



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 93102529.X

〔51〕 Int.Cl⁵

A61K 9/12

〔43〕公开日 1993年11月24日

〔22〕申请日 93.2.5

〔30〕优先权

〔32〕92.2.6 〔33〕GB 〔31〕9202519.6

〔71〕申请人 格拉克素公司

地址 英国英格兰米德尔塞克斯郡

〔72〕发明人 P·J·尼尔

A·J·泰勒

〔74〕专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

A61K 31/57

说明书页数: 10 附图页数:

〔54〕发明名称 药物制剂

〔57〕摘要

本发明涉及通过吸入给药的气雾剂制剂，特别是一种药用气雾剂制剂，该制剂包含：(a)二丙酸氟地米松一水合物，所有水合物的粒度基本上均小于20μm；(b)除存在于所说一水合物晶体中水外，至少含有占制剂重量0.015%的水；和(c)一种氟烃或含氟氟烃喷射剂。也描述了一种通过吸入有效量的所定义的药用气雾剂制剂，进行给药的治疗呼吸病的方法。

^40V

权 利 要 求 书

1. 一种药用气雾剂制剂，包含：
 - (a) 二丙酸氯地米松一水合物，所说一水合物粒度基本上均小于 $20\mu\text{m}$ ；
 - (b) 除所说一水合物晶体中的水外，占制剂重量至少0.015%的水；和
 - (c) 一种氟烃或含氢氯氟烃喷射剂。
2. 一种药用气雾剂制剂，它主要由二丙酸氯地米松一水合物，至少0.015%重量的水和一种或多种氟烃或含氢氯氟烃喷射剂组成。
3. 根据权利要求1或2的制剂，包含0.015—0.1%重量的加入水。
4. 根据权利要求1-3任一制剂，包含至少0.026%重量的加入水。
5. 根据权利要求1-4的任一制剂，包含0.026—0.08%重量的加入水。
6. 根据权利要求1-5的任一制剂，其中喷射剂包含一种C₁₋₄含氢氟烃。
7. 根据权利要求6的制剂，其中所说的喷射剂包含1,1,1,2,3,3,3—七氟正丙烷。
8. 根据权利要求6的制剂，其中所说的喷射剂包含1,1,1,2—四氟乙烷。
9. 根据权利要求1或2的制剂，包含0.03—0.08%重量的加入水，和作为喷射剂的1,1,1,2—四氟乙烷。

10. 根据权利要求 1 或 2 的制剂, 包含 0.02—0.05%重量的加入水和作为喷射剂的 1,1,1,2,3,3,3—七氟正丙烷。

11. 根据权利要求 1—10 的任一制剂, 其中所说二丙酸氯地米松一水合物的含量占制剂总重量为 0.005—10%W/W。

12. 根据权利要求 1—11 的任一制剂, 包括含有一种或多种另加活性成分。

13. 根据权利要求 12 的制剂, 包含 Salmeterol 或舒喘宁或其生理上可接受的盐与二丙酸氯地米松一水合物组合物。

14. 根据权利要求 13 的制剂, 包含舒喘宁和二丙酸氯地米松一水合物。

15. 根据权利要求 13 的制剂, 包含 Salmeterol *linafoate* 和二丙酸氯地米松一水合物。

16. 根据权利要求 1—15 的任一制剂, 该制剂具有 20% 或 20% 以上重量药物的可呼吸部分。

17. 一种适于释出药用气雾剂制剂的罐, 该罐包含一种能耐所用喷射剂蒸汽压的容器, 此容器是用计量阀密封并包含药用气雾剂制剂, 该制剂包含:

(a) 二丙酸氯地米松一水合物, 所有一水合物的粒度基本上均小于 20μ m,

(b) 除存在于所说一水合物晶体中的水外, 至少含有占制剂重量 0.015% 的水; 和

(c) 一种氟烃或含氢氯氟烃喷射剂。

18. 一种计算剂量吸入器, 该吸入器包含一种权利要求 17 中所说的固定在一适宜槽形装置上的罐。

19. 一种治疗呼吸病的方法, 该方法包括通过吸入有效量的药用气雾剂制剂进行给药, 该制剂包含:

(a)二丙酸氯地米松一水合物，所用一水合物的粒度均小于20 μm 。

(b)除所说一水合物晶体中的水外，至少含有占制剂重量0.015%的水；和

(c)一种氟烃或含氢氯氟烃喷射剂。

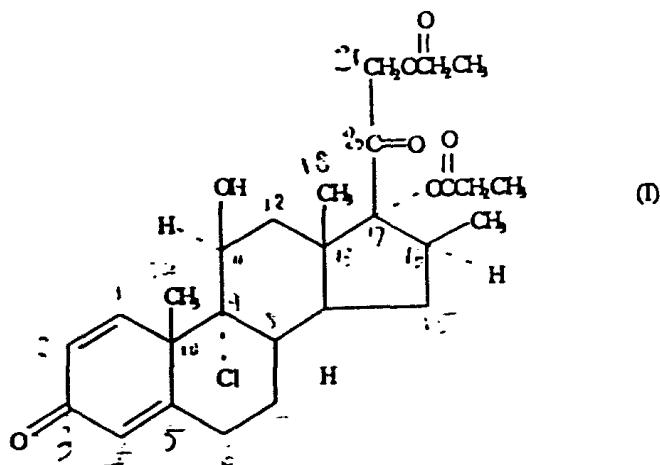
20. 一种制备权利要求1-16的任一药用气雾剂制剂的方法，该方法包括把所说药物和加入水分散在喷射剂中。

说 明 书

药物制剂

本发明涉及包含氯地米松酯药物组合物的改进或包含该酯的药物组合物。具体地讲，本发明涉及通过吸入二丙酸氯地米松进行给药的新的气雾剂制剂。

二丙酸氯地米松是 $17\alpha,21$ -二丙酸 9α -氯- 16β -甲基- $1,4$ -孕甾二烯- $11\beta,17\alpha,21$ -三醇- $3,20$ -二酮，并可用式(I)表示。



已知式(I)的皮质甾醇类具有局部抗炎活性，在英国专利第1047519号中，描述并要求了此化合物。业已发现治疗气喘病时，以由常规微粉法制得的干粉剂或含有小粒状此药物的气雾剂的形式给予该化合物是有效的。然而，由于含有无水二丙酸氯地米松的常规制剂在贮存时形成溶剂化物，已知其粒度会增大到不能透过支气管系统的程度。

业已提出了许多可能解决此问题的技术方案，在含二丙酸氯地米松的干粉组合物中，已建议使用一水合物形式的二丙酸氯地米松来克服此问题（参见 GB2107715）；在气雾剂中，已建议使用微粉化的二丙酸氯地米松的溶剂化物，如氯氟烃的溶剂化物（参见 GB1429184）；使用乙酸乙酯溶剂化物（DE—3018550）， C_{5-8} 的烷烃溶剂化物（EP—0039369），二异丙醚溶剂化物（EP—0172672）和 C_{1-5} 醇溶剂化物（WO 86/03750）。GB 2076422 公开了与低温步骤（5 至 -40°C ）结合制备氯氟烃气雾剂的方法，也声称抑制晶体生长。

已知在常规气雾剂中，水的存在会带来许多潜在的问题，而且，这些制剂维持基本无水是可以接受的，然而，在制备和贮存这类制剂期间，要严格地排除空气中的湿气以令人满意地得到含所说药物的气雾剂必然会使制备的难度增加，最终产品的总成本必然会提高。

现在我们已经发现含二丙酸氯地米松和水的新颖的气雾剂制剂出乎意料地稳定。

根据本发现的一个目的，我们提供了包含下述成分的气雾剂制剂：

(a) 二丙酸氯地米松一水合物，所说一水合物粒度基本上均小于 $20 \mu\text{m}$ ；

(b) 除存在于所说一水合物晶体中的水外，占制剂重量至少 0.015% 的水，和

(c) 一种氟烃或含氢氯氟烃喷射剂。

可采用本领域中的已知方法制备二丙酸氯地米松一水合物，如在 GB 2107715 中公开的。可用常规方法来粉碎得一水合物晶体粒度，如用微粉化技术，其粒度应满足这样的要求，即用

