



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118510492 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 16

(21) 申请号 202280081939.8

(22) 申请日 2022.12.19

(30) 优先权数据

FR2113999 2021.12.20 FR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/FR2022/052421 2022.12.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/118717 FR 2023.06.29

(71) 申请人 阿普塔尔法国简易股份公司

地址 法国勒讷堡

(72) 发明人 伊莎贝尔·佩龙 艾琳·罗西

塞格琳·萨拉伊

(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

专利代理师 李雪 姚开丽

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

权利要求书1页 说明书7页 附图6页

(54) 发明名称

包含沙丁胺醇的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及由基于药学上可接受的沙丁胺醇盐的活性成分、1,1-二氟乙烷(R-152a)和乙醇组成的药物组合物。本发明还涉及其在治疗呼吸系统疾病中的用途、容纳有该药物组合物的罐以及设置有这种罐的定量吸入器。最后,本发明涉及该药物组合物和该罐在定量吸入器中的用途。

1. 由下列化合物组成的药物组合物:
 - (a) 基于药学上可接受的沙丁胺醇盐的活性成分,
 - (b) 1,1-二氟乙烷 (R-152a), 和
 - (c) 乙醇。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中, 所述活性成分 (a) 是沙丁胺醇盐, 优选是沙丁胺醇硫酸盐。
3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物, 其中, 相对于所述药物组合物的总质量, 所述活性成分 (a) 的质量比例为0.05质量%至0.5质量%, 有利地为0.1质量%至0.4质量%, 优选为0.2质量%至0.35质量%。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物, 其中, 相对于所述药物组合物的总质量, 1,1-二氟乙烷 (b) 的质量比例为89.5质量%至99.9质量%, 特别是94.5质量%至99.9质量%, 有利地为96.6质量%至99.7质量%, 优选为97.65质量%至99.3质量%。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的药物组合物, 其中, 相对于所述药物组合物的总质量, 乙醇 (c) 的质量比例为0.05质量%至10质量%, 特别是0.05质量%至5质量%, 有利地为0.2质量%至3质量%, 优选为0.5质量%至2质量%。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的药物组合物, 所述药物组合物用于治疗呼吸系统疾病, 例如哮喘或慢性阻塞性肺病 (COPD) 的用途。
7. 容纳有根据权利要求1至5中任一项所述的药物组合物的罐。
8. 设置有根据权利要求7所述的罐的定量吸入器 (MDI)。
9. 根据权利要求1至5中任一项所述的药物组合物或根据权利要求7所述的罐在定量吸入器 (MDI) 中的用途。

包含沙丁胺醇的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种能够用于治疗呼吸系统疾病的药物组合物,其包含基于沙丁胺醇盐、特别是沙丁胺醇硫酸盐的活性成分和由1,1-二氟乙烷形成的推进剂气体。

[0002] 本发明还涉及容纳有这种药物组合物的罐以及设置有这种罐的定量吸入器。

[0003] 本发明最后涉及这种药物组合物和这种罐在定量吸入器中的用途。

背景技术

[0004] 沙丁胺醇及其衍生物是治疗呼吸系统疾病如哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)的支气管扩张剂的活性成分。

[0005] 包含沙丁胺醇或其衍生物之一的药物组合物通常通过定量吸入器(MDI)递送至患者。

[0006] 定量吸入器是一种给药装置,其配备有:容纳有药物组合物的罐、允许分配受控量的包含活性成分的药物组合物的计量阀和允许在计量阀上施加压力并配有吸嘴的施药器。

[0007] 上述药物组合物包含其中溶解、悬浮或分散有活性成分的推进剂气体,以及任选的一种或多种其他化合物,这些其他化合物具体可选自表面活性剂、极性赋形剂和防腐剂。

[0008] 多年来,在用于制药目的的定量吸入器中实施的推进剂气体的选择已经发生了变化。

[0009] 鉴于含氯氟烃(CFC)对臭氧层的有害影响,长期使用的该含氯氟烃(CFC)被弃用,取而代之的是氢氟碳化合物(HFC),最近用术语氢氟烷烃(HFA)对其进行命名,如1,1,1,2-四氟乙烷(HFC-134a、HFA-134a或R-134a)和1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFC-227ea、HFA-227ea或R-227ea),这些化合物不会对臭氧层产生有害影响或对人体产生毒性。

[0010] 然而,由于这些氢氟烷烃R-134a和R-227ea具有高全球变暖潜能值(GWP)的特点,对温室效应具有不可忽略的影响,因此已经提出了包含沙丁胺醇或其衍生物之一以及替代的推进剂气体的药物组合物。

[0011] 因此,文献WO 2013/054137 A1、WO 2014/170689 A1和WO 2013/054135A1(在本说明书的其余部分中分别称为[1]至[3])描述了在包含沙丁胺醇硫酸盐的药物组合物中实施特定的氢氟烃(HFC)或氢氟烷烃(HFA),1,1-二氟乙烷(HFC-152a、HFA-152a或R-152a)。

[0012] 文献US2007/041911 A1(称为[4])在若干种能够在药物组合物中用作推进剂气体的氢氟烃中偶然提及HFC-152a,该药物组合物包含沙丁胺醇的酸加成盐、助溶剂以及有机酸或无机酸。然而,文献[4]没有描述具体实施R-152a的药物组合物的任何实施例。

