

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 9/12

C09K 3/30



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99809683.0

[45] 授权公告日 2004 年 7 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1158996C

[22] 申请日 1999.7.22 [21] 申请号 99809683.0

[30] 优先权

[32] 1998.7.24 [33] CH [31] 1565/1998

[86] 国际申请 PCT/CH1999/000337 1999.7.22

[87] 国际公布 WO2000/006121 德 2000.2.10

[85] 进入国家阶段日期 2001.2.15

[71] 专利权人 杰格研究股份公司

地址 瑞士穆藤茨

[72] 发明人 M·凯勒尔 K·赫佐戈

R·穆勒-瓦尔兹 H·克劳斯

审查员 王宏

[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 黄泽雄

权利要求书 5 页 说明书 18 页

[54] 发明名称 药用气溶胶制剂

[57] 摘要

本发明涉及一种气溶胶用的加压液化抛射剂混合物，其中含有一氧化二氮和具有 1-3 个碳原子的氢氟烷烃，特别是 1, 1, 1, 2-四氟乙烷、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-七氟丙烷，该混合物能够改善药理学活性化合物的湿润性质，由此利用氢氟烷烃克服悬浮液或溶液气溶胶中存在的制剂问题，并且获得改进了的药用气溶胶制剂。借助于一氧化二氮，还可以通过置换氢氟烷烃中的氧来影响压力和特别是粒度分布，从而提高氧化敏感活性化合物的保藏稳定性。如果需要，抛射剂混合物可以另外含有二氧化碳。

ISSN 1008-4274

1. 一种气溶胶用加压液化抛射剂混合物，它含有一氧化二氮和通式(I)的氢氟烷烃：



其中 x 是 1、2 或 3 的数，y 和 z 分别是  $\geq 1$  的整数，并且  $y+z = 2x+2$ 。

2. 如权利要求 1 所述的抛射剂混合物，其特征在于，含有至少 40 重量%的式 I 氢氟烷烃。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的抛射剂混合物，其特征在于，含有至少 64 重量%的式 I 的氢氟烷烃。

4. 如权利要求 3 所述的抛射剂混合物，其特征在于含有至少 87 重量%的式 I 的氢氟烷烃。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的抛射剂混合物，其特征在于，所述的式 I 氢氟烷烃包括 1, 1, 1, 2-四氟乙烷、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-七氟丙烷或它们的混合物。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的抛射剂混合物，其特征在于，在 20℃ 下具有  $3 \times 10^5$  Pa 至  $10 \times 10^5$  Pa 的压力。

7. 如权利要求 6 所述的抛射剂混合物，其特征在于在 20℃ 下具有  $3.5 \times 10^5$  Pa 至  $6 \times 10^5$  Pa 的压力。

8. 如权利要求 1 或 2 所述的抛射剂混合物，其特征在于，另外含有二氧化碳。

9. 如权利要求 1 或 2 所述的抛射剂混合物, 其特征在于, 一氧化二氮的含量是 0.0001 重量%到 10 重量%。

10. 如权利要求 9 所述的抛射剂混合物, 其特征在于, 一氧化二氮的含量为 0.01 重量%到 6 重量%。

11. 如权利要求 1 或 2 所述的抛射剂混合物, 其特征在于, 一氧化二氮的含量或一氧化二氮与二氧化碳的含量之和是 0.0001 至 10 重量%。

12. 如权利要求 11 所述的抛射剂混合物, 其特征在于, 一氧化二氮的含量或一氧化二氮与二氧化碳的含量之和是 0.01 至 6 重量%。

13. 如权利要求 1 或 2 所述的抛射剂混合物, 其特征在于, 另外含有 0.01 至 40 重量%的共溶剂。

14. 如权利要求 13 所述的抛射剂混合物, 其特征在于, 另外含有 0.1 至 15 重量%的共溶剂。

15. 如权利要求 13 所述的抛射剂混合物, 其特征在于, 它含有水、乙醇、丙醇、乙二醇、丙二醇、甘油、丙烷、丁烷、异丁烷、戊烷、甲醚或乙醚作为共溶剂。

16. 一种药用气溶胶制剂, 它含有有效量的药学活性化合物和加压液化抛射剂混合物, 该抛射剂混合物含有一氧化二氮和通式(I)的氢氟烷烃:



其中 x 是 1、2 或 3 的数, y 和 z 分别是  $\geq 1$  的整数, 并且  $y+z = 2x+2$ 。

17. 如权利要求 16 所述的气溶胶制剂, 其特征在于, 含有至少 30 重量

%的式 I 的氢氟烷烃。

18. 如权利要求 16 所述的气溶胶制剂，其特征在于含有至少 40 重量%的式 I 的氢氟烷烃。

19. 如权利要求 16 或 17 所述的气溶胶制剂，其特征在于，含有至少 64 重量%的式 I 的氢氟烷烃。

20. 如权利要求 19 所述的气溶胶制剂，其特征在于，含有至少 87 重量%的式 I 的氢氟烷烃。

21. 如权利要求 16 或 17 所述的气溶胶制剂，其特征在于，所述式 I 氢氟烷烃包括 1, 1, 1, 2-四氟乙烷、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-七氟丙烷或它们的混合物。

22. 如权利要求 16 或 17 所述的气溶胶制剂，其特征在于，在 20℃ 下具有  $3 \times 10^5 \text{Pa}$  至  $10 \times 10^5 \text{Pa}$  的压力。

23. 如权利要求 22 所述的气溶胶制剂，其特征在于，在 20℃ 下具有  $3.5 \times 10^5 \text{Pa}$  至  $6 \times 10^5 \text{Pa}$  的压力。

