

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/12

B65D 83/14



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200310104607.6

[43] 公开日 2004 年 8 月 25 日

[11] 公开号 CN 1522692A

[22] 申请日 1999.6.18

[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

[21] 申请号 200310104607.6

分案原申请号 99808864.1

[30] 优先权

[32] 1998.6.19 [33] US [31] 09/099, 779

[71] 申请人 巴克·诺顿药物有限公司

地址 美国佛罗里达

[72] 发明人 F·E·布隆迪诺 M·布鲁卡托
M·W·布恩纳非

权利要求书 6 页 说明书 14 页 附图 2 页

[54] 发明名称 压力计量剂量吸入器和药物气雾剂

[57] 摘要

提供了压力计量剂量吸入器，它含有悬浮液或溶液型 β -激动剂的稳定制剂。也提供了含有 β -激动剂悬浮液或溶液的适合于吸入疗法的气雾剂。

1. 压力计量剂量吸入器，包含装有计量阀的容器，并含有从一种组合物制成的压力气雾剂，该组合物包含：

β-激动剂；

至少一种氟烷推进剂；和

大于 5 重量% 的溶剂，以所述气雾剂的总重量计，该溶剂能够增溶或溶解所述β-激动剂，其中所述气雾剂基本上不含表面活性剂。

2. 根据权利要求 1 的压力计量剂量吸入器，其中对所述计量阀进行构造和安排，以提供所述β-激动剂的治疗学上有效的计量剂量。

3. 根据权利要求 1 的压力计量剂量吸入器，其中对所述计量阀进行构造和安排，以在所述计量阀的每次驱动时提供所述β-激动剂的约 12 μg 的计量剂量。

4. 根据权利要求 1 的压力计量剂量吸入器，其中所述氟烷包含 1, 1, 1, 2-四氟乙烷。

5. 根据权利要求 1 的压力计量剂量吸入器，其中所述制剂基本上不含氯氟碳。

6. 根据权利要求 1 的压力计量剂量吸入器，其中所述推进剂的含量为约 70 至约 94 重量%。

7. 根据权利要求 1 的压力计量剂量吸入器，其中所述溶剂的含量为至少 10 重量%。

8. 根据权利要求 1 的压力计量剂量吸入器，其中所述溶剂的含量为至少 15 重量%。

9. 根据权利要求 1 的压力计量剂量吸入器，其中所述溶剂的含量在 5 至约 30 重量% 的范围内，以所述气雾剂的总重量计。

10. 根据权利要求 1 的压力计量剂量吸入器，其中所述溶剂选自由醚和醇组成的组。

11. 根据权利要求 1 的压力计量剂量吸入器，其中所述溶剂包含具有 1 至约 6 个碳原子的脂肪醇。

12. 根据权利要求 1 的压力计量剂量吸入器，其中所述溶剂包含乙醇。

13. 根据权利要求 1 的压力计量剂量吸入器，其中所述溶剂的极性大于所述推进剂。

14. 根据权利要求 1 的压力计量剂量吸入器，其中所述 β -激动剂包含福莫特罗。

15. 根据权利要求 14 的压力计量剂量吸入器，其中所述福莫特罗的含量为约 1 重量% 或以下，以所述气雾剂的总重量计。

16. 根据权利要求 14 的压力计量剂量吸入器，其中所述福莫特罗的含量为约 0.01 至约 0.02 重量%，以所述气雾剂的总重量计。

17. 根据权利要求 14 的压力计量剂量吸入器，其中所述福莫特罗包含富马酸福莫特罗。

18. 根据权利要求 14 的压力计量剂量吸入器，其中所述福莫特罗包含高达约 1 重量% 的富马酸福莫特罗，所述溶剂包含 5 至约 30 重量% 的乙醇，所述推进剂的含量为约 70 至 94 重量%，全部重量均以所述气雾剂的总重量计。

