

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61K 9/12 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680016808.2

[43] 公开日 2008年5月7日

[11] 公开号 CN 101175479A

[22] 申请日 2006.3.15

[21] 申请号 200680016808.2

[30] 优先权

[32] 2005.3.16 [33] US [31] 60/622,579

[86] 国际申请 PCT/US2006/009271 2006.3.15

[87] 国际公布 WO2006/101882 英 2006.9.28

[85] 进入国家阶段日期 2007.11.15

[71] 申请人 霍尼韦尔国际公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 G·M·格诺佩克 J·迪林格尔  
L·赫雷纳 R·R·辛

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 权陆军 刘 玥

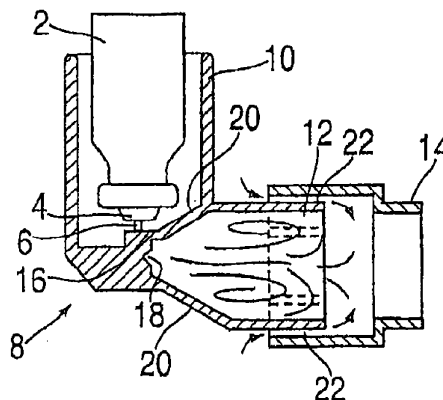
权利要求书2页 说明书15页 附图1页

[54] 发明名称

药物递送制剂、装置和方法

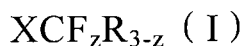
[57] 摘要

公开了包括推进剂和至少一种医学活性化合物的医学组合物、以及使用其的装置、方法和系统，所述推进剂包括具有至少2个但少于7个碳原子的至少一种氟代烯烃。



1. 一种医学组合物，其包括推进剂和至少一种医学活性化合物，所述推进剂包括氟代烯烃，其是关于所述医学活性化合物的医学可接受载体并且具有至少2个但少于7个碳原子。

2. 权利要求1的医学组合物，其中所述氟代烯烃包括如下式I的至少一种化合物：



其中X是C<sub>2</sub>或C<sub>3</sub>未饱和、取代或未取代的烷基，每个R独立地是F、Br、I、Cl或H，并且z是1-3。

3. 权利要求1的医学组合物，其为用于推进剂驱动应用的医学制剂形式的，其中所述至少一种医学活性化合物是含有所述推进剂的悬浮液或溶液形式。

4. 根据权利要求3的医学制剂，其中所述医学活性化合物包括溶解于所述推进剂中的2种或更多种医学活性物质的组合。

5. 根据权利要求1的医学制剂，其中所述医学活性化合物选自皮质类固醇、消炎药、抗变应性药、长效β激动剂、短效β激动剂、抗胆碱能药、蛋白质和肽、抗感染药、疼痛处理、疫苗、激素、基因治疗载体、寡核苷酸、免疫球蛋白和抗-IgE单克隆抗体。

6. 根据权利要求1的组合物，其中所述医学活性化合物包括选自下列的一种或多种医学活性成分：舒喘灵（沙丁胺醇）、手性沙丁胺醇、布地奈德、肾上腺素、福莫特罗、沙美特罗羧基甲酸盐、倍氯美松双丙酸酯、布地奈德、cromoglycinic acid、非诺特罗、氟尼缩松、丙酸氟地松、糠酸莫米他松、胰岛素、茶多罗米、奥西那林、氧托溴铵、repreterol、色甘酸二钠、吡布特罗、异丙肾上腺素、副肾素、利米特罗、特布他林、噻托铵、异丙托溴铵、肾上腺素、奥马佐单抗、其酯、盐、溶剂化物或组合。

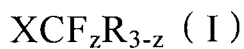
7. 权利要求1的组合物，其进一步包括选自下列的至少一种表面活性剂：C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>脂肪醇、C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>脂肪酸、C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>脂肪酸酯、卵磷脂、甘油酯、丙二醇酯、聚氧乙烷、聚山梨醇酯、山梨糖醇酐酯和碳水化合物或其组合。

8. 根据权利要求1的医学组合物，其中所述推进剂包括HFO-1234。

9. 权利要求 1 的医学组合物, 其中所述推进剂具有不大于约 1000 的全球升温潜能 (GWP) 和/或不大于约 0.05 的臭氧消耗潜能 (ODP)。

10. 一种用于医学组合物的吸入器, 其包括包含药物制剂的罐、能够与所述罐流体连通的室、以及用于将所述医学组合物从所述室导入预期使用者的口或鼻腔的患者孔, 所述医学组合物包括推进剂和至少一种医学活性化合物, 所述推进剂包括具有至少 2 个但少于 7 个碳原子的氟代烯烃。

11. 权利要求 10 的吸入器, 其中所述氟代烯烃包括式 I 的至少一种化合物:



其中 X 是 C<sub>2</sub> 或 C<sub>3</sub> 未饱和、取代或未取代的烷基, 每个 R 独立地是 F、Br、I、Cl 或 H, 并且 z 是 1-3。

12. 一种治疗哺乳动物的方法, 其包括给所述哺乳动物施用包括至少一种推进剂和至少一种医学活性化合物的医学制剂, 所述推进剂包括具有至少 2 个但少于 7 个碳原子的氟代烯烃。

13. 一种类型的罐, 其能够包含在其中包含的推进剂的蒸汽压, 并进一步包含适合于给哺乳动物施用的医学组合物, 所述医学组合物包括所述推进剂和至少一种医学活性化合物, 所述推进剂是关于所述医学活性化合物的医学可接受载体并包括具有至少 2 个但少于 7 个碳原子的氟代烯烃。