24. 如权利要求 16 或 17 所述的气溶胶制剂，其特征在于，另外含有二氧化碳。

25. 如权利要求 16 或 17 所述的气溶胶制剂，其特征在于，一氧化二氮的含量至少是 0.0001 重量%。

26. 如权利要求 25 所述的气溶胶制剂，其特征在于，一氧化二氮的含量至少是 0.01 重量%。

27. 如权利要求 16 或 17 所述的气溶胶制剂, 其特征在于, 一氧化二氮的含量或一氧化二氮与二氧化碳的含量之和为 0.0001 至 10 重量%。

28. 如权利要求 27 所述的气溶胶制剂, 其特征在于, 一氧化二氮的含量或一氧化二氮与二氧化碳的含量之和为 0.01 至 6 重量%。

29. 如权利要求 16 或 17 所述的气溶胶制剂, 其特征在于, 另外含有 0.01 至 40 重量%的共溶剂。

30. 如权利要求 29 所述的气溶胶制剂, 其特征在于另外含有 0.1 至 15 重量%的共溶剂。

31. 如权利要求 29 所述的气溶胶制剂, 其特征在于, 它含有水、乙醇、丙醇、乙二醇、丙二醇、甘油、丙烷、丁烷、异丁烷、戊烷、甲醚或乙醚作为共溶剂。

32. 如权利要求 16 或 17 所述气溶胶制剂, 其特征在于, 它含有表面活性剂。

33. 如权利要求 32 所述气溶胶制剂, 其特征在于所述表面活性剂选自油酸、卵磷脂、脱水山梨糖醇三油酸酯、鲸蜡基氯化吡啶鎓、苯扎氯铵、聚氧化乙烯(20)脱水山梨糖醇一月桂酸酯、聚氧化乙烯(10)硬脂基醚、聚氧化乙烯(2)油基醚、聚氧化乙烯(20)脱水山梨糖醇一硬脂酸酯、聚氧化乙烯(20)脱水山梨糖醇一油酸酯、聚氧化丙烯/聚氧化乙烯嵌段共聚物、聚氧化丙烯/聚氧化乙烯/乙二胺嵌段共聚物或乙氧基化蓖麻油。

34. 如权利要求 16 或 17 所述的气溶胶制剂, 其特征在于, 含有 0.0001

至 1 重量%的表面活性剂。

35. 如权利要求 34 所述的气溶胶制剂, 其特征在于, 含有 0.01 至 0.1 重量%的表面活性剂。

36. 如权利要求 16 或 17 所述的气溶胶制剂, 其特征在于, 它基本上不含有表面活性剂。

37. 如权利要求 16 或 17 所述的气溶胶制剂, 其特征在于, 它含有沙丁胺醇、福莫特罗、沙美特罗、氟替卡松、布地奈德、环索奈德、格隆溴铵、噻托溴铵、色甘酸、奈多罗米、莫米松、西丹菲、倍氯米松、左布特罗或它们的可药用盐。

38. 一种制备权利要求 16 所述药用气溶胶制剂的方法, 其特征在于, 在加压下将一氧化二氮引入液化的通式 (I) 氢氟烷烃中:



其中  $x$  是 1、2 或 3 的数,  $y$  和  $z$  分别是  $\geq 1$  的整数, 并且  $y+z = 2x+2$ 。并且加入药学活性化合物。

39. 权利要求 1 所述的加压液化抛射剂混合物作为气溶胶抛射剂的应用。

40. 如权利要求 39 所述的应用, 其用作药用气溶胶的抛射剂。

41. 如权利要求 40 所述的应用, 其用作经鼻 - 和吸入气溶胶的抛射剂。

42. 权利要求 1 所述的加压液化抛射剂混合物的应用, 用于在带有计量给药阀门和适当接合器的耐压容器中将药学活性化合物雾化或吸入。

## 药用气溶胶制剂

### 发明领域

本发明涉及一种基于氢氟烷烃(hydrofluoroalkane)类化合物的加压液化抛射剂混合物、涉及这种抛射剂混合物在气溶胶制剂中的应用以及所述气溶胶制剂的制备方法。

### 发明背景

许多气体如二氧化碳和氮气在加压下可被液化,但它们不适合作为抛射剂用于计量给药的气溶胶,因为容器的内压由于容器变空而明显降低。因此,只有那些在室温下可液化并且在任何情况中当内容物通过喷雾连续消耗时仅使容器中内压略微降低的抛射剂才适用于药用计量给药的气溶胶。此类抛射剂包括短链烷烃类化合物,如丙烷、丁烷和异丁烷,以及含氯氟烃类化合物(FCKW),如三氯氟甲烷(F11),二氯二氟甲烷(F12)和1,2-二氯-1,1,2,2-四氟乙烷(F114)。

WO-A-93/17665 事实上公开了一种生理活性化合物的给药方法,其中由超临界液态溶剂和活性化合物形成超临界液体溶液并且这种溶液进一步转化在亚临界范围内。所用超临界溶剂是二氧化碳,据称除二氧化碳以外,双氯氧化物、含氯氟烃(如二氯二氟甲烷和三氯氟甲烷)、氙、六氟化硫、乙醇、丙酮、丙烷、水及它们的混合物也适用。

在《研究揭密》(Research Disclosure)(1978), 170, 58, XP-0020900730 中,进一步提及某些含氟烃和含氯氟烃抛射剂可以应用于气溶胶产品如美发喷剂、除臭剂和止汗剂中作为辅助抛射剂与二氧化碳或一氧化二氮合用。其中例举的 2,2-二氯-1,1,1-三氟乙烷(F123)、1,2-二氯-1,1-二氟乙烷(F132b)、2-氯-1,1,1-三氟乙烷(F133a)、1,1-二氯-1-氟乙烷(F141b)和 1-氯-1,1-二氟乙烷(F142b)是氯化的且不常用的抛射剂。US-A-4397836 还公开了一种美发喷剂,其中用三氟一氯乙烷(F133a)和二氧化碳和/或一氧化二氮一起作为混合抛射剂。

由于存在因消除来自 FCKW 类物质的氯原子自由基引起的臭氧问

题，所以在蒙特利尔（Montreal）合约中许多国家协商他们未来将不再使用 FCKW 类物质作为抛射剂。医药领域中适用的 FCKW 替代品是氟化烷烃类（本发明中也称作 HFA），尤其是 1, 1, 1, 2-四氟乙烷（HFA 134a）和 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-七氟丙烷（HFA 227），因为这些物质惰性并且具有极低的毒性。因其物理性质，例如压力、密度等，它们特别适合代替 FCKW 类如 F11、F12 和 F114 在计量给药气溶胶中作为抛射剂。

US-A-4139607 一方面提出由液化双（二氟甲基）醚和气态二氧化碳形成的抛射剂体系，它与二氧化碳和其它已知抛射剂（如三氯氟甲烷或二氯甲烷）的组合物形成对照，应提供令人满意的气溶胶样品，但还未实行。该文献事实上提及其它抛射剂，例如一氧化二氮、烃类化合物和氟代烃类，或液态载体，例如乙醇、全氯乙烯、三氯乙烯、丙酮、乙酸戊酯、水等可以添加在该体系中；然而，所公开的制剂大部分含有约 50% 的乙醇。在德温特摘要 AN 89-184245 中，仅公开了代替 FCKW 类物质给药的气溶胶加压式包装，也可以采用烃类，如丁烷和戊烷，其它压缩气体，如二氧化碳、乙醚、氮气和一氧化二氮，或氟代烃。

