



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201922250 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：107136388

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 16 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/573 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61K47/40 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61K9/12 (2006.01)

A61P11/02 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

(30)優先權：2017/10/16

歐洲專利局

17382686.8

(71)申請人：西班牙商 F A E S 製藥公司 (西班牙) FAES FARMA, S.A. (ES)

西班牙

(72)發明人：赫納多海洛 岡左龍 HERNANDEZ HERRERO, GONZALO (ES)；岡左龍葛洛汀

薩 安娜 GONZALO GOROSTIZA, ANA (ES)；賈西亞多明哥斯 奈夫泰里

GARCIA DOMINGUEZ, NEFTALI (ES)；薩波昂絲 艾圖羅 ZAZPE ARCE,

ARTURO (ES)；莫藍波拉圖娜 佩洛 MORAN POLADURA, PABLO (ES)；岡左

列葛西 坦尼亞 GONZALEZ GARCIA, TANIA (ES)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：4 共 53 頁

(54)名稱

比拉斯汀 (b i l a s t i n e) 的水性組成物

AQUEOUS COMPOSITIONS OF BILASTINE

(57)摘要

本發明涉及一種水性藥物組成物，其包含：

a)比拉斯汀或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物

b)莫米松或其藥學上可接受的衍生物，

c)懸浮劑，

d)2-羥丙基-β-環糊精；

其中水性藥物組成物的 pH 係在 3.5 至 5.5 之間，並且其中 2-羥丙基-β-環糊精的含量小於 8.5 重量%。

本發明亦涉及該等組成物在經由鼻腔給藥治療和/或預防易藉由 H₁ 組織胺受體的拮抗作用改善的失調或疾病和/或皮質類固醇反應性疾病的用途。

本發明亦涉及製備上述水性藥物組成物的方法。

The invention relates to an aqueous pharmaceutical composition comprising:

a) bilastine

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof,

b) mometasone, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof,

c) a suspending agent, and

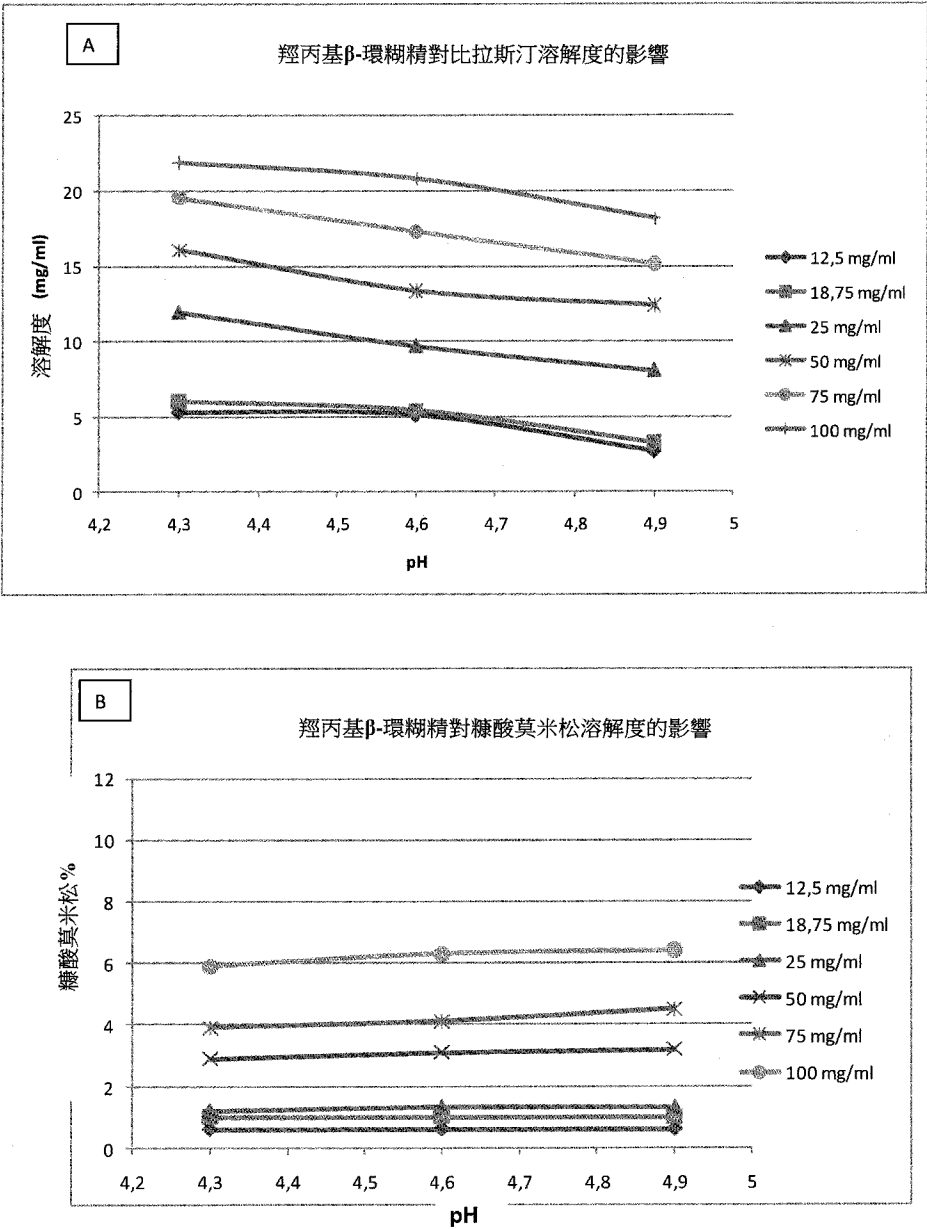
d) 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin;

wherein the pH of the aqueous pharmaceutical composition is between 3.5 and 5.5, and wherein the content of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin is less than 8.5% by weight.

The invention also relates to said compositions for use in the treatment and/or prevention of a disorder or disease susceptible to amelioration by antagonism of H₁histamine receptor and/or of a corticosteroid-responsive disease through nasal administration.

The invention also relates to a process for preparing the aqueous pharmaceutical composition above mentioned.

指定代表圖：



【圖 1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

比拉斯汀 (b i l a s t i n e) 的水性組成物

【英文發明名稱】

AQUEOUS COMPOSITIONS OF BILASTINE

【技術領域】

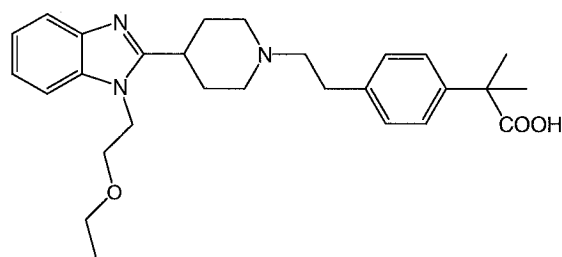
本發明涉及比拉斯汀(bilastine)和類固醇的水性藥物組成物，以及該等水性藥物組成物的製備方法。本發明亦涉及該組成物用於治療和/或預防易藉由H₁組織胺受體的拮抗作用改善之失調或疾病和/或皮質類固醇反應性疾病的用途，其中該水性藥物組成物係經鼻內給藥。

【先前技術】

人們早已知組織胺在過敏型疾病中，例如過敏性鼻炎、結膜炎、鼻結膜炎、皮膚炎、蕁麻疹和氣喘中扮演非常重要的角色。作用於H₁受體組織胺量的抗組織胺化合物可用於治療這些病症。在這個意義上，文獻EP 0818454 A1和EP 0580541 A1以及專利申請案EP 14382576.8等文獻揭示具有選擇性H₁抗組織胺活性且無心律不整作用的苯并咪唑化合物。

具有上述性質的具體化合物是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，也稱為比拉斯汀(bilastine)，其具有以下化學式：



並且係由西班牙的 Faes Farma 所研發獲得。比拉斯汀是一種 H_1 拮抗劑苯并咪唑化合物，沒有鎮靜劑副作用、沒有心臟毒性作用、也沒有肝臟代謝。此外，已證明比拉斯汀對過敏性鼻結膜炎和蕁麻疹的症狀治療是有效的。

另一方面，類固醇，特別是皮質類固醇，被認為有助於減輕呼吸障礙。特別是，糖皮質素被認為可阻斷許多呼吸障礙中所活化的發炎路徑。此外，皮質類固醇減輕或預防氣道發炎，有助於治療氣喘症狀、慢性阻塞性肺病，或治療過敏性病征如花粉病中的鼻腔通道發炎。用於呼吸障礙(如氣喘)之糖皮質素較佳係經由吸入給藥以減少全身性遞輸相關之類固醇相關副作用的發生率。

最近在 CN103784462 中報導了一種治療組成物，其結合了比拉斯汀的抗組織胺作用和類固醇的消炎作用，且可用於鼻內或眼用滴劑。然而，比拉斯汀在水中的低溶解度阻礙所揭示藥物組成物經由鼻腔適當給藥。

