



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107412212 B

(45) 授权公告日 2021.01.22

(21) 申请号 201610862606.5
(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 107412212 A
(43) 申请公布日 2017.12.01
(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
 201080033311.8 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 31/137 (2006.01)
 A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
(56) 对比文件
US 7442388 B2, 2008.10.28
CN 1088580 C, 2002.08.07
CN 1499958 A, 2004.05.26
CN 1921834 A, 2007.02.28
CN 1150890 C, 2004.05.26
CN 1905902 A, 2007.01.31
CN 1250290 C, 2006.04.12

审查员 曹寅秋

权利要求书1页 说明书41页 附图19页

(54) 发明名称
经肺递送长效毒蕈碱拮抗剂及长效 β_2 肾上腺素能受体激动剂的组合物及相关方法与系统
(57) 摘要

本申请提供了通过定量吸入器经肺递送长效毒蕈碱拮抗剂及长效 β_2 肾上腺素能受体激动剂的组合物、方法及系统。在特定实施例中, 组合物包含悬浮介质、活性剂颗粒、以及悬浮颗粒, 其中活性剂颗粒与悬浮颗粒在悬浮介质中形成共悬浮液。

CN 107412212 B

1. 一种可以通过定量吸入器递送的药物组合物, 包含:
 - 含有药学上可接受的HFA悬浮介质;
 - 多个可吸入的悬浮颗粒, 其具有 $1.5\mu\text{m}$ 至 $10\mu\text{m}$ 之间的体积中值光学直径;
 - 多个含有福莫特罗的活性剂颗粒, 或其药学上可接受的盐, 其浓度在 0.01mg/mL 至 0.5mg/mL 之间; 以及
 - 多个含有甘罗溴铵的活性剂颗粒, 或其药学上可接受的盐, 其浓度在 0.04mg/mL 至 2.25mg/mL 之间;
 - 其中以体积计至少90%的活性剂颗粒具有 $7\mu\text{m}$ 或更小的光学直径,
 - 其中所述可吸入的悬浮颗粒是与活性剂颗粒分开形成的多孔微观结构, 且所述可吸入的悬浮颗粒基本上不溶于所述悬浮介质; 以及
 - 其中所述可吸入的悬浮颗粒在所述悬浮介质中的浓度在 5mg/mL 至 8mg/mL 之间, 且所述可吸入悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例 $>1:1$ 且 $\leq 200:1$ 。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述福莫特罗活性剂颗粒的浓度在 0.03mg/mL 至 0.4mg/mL 之间。
3. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述福莫特罗的药学上可接受的盐是富马酸福莫特罗。
4. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述甘罗溴铵的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。
5. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述悬浮颗粒的浓度是 6mg/mL 。
6. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述悬浮颗粒的浓度在 5.8mg/mL 到 6.1mg/mL 之间。
7. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述悬浮颗粒包括1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱和氯化钙。
8. 权利要求1所述的药物组合物在制备用于治疗肺部疾病或症状的药物中的用途, 其中以定量吸入器提供所述药物组合物, 和通过启动所述定量吸入器施用所述药物组合物; 并且其中所述肺部疾病或症状是慢性阻塞性肺病或哮喘。

经肺递送长效毒蕈碱拮抗剂及长效 β_2 肾上腺素能受体激动剂的组合物及相关方法与系统

[0001] 本申请是申请号为201080033311.8、申请日为2010年5月28日、发明名称为“经肺递送长效毒蕈碱拮抗剂及长效 β_2 肾上腺素能受体激动剂的组合物及相关方法与系统”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/US2010/036659的国家阶段申请，该国际申请要求申请日分别为2009年5月29日、2009年11月4日、2010年3月1日和2010年5月17日，申请号分别为61/182,565、61/258,172、61/309,365和61/345,536的美国临时申请的优先权。

技术领域

[0002] 本发明主要涉及通过呼吸道递送活性剂的药物制剂及方法。在某些方面中，本发明涉及通过定量吸入器经肺递送长效毒蕈碱拮抗剂及长效 β_2 肾上腺素能受体激动剂的组合物、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期望的副作用，减少剂量需求以及治疗花费。在呼吸给药的情况中，吸入器是一种熟知的向患者呼吸道给予活性剂的装置，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获得。三种常见的吸入器系统包括干粉吸入器、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使用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至呼吸道。干粉吸入器通常依赖患者的吸气作用从而将干粉形式的药物吸入呼吸道。在另一方面，喷雾器借由作用在液体溶液或悬浮液的能量从而形成用于吸入的气溶胶药物。

[0005] MDI是利用推进剂产生压力的主动递送装置。传统地，氯氟碳 (CFC) 因其低毒性、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，从而产生了据信更加环境友好的替代推进剂例如全氟化化合物 (PFC) 以及氢氟烷烃 (HFA) 的发展。

[0006] 通过MDI进行递送的活性剂通常通过分散于一种推进剂或两种及以上推进剂 (即，推进剂“系统”) 中的微粒形式来被提供。为了形成微粒，通常将活性剂进行微粒化。悬浮于推进剂或推进剂系统中的活性剂微粒倾向于快速聚集或絮凝。对于微粒形式的活性剂该现象尤其现实。这些微粒的聚集或絮凝继而可能导致活性剂的递送复杂化。例如，聚集或絮凝可导致机械故障，比如可能由气溶胶容器的阀口堵塞所导致的故障。令人厌恶的药物颗粒的聚集或絮凝也可导致药物颗粒的快速沉积或凝稠，这些行为可能导致剂量递送的不一致，其对于高效的低剂量药物而言尤其麻烦。与此种悬浮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及该MDI递送剂量的均匀性随着时间下降。最近，提出了针对含有抗胆碱能药的MDI 制剂的解决方法，比如U.S. 专利号6,964,759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颗粒载体,比如乳糖。对于MDI还没有进行过任何大范围的对于使用该微细赋形剂的研究。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中使用此种微细颗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中时,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维持分散液的基本上均匀。表面活性剂以该方式进行使用有时被称为“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推进剂中具有不同的溶解度特性。

[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目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的图形示出了通过本发明所述的共悬浮液组合物给予一次四种不同剂量甘罗溴铵后经过24小时后血清中所达到的甘罗溴铵浓度。

[0015] 图6的图形示出了通过本发明所述共悬浮液给予患者一次特定剂量的甘罗溴铵后,患者的FEV₁在24小时内从基础值起的平均变化值(以升计)。在此研究中,Spiriva(18μg噻托溴铵)作为活性对照组,同时还示出了给予一次Spiriva后患者的FEV₁从基础值起的平均变化值(以升计)。

[0016] 图7是条形图,其示出了相比于安慰剂组,通过本发明所述的共悬浮液给予患者一次特定的四种不同剂量的甘罗溴铵后患者的FEV₁从基础值起的最大变化值(以升计),给药12小时后FEV₁曲线下的面积,以及给药24小时后FEV₁曲线下的面积。在该项研究中,Spiriva(18μg噻托溴铵)作为活性对照,图7同样示出了Spiriva单次给药后所测得的上述参数的结果。

[0017] 图8的图形示出了,在给予一次给定剂量的本发明所述的甘罗溴铵共悬浮液后,符合以下条件的患者的比例:FEV₁从基础值起增加了12%以上并且从基础值起FEV₁增加了150mL;或者跟FEV₁从基础值起增加的比例无关,FEV₁从基础值起的绝对增加量为200mL。在该项研究中,Spiriva(18μg噻托溴铵)作为活性对照,图8同样示出了给予一次Spiriva后测得的上述参数的结果。

[0018] 图9是条形图,其示出了在给予一次给定剂量的本发明所述的甘罗溴铵共悬浮液后患者深吸气量的最大变化。在该项研究中,Spiriva(18μg噻托溴铵)作为活性对照,图9同样示出了给予一次Spiriva后测得的上述参数的结果。

[0019] 图10是条形图,其示出了在给予一次给定剂量的本发明所述的甘罗溴铵共悬浮液后患者FEV₁ AUC的变化情况。该图示出了,本发明的甘罗溴铵共悬浮液的结果跟已报道过的研究中患者FEV₁ AUC变化的对比结果,在该已有研究中患者被给予一种并非按照本发明方法制备的甘罗溴铵的粉末制剂。

[0020] 图11的图形示出了,根据本发明所制备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产生4.5μg的甘罗溴铵递送剂量并含有6mg/mL的悬浮颗粒,并且该共悬浮液经过循环变温处理(在-5或40℃下交替6小时)。

[0021] 图12的图形示出了,根据本发明所制备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产生36μg的甘罗溴铵递送剂量并含有6mg/mL的悬浮颗粒,并且该共悬浮液经过循环变温处理(在-5或40℃下交替6小时)。

[0022] 图13的图形示出了,根据本发明所制备的示例性甘罗溴铵共悬浮液在容器罐有效期间的递送剂量,该共悬浮液每次启动作用产生4.5μg的甘罗溴铵递送剂量并含有6 mg/mL的悬浮颗粒。

[0023] 图14的图形示出了,根据本发明所制备的示例性甘罗溴铵共悬浮液在容器罐有效期间的递送剂量,该共悬浮液每次启动作用产生36μg的甘罗溴铵递送剂量并含有6 mg/mL的悬浮颗粒。

[0024] 图15的图形示出了,根据本发明所制备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产生36μg的甘罗溴铵递送剂量并含有6mg/mL的悬浮颗粒,并且其在25℃/60%RH下在未受保护的条件下贮存12个月。

[0025] 图16的图形示出了,根据本发明所制备的示例性甘罗溴铵共悬浮液在容器罐有效期间的平均递送剂量,该共悬浮液每次启动作用产生32μg的甘罗溴铵递送剂量并含有6mg/mL的悬浮颗粒,并且其经受了循环变温处理(在-5或40℃下交替6小时)。

[0026] 图17示出了,根据本发明所制备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产生32μg的甘罗溴铵递送剂量并含有6mg/mL的悬浮颗粒,并且其经受了循环变温处理(在-5或40℃下交替6小时)。

[0027] 图18的图形示出了,根据本发明所制备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产生24μg的甘罗溴铵递送剂量并含有6mg/mL的悬浮颗粒,并且其在50℃/环境相对湿度下贮存了6周以及在40℃下贮存了12周。

[0028] 图19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。

[0029] 图20示出了根据本发明所制备的富马酸福莫特罗共悬浮液组合物所实现的递送剂量均匀性。

[0030] 图21示出了根据本发明所制备的示例性富马酸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下在没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。

[0031] 图22示出了含有晶体形式的富马酸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富马酸福莫特罗物质配制得到的共悬浮液中富马酸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。

[0032] 图23至图26是由不同物质制备的悬浮颗粒的电子显微图,图23是海藻糖悬浮颗粒的显微照片,图24是HP- β -环糊精悬浮颗粒的显微照片,图25是Ficoll MP 70 悬浮颗粒的显微照片,图26是菊糖悬浮颗粒的显微照片。

[0033] 图27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。

[0034] 图28的图片示出了根据本发明所制备的含有富马酸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。

[0035] 图29的图片示出了根据本发明所制备的超低剂量的富马酸福莫特罗共悬浮液组合物所实现的递送剂量均匀性。

[0036] 图30的图片示出了,示例性的共悬浮液所实现的甘罗溴铵(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者福莫特罗的制剂的粒径分布的对比。

[0037] 发明详述

[0038] 本发明提供了通过MDI呼吸递送活性剂的组合物、方法及系统。在特定实施例中,本发明所述的组合物、方法及系统适合于经呼吸递送选自长效毒蕈碱拮抗剂(“LAMA”)及长效 β_2 肾上腺素能受体激动剂(“LABA”)的活性剂。在某些实施例中,该LAMA或LABA活性剂可以是有效或高效的,因此可以配制成低浓度并以低剂量进行递送。本发明所述的药物组合物可以被配制成通过MDI经肺或经鼻进行递送。本发明所述方法包括稳定含有经呼吸递送的LAMA或LABA活性剂制剂的方法,以及通过MDI经肺递送LAMA及LABA活性剂的方法。本发明还描述了制备用于递送 LAMA或LABA活性剂的MDI的方法。

[0039] 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MDI递送LAMA或者LABA活性剂来进行治疗。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LAMA或者LABA或者它们跟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)。

[0040] 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。此外,在不脱离本发明公开内容的情况下,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。

[0041] I. 定义

[0042] 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。

[0043] 本发明所使用的术语“活性剂”包括任何可用于或给予人或动物并且属于LAMA 或 LABA类别的试剂、药物、化合物、组合物或其他物质。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。

[0044] 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。

[0045] “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, 并且具有可以配制或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。

[0046] 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。

[0047] 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, 可以将物质配制或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)。

[0048] 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。

[0049] 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30 l/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。

[0050] 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30 l/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。

[0051] 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。

[0052] 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。

[0053] 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。

[0054] 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。

[0055] “患者”是指LAMA或LABA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。

[0056] “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、填充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。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、悬浮、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。

[0057] 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。

[0058] 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”。

[0059] 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、聚集物、液滴等。

[0060] 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。

[0061] 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一般在约100 μ g至约100mg的范围。

[0062] 当用于活性剂时,术语“高效的”是指在10 μ g/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范围一般高达约100 μ g。

[0063] 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。

[0064] 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。

[0065] 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。

[0066] “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。

[0067] 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Q1 E中所定义的水平)。

[0068] II. 药物组合物

[0069] 本发明所述组合物是包括含有推进剂的悬浮介质、LAMA或LABA活性剂颗粒、以及悬浮颗粒的共悬浮液。当然,如果需要的话,本发明所述组合物也可包含一种或多种其它组分。此外,也可使用本发明所述组合物的组分变化及组合。例如,在用于配制和递送所选择的LAMA或LABA活性剂的组合物中可使用两种或多种类型的悬浮颗粒。另一可选地,例如,本发明所述组合物可包含两种或多种类型的活性剂颗粒。在某些此种实施例中,组合物可包含与悬浮颗粒共悬浮的LAMA或LABA活性剂颗粒,其中,除了包含在活性剂颗粒中的活性剂物质外,至少有一些悬浮颗粒含有所选的LAMA或LABA活性剂。更近一步地,如果需要的话,本发明所述组合物可包括与两种或多种不同类型的悬浮颗粒组合在一起的并且含有所选LAMA或LABA活性剂的两种或多种不同类型的颗粒。

[0070] 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,在那些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,可以预计每种不同类型的颗粒都具有特异的沉降或凝稠行为进而可以预计这些沉降或凝稠行为会引起不同类型的颗粒在推进剂内发生分离。

[0071] 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或者限制。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。

[0072] 根据本发明的共悬浮液组合物为LAMA及LABA活性剂提供了期望的制剂及递送特性。例如,在某些实施例中,当存在于MDI罐中时,本发明所述共悬浮液可抑制或减少一种或多种下列现象: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。此外,本发明所述组合物可以为那些包含在其中的活性剂提供化学稳定性。这些特性可以使得在MDI递送共悬浮液时实现和维持气溶胶性能,从而使得在排空MDI罐中的共悬浮

液组合物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,如本发明实施例所示,对于LAMA和LABA,本发明所述共悬浮液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和呼吸递送特性的制剂。

[0073] 本发明的共悬浮液也可以简化LAMA及LABA活性剂的配制、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。

[0074] 因此,本发明所公开的药物组合物可用于通过MDI递送LAMA及LABA活性剂。本发明所述共悬浮液组合物的递送可以实现期望的药代动力学及药效学特性,并且通过MDI递送本发明所述药物组合物适合于治疗患有那些可以对LAMA或LABA活性剂产生应答的炎性或阻塞性肺部疾病或症状的患者。在特定实施例中,本发明所述药物组合物可用于治疗哮喘,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,以及那些可以对单独的LAMA或者LABA或者它们跟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、基因型或表型中的一种或多种。在某些实施例中,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以及阻塞。

[0075] (i) 悬浮介质

[0076] 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)、全氟化化合物(PFC)、以及氯氟碳(CFC)。

[0077] 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($\text{CF}_3\text{CHFCH}_3$) (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; C_{1-4} 含氢氯氟碳比如 CH_2ClF 、 $\text{CCl}_2\text{FCHClF}$ 、 CF_3CHClF 、 $\text{CHF}_2\text{CClF}_2$ 、 CHClFCHF_2 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ 以及 CClF_2CH_3 ; C_{1-4} 含氢氟碳(如HFA)比如 CHF_2CHF_2 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ 、 CHF_2CH_3 以及 $\text{CF}_3\text{CHFCH}_3$;还有全氟碳比如 CF_3CF_3 及 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。

[0078] 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。

[0079] 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 (CCl_3F)、FC-11B1 (CBrCl_2F)、FC-11B2 (CBr_2ClF)、FC12B2 (CF_2Br_2)、FC21 (CHCl_2F)、FC21B1 (CHBrClF)、FC-21B2 (CHBr_2F)、FC- 31B1 (CH_2BrF)、FC113A (CCl_3CF_3)、FC-122 ($\text{CClF}_2\text{CHCl}_2$)、FC-123 (CF_3CHCl_2)、FC-132 (CHClFCHClF)、FC-133 (CHClFCHF_2)、FC-141

(CH₂ClCHClF)、FC-141B (CCl₂FCH₃)、FC-142 (CHF₂CH₂Cl)、FC-151 (CH₂FCH₂Cl)、FC-152 (CH₂FCH₂F)、FC-1112 (CClF=CClF)、FC-1121 (CHCl=CFC1) 及 FC-1131 (CHCl=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。

[0080] 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(“推进剂系统”)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℃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C₈F₁₇Br (PFOB或全氟溴烷)、二氯氟辛烷C₈F₁₆Cl₂、全氟辛基乙烷C₈F₁₇C₂H₅ (PFOE)、全氟癸基溴化物 C₁₀F₂₁Br (PFDB) 或者全氟丁基乙烷C₄F₉C₂H₅。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。

[0081] 本发明所述组合物中的悬浮介质可以由那些基本上不含其他物质的推进剂或推进剂系统形成,所述其他物质包括例如反溶剂、增溶剂、助溶剂或佐剂。例如,在一些实施例中,悬浮介质可以由非CFC推进剂或推进剂系统形成,比如基本上不含其它物质的HFA推进剂或推进剂系统。这些实施例简化了那些适于经呼吸递送LAMA或 LABA活性剂的药物组合物的配制和生产过程。

[0082] 然而,在其他实施例中,取决于所选的推进剂、悬浮颗粒的性质或者所递送的活性剂的性质,所用的悬浮介质除了推进剂或推进剂系统外还可以包含其它物质。所述的其它物质可以包括例如,一种或多种适宜的反溶剂、增溶剂、助溶剂或佐剂,以用来调节例如制剂的蒸气压、稳定性或悬浮颗粒的溶解度。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,在使用挥发性助溶剂或佐剂时,这种佐剂或助溶剂可以选自于已知的碳氢化合物或碳氟化合物,并且可以占悬浮介质的高达约1%w/w。例如,助溶剂或佐剂包含在悬浮介质中,助溶剂或佐剂可以占悬浮介质的约0.01%、0.1%、或0.5%w/w。当PVP或PEG包含在悬浮介质中时,该组分可以占悬浮介质的高达约1%w/w,或少于约0.01%、0.1%、或 0.5%w/w。

[0083] (ii) 活性剂颗粒

[0084] 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物质的形式提供,并且按体积计其中至少90%的活性剂颗粒具有约7μm或更小的光学直径。在其他实施例中,活性剂颗粒以微粒化物质的形式提供,并且按体积计其中至少90%的活性剂颗粒具有选自约6μm至约1 μm、约5μm至约2μm、约4 μm至约3μm范围的光学直径。在进一步的实施例中,活性剂颗粒以微粒化物质的形式提供,并且按体积计其中至少90%的活性剂颗粒具有约6μm或更小、约5μm或更小、约4μm或更小的光学直径。在另一实施例中,活性剂颗粒以微粒化物质的形式提供,并且按体积计其中至少

