[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 9/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01816917.1

[43] 公开日 2005 年 7 月 6 日

[11] 公开号 CN 1635870A

[22] 申请日 2001.10.1 [21] 申请号 01816917.1

[30] 优先权

[32] 2000.10.9 [33] GB [31] 0024711.4

[32] 2001.8.19 [33] GB [31] 0122512.7

[86] 国际申请 PCT/US2001/030575 2001.10.1

[87] 国际公布 WO2002/030394 英 2002.4.18

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.4

[71] 申请人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 菲利浦·A·因克斯

莱斯莉·麦肯齐

詹姆斯·T·利斯特

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 丁业平 王维玉

权利要求书 5 页 说明书 18 页

[54] 发明名称 药用气雾剂制剂

[57] 摘要

微粒疏松剂于药用气雾剂制剂中的应用，该气雾剂制剂包含抛射剂中的药物微粒混悬液，所述微粒疏松剂具有极小的质量中值直径，其小于 1 微米，优选小于 300nm。微粒疏松剂例如包括维生素 C、糖类、多糖、氨基酸、有机和无机盐、尿素和丙碘东。

ISSN1008-4274

1. 一种质量中值直径小于 1 微米的微粒疏松剂于药用气雾剂制剂中的应用，所述气雾剂制剂包含抛射剂中的药物微粒混悬液。

2. 如权利要求 1 的应用，其中疏松剂选自维生素 C、糖类、多糖、氨基酸、有机和无机盐、尿素和丙碘东中。

3. 如权利要求 2 的应用，其中疏松剂选自乳糖、外消旋丙氨酸、葡萄糖、右旋半乳糖、右旋（+）海藻糖二水合物、蔗糖、麦芽糖、右旋（+）棉子糖五水合物、糖精钠、淀粉、改性纤维素、糊精、葡聚糖、甘氨酸、氯化钠、碳酸钙、酒石酸钠和乳酸钙中。

4. 如前述权利要求任一项的应用，其中疏松剂是乳糖。

5. 如前述权利要求任一项的应用，其中疏松剂具有不大于 300nm 的质量中值直径。

6. 如前述权利要求任一项的应用，其中疏松剂具有不大于 250nm 的质量中值直径。

7. 如前述权利要求任一项的应用，其中药物：疏松剂的重量比介于 1：0.1～1：100 之间。

8. 如权利要求 7 的应用，其中药物：疏松剂的重量比介于 1：5～1：40 之间。

9. 如前述权利要求任一项的应用，其中药物具有等于或大于 1 微米的质量中值直径。

10. 如权利要求 1～8 中任何一项的应用，其中药物具有小于 1 微米的质量中值直径。

11. 如前述权利要求任一项的应用，其中疏松剂以淤浆或稠糊的形式被加入到制剂中。

12. 如权利要求 11 的应用，其中疏松剂以在乙醇中的淤浆或稠糊形式被加入到制剂中。

13. 如前述权利要求任一项的应用，其中药物选自福莫特罗、沙美特罗、丙酸氟替卡松、丙卡特罗、异丙托品 和它们的盐中。

14. 如权利要求 13 的应用，其中药物是福莫特罗。

15. 如前述权利要求任一项的应用，其中抛射剂是一种氟代烷烃。

16. 如权利要求 15 的应用，其中抛射剂选自 HFA 134a、HFA 227 和它们的混合物中。

17. 一种药用气雾剂制剂，其包括分散于抛射剂中的药物微粒和具有小于 1 微米质量中值直径的疏松剂。

18. 如权利要求 17 的药用气雾剂制剂，其中疏松剂选自维生素 C、糖类、多糖、氨基酸、有机和无机盐、尿素和丙碘东中。

19. 如权利要求 18 的药用气雾剂制剂，其中疏松剂选自乳糖、外消旋丙氨酸、葡萄糖、右旋半乳糖、右旋（+）海藻糖二水合物、蔗糖、麦芽糖、右旋（+）棉子糖五水合物、糖精钠、淀粉、改性纤维素、糊精、葡聚糖、甘氨酸、氯化钠、碳酸钙、酒石酸钠和乳酸钙

