

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

，☐有 ☐無主張優先權

美國

2001 年 12 月 19 日 60/342,827

☒有主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係關於投用胺基糖苷。特定言之，本發明係關於在肺部投用胺基糖苷之組成物及方法。依據較佳的具體實施例，本發明提供局部治療呼吸感染之乾燥胺基糖苷粉末組成物及投用彼之方法。

發明背景

胺基糖苷是一種有效的殺菌劑。其主要的機制是作用在細菌的核糖體上抑制蛋白質之合成。彼可有效的對抗寬廣範圍之革蘭氏陽性及革蘭氏陰性菌與分枝桿菌。在一些嚴重的革蘭氏陰性菌感染之下，胺基糖苷或胺基糖苷與其它抗菌劑結合可作為治療假單胞菌及其它感染之藥物。

下呼吸道感染綠膿假單胞菌(Psa)是囊胞性纖維症(CF)以及非CF支氣管擴張的病人之中發病及死亡的主要原因。一旦被感染後，即使是積極性的抗生素處理也僅能暫時降低呼吸道中Psa生物體之數目。結果，許多CF病人會有持續性的Psa感染，須要頻繁的住院進行靜脈內的化學治療。

支氣管擴張之病症特徵是感染後其呼吸道防衛系統無法維持下呼吸道及肺臟薄壁細胞滅菌之環境，因而感染性分泌造成呼吸道壁進行性的破壞及擴張。由於大量的感染性分泌須要在開始感染時即進行積極性的抗生素治療，因此有效治療的主要障礙是細菌對一般及常用的抗生素已有明顯抗性。支氣管擴張最有效的治療方法仍是抗生素治療，通常是口服或靜脈注射全身投用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(2)

胺基糖苷是治療 Psa 感染最適用的抗生素群。然而，用抗生素治療各種呼吸感染(尤其是支氣管擴張)仍是醫學上主要的挑戰。

胺基糖苷的主要缺點是會引發相當嚴重的副作用。一般而言，胺基糖苷的口服吸收性不佳，為此緣故必須以靜脈內或肌肉內的投用。使用胺基糖苷穿過多痰區對抗 Psa 的活性不佳，因此必須使用大靜脈內全身性劑量以便在肺部之感染位點最適化的穿透多痰區。該高劑量可產生腎毒性及耳毒性效應，經常造成永久性的腎臟官能不足以及聽神經損害，造成耳聾、頭暈目眩、及不平衡感。

同時，抗生素投服不足及不完全是造成治療無效的問題之一部份。呼吸道感染時投服不足可能產生的後果包括：未充分的根除病原菌、發展抗生物抗性以及延長根除時間、與由於增加肺臟損傷可能產生的持續性臨床症狀、支氣管擴張、結疤、及早發性死亡。

過度使用抗生素治療呼吸感染是一個重大的問題且日益受到醫學界及藥物界的重視。疾病防治中心(CDC)視抗生物抗性之問題為目前公眾衛生上重要的挑戰。CDC 視過度使用抗生素是抗生物抗性成長方面的問題之主要元兇。

基於上述抗生素療法之問題，研究的焦點是著重在發現可提供可能解決方案之新分子上。此外，已開始研究使用新藥物遞送技藝，例如吸氣氣溶膠，投用胺基糖苷治療呼吸道感染可能產生的療效。特定言之，係以超音波或空氣壓縮驅動之小體積噴霧器(SVN)投用氣溶膠化抗生素。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (3)

二十年來，已使用吸入性抗生素有效改善慢性肺部感染的症狀，例如囊胞性纖維症以及非 CF 支氣管擴張。目前美國食品及藥物管理局 (FDA) 僅核准一種氣溶膠化抗傳染劑：TOBI® (Chiron Corporation, Seattle, WA)。TOBI 是經霧化吸入的妥布黴素溶液。妥布黴素 (O-3-胺基-3-去氧- α -D-哌喃葡萄糖基-(1-4)-O-[2,6-二胺基-2,3,6-三去氧- α -D-核糖哌喃己糖基-(1-6)]-2 去氧基-L-鏈黴胺) 是水溶性的胺基糖苷抗生素，其分子量是 467.52 克/莫耳。妥布黴素可有效的對抗革蘭氏陰性病原體，尤其是 CF 病患的關鍵性感染源綠膿假單胞菌。

調製的 TOBI 產物是經滅菌、澄清的、微黃色的、非熱原性、及調整過酸鹼度和鹽濃度之水溶液。彼包含 300 毫克妥布黴素自由鹽基之 5 毫升氯化鈉 (2.25 毫克/毫升)，酸鹼度 6.0 以及可在 2-8°C 下保存二年，或在室溫下保存 28 天。該溶液在強光下會變黑。在酸鹼度 6.0 下，大約 2.2/5 之妥布黴素胺基會轉換成硫酸鹽鹽類。一個劑量是單一的 300 毫克安瓿 (每日二次，相隔 12 小時)。

病人接受 28 天之"投用"治療接著 28 天之"停藥"期，以降低可能產生的抗性細菌品系。吸入 300 毫克，僅大約 10% 或 30 毫克可運送至肺。全身性的 IV 注射投用妥布黴素會有嚴重的不良副作用，包括腎臟及耳毒性。由於藥物通過肺臟內皮以及進入多痰區的穿透性差，所以一般係投用高 IV 劑量。TOBI 的臨床研究展示吸入的妥布黴素可導致耳鳴及聲音改變。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (4)

霧化有許多缺點，包括延伸投藥時間、高成本、效率以及重現性差、細菌污染風險、以及須要笨重的壓縮機或氣瓶。此類缺點會對病患之順服性產生影響。

經氣溶膠吸氣的肺部遞送法由於不需要注射器及針頭所以比靜脈內的、肌肉內的、以及皮下的注射更有吸引力。肺部的遞送因為不須要鼻腔的及皮膚穿透增強劑(鼻腔內及經皮系統的代表性成份，經常引起皮膚過敏/皮膚炎)亦對皮膚及身體黏膜只有少量之刺激(此為經皮地、離子透入地、及鼻內地運送藥物共同的副作用)，因此在經濟上有吸引力、病患能自行投藥、以及比起其它另一投藥模式彼經常較為病人所樂用。已試圖投用胺基糖苷乾燥粉末氣溶膠至肺臟，但低效率的遞送裝置及/或不良分散的乳糖調配物限制了此類研究。

乾燥粉末吸入器為習知的技藝，如揭示於美國專利第 5,458,135；5,740,794；5,775,320；以及 5,785,049 號，以及共同申請中之美國申請案第 09/004,558 號，申請日期 1998 年 1 月 8 日；09/312,434，申請日期 1999 年 6 月 4 日；60/136,518，申請日期 1999 年 5 月 28 日；以及 60/141,793，申請日期 1999 年 6 月 30 日；所有文獻全部在此并入參考文獻。

此外，美國專利第 5,875,776 號揭示乾燥粉末吸入器並揭示大批適用此裝置投藥之抗生素，例如：硫酸慶大霉素、硫酸丁胺卡那霉素、硫酸及妥布黴素。該專利並無揭示調配物之實施例。WO 00/35461 進一步的揭示治療支氣管

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(5)

擴張之方法，其係包含投用胺基糖苷氣溶膠。

最近的臨床研究已製造出中空多孔的妥布黴素乾燥粉末調配物，並使用 Turbospin(PH&T, Italy)乾燥粉末吸入器運送。臨床研究發現負載 25 毫克粉末之膠囊中，僅 4.6 毫克(18.4%)的活性原料藥被運送至肺。此藥物荷載及效率下，大約須要 6 個膠囊(約 27.6 毫克)才相當於霧化的 TOBI 產物運送至肺臟的劑量。在該治療中至少需要投用 6 個膠囊會產生病患之順服性問題。

