(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119630425 A
(43)申请公布日 2025.03.14

(21)申请号 202380042505.1
(22)申请日 2023.05.26
(30)优先权数据
22175771.9 2022.05.27 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/064259 2023.05.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/227782 EN 2023.11.30
(71)申请人 奇斯药制品公司
地址 意大利
(72)发明人 E·赞贝利 S·博内利
A·B·马图罗 F·乌斯贝蒂
A·卡维奇
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 王贵杰
(51)Int.Cl.
A61K 47/18(2006.01)
A61K 47/10(2006.01)
A61K 47/02(2006.01)
A61K 31/167(2006.01)
A61K 31/40(2006.01)
A61K 31/573(2006.01)
A61K 31/58(2006.01)

权利要求书2页 说明书9页

(54)发明名称

用于加压定量吸入器的药物制剂

(57)摘要

本发明一般地涉及药物组合物,其包含LABA剂(任选地与其他活性成分组合),酸和螯合剂的混合物,抛射剂和共溶剂。本发明还提供用于治疗呼吸系统疾病如哮喘和COPD的药物组合物。

CN 119630425 A

1.药物组合物,其包含LABA剂,共溶剂,抛射剂,以及酸和螯合剂的混合物。

2.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述LABA剂选自非诺特罗,富马酸福莫特罗,富马酸福莫特罗二水合物,阿福特罗,卡莫特罗(TA-2005),茚达特罗,米维特罗,班布特罗,克仑特罗,维兰特罗,奥达特罗,阿贝特罗,特布他林,沙美特罗,其非对映异构体混合物和药学上可接受的盐或其水合物。

3.根据权利要求1和2中任一项所述的药物组合物,其中所述LABA剂是富马酸福莫特罗。

4.根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述LABA剂是富马酸福莫特罗二水合物。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的药物组合物,其中所述酸选自无机酸,有机酸或其混合物。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的药物组合物,其中所述酸是无机酸,优选HCl。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,其中所述螯合剂选自EDTA,$EDTANa_2$,$EDTANa_2Ca$,EDTACa,优选$EDTANa_4$。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的药物组合物,其中所述酸和螯合剂的混合物是HCl和$EDTANa_4$的混合物。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的药物组合物,其中1M HCl的量在0.01至0.07%w/w范围内。

10.根据权利要求9所述的药物组合物,其中HCl的量在0.010至0.035%w/w范围内。

11.根据权利要求10所述的药物组合物,其中HCl的量在0.020至0.030%w/w范围内。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的药物组合物,其中$EDTANa_4$的量在0.00002至0.002%w/w范围内。

13.根据权利要求12所述的药物组合物,其中$EDTANa_4$的量在0.0001至0.0009%w/w范围内。

14.根据权利要求13所述的药物组合物,其中$EDTANa_4$的量在0.0001至0.0005%w/w范围内。

15.根据权利要求14所述的药物组合物,其中$EDTANa_4$的量在0.0002至0.0003%w/w范围内。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的药物组合物,其中HCl的量在0.01至0.07%w/w %w/w范围内,并且$EDTANa_4$的量在0.00002至0.002%w/w范围内。

17.根据权利要求16所述的药物组合物,其中HCl的量在0.010至0.035%w/w %w/w范围内,并且$EDTANa_4$的量在0.0001至0.0009%w/w范围内。

18.根据权利要求17所述的药物组合物,其中HCl的量在0.010至0.035%w/w %w/w范围内,并且$EDTANa_4$的量在0.0001至0.0005%w/w范围内。

19.根据权利要求18所述的药物组合物,其中HCl的量在0.020至0.030%w/w %w/w范围内,并且$EDTANa_4$的量在0.0002至0.003%w/w范围内。

20.根据权利要求19所述的药物组合物,其中HCl的量为0.024%w/w %w/w,并且$EDTANa_4$的量为0.00025%w/w。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的药物组合物,其进一步包含皮质类固醇,所述皮质类固醇选自:布地奈德,倍氯米松(BDP),例如作为单丙酸酯或二丙酸酯,氟尼缩松,氟

替卡松,例如作为丙酸酯或糠酸酯,环索奈德,莫米松,例如作为糠酸酯,莫米松地奈德,罗氟奈德,氢化可的松,泼尼松,泼尼松龙,甲基泼尼松龙,萘非可特,地夫可特,醋酸卤泼尼松,氟轻松,醋酸氟轻松,氯可托龙,替泼尼旦,泼尼卡酯,二丙酸阿氯米松,卤米松,利美索龙,丙酸地泼罗酮,曲安西龙,倍他米松,氟氢可的松,去氧皮质酮,罗氟奈德,艾泼诺酯。

