

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/58 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780009835.1

[43] 公开日 2009 年 4 月 22 日

[11] 公开号 CN 101415428A

[22] 申请日 2007.3.21

[21] 申请号 200780009835.1

[30] 优先权

[32] 2006.3.22 [33] US [31] 60/784,634

[86] 国际申请 PCT/US2007/064462 2007.3.21

[87] 国际公布 WO2007/109698 英 2007.9.27

[85] 进入国家阶段日期 2008.9.19

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯郡

共同申请人 3M 创新有限公司

[72] 发明人 J·凯普克希 J·斯特菲利
T·赖利

[74] 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
代理人 陈文平

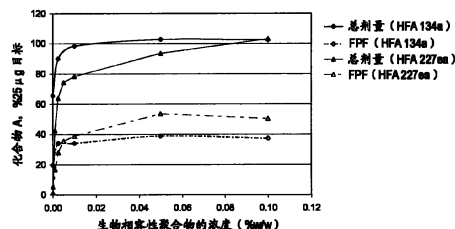
权利要求书 4 页 说明书 32 页 附图 3 页

[54] 发明名称

新型制剂

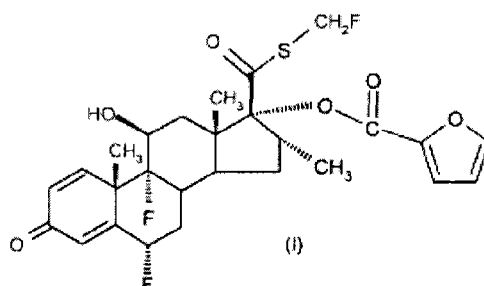
[57] 摘要

本发明涉及新型药物气雾剂、其制备方法、在治疗中的用途、含有所述制剂的定量吸入器及生物相容性聚合物在减少含量一致性的变化和/或在所述制剂中提供提高的微粒分数 (FPF) 的用途。



1. 一种药物气雾剂, 其包含:

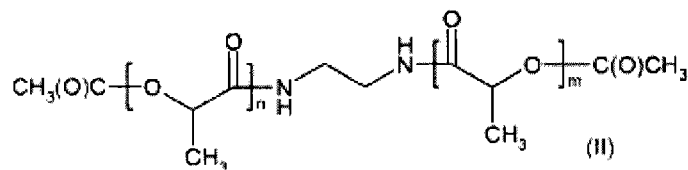
1) 治疗有效量的式 (I) 的微粒药物



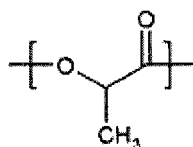
或其溶剂化物;

2) 选自 1,1,1,2-四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷或其混合物的抛射剂; 及

3) 包含一种或多种式 (II) 化合物的生物相容性聚合物,



其中, n 和 m 独立地代表至少为 1 的整数, 生物相容性聚合物中的 n 和 m 的独立的平均值为 6-25; 且式



的每个单元独立地为 D 或 L 构型。

2. 如权利要求 1 所述的药物气雾剂, 其中, 生物相容性聚合物中的 n 和 m 的独立的平均值为 7-11。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的药物气雾剂, 其中, 式 (I) 的微粒药

物是 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 17α -[(2-呋喃羰基)氧]- 11β -羟基- 16α -甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯- 17β -硫代羧酸 *S*-氟甲酯。

4. 如权利要求 1-3 中的任一项所述的药物气雾剂,其特征在于式(I)化合物为非溶剂化的形式。

5. 如权利要求 4 所述的药物气雾剂,其中,式(I)化合物为 1 型多晶型的形式。

6. 如权利要求 1-5 中的任一项所述的药物气雾剂,其中,所述抛射剂为 1,1,1,2-四氟乙烷。

7. 如权利要求 1-5 中的任一项所述的药物气雾剂,其中,所述抛射剂为 1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷。

8. 如权利要求 1-7 中的任一项所述的药物气雾剂,其中,生物相容性聚合物以相对于抛射剂 0.0025 %-3 %重量比的比例存在。

9. 如权利要求 8 所述的药物气雾剂,其中,生物相容性聚合物以相对于抛射剂 0.01 %-0.5 %重量比的比例存在。

10. 如权利要求 9 所述的药物气雾剂,其中,生物相容性聚合物以相对于抛射剂 0.05 %-0.2 %重量比的比例存在。

11. 如权利要求 1-10 中的任一项所述的药物气雾剂,还包含一种或多种其它治疗活性剂。

12. 如权利要求 11 所述的药物气雾剂,其中,所述的另一种治疗活性剂是 β_2 -肾上腺素受体激动剂。

13. 如权利要求 12 所述的药物气雾剂,其中,所述 β_2 -肾上腺素受体激动剂选自沙美特罗、(R)-沙美特罗、沙丁胺醇、(R)-沙丁胺醇、福莫特罗、(R,R)-福莫特罗、非诺特罗、卡莫特罗、依坦特罗、那明特罗、克仑特罗、吡布特罗、氟丁特罗、瑞普特罗、班布特罗、特布他林、沙甲胺醇、茚达特罗、3-(4-{[6-({(2R)-2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟甲基)苯基]乙基}氨基)己基]氧}丁基)苯磺酰胺、3-(3-{[7-({(2R)-2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟甲基)苯基]乙基}氨基)庚基]氧}丙基)苯磺酰胺、4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-二氯苄基)氧]乙氧基}己基)氨基]-1-羟乙基}-2-(羟甲基)苯酚、4-{{(1R)-2-[(6-{4-[3-(环戊基磺酰基)苯基]丁氧基}己基)氨基]-1-羟乙基}-2-(羟甲基)苯酚、N-[2-羟

基-5-[(1*R*)-1-羟基-2-[[2-4-[(2*R*)-2-羟基-2-苯乙基]氨基]苯基]乙基]氨基]乙基]苯基]甲酰胺、N-{2-[4-(3-苯基-4-甲氧苯基)氨基苯基]乙基}-2-羟基-2-(8-羟基-2(1*H*)-喹啉酮-5-基)乙胺、5-[(*R*)-2-(2-{4-[4-(2-氨基-2-甲基-丙氧基)-苯基氨基]-苯基}-乙氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮、及其药物可接受的盐。

14. 如权利要求 13 所述的药物气雾剂, 其中, β_2 -肾上腺素受体激动剂选自沙美特罗及(*R*)-沙美特罗。

15. 如权利要求 12-14 中的任一项所述的药物气雾剂, 其中, β_2 -肾上腺素受体激动剂为与药物可接受的酸形成的盐的形式, 所述酸选自硫酸、盐酸、延胡索酸、羟基苯甲酸、肉桂酸、取代的肉桂酸、三苯基乙酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、苯丙烯酸、苯甲酸、4-甲氧基苯甲酸、2-或 4-羟基苯甲酸、4-氯苯甲酸及 4-苯基苯甲酸。

16. 如权利要求 15 所述的药物气雾剂, 其中, β_2 -肾上腺素受体激动剂是沙美特罗的羟基苯甲酸盐(1-羟基-2-苯甲酸盐)。

17. 如权利要求 15 所述的药物气雾剂, 其中, β_2 -肾上腺素受体激动剂是沙丁胺醇的硫酸盐。

18. 如权利要求 15 所述的药物气雾剂, 其中, β_2 -肾上腺素受体激动剂是福莫特罗的延胡索酸盐。

19. 如权利要求 1-18 中的任一项所述的气雾剂的制备方法, 包括将式(I)的药物与包含一种或多种式(II)化合物的生物相容性聚合物分散于合适的容器中的抛射剂中。

20. 用于兽医或人类医学的如权利要求 1-18 中任一项所述的药物气雾剂。

21. 如权利要求 1-18 中的任一项所述的药物气雾剂在生产通过吸入施用的治疗呼吸疾病的药物中的用途。

22. 如权利要求 20 或 21 所述的用途, 其中, 所述呼吸疾病是哮喘。

23. 如权利要求 20 或 21 所述的用途, 其中, 所述呼吸疾病是慢性阻塞性肺部疾病。

24. 一种治疗或预防呼吸疾病的方法, 包括给人或动物患者施用如

权利要求 1-18 中的任一项所述的药物气雾剂。

25. 一种定量吸入器，其中含有根据权利要求 1-18 中的任一项所述的药物气雾剂。

26. 如权利要求 25 所述的定量吸入器，其中，罐的整体金属内表面涂有聚四氟乙烯和聚醚砜的聚合物混合物。

27. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的药物制剂中的含有一种或多种式 (II) 化合物的生物相容性聚合物提高该制剂的微粒分数的用途。

28. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的药物制剂中的含有一种或多种式 (II) 化合物的生物相容性聚合物提高该制剂的微粒分数稳定性的用途。

29. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的药物制剂中的含有一种或多种式 (II) 化合物的生物相容性聚合物减少该制剂的递送剂量一致性的变化的用途。

30. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的药物制剂中的含有一种或多种式 (II) 化合物的生物相容性聚合物减少该制剂的微粒分数的变化的用途。

31. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的药物制剂中的含有一种或多种式 (II) 化合物的生物相容性聚合物减少为达到递送剂量所需的药物过量的用途。

新型制剂

要求保护的发明是由联合研究协议的各方作出或代表他们作出的，该联合研究协议在作出要求保护的发明之日或之前是有效的，且要求保护的发明是在联合研究协议范围内采取的行动的结果。联合研究协议各方的名称为 Glaxo Group Limited of Greenford, England 与 3M Company of St. Paul, Minnesota。

