



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116196298 A

(43) 申请公布日 2023.06.02

(21) 申请号 202310253443.0

A61P 11/00 (2006.01)

(22) 申请日 2019.07.03

(66) 本国优先权数据

201810823630.7 2018.07.26 CN

(62) 分案原申请数据

201980023568.6 2019.07.03

(71) 申请人 四川海思科制药有限公司

地址 611130 四川省成都市温江区海峡两岸科技园百利路136号

(72) 发明人 张春雨 秦践 李麒麟

(51) Int. Cl.

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 47/18 (2017.01)

权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54) 发明名称

一种含格隆铵盐的气雾剂药物组合物及其制备方法与应用

(57) 摘要

本发明提供一种不含推进剂的气雾剂药物组合物,其包含格隆铵可药用的盐和水,所述药物组合物每100mL含格隆铵 $0.045 \pm 0.001\text{g}$ 至 $0.090 \pm 0.001\text{g}$;该药物组合物特别适合于借助于雾化器而将活性物质形成气雾以在气喘及COPD症状中以吸入方式施用活性剂。

1. 一种不含推进剂的气雾剂药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包括格隆铵盐、防腐剂氯苄烷铵、络合剂乙二胺四乙酸或其药学上可接受的盐、水,所述药物组合物中水为唯一的溶剂,其中格隆铵盐以完全溶解的形式存在;以格隆铵和乙二胺四乙酸计,每100mL所述药物组合物含格隆铵 $0.045\pm 0.001\text{g}$ 至 $0.090\pm 0.001\text{g}$ 、乙二胺四乙酸5mg至20mg;所述药物组合物的pH值为2.8和3.05。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于所述格隆铵盐为格隆铵和氢溴酸、氢氯酸、氢碘酸、单甲基硫酸酯、甲磺酸或对甲苯磺酸所形成的盐类。

3. 根据权利要求2所述的药物组合物,其特征在于所述格隆铵盐为格隆溴铵。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其特征在于所述络合剂为乙二胺四乙酸二钠,以乙二胺四乙酸计,每100mL所述药物组合物含乙二胺四乙酸8-12mg。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的药物组合物,其特征在于每100mL所述药物组合物含所述防腐剂氯苄烷铵5mg至20mg。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的药物组合物,其特征在于所述pH值为2.8-3.0。

7. 根据权利要求6所述的药物组合物,其特征在于所述pH值为2.9。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的药物组合物,其特征在于以无机酸调整pH值。

9. 根据权利要求8所述的药物组合物,其特征在于所述无机酸为盐酸。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的药物组合物,其特征在于除了水、格隆铵盐、氯苄烷铵、乙二胺四乙酸二钠、盐酸和任选的氯化钠之外,所述药物组合物不包含任何其它赋形剂与添加剂。

11. 权利要求1-10中任一项所述的药物组合物的用途,其特征在于所述药物组合物用于在吸入器中的雾化。

12. 根据权利要求11的用途,其特征在于单位剂量的体积为10至50微升。

13. 权利要求1-10中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗COPD的药物中的用途。

14. 一种制备权利要求1-10中任一项所述的药物组合物的方法,其特征在于,它是通过混合单个组成而进行。

15. 权利要求1-10中任一项所述的药物组合物在图1所示气雾剂装置中的应用。

16. 权利要求1-10中任一项所述的药物组合物在图2所示气雾剂装置中的应用。

17. 一种药物组合系统,包含气雾剂药物组合物和一种用于治疗COPD的雾化吸入装置,所述气雾剂药物组合物选自权利要求1-10中任一项所述的药物组合物,或选自含异丙托溴铵、非诺特罗氢溴化物、硫酸沙丁胺醇、噻托溴铵、盐酸奥达特罗、阿地溴铵、茛地溴铵中的一种或多种的气雾制剂。

18. 根据权利要求17所述的药物组合系统,其特征在于通过所述雾化吸入装置处理所述气雾剂药物组合物,使其雾化,所述雾化吸入装置处理的单位剂量体积为10至50微升。

