

公告本

發明專利說明書

(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：94122245

※申請日期：94.7.1

※IPC 分類：A61K 31/4745, 9/14
A61P 11/00

一、發明名稱：(中文/英文)

包含TG227ea作為推進劑之氣溶膠懸浮調配物

AEROSOL SUSPENSION FORMULATIONS CONTAINING TG 227 ea
AS PROPELLANT

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)

1. 漢茲 哈蒙
HAMMANN, HEINZ

2. 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. 克里斯特爾 史齊梅勒
SCHMELZER, CHRISTEL
2. 亞尼 弗羅姆德
FROEMDER, ARNE

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. 德國；2004年07月02日；102004032322.4

2. 德國；2005年05月17日；102005023334.1

☐ 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】

本發明係關於計量劑量氣溶膠之加壓氣體製劑，其中將一醫藥組合物調配為於作為推進劑之TG 227 ea (1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)或TG 134a(1,1,1,2-四氟乙烷)中之懸浮液，及係關於其用於製備醫藥組合物之用途。本發明較佳係關於一種吸入性氣溶膠。

【先前技術】

自從人們對可能破壞臭氧之某些氯氟烴進行公開討論以來，在用於醫藥計量劑量氣溶膠之替代推進劑之領域已做了大量工作。自20世紀90年代早期，人們即已知推進劑氣體TG 227 ea或TG 134 a可作為替代推進劑氣體用於氣溶膠。

現已驚奇地發現，若推進劑氣體或推進劑氣體混合物中含有一定量之水，則可穩定含有活性物質懸浮粒子及作為推進劑之TG 227 ea或TG 134 a的推進劑氣體調配物。

【發明內容】

本發明之推進劑調配物使用TG 227 ea及/或TG 134 a作為推進劑氣體，其可視情況與一種或多種其他推進劑氣體混合，該等其他推進劑氣體較佳選自丙烷、丁烷、戊烷、二甲基醚、 CHClF_2 、 CH_2F_2 、 CF_3CH_3 、異丁烷、異戊烷及新戊烷。

本發明之較佳懸浮物係彼等僅含有TG 227 ea或僅含有TG 134 a作為推進劑氣體之懸浮液。

倘若本發明之懸浮調配物使用推進劑氣體TG 227 ea與

TG 134 a之混合物，則該等懸浮調配物中所使用之該兩種推進劑氣體之重量比例可自由變化，但必須存在TG 227 ea。

在具有一種或多種其他推進劑氣體（選自丙烷、丁烷、戊烷、二甲基醚、 CHClF_2 、 CH_2F_2 、 CF_3CH_3 、異丁烷、異戊烷及新戊烷）之混合物中，該其他推進劑氣體組份之比例係較佳少於60%，較佳少於40%且最佳少於30%。

所使用之活性物質較佳係於其粒子結構中併入或結合一個或多個水分子之活性物質。水與活性物質之粒子之混合不僅僅是物理上之混合。較佳地，活性物質之粒子係晶體且該水係結晶水或錯合鍵結水或以其他化學方式結合之水，例如水合物。該水併入形式下文亦稱為以化學方式結合之水。在該等情況下，水通常亦影響活性物質分子之結晶結構。

較佳使用藉由吸入方式生效之化合物，從而使本發明之懸浮調配物較佳欲用作吸入劑。

在這種情況下，特別佳者係選自下列之醫藥組合物：抗膽鹼劑、倍他米美類藥物(betamimetics)、類固醇、磷酸二酯酶IV抑制劑、LTD4-拮抗劑及EGFR-激酶抑制劑、抗過敏劑、麥角鹼衍生物、曲坦類藥物(triptanes)、CGRP拮抗劑、磷酸二酯酶-V抑制劑，及該類活性物質之組合，例如倍他米美類藥物加抗膽鹼劑或倍他米美類藥物加抗過敏劑。若為組合形式，則至少一種活性物質含有以化學方式結合之水。較佳使用呈單一製劑或組合製劑形式的含有抗膽鹼劑之活性物質。

