(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111526869 A
(43)申请公布日 2020.08.11

(21)申请号 201880080642.3

(22)申请日 2018.10.15

(30)优先权数据
17382686.8 2017.10.16 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.06.16

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/078034 2018.10.15

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/076798 EN 2019.04.25

(71)申请人 费斯制药股份有限公司
地址 西班牙比斯卡亚

(72)发明人 贡萨洛•埃尔南德斯•埃雷罗
安娜•贡萨洛•戈罗斯蒂萨
内夫塔利•加西亚•多明格斯
阿图罗•扎普•阿尔塞
巴勃罗•莫兰•波拉杜拉
塔尼亚•冈萨雷斯•加西亚

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
代理人 薛琦 程青

(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61K 47/40(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61K 31/58(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 11/02(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61K 9/08(2006.01)

权利要求书2页 说明书23页 附图4页

(54)发明名称

包含比拉斯汀和莫米松的水性组合物

(57)摘要

本发明涉及一种水性药物组合物，其包含：a)比拉斯汀或其药学上可接受的盐或溶剂化物，b)莫米松或其药学上可接受的衍生物，c)悬浮剂，d)2-羟丙基-3-环糊精；其中水性药物组合物的pH为3.5至5.5，并且其中2-羟丙基-β-环糊精的含量小于8.5重量%。本发明还还涉及所述组合物，其经鼻施用用于治疗和/或预防通过拮抗H_1组胺受体而易于缓解的紊乱或疾病和/或皮质类固醇应答性疾病。本发明还涉及上述水性药物组合物的制备方法。

CN 111526869 A

1.一种水性药物组合物,其包含:

a)比拉斯汀或药学上可接受的盐或溶剂化物,

b)莫米松或其选自酯、醚和缩酮衍生物的药学上可接受的衍生物,

c)悬浮剂,

d)2-羟丙基-β-环糊精;

其中所述水性药物组合物的pH为3.5至5.5,并且其中2-羟丙基-β-环糊精的含量小于8.5重量%。

2.如权利要求1所述的水性药物组合物,其中比拉斯汀或其药学上可接受的盐或溶剂化物的含量为0.2重量%至0.8重量%。

3.如权利要求1或2任一项所述的水性药物组合物,其中组分b)为糠酸莫米松。

4.如权利要求1至3任一项所述的水性药物组合物,其中2-羟丙基-β-环糊精的含量小于5重量%。

5.如权利要求1至4任一项所述的水性药物组合物,其中2-羟丙基-β-环糊精的含量为1至5重量%。

6.如权利要求1至5任一项所述的水性药物组合物,其中所述水性药物组合物的pH为4.0至5.0,优选为4.3至4.9。

7.如权利要求1至6任一项所述的水性药物组合物,其中所述的悬浮剂选自纤维素和/或纤维素衍生物,所述的纤维素衍生物选自纤维素醚衍生物,纤维素醚衍生物中纤维素的羟基已被部分或完全取代以提供纤维素醚。

8.一种如权利要求1至7任一项所述的水性药物组合物的制备方法,其包括:

a)制备2-羟丙基-β-环糊精的水溶液,其中2-羟丙基-β-环糊精的含量小于8.5重量%,

b)将比拉斯汀或其药学上可接受的盐或其溶剂化物加入到步骤a)的水溶液中,并加入缓冲剂以获得pH为3.5至5.5的比拉斯汀水溶液,

c)制备莫米松或其选自酯、醚和缩酮衍生物的药学上可接受的衍生物与表面活性剂于纯化水中的分散体,

d)制备悬浮剂的水悬浮液,

e)将步骤b)的水溶液加入到步骤d)的水悬浮液中,然后加入来自步骤c)的莫米松的分散体,并在搅拌下将混合物均匀化,任选地加入缓冲物使pH达到3.5至5.5。

9.如权利要求8所述的方法,进一步包括在步骤a)的水溶液和/或步骤b)中加入缓冲剂。

10.如权利要求8所述的方法,其中2-羟丙基-β-环糊精的水溶液是2-羟丙基-β-环糊精含量低于5重量%的水溶液。

11.一种如权利要求1至7任一项所述的水性药物组合物,其用作药物。

12.一种如权利要求1至7任一项所述的水性药物组合物,其用于治疗和/或预防通过拮抗H_1组胺受体而易于缓解的紊乱或疾病和/或皮质类固醇应答性疾病。

13.如权利要求12所述用途的水性药物组合物,其中,通过拮抗H_1组胺受体而易于缓解的紊乱或疾病是选自鼻炎、结膜炎和鼻结膜炎的过敏性紊乱或疾病。

14.如权利要求12所述用途的水性药物组合物,其中,皮质类固醇应答性疾病选自哮喘、过敏性和非过敏性鼻炎、非恶性增生性和炎性疾病。

15.如权利要求11至14任一项所述用途的水性药物组合物，其中，所述水性药物组合物经鼻内施用。

16.一种鼻喷雾装置，其包括如权利要求1至7任一项所述的水性药物组合物。

包含比拉斯汀和莫米松的水性组合物

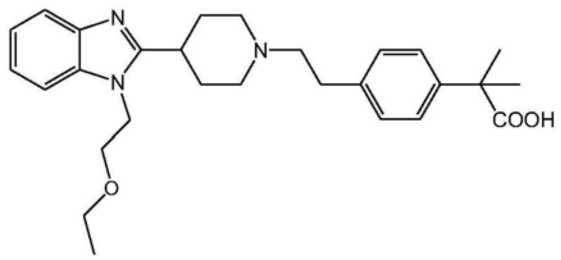
技术领域

[0001] 本发明涉及一种比拉斯汀(bilastine)和类固醇(steroid)的水性药物组合物,以及所述水性药物组合物的制备方法。本发明还涉及所述组合物,其应用于治疗和/或预防通过拮抗H_1组胺受体而易于缓解的紊乱或疾病和/或皮质类固醇应答性疾病(corticosteroid-responsive disease),其中所述水性药物组合物经鼻内施用。

背景技术

[0002] 长期以来,人们知道组胺在过敏性鼻炎、结膜炎、鼻结膜炎、皮炎、荨麻疹和哮喘等过敏性疾病中起着非常重要的作用。作用于H_1-受体组胺水平的抗组胺化合物可用于治疗此类疾病。从这个意义上讲,文献EP 0818454A1和EP 0580541A1以及专利申请EP14382576.8公开了具有选择性H_1抗组胺活性且没有致心律失常作用的苯并咪唑化合物。

[0003] 具有上述性质的一特定化合物是2-[4-(2-{4-[1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-哌啶基}乙基)苯基]-2-甲基丙酸,也称为比拉斯汀,其分子式为:

[0004] 

[0005] 由西班牙Faes Farma开发。比拉斯汀是H_1拮抗剂苯并咪唑化合物,无镇静副作用,无心脏毒性作用且无肝代谢。另外,已证明比拉斯汀能够有效对症治疗过敏性鼻结膜炎和荨麻疹。

[0006] 另一方面,类固醇,特别是皮质类固醇被认为有助于减轻呼吸紊乱。特别地,糖皮质激素被认为阻断了呼吸紊乱中激活的许多炎症途径。此外,皮质类固醇减少或预防气道炎症,从而有助于治疗哮喘症状、慢性阻塞性肺疾病或治疗在过敏情况(如花粉病)下的鼻道炎症。用于呼吸紊乱(如哮喘)的糖皮质激素优选通过吸入施用,以减少与全身递送有关的类固醇相关副作用的发生率。

[0007] 最近在CN103784462中报道了一种治疗组合物,其将比拉斯汀的抗组胺作用与类固醇的抗炎作用相结合作为鼻内或滴眼剂。但是,比拉斯汀在水中的低溶解度阻碍了公开的药物组合物经鼻适当施用。

[0008] KR 2013 0030606 A涉及包含抗组胺剂(其不是比拉斯汀)和莫米松的药物组合物。US 2006/045850 A1涉及环糊精在改善类固醇在抗炎组合物中的溶解度的用途。EP1894559A1通过添加环糊精解决了用于气雾疗法的难溶性皮质激素的溶解问题。US2007/082870A1通过使用环糊精解决了增加抗真菌唑类的水溶性的问题。这些文献未提及包含比拉斯汀和莫米松的稳定组合物。

[0009] 因此,本领域需要具有抗组胺活性的药物组合物,其也可以用于治疗气道和/或肺的皮质类固醇应答性疾病。此外,本领域需要可以经鼻有效施用的如上所述的药物组合物。

发明内容

[0010] 本发明提供了一种水性药物组合物，其将苯并咪唑衍生物的抗组胺作用与对气道和/或肺的皮质类固醇应答性疾病的治疗相结合。

[0011] 因此，在第一方面，本发明涉及一种水性药物组合物，其包含：

[0012] a)比拉斯汀或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

[0013] b)莫米松或其选自酯、醚和缩酮(ketonide)衍生物的药学上可接受的衍生物，

[0014] c)悬浮剂，

[0015] d)2-羟丙基-β-环糊精；

[0016] 其中所述水性药物组合物的pH为3.5至5.5，并且其中2-羟丙基-β-环糊精的含量小于8.5重量％。

[0017] 本发明的发明人惊讶地发现，本发明的水性药物组合物中2-羟丙基-β-环糊精(HPBCD)的含量小于8.5重量％，改善了苯并咪唑衍生物的溶解性，并溶解了最小量的类固醇莫米松或其药学上可接受的衍生物，避免了类固醇莫米松的降解，从而保持水性药物组合物的均匀性和稳定性。

[0018] 在第二方面，本发明涉及一种水性药物组合物的制备方法，其包括：

[0019] a)制备2-羟丙基-β-环糊精的水溶液，其中2-羟丙基-β-环糊精的含量小于8.5重量％，

[0020] b)将比拉斯汀

[0021] 或其药学上可接受的盐或其溶剂化物加入到步骤a)的水溶液中，并加入缓冲剂以获得pH为3.5至5.5的比拉斯汀水溶液，

[0022] c)制备莫米松或其选自酯、醚和缩酮衍生物的药学上可接受的衍生物与表面活性剂于纯化水中的分散体，

[0023] d)制备悬浮剂的水悬浮液，

[0024] e)将步骤b)的水溶液加入到步骤d)的水悬浮液中，然后加入来自步骤c)的莫米松的分散体，并在搅拌下将混合物均匀化，任选地加入缓冲物使pH达到3.5至5.5。

