202317081

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202317081 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：111125791 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 07 月 08 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/137 (2006.01)* *A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/58 (2006.01) *A61K31/44 (2006.01)*
A61K9/12 (2006.01) *A61P11/06 (2006.01)*
A61P11/08 (2006.01) *A61M15/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/07/09 美國 63/220,362
2021/11/23 美國 63/282,356

(71)申請人：美商阿斯特捷利康有限責任公司 (美國) ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP (US)
美國

(72)發明人：喬希　維狄雅 JOSHI, VIDYA (US)；雅克貝爾　詹姆士 ARCHBELL, JAMES (US)；樂雀茲　凱莉莎 LACHACZ, KELLISA (US)；連帕　恰麗娜 LAMPA, CHARINA (US)；玫洛　蘿倫 MELLO, LAUREN (US)；谷堤瑞孜　歌楚德 GUTIERREZ, GERTRUDE (US)；樂曲嘉　巴禮司特羅司　大衛 LECHUGA-BALLESTEROS, DAVID (US)；陳　金玉 TAN, PENNY (US)；瑞博　麥可 RIEBE, MICHAEL (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：35 項　圖式數：41　　共 185 頁

(54)名稱

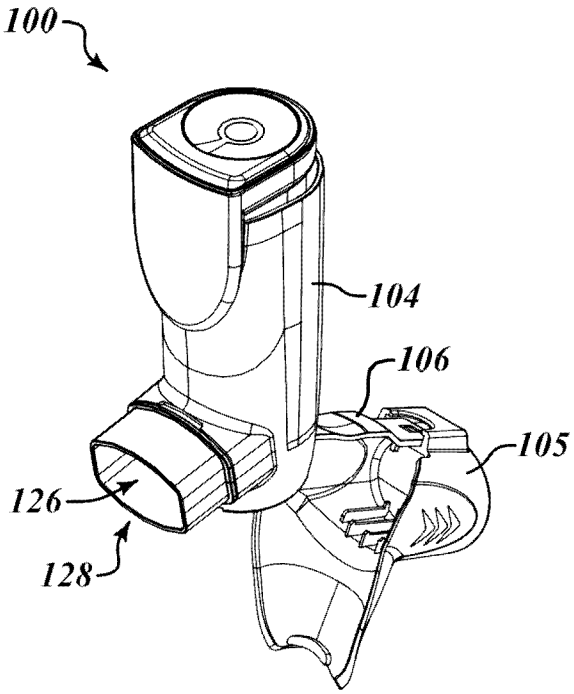
用於氣溶膠遞送之組合物、方法及系統

(57)摘要

本發明提供用於經由計量吸入器肺部遞送活性劑之組合物、方法及系統。在一些實施例中，該等組合物包含 HFO-1234ze(E)懸浮介質、活性劑粒子及懸浮粒子。該等活性劑粒子可以包含一種、兩種、三種或四種選自長效蕈毒鹼拮抗劑(LAMA)、長效 β2-促效劑(LABA)、速效(short-acting) β-促效劑(SABA)、吸入式皮質類固醇(ICS)及非皮質類固醇消炎劑的活性劑。

Compositions, methods, and systems are provided for pulmonary delivery of active agents via a metered dose inhaler. In some embodiments, the compositions comprise an HFO-1234ze(E) suspension medium, active agent particles, and suspending particles. The active agent particles may comprise one, two, three or four active agent(s) selected from a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), a long-acting β2-agonists (LABA), a short-acting beta-agonists (SABA), an inhaled corticosteroid (ICS), and a non-corticosteroid anti-inflammatory agent.

指定代表圖：



【圖1】

符號簡單說明：

100:氣溶膠遞送單元

104:底座外殼

105:蓋帽

106:繫繩

126:吸入通道

128:吸嘴開口

20231116
202317081
專利案號：111125791

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於氣溶膠遞送之組合物、方法及系統

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS, METHODS AND SYSTEMS FOR AEROSOL DRUG DELIVERY

【中文】

本發明提供用於經由計量吸入器肺部遞送活性劑之組合物、方法及系統。在一些實施例中，該等組合物包含HFO-1234ze(E)懸浮介質、活性劑粒子及懸浮粒子。該等活性劑粒子可以包含一種、兩種、三種或四種選自長效蕈毒鹼拮抗劑(LAMA)、長效β2-促效劑(LABA)、速效(short-acting) β-促效劑(SABA)、吸入式皮質類固醇(ICS)及非皮質類固醇消炎劑的活性劑。

【英文】

Compositions, methods, and systems are provided for pulmonary delivery of active agents via a metered dose inhaler. In some embodiments, the compositions comprise an HFO-1234ze(E) suspension medium, active agent particles, and suspending particles. The active agent particles may comprise one, two, three or four active agent(s) selected from a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), a long-acting β2-agonists (LABA), a short-acting beta-agonists (SABA), an inhaled corticosteroid (ICS), and a non-corticosteroid anti-inflammatory agent.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

100: 氣溶膠遞送單元

104: 底座外殼

105: 蓋帽

106: 繫繩

126: 吸入通道

128: 吸嘴開口

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於氣溶膠遞送之組合物、方法及系統

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS, METHODS AND SYSTEMS FOR AEROSOL DRUG DELIVERY

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 在作用部位遞送活性劑的靶向藥物遞送方法通常係合乎需要的。舉例而言，活性劑的靶向遞送可以減少不良副作用、降低劑量要求並降低治療成本。在呼吸遞送的情形下，吸入器係眾所周知的用於將活性劑投與個體呼吸道的裝置，並且目前有幾種不同的吸入器系統係市售的。三種常見的吸入器系統包括乾粉吸入器、噴霧器及計量吸入器(MDI)，亦稱為加壓計量吸入器(pMDI)。

【0002】 MDI可用於以溶解形式或作為懸浮液遞送藥劑。通常，當啟動MDI時，MDI使用相對高蒸氣壓的推進劑將含有活性劑的氣溶膠化液滴排放至呼吸道中。乾粉吸入器通常依靠患者的吸氣努力將乾粉形式的藥劑引入呼吸道。噴霧器藉由向液體溶液或懸浮液提供能量來形成待吸入的藥劑氣溶膠。六十多年來，MDI一直提供可靠、即時可用且易於使用的醫學氣溶膠遞送系統。雖然乾粉吸入器及噴霧器在氣道及器質性疾病的管理中均發揮著重要作用，但目前還沒有任何通用的氣溶膠生成及遞送系統來替代MDI。

【0003】 MDI係利用推進劑產生的壓力的主動遞送裝置。推進劑必

須對患者的使用係安全的且係醫藥學上可接受的。由MDI遞送的活性劑通常以分散在推進劑或兩種或更多種推進劑的組合(亦即，推進劑「系統」)中的細微粒懸浮液的形式提供。然而，懸浮在推進劑或推進劑系統中之活性劑細粒子往往會迅速聚集或絮凝。反過來，此等細粒子的聚集或絮凝可能使活性劑的遞送複雜化。與此類懸浮MDI調配物相關之另一問題係關於藥物在儲存過程中的晶體生長，導致氣溶膠性質隨時間降低以及此類MDI的遞送劑量均一度。因此，正確地調配活性劑與賦形劑及推進劑以形成適於MDI的穩定懸浮液至關重要。推進劑的性質在MDI的懸浮液調配物的效能中起著重要作用。舉例而言，推進劑的液體密度、蒸氣壓及水溶性會影響懸浮穩定性、劑量均一度、氣溶膠效能及水分侵入。推進劑的其他性質，諸如偶極矩、表面張力、沸點、液體黏度、潛熱等，亦係調配懸浮液調配物時需要考慮的因素。自歷史上看，氯氟碳化物(CFC)推進劑係消耗臭氧的試劑，將其逐步淘汰需要用氫氟烷烴(HFA)推進劑重新調配MDI。雖然HFA推進劑不消耗臭氧，但其係溫室氣體，全球暖化潛勢(GWP)高，且因此仍然需要具有減少的環境影響之替代MDI推進劑。然而，重新調配MDI推進劑並非一項簡單的任務——由於考慮到各種賦形劑的物理化學性質以及此等賦形劑的添加可能會影響整體MDI效能，必須開發大量新技術以使得MDI中的CFC能夠切換成HFA。舉例而言，主要挑戰之一係用於基於CFC之MDI的習知界面活性劑不適用於HFA。

【0004】 由於希望開發新的環境友好的MDI，因此仍然需要研究及開發創新的懸浮MDI調配物。

【發明內容】

【0005】 本發明提供用於呼吸遞送一或多種活性劑之組合物、方法

及系統。

【0006】 在一些實施例中，本文所述之組合物經調配用於經由MDI肺部遞送一或多種活性劑。在其他實施例中，本文所述之組合物可調配用於經由MDI經鼻遞送。在一些實施例中，該等組合物包含醫藥級(1*E*)-1,3,3,3-四氟丙烯(HFO-1234ze(E))推進劑、複數個活性劑粒子及複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。在一些實施例中，複數個活性劑粒子包含一種、兩種、三種或四種選自長效蕈毒鹼拮抗劑(LAMA)、長效β2-促效劑(LABA)、速效β-促效劑(SABA)、吸入式皮質類固醇(ICS)及非皮質類固醇消炎劑的活性劑。

【0007】 在一些實施例中，該等組合物包含醫藥級(1*E*)-1,3,3,3-四氟丙烯(HFO-1234ze(E))推進劑、複數個LAMA粒子及複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。在一些實施例中，該等組合物包含醫藥級(1*E*)-1,3,3,3-四氟丙烯(HFO-1234ze(E))推進劑、複數個LABA粒子及複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。在一些實施例中，該等組合物包含醫藥級(1*E*)-1,3,3,3-四氟丙烯(HFO-1234ze(E))推進劑、複數個SABA粒子及複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。在一些實施例中，該等組合物包含醫藥級(1*E*)-1,3,3,3-四氟丙烯(HFO-1234ze(E))推進劑、複數個ICS粒子及複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。在一些實施例中，該等組合物包含醫藥級(1*E*)-1,3,3,3-四氟丙烯(HFO-1234ze(E))推進劑、複數個非皮質類固醇消炎劑粒子及複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。

【0008】 在一些實施例中，該等組合物包含醫藥級(1*E*)-1,3,3,3-四氟丙烯(HFO-1234ze(E))推進劑、複數個一或多個種類的活性劑粒子及複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。在一些實施例中，該等組合物包含醫藥

級(1*E*)-1,3,3,3-四氟丙烯(HFO-1234ze(E))推進劑、複數個第一種類的活性劑粒子、複數個第二種類的活性劑粒子及複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。在一些實施例中，該等第一種類的活性劑粒子包含第一活性劑，且該等第二種類的活性劑粒子包含第二活性劑。在一些實施例中，本文所述之組合物進一步包含複數個第三種類的活性劑粒子，其中該等第三種類的活性劑粒子包含第三活性劑。在一些實施例中，本文所述之組合物進一步包含複數個第四種類的活性劑粒子，其中該等第四種類的活性劑粒子包含第四活性劑。在一些實施例中，活性劑選自長效蕈毒鹼拮抗劑(LAMA)、長效β2-促效劑(LABA)、速效β-促效劑(SABA)、吸入式皮質類固醇(ICS)及非皮質類固醇消炎劑。在一些實施例中，第一及第二活性劑選自長效蕈毒鹼拮抗劑(LAMA)、長效β2-促效劑(LABA)、速效β-促效劑(SABA)、吸入式皮質類固醇(ICS)及非皮質類固醇消炎劑。在進一步的實施例中，第三活性劑選自長效蕈毒鹼拮抗劑(LAMA)、長效β2-促效劑(LABA)、速效β-促效劑(SABA)、吸入式皮質類固醇(ICS)及非皮質類固醇消炎劑。在更進一步的實施例中，第四活性劑選自長效蕈毒鹼拮抗劑(LAMA)、長效β2-促效劑(LABA)、速效β-促效劑(SABA)、吸入式皮質類固醇(ICS)及非皮質類固醇消炎劑。

【0009】 本文所述之方法包括藉由致動含有如本文所述之組合物的計量吸入器來治療患者的肺部疾病或病症之方法。

【0010】 本文亦描述用於肺部遞送一或多種活性劑之系統。在一些實施例中，此類系統包括MDI，該MDI包括具有出口閥的罐，該出口閥包括用於分配經計量之量之如本文所述之組合物的致動器(例如，可壓下的閥桿)。在一些實施例中，該出口閥至少部分地由溴化丁基材料構成。舉

例而言，該出口閥的內部閥頸墊片可以包含溴化丁基材料或由其組成。此外，該出口閥的一或多個內部閥座墊片可以包含溴化丁基材料或由其組成。

【0011】 在一個實施例中，本發明提供一種可自計量吸入器遞送之醫藥組合物，該醫藥組合物包含：複數個第一種類的活性劑粒子；複數個第二種類的活性劑粒子；複數個第三種類的活性劑粒子；複數個第四種類的活性劑粒子；複數個包含有孔微結構之磷脂粒子；及醫藥學上可接受之推進劑；其中第一、第二、第三及第四種類的活性劑各自獨立地選自長效蕈毒鹼拮抗劑(LAMA)、長效β2-促效劑(LABA)、速效β-促效劑(SABA)、吸入式皮質類固醇(ICS)及非皮質類固醇消炎劑。

【0012】 在醫藥組合物之一個實施例中，該LAMA係選自格隆溴銨(glycopyrrolate)、第若銨(dexpirronium)、噻托溴銨(tiotropium)、曲司銨(trospium)、阿地溴銨(aclidinium)、蕪地溴銨(umeclidinium)及達托銨(darotropium)；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；該LABA係選自班布特羅(bambuterol)、克侖特羅(clenbuterol)、福莫特羅(formoterol)、沙美特羅(salmeterol)、卡莫特羅(carmoterol)、米維特羅(milveterol)、茚達特羅(indacaterol)、維蘭特羅(vilanterol)，及含有柳醇或吲哚及金剛烷基衍生的β_2促效劑；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；該SABA係選自比托特羅(bitolterol)、卡布特羅(carbuterol)、非諾特羅(fenoterol)、己雙腎上腺素(hexoprenaline)、異丙腎上腺素(isoprenaline)(異丙基腎上腺素(isoproterenol))、左沙丁胺醇(levosalbutamol)、奧西那林(orciprenaline)(間羥異丙腎上腺素(metaproterenol))、吡布特羅(pirbuterol)、丙卡特羅(procaterol)、利米特羅(rimiterol)、阿布特羅

(albuterol)(沙丁胺醇(salbutamol))、特必林(terbutaline)、妥洛特羅(tulobuterol)、瑞普特羅(reproterol)及腎上腺素；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；該ICS係選自倍氯米松(beclomethasone)、布地奈德(budesonide)、環索奈德(ciclesonide)、氟尼縮松(flunisolide)、氟替皮質醇(fluticasone)、甲基普賴蘇穠(methylprednisolone)、莫美他松(mometasone)、普賴蘇(prednisone)及特安皮質醇(triamcinolone)；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；且該非糖皮質激素類消炎劑係選自羅氟司特(roflumilast)、阿普司特(apremilast)、克立硼羅(crisaborole)、蘆可替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)、奧拉替尼(oclacitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、培非替尼(peficitinib)、菲卓替尼(fedratinib)及烏帕替尼(upadacitinib)；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0013】 在醫藥組合物之另一實施例中，該LAMA係格隆溴銨或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；

【0014】 在醫藥組合物之另一實施例中，該LABA係福莫特羅或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0015】 在醫藥組合物之另一實施例中，該SABA係阿布特羅或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0016】 在醫藥組合物之另一實施例中，該ICS係布地奈德或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0017】 在醫藥組合物之另一實施例中，該非皮質類固醇消炎劑係羅氟司特或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0018】 在醫藥組合物之另一實施例中，該LAMA以約0.04 mg/mL至約2.25 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0019】 在醫藥組合物之另一實施例中，該LABA以約0.01 mg/mL至約1 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0020】 在醫藥組合物之另一實施例中，該ICS以約0.1 mg/mL至約20 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0021】 在醫藥組合物之另一實施例中，該SABA以約0.1 mg/mL至約20 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0022】 在醫藥組合物之另一實施例中，該非皮質類固醇消炎劑以約0.03 mg/mL至約3 mg/mL範圍內的濃度存在

【0023】 在醫藥組合物之一個實施例中，該等有孔微結構包含1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)。在另一實施例中，該等有孔微結構進一步包含氯化鈣。

【0024】 在醫藥組合物之另一實施例中，該等磷脂粒子以約0.1 mg/mL至約10 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0025】 在另一實施例中，該醫藥組合物包含複數個格隆溴銨粒子；複數個福莫特羅粒子；複數個布地奈德粒子；複數個羅氟司特粒子；及複數個包含有孔微結構之磷脂粒子；及醫藥學上可接受之推進劑。

【0026】 在醫藥組合物之另一實施例中，該等格隆溴銨粒子在該推進劑中之濃度足以在每次致動該計量吸入器時提供遞送劑量的格隆溴銨，該遞送劑量係選自每次致動約5 μg至約50 μg，每次致動約2 μg至約25 μg，以及每次致動約6 μg至約15 μg。

【0027】 在醫藥組合物之另一實施例中，該等格隆溴銨粒子包含微粉化及結晶溴化吡咯醣(glycopyrronium bromide)。

【0028】 在醫藥組合物之另一實施例中，該等福莫特羅粒子包括在

該組合物中之濃度足以在每次致動該計量吸入器時提供遞送劑量的福莫特羅，該遞送劑量係選自約1 μg至約30 μg，約0.5 μg至約10 μg，約2 μg至5 μg、約3 μg至約10 μg、約5 μg至約10 μg以及3 μg至約30 μg。

【0029】 在醫藥組合物之另一實施例中，該等福莫特羅粒子包含微粉化及結晶反丁烯二酸福莫特羅。

【0030】 在醫藥組合物之另一實施例中，該等布地奈德粒子包括在該組合物中之濃度足以在每次致動該計量吸入器時提供遞送劑量的布地奈德，該遞送劑量係選自約50 μg至約400 μg，約20 μg至約600 μg，約30 μg至100 μg、約50 μg至約200 μg及約150 μg至約350 μg。

【0031】 在醫藥組合物之另一實施例中，該等布地奈德粒子包含微粉化布地奈德。

【0032】 在醫藥組合物之另一實施例中，該等羅氟司特粒子包含微粉化及結晶羅氟司特。

【0033】 在醫藥組合物之另一實施例中，該等羅氟司特粒子包括在該組合物中之濃度足以在每次致動該計量吸入器時提供遞送劑量的羅氟司特，該遞送劑量係選自約1 μg至約100 μg，約5 μg至約80 μg，約5 μg至約50 μg，約5 μg至約25 μg，約10 μg至25 μg，約50 μg至約400 μg，約20 μg至約600 μg、約30 μg至100 μg，約50 μg至約200 μg及約150 μg至約350 μg。

【0034】 在醫藥組合物之另一實施例中，該等磷脂粒子包括在該組合物中之濃度足以提供選自約50 μg至約400 μg的該等磷脂粒子的遞送劑量。

【0035】 在醫藥組合物之另一實施例中，該醫藥學上可接受之推進

劑係選自HFA、HFC、HFO及其組合。

【0036】 在一個實施例中，該醫藥組合物包含複數個第一種類的活性劑粒子；其中該活性劑係LAMA，其選自格隆溴銨、第若銨、噻托溴銨、曲司銨、阿地溴銨、蕪地溴銨及達托銨；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；複數個第二種類的活性劑粒子；其中該活性劑係LABA，其選自班布特羅、克侖特羅、福莫特羅、沙美特羅、卡莫特羅、米維特羅、茚達特羅、維蘭特羅，及含有柳醇或吲哚及金剛烷基衍生的β2促效劑；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；及複數個第三種類的活性劑粒子；其中該活性劑係ICS，其選自倍氯米松、布地奈德、環索奈德、氟尼縮松、氟替皮質醇、甲基普賴蘇穠、莫美他松、普賴蘇及特安皮質醇；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0037】 在醫藥組合物之一個實施例中，該LAMA係格隆溴銨或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；該LABA為福莫特羅或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；且該ICS為布地奈德或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0038】 在醫藥組合物之一個實施例中，該LAMA以約0.04 mg/mL至約2.25 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0039】 在醫藥組合物之一個實施例中，該LABA以約0.01 mg/mL至約1 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0040】 在醫藥組合物之一個實施例中，該ICS以約0.1 mg/mL至約20 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0041】 在醫藥組合物之一個實施例中，該等有孔微結構包含1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)。在另一實施例中，該等有孔微

結構進一步包含氯化鈣。

【0042】在醫藥組合物之一個實施例中，該等磷脂粒子以約0.1 mg/mL至約10 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0043】在一個實施例中，該醫藥組合物包含：純度為至少約99.90%的醫藥級HFO-1234ze(E)推進劑；複數個格隆溴銨粒子；複數個福莫特羅粒子；及複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。

【0044】在一個實施例中，該醫藥組合物包含：純度為至少約99.90%的醫藥級HFO-1234ze(E)推進劑；複數個格隆溴銨粒子；複數個福莫特羅粒子；複數個布地奈德粒子；及複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。

【0045】在醫藥組合物之一個實施例中，該等格隆溴銨粒子在該推進劑中之濃度足以在每次致動該計量吸入器時提供遞送劑量的格隆溴銨，該遞送劑量係選自每次致動約5 μg至約50 μg，每次致動約2 μg至約25 μg，以及每次致動約6 μg至約15 μg。

【0046】在醫藥組合物之一個實施例中，該等格隆溴銨粒子包含微粉化及結晶溴化吡咯醣。

【0047】在醫藥組合物之一個實施例中，該等福莫特羅粒子包括在該組合物中之濃度足以在每次致動該計量吸入器時提供遞送劑量的福莫特羅，該遞送劑量係選自約1 μg至約30 μg，約0.5 μg至約10 μg，約2 μg至5 μg、約3 μg至約10 μg、約5 μg至約10 μg以及3 μg至約30 μg。

【0048】在醫藥組合物之一個實施例中，該等福莫特羅粒子包含微粉化及結晶反丁烯二酸福莫特羅。

【0049】在醫藥組合物之一個實施例中，該等布地奈德粒子包括在

該組合物中之濃度足以在每次致動該計量吸入器時提供遞送劑量的布地奈德，該遞送劑量係選自約50 μg至約400 μg，約20 μg至約600 μg，約30 μg至100 μg、約50 μg至約200 μg及約150 μg至約350 μg。

【0050】 在醫藥組合物之一個實施例中，該等布地奈德粒子包含微粉化布地奈德。

【0051】 在醫藥組合物之一個實施例中，該等磷脂粒子包括在該組合物中之濃度足以提供選自約50 μg至約400 μg的該等磷脂粒子的遞送劑量。

【0052】 在一個實施例中，該醫藥組合物展現出的該等活性劑中之任何一或多種的Cmax、AUCinf或AUClast係包含醫藥級HFA-134a推進劑的參考醫藥組合物的該等活性劑中之一或多種的Cmax、AUCinf或AUClast的約80%至約125%。

【0053】 在一個實施例中，本發明提供一種計量吸入器，其包含具有出口閥的罐，該出口閥包括用於分配經計量之量之如前述實施例中任一項之醫藥組合物的致動器，其中該罐含有該醫藥組合物。

【0054】 在計量吸入器之一個實施例中，該出口閥包含閥頸墊片及至少一個閥座墊片；且該閥頸墊片或該至少一個閥座墊片由溴化丁基材料構成。

【0055】 在一個實施例中，該計量吸入器展現出在整個排空該罐的過程中，每次致動的每一噴重量(shot weight)減少小於約10%、9%、8%、7%、6%或5%。

【0056】 在一個實施例中，該計量吸入器展現出在25℃/60% RH下每年重量損失小於約1.0%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。

【0057】在一個實施例中，該計量吸入器展現出在整個排空該罐的過程中，該醫藥調配物的遞送劑量均一度(DDU)選自±20%或更好的DDU、±15%或更好的DDU及±10%或更好的DDU。

【0058】在一個實施例中，本發明提供一種治療患者之肺部疾病或病症之方法，其包含藉由致動如前述實施例中任一項之計量吸入器將如前述實施例中任一項之醫藥組合物投與該患者；其中該計量吸入器含有該醫藥組合物。

【0059】在該方法之一個實施例中，該肺部疾病或病症係哮喘或COPD。

【0060】在一個實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其用於製造供治療肺部疾病或病症用之藥劑。

【0061】在一個實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其用於治療肺部疾病或病症。

【圖式簡單說明】

【0062】

圖1係根據一個示例性實施例的呈MDI形式的氣溶膠遞送單元的等角視圖。

圖2係**圖1**的氣溶膠遞送單元的分解等角視圖。

圖3A係一部分以橫截面繪示的**圖1**的氣溶膠遞送單元的側視圖，示出了處於備用或儲存組態的單元，其中排放通道暴露於乾燥劑材料。

圖3B係一部分以橫截面繪示的**圖1**的氣溶膠遞送單元的側視圖，示出了處於排放組態的單元，其中排放通道在氣溶膠化物質自罐排放至吸入通道以遞送給使用者時與乾燥劑材料暫時隔開。

圖4係適用於與**圖1**至**圖3B**的氣溶膠遞送單元結合使用的罐的出口閥的透視圖。

圖5係根據本發明之某些態樣的MDI的排放通道的CT掃描，顯示儘管重複使用MDI來分配本文所述之調配物，但MDI的排放孔口基本上沒有沈積或積聚的物質。

圖6係繪示當填充有包含HFO推進劑的調配物時，包括具有不同材料的內部墊片的出口閥的各種MDI罐的調配物重量損失隨時間變化的圖。

圖7顯示了自MDI分配的活性劑粒子的個別沈積分佈，該MDI含有懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中的格隆溴銨、布地奈德及福莫特羅活性劑粒子的三重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖8顯示了在幾種不同的相對濕度水準下自MDI分配的福莫特羅活性劑粒子的沈積分佈，該MDI含有懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中的格隆溴銨、布地奈德及福莫特羅活性劑粒子的三重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖9顯示了在幾種不同的相對濕度水準下自MDI分配的布地奈德活性劑粒子的沈積分佈，該MDI含有懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中的格隆溴銨、布地奈德及福莫特羅活性劑粒子的三重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖10A顯示了在致動含有布地奈德、福莫特羅或格隆溴銨活性劑粒子及磷脂粒子的MDI時遞送劑量中存在的細粒分率(FPF)，以在MDI在25℃及60%相對濕度下儲存指定時間段後量測的。

圖10B顯示了在致動含有布地奈德、福莫特羅或格隆溴銨活性劑粒子及磷脂粒子的MDI時遞送劑量中存在的細粒分率(FPF)，以在MDI在40℃

及75%相對濕度下儲存指定時間段後量測的。

圖10C顯示了在致動含有布地奈德、福莫特羅或格隆溴銨活性劑粒子及磷脂粒子的MDI時遞送劑量中存在的細粒分率(FPF)，以在MDI在30℃及65%相對濕度下儲存指定時間段後量測的。

圖11A顯示了在致動含有布地奈德及磷脂粒子的MDI時遞送劑量中存在的細粒子質量(FPM)，以在MDI在25℃及60%相對濕度下儲存指定時間段後量測的。

圖11B顯示了在致動含有布地奈德及磷脂粒子的MDI時遞送劑量中存在的細粒子質量(FPM)，以在MDI在40℃及75%相對濕度下儲存指定時間段後量測的。

圖11C顯示了在致動含有布地奈德及磷脂粒子的MDI時遞送劑量中存在的細粒子質量(FPM)，以在MDI在30℃及65%相對濕度下儲存指定時間段後量測的。

圖12A顯示了在MDI在25℃及60%相對濕度下儲存指定時間段後，在含有活性劑粒子及磷脂粒子的MDI罐中布地奈德活性劑粒子的降解量測。

圖12B顯示了在MDI在40℃及75%相對濕度下儲存指定時間段後，在含有活性劑粒子及磷脂粒子的MDI罐中布地奈德活性劑粒子的降解量測。

圖12C顯示了在MDI在30℃及65%相對濕度下儲存指定時間段後，在含有活性劑粒子及磷脂粒子的MDI罐中布地奈德活性劑粒子的降解量測。

圖13A顯示了在MDI在25℃及60%相對濕度下儲存指定時間段後，在含有活性劑粒子及磷脂粒子的MDI罐中格隆溴銨活性劑粒子的降解量測。

圖13B顯示了在MDI在40℃及75%相對濕度下儲存指定時間段後，在含有活性劑粒子及磷脂粒子的MDI罐中格隆溴銨活性劑粒子的降解量測。

圖13C顯示了在MDI在30℃及65%相對濕度下儲存指定時間段後，在含有活性劑粒子及磷脂粒子的MDI罐中格隆溴銨活性劑粒子的降解量測。

圖14A顯示了在MDI在25℃及60%相對濕度下儲存指定的時間段後，在致動含有布地奈德活性劑粒子及磷脂粒子的MDI時的遞送劑量均一度(DDU)。

圖14B顯示了在MDI在40℃及75%相對濕度下儲存指定的時間段後，在致動含有布地奈德活性劑粒子及磷脂粒子的MDI時的遞送劑量均一度(DDU)。

圖14C顯示了在MDI在30℃及65%相對濕度下儲存指定的時間段後，在致動含有布地奈德活性劑粒子及磷脂粒子的MDI時的遞送劑量均一度(DDU)。

圖15顯示了BFF-1234ze的根據NGI的BD、FF及DSPC空氣動力學粒度分佈。

圖16顯示了BD的根據NGI比較BFF-1234ze及BFF-134a調配物的空氣動力學粒度分佈。

圖17顯示了FF的根據NGI比較BFF-1234ze及BFF-134a調配物的空氣動力學粒度分佈。

圖18顯示了BFF-1234ze在25℃/60% RH-閥門關閉、初始保護、6個月及12個月下根據NGI穩定性資料的BD空氣動力學粒度分佈。

圖19顯示了BFF-1234ze在25℃/60% RH-閥門關閉、初始保護、6個月及12個月下根據NGI穩定性資料的FF空氣動力學粒度分佈。

圖20顯示了BFF-1234ze在25℃/60% RH-閥門關閉、初始保護、6個月及12個月下根據NGI穩定性資料的DSPC空氣動力學粒度分佈。

圖21顯示了BFF-1234ze在25℃/60% RH-閥門關閉、受保護下的BD及FF遞送劑量均一度穩定性資料。

圖22顯示了BDA-1234ze的根據NGI的BD、AB及DSPC空氣動力學粒度分佈。

圖23顯示了BD的根據NGI比較BDA-1234ze及BDA-134a調配物的空氣動力學粒度分佈。

圖24顯示了AB的根據NGI比較BDA-1234ze及BDA-134a調配物的空氣動力學粒度分佈。

圖25顯示了BDA-1234ze在25℃/60% RH-閥門關閉、初始保護、6個月及12個月下根據NGI穩定性資料的BD空氣動力學粒度分佈。

圖26顯示了BDA-1234ze在25℃/60% RH-閥門關閉、初始保護、6個月及12個月下根據NGI穩定性資料的AB空氣動力學粒度分佈。

圖27顯示了BDA-1234ze在25℃/60% RH-閥門關閉、受保護下的BD及AB遞送劑量均一度穩定性資料。

圖28顯示了GFF-1234ze的根據NGI的GP及FF空氣動力學粒度分佈。

圖29顯示了BGFR-1234ze的根據NGI的BD、GP、FF及RF空氣動力學粒度分佈。

圖30顯示了自MDI分配的布地奈德、格隆溴銨、福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的沈積分佈，該MDI含有懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中的格隆溴銨、布地奈德、福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖31A顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60%

RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在致動時自MDI分配的羅氟司特活性劑粒子的沈積分佈，該MDI含有懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中的格隆溴銨、布地奈德、及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖31B顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60% RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在致動時自MDI分配的布地奈德活性劑粒子的沈積分佈，該MDI含有懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中的格隆溴銨、布地奈德、及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖31C顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60% RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在致動時自MDI分配的格隆溴銨活性劑粒子的沈積分佈，該MDI含有懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中的格隆溴銨、布地奈德、及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖31D顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60% RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在致動時自MDI分配的福莫特羅活性劑粒子的沈積分佈，該MDI含有懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中的格隆溴銨、布地奈德、及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖32顯示了在使用期限開始及使用期限結束時自MDI分配的羅氟司

特、福莫特羅、布地奈德及格隆溴銨活性劑粒子的遞送劑量均一度(DDU)，該MDI含有懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中的格隆溴銨、布地奈德、及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖33A顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60% RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在使用期限開始及使用期限結束時自MDI分配的羅氟司特活性劑粒子的遞送劑量均一度(DDU)，該MDI含有懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中的格隆溴銨、布地奈德、及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖33B顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60% RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在使用期限開始及使用期限結束時自MDI分配的福莫特羅活性劑粒子的遞送劑量均一度(DDU)，該MDI含有懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中的格隆溴銨、布地奈德、及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖33C顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60% RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在使用期限開始及使用期限結束時自MDI分配的布地奈德活性劑粒子的遞送劑量均一度(DDU)，該MDI含有懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中的格隆溴銨、布地奈德、及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖33D顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥

門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60% RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在使用期限開始及使用期限結束時自MDI分配的格隆溴銨活性劑粒子的遞送劑量均一度(DDU)，該MDI含有懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中的格隆溴銨、布地奈德、及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖34顯示了自MDI分配的布地奈德、格隆溴銨、福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的沈積分佈，該MDI含有懸浮在HFA-134a推進劑中的格隆溴銨、布地奈德、福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖35A顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60% RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在致動時自MDI分配的羅氟司特活性劑粒子的沈積分佈，該MDI含有懸浮在HFA-134a推進劑中的格隆溴銨、布地奈德、福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖35B顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60% RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在致動時自MDI分配的布地奈德活性劑粒子的沈積分佈，該MDI含有懸浮在HFA-134a推進劑中的格隆溴銨、布地奈德及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖35C顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60%

RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在致動時自MDI分配的格隆溴銨活性劑粒子的沈積分佈，該MDI含有懸浮在HFA-134a推進劑中的格隆溴銨、布地奈德及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖35D顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60% RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在致動時自MDI分配的福莫特羅活性劑粒子的沈積分佈，該MDI含有懸浮在HFA-134a推進劑中的格隆溴銨、布地奈德及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖36顯示了在使用期限開始及使用期限結束時自MDI分配的羅氟司特、福莫特羅、布地奈德及格隆溴銨活性劑粒子的遞送劑量均一度(DDU)，該MDI含有懸浮在HFA-134a推進劑中的格隆溴銨、布地奈德及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖37A顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60% RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在使用期限開始及使用期限結束時自MDI分配的羅氟司特活性劑粒子的遞送劑量均一度(DDU)，該MDI含有懸浮在HFA-134a推進劑中的格隆溴銨、布地奈德及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖37B顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60% RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在使用期限開始及使用期限結束時自

MDI分配的福莫特羅活性劑粒子的遞送劑量均一度(DDU)，該MDI含有懸浮在HFA-134a推進劑中的格隆溴銨、布地奈德及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖37C顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60% RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在使用期限開始及使用期限結束時自MDI分配的布地奈德活性劑粒子的遞送劑量均一度(DDU)，該MDI含有懸浮在HFA-134a推進劑中的格隆溴銨、布地奈德及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖37D顯示了在代表加速穩定性的穩定性儲存條件(40℃/75% RH-閥門關閉，受保護)下3個月及代表即時穩定性的穩定性儲存條件(25℃/60% RH-閥門關閉，受保護)下3個月後，在使用期限開始及使用期限結束時自MDI分配的格隆溴銨活性劑粒子的遞送劑量均一度(DDU)，該MDI含有懸浮在HFA-134a推進劑中的格隆溴銨、布地奈德及福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。

圖38顯示了HFA-134a (BFF-134a)及HFO-1234ze (BFF-1234ze)的根據下一代撞擊器(NGI)的布地奈德及反丁烯二酸福莫特羅空氣動力學粒度分佈。

圖39顯示了HFA-134a (BFF結晶-134a)及HFO-1234ze (BFF結晶-1234ze)的根據下一代撞擊器(NGI)的布地奈德及反丁烯二酸福莫特羅空氣動力學粒度分佈。

圖40顯示了HFA-134a (BGF-134a)及HFO-1234ze (BGF-1234ze)的根據下一代撞擊器(NGI)的布地奈德、格隆溴銨及反丁烯二酸福莫特羅空

氣動力學粒度分佈。

圖 41 顯示了 HFA-134a (BGF 結晶 -134a) 及 HFO-1234ze (BGF-1234ze)的根據下一代撞擊器(NGI)的布地奈德、格隆溴銨及反丁烯二酸福莫特羅空氣動力學粒度分佈。

【實施方式】

【0063】

相關申請案之交互參照

本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張2021年7月9日申請之美國臨時申請案第63/220,362號及2021年11月23日申請之美國臨時申請案第63/282,356號的權益。上面列出的各申請案均以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

【0064】

定義

除非另有明確定義，否則本文使用的技術術語具有此項技術中所理解的正常含義。為了清楚起見，對以下術語進行了具體定義。

【0065】 術語「活性劑」在本文中用於包括任何試劑、藥物、化合物、組合物或其他物質，其可用於或投與人類或動物以實現任何目的，包括治療劑、醫藥劑、藥理劑、診斷劑、化妝劑、及預防藥劑及免疫調節劑。活性劑可以與術語藥物、醫藥劑、藥劑、藥物物質或治療劑互換使用。如本文所用，活性劑亦可以涵蓋通常不被認為具有治療作用的天然或順勢療法產品。

【0066】 術語「締合(associate)」、「與……締合(associate with)」或「締合(association)」係指化學實體、組合物或結構在接近表

面，諸如另一化學實體、組合物或結構的表面的條件下的相互作用或關係。締合包括例如吸附、黏附、共價鍵結、氫鍵結、離子鍵結及靜電吸引、利夫希茨-凡得瓦相互作用(Lifshitz-van der Waals interaction)及極性相互作用。術語「黏附(adhere)」或「黏附(adhesion)」係指一種締合形式，並且係所有趨向於導致粒子或塊體被吸引至表面的力的通用術語。黏附亦指使粒子彼此接觸並保持接觸，使得由於該等粒子在正常條件下在推進劑中的不同浮力，粒子之間基本上沒有可見的分離。在一個實施例中，黏著或結合至表面的粒子包含在術語黏附中。正常條件可能包括在室溫下或在重力作用下的加速力下儲存。如本文所述，活性粒子可與懸浮粒子締合以形成共懸浮液，其中由於推進劑內的浮力差異，在懸浮粒子與活性劑粒子或其絮凝物之間基本上沒有可見的分離。

【0067】「懸浮粒子」係指一種材料或材料的組合，其可以用於呼吸遞送並充當活性劑粒子的媒劑。懸浮粒子與活性劑粒子相互作用以促進活性劑的可重複給藥、遞送或運輸至目標遞送部位，亦即呼吸道。本文所述之懸浮粒子分散在包括推進劑或推進劑系統的懸浮介質中，並且可以根據適合於實現所需懸浮穩定性或活性劑遞送效能的任何形狀、尺寸或表面特徵進行組態。例示性懸浮粒子包括展現出促進活性劑呼吸遞送的粒度並且具有適合於調配及遞送如本文所述之穩定懸浮液的物理組態的粒子。

【0068】術語「共懸浮液」係指具有不同組成的兩種或更多種類型的粒子在懸浮介質中的懸浮液，其中一種類型的粒子至少部分地與一或多種其他粒子類型締合。該締合導致懸浮在懸浮介質中之至少一種個別粒子類型的一或多種特徵的可觀察到的變化。由締合改變的特徵可以包括例如以下一或多項：聚集或絮凝的速率、分離(亦即沈降或上浮)的速率及性

質、乳油或沈降層的密度、對容器壁的黏附性、對閥組件的黏附性以及攪拌時的分散速率及程度。術語共懸浮液包括部分共懸浮液，其中至少兩種粒子類型中的大多數相互締合，然而，可以觀察到至少兩種粒子類型的一些分離(亦即，小於大多數)。

【0069】 術語「計量」或「致動劑量」係指在致動MDI時離開罐的調配物體積中所含的活性劑的量。術語「遞送劑量」係指在離開致動器噴嘴並可被吸入患者肺部的調配物體積中所含的活性劑的量。在一些實施例中，遞送劑量係計量的約85%至約95%。

【0070】 在含有或提供可吸入聚集體、粒子、液滴等的組合物(諸如本文所述之組合物)的上下文中，術語「細粒劑量」或「FPD」係指在可吸入範圍內的劑量，無論是總質量還是標稱劑量或計量的分數。在活體外量測的可吸入範圍內的劑量係在第3階段經由以30 l/min的流速操作的下一代撞擊器中的微孔收集器(Micro Orifice Collector)遞送的劑量的總和。

【0071】 在含有或提供可吸入聚集體、粒子、液滴等的組合物(諸如本文所述之組合物)的上下文中，術語「細粒分率」或「FPF」係指在可吸入範圍內的遞送材料相對於遞送劑量的比例(亦即，離開遞送裝置(諸如MDI)的致動器的量)。在可吸入範圍內的遞送材料的量在活體外量測為在第3階段經由以30 l/min的流速操作的下一代撞擊器中的微孔收集器遞送的材料的總和。

【0072】 如本文所用，術語「抑制」係指現象、症狀或狀況發生的趨勢或該現象、症狀或狀況發生的程度的可量測減輕。術語「抑制」或其任何形式以其最廣泛的意義使用並且包括最大限度地減少、防止、減少、壓制、遏制、抑止、約束、限制、減緩進展或其類似作用。

【0073】 如本文所用的「質量中值空氣動力學直徑」或「MMAD」係指氣溶膠的空氣動力學直徑，在該直徑以下的氣溶膠質量的50%由空氣動力學直徑小於MMAD的粒子組成，MMAD根據美國藥典("USP)專論601計算。

【0074】 當在本文中提及時，術語「光學直徑」表示使用配備有乾粉分配器的雷射繞射粒度分析儀(例如，Sympatec GmbH, Clasthal-Zellerfeld, Germany)藉由夫朗和斐繞射(Fraunhofer diffraction)模式量測的粒子大小。

【0075】 術語「溶液介導的轉化」係指固體物質的較易溶解的形式(亦即曲率半徑小的粒子(奧斯華熟化(Ostwald ripening)的驅動力)或非晶物質)溶解並重結晶成更穩定的結晶形式，可以與其飽和推進劑溶液平衡共存的現象。

【0076】 「患者」係指其中一或多種如本文所述之活性劑將具有治療效果的動物。在一些實施例中，患者係人類。

【0077】 「有孔微結構」係指包括結構基質的懸浮粒子，該結構基質表現出、界定或包含空隙、孔隙、缺陷、空洞、空間、間隙空間、開口、穿孔或孔洞，允許周圍的懸浮介質滲透、填充或彌漫至微結構中，諸如授予Weers等人的美國專利第6,309,623號(該等方法以引用的方式併入本文中)及美國專利第8,815,258號、美國專利第9,463,161號及美國專利申請公開案2011/0135737中所描述之彼等材料及製備。有孔微結構的主要形式通常不係必需的，並且本文考慮提供所需調配物特徵的任何整體組態。因此，在一些實施例中，有孔微結構可以包含近似球形，諸如中空、多孔、噴霧乾燥的微球。然而，具有任何主要形式或縱橫比的塌陷、起

皺、變形或破裂的微粒亦可以係相容的。

【0078】 如本文所述之懸浮粒子一樣，有孔微結構可由在所選懸浮介質中基本不降解或溶解的任何生物相容性材料形成。雖然可以使用多種材料來形成粒子，但在一些實施例中，結構基質與界面活性劑締合或包括界面活性劑，該界面活性劑諸如為磷脂或氟化界面活性劑。

【0079】 如本文所用，術語「懸浮介質」係指提供連續相的物質，活性劑粒子及懸浮粒子可以分散在該連續相中以得到共懸浮調配物。本文所述調配物中使用的懸浮介質包括推進劑。如本文所用，術語「推進劑」係指一或多種藥理學惰性物質，其在正常室溫下施加足夠高的蒸氣壓以在致動MDI的計量閥時將藥劑自MDI的罐中推進給患者。因此，術語「推進劑」係指單一推進劑及形成「推進劑系統」的兩種或多種不同推進劑的組合兩者。

【0080】 術語「可吸入的」通常係指粒子、聚集體、液滴等，其大小使得其可以被吸入並到達肺的氣道。

【0081】 當用於指本文所述之組合物時，術語「物理穩定性」及「物理上穩定的」係指組合物可抵抗由於溶液介導的轉化引起的聚集、絮凝及粒度變化中之一或多種並且能夠基本上維持懸浮粒子的MMAD及細粒劑量。在一些實施例中，可以經由使組合物經受加速降解條件，諸如藉由溫度循環來評估物理穩定性。

【0082】 當提及活性劑時，術語「強力」指示在約0.01 mg/kg至約1 mg/kg範圍內的劑量或更低的劑量下治療有效的活性劑。強力活性劑的典型劑量通常在約100 μg至約100 mg的範圍內。

【0083】 當提到活性劑時，術語「高度強力」指示在約10 μg/kg的

劑量或更低的劑量下治療有效的活性劑。高度強力活性劑的典型劑量通常高達約100 μg。

【0084】 術語「懸浮液穩定性」及「穩定的懸浮液」係指能夠在一段時間內維持活性劑粒子及懸浮粒子的共懸浮液性質的懸浮液調配物。在一些實施例中，懸浮液穩定性可以藉由本文所述之組合物實現的遞送劑量均一度來量測。

【0085】 術語「基本上不溶」意謂組合物完全不溶於特定溶劑或難溶於該特定溶劑。基本上不溶意謂特定溶質的溶解度小於每100份溶劑一份。術語基本不溶包括「微溶」(每一份溶質100至1000份溶劑)、「非常微溶」(每一份溶質1000至10,000份溶劑)及「幾乎不溶」(每一份溶質超過10,000份溶劑)的定義，如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, 第212頁的表16-1中給出的。

【0086】 如本文所用，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，諸如水與有機聚合物溶液之間的界面、水/空氣界面或有機溶劑/空氣界面的任何試劑。界面活性劑通常具有親水部分及親脂部分，使得在吸附至微粒時，其傾向於向連續相呈現不吸引類似塗佈之粒子的部分，從而減少粒子團聚。

【0087】 「治療有效量」係藉由抑制患者的疾病或病症或藉由預防性地抑制或預防疾病或病症的發作而達到治療效果的化合物的量。治療有效量可以係在一定程度上緩解患者疾病或病症的一或多種症狀的量；與疾病或病症相關或引起疾病或病症的一或多種生理或生化參數部分或完全恢復正常的量；及/或降低疾病或病症發作的可能性的量。

【0088】 術語「化學上穩定」及「化學穩定性」係指調配物中活性劑的個別降解產物在供人使用的產品的架儲期內保持低於監管要求規定的限度(例如，根據ICH指南Q3B(R2)，總層析峰面積的1%)，並且在活性劑分析與總降解產物之間存在可接受的質量平衡(例如，如ICH指南Q1E中所定義)。

【0089】

組合物

本文所述之組合物包含包括推進劑、活性劑粒子及懸浮粒子的懸浮介質。必要時，本文所述之組合物可以包括一或多種附加成分。此外，可以使用本文所述之組合物的組分的變化及組合。舉例而言，組合物中包括的活性劑粒子可以包括兩種或更多種活性劑；或者可以使用兩個或更多個不同種類的活性劑粒子，各個不同種類的活性劑粒子包含不同的活性劑。在一些實施例中，兩個或更多個種類的懸浮粒子可用於組合物中以遞送兩種或更多種活性劑或活性劑粒子。在一些實施例中，當存在兩種或更多種活性劑粒子時，本發明組合物係呈固定劑量組合的形式。「固定劑量組合」意謂呈單一劑量形式的兩種或更多種活性劑，諸如單一計量吸入器中的調配物。

【0090】 通常，由於不同種類的粒子與懸浮其的介質(例如，推進劑或推進劑系統)之間存在密度差異，浮力會導致密度低於推進劑的粒子上浮(creaming)，而密度高於推進劑的粒子沈降。因此，在由具有不同密度或不同絮凝傾向的不同類型粒子的混合物組成的懸浮液中，預計沈降或上浮行為對於各種不同的粒子類型及所使用的具體懸浮介質均係特定的，並且預計導致懸浮介質中不同粒子類型的分離。

【0091】 然而，本文所述之推進劑、活性劑粒子及懸浮粒子的組合提供共懸浮液，其中活性劑粒子及懸浮粒子共同位於推進劑內(亦即，活性劑粒子與懸浮粒子締合，使得懸浮粒子及活性劑粒子不展現出相對於彼此的明顯分離，諸如藉由差異性沈降或上浮，即使在足以形成乳油層或沈降層的時間之後)。特定言之，活性劑粒子與懸浮粒子締合，使得在典型患者使用條件下由懸浮介質形成的連續相中活性劑粒子及懸浮粒子沒有明顯分離。

【0092】 根據本說明書的推進劑、活性劑粒子及懸浮粒子的組合物提供了所需的化學穩定性、懸浮穩定性及活性劑遞送特徵。舉例而言，在某些實施例中，當存在於MDI罐中時，本文所述之組合物可以抑制或減少以下一或多種：活性劑材料的絮凝；活性劑粒子及懸浮粒子的差異性沈降或上浮；活性劑材料的溶液介導的轉化；及活性劑損失至容器封閉系統的表面，特定言之計量閥組件。此等品質用於在調配物自MDI遞送時實現及保持氣溶膠效能，從而在整個排空容納有調配物的MDI罐期間實現並基本保持所需的細粒分率、細粒劑量及遞送劑量均一度特徵。此外，根據本說明書的組合物可以提供穩定的調配物，即使對於強力及高度強力活性劑，亦能提供一致的劑量特徵，同時使用不需要藉由添加例如助溶劑、反溶劑、增溶劑或佐劑進行改質的相對簡單的HFO懸浮介質。此外，在具體的實施例中，本文所述之醫藥組合物可以與基本上不含反溶劑、增溶劑、助溶劑或佐劑的HFO推進劑或推進劑系統一起調配。

【0093】 在一些實施例中，根據本教示調配的組合物抑制其中包括的活性劑的物理及/或化學降解。舉例而言，在具體實施例中，本文所述之組合物可抑制組合物中所包括的活性劑的化學降解、絮凝、聚集及溶液

介導的轉化中之一或多種。與習知製劑相比，本文所述之組合物提供的化學及懸浮穩定性在模擬使用測試(SUT)中提供了增強的穩健性。模擬使用測試包括將MDI罐在25℃及75%相對濕度(RH)下儲存五週，不每週清潔裝置，並在25℃及50% RH下自MDI中分配組合物。增強的穩健性可以呈現以下形式：每一噴重量(亦即，在啟動MDI時分配的組合物的重量)一致、較低的推進劑洩漏程度以及在整個排空MDI罐的過程中所需的遞送劑量均一度(「DDU」)，即使要遞送的活性劑高度強力並且以非常低的劑量遞送時亦如此。舉例而言，在一些實施例中，本文所述之組合物展現出在SUT中藉由MDI遞送時，每一噴重量減少小於約10%、小於約9%、小於約8%、小於約7%、小於約6%或小於約5%。在進一步的實施例中，本文所述之組合物展現出在20℃及60% RH下每年MDI中重量損失小於約1.0%、小於約0.5%、小於約0.4%、小於約0.3%、小於約0.2%或小於約0.1%。在更進一步的實施例中，本文所述之組合物展現出在整個排空MDI罐的過程中±20%或更好、±15%或更好、或±10%或更好的DDU。此外，根據本說明書的組合物藉由在整個排空MDI罐的過程中基本保持FPF及FPD效能，甚至在經受加速降解條件之後亦如此，展現出增強的穩健性。舉例而言，在一些實施例中，本文所述之組合物自MDI分配的FPF保持在初始FPF的約85%或約95%以內。本文所述之組合物在使用HFO推進劑調配時提供了實現此類效能的額外益處。在具體實施例中，本文所述之組合物實現了目標DDU、FPF或FPD中之一或多者，同時與包括僅一或多種HFO推進劑的懸浮介質一起調配，並且無需改變推進劑的特徵，諸如藉由添加例如一或多種助溶劑、反溶劑、增溶劑、佐劑或其他推進劑改質材料來改變。

【0094】

懸浮介質

本文所述之組合物中包括的懸浮介質包括一或多種推進劑。一般來說，適合用作懸浮介質的推進劑係彼等在室溫下在壓力下可以液化的推進劑氣體，並且在吸入或局部使用時係安全的並且在毒理學上係無害的。此外，期望選擇的推進劑與懸浮粒子或活性劑粒子相對不具有反應性。過去，藉由MDI遞送的組合物通常使用氯氟碳化物(CFC)推進劑、氫氟烷烴(HFA)或全氟化合物(PFC)進行調配。包含氫氟烯烴(HFO)的推進劑被認為更加環境友好，但鑒於HFO與其他推進劑之間的顯著差異，在MDI調配物中使用HFO存在一些障礙。舉例而言，1,1,1,2-四氟乙烷(亦稱為去甲氟醚、HFA-134a或HFC-134a)廣泛用於工業、消費品及醫藥產品中作為致冷劑或推進劑，然而，已經證明由於HFO及HFA-134a之間的熱力學差異，HFO不能用作HFA-134a的直接替代品。此外，工業或消費者使用的HFO不符合良好作業規範(GMP)規定，且被認為對患者使用不安全。此外，pMDI的效能高度依賴於推進劑，因為推進劑的性質會影響懸浮穩定性、懸浮液霧化、氣溶膠液滴直徑等。舉例而言，最近的一項研究表明，與HFA-134a及HFA-227ea相比，相同的懸浮粒子在HFO-1234ze中具有較低的懸浮穩定性(Wang, H.等人, Respiratory Drug Delivery, Lisbon, Portugal, 2019)。因此，需要廣泛的實驗來確定一種調配物，該調配物將提供所需劑量的活性劑粒子，具有所需的DDU及一致的FPF值。如下表A所示，不同推進劑的物理化學性質差異很大。

表A.推進劑性質：

推進劑	HFA-134a	HFA-227ea	HFC-152a	HFO-1234ze	HFO-1234yf
化學式	$C_2H_2F_4$	C_3HF_7	$C_2H_4F_2$	$C_3H_2F_4$	$C_3H_2F_4$
分子量(g/mol)	102	170	66	114	114
在20℃下的液體密度(g/mL)	1.23	1.41	0.91	1.18	1.11
偶極矩(德拜(Debye))	2.06	1.46	2.30	1.44	2.54
在20℃下的表面張力(mN/m)	8.09	7.50	10.4	8.9	6.8
沸點(℃)	-26.1	-16.5	-24.7	-19.0	-29.5
在20℃下的液體黏度(mPa·S)	0.211	0.267	0.171	0.206[3]	0.164
在20℃下的蒸氣壓(kPa)	570	390	510	427	592
推進劑中的水溶性(ppm)	1100@25	610@25	2100@25	225@20	200@24
在25℃下的潛熱(kJ/kg)	177.7	110.97	279.1	166.8	145.4
在沸點下的潛熱(kJ/kg)	216.7	131.4	318.4	195.43	180.5

【0095】 令人驚訝的是，發現對於包含如本文所述之活性劑粒子及懸浮粒子的組合物，包含HFO推進劑的MDI調配物適合用作吸入藥物，儘管事實上HFO及其他推進劑(例如HFA)具有顯著不同的結構及性質。

【0096】 在一些實施例中，HFO推進劑係1,3,3,3-四氟丙烯，亦稱為HFO-1234ze。HFO-1234ze具有反式((1*E*)-1,3,3,3-四氟丙烯，亦稱為HFO-1234ze(E))及順式((1Z)-1,3,3,3-四氟丙烯，亦稱為HFO-1234ze(Z))。在一些實施例中，HFO推進劑係HFO-1234ze(E)，亦稱為反式-1,3,3,3-四氟丙-1-烯。在一些實施例中，推進劑係醫藥級HFO，諸如醫藥級HFO-1234ze(E)。如本文所用，術語「醫藥級推進劑」表示符合用於人類的GMP規定的推進劑。舉例而言，醫藥級推進劑符合主要衛生當局的指導方針，諸如FDA或EMA的吸入及鼻用產品醫藥品質指南(Guideline on The Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products)，並且已建立其作為賦形劑的規範以確保推進劑(例如HFO-

1234ze(E))供醫藥產品使用的品質及安全性。規格測試包括推進劑屬性、外觀、分析、酸度、總殘留量、水分含量、相關雜質及無關雜質。穩定性研究亦在進行中，以證明長期的物理化學穩定性。在一些實施例中，醫藥級HFO-1234ze(E)具有至少約99.90%的純度。在一些實施例中，推進劑係醫藥級HFO-1234ze(E)，其純度為至少約99.90%、至少約99.91%、至少約99.92%、至少約99.93%、至少約99.94%、至少約99.95%。醫藥級HFO-1234ze(E)因其整體純度及具體雜質不存在或濃度低兩者而適合用作推進劑。在一些實施例中，醫藥級HFO-1234ze(E)含有約10 ppm或更少、約9 ppm或更少、約8 ppm或更少、約7 ppm或更少、約6 ppm或更少、或約5 ppm或更少的以下雜質中之任一種：HFO-1234yf、HFO-1234ze(Z)、HFC-125、CFC-11、HFC-245cb、HFO-1225ye(Z)或HFO-1225ye(E)、CFC-113，及CFC-114。在一些實施例中，醫藥級HFO-1234ze(E)含有約10 ppm或更少、約9 ppm或更少、約8 ppm或更少、約7 ppm或更少、約6 ppm或更少、或約5 ppm或更少的HFO-1234yf。在一些實施例中，醫藥級HFO-1234ze(E)含有約10 ppm或更少、約9 ppm或更少、約8 ppm或更少、約7 ppm或更少、約6 ppm或更少、或約5 ppm或更少的HFO-1234ze(Z)。在一些實施例中，醫藥級HFO-1234ze(E)含有約10 ppm或更少、約9 ppm或更少、約8 ppm或更少、約7 ppm或更少、約6 ppm或更少、或約5 ppm或更少的HFC-125。在一些實施例中，醫藥級HFO-1234ze(E)含有約10 ppm或更少、約9 ppm或更少、約8 ppm或更少、約7 ppm或更少、約6 ppm或更少、約5 ppm或更少的CFC-11。在一些實施例中，醫藥級HFO-1234ze(E)含有約10 ppm或更少、約9 ppm或更少、約8 ppm或更少、約7 ppm或更少、約6 ppm或更少、或約5 ppm或更少的HFC-

245cb。在一些實施例中，醫藥級HFO-1234ze(E)含有約10 ppm或更少、約9 ppm或更少、約8 ppm或更少、約7 ppm或更少、約6 ppm或更少、或約5 ppm或更少的HFO-1225ye(Z)。在一些實施例中，醫藥級HFO-1234ze(E)含有約10 ppm或更少、約9 ppm或更少、約8 ppm或更少、約7 ppm或更少、約6 ppm或更少、或約5 ppm或更少的HFO-1225ye(E)。在一些實施例中，醫藥級HFO-1234ze(E)含有約10 ppm或更少、約9 ppm或更少、約8 ppm或更少、約7 ppm或更少、約6 ppm或更少、或約5 ppm或更少的CFC-113。在一些實施例中，醫藥級HFO-1234ze(E)含有約10 ppm或更少、約9 ppm或更少、約8 ppm或更少、約7 ppm或更少、約6 ppm或更少、或約5 ppm或更少的CFC-114。在一些實施例中，醫藥級HFO-1243ze(E)含有約150 ppm或更少、約140 ppm或更少、約130 ppm或更少、約120 ppm或更少、約110 ppm或更少、或約100 ppm或更少的HCFC-124。在一些實施例中，醫藥級HFO-1234ze(E)含有約400 ppm或更少、約375 ppm或更少、約350 ppm或更少、約325 ppm或更少、或約300 ppm或更少的HFC-152a。