含有氢氟烷烃类化合物如 HFA 134a 的药用气溶胶制剂已经在 US-A-2868691 和 US-A-3014844 中提出且公开在 DE-A-2736500 和 EP-A-0372777。含有 HFA 227 的制剂例公开在如 WO-A-91/11495、EP-A-0504112 和 EP-B-0550031。由许多文献获知，含 FCKW 的计量给药气溶胶中所用的常规赋形剂如卵磷脂、脱水山梨糖醇三油酸酯和油酸无法充分溶解在氢氟烷烃如 HFA 134a 和 HFA 227，因为链的延长和氟原子对氯原子的取代导致上述可行赋形剂的溶解性恶化。实际上在认为是比 HFA 好的溶剂 FCKW 的情况下，常常加入乙醇和其它共溶剂以提高溶解度，从而确保药物如异丙肾上腺素和肾上腺素（参见 US-A-2868691）作为气溶胶给药。因此，通过加入乙醇显然不但提高 FCKW 类化合物的溶解度，而且提高 HFA 类化合物的溶解度。这种实例可在技术文献和多种专利申请中发现。此外，已经开发出许多含有 HFA 134a 和/或 HFA 227 的加压液化气溶胶制剂，其中采用抛射剂可溶赋形剂，



例如氟化表面活性物质(WO-A-91/04011), 一-或二乙酰基化甘油酯(EP-A-0504112)或聚乙氧基化合物(WO-A-92/00061), 它们以一定量溶解在两种抛射剂中而无需加入乙醇。

对于具有高蒸汽压的无 FCKW 药用气溶胶制剂, 目前优选使用的抛射剂通常是 HFA 134a(20℃时的蒸汽压约  $6 \times 10^5$ Pa), 而对于低蒸汽压的制剂抛射剂为 HFA 227(20℃时的蒸汽压约  $4.2 \times 10^5$ Pa)。两种抛射剂在其密度方面也各不相同(20℃时, HFA 227 约 1.4mg/ml 和 HFA 134a 约 1.2mg/ml), 其对于悬浮液特别重要。如果活性化合物具有高于抛射剂的密度, 会出现沉淀; 如果活性化合物密度低于抛射剂的, 会出现飘浮。为了解决这些问题, 因此建议在某些情况下应用抛射剂混合物和/或加入用于降低密度的共溶剂如乙醇、乙醚或其它低沸点溶剂或抛射剂如正丁烷。氢氟烷烃的一个明显缺点是, 与 FCKW 相比、尤其是与 F11 相比有较低的溶解能力。溶剂特性随着链长度增加而降低, 顺序为 F11>HFA 134a>HFA 227。因此, 通过加入极性溶剂但不提高亲水性, 常用于 FCKW 中的助悬剂, 如脱水山梨糖醇三油酸酯、卵磷脂和油酸可不再以常规浓度溶解(典型的重量配比约 1:2 至 1:20, 基于活性化合物计)。

通常认为在悬浮制剂中只有小于  $6\mu\text{m}$  的活性化合物微粒才可被吸入。为了在肺中理想沉积, 这些微粒必需在加工之前通过特殊操作粉碎或微粉化, 例如采用针盘磨(pinned-disk), 球磨机或空气喷射磨。研磨加工通常导致表面积增加, 这同时伴随有微粉化活性化合物的静电荷增多, 因此常损害流动行为和活性化合物的分散作用。界面和电荷活动的后果是, 活性化合物微粒经常附聚或在界面处吸附活性化合物, 这明显表现在例如装置或容器表面上的聚积。

在其中活性化合物悬浮存在于液化抛射剂内的气溶胶制剂中, 容器中、在液相转化为气相之处可出现吸附或圆环形成。未用微粉化活性化合物微粒湿润或处理掉电荷并且改进其表面特性, 在上述氢氟烷烃的分散或悬浮过程中可能出现的问题。缺乏湿润或分散的活性化合物微粒也在许多情况中导致这些高吸附趋势和表面粘着的问题, 例如在

容器内壁或阀门处，进而导致低剂量和每次喷雾之间剂量精确度降低。在悬浮的情况中，通常必需加入表面活性剂或助滑剂，用于降低界面处的吸附作用，从而稳定混悬液并且确保剂量精确。在储藏过程中出现的可呼吸微粒比例（也称作微粒部分 (FPF) 或微粒剂量 (FPD)）的改变或减少特别成问题，这可导致 HFA 制剂的有效性降低。

为了克服上述问题，通常加入表面活性物质，如在含 FCKW 制剂中早已采用的那些。此外，在某些情况中，利用不同方法例如包衣改进表面特性可以有助于减小这些不利作用。然而，由于表面活性剂如油酸、脱水山梨糖醇三油酸酯和卵磷脂无法充分溶解在氢氟烷烃如 HFA 134a 和 HFA 227 中，在许多情况中可以或必须加入乙醇作为共溶剂，从而可较好地控制制药技术中的问题。

然而，如果加入高浓度的乙醇，抛射剂混合物的密度将降低，这可导致不利的活性化合物沉积，尤其是在混悬液的情况中。而且，不希望获得“湿喷雾”，因为抛射剂蒸发得比乙醇迅速。此外，由于保藏期间溶解度增高，活性化合物也可以开始溶解，进而导致结晶生长和可呼吸微粒的量（称作微粒剂量 (FPD)）减少。

为了测量气溶胶中可呼吸微粒的空气动力学粒度分布或可沉积在肺中的剂量比例（称作微粒剂量 (FPD)），适合采用冲击器，如 5 级多级液体冲击器 (MSLI) 或 8 级 Andersen 阶式碰撞取样器 (ACI)，它们公开在美国药典 (USP) 第〈601〉章或欧洲药典 (Ph. Eur.) 的吸入剂专刊中。利用这些装置，可以在实验室 (体外) 研究气溶胶的空气动力学沉积行为。利用“对数-概率曲线”（概率分布的对数表示法）的方法，可计算出气溶胶制剂的平均动力学粒径（质量中位空气动力学直径 (MMAD)）。由此，可以推断活性化合物是否更适合沉积在肺的上部区域或下部区域。

如果活性化合物不以悬浮形式而以溶解形式存在于 HFA 抛射剂/乙醇混合物中，每冲程剂量的标准偏差方面的问题常不再明显。然而，如果为此采用大量乙醇，在漂洗空容器时“顶部空间”效应出现如下：具有较低蒸气压和较低密度的乙醇比例增多，同时具有较高密度和较

高蒸气压的抛射剂比例降低。由于喷雾或容器逐渐变空，抛射剂和乙醇的浓度比例发生改变，因为密度差导致每次喷雾的质量减少，由此也使每次喷雾的内容物或活性化合物减少。另一个缺陷是，乙醇浓度越高，例如10%–30%，可吸入微粒的含量常常越低，因为喷雾产生具有较高空气动力学直径的液滴，这归因于乙醇与抛射剂之间不同的蒸发特性。因此，对于活性很重要的微粒剂量(FPD)发生降低。

