

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01813259.6

[51] Int. Cl.

A61M 15/00 (2006.01)

B65D 83/14 (2006.01)

B65D 81/26 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 8 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1330391C

[22] 申请日 2001.5.22 [21] 申请号 01813259.6

[30] 优先权

[32] 2000. 5. 23 [33] GB [31] 0012522.9

[32] 2000. 12. 22 [33] GB [31] 0031502.8

[86] 国际申请 PCT/GB2001/002256 2001.5.22

[87] 国际公布 WO2001/089616 英 2001.11.29

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.23

[73] 专利权人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

[72] 发明人 A·L·克里普斯

A·P·格德弗雷

D·M·奥托兰圭

[56] 参考文献

US5658549A 1997.8.19

CN1186447A 1998.7.1

US5836299A 1998.11.17

审查员 张金芝

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 罗才希

权利要求书 3 页 说明书 21 页 附图 2 页

[54] 发明名称

供沙美特罗昔萘酸酯制剂用的气雾剂容器

[57] 摘要

本发明特别涉及一种阀门密封的容器，容器内装有一种药用气雾剂，其中含有悬浮在液体推进剂(B)中的粒状沙美特罗昔萘酸酯(A)，液体推进剂(B)是 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - 七氟正丙烷或 1, 1, 1, 2 - 四氟乙烷及其混合物；该容器的特征在于，制剂基本上不含水，而且在 25℃ 和 60% 相对湿度下保存 12 个月仍保持如此。优选该阀门的特征在于，它包含一个或多个基本上由乙烯丙烯二烯单体(EPDM)的聚合物构成的阀门密封件。

1. 一种用阀门密封的容器，其中装有含以下成分的药用气雾剂

(A) 悬浮于(B)中的粒状沙美特罗昔萘酸酯

(B) 一种液化的推进剂气体，它是 1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或 1,1,1,2-四氟乙烷及其混合物；

该容器的特征在于，其中的阀门包括一个或多个基本上由乙烯丙烯二烯单体 聚合物构成的阀门密封件，该阀门通过基本上由乙烯丙烯二烯单体聚合物构成的密封垫封接在罐上，且制剂中基本上无水，而且在 25℃和 60%相对湿度下存放 12 个月仍保持基本上无水。

2. 权利要求 1 的容器，其中装有主要由以下组分构成的药用气雾剂

(A) 作为药物悬浮于(B)中的与另一种粒状活性成分组合的粒状沙美特罗昔萘酸酯

(B) 一种液化的推进剂气体，它是 1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或 1,1,1,2-四氟乙烷及其混合物。

3. 权利要求 1 的容器，其中装有主要由以下组分构成的药用气雾剂

(A) 作为药物悬浮于(B)中的粒状沙美特罗昔萘酸酯

(B) 一种液化的推进剂气体，它是 1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或 1,1,1,2-四氟乙烷及其混合物。

4. 权利要求 1 至 3 中任一项的容器，其中制剂的水含量少于 200ppm，并且在 25℃和 60%的相对湿度下保存 12 个月仍保持这一状况。

5. 权利要求 4 的容器，其中制剂的水含量少于 100ppm，并且在 25℃和 60%的相对湿度下保存 18 个月仍保持这一状况。

6. 权利要求 1 至 3 中任一项的容器，其中制剂在 25℃和 60%相对湿度下保存 12 个月后，细粒质量的减小不超过 15%。

7. 权利要求 1 至 3 中任一项的容器，包括金属罐。

8. 权利要求 1 至 3 中任一项的容器，所述的容器还包含吸湿装置。

9. 权利要求 8 的容器，其中吸湿装置包括干燥剂材料。

10. 权利要求 8 的容器，其中干燥剂被装在罐内。

11. 权利要求 8 的容器，其中干燥剂是选自沸石、氧化铝、铝矾

土、无水硫酸钙、吸水粘土、活性膨润土和分子筛。

12. 权利要求 1 的容器，其中，该容器或阀门部分地或全部地用干燥剂材料制造或加有干燥剂材料。

13. 权利要求 12 的容器，其中干燥剂是加到阀内。

14. 权利要求 13 的容器，其中阀是计量阀，包括限定了计量室的阀体，干燥剂是加到阀的计量室中。

15. 权利要求 12 的容器，其中阀门包含一个或多个阀门密封件，干燥剂是加到阀门密封件内。

16. 权利要求 1-3 中任一项的容器，其中计量阀包含限定计量室的阀体，计量阀中有上部杆封和下部杆封及阀杆，其中所述两个杆封基本上由乙烯丙烯二烯单体聚合物构成。

17. 一种包含用阀门密封的罐的容器，其中装有主要由以下组分构成的药用气雾剂

(A) 作为药物悬浮于(B)中的任选与另一种粒状活性成分组合的粒状沙美特罗昔萘酸酯

(B) 一种液化的推进剂气体，其包括 1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或 1,1,1,2-四氟乙烷及其混合物；

其中该制剂基本上不含表面活性剂及极性高于液化推进剂气体的组分；以及

该阀门的特征在于，它包含一个或多个基本上由乙烯丙烯二烯单体聚合物构成的阀门密封件，且进一步的特征在于该阀门通过基本上由乙烯丙烯二烯单体聚合物构成的密封垫封接在罐上。

18. 权利要求 17 的容器，其中计量阀包括限定计量室的阀体，计量室中有上部杆封和下部杆封，其中，所述两个杆封基本上由乙烯丙烯二烯单体聚合物构成。

19. 权利要求 1-3 和 17-18 中任一项的容器，其中制剂含有沙美特罗昔萘酸酯作为唯一的药物。

20. 权利要求 1-3 和 17-18 中任一项的容器，其中制剂主要含有沙美特罗昔萘酸酯和 1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或 1,1,1,2-四氟乙烷及其混合物。

21. 权利要求 1-3 和 17-18 中任一项的容器，其中制剂中的液化推进剂气体是 1,1,1,2-四氟乙烷。

22. 权利要求 1-3 和 17-18 中任一项的容器, 其中制剂主要由与丙酸氟替卡松组合的沙美特罗昔萘酸酯及 1,1,1,2-四氟乙烷组成。

23. 权利要求 1-3 和 17-18 中任一项的容器, 其中制剂内沙美特罗昔萘酸酯的浓度为 0.03-0.14% w/w。

24. 权利要求 1-3 和 17-18 中任一项的容器, 其中罐经过表面处理, 以便对于其中装的制剂提供基本上氟化的表面。

25. 权利要求 24 的容器, 其中容器用碳氟聚合物任选结合非碳氟聚合物涂覆处理。

26. 权利要求 25 的容器, 其中聚合物涂层是聚四氟乙烯和聚醚砜的掺混物。

27. 权利要求 1-3 和 17-18 中任一项的容器, 其中制造计量室和/或阀杆的材料用含氟物质进行氟化、部分氟化或者浸渍。

28. 一种定量吸入器, 其中包括装到合适的通路装置中的权利要求 1-3 和 17-18 中任一项的容器。

29. 权利要求 28 的定量吸入器在制备治疗哮喘或慢性阻塞性肺部疾病的药物中的用途。

30. 一种包含用于包裹和密封容器的柔性包装的产品, 该柔性包装基本上不透水气, 其中装有权权利要求 1-3 和 17-18 中任一项的容器或权利要求 28 的定量吸入器。

31. 一种包含用于包裹和密封容器的柔性包装的产品, 该柔性包装不透水气, 但可透过装在该容器内的推进剂, 包装内装有权权利要求 1-3 和 17-18 中任一项的容器或权利要求 28 的定量吸入器。