22.根据权利要求21所述的药物组合物,其中所述皮质类固醇是布地奈德或二丙酸倍氯米松(BDP)。

23.根据权利要求22所述的药物组合物,其中所述皮质类固醇是二丙酸倍氯米松(BDP)。

24.根据权利要求1至23中任一项所述的药物组合物,其中所述共溶剂是具有1至4个碳原子的脂族醇。

25.根据权利要求24所述的药物组合物,其中所述共溶剂是乙醇。

26.根据权利要求1至25中任一项所述的药物组合物,其中所述抛射剂选自:氢氟烷烃(HFA)和氢氟烯烃(HFO)及其混合物。

27.根据权利要求26所述的药物组合物,其中所述抛射剂选自:HFA134a,HFA152a及其混合物。

28.根据权利要求27所述的药物组合物,其中所述抛射剂是HFA134a。

29.根据权利要求27所述的药物组合物,其中所述抛射剂是HFA152a。

30.根据权利要求1至29中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物是溶液。

31.根据权利要求1至30中任一项所述的药物组合物,其中所述LABA剂是富马酸福莫特罗二水合物,所述皮质类固醇是二丙酸倍氯米松(BDP),所述抛射剂是HFA134a,所述无机酸是HCl,所述螯合剂是$EDTANa_2$,所述共溶剂是乙醇,并且所述组合物是溶液。

32.根据权利要求1至30中任一项所述的药物组合物,其中所述LABA剂是富马酸福莫特罗二水合物,所述皮质类固醇是布地奈德或二丙酸倍氯米松(BDP),所述抛射剂是HFA152a,所述无机酸是HCl,所述螯合剂是$EDTANa_2$,所述共溶剂是乙醇,并且所述组合物是溶液。

33.根据权利要求1至32中任一项所述的药物组合物,其中水的总量低于2500ppm。

34.根据权利要求1至33中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含在由铝,不锈钢,阳极氧化铝和氟钝化铝制成的罐中。

35.含有根据权利要求1至33中任一项所述的药物组合物的罐,其中所述罐内部涂覆有涂层,所述涂层至少包含化合物,所述化合物选自:环氧苯酚树脂,全氟化聚合物,全氟烷氧基烷烃聚合物,全氟烷氧基亚烷基聚合物,全氟亚烷基聚合物,聚-四氟乙烯聚合物(Teflon),氟化-乙烯-丙烯聚合物(FEP),聚醚砜聚合物(PES),氟化-乙烯-丙烯聚醚砜聚合物(FEP-PES),聚酰胺,聚酰亚胺,聚酰胺酰亚胺,聚苯硫醚,其等离子体,混合物或组合。

36.用于pMDI装置的罐,其含有根据权利要求1至33中任一项所述的药物组合物。

37.根据权利要求36所述的用于pMDI装置的罐,其由铝,不锈钢或FEP涂覆罐制成。

38.包含罐的pMDI装置,所述罐由铝,不锈钢或FEP涂覆罐制成并且含有根据权利要求1至33中任一项所述的药物组合物。

39.根据权利要求1至33中任一项所述的药物组合物,其用作药物。

40.根据权利要求39所述的药物组合物,其用于治疗和/或预防呼吸障碍。

41.根据权利要求40所述的药物组合物,其用于治疗和/或预防哮喘或COPD。

用于加压定量吸入器的药物制剂

技术领域

[0001] 本发明一般地涉及药物组合物,其包含LABA剂,酸,螯合剂,抛射剂和共溶剂;本发明进一步涉及此类药物组合物在治疗和预防呼吸系统疾病中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 加压定量吸入器(pMDI)是用于通过吸入将药物产品施用至呼吸道的众所周知的装置。pMDI装置通常具有含有药物的罐(canister)(或如本文所述的"罐(can)")和具有吸嘴的致动器壳体。所述罐通常用计量阀组件压接。取决于活性成分和另外的组分例如赋形剂、酸和类似物,最终的pMDI制剂可以是溶液或悬浮液的形式。如本领域已知的,溶液通常旨在基本上不含沉淀物或颗粒,而悬浮液通常是指具有一些未溶解的材料或沉淀物的制剂。pMDI装置可以使用抛射剂将含有药物产品的液滴作为气溶胶排出到呼吸道。

[0004] 文献中已经描述了适用于pMDI装置的包含福莫特罗的气溶胶吸入组合物。

[0005] WO01/89480公开了一种药物组合物,其包含在HFA抛射剂和共溶剂的溶液中的富马酸福莫特罗,所述溶液含有的HCl量使得溶液具有3至3.5的表观pH。

[0006] WO20197236559公开了一种药物组合物,其包含富马酸福莫特罗,二丙酸倍氯米松,HFA抛射剂,共溶剂,其中通过添加有机酸例如马来酸来稳定所述制剂。