中。

20. 如权利要求 17～19 中任何一项的药用气雾剂制剂，其中疏松剂是乳糖。

21. 如权利要求 17～20 中任何一项的药用气雾剂制剂，其中疏松剂具有不大于 300nm 的质量中值直径。

22. 如权利要求 17～21 中任何一项的药用气雾剂制剂，其中疏松剂具有不大于 250nm 的质量中值直径。

23. 如权利要求 17～22 中任何一项的药用气雾剂制剂，其中药物：疏松剂的重量比介于 1：0.1～1：100 之间。

24. 如权利要求 23 的药用气雾剂制剂，其中药物：疏松剂的重量比介于 1：5～1：40 之间。

25. 如权利要求 17～24 中任何一项的药用气雾剂制剂，其中药物具有等于或大于 1 微米的质量中值直径。

26. 如权利要求 17～25 中任何一项的药用气雾剂制剂，其中药物具有小于 1 微米的质量中值直径。

27. 如权利要求 17～26 中任何一项的药用气雾剂制剂，其中药物选自福莫特罗、沙美特罗、丙酸氟替卡松、丙卡特罗、异丙托品 和它们的盐中。

28. 如权利要求 27 的药用气雾剂制剂，其中药物是福莫特罗。

29. 如权利要求 28 的药用气雾剂制剂，其中药物：疏松剂的重

量比是大约 1：20。

30. 如权利要求 17～29 中任何一项的药用气雾剂制剂，其中抛射剂是一种氟代烷烃。

31. 如权利要求 30 的药用气雾剂制剂，其中抛射剂选自 HFA 134a、HFA 227 和它们的混合物中。

32. 如权利要求 17～31 中任何一项的药用气雾剂制剂，其还含有表面活性剂。

33. 如权利要求 32 的药用气雾剂制剂，其中表面活性剂选自脱水山梨糖醇三油酸酯、油酸和寡聚乳酸衍生物中。

34. 如权利要求 17～33 中任何一项的药用气雾剂制剂，其还含有乙醇。

35. 如权利要求 34 的药用气雾剂制剂，其中乙醇含量为制剂的 0.1～5 重量% 。

36. 如权利要求 35 的药用气雾剂制剂，其中乙醇含量为制剂的约 0.5～约 3 重量% 。

37. 如权利要求 36 的药用气雾剂制剂，其中乙醇含量为制剂的约 1～约 2 重量% 。

38. 一种制备气雾剂制剂的方法，所述制剂包含抛射剂中的微粒混悬液，所述方法包括：用气雾剂制剂中的成份制成疏松剂的淤浆，将该淤浆经过高压均化以降低疏松剂的粒子大小，然后混合所得淤浆和气雾剂制剂的其他成份。

39. 如权利要求 38 的方法，其中疏松剂的淤浆具有的液：固重量比介于 5：1～100：1 之间。

40. 如权利要求 39 的方法，其中疏松剂的淤浆具有的液：固重量比介于 5：1～20：1 之间。

41. 如权利要求 40 的方法，其中疏松剂的淤浆具有的液：固重量比是大约 10：1。

42. 如权利要求 38～41 中任何一项的方法，其包括在与其他的气雾剂制剂成份混合前，调整均化后的淤浆液：固比例的步骤。

43. 如权利要求 38～42 中任何一项的方法，其中疏松剂被降低粒子大小至质量中值直径不大于 1 微米。

药用气雾剂制剂

发明领域

本发明涉及药用气雾剂制剂，特别涉及含有药物微粒和一种毫微粒辅助粉末的混悬型气雾剂制剂，其适用于呼吸道给药。

发明背景

装于耐压容器中的药用气雾剂制剂已被应用了 40 多年。其中大多数时间里，使用含氯氟烃作为抛射剂。药物根据其溶解性质和其他因素以溶液或者混悬液制成制剂。在认识到上述抛射剂的使用对环境产生不利影响之后，其他抛射剂被采用，这对重新制剂或采用新药物提出了挑战，同时也呈现了一个提供改进制剂工艺的机会。

令人满意的 2 种抛射剂已经出现，它们是 1,1,1,2-四氟乙烷（HFA 134a）和 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷（HFA 227）。这 2 种抛射剂具有与上述含氯氟烃明显不同的溶解性质，而这也关系到制剂的性质。

在制备混悬液时，微粉化的药物与加入的适于保持该制剂稳定性的其他成份一起被分散在抛射剂系统中。稳定性的一个方面是被分散药物的均一性，药物由于与抛射剂密度不同可能发生沉积（沉淀）或乳液分层（漂浮），或者可能絮凝，这种絮凝需要一定程度的搅拌来反絮凝。上述难题存在于任何一种药物的混悬液制剂中，但在制备强效药物时尤其重要，例如福莫特罗、丙酸氟替卡松、沙美特罗、丙卡特罗、异丙托品（Ipratropium）和它们的盐。

当效力较强的药物被制成气雾剂时，所要求的药物浓度低于效力较弱的药物。沉淀、乳液分层或絮凝的药物会导致其含量具有较大的不均一性，接着可能导致在上述制剂经定量阀用药时的给药剂量不准

确。

效力较强的药物制剂在制备中以混悬液被分散于氟代烷烃（hydrofluoroalkane）中，例如在 WO 97/47286（引入本文作为参考）中公开的那些制剂，但还可以进一步提高该类制剂的均一性。

已经提出了多种针对提高药用气雾剂制剂质量的建议。

WO 00/27363 和 US-A-5747001 公开了含有毫微粒的水分散体液滴的气雾剂制剂，所述毫微粒包含表面带有表面改性剂的不可溶药物。该毫微粒通常具有小于大约 1000nm 的有效平均粒度。

EP-A-0768114 公开了一种在密闭装置中经高压获得均质化和微粉化的气雾剂制剂的方法。该装置包括含有反应容器和均化器的闭合回路。所述均化器包括交互作用室和加压泵；此交互作用室包括用于把气雾剂制剂的一股液流分成两股液流的液流分流器和用于使液流结合的冲击室。其公开了包含异丙托溴铵、硫酸沙丁胺醇和任选的表面活性剂于 CFC 抛射剂和 HFA227 中的气雾剂制剂，其粒子大小为 5~10 微米。

