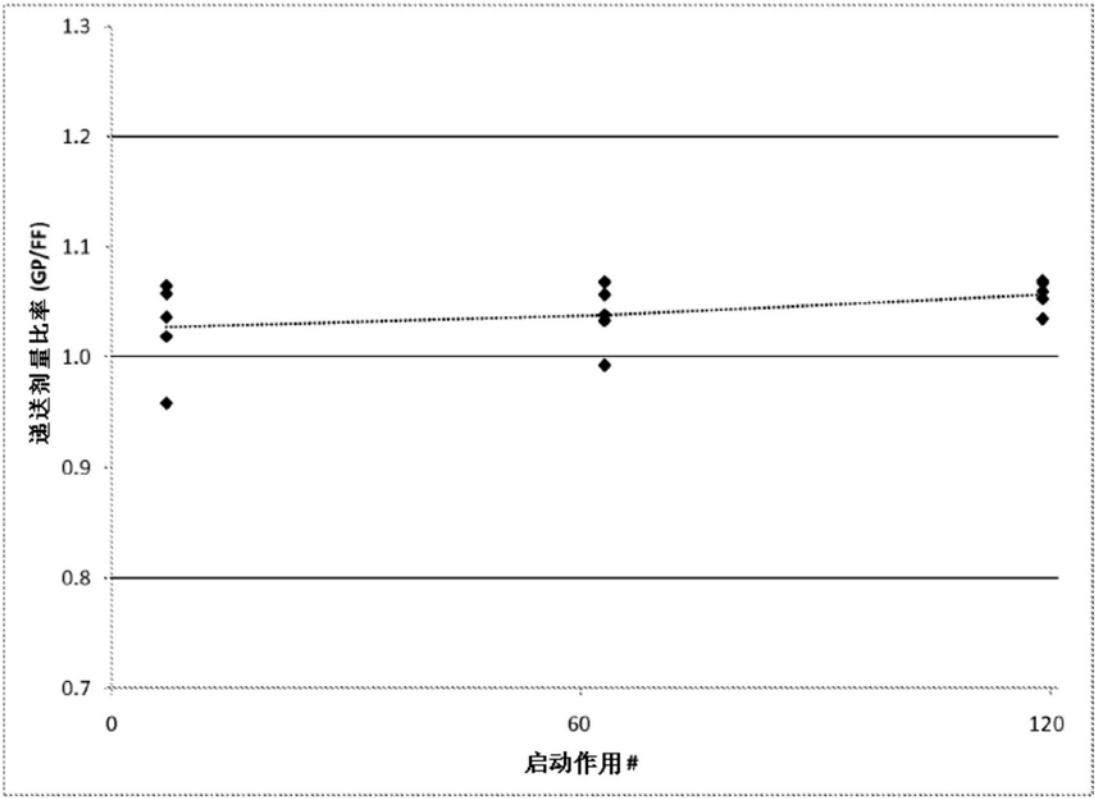


图25

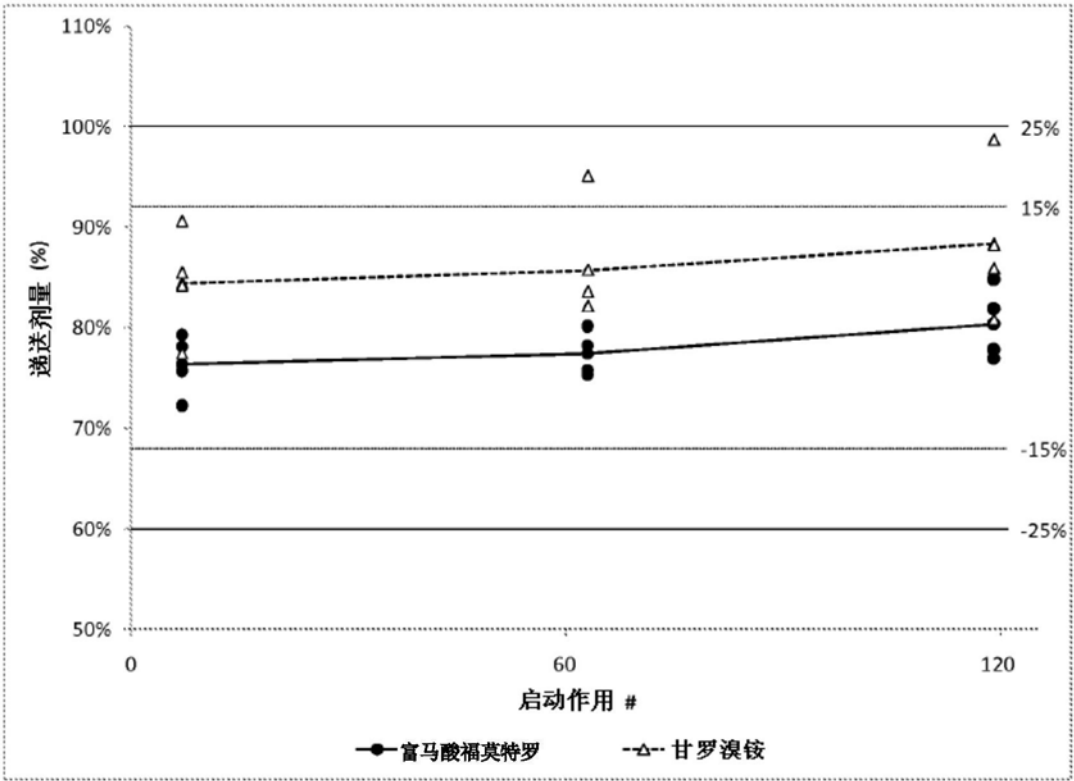