該等活性成份或其鹽之特定實例如下：

所使用之抗膽鹼劑係較佳選自噻托溴銨 (tiotropium bromide)、氧托溴銨 (oxitropium bromide)、氟托溴銨 (flutropium bromide)、異丙托溴銨 (ipratropium bromide)、格隆銨鹽 (glycopyrronium salts)、曲司氯銨 (trospium chloride)、托特羅定 (tolterodine)、2,2-二苯基丙酸托品醇酯甲溴、2,2-二苯基丙酸東莨菪醇酯甲溴、2-氟-2,2-二苯基乙酸東莨菪醇酯甲溴、2-氟-2,2-二苯基乙酸托品醇酯甲溴、3,3',4,4'-四氟二苯基乙醇酸托品醇酯甲溴、3,3',4,4'-四氟二苯基乙醇酸東莨菪醇酯甲溴、4,4'-二氟二苯基乙醇酸托品醇酯甲溴、4,4'-二氟二苯基乙醇酸東莨菪醇酯甲溴、3,3'-二氟二苯基乙醇酸托品醇酯甲溴、3,3'-二氟二苯基乙醇酸東莨菪醇酯甲溴、9-羥基-芴-9-甲酸托品醇酯甲溴、9-氟-芴-9-甲酸托品醇酯甲溴、9-羥基-芴-9-甲酸東莨菪醇酯甲溴、9-氟-芴-9-甲酸東莨菪醇酯甲溴、9-甲基-芴-9-甲酸托品醇酯甲溴、9-甲基-芴-9-甲酸東莨菪醇酯甲溴、二苯基乙醇酸環丙基托品酯甲溴、2,2-二苯基丙酸環丙基托品酯甲溴、9-羥基-咕嚕-9-甲酸環丙基托品酯甲溴、9-甲基-芴-9-碳酸環丙基托品酯甲溴、9-甲基-咕嚕-9-甲酸環丙基托品酯甲溴、9-羥基-芴-9-甲酸環丙基托品酯甲溴、4,4'-二氟二苯基乙醇酸甲基環丙基托品酯甲溴、9-羥基-咕嚕-9-甲酸托品醇酯甲溴、9-羥基-咕嚕-9-甲酸東莨菪醇酯甲溴、9-甲基-咕嚕-9-甲酸托品醇酯甲溴、9-甲基-咕嚕-9-甲酸東莨菪醇酯甲溴、9-乙基-咕嚕-9-甲酸托品醇酯甲溴、9-二氟甲基-

咕噸-9-甲酸托品醇酯甲溴及9-羥基甲基-咕噸-9-甲酸東莨菪醇酯甲溴，視情況呈其消旋物、對映異構體或非對映異構體形式且視情況呈其溶劑合物及/或水合物形式。

可使用之倍他米美類藥物係較佳選自沙丁胺醇(albuterol)、班布特羅(bambuterol)、比托特羅(bitolterol)、溴噁特羅(broxaterol)、卡布特羅(carbuterol)、克侖特羅(clenbuterol)、非諾特羅(fenoterol)、福莫特羅(formoterol)、海索那林(hexoprenaline)、三丁喘寧(ibuterol)、異他林(isoetharine)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、左旋沙丁胺醇(levosalbutamol)、馬布特羅(mabuterol)、美盧君(meluadrine)、間羥異丙腎上腺素(metaproterenol)、奧西那林(orcioprenaline)、吡布特羅(pirbuterol)、丙卡特羅(procaterol)、瑞普特羅(reproterol)、利米特羅(rimiterol)、利托君(ritodrine)、沙莫特羅(salmeterol)、甲氧苯舒喘甯、索特瑞醇(soterenol)、磺特羅爾、噻拉米特(tiaramide)、間羥第三丁基腎上腺素、托魯特羅爾(tolubuterol)、CHF-1035、HOKU-81、KUL-1248、3-(4-{6-[2-羥基-2-(4-羥基-3-羥基甲基-苯基)-乙基胺基]-己基氧基}-丁基)-苯磺醯胺、5-[2-(5,6-二乙基-二氫茛-2-基胺基)-1-羥基-乙基]-8-羥基-1H-喹啉-2-酮、4-羥基-7-[2-{[2-{[3-(2-苯基乙氧基)丙基]磺醯基}乙基]-胺基}乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮、1-(2-氟-4-羥基苯基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基胺基]乙醇、1-[3-(4-甲氧基苄基-胺基)-4-羥基苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基胺基]乙醇、1-[2H-5-羥基-3-氧代

