

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

A61L 9/04 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61M 11/00 (2006.01)

专利号 ZL 01804042. X

[45] 授权公告日 2007 年 10 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 100345596C

[22] 申请日 2001.1.2 [21] 申请号 01804042. X

[30] 优先权

[32] 2000. 1. 25 [33] US [31] 60/177,937

[32] 2000. 10. 30 [33] US [31] 09/702,165

[86] 国际申请 PCT/US2001/000036 2001. 1. 2

[87] 国际公布 WO2001/054742 英 2001. 8. 2

[85] 进入国家阶段日期 2002. 7. 24

[73] 专利权人 气体药品技术公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A · L · 阿杰 A · J · 库蒂

[56] 参考文献

US5686411A 1997. 11. 11

US5744123A 1998. 4. 28

US5763396A 1998. 6. 9

US5858968A 1999. 1. 12

CN1145783A 1997. 3. 26

CN1088436A 1994. 6. 29

US5997848A 1999. 12. 7

审查员 谢 蓉

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 赵蓉民 路小龙

权利要求书 2 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

一种药用气雾剂制剂

[57] 摘要

本发明涉及一种药用气雾剂制剂，且更具体涉及一种含有胰岛素组合物和流体载体的药用气雾剂制剂。

1. 一种药用气雾剂悬浮液制剂，包括：

(a) 治疗有效量的颗粒形式的胰岛素组合物，所述的胰岛素组合物含有：

(1) 选定的胰岛素或胰岛素类似物；和

(2) β -细胞低血糖药物，

(b) 流体载体，和

(c) 稳定剂，

其中所述稳定剂包含在制剂制备过程中开始时与组分 (a) - (b) 一起添加的水。

2. 权利要求 1 所述的制剂，其中所述的胰岛素选自天然的、合成的、重组的胰岛素以及上述胰岛素的混合物。

3. 权利要求 2 所述的制剂，其中所述的胰岛素组合物进一步包含胰高血糖素、醋酸己脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列吡嗪、格列本脲、苯丙酸诺龙或生长抑素。

4. 权利要求 2 所述的制剂，其中所述的胰岛素选自前胰岛素、胰岛素 lispro 类似物、humalog 胰岛素、超级胰岛素类似物或上述胰岛素的混合物。

5. 权利要求 1 所述的制剂，其中所述的胰岛素组合物含有 amylin 和选自 lispro 胰岛素、humalog 胰岛素、肝选择性胰岛素、重组胰岛素、天然胰岛素或任何上述胰岛素的混合物的胰岛素。

6. 权利要求 5 的制剂，其中所述的胰岛素组合物与胰高血糖素结合。

7. 一种制备权利要求 1 的药用气雾剂悬浮液制剂的方法，包括：

步骤 (a)：混合下列组分：(i) 足以提供多个有效治疗剂量的量的所述胰岛素组合物，和 (ii) 足以由气雾剂容器中推进多个所述有效治疗剂量的量的所述流体载体，

还包括在步骤 (a) 中结合有效稳定量的 (iii) 稳定剂，其中该稳定剂为水，以及在步骤 (b) 中分散组分 (i)、(ii) 和所述 (iii) 稳定剂。

8. 权利要求 7 所述的方法，还包括在步骤 (a) 中结合共溶剂。

9. 根据权利要求 8 所述的方法，其中所述共溶剂为乙醇。

10. 一种装有药用气雾剂悬浮液制剂的剂量计量吸入器，其中该制剂包括：

(a) 治疗有效量的颗粒形式的胰岛素组合物，所述的胰岛素组合物含有：

(1) 选定的胰岛素或胰岛素类似物；和

(2) β -细胞低血糖药物，

(b) 流体载体；和

(c) 含有水添加剂的稳定剂，其中该水添加剂是在制剂的制备过程中添加的，其量 (1) 超过初生制剂水并且 (2) 使制剂稳定，以在一定时间内防止制剂出现沉降、凝乳或絮凝，所述时间足以令胰岛素组合物在制剂振荡后可再现给药。