19. 根据权利要求 1 的压力计量剂量吸入器，其中所述气雾剂适合于在高达约 40°C 和约 75% 相对湿度的条件下稳定达至少约四周。

20. 压力计量剂量吸入器，包含装有计量阀的容器，并含有从一种组合物制成的压力气雾剂，该组合物包含：

β -激动剂颗粒；

至少一种氟烷推进剂；和

表面活性剂，该表面活性剂能够形成所述 β -激动剂颗粒的悬浮液。

21. 根据权利要求 20 的压力计量剂量吸入器，其中对所述计量阀进行构造和安排，以提供所述 β -激动剂的治疗学上有效的计量剂量。

22. 根据权利要求 20 的压力计量剂量吸入器，其中对所述计量阀进行构造和安排，以在所述计量阀的每次驱动时提供所述 β -激动剂的约 12 μg 的计量剂量。

23. 根据权利要求 20 的压力计量剂量吸入器，其中所述氟烷包含

1, 1, 1, 2-四氟乙烷。

24. 根据权利要求 20 的压力计量剂量吸入器，其中所述制剂基本上不含氯氟碳。

25. 根据权利要求 20 的压力计量剂量吸入器，其中所述推进剂的含量高达约 99.9 重量%。

26. 根据权利要求 20 的压力计量剂量吸入器，其中所述 β -激动剂包含福莫特罗。

27. 根据权利要求 26 的压力计量剂量吸入器，其中所述福莫特罗的平均粒径小于约 100 μm 。

28. 根据权利要求 26 的压力计量剂量吸入器，其中所述福莫特罗的平均粒径小于约 20 μm 。

29. 根据权利要求 26 的压力计量剂量吸入器，其中所述福莫特罗的平均粒径为约 1 μm 至约 10 μm 。

30. 根据权利要求 20 的压力计量剂量吸入器，其中所述气雾剂基本上不含溶剂。

31. 根据权利要求 26 的压力计量剂量吸入器，其中所述福莫特罗的含量为约 1 重量% 或以下，以所述气雾剂的总重量计。

32. 根据权利要求 26 的压力计量剂量吸入器，其中所述福莫特罗的含量为约 0.01 至约 0.02 重量%，以所述气雾剂的总重量计。

33. 根据权利要求 26 的压力计量剂量吸入器，其中所述福莫特罗包含富马酸福莫特罗。

34. 根据权利要求 20 的压力计量剂量吸入器，其中所述表面活性剂的含量为至少约 0.002 重量%，以所述气雾剂的总重量计。

35. 根据权利要求 20 的压力计量剂量吸入器，其中所述表面活性剂的含量为约 1 重量% 或以下，以所述气雾剂的总重量计。

36. 根据权利要求 20 的压力计量剂量吸入器，其中所述表面活性剂是选自多元醇的至少一种。

37. 根据权利要求 20 的压力计量剂量吸入器，其中所述表面活性剂是选自由聚乙二醇、二甘醇一乙醚、聚氧乙烯(20)脱水山梨醇一月

桂酸酯或一油酸酯和聚氧乙烯 4-月桂基醚组成的组的至少一种。

38. 根据权利要求 20 的压力计量剂量吸入器，其中所述表面活性剂包含聚氧乙烯 4-月桂基醚。

39. 根据权利要求 26 的压力计量剂量吸入器，其中所述福莫特罗包含高达约 1 重量% 的富马酸福莫特罗，所述表面活性剂包含 1 重量% 或以下的聚氧乙烯 4-月桂基醚，所述推进剂的含量为 99.9 重量%，全部重量均以所述气雾剂的总重量计。

40. 根据权利要求 20 的压力计量剂量吸入器，其中所述气雾剂适合于在高达约 40℃ 和约 75% 相对湿度的条件下稳定达至少约四周。

41. 适合在压力气雾剂容器内使用的气雾剂，所述气雾剂是从一种组合物制成，该组合物包含：

β-激动剂；

至少一种氟烷推进剂；和

大于 5 重量% 的溶剂，以气雾剂的总重量计，该溶剂能够增溶或溶解所述 β-激动剂，其中所述气雾剂基本上不含表面活性剂。

42. 根据权利要求 41 的气雾剂，其中所述氟烷包含 1,1,1,2-四氟乙烷。

43. 根据权利要求 41 的气雾剂，其中所述制剂基本上不含氯氟碳。

44. 根据权利要求 41 的气雾剂，其中所述推进剂的含量为约 70 至约 94 重量%。

45. 根据权利要求 41 的气雾剂，其中所述溶剂的含量为至少 10 重量%。

46. 根据权利要求 41 的气雾剂，其中所述溶剂的含量为至少 15 重量%。

47. 根据权利要求 41 的气雾剂，其中所述溶剂的含量在 5 至约 30 重量% 的范围内，以所述气雾剂的总重量计。

48. 根据权利要求 41 的气雾剂，其中所述溶剂选自由醚和醇组成的组。

49. 根据权利要求 41 的气雾剂，其中所述溶剂包含具有 1 至约 6

个碳原子的脂肪醇。

50. 根据权利要求 41 的气雾剂，其中所述溶剂包含乙醇。

51. 根据权利要求 41 的气雾剂，其中所述溶剂的极性大于所述推进剂。

52. 根据权利要求 41 的气雾剂，其中所述 β -激动剂包含福莫特罗。

53. 根据权利要求 52 的气雾剂，其中所述福莫特罗的含量为约 1 重量% 或以下，以所述气雾剂的总重量计。

54. 根据权利要求 52 的气雾剂，其中所述福莫特罗的含量为约 0.01 至约 0.02 重量%，以所述气雾剂的总重量计。

55. 根据权利要求 52 的气雾剂，其中所述福莫特罗包含富马酸福莫特罗。

56. 根据权利要求 52 的气雾剂，其中所述福莫特罗包含高达约 1 重量% 的富马酸福莫特罗，所述溶剂包含 5 至约 30 重量% 的乙醇，所述推进剂的含量为约 70 至 94 重量%，全部重量均以所述气雾剂的总重量计。

