I717511

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I717511 B**

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：106115156　　(22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 05 月 28 日

(51)Int. Cl.：　*A61M15/02　(2006.01)*　　*A61K9/12　(2006.01)*

(30)優先權：2009/05/29　美國　61/182,565

2009/11/04　美國　61/258,172

2010/03/01　美國　61/309,365

2010/05/17　美國　61/345,536

(71)申請人：美商沛爾醫療股份有限公司 (美國) PEARL THERAPEUTICS, INC.　(US)
美國

(72)發明人：費玲　雷恩哈德 VEHRING, REINHARD (US)；哈特曼　麥可 HARTMAN, MICHAEL STEVEN (US)；列奇加柏斯特羅　大衛 LECHUGA-BALLESTEROS, DAVID (US)；史密斯　艾德瑞恩 SMITH, ADRIAN EDWARD (US)；喬許　威德亞 JOSHI, VIDYA B. (US)；德威菲第　薩瓦納 DWIVEDI, SARVAJNA KUMAR (IN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN　1499958A　　US　6309623B1

WO　2004/014293A2

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：28 項　　圖式數：20　　共 126 頁

(54)名稱

用於經由呼吸道遞送二或更多種活性藥劑的組成物、方法與系統

(57)摘要

本發明提供通過計量供應劑量吸入器經由肺部或鼻遞送二或更多種活性藥劑的組成物、方法與系統。在一個具體例中，組成物包括懸浮介質、活性藥劑粒子及懸浮粒子，其中活性藥劑粒子及懸浮粒子在懸浮介質內形成共懸浮液。

Compositions, methods and systems are provided for pulmonary or nasal delivery of two or more active agents via a metered dose inhaler. In one embodiment, the compositions include a suspension medium, active agent particles, and suspending particles, in which the active agent particles and suspending particles form a co-suspension within the suspension medium.

指定代表圖：

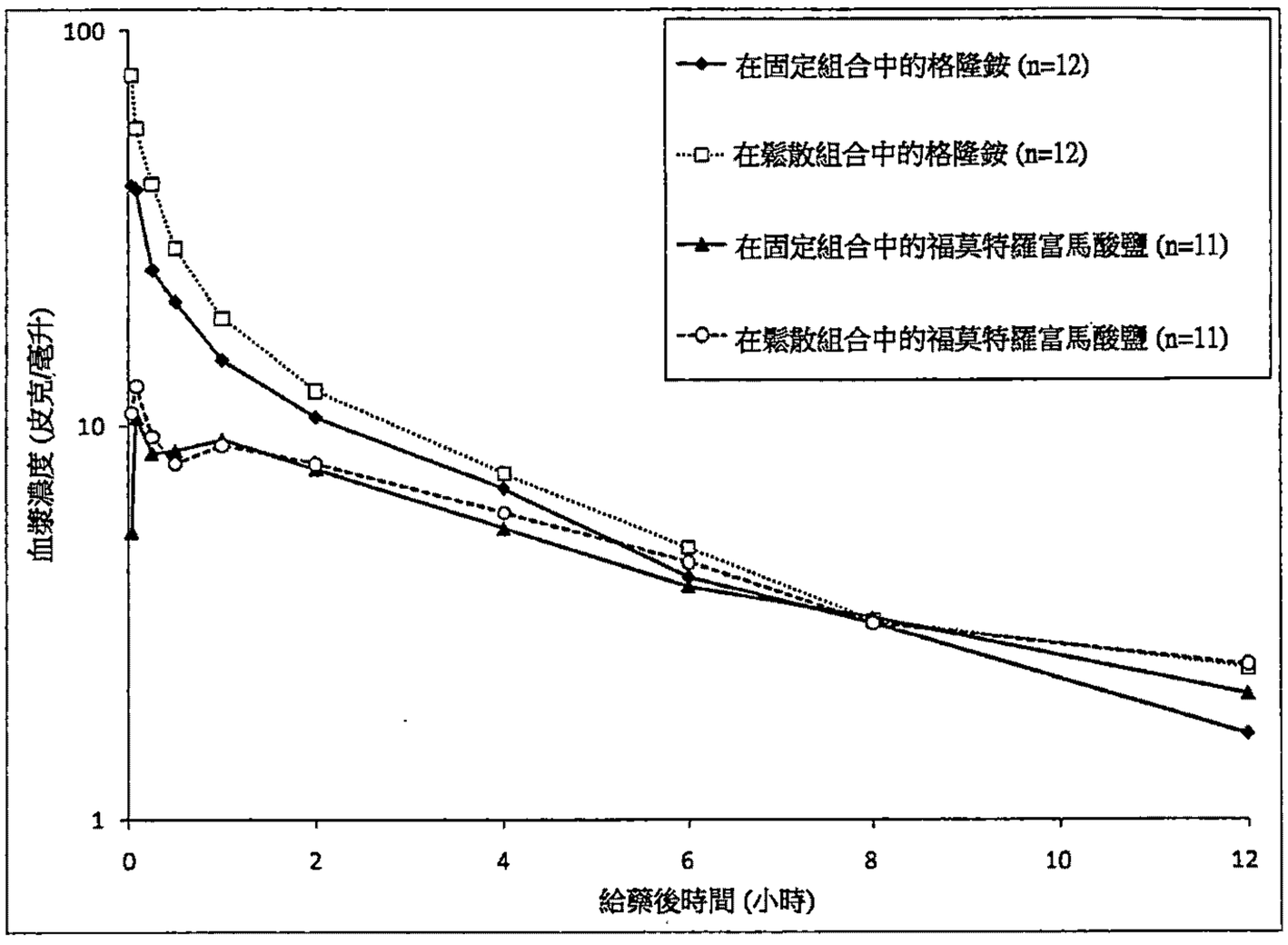

100
10
1
血漿濃度 (皮克/毫升)
0
2
4
6
8
10
12
給藥後時間 (小時)
在固定組合中的格隆銨 (n=12)
在鬆散組合中的格隆銨 (n=12)
在固定組合中的福莫特羅富馬酸鹽 (n=11)
在鬆散組合中的福莫特羅富馬酸鹽 (n=11)

圖 9

I717511

公告本

發明摘要

※申請案號：106115156

※申請日：099 年 05 月 28 日　　※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

用於經由呼吸道遞送二或更多種活性藥劑的組成物、方法與系統

Compositions, methods and systems for respiratory delivery of two or more active agents

【中文】

本發明提供通過計量供應劑量吸入器經由肺部或鼻遞送二或更多種活性藥劑的組成物、方法與系統。在一個具體例中，組成物包括懸浮介質、活性藥劑粒子及懸浮粒子，其中活性藥劑粒子及懸浮粒子在懸浮介質內形成共懸浮液。

【英文】

Compositions, methods and systems are provided for pulmonary or nasal delivery of two or more active agents via a metered dose inhaler. In one embodiment, the compositions include a suspension medium, active agent particles, and suspending particles, in which the active agent particles and suspending particles form a co-suspension within the suspension medium.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(９)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】(中文/英文)

用於經由呼吸道遞送二或更多種活性藥劑的組成物、方法與系統

Compositions, methods and systems for respiratory delivery of two or more active agents

【技術領域】

本發明概括關於用於經由呼吸道遞送二或更多種活性藥劑的組成物、方法與系統。在某些具體例中，本發明關於經由呼吸道遞送二或更多種活性藥劑的組成物、方法與系統，其中活性藥劑中之至少一者係選自長效蕈毒鹼拮抗劑（〝LAMA〞）、長效β_2腎上腺素受體激動劑（〝LABA〞）及皮質類固醇活性藥劑。

【先前技術】

在作用位置上遞送活性藥劑的靶定之藥物遞送方法常令人期望。例如，靶定之活性藥劑遞送可減少不希望的副作用，較低的給藥需求及降低治療成本。在呼吸道遞送的上下文中，吸入器為用於投予活性藥劑至對象的呼吸道之熟知裝置，且目前在商業上可取得許多不同的吸入器系統。三種常見的吸入器系統包括乾粉吸入器、噴霧器及計量供應劑量吸入器（MDI）。

MDI可用於遞送呈溶解形式或成懸浮液的藥劑。典型地，當MDI啟動時，MDI使用相對高蒸氣壓力推進劑逐出含有活性藥劑的氣溶膠化小顆粒至呼吸道中。乾粉末吸入器通常依賴病患用力吸氣以引入呈乾粉形式的藥劑至呼吸道。另一方面，噴霧劑係藉由賦予液體溶液或懸浮液能量而形成欲吸入之藥劑氣溶膠。

MDI為利用以推進劑所產生之壓力的主動遞送裝置。氯氟碳（CFC）照慣例被用作為MDI系統中的推進劑，因為彼等的低毒性、希望的蒸氣壓及調配穩定的懸浮液之適合性。然而，傳統的CFC推進劑經了解具有負面的環境衝擊，其引導發展出咸信更具環境友善性的替代性推進劑，諸如全氟化化合物（PFC）及氫氟烷烴（HFA）。

欲以懸浮液MDI遞送之活性藥劑典型地以分散在推進劑或二或更多種推進劑之組合（亦即推進劑〝系統〞）內的細微粒提供。為了形成細微粒，將活性藥劑典型地微粒化。懸浮在推進劑或推進劑系統中的細粒子傾向快速聚集或絮凝。此對以微粒化形式存在的活性藥劑而言特別真實。此等細粒子的聚集或絮凝依次可使活性藥劑的遞送複雜化。例如，聚集或絮凝可造成機械故障，諸如該等可由氣溶膠容器的閥孔口阻塞所造成的故障。討厭的藥物粒子聚集或絮凝亦可造成藥物粒子的快速沉降或凝稠，且此行為可導致不一致的劑量遞送，其可對高效力的低劑量藥劑特別棘手。與此等懸浮液MDI調配物相關之另一問題係關於在貯存期間的藥劑晶體生長，導致隨著時間降低氣溶膠

性質及此等MDI遞送之劑量均勻性。新近提出用於含有抗膽鹼能藥之MDI調配物的解決方法，諸如那些在美國專利第6,964,759號中所揭示者。

一種改進在乾粉吸入器中的氣溶膠性能的方法係併入細粒子載體粒子，諸如乳糖。此等細賦形劑的使用未曾就MDI調查至任何廣大的程度。Young等人之"The influence of micronized particlates on the aerosolization properties of pressurized metered dose inhalers"; Aerosol Science 40, pgs 324-337 (2009)的最近報導建議在MDI中使用此等細粒子載體實際上導致氣溶膠性能降低。

在傳統的CFC系統中，當存在於MDI中的活性藥劑懸浮在推進劑或推進劑系統中時，經常使用界面活性劑塗佈活性藥劑表面，俾以減低或預防聚集問題及維持實質上均勻的分散液。以此方式使用界面活性劑有時被稱為〝穩定〞懸浮液。然而，可溶於且因此有效於CFC系統的許多界面活性劑在HFA及PFC推進劑系統中無效，因為此等界面活性劑在非CFC推進劑中呈現不同的溶解度特徵。

【發明內容】

本發明提供用於呼吸道遞二或更多種活性藥劑的組成物、方法與系統。在某些具體例中，本發明特別包括通過MDI經由呼吸道遞送二或更多種活性藥劑的醫藥組成物、系統與方法，且在特別的具體例中，活性藥劑中之至少一者係選自長效蕈毒鹼拮抗劑（〝LAMA〞）、長效β_2腎上

腺素受體激動劑（〝LABA〞）及皮質類固醇活性藥劑。本文所述之組成物可經調配通過MDI經由肺部或鼻遞送。本文所述之方法包括穩定經由呼吸道遞送之二或更多種活性藥劑的調配物之方法，及通過MDI經由肺部遞送用於治療肺部疾病或病症之二或更多種活性藥劑的方法。在本文亦敘述用以遞送二或更多種活性藥劑的MDI系統與用於製備此等系統的方法。

調配併入二或更多種活性藥劑的醫藥組成物常由於活性藥劑之間不可預測或意外的交互作用或從多元活性藥劑的併入引起調配物改變而提出異議。此等交互作用通常被稱為〝組合效應〞，且在從MDI遞送懸浮液調配物的上下文中，組合效應可由例如來自包括單一活性藥劑的調配物與包括二或更多種活性藥劑的調配物之間的相似性在下列方面中之一或多者之偏離而證明：由調配物所提供的氣溶膠及粒子尺寸分布特徵；一或更多種活性藥劑的遞送劑量均勻性；一或更多種活性藥劑的遞送性或吸收性；或以一或更多種活性藥劑所觀測的劑量比例性。

在特定的具體例中，本文所述之共懸浮液組成物避免與組合的調配物有關聯的組合效應。就本發明的目的而言，組成物避免所選擇之活性藥劑的組合效應，其中以組合的調配物所達成之氣溶膠性質、粒子尺寸分布特徵及遞送劑量均勻性不偏離由可相比之調配物所達成的那些上述者，其中該可相比之調配物中的唯一活性藥劑為經選擇之活性藥劑。在一些具體例中，經選擇之活性藥劑顯示沒有

組合效應，其中從組合的調配物所遞送的經選擇之活性藥劑的靶定劑量之隨著時間變化的血漿濃度不偏離在經選擇之活性藥劑以相同的劑量從可相比之調配物遞送時所達成之隨著時間變化的血漿濃度，其中該可相比之調配物中的唯一活性藥劑為經選擇之活性藥劑。

如本文所使用之詞〝不偏離（do not deviate）或（does not deviate）〞表示由組合的調配物所達成之既定參數的性能係在±20%之僅包括在組合的調配物中所包括的活性藥劑中之一的可相比之調配物所達成之該等性能內。在某些具體例中，由組合的調配物所達成之性能不違反由僅包括在組合物中所包括的活性藥劑中之一的可相比之調配物所達成之該性能。例如，關於在既定劑量下的每一此活性藥劑，當由組合的共懸浮液所達成之氣溶膠性質、粒子尺寸分布特徵、輸送劑量均勻性及隨著時間變化的血漿濃度中之一或多者係在±20%之僅包括單一活性藥劑的可相比之調配物所達成之該等性能內時，則如本文所述之包括二或更多種活性藥劑的共懸浮液被認為未呈現任何組合效應。在一些具體例中，就在既定劑量下的每一活性藥劑而言，由組合的共懸浮液組成物所達成之氣溶膠性質、粒子尺寸分布特徵、輸送劑量均勻性及隨著時間變化的血漿濃度中之一或多者係在±15%之僅包括單一活性藥劑的可相比之調配物所達成之該等性能的內。在又其他的具體例中，就在既定劑量下的每一活性藥劑而言，由組合的共懸浮液組成物所達成之氣溶膠性質、粒子尺寸分布特

徵、輸送劑量均勻性及隨著時間變化的血漿濃度中之一或多者係在±10%之僅包括單一活性藥劑的可相比之調配物所達成之該等性能內。在某些具體例中，關於在既定劑量下的每一活性藥劑，如本文所述之組合的共懸浮液組成物未在下列方面中之一或多者呈現不同於僅包括在組合物中所包括的活性藥劑中之一的可相比之調配物：調配物氣溶膠性質、粒子尺寸分布特徵、遞送劑量均勻性及隨著時間變化的血漿濃度。

在一些具體例中，在本文所提供之組成物中所包括的二或更多種活性藥劑的組合可提供超越僅包括單一活性藥劑的醫藥調配物的優點。例如，當同時遞送二或更多種活性藥劑的組合時，兩種活性藥劑的治療有效量可相對比在單獨遞送組合的活性藥劑中任一者時更少，由此避免或減少可能的副作用。而且，二或更多種活性藥劑的組合可達成更快開始或更長期限的治療利益，超過比單獨遞送組合的活性藥劑中任一者可達成該治療利益。

在特定的具體例中，本文所述之方法包括用於治療肯順從以呼吸道遞送如本文所述之組成物治療的肺部疾病或病症之方法。例如，本文所述之組成物、方法與系統可用於治療發炎性或阻塞性肺部疾病或症狀。在某些具體例中，本文所述之組成物、方法與系統可用於治療遭受選自氣喘、慢性阻塞性肺部疾病（COPD）、在其他藥物療法之後的氣道過度反應惡化、過敏性鼻炎、鼻竇炎、肺血管收縮、發炎、過敏、妨礙呼吸、呼吸窘迫症候群、肺性高

血壓、肺血管收縮及可對例如不論單獨或與其他療法組合的LAMA、LABA、皮質類固醇或如本文所述之其他活性藥劑的投予有反應的任何其他的呼吸性疾病、症狀、特性、基因型或表現型之疾病或病症的病患。在某些具體例中，本文所述之組成物、系統與方法可用於治療與囊腫纖維化相關之肺發炎及阻塞。如本文所使用之術語〝COPD〞及〝慢性阻塞性肺部疾病〞包含慢性阻塞性肺臟疾病（COLD）、慢性阻塞性氣道疾病（COAD）、慢性氣流受限（CAL）及慢性阻塞性呼吸道疾病（CORD），且包括慢性支氣管炎、支氣管擴張症及肺氣腫。如本文所使用之術語〝氣喘〞係指不管什麼類型或起源的氣喘，包括內因性（非過敏性）氣喘及外因性（過敏性）氣喘二者、輕度氣喘、中度氣喘、重度氣喘、支氣管氣喘、運動誘發的氣喘、職業性氣喘及細菌感染之後誘發的氣喘。亦了解氣喘包含氣喘嬰兒症候群（wheezy-infant syndrome）。

可輕易了解如本文概述之具體體為示例說明。不意欲以下列更詳細的各種具體例說明限制本發明的範圍，但僅為各種具體例的代表。就其本身而論，本文所引述之詳情可包括獨立可給予專利權的主題。而且，與本文所揭示之具體例有關的所述之方法的步驟或作用次序可由那些熟習本技藝者改變而不違背本發明的範圍。換言之，除非步驟或作用的特定次序為具體例的適當操作所必要，否則可修改特定步驟或作用的次序或使用。

I.定義

除非另有其他明確的定義，否則如本文所使用之技術術語具有如本技藝中所了解的標準意義。下列的術語係為了闡明而予以明確的定義。

術語〝活性藥劑〞在本文係用於包括任何劑、藥物、化合物、組成物或可以任何目的用在或投予人類或動物的其他物質，包括治療、醫藥、藥理、診斷、化妝和預防劑及免疫調節劑。術語〝活性藥劑〞可與術語〝藥物〞、〝醫藥品〞、〝藥劑〞、〝藥物質〞或〝治療劑〞交換使用。如本文所使用之〝活性藥劑〞亦可包含不是一般認為的治療劑之天然或順勢療法產品。

術語〝締合（associate）〞、〝與...締合（associate with）〞或〝締合作用（association）〞係指在鄰近於表面（諸如另一化學實體、組成物或結構的表面）的條件下介於化學實體、組成物或結構之間的交互作用或關係。締合作用包括例如吸附、黏附、共價鍵結、氫鍵結、離子鍵結和靜電吸引、理夫緒茲-凡德瓦爾力（Lifshitz-van der Waals）交互作用及極性交互作用。術語〝黏附（adhere或adhesion）〞為締合的形式且用作為傾向引起粒子或團塊被吸引至表面的所有力量之通用術語。〝黏附〞亦指橋聯且維持粒子彼此接觸，由於在標準條件下彼等在推進劑中不同的浮力而使得粒子之間實質上沒有明顯的分離。在一個具體例中，附著或黏合於表面的粒子係由術語〝黏

附〞包含。標準條件可包括在室溫下或在由於重力的加速力下貯存。如本文所述之活性藥劑粒子可與懸浮粒子締合，以形成共懸浮液，由於在推進劑內不同的浮力而使懸浮粒子與活性藥劑粒子或其絮凝物之間實質上沒有明顯的分離。

〝懸浮粒子〞係指可接受用於呼吸道遞送且充當活性藥劑粒子之媒劑的材料或材料之組合。懸浮粒子與活性藥劑粒子交互作用，以促進可重現給藥、遞送或運送活性藥劑至遞送的目標位置，亦即呼吸道。將本文所述之懸浮粒子分散在懸浮介質中，包括推進劑或推進劑系統，且可根據適合於達成所欲之懸浮液穩定性或活性藥劑遞送性能的任何形狀、尺寸或表面特徵而裝配。示例性懸浮粒子包括呈現促進活性藥劑的呼吸道遞送之粒子尺寸且具有適合於如本文所述經穩定之懸浮液的調配及遞送的物理組態之粒子。

術語〝共懸浮液〞係指在懸浮介質內具有不同組成物的二或更多種類型之粒子的懸浮液，其中一種類型之粒子與其他的粒子類型中之一或更多種至少部分締合。締合作用造成懸浮在懸浮介質中的個別粒子類型中之至少一種的一或多個特徵的顯著變化。以締合作用所修改之特徵可包括例如聚集或絮凝速度、分離速度和本性（亦即沉降或凝稠）、膏狀物或沉降物層密度、與容器壁的黏著性、與閥組件的黏著性及在攪動時的分散速度和程度中之一或多者。

用於評定共懸浮液是否存在的示例性方法可包括下列者：若一種粒子類型具有比推進劑大的比重瓶量測密度及另一粒子類型具有比推進劑小的比重瓶量測密度，則可使用凝稠或沉降行為的目視觀測來測定共懸浮液的存在。術語〝比重瓶量測密度〞係指構成粒子的材料排除粒子內的空隙之密度。在一個具體例中，可將材料調配或轉移至用於目視觀測的透明小瓶中，典型為玻璃小瓶。在初期攪動之後，將小瓶處於不受擾亂的狀態下經足以形成沉降或膏狀層的時間，典型為24小時。若沉降或膏狀層經觀測為完全或幾乎均勻的單一層，則有共懸浮液的存在。術語〝共懸浮液〞包括部分共懸浮液，其中至少兩種粒子類型的大多數粒子彼此締合，然而可觀測到至少兩種粒子類型的一些粒子分離（亦即少於大多數）。

示例性共懸浮液試驗可在不同的推進劑溫度下執行，以突顯在室溫下具有密度接近於推進劑密度的粒子類型的沉降或凝稠行為。若不同的粒子類型具有相同的分離本性，亦即全部的沉降物或全部的膏狀物，則共懸浮液的存在可藉由測量懸浮液的其他特徵來測定，諸如聚集或絮凝速度、分離速度、膏狀物或沉降物層密度、與容器壁的黏著性、與閥組件的黏著性及在攪動時的分散速度和程度，且比較彼等同樣懸浮的個別粒子類型的各個特徵。可使用那些熟習本技藝者概括已知的各種分析方法測量該等特徵。

在含有或提供可呼吸的聚集物、粒子、小顆粒等的組

成物（諸如本文所述之組成物）的上下文中，術語〝細粒子劑量〞或〝FPD〞係指以標稱劑量或經計量之劑量的總質量或分率計之劑量，其係在可呼吸範圍內。在可呼吸範圍內的劑量係在試管內經測量為級聯式撞擊器的喉頭階段以上沉積的劑量，亦即在階段3通過在30公升/分鐘之流速下操作之次代衝擊器（Next Generation Impactor）中的濾器所遞送之劑量總和。

在含有或提供可呼吸的聚集物、粒子、小顆粒等的組成物（諸如本文所述之組成物）的上下文中，術語〝細粒子劑量〞或〝FPD〞係指在可呼吸範圍內的遞送材料相對於遞送劑量（亦即遞送裝置（諸如MDI）的致動器送出的量）之比例。在可呼吸範圍內的遞送材料量係在試管內經測量為級聯式撞擊器的喉頭階段以上沉積的材料量，亦即在階段3通過在30公升/分鐘之流速下操作之次代衝擊器中的濾器所遞送之材料總和。

如本文所使用之術語〝抑制〞係指可測量出減低的現象、徵候或症狀發生傾向或現象、徵候或症狀發生程度。術語〝抑制〞或其任何形式係使用其廣義且包括減至最低、預防、減輕、壓制、制止、約束、強迫、限制、緩慢進展及類似意義。

如本文所使用之〝質量中位空氣動力學直徑〞或〝MMAD〞係指氣溶膠的空氣動力學直徑，比該直徑小的50%之氣溶膠質量係由具有小於MMAD之空氣動力學直徑的粒子所組成，MMAD係根據美國藥典（〝USP〞）專題

論文601所計算。

當述及於本文時，術語〝光學直徑〞指明藉由使用配備有乾粉分配器的雷射繞射粒子尺寸分析儀（例如，Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Germany）的Fraunhofer繞射模式所測量之粒子尺寸。

術語溶液介導之轉變作用係指其中更具可溶性形式的固體材料（亦即具有小的曲率半徑的粒子（用於Ostwald熟化之驅動力）或非晶形材料）溶解且再結晶成可與其飽和推進劑溶液平衡共存的更穩定的晶體形式之現象。

〝病患〞係指如本文所述之活性藥劑的組合於其中具有治療效果的動物。在一個具體例中，病患為人類。

〝多孔化微結構〞係指包括結構基質的懸浮粒子，該基質呈現、限定或包含允許圍繞的懸浮介質滲透、填充或漫延微結構的空隙、細孔、缺陷、中空、空間、隙縫空間、孔隙、穿孔或孔洞，諸如那些在Weers等人之美國專利第6,309,623號中所述之材料及製備作用。多孔化微結構的原始型通常不是基本型且為任何提供本文預期之所欲調配特徵的整體組態。據此，在一個具體例中，多孔化微結構可包含近乎球形，諸如中空、懸浮、噴霧乾燥之微形球。然而，任何原始型或縱橫比的凹陷、波狀、變形或裂縫微粒亦可相容。

正如本文所述之懸浮粒子，多孔化微結構可由實質上不降解或溶解在經選擇之懸浮介質中的任何生物相容性材料所形成。雖然可使用各種廣泛的材料形成粒子，但是在

一些具體例中，結構基質與界面活性劑締合或包括界面活性劑，諸如磷脂或氟化界面活性劑。雖然不需要，但是以可相容的界面活性劑併入多孔化微結構或更概括的懸浮粒子中可改進呼吸道分散液的穩定性、增加肺部沉積及促成懸浮液製備。

如本文所使用之〝懸浮介質〞係指提供連續相的物質，活性藥劑粒子及懸浮粒子可分散於該連續相內，以提供共懸浮液調配物。在本文所述之共懸浮液調配物中所使用之懸浮介質包括推進劑。如本文所使用之術語〝推進劑〞係指一或更多種藥理惰性物質，其在標準室溫下致力足夠高的蒸氣壓，在致動MDI計量閥時，從MDI的貯罐逐出藥劑至病患。因此，術語〝推進劑〞係指單一推進劑及形成〝推進劑系統〞二或更多種不同的推進劑之組合二者。

術語〝可呼吸〞通常係指尺寸大小可得吸入且到達肺氣道的粒子、聚集物、小顆粒等。

當用於述及本文所述之共懸浮液組成物時，術語〝物理穩定性〞及〝物理上穩定的〞係指對抗由於溶液介導之轉變作用的一或更多種聚集、絮凝及粒子尺寸變化且能夠實質上維持懸浮粒子及細粒子劑量的MMAD之組成物。在一個具體例中，物理穩定性可經由使組成物承受加速的降解條件來評估，諸如以本文所述之溫度循環。

當述及活性藥劑時，以術語〝有效力〞指明在或低於從約0.01毫克/公斤至約1毫克/公斤為範圍之劑量下為治療

有效的活性藥劑。有效力活性藥劑的典型劑量通常係從約100微克至約100毫克為範圍。

當述及活性藥劑時，以術語〝高效力〞指明在或低於約10微克/公斤之劑量下為治療有效的活性藥劑。高效力活性藥劑的典型劑量通常係以至多約100微克為範圍。

術語〝懸浮液穩定性〞及〝穩定的懸浮液〞係指能夠使活性藥劑粒子及懸浮粒子的共懸浮液之性質維持一段時間的懸浮液調配物。在一個具體例中，懸浮液穩定性可經由本文所述之共懸浮液組成物達成的遞送劑量均勻性來測量。

術語〝實質上不可溶性〞意謂組成物完全不可溶於特別的溶劑中或在該特別的溶劑中差的可溶性。術語〝實質上不可溶性〞意謂特別的溶質具有每100份溶劑少於1份的溶解度。術語〝實質上不可溶性〞包括〝輕微可溶性〞（每1份溶質從100至1000份溶劑）、〝非常輕微可溶性〞（每1份溶質從1000至10,000份溶劑）及〝幾乎不可溶性〞（每1份溶質超過10,000份溶劑）之定義，如在Remington: “The Science and Practive of Pharmacy, 21st ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, p.212的表16-1中所提出。

如本文所使用之術語〝界面活性劑〞係指優先吸附至兩個不混溶相之間的界面之任何劑，諸如在水與有機聚合物溶液之間的界面、水/空氣界面或有機溶劑/空氣界面。界面活性劑通常具有親水性部分及疏水性部分，在吸附至

微粒子時使得界面活性劑傾向遞交部分至連續相，不吸引同樣塗佈之粒子，因此減少粒子聚結。在一些具體例中，界面活性劑亦可促使藥物吸附及增加藥物生物利用率。

〝治療有效量〞為藉由抑制病患中的疾病或病症或藉由預防性抑制或預防疾病或病症開始而達成治療效果的化合物量。治療有效量可為緩解病患的疾病或病症的一或更多種徵候至若干程度；與疾病或病症的成因相關的一或更多種生理或生物化學參數部分或完全恢復至正常；及/或減低疾病或病症開始的可能性之量。

術語〝化學上穩定的〞及〝化學穩定性〞係指其中活性藥劑的個別降解產物在供人類使用之產物的擱置壽命期間維持在低於由監管要求指明之限度（例如，按照ICH指導Q3B（R2）的1%之總層析波峰面積）且在活性藥劑檢定與總降解產物之間有可接受之質量平衡（例如，如以ICH指導Q1E所定義）的共懸浮液調配物。

II.組成物

本文所述之組成物為共懸浮液，其包括二或更多種活性藥劑且包括懸浮介質、一或更多種活性藥劑活性藥劑粒子及一或更多種活性藥劑懸浮粒子。若有要求時，本文所述之組成物當然可包括一或更多種額外成分。而且，可使用本文所述之組成物的組份變化及組合。

根據本發明共懸浮液組成物可以各種不同的具體例具體化。在某些具體例中，本文所述之組成物包括提供在活

性藥劑粒子中的第一種活性藥劑，該活性藥劑粒子與併入第二種活性藥劑的至少一種懸浮粒子共懸浮。在其他的具體例中，本文所述之組成物包括提供在二或更多種不同的活性藥劑粒子中的二或更多種活性藥劑，該等活性藥劑粒子與至少一種懸浮粒子共懸浮，該懸浮粒子併入不同於在活性藥劑粒子中任何之一中所含之活性藥劑不同的活性藥劑。在又進一步的具體例中，本文所述之組成物包括提供在二或更多種不同的活性藥劑粒子中的二或更多種活性藥劑，該等活性藥劑粒子與至少一種懸浮粒子共懸浮，該懸浮粒子併入可與在活性藥劑粒子中任何之一中所含之活性藥劑相同或不同的活性藥劑。在又進一步的具體例中，本文所述之組成物包括提供在二或更多種不同的活性藥劑粒子中的二或更多種活性藥劑，該等活性藥劑粒子與一或更多種不含活性藥劑的懸浮粒子共懸浮。在本文所述之組成物包括二或更多種活性藥劑粒子時，可將此等組成物稱為〝多元〞共懸浮液。例如，可將包括兩種與一或更多種懸浮粒子共懸浮的活性藥劑粒子的組成物稱為二元共懸浮液，可將包括三種與一或更多種懸浮粒子共懸浮的活性藥劑粒子的組成物稱為三元共懸浮液等等。

在根據本發明的組成物中，甚至當多種不同的活性藥劑粒子存在於組成物中，活性藥劑粒子呈現與懸浮粒子的締合作用，使得活性藥劑粒子與懸浮粒子共置於懸浮介質內。通常由於不同的粒子種類與使粒子於其內懸浮的介質（例如，推進劑或推進劑系統）之間的密度差異，使浮力

引起具有密度比推進劑低的粒子凝稠及具有密度比推進劑高的粒子沉降。因此，在由具有不同的密度或不同的絮凝傾向的不同類型的粒子之混合物所組成的懸浮液中，預計每個不同的粒子類型具有特異的沉降或凝稠行為且預計沉降或凝稠行為造成不同的粒子類型在懸浮介質內分離。

