[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 9/12
A61K 47/18
A61M 11/00
A61P 11/00

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99806712.1

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1215832C

[22] 申请日 1999.4.1 [21] 申请号 99806712.1
[30] 优先权
[32] 1998. 4. 3 [33] GB [31] 9807232.5
[86] 国际申请 PCT/GB1999/001019 1999.4.1
[87] 国际公布 WO1999/051205 英 1999.10.14
[85] 进入国家阶段日期 2000.11.27
[71] 专利权人 卡迪夫大学学院顾问有限公司
地址 英国威尔斯卡迪夫
共同专利权人 卡迪夫闪烁图示有限公司
[72] 发明人 P·A·迪金森 S·J·瓦伦
审查员 郭 婷

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 杨丽琴

权利要求书 4 页 说明书 21 页 附图 3 页

[54] 发明名称 气雾剂组合物

[57] 摘要

含有抛射剂和第一颗粒材料如适用于肺部吸入的药物以及第二颗粒材料的气雾剂组合物，第一颗粒材料含有 0.05 – 11 μm 中等空气动力学直径的颗粒，第二颗粒材料含有 15 – 200 μm 中等体积直径的颗粒。 第二颗粒材料的存在提供了良好的悬浮性能，尤其当所述抛射剂为氢氟烷时。

ISSN1008-4274

1. 包含抛射剂和含于抛射剂中的第一颗粒材料和第二颗粒材料的气雾剂组合物，第一颗粒材料含有 0.05-11μm 中值动力学直径的颗粒，第二颗粒材料含有 15-200μm 中值体积直径的颗粒，其中第二颗粒材料选自氨基酸和它们的任何生理可接受盐、形式和溶剂化物以及它们的混合物，该组合物中第一颗粒材料与第二颗粒材料的重量比为 1:0.1-1:500。

2. 权利要求 1 的组合物，其中第二颗粒材料具有 20-125μm 的中值体积直径。

3. 权利要求 1 的组合物，其中第二颗粒材料具有 25-125μm 的中值体积直径。

4. 权利要求 1 的组合物，其中第二颗粒材料具有 38-125μm 的中值体积直径。

5. 权利要求 1 的组合物，其中第二颗粒材料具有 45-125μm 的中值体积直径。

6. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物中第一颗粒材料与第二颗粒材料的重量比为 1:10-1:100。

7. 权利要求 1 的组合物，其中第一颗粒材料的中值动力学直径为 1-10μm。

8. 权利要求 1 的组合物，其中第一颗粒材料的中值动力学直径为 1-5μm。

9. 根据权利要求 1－8 中任一项的组合物，其中第二颗粒材料的 Mohs 硬度值小于 6.5。

10. 根据权利要求 9 的组合物，其中第二颗粒材料的 Mohs 硬度值小于 4。

11. 根据权利要求 9 的组合物，其中第二颗粒材料的 Mohs 硬度值小于 3。

12. 根据权利要求 1－8 中任一项的组合物，其中第二颗粒材料的 Carr 指数值为：

大于 100μm 的颗粒，其值小于 14%;

小于 100μm 的颗粒，其值小于 28%;

小于 40μm 的颗粒，其值小于 35%;

小于 20μm 的颗粒，其值小于 65%。

13. 根据权利要求 1－8 中任一项的组合物，其中第一颗粒材料在抛射剂中的溶解性小于存在于包括第一颗粒材料的组合物的物质的总重量的 49.9 重量%。

14. 根据权利要求 1－8 中任一项的组合物，其中第二颗粒材料在抛射剂中的溶解性小于存在于包含第二颗粒材料的组合物的物质的总重量的 49.9 重量%。

15. 根据权利要求 1－8 中任一项的组合物，其中所述组合物含有至少 80 重量%至高达 99.999 重量%的抛射剂。

16. 根据权利要求 1－8 中任一项的组合物，其中所述组合物含有的所存在的第一和第二颗粒材料的总量为至少 0.001 重量%至高达 20%重量%。

17. 根据权利要求 1－8 中任一项的组合物，进一步包含表面活性剂、调味品、缓冲剂、防腐剂或其混合物。

18. 根据权利要求 1－8 中任一项的组合物，其中所述抛射剂选自含氯氟烃、氢氟烃及其混合物。

19. 根据权利要求 18 的组合物，其中所述抛射剂选自氢氟化碳及其混合物。

20. 根据权利要求 17 的组合物，其中所述抛射剂为氢氟烷，选自 1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷及其任何混合物。

21. 根据权利要求 1－8 中任一项的组合物，其中第一颗粒材料为药物。

22. 根据权利要求 21 的组合物，其中所述药物选自沙丁胺醇、沙

丁胺醇硫酸盐、间羟叔丁肾上腺素、间羟叔丁肾上腺素硫酸盐、异丙托溴铵或其生理学可接受的盐或溶剂化物；二丙酸倍氯米松、布地缩松、氟羟强的松龙丙酮化合物或其生理学可接受的溶剂化物；皮质类固醇、支气管扩张药；肽、蛋白质、核酸或其衍生物；胰岛素、降血钙素、生长激素、黄体化激素释放激素、亮脯利特、催产素或其生理学可接受的盐或其溶剂化物，或其混合物。

23. 根据权利要求 21 的组合物，其中所述药物为沙美特罗昔萘酸盐或其与权利要求 22 中列举的药物的混合物。

24. 根据权利要求 22 的组合物，其中所述药物为沙丁胺醇硫酸盐。

25. 根据权利要求 21 的组合物，其中所述药物为丙酸氟地松或其与权利要求 22 中列举的药物的混合物。

26. 根据权利要求 22 的组合物，其中药物为二丙酸倍氯米松或其生理学可接受的溶剂化物，或其与权利要求 22 中列举的药物的混合物。

27. 包含抛射剂和含于抛射剂中的颗粒药物的药用组合物，所述颗粒药物含有中值动力学直径为 0.05-11μm 的颗粒，第二颗粒材料含有中值体积直径 15-200μm 的颗粒，其中第二颗粒材料选自氨基酸和它们的任何生理可接受盐、形式和溶剂化物以及它们的混合物，该组合物中第一颗粒材料与第二颗粒材料的重量比为 1:0.1-1:500。

28. 含有根据权利要求 1－8 中任一项的组合物的容器，其中所述容器包括一个阀出口。

29. 根据权利要求 28 的容器，其中所述阀出口为定量分配阀。

30. 结合了权利要求 28 的容器的吸入装置。

31. 根据权利要求 28 的容器，其形式为定量吸入器。

32. 制备根据权利要求 1-8 中任一项的气雾剂组合物的方法，包括:

(a) 形成第一颗粒材料和第二颗粒材料的混合物;

(b) 分别将计量份数的所述混合物和抛射剂配制到一个容器内；并

(c) 封口所述容器。

33. 根据权利要求 32 的方法，其中所述混合物在抛射剂前被配制到容器内。

34. 根据权利要求 1-8 中任一项的气雾剂组合物的制备方法，包括在配制到容器和密封所述容器前混合所述组分。

35. 根据权利要求 32 的方法，其中所述容器包括一个出口阀。

36. 权利要求 34 的方法，其中所述容器包括一个出口阀。

37. 第一颗粒材料和第二颗粒材料的混合物，第一颗粒材料具有 0.05-11μm 范围内的中值动力学直径，第二颗粒材料具有 15-200μm 范围内的中值体积直径，其中第二颗粒材料选自氨基酸和它们的任何生理可接受盐、形式和溶剂化物以及它们的混合物，该组合物中第一颗粒材料与第二颗粒材料的重量比为 1:0.1-1:500。