相关申请的交叉引用

本申请要求享有 2006 年 3 月 22 日提交的美国临时专利申请 60/784 634 的优先权，在这里引入其完整内容作为参考。

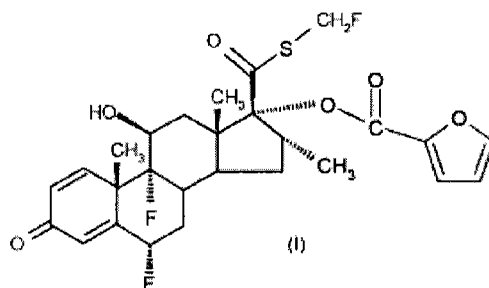
技术领域

本发明涉及新型药物气雾剂、其制备方法、在治疗中的用途、含有所述制剂的定量吸入器及生物相容性聚合物在减少含量一致性的变化和/或在所述制剂中提供提高的微粒分数（FPF）的用途。

背景技术

通过吸入的方式将包含例如悬浮或溶于载体中的药物的药物制剂向肺部递送，是一种重要的治疗包括如支气管哮喘与慢性阻塞性肺部疾病之类的普通病症在内的各种病症的方法。类固醇类、 β_2 -肾上腺素受体激动剂及抗胆碱能药属于这类向肺部递送的药物。通常以包含药物、一种或多种抛射剂及表面活性剂和/或例如乙醇的助溶剂的气雾剂来递送这类药物。

WO02/12265 与 WO02/12266 公开了新型的抗炎与抗变应性的雄甾烷系列化合物，包括式（I）的化合物



或其溶剂化物，用于治疗 and/或预防例如哮喘和慢性阻塞性肺部疾病（COPD）的疾病。预期提供式（I）化合物的药物气雾剂。

吸入的药用气雾剂可以制成悬浮剂，该悬浮剂含有一种或多种氟代烷烃（HFA）抛射剂，例如 1,1,1,2-四氟乙烷（HFA 134a）与 1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷（HFA 227）。

处方开出的从定量吸入器（MDI）递送到病人的气雾剂药物的剂量始终符合生产者声称的规范并符合 FDA 及其它监管机构的要求，对于商业目的是重要的。换句话说，从罐中释放的每一剂量应该在严格的容限之内相同。因此，制剂在整个罐中充分均匀，而且甚至在储存后定量阀启动时释放的施用剂量在严格的容限之内保持相似，是重要的。所以，在市场销售的装置的使用寿命内释放的剂量的一致性是很重要的。

在储存后，由于微粒分数（FPF）减少而出现的微粒药物的聚集问题可能是明显的。FPF 是对具有到达肺部治疗部分的潜力的释放剂量的衡量。因此，FPF 明显减少意味着对病人有用的药物的治疗有效量的减少，这是不希望的，而且最终可能是危险的。

不是足够稳定的悬浮剂经常产生高度的药物沉积。药物沉积可能出现在罐壁或定量吸入器的部件上，比如包括定量室或密封圈的阀部件。这种沉积可能不仅导致药物损失从而减少罐中可用于病人的总的药物含量，而且对装置的运行产生不利影响，产生阀的粘结、孔的堵塞或药物结块。结块的药物可能会随意地移动，从而以不可预知的方式增加给予病人的剂量。而且，为了处理这种沉积，可能需要对罐和

/或阀进行广泛的改进。

制备药用悬浮剂中的一个公认的困难是在如 HFA 134a 与 HFA 227 的各种氟代烷烃 (HFA) 抛射剂中溶解足够量的表面活性剂。通常与氯氟烃抛射剂一起使用的表面活性剂, 例如油酸, 不会充分地溶于 HFA 134a 或 HFA 227 中。

例如, EP0372777、WO91/04011、WO91/11173、WO91/11495、WO91/14422 及 WO92/00061 公开了许多使用这类抛射剂系统的药用气雾剂。这些申请涉及用于通过吸入给药的加压气雾剂的制备, 并寻求克服制剂中与使用 HFA 抛射剂有关的问题, 尤其是不稳定性的问题。已经提出加入一种或多种诸如醇类、烷烃、二甲醚的佐剂、表面活性剂 (包括氟化表面活性剂、羧酸及某些聚乙氧基化物) 及至少量的常规的氯氟烃抛射剂。

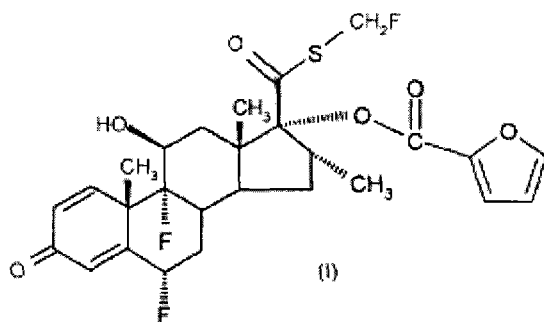
尽管 WO98/34596 的记载涉及用于给药制剂的相对低分子量的生物相容性的、优选可生物降解的聚合物的使用, 或 WO94/21229 公开了含有微粒药物及由羧基酸、巯基酸或氨基酸得来的分散助剂的药用气雾剂, 仍需要提高含量一致性和/或包含式 (I) 化合物的气雾剂的 FPF 的佐剂。

发明内容

为了解决现有技术中存在的问题, 提出本发明。

一方面, 本发明提供了一种药物气雾剂, 其包含:

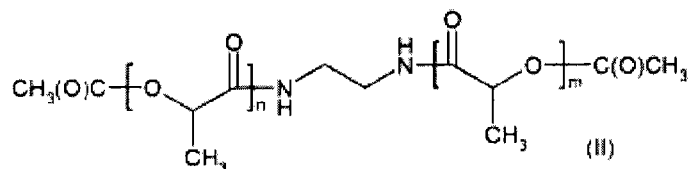
1) 治疗有效量的式 (I) 的微粒药物



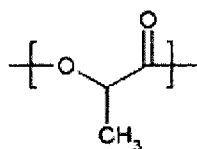
或其溶剂化物;

2) 选自 1,1,1,2-四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷或其混合物的抛射剂; 及

3) 包含一种或多种式 (II) 化合物的生物相容性聚合物,



其中, n 和 m 独立地代表至少为 1 的整数, 生物相容性聚合物中的 n 和 m 的独立的平均值为 6-25; 且式



的每个单元独立地为 D 或 L 构型。

本发明涉及该方面与其它方面, 在这里引入。

附图说明

图1表明了包含式 (II) 化合物的生物相容性聚合物对于式 (I) 化合物通过阀递送的平均剂量及 %FPF (Anderson 阶式撞击取样器, 3-5 阶 (stage), 近似的空气动力学直径为 1.1-4.7 μm) 的影响, 在使用开始时, 使用 Anderson 阶式撞击取样器收集数据。

图2和图3表明了包含式 (II) 化合物的生物相容性聚合物对于式 (I) 化合物与 β_2 -肾上腺素受体激动剂 (化合物 B) 的组合通过阀递送的平均剂量及 %FPF 的影响, 在使用开始时, 使用 Anderson 阶式撞击取样器收集数据。

图4和图5表明了包含式 (II) 化合物的生物相容性聚合物对于式 (I) 化合物与 β_2 -肾上腺素受体激动剂 (化合物 C) 的组合通过阀递送的平

均剂量及%FPF的影响, 在使用开始时, 使用Anderson阶式撞击取样器收集数据。

发明详述

在本发明的一些实施方式中, 生物相容性聚合物中的 n 和 m 的独立的平均值为 7-11。

本发明的另一方面, 药物气雾剂基本上由以下成分组成:

- 1) 治疗有效量的式 (I) 的微粒药物或其溶剂化物;
- 2) 选自 1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷或其混合物的抛射剂; 及

- 3) 包含一种或多种式 (II) 化合物的生物相容性聚合物。

本发明的另一方面, 药物气雾剂由以下成分组成:

- 1) 治疗有效量的式 (I) 的微粒药物或其溶剂化物;
- 2) 选自 1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷或其混合物的抛射剂; 及

- 3) 包含一种或多种式 (II) 化合物的生物相容性聚合物。

如上所述, 这里描述的药物气雾剂, 可用于人类或兽医学应用, 尤其用于治疗具有炎症和/或变应性病症的人或动物患者。

因此作为本发明的另外方面, 提供了如上文所述的药物气雾剂, 其用于人类或兽医学, 尤其用于治疗具有炎症和/或变应性病症的人或动物患者。

根据本发明的另一方面, 提供了如上文所述的药物气雾剂在生产通过吸入施用的治疗呼吸疾病的药物中的用途, 所述呼吸疾病例如为炎症和/或变应性病症, 如哮喘或慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)。

另一方面, 提供了治疗和/或预防呼吸疾病的方法, 包括向人或动物患者施用如上文所述的药物气雾剂。

本发明的药物制剂可以另外含有一种或多种其它治疗活性剂, 例如, 选自其它抗炎药、抗胆碱能药 (尤其 M_1 、 M_2 、 M_1/M_2 或 M_3 受体拮抗剂)、 β_2 -肾上腺素受体激动剂、抗感染药 (例如, 抗生素、抗病毒

药)、或抗组胺药。

因此,另一方面,本发明提供了如上文所述的药物气雾剂,连同一种或多种其它治疗活性剂,例如,选自另一种抗炎药(例如皮质甾类或 NSAID)、抗胆碱能药、 β_2 -肾上腺素受体激动剂、抗感染药(例如,抗生素或抗病毒药)、或抗组胺药。优选的制剂包含式(I)的化合物或其药物可接受的盐、溶剂化物或生理功能衍生物,连同 β_2 -肾上腺素受体激动剂、和/或抗胆碱能药、和/或 PDE-4 抑制剂。优选那些含有一种或两种其它治疗剂的组合。