除非在廣泛的抗生素以及藥物遞送技藝上有重大的新發現之外，否則仍須要改良抗生素例如胺基糖苷投用之方法。特定言之，依據現行的療法投用胺基糖苷之極大安全全身性劑量所提供之劑量遠低於要使在肺臟組織及分泌中之藥物量超過最小抑制量(即能排除或顯著降低造成氣道及肺臟組織感染之細菌濃度)所需之充分劑量。因此，該治療並非適當的治療方法，不但易於產生抗性生物體，且易發展不良副作用。因此須要另一種易於對病患投用胺基糖苷之方法，其能在病人呼吸道分泌及相鄰的肺臟組織提供較高的藥物濃度，卻無顯著的全身性副作用的風險。在理想的情況下，該投藥方法必須使用有病患順服性之裝置。本發明則是符合了此類以及其它的須求。

術語定義

本文術語之"胺基糖苷"意指合成的及分離自鏈黴菌及小單孢菌之技藝上已知的天然抗生素，包括(但並非限制於)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (7)

本文術語之"質量中位數氣動粒徑"或"MMAD"是計量分散粒子之氣動大小。氣動粒徑係用以描述氣溶膠化粉末之沈降行為，一般而言是與空氣粒子有相同的沈降速度之單位密度球體的直徑。氣動粒徑包含粒子形狀、密度以及粒子之物理大小。本文術語之 MMAD 意指經 Anderson 串聯反應衝擊測定之氣溶膠化粉末的氣動粒子粒度分佈之中點或中位數。

本文術語之"醫藥學上可接受的賦形劑或載體"意指可將胺基糖苷帶入肺部而對患者(尤其是患者的肺)無顯著毒性的相關賦形劑。

本文術語之"藥理上有效量"或"生理上有效量"是胺基糖苷之用量，其係存在於在此描述之乾燥粉末組成物，當對肺投用該組成物時其係在分泌及氣道組織、以及肺或此外在治療的患者血流中提供可生成預期生理的反應所必須的藥物量。精確的量將取決於許多的因子，例如：特定的胺基糖苷、組成物比活性、使用之遞送裝置、粉末之物理特性、預期的用途、以及生物體之抗性與病患，例如：疾病狀態之嚴重性、病患之合作等，以及熟悉此技藝的專業人士可基於本文提供之資料立即加以測定。

本文術語之"呼吸感染"包括(但並非限制於)：上呼吸道感染，例如：鼻竇炎、咽頭炎、以及流行性感冒、及下呼吸道感染，例如：結核病、支氣管擴張(囊胞性纖維症以及非囊胞性纖維症適應症)、支氣管炎(急性支氣管炎以及急性惡化的慢性支氣管炎)、以及肺炎(包括來自病毒及細菌感染

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (8)

症，包括醫院的及社群感染的各種型態之併發症)。

本文術語之"胺基糖苷治療相關的副作用"意指病患經歷之不令人滿意的效應，包括(但非限於)：耳毒性和腎毒性及進一步的預期包括對胺基糖苷治療所發展之抗性。

本文術語之"有效治療量"係指當在此描述之乾燥粉末組成物運送至患者肺部以及肺部氣道時可提供所要求的生物效應的胺基糖苷用量。

圖形簡述

圖 1 描述需要之膠囊數目與總體密度之函數圖。

圖 2 描述妥布黴素調配物之發出劑量與膠囊充填質量之函數圖。

圖 3 描述依據本發明之妥布黴素調配物在 Anderson 串聯反應衝擊器中之粒子粒度分佈(繞流)圖。

圖 4 描述妥布黴素自由鹽基與硫酸之滴定曲線。右軸為 90%w/w 調配物理論上的粉末藥效。

本發明概要

本發明一般的特色是提供肺部投用的胺基糖苷乾燥粉末組成物及方法。本發明方法一般而言對肺提供較高濃度的胺基糖苷以治療呼吸感染而無不利之全身效應。

因此，本發明特色是提供肺部投用的胺基糖苷組成物及方法。

本發明另一特色是對肺提供治療呼吸感染之胺基糖苷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (9)

組成物及方法。

本發明另一特色是提供對肺部遞送胺基糖苷的組成物及方法以治療呼吸感染並降低副作用。

本發明另一特色係關於投用胺基糖苷之方法，彼可降低胺基糖苷可能產生的抗性。

本發明另一特色係關於投用妥布黴素之乾燥粉末氣溶膠，其中經由投用少於 5 個膠囊、較佳者少於 4 個膠囊，其中該膠囊較佳者為 2 號膠囊，妥布黴素調配物可有效的提供治療上有效的治療。

本發明另一特色係經由增加粉末密度、藥效、及調配物效率以降低單位劑量須要的膠囊之數目。

本發明此類以及其它特色因下列詳細描述及實施例而更明顯。

發明之詳細描述

依據本發明，提供對肺部投用胺基糖苷以治療呼吸感染之組成物及方法。肺部的投藥路徑有許多優點，包括在呼吸分泌產生高抗生素濃度，而只有有限的全身毒性。本發明粉末展現優異的氣溶膠特性而不須要混和內含藥物之粉末與較大的載體顆粒，其可使本發明調配物符合降低治療膠囊之數目而有高劑量胺基糖苷之需求。

由於在治療上有效的治療須要相對大劑量的胺基糖苷，本發明乾燥粉末組成物較佳者係用肺部的運送裝置以發出較高劑量遞送。依據本發明，該乾燥粉末組成物包含至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

少 50%之發出劑量，更佳者至少 70%，以及最佳之發出劑量大於 90%。該高發出劑量可降低藥物成本，達成胺基糖苷更高的投藥效率，以及亦可改良病患的順服性，使有效的治療須要較少之裝置內驅動噴灑量。依據本發明具體實施例之組成物及方法，顯著的改進肺部藥物遞送的技藝，使大藥物劑量的能投用至肺部以提供治療上有效的治療。該治療在 24 小時之投藥期間提供有效治療量之胺基糖苷，爲了提供治療上有效的治療，其投用量少於 5 個單位劑量，較佳者少於 4 個單位劑量。

依據本發明另一具體實施例，投藥方法可直接的降低相關於胺基糖苷治療的副作用。此類方法包括投藥劑量高於現行的療法(例如大於 MIC 8 倍)。依據此具體實施例，可降低以上討論的與投服相關之問題(例如胺基糖苷抗性之發展)。經肺部投用本發明之乾燥粉末組成物可使胺基糖苷在肺臟之高局部濃度而無相關於胺基糖苷治療之不良副作用。

依據直接的降低胺基糖苷抗性發展之另一具體實施例，可輪流吸入投用二種(或許更多)不同作用機制之不同類的抗生素。

依據較佳的具體實施例，其係經乾燥粉末吸入器吸氣投用胺基糖苷乾燥粉末組成物以最適化劑量之便利性及投藥速度。

一般而言本發明胺基糖苷乾燥粉末組成物包含胺基糖苷與一種或多種適用於呼吸及肺部投藥的醫藥學賦形劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (11)