-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-N,N-二甲基胺基苯基)-2-甲基-2-丙基胺基]乙醇、1-[2H-5-羥基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2-丙基胺基]乙醇、1-[2H-5-羥基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-正丁基氧基苯基)-2-甲基-2-丙基胺基]乙醇、1-[2H-5-羥基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-{4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-甲基-2-丁基胺基}乙醇、5-羥基-8-(1-羥基-2-異丙基胺基丁基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3-(4H)-酮、1-(4-胺基-3-氯-5-三氟甲基苯基)-2-第三丁基胺基)乙醇及1-(4-乙氧基羰基胺基-3-氯基-5-氟苯基)-2-(第三丁基胺基)乙醇，視情況呈其消旋物、對映異構體或非對映異構物形式且視情況呈其醫藥上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物形式。

可使用之類固醇係較佳選自潑尼松龍(prednisolone)、潑尼松(prednisone)、丙酸布替可特(butixocortpropionate)、RPR-106541、氟尼縮松(flunisolide)、倍氯米松(beclomethasone)、去炎松、布地奈德(budesonide)、氟替卡松(fluticasone)、莫米松(mometasone)、環索奈德(ciclesonide)、羅氟奈德(rofleponide)、St-126、地塞米松(dexamethasone)、(S)-氟甲基 6α , 9α -二氟- 17α -[(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代-雄甾烷-1,4-雙烯- 17β -硫代羧酸酯,(S)-(2-氧代-四氫-呋喃-3S-基) 6α , 9α -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代- 17α -丙醯氧-雄固-1,4-二烯- 17β -硫代羧酸酯及替普多醇(etiprednol)-二氯乙酸鹽

(BNP-166)，視情況呈其消旋物、對映異構體或非對映異構體形式且視情況呈其鹽及衍生物、溶劑合物及/或水合物形式。

可使用之 PDE IV 抑制劑係較佳選自恩丙茶鹼(enprofyllin)、茶鹼、羅氟斯特(roflumilast)、西洛司特(cilomilast)、CP-325,366、BY343、D-4396 (Sch-351591)、AWD-12-281 (GW-842470)、N-(3,5-二氯-1-氧代-吡啶-4-基)-4-二氟甲氧基-3-環丙基甲氧基苯甲醯胺、NCS-613、普馬芬群(pumafentine)、(-)p-[(4aR*,10bS*)-9-乙氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氫-8-甲氧基-2-甲基苯并[s][1,6]噻啶-6-基]-N,N-二異丙基苯甲醯胺、(R)-(+)-1-(4-溴苯基)-4-[(3-環戊基氧基)-4-甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮、3-(環戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-N'-[N-2-氟基-S-甲基-異硫脲基]苄基)-2-吡咯烷酮、順[4-氟基-4-(3-環戊基氧基-4-甲氧基苯基)環己烷-1-羧酸]、2-羧甲氧基-4-氟基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己烷-1-酮、順[4-氟基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己烷-1-醇]、(R)-(+)-乙基[4-(3-環戊基氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基亞基]乙酸酯、(S)-(-)-乙基[4-(3-環戊基氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-基亞基]乙酸酯、CDP840、Bay-198004、D-4418、PD-168787、t-440、t-2585、沙羅茶鹼(arofyllin)、阿替佐南(atizoram)、V-11294A、Cl-1018、CDC-801、CDC-3052、D-22888、YM-58997、Z-15370、9-環戊基-5,6-二氫-7-乙基-3-(2-噻吩基)-9H-吡啶並[3,4-c]-1,2,4-三唑並[4,3-a]吡啶及9-環戊基