14. 一种制备适合于通过吸入递送至哺乳动物的肺的气溶胶制剂的方法, 其包括步骤:

(a) 提供至少一种推进剂, 所述推进剂包括医学可接受载体并包括具有至少 2 个但少于 7 个碳原子的至少一种氟代烯烃;

(b) 提供至少一种医学活性化合物; 和

(c) 将所述医学活性化合物导入所述推进剂, 从而使得它携带在所述推进剂中。

## 药物递送制剂、装置和方法

### 发明领域

本发明涉及药物递送组合物、系统、装置和方法。在具体方面，本发明涉及医学气溶胶制剂、方法和装置，例如与药物的肺、鼻、口或局部施用有关的那些。

### 发明背景

计量剂量吸入器 (MDIs) 已长久用于将药物例如支气管扩张药物和类固醇递送至患者需要治疗的区域。与支气管扩张剂的经口施用比较，使用 MDIs 的吸入疗法通常具有相对快速的开始作用和相对低的全身副作用情况的优点。

一般而言，MDIs 依赖于推进剂的推进力来帮助将药物转运至一个或多个需要治疗的区域，所述需要治疗的区域在本文中有时称为“靶区域”。迄今的推进剂一般已包括液化含氯氟烃 (CFCs) 混合物，选择所述混合物以具有产生所需推进力必需的蒸汽压，同时提供药物制剂的稳定性。甲烷和乙烷系列的 CFCs，例如四氯甲烷 (CFC-11)、三氯氟甲烷 (CFC-12) 和 1,2 二氯四氟乙烷 (CFC-114) 已在用于吸入施用的气溶胶制剂中普遍用作推进剂。

CFCs 的使用具有环境缺点。现在已知 CFCs 趋向与围绕地球的臭氧层反应并从而导致一定水平的臭氧消耗。因此各种政府和国际组织已致力于努力减少或消除 CFCs 的使用。已与 MDIs 结合使用的 CFCs 的体积与其他用途例如制冷剂 and 发泡剂比较而言少。然而，潜在的臭氧消耗优势可以通过从 MDIs 及其他药物递送系统减少或消除 CFCs 达到。

因为由含氯化合物 (例如含氯氟烃 (CFCs)、氢氯氟烃 (hydrochlorofluorocarbon) (HCFCs) 等) 引起的针对地球臭氧层的潜在损害，所以已越来越需要提供臭氧消耗潜能减少的替代物的新氟烃和氢氟烃和组合物。例如，用不含氯的化合物代替含氯推进剂的努力正在进行中，所述不含氯的化合物将不消耗臭氧层，例如氢氟烃 (HFCs)。

美国专利号 5,776,434 - Purewal 等人已认识到 CFCs 的臭氧消耗问题并且已提议当与极性比 1,1,1,2-四氟乙烷更高的表面活性剂和佐剂组合使用时,使用不含氯的化合物,即 1,1,1,2-四氟乙烷(在本文中有时称为 HFA-134a 或 HFC-134a)作为用于医学气溶胶制剂的推进剂。然而,国际化学品安全规划署(International Programme on Chemical Safety)(IPCS)在 1998 年出版的简明国际化学品评估文件(Concise International Chemical Assessment Document)(第 11 号)指出 1,1,1,2-四氟乙烷具有显著的全球升温潜能。

HFC-227ea(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)也已被提议为 MDIs 中的 CFCs 的低臭氧消耗潜能的替代物。然而,这种化合物也具有显著的全球升温潜能。

美国专利 6,111,150 描述了作为“用作医学中间物……”的氯氟-和氟-取代的丙烯(第 2 栏第 4 行)。然而,没有 MDIs 或在 MDIs 中使用的任何其他推进剂材料的公开内容或建议。美国专利号 3,723,318 和 3,884,826 各自描述了三氟丙烯与气溶胶推进剂和制冷剂有关的用途,但在这些专利中没有涉及 MDIs 的公开内容或建议,也没有关于三氟丙烯作为气溶胶或与 MDIs 结合的用途的任何公开内容或建议。

含溴卤化碳添加剂在美国专利 5,900,185 - Tapscott 中已被提议用于与减少众多材料包括气溶胶推进剂的可燃性的努力结合使用。这个专利中描述的添加剂据说特征在于高效率和短大气寿命,即,低臭氧消耗潜能(ODP)和低全球升温潜能(GWP)。该专利公开了此类化合物以约 0.1 - 约 20 重量%的量的使用。

虽然 Tapscott 中描述的溴化烯烃可能具有与用作关于某些材料的防燃剂有关的一定水平的功效,但没有此类材料作为气溶胶或推进剂的用途的公开内容。此外,认为此类化合物还可能具有某些缺点。例如,申请人已认识到由于此类化合物相对高的分子量, Tapscott 中鉴别的许多化合物作为发泡剂将具有相对低的效率。另外,认为由于此类化合物相对高的沸点, Tapscott 中公开的许多化合物当用作发泡剂时将遭遇问题。此外,申请人应当理解,具有高水平的无法取代(no means substitution)的许多化合物可能具有不受欢迎的毒性特性和/或其他不受欢迎的特性,例如潜在的环境不受欢迎的生物累积。

