

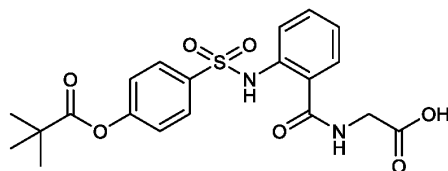
吸入用药物组合物

技术领域

本发明涉及医药领域，具体涉及一种吸入用西维来司他钠或其水合物的药物组合物。

背景技术

西维来司他（N-[2-[[[4-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基)苯基]磺酰]氨基]苯甲酰]-(S)-甘氨酸）是中性粒细胞弹性蛋白（neutrophil elastase）抑制剂，用于治疗全身性炎症反应综合症的急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合症。通常用其钠盐四水合物。西维来司他具有如下结构：



已知的商业化的西维来司他钠为注射剂，制剂处方中含有甘露醇、氢氧化钠等辅料。西维来司他钠目前仅上市了注射制剂，患者需要长时间连续给药，如24小时持续滴注，且急性肺损伤患者通常病情严重，导致用药困难，因此急需开发一种用药简便的给药方式。

文献1公开西维来司他钠干粉吸入剂，通过口腔吸入或鼻腔吸入。吸入剂中加入抗静电剂，如左旋糖苷、环糊精、山梨醇、甲壳素、羟甲基淀粉钠等，以及表面活性成分，如泊洛沙姆、二月桂酰磷脂酰胆碱等辅料成分。并公开该吸入剂可以迅速提供药物作用并有效地增加医学用途。而若将西维来司他钠注射冻干粉直接用于吸入，含有甘露醇容易引起气道收缩、哮喘等副作用，通常不能直接用于吸入，特别是不适用于人体的直接吸入。

文献2公开了一种用于治疗肺部疾病的缓释微球，其平均粒径为20到40 μm 。可用于该缓释微球的药物包括西维来司他钠。

文献3描述西维来司他钠的注射用冻干制剂，非活性成分含有磷酸二氢钠和氢氧化钠组成的pH调节剂以及赋形剂乳糖或甘露醇。同样的，该注射用冻干粉不能直接用于吸入，特别是不适用于人体的直接吸入。

文献 4 公开的注射用西维来司他钠冻干制剂, 含有选自磷酸三钠及其水合物、氢氧化钠或氢氧化钾的 pH 调节剂。

文献 5 公开了注射用西维来司他钠冻干制剂含有 pH 调节剂无水碳酸钠, 以及氯化钠。根据文献 4 的描述, 已经证明该冻干制剂 pH 在此过程是上升的, 并且得到大量的分解产品。冻干产品在 60°C 下放置两周时, 西维来司他钠的剩余率仅有 91.4%。

现有文献报道公开的西维来司他钠制剂或为注射用冻干粉, 或为干粉吸入剂, 因此现有技术均无法满足临床需求。对于患者而言, 亟需一种能够免于持续注射, 且用药方便西维来司他钠制剂, 并能达到预期的治疗效果。

文献 1: CN107913261 A

文献 2: EP291304

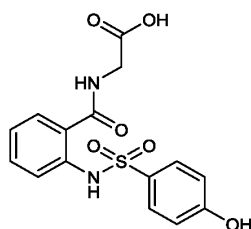
文献 3: CN104107172 A

文献 4: CN1263736 C

文献 5: US7638556 B2

发明内容

西维来司他钠在水中的溶解度不到 0.4mg/mL, 用于注射剂或吸入剂, 该溶解度都无法达到用药需求。同时, 西维来司他钠在水溶液中易发生水解, 产生如下结构杂质 (以下称“杂质 A”)。



在研究中发现, 对于西维来司他钠, 水溶液的 pH 越高, 西维来司他钠在水溶液中的溶解度越好, 但随着 pH 的升高, 西维来司他钠水解程度明显增加, 注射用冻干制剂的西维来司他钠的溶解度、pH 和水解程度三者之间的关系已经描述于现有技术中。然而现有技术对于吸入用西维来司他钠药物组合物未有任何描述, 特别是对于能够制备成吸入溶液的药物组合物没有任何描述。

