

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580001932.7

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 31 日

[11] 公开号 CN 1905902A

[22] 申请日 2005.1.24

[21] 申请号 200580001932.7

[30] 优先权

[32] 2004. 2. 6 [33] US [31] 60/541,957

[86] 国际申请 PCT/EP2005/000649 2005.1.24

[87] 国际公布 WO2005/074900 英 2005.8.18

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.4

[71] 申请人 MEDA 制药有限及两合公司

地址 德国巴特洪堡

[72] 发明人 J·格德 J·毛斯

P·J·克诺塔 I·塞莱尼

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 陈轶兰

权利要求书 2 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

用于呼吸道疾病治疗的抗胆碱能药和 β 模拟
药的新组合

[57] 摘要

本发明描述了抗胆碱能药和 β 模拟药的组合，
用于治疗呼吸道疾病，包括气道炎症或阻塞如慢性
阻塞性肺病 (COPD) 和哮喘。进一步包括该组合在
局部应用 (吸入) 制剂中的制备和在吸入装置例如
Novolizer[®] 中的应用。

1. 用于治疗呼吸道疾病尤其是炎性或阻塞性疾病的抗胆碱能药和长效 $\beta 2$ -模拟药的组合。
2. 根据权利要求1的组合, 其中抗胆碱能药是外消旋的格隆溴铵, 其对映体之一, 尤其是R,R-格隆溴铵, 或其非对映异构体之一, 或其生理学上可接受的盐, 或其混合物。
3. 根据权利要求2的组合, 其中抗胆碱能药是R,R-格隆溴铵或其生理学上可接受的盐。
4. 根据权利要求1的组合, 其中 $\beta 2$ -模拟药选自福莫特罗或沙美特罗或它们生理学上可接受的盐。
5. 根据权利要求4的组合, 其中 $\beta 2$ -模拟药是福莫特罗或其生理学上可接受的盐。
6. 根据权利要求5的组合, 其中福莫特罗的日剂量为1至72 μg , 优选3至50 μg , 更优选6至48 μg 。
7. 根据权利要求4的组合, 其中 $\beta 2$ -模拟药是沙美特罗或其生理学上可接受的盐。
8. 根据权利要求7的组合, 其中沙美特罗的日剂量为10至300 μg , 优选25至200 μg , 更优选50至200 μg 。
9. 根据权利要求1至8任一项的组合, 其中R,R-格隆溴铵的日剂量为5至500 μg , 优选15至300 μg 。
10. 根据权利要求1至8任一项的组合, 其中R,R-格隆溴铵的日剂量为5至100 μg 。
11. 用于治疗过敏症和呼吸道疾病的药物, 含有抗胆碱能药和至少长效的 $\beta 2$ 拟交感神经药。
12. 根据权利要求11的药物, 其特征在于抗胆碱能药是外消旋的格隆溴铵, 或其对映体之一, 尤其是R,R-格隆溴铵, 或其非对映异构体之一, 或其生理学上可接受的盐, 或其混合物。
13. 根据权利要求12的药物, 特征在于其包括R,R-格隆溴铵或其