38. 根据权利要求 20 的用于治疗呼吸疾病的气雾剂组合物。

气雾剂组合物

本发明涉及一种气雾剂组合物。本发明具体涉及包含液体抛射剂和颗粒材料的悬浮体形式的气雾剂组合物。

悬浮体形式的气雾剂组合物的有效使用通常要求所述悬浮体包含颗粒物质的均一分散体，从而确保恒定量的已知组分的气雾剂的生产。由于颗粒材料在抛射剂中的分散性不好和/或颗粒物质容易聚集并且甚至不可逆聚集，因而可能形成非均匀的分散体。

悬浮体形式的包含颗粒物质的气雾剂组合物可以用来传递许多活性物质。具体应用包括药物悬浮体，用于颗粒形式药物的给药。

含颗粒的气雾剂组合物的药物应用的一个实例为吸入悬浮体。吸入悬浮体用于传递颗粒药物至肺或上呼吸道。所述悬浮体适于充装于装有计量阀的容器内。因而每次使用可以定量给药。这些容器使用方便并且便于携带。

这种定量吸入器通常由压力容器组成，所述容器具有一个固定体积的计量阀来计量装于容器内的药物悬浮体的各次剂量。为确保悬浮的颗粒药物的精确剂量给药，重要的是所述悬浮体必须稳定和均匀分散并且在所述容器的使用周期内阀运作保持可重复和有效。所述悬浮体通常包含药物颗粒，它分散于在使用中用作抛射剂的液化气体中。按下计量阀的阀杆，定量的抛射剂部分快速汽化从而使悬浮的颗粒药物雾化，随后所述药物被使用者吸入。

通常使用含氯氟烃如 CFC-11、CFC-12 和 CFC-114 作为在定量吸入器中的抛射剂。用于肺部给药的颗粒药物所需的颗粒尺寸为约 0.05μm -11μm 的中等空气动力学直径。在吸入剂中药物颗粒的尺寸范围是重要的。较大颗粒不能或不易渗透进入肺而较小尺寸的颗粒易于被呼出。然而，约 0.05μm -11μm 的颗粒具有高的表面能，并因

此难以在抛射剂中被初始分散，并且一旦分散，容易不需要的聚集并最终快速导致颗粒的不可逆聚集．在 CFC 作为抛射剂的实例中可以通过加入溶于 CFC 的表面活性剂来克服这个问题，表面活性剂包覆药物颗粒并通过立体位阻来防止聚集．表面活性剂的存在也被认为有助于阀的性能．在实践中药物颗粒在液体 CFC-11 中被均化，所述 CFC-11 中包含了溶于其中的表面活性剂如卵磷脂、油酸或脱水山梨醇三油酸酯．得到的大量的悬浮体被配制至单个的定量吸入器中并加入高蒸气压的抛射剂如液化气体 CFC-12/CFC-114．这种设计被证实可满足使用，尽管加入的表面活性剂对使用吸入剂的可察觉味道有不良影响．例如油酸产生一种苦的味道。

近年来含氯氟烃对地球大气平流层中的臭氧层的破坏作用日益明显．因而连续使用 CFC 变得不可接受并在一些情况下已被当地法规所禁止。

具有与以前使用的 CFC 抛射剂相同物理性能并被建议用于定量吸入剂的替代抛射剂为氢氟烷，称为 HFA-134a 和 HFA-227．然而在尝试将氢氟烷配制加入气雾剂组合物如吸入悬浮体时存在问题．首先，用于 CFC 基悬浮体的可接受表面活性剂不能充分溶于氢氟烷来防止颗粒药物的不可逆聚集的发生．第二，在可接受的温度下 HFA-134a 和 HFA-227 都不是液体，这样在充装至单独压力容器前颗粒材料的大量均化只能在压力下进行。

曾经提出过许多建议：使用氢氟烷作为压力定量吸入剂的抛射剂，如专利说明书(WO 92/06675，Minnesota Mining and Manufacturing Company)建议使用非挥发性的共溶剂来改进氢氟烷抛射剂的溶剂特征并由此增加溶解性并因此可以使用通常用于 CFC 基定量吸入剂的表面活性剂．然而共溶剂的存在可能导致较差的雾化性能．此外，所建议的醇类不挥发性的共溶剂可产生不愉快的辛辣味道。

专利说明书(WO 91/11173 和 WO 92/00061，Fisons)建议使用可充分溶于 HFA-134a 和 HFA-227 的替代表面活性剂．然而提出的表

面活性剂在使用时可能存在毒性问题。因此在药物管理部门允许将它们用于人用的产品前，必须进行大量的并且昂贵的毒性研究。

Glaxo Group Limited 在 WO 96/19968 中提出药用气雾剂配方，该配方含有颗粒药物、至少一种糖和一种氟烃或含氢的含氯氟烃抛射剂。据称用于所述配方的颗料的尺寸通过使用常规技术如研磨或微粉化进行选取。据称所述气雾剂配方的悬浮稳定性特别突出。

提出采用氢氟烷的定量吸入剂的其它建议参见专利说明书 WO 92/08477(Glaxo Group Limited)和专利说明书 EP 372777(Riker Laboratories, Inc.)。

因此需要提供适用于如吸入剂的气雾剂组合物，所述组合物包含在抛射剂中的颗粒物质悬浮体，所述组合物具有良好的分散性能，不易聚集并且在使用时可有效地雾化，同时具有良好的阀性能。

本发明的一个目的是提供包含适用于如吸入剂的颗粒材料的气雾剂组合物，其组成既能减少不需要的颗粒材料的聚集，还易于并使颗粒材料均匀分散，并能可接受地传递颗粒材料。

本发明的另一个目的是提供一种添加剂，它包含用于如气雾剂组合物的制剂的颗粒材料。

本发明的另一个目的是提供一种容器，如含有这种组合物的吸入器。

本发明的另一个目的是提供一种充装这种组合物的容器，如结合了分配装置阀的定量吸入器，所述组合物确保良好的分散性能以及在所述容器的使用周期内良好的阀性能。

本发明的另一个目的包括充装这种组合物的容器的制备方法以及所述组合物的给药法。

根据本发明的第一方面，提供含有一种抛射剂和含于其中的第一颗粒材料和第二颗粒材料的气雾剂组合物，第一颗粒材料含有 0.05-11μm 范围内的中等空气动力学直径的颗粒，第二颗粒材料含有 15-200μm 范围内的中等体积直径的颗粒。

组合物贮存时抛射剂为液体形式，而在使用时蒸发。意外发现15-200μm的中等体积直径的第二颗粒材料与0.05-11μm中等空气动力学直径的第一颗粒材料的组合可以改进分散并减少颗粒的聚集，降低不可逆聚集的风险，同时悬浮体在使用时还具有良好的雾化性能。初步看来这个结果是出乎意料的，其它不溶性颗粒的包含一直被认为是不适当的，会导致较差的雾化性能和由于如堵塞导致差的阀操作性。本发明因此可以恒定并且稳定的浓度传递颗粒材料.

