

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 9/12

A61K 9/10

A61K 38/00 A61K 38/35

A61K 47/32

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 92112491.0

[45]授权公告日 2000 年 3 月 15 日

[11]授权公告号 CN 1050285C

[22]申请日 1992.9.25 [24]颁证日 1999.12.10

[21]申请号 92112491.0

[30]优先权

[32]1991.9.25 [33]GB [31]9120396.8

[32]1991.9.28 [33]GB [31]9120675.5

[32]1991.11.19 [33]GB [31]9124661.1

[32]1992.2.14 [33]GB [31]9203212.7

[73]专利权人 菲索斯有限公司

地址 英国英格兰

[72]发明人 S·N·米斯特里 M·吉布森

[56]参考文献

EP-A-0372777 1990.6.13 A61K9/12

GB-A-2046093 1980.11.12 A61K31/245

US417295 1979.11.13 CO9K3/30

US4869899 1989.9.26 A61K31/74

审查员 孙 俐

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 齐曾度

权利要求书 2 页 说明书 22 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 增压气溶胶组合物的制备方法

[57]摘要

一种增压的气溶胶混合物,它包含液化氢氟烷烃,一种可分散于其中的粉状药物,及溶解于该液化氢氟烷烃的聚合物,其中,聚合物包含重复结构单元,而该单元选自含酰胺的单元和含羧酸酯的单元。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权利要求书

1. 一种制备增压气溶胶组合物的方法，该方法包括将粉状的药物和聚合物分散到液化氢氟烷烃中；所述组合物包括液化的氢氟烷烃、可分散于其中的粉状药物以及溶解于该液态氢氟烷烃中的聚合物，其特征在于，所述聚合物选自聚醋酸乙烯酯、丙烯酸和甲基丙烯酸的共聚物和包含 1-亚乙基-吡咯烷-2-酮重复单元的聚合物。
2. 按照权利要求 1 的方法，其中，该聚合物是聚乙烯基吡咯烷酮。
3. 按照权利要求 1 的方法，其中，该聚合物是含 1-亚乙基-吡咯烷-2-酮重复单元的共聚物。
4. 按照权利要求 3 的方法，其中，该聚合物是聚乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物。
5. 按照前述任意一项权利要求的方法，其中，聚合物的浓度为由 0.00001 至 10% w/w。
6. 按照权利要求 1 至 4 的任意一项的方法，其中，该药物选自间羟叔丁肾上腺素硫酸盐、二丙酸氯地米松，羟甲异丁肾上腺素硫酸盐、丙酸氟替卡松、茶丙喘宁盐酸盐、非诺特罗氢溴酸盐，色甘酸钠、奈多罗米钠、替泼尼旦、 β -羟乙磺酸戊烷脒、氯马斯汀、乙酰基- β -甲基胆碱溴化物及布地奈德中的一种或多种。
7. 按照权利要求 1 至 4 的任意一项的方法，其中，该药物的中值粒径为 0.01-10 μm 。
8. 按照权利要求 7 的方法，其中，该药物的中值粒径为 0.1-4 μm 。

9. 按照权利要求 1 至 4 的任意一项的方法, 其中, 该气溶胶组合物还包含按重量计少于 10% 的能提高氢氟烷烃的溶解性的赋形剂。

10. 按照权利要求 9 的方法, 其中, 该气溶胶组合物包含按重量计少于 5% 的能提高氢氟烷烃的溶解性的赋形剂。

11. 按照权利要求 9 的方法, 其中, 该气溶胶组合物包含按重量计少于 10% 的乙醇。

12. 按照权利要求 10 的方法, 其中, 该气溶胶组合物包含按重量计少于 5% 的乙醇。

说明书

增压气溶胶组合物的制备方法

本发明涉及增压的气溶胶组合物，具体说是涉及吸入药剂的组合物。

用于服用药物的及实际上是作为其它应用的增压的气溶胶，一般含有一种或多种液化的氯氟烃(CFC')类来作为推进剂。由于它们具有适宜的蒸气压(或者可以以适宜的比例相混合以获得适宜范围内的蒸汽压)和基本上无味及无臭，因此这类材料适合于在这类应用中使用。

近几年来，人们对于上部大气层中臭氧层的消耗的关注增加了。据认为这是由于CFC'类产品释放到大气层的结果，并导致了在所有的CFC'类产品的应用方面使用替代物的研究。其结果，目前在许多应用中利用增压的气体例如氮气和烃类对气溶胶进行增压。然而，由于这类推进剂是有毒的和/或此装置在每次使用后，容器内的压力下降，这导致了不可重现的剂量，因此这类推进剂一般不适用于吸入药剂的给药。