[0007] WO2011/076843描述了一种稳定的药物组合物,其包含溶解在HFA抛射剂和共溶剂中的福莫特罗、格隆溴铵,其中所述制剂含有用量范围为0.1-0.3μg/μL的1M HCl。

[0008] WO2015/101576描述了一种pMDI装置,其特别适合于与包含在FEP涂覆罐中的福莫特罗、二丙酸倍氯米松和格隆溴铵溶液一起使用。包含在FEP涂覆罐中的制剂被赋予改善的稳定性和减少量的降解产物,主要是N-(3-溴)-[2-羟基-5-[1-羟基-2-[1-(4-甲氧基苯基)丙-2-基氨基]乙基]苯基]甲酰胺。

[0009] 药物组合物中含有的活性药物成分(API)的化学稳定性是特别期望的,以便获得适合于市场的制剂,并确保每次致动递送恒定剂量的活性成分。

[0010] 尽管上述现有技术提供了有效的制剂和技术布局,但仍然需要找到包含LABA剂(特别是与皮质类固醇组合)的替代气溶胶制剂,其在延长的产品寿命内是稳定的,且具有使用市售罐(例如由铝制成)的可能性。

[0011] 我们惊奇地发现,在包含LABA试剂的制剂中包含酸和螯合剂的混合物,任选地与皮质类固醇组合,基本上避免了所述活性成分的降解,因此在延长的时间段内保持制剂稳定,并且当达到合适的条件时,即使当制剂包含在铝罐中时,也改善了制剂的稳定性特征。

[0012] 有利地,包含如本文所述的酸和螯合剂的混合物的所述气溶胶制剂,当在抛射剂中配制时,在共溶剂的存在下,可用于pMDI装置,特别是用于治疗呼吸系统疾病,例如哮喘和/或COPD,且具有优异的雾化性能。

[0013] 发明概述

[0014] 在一个方面中,本发明涉及药物组合物,其包含LABA剂,共溶剂,抛射剂,以及酸和螯合剂的混合物。

[0015] 特别地,本发明涉及这样的制剂,其进一步包含皮质类固醇剂。

[0016] 在第二方面中,本发明涉及用于pMDI装置的罐,其含有如上所述的药物组合物,其中所述罐由铝制成或者它是FEP涂覆罐。

[0017] 在进一步的方面中,本发明涉及包含上述罐的pmDI装置。

[0018] 在另外的方面中,本发明涉及所述包含LABA剂,共溶剂,抛射剂,以及酸和螯合剂的混合物的药物组合物用作药物的用途。

[0019] 在进一步的方面中,本发明还涉及包含LABA剂,共溶剂,抛射剂,以及酸和螯合剂的混合物的药物组合物用于治疗和/或预防呼吸障碍,特别是哮喘和COPD的用途。

[0020] 发明详述

[0021] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0022] 考虑制剂中福莫特罗或其盐或所述盐的溶剂合物的摩尔数和制剂中所选酸的摩尔数,计算福莫特罗或其盐或所述盐的溶剂合物与酸之间的"摩尔比"。

[0023] 除非另有说明,否则术语"LABA"或"LABA剂"在其含义上包括如本领域已知的长效β2激动剂,例如富马酸福莫特罗、阿福特罗或非诺特罗。

[0024] 除非另有说明,术语"富马酸福莫特罗"或"FF"是指(R,R)-(±)富马酸福莫特罗或其二水合物。

[0025] 除非另有说明,术语"EDTA"是指乙二胺四乙酸。

[0026] 除非另有说明,术语"$EDTANa_4$"或"EDTA四钠"或"乙二胺四乙酸四钠"是指具有四个钠原子的乙二胺四乙酸的盐。

[0027] 除非另有说明,术语"$EDTANa_2$"或"EDTA二钠"或"乙二胺四乙酸二钠"是指具有两个钠原子的乙二胺四乙酸的盐。

[0028] 除非另有说明,术语"$EDTANa_2Ca$"或"乙二胺四乙酸钠钙"或"乙二胺四乙酸钙二钠"是指具有两个钠原子和一个钙原子的乙二胺四乙酸的盐。

[0029] 除非另有说明,术语"EDTACa"或"乙二胺四乙酸一钙"是指具有一个钙原子的乙二胺四乙酸的盐。

[0030] 术语"%w/w"是指相对于制剂的总重量,组分的重量百分比。

[0031] 术语"%w/v"是指相对于制剂的总体积,组分的重量百分比。

[0032] 关于本文所指的术语"表观pH",注意到pH的计算通常是水性液体的特征,例如其中水是主要组分。在相对非质子溶剂(例如本发明中使用的抛射剂,例如HFA或HFO体系)中,质子是非水合的,并且它们的活度系数可以与水溶液中的活度系数不同。尽管相对于电磁场(EMF)应用了Nerst方程(描述电化学电池的电势作为参与反应的离子浓度的函数),并且pH计玻璃电极系统将根据质子浓度和载体极性产生可变的毫伏输出,pH计读数表示根据本发明的"表观pH"。在该方向上,根据本发明的表观pH可以通过本领域已知的技术测量,例如在"Correlation between Apparent pH and Acid or Base Concentration in ASTM Medium"Orest Popovych,Analytical Chemistry 1964,36,4,878-882;Analytical Standard Test Method(ASTM)D6423-19,"Standard Test Method for Determination of pH of Denatured Fuel Ethanol and Ethanol Fuel Blends"中所指出的。