然而，本文所述之推進劑、活性藥劑粒子與懸浮粒子的組合提供包括二或更多種活性藥劑之組成的共懸浮液，其中活性藥劑粒子與懸浮粒子共置於推進劑內（亦即活性藥劑粒子與懸浮粒子締合，使得懸浮粒子及活性藥劑粒子不呈現相對於彼此的實質分離，諸如藉由差示沉降或凝稠，甚至在足以形成膏狀物或沉降物層的時間之後）。在特別的具體例中，例如本文所述之組成物形成共懸浮液，其中懸浮粒子在承受藉由溫度波動及/或在加速至多超過例如1g、10g、35g、50g及100g下離心而增強的浮力時仍維持與活性藥劑粒子締合。然而，本文所述之共懸浮液不必受特定的臨界締合力限定或限制。例如，可成功達成如本文所預期之共懸浮液，其中活性藥劑粒子與懸浮粒子締合，使得在典型的病患使用條件下以懸浮介質所形成的連續相內沒有實質分離的活性藥劑粒子及懸浮粒子。

根據本發明的活性藥劑粒子及懸浮粒子的共懸浮液提供希望的化學穩定性、懸浮液穩定性及活性藥劑輸送特徵。例如，在某些具體例中，當存在於MDI貯罐內時，如本文所述之共懸浮液可抑制或減少下列中之一或多者：活性藥劑材料的絮凝；活性藥劑粒子及懸浮粒子的差示沉降

或凝稠；活性藥劑材料的溶液介導之轉變作用；及活性藥劑損失至容器閉合系統的表面，特別為計量閥組件。當共懸浮液從MDI輸送時，此等特質成就氣溶膠性質的達成及保存，使得在將內含有該共懸浮液調配物的MDI貯罐排空的整個過程中能達成且實質上維持希望的之細粒分率、細粒劑量及輸送劑量均勻性特徵。另外，根據本發明的共懸浮液可提供物理及化學穩定的調配物，該調配物提供二或更多種活性藥劑一致的給藥特徵，甚至在此等活性藥劑以顯著不同的劑量遞送時，同時利用不需要藉由添加例如共溶劑、抗溶劑、溶解劑或佐劑來修改的相對簡單的HFA懸浮介質。如本文所述而製備的組成物在從MDI遞送，甚至進一步消除或實質上避免常以包括多元活性藥劑的調配物所經歷的醫藥效應。例如，如本文詳述的特定具體例所示例，本文所述之組合調配物提供於其中所含之每一活性藥劑可與在分開調配且遞送之相同活性藥劑之遞送特徵相比的遞送特徵。

提供根據本發明的共懸浮液亦可簡化所欲之活性藥劑的調配、輸送及給藥。不受到特別理論的束縛，預料藉由達成活性藥劑粒子與懸浮粒子的共懸浮液可使此一分散液內所含之活性藥劑的輸送、物理穩定性及給藥實質上係經由控制懸浮粒子的尺寸、組成物、形態及相對量而予以控制，且較不取決於活性藥劑的尺寸及形態。而且，在特定的具體例中，本文所述之醫藥組成物可以非-CFC推進劑或實質上沒有抗溶劑、溶解劑、共溶劑或佐劑的推進劑系統

調配。

根據本發明所調配之共懸浮液組成物可抑制其中所包括之活性藥劑的物理與化學降解。例如，在特定的具體例中，本文所述之組成物可抑制在組成物中所包括之活性藥劑的化學降解、絮凝、聚集及溶液介導之轉變作用中之一或多者。以本文所述之共懸浮液所提供之化學及懸浮液穩定性允許組成物以在排空MDI貯罐的整個過程中能達成對多元活性藥劑希望的輸送劑量均勻性（〝DDU〞）的方式分配組成物，甚至其中欲分散之活性藥劑中之至少一者可具有高效力且使每一活性藥劑的遞送劑量可相當多樣化。

包括二或更多種活性藥劑的如本文所述之共懸浮液組成物可就其中所包括之每一活性藥劑達成±30%或更好的DDU。在一個此具體例中，本文所述之組成物就其中所包括之每一活性藥劑達成±25%或更好的DDU。在另一此具體例中，本文所述之組成物就其中所包括之每一活性藥劑達成±20%或更好的DDU。而且，根據本發明的共懸浮液組成物適任於在排空MDI貯罐的整個過程中實質保存FPF與FPD性能，即使在承受加速的降解條件之後。例如，根據本發明的組成物維持多至80%、90%、95%或更多的原始FPF或FPD性能，甚至在承受加速的降解條件之後。

本文所述之共懸浮液組成物提供達成此性能的附加利益，同時使用非-CFC推進劑調配。在特定的具體例中，本文所述之組成物達成靶定之DDU、FPF或FPD中之一或多者，同時以僅包括一或更多種非-CFC推進劑且不需要諸如

藉由添加例如一或更多種共溶劑、抗溶劑、溶解劑、佐劑或其他的推進劑修改材料來修改非-CFC推進劑特徵的懸浮介質來調配。

（i）懸浮介質

在本文所述之組成物中所包括之懸浮介質包括一或更多種推進劑。適合用作為懸浮介質的推進劑通常為那些可在室溫的壓力下液化且在吸入或局部使用時安全又在毒物學上無毒的推進劑氣體。另外，希望經選擇之推進劑與懸浮粒子或活性藥劑粒子沒有相對的反應性。示例之可相容性推進劑包括氫氟烷烴（HFA）、全氟化化合物（PFC）及氯氟碳（CFCs）。

可用於形成本文所揭示之共懸浮液的懸浮介質之推進劑的特定實例包括1,1,1,2-四氟乙烷(CF_3CH_2F)(HFA-134a)、1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷(CF_3CHFCF_3)(HFA-227)、全氟乙烷、單氟氟甲烷、1,1-二氟乙烷及其組合。適合的推進劑甚至進一步包括例如：短鏈烴；含C_{1-4}氫之氯氟碳，諸如 CH_2ClF、$CCl_2FCHClF$、CF_3CHClF、CHF_2CClF_2、$CHClFCHF_2$、CF_3CH_2Cl和$CClF_2CH_3$；含C_{1-4}氫之氟碳（例如，HFA），諸如CHF_2CHF_2、CF_3CH_2F、CHF_2CH_3和CF_3CHFCF_3；及全氟碳，諸如CF_3CF_3及$CF_3CF_2CF_3$。

可用作為懸浮介質的特定氟碳或氟化化合物類別包括（但不限於此）氟庚烷、氟環庚烷、氟甲基環庚烷、氟己烷、氟環己烷、氟戊烷、氟環戊烷、氟甲基環戊烷、氟二

甲基環戊烷、氟甲基環丁烷、氟二甲基環丁烷、氟三甲基環丁烷、氟丁烷、氟環丁烷、氟丙烷、氟醚、氟聚醚及氟三乙胺。該等化合物可單獨使用或與更揮發性推進劑組合使用。

除了上述氟碳及氫氟烷烴以外，亦可使用各種示例性氯氟碳及經取代之氟化化合物作為懸浮介質。關於此點，可使用FC-11(CCl_3F)、FC-11B1($CBrCl_2F$)、FC-11B2(CBr_2ClF)、FC12B2(CF_2Br_2)、FC21($CHCl_2F$)、FC21B1(CHBrClF)、FC-21B2($CHBr_2F$)、FC-31B1(CH_2BrF)、FC113A(CCl_3CF_3)、FC-122($CClF_2CHCl_2$)、FC-123(CF_3CHCl_2)、FC-132(CHClFCHClF)、FC-133($CHClFCHF_2$)、FC-141($CH_2ClCHClF$)、FC-141B(CCl_2FCH_3)、FC-142(CHF_2CH_2Cl)、FC-151(CH_2FCH_2Cl)、FC-152(CH_2FCH_2F)、FC-1112(CClF=CClF)、FC-1121(CHCl=CFCl) and FC-1131(CHCl=CHF)，但是認可可能的伴隨環境關係。就其本身而論，每一該等化合物可單獨使用或與其他的化合物（亦即低揮發性氟碳）組合使用，以形成本文所揭示經穩定之懸浮液。

在一些具體例中，懸浮介質可由單一推進劑形成。在其他的具體例中，可使用推進劑的組合形成懸浮介質。在一些具體例中，可將相對揮發性化合物與低蒸氣壓組份混合，以提供具有改進穩定性或增進分散之活性藥劑的生物利用率的經選擇之指定的物理特徵。在一些具體例中，低蒸氣壓化合物包含具有沸點大於約25℃的氟化化合物（例

如，氟碳）。在一些具體例中，用於懸浮介質中的低蒸氣壓氟化化合物可包括全氟辛基溴化物$C_8F_{17}Br$（PFOB或全氟溴烷(perflubron)）、二氯氟辛烷$C_8F_{16}Cl_2$、全氟辛基乙烷$C_8F_{17}C_2H_5$（PFOE）、全氟癸基溴化物$C_{10}F_{21}Br$（PFDB）或全氟丁基乙烷$C_4F_9C_2H_5$。在某些具體例中，該等低蒸氣壓化合物係以相對低水平存在。該等化合物可直接添加至懸浮介質中或可與懸浮粒子締合。

在如本文所述之組成物中所包括之懸浮介質可由推進劑或實質上沒有額外材料（包括例如抗溶劑、溶解劑、共溶劑或佐劑）的推進劑系統形成。例如，在一些具體例中，懸浮介質可由非-CFC推進劑或推進劑系統形成，諸如HFA推進劑或實質上沒有額外材料推進劑系統。該等具體例簡化適合於呼吸道遞送LAMA或LABA活性藥劑之醫藥組成物的調配及製造。

然而，在其他的具體例中，取決於推進劑的選擇、懸浮粒子性質或欲遞送之活性藥劑本性而定，所利用之懸浮介質可包括除了推進劑或推進劑系統以外的材料。該等額外材料可包括例如適當的抗溶劑、溶解劑、共溶劑或佐劑中之一或多者，以調整例如調配物的蒸氣壓、穩定性或懸浮之粒子的溶解度。例如，可將丙烷、乙醇、異丙醇、丁烷、異丁烷、戊烷、異戊烷或二烷醚（諸如二甲醚）與推進劑併入懸浮介質中。懸浮介質同樣可含有揮發性氟碳。在其他的具體例中，可將聚乙烯基吡咯啶酮（〝PVP〞）或聚乙二醇（〝PEG〞）中之一或多者添加

至懸浮介質中。添加PVP或PEG至懸浮介質可達成一或多個所欲功能特徵，且在一個實例中，可將PVP或PEG作為晶體生長抑制劑添加至懸浮介質中。通常，在使用揮發性共溶劑或佐劑時，此一佐劑或共溶劑可選自已知的烴或氟碳材料且可佔至多約1%w/w之懸浮介質。例如，在共溶劑或佐劑併入懸浮介質中時，共溶劑或佐劑可包含少於約0.01%、0.1%或0.5%w/w之懸浮介質。在PVP或PEG包括在懸浮介質中時，此等成分可以至多約1%w/w包括在懸浮介質中，或彼等可包含少於約0.01%、0.1%或0.5%w/w之懸浮介質。

（ii）活性藥劑粒子

在本文所述之共懸浮液中所包括之活性藥劑粒子係由能夠分散或懸浮於懸浮介質內的材料所形成且成為促進可呼吸粒子從共懸浮液遞送的尺寸。因此，在一個具體例中，活性藥劑粒子係以微粒化材料提供，其中至少90體積%之活性藥劑粒子呈現約7微米或更小的光學直徑。在其他的具體例中，活性藥劑粒子係以微粒化材料提供，其中至少90體積%之活性藥劑粒子呈現選自約7微米至約1微米，約5微米至約2微米，及約3微米至約2微米之範圍內的光學直徑。在其他的具體例中，活性藥劑粒子係以微粒化材料提供，其中至少90體積%之活性藥劑粒子呈現選自約6微米或更小，約5微米或更小，約4微米或更小，或約3微米或更小的光學直徑。在另一具體例中，活性藥劑粒子係

以微粒化材料提供，其中至少50體積%之活性藥劑粒子材料呈現約4微米或更小的光學直徑。在進一步的具體例中，活性藥劑粒子係以微粒化材料提供，其中至少50體積%之活性藥劑粒子材料呈現選自約3微米或更小，約2微米或更小，約1.5微米或更小，及約1微米或更小的光學直徑。在又進一步的具體例中，活性藥劑粒子係以微粒化材料提供，其中至少50體積%之活性藥劑粒子呈現選自約4微米至約1微米，約3微米至約1微米，約2微米至約1微米，約1.3微米，及約1.9微米之範圍內的光學直徑。

活性藥劑粒子可完全由活性藥劑形成或彼等可經調配而包括一或更多種活性藥劑與一或更多種賦形劑或佐劑之組合。在特定的具體例中，存在於活性藥劑粒子中的活性藥劑可完全或實質為結晶狀，亦即大部分的活性藥劑分子係以規律性重複圖案以長列範圍或外部平面排列。在另一具體例中，活性藥劑粒子可包括以晶體及非晶形狀態二者存在的活性藥劑。在又另一具體例中，活性藥劑粒子可包括以實質上非晶形狀態存在的活性藥劑，亦即活性藥劑粒子在本質上完全非結晶狀且不具有維持長列範圍之分子的規律性重複排列。在又進一步的具體例中，在二或更多種活性藥劑作為活性藥劑粒子存在時，所有此等活性藥劑可以結晶或實質上結晶形式存在。在具有二或更多種活性藥劑存在的可替換具體例中，至少一種此活性藥劑可以結晶或實質上結晶形式存在，且至少另一種活性藥劑可以非晶形狀態存在。

在本文所述之活性藥劑粒子包括二或更多種活性藥劑與一或更多種賦形劑或佐劑的組合時，賦形劑及佐劑可以所使用之活性藥劑的化學與物理性質為基準予以選擇。而且，適合於調配活性藥劑粒子的賦形劑包括那些在本文所述與懸浮粒子締合的賦形劑。在特定的具體例中，例如活性藥劑粒子可與脂質、磷脂、碳水化合物、胺基酸、有機鹽、肽、蛋白質、醛醣醇、合成或天然聚合物或如所述與例如懸浮粒子締合的界面活性劑中之一或多者調配。

在其他的具體例中，可將活性藥劑添加至脂質、磷脂、碳水化合物、胺基酸、金屬鹽、有機鹽、肽、蛋白質、醛醣醇、合成或天然聚合物或界面活性劑中之一或多者之溶液中且噴霧乾燥成懸浮粒子，其含有在形成懸浮粒子之材料內的活性藥劑。

可使用任何適合的方法達成如本文所述之用作為或內含在活性藥劑粒子或懸浮粒子中的微粒化活性藥劑材料。此等方法包括（但不限於此）藉由碾磨或研磨法、結晶或再結晶法、使用從超臨界或近超臨界溶劑沉澱的方法之微粒化作用；噴霧乾燥、噴霧冷凍乾燥或凍乾法。指導適合於獲得微粒化活性藥劑粒子的專利參考文獻包括例如美國專利第6,063,138號、美國專利第5,858,410號、美國專利第5,851,453號、美國專利第5,833,891號、美國專利第5,707,634號及國際專利發表案第WO 2007/009164號。在活性藥劑粒子包括與一或更多種賦形劑或佐劑調配的活性藥劑材料時，微粒化活性藥劑粒子可使用前述方法中之一或

多者形成且可利用此等方法達成具有所欲尺寸分布與粒子組態的活性藥劑粒子。

活性藥劑粒子可以任何適合的濃度提供在懸浮介質內。例如，在一些具體例中，活性藥劑粒子可以介於約0.01毫克/毫升與約20毫克/毫升之間的濃度存在。在某些此等具體例中，活性藥劑粒子可以選自約0.05毫克/毫升至約20毫克/毫升，約0.05毫克/毫升至約10毫克/毫升，及約0.05毫克/毫升至約5毫克/毫升之濃度存在。

可將各種治療或預防劑用作為本文所揭示之共懸浮液組成物中的活性物。示例性活性藥劑包括那些可以氣溶膠化藥劑形式投予之劑，且適合於本文所述之組成物中使用的活性藥劑包括那些可以分散在經選擇之懸浮介質內（例如，實質上不可溶或在懸浮介質中呈現實質上維持共懸浮液調配物的溶解度），能夠與懸浮粒子形成共懸浮液及易以生理有效量呼吸攝取的形式表現或此方式調配之劑。可用於形成本文所述之活性藥劑粒子的活性藥劑可具有各種生物活性。

可包括在根據本發明的組成物中之特定活性藥劑的實例可為例如短效β促效劑，例如雙甲苯喘定(bitolterol)、尿喘寧(carbuterol)、酚丙喘寧(fenoterol)、海索那林(hexoprenaline)、異丙腎上腺素(isoprenaline)(治喘寧(isoproterenol))、左沙丁胺醇(levosalbutamol)、間羥異丙腎上腺素(orciprenaline)(異丙喘寧(metaproterenol))、吡丁醇(pirbuterol)、丙卡特羅(procaterol)、二羥苯哌啶甲醇

(rimiterol)、沙丁胺醇(salbutamol)(舒喘靈(albuterol))、特布塔林(terbutaline)、托洛特羅(tulobuterol)、苯丙喘寧(reproterol)、異丙托銨(ipratropium)和腎上腺素(epinephrine)；長效β_2腎上腺素受體促效劑(〝LABA〞)，例如班布特羅(bambuterol)、克倫特羅(clenbuterol)、福莫特羅(formoterol)、沙美特羅(salmeterol)；超長效β_2腎上腺素受體促效劑，例如卡莫特羅(carmoterol)、米沃特羅(milveterol)、茚達特羅(indacaterol)及含水楊醇(saligenin)或吲哚及以金剛烷基衍生之β_2促效劑；皮質類固醇，例如倍氯米松(beclomethasone)、布地奈德(budesonide)、環索奈德(ciclesonide)、氟尼縮松(flunisolide)、氟替卡松(fluticasone)、甲基去氫皮質醇、莫米松(mometasone)、普賴松(prednisone)和去炎松(triamcinolone)；抗發炎劑，例如氟替卡松丙酸鹽、倍氯米松二丙酸鹽、氟尼縮松、布地奈德、三皮登(tripedane)、可體松(cortisone)、普賴松、波尼松隆(prednisilone)、地塞米松(dexamethasone)、貝他米松(betamethasone)或丙酮縮去炎松(triamcinolone acetonide)；鎮咳劑，例如生物鹼鎮咳劑(noscapine)；支氣管擴張劑，諸如麻黃素(ephedrine)、腎上腺素、酚丙喘寧、福莫特羅、異丙腎上腺素、異丙喘寧、沙丁胺醇、舒喘靈、沙美特羅、特布塔林；及蕈毒鹼拮抗劑，包括長效蕈毒鹼拮抗劑(〝LAMA〞)，例如格隆銨(glycopyrrolate)、狄辛皮諾(dexipirronium)、莨菪鹼、托品醯胺(tropicamide)、哌侖西平(pirenzepine)、氨茶鹼二

苯安明(dimenhydrinate)、噻托銨(tiotropium)、達托平(darotropium)、阿地溴銨(aclidinium)、托斯品(trospium)、異丙托銨(ipratropium)、阿托品(atropine)、苯並阿托平(benzatropin)或氧托銨(oxitropium)。

在適當處，提供在組成物中的活性藥劑（包括，但不限於那些本文指明所述者）可以其鹽形式（例如，鹼金屬或胺鹽或成為酸加成鹽）或成為酯、溶劑合物（水合物）、衍生物或游離鹼使用。另外，活性藥劑可具有任何結晶形式或異構物形式或異構物形式之混合物，例如成為純鏡像異構物、鏡像異構物之混合物、成為消旋物或成為其混合物。就此點而言，活性藥劑的形式可經選擇，使活性藥劑的活性及/或穩定性最優化及/或使活性藥劑在懸浮介質中的溶解度減至最低。

因為所揭示之組成物能夠可重現輸送非常低的活性藥劑劑量，所以在某些具體例中，在本文所述之組成物中所包括之活性藥劑可選自一或更多種有效力或高效力活性藥劑。例如，在某些具體例中，本文所述之組成物可包括一或更多種有效力活性藥劑，其係以選自每一劑量介於約100微克與約100毫克之間，每一劑量介於約100微克與約10毫克之間，及每一劑量介於約100微克與約1毫克之間的劑量輸送。在其他的具體例中，本文所述之組成物可包括一或更多種有效力或高效力活性藥劑，其係以選自每一劑量至多約80微克，每一劑量至多約40微克，每一劑量至多約20微克，每一劑量至多約10微克，或每一劑量介於約10

微克與約100微克之間的劑量輸送。另外，在某些具體例中，本文所述之組成物可包括一或更多種高效力活性藥劑，其係以選自每一劑量介於約0.1與約2微克之間，每一劑量介於約0.1與約1微克之間，及每一劑量介於約0.1與約0.5微克之間的劑量輸送。

在某些具體例中，本文所述之組成物包括LABA活性藥劑。在一個此具體例中，組成物包括與LAMA活性藥劑或皮質類固醇活性藥劑組合的LABA活性藥劑。在另一此具體例中，組成物包括與LABA活性藥劑及皮質類固醇組合的LAMA活性藥劑。在此等具體例中，LABA活性藥劑可選自例如班布特羅、克倫特羅、福莫特羅、沙美特羅、卡莫特羅、米沃特羅、茚達特羅及含水楊醇或吲哚及以金剛烷基衍生之β_2激動劑，及其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。在某些此等具體例中，活性藥劑係選自選擇福莫特羅及其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。

福莫特羅可用於治療發炎性或阻塞性肺部疾病與病症（諸如那些本文所述者）。福莫特羅具有化學名稱(±)-2-羥基-5-[(1RS)-1-羥基-2-[[(1RS)-2-（4-甲氧基苯基）-1-甲基乙基]-胺基]乙基]甲醯胺苯，且常以消旋性富馬酸鹽二水合物用於醫藥組成物中。在適當處，福莫特羅可以其鹽形式（例如，鹼金屬或胺鹽或成為酸加成鹽）或成為酯或溶劑合物（水合物）使用。另外，福莫特羅可具有任何結晶形式或異構物形式或異構物形式之混合物，例如純鏡像

異構物、鏡像異構物之混合物、消旋物或成為其混合物。就此點而言，可選擇福莫特羅的形式，使福莫特羅的活性及/或穩定性最優化及/或使福莫特羅在懸浮介質中的溶解度減至最低。福莫特羅的醫藥上可接受之鹽包括例如無機酸之鹽，諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸和磷酸，及有機酸之鹽，諸如富馬酸、馬來酸、乙酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸、抗壞血酸、琥珀酸、戊二酸、葡萄糖酸、丙三甲酸、油酸、苯甲酸、對-甲氧基苯甲酸、水楊酸、鄰-或對-羥基苯甲酸、對-氯苯甲酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸及3-羥基-2-萘羧酸。福莫特羅的水合物敘述於例如美國專利第3,994,974號及美國專利第5,684,199號中。特定的結晶形式敘述於例如WO95/05805中，且福莫特羅的特定異構物敘述於美國專利第6,040,344號中。

在特定的具體例中，用於形成福莫特羅粒子的福莫特羅材料為福莫特羅富馬酸鹽，且在一個此具體例中，福莫特羅富馬酸鹽係以二水合物形式存在。在本文所述之組成物包括福莫特羅時，在某些具體例中，本文所述之組成物可包括達成選自MDI的每一致動作用介於約0.5微克與約30微克之間，約0.5微克與約1微克之間，約1微克與約10微克之間，約2微克與5微克之間，約2微克與約10微克之間，約5微克與約10微克之間，及3微克與約30微克之間的輸送劑量之濃度的福莫特羅。在其他的具體例中，本文所述之組成物可包括足以提供選自MDI的每一致動作用至多約30微克，至多約10微克，至多約5微克，至多約2.5微

克，至多約2微克，或至多約1.5微克的輸送劑量之量的福莫特羅。為了達成如本文所述之輸送劑量，在本文所述之組成物包括福莫特羅作為活性藥劑時，在特定的具體例中，在組成物中所包括之福莫特羅量可選自例如介於約0.01毫克/毫升與約1毫克/毫升之間，介於約0.01毫克/毫升與約0.5毫克/毫升之間，及介於約0.03毫克/毫升與約0.4毫克/毫升之間。

在本文所述之醫藥共懸浮液組成物包括LABA活性藥劑時，在某些具體例中，活性藥劑係選自沙美特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。沙美特羅可用於治療發炎性或阻塞性肺部疾病與病症（諸如那些本文所述者）。再者，在包括作為LABA活性藥劑的沙美特羅時，在一些具體例中，組成物亦可包括LAMA或皮質類固醇活性藥劑。在其他的此等具體例中，組成物包括與LAMA活性藥劑及皮質類固醇組合的沙美特羅。沙美特羅、沙美特羅的醫藥上可接受之鹽與製造彼等的方法例如敘述於美國專利第4,992,474號、美國專利第5,126,375號及美國專利第5,225,445號中。

在包括作為LABA活性藥劑的沙美特羅時，在某些具體例中，本文所述之組成物可包括達成選自MDI的每一致動作用介於約2微克與約120微克之間，約4微克與約40微克之間，約8微克與約20微克之間，約8微克與40微克之間，約20微克與約40微克之間，及約12微克與約120微克之間的輸送劑量之濃度的沙美特羅。在其他的具體例中，

本文所述之組成物可包括足以提供選自MDI的每一致動作用至多約120微克，至多約40微克，至多約20微克，至多約10微克，至多約8微克，或至多約6微克的輸送劑量之量的沙美特羅。為了達成如本文所述之靶定遞送劑量，在本文所述之組成物包括沙美特羅作為活性藥劑時，在特定的具體例中，在組成物中所包括之沙美特羅量可選自例如介於約0.04毫克/毫升與約4毫克/毫升之間，介於約0.04毫克/毫升與約2.0毫克/毫升之間，及介於約0.12毫克/毫升與約0.8毫克/毫升之間。例如，在本文所述之組成物可包括足以提供選自MDI的每一致動作用介於約4微克與約120微克之間，介於約20微克與約100微克之間，及介於約40微克與約120微克之間的目標遞送劑量之沙美特羅。在又其他的具體例中，在本文所述之組成物可包括足以提供選自MDI的每一致動作用至多約100微克、至多約40微克，或至多約15微克的靶定遞送劑量的沙美特羅。

在某些具體例中，本文所述之組成物包括長效蕈毒鹼拮抗劑（LAMA）活性藥劑。可在本文所述之組成物中使用的LAMA活性藥劑的實例包括格隆銨、狄辛皮諾、噻托銨、托斯品、阿地溴銨、達托平，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。在一些具體例中，本文所述之組成物包括與LABA活性藥劑或皮質類固醇組合的LAMA活性藥劑。在其他的此等具體例中，本文所述之組成物包括與LABA及皮質類固醇活性藥劑二者組合的LAMA活性藥劑。在組成物包括LAMA活性藥劑，在特別

的具體例中，可選擇格隆銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。

格隆銨可用於治療發炎性或阻塞性肺部疾病與症狀，諸如那些本文所述者。作為抗膽鹼能藥的格隆銨可提供抗分泌效果，其具有在以增加的黏膜分泌為特徵的肺部疾病與病症之治療法中使用的好處。格隆銨為四級銨鹽。在適當處，格隆銨可以鹽形式（例如，鹼金屬或胺鹽，或成為酸加成鹽），或成為酯或溶劑合物（水合物）使用。另外，格隆銨可具有任何結晶形式或異構物形式或異構物形式之混合物，例如成為純鏡像異構物、鏡像異構物之混合物、消旋物或其混合物。就此點而言，可選擇格隆銨的形式，使格隆銨的活性及/或穩定性最優化及/或使格隆銨在懸浮介質中的溶解度減至最低。適合的相對離子為醫藥上可接受之相對離子，包括例如氟化物、氯化物，溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽，磷酸鹽，甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、對-氯苯甲酸鹽、二苯基乙酸鹽或三苯基乙酸鹽、鄰-羥基苯甲酸鹽、對-羥基苯甲酸鹽、1-羥基萘-2-羧酸鹽、3-羥基萘-2-羧酸鹽、甲烷磺酸鹽及苯磺酸鹽。在本文所述之組成物的特別具體例中，使用格隆銨的溴化物鹽，即溴化3-[（環戊基羥苯基乙醯基）氧基]-1,1-二甲基吡咯錠，且可根據美國專利第2,956,062號中所陳述之程序製備。

在本文所述之組成物包括格隆銨時，在某些具體例

中，組成物可包括足以提供選自MDI的每一致動作用介於約10微克與約100微克之間，介於約15微克與約100微克之間，介於約15微克與約80微克之間，及介於約10微克與約80微克之間的遞送劑量的格隆銨。在其他的此等具體例中，調配物包括足以提供選自每一致動作用至多約100微克，至多約80微克，至多約40微克，至多約20微克，或至多約10微克之遞送劑量的格隆銨。在又進一步的具體例中，調配物包括足以提供選自每一致動作用約9微克，18微克，36微克及72微克之遞送劑量的格隆銨。為了達成如本文所述之靶定遞送劑量，在本文所述之組成物包括格隆銨作為活性藥劑時，在特定的具體例中，在組成物中所包括之格隆銨量可選自例如介於約0.04毫克/毫升與約2.25毫克/毫升之間。

在其他的具體例中，可選擇噻托銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物作為包括在如本文所述之組成物中的LAMA活性藥劑。噻托銨為已知適合用於治療與肺部發炎或阻塞相關之疾病或病症（諸如那些本文所述者）的長效抗膽鹼能藥物。噻托銨，包括噻托銨的晶體及醫藥上可接受之鹽形式係敘述於例如美國專利第5,610,163號、美國專利第RE39820號、美國專利第No. 6,777,423號及美國專利第6,908,928號中。在本文所述之組成物包括噻托銨時，在某些具體例中，組成物可包括足以提供選自MDI的每一致動作用介於約2.5微克與約25微克之間，約4微克與約25微克之間，約2.5微克與約20微克之

間，及約10微克與約20微克之間的遞送劑量的噻托銨。在其他的此等具體例中，調配物包括足以提供選自MDI的每一致動作用至多約25微克，至多約20微克，至多約10微克，至多約5微克，或至多約2.5微克之遞送劑量的噻托銨。在又進一步的具體例中，調配物包括足以提供選自MDI的每一致動作用約3微克，6微克，9微克，18微克及36微克之遞送劑量的噻托銨。為了達成如本文所述之遞送劑量，在本文所述之組成物包括噻托銨作為活性藥劑時，在特定的具體例中，在組成物中所包括之噻托銨量可選自例如介於約0.01毫克/毫升與約0.5毫克/毫升之間。

在又其他的具體例中，在本文所述之組成物包括皮質類固醇。此等活性藥劑可選自例如倍氯米松、布地奈德、環索奈德、氟尼縮松、氟替卡松、甲基去氫皮質醇、莫米松、普賴松和去炎松，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。在一些具體例中，此等組成物包括與LAMA或LABA活性藥劑組合的皮質類固醇活性藥劑。在其他的此等具體例中，組成物包括與LAMA及LABA活性藥劑組合的皮質類固醇活性藥劑。在組成物包括皮質類固醇活性藥劑時，在特別的具體例中，可選擇莫米松。

已知莫米松、莫米松的醫藥上可接受之鹽（諸如莫米松糠酸鹽）及此等材料的製備作用，且敘述於例如美國專利第4,472,393號、美國專利第5,886,200號及美國專利第6,177,560號中。莫米松適合用於治療與肺部發炎或阻塞相

關之疾病或病症，諸如那些本文所述者（參見例如美國專利第5,889,015號、美國專利第6,057,307號、美國專利第6,057,581號、美國專利第6,677,322號、美國專利第6,677,323號及美國專利第6,365,581號）。

在本文所述之組成物包括莫米松時，在特別的具體例中，組成物包括足以提供選自MDI的每一致動作用介於約20微克與約400微克之間，約20微克與約200微克之間，約50微克與約200微克之間，約100微克與約200微克之間，約20微克與約100微克之間，及約50微克與約100微克之間的目標輸送劑量之量的莫米松，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。在又其他的具體例中，本文所述之組成物可包括足以提供選自MDI的每一致動作用至多約400微克，至多約200微克，或至多約100微克的靶定輸送劑量之量的莫米松，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。

