



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103857388 B

(45)授权公告日 2016.09.28

(21)申请号 201280049813.9

(22)申请日 2012.10.12

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103857388 A

(43)申请公布日 2014.06.11

(30)优先权数据
1117621.1 2011.10.12 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.04.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2012/052542 2012.10.12

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/054135 EN 2013.04.18

(73)专利权人 墨西哥化学阿玛科股份有限公司
地址 墨西哥墨西哥城

(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 郑斌 彭鲲鹏

(51)Int.Cl.
A61K 31/137(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)

(56)对比文件
US 7105152 B1, 2006.09.12, 说明书第14栏
实施例13, 第6栏倒数第9行。
WO 9916422 A1, 1999.04.08, 说明书第5页
第10-15行。

审查员 焦士勇

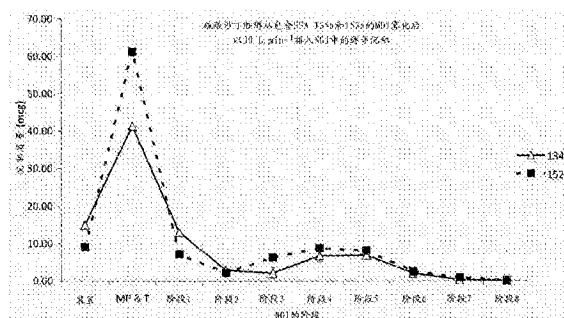
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54)发明名称

包含硫酸沙丁胺醇的组合物

(57)摘要

描述了不含表面活性剂的药物组合物。所述组合物基本上由以下组成:(a)由硫酸沙丁胺醇组成的药物组分;和(b)基本上由1,1-二氟乙烷(R-152a)组成的抛射剂组分。还描述了用于制备所述药物组合物的方法。所述药物组合物可以使用定量吸入器(MDI)递送。



1. 不含表面活性剂的药物组合物,其至少95重量%由以下组成:
 - (a)由硫酸沙丁胺醇组成的药物组分;和
 - (b)至少95重量%由1,1-二氟乙烷(R-152a)组成的抛射剂组分。
2. 权利要求1所述的药物组合物,其不含极性赋形剂。
3. 权利要求1所述的药物组合物,其不含乙醇。
4. 前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述抛射剂组分完全由R-152a组成。
5. 权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其完全由组分(a)和(b)组成。
6. 密封容器,其包含权利要求1至5中任一项请求保护的药物组合物。
7. 权利要求6所述的密封容器,其是用于与定量吸入器(MDI)一起使用的加压容器。
8. 定量吸入器(MDI),其安装有权利要求7请求保护的加压容器。
9. 由硫酸沙丁胺醇组成的药物组分和至少95重量%由1,1-二氟乙烷(R-152a)组成的抛射剂组分在制备用于治疗患有或可能患有呼吸疾病的患者的至少95重量%由这两种组分组成的不含表面活性剂的药物组合物中的用途。
10. 权利要求9所述的用途,其中所述呼吸疾病是哮喘。
11. 权利要求9或10所述的用途,其中所述药物组合物适于使用定量吸入器(MDI)向所述患者递送。
12. 权利要求1至5中任一项请求保护的药物组合物在制备用于治疗患有或可能患有呼吸疾病的患者的药物中的用途。
13. 权利要求12所述的用途,其中所述呼吸疾病是哮喘。
14. 权利要求12或13所述的用途,其中所述药物组合物适于使用定量吸入器(MDI)向所述患者递送。
15. 用于制备权利要求1至5中任一项请求保护的药物组合物的方法,所述方法包括以下步骤:
 - 将称取量的所述药物组分引入开口的容器中,所述药物组分将最终作为气雾剂喷雾使用药剂递送装置从所述容器释放;
 - 将阀门装置安装至所述容器上;以及
 - 以液体形式将所述抛射剂组分经所述阀门在压力下引入所述容器中。

