



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106456570 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580030778.X

(22)申请日 2015.06.09

(30)优先权数据

14171644.9 2014.06.09 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.12.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/062764 2015.06.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/189168 EN 2015.12.17

(71)申请人 奇斯药制品公司

地址 意大利帕尔马

(72)发明人 M·苗扎 T·J·罗斯

G·布拉姆比拉

(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 11038

代理人 崔锡强

(51)Int.Cl.

A61K 9/72(2006.01)

A61K 9/16(2006.01)

A61K 31/573(2006.01)

A61K 31/167(2006.01)

A61K 31/40(2006.01)

A61M 15/00(2006.01)

A61M 16/20(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

权利要求书1页 说明书14页 附图1页

(54)发明名称

包含抗胆碱能药物、皮质类固醇和 β -肾上腺素能药物的组合的吸入颗粒

(57)摘要

本发明涉及包含抗胆碱能药物、 β 2-肾上腺素受体激动剂和吸入的皮质类固醇的组合的颗粒剂,它们的制备方法及其用于预防和/或治疗呼吸系统疾病的应用。

1. 用于吸入式制剂中的多组分微粒,每个微粒包含比例为35:10:55和94:1:5w/w/w的二丙酸倍氯米松、福莫特罗的可药用盐和格隆铵的可药用盐的组合,其中所述微粒特征为0.95至1.05的形状因子。

2. 根据权利要求1的微粒,其中全部所述微粒中至少90%具有等于或小于4.5微米的容量直径,且所述微粒的容量中位直径为1.0至3.0微米。

3. 根据权利要求2的微粒,其中所述微粒中不超过10%具有小于0.2微米的容量直径。

4. 根据权利要求1至3中任意一项的微粒,其中各微粒由富马酸福莫特罗或其二水合物形式、格隆溴铵和二丙酸倍氯米松的组合组成。

5. 根据权利要求1至4中任意一项的微粒,其中各活性成分以无定形形式存在。

6. 制备权利要求5微粒的方法,所述方法包括以下步骤:

a) 制备预定比例的三种活性成分在适合的溶剂中的溶液;

b) 从所述三种活性成分的溶液生成气雾剂;

c) 干燥雾化的小滴,得到微粒;并

d) 分离生成的微粒。

7. 根据权利要求6的方法,其中所述溶剂选自甲醇、乙醇、水、DMSO、乙腈及其混合物。

8. 根据权利要求1至4中任意一项的微粒,其中活性成分中至少一种为结晶形式。

9. 制备权利要求8的微粒的方法,所述方法包括以下步骤:

a) 制备预定比例的三种活性成分在适合的溶剂中的溶液;

b) 从所述三种活性成分的溶液生成气雾剂;

c) 干燥雾化的小滴,得到微粒;

d) 在含有对于所有三种活性成分的抗溶剂的容器中收集得到的微粒;

e) 使用高强度超声以改变微粒的形态学并诱导结晶;

f) 分离生成的微粒。

10. 根据权利要求9的方法,所述抗溶剂选自正-庚烷、环己烷和氟化烃类、诸如全氟萘烷。

11. 用于增压定量吸入器(pMDIs)的药物气雾剂制剂,其包含混悬于液化气体推进剂中的权利要求1至4中任意一项的微粒。

12. 增压定量吸入器(pMDI),其包含填充有权利要求11的药物气雾剂制剂的罐和用于递送每日治疗有效剂量的活性成分的计量阀。

13. 干粉药物制剂,其包含权利要求1至4的任意一项的微粒并任选地包含载体。

14. 干粉吸入器,其填充有权利要求13的干粉制剂。

15. 权利要求1至4的任意一项的微粒,其用于预防和/或治疗炎性和/或阻塞性气道。

16. 根据权利要求15的微粒,其中所述疾病为哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)。

包含抗胆碱能药物、皮质类固醇和 β -肾上腺素能药物的组合的吸入颗粒

技术领域

[0001] 本发明涉及用于通过吸入施用的包含三种活性成分的颗粒剂。

[0002] 具体而言,本发明涉及包含抗胆碱能药物、 β 2-肾上腺素受体激动剂和吸入的皮质类固醇的颗粒剂,它们的制备方法及其用于预防和/或治疗呼吸系统疾病的应用。

[0003] 发明背景

[0004] 呼吸系统疾病是世界范围内常见的和重要的病因和死因。事实上,许多人患有炎性和/或阻塞性肺疾病,该类别特征为炎症性的和容易塌陷的气道、气流阻塞、呼气问题及频繁的医疗诊所就诊和住院。炎症性和/或阻塞性肺疾病的类型包括哮喘、支气管扩张、支气管炎和慢性阻塞性肺疾病(COPD)。

[0005] 具体而言,慢性阻塞性肺疾病(COPD)为多构成的疾病,特征为气流受限和气道炎症。COPD的加重对患者的生活质量、日常活动和一般健康状况有相当大的影响,且对医疗卫生系统而言是一个巨大的负担。因此,COPD处理的目标不仅仅包括减轻症状和预防疾病进展,而且还包括预防和治疗加重。

[0006] 虽然可用的疗法改善临床症状并减少气道炎症,但它们没有明确减缓长期进展或者没有应对所有的疾病构成。随着COPD的负担持续增加,正在研究新的和改善的治疗策略以最优药物疗法,特别是组合疗法,因为它们互补作用模式能应对所述疾病的多个构成。来自近期临床试验中的证据表明三联疗法(组合带有吸入的皮质类固醇的抗胆碱能药物和长效 β 2-肾上腺素受体激动剂)可提供额外的临床益处(相对于与单独用于患有更严重的COPD患者中的各疗法有关的临床益处)。

[0007] 目前,有若干推荐的COPD疗法类型,其中在轻度和中度疾病中,支气管扩张剂、诸如 β 2-激动剂和抗胆碱能药物是症状处理的主要方法,其在按需要的基础上被处方用于轻度COPD和作为中度COPD的维持疗法。

[0008] 所述支气管扩张剂通过吸入有效地施用,由此增加治疗指数并减少活性物质的副作用。

[0009] 对于更严重的COPD的治疗,原则推荐将吸入的皮质类固醇(ICSs)加入至长效支气管扩张药疗法中。已经对疗法组合进行了研究,因为它们互补作用模式能应对所述疾病的多种构成。来自近期临床试验中的证据表明三联疗法(组合带有ICS的抗胆碱能药物和长效 β 2-激动剂(LABA))可提供额外的临床益处(相对于与单独用于中度至严重COPD患者中的各疗法有关的临床益处)。

