



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103655473 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 26

(21) 申请号 201310700042. 1

(22) 申请日 2011. 10. 27

(62) 分案原申请数据

201110330949. 4 2011. 10. 27

(71) 申请人 江苏长风药业有限公司

地址 214125 江苏省无锡市滨湖区锦溪路
100 号

(72) 发明人 王谊文 李励 黄燕 梁文青

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262

代理人 牛利民 杨淑媛

(51) Int. Cl.

A61K 9/12(2006. 01)

A61K 31/58(2006. 01)

A61K 47/06(2006. 01)

A61P 11/06(2006. 01)

A61P 11/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

以氢氟烷烃为抛射剂的布地奈德气雾剂制剂

(57) 摘要

本发明公开了一种布地奈德气雾剂,包括:布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的粒状药物;氢氟烷烃抛射剂;任选地,基本上不含有表面活性剂;以及,任选地基本上不含有极性高于抛射剂极性的共溶剂。实验结果表明,本发明提供的气雾剂是稳定性良好的医用气雾剂。

1. 一种布地奈德气雾剂,其包括:
布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的微粉化粒状药物;
氢氟烷烃抛射剂;
以及基本不含有极性高于抛射剂极性的共溶剂,或者含有表面活性剂;
其中,所述微粉化粒状药物占所述气雾剂的 0.01-5%W/W;
90%W/W 的所述粒状药物的直径小于 5 μ m,50%W/W 的所述粒状药物的直径小于 3 μ m。
2. 如权利要求所述的气雾剂,其中,所述微粉化粒状药物占所述气雾剂的 0.01-3%w/w。
3. 如权利要求 1 所述的气雾剂,其中,粒状药物由气流粉碎制得。
4. 如权利要求 1 所述的气雾剂,其中,所述抛射剂为 1,1,1,2- 四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3- 七氟正丙烷或其混合物。
5. 一种布地奈德气雾剂,是由下列组份制备而成:
占所述气雾剂的 0.01-5%W/W 的布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的微粉化粒状药物;
以及氢氟烷烃抛射剂;
其中,90%W/W 的所述粒状药物的直径小于 5 μ m,50%W/W 的所述粒状药物的直径小于 3 μ m。
6. 一种布地奈德气雾剂,是由下列组份制备而成:
占所述气雾剂的 0.01-5%W/W 的布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的微粉化粒状药物;
氢氟烷烃抛射剂;
以及不大于制剂 1%W/W 的表面活性剂;
其中,90%W/W 的所述粒状药物的直径小于 5 μ m,50%W/W 的所述粒状药物的直径小于 3 μ m。
7. 一种布地奈德气雾剂,是由下列组份制备而成:
占所述气雾剂的 0.01-5%W/W 的布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的微粉化粒状药物;
氢氟烷烃抛射剂;
以及不大于抛射剂 0.5%W/W 的极性高于抛射剂极性的共溶剂;
其中,90%W/W 的所述粒状药物的直径小于 5 μ m,50%W/W 的所述粒状药物的直径小于 3 μ m。
8. 如权利要求 5 至 7 中任一权利要求所述的气雾剂,其中,占所述气雾剂的 0.01-3%W/W 的布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的微粉化粒状药物。
9. 包含如权利要求 1-8 中任一项所述的气雾剂的气雾剂罐,其包括能够承受所述气雾剂的蒸汽压的容器,该容器带有计量阀喷口,该喷口的直径为 0.2-0.6mm。
10. 如权利要求 9 所述气雾剂罐,其包括能够承受所述气雾剂的蒸汽压的容器,该容器带有计量阀喷口,该喷口的直径为 0.3-0.5mm。

以氢氟烷烃为抛射剂的布地奈德气雾剂制剂

[0001] 本申请是 2011 年 10 月 27 日提交的申请号为 201110330949.4、发明名称为“以氢氟烷烃为抛射剂的布地奈德气雾剂制剂”申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明属于药物制剂技术领域,更具体地说,涉及一种以氢氟烷烃为抛射剂、含有布地奈德的气雾剂。

背景技术

[0003] 气雾剂制剂是一种通过呼吸道给药途径的制剂。呼吸道给药技术的根本目的是使药物能渗透到肺部并沉积在外围区域,具有速效、靶点给药和避免胃肠道首过效应、副作用小、给药剂量小等优点,已得到国际公认。

