



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99813743.X

[45] 授权公告日 2005 年 5 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1200690C

[22] 申请日 1999.11.23 [21] 申请号 99813743.X

[30] 优先权

[32] 1998.11.25 [33] IT [31] MI98A002559

[32] 1999.7.30 [33] IT [31] MI99A001712

[86] 国际申请 PCT/EP1999/009002 1999.11.23

[87] 国际公布 WO2000/030608 英 2000.6.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.5.25

[71] 专利权人 奇斯药制品公司

地址 意大利帕尔马

[72] 发明人 D·勒维斯 D·甘德顿 B·麦金

P·文图拉 G·布拉穆比拉

R·加尔扎

审查员 何 瑜

[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 刘明海

权利要求书 2 页 说明书 14 页

[54] 发明名称 加压计量吸入器(MDI)

[57] 摘要

本发明涉及其部分或全部内表面为不锈钢、阳极化处理铝或衬有惰性有机涂层的加压计量吸入器(MDIs)的应用，以及用该吸入器给药的组合物。

1. 一种加压计量吸入器用于抑制其中的活性成分发生化学降解或分解的用途，该吸入器包含在氢氟碳推进剂和辅溶剂中的活性成分溶液，其特征在于该吸入器的部分或全部内表面为不锈钢、阳极化处理铝或衬有惰性有机涂层，其中惰性有机涂层为高氟烷氧基烷、环氧酚树脂或氟化乙烯丙烯聚醚砜，条件是当活性成分是氟尼缩松时，吸入器不涂覆环氧酚树脂。

2. 根据权利要求 1 的用途，其中活性成分选自抗胆碱能药物、皮质甾醇、短效或长效 β_2 肾上腺能激动剂及它们的组合。

3. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中活性成分选自 β_2 肾上腺能激动剂。

4. 根据权利要求 3 的用途，其中 β_2 激动剂选自沙丁胺醇、福莫特罗、沙美特罗或 TA2005。

5. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中活性成分选自皮质甾醇。

6. 根据权利要求 5 的用途，其中活性成分选自胆甾缩醛皮质甾醇。

7. 根据权利要求 6 的用途，其中胆甾缩醛皮质甾醇选自氟尼缩松和去炎松。

8. 根据权利要求 5 的用途，其中活性成分选自乙缩醛皮质甾醇。

9. 根据权利要求 8 的用途，其中乙缩醛皮质甾醇选自布地奈德、环索奈德和罗氟奈德。

10. 根据权利要求 5 的用途，其中皮质甾醇选自丙酸氟替卡松和糠酸莫米松。

11. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中活性成分选自抗胆碱能剂。

12. 根据权利要求 11 的用途，其中抗胆碱能剂选自异丙托溴铵、氧托溴铵和噻托溴铵。

13. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中所述吸入器进一步包括一种在 25℃时的蒸汽压低于 0.1kPa 的低挥发性组分。

14. 根据权利要求 13 的用途，其中所含低挥发性组分选自甘油、聚

乙二醇和肉豆蔻酸异丙酯。

15. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中辅溶剂是乙醇。

16. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中推进剂选自 HFA 227、HFA 134a 及其混合物。

17. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中所述吸入器的部分或全部内表面涂有环氧酚树脂。

18. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中所述吸入器的部分或全部内表面涂有高氟烷氧基烷烃或氟化乙烯丙烯聚醚砜树脂。

19. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中所述吸入器的部分或全部内表面由阳极化处理铝构成。

20. 根据权利要求 1 或 2 的用途，其中所述吸入器的部分或全部内表面由不锈钢构成。

加压计量吸入器 (MDI)

本发明涉及其部分或全部内表面为不锈钢、阳极化处理铝或衬有惰性有机涂层的加压计量吸入器 (MDI) 的应用。本发明还涉及用该吸入器给药的组合物。

加压计量吸入器是周知的通过吸入作用对呼吸道给予药物的装置。

一般通过吸入给药的活性物质包括支气管扩张剂、如 β 2 激动剂和抗胆碱能药物，糖皮质激素，抗白三烯药，抗过敏药和其它可通过吸入有效给药的物质，从而增加活性物质的治疗指数和降低其副作用。