在其他的具體例中，本文所述之組成物包括選自氟替卡松及布地奈德的皮質類固醇。氟替卡松及布地奈德二者適合用於治療與肺部發炎或阻塞相關之症狀，諸如那些本文所述者。已知氟替卡松、氟替卡松的醫藥上可接受之鹽（諸如氟替卡松丙酸鹽）及此等材料的製備作用，且敘述於例如美國專利第4,335,121號、美國專利第4,187,301號及美國專利發表案第US2008125407號中。亦熟知布地奈德且敘述於例如美國專利第3,929,768號。在某些具體例中，本文所述之組成物可包括足以提供選自MDI的每一致

動作用介於約20微克與約200微克之間，約50微克與約175微克之間，及約80微克與約160微克之間的靶定輸送劑量之量的氟替卡松，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。在其他的具體例中，本文所述之組成物可包括足以提供選自以MDI的每一致動作用至多約175微克，至多約160微克，至多約100微克，或至多約80微克的靶定輸送劑量之量的氟替卡松，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。在特別的具體例中，本文所述之組成物可包括足以提供選自以MDI的每一致動作用介於約30微克與約240微克之間，約30微克與約120微克之間，及約30微克與約50微克之間的靶定輸送劑量之量的布地奈德，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。在又其他的具體例中，本文所述之組成物可包括足以提供選自以MDI的每一致動作用至多約240微克，至多約120微克，或至多約50微克的靶定輸送劑量之量的布地奈德，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。

在每一具體例中，本文所述之組成物包括二或更多種活性藥劑。在一些具體例中，組成物包括二或更多種可與單一種懸浮粒子共懸浮的活性藥劑粒子。另一選擇地，組成物可包括二或更多種與二或更多種不同的懸浮粒子共懸浮的活性藥劑粒子。如又另一選擇，如本文所述之組成物可包括與單一種懸浮粒子懸浮的單一種活性藥劑粒子，其中單一種活性藥劑粒子併入一或更多種活性藥劑及單一種

懸浮粒子併入一或更多種活性藥劑。如本文所述之組成物甚至進一步可包括與單一種活性藥劑粒子組合的二或更多種活性藥劑。例如，在活性藥劑粒子使用除了活性藥劑材料以外的一或更多種賦形劑或佐劑調配時，此等活性藥劑粒子可包括個別粒子，其包括二或更多種不同的活性藥劑。

（iii）懸浮粒子

在本文所述之共懸浮液組成物中所包括之懸浮粒子在此成就促進在組成物中所包括之活性藥劑的穩定性及遞送。雖然可使用各種形式的懸浮粒子，但是懸浮粒子典型地從藥物惰性材料所形成，該材料可接受用於吸入且實質上不可溶於所選擇之推進劑中。通常，大部分的懸浮粒子具有在可呼吸範圍內的尺寸。因此，在特別的具體例中，懸浮粒子的MMAD不超過約10微米，但是不小於約500奈米。在可替換的具體例中，懸浮粒子的MMAD係介於約5微米與約750奈米之間。在又另一具體例中，懸浮粒子的MMAD係介於約1微米與約3微米之間。當用於從MDI的鼻遞送之具體例中，懸浮粒子的MMAD係介於約10微米與約50微米之間。

為了達成在所述之MMAD範圍內之可吸入的懸浮粒子，懸浮粒子典型地呈現介於約0.2微米與約50奈米之間的體積中位光學直徑。在一個具體例中，懸浮粒子呈現不超過約25微米的體積中位光學直徑。在另一具體例中，懸

浮粒子呈現選自介於約0.5微米與約15微米之間，介於約1.5微米與約10微米之間，及介於約2微米與約5微米之間的體積中位光學直徑。

在根據本發明的組成物中所包括之懸浮粒子的濃度可取決於例如所使用之活性藥劑粒子及懸浮介質量而調整、在一個具體例中，懸浮粒子係以選自從約1毫克/毫升至約15毫克/毫升，約3毫克/毫升至約10毫克/毫升，5毫克/毫升至約8毫克/毫升，及約6毫克/毫升之濃度包括在懸浮介質中。在另一具體例中，懸浮粒子係以至多約30毫克/毫升之濃度包括在懸浮介質中。在又另一具體例中，懸浮粒子係以至多約25毫克/毫升之濃度包括在懸浮介質中。

懸浮粒子對活性藥劑粒子的相對量係經選擇以達成如本文所預期之共懸浮液。共懸浮液組成物可在如以質量測量的懸浮粒子量超過活性藥劑粒子量時達成。例如，在特定的具體例中，懸浮粒子總質量對活性藥劑粒子總質量之比值可介於約3：1與約15：1之間，或另外從約2：1與8：1之間。另一選擇地，懸浮粒子總質量對活性藥劑粒子總質量之比值可取決於所使用之懸浮粒子及活性藥劑粒子的本性而大於約1，諸如至多約1.5，至多約5，至多約10，至多約15，至多約17，至多約20，至多約30，至多約40，至多約50，至多約60，至多約75，至多約100，至多約150，及至多約200。在進一步的具體例中，懸浮粒子總質量對活性藥劑粒子總質量之比值可選自介於約10與約200之間，介於約60與約200之間，介於約15與約60之間，介

於約15與約170之間，介於約15與約60之間，約16，約60，及約170。

在其他的具體例中，如以質量測量的懸浮粒子量少於活性藥劑粒子量。例如，在特別的具體例中，懸浮粒子質量可低至活性藥劑粒子總質量的20%。然而，在一些具體例中，懸浮粒子總質量亦可大約或等於活性藥劑粒子總質量。

適合於本文所述之組成物中使用的懸浮粒子可由一或更多種適合於吸入遞送且實質上不降解或溶解在懸浮介質中的醫藥上可接受之材料或賦形劑所形成。在一個具體例中，如本文所定義之多孔化微結構可用作為懸浮粒子。可在本文所述之懸浮粒子的調配物中使用的示例性賦形劑包括（但不限於此）（a）碳水化合物，例如單醣類，諸如果糖，半乳糖，葡萄糖，D-甘露糖，山梨糖和類似物；雙醣類，諸如蔗糖、乳糖，菌藻糖，纖維二糖和類似物；環糊精，諸如2-羥丙基-β-環糊精；及多醣類，諸如棉子糖，麥芽糖糊精，聚葡萄糖、澱粉、幾丁質、聚葡萄胺糖、菊糖和類似物；（b）胺基酸，諸如丙胺酸、甘胺酸，精胺酸，天冬胺酸，麩胺酸，半胱胺酸，離胺酸、白胺酸、異白胺酸、纈胺酸和類似物；（c）金屬與從有機酸及鹼所製備之有機鹽，諸如檸檬酸鈉，抗壞血酸鈉，葡萄糖酸鎂，葡萄糖酸鈉，胺基丁三醇鹽酸鹽和類似物；（d）肽及蛋白質，諸如阿斯巴甜、三白胺酸、人類血清白蛋白、膠蛋白、明膠和類似物；（e）醛醣醇，諸如甘露糖醇、

木糖醇和類似物；（f）合成或天然聚合物或其組合，諸如聚乳酸、聚乳酸-甘醇酸、環糊精、聚丙烯酸酯、甲基纖維素、羧甲基纖維素、聚乙烯醇、聚酐、聚內醯胺、聚乙烯基吡咯啶酮、玻尿酸、聚乙二醇；及（g）界面活性劑，包括氟化與非氟化化合物，諸如飽和與不飽和脂質、非離子清潔劑、非離子嵌段共聚物、離子界面活性劑及其組合。在特別的具體例中，懸浮粒子可包括鈣鹽，諸如氯化鈣，如在例如美國專利第7,442,388號所述。

另外，可使用來自天然及合成來源二者的磷脂製備適合於本文所述之組成物中使用的懸浮粒子。在特別的具體例中，所選擇之磷脂具有大於約40℃之凝膠至液態晶體相轉變。示例性磷脂為相對長鏈（亦即C_{16}-C_{22}）飽和脂質且可包含飽和脂質，諸如具有16C或18C之醯基鏈長度（棕櫚醯基及硬脂醯基）的飽和磷脂醯膽鹼。示例性磷脂包括磷酸甘油酯，諸如二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼、二硬脂醯基磷脂醯膽鹼、二花生脂醯基磷脂醯膽鹼、二蘿醯基磷脂醯膽鹼、二磷脂醯甘油、短鏈磷脂醯膽鹼、長鏈飽和磷脂醯乙醇胺、長鏈飽和磷脂醯絲胺酸、長鏈磷脂醯甘油及長鏈飽和磷脂醯肌醇。另外的賦形劑揭示於國際專利發表案第WO 96/32149及美國專利第6,358,530號、第6,372,258號與第6,518,239號。

在特別的具體例中，懸浮粒子可使用一或更多種如本文所述之脂質、磷脂或醣類形成。在一些具體例中，懸浮粒子包括一或更多種界面活性劑。由一或更多種界面活性

劑所形成或併入該等界面活性劑的懸浮粒子的使用可促使所選擇之活性藥劑吸收，由此增加生物利用率。如本文所述之懸浮粒子（諸如使用一或更多種脂質所形成的懸浮粒子）可經形成以呈現所欲之表面皺度（粗糙度），其可進一步減少粒子間交互作用且藉由減少適合於粒子-粒子交互作用的表面積而改進氣溶膠化作用。若有要求時，在進一步的具體例中，在肺中天然生成的脂質可用於形成懸浮粒子，就其本身而論，懸浮粒子具有減少助噬作用的可能性（且由此減少肺泡巨噬細胞），因此在肺中提供較長壽命的控制型釋放粒子。

在另一觀點中，在本文所述之組成物中所利用的懸浮粒子可經選擇以增加所選擇之活性藥劑的貯存穩定性，同樣敘述於國際專利發表案第WO 2005/000267中。例如，在一個具體例中，懸浮粒子可包括具有至少55℃，至少75℃或至少100℃之Tg的醫藥上可接受之玻璃穩定化賦形劑。適合於本文所述之組成物中使用的玻璃形成劑包括（但不限於此）三白胺酸、檸檬酸鈉、磷酸鈉、抗壞血酸、菊糖、環糊精、聚乙烯基吡咯啶酮、甘露糖醇、蔗糖、菌藻糖、乳糖及脯胺酸中之一或多者。額外的玻璃形成賦形劑的實例揭示於美國專利第RE37,872號、第5,928,469號、第6,258,341號中。

懸浮粒子可如依要求設計、尺寸化及成形，以提供希望的穩定性及活性藥劑遞送特徵。在一個示例性具體例中，懸浮粒子包含如本文所述之多孔化微結構。在多孔化

微結構被用作為本文所述之組成物中的懸浮粒子時，彼等可使用一或更多種如本文所述之賦形劑形成。例如，在特別的具體例中，多孔化微結構可包括下列中至少一者：脂質、磷脂、非離子清潔劑、非離子嵌段共聚物、非離子界面活性劑、生物可相容之氟化界面活性劑及其組合，特別為那些經批准於肺部使用之物。可用於製備多孔化微結構的特定界面活性劑包括poloxamer 188、poloxamer 407及poloxamer 338。其他的特定界面活性劑包括油酸或其鹼鹽。在一個具體例中，多孔化微結構包括大於約10%w/w之界面活性劑。

在一些具體例中，懸浮粒子可藉由使用氟碳油（例如全氟辛基溴化物、全氟十氫萘）形成水包油型乳液而製備，該氟碳油可使用界面活性劑（諸如長鏈飽和磷脂）乳化。接著可將所得在水乳液中的全氟碳使用高壓均化器加工，以減小油滴尺寸。可將全氟碳乳液進料至噴霧乾燥器中，若希望在多孔化微結構基質內包括活性藥劑，則可隨意地與活性藥劑溶液進料至噴霧乾燥器中。如所熟知般，噴霧乾燥為轉化液體進料至乾燥之微粒形式的一步驟法。已使用噴霧乾燥提供用於各種投藥途徑（包括吸入）的粉末狀醫藥材料。噴霧乾燥器的操作條件（諸如入口與出口溫度、進料速度、霧化壓力、乾燥空氣流速及噴嘴構型）可經調整以生產所欲粒子尺寸，用於生產所得乾微結構。用於生產示例性多孔化微結構的此等方法揭示於Weers等人之美國專利第6,309,623號中。

如本文所述之多孔化微結構亦可經由凍乾及接著碾磨或微粒化而形成。凍乾為冷凍-乾燥法，其中水從冷凍之後的組成物昇華。此方法允許不以上升溫度來乾燥，懸浮粒子可使用噴霧冷凍乾燥法生產，諸如在美國專利第5,727,333號中所揭示。

此外，如本文所述之懸浮粒子可包括膨脹劑，諸如聚合性粒子。聚合性聚合物可從生物可相容及/或可生物降解之聚合物、共聚物或摻合物所形成。在一個具體例中，可使用能夠形成空氣動力學上的輕粒子之聚合物，諸如官能化聚酯接枝共聚物及生物可降解之聚酐。例如，可使用以聚酯為基準的蓬鬆性侵蝕聚合物，包括聚（羥基酸）。可使用聚甘醇酸（PGA）、聚乳酸（PLA）或其共聚物形成懸浮粒子。聚酯可包括荷電或可官能化基團，諸如胺基酸。例如，懸浮粒子可由併入界面活性劑（諸如DPPC）的聚（D,L-乳酸）及/或聚（D,L-乳酸-共-甘醇酸）（PLGA）所形成。

用於懸浮粒子中的其他可能的聚合物候選可包括聚醯胺、聚碳酸酯、聚烯（諸如聚乙烯、聚丙烯）、聚（乙二醇）、聚（環氧乙烷）、聚（聚對苯二甲酸乙二酯）、聚乙烯基化合物（諸如聚乙烯醇、聚乙烯醚和聚乙烯酯）、丙烯酸和甲基丙烯酸之聚合物、纖維素和其他的多醣類，及肽或蛋白質，或其共聚物或摻合物。可就不同的控制型藥物遞送應用來選擇或修改聚合物，在活體內具有適當的穩定性及降解速度。

本文所述之組成物可包括二或更多種懸浮粒子。根據本發明的組成物甚至可進一步包括懸浮粒子，該懸浮粒子包括併入懸浮粒子中的一或更多種活性藥劑。在活性藥劑併入懸浮粒子中時，懸浮粒子將具有可呼吸尺寸，且可使用例如本文所述之方法與材料調配與生產。

根據本發明的指導所調配的組成物可抑制本文所包括之活性藥劑降解。例如，在特定的具體例中，本文所述之組成物抑制在組成物中所包括之活性藥劑材料的絮凝、聚集及溶液介導之轉變作用中之一或多者。本文所述之醫藥組成物適合於通過MDI以達成在二或更多種活性藥劑之組合（甚至以包括有效力及高效力活性物的組合）中所包括的每一活性藥劑希望的輸送劑量均勻性（〝DDU〞）的方式經由呼吸道輸送。如在本文所包括之實例中的詳細例證，即使在輸送非常低劑量的二或更多種活性藥劑時，本文所述之組成物在排空MDI貯罐的整個過程中可就每一活性藥劑達成±30%或更好的DDU。在一個此具體例中，本文所述之組成物在排空MDI貯罐的整個過程中就每一活性藥劑達成±25%或更好的DDU。在又另一此具體例中，本文所述之組成物在排空MDI貯罐的整個過程中就每一活性藥劑達成±20%或更好的DDU。

本文所述之醫藥組成物亦適任於在排空MDI貯罐的整個過程中實質保存FPF與FPD性能，甚至在承受加速的降解條件之後。例如，根據本發明的組成物在排空MDI貯罐的整個過程中維持多達80%、90%、95%或更多的原始FPF

與FPD性能，即使在承受加速的降解條件之後。本文所述之組成物提供達成此性能的附加利益，同時使用非-CFC推進劑調配且消除或實質上避免以併入多元活性藥劑之組成物常經歷的醫藥效應。在特定的具體例中，本文所述之組成物達成靶定之DDU、FPF與FPD性能中之一或全部，同時以僅包括一或更多種非-CFC推進劑的懸浮介質來調配，且不需要修改非-CFC推進劑的特徵，諸如藉由添加例如一或更多種共溶劑、抗溶劑、溶解劑、佐劑或其他的推進劑修改材料。

在一個具體例中，從根據本發明的計量供應劑量吸入器可遞送的共懸浮液組成物包括下列者：包含醫藥上可接受之HFA推進劑的懸浮介質；第一種活性藥劑粒子，其包含格隆銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約15微克與約80微克之間的格隆銨遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第二種活性藥劑粒子，其包含福莫特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約2微克與約10微克之間的福莫特羅遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；及複數種能呼吸的懸浮粒子，包含多孔化微結構，其呈現介於約1.5微米與約10微米之間的體積中位光學直徑，其中第一種及第二種活性藥劑粒子與複數種懸浮粒子締合，以形成共懸浮液。在一個此具體例中，懸浮粒子總質量對第一種與第二種活性藥劑粒子總質量之比

值係選自介於約3：1與約15：1之間，及介於約2：1與8：1之間。

在另一具體例中，從根據本發明的計量供應劑量吸入器可遞送的共懸浮液組成物包括下列者：包含醫藥上可接受之HFA推進劑的懸浮介質；第一種活性藥劑粒子，其包含噻托銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約15微克與約20微克之間的噻托銨遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第二種活性藥劑粒子，其包含福莫特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約2微克與約10微克之間的福莫特羅遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；及複數種能呼吸的懸浮粒子，包含多孔化微結構，其呈現介於約1.5微米與約10微米之間的體積中位光學直徑，其中第一種及第二種活性藥劑粒子與複數種懸浮粒子締合，以形成共懸浮液。在一個此具體例中，懸浮粒子總質量對第一種與第二種活性藥劑粒子總質量之比值係選自介於約3：1與約15：1之間，及介於約2：1與8：1之間。

在另一具體例中，從根據本發明的計量供應劑量吸入器可遞送的共懸浮液組成物包括下列者：包含醫藥上可接受之HFA推進劑的懸浮介質；複數種活性藥劑粒子，其包含格隆銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作

用介於約15微克與約80微克之間的格隆銨遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；及複數種能呼吸的懸浮粒子，其包含福莫特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其中複數種懸浮粒子呈現介於約1.5微米與約10微米之間的體積中位光學直徑，且以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約2微克與約10微克之間的福莫特羅遞送劑量之濃度包括在懸浮介質中，且與複數種活性藥劑粒子締合，以形成共懸浮液。在一個此具體例中，懸浮粒子總質量對第一種與第二種活性藥劑粒子總質量之比值係選自介於約3：1與約15：1之間，及介於約2：1與8：1之間。

在另一具體例中，從根據本發明的計量供應劑量吸入器可遞送的共懸浮液組成物包括下列者：包含醫藥上可接受之HFA推進劑的懸浮介質；複數種活性藥劑粒子，其包含噻托銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約15微克與約20微克之間的噻托銨遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；及複數種能呼吸的懸浮粒子，其包含福莫特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其中複數種懸浮粒子呈現介於約1.5微米與約10微米之間的體積中位光學直徑，且以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約2微克與約10微克之間的福莫特羅遞送劑量之濃度包括在懸浮介質中，且與複數種活性藥劑粒子締合，以形成共懸浮液。在一個此具體例

中，懸浮粒子總質量對第一種與第二種活性藥劑粒子總質量之比值係選自介於約3：1與約15：1之間，及介於約2：1與8：1之間。

在另一具體例中，從根據本發明的計量供應劑量吸入器可遞送的共懸浮液組成物包括下列者：包含醫藥上可接受之HFA推進劑的懸浮介質；第一種活性藥劑粒子，其包含格隆銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約15微克與約80微克之間的格隆銨遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第二種活性藥劑粒子，其包含福莫特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約2微克與約10微克之間的福莫特羅遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第三種活性藥劑粒子，其包含選自倍氯米松、布地奈德、環索奈德、氟尼縮松、氟替卡松、甲基去氫皮質醇、莫米松、普賴松和去炎松之皮質類固醇，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物；及複數種能呼吸的懸浮粒子，包含多孔化微結構，其呈現介於約1.5微米與約10微米之間的體積中位光學直徑，其中第一種、第二種及第三種活性藥劑粒子與複數種懸浮粒子締合，以形成共懸浮液。在一個此具體例中，至少90體積%之第一種、第二種及第三種活性藥劑粒子呈現小於7微米之光學直徑，且懸浮粒子總質量對第一種、第二種與第三種活性藥劑粒子總質量之比值係選自介於約3：1與約15：

1之間，及介於約2：1與8：1之間。

在另一具體例中，從根據本發明的計量供應劑量吸入器可遞送的共懸浮液組成物包括下列者：包含醫藥上可接受之HFA推進劑的懸浮介質；第一種活性藥劑粒子，其包含格隆銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約15微克與約80微克之間的格隆銨遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第二種活性藥劑粒子，其包含福莫特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約2微克與約10微克之間的福莫特羅遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第三種活性藥劑粒子，其包含布地奈德，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約30微克與約50微克之間的布地奈德遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；及複數種能呼吸的懸浮粒子，包含多孔化微結構，其呈現介於約1.5微米與約10微米之間的體積中位光學直徑，其中第一種、第二種及第三種活性藥劑粒子與複數種懸浮粒子締合，以形成共懸浮液。在一個此具體例中，至少90體積%之第一種、第二種及第三種活性藥劑粒子呈現小於7微米之光學直徑，且懸浮粒子總質量對第一種、第二種與第三種活性藥劑粒子總質量之比值係選自介於約3：1與約15：1之間，及介於約2：1與8：1之間。

在另一具體例中，從根據本發明的計量供應劑量吸入

器可遞送的共懸浮液組成物包括下列者：包含醫藥上可接受之HFA推進劑的懸浮介質；第一種活性藥劑粒子，其包含噻托銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約5微克與約20微克之間的噻托銨遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第二種活性藥劑粒子，其包含福莫特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約2微克與約10微克之間的福莫特羅遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第三種活性藥劑粒子，其包含布地奈德，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約30微克與約50微克之間的布地奈德遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；及複數種能呼吸的懸浮粒子，包含多孔化微結構，其呈現介於約1.5微米與約10微米之間的體積中位光學直徑，其中第一種、第二種及第三種活性藥劑粒子與複數種懸浮粒子締合，以形成共懸浮液。在一個此具體例中，至少90體積%之第一種、第二種及第三種活性藥劑粒子呈現小於7微米之光學直徑，且懸浮粒子總質量對第一種、第二種與第三種活性藥劑粒子總質量之比值係選自介於約3：1與約15：1之間，及介於約2：1與8：1之間。

在另一具體例中，從根據本發明的計量供應劑量吸入器可遞送的共懸浮液組成物包括下列者：包含醫藥上可接受之HFA推進劑的懸浮介質；第一種活性藥劑粒子，其包

含格隆銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約15微克與約80微克之間的格隆銨遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第二種活性藥劑粒子，其包含福莫特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約2微克與約10微克之間的福莫特羅遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第三種活性藥劑粒子，其包含莫米松，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約20微克與約100微克之間的莫米松遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；及複數種能呼吸的懸浮粒子，包含多孔化微結構，其呈現介於約1.5微米與約10微米之間的體積中位光學直徑，其中第一種、第二種及第三種活性藥劑粒子與複數種懸浮粒子締合，以形成共懸浮液。在一個此具體例中，至少90體積%之第一種、第二種及第三種活性藥劑粒子呈現小於7微米之光學直徑，且懸浮粒子總質量對第一種、第二種與第三種活性藥劑粒子總質量之比值係選自介於約3：1與約15：1之間，及介於約2：1與8：1之間。

在另一具體例中，從根據本發明的計量供應劑量吸入器可遞送的共懸浮液組成物包括下列者：包含醫藥上可接受之HFA推進劑的懸浮介質；第一種活性藥劑粒子，其包含噻托銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作

用介於約5微克與約20微克之間的噻托銨遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第二種活性藥劑粒子，其包含福莫特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約2微克與約10微克之間的福莫特羅遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第三種活性藥劑粒子，其包含莫米松，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約20微克與約100微克之間的莫米松遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；及複數種能呼吸的懸浮粒子，包含多孔化微結構，其呈現介於約1.5微米與約10微米之間的體積中位光學直徑，其中第一種、第二種及第三種活性藥劑粒子與複數種懸浮粒子締合，以形成共懸浮液。在一個此具體例中，至少90體積%之第一種、第二種及第三種活性藥劑粒子呈現小於7微米之光學直徑，且懸浮粒子總質量對第一種、第二種與第三種活性藥劑粒子總質量之比值係選自介於約3：1與約15：1之間，及介於約2：1與8：1之間。

在另一具體例中，從根據本發明的計量供應劑量吸入器可遞送的共懸浮液組成物包括下列者：包含醫藥上可接受之HFA推進劑的懸浮介質；第一種活性藥劑粒子，其包含格隆銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約15微克與約80微克之間的格隆銨遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第二種活性藥劑粒子，其包含福莫特

羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約2微克與約10微克之間的福莫特羅遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；及複數種能呼吸的懸浮粒子，包含併入選自倍氯米松、布地奈德、環索奈德、氟尼縮松、氟替卡松、甲基去氫皮質醇、莫米松、普賴松和去炎松之皮質類固醇，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物的多孔化微結構，其中懸浮粒子呈現介於約1.5微米與約10微米之間的體積中位光學直徑，且與第一種及第二種活性藥劑粒子締合，以形成共懸浮液。在一個此具體例中，至少90體積%之第一種及第二種活性藥劑粒子呈現小於7微米之光學直徑，且懸浮粒子總質量對第一種與第二種活性藥劑粒子總質量之比值係選自介於約3：1與約15：1之間，及介於約2：1與8：1之間。

在另一具體例中，從根據本發明的計量供應劑量吸入器可遞送的共懸浮液組成物包括下列者：包含醫藥上可接受之HFA推進劑的懸浮介質；第一種活性藥劑粒子，其包含格隆銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約15微克與約80微克之間的格隆銨遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第二種活性藥劑粒子，其包含福莫特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約2微克與約10微克之間的福莫特羅遞送劑量之濃度懸浮

在懸浮介質中；及複數種能呼吸的懸浮粒子，包含併入布地奈德，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物的多孔化微結構，其中懸浮粒子包括足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約30微克與約50微克之間的布地奈德遞送劑量之布地奈德，呈現介於約1.5微米與約10微米之間的體積中位光學直徑，且與第一種及第二種活性藥劑粒子締合，以形成共懸浮液。在一個此具體例中，至少90體積%之第一種及第二種活性藥劑粒子呈現小於7微米之光學直徑，且懸浮粒子總質量對第一種與第二種活性藥劑粒子總質量之比值係選自介於約3：1與約15：1之間，及介於約2：1與8：1之間。

在另一具體例中，從根據本發明的計量供應劑量吸入器可遞送的共懸浮液組成物包括下列者：包含醫藥上可接受之HFA推進劑的懸浮介質；第一種活性藥劑粒子，其包含格隆銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約15微克與約80微克之間的格隆銨遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第二種活性藥劑粒子，其包含福莫特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約2微克與約10微克之間的福莫特羅遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；及複數種能呼吸的懸浮粒子，包含併入莫米松，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物的多孔化微結構，其中懸浮粒子包括足以提供每一計

量供應劑量吸入器致動作用介於約20微克與約100微克之間的莫米松遞送劑量之莫米松，呈現介於約1.5微米與約10微米之間的體積中位光學直徑，且與第一種及第二種活性藥劑粒子締合，以形成共懸浮液。在一個此具體例中，至少90體積%之第一種及第二種活性藥劑粒子呈現小於7微米之光學直徑，且懸浮粒子總質量對第一種與第二種活性藥劑粒子總質量之比值係選自介於約3：1與約15：1之間，及介於約2：1與8：1之間。

在另一具體例中，從根據本發明的計量供應劑量吸入器可遞送的共懸浮液組成物包括下列者：包含醫藥上可接受之HFA推進劑的懸浮介質；第一種活性藥劑粒子，其包含噻托銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約5微克與約20微克之間的噻托銨遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第二種活性藥劑粒子，其包含福莫特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約2微克與約10微克之間的福莫特羅遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；及複數種能呼吸的懸浮粒子，包含併入選自倍氯米松、布地奈德、環索奈德、氟尼縮松、氟替卡松、甲基去氫皮質醇、莫米松、普賴松和去炎松之皮質類固醇，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物的多孔化微結構，其中懸浮粒子呈現介於約1.5微米與約10微米之間的體積中位光學直徑，且與第一種及第二

種活性藥劑粒子締合，以形成共懸浮液。在一個此具體例中，至少90體積%之第一種及第二種活性藥劑粒子呈現小於7微米之光學直徑，且懸浮粒子總質量對第一種與第二種活性藥劑粒子總質量之比值係選自介於約3：1與約15：1之間，及介於約2：1與8：1之間。

在另一具體例中，從根據本發明的計量供應劑量吸入器可遞送的共懸浮液組成物包括下列者：包含醫藥上可接受之HFA推進劑的懸浮介質；第一種活性藥劑粒子，其包含噻托銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約5微克與約20微克之間的噻托銨遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第二種活性藥劑粒子，其包含福莫特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約2微克與約10微克之間的福莫特羅遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；及複數種能呼吸的懸浮粒子，包含併入布地奈德，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物的多孔化微結構，其中懸浮粒子包括足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約30微克與約50微克之間的布地奈德遞送劑量之布地奈德，呈現介於約1.5微米與約10微米之間的體積中位光學直徑，且與第一種及第二種活性藥劑粒子締合，以形成共懸浮液。在一個此具體例中，至少90體積%之第一種及第二種活性藥劑粒子呈現小於7微米之光學直徑，且懸浮粒子總質量對第一種與第二

種活性藥劑粒子總質量之比值係選自介於約3：1與約15：1之間，及介於約2：1與8：1之間。

在另一具體例中，從根據本發明的計量供應劑量吸入器可遞送的共懸浮液組成物包括下列者：包含醫藥上可接受之HFA推進劑的懸浮介質；第一種活性藥劑粒子，其包含噻托銨，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約5微克與約20微克之間的噻托銨遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；第二種活性藥劑粒子，其包含福莫特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其以足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約2微克與約10微克之間的福莫特羅遞送劑量之濃度懸浮在懸浮介質中；及複數種能呼吸的懸浮粒子，包含併入莫米松，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物的多孔化微結構，其中懸浮粒子包括足以提供每一計量供應劑量吸入器致動作用介於約20微克與約100微克之間的莫米松遞送劑量之莫米松，呈現介於約1.5微米與約10微米之間的體積中位光學直徑，且與第一種及第二種活性藥劑粒子締合，以形成共懸浮液。在一個此具體例中，至少90體積%之第一種及第二種活性藥劑粒子呈現小於7微米之光學直徑，且懸浮粒子總質量對第一種與第二種活性藥劑粒子總質量之比值係選自介於約3：1與約15：1之間，及介於約2：1與8：1之間。

III.計量供應劑量吸入器系統

如關於本文所提供之方法所述，本文所揭示之共懸浮液組成物可用於MDI系統中。MDI係經裝配以遞送呈氣溶膠形式的特定量藥劑。在一個具體例中，MDI系統包括配置在以吹嘴所構成之致動器中的加壓之液相調配物填充之貯罐。MDI系統可包括本文所述之調配物，其包括懸浮介質、至少一種活性藥劑粒子及至少一種懸浮粒子。在MDI中所使用之貯罐具有任何適合的構型，且在一個示例性具體例中，貯罐可具有從約5毫升至約25毫升為範圍之體積，諸如貯罐具有19毫升體積。在搖動裝置之後，將吹嘴插入介於嘴唇與牙齒之間的病患嘴巴中。病患典型係深深地呼氣而傾空肺且接著緩慢地深呼吸且同時致動匣。

在示例性匣內部為計量閥，該閥包括能夠容納限定之調配物體積（例如，63微升或在商業上可取得的計量閥中可利用的任何其他適合的體積）的計量室，當致動時，將該體積釋放至閥桿末端的擴張室中。致動器制動貯罐且亦可包括具有用於接收計量閥的閥桿之致動器噴嘴的端口。當致動時，指定的調配物體積行經擴張室，從致動器噴嘴出來且成為高速噴霧，將噴霧引入病患肺中。