吸入用药物组合物不含注射用冻干制剂的辅料甘露醇, 西维来司他钠或其水

合物在吸入药物组合物中的重量比增加,将对吸入药物组合物的稳定性产生显著影响,如杂质含量增加,且雾化后雾滴的均匀性差,难以控制雾滴粒径。

为解决前述问题,本发明提供一种吸入用药物组合物,含有西维来司他钠或其水合物,pH调节剂和渗透压调节剂。

本发明所述的pH调节剂能够使所述药物组合物中西维来司他钠的溶解度不低于2.5mg/mL;和/或所述pH调节剂能够使所述药物组合物的西维来司他钠的溶解度不低于5mg/mL;或所述pH调节剂能够使所述药物组合物的西维来司他钠的溶解度不低于7.5mg/mL;或所述pH调节剂能够使所述药物组合物的西维来司他钠的溶解度不低于10.0mg/mL;或所述pH调节剂能够使所述药物组合物的西维来司他钠的溶解度不低于15.0mg/mL;或所述pH调节剂能够使所述药物组合物的西维来司他钠的溶解度不低于20.0mg/mL。

本发明所述pH调节剂为药学上可接受的酸、碱及对应的盐或酸、碱、盐任意组成的缓冲体系。非限制性的包括:有机碱、有机酸及其相对应的盐,无机酸、无机碱及其相对应的盐。无机酸及盐包括:盐酸、磷酸、磷酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐。有机碱如:二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇;有机酸如乙酸、乳酸、枸橼酸、富马酸、酒石酸及相应的盐等;常用的碳酸盐如碳酸钠、碳酸钙、碳酸铵等;常用的碳酸氢盐如碳酸氢钠、碳酸氢钾等;无机碱如碱金属氢氧化物,碱土金属氢氧化物;磷酸盐如磷酸钠、磷酸氢钠、磷酸二氢钠及其水合物;常用的碱金属氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾等。

本发明所述pH调节剂能够使得所述吸入用药物组合物的pH值范围在3.0-10.0;作为优选方案,所述pH值范围在4.0-9.5;或所述pH值范围在5.0-9.0;或所述pH值范围在5.5-8.5。本发明通过pH调节剂使含有西维来司他钠的吸入药物组合物表现出优异的溶解性能。

本发明所述pH调节剂在溶液中的质量体积比(w/v, mg/mL)比例范围为0.1-30.0mg/mL,作为优选方案,本发明所述pH调节剂的质量体积比范围为0.1-25.0mg/mL,作为更优选方案,本发明所述pH调节剂的质量体积比范围为0.5-20.0mg/mL。

本发明吸入用药物组合物的渗透压调节剂,非限制性的包括:氯化钠、氯化钾、葡萄糖、氯化钙、氯化镁、山梨醇、木糖醇等;作为本发明的优选方案,渗

透压调节剂选自氯化钠、葡萄糖。本发明所述渗透压调节剂使得所述吸入用药物组合物的摩尔渗透压浓度在 250-450mOsm/kg；或所述渗透压调节剂使得所述吸入用药物组合物的摩尔渗透压浓度在 250-400mOsm/kg；或所述渗透压调节剂使得所述吸入用药物组合物的摩尔渗透压浓度在 250-350mOsm/kg。在所述渗透压范围内，本发明的吸入用药物组合物表现出良好的稳定性。

本发明所述的吸入用药物组合物，任选含有表面活性剂。表面活性剂的含量为 0.01-10.0mg/mL；作为优选方案，表面活性剂的含量为 0.01-5.0mg/mL；作为更优选方案，表面活性剂的含量为 0.01-3.5mg/mL。

本发明所述的表面活性剂非是非离子型表面活性剂或离子型表面活性剂。作为可选表面活性剂，非限制性的举例如：乙二醇单硬脂酸酯、乙二醇单油酸酯、十二烷基苯磺酸钠、十二烷基硫酸钠、甘油三油酸酯、失水山梨醇单月桂酸酯、泊洛沙姆、聚山梨酯-20、聚山梨酯-40、聚山梨酯-60、聚山梨酯-80、聚氧乙烯蓖麻油等。作为本发明的优选方案，表面活性剂任选自：十二烷基硫酸钠、聚山梨酯-80。