[0025] 在第三方面，本发明涉及如上所定义的水性药物组合物，其用作药物。

[0026] 本发明的另一方面涉及如上所定义的水性药物组合物，其用于治疗和/或预防通过拮抗H_1组胺受体而易于缓解的紊乱或疾病和/或皮质类固醇应答性疾病。

[0027] 在另一方面，本发明涉及包含上述水性药物组合物的鼻喷雾装置。

[0028] 这些方面及其优选实施例还在权利要求中定义。

附图说明

[0029] 图1A表示在pH为4.3至4.9的范围内，比拉斯汀溶解度随2-羟丙基-β-环糊精含量的变化。

[0030] 图1B表示糠酸莫米松(mometasone furoate)溶解度随2-羟丙基-β-环糊精含量的变化。

[0031] 图2表示在pH为4.5时，比拉斯汀溶解度随α-环糊精含量的变化。

[0032] 图3A表示kolliphor RH40对比拉斯汀溶解度的影响。

[0033] 图3B表示kolliphor RH40对糠酸莫米松一水合物溶解度的影响。

[0034] 图4A表示溶解的莫米松的百分比与莫米松杂质的百分比之间的线性关系。

[0035] 图4B表示当HPBCD环糊精以低于85mg/mL的浓度使用时，可将莫米松的溶解度降至最低。

具体实施方式

[0036] 本发明提供了一种包含苯并咪唑衍生物和莫米松或其药学上可接受的衍生物的水性药物组合物。特别地，苯并咪唑衍生物与莫米松或其药学上可接受的衍生物的组合允许经鼻施用治疗和/或预防通过拮抗H_1组胺受体而易于缓解的紊乱或疾病和/或皮质类固醇应答性疾病。此外，本发明的水性药物组合物的稳定性和均匀性允许其通过鼻喷雾有效施用。

[0037] 在第一方面，本发明涉及一种水性药物组合物，其包含：

[0038] a)比拉斯汀或药学上可接受的盐或溶剂化物，

[0039] b)莫米松或其选自酯、醚和缩酮衍生物的药学上可接受的衍生物，

[0040] c)悬浮剂，

[0041] d)2-羟丙基-β-环糊精；

[0042] 其中所述水性药物组合物的pH为3.5至5.5，并且其中2-羟丙基-β-环糊精的含量小于8.5重量％。

[0043] 如本文所用，“药物组合物”涉及施用于人或动物时生理上可耐受的并且通常不产生过敏反应或类似不良反应(如胃紊乱、头晕等)的组合物和分子实体。优选地，术语“药学上可接受的”是指其由州或联邦政府的监管机构批准，或包括在美国药典或其他普遍认可的药典中，用于动物，尤其是人类。

[0044] 表述“水性药物组合物”是指包含水的液体药物组合物。在本发明的上下文中，术语“水性”是指所述组合物包含水，相对于组合物的总重量，优选至少1重量％的水，更优选至少10重量％的水，更优选至少20重量％的水，更优选至少30重量％的水，更优选至少40重量％的水，更优选至少50重量％的水，更优选至少60重量％的水，更优选至少70重量％的水，更优选至少80重量％的水，更优选至少85重量％的水，更优选至少90重量％的水。在一具体优选的实施方案中，相对于组合物的总重量，本发明的水性药物组合物包含至少80重量％的水。

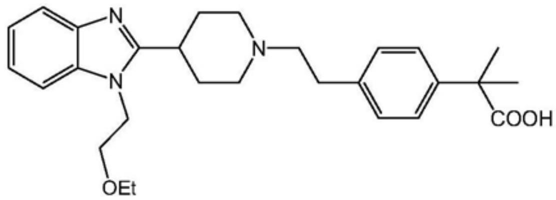
[0045] 在一具体的实施方案中，基于组合物总重量，本发明的水性药物组合物包含0.2至0.8重量％的比拉斯汀或其药学上可接受的盐或溶剂化物、1至8.5重量％的2-羟丙基-β-环糊精、0.02至0.06重量％的莫米松或其药学上可接受的衍生物、1.0至2.5重量％的悬浮剂。

[0046] 在另一具体的实施方案中，基于组合物总重量，本发明的水性药物组合物包含0.2至0.8重量％的比拉斯汀或其药学上可接受的盐或溶剂化物、1至5重量％的2-羟丙基-β-环糊精、0.02至0.06重量％的莫米松或其药学上可接受的衍生物、1.0至2.5重量％的悬浮剂。

[0047] 下面进一步描述本发明的水性药物组合物的组分。

[0048] 比拉斯汀

[0049] 本发明的水性药物组合物包含下式的化合物：

[0050] 

[0051] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。该化合物为2-[4-(2-{4-[1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-哌啶基}乙基)苯基]-2-甲基丙酸，也称为比拉斯汀。文献EP0818454A1和EP0580541A1以及专利申请EP14382576.8中已经描述了比拉斯汀的合成。

[0052] 比拉斯汀可以是盐或溶剂化物的形式，优选药学上可接受的盐或溶剂化物的形式。

[0053] 如本文所用，术语“药学上可接受的盐”包括对使用的盐的类型没有限制的任何盐，只要这些盐对患者施用是可接受的，这意味着它们不会引起不适当的毒性、刺激性、过敏反应等。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。举例来说，比拉斯汀药学上可接受的盐可以是酸加成盐、碱加成盐或金属盐，并且可以通过本领域技术人员已知的常规化学方法由含有碱性或酸性片段的母体化合物合成。这样的盐通常例如通过使所述化合物的游离酸或碱形式与化学计量的合适的碱或酸在水或有机溶剂或两者的混合物中反应来制备。通常优选非水介质，例如醚、乙酸乙酯、乙醇、丙酮、异丙醇或乙腈。酸加成盐的说明性实例包括无机酸加成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸加成盐，例如乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐等。碱加成盐的说明性实例包括无机碱盐，例如铵盐，和有机碱盐，例如乙二胺盐、乙醇胺盐、N,N-二亚烷基乙醇胺盐(N,N-dialkylenethanolamine)、三乙醇胺盐、谷氨酰胺盐、氨基酸碱式盐等。金属盐的说明性实例包括例如钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铝盐和锂盐。

[0054] 本发明的术语“溶剂化物”应被理解为是指本发明的活性化合物的任何形式，其具有通过非共价键附于其上的另一种分子(最可能是极性溶剂)。溶剂化物的实例包括水合物和醇化物。溶剂化方法在现有技术中通常是已知的。

[0055] 本发明的水性药物组合物中的比拉斯汀也意在包括仅存在一个或多个同位素富集的原子不同的化合物。例如，除了用氘或氚代替氢，或用富含^{13}C或^{14}C的碳代替碳或由富含^{15}N的氮替代氮之外，具有本结构的化合物都在本发明范围内。

[0056] 在一优选的实施方案中，基于组合物的总重量，本发明的水性药物组合物中的比拉斯汀的量为0.2至0.8重量％。优选地，在本发明的水性药物组合物中的比拉斯汀的量为0.3至0.7重量％，更优选0.4至0.6重量％。在一更优选的实施方案中，本发明的水性药物组合物中的比拉斯汀的量为0.4重量％。

[0057] 莫米松

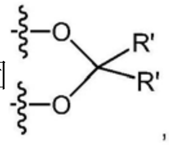
[0058] 本发明的水性药物组合物包含莫米松和/或其药学上可接受的衍生物。通常，类固醇(例如莫米松)在细胞、组织和生物体中具有调节功能。

[0059] 术语“其药学上可接受的衍生物”是指莫米松的无毒的功能等同物或衍生物，其可以通过取代莫米松的原子或分子基团或键而获得，由此基本结构不变，并且至少在一个部位上与莫米松的结构不同。特别地，在本发明的上下文中，莫米松的药学上可接受的衍生物是指莫米松的酯、醚或缩酮。即，其中莫米松的至少一个羟基被官能化为酯、醚或缩酮的化

合物。因此，在具体的实施方案中，本发明的水性药物组合物包含选自酯、醚和缩酮的莫米松的药学上可接受的衍生物。

[0060] 在一具体的实施方案中，莫米松的酯衍生物是指莫米松中至少一个-OH基团被-OC(O)R'基团取代，其中R'选自C_1-C_6烷基、卤代(C_1-C_6烷基)、(C_6-C_{12})芳基(C_1-C_6)烷基、C_3-C_7环烷基、3-10元杂环基、C_6-C_{12}芳基和3-10元杂芳基。在一具体的实施方案中，R'选自C_1-C_6烷基和3-10元杂芳基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、呋喃基、噻吩基或吡啶基。在一具体的实施方案中，所述的酯衍生物是糠酸酯或丙酸酯，例如糠酸莫米松和丙酸莫米松(mometasone propionate)。在一个优选的实施方案中，本发明的水性药物组合物包含糠酸莫米松。

[0061] 在一具体的实施方案中，莫米松的醚衍生物是指莫米松中至少一个-OH基团被-OR'基团取代，其中R'选自C_1-C_6烷基、卤代(C_1-C_6烷基)、(C_6-C_{12})芳基(C_1-C_6)烷基、C_3-C_7环烷基、3-10元杂环基、C_6-C_{12}芳基和3-10元杂芳基。

[0062] 在一具体的实施方案中，莫米松的缩酮衍生物是指莫米松中位于两个相连碳上或中间有一个碳的两个碳上的两个-OH基团构成一个下式基团，其中每个R'独立地选自C_1-C_6烷基、卤代(C_1-C_6烷基)、(C_6-C_{12})芳基(C_1-C_6)烷基、C_3-C_7环烷基、3-10元杂环基、C_6-C_{12}芳基和3-10元杂芳基。在一具体的实施方案中，每个R'独立地选自C_1-C_6烷基，例如甲基、乙基、丙基或丁基。在一具体的实施方案中，缩酮衍生物是缩丙酮，即R'是甲基，例如曲安奈德(triamcinolone acetonide)。

[0063] 这些莫米松衍生物的制备方法是本领域众所周知的(例如，M.B.Smith，J.March，March's Advanced Organic Chemistry，Wiley-Interscience，第5版)。同样，莫米松和莫米松衍生物可以以游离化合物或溶剂化物(例如水合物、醇化物等)的形式存在于水性药物组合物中，这两种形式均包括在本发明的范围内。因此，例如，本发明的水性药物组合物中糠酸莫米松的合适形式包括无水形式或水合物形式，例如一水合物形式。在一优选的实施方案中，本发明的水性药物组合物包含莫米松水合物。溶剂化方法在现有技术中是众所周知的。

[0064] 在一优选的实施方案中，以组合物的总重量计，本发明的水性药物组合物中莫米松或其药学上可接受的衍生物的量为0.02至0.06重量％，优选为0.05重量％。