因此,申请人已认识到需要立刻提供相对低的臭氧消耗潜能和相

对低的全球升温潜能，用于药物递送的化合物、组合物、系统、装置和方法。此外，申请人已认识到任何组合物，包括在其中包含的任何推进剂，还必须具有确保药物功效的特性，例如药物稳定性、低或无毒性，以及与药物递送系统的其他组分的相容性。

### 概述

申请人已发现通过包括推进剂和至少一种医学活性化合物的医学组合物以及通过使用其的装置、方法和系统可以克服先前组合物的许多缺点和/或可以满足许多上述需要，所述推进剂包括至少一种氟代烯烃，优选氢氟烯烃（hydrofluoroolefin），其是关于所述医学活性化合物的医学可接受载体并且具有至少 2 个但少于 7 个、优选少于 6 个并甚至更优选少于 5 个碳原子。如本文使用的，术语医学可接受载体指至少对医学活性化合物的预期受体基本上无害的材料。如本文使用的，术语氟代烯烃指包括至少碳和氟以及至少一个碳-碳双键的有机化合物，任选存在其他取代基。如本文使用的，术语氢氟烯烃指包括碳、氢和氟以及至少一个碳-碳双键的有机化合物，任选存在其他取代基，尽管在某些优选实施方案中氟是不存在的。

如本文使用的，术语“医学”、“药物”等以其普通的广义使用，以指任何和所有材料或物质，其具有或至少被认为具有治愈、治疗或减轻疾病、损伤或其他小病、和/或其疼痛或其他症状、和/或其诊断的特性，此类材料或物质将包括例如药物和生物学活性物质。因此，术语“医学活性化合物”在本文中用于指在医学意义上是有效的或至少被认为是有效的化合物或化合物的组合。

在某些优选实施方案中，本发明的氟代烯烃包括，优选大比例地包括，且甚至更优选基本上由如下式 I 的一种或多种化合物组成：



其中 X 是 C<sub>2</sub> 或 C<sub>3</sub> 未饱和、取代或未取代的烷基，每个 R 独立地是 F、Br、I、Cl 或 H，并且 z 是 1-3，但其中一般对于 R 不优选是 Cl。在优选实施方案中，式 I 的化合物是四氟丙烯，更优选 1,1,1,3-四氟丙烯（HFO-1234ze）和/或 1,1,1,2-四氟丙烯（HFO-1234yf）。术语 HFO-1234ze 在本文中一般用于指 1,1,1,3-四氟丙烯，和它是顺式还是反式无关。术语“顺式 HFO-1234ze”和“反式 HFO-1234ze”在本

文中分别用于描述顺式和反式的1,1,1,3-四氟丙烯。术语“HFO-1234ze”因此在其范围内包括顺式HFO-1234ze、反式HFO-1234ze，以及这些的所有组合和混合物。在某些优选实施方案中，组合物包括1,1,1,3-四氟丙烯的反式异构体。

在本发明的某些优选组合物中，推进剂对大气化学没有相当大负面作用。更具体地，在优选组合物中，与某些迄今常用的卤代种类比较，本发明的推进剂对臭氧消耗具有非常低或可以忽略的影响。优选组合物因此具有基本上不造成臭氧消耗的优点。与已常用的许多氢氟烷比较，优选组合物还基本上不造成全球升温。

### 附图简述

本发明现在将参照附图进行描述，其中：

图1表示穿过依照本发明的一个实施方案的吸入器的横切面。

### 优选实施方案的详述

#### I. 组合物

预期本发明的组合物可以以广泛多样的形式使用，并且所有此类形式都在本发明的广泛范围内。一般而言，优选本组合物的形式是适合于递送至需要治疗的人或其他哺乳动物上或其内的特定部位，或对于导入体内是优选位置的部位，即使治疗或诊断是在其他区域需要的。例如，本发明的优选组合物一般非常适合于通过口、鼻、耳和/或其他粘膜膜，或通过经皮施用的递送。因此本发明的组合物可能可以递送至肺以用于治疗发生在肺中的病，或作为用于将药物导入使用者的系统（例如血流）内的机制以便治疗在别处的病。

依照本发明相对于推进剂量存在的医学化合物的量可以在很大程度上变化，并且所有此类比例都被认为适合于在关于这点的范围内使用，当然前提是医学活性剂的总量是治疗上有效的，或至少被开药的医生或其他专业人员认为是治疗上有效的。然而在某些优选实施方案中，本组合物包括基于组合物总重量的至少约50重量%、且甚至更优选约60重量% - 约99重量%或更多的推进剂。此外，在某些实施方案中，优选组合物包括约0.01重量% - 约0.5重量%的医学活性化合物，尽管应当理解取决于具体药物、开处的剂量以及其他众多因

素可以使用更少或更多的量。

#### A. 医学活性化合物

尽管预期本发明的医学活性化合物可以以广泛多样的形式呈现，但在许多实施方案中优选医学活性剂或化合物是溶液、分散体、悬浮液、乳状液等的部分。如下文更详细地解释的，本发明的医学化合物通常呈现为具有各种大小和其他物理特性的颗粒，尽管细颗粒形式一般对于形成稳定、基本上一致的医学化合物分散体、悬浮液等是优选的。另外，应当理解在某些实施方案中，2种或更多种医学活性物质包括在本组合物中，并且在再进一步的实施方案中，至少一种所述医学活性物质以在液相中的溶解形式存在和/或至少一种所述医学活性物质以在流体优选液相中的悬浮形式存在。

