制备用于治疗呼吸道疾病的定量喷雾吸入剂的工艺方法

【发明所属的技术领域】

本发明提供含药的加压定量喷雾吸入剂组合及其制备方法，该加压定量喷雾吸入剂是用于治疗呼吸道相关疾病如气喘或慢性肺阻塞的医药品。

【背景技术】

加压定量吸入剂(pressurized Metered Dose Inhaler; pMDI)可让吸入的药物局部快速呈现药物活性，且相对于口服药物，具有较低的全身不良反应，已与干粉吸入剂(Dry Powder Inhaler; DPI)共成为最广泛的治疗哮喘(Asthma)或慢性肺阻塞病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)的投药模式，被用来给予包括皮质固醇类药物、乙二型交感神经接受体兴奋剂(beta-2 agonists)、抗乙酰胆碱药物(抗胆碱能药)，或是上述成份并用的组合物。

自 1955 年 3M 开发出以氟氯碳(chlorofluorocarbons，CFC)为推进剂的定量加压吸入剂产品以来，已成为最广泛的治疗哮喘(Asthma)或慢性肺阻塞病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)的投药模式。加压定量喷雾吸入剂比口服药物更能快速呈现活性，并可提供药物较低的系统性不良反应。常规治疗此类病症的成分包括皮质固醇类、乙二型交感神经接受体兴奋剂(beta-2 agonists)、抗乙酰胆碱药物(抗胆碱能药)，或是上述药物组成吸入性剂型的药物组合物。

氟氯碳推动剂在 1970 年代被发现为有破坏臭氧层的环保问题，面临被全球禁用的处境。1980s 年代末期替代产品干粉吸入剂开发，但因为药品易受潮及病人使用时需要有足够的吸气流速才能有效给药，故一直未能全面取代以氟氯碳(CFC)为推动剂的加压定量吸入剂(pMDI)。今日 3M 的 Riker 公司开发第一个取代 CFC 推动剂的氢氟烷类(hydrofluoroalkanes, HFA)推进剂：1,1,1,2 四氟乙烷(tetrafluoroethane, HFA 134a, HFC 134a)或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(heptafluoro-n-propane, HFC 227ea, HFC 227, HFA227)。但因必须克服制剂技术及安全性等问题，HFA MDI 专利配方直至 1996 年才有第一个产品上市，并在 2004 年蓬勃发展，也促使 CFC MDI 将于 2010 后全面禁止生产。

Riker/3M 公司在美国专利第 5,225,183、5,439,670、5,695,743、5,766,573、5,836,299、6,352,684 号等，揭示含有 HFA 134a 的处方专利。选用包括 salbutamol 等的肾上腺素乙二型协同剂、倍氯米松二丙酸盐等的皮质类固醇成份、肾上腺素成份、胆碱类及抗组织胺或抗发炎等药物，并使用 1~50%乙醇类化合物作为助溶剂。界面活性剂是以油酸、聚乙二醇(PEG) 400 或 Span 等衍生物，添加重量比率 5%以下。第 6,743,413 号是应用 HFA 134a 与微粒化药物主成份，无其他赋形剂。第 5,776,432 号则揭示以 HFA 134a、HFA 227 或两者的混合物为推进剂，并使用 2%~12%的乙醇做为主成分药物 beclomethasone 17, 21 二丙酸盐的助溶剂，不含任何界面活性剂。

先灵公司(Schering)于第 5,474,759 号美国专利中揭示包括以 HFA 227 为推进剂，长链的丙二醇双酯(propylene glycol diester)作为界面活性剂。其中主成分包括 albuterol、沙丁胺醇硫酸盐、倍氯米松二丙酸盐或糠酸莫米松等。