MDI 应用推进剂发射含有药物的液滴使之成为气雾进入呼吸道。

多年以来在药用的气雾剂中优选的推进剂为一群氯氟碳化合物，通常称为氟利昂或 CFC，例如 CCl_3F (氟利昂 11 或 CFC - 11)、 CCl_2F_2 (氟利昂 12 或 CFC - 12) 和 $CClF_2 - CClF_2$ (氟利昂 114 或 CFC - 114)。

近来，氯氟碳 (CFC) 推进剂例如氟利昂 11 和氟利昂 12 等被认为和臭氧层的破坏有关，其生产已逐渐停止。

又被称为氢氟碳 (HFC) 的氢氟烷 (HFA) 不含有氯，认为对臭氧层的破坏较小，被建议作为 CFC 的替代品。

HFA 特别是 1, 1, 1, 2 - 四氟乙烷 (HFA 134a) 和 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - 七氟丙烷 (HFA 227) 已确认是非 CFC 推进剂的最佳候选，并且已有一些使用此 HFA 推进剂系统的药用气雾剂配方被公开。

在许多这样的专利申请中，HFA 用作推进剂，并建议添加一种或多种包括作为辅溶剂的化合物的辅助剂、包括氟化和非氟化表面活性物质的表面活性剂、包括烷基聚乙氧基化物的分散剂和稳定剂等。

在 1998 年 6 月 10 日提交的国际专利申请 PCT/EP98/03533 中，申请人描述了一种用于气雾吸入器的溶液组合物，它包含活性物质、含有氢氟烷 (HFA) 的推进剂、辅溶剂，还可包含低挥发性组分以增加吸入器激动时气雾粒子的质量平均空气动力学直径 (MMAD)。

通过 MDI 气雾给药的组合物可以是溶液或悬浮液。溶液组合物有几个优点：它们容易被完全溶于推进剂载体而生产并能避免和悬浮组合物有关的物理稳定性问题。

这些制剂的广泛应用受限于其导致降解产物生成的化学不稳定性。

W094/13262 建议用酸作为稳定剂，以防止包含 HFA 的气雾溶液制剂中活性成分的化学降解。其选择的药物包括异丙托溴铵，为此提供了许多组合物例子，在其中活性成分和一种有机酸或无机酸联用。

W096/32099、W096/32150、W096/32151 和 W096/32345 公开了用于在推进剂中悬浮的不同活性成分的给药的计量吸入器，其中吸入器的内表面部分或完全涂覆有可能结合一种或多种非氟碳聚合物的一种或多种氟碳聚合物。

但是所述专利申请没有涉及活性成分化学稳定性的技术问题，它更关心另一个问题，即悬浮活性成分的微粉化粒子对吸入器内表面、例如容器壁、阀和密封处的吸附。从 Eur. J. Pharm. Biopharm. 1997, 44, 195 中也已知 HFA 推进剂中的药物悬浮液经常发生药物粒子被吸入器的阀和内壁吸收。已研究气雾罐的环氧酚树脂涂层的特性以避免这种问题。

W095/17195 描述了由氟尼缩松、乙醇和 HFA 推进剂组成的气雾组合物。文献中叙述，传统气雾罐可用于装盛组合物，还有特定容器能提高其化学和物理稳定性。它建议组合物可优选地装盛于涂覆有诸如环氧树脂（例如环氧酚树脂和环氧脲醛树脂）之类树脂的小药瓶。

实际上，分别在所引用专利说明书第 16 和 19 页中的表 5、6 和 8 显示，氟尼缩松只在塑料容器中分解（表 8），贮存于铝、玻璃或环氧酚醛树脂涂覆的小药瓶中组合物的药物分解百分比则基本相同（表 8）。换而言之，铝、III 型玻璃、或环氧/酚醛树脂涂覆的铝制小药瓶（涂有 cebal）没有不同之处。没有其它类型环氧树脂的数据报道。

目前已经发现 HFA 推进剂溶液中的活性成分的化学稳定性问题可通过应用其部分或全部内金属表面由不锈钢、阳极化处理铝组成或衬有惰性有机涂层的计量吸入器贮存和分散所述组合物而消除。