50%的活性剂颗粒具有约5 μm 或更小的光学直径。在其他实施例中,活性剂颗粒以微粒化物质的形式提供,并且按体积计其中至少50%的活性剂颗粒具有选自约4 μm 至约1 μm 、约3 μm 至约1 μm 、约2.5 μm 至约1 μm 范围的光学直径。在另一实施例中,活性剂颗粒以微粒化物质的形式提供,并且按体积计其中至少50%的活性剂颗粒具有选自约4 μm 或更小、约3 μm 或更小、约2 μm 或更小的光学直径。

[0085] 在特定实施例中,用作或用于形成活性剂颗粒的活性剂物质可以完全或基本上是晶体状的,也就是说大多数活性剂分子沿着晶体平面的长程以规则的重复形式进行排列。在另一实施例中,活性剂颗粒可以同时以晶体状和无定形形式存在。在另一实施例中,活性剂颗粒可以基本上以无定形形式存在,即活性剂分子本身完全呈非晶体状并且没有沿着长程维持规则的重复排列。适宜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发生缔合作用的赋形剂。在特定实施例中,例如,活性剂颗粒可以与选自以下组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材料。

[0086] 因为本发明所公开的组合物可以配制和重复性地递送非常低剂量的活性剂,在某些实施例中,本发明所述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有效活性剂,其单次给药可以产生以下递送剂量:约100 μg 至约100mg之间、约100 μg 至约10mg之间、以及约100 μg 至约1mg之间。在其他实施例中,本发明所述组合物可以包含有效活性剂或高效活性剂,其单次给药可以产生以下递送剂量:高达约80 μg 、高达约40 μg 、高达约20 μg 、高达约10 μg ,或者约10 μg 至约100 μg 之间。此外,在某些实施例中,本发明所述组合物可以包含高效活性剂,其单次给药可以产生以下递送剂量:约0.1至约2 μg 之间、约0.1至约1 μg 之间、以及约0.1至约0.5 μg 之间。

[0087] 在某些实施例中,本发明所述组合物所包含的活性剂是LAMA活性剂。当组合物含有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(dexipirronium)、噻托溴铵、曲司氯胺、阿地溴铵、达托平,包括任何其药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物。

[0088] 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。

[0089] 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 μ g至约200 μ g之间、MDI每次启动作用可以产生约15 μ g至约150 μ g之间、MDI每次启动作用可以产生约18 μ g至约144 μ 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 μ g、高达约150 μ g、高达约75 μ g、高达约40 μ g或约高达20 μ 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 μ g、每次启动作用可以产生约36 μ g或每次启动作用可以产生约72 μ 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。

[0090] 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 μ g至约50 μ g之间、约4 μ g至约25 μ g之间、以及约2.5 μ g至约20 μ g之间、约10 μ g至约20 μ g之间、以及约2.5 μ g至约10 μ 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 μ g、高达约20 μ g、高达约10 μ g、高达约5 μ g或高达约2.5 μ 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 μ g、6 μ g、9 μ g、18 μ g、以及36 μ 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。

[0091] 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 β_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 β_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。

[0092] 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 μ g至约30 μ g之间、约1 μ g至约10 μ g之间、约2 μ g至约5 μ g之间、约2 μ g至约10 μ g之间、约5 μ g至约 10 μ g之间、约3 μ g至约30 μ 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 μ g、高达约10 μ g、高达约5 μ g、高达约2.5 μ g、高达约2 μ g、或高达约1.5 μ 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0.01 mg/mL至约1mg/mL之间、约0.01mg/mL至约0.5mg/mL之间,以及约0.03 mg/mL至约0.4mg/mL之间。

[0093] 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。

[0094] 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 μ g至约120 μ g之间、约4 μ g至约40 μ g之间、约8 μ g至约20 μ g之间、约8 μ g至约40 μ g之间、约20 μ g至约40 μ g之间、约12 μ g至约120 μ 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 μ g、高达约40 μ g、高达约20 μ g、高达约10 μ g、高达约8 μ g、或高达约6 μ 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 μ g至约120 μ g之间、约20 μ g至约100 μ g之间、以及约40 μ g至约120 μ 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 μ g、高达约40 μ g、或高达约15 μ g。

[0095] 虽然本发明所述组合物包含的活性剂物质可以是无定形的或基本上无定形的,但是在特定实施例中,用作或形成那些本发明所述组合物所包含的活性剂颗粒的活性剂物质是基本上或完全晶体状的。当被配制在本发明所述组合物中时,那些基本上或完全晶体状的活性剂物质可以用来改善LAMA或LABA活性剂的化学稳定性。因此,在特定实施例中,本发明所述组合物所包含的活性剂物质是微粒化的晶体状LAMA物质。在一个此种实施例中,活性剂颗粒只由微粒化的晶体状LAMA物质形成,该微粒化的晶体状物质选自例如甘罗溴铵、迪西皮罗尼姆、噻托溴铵、曲司氯胺、阿地溴铵、达托平,及任何药学上可接受的盐、酯、异构

体或溶剂化物。在其他特定实施例中,本发明所述组合物所包含的活性剂物质是微粒化的晶体状LABA物质。在一个此种实施例中,活性剂颗粒只由微粒化的晶体状LABA物质形成,该微粒化的晶体状 LABA物质例如选自班布特罗、克仑特罗、福莫特罗、沙美特罗、卡莫昔罗、米沃特罗、茚达特罗、以及含水杨醇或咪唑基的金刚烷基衍生的 β_2 激动剂,及任何药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物的一种微粒化晶体状物质。

[0096] 可以使用任何适宜的方法来实现本发明组合物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WO 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。

[0097] (iii) 悬浮颗粒

[0098] 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吸入范围内的尺寸。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 500nm 。在另一可选实施例中,悬浮颗粒的MMAD处于约 $5\mu\text{m}$ 至约 750nm 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。

[0099] 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。

[0100] 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 1mg/mL 至约 15mg/mL 、约 3mg/mL 至约 10mg/mL 、约 5mg/mL 至约 8mg/mL 、以及约 6mg/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 30mg/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 25mg/mL 。

[0101] 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。

[0102] 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。

[0103] 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- β -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、聚乳酸己交酯、环糊精、聚丙烯酸酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、聚酐、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。在特定实施例中，悬浮颗粒可以包含钙盐，例如U.S. 专利号7,442,388中提到的氯化钙。

[0104] 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，C₁₆-C₂₂)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、二硬脂酰基磷脂酰胆碱、二花生酰基磷脂酰胆碱、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。

[0105] 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具有期望的表面粗糙度(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。

[0106] 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_g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、6,258,34。

[0107] 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。

[0108] 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、全氟癸烷)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。

[0109] 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。

[0110] 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酐。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DPPE。

[0111] 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(对苯二甲酸乙二醇酯),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。

[0112] 本发明所述组合物可以包含两种或多种类型的悬浮颗粒。更进一步的,本发明的组合物可以包含其中含有甘罗溴铵的悬浮颗粒。当活性剂被包含在悬浮颗粒中时,该悬浮颗粒将具有可吸入的尺寸并且可以通过使用例如本发明所述的方法和物质进行配制和生产。

[0113] 根据本发明的教导所配制的组合物可以抑制其中所含的活性剂的降解作用。例如,在特定实施例中,本发明所述组合物可以抑制组合物所包含的活性剂的絮凝、聚集以及溶液介导转化作用中的一种或多种现象。本发明所述药物组合物适合于通过 MDI以一特定方式来呼吸递送LABA和LABA活性剂,该方式可以使LABA和LAMA 活性剂包括有效和高效的LABA和LAMA活性剂在排空容器罐的全过程中都实现期望的递送剂量均匀性(“DDU”)。如本发明实施例中详细描述,即便递送非常低剂量的LAMA或LABA活性剂,本发明所述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罐的全程中使活性剂的DDU达到 $\pm 25\%$ 或更高。在又一其他此种实施例中,本发明所述组合物可以在排空MDI罐的全程中使活性剂的DDU达到 $\pm 20\%$ 或更高。

[0114] 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。

[0115] 在一个实施例中,本发明所述的共悬浮液组合物包含:含有药学上可接受的HFA推进剂的悬浮介质;多种含有甘罗溴铵包括其任何药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物的活性剂颗粒,该活性剂颗粒悬浮在悬浮介质中并且其所存在的浓度足以使定量吸入器的每次启动作用产生约20 μg 至约150 μg 之间的甘罗溴铵递送剂量;以及多个含有多孔微观结构的可吸入悬浮颗粒,该悬浮颗粒具有约1.5 μm 至约10 μm 之间的体积中位光学直径,其中多孔微观结构可以与所述的多种活性剂颗粒发生缔合以形成共悬浮液。在一个此种实施例中,甘罗溴铵活性剂颗粒由晶体状的甘罗溴铵物质形成。在另一个此种实施例中,悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例选自约 3:1至约15:1之间以及约2:1至8:1之间。在另一此种实施例中,甘罗溴铵活性剂颗粒由晶体状的甘罗溴铵物质形成,并且悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例选自约3:1至约15:1之间及约2:1至8:1之间。在又另一此种实施例中,甘罗溴铵活性剂颗粒由晶体状的甘罗溴铵物质所形成,其中以体积计至少90%的甘罗溴铵活性剂颗粒具有小于7 μm 的光学直径,并且悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例选自约3:1至约15:1之间及约2:1至8:1之间。

[0116] 在另一实施例中,本发明所述共悬浮液组合物包含:含有药学上可接受的HFA推进剂的悬浮介质;多种含有噻托溴铵包括其任何药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物的活性剂颗粒,该活性剂颗粒悬浮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约5 μg 至约40 μg 之间的噻托溴铵递送剂量;以及多个包含多孔微观结构的可

吸入悬浮颗粒,该悬浮颗粒具有约1.5 μm 至约10 μm 之间的体积中位光学直径,其中多孔微观结构可以与所述的多种活性剂颗粒发生缔合以形成共悬浮液。在一个此种实施例中,噻托溴铵活性剂颗粒由晶体状的噻托溴铵物质所形成。在另一个此种实施例中,悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例选自约3:1 至约15:1之间以及约2:1至8:1之间。在又另一此种实施例中,噻托溴铵活性剂颗粒由晶体状的噻托溴铵物质所形成,并且悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比率选自约3:1至约15:1之间及约2:1至8:1之间。在又另一此种实施例中,噻托溴铵活性剂颗粒由晶体状的噻托溴铵物质所形成,其中以体积计至少90%的噻托溴铵活性剂颗粒具有小于7 μm 的光学直径,并且悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例选自约3:1至约15:1之间及约2:1至8:1之间。

[0117] 在另一实施例中,本发明所述共悬浮液组合物包含:含有药学上可接受的HFA推进剂的悬浮介质;多种含有福莫特罗包括其任何药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物的活性剂颗粒,该活性剂颗粒悬浮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约0.5 μg 至约10 μg 之间的福莫特罗递送剂量;以及多个包含多孔微观结构的可吸入悬浮颗粒,该悬浮颗粒具有约1.5 μm 至约10 μm 之间的体积中位光学直径,其中多孔微观结构可以与所述的多种活性剂颗粒发生缔合以形成共悬浮液。在一个此种实施例中,福莫特罗活性剂颗粒由晶体状福莫特罗物质所形成。在另一个此种实施例中,悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例选自约3:1 至约15:1之间以及约2:1至8:1之间。在又另一此种实施例中,福莫特罗活性剂颗粒由晶体状的福莫特罗物质所形成,并且悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例选自约3:1至约15:1之间及约2:1至8:1之间。在又另一此种实施例中,福莫特罗活性剂颗粒由晶体状的福莫特罗物质所形成,其中以体积计至少90%的福莫特罗活性剂颗粒具有小于7 μm 的光学直径,并且悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例选自约3:1至约15:1之间及约2:1至8:1之间。

[0118] 在一个实施例中,本发明所述共悬浮液组合物包含:含有药学上可接受的HFA推进剂的悬浮介质;多种含有福莫特罗包括其任何药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物的活性剂颗粒,该活性剂颗粒悬浮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约2 μg 至约10 μg 之间的福莫特罗递送剂量;以及多个包含多孔微观结构的可吸入悬浮颗粒,该悬浮颗粒具有约1.5 μm 至约10 μm 之间的体积中位光学直径,其中多孔微观结构可以与所述的多种活性剂颗粒发生缔合以形成共悬浮液。在一个此种实施例中,福莫特罗活性剂颗粒由晶体状的福莫特罗物质所形成。在另一个此种实施例中,悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例选自约3:1 至约15:1之间以及约2:1至8:1之间。在又另一此种实施例中,福莫特罗活性剂颗粒由晶体状的福莫特罗物质所形成,并且悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例选自约3:1至约15:1之间及约2:1至8:1之间。在又另一此种实施例中,福莫特罗活性剂颗粒由晶体状的福莫特罗物质所形成,其中以体积计至少90%的福莫特罗活性剂颗粒具有小于7 μm 的光学直径,并且悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例选自约3:1至约15:1之间及约2:1至8:1之间。

[0119] 在另一实施例中,本发明所述共悬浮液组合物包含:含有药学上可接受的HFA推进剂的悬浮介质;多种含有沙美特罗包括其任何药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物的活性剂颗粒,该活性剂颗粒悬浮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约8 μg 至约40 μg 之间的沙美特罗递送剂量;以及多个包含多孔微观结构的可

吸入悬浮颗粒,该悬浮颗粒具有约 $1.5\mu\text{m}$ 至约 $10\mu\text{m}$ 之间的体积中位光学直径,其中多孔微观结构可以与所述的多种活性剂颗粒发生缔合以形成共悬浮液。在一个此种实施例中,沙美特罗活性剂颗粒由晶体状的沙美特罗物质所形成。在另一个此种实施例中,悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例选自约3:1至约15:1之间以及约2:1至8:1之间。在又另一此种实施例中,沙美特罗活性剂颗粒由晶体状的沙美特罗物质所形成,并且悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例选自约3:1至约15:1之间及约2:1至8:1之间。在又另一此种实施例中,沙美特罗活性剂颗粒由晶体状的沙美特罗物质所形成,其中以体积计至少90%的沙美特罗活性剂颗粒具有小于 $7\mu\text{m}$ 的光学直径,并且悬浮颗粒总质量与活性剂颗粒总质量的比例选自约3:1至15:1之间及约2:1至8:1之间。

[0120] III. 定量吸入器系统

[0121] 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、甘罗溴铵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。

[0122] 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 $63\mu\text{l}$ 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。

[0123] IV. 方法

[0124] 本发明提供了经呼吸递送LAMA和LABA活性剂的药物组合物的配制方法。在特定实施例中,该方法包括步骤:提供如本发明所述的悬浮介质、选自含有LAMA的活性剂颗粒以及含有LABA的活性剂颗粒的活性剂颗粒,以及一种或多种类型的悬浮颗粒,将这些组分进行组合以形成一制剂,在该制剂中活性剂颗粒与悬浮颗粒相互缔合并共同处在悬浮介质内从而形成共悬浮液。在一个此种实施例中,甘罗溴铵颗粒与悬浮颗粒的缔合作用使得它们不会因为其在推进剂中的不同浮力而发生分离。应当理解,该方法可包括提供两种或多种类型的悬浮颗粒与活性剂颗粒的组合。在另一实施例中,该方法可包括,提供两种或多种类型的活性剂颗粒,并将其与一种或多种类型的悬浮颗粒按照可以形成共悬浮液的方式进行组合。在某些实施例中,活性剂颗粒基本上由本发明所述的LAMA或LABA活性剂所组成。

[0125] 在提供经肺递送的LAMA或者LABA活性剂的稳定组合物的方法的特定实施例中,本发明提供了一种抑制经肺递送的药物组合物中LAMA或者LABA活性剂的溶液介导转化作用的方法。在一个实施例中,可以获得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进行组合从而形成共悬浮液,其中活性剂颗粒与悬浮颗粒相互缔合并共同处在由悬浮介质所形成的连续相中。当跟那些不含悬浮颗粒的相同悬浮介质中所含的活性剂颗粒相比,可以发现本发明的共悬浮液对于那些引起不可逆的结晶聚集现象的溶液介导相转化作用具有更高的耐

受性,因而其可以提高稳定性和剂量均匀性。

[0126] 在进一步的实施例中,形成含有LAMA和LABA活性剂的经肺递送的稳定组合物的方法包括,在排空MDI罐的全程中保持组合物的FPF和/或FDP。在那些保持经肺递送药物制剂的FPF和/或FDP的方法的特定实施例中,可以提供一种本发明所述的可吸入共悬浮液,该共悬浮液在排空MDI罐的全程中可以将FPD和/或FPF分别维持在其初始FPD和/或FPF的 $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、或甚至 $\pm 5\%$ 内。即便当共悬浮液处于加速降解的条件下,依然可以实现该性能。在一个实施例中,可以获得本发明所述的悬浮介质比如由HFA推进剂形成的悬浮介质。也可以获得或者制得本发明所述的悬浮颗粒。也可以获得一种或多种类型的本发明所述的活性剂颗粒,并将悬浮介质、悬浮颗粒以及甘罗溴铵颗粒进行组合从而形成共悬浮液,其中活性剂颗粒与悬浮颗粒相互缔合并共同处在悬浮介质中。即便将此种组合物暴露在一次或多次循环变温处理后,共悬浮液也可以将FPD或FPF维持在组合物暴露在一次或多次循环变温处理前的 $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、或甚至 $\pm 5\%$ 内。

[0127] 本申请公开了制备可以经肺递送LAMA或者LABA活性剂的MDI的方法。该制备MDI的方法可以包括用活性剂颗粒及悬浮颗粒装填本发明所述的容器罐。可以将启动器阀安装在容器罐的一端并密封容器罐。可以调整启动器阀从而使得每次启动作用可以递送定量的甘罗溴铵药物制剂。可以使用药学上可接受的悬浮介质比如本发明所述的推进剂来填装容器罐。活性剂颗粒和悬浮颗粒可以在悬浮介质中形成稳定的共悬浮液。

[0128] 在包括使用本发明所述组合物经肺递送LAMA或LABA活性剂的方法中,该组合物可以通过MDI进行递送。因此,在此种方法的特定实施例中,可以获得装填了本发明所述组合物的MDI,并通过MDI的启动作用将LAMA或LABA活性剂经肺递送给患者。例如,在一个实施例中,在振摇MDI装置后将接嘴插入到患者嘴巴的唇齿之间。通常,患者先深呼气以清空肺脏然后在启动MDI药罐的同时进行一次深呼吸。当启动时,特定体积的制剂会先进入到扩张室,然后从启动喷嘴中释放出来形成高速喷雾进入到患者肺部。在一个实施例中,在排空MDI罐的全程中,活性剂的递送剂量不会超过高于平均递送剂量的30%,也不会少于低于平均递送剂量的30%。因此,本申请提供了一种使MDI递送的甘罗溴铵的DDU达到所需值的方法。在此种实施例中,该方法可以使得MDI罐递送的甘罗溴铵的DDU达到例如 $\pm 30\%$ 或更高的DDU、 $\pm 25\%$ 或更高的DDU、以及 $\pm 20\%$ 或更高的DDU。

[0129] 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。在特定的实施例中,此种方法包括经肺递送治疗有效量的本发明的药物组合物,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。拟治疗的疾病或症状可以是任何能够对LAMA或LABA产生应答的炎症性或者阻塞性的肺部疾病或症状。在特定实施例中,本发明所述的药物组合物可用于治疗选自以下组的疾病或症状: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、肺气肿、以及任何可以对单独的LAMA或者LABA产生应答或者其与其它疗法的组合产生应答的其他呼吸系统疾病、症状、性状、基因型或表型。在某些实施例中,本发明所述的药物组合物可用于治疗与囊性纤维化相关的肺部炎症和阻塞。