57. 根据权利要求 41 的气雾剂，其中所述气雾剂适合于在高达约 40℃ 和约 75% 相对湿度的条件下稳定达至少约四周。

58. 适合在压力气雾剂容器内使用的气雾剂，所述气雾剂是从一种组合物制成，该组合物包含：

β -激动剂颗粒；

至少一种氟烷推进剂；和

表面活性剂，该表面活性剂能够形成所述 β -激动剂颗粒的悬浮液。

59. 根据权利要求 58 的气雾剂，其中所述氟烷包含 1,1,1,2-四氟乙烷。

60. 根据权利要求 58 的气雾剂，其中所述制剂基本上不含氯氟碳。

61. 根据权利要求 58 的气雾剂，其中所述推进剂的含量高达约 99.9 重量%。

62. 根据权利要求 58 的气雾剂，其中所述 β -激动剂包含福莫特罗。

63. 根据权利要求 62 的气雾剂，其中所述福莫特罗的平均粒径小

于约 100 μm 。

64. 根据权利要求 62 的气雾剂，其中所述福莫特罗的平均粒径小于约 20 μm 。

65. 根据权利要求 62 的气雾剂，其中所述福莫特罗的平均粒径为约 1 μm 至约 10 μm 。

66. 根据权利要求 58 的气雾剂，其中所述气雾剂基本上不含溶剂。

67. 根据权利要求 62 的气雾剂，其中所述福莫特罗的含量为约 1 重量% 或以下，以所述气雾剂的总重量计。

68. 根据权利要求 62 的气雾剂，其中所述福莫特罗的含量为约 0.01 至约 0.02 重量%，以所述气雾剂的总重量计。

69. 根据权利要求 62 的气雾剂，其中所述福莫特罗包含富马酸福莫特罗。

70. 根据权利要求 58 的气雾剂，其中所述表面活性剂的含量为至少约 0.002 重量%，以所述气雾剂组合物的总重量计。

71. 根据权利要求 58 的气雾剂，其中所述表面活性剂的含量为约 1 重量% 或以下，以所述气雾剂组合物的总重量计。

72. 根据权利要求 58 的气雾剂，其中所述表面活性剂是选自多元醇的至少一种。

73. 根据权利要求 58 的气雾剂，其中所述表面活性剂是选自由聚乙二醇、二甘醇一乙醚、聚氧乙烯(20)脱水山梨醇一月桂酸酯或一油酸酯和聚氧乙烯 4-月桂基醚组成的组的至少一种。

74. 根据权利要求 58 的气雾剂，其中所述表面活性剂包含聚氧乙烯 4-月桂基醚。

75. 根据权利要求 62 的气雾剂，其中所述福莫特罗包含高达约 1 重量% 的富马酸福莫特罗，所述表面活性剂包含约 1 重量% 或以下的聚氧乙烯 4-月桂基醚，所述推进剂的含量为 99.9 重量%，全部重量均以所述气雾剂的总重量计。

76. 根据权利要求 58 的气雾剂，其中所述气雾剂适合于在高达约 40℃ 和约 75% 相对湿度的条件下稳定达至少约四周。

压力计量剂量吸入器和药物气雾剂

本发明是申请号为 99808864. 1、发明名称为“ 压力计量剂量吸入器和药物气雾剂”的分案专利申请。

技术领域

本发明涉及用于吸入疗法的压力计量剂量吸入器和气雾剂。

背景技术

出于环境上的考虑，用于医用气雾剂的氯烃和氯氟碳推进剂大部分已经被氢氟烷所代替，例如 1, 1, 1, 2-四氟乙烷 (“HFA-134a”) 和 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-七氟丙烷 (“HFA-227ea”), 已经确定，它们在压力计量剂量吸入器中是使用安全的。

这类药用气雾剂一般是溶液或悬浮液的类型。每种类型至少由药物和推进剂组成。有些制剂也包括一种或多种具有特殊目的的助剂，例如助溶剂或表面活性剂 (EP 0372777)。常规的溶液型气雾剂含有低浓度的极性大于推进剂的助溶剂，常规的悬浮液型气雾剂含有表面活性剂而非助溶剂，其理论依据是表面活性剂可防止颗粒的附聚作用，防止它们粘附在气雾剂容器壁上，并为分散阀(“驱动器”)(US 3014844) 提供润滑作用。

乙醇已被用作助溶剂。不过，以前的教导 (例如参见 EP 0616525) 没有涉及 β -激动剂的溶液型气雾剂所用乙醇的浓度大于 5%。历史上，大于 5% 的乙醇浓度仅用于甾类制剂，其中使用氢氟烷推进剂。

β -激动剂福莫特罗 (在欧洲称之为“伊福莫特罗”(eformoterol)) 及其衍生物已被证实难以制成常规的气雾剂。这类制剂的储藏期限短，需要冷冻。冷冻是不受欢迎的，因为要求很多患者随身携带气雾剂罐。因此，对诸如福莫特罗及其衍生物等 β -激动剂的气雾剂仍然非常需要，它们在环境温度和湿度条件下贮存时保持化学和物理学上的稳定性。