尽管我们不愿受理论的束缚，但我们认为15-200μm的中等体积直径的第二颗粒材料的存在减少了第一颗粒材料不可逆聚集的风险，因为较大颗粒相互之间不能充分紧密堆集从而进行初级最小能量的颗粒的堆集。“不可逆聚集”是指不能通过用手摇晃分散的颗粒的聚集。

在所述气雾剂组合物中，第一和第二颗粒材料被认为以简单的混合物的形式存在或者较小的第一颗粒材料的一些或全部与第二颗粒材料的较大颗粒相互作用的形式存在。因此第二颗粒材料的存在有助于防止第一颗粒材料非特性吸附至充装有气雾剂组合物的容器的内壁并且有助于破碎可能形成的第一颗粒材料的聚集体。

抛射剂中存在的第二颗粒材料可导致絮凝，即悬浮颗粒的松散缔合成蓬松的絮凝体。絮凝与不可逆聚集的不同之处在于它在次级最小能量时发生并可通过用手摇晃进行分散。抛射剂中第二颗粒材料的絮凝可以在没有或在有第一颗粒材料的存在下发生。当在没有第一颗粒材料的存在下发生絮凝时，令人感到奇怪的是另外含有第一颗粒材料的等量的组合物可以抑制絮凝的形成。而抛射剂中的第二颗粒材料在第一颗粒材料的存在下形成的絮凝不会影响本发明，因为它可以在使用前通过用手摇晃来除去。此外，它还有助于防止在初级最低能量下的不可逆聚集。

“体积直径”是指具有与所述颗粒相同体积的球的直径．第二颗粒材料根据其体积直径来选取，因为它是第二颗粒材料的物理体

积，它被认为在决定悬浮体的性能上是重要的。

“空气动力学直径”是指体积直径乘以所述颗粒密度(g cm^{-3})与密度为 1 g cm^{-3} 相同体积直径的颗粒的密度之比的平方根。因此第一颗粒材料根据它的体积直径(考虑了它的密度)进行选取。在上面给出的“空气动力学直径”定义中为与传统气雾剂实践保持一致，假设第一颗粒材料为球形。此外，通常由于第一颗粒材料的颗粒密度约为 1-2g cm^{-3}，第一颗粒的空气动力学直径约等于其体积直径。

根据本发明另一个方面，提供充装本发明气雾剂组合物的容器，所述容器包括一个阀出口。容器的内容物适于被加压至最高达 6.895×10^{5}Pa(100psig)的压力。优选所述容器包括一个能传递气雾剂形式的定量悬浮体的计量阀出口。优选所述容器为吸入器的形式。根据本发明的另一个方面，提供了结合了所述容器的吸入装置。

根据本发明的另一个方面，提供了制备一种气雾剂组合物的方法，包括:

(a) 形成含有 0.05-11μm 范围内的中等空气动力学直径颗粒的第一颗粒材料和 15-200μm 范围内的中等体积直径颗粒的第二颗粒材料的混合物;

(b) 分别将计量分数的所述混合物和抛射剂配制到一个容器内;并且

(c) 封口所述容器。

或者在配制到各个容器前将所有组分进行混合。

所述容器适于加压并且包括一个出口阀，优选为一个定量分配阀。

与没有第二颗粒材料的第一颗粒材料相比，由于改进了流动特性，第一颗粒材料和第二颗粒材料的混合物易于定量充装至所述容器中。所述混合物适于在充装抛射剂前定量充装至容器内。在加入的抛射剂中，所述混合物获得的改进的分散性可以省略在配制到容器前提供均匀悬浮体的步骤。为与制备气雾剂的传统方法保持一致，

在将所述混合物充装至容器后封口所述容器，随后通过如形成密封一部分的出口阀将抛射剂充装至所述容器内。

根据本发明的另一个方面，提供了具有0.05-11μm范围内的中等空气动力学直径的第一颗粒材料和具有15-200μm范围内的中等体积直径的第二颗粒材料的混合物。

根据本发明的另一个方面，提供了颗粒材料。例如具有15-200μm的中等体积直径的乳糖来改进抛射剂悬浮体中具有0.05-11μm中等空气动力学直径的颗粒材料的分散特性的用途。

根据本发明的另一方面，提供了将颗粒材料给予需要它的病人的方法，包括病人吸入含有蒸发的抛射剂和活性剂混合物的气雾剂，活性剂混合物包括具有0.05-11μm中等空气动力学直径的颗粒和具有15-200μm中等体积直径的第二颗粒材料。在所述方法的应用中，由抛射剂蒸发产生的力将颗粒活性剂从所述混合物中分离出来，这样可以获得活性剂并适于吸入后的肺沉积。可以通过口腔或鼻腔应用所述方法。

根据本发明的另一个方面，提供了用于治疗呼吸疾病的含有活性剂混合物的气雾剂组合物，所述活性剂混合物包含具有0.05-11μm的中等空气动力学直径的颗粒和具有15-200μm的中等体积直径颗粒的第二颗粒材料。

优选第一颗粒材料具有1-10μm，更优选为1-5μm范围内的中等空气动力学直径。当本发明的气雾剂组合物以吸入剂形式使用时这种优选范围最适于呼吸传递。

优选第二颗粒材料具有大于20μm，适宜于20-125μm，较优选为25-125μm，更优选为30-125μm，更加优选为38-125μm的中等体积直径。此外优选范围可以包括45-125μm和63-125μm。

第二颗粒材料适宜足够软从而确保没有损坏或使损坏最小，诸如在像定量吸入器的使用寿命内阀能耐受住刮擦。定量吸入器能够提供超过一百次的喷射或触发，并且理想的情况是每天四次、每次

两喷的使用中有良好的重现性。所述阀不能有任何明显的损坏对于确保在容器的使用周期内提供均匀悬浮体的每个剂量足够稳定的喷射或触发是十分重要的，从而可确保如作为第一颗粒材料的药物的合适和充分精确的传递。

足够软的第二颗粒材料同样还可减少可能由于颗粒材料存积于阀头而防止每次使用后阀的正确复位带来的阀的泄漏的可能性。优选第二颗粒材料的软度小于 6.5Mohs 硬度，较优选小于 5 Mohs 硬度，更优选小于 4 Mohs 硬度，并更加优选小于 3 Mohs 硬度。最小的 Mohs 硬度为 0。优选范围为 2-4，更优选为 2-3 Mohs 硬度。

含有本组合物的压力容器中阀的性能可能还和/或受包含第二颗粒材料的颗粒的形状的负面影响。第二颗粒材料优选为基本球形或椭圆形。尽管我们不希望受到理论的束缚，但推测通常为曲线轮廓的第二颗粒材料由于减少了如阀头的刮擦(可能导致阀的泄漏和/或不精确阀计量)的可能性而确保了更好的阀性能。第二颗粒材料的形状和软度的最佳组合取决于所讨论的材料和使用的阀头。例如，在使用前，特别软的第二颗粒材料可以在充装于容器内的气雾剂组合物中形成必需的良好的悬浮体和分散性能，并且不产生或产生极小的损坏，尽管第二颗粒材料的颗粒大多数为非球形或非椭圆形，如片状或盘状。

Carr 指数为粉末形状材料流动性能的一种度量，主要取决于所含粉末的颗粒的形状和尺寸。Carr 指数的定义如下:

$$\frac{\text{振实密度} - \text{倾泻密度}}{\text{振实密度}} \times 100\%$$

在 25℃下测量 Carr 指数，比较倾入容器时粉末材料的密度与在敲击容器使粉末材料沉降达到一个基本固定的值后相同材料在相同容器中的密度。

包含第二颗粒材料、大多数颗粒(即>50%)大于 100μm 的颗粒的 Carr 指数优选小于 14%，较优选小于 12%，更优选小于 10%。

包含第二颗粒材料、大多数颗粒(即>50%)小于 100μm 的颗粒的 Carr 指数优选小于 28%，较优选小于 26%，更优选小于 24%。

包含第二颗粒材料、大多数颗粒(即>50%)小于 40μm 的颗粒的 Carr 指数优选小于 35%，较优选小于 33%，更优选小于 31%。

包含第二颗粒材料、大多数颗粒(即>50%)小于 20μm 的颗粒的 Carr 指数优选小于 65%，较优选小于 63%，更优选小于 61%。

第一颗粒材料与第二颗粒材料的重量比优选为 1:0.1-1:500，所述重量是指与抛射剂混合的第一颗粒材料的重量与第二颗粒材料的重量并因此包含溶于抛射剂的材料。第一颗粒材料的重量与第二颗粒材料的重量比更优选为 1:1-1:200，较优选为 1:10-1:100，更优选为 1:25-1:67。具体悬浮体所选的实际比率尤其取决于抛射剂中第一和第二颗粒材料各自的溶解性、颗粒材料所需的剂量和用法以及第一颗粒材料和第二颗粒材料的相互作用程度。第一与第二颗粒材料的重量比的另一个优选范围为 1:5-1:50。