[0130] 此外,MDI递送的本发明的药物组合物可以提供期望的药效学(PD)性能。在特定实施例中,经肺递送本发明所述的药物组合物可以快速并明显地改进肺容量,这可以用患者

的一秒钟用力呼气量 (FEV₁) 的改进程度来进行表征。例如,在特定实施例中,本申请提供了一种实现临床相关的FEV₁增加的方法,此种方法包括提供如本发明所述的包含LABA或LAMA活性剂的共悬浮液组合物并通过MDI将此种组合物给予那些遭受肺部炎症或梗阻的患者。就本发明的目的而言,临床相关的FEV₁增加量为 100ml或更多,在本发明所述方法的特定实施例中,将本发明组合物给予患者可以在在1小时或更短时间内使FEV₁发生临床意义上的显著增加。在其他此种实施例中,通过MDI将本发明的组合物给予患者可以在0.5小时或更短时间内使FEV₁发生临床意义上的显著增加。在这些实施例中提供和递送的组合物可以包括如本发明所述的含有LAMA活性剂的组合物或含有LABA活性剂的组合物。

[0131] 在进一步的实施例中,本申请提供了实现FEV₁增加100ml以上的方法。例如,在某些实施例中,所述方法包括在选自0.5小时或更短、1小时或更短、以及1.5小时或更短的时间内实现FEV₁增加150ml或以上的方法。在其他实施例中,所述方法包括在选自0.5小时或更短、1小时或更短、及1.5小时或更短、以及2小时或更短的时间内实现FEV₁增加200ml或以上的方法。在某些此种实施例中,本申请提供了含有 LABA或LAMA活性剂的如本发明所述的组合物并通过MDI将其给予遭受肺部炎症或梗阻的患者。

[0132] 在更进一步的实施例中,本申请提供了一种实现和维持FEV₁临床意义上的显著增加的方法。在特定实施例中,当通过MDI给予患者一次剂量的配制在本发明组合物中的LABA或LAMA活性剂时,可以在选自0.5小时或更短、1小时或更短、以及1.5 小时或更短的时间内使FEV₁达到临床意义上的显著增加,并且FEV₁这种临床意义上的显著增加可以维持12小时甚至更长。在某些此种实施例中,FEV₁的增加量可以选自150ml或更多、200ml或更多以及250ml或更多,并且FEV₁这种临床意义上的显著增加可以维持高达4小时、高达6小时、高达8小时、高达10小时、以及高达 12小时或更多。在某些此种实施例中,本申请提供了含有LABA或LAMA活性剂的如本发明所述的组合物并通过MDI将其给予那些遭受肺部炎症或梗阻的患者。

[0133] 本发明所述的组合物、系统及方法不但适合于在短时间内实现所需的药效学性能,并且在患者中实现此种结果的比例还很高。例如,本发明的方法在50%或更多的遭受肺部炎症或梗阻的患者中可以使FEV₁的增加量达到10%或更高。例如,在特定实施例中,使患者的FEV₁增加10%或更高的方法包括,提供本发明所述的含有 LABA或者LAMA活性剂的共悬浮液组合物,并通过MDI将这种组合物给予那些遭受肺部炎症或梗阻的患者。在特定的此种实施例中,给予组合物可以在选自0.5小时或更短、1小时或更短、1.5小时或更短、以及2小时内使50%或更多的患者的FEV₁增加量达到10%或更高。在其他的此种实施例中,给予组合物可以在选自0.5小时或更短、1小时或更短、1.5小时或更短、以及2小时或更短的时间内使60%或更多的患者的FEV₁增加量达到10%或更高。在其他的此种实施例中,给予组合物可以在选自 0.5小时或更短、1小时或更短、1.5小时或更短、以及2小时或更短的时间内使70%或更多的患者的FEV₁增加量达到10%或更高。在其他的此种实施例中,给予组合物可以在选自0.5小时或更短、1小时或更短、1.5小时或更短、以及2小时或更短的时间内使80%或更多的患者的FEV₁增加量达到10%或更高。

[0134] 在特定实施例中,本发明所述的方法可以治疗那些遭受肺部炎症或梗阻的患者,其中该方法包括提供含有本发明所述的LABA或LAMA活性剂的共悬浮液组合物并通过MDI将这种组合物给予那些遭受肺部炎症或梗阻的患者,这可以使高比例患者中的 FEV从基础值

增加至少200ml或者增加12%或更多,FEV₁从基础值增加的总增加量至少150ml。在特定的此种实施例中,给予组合物可以在50%或者更多的患者中在1小时或更短、1.5小时或更短、2小时或更短、以及2.5小时或更短的时间内使FEV₁从基础值增加至少200ml或者12%或者更多,FEV₁从基础值增加的总增加量至少150ml。在其他此种实施例中,给予组合物可以在60%或者更多的患者中在1小时或更短、1.5小时或更短、2小时或更短、以及2.5小时或更短的时间内使FEV₁从基础值增加至少200ml或者12%或者更多,FEV₁从基础值增加的总增加量至少150ml。在其他此种实施例中,给予组合物可以在70%或者更多的患者中在1小时或更短、1.5小时或更短、2小时或更短、以及2.5小时或更短的时间内使FEV₁从基础值增加至少200ml或者12%或者更多,FEV₁从基础值增加的总增加量至少150ml。在其他此种实施例中,给予组合物可以在80%或者更多的患者中在1小时或更短、1.5小时或更短、2小时或更短、以及2.5小时或更短的时间内使FEV₁从基础值增加至少200ml或者12%或者更多,FEV₁从基础值增加的总增加量至少150ml。

[0135] 在一些实施例中,本发明所述的MDI递送的药物组合物可以改善肺容量,其可以用深吸气量(IC)的改进程度进行表征,该深吸气量被定义为在正常的吸气时间内满吸一口后进入肺中的最大气体体积。例如,在特定实施例中,本申请提供了一种可以使IC达到临床相关的增加量的方法,此种方法包括提供含有LABA或LAMA活性剂的如本发明所述的共悬浮液组合物并通过MDI将此种组合物给予那些遭受肺部炎症或梗阻的患者。就本发明的目的而言,临床相关的IC增加量是70ml或任何更高的量,在特定的本发明所述方法的实施例中,将本发明的组合物给予患者后可以在2小时或更短的时间内实现临床上显著的IC增加。在其他此种实施例中,通过MDI给予本发明所述组合物的方法可以在1小时或更短的时间内实现临床上显著的IC增加。在其他此种实施例中,将本发明的组合物给予患者后可以在选自1小时或更短以及2小时或更短的时间内使IC增加100ml或更多。在其他此种实施例中,将本发明的组合物给予患者后可以在选自1小时或更短以及2小时或更短的时间期限内IC增加150ml或更多。在更进一步的此种实施例中,将本发明的组合物给予患者后可以在选自1小时或更短以及2小时或更短的时间期限内IC增加300ml或更多。这些实施例提供和递送的组合物可以包括如本发明所述的含有LAMA活性剂的组合物或含有LABA活性剂的组合物。

[0136] 在本发明所述方法的特定实施例中,所提供的组合物含有LAMA活性剂。在此种实施例中,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,包括任何其药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物。在本发明所述方法的特定实施例中,组合物是本发明所述的含有甘罗溴铵或任何其药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物的共悬浮液组合物。在其他本发明所述方法的特定实施例中,组合物是本发明所述的含有噻托溴铵或任何其药学上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物的共悬浮液组合物。当甘罗溴铵或噻托溴铵被选来用在那些作为本发明所述方法一部分的组合物的制备和给药中时,包含在组合物中的甘罗溴铵或噻托溴铵的量可以选自例如那些本发明的药物组合物中具体公开过的量。

[0137] 在本发明所述方法的更进一步的实施例中,所提供的组合物含有LABA活性剂。在此种实施例中,LAMA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 β_2 激动剂,包括任何其

药上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物。在本发明所述方法的特定实施例中，组合是本发明所述的含有福莫特罗或任何其药上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物的共悬浮液组合物。在其他本发明所述方法的特定实施例中，组合是本发明所述的含有沙美特罗或任何其药上可接受的盐、酯、异构体或溶剂化物的共悬浮液组合物。当福莫特罗或沙美特罗被选来用在那些作为本发明所述方法一部分的组合物的制备和给药中时，包含在组合物中的福莫特罗或沙美特罗的量可以选自例如那些本发明的药物组合物中具体公开过的量。

[0138] 本发明所述组合物、方法及系统可以使那些被配制成经肺递送剂型的LAMA或LABA活性剂具有期望的剂量利用效率及剂量响应效率。例如，Schroeckenstein等人，J.Allergy Clin.Immunol.,1988;82(1):115-119,Leckie等人,Exp.Opin.Invest. Drugs,2000;9(1):3-23,Skorodin,Arch.Intern.Med.,1993;153:814-828,Walker等人,Chest,1987;91(1):49-51,以及国际专利公开号W0/1997/039758之前已经建议或报道过使用甘罗溴铵通过经肺递送的方式来治疗例如COPD症状。这些参考文献报道了甘罗溴铵的最低有效剂量为200 μ g-1,000 μ g。该剂量需求与Bannister等人在 U.S. 专利号7,229,607中所记载的人类临床结果一致，其中给予患者甘罗溴铵的剂量为480 μ g。如本发明实施例6所示，根据本发明制备的甘罗溴铵组合物在根据本发明详细描述的方法通过MDI递送给人类受试者后，可以快速起效并使得FEV₁和IC发生临床相关程度的改进，即便在递送更少剂量的甘罗溴铵时也可以实现该效果(在研究中所递送的最大单次剂量为144 μ g)。

[0139] Singh等人[D Singh,P A Corris,and S D Snape. "NVA237,a once-daily inhaled antimuscarinic,provides 24-hour bronchodilator efficacy in patients with moderate to- severe COPD"Poster presented at the American Thoracic Society International Conference,San Diego,California,May 19-24,2006]报道了临床工作，其中将20 μ g、125 μ g、250 μ g和400 μ g剂量的甘罗溴铵经肺递送给人类受试者。虽然这些剂量范围低于之前报道的200 μ g这一阈值，但是亦如实施例6所详细记载的根据本发明配制的甘罗溴铵组合物递送后可以实现相对水平的剂量利用效率的改进。例如，图10 示出了，实施例6中的甘罗溴铵共悬浮液按照其中的临床试验方法进行评估所获得的FEV₁ AUC变化情况与Singh等人的组合物的相应变化情况的对比结果。实施例6 中18 μ g甘罗溴铵剂量实现的支气管扩张效应明显优于Singh等人报道的20 μ g剂量，实施例6中36 μ g和144 μ g甘罗溴铵剂量实现的支气管扩张效应分别与Singh等人报道的125 μ g和250 μ g剂量相当。

[0140] 在特定的实施例中，本申请提供了一种用于实现所期望的药效学作用的方法，其中该方法包括通过定量吸入器将本发明所述的共悬浮液组合物给予患者，该共悬浮液包含本发明所述的甘罗溴铵活性剂颗粒，其通过定量吸入器给予患者从而使得给予患者的甘罗溴铵递送剂量不超过150 μ g。在一个实施例中，本申请提供了使FEV₁得到临床意义上地明显增加的方法，其中该方法包括通过定量吸入器将本发明所述的含有甘罗溴铵活性剂颗粒的共悬浮液组合物给予患者，从而使得给予患者的甘罗溴铵递送剂量不超过150 μ g。在一个此种实施例中，给予患者的甘罗溴铵递送剂量不超过100 μ g，在另外一个实施例中，给予患者的甘罗溴铵递送剂量不超过80 μ g。即使给予患者的甘罗溴铵递送剂量不超过80 μ g、不超过100 μ g、或不超过150 μ g，在特定实施例中，仍可以在1小时或更短的时间内使FEV₁发生临床意义上地明显增加。在一些此种实施例中，可以在0.5小时或更短的时间内使FEV₁发生临床

意义上地明显增加。

[0141] 在更进一步的实施例中,本申请提供可以使FEV₁增加超过100ml的方法,其中该方法包括通过定量吸入器将本发明所述的含有甘罗溴铵活性剂颗粒的共悬浮液组合物给予患者,从而使得给予患者的甘罗溴铵递送剂量不超过150 μ g。例如,在某些实施例中,本申请提供了可以在选自0.5小时或更短、1小时或更短、及1.5小时或更短的时间内使FEV₁增加超过150ml的方法,其中该方法包括通过定量吸入器将本发明所述的含有甘罗溴铵活性剂颗粒的共悬浮液组合物给予患者,从而使得给予患者的甘罗溴铵递送剂量不超过150 μ g。在其他实施例中,本发明所述方法包括可以在选自0.5小时或更短、1小时或更短、及1.5小时或更短、及2小时或更短的时间内使FEV₁增加超过200ml的方法,其中该方法包括通过定量吸入器将本发明所述的含有甘罗溴铵活性剂颗粒的共悬浮液组合物给予患者,从而使得给予患者的甘罗溴铵递送剂量不超过150 μ g。

[0142] 在更进一步的实施例中,本申请提供了可以使FEV₁实现和维持临床意义上地明显增加的方法,其中该方法包括通过定量吸入器将本发明所述的含有甘罗溴铵活性剂颗粒的共悬浮液组合物给予患者,从而使得给予患者的甘罗溴铵递送剂量不超过150 μ g。在某些此种实施例中,当给予一次递送剂量不超过150 μ g的甘罗溴铵时,可以在选自0.5小时或更短、1小时或更短、及1.5小时或更短的时间内使FEV₁发生临床意义上地明显增加,并且该FEV₁临床意义上地明显增加可以维持12小时或更长。例如,在特定实施例中,FEV₁增加的量可以选自150ml或更多、200ml或更多以及250ml或更多,并且该FEV₁临床意义上地明显增加可以维持高达4小时、高达6小时、高达8小时、高达10小时、以及高达12小时或更多。

[0143] 本申请还提供了可以使FEV₁从基础值增加至少200ml或者增加12%或更多的方法,FEV₁从基础值增加的总增加量至少150ml,其中该方法包括通过定量吸入器将本发明所述的含有甘罗溴铵活性剂颗粒的共悬浮液组合物给予患者,从而使得甘罗溴铵的递送剂量不超过150 μ g。在某些此种实施例中,通过定量吸入器将本发明所述的共悬浮液以甘罗溴铵的递送剂量不超过150 μ g的方式进行给药可以在50%或更多的患者中在1小时或更短、1.5小时或更短、2小时或更短、及2.5小时或更短的时间内使FEV₁从基础值增加至少200ml或者12%或更多,FEV₁从基础值增加的总增加量至少150ml。在其他此种实施例中,通过定量吸入器将本发明所述的共悬浮液以甘罗溴铵的递送剂量不超过150 μ g的方式进行给药可以在60%或更多的患者中在1小时或更短、1.5小时或更短、2小时或更短、及2.5小时或更短的时间内使FEV₁从基础值增加至少200ml或者12%或更多,FEV₁从基础值增加的总增加量至少150ml。在其他此种实施例中,通过定量吸入器将本发明所述的共悬浮液以甘罗溴铵的递送剂量不超过150 μ g的方式进行给药可以在70%或更多的患者中在1.5小时或更短、2小时或更短、2.5小时或更短、及3小时或更短的时间期限内使FEV₁从基础值增加至少200ml或者12%或更多,FEV₁从基础值增加的总增加量至少150ml。在又一其他此种实施例中,通过定量吸入器将本发明所述的共悬浮液以甘罗溴铵的递送剂量不超过150 μ g的方式进行给药可以在80%或更多的患者在1.5小时或更短、2小时或更短、2.5小时或更短、及3小时或更短的时间内使FEV₁从基础值增加至少200ml或者12%或更多,FEV₁从基础值增加的总增加量至少150ml。

[0144] 本申请还提供了可以使IC发生临床意义上地明显增加的方法,其中该方法包括通过定量吸入器将本发明所述的含有甘罗溴铵活性剂颗粒的共悬浮液组合物给予患者,从而

使得给予患者的甘罗溴铵递送剂量不超过150 μ g。在某些此种实施例中,通过定量吸入器将本发明所述的共悬浮液以甘罗溴铵的递送剂量不超过150 μ g的方式进行给药可以在1小时或更短的时间内使IC发生临床意义上地明显增加。在其他此种实施例中,通过定量吸入器将本发明所述的共悬浮液以甘罗溴铵的递送剂量不超过150 μ g的方式进行给药可以在1小时或更短及2小时或更短的时间内使IC增加100ml或更多。在又一其他此种实施例中,通过定量吸入器将本发明所述的共悬浮液以甘罗溴铵的递送剂量不超过150 μ g的方式进行给药可以在1小时或更短及2小时或更短的时间内使IC增加150ml或更多。在更进一步的此种实施例中,通过定量吸入器将本发明所述的共悬浮液以甘罗溴铵的递送剂量不超过150 μ g的方式进行给药可以在1小时或更短及2小时或更短的时间内使IC增加300ml或更多。

[0145] 本申请中的特定实施例仅用于示例之目的,而不应当认为其对本申请构成任何限制。此外,本申请所公开的组合物、系统及方法已经在那些与其相关的特定实施例中进行了描述,其中的许多细节只为示例之目的,本申请可以包括其它的实施例,在不脱离本发明基本原理的情况下可以对本申请所描述的特定细节进行改变,这一点对于本领域技术人员而言是容易理解的。下列实施例中所使用的任何活性剂或试剂都可以通过商业渠道获得,或者在本申请提供的教导帮助下可由本领域技术人员通过标准文献中的工艺制得。本申请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参考的方式并入到本申请中。

[0146] 实施例1

[0147] 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 μ m的光学直径,90%体积的颗粒小于5 μ m。

[0148] 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 $^{\circ}$ C)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。

[0149] 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 $^{\circ}$ C,出口温度72 $^{\circ}$ C,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2.9 μ m,尺寸分布的几何标准差为1.8。

[0150] 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63 μ l阀(#BK 357,Bespak,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,Bespak,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。

[0151] 表1:实施例1甘罗溴铵共悬浮液的结果

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

[0153] *基于DSPC分析。

[0154] 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充吸入器。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。

[0155] 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。

[0156] 共悬浮液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。

[0157] 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。

[0158] 实施例2

[0159] 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、 CaCl_2 、及GP的总浓度为40mg/mL, 配制组2D及2E中则是该浓度的两倍。

[0160] 如实施例1所述, 称取目标量的GP颗粒及悬浮颗粒填充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4mg/罐而悬浮颗粒是60mg/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5.1mg/罐而悬浮颗粒

是51mg/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8mg/罐而悬浮颗粒是60mg/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。

[0161] 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 μ 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 μg 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, p 250], 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]。

[0162] 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%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。

[0163] 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
[0164] 2A	5 $^{\circ}\text{C}$	49	51	52	-
	25 $^{\circ}\text{C}$ /60 % RH		48	51	-
	2B 25 $^{\circ}\text{C}$ /60 % RH	50	46	49	48
[0165] 2D	5 $^{\circ}\text{C}$	51	54	54	-
	25 $^{\circ}\text{C}$ /60 % RH		46	49	49

[0166] 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 $^{\circ}\text{C}$ 至40 $^{\circ}\text{C}$ 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%。

[0167] 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 $\pm 20\%$ 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。

[0168] 实施例3

[0169] 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。

[0170] 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HFA 134a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。

[0171] 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℃冷藏以及在25℃/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。

[0172] 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。

[0173] 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。

[0174]	批次 ID	批次数量	MMAD 测量次数	d_{90} (μm)	d_{50} (μm)	平均 MMAD (μm)	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

[0175] 结果显示,MMAD对微粒化材料 d_{90} 的依赖性比较弱。类似的 d_{50} 分析没有显示出统计学意义的显著性倾向。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。