11. 权利要求 10 的剂量计量吸入器，其中所述的稳定剂按超过量以每药用气雾剂悬浮液制剂总重量一百万份计为 10 重量份到 5000 重量份的量存在。

12. 如权利要求 10 所述的剂量计量吸入器，其中所述的胰岛素选自天然的、合成的、重组单节显性胰岛素以及上述胰岛素的混合物。

13. 如权利要求 10 所述的剂量计量吸入器，其中所述的胰岛素组合物与糖尿病药物相结合，所述糖尿病药物选自胰高血糖素、醋酸己脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列吡嗪、格列本脲、盐酸甲福明、酚妥拉明以及上述糖尿病药物的混合物。

14. 如权利要求 10 所述的剂量计量吸入器，其中所述的胰岛素组合物含有选自 lispro 胰岛素、humalog 胰岛素、肝选择性胰岛素、单节显性胰岛素以及上述胰岛素的混合物的胰岛素。

15. 如权利要求 13 所述的剂量计量吸入器，还含有胰高血糖素。

16. 如权利要求 10 所述的剂量计量吸入器，其中所述的 β -细胞低血糖药物与胰高血糖素相结合。

17. 如权利要求 10 所述的剂量计量吸入器，其中所述的胰岛素组合物含有胰岛素或胰岛素类似物以及 amylin 和胰高血糖素的混合物。

18. 如权利要求 10 所述的剂量计量吸入器，其中所述的流体载体是选自 1, 1, 1, 2 一四氟乙烷、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 一七氟丙烷或其混合物的推进剂。

19. 如权利要求 10 所述的剂量计量吸入器，其中所述的流体载体是选自正丁烷、丙烷、异戊烷及任意上述烃的混合物的烃。

20. 如权利要求 10 所述的剂量计量吸入器，其中所述制剂还包含共溶剂。

21. 如权利要求 20 所述的剂量计量吸入器，其中所述共溶剂为乙醇。

一种药用气雾剂制剂

本申请要求 2000 年 1 月 25 日提交的美国临时申请 No. 60/177,937 作为优先权,其被在此合并作为参考。

发明背景

发明领域

本发明涉及一种用于治疗糖尿病的药用心雾剂制剂,更具体的,涉及一种含有胰岛素或胰岛素类似物以及另一种 β -细胞低血糖药物的混合物的药用心雾剂制剂。

相关技术的描述

通过吸入将药物输送到肺是治疗多种病症的重要方式,包括普通的局部疾病例如囊性纤维变性,肺炎,支气管哮喘和慢性阻塞性肺部疾病和一些系统疾病,包括激素替代、疼痛控制、免疫缺陷、红细胞生成、糖尿病等等。甾族化合物, β_2 激动剂, 抗-胆碱剂, 蛋白质和多肽均属于用于肺部给药目的的药物。这些药物通常以可吸入的大小尺寸(直径小于 $10\mu\text{m}$)的颗粒的气雾剂形式给药至肺部。气雾剂可呈流体或干粉的形式。为了确保液体气雾剂中的适当的粒度,颗粒可被制备成可呼吸大小且然后加入到含有推进剂作为压力剂量计量吸入剂 (pressurized metered dose inhaler, PMDI)或含空气的胶体分散液中,例如干粉吸入器(DPI)。同时,制剂也可制成溶液或乳状液的形式以避免对制剂内适度粒度的担心。溶液型制剂必须以产生可吸入大小的颗粒或液滴的形式配送。