图26

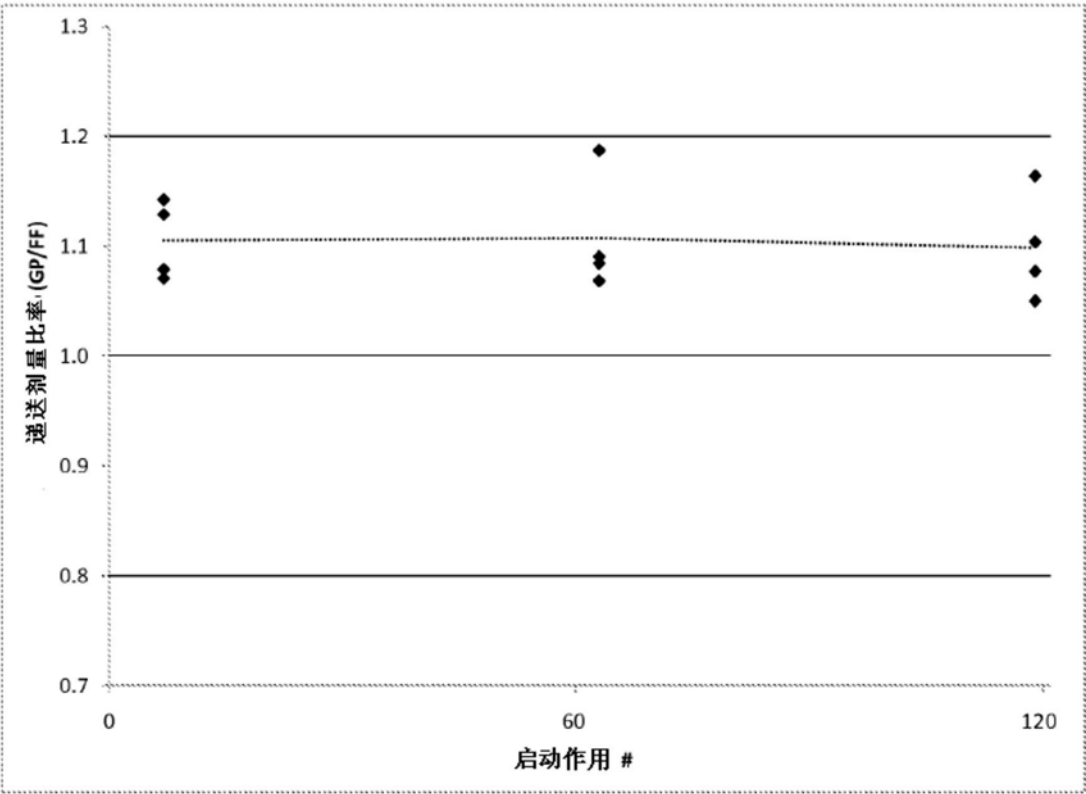


图27

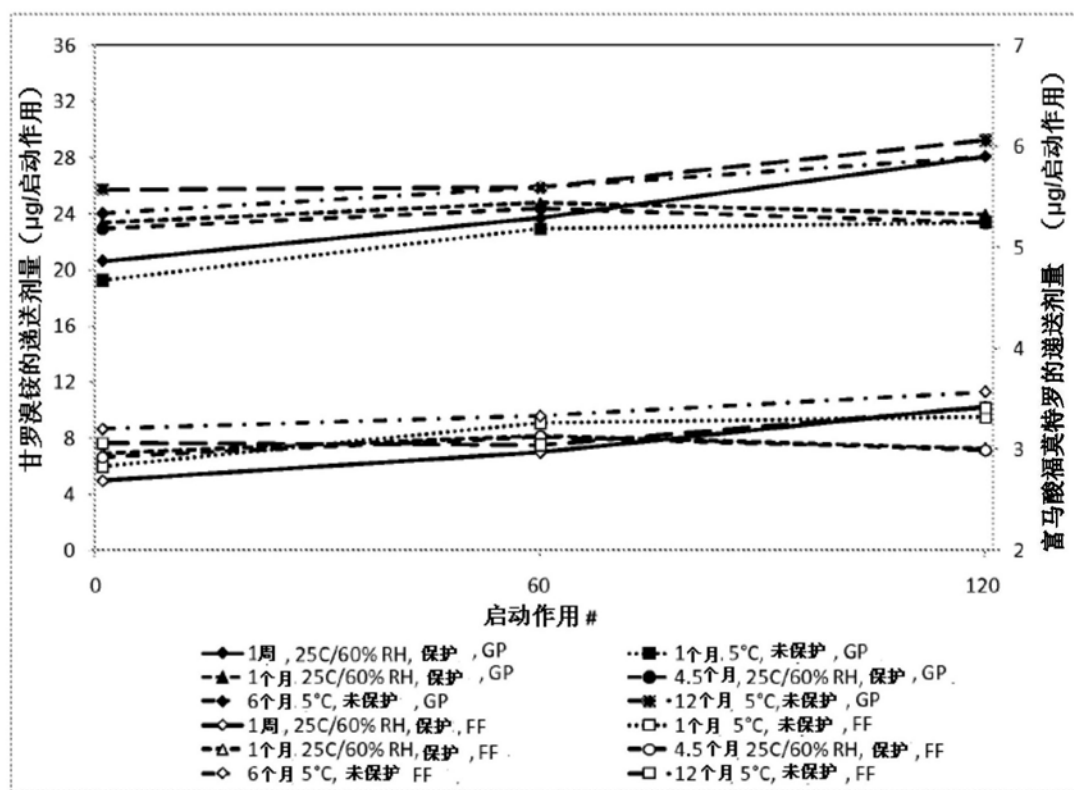