在某些实施方案中，本发明的医学化合物优选以微粉化或微粒的形式使用。此类形式优选显示相对中空和多孔的形态学，并且还优选具有不大于约 10 微米但优选少于约 5 微米的质量平均空气动力学直径 (MAAD)。这种类型的医学化合物优选在许多 MDI 应用中使用。此类微粒医学化合物与本发明的推进剂组分组合使用被认为产生尤其稳定和有效的组合物。

伴随许多医学组合物特别是适合于与 MDIs 结合使用的那些的一个问题是医学活性化合物的个别颗粒趋向于附聚。如下文详细描述，本发明的某些实施方案包括一种或多种佐剂以稳定组合物对抗这种和其他类型的不受欢迎的改变。另外，关于这点的某些实施方案通过使用和/或改变颗粒形态学以减少分散组分之间的吸引力并减少密度差，从而延缓悬浮液、分散体等经由絮凝、沉降或乳状液分层的降解来增强组合物的稳定性。某些实施方案中的此类增强作用可以促进经由 MDIs 的一致剂量递送，并允许更浓缩的分散体。在此类优选实施方案中，至少相当大比例并优选大比例的医学活性颗粒具有中空和/或多孔的穿孔微结构，这大大地减少了吸引力例如范德华力。不被任何具体操作理论束缚或限制，被周围流体或悬浮介质（这一般包括本发明的推进剂）渗透或充填的穿孔（或多孔）微结构或微粒的使用被认为显著减少颗粒之间的破裂性吸引力。此外，可以选择分散体的组分以最小化极化性中的差异（即减小的 Hamaker 常数差异）并进一步稳定制剂。在某些优选实施方案中，本发明的分散体基本上是均质



的，只在颗粒之间的密度中有小的差异，优选如穿孔微粒和悬浮介质所限定的。此类穿孔微粒在美国专利号 6,638,495 中公开，所述专利引入本文作为参考。

就具体类型的医学化合物或试剂而言，本领域技术人员将理解任何治疗或诊断剂都可以掺入本发明的组合物，优选本发明的分散体内。例如医学化合物可以选自抗变应性药、支气管扩张剂、支气管收缩剂、肺部的肺表面活性物质、止痛剂、抗生素、白三烯抑制剂或拮抗剂、抗胆碱能药、肥大细胞抑制剂、抗组胺剂、消炎药、抗癌剂、麻醉剂、抗结核药（antituberculars）、成像剂、心血管试剂、酶、类固醇、皮质类固醇、短效 $\beta$ 激动剂、长效 $\beta$ 激动剂、遗传材料、病毒载体、反义试剂、蛋白质、肽、抗哮喘药物以及其中任何2种或多种的组合。用于依照本发明使用的特别优选的医学试剂包括用于通过吸入疗法在呼吸病症例如哮喘和慢性阻塞性肺部病症（COPD）治疗中使用的抗变应性药、肽和蛋白质、支气管扩张剂和抗炎类固醇。

示例性药物或生物活性剂可以选自例如，止痛剂例如可待因、二氢吗啡、麦角胺、芬太尼或吗啡；心绞痛制剂例如地尔硫草；肥大细胞抑制剂例如色甘酸钠；抗感染药例如头孢菌素类、大环内酯类、喹啉、青霉素类、链霉素、磺胺类药、四环素类和喷他脒；抗组胺剂例如噻吡二胺；消炎药例如丙酸氟地松、倍氯美松双丙酸酯、氟尼缩松、布地奈德、糠酸莫米他松、tripedane、可的松、泼尼松、泼尼松龙（prednisilone）、地塞米松、倍他米松或曲安缩松；镇咳药例如那可汀；支气管扩张剂例如麻黄素、肾上腺素、副肾素、非诺特罗、福莫特罗、异丙肾上腺素、间羟异丙肾上腺素、舒喘灵（沙丁胺醇）、沙美特罗羧基甲酸盐（xinafoate）、特布他林；利尿剂例如阿米洛利；抗胆碱能药例如异丙托溴铵、噻托铵（tiotropium）、阿托品或氧托铵（oxitropium）；肺表面活性剂例如 Surfaxin、Exosurf、Survanta；黄嘌呤例如氨茶碱、茶碱、咖啡因；治疗性蛋白质和肽例如 DNA 酶、胰岛素、胰高血糖素、LHRH、萘法瑞林、性瑞林、醋酸亮丙瑞林、干扰素、rhu IL-1 受体、巨噬细胞活化因子例如淋巴因子和胞壁酰二肽、阿片样肽和神经肽例如脑啡肽、内啡肽、肾素抑制剂、缩胆囊素、DNA 酶、生长激素、白三烯抑制剂等。另外，包括 RNA 或 DNA 序列特别是用于基因治疗、遗传接种疫苗、遗传耐受或反义应用的那些

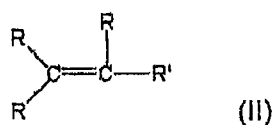
的生物活性剂可以掺入如本文所述公开的分散体中。代表性 DNA 质粒包括 pCMV.beta. (可从 Genzyme Corp, Framington, Mass.获得) 和 pCMV-.beta.-gal (与编码  $\beta$ -半乳糖苷酶的大肠杆菌 (*E. coli*) Lac-Z 基因连接的 CMV 启动子), 以及这些中的 2 种或更多种的任何组合。在许多优选实施方案中, 组合中的至少 2 种不同的医学活性化合物包括在组合物中。