在具有相同乙醇含量的溶液气溶胶中，与HFA 227相比，采用HFA 134a通常可以获得较高的微粒部分(FPF)，即可吸入液滴的百分比更高，这归因于HFA 134a的压力较大。原则上，气溶胶容器的内压越高，气溶胶的微粒谱越细。当使用细雾化喷嘴时，具有低乙醇含量的溶液气溶胶通常比混悬液气溶胶(2–4 $\mu\text{m}$ )具有较小的MMAD(0.8–1.5 $\mu\text{m}$ )。事实上，在溶液气溶胶的情况中气溶胶产生液滴，而在混悬液气溶胶的情况中产生微粒。

为了使活性化合物局部给药在支气管和细支气管区域内，约2–4 $\mu\text{m}$ 的粒度是适宜的，如常常可由混悬液制剂获得。进入肺泡的较小微粒被部分呼出(<0.5 $\mu\text{m}$ )或通过吸收进入全身循环。因此，用于全身给药的气溶胶制剂适宜具有约0.5 $\mu\text{m}$ –2 $\mu\text{m}$ 的粒度，例如具有很高比例的、约1 $\mu\text{m}$ 微粒的单分散气溶胶特别适宜。根据预期的沉积位置，因此优选较小或较大的MMAD，和，如果适合，优选单分散分布谱。下文支持有关的空气动力学：微粒的质量越大，则其直接逸出的趋势越大。这导致在流动方向改变时发生微粒压紧。由沉降研究获知，实际上在最佳吸入操作法的情况中，计量给药气溶胶只能放射约20%的微粒到达肺中并且几乎80%冲入口咽内。

在含乙醇溶液气溶胶的情况中，不幸的是活性化合物的稳定性常常存在问题。活性化合物如非诺特罗和沙丁胺醇受此影响，这就是为何迄今为止此类活性化合物适宜被配制为混悬液的原因。为了降低它们在抛射剂混合物中的溶解度，还常常采用极性盐类如非诺特罗氢溴酸盐。

#### 发明内容

所以，本发明是基于制备有效抛射剂体系的目的，应用该体系：

- 活性化合物可以被很好地湿润;
- 可以制备具有改进了的悬浮和保藏特性的混悬液气溶胶;
- 可以制备具有改进了的保藏稳定性和乙醇加入量较低的溶液气溶胶;
- 提高剂量精确度;
- 将粒度分布图谱和 MMAD 调节得更良好; 和/或
- 可以提高微粒剂量 (FPD) 并且减少口咽沉积。

按照本发明通过气溶胶的加压液化抛射剂混合物达到这个目的, 该混合物含有一氧化二氮和通式 (I) 的氢氟烷烃



其中  $x$  是 1、2 或 3 的数,  $y$  和  $z$  分别是  $\geq 1$  的整数并且  $y+z = 2x+2$

令人惊奇地, 事实上发现, 如果在基于氢氟烷烃的抛射剂中加入少量一氧化二氮(笑气)可以达到上述目标并且获得具有更良好特性的抛射剂混合物。如果必要, 抛射剂中可以另外加入少量可带来类似改进的二氧化碳。此类气体混合物与作为单独抛射剂的一氧化二氮或二氧化碳相比仅在容器内压中表现出略微降低, 因为容器逐渐变空。使它们可以作为抛射剂用于剂量给药的气溶胶。如表 1 和一些实施例中举例说明, 此类抛射剂混合物可以在宽的温度范围内用于计量给药气溶胶。如果抛射剂混合物或气溶胶制剂另外含有共溶剂如乙醇也可以观察到这种效应。

**表 1**  
具有或不具有乙醇(EtOH)作为共溶剂的含 N<sub>2</sub>O 的氢氟烷烃的温度依赖性

HFA227	重量份			在以下温度下的压力(Pa)				
	HFA134a	N <sub>2</sub> O	EtOH	4℃	20℃	30℃	40℃	50℃
600	0	2	0	2.00 ×10 <sup>5</sup>	3.75 ×10 <sup>5</sup>	5.25 ×10 <sup>5</sup>	6.25 ×10 <sup>5</sup>	9.50 ×10 <sup>5</sup>
600	0	6	0	2.25 ×10 <sup>5</sup>	4.50 ×10 <sup>5</sup>	6.00 ×10 <sup>5</sup>	8.25 ×10 <sup>5</sup>	10.50 ×10 <sup>5</sup>
555	0	2	45	1.50 ×10 <sup>5</sup>	3.25 ×10 <sup>5</sup>	4.75 ×10 <sup>5</sup>	6.75 ×10 <sup>5</sup>	8.25 ×10 <sup>5</sup>
555	0	6	45	2.00 ×10 <sup>5</sup>	4.00 ×10 <sup>5</sup>	5.50 ×10 <sup>5</sup>	7.25 ×10 <sup>5</sup>	9.25 ×10 <sup>5</sup>
420	0	2	180	1.00 ×10 <sup>5</sup>	2.50 ×10 <sup>5</sup>	3.75 ×10 <sup>5</sup>	5.00 ×10 <sup>5</sup>	6.50 ×10 <sup>5</sup>
420	0	6	180	1.75 ×10 <sup>5</sup>	3.25 ×10 <sup>5</sup>	4.50 ×10 <sup>5</sup>	6.00 ×10 <sup>5</sup>	7.50 ×10 <sup>5</sup>
420	0	12	180	2.75 ×10 <sup>5</sup>	4.50 ×10 <sup>5</sup>	6.00 ×10 <sup>5</sup>	7.50 ×10 <sup>5</sup>	9.25 ×10 <sup>5</sup>
0	600	2	0	2.50 ×10 <sup>5</sup>	5.50 ×10 <sup>5</sup>	7.50 ×10 <sup>5</sup>	10.00 ×10 <sup>5</sup>	12.50 ×10 <sup>5</sup>
0	600	6	0	3.00 ×10 <sup>5</sup>	6.00 ×10 <sup>5</sup>	8.00 ×10 <sup>5</sup>	10.50 ×10 <sup>5</sup>	13.75 ×10 <sup>5</sup>
240	360	2	0	2.50 ×10 <sup>5</sup>	5.00 ×10 <sup>5</sup>	7.00 ×10 <sup>5</sup>	9.25 ×10 <sup>5</sup>	12.00 ×10 <sup>5</sup>
240	360	6	0	3.00 ×10 <sup>5</sup>	5.50 ×10 <sup>5</sup>	7.50 ×10 <sup>5</sup>	10.00 ×10 <sup>5</sup>	13.00 ×10 <sup>5</sup>
0	420	2	180	2.50 ×10 <sup>5</sup>	4.50 ×10 <sup>5</sup>	6.00 ×10 <sup>5</sup>	8.00 ×10 <sup>5</sup>	10.25 ×10 <sup>5</sup>
0	420	6	180	3.00 ×10 <sup>5</sup>	5.25 ×10 <sup>5</sup>	6.75 ×10 <sup>5</sup>	8.75 ×10 <sup>5</sup>	11.00 ×10 <sup>5</sup>

