

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610077488.3

[51] Int. Cl.

A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61M 11/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006年12月13日

[11] 公开号 CN 1875943A

[51] Int. Cl. (续)

A61M 15/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

[22] 申请日 1999.12.3

[21] 申请号 200610077488.3

分案原申请号 99816137.3

[30] 优先权

[32] 1998.12.10 [33] US [31] 09/209,228

[71] 申请人 气体药品技术公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·阿杰 A·J·库蒂

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司
代理人 赵蓉民 路小龙

权利要求书 2 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

一种医用气雾剂制剂

[57] 摘要

本发明涉及医用气雾剂制剂,更具体地说,涉及含有粒状药物,推进剂和包括添加水的稳定剂的医用气雾剂制剂。

1. 一种医用气雾剂制剂, 包括:

(a) 治疗有效量的粒状药物;

(b) 推进剂, 和

5 (c) 以一定量存在的含有添加水的稳定剂, 所述添加水是 (a) 除初生制剂水之外的水, (b) 其作用是稳定剂。

2. 权利要求 1 所定义的制剂, 其中所说的药物选自舒喘灵、阿托品、布地缩松、色甘酸钠、肾上腺素、麻黄碱、芬太尼、9-去氧肤轻松, 福莫特罗, 异丙托溴铵, 异丙肾上腺素, 吡布特罗、氯化泼尼松、醋酸曲安缩松、沙美特罗、氯氯吡脘、氟地松, 氟地松酯, (-)4-氨基-3, 5-二氯- α -[[[6(2-吡啶基)乙氧基]己基]氨基]甲基]苯甲醇及其药学上可接受的盐、酯、水合物和溶剂化物。

3. 权利要求 2 中所定义的制剂, 其中所说的药品包括醋酸曲安缩松。

15 4. 权利要求 1 中所定义的制剂, 其中所说的推进剂选自 1, 1, 1, 2-四氯代乙烷, 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-七氯代丙烷或其混合物。

5. 权利要求 1 中所定义的制剂, 进一步包括一种共溶剂。

6. 权利要求 5 中所定义的制剂, 其中共溶剂包括乙醇。

7. 权利要求 1 中所定义的制剂, 其中一定量的稳定剂可在一定
20 时间内防止药物振荡后出现沉淀、凝乳和絮凝, 从而使药物剂量可再现。

8. 权利要求 7 中所定义的制剂, 其中按医用气雾剂总重量为一百万份计, 推进剂所用的量为约 500 重量份到约 2000 重量份。

9. 权利要求 8 中所定义的制剂, 其中按医用气雾剂总重量为一
25 百万份计, 推进剂所用的量为 500 重量份到 700 重量份。

10. 一种制备权利要求 1 的医用气雾剂制剂的方法, 包括:

(a) 将 (i) 一定量的足以提供多种有效治疗量的上述药物, (ii) 一定量的足以推进气雾剂罐中上述多种有效治疗量的上述推进剂; 和
(iii) 一定量的有效稳定剂的稳定剂进行混合; 和

30 (b) 分散成分 (i), (ii), (iii)。

11. 权利要求 10 中所定义的方法, 其中医用气雾剂制剂还包括在步骤 (a) 中混合共溶剂和在步骤 (b) 中用上述共溶剂分散成分 (i),

(ii), (iii).

12. 一种治疗方法, 在动物可以经口吸入或鼻吸入治疗, 包括给上述动物经口或鼻吸入法给予一种根据权利要求1的制剂。

13. 装在配有剂量计算阀的气雾剂罐中的权利要求1的制剂。

5 14. 一种稳定包括一种推进剂和一种粒状药物的悬浮气雾剂制剂的方法, 包括: 向制剂中加入稳定剂, 所述稳定剂包括合适浓度的添加水, 一定量的上述浓度可在一定时间内防止药物振荡后出现沉淀、凝乳和絮凝, 从而使药物剂量可再现。

15. 一种装有医用气雾剂制剂的计量吸入器, 其中该制剂包括:

10 (a) 治疗有效量的形式的药物;

(b) 推进剂, 和

(c) 含有一定量的添加水的稳定剂, 其中添加水(1)超过初生制剂水并且(2)以一定量存在以稳定剂, 可在一定时间内防止制剂振荡后出现沉淀、凝乳和絮凝, 从而使药物剂量可再现。

