

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680021859.4

[51] Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 6 月 11 日

[11] 公开号 CN 101198313A

[22] 申请日 2006.7.25

[21] 申请号 200680021859.4

[30] 优先权

[32] 2005. 8. 1 [33] EP [31] 05016664.4

[86] 国际申请 PCT/EP2006/007322 2006.7.25

[87] 国际公布 WO2007/014673 英 2007.2.8

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.18

[71] 申请人 奇斯药制品公司

地址 意大利帕尔马

[72] 发明人 A·索里亚尼拉斯奇尼

A·博德利亚

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 唐晓峰

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 1 页

[54] 发明名称

通过喷雾施用的包含长效 β_2 -激动剂的药物
制剂

[57] 摘要

本发明涉及一种通过喷雾施用的随时可用制剂形式的液体、不含抛射剂的药物制剂，包含 β_2 -激动剂 8-羟基-5-[1-羟基-2-[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]氨基]乙基]-2(1H)-喹啉酮的水溶性盐作为活性成分。该活性成分在所述制剂中是化学稳定的，所述制剂提供了适当的适合商业分配、贮存和使用的贮存期限。

1. 一种通过喷雾施用的随时可用制剂形式的液体、不含抛射剂的药物制剂，包含：

i) 8-羟基-5-[(1R)-1-羟基-2-[[(1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]氨基]乙基]-2(1H)-喹啉酮(卡莫特罗)的生理学可接受的水溶性盐作为活性成分；

ii) 溶剂，选自水或包含至少 50% v/v 水和与水可混溶的共溶剂的水性溶液；

iii) 缓冲剂

其中所述溶液的 pH 包括在 4.0 到 5.0 之间，所述缓冲剂包含柠檬酸。

2. 根据权利要求 1 的药物制剂，其中卡莫特罗的盐选自与无机酸的盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐和硫酸盐，和与有机酸的盐例如水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐和扁桃酸盐组成的组。

3. 根据权利要求 2 的药物制剂，其中该盐是盐酸盐，称作 CHF 4226。

4. 根据权利要求 1 到 3 任一的药物制剂，其中卡莫特罗的水溶性盐的浓度对应于 w/v 百分比为包括 0.0001 和 0.004%之间的卡莫特罗游离碱。

5. 根据权利要求 4 的药物制剂，其中该盐的浓度包括在 0.0003 到 0.002%之间。

6. 根据权利要求 5 的药物制剂，其中该盐的浓度包括在 0.0005 到 0.001%之间。

7. 根据前述任一权利要求的药物制剂，其中该溶液的 pH 包括在 4.0 到 4.5 之间。

8. 根据前述任一权利要求的药物制剂，其中该缓冲剂选自柠檬酸/柠檬酸钠(柠檬酸盐缓冲剂)或柠檬酸/磷酸氢二钠对组成的组。

9. 根据权利要求 8 的药物制剂，其中该缓冲剂的浓度包括在 0.1 到 20 mM 之间。

10. 根据权利要求9的药物制剂，其中该浓度包括在1到15 mM之间。

11. 根据权利要求10的药物制剂，其中该浓度包括在2到10 mM之间。

12. 根据前述任一权利要求的药物制剂，其中所述溶剂仅包含水。

13. 根据权利要求12的药物制剂，进一步包含张力调节剂以提供250到450 mOsm/l的克分子渗透压浓度范围。

14. 根据权利要求13的药物制剂，其中所述张力调节剂是氯化钠。

15. 根据权利要求1到11任一的药物制剂，其中所述共溶剂是包含一个或多个羟基的极性化合物。

16. 根据权利要求15的药物制剂，其中该极性化合物是丙二醇。

17. 根据前述任一权利要求的药物制剂，进一步包含悬浮或溶解于所述溶剂中的附加的活性成分。

18. 根据权利要求17的药物制剂，其中所述附加的活性成分是皮质类固醇。

19. 根据权利要求17的药物制剂，其中所述附加的活性成分是抗毒蕈碱/抗胆碱能药。

20. 前述任一权利要求的药物制剂用于预防或治疗特征在于可逆的气道阻塞的疾病中的用途。

21. 根据权利要求20的用途，其中该疾病是哮喘或慢性阻塞性气道疾病(COPD)。

22. 一种试剂盒，包含：

a) 填充于玻璃瓶中用于单剂量施用的根据权利要求1到19任一的药物制剂；和

b) 喷雾器。

通过喷雾施用的包含长效 β_2 -激动剂的药物制剂

本发明涉及一种通过喷雾施用的随时可用制剂形式的液体、不含抛射剂的药物制剂，包含 β_2 -激动剂 8-羟基-5-[1-羟基-2-[[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]氨基]乙基]-2(1H)-喹啉酮的水溶性盐作为活性成分。该活性成分在制剂中是化学稳定的，所述制剂提供了适当的适合商业分配、贮存和使用的贮存期限。