令人惊奇的是, 进一步发现, 通过向氢氟烷烃如 HFA 134a 和/或 HFA 227 中加入一氧化二氮和, 如果必要, 二氧化碳, 可促进药物活性混合物悬浮并且降低界面处活性化合物的粘附和吸附趋势。利用此类抛射剂混合物, 更容易制备通过受控絮凝而突显优点的混悬液, 并且由于悬浮性质更良好, 所以在许多情况中, 可以避免加入在某些情况中是有害的表面活性助悬剂和/或共溶剂, 或至少减少它们的比例。通过加入助滑剂甘油或聚乙二醇, 通常可以获得性质改进的混悬液或溶液气溶胶。

此外发现, 可以减少活性化合物在口咽中的有害沉积, 并且同时提高 FPD。

借助于一氧化二氮和, 如果必要, 二氧化碳, 还可以置换氢氟烷

烃中的氧，由此提高氧化敏感活性化合物的保藏稳定性。此外，通过加入一氧化二氮和，如果必要，二氧化碳，可以调节气溶胶容器中的内压，致使在与普通 FCKW 或 HFA 计量给药气溶胶对比时，FPF 和 MMAD 可以在实际上校正到使之对各种应用极其好用。因此可以制备局部应用和全身给药的 MDI (计量给药吸入剂)。特别是对于全身性给药，开发了完全崭新的应用可行性，因为实际上与适当雾化喷嘴合用，可以制备具有高水平可呼吸部分的单分散气溶胶。

本发明的抛射剂混合物还在混悬液和溶液气溶胶制剂的情况中产生益处，其中表面活性剂和/或共溶剂是必需或希望的。一方面，应用含有一氧化二氮和，如果必要，二氧化碳的抛射剂常常可降低共溶剂的需要量，并且使常规表面活性剂的溶解性更良好。另一方面，可以完全或最大可能程度地避免共溶剂如乙醇对于液滴大小的不利影响，由此即使在高共溶剂浓度时可相应提高一氧化二氮和，如果必要，二氧化碳的浓度，调节内压和沉积行为，从而可以以适应治疗的方式同时调节微粒剂量和 MMAD。

通过在加压下将一氧化二氮和，如果必要，二氧化碳引入式 I 的氢氟烷烃中，可以以已知方式制备本发明抛射剂混合物。

本发明的抛射剂混合物原则上适合于任何所需的气溶胶应用，例如化妆品和家庭用喷雾剂。由于上述优越性，例如内压很少因容器变空而降低，低的温度依赖性和内压的易调控性，提高了药物活性化合物的润湿特性和常规表面活性剂(如油酸、卵磷脂和脱水山梨糖醇三油酸酯)的可用性，本发明的抛射剂混合物尤其适合于药用气溶胶制剂，特别是吸入气溶胶。

本发明另外涉及一种药用气溶胶制剂，其中含有有效量的药物活性化合物和加压液化抛射剂混合物，该混合物含有一氧化二氮和通式 (I) 的氢氟烷烃：



其中  $x$  是 1、2 或 3 的数， $y$  和  $z$  分别是  $\geq 1$  的整数并且  $y+z = 2x+2$ 。  
适用于本发明抛射剂混合物和气溶胶制剂中的氢氟烷烃类化合物

的实例是：二氟甲烷(HFA 32)，五氟乙烷(HFA 125)，1,1,2,2-四氟乙烷(HFA 134)，1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134a)，1,1,2-三氟乙烷(HFA 143)，1,1,1-三氟乙烷(HFA 143a)，1,1-二氟乙烷(HFA 152a)，1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227)，六氟丙烷(HFA 236)，五氟丙烷(HFA 245)等。通常，优选具有2或3个碳的氢氟烷烃。特别优选的抛射剂混合物和气溶胶制剂是那些含有1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134a)、1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227)或两者混合物(例如1:1的混合物)的那些。

本发明的抛射剂混合物和气溶胶制剂适宜含有至少约0.0001重量%，特别是至少约0.01重量%的一氧化二氮。如果需要，抛射剂混合物和气溶胶制剂可以另外含有少量二氧化碳。一氧化二氮和二氧化碳的含量具体取决于预定压力、所用氢氟烷烃的性质以及可能进一步含有的抛射剂和共溶剂等的性质和含量。然而通常，一氧化二氮的含量或一氧化二氮和二氧化碳的含量之和约为0.0001至10重量%，优选约0.01至6重量%和特别优选约0.1至3重量%。在药用气溶胶和特别是吸入气溶胶的情况中，一氧化二氮的含量或一氧化二氮和二氧化碳的含量之和一般优选约为0.01至2重量%，典型约为0.1至1.0重量%；通常，仅仅在如果制剂含有相对高含量共溶剂如乙醇或水时才采用更高的浓度。

本发明上下文中的术语“药学活性化合物”包括治疗上有活性的化合物和疫苗以及其它保健预防物质。适用于本发明气溶胶制剂的药学活性化合物主要上所有可作为气溶胶给药的活性化合物，例如拟 $\beta$ 药物(beta-mimetics)、皮质类固醇、抗胆碱能药、环加氧酶、肥大细胞、脂肪氧合酶和蛋白水解酶抑制剂、花生四烯酸、白三烯、血栓烷、钠/钾通道-、神经激肽-、速激肽-、缓激肽-、毒蕈碱-、组胺-、磷酸二酯酶-、血小板活化因子-和选择蛋白拮抗剂、钾通道阻断剂、抗感染药、抗生素、喷他咪、细胞抑制剂、抑真菌剂、自由基清除剂、维生素类、激素类、免疫刺激剂、免疫抑制剂、粘液溶解剂、肝素、糖尿病治疗药、镇痛剂和催眠药等，例如：

