

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61M 15/00

B65D 81/26



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03814030.6

[43] 公开日 2005 年 8 月 31 日

[11] 公开号 CN 1662271A

[22] 申请日 2003.5.16 [21] 申请号 03814030.6

[30] 优先权

[32] 2002.5.22 [33] GB [31] 0211753.9

[86] 国际申请 PCT/EP2003/005192 2003.5.16

[87] 国际公布 WO2003/097140 英 2003.11.27

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.16

[71] 申请人 奇斯药制品公司

地址 意大利帕尔马

[72] 发明人 S·M·P·坎尼

[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

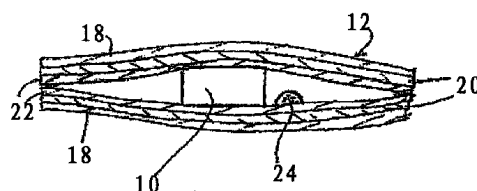
代理人 李华英

权利要求书 1 页 说明书 17 页 附图 5 页

[54] 发明名称 药物递送装置

[57] 摘要

本发明涉及一种药物递送装置，它包括一种加压器(10)，它装载含有推进剂的药物制剂，此容器被置于构成外包装或次级包装的密封外壳(12)内，此外壳中含有一种气体吸附材料，它由孔大小小于 20 Å 的多微孔沸石组成。



ISSN 1008-4274

- 1、一种药物递送装置包括：
 - 一种加压容器，它装载含有推进剂的药物制剂；
 - 一种密封外壳，它包裹此容器，并由不透水分或基本上不透水分的材料构成；以及
 - 一种气体吸附材料，它位于外壳内，其中此气体吸附材料为多微孔沸石或分子筛，其孔大小为 4Å 至 20Å。
- 2、按照权利要求 1 的药物递送装置，其中孔大小为 5Å 至 20Å。
- 3、按照权利要求 1 或 2 的药物递送装置，其中孔大小为 8Å 至 15Å。
- 4、按照前面任一权利要求的药物递送装置，其中外壳是柔性的。
- 5、按照前面任一权利要求的药物递送装置，其中推进剂为氢氟烷烃化合物，它选自 1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134a)、1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227)以及它们的混合物。
- 6、按照前面任一权利要求的药物递送装置，其中药物制剂含有共溶剂。
- 7、按照前面任一权利要求的药物递送装置，其中共溶剂为乙醇。
- 8、按照前面任一权利要求的药物递送装置，其中药物制剂中的活性组分为福莫特罗、其旋光对映体或非对映立体异构体、它们的盐或溶剂合物。

药物递送装置

发明领域

本发明涉及一种药物递送装置，它包括一种加压容器，它装载含有推进剂的药物制剂，此容器被置于构成外包装或次级包装的密封外壳内。

发明背景

这种容器的实例是加压定量吸入器（p-MDI），此处应用推进剂的蒸气压力，通过计量阀精确地递送定量的药物制剂，此计量阀形成容器的出口。许多年来，p-MDI 均应用含氯氟烃（CFCs）作为推进剂。但是，因为逐渐认识到 CFCs 可引起臭氧消耗，所以制造商已经开始寻求更环保更适宜，并符合推进剂要求的推进剂替代品。

只有氢氟烷烃化合物（HFCs），诸如氢氟烷（HFAs），尤其是 1, 1, 1, 2-四氟乙烷（HFA 134a）和 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-七氟丙烷（HFA 227）表现出可适用于药物使用，而且这种从 CFC 到 HFA 的变化引发了新药物制剂的开发。

HFCs 的一个缺点是其沸点比 CFCs 低很多，所以它们易于通过计量阀的塑料材料而从 p-MDI 中泄漏出来。对于需要次级包装（通常既用于防止水分进入，也用于防止微粒污染）的 p-MDI 来说，任何推进剂的泄漏均成为一种难题，因为这种泄漏在次级包装中引起过压：

- 如果次级包装是不透性有柔性的外壳，则后者膨胀和/或可爆裂；
- 如果次级包装是半刚性外壳（诸如泡壳）而且是不透性的，则它可爆裂；

此外,在含有共溶剂的 p-MDI 制剂的特殊情况下,外壳中的过压难题还伴随有不需要的强烈共溶剂气味释放至外壳中,此共溶剂诸如为乙醇。对于患者和管理当局两者来说,外壳中的过压和外壳打开时共溶剂气味的释放都是不可接受的。本发明目的就是解决推进剂泄漏所致的外壳膨胀难题。在其优选形式中,本发明解决共溶剂气味的难题。

现有技术

葛兰素集团国际专利申请 WO 00/37336 提供了一种柔性包装,它用于贮存装填药物和推进剂的加压容器,此包装在允许推进剂排出的同时可阻止水蒸气和微粒物质的进入,由此延长了该药物的保存期,而且使该药物和推进剂的功效得到保持或提高。

此包装对水蒸气是不透性的,而对推进剂是可透性的,而且它还包括吸收此封闭空间中水分的方法。此吸湿材料优选硅胶干燥剂袋。其它材料包括无机原料制成的干燥剂,这些无机原料诸如为沸石和矾土。