[0010] 此外,有证据表明只要LABA和ICS存在于相同的作用部位(例如,肺树(pulmonary tree)的小外周气道),这两种活性成分存在协同作用。不希望受理论所束缚,如果在所述作用部位递送抗毒蕈碱药,则可能发生该作用。

[0011] 目前正在研究的一个令人感兴趣的三联组合包括:

[0012] i) 福莫特罗、特别是其二水合富马酸盐(下文称为FF),一种长效 β -2肾上腺素能受体激动剂,目前临床用于治疗支气管哮喘、COPD和相关障碍;

[0013] ii) 外消旋-格隆溴铵(下文称为GB),近来批准用于COPD的维持治疗的抗毒蕈碱药;

[0014] iii) 二丙酸倍氯米松(下文称为BDP),强效抗炎皮质类固醇,其以多种商品名销售用于预防和/或治疗哮喘和其他呼吸系统病症。

[0015] 另一方面,目前的组合吸入产品在各个活性成分的剂量递送上可能有巨大差异性,而其又可能持续随产品储藏条件而变化。

[0016] 因此,提供能制备用于吸入的组合-颗粒的如下方法会是有利的,其将使得可以无显著剂量变化地递送全部三种活性成分。

[0017] 此外,对呈现影响小外周气道的呼吸系统疾病的个体的改善的治疗控制仍然有需求。

[0018] 因此,提供能制备组合-颗粒的方法会是非常有利的,其中全部三种活性成分可以同时到达呼吸树的远端呼吸道,并因此改善小气道输出和相关的控制。

[0019] 现有技术中,已经提出了不同的途径用于制备掺和了两种或更多种活性成分的组合的颗粒。例如,WO 02/28377、WO 2010/097188和WO 2013/021199公开了掺和了特别是LABA和ICS的颗粒。

[0020] 然而,所述文献没有公开掺和了福莫特罗盐、二丙酸倍氯米松和格隆铵盐的组合的颗粒。此外,它们均没有记载到达呼吸树的远端呼吸道的问题。

[0021] 发明概述

[0022] 本发明涉及用于吸入式制剂中的多组分微粒,每个微粒包含比例为35:10:55至94:1:5w/w/w的二丙酸倍氯米松、福莫特罗的可药用盐和格隆铵的可药用盐的组合,其中所述微粒特征为0.8至1.15、优选0.9至1.10、更优选0.95至1.05的形状因子。

[0023] 有利地全部上述微粒中至少90%具有等于或小于4.5微米、优选等于或小于4.0微米的容量直径,且所述微粒的容量中位直径为1.0至3.0微米、优选1.2至2.5微米、更优选1.5至2.2微米。

[0024] 在第二个方面,本发明提供了用于增压定量吸入器(pMDIs)的药物气雾剂制剂,其包含混悬于液化气体推进剂中的上述微粒。

[0025] 在第三个方面,本发明提供了增压定量吸入器(pMDI),其包含填充有前述药物气雾剂制剂的罐和用于递送每日治疗有效剂量的活性成分的计量阀。

[0026] 在第四个方面,本发明涉及干粉药物制剂,其包含上述微粒,且任选地包含载体。

[0027] 在第五个方面,本发明提供了填充有上述干粉制剂的干粉吸入器。

[0028] 在第六个方面,本发明涉及制备所要求的微粒的方法,所述方法包括以下步骤:

[0029] a) 制备预定比例的三种活性成分在适合的溶剂中的溶液;

[0030] b) 从所述三种活性成分的溶液生成气雾剂;

[0031] c) 干燥雾化的小滴,得到微粒;并

[0032] d) 分离生成的微粒。

[0033] 在第七个方面,本发明涉及用于预防和/或治疗炎性和/或阻塞性呼吸道疾病、诸如哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)的所要求的微粒。

[0034] 在第八个方面,本发明涉及预防和/或治疗炎性和/或阻塞性呼吸道疾病、诸如哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)的方法,所述方法包括通过吸入施用有效量的本发明的微

粒。

[0035] 在第九个方面,本发明涉及所要求的微粒在制备药物中的应用,所述药物用于预防和/或治疗炎性和/或阻塞性呼吸道疾病、诸如哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)。

[0036] 在第十个方面,本发明涉及用于吸入式制剂中的多组分微粒,其包含比例为35:10:55和94:1:5w/w/w的二丙酸倍氯米松、福莫特罗的可药用盐和格隆铵的可药用盐的组合,其中所述微粒特征为0.95至1.05的形状因子,且可通过包含以下步骤的方法获得:

[0037] a) 制备预定比例的三种活性成分在适合的溶剂中的溶液;

[0038] b) 从所述三种活性成分的溶液生成气雾剂和

[0039] c) 干燥雾化的小滴,得到微粒。

[0040] 定义

[0041] 术语“毒蕈碱受体拮抗剂”、“抗毒蕈碱药”和“抗胆碱能药物”可以作为同义词使用。

[0042] 术语“格隆铵的可药用盐”是指化合物3-[(环戊基羟基苯乙酰基)氧基]-1,1-二甲基吡咯烷鎓的盐。

[0043] 术语“福莫特罗的可药用盐”是指化合物2'-羟基-5'-[(RS)-1-羟基-2-[[(RS)-对-甲氧基- α -甲基苯乙基]氨基]乙基]甲酰苯胺的盐。

[0044] 术语“二丙酸倍氯米松”是指化合物(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-氯-11-羟基-10,13,16-三甲基-3-氧代-17-[2-(丙酰氧基)乙酰基]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-17-基丙酸盐。

[0045] 术语“可药用盐”包括无机盐和有机盐。有机盐的实例可包括甲酸盐、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、甲磺酸盐、苯磺酸盐、昔萘酸盐(xinafoate)、双羟萘酸盐和苯甲酸盐。无机盐的实例可包括氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、磷酸盐、硝酸盐和硫酸盐。

