



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113908164 A

(43) 申请公布日 2022. 01. 11

(21) 申请号 202111072725.8 *A61K 31/58* (2006.01)  
(22) 申请日 2016.12.02 *A61P 11/00* (2006.01)  
(30) 优先权数据 *A61P 11/06* (2006.01)  
1521462.0 2015.12.04 GB *A61M 15/00* (2006.01)  
(62) 分案原申请数据  
201680071093.4 2016.12.02  
(71) 申请人 墨西哥氟石股份公司  
地址 墨西哥圣路易斯波托西  
(72) 发明人 斯图尔特·科尔  
蒂莫西·詹姆斯·诺克斯  
(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227  
代理人 冷永华 吴娟  
(51) Int. Cl.  
*A61K 31/573* (2006.01)

权利要求书1页 说明书25页

(54) 发明名称  
药物组合物

(57) 摘要

本发明描述了一种药物组合物。所述组合物包含由选自莫米松和糠酸莫米松的至少一种莫米松化合物组成的药物组分；和推进剂组分，所述推进剂组分的至少90重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)，其中所述至少一种莫米松化合物为所述组合物中存在的唯一的药物化合物。

1. 一种药物组合物, 包含:
  - (i) 由选自莫米松和糠酸莫米松的至少一种莫米松化合物组成的药物组分; 和
  - (ii) 推进剂组分, 所述推进剂组分的至少90重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a), 其中所述至少一种莫米松化合物为所述组合物中存在的唯一的药物化合物。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物, 进一步包含表面活性剂组分, 优选地, 所述表面活性剂组分包含选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇表面活性剂、油酸以及卵磷脂的至少一种表面活性剂化合物。
3. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其不含表面活性剂。
4. 根据权利要求1或2所述的药物组合物, 进一步包含乙醇。
5. 根据权利要求1或2所述的药物组合物, 其不含乙醇。
6. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述推进剂组分的至少95重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)。
7. 根据权利要求6所述的药物组合物, 其中所述推进剂组分的至少99重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)。
8. 根据权利要求1或2所述的药物组合物, 其为悬浮液形式。
9. 根据权利要求8所述的药物组合物, 其中在完全分散于含HFA-152a的推进剂中后, 所述悬浮液中的药物颗粒至少需要2.0分钟, 优选至少2.5分钟, 且更优选至少3.0分钟来沉降。
10. 一种定量吸入器(MDI), 其装配有包含根据权利要求1所述的药物组合物的密封且加压的气雾容器。

## 药物组合物

[0001] 本申请是申请日为2016年12月2日、申请号为201680071093.4、发明名称为“药物组合物”(PCT/GB2016/053804,进入国家阶段日期2018年6月4日)之申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及使用包含1,1-二氟乙烷(HFA-152a)的推进剂从医疗设备例如定量吸入器(MDI)递送药物制剂。更特别地,本发明涉及包含R-152a推进剂和溶解或悬浮在所述推进剂中的二元药物制剂的药物组合物,并涉及含有这些组合物的医疗设备。本发明所述药物组合物特别适用于使用定量吸入器(MDI)从加压气雾容器递送。

### 背景技术

[0003] MDI是最重要的吸入药物递送系统类型,并且是本领域技术人员所熟知的。它们被设计为使用其中溶解、悬浮或分散有药物的液化推进剂根据需要向患者的呼吸道递送离散和准确量的药物。MDI的设计和操作的许多标准教科书和专利文献中都有描述。它们都包括容纳所述药物制剂的加压容器、喷嘴以及当被激活时能够通过所述喷嘴分配可控量的药物的阀门组件。所述喷嘴和阀门组件通常位于配备有封口件的壳体中。所述药物制剂将包含一种溶解、悬浮或分散有药物的推进剂,并且可以含有其他物质,如极性赋形剂、表面活性剂以及防腐剂。

[0004] 为了使推进剂在MDI中发挥令人满意的功能,其需要具有许多特性。这些特性包括合适的沸点和蒸气压,以使其可以在室温下于密闭容器中液化,而在MDI被激活时即使在低环境温度下仍产生足够高的压力以雾化制剂形式递送药物。此外,所述推进剂应具有低的急性和慢性毒性,并且具有高的心脏致敏阈值。其应该在与药物、容器以及MDI设备的金属和非金属组件接触时具有高度的化学稳定性,并且具有低的从MDI设备中的任何弹性材料中提取低分子量物质的倾向。所述推进剂还应该能够将药物维持在均匀溶液、稳定的悬浮液或稳定的分散液中足够长的时间以使药物在使用中可重复递送。当药物悬浮在推进剂中时,液体推进剂的密度理想地与固体药物的密度相似,以避免药物颗粒在液体中快速下沉或漂浮。最后,所述推进剂不应应对使用的患者产生显著的可燃性风险。特别是在呼吸道中与空气混合时,其应形成不易燃或低易燃性混合物。

[0005] 二氯二氟甲烷(R-12)具有合适的性质组合,并且多年来一直是使用最广泛的MDI推进剂,通常与三氯氟甲烷(R-11)混合。由于国际社会担心二氯二氟甲烷和三氯氟甲烷等完全和部分卤代氯氟烃(CFCs)会破坏地球的保护臭氧层,因此许多国家签署了一项协议,即“蒙特利尔议定书”,规定其生产和使用应受到严格限制,最终完全淘汰。二氯二氟甲烷和三氯氟甲烷在1990年代在制冷用途上被淘汰,但由于“蒙特利尔议定书”的必要用途豁免,其在MDI领域仍少量使用。

[0006] 1,1,1,2-四氟乙烷(R-134a)被引入作为R-12的替代制冷剂 and MDI推进剂。1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(R-227ea)也被引入到MDI领域中作为二氯四氟乙烷(R-114)的替代推进剂,有时单独使用或与R-134a混合用于这一应用。

[0007] 尽管R-134a和R-227ea具有低的臭氧消耗潜势 (ODP), 但它们的全球变暖潜势 (GWP) 分别为1430和3220, 目前一些监管机构认为当其被释放到大气中, 特别是在分散使用时, 这些数值太高。

[0008] 最近受到特别关注的一个工业领域是汽车空调行业, 由于欧盟汽车空调指令 (2006/40/EC), R-134a的使用已经受到监管控制。工业中正在开发一系列在汽车空调和其他应用中R-134a可能的具有低温室变暖潜势 (GWP) 和低臭氧消耗潜势 (ODP) 的替代品。许多这些替代品包括氢氟丙烯, 特别是四氟丙烯, 例如2,3,3,3-四氟丙烯 (R-1234yf) 和1,3,3,3-四氟丙烯 (R-1234ze)。

[0009] 虽然提议的R-134a替代品具有低的GWP, 但许多组分如某些氟代丙烯的毒理学状态尚不清楚, 而且即使在MDI领域中使用, 他们被接受使用可能需要好多年。

[0010] R-134a和R-227ea还存在其他问题。大多数用于治疗呼吸系统疾病例如哮喘的药物活性剂往往不能很好地溶解在R-134a或R-227ea中, 必须作为推进剂中的悬浮液处理。药物悬浮液引起许多问题, 例如喷嘴堵塞、结块以及沉淀, 后一问题使得在使用前必须彻底摇动MDI以确保药物均匀分布在推进剂中。此外, 如果药物活性剂在推进剂中重新悬浮后快速沉降 (经常发生这种情况), 那么推进剂/药物组合物必须在摇动后很快从MDI递送, 以确保递送的剂量包含有效浓度的药物活性剂。

[0011] 已经通过在组合物中包含极性赋形剂来解决药物溶解差的问题, 所述极性赋形剂有助于溶解药物以形成溶液, 或者增强了对悬浮药物颗粒的润湿以产生更好分散和更稳定的悬浮液。优选的极性赋形剂是乙醇。然而, 使用大量的乙醇可能会导致粗喷雾, 而粗喷雾的液滴尺寸太大不能穿透肺部的深细支气管通道。此外, 高水平的乙醇可能会对口腔和喉咙产生令人无法接受的刺激性, 特别是对年轻使用者和可能因宗教原因而无法接受的使用者。

[0012] 表面活性剂也被包括在一些制剂中, 这些制剂包括不溶或仅微溶于推进剂的药物, 因为这些也可以帮助产生更稳定的悬浮液。但是, 必须仔细选取表面活性剂以确保肺部的可接受性, 并增加制剂复合物的附加层。因此, 在不使用表面活性剂的情况下形成稳定的悬浮液将是有益的。

[0013] 用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD) 的常用药物是福莫特罗, 最常见的是其富马酸盐二水合物形式。福莫特罗是一种选择性的长效 $\beta_2$ -肾上腺素激动剂 (LABA), 可以使用MDI将其输送到呼吸道。不幸的是, 由于其有限的物理和化学稳定性, 已经证明难以将福莫特罗配制成适合于使用MDI技术递送的形式。当福莫特罗暴露于药物制剂中经常使用的其他组分包括赋形剂、溶剂如乙醇以及其它治疗剂时, 所述稳定性问题尤其明显。与福莫特罗组合使用的其它治疗剂包括皮质类固醇, 尤其是糖皮质激素。特别理想的复方制剂包括福莫特罗与选自莫米松 (通常为糠酸酯)、布地奈德、倍氯米松 (通常为二丙酸酯) 以及氟替卡松 (通常为丙酸酯) 中的一种或多种皮质类固醇。

[0014] 福莫特罗的药物制剂的不稳定性可能导致在环境温度下有限的储存期限, 并且在使用前可能需要冷藏储存。

[0015] 需要莫米松任选地和福莫特罗的药物组合物, 其可以使用MDI递送并且使用与R-134a和R-227ea相比具有降低的GWP的推进剂。还需要具有改善的储存稳定性的莫米松任选地和福莫特罗的药物组合物。

## 发明内容

[0016] 因此,本发明的第一方面提供一种药物组合物,特别是一种分散液,所述组合物包含:

[0017] (i) 至少一种选自莫米松和其药学上可接受的衍生物如莫米松的药学上可接受的盐、莫米松的前药、莫米松的溶剂化物、莫米松的药学上可接受的盐的溶剂化物以及莫米松的前药的溶剂化物的莫米松化合物;和

[0018] (ii) 一种包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分。

[0019] 按药物组合物的总重量计,本发明所述第一方面的药物组合物通常含有低于500ppm的水。在一个优选的实施例中,按药物组合物的总重量计,本发明所述第一方面的药物组合物含有低于100ppm的水,优选低于50ppm,更优选低于10ppm,且尤其低于5ppm。在提到药物组合物的含水量时,我们指的是组合物中游离水的含量,而不是任何碰巧存在于可用作药物组分的一部分的水合药物化合物中的任何水。在一个特别优选的实施例中,所述药物组合物是无水的。或者,所述第一方面的药物组合物可以含有高于0.5ppm的水,例如1ppm或更多,但小于上述讨论的量,因为在实际中可能难以从组合物中除去所有的水,然后将其保持在无水状态。低的水含量是优选的,因为它们倾向于减少药物化合物的降解,导致具有更高化学稳定性的组合物。

[0020] 因此,本发明所述第一方面的优选实施例提供一种药物组合物,特别是分散液,所述组合物包含:

[0021] (i) 至少一种选自莫米松和其药学上可接受的衍生物如莫米松的药学上可接受的盐、莫米松的前药、莫米松的溶剂化物、莫米松的药学上可接受的盐的溶剂化物以及莫米松的前药的溶剂化物的莫米松化合物;和