[0065] 悬浮剂

[0066] 术语“悬浮剂”是指克服液体介质中分散颗粒的团聚并增加介质粘度以使颗粒沉降更慢的试剂(Remington，The Science and practice of pharmacy，第21版，第1072页，2005)。

[0067] 在一具体的实施方案中，本发明的水性药物组合物中的悬浮剂选自纤维素和/或纤维素衍生物，纤维素衍生物中纤维素的羟基已被部分或完全取代以提供纤维素醚(-OR)。在一优选的实施方案中，本发明的水性药物组合物中的悬浮剂为纤维素醚衍生物，其选自微晶纤维素(MCC)、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠(Na-CMC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)或其混合物。适用于本发明药物组合物的悬浮剂可以在商品名为Vivapur®MCG(JRS Pharma)、Avicel®RC591(FMC Biopolymer)和Avicel®RC581(JRS Pharma)中商购得

到。

[0068] 特别地，当将本发明的水性药物组合物应用于鼻递送装置中时，由于Avicel RC591和Vivapur MCG的触变性，优选使用Avicel RC591和Vivapur MCG。两种化合物均形成凝胶网络，使药物颗粒悬浮在鼻递送装置中。在搅动和泵送过程中，凝胶变成液体并易于喷雾，从而形成有效、标准化和最佳的雾化和沉积形态。搅动后，液体恢复粘度，防止从鼻子滴下或流出到咽喉部位，从而延长了药物在鼻腔中的滞留时间。优选地，Avicel RC-591以20mg/ml(2.0重量%)的量使用，而在本发明的水性药物组合物中推荐使用18mg/ml(1.8重量%)浓度的Vivapur MCG 811P。

[0069] 基于组合物的总重量，本发明的水性药物组合物包含1.0至2.5重量%的悬浮剂，优选为1.3至2重量%，甚至更优选1.6至1.9重量%，甚至更优选1.8重量%。发明人发现其含量低于1重量%时产生太具流动性的分散体，而含量超过该值时产生触变性凝胶。

[0070] 2-羟丙基-β-环糊精

[0071] 本发明的水性药物组合物还包含2-羟丙基-β-环糊精(HPBCD)，其中所述环糊精的含量小于8.5重量%。

[0072] 如全文中所描述的，并且除非另有说明，小于8.5重量%的含量应理解为制剂中小于85mg/mL的含量。

[0073] 在一具体的实施方案中，本发明的水性药物组合物包含1至8.5重量%的HPBCD。在另一具体的实施方案中，本发明的水性药物组合物包含2至8.5重量%的HPBCD。

[0074] 在又一具体的实施方案中，本发明的水性药物组合物包含小于5重量%的HPBCD。

[0075] 在一具体的实施方案中，本发明的水性药物组合物包含1至5重量%的HPBCD。在一优选的实施方案中，HPBCD的含量为2至4重量%，更优选HPBCD的含量为3重量%。

[0076] 比拉斯汀在水中微溶，其溶解度取决于pH值，在pH<3.6和pH>8.5时更具亲水性，在3.8至8.5的pH范围内更具疏水性。因此，本发明水性药物组合物的pH值在3.5至5.5的范围内时，需要比拉斯汀的增溶剂。

[0077] 发明人惊奇地发现，溶解的莫米松的百分比与产生杂质的百分比之间存在直接的线性关系。另外，本发明人发现，在本发明药物组合物中HPBCD环糊精的存在可以提供一种包含比拉斯汀和莫米松的制剂，该制剂在将类固醇的降解最小化至低于药学上可接受水平的意义上是稳定的，同时确保溶解了适量的比拉斯汀。从这个意义上讲，虽然HPBCD在本发明水性药物组合物的pH范围内导致了比拉斯汀的增溶，但是其他环糊精，例如α-环糊精(α-CD)不会导致所需的溶解度。图1A表示在4.3至4.9的pH范围内，比拉斯汀的溶解度随羟丙基-β-环糊精含量的变化。特别地，图1A表明，对于25mg/ml的羟丙基-β-环糊精(2.5重量%)，在4.6的pH值下，比拉斯汀的溶解度约为10mg/ml。相比之下，当使用5重量%的α-环糊精(α-CD)代替HPBCD时，如图2所示，在4.5的pH值下，比拉斯汀的溶解度未达到1mg/ml。

[0078] 此外，图1B表明当HPBCD的含量为75mg/ml(7.5重量%)时，糠酸莫米松的溶解度保持在约4mg/ml。从这个意义上说，本发明人还发现，本发明的水性药物组合物中HPBCD的含量小于8.5重量%时，会导致比拉斯汀的完全溶解，并同时溶解了最小量的莫米松，从而将类固醇的降解最小化至低于药学上可接受水平。

[0079] 另外，本发明药物组合物中的HPBCD也掩盖了组合物的令人不愉悦的味道，有利于向患者施用该药物组合物。

[0080] 在本发明的上下文中，HPBCD可以具有不同的取代度。例如，取代度为4.1至5.1的Cavasol W7 HP™和Cavasol W7 HP5™(Ashland)、取代度为4.5的Kleptose HPB™(Roquette's)、Cavitron W7 HP7™(Ashland)、取代度为5.6(HP8BCD)的Kleptose HP™(Roquette's)、和取代度为3.5和6.5(CTD)的Trappsol可商购得到。

[0081] PH

[0082] 本发明的水性药物组合物的pH为3.5至5.5。

[0083] 在一具体的实施方案中，本发明的水性药物组合物的pH为4.0至5.0。在另一具体的实施方案中，水性药物组合物的pH为4.3至4.9。

[0084] 在一优选的实施方案中，本发明的水性药物组合物的pH为3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4或5.5。优选地，本发明的水性药物组合物的pH为4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9或5.0。更优选地，本发明的水性药物组合物的pH为4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8或4.9。

[0085] 本发明的水性药物组合物已经开发用于经鼻施用。鼻腔，特别是人鼻腔的生理pH为约5.5至6.5，并且在鼻炎中增加到大约7.2至8.3。

[0086] 在一优选的实施方案中，水性药物组合物还包含缓冲剂。如本文所用，术语“缓冲剂”是指给本文提供的水性药物组合物以合适pH特性的试剂。所述的缓冲剂用于将本发明的组合物的pH调节至3.5至5.5，更优选调节至4.0至5.0，甚至更优选调节至4.3至4.9，甚至更优选4.6。

[0087] 本申请中提到的pH值是在室温下用pH计测量的，特别是直接通过pH计Crison Microph 2000读取。在本发明的上下文中，本发明的药物组合物的pH可以通过其它任何适合的测量组合物中pH值的设备测量。

[0088] 在一具体的实施方案中，本发明的水性药物组合物包含选自乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂或其组合的缓冲剂。在一优选的实施方案中，缓冲剂选自柠檬酸钠半水合物、无水柠檬酸和其混合物。更优选地，缓冲剂选自柠檬酸一水合物和柠檬酸三钠二水合物。

[0089] 在一具体的实施方案中，水性药物组合物包含0.15至0.20重量％的缓冲剂。在一优选的实施方案中，水性药物组合物包含0.17至0.19重量％的缓冲剂。更优选地，本发明的水性药物组合物包含2.0mg/ml的柠檬酸一水合物。

[0090] 本发明的水性药物组合物的pH范围保持了水性药物组合物的化学、物理和/或生理稳定性，并且被鼻腔良好地耐受。

[0091] 其他辅料

[0092] 本发明的水性药物组合物可以进一步包含其他赋形剂。在一具体的实施方案中，本发明的水性药物组合物包含保湿剂、表面活性剂、防腐剂、张度剂和/或其组合。

[0093] 优选地，水性药物组合物包含0.005重量％至0.03重量％的表面活性剂、1至3重量％的保湿剂、0.010至0.026重量％的防腐剂。

[0094] 在另一具体的实施方案中，本发明的水性药物组合物还包含选自无水甘油、甘油和丙二醇的保湿剂。优选地，本发明的水性药物组合物中的保湿剂为无水甘油。

[0095] 在另一具体的实施方案中，本发明的水性药物组合物包含表面活性剂。表面活性剂被认为可降低组合物的表面张力，从而简便制备过程。合适的表面活性剂的实例可以选

自但不限于聚乙氧基化的山梨醇酐衍生物(例如聚山梨酯,它们的醚乙氧基化物,通过山梨醇酐酯与环氧乙烷反应得到)、聚氧乙烯烷基苯酚、聚氧乙烯十六烷基醚、聚氧乙烯烷基芳基醚、聚氧乙烯单月桂酸酯、聚氧乙烯植物油、聚氧乙烯山梨醇酐单月桂酸酯、聚氧乙烯酯或混合脂肪酸和树脂酸、聚氧乙烯山梨醇羊毛脂衍生物、聚氧乙烯十三烷基醚、混合脂肪酸和树脂酸的聚氧乙烯山梨醇酐酯、聚乙氧基化山梨醇酐的衍生物或脂肪酸酯(例如聚山梨酯)、聚氧乙烯山梨醇酐单硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚氧乙烯硬脂基醚、聚氧乙烯油基醚、聚氧乙烯十三烷基醚、聚氧乙烯脂肪醇、聚氧乙烯烷基胺、聚氧乙烯乙二醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐单棕榈酸酯、聚氧乙烯十六烷基醚、聚氧乙烯氧丙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯月桂基醚、聚氧乙烯羊毛脂衍生物、油酸钠、季铵衍生物、油酸钾、N-十六烷基N-乙基吗啉硫酸鎓盐乙酯、月桂基硫酸钠或其混合物。特别优选的表面活性剂是聚山梨酯80、聚山梨酯40、聚山梨酯60、山梨醇酐单月桂酸酯、山梨醇酐单棕榈酸酯、山梨醇酐单硬脂酸酯、聚氧乙烯40氢化蓖麻油(Cremophor RH 40)、聚氧乙烯烷基醚(-BO-10V、Cremophor A20、Cremophor A25)、泊洛沙姆、磷脂和丙二醇。在一优选的实施方案中,本发明的水性药物组合物包含0.005至0.03重量%的表面活性剂。优选地,本发明的水性药物组合物包含聚山梨酯80作为表面活性剂。聚山梨酯80可降低组合物的表面张力,从而简便制备过程。在一优选的实施方案中,本发明的水性药物组合物包含0.005至0.03重量%的聚山梨酯80。

[0096] 在另一具体的实施方案中,本发明的水性药物组合物还包含选自苯扎氯铵、苯甲酸钠、苯乙醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸酯、EDTA和苯甲醇和苯氧基乙醇的防腐剂。

