

# 發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：9313328

※ 申請日期：93-11-07

※IPC 分類：

C07D 451/10, 451/14, (2006.01)

A61K 31/46, (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

具有抗膽鹼功效之新穎無水晶體

A61P 11/06, 11/00 (2006.01)

NOVEL CRYSTALLINE ANHYDRATE WITH ANTICHOLINERGIC EFFICACY

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

漢茲-傑德 卡雷斯

KLAES, HEINZ-GERD

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街 173 號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國

GERMANY

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 沃德瑪 普弗仁構  
PFRENGLE, WALDEMAR

2. 彼德 席格  
SIEGER, PETER

國 籍：(中文/英文)

1.2.均德國 GERMANY

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2003 年 11 月 03 日；03025077.3

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

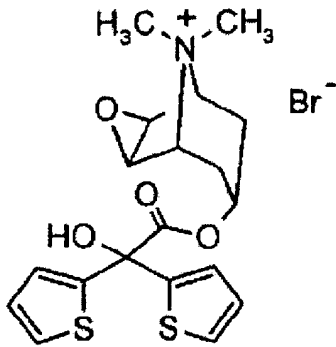
## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種新穎噻托品溴化物無水晶體、其製備方法及其用於製備供治療呼吸道疾病，特定言之治療COPD(慢性障礙性肺病)及哮喘之醫藥組合物之用途。

### 【先前技術】

噻托品溴化物係自歐洲專利申請案EP 418 716 A1中所知且具有下列化學結構：



噻托品溴化物係一種高效且長效之抗膽鹼藥物，其可用於治療呼吸道疾病，特定言之為COPD(慢性障礙性肺病)及哮喘。此處噻托品(tiotropium)係指游離銨陽離子。

噻托品溴化物較佳藉由吸入方式投與。可使用封裝於適當之膠囊中的適當之可吸入粉末(吸入劑)。或者，其投藥方式可為使用適當之可吸入氣霧劑。該等可吸入氣霧劑亦包括粉末狀之可吸入氣霧劑，其含有(例如)HFA134a、HFA227或其混合物作為推進氣體。

上述適用於藉由吸入投與醫藥學上之活性物質的組合物的正確製備係依據各種與活性物質本身性質有關之參數。

在使用方式如同可吸入粉末形式或可吸入氣霧劑形式之噻托品溴化物之醫藥組合物中，活性物質晶體以研磨(微粉化)形式使用以製備調配物。因為醫藥調配物之醫藥品質要求活性物質應一直具備同樣之晶體改質，所以由此觀點活性物質晶體之穩定性及特性亦應符合嚴格要求。特定言之需要以統一及明確定義之晶體改質形式來製備活性物質。特定言之亦需要以經甚至長期儲存亦保持高度穩定性之特徵之晶體形式來製備活性物質。例如，晶體改質吸附濕氣之程度越低則其晶體結構之物理穩定性越高。

因此本發明之目標係提供一種可符合上述高要求之新穎穩定晶體形式的化合物噻托品溴化物，其可由任意醫藥學上之活性物質製得。特定言之本發明係提供一種僅具有受限吸濕特徵之噻托品溴化物之晶體改質。

### 【發明內容】

已發現視工業生產後所得之粗產物純化過程中所使用之條件的選擇而定，噻托品溴化物可經不同晶體改質而得到。

已發現該等不同改質可藉由用於結晶作用之溶劑之選取及結晶製程中選定之操作條件之選取而明確得到。

已令人驚奇地發現，從藉由選取特殊反應條件而以晶體形式得到之及先前技術中WO 02/30928首次描述之單水合噻托品溴化物開始，便可得到噻托品溴化物之無水晶體改質，其可達到上述高要求且藉此可解決本發明之根本問題。因此，本發明係關於噻托品溴化物無水晶體。任何對本發明範疇內之術語無水噻托品溴化物所作的引用係看作

對如本發明之噻托品溴化物無水晶體的引用。

另一態樣本發明係關於一種製備新穎晶體形式之無水噻托品溴化物之方法，其可藉由以下實例部分中之實例來說明。

如本發明之無水噻托品溴化物之特徵特定言之係輕度吸濕性，其確保該晶體改質之高度穩定性。如本發明之噻托品溴化物無水晶體係高度結晶的且因此特定言之非常適於製備以吸入方式投藥之醫藥調配物。

本發明亦係關於一種如本發明之噻托品溴化物無水晶體之用途，其可用於製備供治療呼吸道疾病，特定言之治療 COPD 及 / 或哮喘之醫藥組合物。

### 【實施方式】

以下實例將進一步闡述本發明而並非藉由以下實例將本發明之範疇侷限於該等具體實施例中。

#### A.I. 起始物質

單水合噻托品溴化物：

根據 WO 02/30928 所揭示，將由例如使用歐洲專利申請案 EP 418 716 號所描述之方法而得到之噻托品溴化物轉化為單水合噻托品溴化物晶體。此係作為製備如本發明之無水噻托品溴化物之起始化合物。