已经推荐使用氢氟烃来作为气溶胶推进剂。但是，在寻找悬浮剂方面，已经遇到了相当的困难，该悬浮剂应溶解于氢氟烷烃类中，并且能够稳定药物的悬浮作用。

令人惊奇的是，我们发现了既能溶解于气溶胶推进剂中又能稳定药物组合物的某种聚合物。

因此，按照本发明，我们提供了一种增压的气溶胶组合物，它包括一种液化的氢氟烷烃，一种可分散于其中的粉状药剂，及一种溶解于液化氢氟烷烃的聚合物，其中，该聚合物包含重复的结构单元，该单元选自含有酰胺的单元和含有羧酸酯的单元。

该聚合物可以是均聚物，它由相同重复的结构单元所组成，或者该聚合物可以是共聚物，该共聚物包含除了含有酰胺的单元或含有羧酸酯单元之外的重复单元，该聚合物也可以是含酰胺单元和含羧酸酯单元的共聚物，这类共聚物或者是嵌段共聚物，或者是无规共聚物。

我们优选的聚合物是包含含有酰胺基的重复结构单元的聚合物，我们特别优选的含有酰胺基的单元是1-亚乙基-吡咯烷-2-酮，我们更为优选的聚合物是含有重复的1-亚乙基-吡咯烷-2-酮的均聚物，即聚乙烯基吡咯烷酮。

一般来说，我们业已发现，具有宽范围平均分子量的聚乙烯基吡咯烷酮产生可以接受的悬浮体。虽然，聚合物可以用它们的重均分子量、粘均分子量或数均分子量来表征，但是在表征聚合物，具体说在表征聚合物例如聚乙烯基吡咯烷酮时，用K值是更有用的，其中，K是利用Fikentscher公式（H. Fikentscher, Cellulosechemie, 1932 13, 58—64 和71—74），由粘度测量来确定的。具体地说，我们希望此聚合物所具有的K值为10至150，更为优选的K值为由10至120，可以提及的具体K值及范围有10—14，15—18，29—32，88—100及115—125。

含有含羧酸酯重复结构单元的聚合物包括聚醋酸乙烯酯和醋酸乙烯酯与乙烯基吡咯烷酮的共聚物，即聚乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯

共聚物。我们已经发现，重均分子量为250.000的聚醋酸乙烯酯能给出特别稳定的悬浮体。

可以提及的其它聚合物包括丙烯酸/甲基丙烯酸酯共聚物，特别是其中的甲基和乙基酯基已经被低含量的三甲铵乙基基团取代了的那些，优选的比例为1 : 20，特别优选的比例为1 : 40。我们已经发现，重均分子量为150,000的共聚物给出特别稳定的悬浮体。

在组合物中，聚合物的量将取决于被分散的活性组分、其浓度及所选择的具体聚合物，不过，一般来说，聚合物的量是由0.00001至10 %W/W，较优选的是由0.0001至5 %W/W，而特别优选的是由0.001至1 %W/W。

除了聚合物外，此组合物可含有其它的赋形剂，具体地说是趋向于改进阀的润滑性的赋形剂及改进香味的赋形剂。可以提及的具体润滑剂包括聚乙氧基化合物，特别是聚乙二醇。我们优选的聚乙二醇的平均分子量为由200至3000，优选的为由400至2000，例如，1500，其它的可以用来作为润滑剂的聚乙氧基化合物包括缩聚山梨醇酯例如缩聚山梨醇油酸酯80，和烷基芳基醇聚醚例如四丁酚醚。

另外可以提及的润滑赋形剂包括高分子量的全卤代氟碳和中等链长的脂肪酸的酯。在组合物中的润滑剂的量将取决于组合物中的其它组分，活性成分，阀的性质，等等。一般来说，我们优选的浓度为0.01至4 %W/W，更优选的为0.1至2 %W/W。

可以加入到组合物中的改进香味的赋形剂包括薄荷油，薄荷醇，Dentomint（Dentomint是商品名称），糖精、及糖精钠。当改进香味的赋形剂是固体时，优选的是微粒化的。其浓度将取决于每一组合物