气雾剂制剂给药时,应能使所有的药物基本上全部吸入肺,理想的粒度在 1—10 μm 范围,如 1—5 μm 。

最终气雾剂以制剂总重量计算,一般含二丙酸氯地米松一水合物 0.005—1%,优选 0.005—5%,最优选 0.01—1.0%。

根据本发明的气雾剂制剂至少含有占制剂重量 0.015%(重量)(如 0.015—0.1%)的水(存在于二丙酸氯地米松晶体的水除外),优选至少 0.02%,如 0.025%(重量)或更多。令人惊奇地发现由微粉化的二丙酸氯地米松一水合物和氟烃或含氢氯氟烃喷射剂制得的基本无水的[如小于 0.005%(重量)的水]气雾剂制剂贮存时呈现出晶体生长的情形且是不能接受的。根据本发明的优选制剂除存在于二丙酸氯地米一水合物晶体内的水分外,还至少含 0.026%(重量)的水,如 0.026—0.08%。

然而,正如本领域的技术人员所知道的那样,个别的氟烃和含氢氯氟烃喷射剂的水溶性是不相同的,并且根据本发明需要稳定该气雾剂加的最低量的水取决于所用的特定的喷射剂。因此,如包含二丙酸氯地米松和 1,1,1,2—四氟乙烷作喷射剂时的气雾剂优选的含有至少为 0.026%,例如 0.03%—0.08%(重量)的加入水。而包括二丙酸氯地米松和以 1,1,1,2,3,3,3—七氟正丙烷作喷射剂的气雾剂含有至少为 0.015% 如 0.02—0.05%(重量)的加入水。

用于本发明的喷射剂可以是具有足够蒸气压来产生喷射作用的任何氟烃或含氢氯氟烃及其混合物。优选的喷射剂对二丙酸氯地米松一水合物是不溶的,适宜的喷射剂包括,例如: C_{1-4} 含氢氯氟烃,如 CH_2ClF 、 $\text{CClF}_2\text{CHClF}$ 、 CF_3CHClF 、 $\text{CHF}_2\text{CClF}_2$ 、 CHClFCHF_2 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ 和 CClF_2CH_3 ; C_{1-4} 含氢氟烃,如 CHF_2CHF_2 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ 、 CHF_2CH_3 和 $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$,和全氟烃,如

CF_3CF_3 和 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$.

如用氟烃或含氢氯氟烃混合物，则可以是上述定义的烃或混合物，同其他氟烃或含氢氯氟烃如 CHClF_2 、 CF_2F_2 和 CF_3CF_2 所组成的混合物，优选二元混合物。优先选用一种氟烃或含氢氯氟烃作喷射剂。特别优选的喷射剂是 C_{1-4} 含氢氯氟烃如 1,1,1,2—四氟乙烷 CF_3CFH_2 和 1,1,1,2,3,3,3—七氟正丙烷 ($\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$)。

理想地，本发明的制剂不含引起同温层臭氧降解的成分。具体讲，最好是基本上无氯氟烃尤其如 CCl_3F 、 CCl_2F_2 和 CF_3CCl_3 不含氢氯氟烃。此处使用的“基本上无”意指以氟烃或含氢氯氟烃喷射剂计低于 1% (重量)，最好低于 0.5%，例如 0.1% 或小于 0.1%。

此喷射剂可任意含极性或/和沸点比喷射剂高的助剂。可使用的极性助剂包括(如 C_{2-6})脂肪醇和多元醇如乙醇、异丙醇和丙二醇，优选的是乙醇。一般而言，仅有少量的助剂(如 0.05%—3.0%，W/W)是为了提高此分散体的稳定性，如用量超过 5% (W/W)则会有溶解药物的趋势。根据本发明的制剂，极性助剂的优选含量为低于 1% W/W，如约 0.1% W/W。然而，本发明的制剂优选的是基本上不含极性助剂，尤其不含乙醇。适宜的挥发性助剂包括如丙烷、正丁醇、异丁烷、戊烷和异戊烷的饱和烃及如二甲醚的烷醚。一般而言，高达 50% W/W 喷射剂可以包含一种挥发性助剂，如 1—30% W/W 的挥发性 C_{1-6} 饱和烃。