发明内容

本发明的一个目的是提供压力计量剂量吸入器，它含有 β -激动剂的稳定制剂，该制剂不需要冷冻。

本发明的另一个目的是提供 β -激动剂的稳定制剂，该制剂适合用作气雾剂，不需要冷冻。

按照下述方式意外地达到了上述目的和其他目的。本发明提供了新颖的压力计量剂量吸入器，包含装有计量阀的容器，并含有从一种组合物制成的压力气雾剂，该组合物包含：

β -激动剂；

至少一种氟烷推进剂；和

大于5重量%的溶剂，以气雾剂的总重量计，该溶剂能够增溶或溶解该 β -激动剂。

本发明进一步提供了新颖的压力计量剂量吸入器，包含装有计量阀的容器，并含有从一种组合物制成的压力气雾剂，该组合物包含：

β -激动剂颗粒；

至少一种氟烷推进剂；和

表面活性剂，该表面活性剂能够形成该 β -激动剂颗粒的悬浮液。

本发明也提供了新颖的适合在压力气雾剂容器内使用的气雾剂，所述气雾剂是从一种组合物制成，该组合物包含：

β -激动剂；

至少一种氟烷推进剂；和

大于5重量%的溶剂，以气雾剂的总重量计，该溶剂能够增溶或溶解该 β -激动剂。

本发明进一步提供了新颖的适合在压力气雾剂容器内使用的气雾剂，所述气雾剂是从一种组合物制成，该组合物包含：

β -激动剂颗粒；

至少一种氟烷推进剂；和

表面活性剂，该表面活性剂能够形成该 β -激动剂颗粒的悬浮液。

在高达约40°C和约75%相对湿度的条件下，在至少约四周内，气雾剂都惊人地稳定。

附图说明

图 1 显示了制成悬浮液后的富马酸福莫特罗的色谱图；

图 2 显示了在 40℃ 和 75% 相对湿度下贮存 28 天后的富马酸福莫特罗的色谱图。

发明的详细说明

已经意外地发现，利用大于 5 重量% 的能够增溶或溶解 β -激动剂的溶剂，能够显著提高该 β -激动剂的溶液型气雾剂的稳定性。 β -激动剂可以是任意适合人肺或鼻通道用药的形式，例如碱的形式或弱酸形式。本发明将参照 β -激动剂福莫特罗进行描述。术语“福莫特罗”以下被理解为福莫特罗的碱的形式以及福莫特罗的弱酸形式，另有规定除外。优选的福莫特罗的弱酸形式是富马酸福莫特罗。

β -激动剂在气雾剂中的用量将取决于所选择药物的类型。对富马酸福莫特罗来说，所用浓度通常为约 1 重量% 或以下，优选为约 0.01 至约 0.02 重量%，以气雾剂的总重量计。

可以使用任意适合吸入并能够增溶或溶解所选择的 β -激动剂的溶剂。适合的溶剂的例子包括醇、醚、烃和全氟化碳。优选地，溶剂是短链的极性醇。更优选地，溶剂是具有一至六个碳原子的脂肪醇，例如乙醇和异丙醇。最优选的溶剂是乙醇。适合的烃的例子包括正丁烷、异丁烷、戊烷、新戊烷和异戊烷。适合的醚的例子包括二甲醚和二乙醚。适合的全氟化碳的例子包括全氟丙烷、全氟丁烷、全氟环丁烷和全氟戊烷。

溶剂的含量通常为约 6 至约 30 重量%，以气雾剂的总重量计。优选地，溶剂的含量为约 10 至 15 重量%。根据本文所提供的公开内容，本领域技术人员将认识到，为了形成稳定的溶液，药物的浓度越低，通常要求溶剂的浓度越低，反之亦然。

可以使用任意适合吸入的氟烷推进剂。适合的氟烷的例子包括 HFA-134a、HFA-227ea、HFA-125（五氟乙烷）、HFA-152a（1,1-二氟乙烷）和 HFA-32（二氟甲烷）。根据需要可以加入烃和/或脂族气体，

以调整推进剂的特性。优选地，气雾剂基本上不含氯氟碳。不过如果需要的话，可以使用氯氟碳。

溶液型制剂的推进剂的含量通常为约 70 至约 94 重量%，以气雾剂的总重量计。优选的气雾剂包含小于 90 重量% 的 HFA-134a、大于约 10 重量% 的乙醇和约 0.01 重量% 的富马酸福莫特罗。特别优选的气雾剂包含约 85 重量% 的 HFA-134a、约 15 重量% 的乙醇和约 0.01 重量% 的富马酸福莫特罗。

压力计量剂量吸入器是目前本领域所熟知的。可以使用任意适合患者肺或鼻用药物的压力计量剂量吸入器。压力计量剂量吸入器通常装有计量阀，其喷口直径约 $460\mu\text{m}$ 。不过，由于本发明所用溶剂的浓度较高，可能需要溶剂在吸入后尽可能快地蒸发。通过减小喷口直径可以做到这一点，例如减小至 $250\mu\text{m}$ ，同时使用浓度为约 10 至约 15 重量% 的溶剂。根据本文所提供的公开内容，本领域技术人员将能够调整组分的组成，以从所选择的计量阀释放所需剂量，无需进行额外的实验。例如，可以改变组成，以调节制剂的蒸汽压。通常选择这样的气雾剂和计量阀，以在每次驱动后都提供治疗学上有效量的 β -激动剂。富马酸福莫特罗的治疗学上有效量的例子为每次驱动约 $12\mu\text{g}$ 。

还已经意外地发现，利用 β -激动剂同时使用能够形成 β -激动剂颗粒悬浮液的表面活性剂，能够形成 β -激动剂颗粒悬浮液的稳定气雾剂。本发明将参照 β -激动剂福莫特罗进行描述。