本发明再一方面提供一种吸入用药物组合物，其含有西维来司他钠或其水合物，pH 调节剂和渗透压调节剂，所述 pH 调节剂能够使所述药物组合物的西维来司他钠的溶解度不低于 2.5mg/mL，所述吸入用药物组合物的摩尔渗透压浓度在 250-400mOsm/kg，且本发明所述的吸入用药物组合物还具备至少任意一个以下特征：

- ①所述吸入用药物组合物的 pH 值为 3.0-10.0；
- ②所述吸入用药物组合物的杂质总含量不超过 2.0%；
- ③任选含有表面活性剂。

本发明再一方面提供一种吸入用药物组合物，其含有西维来司他钠或其水合物，pH 调节剂，渗透压调节剂和表面活性剂，所述 pH 调节剂能够使所述药物组合物的西维来司他钠的溶解度不低于 2.5mg/mL，所述吸入用药物组合物的摩尔渗透压浓度在 250-400mOsm/kg，所述表面活性剂的含量为 0.01-10.0mg/mL。

本发明所述吸入药物组合物可以每日 1 次，2 次，3 次或以上给药。作为优选方案，每次给药不超过 500mg，每日给药剂量总和不超过 2000mg/日。

本发明所述的吸入用药物组合物通过将所述吸入药物组合物溶解于载体中，

通过现有常规的吸入装置雾化后吸入。因此，本发明还提供一种药物盒，含有西维来司他钠或其水合物的吸入用药物组合物和一定剂量的水，所述剂量为 1mL、2mL、3mL、4mL、5mL 或以上剂量。本发明所述的吸入用药物组合物在使用前与水混合溶解，如蒸馏水、注射用水，再经给药装置雾化后吸入给药，所述给药装置可以是任何能够将药物递送至疾病部位的雾化器。

本发明再一方面提供一种能够在预定时间内复溶的吸入用药物组合物，所述复溶时间小于 60s，或小于 50s，或小于 40s，或小于 35s，或小于 30s，或小于 25s，或小于 20s。所述组合物含有西维来司他钠或其水合物，pH 调节剂，渗透压调节剂和任选地含有表面活性剂。所述 pH 调节剂能够使所述药物组合物的西维来司他钠的溶解度不低于 2.5mg/mL，摩尔渗透压浓度在 250-400mOsm/kg，所述表面活性剂的含量为 0.01-10.0mg/mL。作为本发明优选方案，所述药物组合物在小于 40s 内复溶；作为本发明优选方案，所述药物组合物在小于 30s 内复溶。

本发明再一方面提供一种用于肺部疾病治疗的吸入用药物组合物，其含有西维来司他钠或其水合物，pH 调节剂，渗透压调节剂和任选地含有表面活性剂。所述药物组合物通过与载体混合后，如水、生理盐水等，经过吸入给药器雾化后吸入。吸入的雾化颗粒（或称为雾滴）的质量中值空气动力学直径（MMAD）为 0.1~15.0 μ m；作为本发明优选方案，吸入的雾化颗粒的质量中值空气动力学直径（或称粒径）为 0.1~10.0 μ m；作为本发明进一步优选方案，吸入的雾化颗粒质量中值空气动力学直径为 0.5~7.0 μ m；作为本发明进一步优选方案，吸入的雾化颗粒质量中值空气动力学直径为 0.5~5.0 μ m。作为本发明进一步优选方案，吸入的雾化颗粒质量中值空气动力学直径小于 5.0 μ m 的比例（或称微细粒子分数）不低于 50%；进一步优选方案，吸入的雾化颗粒质量中值空气动力学直径小于 5.0 μ m 的比例（或称微细粒子分数）不低于 60%；进一步优选方案，吸入的雾化颗粒质量中值空气动力学直径小于 5.0 μ m 的比例（或称微细粒子分数）不低于 70%。

本发明再一方面提供一种吸入用药物组合物，其含有西维来司他钠或其水合物，pH 调节剂，渗透压调节剂和表面活性剂，所述 pH 调节剂能够使所述药物组合物的西维来司他钠的溶解度不低于 5mg/mL，所述吸入用药物组合物的摩尔渗透压浓度在 250-400mOsm/kg，且本发明所述的吸入用药物组合物其还具备至