[0046] 术语“溶剂”用于表示活性成分在其中溶解的介质,而术语“抗-溶剂”用于表示结晶在其中发生的介质。

[0047] 术语“多组分的颗粒”是指包含三种活性成分的组合的最小的分离的单粒。所述单粒被设计为球形。

[0048] 术语“微粒化的”是指具有几微米的尺寸的物质。

[0049] 术语“粗糙的”是指具有1或几百微米的尺寸的物质。

[0050] 总体而言,凭借激光衍射通过测量特征性的等价球径(称为容量直径)来量化颗粒的粒度。

[0051] 粒度还可以凭借适合的已知设备例如筛分析仪通过测量质量直径来量化。

[0052] 容量直径(VD)通过颗粒的密度(假定为用于颗粒的不依赖于尺寸的密度)与质量直径(MD)相关。

[0053] 在本申请中,活性成分和细颗粒级分的粒度用容量直径表达,而粗粒的粒度用质量直径表达。

[0054] 所述颗粒具有正态(高斯)分布,其用容量或质量中位直径(VMD或MMD)定义,容量或质量中位直径对应于颗粒的以重量计50%的容量或质量直径,任选地,分别用颗粒的10%和90%的容量或质量直径来定义。

[0055] 定义粒度分布的另一个通用方法是引用三个值:i) 中位直径 $d(0.5)$,为其中50%的分布在其上且50%在其下的直径;ii) $d(0.9)$,其中90%的分布在该值之下;iii) $d(0.1)$,其中10%的分布在该值之下。

[0056] 跨距(span)是基于10%、50%和90%分位数的分布的宽度,且根据下式计算。

$$[0057] \quad \text{跨距} = \frac{D[v,0.9] - D[v,0.1]}{D[v,0.5]}$$

[0058] 概括而言,具有相同或相似VMD或MMD的颗粒可以具有不同的粒度分布,特别是如通过 $d(0.1)$ 和 $d(0.9)$ 值所表示的不同的高斯分布宽度。

[0059] 雾化后,粒度表达为质量空气动力直径(MAD),而粒度分布用质量中位空气流动力学直径(MMAD)和几何标准差(GSD)表达。MAD指示被送入气流中混悬的颗粒的能力(capability)。MMAD对应于以重量计颗粒的50%的质量空气动力直径。

[0060] 在最终制剂中,本发明的微粒的粒度可根据本领域技术人员已知的方法通过扫描电子显微镜技术来测定。

[0061] 术语‘协同’意指在给定试验中多个活性成分的活性超出预期的各单个活性成分的活性总和。

[0062] 术语‘相互作用的或有序的混合物’是指用于吸入的粉末制剂,其包含药理学惰性的生理学可接受的载体物质,微粒化的活性化合物颗粒通过粘着而结合于所述载体物质以获得并维持适合的混合材料,即混合物的均匀性。

[0063] 术语‘相对高度裂开的表面’意指上面有裂缝和凹陷和其他凹形区域的表面,在本文共同称为裂隙。所述粗糙的赋形剂颗粒的表面可用如WO 01/78695和WO 01/78693中所公开的裂隙指数或粗糙系数来定义,它们可以根据其中报道的描述来表征。

[0064] 术语‘硬小球’是指其核心由粗糙的赋形剂颗粒制备的球形或半球形单元。

[0065] 术语‘良好的流动性’是指在制备过程期间易操作的制剂,且能确保治疗有效剂量的精确和可重复的递送。

[0066] 流动特性可以通过不同的测试来评价,诸如休止角、卡尔系数(Carr's index)、豪斯纳比(Hausner ratio)或通过孔口的流速。

[0067] 在本申请的范畴内,流动特性是根据欧洲药典(Eur.Ph.)7.3,第7版中所述的方法,通过测量通过孔口的流速来测试的。

[0068] 表述‘良好的均匀性’是指其中在混合后组分分布的均匀度(表达为变异系数(CV),也称为相对标准差(RSD))低于5.0%的粉末。其通常根据已知方法测定,例如通过从粉末的不同部分取样,并通过HPLC或其他同等的分析方法、诸如UPLC测试所述组分。

[0069] 表述‘可吸入级分’是指会到达患者肺部的活性成分颗粒的百分比指数。

[0070] 根据普通药典特别是欧洲药典(Eur.Ph.)7.3,第7版中报道的方法,使用适合的体外研究装置、诸如Andersen Cascade Impactor(ACI),Multi Stage Liquid Impinger(MLSI)或Next Generation Impactor(NGI)来评价所述可吸入级分。

[0071] 其通过细颗粒质量(之前的细颗粒剂量)与递送的剂量的百分比来计算。

[0072] 递送的剂量由装置中累积的沉积来计算,而细颗粒质量由直径<5.0微米的颗粒的沉积来计算。

[0073] 在本申请的范畴中,当能递送等于或高于20%、优选等于或高于25%、更优选等于

或高于30%的具有等于或小于2.0微米的粒度的颗粒的级分时,和/或能递送等于或高于10%、优选等于或高于20%的具有等于或小于1.0微米的粒度的颗粒的级分时,制剂被定义为超细制剂。

[0074] 表述‘化学稳定的’是指在微粒储存后,满足EMA指南CPMP/QWP/122/02关于‘存在的活性物质和相关终产品的稳定性测试’要求的活性成分。

[0075] 表述‘物理稳定的’是指微粒,其显示在室温和60%相对湿度下储存至少一个月时,在形态学上基本没有变化、没有从无定形到晶态的转变或反之亦然,没有粒度的生长,如根据本领域技术人员已知的方法所测定的那样。

[0076] 表述‘活性成分比例的良好恒定性’意指三种活性成分在单次治疗剂量递送后,保持与上述两种活性成分在制剂中的预定比例基本相同的比例,即在体外装置、诸如NGI中测量的各药物的量的比例的相对标准差(RSD)小于15%、优选小于10%。

[0077] 术语‘预防’意指减少疾病发作风险的途径。

[0078] 术语‘治疗’意指获得有益的或期望的结果、包括临床结果的途径。有益的或期望的临床结果可以包括但不限于缓和或改善一种或多种症状或状态,减轻疾病程度、稳定(即不恶化)疾病状态、预防疾病传播、延缓或减慢疾病恶化、改善或缓和病状及缓解(无论部分或全部),无论是可检测的或不可检测的。该术语还可以表示,与如果未接受治疗的预期存活相比,延长存活。

[0079] 根据全球哮喘防治倡议(GINA),‘重度持续哮喘’的定义为一种形式,其特征是日常症状、频繁加剧、频繁的夜间哮喘症状、身体活动受限、一秒内的用力呼气体积(FEV₁)等于或小于预期的60%并且差异高于30%。

