



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101484134 B

(45) 授权公告日 2012. 08. 08

(21) 申请号 200780025015. 1

A61K 9/12(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 06. 28

A61K 9/14(2006. 01)

A61K 31/40(2006. 01)

(30) 优先权数据

0613161. 9 2006. 06. 30 GB

(56) 对比文件

WO 2005105043 A2, 2005. 11. 10, 全文.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 12. 30

CN 1422154 A, 2003. 06. 04, 权利要求 23、说

明书第 6 页最后一段, 说明书第 5 页倒数第 2 段.

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/005744 2007. 06. 28

审查员 孙镜沂

(87) PCT申请的公布数据

W02008/000482 EN 2008. 01. 03

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 B·翰贝尔林 F·施托瓦塞尔

W·维尔特 A·鲍姆贝格尔

S·阿贝尔 S·克格尔

T·基克布施

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

用于吸入的格隆铵盐组合物

(57) 摘要

制备具有良好稳定性的用于吸入的格隆铵盐干粉制剂的方法, 该方法包括 (a) 将格隆铵盐与抗粘附剂一起进行微粉化, 和 (b) 与载体颗粒混合以形成干粉制剂。

1. 制备用于吸入的格隆溴铵干粉制剂的方法,该方法包括步骤:(a) 将格隆溴铵与硬脂酸镁进行混合以得到均一的混合物;(b) 将所述混合物进行微粉化;和(c) 将微粉化的混合物与结晶糖类载体颗粒混合以形成干粉制剂,其中该方法增加了格隆溴铵的稳定性。

2. 根据权利要求1的方法,其中格隆溴铵与硬脂酸镁以1-20%的重量比进行微粉化。

3. 根据权利要求2的方法,其中格隆溴铵与硬脂酸镁以2-10%的重量比进行微粉化。

4. 根据权利要求1的方法,其中载体颗粒与微粉化的格隆溴铵和硬脂酸镁的混合物以2000:1到5:1的重量比进行混合。

5. 根据权利要求4的方法,其中载体颗粒与微粉化的格隆溴铵和硬脂酸镁的混合物以200:1到20:1的重量比进行混合。

6. 根据权利要求1的方法,其中将格隆溴铵和硬脂酸镁的混合物与一种、二种、三种或更多种其他活性成分一起进行微粉化。

7. 根据权利要求6的方法,其中所述的其他活性成分选自抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药、解充血药和镇咳药。

8. 根据权利要求7的方法,其中所述的其他活性成分选自 β_2 -肾上腺素受体激动剂、抗毒蕈碱剂、甾类、PDE4抑制剂或钙通道阻滞剂。

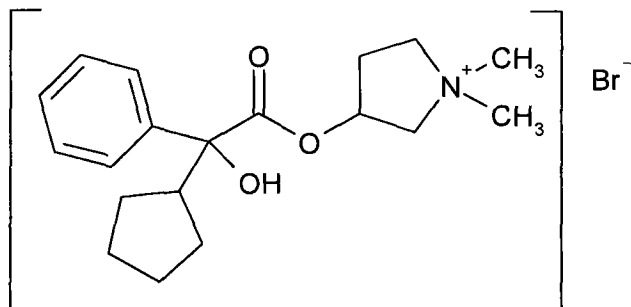
9. 根据权利要求8的方法,其中所述的其他活性成分选自沙美特罗、茚达特罗和莫米松。

用于吸入的格隆铵盐组合物

[0001] 本发明涉及有机化合物及其作为药物的用途,或者更具体而言涉及制备格隆铵(glycopyrronium)盐的干粉的方法。

[0002] 格隆溴铵,即 3-[(环戊基-羟基苯基乙酰基)氧基]-1,1-二甲基-吡咯烷鎓溴化物,也称为甘罗溴铵,是一种抗毒蕈碱剂,目前其通过注射给药来减少麻醉期间的分泌物和或通过口服来治疗胃溃疡。其具有以下的化学结构:

[0003]



[0004] 并且可以使用美国专利 US 2956062 所述的方法进行制备。

[0005] Schroeckenstein 等人在 J. Allergy Clin. Immunol. 1998 ;82(1) :115-119 中公开了气雾剂形式的格隆溴铵在治疗哮喘中的用途,其中单次施用预定的剂量实现支气管扩张作用多达 12 小时。

[0006] 具有抗毒蕈碱活性的季铵化合物已知在储存期间倾向于团聚。例如, Ticehurst 等人在微粉化的瑞伐托酯氢溴酸盐中观察到了这种现象,参见 International Journal of Pharmaceutics 193(2000)247-259 页。这一问题影响到药物的物理和化学稳定性及其在制剂中的性能。

[0007] 国际专利申请 WO 2001/76575 公开了格隆溴铵可以配制成干粉,用于肺部递送的控释制剂。在实施例,将微粉化的格隆溴铵与硬脂酸镁以 75:25 的重量比混合,混合物用球磨机研磨并干燥,得到干粉。

[0008] 国际专利申请 WO 2005/25536 公开了制备用于肺吸入的药物组合物的复合活性颗粒的方法,其包括将活性颗粒与某些添加物进行气流粉碎,以增加细颗粒比例和细颗粒剂量。

[0009] 现在令人惊讶地发现将格隆铵盐与抗粘附剂混合、接着与载体颗粒混合是有利的,因为这样减少了所得药物的团聚倾向,并因此改善所得药物的稳定性。

[0010] 因此,从广义上说,本发明提供了制备用于吸入的格隆铵盐干粉制剂的方法,该方法包括:(a) 将格隆铵盐与抗粘附剂一起微粉化;和(b) 与载体颗粒混合以形成干粉制剂。

[0011] 以这种方式制备格隆铵盐减少了所得药物的团聚倾向,而这种倾向是微粉化的季铵化合物普遍公知的情况,特别是当其储存在潮湿条件中或者暴露于湿气时。

[0012] 优选的格隆铵盐是格隆溴铵。

[0013] 优选将格隆铵盐与抗粘附剂预混合以得到均一的混合物,随后一起进行微粉化。

[0014] 优选的抗粘附剂是一种或多种金属的硬脂酸盐、一种或多种结晶的糖类或其混合物。特别优选的金属硬脂酸盐包括硬脂酸镁和硬脂酸钙。特别优选的结晶糖包括乳糖,更

特别是乳糖一水合物或无水乳糖。

[0015] 当抗粘附剂是金属的硬脂酸盐时,将格隆铵盐适宜地与抗粘附剂以 1-20% 的重量比、更优选 2-10% 的重量比、但最优选 3-5% 的重量比进行微粉化。

[0016] 当抗粘附剂是结晶糖时,将结晶糖适宜地与格隆铵盐以 0.5:1 到 10:1 的重量比、更优选 1:1 到 5:1 的重量比、但最优选 2:1 到 3:1 的重量比进行微粉化。

[0017] 优选将载体颗粒与微粉化的格隆铵盐和抗粘附剂以 2000:1 到 5:1 的重量比、特别是 200:1 到 20:1 的重量比进行混合。所述载体颗粒优选结晶糖类,例如乳糖一水合物或无水乳糖。

[0018] 格隆铵盐与抗粘附剂任选地与一、二、三或更多种其它活性成分一起进行微粉化。或者,格隆铵盐与抗粘附剂与一种或多种其它活性成分进行微粉化,并将所得产物与一种或多种已经被微粉化的其它活性成分混合。在各种情况下,所述的其它活性成分适宜地选自抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药、解充血药和镇咳药。

[0019] 本说明书中所用的术语具有以下含义:

[0020] 本文所用的“格隆铵盐”包括格隆铵的任何盐形式或反荷离子形式,其包括但不限于格隆溴铵(甘罗溴铵)、格隆铵氯化物或格隆铵碘化物,以及任何与全部的分离的立体异构体及立体异构体的混合物。还包括格隆铵盐的衍生物。适宜的反荷离子是可药用的反荷离子,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-2-甲酸盐、3-羟基萘-2-甲酸盐、甲磺酸盐和苯磺酸盐。

[0021] 本文所用的“抗粘附剂”是指减少颗粒之间粘聚力并防止细颗粒粘附于吸入装置内表面的物质,或这类物质的混合物。抗粘附剂还包括减摩剂或助流剂,其给予该粉末制剂在吸入器中更好的流动性。它们常导致更好的剂量重复性和更高的细颗粒比例。通常的抗粘附剂包括氨基酸如亮氨酸、磷脂如卵磷脂、或脂肪酸衍生物如硬脂酸镁或硬脂酸钙。

[0022] 干粉制剂的“计量剂量”或“MD”,如本文所用,是指由所述的吸入器装置呈递的计量形式中存在的活性剂总量。例如,MD 可能是在用于特定干粉吸入器的胶囊中或者在用于特定干粉吸入装置的箔泡罩中存在的格隆铵盐的质量。

[0023] “发射剂量”或“ED”,如本文所用,是指在启动后从装置中发射的活性剂总量。其不包括留在装置内或装置表面上的物质。ED 通过在仪器(通常指的是剂量均匀性采样装置(DUSA))中收集从装置中发射的总量,并通过已验证的定量湿重化学分析来测定。

[0024] “细颗粒剂量”或“FPD”,如本文所用,是指在启动后从装置中发射的小于限定标准的空气动力学粒度的活性剂总量。如果没有清楚地说明是另一种限定标准如 $1\mu\text{m}$ 或 $3\mu\text{m}$ 等的话,则所述限定标准通常为 $5\mu\text{m}$ 。FPD 使用冲击器或冲击式吸收管,例如两级冲击式吸收管(TSI)、多级液体冲击式吸收管(MSLI)、安德森级联冲击器(ACI)或下一代冲击器(NextGeneration Impactor)(NGI)进行测定。每种冲击器或冲击式吸收管具有对每一级的预定量的空气动力学粒度收集截止点。通过已验证的定量湿重化学分析对一级接一级的活性剂回收定量进行判读,从而获得 FPD 值,其中使用单级截止或者使用一级接一级沉积的更复杂的数学插值法来确定 FPD。

[0025] “细颗粒比例”或“FPF”,如本文所用,通常被定义为 FPD 除以 ED 并表示为百分数。

在这里,ED 的 FPF 称为 FPF (ED),并按照 $FPF(ED) = (FPD/ED) \times 100\%$ 进行计算。“细颗粒比例”也可以定义为 FPD 除以 MD 并表示为百分数。在这里,MD 的 FPF 称为 FPF (MD),并按照 $FPF(MD) = (FPD/MD) \times 100\%$ 进行计算。

[0026] 在本说明书和后面的权利要求书中,除非上下文另有要求,措辞“包含”或其变体例如“包括”,应当理解为意指包括所述的整数或步骤或者整数或步骤的集合,但不排除任何其它整数或步骤或者整数或步骤的集合。

[0027] 本发明提供了制备格隆铵盐干粉制剂的方法。

[0028] 通常,配制用于吸入治疗呼吸系统疾病的干粉制剂是通过将微粉化的活性药物成分与粗的载体颗粒混合以得到所要求的混合物。载体颗粒使微粉化的活性药物成分粘聚性降低并改善其流动性。这使得粉末在制备过程中更容易处理。当储存在干粉吸入器装置中时,微粉化的活性颗粒倾向于粘附在载体颗粒表面,但是一旦吸入呼吸道后,其就从载体颗粒表面分散,形成细微的气溶胶。较大的载体颗粒主要沉积在口咽腔内。

