



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111110634 A

(43)申请公布日 2020.05.08

(21)申请号 202010106332.3

(22)申请日 2020.02.20

(71)申请人 江苏艾立康药业股份有限公司

地址 211100 江苏省南京市江宁区龙眠大道568号生命科技创新园7号楼

(72)发明人 宋敏 舒欣 高超 刘玉先

(51)Int.Cl.

A61K 9/12(2006.01)

A61K 47/06(2006.01)

A61K 31/4706(2006.01)

A61P 31/14(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种磷酸氯喹吸入气雾剂及其制备方法

(57)摘要

本发明属于医药技术领域,公开了一种磷酸氯喹吸入气雾剂及其制备方法。所述的磷酸氯喹吸入气雾剂由活性成分磷酸氯喹与一定比例的抛射剂、矫味剂、pH调节剂、注射用水等组成,所述的气雾吸入剂经口腔给药,直接作用肺部,实现靶向给药。本发明的吸入制剂可靶向病灶,剂量准确,起效快,可以快速改善肺部感染情况,有利于改善感染者的适应力,同时避免经过胃肠道吸收,减小胃肠道副作用。

1. 一种磷酸氯喹吸入气雾剂,其特征在于气雾剂由下列成分组成:磷酸氯喹、抛射剂、矫味剂、pH调节剂和注射用水。

2. 根据权利要求1所述的磷酸氯喹吸入气雾剂,其特征是,磷酸氯喹粒径(以体积为计算的粒径Dv)  $D_{10} \leq 2\mu\text{m}$ ,  $D_{50} \leq 4\mu\text{m}$ ,  $D_{90} \leq 6\mu\text{m}$ 。

3. 根据权利要求1或2所述的磷酸氯喹吸入气雾剂,其特征是,磷酸氯喹占药剂总重量的0.1~2%,优选0.2~1%。

4. 根据权利要求1所述的磷酸氯喹吸入气雾剂,其特征是,所述抛射剂包括但不限于四氟乙烷、五氟乙烷、六氟乙烷、七氟乙烷、七氟丙烷等HFA其中的一种或几种,优选为四氟乙烷和/或七氟丙烷。

5. 根据权利要求4所述的磷酸氯喹吸入气雾剂,其特征是,所述抛射剂占药剂总重量的50~99%,优选90~99%。

6. 根据权利要求1、2、4任一所述的磷酸氯喹吸入气雾剂,其特征是,所述矫味剂包括甜蜜素、三氯蔗糖、木糖醇、果糖、桂皮油、甜橙油、薄荷醇、桔子香精、柠檬挥发油其中的一种或它们的混合物。

7. 根据权利要求6所述的磷酸氯喹吸入气雾剂,其特征是,所述矫味剂不超过药剂总重量的1%。

8. 根据权利要求1、2、4、6、7任一所述的磷酸氯喹吸入气雾剂,其特征是,所述pH调节剂包括柠檬酸-柠檬酸钠、磷酸-磷酸钠、枸橼酸-枸橼酸钠、盐酸-氢氧化钠等的一种或几种缓冲盐体系混合。

9. 一种制备权利要求1-9任一所述磷酸氯喹吸入气雾剂的方法,其步骤是:

- a) 将磷酸氯喹通过研磨粉碎(能流磨、球磨机)、喷雾干燥等方式进行微粉化;
- b) 将矫味剂加入注射用水中,缓缓加入微粉化的磷酸氯喹搅拌并持续直至形成澄清透明溶液,用盐酸-氢氧化钠溶液调节pH至7左右,加入耐压容器中;
- c) 将耐压容器插阀、封阀、抛射剂灌装,既得。

## 一种磷酸氯喹吸入气雾剂及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,更具体涉及一种磷酸氯喹吸入气雾剂及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 针对2019-nCoV,全球目前尚无特异性抗病毒药物,主要是针对患者症状进行对症治疗,尚无有效的抗病毒药物,针对当前疫情情况,需要快速找到合适的抗病毒药物,以合理的用药时机,对治疗感染者、控制疫情的蔓延、降低病死率具有重要的意义。

[0003] 2019-nCoV病毒与SARS冠状病毒的受体结合路径相似,通过S-蛋白与人ACE2受体结合互作的分子机制,而ACE2存在于肺泡及小肠上皮细胞,且在所有器官的动静脉上皮细胞及动脉平滑肌细胞表面均有表达,其中呼吸道上皮细胞分布最多,故呼吸道和肺部最易感染。