生理学上可接受的盐。

14. 根据权利要求 11 的药物, 特征在于其包括 R, R-格隆溴铵和福莫特罗或它们生理学上可接受的盐。

15. 根据权利要求 11 的药物, 其中所述活性物质混合在固定组合中而容易可得, 如果合适, 与常用赋形剂、辅剂和添加剂一起呈适于吸入应用的药物形式。

16. 根据权利要求 11 的药物, 其中活性物质可在分开的包装单位中得到, 两种物质可从分开的包装单位取出用于同时吸入应用。

17. 根据权利要求 16 的药物, 其中可彼此独立地应用活性物质。

18. 根据权利要求 11 至 17 任一项的药物, 特征在于其是有或无推进剂的可吸入气溶胶。

19. 根据权利要求 11 至 17 任一项的药物, 特征在于其是可吸入的干粉。

20. 根据权利要求 11 至 17 任一项的药物, 特征在于其是可吸入的悬浮液或溶液。

21. 根据权利要求 11 至 20 任一项的药物, 在吸入器中呈现。

22. 根据权利要求 21 的药物, 含有福莫特罗作为 $\beta 2$ 拟交感神经药。

23. 根据权利要求 21 的药物, 含有沙美特罗作为 $\beta 2$ 拟交感神经药。

用于呼吸道疾病治疗的 抗胆碱能药和 β 模拟药的新组合

本发明描述了抗胆碱能药和 β 模拟药(mimetics)的组合,用于治疗呼吸道疾病,包括气道炎症或阻塞如慢性阻塞性肺病(COPD)和哮喘。进一步包括制备该组合在局部应用(吸入)制剂中和在吸入装置例如Novolizer®中的应用。

现有技术中各种 β 模拟药和抗胆碱能药可以成功地用作支气管解痉药用于治疗阻塞性呼吸道疾病,如COPD和哮喘。具有 β 拟交感神经药效用的物质,如福莫特罗或沙美特罗,已知在人类治疗中伴随有不良副作用。通常,中枢影响呈现为心神不安,兴奋,失眠,恐惧,手指颤抖,发汗和头痛发作。对此,吸入应用没有排除这些副作用,尽管它们通常没有口服或非肠道应用那么严重。 β 拟交感神经药主要与对心脏不同程度明显的 β 刺激效应相关,产生心动过速,心悸,心绞痛样主诉和心律不齐。

抗胆碱能药如格隆溴铵防止了由脉冲通过副交感神经而引起的效应。这种作用是由它们通过阻断乙酰胆碱结合毒蕈碱胆碱能受体来抑制神经递质乙酰胆碱作用的能力而引起的。存在至少三种类型的毒蕈碱受体亚型。M1受体主要发现于脑中和中枢神经系统的其他组织中,M2受体发现于心脏和其他心血管组织中,和M3受体发现于平滑肌和腺组织中。毒蕈碱受体位于例如平滑肌上的神经效应器处,尤其是,M3毒蕈碱受体位于气道平滑肌中。因此,抗胆碱能药也可以称为毒蕈碱受体拮抗剂。

副交感神经系统在调节支气管肌紧张中起主要作用,且支气管收缩在很大程度上是由多种不同刺激引起的副交感神经活动反射增强的结果。

外周系统如唾液腺和胃肠道上存在毒蕈碱受体,因此使用全身活

性的毒蕈碱拮抗剂受到副作用如口干和便秘的限制。因此，通过吸入的药剂理想地产生毒蕈碱受体拮抗剂的支气管扩张和其他有益作用，该药剂在肺中的活性与外周区室相比较具有高的治疗指数。

抗胆碱能药还部分地拮抗由组胺、缓激肽或前列腺素 $F2\alpha$ 诱导的支气管收缩，认为这反映出副交感传出神经参与了这些物质引发的支气管反射。公认的是对 β_2 肾上腺素能受体的刺激刺激了腺苷酸环化酶，导致第二信使 cAMP 的水平提高，继而导致降低的胞内钙浓度，并由此平滑肌松弛。对 M_3 受体的刺激导致聚磷酸肌醇的水解和胞内钙的动员，其引起了多种 Ca^{2+} 介导的反应如平滑肌收缩。因此，对该受体激活的抑制防止了胞内钙增加并导致平滑肌松弛。

因为对哮喘和 COPD 目前的治疗没有得到满意的改善，本发明的根本问题是提供有效和更方便的治疗干预。

通过组合长效的 β -拟交感神经药和长效的抗胆碱能药给出了解决方案。

由于它们的不同作用模式，抗胆碱能药和 β -拟交感神经药的组合是合理的，但令人惊讶的是，现已发现上述的副作用可以得到实质性的减轻。此外，还非常令人惊讶地发现使用活性成分的组合以超加性方式提高了长效抗胆碱能药和长效 β -模拟药的支气管解痉作用。根据本发明，在 COPD 和哮喘两者的情况中，与单种物质和现有技术已知的组合相比较，可以预期效用有实质性的提高。再一方面中，该联合治疗呈现了作用的快速起效和作用的延长持续时间，使得患者感觉到其状况的快速改善，且鉴于作用的持续时间，降低了对短效抢救药物如沙丁胺醇或特布他林的需要。令人惊讶地，当两种药物同时（即以含有两种药物的组合物给药）或序贯给药时呈现了该效果。因此，本发明的药物有助于治疗炎性或阻塞性气道疾病，因为每日一次的治疗可能就足够了。当需要时，本发明的药物可按需用于阻塞性或炎性气道疾病的抢救治疗中，使得有助于使用单种药物治疗这类疾病。