[0022] (ii) 一种包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分,

[0023] 其中,按药物组合物的总重量计,所述组合物包含低于100ppm的水,优选低于50ppm,更优选低于10ppm,且尤其低于5ppm。

[0024] 在一个优选的实施例中,按药物组合物的总重量计,本发明所述第一方面的药物组合物含有低于1000ppm的溶解氧,优选低于500ppm,更优选低于100ppm,且尤其低于50ppm。在一个特别优选的实施例中,所述药物组合物是无氧的。或者,所述第一方面的药物组合物可以含有高于0.5ppm的氧,例如1ppm或更高,但低于上面讨论的量,因为在实际中可能难以将组合物保持在无氧状态。低的氧含量是优选的,因为它们倾向于减少药物化合物的降解,导致具有更高化学稳定性的组合物。

[0025] 因此,本发明所述第一方面的优选实施例提供一种药物组合物,特别是分散液,所述组合物包含:

[0026] (i) 至少一种选自莫米松和其药学上可接受的衍生物如莫米松的药学上可接受的盐、莫米松的前药、莫米松的溶剂化物、莫米松的药学上可接受的盐的溶剂化物以及莫米松的前药的溶剂化物的莫米松化合物;和

[0027] (ii) 一种包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分,

[0028] 其中,按药物组合物的总重量计,所述组合物包含低于1000ppm的氧,优选低于500ppm,更优选低于100ppm,且尤其低于50ppm。

[0029] 在一个实施例中,本发明所述第一方面的药物组合物基本由以上列出的组分(i)

和(ii)组成。在另一个实施例中,本发明所述第一方面的药物组合物完全由以上列出的组分(i)和(ii)组成。术语“基本由……组成(consists essentially of)”意思是指所述药物组合物的至少95重量%,更优选至少98重量%,特别优选至少99重量%由所述两种列出的组分组成。

[0030] 在一个优选的实施例中,本发明所述药物组合物另外包含至少一种选自福莫特罗和其药学上可接受的衍生物如福莫特罗的药学上可接受的盐、福莫特罗的前药、福莫特罗的溶剂化物、福莫特罗的药学上可接受的盐的溶剂化物以及福莫特罗前药的溶剂化物的福莫特罗化合物。

[0031] 因此,本发明的第二方面提供一种药物组合物,特别是分散液,其包含:

[0032] (i)至少一种选自莫米松和其药学上可接受的衍生物如莫米松的药学上可接受的盐、莫米松的前药、莫米松的溶剂化物、莫米松的药学上可接受的盐的溶剂化物以及莫米松的前药的溶剂化物的莫米松化合物;

[0033] (ii)至少一种选自福莫特罗和其药学上可接受的衍生物如福莫特罗的药学上可接受的盐、福莫特罗的前药、福莫特罗的溶剂化物、福莫特罗的药学上可接受的盐的溶剂化物以及福莫特罗前药的溶剂化物的福莫特罗化合物;以及

[0034] (iii)一种包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分。

[0035] 按药物组合物的总重量计,本发明所述第二方面的药物组合物通常含有低于500ppm的水。在一个优选的实施例中,按药物组合物的总重量计,本发明所述第二方面的药物组合物含有低于100ppm的水,优选低于50ppm,更优选低于10ppm,且尤其低于5ppm。在提及所述药物组合物的含水量时,我们指的是所述组合物中游离水的含量,而不是任何碰巧存在于可用作药物组分的一部分的水合药物化合物中的任何水。在一个特别优选的实施例中,所述药物组合物是无水的。或者,所述第二方面的药物组合物可以含有高于0.5ppm的水,例如1ppm或更高,但小于上述讨论的量,因为在实际中可能难以从所述组合物中除去所有的水,然后将其保持在无水状态。低的水含量是优选的,因为它们倾向于减少药物化合物的降解,导致具有更高化学稳定性的组合物。

[0036] 因此,本发明所述第二方面的一个优选实施例提供一种药物组合物,特别是分散液,所述组合物包含:

[0037] (i)至少一种选自莫米松和其药学上可接受的衍生物如莫米松的药学上可接受的盐、莫米松的前药、莫米松的溶剂化物、莫米松的药学上可接受的盐的溶剂化物以及莫米松的前药的溶剂化物的莫米松化合物;

[0038] (ii)至少一种选自福莫特罗和其药学上可接受的衍生物如福莫特罗的药学上可接受的盐、福莫特罗的前药、福莫特罗的溶剂化物、福莫特罗的药学上可接受的盐的溶剂化物以及福莫特罗前药的溶剂化物的福莫特罗化合物;以及

[0039] (iii)一种包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分,

[0040] 其中,按药物组合物的总重量计,所述组合物包含低于100ppm的水,优选低于50ppm,更优选低于10ppm,且尤其低于5ppm。

[0041] 在一个优选的实施例中,按药物组合物的总重量计,本发明所述第二方面的药物组合物包含低于1000ppm的溶解氧,优选低于500ppm,更优选低于100ppm,且尤其低于50ppm。在一个特别优选的实施例中,所述药物组合物是无氧的。或者,所述第二方面的药物

组合物可以含有高于0.5ppm的氧,例如1ppm或更高,但少于上面讨论的量,因为在实际中可能难以将所述组合物保持在无氧状态。低的氧含量是优选的,因为它们倾向于减少药物化合物的降解,导致具有更高化学稳定性的组合物。

[0042] 因此,本发明所述第二方面的优选实施例提供一种药物组合物,特别是分散液,所述组合物包含:

[0043] (i) 至少一种选自莫米松和其药学上可接受的衍生物如莫米松的药学上可接受的盐、莫米松的前药、莫米松的溶剂化物、莫米松的药学上可接受的盐的溶剂化物以及莫米松的前药的溶剂化物的莫米松化合物;

[0044] (ii) 至少一种选自福莫特罗和其药学上可接受的衍生物如福莫特罗的药学上可接受的盐、福莫特罗的前药、福莫特罗的溶剂化物、福莫特罗的药学上可接受的盐的溶剂化物以及福莫特罗前药的溶剂化物的福莫特罗化合物;以及

[0045] (iii) 一种包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分,

[0046] 其中,按药物组合物的总重量计,所述组合物包含低于1000ppm的氧,优选低于500ppm,更优选低于100ppm,且尤其低于50ppm。

[0047] 在一个实施例中,本发明所述第二方面的药物组合物基本由以上列出的三种组分(i)至(iii)组成。在另一个实施例中,本发明所述第二方面的药物组合物完全由上面列出的三种组分(i)至(iii)组成。术语“基本由……组成(consists essentially of)”意指所述药物组合物的至少95重量%,更优选至少98重量%,特别优选至少99重量%由所述三种列出的组分组成。

[0048] 本发明所述第一和第二方面的药物组合物适用于使用定量吸入器(MDI)递送至呼吸道。

[0049] 在一个优选的实施例中,本发明所述第一和第二方面的药物组合物不含酸稳定剂,如有机和无机酸。

[0050] 本发明所述第一和第二方面的药物组合物可另外包含极性赋形剂,如乙醇。极性赋形剂按常规用在使用定量吸入器(MDI)递送的用于治疗呼吸系统疾病的药物组合物中。它们也被称为溶剂、共溶剂、载体溶剂以及佐剂。它们的包含可以用来使表面活性剂或药物溶解在推进剂中和/或抑制药物颗粒在定量吸入器的表面上的沉积,储存在喷嘴出口的所述药物组合物在其从容器中通过时与定量吸入器接触。它们也被用作药物与合适的极性赋形剂混合的两阶段填充过程中的填充剂。最常用的极性赋形剂是乙醇。如果使用极性赋形剂,按药物组合物的总重量计,其通常以0.5至10重量%,优选1至5重量%的量存在。

[0051] 在一个实施例中,本发明所述第一和第二方面的药物组合物不含极性赋形剂如乙醇。

[0052] 本发明所述第一和第二方面的药物组合物可另外包括含有至少一种表面活性剂化合物的表面活性剂组分。

[0053] 迄今为止已经在用于MDI的药物制剂中使用的表面活性剂化合物可以用于本发明所述的药物组合物中。优选的表面活性剂选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇表面活性剂、油酸以及卵磷脂。如果包含有表面活性剂组分,则它将优选地基本由以及更优选地完全由至少一种选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、油酸以及卵磷脂的表面活性剂化合物组成。油酸是特别优选的。就油酸而言,我们特别指的是市售的可能不是100%纯度的表面活性剂物质。术

语“基本由……组成 (consists essentially of)”是指表面活性剂组分的至少95重量%，更优选至少98重量%，特别优选至少99重量%由所列表面活性剂中的至少一种组成。

[0054] 在一个实施例中，本发明所述第一和第二方面的药物组合物不含表面活性剂。

[0055] 在本文公开的所有方面和实施例中，在本发明所述的药物组合物中的所述至少一种莫米松化合物和至少一种福莫特罗化合物(如果包含)优选为微粉化形式。此外，在本文公开的所有方面和实施例中的本发明所述的药物组合物优选为不含穿孔微结构。

[0056] 所述至少一种莫米松化合物和所述至少一种福莫特罗化合物(如果包含)可以分散或悬浮在推进剂中。在这些分散液/悬浮液中的药物颗粒优选具有小于100微米的直径，例如小于50微米。本发明所述的药物组合物也可以是含有至少一种莫米松化合物和例如在极性赋形剂(如乙醇)的协助下溶解在推进剂中的所述至少一种福莫特罗化合物(如果包括)的溶液。优选地，本发明所述的药物组合物为分散液。

[0057] 在一个优选的实施例中，所述至少一种莫米松化合物包含糠酸莫米松。本发明特别优选的药物组合物是其中所述至少一种莫米松化合物基本由糠酸莫米松组成的那些药物组合物。术语“基本由……组成 (consists essentially of)”是指所述至少一种莫米松化合物的至少95重量%，更优选至少98重量%，特别优选至少99重量%是糠酸莫米松。本发明最优选的药物组合物是其中所述至少一种莫米松化合物完全是糠酸莫米松的那些药物组合物。

[0058] 福莫特罗的合适的药学上可接受的盐包括衍生自有机酸和无机酸的酸加成盐，例如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、乙酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、戊二酸盐、葡糖酸盐以及油酸盐。福莫特罗的富马酸盐是优选的，并且在一个特别优选的实施例中，本发明所述第二方面的药物组合物包含富马酸福莫特罗二水合物。所述第二方面的特别优选的药物组合物是其中所述至少一种福莫特罗化合物基本由富马酸福莫特罗二水合物组成的那些药物组合物。术语“基本由……组成 (consists essentially of)”是指所述至少一种福莫特罗化合物的至少95重量%，更优选至少98重量%，特别优选至少99重量%是富马酸福莫特罗二水合物。所述第二方面的最优选的药物组合物是其中所述至少一种福莫特罗化合物完全是富马酸福莫特罗二水合物的那些组合物。

[0059] 在一个特别优选的实施例中，本发明所述第二方面的药物组合物包含糠酸莫米松和富马酸福莫特罗二水合物。优选地，糠酸莫米松和富马酸福莫特罗二水合物是本发明所述第二方面的药物组合物中仅有的药物活性剂。

