

92/08240

發明專利說明書 200401653

(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：92108240

※申請日期：92 4 10

※IPC 分類：A61K9/12; A61K31/46

壹、發明名稱：(中文/英文)

包含噻托鹽類之用於吸入之噴霧調配物

AEROSOL FORMULATION FOR INHALATION CONTAINING A
TIOTROPIUM SALT

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰製藥公司

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

HEINZ HAMMANN

2. 狄特 勞汀

DIETER LAUDIEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國殷格翰市 D-55216 賓格街 173 號

BINGER STRASSE 173, D-55216 INGELHEIM AM RHEIN,
GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

參、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1. 卡霖 德瑞希塞

KARIN DRECHSEL

2. 芭芭拉 尼可勞斯胡克

BARBARA NIKLAUS-HUMKE

3. 克里斯德 希梅澤

CHRISTEL SCHMELZER

4. 佩塔 巴斯

PETRA BARTH

住居所地址：(中文/英文)

1. 德國曼漢市 T2, 4 號

T2, 4 D-68161 MANNHEIM, GERMANY

2. 德國丹希埃德市祖姆穆埃拉克 1 號

ZUM MUEHLACKER 1, D-55432 DAMSCHEID, GERMANY

3. 德國殷格翰市佛芬街 14 號

WELFENSTRASSE 14, D-55218 INGELHEIM AM RHEIN,
GERMANY

4. 德國馬恩茲市沃貝雷勞賓埃梅佛格 17 號

OBERER LAUBENHEIMER WEG 17, D-55131 MAINZ, GERMANY

國籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY

2. 德國 GERMANY

3. 德國 GERMANY

4. 德國 GERMANY

肆、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： 年 月 日。

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 德國；2002年04月11日；10216036.8

2.

3.

4.

5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 德國；2002年04月11日；10216036.8

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

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】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

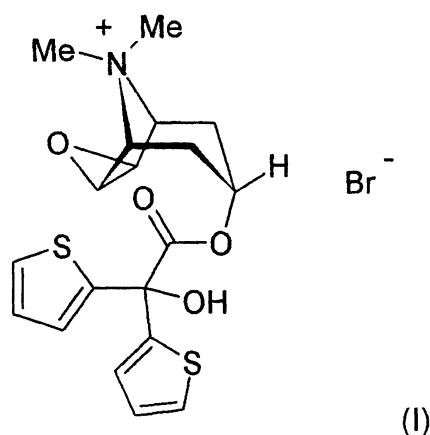
玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於溶解於水之製藥上可接受之噻托鹽類之無推進劑噴霧調配物。根據本發明之調配物特別適合以噴霧器將活性物質噴霧化藉由吸入投予活性物質。較佳之適應症為氣喘及/或 COPD。

【先前技術】

噻托鹽，其化學式為(1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(羥基二-2-噻吩乙醯)氧]-9,9-二甲基-3-雜氧-9-氮陽離子三環[3.3.1.0^{2,4}]壬烷，吾人已知在歐洲專利申請EP 418 716 A1中為溴化噻托。溴化噻托鹽具有以下之化學結構



此化合物具有珍貴的藥理特性且以溴化噻托之名為人所知。噻托及其鹽類是高度有效抗膽鹼之藥物，因此在治療氣喘或 COPD(慢性阻塞性肺炎)上可提供治療效益。溴化噻托一水合物在藥理上亦具有價值。

兩化合物都是本發明較佳之目的。

【發明內容】

本發明係關於此等化合物之液體活性物質調配物，其可由吸入投藥；根據本發明之液體調配物必須合乎高品質標準。

為達成活性物質在肺臟之最佳分佈，使用合適之吸入器將無推進氣體之液體調配物投藥為有道理的。特別適合之吸入器為能夠在幾秒內將具有治療目的所需之劑量之少量液體調配物噴霧化以形成適合治療性吸入之噴霧。在本發明之範圍內，較佳之噴霧器為能夠在較佳一或兩次噴出中，將少於100微升，較佳是少於50微升，最佳是少於20微升之活性物質溶液噴霧化，以形成平均顆粒大小小於20微米，較佳是小於10微米之噴霧，使得此噴霧之可吸入部分相當於治療上有效之量。

這種定量之吸入性液體醫藥組合物以無推進劑方式給藥之儀器，在例如國際專利申請WO 91/14468之“噴霧化元件與方法”及也在WO 97/12687中，比較圖6a及6b及其相伴之敘述有詳述。在這種噴霧器中，醫藥溶液藉由高達500巴之高壓轉變成之噴霧，以肺臟為目標噴出。在本詳細說明之範圍內，參考文獻清楚指的是上述所提文獻之全部內容。