[0004] 通过分析患者症状,上呼吸道症状如鼻塞,鼻涕和咽喉痛等症状不明显,同时大部分患者上呼吸道(包括鼻咽部和口咽部)的2019-nCoV病毒检测呈阴性,须采集肺泡灌洗液才能检测出2019-nCoV病毒,说明该病毒对肺亲和力极高,因此药物需要直接到达靶点—肺泡。

[0005] 磷酸氯喹是一种治疗疟疾和自身免疫性疾病的药物,用于临床已经有70多年的历史。既往研究显示,磷酸氯喹具有抗疟作用,还有广谱的抗病毒和免疫调节作用,主要用于治疗对氯喹敏感的恶性疟、间日疟及三日疟,并可用于疟疾症状的抑制性预防,也可用于治疗肠外阿米巴病、结缔组织病、光敏感性疾病(如日晒红斑)等。从作用机理上来看,氯喹通过增加病毒/细胞融合所需的内体pH来阻断病毒感染。2004年,在关于SARS病毒的研究中,国外科学家声称氯喹可抑制SARS病毒在体外复制。而近日国内科研机构也表示,在细胞水平上,氯喹能够有效抑制新型冠状病毒复制。

[0006] 有研究发现,新冠病毒通过S蛋白与人体细胞的ACE2受体结合,从而进入人体细胞膜。而氯喹可能改变新冠病毒进入人体细胞受体ACE2的结构,或者抑制病毒表面S蛋白与ACE2的结合,从而抑制病毒在人体内繁殖。在《新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(第六版)》中提到:可考虑磷酸氯喹片,成人500mg,2次/天。因此,磷酸氯喹吸入剂有可能成为第一个治疗冠状病毒的小分子化合物吸入剂,直接靶向肺部给药,迅速起效,提高患者的救治率。

[0007] 气雾剂是指将含药溶液或混悬液与适宜的抛射剂组合的混合溶液,共同分装在具有特制阀门系统的耐压容器中,使用时借助抛射剂的压力使内容物以细雾状喷出,患者主动吸入,发挥局部或全身治疗作用。

[0008] 吸入气雾剂具有其他剂型所不能替代的优点,在临床治疗中占有一定地位。气雾剂的优点主要包括:①具有速效和定位作用,如治疗哮喘的气雾剂可使药物粒子直接进入肺部,吸入2min既能显效;②药物密闭于容器内能保持药物清洁无菌,由于容器不透光,不与空气中的氧与水分直接接触,因此增加了药物的稳定性;③药物经肺部吸收可避免胃肠道的破坏和肝首关效应;④使用定量阀门可准确控制剂量;⑤使用方便。

[0009] 虽然气雾剂具有上述优点,但处方中含有抛射剂,作为气雾剂中药物的驱动力。常用的抛射剂有氯氟烷烃类(CFC,氟利昂)和氢氟烷烃类(HFA)两类。由于CFC对臭氧层的破坏和对环境的影响,1997年的蒙特利尔公约要求各国在2003年禁止使用此类抛射剂和制冷剂。

[0010] 新型抛射剂氢氟烷烃(HFA)的理化性质,如性状、沸点与低沸点CFC类似,因其不含氯,不破坏大气臭氧层,因此对环境无破坏作用的HFA逐步开始使用。目前国外常用的HFA类抛射剂有四氟乙烷(HFA-314a)和七氟丙烷(HFA-277)。

[0011] 磷酸氯喹(Chloroquine Phosphate)为白色结晶性粉末,无臭,味苦,遇光渐变色,水溶液显酸性(pH约为4.5)。磷酸氯喹口服完全, $T_{max}$  1~2h,血药浓度维持较久,半衰期为2.5~10日。氯喹在红细胞中的浓度为血浆内浓度的10~20倍,氯喹与组织蛋白结合更多,在肝、脾、肾、肺中的浓度高于血浆浓度达200~700倍。氯喹在体内的代谢转化是在肝中进行的,其主要代谢产物是去乙基氯喹,此物仍有抗疟作用。