IV.方法

在本文提供用於調配經由呼吸道遞送至少兩種活性藥劑的醫藥組成物之方法。在一個具體例中，此等方法包含以下步驟：提供懸浮介質，一或更多種活性藥劑粒子及一

或更多種懸浮粒子；且將此等成份組合，以形成組成物，其中活性藥劑粒子與懸浮粒子締合且與懸浮粒子共置於懸浮介質中，得以形成如本文所述之共懸浮液。在一個此具體例中，活性藥劑粒子與懸浮粒子締合，使得彼等不由於彼等在推進劑中不同的浮力而分離。如所理解般，用於調配如本文所述之醫藥組成物的方法可包括提供二或更多種活性藥劑粒子與一或更多種懸浮粒子的組合。在進一步的具體例中，此方法可包括提供二或更多種懸浮粒子與二或更多種活性藥劑粒子以導致共懸浮液的方式組合。在又其他的具體例中，可將一或更多種活性藥劑粒子與一或更多種懸浮粒子組合，如本文所述。在特別的具體例中，在活性藥劑粒子中所包括的活性藥劑材料係選自LABA、LAMA或皮質類固醇活性藥劑中之一或多者。在某些具體例中，活性藥劑粒子基本上係由活性藥劑材料所組成且沒有額外的賦形劑、佐劑、穩定劑。

在用於提供二或更多種活性藥劑組合之穩定組成物的方法之特定具體例中，本發明提供用於抑制在經由肺部輸送之醫藥組成物中的溶液介導之轉變作用的方法。在一個具體例中，獲得如本文所述之懸浮介質，諸如以HFA推進劑所形成之懸浮介質。亦獲得或製備如本文所述之懸浮粒子。亦獲得活性藥劑粒子，且將懸浮介質、懸浮粒子與活性藥劑粒子組合，以形成共懸浮液，其中活性藥劑粒子與懸浮粒子締合且與懸浮粒子共置於以懸浮介質所形成的連續相內。當與沒有懸浮粒子存在的相同懸浮介質中所含有

的活性藥劑相比時，當與沒有懸浮粒子存在的相同懸浮介質中所含有的活性藥劑比較時，發現根據本發明的共懸浮液對造成不可逆的晶體聚集的溶液介導之相轉變作用呈現較高的容忍性，且因此可造成改進的穩定性及給藥均勻性。

在進一步的具體例中，用於形成經由肺部遞送之包括二或更多種活性藥劑的穩定組成物的方法包括保存該組成物在排空MDI貯罐的整個過程中之FPF及/或FPD。在保存由經由肺部輸送的醫藥組成物所提供之FPF及/或FPD的方法之特定具體例中，提供如本文所述之可呼吸共懸浮液，其在排空MDI貯罐的整個過程中能夠維持FPF及/或FPD分別至±20%、±10%或甚至±5%之最初FPF及/或FPD內。此等性能可在二或更多種活性藥劑併入共懸浮液中及甚至在共懸浮液承受加速的降解條件之後達成。在一個具體例中，獲得如本文所述之懸浮介質，諸如以HFA推進劑所形成的懸浮介質。亦獲得或製備如本文所述之懸浮粒子。亦獲得活性藥劑粒子，且將懸浮介質、懸浮粒子與活性藥劑粒子組合，以形成共懸浮液，其中活性藥劑粒子與懸浮粒子締合且與懸浮粒子共置於懸浮介質內。甚至在此組成物暴露於一或多次溫度循環事件之後，共懸浮液維持FPD或FPF在±20%、±10%或甚至±5%之組成物暴露於一或多次溫度循環事件之前所測量的各個值內。

本發明揭示用於製備經由呼吸道遞送二或更多種活性藥劑之MDI的方法。在某些具體例中，此一方法可包括以

活性藥劑粒子及懸浮粒子裝載於如本文所述之貯罐中。可將致動器閥安裝於貯罐的一端且將貯罐密封。可使致動器閥適合以MDI的每一致動作用分配計量在共懸浮液組成物中所包括的活性藥劑。將醫藥上可接受之懸浮介質（諸如本文所述之推進劑）裝入貯罐中，於是以活性藥劑粒子及懸浮粒子得到在懸浮介質中的穩定共懸浮液。

在包含使用本文所述之組成物經由呼吸道遞送二或更多種活性藥劑的方法中，組成物可藉由MDI遞送。因此，在此等方法的特別具體例中，獲得以本文所述之組成物裝載之貯罐，且將二或更多種活性藥劑通過MDI的致動作用而經由呼吸道遞送投予病患。例如，在一個包含呼吸道遞送二或更多種活性藥劑的具體例中，在搖動MDI裝置之後，將吹嘴插入介於嘴唇與牙齒之間的病患嘴巴中。病患通常深深地呼氣而傾空肺且接著緩慢地深呼吸且同時致動MDI匣。在致動時，指定的調配物體積行經擴張室，從致動器噴嘴出來且成為高速噴霧，將噴霧引入病患肺中。在一個具體例中，在排空MDI貯罐的整個過程中，所遞送之每一活性藥劑劑量不超過30%大於平均遞送劑量及不少於30%小於平均遞送劑量。因此，亦提供從MDI遞送之二或更多種活性藥劑達成所欲之DDU之方法。在此具體例中，此方法可包括在將遞送共懸浮液的MDI貯罐排空的整個過程中使從MDI遞送之二或更多種活性藥劑的每一種達成選自例如±30%或更好的DDU，±25%或更好的DDU，及±20%或更好的DDU之DDU。

本文提供用於治療遭遇發炎性或阻塞性肺部疾病或症狀的病患之方法。在特定的具體例中，此等方法包括本文所述之醫藥組成物的呼吸道遞送，而在某些此等具體例中，醫藥組成物的肺部投予係藉由使用MDI遞送組成物而實現。欲治療之疾病或症狀可選自對例如本文所述之活性藥劑的投予有反應的任何發炎性或阻塞性肺部疾病或症狀。在一些具體例中，活性藥劑的組合包括至少一種選自LAMA、LABA或皮質類固醇活性藥劑的活性藥劑。在特別的具體例中，本文所述之醫藥組成物可用於治療選自氣喘、COPD、在其他藥物療法之後的氣道過度反應惡化、過敏性鼻炎、鼻竇炎、肺血管收縮、發炎、過敏、妨礙呼吸、呼吸窘迫症候群、肺性高血壓、肺血管收縮、肺氣腫及可對本文所述之活性藥劑組合的投予有反應的任何其他的呼吸性疾病、症狀、特性、基因型或表現型之疾病或病症。在某些具體例中，本文所述之醫藥組成物可用於治療與囊腫纖維化相關之肺部發炎或阻塞。

另外，從MDI所遞送之根據本發明的醫藥組成物提供希望的藥效（PD）性能。在特別的具體例中，本文所述之醫藥組成物的肺部遞送導致快速且顯著改進的肺容量，此可以病患的一秒鐘用力呼氣容積（FEV_1）的改進特徵化。例如，在特別的具體例中，提供用於達成臨床上相關的FEV_1增加之方法，其中此等方法包括提供包含二或更多種活性藥劑的共懸浮液組成物，其中該等活性藥劑中之至少一者係選自如本文所述之LABA、LAMA或皮質類固醇

活性藥劑，且將此組成物通過MDI投予經歷肺部發炎或阻塞之病患。在一個此具體例中，在組成物中所包括的活性藥劑包括選自LABA與LAMA活性藥劑之組合，LABA與皮質類固醇活性藥劑之組合，LAMA與皮質類固醇活性藥劑之組合，及LABA、LAMA與皮質類固醇活性藥劑之組合中之一的組合。就本發明的目的而言，臨床上相關的FEV_1增加可為100毫升或更多的任何增加量，且在本文所述之方法的某些具體例中，投予根據本發明的組成物至病患在1小時或更短的期間內導致臨床上顯著的FEV_1增加。在其他的此等具體例中，用於通過MDI投予如本文所述之組成物至病患的方法在0.5小時或更短的期間內導致臨床上顯著的FEV_1增加。

在進一步的具體例中，提供此方法以達成大於100毫升之FEV_1增加。例如，在某些具體例中，本文所述之方法包括用於在選自0.5小時或更短，1小時或更短，及1.5小時或更短的時間期間內達成150毫升或更多的FEV_1之方法。在其他的具體例中，本文所述之方法包括用於在選自0.5小時或更短，1小時或更短，1.5小時或更短，及2小時或更短的時間期間內達成200毫升或更多的FEV_1之方法。在某些此等具體例中，在組成物中所包括的活性藥劑包括選自LABA與LAMA活性藥劑之組合，LABA與皮質類固醇活性藥劑之組合，LAMA與皮質類固醇活性藥劑之組合，及LABA、LAMA與皮質類固醇活性藥劑之組合中之一的組合，其中組成物係通過MDI遞送至病患。

在又進一步的具體例中，提供用於達成維持臨床上顯著的FEV_1增加之方法。在特別的具體例中，在通過MDI投予調配在如本文所述之組成物中的單一劑量之活性藥劑組合時，在選自0.5小時或更短，1小時或更短，及1.5小時或更短的時間期間內達成臨床上顯著的FEV_1增加，且維持至多12小時或更長的臨床上顯著的FEV_1增加。在某些此等具體例中，FEV_1的增加可增加150毫升或更多，200毫升或更多，及250毫升或更多的增加量，且FEV_1的增加在臨床上維持選自至多4小時，至多6小時，至多8小時，至多10小時，及至多12小時之顯著的時間期間。在某些此等具體例中，在組成物中所包括的活性藥劑包括選自LABA與LAMA活性藥劑之組合，LABA與皮質類固醇活性藥劑之組合，LAMA與皮質類固醇活性藥劑之組合，及LABA、LAMA與皮質類固醇活性藥劑之組合中之一的組合，其中組成物係通過MDI遞送至病患。

本文所述之組成物、系統與方法不僅適合於在短的時間期間內達成希望的藥效性能，並亦在高百分比之病患中達成此結果。例如，本文所提供之方法在50%或更多經歷肺部發炎或阻塞之病患中達成10%或更高的FEV_1增加。例如，在特別的具體例中，用於在病患中達成10%或更高的FEV_1增加之方法包括提供包含活性藥劑組合的共懸浮液組成物，其中至少一種活性藥劑係選自如本文所述之LABA、LAMA及皮質類固醇活性藥劑，且通過MDI投予此等組成物至經歷肺部發炎或阻塞之病患。在某些此等具體

例中，投予組成物在選自0.5小時或更短，1小時或更短，1.5小時或更短，及2小時的時間期間內在50%或更多之病患中導致10%或更多的FEV_1增加。在其他的此等具體例中，投予組成物在選自0.5小時或更短，1小時或更短，1.5小時或更短，及2小時或更短的時間期間內在60%或更多之病患中導致10%或更多的FEV_1增加。在又其他的此等具體例中，投予組成物在選自0.5小時或更短，1小時或更短，1.5小時或更短，及2小時或更短的時間期間內在70%或更多之病患中導致10%或更多的FEV_1增加。在又其他的此等具體例中，投予組成物在選自0.5小時或更短，1小時或更短，1.5小時或更短，及2小時或更短的時間期間內在80%或更多之病患中導致10%或更多的FEV_1增加。在某些此等具體例中，在組成物中所包括的活性藥劑包括選自LABA與LAMA活性藥劑之組合，LABA與皮質類固醇活性藥劑之組合，LAMA與皮質類固醇活性藥劑之組合，及LABA、LAMA與皮質類固醇活性藥劑之組合中之一的組合，其中組成物係通過MDI遞送至病患。

在特定的具體例中，本文所述之方法加速治療經歷肺部發炎或阻塞之病患，其中此等方法包括提供如本文所述之活性藥劑組合的共懸浮液組成物且通過MDI投予此等組成物至經歷肺部發炎或阻塞之病患，且通過MDI投予組成物在病患中導致經歷從基準線起至少200毫升的FEV_1增加或與至少150毫升的總FEV_1增加配合的12%或更多從基準線起的FEV_1增加。在某些此等具體例中，投予組成物在選

自1小時或更短，1.5小時或更短，2小時或更短，及2.5小時或更短的時間期間內在50%或更多之病患中導致從基準線起至少200毫升的FEV_1增加或與至少150毫升的總FEV_1增加配合的12%或更多從基準線起的FEV_1增加。在其他的此等具體例中，投予組成物在選自1小時或更短，1.5小時或更短，2小時或更短，及2.5小時或更短的時間期間內在60%或更多之病患中導致從基準線起至少200毫升的FEV_1增加或與至少150毫升的總FEV_1增加配合的12%或更多從基準線起的FEV_1增加。在又其他的此等具體例中，投予組成物在選自1.5小時或更短，2小時或更短，2.5小時或更短，及3小時或更短的時間期間內在70%或更多之病患中導致從基準線起至少200毫升的FEV_1增加或與至少150毫升的總FEV_1增加配合的12%或更多從基準線起的FEV_1增加。在又其他的此等具體例中，投予組成物在選自1.5小時或更短，2小時或更短，2.5小時或更短，及3小時或更短的時間期間內在80%或更多之病患中導致從基準線起至少200毫升的FEV_1增加或與至少150毫升的總FEV_1增加配合的12%或更多從基準線起的FEV_1增加。在某些此等具體例中，在組成物中所包括的活性藥劑包括選自LABA與LAMA活性藥劑之組合，LABA與皮質類固醇活性藥劑之組合，LAMA與皮質類固醇活性藥劑之組合，及LABA、LAMA與皮質類固醇活性藥劑之組合中之一的組合，其中組成物係通過MDI遞送至病患。

在本文所包括之特定實例僅以例證為目的，而不被認

為是限制本揭示內容。而且，本文所揭示之組成物、系統及方法已以其相關的某些具體例予以敘述，且許多細節係以例證為目的陳述，那些熟習本技藝者應明白本發明可容許額外的具體例，且本文所述之某些細節可以不違背本發明的基本精神而予以變動。在下列實例中所使用之任何活性藥劑及試劑可於商業上取得，或可由那些熟習有機合成技藝者根據標準的文獻程序而製備。將本文述及之所有發表案、專利及專利申請案併入本文以供參考。

【圖式簡單說明】

圖1為描述根據本發明所製備之含有格隆銨及福莫特羅富馬酸鹽的共懸浮液調配物之遞送劑量均勻性之圖。

圖2為描述圖1的共懸浮液調配物之遞送劑量比值之圖。

圖3為描述根據本發明所製備之第二種共懸浮液調配物之遞送劑量均勻性之圖。

圖4為描述圖3的第二種共懸浮液調配物之遞送劑量比值之圖。

圖5為描述在如指示之不同條件下貯存時，根據本發明所製備之共懸浮液調配物中的格隆銨及福莫特羅富馬酸鹽之遞送劑量均勻性之圖。

圖6為描述在如指示之不同條件下貯存時，根據本發明所製備之示例性共懸浮液調配物的粒子尺寸分布之圖。

圖7提供例證由包括格隆銨與福莫特羅富馬酸鹽的組

合之示例性共懸浮液在指示條件下貯存時所達成之粒子尺寸分布之圖。

圖8提供例證由包括格隆銨與福莫特羅富馬酸鹽的組合之示例性共懸浮液所達成之粒子尺寸分布與由包括單獨的格隆銨或福莫特羅富馬酸鹽的調配物所達成之粒子尺寸分布相比之圖。

圖9描述在遞送根據本發明所製備之包括格隆銨及福莫特羅富馬酸鹽之示例性共懸浮液之後隨著時間變化的血清格隆銨及福莫特羅富馬酸鹽濃度水平的圖。從示例性組合調配物所遞送之格隆銨及福莫特羅富馬酸鹽的血清濃度時間輪廓與含有且遞送單獨的格隆銨或福莫特羅富馬酸鹽之組成物所達成的該輪廓比較。

圖10為描述由根據本發明所製備之包括微結晶狀福莫特羅富馬酸鹽及格隆銨活性藥劑粒子的二元共懸浮液所達成之福莫特羅粒子尺寸分布與僅含有結晶狀福莫特羅富馬酸鹽的共懸浮液所達成之該分布相比之圖。

圖11為描述根據本發明所製備之二元共懸浮液所達成之格隆銨粒子尺寸分布的圖，該共懸浮液包括微結晶狀格隆銨活性藥劑粒子及具有兩種不同的粒子尺寸分布（以〝細〞及〝粗〞表示）之微結晶狀福莫特羅富馬酸鹽活性藥劑粒子或噴霧乾燥之福莫特羅富馬酸鹽。

圖12為描述由根據本發明所製備之包括微結晶狀福莫特羅富馬酸鹽及微結晶狀格隆銨活性藥劑粒子的第二種二元共懸浮液所達成之福莫特羅富馬酸鹽粒子尺寸分布與含

有微結晶狀格隆銨活性藥劑粒子及噴霧乾燥之福莫特羅富馬酸鹽粒子的共懸浮液所達成之該分布相比之圖。

圖13為描述在根據本發明所製備之示例性二元共懸浮液調配物中的格隆銨及福莫特羅富馬酸鹽的遞送劑量均勻性之圖。

圖14為描述在包括微結晶狀格隆銨、福莫特羅富馬酸鹽及莫米松糠酸鹽活性藥劑粒子之示例性三元共懸浮液組成物中所包括之每一活性藥劑的遞送劑量均勻性之圖。

圖15為描述在根據本發明所製備之包括微結晶狀格隆銨、福莫特羅富馬酸鹽及莫米松糠酸鹽活性藥劑粒子之三元共懸浮液中所達成之福莫特羅富馬酸鹽空氣動力學粒子尺寸分布與在包括格隆銨及福莫特羅富馬酸鹽之二元共懸浮液中所達成之該分布相比之圖。

圖16為描述在根據本發明所製備之包括微結晶狀格隆銨、福莫特羅富馬酸鹽及莫米松糠酸鹽活性藥劑粒子之三元共懸浮液中所達成之格隆銨空氣動力學粒子尺寸分布與在包括格隆銨及福莫特羅富馬酸鹽之二元共懸浮液中所達成之該分布相比之圖。

圖17為描述由根據本發明所製備之三元共懸浮液所達成之格隆銨及噻托銨溴化物空氣動力學粒子尺寸分布之圖，該共懸浮液除了格隆銨或噻托銨溴化物以外還包括福莫特羅富馬酸鹽及莫米松糠酸鹽微結晶活性藥劑粒子。

圖18為描述由根據本發明所製備之兩個二元及一個單一組份共懸浮液所達成之格隆銨空氣動力學粒子尺寸分布

之圖。顯現在兩個二元共懸浮液之間的劑量比例性及在二元與單一組份共懸浮液之間的等效性。

圖19為描述由根據本發明所製備之兩個二元及兩個單一組份共懸浮液所達成之福莫特羅富馬酸鹽空氣動力學粒子尺寸分布之圖。顯現在兩個二元與兩個單一組份共懸浮液之間的劑量比例性及在二元與單一組份共懸浮液之間的等效性。

圖20為描述由根據本發明所製備之超低福莫特羅富馬酸鹽單一組份共懸浮液的劑量遞送均勻性之圖。

【實施方式】

製備且評估如本文所述之示例性共懸浮液組成物。組成物包括格隆銨（GP）與福莫特羅富馬酸鹽（FF）活性藥劑之組合。GP係以微粒化結晶狀活性藥劑粒子存在於推進劑中。將其與包括配置在形成懸浮粒子的材料內之FF的噴霧乾燥之懸浮粒子共懸浮。為達成此共懸浮，將FF溶解在用於製造以脂質為基之懸浮粒子的原料中。

GP活性藥劑粒子係藉由將格隆銨使用噴射碾磨機微粒化而形成。格隆銨活性藥劑粒子的粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定，該繞射法係使用配備有乾粉分配器的Fraunhofer繞射型之雷射繞射粒子尺寸分析儀（例如，Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Germany）。50體積%之活性藥劑粒子呈現小於1.7微米之光學直徑，90體積%小於3.5微米之光學直徑。

含有FF之懸浮粒子係如以下方式製造：製備以磷脂穩定的654毫升水包氟碳之PFOB（全氟辛基溴化物）乳液；將26.5公克磷脂（DSPC（1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼））及2.4公克氯化鈣在276毫升熱水（80℃）中使用高剪切混合器均質化；且在均質化期間緩慢添加142毫升PFOB。接著將所得粗乳液使用高壓均化器（C3型，Avestin, Ottawa, CA）在至多170 MPa之壓力下經過5次進一步均質化。將552毫克FF溶解在273毫升溫水（50℃）中且將大部分的溶液使用高剪切混合器與乳液組合。將乳液使用下列的噴霧乾燥條件在氮氣中噴霧乾燥：95℃之入口溫度，68℃之出口溫度，2.4毫升/分鐘之乳液進料速度，及498公升/分鐘之總氣體流速。在噴霧乾燥之粉末中的最終福莫特羅質量分率為2%。

第二種含有FF之懸浮粒子係以類似方式製造。在噴霧乾燥之粉末中的此批次之福莫特羅質量分率為1%。第三批次之懸浮粒子不以FF製造。

懸浮粒子的粒子尺寸分布（VMD）係以雷射繞射法測定。兩批次含有FF之懸浮粒子的50體積%小於3.5微米且分布的幾何標準偏差為1.8。

MDI係藉由秤出活性藥劑粒子及懸浮粒子的目標質量至以氟化乙烯聚合物（FEP）塗佈之19毫升體積的鋁貯罐（Presspart, Blackburn, UK）中而製備。將貯罐以63微升閥（#BK 357, Bespak, King's Lynn, UK）軋花密封（crimp sealed）且經由閥桿以超壓填充12.4公克HFA

134a（1,1,1,2-四氟乙烷）（Ineos Fluor, Lyndhurst, UK）。在表1a中提出3種不同組態（組態1A至1C）之所得懸浮液濃度及假定致動器沉積量為20%的目標遞送劑量。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理15秒且在腕式作用搖動器上攪動30分鐘。貯罐配備具有0.3毫米孔口的聚丙烯致動器（#BK 636, Bespak, King's Lynn, UK）。

表1a：實例1的格隆銨-福莫特羅富馬酸鹽之組合共懸浮液的組態

#	GP	懸浮粒子1		懸浮粒子2	懸浮粒子對活性藥劑粒子比值	致動器外劑量	
	C_S [毫克/毫升]	FF 含量	C_S [毫克/毫升]	C_S [毫克/毫升]		GP [微克]	FF [微克]
1A	0.48	1.9 %	3.2	-	6.7	24	3.2
1B		1 %	6.4	-	13.3		
1C		1.9 %	3.2	3.2	13.3		

將填充之MDI以閥向下貯存在兩種不同的條件下：沒有外包裹冷藏在5℃下及有外包裹在25℃/60%RH的控制室溫下。氣溶膠性能及遞送劑量均勻性試驗係在不同的時間點進行。在製造之後，依照USP <601>（美國藥典專題論文601）評定氣溶膠性能。使用在30公升/分鐘之流速下操作的次代衝擊器（NGI）測定粒子尺寸分布。將樣品貯罐安置在具有兩個耗損致動作用及兩個額外的耗損引動之致動作用的致動器中。在具有安裝USP喉頭的NGI中收集5次致動作用。將閥、致動器、喉頭、NGI杯、階段及濾器以體積分配的溶劑沖洗。樣品溶液係使用藥物特異性層析法檢定。細粒子分率係使用通過濾器的3個階段之總和定

義。通過使用測試的遞送劑量均勻性係使用如在USP <601>中所述之劑量均勻性取樣裝置執行。將吸入器如前述安置且引動。收集兩次致動作用且在使用前段、中段與末段時檢定。

研究期間（3個月）未觀測到氣溶膠性能或遞送劑量均勻性的趨向或作為貯存溫度函數的該趨向。因此，將所有的氣溶膠性能試驗結果匯集。表1b陳列不同組態的平均性能。細粒子劑量為在衝擊器濾器的3個階段上所收集之質量總和，以經計量之劑量規格化。所有三種組態具有等效的平均氣溶膠性能。

表1b：在實例1中的共懸浮液之平均氣溶膠性能

#	微米計的MMAD		%計的FPD	
	FF	GP	FF	GP
1A	2.8	3.4	52	44
1B	2.9	3.6	51	45
1C	2.9	3.6	51	45

測試通過有效期貯罐的組合產物的兩種活性藥劑之劑量含量均勻性。圖1及2分別顯示組態1A及1B的致動器外劑量，以貯罐的實際經計量之劑量規格化。假定致動器沉積量為20%，兩種活性藥劑的致動器外目標劑量為80%。個別的FF及GP劑量分別以點及三角形代表。閉合線代表福莫特羅劑量平均值，且折線代表格隆銨劑量的平均值。圖3及4分別顯示組態1A及1B的規格化致動器外劑量。結果顯示通過有效期貯罐的劑量比值維持固定。而且，劑量比值之變異性遠比個別劑量更低，顯示形成且通過有效期

貯罐仍維持具有一致的載體對活性藥劑之比值的共懸浮液。

結果顯示當根據本文所提供之揭示內容調配時，以含有活性醫藥成分中之一（在此例子中為FF）的懸浮粒子形成組合產物共懸浮液。懸浮粒子對活性藥劑粒子之比值可經調整以達成靶定之劑量含量均勻性，同時維持相似的氣溶膠性能。

實例2

以每一致動作用2.4及1.8微克FF及GP的目標濃度製備含有FF、GP或二者的MDI。將GP活性藥劑微粒化且具有分別為0.6、1.7、3.6及1.9微米之d_{10}、d_{50}、d_{90}及2.0之跨距，如實例1中所述之雷射繞射法所測量。將FF併入噴霧乾燥之懸浮粒子中且如實例1所述以2%之FF、91.5%之DSPC及6.5%之$CaCl_2$之組成物製備。GP、FF及GP+FF之MDI係藉由秤出活性藥劑粒子及懸浮粒子的目標質量至以氟化乙烯聚合物（FEP）塗佈之19毫升體積的鋁貯罐（Presspart, Blackburn, UK）中而製備。將貯罐以50微升閥（#BK 357, Bespak, King's Lynn, UK）軋花密封且經由閥桿以超壓填充10.2公克HFA 134a（1,1,1,2-四氟乙烷）（Ineos Fluor, Lyndhurst, UK）。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理15秒且在腕式作用搖動器上攪動30分鐘。貯罐配備具有0.3毫米孔口的聚丙烯致動器（#BK 636, Bespak, King's Lynn, UK）。

評定該等MDI組成物的長期氣溶膠穩定性及遞送特徵。特別地，依照如實例1中所述之USO <601>在各種條件下且在一些事例中經延長至多12個月的時間期限評估此等組成物的氣溶膠粒子尺寸分布及遞送劑量特徵。例如，如圖5中所示，以根據實例1所製備之組成物所提供之遞送劑量均勻性實質上受到保存，甚至在此等組成物在5℃下貯存12個月之後或在25℃與60%相對濕度（RH）下貯存4.5個月之後，就貯存在鋁箔袋內部的樣品而言，使進入MDI貯罐的水減至最低（亦即〝經保護之貯存〞）。

亦評估此等組成物在延長至多12個月的整個未經保護之貯存條件下及延長至多6個月的經保護之貯存條件下的氣溶膠性能。如圖6中所示，在5℃下經12個月的保護之貯存條件及在25℃與60%RH下經6個月未保護之貯存條件之後，以此共懸浮液組成物所提供之GP及FF例子尺寸分布實質上受到保存。如圖7中所示，甚至在受應力的條件下（40℃，75%RH），在從6個月之後，從計量供應劑量吸入器遞送之GP及FF的粒子尺寸分布未顯示出明顯的組成物降解。

為了評估在單一調配物內的GP與FF之組合相對於包括單一活性藥劑的組成物是否導致氣溶膠性質降解，故以相對於僅包括單一活性藥劑的懸浮液組成物來評定共懸浮液組成物的氣溶膠性質。

可如圖8中所見，包括GP及FF活性藥劑二者之組合的共懸浮液組成物之氣溶膠性能與包括單獨的GP或FF之懸

浮液組成物所達成之氣溶膠性能沒有差異，其論證當從單一組份或二元組合共懸浮液達成氣溶膠性質時，個別活性藥劑的氣溶膠性質實質上相同。

實例3

在臨床試驗中評估含有格隆銨及福莫特羅富馬酸鹽之組合的共懸浮液計量供應劑量吸入器的藥物動力學及安全性。臨床試驗為用於評估以MDI投予的四種吸入治療的單中心、隨機、雙盲、單劑量、4-期、4-種治療之交叉研究。四種治療包括福莫特羅富馬酸鹽（FF）吸入氣溶膠、格隆銨（GP）吸入氣溶膠、GP+FF吸入氣溶膠及在GP吸入氣溶膠之後立即遞送FF吸入氣溶膠的連續遞送。如實例2中所述製備GP+FF吸入氣溶膠及FF吸入氣溶膠和GP吸入氣溶膠。GP+FF吸入氣溶膠亦被標示為GP與FF的〝固定〞組合，而需要在GP吸入氣溶膠之後立即遞送FF吸入氣溶膠的連續遞送之治療被標示為GP與FF的〝鬆散〞組合。

對象係隨機參與研究且被指派為四種治療順序中之一，每一治療順序包括全部四種研究治療。每一對象接受四次間隔7至21天的單一劑量治療。16位病患登記且進行安全性分析。3位對象由於不接受四種治療中之一或多者而排除PK分析，而另外2位對象由於差的吸入技術造成給藥量錯誤而從PK排除為不可評估對象。

投予GP+FF吸入氣溶膠，以提供每一對象72微克劑量之GP及9.6微克劑量之FF（四次致動作用，每一致動作用

18微克GP及2.4微克FF）。投予GP吸入氣溶膠，以提供每一對象72微克劑量之GP（四次致動作用，每一致動作用18微克GP）。投予FF吸入氣溶膠，以提供每一對象9.6微克劑量之FF（四次致動作用，每一致動作用2.4微克FF）。以盲目為目的，在3次治療之前各自以四次的安慰劑MDI致動作用。在GP吸入氣溶膠的鬆散組合之後投予FF吸入氣溶膠，以提供每一對象72微克劑量之GP及9.6微克劑量之FF（四次致動作用，每一致動作用18微克GP，接著另外四次致動作用，每一致動作用2.4微克FF）。

GP及FF的鬆散及固定組合二者皆安全且完全具耐藥性，以固定組合提供類似於在試驗中所評估的其他三種治療所觀測之安全性輪廓。收集在給藥前及給藥後2、5、15和30分鐘與1、2、4、6、8及12小時的血液樣品用於測定GP及FF的血漿濃度，用於計算各種PK參數。在圖9中提供在給藥之後立即於12小時期間內的GP及FF二者的血漿濃度時間輪廓。可在圖9中看出，從固定組合投予GP及FF導致在投予之後的GP及FF之血漿濃度可與那些投予GP與FF的鬆散組合所得的血漿濃度相比。如在實例2中所述之試管內遞送劑量及粒子尺寸分布所註明，未在活體內觀測到GP+FF吸入氣溶膠之固定組合的組合效應。

實例4

生產根據本發明的示例性二元共懸浮液組成物且製備併入組成物的計量供應劑量吸入器。組成物包括格隆銨

（GP）與福莫特羅富馬酸鹽（FF）的組合，每一個係以微粒化結晶狀材料提供。組合的結晶狀共懸浮液MDI係以半自動化懸浮液填充法製造。二元共懸浮液係由與懸浮粒子在HFA 134a推進劑中共懸浮之兩種微結晶狀活性醫藥成分（亦被稱為〝APIs〞或單數形式的〝API〞）GP及FF的組合所組成。二元共懸浮液係經調配以提供每一致動作用18微克GP及每一致動作用4.8微克FF的遞送劑量。在製備二元共懸浮液組成物時，在某些組成物中，所使用之FF API材料以〝粗〞表示，而在其他的組成物中，所使用之FF API材料以〝細〞表示。共懸浮液組成物不論係以粗或細FF併入，組成物係經調配以提供每一致動作用4.8微克FF的輸送劑量。表2中詳細說明在此實例中所述之共懸浮液組成物調配時所使用之粗FF、細FF及GP API材料的粒子尺寸特徵。除了二元共懸浮液組成物以外，亦調配僅併入FF活性藥劑材料的單療法共懸浮液組成物。FF單療法共懸浮液利用粗FF API。單療法MDI係使用此一FF單療法共懸浮液製造，且FF單療法MDI係經調配及製造以提供每一致動作用4.8微克FF的輸送劑量。