[0097] 在另一具体的实施方案中,水性药物组合物包含张度剂。特别地,当本发明的水性药物组合物用作鼻喷雾悬浮液时,张度剂可以帮助保持水性药物组合物的渗透压尽可能接近生理值。在一优选的实施方案中,本发明的水性药物组合物中的张度剂为无水甘油、山梨醇、甘露醇或丙二醇。在一更优选的实施方案中,张度剂为无水甘油。更优选地,本发明的水性药物组合物包含21mg/ml(2.1重量%)的无水甘油。

[0098] 本发明的水性药物组合物的制备方法

[0099] 一方面,本发明涉及本发明的水性药物组合物的制备方法。本发明的方法包括:

[0100] a)制备2-羟丙基-β-环糊精的水溶液,其中2-羟丙基-β-环糊精的含量小于8.5重量%,

[0101] b)将比拉斯汀

[0102] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,加入到步骤a)的水溶液中,并加入缓冲剂以获得pH为3.5至5.5的比拉斯汀水溶液,

[0103] c)制备莫米松或其药学上可接受的衍生物与表面活性剂于纯化水中的分散体,

[0104] d)制备悬浮剂的水悬浮液,

[0105] e)将步骤b)的水溶液添加到步骤d)的水悬浮液中,然后加入来自步骤c)的莫米松的分散体,并均匀化该混合物,任选地添加缓冲物以达到3.5至5.5的pH。

[0106] 本发明方法的步骤a)中,制备2-羟丙基-β-环糊精的水溶液,其包含小于8.5重量%的2-羟丙基-β-环糊精。

[0107] 发明人发现,本发明的水性药物组合物中HPBCD的含量小于8.5重量%,会导致比拉斯汀的完全溶解,而同时溶解了最小量的莫米松,从而将类固醇的降解最小化至低于药

学上可接受水平。

[0108] 在一具体的实施方案中，2-羟丙基-β-环糊精的水溶液包含1至8.5重量％的HPBCD。在另一具体的实施方案中，2-羟丙基-β-环糊精的水溶液包含2至8.5重量％的HPBCD。

[0109] 在又一具体的实施方案中，2-羟丙基-β-环糊精的水溶液包含小于5重量％的HPBCD。

[0110] 在一个具体的实施方案中，2-羟丙基-β-环糊精的水溶液包含1至5重量％的HPBCD，优选含有2至4重量％的HPBCD。在一优选的实施方案中，HPBCD的含量为3重量％。

[0111] 在本发明的上下文中，合适的HPBCD包括具有不同取代度的HPBCD。例如，取代度为4.1至5.1的Cavasol W7 HP™和Cavasol W7 HP5™(Ashland)、取代度为4.5的Kleptose HPB™(Roquette's)、Cavitron W7 HP7™(Ashland)、取代度为5.6(HP8BCD)的Kleptose HP™(Roquette's)、和取代度为3.5和6.5(CTD)的Trappsol可商购得到。

[0112] 在一优选的实施方案中，将缓冲剂加入到HPBCD的水溶液中以达到3.5至5.5，优选4至5，更优选4.3至4.9，甚至更优选4.4至4.6，甚至更优选4.45的pH。优选地，缓冲剂选自柠檬酸一水合物或柠檬酸三钠二水合物。

[0113] 步骤b)中，向步骤a)的水溶液中加入比拉斯汀或其药学上可接受的盐或溶剂化物，并加入缓冲剂以获得pH为3.5至5.5的水溶液。

[0114] 在一优选的实施方案中，加入缓冲剂以获得pH为4至5，更优选4.3至4.9，甚至更优选4.4至4.6，甚至更优选4.45的水溶液。本申请中提到的pH值用pH计测量，特别是直接通过pH计Crison Microph 2000读取。优选在搅拌条件下将缓冲剂加入到水溶液中。在一优选的实施方案中，缓冲剂选自柠檬酸一水合物或柠檬酸三钠二水合物。

[0115] 发明人已经发现，比拉斯汀或其药学上可接受的盐或溶剂化物的存在增加了水溶液的pH，因此通常需要缓冲剂以保持pH为3.5至5.5。

[0116] 在一具体的实施方案中，在步骤a)和/或b)中将缓冲剂加入到水溶液中。

[0117] 在一优选的实施方案中，基于组合物的总重量，本发明的水性药物组合物中的比拉斯汀的量为0.2至0.8重量％。优选地，本发明的水性药物组合物中的比拉斯汀的量为0.3至0.7重量％，更优选0.4至0.6重量％。在一更优选的实施方案中，本发明的水性药物组合物为0.4重量％。

[0118] 此外，任选地，可以在搅拌条件下将防腐剂加入到水溶液中。在一具体的实施方案中，一旦在步骤b)中比拉斯汀溶解，就将防腐剂加入到水溶液中。

[0119] 步骤c)中，通过将莫米松或其药学上可接受的衍生物与表面活性剂分散在纯化水中来形成分散体。表面活性剂降低分散体的表面张力，增加均匀性和稳定性。而且，表面活性剂简便莫米松或其药学上可接受的衍生物在水中的润湿和分散，从而简化制备过程。该步骤中合适的表面活性剂包括聚山梨酯80。在一优选的实施方案中，通过将莫米松或其药学上可接受的衍生物与0.005至0.03重量％聚山梨酯80一起分散来形成分散体。

[0120] 在步骤c)中分散的莫米松和莫米松衍生物可以是游离形式或为溶剂化物(例如水合物、醇化物等)，这两种形式都包括在本发明的范围内。溶剂化方法在现有技术中通常是众所周知的。优选地，溶剂化物是水合物。

[0121] 在一优选的实施方案中，通过将糠酸莫米松与表面活性剂分散在纯化水中来形成

分散体。更优选地，糠酸莫米松为无水形式或水合物形式，例如一水合物形式。

[0122] 在一具体的实施方案中，基于组合物的总重量，分散体中的莫米松或药学上可接受的衍生物的量为0.02至0.06重量％，优选0.05重量％。

[0123] 本发明方法的步骤d)中，制备悬浮剂的水悬浮液。在一具体的实施方案中，悬浮剂选自纤维素、纤维素衍生物和其混合物。优选地，水悬浮液中的悬浮剂选自微晶纤维素(MCC)、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠(Na-CMC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)和其混合物。更优选地，水悬浮液中的悬浮剂选自微晶纤维素(MCC)或羧甲基纤维素钠(Na-CMC)。优选的悬浮剂可以在商品名为Vivapur®MCG(JRS Pharma)、Avicel®RC591(FMC Biopolymer)和Avicel®RC581(JRS Pharma)中商购得到。

[0124] 基于组合物的总重量，步骤d)中悬浮剂的水悬浮液可包含1.0至2.5重量％的悬浮剂，优选为1.3至2重量％，甚至更优选1.6至1.8重量％。

[0125] 步骤d)的水悬浮液可以通过在搅拌条件下将悬浮剂溶解在去离子水中来制备。水悬浮液可通过搅拌进一步均匀化。优选地，通过搅拌使水悬浮液均匀化以获得悬浮相。均匀性评估是通过观察样品以检测不存在相分离或团聚而进行的。

[0126] 特别地，微晶纤维素(MCC)和/或羧甲基纤维素钠(Na-CMC)需要活化步骤以在本发明的水性药物组合物中发挥悬浮剂的作用。在一具体的实施方案中，选自微晶纤维素(MCC)、羧甲基纤维素钠(Na-CMC)和其混合物的悬浮剂通过分散在水中并施加高剪切力而活化。高剪切力使颗粒破裂，并形成凝胶网络。

[0127] 在一优选的实施方案中，通过首先制备包含一定体积水的悬浮剂的水溶液来活化该悬浮剂，该体积的水相对于总体积为30％至40％，优选地为33％至37％，甚至更优选地为34％至36％体积的水，甚至更优选35％体积的水。在搅拌下将悬浮剂加入水中。通过施加高剪切力使所得的水悬浮液均匀化。均匀性评估是通过观察样品以检测不存在相分离或团聚而进行的。

[0128] 在一优选的实施方案中，在步骤d)中，制备进一步包含张度剂的悬浮剂的水悬浮液。特别地，当本发明的水性药物组合物用作鼻喷雾悬浮液时，张度剂有助于保持水性药物组合物的渗透压尽可能接近生理值。优选地，本发明的水性药物组合物中的张度剂为无水甘油或甘油，更优选无水甘油。更优选地，本发明的水性药物组合物包含21mg/ml(2.1重量％)的无水甘油。

[0129] 此外，任选地，可以在搅拌条件下将保湿剂加入到悬浮剂的水悬浮液中。在一具体的实施方案中，在步骤d)中，制备进一步包含保湿剂的悬浮剂的水悬浮液。在另一优选的实施方案中，在步骤d)中，制备进一步包含保湿剂和张度剂的悬浮剂的水悬浮液。

[0130] 在本发明的方法的步骤e)中，将步骤b)的水溶液加入到步骤d)的水悬浮液中，然后再加入来自步骤c)的莫米松的分散体。通过搅拌将得到的混合物均匀化。

[0131] 任选地，可以将缓冲剂加入到含有类固醇的均匀化的混合物中，以获得pH为3.5至5.5的最终制剂。在一优选的实施方案中，最终制剂的pH为4.0至5.0，更优选为4.3至4.9。在一更优选的实施方案中，最终制剂的pH为约4.6。合适的缓冲剂包括乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂或其组合。优选地，缓冲剂选自柠檬酸钠半水合物、无水柠檬酸及其混合物。

[0132] 应用

[0133] 已经发现，比拉斯汀是组胺H_1受体拮抗剂，因此可用于治疗和/或预防已知易通过拮抗组胺H1受体而改善的疾病。技术人员容易确定哪些疾病是容易通过拮抗组胺H1受体而改善的。例如，这类疾病是过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、荨麻疹、CNS疾病(Simons,F.Estelle R.,and Keith J.Simons."Histamine and H1-antihistamines:celebrating a century of progress."Journal of Allergy and Clinical Immunology 128.6(2011):1139-1150)或发红、瘙痒和肿胀、鼻漏、支气管收缩、过敏反应、荨麻疹，以及食物摄入和睡眠、惊厥和注意力的调节(Kalpaklioglu,Fusun,and Ayse Baccioglu."Efficacy and safety of H1-antihistamines:an update."Anti-Inflammatory&Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry(Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)11.3(2012):230-237)。