[0013] 最近的文献US2021/244688 A1(称为[5])描述了包含单独的沙丁胺醇或与至少一种长效毒蕈碱拮抗剂和/或至少一种皮质类固醇组合的沙丁胺醇以及作为推进剂气体的HFA-152a的药物组合物。然而,在文献[5]中,实施的沙丁胺醇是所谓的沙丁胺醇“碱”,其被定义为不包括沙丁胺醇的所有药学上可接受的衍生物,特别是沙丁胺醇的盐。

[0014] 更具体地说,文献[1]和[2]中描述的药物组合物包含沙丁胺醇硫酸盐、R-152a以及一种或多种表面活性剂,其作用是帮助活性成分颗粒分散在推进剂气体中。

[0015] 在文献[1]中,该表面活性剂是油酸,而在文献[2]中,该表面活性剂包含至少一种不同于油酸的化合物。

[0016] 尽管这些不是特别优选的实施方式,文献[1]和[2]中描述的药物组合物也可以包含一种或多种极性赋形剂,例如乙醇,其被描述为具有溶解推进剂中的表面活性剂和/或抑制活性成分颗粒在罐表面上沉积的作用。

[0017] 相比之下,文献[3]中描述的药物组合物不包含表面活性剂,原因是表面活性剂不是所希望的,并且在不使用表面活性剂的情况下形成稳定的混悬液是令人所关注的。文献[3]指出,使用推进剂气体R-152a允许制备不含表面活性剂和极性赋形剂的药物组合物,尽管如此,当使用药物给药装置如定量吸入器(MDI)递送时,该药物组合物仍具有良好的药学性能。

[0018] 然而,本申请发明人观察到仅由沙丁胺醇硫酸盐和R-152a组成的药物组合物不能获得预期的雾化性能。

[0019] 因此,基于这一观察结果,力求不断改善雾化性能,并因此改善用于治疗呼吸系统疾病的药物组合物所赋予的治疗性能,构成本发明的基础。

发明内容

[0020] 该目标以及其他目标首先通过上述类型的药物组合物实现,也就是说其包含基于沙丁胺醇的活性成分和1,1-二氟乙烷作为推进剂气体。

[0021] 根据本发明,所述药物组合物由下列化合物组成:

[0022] (a) 基于药学上可接受的沙丁胺醇盐的活性成分,

[0023] (b) 1,1-二氟乙烷(R-152a),和

[0024] (c) 乙醇。

[0025] 发明人以意想不到和出人意料的方式观察到,仅包含沙丁胺醇盐、R-152a和乙醇的药物组合物能够实现比文献[3]中描述的仅包含沙丁胺醇盐和R-152a的药物组合物高得多的雾化性能,而且这种显著的雾化性能还是随时间稳定的。

[0026] 这一结果更加出乎意料,因为它违背了文献[1]至[3]的教导,文献[1]至[3]建议在含有沙丁胺醇硫酸盐和R-152a的药物组合物中限制或甚至避免使用乙醇。这些文献特别报道了乙醇会引起不可接受的口腔和咽喉刺激,特别是在年轻患者中,和/或引起药物组合物的粗糙喷雾,其特点是液滴尺寸太大,以至于不能令人满意地渗透到肺的深层细支气管中。

[0027] 在根据本发明的药物组合物的有利变型中,活性成分(a)是沙丁胺醇盐。

[0028] 在本发明的优选变型中,该活性成分(a)是沙丁胺醇硫酸盐。

[0029] 活性成分(a)有利地为颗粒形式,其大小适合于通过吸入含有它的药物组合物来递送。通常,活性成分(a)颗粒的中值直径,通常记为 D_{v50} ,小于或等于 $6\mu\text{m}$,这意味着至少50体积%的活性成分(a)颗粒的直径小于或等于 $6\mu\text{m}$ 。

[0030] 活性成分(a)颗粒的中值直径有利地小于或等于 $5\mu\text{m}$,优选为 $0.5\mu\text{m}$ 至 $5\mu\text{m}$,更优选为 $1\mu\text{m}$ 至 $4\mu\text{m}$ 。

[0031] 在根据本发明的组合物的变型中,相对于药物组合物的总质量,活性成分(a)的质量比例为0.05质量%至0.5质量%。相对于药物组合物的总质量,该质量比例有利地为0.1

质量%至0.4质量%,优选地为0.2质量%至0.35质量%。

[0032] 在根据本发明的组合物的变型中,相对于药物组合物的总质量,1,1-二氟乙烷(b)的质量比例为89.5质量%至99.9质量%。

[0033] 在另一变型中,相对于药物组合物的总质量,1,1-二氟乙烷(b)的质量比例为94.5质量%至99.9质量%。相对于药物组合物的总质量,该质量比例有利地为96.6质量%至99.7质量%,优选地为97.65质量%至99.3质量%。