- 拟 $\beta$ 药物, 例如沙丁胺醇、福莫特罗、沙美特罗、非诺特罗、克仑特罗、特布他林、班布特罗、溴噻特罗、肾上腺素、异丙肾上腺素、奥西那林、海索那林、涛布特罗(tolbuterol)、瑞普特罗、巴美生、四羟氢醌(tetroqninol)、左布特罗(levulbuterol)等;
- 皮质类固醇, 例如倍氯米松、地塞米松、环甲松(ciclomethasone)、曲安西龙、布地奈德、布替可特、环索奈德、氟替卡松、氟尼缩松、艾可米松、莫米松等;
- 抗胆碱能药物和解痉剂, 例如阿托品、格隆溴铵、东莨菪碱、N-丁基东莨菪碱、曲司氯铵、异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托溴铵、六氢芬宁、奥昔布宁、莫沙维林等;
- 肥大细胞和组胺抑制剂, 例如色甘酸、奈多罗米、哌罗来斯等; 和5-脂肪氧合酶抑制剂, 例如齐留通、林那司特(linazolast)等;
- 白三烯拮抗剂, 例如伊拉司特、扎福司特(zafirlukast)、莫替司特(montelukast)、罗福司特(roflumilast)、咪曲司特、奥托司特(ontozolast)和普仑司特; 钠通道拮抗剂, 例如阿米洛利; 钾通道拮抗剂, 例如比卡林; 花生四烯酸拮抗剂, 例如2-苯并噁唑胺; 组胺受体拮抗剂, 例如依匹斯汀、塞替利嗪、咪唑斯汀和甲喹碘铵(mequitamium);
- 偏头痛治疗剂, 例如麦角生物碱、美西麦角、麦角胺、5-羟色胺、舒马坦、佐米坦(zolmitriptan)、环扁桃酯等;
- 镇痛剂, 例如芬太尼、吗啡、丁丙诺啡、阿片、海洛因、纳布啡、喷他佐辛、羟考酮、曲马朵、哌替啶、替利定、美沙酮、奈福泮、右旋丙氧吩、哌替米特等;
- 粘液溶解剂, 例如RNA酶、乙酰半胱氨酸、氨溴索、阿帕泛、溴己新、溴肺表面活性剂等。
- 镇吐药, 例如溴必利、多潘立酮、胃复安、三乙基培拉嗪(triethylperazine)、三氟丙嗪、美克洛嗪、克痢酰胺、茶苯海明等;
- 抗生素类, 例如青霉素类(例如阿洛西林)、头孢菌素(例如头孢替



- 安或头孢曲松)、碳青霉烯类抗生素、单丁烯(monobutam)类抗生素、氨基糖甙类抗生素(例如链霉素、新霉素、庆大霉素、丁胺卡那霉素、妥布霉素)、喹诺酮类抗生素(例如环丙沙星)、大环内酯类抗生素(例如红霉素)、硝基咪唑类抗生素(例如替硝唑)、林可酰胺类抗生素(例如林可霉素)、糖肽类(例如万古霉素)、多肽类(例如杆菌肽)等;
- 维生素类和自由基清除剂, 例如维生素 A、B、C、D 或 E, 过氧化氢酶、过氧化物歧化酶、还原型谷胱甘肽等;
  - 糖尿病治疗药, 例如格列本脲、格列吡嗪、格列齐特、格列美脲、曲格列酮(troglitazone)等;
  - 催眠药, 例如苯并二氮草类、哌啶二酮类、抗组胺类等;
  - 安定药、抗抑郁药和抗惊厥剂, 例如苯并二氮草类、吩噻嗪类、丁酰苯类、舒必利、乙内酰脲类、巴比妥类、琥珀酰亚胺类、卡马西平等;
  - 激素, 例如雄激素(如睾酮)、抗雌激素、雌激素(如雌二醇)、孕激素(如孕酮)、皮质类固醇、降钙素、甲状旁腺素、生长激素、催产素、催乳激素、胰高血糖素、红细胞生成素、心钠素、促黑素、促甲状腺素、促性腺激素、后叶加压素、胰岛素等;
  - 效能剂, 例如酚妥拉明、西丹菲(sildenafil)、前列腺素等;
  - 细胞抑制剂, 例如氮芥类衍生物(如异环磷酰胺), N-亚硝基脲类衍生物(如洛莫司汀), 嘌呤和嘧啶碱基的拮抗剂(如氟尿嘧啶)、铂络合物(如卡铂)、蒽环素类(如阿霉素)、鬼臼树脂类衍生物(如鬼臼毒素)。

上述活性化合物可以任选地以它们的异构体、对映异构体或外消旋体的形式应用, 在酸或碱的情况中, 可以任选地以它们的可药用盐或衍生物的形式应用。活性化合物在本发明制剂中的最佳含量取决于具体的活性化合物。然而, 通常气溶胶制剂优选含有至少约 0.0001 和至多约 5 重量%, 特别是约 0.01 至 3 重量%的活性化合物。

可优选采用的活性化合物的实例是哮喘治疗药如拟 $\beta$ 药物、皮质类

固醇、抗胆碱能剂和抗变态反应药如肥大细胞抑制剂。特别优选含有沙丁胺醇、福莫特罗、沙美特罗、氟替卡松、布地奈德、环索奈德、格隆溴铵(glycopyrronium)、噻托溴铵(tiotropium)、色甘酸、奈多罗米、莫米松、西丹菲(sildenafil)、倍氯米松、左布特罗(levsalbuterol)或这些活性化合物的可药用盐或衍生物的气溶胶制剂。

根据活性化合物和其它添加剂的性质,本发明气溶胶制剂可以以混悬液、乳液或溶液的形式存在。以已知方式,通过在加压下将一氧化二氮引入液化的式 I 氢氟烷烃中,并且加入药学活性化合物,可以制备气溶胶制剂。一氧化二氮和活性化合物基本上是以任何预定顺序加入。然而,在混悬液制剂的情况中,通常优选首先将一氧化二氮引入抛射剂中并且随后加入微粉化活性化合物。活性化合物的微粉化可以以已知方式进行并且优选微粉化获得约 0.5-6 $\mu\text{m}$  的粒度。如果气溶胶制剂中另外加入二氧化碳,这可以在加压下单独或与一氧化二氮同时引入液化氢氟烷烃中。

本发明的抛射剂混合物和气溶胶制剂可以含有一种或多种氢氟烷烃,并且,如果必要,可以含有其它抛射剂。然而,优选它们不含有含氯氟烃。特别优选的抛射剂混合物和气溶胶制剂一般是除了,如果需要,可使用的化合物如水、低级烷烃、低级醇和低级醚作为共溶剂以外,仅含有一氧化二氮和一种或多种式 I 的氢氟烷烃以及,根据需要,二氧化碳作为抛射剂的那些。适当选择一种或多种氢氟烷烃和二氧化碳的浓度,以使该气溶胶容器中在 20 $^{\circ}\text{C}$  时可以建立约为  $3 \times 10^5 \text{Pa}$  至  $10 \times 10^5 \text{Pa}$ , 特别优选约  $3.5 \times 10^5 \text{Pa}$  至  $6 \times 10^5 \text{Pa}$  的内压。

