



(10) 授权公告号 CN 112472689 B

(45) 授权公告日 2023. 01. 17

(21) 申请号 202011316904.7

(22) 申请日 2016.12.02

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112472689 A

(43) 申请公布日 2021.03.12

(30) 优先权数据  
1521456.2 2015.12.04 GB  
1615916.2 2016.09.19 GB

(62) 分案原申请数据  
201680071126.5 2016.12.02

(73) 专利权人 墨西哥氟石股份公司  
地址 墨西哥圣路易斯波托西

(72) 发明人 斯图尔特·科尔  
蒂莫西·詹姆斯·诺克斯

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227  
专利代理师 郑斌 张福誉

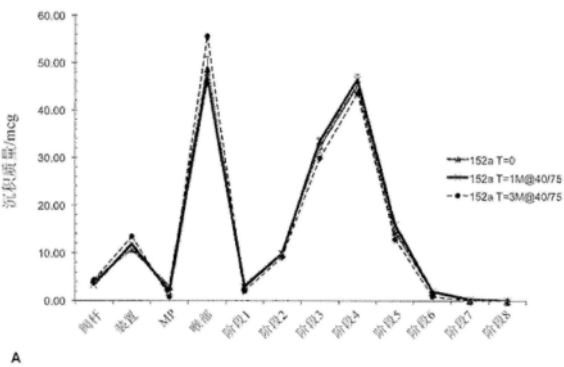
(51) Int.Cl.  
A61K 9/72 (2006.01)  
A61K 9/08 (2006.01)  
A61K 9/10 (2006.01)  
A61K 47/32 (2006.01)  
A61K 47/10 (2006.01)  
A61K 47/24 (2006.01)  
A61K 47/06 (2006.01)  
A61K 31/167 (2006.01)  
A61K 31/573 (2006.01)  
A61K 31/56 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)

审查员 杜俊

权利要求书2页 说明书20页 附图4页

(54) 发明名称  
药物组合物

(57) 摘要  
描述了一种药物组合物。所述组合物包含：  
(i) 至少一种福莫特罗化合物，所述福莫特罗化合物选自：福莫特罗、福莫特罗的药学上可接受的盐、福莫特罗的前药、福莫特罗的溶剂化物、福莫特罗的药学上可接受的盐的溶剂化物和福莫特罗的前药的溶剂化物；(ii) 至少一种皮质类固醇；(iii) 包含至少一种表面活性剂化合物的表面活性剂组分；和(iv) 包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分。



1. 一种药物组合物,其包含:

(i) 至少一种福莫特罗化合物,所述福莫特罗化合物选自:福莫特罗、富马酸福莫特罗和富马酸福莫特罗二水合物;

(ii) 至少一种皮质类固醇,所述皮质类固醇选自:二丙酸倍氯米松和丙酸氟替卡松;

(iii) 包含至少一种表面活性剂化合物的表面活性剂组分;和

(iv) 推进剂组分,所述推进剂组分的至少90重量%为1,1-二氟乙烷(R-152a)。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其还包含乙醇。

3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其不含乙醇。

4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中至少95重量%由所述四种组分(i)、(ii)、(iii)和(iv)组成。

5. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述至少一种福莫特罗化合物为富马酸福莫特罗二水合物。

6. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述推进剂组分的至少95重量%为1,1-二氟乙烷(R-152a)。

7. 根据权利要求6所述的药物组合物,其中所述推进剂组分的至少99重量%为1,1-二氟乙烷(R-152a)。

8. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述推进剂组分含有0.5至10ppm的不饱和杂质。

9. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述表面活性剂组分包含至少一种选自由以下组成的组的表面活性剂化合物:聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇表面活性剂、油酸和卵磷脂。

10. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物在无涂层铝容器中在40℃和75%相对湿度下储存3个月后,按所述至少一种福莫特罗化合物、所述至少一种皮质类固醇和杂质的总重量计,将产生小于0.7重量%的杂质,所述杂质来自所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇的降解。

11. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中在无涂层铝容器中在40℃和75%相对湿度下储存3个月后,所述组合物中存在的所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇是所述药物组合物在刚制备后最初所含的所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇的至少99.0重量%。

12. 根据权利要求1所述的药物组合物,其呈悬浮液形式。

13. 根据权利要求1所述的药物组合物,其呈溶液形式。

14. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中按所述药物组合物的总重量计,所述组合物包含少于500ppm的水。

15. 根据权利要求14所述的药物组合物,其中按所述药物组合物的总重量计,所述组合物包含大于0.5ppm的水。

16. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中按所述药物组合物的总重量计,所述组合物包含少于1000ppm的氧。

17. 根据权利要求16所述的药物组合物,其中按所述药物组合物的总重量计,所述组合物包含大于0.5ppm的氧。

18. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇呈微粉化形式。

19. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物不含穿孔微结构。

20. 一种定量吸入器,其装配有密闭且加压的气雾剂容器,所述容器含有根据权利要求1至19中任一项所述的药物组合物。

## 药物组合物

[0001] 本申请是申请日为2016年12月2日、申请号为“201680071126.5”、发明名称为“药物组合物”的中国专利申请的分案申请,原申请是国际申请PCT/GB2016/053812的中国国家阶段申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及使用包含1,1-二氟乙烷(HFA-152a)的推进剂从医疗装置(例如定量吸入器(MDI))递送药物制剂。更具体地,本发明涉及包含R-152a推进剂和溶解或悬浮在所述推进剂中的二元药物制剂的药物组合物,并涉及含有所述组合物的医疗装置。本发明所述药物组合物特别适用于使用定量吸入器(MDI)从加压气雾剂容器递送。

### 背景技术

[0003] MDI是一种最重要的吸入式药物递送系统类型,且为本领域技术人员所熟知。其被设计为(根据需要)使用液体推进剂向患者的呼吸道递送离散且精确量的药物,所述药物被溶解、悬浮或分散在所述液体推进剂中。MDI的设计和在许多标准教科书和专利文献中都有描述。其全部都包括容纳药物制剂的加压容器、喷嘴和阀组件,当所述阀组件被激活时能够通过喷嘴分配控制量的药物。所述喷嘴和阀组件通常位于配备有嘴部件的壳体中。药物制剂将包含推进剂(所述药物被溶解、悬浮或分散在其中),并且可以含有其他物质,如极性赋形剂、表面活性剂和防腐剂。

[0004] 为了使推进剂在MDI中发挥令人满意的功能,其需要具备多种特性。这些特性包括适当的沸点和蒸气压,以便其可以在室温下在密闭容器中液化,而当MDI被激活以雾化制剂形式递送药物时,即使在低的环境温度下,其也可以产生足够高的压力。此外,推进剂应当具有低的急性毒性和慢性毒性,并且具有高心脏致敏阈值。其与药物、容器以及MDI装置的金属和非金属组件接触时应当具有高度化学稳定性,并且应当具有低的从MDI装置中的任何弹性材料中提取低分子量物质的倾向性。推进剂还应当能够将药物维持在均匀溶液、稳定的悬浮液或稳定的分散液中足够长的时间以使药物在使用中可重复递送。当药物悬浮在推进剂中时,理想地,液体推进剂的密度与固体药物的密度相似,以避免药物颗粒在液体中快速下沉或漂浮。最后,推进剂在使用中不应对患者产生显著的可燃性风险。特别地,在与呼吸道中的空气混合时,其应形成不易燃或低易燃性混合物。

[0005] 二氯二氟甲烷(R-12)具有适当的性能组合,并且多年来一直是使用最广泛的MDI推进剂,其通常与三氯氟甲烷(R-11)混合。由于国际社会担忧二氯二氟甲烷和三氯氟甲烷等完全和部分卤化的氯氟烃(CFC)会破坏地球的保护臭氧层,因此许多国家签署了一项协议(“蒙特利尔议定书”)规定其生产和使用应受到严格限制并最终完全淘汰。二氯二氟甲烷和三氯氟甲烷在1990年代从制冷的用途中被淘汰,但由于“蒙特利尔议定书”中提出的必要用途豁免,其在计量吸入器部分仍有少量使用。

[0006] 1,1,1,2-四氟乙烷(R-134a)曾被引入作为R-12的替代制冷剂 and MDI推进剂。1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(R-227ea)也曾被引入作为MDI部分的二氯四氟乙烷(R-114)的替代推

进剂,其有时单独使用或与R-134a混合用于此应用。

[0007] 尽管R-134a和R-227ea的臭氧消耗潜能值(ODP)较低,但其全球变暖潜能值(GWP)分别为1430和3220,其目前被一些监管机构认为过高,特别是当其被释放到大气中时分散使用时。

[0008] 最近受到特别关注的一个工业领域为汽车空调行业,由于欧洲移动空调指令(2006/40/EC),R-134a的使用已经受到监管控制。工业正在开发一系列R-134a地可能替代品,用于汽车空调和其他具有低温室气体变暖潜能值(GWP)及低臭氧消耗潜能值(ODP)的应用。这些替代品中的多数包括氢氟丙烯,特别是四氟丙烯,例如2,3,3,3-四氟丙烯(R-1234yf)和1,3,3,3-四氟丙烯(R-1234ze)。

[0009] 虽然提出的R-134a替代品具有较低的全球升温潜能值,但其组分中的多种(如某些氟代丙烯)的毒理学状况尚不清楚,而且如果真的如此,其也不太可能被接受在MDI部分使用多年。

[0010] R-134a和R-227ea还存在其他问题。大多用于治疗呼吸系统疾病(例如哮喘)的药物活性物往往不能很好地溶解在R-134a或R-227ea中,其必须作为在推进剂中的悬浮液处理。药物悬浮液引起许多问题,例如喷嘴堵塞、结块和沉降,后一问题使得在使用前彻底摇动MDI以确保药物均匀分布在推进剂中必不可少。此外,如果药物活性物在推进剂中重新悬浮后很快沉降(通常是这种情况),那么推进剂/药物组合物必须在摇动后立刻从MDI递送,以确保递送的剂量含有有效浓度的药物活性物。

[0011] 已经通过在组合物中包含极性赋形剂来解决药物溶解差的问题,所述极性赋形剂有助于溶解药物以形成溶液,或者增强对悬浮药物颗粒的润湿以产生分散更好的和更稳定的悬浮液。优选的极性赋形剂为乙醇。然而,大量乙醇的使用可能会导致具有液滴粒度的粗喷雾,所述液滴粒度太大而无法渗透入肺的深部细支气管通道。此外,高水平的乙醇会对口腔和咽喉产生令人无法接受的刺激性,特别是对年轻使用者而言,且其可能会因宗教原因而不被接受。

[0012] 由于表面活性剂也可以助于产生更稳定的悬浮液,其也被包含在一些制剂中,这些制剂包含不溶或仅微溶于推进剂的药物。但是,必须慎重选择表面活性剂以确保肺部的可接受性,其额外增加了制剂复杂性。因此,在不使用表面活性剂的情况下形成稳定的悬浮液将是有益的。

[0013] 治疗哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)的常用药物是福莫特罗(formoterol),最常见的是其富马酸二水合物盐形式。福莫特罗是一种选择性的长效 $\beta_2$ -肾上腺素激动剂(LABA),其可以通过使用MDI被递送至呼吸道。遗憾的是,由于其有限的物理和化学稳定性,已经证明难以配制适合于使用MDI技术递送的福莫特罗的形式。当福莫特罗暴露于药物制剂和其他治疗剂中经常使用的其他组分时,稳定性问题尤其明显,所述其他组分包括赋形剂、溶剂(例如乙醇)。与福莫特罗组合使用的其它治疗剂包括皮质类固醇,更特别是糖皮质类固醇。特别理想的组合制剂包括福莫特罗与一种或多种皮质类固醇,所述皮质类固醇选自:莫米松(mometasone)(通常为糠酸酯)、布地奈德(budesonide)、倍氯米松(beclomethasone)(通常为二丙酸酯)和氟替卡松(fluticasone)(通常为丙酸酯)。