少任意一个以下特征：

- ①所述吸入用药物组合物的 pH 值为 5.0-9.0；
- ②所述吸入用药物组合物的杂质总含量不超过 1.5%；
- ③所述吸入用药物组合物经雾化器雾化后，粒径为 0.5~7.0 μm ；
- ④所述吸入用药物组合物在溶液中的复溶时间不高于 30s。

本发明再一方面提供一种疾病的治疗方法以及一种吸入用药物组合物在制备治疗疾病的药物的用途，所述疾病由弹性蛋白酶引起，所述疾病为肺部疾病，所述肺部疾病包括急性肺损伤（ALL）或急性呼吸窘迫综合征（ARDS）等。所述治疗方法或用途通过给予一定剂量的西维来司他钠或其水合物的吸入用药物组合物，所述剂量为每次不超过 500mg，每日给药剂量总和不超过 2000mg/日。

本发明再一方面提供一种吸入用药物组合物的制备方法，所述方法将 pH 调节剂、渗透压调节剂、西维来司他钠和/或表面活性剂溶于水中，灌装后冻干。

本发明通过实验发现，表面活性剂不利于西维来司他钠的稳定性，表面活性剂的加入会导致本发明药物组合物中西维来司他钠或其水合物的杂质含量增加，本发明通过药物组合物中各组分含量的控制，获得稳定性良好的药物组合物，如杂质总含量不超过 2.0%，或不超过 1.5%；并能够在预定时间内（如小于 30s）复溶吸入药物组合物，在雾化后的粒径范围保持较好的均匀性。

在急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征患者中，吸入西维来司他钠或其水合物，在雾化后的粒径在需要在特定范围（0.5-7.0 μm ）内才能够使药物沉积于肺泡，粒径过小时，容易被呼出而失去治疗作用；而粒径过大时，导致雾化颗粒主要沉积于上呼吸道中，影响药物的吸收部位。不合适的粒径大小将直接影响药物的吸收和治疗作用以及增加潜在的副作用。因此，本发明的吸入用药物组合物不仅具备良好的稳定性，且经雾化器雾化后颗粒粒径均匀分布在 0.5-7.0 μm 范围内，能够获得良好的治疗效果。

术语解释

本发明所述的“水合物”是指一水合物、二水合物、三水合物、四水合物等，优选地，西维来司他钠以四水合物形式存在。

具体实施方式

本发明实施方式非限制地用于阐述本发明的技术方案，不应理解为对本发明的限制。本发明所用药物可通过现有文献中报道的方法制备得到，除非特别说明，所用试剂均为市售购买后使用。本发明通过高效液相色谱仪测定组合物的杂质含量，pH 测量仪检测溶液的 pH 值，渗透压测定仪测量溶液的渗透压。本发明的术语“MMAD”指质量中值空气动力学直径。

参考例 1

参考 CN104107172 专利中的方法，配制 40mg/ml 甘露醇水溶液，加入 20mg/ml 西维来司他钠四水合物分散，以磷酸二氢钠-氢氧化钠缓冲液溶解原料药，药物溶液 pH7.6，灌装药液 5mL，冻干得成品。

冻干成品放置于高温 60℃考察稳定性，0 天样品复溶后 pH7.6，主要降解杂质 A 含量 0.7%、总杂质含量 0.8%，高温 60℃ 10 天样品复溶 pH 7.6，杂质 A 1.6%、总杂质含量 1.8%。

参考例 2

参考公开于 CN1263736C 专利中的方法，配制 40mg/ml 甘露醇水溶液，20mg/ml 西维来司他钠四水合物分散，以磷酸三钠-氢氧化钠缓冲液溶解原料药，药物溶液 pH7.8，灌装药液 5mL，冻干。

冻干成品放置于高温 60℃考察稳定性，0 天样品复溶后 pH7.8，主要降解杂质 A 含量 1.0%、总杂质含量 1.3%，高温 60℃ 10 天样品复溶 pH 7.9，杂质 A 1.5%、总杂质含量 1.7%。

实施例 1

处方配制过程：氯化钠、枸橼酸钠依次加入水溶液中，浓度分别为 6mg/ml、6mg/ml，氢氧化钠 0.17mg/ml，加入西维来司他钠四水合物 5mg/ml，搅拌溶解澄清，药物溶液 pH7.2，灌装药液 5mL，冻干。