本发明的气溶胶制剂适用于混悬液、乳液和溶液制剂,并且它们可以含有常规添加剂如共溶剂、助滑剂或润滑剂(例如甘油)和表面活性剂。活性化合物和其它可能添加剂的加入可以以已知方式进行。由于本发明提高了微粒部分并且同时降低在口咽中的沉积,与含 FCKW 计量给药气溶胶相比,可以明显减少活性化合物的使用浓度。

共溶剂的应用常常被提出,特别是在溶液制剂中,但偶尔在混悬

液制剂中也适宜。

适用的共溶剂特别是水、低级醇、低级烷烃和低级醚，优选水、具有1至3个碳原子的醇，具有3—6个碳原子的烷烃和具有2—4个碳原子的二烷基醚，例如水、乙醇、丙醇、异丙醇、乙二醇、丙二醇、甘油、丙烷、丁烷、异丁烷、戊烷、甲醚、乙醚等。乙醚和特别是乙醇更为优选。如果存在，共溶剂在本发明抛射剂混合物和气溶胶制剂中的比例一般可以是约0.01至40重量%，特别是约0.1至15重量%，基于混合物或制剂总量计。

一种或多种式I的氢氟烷烃在本发明抛射剂混合物和气溶胶制剂中的比例一般至少为约40重量%，优选至少约64重量%和特别优选至少约87重量%，基于混合物或制剂总量计。然而在药用气溶胶制剂的情况下，氢氟烷烃与活性化合物、表面活性剂和其它可能添加剂的含量的比例也可以较低，并且可以例如是至少约30重量%。

表面活性剂的应用常常被提出，特别是在混悬液制剂的情况下，但也可适用于溶液制剂，例如阀门润滑。原则上，所有常规表面活性剂均适用，例如油酸、卵磷脂、脱水山梨糖醇三油酸酯、鲸蜡基氯化吡啶鎓、苯扎氯铵、聚氧化乙烯(20)脱水山梨糖醇一月桂酸酯、聚氧化乙烯(10)硬脂基醚、聚氧化乙烯(2)油基醚、聚氧化乙烯(20)脱水山梨糖醇一硬脂酸酯、聚氧化乙烯(20)脱水山梨糖醇一油酸酯、聚氧化丙烯/聚氧化乙烯嵌段共聚物、聚氧化丙烯/聚氧化乙烯/乙二胺嵌段共聚物、乙氧基化蓖麻油等。通常，优选油酸、脱水山梨糖醇三油酸酯和卵磷脂。如果存在，表面活性剂的比例可以优选约0.0001至1重量%，特别优选约0.001至0.1重量%，基于制剂总量计。然而，本发明的气溶胶制剂也可以基本上不含有表面活性剂，即含有少于0.0001重量%的表面活性剂。

此外，如果必要，本发明的气溶胶制剂可以含有缓冲物质或稳定剂，例如柠檬酸、抗坏血酸、EDTA钠、维生素E、N-乙酰基半胱氨酸等。通常，如果存在，此类物质的用量不超过约1重量%，例如约0.0001至1重量%，基于制剂总量计。

以已知方式利用搅拌器和匀浆器可以制备本发明的气溶胶制剂。可以采用已知方法进行填充,例如冷却或加压填充技术或这些技术的改进方法。适用的容器例如是由玻璃、塑料或铝制成的耐压容器,它们可以安装有计量给药阀门,如 10-140 $\mu$ l 的阀门,并且可以市售购得,也可以是吸气引发口咽管接合器。

在气溶胶制剂的制备中,本发明的抛射剂混合物可提供多种优越性,例如使活性化合物更好地湿润,改进混悬液制剂的悬浮和保藏性质,提高剂量精确度,降低共溶剂的用量或广泛避免了高含量共溶剂的缺点。

本发明还涉及本发明抛射剂混合物作为气溶胶抛射剂的应用,优选应用于药用气溶胶和特别是经鼻或吸入气溶胶(它适宜具有约 0.5 至 40 $\mu$ m,特别是约 0.5 至 6 $\mu$ m 的空气动力学粒径或液滴直径),并且可应用于安装有阀门和接合器的适合药物活性化合物雾化或吸入的耐压容器。

应用本发明的抛射剂体系,可以制备例如布地奈德计量给药气溶胶,这种气溶胶与含有 FCKW 的市售产品(Pulmicort<sup>®</sup>, Astra, Sweden)相比具有更优越的剂量精确度和几乎翻番了的 FPF。此外,在口咽管中的沉积约减少一半,同时“样本导入端口”(人工口咽)中沉积由约 50% 减少至 20%。本发明的制剂可以使制备的计量给药气溶胶在多个方面更加优越,如可呼吸剂量实际上可加倍并且减少样本导入端口中不利的口咽体外沉积,如可以通过倍氯米松二丙酸盐、布地奈德和色昔酸二钠的例子所示。因此可预见,譬如在布地奈德的情况中,利用半数剂量可以获得与市售产品 Pulmicort<sup>®</sup> 相同的治疗效果。

#### 具体实施方式

本发明进一步通过下列实施例举例说明。各个情况中活性化合物混悬液的均化是利用转鼓-定子匀浆器(Kinematika)进行。

#### 实施例 1

将 100g 微粉化的色昔酸二钠称量在一个压力加料容器中。将该加料容器密封和抽空后,在另一压力加料容器中将 8.5kg 的 HFA 227 预先用 3 重量%乙醇处理,并且充入一氧化二氮气体且将压力调节为

$5 \times 10^5 \text{ Pa}$  ( $20^\circ \text{C}$ ), 将其在搅拌下加入前者压力加料容器。均化后, 通过加压填充技术的方式, 将所得混悬液分配在用计量给药阀门密封的铝制容器中。

### 实施例 2

将 2g 微粉化的异丙阿托品称量在一个压力加料容器中。将该加料容器密封和抽空后, 在另一压力加料容器中将 6.0kg 的 HFA 227 和 HFA 134a 的混合物(重量比 80:20)预先充入一氧化二氮气体, 并且将压力调节为  $5.5 \times 10^5 \text{ Pa}$  ( $20^\circ \text{C}$ ), 将其加入前者压力加料容器。均化该混合物后, 通过加压填充技术的方式, 将所得混悬液分配在带有计量给药阀门的容器中。

### 实施例 3

将 5g 微粉化的格隆溴铵称量在一个压力加料容器中。将其密封和抽空后, 在另一压力加料容器中将 10kg 的 HFA 227 预先用 1 重量%乙醇处理, 并且充入一氧化二氮气体且将压力调节为  $5.25 \times 10^5 \text{ Pa}$  ( $20^\circ \text{C}$ ), 将其加入前者压力加料容器。均化该混合物后, 通过加压填充技术的方式, 将所得混悬液分配在用计量给药阀门密封的耐压玻璃容器中。