[0033] 术语"螯合剂"是指能够将金属离子连接在一起以形成称为螯合物的复杂环状结构的有机化合物,如例如在Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents,2009

中所指出的。

[0034] 如上所述,本发明出乎意料地显示,在包含任选地与皮质类固醇组合的LABA剂的制剂中包含酸和螯合剂的混合物,使由此获得的制剂稳定,即使当包含在铝罐中时。

[0035] 根据一个实施方案,本发明的制剂的特征在于包含选自有机酸、无机酸或其混合物的酸和螯合剂的混合物。根据本发明,适用于本发明制剂的有机酸是WO2019/236559中描述的那些。

[0036] 在一个实施方案中,本发明的制剂的特征在于包含无机酸和螯合剂的混合物。

[0037] 在一个优选的实施方案中,本发明的制剂的特征在于包含选自盐酸、硝酸和磷酸的无机酸。优选地,所述无机酸是盐酸(HCl)。

[0038] 在另一个实施方案中,本发明的制剂的特征在于包含选自EDTA,$EDTANa_2$,$EDTANa_2Ca$,EDTACa的螯合剂。更优选地,所述制剂包含$EDTANa_4$。

[0039] 在一个优选的实施方案中,本发明的制剂的特征在于包含无机酸(优选盐酸(HCl))和螯合剂(优选$EDTANa_4$)的混合物。

[0040] 在一个特别更优选的实施方案中,本发明的制剂是包含HCl和$EDTANa_4$的混合物的溶液。在这方面,已经令人惊讶地发现,当使用HCl和$EDTANa_4$的混合物时,适合于pMDI施用并且至少包含LABA剂并任选地包含皮质类固醇的制剂是特别稳定的。从本文以下实验部分中收集的数据可以明显看出,使用HCl和$EDTANa_4$的混合物改善了制剂的稳定性,以活性成分的残留百分比表示,例如当制剂包含在铝罐中时。

[0041] 如表2,3,5和6所示,相对于仅包含HCl的相应制剂,将HCl和$EDTANa_4$的混合物添加到铝罐中包含富马酸福莫特罗和BDP的制剂中,增加了制剂的稳定性,以活性成分特别是富马酸福莫特罗的残留%计。可以理解,无机酸和螯合剂的所述组合实际上不仅能够稳定福莫特罗富马酸盐,而且还能够稳定制剂中包含的其他活性成分,例如二丙酸倍氯米松。

[0042] 有利地,包含HCl和$EDTANa_4$的混合物的本发明制剂具有基于制剂的总重量,总量高于1500ppm并且甚至高于2000ppm的水。优选地,水的总量低于2500ppm。

[0043] 本发明为现有技术带来了几个优点,例如制剂随时间的稳定性增加,良好的保质期,最终制剂的良好再现性,在商业上容易获得的罐内保持最佳化学条件,特别是当配制为用于pMDI装置的溶液时。

[0044] 根据本发明,所述制剂是适合于pMDI施用的溶液,并且包含LABA剂并任选地包含皮质类固醇以及HCl和$EDTANa_4$的混合物。

[0045] 在一个实施方案中,所述HCl是1M,即将限定量的包含1MHCl的水溶液添加到药物制剂中。

[0046] 在另一个实施方案中,$EDTANa_4$作为水溶液以1至5mg/ml的浓度加入到制剂中。优选地,所述浓度为2至4mg/ml。更优选地,所述浓度为2至3mg/ml。

[0047] 在一个实施方案中,药物制剂中包含的1M HCl的量在0.01至0.07%w/w范围内(基于制剂的总重量)。优选地,1M HCl的量在0.010至0.035%w/w范围内;更优选地,1M HCl的量在0.020至0.030%w/w范围内;甚至更优选地,1M HCl的量为0.024%w/w。

[0048] 在另一个实施方案中,药物制剂中包含的$EDTANa_4$的量在0.00002至0.002%w/w范围内。优选地,$EDTANa_4$的量在0.0001至0.0009%w/w范围内;更优选地,$EDTANa_4$的量在0.0001至0.0005%w/w范围内;还更优选地,$EDTANa_4$的量在0.0002至0.0003%w/w范围内;

