

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 9/12

A61K 9/72

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98800830.0

[43]公开日 1999年9月22日

[11]公开号 CN 1229355A

[22]申请日 98.6.10 [21]申请号 98800830.0

[30]优先权

[32]97.6.13 [33]GB [31]9712434.1

[86]国际申请 PCT/EP98/03533 98.6.10

[87]国际公布 WO98/56349 英 98.12.17

[85]进入国家阶段日期 99.2.12

[71]申请人 奇斯药制品公司

地址 意大利帕尔马

[72]发明人 D·莱维斯 D·甘德堂 B·米金

P·温图拉 G·布拉姆比拉

R·加尔兹亚

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 郭建新

权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 药用气溶胶组合物

[57]摘要

用于气溶胶吸入器的组合物,它包括活性物质、含氢氟烷的喷射剂和助溶剂。该组合物还包括低挥发性组分,它被加入以增大促动吸入器时气溶胶粒子的质量正中气动直径(MMAD)。随着低挥发性组分的加入,气溶胶粒子的 MMAD 可与包括作为喷射剂的 CFC 的气溶胶吸入器的气溶胶粒子的 MMAD 相比。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1.用于气溶胶吸入器的组合物，该组合物包括活性物质、含氢氟烷（HFA）的喷射剂、助溶剂以及进一步包括低挥发性组分以增大促动吸入器时气溶胶粒子的质量正中气动直径（MMAD）。

2.权利要求1的组合物，其中该低挥发性组分在25℃下的蒸汽压不大于0.1kPa。

3.权利要求2的组合物，其中该低挥发性组分在25℃下的蒸汽压不大于0.05kPa。

4.前述权利要求任一项的组合物，其中该助溶剂在25℃下的蒸汽压不小于3kPa。

5.前述权利要求任一项的组合物，其中该助溶剂在25℃下的蒸汽压不小于5kPa。

6.前述权利要求任一项的组合物，其中该助溶剂是醇。

7.前述权利要求任一项的组合物，其中该低挥发性组分包括二元醇。

8.前述权利要求任一项的组合物，其中该低挥发性组分包括油酸。

9.前述权利要求任一项的组合物，其中该喷射剂包括选自由HFA 134a和HFA227构成的组的一种或多种HFAs。

10.前述权利要求任一项的组合物，其中该组合物包括不多于20wt%的低挥发性组分。

11.前述权利要求任一项的组合物，其中该组合物包括至少0.2wt%的低挥发性组分。

12.前述权利要求任一项的组合物，该组合物是这样的，即在使用中促动气溶胶吸入器时，气溶胶粒子的MMAD不小于2 μ m。

13.前述权利要求任一项的组合物，其中该组合物呈溶液形式。

14.低挥发性组分在气溶胶吸入器用组合物中的应用，该组合物包括活性物质、含氢氟烷（HFA）的喷射剂和助溶剂，低挥发性组分被用于增大促动吸入器时气溶胶粒子的质量正中气动直径（MMAD）。

15.权利要求 14 的低挥发性组分的应用，给出不小于 $2\mu\text{m}$ 的气溶胶粒子的 MMAD。

16.权利要求 14 或权利要求 15 的低挥发性组分的应用，其中该低挥发性组分在 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下的蒸汽压不大于 0.1kPa 。

17.权利要求 14 ~ 16 任一项的低挥发性组分的应用，该组合物是权利要求 1 ~ 13 任一项所要求的组合物。

18.含一种组合物的气溶胶吸入器，该组合物是权利要求 1 ~ 13 任一项所要求的组合物。

19.用组合物填充气溶胶吸入器的方法，该方法包括往吸入器中填充下列组分：

- (a)一种或多种活性物质，
- (b)一种或多种低挥发性组分，
- (c)一种或多种助溶剂，

接着添加含氢氟烷（HFA）的喷射剂。

20.权利要求 19 的方法，该组合物是权利要求 1 ~ 13 任一项所要求的组合物。

21.从含组合物的气溶胶吸入器喷射的气溶胶粒子，该组合物包括活性组分、含氢氟烷（HFA）的喷射剂、助溶剂和低挥发性组分，其中气溶胶粒子的质量正中气动直径（MMAD）不小于 $2\mu\text{m}$ 。

22.权利要求 21 的气溶胶粒子，其中该粒子的 MMAD 不小于 $2.5\mu\text{m}$ 。

23.权利要求 21 或权利要求 22 的气溶胶粒子，其中该组合物是权利要求 1 ~ 13 任一项的组合物。

说明书

药用气溶胶组合物

本发明涉及药用气溶胶组合物。尤其，本发明涉及用于加压计量的剂量吸入器（MDI）的气溶胶组合物。本发明还涉及某些组分在气溶胶组合物中的应用，它们的制备方法以及它们在通过吸入施用活性物质方面的应用。