实验部分

在麻醉的（尿烷 2mg/kg，腹膜内）体重 400-600g 的雄性豚鼠中研究了福莫特罗和 R,R-格隆溴铵之间的相互作用。气管插管后，使用小动物呼吸泵以恒定的潮气量和 60 次呼吸/分钟的速率使动物呼吸。使用啮齿动物肺功能记录系统（MUMED, London, UK）测量肺阻力。通过放置于右颈静脉的导管静脉内（i.v.）给予化合物。外科手术后，使动物稳定。乙酰胆碱（10 μ g/mg, i.v.）给药前 10 分钟，将豚鼠与呼吸机断开并使用注射器气管内（i.th.）给药载体（10mg/乳糖）或不同量的药物（与乳糖混合）。然后将气管再次连接呼吸机并记录肺力学的改变。每 10 分钟静脉内注射乙酰胆碱（10 μ g/kg）共 60 分钟。

i.v. 给药的乙酰胆碱引起肺阻力可持续的三至四倍的提高。R,R-格隆溴铵和福莫特罗均剂量依赖性地抑制了乙酰胆碱诱导的支气管收缩。R,R-格隆溴铵在 i.th. 1 μ g/kg 的剂量没有效果，但在 i.th. 3 μ g/kg 和 i.th. 10 μ g/kg 分别抑制了支气管痉挛约 40%和约 80%。相似地，福莫特罗在 i.th. 1 μ g/kg 的最低剂量没有显示出任何支气管扩张效果，但在 i.th. 3 μ g/kg 的中剂量略微扩张了气道（约 20%）。在 i.th. 10 μ g/kg 的最高剂量，福莫特罗几乎完全缓解了 i.v. 乙酰胆碱诱导的支气管收缩。当一起应用剂量各为 i.th. 1 μ g/kg 的 R,R-格隆溴铵和福莫特罗时，同时给药使得乙酰胆碱诱导的支气管收缩几乎完全缓解。令人惊讶地，以单独给药时根本没有效果的剂量给予的两种化合物，当同时给药时，导致豚鼠中非常强烈的支气管扩张效果，清楚地表明了该相互作用的超加性。

使用本发明的组合可以治疗的疾病类型包括但不限于，哮喘，慢性或急性支气管收缩，慢性支气管炎，气道阻塞，气肿，慢性阻塞性肺病（COPD），具有慢性支气管炎的 COPD，肺气肿或与其相关的呼吸困难，和特征为不可逆的渐进性气道阻塞并且其他药物治疗例如阿司匹林治疗使得气道反应性恶化的 COPD。一方面，本发明提供了一种药物，该药物分开或一起含有，（A）福莫特罗或沙美特罗，或其药学上可接受的盐，或福莫特罗/沙美特罗或所述盐的溶剂化物，和（B）外消旋的格隆溴铵，其对映体之一，尤其是（R,R）-格隆溴铵，其非对

映异构体之一，或其药物学上可接受的盐，该药物用于在治疗呼吸道疾病尤其是炎性或阻塞性疾病中同时、序贯或分开给药。另一方面中，本发明提供了治疗呼吸道尤其是炎性或阻塞性疾病的方法，包括将有效量的此前定义的(A)和此前定义的(B)给药于需要这样治疗的患者。