[0080] 根据全球慢性阻塞性肺疾病防治倡议(GOLD)指南,‘重度COPD’是一种形式,其特征是FEV₁和用力肺活量(FVC)的比低于0.7并且FEV₁是预期的30%至50%。极重度的形式特征还在于慢性呼吸衰竭。

[0081] 表述‘单次治疗有效剂量’意指在发动吸入器后通过吸入一次施用的活性成分的量。所述剂量可一次或多次发动吸入器、优选吸入器的一次发动(发射)被递送。

[0082] ‘发动’是指活性成分从装置通过单次触发(例如机械的或呼吸)释放。

[0083] 表述‘不溶于水的或难溶于水的’是涉及在水中的溶解度时使用的,如欧洲药典第4版2003第2891页所定义。

[0084] 术语‘UPLC-PDA’是指超高效液相色谱仪器偶联光二极管阵列检测器。

[0085] 附图

[0086] 图1-通过喷雾干燥获得的本发明的微粒的SEM显微照片。

[0087] 发明详述

[0088] 本发明涉及用于吸入式制剂中的多组分微粒,每个微粒包含二丙酸倍氯米松、福莫特罗的可药用盐和格隆铵的可药用盐的组合。

[0089] 福莫特罗可以以其任何可药用盐和/或溶剂化物形式存在、优选以二水合富马酸盐形式存在。

[0090] 在本发明的实践中,格隆铵盐可以以任何的纯对映异构体或非对映异构体或其任何组合的形式使用。在一个优选的实施方案中,使用(3S,2'R)、(3R,2'S) 1:1的外消旋混合物,也称为外消旋-格隆铵盐。

[0091] 所述活性成分可以以其任何可药用盐和/或溶剂化物形式存在、优选以溴化物或一水合氯化物、更优选以氢溴酸盐形式存在。

[0092] 二丙酸倍氯米松可以是无水的或以一水合物形式存在。

[0093] 在本发明的一个优选的实施方案中,各微粒由福莫特罗富马酸盐或其二水合物形式、格隆溴铵和二丙酸倍氯米松的组合组成。

[0094] 微粒中存在的三种活性成分、例如二丙酸倍氯米松、福莫特罗的可药用盐和格隆铵的可药用盐的重量比例是预定的,以该方式能递送所需的单次治疗有效剂量的各活性成分。

[0095] 下文给出的三种活性成分以重量计的比例是以二丙酸倍氯米松(BDP)的无水形式、福莫特罗的二水合富马酸盐(FF)和格隆铵的氢溴酸盐(GB)计的。

[0096] 有利地,所述比例可以为35:10:55至94:1:5w/w/w。在一个优选的实施方案中,所述比例可以为70:10:20至92:2:6。

[0097] 根据本发明的比例的实例为:84.4:5.1:10.5w/w/w以提供100微克BDP、6微克FF和12.5微克GB;91.5:2.7:5.7w/w/w以提供200微克BDP、6微克FF和12.5GB;73.0:8.8:18.2w/w/w以提供50微克BDP、6微克FF和12.5GB;80.3:9.6:10.1w/w/w以提供100微克BDP、12微克FF和12.5微克GB;89.1:5.3:5.6w/w/w以提供200微克BDP、12微克FF和12.5微克GB;72.7:4.4:22.9以提供200微克BDP、12微克FF和63微克GB;59.2:3.5:37.3w/w/w以提供100微克BDP、6微克FF和63微克GB,76.3:4.6:19.1w/w/w以提供100微克BDP、6微克FF和25微克GB和84.4:5.1:10.5w/w/w以提供200微克BDP、12微克FF和25微克GB。

[0098] 在一个优选的实施方案中,三种活性成分可以以84.4:5.1:10.5或91.5:2.7:5.7或73.0:8.8:18.2w/w/w的比例存在、更优选以84.4:5.1:10.5w/w/w的比例存在。

[0099] 制备后,本发明的微粒显示是化学稳定的。

[0100] 在它们的递送后,它们显示出活性成分比例的良好恒定性,并产生高比例的超细颗粒,显示适合用于预防和/或治疗影响呼吸树远端呼吸道的疾病。

[0101] 此外,本发明的微粒具有均匀的和规则的球形,沿整个粉末显示更均匀的粘着力,从而与改善的DPI表现相关。

[0102] 形状因子用于表征微粒的形状。

[0103] 因此,本发明的微粒特征为0.8至1.15、优选0.9至1.10、更优选0.95至1.05的形状因子。

[0104] 形状因子可以根据Kumar S等人Curr Appl.Phys.Influence of metal powder shape on drag coefficient in a spray jet,2009,9,678-682中报道的以下等式来测定:

$$[0105] \quad SF = 1/RN$$

[0106] 其中:

[0107] RN表示颗粒的圆度,且应用下式来计算:

$$[0108] \quad PN = p^2 / 4\pi A$$

[0109] 其中p和A分别是至少10个球形颗粒的平均周长和面积值,如从扫描电子显微镜检测(SEM)图像测定。

[0110] 或者,平均周长和面积可通过光学显微镜测定。

[0111] 据Kumar S等人报道,圆的形状因子(SF)为1.00。还报道了整体的偏差导致颗粒的不规则,但具有高于0.8的SF值的颗粒可以被视为具有球状外形。

[0112] 还可以使用扫描电子显微镜检术(SEM)或光学显微术来定性鉴别本发明的粉末颗粒的特征,诸如颗粒形状和它们的表面形态学。

[0113] 因为本发明的微粒应当通过吸入施用至肺,所以它们中至少90%应当具有等于或小于6微米的容量直径。

[0114] 另一方面,众所周知大多数可用的治疗途径一般在显示影响小气道的呼吸系统疾病(诸如小气道哮喘表现型)的个体中伴有差的治疗控制。

[0115] 凭借本发明的微粒,三种活性成分可全部同时到达呼吸树远端呼吸道,其中它们可以协同作用并改善小气道输出和相关的控制。

[0116] 事实上,所述微粒特征为所选的、窄的和界限清楚的粒度分布,其中所有微粒中至少90%具有低于4.5微米、优选等于或小于4.0微米的容量直径,且它们的容量中位直径为1.0至3.0微米、更有利为1.2至2.5微米、优选1.5至2.2微米。