WO 00/87392 涉及还包括单向阀门的柔性包装或小袋,此阀门允许任何推进剂从加压容器中漏出,以便从此袋中排出。干燥剂包括硫酸钙、硅胶和酪蛋白/甘油。在其它可能的干燥剂中一般仅引用 4A 分子筛。例如硅胶比这种干燥剂更具优选性。

在 WO 01/97888 中,吸湿材料位于加压容器内。此干燥剂可为尼龙、硅胶、沸石、矾土、铝矾土、无水硫酸钙、活化胶质陶土、吸水粘土、分子筛或它们的组合。

WO 01/98175 涉及一种装置,其中基本上不透水分的聚合薄膜被热缩到此装置的至少部分外层上,此聚合薄膜包括第一种吸湿材料和第二种吸湿材料,它们处于这种加压容器内。

此吸湿材料为干燥剂，它选自尼龙、硅胶、沸石、矾土、铝矾土、无水硫酸钙、活化胶质陶土、吸水粘土、分子筛及它们的组合。

WO 01/98176 描述了一种装置，其中干燥剂的形式是粘附于此袋的一层，它选自尼龙、硅胶、矾土、铝矾土、无水硫酸钙、活化胶质陶土、分子筛沸石及它们的组合。

发明总结

按照本发明，一种药物递送装置包括：

- 一种加压容器，它装载含有推进剂的药物制剂；
- 一种密封外壳，它包裹此容器，并由不透水分或基本上不透水分的材料构成；以及
- 一种气体吸附材料，它位于外壳内，此气体吸附材料为多微孔沸石，其孔的开口小于 20Å，这种气体吸附材料可有效地吸附可能从容器中泄漏入外壳内的推进剂。

本发明的药物递送装置有效而且成本低，它可免去在外壳中装入单向阀门。

气体吸附材料（孔大小是特定的）吸附泄漏的推进剂，阻止了外壳的膨胀，此处外壳是由柔性材料构成的。此外壳也可由刚性或半刚性材料构成。

容器内的药物制剂可含有一种共溶剂，在此情况下，这种气体吸附材料是更有效的，它也可吸附泄漏的任何共溶剂，这样可避免在打开外壳时出现不良气味。

此共溶剂优选为一种醇。最优选为乙醇。

沸石可为天然矿物，或者可为合成的沸石，即通常所谓的分子筛。对于推进剂的有效吸附而言，此分子筛孔的大小是关键因素。无论怎样，孔大小为 4Å 至 20Å，更优选 5Å 至 20Å，特别优选 8Å 至 15Å。最佳的孔大小为 10Å，或者基本上为 10Å，因为这样可对存在的推进剂和共溶剂获得最佳的吸附效果。

如前所述，外壳可为刚性、半刚性或柔性的，优选由柔性的层压多层材料制成，此材料由至少一种可热封层、至少一层金属箔及一层保护层组成。此材料是不透水蒸气的，并在某些情况下对推进剂和/或共溶剂至少是部分可透性的，其中共溶剂是一种醇，优选乙醇。这种三层的层压材料例如可具有一种外保护层（例如聚丙烯薄膜），一种例如铝箔的金属中间层，以及一种密封层（例如聚乙烯薄膜）。

不管怎样，为了实现本发明，外壳优选由柔性包装材料或小袋制成。此材料可为不透水分或基本上不透水分，而且对推进剂至少是部分可透性的任何材料，此推进剂诸如为 HFA-134a 和/或 HFA-227。

附图简要说明

现在通过举例，根据附图，对本发明的药物递送装置进行描述，其中：

附图 1 是此装置的图解，

附图 2 是附图 1 中线 II-II 的横切面图，

附图 3 至 9 是说明试验结果的图表。

附图的详细说明

附图 1 和 2 所示的药物递送装置包括 p-MDI 10，它包含一种含有 HFA

推进剂的药物制剂，此推进剂的蒸气压力对这种 p-MDI 10 的容器加压，这样在使用中致动器的运作使正常关闭的阀门打开，从而递送定量的药物制剂。

此 p-MDI 10 被装在外壳 12 中，此外壳形成次级包装或外包装。外壳 12 由一片柔性材料制成，将其沿线 14 折叠，绕着其余三个边 16 密封，形成基本上为矩形的密封小袋。外壳的柔性材料是一种三层的层压材料（附图 2），其组成为：外保护层 18，为定向聚丙烯（OPP），厚度为 25 微米；中间层 20，为铝箔，厚度为 9 微米；以及内密封层 22，为高密度聚乙烯（HDPE），厚度为 50 微米。这种三层层压材料基本上是不透水分的，其水蒸气传输率低于 $0.1\text{g/m}^2/24\text{h}$ （按照 ASTM E-398 测定）。

在密封外壳 12 内为一块多微孔沸石 24，其孔的开口大小为 $4\text{\AA}$ 至 $20\text{\AA}$ ，此目的是吸附可能从 p-MDI 10 中漏出的任何推进剂。另外，沸石 24 可吸附在 p-MDI 中通常用作药物制剂共溶剂的乙醇。对任何泄漏的推进剂和乙醇的吸附，可防止外壳 12 膨胀，并可防止在使用 p-MDI 10 前打开包装时出现乙醇的气味。