在此種吸入器中，溶液調配物儲存在儲存槽。使用之活性物質調配物在儲存時要足夠穩定是必需的，同時可直接投藥，如果可以無須進一步處理，以配合其醫用目的。此外，它們必須不含任何可能和吸入器反應之成分以致於損害吸入器或溶液或產生之噴霧之藥物品質。

為將溶液噴霧化，使用特別之噴嘴，在WO 94/07607或WO

99/16530中已描述作為例子，其於本文特別作為參考文獻。

WO 98/27959揭示上述吸入器之溶液調配物，其包含作為添加劑之乙二胺四乙酸的二鈉鹽(或二水乙二胺四乙酸二鈉或乙二胺四乙酸二鈉)。對使用上述之吸入器將水溶性之溶液調配物轉變為可吸入性之噴霧來說，本說明傾向使用最低濃度為50 mg/100 ml之乙二胺四乙酸二鈉，以減少噴霧之異常。在本文所揭示之範例中，有一包含溴化噻托之調配物其pH值為3.2或3.4。在此調配物中，活性物質可溶解於水。乙二胺四乙酸二鈉之比例仍為50 mg/100 ml。

令人驚訝的，現在頃發現噻托鹽溶液之水溶性調配物於pH值低於3.2時特別穩定，較佳的為低於3.1。

另發現當使用Respimat®噴霧器噴霧時，如果乙二胺四乙酸二鈉之量介於每100克調配物5毫克和20毫克之間，這類調配物在與先前技藝中已知包含溴化噻托之調配物比較，顯示釋出組成物之散佈減少。根據本發明調配物之噴霧品質是很好的。以此法產生之噴霧對吸入給藥有非常良好之特性。此外，根據本發明調配物具有較佳的穩定性且減少病人對乙二胺四乙酸二鈉之負擔。

因此本發明之目的為提供一含有製藥上可接受之噻托鹽且合乎高標準所需之水溶性活性物質調配物，使用之前於本文所提之吸入器以達成溶液最佳之噴霧效果。根據本發明活性物質調配物必須具有足夠高之醫藥品質，其應有幾年儲存期之藥物穩定性，較佳的至少一年，更佳的為兩年。

另一目的為提供無推進劑之包含噻托鹽溶液調配物，使

用吸入器於壓力下將之噴霧化，利用產生之噴霧所遞送之組成物可再現性地落於特定之範圍內。進一步目標為提供以水為溶劑包含噻托鹽作為液體調配物之可吸入之調配物，其是穩定的且減少病人對化學物質之負擔至最低程度。

根據本發明，任何製藥上可接受之噻托鹽可使用作為此調配物。當噻托鹽一詞使用於本發明之範圍內時，是作為噻托類之參照。對噻托之參照相當於游離之銨根陽離子。噻托鹽因此包含一陰離子作為相對離子。可用於本發明之範圍內之噻托鹽較佳為包含除了以噻托為相對離子(陰離子)，還有氯離子，溴離子，碘離子，甲磺酸根離子，對甲苯磺酸根離子及/或甲基硫酸根離子之化合物。

在本發明之範圍內較佳以溴化噻托為鹽類。在本發明範圍內溴化噻托之參照通常務必要作為所有可能之非晶態及晶態之改性溴化噻托之參照。例如這些在其晶體結構中可含有溶劑分子。根據本發明，在所有溴化噻托之晶體改性中含有水(水合物)的為較佳。在本發明之範圍內特別佳的為使用一水溴化噻托。

本調配物較佳為不含任何其他不含有噻托之活性物質或本身為製藥上可接受之鹽類。

根據本發明調配物中一種或多種之噻托鹽類溶解於水中。不使用其他溶劑。特別的是，此調配物無推進氣體。

根據本發明此調配物較佳為只含單一種噻托鹽，較佳的為溴化噻托或一水溴化噻托。然而，此調配物亦可能含有不同噻托鹽類與溶劑締合物之混合物。

依據最後之藥物製備物之噻托比例，噻托鹽之濃度決定於所要尋求之治療效果。大部分對噻托反應之不適，噻托之濃度介於每100克調配物0.01克和每100克調配物0.06克之間。因為此調配物之密度為 1 g/cm^3 ，100克之調配物對當於100 ml之體積。在本說明之範圍內，“每100 ml”或“/100 ml”的表達方式，在每種狀況下的意義為每100毫升之調配物，除非不同的陳述。0.015 g/100 ml至0.055 g/100 ml之量為較佳的，0.02 g/100 ml至0.05 g/100 ml之量為更佳的。最佳的量為從每100毫升調配物 0.023 ± 0.001 克至每100 毫升調配物 0.045 ± 0.001 克。