[0034] 在根据本发明的组合物的变型中,相对于药物组合物的总质量,乙醇(c)的质量比例为0.05质量%至10质量%。

[0035] 在另一个变型中,相对于药物组合物的总质量,乙醇(c)的质量比例为0.05质量%至5质量%。

[0036] 根据本发明的药物组合物的雾化性能可以用相对低质量比例的乙醇达到,这不会对患者的健康造成任何危险,即使是年轻人。

[0037] 相对于药物组合物的总质量,乙醇的质量比例有利地可以为0.2质量%至3质量%,优选地为0.5质量%至2质量%。

[0038] 其次,本发明涉及用于治疗患有或易患有呼吸系统疾病的患者的药物组合物。

[0039] 根据本发明,这种用于治疗呼吸系统疾病的药物组合物如上所定义,也就是说它由下列化合物组成:

[0040] (a) 基于药学上可接受的沙丁胺醇盐的活性成分,

[0041] (b) 1,1-二氟乙烷(R-152a),和

[0042] (c) 乙醇。

[0043] 上述与药物组合物相关的特征,特别是与活性成分以及形成该药物组合物的各化合物的质量比例相关的特征,当然也适用于在治疗呼吸系统疾病的用途中使用的药物组合物。

[0044] 这种呼吸系统疾病可以是哮喘或慢性阻塞性肺病(COPD)。

[0045] 在本发明的上下文中,可以通过施用从治疗角度来看有效量的如上定义的药物组合物来治疗患者。

[0046] 第三,本发明涉及容纳有药物组合物的罐(canister)以及包括这种罐的定量吸入器。

[0047] 根据本发明,该药物组合物如上所定义,也就是说它由活性成分(a)、作为推进剂气体的R-152a和乙醇组成,其中与这些化合物相关的特征可以单独或组合使用。

[0048] 第四,本发明涉及如上定义的药物组合物和/或罐在定量吸入器(MDI)中的用途,这种装置通常用于递送包含基于沙丁胺醇或其药学上可接受的盐的活性成分的药物组合物。

[0049] 本发明的其他特征和优点将在阅读以下附加描述后变得更加清楚,这些附加描述涉及药物组合物的实施例及其体外雾化性能的评估,两种药物组合物,记为C4和C4',是根据本发明的药物组合物,其他药物组合物是根据文献[1]和[3]的教导的对比药物组合物,记为C1至C3和C3'。

附图说明

[0050] 图1为示出了在T0时测量的来自药物组合物C1至C4的剂量或吸入 (puff) 的沙丁胺醇颗粒的沉积分数 (以 % 表示) 与NGI药物撞击器的级数的函数关系图。

[0051] 图2A、图2B和图2C示出了分别在T0、T3M和T6M时测量的来自药物组合物C3' 和C4' 的剂量或吸入的沙丁胺醇颗粒的沉积分数 (以 % 表示) 与NGI药物撞击器的级数的函数关系图。

[0052] 图3再现了图2A、图2B和图2C的图,图3示出了在T0、T3M和T6M时测量的来自根据本发明的药物组合物C4' 的剂量的沙丁胺醇颗粒的沉积分数 (以 % 表示) 与NGI药物撞击器的级数的函数关系。

[0053] 图4再现了图2A、图2B和图2C的图,图4示出了在T0、T3M和T6M时测量的来自对比药物组合物C3' 的剂量的沙丁胺醇颗粒的沉积分数 (以 % 表示) 与NGI药物撞击器的级数的函数关系。

具体实施方式

[0054] 实施例1

[0055] 进行测试的气雾剂由同一批次的化合物、铝制罐和计量阀制成。

[0056] 使用下表1中给出的以下量的沙丁胺醇硫酸盐 (中值直径约为 $2\mu\text{m}$)、油酸和乙醇制备了四种药物组合物C1至C4。

[0057] 表1

组合物	沙丁胺醇硫酸盐 (mg)	油酸 (mg)	乙醇 (mg)
C1	30.125 $\pm$ 2.5 %	28.438 $\pm$ 2.5 %	0
C2	30.125 $\pm$ 2.5 %	34.125 $\pm$ 2.5 %	0
C3	30.125 $\pm$ 2.5 %	0	0
C4	30.125 $\pm$ 2.5 %	0	113.750 $\pm$ 2.5 %

[0059] 适用时,首先将油酸或乙醇手动加入四个不同系列的罐中,然后加入沙丁胺醇硫酸盐。

[0060] 然后用合适的设备将计量阀压接到每个罐上,然后使用合适的设备通过计量阀引入R-152a推进剂气体,使药物组合物的总质量达到11375mg。

[0061] 这样包装的气雾剂然后在至少一周的隔离期内以称为倒置位置 (阀门向下) 的方式储存。

[0062] 在隔离期结束时,进行了空气动力学粒度分布 (APSD) 测量试验。

[0063] T0时的该测试包括评估离开阀门的活性成分颗粒的空气动力学尺寸,该测试通过多级药物撞击器进行,允许近似模拟支气管树。在目前的情况下,使用的药物撞击器是符合欧洲药典的设备E的下一代撞击器 (NGI)。