US-A-5711934 公开了一种制备气雾剂制剂的方法，该方法是在-80℃~10℃之间的温度下研磨所述制剂于气雾剂抛射剂中。得到的粒子大小小于 10 微米。

EP-A-0726088 公开了一种制备气雾剂组合物的方法，所述组合物在高压条件下维持恒定循环并强制通过微孔滤板直到获得均匀的分散体。其粒子大小没有公开。

WO 00/25746 公开了一种制备用于吸入给药的药物微粒混悬液的方法，该方法包括用涡轮式乳化器使所述制剂均质化的过程，该涡轮

式乳化器装备有高能涡轮机。之后任选地经高压均化器处理。有关实施例举例说明了制备二丙酸倍氯米松的水混悬液的方法。

US-A-6086376 公开了含有稳定药物微粒的气雾剂制剂，所述药物微粒的平均大小在 0.1~10 微米范围内，经成膜性双亲性类脂包衣并分散于 HFA 134a 或 HFA 227 抛射剂中。

US-A-5858410 公开了一种药物载体，其包含的微粒含有至少一种纯活性化合物，所述化合物是不溶于，仅微溶或中等溶解于水、水性介质和/或有机溶剂。其中的活性成份在室温下是固体，并且通过光子关联能谱法测定，其具有 10nm~1000nm 的平均直径，大于 5 微米的粒子占总体的比例少于 0.1%（数量分布）。对于定量气雾剂喷涂粉末，建议把纳米级的药物载体喷涂到微米级的载体微粒上，例如乳糖。所述乳糖在肺内溶解并释放出药物载体。

发明概述

一方面本发明涉及微粒疏松剂（particulate bulking agent）在气雾剂制剂中的应用，该气雾剂含有在抛射剂里的药物微粒混悬液，所述微粒疏松剂具有小于 1 微米的质量中值直径。

依据第二个方面本发明提供了一种气雾剂制剂，该制剂包含分散于抛射剂中的药物微粒和疏松剂，所述疏松剂具有小于 1 微米的质量中值直径。

发明详述

已经发现改良的药物混悬型气雾剂可以通过引入疏松剂制备获得，所述疏松剂具有小于 1 微米的质量中值直径。该疏松剂可提高药物微粒混悬液的稳定性，所述药物微粒可以是微粉化的药物微粒或者其他药物微粒，包括质量中值直径等于或大于 1 微米（尤指 1~10 微米，更确切指 1~5 微米）的药物微粒，或者质量中值直径小于 1 微米

的更小药物微粒。对疏松剂或药物的表面包上表面改性剂以获得改良的稳定性是非必要的。

质量中值直径（等同于体积中值直径）可以通过本领域技术人员已知的任何常规粒度测量方法测定。适当的方法包括例如激光衍射法、光子关联能谱法（例如使用 Brookhaven 公司出品的商品名称为 Brookhaven PCS 的分光计）、旋转式圆盘离心法（使用 Chemical Process Specialists 公司出品的商品名称为 CPS Disc Centrifuge 的设备）和扫描电子显微镜法（SEM）。质量中值直径优选用激光衍射法测定，尤其优选使用 Malvern 仪器公司出品的商品名称为 Malvern Mastersizer 2000 激光衍射粒度分析器测定。

虽然强效药物（即药物具有很强的药效以致该制剂中的药物浓度小于大约重量 0.1%即可产生有效治疗作用）例如福莫特罗、丙酸氟替卡松、沙美特罗、丙卡特罗、异丙托品和它们的盐可显著地从本发明中获益，本方法也适用于任何将被制备成混悬液制剂的药物。其他可应用于气雾剂制剂的药物已被熟知并在上述参考文献中涉及。其他适宜的药物不局限于例如包括抗变态反应药物、止痛剂、支气管扩张剂、抗组胺药物、治疗性蛋白质和肽、镇咳药、治疗心绞痛制剂、抗生素、抗炎制剂、激素或磺胺药物，诸如例如引起血管收缩的胺、酶、生物碱或甾体化合物和这些详细例子或药物的组合，所述药物可利用的有：异丙肾上腺素[α-（异丙基氨甲基）原儿茶醇]、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、高血糖素、肾上腺素红、胰蛋白酶、肾上腺素、麻黄素、那可丁、可待因、阿托品、肝素、吗啡、二氢吗啡酮、麦角胺、东莨菪碱、吡噻胺、维生素 B_{12}、特布他林、利米特罗、沙丁胺醇、异丙肾上腺素、非诺特罗、氧托溴铵、瑞普特罗、布地奈德、氟尼缩松、ciclesonide、曲安奈德、糠酸莫米松、秋水仙碱、吡布特罗、二丙酸倍氯米松、奥西那林、芬太尼和二醋吗啡。其他药物有抗生素，例如新霉素、链霉素、青霉素、普鲁卡因青霉素、四环素、氯霉素、金霉素和羟基四环素；促肾上腺皮质激素和肾上腺皮质激素，例如可的松、