【0097】 在一些實施例中，懸浮介質可由單一推進劑形成，例如醫藥級HFO-1234ze(E)。在某些實施例中，某些蒸氣壓化合物以相對低的含量存在。此類化合物可以與懸浮粒子締合。

【0098】 在一些實施例中，懸浮介質可以由基本上不含額外材料的推進劑或推進劑系統形成，該等額外材料包括例如反溶劑、增溶劑、穩定劑、助溶劑或佐劑。

【0099】 在一些實施例中，與包含醫藥級HFA-134a推進劑、複數個活性劑粒子及複數個磷脂粒子的參考醫藥組合物相比，包含醫藥級

HFO-1234ze(E)推進劑、複數個活性劑粒子及複數個磷脂粒子的本發明醫藥組合物顯示出相似或相當的活性劑生物可用度。如本文所用，「參考醫藥組合物」意謂替代醫藥組合物，除了推進劑以外，其含有與本發明醫藥組合物相同的活性劑粒子及相同的懸浮粒子。舉例而言，本發明醫藥組合物及參考醫藥組合物包含相同的活性劑粒子及相同的磷脂粒子，但參考醫藥組合物包含醫藥級HFA-134a推進劑，而本發明醫藥組合物包含醫藥級HFO-1234ze(E)推進劑。HFA-134a係一種氫氟碳化物，化學名稱為：1,1,1,2-四氟乙烷。HFA-134a已被用作計量吸入器中的推進劑。如本文所用，「生物可用度」意謂當經由肺引入體內時進入循環的活性劑的比例。在一個實施例中，可以顯示相似或相當的生物可用度，其中兩種產品(例如，本發明醫藥組合物及參考醫藥組合物)的對數轉換的Cmax、AUCinf或AUClast的幾何平均值的比率為約0.80至約1.25，有或沒有90%信賴區間(CI)限制。

【0100】 在一些實施例中，本發明醫藥組合物展現出的任何一或多種活性劑的Cmax、AUCinf或AUClast係具有幾何平均值的參考醫藥組合物的一或多種活性劑的Cmax、AUCinf或AUClast的約80%至約125%。在一些實施例中，本發明醫藥組合物包含醫藥級HFO-1234ze(E)推進劑；複數個活性劑粒子；及複數個包含有孔微結構之磷脂粒子，而參考醫藥組合物包含醫藥級HFA-134a推進劑；複數個活性劑粒子；及複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。在一些實施例中，本發明醫藥組合物及參考醫藥組合物均藉由致動計量吸入器來投與，其中本發明醫藥組合物的各次致動提供與參考醫藥組合物的各次致動相同的活性劑遞送劑量。在一些實施例中，活性劑粒子包含如本文所述之選自長效蕈毒鹼拮抗劑(LAMA)、長效β2-

促效劑(LABA)、速效β-促效劑(SABA)、吸入式皮質類固醇(ICS)及非皮質類固醇消炎劑的活性劑。

【0101】 如本文所用，Cmax、AUCinf及AUClast係用於確定活性劑劑量的藥物動力學量度。如本文所用，Cmax意謂在例如經由吸入投與劑量後血液中活性劑的最高濃度。如本文所用，曲線下面積(AUC)係描述血漿中活性劑濃度隨時間變化的曲線的定積分。如本文所用，AUCinf意謂自給藥時間至最後可量測濃度並外推至無窮大的曲線下面積。如本文所用，AUClast意謂自給藥時間至最後可量測濃度的曲線下面積。

【0102】 在一些實施例中，本發明醫藥組合物展現出布地奈德的Cmax，其為參考醫藥組合物的布地奈德Cmax的約80%至約125%。在一些實施例中，本發明醫藥組合物展現出格隆溴銨的Cmax，其為參考醫藥組合物的格隆溴銨Cmax的約80%至約125%。在一些實施例中，本發明醫藥組合物展現出福莫特羅的Cmax，其為參考醫藥組合物的福莫特羅Cmax的約80%至約125%。在一些實施例中，布地奈德的Cmax係對數變換值的幾何平均值。在一些實施例中，本發明醫藥組合物包含布地奈德及福莫特羅活性劑粒子的組合。在一些實施例中，本發明醫藥組合物包含布地奈德及阿布特羅活性劑粒子的組合。在一些實施例中，本發明醫藥組合物包含格隆溴銨及福莫特羅活性劑粒子的組合。在一些實施例中，本發明醫藥組合物包含布地奈德、格隆溴銨及福莫特羅活性劑粒子的組合。在一些實施例中，本發明醫藥組合物包含布地奈德、格隆溴銨、福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的組合。

【0103】 在一些實施例中，本發明醫藥組合物展現出布地奈德的AUCinf，其為參考醫藥組合物的布地奈德的AUCinf的約80%至約

125%。在一些實施例中，本發明醫藥組合物展現出福莫特羅的AUCinf，其為參考醫藥組合物福莫特羅的AUCinf的約80%至約125%。在一些實施例中，布地奈德的AUCinf係對數變換值的幾何平均值。在一些實施例中，本發明醫藥組合物包含布地奈德及福莫特羅活性劑粒子的組合。在一些實施例中，本發明醫藥組合物包含布地奈德及阿布特羅活性劑粒子的組合。在一些實施例中，本發明醫藥組合物包含格隆溴銨及福莫特羅活性劑粒子的組合。在一些實施例中，本發明醫藥組合物包含布地奈德、格隆溴銨及福莫特羅活性劑粒子的組合。在一些實施例中，本發明醫藥組合物包含布地奈德、格隆溴銨、福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的組合。

【0104】在一些實施例中，本發明醫藥組合物展現出布地奈德的AUClast，其為參考醫藥組合物的布地奈德的AUClast的約80%至約125%。在一些實施例中，本發明醫藥組合物展現出格隆溴銨的AUClast，其為參考醫藥組合物的格隆溴銨的AUClast的約80%至約125%。在一些實施例中，本發明醫藥組合物展現出福莫特羅的AUClast，其為參考醫藥組合物的福莫特羅的AUClast的約80%至約125%。在一些實施例中，本發明醫藥組合物展現出布地奈德及福莫特羅的AUClast，其為參考醫藥組合物的布地奈德及福莫特羅的AUClast的約80%至約125%。在一些實施例中，布地奈德的AUClast係對數變換值的幾何平均值。在一些實施例中，本發明醫藥組合物包含布地奈德及福莫特羅活性劑粒子的組合。在一些實施例中，本發明醫藥組合物包含布地奈德及阿布特羅活性劑粒子的組合。在一些實施例中，本發明醫藥組合物包含格隆溴銨及福莫特羅活性劑粒子的組合。在一些實施例中，本發明醫藥組合物包含布地奈德、格隆溴銨及福莫特羅活性劑粒子的組合。在一些實施例

中，本發明醫藥組合物包含布地奈德、格隆溴銨、福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的組合。

【0105】

活性劑粒子

本文所述之組合物中包括的活性劑粒子由能夠分散及懸浮在懸浮介質中的材料形成，並且其尺寸適合於促進可吸入粒子自組合物中的遞送。因此，在一個實施例中，活性劑粒子以微粉化粒子的形式提供，其中按體積計至少90%的活性劑粒子展現出約7 μm或更小的光學直徑。在一些實施例中，按體積計至少90%的活性劑粒子展現出約5 μm或更小的光學直徑。在其他實施例中，按體積計至少90%的活性劑粒子展現出選自約7 μm至約1 μm、約5 μm至約2 μm及約3 μm至約2 μm範圍內的光學直徑。在進一步的實施例中，按體積計至少90%的活性劑粒子展現出選自6 μm或更小、5 μm或更小、4 μm或更小、或3 μm或更小的光學直徑。在另一實施例中，活性劑粒子以微粉化粒子的形式提供，其中按體積計至少50%的活性劑粒子展現出約4 μm或更小的光學直徑。在進一步的實施例中，活性劑粒子以微粉化粒子形式提供，其中按體積計至少50%的活性劑粒子展現出選自約3 μm或更小、約2 μm或更小、約1.5 μm或更小及約1 μm或更小的光學直徑。在更進一步的實施例中，活性劑粒子以微粉化粒子形式提供，其中按體積計至少50%的活性劑粒子展現出選自約4 μm至約1 μm、約3 μm至約1 μm、約2 μm至約1 μm、約1.3 μm及約1.9 μm範圍內的光學直徑。

【0106】 在某些實施例中，活性劑粒子包含格隆溴銨，並且按體積計至少90%的活性劑粒子展現出約7 μm或更小的光學直徑。在某些實施例中，活性劑粒子包含布地奈德，並且按體積計至少90%的活性劑粒子展現

出約7 μm或更小的光學直徑。在某些實施例中，活性劑粒子包含福莫特羅，並且按體積計至少90%的活性劑粒子展現出約5 μm或更小的光學直徑。在某些實施例中，活性劑粒子包含阿布特羅，並且按體積計至少90%的活性劑粒子展現出約5 μm或更小的光學直徑。

【0107】 活性劑粒子可以完全由活性劑形成，或者其可以調配成包括一或多種活性劑與一或多種賦形劑或佐劑的組合。在具體實施例中，存在於活性劑粒子中的活性劑可以完全或基本上係結晶的。在另一實施例中，活性劑粒子可以包括以結晶及非晶兩種狀態存在的活性劑。在又一實施例中，活性劑粒子可以包括以結晶及非晶兩種狀態存在的活性劑。在又一實施例中，當兩種或更多種活性劑存在於活性劑粒子中時，至少一種此類活性劑可以以結晶或基本上結晶的形式存在，並且至少另一種活性劑可以以非晶狀態存在。在又一實施例中，當兩種或更多種活性劑存在於活性劑粒子中時，各種此類活性劑可以以結晶或基本上結晶的形式存在。在本文所述之活性劑粒子包括一或多種活性劑與一或多種賦形劑或佐劑的組合的情況下，可以基於所用活性劑的化學及物理性質來選擇賦形劑及佐劑。用於活性劑粒子調配物的合適賦形劑包括例如脂質、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界面活性劑材料。

【0108】 可以採用任何合適的方法來獲得微粉化活性劑粒子以包含在本文所述之組合物中。多種方法可用於產生適用於本文所述調配物的活性劑粒子，包括但不限於藉由碾磨或研磨方法進行微粉化、結晶或重結晶方法、使用自超臨界或近超臨界溶劑中沈澱之方法、噴霧乾燥、噴霧冷凍乾燥或凍乾。教示用於獲得微粉化活性劑粒子的合適方法的專利參考文獻

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號及國際專利公開案第WO 2007/009164號。當活性劑粒子包括與一或多種賦形劑或佐劑一起調配的活性劑材料時，可使用一或多種前述方法形成微粉化活性劑粒子，並且此類方法可用於獲得具有所需尺寸分佈及粒子組態的活性劑粒子。

【0109】 可提供活性劑粒子以任何合適的濃度在懸浮介質中。包括在活性劑粒子中的活性劑基本上不溶於懸浮介質。在一些實施例中，儘管活性劑基本上不溶於懸浮介質中，但在懸浮介質中展現可量測的溶解度。然而，即使活性劑在懸浮介質中展現可量測的溶解度，本文所述之組合物仍能保持此活性劑的物理穩定性。特別地，在特定實施例中，包括在本文所述之組合物中的活性劑在懸浮介質中可展現足夠的溶解度，使得多達5%的總活性劑質量溶解在懸浮介質中。或者，活性劑的溶解度可導致多達1%的總活性劑質量溶解在懸浮介質中。在另一實施例中，活性劑的溶解度可導致多達0.5%的總活性劑質量溶解在懸浮介質中。在又另一實施例中，活性劑的溶解度可導致多達0.05%的總活性劑質量溶解在懸浮介質中。在又另一實施例中，活性劑的溶解度可導致多達0.025%的總活性劑質量溶解在懸浮介質中。

【0110】 可以將多種治療劑或預防劑併入本文揭示之共懸浮液組合物中。例示活性劑包括可以以氣溶膠化藥劑形式投與者，且適用於本文所述之組合物中的活性劑包括存在形式或調配方式為以下之活性劑：可分散在所選懸浮介質中(例如，在懸浮介質中基本不溶或展現基本保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，且可以呼吸攝取生

理有效量。可用於形成本文所述之活性劑粒子的活性劑可具有多種生物活性。

【0111】 可以包括在根據本說明書的組合物中的具體活性劑的實例可以例如係速效β促效劑(SABA)，例如比托特羅、卡布特羅、非諾特羅、已雙腎上腺素、異丙腎上腺素(異丙基腎上腺素)、左沙丁胺醇、奧西那林(間羥異丙腎上腺素)、吡布特羅、丙卡特羅、利米特羅、沙丁胺醇(阿布特羅)、特必林、妥洛特羅、瑞普特羅、異丙托銨(ipratropium)及腎上腺素；長效β2腎上腺素激導性受體促效劑(「LABA」)，例如班布特羅、克侖特羅、福莫特羅及沙美特羅；超長效β2腎上腺素激導性受體促效劑，例如卡莫特羅、米維特羅、茚達特羅，及含有柳醇或吲哚及金剛烷基衍生的β2促效劑；皮質類固醇，例如倍氯米松、布地奈德、環索奈德、氟尼縮松、氟替皮質醇、甲基普賴蘇穠、莫美他松、普賴蘇及特安皮質醇；消炎劑，例如丙酸氟替皮質醇、二丙酸倍氯米松、氟尼縮松、布地奈德、三派迪諾(tripedane)、可體松(cortisone)、普賴蘇、普賴蘇穠、地塞米松、貝皮質醇(betamethasone)或丙酮特安皮質醇(triamcinolone acetonide)；鎮咳劑，例如那可汀(noscapine)；支氣管擴張劑，例如麻黃鹼(ephedrine)、腎上腺素(adrenaline)、非諾特羅、福莫特羅、異丙腎上腺素、間羥異丙腎上腺素、沙丁胺醇、阿布特羅、沙美特羅、特必林；及蕈毒鹼拮抗劑，包括長效蕈毒鹼拮抗劑(「LAMA」)，例如格隆溴銨、第若銨、東莨菪鹼(scopolamine)、托品醯胺(tropicamide)、匹雷辛平(pirenzepine)、氯苯甲二苯安明(dimenhydrinate)、噻托溴銨(tiotropium)、達托銨(darotropium)、阿地溴銨(aclidinium)、曲司銨(trospium)、異丙曲司銨(ipatropium)、阿托品(atropine)、苯紮托品(benzatropin)或氧托銨

(oxitropium)。

【0112】 在合適的情況下，組合物中提供的活性劑，包括但不限於本文具體描述之彼等，可以以鹽(例如鹼金屬鹽或胺鹽或酸加成鹽)或其酯、溶劑合物(例如水合物)、衍生物或游離鹼的形式使用。此外，活性劑可以呈任何結晶形式或異構形式或異構形式的混合物，例如，作為純鏡像異構物、鏡像異構物混合物、作為外消旋物或作為其混合物。就此而言，可以選擇活性劑的形式以最佳化活性劑的活性及/或穩定性及/或最大限度地減小活性劑在懸浮介質中的溶解度。

【0113】 因為所揭示之組合物能夠重複遞送非常低劑量的活性劑，所以在某些實施例中，包括在本文所述之組合物中的活性劑可以選自一或多種強力或高度強力活性劑。舉例而言，在某些實施例中，本文所述之組合物可以包括一或多種強力活性劑，其欲以選自每次致動MDI約100 μg至約100 mg、約100 μg至約10 mg、以及約100 μg至1 mg的劑量遞送。在其他實施例中，本文所述之組合物可以包括一或多種強力或高度強力活性劑，其欲以選自每次致動MDI至多約80 μg、至多約40 μg、至多約20 μg、約10 μg至約100 μg，約5 μg至約50 μg以及約1 μg至約10 μg的劑量遞送。此外，在某些實施例中，本文所述之組合物可以包括一或多種高度強力活性劑，其欲以選自每次致動MDI約0.1至約2 μg、約0.1至約1 μg以及約0.1至約0.5 μg的劑量遞送。

【0114】 必要時，本文所述之組合物可以含有兩種或更多種活性劑的組合。舉例而言，兩個或更多個種類的活性劑粒子的組合可以與單一種類的懸浮粒子共懸浮。或者，組合物可以包括與兩個或更多個不同種類的懸浮粒子共懸浮的兩個或更多個種類的活性劑粒子。更進一步，如本文所

述之組合物可以包括組合在單一種類的活性劑粒子內的兩種或更多種活性劑。舉例而言，在使用除活性劑材料之外的一或多種賦形劑或佐劑來調配活性劑粒子的情況下，此類活性劑粒子可以包括包含兩種或更多種不同活性劑的個別粒子。

【0115】 在某些實施例中，本文所述之組合物中包括的活性劑係LAMA活性劑。在組合物包括LAMA活性劑的情況下，在特定實施例中，LAMA活性劑可以選自例如格隆溴銨、第若銨、噻托溴銨、曲司銨、阿地溴銨、蕪地溴銨及達托銨，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。在一些實施例中，LAMA活性劑以約0.04 mg/mL至約2.25 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0116】 格隆溴銨可用於治療發炎性或阻塞性肺部疾病及病症，諸如本文所述之彼等。作為抗膽鹼劑，格隆溴銨可作為支氣管擴張劑並提供抗分泌作用，此對於治療以黏液分泌增加為特徵的肺部疾病及病症係有益的。格隆溴銨係四級銨鹽。在適當的情況下，格隆溴銨可以鹽形式(例如鹼金屬鹽或胺鹽，或酸加成鹽)或酯或溶劑合物(水合物)的形式使用。此外，格隆溴銨可以係任何結晶形式或異構形式或異構形式的混合物，例如純鏡像異構物、鏡像異構物混合物、外消旋物或其混合物。就此而言，可選擇格隆溴銨的形式以最佳化格隆溴銨的活性及/或穩定性及/或最大限度地減小格隆溴銨在懸浮介質中的溶解度。合適的相對離子係醫藥學上可接受之相對離子，包括例如氟離子、氯離子、溴離子、碘離子、硝酸根、硫酸根、磷酸根、甲酸根、乙酸根、三氟乙酸根、丙酸根、丁酸根、乳酸根、檸檬酸根、酒石酸根、蘋果酸根、順丁烯二酸根、丁二酸根、苯甲酸根、對氯苯甲酸根、二苯基-乙酸根或三苯基乙酸根、鄰羥基苯甲酸根、

對羥基苯甲酸根、1-羥基萘-2-羧酸根、3-羥基萘-2-羧酸根、甲磺酸根及苯磺酸根。在本文所述之組合物的具體實施例中，使用格隆溴銨的溴鹽，亦即溴化3-[(環戊基-羥基苯基乙醯基)氧基]-1,1-二甲基吡咯啶鎓，亦稱為(RS)-[3-(SR)-羥基-1,1-二甲基吡咯啶鎓溴]α-環戊基杏仁酸鹽，且其可根據美國專利第2,956,062號中列出的程序製備。

【0117】 在本文所述之組合物包括格隆溴銨的情況下，在某些實施例中，組合物可以包括足夠的格隆溴銨，使得提供的目標遞送劑量選自每次致動MDI約1 μg至約200 μg，每次致動MDI約5 μg至約150 μg，每次致動MDI約10 μg至100 μg，每次致動MDI約5 μg至約50 μg，每次致動MDI約2 μg至約25 μg，以及每次致動MDI約6 μg至約15 μg。在其他此類實施例中，調配物包括足夠的格隆溴銨，使得提供的劑量選自每次致動至多約200 μg、至多約150 μg、至多約75 μg、至多約40 μg、至多約20 μg或至多約10 μg。在更進一步的實施例中，調配物包括足夠的格隆溴銨，使得提供的劑量選自每次致動約2 μg、每次致動約5 μg、每次致動約7 μg、每次致動約9 μg、每次致動約18 μg、每次致動36 μg或每次致動約72 μg。為了實現如本文所述之目標遞送劑量，當本文所述之組合物包括格隆溴銨作為活性劑時，在具體實施例中，組合物中包括的格隆溴銨的量可選自例如約0.04 mg/mL至約2.25 mg/mL。

【0118】 在其他實施例中，噻托溴銨，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，可以被選作LAMA活性劑以包含在如本文所述之組合物中。噻托溴銨係一種已知的長效抗膽鹼劑物，適用於治療與肺部發炎或阻塞相關之疾病或病症，諸如本文所述之彼等。噻托溴銨，包括噻托溴銨的結晶及醫藥學上可接受之鹽形式例如描述於美國專利第

5,610,163號、美國專利第RE39,820號、美國專利第6,777,423號及美國專利第6,908,928號。在本文所述之組合物包括噻托溴銨的情況下，在某些實施例中，組合物可以包括足夠的噻托溴銨，使得提供的遞送劑量選自每次致動約2.5 μg至約50 μg、約4 μg至約25 μg以及每次致動MDI約2.5 μg至約20 μg、約10 μg至約20 μg以及約2.5 μg至約10 μg。在其他此類實施例中，調配物包括足夠的噻托溴銨，使得提供的遞送劑量選自每次致動MDI至多約50 μg、至多約20 μg、至多約10 μg、至多約5 μg或至多約2.5 μg。在更進一步的實施例中，調配物包括足夠的噻托溴銨，使得提供的遞送劑量選自每次致動MDI約3 μg、6 μg、9 μg、18 μg及36 μg。為了實現如本文所述之遞送劑量，在本文所述之組合物包括噻托溴銨作為活性劑時，在具體實施例中，組合物中包括的噻托溴銨的量可選自例如約0.01 mg/mL至約0.5 mg/mL。

【0119】 在某些實施例中，本文所述之組合物包括LABA活性劑。在此類實施例中，LABA活性劑可以選自例如班布特羅、克侖特羅、福莫特羅、沙美特羅、卡莫特羅、米維特羅、茚達特羅、維蘭特羅，及含有柳醇或吲哚及金剛烷基衍生的β2促效劑，以及其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。在一些實施例中，LABA活性劑以約0.01 mg/mL至約1 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0120】 在某些此類實施例中，選擇福莫特羅作為LABA活性劑。福莫特羅可用於治療發炎性或阻塞性肺部疾病及病症，諸如本文所述之彼等。福莫特羅的化學名稱為(±)-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]甲醯苯胺，並且通常作為外消旋反丁烯二酸鹽二水合物用於醫藥組合物中。在適當的情況下，福莫特羅可以

鹽形式(例如鹼金屬鹽或胺鹽或酸加成鹽)或酯或溶劑合物(水合物)的形式使用。此外，福莫特羅可以係任何結晶形式或異構形式或異構形式的混合物，例如純鏡像異構物、鏡像異構物混合物、外消旋物或其混合物。就此而言，可選擇福莫特羅的形式以最佳化福莫特羅的活性及/或穩定性及/或最大限度地減小福莫特羅在懸浮介質中的溶解度。福莫特羅的醫藥學上可接受之鹽包括以下各者的鹽，例如，無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸，以及有機酸，諸如反丁烯二酸、順丁烯二酸、乙酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸、抗壞血酸、丁二酸、戊二酸、葡萄糖酸、1,2,3-丙三甲酸(tricarballylic)、油酸、苯甲酸、對甲氧基苯甲酸、水楊酸、鄰羥基苯甲酸及對羥基苯甲酸、對氯苯甲酸、甲磺酸、對甲苯磺酸及3-羥基-2-萘羧酸。福莫特羅的水合物描述於例如美國專利第3,994,974號及美國專利第5,684,199號。舉例而言，在WO95/05805中描述了福莫特羅及其他β2腎上腺素激導性受體促效劑的具體結晶形式，並且福莫特羅的具體異構物在美國專利第6,040,344號中進行了描述。

【0121】 在具體實施例中，用於形成福莫特羅粒子的福莫特羅材料係反丁烯二酸福莫特羅，並且在一個此類實施例中，反丁烯二酸福莫特羅以二水合物形式存在。反丁烯二酸福莫特羅的化學名稱可能係N-[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]苯基]甲醯胺(E)-2-丁烯二酸酯脫水物。在本文所述之組合物包括福莫特羅的情況下，在某些實施例中，本文所述之組合物可以包括福莫特羅，其濃度可實現的目標遞送劑量選自每次致動MDI約1 μg至約30 μg、約0.5 μg至約10 μg、約1 μg至約10 μg、約2 μg至5 μg、約2 μg至約10 μg、約3 μg至約10 μg、約5 μg至約10 μg以及3 μg至約30 μg。在其他實施例中，本文所述

之組合物可以包括福莫特羅，其量足以提供選自以下的目標遞送劑量：每次致動至多約30 μg、至多約10 μg、至多約5 μg、至多約2.5 μg、至多約2 μg或至多約1.5 μg。在更進一步的實施例中，調配物包括足夠的福莫特羅以提供選自以下的劑量：每次致動約2 μg、每次致動約4.5 μg、每次致動約4.8 μg、每次致動約5 μg、每次致動約10 μg、每次致動約20 μg或每次致動約30 μg。為了實現如本文所述之目標遞送劑量，其中本文所述之組合物包括福莫特羅作為活性劑，在具體實施例中，包括在組合物中的福莫特羅的量可選自例如約0.01 mg/mL至約1 mg/mL、約0.01 mg/mL至約0.5 mg/mL以及約0.03 mg/mL至約0.4 mg/mL。

【0122】在本文所述之醫藥組合物包括LABA活性劑的情況下，在某些實施例中，活性劑可以係沙美特羅，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、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及病症，諸如本文所述之彼等。沙美特羅、沙美特羅的醫藥學上可接受之鹽及其製備方法描述於例如美國專利第4,992,474號、美國專利第5,126,375號及美國專利第5,225,445號。

【0123】在包括沙美特羅作為LABA活性劑的情況下，在某些實施例中，本文所述之組合物可以包括沙美特羅，其濃度可實現選自以下的遞送劑量：每次致動MDI約2 μg至約120 μg、約4 μg至約40 μg、約8 μg至20 μg、約8 μg至約40 μg、約20 μg至約40 μg以及約12 μg至約120 μg。在其他實施例中，本文所述之組合物可以包括沙美特羅，其量足以提供選自以下的遞送劑量：每次致動MDI至多約120 μg、至多約40 μg、至多約20 μg、至多約10 μg、至多約8 μg或至多約6 μg。為了實現本文所述之目標遞送劑量，在本文所述之組合物包括沙美特羅作為活性劑時，在具體實施

例中，包括在組合物中的沙美特羅的量可以選自例如約0.04 mg/mL至約4 mg/mL、約0.04 mg/mL至約2.0 mg/mL以及約0.12 mg/mL至約0.8 mg/mL。

【0124】在本文所述之醫藥組合物包括SABA活性劑的情況下，在某些實施例中，活性劑可以係比托特羅、卡布特羅、非諾特羅、己雙腎上腺素、異丙腎上腺素(異丙基腎上腺素)、左沙丁胺醇、奧西那林(間羥異丙腎上腺素)、吡布特羅、丙卡特羅、利米特羅、阿布特羅(沙丁胺醇)、特必林、妥洛特羅、瑞普特羅及腎上腺素，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。在某些此類實施例中，選擇阿布特羅作為SABA活性劑。阿布特羅的化學名稱為α^1-[(三級丁基胺基)甲基]4-羥基-間二甲苯-α,α'-二醇，且經驗式為$C_{13}H_{21}NO_3$。阿布特羅可用於治療發炎性或阻塞性肺部疾病及病症，諸如本文所述之彼等。阿布特羅、阿布特羅的醫藥學上可接受之鹽(諸如硫酸阿布特羅)及其製備方法描述於例如美國專利第3,705,233號。

【0125】在包括阿布特羅作為SABA活性劑的情況下，在某些實施例中，本文所述之組合物可以包括阿布特羅，其濃度可實現選自以下的遞送劑量：每次致動MDI約10 μg至約200 μg、約20 μg至約300 μg、約30 μg至150 μg、約50 μg至約200 μg、約30 μg至約100 μg以及約1 μg至約300 μg。在其他實施例中，本文所述之組合物可以包括阿布特羅，其量足以提供選自以下的遞送劑量：每次致動MDI至多約300 μg、至多約200 μg、至多約150 μg、至多約100 μg、至多約50 μg、至多約30 μg、至多約20 μg或至多約10 μg。在又進一步的實施例中，調配物包括足夠的阿布特羅，從而提供選自以下的劑量：每次致動約20 μg、約30 μg、約40 μg、約50

μg、約60 μg、約70 μg、約80 μg、約90 μg、約100 μg、約110 μg、約120 μg、約130 μg、約140 μg或約150 μg。為了實現如本文所述之目標遞送劑量，在本文所述之組合物包括阿布特羅作為活性劑時，在具體實施例中，組合物中包括的阿布特羅的量可選自例如約0.1 mg/mL至約10 mg/mL，約0.1 mg/mL至約5 mg/mL，以及約0.3 mg/mL至約4 mg/mL。

【0126】 在其他實施例中，本文所述之組合物包括皮質類固醇，諸如吸入式皮質類固醇(ICS)。此類活性劑可以選自例如倍氯米松、布地奈德、環索奈德、氟尼縮松、氟替皮質醇、甲基普賴蘇穠、莫美他松、普賴蘇及特安皮質醇，以及其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。在一些實施例中，ICS活性劑以約0.1 mg/mL至約10 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0127】 在組合物包括ICS活性劑的情況下，在特定實施例中，可選擇莫美他松。莫美他松、莫美他松的醫藥學上可接受之鹽，諸如糠酸莫美他松，以及此等材料的製備係已知的並且描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。莫美他松適用於治療與肺部發炎或阻塞相關之疾病或病症，諸如本文所述之彼等(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)。