所用的各种颗粒材料的实际量和尺寸尤其取决于抛射剂中各种颗粒材料的溶解性和所需各种颗粒材料的类型和剂量。气雾剂组合物适于含有 80-99.999%(重量)、更适于含有 90-99.9%(重量)的抛射剂。因此所用颗粒材料(包括溶解和未溶解的材料)的总重量，适宜为组合物总重量的 20-0.001%(重量)，更优选为组合物总重量的 10-0.1%(重量)。组合物(包括溶解和未溶解的材料)中第一颗粒材料的浓度，优选为所述组合物总重量的 1-0.0001%(重量)，更优选为 0.5-0.005%(重量)。

第一和第二颗粒材料各自可以部分溶解于抛射剂。抛射剂中第一颗粒材料的溶解性优选不超过含有第一颗粒材料的物质总重量的 49.9%(重量)。抛射剂中第一颗粒材料的溶解性较优选不超过存在的第一颗粒材料总重量的 10%(重量)，更优选不超过 1.0%(重量)。

抛射剂中第二颗粒材料优选不超过含有第二颗粒材料的物质的总重量的 49.9%(重量)。第二颗粒材料的溶解性较优选不超过存在的

第二颗粒材料总重量的10%(重量)，更优选不超过1.0%(重量)。第一颗粒材料和第二颗粒材料各自优选低的溶解性，这样可以避免稳定性问题如由于奥斯特瓦尔德熟化导致颗粒生长的风险。

第二颗粒材料的密度与抛射剂密度之比优选为0.6:1-1:1.6。优选避免第二颗粒材料的密度与抛射剂密度之间的密度差太大。在每种情况下可以确定最佳的密度差，尤其涉及影响抛射剂密度的环境温度和第二颗粒材料在第一颗粒材料的存在下产生絮凝的趋势。当不等于抛射剂的密度时，第一颗粒材料和第二颗粒材料的密度在一些情况下适宜都大于或小于抛射剂的密度。当第一和第二颗粒材料容易沉降或形成乳油(cream)(即漂浮)时，它们可因此更容易获得在抛射剂中的均匀分散。

含有第二颗粒材料的物质适宜为与第一颗粒材料无化学反应活性。本气雾剂组合物可以为药用组合物的形式。当第一颗粒材料为药物时，优选第二颗粒材料不改变含有第一颗粒材料的药物的生物药物分布模式。第二颗粒材料可含有一种或多种活性或惰性物质或其混合物，例如它可含有一种或多种药理学惰性物质，一种或多种药理学活性物质，一种或多种调味品或其混合物。当本气雾剂组合物用作吸入剂时，第二颗粒材料可以含有如用于口服的药理学活性物质。

当第一颗粒材料为药物时，第二颗粒材料应适合人的给药。优选它已经通过管理部门的批准并且具有所需的安全模式。例如当本气雾剂组合物用作吸入剂时，第二颗粒材料可能已经获得管理部门用于肺部给药的批准。第二颗粒材料应当优选相对便宜并且容易获得的材料。

用作至少一种吸入剂的第二颗粒材料的合适物质可以选自碳水化合物如糖、单糖、二糖、三糖、低聚糖和多糖以及它们的还原形式如山梨醇；氨基酸，二肽、三肽、低聚肽和多肽以及蛋白质；生理学可接受的衍生物形式，盐及其溶剂化物。优选第二颗粒材料选

自乳糖、葡萄糖和亮氨酸及其混合物。所述材料可以为合适的形式，如乳糖可以为α-乳糖、β-乳糖，无水乳糖、无定形或其它形式的乳糖或其混合物。当阀性能显得重要时，特别优选亮氨酸和喷雾干燥乳糖，因为它们各自都比较软。此外喷雾干燥乳糖基本为球形并且当阀性能显得重要时可以优选。

当第一颗粒材料为适合口腔或鼻腔吸入的颗粒药物并且所述气雾剂组合物拟用作吸入剂时，用于治疗和预防哮喘和涉及可逆气管阻塞的其它症状的合适颗料药物的实例包括如下，它们可以单独或以组合的形式存在:

(i) 沙丁胺醇，沙丁胺醇硫酸酯，其混合物和生理学可接受的盐及其溶剂化物，

(ii) 间羟叔丁肾上腺素，间羟叔丁肾上腺素硫酸酯，其混合物和生理学可接受的盐及其溶剂化物，

(iii) 二丙酸氯地米松及其生理学可接受的溶剂化物，

(iv) 布地缩松及其生理学可接受的溶剂化物，

(v) 氟羟脱氢皮甾醇丙酮化合物及其生理学可接受的溶剂化物，

(vi) 异丙托溴铵及其生理学可接受盐和溶剂化物以及

(vii) 皮质类固醇或支气管扩张药。

本气雾剂组合物形式的、适用于口腔或鼻腔吸入的颗粒药物的其它实例包括:

(viii) 用于治疗和预防上述疾病的肽、蛋白质、核酸及其衍生物，

(ix) 用于治疗和预防包括糖尿病在内的上述疾病的胰岛素，降血钙素，生长激素，黄体素释放激素(LHRH)，亮脯利特，催产素及其生理学可接受的盐和溶剂化物以及

(x) 以气雾剂形式给药的、0.05-11μm范围内的中等空气动力学直径的药理学活性的颗粒药物。

其它合适的药物还可选自如止痛药如可待因，二氢吗啡，麦角胺，芬太尼或吗啡；心绞痛缓解剂如地尔硫革；抗过敏药如色甘酸

盐，酮替芬或萘多罗米；抗感染药如头孢菌素，青霉素，链霉素，硫胺类药剂，四环素和戊烷脒；抗组胺药如噻吡二胺；消炎药如二丙酸倍氯米松，丙酸氟地松，9-去氟肤轻松，布地缩松，罗氟奈德(rofleponide)，糠地毛他松或氟羟强的松龙丙酮化合物；抗咳嗽药如那可汀；支气管扩张药，如舒喘宁，沙美特罗，麻黄素，肾上腺素，芬忒醇，喘息定，异丙基肾上腺素，异丙喘宁，苯福林，苯基丙醇胺，吡布特罗，利浦利罗，羟哌甲苯二酚，间羟叔丁肾上腺素，新异丙肾上腺素，氯丁喘胺或(-)4-氨基-3,5-二氯-α[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]甲基]苯甲醇；利尿剂如阿米洛利；抗胆碱药如异丙阿托品，噻托铵(tiotropium)，阿托品或氧托铵（oxitropium）；荷尔蒙，如可的松，氢化可的松或脱氢皮甾醇；黄嘌呤，如氨茶碱，茶碱胆碱，赖氨酸茶叶碱(theophyllinate)或茶碱；治疗蛋白质和肽，如胰岛素或胰高血糖素。对于本领域的技术人员而言显而易见的是，如果合适，药物可以采用盐的形式(如碱金属盐或胺盐或酸加成盐)或酯的形式(如较低级的烷基酯)或溶剂化物的形式(如水合物)从而优化药物的活性和/或稳定性。