氢化可的松、醋酸氢化可的松和泼尼松龙；抗变态反应化合物例如色甘酸钠、奈多罗米；蛋白质和肽分子例如胰岛素、喷他脒、降钙素、阿米洛利、干扰素、促黄体生成素释放素的类似物、脱氧核糖核酸酶、肝素等。举例说明的上述药物或者以游离形式，或者以本领域已知的一种或多种盐的形式使用。疫苗也可从本方法中获益。优选的疏松剂包括乳糖、外消旋丙氨酸、维生素 C、葡萄糖、蔗糖、右旋（+）海藻糖以及它们的各种水合物、端基差向异构体和/或对映异构体。由于考虑到例如处理过程，乳糖（包括它的各种形式，例如α-乳糖一水合物和β-乳糖）是更优选的疏松剂。其他适合的疏松剂包括其他糖类例如右旋葡萄糖、麦芽糖、右旋（+）棉子糖五水合物、糖精钠，多糖例如淀粉、改性纤维素、糊精或葡聚糖，其他氨基酸例如甘氨酸，盐例如氯化钠、碳酸钙、酒石酸钠和乳酸钙，或者其他有机化合物例如尿素或丙碘东。

药物与疏松剂的重量比一般在 1：0.1~1：100 之间。优选的重量比是在 1：5~1：40 之间，但对于效力较弱的药物要求更低的药物与疏松剂重量比。

药物的浓度很大程度上取决于它的效力。本发明尤其适用于制备药物浓度小于重量 0.1%的制剂。

对于药物以小于重量 0.1%的浓度制剂，已发现药物与疏松剂的重量比尤其适合在 1：10~1：30 之间，而且大约 1：20 的重量比是最适合的。对于药物以等于或大于重量 0.1%的浓度制剂，已发现药物与疏松剂的重量比尤其适合在 1：0.1~1：10 之间，更适合在 1：0.5~1：5 之间，而且在 1：1~1：2 之间的重量比是最适合的。

在依据本发明的其他优选实施方案中，疏松剂包括一种活性成份。特别对于制备含有 2 种（或更多）药物的气雾剂制剂，依据本发明其中的一种药物除作为有效成份外，还被希望于作为微粒疏松剂应

用于制剂中。虽然所述制剂中的每种药物的浓度在很大程度上取决于它的效力，但如上所述的药物与疏松剂的重量比是可以适用的，其中所述作为疏松剂应用的药物理解为“疏松剂”，被疏松的其他药物理解为“药物”。本方法特别被希望用于提高混悬液制剂的稳定性，其中所述被疏松的一种或多种药物具有的质量中值直径等于或大于 1 微米（更优选 1~10 微米，最优选 1~5 微米）。本方法还特别有益于制备药用气雾剂制剂，所述气雾剂包含一种强效药物和第二种优选的效力较弱的药物，其中所述第二种药物被作为微粒疏松剂应用于制剂中。优选的药物组合物包括：一种强效支气管扩张剂例如福莫特罗、沙美特罗、丙卡特罗、异丙托溴铵以及它们的盐，结合一种抗炎药物例如布地奈德、氟尼缩松、ciclesonide、曲安奈德、糠酸莫米松和二丙酸倍氯米松，所述抗炎药物作为疏松剂；一种强效抗炎药物例如丙酸氟替卡松，结合一种支气管扩张剂例如异丙肾上腺素、特布他林、利米特罗、沙丁胺醇、瑞普特罗、吡布特罗、奥西那林以及它们的盐，所述支气管扩张剂作为疏松剂。

所述疏松剂可以通过例如研磨、空气喷射粉碎等便利的方法制成所要求的粒子大小。所述疏松剂优选地应用高压均化器制成毫微粒大小，例如市售的 Avestin Emulsiflex 均化器和 Microfluidics Microfluidizer 均化器。惊人地发现，在用高压均化器处理过程中，有些疏松剂可以使用比其他所用疏松剂低的压力制成预期的粒子大小。例如发现乳酸，尤其是 α -乳酸一水合物可以应用大约 10,000~大约 21,000psi 的压力有效地制成预期的粒子大小，但丙氨酸或蔗糖则需要应用大约 25,000psi 的更高压力进行有效的粒度转化。所述疏松剂的质量中值直径希望低至 300 纳米，更希望低至 250 纳米，最希望的质量中值直径在 100~250 纳米之间。

所述疏松剂可以在成浆助剂中制备，所述助剂是低挥发性的溶剂，例如乙醇。疏松剂可以在一种成浆助剂中制备，所述助剂是最终气雾剂制剂中的成份。或者可以在一种溶剂中制备，该溶剂随后通过

例如离心、沉淀、渗析、蒸发等处理被除去或与制剂中的一种成份互换。制剂中易挥发的成份例如抛射剂可作为成浆助剂应用，提供的均化器和任何相连的管道或产品贮存器要求制成能耐受所述抛射剂的压力。

在高压均化器中应用成浆助剂是特别便利的，所述助剂是气雾剂制剂中的一种低挥发性成份，在得到所需微粒大小后，必要时可对淤浆作适当调整，例如通过离心、沉淀等方式浓缩。同时发现淤浆在装载非常大量的粉末时可能因其流变学性质而难于处理，为了实现在最短的处理时间内得到预期的粒子大小分布，以接近该处理极限的粉末装载浓度处理淤浆通常是有利的。因此，所述的液/固重量比一般在 5：1~100：1 之间，优选 5：1~20：1 之间，最优选约为 10：1。

另一方面，本发明提供了一种制备包含于抛射剂中微粒混悬液的气雾剂制剂的方法，所述方法包括以该气雾剂制剂中的一种成份形成疏松剂的淤浆，将此淤浆置于高压均化器中以降低疏松剂的粒子大小，其后混合所得淤浆和其他气雾剂制剂成份。