【0128】 在本文所述之組合物包括莫美他松的情況下，在特定實施例中，組合物包括莫美他松，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其量足以提供選自以下的目標遞送劑量：每次致動MDI約20 μg至約400 μg、約20 μg至約200 μg、約50 μg至約200 μg、約100 μg至

約200 μg、約20 μg至約100 μg以及約50 μg至約100 μg。在其他實施例中，本文所述之組合物可以包括莫美他松，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其量足以提供選自以下的目標遞送劑量：每次致動MDI至多約400 μg、至多約200 μg或至多約100 μg。

【0129】在其他實施例中，本文所述之組合物包括選自氟替皮質醇及布地奈德的皮質類固醇。氟替皮質醇及布地奈德均適用於治療與肺部發炎或阻塞相關之病況，諸如本文所述之彼等。氟替皮質醇、氟替皮質醇的醫藥學上可接受之鹽，諸如丙酸氟替皮質醇，以及此等物質的製備係已知的，並且例如描述於美國專利第4,335,121號、美國專利第4,187,301號及美國專利公開案第US2008125407號中。化學名稱為(RS)-11β,16α,17,21-四羥基孕-1,4-二烯-3,20-二酮環狀16,17-縮醛與丁醛的布地奈德亦係已知的，且描述於例如美國專利第3,929,768號中。在某些實施例中，本文所述之組合物可以包括氟替皮質醇，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其量足以提供選自以下的目標遞送劑量：每次致動MDI約20 μg至約200 μg、約50 μg至約175 μg以及約80 μg至約160 μg。在其他實施例中，本文所述之組合物可以包括氟替皮質醇，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其量足以提供選自以下的目標遞送劑量：每次致動MDI至多約175 μg、至多約160 μg、至多約100 μg或至多約80 μg。在本文所述之組合物包括布地奈德的情況下，在某些實施例中，本文所述之組合物可以包括布地奈德，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其濃度可實現選自以下的目標遞送劑量：每次致動MDI約30 μg至約240 μg、約30 μg至約120 μg、約30 μg至約100 μg、約50 μg至約400 μg、約20 μg至約600 μg、約50 μg至約200

μg、約150 μg至約350 μg以及約30 μg至約50 μg。在其他實施例中，本文所述之組合物可以包括布地奈德，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其量足以提供選自以下的目標遞送劑量：每次致動MDI至多約240 μg、至多約160 μg、至多約120 μg、至多約80 μg或至多約50 μg。在更進一步的實施例中，調配物包括足夠的布地奈德以提供選自以下的劑量：每次致動約20 μg、每次致動約40 μg、每次致動約80 μg、每次致動約100 μg、每次致動約160 μg、每次致動約200 μg或每次致動約300 μg。為了實現如本文所述之目標遞送劑量，在本文所述之組合物包括布地奈德作為活性劑時，在具體實施例中，包括在組合物中的布地奈德的量可選自例如約0.1 mg/mL至約20 mg/mL、約0.1 mg/mL至約5 mg/mL以及約0.3 mg/mL至約6 mg/mL。

【0130】在更進一步的實施例中，本文所述之組合物包括非皮質類固醇消炎劑，諸如磷酸二酯酶-4 (PDE-4)抑制劑及Janus激酶(JAK)抑制劑。此類消炎劑可以選自例如羅氟司特、阿普司特、克立硼羅、蘆可替尼、托法替尼、奧拉替尼、巴瑞替尼、培非替尼、菲卓替尼及烏帕替尼；或其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。羅氟司特、羅氟司特的醫藥學上可接受之鹽及此類物質的製備係已知的，並且描述於例如美國專利第8,604,064號、美國專利第9,145,365號及美國專利第9,321,726號中。羅氟司特適用於治療與肺部發炎或阻塞相關之疾病或病症，諸如本文所述之彼等。羅氟司特有時用於治療COPD，特別係嚴重的COPD，並可作為經口藥劑使用。胃腸道副作用常見於經口投與羅氟司特。

【0131】在本文所述之組合物包括羅氟司特的情況下，在某些實施例中，本文所述之組合物可以包括羅氟司特，包括其任何醫藥學上可接受

之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其濃度可實現選自以下的目標遞送劑量：每次致動MDI約1 μg至約100 μg、約5 μg至約80 μg、約5 μg至約50 μg、約5 μg至約25 μg、約10 μg至25 μg、約30 μg至約240 μg、約30 μg至約120 μg，約30 μg至約100 μg、約50 μg至約400 μg、約20 μg至約600 μg、約50 μg至約200 μg、約150 μg至約350 μg及約30 μg至約50 μg。在其他實施例中，本文所述之組合物可以包括羅氟司特，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其量足以提供選自以下的目標遞送劑量：每次致動MDI至多約240 μg、至多約160 μg、至多約120 μg、至多約80 μg或至多約50 μg。在又進一步的實施例中，調配物包括足夠的羅氟司特以提供選自以下的劑量：每次致動約20 μg、每次致動約40 μg、每次致動約80 μg、每次致動約100 μg、每次致動約160 μg、每次致動約200 μg或每次致動約300 μg。為了實現如本文所述之目標遞送劑量，在本文所述之組合物包括羅氟司特作為活性劑時，在具體實施例中，組合物中包括的羅氟司特的量可選自例如約0.1 mg/mL至約20 mg/mL、約0.1 mg/mL至約5 mg/mL以及約0.3 mg/mL至約6 mg/mL。

【0132】 本文所述之組合物可調配成包括(及遞送)單一活性劑。或者，本文所述之組合物可以包括兩種或更多種活性劑。在其中包括兩種或更多種活性劑的特定實施例中，本文所述之組合物可以包括活性劑的組合，該活性劑的組合選自LAMA及LABA活性劑的組合、LAMA及皮質類固醇活性劑的組合、LAMA及SABA活性劑的組合、LAMA及非皮質類固醇消炎活性劑的組合、LABA及SABA活性劑的組合、LABA及非皮質類固醇消炎活性劑的組合、SABA及皮質類固醇活性劑的組合、SABA及非皮質類固醇消炎活性劑的組合以及LABA及皮質類固醇活性劑的組合。在

其他實施例中，本文所述之組合物可以包括三種或更多種活性劑。在某些此類實施例中，組合物包括活性劑的組合，該活性劑的組合選自LAMA、LABA、皮質類固醇及非皮質類固醇消炎活性劑的組合。舉例而言，本文所述之組合物可以包括活性劑的組合，該活性劑的組合選自格隆溴銨及福莫特羅的組合；福莫特羅及布地奈德的組合；布地奈德及阿布特羅的組合；格隆溴銨、福莫特羅及布地奈德的組合；以及格隆溴銨、福莫特羅、布地奈德及羅氟司特的組合。

【0133】 在本發明的幫助下，熟習此項技術者將理解多種活性劑可摻入本文揭示之懸浮液中。上述活性劑清單係示例性的而非限制性的。

【0134】

懸浮粒子

本文所述之組合物中包括的懸浮粒子用於促進組合物中包括的活性劑的穩定化及遞送。儘管可以使用各種形式的懸浮粒子，但懸浮粒子通常由藥理學惰性材料形成，該材料可吸入並且基本上不溶於所選的推進劑。通常，大多數懸浮粒子的大小均在可吸入範圍內。因此，在特定實施例中，懸浮粒子的MMAD將不超過約10 μm但不低於約500 nm。在一替代實施例中，懸浮粒子的MMAD在約5 μm與約750nm之間。在又一實施例中，懸浮粒子的MMAD在約1 μm與約3 μm之間。當用於自MDI經鼻遞送的實施例中時，懸浮粒子的MMAD在10 μm與50 μm之間。

【0135】 為了獲得所描述之MMAD範圍內的可吸入懸浮粒子，懸浮粒子通常將展現出約0.2 μm至約50 μm的體積中值光學直徑。在一個實施例中，懸浮粒子展現出不超過約25 μm的體積中值光學直徑。在另一實施例中，懸浮粒子展現出選自約0.5 μm至約15 μm、約1.5 μm至約10 μm及

約2 μm至約5 μm的體積中值光學直徑。

【0136】 根據本說明書的組合物中所包括的懸浮粒子的濃度例如可以根據所使用的活性劑粒子及懸浮介質的量來調整。在一個實施例中，懸浮粒子以選自以下的濃度包括在懸浮介質中：約0.1 mg/mL至約15 mg/mL、約0.1 mg/mL至約10 mg/mL、1 mg/mL至約15 mg/mL、約3 mg/mL至約10 mg/mL、5 mg/mL至約8 mg/mL及約6 mg/mL。在另一實施例中，懸浮粒子以高達約30 mg/mL的濃度包括在懸浮介質中。在又一實施例中，懸浮粒子以高達約25 mg/mL的濃度包括在懸浮介質中。

【0137】 選擇懸浮粒子與活性劑粒子的相對量以實現本文所考慮的共懸浮液。當以質量量測的懸浮粒子的量超過活性劑粒子的量時，可以獲得共懸浮液組合物。舉例而言，在具體實施例中，懸浮粒子的總質量與活性劑粒子的總質量之比可以為約3:1至約15:1，或者約2:1至8:1。或者，懸浮粒子的總質量與活性劑粒子的總質量之比可以高於約1，諸如高達約1.5、高達約5、高達約10、高達約15、高達約17、高達約20、高達約30、高達約40、高達約50、高達約60、高達約75、高達約100、高達約150及高達約200，取決於所用懸浮粒子及活性劑粒子的性質。在進一步的實施例中，懸浮粒子的總質量與活性劑粒子的總質量之比可選自約10至約200、約60至約200、約15至約60、約15至約170、約15至約60、約16、約60及約170。

【0138】 在其他實施例中，以質量量測的懸浮粒子的量小於活性劑粒子的量。舉例而言，在特定實施例中，懸浮粒子的質量可低至活性劑粒子總質量的20%。然而，在一些實施例中，懸浮粒子的總質量亦可以接近或等於活性劑粒子的總質量。

【0139】 適用於本文所述組合物的懸浮粒子可由一或多種醫藥學上可接受之材料或賦形劑形成，此等材料或賦形劑適用於吸入遞送並且基本上不會降解或溶解在懸浮介質中。在一個實施例中，如本文所定義的有孔微結構可用作懸浮粒子。懸浮粒子及用作懸浮粒子的有孔微結構及其製備方法描述於美國專利第8,815,258號及美國專利第9,463,161號以及美國專利申請公開案2011/0135737中。

【0140】 來自天然及合成來源的磷脂可用於製備包含適用於本文所述組合物的有孔微結構的懸浮粒子。在特定實施例中，所選磷脂將具有大於約400℃的凝膠至液晶相變。例示性磷脂係相對長鏈(亦即，C16-C22)的飽和脂質並且可以包含飽和磷脂，諸如具有16C或18C的醯基鏈長度的飽和磷脂醯膽鹼(棕櫚醯及硬脂醯)。例示性磷脂包括磷脂醯甘油，諸如二棕櫚醯磷脂醯膽鹼、二硬脂醯磷脂醯膽鹼、二花生四烯醯磷脂醯膽鹼、二山嵛醯磷脂醯膽鹼、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、長鏈飽和磷脂醯甘油以及長鏈飽和磷脂醯肌醇。其他賦形劑揭示於國際專利公開案第WO 96/32149號及美國專利第6,358,530號、第6,372,258號及第6,518,239號中。在某些實施例中，懸浮粒子係包含1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)之磷脂粒子。

【0141】 在另一態樣，可以選擇用於本文所述組合物中的懸浮粒子以增加所選活性劑的儲存穩定性，類似於國際專利公開案第WO2005/000267號中所揭示的。舉例而言，在一個實施例中，懸浮粒子可以包括具有至少55℃、至少75℃或至少100℃的Tg的醫藥學上可接受之玻璃穩定化賦形劑。適用於本文所述組合物的玻璃形成劑包括但不限於以下中之一或多種：三白胺酸、檸檬酸鈉、磷酸鈉、抗壞血酸、菊糖、環糊

精、聚乙烯吡咯啶酮、甘露醇、蔗糖、海藻糖、乳糖及脯胺酸。額外的玻璃形成賦形劑的實例揭示於美國專利第RE 37,872號、第5,928,469號、第6,258,341號及第6,309,671號中。在特定實施例中，懸浮粒子可以包括鈣鹽，諸如氯化鈣，如例如美國專利第7,442,388號中所述。

【0142】 在某些實施例中，懸浮粒子係包含DSPC及氯化鈣的有孔微結構。在一些實施例中，有孔微結構包含約93%或更多的DSPC及約7%或更少的氯化鈣。在一些實施例中，有孔微結構包含約94%的DSPC及約6%的氯化鈣。在一些實施例中，有孔微結構包含約95%的DSPC及約5%的氯化鈣。

【0143】 懸浮粒子可以根據需要進行設計、定尺寸及成型，以提供所需的穩定性及活性劑遞送特徵。在一個例示性實施例中，懸浮粒子包含如本文所述之有孔微結構。當有孔微結構用作本文所述組合物中的懸浮粒子時，其可以包括以下至少一種：脂質、磷脂、非離子清潔劑、非離子嵌段共聚物、離子界面活性劑、生物相容性氟化界面活性劑及其組合，特定言之經批准供肺部使用之彼等。可用於製備有孔微結構的特定界面活性劑包括泊洛沙姆(poloxamer) 188、泊洛沙姆407及泊洛沙姆338。其他特定界面活性劑包括油酸或其鹼金屬鹽。在一個實施例中，有孔微結構包括大於約10% w/w的界面活性劑。

【0144】 此外，如本文所述之懸浮粒子可以包括增積劑，諸如聚合物粒子。高分子聚合物可由生物相容性及/或生物可降解聚合物、共聚物或摻合物形成。在一個實施例中，可以使用能夠形成空氣動力學輕質粒子的聚合物，諸如官能化聚酯接枝共聚物及可生物降解的聚酐。舉例而言，可以使用基於包括聚(羥基酸)的聚酯的本體侵蝕聚合物。聚乙醇酸

(PGA)、聚乳酸(PLA)或其共聚物可用於形成懸浮粒子。聚酯可以包括帶電荷的或可官能化的基團，諸如胺基酸。舉例而言，懸浮粒子可以由聚(D,ι-乳酸)及/或聚(D,ι-乳酸-共-乙醇酸) (PLGA)形成，其摻有界面活性劑，諸如DPPC。

【0145】 用於懸浮粒子的其他潛在聚合物候選物可以包括聚醯胺、聚碳酸酯、聚伸烷基(諸如聚乙烯、聚丙烯)、聚(乙二醇)、聚(環氧乙烷)、聚(對苯二甲酸乙二酯)、聚乙烯化合物(諸如聚乙烯醇、聚乙烯醚及聚乙烯酯)、丙烯酸及甲基丙烯酸的聚合物、纖維素及其他多醣，以及肽或蛋白質，或其共聚物或摻合物。對於不同的受控藥物遞送應用，可以選擇或改質聚合物以在活體內具有適當的穩定性及降解速率。

【0146】 在如本文所述之包括格隆溴銨、福莫特羅、布地奈德及阿布特羅中之一或多種作為活性劑的組合物的實施例中，懸浮粒子的總質量與活性劑粒子的總質量之比可以選自約1至約20、約1至約15、約1.5至約10、約2.5至約15、約2.5至約10、約2.5至約8、約10至約30，約15至約25、約10至約200、約50至約125以及約5至約50。

【0147】 在一些實施例中，懸浮粒子可藉由以下方式製備：使用可使用界面活性劑(諸如長鏈飽和磷脂)乳化的碳氟化合物油(例如，全氟辛基溴、全氟十氫萘)，形成水中油乳液。接著可以使用高壓均化器處理所得的水中全氟碳乳液以減小油滴尺寸。可以將全氟碳乳液進料至噴霧乾燥器中。眾所周知，噴霧乾燥係將液體進料轉化為乾燥微粒形式的一步法。噴霧乾燥已用於為各種投與途徑(包括吸入)提供粉末狀醫藥材料。在噴霧乾燥的情況下，如上所述的氟碳油可用作發泡劑。可以調節噴霧乾燥器的操作條件(諸如入口及出口溫度、進料速率、霧化壓力、乾燥空氣的流速

及噴嘴組態)以產生所需的粒度，從而產生所得到的乾燥微結構的產量。在美國專利第8,815,258號、美國專利第9,463,161號及美國專利申請公開案2011/0135737中揭示了此類生產例示性有孔微結構之方法。

【0148】 本文所述之組合物可以包括兩個或更多個種類的懸浮粒子。舉例而言，本文所述之組合物可以包括單一種類的活性劑粒子及兩個或更多個種類的懸浮粒子。或者，在其他實施例中，本文所述之組合物可以包括兩個或更多個種類的活性劑粒子與兩個或更多個種類的懸浮粒子的組合。

【0149】

組合物之實施例

在一個實施例中，本文所述之包含兩種或更多種活性劑之組合的組合物可以含有布地奈德、格隆溴銨及福莫特羅作為活性劑。在如本文所述之包括布地奈德、格隆溴銨及福莫特羅作為活性劑之組合物之一實施例中，懸浮粒子的總質量與活性劑粒子的總質量之比可以選自約1至約20、約1至約15、約1.5至約10、約2.5至約15、約2.5至約10、約2.5至約8、約10至約30、約15至約25、約10至約200、約50至約125及約5至約50。在所有實施例中，活性劑與懸浮粒子之比基於活性劑的游離形式(例如游離酸或游離鹼形式)。在一實施例中，組合物藉由經口吸入投與。在某個實施例中，本文所述之包括布地奈德、格隆溴銨及福莫特羅作為活性劑的組合物可以容納在計量吸入(MDI)裝置中之儲器中。在一些實施例中，本文所述之組合物可以包括布地奈德，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其濃度可實現選自以下的目標遞送劑量：每次吸入約70 μg至約170 μg、約75 μg至約165 μg、約80 μg至約160 μg的布地奈德。

在一些實施例中，本文所述之組合物可以包括格隆溴銨，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其濃度可實現選自以下的目標遞送劑量：每次吸入約5 μg至約10 μg及約5 μg至約15 μg的格隆溴銨。在一些實施例中，本文所述之組合物可以包括福莫特羅，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其濃度可實現選自以下的目標遞送劑量：每次吸入約1 μg至約5 μg及約2 μg至約4 μg的福莫特羅。在一些實施例中，組合物可以在每天兩次劑量中作為每劑量兩次吸入投與。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.240%至約0.360%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.010%至約0.016%的溴化吡咯醣、按重量(w/w)計約0.007%至約0.011%的反丁烯二酸福莫特羅、按重量(w/w)計約0.410%至約0.615%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.268%至約0.328%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.012%至約0.015%的溴化吡咯醣、按重量(w/w)計約0.008%至約0.010%的反丁烯二酸福莫特羅、按重量(w/w)計約0.461%至約0.564%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.283%至約0.314%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.013%至約0.014%的溴化吡咯醣、按重量(w/w)計約0.008%至約0.010%重量的反丁烯二酸福莫特羅、按重量(w/w)計約0.487%至約0.538%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。表1顯示了包含兩種或更多種活性劑的組合的組合物的例示性實施例，該組合物含有格隆溴銨、福莫特羅及布地奈德作為活性劑。在一個實施例中，表1的例示性組合物可提供以下遞送劑量：每次致動計量吸入器約160 μg的布地奈德、約9 μg的溴化吡咯醣及約4.8 μg的反丁烯二酸福莫特羅。

表1. 使用HFO-1234ze(E)推進劑的布地奈德、溴化吡咯醣及反丁烯二酸福莫特羅加壓吸入懸浮液

組分	功能	量(每罐)	重量%
微粉化布地奈德	API	31.05 mg	0.2986
微粉化溴化吡咯醣	API	1.40 mg	0.0134
微粉化反丁烯二酸福莫特羅	API	0.93 mg	0.0090
DSPC多孔粒子	懸浮粒子	53.30 mg	0.5125
HFO-1234ze(E)	推進劑	10.31 g	99.1665

【0150】 在一個實施例中，本文所述之包含兩種或更多種活性劑之組合的組合物可以含有格隆溴銨及福莫特羅作為活性劑。在如本文所述之包括格隆溴銨及福莫特羅作為活性劑的組合物之一實施例中，懸浮粒子的總質量與活性劑粒子的總質量之比可以選自約1至約25、約1至約20、約1.5至約10、約2.5至約15、約2.5至約10、約2.5至約8、約10至約30、約15至約25、約10至約200、約50至約125以及約5至約50。在所有實施例中，活性劑與懸浮粒子的比率基於活性劑的游離鹼形式。在一實施例中，組合物藉由經口吸入投與。在某個實施例中，如本文所述之包括格隆溴銨及福莫特羅作為活性劑之組合物可以容納在計量吸入(MDI)裝置中之儲器中。在一些實施例中，如本文所述之組合物可以包括格隆溴銨，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其濃度可實現選自以下的目標遞送劑量：每次吸入約5 μg至約10 μg及約5 μg至約15 μg的格隆溴銨。在一些實施例中，本文所述之組合物可以包括福莫特羅，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其濃度可實現選自以下的目標遞送劑量：每次吸入約1 μg至約5 μg的福莫特羅。在一些實施例中，組合物可以在每天兩次劑量中作為每劑量兩次吸入投與。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.011%至約0.016%的溴化吡咯醣、按重量(w/w)計約0.007%至約0.011%的反丁烯二酸福莫特羅、按重量(w/w)計約0.411%至約0.617%的DSPC多孔粒子、以及HFO-

1234ze(E)。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.012%至約0.015%的溴化吡咯醚、按重量(w/w)計約0.008%至約0.010%的反丁烯二酸福莫特羅、按重量(w/w)計約0.411%至約0.617%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.013%至約0.014%的溴化吡咯醚、按重量(w/w)計約0.008%至約0.010%的反丁烯二酸福莫特羅、按重量(w/w)計約0.488%至約0.540%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。表2顯示了含有格隆溴銨及福莫特羅作為活性劑的組合物的例示性實施例。在一個實施例中，表2的例示性組合物可提供以下遞送劑量：每次致動計量吸入器約9 μg的溴化吡咯醚及約4.8 μg的反丁烯二酸福莫特羅。

表2. 使用HFO-1234ze(E)推進劑的溴化吡咯醚及反丁烯二酸福莫特羅加壓吸入懸浮液

組分	**功能**	**量 (每罐)**	**重量%**
微粉化溴化吡咯醚	API	1.40 mg	0.0135
微粉化反丁烯二酸福莫特羅	API	0.93 mg	0.0090
DSPC多孔粒子	懸浮粒子	53.30 mg	0.5142
HFO-1234ze(E)	推進劑	10.31 g	99.4633

【0151】 在一個實施例中，本文所述之包含兩種或更多種活性劑之組合的組合物可以含有布地奈德及硫酸阿布特羅作為活性劑。在如本文所述之包括布地奈德及硫酸阿布特羅作為活性劑的組合物之一實施例中，懸浮粒子的總質量與活性劑粒子的總質量之比可以選自約1至約25，約1至約20、約1.5至約10、約2.5至約15、約2.5至約10、約2.5至約8、約10至約30、約15至約25、約10至約200、約50至約125、以及約5至約50。在所有實施例中，活性劑與懸浮粒子的比率基於活性劑的游離鹼形式。在一

實施例中，組合物藉由經口吸入投與。在某個實施例中，如本文所述之包括布地奈德及硫酸阿布特羅作為活性劑的組合物可以容納在計量吸入(MDI)裝置中之儲器中。在一些實施例中，本文所述之組合物可以包括布地奈德，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其濃度可實現選自以下的目標遞送劑量：每次吸入約35 μg至約90 μg及約40 μg至約85 μg及約45 μg至約80 μg的布地奈德。在一些實施例中，本文所述之組合物可以包括硫酸阿布特羅，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其濃度可實現選自以下的目標遞送劑量：每次吸入約75 μg至約95 μg及80 μg至約90 μg的硫酸阿布特羅。在一些實施例中，組合物可以在每天兩次劑量中作為每劑量兩次吸入投與。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.058%至約0.088%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.131%至約0.197%的硫酸阿布特羅、按重量(w/w)計約0.267%至約0.401%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.065%至約0.080%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.147%至約0.180%的硫酸阿布特羅、按重量(w/w)計約0.301%至約0.367%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.069%至約0.077%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.156%至約0.172%的硫酸阿布特羅、按重量(w/w)計約0.317%至約0.351%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.116%至約0.175%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.131%至約0.197%的硫酸阿布特羅、按重量(w/w)計約0.266%至約0.400%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.131%至約0.161%的布地奈德、按重量(w/w)計約

0.147%至約0.180%的硫酸阿布特羅、按重量(w/w)計約0.300%至約0.366%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.138%至約0.153%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.156%至約0.172%的硫酸阿布特羅、按重量(w/w)計約0.316%至約0.350%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。表3A及表3B顯示了含有布地奈德及硫酸阿布特羅作為活性劑的組合物的兩個例示性實施例。在一個實施例中，表3A的例示性組合物可以提供以下遞送劑量：每次致動計量吸入器約40 μg的布地奈德及約90 μg的硫酸阿布特羅。在一個實施例中，表3B的例示性組合物可以提供以下遞送劑量：每次致動計量吸入器約80 μg的布地奈德及約90 μg的硫酸阿布特羅。

表3A. 使用HFO-1234ze(E)推進劑的布地奈德及硫酸阿布特羅加壓吸入懸浮液

組分	**功能**	**量 (每罐)**	**重量%**
微粉化布地奈德	API	7.60 mg	0.073
微粉化硫酸阿布特羅	API	17.0 mg	0.164
DSPC多孔粒子	懸浮粒子	34.60 mg	0.334
HFO-1234ze(E)	推進劑	10.31 g	99.429

表3B. 使用HFO-1234ze(E)推進劑的布地奈德及硫酸阿布特羅加壓吸入懸浮液，每次致動80/90 μg

組分	**功能**	**量 (每罐)**	**重量%**
微粉化布地奈德	API	15.1 mg	0.146
微粉化硫酸阿布特羅	API	17.0 mg	0.164
DSPC多孔粒子	懸浮粒子	34.60 mg	0.333
HFO-1234ze(E)	推進劑	10.31 g	99.357

【0152】在一個實施例中，本文所述之包含兩種或更多種活性劑之組合的組合物可以含有布地奈德及福莫特羅作為活性劑。在如本文所述之包括布地奈德及福莫特羅作為活性劑的組合物之一實施例中，懸浮粒子的總質量與活性劑粒子的總質量之比可以選自約1至約25、約1至約20、約1.5至約10、約2.5至約15、約2.5至約10、約2.5至約8、約10至約30、約15至約25、約10至約200、約50至約125、以及約5至約50。在所有實施例中，活性劑與懸浮粒子的比率基於活性劑的游離鹼形式。在一實施例中，組合物藉由經口吸入投與。在某個實施例中，如本文所述之包括布地奈德及福莫特羅作為活性劑的組合物可以容納在計量吸入(MDI)裝置中之儲器中。

【0153】在一些實施例中，該組合物可以包括布地奈德，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其濃度可實現選自以下的目標遞送劑量：每次吸入約70 μg至約170 μg、約75 μg至約165 μg以及約80 μg至約160 μg的布地奈德。在一些實施例中，組合物可以包括福莫特羅，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其濃度可實現選自以下的目標遞送劑量：每次吸入約1 μg至約5 μg及約2 μg至約4 μg的福莫特羅。在一些實施例中，組合物可以在每天兩次劑量中作為每劑量兩次吸入投與。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.238%至約0.358%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.007%至約0.011%的反丁烯二酸福莫特羅、按重量(w/w)計約0.410%至約0.615%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.268%至約0.329%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.008%至約0.010%的反丁烯二酸福莫特羅、按重量(w/w)計約

0.461%至約0.564%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.283%至約0.314%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.008%至約0.010%的反丁烯二酸福莫特羅、按重量(w/w)計約0.487%至約0.538%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.119%至約0.180%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.007%至約0.011%的反丁烯二酸福莫特羅、按重量(w/w)計約0.410%至約0.616%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.134%至約0.165%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.008%至約0.010%的反丁烯二酸福莫特羅、按重量(w/w)計約0.462%至約0.565%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.142%至約0.157%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.008%至約0.010%的反丁烯二酸福莫特羅、按重量(w/w)計約0.487%至約0.539%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。表4A及表4B顯示了含有布地奈德及福莫特羅作為活性劑的組合物的兩個例示性實施例。在一個實施例中，表4A的例示性組合物可以提供以下遞送劑量：每次致動計量吸入器約160 μg的布地奈德及約4.8 μg的反丁烯二酸福莫特羅。在一個實施例中，表4B的例示性組合物可以提供以下遞送劑量：每次致動計量吸入器約80 μg的布地奈德及約4.8 μg的反丁烯二酸福莫特羅。

表4A. 使用HFO-1234ze(E)推進劑的布地奈德及反丁烯二酸福莫特羅加壓吸入懸浮液

組分	功能	量 (每罐)	重量%
微粉化布地奈德	API	31.05	0.2987
微粉化反丁烯二酸福莫特羅	API	0.93 mg	0.0089
DSPC多孔粒子	懸浮粒子	53.30 mg	0.5127
HFO-1234ze(E)	推進劑	10.31 g	99.1797

表4B. 使用HFO-1234ze(E)推進劑的布地奈德及反丁烯二酸福莫特羅加壓吸入懸浮液

組分	功能	量 (每罐)	重量%
微粉化布地奈德	API	15.525 mg	0.1496
微粉化反丁烯二酸福莫特羅	API	0.93 mg	0.0090
DSPC多孔粒子	懸浮粒子	53.30 mg	0.5135
HFO-1234ze(E)	推進劑	10.31 g	99.3279

【0154】 在一個實施例中，本文所述之包含兩種或更多種活性劑之組合的組合物可以含有布地奈德、格隆溴銨、福莫特羅及羅氟司特作為活性劑。在如本文所述之包括布地奈德、格隆溴銨、福莫特羅及羅氟司特作為活性劑之組合物之一實施例中，懸浮粒子的總質量與活性劑粒子的總質量之比可以選自約1至約20、約1至約15、約1.5至約10、約2.5至約15、約2.5至約10、約2.5至約8、約10至約30、約15至約25、約10至約200、約50至約125及約5至約50。在所有實施例中，活性劑與懸浮粒子的比率基於活性劑的游離鹼形式。在一些實施例中，組合物藉由經口吸入投與。在某個實施例中，本文所述之包括布地奈德、格隆溴銨、福莫特羅及羅氟司特作為活性劑的組合物可以容納在計量吸入(MDI)裝置中之儲器中。在一