包含硫酸沙丁胺醇的组合物

[0001] 本发明涉及组合物,其适用于递送硫酸沙丁胺醇,特别是使用定量吸入器(MDI)从加压气雾剂容器递送硫酸沙丁胺醇。

[0002] MDI是吸入式药物递送系统中最重要的类型,并且为本领域技术人员所公知。他们被设计为使用液化抛射剂向患者的呼吸道按需递送离散的、精确量的药物,所述药物溶解、悬浮或分散在所述液化抛射剂中。MDI的设计和操作描述于很多标准教科书和专利文献中。他们都包含容纳药物制剂的加压容器、喷嘴和阀门组件,所述阀门组件能够在其被启动时通过喷嘴分配受控量的药物。所有这些组件均通常位于装配有吹嘴(mouth piece)的壳体中。药物制剂会包含抛射剂(药物在其中溶解、悬浮或分散),并且可以包含其它材料,如极性赋形剂、表面活性剂和防腐剂。

[0003] 为了使抛射剂在MDI中令人满意地发挥作用,其需要具有众多特性。这些性质包括适当的沸点和蒸汽压,使得其可以在闭合的容器中在室温下液化,但当启动MDI以作为雾化制剂递送药物时甚至在低环境温度下也能产生足够高的压力。另外,抛射剂的急性和慢性毒性应该很低,且具有高心脏敏感阈值。其在与药物、容器以及MDI装置的金属和非金属组分接触时应当具有高度化学稳定性,并且具有从MDI装置中的任何弹性材料中提取低分子量物质的倾向低。抛射剂还应当能将药物维持为均一的溶液、稳定的悬浮液或稳定的分散体足够的时间以允许所用药物的重复递送。当所述药物悬浮在抛射剂中时,期望液体抛射剂的密度与该固体药物的密度相似,以避免药物颗粒在液体中的快速沉降或上浮。最后,抛射剂对使用中的患者不应当表现出显著的易燃性风险。特别地,其在与呼吸道中的空气混合时应当形成非可燃或低可燃性的混合物。

[0004] 二氯二氟甲烷(R-12)拥有合适的性质组合并且是多年来最广泛使用的MDI抛射剂,常常混有三氯氟甲烷(R-11)。由于国际性的关注全卤化或部分卤化的氯氟烃(CFC)(例如二氯二氟甲烷和三氯氟甲烷)一直在破坏地球的保护性臭氧层,很多国家达成了协议,蒙特利尔协议,规定必须严格限制它们的制造和使用并且最终逐步地完全淘汰。20世纪90年代,二氯二氟甲烷和三氯氟甲烷被逐步淘汰用于制冷用途,但作为蒙特利尔协议中的必要使用豁免的结果,仍然在MDI行业中少量使用。

[0005] 引入了1,1,1,2-四氟乙烷(R-134a)替代R12作为制冷剂和MDI抛射剂。1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(R-227ea)被引入MDI行业作为二氯四氟乙烷(R-114)的替代品并且有时与R-134a混合用于该应用。

[0006] 虽然R-134a和R-227ea的臭氧破坏潜能值(ozone depletion potential,ODP)低,但是它们具有全球变暖潜能值(global warming potential,GWP),分别为1430和3220,这现在被一些监管机构认为太高,特别是对于当它们被释放到大气时的分散使用。

[0007] 最近受到特别关注的一个工业领域是汽车空调行业,作为欧洲特定含氟气体法规(European F-Gas Regulations)的结果,汽车空调行业中R-134a的使用已经在法规监控下。工业上正在开发汽车空调和其他应用中R-134a的许多可能的替代品,其全球变暖潜能值(GWP)以及臭氧破坏潜能值(ODP)低。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)。

[0008] 尽管所提出的R-134a替代品的GWP低,但是许多组分(例如某些氟丙烯)的毒理学状态不清楚,并且它们即使在MDI行业中被接受,也很可能需要很多年。

[0009] R-134a和R-227ea还有其他问题。用于治疗呼吸疾病(例如哮喘)的大多数药物活性组分倾向于不充分地溶解于R-134a或R-227ea,并且必须被处理成抛射剂中的悬浮液。药物悬浮液产生了很多问题,例如喷嘴堵塞、聚集和沉降,后面的问题使得必须在使用前彻底地摇晃MDI以确保药物均匀地分布在抛射剂中。此外,如果药物活性组分在抛射剂中重悬后快速沉淀(这是常有的情况),那么必须在摇晃后立即将抛射剂/药物组合物从MDI递送以确保递送的剂量包含有效浓度的药物活性组分。