### B. 推进剂

在优选实施方案中, 本发明的推进剂的主要功能之一是提供动能来源以帮助将医学化合物递送至所需部位。例如, MDIs 一般依赖于其制造中使用的推进剂系统的推进力。推进剂系统优选地不仅提供所需蒸汽压, 而且至少不降低并优选增强悬浮液的稳定性。预期本推进剂系统可以用于递送溶解的或悬浮的试剂和/或在优选实施方案中递送细颗粒形式的所选医学化合物以提供分散体。因此, 在本发明的某些优选实施方案中, 推进剂还用于携带和/或溶解和/或悬浮本发明的一种或多种医学化合物。

就在本发明中使用的优选化合物而言, 推进剂包括至少一种氟代烯烃, 优选基本上由至少一种氟代烯烃组成, 并且在某些优选实施方案中由至少一种氟代烯烃组成, 优选包含 3-4 个碳原子优选 3 个碳原子的氢氟烯烃。本发明的氢氟烯烃化合物在本文中有时为了方便的目的称为“HFOs”, 如果它们包含至少一个氢、至少一个氟并且不含氯的话。尽管预期本发明的某些 HFOs 可以包含 2 个碳-碳双键, 但此类化合物目前不视为优选的。

如上所述, 本组合物优选包括依照式 I 的一种或多种化合物。在优选实施方案中, 组合物包括下式 II 的化合物:



其中每个 R 独立地是 F、Br、I、Cl 或 H, 但优选不是 Cl

R' 是  $(\text{CR}_2)_n\text{Y}$ ,

Y 是  $\text{CRF}_2$

并且 n 是 0 或 1。

在高度优选的实施方案中，Y 是  $\text{CF}_3$ ，n 是 0 并且至少一个剩余的 R 是 F。

申请人认为一般而言上文鉴别的式 I 和 II 的化合物一般在如本文所述的医学化合物中有效作为推进剂，特别是与气溶胶组合物结合。然而，申请人已惊奇和意外地发现，具有依照上述式的结构的某些形式的化合物与其他此类化合物比较显示高度所需的低水平毒性。如可容易理解的，这个发现对医学组合物制剂具有潜在地巨大和关键的重要性，这是因为药理学和医学可接受的赋形剂一般不应具有相当大水平的毒性。更具体而言，申请人认为相对低毒性水平与式 II 的化合物关联，优选其中 Y 是  $\text{CF}_3$ ，其中未饱和末端碳上的至少一个 R 是 H，并且至少一个剩余 R 是 F。申请人也认为此类化合物的所有结构、几何和立体异构体都是有效的并且具有有利的低毒性。

在高度优选的实施方案，特别是包括上述低毒性化合物的实施方案中，n 是 0。在某些高度优选的实施方案中，本发明的组合物包括，并且在某些实施方案中基本上由一种或多种四氟丙烯组成。如上所述，术语“HFO-1234”在本文中用于指所有四氟丙烯。在四氟丙烯中，HFO-1234yf 在许多实施方案中是特别优选的。顺式和/或反式 HFO-1234ze 在某些实施方案中也可能是优选的。也如上所述，术语 HFO-1234ze 在本文中一般用于指 1,1,1,3-四氟丙烯，和它是顺式还是反式无关，并且术语“顺式 HFO-1234ze”和“反式 HFO-1234ze”在本文中分别用于描述顺式和反式 1,1,1,3-四氟丙烯。

在某些优选实施方案中，HFO-1234ze 包括反式 HFO-1234ze 和顺式 HFO-1234ze 的组合，并且更优选基于总 HFO-1234ze 的约 90% - 约 99% 反式，而顺式异构体构成相同基础的约 1% - 约 10%。本发明的推进剂组合物因此在某些实施方案中包括顺式 HFO-1234ze 和反式 HFO-1234ze 的组合，优选顺式:反式重量比为约 1:99 - 约 10:99，更优选约 1:99 - 约 5:95，且甚至更优选约 1:99 - 约 3:97。

尽管顺式 HFO-1234ze 和反式 HFO-1234ze 的特性在至少某些方面不同，但预期这些化合物中的每一种都适合于单独或连同其他化合物包括其立体异构体，与本文描述的每种应用、方法、系统和装置结合使用。例如，虽然反式 HFO-1234ze 在某些系统中由于其相对低的沸点 ( $-19^\circ\text{C}$ ) 可能优选使用，然而预期沸点为  $+9^\circ\text{C}$  的顺式 HFO-1234ze

与本发明结合也具有效用。因此，应当理解术语“HFO-1234ze”和1,1,1,3-四氟丙烯指2种立体异构体，并且这个术语的使用预期指顺式和反式的每一种应用于和/或对于指定目的有用，除非另有说明。

HFO-1234 化合物是已知的材料并且在化学摘要数据库中（Chemical Abstracts databases）列出。通过各种饱和和未饱和的含卤素 C<sub>3</sub> 化合物的催化蒸汽相氟化作用生产氟代丙烯例如 CF<sub>3</sub>CH=CH<sub>2</sub> 在美国专利号 2,889,379; 4,798,818 和 4,465,786 中描述，所述专利各自引入本文作为参考。同样引入本文作为参考的 EP 974,571 公开了通过使 1,1,1,3,3-五氟丙烷（HFC-245fa）在蒸汽相中在升高的温度下与基于铬的催化剂接触，或在液相中与 KOH、NaOH、Ca(OH)<sub>2</sub> 或 Mg(OH)<sub>2</sub> 的醇溶液接触来制备 1,1,1,3-四氟丙烯。此外，依照本发明用于生产化合物的方法一般结合未决的名称为“Process for Producing Fluoropropenes”美国专利申请进行描述，所述专利申请具有代理概要号（H0003789（26267）），其同样引入本文作为参考。