些實施例中，該組合物可以包括布地奈德，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其濃度可實現選自以下的目標遞送劑量：每次吸入約70 μg至約170 μg、約75 μg至約165 μg以及約80 μg至約160 μg的布地奈德。在一些實施例中，本文所述之組合物可以包括格隆溴銨，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其濃度可實現選自以下的目標遞送劑量：每次吸入約5 μg至約10 μg及約5 μg至約15 μg的格隆溴銨。在一些實施例中，本文所述之組合物可以包括福莫特羅，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其濃度可實現選自以下的目標遞送劑量：每次吸入約1 μg至約5 μg及約2 μg至約4 μg的福莫特羅。在一些實施例中，本文所述之組合物可以包括羅氟司特，包括其任何醫藥學上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物，其濃度可實現選自以下的目標遞送劑量：每次吸入約1 μg至約25 μg、約5 μg至約20 μg及約10 μg至約15 μg的羅氟司特。在一些實施例中，組合物可以在每天兩次劑量中作為每劑量兩次吸入投與。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.024%至約0.036%的羅氟司特、按重量(w/w)計約0.238%至約0.358%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.010%至約0.016%的溴化吡咯醣、按重量(w/w)計約0.007%至約0.011%的反丁烯二酸福莫特羅、按重量(w/w)計約0.410%至約0.615%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。在一些實施例中，本文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.026%至約0.033%的羅氟司特、按重量(w/w)計約0.268%至約0.329%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.012%至約0.015%的溴化吡咯醣、按重量(w/w)計約0.008%至約0.010%的反丁烯二酸福莫特羅、按重量(w/w)計約0.461%至約0.564%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。在一些實施例中，本

文所述之組合物包含按重量(w/w)計約0.028%至約0.031%的羅氟司特、按重量(w/w)計約0.283%至約0.314%的布地奈德、按重量(w/w)計約0.013%至約0.014%的溴化吡咯醣、按重量(w/w)計約0.008%至約0.010%的反丁烯二酸福莫特羅、按重量(w/w)計約0.486%至約0.538%的DSPC多孔粒子、以及HFO-1234ze(E)。表5顯示了含有布地奈德、格隆溴銨、福莫特羅及羅氟司特作為活性劑的組合物的例示性實施例。

表5. 使用HFO-1234ze(E)推進劑的布地奈德、溴化吡咯醣、反丁烯二酸福莫特羅及羅氟司特加壓吸入懸浮液

組分	**功能**	**量 (每罐)**	**重量%**
微粉化羅氟司特	API	3.11 mg	0.0299
微粉化布地奈德	API	31.05 mg	0.2986
微粉化溴化吡咯醣	API	1.40 mg	0.0135
微粉化反丁烯二酸福莫特羅	API	0.93 mg	0.0089
DSPC多孔粒子	懸浮粒子	53.30 mg	0.5125
HFO-1234ze(E)	推進劑	10.31 g	99.1366

【0155】在一個實施例中，本文所述之包含兩種或更多種活性劑之組合的組合物可以含有蕪地溴銨(umeclidinium bromide)、維蘭特羅三苯乙酸鹽(vilanterol trifenatate)及氟替皮質醇糠酸酯(fluticasone furoate)作為活性劑。在另一實施例中，本文所述之包含兩種或更多種活性劑之組合的組合物可以含有蕪地溴銨及維蘭特羅三苯乙酸鹽作為活性劑。在一個實施例中，本文所述之包含兩種或更多種活性劑之組合的組合物可以含有溴化吡咯醣、乙酸茚達特羅(indacaterol acetate)及糠酸莫美他松(mometasone furoate)作為活性劑。在另一實施例中，本文所述之包含兩種或更多種活性劑之組合的組合物可以含有溴化吡咯醣及醋酸茚達特羅作

為活性劑。在一個實施例中，本文所述之包含兩種或更多種活性劑之組合的組合物可以含有溴化吡咯醣、福莫特羅及二丙酸倍氯米松作為活性劑。根據本教示調配的組合物可以抑制其中包括的活性劑的降解。舉例而言，在具體實施例中，本文所述之組合物抑制組合物中包括的活性劑材料的絮凝、聚集及溶液介導的轉化中之一或多種。本文所述之醫藥組合物適用於以一定的方式經由MDI進行呼吸遞送，該方式實現包括在兩種或更多種活性劑的組合中的各種活性劑的所需遞送劑量均一度(「DDU」)，即使組合包括強力及高度強力活性劑亦如此。如本文包括的實例中詳細說明的，即使在遞送非常低劑量的兩種或更多種活性劑時，本文所述之組合物在整個排空MDI罐的過程中對於各種活性劑均可以實現±30%或更好的DDU。在一個此類實施例中，本文所述之組合物在整個排空MDI罐的過程中對於各種活性劑實現±25%或更好的DDU。在另一此類實施例中，本文所述之組合物在整個排空MDI罐的過程中對於各種活性劑實現了±20%或更好的活性劑DDU。在進一步的實施例中，本文所述之組合物在整個排空MDI罐的過程中對於各種活性劑實現了±15%或更好的活性劑DDU。在更進一步的實施例中，本文所述之組合物在整個排空MDI罐的過程中對於各種活性劑實現了±10%或更好的活性劑DDU。

【0156】 本文所述之醫藥組合物亦用於在整個排空MDI罐的過程中基本保持FPF及FPD效能，甚至在經受加速降解條件之後亦如此。舉例而言，根據本說明書的組合物在整個排空MDI罐的過程中保持原始FPF及FPD效能的多達80%、85%、90%、95%或更多，甚至在經受加速降解條件之後亦如此。本文所述之組合物提供了以下額外益處：在使用非CFC及非HFA推進劑調配時實現此類效能，並消除或基本上避免了結合多種活性

劑的組合物經常經歷的組合效應。在具體實施例中，本文所述之組合物實現了目標DDU、FPF及FPD效能中之一種或全部，同時用包括僅一或多種HFO推進劑的懸浮介質調配，並且不需要改變HFO推進劑的特徵，諸如藉由添加例如一或多種助溶劑、反溶劑、增溶劑、佐劑或其他推進劑改質材料來改變。

【0157】

方法

根據本教示調配的組合物可以抑制其中包括的活性劑的降解。舉例而言，在具體實施例中，本文所述之組合物抑制組合物中包括的活性劑的絮凝、聚集及奧斯華熟化中之一或多種。由本文所述之組合物提供的穩定性允許組合物以在整個排空MDI罐過程中實現所需的遞送劑量均一度(「DDU」)的方式分配，即使在待遞送的活性劑係高度強力時亦如此，並且活性劑的遞送劑量選自例如每次致動MDI小於100 μg、80 μg、40 μg、20 μg、10 μg、9 μg、8 μg、7 μg、6 μg、5 μg、4 μg、3 μg、2 μg、1 μg、0.5 μg及0.1 μg中之一種。如本文包括的實例中詳細描述的，即使在低劑量的高度強力活性劑下，本文描述的組合物對於組合物中包括的各種活性劑亦可以實現±30%或更好的DDU。在一替代實施例中，本文所述之組合物對於組合物中包括的各種活性劑實現了±25%或更好的DDU。在更進一步的實施例中，本文所述之組合物對於組合物中包括的每種活性劑實現±20%或更好、±15%或更好、或±10%或更好的DDU。

【0158】 此外，根據本說明書的組合物用於在整個排空MDI罐的過程中基本上保持FPF及FPD效能，甚至在經受加速降解條件之後亦如此。舉例而言，根據本說明書的組合物保持原始FPF及FPD效能的多達80%、

85%、90%、95%或更多，甚至當其摻入多種活性劑時亦如此。本文所述之組合物提供了以下額外益處：在使用非CFC及非HFA推進劑調配時實現此類效能。在具體實施例中，本文所述之組合物實現了目標DDU、FPF及FPD效能中之一種或全部，同時用包括僅一或多種HFO推進劑的懸浮介質調配，並且無需改變HFO推進劑的特徵，諸如藉由添加例如一或多種助溶劑、反溶劑、增溶劑、佐劑或其他推進劑改質材料來改變。

【0159】 本文所述之組合物的穩定性及物理特徵支持幾種方法。舉例而言，在一個實施例中，本文提供了一種調配用於呼吸遞送活性劑之醫藥組合物之方法。該方法涉及如下步驟：提供如本文所述包含HFO推進劑、一或多個種類的活性劑粒子及一或多個種類的懸浮粒子的懸浮介質，以及將此等成分組合以形成組合物，其中活性劑粒子與懸浮粒子締合以形成如本文所述之共懸浮液。在一個此類實施例中，活性劑粒子及懸浮粒子的締合使得其不會由於其在推進劑中的不同浮力而分離。如將理解的，調配如本文所述之醫藥組合物之方法可以包括提供兩個或多個種類的活性劑粒子與一或多個種類的懸浮粒子的組合。或者，該方法可以包括提供兩個或多個種類的懸浮粒子與一或多個種類的活性劑粒子的組合。

【0160】 在進一步的實施例中，本文所述之組合物支持例如形成用於肺部遞送的活性劑的穩定調配物之方法、用於在整個排空MDI罐的過程中保持FPF及/或FPD之方法、用於肺部遞送強力或高度強力活性劑之方法以及對於經由肺部遞送的強力及高度強力藥物實現選自±30%或更好、±25%或更好、±20%或更好、±15%或更好以及±10%或更好的DDU之方法。

【0161】 在涉及使用本文所述之組合物肺部遞送活性劑之方法中，

組合物可以藉由MDI遞送。因此，在此類方法的特定實施例中，獲得負載有本文所述之組合物的MDI，並且經由MDI的致動經由肺部遞送將所需的活性劑投與患者。舉例而言，在一個實施例中，在搖動MDI裝置之後，將吸嘴插入患者口中介於嘴唇與牙齒之間。患者通常深呼氣以清空肺部，接著在致動MDI的藥筒時緩慢地深呼吸。致動時，指定體積的調配物會進入膨脹室，自致動器噴嘴離開並成為高速噴霧，該高速噴霧接著被吸入患者的肺部。在一些實施例中，在整個排空MDI罐的過程中遞送的活性劑的劑量比平均遞送劑量大不超過20%並且比平均遞送劑量小不小於20%。在一些實施例中，在整個排空MDI罐的過程中遞送的活性劑的劑量不大於或不小於平均遞送劑量的15%。在一些實施例中，在整個排空MDI罐的過程中遞送的活性劑的劑量不大於或小於平均遞送劑量的10%。

【0162】 在用於提供用於肺部遞送的活性劑的穩定調配物之方法的具體實施例中，本發明提供用於抑制用於肺部遞送的醫藥調配物中活性劑的溶液介導的轉化之方法。在一個實施例中，獲得了本文所述之懸浮介質，諸如由HFO推進劑形成的懸浮介質。懸浮粒子亦如本文所述獲得或製備。亦獲得了如本文所述之一或多個種類的活性劑粒子，並且將懸浮介質、懸浮粒子及活性劑粒子組合以形成共懸浮液，其中活性劑粒子與懸浮粒子在由懸浮介質形成的連續相內締合。當與不存在懸浮粒子的相同懸浮介質中所含的活性劑相比時，已發現根據本說明書的共懸浮液對溶液介導的轉化及不可逆的結晶聚集展現出更高的耐受性，且因此可以改善穩定性及劑量均一度，允許調配在單獨的懸浮介質中有些物理不穩定的活性劑。

【0163】 在由用於肺部遞送如本文所述之可吸入共懸浮液的醫藥調配物提供的用於保持FPF及/或FPD之方法的具體實施例中，提供了能夠在

整個排空MDI罐的過程中將FPD及/或FPF分別維持在初始FPD及/或FPF的±20%、±15%、±10%或甚至±5%以內之方法。即使在共懸浮液經受加速降解條件後，亦可以實現此類效能。在一個實施例中，獲得了本文所述之懸浮介質，諸如由HFO推進劑形成的懸浮介質。懸浮粒子亦如本文所述獲得或製備。亦獲得了本文所述之一或多個種類的活性劑粒子，並且將懸浮介質、懸浮粒子及活性劑粒子組合以形成共懸浮液，其中活性劑粒子與懸浮粒子在懸浮介質中締合。即使在將此類組合物暴露於一或多個溫度循環事件之後，該共懸浮液仍將FPD或FPF維持在組合物暴露於一或多個溫度循環事件之前量測的相應值的±20%、±15%、±10%或甚至±5%之內。

【0164】 本文提供了用於治療患有發炎性或阻塞性肺部疾病或病症的患者之方法。在具體實施例中，此類方法包括肺部遞送治療有效量之本文所述醫藥組合物，並且在某些此類實施例中，藉由使用MDI遞送組合物來實現醫藥組合物的肺部投與。在某些實施例中，本文所述之組合物、方法及系統可用於治療患有選自以下的疾病或病症的患者：哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、其他藥物療法引起的氣道高反應性的加劇、過敏性鼻炎、鼻竇炎、肺部血管收縮、發炎、過敏、呼吸受阻、呼吸窘迫症候群、肺性高血壓、肺部血管收縮及任何其他可以對投與例如LAMA、LABA、SABA、ICS、非皮質類固醇消炎劑或本文所述之其他活性劑(無論係單獨使用還是與其他療法組合使用)有反應的呼吸系統疾病、病況、特性、基因型或表現型。在某些實施例中，本文所述之組合物、系統及方法可用於治療與囊腫纖維化相關之肺部發炎及阻塞。在用於治療患有發炎性或阻塞性肺部疾病或病況的患者之方法的具體實施例中，肺部疾病的病況選自本文具體描述之彼等，並且該方法包括將根據本說明書的組合物經由MDI肺

部遞送給患者，其中此類組合物的肺部遞送包括以與本文揭示之組合物相關描述的劑量或劑量範圍投與一或多種活性劑。

【0165】

計量吸入器系統

如關於本文提供之方法所述，本文揭示之組合物可用於MDI系統。MDI經組態以按氣溶膠形式遞送具體量的藥劑。在一個實施例中，MDI系統包括加壓的液相調配物填充罐，該罐安置在形成有吸嘴的致動器中。MDI系統可以包括本文所述之調配物，其包括包含HFO推進劑、至少一個種類的活性劑粒子及至少一個種類的懸浮粒子的懸浮介質。MDI中使用的罐係任何合適的組態中之任一種，並且在一個例示性實施例中，罐可以具有在約5 ml至約25 ml範圍內的體積，諸如具有19 ml體積的罐。搖動裝置後，將吸嘴插入患者口中介於嘴唇與牙齒之間。患者通常深呼氣以清空肺部，接著在致動藥筒時緩慢地深呼吸。

【0166】 例示性藥筒內部係計量閥，其包括計量室，該計量室能夠容納規定體積的調配物(例如，63 μl或市售計量閥中可獲得的任何其他合適的體積)，該調配物在致動時被釋放至閥桿遠端的膨脹室。致動器保持罐並且亦可以包括帶有致動器噴嘴的孔口，用於接收計量閥的閥桿。致動時，指定體積的調配物會進入膨脹室，自致動器噴嘴離開並成為高速噴霧，該高速噴霧接著被吸入患者的肺部。

【0167】 合適的MDI的實例顯示及描述於國際申請公開案第WO2019/074799號中，該公開案以引用的方式併入本文中。合適的MDI可以包括例如用於選擇性地遞送**圖1至圖3B**中所示的一劑氣溶膠化物質的氣溶膠遞送單元100，其包括用於至少在吸入器的儲存期間將吸入器的排

放通道暴露於乾燥劑材料的結構及相關功能。

【0168】 參考**圖1**至**圖3B**，氣溶膠遞送單元100包括底座外殼104及容納在底座外殼104中的罐110，罐110可自初始位置I (如**圖3A**所示)移位至排放位置D (如**圖3B**所示)，用於選擇性地排放一劑氣溶膠化物質以供使用者吸入。罐110包括罐體116及出口閥112，該罐體容納待排放的物質，該出口閥包括自罐體116延伸的可移動閥桿114。閥桿114界定了排放通道120中自罐體116延伸至設置在氣溶膠遞送單元100內的排放孔口122的一部分，該排放孔口又通向吸入通道126，氣溶膠化物質在經由吸嘴開口128排放以供使用者在吸入事件期間吸入之前通過該吸入通道。排放通道120及吸入通道126可以統稱為藥物遞送道。如相關領域中一般技術者將理解的，當閥桿114相對於罐體116移位時，如**圖3B**所示，容納在罐體116中之計量的物質將經由排放孔122排放，以供使用者經由吸入通道126吸入。

【0169】 參考**圖1**，氣溶膠遞送單元100可以進一步包括固定至罐110的上部下方的劑量計數器總成107，以提供劑量計數功能並提供用於壓下罐110的使用者界面。氣溶膠遞送單元100亦可以包括蓋帽105以在儲存單元100時覆蓋氣溶膠遞送單元100的吸嘴開口128。蓋帽105可以與底座外殼104完全分離，或者可以藉由繫繩106偶合至底座外殼104，此使得蓋帽105能夠自吸嘴開口128移除，同時仍保持偶合至底座外殼104。

【0170】 參考**圖3A**及**圖3B**，氣溶膠遞送單元100進一步包括乾燥劑室150，該乾燥劑室含有乾燥劑材料152，至少當氣溶膠遞送單元100處於儲存組態且不主動排放氣溶膠化物質時，該乾燥劑室與排放通道120流體連通。舉例而言，根據**圖3A**及**圖3B**中所示的示例性實施例，乾燥劑室150

設置在罐110的一端，位於罐體116的下端與單獨的乾燥劑外殼154及與罐110的末端偶合的桿密封件156之間。乾燥劑材料152可以以半環形形式提供(如**圖2**所示)並且可以包括中心通道153，罐110的閥桿114延伸通過該中心通道。桿密封件156可以係與乾燥劑外殼154一體形成的環形密封件，諸如經由多重射出成型製程，或者可以另外設置為偶合至乾燥劑外殼154的單獨密封組件。在一些情況下，桿密封件156可以設置為波紋管型密封件，其固定在閥桿114與乾燥劑外殼154之間，以提供乾燥劑室150，該乾燥劑室的體積隨著桿密封件156在吸入事件期間罐110被移位時的變形而變化。在其他情況下，諸如**圖3A**及**圖3B**中所示的示例性實施例，乾燥劑室150可以具有固定的體積。

【0171】 如自**圖3A**可以看出，乾燥劑室150內的乾燥劑材料152經由閥桿114側面中的開口124與排放通道120流體連通，否則當閥桿114在吸入事件期間移位時，該開口用於將罐體116中所含的物質朝向排放孔口122傳遞。以此方式，當罐110處於初始位置I時，諸如在儲存單元100時，排放通道120保持暴露於乾燥劑材料152。在一些情況下，乾燥劑材料可能足以在待排放材料罐的基本上整個產品壽命的各次使用之間保持排放通道乾燥(例如，<25% RH)。

【0172】 有利的是，乾燥劑外殼154可以偶合至罐110的端部或套環以形成可容易地自底座外殼104移除的藥筒160 (**圖2**)。以此方式，乾燥劑外殼154及罐110可以很容易地自底座外殼104移除，以在耗盡及/或根據需要更換乾燥劑材料152時更換罐110。乾燥劑外殼154可以經由彈性帶、夾子、掣子或其他緊固裝置或技術(包括摩擦配合或干涉配合配置)偶合至罐110的端部或套環。儘管在**圖3A**及**圖3B**的示例性實施例中將乾燥劑室150

顯示為偶合至罐110的下端或套環，但應瞭解，在其他實施例中，乾燥劑室可以設置在單獨的乾燥劑外殼中，該乾燥劑外殼係偶合至與罐110分開的底座外殼104，乾燥劑室可以一體地形成在底座外殼本身中，或者乾燥劑室可以設置在附接至底座外殼104的單獨組件中。此外，乾燥劑材料可以以各種不同的形式提供，諸如凝膠形式、粉末形式、顆粒形式或模製形式，並且可以由不同的材料組成或包含不同的材料，諸如二氧化矽、活性炭、硫酸鈣或氯化鈣。

【0173】 根據**圖1**至**圖3B**的示例性實施例，乾燥劑外殼154可偶合至罐110的端部或套環(collar)以形成藥筒160，該藥筒可安裝在底座外殼104中以接合設置在其中的桿座/噴嘴塊132。在**圖2**的分解圖中可以看到藥筒160及桿座/噴嘴塊132的組件的更多細節。如**圖2**所示，乾燥劑外殼154可以形成具有大致圓柱形側壁的杯狀結構，該側壁的尺寸及形狀適於接納罐110的下端。乾燥劑材料152可以模製形式提供。乾燥劑材料152可以組態成定位在乾燥劑外殼154的下端。乾燥劑外殼154可以包括一或多個定位或偶合特徵以幫助將乾燥劑材料152接合或以其他方式定位在乾燥劑外殼154內。乾燥劑材料152可成形為不阻塞用於接納罐110的閥桿114的設置在乾燥劑外殼154中的桿密封件156的閥桿開口。舉例而言，乾燥劑材料152可具有半環形形狀，具有用於閥桿114的中心通道153或其他間隙。在一些情況下，諸如在**圖1**至**圖3B**所示的示例性實施例中，乾燥劑材料152可以成形為部分環繞閥桿114並且可以延伸超過閥桿114的末端。乾燥劑外殼154及乾燥劑材料152亦可以具有相應的形狀，並且可以各自延伸超過閥桿114的末端。以此方式，乾燥劑材料152可以基本上填充乾燥劑室150並提供相對較大體積的乾燥劑材料，該乾燥劑材料適於在罐110中所

含材料(例如，醫藥調配物)的整個使用壽命期間至少自閥桿114的通道中連續去除水分。

【0174】 參考**圖3A**及**圖3B**，罐密封件117可以圍繞罐體116定位，諸如圍繞其下部頸部部分，以在罐體116及乾燥劑外殼154之間提供彈性構件，該彈性構件可以在罐110及乾燥劑外殼154偶合在一起時被壓縮。罐密封件117可提供密封位置以在氣溶膠遞送單元100完全組裝時幫助隔離乾燥劑室150，並防止水分進入該乾燥劑室150而並非通過排放通道120。以類似方式，桿密封件156可提供密封位置以在氣溶膠遞送單元100完全組裝時幫助隔離乾燥劑室150，並防止水分進入該乾燥劑室150。以此方式，乾燥劑室150有效地隔離外部環境遠離排放通道120，當吸嘴蓋帽105自底座外殼104移除時，該排放通道可以經由吸入通道126暴露於外部環境。

【0175】 自**圖3A**及**圖3B**的回顧可以理解，當閥桿114處於延伸位置時，由閥桿114限定的排放通道120的部分經由閥桿114側面中的開口124與乾燥劑室152流體連通。相反地，當罐110的閥桿114被完全壓下時，乾燥劑室152與閥桿114限定的排放通道120暫時隔離。

【0176】 再次，隨著罐100裝載在乾燥劑外殼154中，閥桿114自其下端突出以隨後被接納在設置在底座外殼104中的桿座/噴嘴塊132中。根據**圖2**的示例性實施例，桿座/噴嘴塊132可以設置在吸嘴單元131中，該吸嘴單元可偶合至底座外殼104並且包括吸入通道126及吸嘴開口128，用於將氣溶膠化物質遞送給使用者。如所繪示，當安裝藥筒160時，乾燥劑材料152可以自桿座/噴嘴塊132的排放孔口122上方的位置延伸至排放孔口122下方的位置，並且可以基本上填充乾燥劑外殼154內部的乾燥劑室

150，以提供相對較大體積的乾燥劑材料，適於在罐110中所含材料(例如醫藥調配物)的整個使用壽命期間至少自閥桿114的通道連續去除水分。以此方式，實施例可能特別適合消除、減少或減至最少排放通道120中水分的存在，且消除、減少或減至最少相關之任何結垢，即使在吸入事件期間排放材料之後沒有將排放通道120與外部環境完全隔離時。

【0177】 根據一些實施例，提供MDI，諸如**圖1**至**圖3B**中所示的氣溶膠遞送單元100，其中出口閥112的一或多個內部組件至少部分地由溴化丁基材料(例如溴化丁基橡膠)構成。

【0178】 舉例而言，**圖4**示出含有待排放調配物的MDI的罐201的出口閥200，其中出口閥200設置具有一或多個包含溴化丁基材料(例如溴化丁基橡膠)或由其組成的內部組件。舉例而言，出口閥200包括內核202及閥桿204，其可相對於閥體206及計量室208可移動地移位，以在MDI裝置的操作期間經由出口閥200的排放通道205分配經計量之調配物。內核202及閥桿204由彈簧元件207偏壓向延伸位置，並且可選擇性地壓下以分配計量的調配物。

【0179】 為了幫助建立要排放的調配物的一致計量，出口閥200進一步包含複數個墊片，以密封計量室208的內腔且將其相對於閥體206及罐201隔開，並密封罐201的內部調配物腔且將其與外部環境隔開。更特定言之，設置上部閥座墊片212a及下部閥座墊片212b，其可滑動地接合內核202及閥桿204，以密封計量室208的內腔且將其相對於閥體206及罐201隔開。如**圖4**所示，上部閥座墊片212a設置在計量室208與閥體206之間，且環繞並密封可移位內核202的一部分。下部閥座墊片212b設置在計量室208與罐201之間，且環繞並密封自罐201突出的可移位閥桿204的一

部分。有利的是，一或多個閥座墊片212a、212b可以包含溴化丁基材料(例如溴化丁基橡膠)或由其組成。此外，如**圖4**進一步所示，在閥體206與罐201之間設置閥頸墊片214，以進一步幫助密封內部調配物腔且將其與外部環境隔開。有利的是，閥頸墊片214可以包含溴化丁基材料(例如溴化丁基橡膠)或由其組成。

【0180】 已經表明，藉由形成出口閥200的一或多個內部墊片，亦即一或多個閥座墊片212a、b及/或閥頸墊片214，以包含溴化丁基材料(例如溴化丁基橡膠)或由其組成，出口閥200在隨著時間的推移在整個操作過程中排放及維持一致計量的調配物以及避免MDI裝置的排放孔口結垢或堵塞方面特別有效。此外，與其他合適的墊片材料相比，出口閥200在避免調配物重量隨著時間的推移損失方面特別有效。因此，此類組態的MDI特別適合將調配物遞送給使用者。

【0181】 作為一實例，**圖5**顯示了MDI的排放通道的CT掃描，該MDI具有帶有出口閥的調配物罐，該出口閥包括由溴化丁基材料(例如溴化丁基橡膠)構成的內部閥座及閥頸墊片，其中MDI用於在受控環境條件(25℃/60% RH)下重複排放調配物。值得注意的是，**圖5**顯示了儘管重複使用MDI來分配本文所述之調配物，但MDI的排放孔口基本上沒有沈積或積聚的物質。

【0182】 **圖6**提供了不同閥座墊片及閥頸墊片材料的調配物重量損失隨時間推移的比較。自**圖6**可以看出，與對照組態(圖中最左側一欄)相比，其中閥頸墊片由溴化丁基材料(例如溴化丁基橡膠)構成的組態始終顯示出隨時間推移重量損失的顯著降低。此外，當閥座墊片亦由溴化丁基材料(例如溴化丁基橡膠)構成時(圖中最右側一欄)，隨時間推移的重量損失

接近0%。因此，提供由溴化丁基材料(例如溴化丁基橡膠)構成的內部墊片顯示出意想不到的效能。

【0183】 包括附圖及實例在內的本發明全文使用以下縮寫：

- AB：阿布特羅
- AS：硫酸阿布特羅
- BD：布地奈德
- FF：反丁烯二酸福莫特羅
- GP：格隆溴銨
- RF：羅氟司特
- BDA：布地奈德/阿布特羅(組合)
- BGF：布地奈德/格隆溴銨/福莫特羅(組合)
- GFF：格隆溴銨/反丁烯二酸福莫特羅(組合)
- BFF：布地奈德/反丁烯二酸福莫特羅(組合)
- BGFR：布地奈德/格隆溴銨/反丁烯二酸福莫特羅/羅氟司特(組合)
- BDA-1234ze：HFO-1234ze(E)調配物中的布地奈德/阿布特羅(組合)
- BDA-134a：HFA-134a調配物中的布地奈德/阿布特羅(組合)
- BFF-1234ze：HFO-1234ze(E)調配物中的布地奈德/反丁烯二酸福莫特羅(組合)
- BFF-134a：HFA-134a調配物中的布地奈德/反丁烯二酸福莫特羅(組合)
- CFC-11：三氯氟甲烷
- CFC-113：1,1,2-三氯-1,2,2-三氟乙烷

- CFC-114：1,2-二氯四氟乙烷
- HCFC-124：1-氯-1,2,2,2-四氟乙烷
- HFA-227ea：1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷
- HFC-125：五氟乙烷，亦稱為1,1,1,2,2-五氟乙烷
- HFC-152a：1,1-二氟乙烷
- HFC-245cb：1,1,1,2,2-五氟丙烷
- HFO-1225ye(Z)：順式-1,2,3,3,3-五氟丙烯
- HFO-1225ye(E)：反式-1,2,3,3,3-五氟丙烯
- HFO-1234yf：2,3,3,3-四氟丙烯
- HFO-1234ze(Z)：順式-1,3,3,3-四氟丙-1-烯
- PP：多孔磷脂粒子