### 实施例 4

将 0.6g 微粉化的富马酸福莫特罗和 20g 微粉化的格隆溴铵称量在一个压力加料容器中。将其密封和抽空后, 在另一压力加料容器中将 6.5kg 的 HFA 227 和 HFA 134a 的抛射剂混合物(重量比 70:30)预先用 2 重量%乙醇处理, 并且充入一氧化二氮气体且将压力调节为  $5.5 \times 10^5 \text{ Pa}$  ( $20^\circ \text{C}$ ), 将其在搅拌下加入前者压力加料容器。均化后, 通过加压填充技术的方式将所得混悬液分配在用计量给药阀门密封的铝制容器中。

### 实施例 5

将 120g 二丙酸倍氯米松称量在一个加料容器中并且令其溶解在 6kg 乙醇中, 该乙醇中预先溶解有 10g 油酸。在各个情况中, 将 1g 的此溶液分配在铝制容器中, 随后用计量给药阀门密封。在一个压力

加料容器中，向 HFA 227 中充入一氧化二氮气体且将 20℃ 的压力调节为  $5.5 \times 10^5 \text{Pa}$ 。在各个情况中，加压下将 11g 的上述混合物填充到每个容器中，随后在超声浴中处理后者。

#### 实施例 6

将 10g 微粉化的硫酸左布特罗 (levalbuterol) 称量在一个压力加料容器中。将其密封和抽空后，在另一压力加料容器中将 13kg 的 HFA 227。预先用 650g 乙醇处理，并且充入一氧化二氮气体且将压力调节为  $5.25 \times 10^5 \text{Pa}$  (20℃)，将其加入前一压力加料容器。均化该混合物后，通过加压填充技术将所得混悬液分配在用计量给药阀门密封的耐压玻璃容器中。

#### 实施例 7

将 120g 氟替卡松称量在一个加料容器中并且令其溶解在 6kg 乙醇中，该乙醇中预先溶解有 10g 油酸。在各个情况中，将 1.2g 的此溶液分配在铝制容器中，随后用计量给药阀门密封。在一个压力加料容器中，HFA 134a 中充入一氧化二氮气体且将 20℃ 的压力调节为  $5.5 \times 10^5 \text{Pa}$ 。在各个情况中，加压下将 12g 的上述混合物填充到每个容器中，随后在超声浴中处理后者。

#### 实施例 8

将 3.0g 微粉化的布地奈德称量在一个压力加料容器中。将其密封和抽空后，在另一压力加料容器中将 0.85kg HFA 134a 和 0.85kg HFA 227 的混合物预先充入一氧化二氮气体且将压力调节为  $5.5 \times 10^5 \text{Pa}$  (20℃)，将其加入前一压力加料容器。均化此混合物后，通过加压填充技术的方式将所得混悬液分配在用计量给药阀门密封的铝制容器中。

#### 实施例 9

将 3.0g 微粉化的丙酸氟替卡松和 0.15g 微粉化的富马酸福莫特罗称量在一个压力加料容器中。将其密封和抽空后，在另一压力加料容器中将 0.5kg HFA 134a 和 1.5kg HFA 227 的混合物预先用 2 重量%乙醇处理，并且充入一氧化二氮气体且将压力调节为  $5.5 \times 10^5 \text{Pa}$

(20℃), 将其加入前一压力加料容器。均化此混合物后, 将所得混悬液分配在用计量给药阀门密封的耐压容器中。

#### 实施例 10

将 5g 微粉化的沙美特罗 xinafoate 和 2g 微粉化的格隆溴铵称量在一个压力加料容器中。将其密封和抽空后, 在另一压力加料容器中将 70kg HFA 227 预先用 2 重量%乙醇处理, 并且充入一氧化二氮气体且将压力调节为  $5.5 \times 10^5 \text{Pa}$  (20℃), 将其在搅拌下加入前一压力加料容器。均化后, 将所得混悬液分配在用计量给药阀门密封的耐压容器中。

#### 实施例 11

将 10g 西丹菲(sildenafil)和 0.1g  $\delta$ -生育酚称量在一个加料容器中并且令其溶解在 100g 乙醇中, 该乙醇中预先溶解有 0.1g 卵磷脂。在各个情况中将 1g 的此溶液分配在耐压容器中, 随后用计量给药阀门密封。在一个压力加料容器中, 向 HFA 134a 中充入一氧化二氮气体且将 20℃ 的压力调节为  $6.5 \times 10^5 \text{Pa}$ 。在各个情况中, 加压下将 7g 的上述混合物填充到每个容器中, 随后在超声浴中处理后者。

#### 实施例 12

将 120g 二丙酸倍氯米松称量在一个加料容器中并且令其溶解在 6kg 乙醇中, 该乙醇中预先溶解有 120g 甘油。在各个情况中将 1g 的此溶液分配在铝制容器中, 随后用计量给药阀门密封。在一个压力加料容器中, HFA 227 中充入一氧化二氮气体且将 20℃ 的压力调节为  $5.5 \times 10^5 \text{Pa}$ 。在各个情况中, 加压下将 11g 的上述混合物填充到每个容器中, 随后在超声浴中处理后者。

#### 实施例 13

将 10g 西丹菲(sildenafil)和 0.1g  $\delta$ -生育酚称量在一个加料容器中并且令其溶解在 100g 乙醇中, 该乙醇中预先溶解有 1g 甘油。在各个情况中, 将 1g 的此溶液分配在耐压容器中, 随后用计量给药阀门密封。在一个压力加料容器中, HFA 227 中充入一氧化二氮气体且将 20℃ 的压力调节为  $6 \times 10^5 \text{Pa}$ 。在各个情况中, 加压下将 6g 的上

述混合物填充到每个容器中，随后在超声浴中处理后者。

#### 实施例 14

将 1.6g 微粉化的布地奈德称量在一个压力加料容器中。将其密封和抽空后，在另一压力加料容器中将 20g 丙二醇、30g 乙醇和 950g HFA 227 的混合物预先充入一氧化二氮气体且将压力调节为  $5.5 \times 10^5 \text{Pa}$  ( $20^\circ\text{C}$ )，将其加入前一压力加料容器。均化此混合物后，通过加压填充技术的方式将所得混悬液分配在用计量给药阀门密封的铝制容器中。

#### 实施例 15

将 1.6g 微粉化的布地奈德称量在一个压力加料容器中。将其密封和抽空后，在另一压力加料容器中将 50g 甘油、150g 乙醇和 800g HFA 134a 的混合物预先充入一氧化二氮气体且将压力调节为  $6.5 \times 10^5 \text{Pa}$  ( $20^\circ\text{C}$ )，将其加入前一压力加料容器。均化此混合物后，通过加压填充技术的方式将所得溶液分配在用计量给药阀门密封的铝制容器中。