及改进香味的赋形剂。一般，优选的浓度为 0.005 至 4 %W/W，特别优选的是 0.01 至 1 %W/W。

术语“氢氟烷烃”是指通式如下的化合物



其中，X 是由 1 至 3 的整数， $Y + Z = 2X + 2$ ，而 Y 和 Z 都是至少为 1。

特别令人感兴趣的氢氟烷烃是 CF_3CFH_2 （推进剂 134a）， CH_3CHF_2 （推进剂 152a）及 CF_3CHF_2 （推进剂 227）。我们特别优选的组合物包括推进剂 227。

一般，推进剂混合物蒸汽压应当在适合于并允许用作气溶胶的推进剂的范围内。该蒸汽压可以通过以适当比例来混合一种或多种氢氟烷烃和/或某种其它适宜的蒸汽压改进剂而予以变化。

优选的混合物蒸汽压在 20 至 100 psig 的范围，特别优选的为 40 至 80 psig，例如大约 60 psig。

在某些情况下，我们已经发现，把能够提高聚合物或其它赋形剂类在推进剂中的溶解性的赋形剂加到组合物中是有利的。我们已经发现，一般来说，所选择的聚合物在推进剂中具有的溶解性至少为 0.0001%W/W，优选的为至少 0.001%W/W，特别优选的为 0.01%W/W，更特别优选的为 0.1%W/W。能够提高聚合物溶解性的赋形剂包括液态赋形剂，该液态赋形剂比液化推进剂的极性大，而该极性按照欧州专利申请 0 372 777 所说的用相对 Kauri 丁醇值来定义。可以提到的具体赋形剂包括醇类，例如乙醇或异丙醇。然而，与 EP 0 372 777 所说的相比，我们已经发现，仅需要非常少量的这类赋形剂。具体地说，我们已经发现，好的组合物可以在推进剂

134a 中，用聚乙烯基吡咯烷酮作为聚合物，与各种活性组份，和少于10 %W/W，优选的为少于5 %W/W，特别优选的为少于2 %W/W，例如0.2%W/W的乙醇来制备。

按照本发明，可以在推进剂混合物中分散的药物包括任何的这类药物，该药物是利用吸入增压的气溶胶配制物而服到肺和/或鼻部的常用药物。这类药物包括在预防或治疗逆向阻塞的呼吸道疾病中所使用的药物例如色甘酸钠，奈多罗米钠(nedocromil)，吸入的甾族化合物例如，二丙酸氯地米松，丙酸氟替凯松，布地奈德(budesonide)和替泼尼旦(tipredane)，以及支气管扩张剂例如羟甲异丁肾上腺素，茶丙喘宁，间羟叔丁肾上腺素，甲醛忒醇，吡丁醇，异肾乙腺素，水杨甲忒醇，非诺特罗(fenoterol)和它们的盐，及抗胆碱能的药剂例如溴化异丙基阿托品，氧促激素溴化物和阿托品，以及这些试剂的二种或者多种的组合，例如一种预防试剂与一种支气管扩张剂的组合，如色甘酸钠与羟甲叔丁肾上腺素。

其它的可以提到的药物包括抗组胺例如氯马斯汀(clemastine)，氮戊溴铵及其盐，乙酰基- β -甲基胆茶碱溴化物，肽荷尔蒙例如胰岛素和淀粉不溶素，缓激肽对抗物，PLA₂抑制剂，PAF对抗物，脂肪氧合酶抑制剂，白细胞三烯对抗物(Leukotriene antagonists)，CNS活性药物例如NMDA对抗物，谷氨酸对抗物，CCK兴奋剂和对抗物；包括FK506的大环内酯化合物，雷帕霉素，环孢多肽，及相关结构的化合物，维生素，疫苗例如MMR疫苗和脊髓灰质炎口服疫苗，及用于基因治疗的载体，例如含有趋向于改正基因紊乱如囊性纤维变性的基因的质粒。

趋向于释放到肺部的药物，最好具有如此的颗粒度分布，即高比例

的颗粒是其大小能够深入渗入到肺部的颗粒。具体地说，优选的药物形状其中值粒径为 由 0.01 至 $10\ \mu\text{m}$ ，更为优选的是由 0.1 至 $4\ \mu\text{m}$ ，例如，大约 2 或 $3\ \mu\text{m}$ 。

在组合物中药物的用量取决于活性组分的性质和进行治疗的症状，然而，组合物优选包含由 0.01 至 $15\ \%W/W$ ，较优选的为由 0.1 至 $10\ \%$ ，及最优选的为由 0.5 至 $5\ \%W/W$ 的药物。