15 16. 权利要求15所定义的计量吸入器, 其中按医用气雾剂总重量为一百万份计, 上述稳定剂所用的量为300重量份到约2000重量份。

17. 权利要求16所定义的定量吸入器, 其中药物选自舒喘灵、阿托品、布地缩松、色甘酸、肾上腺素、麻黄碱、芬太尼、9-去氟肤轻松, 福莫特罗, 异丙托溴铵, 异丙肾上腺素, 吡布特罗、氢化泼尼松、醋酸曲安缩松、沙美特罗、氯氟吡啶、氟地松, 氟地松酯, (-)-4-氨基-3, 5-二氯- α -[[[6(2-吡啶基)乙氧基]己基]氨基]甲基]苯甲醇及其药学上可接受的盐、酯、水合物和溶剂化物。

18. 权利要求17所定义的计量吸入器, 其中推进剂选自1, 1, 1, 2-四氟代乙烷, 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-七氟代丙烷或其混合物。

25 19. 权利要求18所定义的计量吸入器, 其中所说的药物包括醋酸曲安缩松。

20. 权利要求19所定义的计量吸入器, 其中按医用气雾剂总重量为一百万份计所说的稳定剂的用量为500重量份到700重量份。

30 21. 权利要求20所定义的计量吸入器, 其中医用气雾剂制剂还包括一种共溶剂。

22. 权利要求21所定义的计量吸入器, 其中所说的共溶剂包括乙醇。

一种医用气雾剂制剂

本申请为分案申请,原申请的申请号是99816137.3(PCT/US99/28644),
申请日是1999年12月3日,发明名称为“一种医用气雾剂制剂”。

本发明背景

发明领域

本发明涉及一种医用气雾剂,尤其是一种含有含添加水的稳定剂的医用气雾剂。

相关技术的描述

药物通过吸入法运送到肺是治疗多种疾病的重要手段,包括一些普通的局部疾患如:支气管哮喘和慢性阻塞性肺病,还有一些全身性疾患包括激素替代,疼痛处理,囊性纤维化,等。类固醇、 $\beta 2$ 激动剂、抗胆碱能剂、蛋白质和多肽就是基于此目的进行肺部给药的药物。这些药物通常以可吸入大小(直径小于约 $10\mu\text{m}$)的气雾颗粒形式被吸入肺中。气雾剂制剂可表现为一种液体或干粉。为保证液体气雾剂的适当的颗粒度大小,作为一种悬浮液,颗粒被制备成可吸入的尺寸大小,然后混匀加入含有推进剂的悬浮剂中。换一种说法,为避免制剂中出现的适当的颗粒度大小的问题,制剂可被制备成溶液形式。然而,溶液制剂一定被调剂成能产生被吸收大小的颗粒或液滴的方式。

气雾剂制备好以后,填入一个配备计量剂量阀的气雾剂金属罐中。在病人手中,通过采用一个调节器把制剂剂量从阀门分配给病人。

保持气雾剂制剂的稳定很重要,这样从剂量阀释放的压缩服药量可以再现。在悬浮制剂中,振荡后的快速凝乳、沉积或絮凝通常是使服药量无法再现的原因。当使用仅包含药剂和推进剂如1,1,1,2-四氟代乙烷的二元气雾剂制剂和包含少量表面活性剂的这类制剂时会尤其出现这种情况。过滤器的黏附也会引起服药量的不可再现性。为了避免这些问题,气雾剂制剂经常包括表面活性剂,表面活性剂用作悬浮剂,可帮助悬浮液稳定足够的时间以使服药量可再现。一些表面活性剂还可用作润滑剂,润滑过滤器以保证顺利促动。已知有上万种物质可用作气雾剂制剂中的分散助剂。物质的适用性则取决于特定药物和推进剂或者制剂中所用的推进剂的类别。

把足量的常用表面活性剂溶解在氟化烃(HFC)推进剂如HFC-134a

和 HFC-227 中，有时会比较困难。共溶剂如乙醇已被用于解决这一问题，如美国专利 NO. 5, 225, 183 中所述。另一种避免共溶剂的方法包括可溶于氯化烃推进剂中并且据说是气雾剂制剂中有效的表面活性剂或分散助剂的物质。这些物质当中有一些氯化表面活性剂和一些聚乙氧基表面活性剂。

在本领域众所周知，传统气雾剂制剂中水的存在会导致大量潜在问题，如制剂的稳定性，不均匀的剂量供给和一些情况下推进剂中的游离基反应。因此，一般认为这些制剂应基本上保持无水。在这些制剂的制作和贮藏期间采取的严格的去除空气湿度，被称为“逐步形成”的制剂水和“初生”制剂水，增加了制备包含药物的满意稳定的气雾剂的难度，并提高了终产品的整体费用，尤其是当使用湿气隔离物，如箔袋，作为第二级包装的时候。

已发现二丙酸倍氯米松一水化合物是一个例外。据报道，这种除结合其水合水外，还结合一定量水的特殊药物的制剂是稳定的。在这方面，可参阅美国专利 No. 5, 696, 744。