推进剂可以是本文关于溶液型气雾剂所述的任意推进剂。不过，在悬浮液型气雾剂中可以使用高达约 99.9 重量% 的推进剂，以气雾剂的总重量计。

β -激动剂在气雾剂中的用量将取决于所选择药物的类型。对富马酸福莫特罗来说，所用浓度通常为约 1 重量% 或以下，优选为约 0.01 至约 0.02 重量%，以气雾剂的总重量计。

β -激动剂的粒径应当适合吸入鼻或肺内。适合的平均粒径为约 $100\mu\text{m}$ 或以下，优选为约 $20\mu\text{m}$ 或以下，更优选在约 1 至约 $10\mu\text{m}$ 的范围内。

可以使用任意适合患者肺部用药并能够形成 β -激动剂颗粒悬浮液的表面活性剂。适合的表面活性剂的例子包括多元醇，例如聚乙二醇(PEG 300)、二甘醇一乙醚(Transcutol)、聚氧乙烯(20)脱水山梨醇一月桂酸酯(吐温 20)或一油酸酯(吐温 80)、丙氧基化聚乙二醇(Antarox 31R1)、聚氧乙烯 4-月桂基醚(Brij 30)和具有相似 HLB 的表面活性剂。优选地，表面活性剂是聚氧乙烯 4-月桂基醚(Brij 30)。表面活性剂的含量通常为约 1 重量% 或以下。

优选的悬浮液型制剂包含大于 99 重量% 的 HFA-134a、约 0.002 重量% 或以上的 Brij 30 表面活性剂和约 1 重量% 或以下的富马酸福莫特罗。特别优选的悬浮液型制剂包含约 99 重量% 的 HFA-134a、约 0.02 重量% 的 Brij 30 表面活性剂和约 0.02 重量% 的富马酸福莫特罗。特别优选的 19ml 罐装制剂包含约 12.6g/罐的 HFA-134a、约 0.002g/罐的 Brij 30 和约 0.002g/罐的富马酸福莫特罗。

下列实施例仅供阐述发明的特定实施方式，对权利要求书没有限制，后者得到整个说明书的支持。

具体实施方式

实施例 1-3

利用下列步骤，混合表 1 所示组分，制成根据本发明的三种悬浮液型气雾剂：

- 1、向塑衣玻璃瓶或铝罐内称入溶剂或表面活性剂。
- 2、加入称重后的药物。
- 3、在瓶子或罐子上安装阀门。
- 4、通过阀门向瓶子或罐子内加入已知量的推进剂。
- 5、超声处理制剂约 5 分钟。

除非另有说明，使用带有 Bespak BK357，63 μl 计量阀的 19ml 铝制计量剂量吸入器罐 Presspart。

使用下述之一或若干，检验实施例气雾剂的性质：

外观（应当没有泄漏或变形的外在迹象）；

漏出量满足美国药典 23 和国家处方集 18 的标准；

罐内容物在平均 10% 以内；
每容器的药物在平均 25% 以内；
化学测定结果在标示量的 90.0–110% 以内；
每计量剂量的重量；
单位喷雾含量和含量均匀性满足药典专题讨论 22 卷 6 期的标准；
和
空气动力学大小分布和水分测定。

试验结果如表 1 所示。通过比较第 2 阶段中的沉积百分率确定，含有 Brij 30 和吐温 20 的制剂优于含有 PEG 300 的制剂。另外，数据还证明，吐温 20 制剂在驱动器上沉积了更大量的药物。因此，为了减少在这种类型驱动器上的沉积，Brij 30 在这些制剂中是比吐温 20 更有用的表面活性剂。

实施例 4-7

利用实施例 1 所述方法，将表 2 所示组分混合，制成四种根据本发明的溶液型气雾剂。为了测定溶液型气雾剂的稳定性，将实施例 6 和 7 在 40°C 和 75% 相对湿度下保持 1 个月（28 天），这里视为加速条件。试验前，将溶液型气雾剂在室温下平衡过夜。同实施例 1 测量溶液型气雾剂的性质，结果如表 2 所示。

数据表明，由于药物吸附在阀门垫片材料上，在加速条件下贮存后所释放的剂量（单位喷雾的测定结果）低于原始样本所得结果。不过，溶液型气雾剂没有化学变质的迹象。

实施例 8 和 9

利用实施例 1 所述方法，将表 3 所示组分混合，制成两种根据本发明的溶液型气雾剂。为了测定溶液型气雾剂的稳定性，将实施例 9 在 40°C 和 75% 相对湿度下保持 1 个月（28 天），这里视为加速条件。试验前，将溶液型气雾剂在室温下平衡过夜。同实施例 1 测量溶液型气雾剂的性质，结果如表 3 所示。

在本研究过程中，不能从垫片材料回收药物，导致 15 重量% 损失。不过，溶液型气雾剂没有化学变质的迹象。

实施例 10-13

利用实施例 1 所述方法，将表 4 所示组分混合，制成四种根据本发明的悬浮液型气雾剂。为了测定悬浮液型气雾剂的稳定性，将实施例 12 和 13 在 40℃ 和 75% 相对湿度下保持 1 个月（28 天），这里视为加速条件。试验前，将悬浮液型气雾剂在室温下平衡过夜。同实施例 1 测量悬浮液型气雾剂的性质，结果如表 4 所示。