对于 MDI 应用,气雾剂制剂一旦制成即填充在装配有计量剂量阀的气雾剂容器内。在患者使用时,制剂通过执行器 (actuator) 由阀门直接施与患者。

现在需要和期望的是用于糖尿病及其相关疾病治疗的稳定的气雾剂制剂。

发明的概述

现在令人吃惊地发现可获得一种新的稳定的结合 β -细胞低血糖药物的胰岛素或胰岛素类似物药用心雾剂制剂,而不需使用表面活性剂例如脱水山梨糖醇三油酸酯盐。所选的胰岛素或胰岛素类似物与另一种 β -细胞低血糖药物,以及任选的其它糖尿病药物结合使用,例如 α 细胞激素、胰高血糖素。

发明的具体描述

本申请引用 1998 年 12 月 10 日提交的美国申请 09/209,228 ,其整体通过引用被合并在此。

本发明包括适于增压输送的稳定的气雾剂悬浮液制剂, 其含有 (a) 微粒胰岛素组合物, 以及(b)合适的流体载体。

“胰岛素组合物 (insulin combination)” 是指所选的胰岛素或胰岛素类似物与至少一种其它的 β -细胞低血糖药物例如 amylin 结合。

术语“胰岛素”定义为包含天然提取的人胰岛素, 重组产生的人胰岛素, 提取自牛和/或猪来源的胰岛素, 重组的牛和猪胰岛素以及这些胰岛素产物的任意混合物。该术语拟包含通常基本上纯化形式的用于治疗糖尿病的多肽, 但也包括商业上可获得的药剂形式, 其包括其它的赋形剂。胰岛素优选为重组的且可为脱水 (完全干燥的)或溶液的形式。

术语“胰岛素类似物”, “单节显性胰岛素 (monomeric insulin)” 等在本发明中可交换使用, 并拟包含任意形式的上述定义的“胰岛素”, 其中多肽链中的一个或多个氨基酸已被替换氨基酸 (alternative amino acid) 取代和/或其中一或多个氨基酸已被删除或其中一或多个其它氨基酸已加到在降低血糖水平中充当胰岛素的多肽链或氨基酸序列中。通常, 本发明的“胰岛素类似物”包括“胰岛素 lispro 类似物”、包括 LysPro 胰岛素和 humalog 胰岛素的胰岛素类似物和其它的“超级胰岛素类似物 (super insulin analogues)”, 其中胰岛素 lispro 类似物公开在 US 专利 No.5547929, 后者通过引用整体合并于本文中, 超级胰岛素类似物中, 胰岛素类似物影响血清葡萄糖水平的能力显著强于传统的胰岛素以及在肝中比在脂肪组织中更具活性的肝选择性 (hepatoselective) 胰岛素类似物。优选的类似物为单节显性 (monomeric) 胰岛素类似物, 其是胰岛素类似物, 与用于胰岛素例如胰岛素 lispro 的相同的基本目的, 即, 用于降低血糖水平的化合物。

合适的 β -细胞低血糖药物选自 amylin。“amylin”包括天然的人源 amylin, 牛、猪、鼠、兔 amylin, 以及合成、半合成的或重组的 amylin 或 amylin 类似物, 包括 pramlintide 和其它的 amylin 激动剂等, 其公开在 US5686411 和 US5854215, 此二者通过引用整体合并于本文。

另一种糖尿病药物与胰岛素组合物结合, 例如胰岛素加 amylin。典型的,

其它的药物是 α —细胞激素胰高血糖素。其它可以应用的糖尿病药物为醋酸己脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲 (tolazemide)、甲苯磺丁脲、格列吡嗪、格列本脲、盐酸甲福明、酚妥拉明等等。

就发明制剂的目的而言，为用于吸入肺中，胰岛素组合物优选微粒化，因此有效治疗量的胰岛素组合物或其中一部分（例如，90%或更多）是微粒状的。典型的，微粒具有小于大约 10 微米的直径，且优选小于大约 5 微米，以便微粒可被吸入呼吸道和/或肺中。