根据本发明的气雾剂可任意含有一种或多种表面活性剂，此类表面活性剂必须是在经吸入给药后生理学上可以接受的，如油酸、脱水山梨糖醇三油酸酯(span®85)、脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油

酸酯、天然卵磷脂、油烯基聚氧乙烯(2)醚、硬脂酸基聚氧乙烯(2)醚、月桂酸基聚氧乙烯(4)醚、氧化乙烯和氧化丙烯嵌段共聚物、合成卵磷脂、二甘醇二油酸酯、油酸四氢糖酯油酸乙酯、十四烷酸异丙酯、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、单蓖麻油酸甘油酯、十六烷醇、十八烷醇、聚乙二醇 400、氯化十六烷基吡啶鎓、氯化甲烃鎓(*benzalkonium chloride*)、橄榄油、单月桂酸甘油酯、玉米油、棉籽油和向日葵籽油均适宜用作表面活性剂。

如有必要，此类表面活性剂可以涂覆于二丙酸氯地米松一水合物颗粒表面的形式并入气雾剂中。此时，使用在真正的非极性的溶剂中具有适当溶解度的实际上为非离子表面活性剂通常是有利的，这是因为这有利于用表面活性剂的非极性溶剂溶液对药物颗粒进行涂覆，药物在非极性溶剂中的溶解度是有限的或很小的。

根据本发明的更进一步的目的，用下述方法制备本发明的气雾剂：用如卵磷脂表面活性剂的真正的非极性的溶剂(一种如异戊烷的低级烷烃或一种如三氯氟甲烷的氯氟烷)溶液浆化微粉化的二丙酸氯地米松一水合物，任意均化此浆料(如超声处理)、除去溶剂和如有必要同时和/或依次对所得固形饼进行粉碎。并且在适宜的雾化器中把按此获得的表面涂覆有表面活性剂的粒状药物分散在所选择的喷射剂中，如在超声处理的协助下。为了共溶剂的溶解效果最低并由此提高该分散体系的稳定性，在经涂覆的溶剂化物和喷射剂合并后可优选地加入一些共溶剂。

用于涂覆药物粒状表面活性剂的量相对药物而言，理想范围为 0.1—10% w/w，优选 1—10% w/w。如表面活性剂以表面涂覆物的形式存在时，可有利地选择此量形成表面活性剂涂

覆的单分子层。

然而，优选本发明的制剂基本无表面活性剂。

本发明特别优选的实施方案是提供一种药物气雾剂，它主要由二丙酸氯地米松一水合物，至少 0.015% (重量) 水和一种或多种氟烃或含氢氯氟烃喷射剂组成。

所属领域普通技术人员知道，如需要的话，根据本发明的气雾剂可含有一种或多种另加的活性成分。包含两种活性成分的气雾剂组合物(在常规的喷射系统中)是已知的，如治疗气喘等呼吸病，因此，本发明更进一步提供了根据本发明包含一种或多种另加的粒状药物的气雾剂，另加的药物可选自任何对吸入治疗有用的并且在所选择的喷射剂中以基本上完全不溶的形式存在的其它合适的药物。因此适宜的药物选自，例如：止痛剂，如可卡因、二氢吗啡、麦角胺、芬太尼或吗啡；咽痛制剂，硫氮革酮；抗变应性剂，如色甘酸盐，甲派噻庚酮或 nedocromil；抗感染病类药，如头孢菌素类，链霉素、氨苯磺胺类，四环素类和戊烷脒；抗组胺类，如噻吡二胺；抗炎剂类，如 fluticasone, α -去氟肤轻松、丁地去炎松、tipredane 或去炎松丙酮化合物；镇咳剂类，如那可丁；支气管扩张药，如 salmeterol、舒喘宁，麻黄碱、肾上腺素、酚丙喘宁、formoterol、治喘灵、间羟喘息定、苯福林、苯丙醇胺、呲丁醇、萘丙喘灵、哌喘定、叔丁喘灵、乙基喘息定、丁氯喘、羟喘、或(-)-4-氨基-3,5-二氯- α -[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]-己基]氨基]甲基]苯甲醇；利尿剂类，如氯化可的松，氯化可的松或强的松龙，黄嘌呤类，如氨茶碱、胆茶碱、赖氨酸茶碱或茶碱；和治疗用蛋白或多肽类，如胰岛素或高血糖素。所属领域技术人员知道，如适用的话，这些药可以盐的形式使用(如