按照本发明的另外一个方面，提供了一种制备如前所述的增压气溶胶组合物的方法，该方法包括把粉状的药物和聚合物分散于液化氢氟烷烃中。

具体地说，该组合物可以通过冷填充或压力填充的技术来制备。在冷填充方法中，组分被放入冷却的混合容器中，加入冷却的液化推进剂，并利用剧烈的搅拌作用而制得分散液。另外，也可以在部分的冷却液化推进剂中，将组分制成浆状物，并在剧烈搅拌下加入剩余的液化推进剂。然后，将分成等分的分散组合物填充入冷却的气溶胶罐中，并用适宜的阀，例如计量阀来封闭。

在压力填充中，将组分装在一压力容器中，在压力下，通过一个阀加入液化推进剂，然后，在压力下，通过该阀将液化分散组合物形式的组份分散液填入到装有适当的阀（例如计量阀）的适宜罐中。

根据本发明的组合物的优越之处在于聚合物的溶解性，保证了药物的良好分散作用和气溶胶阀的平稳操作。

本发明的组合物的另外一个优越之处在于，它们基本上无味无臭，并具有适当的蒸气压以便通过吸入作用而服用药物，并且环境保护方面安全和可接受，特别是当与包含氯氟碳类的组合物相比较时，更是如此。此外，它比相应的包含通常表面活性剂（例如油酸，脱水山梨糖醇

三油酸酯) 的组合物刺激性小。

按照本发明的组合物的性能可以利用下列的方法进行评价:

1、沉降时间:

将含有组合物的玻璃瓶慢慢地摇动五次, 然后直立放置, 在开始直立放置玻璃瓶至在推进剂中首次出现絮凝物或分离出粉末之间的时间间隔, 确定为(S_1)。继续计时, 直到完全分离, 当穿过推进剂的顶部或底部(这要取决于活性组分是漂浮或下降) 能读出标准白报纸的三条线时, 定义为(S_2)。在某些组合物中, 并不发生完全的分离, 对于这类组合物, 测定其范围为由1 至5 的浊度因数。1 表示有少部分的活性组分被悬浮, 而5 表示大多数活性组分被悬浮。

2、分散试验:

在具有计量阀的罐中进行所配制的组合物的分散试验, 利用玻璃多级液体撞击器例如 J. H. Bell 等人在 J. Pharm., Sci., 1971, 60 (10), 1559 所叙述的那种类型。

3、润滑性

组合物的润滑效果可以通过将配制物填充到罐中, 并用改进的计量阀封闭该罐(该回路弹簧已经从阀中被除去了) 而予以评价。阀的杆受到某种压力, 读数以牛顿记录, 这就给出了组合物的润滑效力的度量。

4、剂量的均匀性

从含有组合物的罐中把计量的气溶胶通入到能充分通气的过滤管中。通过该管而带过所有的剂量, 从而测定剂量均匀性。该管用适当的溶剂洗涤, 并测量药物的量。携带到管口的药物也洗出并测量其量。由满罐到用完所测到的剂量变化是剂量均匀性的度量。在

这一试验方法的一种变更中，通过振荡气溶胶罐，并按上述所说的方法进行测定，从而能测出放置预定时间后的剂量均匀性。

5、结块可能性

将被测组合物填充到包有塑料的玻璃瓶中，评价是通过将样品贮存一段时间例如3个月，粉末物质发生完全沉降和结实而进行的，在该时间之后，缓慢扭转手部，使玻璃瓶完全倒转。记录下完全重新悬浮该药物所需要的瓶子翻动次数，该数字给出了组合物的结实程度的度量。由于对于均匀的剂量来说，物料颗粒的易于重新分散是必要的，任何需超过5次振荡的组合物，在长期贮存中会有问题。

现在，通过以下实施例说明本发明，但是绝不局限于此。

实施例

方法

将微粒化的活性物、悬浮剂和其它赋形剂的所需量称量加入到用塑料包住的瓶中，并用适当的阀堵住。然后用输送按钮输送所需量的液化推进剂。瓶中的内容物用超声波处理，以保证完全混合。除非另有规定，该瓶充入量为20 ml。