KR 2013 0030606 A 係涉及包含抗組織胺(非比拉斯汀)及莫米松之藥物組成物。US 2006/045850 A1 係涉及環糊精在改善類固醇於消炎組成物中之溶解度的用途。EP 1 894 559 A1 藉由添加環糊精解決用於噴霧治療之難溶皮質素的

增溶問題。US 2007/082870 A1使用環糊精解決增加抗真菌唑類之水溶解度的問題。這些文獻未提及關於包含比拉斯汀和莫米松之穩定組成物。

因此，本領域需要一種具有抗組織胺活性之藥物組成物，其亦可用於治療呼吸道和/或肺之皮質類固醇反應性疾病。此外，本領域需要一種如上所述可經由鼻有效施用之藥物組成物。

【發明內容】

本發明提供一種水性藥物組成物，其結合苯并咪唑衍生物的抗組織胺作用及呼吸道和/或肺的皮質類固醇反應性疾病之治療。

因此，在第一方面，本發明涉及一種水性藥物組成物，其包含：

- a)比拉斯汀或其藥學上可接受鹽或溶劑化物，
- b)莫米松或其選自酯、醚和縮酮(ketonide)衍生物之藥學上可接受衍生物，
- c)懸浮劑，
- d)2-羥丙基- β -環糊精；

其中水性藥物組成物的pH在3.5至5.5之間，並且其中2-羥丙基- β -環糊精的含量小於8.5重量%。

本發明發明人意外地發現在本發明水性藥物組成物中小於8.5重量%之2-羥丙基- β -環糊精(HPBCD)含量提高了苯并咪唑衍生物的溶解度，並且溶解最小量之類固醇莫米松

或其藥學上可接受衍生物，避免類固醇莫米松之降解，從而保持水性藥物組成物之均勻性和穩定性。

在第二方面，本發明涉及一種製備水性藥物組成物的方法，其包括：

a)製備 2-羥丙基- β -環糊精水溶液，其中 2-羥丙基- β -環糊精的含量小於 8.5 重量%，

b)在步驟 a)的水溶液中加入比拉斯汀或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，並加入緩衝劑以獲得 pH 在 3.5 至 5.5 之間的比拉斯汀水溶液，

c)在經純化水中製備莫米松或其選自酯、醚和縮酮衍生物之藥學上可接受衍生物與表面活性劑的分散液，

d)製備懸浮劑的水性懸浮液，

e)將步驟 b)的水溶液加到步驟 d)的水性懸浮液中，隨後加入來自步驟 c)的莫米松分散液，並在攪拌下均化該混合物，任意地加入緩衝劑以使 pH 達到 3.5 至 5.5 之間。

在第三方面，本發明涉及一種如上所限定的水性藥物組成物作為藥物的用途。

本發明另一方面涉及如上所限定的水性藥物組成物的用途，其用於治療和/或預防易藉由 H_1 組織胺受體的拮抗作用改善之失調或疾病和/或皮質類固醇反應性疾病。

在另一方面，本發明涉及一種鼻噴霧裝置，其包含上述水性藥物組成物。

這些方面及其較佳具體實施方式亦另外定義於申請專利範圍中。

【圖式簡單說明】

圖 1A 顯示在 pH 為 4.3 至 4.9 的範圍內比拉斯汀的溶解度隨 2-羥丙基- β -環糊精含量的變化。

圖 1B 顯示糠酸莫米松的溶解度隨 2-羥丙基- β -環糊精含量的變化。

圖 2 顯示在 pH 4.5 下比拉斯汀的溶解度隨 α -環糊精含量的變化。

圖 3A 顯示 kolliphor RH40 對比拉斯汀的溶解度的影響。

圖 3B 顯示 kolliphor RH40 對糠酸莫米松一水合物的溶解度的影響。

圖 4A 顯示經溶解的莫米松的百分比與莫米松雜質的百分比之間存在線性行為。

圖 4B 顯示當使用濃度低於 85 毫克/毫升時，HPBCD 環糊精令莫米松的溶解減至最低。

【實施方式】

本發明提供一種包含苯并咪唑衍生物和莫米松或其藥學上可接受衍生物的水性藥物組成物。特別地，苯并咪唑衍生物與莫米松或其藥學上可接受衍生物的組合允許經由鼻腔給藥治療和/或預防易藉由 H_1 組織胺受體之拮抗作用改善之失調或疾病和皮質類固醇反應性疾病。此外，本發明水性藥物組成物的穩定性和均勻性允許其藉由鼻噴霧有

效給藥。

在第一方面，本發明涉及一種水性藥物組成物，其包含：

- a)比拉斯汀或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物
- b)莫米松或其選自酯、醚和縮酮衍生物之藥學上可接受的衍生物，
- c)一種懸浮劑，
- d)2-羥丙基 β 環糊精；

其中水性藥物組成物的pH係在3.5至5.5之間，並且其中2-羥丙基- β -環糊精的含量係小於8.5重量%。

如本文所用，“藥物組成物”涉及生理上可耐受且當施用於人或動物時通常不會產生過敏反應或類似胃病、暈眩等之類不利反應的組成物和分子實體。較佳地，術語“藥學上可接受的”意指其係經由州或聯邦政府的管制機構所批准，或者美國藥典或其他公認用於動物，更特別地用於人類之藥典中所含括的。

水性藥物組成物”一詞是指包含水的液體藥物組成物。在本發明上下文中，術語“水性”意是指該所述組成物包含水，相對於組成物總重量，較佳係至少1重量%的水，更較佳係至少10重量%的水，更較佳係至少20重量%的水，更較佳係至少30重量%的水，更較佳係至少40重量%的水，更較佳係至少50重量%的水，更較佳係至少60重量%的水，更較佳係至少70重量%的水，更較佳係至少80重量%的水，更較佳係至少85重量%的水，更較佳係至少

90重量%的水。在特別較佳具體實施方式中，相對於組成物的總重量，本發明的水性藥物組成物包含至少80重量%的水。

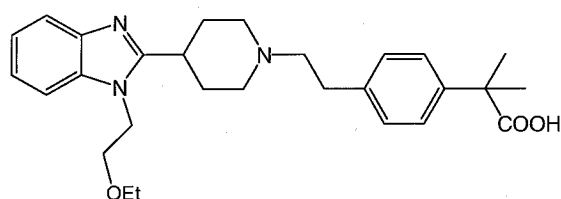
在一個特定具體實施方式中，基於組成物的總重量，本發明水性藥物組成物包含0.2至0.8重量%的比拉斯汀或其藥學上可接受鹽或溶劑化物，1至8.5重量%的2-羥丙基- β -環糊精，0.02至0.06重量%的莫米松或其藥學上可接受衍生物，1.0至2.5重量%的懸浮劑。

在另一特定具體實施方式中，基於組成物的總重量，本發明水性藥物組成物包含0.2至0.8重量%的比拉斯汀或其藥學上可接受鹽或溶劑化物，1至5重量%的2-羥丙基- β -環糊精，0.02至0.06重量%的莫米松或其藥學上可接受衍生物，1.0至2.5重量%的懸浮劑。

以下進一步描述本發明水性藥物組成物的組分。

比拉斯汀

本發明水性藥物組成物包含如下化學式的化合物：



或其藥學上可接受鹽或溶劑化物。該化合物為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，亦稱為比拉斯汀。比拉斯汀的合成已在文獻EP 0818454 A1和EP 0580541 A1以及專利申請案

EP 14382576.8中描述。

比拉斯汀可呈鹽或溶劑化物形式，較佳係藥學上可接受鹽或溶劑化物。

如本文所用術語“藥學上可接受鹽”包括對可使用鹽之類型無任何限制的任何鹽，條件是將這些鹽施用於患者是可接受的，這意味其不會引起過度的毒性、刺激、過敏反應等。藥學上可接受鹽在本領域中是為人所熟知的。舉例來說，比拉斯汀的藥學上可接受鹽可以是酸加成鹽、鹼加成鹽或金屬鹽，並且可由本領域技術人員已知的常規化學方法從含有鹼或酸部分的原構化合物合成獲得。這些鹽通常例如藉由使該等所述化合物的游離酸或鹼形式與化學計量之合適的鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者之混合物中反應而製得。通常偏好使用非水性介質，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、丙酮、異丙醇或乙腈。酸加成鹽的說明性實施例包括：無機酸加成鹽如，例如鹽酸鹽、溴酸鹽、碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等；有機酸加成鹽如，例如乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲烷磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽等。鹼加成鹽的說明性實施例包括：無機鹼鹽如，例如銨鹽；有機鹼鹽如，例如乙二胺、乙醇胺、N,N-二仲烷基乙醇胺、三乙醇胺、麩醯胺酸、胺基酸鹼性鹽等。金屬鹽的說明性實施例包括，例如鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鋁鹽和鋰鹽。