#### A.II. 如本發明之合成實例

實例 1：

將 10.0 g 單水合噻托品溴化物加入 100 ml 水中且使其於沸騰溫度下溶解。隨後加入 80.0 g 氟化銨。於約 20-25°C 攪

拌18小時後分離結晶析出之產物且於70°C乾燥。將所得之粗產物於沸騰溫度下溶解於25 ml甲醇中，將熱溶液過濾隨後冷卻至周圍溫度(約20-25°C)。將(以玻璃棒)刮燒瓶壁後即刻結晶析出之產物分離且於50°C下乾燥。

產量：7.35 g無水噻托品溴化物，白色固體。

#### 實例2：

將4.39 g單水合噻托品溴化物置於25 ml甲醇中且使其於沸騰溫度下溶解。以少許如實例1所得之噻托品溴化物無水晶體之晶體來使該澄清溶液結晶。在溫暖狀態時即有產物結晶析出。將緩慢冷卻至周圍溫度(約20-25°C)後所得之沈澱物過濾且於50°C下乾燥。產量：3.47 g無水噻托品溴化物，白色固體。

#### A.III.如本發明之無水噻托品溴化物之特徵描述

藉由上述方法所得之無水噻托品溴化物係高度結晶。其可藉由X-光粉末繞射進一步研究。使用下列程序以記錄如下詳述之X-光粉末圖。

使用帶有OED(=位置敏感偵測器)之Bruker D8 Advanced於本發明範疇內記錄X-光粉末圖(CuK $\alpha$ -輻射， $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$ ，30 kV，40 mA)。

如本發明之無水噻托品溴化物之X-光粉末圖係如圖1所示。

下表1列出特徵峰及標準化強度。

表 1 :

$2\theta$ [°]	$d_{hkl}$ [Å]	強度 [%]
8.39	10.53	4
11.33	7.80	27
13.50	6.55	53
14.13	6.26	65
14.70	6.02	73
15.28	5.79	31
15.72	5.63	7
15.98	5.54	33
16.32	5.43	11
16.95	5.23	45
17.90	4.95	76
18.55	4.78	100
19.07	4.65	62
19.46	4.56	36
20.32	4.37	10
20.40	4.35	12
21.75	4.08	23
22.60	3.93	77
22.83	3.89	20
23.21	3.83	86
24.01	3.70	17
24.40	3.64	13
24.93	3.57	8
25.27	3.52	60
25.55	3.48	28
25.95	3.43	7
26.21	3.40	30
26.38	3.38	18
27.26	3.27	24
27.60	3.23	8
28.07	3.18	44
28.38	3.14	67
28.58	3.12	35
29.93	2.98	19
30.18	2.96	21
30.52	2.93	10

30.91	2.89	17
31.82	2.81	46
32.32	2.77	13
32.94	2.72	7
33.49	2.67	13
34.80	2.58	31

上表中" $2\theta[^\circ]$ "數值代表繞射角之度數及" $d_{hkl}[\text{\AA}]$ "數值代表以 $\text{\AA}$ 表示之指定的晶格平面間隔。

因此本發明係關於噻托品溴化物無水晶體，其特徵為在X-光粉末圖中具有特徵值： $d=6.02 \text{\AA}$ ； $4.95 \text{\AA}$ ； $4.78 \text{\AA}$ ； $3.93 \text{\AA}$ 及 $3.83 \text{\AA}$ ，除其他因素外。

#### B.含有如本發明之無水噻托品溴化物之調配物

如本發明之噻托品溴化物無水晶體係高度結晶且因此特定言之適於製備例如以吸入方式投藥之醫藥調配物(如可吸入粉末)或例如含推進劑之氣霧劑調配物，特定言之為可吸入粉末及含推進劑之氣霧劑懸浮液。

##### B.1.可吸入粉末

本發明亦係關於含有0.001至3%之噻托品呈如本發明之噻托品溴化物無水晶體形式之可吸入粉末，其與生理上可接受之賦形劑結合。此處噻托品意謂銨根陽離子。

根據本發明含0.01至2%噻托品之可吸入粉末係較佳的。尤其較佳之可吸入粉末含噻托品之量為約0.03至1%，較佳為0.05至0.6%，尤其較佳為0.06至0.3%。最終，根據本發明含約0.08至0.22%噻托品之可吸入粉末係尤為重要的。

以上所列出之噻托品之含量係以其所含噻托品陽離子之含量計。

本發明所使用之賦形劑係藉由運用目前此項技術中已知之適當研磨及/或篩檢方法而製備。如本發明所使用之賦形劑亦可為藉由將不同平均顆粒尺寸之賦形劑部分混合所得之賦形劑混合物。