碱金属或胺盐或与酸加成的盐)或用作酯(如低级烷基酯)或用作溶剂化物(如水合物)以使药物的活性和/或稳定性最佳和/或使药物在喷射剂中的溶解度最小。

特别优选的气雾剂包含舒喘宁(如游离碱或硫酸盐)或 salmeterol(如 xinafoate 盐)和二丙酸氯地米松一水合物的组合物。 salmeterolxinafoate 及二丙酸氯地米松一水合物的组合物是最优选的。

本发明的制剂可在适当的容器中用如超声波处理的方法将药物和所加的水分散于所选择的喷射剂中的方法来制备。

根据本发明的制剂放置时微弱地形成絮凝悬浮体,但是出乎意料的是已经发现此悬浮体经轻轻搅拌即可容易地再分散以在加压吸收器中适于使用的具有极好散发特性的悬浮体,即使长期贮存也是如此。鉴于该制剂基本上无味和无臭,且比常规制剂刺激性小,毒性低,所以根据本发明的气雾剂减少或避免如表面活性剂、助溶剂、赋形剂的使用也是有益的。

本发明气雾剂的化学物理稳定性和药物制剂可接受性,可通过本领域技术人员公知的技术来测定。例如该产品在延长贮存后,通过 HPLC(高效液相色谱)分析测定其成分的化学稳定性。物理稳定性数据可以用如漏气试验、阀导出试验(每启动一次的平均喷出的重量),剂量重复性试验(每启动一次的活性成分)和喷雾分布分析等常规分析技术来获得。

本发明气雾剂的粒度分布是十分令的满意的,可用如阶式碰撞或“Twin Impinger”分析法等常规技术来测定。此处用的“Twin Impinger”分析法指在英国药典(1988 年,第 A204—207 页,附录 X VII C)中定义的方法“Determination of the deposition of the emitted dose in pressurised inhalations using apparatus A”。这种

技术能计算气雾剂“可呼吸部分”。此处“可呼吸部分”指下部碰撞室中用上述的双取样器法收集的活性成分的量，该量是用每启动一次释出的活性成分总量的百分数来表示的。业已发现本发明的制剂按重量计算药物的可呼吸部分为 20% 或更高，优选 25%—70%，如 30—60%。

本发明的制剂可装在适于释出药用气雾剂的罐中，此罐通常包括一能耐受所用喷射剂蒸汔压力的容器，如使用塑料或涂覆塑料的玻璃瓶或优选金属瓶，如可任意阳极化的、涂清漆和/或涂塑料的铝瓶，用计量阀密封此容器，此计量阀被设计成每启动一次能释出计算量的制剂，并装有一垫圈以防止阀泄漏喷射剂。此垫圈可为任何适宜的弹性材料，如低密度聚乙烯、氯丁基(chlorobutyl)、黑和白丁二烯—丙烯腈橡胶、丁橡胶和氯丁橡胶。适宜的阀门是气雾剂工业上公知的能从市面上买到的，如 Valois France (例如 DF10、DF30、DF60)、Bespak plc UK (如 Bk300、Bk356) 和 3M—Neotechnic Ltd. UK (如 SpraymiserTM)。