发明背景

气道阻塞是很多严重的呼吸系统疾病，包括哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)的特征。

特别地，哮喘是一种越来越盛行的疾病，而且是儿童期最常见的疾病。

由于在治疗中最重要的因素是实现支气管平滑肌细胞的松弛，因此选择具有 β_2 -肾上腺素受体激动活性(下文作 β_2 -激动剂)的化合物作为治疗该疾病的药物。

这些 β_2 -激动剂包括属于第一代苯基烷基氨基衍生物类的化合物例如沙丁胺醇、丙卡特罗、非诺特罗和特布他林，以及属于第二代的化合物(长效 β_2 -激动剂)例如福莫特罗{2-羟基-5-((1RS)-1-羟基-2-(((1RS)-2-(对甲氧基苯基)-1-甲基乙基)氨基)乙基)甲酰苯胺}和沙美特罗，第二代药物克服了特别是对夜间哮喘患者的作用持续时间较短的缺点。

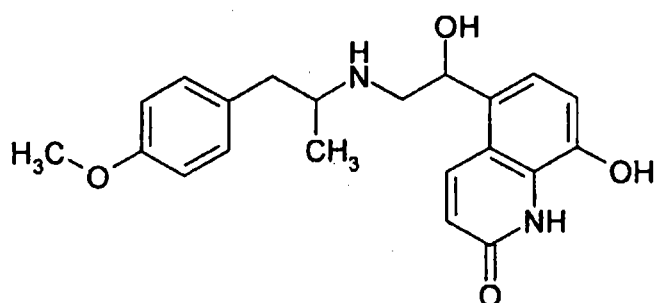
现在是经肺递送 β_2 -激动剂，这依赖于通过口和喉吸入气雾剂，以使药物可以到达肺。吸入途径优于全身途径的优点之一是可以直接将药物递送到作用位点，避免了任何的全身性副作用，因此导致临床应答更快和治疗指数更高。

施用该药物，可以作为液体(水性或含水酒精)制剂通过喷雾器施

用，作为干燥粉末通过干粉吸入装置(DPIs)或在卤代烷烃抛射剂中施用，其中所述抛射剂需要适当的增压定量气雾器(pMDIs)在每次操作后释放出定量的药物。

液体制剂，特别是水性制剂是易于施用的，因为它们是在正常呼吸时通过口操纵杆或面罩来施用的。因此它们特别适合青年和老年人，而青年和老年人恰恰是最需要该治疗的患者并且难以忍受使用其他的装置。

式 I 的 8-羟基-5-[1-羟基-2-[[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]氨基]乙基]-2(1H)-喹啉酮



(I)

式 I 的喹啉酮化合物可以是四种立体异构体的混合物的形式，或是两种立体异构体的混合物的形式，例如(R)(R)-和(R)(S)-立体异构体的混合物(其中术语(R)(S)-立体异构体是指在-CH(CH₃)-位上的不对称碳原子具有(R)构型，在-CH(OH)-位上的不对称碳原子具有(S)构型)。在一个优选的实施方案中，喹啉酮(I)是纯净的(R)(R)-对映体(下文用推荐的国际非专利药名称(INN)卡莫特罗(carmoterol)来表示)的形式，它是一种非常有效的长效 β_2 -激动剂，特征在于快速开始作用，其在 EP 147719 中第一次公开。

在现有技术中，它的盐酸化物也称作 TA 2005 或 CHF 4226。

从化学观点出发，卡莫特罗是 2(1H)-喹啉酮/喹诺酮衍生物，特征在于存在 8-羟基-2(1H)-喹啉酮/喹诺酮环和 1-羟基-2-[[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]氨基]乙基侧链。