根據本發明調配物之pH值介於2.7和3.1之間，較佳的為介於2.8和3.05之間，更佳的為介於2.80和3.0之間，最佳的為2.9。

以添加藥理上可接受之酸調整pH值。合此目的較佳之無機酸範例包括：氫氯酸(鹽酸)、氫溴酸、硝酸、硫酸及/或磷酸。

特別適合之有機酸範例為抗壞血酸、檸檬酸，蘋果酸、酒石酸、順丁烯二酸、琥珀酸、延胡索酸、醋酸、甲酸及/或丙酸等。較佳之無機酸為氫氯酸和硫酸。也可能使用與活性物質形成酸加成鹽之酸。

在有機酸之中抗壞血酸，延胡索酸和檸檬酸為較佳的，最佳的為檸檬酸。必要時，上述酸之混合物也可使用，特別在除了具有酸化之性質外還具有其他性質之酸的情況下，例如作為調味劑或抗氧化劑之酸，例如檸檬酸與抗壞血酸。

在上述所提之酸中，清楚指明氫氯酸和檸檬酸為特別佳。

必要時，藥理上可接受之鹼可用於精確地滴定pH值。適合的鹼包括例如鹼性金屬氫氧化物和鹼性金屬碳酸鹽。較佳的鹼性離子為鈉。如果使用這類的鹼，必須注意確保包含在最後醫藥調配物之最終鹽與上述酸在藥理上是相容的。

根據本發明，此調配物包含乙二胺四乙酸(EDTA)或其一種已知鹽類，例如乙二胺四乙酸鈉或二水乙二胺四乙酸二鈉，作為穩定劑或錯合物作用物。使用乙二胺四乙酸二鈉為較佳。

根據乙二胺四乙酸二鈉之含量為介於每100毫升調配物5毫克與每100毫升調配物20毫克之間，較佳的為介於每100毫升調配物5毫克和每100毫升調配物15毫克之間，更佳的為介於每100毫升調配物8毫克和每100毫升調配物12毫克之間，最佳的為每100毫升調配物10毫克。

若使用一不同乙二胺四乙酸鹽或其酸，則使用類似量之錯合劑。

關於乙二胺四乙酸二鈉之評論亦類似應用於其他可與之相比的可能添加物，雖然不如乙二胺四乙酸或其鹽良好，但其具有錯合性質可作為取代使用，例如氮三乙酸及其鹽類。

在本發明之範圍內，錯合劑較佳為意指能夠進入配位共價鍵之分子。較佳的，這些化合物應該具有錯合陽離子的效力，最佳的是金屬離子。

根據本發明，其他藥理上可接受之輔助劑可添加於此調

配物中。

在本文中輔助劑和添加劑意指任何藥理上可接受，治療上可用之物質，其不是一活性物質，但可於藥理上適合之溶劑中與活性物質一起調配，以俾改善活性物質調配物之品質。較佳的，在所欲的治療狀況下，這些物質無藥理作用或無相當的或至少無所欲的藥理作用。這些輔助劑和添加劑包括例如其他之穩定劑、錯合劑、抗氧化劑、及/或可延長最終醫藥調配物保存期限之防腐劑、調味劑、維生素及/或其他此項技藝中已知之添加劑。此添加物亦包含藥理上可接受之鹽類，例如氯化鈉。

較佳之賦形劑包括抗氧化劑，例如抗壞血酸，但其前提為其無用於調整pH值，維生素A、維生素E、生育醇和相似之維生素，或人體的維生素前驅物。

可添加防腐劑以保護調配物免於病原菌之污染。適合之防腐劑為先前技藝所已知，特別是氯化苄烷銨，或苯甲酸，或苯甲酸鹽，例如苯甲酸鈉其濃度為先前技藝所知。較佳的，根據本發明，添加氯化苄烷銨於調配物中。氯化苄烷銨之量介於每100毫升調配物5毫克和每100毫升調配物20毫克之間，較佳的為介於每100毫升調配物5毫克和每100毫升調配物15毫克之間，更佳的為介於每100毫升調配物8毫克和每100毫升調配物12毫克之間，最佳的是每100毫升調配物10毫克。

較佳的調配物除了水溶劑和噻托鹽之外，只包含氯化苄烷銨，乙二胺四乙酸二鈉和調整pH值所需之酸，較佳為氫

氯酸。

如已提過的，溴化噻托描述於EP 418 716 A1。

結晶之一水溴化噻托可使用下列詳述之方法得到。

根據本發明，為了製備結晶之一水合物，用EP 418 716 A1所揭示之方法所得之溴化噻托，例如首先要溶解於水，加熱，以純化活化的活性碳，且在除去活化的活性碳後，於緩慢降溫時一水溴化噻托則慢慢結晶。