发明的详细描述

已经发现，这种前面描述的药物递送装置内的特殊气体吸附材料除了吸附水分外，还可有效地吸附可能从加压容器漏到外壳中的推进剂和共溶剂，以解决外壳中的过压和打开外壳时出现难闻的共溶剂气味的难题，所述的气体吸附材料为分子筛，其孔大小为 $4\text{\AA}$ 至 $20\text{\AA}$ ，优选 $5\text{\AA}$ 至 $20\text{\AA}$ ，更优选 $8\text{\AA}$ 至 $15\text{\AA}$ 。

可将此气体吸附材料装在小袋中，放在外壳内。此小袋可松散在 pMDI 中，或者可将其固定在它们上，或者为此装置的一部分，与 pMDI 连在一起。

此气体吸附材料的形式可为一层、涂膜、衬层或网格，它也可附着在此袋上。

在进行的一系列实验中，将包含 p-MDI（具有本文件前面所述 p-MDI 的性质）和具有气体吸附特性的不同材料的外壳在 40℃ 和 75%RH 下贮存 30 天、60 天、90 天、120 天或 150 天，此外壳由不透性的柔性材料制成。

所选的分析方法为气相色谱法，以显示不同物质吸附漏出 HFA 和乙醇的效力。

在下面的实施例中，应用的 p-MDI 含有 12 ml 的 HFA 134a 和作为共溶剂的乙醇的混合物，或者 HFA 227。推进剂与共溶剂的比例可为 95%：5% 至 80%：20%。实施例中此比例为 85%：15%。

对于所有实施例来说，外壳是一种附图 1 和 2 所述的柔性小袋。

在两个不同的实验阶段，用硅胶、分子筛 3A-EPG（孔大小 3Å）、分子筛 4A（孔大小 4Å）、分子筛 5A（孔大小 5Å）、分子筛 13X-APG（孔大小 10Å）和活化矾土 A201 作为干燥剂进行试验，与不含气体吸附物质的小袋比较。

根据下面报告的方法计算气体吸附物质的量，应用：

* p-MDI 的平均泄漏率，在 40℃ 和 75%RH 的稳定性试验过程中实验性地测定。

* 此物质的吸附力，由供应商测定水蒸气的吸附力。

气体吸附物质的量：计算不同小袋中放置的干燥剂的量，以提供足够的干燥剂或吸附力，用来吸附：

●从环境中透入小袋的水分：干燥剂按照分子大小顺序对分子进行吸附。水蒸气是此包装中最小的分子，因此它将首先被吸附。

●此罐中泄漏的 HFA 134a+乙醇。

我们估计：

●40℃和 75%RH 下 6 个月贮存期后，透过小袋的水为 0.265g。这是根据小袋的大小为 105x140mm 和 MVTR[水蒸气传输率，即湿气透过一种膜的速率 ($\text{g}/\text{m}^2/\text{天}$)] 为 $0.1 \text{ g}/\text{m}^2/24\text{h}$ 计算的；

●从 40℃和 75%RH 下储存的罐中泄漏的 HFA 134a/乙醇的量为 150mg/年；

●我们假设含有 HFA 227 作为推进剂的罐的泄漏率与含有 HFA 134a 和乙醇的泄漏率相似。

假设干燥剂对乙醇和推进剂的吸附力与对水的相似，那么 40℃和 75%RH 下 6 个月贮存期后需要吸附的气体总量为 0.34g。

在进行包装和在控制条件下贮存前，记录每个 p-MDI 的重量。然后将每个 p-MDI 放在含有或不含气体吸附物质的小袋中。然后将每个小袋进行热封，并保持给定的贮存期。

在此期间，推进剂和共溶剂从 p-MDI 漏入小袋中。这种泄漏导致 p-MDI 总重量减小。因为泄漏是进行性的持续过程，p-MDI 丢失的重量随贮存期的延长而增加。

含有 HFA 134a 的 p-MDI 的泄漏大于含有 HFA 227 的泄漏。这是因为 HFA 134a 的沸点低于 HFA 227 的沸点：HFA 134a 的沸点为 -26℃，HFA 227 的为 -16℃。因此对于应用 HFA 134a 的 p-MDI 来说，小袋膨胀是潜在的更大难题。

40℃和 75%RH 下不同贮存期后:

* 从每个实施例中采取气体样品,并通过气相色谱法(GC),应用申请人开发的方法学进行分析,此方法学可分离 HFA 134a 和乙醇。

* 对于每个实施例,打开小袋,从其外壳中取出 p-MDI,称重,计算其重量丢失。

* 对于某些样品,操作者评估小袋打开时的乙醇气味。

此 GC 方法可将 HFA 134a 与乙醇分开。注入柱中的 HFA 134a、HFA 227 或乙醇的量与检测器反应之间存在一种线性关系。

因此采用下面公式,可应用 GC 图比较气体吸附物质吸附 HFA 或 HFA/乙醇混合物的效力:

$$A_{\text{校正}} = \left(1 - \frac{(S_{\text{HFA},i} + S_{\text{Eth},i})}{(S_{\text{HFA},\text{ref}} + S_{\text{Eth},\text{ref}})} \times \frac{L_{\text{ref}}}{L_i} \right) \times 100$$