葛兰素史克(GSK)公司于美国专利第 5,653,962、5,658,549、5,744,123 号揭示含有 HFA 的处方专利。选用含有 salmeterol、沙丁胺醇、丙酯氟替卡松等主成份，但无共溶剂及使用低于 0.0001%的界面活性剂。后续相关专利是针对修正药物输送均一性。第 6,315,173、6,510,969 号专利是针对喷头的改良设计。第 6,479,035 号专利则是使用 Fluticasone 及 7~20%酒精为助溶剂，并以 0.5~3%甘油或 PEG 做为界面活性剂。第 5,736,124、5,817,293、5,916,540、5,922,306、6,333,023、6,200,549 及 6,222,339 号专利揭示有关主成分 formoterol，使用 0.01~5%乙醇。第 6,303,103 及 6,238,647 号专利揭示 salmeterol 与抗胆碱药物并用，使用低于 0.0001%的赋形剂。第 6,013,245 号专利关于 beclomethasone、沙丁胺醇，使用 HFA 227 且无接口活性剂。第 5,833,950 号专利揭示 beclomethasone 使用 HFA 及低于 0.0001%的赋形剂。

Aeropharm 公司揭示含有 HFA 的处方专利。于美国专利第 5,891,419 号揭示 flunisolide 只添加 0.5%~2%乙醇。第 5,891,420 号专利揭示以曲安奈德添加 1%~3%乙醇。第 6,458,338 号专利则针对以氨基酸为稳定剂的定量喷雾剂型配方。第 6,447,750、6,540,982、6,540,983、6,548,049 及 6,645,468 号专利揭示主成份药物治疗糖尿病的定量喷雾剂

型。而第 6,464,959 号专利则揭示以治疗糖尿病的主成份药物合并使用氨基酸为稳定剂的定量喷雾剂型。

Baker Norton (今日的 TEVA)公司美国专利第 6,004,537 号揭示以 HFA 推动剂及助溶剂乙醇 10%~40% w/w 溶解主成分 Budesonide、福莫特罗。

Fisons 美国专利第 6,123,924 号揭示主成分如 β_2-受体致效剂：非诺特罗氢溴酸盐、丙卡特罗盐酸盐、沙丁胺醇硫酸盐、特布他林硫酸盐等、同化性类固醇或类固醇成份；倍氯米松二丙酸盐、氟替卡松丙酸盐、tipredane 等及抗组织胺或抗发炎或 acetyl-β-methylcholine bromide 胆碱类成分：喷他脒 isoethionate、tipredanene、docromil sodium、sodium cromoglycate、氯马斯汀、budesonide 等分散于 HFA，并使用 0.00001~10% w/w 的聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)为助悬剂及分子量 400~3,000 的聚乙二醇作为润滑剂。

Chiesi公司于我国 200303767 字号揭示的福莫特罗的超威细配方技术，其含有 0.003-0.192% w/v 间的(R,R)-(±)-福莫特罗反丁烯二酸盐，以加压定量吸入器配方组合技术使用 10~20%乙醇及盐酸调整 pH 值，并强调等于或小于 1.1 微米的颗粒部分大于或等于 30%。在美国专利第 7,223,381 号则是 Budesonide、HFA 推动剂与共溶剂乙醇 13%及 0.2~2% 甘油所构成的配方。

Nektar 公司美国专利第 6,638,495 号则涉及于使用磷脂为赋形剂形成微结构将具生物活性物质散布于加压定量吸入器的配方组合技术。

AstraZeneca 公司美国专利第 6,932,962 号是含有脂肪酸或其盐基、胆盐、磷脂或烷基醣为界面活性剂的 HFA 喷雾剂型，其乙醇使用量可达 5~20%。

University College Cardiff Consultants Limited 美国专利第 7,481,995 号涉及以氨基酸为助悬赋形剂的 HFA MDI 配方技术。

在加压定量吸入喷雾剂型处方上整体观察上述的背景技术，除了药物及 HFA 气体之外，依乙醇的使用状况主要可分为以下技术：

1).无任何添加物:以 GSK 公司为代表，药物完全以悬液模式呈现，但有给药较不易均一的问题。

2).不使用乙醇，单纯使用赋形剂:如 PVP 或丙二醇双酯等。

3).大量乙醇:大于 10%以上乙醇将药物完全溶解，可加或不加其他赋形剂，优点是给药均一性很好，缺点是药物稳定性可能较差及酒精异味病人接受度差等。

4).低中量乙醇:约 1~10%之间乙醇搭配其他赋型剂，此时药物处于部分溶解部分不溶解状态，对于处方的稳定性影响较大，会随着保存时间的经过，造成药物粒径的变化。

5).极低量乙醇:约为 0.2~2%乙醇，如 Valois 公司的配方，优点是药物处于不溶解的悬液状态，药物稳定性优选，然而缺点是给药均一性差，需有其他赋形剂的协助，及在工艺上可能较为困难。