本领域的技术人员清楚,在合适时,其它治疗成分可以采用盐(例如,碱金属盐、或胺盐、或酸加成盐)、或前药、或酯(例如,低级烷基酯)、或溶剂化物(例如,水合物)的形式,来优化治疗成分的活性和/或稳定性和/或物理性质(例如,溶解性)。本领域的技术人员也清楚,在合适时,治疗成分可以采用光学纯的形式。

尤其优选包含如上文所述的式(I)化合物连同 β_2 -肾上腺素受体激动剂的药物气雾剂。

β_2 -肾上腺素受体激动剂的例子包括沙美特罗(例如,外消旋物或如 *R*-对映异构体或 *S*-对映异构体的单一的对映异构体)、沙丁胺醇(例如,外消旋物或如 *R*-对映异构体的单一的对映异构体)、福莫特罗(例如,外消旋物或如 *R,R*-对映异构体的单一的对映异构体)、非诺特罗、卡莫特罗(carmoterol)、依坦特罗、那明特罗、克仑特罗、吡布特罗、氟丁特罗(flerbuterol)、瑞普特罗、班布特罗、特布他林、沙甲胺醇、茚达特罗(indacaterol)及其盐,例如沙美特罗的羧基甲酸盐(1-羟基-2-羧基甲酸盐)、沙丁胺醇的硫酸盐或福莫特罗的延胡索酸盐。优选例如提供大约 12 小时或更长时间的有效的支气管扩张的长效 β_2 -肾上腺素受体激动剂。

其它 β_2 -肾上腺素受体激动剂包括在 WO 02/066422、WO 02/070490、WO 02/076933、WO 03/024439、WO 03/072539、WO 03/091204、WO 04/016578、WO 2004/022547、WO 2004/037807、WO 2004/037773、WO 2004/037768、WO 2004/039762、WO 2004/039766、WO 01/42193 及

WO03/042160 中所描述的化合物。

具体的 β_2 -肾上腺素受体激动剂包括：

3-(4-{[6-((2*R*)-2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟甲基)苯基]乙基)氨基)己基]氧}丁基)苯磺酰胺、

3-(3-{[7-((2*R*)-2-羟基-2-[4-羟基-3-羟甲基)苯基]乙基}-氨基)庚基]氧}丙基)苯磺酰胺、

4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-二氯苄基)氧]乙氧基}己基)氨基]-1-羟乙基}-2-(羟甲基)苯酚、

4-{(1*R*)-2-[(6-{4-[3-(环戊基磺酰基)苯基]丁氧基}己基)氨基]-1-羟乙基}-2-(羟甲基)苯酚、

N-[2-羟基-5-[(1*R*)-1-羟基-2-[[2-4-[(2*R*)-2-羟基-2-苄乙基]氨基]苯基]乙基]氨基]乙基]苯基]甲酰胺、

N-{2-[4-(3-苯基-4-甲氧基苯基)氨基苯基]乙基}-2-羟基-2-(8-羟基-2(1*H*)-喹啉酮-5-基)乙胺、及

5-[(*R*)-2-(2-{4-[4-(2-氨基-2-甲基-丙氧基)-苯基氨基]-苯基}-乙氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮，及其药物可接受的盐。

β_2 -肾上腺素受体激动剂可以是与药物可接受的酸形成的盐的形式，所述酸选自硫酸、盐酸、延胡索酸、羟基苯甲酸（例如1-或3-羟基-2-萘甲酸）、肉桂酸、取代的肉桂酸、三苯基乙酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、萘丙烯酸、苯甲酸、4-甲氧基苯甲酸、2-或4-羟基苯甲酸、4-氯苯甲酸及4-苯基苯甲酸。

合适的抗炎药包括皮质甾类。可以与本发明的化合物联合使用的合适的皮质甾类为那些口服或吸入的皮质甾类及其具有抗炎活性的前药。例子包括甲基泼尼松龙、泼尼松龙、地塞米松、氟替卡松丙酸酯、6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-17 α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧]-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 *S*-氟甲酯、6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -丙酰氧-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 *S*-(2-氧代-四氢-呋喃-3*S*-基)酯、6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基环丙基羰基)氧-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 *S*-氟甲酯、6 α ,9 α -二氟-11 β -

羟基-16 α -甲基-17 α -(1-甲基环丙基羰基)氧-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 *S*-氟甲酯、倍氯米松酯 (例如, 17-丙酸酯或 17,21-二丙酸酯)、布地奈德、氟尼缩松、莫米松酯 (例如, 糠酸酯)、曲安奈德、罗氟奈德 (rofleponide)、环索奈德 (16 α ,17-[[*(R)*-环己基亚甲基]双(氧)]-11 β ,21-二羟基-孕-1,4-二烯-3,20-二酮)、布替可特丙酸酯、RPR-106541 及 ST-126。优选的皮质甾类包括氟替卡松丙酸酯、6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-17 α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧]-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 *S*-氟甲酯、6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基环丙基羰基)氧-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 *S*-氟甲酯及 6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-17 α -(1-甲基环丙基羰基)氧-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 *S*-氟甲酯。

具有糖皮质激素激动作用的相对于反式激活具有反式阻抑选择性且在联合治疗中有用的非甾体化合物包括下列专利中记载的化合物: WO03/082827、WO01/10143、WO98/54159、WO04/005229、WO04/009016、WO04/009017、WO04/018429、WO03/104195、WO03/082787、WO03/082280、WO03/059899、WO03/101932、WO02/02565、WO01/16128、WO00/66590、WO03/086294、WO04/026248、WO03/061651 及 WO03/08277。

合适的抗炎药包括非甾体抗炎药 (NSAID's)。

合适的 NSAID's 包括色甘酸钠 (sodium cromoglycate)、奈多罗米钠、磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂 (例如, 茶碱、PDE4 抑制剂或混合的 PDE3/PDE4 抑制剂)、白三烯拮抗剂、白三烯合成抑制剂 (例如, 孟鲁司特)、iNOS 抑制剂、类胰蛋白酶及弹性蛋白酶抑制剂、 β -2 整合素拮抗剂及腺苷受体激动剂或拮抗剂 (例如, 腺苷 2a 激动剂)、细胞因子拮抗剂 (例如, 趋化因子拮抗剂, 如 CCR3 拮抗剂) 或细胞因子合成抑制剂、或 5-脂氧合酶抑制剂。iNOS (可诱导的一氧化氮合酶抑制剂) 优选口服给药。合适的 iNOS 抑制剂包括在 WO93/13055、WO98/30537、WO02/50021、WO95/34534 及 WO99/62875 中公开的那些。合适的 CCR3 抑制剂包括在 WO02/26722 公开的那些。

特别感兴趣的是联合应用磷酸二酯酶 4 (PDE4) 抑制剂和式 (I) 的化合物、尤其是对于适于吸入给药的制剂而言。在本发明的这一方面有用的 PDE4-特异性抑制剂可以是已知抑制 PDE4 酶或发现其作为 PDE4 抑制剂起作用的任意化合物, 并且只是 PDE4 抑制剂, 而非除了抑制 PDE4 还抑制 PDE 家族的其它成员(如 PDE3 与 PDE5)的化合物。

感兴趣的化合物包括顺-4-氰基-4-(3-环戊基氧-4-甲氧苯基)环己基-1-羧酸、2-甲酯基-4-氰基-4-(3-环丙甲氧基-4-二氟甲氧苯基)环己-1-酮及顺-[4-氰基-4-(3-环丙甲氧基-4-二氟甲氧苯基)环己-1-醇]。另外, 在 1996 年 9 月 3 日授予的美国专利 5 552 438 中描述了顺-4-氰基-4-(3-环戊基氧-4-甲氧苯基)环己基-1-羧酸(也称为西洛司特)及其盐、酯、前药或物理形式; 这项专利及其公开的化合物在这里全文引入作为参考。

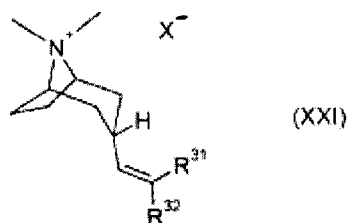
其它感兴趣的化合物包括, 来自 Elbion 的 AWD-12-281 (Hofgen, N. 等人 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98; CAS 参考号 247584020-9)、命名为 NCS-613 (INSERM)的 9-苄基腺嘌呤衍生物、来自 Chiroscience 与 Schering-Plough 的 D-4418、鉴定为 CI-1018 (PD-168787)并属于 Pfizer 的苯二氮草 PDE4 抑制剂、Kyowa Hakko 在 WO99/16766 中公开的苯并二噁茂衍生物、来自 Kyowa Hakko 的 K-34、来自 Napp 的 V-11294A (Landells, L.J.等人 Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393)、罗氟司特 (roflumilast) (CAS 参考号 162401-32-3)及来自 Byk-Gulden 的酞嗪酮 (pthalazinone) (WO99/47505, 这里引入其公开内容作为参考)、普马芬群 (Pumafentrine) (即(-)-对-[(4aR*,10bS*)-9-乙氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢-8-甲氧基-2-甲基苯并[c][1,6]萘啶-6-基]-N,N-二异丙基苯甲酰胺,它是一种混合的 PDE3/PDE4 抑制剂,已经由 Byk-Gulden (现为 Altana) 制备得到并公开)、由 Almirall-Prodesfarma 开发中的阿罗茶碱 (arofylline)、来自 Vernalis 的 VM554/UM565、或 T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K.等人 J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162)及 T2585。

其它感兴趣的化合物包括公布的国际专利申请 WO04/024728 (Glaxo Group Ltd)、PCT/EP2003/014867 (Glaxo Group Ltd)及 PCT/EP2004/005494