材料

活性组分

将所有的活性组分微粒化。虽然新去氧肾上腺钠和色甘酸钠以它们的平衡水化形式被使用（在室温下，每种含有大约10% W/W的水），不过一般来说活性组分还是无水的。

聚乙二醇（PEG）

所用的聚乙二醇的平均分子量用PEG后面的数字200，400等来表示。

卤炔油

卤炔油是氯代三氟乙烯调聚物的一系列高分子量全卤代氯氟烃的专卖名，由 Halocarbon products corporation(新泽西州，美国) 得到。

Miglyols

Miglyol[®] 中性油

Miglyol[®] 中性油是中等链脂肪酸的酯，有时是指分馏后的椰子产品油。Miglyol 为 Huls AG 的商标。使用了以下的油类。

Miglyol[®] 810

已分馏 C_8/C_{10} 三椰子油脂肪酸甘油酯，被 CTFE 分类为三辛酸/癸酸甘油酯，它符合 1988 英国药典专题“分馏椰子油”的要求。它是低粘度中等味道和气味的油，其混浊点低于 0°C 。

Miglyol[®] 829

与琥珀酸相结合的已分馏的 C_8/C_{10} 椰子脂肪酸的甘油酯，被 CTF A 分类为辛酸/癸酸/琥珀酸二甘油酯，混浊点低于 -30°C ，溶于乙醇，具有大约 $250\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 的粘度，密度大约为 1。

Miglyol[®] 840

具有 C_8/C_{10} 链长的饱和植物脂肪酸的丙二醇二酯，被 CFTA 分类为丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯，它符合德国药典，DAR 9 第一补编专题“丙二醇辛酸酯癸酸酯”的要求。它的混浊点低于 -30°C ，并溶解于 90% 乙醇中。

聚乙烯基吡咯烷酮

所使用的全部聚乙烯基吡咯烷酮实质上是用 N-乙烯基吡咯烷酮进行自由基聚合反应而生成的线型均聚物。由 GAF 化学公司得到的以商

标PLASDONE[®] 出售的聚乙烯基吡咯烷酮命名为PVP (K 29/32), PVP (K 90), PVP (K 120), PVP (C 15) 和 PVP (C 30)。而PVP /17PF 指的是KOLLIDON 17PF, 一种由BASF 公司得到的聚乙烯基吡咯烷酮(注册商标为KOLLIDON)。

此处所用的聚乙烯基吡咯烷酮和其它聚合物的制备方法产生了含有不相等分子链长的分子, 因而具有不同分子量的聚合物混合物, 这种聚合物一般用其K 值来表征。其中, K 值用 Fikentscher公式(H Fikentscher Cellulosechemie, 1932、13, 58—64 和71—74) 由粘度测量来确定。

该聚合物还可以用其重均分子量($\overline{M}_w$)、粘均分子量($\overline{M}_v$)和数均分子量($\overline{M}_n$) 来表征。

使用的聚乙烯基吡咯烷酮的表征数据如下:

	K	$\overline{M}_w$	$\overline{M}_v$	$\overline{M}_n$
KVP 17PF	15—18	9000	—	2500
K 29 /32	29—32	—	—	—
K 90	94±6	1,280,000	63000	—
K 120	120±5	2,800,000	1,450,000	—
C 15	17±1	10500	7000	1000
C 30	30.5±1	62500	3800	16500

聚乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物

聚乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物由GAF 化学公司得到。PVP/VA共聚物的E 和I 系列分别以在乙醇和异丙醇中的50%溶液来提供。S—630 指的是白色的喷雾干燥的具有如下性能的 PVP/VA 聚合物。

所用的PVP /VA 的特征数据:

		K 值	VP /VA 比率
PVP /VA	S —630	30—50	60/40
	E —535	30—50	50/50
	I —535	25—35	50/50
	E —335	25—35	30/70

丙烯酸/甲基丙烯酸酯共聚物

所用的丙烯酸/甲基丙烯酸酯共聚物是由含少量季铵基的丙烯酸和甲基丙烯酸的乙酯和 甲酯所合成的共聚物。这些季铵基与中性的(甲基)丙烯酸酯的摩尔比例是1:40,重均分子量为大约150000。所用的聚合物是 EUDRAGIT RS PM, 由 Röhn pharma GmbH得到 (EUDRAGIT是注册商标)

聚醋酸乙烯酯

所用的聚醋酸乙烯酯的重均分子量为大约26,000。

A. 含聚乙烯基吡咯烷酮和推进剂227 的组合物

下列活性组份以PVP 在推进剂227 PLASDONE C 30 中以下述浓度配制(PLASDONE是GAF 化学公司的注册商标)。

a) 用0.05%W/W PVP (C—30)

