

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017年9月21日 (21.09.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/157265 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 9/72 (2006.01) A61M 11/00 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/076499
- (22) 国际申请日: 2017年3月13日 (13.03.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610150393.3 2016年3月15日 (15.03.2016) CN
201610550377.3 2016年7月12日 (12.07.2016) CN
- (71) 申请人: 广东东阳光药业有限公司 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省东莞市松山湖科技产业园区, Guangdong 523000 (CN)。
- (72) 发明人: 牟丽秋 (MOU, Liqiu); 中国广东省东莞市松山湖科技产业园区, Guangdong 523000 (CN)。 丁丹 (DING, Dan); 中国广东省东莞市松山湖科技产业园区, Guangdong 523000 (CN)。 曹立 (CAO, Li);

中国广东省东莞市松山湖科技产业园区, Guangdong 523000 (CN)。 赵步文 (ZHAO, Buwen); 中国广东省东莞市松山湖科技产业园区, Guangdong 523000 (CN)。 黄芳芳 (HUANG, Fangfang); 中国广东省东莞市松山湖科技产业园区, Guangdong 523000 (CN)。

(74) 代理人: 北京清亦华知识产权代理事务所 (普通合伙) (TSINGYIHUA INTELLECTUAL PROPERTY LLC); 中国北京市海淀区清华园清华大学照澜院商业楼 301 室, Beijing 100084 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

[见续页]

(54) Title: SPRAY, SPRAYING DEVICE AND SPRAY MODULE

(54) 发明名称: 喷雾剂、喷雾装置以及喷雾组件

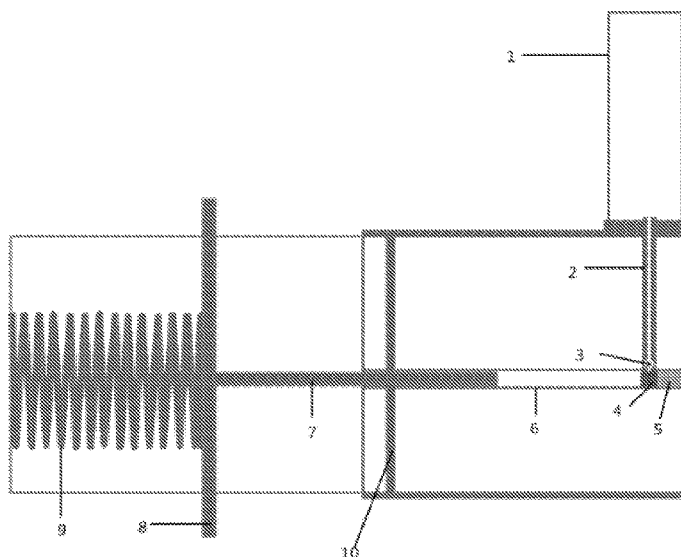


图 1

(57) Abstract: Provided are a spray, a spraying device and a spray module. The active ingredient of the spray is salbutamol or a salt thereof. Droplets with a particle size of 0.5 μm -6.5 μm in the spray take up more than 60% of the total volume of the droplets.

(57) 摘要: 一种喷雾剂、喷雾装置以及喷雾组件。喷雾剂的活性成分为沙丁胺醇或其盐, 喷雾剂中粒度为 0.5 μm -6.5 μm 的雾滴占雾滴总体积的百分比为 60%以上。

WO 2017/157265 A1



(84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,

CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

喷雾剂、喷雾装置以及喷雾组件

优先权信息

本申请请求 2016 年 03 月 15 日向中国国家知识产权局提交的、专利申请号为 201610150393.3 的专利申请的优先权和权益，并且通过参照将其全文并入此处。

本申请请求 2016 年 07 月 12 日向中国国家知识产权局提交的、专利申请号为 201610550377.3 的专利申请的优先权和权益，并且通过参照将其全文并入此处。

技术领域

本发明涉及医药制剂领域，具体涉及可用于吸入治疗哮喘症状的沙丁胺醇新型喷雾剂，更具体地，涉及左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇或者硫酸沙丁胺醇新型喷雾剂、喷雾装置。

背景技术

哮喘是一种非传染性疾病，其特征为呼吸困难和喘息反复，其严重程度及发作频率因人而异。哮喘患者一天或一周内可多次出现症状，部分患者在运动或在夜间症状会出现加重的情况。发作期间，支气管管道内壁膨胀导致气道狭窄，肺部通气不足。周期性哮喘往往导致患者失眠、日间疲劳、减少活动量、工作及生活受影响。

尽管哮喘难以治愈，适当的管理可控制疾病，提高患者的生活质量。具有持续症状的患者须长期服用药物以控制潜在的感染并防止症状的出现及恶化。

短效吸入性 β 受体激动剂如沙丁胺醇是缓解哮喘症状的首选治疗药物。左旋沙丁胺醇在体内的吸收率要比右旋沙丁胺醇高，与消旋沙丁胺醇相比，左旋沙丁胺醇具有疗效更好、副作用更小、服用量更少等优点。

目前，以左旋沙丁胺醇或者硫酸沙丁胺醇缓解哮喘发作多选用吸入疗法。

现有吸入制剂大致可分为三种类型：供吸入溶液，含抛射剂气溶胶(MDIs)，干粉吸入剂(DPIs)。供吸入溶液需要特定的雾化装置使溶液雾化，使用不方便，并且其雾化效率低，重现性差，雾化耗时长，使用过后仪器需要清洗，细菌污染风险大。MDI 需要使用氢氟烷烃做抛射剂，会污染环境；由于 MDI 喷出药物的速度极快，患者难以在喷出药物时有效的将药物吸入肺部，这导致进入肺部的药物仅为喷出量的 10%至 20%，并且每次吸入药物量变异大；此外 MDI 吸入设备使用不当会使气溶胶内药物颗粒在口腔和咽部大量沉积，也使进入肺部的药物量大大减少。DPI 在喷出药物后由吸入气流将药物与载体分离后进入肺部，

吸入气流还决定气溶胶的粒径大小。由于患者之间呼吸气流量及速度差异较大，导致 DPI 给药剂量个体差异大；并且进入肺部的药物量也非常低。

发明内容

5 现有沙丁胺醇的剂型有片剂、胶囊剂、粉雾剂、供吸入溶液剂、气雾剂及注射剂，其中，沙丁胺醇气雾剂为用于预防和治疗支气管哮喘或喘息型支气管炎等伴有支气管痉挛（喘鸣）的呼吸道疾病，但是沙丁胺醇的气雾剂存在以下缺陷：1 成本高，由于气雾剂是药物与适宜的抛射剂封装于具有特制阀门系统的耐压密封容器中而制成的制剂，由于内压容器、阀门系统和特殊的生产设备，增加了生产成本；2、抛射剂有一定的毒性和致冷效应，从而使得气雾剂不能频繁多次使用，并且长期使用容易引起病人的用药副作用；3、气雾剂喷出的速率太快，不利于患者吸收；4、易发生爆炸。

本发明旨在至少在一定程度上解决相关技术中的技术问题之一。

15 根据本发明的一个方面，本发明提出了一种喷雾剂，其活性成分为沙丁胺醇或其盐，其中，喷雾剂中粒度为 $0.5\mu\text{m}$ - $6.5\mu\text{m}$ 的雾滴占雾滴总体积的百分比为 60% 以上。根据本发明实施例的喷雾剂的雾滴粒度，相比于现有技术，雾滴的粒度分布更均匀，范围更窄，便于患者吸收，从而使得雾化后的沙丁胺醇绝大部分进入肺部，减少了药物在口腔和咽部沉积，大大提高了药物的利用度。同时，本发明提供的沙丁胺醇的新型喷雾剂不使用抛射剂，环境友好，减少了患者使用过程中的不适感和安全风险。

根据本发明的实施例，上述喷雾剂还可以进一步包括如下附加技术特征至少之一：

20 根据本发明的一些实施例，所述活性成分为左旋沙丁胺醇。

根据本发明的一些实施例，所述活性成分为盐酸左旋沙丁胺醇。

根据本发明的一些实施例，所述活性成分为硫酸沙丁胺醇。

25 根据本发明的一些实施例，所述左旋沙丁胺醇的浓度为 0.001mg/mL - 50mg/mL ；优选为 0.01mg/mL - 30.0mg/mL ；更优选为 0.1mg/mL - 20mg/mL 。其中，需要说明的是，左旋沙丁胺醇是以溶于水中的形式提供的，左旋沙丁胺醇溶液中左旋沙丁胺醇的浓度为 0.001mg/mL - 50mg/mL ；优选为 0.01mg/mL - 30.0mg/mL ；更优选为 0.1mg/mL - 20mg/mL ，从而保证活性成分左旋沙丁胺醇的有效治疗剂量。

30 根据本发明的一些实施例，所述硫酸沙丁胺醇的浓度为 0.001mg/mL - 50mg/mL ；优选为 0.01mg/mL - 20.0mg/mL ；更优选为 0.1mg/mL - 10mg/mL 。其中，需要说明的是，硫酸沙丁胺醇是以溶于水中的形式提供的，硫酸沙丁胺醇溶液中硫酸沙丁胺醇的浓度为 0.001mg/mL - 50mg/mL ；优选为 0.01mg/mL - 20.0mg/mL ；更优选为 0.1mg/mL - 10mg/mL ，

从而保证活性成分硫酸沙丁胺醇的有效治疗剂量。

根据本发明的一些实施例，所述喷雾剂还包含离子螯合剂、等渗调节剂、缓冲剂和 pH 调节剂中的至少之一，从而有助于喷雾剂中有效成分沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇的稳定性。

- 5 根据本发明的一些实施例，所述离子螯合剂为 EDTA 或其盐，氮三乙酸或其盐，或其组合。从而进一步地提高喷雾剂中有效成分沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇的稳定性。

- 根据本发明的一些实施例，所述离子螯合剂的浓度为 0.1mg/mL-10mg/mL；优选为 0.1mg/mL-1mg/mL；更优选为 0.25mg/mL-0.75mg/mL，从而进一步地提高喷雾剂中有效成分沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇的稳定性。

根据本发明的一些实施例，所述等渗调节剂为氯化钠、甘露醇、山梨醇、葡萄糖和甘油的至少一种，从而进一步地提高喷雾剂中有效成分沙丁胺醇，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇的安全性。