本发明所述气雾剂制剂可含有乙醇，其一般含量为 0.1~5 重量%，优选大约 0.5~3 重量%，更优选大约 1~ 2 重量%。

本发明所述气雾剂制剂可任选地含有表面活性剂。适合的表面活性剂是本领域已熟知的，包括脱水山梨糖醇三油酸酯、油酸和卵磷脂。表面活性剂例如公布于 WO94/21228 和 WO94/21229 中的寡聚乳酸衍生物和其他文献中公布的表面活性剂也可被应用。

本发明用以下实施例加以说明。

实施例 1

由 DMV 国际医药公司出售的商标为 Pharmatose 325M 的 α-乳糖

一水合物经流能磨单一途径微粉化处理（此处涉及的内容之后以“微粉化的乳糖一水合物”表示）。然后将微粉化的乳糖一水合物（15g）分散于无水乙醇（500g）中。将此分散体加入到 Avestin Emulsiflex C50 均化器的产品贮存器中。所用压力依据下面的方案逐渐增加：

持续时间（分钟）	压力（psi）
5	0
5	5,000
5	10,000
10	15,000
5	15,000
10	18,000

40 分钟后该产物经显微镜分析显示其显著地小于 1 微米。该产物又经扫描电子显微镜法（SEM）测定，其粒子大小估计为 100nm。于上述方案中的 5 分钟和 40 分钟后分别抽取一定量的分散体（1.5g），加入到 20ml 洁净的耐压塑料瓶中，然后在适当的位置安装非定量阀门。之后经每个阀门注入 HFA 134a（20g）。由上述 40 分钟时的样品制成的混悬液制剂与 5 分钟时的样品的制剂相比较，具有明显低的沉降速度和较大的沉积体积，这两个特征作为疏松剂对于定量吸入的混悬液制剂是有利的。因此，已发现一种技术用以提供稳定的赋形剂（乳糖）的混悬液，所述赋形剂具有典型的用于吸入的粒度范围 (2~5 微米)，该范围的粒子具有很快的沉降速度以致不具有适当的稳定性，但当进一步降低粒子大小至 300 纳米时可获得稳定的分散体系。该技术很可能适用于大范围的其他化合物，所述化合物与 HFA 抛射剂有一定程度的密度差异，而以典型的用于吸入气雾剂制剂的粒度范围形成稳定性差的分散体。

实施例 2

依据实施例 1 中的方法处理微粉化的乳糖一水合物（15g）和无水乙醇形成的淤浆。

所述乳糖淤浆经过 5 分钟 5000rpm 离心浓缩，每个离心管中加入 10g。倾倒出多余的乙醇后，得到的乳糖乙醇比例为 1：4。将其作为稠糊加入到聚对苯二甲酸乙二醇酯小瓶的内壁上，该聚对苯二甲酸乙二醇酯小瓶中已加入了微粉化的富马酸福莫特罗，然后加入抛射剂制备成如下制剂：

	mg/ml	g/单位	mg/ml	g/单位	mg/ml	g/单位
富马酸福莫特罗	0.132	0.0020	0.132	0.0017	0.132	0.0018
乳糖一水合物	2.640	0.0390	2.640	0.0340	2.640	0.0357
乙醇	12.180	0.1800	13.960	0.1800	13.317	0.1800
HFA 134a	1203.048	17.7790	0.000	0.0000	493.337	6.6684
HFA 227	0.000	0.0000	1379.268	17.7843	822.288	11.1141

每一制剂在水浴中经超声搅拌 1 分钟以确保分散完全。其物理外观经目测并借助一种光学测量技术测定，例如在由 Aerosol Society 出版的肺部药物释放会议录（Proceedings of Drug Delivery to the Lung）VI 10~13 页（1995.11）中描述的方法。

上述制剂与三种组成相同的制剂进行比较，这三种制剂中的乳糖一水合物是经过空气喷射粉碎微粉化至与药物微粒相近的粒度范围。

所有依据实施例 1 处理乳糖获得的制剂的沉降速度比所有那些用空气喷射粉碎法处理乳糖所的制剂的沉降速度慢得多，因此它们在这方面更稳定。

实施例 3

进一步的制剂通过相似于实施例 2 的方式制备，该制备应用毫微粒乳糖和微粉化乳糖，但不含药物，组成如下：

	mg/ml	g/单位	mg/ml	g/单位	mg/ml	g/单位
乳糖一水合物	2.772	0.0410	2.772	0.0357	2.772	0.0375
乙醇	12.180	0.1800	13.960	0.1800	13.317	0.1800
HFA 134a	1203.048	17.7790	0.000	0.0000	493.337	6.6684
HFA 227	0.000	0.0000	1379.268	17.7843	822.228	11.1141

用光学测量技术测得的结果近似于实施例 2 中的制剂结果，含有毫微粒乳糖的样品沉降速度慢于所有那些含有经空气喷射粉碎微粉化乳糖的样品。

实施例 4

按 20 个吸入器的规模制造进一步的制剂，组成如下：

	mg/ml	g/单位	mg/ml	g/单位
福莫特罗	0.1320	0.0010	0.1320	0.0010
乳糖一水合物	0.5280	0.0040	2.6400	0.0198
乙醇	1.9975	0.0150	13.3165	0.1000
HFA 134a	493.3370	3.7047	493.337	3.7047
HFA 227	822.2284	6.1745	822.228	6.1745