19. 根据权利要求18所述的药物组合系统,其特征在于所述雾化吸入装置如图1所示或者如图2所示。

一种含格隆铵盐的气雾剂药物组合物及其制备方法与应用

[0001] 本申请是申请日为2019年7月3日,申请号为201980023568.6,发明名称为“一种含格隆铵盐的气雾剂药物组合物及其制备方法与应用”的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

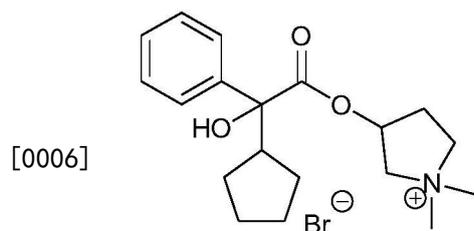
[0002] 本发明涉及一种气雾剂药物组合物,具体涉及一种含格隆铵盐的气雾剂药物组合物及其制备方法,属于药物制剂领域。

背景技术

[0003] 慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease,COPD),简称慢阻肺,是一种以持续气流受限为特征,多呈进行性发展,与气道及肺组织因有害气体及颗粒所致慢性炎性反应有关的慢性呼吸系统疾病。COPD的发病率和死亡率在全球范围内均较高,越来越多的受到各个国家和组织的高度重视。目前,COPD居全球死亡原因第四位,据世界卫生组织(WHO)预测,到2020年,该病将成为全球导致人类死亡的第三大疾患。在中国,COPD的防治状况也十分严峻,且发病率和死亡率随老龄化、吸烟人群、环境等多种因素逐年攀升。该疾病不仅严重威胁着人们的身心健康,而且对整个社会也造成了严重的经济负担。据Globe Burden of Disease Study预测,到2020年COPD的经济负担将跃居世界疾病经济负担的第五位,而中国COPD疾病经济负担将跃升第一位。

[0004] 由于COPD的发病机制复杂,目前临床上还没有可逆转该疾病进程或显著改变肺功能下降的特效治疗方法,多为对症治疗。临床上用于治疗COPD的药物很多,如支气管扩张药、抗炎药、祛痰药等。其中支气管舒张药是COPD症状管理的核心药物,适用于各个阶段的COPD治疗,通过调节气道平滑肌的张力,舒张支气管,改善气流受限程度,在COPD的药物治疗中发挥重要作用。常用的支气管舒张药包括三类:抗胆碱能类、茶碱类、 β_2 受体激动剂类。基于茶碱疗效低和副作用较高的特点,一般不推荐茶碱治疗COPD,而长效的抗胆碱能药物(LAMA)和长效的 β_2 受体激动剂(LABA)则被GOLD推荐为治疗稳定期慢阻肺的一线支气管舒张剂。

[0005] 格隆铵(glycopyrrolate)是一种长效季铵类抗胆碱能药物,具有长效毒蕈碱受体拮抗剂作用,通常取其溴化物盐(即格隆溴铵, glycopyrronium bromide)的形式(结构式如下所示)用于临床,由瑞士诺华公司开发成功,每日1次通过Breezhaler干粉吸入器用药,用于长期缓解成人COPD患者的症状。



格隆溴铵

[0007] 现有格隆溴铵干粉吸入制剂,其辅料主要为乳糖及硬脂酸镁,在患者吸入过程中,乳糖及硬脂酸镁中的小颗粒有被吸入肺部的可能,而其作为异物被吸入有产生不良反应的风险;同时因吸入粉雾剂剂型本身的特点,其能被吸入肺部的有效成分占比较低,从而使格隆溴铵不能很好地发挥药效。

发明内容

[0008] 为了解决现有技术的不足,本发明提供一种不含推进剂的格隆铵盐气雾剂药物组合物及其制备方法。

[0009] 本发明的技术方案如下:

[0010] 本发明提供的药物组合物含一种或多种格隆铵盐作为活性物质,基于格隆铵,其浓度为介于每100毫升制剂 0.045 ± 0.001 克与每100毫升制剂 0.090 ± 0.001 克之间,其中在该药物制剂中的一种或多种格隆铵盐是以完全溶解的形式存在;

[0011] 水为唯一的溶剂;

[0012] 以酸调整pH值使之介于2.8和3.05之间;

[0013] 氯苄烷铵作为药理上可接受的防腐剂;