32. 权利要求 30 或 31 的产品, 其中柔性包装内还装有吸湿材料。

33. 权利要求 32 的产品, 其中的吸湿材料是小袋硅胶。

34. 一种在用阀门密封的装有药用气雾剂的容器内减少药物在阀门组件上的沉积和/或吸附的方法, 该气雾剂主要由粒状沙美特罗昔萘酸酯和液体推进剂 1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或其混合物构成, 所述方法包括使用其中至少密封垫基本上是由乙烯丙烯二烯单体聚合物构成的阀门。

供沙美特罗昔萘酸酯制剂用的气雾剂容器

本发明涉及用于通过肺部途径施用沙美特罗昔萘酸酯的药用气雾剂的新颖容器及其制备方法。

气雾剂用于通过外围的空气途径施用药物已有几十年的历史。这类气雾剂一般含有治疗药物，一种或多种辅剂，例如溶剂或表面活性剂，以及一种或多种推进剂。

以前最常用的推进剂是含氯氟烃，例如 CCl_3F (Freon[®] 11)、 CCl_2F_2 (Freon[®] 12) 或 $\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$ (Freon[®] 114)。但是，这些推进剂气体近来因其对臭氧层的有害作用而被逐步淘汰，这使得喷雾剂制造商改用保护平流层臭氧的新的推进剂气体。

这类“臭氧友好的”气体，也称作绿色气体，包括例如全氟烃、含氢的含氯氟烃和含氢的碳氟化合物，如氢氟烷烃 (HFA)，尤其是 1,1,1,2-四氟乙烷 (HFA 134a)、1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷 (HFA 227) 及它们的混合物。

气雾剂的容器一般包括一个与阀门连接的瓶体 (罐)。该阀门包括一个阀杆，经由它分放制剂。阀门中通常包括一个橡胶杆封，用来使阀杆得以往复运动，而又防止推进剂从容器中泄漏。定量吸入器包括一个阀门，它被设计成每次喷射时向接受者输送计量数量的气雾剂。这样一种计量阀通常包括一个具有设定容积的计量室，用来在每次喷射中施予准确的预定剂量。

计量阀带有垫圈 (也称作密封件) 以防止推进剂从阀门泄漏。垫圈可以含合适的弹性材料，例如低密度聚乙烯、氯丁橡胶、加或不加炭黑的丁腈橡胶，丁基橡胶和氯丁橡胶。

用于定量吸入器 (MDI) 的阀门可以由气雾剂工业中众所周知的制造商得到。计量阀是与适合释放药用气雾剂的商品罐，例如金属罐、如铝罐，一起使用。

通过肺部途径给药的一组特殊的治疗药物是抗哮喘药，包括支气管扩张药和在肺部有局部治疗作用及/或在血液中吸收后有全身治疗作用的甾类消炎药。在 GB-A-2140800 中提到 4-羟基- α' -[[[6-(4-苯基丁氧基)己基]氨基]甲基]-1,3-苯二甲醇是一种广谱支气管扩张药。此化

合物还通称沙美特罗，它的昔萘酸酯作为治疗炎性疾病，例如哮喘和慢性阻塞性肺部疾病（COPD）的高度有效的药剂已广为人知。

对于诸如沙美特罗昔萘酸酯等药物，用保护臭氧层的新型推进剂代替常用的含氯氟烃推进剂可能产生悬浮液稳定性的问题。这是因为推进剂的极性的改变有时会使沙美特罗昔萘酸酯在液化气中部分溶解。这种部分溶解会导致贮存期间颗粒大小的不良增加和/或聚集体形成。已知沙美特罗昔萘酸酯在氢氟烷烃（HFA）推进剂中的制剂容易受药物被吸收到施药装置的阀门的橡胶组件中的影响。这又可能造成：阀门卡住（在极端情形）；细粒质量减少和/或颗粒形成聚集体，它对下呼吸道的渗入不太好，结果造成剂量均一性有问题，而且随着操作次数的增多变得特别严重。

曾经采取加入一种或多种辅剂的方法来解决上述问题，这些辅剂包括醇、烷烃、二甲醚、表面活性剂（包括含氟和非氟的表面活性剂、羧酸、聚乙氧基化物等），甚至常规的含氯氟烃推进剂（少量，以减小可能的臭氧损害），例如在 EP 0372777、WO 91/04011、WO 91/11173、WO 91/11495 和 WO 91/14422 中所公开的。

在 WO 93/11743 中描述了无赋形剂的沙美特罗昔萘酸酯制剂。

另外，WO 96/32345、WO 96/32151、WO 96/32150 和 WO 96/32099 公开了涂覆着一种或多种碳氟聚合物和任意组合的一种或多种非碳氟聚合物的气雾剂罐，这些聚合物减少了罐中盛装的替代的药用推进剂气雾剂的药物颗粒在罐壁上的沉积。

最重要的是，由 MDI 向患者释放出的气溶胶药物的规定剂量始终符合制造商声称的规格，而且符合 FDA 及其它管理机构的要求。也就是说，从罐中放出的每次剂量必须在很接近的限差内保持相同。因此，在罐的内容物释放期间制剂保持基本上均匀很重要。同样，在长期贮存中悬浮液的浓度没有明显变化也很重要。

为了得到管理当局的批准，药用气雾剂产品必须满足严格的规定。经常设定的一个规格参数是细粒质量（FPM）。这是一种以直径处在一定范围（通常小于 $5\mu\text{m}$ ）内的药物粒子的数量为基础，评价有可能达到肺内（即细支气管和肺泡）的药物数量的方法。

一次喷射中从 MDI 放出的 FPM 可以根据用标准的 HPLC 分析测得的沉积在 Andersen 阶式碰撞取样器烟道第 3、4 和 5 级上的药物总

量计算。

重要的是，对于从 MDI 分放出的所有剂量，药用气雾剂的 FPM 都应处在设立的规格之内，即使 MDI 已经长期存放。

虽然不想受限于任何理论，但本发明人设想，药物吸附到阀门的橡胶组分中和/或贮存期间 FPM 的减小会因为水侵入制剂中而随时间加速。

这一假设受到如表 1 所示的研究结果的支持，该研究使用在常规 MDI 中的沙美特罗昔萘酸酯 HFA 134a 气雾剂，在 40℃和 75%相对湿度 (RH) 及 40℃和 20%相对湿度下存放。

另外的证据表明，沙美特罗昔萘酸酯 HFA 134a 制剂的 FPM 和平均剂量随时间因水进入制剂和/或引起 MDI 性能受损的吸收而减小。

表 2 示出了在 40℃和 75%相对湿度下存放对常规 MDI 中的沙美特罗昔萘酸酯 HFA 134a 气雾剂的 FPM 的影响。表 3 表明，在 40℃和 75%相对湿度下存放时，由常规的 MDI 释放的平均剂量随时间而显著减小。

我们发现，通过小心地控制制剂的水含量，可以显著改善沙美特罗昔萘酸酯在推进剂中的悬浮液的稳定性。更具体地说，我们发现沙美特罗昔萘酸酯制剂表现出不良的颗粒大小生长和/或装放它们的容器显示出药物在其内表面上的有害沉积。这由水含量超过约 200ppm 相当长一段时间的制剂在用 Andersen 阶式碰撞取样器试验时 FPM 的降低得到证实。然而，如果制剂中的水含量保持低于这一水平，则该制剂可以稳定很多个月，这使其可以释放出粒度小得足以渗入呼吸道并有治疗效果的药物颗粒。

因此，本发明提供了用阀门密封的容器，其中装有含以下组分的气雾剂：

(A) 悬浮于(B)中的粒状的沙美特罗昔萘酸酯

(B) 液化的推进剂气体，该气体是 1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或 1,1,1,2-四氟乙烷及它们的混合物；