[0014] 福莫特罗的药物制剂的不稳定性可能导致其在环境温度下储存期限有限,并且在使用前可能需要冷藏储存。

[0015] 需求一种可以使用MDI递送并且使用与R-134a和R-227ea相比具有降低的GWP的推进剂的福莫特罗和皮质类固醇(特别是布地奈德)的药物组合物。还需要具有改善的储存稳定性的福莫特罗和皮质类固醇(特别是布地奈德)的药物组合物。

## 发明内容

[0016] 根据本发明的第一方面,提供了一种药物组合物,例如,药物悬浮液或药物溶液,所述组合物包含:

[0017] (i) 至少一种福莫特罗化合物,所述福莫特罗化合物选自:福莫特罗、福莫特罗的药学上可接受的盐、福莫特罗的前药、福莫特罗的溶剂化物、福莫特罗的药学上可接受的盐的溶剂化物和福莫特罗的前药的溶剂化物;

[0018] (ii) 至少一种皮质类固醇,特别是布地奈德;

[0019] (iii) 表面活性剂组分,其包含至少一种表面活性剂化合物,特别是选自聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇的至少一种表面活性剂化合物;和

[0020] (iv) 推进剂组分,其包含1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0021] 按所述药物组合物的总重量计,本发明第一方面所述药物组合物通常含有少于500ppm的水。在一个优选实施方式中,按所述药物组合物的总重量计,本发明第一方面所述药物组合物含有少于100ppm,优选少于50ppm,更优选少于10ppm且特别少于5ppm的水。在提及所述药物组合物的含水量时,指的是所述组合物中游离水的含量,而不是恰好存在于任何水合药物化合物中、可用作药物成分的一部分的任何水的含量。在特别优选的实施方式中,所述药物组合物是无水的。或者,第一方面所述药物组合物可以含有大于0.5ppm的水,例如,1ppm或更大,但小于上述量,因为实际上难以从所述组合物中除去所有的水,然后将其保持在无水状态。低含水量是优选的,因为其易于减少药物化合物的降解,使得组合物具有更高化学稳定性。

[0022] 因此,本发明第一方面的优选实施方式提供了一种药物组合物,例如,药物悬浮液或药物溶液,所述组合物包含:

[0023] (i) 至少一种福莫特罗化合物,所述福莫特罗化合物选自:福莫特罗、福莫特罗的药学上可接受的盐、福莫特罗的前药、福莫特罗的溶剂化物、福莫特罗的药学上可接受的盐的溶剂化物和福莫特罗的前药的溶剂化物;

[0024] (ii) 至少一种皮质类固醇,特别是布地奈德;

[0025] (iii) 表面活性剂组分,其包含至少一种表面活性剂化合物,特别是选自聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇的至少一种表面活性剂化合物;和

[0026] (iv) 推进剂组分,其包含1,1-二氟乙烷(R-152a),

[0027] 其中,按所述药物组合物的总重量计,所述组合物包含少于100ppm,优选少于50ppm,更优选少于10ppm且特别少于5ppm的水。

[0028] 在一个优选实施方式中,按所述药物组合物的总重量计,本发明第一方面所述药物组合物含有少于1000ppm,优选少于500ppm,更优选少于100ppm且特别少于50ppm的溶解氧。在特别优选的实施方式中,所述药物组合物是无氧的。或者,第一方面所述药物组合物可含有大于0.5ppm的氧,例如,1ppm或更大,但小于上述量,因为实际上难以将所述组合物保持在无氧状态。低氧含量是优选的,因为其易于减少药物化合物的降解,使得组合物具有

更高化学稳定性。

[0029] 因此,本发明第一方面的优选实施方式提供了一种药物组合物,例如,药物悬浮液或药物溶液,所述组合物包含:

[0030] (i) 至少一种福莫特罗化合物,所述福莫特罗化合物选自:福莫特罗、福莫特罗的药学上可接受的盐、福莫特罗的前药、福莫特罗的溶剂化物、福莫特罗的药学上可接受的盐的溶剂化物和福莫特罗的前药的溶剂化物;

[0031] (ii) 至少一种皮质类固醇,特别是布地奈德;

[0032] (iii) 表面活性剂组分,其包含至少一种表面活性剂化合物,特别是选自聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇的至少一种表面活性剂化合物;和

[0033] (iv) 推进剂组分,其包含1,1-二氟乙烷(R-152a),

[0034] 其中,按所述药物组合物的总重量计,所述组合物包含少于1000ppm,优选少于500ppm,更优选少于100ppm且特别少于50ppm的氧。

[0035] 本发明所述药物组合物适用于使用定量吸入器(MDI)被递送至呼吸道。

[0036] 在一个实施方式中,本发明第一方面所述药物组合物还包含极性赋形剂,例如乙醇。极性赋形剂通常用于药物组合物中通过使用定量吸入器(MDI)递送以治疗呼吸系统疾病。其也被称为溶剂、助溶剂、载体溶剂和佐剂。其内含物可用于使所述表面活性剂或药物溶解在所述推进剂中和/或抑制当所述药物组合物从储存它的容器转移到喷嘴出口时药物颗粒在所述药物组合物接触的定量吸入器表面上的沉积。其也被用作两阶段填充过程中的填充剂,在此过程中所述药物与合适的极性赋形剂混合。最常用的极性赋形剂为乙醇。如果使用极性赋形剂,则按所述药物组合物的总重量计,其通常以0.5至10重量%,优选1至5重量%的量存在。

[0037] 在一个优选的实施方式中,本发明第一方面所述药物组合物不含极性赋形剂(如乙醇)。

[0038] 本发明第一方面所述药物组合物优选基本上由以上列出的四种组分(i)至(iv)组成,且更优选完全由其组成。术语“基本上由.....组成”是指所述药物组合物的至少95重量%,更优选至少98重量%,尤其是至少99重量%由所述四种列出的组分组成。

[0039] 所述选自福莫特罗、福莫特罗的药学上可接受的盐、福莫特罗的前药、福莫特罗的溶剂化物、福莫特罗的药学上可接受的盐的溶剂化物和福莫特罗的前药的溶剂化物的至少一种福莫特罗化合物(在下文中为至少一种福莫特罗化合物)和所述至少一种皮质类固醇可以分散或悬浮在所述推进剂中。这种悬浮液中的药物颗粒的直径优选小于100微米,如小于50微米。然而,在另一个实施方式中,本发明所述药物组合物是具有至少一种福莫特罗化合物和至少一种皮质类固醇的溶液,所述至少一种福莫特罗化合物和至少一种皮质类固醇,可选地(但不是通常)在极性赋形剂(如乙醇)的辅助下,溶解于所述推进剂中。

[0040] 在本文公开的所有方面和实施方式中,本发明所述药物组合物中的所述至少一种福莫特罗化合物和至少一种皮质类固醇优选为微粉化形式。此外,本文公开的所有方面和实施方式中,本发明所述药物组合物优选不含穿孔微结构。

[0041] 福莫特罗的合适的药学上可接受的盐包括衍生自有机酸和无机酸的酸加成盐,例如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、乙酸

盐、琥珀酸盐、乳酸盐、戊二酸盐、葡糖酸盐和油酸盐。福莫特罗的富马酸盐是优选的,并且在特别优选的实施方式中,本发明所述药物组合物包含富马酸福莫特罗二水合物。特别优选的药物组合物为其中所述至少一种福莫特罗化合物基本上由富马酸福莫特罗二水合物组成的药物组合物。术语“基本上由...组成”是指所述至少一种福莫特罗化合物的至少95重量%,更优选至少98重量%,特别是至少99重量%为富马酸福莫特罗二水合物。最优选的为其中所述至少一种福莫特罗化合物完全为富马酸福莫特罗二水合物的药物组合物。

[0042] 本发明所述药物组合物还包含皮质类固醇。迄今为止用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺病且可以使用MDI递送的任何皮质类固醇均可用于本发明所述药物组合物中。合适的皮质类固醇包括布地奈德、莫米松、倍氯米松和氟替卡松及其药学上可接受的盐。优选的化合物包括布地奈德、糠酸莫米松、二丙酸倍氯米松和丙酸氟替卡松。最优选的皮质类固醇为布地奈德、莫米松、氟替卡松和倍氯米松,特别是布地奈德和莫米松,特别是布地奈德。

[0043] 特别优选的药物组合物为其中所述至少一种皮质类固醇基本上由布地奈德组成的药物组合物。术语“基本上由...组成”是指所述至少一种皮质类固醇的至少95重量%,更优选至少98重量%,特别是至少99重量%为布地奈德。最优选的为其中所述至少一种皮质类固醇完全为布地奈德的药物组合物。

[0044] 因此,在优选的实施方式中,本发明所述药物组合物包含富马酸福莫特罗二水合物和布地奈德。优选地,富马酸福莫特罗二水合物和布地奈德是本发明所述药物组合物中唯一的药物活性物。

[0045] 所述的至少一种福莫特罗化合物(例如富马酸福莫特罗二水合物)与布地奈德的重量比通常在1:4至1:70的范围内。

[0046] 本发明所述药物组合物中,所述推进剂组分包含1,1-二氟乙烷(R-152a)。因此,不排除所述推进剂组分除R-152a之外还可能含有其他推进剂化合物的可能性。例如,所述推进剂组分可另外包含一种或多种另外的氢氟烃或烃推进剂化合物,例如,选自:R-227ea、R-134a、二氟甲烷(R-32)、丙烷、丁烷、异丁烷和二甲醚。优选的另外的推进剂为R-227ea和R-134a。

[0047] 如果包括另外的推进剂化合物(例如R-134a或R-227ea),所述推进剂组分的至少5重量%,优选至少10重量%应当为R-152a。通常,所述R-152a将构成所述推进剂组分的至少90重量%(例如90至99重量%)。优选地,所述R-152a将构成所述推进剂组分的至少95重量%(例如95至99重量%),且更优选至少99重量%。

[0048] 在特别优选的实施方式中,所述推进剂组分完全由HFA-152a组成,使得本发明所述药物组合物包含HFA-152a作为唯一的推进剂。术语“完全由...组成”,当然不排除少量(如高达百万分之几)杂质存在,所述杂质可能出现在用于制造HFA-152a的过程之后,只要其不影响所述推进剂在医疗应用中的适用性。优选地,所述HFA-152a推进剂将含有不超过10ppm(如0.5至10ppm),更优选不超过5ppm(如1至5ppm)的不饱和杂质,例如氟乙烯、氯乙烯、偏二氟乙烯和氯氟乙烯化合物。

[0049] 本发明所述药物组合物还包含表面活性剂组分,所述表面活性剂组分含有至少一种表面活性剂化合物。迄今为止用于MDI的药物制剂中的表面活性剂化合物均可用于本发明所述药物组合物中。优选的表面活性剂选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇表面活性剂、油酸和卵磷脂。在一个优选的实施方式中,所述表面活性剂组分基本上由且更优选地完全由至