甚至更优选地,$EDTANa_4$的量为0.00025%w/w。

[0049] 在一个优选的实施方案中,HCl的量在0.01至0.07%w/w范围内,并且$EDTANa_4$的量在0.00002至0.00002%w/w范围内。优选地,HCl的量在0.010至0.035%w/w范围内,并且$EDTANa_4$的量在0.0001至0.0009%w/w范围内。更优选地,HCl的量在0.010至0.035%w/w范围内,并且$EDTANa_4$的量在0.0001至0.0005%w/w范围内。甚至更优选地,HCl的量在0.020至0.030%w/w范围内,并且$EDTANa_4$的量在0.0002至0.0003%w/w范围内。还更优选地,HCl的量为0.024%w/w,$EDTANa_4$的量为0.00025%w/w。

[0050] 在一个实施方案中,本发明的制剂包含LABA剂,无机酸(优选HCl)和螯合剂(优选$EDTANa_4$)的混合物,以及皮质类固醇。

[0051] 在一个优选的实施方案中,根据本发明的制剂中的LABA剂选自:非诺特罗,富马酸福莫特罗,富马酸福莫特罗二水合物,阿福特罗,卡莫特罗(TA-2005),茚达特罗,米维特罗,班布特罗,克仑特罗,维兰特罗,奥达特罗,阿贝特罗,特布他林,沙美特罗,其非对映异构体混合物和药学上可接受的盐或其水合物。

[0052] 在进一步优选的实施方案中,所述LABA是富马酸福莫特罗,优选富马酸福莫特罗二水合物。

[0053] 在另一个实施方案中,本发明的制剂包含沙丁胺醇或(R)-沙丁胺醇(左旋沙丁胺醇)或其药学上可接受的盐或其水合物。

[0054] 优选地,根据本发明的LABA的量为0.0005-0.04%w/w,更优选为0.001-0.03%w/w,甚至更优选为0.005-0.02%w/w。

[0055] 在一个实施方案中,根据本发明的制剂的皮质类固醇组分选自:布地奈德,倍氯米松,例如作为单丙酸酯或二丙酸酯,氟尼缩松,氟替卡松,例如作为丙酸酯或糠酸酯,环索奈德,莫米松,例如作为糠酸酯,莫米松地奈德,罗氟奈德,氢化可的松,泼尼松,泼尼松龙,甲基泼尼松龙,萘非可特,地夫可特,醋酸卤泼尼松,氟轻松,醋酸氟轻松,氯可托龙,替泼尼旦,泼尼卡酯,二丙酸阿氯米松,卤米松,利美索龙,丙酸地泼罗酮,曲安西龙,倍他米松,氟氢可的松,去氧皮质酮,罗氟奈德,艾泼诺酯。

[0056] 特别优选二丙酸倍氯米松(BDP)和布地奈德。

[0057] 在一个更优选的实施方案中,所述皮质类固醇组分是二丙酸倍氯米松(BDP)。

[0058] 根据本发明的另一个实施方案,所述皮质类固醇组分(优选BDP)的量为0.01-0.7%w/w,更优选0.05-0.5%w/w,甚至更优选0.08-0.35%w/w。

[0059] 在一个实施方案中,本发明涉及适合于pMDI施用的制剂,优选溶液,其包含:LABA剂,皮质类固醇,以及酸和螯合剂的混合物。

[0060] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及适合于pMDI施用的制剂,优选溶液,其包含:LABA剂,皮质类固醇,以及无机酸和螯合剂的混合物。

[0061] 在进一步优选的实施方案中,本发明涉及适合于pMDI施用的制剂,优选溶液,其包含:LABA剂,皮质类固醇,以及HCl和$EDTANa_4$的混合物。

[0062] 在特别优选的实施方案中,本发明涉及适合于pMDI施用的制剂,优选溶液,其包含富马酸福莫特罗,BDP,以及酸和螯合剂的混合物。

[0063] 在一个更优选的实施方案中,本发明涉及一种制剂,优选溶液,其包含福莫特罗,BDP,以及无机酸和螯合剂的混合物。

[0064] 在一个更优选的实施方案中,本发明涉及一种制剂,优选溶液,其包含福莫特罗,BDP,以及HCl和$EDTANa_4$的混合物。

[0065] 如上所述,本发明的制剂特别适合于作为pMDI溶液施用。在这方面,本发明制剂还包含抛射剂并优选地包含共溶剂,如下文所述。

[0066] 根据本发明的制剂中的抛射剂选自氢氟烷烃(HFA)和氢氟烯烃(HFO)及其混合物。

[0067] 在一个实施方案中,所述氢氟烷烃抛射剂选自:HFA134a(1,1,1,2-四氟乙烷),HFA 227(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷),HFA152a(1,1-二氟乙烷)及其混合物。