(Glaxo Group Ltd)中所公开的那些。

合适的抗胆碱能药是作为毒蕈碱受体的拮抗剂发挥作用的化合物，尤其是那些作为 M_1 或 M_3 受体的拮抗剂、 M_1/M_3 或 M_2/M_3 受体的双重拮抗剂、 $M_1/M_2/M_3$ 受体的泛拮抗剂的化合物。通过吸入给药的代表性的化合物包括异丙托溴铵（例如，溴化物，CAS 22254-24-6，以 Atrovent 的名称销售）、氧托溴铵（例如，溴化物，CAS 30286-75-0）及噻托溴铵（例如，溴化物，CAS 136310-93-5，以 Spiriva 的名称销售）。感兴趣的还有瑞伐托酯（revatropate）（例如，氢溴酸盐，CAS 262586-79-8）与在 WO01/04118 中公开的 LAS-34273。口服给药的代表性的化合物包括哌仑西平（CAS 28797-61-7）、达非那新（CAS 133099-04-4 或其氢溴酸盐 CAS 133099-07-7，以 Enablex 的名称销售）、奥昔布宁（CAS 5633-20-5，以 Ditropan 的名称销售）、特罗地林（CAS 15793-40-5）、托特罗定（CAS 124937-51-5 或其酒石酸盐 CAS 124937-52-6，以 Detrol 的名称销售）、奥替溴铵（例如，溴化物，CAS 26095-59-0，以 Spasmomen 的名称销售）、曲司氯铵（CAS 10405-02-4）及索利那辛（solifenacin）（CAS 242478-37-1 或琥珀酸盐 CAS 242478-38-2，又称为 YM-905，以 Vesicare 的名称销售）。

其它合适的抗胆碱能药包括在美国专利申请 60/487981 中公开的式 (XXI) 的化合物：



其中，连接在托烷环上的烷基链的取向优选为内式（endo）；

R^{31} 与 R^{32} 独立地选自优选含有 1-6 个碳原子的直链或支链低级烷基、含有 5-6 个碳原子的环烷基、含有 6-10 个碳原子的环烷基-烷基、2-噻吩基、2-吡啶基、苯基、用含有不超过 4 个碳原子的烷基取代的

苯基及用含有不超过4个碳原子的烷氧基取代的苯基；

X代表与N原子的正电荷结合的阴离子，X可以是但不限于氯、溴、碘、硫酸根、苯磺酸根及甲苯磺酸根离子，

包括，例如：

(3-内)-3-(2,2-二-2-噻吩基乙烯基)-8,8-二甲基-8-氮鎓二环[3.2.1]辛烷溴化物、

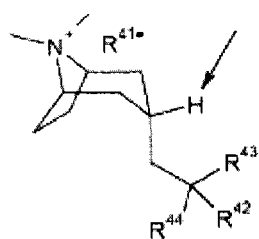
(3-内)-3-(2,2-二苯基乙烯基)-8,8-二甲基-8-氮鎓二环[3.2.1]辛烷溴化物、

(3-内)-3-(2,2-二苯基乙烯基)-8,8-二甲基-8-氮鎓二环[3.2.1]辛烷 4-甲基苯磺酸盐、

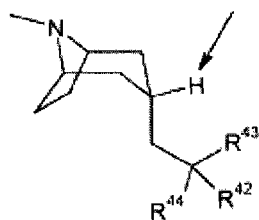
(3-内)-8,8-二甲基-3-[2-苯基-2-(2-噻吩基)乙烯基]-8-氮鎓二环[3.2.1]辛烷溴化物、和/或

(3-内)-8,8-二甲基-3-[2-苯基-2-(2-吡啶基)乙烯基]-8-氮鎓二环[3.2.1]辛烷溴化物。

其它合适的抗胆碱能药包括在美国专利申请 60/511009 中公开的式 (XXII) 或式 (XXIII) 的化合物：



(XXII)



(XXIII)

其中：

指出的 H 原子处于外式 (exo) 位置；

R^{41} 代表与 N 原子的正电荷结合的阴离子， R^{41} 可以是但不限于氯、溴、碘、硫酸根、苯磺酸根及甲苯磺酸根离子；

R^{42} 与 R^{43} 独立地选自直链或支链低级烷基（含有优选为 1-6 个碳原子）、环烷基（含有 5-6 个碳原子）、环烷基-烷基（含有 6-10 个碳原子）、杂环烷基（含有 5-6 个碳原子）及 N 或 O 作为杂原子、杂

环烷基-烷基（含有 6-10 个碳原子）及 N 或 O 作为杂原子、芳基、任意取代的芳基、杂芳基及任意取代的杂芳基；

R^{44} 选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{12}) 环烷基、 (C_3-C_7) 杂环烷基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_{12}) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_7) 杂环烷基、芳基、杂芳基、 (C_1-C_6) 烷基-芳基、 (C_1-C_6) 烷基-杂芳基、 $-OR^{45}$ 、 $-CH_2OR^{45}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2O(CO)R^{46}$ 、 $-CO_2R^{47}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(R^{47})SO_2R^{45}$ 、 $-SO_2N(R^{47})(R^{48})$ 、 $-CON(R^{47})(R^{48})$ 、 $-CH_2N(R^{48})CO(R^{46})$ 、 $-CH_2N(R^{48})SO_2(R^{46})$ 、 $-CH_2N(R^{48})CO_2(R^{45})$ 、 $-CH_2N(R^{48})CONH(R^{47})$ ；

R^{45} 选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_{12}) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_7) 杂环烷基、 (C_1-C_6) 烷基-芳基、 (C_1-C_6) 烷基-杂芳基；

R^{46} 选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{12}) 环烷基、 (C_3-C_7) 杂环烷基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_{12}) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_7) 杂环烷基、芳基、杂芳基、 (C_1-C_6) 烷基-芳基、 (C_1-C_6) 烷基-杂芳基；

R^{47} 与 R^{48} 独立地选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{12}) 环烷基、 (C_3-C_7) 杂环烷基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_{12}) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_7) 杂环烷基、 (C_1-C_6) 烷基-芳基及 (C_1-C_6) 烷基-杂芳基；包括，例如：

(内)-3-(2-甲氧基-2,2-二-噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓-二环[3.2.1]辛烷碘化物、

3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙腈、

(内)-8-甲基-3-(2,2,2-三苯基-乙基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷、

3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙酰胺、

3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙酸、

(内)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓-二环[3.2.1]辛烷碘化物、

(内)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓-二环[3.2.1]辛烷溴化物、

3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙-1-醇、

N-苄基-3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙酰胺、

(内)-3-(2-氨基甲酰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮杂-二环

[3.2.1]辛烷碘化物、

1-苄基-3-[3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲、

1-乙基-3-[3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲、

N-[3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-乙酰胺、

N-[3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苯甲酰胺、

3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二-噻吩-2-基-丙腈、

(内)-3-(2-氰基-2,2-二-噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷碘化物、

N-[3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苯磺酰胺、

[3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-脲、

N-[3-((内)-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-甲磺酰胺、和/或

(内)-3-{2,2-二苯基-3-[(1-苄基-甲酰氧基)-氨基]-丙基}-8,8-二甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷溴化物。

更优选的本发明有用的化合物包括:

(内)-3-(2-甲氧基-2,2-二-噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷碘化物、

(内)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷碘化物、

(内)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷溴化物、

(内)-3-(2-氨基甲酰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷碘化物、

(内)-3-(2-氰基-2,2-二-噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓-二环[3.2.1]辛烷碘化物、和/或

(内)-3-{2,2-二苯基-3-[(1-苯基-甲酰氧基)-氨基]-丙基}-8,8-二甲基-8-氮鎓-二环[3.2.1]辛烷溴化物。

合适的抗组胺药（也称为 H_1 -受体拮抗剂）包括众多已知的抑制 H_1 -受体、且对于人的使用是安全的拮抗剂中的任何一种或多种。第一代拮抗剂包括乙醇胺、乙二胺及烷基胺衍生物，例如苯海拉明、美吡拉敏、氯马斯汀、扑尔敏（chloropheniramine）。第二代非镇静性的拮抗剂包括氯雷他定（loratidine）、地氯雷他定（desloratidine）、特非那定、阿司咪唑、阿伐斯汀、氮萘斯汀、左西替利嗪（levocetirizine）、非索非那定（fexofenadine）及西替利嗪。

优选的抗组胺药的例子包括氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定及西替利嗪。

在本发明的制剂中的包含一种或多种式（II）化合物的生物相容性聚合物被认为具有良好的表面活性剂性质。这些表面活性剂性质包括减少在罐内表面的沉积从而增加通过阀的药量、稳定、提高微粒分数（FPF）及减少微粒分数的变化、通过减少递送剂量一致性的变化而得到良好的含量一致性表现以及减少为达到递送剂量所需的药物过量。在本发明的制剂中的包含一种或多种式（II）化合物的生物相容性聚合物被认为在通过减少药物沉积而提高气雾剂稳定性、延长保存期等方面是有优势的。

本发明的一方面，提供了一种药物气雾剂，其中，式（I）的微粒药物是 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 17α -[(2-呋喃羰基)氧]- 11β -羟基- 16α -甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯- 17β -硫代羧酸 *S*-氟甲酯。

在本发明的一些实施方式中，提供了一种药物气雾剂，其中，式（I）的微粒药物是非溶剂化的形式。

在本发明的一些实施方式中，提供了一种药物气雾剂，其中，式（I）的微粒药物是1型多晶型的形式。

WO02/12265 与 WO02/12266 公开了式（I）化合物，包括溶剂化物、非溶剂化的形式及1型多晶型，这里引入这些申请作为参考。

本发明的一方面，提供了上文描述的药物气雾剂，其进一步包含3-(4-{[6-((2R)-2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟甲基)苯基]乙基}氨基)己基]氧}丁基)苯磺酰胺。