懸浮粒子係經由噴霧乾燥具有80毫克/毫升之原料濃度的乳液所製造，該乳液為93.44%之DSPC（1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼）與6.56%之無水氯化鈉之組成物（相當於2：1之莫耳/莫耳比值的DSPC：$CaCl_2$）。在乳液製備期間，將DSPC及$CaCl_2$以8000-10000 rpm之高剪切混合器分散在含有熱水（80±3℃）的容器中，在過程期間

緩慢添加PFOB。接著將乳液在高壓均化器中（10000-25000 psi）經6次加工。接著將乳液經由配備有0.42”之霧化器噴嘴的噴霧乾燥器以設定18 SCFM之霧化器氣流噴霧乾燥。將乾燥氣流速度設定至72 SCFM，具有135℃之入口溫度，70℃之出口溫度及58毫升/分鐘的乳液流速。

準備好用於MDI製造的藥物添加容器（DAV），以下列方式填充懸浮液：先添加一半的懸浮粒子量，接著添加微結晶狀材料及最後添加剩餘一半的懸浮粒子至頂端。將材料在<10%RH之濕度控制環境中添加至容器中。接著將DAV與4公升懸浮液容器連接，以HFA 134a推進劑沖洗且接著溫和混合，以形成漿液。接著將漿液轉移回到懸浮液混合容器中且以額外的HFA-134a稀釋，以葉輪溫和攪拌而形成目標濃度的最終懸浮液。將容器內的溫度在整個完整的批組生產期間維持在21-23℃。在再循環30分鐘之後，將懸浮液經由50微升閥（Bespak, King’s Lynn, UK）填充至以氟化乙烯聚合物（FEP）塗佈之14毫升鋁貯罐（Presspart, Blacmburn, UK）中。接著任意選擇用於總體貯罐分析的樣品貯罐，以確保適當的調配物量。兩批次的微粒化福莫特羅粒子的光學直徑及粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定，如在實例1中所述。表2陳列所使用之不同批次的微粒化材料的d_{10}、d_{50}及d_{90}值。d_{10}、d_{50}及d_{90}值代表以粒子大小測定儀所記述之累積的體積分布分別達到10%、50%及90%的粒子尺寸。

將依照此實例4所製備之兩種二元共懸浮液調配物所

提供之粒子尺寸分布與根據實例1所製備之共懸浮液組成物所提供之粒子尺寸分布比較。在表3中提供此比較結果，其中〝%FPF FF〞及〝%FPF GP〞代表通過NGI濾器的3個階段之特定活性藥劑的細粒子質量除以致動器質量及乘以100。

表2：用於製備二元共懸浮液的微粒化福莫特羅富馬酸鹽及格隆銨的粒子尺寸分布

	d_{10} (微米)	d_{50} (微米)	d_{90} (微米)	跨距
粗 FF API	0.6	1.9	4.4	2.0
細 FF API	0.5	1.3	2.3	1.5
GP API	0.5	1.3	3.0	1.9

表3：不同的示例性GP/FF共懸浮液的粒子尺寸分布

	MMAD FF	%FPF FF	MMAD GP	%FPF GP	MMAD DSPC	%FPF DSPC
二元共懸浮液1(粗FF)	3.4	59%	2.9	65%	2.9	64%
二元共懸浮液2(細FF)	2.7	62%	3.0	62%	3.1	62%
噴霧乾燥之FF	2.7	66%	2.9	65%	未測試	未測試

評估根據此實例所製備之二元共懸浮液調配物的氣溶膠性能且與根據實例1所製備之共懸浮液組成物比較，依照如實例1中所述之USP <601>測定氣溶膠性能。在圖10至圖12中提供此等比較結果。因為藉由參考該等圖型可輕易理解與提供二元共懸浮液時所使用之結晶狀福莫特羅材料是否為細或粗無關，二元共懸浮液組成物的FF及GP粒子

尺寸分布與根據實例1所製備之共懸浮液組成物所達成的該等分布實質上相同。

另外，如實例1所述評定以如此實例中所述之二元共懸浮液組成物所提供之GP及FF的輸送劑量均勻性。此評定結果例證於圖13中。二元共懸浮液調配物提供GP及FF二者希望的DDU特徵，因為所有致動作用皆輸送在±25%之平均值內的預計劑量。

實例5

敘述沙美特羅羥萘甲酸鹽（xinafoate）活性藥劑粒子與氟替卡松丙酸鹽（FP）活性藥劑粒子的二元共懸浮液組成物之調配作用。FP與SX二者係以微粒化結晶狀粒子存在於推進劑中。兩種微粒化活性藥劑粒子與噴霧乾燥之懸浮粒子共懸浮。

微粒化SX（4-羥基-α1[[[6-（4-苯基丁氧基）己基]胺基]甲基]-1,3-苯二甲醇，1-羥基-2-萘羧酸鹽）係經由製造商（Inke SA, Germany）取得且被用作為活性藥劑粒子。SX的粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定。50體積%之微粒化粒子呈現小於2微米之光學直徑，90體積%呈現小於3.9微米之光學直徑。

微粒化FP（S-（氟甲基）6^{α},9-二氟-11^{β}-17-二羥基-16^{α}-甲基-3-酮基雄-1,4-二烯-17^{β}-硫代甲酸鹽，17-丙酸鹽）係經由製造商（Hovione FarmaCiencia SA, Loures Portugal）微粒化而取得且被用作為活性藥劑粒子。FP的

粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定。50體積%之微粒化粒子呈現小於2.6微米之光學直徑，且90體積%呈現小於6.6微米之光學直徑。

懸浮粒子係如下方式製造：製備以磷脂穩定的150毫升水包氟碳之PFOB（全氟辛基溴化物）乳液。將12.3公克磷脂（DSPC（1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼））及1.2公克氯化鈣在100毫升熱水（70℃）中使用高剪切混合器均質化。在均質化期間緩慢添加65毫升PFOB。接著將所得粗乳液使用高壓均化器（C3型，Avestin, Ottawa, CA）在至多140 MPa之壓力下經過3次進一步均質化。

將乳液使用下列的噴霧乾燥條件在氮氣中噴霧乾燥：90℃之入口溫度，69℃之出口溫度，2.4毫升/分鐘之乳液進料速度，498公升/分鐘之總氣體流速。懸浮粒子的粒子尺寸分布（VMD）係以雷射繞射法測定。50體積%之懸浮粒子小於2.7微米，分布的幾何標準偏差為2.0。另外，懸浮粒子的空氣動力學粒子尺寸分布係以飛行時間粒子大小測定器測定。50體積%之懸浮粒子具有小於1.6微米之空氣動力學粒子直徑。在空氣動力學粒子直徑與光學粒子直徑之間的大差異指明懸浮粒子具有<0.5公斤/公升之低粒子密度。此係以電子顯微照片證實，其確認懸浮粒子呈現中空的薄壁形態。

MDI係藉由秤出微粒化FP、SX及懸浮粒子的目標質量至以氟化乙烯聚合物（FEP）塗佈之19毫升體積的鋁貯罐（Presspart, Blackburn, UK）中而製備。將貯罐以63微升

閥（#BK 357, Bespak, King's Lynn, UK）軋花密封且經由閥桿以超壓填充10毫升HFA 134a（1,1,1,2-四氟乙烷）（Ineos Fluor, Lyndhurst, UK）。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理15秒且在腕式作用搖動器上攪動30分鐘。貯罐配備具有0.3毫米孔口的聚丙烯致動器（#BK 636, Bespak, King's Lynn, UK）。在製造之後旋即依照USP 601評定氣溶膠性能，如實例1中所述。將結果記述於下列表4中。

表4：實例5的氟替卡松丙酸鹽(FP)與沙美特羅羥萘甲酸鹽(SX)的共懸浮液的結果

懸浮粒子濃度	FP的目標輸送劑量	SX的目標輸送劑量	FP DDU	SX DDU	FP FPF	SX FPF	FP MMAD	SX MMAD
5.9毫克/毫升	12微克	25微克	6.1% RSD*	6.1% RSD*	27%	49%	4.1微米	3.4微米

*未觀測到趨向

測試通過使用的輸送劑量均勻性，且所有個別的輸送劑量皆在±20%之平均值內，在6.1%之相對標準偏差（亦被稱為〝RSD〞）下。共懸浮液的目視觀測係在玻璃小瓶中進行，且未觀測到活性粒子沉降。將小瓶以不攪動而留置24小時沉降。懸浮液緩慢絮凝且形成均勻的單一膏狀層。

實例6

敘述沙美特羅羥萘甲酸鹽（SX）活性藥劑粒子與氟

替卡松丙酸鹽（FP）懸浮粒子之組合的共懸浮液組成物之調配作用。SX係以微粒化結晶狀活性藥劑粒子存在於推進劑中。將其與具有配置在形成懸浮粒子之材料中的微粒化FP之噴霧乾燥之共懸浮液共懸浮。為了達成此作用，將FP晶體懸浮在用於製造以脂質為基的懸浮粒子之原料中。用於形成在此實例中被稱為活性藥劑粒子及懸浮粒子的FP及SX係如實例5中所述。

含有FP的懸浮粒子係如下方式製造：製備以磷脂穩定的200毫升水包氟碳之PFOB乳液；將3.3公克磷脂（DSPC）及0.8公克微粒化FP分散，且將0.3公克氯化鈣二水合物使用高剪切混合器溶解在100毫升溫水（70℃）中；在分散期間緩慢添加44毫升PFOB。接著將此所得粗乳液使用高壓均化器在至多140 MPa下經過3次進一步均質化。均質化減少懸浮之FP晶體的粒子尺寸。將乳液使用下列的噴霧乾燥條件在氮氣中噴霧乾燥：95℃之入口溫度，72℃之出口溫度，2.4毫升/分鐘之乳液進料速度及525公升/分鐘之總氣體流速。

MDI係藉由秤出微粒化SX活性藥劑粒子及含有FP的懸浮粒子的目標質量至以氟化乙烯聚合物（FEP）塗佈之19毫升體積的鋁貯罐（Presspart, Blackburn, UK）中而製備。將貯罐以63微升閥（#BK 357, Bespak, King's Lynn, UK）軋花密封且經由閥桿以超壓填充10毫升HFA 134a（1,1,1,2-四氟乙烷）（Ineos Fluor, Lyndhurst, UK）。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理15秒且在腕式作用搖

動器上攪動30分鐘。貯罐配備具有0.3毫米孔口的聚丙烯致動器（#BK 636, Bespak, King's Lynn, UK）。氣溶膠性能係在製造之後旋即依照USP <601>評定，如在先前的實例1中所述。將結果記述於下列表5中。

表5：沙美特羅羥萘甲酸鹽(SX)活性藥劑粒子與含有氟替卡松丙酸鹽的懸浮粒子的共懸浮液的結果

FP-懸浮濃度	FP的目標輸送劑量	SX的目標輸送劑量	FP DDU	SX DDU	FP FPF	SX FPF	FP MMAD	SX MMAD
5.9毫克/毫升	12微克	25微克	6.1% RSD*	6.1% RSD*	27%	49%	4.1微米	3.4微米

*略趨向上升

測試通過使用的輸送劑量均勻性，且所有個別的輸送劑量皆在±25%之平均值內，就FP係在9.0%RSD下及就SX係在13%RSD下。共懸浮液的目視觀測係在玻璃小瓶中進行且未觀測到活性粒子沉降。將小瓶以不攪動而留置24小時沉降。懸浮液緩慢絮凝且形成均勻的單一膏狀層，顯示沒有SX及懸浮粒子分離的跡象。

實例7

敘述包括布地奈德活性藥劑粒子及莫米松糠酸鹽活性藥劑粒子的二元共懸浮液之製備作用。布地奈德（BD）及莫米松糠酸鹽（MF）係以微粒化結晶狀粒子存在於推進劑中且與噴霧乾燥之懸浮粒子共懸浮。

BD（16,17-（亞丁基雙（氧基））-11,21-二羥基-,

（11-β,16-α）-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮）係經由製造商（AARTI, Mumbai, India）微粒化而取得且被用作為活性藥劑粒子。BD的粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定。50體積%之微粒化粒子呈現小於1.9微米之光學直徑，90體積%呈現小於4.3微米之光學直徑。

149]MF（9α,21-二氯-11β,17-二羥基-16α-甲基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮17-（2-糠酸鹽））係經由製造商（AARTI, Mumbai, India）微粒化而取得且被用作為活性藥劑粒子。MF的粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定。50體積%之微粒化粒子呈現小於1.6微米之光學直徑，90體積%呈現小於3.5微米之光學直徑。

懸浮粒子係如以下方式製造：製備以磷脂穩定的500毫升水包氟碳之PFOB（全氟辛基溴化物）乳液；將18.7公克磷脂（DSPC（1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼））及1.3公克氯化鈣在400毫升熱水（75℃）中使用高剪切混合器均質化；且在均質化期間緩慢添加100毫升PFOB。接著將所得粗乳液使用高壓均化器（C3型，Avestin, Ottawa, CA）在至多170 MPa之壓力下經過5次進一步均質化。將乳液使用下列的噴霧乾燥條件在氮氣中噴霧乾燥：95℃之入口溫度，72℃之出口溫度，2.4毫升/分鐘之乳液進料速度及498公升/分鐘之總氣體流速。

MDI係藉由秤出微粒化活性藥劑粒子及懸浮粒子的目標質量至經塗佈之15毫升體積的玻璃小瓶中而製備。將貯罐以63微升閥（Valois, Les Vaudreuil, France）軋花密封

且經由閥桿以超壓填充9.2公克HFA 134a（1,1,1,2-四氟乙烷）（Ineos Fluor, Lyndhurst, UK）。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理15秒且在腕式作用搖動器上攪動30分鐘。BD活性藥劑粒子的懸浮液濃度為0.8毫克/毫升，MF活性藥劑粒子為1.1毫克/毫升及懸浮粒子為6毫克/毫升。懸浮粒子對活性藥劑粒子之比值就BD為7.5及就MF為5.5。致動器外目標劑量為40微克BD及55微克MF。

共懸浮之組態的目視觀測未顯示出任何活性藥劑粒子沉降。將小瓶以不攪動而留置16小時沉降。在共懸浮液小瓶的底部沒有看見任何活性藥劑粒子。結果顯示結晶狀布地奈德及莫米松材料形成不同種類的活性藥劑粒子與懸浮粒子締合，形成本文所揭示之組態中的共懸浮液。在活性藥劑粒子與懸浮粒子之間的締合作用具有足以克服浮力的強度，因為成功地抑制活性藥劑粒子的沉降。

實例8

以包括莫米松糠酸鹽（MF）或布地奈德（BD）的懸浮粒子製備二元共懸浮液組成物，且製備併入組成物的MDI。共懸浮液組成物包括與包括MF或BD的懸浮粒子共懸浮之結晶狀格隆銨（GP）及福莫特羅富馬酸鹽活性藥劑粒子的組合。所提供的每一API為微粒化結晶狀材料。

含有50%（w/w）之BD或MF的懸浮粒子係如下方式製造：含有在400毫升熱水（75℃）中的2.8公克DSPC（1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼）及0.26公克氯化鈣之

分散液的高剪切均質化作用係使用高剪切混合器執行，同時緩慢添加56.6公克PFOB。將微粒化MF或BD（對DSPC以1：1之重量比）添加至所得粗乳液中，將其使用高壓均化器（C3型，Avestin, Ottawa, CA）在至多170 MPa之壓力下經過3至5次進一步均質化。將乳液使用下列的噴霧乾燥條件噴霧乾燥：90-95℃之入口溫度，95-72℃之出口溫度，2-8毫升/分鐘之乳液進料速度，525-850公升/分鐘之總無水氮流速。所得粉末的粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定，50體積%之懸浮粒子小於1.8微米，分布跨距為1.6微米。

將HFA 134a推進劑填充至含有懸浮粒子（其含有50%（w/w）之MF或BD）的貯罐中，分別靶定每一致動作用50或100微克MF或BD。根據實例1中所述之方法測定彼等的氣溶膠粒子尺寸分布且將結果顯示為表6中。生產含有懸浮粒子（其含有MF或BD）與GP及FF組合的貯罐比較系列。將充份微粒化之GP及FF API材料以足以提供分別為36微克/致動作用及6微克/致動作用之GP及FF之靶定遞送劑量的量填充至此等貯罐中。如本文所述製備，但是沒有任何活性藥劑之額外的安慰懸浮粒子（亦被稱為〝安慰〞懸浮粒子）添加至某整程度，以達到5.5毫克/毫升之總共懸浮液濃度。

如實例1中所述測定根據此實例所製備之共懸浮液組成物所提供的氣溶膠粒子尺寸分布，結果顯示於表7中。在單一組份懸浮液中的皮質類固醇的質量平均空氣動力學

直徑與在以兩種不同種類的活性藥劑粒子與含有BD或MF之懸浮粒子共懸浮所製備之三元組合調配物中所獲得的該直徑相同。正如含有兩種不同的活性藥劑之組合的共懸浮液組成物，根據本發明所製備之三元共懸浮液組成物避免組合效應。

表6：在含有皮質類固醇懸浮粒子的HFA 134a推進劑中的懸浮液MDI。以藥物特異性級聯式撞擊所測定之氣溶膠性質、質量空氣動力學直徑及細粒子分率

	懸浮液濃度(毫克/毫升)	MMAD(微米)	FPF(%)
莫米松糠酸鹽	5.5	2.88	61.0
布地奈德	5.6	3.20	61.7

表7：在包括含有皮質類固醇的懸浮粒子(莫米松糠酸鹽或布地奈德)、LAMA(格隆銨)及LABA(福莫特羅富馬酸鹽)的HFA 134a推進劑中的三元組合懸浮液MDI。以藥物特異性級聯式撞擊所測定之質量平均空氣動力學直徑及細粒子分率

	懸浮液濃度(毫克/毫升)	藥物	**MMAD(微米)**	**FPF(%)**
三元A	2.3	福莫特羅	3.96	44.4
		格隆銨	3.71	49.0
		莫米松	2.90	61.6
三元B*	5.6	福莫特羅	3.52	44.4
		格隆銨	3.34	49.0
		莫米松	2.54	61.6
三元C	5.5	福莫特羅	3.89	47.1
		格隆銨	3.74	50.0
		莫米松	3.12	63.1

*具有添加之安慰共懸浮液

實例9

生產根據本發明的三元共懸浮液組成物且製備併入組成物的MDI。組成物包括格隆銨（GP）、福莫特羅富馬酸鹽（FF）與莫米松糠酸鹽（MF）活性藥劑粒子的組合，每一種係以微粒化結晶狀API材料提供。

三元共懸浮液MDI係以半自動化懸浮液填充法製造。三元共懸浮液係由構成三種不同種類的活性藥劑粒子的三種微結晶狀活性醫藥成分：MF（皮質類固醇）、GP（LAMA）及FF（LABA）之組合所組成。將該三種不同種類的活性藥劑粒子與懸浮粒子在HFA 134a推進劑中共懸浮。將三元共懸浮液調配成下列的輸送劑量目標：每一致動作用50微克MF；每一致動作用36微克GP及每一致動作用4.8微克FF。除了三元共懸浮液以外，生產僅包括MF的單療法共懸浮液。單療法MF共懸浮液包括在推進劑中與如此實例中所述之懸浮粒子共懸浮之MF活性藥劑粒子，且經調配以提供每一致動作用50微克MF的目標輸送劑量。

懸浮粒子係經由噴霧乾燥具有80毫克/毫升之原料濃度的乳液所製造，該乳液為93.44%之DSPC（1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼）與6.56%之無水氯化鈉之組成物（相當於2：1之莫耳/莫耳比率的DSPC：$CaCl_2$）。在乳液製備期間，將DSPC及$CaCl_2$以8000-10000 rpm之高剪切混合器分散在含有熱水（80±3℃）的容器中，在過程期間

緩慢添加PFOB。接著將乳液在高壓均化器中（10000-25000 psi）經5次加工。接著將乳液經由配備有0.42”之霧化器噴嘴的噴霧乾燥器以設定18 SCFM之霧化器氣流噴霧乾燥。將乾燥氣流速度設定至72 SCFM，具有135℃之入口溫度，70℃之出口溫度及58毫升/分鐘的乳液流速。

以藥物添加容器（DAV）用於MDI製造，以下列方式填充懸浮液：先添加一半的懸浮粒子量，接著添加微結晶狀材料及最後添加剩餘一半的懸浮粒子至頂端。將材料在<10%RH之濕度控制環境中添加至容器中。接著將DAV與4公升懸浮液容器連接，以HFA 134a推進劑沖洗且接著以磁攪拌棒混合。將容器內的溫度在整個完整的批組生產期間維持在21-23℃。在批組再循環30分鐘之後，將懸浮液混合物經由50微升EPDM閥填充至貯罐中。接著任意選擇用於總體貯罐分析的樣品貯罐，以確保適當的調配物量。接著在最初的產物性能分析之前，先將新鮮製造之三元共懸浮液MDI批組處於一週的隔離期。僅有莫米松糠酸鹽的MDI係以填充懸浮液的相同方式製造。

所有微結晶狀API的初級粒子尺寸分布皆以如實例1中所述之雷射繞射法測定，將結果顯示於表9中。以如實例1中所述之藥物特異性級聯式撞擊測定所有組份在懸浮液MDI的致動作用時的空氣動力學粒子尺寸分布及質量平均空氣動力學直徑，且顯示於表9中。

表9：在HFA 134a推進劑MDI中的三元微結晶狀共懸浮液。以雷射繞射法(Sympatec)測定之初級粒子尺寸分布

材料	x10(微米)	x50(微米)	x90(微米)	跨距
微粒化莫米松糠酸鹽(MF)	0.4	1.1	2.8	2.2
微粒化格隆銨(GP)	0.5	1.3	3.0	1.8
微粒化福莫特羅 富馬酸鹽二水合物(FF)	0.6	1.9	4.1	1.8

表10：在含有結晶狀皮質類固醇(莫米松糠酸鹽)、LABA(福莫特羅富馬酸鹽)及LAMA(格隆銨)的HFA 134a推進劑中的三元共懸浮液MDI。以藥物特異性級聯式撞擊測定氣溶膠性質、質量平均空氣動力學直徑及細粒子分率

	懸浮液濃度(毫克/毫升)	藥物	MMAD(微米)	FPF(%)
三元(皮質類固醇、LABA、LAMA)	6	莫米松	3.18	62.6
		福莫特羅	3.50	59.5
		格隆銨	2.97	64.1
單(皮質類固醇)	6	莫米松	3.36	58.9

根據實例1中所提供之說明評估根據此實例所製備之三元共懸浮液所達成之氣溶膠性能及輸送劑量均勻性。圖14例證從僅含有MF的兩個貯罐及根據此實例所製備之含有MF、GP及FF的兩個貯罐達成的GP、FF及MF的DDU。從MF單療法組態所輸送之MF的DDU等於以三元共懸浮液組成物所達成的DDU。亦相對於含有僅兩種活性藥劑FF及

GP之組合的調配物評定根據此實例所製備之三元共懸浮液組成物的氣溶膠性能。不論是從含有兩種活性藥劑或三種活性藥劑的組成物所輸送之FF及GP的空氣動力學粒子尺寸分布皆相等，如分別在圖15及16中所示。

正如含有兩種不同的活性藥劑之組合的共懸浮液組成物，根據本發明所製備之三元共懸浮液組成物避免組合效應。

實例10

生產根據本發明的示例性三元共懸浮液組成物且製備併入組成物的MDI。三元共懸浮液包括格隆銨（GP）或噻托銨溴化物（TB）與福莫特羅富馬酸鹽及莫米松糠酸鹽（MF）的組合，所使用之每一API為微粒化結晶狀材料。

製備含有三種活性醫藥成分（API）（皮質類固醇、LAMA與LABA）的兩個分開的懸浮液MDI批組。提供微結晶狀材料的API，其適任為與如本文所述而製備之懸浮粒子共懸浮之活性藥劑粒子。如此實例中所述而製備之三元共懸浮液組成物係藉由將活性藥劑及懸浮粒子添加至HFA 134a推進劑中而製備。

第一批組三元共懸浮液（三元GFM）係經調配成下列的遞送劑量目標：以每一致動作用40微克MF、每一致動作用13微克GP及每一致動作用4.8微克FF。將活性藥劑粒子與使用以80毫克/毫升之進料濃度噴霧乾燥之乳液所製造之懸浮粒子共懸浮，該乳液係由93.46%之DSPC（1,2-二

硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼）與6.54%之無水氯化鈉所組成。懸浮粒子之DSPC：$CaCl_2$之莫耳比值為2：1。將懸浮粒子與活性藥劑在推進劑中組合，以調配6毫克/毫升之目標懸浮粒子濃度。如實例1中所述以Sympatec雷射繞射測量法所測定之微結晶狀活性藥劑粒子的初級粒子尺寸顯現於以下的表11中。

使用不同的LAMA API（無水噻托銨溴化物(TB)）代替來製備第二批組三元共懸浮液（TFM）。第二批組三元共懸浮液係經調配成下列的遞送劑量目標：以每一致動作用50微克MF、每一致動作用9微克TB及每一致動作用4.8微克FF。懸浮粒子係如關於三元GFM共懸浮液之敘述而製備，且將活性藥劑粒子與在6毫克/毫升的靶定之共懸浮液濃度下的懸浮粒子共懸浮。如實例1中所述以Sympatec雷射繞射測量法所測定之微結晶狀活性藥劑粒子的初級粒子尺寸顯現於以下的表12中。

使用三元GFM及三元TFM共懸浮液組成物製備MDI，且如實例1中所述測定氣溶膠性質、細粒子分率及質量中位空氣動力學直徑。表13列出三元GFM及三元TFM之MMAD及FPF性能，同時以三元GFM及三元TFM共懸浮液所達成之希望的氣溶膠性質顯示於圖17中（分別顯示從三元GFM及三元TFM所獲得的空氣動力學粒子尺寸分布）。

表11：以雷射繞射法(Sympatec)所測定之三元GFM初級粒子尺寸分布

材料	d_{10}(微米)	d_{50}(微米)	d_{90}(微米)	跨距
微粒化莫米松糠酸鹽	0.4	1.0	2.3	1.9
微粒化格隆銨	0.5	1.4	3.4	2.1
微粒化福莫特羅富馬酸鹽二水合物	0.5	1.4	2.7	1.9

表12：以雷射繞射法(Sympatec)所測定之三元TFM初級粒子尺寸分布

材料	d_{10}(微米)	d_{50}(微米)	d_{90}(微米)	跨距
微粒化莫米松糠酸鹽	0.4	1.1	2.8	2.2
微粒化噻托銨溴化物無水物	0.5	1.3	3.9	2.7
微粒化福莫特羅富馬酸鹽二水合物	0.6	1.9	4.1	1.9

表13：以藥物特異性級聯式撞擊所測定之三元GFM及三元TFM氣溶膠性質、質量平均空氣動力學直徑及細粒子分率

	懸浮液濃度(毫克/毫升)	藥物	MMAD(微米)	FPF(%)
三元GFM	6	福莫特羅	2.80	65.3
		格隆銨	2.90	49.5
		莫米松	3.10	49.2
三元TFM	6	福莫特羅	3.82	42.4
		噻托銨	3.79	42.0
		莫米松	4.00	43.6

實例11

生產根據本發明的示例性二元共懸浮液組成物且製備併入二元共懸浮液組成物的MDI。組成物包括格隆銨（GP）與福莫特羅富馬酸鹽（FF）之組合，每一種係以微粒化結晶狀材料提供，如表14中所示。微結晶狀GP及FF材料提供兩種活性藥劑粒子，且懸浮粒子係如實例1中所述而製備。在製備此實例中所述之二元共懸浮液時，將GP活性藥劑粒子、FF活性藥劑粒子與懸浮粒子組合在HFA 134a推進劑中。

在此實例中所述之二元共懸浮液係藉由先分配適量的GP與FF活性藥劑粒子及懸浮粒子至內部有濕度控制室（RH<5%）的藥物添加容器（DAV）中而製備。接著將DAV在氮氣下密封且連接至含有12公斤HFA-134a的懸浮液容器。接著漿液係藉由將0.5-1公斤HFA-134a添加至DAV中，接著將其從懸浮液容器移出且溫和旋轉而形成。接著將漿液轉移回到懸浮液混合容器中且以額外的HFA-134a稀釋，以葉輪溫和攪拌而形成目標濃度的最終懸浮液。接著將懸浮液在開始填充之前以最短的時間經由幫浦再循環至填充系統中。在整個填充過程期間持續混合及再循環。將閥放置在MDI貯罐上，且接著藉由真空軋花法，或HFA-134a沖洗法及接著閥軋花法以空氣沖洗。接著將軋花之貯罐以計量筒調整的適量懸浮液通過閥填充。

表14：格隆銨及福莫特羅富馬酸鹽粒子尺寸分布

名稱	d_{10}(微米)	d_{10}(微米)	d_{10}(微米)	跨距
FF API	0.6	1.9	4.1	1.8
GP API	0.5	1.3	3.0	1.9

用於填充的懸浮液係藉由先分配適量的微粒化格隆銨與福莫特羅富馬酸鹽晶體及懸浮粒子至內部有濕度控制室（RH<5%）的藥物添加容器（DAV）中而製備。在本發明實例中，將懸浮粒子以三個等份量添加，分別在第一個添加之後插入GP的添加及第二個添加之後插入FF的添加。接著將DAV在氮氣下密封且連接至含有12公斤HFA-134a的懸浮液容器。接著漿液係藉由將0.5-1公斤HFA-134a添加至DAV中，接著將其從懸浮液容器移出且溫和旋轉而形成。接著將漿液轉移回到懸浮液混合容器中且以額外的HFA-134a稀釋，以葉輪溫和攪拌而形成目標濃度的最終懸浮液。接著將懸浮液在開始填充之前以最短的時間經由幫浦再循環至填充系統中。在整個填充過程期間持續混合及再循環。將閥放置在MDI貯罐上，且接著藉由真空軋花法，或HFA-134a沖洗法及接著閥軋花法以空氣沖洗。接著將軋花之貯罐以計量筒調整的適量懸浮液通過閥填充。

製備含有在此實例中所述之二元共懸浮液的MDI，以含有兩種不同劑量的GP及FF。特別地，製備第一回的二元共懸浮液組成物，以提供每一致動作用18微克GP及每一致動作用4.8微克FF（〝低劑量〞），及製備第二回的二元共懸浮液組成物，以提供每一致動作用36微克GP及

每一致動作用4.8微克FF（〝高劑量〞）。除了二元共懸浮液組成物以外，製備單療法FF及GP共懸浮液組成物。如以二元共懸浮液所述製備單療法共懸浮液組成物，除了彼等僅包括一種活性藥劑粒子（GP或FF）以外。調配單療法共懸浮液且製備單療法MDI，以提供下列的靶定輸送劑量：每一致動作用18微克GP及每一致動作用0.5、1.0、3.6或4.8微克FF。提供每一致動作用0.5微克FF及1微克FF的組成物及MDI被稱為〝超低〞劑量。

以含有根據此實例所製備之共懸浮液組成物的MDI所達成之藥物特異性空氣動力學尺寸分布係如實例1中所述而測定。在圖18中論證從低及高劑量二元共懸浮液所獲得的GP之空氣動力學尺寸分布的比例性以及在二元與單療法共懸浮液之間的等效性。在相同的方式中，在圖19中論證從包括超低、低及高劑量組成物的二元及單療法共懸浮液所獲得的FF之空氣動力學尺寸分布的比例性。

亦如實例1中所述測量超低劑量FF單療法MDI的輸送劑量均勻性。就1微克/致動作用及0.5微克/致動作用之組成物與系統的DDU顯示於圖20中。甚至以超低劑量達成希望的劑量輸送均勻性。

申請專利範圍

1.一種可從計量供應劑量吸入器遞送之醫藥組成物，其包含：

懸浮介質，其包含醫藥上可接受之推進劑；

第一種活性藥劑粒子，其包含格隆銨（glycopyrrolate）或其醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物；

第二種活性藥劑粒子，其包含福莫特羅（formoterol）或其醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物；

第三種活性藥劑粒子，其包含布地奈德（budesonide）或其醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物；及