當要求降低運送至病患之粉末中的活性劑濃度時，該賦形劑可僅作為膨脹劑。該賦形劑亦可改良粉末分散裝置內粉末之分散性以使活性劑的遞送更高效率及再現性，並改良活性劑之操作特性(例如，流動能力及堅硬度)以增進製造及粉末充填。特定言之，賦形劑材料經常可改良胺基糖苷的物理及化學穩定性、使殘餘的含水率減到最少及避免攝入濕氣、以及增進粒度、凝集之程度、表面性質(即粗糙)、易於吸入、以及將顆粒導向肺部深處。此外，胺基糖苷可用本質上純淨的形式調製，其中組成物在需要的大小範圍含有胺基糖苷顆粒以及實質上不含其它生物活性成份、醫藥學的賦形劑等。

經 DPI 投藥比噴霧器快約十倍，從經濟及順服性的觀點而言，經 DPI 投藥將可極有利的降低有效治療所須要提供的膠囊總數至 6 至 4 或更低，較佳者 2 或 3。

下列之討論經 DPI 以降低有效的胺基糖苷治療之膠囊數目，將專注於直接投用妥布黴素的較佳的具體實施例。

須要運送某些藥物質量至肺臟(m_{lung})膠囊之數目($n_{capsule}$)可得自以下之遞送效率關係式：

$$(n_{膠囊}) = (m_{肺}) / (m_{膠囊}) * P * \eta_{肺} \quad (1)$$

其中 $m_{膠囊}$ 是膠囊中粉末之質量， P 是藥物產品(妥布黴素自由鹽基)之藥物藥效， $\eta_{肺}$ 是氣溶膠遞送至肺的效率。

從此關係式可知經以下方式可降低膠囊總數之須求：

五、發明說明 (12)

- (1)增加膠囊之粉末荷載；
- (2)增加粉末中之藥物藥效；以及
- (3)增加氣溶膠遞送效率(發出劑量以及細微粒子劑量)

例如，充填 35 毫克、70%藥效、以及 40%氣溶膠效率，須要 2.8 個膠囊運送 27.6 毫克之目標肺臟劑量。充填 40 毫克，80%藥效、及 50%效率，只須要 1.7 個膠囊。依據本發明較佳的充填質量為 20-50 毫克/膠囊。最佳者為 25-40 毫克/膠囊。

增加膠囊之充填質量，係可充填較大的膠囊體積百分比，或增加粉末之總體密度。依據本發明調配物之總體密度大於 0.08 克/公分³。依據本發明較佳的粉末總體密度為 0.10 克/公分³或更大。

理論上，與上述臨床研究的妥布黴素調配物藥效及氣溶膠效能相當的調配物，只要 50 毫克之荷載即可將膠囊之需求降至 3。為了在 2 號膠囊達成該大的充填質量，須要增加粉末密度而對氣溶膠無不利影響之特性。妥布黴素調配物開始顯示降低氣溶膠效能時，一般熟悉此技藝的專業人士可依據本文之教示測定其總體密度。例如，總體密度在膠囊總數須要上的效應描述於圖 1。圖 1 是估計運送 30 毫克自由鹽基至肺臟，膠囊須要之數目與總體密度及酸鹼度之函數。該圖假定膠囊裝入 2/3 體積之粉末，殘餘的含水率為 5%，殘餘的溶劑(PFOB)含量為 0.1%，以及 40%之給定劑量儲存於肺。

妥布黴素之藥效因許多因素而定，包括調配物之藥物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (13)

荷載、在自由鹽基上之一級胺基團與酸反應形成鹽之百分比、反離子(氯化物或硫酸鹽)分子量、以及調配物中吸取之殘餘水及發泡劑。上述臨床的妥布黴素調配物之自由鹽基的理論藥效為 63%。質量之平衡係歸因於硫酸鹽，每五個一級胺中平均大約三個被硫酸化。由於調配物中殘餘的濕氣(5.3% w/w)及氟碳(約 4.6% w/w)之滯留，故妥布黴素臨床的調配物之實際的藥效數值為 53%。

在 TOBI 噴霧器產物中，酸鹼度被滴定至 6.0。酸鹼度調整至 6.0 允許產物在不加入防腐劑(例如酚)之下延長穩定的時間。由於在溶液中的時間短暫，粉末調配物不須要有相同的穩定性負擔。因此，滴定自由鹽基至較高的酸鹼度比起使用現行的 TOBI 產物可減低終產物之硫酸鹽含量。依據圖 4，藥效可從 60%增加至約 80%。

用於臨床研究的妥布黴素調配物包含 90% w/w 之硫酸妥布黴素。硫酸妥布黴素中在自由鹽基上平均每 5 個一級胺基團約有 3 個硫酸鹽。此硫酸妥布黴素之分子量可作如下的估計：

$$\text{分子量(硫酸妥布黴素)} = 467.54(\text{自由鹽基}) + 3.1(96) = 765 \text{ 克/莫耳}$$

可用相同的方式計算氯化鹽，假設每分子之氯化鹽之數目相等：

$$\text{分子量(氯化妥布黴素)} = 467.54 + 3.1(35.5) = 578 \text{ 克/莫耳}$$

五、發明說明 (14)

轉換成氯化鹽可能降低之膠囊數目為；

$(578/765) \times 6$ 膠囊 = 4.5 膠囊 (即，省下 1.5 個膠囊)

使用之酸；硫酸、氯化氫、或磷酸，其本質不僅取決於須要降低之膠囊數目，且亦在改變酸造成之調控上的影響，以及固態之變異及氣溶膠之效能。增進氣溶膠之特性亦可降低有效治療須要的膠囊之數目。

組成物中使用之醫藥學的賦形劑及添加劑包括(但非限於)：單一或結合之蛋白質、肽類、胺基酸、脂質、聚合物、及碳水化合物(例如糖類，包括：單糖、二-、三-、四-、及寡糖類；衍生的糖例如醣醇、糖酸、酯化的糖及其類似者；以及多糖或糖聚合物)。典型的蛋白質賦形劑包括：血清白蛋白，例如：人血白蛋白(HSA)、重組人類白蛋白(rHA)、明膠、酪蛋白等。代表性的胺基酸/多肽成份(亦可具有緩衝容量功能)包括：丙胺酸、甘胺酸、精胺酸、甜菜鹼、組織胺酸、麩胺酸、天門冬胺酸、半胱胺酸、離胺酸、白胺酸、脯胺酸、異白胺酸、纈胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、阿斯巴甜等。代表性的聚胺基酸例如：二-白胺酸以及三白胺酸亦適用於本發明。較佳的胺基酸是白胺酸。

適用於本發明中之碳水化合物賦形劑包括，例如單糖例如：果糖、麥芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖、及其類似者；雙糖類，例如：乳糖、蔗糖、海藻糖、纖維二糖、及其類似者；多糖例如：蜜三糖、松三糖、麥芽糊精、聚葡萄糖、澱粉、及其類似者；以及醣醇例如：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

約

五、發明說明 (15)

甘露糖醇、木糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇、木糖醇、山梨糖醇 (glucitol)、肌纖維醇等。

乾燥粉末組成物亦可包括緩衝劑或酸鹼度調整劑；典型緩衝劑是有機酸或鹼製備的鹽類。代表性的緩衝溶液包括有機酸鹽類。例如檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、葡萄糖酸鹽、碳酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、乙酸、或肽酸鹽；三羥甲基胺基甲烷、鹽酸緩血酸胺、或磷酸鹽緩衝劑