与其他 β_2 -激动剂相似，卡莫特罗会遭遇在溶液中化学稳定性的

问题。特别是，卡莫特罗分子的烷氨基侧链上存在的羟基会发生氧化。在氧化后会发生分子分解，氧化主要是由分子氧和/或溶液中存在的重金属离子杂质例如高铁离子催化的。

另一方面，它的化学结构可以用于解释其他苯烷基氨基衍生物分解的不同降解速率和所分解的更多和不同的机制。

此外，卡莫特罗具有特别高的效力，因此以非常低的浓度进行配制。众所周知，越稀释溶液中的活性成分，化学稳定性问题越大。

因此，特别有利地是发现提供不含液体抛射剂，特别是水性制剂的适当条件，卡莫特罗在其中是化学稳定的。

现有技术

EP 147719 第一次公开了 2-羟喹啉衍生物及其盐，卡莫特罗属于该通式。它只报道了关于该制剂的一般信息。

EP 1157689 和 WO 2005/084640 涉及与增压定量气雾器(MDIs)使用的卡莫特罗气雾剂药物溶液制剂，其中属于苯烷基氨基衍生物的 β_2 -激动剂例如 TA 2005 和福莫特罗在 HFA 抛射剂和共溶剂的溶液中，通过加入无机酸稳定该 β_2 -激动剂。

Boehringer 名下的 WO2005/013994 和 WO2005/013945 关注的是通过吸入施用的药物组合物，包含 β_2 -激动剂分别与抗胆碱能剂和类固醇的组合，其中，该 β_2 -激动剂的式子对应于卡莫特罗或其对映体。

它仅提供了关于适合吸入的制剂的宽泛和一般性的教导。至于本文所关注的不含抛射剂的可吸入制剂，则提出了很多种类的包含广泛范围的赋形剂的可能的制剂。

可以通过使用无机或有机酸来调节 pH。

优选的无机酸是盐酸和硫酸，而优选的有机酸是抗坏血酸、富马酸和柠檬酸。

特别优选的是使用盐酸。

Dey 名下的 WO 02/083079 ('079) 公开了在药学适当的液体中的支气管扩张剂例如 β_2 -激动剂的溶液形式的制剂，其中药学适当的液体

包含水，所述制剂在长期的贮存期间是稳定的。

该组合物可以包含缓冲剂。提供了可能的缓冲剂的较长列表。在一个实施方案中，缓冲剂是柠檬酸/磷酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂或磷酸盐缓冲剂。在另一个实施方案中，所述缓冲剂是柠檬酸盐缓冲剂(柠檬酸/柠檬酸钠)。

可行的公开和特定的组合物只用于福莫特罗：

特别地，该发明人指出，其动力学-pH 特征取决于缓冲剂浓度和在较低和约中性的条件下，缓冲剂浓度从 5 mM 提高到 20 mM 会显著地提高分解的速率常数。另一方面，他们也观测到，在约 4.5 到约 5.5 的 pH 区，当缓冲剂浓度从 5 mM 提高到 20 mM 时速率常数没有显著的差异。

在很长的支气管扩张剂列表中仅一般性地列举出 TA 2005。

在 Chen 等人(J Pharm Sci 1987, 76, 703-706)的文章中研究了 2-羟喹啉衍生物丙卡特罗降解的动力学。

评价了 pH、温度和高铁离子对于反应速率的影响。

用乙酸盐缓冲剂制备 pH 4.0、4.5、5.0 和 5.5 的溶液，通过加入乙酸钠和磷酸二氢钠制备 pH 6.0 的溶液。

溶液中的丙卡特罗在越酸性 pH 中越稳定，并避免受空气侵害。在 pH 4.0 得到的降解速率最低。

除了使用 pH6.0 的乙酸盐和磷酸盐的混合缓冲剂的溶液以外，高铁离子的存在提高了丙卡特罗自氧化的速率，缩短了诱导期的持续时间。其作者建议，磷酸盐是一种良好的金属络合剂，它可以结合痕量的高铁离子，因此金属对于氧化催化作用变得无效。

总之，现有技术的一些文献提供了非常有限和一般性的公开，其他人则提出了不同的可能的和可替代的解决方法，而他们很少指出每种 β_2 -激动剂都需要特定的条件以便在水性溶液中稳定化。