用於製備可吸入粉末以用作如本發明之吸入劑之生理上可接受的賦形劑實例包括單醣類(如葡萄糖、果糖或阿拉伯糖)、雙醣類(如乳糖、蔗糖、麥芽糖、海藻糖)、寡醣類及多醣類(如葡聚糖、糊精、麥芽糊精、澱粉、纖維素)、多元醇類(如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇)、環糊精類(如 $\alpha$ -環糊精、 $\beta$ -環糊精、 $\gamma$ -環糊精、甲基- $\beta$ -環糊精、羥丙基- $\beta$ -環糊精)、胺基酸類(如精胺酸鹽酸鹽)或鹽類(如氯化鈉、碳酸鈣)或其混合物。較佳為使用單醣或雙醣，而較佳使用乳糖或葡萄糖，尤其(但並非絕對)是其水合物形式。為達成本發明之目標，乳糖為尤其較佳之賦形劑，而單水合乳糖特定言之為最佳。

在如本發明之可吸入粉末範疇內，賦形劑所具有之最大平均顆粒尺寸係高至250  $\mu\text{m}$ ，較佳為10至150  $\mu\text{m}$ ，最佳為15至80  $\mu\text{m}$ 。有時好像適於在上述賦形劑中加入更細的平均顆粒尺寸為1至9  $\mu\text{m}$ 之賦形劑部分。該等較細賦形劑亦係選自上文中所列出之可能賦形劑之群。平均顆粒尺寸可由此項技術中已知之方法測得(例如參照WO 02/30389，段落A與段落C)。最終，為製備本發明之可吸入粉末，可在賦形劑混合物中加入微粉化之噻托品溴化物無水晶體，較佳係其特徵在於平均顆粒尺寸為0.5至10  $\mu\text{m}$ ，尤其較佳為1至5

$\mu\text{m}$ (例如參照 WO 02/30389, 段落 B)。研磨及微粉化活性物質之方法係由先前技術而為人所知。

若將未特定製備之賦形劑混合物用作賦形劑，則尤其較佳為使用具有 10 至 50  $\mu\text{m}$  平均顆粒尺寸及含 0.5 至 6  $\mu\text{m}$  之 10% 細含量的賦形劑。

此處平均顆粒尺寸意謂以使用乾式分散法之雷射繞射計所量得之體積分佈之 50% 值。平均顆粒尺寸可由使用此項技術中已知之方法測得(參照例如 WO 02/30389, 段落 A 與段落 C)。類似地，在此情況下之 10% 細含量係指使用雷射繞射計所量測之體積分佈之 10% 值。換言之，為達成本發明之目標，10% 細含量係指顆粒尺寸以下僅能發現 10% 顆粒數量之該顆粒尺寸(以體積分佈計)。

除非特定地作出相反的說明，否則本發明範疇內所給出之百分比皆指重量百分比。

在尤其較佳之可吸入粉末中，賦形劑之特徵在於平均顆粒尺寸為 12 至 35  $\mu\text{m}$ ，尤其較佳為 13 至 30  $\mu\text{m}$ 。亦尤其較佳為如下之可吸入粉末：10% 細含量為約 1 至 4  $\mu\text{m}$ ，較佳為約 1.5 至 3  $\mu\text{m}$ 。

根據本發明所基於之問題，如本發明之可吸入粉末之特徵為在單劑量之精確度之意義上具有高度均質性。其為大約小於 8%，較佳小於 6%，最佳小於 4%。

將起始物質稱出後，可使用此項技術中已知之方法自賦形劑及活性物質製備可吸入粉末。例如可參考 WO 02/30390 所揭示之內容。舉例而言，如本發明之可吸入粉末因此可

藉由以下所述之方法而獲得。在以下所述之製備方法中，該等組份係按所述重量比使用於上述可吸入粉末組合物。

首先，將賦形劑與活性物質置於一適當之混合容器中。所用之活性物質之平均顆粒尺寸為0.5至10  $\mu\text{m}$ ，較佳為1至6  $\mu\text{m}$ ，最佳為2至5  $\mu\text{m}$ 。較佳使用濾篩或顆粒篩來加入賦形劑及活性物質，其中該等篩的網目尺寸為0.1至2 mm，較佳為0.3至1 mm，最佳為0.3至0.6 mm。較佳為先將賦形劑放入隨後將活性物質加入至該混合容器中。在這混合過程期間，較佳為將該等兩種組份分批加入。尤其較佳為將該等兩種組份以交替層方式過篩。在加入賦形劑與活性物質的同時混合該等兩種組份。然而較佳為僅在該等兩種組份層過篩後將其混合。

本發明亦係關於一種如本發明之可吸入粉末之用途，其係用於製備供治療呼吸道疾病，特定言之治療COPD及/或哮喘之醫藥組合物。

如本發明之可吸入粉末，例如可使用吸入器來投藥，其中該吸入器可藉由量測腔室自儲存器中量出單劑量(例如根據US 4570630A)或藉由其他方法來計量(例如根據DE 36 25 685 A)。然而，如本發明之可吸入粉末較佳係封裝於膠囊中(以製成所謂之吸入劑)，例如其可用於如彼等WO 94/28958所描述之吸入器中。