选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、油酸和卵磷脂的少一种表面活性剂化合物组成。在一个特别优选的实施方式中,所述表面活性剂组分基本上由且更优选地完全由选自聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇的至少一种表面活性剂化合物组成。术语“基本上由.....组成”是指所述表面活性剂组分的至少95重量%,更优选至少98重量%,特别是至少99重量%由所列表面活性剂组成。在一个特别优选的实施方式中,所述表面活性剂组分包括聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇表面活性剂。

[0050] 从以上讨论中显而易见的是,在本发明的优选实施方式中,提供了一种药物组合物,其包含:

[0051] (i) 富马酸福莫特罗二水合物;

[0052] (ii) 布地奈德;

[0053] (iii) 表面活性剂组分,其包含选自聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇的至少一种表面活性剂化合物;和

[0054] (iv) 推进剂组分,其包含1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0055] 在所述优选实施方式中,所述药物组合物优选基本上由且更优选地完全由四种所列组分(i)至(iv)组成。另外,所述表面活性剂组分优选基本上由且更优选地完全由选自聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇的至少一种表面活性剂化合物组成。聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇表面活性剂的混合物是优选的。最后,所述推进剂组分优选基本上由且更优选地完全由1,1-二氟乙烷(R-152a)组成。

[0056] 本发明所述药物组合物通常包含0.01至1.0重量%的所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇的组合、96.5至99.98重量%的所述推进剂组分和0.01至2.5重量%的所述表面活性剂组分。优选的组合物包含0.05至0.5重量%的所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇的组合、97.5至99.85重量%的所述推进剂组分和0.1至2.0重量%的所述表面活性剂组分。特别优选的药物组合物包含0.07至0.2重量%的所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇的组合、98.8至99.73重量%的所述推进剂组分和0.2至1.0重量%的所述表面活性剂组分。所有百分比均按所述药物组合物的总重量计。

[0057] 已经发现,与福莫特罗化合物在含有R-134a或R-227ea作为推进剂的已知制剂中显示的稳定性相比,在含有福莫特罗化合物(如富马酸福莫特罗二水合物)的药物组合物中使用包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂可出乎意料地改善所述福莫特罗化合物的化学稳定性。

[0058] 因此,本发明的第二方面提供了一种稳定药物组合物的方法,所述药物组合物包含推进剂和至少一种福莫特罗化合物,所述福莫特罗化合物选自:福莫特罗、福莫特罗的药学上可接受的盐、福莫特罗的前药、福莫特罗的溶剂化物、福莫特罗的药学上可接受的盐的溶剂化物和福莫特罗的前药的溶剂化物,所述福莫特罗化合物被溶解或悬浮在所述推进剂中,所述方法包括使用包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分作为推进剂。

[0059] 特别是当所述药物组合物,按所述药物组合物的总重量计,含有少于500ppm,优选少于100ppm,更优选少于50ppm,还更优选少于10ppm且特别少于5ppm的水时,可得到改善的化学稳定性。在提及所述药物组合物的含水量时,指的是所述组合物中游离水的含量,而不是恰好存在于任何水合药物化合物中、可用作药物成分的一部分的任何水的含量。在特别

优选的实施方式中,所述药物组合物是无水的。或者,本发明第二方面中所列举的药物组合物可以含有大于0.5ppm的水(例如大于1ppm),但小于上述量,因为实际上难以从所述组合物中除去所有的水,然后将其保持在无水状态。

[0060] 因此,在本发明第二方面的优选实施方式中,提供了一种改善药物组合物稳定性的方法,所述药物组合物包含推进剂和至少一种福莫特罗化合物,所述福莫特罗化合物选自:福莫特罗、福莫特罗的药学上可接受的盐、福莫特罗的前药、福莫特罗的溶剂化物、福莫特罗的药学上可接受的盐的溶剂化物和福莫特罗的前药的溶剂化物,所述福莫特罗化合物被溶解或悬浮在所述推进剂中,所述方法包括使用包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分作为所述推进剂并选择用于制备所述药物组合物的组分和条件以保持所述药物组合物的含水量,按所述药物组合物的总重量计,低于100ppm,优选低于50ppm,更优选低于10ppm且特别低于5ppm。

[0061] 实际上,制备上述低含水量的药物组合物涉及使用具有适当低含水量的推进剂组分(因为其通常为成品装置中质量最大的物质),然后在适当干燥的条件下(例如在干燥的氮气氛围中)制备所述药物组合物。在干燥条件下制备药物组合物是众所周知的,所涉及的技术为本领域技术人员所熟知。在成品装置中获得低含水量的其它步骤包括:在装置装配之前和期间,将所述罐和阀组件干燥并储存在湿度受控的气氛(例如干燥的氮气或空气)中。如果药物组合物含有大量的乙醇,则控制所述乙醇以及推进剂的含水量也很重要,例如,通过干燥将含水量降低到合适的低水平。合适的干燥技术为本领域技术人员所熟知,包括使用分子筛或其它无机干燥剂和膜干燥工艺。

[0062] 在本发明第二方面所述稳定化方法中,合适和优选的福莫特罗化合物如本发明第一方面所述的药物组合物所述。另外,合适和优选的推进剂组分如本发明第一方面所述的药物组合物所述。

[0063] 在本发明第二方面的优选稳定化方法中,所述药物组合物还包含至少一种皮质类固醇和/或包含至少一种表面活性剂化合物的表面活性剂组分。当包含皮质类固醇和/或表面活性剂组分时,合适和优选的皮质类固醇以及合适和优选的表面活性剂化合物如本发明第一方面所述的药物组合物所述。

[0064] 在一个优选的稳定化方法中,所得药物组合物在40℃和75%相对湿度下储存1个月后,按所述至少一种福莫特罗化合物和杂质的总重量计,将产生小于0.3重量%,优选小于0.2重量%,更优选小于0.1重量%的杂质,所述杂质来自所述至少一种福莫特罗化合物的降解。

[0065] 在另一个优选的稳定化方法中,其中所述药物组合物还包含至少一种皮质类固醇,所得药物组合物在40℃和75%相对湿度下储存1个月后,按所述至少一种福莫特罗化合物、所述至少一种皮质类固醇和所述杂质的总重量计,将产生小于0.3重量%,优选小于0.2重量%,更优选小于0.1重量%的杂质,所述杂质来自所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇的降解。

[0066] 在一个进一步优选的稳定化方法中,所得药物组合物在40℃和75%相对湿度下储存3个月后,按所述至少一种福莫特罗化合物和所述杂质的总重量计,将产生小于0.7重量%,优选小于0.5重量%,更优选小于0.3重量%的杂质,所述杂质来自所述至少一种福莫特罗化合物的降解。

[0067] 在另一个优选的稳定方法中,其中所述药物组合物还包含至少一种皮质类固醇,所得药物组合物在40℃和75%相对湿度下储存3个月后,按所述至少一种福莫特罗化合物、所述至少一种皮质类固醇和所述杂质的总重量计,将产生小于0.7重量%,优选小于0.5重量%,更优选小于0.3重量%的杂质,所述杂质来自所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇的降解。

[0068] 在另一个优选的稳定化方法中,在40℃和75%相对湿度下储存3个月后,所述组合物中存在的至少一种福莫特罗化合物是所述药物组合物在刚好制备后最初所含的至少一种福莫特罗化合物的至少99.0重量%,优选至少99.5重量%且更优选至少99.7重量%。

[0069] 在另一个优选的稳定化方法中,其中所述药物组合物还包含至少一种皮质类固醇,在40℃和75%相对湿度下储存3个月后,所述组合物中存在的至少一种福莫特罗化合物和至少一种皮质类固醇是所述药物组合物在刚好制备后最初所含的至少一种福莫特罗化合物和至少一种皮质类固醇的至少99.0重量%,优选至少99.5重量%且更优选至少99.7重量%。

[0070] 在进一步优选的稳定化方法中,在40℃和75%相对湿度下储存3个月后,保持所述组合物的原始药物活性的至少99.0%,优选至少99.5%,更优选至少99.7%。

[0071] 在40℃和75%相对湿度下储存1个月后,本发明第一方面的一个优选药物组合物将产生小于0.3重量%,优选小于0.2重量%,更优选小于0.1重量%(例如,小于0.05重量%)的总杂质,所述总杂质来自药物活性物(即所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇)的降解。

[0072] 在40℃和75%相对湿度下储存3个月后,本发明第一方面的另一个优选的药物组合物将产生小于0.7重量%,优选小于0.5重量%,更优选小于0.3重量%的总杂质,所述总杂质来自药物活性物(即所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇)的降解。

[0073] 上述杂质的重量%是按所述至少一种福莫特罗化合物、所述至少一种皮质类固醇和所述杂质的总重量计。

[0074] 在40℃和75%相对湿度下储存3个月后,在本发明第一方面的进一步优选的药物组合物中,所述组合物中存在的至少一种福莫特罗化合物和至少一种皮质类固醇是所述药物组合物在刚好制备后最初所含的至少一种福莫特罗化合物和至少一种皮质类固醇的至少99.0重量%,优选至少99.5重量%且更优选至少99.7重量%。

[0075] 在40℃和75%相对湿度下储存3个月后,在本发明第一方面的又一优选药物组合物中,保持本发明所述药物组合物的原始药物活性的至少99.0%,优选至少99.5%且更优选至少99.7%。

[0076] 在提及上述稳定化方法中所述药物组合物的储存时,特别指的是将这些组合物储存在无涂层铝容器中。类似地,在提及上述药物组合物的储存时,特别指其在无涂层铝容器中的储存。

[0077] 本发明所述药物组合物尤其适用于从加压气雾剂容器(例如利用定量吸入器(MDI))递送福莫特罗和皮质类固醇化合物。对于所述应用,所述药物组合物包含在所述加压气雾剂容器中,并且所述R-152a推进剂用于以精细气雾剂喷雾的形式递送药物。

[0078] 本发明所述药物组合物可包含一种或多种常规用于加压MDI的药物制剂中的其他

类型的添加剂,例如阀门润滑剂。在所述药物组合物中包含其他添加剂的情况下,其通常以本领域中常规的量使用。

[0079] 本发明所述药物组合物通常储存在与药物递送装置联合使用的加压容器或罐中。当如此储存时,所述药物组合物通常为液体。在优选实施方式中,所述加压容器被设计成用于定量吸入器(MDI)。在特别优选的实施方式中,所述加压容器为涂层铝罐或无涂层铝罐,优选为后者。

[0080] 因此,本发明的第三方面提供了一种容纳本发明第一方面所述药物组合物的加压容器。在第四方面,本发明提供一种药物递送装置,特别是定量吸入器,其具有容纳本发明第一方面所述药物组合物的加压容器。

[0081] 所述定量吸入器通常包括喷嘴和阀组件,所述阀组件被压接到容纳所述待分配药物组合物的容器。使用弹性垫圈在所述容器和所述喷嘴/阀组件之间提供密封。优选的弹性垫圈材料为EPDM、氯丁橡胶、溴丁橡胶和环烯烃共聚物橡胶,因为它们可以表现出与HFA-152a的良好相容性,并且还提供了防止或限制HFA-152a从容器渗透的良好屏障。

[0082] 本发明所述药物组合物用于治疗患有或可能患有呼吸系统疾病(特别是哮喘或慢性阻塞性肺病)的患者的药物中。

[0083] 因此,本发明还提供了一种治疗患有或可能患有呼吸系统疾病(特别是哮喘或慢性阻塞性肺病)的患者的方法,所述方法包括向患者施用治疗或预防有效量的如上所述的药物组合物。优选使用MDI将所述药物组合物递送给患者。