用于气雾罐的优选材料是阳极化处理铝。

使用环氧酚树脂涂层时，可根据活性成分的特性选择适当的涂层。

在容器涂层中最常用的环氧树脂是由表氯醇和双酚 A (DGEBA) 反应生成的。分子量和聚合度的不同导致树脂的不同特性。

苯氧基树脂是其它商业上重要的由双酚和表氯醇衍生的热塑性聚合物，其特征在于它们的分子量 (MW) 比那些传统的环氧树脂 (分子量 8000) 更高，达 45000，并缺乏末端环氧官能团。

其它多官能树脂为环氧苯酚酚醛清漆树脂和环氧甲酚酚醛清漆树脂，它们分别通过酚醛 (酚醛清漆) 或邻甲酚醛 (邻甲酚酚醛清漆) 缩合物的缩水甘油基化而得到。

根据本发明的吸入器能有效阻止活性成分的化学降解。

令人惊讶并和现有技术中报道的相反，对于氟尼缩松，我们发现当其制剂贮存于 III 型玻璃容器中时，实验的活性成分有相当的降解。

发明概要

一种分散氢氟碳推进剂、辅溶剂和可能有的低挥发性成分中的活性成分溶液的加压计量吸入器，其特征在于所述吸入器部分或全部内表面为不锈钢、阳极化处理铝或衬有惰性有机涂层。

发明的详细说明

加压计量吸入器是已知装置，通常由一个作为气雾制剂容器的主体或罐，一个密封主体的盖子和一个盖子上装配的计量阀组成。

MDI 通常由传统材料如铝、锡盘、玻璃、塑料等制得。

根据本发明，吸入器的部分或全部内表面为不锈钢、阳极化处理铝或衬有惰性有机涂层。优选之一的涂层为环氧酚树脂。可用任何种类的不锈钢。适当的环氧酚树脂有市售的。

可用于应用本发明吸入器进行分散的气雾组合物的活性成分是任何可通过吸入给药和满足在贮存在传统材料所制的容器尤其是铝容器中时会产生分解等 HFA 推进剂中的溶液化学稳定性问题的成分。

用本发明的 MDI 分配的组合物中，氢氟碳优选从 HFA134a、HFA227 及其混合物中选择。

辅溶液通常为醇，优选乙醇。低挥发性组分如果存在，选自二醇、

特别是丙二醇、聚乙二醇和甘油，烷基醇诸如癸醇，糖醇包括山梨醇、甘露醇、乳糖醇和麦芽糖醇、糖糠（四氢糖醇）和二丙二醇，植物油，有机酸例如饱和羧酸包括月桂酸、肉豆蔻酸和硬脂酸；不饱和羧酸包括山梨酸、尤其是油酸；糖精，抗坏血酸，仙客来酸，氨基酸，或阿司帕坦，酯例如棕榈酸抗坏血酸酯、肉豆蔻酸异丙酯和生育酚酯；烷烃例如十二烷和十八烷，萜例如薄荷醇、桉油精、柠檬油精；糖类例如乳糖、葡萄糖、蔗糖；多糖例如乙基纤维素、葡聚糖；抗氧化剂例如丁基化羟基甲苯、丁基化羟基苯甲醚；聚合物材料例如聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯吡咯烷酮；胺例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺；甾体例如胆固醇、胆固醇酯。低挥发性组分的蒸气压在 25°C 下低于 0.1kPa，优选低于 0.05kPa。

应用本发明的加压计量吸入器给药的气雾剂组合物可含有 0.2~2% 重量的所述低挥发性组分。

丙二醇、聚乙二醇、肉豆蔻酸异丙酯和甘油是特别优选的低挥发性组分。

低挥发性组分的功能是调节气雾粒子的 MMAD。因为其应用浓度很低，所以基本上不影响组合物的化学稳定性。

活性成分的例子包括：诸如异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托溴铵的抗胆碱能药物；诸如布地奈德、环索奈德、罗氟奈德 (rofleponide) 的乙缩醛皮质甾醇；诸如氟尼缩松、去炎松的胆甾缩醛皮质甾醇 (chetal corticosteroid)；诸如丙酸氟替卡松、糠酸莫米松的其它皮质甾醇；诸如沙丁胺醇、福莫特罗、沙美特罗、TA2005 的短效或长效 β 肾上腺能激动剂，和它们的组合。如有可能，活性成分可以是消旋混合物或单一的对映体或差向异构体。