其中:

$A_{\text{校正}}$ 为样品 i 中校正的干燥剂效力

L_i 为样品 i 中此罐的重量丢失

L_{ref} 为不含干燥剂的样品中此罐的重量丢失

$S_{\text{HFA},i}$ 为样品 i 所采集气体样品的 HFA 特征 GC 峰的面积

$S_{\text{Eth},i}$ 为样品 i 所采集气体样品的乙醇特征 GC 峰的面积

$S_{\text{HFA},\text{ref}}$ 为不含干燥剂的罐中所采集气体样品的 HFA 特征 GC 峰的面积

$S_{\text{Eth},\text{ref}}$ 为不含干燥剂的罐中所采集气体样品的乙醇特征 GC 峰的面积

附图 3 至 6 为实施例 1a 至 4a 的 GC 色谱图。这些色谱图是在贮存 31 天后获得的。

附图 7-9 显示超时后不同气体吸附物质分别对漏出 HFA+15%乙醇和漏出 HFA 227 的吸附效力。

实施例 1a 的 GC 图显示两个峰：第一个（在 1.7 min 时）为 HFA 134a 的特征峰；第二个（在 3.3 min 时）为乙醇的特征峰。在实施例 1a 中打开外壳时，操作者检测到强烈的乙醇气味。

实施例 2a 至 4a 的 GC 图未显示任何乙醇的特征峰：这些不同实施例中试验的所有气体吸附物质可有效地吸附乙醇。另外，打开外壳时操作者未检测到任何乙醇的气味。

进行试验的这些不同的气体吸附物质可有效地吸附某些漏出的 HFA 134a，但是超时后这种效力则下降，而分子筛 5A 和 13X 除外，它们分别在 120 和 150 天后仍保持完全吸附 HFA 134a 的效力（附图 7-9）。

这些结果表明，在对乙醇和 HFA 134a 的试验条件下，孔大小至少为 4Å，优选至少为 5Å 的分子筛具有良好的等温吸附线。HFA 134a 完全吸附几乎消除了外壳膨胀。

此外，为了评价本发明药物递送装置的有效性，对含有一种 pMDI 的包装进行了保存期试验，此 pMDI 中延胡索酸福莫特罗为活性组分，它溶解在 HFA 134a 和乙醇中。

在开始时及 1.5、3 和 6 个月后，评价含有延胡索酸福莫特罗 6 mcg/50μl 的制剂的降解产物和含水量。

在此特定实施例中，这种包装含有分子筛 13X-APG 干燥剂。比较未装袋和装袋，含干燥剂和不含干燥剂的 pMDI。

这样证明本发明的药物递送装置可减少进入 pMDI 的水分，并提高此药物产品的化学稳定性。

本发明的装置适用于活性组分为福莫特罗、其旋光对映体或非对映立体异构体、它们的盐或溶剂合物的任何 HFA 组合物，而且更一般地是，本发明的装置可特别用作制剂中活性组分对水敏感的 pMDI 的次级包装。

实施例 1-14

下面表中为不同实验阶段中应用含有 12ml HFA 134a 与乙醇混合物或者 HFA 227 的 pMDI 而获得的结果。

报告了 40℃和 75%RH 的应力条件下 pMDI 的重量丢失和漏出吸附，此罐含有推进剂，含有或不含共溶剂。

表 1a、1b 和 1c: 不同实施例的总结

实施例 编号	贮存 期	P-MDI 内容 种类	外壳 种类	气体吸附 物质种类	气体吸附 物质重量(g)
实施例 1a	30 天	85%HFA 134a +15%乙醇	OPP (25 μ m) / 铝箔 (9 μ m) / HDPE (50 μ m)	无	-
实施例 1b	60 天				
实施例 1c	120 天				
实施例 1d	150 天				
实施例 2a	30 天			硅胶	1.5
实施例 2b	60 天				
实施例 2c	120 天				
实施例 2d	150 天				
实施例 3a	30 天			分子筛 3A-EPG	2.2
实施例 3b	60 天				
实施例 3c	120 天				
实施例 3d	150 天				
实施例 4a	30 天			分子筛 13X-APG	1.8
实施例 4b	60 天				
实施例 4c	120 天				
实施例 4d	150 天				
实施例 5a	30 天			活化矾土 A201	1.1
实施例 5b	60 天				
实施例 5c	120 天				

OPP=定向聚丙烯

HDPE=高密度聚乙烯

实施例 编号	贮存期	P-MDI 内容 种类	外壳种类	气体吸附 物质种类	气体吸附 物质重量(g)
实施例 6a	30 天	HFA 227	OPP (25 μ m) / 铝箔 (9 μ m) / HDPE (50 μ m)	无	—
实施例 6b	60 天				
实施例 6c	120 天				
实施例 7a	30 天			硅胶	1.5
实施例 7b	60 天				
实施例 7c	120 天				
实施例 7d	150 天				
实施例 8a	30 天			分子筛 3A-EPG	2.2
实施例 8b	60 天				
实施例 8c	120 天				
实施例 8d	150 天				
实施例 9a	30 天			分子筛 13X-APG	1.8
实施例 9b	60 天				
实施例 9c	120 天				
实施例 9d	150 天				
实施例 10a	30 天			活化矾土 A201	1.1
实施例 10b	60 天				
实施例 10c	120 天				