-5,6-二氫-7-乙基-3-(第三丁基)-9H-吡唑並[3,4-c]-1,2,4-三唑並[4,3-a]吡啶，視情況呈其消旋物、對映異構體或非對映異構物形式且視情況呈其醫藥上可接受之酸加成鹽、溶劑合物及/或水合物形式。

可使用之 LTD4-拮抗劑係較佳選自孟魯司特、1-(((R)-(3-(2-(6,7-二氟-2-噻啉基)乙烯基)苯基)-3-(2-(2-羥基-2-丙基)苯基)硫代)甲基環丙烷-乙酸、1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-二氯噻吩並[3,2-b]吡啶-5-基)-(E)-乙烯基)苯基)-3-(2-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫代)甲基)環丙烷乙酸、普倫司特(pranlukast)、紫魯司特(zafirlukast)、[2-[[2-(4-第三丁基-2-噻唑基)-5-苯并呋喃基]氧基甲基]苯基]乙酸、MCC-847 (ZD-3523)、MN-001、MEN-91507 (LM-1507)、VUF-5078、VUF-K-8707 及 L-733321，視情況呈其消旋物、對映異構體或非對應異構體形式，視情況呈其醫藥上可接受之酸加成鹽形式及視情況呈其鹽及衍生物、溶劑合物及/或水合物形式。

可使用之 EGFR-激酶抑制劑係較佳選自西土西單抗(cetuximab)、曲司佐單抗(trastuzumab)、ABX-EGF、Mab ICR-62、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(嗎啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-噻唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-(嗎啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環戊基氧基-噻唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-氧代-嗎啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-噻唑啉、4-[(3-氯-4-

氟-苯基)胺基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代-嗎啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(四氫吡喃-4-基)-N-甲基-胺基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環戊基氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲基胺基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(R)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6,7-雙-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-(4-羥基-苯基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶、3-氟基-4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲基胺基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]胺基}-7-乙氧基-喹啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-氧代-嗎啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]胺基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(嗎啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-{[4-(5,5-二甲基-2-氧代-嗎啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]胺基}-喹唑啉、4-[(3-氯代-4-氟代-苯基)胺基]-6-{2-[4-(2-氧代-嗎啉-4-基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-(反-4-胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-甲烷磺醯基胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-

喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-(四氫吡喃-3-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(哌啶-3-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[1-(2-乙醯基胺基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫吡喃-4-基氧基)-7-乙氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{反-4-[(嗎啉-4-基)羰基胺基]-環己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(哌啶-1-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(嗎啉-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-乙烷磺醯基胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-哌啶-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[1-(2-甲氧基-乙醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(四氫呋喃-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(哌啶-1-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{順-4-[(嗎啉-4-基)羰基胺基]-環己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[2-(2-氧代吡咯啶-1-基)乙基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-乙醯

基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺]-6-(1-甲烷磺酰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉、4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(N-甲基-N-2-甲氧基乙基-胺基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-乙基-哌啶-4-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[順-4-(N-甲烷磺酰基-N-甲基-胺基)-環己烷-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[順-4-(N-乙基-N-甲基-胺基)-環己烷-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-甲基胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[反-4-(N-甲烷磺酰基-N-甲基-胺基)-環己烷-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-二甲基胺基-環己烷-1-基氧)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-{N-[(嗎啉-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-氧代-嗎啉-4-基)-乙氧基]-7-[(S)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺酰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-氟基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉及4-[(3-氯-4-氟-苯基)

胺基]-6-{1-[(2-甲氧基乙基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，視情況呈其消旋物、對映異構體或非對映異構體形式，視情況呈其醫藥上可接受之酸添加鹽、溶劑合物及/或水合物形式。

該等化合物能與醫藥上可接受之酸形成的酸加成鹽係指，舉例而言，選自下列之鹽：氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、氫化甲烷磺酸鹽、次硝酸鹽、氫化馬來酸鹽、氫化乙酸鹽、氫化苯甲酸鹽、氫化檸檬酸鹽、氫化富馬酸鹽、氫化酒石酸鹽、氫化草酸鹽、氫化琥珀酸鹽、氫化苯甲酸鹽及氫化對甲苯磺酸鹽，較佳係氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、氫化富馬酸鹽及氫化甲烷磺酸鹽。