[0084] 本发明所述药物组合物可以制备,且可使用本领域标准技术填充所述MDI装置,例如压力填充和冷填充。例如,所述药物组合物可通过简单的混合操作来制备,其中所述至少一种福莫特罗化合物、至少一种皮质类固醇、表面活性剂组分和含R-152a的推进剂在合适的混合容器中以所需的比例混合在一起。如本领域中所常见的,通过搅拌可以促进混合。方便地,所述含R-152a的推进剂被液化以辅助混合。如果所述药物组合物在单独的混合容器中制备,则可以将其转移至加压容器中存储,例如用作药物递送装置(特别是MDI)的一部分的加压容器。

[0085] 本发明所述药物组合物还可以在加压容器(例如气雾罐或瓶)内制备,其中所述组合物使用药物递送装置(如MDI)作为气雾剂喷雾最终从所述加压容器释放。在所述方法中,将称重量的至少一种福莫特罗化合物和至少一种皮质类固醇引入开放容器中。任选地,首先通过阀抽空所述容器之后,将阀门压接到所述容器上,并且将所述含152a的推进剂组分(液体形式)通过阀门在压力下引入容器中。所述表面活性剂组分可与所述福莫特罗和皮质类固醇药物混合,或者可以在所述阀门安装之后单独或与所述推进剂组分一起作为预混合物引入所述容器中。可处理整个混合物以将药物分散在所述推进剂/表面活性剂混合物中,例如,通过剧烈摇动或使用超声波浴。合适的容器可以由塑料、金属(例如铝)或玻璃制成。优选的容器由金属(特别是铝,其可为有涂层或无涂层)制成。无涂层铝容器是特别优选的。

[0086] 所述容器可装有足够的所述药物组合物以提供多种剂量。所述用于MDI的加压气雾罐通常含有50至150个单剂量。

## 附图说明

[0087] 图1示出了布地奈德(A)和福莫特罗(B)的APSD曲线,其由NGI内以 $30\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 驱动的

含有布地奈德/福莫特罗组合制剂的HFA 152a驱动而成。

[0088] 图2示出了布地奈德(A)和福莫特罗(B)的APSD曲线,其由NGI内以 $30\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 驱动的含有布地奈德/福莫特罗组合制剂的HFA 227ea驱动而成。

[0089] 图3示出了布地奈德(A)和福莫特罗(B)的APSD曲线,其由NGI内以 $30\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 驱动的含有布地奈德/福莫特罗组合制剂的HFA 152a驱动而成。

[0090] 图4示出了布地奈德(A)和福莫特罗(B)的APSD曲线,其由NGI内以 $30\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 驱动的含有布地奈德/福莫特罗组合制剂的HFA 227ea驱动而成。

## 具体实施方式

[0091] 现在通过以下实例对本发明进行说明,但本发明并不受其限制。

### [0092] 实例1

[0093] 进行了大量实验来研究布地奈德和富马酸福莫特罗二水合物的组合药物制剂在含有HFA-227ea或HFA-152a作为推进剂的定量吸入器(MDI)中的体外雾化性能。

[0094] 布地奈德和福莫特罗的组合MDI气雾剂制剂可由聚乙烯吡咯烷酮K25、PEG1000和HFA-227ea(苏威氟化工(Solvay Fluor),德国)或HFA-152a(墨西哥化工(Mexichem),英国)制备。HFA-227ea或HFA-152a中的各制剂含有微粉化的布地奈德(0.2%w/w)、微粉化的福莫特罗(0.01%w/w)、PEG(0.42%w/w)和PVP(0.001%w/w)。将药物和表面活性剂直接称入标准无涂层14ml铝罐和涂层铝罐中。然后所述容器压接一个63uL的阀门(阿普塔集团(Aptar),法国),然后使用手动Pamasol压折器/填料(Pamasol,瑞士)通过所述阀门将推进剂填充到所述容器中。最后,将所述罐超声处理20分钟以辅助药物分散在悬浮液中。

[0095] 高效液相色谱(HPLC)用于确定雾化研究后的药物含量(见下文)。使用具有 $2.6\mu\text{m}$ 粒径的 $100\times 3\text{mm}$  Accucore Phenyl-X柱进行分析。所述柱耦合至在250nm波长下操作的UV检测器。自动进样器在环境温度下运行,并将 $100\mu\text{l}$ 样品注入色谱柱进行分析。色谱条件如下表1所示。

[0096] 表1

[0097]	药物	泵流量 ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ )	流动相(梯度洗脱)	紫外波长 (nm)	柱温( $^{\circ}\text{C}$ )
	布地奈德和富马酸福莫特罗二水合物(双重检测)	0.55	流动相 A: 10mM 甲酸铵 (用甲酸调节至 pH 为 3.0) 流动相 B: 乙腈	250	40

[0098] 流动相的组成如下表2所示变化。

[0099] 表2

[0100]	时间(分钟)	甲酸铵体积% (pH 3.0)	乙腈体积%
	0	90	10
	16.0	0	100
	20.0	0	100
	20.1	90	10
	25.0	90	10

[0101] 使用连接至真空泵(通用电气公司电机,新泽西,美国(GE Motors,NJ,USA))的新一代撞击器(NGI,科普利科学,诺丁汉,英国(Copley Scientific,Nottingham UK))研究制

剂的体外气雾化性能。在测试之前,将NGI系统的收集杯涂布1%v/v己烷中的硅油以消除颗粒反弹。对于每个实验,根据药典指南,三次启动阀门以30L.min<sup>-1</sup>的速度排入NGI。雾化之后,拆除NGI装置,并将驱动器和NGI的每个部分冲洗至已知体积的甲醇/水(1:1)稀释剂中。通过HPLC确定沉积在NGI每个部分上的药物质量。所述方案对每个罐重复三次,随后确定喷射剂量(FPF<sub>ED</sub>)的细颗粒剂量(FPD)和细颗粒分数。

[0102] 在零时间(T=0)及在40℃和75%相对湿度下储存(阀门关闭)1个月(T=1M)和3个月(T=3M)后测定储存在无涂层铝罐中的使用HFA-227ea或HFA-152a作为推进剂的布地奈德/福莫特罗组合药物制剂的体外气雾化性能。布地奈德的结果如表3所示,富马酸福莫特罗二水合物的结果如表4所示。另外,来自HFA-152a和HFA-227ea体系的布地奈德和福莫特罗的空气动力学粒度分布(APSD)曲线分别示于图1A/B和图2A/B中。

[0103] 表3由喷射剂量、细颗粒剂量、喷射剂量的细颗粒分数(FPF<sub>ED</sub>)、总气体动力学中位数直径(MMAD)和几何标准偏差(GSD)表征的布地奈德的体外气雾化性能,所述布地奈德由布地奈德和福莫特罗在HFA-227ea和HFA-152a中的MDI组合制剂喷射,所述组合制剂存储于无涂层铝罐中。

	227ea T=0	227ea T=1M@ 40℃/75% RH	227ea T=3M@ 40℃/75% RH	152a T=0	152a T=1M@ 40℃/75% RH	152a T=3M@ 40℃/75% RH
[0104] 喷射剂量 (μg)	143.8 (1.5)	134.7 (2.9)	135.7 (4.1)	159.6 (3.2)	159.8 (6.2)	155.2 (4.3)
细颗粒剂量 (μg)	58.7 (2.8)	42.2 (3.2)	38.8 (2.7)	83.2 (0.9)	85.4 (0.5)	75.8 (1.2)
% FPF	40.7	31.3	28.6	52.1	53.4	48.8
MMAD (μm)	3.8	4.0	4.0	3.8	3.7	3.8
GSD	1.7	1.6	1.6	2.7	1.7	1.7

[0105] 表4由喷射剂量、细颗粒剂量、喷射剂量的细颗粒分数(FPF<sub>ED</sub>)、总气体动力学中位数直径(MMAD)和几何标准偏差(GSD)表征的福莫特罗的体外气雾化性能,所述福莫特罗由布地奈德和福莫特罗在HFA-227ea和HFA-152a中的MDI组合制剂喷射,所述组合制剂存储于无涂层铝罐中。

	227ea T=0	227ea T=1M@ 40℃/75% RH	227ea T=3M@ 40℃/75% RH	152a T=0	152a T=1M@ 40℃/75% RH	152a T=3M@ 40℃/75% RH
[0106] 喷射剂量(μg)	4.5 (0.10)	4.2 (0.3)	3.9 (0.2)	5.2 (0.1)	5.2 (0.2)	4.8 (0.2)
细颗粒剂量 (μg)	2.1 (0.2)	1.9 (0.1)	1.5 (0.1)	2.7 (0.1)	2.8 (0.1)	2.5 (0.1)
% FPF	46.4	43.7	38.8	53.1	54.4	51.3
MMAD (μm)	3.6	3.7	3.7	3.2	3.2	3.4
GSD	1.9	1.8	1.9	1.9	1.9	1.9

[0107] 使用HFA-227ea气雾化的布地奈德组分的喷射剂量为143.8±1.5μg、细颗粒剂量为58.7±2.8μg,及总气体动力学中位数直径(MMAD)为3.8μm。在压力稳定性条件下,制剂储存1个月和3个月后导致细颗粒递送下降。相比之下,使用HFA-152a气雾化的布地奈德组分的喷射剂量为159.6±3.2μg、细颗粒剂量为83.2±0.9μg,及MMAD为3.8μm。在无涂层铝罐

中、压力稳定性条件下,基于HFA-152a的制剂储存1个月和3个月未影响来自该体系的喷射或细颗粒剂量。

[0108] 使用HFA-227ea气雾化的福莫特罗组分的喷射剂量为 $4.5 \pm 0.1 \mu\text{g}$ ,细颗粒剂量为 $2.1 \pm 0.2 \mu\text{g}$ ,及MMAD为 $3.6 \mu\text{m}$ 。在压力稳定性条件下,制剂储存1个月和3个月导致细颗粒递送下降。相比之下,使用HFA-152a气雾化的福莫特罗组分的喷射剂量为 $5.2 \pm 0.1 \mu\text{g}$ ,细颗粒剂量为 $2.7 \pm 0.1 \mu\text{g}$ ,及MMAD为 $3.2 \mu\text{m}$ 。在无涂层铝罐中、压力稳定性条件下,基于HFA-152a的制剂储存1个月和3个月未影响来自该体系的喷射或细颗粒剂量。

[0109] 在零时间( $T=0$ )及在 $40^\circ\text{C}$ 和75%相对湿度下储存(阀门关闭)1个月( $T=1\text{M}$ )、3个月( $T=3\text{M}$ )和6个月( $T=6\text{M}$ )后测定储存在无涂层铝罐中的使用HFA-227ea或HFA-152a作为推进剂的布地奈德/福莫特罗组合药物制剂的体外气雾化性能。布地奈德的结果如表5所示,富马酸福莫特罗二水合物的结果如表6所示。另外,来自HFA-152a和HFA-227ea体系的布地奈德和福莫特罗的空气动力学粒度分布(APSD)曲线分别示于图3A/B和图4A/B中。

[0110] 表5由喷射剂量、细颗粒剂量、喷射剂量的细颗粒分数( $\text{FPF}_{\text{ED}}$ )、总气体动力学中位数直径(MMAD)和几何标准偏差(GSD)表征的布地奈德的体外气雾化性能,所述布地奈德由布地奈德和福莫特罗在HFA-227ea和HFA-152a中的MDI组合制剂喷射,所述组合制剂存储于涂层铝罐中。