【0184】

具體實施例

在一個態樣中，本發明提供以下具體實施例：

【0185】 實施例1.一種可自計量吸入器遞送之醫藥組合物，該醫藥組合物包含：

醫藥級(1*E*)-1,3,3,3-四氟-1-丙烯(HFO-1234ze(E))推進劑；

複數個活性劑粒子；及

複數個包含有孔微結構之磷脂粒子；

其中該等活性劑粒子包含選自長效蕈毒鹼拮抗劑(LAMA)、長效β2-促效劑(LABA)、速效β-促效劑(SABA)、吸入式皮質類固醇(ICS)及非皮質類固醇消炎劑的活性劑。

【0186】 實施例2.根據實施例1之醫藥組合物，其中該複數個活性劑

粒子包含兩個或更多個種類的活性劑粒子，其中各個種類的活性劑粒子包含選自長效蕈毒鹼拮抗劑(LAMA)、長效β2-促效劑(LABA)、速效β-促效劑(SABA)、吸入式皮質類固醇(ICS)及非皮質類固醇消炎劑的不同活性劑。

【0187】 實施例3.一種可自計量吸入器遞送之醫藥組合物，該醫藥組合物包含：

醫藥級(1*E*)-1,3,3,3-四氟-1-丙烯(HFO-1234ze(E))推進劑；

複數個第一種類的活性劑粒子；

複數個第二種類的活性劑粒子；及

複數個包含有孔微結構之磷脂粒子；

其中該等第一種類的活性劑粒子包含第一活性劑並且該等第二種類的活性劑粒子包含第二活性劑，並且其中該第一及第二活性劑選自長效蕈毒鹼拮抗劑(LAMA)、長效β2-促效劑(LABA)、速效β-促效劑(SABA)、吸入式皮質類固醇(ICS)及非皮質類固醇消炎劑。

【0188】 實施例4.根據實施例3之醫藥組合物，其進一步包含複數個第三種類的活性劑粒子；其中該等第三種類的活性劑粒子包含選自長效蕈毒鹼拮抗劑(LAMA)、長效β2-促效劑(LABA)、速效β-促效劑(SABA)、吸入式皮質類固醇(ICS)及非皮質類固醇消炎劑的第三活性劑。

【0189】 實施例5.根據實施例4之醫藥組合物，其進一步包含複數個第四種類的活性劑粒子；其中該等第四種類的活性劑粒子包含選自長效蕈毒鹼拮抗劑(LAMA)、長效β2-促效劑(LABA)、速效β-促效劑(SABA)、吸入式皮質類固醇(ICS)及非皮質類固醇消炎劑的第四活性劑。

【0190】 實施例6.根據實施例1至5中任一項之醫藥組合物，其中該

LAMA以約0.04 mg/mL至約2.25 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0191】 實施例7.根據實施例1至5中任一項之醫藥組合物，其中該LABA以約0.01 mg/mL至約1 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0192】 實施例8.根據實施例1至5中任一項之醫藥組合物，其中該ICS以約0.1 mg/mL至約20 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0193】 實施例9.根據實施例1至5中任一項之醫藥組合物，其中該非皮質類固醇消炎劑以約0.1 mg/mL至約20 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0194】 實施例10.根據實施例1至9中任一項之醫藥組合物，其中該等磷脂粒子以約0.1 mg/mL至約10 mg/mL範圍內的濃度存在。

【0195】 實施例11.根據實施例1至10中任一項之醫藥組合物，其中該等有孔微結構包含1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)及氯化鈣。

【0196】 實施例12.根據實施例1至11中任一項之醫藥組合物，其中該等磷脂粒子展現出選自約0.2 μm至約50 μm、約0.5 μm至約15 μm、約1.5 μm至約10 μm及約2 μm至約5 μm的體積中值光學直徑。

【0197】 實施例13.根據實施例1至12中任一項之醫藥組合物，其中該等磷脂粒子的總質量超過以下各者的總質量：

i)實施例1的複數個活性劑粒子；

ii)第一、第二、第三或第四種類的活性劑粒子中之任一種；或

iii)第一、第二、第三及第四種類的活性劑粒子中之任意兩種的組合。

【0198】 實施例14.根據實施例3至13中任一項之醫藥組合物，其中該第一活性劑係LAMA；且該第二活性劑係LABA。

【0199】 實施例15.根據實施例4至13中任一項之醫藥組合物，其中該第一活性劑係LAMA；該第二活性劑係LABA；且該第三活性劑係ICS。

【0200】 實施例16.根據實施例5至13中任一項之醫藥組合物，其中該第一活性劑係LAMA；該第二活性劑係LABA；該第三活性劑係ICS；且該第四活性劑係非皮質類固醇消炎劑。

【0201】 實施例17.根據實施例3至13中任一項之醫藥組合物，其中該第一活性劑係SABA；且該第二活性劑係ICS。

【0202】 實施例18.根據實施例3至13中任一項之醫藥組合物，其中該第一活性劑係LABA；且該第二活性劑係ICS。

【0203】 實施例19.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該LAMA係選自格隆溴銨、第若銨、噻托溴銨、曲司銨、阿地溴銨、蕪地溴銨及達托銨；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0204】 實施例20.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該LABA係選自班布特羅、克侖特羅、福莫特羅、沙美特羅、卡莫特羅、米維特羅、茚達特羅、維蘭特羅，及含有柳醇或吲哚及金剛烷基衍生的β_2促效劑；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0205】 實施例21.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該SABA係選自比托特羅、卡布特羅、非諾特羅、己雙腎上腺素、異丙腎上腺素(異丙基腎上腺素)、左沙丁胺醇、奧西那林(間羥異丙腎上腺素)、吡布特羅、丙卡特羅、利米特羅、阿布特羅(沙丁胺醇)、特必林、妥洛特羅、瑞普特羅及腎上腺素；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0206】 實施例22.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該

ICS係選自倍氯米松、布地奈德、環索奈德、氟尼縮松、氟替皮質醇、甲基普賴蘇穠、莫美他松、普賴蘇及特安皮質醇；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0207】 實施例23.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該非皮質類固醇消炎劑係羅氟司特或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0208】 實施例24.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其在模擬使用測試(SUT)中展現出增強的穩健性。

【0209】 實施例25.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其展現出在25℃/60% RH下每年該計量吸入器中重量損失小於約1.0%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。

【0210】 實施例26.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其包含：

醫藥級HFO-1234ze(E)推進劑；

複數個格隆溴銨粒子；

複數個福莫特羅粒子；及

複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。

【0211】 實施例27.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其包含：

醫藥級HFO-1234ze(E)推進劑；

複數個格隆溴銨粒子；

複數個福莫特羅粒子；

複數個布地奈德粒子；及

複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。

【0212】 實施例28.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其包含：

醫藥級HFO-1234ze(E)推進劑；

複數個阿布特羅粒子；

複數個布地奈德粒子；及

複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。

【0213】 實施例29.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其包含：

醫藥級HFO-1234ze(E)推進劑；

複數個福莫特羅粒子；

複數個布地奈德粒子；及

複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。

【0214】 實施例30.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其包含：

醫藥級HFO-1234ze(E)推進劑；

複數個格隆溴銨粒子；

複數個福莫特羅粒子；

複數個布地奈德粒子；

複數個羅氟司特粒子；及

複數個包含有孔微結構之磷脂粒子。

【0215】 實施例31.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該等格隆溴銨活性劑粒子在該推進劑中之濃度足以在每次致動該計量吸入器時提供遞送劑量的格隆溴銨，該遞送劑量係選自每次致動約5 μg至約50

μg，每次致動約2 μg至約25 μg，以及每次致動約6 μg至約15 μg。

【0216】 實施例32.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該推進劑中格隆溴銨的濃度在約0.04 mg/ml至約2.25 mg/ml之間。

【0217】 實施例33.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中按體積計至少90%的該等格隆溴銨活性劑粒子展現出7 μm或更小的光學直徑。

【0218】 實施例34.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該等福莫特羅活性劑粒子包括在該組合物中之濃度足以在每次致動該計量吸入器時提供遞送劑量的福莫特羅，該遞送劑量係選自約1 μg至約30 μg，約0.5 μg至約10 μg，約2 μg至5 μg、約3 μg至約10 μg、約5 μg至約10 μg以及3 μg至約30 μg。

【0219】 實施例35.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該推進劑中福莫特羅的濃度選自約0.01 mg/ml至約1 mg/ml之間，約0.01 mg/ml至約0.5 mg/ml之間及約0.03 mg/ml至約0.4 mg/ml之間。

【0220】 實施例36.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中按體積計至少90%的該等福莫特羅活性劑粒子展現出5 μm或更小的光學直徑。

【0221】 實施例37.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該等布地奈德活性劑粒子包括在該組合物中之濃度足以在每次致動該計量吸入器時提供遞送劑量的布地奈德，該遞送劑量係選自約50 μg至約400 μg，約20 μg至約600 μg，約30 μg至100 μg、約50 μg至約200 μg及約150 μg至約350 μg。

【0222】 實施例38.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該

推進劑中布地奈德的濃度選自約0.1 mg/ml至約20 mg/ml之間，約0.1 mg/ml至約5 mg/ml之間及約0.3 mg/ml至約6 mg/ml之間。

【0223】 實施例39.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中按體積計至少90%的該等布地奈德活性劑粒子展現出7 μm或更小的光學直徑。

【0224】 實施例40.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該等阿布特羅活性劑粒子包括在該組合物中之濃度足以在每次致動該計量吸入器時提供遞送劑量的阿布特羅，該遞送劑量係選自約10 μg至約200 μg，約20 μg至約300 μg，約30 μg至150 μg及約50 μg至約200 μg。

【0225】 實施例41.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該推進劑中阿布特羅的濃度選自約0.1 mg/ml至約10 mg/ml之間，約0.1 mg/ml至約5 mg/ml之間及約0.3 mg/ml至約4 mg/ml之間。

【0226】 實施例42.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中按體積計至少90%的該等阿布特羅活性劑粒子展現出5 μm或更小的光學直徑。

【0227】 實施例43.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該等羅氟司特活性劑粒子包括在該組合物中之濃度足以在每次致動該計量吸入器時提供遞送劑量的羅氟司特，該遞送劑量係選自約50 μg至約400 μg，約20 μg至約600 μg，約30 μg至100 μg、約50 μg至約200 μg及約150 μg至約350 μg。

【0228】 實施例44.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該推進劑中羅氟司特之濃度選自約0.1 mg/ml至約20 mg/ml之間，約0.1 mg/ml至約5 mg/ml之間及約0.3 mg/ml至約6 mg/ml之間。

【0229】 實施例45.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中按體積計至少90%的該等羅氟司特活性劑粒子展現出5 μm或更小的光學直徑。

【0230】 實施例46.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該等格隆溴銨粒子包含格隆溴銨或其醫藥學上可接受之鹽。

【0231】 實施例47.根據實施例46之醫藥組合物，其中該格隆溴銨或其醫藥學上可接受之鹽係呈結晶及/或微粉化形式。

【0232】 實施例48.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該等福莫特羅粒子包含福莫特羅或其醫藥學上可接受之鹽。

【0233】 實施例49.根據實施例48之醫藥組合物，其中該福莫特羅或其醫藥學上可接受之鹽係呈結晶及/或微粉化形式。

【0234】 實施例50.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該等阿布特羅粒子包含阿布特羅或其醫藥學上可接受之鹽。

【0235】 實施例51.根據實施例50之醫藥組合物，其中該阿布特羅或其醫藥學上可接受之鹽係呈結晶及/或微粉化形式。

【0236】 實施例52.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該等布地奈德粒子包含呈結晶及/或微粉化形式的布地奈德。

【0237】 實施例53.根據前述實施例中任一項之醫藥組合物，其中該等羅氟司特粒子包含羅氟司特或其醫藥學上可接受之鹽。

【0238】 實施例54.根據實施例53之醫藥組合物，其中該羅氟司特或其醫藥學上可接受之鹽係呈結晶及/或微粉化形式。

【0239】 實施例55.一種計量吸入器，其包含具有出口閥的罐，該出口閥包括用於分配經計量之量之如實施例1至54中任一項之醫藥組合物的

致動器，其中該罐含有該醫藥組合物。

【0240】 實施例56.根據實施例55的計量吸入器，其在模擬使用測試(SUT)中展現出增強的穩健性。

【0241】 實施例57.根據實施例55或56之計量吸入器，其展現出在整個排空該罐的過程中，每次致動的每一噴重量減少小於約10%、9%、8%、7%、6%或5%。

【0242】 實施例58.根據實施例55至57中任一項之計量吸入器，其展現出在25℃/60% RH下每年重量損失小於約1.0%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。

【0243】 實施例59.根據實施例55至58中任一項之計量吸入器，其中該出口閥的至少一個內部墊片至少部分地由溴化丁基材料構成。

【0244】 實施例60.根據實施例55至59中任一項之計量吸入器，其中該出口閥包含閥頸墊片及至少一個閥座墊片；且該閥頸墊片及/或該至少一個閥座墊片由溴化丁基材料構成。

【0245】 實施例61.根據實施例55至60中任一項之計量吸入器，其展現出在整個排空該罐的過程中，該醫藥調配物的遞送劑量均一度(DDU)選自±20%或更好的DDU、±15%或更好的DDU及±10%或更好的DDU。

【0246】 實施例62.根據實施例55至61中任一項之計量吸入器，其以初始細粒分率分配該醫藥組合物，且自該計量吸入器分配之該初始細粒分率基本上得以保持，使得在整個排空該罐的過程中自該計量吸入器遞送之細粒分率保持在該初始細粒分率的85%以內。

【0247】 實施例63.根據實施例62之計量吸入器，其中自該計量吸入器遞送之細粒分率保持在該初始細粒分率的95%以內。

【0248】 實施例64.一種治療患者之肺部疾病或病症之方法，其包含藉由致動計量吸入器將根據實施例1至54中任一項之醫藥組合物投與該患者；其中該計量吸入器含有該醫藥組合物。

【0249】 實施例65.如實施例64之方法，其中該肺部疾病或病症選自哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、過敏性鼻炎、鼻竇炎、肺部血管收縮、發炎、過敏、呼吸受阻、呼吸窘迫症候群、肺性高血壓、與囊腫纖維化相關之肺部發炎及與囊腫纖維化相關之肺阻塞中之至少一種。

【0250】 實施例66.如實施例64或65之方法，其中該肺部疾病或病症係哮喘或COPD。

【0251】 實施例67.如實施例64至66中任一項之方法，其中該計量吸入器係根據實施例54至63中任一項所描述。

【0252】 實施例68.根據實施例1至54中任一項之醫藥組合物，其用於製造供治療肺部疾病或病症用之藥劑。

【0253】 實施例69.根據實施例1至54中任一項之醫藥組合物，其用於治療肺部疾病或病症。

【0254】 實施例70.根據實施例1至54中任一項之醫藥組合物，其展現出的該等活性劑中之任何一或多種的Cmax、AUCinf或AUClast係參考醫藥組合物的該等活性劑中之一或多種的Cmax、AUCinf或AUClast的約80%至約125%。

【0255】 實施例71.根據實施例55至63中任一項之計量吸入器，其中該醫藥組合物展現出的該等活性劑中之任何一或多種的Cmax、AUCinf或AUClast係參考醫藥組合物的該等活性劑中之一或多種的Cmax、AUCinf或AUClast的約80%至約125%。

【0256】 實施例72.根據實施例64至67中任一項之方法，其中該醫藥組合物展現出的該等活性劑中之任何一或多種的Cmax、AUCinf或AUClast係參考醫藥組合物的該等活性劑中之一或多種的Cmax、AUCinf或AUClast的約80%至約125%。

【0257】 本文包括的具體實例僅用於說明目的，且不應被視為對本發明的限制。此外，本文揭示之組合物、系統及方法已經就其某些實施例進行了描述，並且出於說明的目的已經闡述了許多細節，對於熟習此項技術者顯而易見的是，本發明容易受到其他實施例的影響並且在不背離本發明的基本原理的情況下，可以改變本文描述的某些細節。以下實例中使用的任何活性劑及試劑係市售的，或者受益於本文提供的教示，熟習此項技術者可以根據標準文獻程序製備。本文引用的所有出版物、專利及專利申請案的全部內容在此以引用的方式併入本文中。

【0258】

實例

實例1

藉由對經DSPC (1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼)穩定之PFOB(全氟辛基溴)及水的乳液進行噴霧乾燥來製造懸浮粒子。詳細的製備程序可見於WO 2010/138862、WO 2010/138868及WO 2010/138884中，其內容以引用的方式併入本文中。藉由雷射繞射測定懸浮粒子的粒度分佈。50體積%的懸浮粒子小於2.9 μm，分佈的幾何標準偏差為1.8。

【0259】 由格隆溴銨(溴化3-[(環戊基羥基苯基乙醯基)氧基]-1,1-二甲基-吡咯啶鎓)形成的活性劑粒子藉由使用噴射磨機將格隆溴銨微粉化而形成。微粉化格隆溴銨(GP)的粒度分佈藉由雷射繞射測定。50體積%的微

粉化粒子的光學直徑小於2.1 μm，90體積%小於5 μm。

【0260】 反丁烯二酸福莫特羅，反丁烯二酸(±)-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]甲醯苯胺，亦稱為反丁烯二酸(±)-2'-羥基-5-[(RS)-1-羥基-2-[[RS)-對甲氧基-α-甲基苯乙基]-胺]乙基]甲醯苯胺二水合物，其由製造商(Inke)微粉化並用作活性劑粒子。藉由雷射繞射測定微粉化反丁烯二酸福莫特羅(FF)的粒度分佈。50%體積的微粉化粒子展現出小於1.6 μm的光學直徑，90體積%展現出小於3.9 μm的光學直徑。

【0261】 由布地奈德，亦即16,17-(亞丁基雙(氧基))-11,21-二羥基-(11-β,16-α)-孕-1,4-二烯-3,20-二酮形成的活性劑粒子藉由使用噴射磨機將布地奈德微粉化而形成。布地奈德(BD)的粒度分佈藉由雷射繞射測定。50體積%的微粉化粒子展現出小於1.9 μm的光學直徑，90%體積展現出小於4.3 μm的光學直徑。

【0262】 由阿布特羅形成的活性劑粒子藉由使用噴射磨機將硫酸阿布特羅微粉化而形成。硫酸阿布特羅(AS)的粒度分佈藉由雷射繞射測定。50體積%的微粉化粒子展現出小於1.5 μm的光學直徑，90%體積展現出小於3.3 μm的光學直徑。

【0263】 由羅氟司特形成的活性劑粒子藉由使用噴射磨機將羅氟司特微粉化而形成。羅氟司特(RF)的粒度分佈藉由雷射繞射測定。50體積%的微粉化粒子展現出小於1.0 μm的光學直徑，90%體積展現出小於2.4 μm的光學直徑。

【0264】 計量吸入器藉由以下方式製備：首先將適量的懸浮粒子及活性劑粒子分配至添加容器(AV)中，並添加適量的HFO-1234ze(E)

(1,3,3,3-四氟丙烯)推進劑。攪拌混合物以促進粉末潤濕，接著將其轉移至壓力容器中，在該壓力容器中混合懸浮液。包含50 μL計量室(BK357，Bespak, King's Lynn, UK)的閥門壓接在塗有氟化乙烯聚合物(FEP)的鋁罐(Presspart, Blackburn, UK)上，接著經由閥門對懸浮液進行壓力填充。此等罐裝備有具有0.32毫米孔口的聚丙烯致動器(#10024269，Bespak, King's Lynn, UK)。

【0265】

實例2

製備含有包含格隆溴銨、布地奈德及福莫特羅活性劑粒子的三重共懸浮液組合物的計量吸入器，各種類型的活性劑粒子作為微粉化的結晶API材料提供。活性劑粒子懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中，有或沒有磷脂粒子。在含有磷脂粒子的調配物中，三種類型的活性劑粒子顯示出均勻的沈積分佈，如**圖7**所示。三種類型的活性劑粒子在沒有磷脂粒子的調配物中顯示出個別的沈積分佈。

【0266】

實例3

製備含有包含格隆溴銨、布地奈德及福莫特羅活性劑粒子的三重共懸浮液組合物的計量吸入器，各種類型的活性劑粒子作為微粉化的結晶API材料提供。活性劑粒子懸浮在HFA-134a推進劑或HFO-1234ze(E)推進劑中，沒有磷脂粒子。在0%及50%相對濕度下測試了各種調配物中布地奈德的沈積分佈。與HFO-1234ze(E)推進劑相比，HFA-134推進劑調配物顯示出相對濕度對沈積分佈的更大影響。

【0267】

實例4

製備含有包含布地奈德及福莫特羅活性劑粒子的雙重共懸浮液組合物的計量吸入器，各種類型的活性劑粒子作為微粉化的結晶API材料提供。活性劑粒子懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中，有或沒有磷脂粒子。如**圖15**所示，兩種類型的活性劑粒子及懸浮粒子均呈現出均勻的沈積分佈。表6提供了以NGI（下一代撞擊器)表徵的FPF(細粒分率)、FPD(細粒劑量)、MMAD(質量中值空氣動力學直徑)及咽喉沈積率。如**圖16**及**圖17**所示，布地奈德及反丁烯二酸福莫特羅根據NGI在HFO-1234ze(E)中分別產生與在HFA-134a中相似的aPSD（空氣動力學粒度分佈)。表7提供了以NGI（下一代撞擊器)表徵的FPF(細粒分率)、FPD(細粒劑量)、MMAD(質量中值空氣動力學直徑)及咽喉沈積率。如**圖18**、**圖19**及**圖20**所示，布地奈德、反丁烯二酸福莫特羅及描述為DSPC的懸浮粒子的aPSD分別在25℃/60% RH下閥門關閉儲存及受保護時穩定了十二個月。表8提供了以NGI(下一代撞擊器)表徵的FPF(細粒分率)、FPD(細粒劑量)、MMAD(質量中值空氣動力學直徑)及咽喉沈積率。如**圖21**所示，布地奈德及反丁烯二酸福莫特羅展現出一致的遞送劑量，以LC%（標籤聲明百分比)表示，並且在25℃/60% RH下閥門關閉儲存及受保護時穩定了十二個月。

表6. BFF-1234ze的BD、FF及DSPC細粒分率(FPF)、細粒劑量(FPD)、質量中值空氣動力學直徑(MMAD)及咽喉沈積率

活性劑	FPF，<6.4 μm (%)	FPD，<6.4 μm (μg/活性劑)	MMAD (μm)	咽喉沈積率(%)
BD	50	79.3	3.87	35.4
FF	51	2.4	3.73	34.8
DSPC	50	131.7	3.64	36.3

表7. 以NGI表徵的BFF-1234ze及BFF-134a調配物的BD及FF細粒分率(FPF)、細粒劑量(FPD)、質量中值空氣動力學直徑(MMAD)及咽喉沈積率

活性劑	調配物	FPF，<6.4 μm (%)	FPD，<6.4 μm (μg/活性劑)	MMAD (μm)	咽喉沈積率 (%)
BD	BFF-134a	52	81.8	3.54	66.7
	BFF-1234ze	50	79.3	3.87	65.6
FF	BFF-134a	53	2.5	3.38	2.0
	BFF-1234ze	51	2.4	3.73	1.9

表8. BFF-1234ze的BD、FF及DSPC細粒分率(FPF)、細粒劑量(FPD)、質量中值空氣動力學直徑(MMAD)及咽喉沈積率穩定性資料

活性劑	儲存	FPF，<6.4 μm (%)	FPD，<6.4 μm (μg/活性劑)	MMAD (μm)	咽喉沈積率 (%)
BD	初始	50	79.3	3.87	65.6
	6個月 25℃/60%RH	52	70.5	3.72	55.1
	12個月 25℃ /60%RH	53	86.8	3.58	64.4
FF	初始	51	2.4	3.73	1.9
	6個月 25℃/60%RH	54	2.1	3.53	1.5
	12個月 25℃ /60%RH	56	2.6	3.36	1.8
DSPC	初始	50	131.7	3.64	107.3
	6個月 25℃/60%RH	55	122.1	3.47	79.0
	12個月 25℃ /60%RH	57	150.9	3.33	64.3

【0268】 在不含磷脂粒子的調配物中，兩種類型的活性劑粒子呈現個別的沈積分佈，而在含有磷脂粒子的調配物中，兩種類型的活性劑粒子呈現均勻的沈積分佈。

【0269】

實例5

製備含有包含布地奈德及阿布特羅活性劑粒子的雙重共懸浮液組合

物的計量吸入器，各種類型的活性劑粒子作為微粉化的結晶API材料提供。活性劑粒子懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中，有或沒有磷脂粒子。如**圖22**所示，兩種類型的活性劑粒子及懸浮粒子均呈現出均勻的沈積分佈。表9提供了以NGI（下一代撞擊器)表徵的FPF(細粒分率)、FPD(細粒劑量)、MMAD(質量中值空氣動力學直徑)及咽喉沈積率。如**圖23**及**圖24**所示，布地奈德及阿布特羅分別根據NGI在HFO-1234ze(E)中分別產生與在HFA-134a中相似的aPSD（空氣動力學粒度分佈)。表10提供了以NGI（下一代撞擊器)表徵的FPF(細粒分率)、FPD(細粒劑量)、MMAD(質量中值空氣動力學直徑)及咽喉沈積率。如**圖25**及**圖26**所示，布地奈德及阿布特羅的aPSD分別在25℃/60% RH下閥門關閉儲存及受保護時穩定了十二個月。表11提供了以NGI（下一代撞擊器)表徵的FPF(細粒分率)、FPD(細粒劑量)、MMAD(質量中值空氣動力學直徑)及咽喉沈積率。如**圖27**所示，布地奈德及阿布特羅展現出一致的遞送劑量，以LC%（標籤聲明百分比)表示，並且在25℃/60% RH下閥門關閉儲存及受保護時穩定了十二個月。

表9. BDA-1234ze的BD、AB及DSPC細粒分率(FPF)、細粒劑量(FPD)、質量中值空氣動力學直徑(MMAD)及咽喉沈積率

活性劑	FPF，<6.4 μm (%)	FPD，<6.4 μm (μg/活性劑)	MMAD (μm)	咽喉沈積率(%)
AB	48	42.5	3.67	36.5
BD	43	35.3	4.18	37.8
DSPC	46	80.0	3.89	77.4

表10. 以藉由NGI表徵的BDA-1234ze及BDA-134a調配物的BD及AB細粒分率(FPF)、細粒劑量(FPD)、質量中值空氣動力學直徑(MMAD)及咽喉沈積率

活性劑	調配物	FPF，<6.4 μm (%)	FPD，<6.4 μm (μg/活性劑)	MMAD (μm)	咽喉沈積率 (%)
BD	BDA-134a	42	33.0	4.00	38.2
	BDA-1234ze	43	35.3	4.18	37.8
AB	BDA-134a	45	38.4	3.64	38.6
	BDA-1234ze	48	42.5	3.67	36.5

表11. BDA-1234ze的BD及AB細粒分率(FPF)、細粒劑量(FPD)、質量中值空氣動力學直徑(MMAD)及咽喉沈積率穩定性資料

活性劑	儲存	FPF，<6.4 μm (%)	FPD，<6.4 μm (μg/活性劑)	MMAD (μm)	咽喉沈積率 (%)
BD	初始	43	35.3	4.18	37.8
	6個月 25℃/60%RH	41	35.1	4.17	41.5
	12個月 25℃ /60%RH	40	33.8	4.39	39.9
AB	初始	48	42.5	3.67	36.5
	6個月 25℃/60%RH	45	42.3	3.70	41.5
	12個月 25℃ /60%RH	43	39.1	4.01	39.8

【0270】 在不含磷脂粒子的調配物中，兩種類型的活性劑粒子呈現個別的沈積分佈，而在含有磷脂粒子的調配物中，兩種類型的活性劑粒子呈現均勻的沈積分佈。

【0271】

實例6

製備含有包含格隆溴銨及福莫特羅活性劑粒子的雙重共懸浮液組合物的計量吸入器，各種類型的活性劑粒子作為微粉化的結晶API材料提供。活性劑粒子懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中，有或沒有磷脂粒子。如**圖28**所示，兩種類型的活性劑粒子及懸浮粒子在含有磷脂粒子的調配物中均展現出均勻的沈積分佈。

【0272】

實例7

製備含有包含格隆溴銨、布地奈德及福莫特羅活性劑粒子的三重共懸浮液組合物的計量吸入器，各種類型的活性劑粒子作為微粉化的結晶API材料提供。活性劑粒子懸浮在HFA-134a或HFO-1234ze(E)推進劑

中，且與或不與磷脂粒子一起調配。

【0273】 在自0%至100%的幾個不同環境濕度(RH)水準下測試了福莫特羅活性劑粒子的沈積分佈。與HFA-134a相比，不含磷脂粒子的調配物中的福莫特羅活性劑粒子在HFO-1234ze(E)中展現出增加的咽喉及第3階段沈積率。然而，在包括磷脂粒子的調配物中沒有觀察到此差異，其在HFO-1234ze(E) (**圖8**，下圖)及HFA-134a (**圖8**，上圖)中顯示出相似的福莫特羅沈積分佈。

【0274】 在自0%至100%的幾個不同環境濕度(RH)水準下測試了布地奈德活性劑粒子的沈積分佈。與不含磷脂粒子的HFO-1234ze(E)調配物相比，不含磷脂粒子的HFA-134a調配物中的布地奈德沈積分佈對RH水準更敏感。在存在磷脂粒子的情況下，與不含磷脂粒子的調配物相比，HFA-134a及HFO-1234ze(E)調配物均對RH更敏感，並且兩種調配物均顯示出基於RH水準的沈積分佈的相似變化(**圖9**)。

【0275】 在自0%至100%的幾個不同環境濕度(RH)水準下測試了格隆溴銨活性劑粒子的沈積分佈。在存在磷脂粒子的情況下，與不含磷脂粒子的調配物相比，HFA-134a及HFO-1234ze(E)調配物均對RH更敏感，並且兩種調配物均顯示出基於RH水準的沈積分佈的相似變化。

【0276】

實例8

在MDI在不同的溫度及相對濕度條件下儲存不同的時間段後，量測在致動含有布地奈德、福莫特羅或格隆溴銨活性劑粒子及磷脂粒子的MDI時存在於遞送劑量中的細粒分率(FPF)。(**圖10A**、**圖10B**、**圖10C**)