抗過敏劑之實例係：色甘酸二鈉、奈多羅米(nedocromil)。

麥角鹼之實例係：二氫麥角胺、麥角胺。

適宜於吸入之物質之實例包括含有上述活性物質及其鹽、酯及該等活性物質、其鹽及酯之組合的醫藥組合物。

最終製劑中懸浮藥物之比例係介於0.001與5%之間，較佳0.005至3%之間，特別為0.01至2%。所加入表面活性劑之量係自0.01至10%，較佳0.05至5%，特別為0.05至3%(%=重量百分比)。

若為異丙托溴銨單水合物，則本發明之懸浮物較佳含有介於0.001至1%之間，特別0.005至0.5%之異丙托銨。根據本發明特別佳者係含有0.01至0.1%異丙托銨之懸浮物。

若為沙丁胺醇及其鹽，則本發明之懸浮物較佳含有介於

0.005至5%之間且特別是0.025至2.5%之沙丁胺醇。根據本發明特別佳者係含有0.05至1%沙丁胺醇之懸浮物。

若為噻托溴銨單水合物，則本發明之懸浮物較佳含有介於0.001至1%之間且特別是0.0012至0.8%之噻托銨。根據本發明較佳者係含有0.002至0.5%且特別佳地0.008至0.4%噻托銨之懸浮物。

所有活性物質(例如噻托銨或異丙托銨)在每一狀況下係指游離銨陽離子。本發明之推進劑氣體懸浮物之特徵係其含有呈結晶單水合物形式之噻托銨或異丙托銨。因此，本發明較佳關於含有結晶噻托溴銨單水合物或異丙托溴銨單水合物之懸浮物。

含有0.001至0.62%且特別佳地0.002至0.5及尤其最佳地0.002至0.06之結晶噻托溴銨單水合物之噻托溴銨單水合物懸浮物特別令人關注。

於本發明範圍內規定之百分比含量始終係質量百分比。倘若噻托銨之質量含量以質量百分比表達，則較佳於本發明範圍內使用之結晶噻托溴銨單水合物之相應數值可藉由乘以轉換因數1.2495獲得。此同樣適用於異丙托銨。

倘若使用無水推進劑氣體，則可根據本發明向無水推進劑氣體中加入少量水。然而，根據本發明亦可使用含水之推進劑氣體，使用時推進劑氣體具有特定之水含量。最終懸浮調配物中加入或存在之水不同於活性物質或賦形劑之一中以化學方式結合之水。在本發明之範圍內，該非以化學方式結合之水亦指游離水，以將其與在分子上或化學上

結合至活性物質之水區別。

已發現，當水含量過低時活性物質之懸浮粒子會發生變化。另一方面，已發現倘若水含量過高，則粒徑會發生變化。可分別確定每種物質之最佳水含量。已發現，一般而言，推進劑氣體TG 227 ea或TG 227 ea與選自丙烷、丁烷、戊烷、二甲基醚、 CHClF_2 、 CH_2F_2 、 CF_3CH_3 、異丁烷、異戊烷及新戊烷之推進劑氣體之混合物中之較佳水含量係10至1000 ppm，特別佳係50至500 ppm，且尤其最佳之水含量係100至450 ppm。

若為含有異丙托溴銨單水合物及推進劑氣體TG 227 ea之調配物，則該調配物之最佳水含量係介於20與500 ppm之間，且水含量特別佳係介於50與350 ppm之間。

若為噻托溴銨單水合物，則較佳水含量與噻托溴銨單水合物之水含量相當。最佳範圍係介於50與230 ppm之間。

亦已發現，推進劑氣體TG 134 a或TG 134 a與選自丙烷、丁烷、戊烷、二甲基醚、 CHClF_2 、 CH_2F_2 、 CF_3CH_3 、異丁烷、異戊烷及新戊烷之推進劑氣體之混合物中之較佳水含量係介於30與4000 ppm之間，特別佳係介於150與2000 ppm之間且尤其最佳係介於350與1700 ppm之間。