根據本發明術語“溶劑化物”應理解為意指根據本發

明任何形式的活性化合物，其具有經由非共價鍵與其連接之另一分子(最可能是極性溶劑)。溶劑化物的實施例包括水合物和醇化物。溶劑化方法在現有技術中是已知的。

本發明水性藥物組成物中的比拉斯汀亦意味包括差異僅在存有一種或多種同位素富集的原子之化合物。例如，具有本發明結構但以氘或氚置換氫、或以¹³C-或¹⁴C濃化碳置換碳或以¹⁵N富集的氮置換氮的化合物都在本發明範圍內。

在一個較佳具體實施方式中，基於組成物的總重量，本發明水性藥物組成物中的比拉斯汀含量為0.2至0.8重量%。較佳地，本發明水性藥物組成物中的比拉斯汀含量為0.3至0.7重量%，更較佳係0.4至0.6重量%。在更佳具體實施方式中，本發明水性藥物組成物中比拉斯汀的量為0.4重量%。

莫米松

本發明水性藥物組成物含有莫米松和/或其藥學上可接受的衍生物。通常，類固醇，例如莫米松在細胞、組織和生物體中具有調節功能。

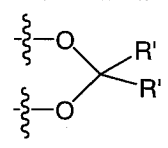
術語“其藥學上可接受衍生物”是指莫米松的無毒功能性等同物或衍生物，其可藉由莫米松之原子或分子基團或鍵的取代而獲得，因此基本結構不變，並且至少一個位置與莫米松結構不同。特別地，在本發明上下文中，莫米松的藥學上可接受衍生物是指莫米松的酯、醚或縮酮。

即，指莫米松的至少一個羥基基團被官能化為酯、醚或縮酮的化合物。因此，在一個特定具體實施方式中，本發明水性藥物組成物包含莫米松選自酯、醚和縮酮之藥學上可接受衍生物。

在一個特定具體實施方式中，莫米松的酯衍生物是指至少一個 -OH 基團被 -OC(O)R' 基團取代之莫米松，其中 R' 選自 C₁-C₆ 烷基、鹵代 (C₁-C₆ 烷基)、(C₆-C₁₂) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、C₃-C₇ 環烷基、3 至 10 員雜環基、C₆-C₁₂ 芳基和 3 至 10 員雜芳基。在一個特定具體實施方式中，R' 選自 C₁-C₆ 烷基和 3 至 10 員雜芳基，例如甲基，乙基，丙基，丁基，呋喃基，噻吩基或吡啶基。在一個特定具體實施方式中，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。在一個較佳具體實施方式中，本發明水性藥物組成物含有糠酸莫米松。

在一個特定具體實施方式中，莫米松的醚衍生物是指至少一個 -OH 基團被 -OR' 基團取代之莫米松，其中 R' 選自 C₁-C₆ 烷基，鹵代 (C₁-C₆ 烷基)，(C₆-C₁₂) 芳基 (C₁-C₆) 烷基，C₃-C₇ 環烷基，3 至 10 員雜環基，C₆-C₁₂ 芳基和 3 至 10 員雜芳基。

在一個特定具體實施方式中，莫米松的縮酮衍生物是指兩個 -OH 基團位於鄰接碳上或其間具有一個碳的兩個碳



地選自 C₁-C₆ 烷基、鹵代 (C₁-C₆ 烷基)、(C₆-C₁₂) 芳基 (C₁-C₆)

烷基、 C_3 - C_7 環烷基、3至10員雜環基、 C_6 - C_{12} 芳基和3-至10員雜芳基。在一個特定具體實施方式中，每個 R' 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基，例如甲基、乙基、丙基或丁基。在一個特定具體實施方式中，縮酮衍生物是縮丙酮，即 R' 是甲基，例如曲安奈德(triamcinolone acetonide)。

製備這些莫米松衍生物的方法是本領域所熟知的(例如 M.B.Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 第5版)。同樣地，莫米松和莫米松衍生物可以游離化合物或溶劑化物(例如水合物、醇化物等)形式存在於水性藥物組成物中，兩種形式皆包括在本發明範圍內。因此，例如，本發明水性藥物組成物中糠酸莫米松之合適形式包括無水形式或水合物形式，例如一水合物形式。在一個較佳具體實施方式中，本發明水性藥物組成物含有莫米松水合物。溶劑化方法在現有技術中是眾所周知的。

在一個較佳具體實施方式中，基於組成物的總重量，本發明水性藥物組成物中莫米松或其藥學上可接受衍生物的含量為0.02至0.06重量%，較佳係0.05重量%。

懸浮劑

術語“懸浮劑”是指克服分散顆粒在液體介質中凝聚，並且增加介質黏度以使顆粒沉降得更慢的試劑(Remington, The Science and practice of pharmacy, 第21版, 第1072頁, 2005)。

在一個特定具體實施方式中，本發明水性藥物組成物中的懸浮劑是選自纖維素和/或纖維素衍生物，其中纖維素的羥基已經被部分或完全取代以提供纖維素醚(-OR)。在一個較佳具體實施方式中，本發明水性藥物組成物中的懸浮劑是選自微晶纖維素(MCC)、甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉(Na-CMC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)或其混合物的纖維素醚衍生物。適用於本發明藥物組成物的懸浮劑可以商標名 Vivapur® MCG(JRS Pharma)、Avicel® RC591(FMC Biopolymer)和 Avicel® RC581(JRS Pharma)在市場上買到。

特別地，當將本發明水性藥物組成物應用於鼻腔遞輸裝置時，由於其觸變性，較佳係使用 Avicel RC591 和 Vivapur MCG。兩種化合物形成凝膠網狀結構，使藥物顆粒懸浮在鼻腔遞輸裝置中。在攪拌和泵送期間，凝膠變為流體並且可輕鬆噴塗，從而產生有效的、標準化的和最佳的霧化和沉積模式。攪拌之後，流體恢復其黏度，防止從鼻子滴落或流出至咽喉區域，從而延長藥物在鼻腔中的停留時間。較佳地，在本發明水性藥物組成物中使用20毫克/毫升(2.0重量%)之 Avicel RC-591，同時推薦濃度為18毫克/毫升(1.8重量%)之 Vivapur MCG 811P。

基於組成物的總重量，本發明的水性藥物組成物含有1.0至2.5重量%的懸浮劑，較佳係1.3至2重量%，甚至更佳係1.6至1.9重量%，甚至更佳係1.8重量%。發明人發現低於1重量%的含量產生過於流質的分散液，而超過此值的

含量產生觸變凝膠。

2-羥丙基 β 環糊精

本發明水性藥物組成物亦包含 2-羥丙基- β -環糊精 (HPBCD)，其中該環糊精的含量小於 8.5 重量 %。

如本文所述，除非另有說明，否則小於 8.5 重量 % 的含量應理解為小於 85 毫克/毫升製劑的含量。

在一個特定具體實施方式中，本發明水性藥物組成物含有 1 至 8.5 重量 % 的 HPBCD。在另一個特定具體實施方式中，本發明水性藥物組成物含有 2 至 8.5 重量 % 的 HPBCD。

在另一個特定具體實施方式中，本發明水性藥物組成物含有小於 5 重量 % 的 HPBCD。

在一個特定具體實施方式中，本發明水性藥物組成物含有 1 至 5 重量 % 的 HPBCD。在一個較佳具體實施方式中，HPBCD 的含量為 2 至 4 重量 %，更佳係 HPBCD 的含量為 3 重量 %。

比拉斯汀微溶於水且其溶解度取決於 pH，在 pH<3.6 和 pH>8.5 時變得更親水，pH 在 3.8-8.5 的範圍內時更疏水。因此，在 3.5 至 5.5 之本發明水性藥物的 pH 範圍內，比拉斯汀需要增溶劑。

發明人意外地發現溶解的莫米松百分比與所得雜質的百分比之間存在一直接線性關係。此外，發明人發現本發明藥物組成物中 HPBCD 環糊精的存在允許提供包含比拉斯汀和莫米松的製劑，其在其最小化類固醇的降解至藥物可

接受水準以下，同時確保溶解適量比拉斯汀的意義上是穩定的。在此意義上，雖然HPBCD在本發明水性藥物組成物的pH範圍內造成比拉斯汀溶解，但是其他環糊精，例如 α -環糊精(α -CD)無法導致所需溶解度。圖1A顯示在4.3至4.9的pH範圍內，比拉斯汀的溶解度隨羟丙基- β -環糊精含量的變化。特別地，圖1A顯示對於25毫克/毫升的羟丙基- β -環糊精的含量(2.5重量%)，比拉斯汀的溶解度在4.6之pH值下為約10毫克/毫升。相比之下，如圖2所示在4.5之pH下使用5重量%的 α -環糊精(α -CD)取代HPBCD時，比拉斯汀的溶解度達不到1毫克/毫升。