含有如本發明之可吸入粉末之膠囊最佳為使用圖2所示之吸入器來投藥。該吸入器之特徵為具有一外殼1，其含有兩個視窗2；一平臺3，其內部具有空氣入口且其具有經濾

篩外殼4緊固之濾篩5；一連接於平臺3之吸入腔室6，其上為一帶有兩個銳釘7且可與彈簧8反向活動之推動按鈕9；及一吹口12，其經軸10連接於外殼1、平臺3及蓋11以使其彈出打開或彈回關閉且連接於用於調節流動阻力之氣孔13。

本發明進一步係關於一種含有如本發明之噻托品溴化物無水晶體之可吸入粉末之用途，其係用於製備供治療呼吸道疾病，特定言之治療COPD及/或哮喘之醫藥組合物，其特徵在於使用上述及圖2所示之吸入器。

對於使用粉末填充之膠囊來投與含有如本發明之噻托品溴化物無水晶體之可吸入粉末而言，尤其較佳係使用膠囊，其材料係選自合成塑料，最佳為選自聚乙烯、聚碳酸酯、聚酯、聚丙烯及聚乙烯對苯二甲酸酯。尤其較佳之合成塑料材料為聚乙烯、聚碳酸酯或聚對苯二甲酸乙二酯。若將如本發明之尤其較佳之聚乙烯用作膠囊材料之一，則所用之聚乙烯密度最好介於900與1000 kg/m<sup>3</sup>之間，較佳為940至980 kg/m<sup>3</sup>，更佳為約960至970 kg/m<sup>3</sup>(高密度聚乙烯)。如本發明之合成塑料可藉由使用此項技術中已知之方法以各種方式來加工。根據本發明，塑料之射出成形係較佳。不使用脫模劑之注模法係尤其較佳。該製備方法係明確定義的且其特徵為尤其可再生。

本發明之另一態樣係關於上述膠囊，其含有上述如本發明之可吸入粉末。該等膠囊含有之可吸入粉末為約1至20 mg，較佳為約3至15 mg，最佳為約4至12 mg。如本發明之較佳調配物含有4至6 mg可吸入粉末。根據本發明用於吸入

之含有 8 至 12 mg 之量的如本發明之調配物的膠囊係同樣重要。

本發明亦係關於由一或多種上述膠囊組成之吸入套組，其特徵為如本發明之可吸入粉末之含量與如圖 2 之吸入器相關聯。

本發明亦係關於上述以如本發明之可吸入粉末的含量為特徵之膠囊的用途，其係用於製備供治療呼吸道疾病，特定言之治療 COPD 及 / 或哮喘之醫藥組合物。

含有如本發明之可吸入粉末的填充膠囊係由此項技術中已知之方法將如本發明之可吸入粉末填充入空膠囊來製備。

#### **B.1.1. 如本發明之可吸入粉末之實例**

下列實例將更詳盡地闡明本發明而並非將本發明之範疇侷限於舉例說明下列具體實施例。

##### **B.1.1.1. 起始材料**

###### **活性物質**

如本發明之噻托品溴化物無水晶體係用於製備如本發明之可吸入粉末。此活性物質之微粉化可類似地按此項技術中已知之方法(例如參照 WO 03/078429 A1)進行。其中於本發明範疇內對如本發明之噻托品溴化物無水晶體之平均顆粒尺寸作出引用，此係根據此項技術中已知之量測方法來測定(例如參照 WO 03/078429 A1，段落 D.2)。

###### **賦形劑：**

下列實例中使用單水合乳糖作為賦形劑。例如其可獲自

Borculo Domo Ingredients(荷蘭寶地乳品公司)、Borculo/NL 產品名為 *Lactochem Extra Fine Powder*。該等級之乳糖符合本發明之顆粒尺寸及比表面積之規格。例如，以下實例中使用具有下列規格之多批乳糖。

#### B.1.1.2.製備如本發明之粉末調配物

##### I)裝置

例如可使用下列機器與設備來製備可吸入粉末：

**混合容器或粉末混合器：**Turbulamischer 2 L, 2C型；由 Willy A. Bachofen AG生產，CH-4500 Basel

**手持式濾篩：**網目尺寸為0.135 mm

將含有噻托品之可吸入粉末以手工或機械方式填充於空吸入膠囊中。可使用下列設備。

**膠囊填充機：**

MG2, G100型，製造商：MG2 S.r.l, I-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO)，義大利

**調配物實例1：**

**粉末混合物：**

使用299.39 g賦形劑及0.61 g微粉化之噻托品溴化物無水晶體以製備粉末混合物。

將約40至45 g賦形劑經網目尺寸為0.315 mm之手持式濾篩置放於適當之混合容器中。隨後將約90至110 mg分批噻托品溴化物無水晶體與約40至45 mg分批賦形劑以交替層過篩。分別加入通過7層之賦形劑及通過6層之活性物質。