[0134] 此外，本发明的水性药物组合物中的莫米松或其药学上可接受的衍生物减少或预防呼吸道的炎症，有助于减轻呼吸系统紊乱。

[0135] 因此，本发明的一个方面涉及用作药物的本发明的水性药物组合物。

[0136] 本发明的另一方面涉及本发明的水性药物组合物，其用于治疗和/或预防通过拮抗H_1组胺受体而易于缓解的紊乱或疾病和/或皮质类固醇应答性疾病。一优选的实施方案涉及本发明的水性药物组合物，其用于治疗和/或预防通过拮抗H_1组胺受体而易于缓解的紊乱或疾病和/或皮质类固醇应答性疾病，其中所述水性药物组合物经鼻内施用。

[0137] 本发明还涉及用于治疗和/或预防通过拮抗H_1组胺受体而易于缓解的紊乱或疾病和/或皮质类固醇应答性疾病的方法，该方法包括施用有效量的本发明的水性药物组合物。一优选的实施方案涉及用于治疗和/或预防通过拮抗H_1组胺受体而易于缓解的紊乱或疾病和/或皮质类固醇应答性疾病的方法，该方法包括施用有效量的本发明的水性药物组合物，其中所述水性药物组合物经鼻内施用。

[0138] 本发明还涉及本发明的水性药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗和/或预防通过拮抗H_1组胺受体而易于缓解的紊乱或疾病和/或皮质类固醇应答性疾病。一优选的实施方案是指本发明的水性药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗和/或预防通过拮抗H_1组胺受体而易于缓解的紊乱或疾病和/或皮质类固醇应答性疾病，其中所述水性药物组合物经鼻内施用。

[0139] 本发明提供了一种水性药物组合物，其用于治疗和/或预防通过拮抗H_1组胺受体而易于缓解的紊乱或疾病。因此，在一具体的实施方案中，本发明涉及一种水性药物组合物，其用于治疗和/或预防通过拮抗H_1组胺受体而易于缓解的紊乱或疾病，其中所述紊乱或疾病选自鼻炎(rhinitis)、结膜炎(conjunctivitis)和鼻结膜炎(rhinoconjunctivitis)。优选地，水性药物组合物经鼻内施用。

[0140] 本发明还提供了一种水性药物组合物，其用于治疗皮质类固醇应答性疾病。在一具体的实施方案中，本发明还提供了一种水性药物组合物，其用于治疗选自哮喘、过敏性和非过敏性鼻炎、非恶性增生性和炎性疾病的皮质类固醇应答性疾病。优选地，水性药物组合物经鼻内施用。

[0141] 在本说明书的上下文中，术语“治疗”是指给予本发明的水性药物组合物以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一种或多种症状。“治疗”还包括改善或消除疾病的生理后遗症。

[0142] 在本发明的上下文中，术语“改善”应理解为是指对所治疗患者的状况的任何改善。

[0143] 在本说明书的上下文中，术语“预防”是指给予本发明的化合物或制剂以降低患上或发展该疾病或与该疾病相关的一种或多种症状的风险。

[0144] 剂型

[0145] 本发明的水性药物组合物向鼻腔的局部施用可通过鼻喷雾装置如计量喷雾泵(metered-dose spray pump)或单剂量和双剂量喷雾装置来完成。因此，本发明的一个方面涉及包含本发明的水性药物组合物的鼻喷雾装置。在一优选的实施方案中，包含本发明的水性药物组合物的鼻喷雾是计量喷雾泵。

[0146] 可以通过在每个鼻孔中插入适当的装置(例如鼻喷雾瓶和促动器)经鼻内施用溶液。然后将活性药物从鼻喷雾装置中排出。

[0147] 以下实施例仅是对本发明某些实施方案的说明，不能被认为以任何方式限定本发明。

[0148] 实施例

[0149] 材料和方法

[0150] 材料

[0151] 比拉斯汀由Neuland Laboratories Limited提供，糠酸莫米松一水合物由Sterling提供，羟丙基-β-环糊精由Roquette提供，聚山梨酯80由Seppic提供，MCC和Na-CMC由JRS Pharma提供，柠檬酸一水合物由Brenntag提供，无水甘油由KLK Oleo提供，苯扎氯铵和柠檬酸三钠二水合物均由Merck提供。

[0152] 使用配备有Xbridge Shield RP18 3.5μm 4.6μm x 250mm色谱柱的PDA或UV-VIS检测器的HPLC-HCLASS色谱系统进行HPLC测量。流动相是碳酸氢铵(10mM pH 9，FLUKA)，乙腈(FISCHER)和甲醇(SCHARLAU)。样品经带有1.2μm Supor膜(Supor Membrane)的Acrodisc 32mm注射过滤器(Sryinge Filter)处理，批次:18-1077(PALL)。

[0153] 制剂的制备技术

[0154] 按照以下方法制备属于本发明的水性药物组合物：

[0155] 第一阶段:制备比拉斯汀水溶液

[0156] 制备含有4mg/ml的比拉斯汀和一定体积纯化水的比拉斯汀水溶液。

[0157] 将柠檬酸一水合物加入到纯化水中使pH值达到4.45，并将溶液搅拌以获得均一且均匀的溶液。然后，将2-羟丙基-β-环糊精(25mg/ml)加入到水溶液中，搅拌混合物以获得均匀溶液。

[0158] 然后加入(2-[4-(2-{4-[1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-哌啶基}乙基)苯基]-2-甲基丙酸)或比拉斯汀，并搅拌溶液以获得均匀的溶液。随后在保持搅拌的条件下将苯扎氯铵(防腐剂)加入到比拉斯汀水溶液中。进而，在保持搅拌的条件下加入缓冲剂(柠檬酸三钠脱水物，trisodium citrate dehydrate)，以使比拉斯汀水溶液的pH达到4.45。

[0159] 第二阶段:制备莫米松的分散体

[0160] 搅拌下将聚山梨酯80添加至纯化水中。然后，在保持搅拌的条件下约20分钟将糠酸莫米松一水合物加入到聚山梨酯80的溶液中。

[0161] 第三阶段:悬浮剂的水悬浮液的制备

[0162] 在搅拌下通过将Vivapur MCG 811P加入到纯化水中来制备悬浮剂的水悬浮液。然后将所得的水悬浮液以高剪切力均匀化。将所得的水悬浮液静置约15分钟。

[0163] 在搅拌下将无水甘油加入到水悬浮液中。

[0164] 第四阶段:将溶液相和悬浮相合并以获得最终的制剂。

[0165] 最终的制剂:

[0166] 将比拉斯汀的溶液相添加到悬浮相中,并通过搅拌使其均匀。然后,在保持搅拌的条件下约另外10分钟加入糠酸莫米松的分散体。在保持搅拌的条件下,加入纯化水至总重量。

[0167] 用pH计Crison Microph 2000在室温下测量组合物的pH,并在必要时加入柠檬酸三钠脱水物使pH达到4.6。

[0168] 均匀性评估是通过观察样品并确认不存在相分离或存在团聚物来进行的。

[0169] 使用了以下材料:比拉斯汀(由FAES Farma提供),糠酸莫米松(由Sterling提供),柠檬酸一水合物(Brenntag),柠檬酸三钠二水合物(chemicals&life science),无水甘油(Brenntag),吐温80(Tween 80,Croda),Vivapur®MCG(JRS PHARMA),苯扎氯铵(Merk Millipore)和2-羟丙基-β-环糊精(Roquette)。

[0170] 以下实施例中使用的水是使用Merck-Millipore的Elix®水纯化系统获得的纯化水。

[0171] 实施例1-目测法评价使用HPBCD作为增溶剂的均匀性

[0172] 如上所述制备该实施例的制剂。下表示出了本发明实施例的最终制剂中各组分的含量:

[0173]

[0174]

组分	mg/mL
比拉斯汀	4
糠酸莫米松一水合物	0.517
柠檬酸一水合物	2
柠檬酸三钠二水合物	q.s pH 4.6
无水甘油	21
聚山梨酯 80 (吐温 80)	0.1
微晶纤维素和羧甲基纤维素钠 (Vivapur MCG)	18
苯扎氯铵	0.2
羟丙基-β-环糊精	25
纯化水	q.s 1 mL

[0175] *0.517mg/mL糠酸莫米松一水合物相当于0.5mg/mL无水形式糠酸莫米松。

[0176]　制备了另外两种本发明的水性药物组合物,其具有与上述组合物相同的组成,但是将比拉斯汀的含量改变为2mg/mL和8mg/mL。

[0177]　pH值测定:4.6

[0178]　目测法评价均匀性:制剂是均匀的。

[0179]　实施例2-对比。目测法评价使用比拉斯汀和莫米松的替代增溶剂的均匀性

[0180]　制备了五种制剂,其中环糊精被比拉斯汀和莫米松的替代增溶剂替代,并进行了目测均匀性评价。以与上述相似的方式制备本实施例的配方,但是这次用分别Labrasol®(8g.),Brij®35(8g.)(Fagron),Myrj®40(8g.)(Fagron),Tween®80(8g.)(Basf)或泊洛沙姆(Poloxamer)188(10g.)(Basf)代替环糊精,因为它们的表面活性剂特性。在本实施例的制剂中,Spam 80充当消泡剂。

[0181]　2.1目测法评价使用Labrasol®的均匀性。

[0182]　下表示出了在本实施例的使用Labrasol®作为比拉斯汀和莫米松的增溶剂的最终制剂中组分的确切含量:

[0183]

组分	%
比拉斯汀	0.36
糠酸莫米松	0.05
Vivapur® MCG	1.25
Labrasol®	3.6
柠檬酸钠半水合物	q.s. pH 4.4

[0184]

无水柠檬酸	0.18
去离子水	q.s. 100 g
吐温 80	0.0075
甘油	1.8
苯扎氯铵	0.015
司盘 80（Span 80）	0.30

[0185]　目测法均匀性评价:存在相分离,因此制剂不均匀。

[0186]　2.2目测法评价使用Myrj®40的均匀性。

[0187]　下表示出了在本实施例的使用Myrj®40作为比拉斯汀和莫米松的增溶剂的最终制剂中组分的确切含量:

[0188]

组分	%
比拉斯汀	0.36
糠酸莫米松	0.05
Vivapur® MCG	1.25
Myrj 40	3.6
柠檬酸钠半水合物	q.s. pH 4.4
无水柠檬酸	0.18
去离子水	q.s. 100 g
吐温 80	0.0075
甘油	1.8
苯扎氯铵	0.015
司盘 80	0.30

[0189] 目测法均匀性评价：在容器底部形成凝结物，因此制剂不均匀。

[0190] 2.3目测法评价使用Brij®35的均匀性。

[0191] 下表示出了在本实施例的使用Brij®35作为比拉斯汀和莫米松的增溶剂的最终制剂中组分的确切含量：

[0192]

[0193]