上述制剂表现出良好的外观稳定性。

实施例 5

按小型制造规模（300 个吸入器）制备更多的富马酸福莫特罗制剂，其中毫微尺寸乳糖的稠糊用实施例 2 中方式制备，但乳糖/乙醇的重量比为 1：2。

将所述淤浆加入到不锈钢容器中。加入油酸和必要的附加乙醇。该混合物均化 5 分钟。

将抛射剂加入到分批容器中。所述淤浆加入到抛射剂中。一些额外的抛射剂用于冲洗不锈钢容器。然后加入药物到上述分批容器，并用高剪切混合器在 8000rpm 下分散一分钟。所述制剂通过冷式灌装分装于罐中，然后安装阀门。

	mg/ml	g/单位	mg/ml	g/单位	mg/ml	g/单位
富马酸福莫特罗	0.1320	0.0010	0.1320	0.0010	0.1320	0.0010
乳糖一水合物	2.6400	0.0218	2.6400	0.0190	2.6400	0.0200
油酸	0.0606	0.0005	0.0695	0.0005	0.0661	0.0005
乙醇	24.2285	0.2000	27.798	0.2000	26.4595	0.2000
HFA 134a	1184.3653	9.7766	0.0000	0.0000	485.1290	3.6744
HFA 227	0.0000	0.0000	1359.2644	9.7796	808.5483	6.1241

按小型制造规模制备进一步的不含乳糖的制剂用以比较，如下：

	mg/ml	g/单位	mg/ml	g/单位	mg/ml	g/单位
富马酸福莫特罗	0.1320	0.0011	0.132	0.0010	0.132	0.0010
油酸	0.0606	0.0005	0.0695	0.0005	0.0661	0.0005
乙醇	24.2285	0.2000	27.7981	0.200	26.4595	0.2000
HFA 134a	1187.0049	9.7984	0.0000	0.0000	486.119	3.6744
HFA 227	0.0000	0.0000	1361.9044	9.7986	810.1983	6.1241

以小规模制造的吸入器的药物初期释放数据显示那些应用毫微尺寸乳糖的制剂提供的药物剂量更精确。

实施例 6

应用 Silverson 高剪切混合器将微粉化的乳糖一水合物（100g）分散于无水乙醇(600g)中 1 分钟。将此分散体加入到 Avestin Emulsiflex C50 均化器的产品贮存器中，并先在 10,000psi 再在 21,000psi 条件下通过均化器。部分所得分散体（411g）用无水乙醇稀释至重量为 645g，以得到 10：1 的液/固比并可供进一步处理。将此组合物在 20,000psi 条件下通过均化器。一批用于粒子分析（见下文），其他批用于制剂试验（见下文）。

实施例 7

应用 Silverson 高剪切混合器将微粉化的乳糖一水合物（59.7g）分散于无水乙醇（435.8g）中 1 分钟。将此分散体加入到 Avestin Emulsiflex C50 均化器的产品贮存器中，并先在 10,000psi 再在 20,000psi 条件下通过均化器。在每次通过的开始，简要地再循环该分散体以确

保所有收集的产物在目标压力下通过了均化器。然后所述分散体在大约 20,000psi 条件下连续不断地再循环通过均化器 5 分钟，然后取样。进行粒子分析（见下文）。

实施例 8

应用 Silverson 高剪切混合器将微粉化的乳糖一水合物（60.1g）分散于无水乙醇（438.7g）中 1 分钟。将此分散体加入到 Avestin Emulsiflex C50 均化器的产品贮存器中，并先在 10,000psi，再两次在 20,000psi 条件下通过均化器。在每次通过的开始，简要地再循环该分散体以确保所有收集的产物在目标压力下通过了均化器。然后取样该分散体。进行粒子分析（见下文）。

粒度分析

作为乳糖/乙醇淤浆的分析，取该淤浆的样品（0.5ml），所述淤浆经过至少 1 分钟的振摇以确保其均匀，然后将其加入到 0.05%卵磷脂的异辛烷溶液（20ml）中，并用温和的超声波再分散处理 1 分钟。

作为粉末化乳糖（此处为两次微粉化的 α-乳糖一水合物）的分析，取该粉末的样品（500mg），所述粉末经过预先振摇以确保其均匀，然后将其加入到 0.05%卵磷脂的异辛烷溶液（20ml）中，并用温和的超声波分散处理 1 分钟。

将上述所得混悬液逐滴加入到 Malvern Mastersizer 2000™ 激光衍射粒度分析器的扫描室（Hydro 2000 SM 小样本扫描室）中，直至昏暗度在工作范围内（在红色激光下介于 10~12 之间），并循环处理 1 分钟以建立完全混合和热平衡。每隔 20 秒读数共读数十次以确定所述粒子大小是稳定的。General Purpose 分析模式，如同 Malvern 仪器操作指南中描述的一样，应用折射率 1.533（乳糖）、1.392（异辛烷）和吸收度 0.001（乳糖）。上述结果基于连续读取的 10 次读数的平均计算结果。上述过程操作两次。