- 根据本发明的一些实施例，所述缓冲剂为乙酸、柠檬酸、琥珀酸、己二酸、酒石酸、抗坏血酸、苯甲酸和苹果酸的至少一种，从而进一步地提高喷雾剂中有效成分沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇的稳定性。

根据本发明的一些实施例，所述缓冲剂为柠檬酸。从而进一步地提高喷雾剂中有效成分沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇的稳定性。

- 根据本发明的一些实施例，所述缓冲剂的浓度为 0.01mg/mL-10.0mg/mL；优选为 0.05mg/mL-5.0mg/mL；更优选为 0.5mg/mL-2.0mg/mL，从而进一步地提高喷雾剂中有效成分沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇的稳定性。

- 根据本发明的一些实施例，所述 pH 调节剂为酸性 pH 调节剂或碱性 pH 调节剂，所述酸性 pH 调节剂为盐酸、乙酸和磷酸的至少一种；所述碱性 pH 调节剂为碱金属氢氧化物或碱金属碳酸盐，或其组合。从而进一步地提高喷雾剂中有效成分沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇的稳定性。

根据本发明的一些实施例，所述 pH 调节剂为盐酸或氢氧化钠。从而进一步地提高喷雾剂中有效成分沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇的稳定性。

- 30 根据本发明的一些实施例，所述喷雾剂的 pH 值为 3-5，优选 pH 值为 3.3-4.5。从而进一步地提高喷雾剂中有效成分左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇的稳定性。

根据本发明的一些实施例，所述喷雾剂的 pH 值为 3-4。从而进一步地提高喷雾剂中有效成分硫酸沙丁胺醇的稳定性。

根据本发明的一些实施例，所述的喷雾剂进一步包含防腐剂。根据本发明的具体实施例，所述防腐剂为苯扎氯铵、尼泊金酯、苯甲酸及其盐的至少一种。从而保障喷雾剂的
5 的储存或使用效期内的无菌性，提高喷雾剂的安全性。

根据本发明的一些实施例，所述的喷雾剂进一步包含防腐剂。根据本发明的具体实施例，所述防腐剂包含苯扎氯铵、尼泊金酯、苯甲酸或其盐。从而保障喷雾剂的储存或使用效期内的无菌性，提高喷雾剂的安全性。

根据本发明的一些实施例，所述喷雾剂的粒度为 0.5 μ m-6.5 μ m 的雾滴占雾滴总体积
10 的百分比为 60%以上。雾滴的粒度分布更均匀，范围更窄，便于患者吸收，从而使得雾化后的沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇绝大部分进入肺部，减少药物在口腔和咽部沉积，进一步地提高药物的利用度。

根据本发明的另一个方面，本发明提出了一种喷雾装置，包括：储液罐；第一中空毛细管，所述第一中空毛细管与储液罐相连；活塞，所述活塞设置于所述第一中空毛细
15 管中；第一多孔材料组件，所述第一多孔材料组件设置于所述第一中空毛细管的远离所述储液罐的另一端；第二中空毛细管，所述第二中空毛细管与所述第一多孔材料组件相连；第二多孔材料组件，所述第二多孔材料组件具有喷雾剂出口，所述第二多孔材料组件与第一多孔材料组件相连，且所述第二多孔材料组件与所述第一多孔材料组件和所述第二中空毛细管位于同一水平面内；活塞杆，所述活塞杆可移动地与所述第二中空毛细
20 管相连；弹簧；第一挡板，所述第一挡板分别与所述弹簧和所述活塞杆相连，且适于压缩所述弹簧，以便带动所述活塞杆在所述第二中空毛细管中移动；第二挡板，所述第二中空毛细管穿过所述第二挡板，且所述第二挡板用于固定所述第二中空毛细管。喷雾剂（sprays）是指不含抛射剂，借助压力将内容物以雾化等形态释出的制剂。本发明所提供的喷雾装置采用压缩空气或惰性气体作为动力，将沙丁胺醇或其盐作为活性成分，如
25 左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇的药液喷出从而获得前面所述的喷雾剂。本发明中该喷雾装置具有以下优点：（1）尺寸小，适宜患者随身携带，使用方便；（2）可将固定体积的沙丁胺醇或其盐溶液喷出雾化形成可吸入的喷雾剂，喷雾剂中粒度为 0.5 μ m-6.5 μ m 的雾滴占雾滴总体积的百分比为 60%以上，雾滴的粒度分布更均匀，范围更窄，便于患者吸收，雾化后的沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇绝大部分进入肺部，减少药物在口腔和咽部沉积，提高药物的利用度；
30 （3）可控制每次喷出的喷雾剂的重量，病人每次吸入的药物剂量能保持一致；（4）可

控制喷出的速率，与人体呼吸速率配合。

为了方便理解，提供上述喷雾装置的使用方式，具体如下：

(1) 通过所述第一挡板压缩所述弹簧，使得活塞杆相对第二中空毛细管轴向移动，活塞相对第一中空毛细管轴向移动，从而使得储液罐中的喷雾剂沿第一中空毛细管流到

5 第一多孔材料组件；

(2) 释放所述第一挡板，使得活塞相对第二中空毛细管快速地轴向移动，活塞杆相对第二中空毛细管轴向移动，将喷雾剂经第一多孔材料组件和/或第二多孔材料组件喷出。

根据本发明的一些实施例，所述第一多孔材料组件由高分子材料或不锈钢构成，并且所述
10 且所述第一多孔材料组件的孔径为 0.2 微米-50 微米。由此，雾滴的粒度分布更均匀，范围更窄，便于患者吸收，雾化后的沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇绝大部分进入肺部，减少药物在口腔和咽部沉积，进一步地提高药物的利用度。

根据本发明的一些实施例，所述第二多孔材料组件由不锈钢或金属构成，并且所述
15 第二多孔材料组件的孔径为 2 微米-6 微米。由此，雾滴的粒度分布更均匀，范围更窄，便于患者吸收，雾化后的沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇绝大部分进入肺部，进而减少了药物在口腔和咽部沉积，进一步地提高药物的利用度。

根据本发明的一些实施例，所述喷雾装置每次喷出的喷雾剂的重量为 10 mg-30 mg。
20 从而控制每次喷出的喷雾剂的重量，病人每次吸入的药物剂量能保持一致

根据本发明的一些实施例，所述喷雾瓶装置每次喷雾的持续时间为 1 秒-3 秒。从而控制喷出的速率，与人体呼吸速率配合，使得雾化后的沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇绝大部分进入肺部，进一步地提高药物的利用度。

25 根据本发明的又一方面，本发明提出一种喷雾组件，包括前面所述的喷雾剂和前面所述的喷雾装置。

术语定义

发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案，它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到，许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和
30

类似材料的一篇或多篇与本发明不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术等等), 以本发明为准。

应进一步认识到, 本发明的某些特征, 为清楚可见, 在多个独立的实施方案中进行了描述, 但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之, 本发明的各种特征, 为简洁起见, 在单个实施方案中进行了描述, 但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

除非另外说明, 本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

本发明中的沙丁胺醇, 包括左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇或硫酸沙丁胺醇。

在本发明上下文中, 无论是否使用“大约”或“约”等字眼, 所有在此公开了的数字均为近似值。每一个数字的数值有可能会出现 1%, 2%, 或 5% 等差异。

术语 API 是指活性成分。

术语 Dv(10) 是指一个样品的累计粒度体积分布百分数达到 10% 时所对应的粒径。

术语 Dv(50) 是指一个样品的累计粒度体积分布百分数达到 50% 时所对应的粒径。

术语 Dv(90) 是指一个样品的累计粒度体积分布百分数达到 90% 时所对应的粒径。

μm 指微米, mg 指毫克, mL 指毫升, EDTA 指依地酸(乙二胺四乙酸), min 指分钟, g 指克, mm 指毫米, nm 指纳米, cm 指厘米, μl 指微升, $^{\circ}\text{C}$ 指摄氏度, MeOH 指甲醇。

附图说明

图 1 是根据本发明的一个实施例的喷雾器装置吸液状态的结构示意图;

图 2 是根据本发明的一个实施例的喷雾器装置喷液状态的结构示意图;

图 3 是根据本发明的一个实施例, 在喷雾器的喷口距测试位置的距离为 5cm 时所喷出的气雾剂粒度分布曲线;

图 4 是根据本发明的一个实施例, 在喷雾器的喷口距测试位置的距离为 10cm 时所喷出的喷雾剂粒度分布曲线;

图 5 是根据本发明的一个实施例, 在喷雾器的喷口距测试位置的距离为 5cm 时所喷出的喷雾剂粒度分布曲线; 以及

图 6 是根据本发明的一个实施例, 在喷雾器的喷口距测试位置的距离为 5cm 时所喷出的气雾剂粒度分布曲线。

附图标记:

1: 储液罐, 2: 第一中空毛细管, 3: 活塞, 4: 第一多孔材料组件, 5: 第二多孔材料组件, 6: 第二中空毛细管, 7: 活塞杆, 8: 第一挡板, 9: 弹簧, 10: 第二挡板

5 发明详细描述

下面详细描述本发明的实施例, 所述实施例的示例在附图中示出, 其中自始至终相同或类似的标号表示相同或类似的元件或具有相同或类似功能的元件。下面通过参考附图描述的实施例是示例性的, 旨在用于解释本发明, 而不能理解为对本发明的限制。

根据本发明的一个方面, 本发明提出了一种喷雾剂, 其活性成分为沙丁胺醇或其盐, 10 其中, 喷雾剂中粒度为 $0.5\mu\text{m}$ - $6.5\mu\text{m}$ 的雾滴占雾滴总体积的百分比为 60%以上。根据本发明实施例的喷雾剂中粒度为 $0.5\mu\text{m}$ - $6.5\mu\text{m}$ 的雾滴占雾滴总体积的百分比为 60%以上, 相比于现有技术, 雾滴的粒度分布更均匀, 范围更窄, 便于患者吸收, 从而使得雾化后的沙丁胺醇绝大部分进入肺部, 减少了药物在口腔和咽部沉积, 大大提高了药物的利用度。同时, 本发明提供沙丁胺醇的新型喷雾剂不使用抛射剂, 环境友好, 减少了患者使用过程中的不 15 适感和安全风险。