如上所述，W094/13262 揭示，药物制剂特别是异丙托溴铵在气雾溶液组合物中的化学稳定性问题可通过在 HFA 推进剂/辅溶剂系统中加入酸、可以是有机酸或无机酸而得到解决。

它提供了包含异丙托溴铵的 HFA 134a/乙醇系统中同时含有一种诸如盐酸、硝酸、磷酸或硫酸的无机酸、或诸如抗坏血酸、柠檬酸的有机酸的组合物例子。

我们发现，在由异丙托溴铵、包括氢氟烷的推进剂、辅溶剂和低挥发性组分构成的溶液组合物中：

- a) 对不同的酸发生不同的分解率：例如我们发现，异丙托溴铵（ $20 \mu\text{g}/\text{剂量}$ ）在 13% (w/w) 乙醇、1.0% (w/w) 甘油、 $20 \mu\text{l}/\text{罐}$ 1N 盐酸和 $12\text{ml}/\text{罐}$ HFA 134a 的组合物中迅速分解，在 40°C 下贮存 3 个月后平均剩余 85.0 % 的药物；
- b) 酸存在或不存在下，异丙托溴铵在不锈钢、阳极化处理铝或某些类型环氧酚树脂衬层的罐中是稳定的。
- c) 令人惊讶的是，某些种类的材料，例如玻璃、按现有技术建议以克服活性成分的物理吸收现象的涂层，如高氟烷氧基烷和氟化乙烯丙烯聚醚砜树脂、或一定种类的环氧酚树脂涂层在防止化学降解方面结果证明完全是令人不满意和无效的。

其它制备用本发明 MDI 分配的 HFA/辅溶剂系统中溶液组合物的优选活性成分是布地奈德。

上面已经描述了 HFA/布地奈德组合物，其中布地奈德存在于推进剂系统中的悬浮液中，组合物还含有其它成分，例如特定种类的表面活性剂 (EP 504112, WO93/05765, WO93/18746, WO94/21229)。

在 WO98/13031 中报道，布地奈德悬浮液制剂在分散和再分散时有迅速形成粗絮状物的倾向，从而恶劣影响药量生产性。而且布地奈德还有从悬浮液中向容器壁沉积的倾向。

为了得到粒子化布地奈德的稳定悬浮液，现有技术中引入了包含 HFA 推进剂混合物的组合物，以使推进剂混合物的密度和布地奈德的密度基本相同，其中诸如乙醇和小量表面活性剂的辅剂含量达 3 %。

文献中叙述，辅剂的水平较低以避免药物明显溶解化，这可导致贮存中化学降解和粒子大小增大等问题。

本发明的溶液组合物中布地奈德化学性和物理性稳定。

用内表面为不锈钢、阳极化处理铝或衬有惰性材料、优选为环氧酚树脂的吸入器分配的本发明气雾剂组合物长期稳定且不发生化学降解。

即使在这种情况下，当使用玻璃容器时可观察到相当可观的活性成

分降解。

同样地，贮存于内表面为阳极化处理铝或衬有环氧酚树脂的吸入器时，含有乙醇和低挥发性组分的 HFA 推进剂中的氟尼缩松和 dexamethasone (布地奈德的 22R 表位体) 溶液是稳定的。使用玻璃容器时可见氟尼缩松明显的降解。

另外还发现低挥发性组分边可作为辅溶剂，从而增加制剂中药物的溶解度并提高物理稳定性和/或允许降低辅溶剂需求量的可能性。

下面的实施例进一步说明本发明。在实施例和表中，不同类型的环氧酚树脂以括号中的数字指示，对应于：

- (1) 环氧酚树脂涂漆的铝瓶，涂有 Cebal
- (2) 环氧酚树脂涂漆的铝瓶，涂有 Presspart
- (3) 环氧酚树脂涂漆的铝瓶，涂有 Nussbaum 和 Guhl
- (4) 环氧树脂涂漆的氯瓶，涂有 Presspart，与(2) 不同

实施例 1

含有 4.8mg 异丙托溴铵 (20 μg/剂量)、13% (w/w) 乙醇、1.0% (w/w) 甘油和到 12ml/罐的 HFA 134a 的组合物分布在不锈钢、阳极化处理铝、标准铝制罐或具有不同内涂层的罐中，并贮存于不同条件下。