此外，圖1B顯示HPBCD的含量為75毫克/毫升(7.5重量%)時，糠酸莫米松的溶解度保持在約4毫克/毫升。在此意義上，發明人亦發現本發明水性藥物組成物中小於8.5重量%之HPBCD含量使比拉斯汀完全溶解，同時溶解最少量的莫米松，從而最小化類固醇之不希望的降解至藥學上可接受水準以下。

此外，本發明藥物組成物中的HPBCD亦掩蓋組成物令人不快的味道，有利於將藥物組成物施用於患者。

在本發明上下文中，HPBCD可具有不同取代度。例如，具有4.1至5.1之取代度的Cavasol W7 HP™和Cavasol W7 HP5™(Ashland)、Cavitron W7 HP7™(Ashland)、具有4.5之取代度的Kleptose HPB™(Roquette's)、具有5.6之取代度的Kleptose HP™(Roquette's)(HP8BCD)和具有3.5和6.5之取代度的Trappsol(CTD)可在市場上獲得。

pH值

本發明水性藥物組成物的pH為3.5至5.5。

在一個特定具體實施方式中，本發明水性藥物組成物的pH為4.0至5.0。在另一個特定具體實施方式中，水性藥物組成物的pH為4.3至4.9

在一個較佳具體實施方式中，本發明水性藥物組成物的pH為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。較佳地，本發明水性藥物組成物的pH為4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9或5.0。更佳地，本發明水性藥物組成物的pH為4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8或4.9。

本發明水性藥物組成物已開發用於鼻腔給藥。鼻腔，特別是人類鼻腔的生理pH為約5.5-6.5，並且在鼻炎時增加至約7.2-8.3。

在一個較佳具體實施方式中，水性藥物組成物另外包含緩衝劑。如本文所用，術語“緩衝劑”是指賦予本文所提供水性藥物組成物合適的pH特性之試劑。該等緩衝劑用於將本發明組成物的pH調節至3.5至5.5，更佳係調節至4.0至5.0，甚至更佳係調節至4.3至4.9，甚至更佳係4.6。

本申請中所提到的pH值已在室溫下以pH計，特別是藉由pH計Crison Microph 2000直讀而測得。在本發明上下文中，本發明藥物組成物的pH可藉由任何適用於測量組成

物之pH的其他裝置測得。

在一個特定具體實施方式中，本發明水性藥物組成物包含選自乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑或其組合物的緩衝劑。在一個較佳具體實施方式中，緩衝劑選自檸檬酸鈉半水合物、無水檸檬酸及其混合物。更佳地，緩衝劑選自檸檬酸一水合物和檸檬酸三鈉二水合物。

在一個特定具體實施方式中，水性藥物組成物含有0.15至0.20重量%的緩衝劑。在一個較佳具體實施方式中，水性藥物組成物含有0.17至0.19重量%的緩衝劑。更佳地，本發明水性藥物組成物含有2.0毫克/毫升的檸檬酸一水合物。

本發明水性藥物組成物的pH範圍保持水性藥物組成物的化學、物理和/或生理穩定性，並且鼻腔對其具有良好耐受性。

額外的賦形劑

本發明水性藥物組成物可另外包含額外的賦形劑。在一個特定具體實施方式中，本發明水性藥物組成物包含保濕劑、表面活性劑、防腐劑、張力劑和/或其組合物。

較佳地，水性藥物組成物包含0.005%至0.03重量%的表面活性劑、1至3重量%的保濕劑、0.010至0.026重量%的防腐劑。

在另一個特定具體實施方式中，本發明水性藥物組成

物另外包含選自無水甘油、甘油和丙二醇的保濕劑。較佳地，本發明水性藥物組成物中的保濕劑是無水甘油。

在另一個特定具體實施方式中，本發明水性藥物組成物含有表面活性劑。據信表面活性劑可降低組成物的表面張力，從而簡化製程。合適的表面活性劑實施例可選自但不限於聚乙氧基化山梨糖醇衍生物，例如聚山梨醇酯、其藉由山梨糖醇酯與環氧乙烷反應所製得之醚乙氧基化物、聚氧乙烷基酚、聚氧乙烷十六基醚、聚氧乙烷基-芳基醚、聚氧乙烷單月桂酸酯、聚氧乙烷植物油、聚氧乙烷山梨糖醇單月桂酸酯、聚氧乙烷酯或混合脂肪和樹脂酸、聚氧乙烷山梨醇羊毛脂衍生物、聚氧乙烷十三基醚、混合脂肪和樹脂酸之聚氧乙烷山梨糖醇酯、聚乙氧基化山梨糖醇衍生物或脂肪酸之酯(如聚山梨醇酯)、聚氧乙烷山梨糖醇單硬脂酸酯、聚氧乙烷山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙烷單硬脂酸酯、聚氧乙烷硬脂基醚、聚氧乙烷油基醚、聚氧乙烷十三基醚、聚氧乙烷脂肪醇、聚氧乙烷烷基胺、聚氧乙烷二醇單棕櫚酸酯、聚氧乙烷山梨糖醇單棕櫚酸酯、聚氧乙烷十六基醚、聚氧乙烷氧丙烷硬脂酸酯、聚氧乙烷月桂基醚、聚氧乙烷羊毛脂衍生物、油酸鈉、季銨衍生物、油酸鉀、N-十六基N-乙基乙基硫酸嗎啉、十二基硫酸鈉或其混合物。特佳表面活性劑是聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、山梨糖醇單月桂酸酯、山梨糖醇單棕櫚酸酯、山梨糖醇單硬脂酸酯、聚氧40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、聚氧乙烷基醚(-BO-10V，Cremophor A20，

Cremophor A25)、泊洛沙姆(poloxamer)、磷脂和丙二醇。在一個較佳具體實施方式中，本發明水性藥物組成物包含0.005至0.03重量%之表面活性劑。較佳地，本發明水性藥物組成物包含作為表面活性劑之聚山梨醇酯80。聚山梨醇酯80可降低組成物的表面張力，簡化製程。在一個較佳具體實施方式中，本發明水性藥物組成物包含0.005至0.03重量%之聚山梨醇酯80。

在另一個特定具體實施方式中，本發明水性藥物組成物另外包含選自氯化烷基二甲基苄基銨、苯甲酸鈉、苯乙醇、氯丁醇、對羥苯甲酸酯、EDTA、苯甲醯基醇和苯氧基乙醇的防腐劑。

在另一個特定具體實施方式中，水性藥物組成物包含張力劑。特別地，當本發明水性藥物組成物用作鼻噴霧懸浮液時，張力劑可有助於保持水性藥物組成物的容積滲透濃度儘可能接近生理值。在一個較佳具體實施方式中，本發明水性藥物組成物中的張力劑是無水甘油、山梨醇、甘露醇或丙二醇。在一個更佳具體實施方式中，張力劑是無水甘油。更佳地，本發明水性藥物組成物含有21毫克/毫升(2.1重量%)的無水甘油。

製備本發明水性藥物組成物的方法

一方面，本發明涉及製備本發明水性藥物組成物的方法。本發明的方法包括：

a)製備2-羥丙基- β -環糊精水溶液，其中2-羥丙基- β -環

糊精的含量小於8.5重量%，

b)在步驟a)的水溶液中加入比拉斯汀或其藥學上可接受鹽或溶劑化物，並加入緩衝劑以獲得pH為3.5至5.5的比拉斯汀水溶液，

c)在經純化水中製備莫米松或其藥學上可接受衍生物與表面活性劑的分散液，

d)製備懸浮劑的水性懸浮液，

e)將步驟b)的水溶液加入至步驟d)的水性懸浮液中，隨後加入來自步驟c)的莫米松分散液並均化該混合物，任意地加入緩衝劑以達3.5至5.5的pH。

根據本發明方法的步驟a)，製備含有少於8.5重量%2-羥丙基- β -環糊精的2-羥丙基- β -環糊精水溶液。

本發明人發現本發明水性藥物組成物中小於8.5重量%之HPBCD含量使比拉斯汀完全溶解，同時溶解最少量的莫米松，從而防止類固醇之不希望的降解至藥學上可接受水準以下。

在一個特定具體實施方式中，2-羥丙基- β -環糊精水溶液含有1至8.5重量%的HPBCD。在另一個特定具體的實施方式中，2-羥丙基- β -環糊精水溶液含有2至8.5 重量%的HPBCD。

在另一個特定具體實施方式中，2-羥丙基- β -環糊精水溶液含有小於5重量%的HPBCD。

在一個特定具體實施方式中，2-羥丙基- β -環糊精水溶液含有1至5重量%的HPBCD，較佳係含有2至4重量%的

HPBCD。在一個較佳具體實施方式中，HPBCD的含量為3重量%。

在本發明上下文中，合適的HPBCD包括具有不同取代度的HPBCD。例如，具有4.1至5.1之取代度的Cavasol W7 HP™和Cavasol W7 HP5™(Ashland)、Cavitron W7 HP7™(Ashland)、具有4.5之取代度的Kleptose HPB™(Roquette's)、具有5.6之取代度的Kleptose HP™(Roquette's)(HP8BCD)和具有3.5和6.5之取代度的Trappsol(CTD)皆可在市場上獲得。