[0010] 药物溶解不佳的问题已经通过在组合物中包含极性赋形剂解决,所述极性赋形剂或者帮助溶解药物以形成溶液或者另外地增强悬浮药物颗粒的润湿以产生分散得更好的且更稳定的悬浮液。优选的极性赋形剂是乙醇。然而,大量乙醇的使用可倾向于导致粗糙喷雾,其液滴尺寸对于进入肺的深支气管通道的可接受渗透来说太大了。另外,高浓度的乙醇对口和喉咙可具有不可接受的刺激,特别是对于较年轻的使用者。显然,减少产生可接受制剂所需的乙醇量将是有利的。如果能够完全避免乙醇的使用则更好。

[0011] 在一些包含不溶于抛射剂或仅略溶于抛射剂之药物的制剂中还已经包含表面活性剂,因为这些也可帮助产生更稳定的悬浮液。然而,表面活性剂不受欢迎,因此在不使用表面活性剂的情况下形成稳定悬浮液也将是有益的。

[0012] 需要一种MDI气雾剂制剂,其与R-134a和R-227ea相比GWP降低,其具有可接受的可燃性和毒性性能,其与硫酸沙丁胺醇形成稳定的悬浮液,并且其刺激性降低。

[0013] 根据本发明的第一方面,提供了基本上由以下组成的不含表面活性剂的药物组合物:

[0014] 由硫酸沙丁胺醇组成的药物组分;以及

[0015] 基本上由1,1-二氟乙烷(R-152a)组成的抛射剂组分。

[0016] 本发明第一方面的药物组合物基本上由并且优选完全由药物组分和抛射剂组分组成。通过术语“基本上由.....组成”,我们意指药物组合物的至少95重量%,更优选至少98重量%和特别是至少99重量%由两种所列出的组分组成。

[0017] 在一个特别优选的实施方案中,本发明第一方面的药物组合物还没有极性赋形剂,例如乙醇。极性赋形剂常规地用于治疗呼吸疾病的使用定量吸入器(MDI)递送之药物组合物。它们也被称为溶剂、助溶剂、载体溶剂和佐剂。它们的纳入可以起到使表面活性剂或药物在抛射剂中增溶,和/或抑制药物颗粒随着药物组合物从贮存它的容器通过喷嘴出口而沉积到与其接触的定量吸入器表面上的作用。它们还被用作两阶段填充过程的填充剂,其中药物与合适的极性赋形剂混合。最常用的极性赋形剂为乙醇。

[0018] 本发明人还发现,对于硫酸沙丁胺醇,使用R-152a作为抛射剂减轻了对表面活性剂和极性赋形剂的需求并且允许制备不含表面活性剂和极性赋形剂二者的组合物,其在从药剂递送装置(例如定量吸入器(MDI))递送时仍给予良好性能。

[0019] 大部分药物会分散或悬浮在抛射剂中。悬浮的药物颗粒的直径优选小于100微米。

[0020] 本发明第一方面的药物组合物通常包含99.0重量%至99.99重量%的含R-152a的抛射剂和0.01重量%至1.0重量%的硫酸沙丁胺醇。优选的组合物包含99.5重量%至99.95重量%的含R-152a的抛射剂和0.05重量%至0.5重量%的硫酸沙丁胺醇。特别优选的组合

物包含99.8重量%至99.93重量%的含R-152a的抛射剂和0.07重量%至0.2重量%的硫酸沙丁胺醇。所有百分比基于药物组合物的总重量。

[0021] 本发明药物组合物中的药物组分由硫酸沙丁胺醇组成。通过本文所用的术语“由.....组成”，我们旨在排除另外的组分的存在。由此，本发明药物组合物中的药物组分完全由硫酸沙丁胺醇组成，使得硫酸沙丁胺醇是药物组合物中唯一的药物。

