

發明專利說明書 200304833

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 92104190 ※IPC分類： A61K9/12

※ 申請日期： 92-02-27

壹、發明名稱

(中文) 用於肺部施藥以產生全身性效果之霧劑配方

(英文) Aerosol formulations for pulmonary administration of medicaments to produce a systemic effect

貳、發明人(共 6 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 麗貝卡·戴維斯

(英文) DAVIES Rebecca

住居所地址：(中文) 義大利巴馬市巴勒摩街 26/A 號

(英文) Via Palermo 26/A, PARMA, Italy

國籍：(中文) 英國 (英文) British

參、申請人(共 1 人)

申請人 1 (如發明人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 吉斯藥品公司

(英文) CHIESI FARMCEUTICI S.p.A.

住居所或營業所地址：(中文) 義大利巴馬市巴勒摩街 26/A 號

(英文) Via Palermo 26/A, PARMA, Italy

國籍：(中文) 義大利 (英文) Italian

代表人：(中文) 保羅·吉斯

(英文) Paolo Chiesi

☐ 續發明人或申請人續頁 (發明人或申請人欄位不敷使用時，請註記並使用續頁)

發明人 2

姓名：(中文) 大衛·甘德頓

(英文) GANDERTON David

住居所地址：(中文) 義大利巴馬市巴勒摩街 26/A 號

(英文) Via Palermo 26/A, PARMA, Italy

國籍：(中文) 英國

(英文) British

發明人 3

姓名：(中文) 大衛·路易斯

(英文) LEWIS David

住居所地址：(中文) 義大利巴馬市巴勒摩街 26/A 號

(英文) Via Palermo 26/A, PARMA, Italy

國籍：(中文) 英國

(英文) British

發明人 4

姓名：(中文) 布萊恩·約翰·馬金

(英文) MEAKIN Brian John

住居所地址：(中文) 義大利巴馬市巴勒摩街 26/A 號

(英文) Via Palermo 26/A, PARMA, Italy

國籍：(中文) 英國

(英文) British

發明人 5

姓名：(中文) 蓋塔諾·布雷比拉

(英文) BRAMBILLA Gaetano

住居所地址：(中文) 義大利巴馬市巴勒摩街 26/A 號

(英文) Via Palermo 26/A, PARMA, Italy

國籍：(中文) 義大利

(英文) Italian

發明人 6

姓名：(中文) 亞歷山德拉·菲雷里斯

(英文) FERRARIS Alessandra

住居所地址：(中文) 義大利巴馬市巴勒摩街 26/A 號

(英文) Via Palermo 26/A, PARMA, Italy

國籍：(中文) 義大利

(英文) Italian

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項□第一款但書或□第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☐ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 歐洲；2002/03/01；02004786.6
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____
10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明關於一種霧劑溶液配方，其包含藥劑、推進劑、一或多種共溶劑及視需要選用其他習用於此種配方之添加劑。

【先前技術】

許多目前用於臨床實務之具醫藥活性的化合物，出現以藉口服、非口服或經皮施藥之施藥及/或吸收問題，以肺部傳送之優點為可得到全身性效果之目的。

可藉加壓定劑量吸入器(pMDIs)使具醫藥活性的化合物施藥至呼吸道。PMDIs使用推進劑噴出含有醫藥產物之微滴作為霧劑至呼吸道。

配方可為溶液或懸浮液。相較於懸浮液，溶液配方不會產生有關懸浮顆粒物理安定性之問題，因而可確保較高的劑量均勻性及再現性。

就推進劑而言，氫氟烷類[(HFAs)，已知亦為氫-氟-碳化合物(HFCs)]可為作為氫氟碳化合物(已知為氟氯昂(Freons)或CFCs)之指定的推進劑，其多年來為供醫藥使用之較佳推進劑霧劑，鑒於其環境衝擊，因此已逐步淘汰。

特別地，1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134a)及1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227)已被承認為非CFC推進劑之最佳候選者，並且已揭示許多使用此等HFA推進劑之醫藥霧劑配方。