[0064] 更具体地说,测试是在30L/min的流速下将5剂C1至C4组合物中的每一种排出到NGI撞击器中进行的。

[0065] 图1的曲线图示出了沉积在咽喉和口腔 (标记为T&M) 中以及撞击器每一级 (标记为S1至S8) 的沙丁胺醇的比例。

[0066] 为了确保最佳的治疗功效,必须最大化沉积在3至6级 (标记为S3至S6),尤其是S4

和S5的分数。

[0067] 图1示出了根据本发明的药物组合物C4(其包含1质量%的乙醇)有效地允许优化该治疗功效,因为在S3至S6级,特别是在S4和S5级沉积的沙丁胺醇分数明显大于使用对比药物组合物C1至C3在这些相同级处沉积的沙丁胺醇分数,使用对比药物组合物C3时这一现象更明显。关于用对比药物组合物C1和C2获得的数据,观察到根据本发明的药物组合物C4的实施允许细微颗粒从S3级转移到S4级,尤其是转移到细微颗粒尺寸更小的S5级。

[0068] 这一观察结果更加出人意料,因为:

[0069] 一方面,对比药物组合物C1和C2分别包含质量比例为0.25质量%和0.3质量%的表面活性剂,上述含量在文献[1]中教导的0.2质量%至1.0质量%的优选范围内,在此,表面活性剂是油酸,以及

[0070] 另一方面,既不包含表面活性剂也不包含乙醇的对比药物组合物C3描述在文献[3]中,具有良好的药学性能。

[0071] 此外,根据本发明的药物组合物的治疗性能由下表2中报告的细微颗粒分数的数据证实,在该表中,药物组合物C1、C2和C4中存在的油酸或乙醇的量以质量比例(质量%)报告。

[0072] 表2

	组合物	油酸(质量%)	乙醇(质量%)	细微颗粒的分数(%)
[0073]	C1	0.25	0	15
	C2	0.3	0	16
[0074]	C3	0	0	13
	C4	0	1.00	21

[0075] 实施例2

[0076] 如在实施例1中一样,根据相同的操作方案,用相同批次的化合物、铝制罐和计量阀制备计量吸入器。

[0077] 在第一步中,用合适的设备将计量阀压接到每个罐上。

[0078] 在第二步中,使用试验设备(pilot equipment),分两步,通过计量阀引入下述物质,填充两个不同系列的计量吸入器:

[0079] 含有30.125mg沙丁胺醇硫酸盐(中值直径约为5 μ m)、少量推进剂气体R-152a和(如适用)下表3中所示的质量分数(相对于药物组合物总质量)的乙醇的浓缩混悬液,然后

[0080] 足够量的R-152a推进剂气体,使药物组合物的总质量达到9.57g。

[0081] 表3

组合物	C3'	C4'
乙醇(质量%)	0	1.00

[0083] 如以上实施例1中一样,通过将5剂药物组合物C3'和C4'中的每一种排出到NGI撞击器中,在30L/min的流速下进行三个系列的空气动力学粒度分布(APSD)测量试验。

[0084] 对在T0时,也就是在实施例1中提到的隔离期结束时,获得的药物组合物C3'和C4'进行第一系列空气动力学粒度分布测量试验。

[0085] 在T0时第一系列测试的结果示出在图2A中。

[0086] 对在T3M时获得的这些相同的药物组合物C3'和C4'进行了第二系列空气动力学粒度分布测量试验,也就是在容纳有所述组合物C3'和C4'的计量吸入器从T0开始储存三个月之后,在这三个月期间,这些计量吸入器在40℃和75%的相应温度和相对湿度条件下以倒置位置(阀门向下)放置,这符合国际药物质量协调委员会的指令(ICH Q1稳定性指南)。

[0087] T3M的第二系列试验结果示出在图2B中。

[0088] 对在T6M时获得的这些相同的药物组合物C3'和C4'进行了第三系列空气动力学粒度分布测量试验,也就是在容纳有所述组合物C3'和C4'的定量吸入器从T0开始储存6个月之后,在这6个月期间,这些定量吸入器在前一段落中所述的温度和相对湿度条件下以倒置位置放置。

[0089] T6M的第三系列试验的结果示出在图2C中。

[0090] 图3和图4汇集了用本发明的药物组合物C4'(图3)和用对比药物组合物C3'(图4)获得的图2A至图2C的曲线图。特别指出,该对比药物组合物C3'与文献[3]的教导一致。

[0091] 图2A至图2C、图3和图4的曲线图一方面示出了沉积在咽喉和口腔(T&M)的沙丁胺醇的分数,另一方面示出了沉积在撞击器的八个级中的每一级(标记为S1至S8)的沙丁胺醇的分数。

[0092] 为了确保最佳的治疗功效,沉积在S3至S6级的分数必须最大化,而沉积在T&M的分数必须最小化。

[0093] 图2A、图2B和图2C示出了根据本发明的药物组合物C4',其包含1%质量的乙醇,有效地允许优化该治疗功效。

[0094] 一方面,参考图2A,注意到使用药物组合物C4'在T0时在S3至S6级沉积的沙丁胺醇分数的总和显著大于使用对比药物组合物C3'在T0时在S3至S6级沉积的沙丁胺醇分数的总和。如果参考图2B和图2C的曲线图,上述观察结果甚至更加显著。

[0095] 另一方面,仍然参考图2A,观察到在T0时使用根据本发明的药物组合物C4'在T0时在T&M沉积的沙丁胺醇分数约为35%,因此远低于使用对比药物组合物C3'在T0时沉积的沙丁胺醇分数,其约为45%。如果参考图2B和图2C,可以观察到使用根据本发明的药物组合物C4'在T3M和T6M时保持了上述比率35%,而使用对比组合物C3'时该比率值增加至约70%。