一或更多種可呼吸的懸浮粒子，其中該一或更多種可呼吸的懸浮粒子之每一者對於每 100 份懸浮介質係以少於約 1 份溶於該懸浮介質中且包括多孔化微結構；

且其中該懸浮粒子的總質量超過該活性藥劑粒子的總質量。

2.根據請求項 1 之醫藥組成物，其中該推進劑係選自氫氟烷烴（HFA）推進劑、全氟化化合物（PFC）推進劑及其組合。

3.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該懸浮介質沒有額外的成分。

4.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該懸浮介質

包含 HFA。

5.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中至少一種懸浮粒子包含磷脂。

6.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該多孔化微結構包含 1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼（DSPC）及氯化鈣。

7.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該懸浮粒子係以選自介於約 1 毫克/毫升與約 15 毫克/毫升之間之濃度包括在該懸浮介質中。

8.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該至少一種懸浮粒子各自呈現介於約 10 微米與約 500 奈米之間的 MMAD。

9.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該至少一種懸浮粒子各自呈現介於約 0.5 微米與約 15 微米之間的體積中位光學直徑。

10.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該懸浮粒子的總質量對活性藥劑粒子的總質量之比值係大於約 1 及至多約 200。

11.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中至少 50 體積%之活性藥劑粒子呈現 5 微米或更小的光學直徑。

12.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該活性藥劑之至少一種係實質上結晶。

13.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該活性藥劑之各者係實質上結晶。

14.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中至少 90 體積%之該第一種活性藥劑粒子呈現約 7 微米的光學直徑。

15.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該第一種活性藥劑粒子係以足以提供該計量供應劑量吸入器之每一致動作用至多約 10 微克之遞送劑量的格隆銨之濃度存在於該組成物中。

16.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該格隆銨之醫藥上可接受之鹽係選自氟化物、氯化物，溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽，磷酸鹽，甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、對-氯苯甲酸鹽、二苯基乙酸鹽或三苯基乙酸鹽、鄰-羥基苯甲酸鹽、對-羥基苯甲酸鹽、1-羥基萘-2-羧酸鹽、3-羥基萘-2-羧酸鹽、甲烷磺酸鹽及苯磺酸鹽。

17.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該格隆銨之醫藥上可接受之鹽係選自氟化物、氯化物、溴化物及碘化物之鹽。

18.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該格隆銨之醫藥上可接受之鹽係溴化 3-[（環戊基羥苯基乙醯基）氧基]-1,1-二甲基吡咯錠。

19.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該福莫特羅之醫藥上可接受之鹽係選自氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、富馬酸、馬來酸、乙酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸、抗壞血酸、琥珀酸、戊二酸、葡萄糖酸、丙三甲酸、油酸、

苯甲酸、對-甲氧基苯甲酸、水楊酸、鄰-或對-羥基苯甲酸、對-氯苯甲酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸及 3-羥基-2-萘羧酸之鹽。

20.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該福莫特羅之醫藥上可接受之鹽係福莫特羅富馬酸鹽。

21.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該第二種活性藥劑粒子係以足以提供該計量供應劑量吸入器之每一致動作用在約 2 微克及約 10 微克之間之遞送劑量的福莫特羅之濃度存在於該組成物中。

22.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該第二種活性藥劑粒子係以足以提供該計量供應劑量吸入器之每一致動作用至多約 5 微克之遞送劑量的福莫特羅之濃度存在於該組成物中。

23.根據請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中該第三種活性藥劑粒子係以足以提供該計量供應劑量吸入器之每一致動作用至多約 240 微克之遞送劑量的布地奈德之濃度存在於該組成物中。

24.一種根據請求項 1 至 23 中任一項之醫藥組成物之用途，其係用於製備用於治療遭遇發炎性或阻塞性肺部疾病或症狀的病患之藥劑。

25. 一種根據請求項 1 至 23 之醫藥組成物之用途，其係用於製備治療患有選自氣喘、COPD、在其他藥物療法之後的氣道過度反應惡化、肺血管收縮、發炎、過敏、妨礙呼吸、呼吸窘迫症候群、肺性高血壓、與囊腫纖維化

相關之肺發炎及與囊腫纖維化相關之肺阻塞之疾病或症狀的病患之藥劑。

26.一種根據請求項 1 至 23 中任一項之醫藥組成物之用途，其係用於製備治療患有 COPD 的病患之藥劑。

27.一種根據請求項 1 至 23 中任一項之醫藥組成物之用途，其係用於製備治療患有氣喘的病患之藥劑。

28.一種根據請求項 1 至 23 中任一項之醫藥組成物之用途，其係用於製備治療患有過敏性鼻炎或鼻竇炎的病患之藥劑。

圖 式

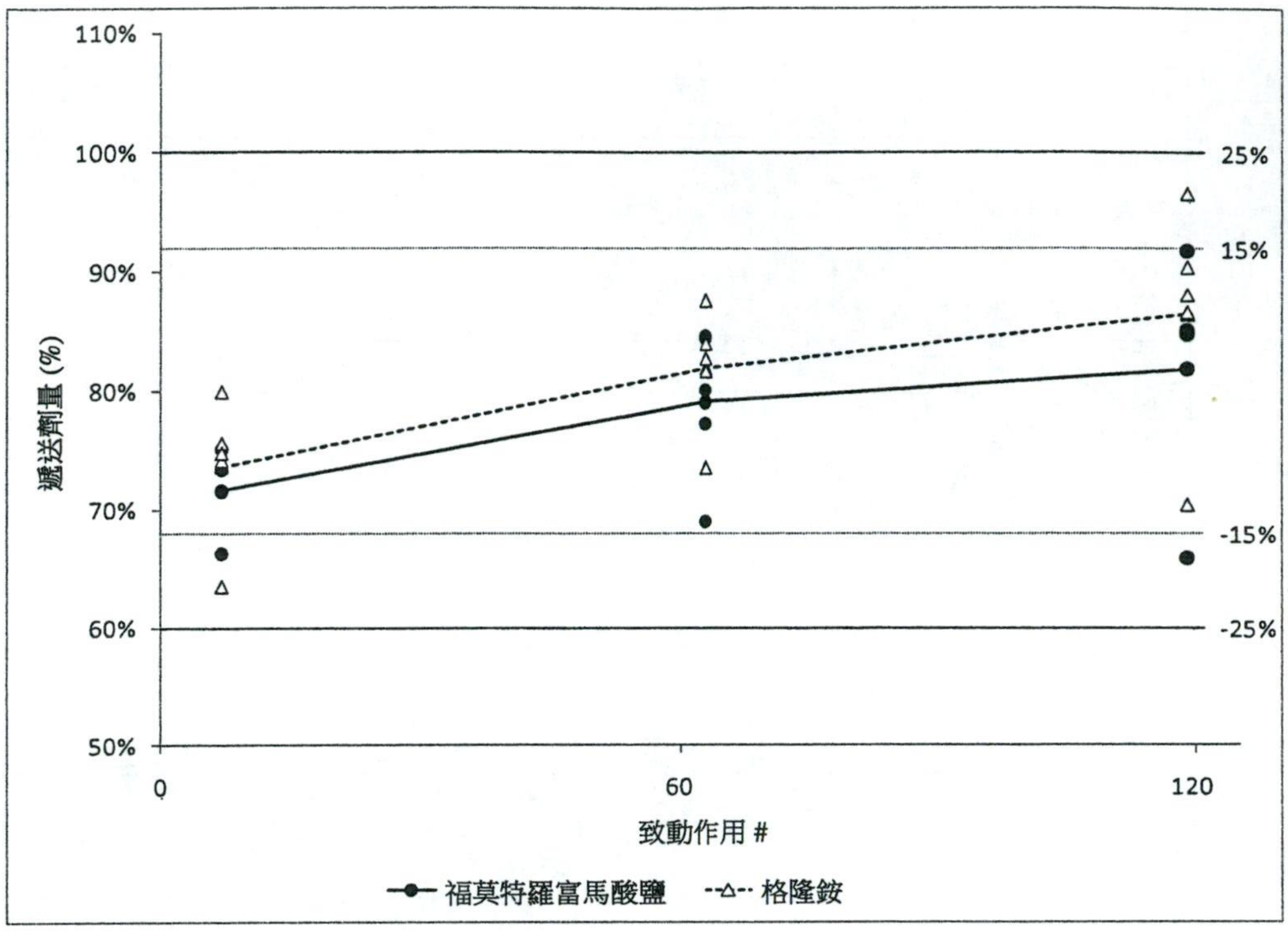


圖 1

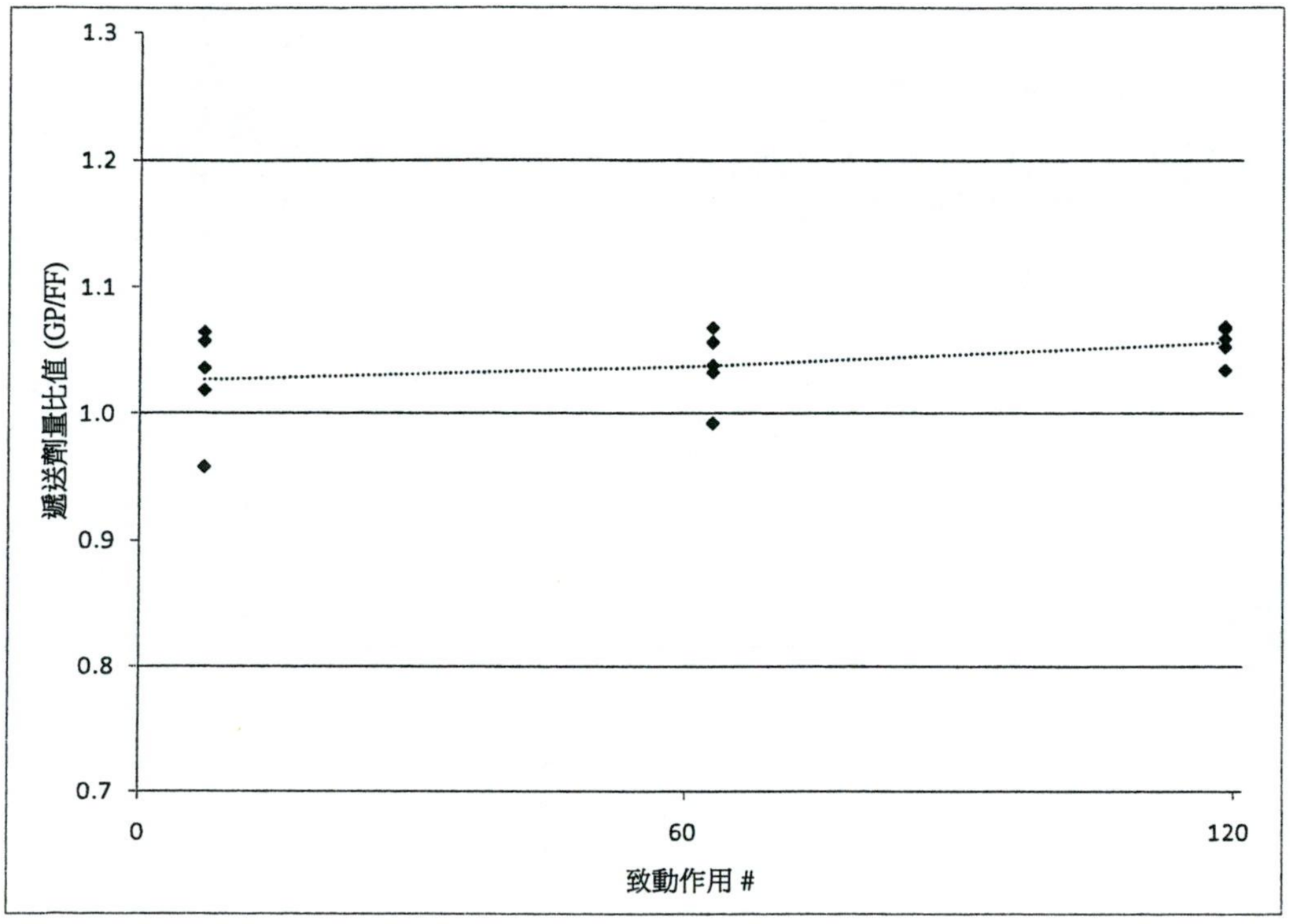


圖2

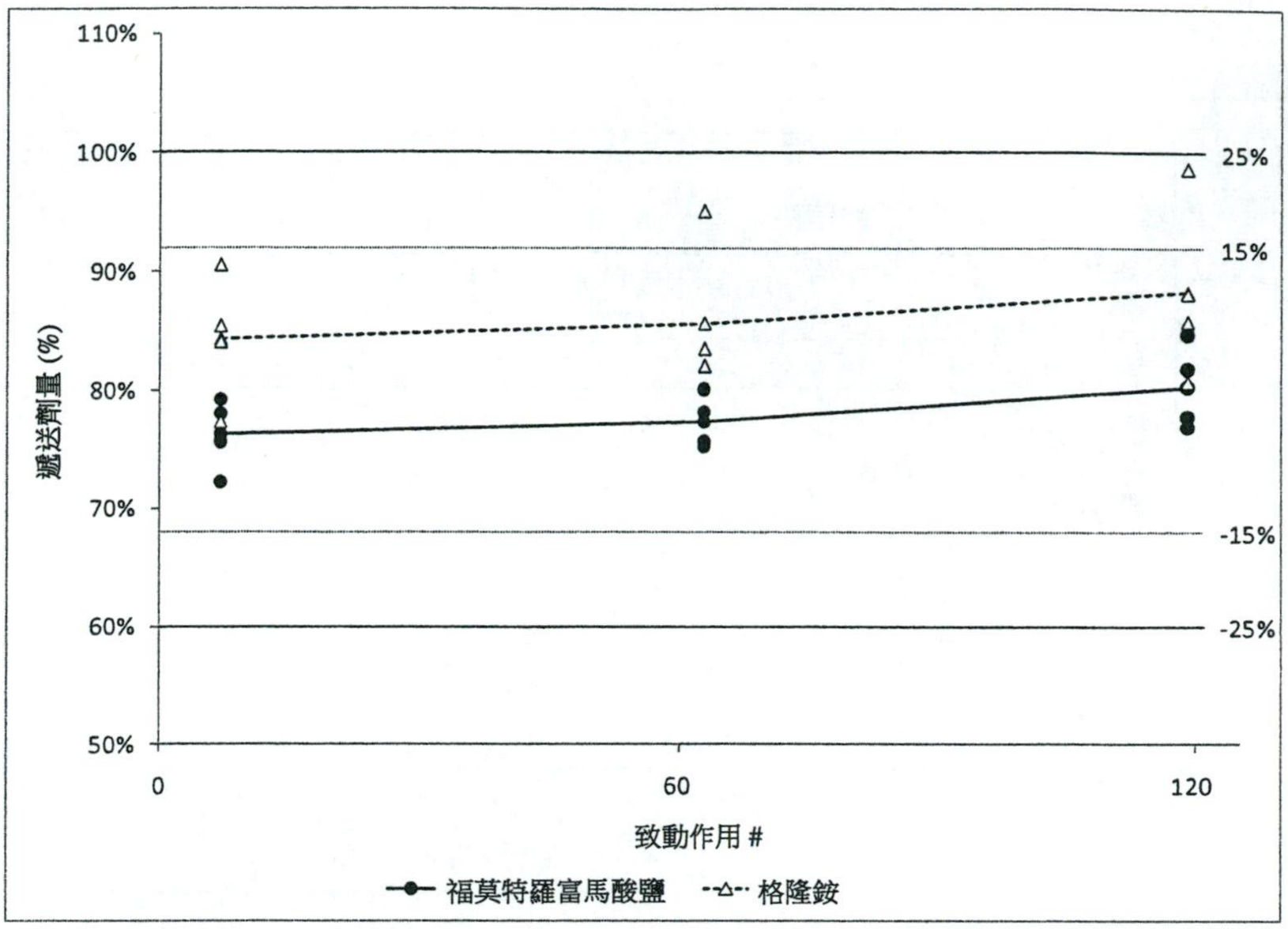


圖 3

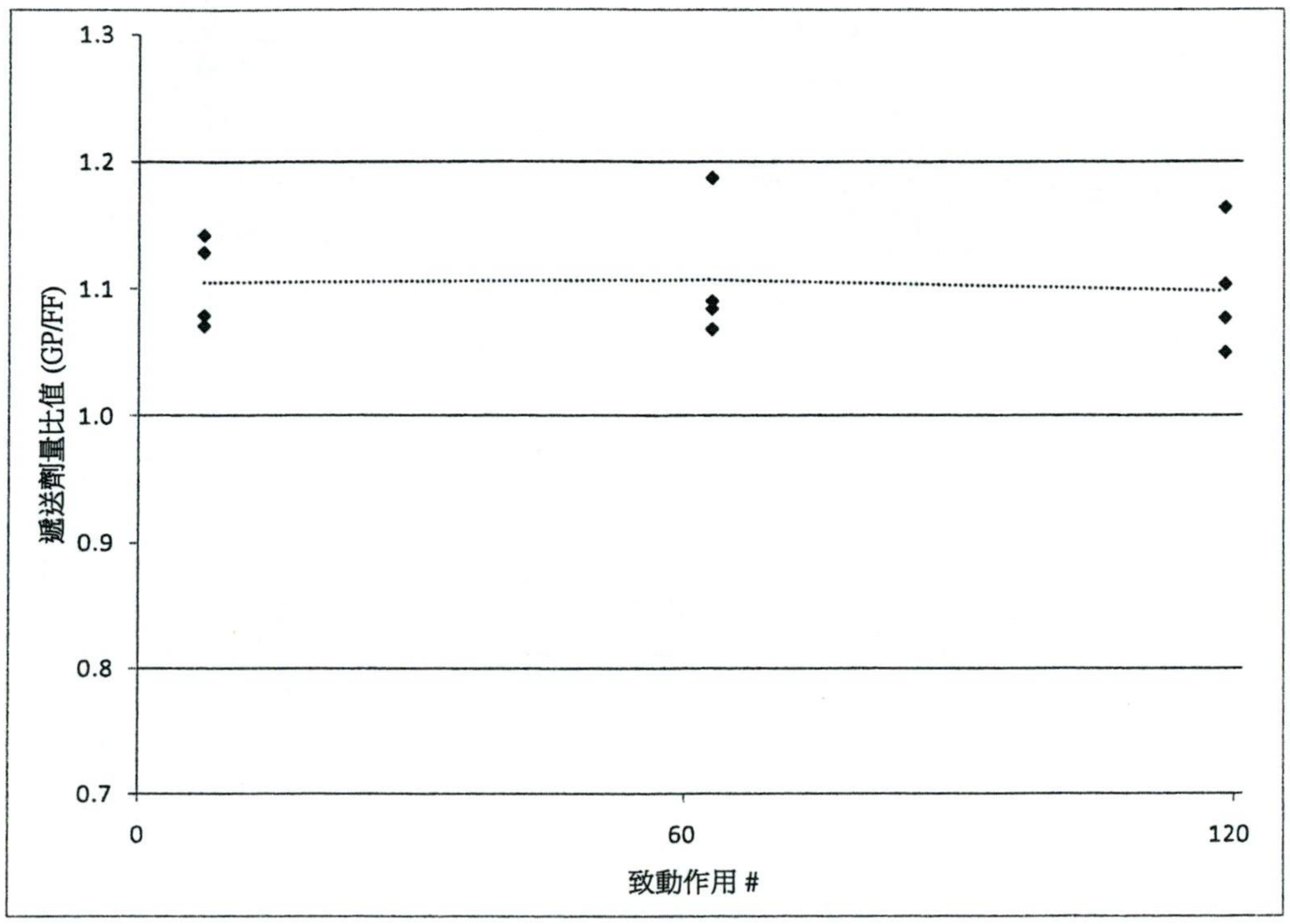


圖4

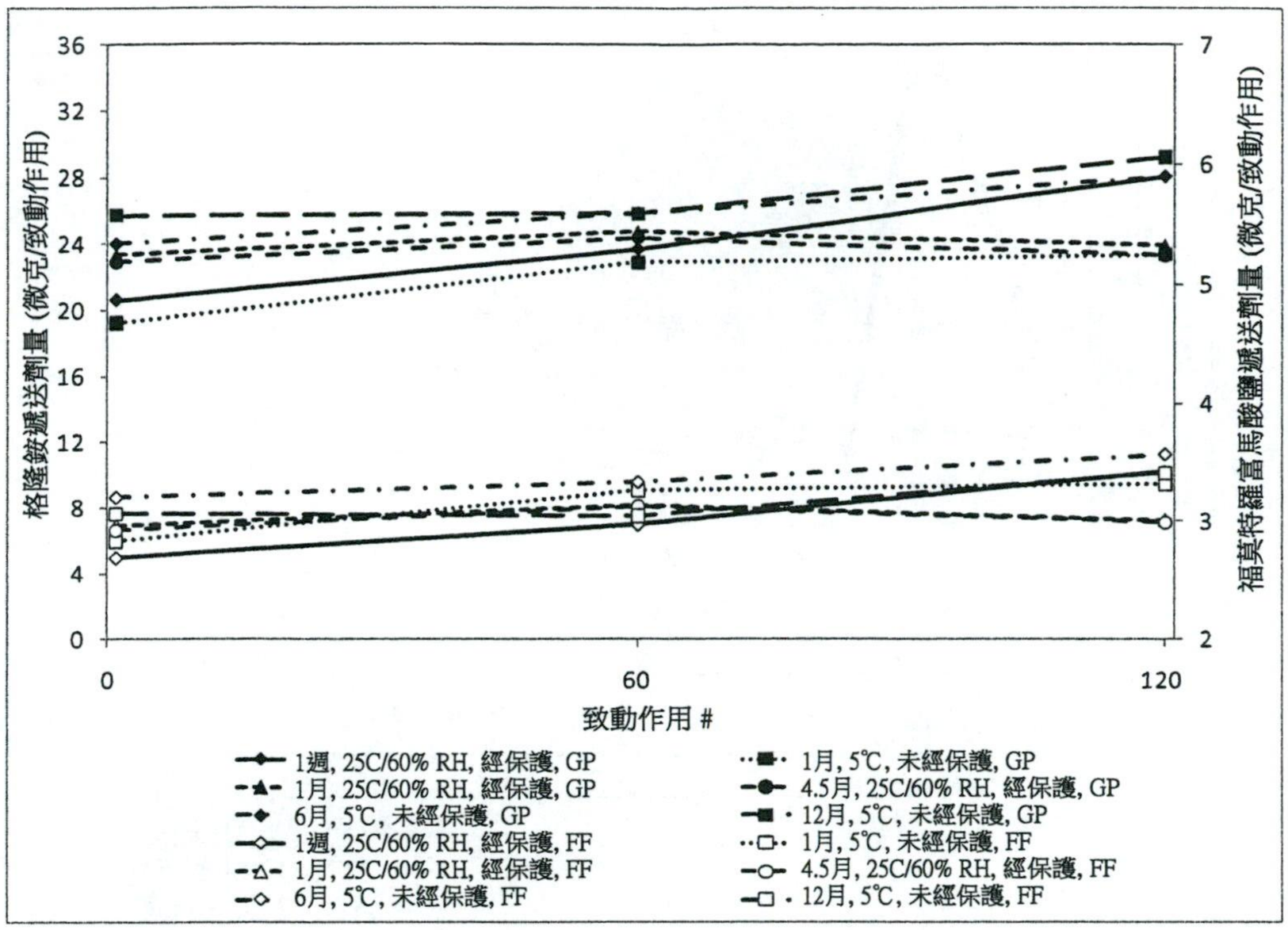
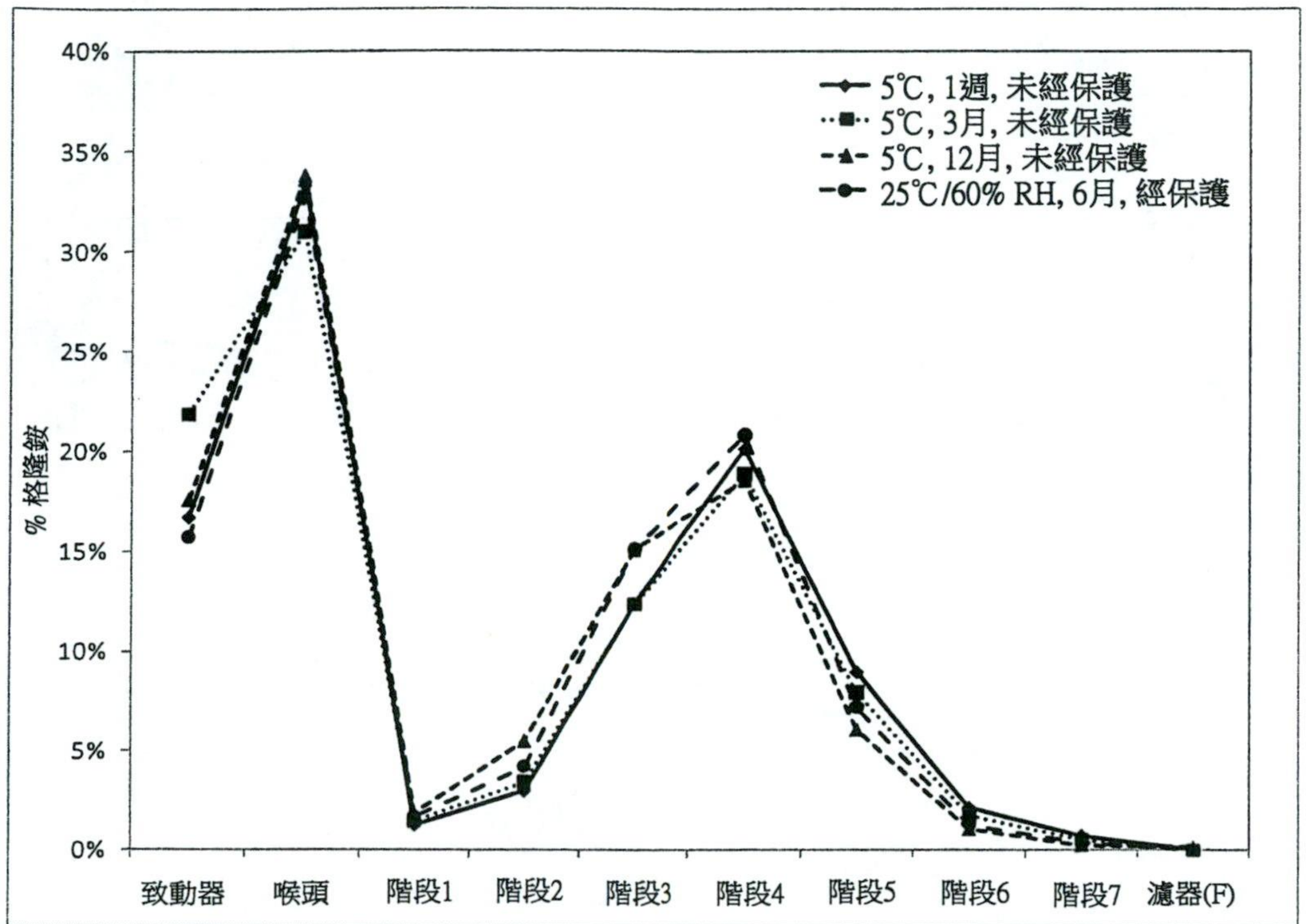

格隆銨遞送劑量 (微克/致動作用)
福莫特羅富馬酸鹽遞送劑量 (微克/致動作用)
致動作用 #
0
60
120
0
4
8
12
16
20
24
28
32
2
3
4
5
6
7
1週, 25C/60% RH, 經保護, GP
1月, 25C/60% RH, 經保護, GP
6月, 5℃, 未經保護, GP
1週, 25C/60% RH, 經保護, FF
1月, 25C/60% RH, 經保護, FF
6月, 5℃, 未經保護, FF
1月, 5℃, 未經保護, GP
4.5月, 25C/60% RH, 經保護, GP
12月, 5℃, 未經保護, GP
1月, 5℃, 未經保護, FF
4.5月, 25C/60% RH, 經保護, FF
12月, 5℃, 未經保護, FF

圖5


40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
% 格隆鈹
5℃, 1週, 未經保護
5℃, 3月, 未經保護
5℃, 12月, 未經保護
25℃/60% RH, 6月, 經保護
致動器
喉頭
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
濾器(F)

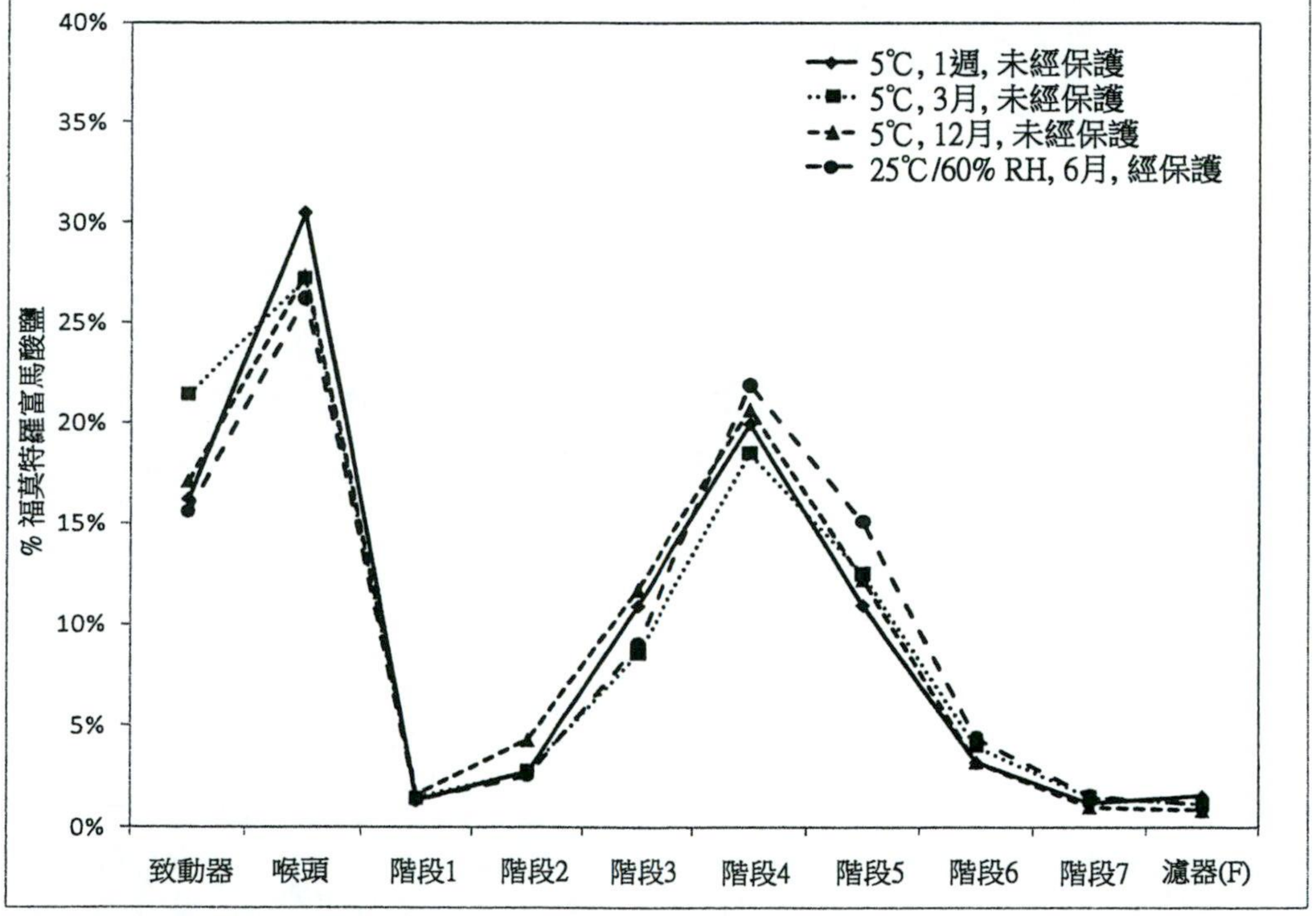
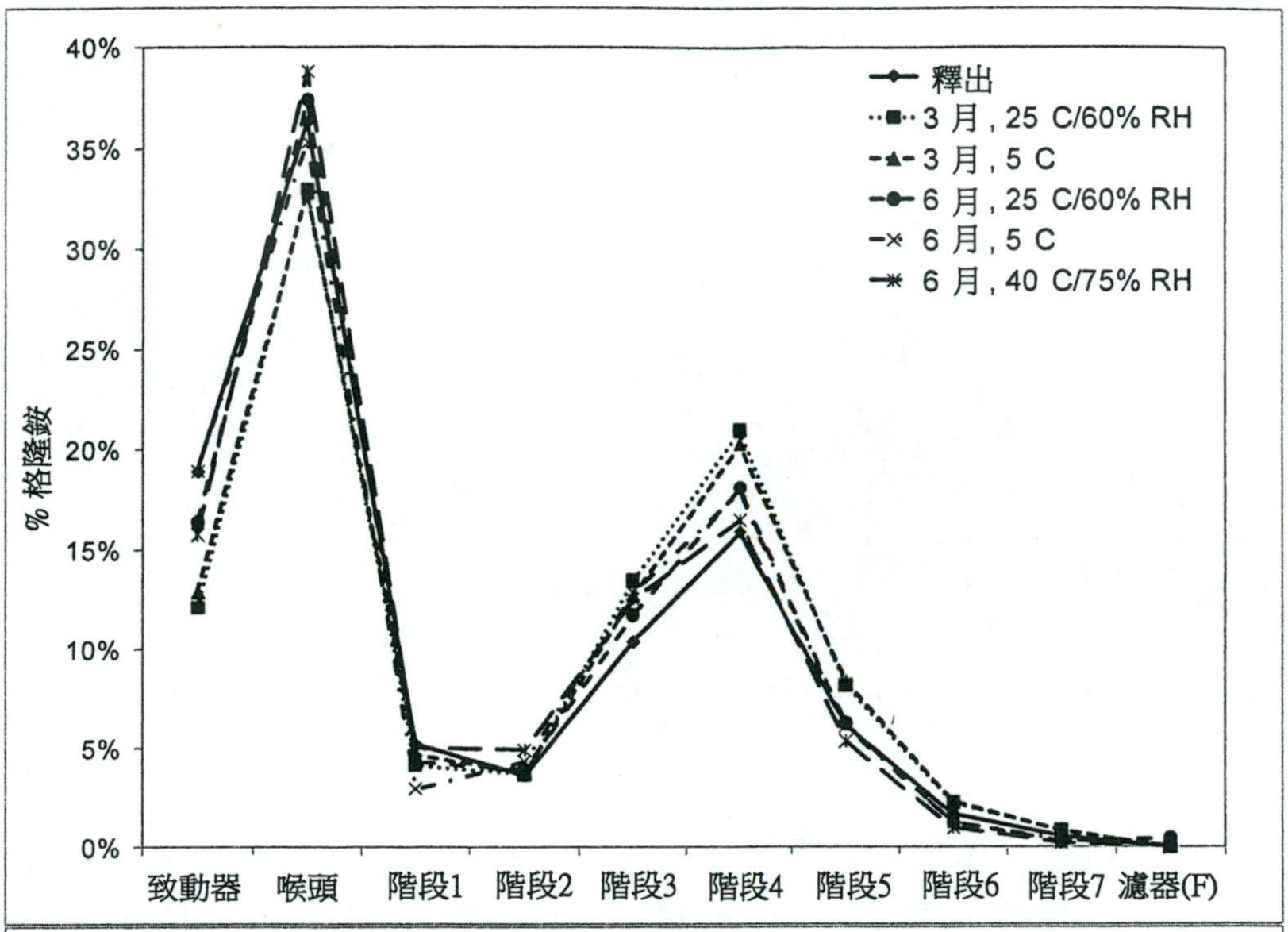