特别地，至于所关注的 2(1H)-喹啉酮/2-羟喹啉衍生物例如 CHF 4226，现有技术提供的可行的教导仅仅是包含 HFA 抛射剂的制剂。

发明简述

本发明提供一种通过喷雾施用的随时可用制剂形式的液体、不含抛射剂的药物制剂，包含：

i) 8-羟基-5-[1-羟基-2-[[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]氨基]乙基]-2(1H)-喹啉酮的生理学可接受的水溶性盐，其可以是四种立体异构体的混合物的形式，或是两种立体异构体的混合物的形式，例如(R)(R)-和(R)(S)-立体异构体的混合物(其中术语(R)(S)-立体异构体是指在-CH(CH₃)-位上的不对称碳原子具有(R)构型，在-CH(OH)-位上的不对称碳原子具有(S)构型)。在一个优选的实施方案中，喹啉酮(I)是作为活性成分的纯净的(R)(R)-对映体(卡莫特罗)的形式；

ii) 溶剂，选自水或包含至少 50% v/v 水和与水可混溶的共溶剂的水性溶液；

iii) 缓冲剂

其中所述溶液的 pH 包括在 4.0 到 5.0 之间，所述缓冲剂包含柠檬酸。

卡莫特罗的生理学可接受的水溶性盐有利地以对应于 w/v 百分比为 0.0001 到 0.004% 之间的卡莫特罗游离碱的浓度存在。

本发明也涉及包含本文所提供的药物制剂和喷雾器的试剂盒。

本发明进一步涉及本文提供的药物制剂在预防和治疗特征在于可逆的气道阻塞的疾病例如哮喘或慢性阻塞性气道疾病(COPD)中的用途。

定义

本文使用的术语“水溶性”是指根据欧洲药典 II, Ed 5.2 2005, 第 565 页在水中可溶的溶质，例如溶解 100 mg 溶质需要 3 ml 的溶剂。

本文使用的术语“化学稳定性”是指制剂中的化合物随时间显示了基本的化学稳定性。优选地，它是指一种制剂，其中根据 ICH Guideline Q1A 中“Stability Testing of new Active Substances (and Medicinal Products)”的要求活性成分是稳定的，例如，当在加速条件(40℃, 75% R. H.) 下 6 个月后，其测定中改变小于其初始值的 5% [R. H.

=相对湿度]。

本文使用的术语“通过喷雾施用的随时可用的制剂”是指直接施用而无需进一步处理的制剂，其通过喷雾器，例如一种能产生非常小的液体微滴以吸入到肺里的装置分散在空气中以形成气溶胶。

本发明的制剂可以呈单位剂量的冻干剂形式，用于在溶液中重新溶解。在该可替代的实施方案中，单剂量的冻干剂可以使用前在溶液中用溶剂小瓶重新溶解。

发明详述

本发明的一个目的是提供一种通过喷雾施用的随时可用制剂形式的液体、不含抛射剂的药物制剂，包含 8-羟基-5-[1-羟基-2-[[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]氨基]乙基]-2(1H)-喹啉酮作为活性成分，其中该活性成分是化学稳定的，所述制剂提供了适当的适合商业分配、贮存和使用的贮存期限。

该喹啉酮化合物可以是四种立体异构体的混合物的形式，或是两种立体异构体的混合物的形式，例如(R)(R)-和(R)(S)-立体异构体的混合物(其中术语(R)(S)-立体异构体是指在-CH(CH₃)-位上的不对称碳原子具有(R)构型，在-CH(OH)-位上的不对称碳原子具有(S)构型)，更优选地是纯净的(R)(R)-对映体(卡莫特罗)的形式。

提供了一种通过喷雾施用的随时可用制剂形式的液体、不含抛射剂的药物制剂，包含：

i) 8-羟基-5-[(1R)-1-羟基-2-[[2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]氨基]乙基]-2(1H)-喹啉酮(卡莫特罗)的生理学可接受的水溶性盐作为活性成分；

ii) 溶剂，选自水或包含至少 50% v/v 水和与水可混溶的共溶剂的水性溶液；

iii) 缓冲剂

其中所述溶液的 pH 包括在 4.0 到 5.0 之间，所述缓冲剂包含柠檬酸。

在冻干制剂的情况中，可以在进行冻干前加入缓冲剂和一种或多种任选的载体、稀释剂或增溶剂。已经发现，在液体、不含抛射剂的制剂中，通过用非常特定种类的缓冲剂，例如包括柠檬酸的那些调节 pH 至非常狭窄的范围，例如包括在 4.0 到 5.0 之间可以为卡莫特罗提供适合药用的适当的稳定性。