	227ea $T=0$	227ea $T=1\text{M}@$ $40^\circ\text{C}$ /75% RH	227ea $T=3\text{M}@$ $40^\circ\text{C}$ /75% RH	227ea $T=6\text{M}@$ $40^\circ\text{C}$ /75% RH	152a $T=0$	152a $T=1\text{M}@$ $40^\circ\text{C}$ /75% RH	152a $T=3\text{M}@$ $40^\circ\text{C}$ /75% RH	152a $T=6\text{M}@$ $40^\circ\text{C}$ /75% RH
[0111] 喷射剂量 ( $\mu\text{g}$ )	138.3 (1.4)	135.5 (1.9)	135.4 (2.6)	131.8 (0.7)	153.3 (1.9)	159.4 (2.3)	157.3 (3.9)	155.7 (3.5)
细颗粒剂量 ( $\mu\text{g}$ )	56.8 (0.2)	51.1 (0.3)	37.9 (0.6)	35.7 (0.4)	80.0 (0.5)	84.3 (0.8)	77.3 (0.6)	74.3 (0.4)
% FPF	41.1	29.6	28.0	27.1	52.0	53.0	49.1	47.7
MMAD ( $\mu\text{m}$ )	3.8	4.0	4.1	4.2	3.8	3.7	3.9	3.9
GSD	1.7	1.6	1.6	1.6	1.7	1.7	1.7	1.6

[0112] 表6由喷射剂量、细颗粒剂量、喷射剂量的细颗粒分数( $\text{FPF}_{\text{ED}}$ )、总气体动力学中位数直径(MMAD)和几何标准偏差(GSD)表征的福莫特罗的体外气雾化性能,所述福莫特罗由布地奈德和福莫特罗在HFA-227ea和HFA-152a中的MDI组合制剂喷射,所述组合制剂存储于涂层铝罐中。

	227ea $T=0$	227ea $T=1\text{M}@$	227ea $T=3\text{M}@$	227ea $T=6\text{M}@$	152a $T=0$	152a $T=1\text{M}@$	152a $T=3\text{M}@$	152a $T=6\text{M}@$
[0113]								

[0114]

		40℃ /75% RH	40℃ /75% RH	40℃ /75% RH		40℃ /75% RH	40℃ /75% RH	40℃ /75% RH
喷射剂量 ( $\mu\text{g}$ )	4.9 (0.2)	4.4 (0.2)	3.8 (0.2)	3.9 (0.2)	5.3 (0.1)	5.3 (0.1)	5.1 (0.2)	4.7 (0.2)
细颗粒剂量 ( $\mu\text{g}$ )	2.3 (0.1)	1.9 (0.1)	1.4 (0.2)	1.4 (0.1)	2.8 (0.1)	2.9 (0.1)	2.7 (0.2)	2.5
% FPF	47.3	43.3	35.9	36.0	53.2	54.1	51.8	51.3
MMAD ( $\mu\text{m}$ )	3.7	3.7	3.5	3.7	3.3	3.3	3.4	3.4
GSD	2.0	1.9	1.9	1.9	1.9	2.0	2.0	1.9

[0115] 使用HFA-227ea气雾化的布地奈德组分的喷射剂量为 $138.3 \pm 1.4 \mu\text{g}$ , 细颗粒剂量为 $56.8 \pm 0.2 \mu\text{g}$ , 及总气体动力学中位数直径 (MMAD) 为 $3.8 \mu\text{m}$ 。在压力稳定性条件下, 制剂储存1个月、3个月和6个月后导致细颗粒递送显著下降。相比之下, 使用HFA-152a气雾化的布地奈德组分的喷射剂量为 $153.3 \pm 1.9 \mu\text{g}$ , 细颗粒剂量为 $80.0 \pm 0.5 \mu\text{g}$ , 及MMAD为 $3.8 \mu\text{m}$ 。在涂层铝罐中、压力稳定性条件下, 基于HFA-152a的制剂储存1个月、3个月和6个月未显著影响来自该体系的喷射或细颗粒剂量。

[0116] 使用HFA-227ea气雾化的福莫特罗组分的喷射剂量为 $4.9 \pm 0.2 \mu\text{g}$ , 细颗粒剂量为 $2.3 \pm 0.1 \mu\text{g}$ , 及MMAD为 $3.7 \mu\text{m}$ 。在压力稳定性条件下, 制剂储存1个月、3个月和6个月后导致细颗粒递送显著下降。相比之下, 使用HFA-152a气雾化的福莫特罗组分的喷射剂量为 $5.3 \pm 0.1 \mu\text{g}$ , 细颗粒剂量为 $2.8 \pm 0.1 \mu\text{g}$ , 及MMAD为 $3.3 \mu\text{m}$ 。在涂层铝罐中、压力稳定性条件下, 基于HFA-152a的制剂储存1个月、3个月和6个月未显著影响来自该体系的喷射或细颗粒剂量。

[0117] 实例2

[0118] 在无涂层铝罐中于零时间 ( $T=0$ ) 及40℃和75%相对湿度 (RH) 或25℃和60%相对湿度 (RH) 下储存 (阀门关闭) 1个月 ( $T=1\text{M}$ ) 和3个月 ( $T=3\text{M}$ ) 后, 研究了布地奈德和富马酸福莫特罗二水合物在HFA-227ea或HFA-152a推进剂中组合药物制剂的稳定性。

[0119] 在涂层铝罐中于零时间 ( $T=0$ ) 及40℃和75%相对湿度 (RH) 下储存 (阀门关闭) 1个月 ( $T=1\text{M}$ )、3个月 ( $T=3\text{M}$ ) 和6个月 ( $T=6\text{M}$ ) 后, 还研究了HFA-227ea和HFA-152a推进剂中组合药物制剂的稳定性。

[0120] 如上述实例1中所描述制备组合药物制剂, 并使用上述实例1中描述的HPLC技术进行分析。

[0121] 无涂层铝罐中HFA-152a和HFA-227ea中的组合药物制剂的化学稳定性的研究结果分别如下表7和表8所示。

[0122] 表7在无涂层铝罐中于 $T=0$ 、 $T=1\text{M}@40^\circ\text{C}/75\%\text{RH}$ 和 $25^\circ\text{C}/60\%\text{RH}$ 以及 $T=3\text{M}@40^\circ\text{C}/75\%\text{RH}$ 和 $25^\circ\text{C}/60\%\text{RH}$ 下储存时, 基于百分比测定和总杂质, 布地奈德 (BUD) 和富马酸福莫特罗二水合物 (FFD) 在HFA-152a中的化学稳定性。

[0123]

时间点	API	%分析 (LC)	%总杂质 (BUD + FFD)
T=0	BUD <sup>1</sup>	99.02	N.D.
	FFD <sup>2</sup>	104.2	
T=1M@25/60	BUD	101.5	N.D.
	FFD	102.6	
T=1M@40/75	BUD	100.5	N.D.
	FFD	99.5	
T=3M@25/60	BUD	99.5	0.11
	FFD	100.4	
T=3M@40/75	BUD	99.8	0.23
	FFD	99.9	

[0124] 表8在无涂层铝罐中于T=0、T=1M@40℃/75%RH和25℃/60%RH以及T=3M@40℃/75%RH和25℃/60RH%下储存时,基于百分比测定和总杂质,布地奈德 (BUD) 和富马酸福莫特罗二水合物 (FFD) 在HFA-227ea中的化学稳定性。

[0125]

时间点	API	%分析 (LC)	%总杂质 (BUD + FFD)
T=0	BUD <sup>1</sup>	99.02	N.D.
	FFD <sup>2</sup>	104.2	
T=1M@25/60	BUD	101.5	0.33
	FFD	102.6	
T=1M@40/75	BUD	100.5	0.54
	FFD	99.5	
T=3M@25/60	BUD	98.6	0.89
	FFD	97.6	
T=3M@40/75	BUD	97.2	1.26
	FFD	95.5	

[0126] 在涂层铝罐中HFA-152a和HFA-227ea中的组合药物制剂的化学稳定性的研究结果分别如下表9和表10所示。

[0127] 表9在涂层铝罐中于T=0、T=1M@40℃/75%RH、T=3M@40℃/75%RH和T=6M@40℃/75%RH下储存时,基于百分比测定和总杂质,布地奈德 (BUD) 和富马酸福莫特罗二水合物 (FFD) 在HFA-152a中的化学稳定性。

[0128]

时间点	API	%分析 (LC)	%总杂质 (BUD + FFD)
T=0	BUD <sup>1</sup>	99.8	N.D.
	FFD <sup>2</sup>	99.4	
T=1M@40/75	BUD	100.1	N.D.

[0129]

T=3M@40/75	FFD	98.5	0.19
	BUD	98.2	
T=6M@40/75	FFD	98.6	0.25
	BUD	98.5	
	FFD	97.9	

[0130] 表10在涂层铝罐中于T=0、T=1M@40℃/75%RH、T=3M@40℃/75%RH和T=6M@40℃/75%RH下储存时,基于百分比测定和总杂质,布地奈德 (BUD) 和富马酸福莫特罗二水合物 (FFD) 在HFA-227ea中的化学稳定性。

[0131]	时间点	API	%分析 (LC)	%总杂质 (BUD + FFD)
	T=0	BUD <sup>1</sup>	99.02	N.D.
		FFD <sup>2</sup>	104.2	
	T=1M@40/75	BUD	98.5	0.29
		FFD	97.5	
	T=3M@40/75	BUD	98.2	0.55
		FFD	97.5	
	T=6M@40/75	BUD	97.4	1.82
		FFD	97.2	

[0132] <sup>1</sup>布地奈德

[0133] <sup>2</sup>富马酸福莫特罗二水合物

[0134] 对于在无涂层铝罐中的HFA-152a体系,1个月后未检测到杂质,3个月后检测到的总杂质低于0.25重量%。因此,两种药物在HFA-152a中的化学稳定性在压力储存稳定性测试的持续时间内得到证实。

[0135] 与HFA-152a体系相比,对于无涂层罐中的HFA-227ea体系,在压力稳定性储存后立即检测两种药物的杂质,并且在储存3个月后总杂质超过1重量%。因此,两种药物的化学稳定性在HFA-152a中要比在HFA-227ea中更好。

[0136] 对于涂层铝罐中的HFA-152a体系,1个月后未检测到杂质,6个月后检测到的总杂质仅为0.25重量%。因此,两种药物在HFA-152a中的化学稳定性在压力储存稳定性测试的持续时间内得到证实。

[0137] 与HFA-152a体系相比,对于涂层罐中的HFA-227ea体系,在压力稳定性储存后立即检测两种药物的杂质,并且在储存6个月后总杂质超过1.8重量%。因此,两种药物的化学稳定性在HFA-152a中要比在HFA-227ea中更好。

[0138] 实例3

[0139] 使用Turbiscan MA 2000测定如实例1中所述制备的布地奈德/福莫特罗组合药物制剂的悬浮稳定性。所述Turbiscan仪器具有一个读数头,其可以沿着一个平底、5mL圆柱形玻璃比色槽移动,并在最大样品高度为80mm时每40μm读取透射和背散射光。所述读数头使用脉冲近红外光源和两个同步检测器。透射检测器在0°处取通过悬挂管传输的光,并且后向散射检测器在135°处通过产品接收光。此外,还制备了两种制剂,但省略了聚乙烯吡咯烷酮,并且还检测了这些制剂的悬浮稳定性。