贮存 28 天后，实施例 12 和 13 所释放的剂量（单位喷雾的测定结果）低于原始实施例 10 和 11 所得结果，但是不如溶液型制剂实施例减少那么多。

实施例 14-17

利用实施例 1 所述方法，将表 5 所示组分混合，制成四种根据本发明的悬浮液型气雾剂。为了测定悬浮液型气雾剂的稳定性，将实施例 16 和 17 在 40℃ 和 75% 相对湿度下保持 1 个月（28 天），这里视为加速条件。试验前，将悬浮液型气雾剂在室温下平衡过夜。同实施例 1 测量悬浮液型气雾剂的性质，结果如表 5 所示。

试验数据证明，相对于原始实施例 14 和 15 而言，实施例 16 和 17 在加速条件下贮存后有大约 10% 的药物损失。该数值在可接受的限度内，处于 100% 原料平衡（罐内容物-每罐药物）区域内。另外，利用为 USP 所接受的测定粒径的方法 (Andersen impacter)。结果显示，贮存后没有化学（如同已知降解产物的外观或母体化合物的损失）或物理的不稳定性，包括（1）粒径的增加 (MMAD：质量中值空气动力学直径)、（2）分布的改变 (GSD：几何标准偏差)、（3）微粒剂量的改变或（4）细颗粒部分的改变。

实施例 18 和 19

利用实施例 1 所述方法，将表 6 所示组分混合，制成两种根据本发明的悬浮液型气雾剂。同实施例 1 测量悬浮液型气雾剂的性质，结果如表 6 所示。

实施例 20

利用实施例 1 所述方法，将 99.96 重量% 的 HFA-134a、0.02 重量%

的富马酸福莫特罗和 0.02 重量% 的 Brij 30 混合，制成悬浮液型气雾剂。在 40℃ 和 75% 相对湿度下贮存 28 天前后，分别得到悬浮液型气雾剂的 HPLC 色谱，分别如图 1 和 2。两张图中都观察到只有一个单峰，代表完整的药物。没有发现代表药物分解产物的峰（预期在约 13 分钟的时候）。因此，福莫特罗悬浮液型气雾剂表现出长期稳定性。

表 1

检测		实施例 1	实施例 2	实施例 3
单位喷雾 含量	每剂量药物 (mcg)	8.27	8.53	5.97
	压射重量 (mg)	82.15	81.10	80.70
液体冲击 器	阀/致动器 (mcg)	26.59	40.73	11.27
	喉/颈部 (mcg)	25.00	16.36	13.59
	阶段 1 (mcg)	7.94	7.99	4.96
	阶段 2 (mcg)	40.87	39.92	27.71
	材料平衡 (%)	66.50	73.50	41.60
	第 2 阶段 %	40.71	38.02	48.17
	压射重量 (mg)	80.80	78.90	77.90
制剂	HFA-134a	8.55550	8.71860	8.53550
	表面活性剂	0.0017(B3)	0.0017(T2)	0.0018(P3)
	富马酸福莫特罗	0.00080	0.00079	0.00076

B3-Brij®30

T2-Tween®20

P3-聚乙二醇 300

表 2

检测		原始数据		第 28 天数据	
		实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7
单位喷雾含量	每剂量药物 (mcg)	5.21	4.81	4.37	4.26
	材料平衡 (%)	90	84	78	72
	压射重量 (mg)	72.05	70.35	72.58	71.38
	压射次数	7-10	7-10	6-9	11-14
压射重量	压射重量 (mg)	70.0	71.3	74.9	73.1
	压射次数	21-25	10-14	20-24	35-39
液体冲击器	单个阶段 阀/致动器 (mcg)	6.14	0.00	0.00	0.00
	喉/颈部 (mcg)	38.63	36.67	27.96	46.47
	阶段 1 (mcg)	4.00	3.69	2.44	0.00
	阶段 2 (mcg)	56.54	54.99	38.81	37.37
	材料平衡 (%)	91	80	58	70
	第 2 阶段 %	53.69	57.67	56.08	44.57
	压射重量 (mg)	72.10	72.96	76.39	72.60
	压射次数	68-87	64-83	60-79	15-34
单位喷雾含量	每剂量药物 (mcg)	5.90	5.53	4.58	4.33
	材料平衡 %	102	93	77	72
	压射重量 (mg)	72.05	72.48	76.52	73.10
	压射次数	54-57	54-57	51-54	51-57
压射重量	压射重量 (mg)	71.1	72.3	77.0	73.8
	压射次数	58-62	54-58	55-59	55-59
水分含量	水份 (ppm)	442.08	624.41	-	-
单位喷雾含量	每剂量药物 (mcg)	6.24	6.13	5.42	4.79
	材料平衡 %	107	104	92	79
	压射重量 (mg)	72.28	72.42	75.80	73.52
	压射次数	113-116	109-112	101-102	101-104
压射重量	压射重量 (mg)	71.5	72.9	76.0	72.4
	压射次数	122-126	118-122	108-112	110-114
制剂	HFA-134a	16.912	17.064	17.224	16.753
	乙醇	3.0062	3.0581	2.9963	3.0267
	富马酸福莫特罗	0.00160	0.00164	0.00157	0.00163

表 3

检测		原始数据	28 天后数据
		实施例 8	实施例 9
罐内容物	每罐药物 (mg)	1. 597	1. 324
	%回收率	100	85
制剂	HFA-134a	16. 993	16. 853
	乙醇	3. 0336	3. 0269
	富马酸福莫特罗	0. 00159	0. 00156

