

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/00

A61P 11/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99814871.7

[45] 授权公告日 2004 年 12 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1177582C

[22] 申请日 1999.11.22 [21] 申请号 99814871.7
[30] 优先权
[32] 1998.11.25 [33] IT [31] MI98A002558
[86] 国际申请 PCT/EP1999/008959 1999.11.22
[87] 国际公布 WO2000/030607 英 2000.6.2
[85] 进入国家阶段日期 2001.6.21
[71] 专利权人 奇斯药制品公司
地址 意大利帕尔马
[72] 发明人 D·莱威斯 D·甘德尔顿
B·麦肯 P·文图拉
G·布拉姆比拉 R·噶兹拉
审查员 俞可嘉

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 李 瑛

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 含 HFA227 和 HFA134a 的药物气雾
剂组合物

[57] 摘要

在用于其中含有活性物质、含氢氟烷的抛射剂、助溶剂和选择性存在的低挥发性化合物的气雾剂吸入器的溶液组合物中，HFA134a 和 HFA 227 混合物的使用能够在吸入器对呼吸道的靶定区域启动时调整气雾剂颗粒质量中值空气动力学直径(MMAD)。此外，通过降低计量室容积增加了该组合物中活性组分的细颗粒剂量(FPD)。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 用于气雾剂吸入器的溶液形式的组合物，所述组合物中含有活性物质、含氢氟烷的抛射剂、助溶剂、选择性存在的低挥发性组分，其中所述抛射剂由氢氟烷 227 和氢氟烷 134a 从 10:90 至 90:10 范围的混合物组成并且在所用气雾剂吸入器启动时，气雾剂颗粒的 MMAD 不小于 $2\mu\text{m}$ 。

2. 根据权利要求 1 的组合物，其中小于 $4.7\mu\text{m}$ 的细颗粒剂量大于 10%。

3. 根据权利要求 1 或 2 的组合物，其中所述低挥发性组分的蒸气压在 25°C 下小于 0.1 kPa。

4. 根据权利要求 1 或 2 的组合物，其中助溶剂是乙醇。

5. 根据权利要求 1 或 2 的组合物，其中低挥发性组分包括二醇、油酸或肉豆蔻酸异丙基酯。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的组合物，其中所述组合物含有至少 0.2 重量%的且不超过 20 重量%的低挥发性组分。

7. 含溶液组合物的气雾剂吸入器，其中该组合物含有活性物质、含一种或多种氢氟烷的抛射剂、助溶剂和选择性存在的低挥发性组分，其中所述抛射剂由氢氟烷 227 和氢氟烷 134a 从 10:90 至 90:10 范围的混合物组成并且在所用气雾剂吸入器启动时，气雾剂颗粒的 MMAD 不小于 $2\mu\text{m}$ 。

8. 根据权利要求 7 的气雾剂吸入器，其具有 25 至 $50\mu\text{l}$ 的室容积。

说明书

含 HFA227 和 HFA134a 的药物气雾剂组合物

本发明涉及药用气雾剂组合物。具体地讲,本发明涉及用于加压计量给药吸入器(MDIs)的气雾剂组合物。本发明还涉及溶液气雾剂组合物,其中抛射剂含有 HFA134a 或 HFA227 或其混合物。

本发明另一方面涉及散布所述组合物的加压 MDIs。

吸入器是通过吸入将药品施用于呼吸道的熟知的装置。

常通过吸入给药的活性物质包括支气管扩张剂如 β_2 激动剂和抗胆碱能药物、皮质类固醇、抗白三烯药、抗过敏药以及其它可以有效地通过吸入给药,从而增加了治疗指数并降低了活性物质的副作用的物质。

目前使用的吸入器有若干类型。最普遍应用的类型是加压剂量给药吸入器(MDI),其使用抛射剂以气雾剂的形式将含药品的小滴排出到呼吸道。在 MDIs 中使用的制剂(气雾剂)一般含有活性物质、一种或多种液化的抛射剂和表面活性剂或溶剂。