图28

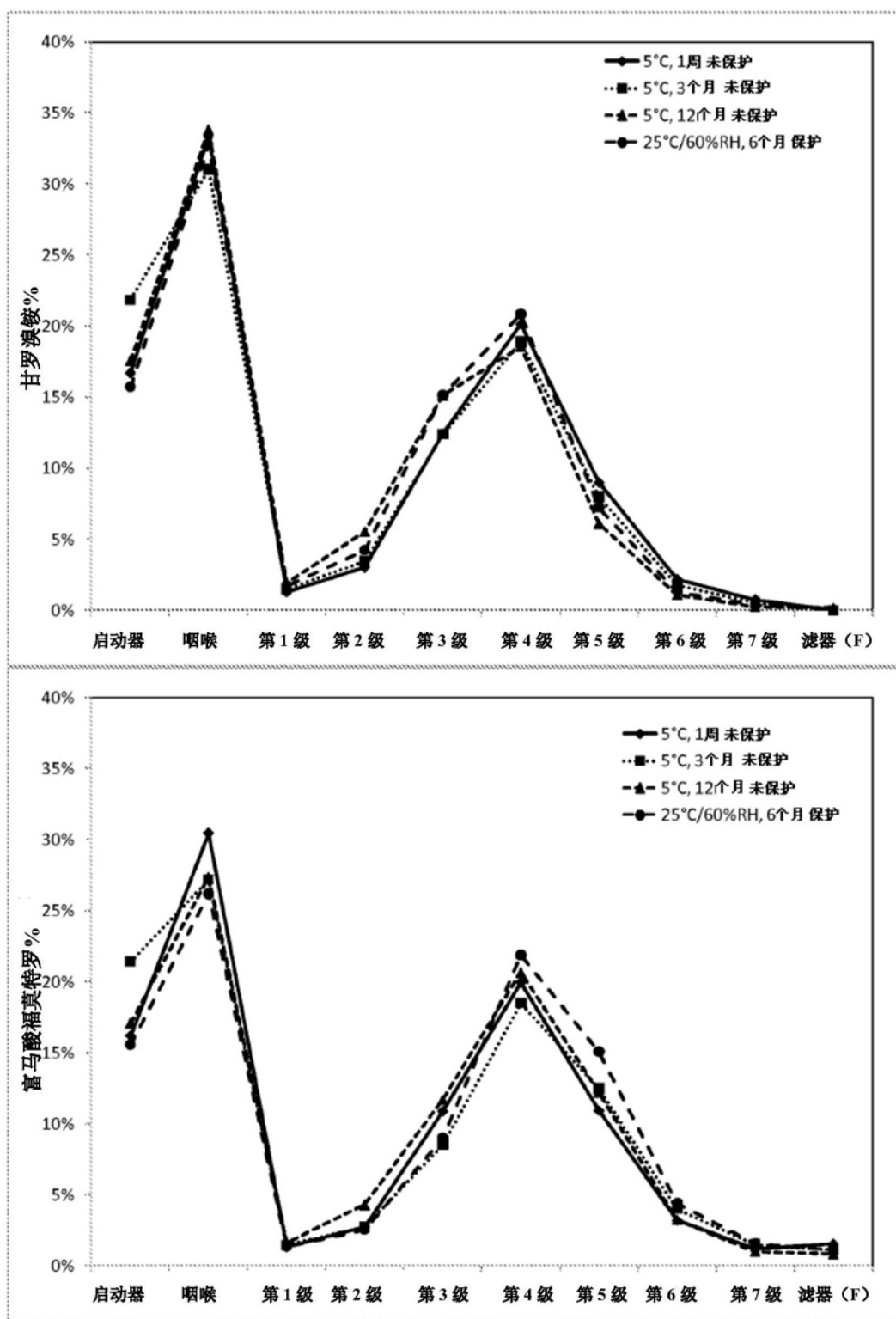


图29

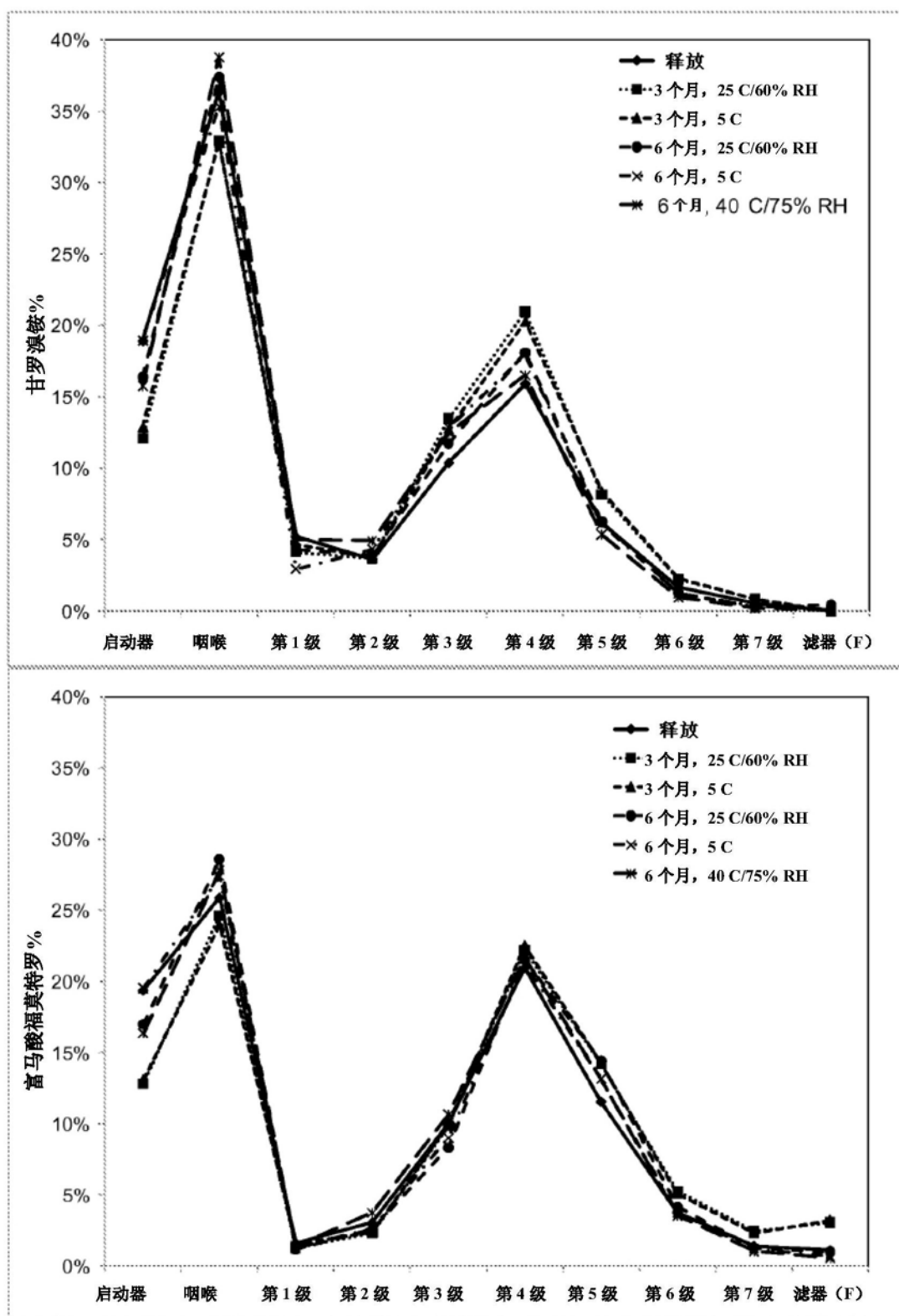