[0014] 每100毫升制剂5毫克至20毫克的乙二胺四乙酸或其药理上可接受的盐作为药理上可接受的络合剂。

[0015] 根据本发明的上述药物组合物,优选地,该格隆铵盐为格隆铵和氢溴酸、氢氯酸、氢碘酸、单甲基硫酸酯、甲磺酸或对甲苯磺酸所形成的盐类。

[0016] 根据本发明的上述药物组合物,优选地,除了水、格隆铵盐、氯苄烷铵、乙二胺四乙酸二钠、盐酸和任选的氯化钠之外,不包含任何其它赋形剂与添加剂。

[0017] 本发明是关于通常吸入给药的这些化合物的液体活性物质制剂药物组合物,其中根据本发明的液体制剂药物组合物合乎高品质标准。

[0018] 为达到活性物质在肺部的最佳活性物质分布,使用合适的吸入器投药无推进气体的液体制剂药物组合物。特别适合的吸入器为能够在几秒钟内将具有治疗目的所需的剂量的少量液体制剂雾化以形成适合治疗性吸入的气雾剂药物组合物。在本发明范围内,优选的喷雾器为优选地能够在一或两次喷出中,将少于100微升,优选是少于50微升,最佳是少于20微升的活性物质液体雾化,以形成平均颗粒大小小于20微米,优选小于10微米的气雾剂,使得该气雾剂的可吸入部分相当于治疗上有效的量。

[0019] 根据本发明,可使用任何药物上可接受的格隆铵盐作为制剂。当格隆铵一词使用于本发明的范围内时,是作为格隆铵类的参照。格隆铵的参照相当于游离的铵的阳离子。格隆铵盐因此包含一阴离子作为相反离子。可用于本发明范围内的格隆铵盐优选为包含除了格隆铵外作为相反离子(阴离子)的,还有氯离子,溴离子,碘离子,甲磺酸根离子,对甲苯磺酸根离子及/或甲基硫酸根离子的化合物。

[0020] 在本发明范围内优选是格隆溴铵。在本发明范围内格隆溴铵的参照通常理解为所有可能的非晶态及晶态的改性的格隆溴铵的参照。

[0021] 本发明的制剂药物组合物优选为不含有任何其他的不含格隆铵的活性物质或其药物上可接受的盐的活性物质。

[0022] 根据本发明制剂药物组合物中的一种或多种的格隆铵盐类溶解于水中。不使用其

他溶剂。特别的是,这种制剂没有推进气体。

[0023] 根据本发明的制剂药物组合物优选只含有单一的格隆铵盐,优选为格隆溴铵。然而,这种制剂药物组合物也可能含有不同格隆铵盐类与溶剂合物的混合物。

[0024] 依据最终的药物制剂的格隆铵比例,格隆铵盐的浓度决定于所要达到的治疗效果。大部分对格隆铵响应的病症,格隆铵的浓度介于每100克制剂0.03克和每100克制剂0.10克之间。因为制剂的密度为 $1\text{g}/\text{cm}^3$,100克的制剂相当于100ml的体积。在本说明书范围内,“每100mL”或“/100mL”的表达方式,除非不同的陈述,在每种状况下的为每100毫升的制剂。优选为0.035g/100mL至0.095g/100mL的量,更优选为0.04g/100mL至0.09g/100mL的量。最佳的量为每100毫升制剂 0.045 ± 0.001 克至每100毫升制剂 0.090 ± 0.001 克。

[0025] 本发明气雾剂药物组合物的pH值为介于2.7和3.1之间,优选为介于2.8和3.05之间,更佳为介于2.80和3.0之间,最佳为2.9。

[0026] 通过添加药理上可接受的酸调整pH值。

[0027] 合乎此目的优选的无机酸实例也包括:盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸及/或磷酸。特别适合的有机酸实例为抗坏血酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、醋酸、甲酸及/或丙酸等。优选的无机酸为盐酸和硫酸。也可能使用与活性物质形成酸加成盐的酸。在有机酸中抗坏血酸,富马酸和柠檬酸为优选的,最佳为柠檬酸。必要时,也可使用上述酸的混合物,特别在除了具有酸化性质外还具有其他性质的酸的情况下,例如作为调味剂或抗氧化剂的酸,如柠檬酸与抗坏血酸。