多年来,在药用气雾剂中使用的优选的抛射剂为氯氟烃类,它们一般称为氟利昂或 CFCs,如 CCl_3F (氟利昂 11 或 CFC-11)、 CCl_2F_2 (氟利昂 12 或 CFC-12)及 $\text{CClF}_2\text{-CClF}_2$ (氟利昂 114 或 CFC-114)。氯氟烃的性质特别适用于气雾剂,包括高的蒸气压,它从吸入器中产生适当粒度的小滴雾。

最近表明氯氟烃(CFC)抛射剂如氟利昂 11 和氟利昂 12 破坏臭氧层,而它们的生产即将停止。

氢氟烷[(HFAs),也称为氢氟烃(HFCs)]不含氯,并被认为对臭氧破坏性小,建议将它们作为 CFCs 的替代品。

人们已认识到 HFAs,特别是 1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134a)和 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227)是非 CFC 抛射剂的最佳候选者,而一些使用这样的 HFA 抛射剂系统的医用气雾剂公开于一些专

利申请中。

用 HFAs 作为抛射剂的这些申请中，很多建议加入一种或多种辅剂，包括作为助溶剂的化合物、包括氟代和非氟代表面活性剂的表面活性剂、包括烷基多乙氧基化物和稳定剂的分散剂。

可以用于这些制剂中的助溶剂包括醇如乙醇和多元醇如丙二醇。

使用这样的抛射剂系统的医用气雾剂公开于，例如，EP0372777。EP0372777 要求使用与表面活性剂和比该抛射剂极性更高的辅剂联合的 HFA134a 作为抛射剂。

对于气雾混悬液组合物，常加入表面活性剂以改善此混悬液的物理稳定性。EP0372777 称表面活性剂的存在有助于制备稳定的、均匀的混悬液，并可能还有助于制备稳定的溶液制剂。

在吸入器装置中表面活性剂还能润滑阀门构件。

在一些其它专利申请中，作为比 HFA 加压剂量给药吸入器制剂中抛射剂极性更高的溶剂，丙二醇的使用也有所提及，例如：

EP504112 涉及无 CFCs 的药物气雾剂，其中含有抛射剂（烃、HFA 或混合物）、一种或多种药物活性组分、非离子表面活性剂和选择性存在的其它常规药用辅剂，该辅剂适用于气雾剂，其包括比抛射剂极性更高的溶剂、作为阀门润滑剂的其它非离子表面活性剂、植物油、磷脂、遮味剂。

DE4123663 描述了医用气雾剂组合物，其中含有活性剂的分散液或混悬液，其与表面活性或亲脂性化合物、七氟丙烷抛射剂和醇如乙醇和/或丙二醇混合。

其它申请建议向组合物中加入分散剂。U.S. 5502076 涉及用于吸入气雾剂的组合物，其中含有 HFA、白三烯拮抗剂和分散剂，该分散剂中含有 3C-连接的三酯、醋酸维生素 E、甘油、叔丁醇或酯基转移的油/聚乙二醇。

EP384371 描述了用于气雾剂的抛射剂，其中含有加压液化的 HFA227，其与加压液化的丙烷和/或正丁烷和/或异丁烷和/或二甲醚

和/或 1,1-二氯乙烷混合。该文献还公开了泡沫制剂(剃须和淋浴泡沫), 其中含甘油作为添加剂。

气雾剂装置(例如 MDI)的有效性, 是在肺部适当部位沉积药物的函数。沉积受到一些参数的影响, 其中最重要的是细颗粒剂量(FPD)和空气动力学粒度。在气雾剂中的固体颗粒和/或小滴的特征可以是其质量中值空气动力学直径(MMAD, 在该直径周围物质空气动力学直径均等分布)。

FPD 是特定粒度范围内颗粒质量的直接衡量尺度, 并与产物的效力紧密相关。

在肺部颗粒的沉积很大程度上依赖于三个物理机制: (1)冲击作用, 颗粒惯性的函数; (2)由于重力引起的沉降; 及(3)由细的、亚微米级($<1\mu\text{m}$)颗粒的布朗运动导致的扩散。颗粒质量决定了这三种主要机制中哪一种占优势。

