



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93102569.9

[51]Int.Cl⁵

A61K 31/55

[43]公开日 1994年1月19日

[22]申请日 93.3.15

[30]优先权

[32]92.3.17 [33]DE[31]P4208545.4

[71]申请人 ASTA药物股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 H·海彻

J·恩格尔

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利代理部

代理人 唐伟杰

A61K 9/12

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 含有活性物质flezelastin及其相关结构的剂量气雾剂

[57]摘要

具有活性物 flezelastin, 推进剂 2H-六氟丙烷 (TG227) 和 / 或 1, 1, 1, 2-四氟乙烷 (TG134a) 和悬浮剂稳定剂 Tagat[®]TO 和 Tagat[®]O2 的剂量气雾剂, 和这种气雾剂的制备方法。

权 利 要 求 书

1. 含有 *flezelarvin* 或其生理可用盐, 推进剂气体和悬浮稳定剂的药物组合物, 其特征是聚氧化乙烯-(25)-甘油酰三油酸酯 (*Tagat^{RTO}*) 或聚氧化乙烯-(30)-甘油酰单油酸酯 (*Tagat^{RO}*) 或聚氧化乙烯-(20)-甘油酰单油酸酯 (*Tagar^{RO2}*) 或油酸或 *Plaronic^{RF68}* 或含 4-10 碳的全氟羧酸或全氟化的羧酸盐或 *Synpeonic* 类或全氟化亚磺酰氨基醇的磷酸酯或单乙酰化单甘油酯或二乙酰化单甘油酯或以上物质的混合物用作悬浮剂稳定剂。

2. 权利要求 1 的药用组合物, 其特征是悬浮剂稳定剂的含量, 按混合物的总重量计, 介于 0.01% 和 5% 之间。

3. 权利要求 1 的药用组合物, 其特征是悬浮剂稳定剂的含量, 按混合物的总重量计, 介于 0.2% 和 2.5% 之间。

4. 权利要求 1 的药用组合物, 其特征是悬浮剂稳定剂的含量, 按混合物的总重量计, 介于 0.75% 和 1.5% 之间。

5. 权利要求 1 的药用组合物的制备方法, 其特征是一种推进剂或一种推进剂混合物, 一种悬浮剂稳定剂, 选择性乙醇和活性物质被混合并装入罐中。

6. 权利要求 5 的药用组合物的制备方法, 其特征是悬浮剂稳

定剂的含量介于 0.01% 和 5% (重量) 之间。

7. 权利要求 5 的药用组合物的制备方法,其特征是悬浮剂稳定剂的含量介于 0.2% 和 2.5% (重量) 之间。

8. 权利要求 5 的药用组合物的制备方法,其特征是悬浮剂稳定剂的含量介于的 0.75% 和 1.5% (重量) 之间。

9. 权利要求 1—4 的药用组合物,其特征是 TG227 和/或 TG134a 用作推进剂。

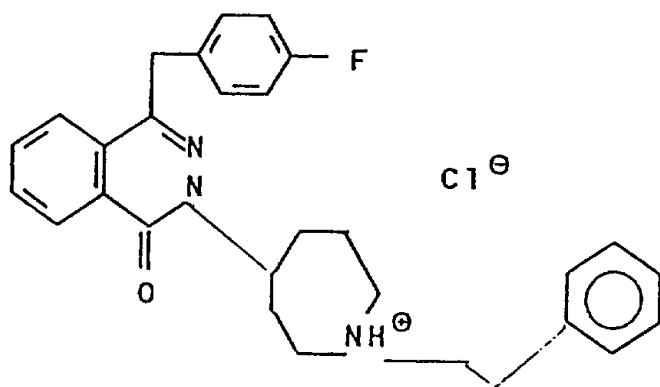
10. 权利要求 5—8 的方法,其特征是 TG227 和/或 TG134a 用作推进剂。

说 明 书

含有活性物质 *flezelastin* 及其相关结构的剂量气雾剂

D-18024 是一种酞嗪酮的衍生物, 它具有抗过敏和抗组胺活性, 参阅 *DE-OS* 36 34 942。

D-18024 具有以下结构:



与 *D*-18024 相应的该碱的国际非专卖药命名为 *flezelastin*。*D*-18024 可由不同的方式服用进入人体, 例如口服或吸入的

方式,吸入方式较口服优越,因为与口服比较,通过吸入的方式,较高的活性物浓度可达到局部,即肺内,而且显效较快,预期副作用的报道较少。目前酞嗪酮衍生物这类物质因其强烈的苦味而不能被吸入。令人惊奇的是 *D-18024* 不具这种强烈的苦味,并可使用 *flezelastin* 的其他盐以及其他酞嗪酮衍生物的可用盐,并选择性地加入调味剂。

目前传统气雾剂的一个缺点是含有氯化 and 氟化的烃类,如推进剂,它被怀疑参与地球臭氧层的破坏。

本发明的目的是具有可接受味道的剂量醇类,它包含 *flezelastin* 或它的生理用盐,或不显示其缺点的酞嗪酮类。所有生理无毒离子都可用作盐的形成成份,例如可用无机强酸的阴离子,如盐酸盐,硫酸盐和磷酸盐,也可用有机酸的阴离子,如乙酸盐,葡萄糖酸盐,苹果酸盐。

这种剂量气雾剂便于患者携带和使用,另一个优点是患者已熟知它们的用法,而且,从压力容器中放出后的气雾中的微粒大小分布最适于达到肺脏的深部区域,因为如果期望达到最佳效疗的话,有效物质必须达到这些区域。

D-18024 的一种剂量气雾剂,其不参与地球臭氧层破坏的推进剂气体混合物,可通过 *D-18024* 悬于 1,1,1,2-四氟化乙烷(=TG134a)或 2H-六氟丙烷(=TG227)或它们的混合物,并选择性地加入其他物质,如乙醇、戊烷、异戊烷、新戊烷、丙烷、丁烷、1-丁

烷、二甲基醚,1,1,一二氟乙烷、异丙醇、丙酮、正丙醇、丙烯、甘醇、乙酸乙酯中得到。

具有其它的酞嗪酮衍生物的剂量气雾剂可加入相同的推进剂气体和相同的辅助物质制得。

有效物质如 *D-18024* 的悬浮剂可在常压下起作用,但常压下悬浮介质必须被冷却至低温(如 -35°C 至 -55°C)或在压力容器中常温下($15-25^{\circ}\text{C}$)起作用。

D-18024 的悬浮剂是被简化的,其剂量阀的作用被改进,而且当加入以下一种或几种物质后,未观察到此配方微粒体积的增大:天然油,如玉米油、橄榄油、棉籽油、向日葵油,

山梨聚糖三油酸酯(*Span85*)

山梨聚糖单油酸酯(*Span80*)

山梨聚糖单月桂酸酯(*Span20*)

聚氧化乙烯(20)山梨聚糖单月桂酸酯(*Tween 20*)

聚氧化乙烯(20)山梨聚糖单油酸酯(*Tween 80*)

卵磷脂(*Epikwron 200*)

油酰聚氧化乙烯(2)醚(*Brij 92*)

硬脂酰聚氧化乙烯(2)醚(*Brij 72*)

月桂酰聚氧化乙烯(4)醚(*Brij 30*)

油酰聚氧化乙烯(2)醚(*Genapol 0--020*)

环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物(*Plwronics^R*)

油酸

合成卵磷脂

二乙烯基甘醇二油酸酯

四氢糠基油酸酯

油酸乙基酯

肉豆蔻酸异丙基酯

甘油酰三油酸酯

甘油酰单月桂酸酯

甘油酰单油酸酯

甘油酰三油酸酯

甘油酰单蓖麻酸酯

丙烯甘醇单硬脂酸酯

丙烯甘醇二硬脂酸酯

十六醇

十八醇

聚乙二醇 400

氯化十六基吡啶

山梨聚糖倍半油酸酯

油醇

肉豆蔻醇

聚氧化乙烯(25)一甘油酰三油酸酯(Tagat[®]To)

聚氧化乙烯(30)—甘油酰单油酸酯(*Tagat^{Ro}*)

聚氧化乙烯(20)—甘油酰单油酸酯(*Tagat^{Ro}2*)

聚氧化乙烯油酸酯(*Atlas G5507*)

聚氧化乙烯(20)—山梨聚糖倍半油酸酯(*Tween^R 83*)