[0117] 有利地,所述微粒中不超过10%具有低于0.2微米、优选等于或小于0.5微米、更优选等于或小于0.6微米的容量直径。

[0118] 由此可见各活性成分的颗粒的粒度分布的宽度(表示为跨距),应当有利地为1.0至4.0,更有利地为1.2至3.5、优选1.5至2.0。根据Chew等人J Pharm Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168, 跨距等于 $[d(v, 0.9) - d(v, 0.1)] / d(v, 0.5)$ 。

[0119] 通过激光衍射测量特征性的等价球径(称为容量直径)来测定活性颗粒的尺寸。在报道的实例中,已使用马尔文装置测定容量直径。然而,本领域技术人员可以使用其他同等的装置。

[0120] 当根据本领域技术人员已知的方法通过Brunauer-Emmett-Teller(BET)氮吸附方法测定时,本发明的微粒的比表面积应当为1.5至3.5m²/g、优选2.0至3.0m²/g、优选2.2至2.8m²/g。

[0121] 还根据实施例2中报道的实验步骤,通过原子力显微镜(AFM)评价本发明的微粒的内聚力和粘着力。使用 α -乳糖单水合物粉末层进行测量。该粉末层代表非均匀表面,其中用于粘着的接触面积可变化很大。而接触面积又是相互作用力的决定因素中的主导因素。获得的粘着和内聚力的比较表明,本发明的微粒与它们自身或与乳糖粉末之间的相互作用量值没有统计学差异。与之对比鲜明的是,通常的微粒化的活性成分强烈粘连或内聚。凭借所述特性,当与作为载体的乳糖赋形剂颗粒一起配制为相互作用的有序的混合物时,本发明的微粒可显示改善的分散性。事实上,它们将更不易于引起如同普通的微粒化的活性成分那样的稳定聚集物的形成。

[0122] 在一个另外的方面,本发明提供了制备本发明的微粒的方法,其包括以下步骤:

[0123] a) 制备预定比例的三种活性成分在适合的溶剂中的溶液;

[0124] b) 从所述三种活性成分的溶液生成气雾剂;

[0125] c) 干燥雾化的小滴,得到微粒;和

[0126] d) 分离生成的微粒。

[0127] 所述方法结果获得为完全无定形粉末的微粒,因为各活性成分均以无定形形式存在。

[0128] 就步骤a)而言,溶剂的选择至关重要,因为除了对三种活性成分具有高溶解能力外,其应该具有适合的挥发度和在雾化的小液滴内的扩散特性。这些性质显著影响产生的微粒的粒度分布。

[0129] 本领域技术人员应能根据所需的粒度分布选择溶剂。

[0130] 有利地,溶剂可选自甲醇、乙醇、水、DMSO、乙腈及其混合物。

[0131] 在本发明的一个优选的实施方案中,溶剂为范围85:15至95:5v/v、优选90:10v/v的乙醇:水的混合物。

[0132] 对于步骤b),可使用任何基于气雾剂的雾化系统制备气雾剂。各种用于制备气雾剂的系统是众所周知的。所述气雾剂可以,例如,由溶于适合的溶剂的所需物质如下产生:通过电流体动力喷雾、高压喷雾器或其他气雾剂生成器,包括气动系统、旋转(陀螺(spinning-top))系统、喷嘴、喷雾器、抛射剂蒸发系统、压电换能器和超声换能器。

[0133] 在一个优选的实施方案中,通过喷雾干燥制备微粒。在该情况中,将步骤a)的溶液通过喷雾装置引入喷雾干燥器的干燥室以形成小滴,并通过将预热的干燥气体引入所述干燥室来干燥雾化的小滴。

[0134] 可方便地使用任何商购可得的喷雾干燥器。

[0135] 本领域技术人员将适当地调整气雾剂生成的条件诸如溶液的温度,溶液流速和载体气体的压力,其与所需的微粒的粒度分布和批量大小相关。

[0136] 在本发明的一个特别的实施方案中,可优选得到部分无定形的或结晶的微粒,因为活性成分中至少一种为结晶形式。

[0137] 在该情况中,在上述制备方法的步骤d)中,在含有对于所有三种活性成分的抗溶剂的容器中收集微粒;然后进行高强度超声以改变微粒的形态学,并诱导微粒中存在的三种活性成分中的至少一种发生结晶。最后根据本领域技术人员已知的方法分离微粒。

[0138] 抗溶剂可有利地选自正庚烷、环己烷和氟化烃类、诸如全氟萘烷。

[0139] 关于诱导结晶的条件的进一步的详述公开于WO 2010/007447和WO 2010/097188中,将其教导引入本文作为参考。

[0140] 可以进一步分离和收集所述部分无定形或结晶的微粒。

[0141] 当将含富马酸福莫特罗、二丙酸倍氯米松和格隆溴铵的本发明的微粒分离为无定形粉末时,它们包含无水形式的所有三种活性成分。

[0142] 与之相反,当将所述微粒分离为部分无定形或结晶的粉末时,它们可包含二水合物形式的富马酸福莫特罗和一水合物形式的二丙酸倍氯米松。

[0143] 在一个特别的实施方案中,微粒中所有三种活性成分为结晶形式。

[0144] 在该情况中,结晶程度(表达为结晶微粒相对于微粒总重量的重量%)有利地高于90%、优选高于95%。

[0145] 非晶性和/或结晶性及其程度可使用X射线粉末衍射或其他技术人员已知的技术、诸如示差扫描量热法(DSC)或微量量热法测定。

[0146] 可通过技术人员已知的方法、诸如拉曼光谱和固态CP-MAS ¹³C NMR波谱法探测微粒中所有活性成分的存在。

[0147] 本发明的微粒在储存至少一个月后是物理稳定的。

[0148] 然而,在无定形或部分无定形的微粒的情况中,在有关的用于吸入的药物制剂中

借助适合的赋形剂、例如甘露醇、亮氨酸或海藻糖可以实现无定形态的进一步的稳定。

[0149] 因此,在另一个方面,本发明提供了包含本发明的微粒的用于通过吸入施用的药物制剂。所述微粒可以与一种或多种可药用赋形剂、添加剂、稀释剂或载体一起配制。

[0150] 例如,所述制剂可以在作为气雾剂载体的抛射剂中的混悬剂形式提供以通过增压定量吸入器(pMDI)施用。

[0151] 所述pMDI包含其中填充了制剂的罐和用于递送每日治疗有效剂量的制剂的计量阀。

[0152] 在某些实施方案中,气雾剂载体可由基于非-基于氯氟烃的抛射剂、诸如氢氟烷烃(HFA)组成。特别地,可有利地使用抛射剂HFA 134a和HFA 227或其混合物。