根据本发明的另一个方面, 本发明提出了一种喷雾装置, 包括: 储液罐 1; 第一中空毛细管 2, 第一中空毛细管 2 与储液罐 1 相连; 活塞 3, 活塞 3 设置于第一中空毛细管 2 中; 第一多孔材料组件 4, 第一多孔材料组件 4 设置于第一中空毛细管 2 的远离储液罐 1 的另一端; 第二中空毛细管 6, 第二中空毛细管 6 与第一多孔材料组件 4 相连; 第二多孔材料组件 20 5, 第二多孔材料组件 5 具有喷雾剂出口, 第二多孔材料组件 5 与第一多孔材料组件 4 相连, 且第二多孔材料组件 5 与第一多孔材料组件 4 和第二中空毛细管 6 位于同一水平面内; 活塞杆 7, 活塞杆 7 可移动地与第二中空毛细管 6 相连; 弹簧 9; 第一挡板 8, 第一挡板 8 分别与弹簧 9 和活塞杆 7 相连, 且适于压缩弹簧 9, 以便带动活塞杆 7 在第二中空毛细管 6 中移动; 第二挡板 10, 第二中空毛细管 6 穿过第二挡板 10, 且第二挡板 10 用于固定第二中 25 空毛细管 6。喷雾剂 (sprays) 是指不含抛射剂, 借助压力将内容物以雾化等形态释出的制剂。本发明所提供的喷雾装置采用压缩空气或惰性气体作为动力, 将沙丁胺醇或其盐作为活性成分, 如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇的药液喷出从而获得前面所述的喷雾剂。本发明中该喷雾装置具有以下优点: (1) 尺寸小, 适宜患者随身携带, 使用方便; (2) 可将固定体积的沙丁胺醇或其盐溶液喷出雾化形成可吸入的喷雾剂。利用 30 本发明实施例的喷雾装置, 喷出的含有沙丁胺醇或其盐的喷雾剂中粒度为 $0.5\mu\text{m}$ - $6.5\mu\text{m}$ 的雾滴占雾滴总体积的百分比为 60%以上。雾滴的粒度分布更均匀, 范围更窄, 便于患者吸

收，雾化后的沙丁胺醇或其盐绝大部分进入肺部，减少药物在口腔和咽部沉积，提高药物的利用度；(3)可控制每次喷出的喷雾剂的重量，病人每次吸入的药物剂量能保持一致；(4)可控制喷出的速率，与人体呼吸速率配合。

为了方便理解，提供上述喷雾装置的使用方式，具体如下：

5 (1) 通过第一挡板 8 压缩弹簧 9，使得活塞杆 7 相对第二中空毛细管 6 轴向移动，活塞 3 相对第一中空毛细管 2 轴向移动，从而使得储液罐 1 中的药液沿第一中空毛细管 2 流到第一多孔材料组件 4；

(2) 释放第一挡板 8，使得活塞 3 相对第二中空毛细管 6 快速地轴向移动，活塞杆 7 相对第二中空毛细管 6 轴向移动，将药液经第一多孔材料组件 4 和/或第二多孔材料组件 5
10 喷出。

其中，需要说明的是，药液中活性成分为沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇。

根据本发明的一些实施例，所述第一多孔材料组件由高分子材料或不锈钢构成，并且所述第一多孔材料组件的孔径为 0.2 微米-50 微米。由此，雾滴的粒度分布更均匀，范围更
15 窄，便于患者吸收，雾化后的左旋沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇绝大部分进入肺部，减少药物在口腔和咽部沉积，进一步地提高药物的利用度。

根据本发明的一些实施例，所述第二多孔材料组件由不锈钢或金属构成，并且所述第二多孔材料组件的孔径为 2 微米-6 微米。由此，雾滴的粒度分布更均匀，范围更窄，便于
20 患者吸收，雾化后的沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇绝大部分进入肺部，减少药物在口腔和咽部沉积，进一步地提高药物的利用度。

根据本发明的一些实施例，所述喷雾装置每次喷出的喷雾剂的重量为 10mg-30mg。从而控制每次喷出的喷雾剂的重量，病人每次吸入的药物剂量能保持一致

根据本发明的一些实施例，所述喷雾瓶装置每次喷雾的持续时间为 1 秒-3 秒。从而控制
25 喷出的速率，与人体呼吸速率配合，使得雾化后的沙丁胺醇或其盐，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇绝大部分进入肺部，进一步地提高药物的利用度。

根据本发明的又一方面，本发明提出一种喷雾组件，包括前面所述的喷雾剂和前面所述的喷雾装置。

30 实施例

实施例 1：左旋沙丁胺醇在水中的溶解性

配制方法：将处方量左旋沙丁胺醇投入处方量的纯化水中，搅拌 10min 后完全溶解，溶液澄清透明，无色。处方见表 1-1。

表 1-1：处方组成

组分	作用	批用量
盐酸左旋沙丁胺醇	API	100mg
纯化水	溶剂	5mL

结论：左旋沙丁胺醇在水中的溶解度可满足该溶液剂对溶解度的需求。

5

实施例 2：不同 pH 值左旋沙丁胺醇溶液的稳定性

表 2-1：处方组成

组分	作用	批用量
左旋沙丁胺醇	API	0.21g
苯扎氯铵	抑菌剂	0.003g
依地酸二钠	螯合剂	0.015g
氯化钠	等渗调节剂	0.27g
氢氧化钠	pH 调节剂	适量
盐酸	pH 调节剂	适量
纯化水	溶剂	适量至 30mL

配制方法：依次将处方量苯扎氯铵、依地酸二钠、氯化钠加入 26g 水中，搅拌（约 5min）至其完全溶解；加入处方量 API，搅拌（约 10min）至完全溶解；分别用氢氧化钠或盐酸调节 pH 至目标值；纯化水定容至 30mL。稳定性检测项目为含量、有关物质。有关物质检测结果见表 2-2。含量检测结果见表 2-3。

其中，有关物质检测色谱条件如下所述：

仪器：Agilent-HPLC
色谱柱：Agilent, Zorbax SB-C18, 4.6×150mm, 5um 编号：EB-A-2493
流速：1.0ml/min
运行时间：70min
进样量：50µl
柱温：45℃
检测波长：220nm
流动相 A：0.1%磷酸水溶液

流动相 B: 乙腈: 甲醇: 水: 磷酸=350:350:300:1

梯度洗脱程序:

时间 (min)	流 动 相 A (%)	流动相 B (%)
0	100	0
30	70	30
50	28	72
50.01	0	100
55	0	100
55.01	100	0
70	100	0

含量测定色谱条件如下所述:

仪器: Agilent-HPLC

5 色谱柱: Agilent, Zorbax SB-C18, 4.6×150mm, 5μm 编号: EB-A-2493

流速: 1.0ml/min

运行时间: 30min

进样量: 10μl

柱温: 35℃

10 检测波长: 220nm

流动相 A: 0.1%磷酸水溶液

流动相 B: 乙腈: 甲醇: 水: 磷酸=350:350:300:1

梯度洗脱程序:

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	91.5	8.5
15	91.5	8.5
15.01	0	100
20	0	100
20.01	91.5	8.5
30	91.5	8.5

实验结果如表 2-2 和表 2-3 所示:

表 2-2: 有关物质检测结果

样品	60℃, 0 天		60℃, 10 天	
	最大单杂 (%)	总杂 (%)	最大单杂 (%)	总杂 (%)
pH3.06	0.43	0.95	0.46	1.68
pH3.36	0.44	0.97	0.44	1.54
pH4.00	0.43	0.94	0.42	1.45
pH4.45	0.44	0.97	0.42	1.70
pH4.92	0.44	0.98	0.50	2.13
pH5.86	0.43	0.97	1.51	5.00

表 2-3: 不同 pH 值左旋沙丁胺醇溶液含量检测结果

样品	含量% (60℃, 0 天)	含量% (60℃, 10 天)
pH3.06	99.3	99.6
pH3.36	99.2	99.6
pH4.00	99.4	99.8
pH4.45	99.5	99.2
pH4.92	99.0	98.7
pH5.86	99.5	94.0

结论: 有关物质检测结果及含量检测结果显示, pH 范围在 3 至 5, 左旋沙丁胺醇溶液较稳定。

5

实施例 3: 含缓冲剂左旋沙丁胺醇溶液稳定性

表 3-1: 处方组成

组分	作用	批用量
盐酸左旋沙丁胺醇	API	0.21g
苯扎氯铵	抑菌剂	0.003g
依地酸二钠	螯合剂	0.015g
氯化钠	等渗调节剂	0.27g
柠檬酸	缓冲剂	0.03g
氢氧化钠	pH 调节剂	调节 pH 至 4

纯化水	溶剂	qs.30mL
-----	----	---------

配制方法：依次将处方量苯扎氯铵、依地酸二钠、柠檬酸、氯化钠加入 26g 水中，搅拌（约 5min）至其完全溶解；加入处方量 API，搅拌（约 10min）至完全溶解；用氢氧化钠调节 pH 至目标值；纯化水定容至 30mL。稳定性检测项目为含量、有关物质，测定方法同实施例 2。

5 实验结果如表 3-2 和表 3-3 所示：

表 3-2：有关物质检测结果

样品	60℃，0 天		60℃，10 天	
	最大单杂（%）	总杂（%）	最大单杂（%）	总杂（%）
01	0.42	0.95	0.76	1.60
02	0.44	0.99	0.76	1.48

表 3-3：含量检测结果

样品	含量%（60℃，0 天）	含量%（60℃，10 天）
01	99.4	98.9
02	100.5	99.8

备注：01 不含缓冲剂，02 含柠檬酸做缓冲剂；两样品 pH4.0。

结论：两个样品溶液稳定性无明显差别，缓冲剂对左旋沙丁胺醇的稳定性无明显影响。

10

实施例 4：喷雾器每次喷雾量测定

表 4-1：处方组成

组分	作用	组分比例（%）
盐酸左旋沙丁胺醇	API	0.7
苯扎氯铵	抑菌剂	0.01
依地酸二钠	螯合剂	0.05
氯化钠	等渗调节剂	0.9
盐酸	pH 调节剂	调节 pH 至 4.0
纯化水	溶剂	适量至 100mL

喷雾器如图 1、2 所示，其中，第一多孔材料组件 4 由不锈钢构成，第一多孔材料组件 4 的孔径为 10 微米-50 微米，第二多孔材料组件 5 由铜构成，第二多孔材料组件 5 的孔径为 2 微米-6 微米。