在不同的 pH 条件下进行了稳定性研究。

作为水溶性盐时，使用的是卡莫特罗的盐酸盐，称作 CHF 4226。

在贮存时形成的主要降解产物证明是卡莫特罗的烷基氨基侧链存在的羟基的氧化，然后分子分解形成的两种化合物，例如，5-甲酰基-8-羟基-2(1H)-喹啉酮(下文作 CHF 1756)，和对-甲氧基-苯丙胺(下文作 PMA)。

通过 HPLC 确定主要降解产物和 CHF 4226 的总杂质和降解产物的量。

总杂质和降解产物包括药物中存在的起始杂质，在贮存期间形成的主要降解产物和其他次要的降解产物。

在第一个研究中，研究了用不同类型的试剂调节相当宽范围包括 3.0 到 6.0 之间的 pH 的效应。

将不同制剂长期贮存(25℃, 60% R. H.)并在加速(40℃, 75% R. H.)条件下贮存 3 个月。

在用柠檬酸盐缓冲剂，例如浓度为约 19 mM 的柠檬酸和柠檬酸盐调节 pH 至 4.5 ± 0.1 的水性溶液中，CHF 4226 的化学性质变得更为稳定。

特别地，在加速调节下 3 个月后，所述制剂中的 CHF 4226 产生的总杂质/降解产物的量小于 1.3 重量%。

在相同条件下，具有相同 pH 但用柠檬酸盐以外的不同缓冲剂，即磷酸盐、乙酸盐或抗坏血酸盐缓冲剂调节的制剂分别显示了总杂质/降解产物的量高于 3.5 重量%，6 重量%和 27 重量%。

另一方面，在 4.5 的相同 pH 值下，用无机酸例如盐酸、硫酸或磷酸调节 pH 的制剂是不稳定的，在加速条件下 1 个月后产生的总杂质

/降解产物的量大于 5%。在包含 pH 分别为 3.0 和 6.0 的磷酸或磷酸/磷酸盐缓冲剂的制剂中观测到了类似的行为。

然后在用包含不同浓度的柠檬酸的缓冲剂调节的 4.0 到 5.5 的 pH 区间内研究了 CHF 4226 的化学稳定性。

将不同制剂在加速条件(40℃, 75% R.H.)下贮存至少 4 个月。

已经发现,特别的缓冲剂,特别是包含柠檬酸的缓冲剂增强了 CHF 4226 在液体、不含抛射剂的制剂中的化学稳定性。也已经发现,在 4.0 到 5.0, 优选 4.0 到 4.5 的 pH 区间内改善了 CHF 4226 的化学稳定性。

此外,已经发现了,所述缓冲剂的浓度似乎会影响 CHF 4226 的化学稳定性。

与用浓度约 17 mM 的柠檬酸盐缓冲剂调节的制剂相比,在用浓度 10mM 的柠檬酸盐缓冲剂调节至 pH 4.5 的制剂中,随着时间总杂质/降解产物的量增加得较慢。

上述发现是在盐酸盐中观测到的。

但是,由于通过羟基的氧化产生了主要的降解产物,因此卡莫特罗的任何生理学可接受的盐都可以用于本发明的目的,条件是根据欧洲药典 II Ed 5.2 2005, 第 565 页它是水溶性的。

有利地,适当的卡莫特罗的盐包括与无机酸的盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐和硫酸盐,和与有机酸的盐例如水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐和扁桃酸盐。

在一个优选的实施方案中,本发明的制剂包含卡莫特罗的盐酸盐(称作 CHF 4226)。

有利地,卡莫特罗的生理学可接受的水溶性盐的浓度对应于 w/v 百分比为 0.0001 到 0.004%之间,优选 0.0003 到 0.002%之间,更优选 0.0005 到 0.001%之间的卡莫特罗游离碱。