過篩後將該等成分混合(混合速率為900 rpm)。將最終混

合物再通過手持式濾篩兩次且隨後又於900 rpm下混合。

使用實例1所述之方法即可獲得可吸入粉末，當將其封裝於適當之塑料膠囊中時即可用於製備下列吸入膠囊，例如：

**調配物實例2：**

無水噻托品溴化物：	0.0113 mg
單水合乳糖：	5.4887 mg
<u>膠囊：</u>	<u>100.0 mg</u>
總量：	105.5 mg

**調配物實例3：**

無水噻托品溴化物：	0.0225 mg
單水合乳糖：	5.4775 mg
<u>聚乙烯膠囊：</u>	<u>100.0 mg</u>
總量：	105.5 mg

**調配物實例4：**

無水噻托品溴化物：	0.0056 mg
單水合乳糖：	5.4944 mg
<u>聚乙烯膠囊：</u>	<u>100.0 mg</u>
總量：	105.5 mg

**調配物實例5：**

無水噻托品溴化物：	0.0113 mg
單水合乳糖： <sup>*</sup>	5.4887 mg
<u>膠囊：</u>	<u>100.0 mg</u>
總量：	105.5 mg

<sup>\*</sup>)該乳糖含有特定加入之平均顆粒尺寸為約4  $\mu\text{m}$ 之微粉化

單水合乳糖之5%細含量。

**調配物實例6：**

無水噻托品溴化物：	0.0225 mg
單水合乳糖：*	5.4775 mg
<u>聚乙烯膠囊：</u>	<u>100.0 mg</u>
總量：	105.5 mg

\*)該乳糖含有特定加入之平均顆粒尺寸為約4  $\mu\text{m}$ 之微粉化單水合乳糖之5%細含量。

**調配物實例7：**

無水噻托品溴化物：	0.0056 mg
單水合乳糖：*	5.4944 mg
<u>聚乙烯膠囊：</u>	<u>100.0 mg</u>
總量：	105.5 mg

\*)該乳糖含有特定加入之平均顆粒尺寸為約4  $\mu\text{m}$ 之微粉化單水合乳糖之5%細含量。

**B.2.含有噻托品溴化物無水晶體之含推進劑之氣霧劑懸浮液**

如本發明之噻托品溴化物無水晶體視情況亦可呈含推進劑之可吸入氣霧劑形式投藥。就此而言，氣霧劑懸浮液係尤其適合的。

因此本發明亦係關於推進氣體HFA 227及/或HFA 134a中之如本發明之噻托品溴化物無水晶體的懸浮液，該等推進氣體視情況可與一或多種其他推進氣體混合，較佳為選自由下列各物組成之群的氣體：丙烷、丁烷、戊烷、二甲基

醚、 $\text{CHClF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}_2$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_3$ 、異丁烷、異戊烷及新戊烷。

根據本發明，彼等僅含有HFA 227、含有HFA 227與HFA 134a之混合物或僅含有HFA 134a作為推進氣體之懸浮液係較佳。若如本發明之懸浮液調配物中使用推進氣體HFA 227與HFA 134a之混合物，則該等兩種推進氣體組份之重量比為隨意可變的。

若如本發明之懸浮液調配物中使用一或多種除推進氣體HFA 227及/或HFA 134a以外之選自由下列各物組成之群的其他推進氣體：丙烷、丁烷、戊烷、二甲基醚、 $\text{CHClF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}_2$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_3$ 、異丁烷、異戊烷及新戊烷，則該額外推進氣體組份的量較佳為低於50%，較佳為低於40%，尤其較佳為低於30%。

根據本發明，如本發明之懸浮液較佳含有如此含量之無水噻托品溴化物使得噻托品陽離子之量介於0.001與0.8%之間，較佳介於0.08與0.5%之間且尤其較佳介於0.2與0.4%之間。

除非作出相反的說明，否則本發明範疇內所給出之百分比皆指重量百分比。

在某些情況下，於本發明範疇內使用術語懸浮液調配物來代替術語懸浮液。本發明範疇內認為該等兩術語等同。

如本發明之含推進劑之可吸入氣霧劑或懸浮液調配物亦可含有其他組份，如表面活性劑(界面活性劑)、佐劑、抗氧化劑或芳香劑。

視情況存在於如本發明之懸浮液中的表面活性劑(界面

活性劑)較佳係選自由下列各物組成之群：聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、Myvacet 9-45、Myvacet 9-08、十四烷酸異丙酯、油酸、丙二醇、聚乙二醇、布裏傑(Brij)、油酸乙酯、三油酸甘油酯、單月桂酸甘油酯、單油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、單蓖麻油酸甘油酯、十六烷醇、十八烷醇、氯化十六烷基吡啶、嵌段聚合物、天然油、乙醇及異丙醇。上述懸浮液佐劑中較佳使用聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、Myvacet 9-45、Myvacet 9-08或十四烷酸異丙酯。最佳為使用Myvacet 9-45或十四烷酸異丙酯。