微粒胰岛素组合物以治疗有效量存在于本发明的制剂中，所述有效量指药物可以分散体、气雾剂形式，例如局部或经口服或鼻吸入方式，一般优选以一剂，或经多剂方式给药并产生所期望的治疗效果的量。微粒胰岛素组合物以气雾剂形式，由常规阀门如剂量计量阀门，通过亦称为执行器 (actuator) 的气雾剂 (aerosol adapter) 给药。

此处所用的术语“用量”是指适于应用场合的量或浓度。构成治疗有效量的胰岛素组合物或制剂的用量依据多种因素而变化，所述因数例如具体胰岛素或胰岛素类似物和具体的 β 细胞低血糖药物或所使用的其它糖尿病药物的效力，制剂的给药途径，以及制剂给药的机械系统。胰岛素的治疗有效量可被本领域的普通技术人员通过考虑这些因素来选择。通常，治疗有效量按推进剂为 100 重量份计算时为约 0.001 到约 5 重量份的范围。

典型的，胰岛素组合物含有 0.0001 到约 5 重量份选定的胰岛素或胰岛素类似物以及约 0.0001 到约 5 重量份的 β -细胞低血糖 amylin 或它们的混合物，例如 amylin / 胰岛素混合物。典型的， β -细胞低血糖药物的混合物在其各自的范围中可结合胰高血糖素或胰高血糖素类似物或其它的糖尿病药物，按推进剂为 100 重量份计算时为约 0.001 到约 10 重量份浓度范围。

选用合适的流体载体。合适的流体包括空气、碳氢化合物，例如正丁烷、丙烷、异戊烷等等，或一种推进剂。合适的推进剂为任意的碳氟化合物，例如，含有 1-6 氢的氟碳，例如 CHF_2CHF_2 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{F}_2\text{CH}_3$ 和 CF_3CHF_2 ；全氟化碳，例如，1-4 碳全氟化碳，例如 CF_3CF_3 、 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ ；或上述推进剂的任意混合物，其具有足以有效成为推进剂的蒸气压。一些典型的合适的推进剂包括传统的氟氯化碳 (CFC) 推进剂，例如推进剂 11，12 和 114 或上述推进剂的任意混合物。非-CFC 推进剂例如 1,1,1,2-四氟代乙烷 (推进剂 134a)，1,

1, 1, 2, 3, 3, 3-七氟代丙烷（推进剂 227）或其混合物是优选的。优选推进剂用量足以推进气雾剂容器中所选剂量的药物。

任选选择合适的稳定剂。合适的稳定剂是“水添加剂”。此处所用的“水添加剂”指一定量的水，其（1）开始时与气雾剂制剂的其它成分如胰岛素组合物和推进剂一起加入，或者在其它成分如胰岛素组合物、流体载体混合并处理之后加入，（2）是除一直存在的、并且在气雾剂制剂处理和 / 或储存期间逐步形成的水，即“逐步形成的”或“初生”制剂水之外的水，和（3）是以进一步稳定含有初生制剂水的药用气雾剂的量存在的。

相对于不含水添加剂即仅含初生制剂水的相同制剂，气雾剂制剂优选含有有效量的水添加剂，该量更有效地稳定制剂，这样胰岛素组合物在过于急速振荡而无法令胰岛素组合物可再现给药（reproducible dosing）之后，也不会发生沉降、凝乳和絮凝。如果在振荡约 15 秒到 5 分钟时制剂药物浓度能基本均匀，则可以获得可再现给药。

构成有效量的水添加剂的具体量取决于制剂应用的具体的推进剂和具体的胰岛素组合物。因此，不可能为使用本发明的特定制剂而列举特定的有效量，但本领域的技术人员考虑以上所述因素后，能容易确定这些有效量。然而通常，制剂中存在的水添加剂的量必须超过初生制剂水的浓度。初生制剂水的浓度通常可最高达每一百万重量份气雾剂总重量 300 重量份。因此，超过初生制剂水的添加水的浓度范围一般为每一百万重量份气雾剂总重量有约 10—5000 重量份。水添加剂的最优选的浓度为每一百万重量份药用气雾剂总重量有约 500—5000 重量份。