[0176] 实施例4

[0177] 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 μm ,90%体积的小于3.8 μm 。

[0178] 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_F 以及PFOB体积分率 V_{PFOB} ,其分别在20mg/mL至160 mg/mL以及20%

至40%之间。表4列出了不同的配制组。

[0179] 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 μ 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。

[0180] 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。

[0181] 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。

[0182]

	C _F mg/mL	V _{PFOB} (%)	C _S (mg/mL)	悬浮颗粒与 甘罗溴铵颗粒的比率	共悬浮
#			悬浮颗粒		
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

[0183]

	C _F mg/mL	V _{PFOB} (%)	C _S (mg/mL)	悬浮颗粒与 甘罗溴铵颗粒的比率	共悬浮
	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
	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

[0184] 实施例5

[0185] 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 μ m的光学直径, 90% 体积的颗粒具有小于4.4 μ m的光学直径。

[0186] 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。

[0187] 表5a: 实施例5所使用的悬浮颗粒配制。

[0188]

批次 #	粉末组合物 (% w/w)	进料组合物 (% v/v)	C _F (mg/mL)	喷雾干燥参数			
				进 料 速 率 (mL/min)	T _{in} (°C)	T _{out} (°C)	总气体流 量(L/min)
5A	93.5 % DSPC 6.5 % CaCl ₂	80 % H ₂ O 20 % PFOB	40	2.4	95	72	526

[0189]

5B	92.9 % DPPC 7.1 % CaCl ₂	70 % H ₂ O 30 % PFOB	60	2.4	95	67	525
5C	100 % DSPC	95 % 乙醇 5 % PFOB	100	5	95	70	520
5D	100 % 乳糖	100 % H ₂ O	100	4	95	70	668
5E	100 % 海藻糖	100 % H ₂ O	10	2.4	100	68	527
5F	100 % 海藻糖	100 % H ₂ O	89	4	100	71	670

[0190] 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。

[0191] 表5b: 实施例5所使用的悬浮颗粒配制的特征。

[0192]

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	

[0193] 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。

[0194] 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63 μl 阀 (Valois DF30/63RCU, 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。

[0195] 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。

[0196] 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。

[0197] 实施例6

[0198] 通过多中心临床试验对本发明的药物组合物进行评估。提供一种含有根据本发明所制备的甘罗溴铵药物组合物的MDI装置。

[0199] 使用类似于实施例1所述的方法来制备所使用的悬浮颗粒。通过使用药物添加容器(DAV)先加入一半量的悬浮颗粒，然后加入微晶形式的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%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HFA 134a推进剂进行冲洗然后再进行混合。在整个批次的制备过程中都维持容器内温度为21-23℃。在批次再循环30min后，经由50μL EPDM阀将悬浮液混合物填充到罐内。接着随机选择用于进行所有容器罐测定的样品容器罐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。

[0200] 配制组合物并将MDI装置设置成每次MDI启动作用产生18μg甘罗溴铵剂量。

[0201] 研究是随机、双盲、四阶段、六疗法、安慰剂对照和活性对照的交叉研究，该研究通过单次给予那些患有轻度至中度COPD的患者四种递增水平的甘罗溴铵剂量来进行，并将其跟安慰剂组进行对比，并使用开放标签的噻托溴铵组(通过Spiriva干粉吸入器给予18μg)作为活性对照。六种研究性疗法是通过连续启动那些每次启动作用产生18μg甘罗溴铵的甘罗溴铵MDI罐1次、2次、4次或8次以产生18、36、72 及144μg剂量的甘罗溴铵。18μg噻托溴铵干粉吸入器以及安慰剂MDI，其跟甘罗溴铵MDI相同只是不含有甘罗溴铵。将这些患者随机分成6组，这些组中的患者将接受四种研究性的疗法。每个组包括两种或三种甘罗溴铵MDI剂量，并且其是以渐增的顺序给予患者。甘罗溴铵MDI及安慰剂MDI的治疗是盲态的而噻托溴铵治疗组是开放标签的方式。33位患者是适格的以用作安全性分析；30位患者进行了效力分析。对以下方面进行评估：FEV₁ (FEV₁是最大吸气作用后全力呼气的第1秒钟呼出的最大气体体积) 相对于测试日基础值的最大改进、开始起效的时间、FEV₁达到峰值的时间、FEV₁ AUC₀₋₁₂、FEV₁ AUC₀₋₂₄、FEV₁ AUC₁₂₋₂₄、12和24小时FEV₁谷值、类似于最大呼气流速(PEFR)和FVC的分析、以及深吸气量(IC)的最大改进程度。收集给药前以及给药后2、6、20分钟、以及1、2、4、8、12、及24小时的血液样品用于测定血浆浓度从而计算PK参数。确定临床肺活量的结果(FEV₁)与甘罗溴铵PK结果(AUC₀₋₁₂及C_{max})的比值。

[0202] 所有甘罗溴铵MDI剂量都具有良好的安全性和耐受性，并且甘罗溴铵的平均血浆浓度随着时间的变化可以快速达到最大的血浆浓度，通常在20分钟内到达。甘罗溴铵的血浆浓度随剂量水平而增加。图5列出了本项研究中受试者24小时内的甘罗溴铵血清浓度(以pg/mL计)跟安慰剂的对比情况。

[0203] 跟安慰剂MDI相比，甘罗溴铵MDI具有统计学意义上的显著的临床相关的优良效力(所有四种甘罗溴铵剂量都是p<0.001)，其具有清楚的剂量效应关系。在FEV₁随着时间的最大改进值这一点上，144μg甘罗溴铵MDI和72μg甘罗溴铵MDI跟18 μg噻托溴铵相等同。对于相对于试验日基础值的FEV₁改进程度这一次要指标其包括在12小时的谷值FEV₁、FEV₁ AUC₀₋₁₂、FEV₁ AUC₀₋₂₄、FEV₁ AUC₁₂₋₂₄以及12和24 小时的谷值FEV₁，跟安慰剂MDI相比甘罗溴铵MDI的所有剂量都表现出临床相关的统计学上的优良性(所有四种剂量水平都是p≤0.049)，除了在给予36μg甘罗溴铵 MDI之后24小时的谷值FEV₁的改进以外(跟安慰剂的差

异=0.073L;p=0.059)。类似于在最大FEV₁改进方面所观察到的清楚的剂量效应关系,在所评估的所有四种剂量的甘罗溴铵MDI的剂量中都观察到在FEV₁ AUC₀₋₁₂、FEV₁ AUC₀₋₂₄、及FEV₁ AUC₁₂₋₂₄方面得到了改进。

[0204] 当将100mL范围定义成非劣效性时,144μg和72μg剂量的甘罗溴铵MDI在 FEV₁、FEV₁ AUC₀₋₁₂和FEV₁ AUC₀₋₂₄上的最大变化这一方面跟18μg噻托溴铵相比具有统计学上的非劣效性。144μg剂量的甘罗溴铵在12小时谷值和FEV₁ AUC₁₂₋₂₄这方面跟噻托溴铵相比具有非劣效性。72和144μg剂量的大多数FEV₁参数的点估计(Point-estimates)跟噻托溴铵相比是在±50mL以内。通常,次要指标(起效时间,峰值和谷值FEV₁、FVC、PEFR、及最大IC)可以用来确认主要指标。跟18μg噻托溴铵的起效时间为约3小时相比,甘罗溴铵MDI比18μg噻托溴铵的起效速度更快,所有剂量的甘罗溴铵MDI使FEV₁的改进程度≥10%所需的时间为1小时或更短。

[0205] 图6示出了研究受试者在24小时内所经历的FEV₁从基础值起的平均变化(以升计)。图7示出了给予患者不同的甘罗溴铵水平所引起的FEV₁从基础值起的变化(以升计)跟给予患者噻托溴铵后的变化的对比情况。具体地,图7比较了不同的甘罗溴铵浓度组自基础值起的高于安慰剂组的值的最大变化,以及在12小时和24小时内的曲线下面积。图8示出了符合以下条件之一的患者的比例:1)从基础值起至少 200mL的FEV₁增加;或者2)从基础值起至少12%或者更高比例的FEV₁增加并且 FEV₁的总增加量至少150mL或更多。图9示出了,给予各种剂量甘罗溴铵的患者的 IC的最大改进值,以及给予噻托溴铵的患者的IC的最大改进值。图10示出了给予甘罗溴铵的患者在24小时内累积的FEV₁变化跟给予各种剂量的Singh等人(D Singh, P A Corris,and S D Snape. "NVA237,a once-daily inhaled antimuscarinic,provides 24-hour bronchodilator efficacy in patients with moderate to-severe COPD" Poster presented at the American Thoracic Society International Conference, San Diego, California, May 19-24, 2006)提到的NVA237(甘罗溴铵的粉末制剂)所引起的变化的对比情况。

[0206] 实施例7

[0207] 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1.4μm的体积中位光学直径(d₅₀),并且90%累积分布(d₉₀)具有小于3.0μm的体积光学直径。采用与实施例1类似的方法生产悬浮颗粒。使用FEP涂覆的Presspart罐生产MDI罐并使其每次启动作用可以产生5.5μg GP以及44μg GP的确定剂量,这跟那些可以通过商业渠道获得的Bespak阀的50μl体积计量室每次启动作用产生的约4.5μg GP和 36μg GP的递送剂量相关联。该制剂含有6mg/mL的悬浮颗粒。使用标准的压力填充法生产MDI罐,该方法是将药物和悬浮液与HFA 134a在悬浮液容器中进行混合并通过商业渠道可以获得的那些填充头填充到容器罐中

[0208] 在容器罐有效期间测定每批容器罐的递送剂量均匀性及在制造后用新一代撞击器(NGI)测定空气动力学粒径分布。图11和12示出了NGI测得的空气动力学粒径分布。同时还示出了从阀杆与启动器,以及从进气口(咽喉)与其接口管接头所回收的药物量。回收到的质量用标示剂量的百分数表示。在168次循环中微细粒子分数保持不变,这说明本发明所公开的GP共悬浮液在整个GP剂量范围内具有稳定性。图13 和14示出了在MDI罐有效期内的递送剂量。在罐前期到中期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~10%的增加。在中期到末期的改变是可以预期的,因为知道在罐排空时推进剂会发生蒸发

损失。本实施例所述组合物表现出在MDI 每次启动作用产生低至4.5 μ g的剂量下,该组合物仍具有期望的递送剂量均匀性。

[0209] 此外,每批次的容器罐都进行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℃至40℃之间的交替温度,共经历84次循环(3周)及168次循环(6周)。在184次循环后,%FPF(启动器释放的)与初始值相比没有发生明显的改变。微细粒子分数的稳定性汇总在表6中。

[0210] 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

[0211]	时间点	每次启动作用 4.5 μ g (启动器释放的%FPF)	每次启动作用 36 μ g (启动器释放的%FPF)
	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

[0212] 实施例8

[0213] 根据实施例7的方法制备MDI罐,其含有6mg/mL的悬浮颗粒浓度并且每次启动作用可以产生36 μ g的剂量,其具有50 μ l阀体积。微粒化GP分别具有1.6 μ m和 4.1 μ m的d₅₀和d₉₀,并根据类似于实施例1所述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贮存在25℃/60%RH下12个月。采用新一代撞击器在2 周、1、2、3、6或12个月时间测定空气动力学粒径分布。表示为启动器释放的GP 的百分比的微细粒子分数的起始取样为50.2%。在12个月期间内的任何时间点都没有观察到微粒分数发生了显著改变,在12个月后的FPF是47.7%。图15示出了每个时间点的完整空气动力学粒径分布,表明气溶胶递送具有期望的一致性。表7列出了微粒分数的汇总结果。

[0214] 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℃和60%RH下

[0215]	时间点	% FPF (启动器释放的)
	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

[0216] 实施例9

[0217] 根据实施例7所述的方法来生产MDI容器罐,其含有6mg/mL悬浮颗粒并且每次启动作用可以产生36 μ g递送剂量。该容器罐包装在含有干燥剂的热封铝箔外包装中,并循环6周(在-5℃下6小时,在40℃下6小时)。在0、2、4及6周时间测定使用期间的递送剂量均匀性。如

图16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17所示,在168次循环变温后通过NGI测得的空气动力学粒径分布保持不变。

[0218] 实施例10

[0219] 根据实施例7所述的方法来制备MDI容器罐,其含有6mg/mL悬浮颗粒,并且每次启动作用可以产生24 μ g递送剂量。该容器罐在50℃环境湿度下贮存6周。另一批次的容器罐在40℃ 75%相对湿度下贮存8周。还有一批次的容器罐在40℃ 75%相对湿度下贮存12周。初始微细粒子分数为59.3%。在50℃条件下贮存6周的容器罐的FPF跟初始值相比没有发生改变,也就是为58.4%。在40℃下贮存8周和12周的批次的FPF跟初始值相比没有发生改变,其FPF分别为56.8%和57.6%。采用 NGI测得的空气动力学粒径分布如图18所示。MMAD在50℃下6周之后为3.94 μ m,在40℃下高达12周后为3.84 μ m,这跟初始值3.54 μ m相比可以认为MMAD 维持相对不变。此外,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FPF和量在高温下经过3个月后仍维持相对不变。

[0220] 实施例11

[0221] 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, (±)-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]甲酰苯胺富马酸盐,也被称为(±)-2'-羟基-5'-[(RS)-1-羟基-2-[[(RS)-对甲氧基- α -甲基苯乙基]-氨]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 μ m的光学直径,且90%体积的颗粒具有小于3.9 μ m的颗粒直径。

[0222] 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℃)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。

[0223] 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℃,出口温度71℃,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 μ m,粒径分布的几何标准差是 1.9。

[0224] 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 μ 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℃下9.1 mL)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。

[0225] 表8:实施例10中富马酸福莫特罗共悬浮液的目标剂量

[0226]	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 μg	悬浮颗粒与活 性剂颗粒的比 率
	6A	300	50	1.7	167
	6B	860		4.6	58
	6C	3010		16.5	16.6

[0227] 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19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。

[0228] 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。

[0229] 实施例12

[0230] 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 μm 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 $<10\% \text{RH}$ 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 $21-23^{\circ}\text{C}$ 。在批次再循环30min后, 通过50 μL 的EPDM阀 (Bespak, King's Lynn, UK) 将悬浮液混合物填装到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。

[0231] 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。

[0232] 图20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 μg 目标剂量。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。

[0233] 实施例13

[0234] 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 μm 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12所述的方法来完成MDI的制备。

[0235] 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21所示的空气动力学粒径分布说明,即使在加速条件下本发明所述组合物也表现出期望的稳定性。

[0236] 实施例14

[0237] 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4.6 x 150mm以及3.0 μm 粒径。柱温保持在30℃。进样体积为20 μl ,流速设定为1 mL/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22 (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。

[0238] 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 °C/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
[0239]	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%

[0240] ND=未检测

[0241] 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 °C/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
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%

[0242]

在 40°C/75%RH 下, 外包装在铝箔袋中

时间 (月)	0	1	2	3	6
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%

[0243] 表11. 含有HFA 227ea的FF MDI中跟悬浮颗粒共悬浮的晶体状FF在25°C/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
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

[0244]

在 40°C/75%RH 下, 外包装在铝箔袋中

时间 (月)	0	1	2	3	6
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

[0245] 实施例15

[0246] 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 μm 的光学直径, 90%体积的颗粒呈现出小于4.1 μm 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。

[0247] 表12: 实施例15所使用的悬浮颗粒配制

[0248]	#	粉末组分	C _f , mg/mL	喷雾干燥的参数			粒径分布		
				进料速率,	T _{in} , , °C	T _{out} , °C	总气体流速, 标准	VMD, μm	GSD
[0249]				mL/min			的 L/min		
	XA	100 % 海藻糖	80	10	150	82	385	1.62	2.20
	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

[0250] 悬浮颗粒的电子显微图显示出多种形态, 它们被显示在图23至图26中, 其中, 图23提供的是海藻糖悬浮颗粒的显微照片, 图24提供的是HP- β -环糊精悬浮颗粒的显微照片, 图25提供的是Ficoll MP 70悬浮颗粒的显微照片, 以及图26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- β -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。

[0251] 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11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 μ 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。

[0252] 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。

[0253] 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- β -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- β -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。因此,该配制组是部分共悬浮液的实例。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。

[0254] 表13:被测试的配制组以及观察到的结果的总结

容器 ID	在 10 mL p134a 中的含量	悬浮颗粒与活性颗粒的比率	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- β -环糊精	n/a	沉降至底部; 有些混浊	n/a
C-FF	60 mg HP- β -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

[0256] 实施例16

[0257] 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。

[0258] 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:CaCl₂)的组合物。在乳液制备过程中,将DSPC和CaCl₂通过8000-10000rpm的高剪切搅拌机分散到含有热水(80±3℃)的容器中,在此过程中缓慢添加PF0B。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。

[0259] 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。

[0260] 表14:甘罗溴铵及富马酸福莫特罗的粒径分布。

名称	d ₁₀ (μm)	d ₅₀ (μm)	d ₉₀ (μm)	跨距
FF API	0.6	1.9	4.1	1.8
GP API	0.5	1.3	3.0	1.9

[0262] 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。

[0263] 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27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28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。

[0264] 根据实施例1所述的方法对超低剂量FF单一疗法MDI的递送剂量均匀性进行测定。图29示出了每次启动作用产生0.5 μ g和1.0 μ g FF的MDI的DDU。结果表明可以实现期望的剂量递送均匀性,这说明本发明可以用来实现以一致的递送剂量均匀性来递送超低剂量的组合物。为了评估一种制剂同时含有GP与FF的组合是否会引起其气溶胶性能相对于那些只含有一种活性剂的组合物的气溶胶性能发生下降,本申请将共悬浮液组合物的气溶胶性能跟那些只含有一种活性剂的悬浮液的气溶胶性能进行了比较。从图30可以看出,含有GP和FF活性剂的共悬浮液组合物的气溶胶性能跟那些只含有GP或FF的悬浮液组合物的气溶胶性能没有差异。因此,没有观察到组合效应。

[0265] 实施例17

[0266] 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- α 1-[[[6-(4-苯基丁氧基)己基]氨基]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 μ m的光学直径,90%体积的颗粒呈现出小于3.9 μ m的光学直径。

[0267] 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 $^{\circ}$ 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。

[0268] 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 $^{\circ}$ C,出口温度69 $^{\circ}$ 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VMD。50%体积的悬浮颗粒小于2.7 μ 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 μ 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<0.5kg/L的低颗粒密度。

[0269] 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 μ g。容器罐使用63 μ 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)。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 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 μ 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 $^{\circ}$ C-20 $^{\circ}$ 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 $^{\circ}$ C-35 $^{\circ}$ 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。