[0029] 近年来,某些化合物如硬脂酸镁(其有时称为“力控制剂(force control agent)”)已经被包含在用于吸入的干粉制剂中。例如,美国专利 US 6645466 公开了在用于吸入的干粉制剂中的硬脂酸镁对改善湿度抵抗力和储存稳定性的用途。美国专利 US 6528096 公开了在用于吸入的干粉制剂中的润滑剂如硬脂酸镁的用途,其用于提供所要求的稳定混合物并且在加工期间和使用之前没有活性颗粒离析。制备这类用于吸入的干粉制剂通常是将载体颗粒与硬脂酸镁混合以得到初步的混合物或被硬脂酸镁包被的载体颗粒混合物,接着再与活性颗粒混合以得到所需制剂。

[0030] 与其相反,现在已经令人惊奇地发现,将格隆铵盐与抗粘附剂如硬脂酸镁或乳糖一水合物一起进行微粉化、随后与载体颗粒混合是有利的。这降低了所得的微粉化格隆铵盐团聚的倾向,而这种倾向在微粉化的季铵衍生物中是常见的问题。本发明的方法使得与团聚有关的给药和递送的问题最小化。它还增强微粉化格隆铵盐的稳定性,这使药物的加工更加容易,并且显著增强在不同储存条件(例如 25°C /60%相对湿度(RH)、30°C /75% RH)下的储存稳定性。

[0031] 本发明提供了制备用于吸入的格隆铵盐干粉制剂的方法,该方法包括以下步骤:(a) 将格隆铵盐与抗粘附剂一起微粉化,和 (b) 与载体颗粒混合以形成干粉制剂。

[0032] 在第一步(a)中,将格隆铵盐和抗粘附剂一起微粉化或“共同微粉化”。该步骤在一般意义上而言,提供了使用机械方法将格隆铵盐和抗粘附剂粉碎,以使至少 90%、但优选至少 95%的所得颗粒物质具有直径低于约 7 微米的平均粒度。

[0033] 格隆溴铵可从商业上获得,或者可以使用美国专利 2956062 中所述的方法进行制备。其优选晶态的并且包含最小量的无定形部分。

[0034] 格隆溴铵具有两个立体异构中心,因此存在四种异构体形式,即 (3R,2'R)-、(3S,2'R)-、(3R,2'S)- 和 (3S,2'S)-3-[(环戊基-羟基苯基乙酰基)氧基]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物,如美国专利说明书 US6307060 和 US6,613,795 中所述。这些专利说明书的内容引入本文作为参考。本发明包括使用一种或多种所述异构体形式,特别是 3S,2'R 异构体、3R,2'R 异构体或 2S,3'R 异构体,因此包括单一的对映异构体、非对映异构体的混合物、或外消旋物,尤其是 (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(环戊基-羟基-苯基乙酰基)氧基]-1,1-二甲基吡咯烷鎓溴化物。

[0035] 抗粘附剂减少了颗粒间的粘聚力,并且稳定格隆溴铵的活化表面,因此防止细颗粒出现团聚。它提供了对微粉化物质的粒度分布的普遍稳定作用,因而改善了与载体物质的最终干粉混合物的稳定性。另外,它显著增强微粉化物质在加工和储存中的稳定性。

[0036] 合适的抗粘附剂包括:脂肪酸衍生物,包括金属的硬脂酸盐,如硬脂酸钙和硬脂酸镁;结晶糖类,包括单糖、二糖、多糖和糖醇,如阿拉伯糖、葡萄糖、果糖、核糖、甘露糖、蔗糖、海藻糖、乳糖、麦芽糖、淀粉、葡聚糖、甘露醇或山梨醇,尤其是乳糖,但特别是乳糖一水合物或无水乳糖;氨基酸,如亮氨酸;磷脂,如卵磷脂;硬脂酰富马酸钠;硬脂酰乳酸钠;磷脂酰胆碱类、磷脂酰甘油类以及其他天然和合成的肺表面活性剂;脂质体制剂;月桂酸及其盐,例如十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁;甘油三酯,例如 Dynsan 118 和 Cutina HR;一般而言的糖酯;或任何这些化合物的混合物。