通过 Malvern Mastersizer 2000 粒度分析的结果

	乳糖，经流能磨两次微粉化	乳糖，实施例 6	乳糖，实施例 7	乳糖，实施例 8
单位	微米	微米	微米	微米
d（v，0.1）	2.103, 2.127	0.077, 0.077	0.086, 0.087	0.085, 0.084
d（v，0.5）中值	3.385, 3.590	0.193, 0.193	0.245, 0.250	0.250, 0.245
d（v，0.9）	5.721, 6.338	1.092, 1.100	1.201, 1.294	1.568, 1.645
D[4,3]体积加权平均值	3.691, 3.966	0.421, 0.429	0.459, 0.487	0.590, 0.611
单位	百分比	百分比	百分比	百分比
小于 0.05 微米的体积	0.000, 0.000	1.73, 1.72	1.22, 1.18	1.29, 1.32
小于 0.10 微米的体积	0.000, 0.000	19.55, 19.50	14.48, 14.10	15.01, 15.34
小于 0.20 微米的体积	0.000, 0.000	51.57, 51.49	41.73, 40.97	41.70, 42.37
小于 0.50 微米的体积	0.000, 0.000	77.54, 77.50	72.10, 71.18	68.81, 68.57
小于 1.0 微米的体积	0.000, 0.000	88.71, 88.62	86.42, 84.98	82.00, 81.22
小于 2.0 微米的体积	7.49, 7.20	97.16, 97.00	97.70, 96.83	93.64, 92.98
小于 5.0 微米的体积	82.69, 76.79	99.76, 99.66	100.00, 100.00	99.52, 99.38
小于 10.0 微米的体积	100.00, 99.56	100.00, 100.00	100.00, 100.00	100.00, 100.00
小于 20.0 微米的体积	100.00, 100.00	100.00, 100.00	100.00, 100.00	100.00, 100.00

制剂试验

用实施例 6 中的乳糖分散体制备吸入器，制剂配方如下：

	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12
配方	重量%	重量%	重量%	重量%
富马酸福莫特罗	0.010	0.011	0.011	0.011
乳糖	0.200	0.218	0.109	0.327
油酸	0.005	0.005	0.005	0.005
乙醇	2.000	2.000	2.000	2.000
P134a	36.670	97.766	97.875	97.657
P227	61.116	0.000	0.000	0.000
总计	100.000	100.000	100.000	100.000

将这些制剂与等价制剂进行比较，所述等价制剂中的乳糖是经过流能磨两次微粉化制备得到，并被分别标示成制剂 9a~12a。（质量中值直径，即总结粒度分析结果的上述表格中显示的两个数值的平均

值，乳糖（实施例 6）和两次微粉化的乳糖的该值分别是 193nm 和 3.486 微米。）

发现使用实施例 6 中制备的乳糖制成吸入剂的给药剂量的均匀度明显好于那些使用两次微粉化乳糖制成的制剂，所述均匀度通过相对标准偏差测定。

其中乳糖/药物的比例为 10：1（实施例 11）和 30：1（实施例 12）的制剂与实施例 10（比为 20：1）中的制剂比较。惊人地发现 20：1 的比例表现出的含量均匀度优于那些具有 10：1 或 30：1 的比例。

样本	平均数（n=15）	相对标准偏差
	（mcg/驱动）	(%)
12	5.2	7.1
10	4.9	6.6
11	5.8	8.2
12a	5.7	15.1
10a	5.5	12.7
11a	5.2	14.2

此外，在由阀门系统定量室损失的剂量方面，将制剂 9 和制剂 10 分别与使用两次微粉化乳糖的制剂 9a 和制剂 10a 进行比较，所述损失发生在当产品允许一段延长时期在阀门向上定向时。发现使用实施例 6 中制备的乳糖制成的吸入剂的损失剂量低于那些使用两次微粉化乳糖制成的制剂。

实施例 13

应用 Silverson 高剪切混合器将微粉化的乳糖一水合物（100g）分散于无水乙醇（840g）中。将此分散体加入到 Avestin Emulsiflex C50 均化器的产品贮存器中，并在 10,000psi 条件下再循环 20 分钟。然后将该分散体在 20,000psi 条件下移出均化器。

实施例 14

应用 Silverson 高剪切混合器将微粉化的乳糖一水合物（1063g）分散于无水乙醇（8929g）中 10 分钟。将该混合物加入到 20 升的不锈钢容器中，并在 Avestin Emulsiflex C160 高压均化器中于 10,000psi 的压力设置下再循环 50 分钟。所得乳糖/乙醇淤浆用于制备如下的用乳糖疏松的硫酸沙丁胺醇混悬液制剂：

	重量（g）
硫酸沙丁胺醇（微粉化的）	0.061
乳糖/乙醇淤浆	0.571(0.060 乳糖/0.511 乙醇)
乙醇	1.94
HFA 134a	14.0

制备上述制剂，方法为称出硫酸沙丁胺醇加到洁净的塑料（聚对苯二甲酸乙二醇酯，PET）小瓶中，然后加入乳糖/乙醇淤浆和乙醇。之后在适当的位置安装非定量阀门，并将该小瓶在超声波水浴中进行超声处理 1 分钟以分散固体。然后将 HFA 134a 注入到所述小瓶中以完成制剂。制备第二个小瓶（不经疏松的制剂），其中省略所述乳糖/乙醇淤浆并用另一批乙醇（0.51g）替代。