若為含有異丙托銨單水合物及推進劑氣體TG 134 a之調配物，則該調配物之最佳水含量係介於70與1800 ppm之間，特定言之，該水含量係介於180與1300 ppm之間。

若為噻托銨單水合物，則較佳水含量類似於異丙托溴銨之較佳水含量。最佳範圍係介於180與900 ppm之間。

倘若使用推進劑氣體TG 134 a與TG 227 ea之混合物，則較佳水含量可藉由該兩種推進劑氣體之混合比率獲得。

根據本發明，倘若推進劑氣體、推進劑氣體混合物或調配物除與活性物質以化學方式結合之水外不含有任何水(游離水)，則向推進劑氣體或最終氣體懸浮物中加入該等量之水。於該方法中，可於醫藥懸浮物製備之前已向推進劑氣體中加入水，或可先使用無水推進劑氣體或推進劑氣體混合物製備醫藥懸浮物，繼而加入相應量之水。

以ppm給出之量係基於作為參考量之液化推進劑。

在本發明之範圍內，術語懸浮調配物可代替術語懸浮物使用。在本發明範圍內兩個術語係可視為等同的。

本發明之含有推進劑之吸入性氣溶膠或懸浮調配物亦可含有其他成份，例如表面活性劑、佐劑、抗氧化劑或調味劑。

視情況存在於本發明懸浮物中之表面活性劑係較佳選自由以下物質組成之群：聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、Myvacet 9-45、Myvacet 9-08、肉豆蔻酸異丙酯、油酸、丙二醇、聚乙二醇、玻雷吉(Brij)、油酸乙酯、三油酸甘油酯、單月桂酸甘油酯、甘油單油酸酯、單硬脂酸甘油酯、單蓖麻酸甘油酯、十六烷基醇、硬脂醇、十六烷基吡啶氯銨、嵌段聚合物、天然油、乙醇及異丙醇。較佳使用上述懸浮佐劑中之聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、Myvacet 9-45、Myvacet 9-08或肉豆蔻酸異丙酯。最佳使用Myvacet 9-45或肉豆蔻酸異丙酯。

倘若本發明之懸浮物含有表面活性劑，則該等表面活性劑之量較佳係0.0005至1%，特別佳係0.005至0.5%。

本發明之懸浮物中視情況含有之佐劑係較佳選自以下物質組成之群：丙胺酸、白蛋白、抗壞血酸、天東甜素、甜菜鹼、半胱胺酸、磷酸、硝酸、鹽酸、硫酸及檸檬酸。較佳使用抗壞血酸、磷酸、鹽酸或檸檬酸，最佳使用鹽酸或檸檬酸。

倘若本發明之懸浮物中存在佐劑，則該等佐劑之用量較佳係0.0001至1.0%，較佳0.0005至0.1%，特別佳係0.001至0.01%，而根據本發明尤其重要之量係0.001至0.005%。

本發明之懸浮物中視情況含有之抗氧化劑較佳選自由以下物質組成之群：抗壞血酸、檸檬酸、乙二胺四乙酸鈉、乙二胺四乙酸、生育酚、丁羥基甲苯、丁羥基、丁羥基茴香醚及棕櫚酸抗壞血酯，較佳使用生育酚、丁羥基甲苯、丁羥基茴香醚或棕櫚酸抗壞血酯。

本發明之懸浮物中視情況含有之調味劑較佳選自由以下物質組成之群：薄荷、糖精、Dentomint®、天冬甜素及精油(例如肉桂、大茴香、薄荷醇、樟腦)，特別佳係薄荷或Dentomint®。

對於以吸入方式施藥，重要的是提供呈極微細形式之活性物質。為達此目的，既可藉由研磨(微粉化)亦可使用先前技術中已知之其他方法(例如沉澱，噴霧乾燥)獲得呈微細形式之活性物質。此項技術中已知微粉化活性物質之方法。微粉化後該活性物質較佳具有0.5至10微米之平均粒徑，較

佳1至6微米，特別佳為1.5至5微米。較佳至少50%，較佳至少60%，特別佳至少70%之活性物質粒子具有處於上述粒徑範圍之粒徑。特別佳至少80%，最佳至少90%之活性物質粒子具有處於上述粒徑範圍之粒徑。