组分	%
比拉斯汀	0.36
糠酸莫米松	0.05
Vivapur® MCG	1.25
Brij 35	3.6
柠檬酸钠半水合物	q.s. pH 4.4
无水柠檬酸	0.18
去离子水	q.s. 100 g
吐温 80	0.0075
甘油	1.8
苯扎氯铵	0.015
司盘 80	0.30

[0194] 目测法均匀性评价：存在大量泡沫，因此制剂不均匀。

[0195] 2.4目测法评价使用吐温80的均匀性。

[0196] 下表示出在本实施例的使用吐温80作为比拉斯汀和莫米松的增溶剂的最终制剂中组分的确切含量：

[0197]

组分	%
比拉斯汀	0.36
糠酸莫米松	0.05
Vivapur® MCG	1.25
吐温 80	0.0075
柠檬酸钠半水合物	q.s. pH 4.4
无水柠檬酸	0.18
去离子水	q.s. 100 g
甘油	1.8
苯扎氯铵	0.015
司盘 80	0.30

[0198] 目测法均匀性评价：存在相分离，因此制剂不均匀。

[0199] 2.5目测法评价使用泊洛沙姆188的均匀性。

[0200] 下表示出了在本实施例的使用泊洛沙姆188作为比拉斯汀和莫米松的增溶剂的最终制剂中组分的确切含量：

[0201]

组分	%
比拉斯汀	0.36
糠酸莫米松	0.05
Vivapur® MCG	1.25
泊洛沙姆 188	4.5
柠檬酸钠半水合物	q.s. pH 4.4
无水柠檬酸	0.18
去离子水	q.s. 100 g
吐温 80	0.0075
甘油	1.8
苯扎氯铵	0.015
司盘 80	0.30

[0202] 目测法均匀性评价：存在相分离，因此制剂不均匀。

[0203] 实施例3在pH值为4.3、4.6和4.9时，使用12.5至100mg/mL量的HPBCD的比拉斯汀和

糖酸莫米松一水合物制剂的溶解度

[0204] 制备了六种不同的制剂(使用糠酸莫米松一水合物和其余如实施例2所定义的辅料)(参见下表)。六种制剂的HPBCD含量为12.5至100mg/mL。然后,在每一制剂中加入过量的比拉斯汀,并测试最大溶解度。此外,还测试了糠酸莫米松的溶解百分比。所有测量均在时间0下进行。

[0205]

制剂 (HPBCD 浓度)	pH	溶解度 莫米松 (mg/mL)	% 药物产品中溶解的莫米松	溶解度 比拉斯汀 (mg/mL)
1 (12.5 mg/mL)	4.3	0.003	0.6 %	4.3
		0.003	0.6 %	4.3
	4.6	0.003	0.6 %	4.5
		0.003	0.6 %	4.6
	4.9	0.003	0.6 %	4.8
		0.003	0.6 %	4.8
2 (18.75 mg/mL)	4.3	0.005	1.0 %	4.3

[0206]

		0.005	1.0 %	4.3
	4.6	0.005	1.0 %	4.6
		0.005	1.0 %	4.6
	4.9	0.005	1.0 %	4.8
		0.005	1.0 %	4.9
3 (25 mg/mL)	4.3	0.006	1.2 %	12.0
		0.006	1.2 %	11.9
	4.6	0.007	1.4 %	9.6
		0.006	1.2 %	9.8
	4.9	0.006	1.2 %	8.0
		0.007	1.4 %	8.1
4 (50 mg/mL)	4.3	0.016	3.2 %	16.1
		0.013	2.6 %	16.0
	4.6	0.015	3.0 %	13.1
		0.016	3.2 %	13.6
	4.9	0.017	3.4 %	12.4
		0.015	3.0 %	6.2(*)
5 (75 mg/mL)	4.3	0.019	3.8 %	19.4
		0.020	4.0 %	19.7
	4.6	0.021	4.2 %	17.2
		0.020	4.0 %	17.4
	4.9	0.023	4.6 %	15.1
		0.022	4.4 %	15.2
6 (100.25 mg/mL)	4.3	0.030	6.0 %	22.9
		0.029	5.8 %	20.9
	4.6	0.032	6.4 %	13.7(*)
		0.031	6.2 %	20.8
	4.9	0.032	6.4 %	18.2
		0.032	6.4 %	18.1

[0207] (*)观察到相应重复试验中达到样品饱和度所需的克数之间的差异。

[0208] 结果表示在图1A和1B中。结果表明，当在时间0使用至少25mg/mL的HPBCD时，在4.3至4.9的pH测试范围内，达到了比拉斯汀的8mg/mL剂量所需的溶解度。结果还表明，在4.3至4.9的pH测试范围内时，当HPBCD的含量增加时，溶解的类固醇的含量也会增加(见上表和图

1B)。

[0209] 实施例4-对比。在pH值为3.7、4.0、4.3和4.6时,使用0至50mg/mL量的Kolliphor RH40的比拉斯汀和糠酸莫米松一水合物制剂的溶解度

[0210] 评价了由氢化蓖麻油和环氧乙烷衍生而来的非离子型水包油型增溶剂和乳化剂Kolliphor RH40(聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯,Macrogolglycerol hydroxystearate)作为比拉斯汀和莫米松的增溶剂。

[0211] 为此,制备了浓度为0、5、15、25、50mg/mL,pH值为3.7、4.0、4.3和4.6的Kolliphor RH40水制剂。

[0212] 向每种增溶剂制剂中加入比拉斯汀,直到观察到饱和为止,以确定比拉斯汀的最大浓度。

[0213] 另外,将0.5mg/mL糠酸莫米松一水合物加入到每种制剂。图3A和3B表示了Kolliphor RH40对比拉斯汀溶解度的影响。结果表明,在高于4.3的pH值下,浓度为50mg/mL的Kolliphor RH40不足以溶解8mg/mL的比拉斯汀(图3A)。此外,在50mg/mL的浓度和4.3的pH值下,Kolliphor RH40溶解了超过10%的加入的糠酸莫米松一水合物(图3B)。

[0214] 结果表明,在本发明的上下文中,Kolliphor RH40不是合适的增溶剂,因为它不能适当地增溶所需量的比拉斯汀,而同时溶解了大量的糠酸莫米松一水合物。

[0215] 实施例5-对比,使用Kolliphor RH40的稳定性

[0216] 制备对比制剂,其中用Kolliphor RH40代替环糊精作为增溶剂。

[0217] 用与上述类似的方式制备本实施例的制剂,但是这次用聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(Kolliphor RH40)代替环糊精,并且稍微调整了组分的量。下表示出了本实施例最终制剂中各组分的确切含量:

[0218]

组分	mg/mL
比拉斯汀	4
糠酸莫米松一水合物	0.517
柠檬酸一水合物	2.19
柠檬酸三钠二水合物	q.s pH 5

[0219]

无水甘油	20
聚山梨酯（吐温 80）	0.1
微晶纤维素和羧甲基纤维素钠 (Vivapur MCG)	13.1
苯扎氯铵	0.3
聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯（Kolliphor RH40）	50
山梨醇酐油酸酯（司盘 80）	6
纯化水	q.s 1 mL

[0220] *0.517mg/mL糠酸莫米松一水合物相当于0.5mg/mL无水形式糠酸莫米松。

[0221] 在本实施例的制剂中山梨醇酐油酸酯用作消泡剂。

[0222] 根据上表制备一批次，包装并放在稳定室中，其中条件为25℃/40％RH和40℃/25％RH，持续3个月。

[0223]

总降解产物 % w/w	T0	25 ºC 40% RH	40 ºC 25% RH
糠酸莫米松一水合物	0.15%	0.31%	0.33%

[0224] 结果表明，莫米松总降解产物的水平超过药学上可接受的水平。此外，莫米松总降解产物的含量会随着时间的推移而增加，因为在两种稳定性条件(25℃/40％RH和40℃/25％RH)下，它的值从0到3个月的时间内翻了一倍。用Kolliphor RH40作为增溶剂的制剂的稳定性被认为是不令人满意的。因此可以得出结论，Kolliphor RH40不足以溶解比拉斯汀，因为它不仅不能溶解足够的比拉斯汀(请参见上面的实施例)，而且还具有导致莫米松降解超过药学上可接受水平的不良副作用。

[0225] 实施例6-使用环糊精的稳定性

[0226] 用与上述类似的方式制备三种不同的2、4和8mg/mL的比拉斯汀的制剂，并将其放入稳定室中。下表示出了本实施例三种制剂中各组分的确切含量：

[0227]

组分	mg/mL		
比拉斯汀	2	4	8
糠酸莫米松一水合物	0.517 (1)	0.517 (1)	0.517 (1)

[0228]

柠檬酸一水合物	2.0	2.0	2.0
HPBCD	25	25	25
无水甘油	21	21	21
聚山梨酯 80 (吐温 80)	0.1	0.1	0.1
微晶纤维素和羧甲基纤维素钠 (Vivapur MCG)	18	18	18
苯扎氯铵	0.2	0.2	0.2
柠檬酸三钠二水合物	1.65 q.s pH 4.6	1.65 q.s pH 4.6	1.65 q.s pH 4.6
纯化水	q.s 1 mL	q.s 1 mL	q.s 1 mL

[0229] (1)0.517mg/ml糠酸莫米松一水合物相当于0.5mg/ml无水形式莫米松。

[0230] 将三种制剂(比拉斯汀的浓度分别为2、4和8mg/mL)放在稳定室内,其中条件为25℃/40%RH和40℃/25%RH,持续6或12个月。

[0231] 比拉斯汀2mg/mL

[0232]

总降解产物% w/w	**T0**	**40 ºC 25% RH 3 个月**	**40 ºC 25% RH 6 个月**	**25 ºC 40% RH 9 个月**	**25 ºC 40% RH 12 个月**
糠酸莫米松	0.05%	0.15%	0.20%	0.05%	0.05%

[0233] 比拉斯汀4mg/mL

[0234]

总降解产物% w/w	**T0**	**40 ºC 25% RH 3 个月**	**40 ºC 25% RH 6 个月**	**25 ºC 40% RH 9 个月**	**25 ºC 40% RH 12 个月**
糠酸莫米松	0.05%	0.14%	0.18%	0.05%	0.05%

[0235] 比拉斯汀8mg/mL

[0236]

[0237]

总降解产物% w/w	**T0**	**40 ºC 25% RH 3 个月**	**40 ºC 25% RH 6 个月**	**25 ºC 40% RH 9 个月**	**25 ºC 40% RH 12 个月**
糠酸莫米松	0.05%	0.14%	0.17%	0.05%	0.05%