[0068] 在一个实施方案中,根据本发明的制剂中的HFO抛射剂选自:1,3,3,3-四氟丙烯(HFO-1234ze)和2,3,3,3-四氟丙烯(HFO-1234yf)。

[0069] 优选地,所述抛射剂是HFA抛射剂,更优选HFA134a。

[0070] 在同样优选的实施方案中,所述抛射剂是HFA152a。

[0071] 基于制剂的总重量,HFA或HFO可以75%至95%(w/w),优选85%至90%(w/w)的量存在于制剂中。

[0072] 如上所述,在一个实施方案中,根据本发明的包含无机酸和螯合剂的混合物的制剂可以任选地进一步包含另外的组分例如赋形剂、添加剂或低挥发性组分。可以适当地校准所述组分的添加,以便调节例如制剂的化学-物理性质。在这方面,并且还根据上述优选实施方案,本发明涉及如上详细描述的制剂,其进一步包含HFA或HFO抛射剂,共溶剂并任选地包含低挥发性组分。

[0073] 优选地,所述共溶剂是能够增加组分在制剂中的溶解度的极性化合物。优选的共溶剂是具有1至4个碳原子的脂族醇,例如甲醇,乙醇,丙醇,异丙醇等,优选乙醇,更优选无水乙醇。

[0074] 当存在时,基于制剂的总重量,所述共溶剂以5%w/w至20%w/w,更优选10至15%w/w的量使用。

[0075] 当存在时,所述低挥发性组分是特征在于在25℃下蒸气压低于0.1kPa,优选低于0.05kPa的化合物。优选的低挥发性组分选自二醇,丙二醇,聚乙二醇,甘油或其酯,抗坏血酸棕榈酸酯和肉豆蔻酸异丙酯,其中特别优选肉豆蔻酸异丙酯和甘油。

[0076] 在一些实施方案中,所述制剂不含除上文明确定义的那些之外的其他赋形剂。例如,制剂可以不含除共溶剂,抛射剂,无机酸和螯合剂(例如HCl和$EDTANa_4$)之外的赋形剂。

[0077] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及适合于pMDI施用的制剂,优选溶液,其包含LABA剂,和皮质类固醇,酸和螯合剂的混合物,抛射剂和具有1至4个碳原子的脂族醇,由其组成或基本上由其组成。

[0078] 在进一步优选的实施方案中,本发明涉及适合于pMDI施用的制剂,优选溶液,其包含LABA剂,和皮质类固醇,无机酸和螯合剂的混合物,HFA抛射剂和具有1至4个碳原子的脂族醇,优选乙醇,由其组成或基本上由其组成。

[0079] 在特别优选的实施方案中,本发明涉及适合于pMDI施用的制剂,优选溶液,其包含富马酸福莫特罗,BDP,HCl和$EDTANa_4$的混合物,HFA抛射剂,优选HFA 134a或HFA 152a,和乙醇,更优选无水乙醇,由其组成或基本上由其组成。

[0080] 在一个更特别优选的实施方案中,本发明涉及适合于pMDI施用的制剂,优选溶液,其包含富马酸福莫特罗,BDP,HCl和$EDTANa_4$的混合物,HFA 134a,和乙醇,优选无水乙醇,由

其组成或基本上由其组成。

[0081] 在同样优选的实施方案中,本发明涉及适合于pMDI施用的制剂,优选溶液,其包含富马酸福莫特罗,BDP,HCl和$EDTANa_4$的混合物,HFA 152a,和乙醇,优选无水乙醇,由其组成或基本上由其组成。

[0082] 在一个实施方案中,本发明涉及适合于pMDI施用的制剂,优选溶液,其包含富马酸福莫特罗,BDP,量在0.01至0.07%w/w范围内的1M HCl,量在0.00002至0.002%w/w范围内的$EDTANa_4$,选自HFA 134a和HFA 152a的HFA抛射剂,和乙醇,优选无水乙醇,由其组成或基本上由其组成。

[0083] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及适合于pMDI施用的制剂,优选溶液,其包含富马酸福莫特罗,BDP,量在0.01至0.035%w/w范围内的1M HCl,量在0.0001至0.0009%w/w范围内的$EDTANa_4$,选自HFA 134a和HFA 152a的HFA抛射剂,和乙醇,优选无水乙醇,由其组成或基本上由其组成。

[0084] 在另一个进一步优选的实施方案中,本发明涉及适合于pMDI施用的制剂,优选溶液,其包含富马酸福莫特罗,BDP,量在0.020至0.030%w/w范围内的1M HCl,量在0.0001至0.0005%w/w,优选0.0002至0.0003%w/w范围内的$EDTANa_4$,选自HFA 134a和HFA152a的HFA抛射剂,和乙醇,优选无水乙醇,由其组成或基本上由其组成。