表 4

检测		原始数据		第 28 天数据	
		实施例 10	实施例 11	实施例 12	实施例 13
单位喷雾含量	每剂量药物 (mcg)	14.45	14.22	13.32	11.10
	材料平衡 (%)	92	89	85	77
	压射重量 (mg)	80.0	82.9	80.75	80.75
	压射次数	6-7	6-7	6-7	6-7
压射重量	压射重量 (mg)	76.5	79.4	80.9	81.9
	压射次数	8-12	8-12	18-22	8-12
单个阶段 液体冲击器	阀/致动器 (mcg)	32.72	31.36	23.36	27.90
	喉/颈部 (mcg)	31.21	27.93	19.11	17.47
	阶段 1 (mcg)	6.20	5.40	3.95	5.60
	阶段 2 (mcg)	75.95	76.92	78.58	69.57
	材料平衡 (%)	94	90	78	83
	第 2 阶段 %	51.99	54.32	62.86	57.72
	压射重量 (mg)	79.1	81.7	82.1	ND
	压射次数	13-22	13-22	8-17	18-27
单位喷雾含量	每剂量药物 (mcg)	15.03	15.49	13.72	13.42
	材料平衡 %	96	99	87	92
	压射重量 (mg)	79.7	81.4	81.4	81.2
	压射次数	50-51	50-51	50-51	43-44
压射重量	压射重量 (mg)	78.9	81.8	80.9	79.7
	压射次数	52-56	52-56	52-56	52-56
水分含量	水份 (ppm)	428.91	342.21	-	-
单位喷雾含量	每剂量药物 (mcg)	13.58	12.67	10.55	14.73
	材料平衡 %	87	81	72	116
	压射重量 (mg)	79.4	ND	75.55	70.6
	压射次数	86-87	82-83	91-92	91-92
压射重量	压射重量 (mg)	69.3	80.5	79.7	73.0
	压射次数	93-97	89-93	93-97	93-97
制剂	HFA-134a	9.885	10.121	10.022	10.825
	Brij 30	0.00250	0.00227	0.00165	0.00152
	富马酸福莫特罗	0.00194	0.00195	0.00195	0.00194

表 5

检测		初始数据		28 天后数据	
		实施例 14	实施例 15	实施例 16	实施例 17
罐含量	药物/每罐 (mg)	2.239	-	2.068	-
	% 回收率	118	-	108	-
Andersen 冲击器	阀 (mcg)	-	9.86	-	15.25
	致动器/配用器 (mcg)	-	19.35	-	9.37
	吸入口/锥形头 (mcg)	-	20.37	-	17.15
	阶段 0 (mcg)	-	4.87	-	2.60
	阶段 1 (mcg)	-	3.31	-	2.15
	阶段 2 (mcg)	-	3.42	-	2.94
	阶段 3 (mcg)	-	11.64	-	13.67
	阶段 4 (mcg)	-	31.37	-	27.20
	阶段 5 (mcg)	-	20.43	-	19.80
	阶段 6 (mcg)	-	4.88	-	3.82
制剂	阶段 7 (mcg)	=	1.25	-	0.75
	阶段 F (mcg)	-	0.51	-	0.00
	总合 S0-S7 (mcg)	-	81.17	-	72.93
	回收的药物总合 (mcg)	-	131.26	-	114.70
	材料平衡 (%)	-	90	-	75
	MMAD	-	2.5	-	2.5
	CSD	-	1.9	-	1.7
	细颗粒剂量 (mcg)	-	73.50	-	68.18
	细颗粒部分 (mcg)	-	73	-	75
	HFA-134a	9.899	10.642	10.134	10.219
	Brij30	0.00163	0.00221	0.00188	0.00241
	富马酸福莫特罗	0.00189	0.00189	0.00192	0.00192