在本发明的药物制剂中,卡莫特罗的生理学可接受的水溶性盐溶解于水或包含至少 50% v/v 的水和与水可混溶的共溶剂的水性溶液中。所述共溶剂包括但不限于,包含一个或多个羟基或其他极性基团的极性化合物。例如,它包括醇例如乙醇、异丙醇,和多元醇包括丙二醇、

聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇、甘油和聚氧乙烯醇。在本发明的一个实施方案中，优选的共溶剂是丙二醇。

优选该水性溶液包括至少 60% v/v 的水，更优选至少 80% v/v 的水。

在本发明一个优选的实施方案中，该制剂仅包含水作为溶剂。

本文提供的制剂具有的 pH 为 4.0 到 5.0 之间，优选 4.0 到 4.5 之间，用包含柠檬酸的缓冲剂，包括但不限于柠檬酸/柠檬酸钠对（例如柠檬酸盐缓冲剂）和柠檬酸/磷酸二钠对调节其 pH。可以使用水合物形式的柠檬酸和柠檬酸钠。

用本领域技术人员公知的方法以经验确定达到本发明要求保护的 pH 区间所必需的就酸和盐之间的比例而言的适当的缓冲剂组成。

本领域技术人员也知道下列事实：实验的 pH 值可以有 ± 0.1 单位的差异。

有利地，本文使用的缓冲剂的浓度各异，范围是 0.1 mM 到 20 mM，优选 0.5 到 18 mM，更优选 1 到 15 mM，甚至更优选 2 到 10 mM。在本发明的一个实施方案中，优选的缓冲剂浓度包括在 1 到 10 mM 之间。在其他实施方案中，缓冲剂浓度可以包括在 5 到 10 mM 或者 1 到 5 mM 之间。

在本发明的制剂中，可以加入张力调节剂例如氯化钠，以产生 250 到 450 mOsm/l，优选 260 到 400，甚至更优选 280 到 350 mOsm/l 之间的克分子渗透压浓度范围。

本发明的药物制剂也可以包含附加的活性成分，特别是悬浮或溶解于溶剂中的皮质类固醇或抗毒蕈碱/抗胆碱能药。皮质类固醇的例子是：二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、糠酸莫米松、曲安奈德、布地奈德和其 22R-差向异构体、环索奈德和罗氟奈德。抗毒蕈碱/抗胆碱能药的例子是异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托溴铵和格隆溴铵。

如果附加的化学成分在本发明的 pH 条件下是化学不稳定的化合物，则优选将其配制成混悬液。

在类固醇的情况中，优选以悬浮的形式使用，特别是如果使用的

溶剂仅是水。

但是，如果加入适当的共溶剂，该类固醇也可以是溶液的形式。例如，如果当溶解于水和丙二醇的混合物中时，布地奈德是充分溶解的。

总之，本领域技术人员根据联合使用的活性成分的稳定性以及水溶性的可用信息，将会适当地选择化学稳定性与本发明制剂的缓冲剂的 pH 和类型相一致的那些物质并调节水性溶液中共溶剂的百分比，以达到它们的完全溶解。

本发明的制剂可以分配在适当的容器中，例如多剂量玻璃瓶，或优选地，单剂量施用的单位剂量玻璃瓶。所述的单位剂量玻璃瓶可以是预灭菌的，或优选地，可以用“吹风、填充和封闭”技术无菌填充。优选在惰性气氛下进行填充。有利地，溶液制剂可以通过过滤灭菌。

单位剂量玻璃瓶优选是 2 ml。

本发明的制剂是意欲用适当的装置例如喷射喷雾器、超声喷雾器、轻雾喷雾器例如 Respimat®或其他装置通过喷雾施用的。

因此，本发明也涉及一种试剂盒，包括本文提供的填充在玻璃瓶中用于单剂量施用的药物制剂，以及喷雾器。

本发明进一步涉及本文提供的药物制剂在预防或治疗特征在于可逆的气道阻塞的疾病例如哮喘或慢性阻塞性气道疾病 (COPD) 包括慢性支气管炎和肺气肿、细支气管炎、支气管扩张、其他药物治疗引起的气道高反应性恶化中的用途。

通过下列实施例解释说明本发明。

实施例

实施例 1

用柠檬酸盐缓冲剂制备 0.001% w/v CHF 4226 的不含抛射剂的液体制剂

向 2 l 管中加入 3.6 g 柠檬酸一水合物、5.2 g 柠檬酸钠二水合物和 15.4 g 氯化钠。向所述管中加入纯净水 (1700 ml)，在 500 r. p. m.