【發明內容】

本發明之目的係提供一種供傳送藥劑用之溶於HFA推

進劑中之溶液配方，俾經由呼吸道提供該藥劑迅速的全身性活性劑量。

【實施方式】

以下“藥劑”一詞係用以定義任一享有肺部傳送優點之醫藥活性化合物，俾產生全身治療效果。

爲了提供具療效之血漿含量，應可獲致具療效之藥劑濃度及有效率的霧劑傳送。

有效率的霧劑傳送以產生全身治療效果之重要參數爲霧劑雲中之粒徑分布。當配方呈懸浮液形式時，雲狀物之粒徑主要由懸浮的藥物粒徑支配(受限於研磨/微型化方法)。

當配方呈溶液形式時，無懸浮藥物顆粒體積之貢獻存在，且遠更小的液體微滴雲狀物(主要受限於溶液中之藥物濃度)產生。

由 pMDIs 提供之粒徑名目上以質量中位空氣動力學直徑(MMAD)表示。供治療支氣管肺病用之霧劑藥劑的選用粒徑通常爲約 3 微米。霧劑顆粒或微滴之較佳直徑係介於 0.5 與 5 微米間。

當藥劑經由定劑量吸收器傳送至肺部以產生全身性效果時，顆粒應夠小以便當吸入時傳送至肺部及吸收於血流中，即粒徑有利地介於約 0.5 微米與 2.5 微米間(MMAD 爲約 1-2 微米)。小於約 0.5 微米之顆粒當吸入時確實不具療效。

霧劑溶液配方提供與活性組份及與賦形劑完全地溶於

推進劑媒介或其與其他適合共溶劑例如乙醇之混合物中均勻分布之優點。溶液配方亦排除與懸浮液配方有關之物理安定性問題，因而確保可再製的劑量形式。

再者，當需要全身性效果時，於本發明之例子中，霧劑溶液配方提供之優點為產生遠更細的雲狀物(主要受限於溶液中之藥物濃度)且較細的雲狀物提供肺部周圍更廣泛的沉積作用。

當藥劑稍溶於 HFA 推進劑例如 HFA 134a 及 HFA 227 或其混合物中時，使用溶劑(通常為乙醇)是必要的。

當藥劑極微溶於推進劑中時，大量乙醇是必要的。大量乙醇亦成比例地提高離開驅動器孔口之霧劑溶劑的濃度及大小。較大粒徑微滴廣泛地沉積於口咽道中，因而損失穿透較低氣道之藥物劑量部分(可呼吸部分)。不足的可呼吸部分不可能提供足以產生療效之藥劑血清含量。

再者，於配方中增加的乙醇含量亦代表增加的殘餘水含量。而至多 10% w/w(較佳介於 0.5 與 8.0% w/w 間，更佳介於 0.5 與 6% 間)之適量水在某些情形下可有效改良藥劑於推進劑/共溶劑系統中之溶解度，在其他情形中，水之存在將增加藥物降解且可能不利於配方之物理安定性，因而產生不均勻的系統。

提供一種使用加壓定劑量吸入器供肺部傳送之配方是有利的，其係化學上及物理上具安定性的且當驅動時可提供適合的細顆粒劑量(FPD)及細的可呼吸部分(FPF)，俾提供早期具療效之藥物血漿含量。細顆粒劑量或可呼吸劑量

係為尺寸小於 4.7 微米之活性顆粒含量，且細顆粒部分或可呼吸部分係為可呼吸劑量與當驅動吸入器時所傳送劑量間之比例。可吸收部分應為傳送劑量之至少 30%，較佳超過 40%，甚至更佳高於 50%。

提供傳送劑量於自 pMDI 重複施藥後具高再現性之配方亦是非常有利的。

由於高全身性曝露量之霧劑顆粒在此例子中是具有利益的，因此提供已調整整個溶劑系統組成之配方將是更有利的，俾使得霧劑顆粒產生，其霧劑顆粒接著可提供深肺部穿透作用，同時使吸入之極細顆粒 (≤ 0.5 微米) 量減至最少。

本發明提供一種藉由含有藥劑、HFA 推進劑及視需要選用一或多種共溶劑之溶液配方以解決此類問題。該溶液具有一段適當時間之化學安定性且當驅動時可提供可呼吸部分，因而提供開始加速之具療效藥劑血漿含量。

較佳的共溶劑為較低碳烷基 (C_1 - C_4) 醇、多元醇、聚伸烷基二醇及其組合。

乙醇為最佳。

其他適合的共溶劑為(聚)烷氧基衍生物，含聚烷氧基醇，例如 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(以商標 Transcutol[®] 出售)。