再一方面中，本发明提供了药物组合物，包含有效量的此前定义的(A)和此前定义的(B)的混合物，任选地和药物学上可接受的载体一起。

本发明还提供了此前所述的(A)和(B)通过同时、序贯或分开给药在呼吸道疾病治疗中的联合治疗。

本发明进一步提供此前所述的(A)或此前所述的(B)在制备药物中的用途，该药物通过同时、序贯或分开给药(A)和(B)用于呼吸道疾病治疗中的联合治疗。

本发明再进一步提供了此前所述的(A)和(B)在制备药物中的用途，该药物通过同时、序贯或分开给药用于呼吸道疾病治疗中的联合治疗。

福莫特罗或沙美特罗药物学上可接受的盐包括，例如，无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸的盐，和有机酸如富马酸、马来酸、醋酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、抗坏血酸、琥珀酸、戊二酸、葡糖酸、均丙三羧酸、油酸、苯甲酸、对甲氧基苯甲酸、水杨酸、邻-和对-羟基苯甲酸、对氯苯甲酸、甲磺酸、对甲苯磺酸和3-羟基-2-萘羧酸的盐。

组分(A)可以是任何异构形式或异构形式的混合物，例如纯的对映体，对映体混合物，外消旋物或其混合物。其可以是溶剂化物的形式，例如，其水合物，并可以以特定的晶型存在。优选，组分(A)是富马酸福莫特罗，尤其是二水合物的形式，或是昔萘酸沙美特罗，尤其是纯盐的形式，但也可以是溶剂化物的形式，例如单水合物或二水合物。

优选通过吸入给药此前所述的药物或药物组合物，(A)和(B)相混合或分开，即，(A)和(B)或其混合物为可吸入的形式。(A)

(B)药物的可吸入形式可以是,例如,可雾化组合物如在推进剂中的溶液或分散体中含有分开的或混合的活性成分(A)和(B)的气溶胶,或含有在水/有机介质中活性成分分散体的可喷雾组合物。例如,药物的可吸入形式可以是在推进剂中的溶液或分散体中含有(A)和(B)混合物的气溶胶,或在推进剂中的溶液或分散体中含有(A)的气溶胶和在推进剂中的溶液或分散体中含有(B)的气溶胶的组合。另一实例中,可吸入形式是含有在水或有机介质中(A)和(B)分散体的喷雾组合物,或这样介质中(A)的分散体和这样介质中(B)的分散体的组合。

本发明的另一实施方案中,可吸入形式是干粉,即,(A)和/或(B)存在于干粉中,其中包含细碎的(A)和/或(B),任选地和细碎的药学上可接受的载体一起,所述载体优选存在并可以选自作为干粉吸入组合物中载体的公知物质,例如,糖类,包括单糖,双糖,多糖和糖醇,如阿拉伯糖,果糖,核糖,甘露糖,蔗糖,海藻糖,乳糖,淀粉,葡聚糖或甘露醇。尤其优选的载体是乳糖。干粉可以在明胶或塑料的胶囊中,或在泡罩中,用于干粉吸入装置中。或者,干粉可被包含作为定量干粉吸入装置中的储存器。

药物的细碎颗粒形式中,和气溶胶组合物中,其中活性成分以颗粒形式存在,活性成分可以具有至多 $4\mu\text{m}$ 的平均粒径。细碎的载体,当存在时,通常具有达约 $500\mu\text{m}$ 的最大直径,且方便地具有10至 $350\mu\text{m}$ 的平均粒径,优选约110至 $290\mu\text{m}$ 。当存在于干粉组合物中时,可以通过常规方法将活性成分和载体的粒径减小至所需的水平,例如,通过在空气喷射研磨机、球磨机或振动研磨机中研磨,微沉淀,喷雾干燥,冻干或从超临界介质中再结晶。

可使用用于可吸入形式的吸入装置来给药可吸入药物,这样的装置是本领域公知的。因此,本发明还提供了含有此前所述可吸入形式的此前所述药物或药物组合物结合一个或多个吸入装置的药物产品。再一方面中,本发明提供了吸入装置,或两个或多个吸入装置包,含有此前所述可吸入形式的此前所述药物或药物组合物。