实施例 编号	贮存 期	P-MDI 内容 种类	外壳种类	气体吸附 物质种类	气体吸附 物质重量(g)
实施例 11a	30 天	85%HFA 134a +15%乙醇	OPP (25 μ m) / 铝箔 (9 μ m) / HDPE (50 μ m)	分子筛 4A	2.5
实施例 11b	90 天				
实施例 11c	120 天				
实施例 12a	30 天			分子筛 5A	1.9
实施例 12b	90 天				
实施例 12c	120 天				
实施例 13a	30 天	HFA 227	OPP (25 μ m) / 铝箔 (9 μ m) / HDPE (50 μ m)	分子筛 4A	2.5
实施例 13b	90 天				
实施例 13c	120 天				
实施例 14a	30 天			分子筛 5A	1.9
实施例 14b	90 天				
实施例 14c	120 天				

表 1d: 40℃和 75%RH 下贮存 30-31 天后含有 HFA 134a+乙醇的罐的重量丢失和漏出吸附

实施例	小袋内容种类	重量丢失 (mg)	漏出吸附量 (%)
实施例 1a	HFA 134a+乙醇	80	-NA-
实施例 2a	HFA 134a+乙醇+硅胶	92	74%
实施例 3a	HFA 134a+乙醇+分子筛 3A-EPC	79	51%
实施例 4a	HFA 134a+乙醇+分子筛 13X-APG	72	100%
实施例 5a	HFA 134a+乙醇+活化矾土 A201	78	51%
实施例 11a	HFA 134a+乙醇+分子筛 4A	94	38%
实施例 12a	HFA 134a+乙醇+分子筛 5A	71	100%
参考组合物 1	HFA 134a+乙醇+分子筛 13X-APG	66	100%
参考组合物 2	HFA 134a+乙醇	76	NA

表 2: 40℃和 75%RH 下贮存 60 或 90 天后 HFA 134a/乙醇罐的重量丢失和漏出吸附

实施例	小袋内容种类	贮存天数	重量丢失 (mg)	漏出吸附量 (%)
实施例 1b	HFA 134a+乙醇	60	127	-NA-
实施例 2b	HFA 134a+乙醇+硅胶	60	111	61%
实施例 3b	HFA 134a+乙醇+分子筛 3A-EPG	60	159	25%
实施例 4b	HFA 134a+乙醇+分子筛 13X-APG	60	109	100%
实施例 5b	HFA 134a+乙醇+活化矾土 A201	60	164	14%
实施例 11b	HFA 134a+乙醇+分子筛 4A	90	247	39%
实施例 12b	HFA 134a+乙醇+分子筛 5A	90	259	100%
参考组合物 1	HFA 134a+乙醇+分子筛 13X-APG	90	143	100%
参考组合物 2	HFA 134a+乙醇	90	207	-NA-

表 3: 40℃和 75%RH 下贮存 120 天后 HFA 134a/乙醇罐的重量丢失和漏出吸附

实施例	小袋内容种类	重量丢失 (mg)	漏出吸附量 (%)
实施例 1c	HFA 134a+乙醇	312	-NA-
实施例 2c	HFA 134a+乙醇+硅胶	304	28%
实施例 3c	HFA 134a+乙醇+分子筛 3A-EPG	254	22%
实施例 4c	HFA 134a+乙醇+分子筛 13X-APG	312	100%
实施例 5c	HFA 134a+乙醇+活化矾土 A201	336	19%
实施例 11c	HFA 134a+乙醇+分子筛 4A	132	36%
实施例 12c	HFA 134a+乙醇+分子筛 5A	239	100%
参考组合物 1	HFA 134a+乙醇+分子筛 13X-APG	153	100%
参考组合物 2	HFA 134a+乙醇	142	-NA-

表 3a: 40℃和 75%RH 下贮存 150 天后 HFA 134a/乙醇罐的重量丢失和漏出吸附

实施例	小袋内容种类	重量丢失 (mg)	漏出吸附量 (%)
实施例 1d	HFA 134a+乙醇	259	-NA-
实施例 2d	HFA 134a+乙醇+硅胶	396	39%
实施例 3d	HFA 134a+乙醇+分子筛 3A-EPG	231	13%
实施例 4d	HFA 134a+乙醇+分子筛 13X-APG	253	100%

表 4: 40℃和 75%RH 下贮存 30-31 天后含有 HFA 227 的罐的重量丢失和漏出吸附

实施例	小袋内容种类	重量丢失 (mg)	吸附的 HFA227 的 量 (%)
实施例 6a	HFA 227	30	-NA-
实施例 7a	HFA 227+硅胶	28	94%
实施例 8a	HFA 227+分子筛 3A-EPG	45	43%
实施例 9a	HFA 227+分子筛 13X-APG	36	100%
实施例 10a	HFA 227+活化矾土 A201	27	80%
实施例 13a	HFA 227+分子筛 4A	21	83%
实施例 14a	HFA 227+分子筛 5A	38	100%
参考组合物 1	HFA 227+分子筛 13X-APG	28	100%
参考组合物 2	HFA 227	20	-NA-