有效的空气动力学直径是颗粒的大小、形状和密度的函数, 并会影响对其作用力的大小。例如, 随着粒度和颗粒密度的增加, 惯性和重力作用增加, 由扩散引起的位移减少。实际上, 在药物气雾剂的沉积中扩散起的作用很小。冲击作用和沉降作用可以通过检测质量中值空气动力学直径(MMAD)来评价, MMAD 决定了分别在惯性和重力影响下, 通过流线的位移。

相等 MMAD 和 GSD(几何标准偏差)的气雾剂颗粒在肺部具有相近的沉积, 这与其组成无关。GSD 是空气动力学颗粒直径变化性的衡量标准。

对于吸入治疗, 优选吸入颗粒直径约 0.8 至 $5\mu\text{m}$ 的气雾剂。直径大于 $5\mu\text{m}$ 的颗粒由于惯性冲击作用主要沉积在口咽, 直径 0.5 至 $5\mu\text{m}$ 的颗粒主要受重力影响, 是沉积在呼吸道的理想选择, 而直径 0.5 至 $3\mu\text{m}$ 的颗粒是气雾剂转运到肺周围所要求的。直径小于 $0.5\mu\text{m}$ 的颗粒无法吸入。

能被吸入的颗粒一般被看作空气动力学直径小于 $5\mu\text{m}$ 的那些。这些颗粒, 特别是直径约 $3\mu\text{m}$ 的那些, 能通过沉降有效地沉积在下

呼吸道中。

除了治疗目的，气雾剂粒度对肺的副作用而言也是重要的。例如，熟知甾类气雾剂在口咽的沉积会带来如口和咽喉念珠菌病等副作用。

另一方面，由于深度透过肺部而引起的对气雾剂颗粒的较高的系统性接触，能提高这些药物不良的系统性作用。例如，对甾类的系统性接触可以对骨代谢和生长造成副作用。

据报道，目前工艺水平的 HFA 气雾剂的粒度特征常常与要替代的产品差别很大。

HFA 替代物可能不是药物或临床上等价的，可能需要对剂量和方案的调整，会给医生、药剂师和患者带来问题。

另一种选择是由旧处方到新处方的自然转变，其要求该药物在肺部有相同的沉积。对于任何产品，这可从药量及其粒度在气雾中的分布推出。让 CFC 和 HFA 制剂与混悬液技术相匹配是切实可行的，因为气雾的粒度由悬浮药物的粒度支配，而粒度取决于研磨或沉淀的方法。

但是，正如常常发生的，当必须是溶液制剂时，没有悬浮的颗粒对容积的贡献，而产生了主要取决于溶液中药物的浓度的更细的雾。在这些情况下，常加入助溶剂如醇，以保证令人满意的溶解度。来自这样的制剂中的细雾较其 CFC 相应产品在肺周围沉积得更广泛。

EP0553298 描述了一种气雾剂，其中含有：治疗有效量的倍氯米松 17, 21 二丙酸酯 (BDP)、含选自 HFA134a, HFA 227 及其混合物的氢氟烃的抛射剂、以及在抛射剂中溶解倍氯米松 17, 21 二丙酸酯有效量的乙醇。该制剂的其它特征是基本上所有的倍氯米松 17, 21 二丙酸酯都溶解于该制剂中，及该制剂含不超过 0.0005% (重量) 的任何表面活性剂。

据文献中报道，在 HFA134a 中的溶液形式的倍氯米松二丙酸酯 (BDP) 的这些新制剂转运 MMAD 为 $1.1\mu\text{m}$ 的粒度分布。这意味着非常

小的颗粒在肺周围的沉积增加，而亚微米级颗粒可以容易地从肺泡中直接吸收进入血流中。系统性吸收的速度和程度显著增加而结果导致不良作用如某些副作用也会增加。相当大部分的剂量被呼出。这对临床疗效和毒性作用来说意义重大。它们的产生是由于使用 HFAs 的制剂成分可以修饰被吸入雾的物理形式。

