

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/573
A61K 9/00 A61K 9/12
A61P 11/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97198980. X

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1162157C

[22] 申请日 1997. 8. 26 [21] 申请号 97198980. X
[30] 优先权
[32] 1996. 8. 29 [33] US [31] 08/705,368
[86] 国际申请 PCT/US1997/014708 1997. 8. 26
[87] 国际公布 WO1998/008519 英 1998. 3. 5
[85] 进入国家阶段日期 1999. 4. 19
[71] 专利权人 先灵公司
地址 美国新泽西州凯尼尔沃斯盖洛平希尔
路 2000 号
[72] 发明人 J·贝尔赖 J·A·瑟奎拉
I·A·乔德赖
审查员 周英姿

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 吴大建

权利要求书 1 页 说明书 9 页

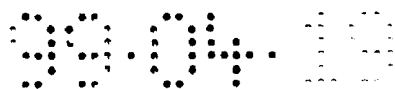
[54] 发明名称 无氯氟烃的糠酸莫米他松气溶胶制
剂

[57] 摘要

本发明涉及稳定颗粒大小的悬浮气溶胶制剂，
它含有糠酸莫米他松、约 1－约 10%(重量)的乙醇
和作为抛射剂的 1，1，1，2，3，3，3－七氟丙
烷。也可包括表面活性剂，如油酸。该制剂适用
于计量剂量吸入器中。

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

1. 气溶胶悬浮液制剂，包括 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷、1-10% (重量) 乙醇和浓度是所述乙醇浓度的至少 1% 的微粉化的糠酸莫米他松，该
5 制剂也任选含有表面活性剂。
2. 根据权利要求 1 的气溶胶悬浮液制剂，其中包括 1-5% (重量) 的乙醇。
3. 根据权利要求 1 的气溶胶悬浮液制剂，其中包括 2-5% (重量) 的乙醇。
- 10 4. 根据权利要求 1 的气溶胶悬浮液制剂，其中含有表面活性剂。
5. 根据权利要求 4 的气溶胶悬浮液制剂，其中所述表面活性剂含有油酸。
6. 根据权利要求 1 的气溶胶悬浮液制剂，它包含于计量剂量容器内。
- 15 7. 根据权利要求 1 的气溶胶悬浮液制剂，它包含于一次启动操作传递可测定量的 10-500 微克糠酸莫米他松的装置中。
8. 根据权利要求 1-7 任一项的气溶胶悬浮液制剂的用途，用于制备治疗呼吸道过敏反应的药物。
9. 计量剂量吸入器，它含有气溶胶悬浮液制剂，该悬浮剂含有
20 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷、1-10% (重量) 的乙醇和浓度是所述乙醇浓度的至少 1% 的微粉化的糠酸莫米他松，该制剂还任选含有表面活性剂。
10. 根据权利要求 9 的计量剂量吸入器，其中一次启动操作传递可测定量的 10-500 微克糠酸莫米他松。
11. 根据权利要求 9 的计量剂量吸入器，该吸入器适用于口腔吸
25 入。
12. 根据权利要求 9 的计量剂量吸入器，该吸入器适用于鼻腔吸入。



说明书

无氯氟烃的糠酸莫米他松气溶胶制剂

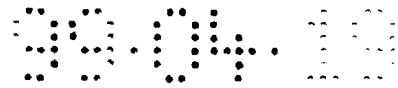
5 本发明的介绍

本发明涉及药物的气溶胶制剂，如适用于加压的气溶胶计量吸入器的此类制剂。更准确地说，本发明涉及用 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷 (HFC-227) 作抛射剂的药物糠酸莫米他松的气溶胶制剂。

10 气溶胶化的药物用于呼吸系统疾病的治疗已有多年，它作为将各种药剂系统地引入体内的一种适宜的手段。用于治疗疾病如哮喘或鼻炎的在计量吸入器中的典型气溶胶制剂为分散在完全卤代的(用氯和氟)低级烷烃化合物抛射剂中的一种或多种药物的悬浮剂，它另外包括少量的表面活性剂和/或通常可溶于抛射剂中的赋形剂。

通过计量吸入器给药的药剂通常为支气管扩张药或皮质类固醇。15 目前在美国以该形式用于吸入治疗的类固醇药物包括倍氯米松二丙酸盐(用于鼻腔和下呼吸道给药)、布地奈德(鼻腔和呼吸道给药)、地塞米松磷酸钠(鼻腔和呼吸道给药)、氟尼缩松(鼻腔给药)和曲安西龙乙酸盐(鼻腔和呼吸道给药)。氟替卡松丙酸盐(fluticasone propionate)最近也被批准作为下呼吸道药物销售。典型的制剂含有氯代氟烃抛射剂、20 药物和溶于抛射剂中的乙醇，有时也含有表面活性剂如油酸，用于维持稳定的悬浮液、计量阀的润滑和其它功能。