其他(聚)烷氧基衍生物包含聚氧烷基醚及酯，例如聚氧伸乙基醚或酯。較佳的聚氧伸乙基醚或酯為聚氧伸乙基烷基醚、聚氧伸乙基山梨聚糖脂肪酸酯及聚氧伸乙基硬脂酸

酯。

亦可使用脂肪酸烷基酯作為共溶劑。較佳的脂肪酸烷基酯為油酸乙酯、荳蔻酸異丙酯及棕櫚酸異丙酯。

根據一較佳具體例，本發明提供一種醫藥組成物，其包含一藥物、一 HFA 推進劑、至多 30% 之適量乙醇（較佳為至多 20%，更佳為至多 10% w/w）及含量為 0.2% 至 10% w/w 具有較乙醇高極性之共溶劑（較佳為 0.5% 至 10% w/w，更佳為 0.5% 至 6% w/w，甚至更佳為 1% 至 2% w/w）。

極性可經定量，因而可互相比較（基於介電常數或使用馬克思威爾 (Maxwell) 方程式使介電常數與折射率平方產生關聯 - 材料折射率可容易地測量或得自文獻）。另外，可使用供估計溶劑能量之 Kauri-丁醇值測量共溶劑之極性。規範係揭示於 ASTM 標準：Designation 1133-86。

添加具有較乙醇高極性之共溶劑使得乙醇量降低，俾調整產生的霧劑微滴之粒徑。

具有較乙醇高極性之共溶劑較佳可選自較低碳烷基 (C₁-C₄) 醇、多元醇或聚伸烷基二醇。

較佳的多元醇包含丙二醇及甘油，且較佳的聚伸烷基二醇為聚伸乙基二醇。

於具有較乙醇高極性之共溶劑中，可考慮含有水。水當存在時含量為至多 10% w/w，較佳為介於 0.5 與 8% w/w 間，更佳為介於 0.5 與 6% w/w 間。

根據一更佳的具體例，本發明提供一種醫藥組成物，其大體上包含一藥物、一 HFA 推進劑、視需要選用含量為介

於 2 與 30% w/w 間，較佳為介於 5%與 20% w/w 間，更佳為至多 10% w/w 之乙醇及視需要選用之共溶劑。有利地，活性組份含量為至少 0.01% w/v，且較佳為介於 0.1 與 1.0% w/v 間。

當藥劑完全地溶於推進劑中時，少量的乙醇及共溶劑亦是有效的。

已確實地發現，雖然溶劑不需溶解藥劑於推進劑中，但少量影響沉積特性之乙醇(較佳佔約 5-8% w/w，更佳約 5% w/w)可使得全身性傳送更容易，因為乙醇有助於極小顆粒(<0.5 微米)在肺部中之短滯留時間，而被呼出使含量減少。再者，乙醇降低排放之材料在吸入器之驅動器孔口上沉積，藉「清潔」驅動器孔口改良重複施藥後之劑量再製性。

由於此一乙醇「清潔」效果，通常使用表面活性劑或「界面活性劑」作為潤滑劑不是必要的。

然而，在某些情形中，配方可視情況含少量額外的成分，例如界面活性劑或其他添加劑(為防腐劑、緩衝劑、抗氧化劑、自由劑抑制劑、甜味劑及味道掩蔽劑)。

較佳的有機界面活性劑係選自油烯基醇、山梨聚糖三油酸酯、山梨聚糖單油酸酯、山梨聚糖單月桂酸酯、聚氧伸乙基(20)山梨聚糖單月桂酸酯、聚氧伸乙基(20)山梨聚糖單油酸酯、天然卵磷脂、油烯基聚氧伸乙基(2)醚、硬脂醯基聚氧伸乙基(2)醚、月桂基聚氧伸乙基(4)醚、氧乙烯與氧丙烯之嵌段共聚合物、油酸、合成卵磷脂、一縮二乙二醇二

油酸酯、四氫呋喃甲基油酸酯、油酸乙酯、荳蔻酸異丙酯、單油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、單蓖麻醇酸甘油酯、十六烷基吡啶氯、橄欖油、單月桂酸甘油酯、玉米油、棉花子油或葵花子油。

根據另一態樣，本發明提供一種將本發明組成物裝入霧劑吸入器之方法，該方法包含：

- (a) 秤取所需用量之活性組份於罐子或玻璃瓶中；
- (b) 添加適量乙醇及額外的共溶劑(必要時)；
- (c) 安裝閥及充氣；
- (d) 添加含有氫氟烷(HFA)之推進劑。