该容器的特征在于，制剂中基本上无水，并且在 25℃和 60%相对湿度下存放 12 个月都保持如此。

存放时优选以逆向方式（即，阀门在下）存放罐。

应该清楚，“基本上无水”的说法是指制剂中的水含量优选低于

200ppm w/w, 特别是低于 150ppm w/w, 尤其是低于 100ppm w/w。

水含量是指制剂中的总水含量, 包括自由水和可能与沙美特罗昔萘酸酯结合的任何结晶水。

制剂中的水含量可以用常规的 Karl Fischer 方法测定。这通常包括阀外用库仑滴定法测定制剂的总水含量。

最好是, 制剂在 25℃和 60%相对湿度下存放时, 15 个月、特别是 18 个月、尤其是 24 个月内保持基本上无水。

尤其优选在 40℃和 75%相对湿度的存放条件下保持上述的水含量极限。

优选该制剂在 25℃和 60%的相对湿度下存放 12 个月时, 制剂的 FPM 的减少不超过 15%。更优选的是, 在 30℃和 60%的相对湿度下存放 6 个月、优选 18 个月、最优选 24 个月时, 制剂的 FPM 减少不超过 10%, 尤其是不超过 5%。

根据本发明, 特别优选的是一种用阀门密封的容器, 其中装有基本上由以下成分组成的药用气雾剂:

(A) 悬浮在(B)内作为药物的粒状沙美特罗昔萘酸酯和可任意与其组合的另一种粒状活性组分

(B) 一种液化的推进剂气体, 它是 1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或 1,1,1,2-四氟乙烷及它们的混合物;

该容器的特征在于, 制剂基本上不含水, 并且在 25℃和 60%的相对湿度下存放 12 个月时保持基本上无水。

最好是制剂中含有沙美特罗昔萘酸酯作为唯一的药物。

所述容器通常包括一个金属罐。金属罐可以是例如由铝或其合金制成, 并可任意地有塑料涂层、漆涂层或经阳极化处理。

该罐优选经表面处理, 使得对其中装的制剂呈现一个基本上氟化的表面, 例如, 优选内表面涂覆着如 WO 96/32151 中所述的氟化聚合物涂层的罐(碳氟聚合物和任意与其组合的非碳氟聚合物), 例如聚醚砜(PES)和聚四氟乙烯(PTFE)的聚合物掺混物。另一种可考虑用于涂层的聚合物是 FEP(聚全氟乙烯丙烯)。

通过使用增厚的侧壁和底面和/或包含一个基本上椭圆形的底面(它增大侧壁与底面罐之间的角度)而增强的罐对于某些用途是有利的, 尤其是当罐被涂覆并且是处在有应力的涂布和固化条件下时(例

如高温下)，因为它不易变形。

容器一般包括一个用阀封住的罐。该阀是利用密封垫圈（也称作罐封）封接在罐上。

阀门通常包括一个阀体，阀体上有一个药用气雾剂可由其进入阀体的入口，药用气雾剂可由其离开阀体的出口，以及一个可用来控制经由该出口的流动的开/关装置。

一方面，该阀门是一种滑动阀，其中的开/关装置包括一个下部的杆封和可被该杆封容纳的带有分送通道的阀杆，该阀杆可以在杆封内由关阀到开阀位置滑动运动，在开阀位置上阀体的内部通过所述通道与阀体外部相连。

优选该滑动阀是计量阀。计量体积是例如 20-100 μ l，通常为 50-100 μ l，例如 50 μ l 或 63 μ l。最好是，阀体限定一个用来计量一定数量药剂的计量室和一个用来控制经由入口（或孔）向计量室流动的开/关装置。阀体优选有一个通过第二入口（或孔）与计量室相连的取样室，该入口可用一个开/关装置控制，从而调节药物制剂向计量室中的流动。

一种优选情形的实例示于图 1，阀门是计量阀，其中阀体(1)有一个计量室(4)、一个取样室(5)和处于它们之间的上部杆封(12)，阀杆可以在杆封内滑动运动。该阀杆有一个轴向的输送通道(15)，它使得在关阀位置时分送通道(10)与计量室(4)隔离，而计量室通过该输送通道与取样室(5)连通；在开阀位置时，可以穿过下部杆封(9)滑动运动的分送通道(10)与计量室相连，而输送通道则与取样室隔离。

杆封可以通过将一片合适的材料切割出一个环形来构成。或者是，杆封可以通过模塑方法，例如注模、压模或压铸方法构成。

优选下部杆封和/或上部杆封包含一种弹性材料。所述的环通常是可弹性形变的。

本说明书中提到的阀门密封件是指以下的一种或多种密封件：上部和下部杆封（也称作计量室密封件）和密封垫。

弹性材料可以包括热塑性弹性体（TPE）或热固性弹性体，它们可任意地被交联。杆封还可以包含一种热塑性弹性体掺混物或共混胶，其中弹性材料分散在热塑性基质之中。弹性体中可任意地另外含有常规的聚合物添加剂，例如加工助剂、着色剂、增粘剂、润滑剂、二氧化硅、滑石或加工油，例如适量的矿物油。

合适的热固性橡胶包括丁基橡胶、氯丁橡胶、溴丁橡胶、丁腈橡胶、硅橡胶、氟硅橡胶、氟碳橡胶、聚硫橡胶、聚氧丙烯橡胶、异戊二烯橡胶、异戊二烯-异丁烯橡胶、异丁烯橡胶或氯丁（聚氯丁二烯）橡胶。

合适的热塑性弹性体包括本领域已知的由约 80-95 摩尔 % 的乙烯和总计约 5-20 % 的一种或几种共聚单体构成的共聚物，该共聚单体可选自 1-丁烯、1-己烯和 1-辛烯。可以将两种或多种这类共聚物掺混在一起，形成热塑性的聚合物掺混物。

另一类合适的热塑性弹性体是苯乙烯-乙烯/丁烯-苯乙烯嵌段共聚物。这些共聚物可另外含有一种聚烯烃（例如聚丙烯）和硅氧烷。

热塑性弹性材料还可以选自以下的一种或几种物质：聚酯橡胶、聚氨酯橡胶、乙烯醋酸乙烯酯橡胶、丁苯橡胶、共聚醚酯 TPE（热塑性弹性体）、烯烃 TPE、聚酰胺酯 TPE 和聚醚酰胺 TPE。WO 92/11190 中描述了 TPE 材料的实例。

其它特别合适的弹性体包括三元乙丙橡胶（EPDM），例如 WO 95/02651 中所述。

阀门中与药用气雾剂悬浮液接触的任何部分可以用减小药物粘附倾向的材料例如含氟聚合物等材料涂覆。合适的含氟聚合物包括聚四氟乙烯（PTFE）、氟乙烯丙烯（FEP）和 PTFE 与聚醚砜（PES）的掺混物。任何可动部件都可以涂覆上增强所希望的运动特性的涂层。因此可以根据需要涂覆摩擦涂层以增强摩擦接触，而使用润滑剂以减小摩擦接触。

特别适合制造计量室的材料包括聚酯，例如聚对苯二甲酸丁二醇酯（PBT），缩醛（例如聚甲醛）和聚酰胺（例如尼龙），尤其是 PBT 和尼龙，特别是尼龙。计量室也可以由金属制成（例如不锈钢）。