15

总喷次数为 100 次。每次喷雾的重量（单位：mg）原始数据见下表：

表 4-2：每次喷雾的重量

15.4	15.8	16.5	16.2	15.6	14.6	15.1	16.1	15.8	16.0
16.1	16.6	15.7	15.8	15.4	15.8	15.6	15.9	16.5	15.7
15.7	15.8	16.0	15.9	15.7	15.1	15.0	16.0	16.1	15.8
18.0	16.1	15.6	15.7	15.8	15.7	15.9	16.2	15.8	16.2
16.0	16.3	15.6	15.3	15.4	14.9	15.1	15.7	16.6	15.9
15.3	15.9	16.3	16.1	15.2	15.5	15.7	16.1	15.9	16.4
15.7	16.2	16.2	15.9	15.5	14.7	15.4	15.8	15.7	16.1
15.2	15.7	15.7	17.0	15.6	15.9	16.2	16.3	16.5	15.6
15.8	15.7	15.9	16.4	15.3	15.2	16.0	16.1	15.9	16.2
15.5	15.8	15.9	15.5	15.4	15.5	16.2	15.7	16.2	15.6

结论：平均每次喷雾量为 15.8mg。

5 实施例 5：喷雾剂粒度分布测定

5-1：处方组成

组分	作用	组分比例（%）
盐酸左旋沙丁胺醇	API	0.7
苯扎氯铵	抑菌剂	0.01
依地酸二钠	螯合剂	0.05
氯化钠	等渗调节剂	0.9
盐酸	pH 调节剂	调节 pH 至 4.0
纯化水	溶剂	适量至 100mL

所采用的喷雾器如图 1、2 所示，其中，第一多孔材料组件 4 由聚丙烯构成，第一多孔材料组件 4 的孔径为 0.2 微米-10 微米，第二多孔材料组件 5 由铜构成，第二多孔材料组件 5 的孔径为 2 微米-6 微米。

10 粒径测试方法：

仪器： 马尔文 spraytec 喷雾粒径仪。

测量步骤：固定雾化器距检测与水平距离 10cm，垂直距离 5cm，试喷一次，保证检测的激光位于喷出的雾的中央。设定采样速度 100 次每秒，测定背景，喷雾，测定雾的粒径。雾化器喷口的距离为 5cm 位置的喷雾中液滴的粒度分布，如图 3 所示。

实验结果：

- 5 $Dv(10) = 2.094 (\mu m)$; $Dv(50) = 4.131 (\mu m)$; $Dv(90) = 7.609 (\mu m)$ 。0.5 μm 至 6.5 μm 雾滴百分比约为 80.5%。

实施例 6：硫酸沙丁胺醇在水中的溶解性

- 配制方法：将处方量硫酸沙丁胺醇投入处方量的纯化水中，搅拌 10min 后完全溶解，
10 溶液澄清透明，无色。处方见表 6-1。

表 6-1：处方组成

组分	作用	批用量
硫酸沙丁胺醇	API	35mg
纯化水	溶剂	5mL

结论：硫酸沙丁胺醇在水中的溶解度可满足该溶液剂对溶解度的需求。

实施例 7：不同 pH 值硫酸沙丁胺醇溶液的稳定性

- 15 表 7-1：处方组成

组分	作用	批用量
硫酸沙丁胺醇	API	0.21g
苯扎氯铵	抑菌剂	0.003g
依地酸二钠	螯合剂	0.015g
氢氧化钠	pH 调节剂	调节 pH 至 9
盐酸	pH 调节剂	调节 pH 至 3
纯化水	溶剂	适量至 30mL

配制方法：依次将处方量苯扎氯铵、依地酸二钠加入 26g 水中，搅拌（约 5min）至其完全溶解；加入处方量 API，搅拌（约 10min）至完全溶解；分别用氢氧化钠或盐酸调节 pH 至目标值；纯化水定容至 30mL。稳定性检测项目为含量、有关物质。有关物质检测结果见表 7-2。含量检测结果见表 7-3。

- 20 表 7-2：有关物质检测结果

	pH3.03	pH4.75	pH8.12
--	--------	--------	--------

60℃, 0 天	RRT1.28	0.05	0.05	0.05
	RRT1.55	0.12	0.12	0.13
	RRT1.79	—	—	0.38
	总杂	0.28	0.29	0.72
60℃, 10 天	RRT1.58	0.12	0.13	—
	RRT1.67	0.17	0.14	—
	RRT1.81	0.06	0.29	—
	总杂	0.42	0.79	—

结论：从 0 天有关物质检测结果可见，硫酸沙丁胺醇溶液在碱性条件下，杂质含量明显高于酸性条件样品；60℃放置 10 天后，碱性条件样品溶液变黄，且出现颗粒物（正常沙丁胺醇溶液为无色透明溶液），可见沙丁胺醇溶液在碱性条件下不稳定。在酸性条件下，60℃放置 10 天，pH3 的样品有关物质明显低于 pH4.7 的样品，可见在酸性条件下，pH 值越低，

5 沙丁胺醇溶液越稳定。

其中，有关物质色谱条件：

仪器：Agilent-HPLC

色谱柱：Waters, symmetry-C8, 4.6*150mm, 5μm

流速：1.0ml/min

10 运行时间：40min

进样量：50μl

柱温：30℃

检测波长：273nm

15 流动相 A：称取 3.45g 一水磷酸二氢钠，溶于 0.05% 的三乙胺溶液中，用磷酸调溶液 pH 至 3.0，以 0.05% 三乙胺溶液稀释至 1000mL，抽滤，即得。

流动相 B：甲醇：乙腈=35:65

梯度洗脱程序：

时间 (min)	流动相 A	流动相 B
0	95	5
5	95	5
30	10	90
30.1	95	5

40	95	5
----	----	---

表 7-3: 含量检测结果

样品	含量% (60℃, 0 天)	含量% (60℃, 10 天)
pH3.03	98.0	98.8
pH4.75	100.5	98.7
pH8.12	101.7	48.4

结论: 含量检测结果同样表明, 硫酸沙丁胺醇在酸性条件下稳定, 碱性条件下不稳定。

含量检测色谱条件:

仪器: Agilent-HPLC

5 色谱柱: Agilent, Zorbax SB-C18, 4.6×250mm, 5μm

流速: 1.0ml/min

运行时间: 15min

进样量: 20μl

柱温: 30℃

10 检测波长: 276nm

Buffer (0.08mol/L 磷酸二氢钠缓冲液): 称取二水合磷酸二氢钠 12.48g, 用 1000ml 水溶解, 再用磷酸调 pH 至 3.10±0.05, 过滤, 即得。

流动相/稀释剂: Buffer:MeOH=85:15

15 实施例 8: 含缓冲剂硫酸沙丁胺醇溶液稳定性

配制方法: 依次将处方量苯扎氯铵、依地酸二钠、柠檬酸加入 26g 水中, 搅拌 (约 5min) 至其完全溶解; 加入处方量 API, 搅拌 (约 10min) 至完全溶解; 用氢氧化钠调节 pH 至目标值; 纯化水定容至 30mL。稳定性检测项目为含量、有关物质。处方见表 8-1。有关物质检测结果见表 8-2。含量检测结果见表 8-3。

20 表 8-1: 处方组成

组分	作用	批用量
硫酸沙丁胺醇	API	0.21g
苯扎氯铵	抑菌剂	0.003g
依地酸二钠	螯合剂	0.015g
柠檬酸	缓冲剂	0.03g
氢氧化钠	pH 调节剂	调节 pH 至 3.0

纯化水	溶剂	适量至 30mL
-----	----	----------

表 8-2: 有关物质检测结果

	不含缓冲剂样品		含缓冲剂样品	
60℃, 0 天	RRT1.66	0.08	RRT1.64	0.10
	总杂	0.13	总杂	0.10
60℃, 10 天	RRT1.64	0.18	RRT1.69	0.15
	RRT1.74	0.31	RRT1.80	0.21
	RRT1.90	0.12	RRT1.96	0.09
	总杂	0.86	总杂	0.56

备注: 两个样品 pH 值均为 3.0。

结论: 分别将不含柠檬酸和含柠檬酸的两个样品于 60℃放置 10 天后, 含柠檬酸样品有关物质明显低于不含柠檬酸样品, 由此可推断, 柠檬酸有助于溶液稳定。

5 有关物质色谱条件:

仪器: Agilent-HPLC

色谱柱: Waters, symmetry-C8, 4.6*150mm, 5μm

流速: 1.0ml/min

运行时间: 40min

10 进样量: 50μl

柱温: 30℃

检测波长: 273nm

流动相 A: 称取 3.45g 一水磷酸二氢钠, 溶于 0.05%的三乙胺溶液中, 用磷酸调溶液 pH 至 3.0, 以 0.05%三乙胺溶液稀释至 1000mL, 抽滤, 即得。

15 流动相 B: 甲醇: 乙腈=35:65

梯度洗脱程序:

时间 (min)	流动相 A	流动相 B
0	95	5
5	95	5
30	10	90
30.1	95	5
40	95	5

表 8-3: 含量检测结果

样品	含量% (60℃, 0 天)	含量% (60℃, 10 天)
不含缓冲剂	98.0	98.8
含缓冲剂	98.2	97.3

结论: 两个样品于 60℃放置 10 天, 含量保持稳定。

含量检测色谱条件:

仪器: Agilent -HPLC

5 色谱柱: Agilent, Zorbax SB-C18, 4.6×250mm, 5μm

流速: 1.0ml/min

运行时间: 15min

进样量: 20μl

柱温: 30℃

10 检测波长: 276nm

Buffer (0.08mol/L 磷酸二氢钠缓冲液): 称取二水合磷酸二氢钠 12.48g, 用 1000ml 水溶解, 再用磷酸调 pH 至 3.10±0.05, 过滤, 即得。

流动相/稀释剂: Buffer: MeOH=85:15

15 实施例 9: 含等渗调节剂硫酸沙丁胺醇溶液稳定性

配制方法: 依次将处方量苯扎氯铵、依地酸二钠、氯化钠加入 26g 水中, 搅拌 (约 5min) 至其完全溶解; 加入处方量 API, 搅拌 (约 10min) 至完全溶解; 纯化水定容至 30mL; 测量溶液 pH 值。稳定性检测项目为含量、有关物质。处方见表 9-1。有关物质检测结果见表 9-2。含量检测结果见表 9-3。

20 表 9-1: 处方组成

组分	作用	批用量
硫酸沙丁胺醇	API	0.21g
苯扎氯铵	抑菌剂	0.003g
依地酸二钠	螯合剂	0.015g
氯化钠	等渗调节剂	0.27g
纯化水	溶剂	适量至 30mL