的磁搅拌下将各内容物混合 10 分钟。

加入 CHF 4226 (20 mg), 将该溶液进一步在 1000 r. p. m 下搅拌 30 分钟。用纯净水将所得到的溶液补足至 2 l 的最终体积, 通过 0.2 μ m 尼龙滤器过滤, 在氮气净化下分配到 2 ml 单位剂量玻璃瓶中。

2 ml 单位剂量玻璃瓶的组成如表 1 所报告。

表 1-制剂的组成

成分	量 (mg)	浓度 (% w/v)
CHF 4226	0.02	0.001
柠檬酸一水合物	3.6	0.18
柠檬酸钠二水合物	5.2	0.26
氯化钠	15.4	0.77
纯净水	q. s. 至 2 ml	

将溶液的 pH 调节至 4.48, 克分子渗透压浓度调节为 283-287 mOsm/kg。

实施例 2

对实施例 1 的制剂进行稳定性研究

在长期 (25°C, 60% R. H.) 和加速条件 (40°C, 75% R. H.) [R. H. = 相对湿度] 下评价填充于 2 ml 玻璃瓶中的制剂的稳定性。通过 HPLC 确定 CHF 1756、PMA 和 CHF 4226 的总杂质/降解产物的量, 用重量百分比表示。

总杂质和降解产物包含药物中存在的起始杂质、主要降解产物 CHF 1756 和 PMA 及其他在贮存期间形成的其他次要降解产物。

在长期和加速条件下, 本发明的制剂在至少 3 个月显示是稳定的。

在长期条件下 3 个月后, 检测到了总杂质/降解产物的量为 0.29 重量%, 而在加速条件下 3 个月后其量为小于 1.3 重量%。

实施例 3

在用包含不同浓度的柠檬酸的缓冲剂调节 pH 区间包括 4.0 到 5.5

的水性溶液中 CHF 4226 的稳定性

根据实施例 1 的方法制备各种包含 0.001% w/v CHF 4226 的液体、不含抛射剂的制剂，但不加入氯化钠以更好地理解缓冲剂浓度对化学稳定性的作用。

用缓冲剂调节 pH 至包括 4.0 到 5.5 之间的区间，其中所述缓冲剂包括不同相对百分比的柠檬酸/柠檬酸钠对或柠檬酸/磷酸氢二钠对。将每种制剂分配于 20 ml 玻璃瓶中。

在加速条件(40℃, 75% R. H.)下至少 4 个月来评价制剂的稳定性。

用实施例 2 报告的试验条件，通过 HPLC 确定 CHF 4226 的杂质/降解产物。

在表 2 中报告了制剂的组成的各方面：pH、缓冲剂的类型/浓度以及重量百分比表示的降解产物的结果。

在附图 1 中报告了 1、2、3 和 4 个月后总杂质/降解产物的量的变化。

结果表明，包含 CHF 4226 的制剂在包括 4.0 到 4.5 之间的 pH 下显示了与 pH 5.5 时的制剂相比改善的化学稳定性。事实上，在 4 个月后，在上一制剂的情况中，总杂质/降解产物的量显著低于 5 重量%(例如在 1.5 到 3.8 重量%的范围内)，而后的量升高至高于 5 重量%。

该结果也表明，CHF 4226 的化学稳定性看起来受到了缓冲剂浓度的影响。

从附图 1 中可以清楚地看到，在贮存 4 个月后，与用浓度约 17 mM 的柠檬酸盐缓冲剂调节的制剂相比，在用浓度 10mM 的柠檬酸盐缓冲剂调节至 pH 4.5 的制剂中，随着时间总杂质/降解产物的量增加得更慢。

表 2-制剂的组成：pH、缓冲剂的类型/浓度以及重量百分比表示的降解产物的结果。

制剂	pH	缓冲剂	缓冲剂浓度 (mM)	PMA (重量%)	CHF 1756 (重量%)	总降解产物(重量%)
A60110	4.0	柠檬酸/柠檬酸钠	10	1.04	0.59	1.80
A60112	4.5	柠檬酸/磷酸二钠	10.5	0.85	0.36	1.54
A60108	4.5	柠檬酸/柠檬酸钠	17.4	1.82	0.91	3.80
A60111	5.5	柠檬酸/柠檬酸钠	10	3.83	1.22	8.37