[0004] 对于治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病,及那些需要全身性快速给药的疾病如囊性纤维变性等治疗而言,呼吸道给药途径不但有着巨大优越性,而且是一种重要的治疗方式。但不同于一般药物的制剂,肺部吸收的药物开发具有更大的技术挑战。比如,气雾剂药物颗粒的粒径分布,药物颗粒与辅助剂和容器的相容性和稳定性的控制都有极高的技术难度。吸入微粒的大小是影响气雾剂制剂疗效的关键问题之一,大多数超过 5 微米的吸入颗粒将被滞留在口腔里或者卡在喷口上。因此,理想的吸入剂微粒大小平均应小于 3 微米,90% 应小于 5 微米。然而,在内聚力的作用下吸入微粒趋向于结块,形成大的颗粒,同时微粒容易吸附在产品包装上。

[0005] 因此,为克服上述难点,通常在气雾剂制剂中加入表面活性剂和共溶剂(例如美国专利 US5225183, US5439670, 针对沙丁胺醇、倍氯米松等分子)。表面活性剂可稳定气雾剂制剂中药物微粒或增容药物,也可以起到润滑气雾剂罐和阀门功能。共溶剂常用作分散溶剂,提高表面活性剂和抛射剂之间的溶解度。

[0006] 需要指出的是,制定符合临床适用的气雾剂制剂中所含的具体成分比例(包括药物、抛射剂、表面活性剂和共溶剂等)必须取决于整体制剂中该特定成分的化学结构,物理特性和其彼此之间的相容性。针对特定药物分子,通过不加或加入特定的表面活性剂和共溶剂,可以提高气溶胶制剂中所含的具体成分(包括药物、抛射剂、表面活性剂和共溶剂等)其彼此之间的适配性和整个气溶胶制剂的质量和稳定性。而具体处方的决定必须通过大量实验来确定该制剂是否能达到临床应用中要求的质量标准。

发明内容

[0007] 本发明人经大量的实验令人惊奇地发明了一种优质的布地奈德气雾剂,成功地克服了现有技术中的一些不足。

[0008] 本发明的目的是提供一种优质的布地奈德气雾剂。

[0009] 本发明的另一个目的是提供上述布地奈德气雾剂的制备方法。

[0010] 具体地说,本发明提供了一种布地奈德气雾剂,其包含:

- [0011] 布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的粒状药物；
- [0012] 氢氟烷烃抛射剂；
- [0013] 基本不含有极性高于抛射剂极性的共溶剂；
- [0014] 以及，任选地，含有表面活性剂。
- [0015] 在本发明一种实施方案中，本发明提供了一种布地奈德气雾剂，其包含：
- [0016] 布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的微粉化粒状药物；
- [0017] 氢氟烷烃抛射剂；
- [0018] 基本不含有极性高于抛射剂极性的共溶剂；
- [0019] 以及表面活性剂。
- [0020] 在本发明一种实施方案中，本发明提供了一种布地奈德气雾剂，其包含：
- [0021] 布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的微粉化粒状药物；
- [0022] 氢氟烷烃抛射剂；
- [0023] 基本不含有极性高于抛射剂极性的共溶剂；
- [0024] 不含表面活性剂。
- [0025] 在本发明的实施方案中，优选地，所述粒状药物或者微粉化粒状药物占所述气雾剂的 0.01-5%W/W，更优选地，为 0.01-3%W/W。
- [0026] 在本发明的实施方案中，所述粒状药物或者微粉化粒状药物，其中，90%W/W 的所述粒状药物的直径小于 5 μm ，50%W/W 的所述粒状药物的直径小于 3 μm ；优选地，粒状药物由气流粉碎制得。
- [0027] 在本发明的实施方案中，所述氢氟烷烃抛射剂优选地为 1,1,1,2-四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或其混合物。
- [0028] 在本发明的实施方案中，所述氢氟烷烃抛射剂的含量为制剂的 93.5%-99.9%w/w。
- [0029] 在本发明的实施方案中，所述极性高于抛射剂极性的共溶剂，可选自丙二醇或乙醇，更优选地为乙醇。
- [0030] 在本发明的实施方案中，所述基本不含有极性高于抛射剂极性的共溶剂是指不含有极性高于抛射剂极性的共溶剂，或者含有的极性高于抛射剂极性的共溶剂的含量不大于 0.5%W/W（相对于抛射剂）。
- [0031] 在本发明的实施方案中，所述表面活性剂是聚乙二醇或硬脂酸镁或聚乙烯吡咯烷酮 K25 (PVPK25)。这里，所述的聚乙二醇为 PEG200 ~ 1800，可以是 PEG200、PEG300、PEG400、PEG1000；优选的为 PEG1000。
- [0032] 在本发明的实施方案中，所述表面活性剂的含量不大于制剂的 1%W/W，更优选地，不大于 0.5%W/W 或者不大于 0.4%W/W，特别优选地，不大于 0.3%W/W。
- [0033] 在本发明的一种优选实施方案中，本发明提供了一种布地奈德气雾剂，是由下列组份制备而成：
- [0034] 占所述气雾剂的 0.01-5%W/W 的布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的微粉化粒状药物；优选的为 0.01-3%w/w；
- [0035] 以及氢氟烷烃抛射剂。
- [0036] 在本发明的一种优选实施方案中，本发明提供了一种布地奈德气雾剂，是由下列组份制备而成：