[0085] 在特别优选的实施方案中,本发明涉及适合于pMDI施用的制剂,优选溶液,其包含富马酸福莫特罗,BDP,量为0.024w/w的1M HCl,量为0.000025%w/w的$EDTANa_4$,HFA 134a,和乙醇,优选无水乙醇,由其组成或基本上由其组成。

[0086] 在同样优选的实施方案中,本发明涉及适合于pMDI施用的制剂,优选溶液,其包含富马酸福莫特罗,BDP,量为0.024w/w的1M HCl,量为0.000025%w/w的$EDTANa_4$,HFA 152a,和乙醇,优选无水乙醇,由其组成或基本上由其组成。

[0087] 根据本发明,本发明的制剂可以是溶液、悬浮液或包含溶液和悬浮液的体系。

[0088] 在一个优选的实施方案中,本发明的制剂是溶液。优选地,将制剂中的一种或多种,更优选所有药物活性组分,例如LABA和/或皮质类固醇溶解在抛射剂和共溶剂体系中。

[0089] 就罐(can)或罐(canister)而言,适于容纳本发明制剂的pMDI装置的罐的部分或全部可以由金属,例如铝或金属合金,不锈钢或阳极氧化铝,氟钝化铝等制成。或者,所述罐可以是塑料罐或塑料涂覆的玻璃瓶。

[0090] 金属罐可以具有衬有惰性有机涂层的部分或全部内表面。

[0091] 涂层通常施加到罐的内表面上,从而提供充当罐的内表面和其内包含的制剂之间界面的内层。

[0092] 在这方面,本发明的合适的涂覆罐可以使其内表面的部分或全部涂覆有惰性有机或无机涂层,该惰性有机或无机涂层优选包含:环氧苯酚树脂,全氟化聚合物,全氟烷氧基烷烃聚合物,全氟烷氧基亚烷基聚合物(PFA),全氟亚烷基聚合物,聚-四氟乙烯聚合物(PTFE或Teflon),氟化-乙烯-丙烯聚合物(FEP),聚醚砜聚合物(PES),氟氟化-乙烯-丙烯聚醚砜聚合物(FEP-PES),聚酰胺,聚酰亚胺,聚酰胺酰亚胺,聚苯硫醚,其等离子体,混合物或组合。

[0093] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及上述制剂,其包含在由铝或不锈钢制成的pMDI罐中。因此,在一个方面中,本发明涉及由铝或不锈钢制成的pMDI罐,其填充有如上文

详细描述的本发明的制剂。优选铝罐。

[0094] 在一个实施方案中,本发明涉及pMDI装置,其包含填充有如上文详细描述的本发明的制剂的由铝或不锈钢制成的罐。

[0095] pMDI装置的罐通常压接有计量阀,用于递送治疗有效剂量的活性成分。计量阀组件包括至少一个橡胶垫圈密封件,该橡胶垫圈密封件由适当的弹性体材料制成,所述弹性体材料选自:低密度聚乙烯,丁基或卤代丁基橡胶,例如氯丁基或溴丁基橡胶(任选地卤化的异丁烯与异戊二烯的共聚物),丁二烯-丙烯腈,氯丁橡胶,EPDM(乙烯丙烯二烯单体的聚合物),TPE(热塑性弹性体),环烯烃共聚物(COC)或其组合。

[0096] 根据本发明的计量阀通常能够每次致动递送在25μl至150μl范围内,优选在50至100μl范围内,并且更优选在50μl至70μl范围内的体积;最优选的是每次致动50、63和100μl。用于本发明的合适的阀是可商购的。

[0097] 根据本发明的另一方面,提供用本发明的药物组合物填充气溶胶吸入器的方法。药物气雾剂制造领域的技术人员熟知的常规批量生产方法和机器可用于大规模批次制备用于商业生产填充的罐。

[0098] 作为一般实例,所述方法可以包括以下步骤:

[0099] a)制备包含富马酸福莫特罗,BDP和乙醇的溶液;

[0100] b)向乙醇溶液中加入一定量的1M HCl并混合本体溶液;

[0101] c)向乙醇溶液中加入一定量的$EDTANa_4$水溶液并混合本体溶液;

[0102] d)用所述溶液填充罐;

[0103] e)用阀压接并用HFA抛射剂充气。

[0104] 当在正常温度和湿度条件下储存时,本发明的包装制剂在延长的时间段内是稳定的。通过测量残留活性成分的含量来评估稳定性。

[0105] 在进一步的方面中,本发明涉及用作药物的上述制剂。因此,本发明涉及如本文所述的制剂用于制备药物的用途。

[0106] 优选地,本发明的制剂用于预防目的或用于宽范围的呼吸障碍(例如所有类型的哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD))的症状缓解。