其结果见表 1 和表 2。

组合物中剩余的药物百分数用 HPLC 测定，结果显示，不锈钢和阳极化处理铝罐和环氧酚树脂 (1)、(2) 和 (4) 涂层的罐都有效地防止异丙托溴铵的化学降解，与玻璃罐和其它实验涂层不同。

实施例 2

研究不同的酸对实施例 1 中组合物化学稳定性的影响。

按表 3 中的量往制剂中加入柠檬酸、抗坏血酸和盐酸。

在 40°C 下在环氧酚树脂 (4) 涂层罐中贮存 1、2 和 5 个月后测定组合物的化学稳定性。

实施例 3

在到 12ml/罐 HFA 134a 中含有 12mg 布地奈德 (50 μg/剂量)、13% 或 15% (w/w) 乙醇、1.0% (w/w) 甘油的组合物分布在不锈钢、阳极化

处理铝、标准铝制罐或具有不同内涂层的罐中，并贮存于不同条件下。

结果如表 4 和 5。

组合物中剩余药物的百分数用 HPLC 测定，结果显示，相对于标准铝或玻璃罐，不锈钢、阳极化处理铝和惰性涂层对活性成分的化学稳定性有良好的影响。用不锈钢、阳极化处理铝制罐和环氧酚或高氟烷氧基烷涂层已获得最好结果。

实施例 4

在到 12ml/罐 HFA 134a 中含有 48mg dexamethasone (200 μg/剂量)、15% (w/w) 乙醇、1.3% (w/w) 甘油的组合物分布在环氧酚涂漆铝罐中，并贮存于 40°C 下。

8 个月后用 HPLC 测定组合物中剩余药物的百分数，为 95.4% (两次实验的平均值)。

差向异构体分配的对照给药表明没有从 22R 到 22S 表位体的转化。

实施例 5

在到 12ml/罐的 HFA227 中含有 7.2、12、16.8mg dexamethasone (分别对应于 30、50 和 70 μg/剂量)、乙醇、0.9% (w/w) PEG400 或肉豆蔻酸异丙酯 (IPM) 的组合物分布在阳极化处理铝罐中，并在 50°C 下贮存 70 天。结果如表 6 所示。

组合物中剩余药物的百分数用 HPLC 测定，结果显示，阳极化处理铝罐对活性成分的化学稳定性有良好的影响。差向异构体分配的对照给药表明没有从 22R 到 22S 表位体的转化。

实施例 6

测定按实施例 4 和 5 制备的 HFA 134a 或 HFA 227 中 dexamethasone 溶液组合物的精细粒子量 (FPD：空气动力学直径低于 4.7 μm 的粒子的重量)。

实验用安徒生级联打入器进行，并从 10 次击打的平均值得到数据。

其结果如表 7 和 8，显示本发明的 dexamethasone 制剂的特征在于极低剂量和极高精细粒子量。

FPD 在特定的大小范围内给出了粒子质量的直接量度，并和产品的效

能有很大联系。

实施例 7

在到 12ml/罐的 HFA 134a 中含有 60mg 氟尼缩松 (2500 μ g/剂量)、15 % (w/w) 乙醇、1% (w/w) 甘油的组合物分布阳极化处理铝罐、玻璃罐或具有不同内涂层的罐中，并在 50℃ 下贮存 41 天。

结果如表 9 所示。

组合物中剩余药物的百分数用 HPLC 测定，结果显示，相对于玻璃罐，阳极化处理铝和惰性环氧酚树脂涂层对活性成分的化学稳定性有良好的影响。

实施例 8

研究异丙托溴铵和微粉化布地奈德在乙醇、甘油和它们混合物中的溶解度。

实验在室温下进行。

a) 乙醇中的溶解度。

烧瓶中称量入约 8.5 克无水乙醇。在磁力搅拌下一点一点地加入活性成分（异丙托溴铵或布地奈德），直到溶解不再发生（即得到饱和溶液）。将烧瓶搅拌大约 40 分钟，在分析前放置过夜，以使系统平衡。将烧瓶密封以防止蒸发。