[0096] 图3示出了根据本发明的药物组合物C4'即使在40℃和75%相对湿度下储存6个月后,仍能随时间保持这种最佳治疗功效。事实上,该图3的曲线图实际上是重叠的,反映了沉积在S3至S6级的沙丁胺醇分数的总和以及沉积在T&M的沙丁胺醇分数在T0、T3M和T6M时是相似的,或者甚至是相同的。换句话说,根据本发明的药物组合物C4'的特征在于随时间稳定的雾化性能。

[0097] 相反,如果参考图4,可以观察到对比药物组合物C3'的治疗功效至少在40℃和75%相对湿度下储存三个月(T3M)后已经大幅降低,更不必说在T6M下储存了。

[0098] 文献

[0099] [1]WO 2013/054137 A1

[0100] [2]WO 2014/170689 A1

- [0101] [3]WO 2013/054135 A1
- [0102] [4]US2007/041911 A1
- [0103] [5]US2021/244688 A1。

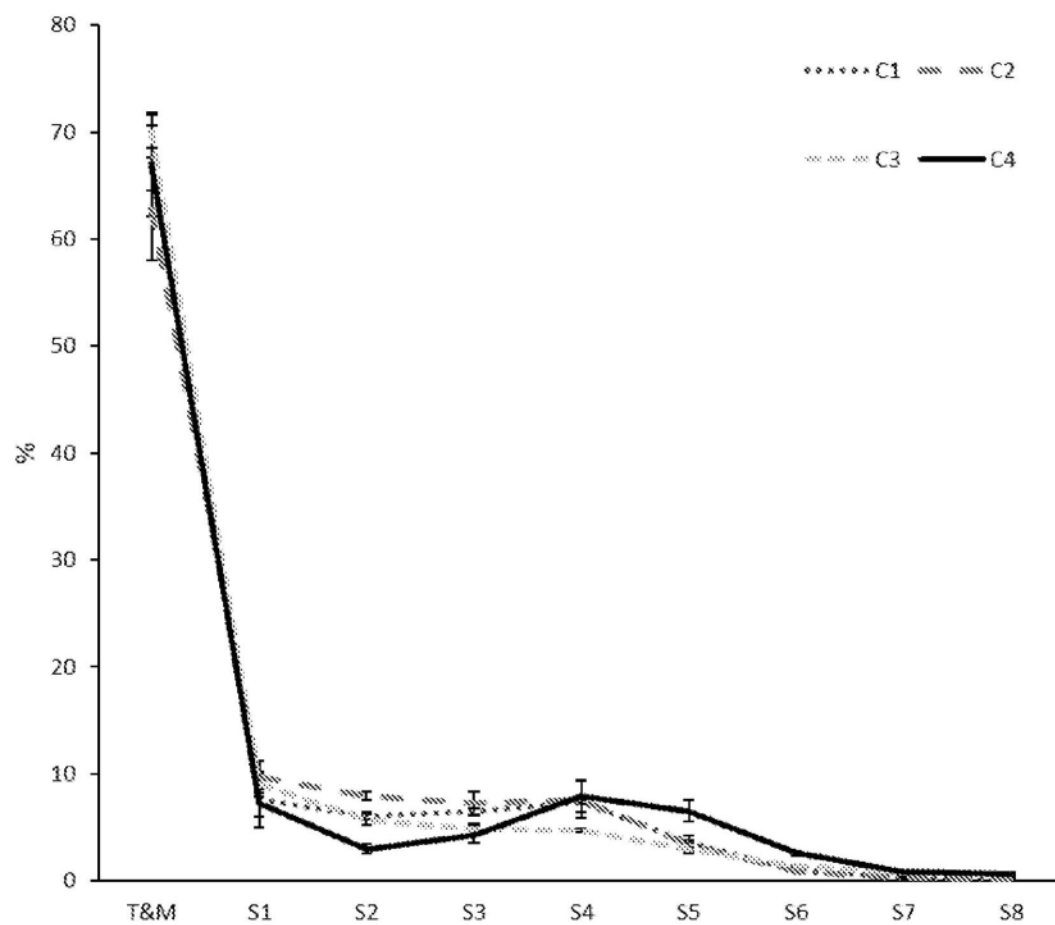


图1

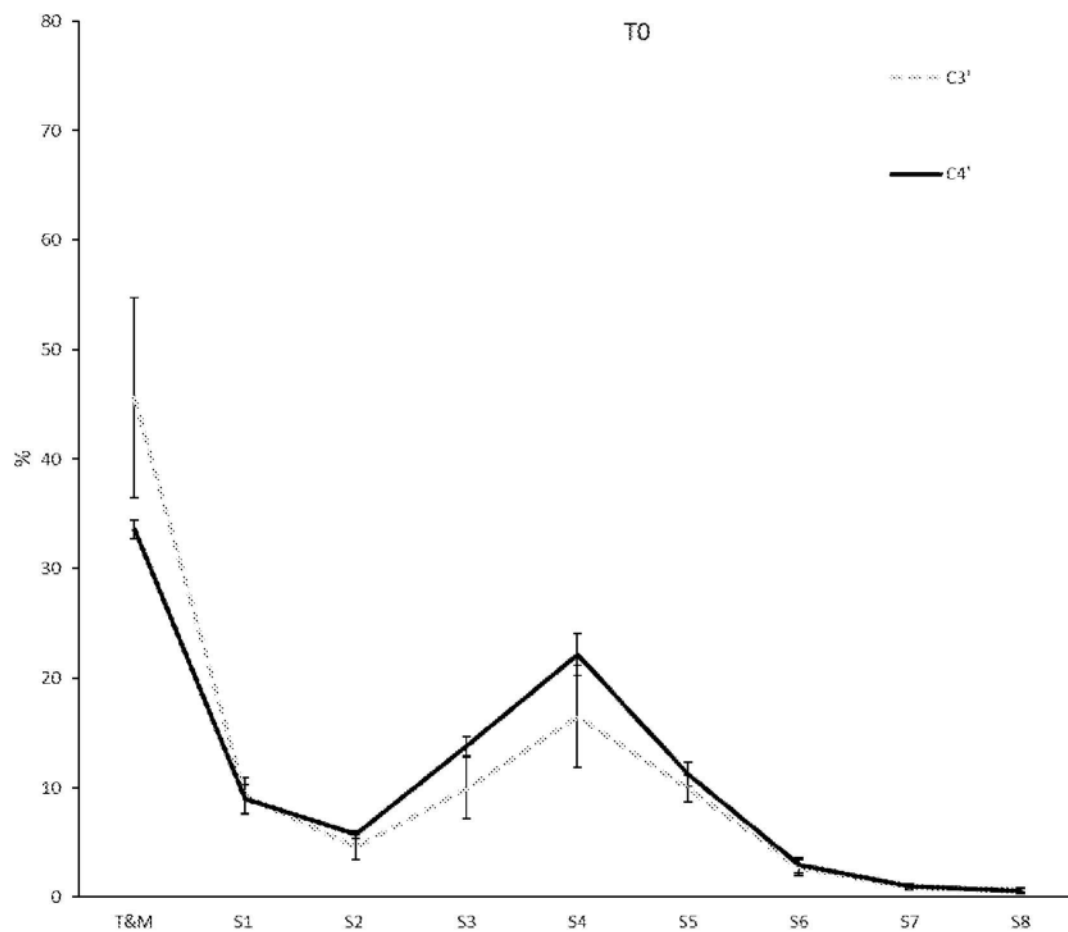


图2A