冻干成品放置于 60℃考察稳定性，0 天样品复溶后 pH7.2，主要降解杂质 A 含量 0.20%，总杂 0.37%，高温 60℃ 10 天样品复溶后 pH7.3，杂质 A 0.31%，总杂 0.52%。

实施例 2

与实施例 1 配制药物药液方法相同，并加入 0.2mg/ml 聚山梨酯 80，灌装 5mL，冻干。

冻干成品放置于 60℃考察稳定性, 0 天样品复溶后 pH7.3, 主要降解杂质 A 含量 0.22%, 总杂 0.38%, 高温 60℃ 10 天样品复溶后 pH7.2, 杂质 A 含量 0.72%, 总杂 0.98%。

实施例 3

吸入用处方配制过程: 氯化钠、枸橼酸钠依次加入水溶液中, 浓度分别为 6mg/ml、6mg/ml, 氢氧化钠 0.34mg/ml, 加入西维来司他钠四水合物 7.5mg/ml, 搅拌溶解澄清, 药物溶液 pH7.4, 灌装药液 5mL, 冻干。

实施例 4

向实施例 3 的药液中加入 0.2mg/ml 聚山梨酯 80, 灌装, 冻干。

实施例 1 至实施例 4 以及参考例 1 的稳定性结果如下表所列:

参考例 1			实施例			
处方	参考例	处方	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4
西维来司他钠	20mg	西维来司他钠	5mg	5mg	7.5mg	7.5mg
甘露醇	40mg	氯化钠	6mg	6mg	6mg	6mg
磷酸二氢钠	适量	枸橼酸钠	6mg	6mg	6mg	6mg
氢氧化钠	适量	氢氧化钠	0.17mg	0.17mg	0.34mg	0.34mg
—	—	聚山梨酯 80	—	0.2mg	—	0.2mg
水	1ml	水	1ml	1ml	1ml	1ml
药液 pH	7.6	药液 pH	7.2	7.2	7.4	7.4
冻干样品质量检查						
检查项	参考例	检查项	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4
复溶时间	35s	复溶时间	28s	18s	26s	20s
0 天	渗透压	0 天	渗透压	267	250	265
	pH		pH	7.2	7.3	7.4
	杂质 A		杂质 A	0.20	0.22	0.16
	总杂质		总杂质	0.37	0.38	0.33
60 °C 10d	pH	60 °C 10d	pH	7.3	7.2	7.4
	杂质 A		杂质 A	0.31	0.72	0.25
	总杂质		总杂质	0.52	0.98	0.42

注: 渗透压单位 mOsmol/kg, 冻干样品均以水复溶至配液浓度。复溶时间指

将冻干制剂复溶于 5mL 水溶液中的时间。

本发明的吸入用药物组合物能够显著改善药物的稳定性，降低杂质 A 的含量以及总杂质的含量，且 0 天和 10 天的 pH 值稳定。含有聚山梨酯-80 的处方，复溶时间可进一步缩短。

实施例 5

吸入用处方配制过程：配制 6mg/ml 氯化钠水溶液，氨丁三醇 0.5mg/ml，加入西维来司他钠四水合物 5mg/ml，搅拌溶解澄清，药物溶液 pH7.2，灌装药液 5mL，冻干。

冻干成品放置于 60℃考察稳定性，0 天样品复溶后 pH7.2，主要降解杂质 A 0.13%，总杂质含量 0.25%，高温 60℃ 10 天样品复溶后 pH7.2，杂质 A 0.28%，总杂质含量 0.49%。

相同的配制过程，氨丁三醇为 0.242mg/ml 时，药物未能全部溶解澄清。

实施例 6

吸入用处方配制过程：配制 6mg/ml 氯化钠水溶液，碳酸钠 10mg/ml，加入西维来司他钠四水合物 20mg/ml，搅拌溶解澄清，药物溶液 pH9.0，灌装药液 5mL，冻干。

冻干成品放置于 60℃考察稳定性，0 天样品复溶后 pH9.1，主要降解杂质 A 含量 0.44%，总杂质含量 0.57%，高温 60℃ 10 天样品复溶后 pH9.5，杂质 A 含量 1.03%，总杂质含量 1.12%。