现在令人惊奇地发现，在含活性物质、含氢氟烷 (HFA) 的抛射剂、助溶剂及选择性存在的低挥发性化合物的本发明的溶液制剂中，HFA134a 和 HFA227 的混合物的使用允许在启动吸入器时气雾剂颗粒的 MMAD 调整到适于肺部给药的数值。

氢氟烷的混合物以前用于基于混悬液的 pMDI 组合物，以改变连续相的密度，以便与悬浮药物的密度相匹配，并使 pMDI 悬浮液的物理稳定性最大。

Williams R.O. 等人在 Drug Dev. Ind. Pharm. 24(8), 763-770, 1988 中研究了抛射剂组分对混悬液气雾剂组合物的影响。结果表明当抛射剂混合物的密度接近悬浮药物颗粒的密度时，制剂变得更具物理稳定性。

类似地，W093/11747 公开了在混悬液气雾剂组合物中抛射剂的密度可以通过使用 HFA134a 和 HFA227 混合物得以改变，以便使其约等于活性组分密度值，于是将药物颗粒的沉降作用降低至最小。

因此，现有技术中公开的使用新的抛射剂系统的气雾剂组合物试图克服制剂的物理稳定性的问题。

现已发现，令人惊奇的是在溶液组合物中通过使用 HFA134a 和 HFA227 的混合物及选择性存在的低挥发性组分，启动吸入器时气雾剂颗粒的 MMAD 可以得到调整，并因此可以配制空气动力学粒度特征最佳的组合物。

有利的是，在 25℃ 低挥发性组分蒸气压不超过 0.1kPa，优选不超过 0.05kPa。

低挥发性组分的低蒸气压与助溶剂的蒸气压形成对照，在 25℃ 下助溶剂的蒸气压优选不小于 3kPa，更优选不小于 5kPa。

有利的是，助溶剂比抛射剂的极性更高，而此助溶剂用来增加活性物质在此抛射剂中的溶解性。

有利的是，该助溶剂是醇。此助溶剂优选是乙醇。该助溶剂可以包括一种或多种物质。

低挥发性组分可以是单一物质或两种或多种物质的混合物。

总的来说，低挥发性组分可以是任何化合物，其安全可靠并与本发明的抛射剂系统相容，其能影响气雾剂颗粒的粒度或密度，因此影响 MMAD。

我们已经发现二醇特别适于用作低挥发性组分，特别是丙二醇、聚乙二醇和甘油。

据认为其它特别适宜的物质包括其它醇和二醇，例如链烷醇，如癸醇(癸基醇)、包括山梨糖醇、甘露糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇的糖醇、glycofural(四氢呋喃基甲醇)和一缩二丙二醇。

低挥发性组分可以包括酯，例如，棕榈酸抗坏血酸基酯和生育酚。在这些酯中肉豆蔻酸异丙基酯是特别优选的。

还设想多种其它物质可以适于用作低挥发性组分，包括植物油、有机酸如包括十二烷酸和十四烷酸及硬脂酸的饱和羧酸；包括山梨酸，特别是油酸的不饱和羧酸，其以前已用于气雾剂，以改善药物混悬液的物理稳定性，其作为分散剂用于保持悬浮颗粒不附聚；糖精、抗坏血酸、环己氨磺酸、氨基酸或阿斯巴甜；烷烃如十二烷和十八烷；萜烯如薄荷醇、桉油精、柠檬烯；糖如乳糖、葡萄糖、蔗糖；多糖如乙基纤维素、右旋糖酐；抗氧化剂如丁基化羟基甲苯、丁基化羟基苯甲醚；聚合物如聚乙烯醇、聚乙烯醋酸酯、聚乙烯吡咯烷酮；胺如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺；甾类如胆固醇、胆固醇酯。