任一可藉吸入霧劑施藥、可溶於HFA/乙醇/共溶劑系統及經由肺部吸入血流之藥劑可用於本發明之霧劑組成物中。該藥劑之實施例為環氧合成酶(cyclooxygenase)抑制劑、肥大細胞(mast cell)抑制劑、脂氧合成酶(lipoxygenase)抑制劑及蛋白分解酵素(proteolytic enzyme)抑制劑、花生四烯酸(arachidonic acid)拮抗劑、白三烯(leukotriene)拮抗劑、血栓素(thromboxane)拮抗劑、鉀/鈉通道拮抗劑、神經激素(neurokinin)拮抗劑、呼吸激素(tachykinin)拮抗劑、緩動素(bradykinin)拮抗劑、毒蕈素鹼(muscarine)拮抗劑、組織胺拮抗劑、磷二酯酶及選擇素(selectin)拮抗劑、鉀通道阻斷劑、抗傳染劑、抗生素、戊咪啶(pentamidine)、經細胞穩定劑(cytostatics)、真菌穩定劑(fungistatics)、自由基清除劑、維生素、荷爾蒙、免疫興奮劑、免疫抑制劑、肝素、抗糖尿劑、止痛劑、安眠藥及類似物，例如：

- 白三烯拮抗劑，例如依拉魯司特(iralukast)、扎魯司特(zafirlukast)及普朗魯司特(pranlukast)，
- 脂氧合成酶抑制劑，例如齊留通(zileuton)，
- 鈉通道拮抗劑，例如阿米洛利(amiloride)、鉀通道拮抗劑、賓馬卡林(bimakalim)，
- 花生四烯酸拮抗劑，例如2-苯并噁唑胺，
- 組織胺受器拮抗劑，例如依匹期汀(epinastine)、氮卓斯汀(azelastine)、希腦立寧(cinnarizine)、西替利井(cetirizine)、咪唑斯汀(mizolastine)、美誇塔咪(mequitamium)、氯菲安明(chlorpheniramine)、阿司咪唑(astemizole)、特芬那定(terfenadine)及芬諾芬那定(fenoxfenadine)，
- 抗偏頭痛劑(antimigrain agent)，例如麥角生物鹼美西麥角(ergot alkaloids methysergide)、麥角胺(ergotamine)、血清素(serotonin)、舒馬曲坦(sumatriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)、環扁桃酯(cyclandelate)等，
- 止痛劑，例如吩坦尼(fentanyl)、嗎啡、丁丙諾啡(buprenorphine)、鴉片、海洛因、納布芬(nalbuphine)、潘他唑新(pentazocine)、羥二氫可待因酮(oxycodone)、特拉嗎竇(tramadol)、配西汀(pethidine)、痛立定(tilidine)、美沙酮(methadone)、奈福泮(nefopam)、右旋普帕西芬(dextropropoxyphene)、匹立屈密特(piritramide)等，
- 止吐劑(antiemetic)，例如溴必利(bromopride)、多潘立酮(domperidone)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、三乙基普

拉井 (triethylperazine)、三氟普嗎井 (trifluoropromazine)、敏可靜 (meclozine)、氯苯氧胺、茶苯海明 (dimenhydrinate) 等，

- 抗生素，例如盤尼西林 (例如苯咪唑青黴素 (azlocillin))、頭孢菌素 (cephalosporins) (例如頭孢替安 (cefotiam) 或頭孢曲松鈉 (ceftriaxone))、碳青黴烯 (carbapenems)、單內醯胺環類 (monobactams)、胺基配糖 (例如鏈黴素、新黴素、慶大黴素 (gentamycin)、阿米卡星 (amikacin) 或妥布黴素 (tobramycin))、諾酮 (例如環丙沙星 (ciprofloxacin))、巨環類 (macrolides) (例如紅黴素 (erythromycin))、硝基咪唑 (例如替硝唑 (tinidazole))、林可胺類 (lincosamide) (例如克林達黴素 (clindamycin))、糖肽類 (glycopeptide) (例如萬古黴素 (vancomycin))、多肽 (例如枯草桿菌素 (bacitracin))、莫匹羅星 (mupirocin) 等，