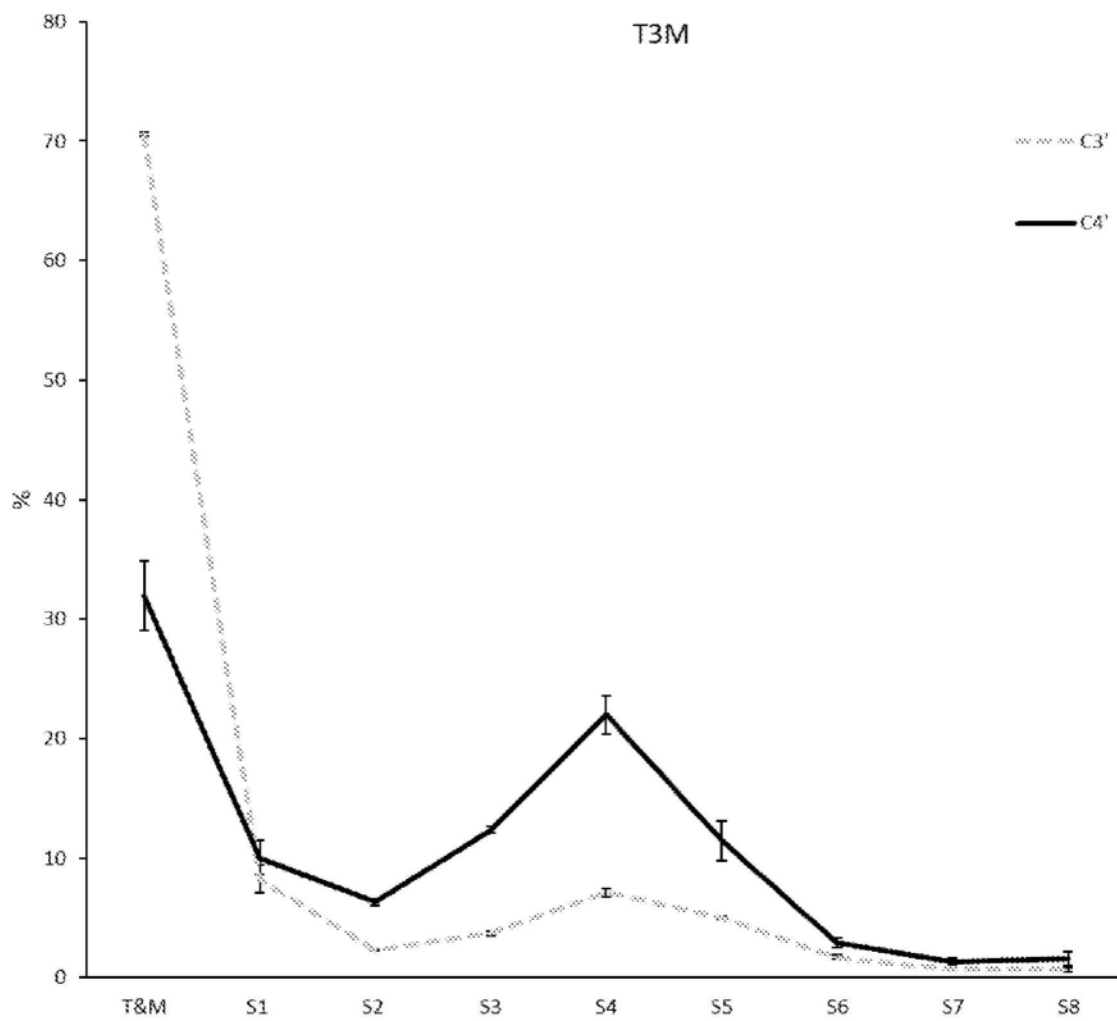


图2B

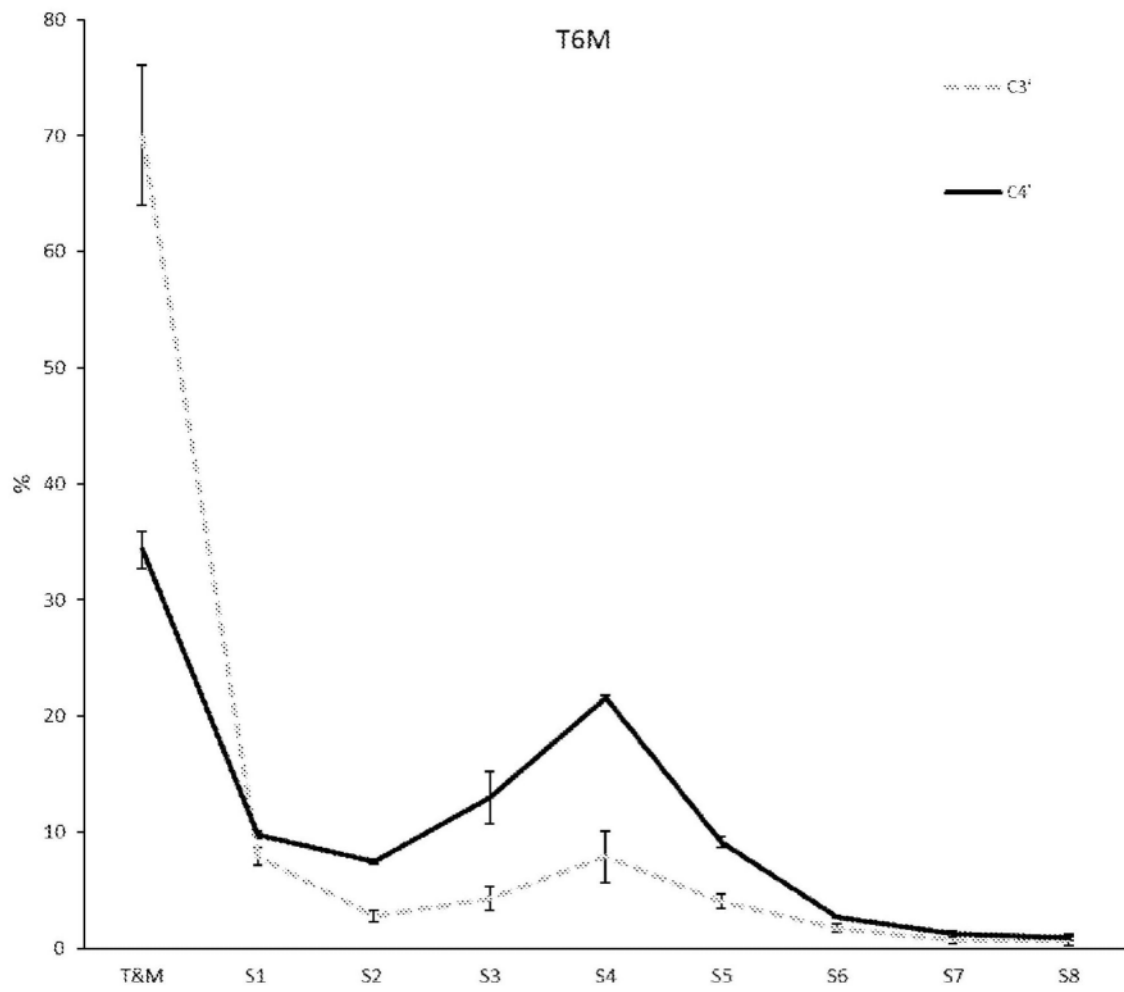


图2C

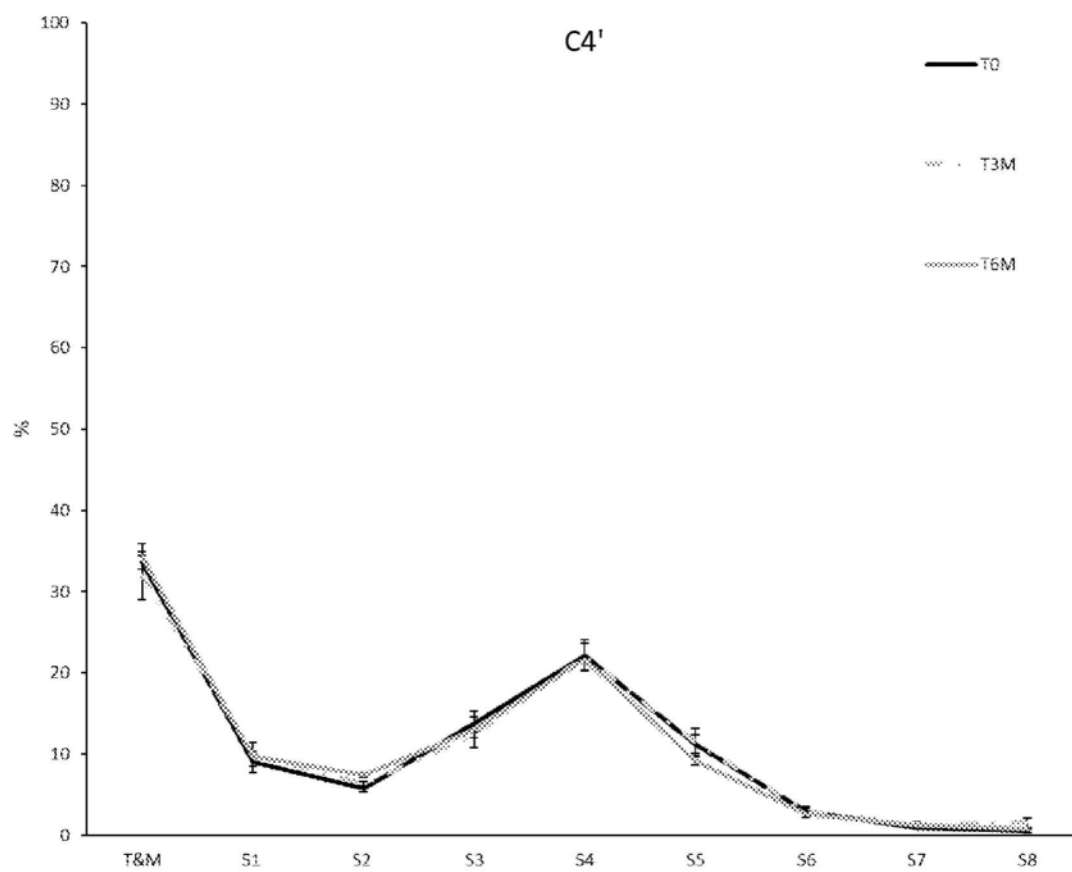


图3

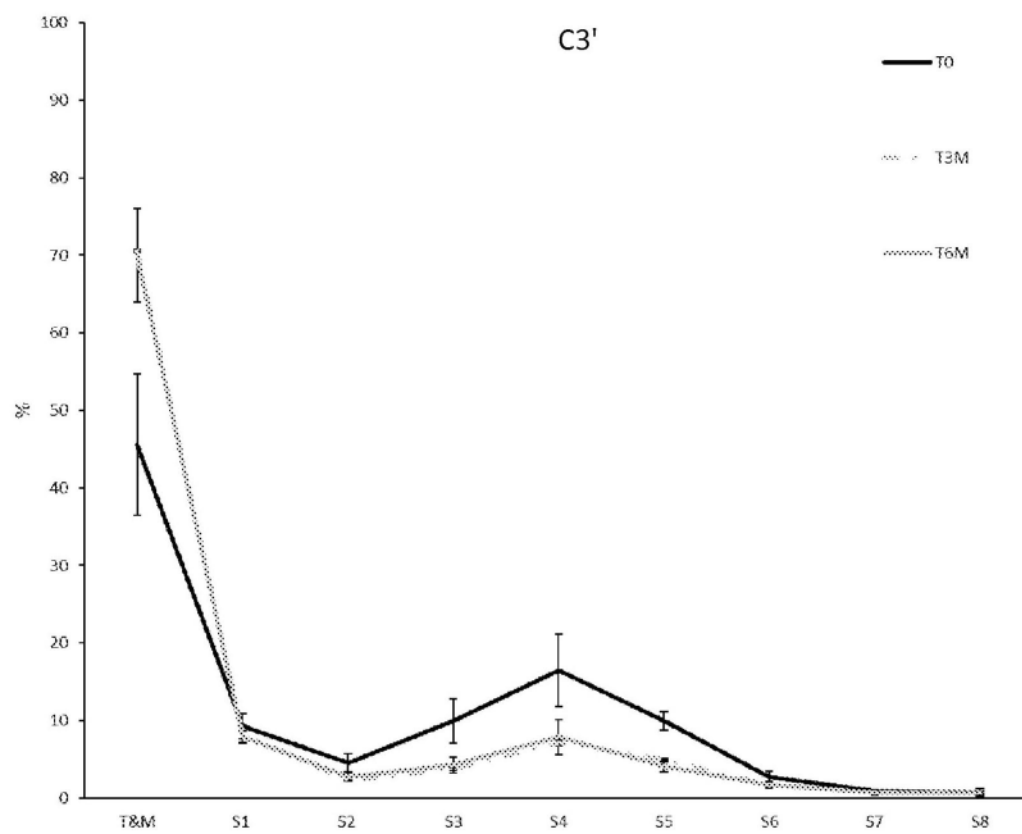


图4