吸入器是人们熟知的通过吸入法给呼吸道施用药物制品的装置。

通常通过吸入法送递的活性物质包括支气管舒张剂和 β_2 兴奋剂和抗胆碱能药物，皮质类甾醇，抗白细胞三烯，抗过敏剂以及可通过吸入法有效施用、于是增大治疗指数并减小活性物质的副作用的其它物质。

有一些种类的吸入器目前可以获得。应用最广泛的一种是加压计量的剂量吸入器（MDI），它应用喷射剂将含药物制品的小滴以气溶胶形式喷到呼吸道。用于MDIs的制剂（气溶胶制剂）通常包括活性物质、一种或多种液化喷射剂以及表面活性剂或溶剂。

多年来，用于药用气溶胶的优选喷射剂是一组含氯氟烃，它们通常被称为氟利昂或CFCs，例如 CCl_3F （氟利昂11或CFC-11）， CCl_2F_2 （氟利昂12或CFC-12），和 $\text{CClF}_2 - \text{CClF}_2$ （氟利昂114或CFC-114）。含氯氟烃具有尤其适用于气溶胶的性能，包括从吸入器产生合适粒径的雾滴的高蒸汽压。

近来，含氯氟烃(CFC)喷射剂（如氟利昂11和氟利昂12）因牵涉到对臭氧层的破坏，所以正逐渐停止它们的生产。

于1987年，在联合国环境规划组织（the United Nations Environmental Programme）的发起下，针对损耗臭氧层的物质而拟订的蒙特利尔公约号召逐渐减少CFC的使用直至其淘汰。

认为用于治疗哮喘病和支气管肺病的气溶胶药物制品必不可少，所以暂时免于考虑。但相信在不久的将来就要停止CFCs的药物应用。CFCs的臭氧破坏能力与氯含量成比例。

考虑到不含氯的氢氟烷〔（HFAs），也称为氢氟化碳（HFCs）〕对臭氧的破坏较小，所以提议将这些物质用作CFCs的替代物。

已公认HFAs、尤其1，1，1，2-四氟乙烷（HFA 134a）和1，1，1，2，3，3，3-七氟丙烷（HFA227）是无CFC喷射剂的最佳候选物，并且数份专利申请中公开了应用这种HFA喷射剂体系的一些药用气溶胶制剂。

在将HFAs用作喷射剂的许多这类申请中，提议添加一种或多种辅剂（包括作为助溶剂的化合物），表面活性剂（包括氟化和非氟化表面活性剂），分散剂（包括烷基聚乙氧基化物）以及稳定剂。

可用于这些制剂中的助溶剂包括醇（例如乙醇）和多元醇（如丙二醇）。

应用这类喷射剂体系的药用气溶胶制剂例如公开于EP0372777中。EP0372777要求作为喷射剂的HFA 134a与表面活性剂和比该喷射剂具有更高极性的辅剂二者组合应用。

至于气溶胶悬浮组合物，常加入表面活性剂以改善该悬浮液的物理稳定性。EP0372777叙述了表面活性剂的存在有助于制备稳定、均匀的悬浮液，还可有助于制备稳定的溶液制剂。

表面活性剂还润滑吸入器装置中的阀组件。

数份其它专利申请中已提及，在HFA加压计量的剂量吸入器制剂中应用比喷射剂具有更高极性的丙二醇作溶剂，例如在下列专利中：

EP504112涉及不含CFCs的药用气溶胶制剂，它包含：喷射剂（烃，HFA或一种混合物），一种或多种药用活性成分，非离子型表面活性剂以及任选其它适合气溶胶制剂的常规药物辅助物，包括比该喷射剂具有更高极性的溶剂，作为阀润滑剂的其它非离子型表面活性剂，植物油，磷脂，遮味剂。

DE 4123663描述了一种药用气溶胶组合物，它包含活性剂的分散液或悬浮液，结合具有表面活性或亲脂性能的化合物，作为喷射剂的七氟丙烷，以及醇如乙醇和/或丙二醇。

U.S. 5, 534, 242描述了一种气溶胶-可分配的药物组合物，它包括利多卡因碱和溶于HFA喷射剂的血管收缩药以及任选包括有机溶剂。

其它申请提议将分散剂加入该组合物。 U.S. 5, 502, 076 涉及用于吸入气溶胶的组合物，它包括 HFA、白细胞三烯拮抗剂和分散剂，该分散剂包括 3C 键合的三酯、醋酸维生素 E、甘油、叔丁醇或酯基转移的油/聚乙二醇。

EP 384371 描述了一种用于气溶胶的喷射剂，它包括与加压液化丙烷和/或正丁烷和/或异丁烷和/或二甲醚和/或 1, 1 - 二氟乙烷混合的、加压液化的 HFA227。该文献还公开了包含作为添加剂的甘油的泡沫制剂（刮脸泡沫和淋浴泡沫）。