- 維生素及自由基清除劑，例如維生素 A、B、C、D 或 E、催化酶、過氧化歧化酶、還原麩氨基硫等，

- 抗糖尿劑，例如糖必鎮 (glibenclamide)、泌樂得 (glipizide)、格列齊特 (gliclazide)、格利美必利 (glimepiride)、胰島素增敏劑 (troglitazone) 等，

- 安眠藥，例如苯二氮平類 (benzodiazepines)、吡啶酮二酮類 (piperidonediones)、抗組織胺等，

- 精神安定劑 (neuroleptics)、抗抑鬱劑及抗痙攣劑，例如苯并二氮平 (benzodiazepine)、吩噻嗪 (phenothiazine)、丁苯酮、舒必利 (sulpiride)、海因 (hydantoins)、巴比妥鹽

(barbiturates)、琥珀亞胺(succinimides)、卡巴氮平(carbamazepine)等，

-全身性活性藥物，例如二硝酸異山梨酯、單硝酸異山梨酯、阿撲嗎啡(apomorphine)及大麻酚(cannabinoids)，

-抗發炎劑，

-荷爾蒙及其類似物，例如雄性激素(例如睪丸素)、抗動情素(antioestrogens)、LHRH、亮丙瑞林醋酸酯(leuprolide acetate)、降鈣素(calcitonin)、甲狀旁腺激素(parathyrin)、生長激素(somatotropin)、催產素(oxytocin)、催乳素(prolactin)、升糖素(glucagon)、紅血球生成素、心房肽(atriopeptin)、促黑激素(melanotropin)、親甲狀腺素(thyrotropin)、性腺激素(gonadotropin)、血管收縮素(vasopressin)、胰島素等，

-強力藥劑(potency agent)，例如前列腺素(alprostadil)，

-細胞穩定劑(cytostatics)，例如氮芥衍生物(例如異環磷醯胺(ifosphamide))、N-亞硝酸基尿素(N-Nitrosourea)衍生物(例如洛莫司汀(lomustin))、嘌呤及嘧啶鹼基拮抗劑(例如氟尿嘧啶(flourouracil))、鉑絡合物(例如卡鉑(carboplatin))、蒽環黴素(anthracyclines)(例如阿黴素(doxorubicin))、鬼臼樹脂(podophylline)衍生物(例如鬼臼毒素(podophyllotoxin))。

雖然本發明較佳藥劑為通常非以肺部霧劑施藥者，但本發明之霧劑溶液配方亦可有利地應用於已用於吸入組成物之化合物，例如 β -仿體(β -mimetic)，例如沙美特羅

(salmeterol); 較佳選自曲安奈德(triamcinolone)、西克樂奈德(ciclesonide)、氟替卡松(fluticasone)及莫美他松(mometasone)之皮脂類固醇; 抗膽鹼激素, 例如溴化歐西托品(oxitropium bromide)及溴化替托品(tiotropium bromide); 肥大細胞抑制劑, 例如鉻甘醇酸(cromoglycic acid)、奈多羅米(nedocromil)等。

高效率雲狀物之產生容許製備含有具減少象徵性的劑量之藥劑及較大百分率之臨床有效的藥劑沉積量相對於參考組成物(FPF 為傳送劑量之至少 30%, 較佳高於 40%, 甚至高佳為高於 50%), 及受限之粒徑對準肺部特定區域。

該藥物可視情況以其酯類、異構物、鏡像異構物或外消旋異構物形式使用, 並且在酸或鹼之例子中, 係以如是或其醫藥上可接受鹽之形式使用。

有利地, 活性組份之濃度為至少 0.01% w/v, 較佳至少 0.05% w/v, 更佳介於 0.1% w/v 與 1.0% w/v 間, 甚至更佳為至少 1.0% w/v。

較佳地, 配方適用於在一或二次驅動傳送具療效之活性組份量。有利地, 配方將適用於傳送具療效量為至少 25 微克/劑, 較佳介於 50 與 500 微克/劑間。「具療效劑量」一詞代表藉吸入器單次驅動傳送可產生藥物動力效果之活性組份量。