此外。本發明之胺基糖苷乾燥粉末可包括：聚合的賦形劑/添加劑，例如：聚乙炔基吡咯烷酮、羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、Ficolls(聚合的糖)、右旋聚醣、聚葡萄糖酯 (dextrates)(例如環糊精，例如：2-羥基丙基-鄰環糊精、羥乙基淀粉)、聚乙二醇、果膠、調味劑、鹽類(例如氯化鈉)、抗菌劑、甜劑、抗氧化劑、抗靜電劑、表面活性劑(例如聚山梨酸酯，例如："TWEEN 20"及"TWEEN 80"、卵磷脂、油酸、氯化苄烷銨、及山梨糖醇酐酯類)、脂質(例如磷脂、脂肪酸)、類固醇(例如膽固醇)、及螯合劑(例如乙二氨四醋酸)。其它適用於用於依據本發明胺基糖苷組成物之醫藥學的賦形劑及/或添加劑列於"Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19th ed, Williams & Williams, (1995), and in the "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998)，該揭示全文在此併入參考文獻。

依據本發明，可加入改進內在胺基糖苷粉末分散性質之分散劑。適當的藥劑已揭示於 PCT 申請案 WO 95/31479

年 月 日另有修(更)正頁 A7
 95. 1. 27 B7

五、發明說明 (17)

整胺基糖苷的特定劑量。

製備胺基糖苷之乾燥粉末

可在形成上述實質上為非結晶形玻璃狀或實質上為結晶的生物活性粉末之噴霧乾燥條件下製備胺基糖苷乾燥粉末之調配物。噴霧乾燥胺基糖苷-溶液調配物，一般而言係依例如 "Spray Drying Handbook", 5th ed., K. Masters, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY(1991)以及 WO 97/41833 所述方法進行，該文全文在此併入參考文獻。

為了製備依據本發明具體實施例之噴灑-乾燥的胺基糖苷溶液，一般而言其係將胺基糖苷溶於生理上可接受的溶劑例如水。噴灑-乾燥之溶液的酸鹼度範圍一般係介於約 3 至 10，較佳者為 5 至 8，以接近中性酸鹼度較佳，因為此酸鹼度有助於維持粉末溶解之後在肺部之生理相容性。水溶性調配物可視需要含有其他互溶性溶劑，例如醇類、丙酮等。代表性的醇類為較低碳數的醇類，例如：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇等。一般而言胺基糖苷溶液含有胺基糖苷，溶解濃度為 0.05%(重量/體積)至約 20%(重量/體積)，通常為 0.4%至 5.0%(重量/體積)。

然後將內含胺基糖苷之溶液用習見的噴灑乾燥器，例如商購之例如 Niro A/S(丹麥)、Buchi(瑞士)及其類似者噴灑乾燥，以造成穩定的胺基糖苷乾燥粉末。胺基糖苷溶液之最理想的噴霧乾燥條件取決於調配物之成份而定，一般而言由實驗測定。用以噴灑乾燥材料的氣體一般為空氣，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (18)

雖然惰性氣體例如氮或氬亦為適當。此外，用以乾燥噴灑材料之氣體入口和出口溫度不會引起噴灑材料中胺基糖苷之去活化作用，該溫度一般是以實驗測定，雖然一般而言入口溫度介於約 50℃ 至約 200℃，而出口溫度介於約 30℃ 至約 150℃。

此外，可用冷凍乾燥法、真空乾燥、噴灑冷凍乾燥、超臨界流體加工、或其它形式之蒸發乾燥或混合、研磨或噴射研磨調配物成份形成乾燥粉末以製備胺基糖苷乾燥粉末。在一些實例中，可令人滿意的提供胺基糖苷乾燥粉末調配物，其形式為具有改良操作/加工特性，例如：降低靜電、較佳流動能力、低結塊、及其類似者，其係由細微粒子聚集物製備之組成物，即上述胺基糖苷粉末顆粒的聚集物或結塊，其中遞送至肺部後聚集物可立即破碎成細微粉末成份，如描述於例如美國專利第 5,654,007 號，全文在此併入參考文獻。此外，製備胺基糖苷粉末時可將粉末成份結塊、篩選材料取得凝聚物、球狀化處理以提供更具球形的凝聚物、以及依大小分級取得均勻之篩選產物，如描述於例如 WO 95/09616，全文在此併入參考文獻。於生產、加工、及貯藏期間，胺基糖苷乾燥粉末較佳者係維持在乾燥(較低的溼度)的條件下。

依據較佳的具體實施例，胺基糖苷粉末係依據乳化/噴霧乾燥方法製作，如揭示於上述之 WO 99/16419 及 WO 01/85136。依據該較佳具體實施例的乾燥粉末微粒調配物係包含至少 75%w/w，較佳者至少 85%w/w 之妥布黴素，2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (22)

硫酸慶大霉素 (H&A(Canada)Industrial)

硫酸奈替米星 (Scientific Instruments And Technology)

妥布黴素 (Chiron, Berkeley, CA)

L-白胺酸 (Aldrich)

鹽酸 (J. T. Baker)

0.1N 氫氧化鈉體積溶液 (J. T. Baker)

乙醇，200 度 (USP/NF, Spectrum Chemical Mfg. Corp.)

甲醇 (HPLC 級，EM Industries)

實施例 1

A. 調配物

內含慶大黴素之乾燥粉末組成物，其係以攪拌硫酸慶大黴素與賦形劑(若使用的話)和液體介質以形成溶液而製備成。溶液之酸鹼度經過適當調整以提高溶解度及/或穩定溶液中之成份。定量的調配物如以下之表 1。

B. 噴霧乾燥

將慶大黴素溶液用 Buchi 190 Mini Spray Dryers 噴灑乾燥，其噴嘴及氣旋之設計係用以產生及捕獲非常細微之顆粒。用於以有機溶劑調配之調配物時，其係使用經修飾之 Buchi 190 Mini Spray Dryer，以氮作氣體來源，裝有氧感應器及其它安全設備以使發生爆炸之可能性減到最少。溶液進料速率為 5 毫升/分鐘，溶液維持於室溫，入口溫度範圍為 120-131℃，出口溫度調至大約 80℃，乾燥氣體流

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (23)

速約 18SCFM，噴霧空氣為 0.5 至 1.5SCFM，壓力通常在約 100 PSI。

C. 鑑定

各粉末之特徵在於含水率、發出劑量(ED)、及質量中位數氣動粒徑(MMAD)，ED 是計量粉末包裝/裝置組合之效率。MMAD 是計量氣溶膠化粉末之粒度。

含水率係用卡耳費雪(Karl-Fischer)試劑滴定方法或熱重分析測定，如下表。

形態學係用掃描電子顯微鏡術(SEM)測定。

為了測定 ED，先將噴灑乾燥粉末充填入發泡包裝。將真空系統與上述美國專利第 5,740,794 號所述之吸入器裝置的吹口連結進行測試。真空系統之設定與人類吸氣之體積及流速(總體積 1.2 公升，30 公升/分鐘)相似。將待評估之內含 5 毫克調配物之發泡包裝裝入裝置中，其係用測試固定架稱住。此裝置開始抽吸並發射，真空"吸氣"開關打開。用真空從裝置室吸出氣溶膠霧，並用置於吹口和真空來源之間的濾器收集粉末。測定濾器上所收集的粉末重量。此重量乘以 100 除以發泡裝置充填重量，計算發出劑量。數目越高其結果越佳。

用 Andersen 串聯反應衝擊器測定 MMAD。在串聯的反應衝擊器中使粉末霧化(使用吸入器裝置霧化，如美國專利第 5,740,794 號)，隨空氣液流進入衝擊器中，並依顆粒之氣動直徑而分成數個等級(最小顆粒最快通過衝擊器)。各階