福莫特罗或其盐，尤其是作为富马酸福莫特罗二水合物，用于吸入的合适日剂量可为 1 至 72 μg ，通常为 3 至 50 μg ，优选为 6 至 48 μg ，例如 6 至 24 μg 。

沙美特罗或其盐，尤其是作为昔萘酸沙美特罗，用于吸入的合适日剂量可为 10 至 300 μg ，通常为 25 至 200 μg ，优选 50 至 200 μg ，例如 50 至 100 μg 。

格隆溴铵盐，尤其是作为 (R,R)-格隆溴铵，用于吸入的合适日剂量可为 5 至 500 μg ，优选 15 至 300 μg 。尤其优选 5 至 100 μg /天的剂量范围。

使用的精确剂量将取决于待治疗的病症，患者和吸入装置的效率。可相应选择 (A) 和 (B) 的单位剂量及其给药频率。

根据以上所述，本发明还提供了药盒，包含分开单位剂型的此前所定义的 (A) 和 (B)，所述剂型适于给药有效量的 (A) 和 (B)。这样的药盒合适地进一步包括用于 (A) 和 (B) 给药的一个或多个吸入装置。例如，药盒可以包括一个或多个适于传送胶囊中干粉的干粉吸入装置，连同含有包含 (A) 剂量单位的干粉的胶囊，和含有包含 (B) 剂量单位的干粉的胶囊。另一实例中，药盒可以包括在其贮存器中含有包含 (A) 的干粉的多剂量干粉吸入装置，和在其贮存器中含有包含 (B) 的干粉的多剂量干粉吸入装置。再一实例中，药盒可包括装有在推进剂中含有 (A) 的气溶胶的计量剂量吸入器，和装有在推进剂中含有 (B) 的气溶胶的计量剂量吸入器。

根据本发明对炎性或阻塞性气道疾病的治疗可以是症状治疗或预防性治疗。本发明适用的炎性或阻塞性气道疾病包括任何类型或起源的哮喘，包括内因性非过敏性哮喘和外因性（过敏性）哮喘。

通过以下两个实施例来说明本发明，但本发明不限于以下实施例。

实施例 1：每单次剂量 12 μg 富马酸福莫特罗二水合物和 120 μg R,R-格隆溴铵的粉末吸入

将 12g 量的微粉化富马酸福莫特罗二水合物与 100g α 乳糖单水

合物混合，将混合物通过 0.5mm 网目大小的筛子过筛，最后再次混合。将 120g 微粉化的 R,R-格隆溴铵与 1000g α 乳糖单水合物混合，将混合物通过 0.8mm 网目大小的筛子过筛，最后再次混合。将收到的两种混合物混合并补充 α 乳糖单水合物至 12000g。随后，将其再次混合并将收到的粉末混合物装入每单次剂量释放 12mg 粉末的粉末吸入器中。每单次剂量从粉末吸入器中释放 $12\mu\text{g}$ 富马酸福莫特罗二水合物和 $120\mu\text{g}$ R,R-格隆溴铵并提供给患者的气道。

实施例 2：每单次剂量 $6\mu\text{g}$ 富马酸福莫特罗二水合物和 $350\mu\text{g}$ R,R-格隆溴铵的剂量气溶胶

将 1000g 量的 1,1,1,2,3,3,3 七氟丙烷 (=HFA227) 冷却至 -55°C 的温度，同时边搅拌边与在 11.7g 无水乙醇中的 11.7g 聚氧乙烯-25-甘油基-三油酸酯(商品名: Tagat T0)的溶液混合。随后，加入 0.1008g 微粉化的富马酸福莫特罗二水合物和 5.88g 微粉化的 R,R-格隆溴铵以及 0.9g 微粉化的糖精钠，将产生的悬浮液强烈均质化。在进一步冷却和搅拌的同时，用冷藏的推进剂 227 将悬浮液补充至 1170g，并在再次混合后装入用计量阀密封的金属罐中，每次驱动释放 $50\mu\text{l}$ 的悬浮液。因此，每次驱动释放 $6\mu\text{g}$ 富马酸福莫特罗二水合物和 $350\mu\text{g}$ R,R-格隆溴铵。