然而，部分类固醇在乙醇中具有极大的溶解度。当存在的乙醇量不足以维持这些药物在气溶胶筒中的溶液时，在储存和使用时的正常温度波动会引起饱和溶液的溶解度反复增加和降低。每一次当药物溶25 解性变低(如在室温降低期间)，它就有结晶的趋势，并且由于温度的改变的速度通常较为缓慢，它会生成较大的结晶，大于那些可正常分散的结晶-特别当药物即将输送到小支气管或肺部时。通常，优选药物颗粒大小为从约 1 到约 5 微米用于下呼吸道给药，而小于约 0.5 微米



的颗粒通常还没有完全沉积在组织上就被呼出了,而大于约 10 微米的颗粒可能会完全沉积在口腔和/或咽喉部,所以不能到达下呼吸道。非常大的颗粒不能通过计量阀并且不能稳定的分散。

5 以倍氯米松二丙酸盐为例,它本身极易溶于乙醇,自该混合物和氯代氟烃或氟代烃可形成附加的混合物(有时称为“溶剂合物”或“笼形物”);当该笼形物与抛射剂配制时,没有观察到颗粒变大。

由于全卤代氯代氟烃抛射剂对大气层上部的臭氧造成有害的环境破坏,所以这些抛射剂的应用受到严格限制。这就鼓励开发工作寻找含有降低的上层大气反应性的抛射剂的制剂,该工作特别集中于抛射剂 1,1,1,2-四氟乙烷(HFC-134a)和 HFC-227,这些化合物与那些用作
10 医用气溶胶的旧的氯代氟烃抛射剂具有大致相同的物理性质。最近的研究揭示 HFC-134a 具有使表面水酸化的不理想性质,所以它可能在大气层中形成对环境非常稳定的三氟乙酸。

欧洲专利 0 553 298 B₁ 已提出用 HFC-134a 配制气溶胶,它简单地
15 包括足够的乙醇以维持溶液中的倍氯米松二丙酸盐在至少预期的室温范围内保持稳定。然而,在许多国家不希望任何的乙醇存在,由于酒精中毒的流行,乙醇很容易自下呼吸道被系统吸收。任何准备用于儿童的产品一般应含有尽可能低的乙醇含量。

International Patent Application WO 93/11745 公开了颗粒大小稳定的悬浮气溶胶制剂,它含有药物、氟烃或含氢的氯代氟烃抛射剂、
20 和极性共溶剂如乙醇。据说不需要表面活性剂。

International Patent Application WO 94/03153 报道在溶剂化作用的物质如醇实际上不存在的情况下,倍氯米松和 HFC-134a 的溶剂合物可用于在氟烃或含氢的氯代氟烃抛射剂中产生稳定的悬浮液。
25 药物糠酸莫米他松在治疗呼吸道疾病中较目前使用的皮质类固醇具有优势。如 International Patent Application WO 95/20393 所报道,该药具有非常快的起效时间,并且自鼻腔或呼吸道给药后,在血液中一般检测不到其浓度。

不利的是，该药物在乙醇中具有一定的溶解度，使用大量乙醇制备的悬浮气溶胶制剂在储存期间其颗粒体积会增加。

International Patent Application WO 92/22287 和 WO 92/22288 公开了在抛射剂 HFC-134a 和 HFC-227 中的糠酸莫米他松的气溶胶制剂，但并未提及颗粒体积增加的不利问题。

本发明概要

根据本发明，提供糠酸莫米他松的颗粒大小稳定的增压气溶胶悬浮液制剂，它含有抛射剂 HFC-227、约 1-约 10%、优选约 1-约 5%、更优选约 2-5% 的乙醇(重量)和浓度是所述乙醇浓度的至少约 1% 的糠酸莫米他松。该制剂也可含有表面活性剂。

已经发现本发明的制剂在悬浮的药物中未显示明显的颗粒大小变化。另外，固相和液相的密度是相似的，得到的悬浮液颗粒沉淀具有减少的趋势；这大大有利于该制剂在未受干扰的条件下存放较长的时间后重新分散成均匀的悬浮液。

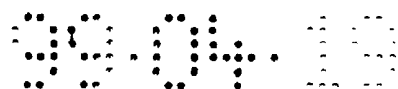
本发明详述

本发明提供皮质类固醇药物糠酸莫米他松的加压气溶胶制剂，特别适合用于计量剂量吸入器中的制剂。

也已知糠酸莫米他松化学名为 $9\alpha, 21\text{-二氯代-}11\beta, 17\text{-二羟基-}16\alpha\text{-甲基孕-}1, 4\text{-二烯-}3, 20\text{-二酮 } 17\text{-(2-糠酸盐)}$ ，其实验式为 $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$ ，其分子量为 521.44。该药物目前已经以霜剂、软膏和洗剂上市，用于治疗各种皮肤病理学疾病。