[0037] 优选的抗粘附剂是硬脂酸镁、硬脂酸钙、乳糖一水合物、无水乳糖或它们的混合物。抗粘附剂最优选硬脂酸镁。

[0038] 抗粘附剂优选为颗粒形式。

[0039] 在必要或有用的情况下,将格隆铵盐和/或抗粘附剂在共同微粉化之前过筛。

[0040] 在优选的实施方案中,将格隆铵盐与抗粘附剂(或抗粘附剂的混合物)在共同微粉化之前进行混合,以得到均一的混合物。

[0041] 将格隆铵盐适宜地与抗粘附剂以 1-20% 的重量比、更优选 2-10% 的重量比、但最优选 3-5% 的重量比进行微粉化。

[0042] 微粉化降低格隆铵盐的粒度至适合吸入给药的大小。这些颗粒的质量气体动力学中位直径(MMAD)优选低于 10 微米(μm)。具有超过约 10 μm 的气体动力学直径的颗粒可能碰撞在咽喉壁上,通常不能到达肺部。具有约 2 μm 到约 5 μm 的气体动力学直径的颗粒通常沉积在呼吸性细支气管中,而具有约 0.05 μm 到约 2 μm 的气体动力学直径的更小颗粒可能会沉积在肺泡内,并被吸收入血流中。

[0043] 将格隆铵盐与抗粘附剂(特别是硬脂酸镁或乳糖一水合物)共同微粉化,显著减少微粉化的药物形成聚集体/附聚物。抗粘附剂的颗粒在格隆铵盐颗粒上形成一层,例如通过降低颗粒团聚的倾向而加强抗粘附剂的预期效果,特别是当其暴露于潮湿条件时。因此,抗粘附剂增加了微粉化的格隆铵盐颗粒的物理稳定性。这克服了或至少是改善了在配制抗毒蕈碱剂时常见的获得适宜和稳定的细颗粒比例(FPF)的问题。对该问题的克服改善了微粉化药物加工过程中(例如在制备干粉混合物的过程中)的稳定性,改善了微粉化药物的储存稳定性,改善了格隆铵盐的储存时间(储存期限),并且通过稳定理化性质(即,药物的粒度分布)而增强经肺吸入给药的干粉制剂的剂量利用效率。

[0044] 微粉化的设备是本领域内众所周知的,包括各种碾磨和粉碎机械,例如压磨式粉碎机如机械融合磨(mechanofusion mill),冲击式粉碎机如球磨机、匀化器和微流化器(microfluidizer),以及气流粉碎机。在优选的实施方案中,晶态的格隆铵盐在 Hosokawa Alpine® 100 AFG 对向流化床的气流粉碎机中进行气流粉碎。其他适宜的气流粉碎设备包括 Hosokawa Alpine® AFG140、AFG200、AFG280 和 AFG400 气流粉碎机。

[0045] 适合于任何最初混合抗粘附剂和格隆铵盐的混合设备包括低剪切力混合机,如 Turbula® 粉末搅拌机,以及高剪切力混合机,如 MiPro® 粉末搅拌机。

[0046] 在本发明方法的第二步(b)中,将载体颗粒与共同微粉化的格隆铵盐和抗粘附剂

混合,以形成干粉制剂。

[0047] 优选地,将载体颗粒与微粉化的格隆铵盐和抗粘附剂以 2000:1 到 5:1 的重量比、特别是 200:1 到 20:1 的重量比进行混合。

[0048] 载体颗粒可以由任何可用于吸入的药理学惰性的物质或物质组合组成。它们适宜地包括一种或多种结晶糖类,包括单糖、二糖、多糖和糖醇,例如阿拉伯糖、葡萄糖、果糖、核糖、甘露糖、蔗糖、海藻糖、乳糖、麦芽糖、淀粉、葡聚糖、甘露醇或山梨醇。特别优选的载体是乳糖,例如乳糖一水合物或无水乳糖。