[0153] 混悬剂制剂可包含另外的赋形剂|诸如表面活性剂和湿润剂。

[0154] 在一个优选的实施方案中,通过用由粗粒组成的药理学惰性的生理学可接受的赋形剂稀释本发明的颗粒,以用于吸入的干粉形式、更优选以交互或有序的混合物形式提供制剂。

[0155] 有利地,所述用于吸入的粉末制剂可包含本发明的颗粒和生理学可接受的赋形剂的粗粒,例如具有大于90微米的MMD、优选50微米至500微米、更优选150至400微米、甚至更优选210至355微米的MD的颗粒。在另一个实施方案中,粗粒具有90至150微米的MD。

[0156] 在一个优选的实施方案中,当它们的MD为210至355微米时,粗的赋形剂颗粒优选具有相对高度裂开的表面。

[0157] 优选地,上述粉末制剂可还包含具有小于35微米、优选小于15微米、更优选小于10微米的MMD的颗粒的级分,其由生理学可接受的赋形剂的颗粒和添加剂物质的颗粒组成,所述添加剂物质选自抗粘着剂类、诸如氨基酸亮氨酸和异亮氨酸或润滑剂、诸如硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、十八烷醇、硬脂酸和蔗糖单棕榈酸酯(下文的预混级分)。

[0158] 生理学可接受的赋形剂可由任何无定形或结晶的动物或植物源或其组合来源的生理学可接受的药理学惰性的材料组成。优选的材料为结晶糖类,例如单糖诸如葡萄糖或阿拉伯糖或二糖诸如麦芽糖、海藻糖、蔗糖、右旋糖或乳糖。还可以使用多元醇诸如甘露醇、山梨醇、麦芽糖醇、乳糖醇。最优选的材料是 α -乳糖一水合物。

[0159] 商品乳糖的实例为Capsulac™、Inhalac™和Pharmatose™。商品甘露醇的实例是Pearlitol™。

[0160] 在一个优选的实施方案中,预混合级分由98%重量的 α -乳糖一水合物和2%重量的硬脂酸镁组成,且微粒级分和由 α -乳糖一水合物颗粒组成的粗粒级分的比例分别为以重量计10:90%。

[0161] 以制剂的总重量计,最终制剂中的硬脂酸镁的量有利地为0.02%至1.0%重量、优选0.05至0.5%重量、更优选0.1至0.4%重量、甚至更优选0.2至0.3%重量。

[0162] 包含本发明的微粒的用于吸入的粉末制剂拥有良好的流动性特性,其特征为高均匀度。事实上,在混合后,活性成分的含量均匀性(表达为相对标准差(RSD))小于5%。

[0163] 所述粉末制剂可使用本领域已知的任何类型的DPIs通过吸入施用。

[0164] DPIs可以分为两个基本类型:i)单剂量吸入器,用于施用预先细分的单剂量的活性化合物;ii)多剂量干粉吸入器(MDPIs),其具有预先细分的单剂量或者预先加载就多次剂量而言是充足的活性成分的量。基于所需的吸入流速(l/min)(其严格依赖于他们的设计

和机械特征), DPIs分为: i) 低阻力装置 (>90l/min); ii) 中等阻力装置 (约60l/min); iii) 高阻力装置 (约30l/min)。

[0165] 包含本发明的微粒的干粉制剂特别适用于多次剂量DPIs, 其包含贮库, 由此根据需要通过所述装置的发动可以取回单个的治疗剂量, 例如WO 2004/012801中所述。

[0166] 可使用的其他的多次剂量装置为, 例如GlaxoSmithKline的DISKUS™、AstraZeneca的TURBOHALER™、Schering的TWISTHALER™和Innovata的CLICKHALER™。

[0167] 作为单次剂量装置可提及的市售实例有GlaxoSmithKline的ROTOHALER™、Boehringer Ingelheim的HANDIHALER™、Novartis的Breezehaler™和Plastiapae的Monodose RS01。

[0168] 在一个优选的实施方案中, 将干粉制剂填充在WO 2004/012801中公开的DPI装置中, 其特别适用于超细制剂的递送。

[0169] 为防止在DPIs中水分进入制剂, 可能需要包装所述装置至软包装中, 后者能防止水分进入, 诸如EP 1760008所公开的那样。

[0170] 本发明的微粒被指明用于预防和/或治疗炎性或阻塞性呼吸道疾病、诸如哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)。

[0171] 特征为由于炎症和/或存在粘液导致的外周气道阻塞的其他呼吸系统病症, 诸如慢性梗阻型细支气管炎、支气管扩张(bronchiectasies)和囊性纤维化也可以受益于本发明的微粒的应用。

[0172] 在某些实施方案中, 本发明的微粒特别适用于预防和/或治疗呼吸系统病症的严重的和/或极重度的形式、特别是严重的和/或极重度的COPD和严重的持续性哮喘。

[0173] 本发明进一步通过以下实施例阐述。

实施例

[0174] 实施例1-本发明的微粒的制备

[0175] 将重量比例84.4:10.5:5.1%的富马酸福莫特罗二水合物(FF)、二丙酸倍氯米松(BDP)和格隆溴铵(GB)的15g混合物溶于1500ml 90:10%v/v的乙醇:水中。

[0176] 使用带有2-流体喷头的B290台上型喷雾干燥器(Buchi)以 5g min^{-1} 的进料速度将原料溶液喷雾干燥。

[0177] 喷雾干燥参数在表1中报道。

[0178] 表1

参数	设置
入口温度(°C)	125
[0179] 出口温度(°C)	83
喷雾气压(mm)	35 (~414 L h ⁻¹)
抽吸器设置 (%)	90 (~30-35 m ³ h ⁻¹)
[0180] 过滤器压力(mbar)	30