实施例 7

吸入用处方配制过程：配制 10mg/ml 碳酸氢钠水溶液，加入西维来司他钠四水合物 20mg/ml，搅拌溶解澄清，药物溶液 pH8.1，灌装，冻干。

实施例 8

吸入用处方配制过程：向实施例 7 中药液加入 4mg/ml 氯化钠、0.2mg/ml 聚山梨酯 80，搅拌溶解澄清，药物溶液 pH8.1，灌装，冻干。

实施例 9

吸入用处方配制过程：配制 6mg/ml 碳酸氢钠水溶液，加入西维来司他钠四水合物 20mg/ml，搅拌溶解澄清，药物溶液 pH7.8，灌装，冻干。

实施例 10

吸入用处方配制过程：向实施例 9 中药液加入 4mg/ml 氯化钠、0.2mg/ml 聚山梨酯 80，搅拌溶解澄清，药物溶液 pH7.8，灌装，冻干。

实施例 11

吸入用处方配制过程：向实施例 9 中药液加入 8mg/ml 氯化钠、0.2mg/ml 聚山梨酯 80，搅拌溶解澄清，药物溶液 pH7.8，灌装，冻干。

实施例 12

吸入用处方配制过程：配制 4mg/ml 碳酸氢钠水溶液，加入西维来司他钠四水合物 10mg/ml，搅拌溶解澄清，药物溶液 pH7.8，灌装药液 5mL，冻干。

实施例 13

吸入用处方配制过程：向实施例 12 中药液加入 4mg/ml 氯化钠、0.2mg/ml 聚山梨酯 80，搅拌溶解澄清，药物溶液 pH7.8，灌装药液 5mL，冻干。

实施例 14

吸入用处方配制过程：向实施例 12 中药液加入 8mg/ml 氯化钠、0.2mg/ml 聚山梨酯 80，搅拌溶解澄清，药物溶液 pH7.8，灌装药液 5mL，冻干。

实施例 7 至实施例 14 的稳定性结果如下表所列：

处方	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12	实施例 13	实施例 14
西维来司他钠	20mg	20mg	20mg	20mg	20mg	10mg	10mg	10mg
碳酸氢钠	10mg	10mg	6mg	6mg	6mg	4mg	4mg	4mg
氯化钠	——	4mg	——	4mg	8mg	——	4mg	8mg
聚山梨酯 80	——	0.2mg	——	0.2mg	0.2mg	——	0.2mg	0.2mg
水	1ml	1ml	1ml	1ml	1ml	1ml	1ml	1ml
药液 pH	8.1	8.1	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8
冻干样品质量检查								
检查项	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12	实施例 13	实施例 14
复溶时间	30s	20s	28s	17s	18s	25s	20s	19s
0 天	渗透压	104	285	121	274	304	109	297
	pH	8.1	8.1	8.0	7.9	7.9	7.9	8.0
	杂质 A	0.30	0.28	0.21	0.18	0.17	0.12	0.09
	总杂质	0.47	0.44	0.37	0.34	0.33	0.28	0.25
60 °C 10d	pH	8.4	8.3	8.2	8.2	8.2	8.3	8.2
	杂质 A	0.45	0.58	0.29	0.51	0.44	0.26	0.53
	总杂质	0.60	0.69	0.45	0.66	0.59	0.42	0.70

实施例 15

吸入用处方配制过程：配制 0.4mg/ml 氢氧化钠水溶液加入氯化钠 9mg/ml，加入西维来司他钠四水合物 10mg/ml，搅拌溶解澄清，药物溶液 pH7.3，灌装药液 5mL，冻干。

实施例 16

吸入用处方配制过程：向实施例 15 中药液加 0.2mg/ml 聚山梨酯 80，搅拌溶解澄清，药物溶液 pH7.3，灌装药液 5mL，冻干。

实施例 17

吸入用处方配制过程：配制 1.1mg/ml 氢氧化钠水溶液加入氯化钠 9mg/ml、聚山梨酯 80 0.2mg/ml，加入西维来司他钠四水合物 20mg/ml，搅拌溶解澄清，药物溶液 pH7.8，灌装药液 5mL，冻干。