本發明之配方將裝入適用於傳送醫藥霧劑配方之容器。當貯存於與標準金屬罐(通常由鋁製得)接觸時, 某些藥劑容易受到增加的化學降解作用。在這些例子中, 本配

方較佳可裝入內金屬表面之一部分或全部係由經氧極處理之鋁、不銹鋼、製得或襯有惰性有機塗層之容器中。較佳塗層之實施例為環氧-酚樹脂、全氟化之聚合物(例如全氟烷氧基烷類、全氟烷氧基烯類)、全氟烯類(例如聚四氟乙烯(鐵氟龍))、氟化之乙烯-丙烯、聚醚砜及氟化之乙烯-丙烯與聚醚砜之共聚合物。其他適合的塗層可為聚醯胺、聚醯亞胺、聚醯胺醯亞胺、聚伸苯基硫或其組合。

為了進一步改良安定性，可使用具圓邊且較佳具部分或完全翻轉邊緣之容器。

配方係藉一可傳送體積介於 25 微升與 100 微升間之計量閥驅動。

可根據熟習本技藝人士之認知選擇計量閥及襯墊類型。襯墊可含有任一適合的彈性體材料，例如低密度聚乙烯、EPDM、氯丁烯及 TPE。

適合的閥係市售自霧劑工業中之熟知的製造商，例如 Valois, France、Bespak plc, UK 及 3M, Neotechnic Ltd, UK。

基於藥劑在溶劑中之化學安定性，在某些情形中，金屬閥成分與配方接觸之內表面係塗佈惰性金屬。

目前常用之具孔口直徑為 0.20 至 0.50 毫米(尤其是 0.22、0.33、0.42 及 0.45 毫米)之閥驅動器通常可用於本發明之霧劑配方。當需要大量乙醇溶解藥劑以得到具最佳可呼吸部分之霧劑雲狀物時，有利地使用具有孔口直徑介於 0.10-0.20 毫米間(尤其是 0.12、0.14、0.16、0.18 毫米)之閥

驅動器。

這些類型之孔口可根據歐洲專利申請案第 01 130521.6 (以本案申請人名義)製得。

於某些例子中，為了使藥劑安定於溶劑中，提供具有特殊表觀 pH(此可由熟習本技藝之人士根據 WO 01/894080 決定)之霧劑溶液是必要的。

氫氟碳化物推進劑較佳選自由 HFA 134a、HFA 227 及其混合物組成之群。

共溶劑可包含一或多種溶劑，並且在某些例子中，其比例係為有效霧劑化之重要因素。該比例之選擇無論如何可由熟習本技藝之人士以考慮的藥劑之化學-物理特性為基礎決定。

較佳的共溶劑通常為醇類，例如乙醇、丙醇、丙二醇、聚乙二醇、甘油及其混合物(總含量為至多 30% w/w，較佳為至多 25% w/w，更佳為至多 20% w/w)。

在某些配方中之另一種有效的共溶劑為水。

有利地，微滴大小係介於約 0.5 微米與 2.5 微米間(對應於 MMAD 為約 1-2 微米)。

(HFA 溶液 pMDIs 之製備)

使用手動操作之安裝及填充設備進行 pMDI 罐之組裝。藉正確地秤取所需量藥物於罐子或玻璃瓶中以製備配方。必要時接著添加適量乙醇及其他共溶劑於配方中。將閥安裝於玻璃瓶/罐子上，並且使經組裝的玻璃瓶/罐子進行超音波振盪約 10 分鐘。經由閥裝入 HFA 推進劑，並且使 pMDI

進行超音波振盪額外的 10 分鐘。於含有藥物及推進劑之配方之例子中，pMDI 僅超音波振盪一次（於推進劑添加後）。計算最終濃度，針對活性組份為百分率 w/v，且針對共溶劑為百分率 w/w。

（溶解度研究）

所有溶解度研究係在設有連續噴霧閥之塗塑料的 pMDI 玻璃瓶中進行。一旦藥劑-HFA-溶液製得後，將 pMDIs 貯存於 4°C ($\pm 0.1^\circ\text{C}$) 冰箱中。定期地移走 pMDI 瓶，並且在偏振光單元輔助下目視評估晶體成長。

（級串衝擊研究）

所有級串研究係以含於切邊陽極處理的鋁罐（設有 50 微升或 100 微升之閥）中之配方進行。研究係使用設有 USP XXII 金屬喉入口之 Andersen 級串衝擊器 (ACI) 進行。

在 28.3 ± 2.1 升/分鐘之流率操作 ACI。經由具孔口直徑為 0.14 至 0.45 毫米之驅動器，將 HFA 溶液配方排放至 ACI。藥物於每一 ACI 板上之沉積量係藉高壓液體層析法 (HPLC) 測定。