[0181] 在喷雾干燥完成后,将旋风分离器和收集容器与B290喷雾干燥器分离,并在25℃和20%的相对湿度储存24小时。

[0182] 回收可流动粉末,收率77% (11.7g)。

[0183] 实施例2-本发明的微粒的表征

[0184] 在药物含量、粒度、形态学、物理状态、内聚力/粘着力和比表面积方面对实施例1中得到的微粒表征。

[0185] 药物含量

[0186] 其通过UPLC-PDA试验来测定(平均值±SD;n=5)。

[0187] 结果在表2中报道,显示其在喷雾干燥的粉末的各个活性成分(API)的目标浓度的±3%之内。

[0188] 表2

	API	实际浓度(%w/w)	理论浓度 (% w/w)
[0189]	BDP	82.0 ± 0.3	84.4
	GB	10.6 ± 0.1	10.5
	FF	5.1 ± 0.0	5.1

[0190] 粒度

[0191] 通过激光衍射使用R1透镜(Sympatec HELOS)测定粒度。用两种测量条件(分别使用0.5和3bar的气压)将粉末的样品分散(Sympatec RODOS),并从温度和湿度受控的定量加料装置(Sympatec ASPIROS)以5m/s的速度取样。从三次测量结果计算d[v,10]、d[v,50]、d[v,90]平均值。

[0192] 使用以下等式计算跨距:

[0193] $\text{跨距} = [d(v,0.9) - d(v,0.1)] / d(v,0.5)$

[0194] 表3中报道的为粒度所得到的值不受分散压力影响,表明为无坚固聚集物的自由流动的粉末。

[0195] 表3

	分散压力(bar)	d[v,10]	d[v,50]	d[v,90]	跨距
[0196]	0.5	0.20 (±0.01)	1.83 (±0.06)	3.72 (±0.07)	1.92
	3.0	0.20 (±0.01)	1.76 (±0.05)	3.50 (±0.04)	1.88

[0197] 形态学

[0198] 通过扫描电子显微镜(SEM)使用Jeol JSM-6480LV设备测定微粒的形态学。

[0199] 将样品固定于碳带(carbon tape)上,并在分析之前在真空中储存12小时以预防放气。将每个样品溅涂以金,随后成像。

[0200] 如下进行形状因子分析。将喷雾干燥的粉末的样品在10mm圆形玻璃盖玻片上分

散,并使用Agar溅涂装置涂覆以金。以10kV的加速电压和10mm的操作距离使用LEO1430VP设备得到SEM显微图。在0° tilt获得120SEM显微图,并使用Image Pro Analyser 7.0版分析。设置测量参数以获得用于形状分析的单个颗粒,并手动除去任何异常的取样,即多颗粒(multiple particles)的选择。使用等式 $RN = p^2/4\pi A$ 测定圆度因子(RN),其中p是周长,且A是面积。使用等式 $PSF = 1/RN$ 从圆度因子计算颗粒形状因子(PSF)。对RN和PSF数据进行统计分析以测定是否已经分析了足够的颗粒以得到一致性数据。所述粉末展现均匀的球形形态学,如SEM照片(图1)所示。通过3953个单个的颗粒的图像分析所测定的圆度(RN)和颗粒形状因子证实了颗粒的球形形态学(参见表4)。

[0201] 表4

	圆度	颗粒形状因子
平均	1.008	0.993
[0202] S.D.	0.039	0.028
中位数	1.000	1.000
N	3953	3953

[0203] 物理状态

[0204] 通过X射线粉末衍射(XRPD)和示差扫描量热法(DSC)对其进行了研究。

[0205] 使用装备有Vantec-1检测器的Bruker AXS D8 Advance并使用Cu K- α 辐射(1.54Å)进行XRPD。[0206] 对于DSC,使用TA设备Q2000热量计测定随增加的温度($^{\circ}\text{C}$)而变化的热流(W g^{-1})。将样品称量至不密闭的铝DSC盘中。样品在20 $^{\circ}\text{C}$ 平衡,随后使温度从5 $^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$ 上升至220 $^{\circ}\text{C}$ 。一式三份进行分析,并使用Universal Analysis软件来解释。

[0207] DSC和XRPD均显示该物质为无定形的。事实上,与参比物质相比,喷雾干燥的微粒不显示对应于短程有序和晶体结构的峰,并观察到典型的无定形晕。

[0208] 在DSC图中没有可辨认的熔点。

[0209] 内聚力/粘着力

[0210] 使用原子力显微镜(AFM)的力测量能力直接测量两个表面之间的粘着力。

[0211] 使用带有标有刻度的弹簧常量(通常0.2-0.4 Nm^{-1})的无尖端接触模式(Tipless contact mode)AFM悬臂(Bruker)进行所有的粘着-内聚性测量。通过将微粒附于悬臂的尖端制备探针,使用前通过光学和可变压力SEM对其验证。使用一层薄薄的胶将喷雾干燥的微粒层或Inhalac 50乳糖固定于硅衬底上。通过监测当探针与样品接触(接近跟踪)时、随后分离(分离追踪)时悬臂的偏转来记录力-距离曲线。用同一个尖端从微粒和乳糖样品连续地得到内聚性/粘着数据。以具有500nm间距的5x5网格获得数据。每个网格产生25个力曲线,覆盖2x2 μm 的面积。使用不同的颗粒探针或不同的取样区域重复实验。在周围环境条件下进行所有实验。得到总计153个内聚性和144个粘着力曲线,并对其处理提取相互作用力(nN)。

[0212] 得到的粘着和内聚力的比较表明,本发明的微粒与它们自身或与乳糖粉末之间的相互作用的量值没有统计学差异。与之对比鲜明的是,通常的微粒化的活性成分强烈粘连

或内聚。凭借所述特性,当与作为载体的乳糖赋形剂颗粒一起配制为相互作用的有序的混合物时,本发明的微粒可显示改善的分散性。事实上,它们将更不易于引起如同普通的微粒化的活性成分那样的稳定聚集物的形成。

[0213] 比表面积

[0214] 使用带有TriStar II 3020设备的氮多点BET (Brunauer-Emmet-Teuer) 测定比表面积。

[0215] 测定值在表5中报道。

[0216] 表5

	BET 表面积 (m² g⁻¹)	孔的总体积 < 3063.514 Å (cm³ g⁻¹)	BJH 吸附 平均孔径 (Å)
[0217] 运行 1	2.6120	0.004248	6.0434
运行 2	2.3339	0.004556	5.9286
运行 3	2.5183	0.004104	6.1602
平均值	2.488	0.004	6.044
S.D.	0.14	0.00	0.12