实施例 15 至实施例 17 的稳定性结果如下表所列：

处方		实施例 15	实施例 16	实施例 17
西维来司他钠		10mg	10mg	20mg
氢氧化钠		0.4mg	0.4mg	1.1mg
氯化钠		9mg	9mg	9mg
聚山梨酯 80		—	0.2mg	0.2mg
水		1ml	1ml	1ml
药液 pH		7.3	7.3	7.8
冻干样品质量检查				
检查项		实施例 15	实施例 16	实施例 17
复溶时间		28s	20s	17s
0 天	渗透压	282	274	294
	pH	7.3	7.3	7.8
	杂质 A	0.45	0.45	0.30
	总杂质	0.60	0.61	0.45
60°C 10d	pH	7.3	7.3	7.8
	杂质 A	0.82	0.86	0.67
	总杂质	1.01	1.15	0.88

调整处方中原辅料比例，灌装 4ml，冻干，制备得到实施例 18 至实施例 20 的处方；灌装 2.5ml，冻干，得到实施例 21-22 的处方，如下所示。

处方	实施例 18	实施例 19	实施例 20	实施例 21	实施例 22
西维来司他钠	25mg	25mg	25mg	20mg	20mg
氢氧化钠	1.4mg	1.4mg	1.6mg	1.2mg	1.2mg
氯化钠	6.5mg	6.5mg	6.5mg	12mg	12mg

聚山梨酯 80		——	0.05mg	0.05mg	——	0.08mg
药液 pH		7.8	7.8	8.2	7.8	7.8
水		1ml	1ml	1ml	1ml	1ml
冻干样品质量检查						
复溶时间		35s	19s	18s	34s	17s
0 天	渗透压	300	302	305	297	296
	pH	7.8	7.8	8.2	7.8	7.8
	杂质 A	0.43	0.44	0.51	0.45	0.46
	总杂质	0.60	0.61	0.66	0.62	0.63
60℃ 10d	pH	7.8	7.8	8.2	7.8	7.8
	杂质 A	0.44	0.48	0.66	0.50	0.52
	总杂质	0.61	0.65	0.81	0.67	0.69

实施例 23

雾化特性实验

本发明的粒径测定方法采用将参考例 1、实施例 9、实施例 10、实施例 11 的冻干样品以水复溶后的药液，以 PARI eflow 型号雾化器进行雾化，采用新一代药用级联撞击器(NGI)测定质量中值空气动力学直径(MMAD)，流速 15L/min，结果显示，MMAD 结果分别为 8.047 μ m、3.921 μ m、2.005 μ m、2.056 μ m，表明本发明实施例吸入用药物组合物能够获得符合药用需求的粒径，而当组合物中含有聚山梨酯 80 时，雾化后颗粒大小分布更为均匀。

实施例 18-实施例 22 均以 4ml 水复溶，雾化特性除 MMAD 外，还检测了递送总量百分比、微细粒子分数两个参数。递送总量百分比是药液装入雾化杯内雾化，通过吸嘴的递送量在总药量中的占比；微细粒子分数指递送药物中粒径小于 5 μ m 的占比。

雾化特性					
	实施例 18	实施例 19	实施例 20	实施例 21	实施例 22
递送总量百分比(%)	37	44	43	36	42
微细粒子分数 (%)	65	80	78	66	79
MMAD (μ m)	3.4	2.1	2.2	3.5	2.1

动物实验

以实施例 19 处方进行了 SD 大鼠单次注射给药 5mg/kg 与吸入给药 5mg/kg 的肺部暴露量对比。与已上市的注射给药相比，吸入给药使药物在肺部的暴露量增大 20.5 倍，使药物维持肺部有效浓度的时间显著延长。

给药途径	肺部浓度 $\mu\text{g/g}$				$\text{AUC}_{0.083-1\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)
	0.083h	0.167h	0.5h	1h	
注射 (n=3)	4.12	2.63	1.52	0.51	1.5
吸入 (n=3)	35.4	47.7	25.1	8.5	30.7

本发明所述的吸入用药物组合物具有良好的稳定性，经雾化装置雾化后的颗粒能够保持均匀性。能够用于肺部疾病患者的吸入给药治疗，避免 24 小时持续滴注的给药方式，显著提高用药便利性。动物实验表明本发明的吸入组合物相对于注射给药的方式，显著提高了药物在肺部的浓度以及 AUC 值。