虽然 Valois SAS 曾发表相关于 Budesonide HFA MDI 配方研究且使用 0.1~5% 的 PEG 300、0.2~2% 的乙醇 (Indian Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 69, No. 5, P. 722-724, Sep-Oct 2007)，然而其处方为降低容器对于药品的吸附及提高给药均一性，仍需使用特殊表面电镀过的容器(Standard anodized aluminum canister)充填。当应用于放大工艺或一般容器(aluminum canister)时，便会呈现一些质量问题。所以在制药工业上处方实际量产时，即使处方内容相同，但由于成分混合顺序及充填设备方式的不同，仍会造成质量差异。例如主成分总量不足、药物颗粒黏结及均一性不好等，特别是含有两种主成分的产品，由于其主成分间物化性质及含量比例的差异，更容易发生上述情形。所以在处方内容赋形剂结合工艺上的改变，特别是在运用主成分药物与推动剂及其他赋形剂混合的顺序与均质方式，方能创造出质量稳定、更安全及更有效的加压定量喷雾剂型。

【发明内容】

肺部是较为脆弱的组织，经肺投药时，必需考虑到尽量降低对肺部的伤害。虽然肺部的表面细胞具有运动纤维可将吸入的异物排除，毕竟其排除功能是有限度的，所以在设计吸入剂型配方时，应尽可能使用少量或毒性较低的赋形剂。虽然使用大量助溶剂能让产品呈现优选的均一性，但稳定性将相对地降低。因此本发明研发 HFA MDI 配方的方针，是企图以最少量赋形剂及助溶剂来制备安全有效的悬液剂型，并实现良好的给药均一性及产品长期稳定性，提供足以病人有效进入肺部的剂量(<5 微米)。但由于降低赋形剂及助溶剂的揭示含有 HFA 的处方专利用

量，容易降低产品药物的稳定性及均一性，特别是当产品同时含有两个主成分，例如为乙二型协同剂及皮质类固醇，且两者之间剂量的差异大且物化性质不同时，更容易造成剂型中主成分的均匀度及稳定性变差的现象。又由于悬液剂型工艺中主成分无法与赋形剂之间均匀混合，所以药物颗粒容易再聚集而导致产品有效吸入剂量(Fine Particle Dose)严重降低的现象。

本发明是提供一种定量喷雾吸入剂组合物的制备方法，包括下列步骤:

(a)以 0.05%~10.0%w/w%的酒精混合界面活性剂来形成第一混合液;

(b)分散乙二型协同剂于该第一混合液中以形成第二混合液;

(c)添加氢氟烷推进剂(HFA)于该第二混合液中以形成第三混合液;

(d)再分散皮质类固醇于该第三混合液中;以及

(e)执行充填步骤。

根据上述构想本发明涉及将吸入性药物搭配适当工艺所形成安定且均匀的悬液剂型。将乙二型协同剂(丙卡特罗、沙丁胺醇、Formoterol及 Salmeterol)、皮质类固醇(Budesondie、氟替卡松、Ciclesonide 及 Beclomethasone)或两者药物的结合，氢氟烷类(hydrofluoroalkanes, HFA)推进剂，选择采用 1,1,1,2 四氟乙烷(tetrafluoroethane, HFA 134a, HFC 134a)或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(heptafluoro-n-propane, HFC 227ea, HFC 227, HFA 227)，必要时也可混合使用。表面活性剂选用聚乙二醇(PEG)赋形剂以安定处方，或润滑容器的计量阀(metering valve)降低阻塞情况，其添加量为 0.01%~2.50% w/w%，而以 0.05%~1.50% w/w%优选。一般 PEG 在此浓度下不会影响主成分的溶解度而使其稳定性降低。其 PEG 以 100~6000 为宜，除呈现助悬作用外，添加量变更可改变粒径的分布，可视为粒径调节剂。而无水乙醇的添加重量比率为 0.05%~10.0% w/w%，而以 0.25%~2.0% w/w%优选。在此浓度下，无水乙醇不但可协助 PEG 溶解，还可降低喷雾剂剂型喷出瞬间喷头挥发 HFA，所造成主成分颗粒聚集的现象。另外本发明中表面活性剂是选用聚乙二醇 100~6000 分子量的市售品，而以乙醇量调整所需的黏性。