已驚奇地發現亦可製備除上述推進劑氣體之外僅含有一種或多種活性物質而不含有其他添加劑之懸浮物。因此，本發明之另一態樣係關於僅含有一種或多種活性物質且無其他添加劑之懸浮物。

可使用該技術中已知之方法製備本發明之懸浮物。為此，將該懸浮物之組份與一種或多種推進劑氣體(視情況於低溫下)混合並裝入適宜容器中。

可使用此技術中已知之吸入器(pMDI = 加壓計量劑量吸入器)施與上述含有推進劑之本發明懸浮物。因此，本發明之另一態樣係關於如上文所述之與一個或多個適於該等懸浮物之吸入器聯合之呈懸浮物形式之醫藥組合物。此外，本發明係關於吸入器，該等吸入器之特徵係其含有上文所述之本發明之含有推進劑之懸浮物。

本發明亦關於裝備有於使用前根據水含量調節之適宜氣閥之容器(例如吸收盒)。該容器可用於適宜之吸入器且含有一種本發明之上述含有推進劑之懸浮物。此項技術中已知適宜之容器(例如吸收盒)及用本發明之含有推進劑之懸浮物填裝該等吸收盒之方法。

鑒於抗膽鹼劑之醫藥活性，本發明亦係關於本發明懸浮物於製備吸入式或經鼻施與之醫藥組合物的用途，較佳於

製備一用於吸入性治療或經鼻治療其中抗膽鹼劑可產生療效之疾病之醫藥組合物的用途。

特別佳地，本發明亦關於本發明懸浮物於製備一用於吸入性治療呼吸道疾病(較佳哮喘病或COPD)、黏稠液阻塞症、纖維性囊腫；以及全身性疾病(例如疼痛、偏頭痛、高血壓、勃起障礙)之醫藥組合物的用途。

【實施方式】

以下實例用於以例示方式更詳細地闡釋本發明而非將本發明限於該等實例內容。

調配物之實例

1.

—	異丙托溴銨單水合物	0.03重量%
—	非諾特羅氫溴酸	0.07重量%
—	Myvacet型9-08(乙醯化單甘油酯)	0.4重量%
—	TG 227ea	99.5重量%
總量		100重量%(15.9克)

2.

—	異丙托溴銨單水合物	0.03重量%
—	非諾特羅氫溴酸	0.07重量%
—	肉豆蔻酸異丙酯	0.4重量%
—	TG 227ea	99.5重量%
總量		100重量%(15.9克)

3.

—	異丙托溴銨單水合物	0.03重量%
---	-----------	---------

—	非諾特羅氫溴酸	0.07重量%
—	Tween 20	0.4重量%
—	TG 227ea	99.5重量%
總量		100重量% (15.9克)

4.

—	異丙托溴銨單水合物	0.03重量%
—	非諾特羅氫溴酸	0.07重量%
—	Tween 80	0.4重量%
—	TG 227ea	99.5重量%
總量		100重量% (15.9克)

5.

—	異丙托溴銨單水合物	0.03重量%
—	非諾特羅氫溴酸	0.07重量%
—	肉豆蔻酸異丙酯	10.00重量%
—	TG 227ea	89.90重量%
總量		100重量% (15.9克)

6.

—	異丙托溴銨單水合物	0.03重量%
—	非諾特羅氫溴酸	0.07重量%
—	肉豆蔻酸異丙酯	10.00重量%
—	大豆卵磷脂	0.004重量%
—	TG 227ea	89.9重量%
總量		100重量% (15.9克)

7.

—	異丙托溴銨單水合物	0.03 重量 %
—	沙丁胺醇硫酸酯	0.19 重量 %
—	Tween 20	0.4 重量 %
—	TG 227ea	99.38 重量 %
總量		100 重量 % (15.9 克)

8.

—	異丙托溴銨單水合物	0.03 重量 %
—	沙丁胺醇硫酸酯	0.19 重量 %
—	TG 227ea	99.78 重量 %
總量		100 重量 % (15.9 克)

調配物實例 1 至 8 較佳含有介於 50 至 300 ppm 間之水。

9.