表 9-2: 有关物质检测结果

	不含等渗调节剂	含等渗调节剂
--	---------	--------

60℃,0 天	RRT1.66	0.08	RRT1.69	0.09
	总杂	0.13	总杂	0.14
60℃,10 天	RRT1.64	0.18	RRT1.69	0.17
	RRT1.74	0.31	RRT1.80	0.31
	RRT1.90	0.12	RRT1.96	0.12
	总杂	0.86	总杂	0.74

其中, 有关物质色谱条件如下所述:

仪器: Agilent-HPLC

色谱柱: Waters, symmetry-C8, 4.6*150mm, 5 μ m

流速: 1.0ml/min

5 运行时间: 40min

进样量: 50 μ l

柱温: 30℃

检测波长: 273nm

10 流动相 A: 称取 3.45g 一水磷酸二氢钠, 溶于 0.05% 的三乙胺溶液中, 用磷酸调溶液 pH 至 3.0, 以 0.05% 三乙胺溶液稀释至 1000mL, 抽滤, 即得。

流动相 B: 甲醇: 乙腈=35:65

梯度洗脱程序:

时间 (min)	流动相 A	流动相 B
0	95	5
5	95	5
30	10	90
30.1	95	5
40	95	5

表 9-3: 含量检测结果

样品	含量% (60℃, 0 天)	含量% (60℃, 10 天)
不含等渗调节剂	98.0	98.8
含等渗调节剂	100.4	99.1

结论: 等渗调节剂氯化钠对溶液的稳定性没有影响。

15 含量检测色谱条件:

仪器：Agilent-HPLC

色谱柱：Agilent, Zorbax SB-C18, 4.6×250mm, 5μm

流速：1.0ml/min

运行时间：15min

5 进样量：20μl

柱温：30℃

检测波长：276nm

Buffer（0.08mol/L 磷酸二氢钠缓冲液）：称取二水合磷酸二氢钠 12.48g，用 1000ml 水溶解，再用磷酸调 pH 至 3.10±0.05，过滤，即得。

10 流动相/稀释剂：Buffer:MeOH=85:15

实施例 10：喷雾器每次喷雾量测定

处方表如表 10-1 所示，

表 10-1：

组分	作用	组分比例（%）
硫酸沙丁胺醇	API	0.7
苯扎氯铵	抑菌剂	0.01
依地酸二钠	螯合剂	0.05
柠檬酸	缓冲剂	0.1
氯化钠	等渗调节剂	0.9
氢氧化钠	pH 调节剂	调节 pH 至 3.0
纯化水	溶剂	适量至 100mL

15 喷雾器如图 1、2 所示，其中，第一多孔材料组件 4 由不锈钢构成，第一多孔材料组件 4 的孔径为 10 微米-50 微米，第二多孔材料组件 5 由铜构成，第二多孔材料组件 5 的孔径为 2-6 微米。

总喷次数为 120 次。每次喷雾的重量（单位：mg）原始数据见表 10-2：

表 10-2：每次喷雾的重量

16.3	16.4	16.0	15.2	17.0	15.4	16.3	15.9	16.6	15.7
15.3	15.5	15.0	16.7	15.0	15.2	16.8	14.8	14.5	14.3
18.2	15.4	15.7	16.1	17.6	14.2	16.7	16.2	17.1	16.2
15.9	16.8	15.8	16.6	16.0	16.0	15.8	15.2	17.4	15.2

16.8	15.0	16.8	15.1	18.9	15.4	16.0	15.2	16.5	17.2
15.3	17.2	15.6	16.1	16.1	15.9	16.7	16.3	14.9	17.1
14.3	16.9	14.8	17.8	16.4	16.2	16.1	16.5	15.7	16.0
15.7	16.5	15.5	16.6	15.9	17.1	15.1	15.4	15.5	14.5
16.4	16.5	16.3	15.6	16.8	16.1	15.7	15.5	16.6	14.6
17.0	15.4	17.7	16.1	16.4	15.8	16.5	14.6	16.8	15.3
16.5	15.7	16.7	15.1	17.1	15.2	17.0	15.5	15.9	16.0
15.8	16.7	16.9	15.2	16.7	16.2	15.1	16.9	15.3	15.8

结论：平均每次喷雾量为 16.0mg。

实施例 11：喷雾剂粒度分布测定

处方表如表 11-1 所示，

5 表 11-1：

组分	作用	组分比例 (%)
硫酸沙丁胺醇	API	0.7
苯扎氯铵	抑菌剂	0.01
依地酸二钠	螯合剂	0.05
柠檬酸	缓冲剂	0.1
氯化钠	等渗调节剂	0.9
氢氧化钠	pH 调节剂	调节 pH 至 3.0
纯化水	溶剂	适量至 100mL

所采用的喷雾器如图 1、2 所示，其中，第一多孔材料组件 4 由聚丙烯构成，第一多孔材料组件 4 的孔径为 0.2 微米-10 微米，第二多孔材料组件 5 由铜构成，第二多孔材料组件 5 的孔径为 2 微米-6 微米。

喷雾器的喷口距测试位置的距离为 10cm 的喷雾剂粒度分布，如图 4 所示。

10 喷雾器的喷口距测试位置的距离为 5cm 的喷雾剂粒度分布，如图 5 所示。

结论：

取样位置：5cm

$Dv(10) = 2.091 (\mu m)$; $Dv(50) = 4.283 (\mu m)$; $Dv(90) = 8.254 (\mu m)$ 。

0.5 μm 至 6.5 μm 雾滴百分比约为 76.5%。

取样位置：10cm

$Dv(10) = 2.122 (\mu m)$; $Dv(50) = 4.362 (\mu m)$; $Dv(90) = 8.443 (\mu m)$ 。

0.5 μm 至 6.5 μm 雾滴百分约比为 75.3%。

粒径测试方法：

5 仪器： 马尔文 spraytec 喷雾粒径仪。

步骤：固定雾化器距检测与水平距离 10cm，垂直距离 5cm，试喷一次，保证检测的激光位于喷出的雾的中央。设定采样速度 100 次每秒，测定背景，喷雾，测定雾的粒径。

实施例 12：市售硫酸沙丁胺醇气雾剂（商品名：万托林）粒度分布测定

10 市售硫酸沙丁胺醇气雾剂的处方如表 12 所示：

表 12：

组分	作用
硫酸沙丁胺醇	API
HFA-134a	抛射剂
乙醇	溶剂

喷嘴距测试位置的距离为 5cm 的喷雾剂粒度分布，如图 6 所示。

结论：

取样位置：5cm

15 $Dv(10) = 1.426 (\mu m)$; $Dv(50) = 85.1 (\mu m)$; $Dv(90) = 222.1 (\mu m)$ 。

0.5 μm 至 6.5 μm 雾滴百分比约为 29.5%。

粒径测试方法：

仪器： 马尔文 spraytec 喷雾粒径仪。

20 步骤：固定雾化器距检测与水平距离 10cm，垂直距离 5cm，试喷一次，保证检测的激光位于喷出的雾的中央。设定采样速度 100 次每秒，测定背景，喷雾，测定雾的粒径。

参照 FDA 指南（Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products），最佳的质量空气动力学粒径分布一般认为是 1 微米-5 微米。本发明的喷雾剂雾滴的粒度分布范围在 0.5 微米-6.5 微米内所占比例约为 75.3%-80.5%，高于气雾剂的粒度分布范围所占比例（约 29.5%）。因此，本发明雾化后的活性成分，如左旋沙丁胺醇、盐酸左旋沙丁胺醇或硫酸沙丁胺醇绝大部分进入肺部，减少药物在口腔和咽部沉积，提高药物的利用度。

25

本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述，相关人员明显能在本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术。本领域技术人员可以借鉴本文内容，适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是，所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明内。

- 5 在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技术
- 10 人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

权利要求书

1、一种喷雾剂，其特征在于，其活性成分为沙丁胺醇或其盐，其中，喷雾剂中粒度为0.5 μ m-6.5 μ m 的雾滴占雾滴总体积的百分比为 60%以上。

5 2、根据权利要求 1 所述的喷雾剂，其特征在于，所述活性成分为左旋沙丁胺醇。

3、根据权利要求 2 所述的喷雾剂，其特征在于，所述活性成分为盐酸左旋沙丁胺醇。

4、根据权利要求 1 所述的喷雾剂，其特征在于，所述活性成分为硫酸沙丁胺醇。

5、根据权利要求 1-4 任一项所述的喷雾剂，其特征在于，所述活性成分的浓度为0.001mg/mL-50mg/mL；或者为 0.01mg/mL-30.0mg/mL；或者为 0.1mg/mL-20mg/mL；或者
10 为 0.01mg/mL-20.0mg/mL；或者为 0.1mg/mL-10mg/mL。

6、根据权利要求 1-4 任一项所述的喷雾剂，其特征在于，所述喷雾剂还包含离子螯合剂、等渗调节剂、缓冲剂和 pH 调节剂中的至少之一。

7、根据权利要求 6 所述的喷雾剂，其特征在于，所述离子螯合剂为 EDTA 或其盐，氮三乙酸或其盐，或其组合。

15 8、根据权利要求 7 所述的喷雾剂，其特征在于，所述离子螯合剂的浓度为 0.1 mg/mL-10 mg/mL；或者为 0.1mg/mL-1mg/mL；或者为 0.25mg/mL-0.75mg/mL。

9、根据权利要求 6 所述的喷雾剂，其特征在于，所述等渗调节剂为氯化钠、甘露醇、山梨醇、葡萄糖和甘油的至少一种。

10、根据权利要求 6 所述的喷雾剂，其特征在于，所述缓冲剂为乙酸、柠檬酸、琥珀
20 酸、己二酸、酒石酸、抗坏血酸、苯甲酸和苹果酸的至少一种。

11、根据权利要求 6 所述的喷雾剂，其特征在于，所述缓冲剂为柠檬酸。

12、根据权利要求 10 所述的喷雾剂，其特征在于，所述缓冲剂的浓度为 0.01 mg/mL-10.0 mg/mL；或为 0.05mg/mL-5.0mg/mL；或为 0.5mg/mL-2.0mg/mL。

13、根据权利要求 6 所述的喷雾剂，其特征在于，所述 pH 调节剂为酸性 pH 调节剂或
25 碱性 pH 调节剂，所述酸性 pH 调节剂为盐酸、乙酸和磷酸的至少一种；所述碱性 pH 调节剂为碱金属氢氧化物或碱金属碳酸盐，或其组合。