根据上述构想，具体而言本发明是所提供一种定量喷雾吸入剂组合物的制备方法，包括下列步骤:

(a)以 0.05%~10.0%w/w%酒精作为醇类溶媒混合界面活性剂形成混合液，

(b)分散乙二型协同剂于混合液形成均匀溶液，

(c)添加 HFA 于均匀溶液，

(d)再将皮质类固醇分散于该均匀溶液：以及

(e)进行冷冻充填或加压充填的步骤。

本发明的喷雾剂剂型工艺部分，为掌控主成分颗粒的均一性，让 PEG 均匀分散于 HFA 是工艺上重要步骤。先将少量酒精及 PEG 混合均匀，由于吸入性药品的颗粒相当微细，在溶液中仍容易聚集。为了使 PEG 能均匀分散颗粒，这时必须以超音波震荡方式混合以形成浓缩液。酒精及 PEG 混合溶液的粘度及体积可随着主成分的用量及特性而变动，但不宜超过总处方量的 2% w/w%。但如主成分药物含量较高，且外观体积远大于酒精及PEG混合溶液体积量时，不需先与酒精及PEG混合。而上述制备的浓缩液或酒精及PEG混合溶液再与HFA搅拌均质形成均质液，才缓慢将含量高的主成分加入均质液混合。此工艺于赋型剂加入顺序及混合方式有着不可变更的影响，特别是对于放大工艺时，药物颗粒的均匀分散程度及主成分药物沾粘于混合槽的量，有着相当明显的改善，最后才进行冷冻充填或加压充填的步骤。

【实施方式】

评估给药均一性(Delivery dose uniformity):

喷雾剂型的药效及安全性受给药均一性影响；包括

1.悬液能否于摇晃瓶身时快速地分布均匀

2.摇晃后维持均匀的悬浮状态达 5 秒以上时间

3.喷雾剂喷头的公差范围(美国食品药物管理局规定合格范围一批喷头的平均为目标值±10%，个别喷头为目标值±15%)

为取得可信的均一性检测，依据美国 USP 药典规定的剂量取样装置(DUSA, Dose Unit Sampling Apparatus)搭配 1μm 玻璃纤维滤膜，于规定的抽气流速(28.3 L/min)下进行喷雾取样后，经由高效率层析分析

仪分别测量启动器(Actuator,或称口含器 mouthpiece)及取样集药装置内的药物量，检测整瓶中开始的三喷、中间四喷及最后标示的三喷的个别进行单一剂量的检测，其规格依据药典规范为单一喷量主成分需在标示剂量的 25 %内，其全部 10 喷主成分含量的平均值需在标示剂量的 15 %内。并经由加速稳定性条件为 40℃、相对湿度 75%维持 6 个月储架期，评估其给药均一性。

评估粒径分布分析(Particle size distribution):

为确认药物颗粒粒径分布情形，喷雾取样依据美国 USP 药典规定的抽气流速(30.0 L/min)，使用 Next Generation Cascade Impactor 进行药物颗粒喷雾取样粒径分析。并由加速稳定性条件为 40℃、相对湿度 75%维持 6 个月储架期，观察其用 Next Generation Cascade Impactor 分析时每一阶层颗粒分布改变情形，评估药物颗粒悬浮于处方溶液中的稳定性。