[0140] 不同制剂体系的絮凝物的沉降和尺寸如下表9所示。无PVP的制剂具有更大的絮状物尺寸和较短的沉降时间。这些数据表明PVP显著改善了悬浮稳定性。在含PVP的制剂中,HFA-152a制剂具有最好的悬浮稳定性曲线。因此,使用包含聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇表面活性剂的表面活性剂组分是有利的。

[0141] 1表9在含有和不含PVP的HFA 227ea和HFA 152a中的组合布地奈德/福莫特罗制剂中布地奈德(BUD)和福莫特罗(FFD)的悬浮稳定性曲线。

[0142]	制剂	起始尺寸(微米)	沉降时间(分钟)
	BUD <sup>1</sup> /FFD <sup>2</sup> 、PEG <sup>3</sup> 、PVP <sup>4</sup> 和HFA-227ea	3.54	1.34
	BUD/FFD、PEG、PVP和HFA-152a	2.85	2.00
	BUD/FFD、PEG、HFA-227	5.25	<0.5
	BUD/FFD、PEG、HFA-152a	4.29	<0.5

- [0143] <sup>1</sup>布地奈德
- [0144] <sup>2</sup>富马酸福莫特罗二水合物
- [0145] <sup>3</sup>PEG 1000
- [0146] <sup>4</sup>聚乙烯吡咯烷酮
- [0147] 本发明还涉及以下实施方案：
- [0148] 1. 一种药物组合物，包含：
- [0149] (i) 至少一种福莫特罗化合物，所述福莫特罗化合物选自：福莫特罗、福莫特罗的药学上可接受的盐、福莫特罗的前药、福莫特罗的溶剂化物、福莫特罗的药学上可接受的盐的溶剂化物和福莫特罗的前药的溶剂化物；
- [0150] (ii) 至少一种皮质类固醇；
- [0151] (iii) 包含至少一种表面活性剂化合物的表面活性剂组分；和
- [0152] (iv) 包含1,1-二氟乙烷(R-152a)的推进剂组分。
- [0153] 2. 根据实施方案1所述的药物组合物，其还包含极性赋形剂。
- [0154] 3. 根据实施方案2所述的药物组合物，其特征在于，所述极性赋形剂是乙醇。
- [0155] 4. 根据实施方案1所述的药物组合物，其不含极性赋形剂。
- [0156] 5. 根据实施方案1所述的药物组合物，其不含乙醇。
- [0157] 6. 根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物，其中所述组合物的至少95重量%，优选至少98重量%且更优选至少99重量%由所述四种组分(i)、(ii)、(iii)和(iv)组成。
- [0158] 7. 根据实施方案1至5中任一项所述的药物组合物，其完全由所述四种组分(i)、(ii)、(iii)和(iv)组成。
- [0159] 8. 根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物，其中所述至少一种福莫特罗化合物包括富马酸福莫特罗二水合物。
- [0160] 9. 根据实施方案8所述的药物组合物，其中所述至少一种福莫特罗化合物基本上由富马酸福莫特罗二水合物组成。
- [0161] 10. 根据实施方案8所述的药物组合物，其中所述至少一种福莫特罗化合物完全由富马酸福莫特罗二水合物组成。
- [0162] 11. 根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物，其中所述至少一种皮质类固醇包括至少一种选自由以下组成的组的化合物：布地奈德、莫米松、倍氯米松、氟替卡松和其药学上可接受的盐。
- [0163] 12. 根据实施方案1至10中任一项所述的药物组合物，其中所述至少一种皮质类固醇包括布地奈德。
- [0164] 13. 根据实施方案12所述的药物组合物，其中所述至少一种皮质类固醇基本上由布地奈德组成。
- [0165] 14. 根据实施方案12所述的药物组合物，其中所述至少一种皮质类固醇完全由布地奈德组成。
- [0166] 15. 根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物，其中所述推进剂组分的至少90重量%为1,1-二氟乙烷(R-152a)。
- [0167] 16. 根据实施方案15所述的药物组合物，其中所述推进剂组分的至少99重量%为

1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0168] 17. 根据实施方案15所述的药物组合物,其中所述推进剂组分完全是1,1-二氟乙烷(R-152a)。

[0169] 18. 根据实施方案15至17中任一项所述的药物组合物,其中所述推进剂组分含有0.5至10ppm,如1至5ppm的不饱和杂质。

[0170] 19. 根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中所述表面活性剂组分包含至少一种选自由以下组成的组的表面活性剂化合物:聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇表面活性剂、油酸和卵磷脂。

[0171] 20. 根据实施方案1至18中任一项所述的药物组合物,其中所述表面活性剂组分包含聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇表面活性剂或其混合物。

[0172] 21. 根据实施方案1至18中任一项所述的药物组合物,其中所述表面活性剂组分基本上由聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇表面活性剂或其混合物组成。

[0173] 22. 根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其在无涂层铝容器中在40℃和75%相对湿度下储存1个月后,按所述至少一种福莫特罗化合物、所述至少一种皮质类固醇和所述杂质的总重量计,将产生小于0.3重量%,优选小于0.2重量%且更优选小于0.1重量%的杂质,所述杂质来自所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇的降解。

[0174] 23. 根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其在无涂层铝容器中在40℃和75%相对湿度下储存3个月后,按所述至少一种福莫特罗化合物、所述至少一种皮质类固醇和所述杂质的总重量计,将产生小于0.7重量%,优选小于0.5重量%且更优选小于0.3重量%的杂质,所述杂质来自所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇的降解。

[0175] 24. 根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中在无涂层铝容器中在40℃和75%相对湿度下储存3个月后,所述组合物中存在的所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇是所述医药组合物在刚制备后最初所含的所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇的至少99.0重量%,优选至少99.5重量%且更优选至少99.7重量%。

[0176] 25. 根据实施方案1至23中任一项所述的药物组合物,其中在无涂层铝容器中在40℃和75%相对湿度下储存3个月后,保持所述组合物的原始药物活性的至少99.0%,优选至少99.5%且更优选至少99.7%。

[0177] 26. 根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其呈悬浮液形式。

[0178] 27. 根据实施方案1至25中任一项所述的药物组合物,其呈溶液形式。

[0179] 28. 根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中按所述药物组合物的总重量计,所述组合物包含少于500ppm,优选少于100ppm,更优选少于50ppm,还更优选少于10ppm且特别少于5ppm的水。

[0180] 29. 根据实施方案28所述的药物组合物,其中按所述药物组合物的总重量计,所述组合物包含大于0.5ppm,如大于1ppm的水。

[0181] 30. 根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中按所述药物组合物的总重量计,所述组合物包含少于1000ppm,优选少于500ppm,更优选少于100ppm且特别少于

50ppm的氧。

[0182] 31. 根据实施方案30所述的药物组合物,其中按所述药物组合物的总重量计,所述组合物包含大于0.5ppm,如大于1ppm的氧。

[0183] 32. 根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇呈微粉化形式。

[0184] 33. 根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其不含穿孔微结构。

[0185] 34. 一种密闭容器,其含有根据实施方案1至33中任一项所述的药物组合物。

[0186] 35. 根据实施方案34所述的密闭容器,其为无涂层铝罐。

[0187] 36. 根据实施方案34或实施方案35所述的密闭容器,其是配合定量吸入器 (MDI) 使用的加压气雾剂容器。

[0188] 37. 一种定量吸入器 (MDI),其装配有根据实施方案36所述的密闭容器。

[0189] 38. 一种用于治疗患有或可能患有呼吸系统疾病的患者的方法,包含给所述患者施用治疗或预防有效量的根据实施方案1至33中任一项所述的药物组合物。

[0190] 39. 根据实施方案38所述的方法,其中所述呼吸系统疾病为哮喘或慢性阻塞性肺病。

[0191] 40. 根据实施方案38或39所述的方法,其中所述药物组合物通过使用定量吸入器 (MDI) 递送给所述患者。

[0192] 41. 一种稳定药物组合物的方法,所述药物组合物包含推进剂和至少一种福莫特罗化合物,所述福莫特罗化合物选自:福莫特罗、福莫特罗的药学上可接受的盐、福莫特罗的前药、福莫特罗的溶剂化物、福莫特罗的药学上可接受的盐的溶剂化物和福莫特罗的前药的溶剂化物,所述福莫特罗化合物被溶解或悬浮在所述推进剂中,所述方法包含使用包含1,1-二氟乙烷 (R-152a) 的推进剂组分作为推进剂。

[0193] 42. 根据实施方案41所述的方法,其中所述至少一种福莫特罗化合物包括富马酸福莫特罗二水合物。

[0194] 43. 根据实施方案42所述的方法,其中所述至少一种福莫特罗化合物基本上由富马酸福莫特罗二水合物组成。

[0195] 44. 根据实施方案42所述的方法,其中所述至少一种福莫特罗化合物完全由富马酸福莫特罗二水合物组成。

[0196] 45. 根据实施方案41至44中任一项所述的方法,其中所述推进剂组分的至少90重量%为1,1-二氟乙烷 (R-152a)。

[0197] 46. 根据实施方案45所述的方法,其中所述推进剂组分的至少99重量%为1,1-二氟乙烷 (R-152a)。

[0198] 47. 根据实施方案45所述的方法,其中所述推进剂组分完全为1,1-二氟乙烷 (R-152a)。

[0199] 48. 根据实施方案45至47中任一项所述的方法,其中所述推进剂组分含有0.5至10ppm,如1至5ppm的不饱和杂质。

[0200] 49. 根据实施方案41至48中任一项所述的方法,其中所述药物组合物还包含表面活性剂组分,所述表面活性剂组分包含至少一种表面活性剂化合物。

[0201] 50. 根据实施方案49所述的方法,其中所述表面活性剂组分包含至少一种选自由

以下组成的组的表面活性剂化合物：聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇表面活性剂、油酸和卵磷脂。

[0202] 51. 根据实施方案49所述的方法，其中所述表面活性剂组分包含聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇表面活性剂或其混合物。

[0203] 52. 根据实施方案49所述的方法，其中所述表面活性剂组分基本上由聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇表面活性剂或其混合物组成。

[0204] 53. 根据实施方案41至52中任一项所述的方法，其中所述药物组合物还包含至少一种皮质类固醇。

[0205] 54. 根据实施方案53所述的方法，其中所述至少一种皮质类固醇包括至少一种选自由以下组成的组的化合物：布地奈德、莫米松、倍氯米松、氟替卡松和其药学上可接受的盐。

[0206] 55. 根据实施方案53所述的方法，其中所述至少一种皮质类固醇包括布地奈德。

[0207] 56. 根据实施方案55所述的方法，其中所述至少一种皮质类固醇基本上由布地奈德组成。

[0208] 57. 根据实施方案55所述的方法，其中所述至少一种皮质类固醇完全由布地奈德组成。

[0209] 58. 根据实施方案41所述的方法，其中所述药物组合物根据实施方案1至33中任一项所述。

[0210] 59. 根据实施方案41至52中任一项所述的方法，其中所得药物组合物无涂层铝容器中在40℃和75%相对湿度下储存1个月后，按所述至少一种福莫特罗化合物和杂质的总重量计，将产生小于0.3重量%，优选小于0.2重量%且更优选小于0.1重量%的杂质，所述杂质来自所述至少一种福莫特罗化合物的降解。

[0211] 60. 根据实施方案53至58中任一项所述的方法，其中所得药物组合物在无涂层铝容器中在40℃和75%相对湿度下储存1个月后，按所述至少一种福莫特罗化合物、所述至少一种皮质类固醇和所述杂质的总重量计，将产生小于0.3重量%，优选小于0.2重量%且更优选小于0.1重量%的杂质，所述杂质来自所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇的降解。