[0022] 本发明药物组合物中的抛射剂组分基本上由1,1-二氟乙烷(R-152a)组成。由此我们不排除抛射剂组分可以包含少量的除R-152a之外的抛射剂化合物的可能性。例如，抛射剂组分可另外地包含例如选自R-227ea、R-134a、二氟甲烷(R-32)、丙烷、丁烷、异丁烷和二甲基醚的一种或更多种另外的氢氟烃或烃抛射剂化合物。如果包含了另外的抛射剂化合物，R-152a会构成抛射剂组分的至少90重量%，例如90重量%至99重量%。优选地，R-152a会构成抛射剂组分的至少95重量%，例如95重量%至99重量%，并且更优选至少99重量%。在特别优选的实施方案中，抛射剂组分完全是R-152a，使得本发明的药物组合物包含R-152a作为唯一的抛射剂。

[0023] 从以上的讨论显而易见，在本发明的优选实施方案中，提供了由以下组成的药物组合物：

[0024] 由硫酸沙丁胺醇组成的药物组分；以及

[0025] 由1,1-二氟乙烷(R-152a)组成的抛射剂组分。

[0026] 本发明药物组合物特别地用于从加压气雾剂容器(例如使用定量吸入器(MDI))递送硫酸沙丁胺醇。对于本申请，药物组合物包含在加压气雾剂容器中并且R-152a抛射剂发挥作为细气雾剂喷雾递送药物的作用。

[0027] 本发明药物组合物还可以包含一种或更多种在用于加压之MDI的药物制剂中常规使用的其他类型添加剂，例如阀门润滑剂。如果药物组合物中包含其他添加剂，它们一般以本领域常规的量使用。

[0028] 本发明药物组合物通常贮存在待与药剂递送装置关联使用的加压容器或罐中。当这样贮存时，药物组合物一般是液体。在优选的实施方案中，加压容器被设计成用于定量吸入器(MDI)。

[0029] 因此，本发明第二方面提供了加压容器，其容纳本发明第一方面的药物组合物。在第三方面，本发明提供了药剂递送装置(特别是定量吸入器)，其具有容纳本发明第一方面之药物组合物的加压容器。

[0030] 在特别优选的实施方案中，本发明提供了容纳由以下组成的药物组合物的加压容器：

[0031] 由硫酸沙丁胺醇组成的药物组分；以及

[0032] 由1,1-二氟乙烷(R-152a)组成的抛射剂组分。

[0033] 在另一个特别优选的实施方案中，本发明提供了药剂递送装置，特别是定量吸入器，其具有容纳由以下组成的药物组合物的加压容器：

[0034] 由硫酸沙丁胺醇组成的药物组分；以及

[0035] 由1,1-二氟乙烷(R-152a)组成的抛射剂组分。

[0036] 在以上特别优选的实施方案中，药物和抛射剂组分的典型的和优选的比例如上所述。

[0037] 本发明药物组合物用于医疗,用于治疗患有或很可能患有呼吸疾病(特别是哮喘)的患者。

[0038] 因此,本发明还提供了用于治疗患有或很可能患有呼吸疾病(特别是哮喘)之患者的方法,其包括向患者施用治疗或预防有效量的如上所述药物组合物。该药物组合物优选地使用MDI递送至患者。

[0039] 可以通过简单的混合操作制备本发明药物组合物,所述混合操作中将硫酸沙丁胺醇和含R-152a的抛射剂在合适的混合器皿中以所需的比例混合在一起。可以通过本领域中常规的搅拌促进混合。方便地,将含R-152a的抛射剂液化以辅助混合。如果在分离的混合器皿中制作该药物组合物,那么为了贮存可将其转移至加压容器中,例如用作药剂递送装置(特别是MDI)的一部分的加压容器。