图30



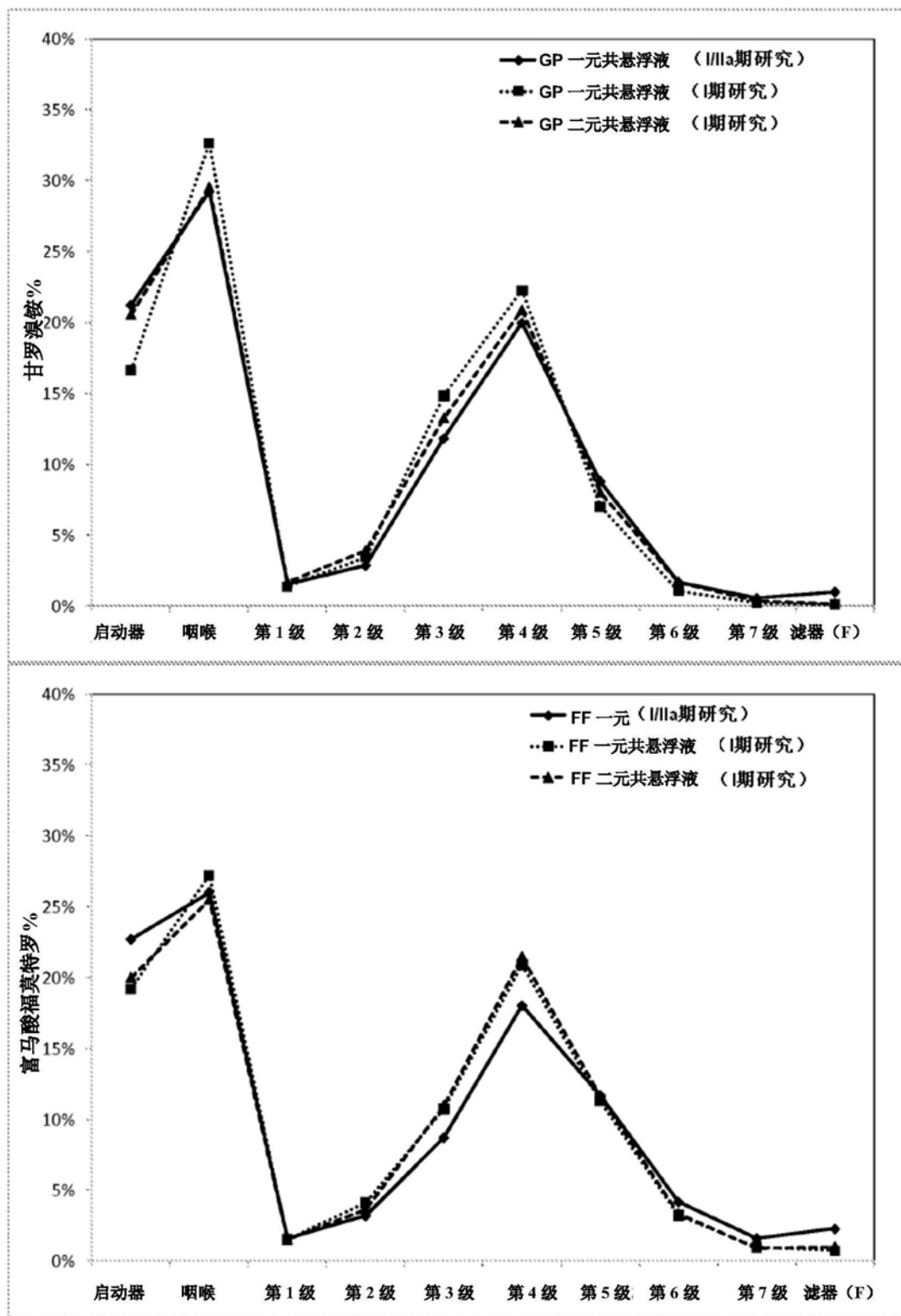


图31

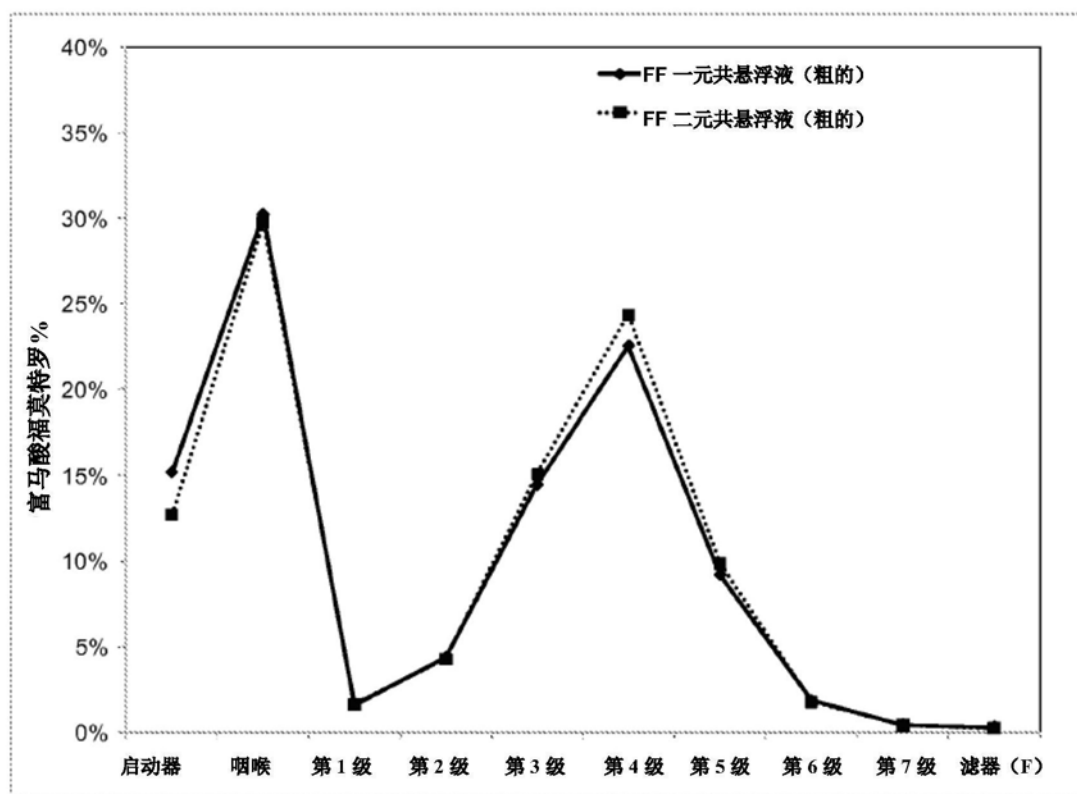