MMAD 值及對應之幾何標準差 (GSD) 係自收集於每一 ACI 板上藥物的以下累積百分率 (概率尺度) 對每一個別 ACI 板之上切斷直徑 ($\log 10$ 尺度) 之圖計算而得。

決定以下參數：定劑量（其為經 Andersen 裝置傳送之劑量加上通過沉積於裝置驅動器上之活性組份殘餘物之總量）、沉積於不同 ACI 階段上之活性顆粒累積量、驅動器上之量、轉接器中及喉部中之量（轉接器/喉部）、細顆粒劑量

或可呼吸劑量(FPD)(其為沉積於ACI濾器第3階段之顆粒量，且相當於尺寸小於4.7微米之顆粒量)、細顆粒部分或可呼吸部分(為可呼吸劑量與經驅動器傳送之劑量間之比例)。

根據本發明配方之實施例包含：

-阿撲嗎啡(apomorphine)酯，係溶於選自HFA 134a、HFA 227及其混合物之HFA推進劑及選自乙醇、多元醇及其混合物中。於一特殊具體例中，該配方包含至多1% w/v之二異丁基阿撲嗎啡、至多5% w/w之乙醇、0至0.1% w/w之甘油及HFA 134a。

-亮丙瑞林醋酸酯(leuprolide acetate)，係溶於選自HFA 134a、HFA 227及其混合物之HFA推進劑及選自乙醇、多元醇及其混合物中。於一特殊具體例中，該配方包含至多0.26% w/v之亮丙瑞林醋酸酯、15至30% w/w之乙醇、2至5% w/w之甘油及HFA 134a。

(實施例1)

(二異丁基阿撲嗎啡之溶解度研究、霧劑傳送特性及其對應pMDI配方之安定性)

(溶解度研究)

藉著在不同百分率之乙醇中(於HFA 134a或HFA 227中)製造pMDI配方，俾研究二異丁基阿撲嗎啡。

結果顯示含有至多1% w/v二異丁基阿撲嗎啡之配方可溶於HFA 134a或HFA 227中。

(霧劑傳送特性研究)

製備含有 5% w/w 乙醇及 0.1% w/w 甘油之 0.5% 及 1% w/v (250 微克或 500 微克 / 50 微升) 二異丁基阿撲嗎啡 HFA 134a 溶液配方。於罐子上安裝設有孔口直徑為 0.22 毫米之驅動器。

使用每一配方進行 ACI 沉積測定。

根據本發明製備之二異丁基阿撲嗎啡配方呈現 MMAD 為約 2.0 微米、細顆粒部分 (FPF) 為至少 70-75%，而在 0.43 至 3.3 微米範圍內之活性顆粒量為至少 60%。

(安定性研究)

對於根據實施例 1 製得配方之安定性研究係由貯存正立鋁塗層罐開始且在 25°C 倒轉。

藉 HPLC 測定二異丁基阿撲嗎啡之回收率。

在六個月評估中，活性組份之回收率極佳且最少降解現象出現。於正立及倒轉貯存之罐子間沒有明顯的差異。

(實施例 2)

(亮丙瑞林醋酸酯之溶解度研究、霧劑傳送特性及其對應 pMDI 配方之安定性)

(溶解度研究)

藉著在不同百分率之乙醇及水中 (於 HFA 134a 或 HFA 227 中) 製造 pMDI 配方，俾研究二異丁基阿撲嗎啡。

結果顯示含有至多 0.26% w/v 亮丙瑞林醋酸酯之配方可溶於 HFA 134a。

當加入水後，將獲得亮丙瑞林醋酸酯於乙醇 / HFA 134a 系統之溶解度之顯著增加。

(霧劑傳送特性研究)

製備含有 15% w/w 乙醇及 2% w/w 水之 0.04% w/v (40 微克/100 微升) 亮丙瑞林醋酸酯 HFA 134a 溶液配方。於罐子上安裝設有孔口直徑為 0.14 毫米之驅動器。

使用每一配方進行 ACI 沉積測定。

根據本發明製備之亮丙瑞林醋酸酯配方呈現 MMAD 為約 1.0 微米、細顆粒部分 (FPF) 為至少 72%，而在 0.43 至 3.3 微米範圍內之活性顆粒量為至少 61%。