[0060] 所述至少一种莫米松化合物如糠酸莫米松与至少一种福莫特罗化合物如富马酸福莫特罗二水合物的重量比通常在100:1至10:1的范围内，优选在40:1至20:1的范围内。

[0061] 本发明所述药物组合物中的推进剂组分包含1,1-二氟乙烷(R-152a)。因此，我们不排除推进剂组分除了R-152a之外还可能含有其他推进剂化合物的可能性。例如，所述推进剂组分可另外包含一种或多种另外的氢氟烃或烃推进剂化合物，例如，选自R-227ea、R-134a、二氟甲烷(R-32)、丙烷、丁烷、异丁烷以及二甲醚。优选的另外的推进剂是R-227ea和R-134a。

[0062] 如果包括另外的推进剂化合物，例如R-134a或R-227ea，推进剂组分的至少5重

量%，优选至少10重量%应该是R-152a。通常，R-152a将构成推进剂组分的至少90重量%，例如，从90至99重量%。优选地，R-152a将构成推进剂组分的至少95重量%，例如，从95至99重量%，更优选至少99重量%。

[0063] 在一个特别优选的实施例中，所述推进剂组分完全由HFA-152a组成，使得本发明所述的药物组合物包含HFA-152a作为唯一的推进剂。对于术语“完全由……组成 (consists entirely of)”，我们并不排除少量杂质的存在，例如，在用于制备HFA-152a的过程中可能存在的高达百万分之几百的杂质，只要它们不影响推进剂在医疗应用中的适用性。优选地，所述HFA-152a推进剂将含有不超过10ppm，如从0.5至10ppm，更优选不超过5ppm，如1至5ppm的不饱和杂质，例如氟乙烯、氯乙烯、偏二氟乙烯以及氯氟乙烯化合物。

[0064] 从上面的讨论中显而易见的是，本发明的一个优选实施例提供了一种药物组合物，其包含：

[0065] (i) 糠酸莫米松；

[0066] (ii) 富马酸福莫特罗二水合物；以及

[0067] (iii) 一种包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分。

[0068] 在该优选实施例中，所述药物组合物优选基本由所述三种列出的组分(i)至(iii)组成，更优选完全由所述三种列出的组分(i)至(iii)组成。术语“基本由……组成 (consists essentially of)”意思是指所述药物组合物的至少95重量%，更优选至少98重量%，特别优选至少99重量%由所述三种列出的组分(i)至(iii)组成。此外，所述推进剂组分优选基本由1,1-二氟乙烷(R-152a)组成，更优选完全由1,1-二氟乙烷(R-152a)组成。术语“基本由……组成 (consists essentially of)”是指所述推进剂组分的至少95重量%，更优选至少98重量%，特别优选至少99重量%由R-152a组成。而且，该优选实施例的所述药物组合物中的水和氧的量如上所述。

[0069] 本发明所述第一方面的药物组合物通常包含0.01至1.0重量%的所述至少一种莫米松化合物和99.0至99.99重量%的所述推进剂组分。优选的组合物包含0.05至0.5重量%的所述至少一种莫米松化合物和99.5至99.95重量%的所述推进剂组分。特别优选的药物组合物包含0.07至0.3重量%的所述至少一种莫米松化合物和99.7至99.93重量%的所述推进剂组分。所有百分比均是按所述药物组合物的总重量计。

[0070] 本发明所述第二方面的药物组合物通常包含0.01至1.0重量%的所述至少一种莫米松化合物和至少一种福莫特罗化合物以及99.0至99.99重量%的所述推进剂组分。优选的组合物包含0.05至0.5重量%的所述至少一种莫米松化合物和至少一种福莫特罗化合物以及99.5至99.95重量%的所述推进剂组分。特别优选的药物组合物包含0.07至0.3重量%的所述至少一种莫米松化合物和至少一种福莫特罗化合物以及99.7至99.93重量%的所述推进剂组分。所有百分比均是按所述药物组合物的总重量计。

[0071] 已经发现，与在含有R-134a或R-227ea作为推进剂的已知制剂中表现出的稳定性相比，包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂在含有莫米松化合物(例如糠酸莫米松的药物组合物)中单独使用或与福莫特罗化合物如富马酸福莫特罗二水合物一起使用，可出乎意料地改善所述莫米松和福莫特罗化合物的化学稳定性。

[0072] 因此，本发明的第三方面提供了一种改善药物组合物的稳定性的方法，所述药物组合物包含一种推进剂组分和溶解或悬浮在所述推进剂组分中的至少一种选自莫米松和

其药学上可接受的衍生物如莫米松的药学上可接受的盐、莫米松的前药、莫米松的溶剂化物、莫米松的药学上可接受的盐的溶剂化物以及莫米松的前药的溶剂化物的莫米松化合物,所述方法包括使用一种包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分。

[0073] 按药物组合物的总重量计,当所述药物组合物含有低于500ppm的水,优选低于100ppm,更优选低于50ppm,再更优选低于10ppm,且尤其低于5ppm时,可以得到改善的化学稳定性。在提及所述药物组合物的含水量时,我们指的是所述组合物中游离水的含量,而不是任何碰巧存在于可能使用的任何水合药物化合物中的水。在一个特别优选的实施例中,所述药物组合物是无水的。或者,本发明所述第三方面中列举的所述药物组合物可以含有高于0.5ppm如大于1ppm的水,但小于上述量,因为在实际中难以从所述组合物中除去所有的水,然后将其保持在无水状态。

[0074] 实际上,制备上述低含水量的药物组合物涉及使用具有适当低含水量的推进剂组分,因为其通常是成品设备中最大量的部分,然后在适当干燥的条件下制备所述药物组合物,例如在干燥的氮气气氛中。在干燥条件下制备药物组合物是众所周知的,所涉及的技术对于本领域技术人员来说是很好理解的。在所述成品设备中获得低含水量的其它步骤包括在设备装配之前和装配期间将容器和阀门组件在湿度可控的气氛中干燥和储存,例如,干燥的氮气或空气。如果所述药物组合物中含有大量的乙醇,则控制乙醇和推进剂的含水量可能也是重要的,例如,通过干燥将含水量降低到合适的低水平。合适的干燥技术对于本领域技术人员来说是熟知的,包括使用分子筛或其它无机干燥剂以及膜干燥过程。

[0075] 在本发明所述第三方面的稳定化方法中,优选的莫米松化合物是糠酸莫米松。另外,本发明所述第三方面的稳定化方法中的莫米松化合物和推进剂组分的典型和优选的量以及用于推进剂组分合适的、典型的以及优选的组合物如以上关于本发明所述第一方面的药物组合物所讨论。

[0076] 在本发明所述第三方面的优选的稳定化方法中,所述药物组合物另外包含至少一种选自福莫特罗和其药学上可接受的衍生物如福莫特罗的药学上可接受的盐、福莫特罗的前药、福莫特罗的溶剂化物、福莫特罗的药学上可接受的盐的溶剂化物以及福莫特罗的前药的溶剂化物的福莫特罗化合物。当包含福莫特罗化合物时,合适以及优选的福莫特罗化合物如以上关于本发明所述第二方面的药物组合物所述。

[0077] 在一个实施例中,本发明第三方面所述的药物组合物基本由以上定义的药物组分和推进剂组分组成,更优选完全由以上定义的药物组分和推进剂组分组成。术语“基本由……组成(consists essentially of)”意指所述药物组合物的至少95重量%,优选至少98重量%,更优选至少99重量%,特别优选至少99.9重量%由所述两种组分组成。

[0078] 本发明第三方面所述的药物组合物还可以含有如上述本发明第一和第二方面所述的药物组合物中所讨论的极性赋形剂和表面活性剂组分中的一种或两种。合适和优选的极性赋形剂和表面活性剂如上述本发明第一和第二方面所述的药物组合物中所讨论的。所述极性赋形剂和表面活性剂组分的典型和优选的量如上述本发明第一和第二方面所述的药物组合物中所讨论的。

[0079] 在其中所述药物组合物还包含至少一种福莫特罗化合物的一种优选的稳定化方法中,按所述至少一种莫米松化合物、所述至少一种福莫特罗化合物以及所述杂质的总重量计,所得药物组合物在40℃和75%相对湿度下储存如在涂布或未涂布的铝容器中3个月

后,将从所述至少一种莫米松化合物和所述至少一种福莫特罗化合物的降解中产生小于1.0重量%,优选小于0.8重量%,更优选小于0.7重量%,再更优选小于0.6重量%的杂质。

[0080] 在其中所述药物组合物还包含至少一种福莫特罗化合物的另一种优选的稳定化方法中,按所述至少一种莫米松化合物、所述至少一种福莫特罗化合物以及所述杂质的总重量计,所得药物组合物在25℃和60%相对湿度下储存如在涂布或未涂布的铝容器中3个月后,将从所述至少一种莫米松化合物和所述至少一种福莫特罗化合物的降解中产生小于1.0重量%,优选小于0.8重量%,更优选小于0.7重量%,再更优选小于0.5重量%的杂质。

[0081] 在其中所述药物组合物还包含至少一种福莫特罗化合物的再一个优选的稳定化方法中,至少97.0重量%,优选至少97.5重量%的最初在制备后立即存在于所述药物组合物中的所述至少一种莫米松化合物和至少一种福莫特罗化合物将在40℃和75%相对湿度下存储,如在涂布或未涂布的铝制容器中3个月后存在于所述组合物中。

[0082] 在进一步优选的稳定化方法中,所述组合物在40℃和75%相对湿度下储存,如在涂布或未涂布的铝制容器中3个月后保留至少97.0%,优选至少97.5%的原始药物活性。

[0083] 依据本发明所述的方法观察到的改进的稳定性对于含有表面活性剂如油酸的组合物和不含表面活性剂的组合物是可实现的。

[0084] 在一个特别优选的实施例中,在本发明第三方面所述的稳定化方法中提供的药物组合物不含酸稳定剂,如有机酸和无机酸。

[0085] 因此,本发明第二方面的优选药物组合物是指从所述药物活性剂即至少一种莫米松化合物和至少一种福莫特罗化合物在40℃和75%相对湿度下储存如在涂布或未涂布的铝制容器中3个月后的降解中产生小于1.0重量%,优选小于0.8重量%,更优选小于0.7重量%,再更优选小于0.6重量%的总杂质。

[0086] 本发明第二方面的进一步优选的药物组合物是指从所述药物活性剂即至少一种莫米松化合物和至少一种福莫特罗化合物在25℃和60%相对湿度下储存如在涂布或未涂布的铝容器中3个月后的降解中产生小于1.0重量%,优选小于0.8重量%,更优选小于0.7重量%,再更优选小于0.5重量%的总杂质。

[0087] 上述杂质的重量%是按至少一种莫米松化合物、至少一种福莫特罗化合物(当包含时)以及杂质的总重量计。

[0088] 在本发明第二方面的进一步优选的药物组合物中,至少97.0重量%,优选至少97.5重量%的最初在制备后立即存在于所述药物组合物中的所述至少一种莫米松化合物和至少一种福莫特罗化合物将在40℃和75%相对湿度下存储,如在涂布或未涂布的铝制容器中3个月后存在于所述组合物中。

[0089] 在本发明第二方面的另一个优选药物组合物中,在40℃和75%相对湿度下储存,如在涂布或未涂布的铝制容器中3个月后,保留所述药物组合物中的至少97.0%,优选至少97.5%的原始药物活性。