[0238] 如上表所示,在40℃/25%RH下放置6个月后,发现莫米松总降解产物的水平略有增加。对于实施例的三种制剂,这种增加几乎相同。在25℃/40%RH下放置12个月后,没有发现这种增加。因此,三种制剂的稳定性被认为是令人满意的并且是药学上可接受的。

[0239] 与对比实施例4中获得的结果相比,这些结果表明,与Kolliphor RH40相反,环糊

精HPBCD足以溶解8mg/mL的比拉斯汀，也没有莫米松的降解在药物可接受的水平之上的不良副作用。

[0240] 实施例7-莫米松杂质

[0241] 该实施例示出了发明人令人惊奇地发现存在源自作为增溶剂的HPBCD的莫米松杂质的数据。

[0242] 使用以下公式计算莫米松的百分比：

[0243] $$\%\ 莫米松 = \frac{Am \times Pstd \times Dm \times F \times d}{Astd \times Dstd \times Pm \times T} \times 100$$

[0244] 其中：

[0245] Am:样品溶液中莫米松的峰面积。

[0246] Astd:STD1溶液A中莫米松的峰面积平均值(n＝5)

[0247] Pstd:标准溶液中莫米松的重量(mg)

[0248] Pm:样品重量(克)

[0249] Dstd:标准溶液中莫米松的稀释度(mL)

[0250] Dm:样品溶液的稀释度(mL)

[0251] F:莫米松工作或参考标准的效价(每项的量)

[0252] T:悬浮液中莫米松的理论量(mg/mL)(0.517mg/mL)

[0253] d:样品密度(g/mL)

[0254] 使用以下公式计算莫米松降解产物的百分比：

[0255] $$\%\ 杂质 = \frac{Am \times Pstd \times Dm \times F \times d}{Astd \times Dstd \times Pm \times T \times RRF} \times 100$$

[0256] 其中：

[0257] Am:样品溶液中莫米松的峰面积。

[0258] Astd:STD1溶液B中莫米松的峰面积平均值(n＝5)

[0259] Pstd:标准溶液中莫米松的重量(mg)

[0260] Pm:样品重量(克)

[0261] Dstd:标准溶液中莫米松的稀释度(mL)

[0262] Dm:样品溶液的稀释度(mL)

[0263] F:莫米松工作或参考标准的效价(每项的量)

[0264] T:悬浮液中莫米松的理论量(mg/mL)(0.517mg/mL)

[0265] d:样品密度(g/mL)

[0266] RRF:莫米松降解产物的相对响应因子(视为1)。

[0267] 为了评价环糊精HPBCD对莫米松的杂质的影响，在pH 4.6下研究了与实施例1中所述的制剂相似的制剂(参见其中的表)，将环糊精浓度从25增加至95mg/mL。将制剂置于50℃的非自然稳定条件下3个月。从HPLC测量中获得结果。

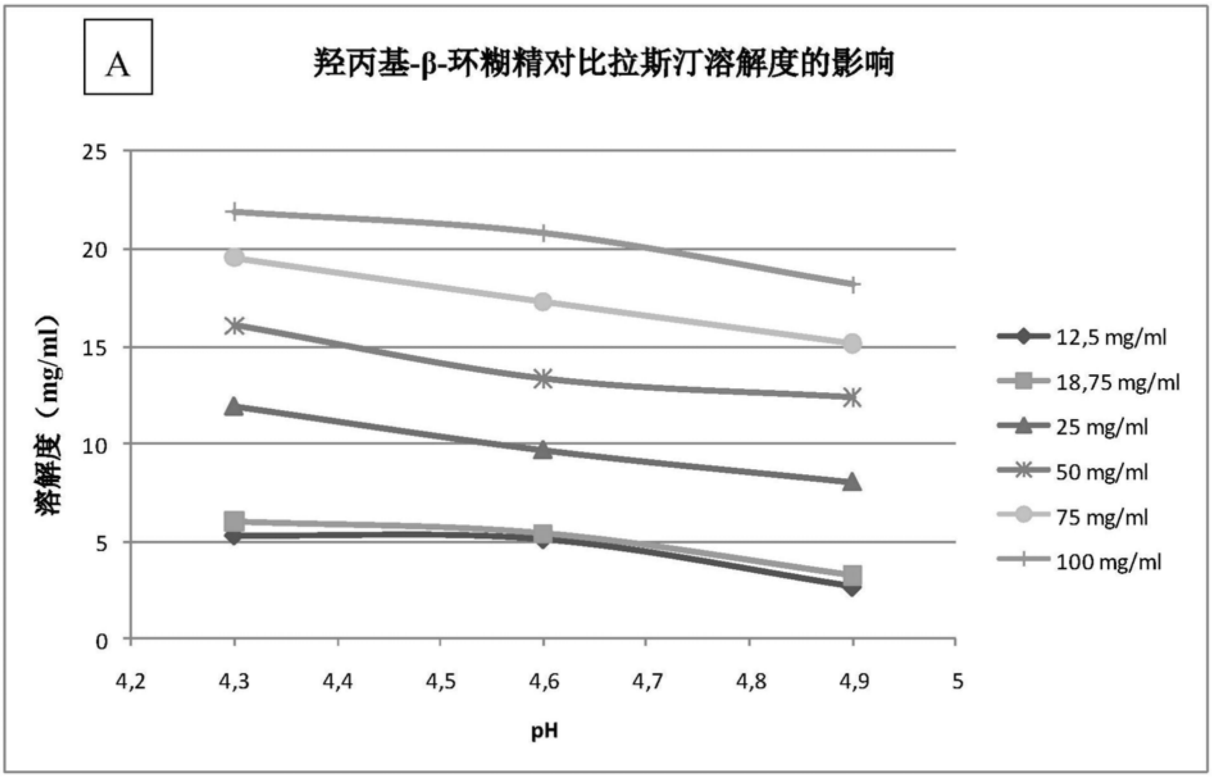
[0268]

HPBCD浓度	溶解的莫米松(%)	莫米松杂质(%)
25mg/mL	0.7	0.2
50mg/mL	3.0	0.7

65mg/mL	5.2	1.0
85mg/mL	7.2	1.3
95mg/mL	10.5	1.9

[0269] 绘制的莫米松杂质相对于溶解的莫米松的图表明,这两个参数之间存在直接线性关系,如图4A所示。

[0270] 图4B表示莫米松杂质相对于环糊精浓度的图。随着HPBCD浓度的增加,在25-85mg/mL的环糊精中,观察到莫米松杂质的百分比稳定增加。当环糊精浓度增加到95mg/mL时,趋势不再是线性的,并且观察到莫米松杂质的显著增加。


A
羟丙基-β-环糊精对比拉斯汀溶解度的影响
溶解度（mg/ml）
25
20
15
10
5
0
4,2
4,3
4,4
4,5
4,6
4,7
4,8
4,9
5
pH
12,5 mg/ml
18,75 mg/ml
25 mg/ml
50 mg/ml
75 mg/ml
100 mg/ml

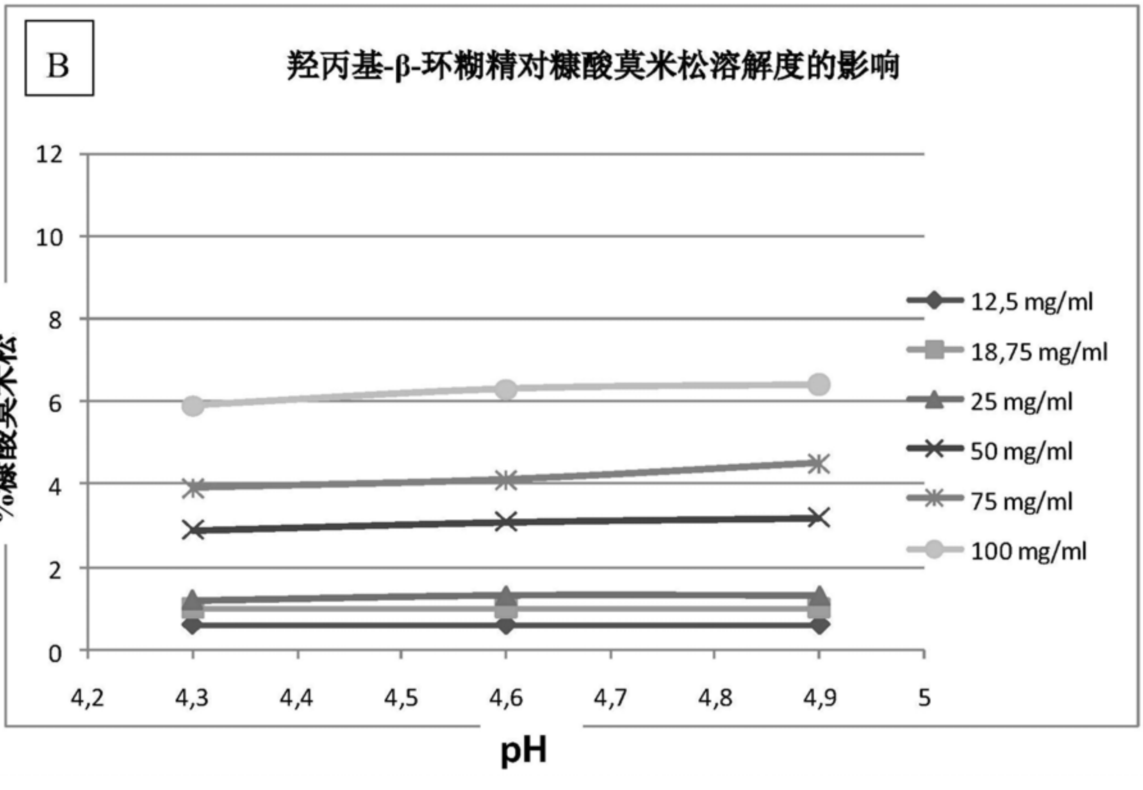

B
羟丙基-β-环糊精对糠酸莫米松溶解度的影响
%糠酸莫米松
12
10
8
6
4
2
0
4,2
4,3
4,4
4,5
4,6
4,7
4,8
4,9
5
pH
12,5 mg/ml
18,75 mg/ml
25 mg/ml
50 mg/ml
75 mg/ml
100 mg/ml