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (24)

段收集之粉末量用比重計測定，然後計算質量中位數氣動力直徑。

表 1 顯示慶大黴素調配物定量的組成物，粒子形態學之描述、含水率、MMAD、以及慶大黴素粉末發出劑量之結果。

表 1 慶大黴素乾燥粉末組成物

批號	定量的組成物	粒子形態學	濕氣含量	MMAD(微米)	發出劑量
1326-31	硫酸慶大黴素 2076 毫克 DI 水 200 毫升 鹽酸 QS 至酸鹼度=5	光滑的球體上有時有一或二個大凹痕	4.1% ¹	3.0	37%(RSD ³ =6)
1326-32	硫酸慶大黴素 2053 毫克 DI 水 200 毫升 氫氧化鈉 QS 至酸鹼度=10	略有凹痕的球體	1.1% ¹	2.4	40%(RSD=14)
1300- MG-11	硫酸慶大黴素 2012 毫克 乙醇 40 毫升 DI 水 160 毫升	光滑的球體上有時有一或二個大的凹痕	4.8% ²	3.0	45%(RSD=10)
1300- MG-12	硫酸慶大黴素 2006 毫克 L-白胺酸 205 毫克 DI 水 220 毫升	有多個凹痕的球體	6.2% ²	2.6	61%(RSD=7)
1300- MG-18	硫酸慶大黴素 1500 毫克 L-白胺酸 510 毫克 DI 水 200 毫升	葡萄干狀	4.3% ²	2.4	80%(RSD=6)

¹ 用卡耳費雪 (Karl-Fischer) 試劑滴定法測定

² 用熱重分析測定。

³ 相對標準差

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (25)

實施例 2

內含奈替米星之調配物係依據實施例 1 之步驟製備。將其特徵如實施例 1 之奈替米星調配物噴灑乾燥。結果如以下之表 2。

表 2 奈替米星乾燥粉末組成物

批號	定量的組成物	粒子形態學	濕氣含量	MMAD ¹ (微米)	發出劑量
1300-MG-9	硫酸奈替米星 1626 毫克 DI 水 163 毫升	不規則的以及鋸齒狀的	4.2%	3.2	47%(RSD=8)
1300-MG-14	硫酸奈替米星 1512 毫克 乙醇 30 毫升 DI 水 120 毫升	光滑的球體有時有一或數個大的凹痕	5.1%	2.9	39%(RSD=7)
1300-MG-15	硫酸奈替米星 1202 毫克 L-白胺酸 393 毫克 DI 水 160 毫升	葡萄干狀	4.1%	2.3	78%(RSD=10)
1300-MG-19	硫酸奈替米星 1426 毫克 L-白胺酸 77 毫克 DI 水 150 毫升	有凹痕的球體	5.3%	2.6	75%(RSD=6)

¹ 用熱重分析測定。

實施例 3

重覆實施例 1 製作胺基糖苷妥布黴素之步驟。結果示於以下之表 3。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (27)

米大小範圍之液滴。然後將硫酸妥布黴素溶於乳劑連續相，將產生的分散液用於噴霧乾燥之供料。

然後供料經使用表 5 之設備及條件噴灑乾燥。

表 4. 硫酸妥布黴素調配物

硫酸妥布黴素	90.04% w/w
DSPC	956% w/w
CaCl ₂	0.40% w/w
PFOB, ϕ	0.198 v/v
PFOB/殘渣總量	6.37% w/w
進料濃度	5.92% w/v

表 5. 噴灑乾燥設備及條件

批樣 #	2715-08	2792-11	2792-12
噴灑乾燥器	Buchi	NIRO	NIRO
乾燥氣體	CDA	Room 空氣	Room 空氣
規度計條件：			
總空氣流動 (SCFM)	12	70	70
入口溫度 (°C)	85	140	112
出口溫度 (°C)	62	76	54
泵速率 (毫升/分鐘)	2.1	35	35
噴霧器壓力 (psi)	11	100	100
噴霧器流速 (SCFM)	2.8	12	12

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (28)

手工充填：氣溶膠測試係將粉末用手填入 #2 HPMC 膠囊。膠囊在 <5%RH 下平衡過夜。將粉末置於相對濕度 10 至 15% 之膠囊充填台並在操作之前平衡 10 分鐘。所探索之充填重量介於 20 毫克至 40 毫克，代表充填體積約 1/2 至 7/8。使用 Turbospin ®(PH&T, 義大利)膠囊型的被動遞送裝置進行氣溶膠測試。裝入的膠囊在充填當日進行測試。

使用雷射繞射進行粒度分析：粉末之幾何粒度分析係使用裝有 RODOS 之 T4.1 型振動槽的 Sympatec 雷射繞射分析器(HEIRS H1006, Clausthal-Zellerfeld, 德國)測定。將大約 2 毫克散裝的粉末傾倒入 RODOS 振動槽，接著經由雷射光束霧化，使用 1 巴氣壓、53 毫巴(bar)真空、70%進料速率、1.30 毫米漏斗間隙，R2 鏡頭設定。每隔 0.4 秒收集數據，175 微米焦距，在 0.1%視障下觸發。使用 FraUnhofer 模式測定粒子粒度分佈。

殘餘濕氣：用卡耳費雪滴定法測定散裝粉末的殘餘濕氣。

發出劑量測試：使用中等抗性之 Turbospin 裝置在最理想的抽樣流速 $60 \text{ L} \cdot \text{分鐘}^{-1}$ 下進行測量。各充填質量總共測定 10 次。結果描述於圖 2，其顯示發出劑量與 40 毫克充填質量之調配物的結果相同。ED 無顯著減低或 RSD 無顯著增加。粉末負荷增加 25%至 35%(相等於氣溶膠效能)可省下約 2 個膠囊，使膠囊之需要從 6 下降至 4。

氣動粒子粒度分佈：使用 Andersen 串聯反應衝擊器(ACI)決定重力測定氣動粒度分佈。在流速 $56.6 \text{ L} \cdot \text{分鐘}^{-1}$

五、發明說明 (29)

下(即強力的吸氣施力)使用 Turbospin DPI 裝置測定粒子粒度分佈。結果描述於圖 3，其顯示氣溶膠粒子粒度分佈與膠囊充填質量之函數圖。結果清楚顯示可顯著增加膠囊充填質量而不會顯著的改變異氣動粒子粒度分佈。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱: 胺基糖苷之肺部遞送)

本發明係關於投用胺基糖苷。特定言之，本發明係關於在肺部投用胺基糖苷之組成物及方法。依據較佳的具體實施例，本發明提供局部治療呼吸感染之組成物及方法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要(發明之名稱: Pulmonary delivery of aminoglycosides)

The present invention is directed to the administration of aminoglycosides. In particular, the present invention is directed to compositions and methods for the pulmonary administration of aminoglycosides. According to a preferred embodiment, compositions and methods are provided for the localized treatment of respiratory infections.