在适合于治疗下呼吸系统疾病如哮喘的本发明制剂中，至少相当一部分药物以适合于呼吸大小的悬浮粒子存在，如其最大尺寸为约 0.5 到约 10 微米。在适合于治疗上呼吸系统疾病如鼻炎的本发明制剂中，部分较大的药物颗粒是可容许的，但仍优选前述大小范围。

与其它在乙醇中有较好溶解度的药物相同，糠酸莫米他松在含乙醇的制剂中也显示结晶生长的趋势。然而，本发明者已发现不促使药



物颗粒生长的制剂参数。这些参数也提供最大限度减少所需乙醇浓度的优点，从而减少不良味觉和使该组合物更适合于儿童和低乙醇耐受性的其它人使用。

5 已发现需要一定的最小浓度的乙醇使得该药物自计量剂量分散器中恒定和可预测的传递。该最小浓度为约制剂总量的 1%(重量)，它导致起码的可接受的药物传递。乙醇量增加通常会改善药物传递性能。

10 然而，由于前面所讨论的原因，为阻止制剂中药物的结晶生长，必须限制乙醇的浓度。试验数据表明糠酸莫米他松与乙醇的重量比在防止粒子大小增加中是非常重要的；通常，当药物为乙醇浓度的 0.6% 时，可观察到结晶形态和大小的立即和严重的不良变化。当糠酸莫米他松为乙醇浓度的 1.3% 时，没有观察到这种作用，得出结论为该药物的浓度至少约为乙醇浓度的 1%。

15 对于给定的制剂在前述乙醇参数范围内将说明可用的计量阀传递容积的限制(如每一次启动为 25-100 μ l)和用于治疗特殊疾病所需药物的剂量(通常每次阀启动约 10 到约 50 μ g)。这些量的确定在本领域中的工作人员中是众所周知的。

20 在气溶胶制剂中时常包括表面活性剂，用于帮助维持药物稳定的悬浮和润滑计量阀。本发明的制剂不需要表面活性剂来维持已有的分散性(如使用前轻度振摇即可)，由于药物在抛射剂中形成松散的絮凝物，所以不会呈现沉淀或致密物的趋势。当不受干扰地储存时，该药物粒子只是保持其絮凝状态。

25 然而，与其它气溶胶悬浮剂相似，也可以加入少量的表面活性剂以保证良好的计量阀功能。常用的油酸是适当的表面活性剂，其量为每次阀启动可传递最多约 50 μ g 的油酸。当然，在药物剂量中总是希望尽可能降低化学物质的用量，所以使用能产生期望作用的最低浓度。其它可用的表面活性剂包括但不限于：脱水山梨醇三油酸酯、氯化十六烷吡啶鎓、大豆卵磷脂、聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单月桂酸酯、聚

氧乙烯(10)硬脂醚、聚氧乙烯(2)油基醚、聚氧乙烯-聚氧丙烯-乙二胺嵌段共聚物、聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、乙氧基化蓖麻油、和上述表面活性剂中任何的混合物。通常优选表面活性剂在应用的浓度水平下可溶于乙醇-抛射剂溶液。对于任何理想的表面活性剂，通过使用简单的实验检测药物传递的再现性可确定任何给定的制剂和传递系统中表面活性剂的最佳量。

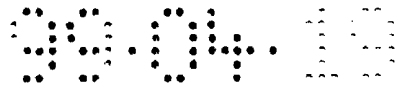
根据本领域中其它气溶胶组合物所惯用的程序制备本发明的制剂。一般来讲，将除抛射剂外的所有成分混合并灌注到气溶胶容器中。然后将容器冷却至低于抛射剂沸点下的温度，在将计量阀安装到容器上之前，加入所需量的冷却的抛射剂。可选择的，在注入抛射剂之前将计量阀安装到容器上，将所需量的抛射剂通过阀灌注进去。

通过下列的实施例进一步说明本发明的其它方面。在实施例中，除非内容中明确说明其它含义，“百分比”是指重量百分比。

15 实施例 1

下列为根据本发明的有用的气溶胶悬浮液制剂的实施例。各成分用量，以糠酸莫米他松(“MF”)、油酸(“Oleic”)、乙醇(“EtOH”)和 HFC-227(“抛射剂”)的百分比给出。

制剂	MF	油酸	乙醇	抛射剂
A	0.112	0.001	2.497	97.389
B	0.028	0	1.750	98.222
C	0.112	0.011	2.497	97.379
D	0.448	0.011	2.489	97.052
E	0.112	0	2.497	97.390
F	0.448	0.011	4.977	94.564
G	0.224	0.011	2.494	97.270
H	0.028	0.001	2.499	97.471