1、间羟叔丁肾上腺素硫酸盐	5 mg/ml
2、二丙酸氯地米松	5 mg/ml
3、羟甲异丁肾上腺素硫酸盐	4 mg/ml
4、丙酸氯替凯松	4 mg/ml
5、茶丙喘宁盐酸盐	10 mg/ml
6、非诺特罗氢溴酸盐	4 mg/ml

7、色甘酸钠	10 mg/ml
8、色甘酸钠	50 mg/ml
9、溴化异丙基阿托品	0.8mg/ml
10、 β -羟乙磺酸戊烷脒	4 mg/ml
11、氯马斯汀	4 mg/ml
12、乙酰基- β -甲基胆碱溴化物	10 mg/ml
13、布地奈德	4 mg/ml

b) 用0.1%W/V PVP (17PF)

1、非诺特罗氢溴酸盐	4 mg/ml
2、间羟叔丁肾上腺素硫酸盐	5 mg/ml
3、羟甲异丁肾上腺素硫酸盐	4 mg/ml

c) 用0.025%W/V PVP (C30)

1、替泼尼旦	10 mg/ml
--------	----------

B 含有在推进剂227中的聚乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物的组合物

在推进剂227中，以所示浓度配制下列活性组分。

a) 用0.05%W/V PVP /VAS-630

1、间羟叔丁肾上腺素硫酸盐	5 mg/ml
2、二丙酸氯地米松	5 mg/ml
3、羟甲异丁肾上腺素硫酸盐	4 mg/ml
4、丙酸氯替凯松	4 mg/ml
5、茶丙喘宁盐酸盐	10 mg/ml
6、非诺特罗氢溴酸盐	4 mg/ml
7、色甘酸钠	10 mg/ml

- | | |
|------------------|----------|
| 8、色甘酸钠 | 50 mg/ml |
| 9、溴化异丙基阿托品 | 0.8mg/ml |
| 10、乙酰基-β-甲基胆碱溴化物 | 10 mg/ml |
| 11、布地奈德 | 4 mg/ml |

b) 用0.025% W/V PVP /V A S —630

- | | |
|--------|----------|
| 1、替泼尼旦 | 10 mg/ml |
|--------|----------|

C 含PVP 或PVP /V A，推进剂227 和聚乙二醇的组合物

在推进剂227 中，用0.5%W/V PEG600 以所示浓度配制活性组分：

a) 用0.05%W/V PVP (C30)

- | | |
|---------------|----------|
| 1、羟甲异丁肾上腺素硫酸盐 | 4 mg/ml |
| 2、色甘酸钠 | 50 mg/ml |
| 3、茶丙喘宁盐酸盐 | 10 mg/ml |

b)、用0.05% W/V PVP /V A S —630

- | | |
|---------------|----------|
| 1、羟甲异丁肾上腺素硫酸盐 | 4 mg/ml |
| 2、色甘酸钠 | 50 mg/ml |
| 3、茶丙喘宁盐酸盐 | 10 mg/ml |
| 4、布地奈德 | 4 mg/ml |

c) 用0.1%W/V PVP (17PF)

- | | |
|---------------|---------|
| 1、间羟叔丁肾上腺素硫酸盐 | 5 mg/ml |
| 2、非诺特罗氢溴酸盐 | 4 mg/ml |

D 含丙烯酸/甲基丙烯酸酯共聚物和推进剂227 的组合物

用0.1%W/V EUDRAGIT RS(EUDRAGIT为Röhm pharma GmbH的注册商标) 在推进剂227 中，以所示浓度配制下述活性组分。

a) 1 、间羟叔丁肾上腺素	5 mg/ml
2 、二丙酸氯地米松	5 mg/ml
3 、羟甲异丁肾上腺素硫酸盐	4 mg/ml
4 、氟替凯松	4 mg/ml
5 、茶丙喘宁盐酸盐	1 0 mg/ml
6 、非诺特罗	4 mg/ml
7 、色甘酸钠	1 0 mg/ml
8 、溴化异丙基阿托品	0. 8mg/ml
9 、氯马斯汀	4 mg/ml
10、乙酰基— β —甲基胆碱溴化物	1 0 mg/ml

b) 包含0.5%W/WP E G 6 0 0 的组合物

11、二丙酸氯地米松	5 mg/ml
12、色甘酸钠	5 0 mg/ml
13、茶丙喘宁盐酸盐	1 0 mg/ml
14、非诺特罗氢溴酸盐	4 mg/ml

E 、在推进剂1 3 4 R 中的组合物

在推进剂1 3 4 R 中，以所示浓度配制下列活性组分：

1 、替泼尼旦	1 0 mg/ml
PVP (C 3 0)	0. 1%W/W
乙醇	5. 0%W/W
2 、替泼尼旦	1 0 mg/ml
PVP (C 3 0)	0. 1%W/W
乙醇	10. 0%W/W