14、根据权利要求 13 所述的喷雾剂，其特征在于，所述 pH 调节剂为盐酸或氢氧化钠。

15、根据权利要求 1-4 任一项所述的喷雾剂，其特征在于，所述喷雾剂的 pH 值为 3-5。

16、根据权利要求 1-15 任一项所述的喷雾剂，其特征在于，进一步包含防腐剂，所述
30 防腐剂包含苯扎氯铵、尼泊金酯、苯甲酸及其盐的至少一种。

17、一种喷雾装置，其特征在于，所述喷雾装置包括：

储液罐；

第一中空毛细管，所述第一中空毛细管与储液罐相连；

活塞，所述活塞设置于所述第一中空毛细管中；

5 第一多孔材料组件，所述第一多孔材料组件设置于所述第一中空毛细管的远离所述储液罐的另一端； 第二中空毛细管，所述第二中空毛细管与所述第一多孔材料组件相连；

第二多孔材料组件，所述第二多孔材料组件具有喷雾剂出口，所述第二多孔材料组件与第一多孔材料组件相连，且所述第二多孔材料组件与所述第一多孔材料组件和所述第二中空毛细管位于同一水平面内；

活塞杆，所述活塞杆可移动地与所述第二中空毛细管相连；

10 弹簧；

第一挡板，所述第一挡板分别与所述弹簧和所述活塞杆相连，且适于压缩所述弹簧，以便带动所述活塞杆在所述第二中空毛细管中移动；

第二挡板，所述第二中空毛细管穿过所述第二挡板，且所述第二挡板用于固定所述第二中空毛细管。

15 18、根据权利要求 17 所述的喷雾装置，其特征在于，所述第一多孔材料组件由高分子材料或不锈钢构成，并且所述第一多孔材料组件的孔径为 0.2 微米-50 微米。

19、根据权利要求 17 所述的喷雾装置，其特征在于，所述第二多孔材料组件由不锈钢或金属构成，并且所述第二多孔材料组件的孔径为 2 微米-6 微米。

20 20、根据权利要求 17 所述的喷雾装置，其特征在于，所述喷雾装置每次喷出的喷雾剂的重量为 10mg-30mg。

21、根据权利要求 17-20 任一项所述的喷雾装置，其特征在于，所述喷雾装置每次喷雾的持续时间为 1 秒-3 秒。

22、一种喷雾组件，其特征在于，包括权利要求 1-16 任一项所述的喷雾剂和权利要求 17-21 任一项所述的喷雾装置。

25

30

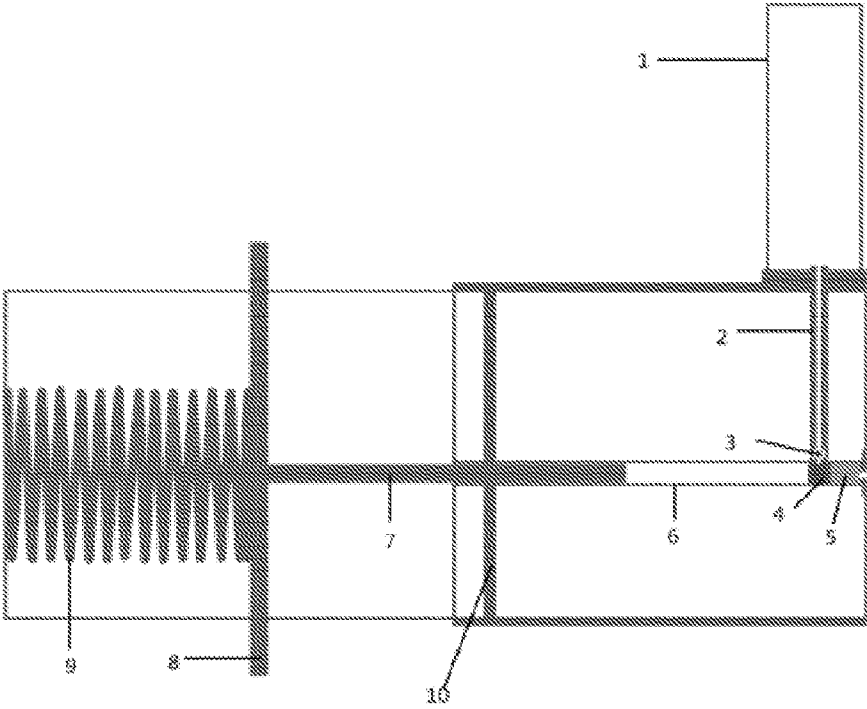


图 1

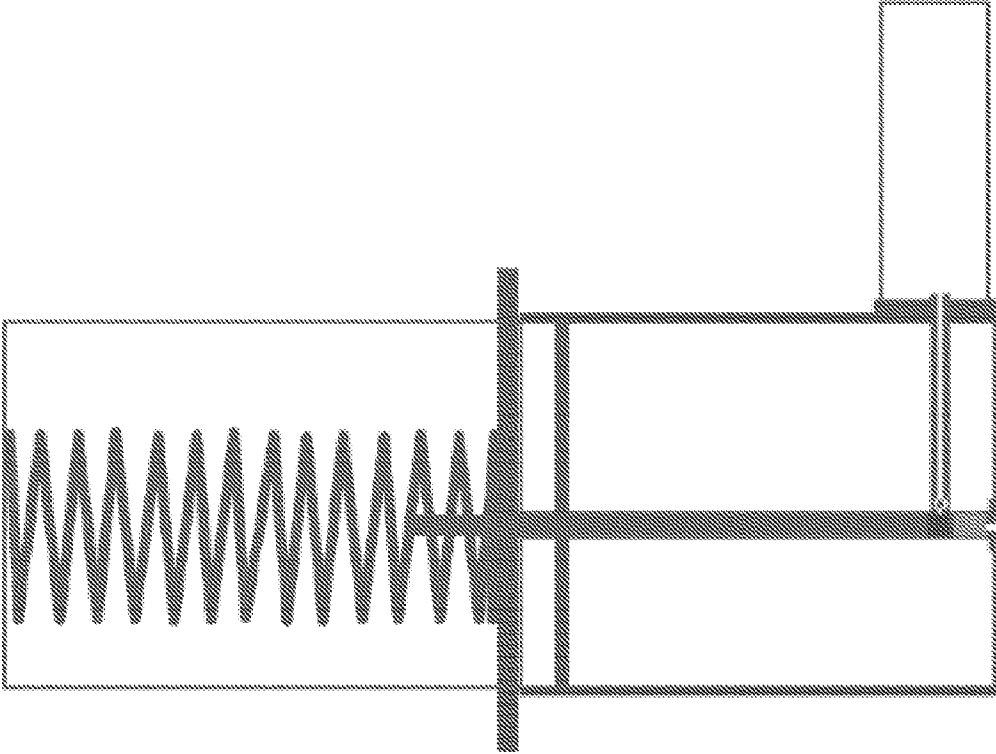


图 2

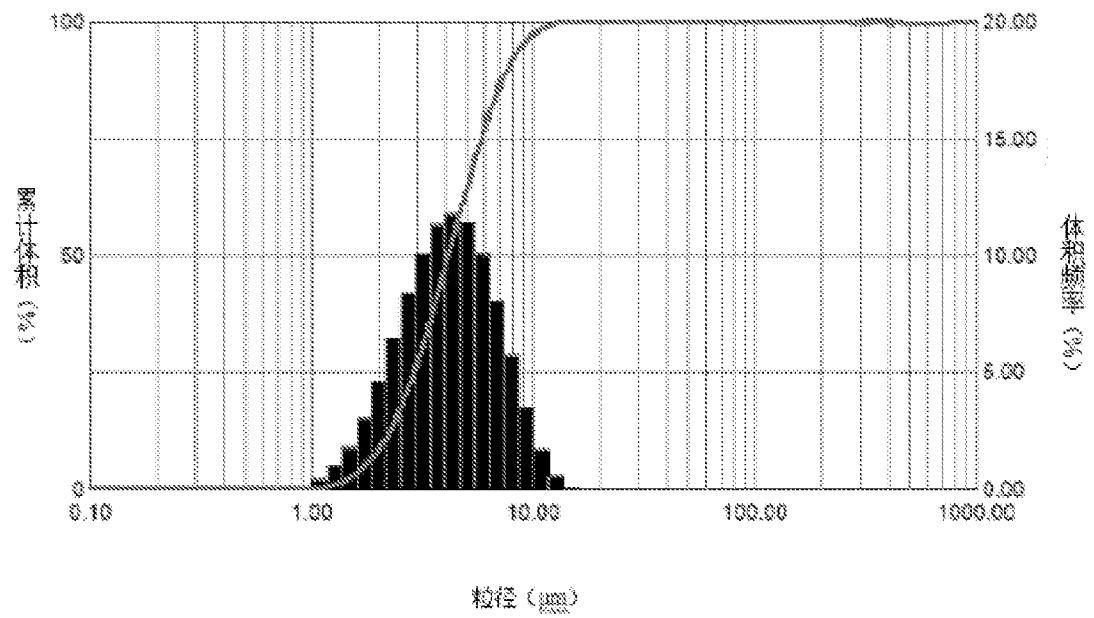
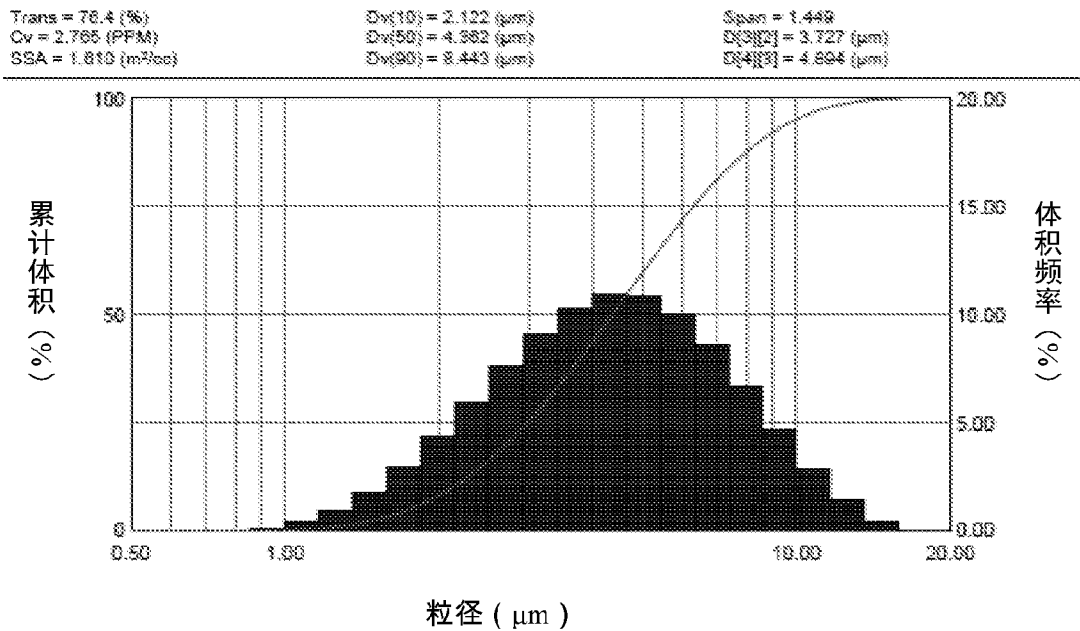