[0028] 在上述所提及的酸中,清楚指明盐酸和柠檬酸为特别优选。

[0029] 必要时,药理上可接受的碱可用于精确地滴定pH值。适合的碱包括例如碱金属氢氧化物和碱金属碳酸盐。优选的碱金属离子为钠。如果使用这类的碱,必须注意确保包含在最终药物制剂的最终盐与上述酸在药理上是相容的。

[0030] 根据本发明,所述气雾剂药物组合物包含乙二胺四乙酸(EDTA)或其一种已知盐类,例如乙二胺四乙酸钠或乙二胺四乙酸二钠二水合物,作为稳定剂或络合物成形剂。使用乙二胺四乙酸二钠为优选。

[0031] 根据乙二胺四乙酸二钠的含量为介于每100毫升制剂5毫克与每100毫升制剂20毫克之间,优选为介于每100毫升制剂5毫克和每100毫升制剂15毫克之间,更佳的为介于每100毫升制剂8毫克和每100毫升制剂12毫克之间,最佳的为每100毫升制剂10毫克。

[0032] 若使用一种不同的乙二胺四乙酸的盐或其酸,则使用类似量的络合剂。

[0033] 注意到涉及乙二胺四乙酸二钠,也可以类似地使用其他的虽然与乙二胺四乙酸或其盐相比并不优选的添加物,但其具有络合性质可取代使用,例如氮三乙酸及其盐类。

[0034] 在本发明范围内,络合剂优选是指能够进入配位键合的分子。优选的,通过这些化合物阳离子最佳是金属阳离子进行络合。

[0035] 根据本发明,所述气雾剂药物组合物也可添加其他药理上可接受的助剂。

[0036] 在本文中助剂和添加剂是指任何药理上可接受,治疗上有用的物质,其不是一种活性物质,但可在药理上适合的溶剂中与活性物质一起进行调配,以改善活性物质制剂的质量。优选的,这些物质无药理作用或在所要的治疗状况下没有相当的或至少没有所要的药理作用。这些助剂和添加剂包括例如其他的稳定剂、络合剂、抗氧化剂、和/或可延长最终药物制剂保存期限的防腐剂、调味剂、维生素和/或其他本技术中已知的添加剂。这种添加

剂也包含药理上可接受的盐类,例如氯化钠。

[0037] 优选的助剂包括抗氧化剂,例如抗坏血酸,但其前提为其没有用于调整pH值,维生素A、维生素E、生育酚和类似的在人体中存在的维生素或维生素前体。

[0038] 可添加防腐剂以保护制剂免于病原菌的污染。适合的防腐剂为现有技术中所已知,特别是氯苄烷铵,或苯甲酸,或苯甲酸盐,例如苯甲酸钠,其浓度为现有技术所已知。优选的,根据本发明,制剂中混合有氯苄烷铵。氯苄烷铵的量介于每100毫升制剂5毫克和每100毫升制剂20毫克之间,优选为介于每100毫升制剂5毫克和每100毫升制剂15毫克之间,更佳的为介于每100毫升制剂8毫克和每100毫升制剂12毫克之间,最佳的是每100毫升制剂10毫克。

[0039] 优选的制剂除了水溶剂和格隆铵盐之外,只包含氯苄烷铵,乙二胺四乙酸二钠和调整pH值所需的酸,优选为盐酸。

[0040] 本发明格隆铵盐气雾剂药物组合物可以通过混合单个组成而进行制备。

[0041] 本发明格隆铵盐气雾剂药物组合物可配合Respimat气雾剂吸入装置使用,也可配合图1或图2所示的气雾剂吸入装置使用。

[0042] 图1所示气雾剂吸入装置为一种压电致动液滴输送装置,其用于将药液作为喷射的液滴流输送到患者的肺部系统,该装置包括:

[0043] 壳体;

[0044] 储液仓,设置在壳体内或与壳体内液体通路连通,用于储存一定体积的药液;