在一個較佳具體實施方式中，將緩衝劑加入至HPBCD水溶液中以使pH達到3.5至5.5，較佳係4至5，更佳係4.3至4.9，甚至更佳係4.4至4.6，甚至更佳係4.45。較佳地，緩衝劑選自檸檬酸一水合物或檸檬酸三鈉二水合物。

根據步驟b)，將比拉斯汀或其藥學上可接受鹽或溶劑化物加入至步驟a)的水溶液中，並加入緩衝劑以獲得pH為3.5至5.5的水溶液。

在一個較佳具體實施方式中，加入緩衝劑以獲得pH為4至5，更佳係4.3至4.9，甚至更佳係4.4至4.6，甚至更佳係4.45的水溶液。本申請案中所提到的pH值係以pH計，特別是藉由pH計Crison Microph 2000直讀而測得。緩衝劑較佳係在攪拌條件下加入水溶液中。在一個較佳具體實施方式中，緩衝劑選自檸檬酸一水合物或檸檬酸三鈉二水合物。

發明人發現比拉斯汀或其藥學上可接受鹽或溶劑化物

的存在提高水溶液的 pH，因此通常需要緩衝劑以將 pH 維持在 3.5 至 5.5。

在一個特定具體實施方式中，在步驟 a) 和 / 或 b) 中將緩衝劑加入水溶液中。

在一個較佳具體實施方式中，基於組成物的總重量，本發明水性藥物組成物中的比拉斯汀含量為 0.2 至 0.8 重量 %。較佳地，本發明水性藥物組成物中的比拉斯汀含量為 0.3 至 0.7 重量 %，更佳係 0.4 至 0.6 重量 %。在一個更佳具體實施方式中，本發明水性藥物組成物為 0.4 重量 %。

此外，任意地可在攪拌條件下將防腐劑加入至水溶液中。在一個特定具體實施方式中，一旦比拉斯汀在步驟 b) 中溶解，就將防腐劑加入水溶液中。

根據步驟 c)，分散液係藉將莫米松或其藥學上可接受衍生物與界面活性劑分散在經純化水中所形成。表面活性劑降低分散液的表面張力以增加均勻性和穩定性。此外，表面活性劑使莫米松或其藥學上可接受衍生物在水中的潤濕和分散變容易，從而有利於製程。在此步驟中合適的表面活性劑包括聚山梨醇酯 80。在一個較佳具體實施方式中，分散液係藉將莫米松或其藥學上可接受衍生物與 0.005 至 0.03 重量 % 之聚山梨醇酯 80 一起分散所形成。

步驟 c) 中欲分散之莫米松和莫米松衍生物可呈游離形式或溶劑化物 (例如水合物，醇化物等)，兩種形式皆包括在本發明範圍內。溶劑化方法通常為現有技術中所知。較佳地，溶劑化物是水合物。

在一個較佳具體實施方式中，分散液係藉由糠酸莫米松與界面活性劑分散在經純化水中所形成。更佳地，糠酸莫米松是呈無水形式或水合物形式，例如一水合物形式。

在一個特定具體實施方式中，基於組成物的總重量，分散液中莫米松或其藥學上可接受衍生物的含量為0.02至0.06重量%，較佳係0.05重量%。

根據本發明方法的步驟d)，製備懸浮劑的水性懸浮液。在一個特定具體實施方式中，懸浮劑選自纖維素、纖維素衍生物及其混合物。較佳地，水性懸浮液中的懸浮劑選自微晶纖維素(MCC)、甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉(Na-CMC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)及其混合物。更佳地，水性懸浮液中的懸浮劑選自微晶纖維素(MCC)或羧甲基纖維素鈉(Na-CMC)。較佳懸浮劑可以商標名 Vivapur® MCG(JRS Pharma)、Avicel® RC591(FMC Biopolymer)和 Avicel® RC581(JRS Pharma)在市場上獲得。

基於組成物的總重量，步驟d)中懸浮劑的水性懸浮液可含有1.0至2.5重量%的懸浮劑，較佳係1.3至2重量%，甚至更佳係1.6至1.8重量%。

步驟d)的水性懸浮液可在攪拌條件下藉將懸浮劑溶解在去離子水中而製得。藉由攪拌可以進一步均化水性懸浮液。較佳地，藉由攪拌均化水性懸浮液以獲得懸浮相。藉由觀察樣品來進行均勻性評估以檢測無相分離或凝聚物存在。

特別地，微晶纖維素(MCC)和/或羧甲基纖維素鈉(Na-CMC)需要一活化步驟以在本發明水性藥物組成物中作為懸浮劑。在一個特定具體實施方式中，選自微晶纖維素(MCC)、羧甲基纖維素鈉(Na-CMC)及其混合物的懸浮劑係藉由分散在水中並施加高剪切力而活化。高剪切力破壞顆粒並可形成凝膠網狀結構。

在一個較佳具體實施方式中，懸浮劑係藉由先製備懸浮劑水溶液來活化，相對於總體積，其中該懸浮劑水溶液包含為30%至40%體積的水，較佳係33%至37%，甚至更佳係34%至36%體積的水，甚至更佳係35%體積的水。在攪拌下將懸浮劑加入水中。藉由施加高剪切力均化所得水性懸浮液。藉由觀察樣品來進行均勻性評估以檢測無相分離或凝聚物存在。

在一個較佳具體實施方式中，在步驟d)中製備另外含有張力劑之懸浮劑的水性懸浮液。特別地，當本發明水性藥物組成物係以鼻噴霧懸浮液形式使用時，張力劑有助於保持水性藥物組成物的容積滲透濃度儘可能接近生理值。較佳地，本發明水性藥物組成物中的張力劑是無水甘油或甘油，更佳係無水甘油。更佳地，本發明水性藥物組成物含有21毫克/毫升(2.1重量%)的無水甘油。

此外，任意地可在攪拌條件下將保濕劑加入至懸浮劑的水性懸浮液中。在一個特定具體實施方式中，在步驟d)中製備另外含有保濕劑之懸浮劑的水性懸浮液。在另一個較佳具體實施方式中，在步驟d)中製備另外含有保濕劑和

張力劑之懸浮劑的水性懸浮液。

在本發明方法的步驟e)中，將步驟b)的水溶液加入至步驟d)的水性懸浮液中，隨後亦加入來自步驟c)的莫米松分散液。藉由攪拌均化所得混合物。

任意地可將緩衝劑加入至含有類固醇的均質混合物中以獲得pH為3.5至5.5之最終製劑。在一個較佳具體實施方式中，最終製劑的pH為4.0至5.0，更佳係4.3至4.9。在一個更佳具體實施方式中，最終製劑的pH為約4.6。合適的緩衝劑包括乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑或其組合物。較佳地，緩衝劑選自檸檬酸鈉半水合物、無水檸檬酸及其混合物。

用途

已經發現比拉斯汀是組織胺H1受體的拮抗劑，因此可用於治療和/或預防已知易藉由組織胺H1受體的拮抗作用改善之疾病哪些疾病。技術人員容易識別已知何種疾病易藉由組織胺H1受體的拮抗作用改善。例如，此類疾病是過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、蕁麻疹、CNS疾病(Simons, F. Estelle R. 和 Keith J. Simons. "Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress." Journal of Allergy and Clinical Immunology 128.6(2011): 1139-1150)或發紅、搔癢和腫脹、鼻漏、支氣管收縮、過敏反應、蕁麻疹以及攝食和睡眠的調節、抽搐和注意力(Kalpakioglu, Fusun和Ayse Baccioglu. "Efficacy and safety

of H₁-antihistamines: an update." *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* (原先 *Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents*) 11.3(2012): 230-237)。

此外，本發明水性藥物組成物中的莫米松或其藥學上可接受衍生物減低或預防呼吸道發炎，有助於減輕呼吸障礙。

因此，本發明一方面涉及本發明水性藥物組成物作為藥物的用途。

本發明另一方面涉及本發明水性藥物組成物在治療和/或預防易藉由H₁組織胺受體的拮抗作用改善之病症或疾病和/或皮質類固醇反應性疾病上的用途。較佳具體實施例涉及本發明水性藥物組成物在治療和/或預防易藉由H₁組織胺受體的拮抗作用改善之病症或疾病和/或皮質類固醇反應性疾病上的用途，其中該水性藥物組成物經鼻內給藥。

本發明亦涉及治療和/或預防易藉由H₁組織胺受體的拮抗作用改善之失調或疾病和/或皮質類固醇反應性疾病的方法，包括施用有效量的本發明水性藥物組成物。較佳具體實施例涉及治療和/或預防易藉由H₁組織胺受體的拮抗作用改善之失調或疾病和/或皮質類固醇反應性疾病的方法，包括施用有效量的本發明水性藥物組成物，其中該水性藥物組成物係經鼻內給藥。