[0107] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及如本文所述的制剂,其用于治疗和/或预防呼吸障碍,优选用于治疗和/或预防哮喘或COPD。

[0108] 使用本发明的药物组合物可能有益的其他呼吸障碍是以由于炎症和黏液的存在导致的外周气道阻塞为特征的那些,例如慢性阻塞性细支气管炎,慢性支气管炎,肺气肿,急性肺损伤(ALI),囊性纤维化,鼻炎和成人或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

[0109] 如所认识到的,本文描述的所有实施方案,也以与如上文和下文阐述的所有其他优选实施方案的任何可能的组合,拟包括在本发明的范围内。

[0110] 现在将通过以下非限制性实施例描述本发明。

[0111] 实验部分

[0112] 实施例1

[0113] 进行研究,研究包含富马酸福莫特罗二水合物(FF)和二丙酸倍氯米松(BDP)的旨在用于pMDI施用的制剂的化学稳定性。所述制剂是包含在铝或FEP罐中的溶液,所述铝或FEP罐用计量体积为50μl的计量阀压接。

[0114] 将一定量的单独的或与$EDTANa_4$混合的HCl添加到制剂中,从而提供制剂1-2,如表1中所报告的。

[0115] 表1

[0116]

组分	制剂1%w/w	制剂2%w/w
FF	0.010	0.010
BDP	0.172	0.172
1M HCl	0.024	0.024
$EDTANa_4$	0.00025	-
无水乙醇	12	12
HFA 134a	87.79375	87.794

[0117] 将制剂1-2在40℃、75%R.H.下以倒置位置放入稳定性室中,在T1(1个月)时测量API测定和相关降解产物。

[0118] 还在不同的稳定性条件下,在25℃、60%R.H.下测试制剂6个月,在T3(3个月)和T6(6个月)时测量API测定和相关降解产物。

[0119] API残留物%报告于表2和3中。

[0120] 表2

[0121]

制剂	罐	T1 40°/75%		
		FF%	BDP%	表观 pH
1	Al	99.4	103.5	4.8
1	FEP	98.0	101.6	4.8
2	Al	96.8	103.5	5.4

[0122] 表3

[0123]

制剂	罐	T3 25°/60%			T6 25°/60%		
		FF%	BDP%	表观 pH	FF%	BDP%	表观 pH
1	Al	96.6	98.5	5.21	95.2	100.7	5.37
1	FEP	97.0	98.5	5.14	94.8	100.1	5.50
2	Al	94.7	99.1	5.67	91.1	101.9	6.07

[0124] 如通过表2和3可以观察到的,当根据制剂1添加HCl和$EDTANa_4$的混合物时,即使在铝罐中也实现了福莫特罗(FF)和二丙酸倍氯米松(BDP)的化学稳定性的改善。值得注意的是,%FF残留物可以达到甚至高于95%的值。在铝罐中的制剂1在FF%残留物方面显示出显著改善的稳定性。

[0125] 实施例2

[0126] 进行第二项研究,研究包含在HFA152a抛射剂中的富马酸福莫特罗二水合物(FF)和二丙酸倍氯米松(BDP)的旨在用于pMDI施用的制剂的化学稳定性。所述制剂是包含在铝或FEP罐中的溶液,所述铝罐或FEP涂覆罐用计量体积为63μl的计量阀压接。

[0127] 将一定量的单独与$EDTANa_4$混合的HCl添加到制剂中,从而提供制剂3,如表4中所报告的。

[0128] 表4

[0129]

组分	制剂3%w/w
FF	0.0107
BDP	0.1788
1M HCl	0.0240
$EDTANa_4$	0.0003
无水乙醇	10
HFA 152a	89.7

[0130] 将制剂3在40℃、75%R.H.下以倒置位置放入稳定性室中,在T1(1个月)时测量API测定和相关降解产物。

[0131] 还在不同的稳定性条件下,在25℃、60%R.H.下测试制剂3个月,在T3(3个月)时测量API测定和相关降解产物。

[0132] API残留物%报告于表5和6中。

[0133] 表5

[0134]

制剂	罐	T1 40°/75%		
		FF%	BDP%	表观 pH
3	Al	97.0	100.6	4.49
3	FEP	98.1	101.9	4.06

[0135] 表6

[0136]

制剂	罐	T3 25°/60%		
		FF%	BDP%	表观 pH
3	Al	99.1	101.9	4.60
3	FEP	97.7	100.0	4.20

[0137] 如通过表5和表6可以观察到的,当根据制剂3添加HCl和$EDTANa_4$的混合物时,即使在铝罐中也实现了福莫特罗(FF)和二丙酸倍氯米松(BDP)的最佳化学稳定性。值得注意的是,%FF残留物可以达到甚至高于95%的值。