[0270] 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。

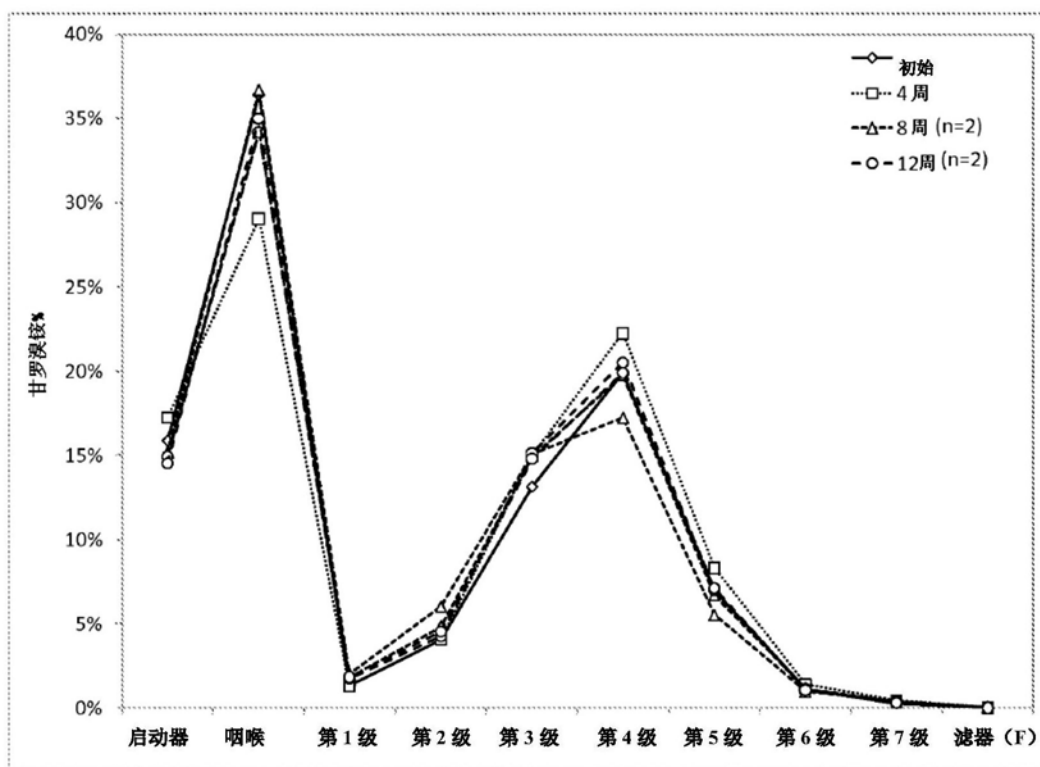


图1

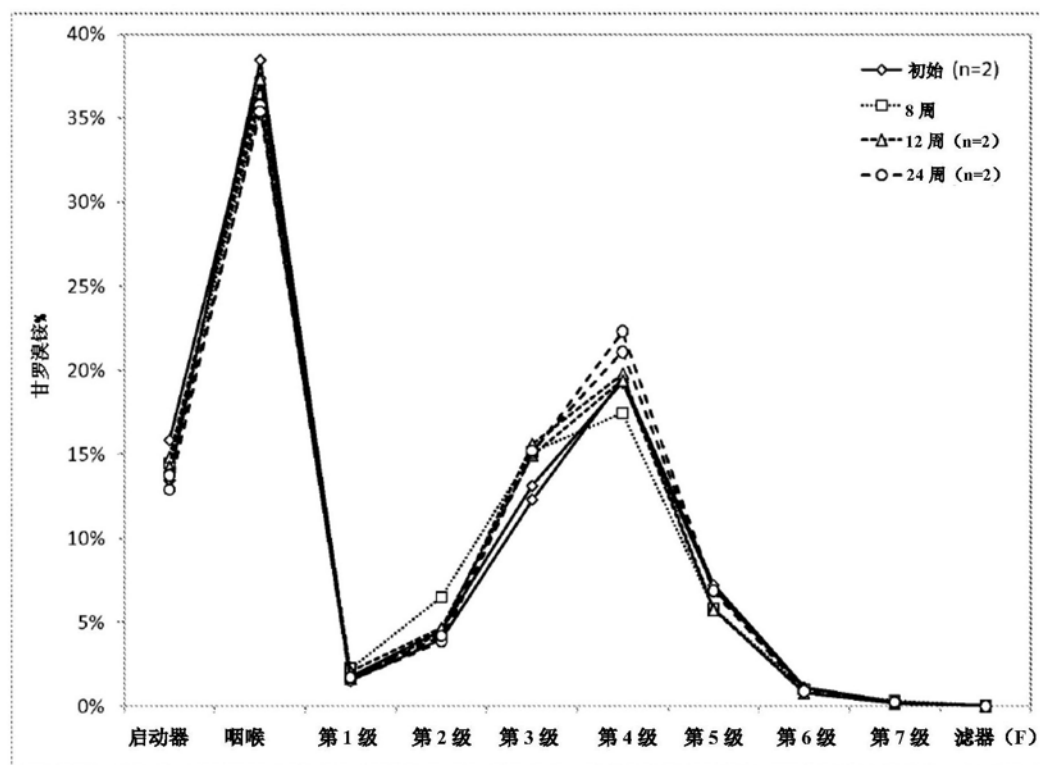


图2

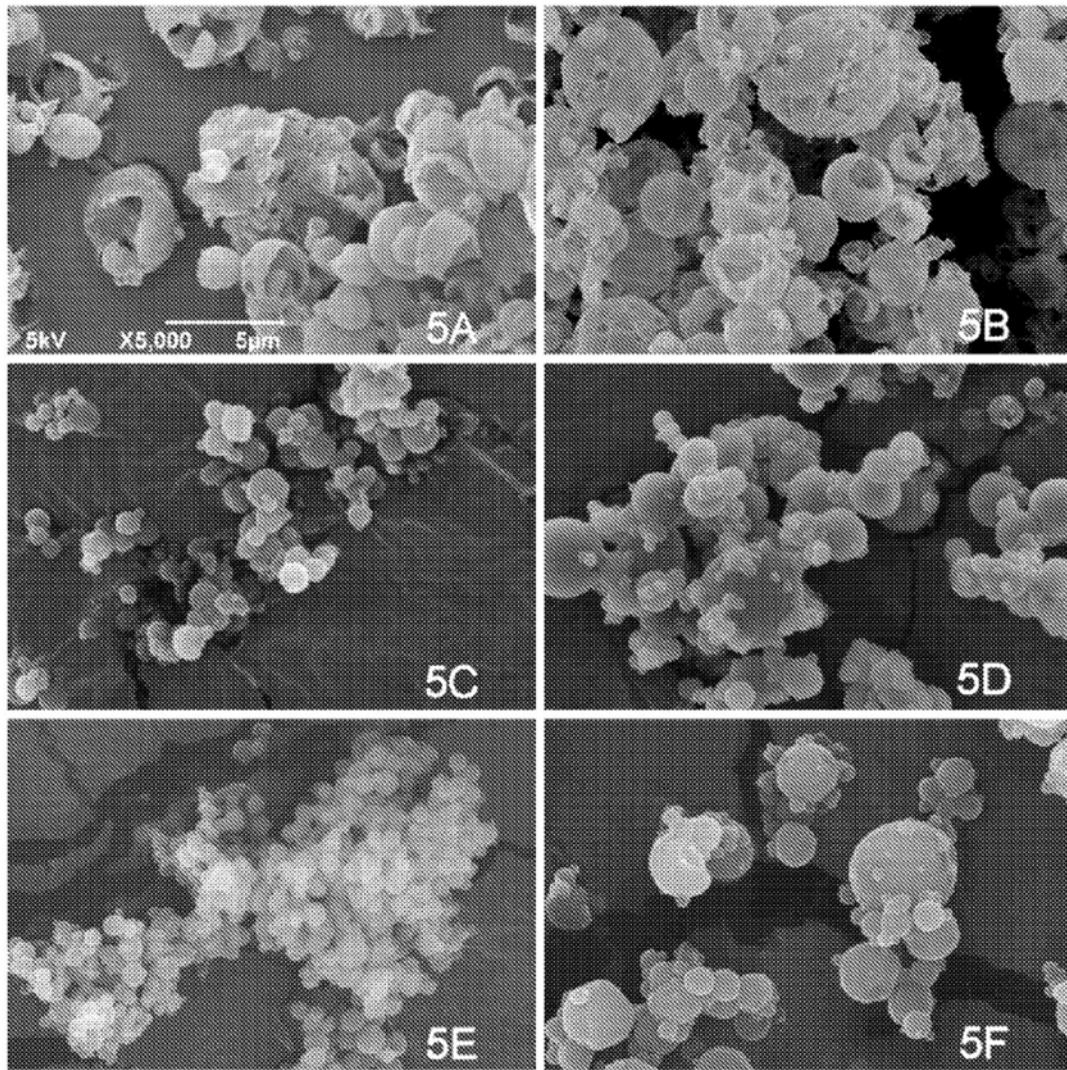


图3



图4

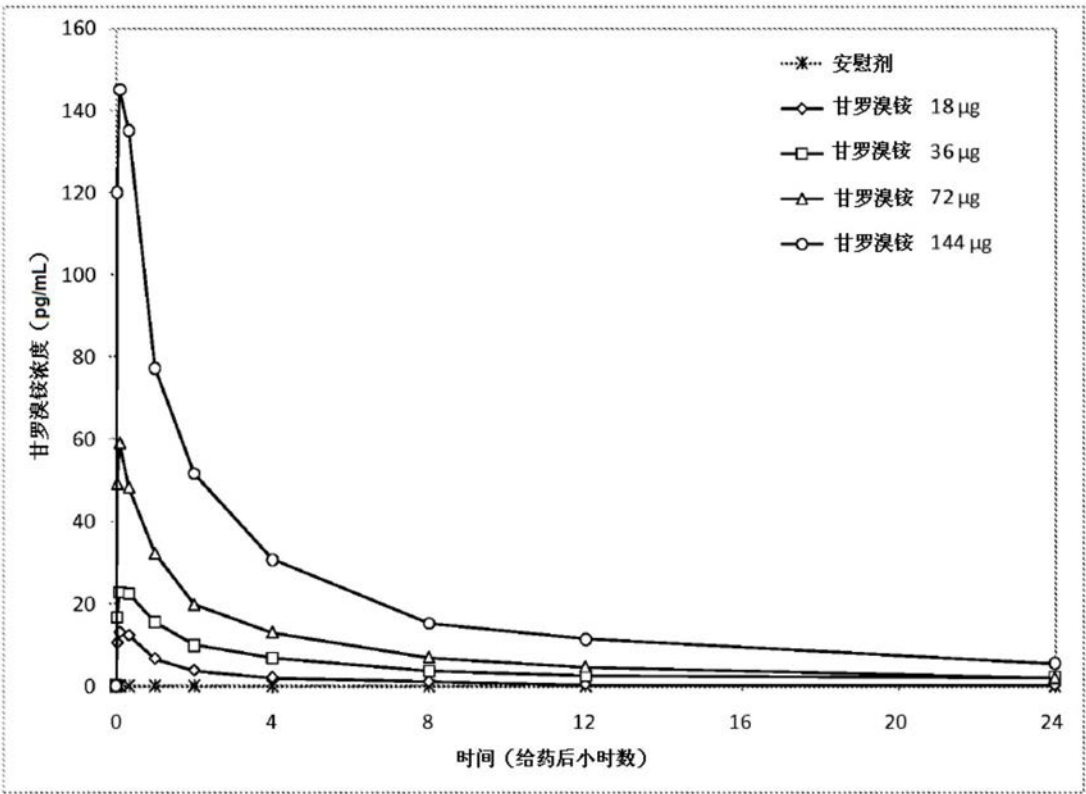


图5

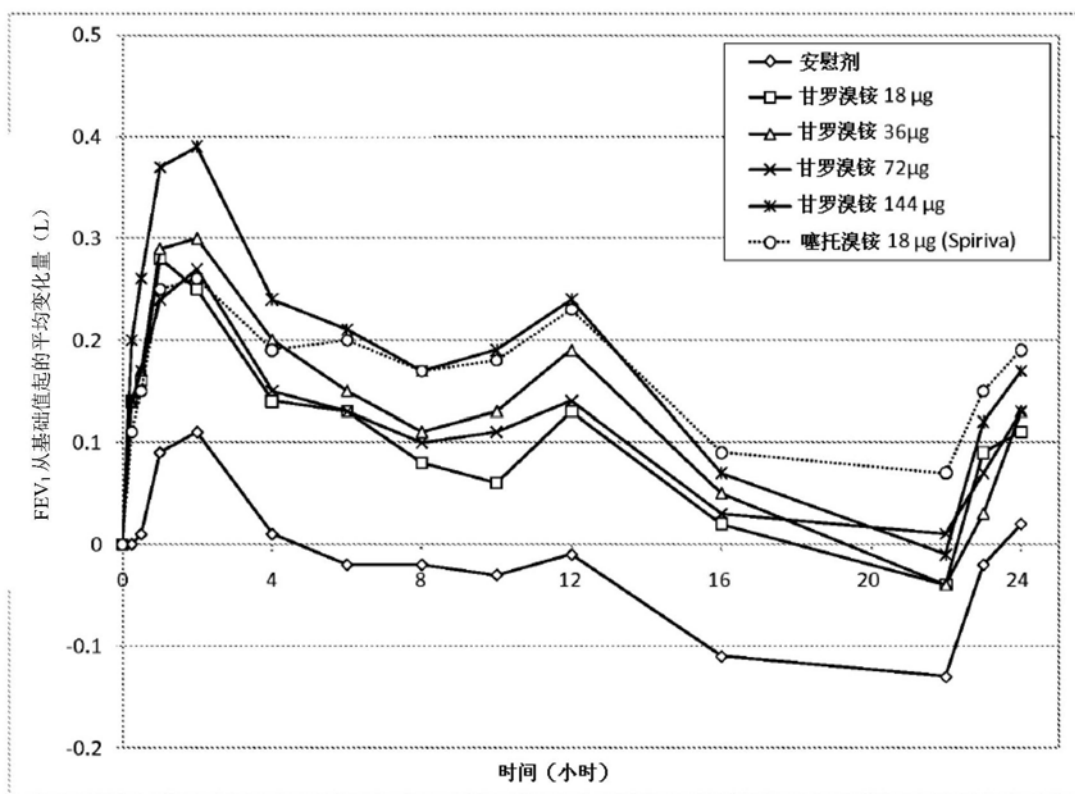


图6

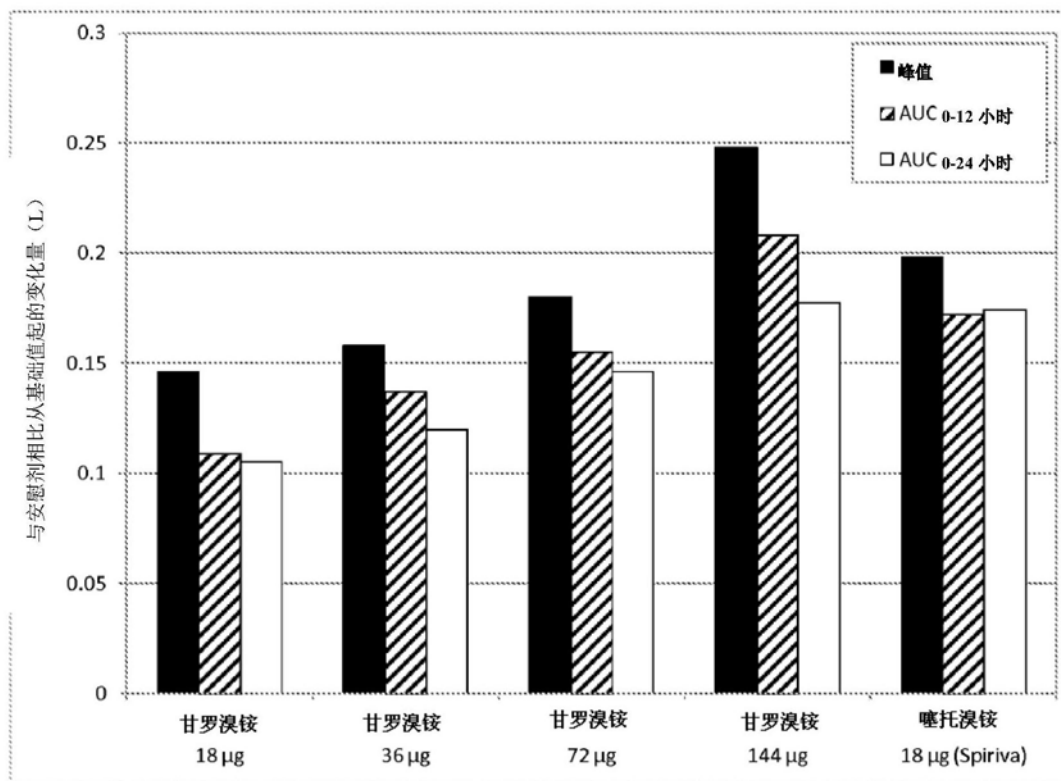


图7