[0090] 对于本发明所述的药物组合物观察到的改善的稳定性对于含有表面活性剂如油酸的组合物和不含表面活性剂的组合物是可实现的。此外,对于不含酸稳定剂如有机和无机酸的组合物是可以实现的。

[0091] 在提及所述药物组合物在上述稳定化方法中的储存时,我们特别指的是这些组合物储存在涂布或未涂布的铝制容器中。类似地,在提及上述药物组合物的储存时,我们特别

是指储存在涂布或未涂布的铝制容器中。

[0092] 已经发现,与将HFA-134a或HFA-227ea用作推进剂时观察到的性能相比,当包含1,1-二氟乙烷(HFA-152a)的推进剂在含有莫米松化合物如糠酸莫米松、福莫特罗化合物如富马酸福莫特罗二水合物以及被设计使用定量吸入器递送的推进剂的无表面活性剂的药物组合物中使用,且使用定量吸入器递送该组合物时,可以出乎意料地改善所述药物组合物的气雾化性能。特别地,发射剂量中莫米松和福莫特罗化合物的细颗粒部分通常包含莫米松和福莫特罗化合物的发射剂量的至少30重量%,优选至少35重量%。我们在此特别指的是在所述药物组合物填充到MDI罐之后并且在任何长期储存之前立即观察到的发射剂量。

[0093] 因此,本发明的第四方面提供了一种改善无表面活性剂的药物组合物的气雾化性能的方法,所述组合物包含推进剂组分和包含本文所定义的至少一种莫米松化合物和至少一种福莫特罗化合物的药物组分,所述方法包括使用包含1,1-二氟乙烷(HFA-152a)的推进剂组分。

[0094] 本发明第四方面的方法中所述的药物组合物可以是悬浮液或溶液,但通常是悬浮液。

[0095] 本发明第四方面的优选实施例提供了一种改善无表面活性剂药物组合物的气雾化性能的方法,所述组合物包含推进剂组分和包含如本文所定义的至少一种莫米松化合物和至少一种福莫特罗化合物的药物组分,所述方法包括使用包含1,1-二氟乙烷(HFA-152a)的推进剂组分并提供一种药物组合物,当从定量吸入器递送时,所述组合物产生所述至少一种莫米松化合物和至少一种莫米松化合物的细颗粒部分,其为所述至少一种莫米松化合物和至少一种福莫特罗化合物的发射剂量的至少30重量%,优选至少35重量%。我们在此特别指的是在所述药物组合物填充到MDI罐之后并且在任何长期储存之前立即观察到的发射剂量。

[0096] 增加所述发射剂量的细颗粒部分是非常有益的,因为所述细药物颗粒能够穿透肺部的深细支气管通道和肺泡通道,以最大限度地减轻哮喘发作或COPD的影响。

[0097] 所述细颗粒部分是本领域公认的术语。其是直径小于5 $\mu$ m的喷出的气雾颗粒的质量分数的量度,通常被认为是有效的肺泡药物递送的最理想的颗粒尺寸范围。

[0098] 在本发明第四方面所述的方法中,合适的和优选的莫米松化合物以及合适的和优选的福莫特罗化合物如以上关于本发明第一和第二方面所述的药物组合物所述。另外,本发明第四方面所述的方法中的药物组分和推进剂组分的典型和优选的量以及所述对于推进剂组分合适的、典型的和优选的组合物如以上关于本发明第一和第二方面所述的药物组合物所讨论。

[0099] 在一个实施例中,本发明第四方面所述的药物组合物基本由以上定义的药物组分和推进剂组分组成,更优选完全由以上定义的药物组分和推进剂组分组成。术语“基本由……组成(consists essentially of)”意指所述药物组合物的至少95重量%,优选至少98重量%,更优选至少99重量%,特别优选至少99.9重量%由两种组分组成。

[0100] 本发明第四方面所述的药物组合物还可以含有如以上关于本发明第一和第二方面所述的药物组合物所讨论的极性赋形剂。合适的和优选的极性赋形剂如以上关于本发明第一和第二方面所述的药物组合物中所述。所述极性赋形剂的典型和优选的量按上述本发

明第一和第二方面所述的药物组合物所讨论的。

[0101] 在一个特别优选的实施例中,本发明第四方面的方法中提供的所述药物组合物不含酸稳定剂,如有机酸和无机酸。

[0102] 还发现,与将HFA-134a或HFA-227ea用作推进剂时观察到的性能相比,将包含1,1-二氟乙烷(HFA-152a)的推进剂在含有莫米松化合物如糠酸莫米松、福莫特罗化合物如富马酸福莫特罗二水合物以及被设计为使用定量吸入器递送的推进剂药物组合物中使用时,且使用定量吸入器递送该组合物时,可以出乎意料地改善所述药物组合物储存后的气雾化性能。

[0103] 因此,本发明的第五方面提供了一种改善药物组合物在例如涂布或未涂布的铝制容器中储存后的气雾化性能的方法,所述药物组合物包含推进剂组分和药物组分,所述药物组分包含至少一种如本文所定义的莫米松化合物和至少一种如本文所定义的福莫特罗化合物,所述方法包括使用一种包含二氟乙烷(HFA-152a)的推进剂组分。

[0104] 本发明第五方面的方法中所述的药物组合物可以是悬浮液或溶液,但通常是悬浮液。

[0105] 长期储存后增加发射剂量的细颗粒部分是非常有益的。如上所述,细药物颗粒能够穿透肺部的深细支气管通道和肺泡通道,以最大限度地减轻哮喘发作或COPD的影响。因此,在储存后保留高的细颗粒部分意味着,即使所述药物组合物在首次生产后经过了相当长的一段时间,MDI的使用者仍应接受医学上符合要求的剂量的所述药物。

[0106] 在本发明第五方面所述的方法中,合适的和优选的莫米松化合物以及合适的和优选的福莫特罗化合物如以上关于本发明第一和第二方面所述的药物组合物所述。此外,本发明第五方面所述方法中的所述药物和推进剂组分的典型和优选的量以及推进剂组分合适的、典型的和优选的组合物如以上关于第一和第二方面所述的药物组合物所讨论的。

[0107] 在一个实施例中,本发明第五方面所述的药物组合物基本由以上定义的药物和推进剂组分组成,更优选完全由以上定义的药物和推进剂组分组成。术语“基本由……组成(consists essentially of)”意指所述药物组合物的至少95重量%,优选至少98重量%,更优选至少99重量%,特别至少99.9重量%由两种组分组成。

[0108] 本发明第五方面所述的药物组合物还可以含有如以上关于本发明第一方面所述的药物组合物所讨论的极性赋形剂和表面活性剂组分中的一种或两种。合适的和优选的极性赋形剂和表面活性剂如以上关于本发明第一和第二方面所述的药物组合物所讨论的。极性赋形剂和表面活性剂组分的典型和优选的量如以上关于本发明第一和第二方面所述的药物组合物所讨论的。

[0109] 在一个特别优选的实施例中,本发明第五方面所述的方法中提供的药物组合物不含酸稳定剂,如有机酸和无机酸。

[0110] 已经发现,与使用HFA-134a或HFA-227ea作为推进剂时所观察到的沉降时间相比,将包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂用在含有分散或悬浮在推进剂中的如本文所定义的莫米松化合物、任选地和如本文所定义的福莫特罗化合物的药物组合物中时,可以出乎意料地增加颗粒药物在完全分散于推进剂中后沉降所花费的时间。

[0111] 因此,本发明的第六方面提供了一种增加药物组合物沉降时间的方法,所述药物组合物包含推进剂组分和悬浮在所述推进剂组分中的药物组分,所述药物组分包含如本文

所定义的莫米松化合物、任选地和如本文所定义的福莫特罗化合物,所述方法包括使用包含1,1-二氟乙烷(HFA-152a)的推进剂组分。

[0112] 在本发明第六方面的一个优选实施例中,在完全分散于含有HFA-152a的推进剂中后,所述沉降时间至少为2.0分钟,更优选至少2.5分钟,再更优选至少3.0分钟。

[0113] 在本发明第六方面所述的方法中,合适的和优选的莫米松化合物以及合适的和优选的福莫特罗化合物如以上关于本发明第一和第二方面的药物组合物所述。此外,本发明第六方面所述的方法中的药物和推进剂组分的典型和优选的量以及推进剂组分合适的、典型的和优选的组合物如以上关于第一方面的药物组合物和本发明的第二方面所讨论的。

[0114] 在一个实施例中,本发明第六方面所述的药物组合物基本由以上定义的药物和推进剂组分组成,更优选完全由以上定义的药物和推进剂组分组成。术语“基本由……组成(consists essentially of)”意指所述药物组合物的至少95重量%,优选至少98重量%,更优选至少99重量%,特别优选至少99.9重量%由两种组分组成。

[0115] 本发明第六方面所述的药物组合物还可以含有如以上关于本发明第一方面所述的药物组合物所讨论的极性赋形剂和表面活性剂组分中的一种或两种。合适的和优选的极性赋形剂和表面活性剂如以上关于本发明第一和第二方面所述的药物组合物所讨论的。极性赋形剂和表面活性剂组分的典型和优选的量如以上关于本发明第一和第二方面的药物组合物所讨论的。

[0116] 在一个特别优选的实施例中,本发明第六方面所述的方法中提供的药物组合物不含酸稳定剂,例如有机酸和无机酸。

[0117] 本发明所述的药物组合物尤其适用于从加压气雾容器如使用定量吸入器(MDI)递送莫米松和福莫特罗化合物(如果包含)。对于这种应用,所述药物组合物包含在加压气雾容器中,并且R-152a推进剂用于以精细气雾喷雾剂递送所述药物。

[0118] 本发明所述的药物组合物可以包含一种或多种通常在用于加压MDI的药物制剂中使用的其他类型的添加剂,例如阀门润滑剂。在所述药物组合物中包含其他添加剂的情况下,其通常以本领域中常规的量使用。

[0119] 本发明所述的药物组合物通常储存在与药物递送装置联合使用的加压容器或罐中。当如此储存时,所述药物组合物通常是液体。在一个优选的实施例中,加压容器被设计用于定量吸入器(MDI)中。在一个特别优选的实施例中,加压容器是涂布的铝罐或未涂布的铝罐,特别是后者,具有较低的成本和易用性。

[0120] 因此,本发明的第七方面提供了一种容纳本发明第一或第二方面的药物组合物的加压容器。在第八方面,本发明提供一种药物递送设备,特别是定量吸入器,其具有容纳本发明第一或第二方面所述的药物组合物的加压容器。

[0121] 所述定量吸入器通常包括喷嘴和阀门组件,所述喷嘴和阀门组件被卷曲到容纳待分配药物组合物的容器。使用弹性垫圈来在容器和喷嘴/阀门组件之间提供密封。优选的弹性垫圈材料是EPDM、氯丁橡胶、溴丁橡胶以及环烯烃共聚物橡胶,因为它们可以表现出与HFA-152a的良好相容性,并且还提供良好的屏障以防止或限制HFA-152a从容器中渗透。