优选的药物选自沙丁胺醇,沙美特罗，丙酸氟地松和二丙酸氯地米松及其盐或溶剂化物，如沙丁胺醇的硫酸盐和沙美特罗的昔萘酸盐（xinafoate）。

还可以组合形式传递药物。优选配方包括含有沙丁胺醇(如游离碱或硫酸盐)或沙美特罗(如昔萘酸盐)与消炎的类固醇如二丙酸倍氯米松酯(如二丙酸酯)或氟地松酯(如丙酸酯)的活性组分的组合。

一种药物的所需用量为吸入剂的传统用量。例如当用于哮喘的吸入剂的第一颗粒材料为沙丁胺醇时，所需用量通常为触发 1-2 次(即喷射)，每天 0-4 次，单计量含有 100 微克的沙丁胺醇，计量的液体抛射剂体积为 20-150μl。

抛射剂优选选自含氯氟烃，氢氟烃及其混合物。当所述抛射剂为含氯氟烃如 CFC-11，CFC-12，CFC-114 时，本发明可提供一种避免加入味道差或可能略微有毒的表面活性剂的悬浮体。另一种抛射

剂可包括氢氟烷如 1,1,1,2-四氟乙烷(HFA-134a)，1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA-227)及其混合物。第一颗粒材料与第二颗粒材料的组合可以降低不需要的第一颗粒材料聚集的风险并改进抛射剂中颗粒药物的分散性。在制备悬浮体的独立单元时，本发明提供的增加的分散性避免由均化步骤来制备初始的大量悬浮体的必要。第一颗粒材料和第二颗粒材料的组合体容易润湿并分散至无表面活性剂或加入的共溶剂的存在下的 HFA 抛射剂中。由本发明提供的颗粒材料的组合显示出的在 HFA 中合适的分散特性可允许进行初始分散以及通过小的能量输入如用手摇晃进行沉降或浮油后所需的重新分散。

本悬浮体可任选含有其它合适的组分，如药理学可接受的赋形剂如传统的可接受量的表面活性剂、调味剂、缓冲剂和防腐剂。

下面将根据如下的实施例和附图以实例的方式对本发明的实施方案进行说明，其中:

图 1 为定量吸入器的垂直截面部分;

图 2 为图 1 中定量吸入器弹簧机构的一个垂直截面部分视图;

图 3 图示三个定量吸入器在使用期内喷射的重量图;

图 4 图示定量吸入器在使用期内的喷射能力；和

图 5 图示定量吸入器在使用期内的雾化性能。

本实施方案涉及吸入剂形式的气雾剂组合物。

比较例 A-T

实施例 A-Q 为比较例，说明了各种颗粒材料在无药物的条件下的悬浮性能。

目测评估用手摇晃时每种悬浮体的分散容易性，聚集程度以及悬浮体质量。

分散容易性按良好(g)，中等(m)和差(p)的标准进行评分。

聚集程度按低，中和高的标准进行评分。另外，如果出现聚集，记录聚集的类型。

悬浮体质量按差(p)，差-中等(p/f)，中等(f)，中等-良好(f/g)和良

好(g)的标准进行评分。

下面表 I 给出在一颗粒尺寸范围内两类乳糖的悬浮性能。实施例 A 采用可供商品的 α-乳糖一水合物，“Lactochem(RTM) Regular for Inhalation” 购自 Borculo of Chester, England。实施例 B-G 的颗粒尺寸部分通过筛分应用于实施例 A 的可供商品的乳糖粉末来获得。实施例 H 采用可供商品的 α-乳糖单水合物 “Lactochem(RTM) Microfine for Inhalation”。实施例 I-M 的颗粒尺寸部分通过筛分称为 “Super-Tab” (购自 Lactose New Zealand)的可供商品的乳糖粉末来获得。

采用的筛分直径基本上等于体积直径。应用于包含<38μm 乳糖颗粒的实施例 G 的部分的中等颗粒直径约为 17-18μm。应用于含有<10μm 乳糖颗粒的实施例 H 的部分具有约 2.5-3.0μm 的中等颗粒直径。

每个实施例包含 0.83%(w/w)的乳糖粉末和 99.17%(w/w)的 HFA-134a(即 1,1,1,2-四氟乙烷)。

表 I

实施例	颗粒材料	颗粒尺寸 (μm)	分散容易性	聚集程度	悬浮体质量
A	乳糖	4-400	g	低	f/g
B	乳糖	>125	g	低	f
C	乳糖	125-90	g	低	f/g
D	乳糖	90-63	g	低	f/g
E	乳糖	63-45	g	中等絮凝	f
F	乳糖	45-38	g	高絮凝	p/f
G	乳糖	<38	g	高絮凝	p/f
H	乳糖	<10	p/f	高絮凝并且不可逆聚集	p
I	乳糖-喷雾干燥	>125	g	低	p/f
J	乳糖-喷雾干燥	125-90	g	低	f
K	乳糖-喷雾干燥	90-63	g	低/中等絮凝	f/g
L	乳糖-喷雾干燥	63-45	g	中等/高絮凝	p/f
M	乳糖-喷雾干燥	<45	g	高絮凝	p/f

由表 I 的结果可以看出：除了实施例 H 外，每种乳糖均表现出

良好的分散性能，并且颗粒尺寸越大聚集程度越低，对于较小的颗粒尺寸，絮凝程度发生变化。悬浮体质量随着乳糖颗粒尺寸的变化而变化，每种的中间尺寸为峰值。而实施例 H 展现了不能通过用手摇晃分散的聚集体。

下面表 II 给出另外两种颗粒材料的悬浮性能，每种颗粒尺寸的体积直径为 125-90μm。采用的亮氨酸为 L-亮氨酸，购自 Sigma of Poole, England。葡萄糖为无水 d-葡萄糖，购自 Fisons of Loughborough, England。用每种颗粒材料与作为抛射剂的各种 HFA-134a(1,1,1,2-四氟乙烷)和 HFA-227(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)形成悬浮体。

表 II

实施例	颗粒材料 (w/w%)	抛射剂 (w/w%)	分散容易性	聚集程度	悬浮体质量
N	亮氨酸 (0.83)	HFA-134a (99.17)	g	中等絮凝	g
O	亮氨酸 (0.71)	HFA-227 (99.29)	g	低/中等絮凝	g
P	葡萄糖 (0.83)	HFA-134a (99.17)	g	中等絮凝	f/g
Q	葡萄糖 (0.71)	HFA-227 (99.29)	g	中等絮凝	f/g

亮氨酸的密度小于使用的两种抛射剂的任一种，并且有浮油的趋势，即升至抛射剂的表面。葡萄糖的密度大于使用的两种抛射剂的任一种，并且有沉降的趋势。然而在所有实例中絮凝和其它分离的颗粒材料通过用手摇晃可以形成悬浮体。

实施例 R，S 和 T 为比较例，说明了在无第二颗粒材料的存在下抛射剂中各种药物颗粒的悬浮性能。目测的悬浮性能为分散容易性，聚集程度和悬浮体质量，并且参照实施例 A-Q 进行评分。

结果和使用的组合物列于下面的表 III。每种颗粒药物的中等颗粒尺寸为其中等体积直径，在每个实例中中等体积直径约等于中等空气动力学直径。

表 III

实施例	药物颗粒 (w/w%)	颗粒的中等尺寸 (μm)	分散容易性	聚集程度	悬浮体质量
R	沙丁胺醇 (0.08)	2.71	差	高	差
S	沙丁胺醇硫酸酯 (0.08)	3.57	差	高	差
T	布地缩松 (0.17)	1.83	差	高	差