图 3



Size (μm)	% V <	% V	Size (μm)	% V <	% V	Size (μm)	% V <	% V
0.117	0.00	0.00	2.51	16.45	5.97	54.12	100.00	0.00
0.136	0.00	0.00	2.63	24.08	7.63	63.10	100.00	0.00
0.156	0.00	0.00	3.41	33.22	9.14	73.58	100.00	0.00
0.185	0.00	0.00	3.98	43.53	10.31	85.77	100.00	0.00
0.215	0.00	0.00	4.64	54.45	10.92	100.00	100.00	0.00
0.251	0.00	0.00	5.41	65.29	10.84	116.59	100.00	0.00
0.293	0.00	0.00	6.31	75.32	10.03	135.94	100.00	0.00
0.341	0.00	0.00	7.36	83.90	8.58	158.49	100.00	0.00
0.398	0.00	0.00	8.58	90.61	6.71	194.79	100.00	0.00
0.464	0.00	0.00	10.00	96.32	4.71	215.44	100.00	0.00
0.541	0.00	0.00	11.66	98.16	2.86	251.19	100.00	0.00
0.631	0.00	0.00	13.59	99.57	1.39	292.67	100.00	0.00
0.736	0.00	0.00	15.85	100.00	0.43	341.48	100.00	0.00
0.858	0.00	0.00	18.48	100.00	0.00	398.11	100.00	0.00
1.00	0.11	0.11	21.54	100.00	0.00	464.16	100.00	0.00
1.17	0.52	0.41	25.12	100.00	0.00	541.17	100.00	0.00
1.36	1.46	0.94	29.29	100.00	0.00	630.96	100.00	0.00
1.58	3.23	1.76	34.15	100.00	0.00	735.64	100.00	0.00
1.85	6.14	2.91	39.81	100.00	0.00	857.70	100.00	0.00
2.15	10.48	4.35	46.42	100.00	0.00	1000.00	100.00	0.00

图4

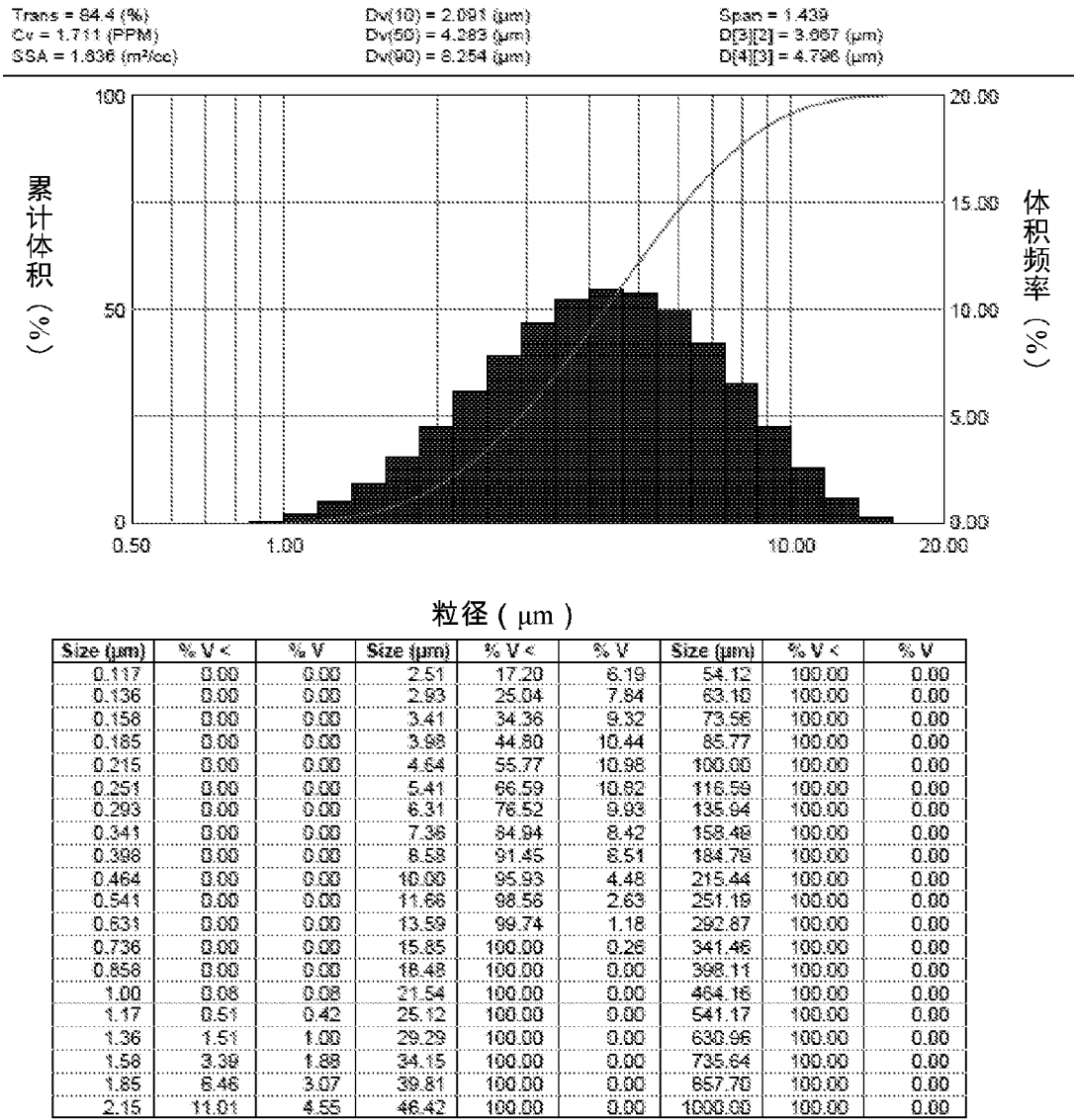
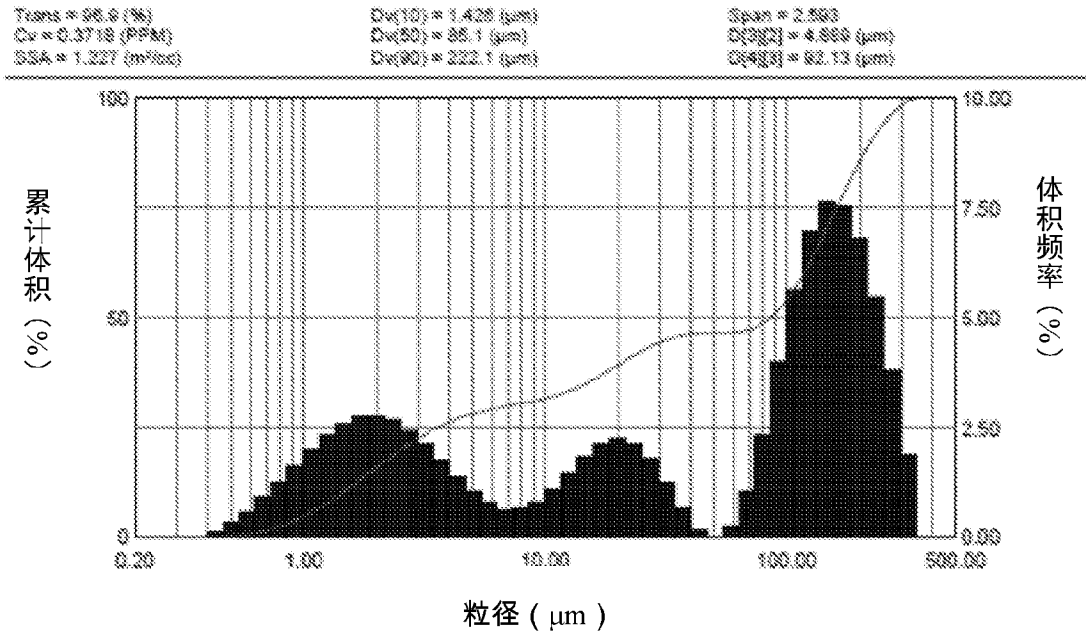


图5



Size (μm)	% V <	% V	Size (μm)	% V <	% V	Size (μm)	% V <	% V
0.117	0.00	0.00	2.51	19.98	2.86	54.12	48.49	0.02
0.136	0.00	0.00	2.93	22.43	2.44	63.10	48.75	0.28
0.156	0.00	0.00	3.41	24.95	2.13	73.56	47.80	1.05
0.185	0.00	0.00	3.98	26.31	1.76	85.77	50.15	2.35
0.215	0.00	0.00	4.64	27.88	1.37	100.00	54.15	4.00
0.251	0.00	0.00	5.41	28.72	1.03	116.58	58.80	5.65
0.293	0.00	0.00	6.31	29.50	0.78	135.54	66.76	6.98
0.341	0.00	0.00	7.36	30.14	0.65	156.49	74.41	7.65
0.398	0.00	0.00	8.56	30.60	0.58	184.79	81.99	7.58
0.464	0.13	0.13	10.00	31.62	0.52	215.44	88.80	6.81
0.541	0.46	0.34	11.66	32.72	1.10	251.19	94.29	5.49
0.631	1.06	0.60	13.59	34.19	1.46	292.87	98.10	3.81
0.736	1.97	0.91	15.65	36.02	1.84	341.46	100.00	1.90
0.858	3.23	1.28	18.48	38.15	2.13	398.11	100.00	0.00
1.00	4.67	1.64	21.54	40.40	2.25	464.16	100.00	0.00
1.17	6.68	2.01	25.12	42.95	2.15	541.17	100.00	0.00
1.36	9.22	2.34	29.29	44.35	1.80	630.66	100.00	0.00
1.58	11.81	2.60	34.15	45.81	1.26	735.64	100.00	0.00
1.85	14.56	2.75	39.81	46.28	0.97	857.70	100.00	0.00
2.15	17.32	2.77	46.42	46.47	0.19	1000.00	100.00	0.00