圖1

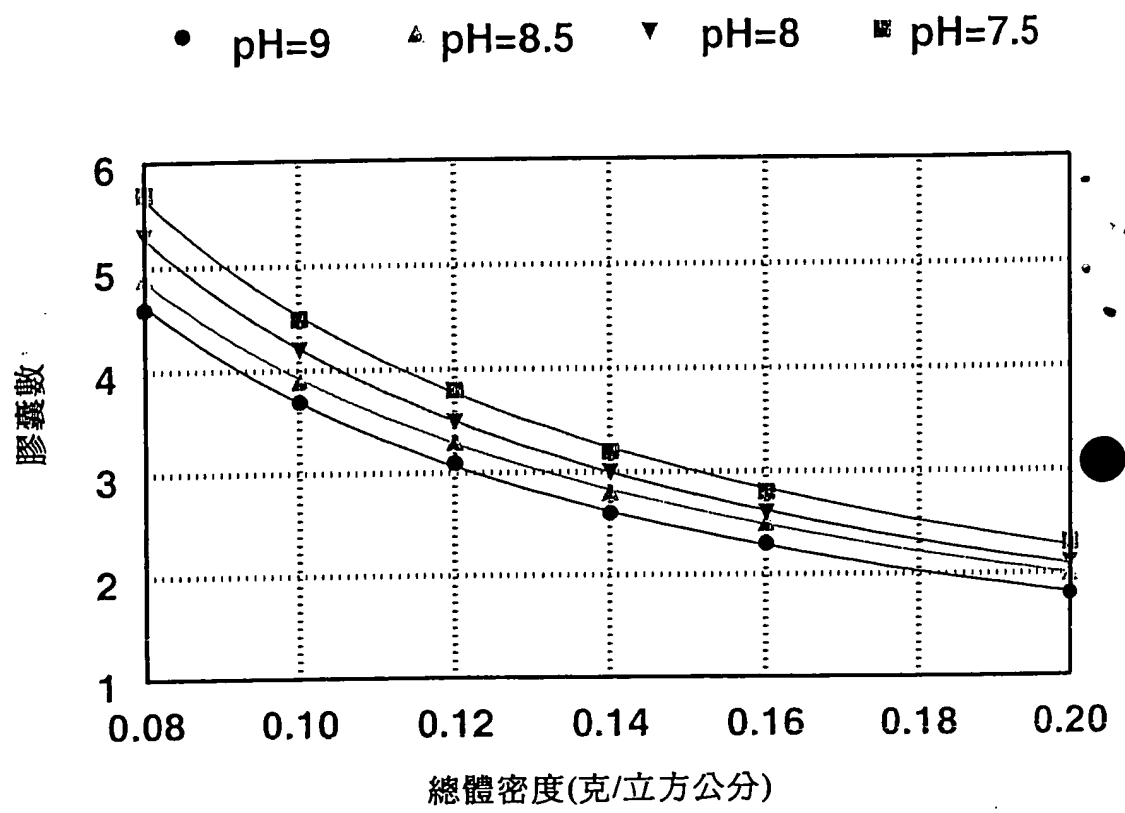


圖2

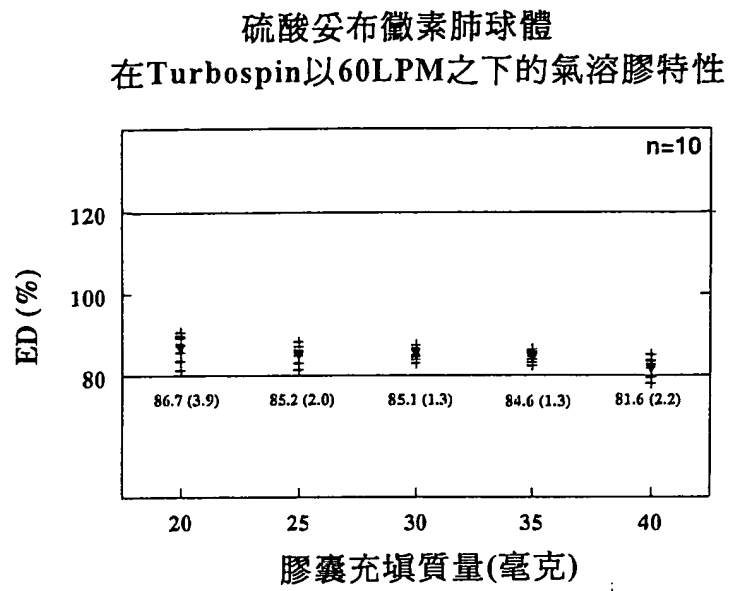


圖3

硫酸妥布黴素肺球體
在Turbospin以60LPM之下的氣溶膠特性

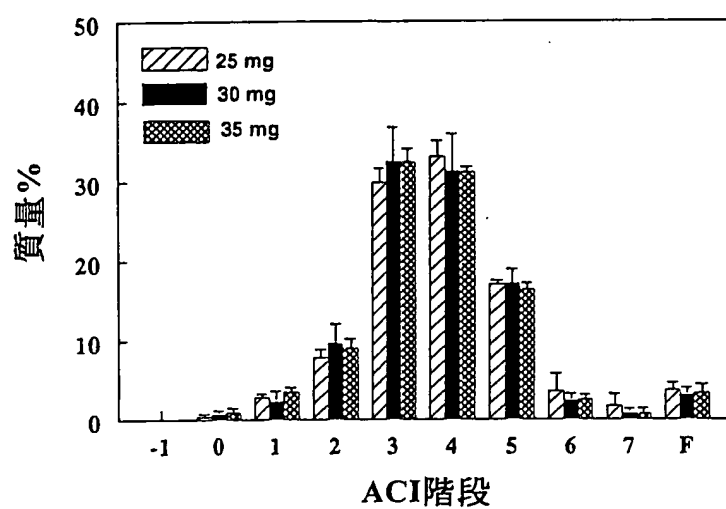
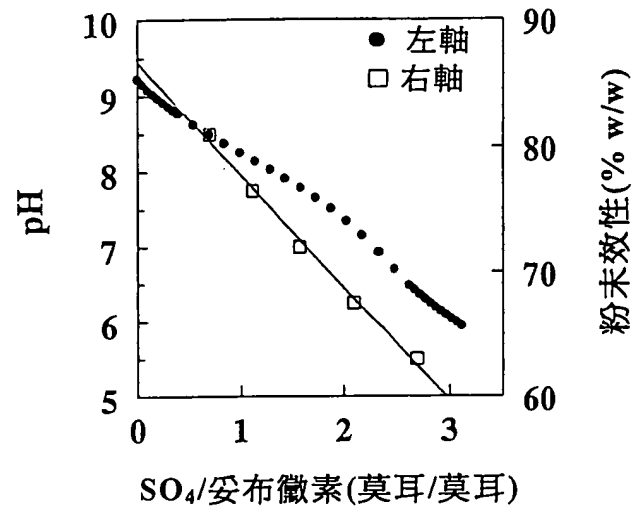


圖4



(一)、本案指定代表圖為：第 1 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

公告本

92年10月28日

修正
補充

申請日期	91 年 12 月 19 日
案 號	91136704
類 別	Ab1k ^{31/0036} , 9/14, 9/72

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	胺基糖甘之肺部遞送
	英 文	Pulmonary delivery of aminoglycosides
二、發明 人 創作	姓 名	(1) 湯馬士 塔拉拉 Tarara, Thomas E. (2) 傑佛瑞 維爾斯 Weers, Jeffry G. (3) 葛瑞汀 凡斯伊 Venthoye, Geraldine (1) 美國 (2) 美國 (3)
	國 籍	(1) 美國加州包林給姆帕洛瑪街一二三三號 1233 Paloma Avenue, Burlingame, CA 94010, U.S.A.
	住、居所	(2) 美國加州半月灣科羅拉多街四三二號 432 Coronado Avenue, Half Moon Bay, CA 94019, U.S.A.
		(3) 美國加州福斯特爾市堤伯希德巷三四〇號 340 Timberhead Lane, Foster City, CA 94404, USA
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 尼可塔療法公司 Nektar Therapeutics
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國加州聖卡洛斯工業路201號 201 Industrial Road, San Carlos, CA 94070, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 威爾森 馬克 Wilson, Mark A.