本發明亦涉及本發明水性藥物組成物用於製造藥物的

用途，其中該藥物係用於治療和/或預防易藉由H₁組織胺受體的拮抗作用改善之失調或疾病和/或皮質類固醇反應性疾病。一個較佳具體實施方式涉及本發明水性藥物組成物用於製造藥物的用途，其中該藥物係用於治療和/或預防易藉由H₁組織胺受體的拮抗作用改善之失調或疾病和/或皮質類固醇反應性疾病，其中該水性藥物組成物係經鼻內給藥。

本發明提供一種水性藥物組成物在，其係用於治療和/或預防易藉由H₁組織胺受體的拮抗作用改善之失調或疾病。因此，在一個特定具體實施方式中，本發明涉及一種水性藥物組成物，其係用於治療和/或預防易藉由H₁組織胺受體的拮抗作用改善之失調或疾病，其中該失調或疾病選自鼻炎、結膜炎和鼻結膜炎。較佳地，水性藥物組成物係經鼻內給藥。

本發明亦提供了一種水性藥物組成物，其係用於治療皮質類固醇反應性疾病。在一個特定具體實施方式中，本發明亦提供一種水性藥物組成物，其係用於治療選自氣喘、過敏性和非過敏性鼻炎、非惡性增生性和炎症性疾病的皮質類固醇反應性疾病。較佳地，水性藥物組成物係經鼻內給藥。

在本專利說明書上下文中，術語“治療”意指施用根據本發明水性藥物組成物以改善或消除疾病或與該疾病相關的一種或多種症狀。“治療”亦包括改善或消除疾病的生理後遺症。

在本發明上下文中，術語“改善”應理解為意指對所治療患者的情況的任何改善。

在本專利說明書上下文中，術語“預防”意指施用根據本發明化合物或製劑以降低患有或發展為疾病或與該疾病相關的一種或多種症狀的風險。

藥物形式

可使用鼻噴霧裝置，如計量噴霧泵或單劑量和雙劑量噴霧裝置達到將本發明水性藥物組成物局部施用於鼻腔中。因此，本發明一方面針對包含本發明水性藥物組成物的鼻噴霧裝置。在一個較佳具體實施方式中，包含本發明水性藥物組成物的鼻噴霧器是計量噴霧泵。

可藉以適當的裝置(例如鼻噴瓶和致動器)插入各鼻孔經鼻內施用溶液。然後將活性藥物從鼻噴霧裝置中排出。

以下實施例僅用於說明本發明某些具體實施方式，不應被視為以任何方式限制本發明。

實施例

材料和方法

材料

比拉斯汀係由 Neuland Laboratories Limited 提供，糠酸莫米松一水合物係由 Sterling 提供，羥丙基- β -環糊精係由 Roquette 提供，聚山梨醇酯 80 係由 Seppic 提供，MCC 和 Na-CMC 係由 JRS Pharma 提供，檸檬酸一水合物係由

Brenntag提供，無水甘油係由KLK Oleo供應，以及氯化烷基二甲基苄基銨和檸檬酸三鈉二水合物皆係由Merck供應。

HPLC測量係使用具有PDA或UV-VIS檢測器配有Xbridge Shield RP 18 3.5微米,4.6微米x250毫米管柱之HPLC-HCLASS層析系統進行。流動相為碳酸氫銨(10mM pH 9, FLUKA)、乙腈(FISCHER)和甲醇(SCHARLAU)。將樣品推送入具有1.2微米 Supor膜的Acrodisc 32毫米針筒過濾器，批次：18-1077(PALL)。

製劑的製造技術

按照以下方法製備屬於本發明水性藥物組成物：

階段I：製備比拉斯汀水溶液

製備含有4毫克/毫升之比拉斯汀和一定體積之經純化水的比拉斯汀水溶液。

將檸檬酸一水合物加入至經純化水中以使pH達到4.45，並攪拌溶液以獲得一致且均勻的溶液。然後，將2-羥丙基- β -環糊精(25毫克/毫升)加入至水溶液中並攪拌混合物以獲得均勻溶液。

然後加入(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)或比拉斯汀並攪拌溶液以獲得均勻溶液。隨後保持攪拌狀態地將氯化烷基二甲基苄基銨(防腐劑)加入至比拉斯汀水溶液中。此外，

保持攪拌狀態地加入緩衝劑(檸檬酸三鈉脫水物)以使比拉斯汀水溶液的pH達到4.45。

階段II：製備莫米松分散液

在攪拌下將聚山梨醇酯80加入至經純化水中。然後，保持在攪拌狀態下約20分鐘，將糠酸莫米松一水合物加入至聚山梨醇酯80的溶液中。

階段III：製備懸浮劑的水懸浮液

藉由在攪拌下將Vivapur MCG 811P加入至經純化水中來製備懸浮劑的水性懸浮液。然後以高剪切力均化所得水性懸浮液。令所得水性懸浮液靜置約15分鐘。

在攪拌下將無水甘油加入至水性懸浮液中。

階段IV：結合溶液相和懸浮液相以獲得最終製劑。

最終製劑：

將比拉斯汀的溶液相加在懸浮相中並藉由攪拌均化之。然後，另保持攪拌狀態約10分鐘以加入糠酸莫米松的分散液。保持攪拌狀態地加入經純化水至總重量。

在室溫下以pH計Crison Microph 2000測量組成物的pH，並且必要時加入檸檬酸三鈉脫水物以達到pH 4.6。

藉由觀察樣品並確認無相分離或有凝聚物存在來進行均勻性評估。

使用以下材料：比拉斯汀(由FAES Farma提供)、糠酸

莫米松 (由 Sterling 提供)、檸檬酸一水合物 (Brenntag)、檸檬酸三鈉二水合物 (Merck chemicals & life science)、無水甘油 (Brenntag)、Tween 80 (Croda)、Vivapur® MCG (JRS PHARMA)、氯化烷基二甲基苄基銨 (Merk Millipore) 和 2-羥丙基-β-環糊精 (Roquette)。

以下實施例中所使用的水是使用 Merck-Millipore 的 Elix® 水純化系統所獲得的經純化水。

實施例 1-使用 HPBCD 作為增溶劑的均勻性評估

如上所述般製備此實施例的製劑。下表顯示本發明實施例的最終製劑中組分的含量

組分	毫克/毫升
比拉斯汀	4
糠酸莫米松一水合物	0.517
檸檬酸一水合物	2
檸檬酸三鈉二水合物	適量 pH 4.6
無水甘油	21
聚山梨醇酯 80 (Tween 80)	0.1
微晶纖維素和羧甲基纖維素鈉 (Vivapur MCG)	18
氯化烷基二甲基苄基銨	0.2
2-羥丙基-β-環糊精	25
經純化水	適量 1 mL

* 0.517 毫克/毫升之糠酸莫米松一水合物相當於 0.5 毫克/毫升呈無水形式的糠酸莫米松。

製備本發明另外兩種水性藥物組成物，其具有與上述組成物相同的組成，但比拉斯汀含量改變為 2 毫克/毫升和 8 毫克/毫升。

pH測定值：4.6

均勻性評估：製劑是均勻的。

對照實施例2 –使用比拉斯汀和莫米松之替代增溶劑的均勻性評估

製備五種以比拉斯汀和莫米松的替代增溶劑代替環糊精的製劑並進行其均勻性評估。以與上述類似方式製備本實施例的製劑，但由於表面活性劑性質，因此這次用 Labrasol®(8克)、Brij® 35(8克)(Fagron)、Myrj® 40(8克)(Fagron)、Tween® 80(8克)(BASF)或泊洛沙姆 188(10克)(BASF)分別代替環糊精。在本實施例製劑中，Span 80係作為消泡劑。

2.1使用 Labrasol®進行均勻性評估。

下表顯示使用 Labrasol®作為比拉斯汀和莫米松之增溶劑的本實施例最終製劑中組分的準確含量：

組分	%
比拉斯汀	0.36
糠酸莫米松	0.05
Vivapur® MCG	1.25
Labrasol®	3.6
檸檬酸鈉半水化合物	適量 pH 4.4
無水檸檬酸	0.18
去離子水	適量 100 克
Tween 80	0.0075
甘油	1.8
氯化烷基二甲基苄基銨	0.015
Span 80	0.30

均勻性評估：存在相分離，因此製劑不均勻。

2.2使用 Myrj®40進行均勻性評估。

下表顯示使用 Myrj® 40作為比拉斯汀和莫米松之增溶劑的本實施例最終製劑中組分的準確含量：

組分	%
比拉斯汀	0.36
糠酸莫米松	0.05
Vivapur® MCG	1.25
Myrj 40	3.6
檸檬酸鈉半水化合物	適量 pH 4.4
無水檸檬酸	0.18
去離子水	適量 100 克
Tween 80	0.0075
甘油	1.8
氯化烷基二甲基苄基銨	0.015
Span 80	0.30