图32

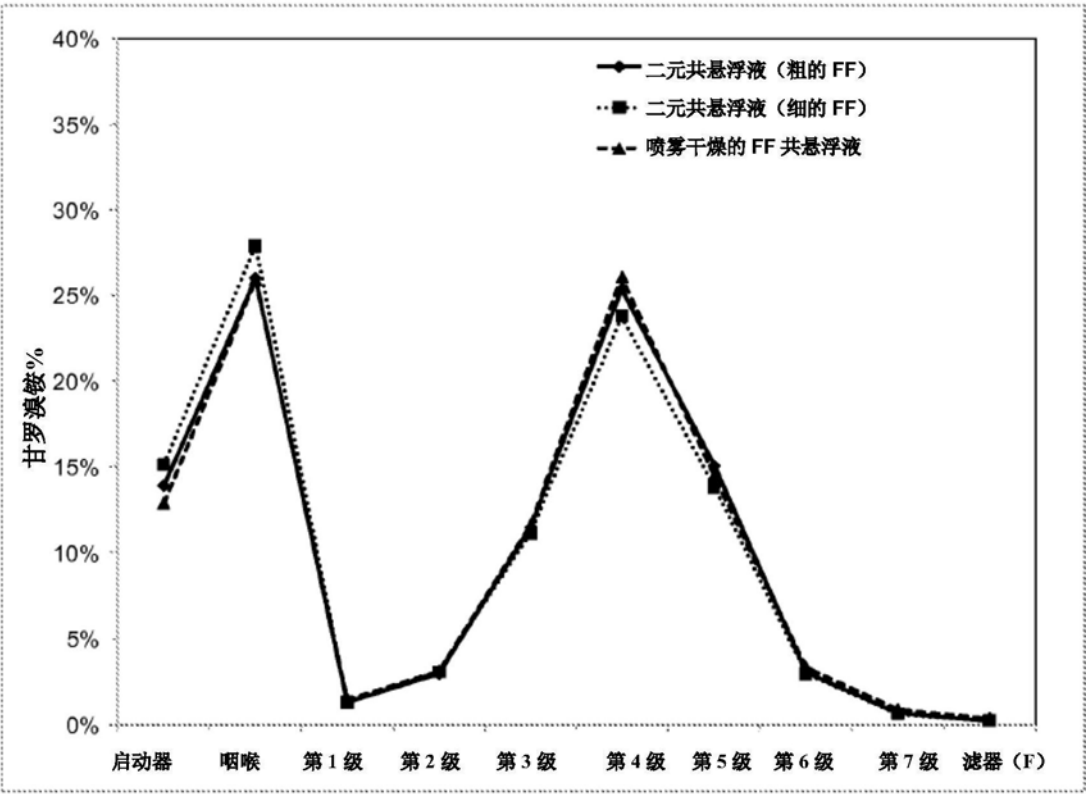


图33