用于制造计量室和/或阀杆的材料也可以合意地用含氟物质氟化、部分氟化或者浸渍，以便阻止药物沉积。

最好是，下部杆封和/或上部杆封另外还含有润滑材料。下部杆封和/或上部杆封宜含最高达 30 %、优选 5-20 % 的润滑材料。

这里的“润滑剂”一词是指能减小阀杆与密封件之间摩擦的任何材料。合适的润滑剂包括硅油，碳氟聚合物（如 PTFE 或 FEP）或硅氧烷（如二甲基硅氧烷）。

润滑剂可以用任何合适的方法，包括涂布法和浸渍法，例如用注射法或用油容器擦抹法，施加到阀杆、下部杆封或上部杆封上。

合适的阀门有市售品，例如 Valois SA, France (如, DF10、DF 30、DF 60)、Bespak Plc, UK (如, BK 300、BK 356、BK 357) 和 3M-Neotechnik Ltd UK (如, Spraymiser, 商品名称) 的产品。

通常阀门是用密封垫圈封接在罐上。适合用于密封垫圈的材料包括上述的适合上部杆封和/或下部杆封的弹性材料。

除密封件外完全或基本上由金属(例如不锈钢)构成的阀门(例如, Spraymiser, 3M-Neotechnik), 特别优选用于本发明。部分是金属的其它阀门也在本发明的范围之内。

为了保持根据本发明使用的制剂的基本上无水的特点, 我们发现, 向制剂中或容器中加入吸湿装置特别有利。

根据本发明的一项优选的实施方案, 提供了一种用阀门密封的容器, 其中装有含以下组分的药用气雾剂:

(A) 悬浮在(B)中的粒状的沙美特罗昔萘酸酯,

(B) 液化的推进剂气体, 该气体是 1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或 1,1,1,2-四氟乙烷及它们的混合物;

该容器用阀门密封, 其中还包含吸湿装置。

这类制剂的特点在于, 它们基本上无水, 而且在 12 个月或更长的时间里保持基本上无水。

吸湿装置一般包括干燥剂材料。

表 A 表明, 加有干燥装置的含 HFA 134a 的罐在 40°C 和 75% RH 下存放时, 与不加干燥装置的对照(常规)罐相比, 具有较低的初始水分含量, 而且在 4 周内水分进入显著减少。

根据本发明的一个方面, 这种干燥材料是装在罐内。该干燥材料优选是粒状的, 其颗粒的平均大小(例如, 质量中值粒径)大于 100 μ m, 不会被吸到肺中。根据本发明的另一方面, 优选该干燥材料例如由于粒子大小而不能穿过阀门(例如, 不能进入阀门的计量室)。在这种结构的一个实例中, 干燥剂是以片状或珠状存在于容器中。在另一种情形, 干燥材料由于它附着在罐上而不能通过阀门。

对于本专利申请而言, 装在罐内的干燥材料不被认为是“制剂”的一个组分。

适合用于这种情形的干燥材料的实例包括尼龙。另一个实例是硅胶。其它的示例性材料包括无机材料，例如沸石、氧化铝、铝矾土、无水硫酸钙、吸水粘土、活性膨润土和分子筛。当使用尼龙时，优选补充使用具有更高水容量的另一种干燥材料（例如上述的无机材料之一）。

干燥材料的数量应足以吸收有害的水分，一般吸水容量应为 20-50 % 重量。对于典型的定量吸入器，通常 100 μ g 至 5g，例如 1mg 至 5g，如 100-500mg，比如 100-250mg 干燥剂应该足够。

根据本发明的第二个优选的实施方案，提供了一种用阀门密封的容器，其中装有含以下组分的药用气雾剂

(A) 悬浮于(B)中的粒状沙美特罗昔萘酸酯

(B) 一种液化的推进剂气体，它是 1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或 1,1,1,2-四氟乙烷及它们的混合物；

其特征在于，该容器或阀门部分或全部地用干燥剂材料制造或加有干燥剂材料。

这种制剂的特征还在于，它们基本上无水，而且在 25℃ 和 60 % 的相对湿度下存放时于 12 个月内保持基本上无水。

制造阀门组件的材料优选装载至少 5 % 的干燥剂材料，更优选带有 10-80 %、尤其是 20-60 % 的干燥剂材料。一项实施方案是装载分子筛干燥剂的缩醛。

本说明书中使用的装载一词应理解为包括涂覆。但是，被装载的干燥剂可以至少部分地被吸附到制造该组件的材料之中。

优选将干燥剂材料包含在阀门中而不是罐内。

当阀门是一个包含一个限定计量室的阀体的计量阀时，干燥剂材料可以例如包含在阀门的计量室中。例如，计量室可以部分地，或者最好是，全部地由作为一种天然的干燥剂材料的尼龙制造。或者是，计量室可以涂覆一种干燥剂材料。

干燥剂材料也可以（或者额外地）包含在一个或多个阀门密封件中。这里使用的“阀门密封件”一词，包括在阀门中用于密封的一个或多个下部杆封和/或上部杆封以及密封垫圈，一般是由弹性材料构成。

在这种情形特别优选包含着干燥剂材料的阀门密封件通常是与液化推进剂气体或其蒸气相接触。

在这一实施方案的一种优选的情形，阀门是一种“全金属”阀（即，除密封件外基本上由金属成分构成，例如包括一个金属计量室和金属阀杆），干燥剂材料被包含在一个或多个密封件中。

和干燥剂一起可以加入另一种起导管/通道剂作用的化合物，以便提高/优化吸湿效力。这些物质可以包括例如聚乙二醇等化合物。

本发明还包括一种容器，其中阀门的特征在于包含一个或多个基本上由乙烯丙烯二烯单体（EPDM）的聚合物构成的阀门密封件。优选该阀门利用基本上由 EPDM 的聚合物构成的密封垫圈封接到罐上。还优选计量室上部和下部杆封基本上由 EPDM 聚合物构成。最好是所有的阀门密封件都基本上由 EPDM 聚合物构成。

EPDM 可以以本身形式存在，或者作为热塑性弹性体掺混物或合金的一部分存在，例如，以基本上均匀地分散在连续的热塑性基质（如聚丙烯或聚乙烯）中的颗粒的形式。商品热塑性弹性体掺混物和共混胶包括 SANTOPRENE™ 弹性体。其它合适的热塑性弹性体掺混物包括丁基-聚乙烯（例如比例范围为约 2 : 3 至约 3 : 2）和丁基-聚丙烯。

在控制水进入含有氢氟烃的药用气雾剂方面，EPDM 聚合物似乎性质优越。这示例说明在表 2 中，该表表明，用 EPDM 聚合物密封的 MDI 中的沙美特罗昔萘酸酯 HFA 134a 制剂，即使在 40℃ 和 75% 的相对湿度下存放长达 6 个月，在开始使用时仍有稳定的 FPM 和释放剂量，而在表 1 中表明，用 EPDM 聚合物密封在 MDI 中的沙美特罗昔萘酸酯 HFA 134a 制剂即使在 40℃ 和 75% 的相对湿度下存放长达 15 个月，仍有稳定的总药物含量（TDC）且物理外观不变。

EPDM 聚合物在作为阀门的密封垫圈用于沙美特罗昔萘酸酯悬浮在 HFA 推进剂中的制剂时，与用传统材料制备的密封件比较，显示出在密封件上沉积和/或吸附的药物颗粒减少。

另外，就药物吸收到橡胶之中而言，已发现 EPDM 聚合物的性能优于传统上使用的材料。表 1 和 2 表明，包含常规的丁腈橡胶密封件的罐在高湿度条件下存放时表现出 TDC、FPM 和释放剂量随时间减小。

表 3 列出了开始使用时的平均剂量数据和剂量范围数据，它进一步说明，与常规的丁腈橡胶相比，所有阀门密封件都用 EPDM 构成的沙美特罗昔萘酸酯 HFA 134a 制剂的稳定性改善。