較佳為遵守如下之步驟：

在合適空間之反應容器中，溶劑與例如由EP 418 716 A1所示方法已得之溴化噻托混合。

對放入之每一莫耳溴化噻托，使用0.4至1.5公斤的水為溶劑，較佳為0.6至1公斤，最佳為約0.8公斤。

加熱攪拌所得之混合物，較佳至高於50°C，最佳至高於60°C。可選擇之最高溫度由使用之溶劑(水)沸點所決定。較佳的為混合物加熱至80至90°C之範圍內。

活化的活性碳，不論是乾燥或用水潤溼，加入此溶液中。較佳為10至50克，更佳為15至35克，最佳約為25克之活化之活性碳，放入所使用之每莫耳溴化噻托中。若需要，於加入含有溴化噻托之水溶液前，用水懸浮活化的活性碳。為懸浮活化之活性碳，對放入之每莫耳溴化噻托，使用70至200克的水，較佳的為100至160克，更佳的約為135克。如果活化之活性碳預先懸浮於水，在加入含溴化噻托之水溶液前，建議用等量之水再次沖洗。

加入活化的活性碳後，以恆溫持續攪拌5至60分鐘，較佳

的為10至30分鐘，更佳的為約15分鐘，並且過濾得到之混合物以去除活化活性碳。接著用水沖洗濾紙。對所使用之每莫耳之溴化噻托，本處使用140至400克的水，較佳的為200至320克，最佳的約為270克之。

然後將濾液緩慢冷卻至較佳為20至25°C之溫度。冷卻較佳的冷卻速率為每10至30分鐘1至10°C，較佳的發生於每10至30分鐘2至8°C，更佳的為每10至20分鐘3至5°C，最佳的約為每20分鐘3至5°C。若需要，冷卻至20至25°C可接著進一步冷卻至20°C以下，較佳為10至15°C。

冷卻完成之後持續攪拌20分鐘至3小時，較佳為40分鐘至2小時，更佳約為1小時以完成結晶。

接著用過濾或抽氣過濾去除溶劑以分離獲得之結晶。如果證明需要將獲得之結晶進一步清洗，建議以水或丙酮為清洗之溶劑。為清洗獲得之一水溴化噻托結晶，0.1升至1.0升之溶劑可使用於所放入之每莫耳溴化噻托，較佳為0.2升至0.5升，更佳約為0.3升。若必要可重複清洗步驟。獲得的產物以真空乾燥或使用循環熱氣直至獲得2.5至40%之水含量。

根據一方面，本發明因此係又關於使用上述步驟所得到一水溴化噻托結晶之上述型態之溶液調配物。

根據本發明包含溴化噻托之醫藥調配物使用於上文中所提之此種吸入器為較佳，根據本發明以產生無推進劑之噴霧。在這時候我們應再次清楚提到上文所描述之專利文件以為參考。

如開始所提，較佳吸入器之進一步改良具體實施例揭示於WO 97/12687及其圖六。此噴霧器(Respimat[®])可以有利地產生根據本發明包含噻托鹽為活性物質之可吸入噴霧。因為其圓柱之形狀且小於長9至15公分寬2至4公分之手方便取握之大小，此裝置可被病患攜帶至任何一處。此噴霧器在高壓下由小噴嘴噴出固定體積之醫藥調配物，以產生可吸入之噴霧。

較佳之噴霧器基本上由上方外殼部分，幫浦外殼部分，噴嘴，鎖住鉗，彈簧外殼部分，彈簧與儲存容器所組成，其特徵為：

- 固定於上方外殼部分之幫浦外殼與一端攜帶有噴嘴或噴嘴設計之噴嘴本體
- 附有閥體之中空活塞
- 位於上方外殼部分且固定中空本體之動力升起凸緣
- 位於上方外殼部分之鎖住鉗結構
- 帶有彈簧之彈簧外殼位於其中，利用旋轉軸承可旋轉安裝上方外殼部分
- 下方外殼部份以軸之方向固定於彈簧外殼部分。

附有活門本體之中空活塞對當於WO 97/12687所揭示之元件。它部分突出於幫浦容納部分之圓柱且在圓柱中傾向軸可移動的。特別參考圖1至4尤其是圖3及說明相關部分。於彈簧鬆開之時，附有活門本體之中空活塞於高壓末端施加5至60百萬巴斯卡(約50至600巴)之壓力於溶液上，較佳為10至60百萬巴斯卡(約100至600巴)，即活性物質溶液可測得之