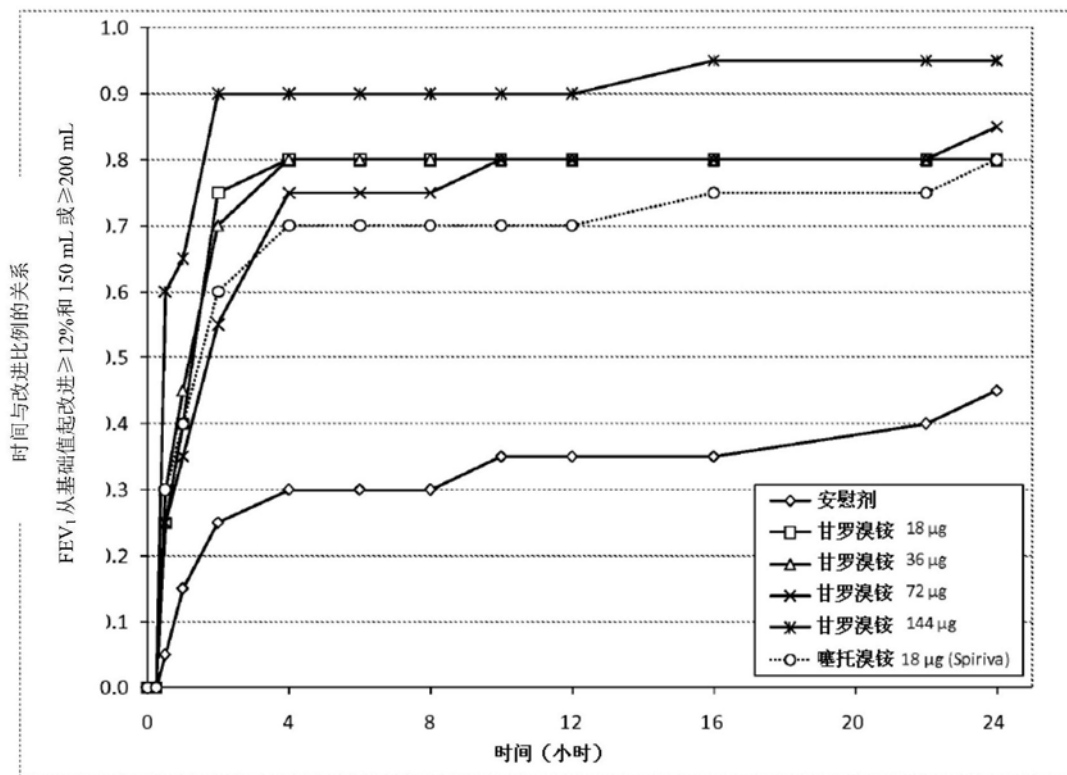


图8

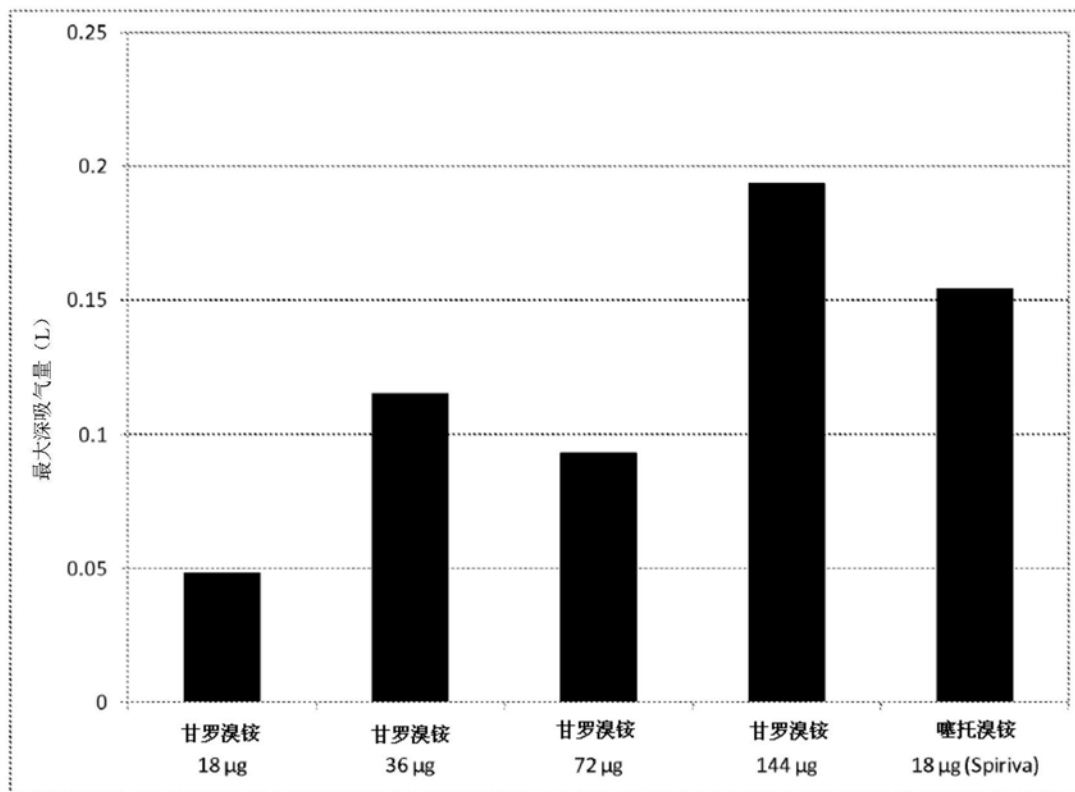


图9

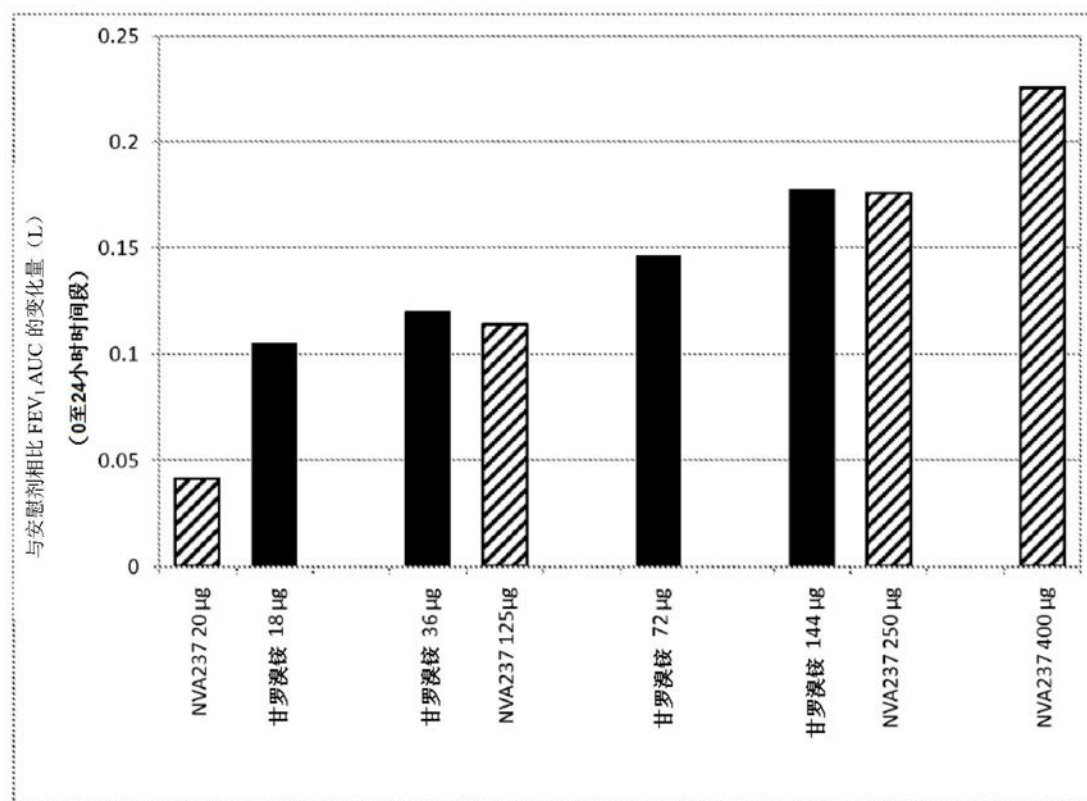


图10

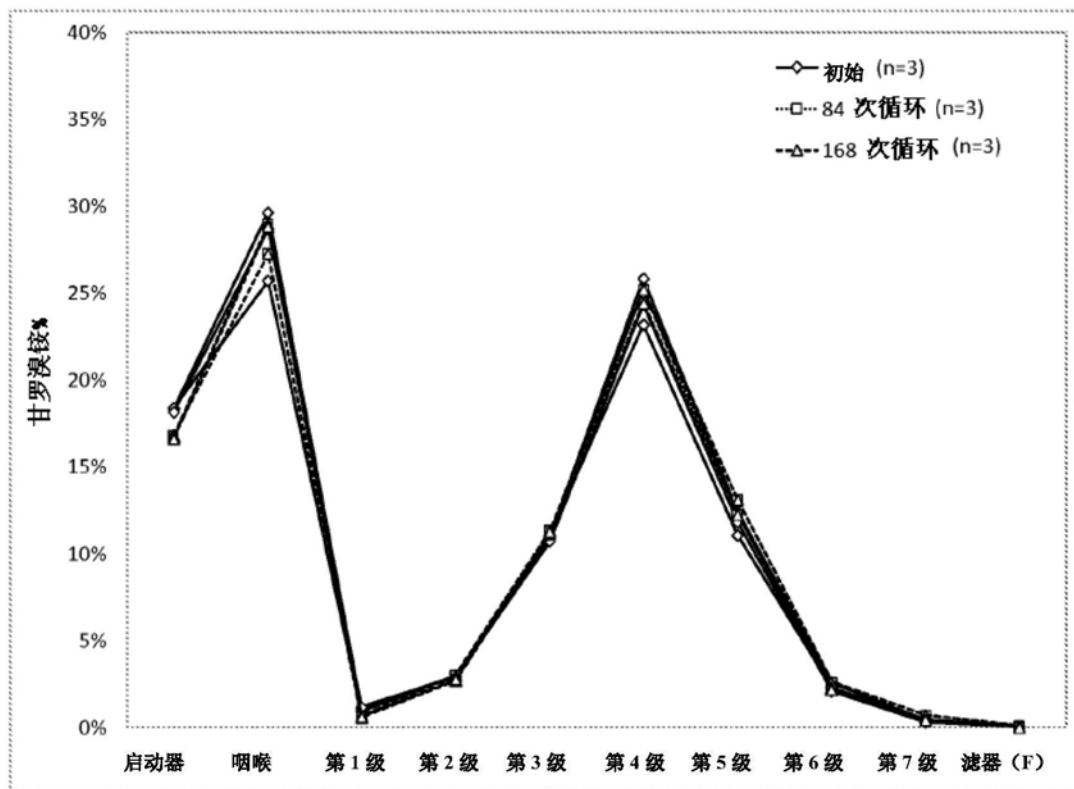


图11

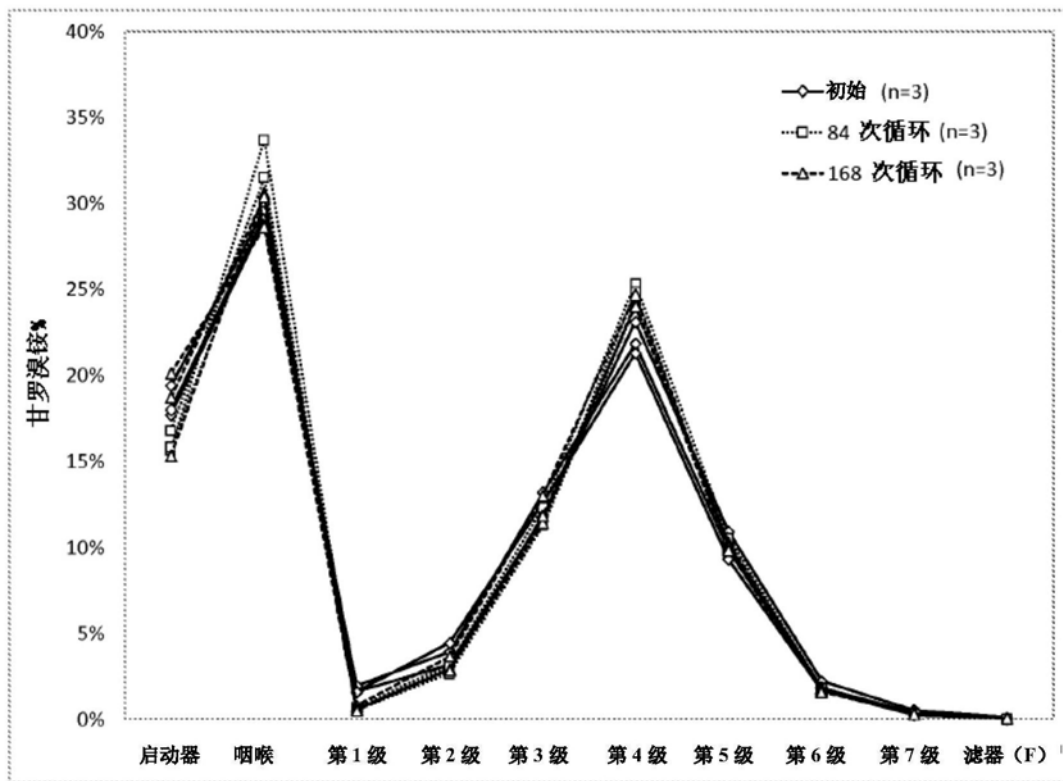


图12

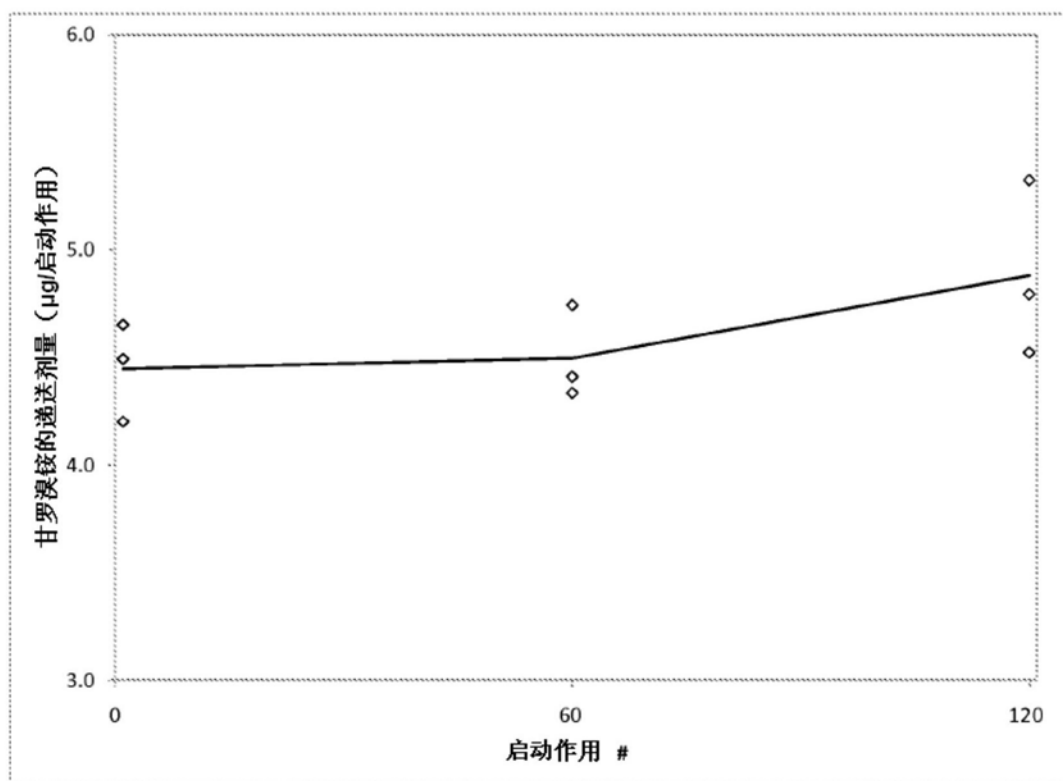


图13

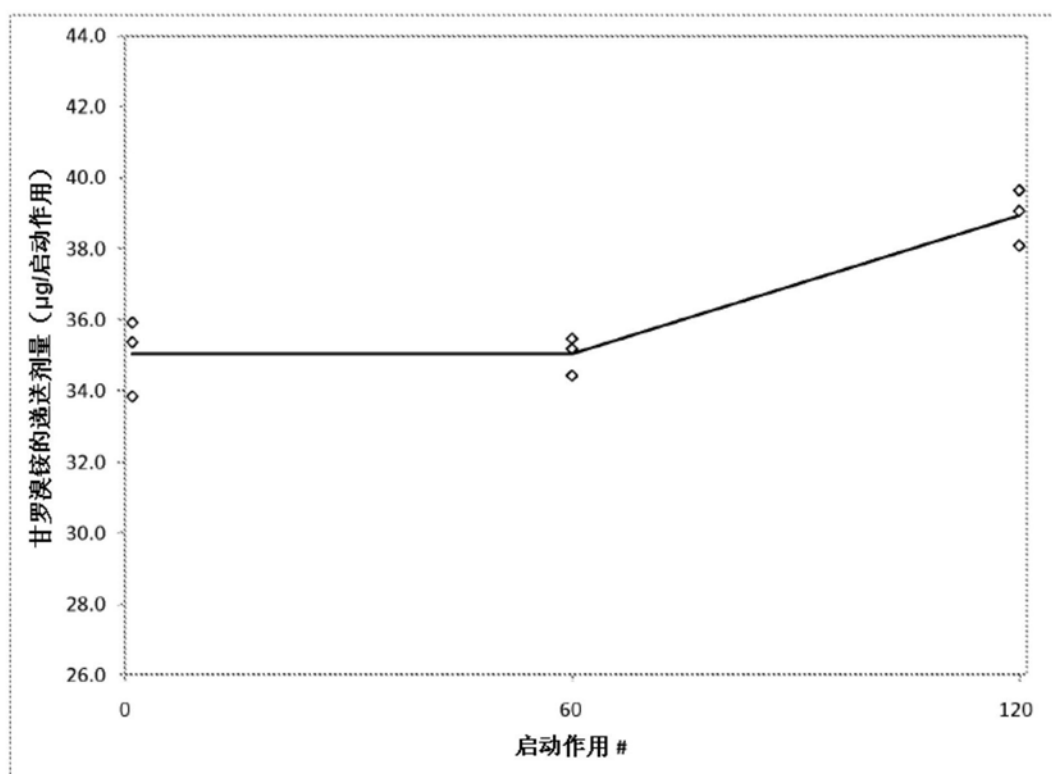


图14

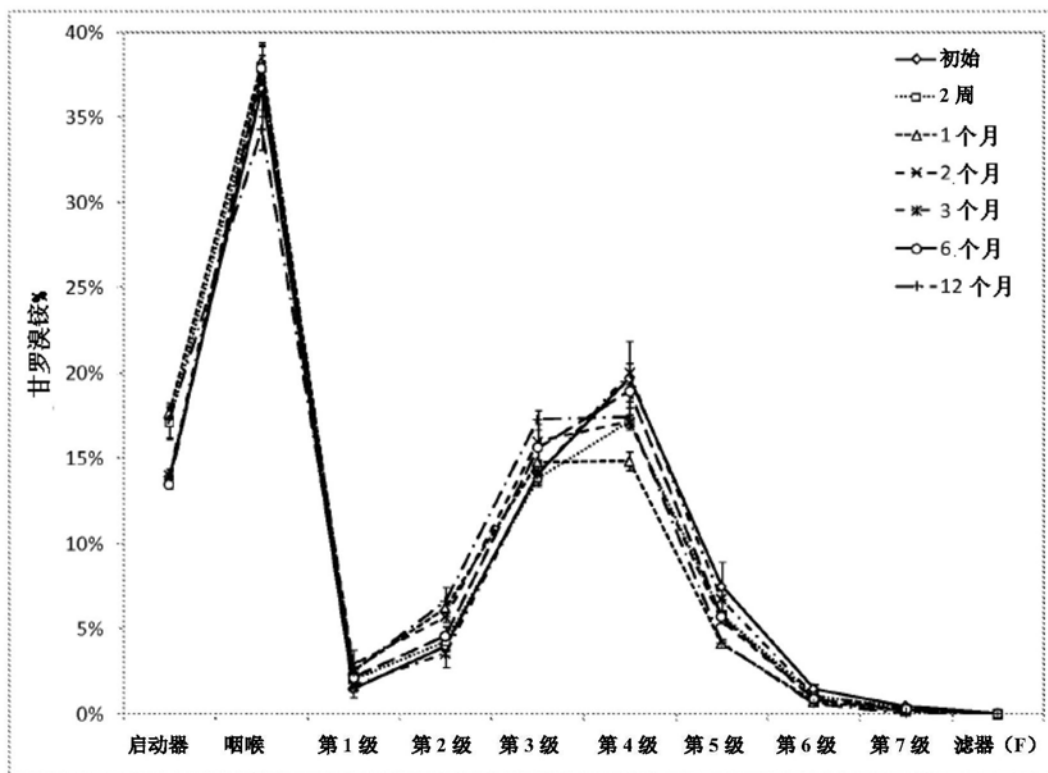