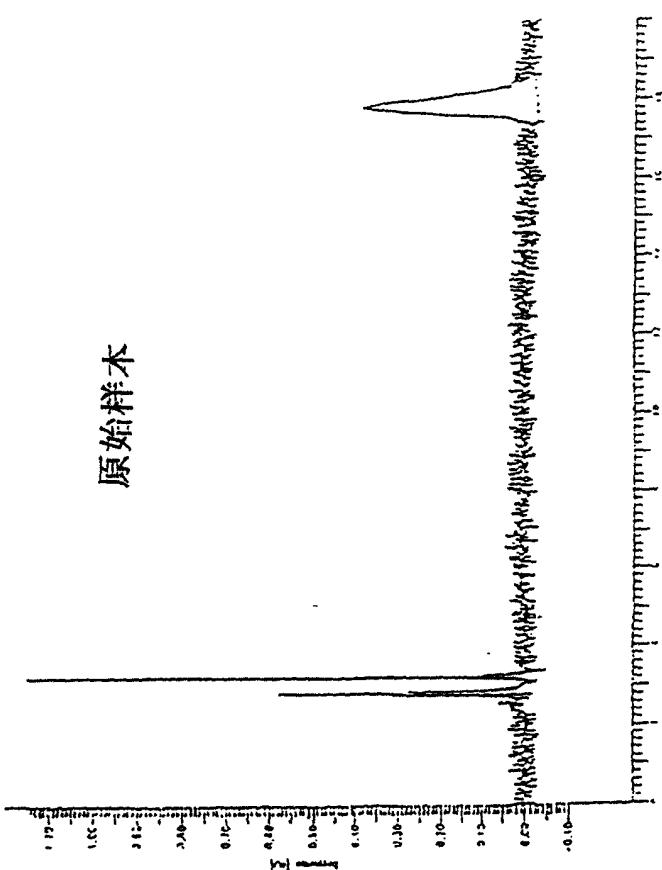
表 6

检测		实施例 18	实施例 19
单位喷雾含量	药物/每剂量 (mcg)	10.87	9.55
	材料平衡 (%)	89.0	78.5
	压射重量 (mg)	78.6	78.0
	压射次数	6-7	71-72
单位喷雾含量	药物/每剂量 (mcg)	10.51	12.90
	材料平衡 (%)	86.0	104.8
	压射重量 (mg)	78.7	78.9
	压射次数	8-9	73-74
Andersen 冲击器	阀 (mcg)	5.93	9.14
	致动器/配用器 (mcg)	28.91	29.02
	吸入口/锥形头 (mcg)	30.03	20.18
	阶段 0 (mcg)	1.33	0.96
	阶段 1 (mcg)	1.64	1.32
	阶段 2 (mcg)	2.28	1.72
	阶段 3 (mcg)	9.54	8.45
	阶段 4 (mcg)	29.37	27.25
	阶段 5 (mcg)	27.71	27.52
	阶段 6 (mcg)	3.27	3.38
	阶段 7 (mcg)	0.00	0.00
	阶段 F (mcg)	0.68	0.00
	总合 S0-S7 (mcg)	75.14	70.60
	回收的药物总合 (mcg)	140.69	128.93
	材料平衡 (%)	107.7	103.8
	MMAD	2.3	2.5
	GSD	1.6	1.5
	细颗粒剂量 (mcg)	73	68
	细颗粒部分 (%)	69	75

表 7

Andersen 冲击器	阀 (mcg)	5.64	-
	致动器/配用器 (mcg)	28.58	-
	吸入口/锥形头 (mcg)	23.56	-
	阶段 0 (mcg)	1.13	-
	阶段 1 (mcg)	1.56	-
	阶段 2 (mcg)	1.97	-
	阶段 3 (mcg)	9.95	-
	阶段 4 (mcg)	30.04	-
	阶段 5 (mcg)	27.51	-
	阶段 6 (mcg)	3.05	-
	阶段 7 (mcg)	0.00	-
	阶段 F (mcg)	0.00	-
	总合 S0-S7 (mcg)	75.21	-
	回收的药物总合 (mcg)	132.98	-
	材料平衡 (%)	103.3	-
制剂	MMAD	2.5	-
	GSD	1.5	-
	细颗粒剂量 (mcg)	73	-
	细颗粒部分 (%)	74	-
	HFA-134a	12.8169	12.6705
	Brij 30	0.00230	0.00220
	富马酸福莫特罗	0.002044	0.001970

本发明已经参照具体实施方式进行了详细描述，不过对本领域普通技术人员来说显而易见的是，可以对所要求保护的发明进行各种改变和修饰而不背离其精神和范围。



28天样本

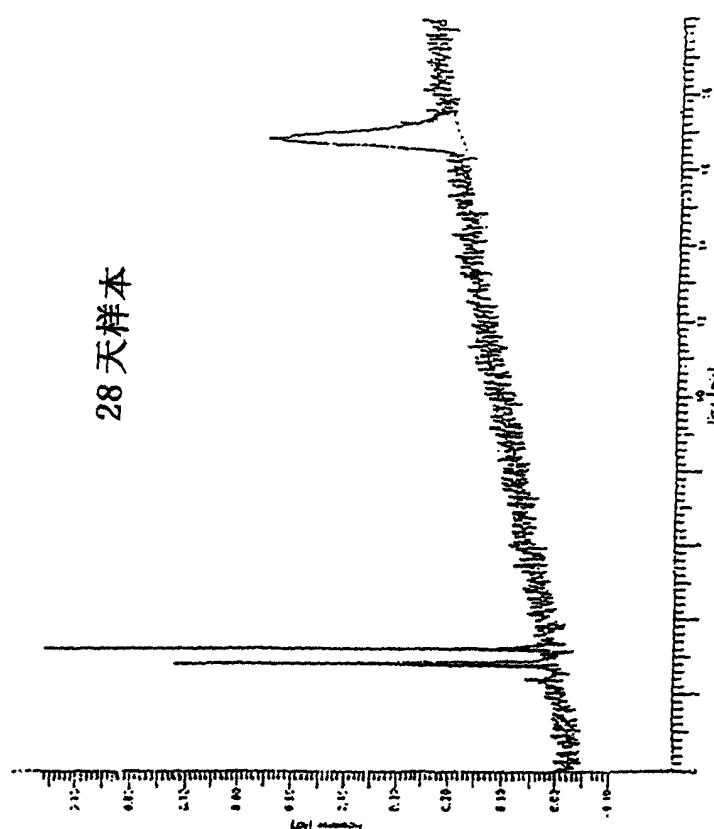


图 2