量。較佳為10至50微升之體積，更佳為10至20微升之體積，然而每次激發10至15微升之體積為特別佳。

活門本體較佳安裝於面對噴嘴本體之中空活塞末端。

於噴嘴本體之噴嘴較佳為微結構，即以微工程製造。微結構之噴嘴本體例如揭示於WO 99/16530；因此作為本說明內容之參考，特別是圖1及相關之描述。

噴嘴本體包含例如兩層玻璃與/或矽緊密地固定在一起所，至少其中之一具有一或多個微結構孔道連結噴嘴入口末端與出口末端。於噴嘴出口末端至少有一環形或非環形開口，2至10微米深，5至15微米寬，深度較佳為4.5至6.5微米，長度為7到9微米。

若噴嘴有多數開口，較佳為兩個，噴嘴本體中噴嘴之噴霧方向可以彼此平行或於噴嘴開口方向互相相對傾斜。在噴嘴本體之出口末端至少有兩個噴嘴開口之情況下，噴霧之方向可以彼此相對傾斜20至160度之角度，較佳為60至150度之角度，最佳為80至100度。噴嘴開口較佳之配置為相隔10至200微米，較佳為相隔10至100微米，更佳為30至70微米。最佳為相隔50微米。

噴霧之方向因此相遇於噴嘴開口處。

如已提到的，液態之醫藥製備物以高達600巴之進入壓力撞擊噴嘴本體，較佳為200至300巴，經由噴嘴開口噴霧化以形成可吸入之噴霧。較佳之噴霧顆粒大小高達20微米，較佳為3至10微米。

鎖住鉗結構包含一彈簧，較佳為作為儲存機械能之圓柱

形螺旋狀壓縮彈簧。此彈簧作用在作為彈簧部份之動力升起凸緣，其動作決定於鎖住部分之位置。動力升起凸緣之運行精確地被上方阻擋物與下方阻擋物所限制。此彈簧由往上登之齒輪，如螺旋滑動齒輪，繃緊為較佳，這是由上方外殼部分相對於下方外殼部分中之彈簧外殼旋轉產生往外之力矩所致。在這種情況下，上方外殼部分與動力升起凸緣含有單速或多變速齒條齒輪。

具有銜接鎖住表面之鎖住部分以環形結構圍繞動力升起凸緣。其係由例如自然地放射狀地有彈性地可變形之塑膠或金屬環所組成。此環安裝在與噴霧器之軸垂直的平面上。在鎖住彈簧後，鎖住部分之鎖住表面滑入動力升起凸緣之路徑並防止彈簧鬆開。鎖住部分由一按鈕激發。激發按鈕與鎖住部分連接或配合。為激發鎖住鉗結構，激發按鈕平行移至環形平面，較佳為移入噴霧器，此可變形之環因此在此環形平面變形。鎖住鉗結構之詳細構造描述於 WO 97/20590。

下方外殼部分沿軸推向彈簧外殼且覆蓋軸承，成為軸心與儲存容器對溶液之動力。

當噴霧器運作時，外殼上方部分相對於下方部分旋轉，下方部分抓住彈簧外殼與之一起。彈簧同時藉著螺旋滑動齒輪壓縮與傾斜，鉗結構自動銜接。旋轉之角度較佳為360度之等分數，例如180度。當彈簧繃緊同時，上方外殼之動力升起元件藉一定之量移動，中空活塞被拉回於幫浦外殼之圓柱內，結果有些溶液從儲存容器被吸回噴嘴前面之高