将所得溶液过滤，按传统的分析步骤测定活性成分的量。

b) 在乙醇/甘油混合物中的溶解度。

烧瓶中称量入所需量的乙醇和甘油，用磁力搅拌混合，直至得到均一相。

异丙托溴铵在乙醇中的溶解度是 42.48mg/g。

异丙托溴铵在乙醇/甘油混合物中的溶解度数据如表 10 所示。

微粉化布地奈德在乙醇中的溶解度为 31.756mg/g。

微粉化布地奈德在乙醇/甘油混合物中的溶解度数据如表 11 所示。

数据显示两种被检活性成分都易溶于乙醇，当加入小量百分比的甘油时它们的溶解度甚至有所增加。

甚至在 HFA 推进剂存在时溶解度的增加仍然保持。

表 1：实施例 1 的组合物 40℃ 下在不同类型罐中贮存 8 个月后剩余的异丙托溴铵 (IPBr) 百分数

罐的类型	% 剩余 IPBr
环氧酚树脂 (4)	96
高氟烷氧基烷	57
氯化乙烯丙烯/聚醚砜 (木聚糖 8840 (R))	78
不锈钢	96
标准铝	46

表 2：实施例 1 的组合物在不同类型罐中 50℃ 下贮存 30 和 60 天或 40℃ 下贮存 96 天后剩余的异丙托溴铵 (IPBr) 百分数 (取两次实验的平均值)

罐的类型	% 剩余 IPBr (相对于 t = 0 的 % 剩余 IPBr)			
	t = 0	t = 30 天	t = 60 天	t = 96 天
		50℃ 下	50℃ 下	40℃ 下
环氧酚树脂 (1)	99	89(90)	88.5(89.5)	93.5(94.5)
环氧酚树脂 (2)	97.5	90(92)	88.5(90.5)	89(91)
环氧酚树脂 (3)	98.5	56.5(57.5)	46(47)	52.5(53.5)
阳极化处理铝	94	89(95)	87(92.5)	90.5(96.5)
III型玻璃*	-	48.5(-)	41.5(-)	47(-)

*根据欧洲药典第 3 版附录，1999 年

表 3: 实施例 1 的组合物加入不同的酸在环氧酚树脂 (4) 涂层罐中贮存后剩余的异丙托溴铵 (IPBr) 百分数 (取两次实验的平均值)

酸	% 剩余 IPBr (相对于 t = 0 的 % 剩余 IPBr)			
	t = 0	t = 1 月	t = 2 月	t = 5 月
	40°C 下	40°C 下	40°C 下	40°C 下
柠檬酸				
(0.6%w/w)	98	98(100)	99(101)	94(96)
(0.3%w/w)	99	99(100)	100(101)	97(98)
(0.07%w/w)	99	98(99)	99(100)	96(97)
抗坏血酸	119	113(95)	112(94)	110(92)
盐酸				
(4 μl - 1N)	101	100(99)	104(102)	96(95)
(10 μl - 1N)	101	98(97)	98(97)	97(96)
(20 μl - 1N)	100	95(95)	98(98)	97(97)
无	97	97(100)	98(101)	95(98)

表 4: 实施例 3 的组合物 (13% 乙醇) 40°C 下在不同类型罐中贮存 7 个月后剩余的布地奈德百分数

罐的类型	% 剩余布地奈德
环氧酚树脂 (4)	100
氯化乙烯丙烯/聚醚砜 (木聚糖 8840 (R))	93.5
不锈钢	97
铝	68
高氟烷氧基烷	100

表 5: 实施例 3 的组合物 (15% 乙醇) 在不同类型罐中 50℃下贮存 33 和 73 天后剩余的布地奈德百分数 (取两次实验的平均值)

罐的类型	% 剩余布地奈德 (相对于 t = 0 的 % 剩余布地奈德)		
	t = 0	t = 33 天	t = 73 天
环氧酚树脂 (1)	99.3	97.0 (97.7)	95.4 (96.1)
环氧酚树脂 (2)	99.5	96.6 (97.0)	95.6 (96.1)
环氧酚树脂 (3)	99.3	96.6 (97.2)	95.9 (96.5)
阳极化处理铝	99.9	99.2 (99.3)	97.7 (97.8)
III型玻璃*	-	86.15 (-)	80.4 (-)

*根据欧洲药典第 3 版附录, 1999 年

这些结果已被相同制剂在 30℃、40℃、45℃和 50℃下贮存高至 7 个月而得到确证。

表 6: 实施例 5 的组合物在阳极化处理铝中 50℃下贮存 70 天后剩余的 dexamethasone 百分数 (取两次实验的平均值)