【0277】 在MDI在不同溫度及相對濕度條件下儲存不同時間段後，

量測在致動含有布地奈德及磷脂粒子的MDI時遞送劑量中存在的細粒子質量(FPM)。(**圖11A**、**圖11B**、**圖11C**)

【0278】

實例9

在MDI在不同的溫度及相對濕度條件下儲存不同的時間段後，量測含有活性劑粒子及磷脂粒子的MDI罐中布地奈德(**圖12A**、**圖12B**、**圖12C**)及格隆溴銨(**圖13A**、**圖13B**、**圖13C**)活性劑粒子的降解。

【0279】

實例10

在MDI在不同的溫度及相對濕度條件下儲存不同的時間段後，量測在致動含有布地奈德活性劑粒子及磷脂粒子的MDI時的遞送劑量均一度。(**圖14A**、**圖14B**、**圖14C**)

【0280】

實例11

製備含有包含格隆溴銨、布地奈德、福莫特羅及羅氟司特活性劑粒子的四重共懸浮液組合物的計量吸入器，各種類型的活性劑粒子作為微粉化的結晶API材料提供。活性劑粒子懸浮在HFO-1234ze(E)推進劑中，並與磷脂粒子一起調配。針對新鮮製備的MDI、在25℃及75%相對濕度下儲存三個月後、以及在40℃及75%相對濕度下儲存三個月後，測試各種類型的活性劑粒子的沈積分佈。四重調配物對四種類型的活性劑粒子中之各種均展現出一致的氣溶膠分佈，並且在測試的溫度及相對濕度水準下儲存三個月後，此種分佈係一致的。

【0281】

實例12

進行了一項隨機、單盲、3階段、3治療、單劑量的交叉研究，以評估BGF MDI HFO-1234ze(E)及BGF MDI HFC-152a與BGF MDI HFA-134a相比在健康個體中的相對生物可用度。

【0282】 研究性醫學產品包括(1)使用HFO-1234ze(E)推進劑調配的布地奈德/格隆溴銨/福莫特羅(BGF)計量吸入器(MDI)的測試產品及(2)使用HFA-134a推進劑調配的布地奈德/格隆溴銨/福莫特羅(BGF)計量吸入器(MDI)的參考產品。研究的適應症係慢性阻塞性肺病(COPD)，且開發階段為第1階段。

【0283】

研究目標：

主要目標：

評估布地奈德、格隆溴銨及福莫特羅的固定劑量組合(FDC)作為使用3種不同推進劑的布地奈德、格隆溴銨及福莫特羅(BGF)計量吸入器(MDI)投與時測試調配物與參考調配物之間的相對生物可用度。

【0284】

次要目標：

測定BGF作為3種不同的推進劑調配物投與時的藥物動力學(PK)參數。評估BGF組合在健康個體中以3種不同推進劑調配物作為單劑量投與時的安全性及耐受性。

【0285】

研究設計：

本研究係一項隨機、單盲、3階段、3治療、單劑量、單中心的交叉

研究。該研究包括評估使用3種不同推進劑調配的BGF MDI的PK性質：氫氟烯烴(HFO-1234ze(E))-治療A (測試)、氫氟碳化物(HFC-152a)-治療B (測試)及氫氟烷烴(HFA-134a)-治療C (參考)。

【0286】 該研究包含：

•篩選階段：第一次給藥前28天。

•三個治療階段，各治療階段最多3天：在治療階段1中，個體自第一次給予BGF MDI前一天(第-1天)的早上開始住院，貫穿所有治療階段及清除階段，直至治療階段3的第2天出院。

•隨訪：最後一次投與BGF MDI後3至7天內。每次給藥之間有3至7天的清除階段。在禁食隔夜至少8小時後，各個體接受3個單劑量的BGF MDI治療(1個劑量的HFO-1234ze(E) [治療A]；1個劑量的HFC-152a [治療B]及1個劑量的HFA-134a [治療C])。

【0287】

主要納入準則：

18至60歲的健康、不吸菸男性個體，靜脈適於插管或重複靜脈穿刺。個體的身體質量指數(BMI)必須在18至30 kg/m^2 (包含端值)之間，體重至少50 kg且不超過100 kg (包含端值)。個體的一秒內用力呼氣量(FEV1)≥篩選訪視時就年齡、身高及種族而言的預測值的80%。

【0288】

研究性醫學產品：

治療A (測試)：BGF MDI HFO-1234ze(E)，每次致動的強度/濃度為160/7.2/4.8 μg。

【0289】 治療B (測試)：BGF MDI HFC-152a，每次致動的強度/濃

度為160/7.2/4.8 μg。

【0290】 治療C (參考)：BGF MDI HFA-134a，每次致動的強度/濃度為160/7.2/4.8 μg。

【0291】

研究持續時間：

各個體將參與該研究長達53天。

【0292】

治療合規性：

給藥在Los Angeles的Parexel早期臨床單位(Early Phase Clinical Unit)進行。Parexel的電子源資料採集及資訊管理系統(CLINBASE™)中記錄了所有研究性醫學產品(IMP)的管理情況。藉由對IMP管理的直接監督及見證，確保了合規性。

【0293】

評估準則：

藥物動力學參數：

•主要PK參數：用於測試及參考治療的Cmax、AUCinf及AUClast。

•次要PK參數：tmax、t½λz、MRT、λz、CL/F、Vz/F、TRCmax、TRAUCinf及TRAUClast。

【0294】

安全變量：

•不良事件(AE)/嚴重不良事件(SAE)。

•生命徵象(收縮壓及舒張壓、脈搏、體溫、氧飽和及呼吸率)。

•十二導聯安全及數位心電圖(ECG)以及心臟遙測

•體格檢查。

•實驗室評估(血液學、臨床化學及尿液分析)

•肺計量。

•口味評估。

【0295】

統計方法：

樣品大小的確定：

此係一項先導性PK研究，以確定BGF MDI的2種測試調配物與習知調配物相比的相對生物可用度。因此，沒有進行樣品大小計算。

【0296】 預計將48名健康個體(根據方案修正稿2，將個體人數自24名增加至48名，以考慮由於涉及前23名個體的劑量偏差而導致的替代個體)將被隨機分配到6序列威廉斯設計(6 sequence Williams design)中，用於3階段及3治療：ABC、BCA、CAB、ACB、BAC及CBA，以確保在最後一個治療階段結束時至少有20名可評估個體。

【0297】 若個體具有可評估的PK特徵，亦即(1)接受了積極治療，(2)沒有明顯違反方案納入或排除標準，或顯著偏離方案，並且(3)沒有可能影響藥物動力學資料的PK分析、呈現及分析的不可用或不完整資料：

【0298】 除非另有說明，否則所有PK濃度、參數彙總及統計分析均針對PK分析集呈現。為安全性分析集提供了PK濃度及參數清單，並包括所有可報導的個別PK結果。未包括在PK分析集中或自描述性彙總表、數字及/或推論統計分析中排除的任何個體的個別PK濃度及參數資料均包括在清單中並用適當的註腳標記。

【0299】 對於各種分析物，分別將測試治療、治療A及B（分別為

BGF MDI HFO及BGF MDI HFC)與參考治療、治療C (BGF MDI HFA)進行比較。使用變異數模型的線性混合效應分析，使用Cmax、AUCinf及AUClast的自然對數作為反應變數，以序列及週期、治療作為固定效應，將巢套在序列中的個體作為隨機效應，進行統計分析。自對數尺度轉換回來的幾何平均值以及Cmax、AUCinf及AUClast的個體內變異係數信賴區間(CI) (2邊95%)經估計及呈現。此外，幾何平均值的比率連同CI (2側90%)經估計及呈現。

【0300】 此外，使用非參數霍奇斯-萊曼方法(Hodges Lehmann method)計算各種分析物的測試治療與參考治療之間的未轉化tmax中值差異以及各種分析物的中值差異的相應90% CI。

【0301】

安全性及合格性數據的呈現及分析：

資料清單中提供了安全性資料(計劃及非計劃)。連續變量按治療方法使用描述性統計(n、平均值、標準差[SD]、最小值、中值、最大值)進行總結。若適用，分類變量按治療方法彙總在頻率表(頻率及比例)中。安全變量的分析基於安全性分析集。

【0302】 不良事件藉由首選術語(Preferred Term，PT)及系統器官分類(System Organ Class，SOC)使用監管活動醫學詞典(Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA)詞彙表進行總結。此外，列出了AE及導致退出的SAE，並總結了具有任何AE、SAE、導致退出的AE及強度嚴重的AE的個體人數。給藥前發生的不良事件單獨報導。

【0303】 提供了生命徵象、臨床實驗室測試、數位ECG及12導聯安全性心電圖(僅清單)、遙測(僅清單)及肺計量的資料的列表及清單。口味

評估的結果僅在清單中單獨顯示。與基線評估相比，任何新的或加重的臨床相關異常醫學體格檢查發現均被報導為AE。彙總了各次計劃評估中觀察到的值的資料，以及在定義基線時相對於基線的相應變化。臨床實驗室資料以臨床實驗室為安全審查委員會(Safety Review Committee，SRC)會議提供的單位及臨床研究報導(Clinical Study Report，CSR)中的國際單位制(Système International，SI)單位報導。

【0304】 安全性實驗室評估的超範圍值在個別清單中進行標記，並使用商定的標準參考範圍及/或擴展參考範圍(例如，AstraZeneca、程式或實驗室範圍)進行描述性總結。

【0305】

方案偏差：

在研究期間，總共有26名(55.3%)個體報導了重要的方案偏差：

•對於治療A (HFO推進劑)：23名(48.9%)個體報導有其他重要的方案偏差(個體沒有按照方案中的規定自行使用吸入器給藥。護士投與劑量)。

•對於治療B (HFC推進劑)：23名(48.9%)個體報導有其他重要的方案偏差(個體沒有按照方案中的規定自行使用吸入器給藥。護士投與劑量)，且2名(4.3%)個體由於吸入過程中的問題而沒有接受預期的全部劑量。

•對於治療C (HFA推進劑)：23名(48.9%)個體報導有其他重要的方案偏差(個體沒有按照方案中的規定自行使用吸入器給藥。護士投與劑量)，且1名(2.1%)個體由於吸入過程中的問題而沒有接受預期的全部劑量。

【0306】 根據方案修正稿2，將個體人數自24名增加至48名，以考慮由於涉及前23名個體的劑量偏差而導致的替代個體。

【0307】 由於報導的方案偏差，有23名個體被排除在PK分析集中。

研究期間未報導與COVID-19相關之重要方案偏差。

【0308】

藥物動力學結果：

•來自BGF MDI HFO的布地奈德的全身暴露與BGF MDI HFA相當，Cmax、AUCinf及AUClast的GMR及90% CI分別為111.7% (91.01%，137.1%)、104.7% (91.95%，119.2%)及107.2% (94.53%，121.9%)

•來自BGF MDI HFO對格隆溴銨的全身暴露與BGF MDI HFA相當，Cmax及AUClast的GMR及90% CI分別為108.3% (85.50%，137.3%)及106.1% (86.18%，130.6%)。

•來自BGF MDI HFO的福莫特羅的全身暴露與BGF MDI HFA相當，Cmax、AUCinf及AUClast的GMR及90% CI分別為109.1% (97.02%，122.7%)、96.00% (70.33%，131.0%)及98.13% (86.44%，111.4%)。

【0309】

安全性結果：

•本研究期間沒有報導導致IMP中斷的死亡、SAE或AE。

•未觀察到新的安全信號，未觀察到生命徵象、體格檢查、實驗室結果、肺計量及口味評估的臨床相關趨勢，未報導臨床顯著的異常12導聯安全性及數位心電圖以及心臟遙測結果。

•布地奈德、格隆溴銨及福莫特羅的組合在3種不同的推進劑調配物中作為單劑量投與時展現出可接受的安全概況，並且在研究人群中具有良好的耐受性。

【0310】鑒於此項臨床研究，與參考產品BGF MDI HFA-134a相比，BGF MDI HFO-1234ze(E)的布地奈德、格隆溴銨及福莫特羅的全身

暴露相似。在本次口味評估中，沒有跡象表明產品之間存在有意義的差異。布地奈德、格隆溴銨及福莫特羅的組合在HFO-1234ze(E)及HFA-134a調配物中作為單劑量投與時展現出可接受的安全性概況，並且在研究人群中具有良好的耐受性。

【0311】

實例13

圖38描繪了由下一代撞擊器(NGI)量測的由MDI致動的布地奈德(BD)及反丁烯二酸福莫特羅(FF)活性劑粒子的氣溶膠粒度分佈(aPSD)，表示為總回收質量的百分比，該MDI含有懸浮在HFA-134a (調配物稱為BFF-134a)或HFO-1234ze(E) (調配物稱為BFF-1234ze)推進劑中的布地奈德及反丁烯二酸福莫特羅活性劑粒子的雙重固定劑量組合共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。對於兩種活性劑粒子，曲線顯示HFA-134a與HFO-1234ze(E)之間的氣溶膠分佈相似。

【0312】 **圖39**描繪了由NGI量測的由MDI致動的布地奈德(BD)及反丁烯二酸福莫特羅(FF)活性劑粒子的aPSD，表示為總回收質量的百分比，該MDI含有懸浮在HFA-134a (調配物稱為BFF結晶-134a)或HFO-1234ze(E) (調配物稱為BFF結晶-1234ze)推進劑中的布地奈德及反丁烯二酸福莫特羅活性劑粒子的三重固定劑量組合共懸浮液，沒有磷脂懸浮粒子。對於兩種活性劑粒子，曲線顯示HFA-134a與HFO-1234ze(E)之間獨特的氣溶膠分佈。

【0313】 表12總結了根據BFF-134a、BFF-1234ze、BFF結晶-134a及BFF結晶-1234ze的NGI資料集計算的布地奈德及反丁烯二酸福莫特羅的細粒分率，<6.4 μm (FPF)；細粒劑量，<6.4 μm (FPD)；質量中值空氣

動力學直徑(MMAD)；及咽喉沈積率。

表12. BFF-134a、BFF-1234ze、BFF結晶134a及BFF結晶1234ze的BD及FF細粒分率(FPF)、細粒劑量(FPD)、質量中值空氣動力學直徑(MMAD)及咽喉沈積率

調配物	活性劑	FPF，<6.4 μm (%)	FPD，<6.4 μm (μg/活性劑)	MMAD (μm)	咽喉沈積率 (%)
BFF-134a	BD	54	83.3	3.45	33.6
	FF	56	2.7	3.24	32.1
BFF-1234ze	BD	50	82.6	3.68	35.2
	FF	53	2.5	3.47	32.9
BFF結晶-134a	BD	67	163.4	3.01	24.3
	FF	53	3.8	3.85	34.7
BFF結晶-1234ze	BD	62	93.1	2.80	29.6
	FF	58	2.6	3.18	30.1

【0314】

實例14

圖40描繪了由下一代撞擊器(NGI)量測的由MDI致動的布地奈德(BD)、格隆溴銨(GP)及反丁烯二酸福莫特羅(FF)活性劑粒子的氣溶膠粒度分佈(aPSD)，表示為總回收質量的百分比，該MDI含有懸浮在HFA-134a (調配物稱為BGF-134a)或HFO-1234ze(E) (調配物稱為BGF-1234ze)推進劑中的布地奈德、格隆溴銨及反丁烯二酸福莫特羅活性劑粒子的三重固定劑量組合共懸浮液，具有磷脂懸浮粒子。對於所有活性劑粒子，曲線顯示HFA-134a與HFO-1234ze(E)之間的氣溶膠分佈相似。

【0315】 **圖41**描繪了由NGI量測的由MDI致動的布地奈德(BD)、格隆溴銨(GP)及反丁烯二酸福莫特羅(FF)活性劑粒子的aPSD，表示為總回收質量的百分比，該MDI含有懸浮在HFA-134a (調配物稱為BGF結晶-134a)或HFO-1234ze(E) (調配物稱為BGF結晶-1234ze)推進劑中的布地奈德、格隆溴銨及反丁烯二酸福莫特羅活性劑粒子的三重固定劑量組合共懸

浮液，沒有磷脂懸浮粒子。對於所有活性劑粒子，曲線顯示HFA-134a與HFO-1234ze(E)之間獨特的氣溶膠分佈。

【0316】 表13總結了根據BGF-134a、BGF-1234ze、BGF結晶-134a及BGF結晶-1234ze的NGI資料集計算的布地奈德、格隆溴銨及反丁烯二酸福莫特羅的細粒分率，<6.4 μm (FPF)；細粒劑量，<6.4 μm (FPD)；質量中值空氣動力學直徑(MMAD)；及咽喉沈積率。

表13. BGF-134a、BGF-1234ze、BGF結晶-134a及BGF結晶-1234ze的BD、GP及FF細粒分率，<6.4 μm (FPF)；細粒劑量，<6.4 μm (FPD)；質量中值空氣動力學直徑(MMAD)；及咽喉沈積率

調配物	活性劑	FPF，<6.4 μm (%)	FPD，<6.4 μm (μg/活性劑)	MMAD (μm)	咽喉沈積率 (%)
BGF-134a	BD	56	93.9	3.83	3.33
	GP	59	4.5	3.68	3.15
	FF	59	3.0	3.69	3.18
BGF-1234ze	BD	52	82.4	3.87	3.61
	GP	54	3.8	3.70	3.50
	FF	54	2.6	3.73	3.48
BGF結晶-134a	BD	64	107.2	3.32	2.69
	GP	71	5.2	3.50	2.61
	FF	66	3.3	4.10	2.90
BGF結晶-1234ze	BD	61	179.2	3.32	3.32
	GP	70	8.2	3.50	3.51
	FF	52	4.7	4.10	4.10

【0317】 可組合上述各種實施例以提供其他實施例。除非本文另有說明，否則在本說明書中提及及/或在申請資料表中列出的所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案及非專利公開案均以全文引用的方式併入本文中。必要時，可以修改實施例的態樣以採用各種專利、申請案及公開案的概念來提供更進一步的實施例。

【0318】 可鑒於以上實施方式對實施例進行此等及其他改變。一般

而言，在隨附申請專利範圍中，所用術語不應解釋為將申請專利範圍限制於本說明書及申請專利範圍中所揭示之特定實施例，而應解釋為包括所有可能的實施例以及該申請專利範圍有權要求的等效物之全部範疇。因此，申請專利範圍不受本發明限制。

【符號說明】

【0319】

100: 氣溶膠遞送單元

104: 底座外殼

105: 蓋帽

106: 繫繩

107: 劑量計數器總成

110: 罐

112: 出口閥

114: 可移動閥桿

116: 罐體

117: 罐密封件

120: 排放通道

122: 排放孔口

124: 開口

126: 吸入通道

128: 吸嘴開口

131: 吸嘴單元

132: 桿座/噴嘴塊

150: 乾燥劑室

152: 乾燥劑材料

153: 中心通道

154: 乾燥劑外殼

156: 桿密封件

160: 筒

200: 出口閥

201: 罐

202: 內核

204: 閥桿

205: 排放通道

206: 閥體

207: 彈簧元件

208: 計量室

212a: 上部閥座墊片

212b: 下部閥座墊片

214: 閥頸墊片

D: 排放位置

I: 初始位置

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種可自計量吸入器遞送之醫藥組合物，該醫藥組合物包含：

複數個第一種類的活性劑粒子；

複數個第二種類的活性劑粒子；

複數個第三種類的活性劑粒子；

複數個第四種類的活性劑粒子；

複數個包含有孔微結構之磷脂粒子；及

醫藥學上可接受之推進劑；

其中該第一、第二、第三及第四種類的活性劑各自獨立地選自長效蕈毒鹼拮抗劑(LAMA)、長效β2-促效劑(LABA)、速效(short-acting) β-促效劑(SABA)、吸入式皮質類固醇(ICS)及非皮質類固醇消炎劑。

【請求項2】

如請求項2之醫藥組合物，其中：

該LAMA係選自格隆溴銨(glycopyrrolate)、第若銨(dexpirronium)、噻托溴銨(tiotropium)、曲司銨(trospium)、阿地溴銨(aclidinium)、蕪地溴銨(umeclidinium)及達托銨(darotropium)；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；

該LABA係選自班布特羅(bambuterol)、克侖特羅(clenbuterol)、福莫特羅(formoterol)、沙美特羅(salmeterol)、卡莫特羅(carmoterol)、米維特羅(milveterol)、茚達特羅(indacaterol)、維蘭特羅(vilanterol)，及含有柳醇(saligenin)或吲哚及金剛烷基衍生的β_2促效劑；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；

該SABA係選自比托特羅(bitolterol)、卡布特羅(carbuterol)、非諾特羅(fenoterol)、己雙腎上腺素(hexoprenaline)、異丙腎上腺素(isoprenaline)(異丙基腎上腺素(isoproterenol))、左沙丁胺醇(levosalbutamol)、奧西那林(orciprenaline)(間羥異丙腎上腺素(metaproterenol))、吡布特羅(pirbuterol)、丙卡特羅(procaterol)、利米特羅(rimiterol)、阿布特羅(albuterol)(沙丁胺醇(salbutamol))、特必林(terbutaline)、妥洛特羅(tulobuterol)、瑞普特羅(reproterol)及腎上腺素(epinephrine)；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；

該ICS係選自倍氯米松(beclomethasone)、布地奈德(budesonide)、環索奈德(ciclesonide)、氟尼縮松(flunisolide)、氟替皮質醇(fluticasone)、甲基普賴蘇穠(methylprednisolone)、莫美他松(mometasone)、普賴蘇(prednisone)及特安皮質醇(triamcinolone)；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；且

該非皮質類固醇消炎劑係選自羅氟司特(roflumilast)、阿普司特(apremilast)、克立硼羅(crisaborole)、蘆可替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)、奧拉替尼(oclacitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、培非替尼(peficitinib)、菲卓替尼(fedratinib)及烏帕替尼(upadacitinib)；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項3】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中該LAMA係格隆溴銨或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之醫藥組合物，其中該LABA係福莫特羅或

其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其中該SABA係阿布特羅或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之醫藥組合物，其中該ICS係布地奈德或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之醫藥組合物，其中該非皮質類固醇消炎劑係羅氟司特或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之醫藥組合物，其中該LAMA以約0.04 mg/mL至約2.25 mg/mL範圍內的濃度存在。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之醫藥組合物，其中該LABA以約0.01 mg/mL至約1 mg/mL範圍內的濃度存在。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之醫藥組合物，其中該ICS以約0.1 mg/mL至約20 mg/mL範圍內的濃度存在。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之醫藥組合物，其中該SABA以約0.1 mg/mL至約20 mg/mL範圍內的濃度存在。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之醫藥組合物，其中該非皮質類固醇消炎劑以約0.03 mg/mL至約3 mg/mL範圍內的濃度存在。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之醫藥組合物，其中該等有孔微結構包含1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)及氯化鈣。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該等磷脂粒子以約0.1 mg/mL至約10 mg/mL範圍內的濃度存在。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之醫藥組合物，其包含：

複數個格隆溴銨粒子；

複數個福莫特羅粒子；

複數個布地奈德粒子；

複數個羅氟司特粒子；及

複數個包含有孔微結構之磷脂粒子；及

醫藥學上可接受之推進劑。

【請求項16】

如前述請求項中任一項之醫藥組合物，其中該等格隆溴銨粒子在該推進劑中之濃度足以每次致動該計量吸入器提供格隆溴銨之遞送劑量選自每次致動約5 μg至約50 μg之間，每次致動約2 μg至約25 μg之間，以及每次致動約6 μg至約15 μg之間。

【請求項17】

如前述請求項中任一項之醫藥組合物，其中該等格隆溴銨粒子包含

微粉化及結晶溴化吡咯醣(glycopyrronium bromide)。

【請求項18】

如前述請求項中任一項之醫藥組合物，其中該等福莫特羅粒子包括在該組合物中之濃度足以每次致動該計量吸入器提供福莫特羅之遞送劑量選自約1 μg至約30 μg之間，約0.5 μg至約10 μg之間，約2 μg至5 μg之間、約3 μg至約10 μg之間、約5 μg至約10 μg之間以及3 μg至約30 μg之間。

【請求項19】

如前述請求項中任一項之醫藥組合物，其中該等福莫特羅粒子包含微粉化及結晶反丁烯二酸福莫特羅。

【請求項20】

如前述請求項中任一項之醫藥組合物，其中該等布地奈德粒子包括在該組合物中之濃度足以每次致動該計量吸入器提供布地奈德之遞送劑量選自約50 μg至約400 μg之間，約20 μg至約600 μg之間，約30 μg至100 μg之間、約50 μg至約200 μg之間及約150 μg至約350 μg之間。

【請求項21】

如前述請求項中任一項之醫藥組合物，其中該等布地奈德粒子包含微粉化布地奈德。

【請求項22】

如前述請求項中任一項之醫藥組合物，其中該等羅氟司特粒子包括微粉化及結晶羅氟司特。

【請求項23】

如前述請求項中任一項之醫藥組合物，其中該等羅氟司特粒子包括在該組合物中之濃度足以每次致動該計量吸入器提供羅氟司特之遞送劑量

選自約1 μg至約100 μg之間，約5 μg至約80 μg之間，約5 μg至約50 μg之間，約5 μg至約25 μg之間，約10 μg至25 μg之間，約50 μg至約400 μg之間，約20 μg至約600 μg之間、約30 μg至100 μg之間，約50 μg至約200 μg之間及約150 μg至約350 μg之間。

【請求項24】

如前述請求項中任一項之醫藥組合物，其中該等磷脂粒子包括在該組合物中之濃度足以提供選自約50 μg至約400 μg之間的該等磷脂粒子的遞送劑量。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之推進劑係選自HFA、HFC、HFO，及其組合。

【請求項26】

一種計量吸入器，其包含具有出口閥的罐，該出口閥包括致動器，用於分配計量之如請求項1至25中任一項之醫藥組合物，其中該罐含有該醫藥組合物。

【請求項27】

如請求項26之計量吸入器，其中該出口閥包含閥頸墊片及至少一個閥座墊片；且該閥頸墊片或該至少一個閥座墊片由溴化丁基材料構成。

【請求項28】

如請求項26或27之計量吸入器，其展現在整個排空該罐的過程中，每次致動的每一噴重量減少小於約10%、9%、8%、7%、6%或5%。

【請求項29】

如請求項26至28中任一項之計量吸入器，其展現在25℃/60% RH下

每年重量損失小於約1.0%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。

【請求項30】

如請求項26至29中任一項之計量吸入器，其展現在整個排空該罐的過程中，該醫藥調配物的遞送劑量均一度(DDU)選自±20%或更好的DDU、±15%或更好的DDU，及±10%或更好的DDU。

【請求項31】

一種治療患者之肺部疾病或病症之方法，其包含藉由致動計量吸入器將如請求項1至25中任一項之醫藥組合物投與該患者；其中該計量吸入器含有該醫藥組合物。

【請求項32】

如請求項31之方法，其中該肺部疾病或病症係哮喘或COPD。

【請求項33】

如請求項31或32之方法，其中該計量吸入器係如請求項21至25中任一項所描述。

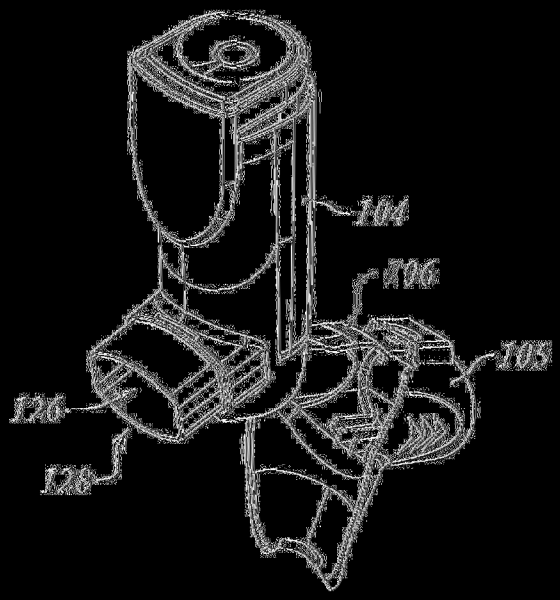
【請求項34】

如請求項1至25中任一項之醫藥組合物，其用於製造用於治療肺部疾病或病症之藥劑。

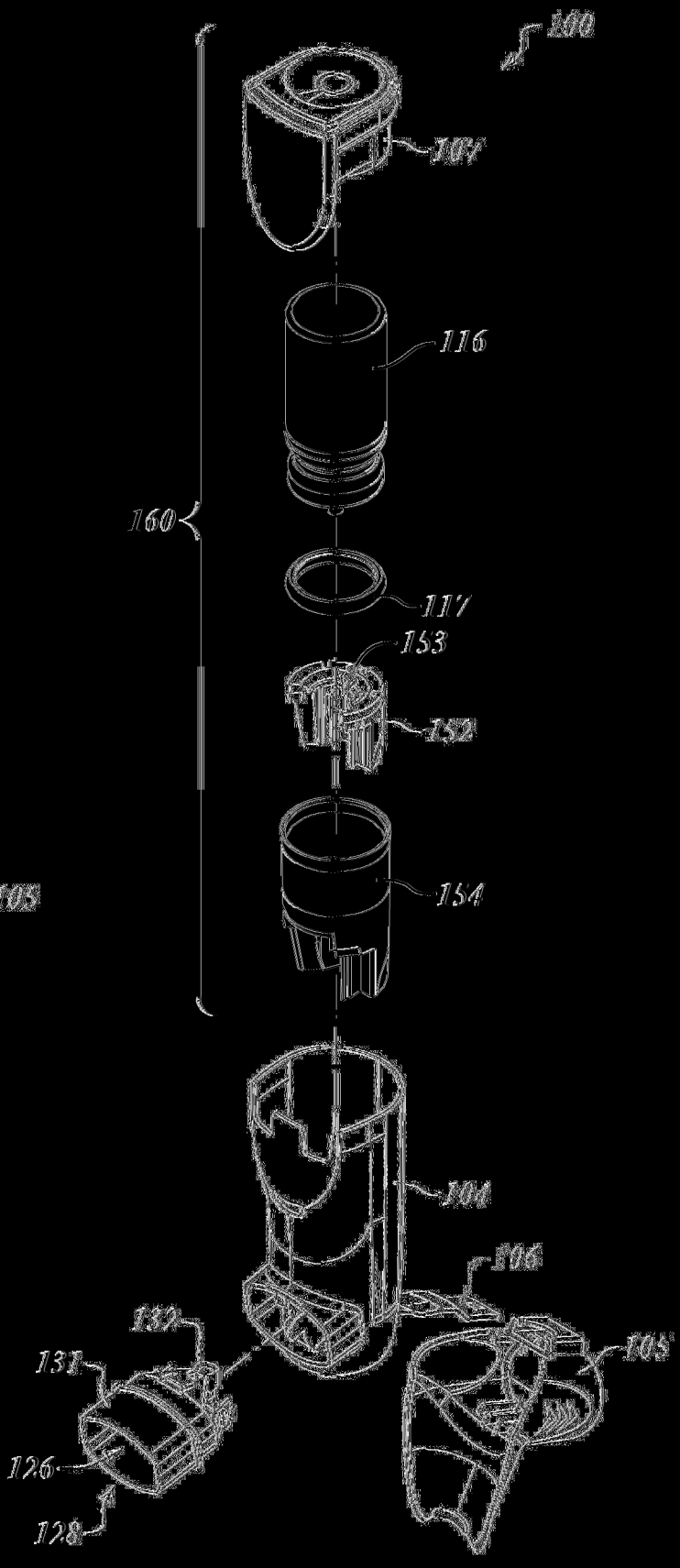
【請求項35】

如請求項1至25中任一項之醫藥組合物，其用於治療肺部疾病或病症。

[發明圖式]