若如本發明之懸浮液含有界面活性劑，則該等界面活性劑之用量較佳為0.0005至1%，尤其較佳為0.005至0.5%。

如本發明之懸浮液視情況所含有之佐劑較佳為選自由下列各物組成之群：丙胺酸、白蛋白、抗壞血酸、阿斯巴甜、甜菜鹼、半胱胺酸、磷酸、硝酸、鹽酸、硫酸及檸檬酸。較佳為使用抗壞血酸、磷酸、鹽酸或檸檬酸，而最佳為使用鹽酸或檸檬酸。

若如本發明之懸浮液中存在佐劑，則根據本發明其用量最好為0.0001至1.0%，較佳為0.0005至0.1%，尤其較佳為0.001至0.01%，而用量為0.001至0.005%係尤其重要的。

如本發明之懸浮液視情況所含有之抗氧化劑較佳係選自由下列各物組成之群：抗壞血酸、檸檬酸、乙二胺四乙酸鈉、乙二胺四乙酸、生育酚、丁基羥基甲苯、丁基羥基甲氧苯及抗壞血基棕櫚酸酯，而較佳為使用生育酚、丁基羥基甲苯、丁基羥基甲氧苯或抗壞血基棕櫚酸酯。

如本發明之懸浮液視情況所含有之芳香劑較佳係選自由下列可物組成之群：薄荷、糖精、德他明特(Dentomint)、阿斯巴甜及精油(例如肉桂、大茴香子、薄荷腦、樟腦)，其中薄荷或德他明特<sup>®</sup>為尤其較佳。

考慮到以吸入方式投藥，則需提供呈細分散形式之活性物質。為達成該目的，使用先前技術中已知之方法可獲得如本發明之細分散形式的噻托品溴化物無水晶體。此項技術中已知將活性物質微粉化之方法。較佳地，微粉化後活性物質之平均顆粒尺寸為0.5至10  $\mu\text{m}$ ，較佳為1至6  $\mu\text{m}$ ，尤其較佳為1.5至5  $\mu\text{m}$ 。較佳為至少50%，較佳為至少60%，尤其較佳為至少70%的活性物質顆粒具有上述尺寸範圍內之顆粒尺寸。尤其較佳為至少80%，最佳為至少90%的活性物質顆粒具有上述尺寸範圍內之顆粒尺寸。

本發明之另一態樣係關於僅含有如本發明之兩種活性物質之一而無任何其他添加劑之懸浮液。

如本發明之懸浮液可藉由使用此項技術中已知之方法來製備。為達成此目的，需將調配物之組份與該或該等推進氣體(視情況於低溫下)混合並填充入適當之容器中。

上述如本發明之含推進劑之懸浮液可使用此項技術中已知之吸入器(pMDI即加壓定劑量吸入器)來投藥。因此，本發明之另一態樣係關於呈懸浮液形式之醫藥組合物，如上文所述其與一或多種適於投與該等懸浮液之吸入器組合。此外，本發明係關於吸入器，其特徵在於其含有上述如本發明之含推進劑的懸浮液。

本發明亦關於容器(藥筒)，當其配備有適當之閥門後能用作適當之吸入器且其含有上述如本發明之含推進劑之懸浮液中的一種。適當之容器(藥筒)及將如本發明之含推進劑的懸浮液填充入該等藥筒中之方法為此項技術中已知。

考慮到噻托品之醫藥活性，本發明亦關於如本發明之懸浮液之用途，其用於製備以吸入或經鼻方式投藥之醫藥組合物，較佳為製備以吸入或經鼻方式治療其中抗膽鹼藥物可發揮醫學療效之疾病的醫藥組合物。

尤其較佳地，本發明亦關於如本發明之懸浮液的用途，其用於製備以吸入方式治療呼吸道疾病，較佳為哮喘或COPD之醫藥組合物。

下列實例將更詳盡地以實例闡明本發明而非侷限於其內容。

#### B.2.1 氣霧劑懸浮液調配物之實例

含有除活性物質及推進氣體以外之其他成份之懸浮液：

##### 調配物實例8：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.04
油酸	0.005
HFA-227	99.955

##### 調配物實例9：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.02
油酸	0.01
HFA-227	60.00
HFA-134a	39.97

##### 調配物實例10：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.02

十四烷酸異丙酯	1.00
HFA-227	98.98

## 調配物實例 11：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.02
Myvacet 9-45	0.3
HFA-227	99.68

## 調配物實例 12：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.02
Myvacet 9-45	0.1
HFA-227	60.00
HFA-134a	39.88

## 調配物實例 13：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.04
聚山梨醇酯 80	0.04
HFA-227	99.92

## 調配物實例 14：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.01
聚山梨醇酯 20	0.20
HFA-227	99.78

## 調配物實例 15：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.04
Myvacet 9-08	01.00
HFA-227	98.96

## 調配物實例 16：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.02
十四烷酸異丙酯	0.30
HFA-227	20.00
HFA-134a	79.68

僅含有活性物質及推進氣體之懸浮液：

調配物實例 17：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.02
HFA-227	60.00
HFA-134a	39.98