[0049] 优选地,基本上所有的载体颗粒(按重量计)都具有 20-1000 μm 、更优选 50-500 μm 、但特别是 20-250 μm 的直径。基本上所有载体颗粒(按重量计)的直径都适宜地小于 355 μm 。这提供了良好的流动性和挟带性能,改善活性颗粒在气道中的释放,以增加活性颗粒在肺下部的沉积。应当理解,所述的颗粒直径自始至终都是指颗粒的空气动力学直径。

[0050] 在必要或有用的情况下,通过 (b) 所获得的干粉要进行最终的粒度细化,以使干粉符合所需的物理性质。

[0051] 在本发明的另一方面,格隆铵盐和抗粘附剂与至少一种(优选 1、2 或 3 种)其他活性成分一起进行微粉化,以得到固定的剂量组合。所述的其他活性成分优选地选自抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药、解充血药和镇咳药,这些药物适合通过吸入给药,例如用于治疗呼吸系统疾病。所述的其他活性成分最优选地选自 β_2 -肾上腺素受体激动剂、抗毒蕈碱剂、甾类、PDE4 抑制剂、 A_{2a} 激动剂和钙阻断剂。

[0052] 适宜的 β_2 -肾上腺素受体激动剂包括沙丁胺醇(舒喘灵)、奥西那林、特布他林、沙美特罗、非诺特罗、茚达特罗(indacaterol)、丙卡特罗,以及特别是福莫特罗、卡莫特罗(carmoterol)、TA-2005、GSK159797 及其可药用盐,还有在 EP 1440966、EP 1460064、EP 1477167、JP 05025045、US2002/0055651、US 2004/0242622、US 2004/0229904、US 2005/0133417、US 2005/5159448、WO 93/18007、WO 99/64035、WO 00/75114、WO01/42193、WO 01/83462、WO 02/66422、WO 02/70490、WO 02/76933、WO 03/24439、WO 03/42160、WO 03/42164、WO 03/72539、WO 03/91204、WO 03/99764、WO 04/16578、WO 04/16601、WO 04/22547、WO 04/32921、WO 04/33412、WO 04/37768、WO 04/37773、WO 04/37807、WO 04/39762、WO 04/39766、WO 04/45618WO 04/46083、WO 04/80964、WO04/087142、WO 04/089892、WO 04/108675、WO 04/108676、WO 05/033121、WO 05/040103、WO 05/044787、WO 05/058867、WO 05/065650、WO05/066140、WO 05/07908、WO 05/74924、WO 05/77361、WO 05/90288、WO 05/92860、WO 05/92887、WO 05/90287、WO 05/95328、WO 05/102350、WO 06/56471、WO 06/74897 和 WO 06/08173 中所述的化合物。

[0053] 适宜的支气管扩张药包括抗胆碱能药或抗毒蕈碱剂,特别是异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托铵盐(tiotropium salt)、CHF 4226(凯西公司(Chiesi)) 和 SVT-40776,以及在 EP 424021、US 3714357、US 5171744、US2005/171147、US 2005/182091、WO 01/04118、WO 02/00652、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/33495、WO 03/53966、WO 03/87094、WO 04/018422、WO 04/05285、WO 05/077361 和 WO 06/48225 中描述的那些。

[0054] 适宜的双重抗炎和支气管扩张药包括双重 β_2 -肾上腺素受体激动剂/毒蕈碱拮抗剂,例如在 US 2004/0167167、US 2004/0242622、US 2005/182092、US 2005/256114、US