[0218] 实施例3-包含本发明的微粒的干粉制剂

[0219] 根据W0 01/78693的教导,制备含9:1的比例的粗的乳糖(筛分粒度级212-355μm)和共微粒化的预共混物的硬的小球载体,然后制备制剂。简言之,将α-乳糖一水合物颗粒(筛分粒度级212-355μm)和α-乳糖一水合物和硬脂酸镁的预混合级分以9:1的比例混合。

[0220] 在Turbula混合机中制备粉末制剂(50g批量),其包含1.22%w/w实施例1的微粒,相当于在10mg剂量中100μg BDP、12.5μg GB和6.0μg FF。通过分别称量硬小球载体和微粒来制备。将一半载体加入不锈钢容器,随后加入微粒。加入剩余的载体,并将内容物以32rpm混合90分钟。然后使用500μm筛网将制备物过筛,并以32rpm再混合30分钟。在进一步分析之前,在20℃、40%相对湿度将该配制物储存在琥珀色玻璃罐中最少24小时。

[0221] 实施例4

[0222] 实施例3的粉末制剂的特征在于:在将其装载至多剂量干粉吸入器中后的活性成分分布的均匀性和气雾剂性能,所述多剂量干粉吸入器在W0 2004/012801中述及并且在下文称为**NEXThaler®**。

[0223] 分布的均匀性

[0224] 将约10mg的配制物直接称量至25mL容量瓶中。取样10次。采用60:40%v/v MeOH:H₂O达到容量瓶体积,并声处理2分钟。使用UPLC-PDA测试,分析样品中的每种活性成分。

[0225] 结果(平均值±RSD)在表6中报道。

[0226] 表6

	药物	含量($\mu\text{g } 10 \text{ mg}^{-1}$)	RSD (%)	目标的%
[0227]	BDP	98.75 \pm 1.23	1.25	98.75
	GB	12.64 \pm 0.18	1.45	105.37
	FF	6.08 \pm 0.08	1.24	101.27

[0228] 气雾剂性能

[0229] 气雾剂性能使用Next Generation Impactor (NGI) 测定,其具有USP进气孔口和包含15mL 60:40%v/v MeOH:H₂O的预分离器。在取样流速60L/min时,临界流(P3/P2比)<0.5。空气动力学粒度分布是基于从NEXThaler的5次发动,每次取4升空气(等于4s的吸入时间)。在每次发动前后都称量该装置,以确定射出的重量(mg)。在连续启动之间允许1分钟的最短时间以使静电荷消除。

[0230] 使用固定体积技术从NGI收集样品。将MeOH:H₂O (60:40%v/v) 分配至进气孔口(包括管嘴);预分离器;和使用电子计量分配器的各载物台。使用硅酮塞密封进气孔口(30mL)和预分离器(50mL),并用手振荡2分钟,随后收集样品。使用NGI震荡器将NGI载物台(10mL载物台1-2;15mL载物台3-MOC)振荡3分钟。使用0.2 μm 注射器式过滤器过滤所有样品,随后通过UPLC-PDA分析。

[0231] 计算以下参数:i) 递送的药物的量,为从碰撞取样器的所有部分中回收的从装置递送的剂量(DD);ii) 细颗粒质量(FPM),为具有等于或小于5.0微米的粒度的递送的剂量的量;iii) 细颗粒级分(FPF),为细颗粒剂量的百分比;iv) MMAD;和v) 超细FPF,为具有等于或小于2.0微米的粒度的细颗粒剂量的百分比。

[0232] 结果(平均值 \pm S.D,n=6)在表7中报道。

[0233] 表7

	药物	DD (μg)	FPM (μg)	FPF (%)	MMAD (μm)	FPF < 1 μm	FPF < 2 μm
[0234]	FF	5.2 \pm 0.1	3.7 \pm 0.2	70.2 \pm 3.0	1.9 \pm 0.1	21.6\pm1.0	39.7\pm1.1
	GB	11.5 \pm 0.4	7.9 \pm 0.5	68.5 \pm 3.7	1.9 \pm 0.1	21.7\pm0.7	39.3\pm1.6
	BDP	87.6 \pm 2.2	60.0 \pm 3.6	68.5 \pm 3.1	1.9 \pm 0.1	20.8\pm0.7	38.6\pm1.2

[0235] 从表6和7的数据可理解:制备的制剂对所有三种活性成分而言均显示卓越的均匀性(具有<2%的RSD值)和高的递送剂量和可吸入级分(FPF)。

[0236] 它们还使得具有等于或小于2微米的直径的颗粒为高级分(对于所有活性成分至少超过35%),显示它们可以适用于预防和/或治疗影响呼吸树远端呼吸道的疾病。

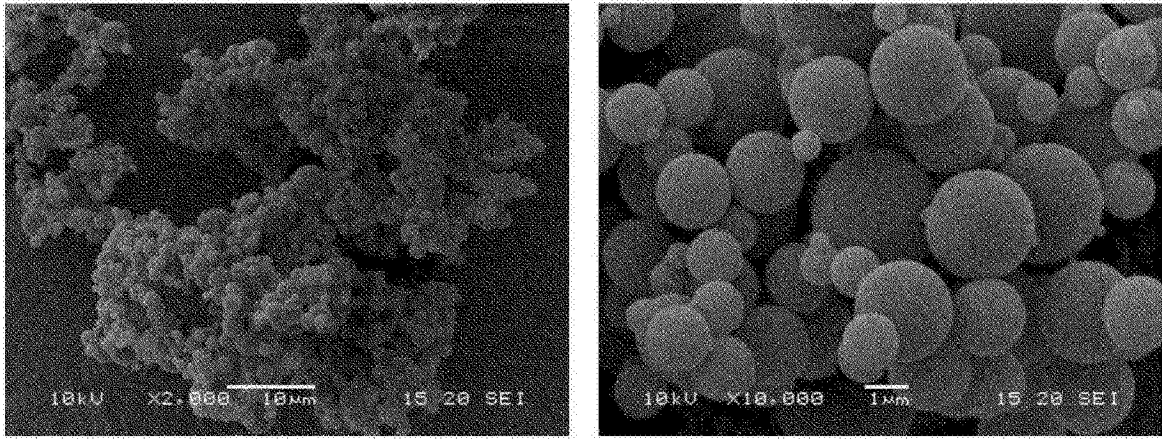


图1