然而，人们所没有认识到的是，尽管作了各种努力，但是在药物气雾剂制剂的加工过程中，会在制剂中形成水，这些不能被消除并且总是存在（“逐步形成的”和“初生”制剂水）。最让人惊奇和意料不到的是，含有初生制剂水的这样的制剂可通过如下方式得以稳定：存在一定浓度的除初生或逐步形成的制剂水以外的稳定药物制剂的添加水，并且添加水的浓度比在 US 5696744 中报道的二丙酸倍氯米松一水合物制剂所需的浓度低很多。

发明概述

人们惊奇地发现，不使用加入到二元气雾剂中的共溶剂如乙醇，或表面活性剂如去水山梨糖醇三油酸酯，可得到新的医用气雾剂。使用添加水可得到稳定的气雾剂制剂。

发明详述

本发明涉及一种适于加压后输送的稳定的悬浮气雾剂制剂，包括（1）粒状药剂或药物，（2）适当的推进剂，和（3）包括添加水的稳定剂。

一种适当的药剂或药物，适于用于经口或鼻吸入治疗的吸入法给药。这些药物或药剂的治疗目录包括：心血管药、抗过敏药、镇痛剂、

支气管扩张剂、抗组胺药、止咳药、抗真菌药、抗病毒药、抗菌素、疼痛药剂、抗炎药、肽类、蛋白质和类固醇。

特定的适当的药剂或药物，包括舒喘灵（也被称为羟甲异丁肾上腺素）、阿托品、布地缩松、色甘酸钠、肾上腺素、麻黄碱、芬太尼、
5 9-去氟肤轻松，福莫特罗，异丙托溴铵，异丙肾上腺素，吡布特罗、
氢化泼尼松、醋酸曲安缩松、沙美特罗、氨氯吡脘、氟地松酯如磷酸
盐、一水化合物和糠酸盐，(-)4-氨基-3, 5-二氯- α -[[[6(2-吡啶基)
乙氧基]乙基]氨基]甲基]苯基-甲醇。还包括以上药物的合适的酸加
10 成盐、水合物和其它溶剂化物。在这方面，合适的酸加成盐包括从无机
酸盐，如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸和高氯酸，还有有机酸，
如酒石酸、柠檬酸、醋酸、琥珀酸、马来酸、富马酸和草酸获得的盐。
合适的可药用溶剂化物包括醋酸乙酯、烷类、醚类和水。

为达到将本发明制剂吸入肺中的目的，最好将药剂或药物微粒化，
从而使药物的治疗有效量或部分（如，90%或更多）是微粒。通常，这
15 些微粒的直径大约小于 $10\ \mu\text{m}$ ，最好小于约 $5\ \mu\text{m}$ ，以便这些微粒可被
吸入呼吸道或肺中。

本发明的药剂或药物微粒以治疗有效量存在，即一定量的药物以
气雾剂经口或鼻吸入给药，得到预期疗效，通常优选一个或数个剂量。
药物颗粒从常规阀如计量剂量阀中以一种气雾剂形式给药。

20 这里所用的“量”根据上下文指“数量”或“浓度”。构成治疗有
效量的药物的量依一些因素而变，如特定药物的药效，制剂的给药途
径和用以控制制剂的机械系统。本领域的一般技术人员根据这些需考
虑的因素，可以选择一个特定药物的治疗有效量。按 100 重量份推进
剂计，治疗有效量一般为约 0.001 重量份到约 2 重量份。

25 选择适当的推进剂。合适的推进剂可以是任一种碳氟化合物，如
包含 1-4 个氢的碳氟化合物（象 CHF_2CHF_2 ， $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ ， $\text{CH}_2\text{F}_2\text{CH}_3$ 和
 $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$ ），全氟化碳化合物，如含 1-4 碳的全氟化碳化合物（象
 CF_3CF_3 ， $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ ）；或以上所述的任一混合物，有足够的蒸气压来反映其作为
推进剂的作用。一些典型的合适的推进剂包括传统的氟氯化碳（CFC）
30 推进剂如推进剂 11，12 和 114 的混合物。非 CFC 推进剂如 1,1,1,2-四
氟代乙烷（推进剂 134a），1,1,1,2,3,3,3-七氟代丙烷（推进剂 227）
或优选其混合物。推进剂的量足以推进气雾剂罐中选择的多种剂量的