低挥发性组分在此组合物中的量在某种程度上依赖于其密度和此组合物中活性物质和助溶剂的量。有利的是，此组合物含有不超过 20%(重量)的低挥发性组分。优选此组合物含有不超过 10%(重量)的低挥发性组分。

当启动此吸入器时，抛射剂和乙醇气化，但由于低挥发性组分的低蒸气压，该组分一般不气化。

考虑该组合物优选含至少 0.2%，优选至少 1% (重量) 的低挥发性组分。此组合物可以含有 1% 至 2% (重量) 的该组分。

按照本发明，正如从表中报告结果所见，对颗粒 MMAD 的影响与两种 HFA 组分的比例有关 (也与低挥发性组分的量和密度有关)。

通过改变 HFA134a 和 HFA227 的比例可以调整 MMAD；所述比例可以在 10:90 至 90:10 之间变化。

表 1 中报告的数据清楚地表明通过增加此混合物中 HFA227 的比例，可以升高 MMAD。

最有利的是，在所用气雾剂吸入器启动时，该组合物中气雾颗粒的 MMAD 不小于 $2\mu\text{m}$ 。对于一些活性物质，MMAD 优选不小于 $2.5\mu\text{m}$ ，而对于少数制剂，优选 MMAD 大于 $3\mu\text{m}$ 或甚至大于 $4\mu\text{m}$ 。

在一些情况下，可以向此组合物中加入少量的水，以改善活性物质和/或低挥发性组分在助溶剂中的溶解性。

活性物质可以是一种或多种可以通过吸入给药的任何生物活性物质。活性物质通常以如下方式给药，其中包括 β_2 激动剂，如沙丁胺醇及其盐，甾类如倍氯米松二丙酸酯或抗胆碱能药如异丙托溴铵及其组合形式。

如上所述，当吸入器启动时，气雾剂颗粒有利地具有不小于 $2\mu\text{m}$ 的 MMAD，对于许多制剂更优选不小于 $2.5\mu\text{m}$ 。

现在还发现，且其是本发明的另一个目的，通过降低计量药物吸入器的计量室容积 (于是增加了称为“槽”的上部空间) 和/或通过加大槽来改变计量室和上部空间的比例，可能增加本发明组合物中活性组分的“细颗粒剂量”或 FPD，而不影响 MMAD。具体地讲，通过将计量室容积由 $50\mu\text{l}$ 降低至 $25\mu\text{l}$ ，而槽容积不变，有可能将细颗粒转运增加到 40%。

此结果只有溶液组合物才能获得，其中颗粒的 MMAD 大于 $2\mu\text{m}$ ，其特别惊人之处是由 Williams R.O. 等人在 Pharmaceutical

Research 14(4), 438-443, 1997 中已知在基于混悬液的含 HFA134a 的 pMDI 中, 当阀的计量室容积加大时, 空气动力学粒度分布未受影响。

通过使用计量室小于 40 μ l, 优选 25 μ l, 可以获得 MMAD 大于 2 的溶液制剂: 通过 Andersen 级联冲击器测定, 与带有至少 50 μ l 计量室和相同槽的阀装填的相同制剂比较, 细颗粒转运(阶段 3 至过滤器; <4.7 μ m)至少增加了 10%。

用计量室容积减小(例如, 对于常规吸入器来说约 40 μ l 或更小), 即使对于抛射剂由 HFA227 或 HFA134a 单独组成的气雾剂组合物, 也获得了有利的结果。

还提供了用组合物填充气雾剂吸入器的方法, 该方法包括将下列组分填充进所述吸入器中:

- (a) 一种或多种活性物质,
- (b) 选择性存在的一种或多种低挥发性组分,
- (c) 一种或多种助溶剂,

接着加入含氢氟烷(HFA)或多种 HFA 的混合物的抛射剂。

现通过举例的方式描述本发明的实施方案。

如下所述的本发明的气雾剂组合物通过如下方法制备。将组合物的所需组分加入到一容器中, 顺序如下: 药物、非挥发性添加剂、无水乙醇。将阀门安装到此容器上以后, 通过阀门加入抛射剂。每种组分加入后, 记录该容器增加的重量, 以便计算此制剂中各组分的重量百分含量。