[0037] 占所述气雾剂的 0.01-5%W/W 的布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的微粉化粒状药物 ;优选的为 0.01-3%w/w ;

[0038] 氢氟烷烃抛射剂 ;

[0039] 以及不大于制剂 1%W/W 的表面活性剂。

[0040] 在本发明的一种优选实施方案中,本发明提供了一种布地奈德气雾剂,是由下列组份制备而成 :

[0041] 占所述气雾剂的 0.01-5%W/W 的布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的微粉化粒状药物 ;优选的为 0.01-3%w/w ;

[0042] 氢氟烷烃抛射剂 ;

[0043] 以及不大于抛射剂 0.5%W/W 的极性高于抛射剂极性的共溶剂。

[0044] 在本发明的一种优选实施方案中,本发明提供了一种布地奈德气雾剂,是由下列组份制备而成 :

[0045] 占所述气雾剂的 0.01-5%W/W 的布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的微粉化粒状药物 ;优选的为 0.01-3%w/w ;

[0046] 氢氟烷烃抛射剂 ;

[0047] 不大于制剂 1%W/W 的表面活性剂 ;

[0048] 以及不大于抛射剂 0.5%W/W 的极性高于抛射剂极性的共溶剂。

[0049] 在本发明的一种优选实施方案中,本发明提供了一种布地奈德气雾剂,是由下列组份制备而成 :

[0050] 占所述气雾剂的 0.01-5%W/W 的布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的微粉化粒状药物 ;优选的为 0.01-3%w/w ;

[0051] 氢氟烷烃抛射剂,所述氢氟烷烃抛射剂优选地为 1,1,1,2- 四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3- 七氟正丙烷或其混合物 ;

[0052] 以及不大于制剂 1%W/W 的表面活性剂,所述表面活性剂是聚乙二醇或硬脂酸镁或 PVP K25。

[0053] 在本发明的一种优选实施方案中,本发明提供了一种布地奈德气雾剂,是由下列组份制备而成 :

[0054] 占所述气雾剂的 0.01-5%W/W 的布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的微粉化粒状药物 ;优选的为 0.01-3%w/w ;

[0055] 氢氟烷烃抛射剂,所述氢氟烷烃抛射剂优选地为 1,1,1,2- 四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3- 七氟正丙烷或其混合物 ;

[0056] 以及不大于抛射剂 0.5%W/W 的极性高于抛射剂极性的共溶剂。

[0057] 在本发明的一种优选实施方案中,本发明提供了一种布地奈德气雾剂,是由下列组份制备而成 :

[0058] 占所述气雾剂的 0.01-5%W/W 的布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的微粉化粒状药物 ;优选的为 0.01-3%w/w ;

[0059] 氢氟烷烃抛射剂,所述氢氟烷烃抛射剂优选地为 1,1,1,2- 四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3- 七氟正丙烷或其混合物 ;

[0060] 不大于制剂 1%W/W 的表面活性剂,所述表面活性剂是聚乙二醇或硬脂酸镁或

PVPK25;

[0061] 以及不大于抛射剂 0.5%W/W 的极性高于抛射剂极性的共溶剂。

[0062] 本发明又提供一种包含所述气雾剂的气雾剂罐,包括能够承受所述气雾剂的蒸汽压的容器,该容器带有计量阀喷口,该喷口的直径为 0.2-0.6mm。所述喷口的直径为 0.3-0.5mm。

[0063] 所述容器的内表面具有涂层或不具有涂层。

[0064] 另一方面,本发明提供了上述布地奈德气雾剂的制备方法,如果气雾剂制剂不含(或极少)表面活性剂和共溶剂,药物和抛射剂可先混合均匀,直接罐装,即一步罐装法。

[0065] 用于气雾剂的药物可以是用于治疗呼吸疾病(例如哮喘和/或慢性阻塞性肺病等)等,有短效 β 受体激动剂气管扩张剂,如沙丁胺醇、特布他林、异丙基肾上腺素等,也可以是长效 β 受体激动剂气管扩张剂,例如沙美特罗、福莫特罗,还有甾体激素如倍氯米松、布地奈德、氟替卡松和非甾体激素色甘酸等,同时还包括抗胆碱气管扩张剂异丙托溴铵等。