[0012] 本品在水中易溶,而且渗透性好,属于BCS1类药物。同时血药浓度维持较久,半衰期长,约为2.5~10日,其主要代谢产物是去乙基氯喹,仍有活性作用。磷酸氯喹肺部亲和力高,在肺部浓度远高于血浆中浓度,从这些特征上非常适合开成肺部吸入制剂用于治疗肺部病毒感染。

[0013] 本发明开发磷酸氯喹的吸入气雾剂,以注射用水为溶剂,加入矫味剂改善活性成分味苦的问题,同时加入pH调节剂改变药液pH减小肺部给药刺激性,设计成定量气雾剂可将药液灌装在密封耐压容器中,避免遇光不稳定。该气雾剂直接作用于肺泡,因肺部吸收表面积大、毛细血管网丰富,而且肺泡上皮细胞层薄,从而使得物质交换距离短、速度快,充分发挥主药脂溶性好的特点,达到迅速起效的效果。

## 发明内容

[0014] 本发明针对上述存在问题,提供了一种新的给药方式磷酸氯喹吸入气雾剂,其具有稳定性好,毒副作用小,使用携带方便的特点,可通过呼吸道直接肺部给药。

[0015] 本发明的目的在于提供一种磷酸氯喹的吸入雾剂及其制备方法。

[0016] 具体地说,本发明提供了一种磷酸氯喹吸入气雾剂,所述的气雾剂由下列成分组成:a)活性药物;b)抛射剂;c)矫味剂;d)pH调节剂;e)注射用水。

[0017] 所述的活性成分粒径(以体积为计算的粒径 $D_v$ ) $D_{10} \leq 2\mu m$ , $D_{50} \leq 4\mu m$ , $D_{90} \leq 6\mu m$ 。

[0018] 所述的抛射剂包括但不限于四氟乙烷、五氟乙烷、六氟乙烷、七氟乙烷、七氟丙烷等HFA的一种或几种,优选为四氟乙烷和/或七氟丙烷。

[0019] 在处方中加入矫味剂主要是改善活性成分味苦带来的不适感,提高患者依从性。所述的矫味剂为甜蜜素、三氯蔗糖、木糖醇、果糖、桂皮油、甜橙油、薄荷醇、桔子香精、柠檬挥发油其中的一种或它们的混合物。

[0020] 由于活性成分溶解后的药液呈酸性,肺部给药有一定的刺激性,在处方中加入pH调节剂改善药液pH。所述的pH调节剂为包括柠檬酸-柠檬酸钠、磷酸-磷酸钠、枸橼酸-枸橼酸钠、盐酸-氢氧化钠等的一种或几种缓冲盐体系混合。所述的吸入剂,由下述重量份的原辅料组成:

	磷酸氯喹	0.2~1%
[0021]	抛射剂	90~99%
	矫味剂	0.1~2%
	pH 调节剂	Qs

[0022] 本发明所述的磷酸氯喹吸入气雾剂的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

[0023] 1.a) 将磷酸氯喹通过研磨粉碎(能流磨、球磨机)、喷雾干燥等方式进行微粉化;

[0024] b) 将矫味剂加入注射用水中,缓缓加入微粉化的磷酸氯喹搅拌并持续直至形成澄清透明溶液,用盐酸-氢氧化钠溶液调节pH至7左右,加入耐压容器中;

[0025] c) 将耐压容器插阀、封阀、抛射剂灌装,既得。

[0026] 本发明同现有技术相比具有以下优点:

[0027] (1) 所述的磷酸氯喹吸入气雾剂稳定性好,剂量准确,使用简单,携带方便,病人耐受性好。它喷射的液滴粒径约在1~5 $\mu\text{m}$ ,具有很好的肺部沉积。通过肺部直接给药,可迅速到达患者肺部,避免了首过效应,减少了副作用,局部浓度高,使药物能够在体内更好的发挥作用。

[0028] (2) 所述的磷酸氯喹吸入气雾剂采用耐压容器铝罐,保证药物无菌,避光保存,不受光照、水分影响,使药物的稳定性大大提高。

[0029] (3) 所述的磷酸氯喹采用新型抛射剂HFA,不会破坏臭氧层,对环境造成影响。

### 具体实施方式

[0030] 下面通过实施例具体说明本发明,但本发明不仅限于这些实施例。

[0031] 实施例1磷酸氯喹微粉化

[0032] 将磷酸氯喹在气流粉碎机中进行微粉化,粉碎压力为0.4~1.2Mpa,所得的产物粒径 $D_{50} \leq 3\mu\text{m}$ , $D_{90} \leq 5\mu\text{m}$ 。