[0045] 与储液仓药液连通的喷射机构,其包括压电致动器和孔板,该孔板具有多个开孔,该压电致动器可以一定频率振荡孔板,从而产生喷射的液滴流;

[0046] 至少一个压差传感器,设置在壳体内;

[0047] 压差传感器在感测到壳体内的预定压力变化时便启动喷射机构,从而产生喷射的液滴流;

[0048] 该喷射机构可产生喷射的液滴流,其中至少约70%的液滴具有小于约5微米的平均喷射液滴直径,使喷射的液滴流至少约70%传送至患者肺部。

[0049] 图1所示的气雾剂吸入装置的详细结构和功能可参见W02017192767A1、US20170319796A1、W02017192773A1、W02017192774A1、W02017192778A1、W02017192782A1、CN109475707A、CN109414178A、CN109475709A等专利,这里将其全部引入。图1提供了示例性喷射器封闭机构的详细视图。移除壳体顶盖152暴露喷射器封闭致动机构506,其包括封闭引导件508、滑动密封板510和马达机构512,当马达机构512启动时,马达机构512可打开和关闭滑动密封板510。可以使用任何合适的微型马达机构。

[0050] 图2所示气雾剂吸入装置包括基体单元100、接口管200、喷雾头300以及螺旋盖304。基体单元包括进气口101、出气口102、用于容纳接口管的槽103以及键锁构件104;接口管包括第一节段200a和第二节段200b,第一节段200a包括进气口201和用于容纳喷雾发生器的侧开口202,第一节段可插入基体单元的槽中,第二节段200b包括喷雾出口203;喷雾头包括喷雾发生器301、液体容器302以及与基体单元的键锁构件互补的键锁构件303;基体单元、接口管以及喷雾头能够彼此连接,使得当将键锁构件与互补构件接合时,喷雾发生器插入到接口管的侧开口内。

[0051] 图2所示的气雾剂吸入装置的详细结构和功能可参见CN103785086A、

CN104010685A、CN104271187A、CN107929894A等专利公布文本,这里将其全部引入。

[0052] 本发明提供的不含有推进剂的格隆铵盐气雾剂药物组合物,既解决了现有格隆溴铵粉雾剂辅料被吸入肺部产生副作用的问题,又解决了格隆溴铵粉雾剂活性成分实际能到达肺部的量偏少的问题,从而可缩小产品规格,减少格隆铵原料的用量,降低了药品成本,减轻了患者负担;同时,因现有治疗慢性阻塞性肺疾病的气雾剂大多数都含有推进剂,一方面推进剂会破坏大气中臭氧层不利于环保,另一方面这种气雾剂由于呈雾时间短,降低了药物发挥作用的效率,而本发明提供的格隆铵盐气雾剂不含推进剂不存在对环保有影响的问题,同时由于其使用时呈雾时间长,大大提高了药物发挥作用的效率。

[0053] 本发明还提供一种药物组合系统,包含气雾剂药物组合物和一种用于治疗COPD的雾化吸入装置,所述气雾剂药物组合物选自上述含格隆铵盐的气雾制剂,或选自含异丙托溴铵、非诺特罗氢溴化物、硫酸沙丁胺醇、噻托溴铵、盐酸奥达特罗、阿地溴铵、茈地溴铵中的一种或多种的气雾制剂。

[0054] 在一实施方案中,所述药物组合系统通过所述雾化吸入装置处理所述气雾剂药物组合物,使其雾化,所述雾化吸入装置处理的单位剂量体积为10至50微升。

[0055] 在一实施方案中,所述药物组合系统中所述雾化吸入装置如图1所示或者如图2所示。

附图说明

[0056] 图1为W02017192767A1、US20170319796A1、W02017192773A1、W02017192774A1、W02017192778A1、W02017192782A1、CN109475707A、CN109414178A、CN109475709A等专利涉及的气雾剂吸入装置示意图。

[0057] 图2为CN103785086A、CN104010685A、CN104271187A、CN107929894A等专利涉及的气雾剂吸入装置示意图。

具体实施方式

[0058] 下面结合实施例对本发明作进一步说明,可使本领域专业技术人员更全面地理解本发明,但不以任何方式限制本发明。

[0059] 实施例1-6:

[0060] 每100毫升格隆铵盐气雾剂药物组合物包含:

实施例	基于格隆溴铵的量	氯苄烷铵的量	乙二铵四乙酸二钠的量	以 HCl(IN)调整的 pH 值
1	0.045g	10mg	10mg	2.9
2	0.090g	10mg	10mg	2.9
3	0.045g	10mg	10mg	2.8
4	0.090g	10mg	10mg	2.8
5	0.045g	10mg	10mg	3.0
6	0.090g	10mg	10mg	3.0

[0062] 其剩余成分为纯化水,或温度15-31℃、密度1.00g/cm³的注射用水,均采用通过混

合单个组成而进行制备,通过过滤除菌后,罐装于雾化装置的药盒中。

[0063] 对比例

[0064] 通过新一代撞击器(NGI)测定本发明产品与格隆溴铵粉雾剂市售品的肺部沉积率(FPF值),结果如下:

产品信息	测试条件	FPF 值 (肺部沉积率)
格隆溴铵吸入粉雾剂 (诺华公司市售品)	60L/min	45.2%
[0065] 格隆溴铵气雾剂 (本发明实施例 1 产品)	60L/min	83.8%
格隆溴铵气雾剂 (本发明实施例 6 产品)	60L/min	82.3%

[0066] 上述FPF值为吸入制剂产品通过相应吸入装置后产生的粉雾或气雾中活性成分格隆溴铵的FPF值,均通过新一代撞击器(NGI)测得,诺华公司格隆溴铵吸入粉雾剂对应的吸入装置为Breezhaler(即该产品的市售装置),对本发明实施例1产品采用的吸入装置为图1所示吸入装置,对本发明实施例6产品采用的吸入装置为图2所示吸入装置。