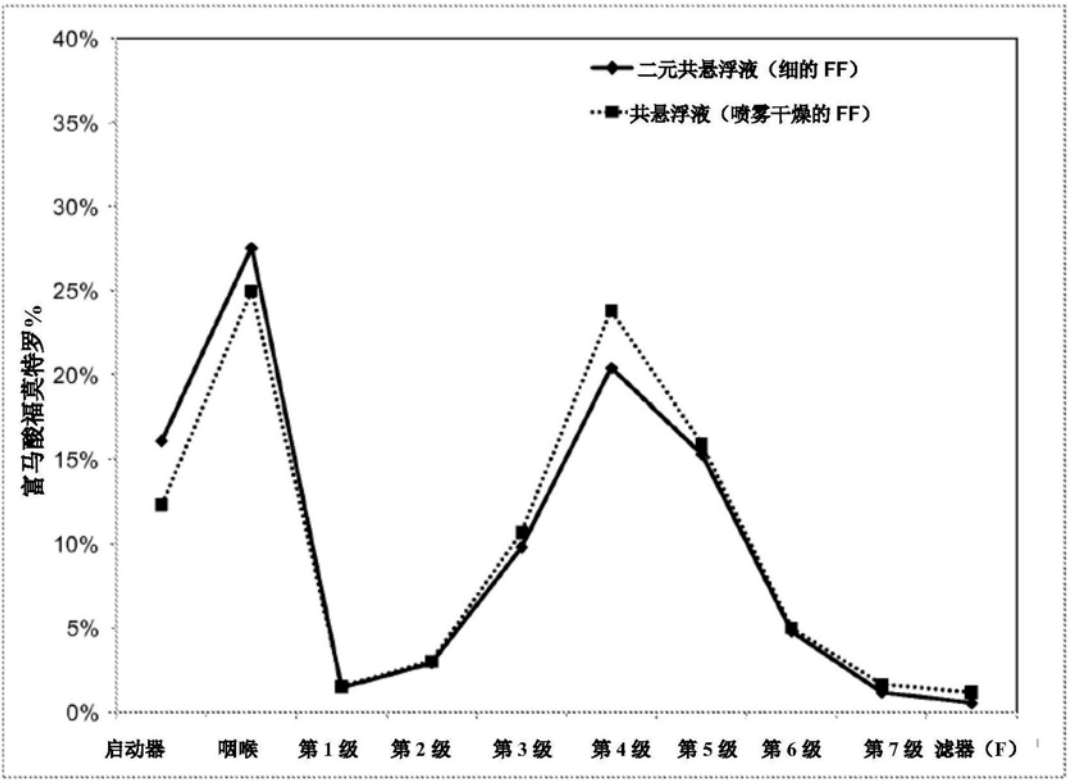


图34

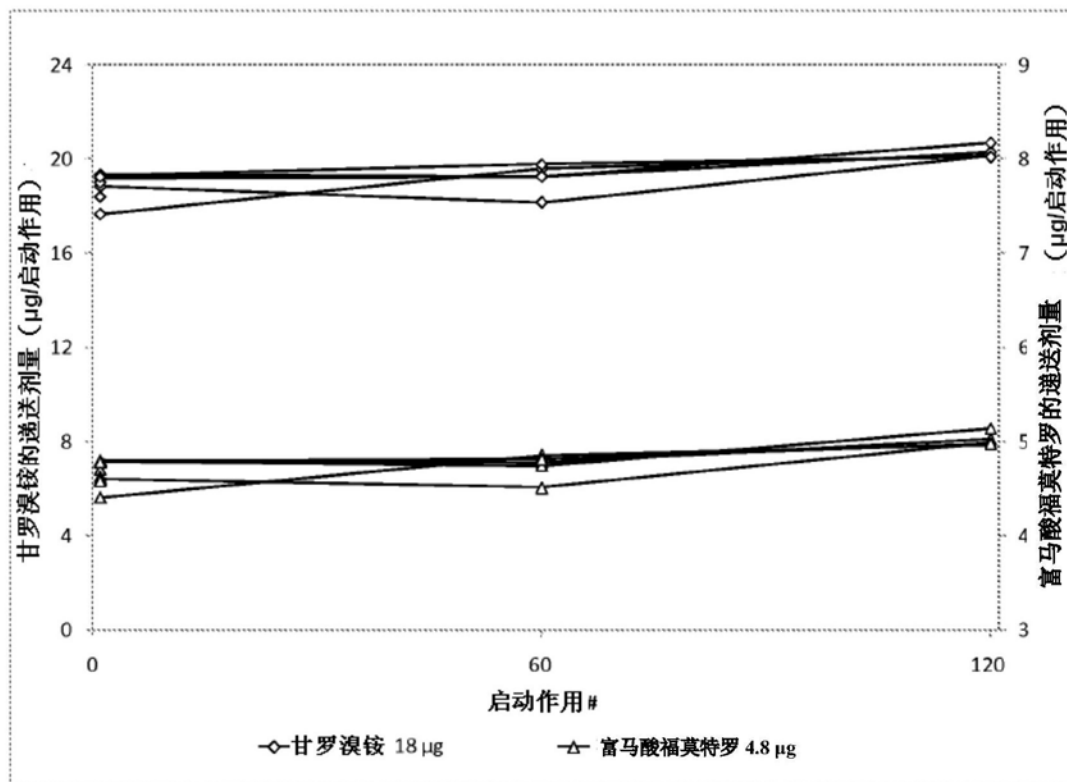


图35