[0122] 本发明所述的药物组合物适用于在医学上治疗罹患或可能罹患呼吸系统疾病,特别是哮喘或慢性阻塞性肺病的患者。

[0123] 因此,本发明还提供了一种治疗罹患或可能罹患呼吸系统疾病,尤其是哮喘或慢

性阻塞性肺病的患者的方法,所述方法包括向患者施与治疗或预防有效量的本发明所述的第一或第二方面的药物组合物。优选使用MDI将所述药物组合物递送给患者。

[0124] 本发明所述药物组合物可以通过简单的混合操作来制备,其中将所述至少一种莫米松化合物、所述至少一种福莫特罗化合物(当包括时)、所述含R-152a的推进剂以及任何其他任选的组分以所需的比例在合适的混合容器中混合在一起。通过搅拌可以促进混合,这在本领域中是常见的。方便地,所述含R-152a的推进剂被液化以帮助混合。如果所述药物组合物在单独的混合容器中制备,则可以将其转移到用于储存的加压容器中,例如用作药物递送设备特别是MDI的一部分的加压容器。

[0125] 本发明所述的药物组合物还可以在加压容器(例如气雾罐或小瓶)的范围内制备,所述组合物使用药物递送设备如MDI最终以气雾喷雾剂从其中释放。在该方法中,将称重量的至少一种莫米松化合物和至少一种福莫特罗化合物(当包含时)加入到敞开容器中。然后将阀门卷曲到容器上,并且任选地在首先通过阀门排空容器之后,将液体形式的含R-152a的推进剂组分通过阀门在压力下引入容器中。可以将表面活性剂组分和任何其它任选的组分与莫米松混合,或者可以在装配阀门后单独或与推进剂组分一起作为预混合物引入到容器中。然后可以处理整个混合物以将药物分散在混合物中,例如,剧烈摇动或使用超声波浴。合适的容器可以由塑料、金属如铝或玻璃制成。优选的容器由金属制成,特别是可以涂布或未涂布的铝。未涂布的铝制容器是特别优选的,因为它们更便宜且更易于使用。

[0126] 容器可充满足够的所述药物组合物以提供多种剂量。在MDI中使用的加压气雾容器通常含有50至150个个体化剂量。

## 具体实施方式

[0127] 现对本发明进行说明,但不受以下实例的限制。

### [0128] 实例1

[0129] 进行许多实验来研究在初始制备之后和在压力储存条件下储存之后使用HFA-227ea或HFA-152a作为推进剂从定量吸入器(MDI)递送的糠酸莫米松和富马酸福莫特罗二水合物的药物制剂的体外气雾化性能。

[0130] 在HFA-227ea或HFA-152a(英国Mexichem)中以推进剂进行平衡制备了微粉化糠酸莫米松(0.17%w/w)、微粉化富马酸福莫特罗二水合物(0.01%w/w)、乙醇(2.70%w/w)以及任选的油酸(1.70%w/w)的药物制剂。首先将油酸(如果包含的话)与乙醇混合。将药物直接称入加有乙醇或乙醇/油酸混合物的玻璃容器中。然后使用Silverston LS5混合器以4000rpm匀化该混合物20分钟。然后将所述浆液分配到14ml涂布的铝制容器和不锈钢容器中。然后将50 $\mu$ L的阀门(法国Aptar公司)卷曲到容器上,随后使用手动Pamasol卷曲机/充填器(Pamasol,瑞士)通过阀门将推进剂填充到容器中。最后,将所述容器超声处理20分钟以帮助药物分散在悬浮液中。

[0131] 采用下述方法使用下一代冲击器在制备后立即(时间 $t=0$ )测试制剂的体外气雾化性能。然后将制剂在40℃和75%相对湿度下于压力储存条件下(阀门关闭)储存1个月和3个月。在压力储存条件下储存1个月和3个月之后,采用下述方法使用下一代冲击器再次测试所述药物制剂的体外气雾化性能。

[0132] 将下一代冲击器(NGI,Copley Scientific,英国诺丁汉)连接到真空泵(GE

Motors,美国新泽西州)。在测试之前,将1%v/v硅油己烷溶液涂布到NGI系统的杯上以消除颗粒反弹。对于每个实验,按照药典指南,三次致动阀门以30L.min<sup>-1</sup>排入NGI中。雾化之后,拆除NGI设备,并将致动器和NGI的每个部件冲洗到已知体积的HPLC流动相中。通过HPLC测定沉积在NGI每个部件上的药物的质量。该方案对于每个容器重复三次,随后确定细颗粒剂量(FPD)和发射剂量(FPF<sub>ED</sub>)中的细颗粒部分。

[0133] 雾化研究后,使用高效液相色谱(HPLC)测定药物的含量。使用具有2.6μm粒度的100mm×3.0mm Accucore Phenyl-X柱进行分析。所述色谱柱维持在40℃,并与在250nm波长下操作的UV检测器偶联。自动进样器在环境温度下运行,并将100μl样品注入色谱柱进行分析。运行时间为27min,流速为0.55ml/min。色谱条件如下表1和2所示。

[0134] 表1

| 药品                       | 泵流速<br>(ml.min <sup>-1</sup> ) | 流动相(梯度洗脱)                                    | UV 波长 (nm) | 柱温 (℃) |
|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------|------------|--------|
| [0135] 糠酸莫米松和富马酸福莫特罗二水合物 | 0.55                           | 流动相 A: 用甲酸将甲酸铵水溶液调节至 pH 3.0<br><br>流动相 B: 乙腈 | 250        | 40     |

[0136] 流动相的组成的变化如下表2所示。

[0137] 表2

| 时间(分钟) | 流动相A的体积分数% | 流动相B的体积分数% |
|--------|------------|------------|
| 0.0    | 90         | 10         |
| 16.0   | 0          | 100        |
| 20.0   | 0          | 100        |
| 20.1   | 90         | 10         |
| 25.0   | 90         | 10         |

[0139] 结果显示在下面的表3A、3B、4A、4B、5A以及5B中。

[0140] 表3A.通过发射剂量、细颗粒剂量、总气体动力学中位数直径(MMAD)以及几何标准偏差(GSD)来表征由在含有和不含油酸的HFA-227ea和HFA-152a中的莫米松和福莫特罗的MDI复方制剂释放的莫米松的体外雾化性能。

|                | HFA 227ea   | HFA 227ea<br>(不含油酸) | HFA 152a    | HFA 152a<br>(不含油酸) |
|----------------|-------------|---------------------|-------------|--------------------|
| [0141] 发射剂量/μg | 97.8 (0.5)  | 93.0 (4.5)          | 99.1 (0.8)  | 98.5 (1.9)         |
| 细颗粒剂量/μg       | 33.8 (0.9)  | 26.1 (0.5)          | 37.5 (1.8)  | 35.6 (0.7)         |
| MMAD ± GSD     | 3.28 (1.82) | 3.50 (1.91)         | 3.37 (1.83) | 3.32 (1.82)        |

[0142] 表3B.通过发射剂量、细颗粒剂量、总气体动力学中位数直径(MMAD)以及几何标准偏差(GSD)来表征由在含有和不含油酸的HFA-227ea和HFA-152a中的莫米松和福莫特罗的MDI复方制剂释放的福莫特罗的体外雾化性能。

|                | HFA 227ea   | HFA 227ea<br>(不含油酸) | HFA 152a    | HFA 152a<br>(不含油酸) |
|----------------|-------------|---------------------|-------------|--------------------|
| [0143] 发射剂量/μg | 4.8 (0.1)   | 4.7 (0.2)           | 4.7 (0.1)   | 4.6 (0.2)          |
| 细颗粒剂量/μg       | 1.9 (0.2)   | 1.3 (0.1)           | 1.9 (0.1)   | 1.9 (0.1)          |
| MMAD ± GSD     | 3.14 (2.04) | 3.43 (2.11)         | 3.21 (2.00) | 3.17 (1.99)        |

[0144] 表4A.通过发射剂量、细颗粒剂量、发射剂量(FPF<sub>ED</sub>)的细颗粒部分、总气体动力学

中位数直径 (MMAD) 以及几何标准偏差 (GSD) 来表征由在含有油酸的HFA-227ea和HFA-152a中的莫米松和福莫特罗的MDI复方制剂释放的福莫特罗的体外气雾化性能。这些数据为T0、T=1个月@40℃/75%相对湿度阀门关闭、T=3个月@40℃/75%相对湿度阀门关闭。

|                       | HFA 227 – T0 | HFA 227 – 1M@40/75 | HFA 227 – 3M@40/75 | 152a – T0  | 152a – 1M@40/75 | 152a – 3M@40/75 |
|-----------------------|--------------|--------------------|--------------------|------------|-----------------|-----------------|
| [0145] 发射剂量 (μg)      | 97.8 ± 0.5   | 95.1 ± 0.5         | 91.6 ± 0.2         | 99.1 ± 0.8 | 95.8 ± 0.5      | 99.8 ± 0.9      |
| 细颗粒剂量 (μg)            | 33.8 ± 0.9   | 34.2 ± 0.3         | 27.7 ± 0.5         | 37.5 ± 1.8 | 39.0 ± 1.5      | 32.5 ± 1.1      |
| FPF <sub>ED</sub> (%) | 34.6         | 36.0               | 30.2               | 37.8       | 40.7            | 32.6            |
| MMAD (μm)             | 3.28         | 3.33               | 3.68               | 3.37       | 3.42            | 3.49            |
| GSD                   | 1.82         | 1.82               | 1.76               | 1.83       | 1.82            | 1.81            |

[0146] 表4B. 通过发射剂量、细颗粒剂量、发射剂量 (FPF<sub>ED</sub>) 的细颗粒部分、总气体动力学中位数直径 (MMAD) 以及几何标准偏差 (GSD) 来表征由在不含油酸的HFA-227ea和HFA-152a中的莫米松和福莫特罗的MDI复方制剂释放的福莫特罗的体外气雾化性能。这些数据为T0、T=1个月@40℃/75%相对湿度阀门关闭、T=3个月@40℃/75%相对湿度阀门关闭。

|                       | HFA 227 – T0 | HFA 227 – 1M@40/75 | HFA 227 – 3M@40/75 | 152a – T0  | 152a – 1M@40/75 | 152a – 3M@40/75 |
|-----------------------|--------------|--------------------|--------------------|------------|-----------------|-----------------|
| [0147] 发射剂量 (μg)      | 93.0 ± 4.5   | 89.3 ± 0.7         | 89.5 ± 0.7         | 98.5 ± 1.9 | 98.6 ± 0.9      | 98.8 ± 1.1      |
| 细颗粒剂量 (μg)            | 26.1 ± 0.5   | 21.4 ± 0.7         | 18.4 ± 0.8         | 35.6 ± 0.7 | 34.7 ± 1.9      | 32.5 ± 1.9      |
| FPF <sub>ED</sub> (%) | 28.1         | 24.0               | 20.6               | 36.1       | 35.2            | 32.9            |
| MMAD (μm)             | 3.50         | 3.78               | 3.78               | 3.32       | 3.26            | 3.49            |
| GSD                   | 1.91         | 1.86               | 1.89               | 1.82       | 1.86            | 1.82            |