本组合物，特别是包括 HFO-1234（包括 HFO-1234yf 和 HFO-1234ze）的那些，被认为具有由于许多重要原因是有利的性质。例如，申请人至少部分基于数学建模认为本发明的氟代烯烃将对大气化学没有相当大负面作用，与某些其他卤代种类比较对臭氧消耗的影响可以忽略。本发明的优选组合物因此具有基本上不造成臭氧消耗的优点。与目前使用中的许多卤代分子比较，优选组合物也基本上不造成全球升温。

以某些优选形式，本发明的组合物具有不大于约 1000 的全球升温潜能（GWP），更优选不大于约 500，且甚至更优选不大于约 150。在某些实施方案中，本发明的 GWP 不大于约 100，且甚至更优选不大于约 75。如引入本文作为参考的“The Scientific Assessment of Ozone Depletion, 2002, a report of the World Meteorological Association's Global Ozone Research and Monitoring Project”中定义的，如本文使用的“GWP”相对于二氧化碳的那种以及在超过 100 年的时间范围进行测量。

以某些优选形式，本组合物还优选具有不大于 0.05 的臭氧消耗潜能（ODP），更优选不大于 0.02，且甚至更优选约 0。如本文使用的，“ODP”如在引入本文作为参考的“The Scientific Assessment of Ozone

Depletion, 2002, A report of the World Meteorological Association's Global Ozone Research and Monitoring Project”中所定义。

本组合物的推进剂组分中包含的氟代烯烃特别是式 I 化合物且甚至更具体而言 HFO-1234 的量可以在很大程度上变化, 这取决于与组合物的每种具体用途相关的众多因素, 并且包括超过痕量且最高达并包括 100% 化合物的推进剂在本发明的广泛范围内。此外, 本发明的组合物可以是共沸、共沸样或非共沸的。在优选实施方案中, 本组合物包括 HFO-1234, 优选 HFO-1234ze, 其量为约 5 重量% - 约 99 重量%, 且甚至更优选约 5% - 约 95%。

不是氟代烯烃且特别是不依照式 (I) 的许多化合物可以与本发明的此类化合物组合以形成推进剂, 并且所有此类化合物的存在在本发明的广泛范围内。在某些优选实施方案中, 除了氟代烯烃化合物, 优选式 (I) 且甚至更优选 HFO-1234ze 之外, 本组合物还包括一种或多种其他的氢氟代烯 (hydrofluoralkenes)、以及氢氟代烷 (hydrofluoralkanes)、氟烃、全氟烃、氟烃/烃二嵌段、烃、醇和醚。

在某些优选实施方案中, 本发明的推进剂包括式 (I) 的一种或多种化合物, 优选以基于总推进剂重量的约 1 重量% - 约 99 重量%的量, 以及一种或多种氢氟烃 (HFCs), 例如氢氟乙烷 (例如, 五氟乙烷 (HFC-125)、1,1,2,2-四氟乙烷 (HFC-134) 和 1,1,1,2-四氟乙烷 (HFC-134a)); 和氢氟丙烷 (例如 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷 (HFC-227ea))。本发明化合物特别是式 (I) 的化合物、和上述另外的推进剂组分以及可以包括在本组合物中的任何另外组分 (下文描述) 的相对量在根据关于组合物的具体应用的本发明广泛范围内可以在很大程度上变化。

### C. 其他组分

如本领域技术人员已知的, 许多改性剂、添加剂和佐剂以及其他推进剂可以包括在医学组合物中, 并且所有此类组分被认为容易适应于与本发明的组合物一起使用。例如, 医学制剂通常以粉末状制剂有时称为微粉化粉末的形式制备。然而, 此类粉末由于细颗粒之间的疏水或静电相互作用常常趋向于聚集。此类内聚现象可以通过在本组合物中掺入一种或多种抗聚集剂至少部分克服。被认为适合于与本组合物一起使用的一种类型的抗聚集剂是较大的载体颗粒, 例如被认为抑

制聚集的乳糖。

另外，本组合物可以包括一种或多种其他特殊目的的佐剂，例如增强组合物的助溶剂和/或表面活性剂。取决于医学活性化合物和推进剂之间的相互作用，本组合物的许多实施方案可能不需要助溶剂和/或表面活性剂。在某些实施方案中，助溶剂可能是必需的或所需的，以帮助将医学活性化合物溶解或悬浮在推进剂中。对于许多实施方案优选或需要的助溶剂的一个重要特征是助溶剂是药理学耐受的。因此在某些此类实施方案中，助溶剂选自药理学耐受的烃、药理学耐受的醇、药理学耐受的酯、药理学耐受的醚、水以及其中任何2种或更多种的组合。从此类烃中，在某些实施方案中优选组合物包括一种或多种丙烷、丁烷、异丁烯、正戊烷、异戊烷、新戊烷。从此类醇中，在某些实施方案中优选组合物包括乙醇、异丙醇、丙二醇和丙三醇的一种或多种。从此类酯中，可以提及的是肉豆蔻酸异丙酯（isopropyl myristate），并且从此类醚中，可以提及的是二甲醚。这些中的任何一种的任何2种或更多种可以组合使用。当然，一般在大多数实施方案中优选助溶剂或助溶剂的组合与推进剂是可混溶的，且再更优选可完全混溶的。