气溶胶装置如 MDI 的效率是沉积在肺中适当位置上的剂量的函数。沉积作用受数个因素的影响，其中最重要的一个是气动粒径。气溶胶制剂中的固体粒子和/或小滴可通过它们的质量正中气动直径（MMAD，在该直径周围，物质气动直径相等地分布）鉴定。

粒子在肺中的沉积主要依赖于三个物理机制：（1）碰撞，粒子惯性的函数；（2）重力引起的沉降；以及（3）由精细的亚微米（ $<1\mu\text{m}$ ）粒子的布朗运动产生的扩散。粒子的质量决定了这三个主要机制中哪一个起主导作用。

有效气动直径是粒子的大小、形状和密度的函数，并且将影响作用于它们的力的大小。例如，虽然惯性效果和重力效果随着粒子大小和粒子密度的增大而增大，但由扩散产生的位移却随之减小。其实，扩散在药物气溶胶的沉积中起很小的作用。碰撞和沉降可从质量正中直径（MMAD）的测定来估测，该 MMAD 决定了分别在惯性和重力影响下穿过流线的位移。

不管它们的成分如何，MMAD 和 GSD（几何标准偏差）相等的气溶胶粒子在肺中都具有相似的沉积。GSD 是气动粒子直径变率的量度。

至于吸入疗法，优选的气溶胶是，吸入的粒子直径为约 $0.8 \sim 5\mu\text{m}$ 。直径大于 $5\mu\text{m}$ 的粒子主要通过惯性碰撞沉积在口咽部，直径为 $0.5 \sim 5\mu\text{m}$ 的粒子主要受重力影响，是传导气道中沉积的理想粒子，直径为 $0.5 \sim 3\mu\text{m}$ 的粒子是气溶胶递送至肺外周的理想粒子。小于 $0.5\mu\text{m}$ 的粒子可被呼出。

适于呼吸的粒子一般被认为是气动直径小于 $5\mu\text{m}$ 的粒子。这些粒

子,尤其是直径约为 $3\mu\text{m}$ 的那些粒子,通过沉降有效地沉积在下呼吸道。

最近已在患轻度和严重气流阻塞的患者中证实,对 β_2 兴奋剂或抗胆碱能气溶胶的选择粒径应约为 $3\mu\text{m}$ (Zaanen P 等,国际药学杂志 (Int J Pharm) 1994, 107: 211 ~ 7; 国际药学杂志 1995, 114: 111 ~ 5; 胸 (Thorax) 1996, 51: 977 ~ 980)。

除了治疗目的外,气溶胶粒子的大小就药物的副作用来说也很重要。例如,人们熟知口咽部沉积类固醇的气溶胶制剂能导致副作用例如口和喉的念珠菌病。

另一方面,由于深入的肺渗透而高度系统接触气溶胶粒子能增强不希望有的药物系统效果。例如,系统接触类固醇能对骨代谢和生长产生副作用。

据报道,现有技术中 HFA 气溶胶制剂的粒径特性通常与要替代的制品有很大不同。

EP 0553298 描述了一种气溶胶制剂,它包括:治疗上有效量的 17, 21 二丙酸氯地米松 (BDP); 喷射剂,该喷射剂包括选自 HFA 134a、HFA227、及其混合物的氢氟化碳,以及乙醇,乙醇的量可有效溶解喷射剂中的 17, 21 二丙酸氯地米松。该制剂进一步的特征在于,几乎所有的 17, 21 二丙酸氯地米松溶于该制剂,而且该制剂含不多于 0.0005wt% 的任何表面活性剂。

文献中已报道了,作为于 HFA 134a 中的溶液的这些新二丙酸氯地米松 (BDP) 制剂送递 MMAD 粒径分布为 $1.1\mu\text{m}$ 的粒子。这表明,很小粒子的肺外周沉积增多了,于是亚微粒子能容易地从肺泡被直接吸收入血流。系统吸收的速度和程度明显增大了,结果不希望的效果(例如某些副作用)会随之增大。较大部分的剂量被呼出。这对于临床功效和毒性效果的意义很大。这是因为应用 HFAs 的制剂的成分可改变呼吸的雾气的物理形式。

本发明提供了用于气溶胶吸入器的组合物,该组合物包括:活性物质,含氢氟烷 (HFA) 的喷射剂,助溶剂,并进一步包括低挥发性组分以增大促动吸入器时气溶胶粒子的质量正中气动直径 (MMAD)。

可选择低挥发性组分的性质和浓度以影响例如粒子的大小和/或密

度，这二者都影响 MMAD。

本发明的一个目的是提供避免或缓和上文所示问题的气溶胶制剂，尤其是提供包括作为喷射剂的 HFA 的气溶胶组合物，它具有与它们代替的 CFC 组合物类似的尺寸特征。那样会有助于提供以 HFAs 为喷射剂的 MDI，它在药物上和临床上相当于应用 CFCs 的 MDIs。