需要强调的是，这个量超过了初始生成的或逐步形成的制剂水的量。还需强调的是，这个量的水添加剂能够与制剂中的其它成分如胰岛素和 amylin 以及流体载体如 1, 1, 1, 2-四氢氟代乙烷一同添加到制剂中并在开始时与它们结合；或者在这些其它成分处理完之后添加到最终的制剂中，如在储存之前或之后。

一个令人惊讶的发现是，本发明的制剂不必使用共溶剂如乙醇或表面活性剂就是稳定的。不过，其他成分如传统的润滑剂或表面活性剂、共溶剂、乙醇等，可由本领域技术人员选择合适的量应用于本发明的气雾剂制剂中。这方面，可参阅美国专利 NO5225183，在此全文引入供参考。典型的，共溶剂如乙醇

添加量的范围为制剂总重量的 0.5 到 10% 重量份。

最优选的制剂含有胰岛素组合物，流体载体，乙醇共溶剂和水添加剂，例如胰岛素和 amylin 药物，1, 1, 1, 2-四氟代乙烷，乙醇和水添加剂。

通常，本发明的制剂可结合并分散下列组分制备：(i) 足以提供多个有效治疗剂量的量的所选胰岛素组合物，(ii) 能有效推进多个剂量的，例如从气雾剂容器中推进的流体或推进剂，以及 (iii) 可选择的，进一步稳定每一种制剂的有效量的水添加剂；和 (iv) 其它任选成分，如作为共溶剂的乙醇；其它的糖尿病药物如胰高血糖素 (glucagon)。可使用常规搅拌器或匀浆器，或振摇，或通过超声以及珠磨机或微流化器 (microfluidizer) 把这些成分分散。散装制剂可通过阀对阀传输法、压力加料法 (pressure filling) 或常规冷填法 (cold-fill method) 输送到较小的单个的气雾剂小瓶中。不要求用于悬浮气雾剂制剂中的组分可溶于流体载体，例如推进剂中。那些不能充分溶解的组分可以以合适的量涂布在药物颗粒上，涂布的药物颗粒然后与上述制剂结合。

装有常规阀门、优选剂量计量阀的气雾剂容器可用于输送本发明的制剂。然而，已发现气雾剂制剂使用的合适的阀门装置的选择取决于使用的具体组分和其它佐剂 (如果有)、流体或推进剂，和所使用的具体胰岛素组合物。用于输送传统 CFC 制剂的剂量计量阀所用的传统的氯丁橡胶和丁钠阀橡胶，在用于含有 HFC-134a 或 HFC-227 的制剂时，在阀门传送性能上和操作方便上并非最佳。因此，本发明的某些制剂优选通过这样的阀门分配：其中的膜 (diaphragm) 由丁腈橡胶如 DB-218 (American Gasket and Rubber, Schiller Park, Ill) 或者 EPDM 橡胶如 Vistalon™ (Exxon)、Royalene™ (UniRoyal)、bunaEP (Bayer) 制成。合适的膜片还有由热塑性弹性材料如 FLEXOMER™ GERS 1085 NT 聚烯烃 (Union Carbide) 挤压、注射、压缩成型者。

可以使用传统的气雾剂容器盛装本发明的制剂，容器涂层或未涂层的均可，阳极防腐处理或未经处理的均可，如，铝、玻璃、不锈钢、聚乙二醇对苯二酸酯容器，和用环氧类树脂、环氧化物等涂层的罐和容器。

本发明的制剂可通过经口吸入输送到呼吸道和 / 或肺部，以治疗易于通过吸入来治疗的疾病，如糖尿病或与糖尿病相关的疾病。本发明的制剂还可通过鼻吸入法输送，以治疗例如糖尿病 (系统性)；也可通过口服 (如口腔) 给药输送，以治疗例如糖尿病。