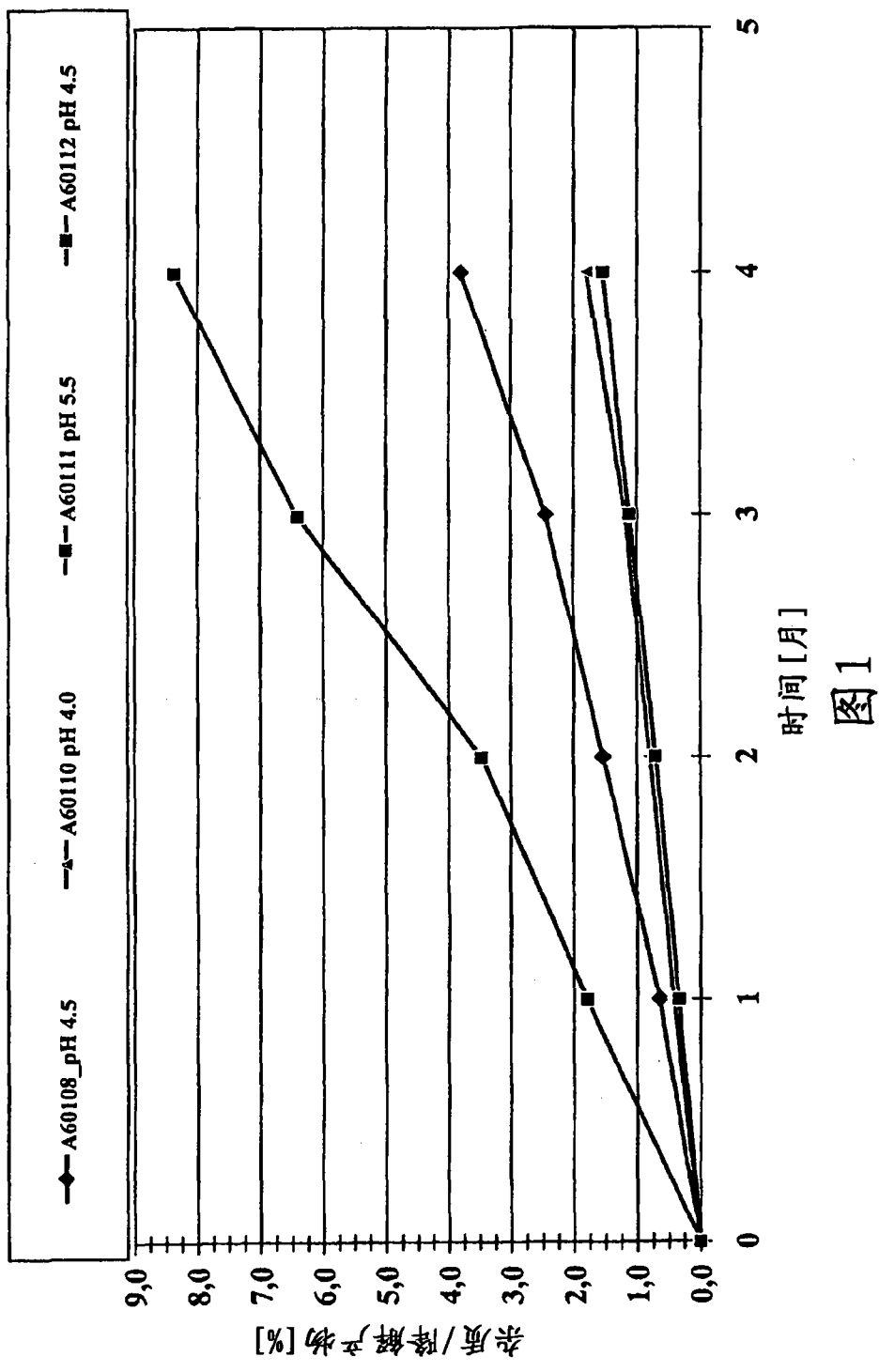


图1