虽然最常用于其中活性剂呈溶液形式的制剂，成分也能应用于悬浮液制剂和其中只有一个组分以溶液形式存在的混合制剂。

于是本发明使得可设计应用 HFAs 的制剂，该制剂具有与它们代替的 CFC 制剂相似的粒径特征。这就使得可开发在药物上和临床上与 CFC 制剂相当的产品。

可被包括于气溶胶制剂中以增大气溶胶粒子的 MMAD 的低挥发性组分实例包括：高密度组分例如甘油和丙二醇，以及低密度化合物例如油酸和某些植物油。

先前已研究了将甘油和丙二醇作为有关通过喷射喷雾器或超声波喷雾器喷洒流体的含水体系中的添加剂。这些体系中丙二醇或甘油的含量很高（10 ~ 50 % v/v）。结果不明确。

Davis SS 在国际药学杂志 1 (2), 71 ~ 83, 1978 中检验了应用丙二醇 - 水体系的两种常用喷雾器的雾化特性。气溶胶溶液滴的输出量在 30 % vol. /vol. 丙二醇时通过一个最大量；增大的输出量与增大的粒径平行。

Davis SS 在国际药学杂志 1(2), 85 ~ 93, 1978 中检验了从应用水 - 丙二醇 - 乙醇体系的常用喷雾器喷出的气溶胶小滴输出量。

总之，增大醇含量导致增大喷雾器的总输出量。但是，该输出物中很多呈溶剂蒸汽的形式，治疗上有效的气溶胶小滴的输出量只有少量增加。

Miller WC 和 Mason JW 在气溶胶医疗杂志 (J Aerosol Med) 4(4), 293 ~ 4, 1991 中应用放射气溶胶技术来测定添加丙二醇是否会改善自发呼吸的正常人受试者中喷射喷雾器的气溶胶送递。他们发现在盐水对比物和 20 % 丙二醇溶液之间沉积作用或渗透性没有明显差异。

McCallion 等在药学研究 (Pharm Res) 12(11), 1682 ~ 7, 1995 中

试图估测三种喷射喷雾器和两种超声波装置中对包含下列物质的流体体系的气溶胶大小和输出特性的影响：水、乙醇、甘油 10 ~ 50 % (v/v) 溶液，丙二醇 10 ~ 50 % (v/v) 溶液以及硅氧烷流体 200/0.65cs ~ 200/100cs。考虑的参数有粘度和表面张力。

油酸已被用于气溶胶制剂中，以改善药物悬浮液的物理稳定性，作为分散剂适用于保持悬浮粒子以防附聚。

现已意外地发现在本申请的溶液制剂中，油酸可用作加溶剂和/或活性成分的稳定剂或低挥发性组分。

当用作加溶剂/稳定剂时，油酸的量可根据活性物质的浓度和特性变化。当用作低挥发性组分时，油酸的百分浓度应优选不小于 0.5 % w/w。

概括地说，低挥发性组分可以是任意化合物，它应是安全的，与本发明的喷射剂体系相容，能影响气溶胶粒子的大小或密度，所以影响 MMAD。

从表中报道的结果可见，低挥发性组分对粒子 MMAD 的影响与它的密度有关。低挥发性成分的密度越高，则促动吸入器时气溶胶粒子的 MMAD 增大得越高。

已知的现有技术中公开的、有关应用新喷射剂体系的气溶胶制剂的申请试图克服制剂的稳定性问题。本申请寻求一种既能解决制剂的稳定性问题又能解决与新药用气溶胶相关的治疗问题的方案，因为制剂中低挥发性成分的存在影响对气溶胶递送至肺起作用的最重要因素：粒子的气动质量。

已意外地发现，通过往组合物中加入低挥发性组分，可增大促动吸入器时气溶胶粒子的 MMAD，于是可配制组合物使得气动粒径特征类似于 CFC - 喷射剂组合物特征。

有利的是，低挥发性组分在 25 °C 下的蒸汽压不大于 0.1kPa，优选不大于 0.05kPa。我们发现，添加具有这样低蒸汽压的组分，可达到对 MMAD 的控制。