調配物實例 18：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.02
HFA-227	99.98

調配物實例 19：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.02
HFA-134a	99.98

調配物實例 20：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.02
HFA-227	99.98

調配物實例 21：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.02
HFA-134a	99.98

調配物實例 22：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.02
HFA-227	20.00
HFA-134a	79.98

調配物實例 23：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.04
HFA-227	40.00
HFA-134a	59.96

## 調配物實例 24：

組份	濃度 [% w/w]
無水噻托品溴化物	0.04
HFA-227	80.00
HFA-134a	19.96

## 【圖式簡單說明】

圖 1 係噻托品溴化物無水晶體之 X-光粉末圖

圖 2 係吸入器。

## 【主要元件符號說明】

- 1 外殼
- 2 視窗
- 3 平臺
- 4 濾篩外殼
- 5 濾篩
- 6 吸入腔室
- 7 釘
- 8 彈簧
- 9 推動按鈕
- 10 軸
- 11 蓋
- 12 吹口
- 13 氣孔

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於一種新穎噻托品溴化物 (tiotropium bromide) 之無水晶體、其製備方法及其用於製備供治療呼吸道疾病，特定言之治療 COPD (慢性障礙性肺病) 及哮喘之醫藥組合物之用途。

## 六、英文發明摘要：

十一、圖式：