[0148] 表5A. 通过发射剂量、细颗粒剂量、发射剂量 (FPF<sub>ED</sub>) 的细颗粒部分、总气体动力学中位数直径 (MMAD) 以及几何标准偏差 (GSD) 来表征由在含油酸的HFA-227ea和HFA-152a中的莫米松和福莫特罗的MDI复方制剂释放的福莫特罗的体外气雾化性能。这些数据为T0、T=1个月@40℃/75%相对湿度阀门关闭、T=3个月@40℃/75%相对湿度阀门关闭。

|                       | HFA 227 – T0 | HFA 227 – 1M@40/75 | HFA 227 – 3M@40/75 | 152a – T0 | 152a – 1M@40/75 | 152a – 3M@40/75 |
|-----------------------|--------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------------|-----------------|
| [0149] 发射剂量 (μg)      | 4.8 ± 0.1    | 4.1 ± 0.2          | 4.9 ± 0.3          | 4.7 ± 0.1 | 4.8 ± 0.2       | 4.9 ± 0.1       |
| 细颗粒剂量 (μg)            | 1.9 ± 0.2    | 1.6 ± 0.1          | 1.4 ± 0.1          | 1.9 ± 0.1 | 2.0 ± 0.1       | 2.1 ± 0.2       |
| FPF <sub>ED</sub> (%) | 39.6         | 39.0               | 28.6               | 40.4      | 41.7            | 42.9            |
| MMAD (μm)             | 3.14         | 3.44               | 3.62               | 3.21      | 3.48            | 3.49            |
| GSD                   | 2.04         | 2.01               | 1.96               | 2.00      | 2.00            | 1.96            |

[0150] 表5B. 通过发射剂量、细颗粒剂量、发射剂量 (FPF<sub>ED</sub>) 的细颗粒部分、总气体动力学中位数直径 (MMAD) 以及几何标准偏差 (GSD) 来表征由在不含油酸的HFA-227ea和HFA-152a中的莫米松和福莫特罗的MDI复方制剂释放的福莫特罗的体外气雾化性能。这些数据为T0、T=1个月@40℃/75%相对湿度阀门关闭、T=3个月@40℃/75%相对湿度阀门关闭。

|                       | HFA 227 – T0 | HFA 227 – 1M@40/75 | HFA 227 – 3M@40/75 | 152a – T0 | 152a – 1M@40/75 | 152a – 3M@40/75 |
|-----------------------|--------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------------|-----------------|
| [0151] 发射剂量 (μg)      | 4.7 ± 0.1    | 4.5 ± 0.1          | 4.2 ± 0.3          | 4.6 ± 0.2 | 4.9 ± 0.3       | 4.9 ± 0.3       |
| 细颗粒剂量 (μg)            | 1.3 ± 0.1    | 1.0 ± 0.1          | 0.8 ± 0.1          | 1.9 ± 0.1 | 2.1 ± 0.1       | 2.0 ± 0.2       |
| FPF <sub>ED</sub> (%) | 27.7         | 22.2               | 19.0               | 41.3      | 42.9            | 40.8            |
| MMAD (μm)             | 3.43         | 3.59               | 4.08               | 3.17      | 3.17            | 3.23            |
| GSD                   | 2.11         | 2.09               | 2.00               | 1.99      | 2.13            | 2.00            |

[0152] 从上述表中可以看出, 当使用HFA-227ea作为推进剂时, 油酸的省略导致发射剂量

和细颗粒剂量显著减少。相比之下,当使用HFA-152a作为推进剂时,使用和不使用油酸时的气雾化性能相似。此外,含有HFA-152a的制剂在加速老化条件下更稳定,制剂表现出比具有HFA-227ea的制剂更好的气雾化性能,尤其是当制剂中不含油酸时。

[0153] 实例2

[0154] 在时间为零(T=0)以及在40℃和75%相对湿度(RH)和25℃和60%相对湿度(RH)下,铝制容器和钢容器中阀门关闭时储存1个月(T=1M)和3个月(T=3M)时研究在含有和不含油酸的HFA-227ea和HFA-152a中糠酸莫米松和富马酸福莫特罗二水合物的化学稳定性。

[0155] 按上述实施例1所述制备药物制剂,并使用上述实施例1中所述的HPLC技术进行分析。

[0156] 在HFA-152a和HFA-227ea中的糠酸莫米松(MMF)和富马酸福莫特罗二水合物(FFD)的复方药物制剂的化学稳定性的研究结果显示在下表6至9中。

[0157] 表6.在含油酸的HFA-227ea中的莫米松(MMF)/福莫特罗(FFD)制剂在25℃和60%RH和40℃和75%RH下在起始时间点、T=1个月以及T=3个月时的化学稳定性值。

| 时间点        | API | 含量%(LC) | 总 Imps % (MMF+FFD) |
|------------|-----|---------|--------------------|
| 起始时间点      | MMF | 99.2    | N.D.               |
|            | FFD | 99.5    |                    |
| T=1M@25/60 | MMF | 98.9    | 0.18               |
|            | FFD | 97.5    |                    |
| T=1M@40/75 | MMF | 98.7    | 0.32               |
|            | FFD | 98.3    |                    |
| T=3M@25/60 | MMF | 98.5    | 1.56               |
|            | FFD | 97.6    |                    |
| T=3M@40/75 | MMF | 97.1    | 2.05               |

[0158]

|  |     |      |  |
|--|-----|------|--|
|  | FFD | 95.4 |  |
|--|-----|------|--|

[0159]

[0160] 表7.在不含油酸的HFA-227ea中的莫米松(MMF)/福莫特罗(FFD)制剂在25℃和60%RH和40℃和75%RH下在起始时间点、T=1个月以及T=3个月时的化学稳定性值。

| 时间点        | API | 含量%(LC) | 总 Imps % (MMF+FFD) |
|------------|-----|---------|--------------------|
| 起始时间点      | MMF | 99.8    | N.D.               |
|            | FFD | 99.2    |                    |
| T=1M@25/60 | MMF | 98.1    | 0.32               |
|            | FFD | 97.4    |                    |
| T=1M@40/75 | MMF | 97.5    | 1.69               |
|            | FFD | 96.4    |                    |
| T=3M@25/60 | MMF | 97.5    | 2.89               |
|            | FFD | 92.6    |                    |
| T=3M@40/75 | MMF | 97.0    | 3.55               |
|            | FFD | 91.8    |                    |

[0161]

[0162] 表8.在含油酸的HFA-152a中的莫米松(MMF)/福莫特罗(FFD)制剂在25℃和60%RH和40℃和75%RH下在起始时间点、T=1个月以及T=3个月时的化学稳定性值。

| [0163] | 时间点        | API | 含量% (LC) | 总 Imps % (MMF+FFD) |
|--------|------------|-----|----------|--------------------|
|        | 起始时间点      | MMF | 99.2     | N.D.               |
|        |            | FFD | 99.5     |                    |
|        | T=1M@25/60 | MMF | 99.9     | 0.09               |
|        |            | FFD | 98.5     |                    |
|        | T=1M@40/75 | MMF | 99.2     | 0.15               |
|        |            | FFD | 99.4     |                    |
|        | T=3M@25/60 | MMF | 98.3     | 0.48               |
|        |            | FFD | 98.7     |                    |
|        | T=3M@40/75 | MMF | 98.5     | 0.55               |
|        |            | FFD | 97.6     |                    |

[0164] 表9. 在不含油酸的HFA-152a中的莫米松 (MMF) /福莫特罗 (FFD) 制剂在25℃和60% RH和40℃和75% RH下在起始时间点、T=1个月以及T=3个月时的化学稳定性值。

| [0165] | 时间点        | API | 含量% (LC) | 总 Imps % (MMF+FFD) |
|--------|------------|-----|----------|--------------------|
|        | 起始时间点      | MMF | 99.8     | N.D.               |
|        |            | FFD | 99.9     |                    |
|        | T=1M@25/60 | MMF | 99.5     | N.D.               |
|        |            | FFD | 98.3     |                    |
|        | T=1M@40/75 | MMF | 99.5     | 0.11               |
|        |            | FFD | 99.7     |                    |
|        | T=3M@25/60 | MMF | 99.1     | 0.32               |
|        |            | FFD | 98.4     |                    |

| [0166] | T=3M@40/75 | MMF | 98.3 | 0.49 |
|--------|------------|-----|------|------|
|        |            | FFD | 98.2 |      |

[0167] 从上述表6至9的数据可以看出,当糠酸莫米松和富马酸福莫特罗二水合物的药物制剂与气雾推进剂HFA-152a共混在一起时展现出优异的化学稳定性。

[0168] 实例3

[0169] 在PET小瓶中制备含有糠酸莫米松和富马酸福莫特罗二水合物以及HFA-227ea或HFA-152a的制剂,并使用Turbiscan MA 2000测定所述制剂的悬浮液稳定性。Turbiscan仪器具有沿平底移动的读头、5mL圆柱形玻璃电池、在最大80mm的样品高度上每隔40μm读取透射和背散射光。所述读头使用脉冲近红外光源和两个同步检测器。透射检测器在0°处获取通过悬架管透射的光,而背散射检测器在135°处接收通过产品背散射的光。

[0170] 以下表10中显示了不同制剂的絮凝物的沉降和尺寸。

[0171] 表10. 在含有和不含油酸 (OA) 的HFA-227ea和HFA-152a中的复方莫米松/福莫特罗制剂的莫米松 (MMF) 和福莫特罗 (FFD) 的悬浮稳定性值。

| [0172] | 制剂                       | 起始尺寸 (微米) | 沉积时间 (分钟) |
|--------|--------------------------|-----------|-----------|
|        | MMF/FFD、乙醇、OA以及HFA-227ea | 3.82      | 1.85      |
|        | MMF/FFD、乙醇、OA以及HFA-152a  | 3.42      | 3.55      |
|        | MMF/FFD、乙醇以及HFA-227ea    | 5.89      | <0.5      |
|        | MMF/FFD、乙醇以及HFA-152a     | 3.39      | 4.05      |

[0173] 从上述表10中的数据可以看出,当糠酸莫米松和富马酸福莫特罗二水合物的复方药物制剂与气雾推进剂HFA-152a共混时表现出明显优越的沉降性能。

[0174] 以下内容对应于母案申请中的原始权利要求书,现作为说明书的一部分并入此处:

- [0175] 1. 一种药物组合物, 包含:
- [0176] (i) 至少一种选自莫米松和其药学上可接受的衍生物的莫米松化合物; 和
- [0177] (ii) 一种包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分。
- [0178] 2. 根据项1所述的药物组合物, 其中所述组合物的至少95重量%, 优选至少98重量%, 且更优选至少99重量%由所述两种组分(i)和(ii)组成。
- [0179] 3. 根据项1或2所述的药物组合物, 其中所述至少一种莫米松化合物为微粉化形式。
- [0180] 4. 一种药物组合物, 包含:
- [0181] (i) 至少一种选自莫米松和其药学上可接受的衍生物的莫米松化合物;
- [0182] (ii) 至少一种选自福莫特罗和其药学上可接受的衍生物的福莫特罗化合物; 以及
- [0183] (iii) 一种包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分。
- [0184] 5. 根据项4所述的药物组合物, 其中所述组合物的至少95重量%, 优选至少98重量%, 且更优选至少99重量%由所述三种组分(i)、(ii)以及(iii)组成。
- [0185] 6. 根据项4或5所述的药物组合物, 其中所述至少一种莫米松化合物和所述至少一种福莫特罗化合物各自为微粉化形式。
- [0186] 7. 根据项4至6中任一项所述的药物组合物, 其中所述至少一种福莫特罗化合物选自福莫特罗、福莫特罗的药学上可接受的盐、福莫特罗的前药、福莫特罗的溶剂化物、福莫特罗的药学上可接受的盐的溶剂化物以及福莫特罗的前药的溶剂化物。
- [0187] 8. 根据项4至6中任一项所述的药物组合物, 其中所述至少一种福莫特罗化合物包括富马酸福莫特罗二水合物。
- [0188] 9. 根据项8所述的药物组合物, 其中所述至少一种福莫特罗化合物基本由富马酸福莫特罗二水合物组成。
- [0189] 10. 根据项8所述的药物组合物, 其中所述至少一种福莫特罗化合物完全由富马酸福莫特罗二水合物组成。
- [0190] 11. 根据项4至10中任一项所述的药物组合物, 在40℃和75%相对湿度下储存3个月后, 所述药物组合物将会因所述至少一种莫米松化合物和所述至少一种福莫特罗化合物的降解产生按所述至少一种莫米松化合物、所述至少一种福莫特罗化合物以及杂质的总重量计低于1.0重量%, 优选低于0.8重量%, 更优选低于0.7重量%, 且再更优选低于0.6重量%的杂质。
- [0191] 12. 根据项4至11中任一项所述的药物组合物, 在25℃和60%相对湿度下储存3个月后, 所述药物组合物将会因所述至少一种莫米松化合物和所述至少一种福莫特罗化合物的降解产生按所述至少一种莫米松化合物、所述至少一种福莫特罗化合物以及杂质的总重量计低于1.0重量%, 优选低于0.8重量%, 更优选低于0.7重量%, 且再更优选低于0.5重量%的杂质。
- [0192] 13. 根据项4至12中任一项所述的药物组合物, 其中最初在制备后立即包含在所述药物组合物中的所述至少一种莫米松化合物和所述至少一种福莫特罗化合物的至少97.0重量%, 且优选至少97.5重量%将在40℃和75%相对湿度下储存3个月之后存在于所述组合物中。
- [0193] 14. 根据项4至12中任一项所述的药物组合物, 其中在40℃和75%相对湿度下储存

3个月后,所述药物组合物的原始药物活性的至少97.0%,且优选至少97.5%被保留。

[0194] 15. 根据项4至14中任一项所述的药物组合物,当从定量吸入器递送时,即使是在无表面活性剂的情况下,所述药物组合物也产生所述至少一种莫米松化合物和所述至少一种福莫特罗化合物的细颗粒部分,所述细颗粒部分为所述至少一种莫米松化合物和至少一种福莫特罗化合物的发射剂量的至少30重量%,且优选至少35%重量。

[0195] 16. 根据前述项中任一项所述的药物组合物,其中所述至少一种莫米松化合物选自莫米松、莫米松的药学上可接受的盐、莫米松的前药、莫米松的溶剂化物、莫米松的药学上可接受的盐的溶剂化物以及莫米松的前药的溶剂化物。

[0196] 17. 根据项1至15中任一项所述的药物组合物,其中所述至少一种莫米松化合物包括糠酸莫米松。

[0197] 18. 根据项17所述的药物组合物,其中所述至少一种莫米松化合物基本由糠酸莫米松组成。

[0198] 19. 根据项17所述的药物组合物,其中所述至少一种莫米松化合物完全由糠酸莫米松组成。

[0199] 20. 根据前述项中任一项所述的药物组合物,进一步包含表面活性剂组分。

[0200] 21. 根据项20所述的药物组合物,其中所述表面活性剂组分包含至少一种选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇表面活性剂、油酸以及卵磷脂的表面活性剂化合物。

[0201] 22. 根据项20所述的药物组合物,其中所述表面活性剂组分包含油酸。

[0202] 23. 根据项20所述的药物组合物,其中所述表面活性剂组分是油酸。

[0203] 24. 根据项1至19中任一项所述的药物组合物,其不含表面活性剂。

[0204] 25. 根据前述项中任一项所述的药物组合物,进一步包含极性赋形剂。

[0205] 26. 根据项25所述的药物组合物,其中所述极性赋形剂是乙醇。

[0206] 27. 根据项1至24中任一项所述的药物组合物,其不含极性赋形剂。

[0207] 28. 根据项1至24中任一项所述的药物组合物,其不含乙醇。

[0208] 29. 根据项4至15中任一项所述的药物组合物,其完全由所述三种组分(i)、(ii)以及(iii)组成。

[0209] 30. 根据前述项中任一项所述的药物组合物,其中所述推进剂组分的至少90重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0210] 31. 根据项30所述的药物组合物,其中所述推进剂组分的至少95重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0211] 32. 根据项31所述的药物组合物,其中所述推进剂组分的至少99重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0212] 33. 根据项32所述的药物组合物,其中所述推进剂组分完全是1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0213] 34. 根据项30至33中任一项所述的药物组合物,其中所述推进剂组分含有0.5至10ppm,如1至5ppm的不饱和杂质。

[0214] 35. 根据前述项中任一项所述的药物组合物,其中按所述药物组合物的总重量计,所述组合物含有小于100ppm,优选小于50ppm,更优选小于10ppm,且尤其小于5ppm的水。

[0215] 36. 根据项35所述的药物组合物,其中按所述药物组合物的总重量计,所述组合物

含有大于0.5ppm,如大于1ppm的水。

[0216] 37.根据前述项中任一项所述的药物组合物,其中按所述药物组合物的总重量计,所述组合物含有小于1000ppm,优选小于500ppm,更优选小于100ppm,且尤其小于50ppm的氧。

[0217] 38.根据项37所述的药物组合物,其中按所述药物组合物的总重量计,所述组合物含有大于0.5ppm,如大于1ppm的氧。

[0218] 39.根据前述项中任一项所述的药物组合物,其不含穿孔微结构。

[0219] 40.根据前述项中任一项所述的药物组合物,其为悬浮液形式。

[0220] 41.根据项40所述的药物组合物,其中在完全分散于含HFA-152a的推进剂中后,所述悬浮液中的药物颗粒至少需要2.0分钟,优选至少2.5分钟,且更优选至少3.0分钟来沉降。

[0221] 42.一种包含根据项1至41中任一项所述的药物组合物的密封容器。

[0222] 43.根据项42所述的密封容器,其为未涂布的铝制容器。

[0223] 44.根据项42或43所述的密封容器,其为与定量吸入器(MDI)一起使用的加压气雾容器。

[0224] 45.一种装有根据项44所述的密封容器的定量吸入器(MDI)。

[0225] 46.根据项45所述的定量吸入器,其包含衔接至加压气雾容器的喷嘴和阀门组件,和在所述容器与所述喷嘴/阀门组件之间提供密封的垫圈,所述垫圈由选自EPDM、氯丁基橡胶、溴丁基橡胶以及环烯烃共聚物橡胶的弹性材料制成。

[0226] 47.一种治疗罹患或可能罹患呼吸系统疾病的患者的方法,其包含向所述患者施与治疗或预防有效量的根据项1至41中任一项所述的药物组合物。

[0227] 48.根据项47所述的方法,其中所述呼吸系统疾病为哮喘或慢性阻塞性肺病。

[0228] 49.根据项47或48所述的方法,其中所述药物组合物是使用定量吸入器(MDI)递送至所述患者。

[0229] 50.一种使药物组合物稳定的方法,所述药物组合物包含推进剂、至少一种选自莫米松和其药学上可接受的衍生物的莫米松化合物、以及任选地至少一种选自福莫特罗和其药学上可接受的衍生物的福莫特罗化合物,其溶解或悬浮在所述推进剂中,所述方法包含使用一种包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分作为推进剂。

[0230] 51.根据项50所述的方法,其中所述至少一种莫米松化合物包括糠酸莫米松。

[0231] 52.根据项51所述的方法,其中所述至少一种莫米松化合物基本由糠酸莫米松组成。

[0232] 53.根据项51所述的方法,其中所述至少一种莫米松化合物完全由糠酸莫米松组成。

[0233] 54.根据项50至53中任一项所述的方法,其中所述至少一种莫米松化合物为微粉化形式。

[0234] 55.根据项50至54中任一项所述的方法,其中所述药物组合物另外包含至少一种福莫特罗化合物。

[0235] 56.根据项55所述的方法,其中所述至少一种福莫特罗化合物包括富马酸福莫特罗二水合物。

[0236] 57. 根据项56所述的方法,其中所述至少一种福莫特罗化合物基本由富马酸福莫特罗二水合物组成。

[0237] 58. 根据项56所述的方法,其中所述至少一种福莫特罗化合物完全由富马酸福莫特罗二水合物组成。

[0238] 59. 根据项55至58中任一项所述的方法,其中所述至少一种福莫特罗化合物为微粉化形式。

[0239] 60. 根据项55至59中任一项所述的方法,其中所得药物组合物在40℃和75%相对湿度下储存3个月后将因所述至少一种莫米松化合物和所述至少一种福莫特罗化合物的降解产生按所述至少一种莫米松化合物、所述至少一种福莫特罗化合物以及杂质的总重量计低于1.0重量%,优选低于0.8重量%,更优选低于0.7重量%,且再更优选低于0.6重量%的杂质。

[0240] 61. 根据项55至60中任一项所述的方法,其中所得药物组合物在25℃和60%相对湿度下储存3个月后将因所述至少一种莫米松化合物和所述至少一种福莫特罗化合物的降解产生按所述至少一种莫米松化合物、所述至少一种福莫特罗化合物以及所述杂质的总重量计低于1.0重量%,优选低于0.8重量%,更优选低于0.7重量%,且再更优选低于0.5重量%的杂质。

[0241] 62. 根据项55至61中任一项所述的方法,其中最初在制备后立即包含在所述药物组合物中的所述至少一种莫米松化合物和所述至少一种福莫特罗化合物的至少97.0重量%,且优选至少97.5重量%将在40℃和75%相对湿度下储存3个月之后存在于所述组合物中。

[0242] 63. 根据项50至61中任一项所述的方法,其中在40℃和75%相对湿度下储存3个月后,所述组合物中的原始药物活性的至少97.0%,且优选至少97.5%被保留。

[0243] 64. 根据项50至63中任一项所述的方法,其中所述推进剂组分的至少90重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0244] 65. 根据项64所述的方法,其中所述推进剂组分的至少95重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0245] 66. 根据项65所述的方法,其中所述推进剂组分的至少99重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0246] 67. 根据项66所述的方法,其中所述推进剂组分完全是1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0247] 68. 根据项64至67中任一项所述的方法,其中所述推进剂组分含有0.5至10ppm,如1至5ppm的不饱和杂质。

[0248] 69. 根据项50至68中任一项所述的方法,进一步包含选择用于制备所述药物组合物的组分和条件以将所述药物组合物的含水量保持在按所述药物组合物的总重量计低于100ppm,优选低于50ppm,更优选低于10ppm,且尤其低于5ppm。

[0249] 70. 根据项50至69中任一项所述的方法,其中按所述药物组合物的总重量计,所得药物组合物的氧含量低于1000ppm,优选低于500ppm,更优选低于100ppm,且尤其低于50ppm。

[0250] 71. 根据项50至70中任一项所述的方法,其中所述药物组合物不含穿孔微结构。

[0251] 72. 根据项50至71中任一项所述的方法,其中所述药物组合物进一步包含表面活

性剂组分。

[0252] 73. 根据项72所述的方法,其中所述表面活性剂组分包含至少一种选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇表面活性剂、油酸以及卵磷脂的表面活性剂化合物。