图1

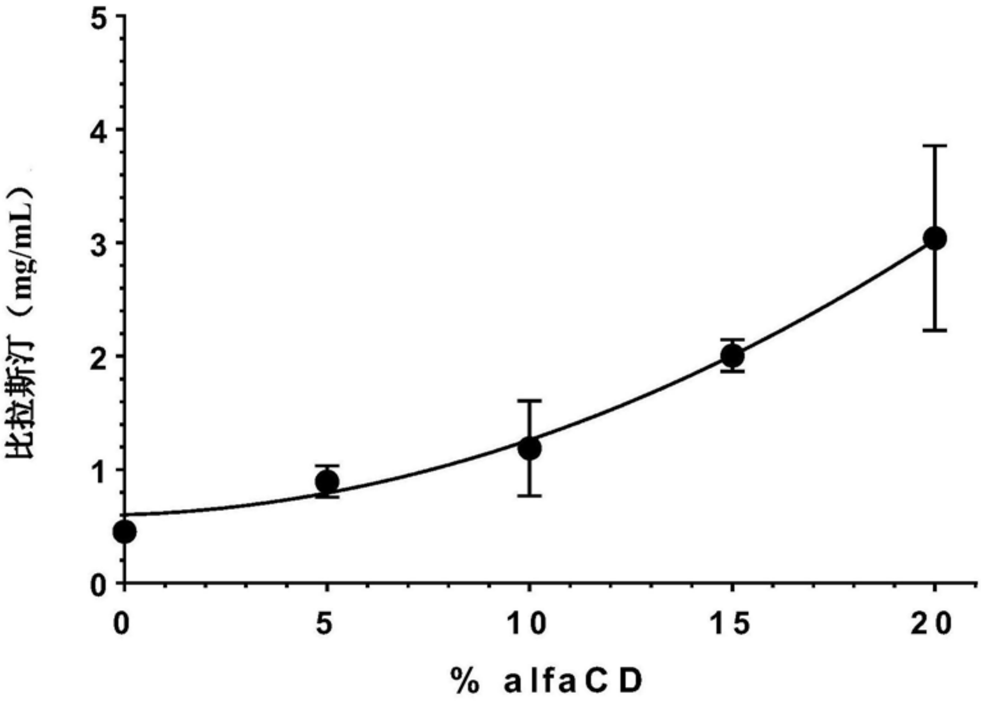


图2

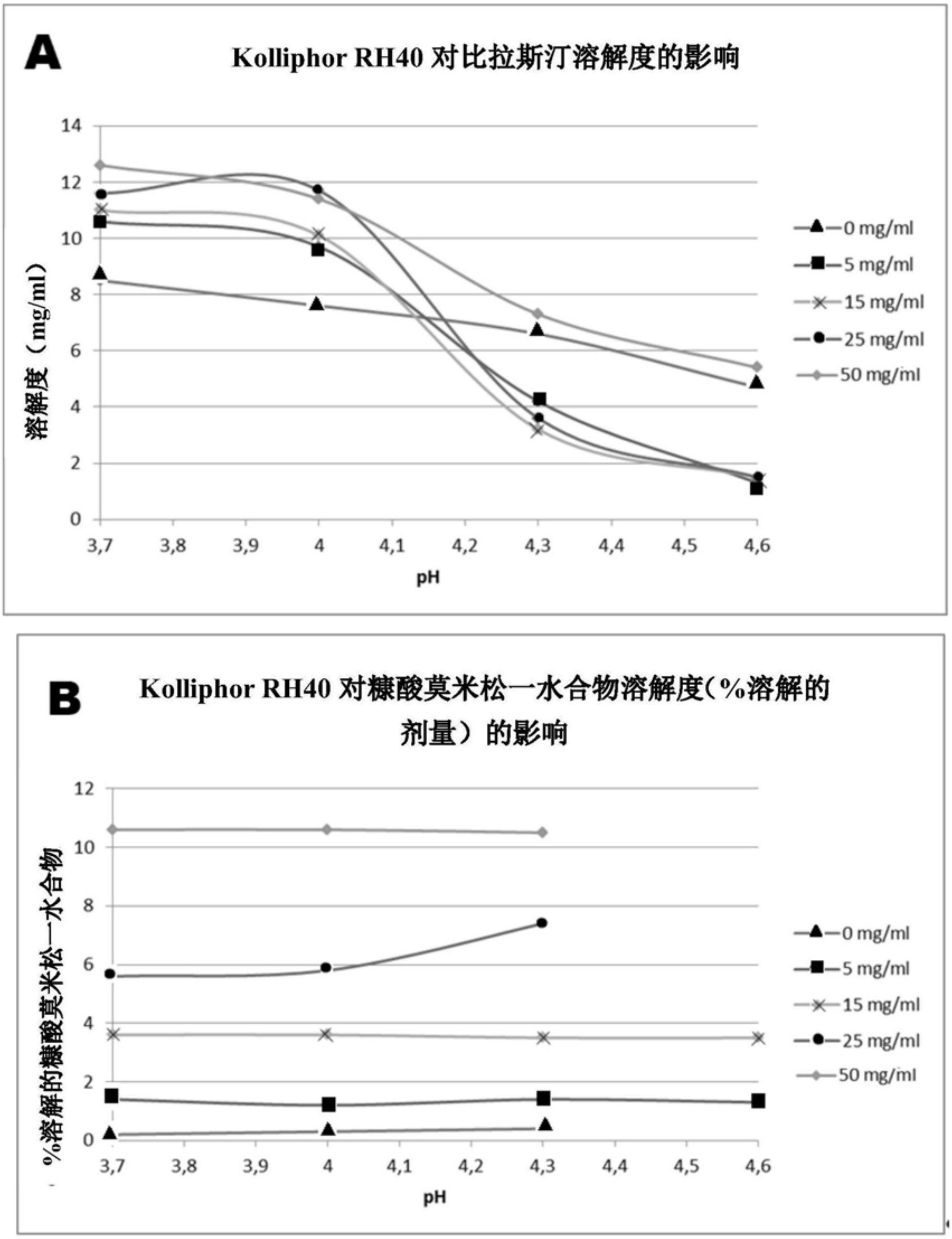
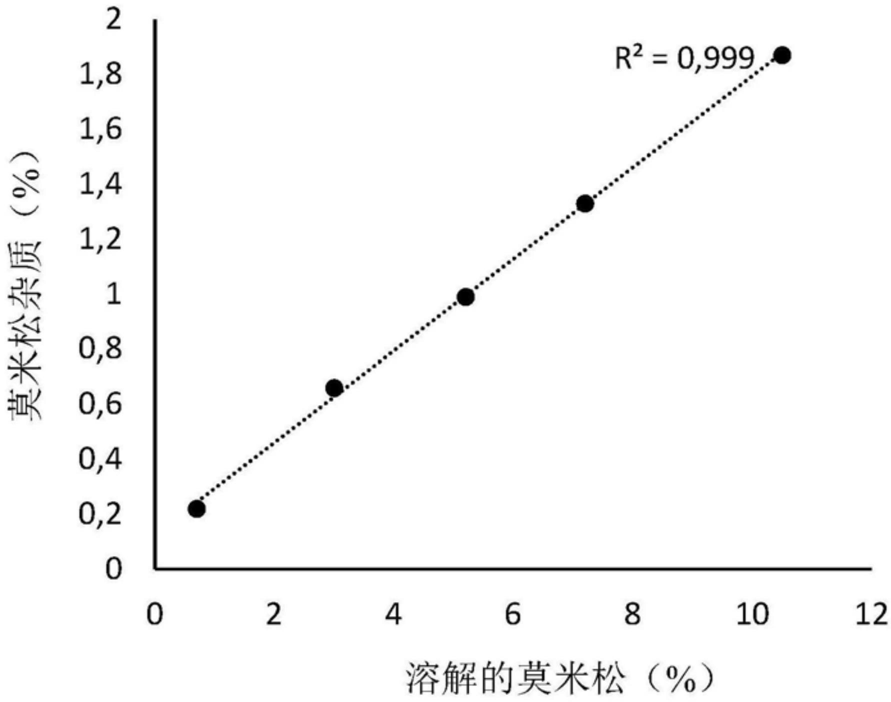
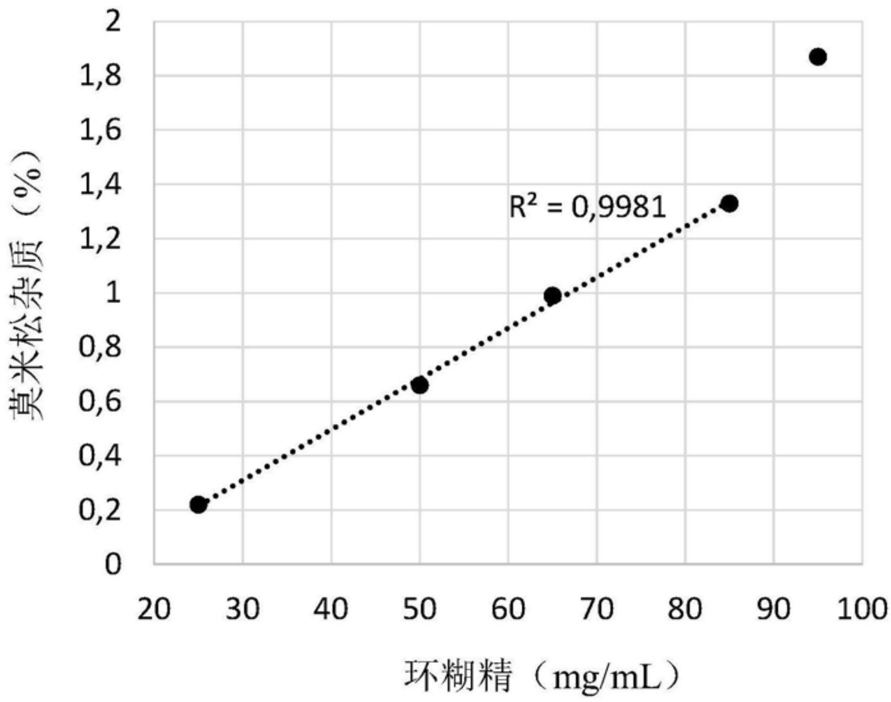

A
Kolliphor RH40 对比拉斯汀溶解度的影响
溶解度（mg/ml）
pH
0 mg/ml
5 mg/ml
15 mg/ml
25 mg/ml
50 mg/ml
B
Kolliphor RH40 对糠酸莫米松一水合物溶解度(%溶解的剂量）的影响
%溶解的糠酸莫米松一水合物
pH
0 mg/ml
5 mg/ml
15 mg/ml
25 mg/ml
50 mg/ml

图3



R² = 0,999
莫米松杂质（%）
2
1,8
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0
2
4
6
8
10
12
溶解的莫米松（%）

图4A



R² = 0,9981
莫米松杂质（%）
2
1,8
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
20
30
40
50
60
70
80
90
100
环糊精（mg/mL）

图4B