噻托品溴化物無水晶體之 X-光粉末圖

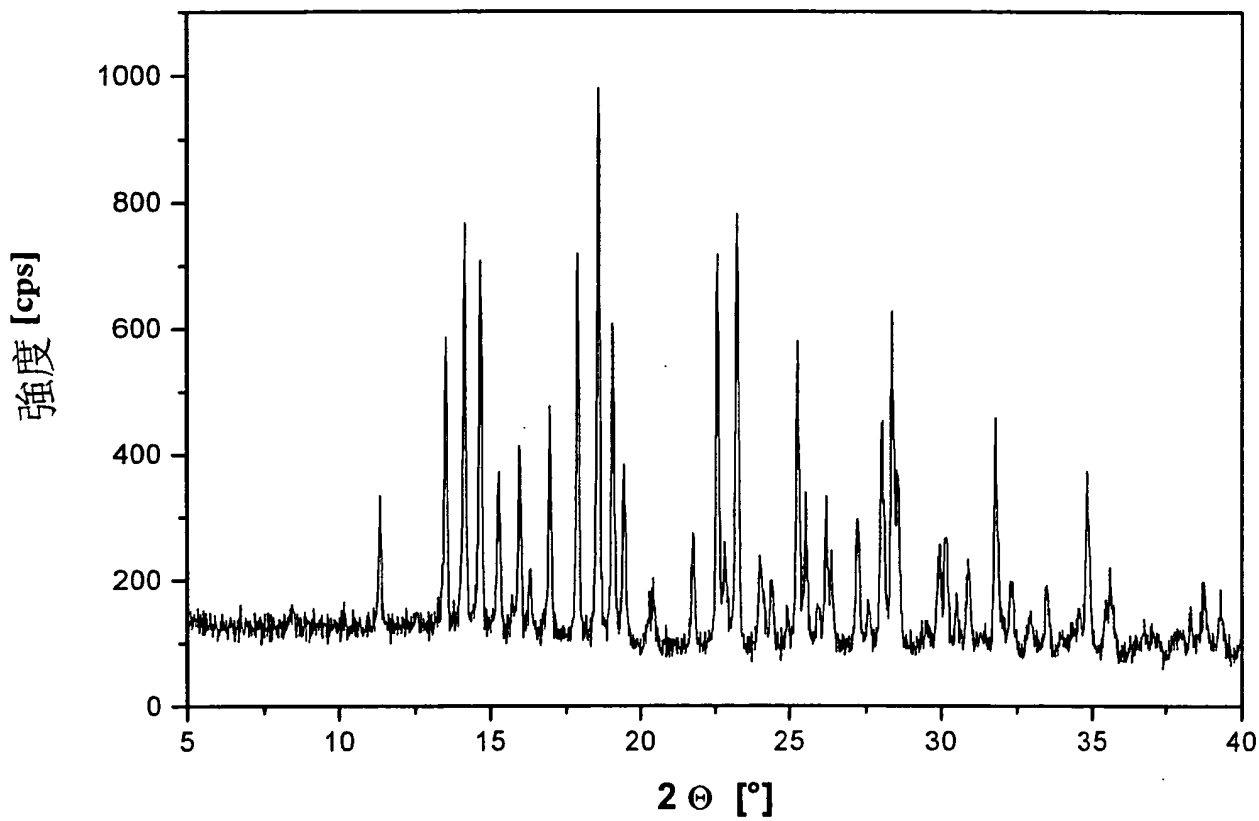


圖 1

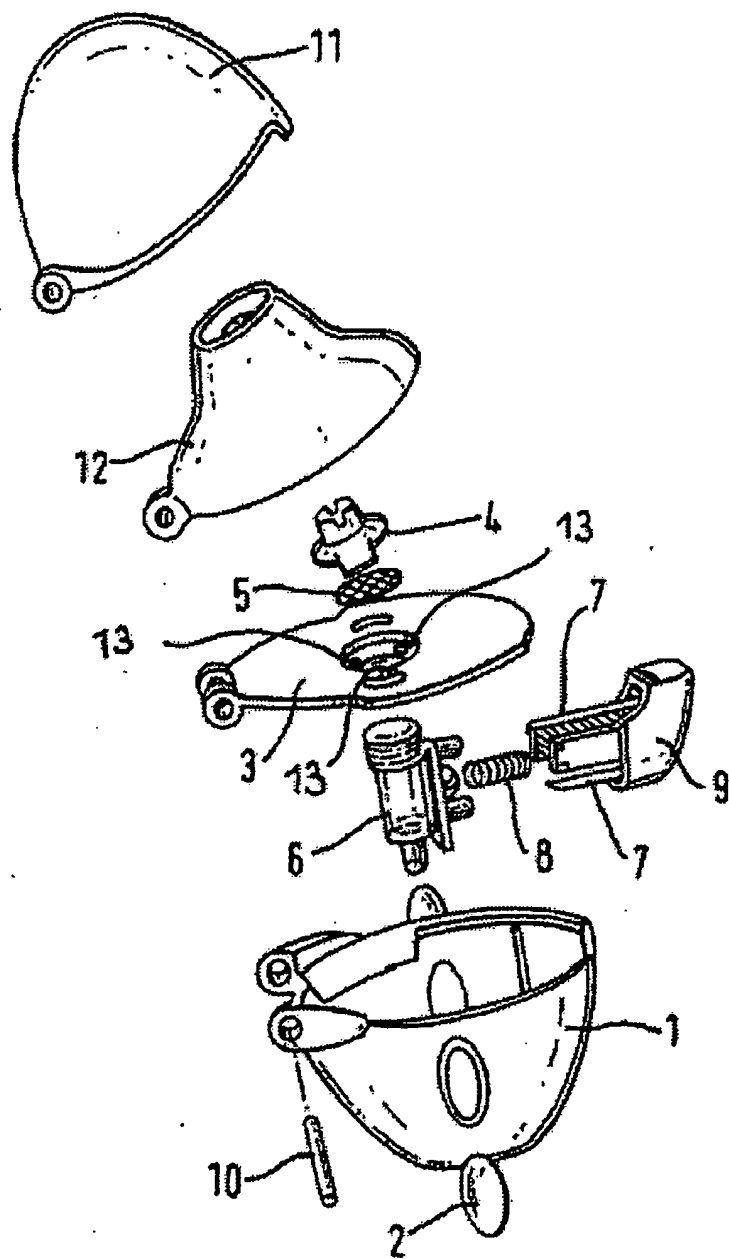


圖 2



## 十、申請專利範圍：

99年10月2日修正本

1. 一種噻托品溴化物無水晶體，其特徵為在 X-光粉末圖中其具有特徵值： $d=6.02 \text{ \AA}$ ； $4.95 \text{ \AA}$ ； $4.78 \text{ \AA}$ ； $3.93 \text{ \AA}$ 及 $3.83 \text{ \AA}$ ，除其他因素外。
2. 一種醫藥組合物，其特徵為含有如請求項 1 之噻托品溴化物無水晶體。
3. 如請求項 2 之醫藥組合物，其特徵為其係可吸入粉末。
4. 如請求項 3 之醫藥組合物，其特徵為其係含有除噻托品溴化物無水晶體之外，還包含一或多種適當之生理上可接受之賦形劑的可吸入粉末，該等賦形劑係選自單醣類、雙醣類、寡醣及多醣類、多元醇類、環糊精類、胺基酸類或鹽類或該等賦形劑彼此混合之混合物。
5. 如請求項 4 之醫藥組合物，其特徵為該賦形劑係選自由下列各物組成之群：葡萄糖、果糖、阿拉伯糖、乳糖、蔗糖、麥芽糖、海藻糖、葡聚糖、糊精、麥芽糊精、澱粉、纖維素、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、 $\alpha$ -環糊精、 $\beta$ -環糊精、 $\gamma$ -環糊精、甲基- $\beta$ -環糊精、羥基丙基- $\beta$ -環糊精、精胺酸鹽酸鹽、氯化鈉或碳酸鈣或其混合物。
6. 如請求項 4 或 5 之醫藥組合物，其特徵為其含有介於 0.01 與 2% 之間的噻托品。
7. 如請求項 2 之醫藥組合物，其特徵為其係含推進劑之氣霧劑懸浮液調配物。
8. 一種膠囊，其特徵為其含有如請求項 3 至 5 中任一項之醫藥組合物之可吸入粉末。

9. 一種如請求項1之噻托品溴化物無水晶體之用途，其可用於製備供治療呼吸道疾病之醫藥組合物。
10. 如請求項9之用途，其特徵為該等呼吸道疾病為哮喘或COPD。