实施例 R，S 和 T 均表现出差的分散性能和差的悬浮体质量。在每个实例中，多数药物颗粒以约 20 个聚集体的形式存在，所述聚集体不能通过用手摇晃来解聚。

体现本发明的实施例 1-22

附图 1-2 中图示的定量吸入器包含一个倒转的容器(1)和一个计量阀(2)。所述倒转容器能够承受高达 6.895×10^5Pa(100 psig)的压力并通过一个密封盖(3)进行密封。定量阀(2)穿过密封盖(3)并且包括一个固定体积室(4)、不进行触发时保持阀密封的偏压的弹簧机构(5)和开口于膨胀室(7)的出口杆(6)。容器(1)和计量阀(2)安装在固定架(9)的支架(8)上，固定架(9)与触发管(10)为一整体，延伸的触发管与固定架(9)成一钝角。由图可以看出膨胀室(7)向喷雾管(11)开口进入触发管(10)。容器(1)充装含有抛射剂和悬浮颗粒物质的气雾剂组合物(12)。

使用中相对固定架(9)推下容器(1)，使室(4)开口于空气，其中固定体积的液化气体膨胀将悬浮体压入膨胀室(7)，其中液化气体继续膨胀并蒸发。触发管(10)引导这样形成的气雾剂进入病人(如需要的话)的口或鼻腔进行吸入。

实施例 1-7

实施例 1-7 说明了一系列组合物的悬浮和雾化性能，组合物采用不同颗粒药物、涉及其颗粒尺寸和其种类的第二颗粒以及采用的不同的抛射剂。下面的表 IV 给出的各种药物的颗粒尺寸为平均体积

直径，它约等于平均空气动力学直径。采用的乳糖颗粒部分由上面实施例 A 中采用的可供商品筛分获得，可以认为筛分颗粒尺寸等于平均体积直径。所用的亮氨酸和葡萄糖颗粒材料分别与上面实施例 N 和 P 的相同，下面表 IV 给出的颗粒尺寸为体积直径。

在实施例 1-7 中，通过在研钵中用不锈钢刮刀手动将颗粒药物与第二颗粒材料混合，颗粒药物与第二颗粒材料的比例为 1:10。将得到的混合物定量加入上述定量吸入剂的容器中，就地压上密封盖并如下面表 IV 所示加入抛射剂。每种组合物的平衡(balance)包括 1:10 的颗粒药物和第二颗粒材料的混合物。

目测所得悬浮体的分散容易性、悬浮体质量和聚集程度并如上对实施例 A 到 R 进行打分。所得结果列于下面的表 IV。

另外，对每种悬浮体的喷射重量和雾化性能进行评估。以 60L/min 的速率采用 4 级液体冲击雾化器或 Copley 两级冲击雾化器来评估每种悬浮体的雾化特性，并记录微粒部分(可能到达病人肺部的气雾剂比例的标志)。至少 40%的得分评为良好(g)，30-40%为中等(f)以及低于 30%为差(p)。

对喷射重量，即阀每次触发的计量悬浮体的重量进行评估。在每个实例中，具有重复性的喷射重量表明阀机构没有不利的堵塞或闭塞。

表 IV

实施例	药物颗粒 (μm)	第二颗粒材料 (μm)	抛射剂 (w/w%)	分散容易性	聚集程度	悬浮体质量	气雾剂微粒部分
1	布地缩松 (1.83)	乳糖 (90-63)	HFA-134a (99.09)	g	低	f/g	f/g
2	沙丁胺醇硫酸酯 (3.57)	乳糖 (90-63)	HFA-227 (99.29)	g	低	f/g	g
3	沙丁胺醇硫酸酯 (3.57)	乳糖 (125-90)	HFA-227 (99.29)	g	低	f/g	g
4	沙丁胺醇硫酸酯 (3.57)	亮氨酸 (125-90)	HFA-113a (99.17)	g	中等絮凝	f/g	g
5	沙丁胺醇硫酸酯 (3.57)	亮氨酸 (125-90)	HFA-227 (99.29)	g	中等絮凝	f/g	g
6	沙丁胺醇硫酸酯 (3.57)	葡萄糖 (125-90)	HFA－134a (99.17)	g	低/中等絮凝	f/g	g
7	沙丁胺醇硫酸酯 (3.57)	葡萄糖 (125-90)	HFA-227 (99.29)	g	中等絮凝	f/g	g

表 IV 给出的实施例 1-7 的各自得分表明组合物具有可接受的悬浮和雾化性能。实施例 4-7 中的絮凝材料可通过用手摇晃进行分散。

实施例 8-21

在下面的实施例 8-14、20 和 21 中，采用用于上面实施例 A 中可供商品的乳糖粉末作为第二颗粒材料。在下面的实施例 15-19 中，采用用于上面实施例 A 中可供商品的乳糖作为所用乳糖部分的来源。所述粉末具有 80μm 的中等体积直径。可供商品的体积直径范围为 4-400μm.

实施例 8-21 中采用的抛射剂为 HFA-134a，即 1,1,1,2-四氟乙烷。

实施例 8-11 和实施例 13 和 20 含有作为颗粒药物的沙丁胺醇。颗粒沙丁胺醇具有 2.71μm 的中等体积直径，它约等于沙丁胺醇的中等空气动力学直径。

实施例 12、14-19 和 21 含有作为颗粒药物的沙丁胺醇硫酸酯。沙丁胺醇硫酸酯颗粒具有 3.57μm 的中等体积直径，其中沙丁胺醇硫酸酯的体积直径约等于中等空气动力学直径。

在实施例 8-21 中，按下面所示将颗粒组分定量加入并通过用不锈钢刮刀在研钵中进行混合。按下面所示将所述混合物加入如上所述的定量吸入剂的透明容器内，就地装上计量阀并用如下所示的抛射剂充装所述容器。

目测评估这样形成的悬浮体的分散容易性和悬浮体质量，按差(p)、差-中等(p/f)、中等(f)、中等-良好(f/g)、良好(g)的标准对每项评估进行评分。

还对每种悬浮体的聚集程度进行目测评估，每个实施例的评分如下。

对喷射重量，即每次触发阀的计量悬浮体的重量进行评估。在每个实例中，喷射重量具有可重复性，意味阀机构没有不利的堵塞或闭塞。

采用 4 级液体冲击雾化器或 Copley 两级冲击雾化器以 60L/min 的速率对实施例 8-19 的每种悬浮体的雾化特性进行评估，并对微粒部分(可能到达病人肺部的气雾剂比例的标志)进行记录。得分为至少 40%评为良好(g)、30-40%为中等(f)以及低于 30%为差(p)。

实施例 8-13 研究了在颗粒组分的初始混合物中，颗粒药物与颗粒乳糖重量比的影响，所述比率变化范围为 1:2.5-1:100。考虑每次触发所提供药物的治疗剂量来确定根据加入的抛射剂的量计的总的组成。

制备的组合物以及涉及分散容易性、悬浮性能和气雾剂微粒部分的伴随结果列于下面表 V。

表 V

实施例	混合物	抛射剂	药物:乳糖的重量比	分散容易性	聚集程度	悬浮体质量	气雾剂的微粒部分
8	0.29	99.71	1:2.5	f	低	f/g	g
9	0.91	99.09	1:10	g	低	f/g	g
10	2.15	97.85	1:25	g	低	f/g	g
11	4.21	95.79	1:50	g	低	f/g	f/g
12	6.77	93.33	1:67	g	低	f/g	f/g
13	8.35	91.65	1:100	g	低	f/g	p/f