聚氧化乙烯(20)—山梨聚糖三油酸酯(*Tween^R 85*)

和其他悬浮稳定剂可溶于 TG227 和/或 TG134a, 例如可溶的全氟化的悬浮稳定剂如 WO92/00107 中所描述, 例如全氟化丁炔酸、全氟化辛酸、全氟化己酸和全氟化羧酸铝盐混合物, 它们是 3M 以 FC-143 和 FC-95 商标出售的。

也可在 D-18024 和其他酞嗪酮衍生物的配方中使用 WO92/00061 所述的悬浮稳定剂, 如 *Synperonic OP*, *Synperonic NP*, *Synperonic LF*, *Synperonic T*, *Synperonic T701*, *Synperonic T304*, *Synperonic T702*, 还有环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物, 其商品名为 *Synperonic PE(ICI)* 或 *Plaronic (BASF)*。也可用通式为



的全氟化亚磺酰氨基醇磷酸酯。

其中:

RF :是通式 C_nF_{2n+1} 的全氟化基团,其中 n 值为 4—10,基团 RF 可为环脂肪族。

R :可为氢或含 4—12 碳的烷基,

R^1 :可为含 2—8 碳的烯基

m 是 1—3 的整数。

还可用 *EP* 504 112 所述的单乙酰化或二乙酰化的单甘油酯类的悬浮稳定剂,商品名:*Myvacet*(*Eartman*)。

这些物质被卫生管理部门认可作为食品添加剂,如美国的食物与药物管理署。*EP* 499 344 所述的悬浮稳定剂也可应用。而且磷酸酯可用作悬浮剂稳定剂。各种悬浮稳定剂的混合物也可使用。

令人惊奇的发现当应用聚氧化乙烯—(25)—甘油酰三油酸酯(*Tagat[®]TO*)或聚氧化乙烯—(30)—甘油酰单油酸酯(*Tagat[®]O*)或聚氧化乙烯—(20)—甘油酰单油酸酯(*Tagat[®]O2*)时,活性物质的微小体积微粒的稳定悬浮剂可通过加入重量少于 2%(相对于气雾剂混合物)的乙醇得到。

如此少的乙醇含量具有以下优点:气雾剂混合物不燃烧,而且患者代谢乙醇的负荷较目前使用的配方少。

进一步讲,气雾剂的微粒体积较小,可导致肺脏下部微粒的沉积增加,从而提高该配方的整体疗效。较高的乙醇含量可引起罐中压力的减低,影响悬浮剂的微粒化。另外,异丙醇、丙酮或乙酸乙酯可代替乙醇。

为了减少悬浮微粒的附聚作用，可加入微粒化物质，如硫酸钠、氯化钠、蔗糖、特别是乳糖。

悬浮剂被均化，然后装入带有剂量阀或随后关闭的压力罐。

实例 1

1000 克 2 氢—六氟丙烷(=推进剂 227)冷却至大约 -55°C 的温度，与搅拌中的 11.7 克油酸的 52.5 克纯乙醇反应，然后加入 16.8 克微粒化的 D—18024 和 1.68 克无水微粒化的乳糖，制成的悬浮剂充分均化。该悬浮剂通过与推进剂 227 的进一步冷却和搅拌至 1170.0 克，然后边搅拌边将悬浮剂装入金属罐中，该金属罐用每按压一次喷出 $50\mu\text{l}$ 悬浮剂的剂量阀封口，每按一次放出 1 毫克 D—18024。

实例 2

如实例 1，其中 11.7 克聚氧化乙烯—(20)—甘油酰三油酸酯代替 11.7 克油酸，和 11.7 克纯乙醇代替 52.5 克纯乙醇。

实例 3

如实例 1，其中 4 份重的 2 氢—六氟丙烷和 1 份重 1,1,1,2—四氟乙烷的混合物替代 2 氢—六氟丙烷。

实例 4

如实例 1，其中 13 份重的纯乙醇和 40 份重的 1,1,1,2—四氟乙烷混合物替代 2 氢—六氟丙烷。

实例 5

如实例 1,其中等量的 *Plaronic[®]F 68*(一种聚氧化乙烯—聚氧化丙烯聚合物,生产者:瓦多特化学公司、瓦多特、密执安,美国)替代 11.7 克的油酸。