[0066] 上述药物分子虽然均可用于治疗呼吸疾病,但是无论从结构上,生理上可接受的盐或酸根或碱基上,这些药物都不相同,因此,其达到符合临床质量标准的气雾剂组成也就明显不同。

[0067] 在有限实验的基础上,本领域的技术人员很难用已知气雾剂的配方来推测另一种药物的气雾剂制剂组成成分。例如倍氯米松气雾剂制剂一般需要含有共溶剂如乙醇。但同样比例的共溶剂成分并不适用其它药物分子如沙美特罗、氟替卡松丙酸酯,后者通常可在没有共溶剂的情况下,形成稳定的气雾剂制剂。即使在类似的分子中,本领域的技术人员也很难推测某种药物分子在不含有共溶剂和/或表面活性剂的情况下是否能形成稳定的气雾剂分子,很难轻易地通过药物分子的简单替换来获得符合临床质量标准的稳定性气雾剂制剂。

[0068] 本发明的气雾剂维持了良好的稳定性。

[0069] 本发明的布地奈德气雾剂的特点是在基本不含有表面活性剂和共溶剂的情况下,布地奈德及其生理上可接受的盐和溶剂化物的粒状药物可以形成比含有共溶剂更稳定及更优化的气雾剂。

[0070] “基本上不含有表面活性剂”是指制剂不含有明显量的表面活性剂,优选的,其表面活性剂的含量不大于制剂的 1.0%W/W。

[0071] “基本上不含有共溶剂”是指制剂不含有极性高于抛射剂极性的液体成分,例如乙醇,优选的不大于抛射剂的 0.5%W/W。

[0072] 所述布地奈德药物分子的粒径在服用该气雾剂时,基本上要求所有药物应当吸入肺中,因此,以小于 10 微米为好,优选的为 1-5 微米。

[0073] 气雾剂根据气雾剂制剂自身的特点,吸入微粒的大小是影响气雾剂疗效的关键因素,它将直接影响气雾剂制剂药物在肺部的沉积量或可呼吸部分。气雾剂制剂可呼吸部分占药物总量的比例,通常指雾滴分布测试指标——精细颗粒分布,即 Fine Particle Fraction(简写 FPF%,下同此),一般要求在 20-70% 之间,理想在 30-60% 之间,是考察气溶胶制剂的重要指标。而测定 FPF 的技术手段可以是双碰撞技术,逐级碰撞(ACI)和下一代碰撞器(NGI)技术,结合高效液相色谱仪(HPLC)分析方法。本发明选择的布地奈德气雾剂,在经过逐级碰撞和 HPLC 测定后,其优化处方的 FPF% 值均在 30%-40% 以上,可以稳定

重复。

具体实施方式

[0074] 通过举例而非限制的下述实施例用来说明本发明。

[0075] 在本发明说明书中,如无特别说明,所述的“%”为重量比的“%”。实施例 1

[0076] 将微粉化的布地奈德称重,置入洁净干燥的塑料涂覆玻璃瓶或铝罐中,用计量阀迅速密封瓶子,通过计量阀加入氢氟烷烃抛射剂 HFA134a,然后将填充好的气雾罐超声 30 秒。

[0077] 其中,所得气雾剂含 0.01%W/W 的布地奈德。该气雾剂制剂的 FPF% 达到 42%。

[0078] 其中,所得气雾剂含 0.03%W/W 的布地奈德。该气雾剂制剂的 FPF% 达到 50%。

[0079] 其中,所得气雾剂含 0.073%W/W 的布地奈德。该气雾剂制剂的 FPF% 达到 63%。

[0080] 其中,所得气雾剂含 0.17%W/W 的布地奈德。该气雾剂制剂的 FPF% 达到 45%。

[0081] 其中,所得气雾剂含 1.0%W/W 的布地奈德。该气雾剂制剂的 FPF% 达到 44%。

[0082] 其中,所得气雾剂含 2.0%W/W 的布地奈德。该气雾剂制剂的 FPF% 达到 38%。

[0083] 其中,所得气雾剂含 3.0%W/W 的布地奈德。该气雾剂制剂的 FPF% 达到 31%。

[0084] 总之,当气雾剂含有 0.01%–3%W/W 的布地奈德,仅含有抛射剂 HFA134a 时,该气雾剂制剂的 FPF% 达到 30% 以上。当气雾剂含有 0.01–1.0%W/W 的布地奈德,其 FPF 达到 40% 以上。