[0212] 61. 根据实施方案41至52和59中任一项所述的方法，其中所得药物组合物在无涂层铝容器中在40℃和75%相对湿度下储存3个月后，按所述至少一种福莫特罗化合物和所述杂质的总重量计，将产生小于0.7重量%，优选小于0.5重量%且更优选小于0.3重量%的杂质，所述杂质来自所述至少一种福莫特罗化合物的降解。

[0213] 62. 根据实施方案53至58和60中任一项所述的方法，其中所得药物组合物在无涂层铝容器中在40℃和75%相对湿度下储存3个月后，按所述至少一种福莫特罗化合物、所述至少一种皮质类固醇和所述杂质的总重量计，将产生小于0.7重量%，优选小于0.5重量%且更优选小于0.3重量%的杂质，所述杂质来自所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇的降解。

[0214] 63. 根据实施方案41至52、59和61中任一项所述的方法，其中在无涂层铝容器中在40℃和75%相对湿度下储存3个月后，所述组合物中存在的所述至少一种福莫特罗化合物是所述药物组合物在刚好制备后最初所含的所述至少一种福莫特罗化合物的至少99.0重

量%，优选至少99.5重量%且更优选至少99.7重量%。

[0215] 64. 根据实施方案53至58、60和62中任一项所述的方法，其中在无涂层铝容器中在40℃和75%相对湿度下储存3个月后，所述组合物中存在的所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇是所述药物组合物在刚好制备后最初所含的所述至少一种福莫特罗化合物和所述至少一种皮质类固醇的至少99.0重量%，优选至少99.5重量%且更优选至少99.7重量%。

[0216] 65. 根据实施方案41至62中任一项所述的方法，其中在无涂层铝容器中在40℃和75%相对湿度下储存3个月后，保持所述组合物的原始药物活性的至少99.0%，优选至少99.5%且更优选至少99.7%。

[0217] 66. 根据实施方案41至65中任一项所述的方法，还包含选择用于制备所述药物组合物的组分和条件以将所述药物组合物的含水量保持在，按所述药物组合物的总重量计低于500ppm，优选低于100ppm，更优选低于50ppm，还更优选低于10ppm且特别是低于5ppm。

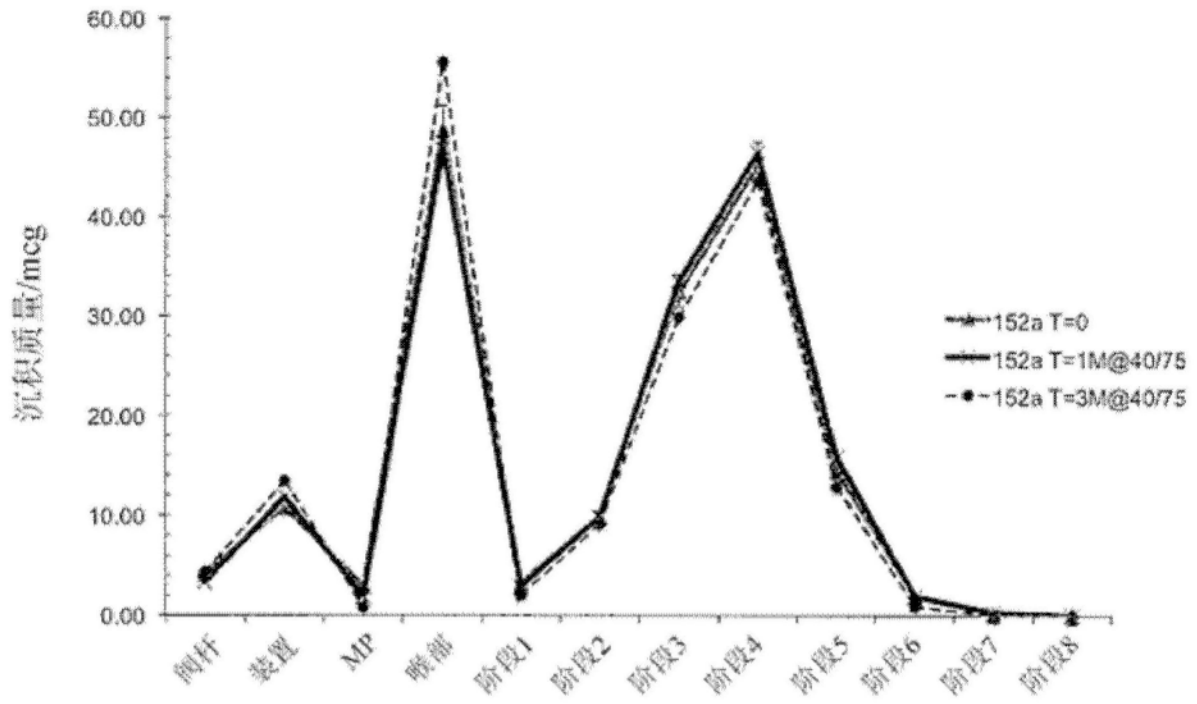
[0218] 67. 根据实施方案41至66中任一项所述的方法，其中按所述药物组合物的总重量计，所得药物组合物的氧含量低于1000ppm，优选低于500ppm，更优选低于100ppm且特别低于50ppm。

[0219] 68. 根据实施方案41至67中任一项的方法，其中所述至少一种福莫特罗化合物呈微粉化形式。

[0220] 69. 根据实施方案53至58、60、62和64中任一项所述的方法，其中所述至少一种皮质类固醇呈微粉化形式。

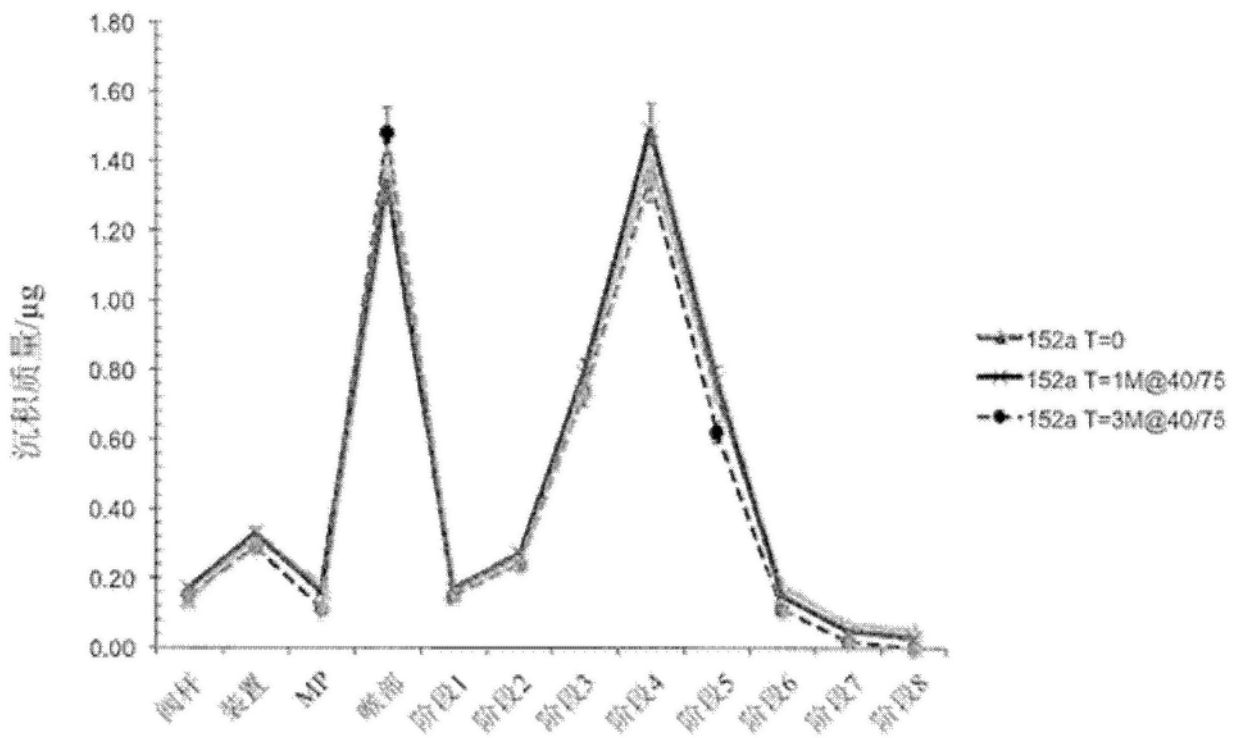
[0221] 70. 根据实施方案41至69中任一项所述的方法，其中所述药物组合物不含穿孔微结构。

[0222] 71. 根据实施方案37所述的定量吸入器，其包含附接到所述加压气雾剂容器的喷嘴和阀组合件以及由弹性材料制成的垫圈，以在所述容器和所述喷嘴/阀组合件之间提供密封，所述弹性材料选自EPDM、氯丁橡胶、溴丁橡胶和环烯烃共聚物橡胶。