依照本发明喷雾剂剂型工艺配方实施例一的喷雾剂，进行给药均一性分析，如第一图所示。一喷标示剂量为 180 mcg 的布地奈德经过 6 个月加速性稳定性试验(40℃、相对湿度 75%)后，每罐喷雾剂中包含前中后共 10 喷的给药剂量，均合乎药典所规定的单喷不得超过标示剂量的 25%及平均值不得超过标示剂量的 15%以内。另如第二图显示一喷标示剂量为 10 mcg 的盐酸丙卡特罗(丙卡特罗 HCl)经过 6 个月加速性稳定性试验(40℃、相对湿度 75%)后，其每罐喷雾剂包含前中后共 10 喷的给药剂量，均合乎药典所规定的单喷不得超过标示剂量的 25%及平均值不得超过标示剂量的 15%以内。

如第三图粒径分布分析显示布地奈德经过 6 个月加速性稳定性试验(40℃、相对湿度 75%)后，其使用 Next Generation Cascade Impactor 分析的每一阶层，包含启动器(actuator)、L 型管(L-throat)、第一阶(Stage 1)、第二阶(Stage 2)、第三阶(Stage 3)、第四阶(Stage 4)、第五阶(Stage 5)、第六阶(Stage 6)、第七阶(Stage 7)及微细孔径收集器(micro-orifice

collector; MOC)，布地奈德的含量与起始时间点产品间在每一阶层并无显著差异变化(ANOVA test, p>0.05)。

如第四图粒径分布分析，显示盐酸丙卡特罗经过 6 个月加速性稳定性试验(40℃、相对湿度 75%)后，其使用 Next Generation Cascade Impactor 分析的每一阶层盐酸丙卡特罗的含量与起始时间点产品间并无显著变化(ANOVA test, p>0.05)。

配方实施例七喷雾剂的氟替卡松给药均一性分析，如第五图显示 1 喷标示剂量为 250 mcg 的氟替卡松经过 6 个月加速性稳定性试验(40℃、相对湿度 75%)后，其每罐喷雾剂包含前中后共 10 喷的给药剂量，均合乎药典所规定的单喷不得超过标示剂量的 25%及平均值不得超过标示剂量的 15%以内。

配方实施例七喷雾剂的氟替卡松粒径分布分析，如第六图显示氟替卡松经过 6 个月加速性稳定性试验(40℃、相对湿度 75%)后，其使用 Next Generation Cascade Impactor 分析的每一阶层氟替卡松的含量与起始时间点产品间并无显著变化(ANOVA test, p>0.05)。

配方实施例九喷雾剂的硫酸沙丁胺醇(沙丁胺醇硫酸盐)均一性分析，如第七图显示 1 喷标示剂量为 250 mcg 的沙丁胺醇经过 6 个月加速性稳定性试验(40℃、相对湿度 75%)后，其每罐喷雾剂包含前中后共 10 喷的给药剂量，均合乎药典所规定的单喷不得超过标示剂量的 25%及平均值不得超过标示剂量的 15%以内。

沙丁胺醇粒径分布分析，如第八图显示沙丁胺醇经过 6 个月加速性稳定性试验(40℃、相对湿度 75%)后，其使用 Next Generation Cascade Impactor 分析的每一阶层沙丁胺醇的含量与起始时间点产品间并无显著变化(ANOVA test, p>0.05)。

本发明针对加压定量喷雾剂型于放大工艺时，提升产品充填时的含量稳定性、给药均一性及质量稳定性，特别是产品结合两种相对物化性质差异大的主成分时，其处方应用于工艺上深具相当产业价值，援依法提出申请。本案所提出的「制备用于治疗呼吸道疾病的定量喷雾吸入剂的工艺方法」将可由下列实施例的说明而得到充分了解，使得本领域技术人员可据以完成。然而本案的实施例是证实，非受该实施型态所限制，

熟习本领域的人士当可依既揭露实施例的精神推演出其他实施例，则这些实施例皆当属于本发明所附权利要求的所保护范畴。

工艺实施例一:

丙卡特罗 HCl	0.014%	W/W%
布地奈德	0.252%	W/W%
HFA 227	98.984%	W/W%
无水酒精	0.500%	W/W%
PEG 6000	0.250%	W/W%
总量	100.000%	W/W%

工艺说明

PEG 6000 完全溶解于无水酒精形成混合液，再将 Procaterol HCl 倒入混合液中以超音波震荡方式溶解成均质液。HFA 227 与均质液再进行均质混合后，缓慢加入布地奈德，最后才进行冷冻充填或加压充填。

工艺实施例二:

丙醋氟替卡松	0.350%	W/W%
HFA 134a	98.900%	W/W%
无水酒精	0.500%	W/W%
PEG 400	0.250%	W/W%
总量	100.000%	W/W%

工艺说明

PEG 400 完全溶解于无水酒精形成混合液。HFA 134a 与混合液再进行均质混合后，缓慢加入丙醋氟替卡松，最后才进行冷冻充填或加压充填。

工艺实施例三:

沙丁胺醇硫酸盐	0.168%	W/W%

丙酯氟替卡松	0.322%	W/W%
HFA 134a	97.510%	W/W%
无水酒精	1.000%	W/W%
PEG 100	1.000%	W/W%
总量	100.000%	W/W%

工艺说明

PEG 100 完全溶解于无水酒精形成混合液，再将 Albuterol Salfatel 倒入混合液中以超音波震荡方式溶解成均质液。HFA 227 与均质液再进行均质混合后，缓慢加入丙酯氟替卡松，最后才进行冷冻充填或加压充填。

工艺实施例四:

丙卡特罗	0.014%	W/W%
HFA 227	99.286%	W/W%
无水酒精	0.500%	W/W%
PEG 2000	0.200%	W/W%
总量	100.000%	W/W%

工艺说明

PEG 2000 完全溶解于无水酒精形成混合液，再将 Procaterol HCl 倒入混合液中以超音波震荡方式溶解成均质液。HFA 227 与均质液再进行均质混合，最后才进行冷冻充填或加压充填。

配方实施例一:

丙卡特罗 HCl	0.014%	W/W%
布地奈德	0.280%	W/W%
HFA 134a	98.906%	W/W%
酒精	0.500%	W/W%
PEG 2000	0.300%	W/W%
总量	100.00%	W/W%

配方实施例二:

丙卡特罗 HCl	0.014%	W/W%
丙酯氟替卡松	0.350%	W/W%
HFA 227	98.886%	W/W%
酒精	0.250%	W/W%
PEG 400	0.500%	W/W%
总量	100.000%	W/W%

配方实施例三:

沙丁胺醇硫酸盐	0.168%	W/W%
丙酯氟替卡松	0.322%	W/W%
HFA 227	97.510%	W/W%
无水酒精	1.500%	W/W%
PEG 400	0.500%	W/W%
总量	100.000%	W/W%

配方实施例四:

丙卡特罗	0.014%	W/W%
HFA 134a	97.986%	W/W%
无水酒精	1.000%	W/W%
PEG 100	1.000%	W/W%
总量	100.000%	W/W%

配方实施例五:

丙卡特罗 HCl	0.014%	W/W%
布地奈德	0.333%	W/W%
HFA 134a	98.903%	W/W%
酒精	0.250%	W/W%
PEG 400	0.500%	W/W%
总量	100.000%	W/W%

配方实施例六:

布地奈德	0.330%	W/W%
HFA 227	99.530%	W/W%
酒精	1.500%	W/W%
PEG 2000	0.500%	W/W%
总量	100.000%	W/W%

配方实施例七:

丙酯氟替卡松	0.351%	W/W%
HFA 227	97.899%	W/W%
酒精	1.500%	W/W%
PEG 6000	0.250%	W/W%
总量	100.000%	W/W%

配方实施例八:

丙卡特罗 HCl	0.014%	W/W%
环索奈德	0.286%	W/W%
HFA 227	98.950%	W/W%
酒精	0.500%	W/W%
PEG 100	1.000%	W/W%
总量	100.000%	W/W%