1. 一种吸入用药物组合物，其含有西维来司他钠或其水合物，pH 调节剂和渗透压调节剂，所述 pH 调节剂能够使所述药物组合物的西维来司他钠的溶解度不低于 2.5mg/mL，所述吸入用药物组合物的摩尔渗透压浓度在 250-450mOsm/kg。
2. 根据权利要求 1 所述的吸入用药物组合物，其还进一步具备至少一个以下特征：
 - ① 所述吸入用药物组合物的 pH 值为 3.0-10.0；
 - ② 所述吸入用药物组合物经雾化装置雾化后，粒径为 0.1~10.0 μ m；
 - ③ 任选含有表面活性剂。
3. 根据权利要求 1 所述的吸入用药物组合物，所述 pH 调节剂能够使所述药物组合物中西维来司他钠或其水合物的溶解度不低于 5mg/mL。
4. 根据权利要求 1 所述的吸入用药物组合物，所述的 pH 调节剂使得所述吸入用药物组合物的水溶液的 pH 值为 5.0-9.0，和/或 pH 值为 5.5-8.5。
5. 根据权利要求 1 所述的吸入用药物组合物，吸入用药物组合物的摩尔渗透压浓度在 250-400mOsm/kg，优选的摩尔渗透压浓度在 250-350mOsm/kg。
6. 根据权利要求 1 所述的吸入用药物组合物，所述吸入用药物组合物经雾化装置雾化后，粒径为 0.5~7.0 μ m。
7. 根据权利要求 1 所述的吸入用药物组合物，通过将所述组合物溶解于载体中，经雾化装置雾化后吸入给药。
8. 根据权利要求 1 所述的吸入用药物组合物，所述载体为水。
9. 根据权利要求 1 所述的吸入用药物组合物，所述 pH 调节剂含量为 0.1-30.0mg/mL；优选含量为 0.1-25.0mg/mL。
10. 根据权利要求 1 所述的吸入用药物组合物，所述表面活性剂的含量为 0.01-10.0mg/mL；优选含量为 0.01-5.0mg/mL。
11. 一种吸入用药物组合物，其包含西维来司他钠或其水合物，pH 调节剂，渗透压调节剂，所述 pH 调节剂能够使所述药物组合物的西维来司他钠或其水合物的溶解度不低于 5mg/mL，所述吸入用药物组合物的摩尔渗透压浓度在 250-400mOsm/kg，且所述吸入用药物组合物具备至少一个以下特征：
 - ① 吸入用药物组合物的 pH 值为 5.0-9.0；

- ② 所述吸入用药物组合物经雾化装置雾化后，粒径 0.5~7.0 μm ；
- ③ 任选含有表面活性剂。
12. 根据权利要求 1 或 11 所述吸入用药物组合物，渗透压调节剂任选自氯化钠、葡萄糖。
13. 根据权利要求 1 或 11 所述吸入用药物组合物，表面活性剂任选自十二烷基硫酸钠、吐温 80。
14. 一种吸入用药物组合物，其包含西维来司他钠或其水合物，pH 调节剂，渗透压调节剂和表面活性剂，所述 pH 调节剂能够使所述药物组合物的西维来司他钠或其水合物的溶解度不低于 5mg/mL，所述吸入用药物组合物的摩尔渗透压浓度在 250-350mOsm/L，且所述药物组合物的 pH 值为 5.0-9.0。
15. 一种吸入用药物组合物，包含西维来司他钠或其水合物，pH 调节剂，渗透压调节剂和表面活性剂，其中，pH 调节剂含量为 0.1-25.0mg/mL，表面活性剂含量为 0.01-5.0mg/mL，摩尔渗透压浓度为 250-350mOsm/L，pH 值为 5.0-9.0。
16. 根据权利要求 14 或 15 所述的吸入用药物组合物，渗透压调节剂为氯化钠，表面活性剂为聚山梨酯-80。
17. 吸入用药物组合物在制备治疗疾病的药物中的用途，其通过将所述吸入用药物组合与水混合后，通过吸入给药器雾化后吸入，所述疾病为肺部疾病。