此外，EPDM 聚合物的密封件的使用期限似乎比传统的密封件要

长，因为该材料对于含有氢氟烃的制剂更稳定，而且抗降解和/或变形的能力更强。因此，在产品的使用期限内 EPDM 聚合物能一直发挥其优点，而装置的功能不受损害。

EPDM 聚合物可由许多供应商得到，包括 West 和 Parker Seals (USA)。

在本说明书中提到的基本上由 EPDM 聚合物构成的垫圈/密封件应理解为由多于 90% 的 EPDM 聚合物、特别是多于 95% 的 EPDM 聚合物、尤其是多于 99% 的 EPDM 聚合物构成的密封件。

本发明的另一方面提供了一种在用阀门密封的装有主要由粒状的沙美特罗昔萘酸酯和一种液体推进剂 (HFA 134a、HFA 227 或其混合物) 构成的药用气雾剂的容器中减少阀门组件上的药物沉积和/或吸附的方法，该方法包括使用至少一个基本上由 EPDM 聚合物构成的阀门密封件。

本发明的再一方面是在阀门密封件的制备中使用 EPDM 聚合物，该密封件与阀门以及主要由粒状沙美特罗昔萘酸酯和液体推进剂 (HFA 134a、HFA 227 或其混合物) 构成的药用气雾剂一起使用时能提供上述好处。

本发明的又一方面包括用阀门密封的罐的一种容器，该容器装有主要由以下组分构成的药用气雾剂

(A) 悬浮在(B)中并可任意地与另一粒状药物组合作为活性组分的粒状沙美特罗昔萘酸酯

(B) 1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷、1,1,1,2-四氟乙烷及其混合物的液化推进剂气体；

其中该制剂基本上不含表面活性剂和极性高于液化推进剂气体的组分；并且

该阀门的特征在于，它包含一个或多个基本上由 EPDM 聚合物构成的阀门密封件。

该制剂最好只含沙美特罗昔萘酸酯作为唯一的药物。

本发明的一个特殊方面是如上所述的容器，其中的阀门是利用基本上由 EPDM 聚合物构成的密封圈封接在罐上。

优选该阀门是计量阀。

尤其优选的是如上所述的一种容器，其中计量阀包括由室壁及上

杆封 12 和下杆封 9 限定的计量室 4，阀杆 7，8 从上下杆封中穿过，其特征在于，所述的两个阀门密封件基本上由 EPDM 聚合物构成。

同样特别优选的是如上所述的容器，其中阀门是通过基本上由 EPDM 聚合物构成的密封垫 3 封接在罐上，而且下部杆封 9 基本上由 EPDM 聚合物构成。

最优选的是，在该计量阀中所有阀门密封件都基本上由 EPDM 聚合物构成。

应该清楚，沙美特罗可以是外消旋物形式（优选形式），也可以是对映体富集的或纯化成 R 或 S 对映体。这里提到的沙美特罗昔萘酸酯的数量是指外消旋的沙美特罗，在使用的不是外消旋的沙美特罗的情形，这些数量可以适当改变。

本发明的气雾剂的沙美特罗昔萘酸酯颗粒的粒度应使其可以用吸入方式给药。一方面，颗粒必须足够小，以便没有障碍地进入肺部通道；另一方面，它们必须有足够大的尺寸，以便能沉积在肺中而不会随呼气被带出。就肺部细支气管和肺泡而言，通常认为只有平均大小（例如 MMD）小于 20 μm 、优选小于 5 μm （例如 1-5 μm ）的沙美特罗昔萘酸酯颗粒才有可能进入。

本发明的药物组合物也可以与其它治疗药剂结合使用，例如消炎药，如皮质类固醇（例如丙酸氟替卡松，丙酸倍氯米松，糠酸莫米松，曲安奈德或布地奈德）或非甾类消炎药（例如，色甘酸钠，萘多罗米钠、PDE-4 抑制剂，白三烯拮抗剂，iNOS 抑制剂，类胰蛋白酶和弹性蛋白酶抑制剂， β -2 整连蛋白拮抗剂和腺苷 2a 激动剂），或其它 β -肾上腺素能药物（例如，沙丁胺醇，福莫特罗，菲诺特罗或特布他林及它们的盐），抗感染药（例如抗生素、抗病毒药）或抗胆碱能药，例如异丙托铵（例如其溴化物）、噻托铵（例如其溴化物）、阿托品或氧托铵。特别优选沙美特罗昔萘酸酯与丙酸氟替卡松或异丙托溴铵组合。

本发明的优选制剂是基本上不含（例如含量少于 0.0001%）表面活性剂和其它赋形剂，如助溶剂（例如乙醇）。

制剂最好是基本上由沙美特罗昔萘酸酯和 HFA 推进剂或者沙美特罗昔萘酸酯与丙酸氟替卡松的组合与 HFA 推进剂构成。优选的还有基本上由沙美特罗昔萘酸酯与一种抗胆碱能药（例如异丙托铵，如异丙

托溴铵)的组合及HFA推进剂构成的制剂。

更优选的是,药用气雾剂中只含悬浮在液化推进剂气体中的沙美特罗昔萘酸钠颗粒及数量使制剂不是完全无水的少量的水,所述液化气是1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或1,1,1,2-四氟乙烷及其混合物。

推进剂优选是1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷(HFA 227)或1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134a)。1,1,1,2-四氟乙烷特别优选。1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷(HFA 227)也很有价值。制造制剂中使用的推进剂应当是尽可能无水的等级,例如,水含量少于50ppm,特别是少于30ppm。

沙美特罗昔萘酸酯在制剂中的优选浓度为0.03-0.14% w/w,优选为0.04-0.08% w/w,更优选为0.05-0.07% w/w。对于使用计量体积为63 μ l的计量阀的情形,以0.05%左右的浓度为宜。

药用气雾剂制造领域的技术人员所熟知的常规的大量制造方法和机械可以用于装料罐的大规模批量工业生产。例如,在一项大量制造方法中,将计量阀接在铝罐上形成空的容器,将药物加到进料器上,经过进料器将液化的推进剂(与可能存在的其它溶解组分一起)压入制造容器中。然后经计量阀向容器中装入一份制剂。

在另一项方法中,在足够冷的条件下向开口罐中加入液化的制剂以保证制剂不蒸发,然后将计量阀接在罐上。

通常,在药学用途的批量制造中,将各个装料罐称重检查,用批号编码,并堆放在盘中存放用于随后的释放试验。

将各装料罐方便地装入一个合适的通路装置中,然后用于形成向患者的肺或鼻腔内施用药物的定量吸入器。合适的通路装置包括例如一个阀门起动器和一个圆柱形或锥形的通道,经由该通道可以从装料罐经过计量阀向患者的鼻孔或嘴释放药物,例如管嘴起动器。

参考美国专利 5,261,538,可以看出典型的定量吸入器中的部件安排。

在典型的安排中,阀杆封接在喷嘴单元中,该单元有一个与膨胀室连通的孔。膨胀室有一个延伸到管嘴的出口孔。起动器(出口)孔径一般在0.2-0.65mm(包括0.5和0.6mm)较为合适,更常见的是0.2-0.45mm,尤其是0.22、0.25、0.30、0.33或0.42mm。

定量吸入器被设计成每次起动或者“喷发”放出固定单位剂量的药物,例如,每次喷出10-5000 μ g药物。

为了治疗轻度、中度或重度的急性或慢性症状或用于预防，可能需要施用药物。治疗的可以是哮喘，慢性阻塞性肺部疾病（COPD）或其它呼吸道疾病。应当理解，施用的准确剂量要取决于患者的年龄和状况，用药量和频率最终要由负责的医师决定。一般，每天可用药一或多次，例如 1-8 次，每次喷 1、2、3 或 4 次。优选的治疗方案是每天用药 2 次，每次喷动 2 下，每下喷出 25 μ g 沙美特罗（作为昔萘酸酯）。