—	異丙托溴銨單水合物	0.04 重量 %
—	沙丁胺醇硫酸酯	0.21 重量 %
—	TG 134a	99.75 重量 %
總量		100 重量 % (14.8 克)

調配物實例 9 可含有介於 200 至 1000 ppm 間之水。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種含有至少一種經懸浮之活性物質之推進劑氣體調配物，其含有化學結合水、水及推進劑TG 227或TG 134 a。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

十、申請專利範圍：

1. 一種吸入用之含有推進劑之氣溶膠懸浮物，其含有具有以化學方式結合之水之活性物質粒子、至少85重量%的TG 227 ea推進劑氣體或呈與至少一種其他推進劑氣體混合形式之TG 227 ea，該至少一種其他推進劑氣體係選自丙烷、丁烷、戊烷、二甲基醚、 CHClF_2 、 CH_2F_2 、 CF_3CH_3 、異丁烷、異戊烷及新戊烷，該氣溶膠懸浮物之特徵為其除了含有與選自噻托溴銨單水合物之該活性物質以化學方式結合之水外還含有額外游離水，且其中該調配物之水含量係介於50及230 ppm，且該活性物質之量係介於0.001與5%之間。
2. 如請求項1之氣溶膠懸浮物，其中該活性物質之量係0.002至3%。
3. 如請求項2之氣溶膠懸浮物，其中該活性物質之量係0.002至2%。
4. 如請求項1至3中任一項之氣溶膠懸浮物，其特徵在於其含有表面活性劑(界面活性劑)、佐劑、抗氧化劑及/或調味劑作為其他成份。
5. 如請求項1至3中任一項之氣溶膠懸浮物，其特徵在於其含有一種或多種選自下列之化合物作為表面活性劑(界面活性劑)：聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、Myvacet 9-45、Myvacet 9-08、肉豆蔻酸異丙酯、油酸、丙二醇、聚乙二醇、玻雷吉(Brij)、油酸乙酯、三油酸甘油酯、單月桂酸甘油酯、甘油單油酸酯、單硬脂酸甘油酯、單蓖麻酸甘

油酯、十六烷基醇、硬脂醇、十六烷基吡啶氯銨、嵌段聚合物、天然油、乙醇及異丙醇。

6. 如請求項1至3中任一項之氣溶膠懸浮物，其特徵在於其含有一種或多種選自下列之化合物作為佐劑：丙胺酸、白蛋白、抗壞血酸、天東甜素、甜菜鹼、半胱胺酸、磷酸、硝酸、鹽酸、硫酸及檸檬酸。
7. 如請求項1至3中任一項之氣溶膠懸浮物，其特徵在於其含有一種或多種選自下列之化合物作為抗氧化劑：抗壞血酸、檸檬酸、乙二胺四乙酸鈉、乙二胺四乙酸、生育酚、丁羥基甲苯、丁羥基、丁羥基茴香醚及棕櫚酸抗壞血酯。
8. 如請求項1至3中任一項之氣溶膠懸浮物，其特徵在於除該活性物質、水及該或該等推進劑氣體外，其不含有其他成份。
9. 一種如請求項1至8中任一項之氣溶膠懸浮物之用途，其係用以製備用於藉由吸入或經鼻途徑治療其中抗膽鹼劑可產生療效之疾病之醫藥組合物。
10. 如請求項9之用途，其特徵在於該等疾病係呼吸道疾病。
11. 如請求項9之用途，其特徵在於該等疾病係選自哮喘病、COPD、黏稠液阻塞症及纖維性囊腫之呼吸道疾病。
12. 一種製備如請求項1至8中任一項之氣溶膠懸浮物之方法，其特徵為使用含水推進劑氣體或推進劑氣體混合物製備該氣溶膠懸浮物。
13. 一種製備如請求項1至8中任一項之氣溶膠懸浮物之方

法，其特徵為使用無水推進劑氣體或推進劑氣體混合物
製備一氣溶膠懸浮物且繼而加入水。