由表 V 可以看出：增大颗粒乳糖与颗粒药物之比，抛射剂中混合物的分散容易性增大。然而颗粒乳糖与颗粒药物之比越大，可测微粒部分(即气雾剂的颗粒药物)越小。

在下面的实施例 14-19 中，变化颗粒乳糖的颗粒尺寸从而确定其效果。通过筛分可供商品获得乳糖的不同尺寸部分，筛分部分的颗粒直径大致等于体积直径。含有<38μm 的乳糖颗粒的实施例 15 的所用部分具有约 17-18μm 的中等颗粒尺寸。所述混合物含有的颗粒沙丁胺醇硫酸酯与乳糖的重量比为 1:10，并且每个实例中所述混合物为总的组合物的 1.1%(重量)(与其平衡的为 98.90%的抛射剂)，从而在每次触发时提供药物的治疗剂量。涉及分散容易性、悬浮体质量和气雾剂的微粒部分的结果列于下面的表 VI。

表 VI

实施例	材料的颗粒尺寸 (μm)	聚集程度	分散容易性	悬浮体质量	气雾剂的微粒部分
14	4-400	低	g	f/g	g
15	< 38	低	g	g	-
16	38-45	低	g	g	f
17	45-63	低	g	g	f/g
18	63-90	低	g	f/g	f/g
19	90-125	低	g	f/g	f/g

实施例 14-19 的灰一个均形成了具有良好易分散性的悬浮体。

在所有实例中悬浮体质量均可被接受，尽管在<38、38-45 和 45-63μm 范围的较好。然而根据药物的微粒部分，具有较大颗粒尺寸的颗粒乳糖的雾化性能较好。

在本实施例 20 中，对上面所述的、含有上面实施例 9 的组合物的定量吸入剂进行气雾剂微粒的测试，从而说明在吸入剂的使用期内悬浮体的效率。

所述结果列于下面的表 VII(根据喷射次数，即在吸入剂的使用期内阀的触发次数)。

表 VII

喷射次数	气雾剂的微粒部分
4-5	g
41-42	g
62-63	g

在本实施例 21 中，对上面实施例 12 的组合物进行离心(5000g, 30 分钟)。可以观察到离心的悬浮体易分散性良好、聚集程度低以及悬浮质量中等/良好。设计所述测试用来说明悬浮体随时间不可逆聚集或结块的倾向或相反的情况。

实施例 22

实施例 22 采用球磨 L-亮氨酸(90-125μm 筛分部分)作为第二颗粒材料，并使用用于上面实施例 S 的沙丁胺醇硫酸酯。L-亮氨酸与沙丁胺醇硫酸酯的重量比为 10:1。直接将所述混合物称入罐中，接上阀，加入 HFA-134a 抛射剂，沙丁胺醇硫酸酯/亮氨酸的重量比为 1:10。触发剂量为 100μg。在每次喷射前用手简单摇晃所述装置。

按模仿潜在病人使用定量吸入剂时可能的使用情况设计的型式来喷射罐。因此每天喷射罐高达 4 次，每次 2 喷。测量每次喷射的重量。测定所述单元使用期的开头、中间或末尾(即 0、20 和 42 天)时间雾化性能和喷射效能。

使用四级液体冲击雾化器，通过测量微粒部分来评估雾化性能。

通过各次触发来确定喷射效能。

图 3 表明在 42 天内按照每天四次，每次 2 喷的标准触发时间表收集的罐的平均喷射重量对应喷射次数的结果。可看到在 42 天内喷射重量具有重复性，并因此说明了阀的完整。少数几次喷射远离估计的喷射重量。对病人触发装置的所述变化看来可以为人接受。

图 4 为图 3 所示的在使用期的开头、中间和末尾测试时每次触发的喷射效能(即药物剂量)的图解形式。数据表明在单元使用期的开头、中间和末尾标准剂量具有可重复和高的再现性，甚至在经过 40 ℃、75% 相对湿度下 42 天的贮存后(没有进行测试)也是如此。喷射 203 次的高能力是高喷射重量的结果。如果使所述喷射重量标准化，它可与图 4 的其它喷射数据相比。图 4 的数据说明由测量的代表性的等份可以形成均匀的悬浮体。