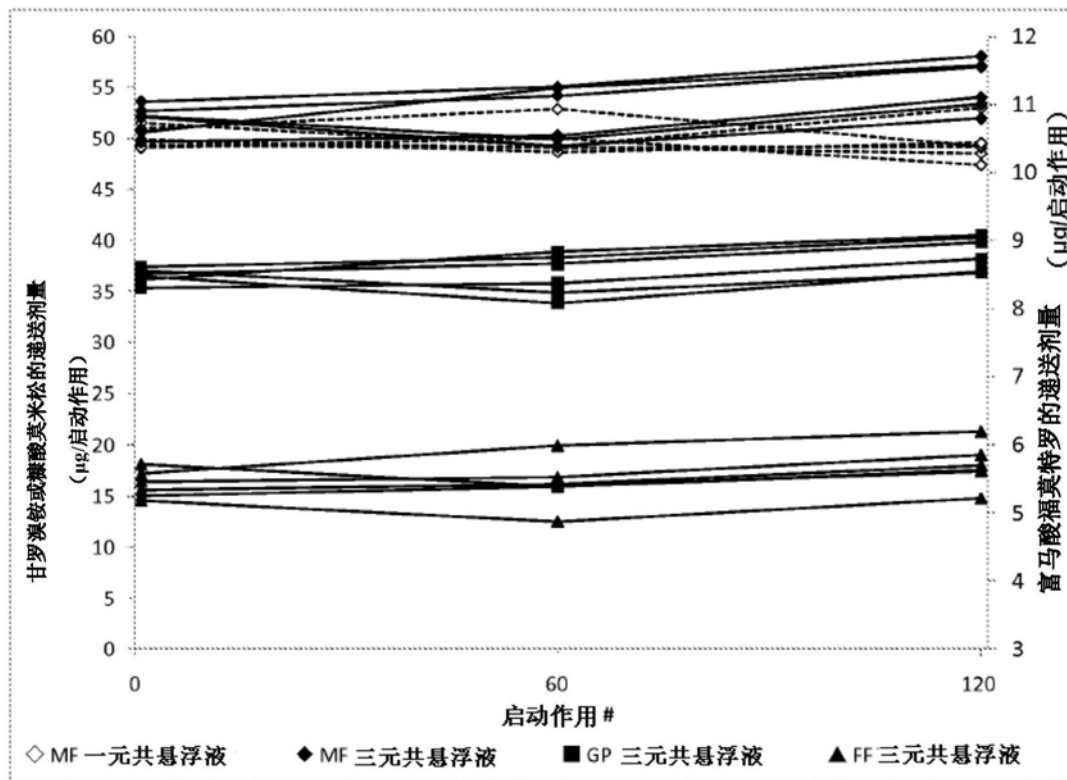


图36

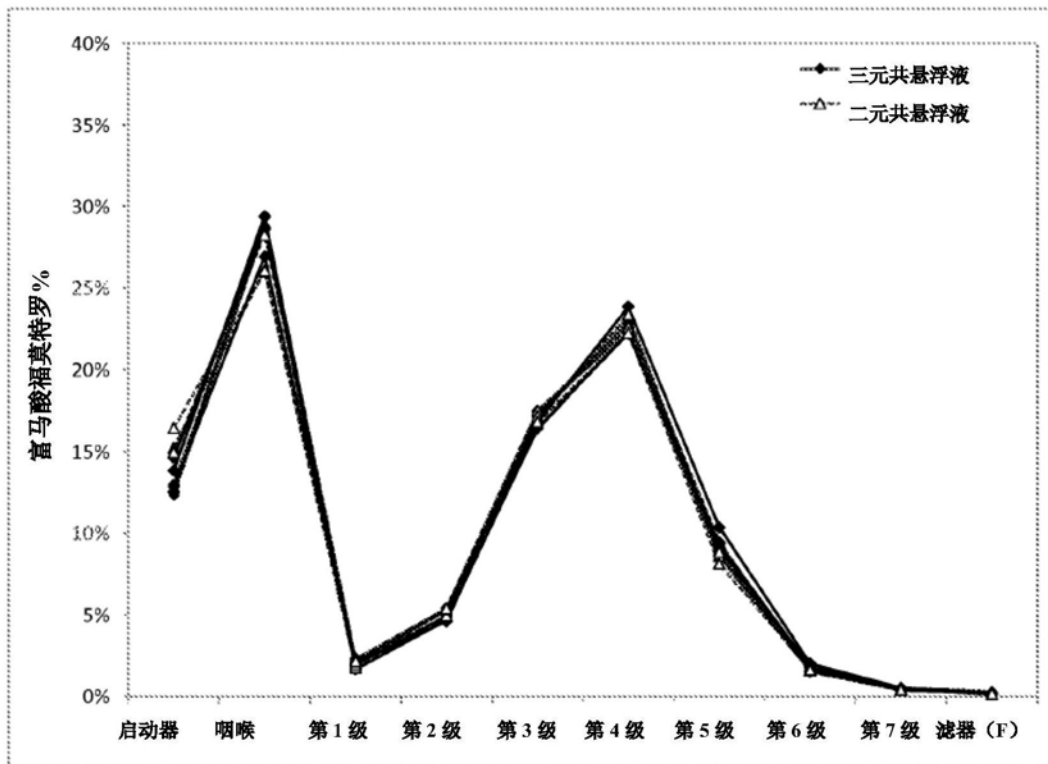


图37