本发明的另一方面，提供了上文描述的药物气雾剂，其进一步包含3-(3-{[7-((2R)-2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟甲基)苯基]乙基}氨基)庚基]氧}丙基)苯磺酰胺。

本发明的另一方面，提供了上文描述的药物气雾剂，其进一步包含4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-二氯苄基)氧]乙氧基}己基)氨基]-1-羟乙基)-2-(羟甲基)苯酚。

本发明的另一方面，提供了上文描述的药物气雾剂，其进一步包含4-((1R)-2-[(6-{4-[3-(环戊基磺酰基)苯基]丁氧基}己基)氨基]-1-羟乙基)-2-(羟甲基)苯酚。

本发明的另一方面，提供了上文描述的药物气雾剂，其进一步包含N-[2-羟基-5-[(1R)-1-羟基-2-[[2-4-[(2R)-2-羟基-2-苯乙基]氨基]苯基]乙基]氨基]乙基]苯基]甲酰胺。

本发明的另一方面，提供了上文描述的药物气雾剂，其进一步包含N-{2-[4-(3-苯基-4-甲氧苯基)氨基苯基]乙基}-2-羟基-2-(8-羟基-2(1H)-喹啉酮-5-基)乙胺。

本发明的另一方面，提供了上文描述的药物气雾剂，其进一步包含5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-氨基-2-甲基-丙氧基)-苯基氨基]-苯基}-乙氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮。

包含一种或多种式(II)化合物的生物相容性聚合物可以通过例如WO94/21229与WO98/34596所公开的许多反应方法来制备。在一个实施方式中，可以通过缩合反应然后用乙酰基封端基团封闭聚合物的羟基末端来进行乳酸的聚合。然后能够通过缩合反应与酰胺的形成将乙二胺与低聚乳酸偶联。

这些反应可以在溶液中进行，如果可用的话，溶剂也可以作为制剂中的抛射剂。也可以作为抛射剂的优选的溶剂包括HFA 134a与HFA 227。聚合与封闭聚合物的合适的合成方法的例子可以在美国专利申请

60/533172 ("Medicinal Compositions and Method for the Preparation Thereof", Capecchi 等人)与 60/613063 ("Medicinal Aerosol Formulations and Methods of Synthesizing Ingredients Therefor", Bechtold 等人)中找到, 这里引入其公开内容作为参考。

在美国专利申请 60/533172 中描述的聚合物缩合方法被认为具有明显的优势。除了未预料到的产物的优越性, 它还被认为比其它使用金属基催化剂的聚合反应更具有优势, 金属基催化剂更为昂贵, 具有环境方面的劣势, 且由于残余的污染而引起了对健康的担心。它也提供了提高的对 OH 末端基团酰化或乙酰化的程度及用封端基团或桥连基 (例如, 乙二胺) 对酸官能团的衍生化程度。一方面, 该反应方法提供了完成的程度, 使得未反应的低聚乳酸及具有游离羟基的低聚乳酸衍生物与制备的 N,N'-亚乙基双 (乙酰基低聚乳酰基) 酰胺的量的摩尔比为低于 10 %、低于 5 %、或低于 1 %。另一方面, 该反应方法也提供了完成的程度, 使得未反应的低聚乳酸及具有游离羧酸的低聚乳酸衍生物与制备的 N,N'-亚乙基双 (乙酰基低聚乳酰基) 酰胺的量的摩尔比为低于 10 %、低于 5 %、或低于 1 %。可以通过如核磁共振 (NMR) 或液相色谱-质谱 (LC-MS) 的常规分析方法来确定未反应的低聚乳酸及具有游离羧酸的低聚乳酸衍生物的相对量。

认为使用所述生物相容性聚合物制备本发明的制剂能产生有效的悬浮稳定性并减少药物沉积。因此, 采用的生物相容性聚合物相对于抛射剂的量的范围理想地为 0.0025 %-3 %重量比、尤其 0.01 %-0.5 %重量比、更尤其 0.05 %-0.2 %重量比。

微粒 (例如, 微粒化的) 药物的粒径应该是为了优化在气雾剂给药时吸入肺部的药量, 因而应该低于 100 微米, 理想地低于 20 微米, 且优选具有范围为 1-10 微米 (例如 1-5 微米) 的 MMAD (质量中位空气动力学直径)。

最终的气雾剂理想地含有相对于制剂总重的 0.005-10 %重量比、优选 0.005-5 %重量比、尤其 0.01-1.0 %重量比的药物。

施用药物可用于治疗轻度、中度或重度的急性或慢性症状或预防性

治疗。确切的施用剂量取决于病人的年龄与状况、使用的具体微粒药物及给药频率，最终取决于负责医师的判断。当联合用药时，组合中每种成分的用量一般地为每种成分的单独用量。典型地，施用可为一次或多次，例如每天 1-8 次，例如每次喷 1、2、3 或 4 下。

至于合适的每日剂量，根据疾病的严重程度，式 (I) 化合物可为例如 25-800 毫克，化合物 B 为 5-20 毫克，化合物 C 为 10-50 毫克。

典型地，用于定量吸入器的每个充填好的罐含有 100、160 或 240 喷或定量剂量的药物。

在一些实施方式中，采用单一的抛射剂，例如 1,1,1,2-四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷，适宜地为 1,1,1,2-四氟乙烷。

本发明的制剂理想地不含有可引起平流层臭氧降解的成分。尤其理想的是该制剂基本上不含例如 CCl_3F 、 CCl_2F_2 及 CF_3CCl_3 的氯氟烃类。

如果需要，抛射剂可以额外地含有挥发性的佐剂，例如，如丙烷、正丁烷、异丁烷、戊烷及异戊烷的饱和烃类，及如二甲醚的二烷基醚类。一般地，直至 50 %重量比的抛射剂可以含有如 1-30 %重量比的挥发烃类。但是，优选基本上不含挥发性佐剂的制剂。在某些例子中，它理想地包含适量的水，适量的水对于改变抛射剂的介电性是有利的。

如果需要，可以加入到本发明的制剂中的极性佐剂包括，例如，如乙醇、异丙醇、丙二醇及其混合物的 C_{2-6} 脂肪醇或多元醇。典型地采用乙醇。一般地，只需要少量（例如，0.05-3.0 %重量比）的极性佐剂，使用超过 5 %重量比的量可能不利于溶解药物。制剂优选地含有低于 1 %重量比，例如大约 0.1 %重量比的极性佐剂。本发明的制剂最优选为基本上不含极性佐剂。例如，可以通过如欧洲专利申请公布号 0327777 中所述的方法测定极性。

在各种任选的实施方式中，制剂可以基本上不含：1) 挥发性佐剂，例如，诸如而不限于丙烷、正丁烷、异丁烷、戊烷、异戊烷的饱和烃类或如二甲醚的二烷基醚类；2) 常规表面活性剂，例如，油酸、卵磷脂及失水山梨醇三油酸酯；和/或 3) 较高极性的成分，例如，诸如乙醇的醇类。在本发明中，术语“基本上不含”是指以上成分以低于检测限的

量存在。

本发明的制剂可以任意地含有一种或多种在药物气雾剂领域常规使用的其它成分。这类任选的成分包括但不限于气味掩盖剂、糖、缓冲剂、抗氧化剂、水及化学稳定剂。

本发明也扩展到如已经描述的由所述成分组成而不是包含所述成分的制剂。

本发明的另一实施方式为密封的容器，该容器能够经受住维持抛射剂为液态所需的压力，例如在其中含有上文描述的气雾剂的定量吸入器。

术语“定量吸入器”或 MDI 指包括罐、覆盖罐的封帽及位于封帽中的制剂定量阀的单元。MDI 系统包括合适的引液槽装置（channelling device）。合适的引液槽装置包括，例如，阀驱动器及圆柱或圆锥状的通道，药物可以通过该通道经由定量阀从填充罐递送到病人的鼻或口中（如咬嘴驱动器（mouthpiece actuator））。

MDI 罐一般包括能够经受住所用的抛射剂的气压的容器，例如塑料瓶或塑料涂层的玻璃瓶，或优选例如不锈钢、铝或合金的金属罐（可以任选地阳极化处理、用漆涂覆和/或用塑料涂覆），（例如，这里引入 WO96/32099 作为参考，其中，部分或全部内表面用任选地与一种或多种非氟烃聚合物联合使用的一种或多种氟烃聚合物涂覆），这种容器用定量阀封闭。封帽可以通过超声焊接、螺旋装配或卷边（crimping）来固定在罐上。这里记载的 MDI 可通过本领域的方法（例如，参见，上文的 Byron 及 WO96/32099）制备。优选地，罐配有封帽组件，其中，药物定量阀位于封帽内，且所述的封帽在适当的位置卷边。

本发明的一个实施方式中，罐的金属内表面涂有含氟聚合物，最优选为含氟聚合物与非含氟聚合物的混合物。本发明的另一实施方式中，罐的金属内表面涂有聚四氟乙烯（PTFE）与聚醚砜（PES）的混合聚合物。本发明的另一实施方式中，罐的整个金属内表面涂有聚四氟乙烯（PTFE）与聚醚砜（PES）的混合聚合物。

本发明的制剂可以避免额外的例如涂覆处理罐和/或部件的过程，

这样可以节省费用，尤其是在批量生产时。

定量阀设计为在每次驱动时递送定量的制剂，且可加入垫圈以防止抛射剂通过阀渗漏。垫圈可以包括任一种合适的弹性材料，如，低密度聚乙烯橡胶、氯丁基橡胶、溴丁基橡胶、EPDM 橡胶、黑白丁二烯-丙烯腈橡胶、丁基橡胶及氯丁橡胶。合适的阀可从气雾剂行业内公知的生产者商购，生产者如法国的 Valois (例如，DF10、DF30、DF60)、Bespak plc, UK(例如，BK300、BK357)及 3M-Neotechnic Ltd, UK(例如，Spraymiser™)。