图 5 说明在罐的使用期内均保持着良好的雾化性能。

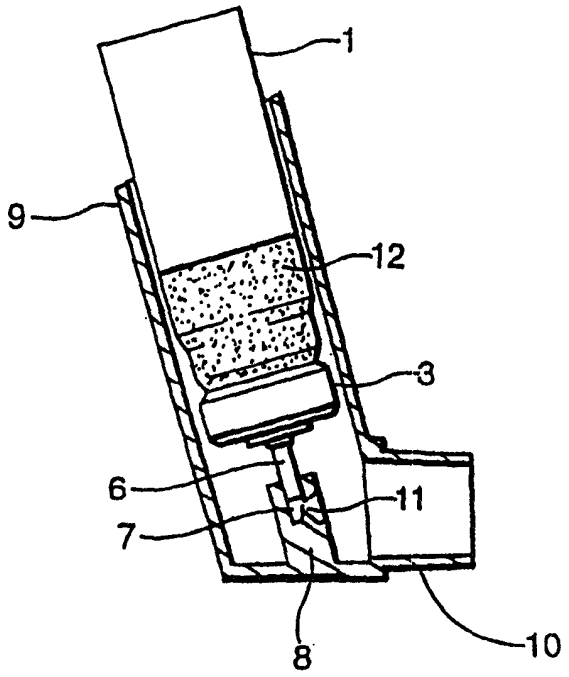


图 1

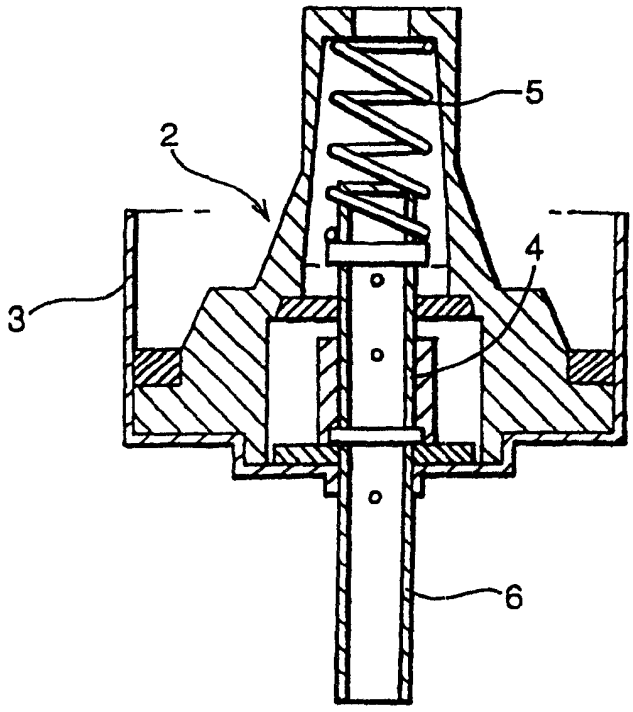


图 2

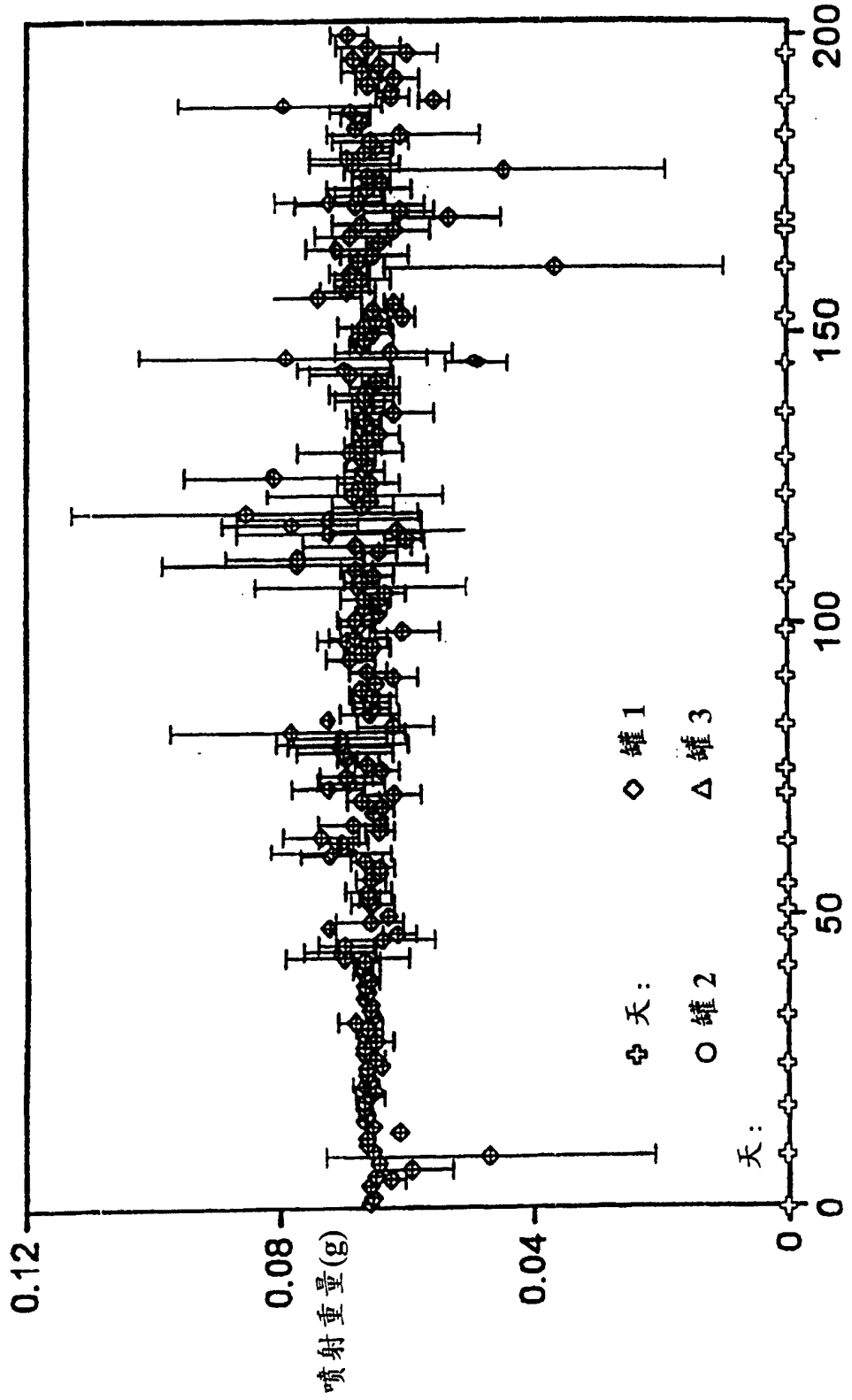


图 3

图 4

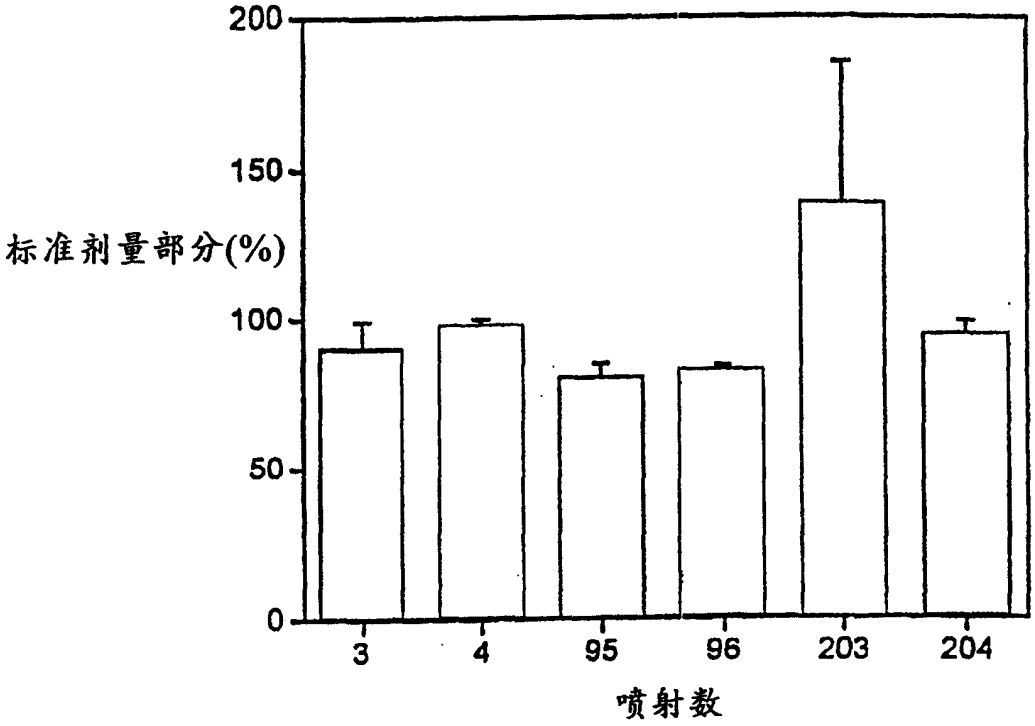
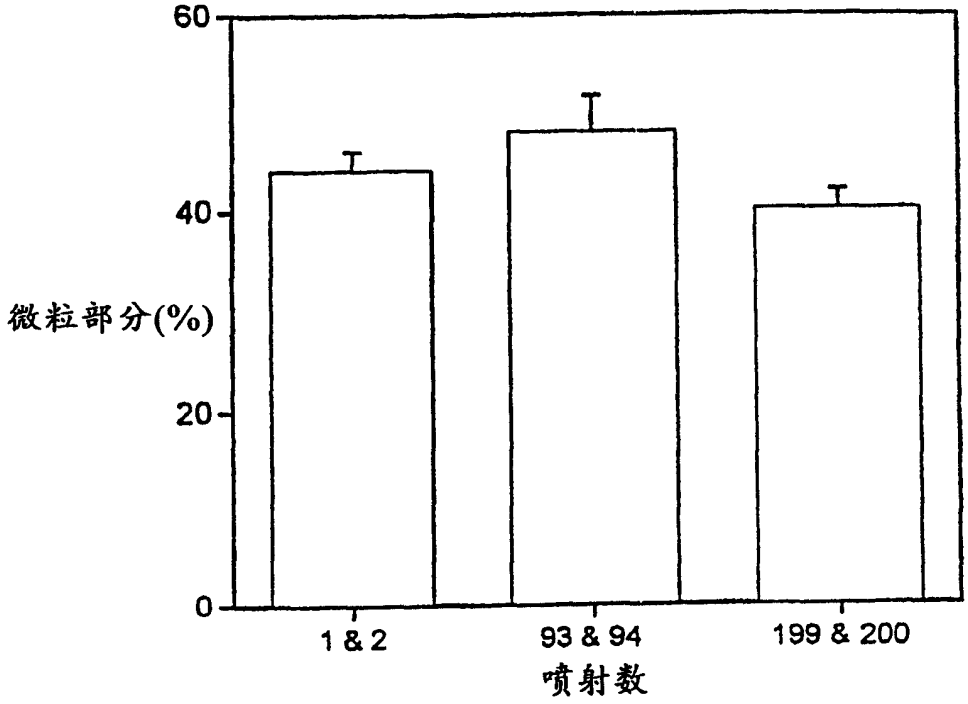

200
150
100
50
0
标准剂量部分(%)
3
4
95
96
203
204
喷射数

图 5


60
40
20
0
微粒部分(%)
1 & 2
93 & 94
199 & 200
喷射数