图6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/076499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/72 (2006.01) i; A61K 9/12 (2006.01) i; A61K 31/137 (2006.01) i; A61M 11/00 (2006.01) i; A61P 11/06 (2006.01) i; A61P 11/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61M, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNPAT, CA-ONLINE, EMBASE, CNKI SEARCH TERMS: spraying agent, fog droplet, chelating agent, isotonic regulator, buffering agent, salbutamol, aerosolized, atomization, spray, nebulize, drop, µm, chelating, agent, isoosmotic, buffer, pH regulat+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101090709 A (BREATH LTD.), 19 December 2007 (19.12.2007), embodiment 1, and description, page 4, line 16 to page 5, line 2 and page 6, last paragraph	1-16
A	CN 102596176 A (PEARL THERAPEUTICS, INC.), 18 July 2012 (18.07.2012), claims 3 and 9	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 24 May 2017 (24.05.2017)	Date of mailing of the international search report 13 June 2017 (13.06.2017)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer ZHANG, Kaijia Telephone No.: (86-10) 62411139

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/076499

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

[1] the first group: claims 1-16; and

[2] the second group: claims 17-22.

[3] The first group of claims and the second group of claims do not comply with the requirement of unity of invention, because the first group of claims set forth a spray, and define components of the spray; the second group of claims set forth a spray device and a spray component comprising a spray device, and define the structure of the spray device, and the two groups of claims do not fall within a single general inventive concept, do not share the same or corresponding special technical feature, and therefore lack unity of invention.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: claims 1-16.

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/076499

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101090709 A	19 December 2007	ES 2441733 T3	06 February 2014
		AU 2006208880 B2	26 August 2010
		EP 1843750 A1	17 October 2007
		IS 8666 A	02 August 2007
		ZA 200704977 A	26 November 2008
		JP 2008528565 A	31 July 2008
		KR 20070101292 A	16 October 2007
		CA 2596215 A1	03 August 2006
		ZA 200704977 B	26 November 2008
		CZ 20070598 A3	17 October 2007
		GB 0501956 D0	09 March 2005
		NO 20073909 A	24 October 2007
		EP 1843750 B1	16 October 2013
		NZ 556714 A	24 December 2009
		BR PI0606261 A2	13 June 2009
		IL 183578 D0	11 February 2009
		CN 102631344 A	15 August 2012
		AU 2006208880 A1	03 August 2006
		US 2008319006 A1	25 December 2008
		WO 2006079841 A1	03 August 2006
CN 102596176 A	18 July 2012	RU 2580315 C2	10 April 2016
		SM T201600326 B	10 November 2016
		HR P20161102 T1	04 November 2016
		JP 5873012 B2	01 March 2016
		IL 216466 D0	31 January 2012
		JP 2015187108 A	29 October 2015
		KR 20120026075 A	16 March 2012
		IL 216467 D0	31 January 2012
		TW 201109051 A	16 March 2011
		HR P20161101 T1	04 November 2016
		CA 2763939 A1	02 December 2010
		AU 2010253950 A1	08 December 2011
		AU 2010253770 A1	24 November 2011
		PL 2435024 T3	31 January 2017
		HK 1218867 A1	17 March 2017
		HK 1169026 A1	31 March 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/076499

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		LT 2435024 T	26 September 2016
		MX 2011012685 A	12 June 2012
		CA 2763941 A1	02 December 2010
		TW 201642836 A	16 December 2016
		IL 216468 D0	31 January 2012
		SI 2435025 T1	28 October 2016
		US 2011023876 A1	03 February 2011
		ZA 201208102 B	25 September 2013
		JP 2012528792 A	15 November 2012
		EP 2435023 A2	04 April 2012
		KR 20120015334 A	21 February 2012
		AU 2010253776 B2	22 January 2015
		AR 076807 A1	06 July 2011
		HK 1169027 A1	31 March 2017
		SI 2435024 T1	28 October 2016
		AU 2010253950 C1	17 September 2015
		HU E029532 T2	28 March 2017
		CN 102458364 A	16 May 2012
		US 8808713 B2	19 August 2014
		RU 2586297 C2	10 June 2016
		JP 2015199735 A	12 November 2015
		EP 2435024 A2	04 April 2012
		HR P20161098 T1	21 October 2016
		HK 1169307 A1	31 March 2017
		WO 2010138862 A2	02 December 2010
		SI 2435023 T1	28 October 2016
		TW 1539979 B	01 July 2016
		ES 2589135 T3	10 November 2016
		CN 102458364 B	02 November 2016
		AR 076806 A1	06 July 2011
		CA 2763936 A1	02 December 2010
		EP 3111926 A1	04 January 2017
		AU 2010253770 B9	12 February 2015
		KR 20120034631 A	12 April 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/076499

A. 主题的分类

A61K 9/72(2006.01)i; A61K 9/12(2006.01)i; A61K 31/137(2006.01)i; A61M 11/00(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K, A61M, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPDOC, CNPAT, CA-ONLINE, EMBASE, CNKI 检索词: 沙丁胺醇, 喷雾, 喷剂, 雾滴, 整合剂, 等渗调节剂, 缓冲剂, pH调节剂, salbutamol, aerosolized, atomization, spray, nebulize, drop, μm , chelating, agent, isoosmotic, buffer, pH regulat+

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 101090709 A (呼吸有限公司) 2007年 12月 19日 (2007 - 12 - 19) 实施例1, 说明书第4页第16行-第5页第2行, 说明书第6页倒数第1段	1-16
A	CN 102596176 A (珍珠治疗公司) 2012年 7月 18日 (2012 - 07 - 18) 权利要求3, 9	1-16

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2017年 5月 24日

国际检索报告邮寄日期

2017年 6月 13日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

张恺佳

电话号码 (86-10)62411139

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

[1] 第一组：权利要求1-16；

[2] 第二组：权利要求17-22。

[3] 第一组权利要求和第二组权利要求之间不符合单一性的要求。因为第一组权利要求请求保护一种喷雾剂，限定了喷雾剂的组分；第二组权利要求请求保护一种喷雾装置和一种包括喷雾装置的喷雾组件，限定了喷雾装置的结构，两组权利要求之间不属于一个总的发明构思，没有相同或者相应的特定技术特征，因此不具备单一性。

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：

4. ☒ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是： 权利要求1-16。

对异议的意见

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/076499

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101090709	A	2007年 12月 19日	ES	2441733	T3	2014年 2月 6日
				AU	2006208880	B2	2010年 8月 26日
				EP	1843750	A1	2007年 10月 17日
				IS	8666	A	2007年 8月 2日
				ZA	200704977	A	2008年 11月 26日
				JP	2008528565	A	2008年 7月 31日
				KR	20070101292	A	2007年 10月 16日
				CA	2596215	A1	2006年 8月 3日
				ZA	200704977	B	2008年 11月 26日
				CZ	20070598	A3	2007年 10月 17日
				GB	0501956	D0	2005年 3月 9日
				NO	20073909	A	2007年 10月 24日
				EP	1843750	B1	2013年 10月 16日
				NZ	556714	A	2009年 12月 24日
				BR	PI0606261	A2	2009年 6月 13日
				IL	183578	D0	2009年 2月 11日
				CN	102631344	A	2012年 8月 15日
				AU	2006208880	A1	2006年 8月 3日
				US	2008319006	A1	2008年 12月 25日
				WO	2006079841	A1	2006年 8月 3日
CN	102596176	A	2012年 7月 18日	RU	2580315	C2	2016年 4月 10日
				SM	T201600326	B	2016年 11月 10日
				HR	P20161102	T1	2016年 11月 4日
				JP	5873012	B2	2016年 3月 1日
				IL	216466	D0	2012年 1月 31日
				JP	2015187108	A	2015年 10月 29日
				KR	20120026075	A	2012年 3月 16日
				IL	216467	D0	2012年 1月 31日
				TW	201109051	A	2011年 3月 16日
				HR	P20161101	T1	2016年 11月 4日
				CA	2763939	A1	2010年 12月 2日
				AU	2010253950	A1	2011年 12月 8日
				AU	2010253770	A1	2011年 11月 24日
				PL	2435024	T3	2017年 1月 31日
				HK	1218867	A1	2017年 3月 17日
				HK	1169026	A1	2017年 3月 31日
				LT	2435024	T	2016年 9月 26日
				MX	2011012685	A	2012年 6月 12日
				CA	2763941	A1	2010年 12月 2日
				TW	201642836	A	2016年 12月 16日
				IL	216468	D0	2012年 1月 31日
				SI	2435025	T1	2016年 10月 28日
				US	2011023876	A1	2011年 2月 3日
				ZA	201208102	B	2013年 9月 25日
				JP	2012528792	A	2012年 11月 15日
				EP	2435023	A2	2012年 4月 4日
				KR	20120015334	A	2012年 2月 21日
				AU	2010253776	B2	2015年 1月 22日
				AR	076807	A1	2011年 7月 6日
				HK	1169027	A1	2017年 3月 31日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/076499

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		SI 2435024 T1	2016年 10月 28日
		AU 2010253950 C1	2015年 9月 17日
		HU E029532 T2	2017年 3月 28日
		CN 102458364 A	2012年 5月 16日
		US 8808713 B2	2014年 8月 19日
		RU 2586297 C2	2016年 6月 10日
		JP 2015199735 A	2015年 11月 12日
		EP 2435024 A2	2012年 4月 4日
		HR P20161098 T1	2016年 10月 21日
		HK 1169307 A1	2017年 3月 31日
		WO 2010138862 A2	2010年 12月 2日
		SI 2435023 T1	2016年 10月 28日
		TW 1539979 B	2016年 7月 1日
		ES 2589135 T3	2016年 11月 10日
		CN 102458364 B	2016年 11月 2日
		AR 076806 A1	2011年 7月 6日
		CA 2763936 A1	2010年 12月 2日
		EP 3111926 A1	2017年 1月 4日
		AU 2010253770 B9	2015年 2月 12日
		KR 20120034631 A	2012年 4月 12日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)