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

年 95. 月 1. 日修(更)正本
 27

: 慶大黴素、奈替米星、妥布黴素、康黴素、新黴素、草履蟲素、丁胺卡那黴素、阿齊紅黴素以及鏈黴素，包括其醫藥學上可接受的鹽類及酯類。

本文術語之"乾燥粉末"意指含有細微分散固體顆粒之組成物，其能(i)經吸入裝置分散或立即分散以及(ii)經患者吸入後使部份的顆粒被送達肺。該粉末為"可吸入的"或適用於肺部的遞送。乾燥粉末一般含有少於約 15%之水份，較佳者少於 11%之水份，以及更佳者含有少於約 8%之水份。

本文術語之"發出劑量"或"ED"意指從粉末單位、膠囊、或儲藏所之適當的吸入器裝置經發射或分散事件後遞送出之乾燥粉末指標。ED 的定義是吸入器裝置運送的劑量與給定劑量之比例(即粉末質量/在發射之前置於適當的吸入器裝置之單位劑量)。即 ED 是實驗測定量，一般是使用設於活體外模仿病患投服之裝置測定。為了測定 ED 值，將給定劑量之乾燥粉末(定義如上)置於適當的乾燥粉末吸入器，然後啟動分散粉末。然後將產生的氣溶膠從裝置中以真空吸出，用附著於裝置吹口之焦油濾器加以接收。到達濾器之粉末用量即構成運送的劑量。例如，將內含發泡袋之 5 毫克乾燥粉末置於吸入裝置中，若導致說明如上之焦油濾器上分散粉末之回收率為 4 毫克，則乾燥粉末組成物之 ED 為： $4 \text{ 毫克(運送的劑量)} / 5 \text{ 毫克(給定劑量)} \times 100 = 80\%$ 。

本文術語之"幾何直徑"是計量幾何的粒度且係使用 Sympatec 雷射繞射分析器加以測定。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

95年10月5日修正
補充

五、發明說明(16)

、WO 96/32096、及 WO 96/32149，該揭示全文在此併入參考文獻。在此描述的適當藥劑包括水溶性的多肽及疏水性的胺基酸，例如：色胺酸、白胺酸、苯丙胺酸、及甘胺酸。依據本發明尤佳者係使用白胺酸及三白胺酸。

依據本發明，胺基糖苷可形成固態基質且賦形劑可賦予胺基糖苷安定的環境。安定基質可為結晶、非結晶形的玻璃；或此二形式之混合物。最適當的乾燥粉末調配物是此二形式之混合物。非結晶形的胺基糖苷乾燥粉末調配物中，較佳之調配物的玻璃轉變溫度(Tg)約 35℃ 以上，較佳者約 45℃ 以上，以及更佳者約 55℃ 以上。

較佳者，Tg 至少高於貯藏溫度 20℃ 以上。依據較佳的具體實施例，胺基糖苷調配物包含磷脂之固態基質，如揭示於 WO 99/16419 以及 WO 01/85136，該揭示全文在此併入參考文獻。

當以乾燥粉末調配物中胺基糖苷之存在量吸氣投用於肺時，足以形成藥理上有效量。本發明之乾燥粉末一般而言含有約 20 重量%至約 100 重量%之胺基糖苷，更典型者約 50%至 99 重量%之胺基糖苷，以及較佳者約 80 至 95 重量%之胺基糖苷。因此，賦形劑材料用量範圍多至約 80 重量%，更典型地多至約 50 重量%，以及較佳者約 20 至 5 重量%。

本發明較佳的具體實施之一中，乾燥粉末含有至少 80 重量%之胺基糖苷以對治療者提供多至 100 毫克有效的單位劑量，較佳者 10-60 毫克/單位劑量，可經一般熟手適時調

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

年 月 日修(更)正本 A7
95. 1. 27 B7

五、發明說明 (19)

25% w/w 的磷脂，較佳者 8-18% w/w，及 0-5% w/w 之金屬離子例如氯化鈣。該微粒之幾何直徑小於 5 微米，MMAD 小於 5 微米，較佳者為 1-4 微米，以及總體密度大於 0.08 克/公分³，較佳者大於 0.12 克/公分³。

胺基糖苷乾燥粉末之特性

研究結果發現某些胺基糖苷乾燥粉末之物理特性(描述於下)是該粉末氣溶膠化遞送至肺之效率最適化的重要特性。

胺基糖苷乾燥粉末由有效穿過肺的顆粒組成，即其幾何直徑小於約 10 微米，較佳者小於 7.5 微米，以及最佳者小於 5 微米，以及通常其係介於 0.1 微米至 5 微米直徑。較佳的粉末顆粒其幾何直徑約 0.5 至 4.0 微米。

本發明胺基糖苷粉末的進一步特徵在於氣溶膠粒子粒度分佈小於約 10 微米之質量中位數氣動粒徑(MMAD)，較佳者小於 5.0 微米。粉末的質量中位數氣動粒徑介於約 0.5-10 微米，較佳者約 0.5-5.0 微米 MMAD，更佳者約 1.0-4.0 微米 MMAD。為了使製備出的胺基糖苷粉末其氣溶膠粒子粒度分佈適於肺部投藥範圍，典型的胺基糖苷乾燥粉末是由氣溶膠粒子粒度分佈小於約 5 微米 MMAD，更明確的說是其特徵在於 MMAD 值小於 4.0 微米之顆粒組成。

一般而言胺基糖苷乾燥粉末之含水率低於約 15 重量%，通常低於約 11 重量%，較佳者低於約 8 重量%。依此方法製備成之代表性胺基糖苷乾燥粉末其含水率如實施例所

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (20)

述。

此類粉末之發出劑量(ED)大於 50%，更佳者本發明胺基糖苷粉末之 ED 大於 70%，經常大於 80%。參照實施例可發現本申請者可成功地大量製備 ED 值大於或等於 80%之代表性的胺基糖苷乾燥粉末。

肺部的投藥

在此描述之胺基糖苷乾燥粉末調配物可使用任何適當的乾燥粉末吸入器(DPI)運送，即吸入裝置利用病人的呼吸作為運輸體以遞送乾燥粉末藥物至肺。較佳的乾燥粉末吸入裝置描述於美國專利第 5,458,135； 5,740,794； 5,775,320；以及 5,785,049 號，以及共同申請中之美國申請案序號第 09/004,558 號，申請日期 1998 年 1 月 8 日，09/312,434 申請日期 1999 年 6 月 4 日，60/136,518 申請日期 1999 年 5 月 28 日，以及 60/141,793 申請日期 1999 年 6 月 30 日。當使用此類型裝置投用時，粉末狀藥劑內含於可戳穿的蓋子或其它存取表面，較佳者為氣泡包裝或彈射劑的容器，該容器可含有單一劑量單位或多重劑量單位。充填大量模穴數計量的乾燥粉末藥劑劑量的合宜方法如描述於美國專利第 5,826,633 號，全文在此併入參考文獻。

亦適用於運送在此描述之胺基糖苷粉末的乾燥粉末吸入器型態描述於例如美國專利第 3,906,950 及 4,013,075、4,069,819、及 4,995,385 號，全文在此併入參考文獻，其中遞送至患者之胺基糖苷乾燥粉末前測量劑量內含於膠囊內