[0253] 74. 根据项72所述的方法,其中所述表面活性剂组分包含油酸。

[0254] 75. 根据项72所述的方法,其中所述表面活性剂组分是油酸。

[0255] 76. 根据项50至71中任一项所述的方法,其中所述药物组合物不含表面活性剂。

[0256] 77. 根据项50至76中任一项所述的方法,其中所述药物组合物进一步包含极性赋形剂。

[0257] 78. 根据项77所述的方法,其中所述极性赋形剂是乙醇。

[0258] 79. 根据项50所述的方法,其中所述药物组合物为根据项1至41中任一项所述的药物组合物。

[0259] 80. 一种提高药物组合物沉降时间的方法,所述药物组合物包含推进剂组分和药物组分,所述药物组分包含至少一种选自莫米松和其药学上可接受的衍生物的莫米松化合物和任选地至少一种选自福莫特罗和其药学上可接受的衍生物的福莫特罗化合物,其悬浮在所述推进剂组分中,所述方法包含使用一种包含1,1-二氟乙烷(HFA-152a)的推进剂组分。

[0260] 81. 根据项80所述的方法,其中在完全分散于含HFA-152a的推进剂中后,悬浮液中的药物颗粒至少需要2.0分钟,优选至少2.5分钟,且更优选至少3.0分钟来沉降。

[0261] 82. 根据项80或81所述的方法,其中所述至少一种莫米松化合物包括糠酸莫米松。

[0262] 83. 根据项82所述的方法,其中所述至少一种莫米松化合物基本由糠酸莫米松组成。

[0263] 84. 根据项82所述的方法,其中所述至少一种莫米松化合物完全由糠酸莫米松组成。

[0264] 85. 根据项80至84中任一项所述的方法,其中所述至少一种莫米松化合物为微粉化形式。

[0265] 86. 根据项80至85中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包括至少一种福莫特罗化合物。

[0266] 87. 根据项86所述的方法,其中所述至少一种福莫特罗化合物包括富马酸福莫特罗二水合物。

[0267] 88. 根据项87所述的方法,其中所述至少一种福莫特罗化合物基本由富马酸福莫特罗二水合物组成。

[0268] 89. 根据项87所述的方法,其中所述至少一种福莫特罗化合物完全由富马酸福莫特罗二水合物组成。

[0269] 90. 根据项86至89中任一项所述的方法,其中所述至少一种福莫特罗化合物为微粉化形式。

[0270] 91. 根据项80至90中任一项所述的方法,其中所述推进剂组分的至少90重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0271] 92. 根据项91所述的方法,其中所述推进剂组分的至少95重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)。

- [0272] 93. 根据项92所述的方法, 其中所述推进剂组分的至少99重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)。
- [0273] 94. 根据项93所述的方法, 其中所述推进剂组分完全是1,1-二氟乙烷(R-152a)。
- [0274] 95. 根据项91至94中任一项所述的方法, 其中所述推进剂组分含有0.5至10ppm, 如1至5ppm的不饱和杂质。
- [0275] 96. 根据项80至95中任一项所述的方法, 进一步包含选择用于制备所述药物组合物的组分和条件以将所述药物组合物的含水量保持在按所述药物组合物的总重量计低于100ppm, 优选低于50ppm, 更优选低于10ppm, 且尤其低于5ppm。
- [0276] 97. 根据项80至96中任一项所述的方法, 其中按所述药物组合物的总重量计, 所得药物组合物的氧含量低于1000ppm, 优选低于500ppm, 更优选低于100ppm, 且尤其低于50ppm。
- [0277] 98. 根据项80至97中任一项所述的方法, 其中所述药物组合物不含穿孔微结构。
- [0278] 99. 根据项80至98中任一项所述的方法, 其中所述药物组合物进一步包含表面活性剂组分。
- [0279] 100. 根据项99所述的方法, 其中所述表面活性剂组分包含至少一种选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇表面活性剂、油酸以及卵磷脂的表面活性剂化合物。
- [0280] 101. 根据项99所述的方法, 其中所述表面活性剂组分包含油酸。
- [0281] 102. 根据项99所述的方法, 其中所述表面活性剂组分是油酸。
- [0282] 103. 根据项80至98中任一项所述的方法, 其中所述药物组合物不含表面活性剂。
- [0283] 104. 根据项80至103中任一项所述的方法, 其中所述药物组合物进一步包含极性赋形剂。
- [0284] 105. 根据项104所述的方法, 其中所述极性赋形剂是乙醇。
- [0285] 106. 一种改善不含表面活性剂的药物组合物的气雾化性能的方法, 所述药物组合物包含推进剂组分和药物组分, 所述药物组分包含至少一种选自莫米松和其药学上可接受的衍生物的莫米松化合物以及至少一种选自福莫特罗和其药学上可接受的衍生物的福莫特罗化合物, 所述方法包含使用包含1,1-二氟乙烷(HFA-152a)的推进剂组分。
- [0286] 107. 根据项106所述的方法, 其中所述方法提供一种药物组合物, 当从定量吸入器递送时, 所述药物组合物产生所述至少一种莫米松化合物和所述至少一种福莫特罗化合物的细颗粒部分, 所述细颗粒部分为所述至少一种莫米松化合物和所述至少一种福莫特罗化合物的发射剂量的至少30重量%, 且优选至少35%重量。
- [0287] 108. 一种改善储存后的药物组合物的气雾化性能的方法, 所述药物组合物包含推进剂组分和和药物组分, 所述药物组分包含至少一种选自莫米松和其药学上可接受的衍生物的莫米松化合物以及至少一种选自福莫特罗和其药学上可接受的衍生物的福莫特罗化合物, 所述方法包含使用包含1,1-二氟乙烷(HFA-152a)的推进剂组分。
- [0288] 109. 根据项106或108中任一项所述的方法, 其中所述至少一种莫米松化合物包括糠酸莫米松。
- [0289] 110. 根据项109所述的方法, 其中所述至少一种莫米松化合物基本由糠酸莫米松组成。
- [0290] 111. 根据项109所述的方法, 其中所述至少一种莫米松化合物完全由糠酸莫米松

组成。

[0291] 112. 根据项106至111中任一项所述的方法, 其中所述至少一种福莫特罗化合物包括富马酸福莫特罗二水合物。

[0292] 113. 根据项112所述的方法, 其中所述至少一种福莫特罗化合物基本由富马酸福莫特罗二水合物组成。

[0293] 114. 根据项112所述的方法, 其中所述至少一种福莫特罗化合物完全由富马酸福莫特罗二水合物组成。

[0294] 115. 根据项106至114中任一项所述的方法, 其中所述至少一种莫米松化合物和所述至少一种福莫特罗化合物各自为微粉化形式。

[0295] 116. 根据项106至115中任一项所述的方法, 其中所述推进剂组分的至少90重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0296] 117. 根据项116所述的方法, 其中所述推进剂组分的至少95重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0297] 118. 根据项117所述的方法, 其中所述推进剂组分的至少99重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0298] 119. 根据项118所述的方法, 其中所述推进剂组分完全是1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0299] 120. 根据项116至119中任一项所述的方法, 其中所述推进剂组分含有0.5至10ppm, 如1至5ppm的不饱和杂质。

[0300] 121. 根据项106至120中任一项所述的方法, 进一步包含选择用于制备所述药物组合物的组分和条件以将所述药物组合物的含水量保持在按所述药物组合物的总重量计低于100ppm, 优选低于50ppm, 更优选低于10ppm, 且尤其低于5ppm。

[0301] 122. 根据项106至121中任一项所述的方法, 其中按所述药物组合物的总重量计, 所得药物组合物的氧含量低于1000ppm, 优选低于500ppm, 更优选低于100ppm, 且尤其低于50ppm。

[0302] 123. 根据项106至122中任一项所述的方法, 其中所述药物组合物进一步包含表面活性剂组分。

[0303] 124. 根据项123所述的方法, 其中所述表面活性剂组分包含至少一种选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇表面活性剂、油酸以及卵磷脂的表面活性剂化合物。

[0304] 125. 根据项123所述的方法, 其中所述表面活性剂组分包含油酸。

[0305] 126. 根据项123所述的方法, 其中所述表面活性剂组分是油酸。

[0306] 127. 根据项106至122中任一项所述的方法, 其中所述药物组合物不含表面活性剂。

[0307] 128. 根据项106至127中任一项所述的方法, 其中所述药物组合物进一步包含极性赋形剂。

[0308] 129. 根据项128所述的方法, 其中所述极性赋形剂是乙醇。

[0309] 130. 根据项106至129中任一项所述的方法, 其中所述药物组合物不含穿孔微结构。

[0310] 131. 根据项50至130中任一项所述的方法, 其中所述药物组合物不含酸稳定剂。

[0311] 132. 一种药物组合物, 其至少99重量%包含:

[0312] (i) 由至少一种选自莫米松和其药学上可接受的衍生物的莫米松化合物以及至少一种选自福莫特罗和其药学上可接受的衍生物的福莫特罗化合物组成的药物组分；

[0313] (ii) 至少99重量%为1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分；

[0314] (iii) 包含油酸的表面活性剂组分；以及

[0315] (iv) 乙醇。

[0316] 133. 一种无表面活性剂的药物组合物，包含：

[0317] (i) 由至少一种选自莫米松和其药学上可接受的衍生物的莫米松化合物以及至少一种选自福莫特罗和其药学上可接受的衍生物的福莫特罗化合物组成的药物组分；和

[0318] (ii) 至少99重量%为1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分。

[0319] 134. 根据项133所述的药物组合物，进一步包含乙醇，并且其中所述药物组合物的至少99重量%由所述药物组分(i)、所述推进剂组分(ii)以及乙醇组成。

[0320] 135. 根据项132至134中任一项所述的药物组合物，其中所述至少一种莫米松化合物是糠酸莫米松，且所述至少一种福莫特罗化合物是富马酸福莫特罗二水合物。

[0321] 136. 根据项132至135中任一项所述的药物组合物，其中所述至少一种莫米松化合物和所述至少一种福莫特罗化合物各自为微粉化形式。

[0322] 137. 根据项132至136中任一项所述的药物组合物，其中所述推进剂组分的至少99重量%是1,1-二氟乙烷(R-152a)，并且其中推进剂组分含有0.5至10ppm，如1至5ppm的不饱和杂质。

[0323] 138. 根据项132至137中任一项所述的药物组合物，其中按所述药物组合物的总重量计，所述组合物含有低于100ppm，优选低于50ppm，更优选低于10ppm，且尤其低于5ppm的水。

[0324] 139. 根据项132至138中任一项所述的药物组合物，其中按所述药物组合物的总重量计，所述组合物含有低于1000ppm，优选低于500ppm，更优选低于100ppm，且尤其低于50ppm的氧。

[0325] 140. 根据项132至139中任一项所述的药物组合物，其不含穿孔微结构。

[0326] 141. 根据项132至140中任一项所述的药物组合物，其为悬浮液形式。

[0327] 142. 根据项141所述的药物组合物，其中在完全分散于含HFA-152a的推进剂中后，所述悬浮液中的药物颗粒至少需要2.0分钟，优选至少2.5分钟，且更优选至少3.0分钟来沉降。

[0328] 143. 根据项1至41和132至142中任一项所述的药物组合物，其不含酸稳定剂。