製備另一含有 0.08% w/v (80 微克/100 微升) 亮丙瑞林醋酸酯、18% w/w 乙醇及 3% w/w 水之 HFA 134a 溶液配方。於罐子上安裝設有孔口直徑為 0.14 毫米之驅動器。

使用配方進行二次 ACI 沉積測定。將 10 次噴射量排放至 ACI。

根據本發明製備之亮丙瑞林醋酸酯配方呈現 MMAD 為約 1.3 微米、細顆粒部分 (FPF) 為至少 59%，而在 0.43 至 3.3 微米範圍內之活性顆粒量為至少 52%。

(安定性研究)

對於含有 30% w/w 乙醇及 5% w/w 水之亮丙瑞林 100 微克/50 微升 HFA 134a pMDIs 之安定性研究係由貯存正立的鋁罐開始且在 25°C 倒轉。

藉 HPLC 測定亮丙瑞林醋酸酯含量。

在六個月安定性研究中可觀測到極佳的安定性。

肆、中文發明摘要

本發明揭示一種含有溶於氫氟烷推進劑與一或多種共溶劑混合物中之藥劑溶液之霧劑醫藥組成物，其中當驅動吸入器時所傳送之霧劑液態微滴之粒徑為介於 0.5 微米與 2.5 微米間，其質量中位空氣動力學直徑為約 1-2 微米，且其中細顆粒部分為至少 30%。

伍、英文發明摘要

The invention discloses an aerosol pharmaceutical composition comprising a medicament in solution in a mixture of a hydrofluoroalkane propellant and one or more co-solvents wherein the aerosol liquid droplets delivered on actuation of the inhaler have a particle size comprised between $0.5\ \mu\text{m}$ and $2.5\ \mu\text{m}$, with a mass median aerodynamic diameter of about $1\text{-}2\ \mu\text{m}$ and wherein the fine particle fraction is at least 30%.

拾、申請專利範圍

1.一種霧劑醫藥配方，其係包含溶於氫氟烷推進劑與一或多種共溶劑混合物中之藥劑溶液，其中當驅動吸入器時所傳送之霧劑液態微滴具粒徑為介於 0.5 微米與 2.5 微米間，其質量中位空氣動力學直徑為約 1-2 微米，且其中細顆粒部分為至少 30%。

2.如申請專利範圍第 1 項之醫藥配方，其特徵在於該藥劑之濃度為至少 0.01% w/w。

3.如申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥配方，其特徵在於該藥劑之濃度為至少 0.05% w/w。

4.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之醫藥配方，其中該推進劑包含一或多種選自由 HFA 134a 及 HFA 227 組成之群之 HFAs。

5.如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之醫藥配方，其中該共溶劑為含量至多 30% w/w 之乙醇。

6.如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥配方，其中該共溶劑係選自乙醇、較低碳烷基(C₁-C₄)醇、多元醇或聚伸烷基二醇及其組合。

7.如申請專利範圍第 6 項之醫藥配方，其中多元醇係選自甘油及丙二醇，且聚伸烷基二醇為聚伸乙基二醇。

8.如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥配方，其中該共溶劑係為選自聚烷氧基醇及聚氧烷基醚及酯之(聚)烷氧基衍生物。

9.如申請專利範圍第 8 項之醫藥配方，其中該聚烷氧基

醇係為 Transcutol[®]。

10.如申請專利範圍第 8 項之醫藥配方，其中該聚氧烷基醚及酯係選自聚氧伸乙基烷基醚、聚氧伸乙基山梨聚糖脂肪酸酯及聚氧伸乙基硬脂酸酯。

11.如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥配方，其中該共溶劑包含選自油酸乙酯、荳蔻酸異丙酯及棕櫚酸異丙酯之脂肪酸烷基酯。

12.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之醫藥配方，其中該共溶劑含有至多 10% w/w 之水。

13.如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之醫藥配方，其中該細顆粒部分為至少 40%。

14.如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之醫藥配方，其中該細顆粒部分為至少 50%。

15.一種含有如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之配方之霧劑吸入器，其中閥驅動器具孔口直徑為 0.20 至 0.50 毫米。

16.一種含有如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之配方之霧劑吸入器，其中閥驅動器具孔口直徑為 0.10 至 0.20 毫米。

陸、(一)、本案指定代表圖爲：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無