然后将上述乳糖疏松的硫酸沙丁胺醇制剂和不经疏松的制剂进行外观比较，并注意到疏松制剂的沉降速度慢得多。在振摇两个小瓶后 2 分钟测量其絮凝物的高度。2 分钟后，不经疏松的制剂的絮凝物高度充满制剂体积的 33%，然而疏松制剂的絮凝物高度则充满制剂体积的 95%。上述观察表明引入亚微米级乳糖于制剂中可以获得更分散和更均一的混悬液。

实施例 15

应用 Silverson 高剪切混合器在 10,000RPM 设置下将外消旋丙氨酸（10g，由 Fisher Chemicals, Loughborough UK 提供）分散于无水乙醇（200g）中 1 分钟。将所得分散体注入到 M110EH 微流化床装置

的产品容器中。该微流化床装置安装有 100 微米通道直径的辅助操作舱和 87 微米通道直径的 G10Z 金刚石交互作用室。所述 G10Z 作用室安装在辅助操作舱的下游。上述分散体在 25,000psi 条件下处理 120 分钟。

应用 Malvern Mastersizer 2000™ 激光衍射粒度仪进行粒度分析测量，该测量相似于上述乳糖的测量方式，除了对于外消旋丙氨酸采用 1.55 的折射率。

通过 Malvern Mastersizer 2000 粒度分析的结果

	外消旋丙氨酸
单位	微米
d（v，0.1）	0.077
d（v，0.5）中值	0.190
d（v，0.9）	0.600
D[4,3] 体积加权平均值	0.283
单位	百分比
小于 0.05 微米的体积	1.68
小于 0.10 微米的体积	19.13
小于 0.20 微米的体积	52.45
小于 0.50 微米的体积	86.56
小于 1.0 微米的体积	96.25
小于 2.0 微米的体积	99.98
小于 5.0 微米的体积	100.00
小于 10.0 微米的体积	100.00
小于 20.0 微米的体积	100.00

实施例 16

应用 Silverson 高剪切混合器在 10,000RPM 设置下将蔗糖（20g，由 British Sugar 提供商标为“Silk Sugar”（即细粒糖粉））分散于无水乙醇（400g）中 1 分钟。将所得分散体注入到 M110EH 微流化床装置的产品贮存器中。该微流化床装置安装有 100 微米通道直径的辅助操作舱和 87 微米通道直径的 G10Z 金刚石交互作用室。所述 G10Z

作用室安装在辅助操作舱的下游。上述分散体在 25,000psi 条件下处理 60 分钟。上述处理后的微粒样品用 SEM 测定，得知所观察的粒子大小在 200~800 纳米范围内。

实施例 17

应用实施例 15 中的外消旋丙氨酸/乙醇淤浆制备硫酸沙丁胺醇制剂，配方如下：

	重量（g）
硫酸沙丁胺醇（微粉化的）	0.061
外消旋丙氨酸/乙醇淤浆	2.57（0.12 外消旋丙氨酸/2.45 乙醇）
P134a	14.0

制备上述制剂，方法为称出硫酸沙丁胺醇加到洁净的塑料（聚对苯二甲酸乙二醇酯）小瓶中，然后加入外消旋丙氨酸/乙醇淤浆。之后在适当的位置安装非定量阀门，并将该小瓶在超声波水浴中进行超声处理 1 分钟以分散固体。然后将 P134a 注入到所述小瓶中以完成制剂。制备第二个小瓶（不经疏松的制剂），其中用乙醇（2.45g）替代所述外消旋丙氨酸/乙醇淤浆。

然后将上述外消旋丙氨酸疏松的硫酸沙丁胺醇制剂和不经疏松的制剂进行外观比较，注意到疏松制剂的沉降速度慢得多。在振摇两个小瓶后 2 分钟测量其絮凝物的高度。2 分钟后，不经疏松的制剂的絮凝物高度充满制剂体积的 34%，然而疏松制剂的絮凝物高度则充满制剂体积的 99%。上述观察表明引入亚微米级外消旋丙氨酸于制剂中可以获得更均一和更分散的混悬液。

实施例 18

应用实施例 16 中的蔗糖/乙醇淤浆制备硫酸沙丁胺醇制剂，配方如下：

	重量（g）
硫酸沙丁胺醇（微粉化的）	0.061
蔗糖/乙醇淤浆	2.57（0.12 蔗糖/2.45 乙醇）
P134a	14.0

制备上述制剂，方法为称出硫酸沙丁胺醇加到洁净的塑料（聚对苯二甲酸乙二醇酯）小瓶中，然后加入蔗糖/乙醇淤浆。之后在适当的位置安装非定量阀门，并将该小瓶在超声波水域中进行超声处理 1 分钟以分散固体。然后将 P134a 注入到所述小瓶中以完成制剂。

然后将上述蔗糖疏松的硫酸沙丁胺醇制剂和不经疏松的制剂进行外观比较，注意到疏松制剂的沉降速度慢得多。在振摇两个小瓶后 2 分钟测量其絮凝物的高度。2 分钟后，不经疏松的制剂的絮凝物高度充满制剂体积的 34%，然而蔗糖疏松的制剂的絮凝物高度则充满制剂体积的 80%。上述观察表明引入亚微米级蔗糖于制剂中可以获得更均一和更分散的混悬液。