A

图1A



B

图1B

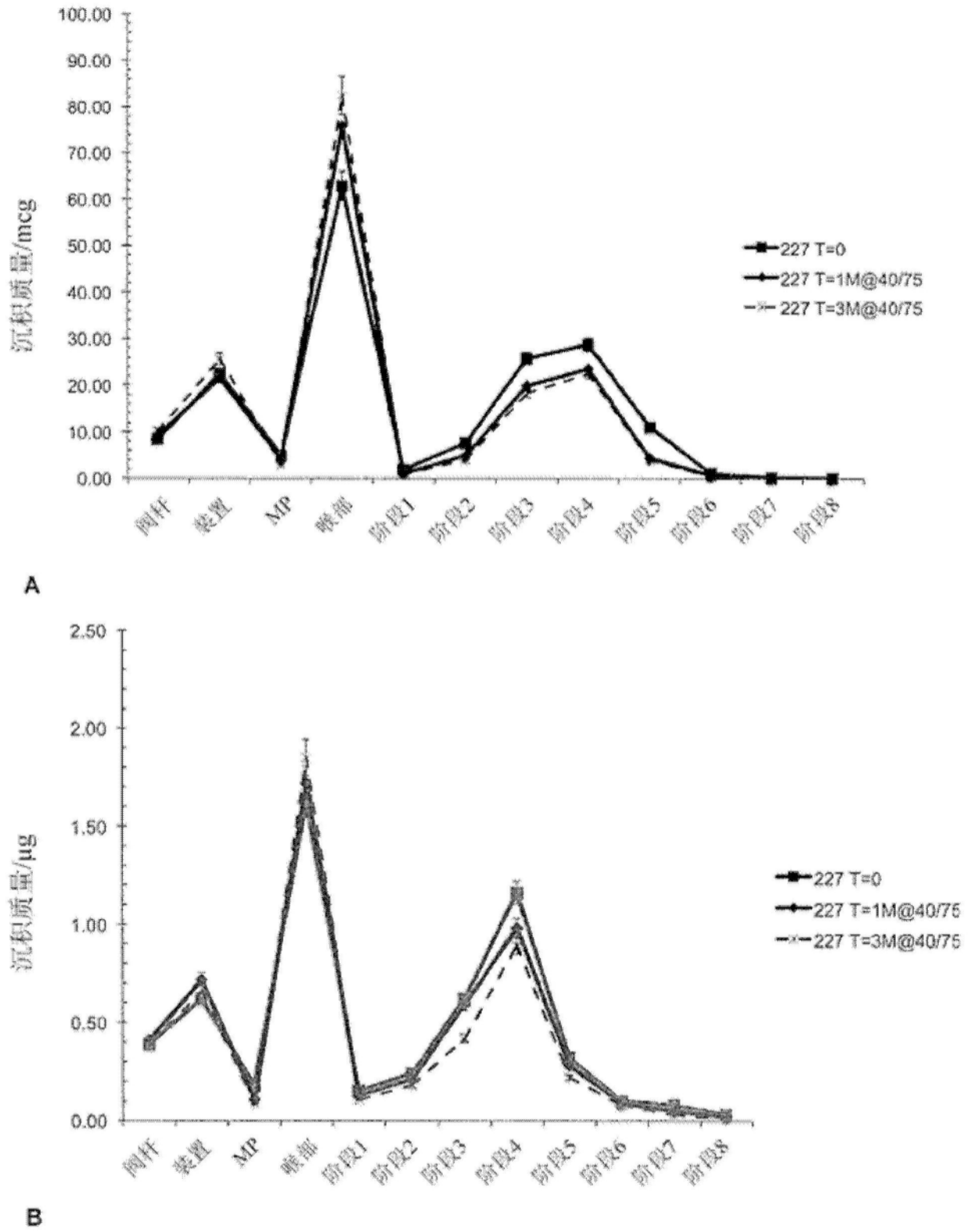


图2

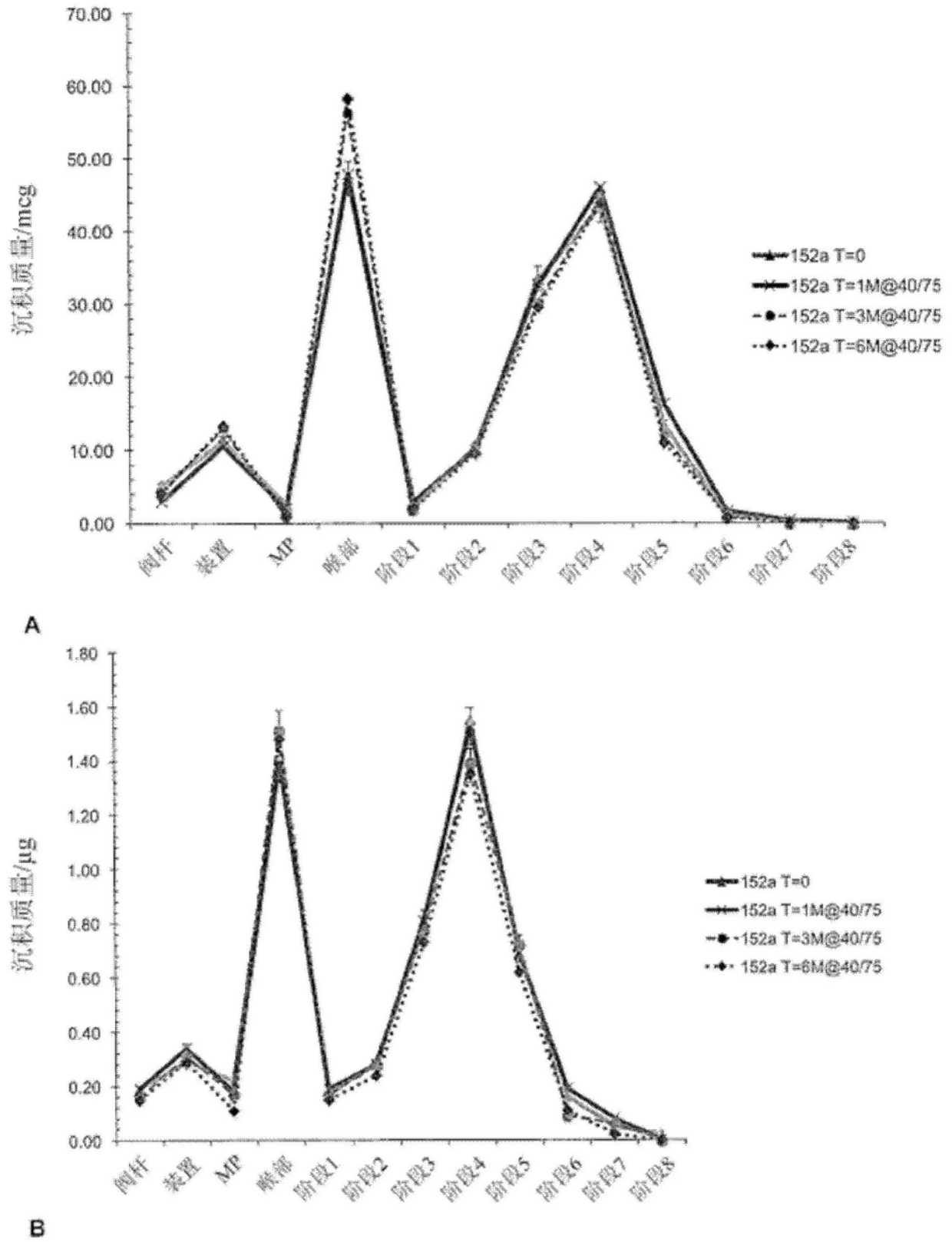


图3

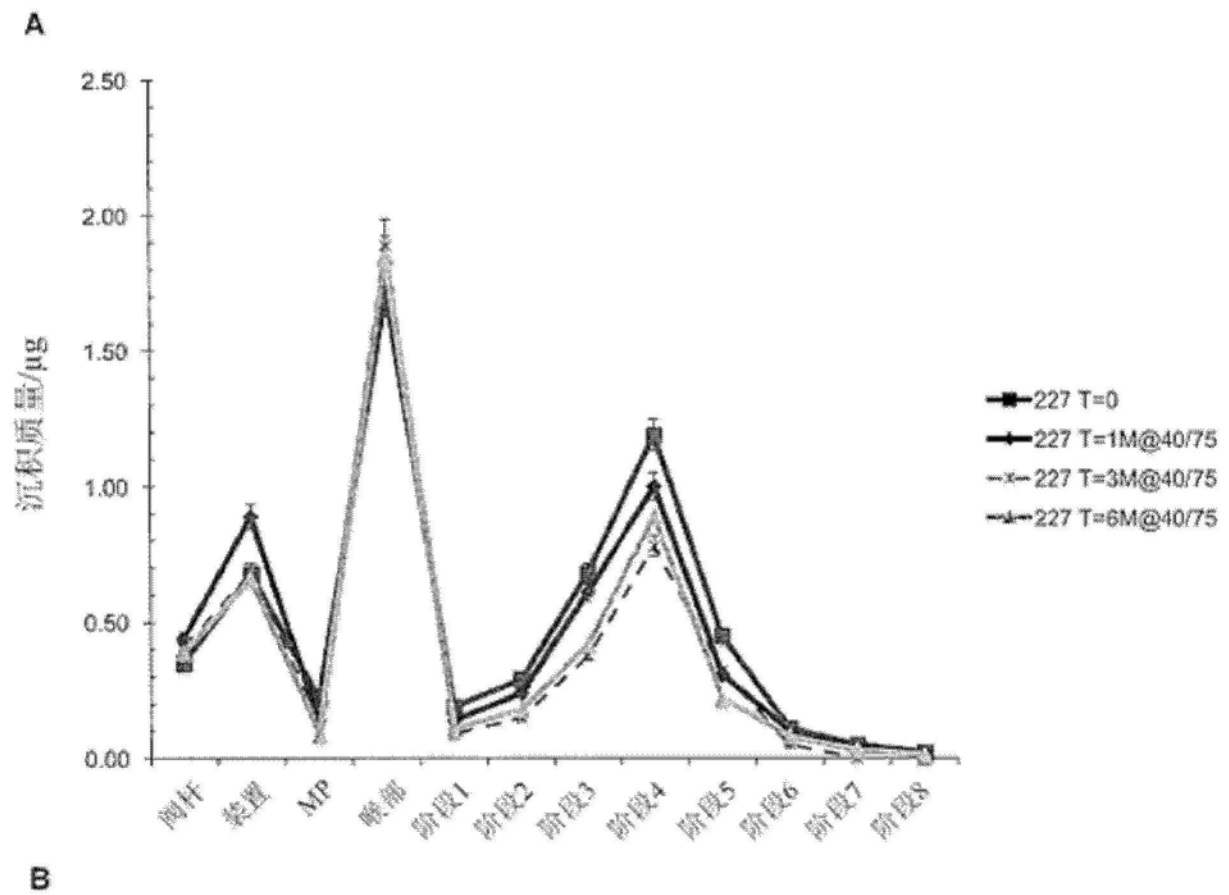
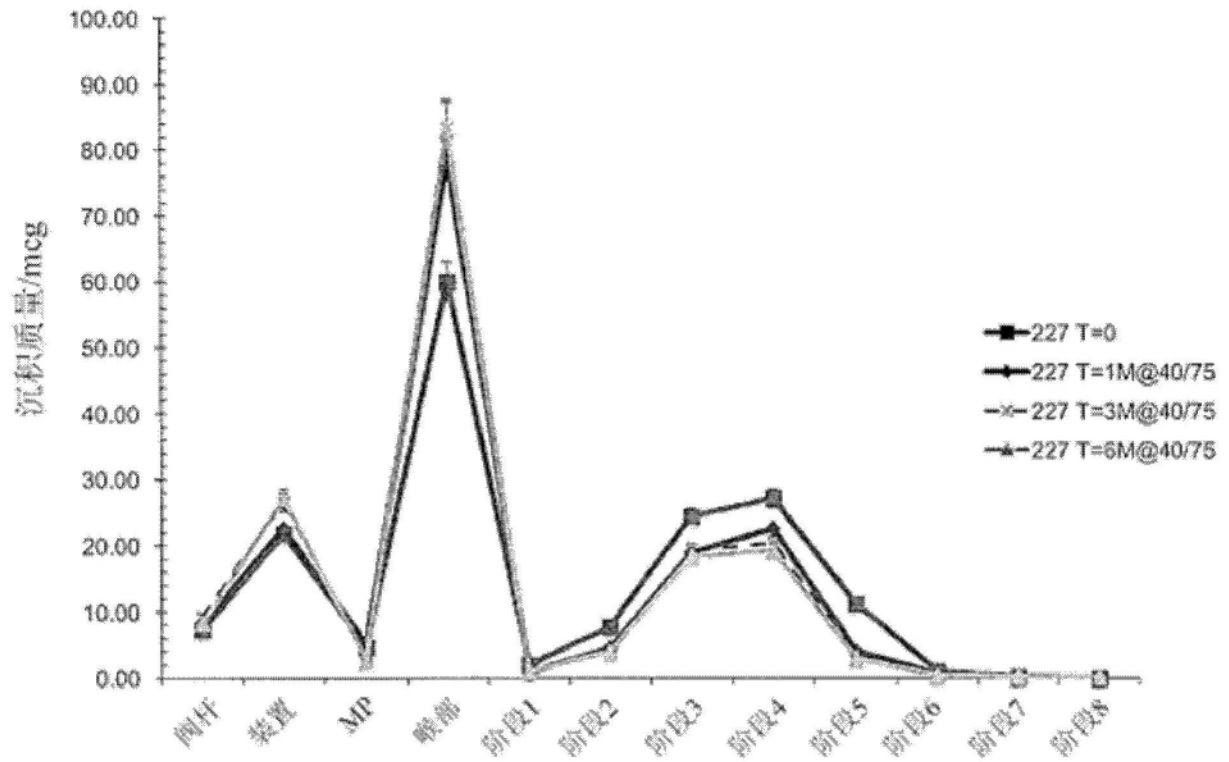


图4