配方实施例九:

沙丁胺醇硫酸盐	0.396%	W/W%
HFA 134a	96.604%	W/W%
酒精	2.500%	W/W%
PEG 6000	0.500%	W/W%
总量	100.000%	W/W%

配方实施例十:

沙丁胺醇硫酸盐	0.168%	W/W%
倍氯米松二丙酸盐	0.286%	W/W%
HFA 134a	96.546%	W/W%
酒精	1.500%	W/W%
PEG 100	1.500%	W/W%
总量	100.000%	W/W%

配方实施例十一:

丙卡特罗 HCl	0.014%	W/W%
倍氯米松二丙酸盐	0.286%	W/W%
HFA 227	98.950%	W/W%
酒精	0.250%	W/W%
PEG 400	0.500%	W/W%
总量	100.000%	W/W%

实施例

1.一种定量喷雾吸入剂组合物的制备方法，包括下列步骤:

(a)以 0.05%~10.0%w/w%的酒精混合界面活性剂来形成第一混合液;

(b)分散乙二型协同剂于该第一混合液中以形成第二混合液;

(c)添加氢氟烷推进剂(HFA)于该第二混合液中以形成第三混合液;

(d)再分散皮质类固醇于该第三混合液中;以及

(e)执行充填步骤。

2.一种定量喷雾吸入剂组合物的制备方法，包括下列步骤:

(a)以 0.05%~10.0%w/w%酒精混合界面活性剂形成第一混合液，

(b)分散乙二型协同剂于第一混合液形成第二混合液，

(c)添加 HFA 于第二混合液形成第三混合液: 以及

(d)再分散皮质类固醇于第三混合液。

3.一种定量喷雾吸入剂组合物的制备方法，包括下列步骤:

(a)以 0.05%~0.25%w/w%酒精混合界面活性剂形成第一混合液:

(b)分散乙二型协同剂于第一混合液形成第二混合液：以及

(c)添加 HFA 于第二混合液形成第三混合液。

4.如实施例 1 所述的制备方法，其中皮质类固醇药物，选自布地奈德、氟替卡松、倍氯米松、环索奈德及其盐基形态药物丙酯氟替卡松、倍氯米松二丙酸盐至少其中之一。

5.如实施例 1 所述的制备方法，其中乙二型协同剂，选自沙丁胺醇、丙卡特罗、福莫特罗及其盐基药物硫酸沙丁胺醇、盐酸丙卡特罗、富马酸福莫特罗至少其中之一。

6.如实施例 1 所述的制备方法，其醇类溶媒是无水乙醇。

7.如权利要求第 1 项所述的制备方法，其中混合，是以震荡方式令混合均匀。

8.如实施例 5 所述的制备方法，其醇类溶媒最优选添加重量比率为 0.25%~2.0% w/w%。

9.如权利要求第 1 项所述的制备方法，其界面活性剂是选用聚乙二醇(PEG) 100 到聚乙二醇 6000 至少其中之一。

10.实施例 9 所述的制备方法，其界面活性剂优选添加量为 0.01%~2.50% w/w%。

11.实施例 9 所述的制备方法，其界面活性剂优选添加量为 0.05%~1.50% w/w%。

12.实施例 1 所述的制备方法，其中该氢氟烷推进剂(HFA)选用 HFA 134a 或 HFA 227。

13.如实施例 12 所述的制备方法，其中该氢氟烷推进剂可选用 HFA 134a 与 HFA 227 并用的组合。

14.一种定量喷雾吸入剂组合物，依照权利要求第 1 项所述的制备方法所制备，该组合物供气喘或慢性肺阻塞病人气喘发作的紧急用药，睡前或睡醒的偏极性控制用药。

虽然本发明已以优选实施例揭露如上，然其并非用以限定本发明的范围，任何本领域技术人员，在不脱离本发明的精神和范围内，当可作各种更动与润饰，因此本发明的保护范围当视后附的权利要求所界定者为准。