壓室中。

若需要，多個包含欲噴霧化溶液之可替換儲存容器可以一個接著一個置入噴霧器中然後使用。此儲存容器包含根據本發明之水溶性噴霧製備物。

噴霧化過程由輕壓激發按鈕啟動。鉗結構接著為動力升起部分開路。傾斜之彈簧將活塞推入幫浦外殼之圓柱內。溶液以噴霧之形式由噴霧器的噴嘴出現。

此結構之進一步細節揭示於PCT申請WO 97/12683和WO 97/20590，可藉此參考。

此噴霧器之元件由適合其功能之材料製造。此噴霧器之外殼及其他部分-若功能允許-由塑膠製造較佳，例如噴射鑄膜。對醫藥用途，使用生理上可接受之材料。

與WO 97/12687圖6a/b相同之圖1a/b，顯示使用Respimat®噴霧器可以有利地吸入根據本發明之水溶性噴霧製備物。

圖1a表示彈簧繃緊之噴霧化器縱切面，圖1b表示彈簧鬆弛之噴霧化器縱切面。

上方外殼部分(51)包含幫浦外殼(52)，其一端裝有噴霧化器噴嘴之固定器(53)。於抓住物中有噴嘴本體(54)與過濾器(55)。固定於鎖住鉗結構之動力升起凸緣(56)之中空活塞(57)，部分突出於幫浦外殼之圓柱。中空活塞於末端帶有閥體(58)。中空活塞由墊片(59)封住。上方外殼部分之內部具有阻擋物(60)，當彈簧鬆弛時動力升起凸緣可停於其上。阻擋物(61)位於動力升起凸緣之上，當彈簧繃緊時，動力升起凸緣可停於其上。彈簧繃緊後，鎖住部件(62)於上方外殼部分

中的阻擋物(61)與撐體(63)之間滑動。激發按鈕(64)與鎖住零件連接。上方外殼部分止於口件(65)且由可拆卸護蓋(66)封住。

具有壓縮彈簧(68)之彈簧外殼(67)藉著卡扣樺(69)與旋轉軸承可旋轉地安裝於上方外殼部分。下方外殼部分(70)推入彈簧外殼。彈簧外殼內部具有可替換之儲存容器(71)可將溶液(72)噴霧化。儲存容器由制動器(73)所封住中空活塞由此突出進入儲存容器且末端蘸入溶液(供應活性物質溶液)。

機械式計算器之軸心(74)安裝在彈簧外殼外部。驅動小齒輪(75)位於面對上方外殼部分之軸心末端。在軸心上為滑動器(76)。

上述之噴霧器適合將根據本發明之噴霧製備物噴霧化以形成適合吸入之噴霧。

若使用上述之方法(Respimat[®])將根據本發明之調配物噴霧化，排出之量，至少佔吸入器中所有激發(噴出)量97%，較佳至少98%，應對當於一定量，其容許偏差之範圍為不超過這量之25%，較佳的為20%。每次噴出所傳送的一定量，較佳的為介於5和30毫克，更佳的為介於5和20毫克之調配物。

然而，亦可使用非上述所提之吸入器將根據本發明之調配物噴霧化，例如噴射流出吸入器。

【實施方式】

實例

I. 合成一水溴化嚙托之實例

於合適之反應容器將15.0公斤之溴化噻托加入25.7公斤之水中。混合物加熱至80至90°C且以恆溫攪拌直至形成澄清溶液。以水潤溼之活化活性碳(0.8公斤)懸浮於4.4公斤之水，混合物加入含有溴化噻托之水溶液中，且用4.3公斤之水清洗。如此得到之混合物於80至90°C攪拌至少15分鐘，然後以熱濾紙過濾至外圍溫度預熱至70°C之儀器中。濾紙以8.6公斤之水清洗。此儀器之內容物以每20分鐘3至5°C之速率降溫至20至25°C。使用冷水將此儀器進一步降溫至10至15°C且攪拌至少再一小時以完成結晶。以抽氣過濾乾燥儀分離出結晶，分離之結晶漿體以9升之冷水(10至15°C)和冷丙酮(10至15°C)清洗。得到之結晶於氮氣流中以25°C乾燥2小時。產量：13.4公斤之一水溴化噻托(理論值之86%)。

II. 調配物實例

100毫升之醫藥製備物包含：

實例	根據噻托鹽溴化噻托之量	一水溴化噻托之量	氯化苳烷銨之量	乙二銨四乙酸二鈉之量	以 HCl (1N) 調整之 pH 值
1	0.045 g	---	10 mg	10 mg	2.9
2		0.057	10 mg	10 mg	2.9
3	0.023 g	---	10 mg	10 mg	2.9
4		0.028	10 mg	10 mg	2.9
5	0.045g	---	10 mg	10 mg	2.8
6		0.057	10 mg	10 mg	2.8
7	0.023g	---	10 mg	10 mg	2.8

8		0.028	10 mg	10 mg	2.8
9	0.045g	---	10 mg	10 mg	3.0
10		0.057	10 mg	10 mg	3.0
11	0.023g	---	10 mg	10 mg	3.0
12		0.028	10 mg	10 mg	3.0