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

年 月 日修(更)正本
95 1 27A7
B7

五、發明說明 (21)

，例如硬明膠膠囊或 HPMC 膠囊。較佳者為 HPMC 膠囊，較佳之大小為 #2 膠囊，其中內含多至 50 毫克粉末，較佳者 20-40 毫克。據了解其它篩選膠囊，例如 00、0、1 號或 3 號篩選膠囊亦適用於本發明，且其適用力端視投用粉末所採用之吸入裝置而定。

其它肺部投用胺基糖苷乾燥粉末之乾燥粉末分散裝置包括描述於例如 EP 129985； EP 472598； EP 467172；以及美國專利第 5,522,385 號，全文在此併入參考文獻。適用於運送本發明胺基糖苷乾燥粉末之吸入裝置為例如 Astra-Draco "TURBUHALER"。此類型之裝置詳細描述於美國專利第 4,668,218； 4,667,668；以及 4,805,811 號，全文在此併入參考文獻。

適當的裝置尚有使用活塞提供空氣引入粉末狀的藥劑、經由篩濾器通過空氣篩選載體帶起藥劑、或在混合室混合空氣與粉末藥劑，再將粉末經由裝置吹口引入病患，例如描述於美國專利第 5,388,572 號，全文在此併入參考文獻。

在使用之前，一般而言胺基糖苷乾燥粉末是在常溫條件下儲存於容器中，較佳者其儲存溫度位於或低於約 30℃，且相對濕度(RH)介於約 30 至 60%。在劑型的第二層包裝中併入除濕劑可達成較佳的相對濕度，例如低於約 30%。

以下實施例係對本發明提供說明而非加以限制。下列材料係使用於實施例(其等級以及製造業者均具適當的代表性)：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (26)

表 3 妥布黴素乾燥粉末組成物

批號	定量的組成物	粒子形態學	濕氣含量	MMAD ¹ (微米)	發出劑量
1504-HS-7	妥布黴素 2.04 克 DI 水 204 毫升	無	3.9%	2.3	32%(RSD =8)
1504-HS-9	妥布黴素 1.50 克 L-白胺酸 0.51 克 DI 水 200 毫升	有凹痕的球體	2.6%	2.3	72%(RSD =5)
1504-HS-39	妥布黴素 1.50 克 L-白胺酸 0.51 克 DI 水 200 毫升 硫酸調整溶液至酸鹼度=5.5	有凹痕的球體	5.4%	2.4	73%(RSD =5)

¹ 用熱重分析測定。

實施例 4

粉末生產

以下表 4 之硫酸妥布黴素調配物係依據下列之程序製作。將 SWFI 加熱至高於二硬脂醯基磷脂醯膽鹼(DSPC)凝膠轉變成液晶之溫度(約 80℃)，然後在熱水中加入 DSPC 以及氯化鈣二水合物。產生的脂質分散液用 UltraTurrax T-50(IKA Labortechnik)在 8,000 rpm 下混合 5 分鐘。然後在攪拌下於脂質分散液中逐滴加入全氟辛基溴(PFOB)(15 毫升/分鐘)。於完全加入之後，產生的 PFOB-包-水乳劑在 10,000 rpm 下額外的混合 10 分鐘。UltraTurrax 乳化產生微

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍 1

附件 5A: 附件 : 第 91136704 號專利申請案

中文申請專利範圍 替換本

民國 99 年 2 月 5 日修正

修正
補充

1. 一種局部遞送至病人肺臟的可分散乾燥粉末組成物，該組成物為單位劑量之形式，且包含細微分散固體顆粒，其中

(i) 該粒子包含具有磷脂、金屬離子及藥理上有效量之胺基糖苷之固態基質，

(ii) 該組成物之總體密度大於 0.10 克/公分^3 ，

(iii) 該組成物提供每單位劑量至少 70% 之發出劑量，

(iv) 該組成物包含至少 75 重量 % 之胺基糖苷，2-25% w/w 之磷脂，及 0-5% w/w 之金屬離子，

(v) 一單位劑量之該組成物包含 10-60 毫克之胺基糖苷，

(vi) 該胺基糖苷為妥布黴素或其藥學上可接受之鹽類，且

(vii) 藉由乾燥粉末吸入裝置投用少於 6 個該單位劑量，可遞送至少 27.6 毫克妥布黴素至病人之肺臟。

2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中胺基糖苷之存在量至少為 80 重量 %。

3. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其殘餘含水率少於 15 重量 %。

六、申請專利範圍 2

4. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其殘餘含水率低於 8 重量 %。

5. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該組成物包含之顆粒之幾何直徑為 0.5-5 微米。

6. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該組成物包含之顆粒之質量中位數氣動粒徑小於 5 微米。

7. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該質量中位數氣動粒徑小於 4.0 微米。

8. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中發出劑量至少為 80%。

9. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中包含至少 85% w/w 之妥布黴素或其藥學上可接受之鹽類。

10. 如申請專利範圍第 9 項之組成物，其總體密度大於 0.12 克/公分³。

11. 如申請專利範圍第 9 項之組成物，其中該顆粒具有中空及多孔的形態。

12. 如申請專利範圍第 7 項之組成物，其妥布黴素之藥效大於 60%。

13. 一種如申請專利範圍第 1-12 項中任一項之組成物，其中該顆粒係經噴灑乾燥而製成。

14. 如申請專利範圍第 14 項之組成物，其中該顆粒係經使用乳化/噴灑乾燥方法而製成。

15. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該金屬離子包含鈣。

六、申請專利範圍 3

16.如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中少於 4 個單位劑量可提供至少 27.6 毫克胺基糖苷至病人之肺臟。

17.如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該乾燥粉末組成物包含氯化鈣。

18.如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該乾燥粉末組成物之玻璃轉移溫度高於約 35°C 。

19.如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中在單位劑量膠囊中組成物之填充質量為每膠囊 20-50 毫克之範圍內。

20.如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中在單位劑量膠囊中組成物之填充質量為每膠囊 25-40 毫克之範圍內。

21.如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中一單位劑量之該組成物可填充大小對應於 #3 膠囊或更小之膠囊。

22.一種單位劑量膠囊，包含一種可藉由乾燥粉末吸入裝置之吸入遞送至病患肺臟之可分散乾燥粉末組成物，該組成物包含細微分散顆粒，其中

(i) 該顆粒包含具有磷脂及胺基糖苷之固態基質，

(ii) 該顆粒之幾何直徑低於 5 微米，

(iii) 顆粒之總體密度大於 0.10 克/公分^3 ，

(iv) 該組成物提供每單位劑量至少 70% 之發出劑量，

(v) 該組成物包含至少 75 重量 % 之胺基糖苷，2-25% w/w 之磷脂，及 0-5% w/w 之金屬離子，

(vi) 該胺基糖苷為妥布黴素或其藥學上可接受之鹽類，

六、申請專利範圍 4

(vii) 該膠囊大小係對應於#3膠囊或更小，及

(viii) 該膠囊包含 10-60 毫克胺基糖苷。

23.如申請專利範圍第 22 項之膠囊，其包含大小#2 膠囊。

24.如申請專利範圍第 22 項之膠囊，其中該顆粒更包含氯化鈣。

25.如申請專利範圍第 21 項之膠囊，其中該顆粒之玻璃轉移溫度高於約 35°C。

26.如申請專利範圍第 21 項之膠囊，其中該顆粒為經噴霧乾燥顆粒。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線