尽管取决于众多因素，包括使用的药物和推进剂的具体类型，本组合物中使用的助溶剂的量可以在很大程度上变化，但在许多实施方案中优选组合物具有约50:50 - 约99:1的推进剂:助溶剂重量比。

对于其中本医学组合物是悬浮液且特别是气溶胶悬浮液形式的某些实施方案，组合物除了助溶剂之外还包括表面活性剂，但优选不是助溶剂。尽管不希望被任何具体操作理论束缚或限制，但认为在此类实施方案中，表面活性剂将帮助预防颗粒附聚、颗粒粘附至容器壁，并为分配阀提供润滑。在此类实施方案中，一般优选表面活性剂当存在时在组合物中的量不大于组合物的约5重量%，尽管本领域技术人员将理解取决于每种具体组合物及其预期应用可以包括更大的量。虽然预期某些表面活性剂或表面活性剂的组合在本医学组合物中，或特别是在推进剂中可能不是完全可溶的，但一般优选使用在贮存和/或使用条件下在推进剂中可溶，并优选在推进剂中基本上完全可溶的表面活性剂。尽管取决于众多因素包括使用的药物和推进剂的具体类型，本组合物中使用的表面活性剂的量可以在很大程度上变化，

但在许多实施方案中优选组合物具有约 1:100 - 约 10:1 的表面活性剂:药物重量比。

可以单独或依照本发明互相组合使用的示例性表面活性剂包括 C5 - C20 脂肪醇、C5 - C20 脂肪酸、C5 - C20 脂肪酸酯、卵磷脂、甘油酯、丙二醇酯、聚氧乙烷、聚山梨醇酯、山梨糖醇酐酯和碳水化合物。可接受的表面活性剂的更具体的例子包括油酸、山梨糖醇酐单、二或三油酸酯, 以及其中 2 种或更多种的组合。

本发明的许多实施方案, 特别是其中组合物是悬浮液、乳状液或分散体, 且特别是其气溶胶形式的那些, 优选包括稳定剂。用于此类悬浮液、乳状液或分散体的稳定剂是众所周知的, 并且预期所有此类稳定剂适合于依照本发明使用。示例性稳定剂包括单独或组合的盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、抗坏血酸、柠檬酸、氯苄烷铵、乙二胺四乙酸及其药理学耐受的盐。尽管预期提及的本稳定剂可以以广泛变化的量包括在组合物中, 但在许多实施方案中一般优选稳定剂以组合物重量约 40 - 约 100 ppm 的量存在。

如上所述, 许多医学组合物提供微粒形式的医学化合物, 其优选显示相对中空和多孔的形态学。此类形式在本发明的范围内并且通常在 MDIs 中使用。此类微粒医学化合物与依照本发明的推进剂组分组合使用被认为产生尤其稳定的组合物。

本发明的组合物, 特别是包括或基本上由 HFO-1234 组成的组合物能够提供不易燃的液化气体推进剂和气溶胶, 其基本上不造成全球升温或臭氧消耗。因此本组合物在某些优选实施方案中提供具有非常低的全球升温 and 臭氧消耗潜能的基本上不易燃的液化气体推进剂。

尽管本组合物可以以多种形式制备, 但在某些实施方案中组合物是用于医学用途的气溶胶产物的形式。优选实施方案中的气溶胶包含本发明的至少一种推进剂连同一种或多种活性医学成分, 和任选地惰性成分、稳定剂、表面活性剂、其他推进剂和/或溶剂。本发明的推进剂优选至少有助于且甚至更优选提供排出气溶胶化形式产物的基本上所有的力。依照本发明的优选实施方案, 推进剂在贮存和使用条件下是液化气体。

## II. 装置和方法

本发明的一个方面提供用于优选通过吸入递送本发明的药物组

合物的装置。在某些优选实施方案中，装置包括容器，优选气溶胶罐，其包含本发明的加压药物或制剂并优选具有在非分配和分配位置之间可操作的计量剂量分配阀。本装置优选还包括致动器，其在优选实施方案中包括适合接受气溶胶容器并限定与患者孔流体连通的室的套以用于将药物导入患者的口和/或鼻腔内，优选咬口和/或鼻连接管的形式。致动器优选还包括适合接受分配阀的阀杆的喷嘴组，该喷嘴组优选包括与阀杆流体连通的通道并终止于用于将药物从阀杆导向室内的小孔。

作为例子但不作为限制，在某些实施方案中本发明的装置被这样构建，从而使得由于患者吸入的气流一直或只在药物从阀中分配的过程中在小孔附近被阻止或减少。与在药物分配过程中允许空气在喷嘴组附近自由流动的吸入器比较，此类安排无一具有大大减小发出的喷雾的速率的作用。

在某些实施方案中，致动器这样构建，从而使得从喷嘴到咬口的距离为大约 1 - 15 cm，优选 4 - 6 cm，而室/咬口直径为 1 - 4 cm，在鼻连接管的情况下为 0.5 - 1 cm。