包含上述装配在合适的通路装置中的容器的 MDI 及其在治疗哮喘或 COPD 中的应用也构成本发明的一个方面。

为了进一步保护容器内容物不吸水分（尤其是在第一次使用前的存放期间），我们还发现，提供一个包裹和封装该容器的柔性包装是适宜的，该柔性包装基本上不透湿气；最好是不透湿气但容器内装的推进剂可以透过。该包装物优选含一种非热塑性基质（例如金属箔，如铝箔）和置于其上的可热封层，以及另一个保护层，例如聚酯膜。

该柔性包装内最好还含有一种吸湿材料，例如干燥剂。小袋硅胶特别适合此用。

参看国际专利申请 PCT/US 99/27851 可了解柔性包装的其它细节。

图 1 示出了本发明的一个示例阀门，它包括用卷边方式封接在套箍 2 中的阀体 1，该套箍本身位于容器（未画出）的颈部，以众所周知的方式插入一个密封垫（3）。

阀体 1 在其下部有一计量室 4，其上部有一取样室 5，该取样室也起着回动弹簧 6 的箱体的作用，“上部”和“下部”一词是用于容器的一种工作取向，其时它以颈部和阀在容器的下端，相当于图 1 所示的阀的取向。阀体 1 的内部装有阀杆 7，阀杆的一部分 8 经过下部杆封 9 和套箍 2 伸展到阀门外面。阀杆部件 8 中有一个内部轴向或纵向通道 10，它在杆的外端开孔并与径向通道 11 连通。

阀杆 7 的上部的直径使其可以滑入上部杆封 12 的开孔，并且与该开孔的四周充分啮合以形成密封。上部杆封 12 藉助套筒 14 紧靠在阀体 1 中上下部分之间形成的阶座 13 上，套筒 14 限定了在下部杆封 9 和上部杆封 12 之间的计量室 4。阀杆 7 具有通道 15，当该阀杆处在所示的无效位置时，在计量室 4 和取样室 5 之间构成连接，而样品室 5 本身则通过在阀体 1 的侧壁中形成的孔 26 与容器内部连通。

阀杆 7 通过回动弹簧 6 向下偏移至无效位置，以台肩 17 紧靠在下

部杆封 9 上。在如图 1 所示的无效位置上，台肩 17 紧靠下部杆封 9 且下部杆封 9 之下的径向通道 11 开启，于是计量阀 4 与通道 10 隔离，内部的悬浮液不能跑出。

围绕着阀体在孔 26 之下放置一个在径向伸展的具有“U”形横截面的环 18，以便在阀体周围形成槽 19。如由图 1 可见，该环是作为分离的组件构成的，有一个内环形接触边缘，其直径适合在阀体 1 的上部形成摩擦密接，该环紧靠孔 26 之下的阶座 13。但是，环 18 也可以作为阀体 1 的整体模制件形成。

为了使用该装置，先摇动容器使其中的悬浮液均化。然后对抗弹簧 6 的力压下阀杆 7。当阀杆被压下时，通道 15 的两端变成位于上部杆封 12 远离计量室 4 的一边。于是在计量室内计量了一份剂量。继续压下阀杆将使径向通道 11 进入计量室 4，而上部杆封 12 将封住阀杆。于是，所计量出的剂量可以经由径向通道 11 和出口通道 10 跑出。

放松阀杆会使其在弹簧 6 的力作用下回到图示的位置。于是通道 15 再次提供了计量室 4 和取样室 6 之间的连通。因此，这时液体在压力下由容器流经孔 26，穿过通道 15，然后进入计量室 4 并将其充满。

图 2 是阀门的另一视图，其中密封垫以及下部和上部杆封分别标作 3、9 和 12。

现在将参照以下实施例进一步说明本发明，这些实施例仅供说明本发明，而不是对其的限制。

实施例

实验

除非另外说明，以下展示的数据所用的阀门均有由丁腈橡胶构成的阀门密封件。另外，Valois 阀门的计量室是由缩醛构成，Bespak 阀门由 PBT 构成。

A. 沙美特罗昔萘酸钠气雾剂对水分含量的敏感性

在以下实验中，罐是以倒置方式贮存。阀门全部有 63 μ l 的计量容积。水含量用 Karl-Fisher 方法阀外测定。正如 FPM 的下降所测定的，数据表明了沙美特罗昔萘酸酯制剂对水分的敏感性。

(1) 对照罐

将安装 Valois DF 60 阀并装有 12g HFA 134a 的铝罐于各种温度及湿度条件下存放，测定其水分含量，结果如下：

	初始值	1 个月,40°C/85%RH	3 个月,40°C /85%RH
水含量/罐	35ppm	330ppm	446ppm

(2)含干燥剂的对照罐

对于涂覆了 PTFE 和 PES 聚合物掺混物的装有 HFA 134a (即,空白对照制剂)并含缩醛片(作为干燥剂载体)的罐,测定水含量,用 ppm 表示。各罐均在适当位置接上 Valois 阀将其密封,其中阀门未装尼龙环(图 1 中的环 18)。各罐中放置的缩醛片不加干燥剂、加 30%干燥剂或 60%干燥剂。所用的干燥剂为分子筛。结果列出如下。

表 A

在 40°C /75%RH 下存放时 HFA 134a 的水分含量 (ppm)

	初始值	1 周	2 周	4 周
30%干燥剂/缩醛	20	14	22	46
60%干燥剂/缩醛	9	12	19	39
无干燥剂	59	192	314	600

表中结果表明,装有 HFA 134a 和加了干燥剂材料的罐在 40°C 和 75%RH 下存放 4 周时,与未加干燥剂材料的装 HFA 134a 的对照(常规)罐相比,初始水含量和水分进入速度均较低。

(3)含沙美特罗昔萘酸酯的罐

将安装 Valois D60 阀并装有 12g HFA 134a 和 6.53mg 沙美特罗昔萘酸酯的铝罐在各种温度及湿度条件下存放,测定水分含量和 FPM (Andersen 阶式碰撞取样器),结果如下:

	30°C /60%RH		40°C /75%RH	
	水含量 ppm	FPM, mcg	水含量 ppm	FPM, mcg
初始值	92	10.3	92	10.3
1 个月	未试验	未试验	412	8.2
3 个月	463	7.9	616	6.2

(4) 含沙美特罗昔萘酸酯的罐

将安装了 Valois DF60 阀并装有 12g HFA 134a 和 6.53mg 沙美特罗昔萘酸酯的铝罐在各种温度和湿度条件下存放，测定水分含量和 FPM（Andersen 阶式碰撞取样器），结果如下：

	40°C /75%RH		25°C /60%RH		25°C /75%RH	
	水含量 ppm	FPM, mcg	水含量 ppm	FPM, mcg	水含量 ppm	FPM, mcg
初始值	81	9.4	81	9.4	81	9.4
1 个月	360	7.8	194	8.4	217	8.4
3 个月	540	6.0	405	8.3	434	8.0
6 个月	526	6.2	446	7.5	485	7.2

(5) 含沙美特罗昔萘酸酯的罐

将安装了 Bepak 阀并装有 12g HFA 134a 和 6.53mg 沙美特罗昔萘酸酯的铝罐在各种温度和湿度条件下存放，测定水分含量和 FPM（Andersen 阶式碰撞取样器），结果如下：

	40°C /75%RH	
	水含量 ppm	FPM, mcg
初始值	118	11.3
3 个月	457	7.0

(6) 含沙美特罗昔萘酸酯的罐

将安装了 Valois DF60 阀并装有 12g HFA 134a 和 6.53mg 沙美特罗昔萘酸酯的铝罐在各种温度和湿度条件下存放，测定水分含量和 FPM（Andersen 阶式碰撞取样器），结果如下：