认为添加具有低蒸汽压的组分会抑制 HFA 喷射剂的可雾化特性，在促动吸入器时和喷射剂蒸发后给出更大的粒子。

低挥发性组分的低蒸汽压与助溶剂的蒸汽压形成对比，助溶剂在 25

℃下的蒸汽压优选不小于 3kPa，更优选不小于 5kPa。

助溶剂有利地具有比喷射剂更高的极性，并且该助溶剂被用于增大活性物质在喷射剂中的溶解性。

助溶剂有利地是醇。该助溶剂优选是乙醇。助溶剂可包括一种或多种物质。

低挥发性组分可以是一种物质或是两种或多种物质的混合物。

我们已发现，二元醇尤其适用作低挥发性组分，特别是丙二醇、聚乙二醇和甘油。

认为其它特别合适的物质包括其它醇和二元醇，例如链烷醇，如癸醇，糖醇，包括山梨糖醇、甘露糖醇、乳糖醇和麦芽糖醇，四氢糠醇以及二丙二醇。

还预计多种其它物质可适合用作该低挥发性组分，包括植物油，有机酸例如饱和羧酸，它包括月桂酸、肉豆蔻酸和硬脂酸；不饱和羧酸，它包括山梨酸、以及尤其是油酸；糖精、抗坏血酸、环己烷氨基磺酸、氨基酸、或阿司帕坦也可应用。

该低挥发性组分可包括酯，例如抗坏血酸棕榈酸酯和生育酚；烷烃，例如十二烷和十八烷；萜烯，例如薄荷醇、桉叶油素、苾烯；糖，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖；多糖，例如乙基纤维素、葡聚糖；抗氧化剂，例如丁化羟基甲苯、丁化羟基苯甲醚；聚合物，例如聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯基吡咯烷酮；胺，例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺；类固醇，例如胆甾醇、胆甾醇酯。

组合物中低挥发性组分的量在一定程度上取决于它的密度以及组合物中活性物质和助溶剂的量。该组合物有利地包括不多于 20wt % 低挥发性组分。优选地，该组合物包括不多于 10wt % 低挥发性组分。

在促动吸入器时，喷射剂和乙醇汽化，但由于低挥发性组分的低蒸汽压，使该组分一般不汽化。

认为该组合物最好含至少 0.2wt %、优选至少 1wt % 低挥发性组分。组合物可包含 1wt % ~ 2wt %。

该组合物最有利地应是这样，即气溶胶吸入器在应用中被促动时，气溶胶粒子的 MMAD 不小于 2 μm 。对某些活性物质来说，MMAD 优

选不小于 $2.5\mu\text{m}$ ，而对一些制剂来说，优选的 MMAD 应大于 $3\mu\text{m}$ 或甚至大于 $4\mu\text{m}$ 。如下面的实施例中所示，对于应用 CFC 喷射剂的一种相应的吸入器制剂来说，气溶胶粒子的 MMAD 约为 $2.8\mu\text{m}$ （见下表 4）。

优选的 HFA 喷射剂有 HFA 134a 和 HFA 227。该喷射剂可包括一种以上组分的混合物。

该组合物可呈溶液或悬浮液或超细悬浮液或胶体溶液的形式。本发明尤其涉及组合物是溶液的情况，但也涉及悬浮液，特别是小粒径的那些。优选地，该组合物是溶液。

在某些情况下可往该组合物中加入少量水以改善活性物质和/或低挥发性组分在助溶剂中的溶解。

活性物质可以是能通过吸入施用的一种或多种任意生物活性物质。常以那种方式施用的活性物质包括： β_2 兴奋剂，例如沙丁胺醇及其盐，类固醇，例如二丙酸氯地米松，或者抗胆碱能药（anti-cholergics），例如异丙托溴铵。

本发明进一步提供低挥发性组分在用于气溶胶吸入器的组合物中的应用，该组合物包括活性物质，含氢氟烷（HFA）的喷射剂和助溶剂，该低挥发性组分被用于增大促动吸入器时气溶胶粒子的质量正中气动直径（MMAD）。

如前所述，在促动吸入器时，气溶胶粒子有利地具有不小于 $2\mu\text{m}$ 的 MMAD，对于很多制剂来说，更优选不小于 $2.5\mu\text{m}$ 。

如前所述，该低挥发性组分有利地在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 下的蒸汽压不大于 0.1kPa 。

本发明还提供了含本发明的组合物的吸入器。

还提供了用组合物填充气溶胶吸入器的方法，该方法包括将下列组分填入该吸入器：

- (a) 一种或多种活性物质，
- (b) 一种或多种低挥发性组分，
- (c) 一种或多种助溶剂，

接着添加含氢氟烷（HFA）的喷射剂。

本发明进一步提供了从含组合物的气溶胶吸入器喷出的气溶胶粒

子, 该组合物包括活性组分, 含氢氟烷 (HFA) 的喷射剂, 助溶剂和低挥发性组分, 其中该气溶胶粒子的质量正中气动直径 (MMAD) 不小于 $2\mu\text{m}$ 。

就某些组合物来说, 如前所示, 优选该粒子的 MMAD 不小于 $2.5\mu\text{m}$ 。

该粒子通常将呈小滴的形式。

现将通过实施例来描述本发明的实施方案。

下述本发明的气溶胶组合物是通过如下方法制备的。将组合物的所需组分按下列顺序加入罐内: 药物, 非挥发性添加剂, 绝对乙醇。将阀压在罐上后, 通过阀添加喷射剂。在添加每个组分后都记录罐的增重以便计算制剂中各组分的重量百分比。