I 0.028 0.011 2.499 97.462

实施例 2

实验用于测定可变的、低浓度乙醇对气溶胶药物传递性能的作用。在这些实验中，将微粉化的糠酸莫米他松混合到含有乙醇和油酸
5 (任选的)的“浓缩”悬浮剂中。将可传递 120 次剂量的所需量的充分混合的浓缩物称重注入金属气溶胶容器中，将每次启动可传递 63 μ l(该体积含有 100 μ g 糠酸莫米他松)的计量阀安装到容器上，将液体 HFC-227 抛射剂称重并通过阀注入该容器。在最后的制剂中糠酸莫米他松的浓度为 0.112%。

10 为实验自该容器中药物的传递，测定计量阀二次启动所传递的药物的重量，除以 2 后以计算单次启动所传递的量。“主要(priming)”启动的数值确定后，同样也可确定自容器中传递的开始二次剂量、剂量传递中点的二次剂量和已确定容积的容器结束时的二次剂量。下表中所列为每一制剂的多个容器测定的平均值，确定每次阀启动所传
15 递油酸量的制剂信息。

1%乙醇、 2.5 μ g 油酸(6 个容器)

开始 75.2 μ g

中点 83.4 μ g

结束 92.6 μ g

20 1.75%乙醇、 10 μ g 油酸(6 个容器)

开始 94.3 μ g

中点 96.4 μ g

结束 110 μ g

2.5%乙醇、10 μ g 油酸(10 个容器)

开始 104 μ g

中点 102 μ g

结束 106 μ g

2.5%乙醇、无油酸(10 个容器)

开始 93.3 μ g

中点 98.8 μ g

结束 99.0 μ g

5

自含有 1%乙醇的容器中的药物传递可勉强被接受作为商业产品，而自所有含高乙醇浓度制剂的容器中的传递都是可接受的。通常用于治疗哮喘的吸入剂产品的药物传递标准由政府机构确立，如美国食品和药品管理局。

10

实施例 3

实验用于测定气溶胶制剂中药物与乙醇的各种重量比对药物颗粒大小稳定性的作用。

由下列成分在安装有气溶胶阀的玻璃容器中制备制剂，其中各成分的量百分比：

制剂 A	
HFC-227	94.969
乙醇	4.985

糠酸莫米他松	0.034
--------	-------

油酸	0.012
----	-------

糠酸莫米他松/乙醇 = 0.00674

制剂 B

HFC-227	97.457
---------	--------

乙醇	2.499
----	-------

糠酸莫米他松	0.032
--------	-------

油酸	0.011
----	-------

糠酸莫米他松/乙醇 = 0.0130

制剂 C

HFC-227	97.366
---------	--------

乙醇	2.497
----	-------

糠酸莫米他松	0.127
--------	-------

油酸	0.011
----	-------

5 糠酸莫米他松/乙醇 = 0.0508

制剂 D

HFC-227	97.188
---------	--------

乙醇	2.492
----	-------

糠酸莫米他松	0.308
--------	-------

油酸	0.011
----	-------

糠酸莫米他松/乙醇 = 0.124

10 测定每一制剂制备后结晶生长的情况，通过目测容器内容物和通过将制剂的一次剂量喷雾到玻璃显微镜载物片上，使抛射剂蒸发，在放大 100 倍的情况下用偏振光观察颗粒。制剂 A 显示广泛的结晶形态

改变，成为伸长的针状形态，其中的许多结晶最大尺寸超过约 30 μ m；无需任何放大，在容器中肉眼即可观察到这种变化。其它制剂中每一种的颗粒无论在颗粒形状还是在颗粒大小方面都与起始时微粉化的糠酸莫米他松相似。制剂 A 不适合用于糠酸莫米他松的吸入传递。

- 5 将制剂 B、C 和 D 的容器置于如下的冷冻/融化温度程序：-20 $^{\circ}$ C 存放 3 天，然后室温存放 1 天，然后 50 $^{\circ}$ C 存放 2 天，然后 -20 $^{\circ}$ C 存放 4 天，然后 50 $^{\circ}$ C 存放 3 天，然后 -20 $^{\circ}$ C 存放 3 天，然后 50 $^{\circ}$ C 存放 3 天，最后室温存放 1 天。当重复显微镜检查时，在任何这些制剂中未观察到颗粒形状和大小方面的由温度变化所诱导的改变。

10

前面所述本发明的各个实施例代表了本发明的各个方面，但对于公开的严谨形式并非无一遗漏和起到限制作用。本领域中的技术人员无疑会产生许多修改和变化。希望本发明的范围通过附加的权利要求书完全限定。