[0067] 比较上表中的结果可以看出,本发明格隆溴铵气雾剂的肺部沉积率大大高于诺华公司市售的格隆溴铵吸入粉雾剂,显著地提高了格隆溴铵的利用效率。

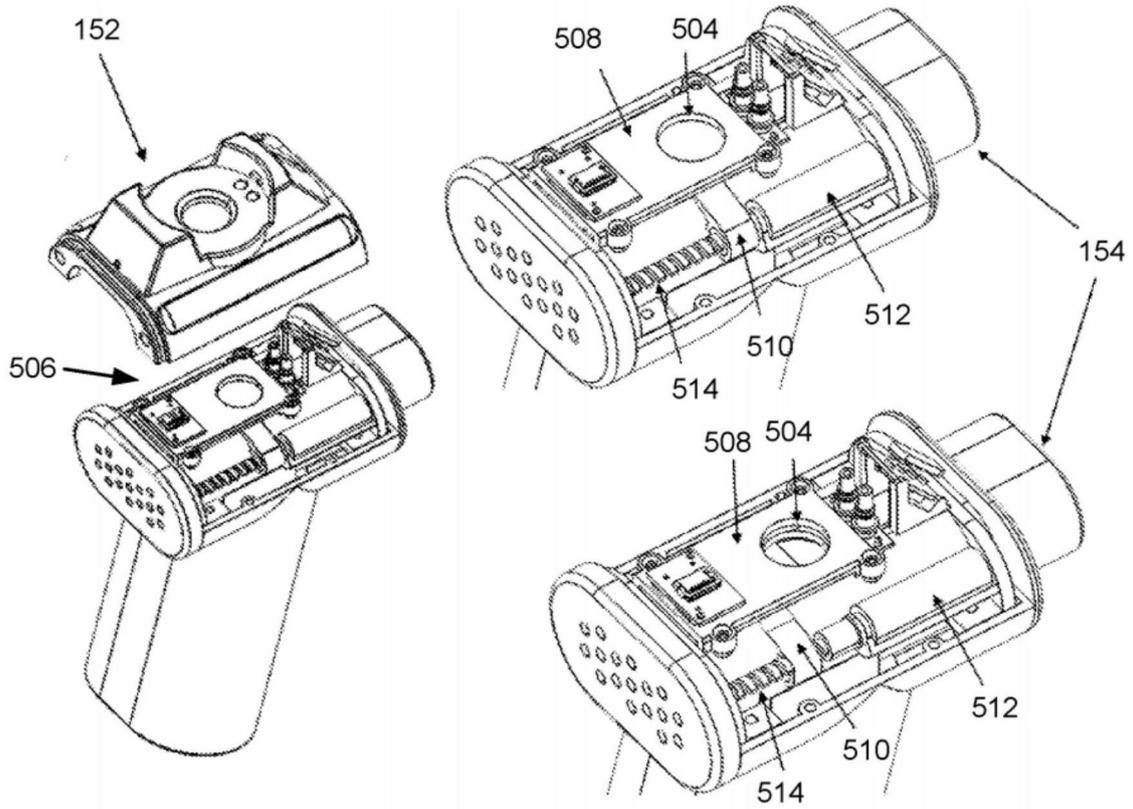


图1

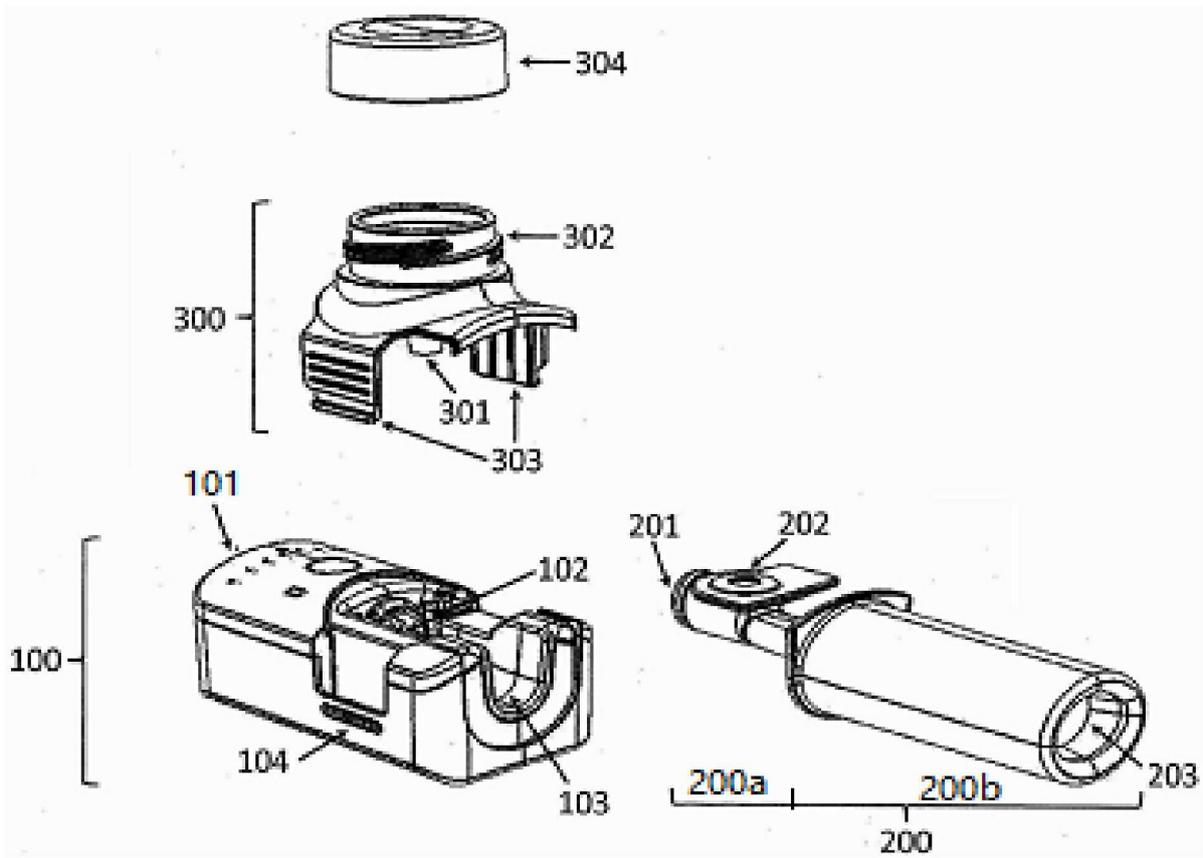


图2