均勻性評估：在容器的底部形成凝結物，因此製劑不均勻。

2.3使用 Brij®35進行均勻性評估。

下表顯示使用 **Brij®35**作為比拉斯汀和莫米松之增溶劑的本實施例最終製劑中組分的準確含量：

組分	%
比拉斯汀	0.36
糠酸莫米松	0.05
Vivapur® MCG	1.25
Brij 35	3.6
檸檬酸鈉半水化合物	適量 pH 4.4
無水檸檬酸	0.18
去離子水	適量 100 克
Tween 80	0.0075
甘油	1.8
氯化烷基二甲基苄基銨	0.015
Span 80	0.30

均勻性評估：存在大量泡沫，因此製劑不均勻。

2.4使用 Tween 80進行均勻性評估。

下表顯示使用 **Tween 80**作為比拉斯汀和莫米松之增溶劑的本實施例最終製劑中組分的準確含量：

組分	%
比拉斯汀	0.36
糠酸莫米松	0.05
Vivapur® MCG	1.25
Tween 80	0.0075
檸檬酸鈉半水化合物	適量 pH 4.4
無水檸檬酸	0.18
去離子水	適量 100 克
甘油	1.8
氯化烷基二甲基苄基銨	0.015
Span 80	0.30

均勻性評估：存在相分離，因此製劑不均勻。

2.5使用泊洛沙姆 188進行均勻性評估。

下表顯示使用泊洛沙姆188作為比拉斯汀和莫米松之增溶劑的本實施例最終製劑中組分的準確含量：

組分	%
比拉斯汀	0.36
糠酸莫米松	0.05
Vivapur® MCG	1.25
泊洛沙姆188	4.5
檸檬酸鈉半水化合物	適量 pH 4.4
無水檸檬酸	0.18
去離子水	適量 100 克
Tween 80	0.0075
甘油	1.8
氯化烷基二甲基苄基銨	0.015
Span 80	0.30

均勻性評估：存在相分離，因此製劑不均勻。

實施例3 在pH值為4.3、4.6和4.9時，使用量為12.5至100毫克/毫升的的比拉斯汀和糠酸莫米松一水合物製劑的溶解度

製備六種不同的製劑(使用糠酸莫米松一水合物和實施例2中所限定的其餘賦形劑)(參見下表)。六種製劑的HPBCD量為12.5至100毫克/毫升。然後，在它們的每一者中加入過量的比拉斯汀並測試最大溶解度。

製劑(HPBCD濃度)	pH	溶解度 莫米松 (毫克/毫升)	溶解於藥品中的莫 米松%	溶解度 比拉斯汀 (毫克/毫升)
1 (12.5 毫克/毫升)	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 毫克/毫升)	4.3	0.005	1.0 %	4.3
		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 毫克/毫升)	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 毫克/毫升)	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 毫克/毫升)	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 毫克/毫 升)	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

此外，亦測試所溶糠酸莫米松的百分比。所有測量均在0時進行。

(*)可觀察到樣品中達到飽和所需克數相對於其相應

重複的差異。

結果係表示於圖 1A 和 1B 中。結果顯示在 4.3-4.9 之測試 pH 範圍中，在時間 0 使用至少 25 毫克/毫升 HPBCD 時，達到 8 毫克/毫升之比拉斯汀劑量的期望溶解度。結果還顯示當在 4.3-4.9 之測試 pH 範圍中增加 HPBCD 含量時，溶解的類固醇含量也增加(參見上表和圖 1B)。

對照實施例 4-Kolliphor RH40 使用量為 0 至 50 毫克/毫升之比拉斯汀和糠酸莫米松一水合物製劑在 3.7、4.0、4.3 和 4.6 之 pH 值下的溶解度

以衍生自氫化蓖麻油和環氧乙烷之非離子型水包油增溶和乳化劑 Kolliphor RH40(聚乙二醇甘油羥基硬脂酸酯)作為比拉斯汀和莫米松的增溶劑進行評估。

為此，製備濃度為 0、5、15、25 和 50 毫克/毫升且 pH 值為 3.7、4.0、4.3 和 4.6 之 Kolliphor RH40 水性製劑。

在每種增溶劑製劑中加入比拉斯汀直至觀察到飽和以確定比拉斯汀的最大濃度。

此外，在每種製劑中加入 0.5 毫克/毫升的糠酸莫米松一水合物。Kolliphor RH40 對比拉斯汀溶解度的影響係表示於圖 3A 和 3B 中。結果表明在 pH 值高於 4.3 時，濃度為 50 毫克/毫升的 Kolliphor RH40 係不足以增溶 8 毫克/毫升之比拉斯汀(圖 3A)。此外，在 50 毫克/毫升之的濃度和 pH 4.3 時，Kolliphor RH40 增溶超過 10% 所添加的糠酸莫米松一水合物(圖 3B)。

結果表明 Kolliphor RH40在本發明上下文中是不合適的增溶劑，因為其不能適當地增溶所需量之比拉斯汀，同時增溶顯著量之糠酸莫米松一水合物。

對照實施例 5-使用 Kolliphor RH40之穩定性

製備對比製劑，其中用 Kolliphor RH40代替環糊精作為增溶劑。

本實施例的製劑係以與上述相似的方式製備，但這次用聚乙二醇甘油羥基硬脂酸酯 (Kolliphor RH40)代替環糊精並略微調整組分的量。下表顯示本實施例最終製劑中組分的準確含量：

組分	毫克/毫升
比拉斯汀	4
糠酸莫米松一水合物	0.517
檸檬酸一水合物	2.19
檸檬酸三鈉二水合物	適量 pH 5
無水甘油	20
聚山梨醇酯80 (Tween 80)	0.1
微晶纖維素和羧甲基纖維素鈉 (Vivapur MCG)	13.1
氯化烷基二甲基苄基銨	0.3
聚乙二醇甘油羥基硬脂酸 (Kolliphor RH40)	50
山梨糖醇單油酸酯(Span 80)	6
經純化水	適量 1 mL

* 0.517毫克/毫升糠酸莫米松一水合物相當於0.5毫克/毫升無水形式之糠酸莫米松。

在本實施例製劑中，山梨糖醇單油酸酯係作為消泡

劑。

製備一批根據上表所製得的批次物，包裝之並置於條件為 25 °C /40% RH 和 40 °C / 25% RH 之穩定箱中，為期 3 個月。

總降解產物% 重量/重量	T0	25 °C 40% RH	40 °C 25% RH
糠酸莫米松一水合物	0.15%	0.31%	0.33%

結果表明莫米松總降解產物的量超過藥學上可接受量。此外，莫米松總降解產物的含量隨時間增加，因為在 25 °C /40%RH 和 40 °C /25%RH 兩者之穩定條件下，其值從時間 0 到時間 3 個月翻倍。用 Kolliphor RH40 作為增溶劑之製劑的穩定性被認為是不令人滿意的。因此可得出結論，Kolliphor RH40 不適合用於增溶比拉斯汀，因為其不僅無法增溶足量的比拉斯汀(參見上述實施例)，而且其具有導致莫米松降解超過藥學上可接受量之不希望的副作用。

實施例 6-使用環糊精的穩定性

以與上述類似方式製備具有 2、4 和 8 毫克/毫升之三種不同的比拉斯汀製劑並將其放入穩定箱中。下表顯示本實施例之三個製劑中組分的準確含量：

組分	毫克/毫升		
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⁾
檸檬酸一水合物	2.0	2.0	2.0
HPBCD	25	25	25
無水甘油	21	21	21
聚山梨醇酯80 (Tween 80)	0.1	0.1	0.1
微晶纖維素和羧甲基纖維素鈉 (Vivapur MCG)	18	18	18
氯化烷基二甲基苄基銨	0.2	0.2	0.2
檸檬酸三鈉二水合物	1.65 適量 pH 4.6	1.65 適量 pH 4.6	1.65 適量 pH 4.6
經純化水	適量 1 mL	適量 1 mL	適量 1 mL

(1) 0.517毫克/毫升糠酸莫米松一水合物相當於0.5毫克/毫升無水形式之糠酸莫米松。

將三種製劑(比拉斯汀濃度為2、4和8毫克/毫升)置於條件為25℃ / 40%RH和40℃ / 25%RH之穩定箱中，為期6或12個月。

比拉斯汀 2 毫克/毫升

總降解產物% w/w	T0	40 °C 25% RH 3 個月	40 °C 25% RH 6 個月	25 °C 40% RH 9 個月	25 °C 40% RH 12 個月
糠酸莫米松	0.05%	0.15%	0.20%	0.05%	0.05%