应用多级格栅撞击器 (Multistage Cascade Impactor) 按描述于欧洲药典第 2 版, 1995, 第 V. 5.9.1 部分, 15 ~ 17 页中的方法鉴定各制剂的气动粒径分布。在本具体情况下应用了 Andersen 格栅撞击器 (Andersen Cascade Impactor, ACI)。给出的结果得自制剂的十次累积促动。药物在各 ACI 板上的沉积是通过高压液相色谱法测定的。质量正中气动直径 (MMAD) 和几何标准偏差 (GSD) 是由各 ACI 板上收集的筛下药物累计百分数 (概率单位标度) 对各 ACI 板的上截止直径 (\log_{10} 标度) 的曲线计算出来的。各制剂的细粒子剂量是从 2 级上通过过滤器 ($<5.8\mu\text{m}$) 收集的药物质量除以每次试验促动的次数而测定的。

表 1 和 2 示出对比例, 它们显示含 HFA 134a、不同量的二丙酸氯地米松 (BDP) (活性物质) 和不同浓度的乙醇的气溶胶制剂的特征。这些制剂不含低挥发性组分。可见, MMAD 未显著受助溶剂与喷射剂比率的影响。

活性成分浓度的增大给出很小的 MMAD 变化, MMAD 此时与 BDP 含量有关。

对于相等浓度的 BDP 来说, 乙醇的含量和添加多达 0.5 % 的水不显著影响 MMAD。

表 3 比较了 CFC 异丙托溴铵 (IPBr) 标准制剂与甘油含量为 0 ~ 1 % 的 HFA 134a、乙醇、异丙托溴铵溶液制剂的特性。

可见，以 HFA 作喷射剂的制剂的 MMAD 明显低于常规 CFC 制剂的 MMAD。

与 CFC - IPBr 制剂的 MMAD ($2.8 \pm 0.1 \mu\text{m}$) 相比，HFA/乙醇 - IPBr 制剂的 MMAD 是 1.2 ± 1.9 或 $1.3 \pm 0.1 \mu\text{m}$ ，这取决于乙醇含量(分别为 $12.9 \pm 0.1\% \text{w/w}$ 和 $25\% \text{w/w}$)。

低挥发性添加剂(如甘油)的添加增大了 HFA 溶液制剂的粒子 MMAD；增加量与甘油浓度有关。

证实表 1 和 2 的结果，即 MMAD 未显著受助溶剂与喷射剂比率的影响。

在其它研究中，测定了 HFA 134a 和乙醇二丙酸氯地米松 (BDP) 制剂中渐增浓度的丙二醇、甘油和聚乙二醇 (PEG) 的效果。

用于组合物的组分的“%”是“wt %”，除非另有指明。

结果报道于表 4、5、6、7 和 8 中。

结果示出了低挥发性成分的百分数和粒子 MMAD 之间的直接关系。我们可看出，促动器小孔对 MMAD 稍有影响，但仍保持低挥发性成分的浓度和粒子 MMAD 之间的关系。这些发现说明了，在 HFA 制剂中加入既定量的低挥发性添加剂能增大粒子的 MMAD 至比得上 HFA 制剂试图代替的以前已知 CFC 制剂的数值。

有利的是，添加低挥发性组分未明显改变 GSD。尤其，以甘油作为低挥发性组分时，表 6 和 7 表明添加甘油未明显改变 GSD。甘油是低挥发性组分的特别优选的物质。

通过在 HFA 溶液制剂中加入既定量的甘油引起的粒子 MMAD 的增大也从在适当浓度的矫味剂(如薄荷醇)存在下、氟尼缩松制剂中观测到(表 9)。

从表 10 可看出，用沙丁胺醇获得了类似的结果。往制剂中加了少量油酸(0.3%)以改善该溶液的物理稳定性。在此浓度下，油酸未显著改变活性物质的粒子 MMAD。

在表 11 中，比较了不存在和存在 1.2% 甘油和含量为 0 ~ 1.3% 的油酸时，HFA 134a、乙醇 $15.4 \pm 0.2\%$ 、BDP 组合沙丁胺醇的制剂。