[0040] 在优选的实施方案中,在加压容器(例如气雾剂罐或瓶)的范围内制备本发明药物组合物,该组合物最终作为气雾剂喷雾使用药剂递送装置从所述加压容器释放。在该方法中,将称取量的硫酸沙丁胺醇引入开口的容器中。然后将阀门压接在容器上并以液体形式将抛射剂经阀门在压力下引入容器中,任选地在首先通过阀门排空容器之后。

[0041] 一旦期望的组分在容器中,则可以处理(例如通过剧烈振荡或用超声波浴)全部的混合物以将药物分散在抛射剂中。合适的罐可以由塑料、金属或玻璃制成。

[0042] 因此,在第四方面中,本发明提供了一种用于制备药物组合物的方法,所述组合物基本上由以下组成:

[0043] 由硫酸沙丁胺醇组成的药物组分;和

[0044] 基本上由1,1-二氟乙烷(R-152a)组成的抛射剂组分。

[0045] 所述方法包括以下步骤:

[0046] 将称取量的硫酸沙丁胺醇引入开口的容器中,药物组分将最终作为气雾剂喷雾使用药剂递送装置从所述容器释放;

[0047] 将阀门装置安装到所述容器上;以及

[0048] 以液体形式将所述抛射剂组分经所述阀门在压力下引入所述容器中。

[0049] 在引入步骤之后,优选进行混合步骤以将药物组分混入抛射剂组分中。该混合步骤有助于将药物组分适当地分散在药物组合物中。

[0050] 用于以上方法的优选的药物组合物如上所述。

[0051] 可以向容器填充足够的药物组合物以提供多个剂量。在MDI中使用的加压气雾剂罐通常包含50至150个单次剂量。

[0052] 对于药物包含在抛射剂的悬浮液中的药物组合物,可出现这样的问题,悬浮的药物颗粒沉积在药物递送装置的阀和罐的内表面。这一问题可使得必须提供具有特殊衬里或涂层(例如含氟聚合物涂层)的罐内层,并且用专用的聚合物材料制造阀门。然而,通过使用R-152a作为抛射剂,对于硫酸沙丁胺醇可以避免这一问题。

[0053] 现在通过下列实施例举例说明但不限制本发明。

[0054] 实施例1

[0055] 进行了大量实验以研究硫酸沙丁胺醇在包含R-134a或R-152a之定量吸入器(MDI)中的体外雾化性能。

[0056] 在R-134a和R-152a二者中制备了仅包含硫酸沙丁胺醇的药物制剂。硫酸沙丁胺醇

的标称剂量为100 μ g。将药物直接称取到19mL标准铝罐(C128,Presspart,Blackburn,UK)中。然后将该罐与50 μ L阀门(Bespak,Kings Lynn,UK)压制在一起。最后,使用手动Pamasol卷缩机(crimper)/填充器(Pamasol,Switzerland)将抛射剂通过阀门填充至罐中。

[0057] 使用高效液相色谱(HPLC)测定了雾化研究后的药物含量(参见下文)。HPLC仪由泵、柱温箱(column oven)、连接至UV检测器的柱(均为Agilent1200,Wokingham,Berkshire,UK)组成。将Hypersil BDS C18柱(Fisher,Loughborough,UK,5 μ m,250x4.6mm内径)用于样品的高通量分析。色谱条件在下表1中示出。

[0058] 表1

[0059]

药物	泵流速 (ml.min ⁻¹)	流动相	UV 波长 (nm)	柱温 (℃)
硫酸沙丁胺醇 (Sal SO ₄)	1.8	甲醇: 水 (0.25%重量/体积 1-庚烷磺酸钠盐) (40:60 体积/体积)	240	60

[0060] 使用连接至真空泵(GE Motors,NJ,USA)的Next Generation Impactor(NGI,Copley Scientific,Nottingham UK)研究了制剂的体外雾化性能。测试之前,将NGI系统的杯用含1%体积/体积硅油的己烷涂覆以消除颗粒弹回。对每次实验,按照药典指南,将罐的三次启动以30L.min⁻¹排入NGI中。雾化后,拆除NGI设备并且将促动器(actuator)和NGI的各个部分洗涤至已知体积的HPLC流动相中。通过HPLC测定了在NGI的各个部分上沉积的药物量。对罐重复这一过程3次,之后,测定了细颗粒剂量(fine particle dose,FPD)和喷出剂量的细颗粒分数(fine particle fraction of the emitted dose,FPF_{ED})。