计量 (μg)	乙醇 % (w/w)	低挥发性组 分 0.9% (w/w)	% 剩余 dexamethasone (相对 于 t = 0 的 % 剩余 dexamethasone)	
			t = 0 天	t = 70 天
30	5	PEG400	95.8	95.8 (100)
		IPM	98.1	96.8 (98.7)
50	8	PEG400	99.0	98.0 (98.9)
		IPM	98.0	99.4 (101)
70	7	PEG400	95.7	93.75 (98.0)
		IPM	100.4	96.3 (96.0)

IPM = 肉豆蔻酸异丙酯

表 7: 含有:

dexbudesonide 14.4mg/罐 (60 μ g/击)

乙醇 8% (w/w)

低挥发性化合物 0.9% (w/w)

HFA 134a 至 12ml 罐 (阀腔体积 = 63 μ l) 的 HFA 134a 中 dexbudesonide 溶液制剂的精细粒子剂量 (FPD) 值

MMAD = 2.0 μ m

低挥发性化合 物	FPD (μ g)	FPF (%)	计量 (μ g)	分配剂量 (μ g)
IPM	39.9	73.6	57.9	54.2
IPM	39.4	77.4	53.2	50.9

IPM = 肉豆蔻酸异丙酯

FPF = 精细粒子分数 (精细粒子剂量 / 分配剂量 × 100)

FPD = 空气动力学直径小于 4.7 μ m 的粒子的重量

计量由分配剂量和调节器剩余的总数给出。

分配剂量是经调节器分配的剂量。

表 8: 含有:

dexbudesonide 15.12mg/罐 (63 μ g/击)

乙醇 7% (w/w)

低挥发性化合物 0.9% (w/w)

HFA 227 至 12ml 罐 (阀腔体积 = 63 μ l) 的 HFA 227 中 dexbudesonide 溶液制剂的精细粒子剂量 (FPD) 值

MMAD = 2.0 μ m

低挥发性化合 物	FPD (μ g)	FPF (%)	计量 (μ g)	分配剂量 (μ g)
IPM	45.0	75.5	63.9	59.7
PEG400	48.5	78.9	65.5	61.5

IPM = 肉豆蔻酸异丙酯

FPF = 精细粒子分数 (精细粒子剂量 / 分配剂量 × 100)

FPD = 空气动力学直径小于 $4.7 \mu\text{m}$ 的粒子的重量

计量由分配剂量和调节器剩余的总数给出。

分配剂量是经调节器分配的剂量。

表 9: 实施例 7 的组合物在不同类型罐中 50°C 下贮存 41 天后剩余的氟尼缩松百分数 (取两次实验的平均值)

罐的类型	% 剩余氟尼缩松 (相对于 t = 0 的 % 剩余氟尼缩松)		
	t = 0	t = 41 天	t = 93 天
环氧酚树脂 (1)	98.4	99.2 (101)	101.4 (103)
环氧酚树脂 (2)	101.9	99.7 (97.8)	101.9 (100)
环氧酚树脂 (3)	101.7	99.2 (97.5)	101.2 (99.6)
阳极化处理铝	101.6	100.4 (98.8)	100.7 (99.1)
III型玻璃*	-	-	97.5 (-)

*根据欧洲药典第 3 版附录, 1999 年

表 10: 异丙托溴铵在乙醇/甘油混合物中的溶解度

乙醇 (%)	甘油 (%)	异丙托溴铵溶解度 (mg/g)
100	0	42.8
92.6	7.4	74.0
91.9	8.1	74.7
91.3	8.7	90.5
88.4	11.6	98.0
82.6	17.4	115.6
71.4	28.6	196.7
60	40	271.6
40	60	307.2
21.1	78.9	265.7
0	100	73.4

表 11：微粉化布地奈德在乙醇/甘油混合物中的溶解度

乙醇 (%)	甘油 (%)	异丙托溴铵溶解度 (mg/g)
100	0	31. 756
92. 5	7. 5	36. 264
91. 9	8. 1	36. 277
91. 3	8. 7	37. 328
87. 7	12. 3	38. 364
83. 3	16. 7	37. 209
71. 4	28. 6	35. 768
60	40	28. 962
39. 9	60. 1	14. 840
21. 1	78. 9	3. 990
0	100	0. 214