药物。

选择合适的稳定剂。合适的稳定剂是“添加水”。此处所用的“添加水”指一定量的水，(1)开始时与气雾剂制剂的其他成分如药剂、推进剂一起加入，或者在其他成分如药剂、推进剂混合并加工之后加入，(2)是除一直存在的，并且在气雾剂制剂制作和、或储存期间逐步产生的水，即“逐步形成的”或“初生”制剂水之外的水，和(3)是以一定量存在，以使普通的含有初生制剂水的不稳定的医用气雾剂稳定。

相对于不含添加水、即仅含初生制剂水的相同制剂，气雾剂制剂优选不含添加剂的相同的制剂有关的制剂，包含制剂稳定有效量的添加水，这样药物在快速振荡阻止药物剂量重复后不发生沉淀、凝乳和絮凝。如果制剂在振荡后2或3秒，药物浓度能基本均匀，就能达到剂量再现。

构成有效量的添加水的特定的量取决于制剂应用的特定的推进剂和特定的药物。因此，不必为使用本发明的特定制剂而列举特定的有效量，但本领域的技术人员考虑以上所述因素后，能较易确定这些有效量。然而通常，制剂中存在的添加水的量必须超过初生制剂水的浓度。初生制剂水的浓度通常可高达每一百万重量份气雾剂总重量有约300重量份。因此，超过初生制剂水的添加水的浓度范围一般为每一百万重量份气雾剂总重量有约300-2000重量份。添加水的最优选的浓度为每一百万重量份医用气雾剂总重量有500-700重量份。

需要强调的是这个量超过了初始生成的或逐步形成的制剂水的量。还需强调的是，这个量的添加水能够添加到制剂中并在开始与制剂中的其它成分如药剂象醋酸曲安缩松和推进剂如1,1,1,2-四氟代乙烷结合；或者在这些其他成分制作完之后添加到最终的制剂中，如在储存之前或之后。

一个令人惊讶的发现是，本发明的制剂不必使用共溶剂如乙醇和表面活性剂就是稳定的。不过，更多的成分如传统的润滑剂或表面活性剂、共溶剂、乙醇等，可由本领域技术人员选择合适的量应用于本发明的一个气雾剂制剂中。这方面，可参阅美国专利 No. 5,225,183，在此全文引入供参考。

最优选的制剂包括药剂、推进剂、乙醇共溶剂和添加水，如醋酸

曲安缩松, 1, 1, 1, 2-四氟代乙烷, 乙醇和添加水。

通常, 本发明的制剂可通过包含 (i) 足以提供多个治疗有效量的一定量的药物, (ii) 能有效稳定每个制剂的一定量的添加水, (iii) 足以从气雾剂罐中推出多种剂量的一定量的推进剂 (iv) 其他任意成分如作为共溶剂的乙醇; 并且分散这些成分来制备。可使用搅拌器或匀浆器, 或振摇, 或通过超声把这些成分分散。散装制剂可通过阀对阀传输法、压力加油法或冷填法输送到较小的单个的气雾剂小瓶中。在悬浮气雾剂制剂中使用的稳定剂不需溶解在推进剂中。那些不能充分溶解的可以合适的量涂在药物颗粒上, 然后药物颗粒与上述制剂结合。

装有常规阀门、优选剂量阀的气雾剂罐可用于输送本发明的制剂。然而已发现, 气雾剂制剂使用的合适的阀门装置的选择取决于特定的稳定剂和使用的其他佐剂 (如果有)、推进剂和使用的特殊药物。用于输送传统 CFC 制剂的剂量阀所用的传统的聚氯丁烯和丁钠橡胶在传送性能上少于最佳的阀门, 使用含有 HFC-134a 或 HFC-227 的制剂时易于操作。因此, 本发明的特定制剂通过一个阀门被优先分配, 阀门配有由丁腈橡胶如 DB-218 (美国垫片和橡胶, Schiller Park, Ill.) 或者 EPDM 橡胶如 Vistalon™ (Exxon), Royalene™ (UniRoyal), bunaEP (Bayer)。合适的还有经热塑性弹性材料如 FLEXOMER™ GERS 1085 NT 聚烯烃 (Union Carbide) 挤压、注射、压缩成型的膜片。

传统的气雾剂罐, 涂层或未涂层的, 阳极防腐处理的或未经处理的, 如, 铝, 玻璃, 不锈钢, 聚乙烯对苯二酸酯和用环氧类树脂, 环氧等涂层的罐和容器可用于盛装本发明的制剂。

为了影响支气管扩张或治疗对吸入法疗法敏感的疾病, 如哮喘, 慢性阻塞性肺病, 本发明的制剂可通过经口吸入输送到呼吸道和/或肺部。治疗过敏性鼻炎、鼻炎、局限性或系统性糖尿病时, 本发明的制剂可通过鼻吸入法输送; 在治疗卡他性或局部感染时, 可通过表面 (如面颊) 给药输送。