剩下為純化的水，或溫度15°C至31°C，密度1.00 g/cm³之注射用之水

另實例13至24：

與實例1至12類似，但使用9毫克之乙二胺四乙酸二鈉。

另實例25至36：

與實例1至12類似，但使用11毫克之乙二胺四乙酸二鈉。

另實例37至48：

與範例1至12類似，但使用9毫克之氯化苄烷銨。

另實例49至60：

與範例1至12類似，但使用11毫克之氯化苄烷銨。

於其他之範例中，氯化苄烷銨之量為8或12毫克。

於其他之範例中，乙二胺四乙酸二鈉之量為8或12毫克。

實例中，最佳為實例1至4。

【圖式簡單說明】

圖1a表示彈簧繃緊之噴霧化器縱切面，圖1b表示彈簧鬆弛之噴霧化器縱切面。

【圖式代表符號說明】

51 上方外殼

52 幫浦外殼

53	固定器
54	噴嘴本體
55	過濾器
56	動力升起凸緣
57	中空活塞
58	閥體
59	墊片
60	阻擋物
61	阻擋物
62	鎖住部件
63	撐體
64	激發按鈕
65	口件
66	可拆卸護蓋
67	彈簧外殼
68	壓縮彈簧
69	卡扣榫
70	下方外殼部分
71	可替換儲存容器
72	液體
73	制動器
74	軸心
75	小齒輪
76	滑動器

伍、中文發明摘要：

本發明係關於溶解於水之製藥上可接受之噻托鹽類之無推進劑噴霧調配物。根據本發明之調配物特別適合以噴霧器將活性物質噴霧化以投予活性物質，較佳為以吸入方式治療氣喘及 COPD 症狀。

陸、英文發明摘要：

The present invention relates to a propellant-free aerosol formulation of a pharmaceutically acceptable salt of tiotropium dissolved in water. The formulation according to the invention is particularly suitable for nebulising the active substance using an atomiser in order to administer the active substance preferably to treat the indications asthma and COPD by inhalation.

拾、申請專利範圍：

1. 一種醫藥製備物，其包括
 - 作為活性物質之一或多種噻托鹽，根據噻托鹽其濃度介於每100毫升調配物0.01克與每100毫升調配物0.06克之間，存在於該醫藥製備物中之一或多種噻托鹽以完全溶解之形式存在
 - 水為唯一的溶劑，
 - 酸調整pH值使之介於2.7和3.1之間，較佳為2.8和3.05之間，
 - 藥理上可接受之防腐劑，
 - 藥理上可接受之錯合劑及/或穩定劑及/或視情況一或多種其他藥理可接受之賦形劑或添加劑。
2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥製備物，其特徵在於該噻托鹽為帶有氫溴酸、氫氯酸、氫碘酸、單甲基硫酸、甲磺酸與/或對甲苯磺酸之鹽類。
3. 根據申請專利範圍第1項之醫藥製備物，其特徵在於該活性物質為溴化噻托。
4. 根據申請專利範圍第1項之醫藥製備物，其特徵在於該活性物質為一水溴化噻托。
5. 根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物，其特徵在於使用乙二胺四乙酸或其藥理上可接受之鹽類作為錯合物作用劑。
6. 根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物，其特徵在於使用乙二胺四乙酸二鈉作為錯合物作用劑。

7. 根據申請專利範圍第6項之醫藥製備物，其特徵在於乙二胺四乙酸二鈉存在之量介於每100毫升調配物5毫克和每100毫升調配物20毫克之間，較佳為介於每100毫升調配物8毫克和每100毫升調配物12毫克之間。
8. 根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物，其特徵在於該pH值介於2.8和3.0之間，較佳為2.9。
9. 根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物，其特徵在於以無機酸調整pH值，較佳為氫氯酸。
10. 根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物，其特徵在於根據噻托鹽之濃度介於每100毫升調配物0.02克和高至每100毫升調配物0.05克之間，較佳為介於每100毫升調配物 0.023 ± 0.001 克和高至每100毫升調配物 0.045 ± 0.001 克之間。
11. 根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物，其特徵在於該製備物包含氯化苳烷銨作為防腐劑。
12. 根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物，其特徵在於除了水、噻托鹽、氯化苳烷銨、乙二胺四乙酸二鈉、氫氯酸與視情況選擇氯化鈉之外，不包含任何賦形劑與添加劑。
13. 根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物，其特徵在於藉由將0.057克之一水溴化噻托、10毫克無水氯化苳烷銨，10毫克乙二胺四乙酸二鈉溶解於水直至100毫升，且用足夠之1N氫氯酸調整pH值至2.9，製備100毫升調配物。