在各种实施方式中，MDI 也可以与其它结构一起使用，例如但不限于用于储存和容纳 MDI 的外包装，包括在美国专利 6 119 853、6 179 118、6 315 112、6 352 152、6 390 291、6 679 374 中描述的那些，以及剂量计数单位，例如但不限于在美国专利 6 360 739 及 6 431 168 中描述的那些。

本发明的制剂可以通过在超声处理或高剪切混合器的帮助下，将式 (I) 的药物及式 (II) 的生物相容性聚合物分散到合适的容器中的抛射剂中来制备。这一处理理想地在控制湿度的条件下进行。

本发明的另一方面包括将所述的制剂填充入 MDI 内的方法。

可以使用药物气雾剂生产领域的技术人员所熟知的常规的大量生产方法与机器制备大批量的填充罐的商业产品。因此，例如，在一种大规模的生产方法中，将定量阀卷边到铝罐上来形成空罐。将微粒药物加入装料容器 (charge vessel)，利用压力将液化的抛射剂通过装料容器填充入制造容器中，与含有表面活性剂的液化的抛射剂一起。在进入填充机器再循环之前混合药物混悬液，然后将药物混悬液的等分试样通过定量阀填充到罐中。

在可选择的处理步骤中，在足够冷以确保制剂不会蒸发的条件下，将液化制剂的等分试样加到开放的罐中，然后将定量阀卷边到罐上。

典型地，对用于制药的批次，对每只填充的罐检查重量，以批号编码，并装入盘中储存，以待释放检测。

在用于形成向病人的肺或鼻腔给药的定量吸入系统之前，使每只填充的罐便利地适配于合适的引液槽装置。

可通过本领域的技术人员熟知的技术测定本发明的气雾剂的化学及物理稳定性与药物可接受性。因此，例如，在产品长期贮藏后，可以通过 HPLC 分析测定成分的化学稳定性。可以从如渗漏试验、阀递送检验（每次驱动的平均释放重量）、剂量再现性检验（每次驱动的活性成分）及喷雾分布分析的其它常规分析技术来获得物理稳定性数据。

可通过如测量粒径分布的阶式撞击取样等常规技术测量本发明的气雾剂的微粒分数。模仿人的口腔及支气管来设计阶式撞击取样器，设计阶式撞击取样试验来揭示吸入的药物在其各阶的沉积量。这里所说的“阶式撞击取样”检验是指，对如 European Pharmacopoeia, Section 2.9.18, 5th edition "Preparations for Inhalation, Apparatus D"所定义的加压吸入的发出剂量的沉积的测定。这类技术能够计算气雾剂的“可吸入分数”。一种用来计算“可吸入分数”的方法是参照“微粒分数”，“微粒分数”为使用上述的阶式撞击取样器的方法，每次驱动在代表肺的 3-5 阶（空气动力学直径为 1.1-4.7 μm ）收集的活性成分的量，以每次驱动递送的活性成分的总量的百分数来表示。较早的阶代表气雾剂装置本身、咽喉及支气管的上段，而较后的阶表示可能导致严重副作用的潜在的通过肺壁的全身吸收。

定量吸入器设计为每次驱动或“喷射”递送固定单位剂量的药物，例如，每次喷射 10-5000 毫克的药物。

施用药物可用于治疗轻度、中度或重度的急性或慢性症状或预防性治疗。确切的施用剂量取决于病人的年龄与状况、使用的具体微粒药物及给药频率，最终取决于负责医师的判断。当联合用药时，组合中每种成分的剂量一般地为每种成分单独使用时的用量。典型地，施用可为一次或多次，例如每天 1-8 次，例如每次喷 1、2、3 或 4 下。

其它药物的合适的剂量方案为本领域的技术人员了解或容易获得的。

本发明的另一方面涉及式 (II) 的生物相容性聚合物的使用，例如，通过减少单独发射剂量的相对标准偏差 (RDS) 来提高 FPF 或减少含量一致性的变化。

在整个说明书及所附的权利要求书中，除非文中另外需要，单词“包含”及其变形，可理解为包含所述的整数或步骤或一组整数，但不排除任何其它的整数或步骤或一组整数或步骤。

下面的非限制性实施例用来说明本发明。

实施例

通过设备的剂量（DTU）的方法步骤

装配剂量收集装置（带有棉塞的 500 ml 分液漏斗），流速设为 20 L/min。完成加工后，在 DTU 测试前，在环境条件下将测试设备存储 2 周。对于设备使用开始时的测试，用启动驱动器启动 MDI 2 次，用测试驱动器启动 4 次来消耗，在两次驱动之间摇动设备。用剂量收集装置收集 2 次测试驱动，在两次驱动之间摇动设备。用合适体积的稀释液冲洗收集装置，用常规 HPLC 分析含有收集剂量的冲洗液。对于设备使用结束时的测试，另外驱动 MDI 48 次来消耗，在两次驱动之间摇动设备。然后用新的测试驱动器驱动 MDI 4 次来消耗。然后用剂量收集装置收集 2 次测试驱动，在两次驱动之间摇动设备。用合适体积的稀释液冲洗收集装置，用常规 HPLC 分析含有收集剂量的冲洗液。

报告结果为 10 个设备在设备使用的开始与结束时的平均值。

Andersen 阶式撞击取样器（ACI）的方法步骤

装配 Andersen 阶式撞击取样器 Mark II（ACI）并设定流速为 28.3 L/min。在剂量收集前，用测试驱动器启动设备 4 次，在两次驱动之间摇动设备。用 ACI 装置收集第 5-20 次驱动。拆开 ACI 并用适量的溶剂冲洗以确保所有的制剂成分溶出。收集冲洗液来进行常规 HPLC 分析。

测试化合物

测试化合物如下：

化合物 A，6 α ,9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃羰基)氧]-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 S-氟甲酯，

化合物 B, N-[2-羟基-5-[(1*R*)-1-羟基-2-[[2-4-[(2*R*)-2-羟基-2-苯乙基]氨基]苯基]乙基]氨基]乙基]苯基]甲酰胺,

化合物 C, 3-(4-{[6-({(2*R*)-2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟甲基)-苯基]乙基}氨基)己基]氧}丁基)苯磺酰胺,

化合物 D, 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-二氯苄基)氧]乙氧基}己基)氨基]-1-羟乙基}-2-(羟甲基)苯酚,

化合物 E, N-{2-[4-(3-苯基-4-甲氧苯基)氨基苯基]乙基}-2-羟基-2-(8-羟基-2(1*H*)-喹啉酮-5-基)乙胺。

实施例 1

化合物 A, MDI, 25 µg/驱动, 60 次驱动

装配包括带有气动混合器的不锈钢配料容器及填充阀的冷灌装装置。将抛射剂冷冻至大约-60 °C。将配料容器冷冻至至少-30 °C, 加入冷冻抛射剂总量的大约一半。使抛射剂达到至少-50 °C。随着混合器的运转, 加入 1.3013 g 含有式 (II) 化合物的生物相容性聚合物达到相对于抛射剂 0.1 %重量比的浓度, 随后加入 0.4294 g 6α,9α-二氟-17α-[(2-呋喃羰基)氧]-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸 *S*-氟甲酯粉末。然后加入剩余的冷的抛射剂直至总重量为 1299 g 的 HFA 134a, 并清洗容器以确保加入所有的粉末。以大约 3000 rpm 混合悬浮液大约 15 分钟。在填充 MDI 设备之前, 确保制剂温度为大约-60 °C。调整填充阀以递送适当的填充重量。向含氟聚合物涂层的铝罐填充特定的填充重量目标 7.3 g HFA 134a。立即将 Valois DF60 Mark 66 阀放置于罐上, 并卷边。设计每个设备总共提供大约 100 次驱动。然后让制剂升温至室温, 并测试喷雾 2 次来消耗, 以确保设备正确地工作。

除了不向制剂中加入式 (II) 的生物相容性聚合物之外, 按照上文的一般描述制备不含表面活性剂的对比制剂。

剂量一致性: 化合物 A, MDI, HFA 134a, 25 µg/驱动, 60 次驱动

表 1 显示通过驱动器递送药物的总平均剂量, 包括使用开始与结束

时的剂量。药物的目标输出量是 22.5 μg /驱动(假定 10 %的驱动器沉积)。

表 1

	不含表面活性剂	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物
起始	66 %	98 %
12 周 在 40 °C/75 %相对湿度	72 %	98 %

表 2 显示单个剂量的变化, 包括使用开始与结束时的剂量 (%相对标准偏差, n=20)。

表 2

	不含表面活性剂	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物
起始	7.5 %	4.4 %
12 周 在 40 °C/75 %相对湿度	8.1 %	4.3 %

微粒分数: 化合物 A, MDI, HFA 134a, 25 μg /驱动, 60 次驱动

表 3 显示以 25 μg 总剂量目标的百分数表示的微粒分数 (FPF)。

表 3

	不含表面活性剂	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物
起始	17 %	24 %
12 周 在 40 °C/75 %相对湿度	16 %	22 %