在某些优选但非限制性实施方案中，致动器具有进气口，其使得患者能够通过患者孔吸入，优选不遭遇明显阻力，这是因为当患者服药时，例如在哮喘发作过程中可能具有呼吸困难。然而，例如在咬口中的进气口优选不会使气流集中到太狭窄的区域内，因为这将使进来的空气产生高速率，这将使喷雾偏向与进气口相反的咬口的壁上。在某些优选实施方案中，进气口置于喷嘴下游、湍流带区域内和/或湍流带下游。进气口的定位和方向也可能影响药物在室和咬口内的沉积。在一种安排中，进气口包括一系列洞并任选地可以与室壁上的流体偏向结构相互散布(*interdisperse*)，以将空气导入湍流带内使空气与气溶胶流混合。此外，咬口可以由多孔材料构成以允许多个精细分开的通风孔提供经过较大表面积的气流。

在某些实施方案中，致动器具有在喷嘴下游或附近的进气口，但当阀启动以释放气溶胶喷雾时进气口是封闭的。喷雾已释放后进气口开放，这时流速率将已减小并且湍流带形成。吸入后，从进气口到咬口确立气流，这带走残留的气溶胶喷雾。如上文关于第一个实施方案所述，致动器可以包括在喷嘴下游的另外进气口。这些下游进气口在



气溶胶喷雾释放过程中不需要关闭。

在某些实施方案中，存在多孔膜以将空气导入湍流带内或下游。使用此类膜的一个优点是空气围绕喷雾周围更均匀和扩散地导入，从而充当湍流流动和壁之间的缓冲。结果是减少装置内的药物沉积。膜可以任选地通过另外的咬口部分被保护不受污物和使用者的接触。当存在时，优选多孔膜材料（50）必须不明显阻碍患者通过装置吸入的能力。合适的材料是 Whatmann 第 4 号滤纸；但其他材料也可使用，例如在圆柱状空气过滤器或膜过滤器中使用的那些，或例如由烧结聚合物形成的那些。优选的多孔膜材料是由聚丙烯小丸融合在一起制备的圆筒形式。

对于某些药物，优选如此配制装置以便减少药物和不希望接触的患者身体部分之间的接触。例如，沉积在致动器内表面上的药物残渣可以用指碰触并转移至其他身体部分。在此类情况下，装置可以被配制为包括一种或多种流体流动偏转器以允许喷雾经过，同时限制患者接近致动器内表面。当然，装置可以被配制用于鼻内递送。这通常是相当不合需要的，因为药物被设计用于递送至呼吸系统并且当沉积在口咽中时可能没有合适的效应，并允许其进入消化道。在克服这个问题的努力中，本装置的某些实施方案包括提供在其中药物被起动的保留容积，通常称为垫层。垫层优选允许药物速率减小并还可允许某些推进剂发生蒸发。垫层可以通过减少口咽沉积改善计量剂量吸入器的性能。

与图 1 结合公开了一个优选实施方案。这种装置包括配备具有阀杆（6）的计量剂量分配阀（4）的气溶胶罐（2）。一般显示在（8）的致动器包括接受气溶胶容器（2）的套（10）、室（12）和咬口（14）。喷嘴组（16）接受阀杆（6）并且具有终止于小孔（18）的通道（未显示），其将喷雾从气溶胶阀导入室内。套在喷嘴组附近包括固体壁（20），从而使得不可能有空气在小孔附近流过装置。进气口通道（22）定位朝向室（12）末端并指向咬口（14）。

操作中，气溶胶阀被起动并且计量剂量的气溶胶制剂从孔（18）退到室（12）内。优选地在孔（18）附近没有空气流，在这种情况下喷雾快速减速并在室（12）内形成湍流带。当患者通过咬口（14）呼吸时，空气经过入口（22）朝向咬口（14），从而形成围绕气溶胶制

剂喷雾的空气鞘。在如图 1 中公开的此类优选实施方案中，与标准的压迫和呼吸吸入器比较，吸入器提供在患者口咽中大大减少的沉积，这也在本装置的范围内。

在其他实施方案中，咬口可以具有球状构造以提供湍流带下游的咬口横截面积增加，随后为咬口最下游末端处横截面积减少。在此类实施方案中，球状构造以类似方式作用于常规垫层。

本发明的某些方面因此提供吸入器，并优选计量剂量吸入器（MDIs）用于治疗哮喘和其他慢性阻塞性肺疾病和用于将药物递送至易接近的粘膜膜或鼻内。本发明因此包括用于治疗生物（例如人或动物）的小病、疾病和类似的健康相关问题，其包括给需要治疗的生物施用包含药物或其他治疗组分的本发明组合物。在某些优选实施方案中，施用本组合物的步骤包括提供包含本发明组合物的 MDI（例如，将组合物导入 MDI 内），并随后从 MDI 中放出本组合物。

尽管本发明已在上文结合某些优选实施方案进行描述和例示，但不必限制于这些实例和实施方案。本发明的范围依照下文呈现的和/或以下呈现的权利要求进行限定。

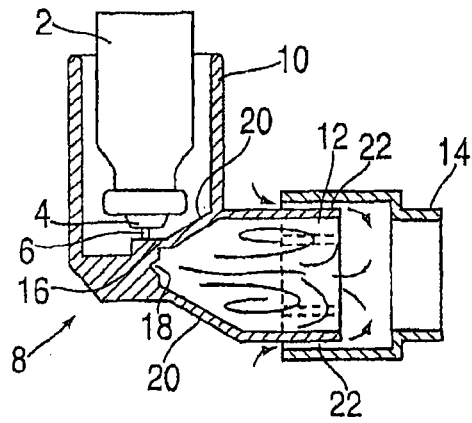


图 1