表 5: 40℃和 75%RH 下贮存 60 或 90 天后含有 HFA 227 的罐的重量丢失

实施例	小袋内容种类	贮存天数	重量丢失 (mg)	漏出吸附量 (%)
实施例 6b	HFA 227	60	36	-NA-
实施例 7b	HFA 227+硅胶	60	45	87%
实施例 8b	HFA 227+分子筛 3A-EPG	60	75	35%
实施例 9b	HFA 227+分子筛 13X-APG	60	37	100%
实施例 10b	HFA 227+活化矾土 A201	60	59	60%
实施例 13b	HFA 227+分子筛 4A	90	84	92%
实施例 14b	HFA 227+分子筛 5A	90	41	100%
参考组合物 1	HFA 227+分子筛 13X-APG	90	94	100%
参考组合物 2	HFA 227	90	37	-NA-

表 6: 40℃和 75%RH 下贮存 120 天后含有 HFA 227 的罐的重量丢失

实施例	小袋内容种类	重量丢失 (mg)	漏出吸附量 (%)
实施例 6c	HFA 227	56	-NA-
实施例 7c	HFA 227+硅胶	122	83%
实施例 8c	HFA 227+分子筛 3A-EPG	99	50%
实施例 9c	HFA 227+分子筛 13X-APG	63	100%
实施例 10c	HFA 227+活化矾土 A201	43	9%
实施例 13c	HFA 227+分子筛 4A	91	92%
实施例 14c	HFA 227+分子筛 5A	58	97%
参考组合物 1	HFA 227+分子筛 13X-APG	111	100%
参考组合物 2	HFA 227	110	-NA-

表 7: 40℃和 75%RH 下贮存 150 天后含有 HFA 227 的罐的重量丢失

实施例	小袋内容种类	重量丢失 (mg)	漏出吸附量 (%)
实施例 7d	HFA 227+硅胶	140	34%
实施例 8d	HFA 227+分子筛 3A-EPG	76	0%
实施例 9d	HFA 227+分子筛 13X-APG	91	100%

表 8: 所用干燥剂的水容量

	硅胶	分子筛 3A-EPG	分子筛 13X-APG	活化矾土 A201	分子筛 4A	分子筛 5A
水容量 (%)	30	20	24	40	17.5	23
吸附 0.34g 所需干燥剂的量 (为安全考虑外加 30%) (g)	1.5	2.2	1.8	1.1	2.5	1.9

实施例 15

为了研究此药物产品的化学稳定性, 在 40℃和 75%RH 的应力条件下贮存本发明药物递送装置装裹或未装裹的 pMDI, 此 pMDI 含有的 HFA 134a 和乙醇比例为 88%: 18%, 且活性组分为延胡索酸福莫特罗, 其含量适于每次启动可递送 6 mcg。分子筛 13X-APG 用作干燥剂。

定期检查降解产物和含水量。表 9 为贮存 6 个月后的结果。

表 9: 40℃和 75%RH 下含有和不含分子筛 13X 的小袋中贮存的加压定量吸入器 (pMDI) 的降解产物和含水量与未装裹的 pMDI 的比较, 前者在 HFA 134a 和乙醇 88:12 % (w/w) 的溶液中含有延胡索酸福莫特罗 (6μg/剂)

试验		起始	1.5 月	3 月	6 月
未装裹	降解产物/相关物质 (%)	0.65	1.48	3.79	9.05
	含水量 (ppm)	1050	1378	1998	3275
装裹的	降解产物/相关物质 (%)	0.65	1.41	3.47	7.86
	含水量 (ppm)	929	924	864	1222
干燥剂 (分子筛 13X) 装裹的	降解产物/相关物质 (%)	0.65	1.50	3.25	6.96
	含水量 (ppm)	1025	823	743	658