图15

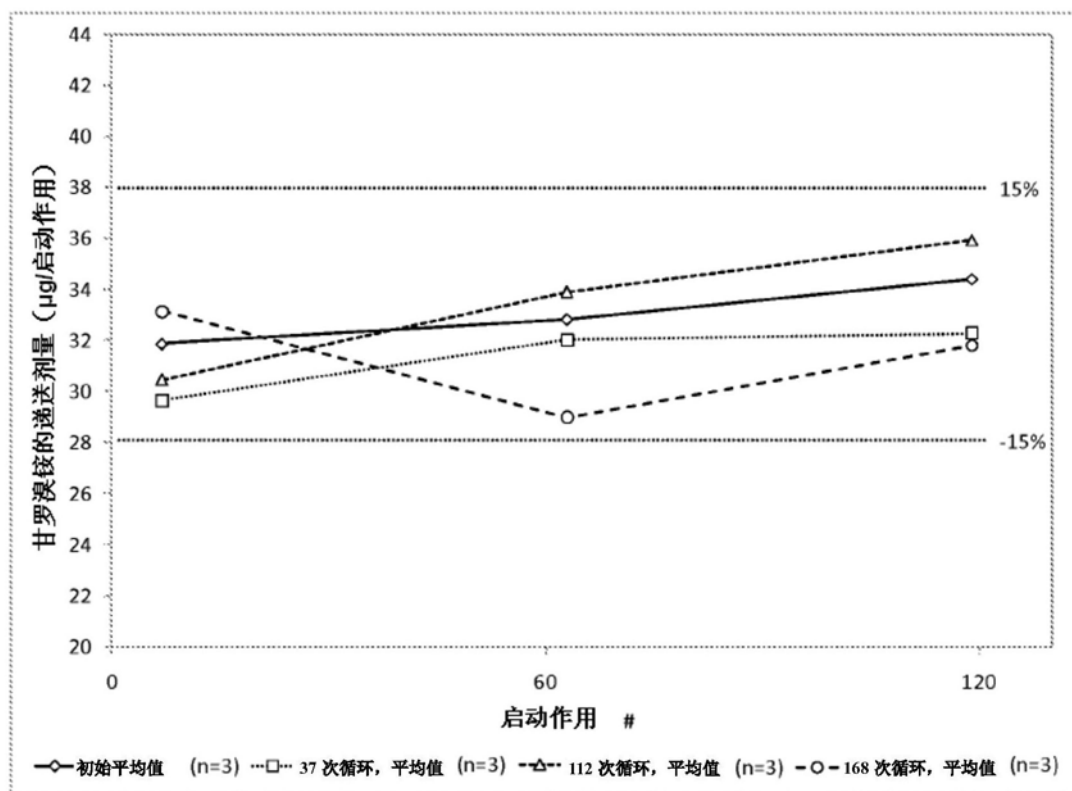


图16

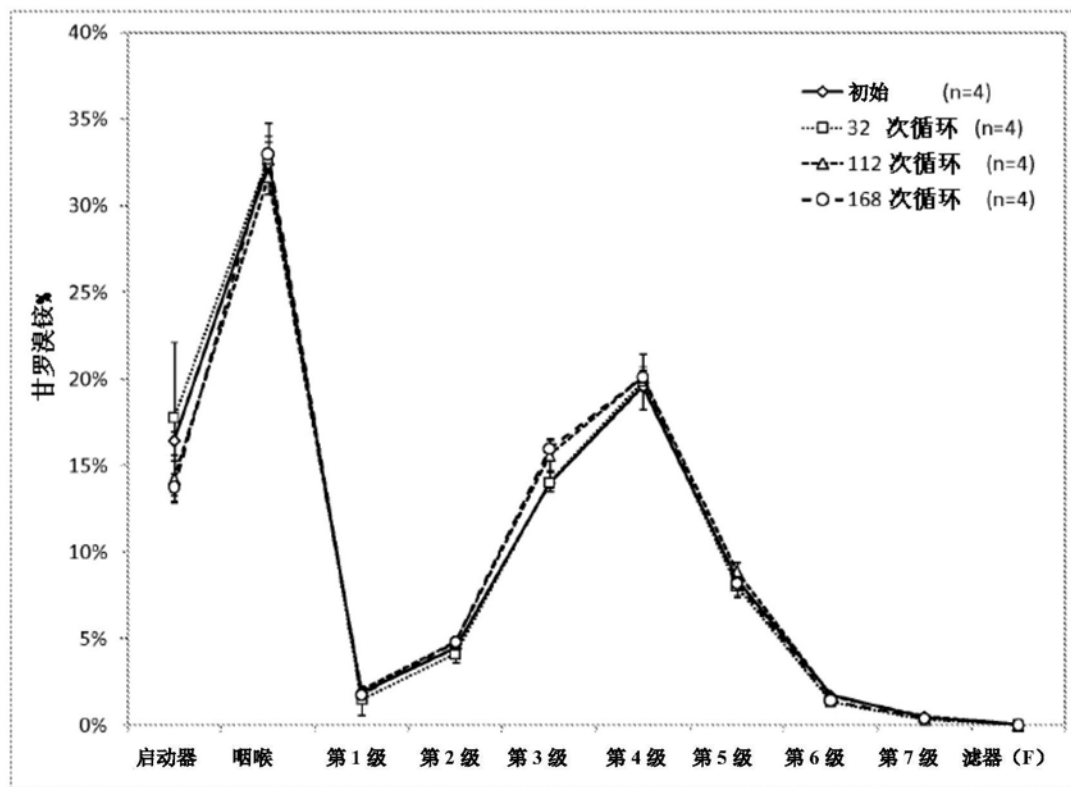


图17

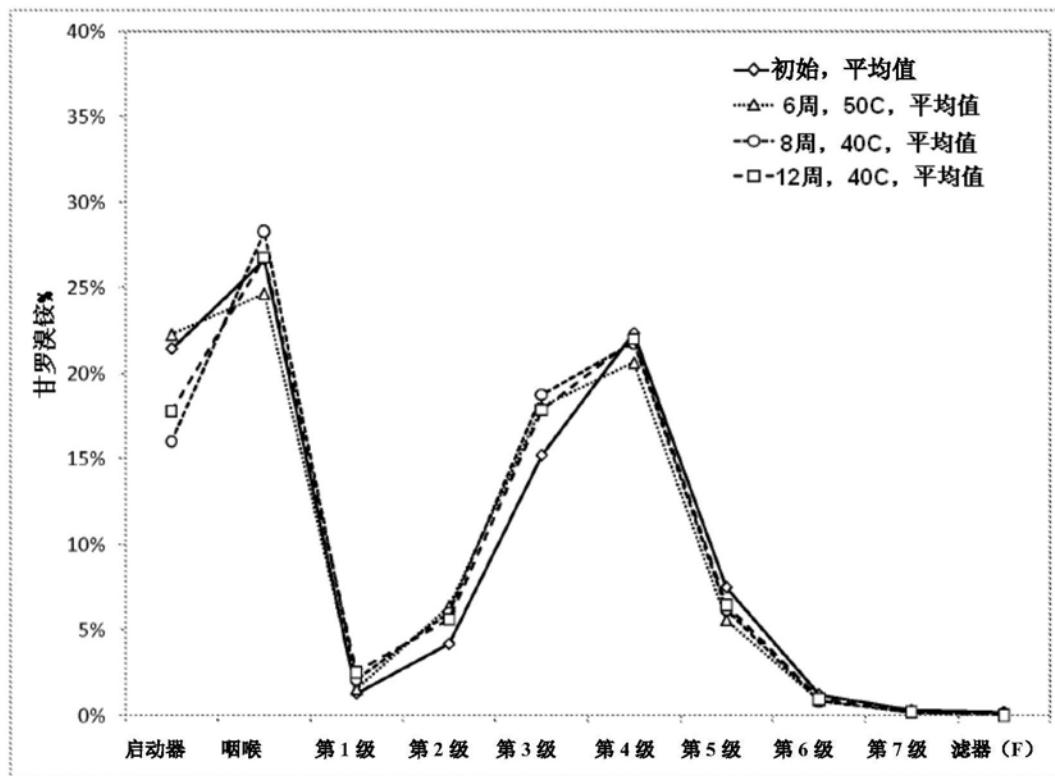


图18

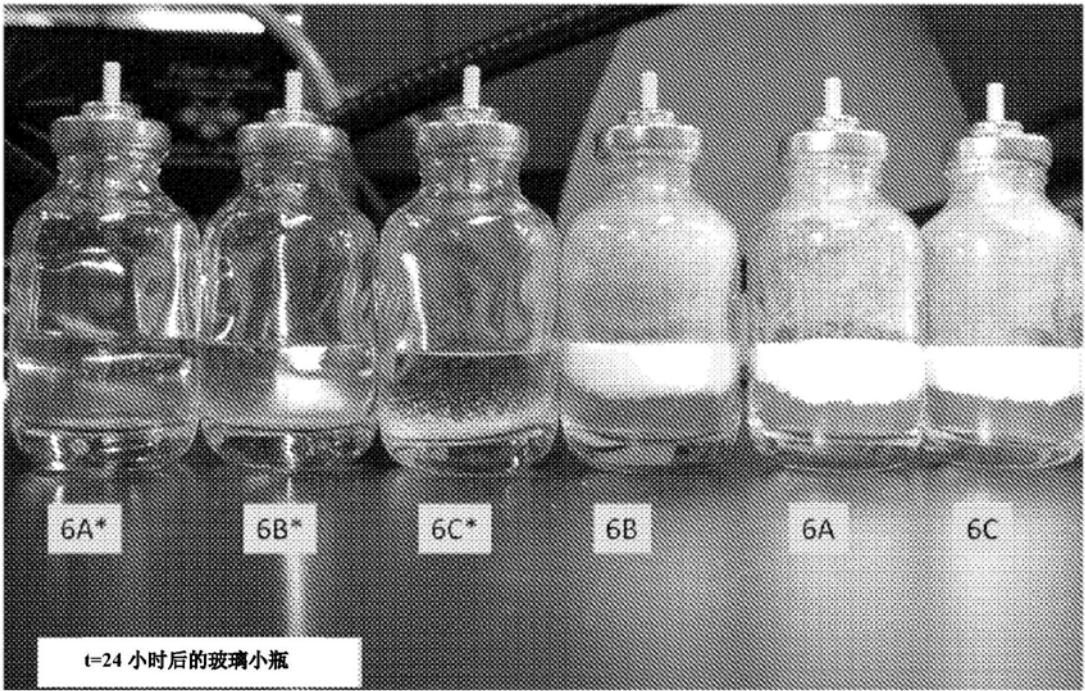


图19

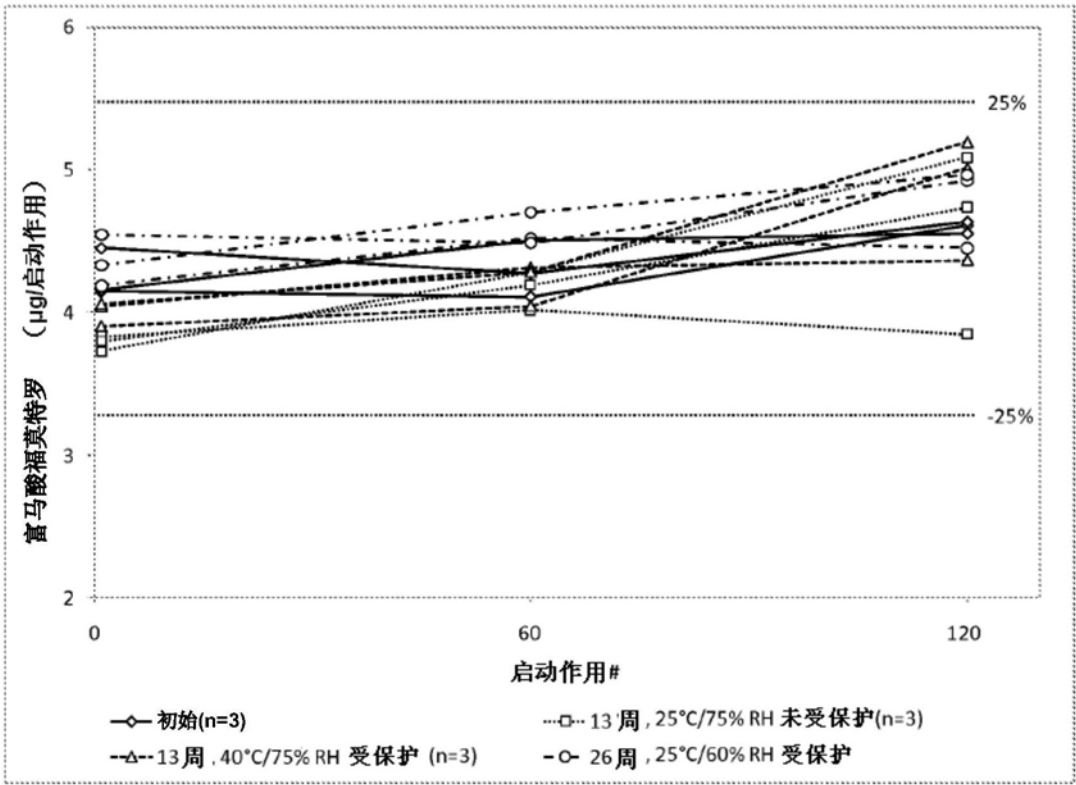


图20

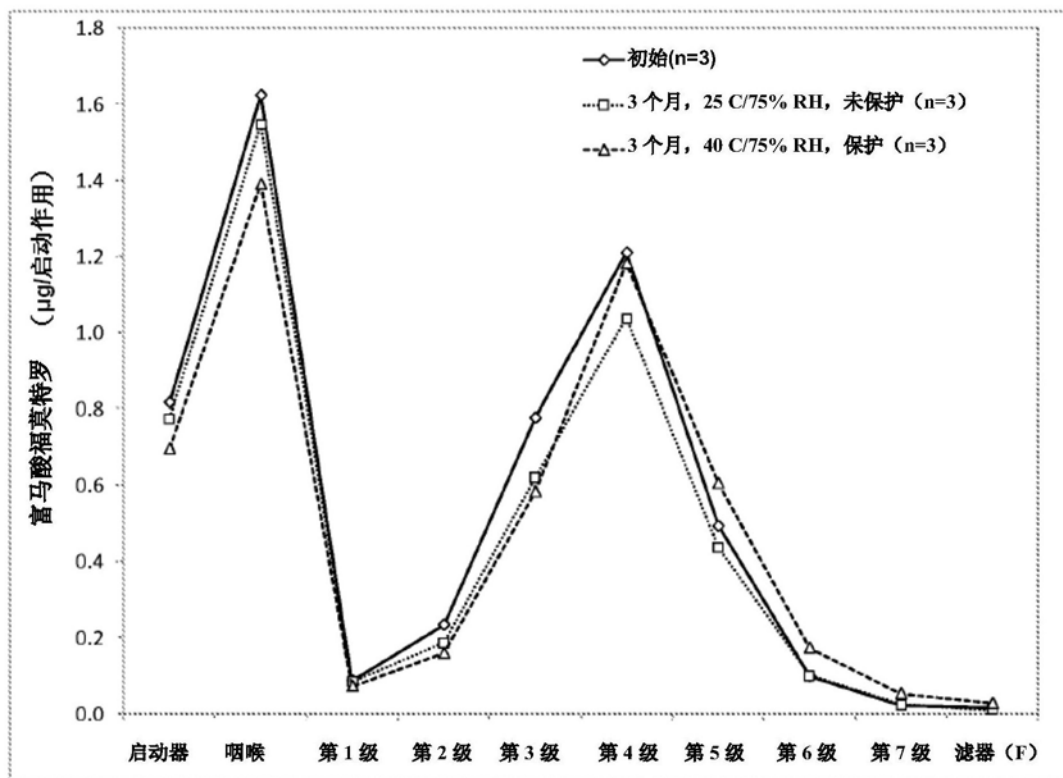


图21

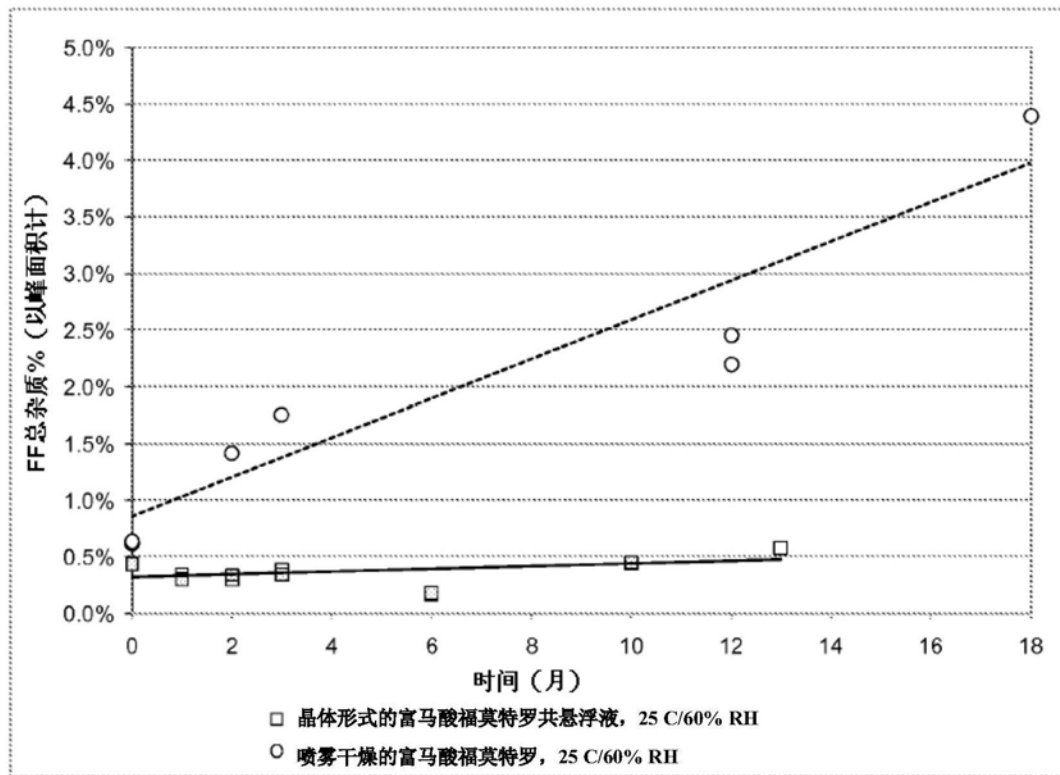


图22