结果表明：

a)没有低挥发性组分时溶液组合中两种活性物质的 MMAD 实际上与单独的化合物一样;

b) 浓度为 1.3 % 的油酸起低密度低挥发性化合物的作用并且使粒子 MMAD 明显增大;

c)低挥发性组分对 MMAD 的影响与其密度有关;浓度为 1.3 % 的油酸引起 MMAD 的增大程度的确小于具有更高密度的 1.2 % 甘油。

d)制剂中存在两种活性物质、低挥发性成分和稳定剂,在组分间不引起任何干扰。

油酸是低密度低挥发性组分的另一优选物质。

最后,表 12 表明低挥发性组分的加入使得可调节作为 HFA227/乙醇体系中的溶液配制的活性物质的 MMAD。

因此,本发明的制剂可以通过调节气动粒径和大小分布而改善药物至肺的送递特性,于是沉积模式给出等同的临床效果。

表 1: HFA 134a 和乙醇中的 BDP 制剂 - 促动器小孔 0.25mm

	BDP 10mg/10ml 乙醇 7.9%	BDP 10mg/10ml 乙醇 12.9-13.0%	BDP 20mg/10ml 乙醇 7.9%	BDP 20mg/10ml 乙醇 13.0%
平均喷射剂量 (μg)	44.7	45.1	84.8	87.6
细粒子剂量 (μg)	31.1	24.5	63.1	46.2
MMAD \pm GSD	0.8 \pm 1.8	0.9 \pm 2.0	1.0 \pm 1.8	1.0 \pm 1.9
喷射重量(mg)	59.0	58.7	59.1	57.6
重复次数	6	2	6	2

表 2: HFA 134a、乙醇和少量水 (达 0.5%) 中的 BDP 制剂 - 促动器
小孔 0.33mm

	BDP 10mg/10ml 乙醇 13.7% H ₂ O 0.1%	BDP 10mg/10ml 乙醇 13.6% H ₂ O 0.5%	BDP 50mg/10ml 乙醇 14.9 % H ₂ O 0.1%	BDP 50mg/10ml 乙醇 14.9% H ₂ O 0.5%
平均喷射剂量(μ g)	43.2	42.9	222.1	215.1
细粒子剂量(μ g)	14.9	12.7	67.4	60.2
MMAD(μ m) \pm GSD	1.0 \pm 2.2	1.0 \pm 2.1	1.8 \pm 2.2	1.7 \pm 2.2
喷射重量(mg)	58.1	58.0	59.0	57.5
重复次数	6	6	6	6

表 3: 标准 CFC 异丙托溴铵制剂 (4mg/10ml IPBr)

与不存在和存在渐增量甘油的 HFA 134a/乙醇 - 异丙托溴铵溶液的比较

制剂	CFC - IPBr	HFA 134a/乙醇 25%-IPBr **	HFA 134a-IPBr *		
			0	0.5	1.0
甘油含量 (%)		0	0	0.5	1.0
平均喷射剂量(μ g)	18.8	17.1	16.1	18.7	18.8
细粒子剂量(μ g)	6.1	2.6	3.9	6.9	5.6
MMAD(μ m) \pm GSD	2.8 \pm 1.8	1.3 \pm 2.0	1.2 \pm 1.9	1.9 \pm 2.0	2.5 \pm 2.1
喷射重量(mg)	75.4	55.7	58.0	59.0	58.3
重复次数	3	4	6	6	6

*HFA 制剂: 4mg/10 ml IPBr; 乙醇 12.9 \pm 0.1% (w/w); HFA 134a 填充至 12ml。

**IPBr 4mg/ 10ml; HFA 134a 填充至 12ml。

促动器小孔: 0.33mm

表 4：在渐增量的丙二醇存在下 HFA 134a 和乙醇中 BDP 制剂的比较

	丙二醇含量			
	0.0%(w/w)	1.1%(w/w)	3.2%(w/w)	6.8%(w/w)
平均喷射剂量(μg)	41.8	44.0	43.6	44.9
细粒子剂量(μg)	10.3	9.3	7.3	4.9
MMAD(μm) \pm GSD	1.1 \pm 2.3	1.6 \pm 3.4	2.9 \pm 4.1	4.6 \pm 3.9
重复次数	2	6	6	6

制剂：BDP 10mg/10ml；乙醇 12.9 \pm 0.1%(w/w)；HFA 134a 填充至 12ml。

促动器小孔：0.42mm

表 5：在渐增量的丙二醇存在下 HFA 134a 和乙醇中 BDP 制剂的比较

	丙二醇含量			
	0.0%(w/w)	0.7%(w/w)	2.8%(w/w)	6.3%(w/w)
平均喷射剂量(μg)	209.1	218.4	204.2	242.6
细粒子剂量(μg)	41.6	41.1	32.1	25.2
MMAD(μm) \pm GSD	1.7 \pm 2.3	2.1 \pm 2.7	3.3 \pm 3.2	4.4 \pm 3.8
重复次数	3	3	3	3