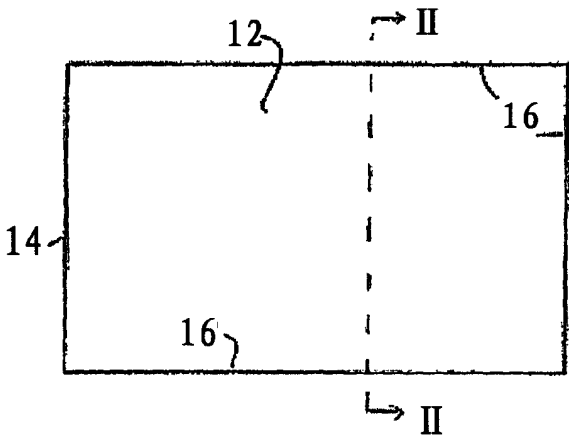


图 1

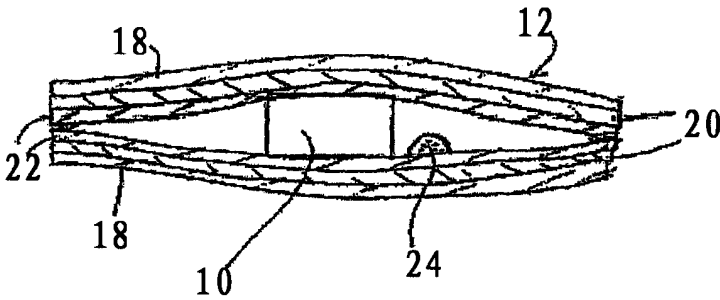


图 2

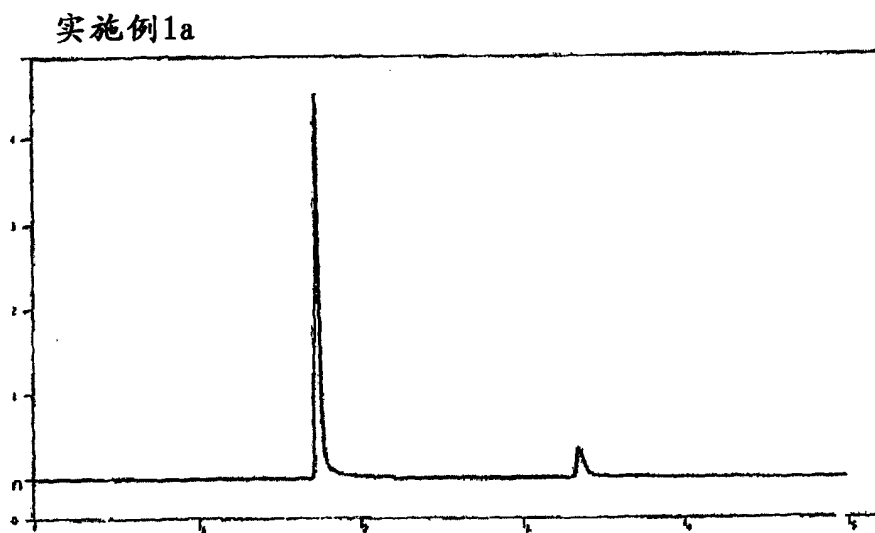


图 3

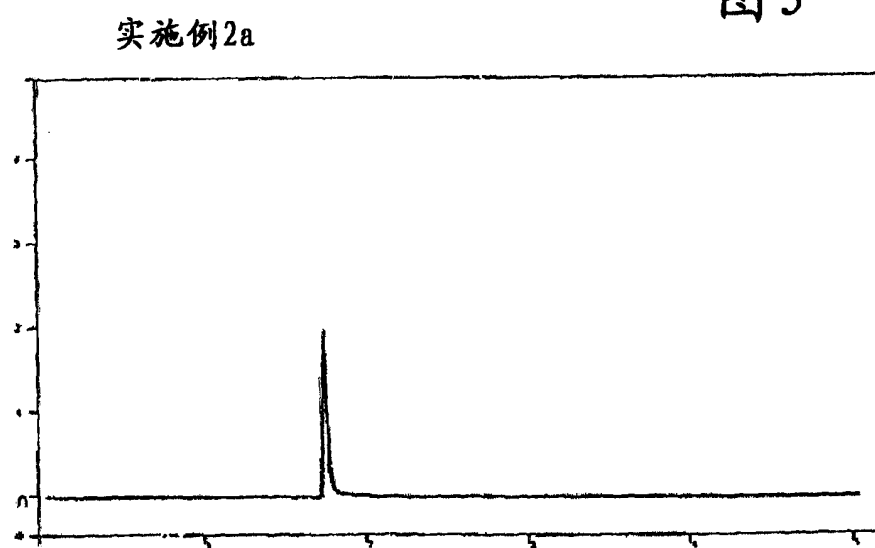
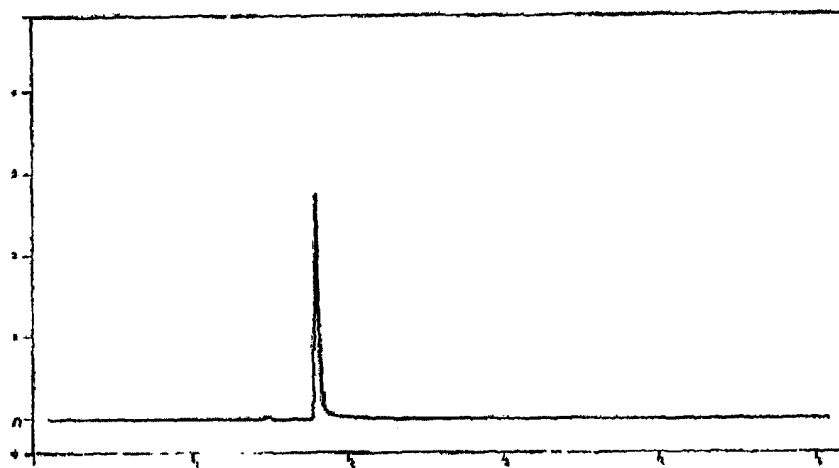