[0061] 使用R-134a或R-152a抛射剂从MDI雾化后硫酸沙丁胺醇的体外雾化性能总结在表2中并且在图1中示出。这些数据表明,当用R-152a而不是R-134a配制时,硫酸沙丁胺醇的喷出剂量显著(p<0.05)更大。此外,硫酸沙丁胺醇/R-152a制剂的质量中值空气动力学直径(mass median aerodynamic diameter,MMAD)比药物与R-134a的制剂小。这些数据表明,与R-134a相比,药物在R-152a中的分散效率更好。

[0062] 表2

[0063]

	喷出的剂量 (μ g $\pm$ S.D.)	细颗粒剂量 (μ g $\pm$ S.D.)	FPF _{ED} (%)	MMAD $\pm$ GSD
硫酸沙丁胺醇 MDI(R-134a)	75.6 (3.6)	19.1 (3.3)	25.6 (1.9)	4.54 (2.76)
硫酸沙丁胺醇 MDI(R-152a)	97.4 (4.8)	25.55 (0.5)	26.2 (0.4)	3.41 (2.40)

[0064] GSD=几何标准偏差

[0065] 实施例2

[0066] 使用Turbiscan MA2000(Formulation SA,France)研究了硫酸沙丁胺醇在抛射剂R-152a和抛射剂R-134a中的悬浮稳定性。

[0067] Turbiscan仪器由沿着平底圆柱形池上下移动的检测头组成(图2)。该检测头由脉冲近红外光源($L=850\text{nm}$)和两个同步检测器构成。透射检测器接收穿过样品的光(距入射光束 180°),同时背散射检测器接收由所述样品向后散射的光(距入射光束 45°)。检测头扫描试样的整个长度(约 65mm),每 40mm 采集一次透射和背散射数据(每次扫描采集1625个透射和背散射数据)。集成的微处理器软件负责数据采集、模拟至数字的转换、数据储存、发动机控制和计算机对话。

[0068] 将称取量的硫酸沙丁胺醇引入 14mL 耐压透明玻璃气雾剂瓶中。然后将瓶与连续阀(Bespak,Kings Lynn,UK)压接,之后使用手动Pamasol卷缩机/填充器(Pamasol,Switzerland)将R-152a或R-134a通过阀门填充至玻璃瓶中。所制备的各制剂的总重为 10g 并且制剂中硫酸沙丁胺醇和抛射剂的量在下表3中示出。最后,将每个瓶超声20分钟以辅助药物在悬浮液中的分散。

[0069] 表3

	抛射剂	药物的重量 (g)	抛射剂的重量(g)
[0070]	HFA 134a	0.0164	9.984
	HFA 152a	0.0220	9.978

[0071] 使用Turbiscan仪器分析之前,将包含硫酸沙丁胺醇/抛射剂制剂的透明玻璃瓶剧烈摇晃以将药物彻底地分散在制剂中。然后将玻璃瓶加载至Turbiscan头中。经5分钟时间进行了样品的分析,以测定硫酸沙丁胺醇的沉降在哪个点发生。

[0072] 当将R-152a用作抛射剂时,硫酸沙丁胺醇花了两分钟沉降。相反,当将R-134a用作抛射剂时,硫酸沙丁胺醇花了不到30秒沉降。使用R-152a抛射剂的较长沉降时间是高度有利的,因为其允许摇晃后药物保持适当地分散在整个抛射剂中较长的时间段。这继而提供当操作MDI驱动药物制剂时药物适当地分散在抛射剂中的更大确定性,并且由此提供药物被适当地递送至肺中的更大确定性。

[0073] 还完全出乎意料的是,虽然R-152a的密度($0.9\text{g}/\text{cm}^3$)比R-134a的密度($1.22\text{g}/\text{cm}^3$)小得多,但是硫酸沙丁胺醇在R-152a中的悬浮液性能更好。