用多步级联冲击器, 按照欧洲药典, 第二版, 1995, 部分 V. 5. 9. 1, 15-17 页描述的方法, 表征每种制剂的空气动力学粒度分布。在此特定的情况下, 使用 Andersen 级联冲击器(ACI)。由该制剂 10 次累积的开启得到所示结果。通过高压液相色谱测定药物在每个 ACI 盘中的沉积。由在每个 AIC 盘上收集到的药物小颗粒(几率单位级)比每个相应 ACI 盘的上截止直径(log10 级)的累积百分率的曲线, 计算质量中值空气动力学直径(MMAD)和几何标准偏差(GSD)。每

个制剂的细颗粒剂量由在阶段 3 至过滤器 ($<4.7\mu\text{m}$) 收集的药物质量除以每个实验开启的次数来确定。

表 1 表明含倍氯米松二丙酸酯 (BDP) (活性物质)、作为低挥发性组分的甘油和 HFA134a 与 HFA227 的不同混合物的气雾剂的 MMAD 的特征。如表所示, MMAD 基本上受两种氟代烃的比例影响, 而 FPD 基本上不受影响。

低挥发性组分的存在有利于 MMAD 的调整: 可以适当采用其百分含量 (w/w) 以获得所需的 MMAD。

表 2 显示了槽容积不变条件下阀门室 (也称为计量室) 容积对气雾产生的作用。

具体地讲, 表 2 中所示数据表明降低阀门室容积导致 FPD 增加, 而通过降低阀门计量室的容积可以将 FPD 增加高达 40%。改变阀门计量室的容积对 MMAD 或 GSD 没有反面影响。

因此, 将由在 134a 和 227HFA 抛射剂的混合物、助溶剂和选择性存在的低挥发性组分中的气雾剂药物溶液组成的本发明的组合, 加入到气雾剂吸入器中, 该吸入器带有 25 至 $50\mu\text{l}$ 的腔容积, 构成一转运系统, 其允许通过调整空气动力学粒度和粒度分布来改善药物向肺部的转运特征, 以便沉积方式带来所需的临床作用。

为了克服在具有由不锈钢组成的部分或全部内部金属表面的 HFA 抛射剂计量给药吸入器中溶液中的活性组分可能的化学稳定性问题, 可以使用阳极化氧化铝或用惰性有机涂层衬里。

表 1

HFA 134a/HFA 227 混合物对 pMDI 溶液制剂的 MMAD 的作用

BDP $250\mu\text{g}$ /喷射

乙醇 15% (w/w)

甘油 1.3% (w/w)

HFA 加至 12ml

启动器=0.30mm

HFA 227/ HFA 134a	MMAD (μm)	FPD (%)	FPD ₃ <4.7 μm * (μg)
100:0	4.2, 3.9, 3.8	20, 20, 24	47, 45, 50
75:25	3.7, 3.7	25, 25	56, 57
50:50	3.4, 3.7	25, 25	56, 56
25:75	3.3, 3.2	27, 28	60, 62
0:100	2.8, 2.8	27, 27	58, 59

*结果以 250 标准剂量校准。

表 2
阀门室容积对含 HFA134a 和 HFA227 溶液制剂
的 pMDI 的 FPD 的作用

BDP250 μg /喷射

乙醇 13%(w/w)

甘油 1.3%(w/w)

HFA 加至 12ml

室容积 (μl)	抛射剂	FPD<4.7 μm (μg)	MMAD (μm)	GSD	计量药物 (μg)
启动器孔 0.30mm					
25	HFA134a	19.2	2.6	2.0	57
50		13.9	2.8	2.1	49
100		11.7	2.7	2.2	51
25	HFA227	16.4	3.6	2.1	58
50		13.1	3.5	2.2	51
100		12.6	3.5	2.2	49
启动器孔 0.25mm					
25	HFA134a	26.0	2.8	1.9	55