	40°C /75%RH	
	水含量 ppm	FPM, mcg
初始值	213	9.5
3 个月	746	6.7

(7) 含沙美特罗昔萘酸酯的罐

将安装了 Valois DF60 阀并装有 12g HFA 134a 和 6.53mg 沙美特罗昔萘酸酯的铝罐在各种温度和湿度条件下存放，测定水分含量和 FPM (Andersen 阶式碰撞取样器)，结果如下：

	40°C /75%RH	
	水含量 ppm	FPM, mcg
初始值	181	9.6
3 个月	668	7.4

由以上部分 A 的实验(1)-(7)可见，带有丁腈橡胶密封件的 MDI 在高湿度条件下存放时受到水分侵入，特别是在高温下存放时。水分的进入可以用干燥剂控制。另外，装有沙美特罗昔萘酸酯的罐的水分含量的这一增加与药物的 FPM 减小有关。

B. 存放条件对沙美特罗昔萘酸酯气雾剂的影响

表 1 至 3 的样品制备

在表 1 至 3 中列出数据的 MDI 是在铝罐中制备的，罐中涂覆着如 WO 96/32150 所述的 PTFE/PES 聚合物掺混物，并用 Bepak 阀门密封，其中所有阀门密封件均用常规的丁腈橡胶（作对照物）或 EPDM 聚合物（本发明）制造，计量室由 PBT 构成，即，常规材料。

另外，该铝罐装有药用气雾剂，其中含 4.2mg 沙美特罗（作为昔萘酸酯）和 12g HFA 134a。除非另外说明，各装置均在 40°C 和 75% 相对湿度下存放。

测定装有沙美特罗昔萘酸酯和 HFA 134a 的 MDI 中总药物含量 (TDC) 的方法

将所试验的 MDI 罐（使用之前）在干冰与甲醇的冰冻混合物中冷却约 5 分钟，随后将其夹紧，用合适的切管机去掉阀门组件。将罐的内容物定量地转移到已知容积的贮器中，定量地清洗罐、阀和阀门组件。将合并的罐内容物和有关的洗液用 HPLC 分析，计算 TDC。TDC 值比预期值低则暗示药物吸收到阀门组件中。

罐内含量是用质量差别法算出的装在罐内的制剂重量。

测定剂量和 FPM 的方法

将要试验的各 MDI 罐放入干净的起动装置中，喷射 4 次以作好准备。然后向 Andersen 阶式碰撞取样器中喷 10 次，将取样器定量地清洗，对洗液用 HPLC 分析法定量测定沉积于其上的药物数量。

由此计算出释放剂量（每次喷射沉积在阶式碰撞取样器上的药物总量）和 FDM（每次喷射沉积在第 3、4 和 5 级上的药物总量）数据。FPM 值比预期值低暗示着以下一种或多种情形：1)吸收，2)沉积或 3)颗粒长大。表 2 中列出的释放剂量是 3 次这类测量的平均值。总剂量包括放出装置之外的所有药物，为三次测量的平均值。

表 3 中列出的平均释出剂量是将 10 个 MDI 罐各插入干净的动装置中并喷射 4 次作好准备后得到的。随后将各 MDI 喷射 2 次，收集并用 HPLC 分析，计算每次喷射的释放剂量值。平均释放剂量是 10 次预先算出的每次喷射释放剂量的平均值。

表 1
存放条件对沙美特罗昔萘酸酯气雾剂的总药物含量（TDC）的影响

橡胶种类	存放时间 (月)	存放条件	平均 TDC(mg)	平均罐含 量(g)
丁腈	10	40°C/75%RH	3.6	11.5
丁腈	10	40°/20%RH	4.1	11.5
EPDM	15	40°C/75%RH	4.0	11.1

注：所有结果均为 3 次独立结果的平均值，初始点的 TDC 为 4.2mg 左右

表 2
存放条件对沙美特罗昔萘酸酯气雾剂的释放剂量及 FPM 的影响(40°C, 75%RH)

橡胶种类	释放剂量 (μg)			FPM (μg)			FPM 在总剂量中的%		
	初始值	6周	6/7月	初始值	6周	6/7月	初始值	6周	6/7月
丁腈	18.5	16.8	13.4	9.3	7.2	5.0	41	35	28
EPDM	19.8	18.7	20.1	11.2	10.7	10.5	48	48	43

表 3

存放条件对沙美特罗昔萘酸酯气雾剂的平均释放剂量和释放剂量范围的影响(40℃, 75%RH)

橡胶种类	平均释放剂量 (μg)			释放剂量范围 (μg)		
	初始值	6周	6/7月	初始值	6周	6/7月
乙腈	19.1	16.8	14.5	17.1-20.7	15.4-19.2	12.8-16.1
EPDM	19.0	19.1	18.9	17.0-19.7	17.8-20.1	18.1-19.6

在目测检查时观察到, 由在 40℃和 20% RH 下存放的常规 MDI (即, 使用丁腈橡胶密封件) 与在 40℃和 75%相对湿度下存放的带有 EPDM 聚合物密封件的样品得到的药物具有相同的外观, 看来与初始时刻无变化。但是, 由在 40℃和 75% RH 下存放的常规 MDI 中得到的药物外观明显地结晶, 表明发生了某种溶解和重结晶作用。

表 1 表明, 由所有阀门密封件是由 EPDM 聚合物制备的并在 45℃和 75% RH 下存放长达 15 个月的 MDI 中得到的 TDC 值, 与从在相同条件下存放的常规 MDI 和在 40℃及 20% RH 下存放的常规 MDI 得到的大体相同。在以上情形下得到的 TDC 值与初始数值无显著差别。但是在 40℃和 75% RH 下存放的常规 MDI 似乎比初始时刻得到的数值似乎略有减少。在 40℃和 75% RH 下存放的相应的常规 MDI 的 TDC 值比初始值有显著降低。

表 2 表明常规 MDI (对对照样) 在 40℃和 75% RH 下存放时释放剂量减小。在 6/7 个月时这种趋势很明显。对于所有密封垫都用 EPDM 聚合物制造的 MDI, 观察不到这种趋势。

常规 MDI (即, 使用丁腈橡胶密封件) 在 40℃和 75% RH 下存放后其 FPM 数据显著减小。对于所有阀门密封件均由 EPDM 聚合物制备的 MDI, 除了初始值较高之外, 这一趋势显著减弱。

由这些表可以断定, 在装有悬浮于作为推进剂的液化 HFA 134a 中的粒状沙美特罗昔萘酸酯药用气雾剂的 MDI 中, 使用 EPDM 聚合物的密封垫 (罐封) 和上部及下部杆封, 与常规的 MDI 类似制剂相比, 制

剂的稳定性改善，尤其是在高温和高湿条件下存放时。

C. 沙美特罗昔萘酸酯气雾剂罐的实施例

实施例 1

向常规的铝质 MDI 罐 (Presspart, USA) 装入 6.53mg 沙美特罗昔萘酸酯和 500mg 沸石球。接上 Valois DF60 阀 (不锈钢阀杆; 缩醛计量室, 63 μ l 容积; 白布纳橡胶密封件), 经阀门装入 12g 无水 (<50ppm) HFA 134a。