2006/35933、WO 04/74246、WO 04/74812、W004/89892 和 WO 06/23475 中描述的那些。

[0055] 适宜的甾体包括糖皮质激素,例如布地奈德、倍氯米松、氟替卡松、环索奈德或莫米松,或在 WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879 或 WO 02/00679 中描述的那些,特别是实施例 3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 和 101 的那些,以及非甾体类的甾体激动剂,例如在 WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/082280、W003/082787、WO 03/104195 和 WO 04/005229 中描述的那些。

[0056] 适宜的 PDE4 抑制剂包括西洛司特 (Ariflo[®] 葛兰素史克公司 (GlaxoSmithKline))、罗氟司特 (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (拜耳公司 (Bayer))、SCH-351591 (先灵-葆雅公司 (Schering-Plough))、阿罗茶碱 (Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) 和 GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), 以及在 WO 92/19594、WO 93/19749、W093/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/39544、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 04/000814、W004/000839 and WO 04/005258、WO 04/018450、WO 04/018451、W004/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、W004/019945、WO 04/045607、WO 04/037805、WO 04/063197、WO 04/103998、WO 04/111044、WO 05/012252、WO 05/012253、WO 05/013995、W005/030212、WO 05/030725、WO 05/087744、WO 05/087745、WO 05/087749 和 WO 05/090345 中描述的那些。

[0057] 适宜的 A2a 激动剂包括在 EP 409595A2、EP 1052264、EP 1241176、WO 94/17090、WO 96/02543、WO 96/02553、WO 98/28319、WO 99/24449、WO 99/24450、WO 99/24451、WO 99/38877、WO 99/41267、WO 99/67263、WO 99/67264、WO 99/67265、WO 99/67266、WO 00/23457、WO 00/77018、WO 00/78774、WO 01/23399、WO 01/27130、WO 01/27131、WO 01/60835、WO 01/94368、WO 02/00676、WO 02/22630、WO 02/96462、W003/086408、WO 04/039762、WO 04/039766、WO 04/045618 和 W004/046083 中描述的那些。

[0058] 适宜的钙通道阻滞剂包括地尔硫卓、维拉帕米、氨氯地平、非洛地平、伊拉地平、拉西地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平和尼索地平。

[0059] 在优选的实施方案中,所述的其他活性成分是沙美特罗、茚达特罗或莫米松。

[0060] 优选的三联组合包括:格隆溴铵、沙美特罗和莫米松;格隆溴铵、茚达特罗和莫米松;格隆溴铵、沙美特罗和环索奈德;格隆溴铵、茚达特罗和环索奈德;格隆溴铵、沙美特罗和 3-甲基-噻吩-2-甲酸 (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-氯-6-氟-11-羟基-17-甲氧基羰基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-17-基酯;或者格隆溴铵、茚达特罗和 3-甲基-噻吩-2-甲酸 (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-氯-6-氟-11-羟基-17-甲氧基羰基-10,13,16-三甲基-3-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-17-基酯。

[0061] 本发明的干粉可以以单位剂量被包含在胶囊(例如明胶或羟丙甲基纤维素(HPMC)胶囊)中或者在泡罩包装中(例如铝泡或塑料泡),用于干粉吸入装置,所述装置可以是单剂量或多剂量装置。优选每个胶囊的干粉总重或预定量的单位为 2mg-50mg。或者,干粉可以包含在多剂量干粉吸入(MDDPI)装置的贮器中,该装置适合在每次启动时递

送例如 3-25mg 的干粉。适合于递送包入胶囊形式的干粉的装置描述于 US 3,991,761 (包括 AEROLIZER™ 装置) 或 WO 05/113042, 而适宜的 MDDPI 装置包括 WO97/20589 (包括 CERTIHALER™ 装置)、WO 97/30743 (包括 TWISTHALER™ 装置) 和 WO 05/37353 (包括 GYROHALER™ 装置) 中描述的那些。