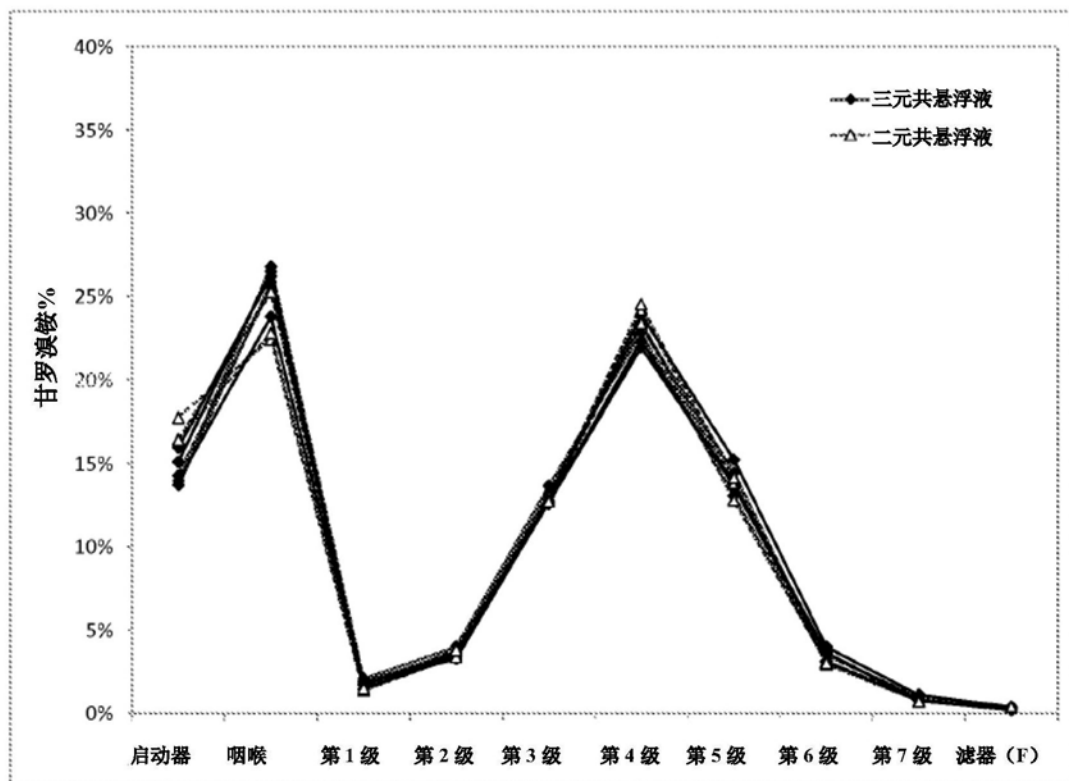


图38

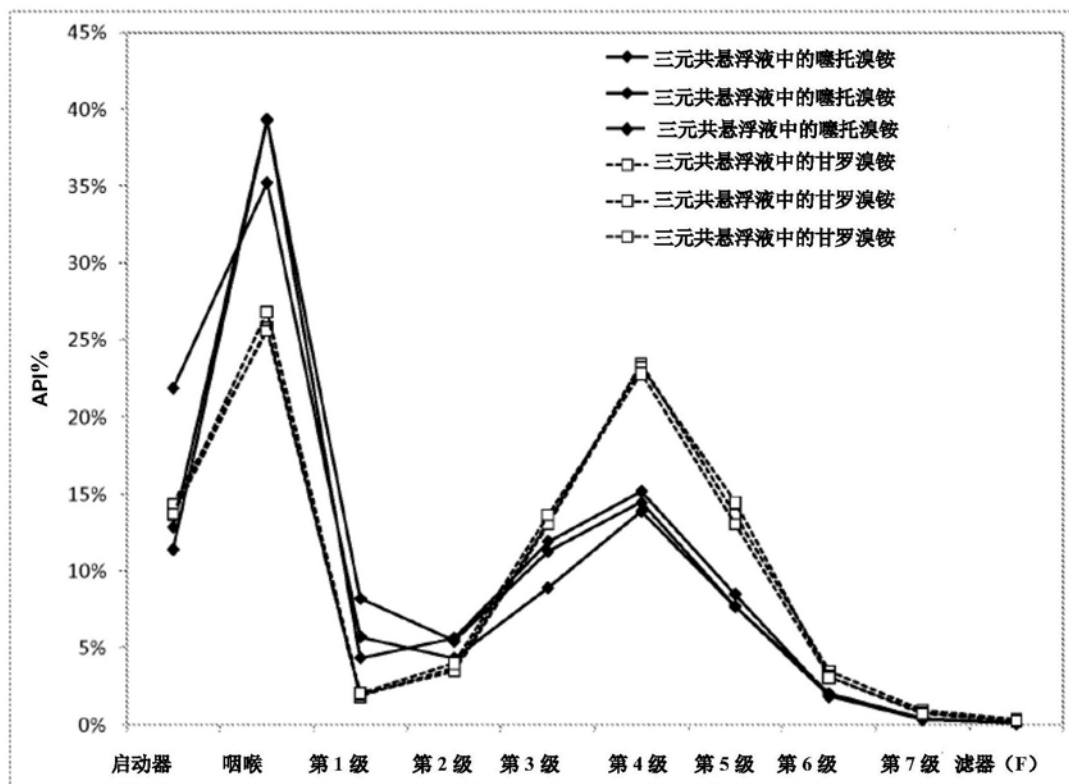


图39