比拉斯汀 4 毫克/毫升

總降解產物% w/w	T0	40 °C 25% RH 3個月	40 °C 25% RH 6個月	25 °C 40% RH 9個月	25 °C 40% RH 12個月
糠酸莫米松	0.05%	0.14%	0.18%	0.05%	0.05%

比拉斯汀 8 毫克/毫升

總降解產物% w/w	T0	40 °C 25% RH 3個月	40 °C 25% RH 6個月	25 °C 40% RH 9個月	25 °C 40% RH 12個月
糠酸莫米松	0.05%	0.14%	0.17%	0.05%	0.05%

從上表中可以看出，在 40℃ /25%RH 下 6 個月後發現莫米松總降解產物的量略有增加。對於該實施例的三個製劑而言，這種增加幾乎是相同。在 25℃/40%RH 下 12 個月後並未發現這種增加。因此，三種製劑的穩定性被認為是令人滿意並藥學上可接受的。

當與對照實施例 4 中所獲得的結果相比時，這些結果顯示與 Kolliphor RH40 相反，環糊精 HPBCD 係足以增溶 8 毫克/毫升的比拉斯汀而無莫米松降解超過藥學上可接受量之不希望的副作用。

實施例 7-莫米松雜質

此實施例顯示發明人在意外發現有源自作為增溶劑之 HPBCD 的莫米松雜質存在後所做的資料。

使用以下公式計算莫米松的百分比：

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

其中

Am：樣品溶液中莫米松波峰的面積。

Astd：STD1 溶液 A 中莫米松波峰面積 (n = 5) 的平均值

Pstd：標準溶液中莫米松的重量(毫克)

Pm：樣品重量(克)

Dstd：莫米松在標準溶液中的稀釋(毫升)

Dm：樣品溶液的稀釋(毫升)

F：莫米松工作或參考標準的效價(每個的數量)

T：懸浮液中莫米松的理論量(毫克/毫升)(0.517毫克/毫升)

d：樣品密度(g/mL)

使用以下公式計算莫米松降解產物的百分比：

$$\text{雜質\%} = \frac{A_m \times P_{std} \times D_m \times F \times d}{A_{std} \times D_{std} \times P_m \times T \times RRF} \times 100$$

其中

A_m：樣品溶液中莫米松波峰的面積。

A_{std}：STD1溶液B中莫米松波峰面積(n = 5)的平均值

P_{std}：標準溶液中莫米松的重量(毫克)

P_m：樣品重量(克)

D_{std}：莫米松在標準溶液中的稀釋(毫升)

D_m：樣品溶液的稀釋(毫升)

F：莫米松工作或參考標準的效價(每個的數量)

T：懸浮液中莫米松的理論量(毫克/毫升)(0.517毫克/毫升)

d：樣品密度(g/mL)

RRF：莫米松降解產物的相對回應因子(視為1)。

為了評估環糊精 HPBCD 對莫米松雜質的影響，在 pH4.6 下，將環糊精濃度從 25 增加至 95 毫克/毫升，研究與實施例 1 中所述類似之製劑(參見其中的表)。令製劑在 50 °C 下處於強制穩定條件，為期 3 個月。結果從 HPLC 測量獲得。

HPBCD 濃度	溶解的莫米松(%)	莫米松雜質(%)
25 毫克/毫升	0.7	0.2
50 毫克/毫升	3.0	0.7
65 毫克/毫升	5.2	1.0
85 毫克/毫升	7.2	1.3
95 毫克/毫升	10.5	1.9

莫米松雜質對增溶的莫米松的圖顯露出這兩個參數之間存在直接線性關係，如圖 4A 所示。

莫米松雜質對環糊精濃度的圖係表示於圖 4B 中。隨著 HPBCD 濃度的增加，在 25-85 毫克/毫升環糊精的區間內觀察到莫米松雜質的百分比穩定增加。當環糊精濃度增加至 95 毫克/毫升時，趨勢不再呈線性的，並且觀察到莫米松雜質顯著增加。



201922250

【發明摘要】

【中文發明名稱】

比拉斯汀 (b i l a s t i n e) 的水性組成物

【英文發明名稱】

AQUEOUS COMPOSITIONS OF BILASTINE

【中文】

本發明涉及一種水性藥物組成物，其包含：

- a) 比拉斯汀或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物
- b) 莫米松或其藥學上可接受的衍生物，
- c) 懸浮劑，
- d) 2-羥丙基- β -環糊精；

其中水性藥物組成物的 pH 係在 3.5 至 5.5 之間，並且其中 2-羥丙基- β -環糊精的含量小於 8.5 重量 %。

本發明亦涉及該等組成物在經由鼻腔給藥治療和 / 或預防易藉由 H_1 組織胺受體的拮抗作用改善的失調或疾病和 / 或皮質類固醇反應性疾病的用途。

本發明亦涉及製備上述水性藥物組成物的方法。

【 英文 】

The invention relates to an aqueous pharmaceutical composition comprising:

- a) bilastine
- or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof,
- b) mometasone, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof,
- c) a suspending agent, and
- d) 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin;

wherein the pH of the aqueous pharmaceutical composition is between 3.5 and 5.5, and wherein the content of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin is less than 8.5% by weight.

The invention also relates to said compositions for use in the treatment and/or prevention of a disorder or disease susceptible to amelioration by antagonism of H₁ histamine receptor and/or of a corticosteroid-responsive disease through nasal administration.

The invention also relates to a process for preparing the aqueous pharmaceutical composition above mentioned.

【指定代表圖】第(1)圖。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種水性藥物組成物，其包含：

- a)比拉斯汀或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物
- b)莫米松或其選自酯、醚和縮酮(ketonide)衍生物之藥學上可接受的衍生物，
- c)懸浮劑，
- d)2-羥丙基 β 環糊精；

其中該水性藥物組成物的pH在3.5至5.5之間，並且其中2-羥丙基- β -環糊精的含量小於8.5重量%。

【第2項】

根據申請專利範圍第1項之水性藥物組成物，其中該比拉斯汀或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物的含量為0.2重量%至0.8重量%。

【第3項】

根據申請專利範圍第1項之水性藥物組成物，其中該組分b)是糠酸莫米松。

【第4項】

根據申請專利範圍第1項之水性藥物組成物，其中2-羥丙基- β -環糊精的含量小於5重量%。

【第5項】

根據申請專利範圍第1項之水性藥物組成物，其中2-羥丙基- β -環糊精的含量為1至5重量%。

【第6項】

根據申請專利範圍第1項之水性藥物組成物，其中該水性藥物組成物的pH為4.0至5.0，較佳係4.3至4.9。

【第7項】

根據申請專利範圍第1項之水性藥物組成物，其中該懸浮劑係選自纖維素和/或選自纖維素醚衍生物之纖維素衍生物，其中纖維素之羥基已經被部分或完全取代以提供纖維素醚。

【第8項】

一種製備根據申請專利範圍第1至7項中任一項之水性藥物組成物的方法，其包括：

a)製備2-羥丙基- β -環糊精的水溶液，其中2-羥丙基- β -環糊精的含量小於8.5重量%，

b)在步驟a)的水溶液中加入比拉斯汀或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，並加入緩衝劑以得到pH為3.5至5.5之比拉斯汀水溶液，

c)在經純化水中製備莫米松或其選自酯、醚和縮酮衍生物之藥學上可接受的衍生物與表面活性劑的分散液，

d)製備懸浮劑的水性懸浮液，

e)將步驟b)的水溶液加入到步驟d)的水性懸浮液中，隨後加入來自步驟c)之莫米松分散液，並在攪拌下均化該混合物，任意地加入緩衝劑以使pH達到3.5至5.5。

【第9項】

根據申請專利範圍第8項之方法，另包括在步驟a)和/或步驟b)的水溶液中加入緩衝劑。

【第10項】

根據申請專利範圍第8之方法，其中2-羥丙基- β -環糊精水溶液是2-羥丙基- β -環糊精的含量小於5重量%之水溶液。

【第11項】

一種根據申請專利範圍第1至7項中任一項之水性藥物組成物作為藥物的用途。

【第12項】

一種根據申請專利範圍第1至7項中任一項之水性藥物組成物在治療和/或預防易藉由H₁組織胺受體的拮抗作用改善之失調或疾病和/或皮質類固醇反應性疾病中的用途。

【第13項】

根據申請專利範圍第12項之水性藥物組成物的用途，其中易藉由H₁組織胺受體的拮抗作用改善之該失調或疾病是選自鼻炎、結膜炎和鼻結膜炎的過敏性失調或疾病。

【第14項】

根據申請專利範圍第12項之水性藥物組成物的用途，其中該皮質類固醇反應性疾病選自氣喘、過敏性和非過敏性鼻炎、非惡性增生性和炎性疾病。

【第15項】

根據申請專利範圍第11項之水性藥物組成物的用途，其中該水性藥物組成物經鼻內給藥。

【第16項】

一種鼻噴霧裝置，其包含根據申請專利範圍第1至7項中任一項之水性藥物組成物。