40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
% 福莫特羅富馬酸鹽
5℃, 1週, 未經保護
5℃, 3月, 未經保護
5℃, 12月, 未經保護
25℃/60% RH, 6月, 經保護
致動器
喉頭
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
濾器(F)

圖6


40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
% 格隆銨
釋出
3 月 , 25 C/60% RH
3 月 , 5 C
6 月 , 25 C/60% RH
6 月 , 5 C
6 月 , 40 C/75% RH
致動器
喉頭
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
濾器(F)

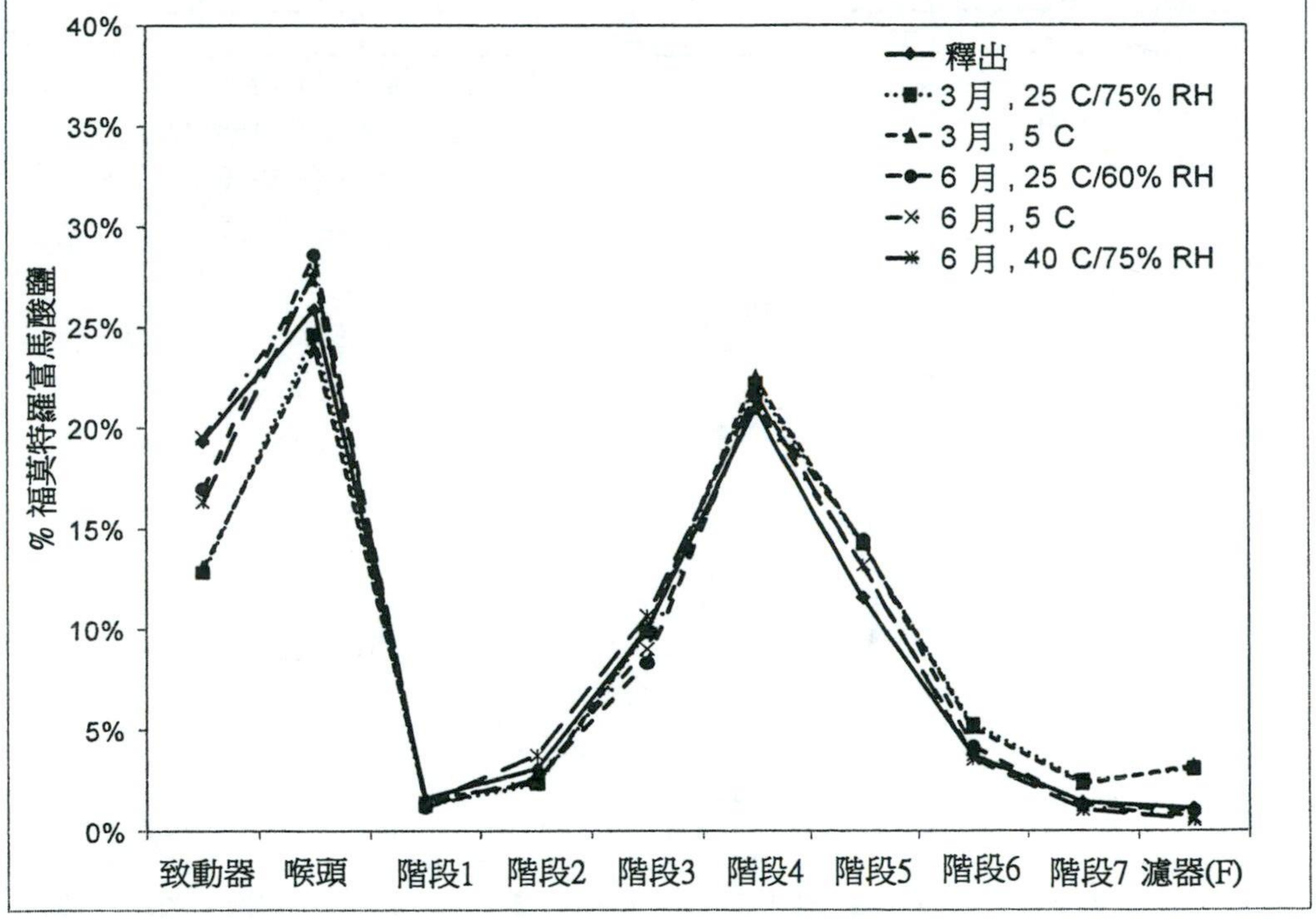
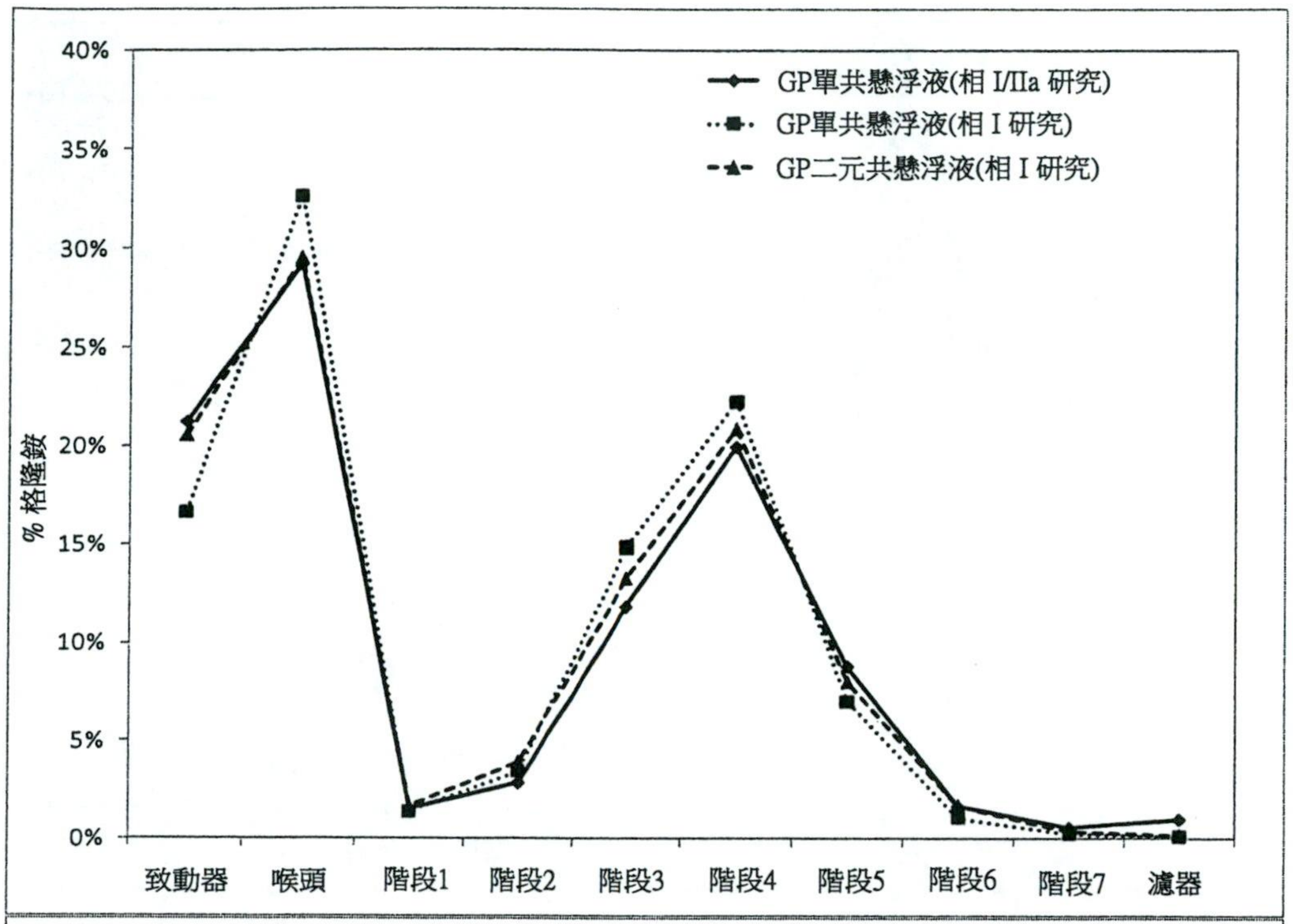

40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
% 福莫特羅富馬酸鹽
釋出
3 月 , 25 C/75% RH
3 月 , 5 C
6 月 , 25 C/60% RH
6 月 , 5 C
6 月 , 40 C/75% RH
致動器
喉頭
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
濾器(F)

圖 7


40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
% 格隆銨
GP單共懸浮液(相 I/IIa 研究)
GP單共懸浮液(相 I 研究)
GP二元共懸浮液(相 I 研究)
致動器
喉頭
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
濾器

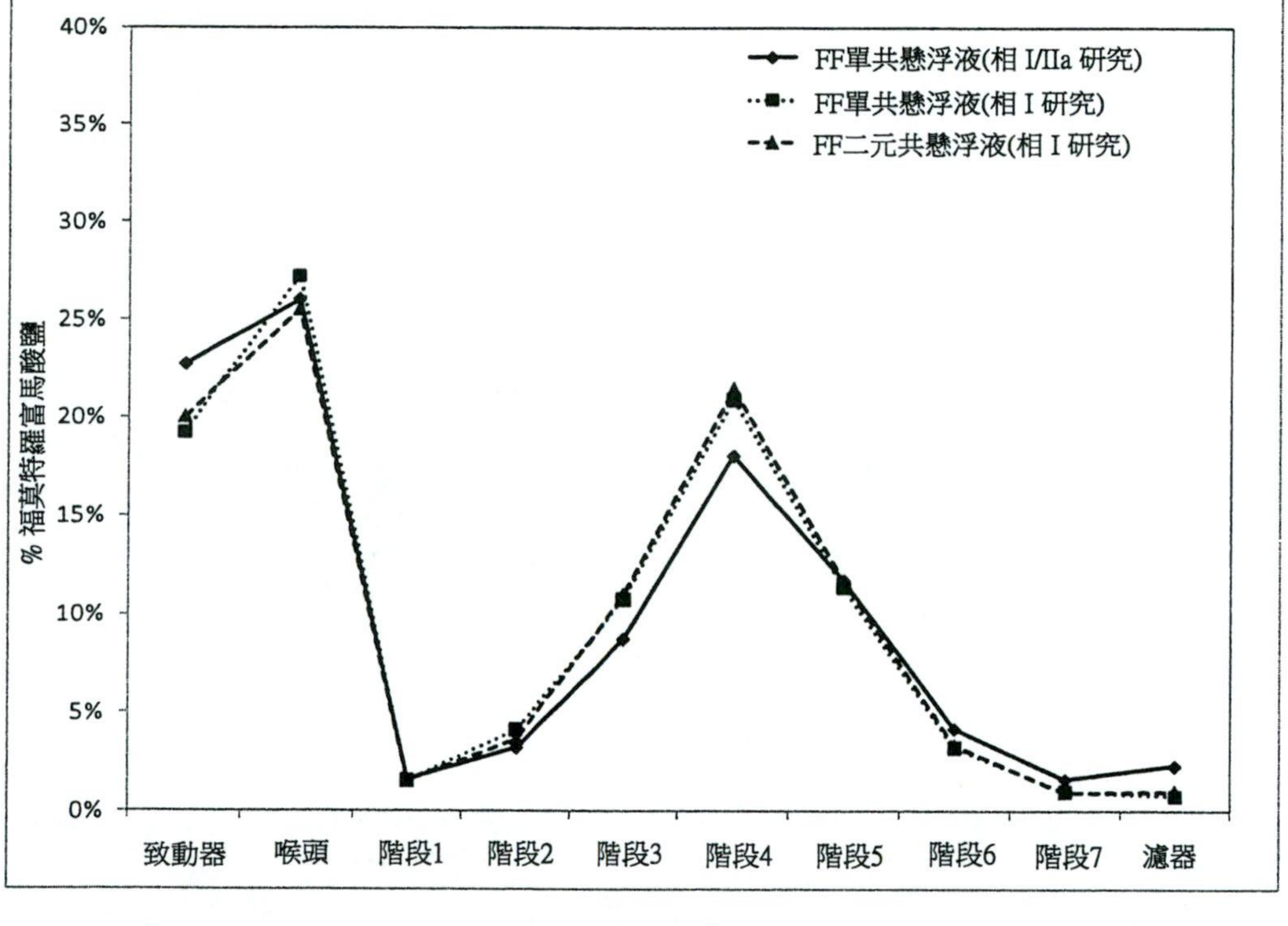

40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
% 福莫特羅富馬酸鹽
FF單共懸浮液(相 I/IIa 研究)
FF單共懸浮液(相 I 研究)
FF二元共懸浮液(相 I 研究)
致動器
喉頭
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
濾器

圖8

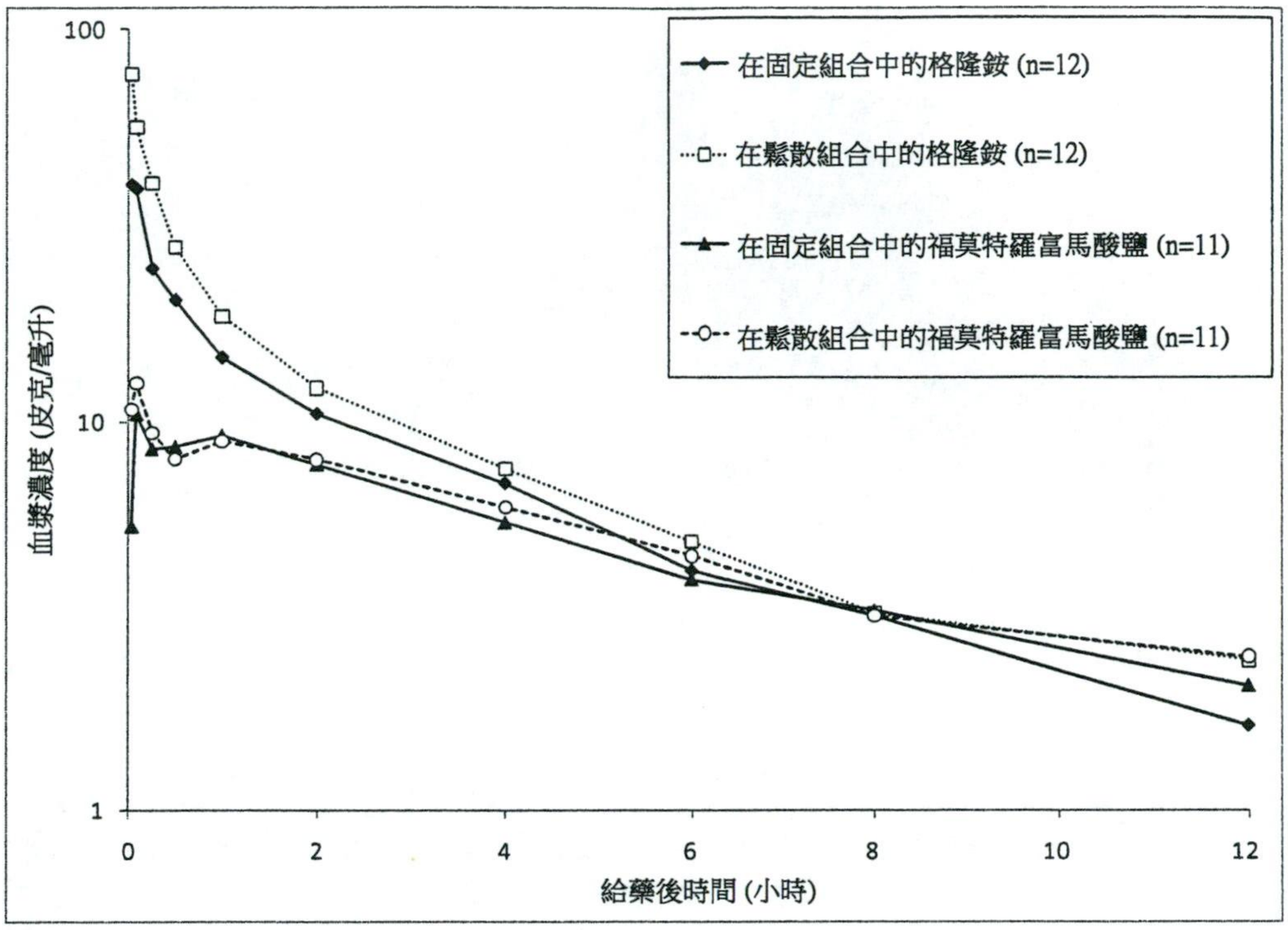

100
10
1
血漿濃度 (皮克/毫升)
0
2
4
6
8
10
12
給藥後時間 (小時)
在固定組合中的格隆銨 (n=12)
在鬆散組合中的格隆銨 (n=12)
在固定組合中的福莫特羅富馬酸鹽 (n=11)
在鬆散組合中的福莫特羅富馬酸鹽 (n=11)

圖 9

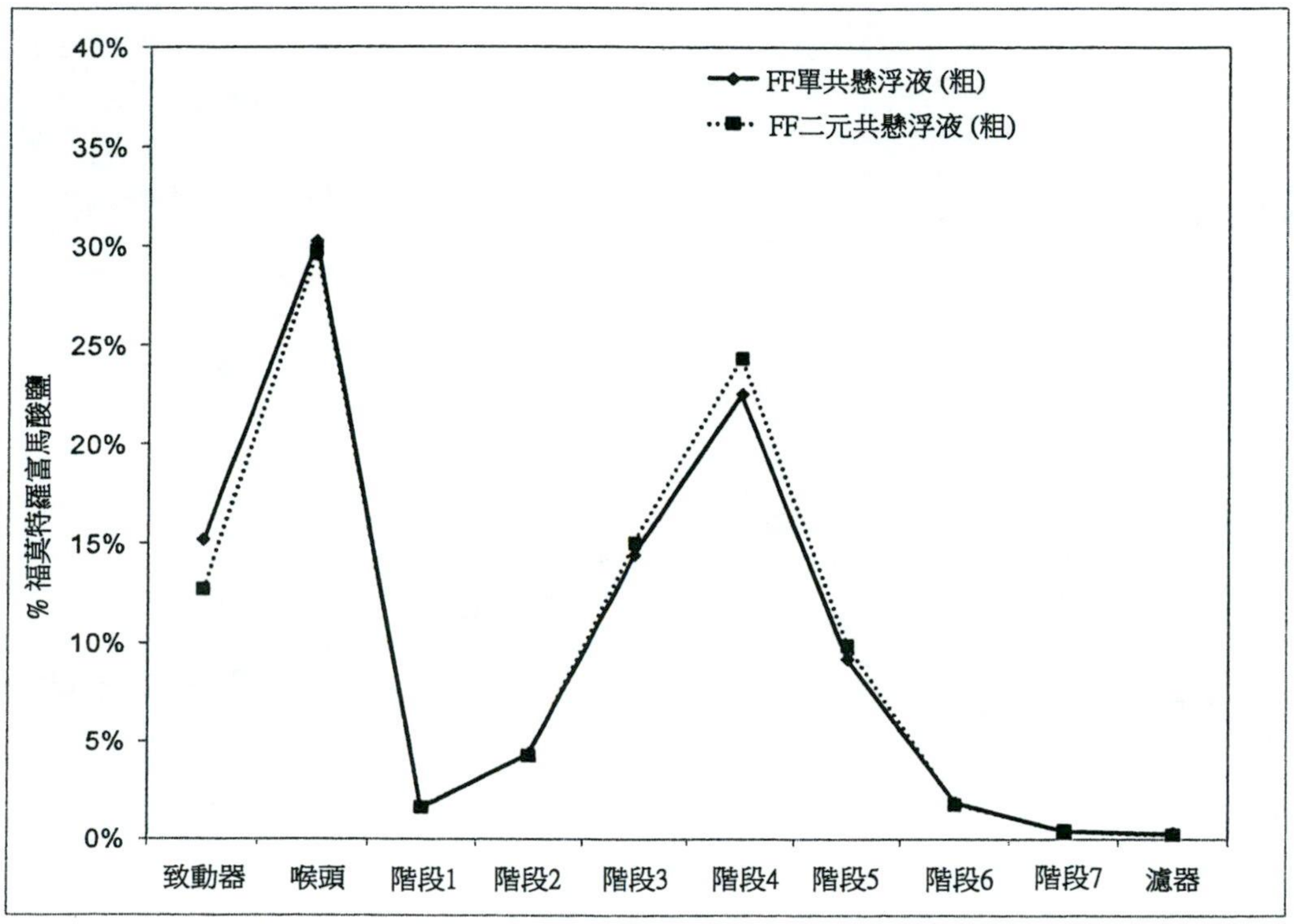

40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
% 福莫特羅富馬酸鹽
FF單共懸浮液 (粗)
FF二元共懸浮液 (粗)
致動器
喉頭
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
濾器

圖10

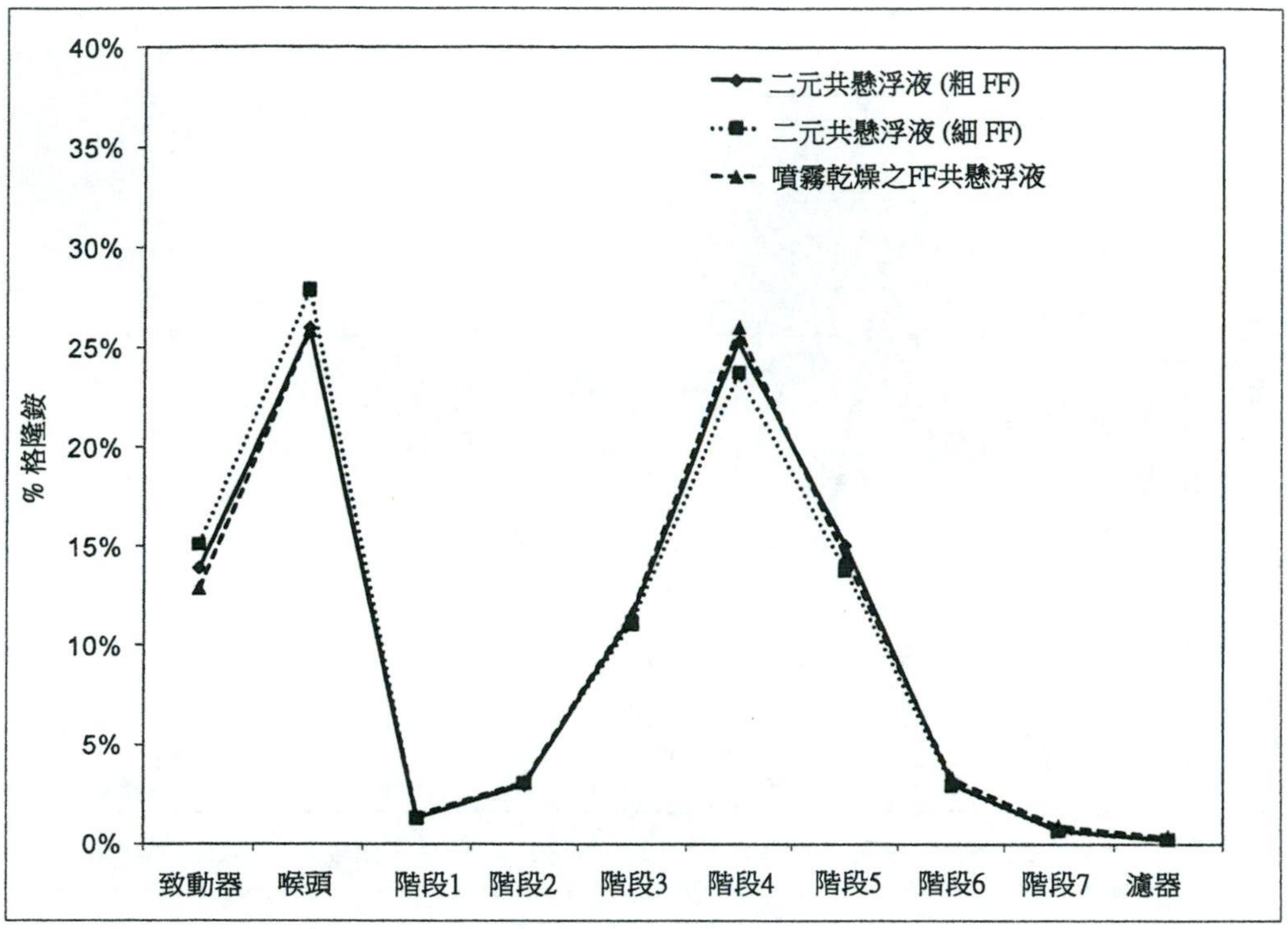

40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
% 格隆銨
二元共懸浮液 (粗 FF)
二元共懸浮液 (細 FF)
噴霧乾燥之FF共懸浮液
致動器
喉頭
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
濾器

圖11

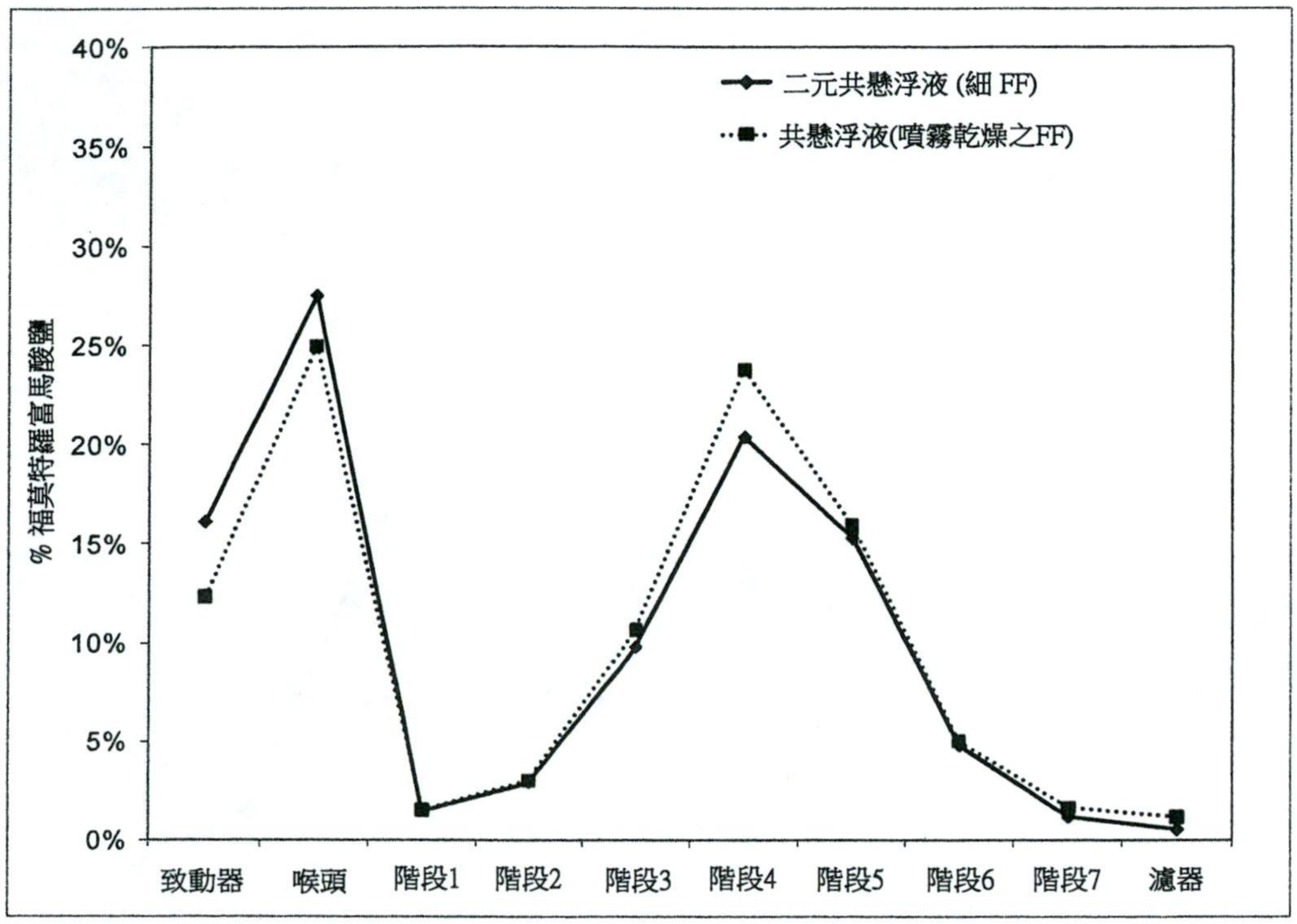

40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
% 福莫特羅富馬酸鹽
二元共懸浮液 (細 FF)
共懸浮液(噴霧乾燥之FF)
致動器
喉頭
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
濾器