14. 根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物，其特徵在於溶解0.028克之一水溴化噻托、10毫克無水氯化苄烷銨、10毫克乙二胺四乙酸二鈉於水直至100毫升，且用足夠之1N氫氯酸調整pH值至2.9，製備100毫升調配物。
15. 根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物，其特徵在於溶解根據噻托量為0.045克之噻托鹽、10毫克無水氯化苄烷銨、10毫克乙二胺四乙酸二鈉於水直至100毫升，且用足夠之1N氫氯酸調整pH值至2.9，製備100毫升調配物。
16. 根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物，其特徵在於溶解根據噻托量為0.023克之噻托鹽、10毫克無水氯化苄烷銨、10毫克乙二胺四乙酸二鈉於水至100毫升，且用足夠之1N氫氯酸調整pH值至2.9，製備100毫升調配物。
17. 根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物，其係用作以吸入方式投藥之藥劑。
18. 一種根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物用於在WO 91/14468所示之吸入器或WO 97/12687圖6a和6b所述之吸入器中噴霧化之用途。
19. 一種根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物用於在吸入器中噴霧化之用途，該吸入器以100至600巴之壓力經由至少具有一個2至10微米深，5至15微米寬之噴嘴開口之噴嘴，將一定量之醫藥調配物噴霧化，以產生可吸入之噴霧。

20. 根據申請專利範圍第19項之用途，其特徵在於該噴嘴開口量至少為兩個噴嘴開口，其噴嘴開口方向互相傾斜20至160度之角度。
21. 根據申請專利範圍第19項之用途，其特徵在於該固定之量為10至50微升。
22. 根據申請專利範圍第19項之用途，其特徵在於該吸入器為長9至15公分，寬2至4公分。
23. 根據申請專利範圍第19項之用途，其特徵在於該釋出調配物之量介於5至30毫克，佔吸入器所有激發量之至少97%其容許偏差範圍為25%。
24. 根據申請專利範圍第23項之用途，其特徵在於該釋出調配物之質量介於5至30毫克，佔吸入器所有激發之至少97%，其容許偏差範圍為20%。
25. 根據申請專利範圍第23項之用途，其特徵在於該釋出之質量達到吸入器所有激發量之至少98%。
26. 一種根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物作為藥劑之用途，特別為治療氣喘及/或COPD。
27. 根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物，其係用於治療氣喘及/或COPD，特別是在如申請專利範圍第18項之吸入器中。
28. 一種藉由混合個別成分以製備根據申請專利範圍第1至4項其中一項之醫藥製備物之方法。

拾壹、圖式：

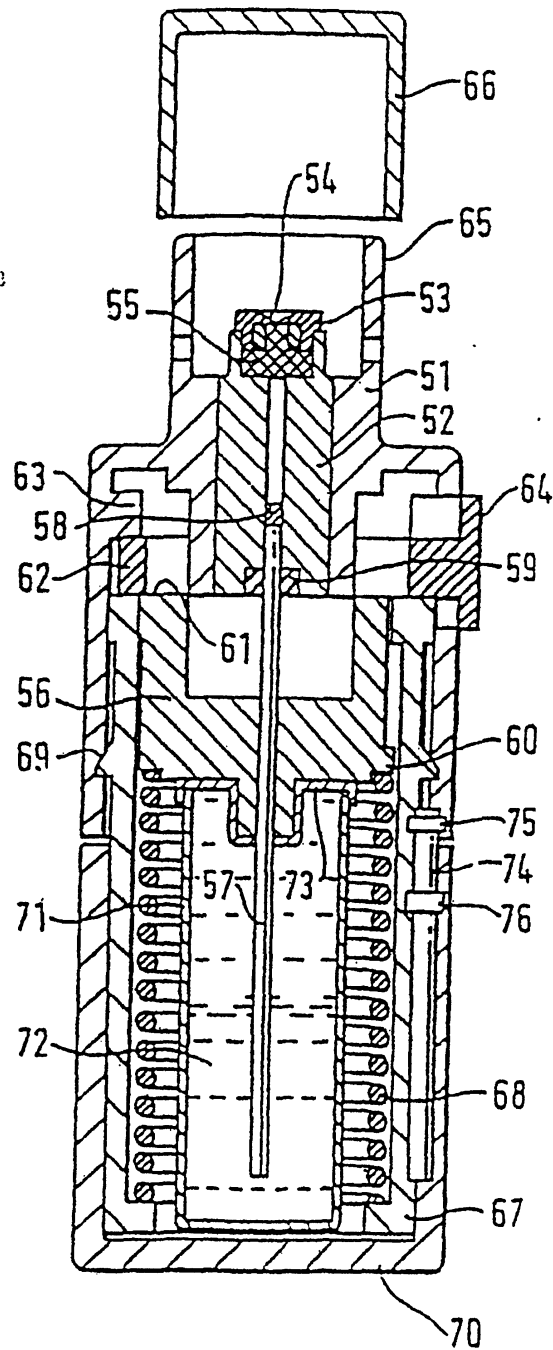


圖 1a

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：