制造药用气雾剂领域技术人员所公知的常规批量生产方法和设备都可被用于商业性地大批量生产填充罐，例如，一种批量生产制造方法是把计量阀曲贴在铝瓶上而形成空罐，将粒状药物和水加到配料容器中，并加压使液化的喷射剂经配料容器进入制得的容器中。混合药物悬浮体后再循环到填充机并经计量阀把药物悬浮体的等分样装入所说罐内。另一批量生产方法是，在含水喷射剂中制备药物悬浮体前先将水溶解于液态的喷射剂中，然后用常规方法加压将药物悬浮体装入空罐内。一般来说，如制备多批，每批填充罐要核对重量，编批号，并包装入盒以贮存，然后再进行释放实验。

在用于形成向患者肺和鼻腔给药的计算剂量吸入器前，通

常把每一个填充的罐固定在一个适宜的槽形器件上。适宜的槽形器件包括如一种阀门启动器和圆筒锥形通道，可使药物从填充罐释出后经计量阀到患者的鼻或口腔内，如接口管驱动器。计算剂量的吸入器被设计成每启动或每“喷”一次释出固定单位剂量的药，如每喷一次释出 10—5000 μg 范围的药。

药物可用来治疗轻度、中度或严重急性或慢性症状病，或用作预防性治疗。准确地说，给药的准确剂量取决于患者的年龄和症状，当然对于使用特殊粒度的药物和给药次数仍以医嘱为准，当使用几种药物的组合物时，一般而言，该组合物中每一成分的剂量是单独使用该成分时的剂量。一般地，给药可以是一次或多次，如每天 1—8 次，每次喷如 1、2、3 或 4 次。

每天的适宜剂量可为如 100—2000 μg 范围的二丙酸氯地米松，这取决于病情。

因此，如阀门每启动一次可释出 50、100、200 或 250 μg 的二丙酸氯地米松。用于计算剂量的吸入器，每一填充罐含有 100、160 或 240 个计算剂量或可喷 100、160 或 240 次的药物。

其中所说的填充罐和计算剂量的吸入器是本发明更进一步的目的。

本发明的另一目的是涉及治疗如气喘呼吸疾病的方法。该法包括通过吸入所描述的有效剂量的制剂进行给药。

以下非限制性的实施例来对本发明作进一步说明。

实施例 1

称取微粉化的二丙酸氯地米松(68mg)与水(6.1mg)一起置于清洁、干燥、涂覆塑料的玻璃瓶中，加入真空烧瓶中干燥的(约 17ppm H₂O)1,1,1,2—四氟乙烷(至 18.2g)，迅速用剂量阀密封

此瓶,所得气雾剂(330ppm H₂O)每喷 75. 8mg 时,释放出 250μg 二丙酸氯地米松(一水合物)。

实施例 2

把微粉化的二丙酸氯地米松一水合物(52. 2g)、水(44ml)和 1,1,1,2—四氟乙烷(至 72. 8kg)加到一压力容器中,并用高剪切混合器完全混合,在加压下用常规填充设备经阀进行装填,将悬浮体等分试样(18. 2g)装入用计量阀密封的铝瓶中,所得此吸入器包含 6. 5ppm 加入水和 13. 04mg 二丙酸氯地米松一水合物。每喷 75. 8mg 此气雾剂释出 50μg 二丙酸氯地米松。

实施例 3

把微粉化的二丙酸氯地米松一水合物(260. 7g)、水(44ml)和 1,1,1,2—四氟乙烷(至 72. 8kg)加到压力容器中,用高剪切混合器充分混合,在加压下用常规填充设备经阀进行填充,将此悬浮体的等分试样(18. 2g)装入用计量阀密封的铝瓶中,所得吸入器包含 605ppm 加入水,62. 5mg 二丙酸氯地米松一水合物,每喷 75. 8mg 该气雾剂释出 250μg 二丙酸氯地米松。

实施例 4

称取微粉化的二丙酸氯地米松一水合物(62mg)与 6μl 水一起直接加到开口铝瓶中,然后装上计量阀,该瓶在加压下经阀加入 1,1,1,2,3,3,3—七氟乙烷(至 21. 4g)所得此气雾剂包含 280ppm 加入水,且每喷 89. 2mg 释出 258. 3μg 二丙酸氯地米松一水合物。