实施例 2

制备实施例 1 中的装料罐, 但是使用一种带有椭圆底座并在内表面上涂覆 PES 和 PTFE 聚合物掺混物的增强铝罐。

实施例 3

制备实施例 2 的装料罐, 但是用 FEP 涂层。

实施例 4-6

制备实施例 1-3 的装料罐, 但是密封垫不是白布纳橡胶, 而是 EPDM。

实施例 7-12

制备实施例 1-6 的装料罐, 但将计量室氟化处理。

实施例 13-24

制备实施例 1-12 的装料罐, 但是计量室是尼龙而不是缩醛材料。

实施例 25

将具有椭圆底座的增强铝罐 (Presspart, USA) 的内表面用 PES 和 PTFE 的聚合物掺混物涂覆, 向罐中装入 6.53g 沙美特罗昔萘酸酯。接上一个 Valois DF60 阀 (不锈钢阀杆; 尼龙计量室, 63 μ l 容积, 白布纳橡胶密封件), 经阀门注入 12g 无水的 (<50ppm) HFA 134a。

实施例 26

将具有椭圆底座的增强铝罐 (Presspart, USA) 的内表面用 PES 和 PTFE 的聚合物掺混物涂覆, 向罐中装入 6.53g 沙美特罗昔萘酸酯和 250mg 沸石球。接上一个 Spraymiser 全金属 (不锈钢) 阀 (EPDM 橡胶密封件), 经阀门注入 12g 无水 (<50ppm) HFA 134a。

实施例 27

将具有椭圆底座的增强铝罐 (Presspart, USA) 的内表面用 PES 和 PTFE 的聚合物掺混物涂覆, 向罐中装入 6.53g 沙美特罗昔萘酸酯和

1g 沸石球。接上一个 Spraymiser 全金属（不锈钢）阀（EPDM 橡胶密封件）（3M），经阀门注入 12g 无水（<50ppm）HFA 134a。

实施例 28

将具有椭圆底座的增强铝罐（Presspart, USA）的内表面用 PES 和 PTFE 的聚合物掺混物涂覆，向罐中装入 6.53g 沙美特罗昔萘酸酯和 5250mg 压制的氧化铝片。接上一个 Spraymiser 全金属（不锈钢）阀（EPDM 橡胶密封件）（3M），经阀门注入 12g 无水（<50ppm）HFA 134a。

除非上下文另有要求，在本说明书和随后的权利要求中，“含有”一词及其变体，例如“包含”和“包括”，应理解为包括所述的整体或阶段或整体的组合，但不排除任何其它的整体或阶段或者整体或阶段的组合。

上面提到的各专利和专利申请的内容在此前已被引用作为参考。

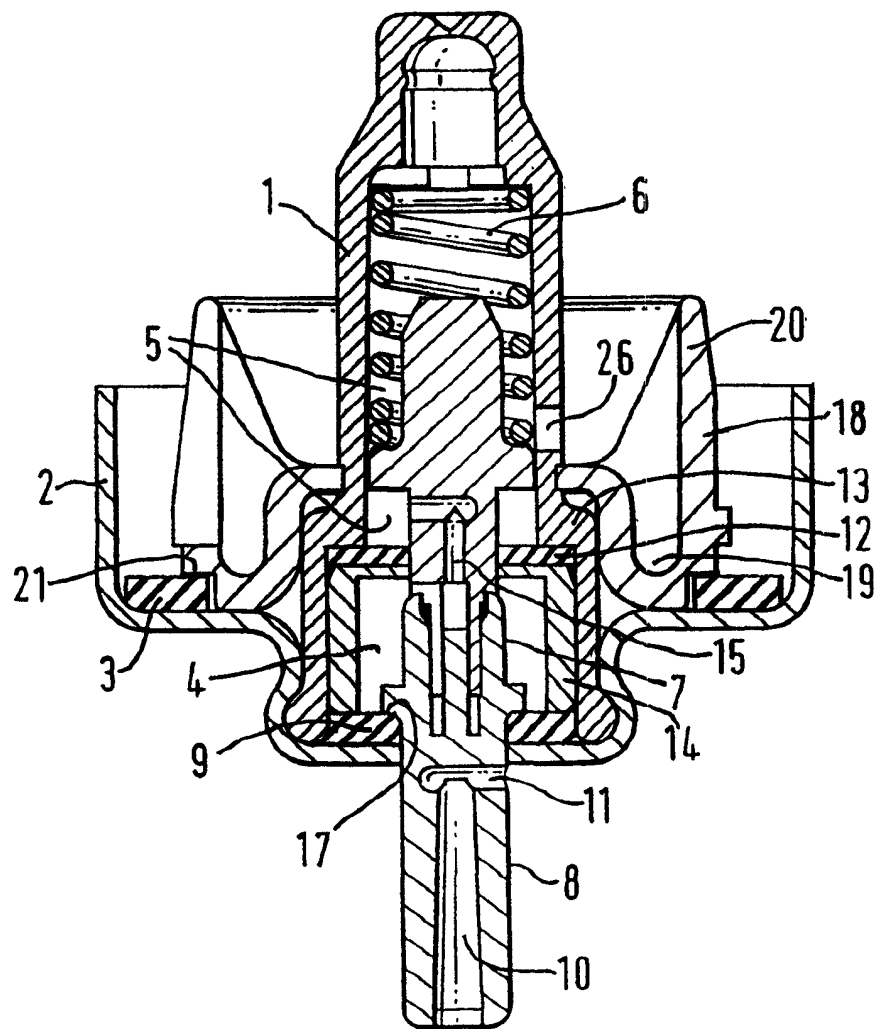


图 1

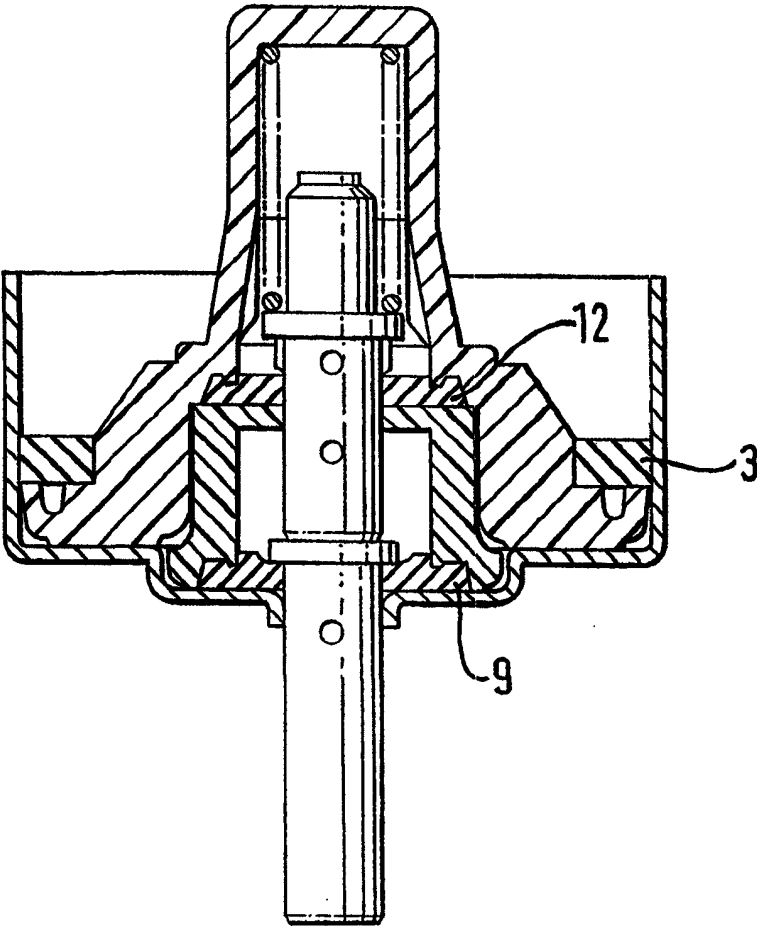


图 2