以类似的方法制备含有不同浓度的本发明生物相容性聚合物的另

外的制剂。

实施例 2

化合物 A 联合化合物 B, MDI, 25/10 µg/驱动, 60 次驱动

装配包括带有气动混合器的不锈钢配料容器及填充阀的冷灌装装置。将抛射剂冷冻至大约-60 °C。将配料容器冷冻至至少-30 °C, 加入冷冻抛射剂总量的大约一半。使抛射剂达到至少-50 °C。随着混合器的运转, 加入 1.0379 g 含有式 (II) 化合物的生物相容性聚合物达到相对于抛射剂 0.1 %重量比的浓度, 随后加入 0.3564 g 6α,9α-二氟-17α-[(2-呋喃羰基)氧]-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸 S-氟甲酯粉末及 0.1539 g N-[2-羟基-5-[(1R)-1-羟基-2-[[2-4-[(2R)-2-羟基-2-苯乙基]氨基]苯基]乙基]氨基]乙基]苯基]甲酰胺粉末。然后加入剩余的冷的抛射剂直至总重量为 1033 g 的 HFA 134a, 并清洗容器以确保加入所有的粉末。以大约 3000 rpm 混合悬浮液大约 15 分钟。在填充 MDI 设备之前, 确保制剂温度为大约-60 °C。调整填充阀以递送适当的填充重量。向含氟聚合物涂层的铝罐填充特定的填充重量目标 7.3 g HFA 134a。立即将 Valois DF60 Mark 66 阀放置于罐上, 并卷边。设计每个设备总共提供大约 100 次驱动。然后将制剂升温至室温, 并测试喷雾 2 次来消耗, 以确保设备正确地工作。

除了不向制剂中加入式 (II) 的生物相容性聚合物之外, 按照上文的一般描述制备不含表面活性剂的对比制剂。

剂量一致性: 化合物 A 联合化合物 B, MDI, HFA 134a, 25/10 µg/驱动, 60 次驱动

表 4 显示通过驱动器递送的药物的总平均剂量, 包括使用开始与结束时的剂量。

化合物 B 的目标输出量是 8.5 µg (假定 15 %驱动器沉积)。

化合物 A 的目标输出量是 22.5 µg (假定 10 %驱动器沉积)。

表 4

	化合物 B 成分		化合物 A 成分	
	不含表面 活性剂	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物	不含表面 活性剂	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物
起始	71 %	98 %	63 %	107 %
12 周 在 40 °C/75 %相 对湿度	73 %	99 %	62 %	110 %

表 5 显示单个剂量的变化，包括使用开始与结束时的剂量（% 相对标准偏差，n=20）。

表 5

	化合物 B 成分		化合物 A 成分	
	不含表面活 性剂	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物	不含表面 活性剂	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物
起始	11.8 %	5.8 %	11.7 %	2.6 %
12 周 在 40 °C/75 % 相对湿度	10.3 %	6.1 %	9.6 %	2.1 %

微粒分数：化合物 A 联合化合物 B，MDI，HFA 134a，25 µg/驱动，60 次驱动

表 6 显示以总剂量目标（对于化合物 B 为 10 µg，对于化合物 A 为 25 µg）的百分数表示的微粒分数。

表 6

	化合物 B 成分			化合物 A 成分	
	不含表面 活性剂	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物		不含表面 活性剂	0.1 %重量比的 式(II)的聚合物
起始	20 %	25 %		18 %	32 %
12 周 在 40 °C/75 % 相对湿度	21 %	26 %		18 %	35 %

以类似的方法制备含有不同浓度的本发明生物相容性聚合物的另外的制剂。

实施例 3

化合物 A 联合化合物 C, MDI, 25/12.5 μg /驱动, 60 次驱动

装配由带有气动混合器的不锈钢配料容器及填充阀组成的冷灌装装置。将抛射剂冷冻至大约-60 °C。将配料容器冷冻至至少-30 °C, 加入冷冻抛射剂总量的大约一半。使抛射剂达到至少-50 °C。随着混合器的运转, 加入 1.8037 g 含有式 (II) 化合物的生物相容性聚合物, 随后加入 0.5944 g 6 α ,9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃羰基)氧]-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 S-氟甲酯粉末及 0.3786 g 3-(4-{[6-({(2R)-2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟甲基)-苯基]乙基}氨基)己基]氧}丁基)苯磺酰胺粉末。然后加入剩余的冷的抛射剂直至总重量为 1797 g 的 HFA 134a, 并清洗容器以确保加入所有的粉末。以大约 3000 rpm 混合悬浮液大约 15 分钟。在填充 MDI 设备之前, 确保制剂温度为大约-60 °C。调整填充阀以递送适当的填充重量。向含氟聚合物涂层的铝罐填充特定的填充重量目标 7.3 g HFA 134a。立即将 Valois DF60 Mark 66 阀放置于罐上, 并卷边。设计每个设备总共提供大约 100 次驱动。然后使制剂升温至室温, 并测试喷雾 2 次来消耗, 以确保设备正确地工作。

除了不向制剂中加入式 (II) 的生物相容性聚合物之外, 按照上文

的一般描述制备不含表面活性剂的对比制剂。

剂量一致性：化合物 A 联合化合物 C，MDI，HFA 134a，25/12.5 µg/驱动，60 次驱动

表 7 显示通过驱动器递送药物的总平均剂量，包括使用开始与结束时的剂量。

化合物 C 的目标输出量是 11.3 µg（假定 10 %驱动器沉积）。

化合物 A 的目标输出量是 22.5 µg（假定 10 %驱动器沉积）。

表 7

	化合物 C 成分			化合物 A 成分	
	不含表面 活性剂	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物		不含表面 活性剂	0.1 %重量比的 式 (II) 的聚合物
起始	80 %	96 %		75 %	101 %
12 周 在 40 °C/75 % 相对湿度	90 %	112 %		76 %	107 %

表 8 显示单个剂量的变化，包括使用开始与结束时的剂量（% 相对标准偏差，n=20）。

表 8

	化合物 C 成分			化合物 A 成分	
	不含表面 活性剂	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物		不含表面 活性剂	0.1 %重量比的 式 (II) 的聚合物
起始	6.9 %	3.9 %		7.2 %	3.6 %
12 周 在 40 °C/75 % 相对湿度	10.0 %	4.3 %		9.9 %	3.6 %

微粒分数：化合物 A 联合化合物 C，MDI，HFA 134a，25/12.5 µg /驱动，60 次驱动

表 9 显示以总剂量目标（对于化合物 C 为 12.5 µg，对于化合物 A 为 25 µg）的百分数表示的微粒分数（FPF）。

表 9

	化合物 C 成分			化合物 A 成分	
	不含表面 活性剂	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物		不含表面 活性剂	0.1 %重量比的 式 (II) 的聚合物
起始	14 %	28 %		11 %	21 %
12 周 在 40 °C/75 % 相对湿度	21 %	25 %		16 %	20 %

实施例 4

化合物 A 联合化合物 D，MDI 100/100 µg/驱动，60 次驱动

装配由带有气动混合器的不锈钢配料容器及填充阀组成的冷灌装装置。将抛射剂冷冻至大约 -60 °C。将配料容器冷冻至至少 -30 °C，加入冷冻抛射剂总量的大约一半。使抛射剂达到至少 -50 °C。随着混合器的运转，加入 4.3119 g 含有式 (II) 化合物的生物相容性聚合物，随后加入 5.6562 g 6 α ,9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃羰基)氧]-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 S-氟甲酯粉末及 9.0090 g 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-二氯苄基)氧]乙氧基}己基)氨基]-1-羟乙基]-2-(羟甲基)苯酚粉末。然后加入剩余的冷的抛射剂直至总重量为 4294 g 的 HFA 134a，并清洗容器以确保加入所有的粉末。以大约 3000 rpm 混合悬浮液大约 15 分钟。在填充 MDI 设备之前，确保制剂温度为大约 -60 °C。调整填充阀以递送适当的填充重量。向含氟聚合物涂层的铝罐填充特定的填充重量目标 7.3 g HFA 134a。立即将 Bepak BK357930MT 阀放置于罐上，并卷边。设计每个设备总共提供大约 100 次驱动。然后使制剂升温

至室温，并测试喷雾 2 次来消耗，以确保设备正确地工作。

剂量一致性：化合物 A 联合化合物 D，HFA 134a MDI 100/100 µg/驱动，60 次驱动

表 10 显示通过驱动器递送的总的平均剂量，包括使用的开始与结束。

化合物 D 的目标输出量是 90 µg（假定 10 %驱动器沉积）。

化合物 A 的目标输出量是 90 µg（假定 10 %驱动器沉积）。

表 10

	化合物 D 成分	化合物 A 成分
	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物
起始	101 %	106 %
12 周 在 40 °C/75 % 相对湿度	104 %	111 %

表 11 显示单个剂量的变化，包括使用的开始与结束（% 相对标准偏差，n=20）。

表 11

	化合物 D 成分	化合物 A 成分
	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物
起始	2.5 %	2.6 %
12 周 在 40 °C/75 % 相对湿度	3.1 %	2.3 %

微粒分数：化合物 A 联合化合物 D，HFA 134a，MDI 100/100 µg/驱动，

60 次驱动

表 12 显示以总剂量目标（对于化合物 D 为 100 μg ，对于化合物 A 为 100 μg ）的百分数表示的微粒分数（FPF）。

表 12

	化合物 D 成分	化合物 A 成分
	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物
起始	32 %	21 %
12 周 在 40 °C/75 % 相 对湿度	27 %	19 %