【附图说明】

第一图、配方实施例一的布地奈德给药均一性分析。

第二图、配方实施例一的盐酸丙卡特罗给药均一性分析。

第三图、配方实施例一的布地奈德粒径分布分析。

1.启动器(actuator)

2.L 型管(L-throat)

3.第一阶+第二阶

4.第三阶

5.第四阶

6.第五阶

7.第六阶+第七阶+微细孔径收集器(micro-orifice collector; MOC)

第四图、配方实施例一的盐酸丙卡特罗粒径分布分析。

1.启动器(actuator)

2.L 型管(L-throat)

3.第一阶+第二阶

4.第三阶

5.第四阶

6.第五阶

7.第六阶+第七阶+微细孔径收集器(micro-orifice collector; MOC)

第五图、配方实施例七的氟替卡松给药均一性分析。

第六图、配方实施例七的氟替卡松粒径分布分析。

1.启动器(actuator)

2.L 型管(L-throat)

3.第一阶

4.第二阶

5.第三阶

6.第四阶

7.第五阶

8.第六阶

9.第七阶

10. 微细孔径收集器(micro-orifice collector; MOC)

第七图、配方实施例九的硫酸沙丁胺醇均一性分析。

第八图、配方实施例九的硫酸沙丁胺醇粒径分布分析。

1.启动器(actuator)

2.L 型管(L-throat)

3.第一阶

4.第二阶

5.第三阶

6.第四阶

7.第五阶

8.第六阶

9.第七阶

10. 微细孔径收集器(micro-orifice collector; MOC)

权 利 要 求

1.一种定量喷雾吸入剂组合物的制备方法，包括下列步骤:

(a)以 0.05%~10.0%w/w%的酒精混合界面活性剂来形成第一混合液;

(b)分散乙二型协同剂于该第一混合液中以形成第二混合液;

(c)添加氢氟烷推进剂(HFA)于该第二混合液中以形成第三混合液;

(d)再分散皮质类固醇于该第三混合液中;以及

(e)执行充填步骤。

2.如权利要求第 1 项所述的制备方法，其中该皮质类固醇药物选自布地奈德、氟替卡松、倍氯米松、环索奈德及其盐基形态药物丙醋氟替卡松、及倍氯米松二丙酸盐至少其中之一。

3.如权利要求第 1 项所述的制备方法，其中该乙二型协同剂选自沙丁胺醇、丙卡特罗、福莫特罗及其盐基药物硫酸沙丁胺醇、盐酸丙卡特罗、及富马酸福莫特罗至少其中之一。

4.如权利要求第 1 项所述的制备方法，其中醇类溶媒的添加重量比率为 0.25%~2.0% w/w%。

5.如权利要求第 1 项所述的制备方法，其中该界面活性剂选自聚乙二醇(PEG) 100 到聚乙二醇 6000 至少其中之一。

6.如权利要求第 1 项所述的制备方法，其中该界面活性剂的添加重量比率为 0.01%~2.50% w/w%。

7.如权利要求第 1 项所述的制备方法，其中该氢氟烷推进剂是 HFA 134a、HFA 227 或其组合。

8.一种定量喷雾吸入剂组合物的制备方法，包括下列步骤:

(a)以 0.05%~10.0%w/w%酒精混合界面活性剂来形成第一混合液;

(b)分散乙二型协同剂于该第一混合液中以形成第二混合液;

(c)添加氢氟烷推进剂于该第二混合液中以形成第三混合液;以及

(d)再分散皮质类固醇于该第三混合液中。

9.一种定量喷雾吸入剂组合物的制备方法，包括下列步骤:

(a)以 0.05%~0.25%w/w%酒精混合界面活性剂来形成第一混合液;

(b)分散乙二型协同剂于该第一混合液中以形成第二混合液;以及

(c)添加氢氟烷推进剂于该第二混合液中以形成第三混合液。

10.一种定量喷雾吸入剂组合物，是依照权利要求第 1 项所述的制备方法来制备，该组合物为供气喘或慢性肺阻塞病人气喘发作的紧急用药，及睡前或睡醒的偏极性控制用药。