圖12

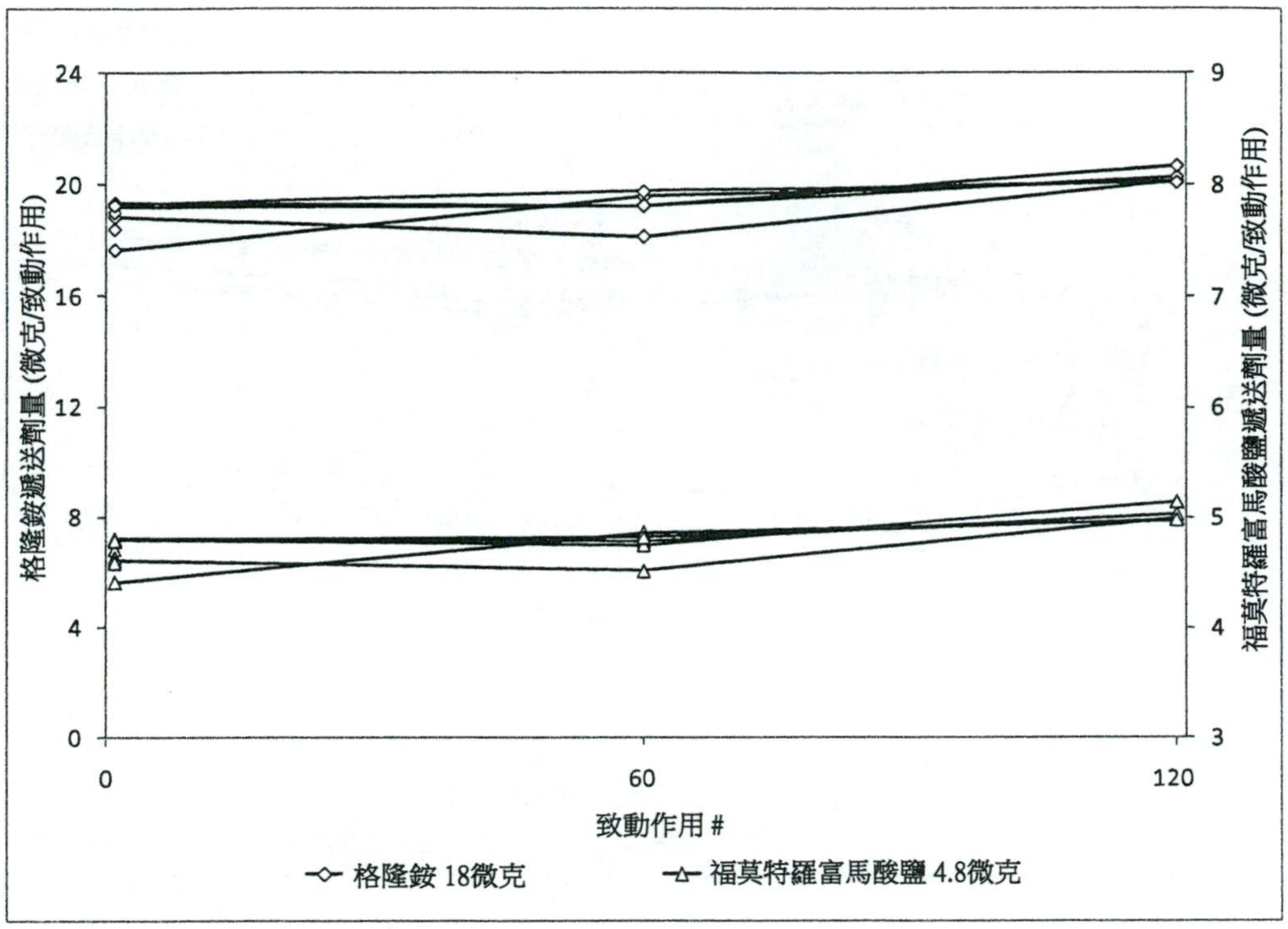

24
20
16
12
8
4
0
9
8
7
6
5
4
3
0
60
120
格隆銨遞送劑量 (微克/致動作用)
福莫特羅富馬酸鹽遞送劑量 (微克/致動作用)
致動作用 #
格隆銨 18微克
福莫特羅富馬酸鹽 4.8微克

圖13

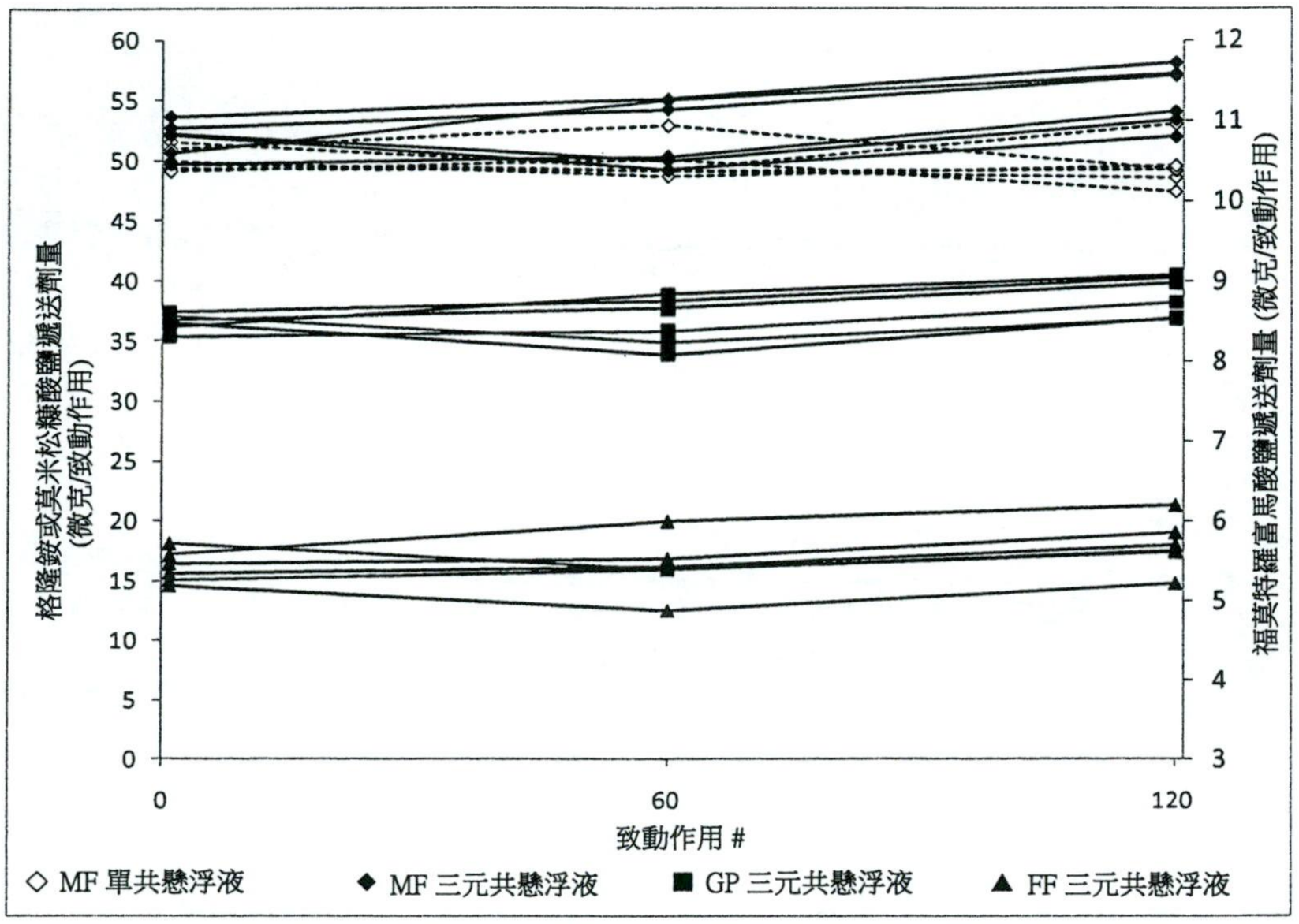

格隆銨或莫米松糠酸鹽遞送劑量
(微克/致動作用)
福莫特羅富馬酸鹽遞送劑量 (微克/致動作用)
致動作用 #
0
60
120
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
◇ MF 單共懸浮液
◆ MF 三元共懸浮液
■ GP 三元共懸浮液
▲ FF 三元共懸浮液

圖14

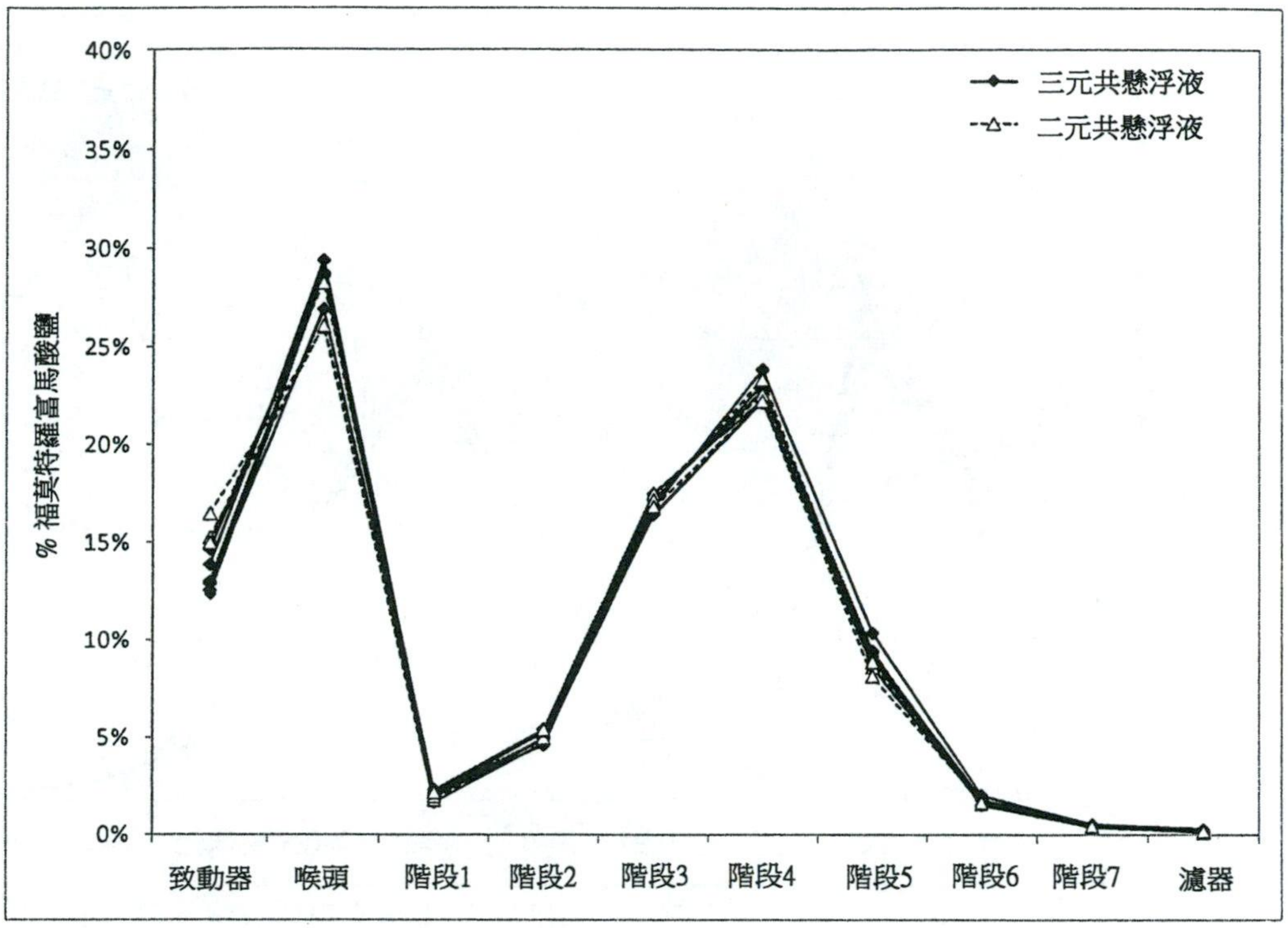

40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
% 福莫特羅富馬酸鹽
三元共懸浮液
二元共懸浮液
致動器
喉頭
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
濾器

圖15

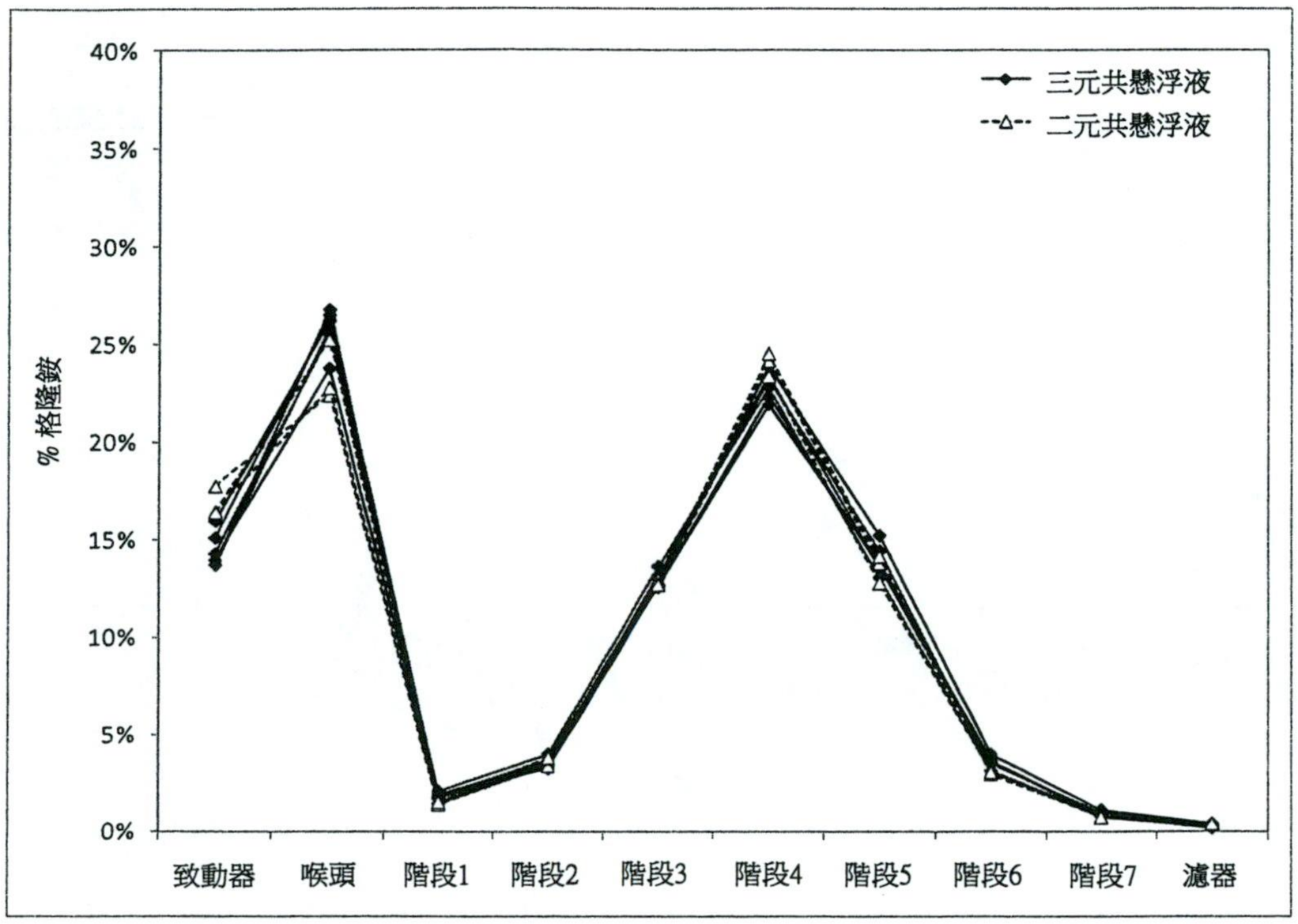

40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
% 格隆銨
三元共懸浮液
二元共懸浮液
致動器
喉頭
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
濾器

圖16

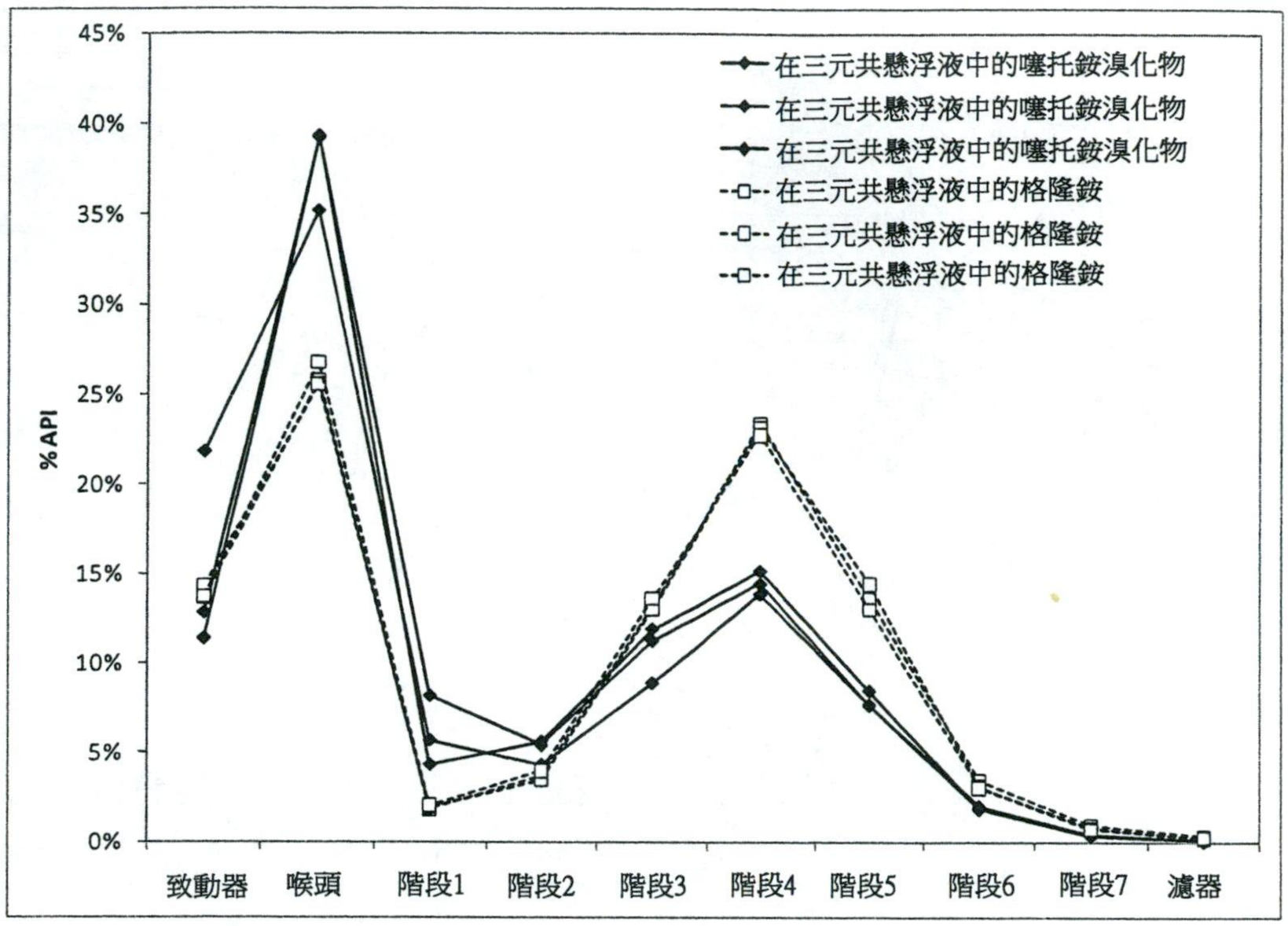

45%
40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
%API
在三元共懸浮液中的噻托銨溴化物
在三元共懸浮液中的噻托銨溴化物
在三元共懸浮液中的噻托銨溴化物
在三元共懸浮液中的格隆銨
在三元共懸浮液中的格隆銨
在三元共懸浮液中的格隆銨
致動器
喉頭
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
濾器

圖17

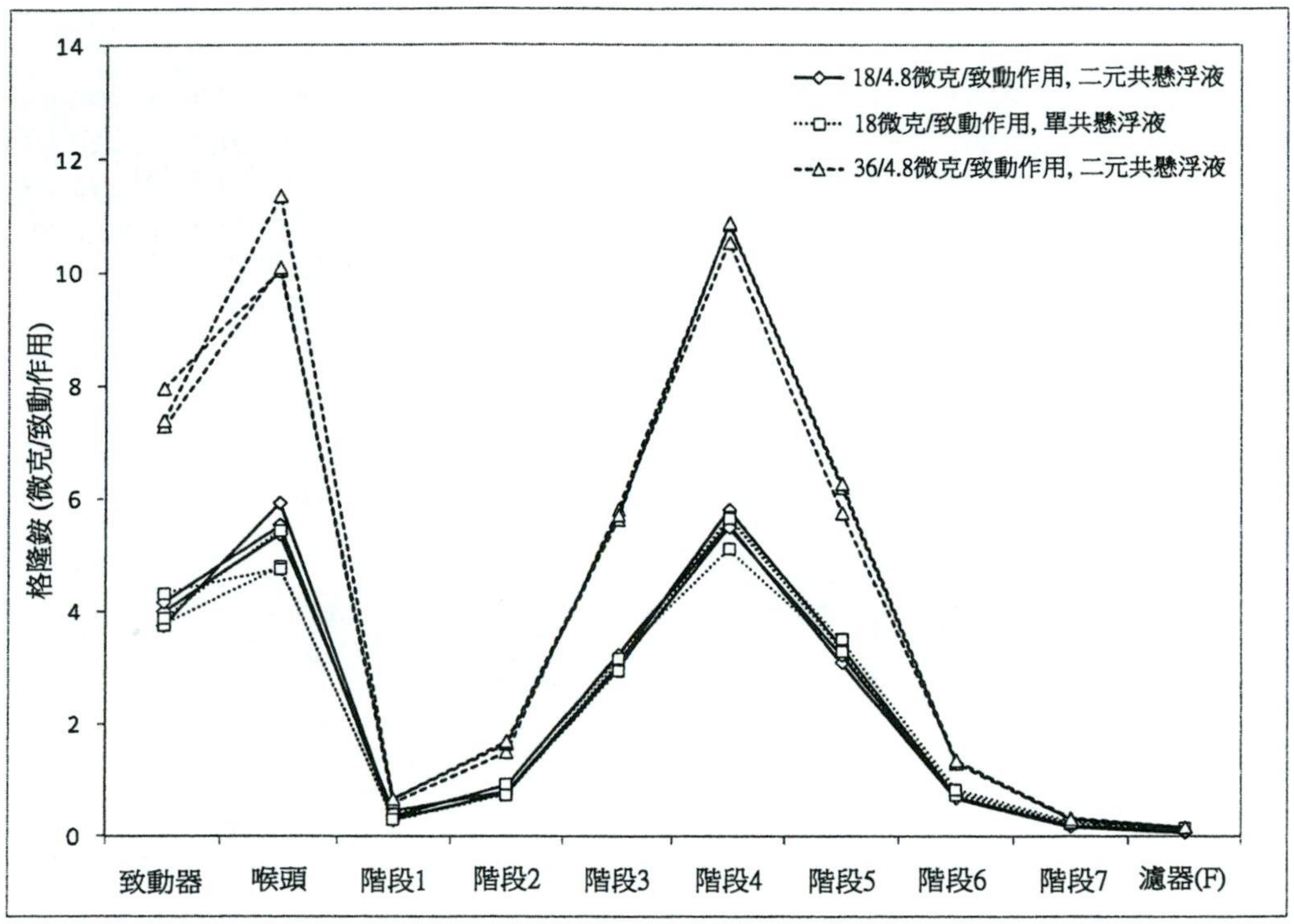

18/4.8微克/致動作用, 二元共懸浮液
18微克/致動作用, 單共懸浮液
36/4.8微克/致動作用, 二元共懸浮液
格隆銨 (微克/致動作用)
0
2
4
6
8
10
12
14
致動器
喉頭
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
濾器(F)

圖18

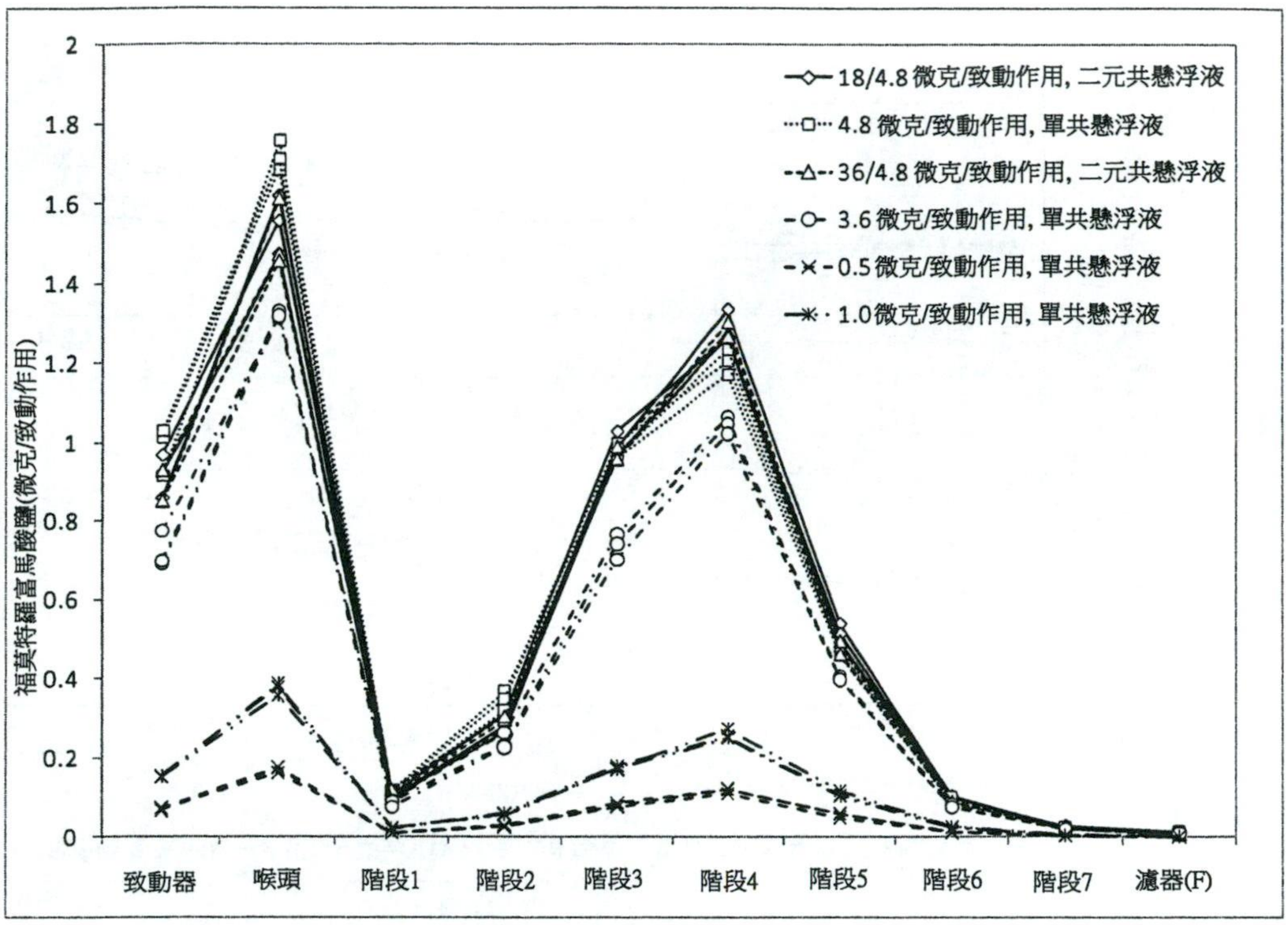

18/4.8 微克/致動作用, 二元共懸浮液
4.8 微克/致動作用, 單共懸浮液
36/4.8 微克/致動作用, 二元共懸浮液
3.6 微克/致動作用, 單共懸浮液
0.5 微克/致動作用, 單共懸浮液
1.0微克/致動作用, 單共懸浮液
福莫特羅富馬酸鹽(微克/致動作用)
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
致動器
喉頭
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
濾器(F)

圖19

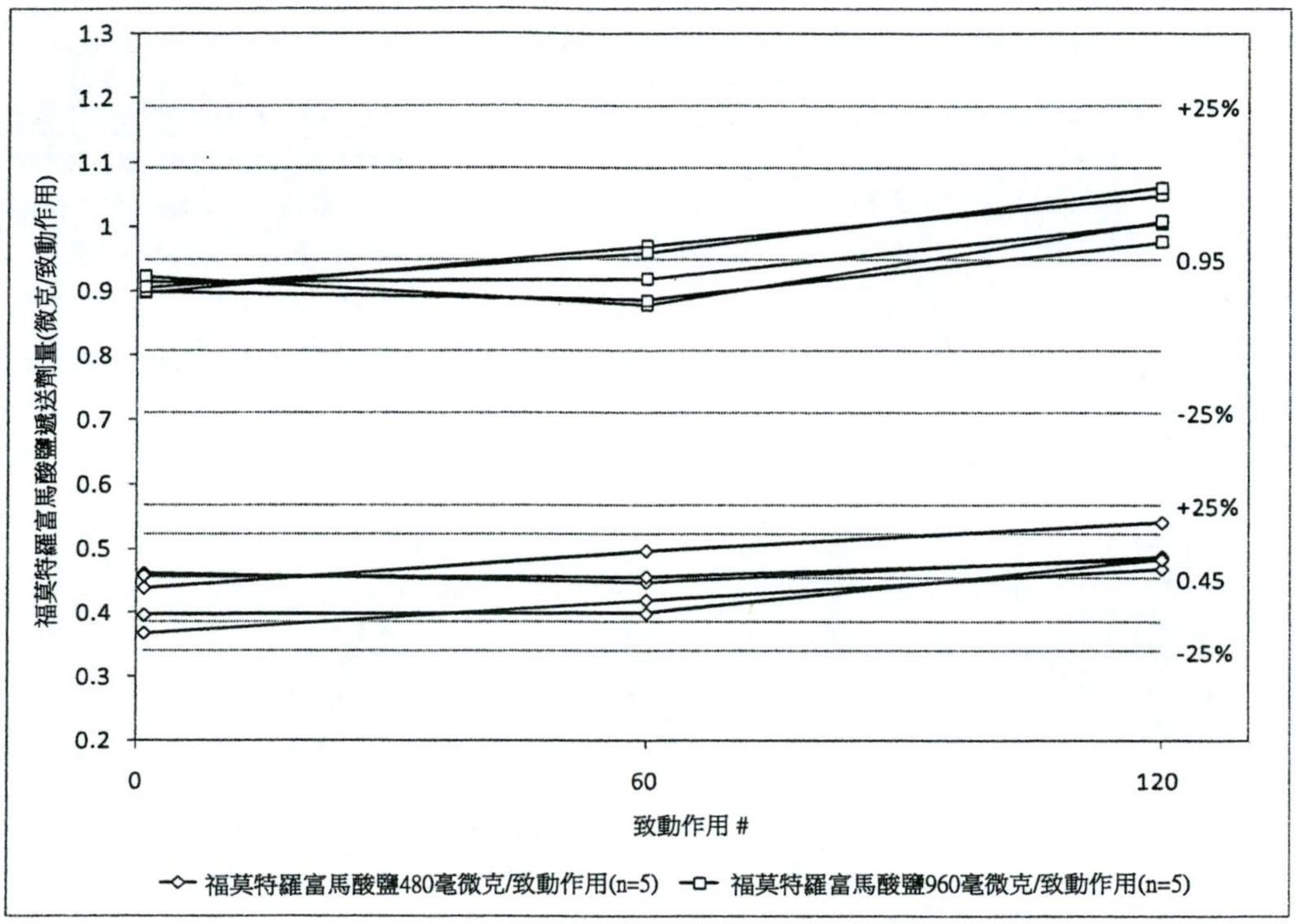

1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
福莫特羅富馬酸鹽遞送劑量(微克/致動作用)
+25%
0.95
-25%
+25%
0.45
-25%
0
60
120
致動作用 #
福莫特羅富馬酸鹽480毫微克/致動作用(n=5)
福莫特羅富馬酸鹽960毫微克/致動作用(n=5)

圖20