3、奈多罗米钠	20 mg/ml
PVP (C30)	0.1%W/W
乙醇	5.0%W/W
4、奈多罗米钠	20 mg/ml
PVP (C30)	0.1%W/W
乙醇	10.0%W/W
5、替泼尼旦	10 mg/ml
PVP (C30) /VA S-630	0.1%W/W
乙醇	5.0%W/W
6、替泼尼旦	10 mg/ml
PVP (C30)	0.25%W/W
乙醇	5.0%W/W
7、替泼尼旦	10 mg/ml
PVP (C30)	0.5%W/W
乙醇	5.0%W/W
8、奈多罗米钠	20 mg/ml
PVP /VA S-630	0.1%W/W
乙醇	5.0%W/W
9、奈多罗米钠	20 mg/ml
PVP /C30	0.25%W/W
乙醇	5.0%W/W
10、奈多罗米钠	20 mg/ml
PVP (C30)	0.5%W/W
乙醇	5.0%W/W

11、替泼尼旦	1 0 mg/ml
PVP (C30)	0.1%W/W
PEG600	0.5%W/W
乙醇	5.0%W/W
12、替泼尼旦	1 0 mg/ml
PVP (C30)	0.1%W/W
PEG600	0.5%W/W
乙醇	10.0%W/W
13、奈多罗米钠	2 0 mg/ml
PVP (C30)	0.1%W/W
PEG600	0.5%W/W
乙醇	5.0%W/W
14、奈多罗米钠	2 0 mg/ml
PVP (C30)	0.1%W/W
PEG600	0.5%W/W
乙醇	10.0%W/W
15、奈多罗米钠	2 0 mg/ml
PVP (C30)	0.05%W/W
PEG600	0.5%W/W
乙醇	0.2%W/W
16、二丙酸氯地米松	5 mg/ml
PVP /VA S-630	0.1%W/W
乙醇	2.0%W/W

17、二丙酸氯地米松 5 mg/ml

PVP /VA S -6 3 0 0.1%W/W

乙醇 5.0%W/W

18、二丙酸氯地米松 5 mg/ml

PVP (C 3 0) 0.1%W/W

乙醇 5.0%W/W

F、含聚醋酸乙烯酯的组合物

a) 在推进剂1 3 4 a 中

1、替泼尼旦 1 0 mg/ml

聚醋酸乙烯酯 0.042%W/W

2、奈多罗米钠 2 0 mg/ml

聚醋酸乙烯酯 0.042%W/W

b) 在推进剂2 2 7 中

1、替泼尼旦 1 0 mg/ml

聚醋酸乙烯酯 0.035%W/W

2、奈多罗米钠 2 0 mg/ml

聚醋酸乙烯酯 0.035%W/W

G、采用不同K 值的聚乙烯基吡咯烷酮配制的组合物

以下活性组分是于推进剂227 中以下示的浓度配制，并使用具所示
K 值的0.1% W/W聚乙烯基吡咯烷酮:

a) PVP (K 2 9 /3 2)

1、替泼尼旦 1 0 mg/ml

2、奈多罗米钠 2 0 mg/ml

3、色甘酸钠 2 0 mg/ml

4、茶丙喘宁盐酸盐 4 mg/ml

5、羟甲异丁肾上腺素硫酸盐 4 mg/ml

b) PVP (K90)

- | | |
|---------|----------|
| 1、替泼尼旦 | 10 mg/ml |
| 2、奈多罗米钠 | 20 mg/ml |

c) PVP (K120)

- | | |
|---------|----------|
| 1、替泼尼旦 | 10 mg/ml |
| 2、奈多罗米钠 | 20 mg/ml |

d) PVP (C15)