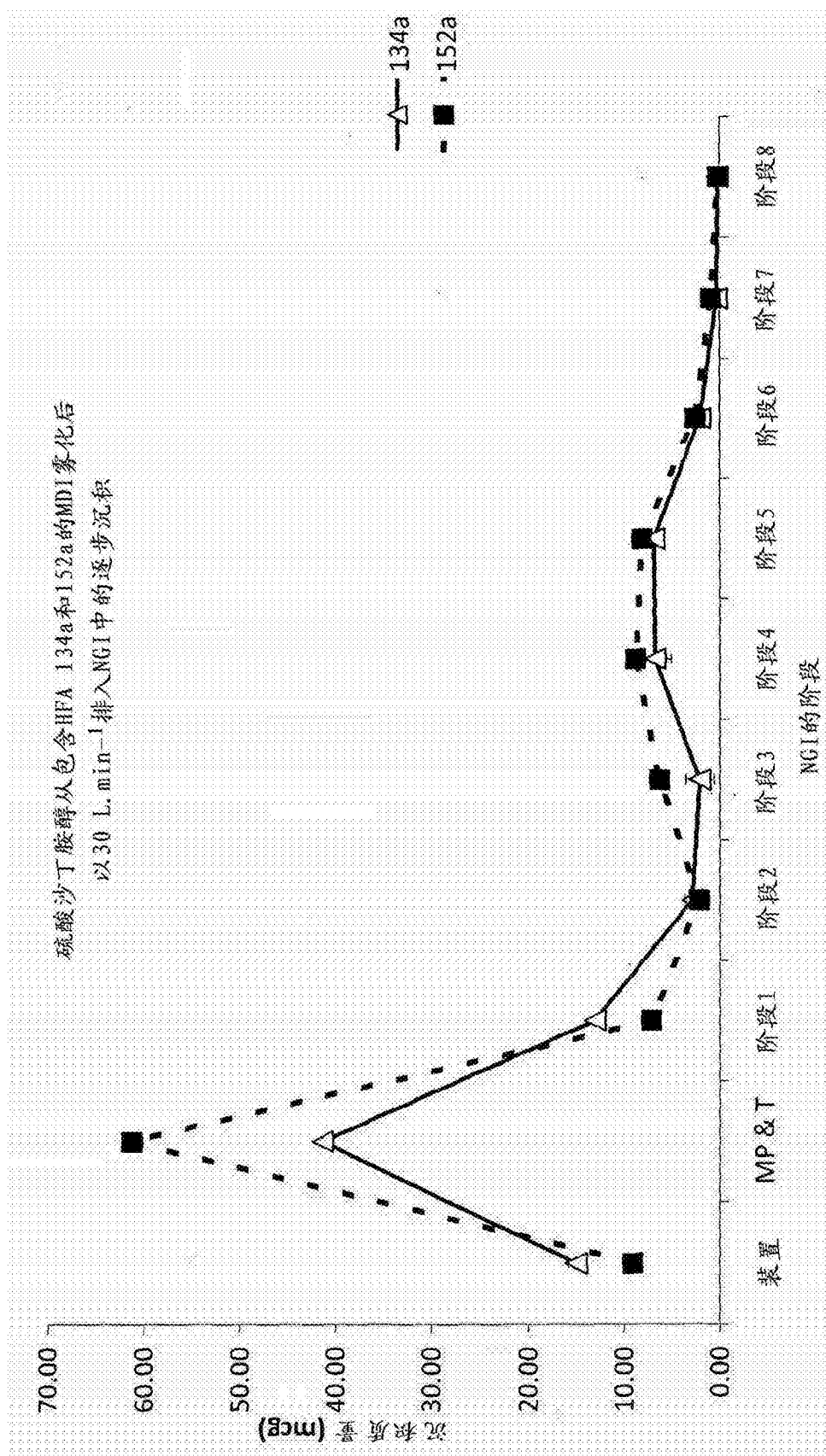


图1