实施例 5

化合物 A 联合化合物 E，MDI 100/50 μg /驱动，60 次驱动

装配由带有气动混合器的不锈钢配料容器及填充阀组成的冷灌装装置。将抛射剂冷冻至大约 -60 °C。将配料容器冷冻至至少 -30 °C，加入冷冻抛射剂总量的大约一半。使抛射剂达到至少 -50 °C。随着混合器的运转，加入 3.7025 g 含有式 (II) 化合物的生物相容性聚合物，随后加入 2.4286 g 6 α ,9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃羰基)氧]-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 S-氟甲酯粉末及 6.9699 g N-{2-[4-(3-苯基-4-甲氧苯基)氨基苯基]乙基}-2-羟基-2-(8-羟基-2(1*H*)-喹啉酮-5-基)乙胺粉末。然后加入剩余的冷的抛射剂直至总重量为 3691 g 的 HFA 134a，并清洗容器以确保加入所有的粉末。以大约 3000 rpm 混合悬浮液大约 15 分钟。在填充 MDI 设备之前，确保制剂温度为大约 -60 °C。调整填充阀以递送适当的填充重量。向含氟聚合物涂层的铝罐填充特定的填充重量目标 7.3 g HFA 134a。立即将 Bespak BK357930MT 阀放置于罐上，并卷边。设计每个设备总共提供大约 100 次驱动。然后使制剂升温至室温，并测试喷雾 2 次来消耗，以确保设备正确地工作。

剂量一致性：化合物 E 联合化合物 A，MDI 100/50 μg /驱动，60 次驱动

表 13 显示通过驱动器递送的总的平均剂量，包括使用的开始与结束。

化合物 E 的目标输出量是 90 μg （假定 10 %驱动器沉积）。

化合物 A 的目标输出量是 45 μg （假定 10 %驱动器沉积）。

表 13

	化合物 E 成分	化合物 A 成分
	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物
起始	104 %	104 %
12 周 在 40 °C/75 %相对 湿度	106 %	109 %

表 14 显示单个剂量的变化，包括使用的开始与结束（% 相对标准偏差，n=20）。

表 14

	化合物 E 成分	化合物 A 成分
	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物
起始	2.6 %	2.7 %
12 周 在 40 °C/75 %相对 湿度	1.8 %	1.6 %

微粒质量：化合物 A 联合化合物 E，MDI 100/50 μg /驱动，60 次驱动

表 15 显示以总剂量目标（对于化合物 D 为 100 μg ，对于化合物 A 为 50 μg ）的百分数表示的微粒分数（FPF）。

表 15

	化合物 E 成分	化合物 A 成分
	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物	0.1 %重量比的式 (II) 的聚合物
起始	26 %	23 %
12 周 在 40 °C/75 %相对 湿度	28 %	22 %

以类似的方法制备含有不同浓度的本发明生物相容性聚合物的另外的制剂。

我们认为，这些数据与附图显示，随着制剂中的生物相容性聚合物的浓度增加直至相对于抛射剂的浓度为至少 0.1 %重量比，通过阀递送的剂量与 FPF 增加。

这些数据看来也显示，向药物气雾剂中加入本发明的生物相容性聚合物导致单个剂量的变化减少。

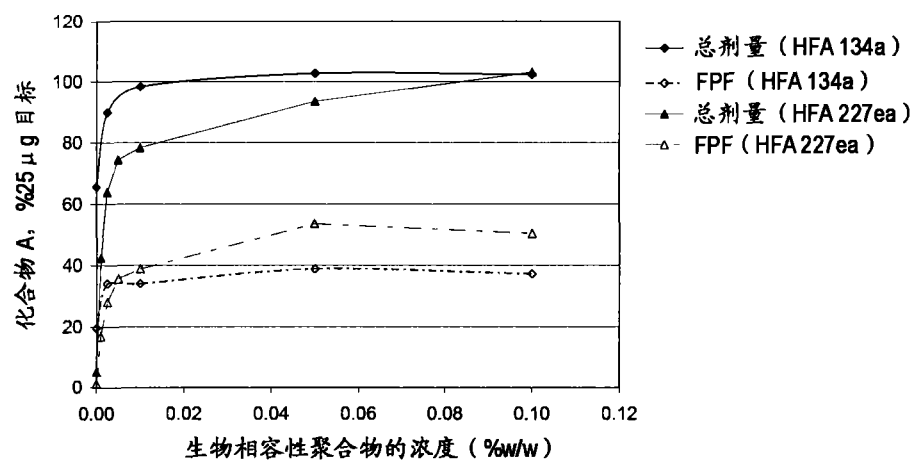


图 1

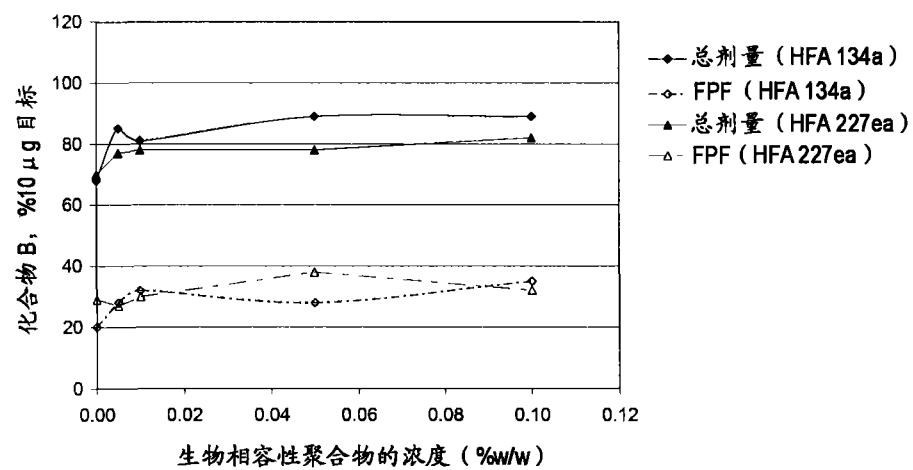


图 2

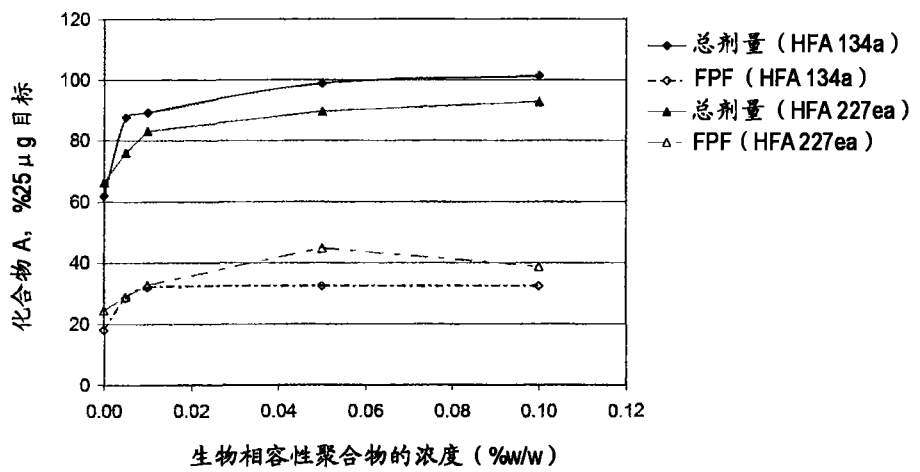


图 3

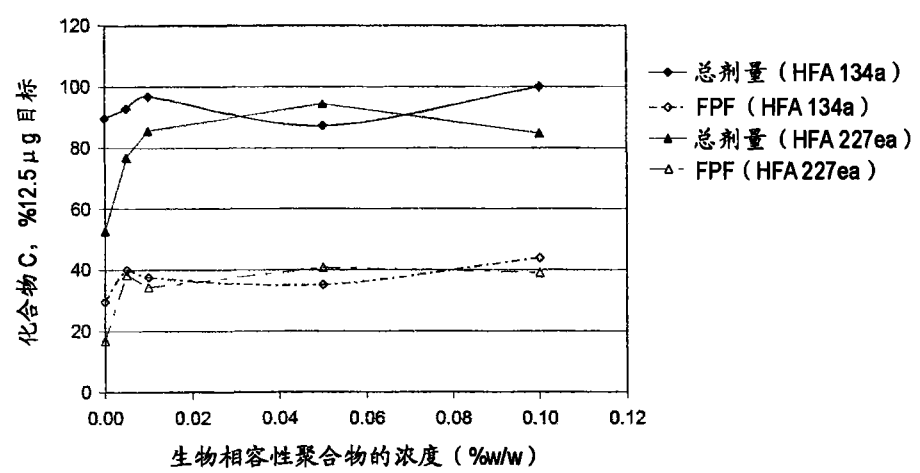


图 4

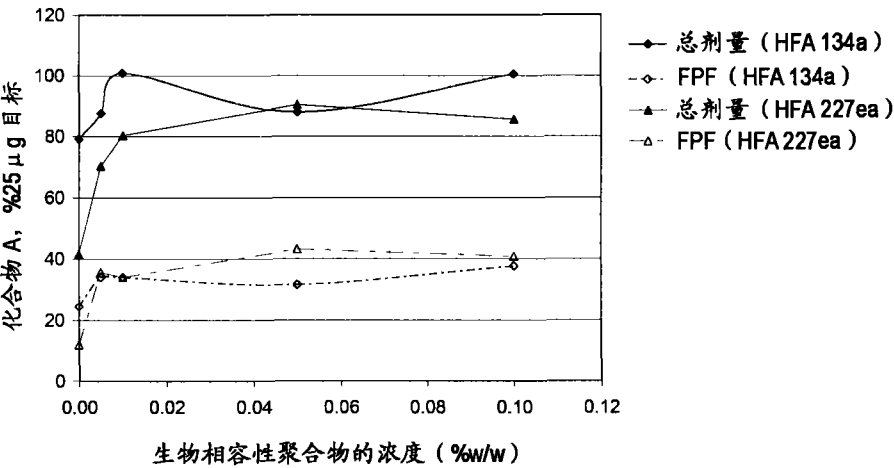


图 5