[0085] 相比之下,含有共溶剂的气雾剂 0.073%W/W 的布地奈德,加入 2.5% 乙醇,FPF% 只能达到 15% 左右;0.073%W/W 的布地奈德,加入 0.5% 乙醇,FPF% 只能达到 20–25% 之间。

[0086] 实施例 2

[0087] 将微粉化的布地奈德称重,置入洁净干燥的塑料涂覆玻璃瓶或铝罐中,用计量阀迅速密封瓶子,通过计量阀加入氢氟烷烃抛射剂 HFA227,然后将填充好的气雾罐超声 30 秒。

[0088] 其中,所得气雾剂含 0.073%W/W 的布地奈德。该气雾剂制剂的 FPF% 达到 50%。

[0089] 相比之下,含有共溶剂和表面活性剂的气雾剂,0.073%W/W 的布地奈德,加入 0.5% 乙醇和 0.2% 聚乙二醇 300 (PEG300),FPF% 只能达到 20%–30% 左右。

[0090] 实施例 1–2 说明:在不含共溶剂和表面活性剂的情况下,获得了良好的气雾剂。

[0091] 实施例 3

[0092] 将微粉化的布地奈德和聚二乙醇 1000 在铝罐中直接称重,用计量阀迅速密封瓶子,通过计量阀加入氢氟烷烃抛射剂 HFA134a,然后将填充好的气雾罐超声 30 秒。

[0093] 其中,所得气雾剂含 0.17%W/W 的布地奈德和 0.18% 的聚二乙醇 1000。该气雾剂制剂的 FPF% 为 48% 左右。

[0094] 实施例 4

[0095] 将微粉化的布地奈德和硬脂酸镁在铝罐中直接称重,用计量阀迅速密封瓶子,通过计量阀加入氢氟烷烃抛射剂 HFA134a,然后将填充好的气雾罐超声 30 秒。

[0096] 其中,所得气雾剂含 0.17%W/W 的布地奈德和 0.1%W/W 的硬脂酸镁。该气雾剂制剂的 FPF% 为 47% 左右。

[0097] 其中,所得气雾剂含 0.17%W/W 的布地奈德和 0.01%W/W 的硬脂酸镁。该气雾剂制

剂的 FPF% 为 50% 左右。

[0098] 其中,所得气雾剂含 0.33%W/W 的布地奈德和 0.37%W/W 的硬脂酸镁。该气雾剂制剂的 FPF% 为 37% 左右。

[0099] 相比之下,0.33% 的布地奈德,加 0.5% 乙醇和 0.37% 硬脂酸镁,该气雾剂制剂的 FPF% 为 20% 左右。

[0100] 实施例 5

[0101] 将微粉化的布地奈德和 PVP k25 在铝罐中直接称重,用计量阀迅速密封瓶子,通过计量阀加入氢氟烷烃抛射剂 HFA227,然后将填充好的气雾罐超声 30 秒。

[0102] 其中,所得气雾剂含 0.17%W/W 的布地奈德和 0.04% 的 PVP k25。该气雾剂制剂的 FPF% 大于 40%。

[0103] 实施例 3-5 说明:在不含有共溶剂、仅含有表面活性剂的情况下,获得了良好的气雾剂。

[0104] 实施例 6

[0105] 将微粉化的布地奈德和乙醇在铝罐中直接称重,用计量阀迅速密封瓶子,通过计量阀加入氢氟烷烃抛射剂 HFA134a,然后将填充好的气雾罐超声 30 秒。

[0106] 其中,所得气雾剂含 0.17%W/W 的布地奈德、0.25%W/W 的乙醇。该气雾剂制剂的 FPF% 为 41% 左右。

[0107] 其中,所得气雾剂含 0.17%W/W 的布地奈德、0.5%W/W 的乙醇。该气雾剂制剂的 FPF% 为 20-25% 之间。

[0108] 其中,所得气雾剂含 0.17%W/W 的布地奈德、2.5%W/W 的乙醇。该气雾剂制剂的 FPF% 为 15% 左右。

[0109] 实施例 6 说明:在仅含有少量共溶剂即不大于 0.5% 的情况下,获得了良好的气雾剂。

[0110] 以上所述的,是根据本发明的较佳实施例,并非用以限定本发明的范围,本发明的上述实施例还可以做出各种变化。即凡是依据本发明申请的权利要求书及说明书内容所作的简单、等效变化与修饰,皆落入本发明的权利要求保护范围。本发明未详尽描述的技术内容为本领域技术人员的公知常识。