制剂：BDP 50mg/10ml；乙醇 15.2 \pm 0.4%(w/w)；HFA 134a 填充至 12ml。

促动器小孔：0.42mm

表 6: 在递增量的甘油存在下 HFA 134a 和乙醇中 BDP 制剂的比较

	甘油含量			
	0.0%(w/w)	1.0%(w/w)	1.3%(w/w)	1.6%(w/w)
平均喷射剂量(μg)	205.8	218.3	220.8	228.0
细粒子剂量(μg)	105.9	94.4	100.3	96.6
MMAD(μm) \pm GSD	1.4 \pm 1.9	2.4 \pm 2.0	2.6 \pm 2.0	2.7 \pm 2.0
重复次数	6	3	3	2

制剂: BDP 50mg/10ml; 乙醇 15.0 \pm 0.2%(w/w); HFA 134a 填充至 12ml。

促动器小孔: 0.25mm

表 7: 在递增量的甘油存在下 HFA 134a 和乙醇中 BDP 制剂的比较

	甘油含量			
	0.0%(w/w)	1.0%(w/w)	1.3%(w/w)	1.6%(w/w)
平均喷射剂量(μg)	222.1	227.9	228.4	231.7
细粒子剂量(μg)	67.4	55.9	54.3	50.9
MMAD(μm) \pm GSD	1.8 \pm 2.2	2.8 \pm 2.2	3.1 \pm 2.3	3.1 \pm 2.3
重复次数	6	4	3	2

制剂: BDP 50mg/10ml; 乙醇 15.0 \pm 0.2%(w/w); HFA 134a 填充至 12ml。

促动器小孔: 0.33mm

表 8：在聚乙二醇（PEG）400 或 8000 存在下 HFA 134a 和乙醇中 BDP 制剂的比较

	PEG 400	PEG8000	
	1.1%(w/w)	1.0%(w/w)	0.0%(w/w)
平均喷射剂量(μg)	218.9	215.0	222.1
细粒子剂量(μg)	55.6	55.6	67.4
MMAD(μm) \pm GSD	2.5 \pm 2.2	2.5 \pm 2.2	1.8 \pm 2.2
重复次数	2	1	6

制剂：BDP 50mg/10ml；乙醇 14.9 \pm 0.1%(w/w)；HFA 134a 填充至 12ml。

促动器小孔：0.33mm

表 9：不存在和存在甘油时，HFA 134a 和乙醇中的氟尼缩松溶液制剂的比较

薄荷醇 %(w/w)	甘油 %(w/w)	细粒子剂量 (FPD) (μg)	MMAD	GSD	喷射的 剂量(μg)	重复次 数(n)
0	0	76.85	1.8	2.15	217.1	2
0.4	0.9	77.84	2.9	2.1	221.6	5

制剂：氟尼缩松 50mg/10ml；乙醇 15.0 \pm 0.1%；HFA 134a 填充至 12ml。

促动器小孔：0.30mm

表 10: 不存在和存在甘油时, HFA 134a 和乙醇中沙丁胺醇碱溶液制剂的比较

甘油 %(w/w)	油酸 %(w/w)	喷射的剂 量(μg)	FPD(μg)	MMAD(μm)	GSD	重复次数(n)
0	0.35	85.8	29.1	1.7	2.3	1
1.3	0.36	92.0	25.2	2.8	2.4	1

制剂: 沙丁胺醇碱 20mg/10ml; 乙醇 15%(w/w); HFA 134a 填充至 12ml。

促动器小孔: 0.30mm

表 11: 不存在和存在甘油、油酸及其组合时, HFA 134a 和乙醇中的 BDP 和沙丁胺醇碱组合的溶液制剂

甘油 %(w/w)	油酸 %(w/w)	BDP				沙丁胺醇碱				促动器 喷口 (mm)	(n)
		喷射的 剂 量 (μg)	FPD (μg)	MMAD (μm)	GSD	喷射的 剂 量 (μg)	FPD (μg)	MMAD (μm)	GSD		
0	0	208.9	67.8	1.7	2.4	82.5	26.9	1.7	2.2	0.33	2
0	0.3	212.7	60.6	2.2	2.3	84.8	24.0	2.0	2.6	0.33	2
0	1.3	212.5	58.5	2.4	2.2	85.9	23.9	2.4	2.1	0.30	1
1.2	0.3	210.8	63.3	2.9	2.1	85.3	25.1	3.0	2.0	0.30	1

制剂: BDP 50mg/10ml; 沙丁胺醇碱 20mg/10ml; 乙醇 15.4 \pm 0.2%(w/w); HFA 134a 填充至 12ml。

表 12：存在和不存在作为非挥发性添加剂的甘油时，HFA 227 和乙醇 15.0±0.2%(w/w)中的 BDP 50mg/10ml 制剂。HFA 227 填充至 12ml；促动器小孔 0.33mm

	HFA 227	
	0%(w/w)甘油	1.42%(w/w)甘油
FPD(μg)	62.1	43.5
MMAD(μm)	2.2	4.1
GSD	2.6	2.4
平均喷射剂量(μg)	221.25	230.5
重复次数	2	2