[0033] 实施例2:

[0034] 磷酸氯喹 5.0g

[0035] 注射用水 100.0g

[0036] HFA-134a 补加至1000.0g

[0037] 制备方法:在注射用水中搅拌溶解,缓慢加入实施例1所得的微粉化的活性药物搅拌并持续直至形成澄清透明溶液,加入耐压容器中;将耐压容器插阀、封阀、抛射剂灌装,即得。

[0038] 实施例3:

磷酸氯喹 5.0g

[0039] 注射用水 100.0g

三氯蔗糖 0.5g

[0040] HFA-134a 补加至 1000.0g

[0041] 制备方法:将矫味剂加入注射用水中搅拌溶解,缓慢加入实施例1所得的微粉化的活性药物搅拌并持续直至形成澄清透明溶液,加入耐压容器中;将耐压容器插阀、封阀、抛

射剂灌装,即得。

[0042] 实施例4:

磷酸氯喹	5.0g
注射用水	100.0g

[0043] 三氯蔗糖 0.5g  
盐酸-氢氧化钠 适量

HFA-134a 补加至 1000.0g

[0044] 制备方法:将矫味剂加入注射用水中搅拌溶解,缓慢加入实施例1所得的微粉化的活性药物搅拌并持续直至形成澄清透明溶液,用适量的盐酸-氢氧化钠调节药液pH至7,加入耐压容器中;将耐压容器插阀、封阀、抛射剂灌装,即得。实施例1微粉化活性药物粒径分布评价

[0045] 使用Mastersizer3000 (Malvern Instruments,Worcs,UK) 通过激光衍射测定液滴粒度分布。通过Scirocco3000气雾剂进料器 (Malvern Instruments,Worcs,UK) 以4bar的压缩空气通过测量去分散粉末。所有的测量都进行三次循环。

[0046] 表1实施例1微粉化活性药物粒径分布

[0047]		D10	D50	D90
	平均粒径 (μm)	2.03	3.75	5.23
	标准偏差 (%)	0.11	0.07	0.05

[0048] 实施例2~3雾滴粒径分布和体外肺部沉积率评价

[0049] 本发明所述的活性成分“肺部沉积率”,通过微细粒子剂量 (FPF) 反映,例如气体流量达到60L/min时,雾粒分布在2-7级的比率与活性成分的肺部沉积率相当,是评价吸入制剂质量的重要参数。微细粒子剂量 (FPF) 指吸入剂的微细药物粒子剂量占标示量的百分比,能通过体外装置进行测定(可参照《中华药典》2015年版第四部的“0951吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定法”进行测定)。使用新一代撞击器 (NGI),为购自英国COPLEY公司的设备,以60L/min的流速,每吸时间为4s,测定雾粒分布和发射剂量,统计第2-7级(空气动力学粒径范围:0.34~4.46μm) 收集盘的量作为雾粒分布总量。

[0050] 表2实施例2~3样品的雾滴粒径分布、排空率和体外肺部沉积率

	雾化液滴粒度分布			FPF (%)
	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)	
[0051] 实施例 2	1.30	3.05	4.98	46.3
实施例 3	2.43	4.28	5.03	48.3
实施例 4	1.78	3.69	5.20	45.7

[0052] 对比实施例2~4,加入矫味剂和pH调节剂对雾滴粒径分布和肺部沉积率没有明显影响。

[0053] 实施例2~4稳定性研究

[0054] 将实施例2~3样品放置在加速条件(40℃/RH75%)、长期条件(25℃/RH65%)下1个月 after 取样测定有关物质,统计杂质含量,判断杂质的变化趋势,结果如下:

[0055] 表3实施例2~4样品稳定性

项目	0 时		长期 1 月		加速 1 月	
	含量%	总杂%	含量%	总杂%	含量%	总杂%
[0056] 实施例 2	95.1	0.34	93.6	0.56	91.8	0.78
实施例 3	96.3	0.29	95.6	0.33	94.8	0.41
实施例 4	98.8	0.17	97.2	0.19	96.8	0.23

[0057] 对比实施例2~3,加入pH调节剂提供更好的稳定性。