图 4

实施例3a



实施例4a

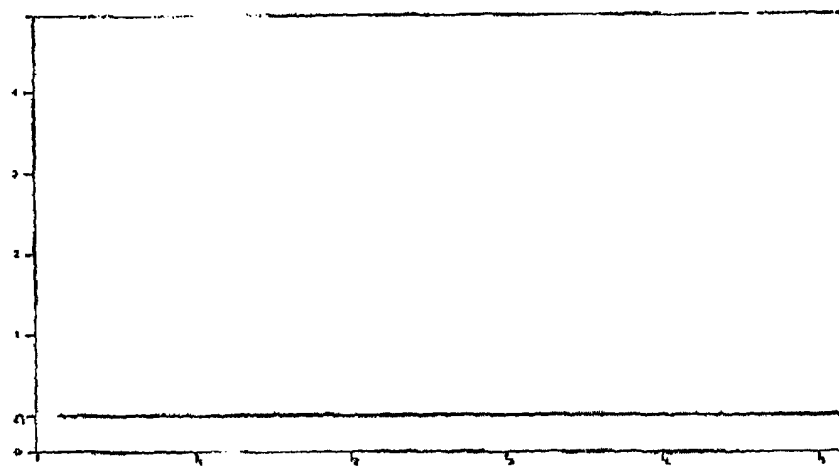


图5

图6

干燥剂吸附漏出的HFA134a+15%乙醇的效力

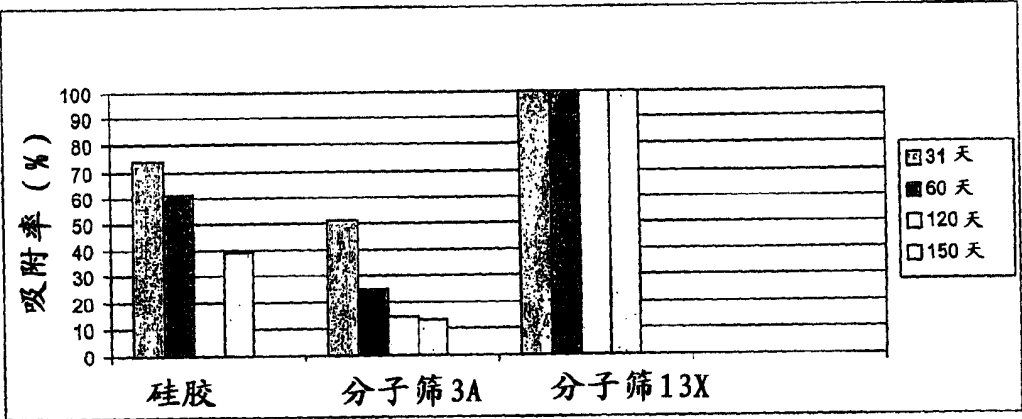


图 7

干燥剂吸附漏出的HFA227的效力

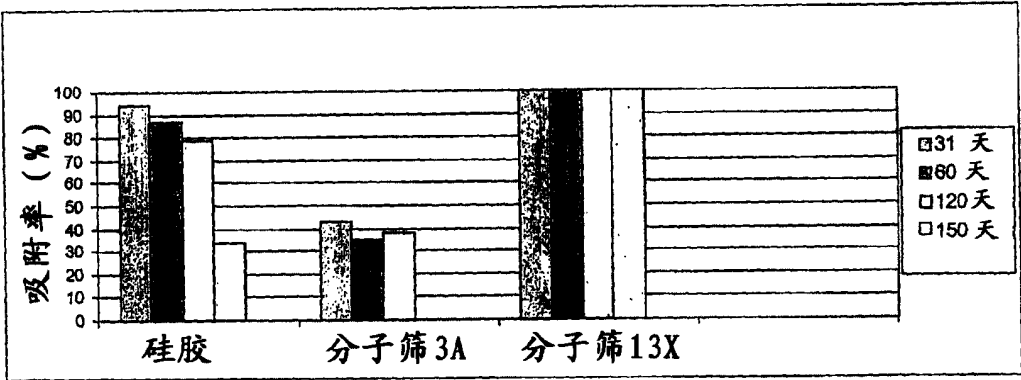


图 8

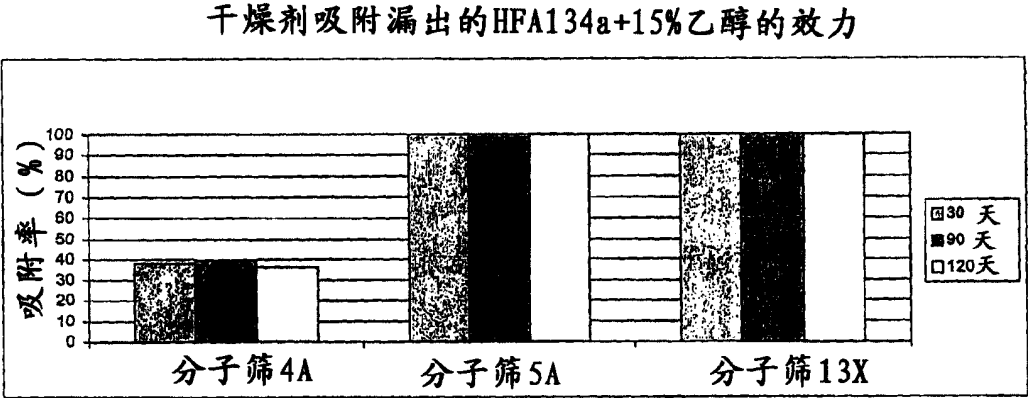


图9