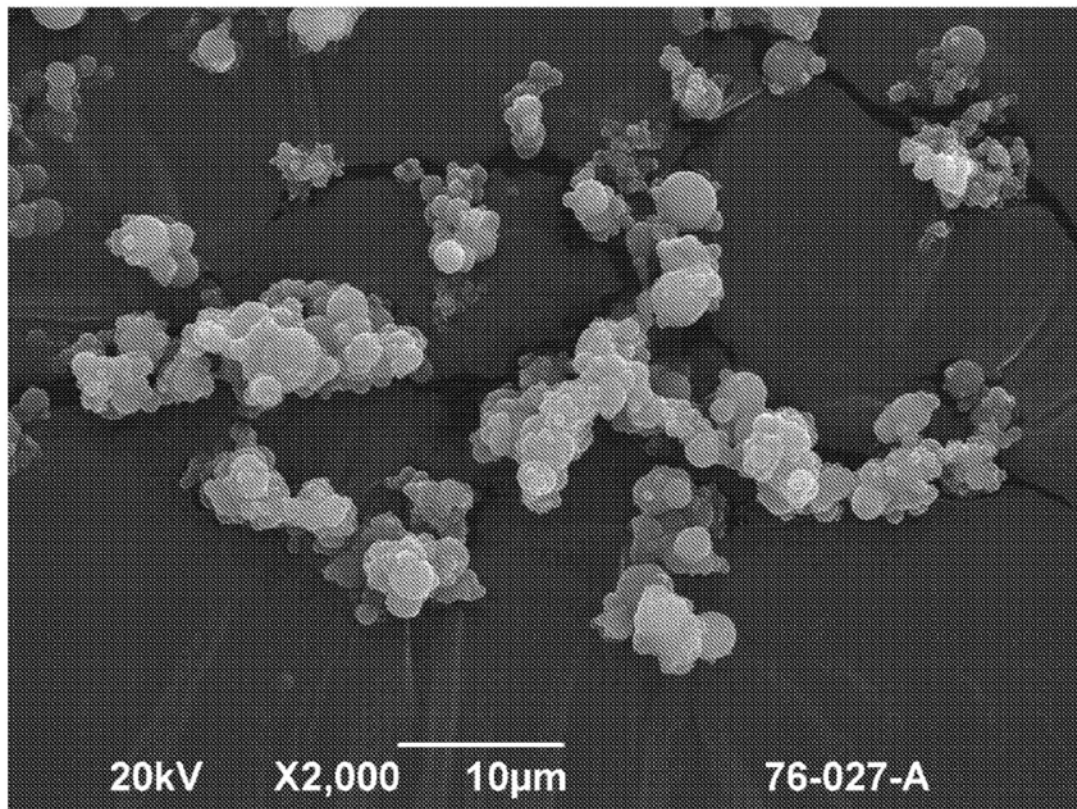


图23

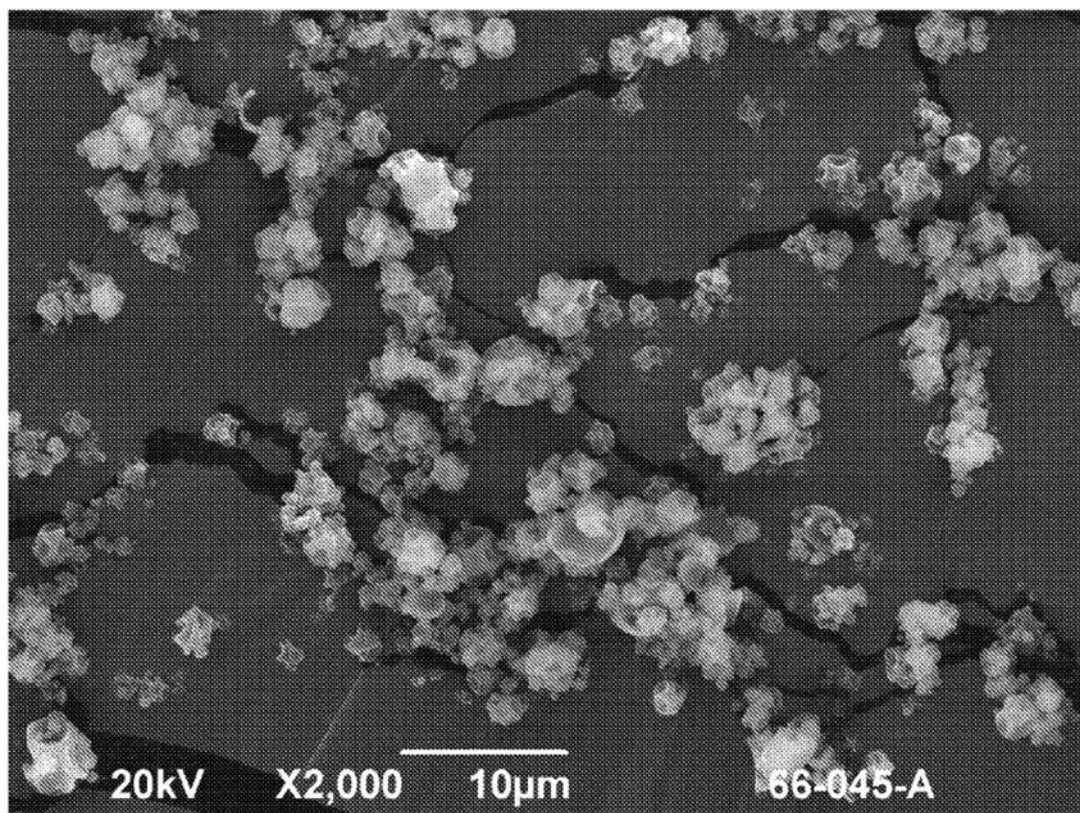


图24

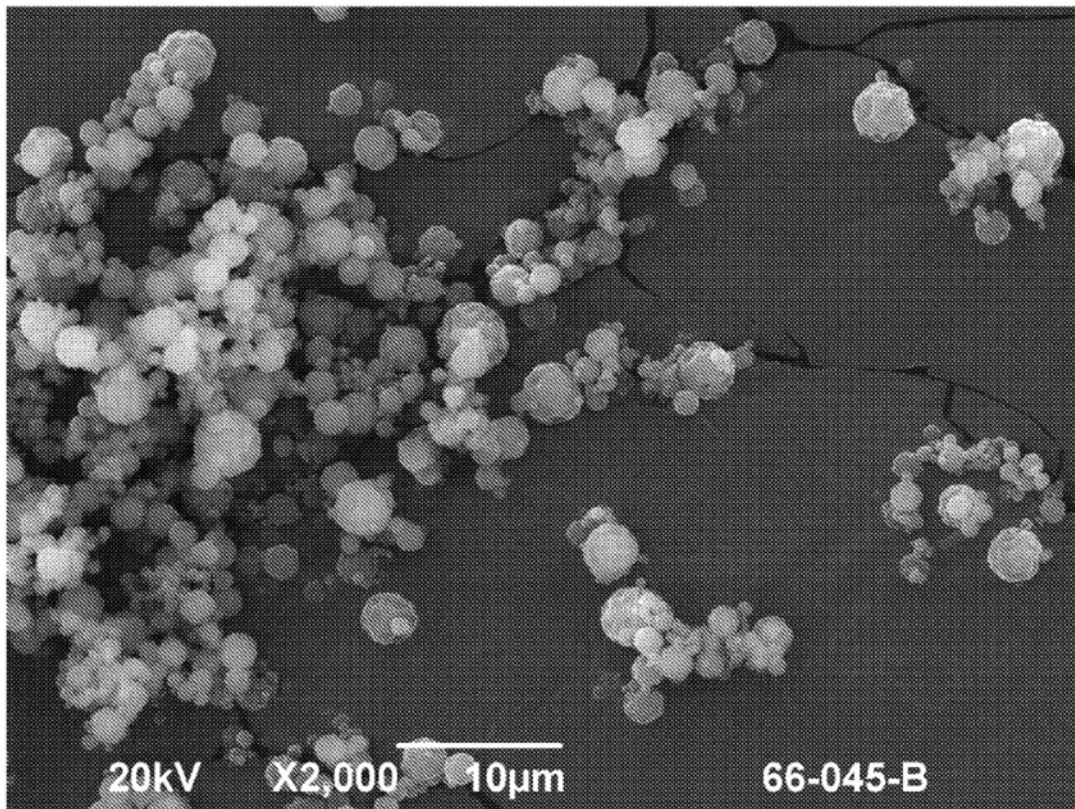


图25

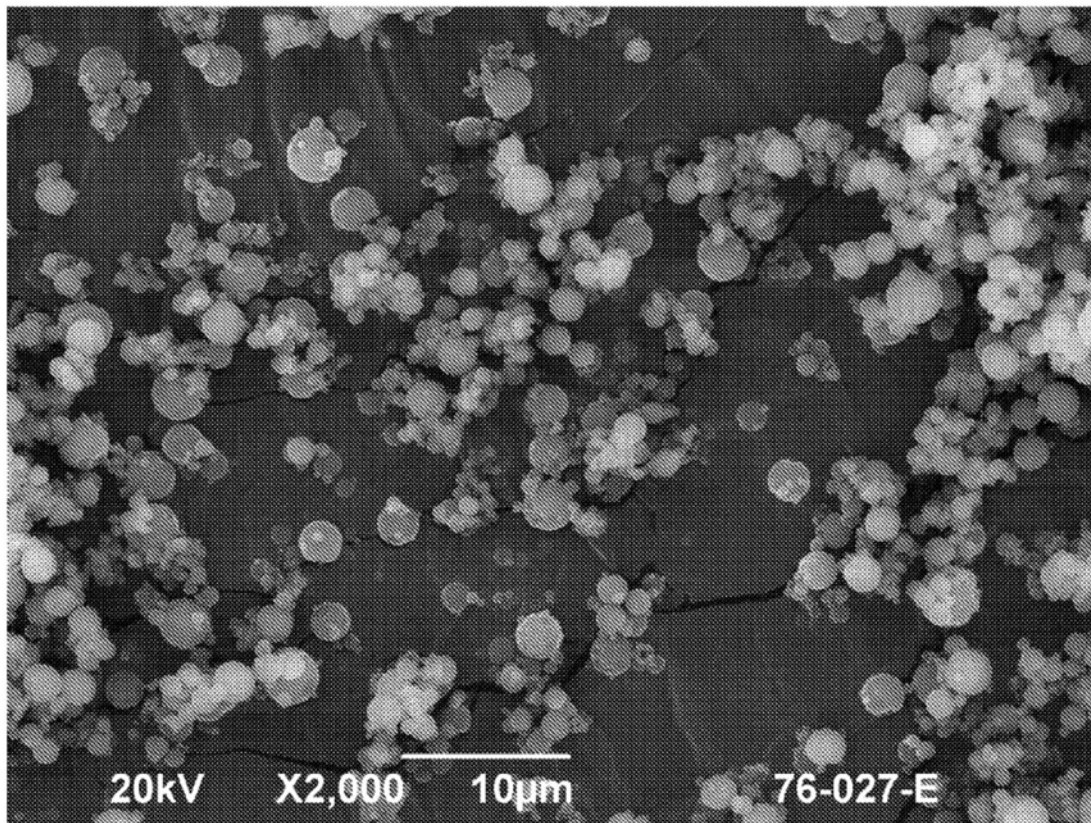


图26

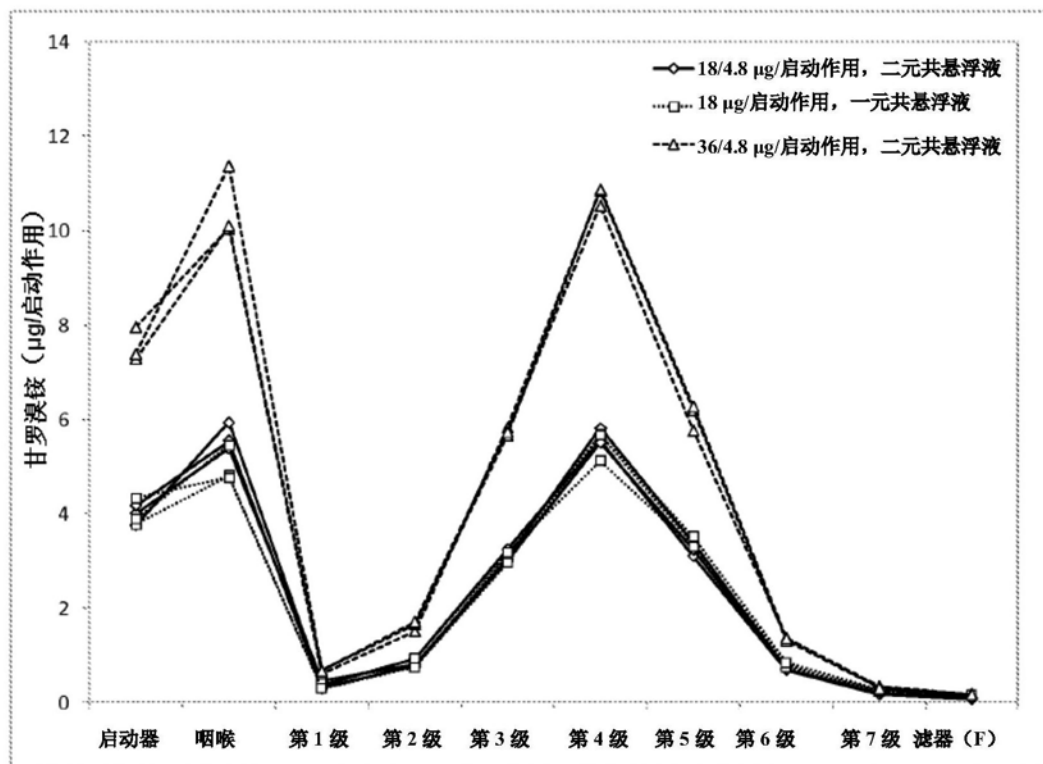


图27

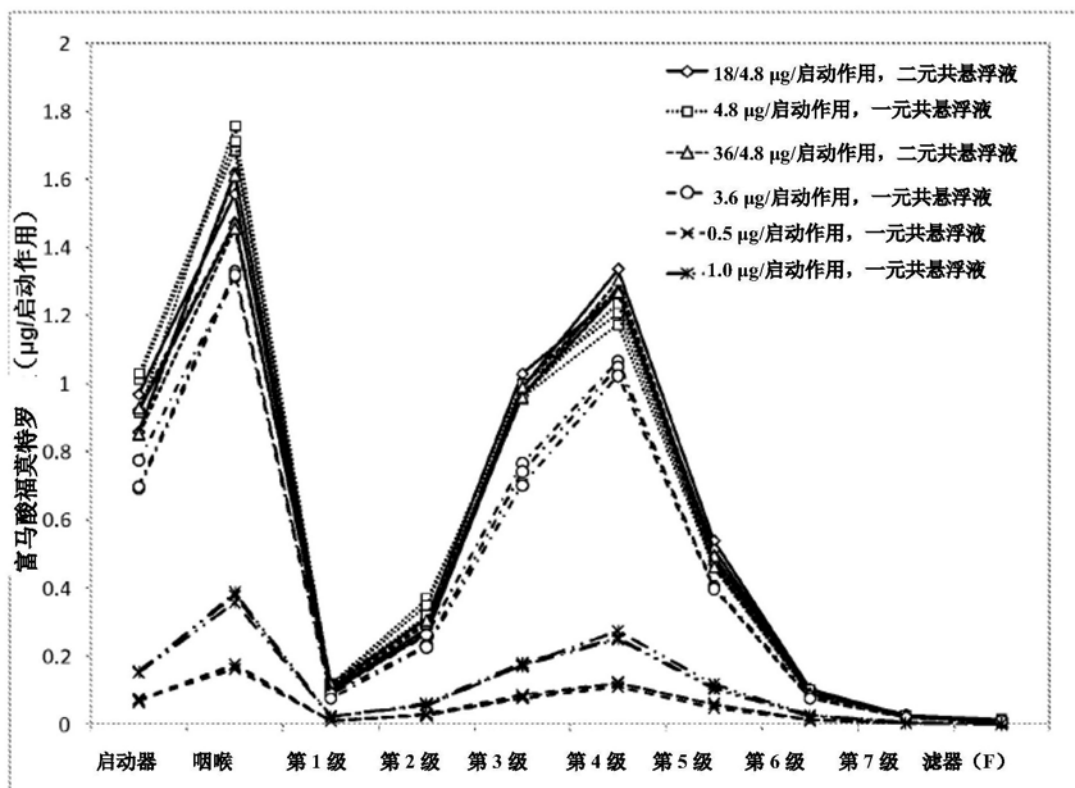


图28

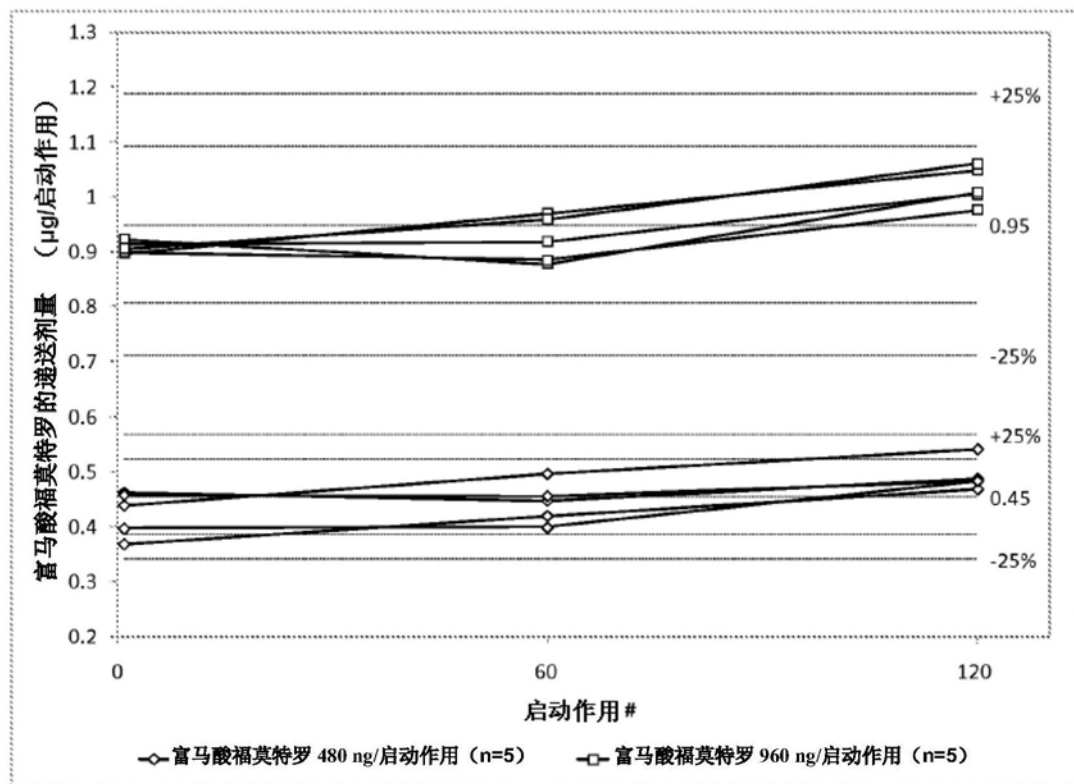


图29

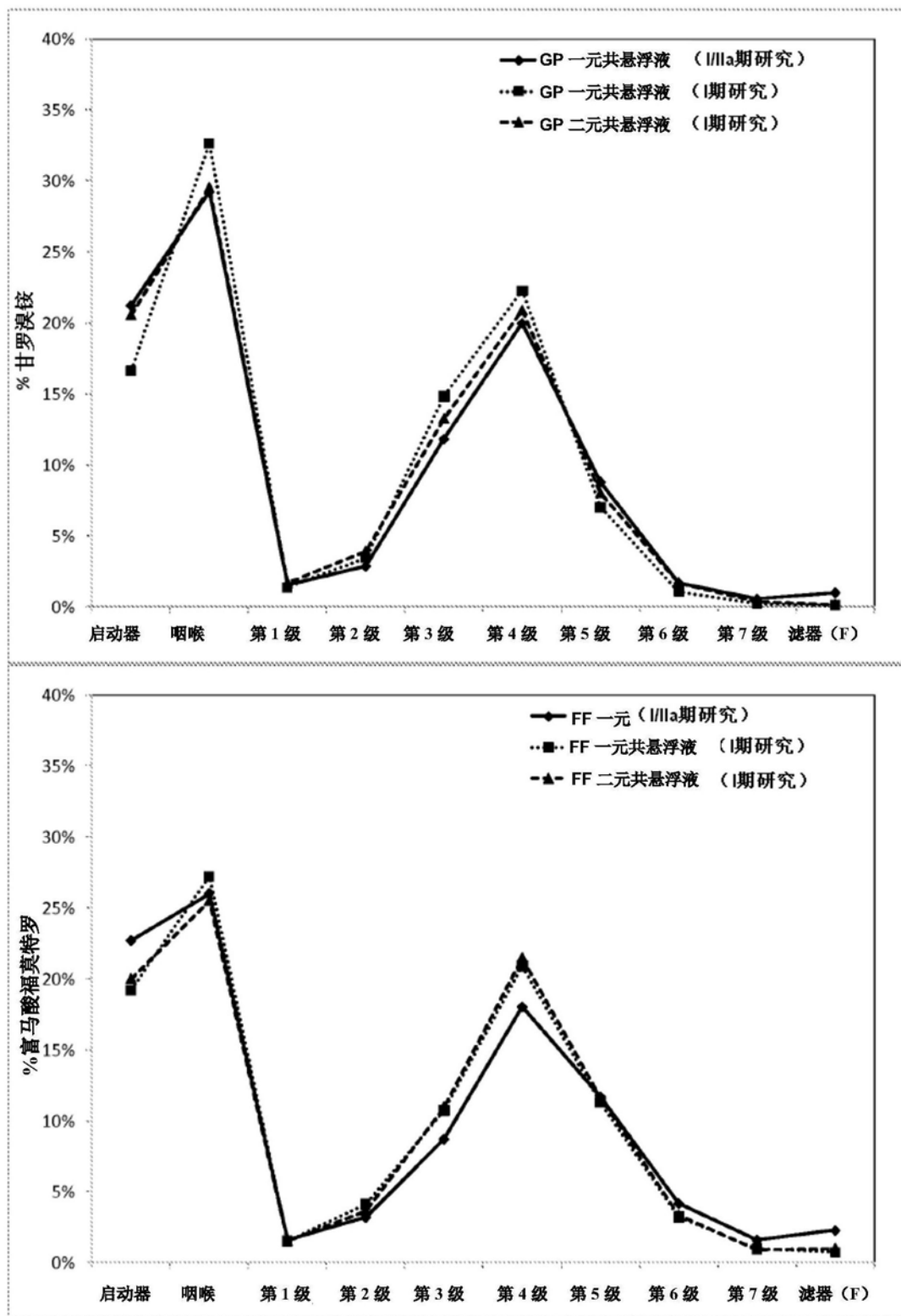


图30