- | | |
|---------|----------|
| 1、替泼尼旦 | 10 mg/ml |
| 2、奈多罗米钠 | 20 mg/ml |

H、用聚乙烯基吡咯烷酮/聚醋酸乙烯酯配的组合物

不同比例的乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物。

在推进剂 227 中,用具有如下所示的乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯比例以 0.1%W/W PVP /VA 配制替泼尼旦及奈多罗米钠制剂。

a) 奈多罗米钠 20 mg/ml

- 1、PVP /VA E-535 (50 /50)
- 2、PVP /VA I-535 (50 /50)
- 3、PVP /VA E-335 (30 /70)

b) 替泼尼旦 10 mg/ml

- 1、PVP /VA E-535 (50 /50)
- 2、PVP /VA I-535 (50 /50)
- 3、PVP /VA E-335 (30 /70)

I、另外的替泼尼旦 配方

实施例	替泼尼旦 (mg/ml)	PVP/VA S-630 %W/W	PVP/C30 %W/W	推进剂
1	4	0.0025	—	134a
2	4	0.01	—	134a
3	4	0.025	—	134a
4	4	0.05	—	134a
5	10	0.0025	—	134a
6	10	0.01	—	134a
7	10	0.025	—	134a
8	10	0.05	—	134a
9	30	0.0025	—	134a
10	30	0.01	—	134a
11	30	0.025	—	134a
12	30	0.05	—	134a
13	4	0.0025	—	227
14	4	0.01	—	227
15	4	0.025	—	227
16	4	0.05	—	227
17	10	0.0025	—	227
18	10	0.01	—	227
19	10	0.025	—	227
20	10	0.05	—	227
21	30	0.0025	—	227
22	30	0.01	—	227
23	30	0.025	—	227

24	3 0	0. 05	—	227
25	4	—	0. 0025	134a
26	4	—	0. 01	134a
27	4	—	0. 025	134a
28	4	—	0. 05	134a
29	1 0	—	0. 0025	134a
30	1 0	—	0. 01	134a
31	1 0	—	0. 025	134a
32	1 0	—	0. 05	134a
33	3 0	—	0. 0025	134a
34	3 0	—	0. 01	134a
35	3 0	—	0. 025	134a
36	3 0	—	0. 05	134a
37	4	—	0. 0025	227
38	4	—	0. 01	227
39	4	—	0. 025	227
40	4	—	0. 05	227
41	1 0	—	0. 0025	227
42	1 0	—	0. 01	227
43	1 0	—	0. 025	227
44	1 0	—	0. 05	227
45	3 0	—	0. 0025	227
46	3 0	—	0. 01	227
47	3 0	—	0. 025	227
48	3 0	—	0. 05	227

J、含香料剂的组合物

在推进剂2 2 7 中，用0.1%W/W PVP /VA S -6 3 0

制备下列组合物：

1、奈多罗米钠	2 0 mg/ml
薄荷油	0.1%W/W
2、奈多罗米钠	2 0 mg/ml
薄荷醇	0.05%W/W
糖精	0.03%W/W
3、替泼尼旦	1 0 mg/ml
薄荷醇	0.05%W/W
糖精	0.03%W/W

K、含添加赋形剂的组合物

在推进剂2 2 7 中制备下列组合物，以鉴定作为润滑剂的不同赋形剂的效果

a) 奈多罗米钠	2 0 mg/ml
PVP /C 3 0	0.1%W/W
润滑剂	0.5%W/W
薄荷醇	0.05%W/W
微粒化的糖精	0.03%W/W
润滑剂	
PEG 2 0 0	
PEG 4 0 0	
PEG 6 0 0	
PEG 1 0 0 0	

Miglyol 8 1 0

Miglyol 8 2 9

Miglyol 8 4 0

油酸乙酯

卤代烃油 2 7

四丁酚醛

缩聚山梨醇油酸酯 8 0

b) 奈多罗米钠 2 0 mg/ml

PVP (C 3 0) 0. 10%W/W

PEG 1 5 0 0 0. 20%W/W

薄荷醇 0. 05%W/W

微粒化的糖精 0. 03%W/W

C) 替泼尼旦 10. 0mg/ml

PVP (C 3 0) 0. 10%W/W

润滑剂 0. 50%W/W

润滑剂

PEG 6 0 0

PEG 1 0 0 0

C) 替泼尼旦 10. 0mg/ml

PVP (C 3 0) 0. 10%W/W

润滑剂 0. 20%W/W

润滑剂

PEG 6 0 0

PEG 1 0 0 0

PEG 1 5 0 0