[0062] 本发明通过下列实施例来举例说明。

[0063] 实施例

[0064] 实施例 1

[0065] 将 37g 的硬脂酸镁与 1kg 的晶态格隆溴铵在 Turbula® 搅拌器中混合 5 小时。所得混合物用 Hosokawa Alpine® 100 AFG 对向流化床的气流粉碎机进行微粉化, 采用以下参数: 分级速率 13000rpm; 粉碎气压 3.5 巴。该粉碎机装有 1.9mm 直径的 3 个喷嘴。

[0066] 所得混合物具有的中位粒度为约 3 微米 ($x_{90} = 7$ 微米, $x_{50} = 3$ 微米, $x_{10} = 1$ 微米)。硬脂酸镁在药品表面分布良好。

[0067] 将乳糖载体颗粒 (最终组合物的 99.7%, w/w) 混入, 得到可吸入的干粉。

[0068] 实施例 2

[0069] 药品 1: 将 50g 的硬脂酸镁与 1kg 的晶态格隆溴铵在 Turbula® 搅拌器中混合 5 小时。所得混合物用 Hosokawa Alpine® 100 AFG 对向流化床的气流粉碎机 (装有 1.9mm 直径的 3 个喷嘴) 进行微粉化, 采用以下参数: 分级速率 13000rpm; 粉碎气压 3.5 巴, 得到平均粒度小于 5 微米的颗粒。

[0070] 药品 2: 将 1kg 的晶态格隆溴铵用 Hosokawa Alpine® 100AFG 对向流化床的气流粉碎机 (装有 1.9mm 直径的 3 个喷嘴) 进行微粉化, 采用以下参数: 分级速率 13000rpm; 粉碎气压 3.5 巴, 得到平均粒度小于 5 微米的颗粒。

[0071] 这些药品用于制备以下制剂:

[0072] 制剂 1: 将乳糖载体颗粒 (最终组合物的 99%, w/w) 与药品 2 混合, 得到可吸入的干粉。

[0073] 制剂 2: 将乳糖载体颗粒 (最终组合物的 98.8%, w/w) 和硬脂酸镁 (0.15%) 与药品 2 混合, 得到可吸入的干粉。

[0074] 制剂 3: 将乳糖载体颗粒 (最终组合物的 98.8%, w/w) 和硬脂酸镁 (0.15%) 与药品 1 混合, 得到可吸入的干粉。

[0075] 所得的粉末以等分试样 25mg 装入 3 号羟丙甲基纤维素 (HPMC) 胶囊中。在制备后立即检测所得胶囊的空气动力学粒度分布 (细颗粒比例), 或者在按照下表 3 所述的不同条件下储存后进行检测。

[0076] 使用下一代冲击器 (NGI) 颗粒分级级联冲击器, 以 85L/ 分钟的流速测定各胶囊中干粉的细颗粒比例 (FPF) 和发射剂量 (ED)。在下表 1 中显示了不同样品相对于发射剂量的细颗粒比例 FPF (ED)。FPF (ED) 与初次测定相比的相对改变也显示于此表中。

[0077] 表 1

[0078]

样品	制剂	药物的检测时间点和条件	FPF (ED) [%]	与初次相比的变化 [%]
1	制剂 1	初次检测(药品 2)	51.5	--
		6 周, 30°C/65%RH	46.3	-10.1
		6 周, 40°C/75%RH	32.2	-37.5
2	制剂 2	初次检测(药品 2)	50.5	--
		6 周, 30°C/65%RH	43.7	-13.5
		6 周, 40°C/75%RH	38.4	-24.0
3	制剂 3	初次检测(药品 1)	60.5	--
		6 周, 30°C/65%RH	57.4	-5.0
		6 周, 40°C/75%RH	46.5	-23.1

[0079] 这些数据显示,将格隆溴铵与抗粘附剂共同微粉化改善了所得药品的稳定性,这表现为 FPF 在储存期间较少的明显减低。与不含抗粘附剂的混合物和在混合过程中加入硬脂酸镁的混合物相比,与抗粘附剂进行共同微粉化稳定了储存期间的 FPF。