100
104
106
105
126
128

[圖1]


160
107
116
117
153
152
154
104
106
105
132
131
126
128

[圖2]

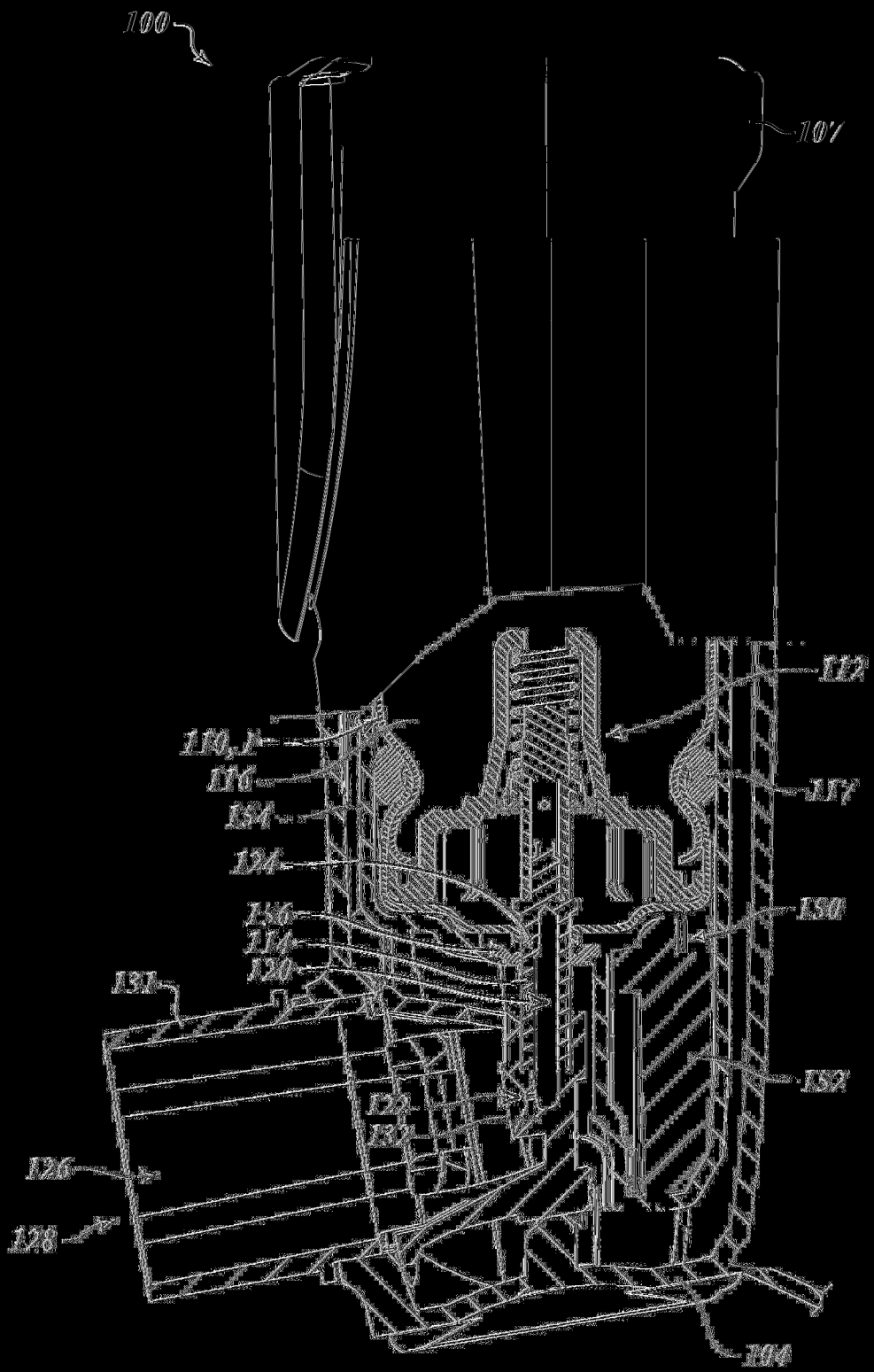
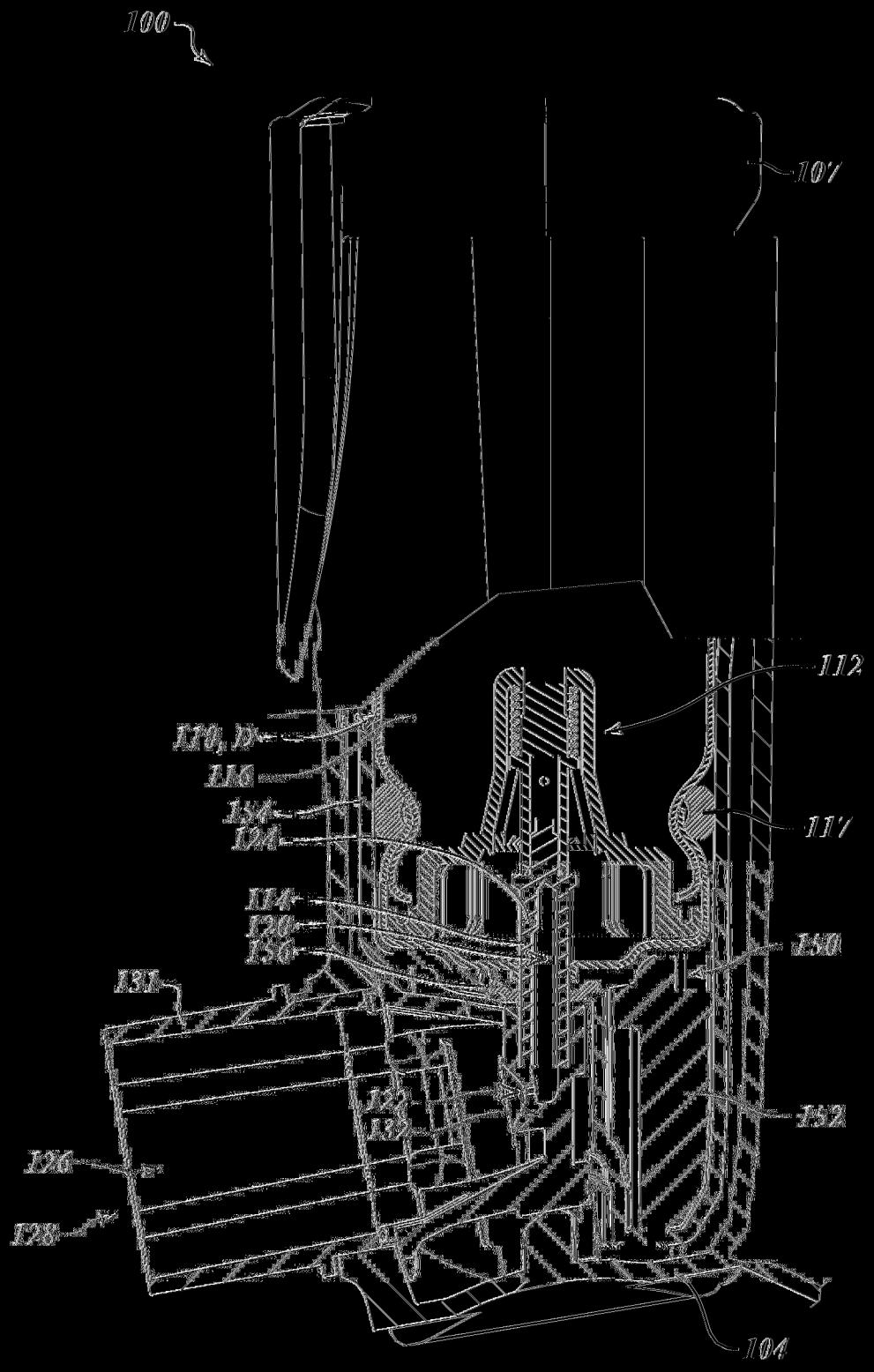


圖3A


100
107
112
110, 10
116
134
132
114
120
150
131
122
130
152
126
128
104

|(圖3B)|

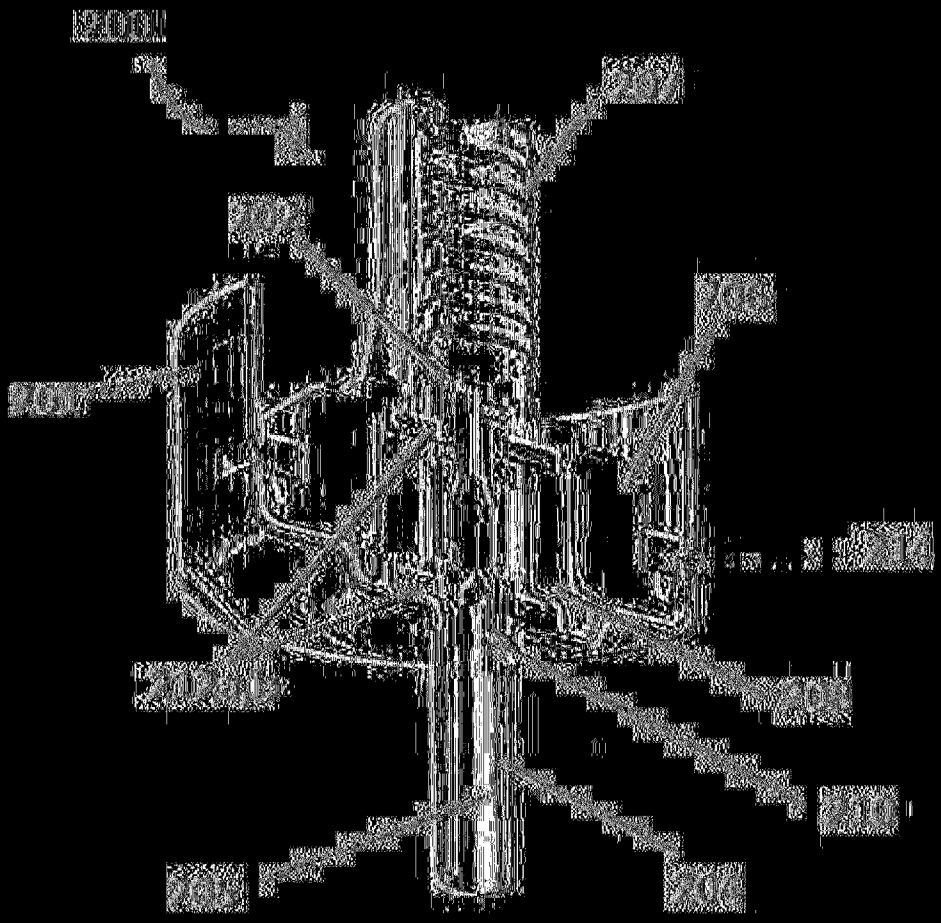
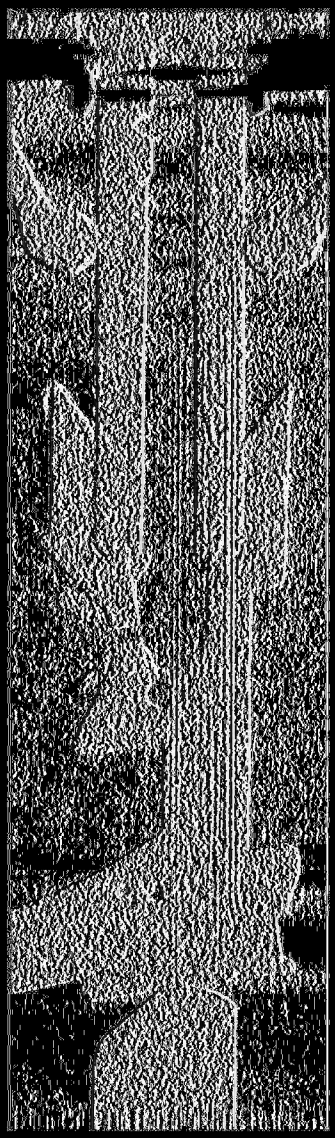


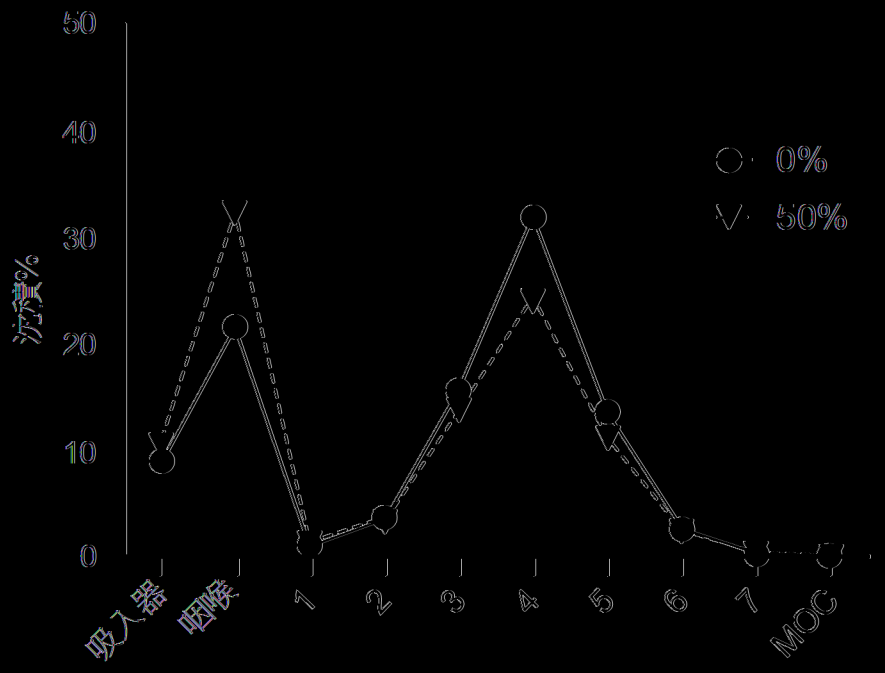
圖4



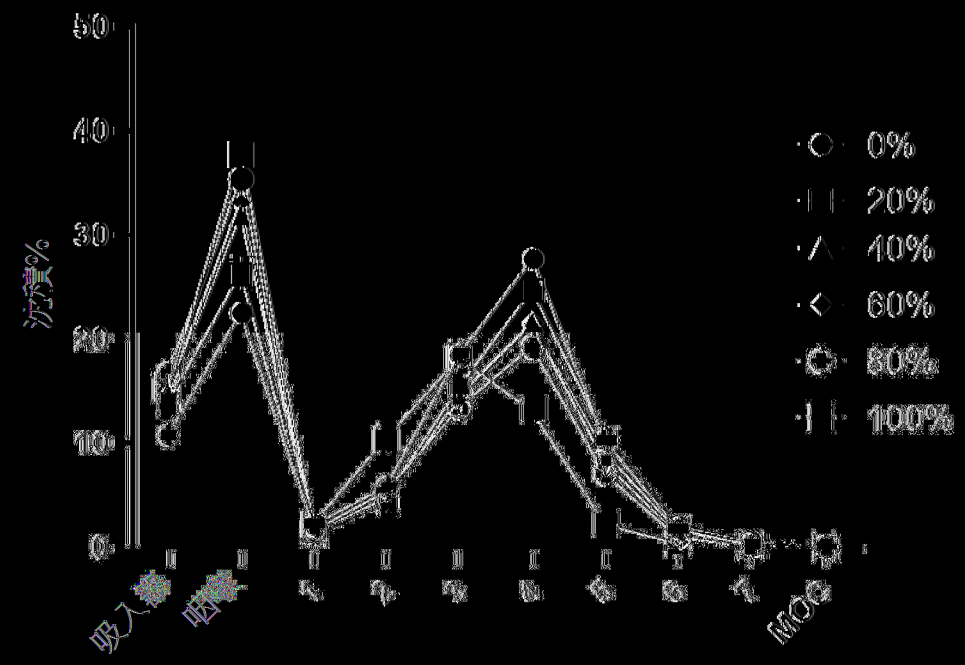
【圖3】

圖7

HFA-134a 推進劑

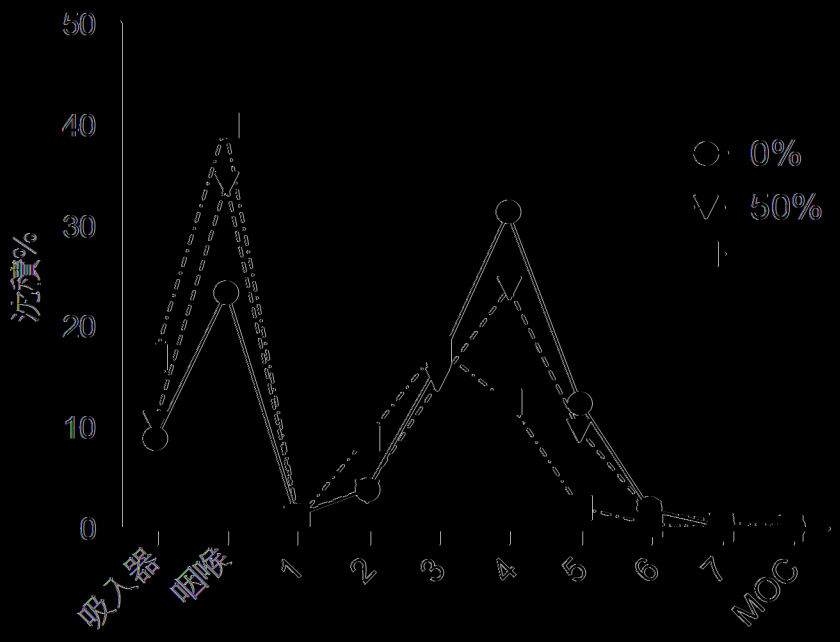


HFO-1234ze 推進劑

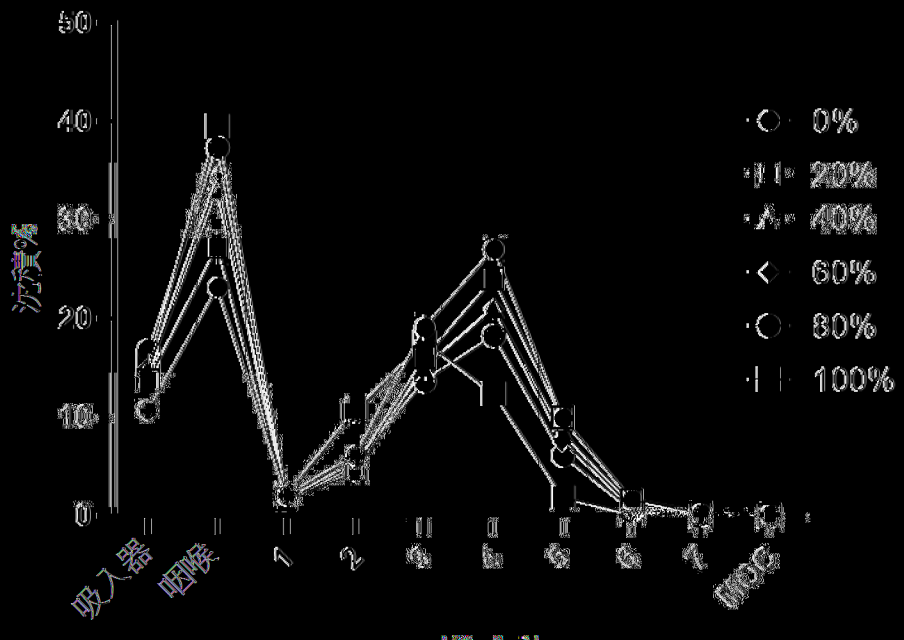


|(圖8)|

HFA-134a 推進劑

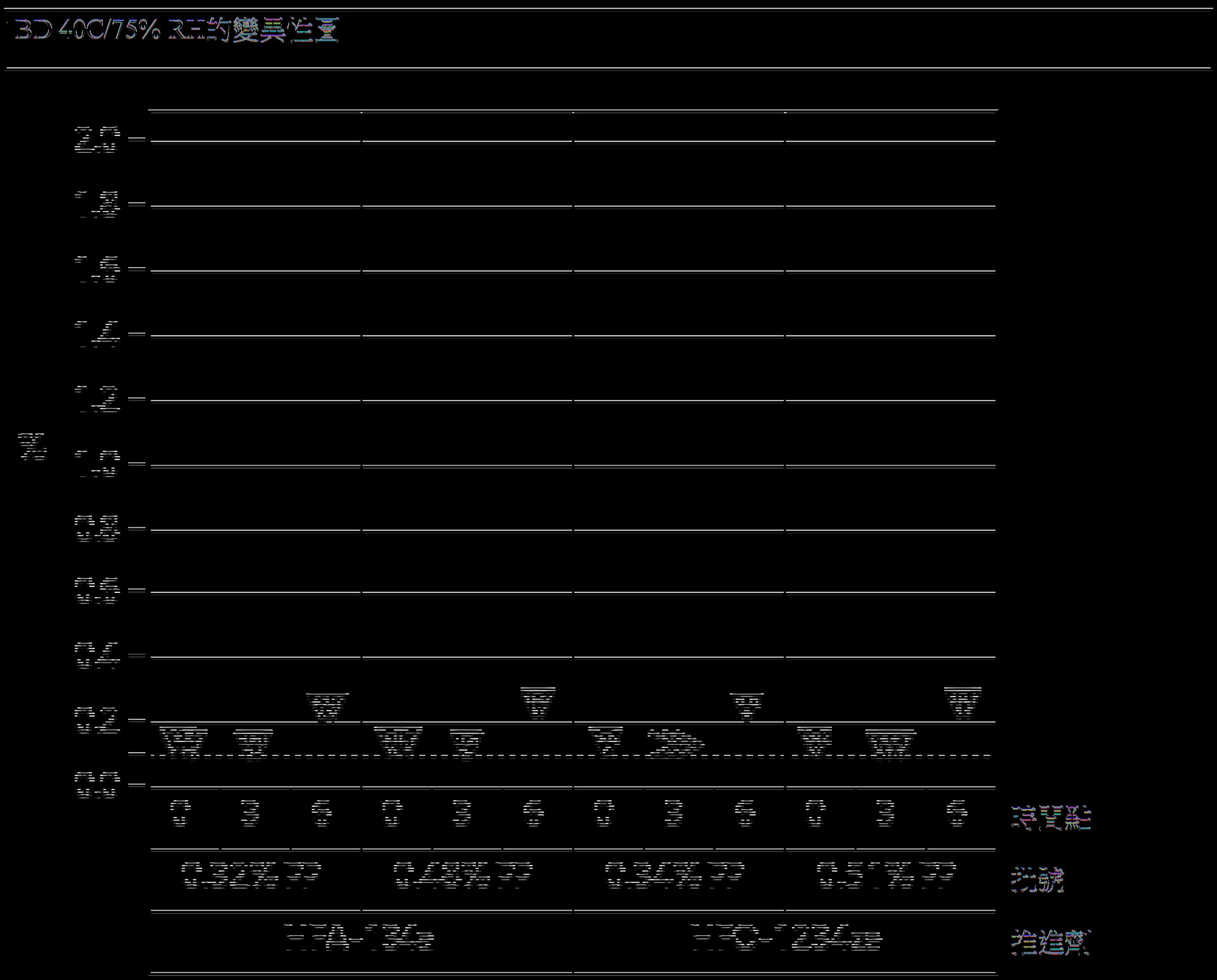


HFO-1234ze 推進劑



[圖9]

3D 25C/60% 3E方緩衝
圖式


BD 40C/75% RH的變異性量
%
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 3 6 0 3 6 0 3 6 0 3 6
時間點
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
批號
HFA-134a
HFO-1234ze
推進劑

【圖123】

圖式
(2:7)
TFT-LCD
Array Process
Color Filter Process
Cell Process
Module Assembly
Process
彩色濾光片製程
陣列製程
組裝製程
液晶注入製程
BD 30C/65% 24小時顯影

發明說明書
發明名稱
(中文)
(英文)
本案指定化學式：
(由本局填寫)
申請日：
申請案號：
主張優先權：
國內寄存：
國外寄存：
發明人：
申請人：
(中文)
(英文)
代表人：
(中文)
(英文)
(由本局填寫)
本案已向：
有關微生物已寄存於：
寄存日期：
寄存號碼：
□有關微生物已寄存於：
寄存日期：
寄存號碼：
□熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

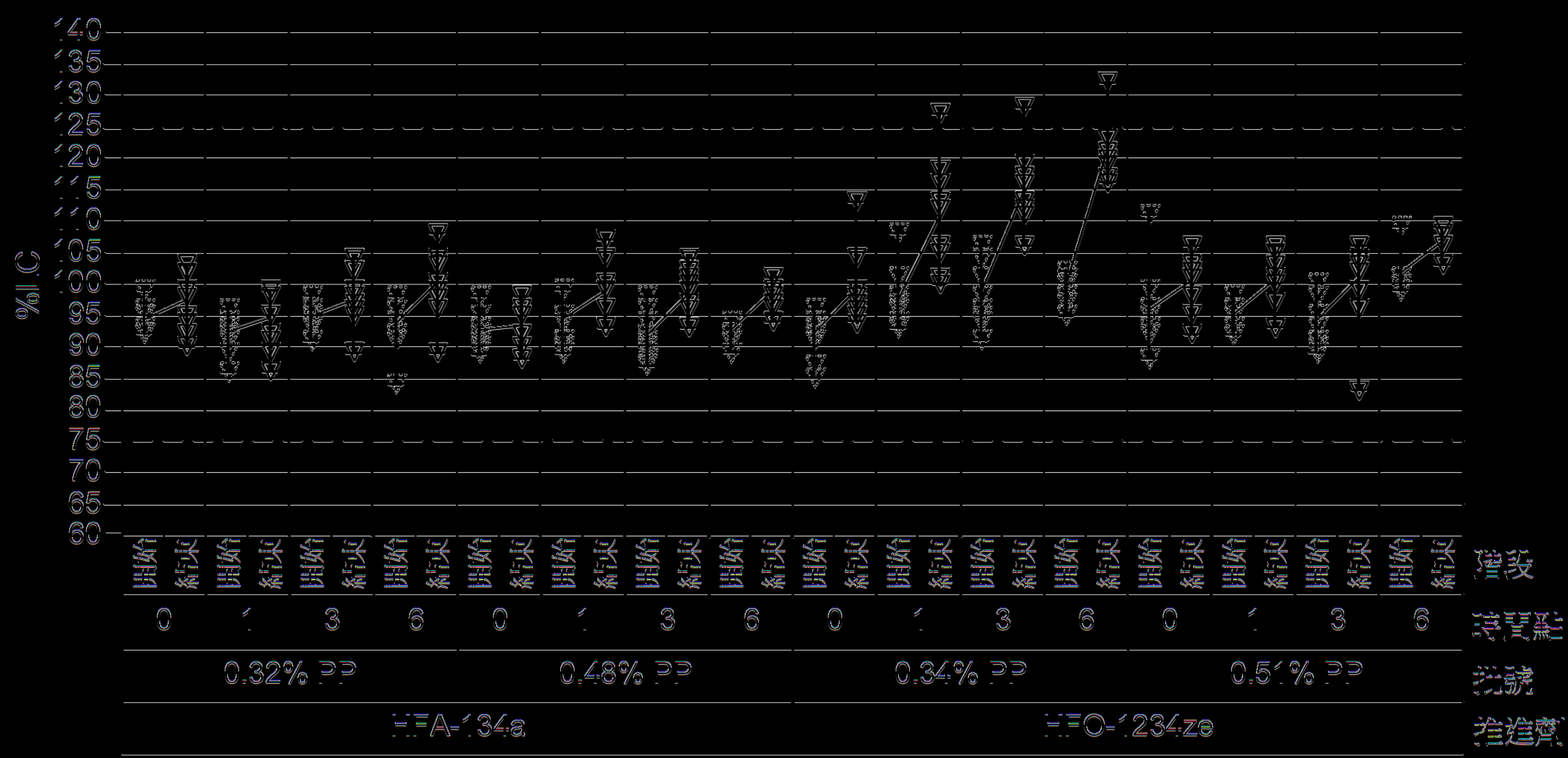
發明說明
發明圖式
(33)

(23°C)
極細粉
微粉
超微粉
(23°C, 65% RH)
(30°C, 85% RH)

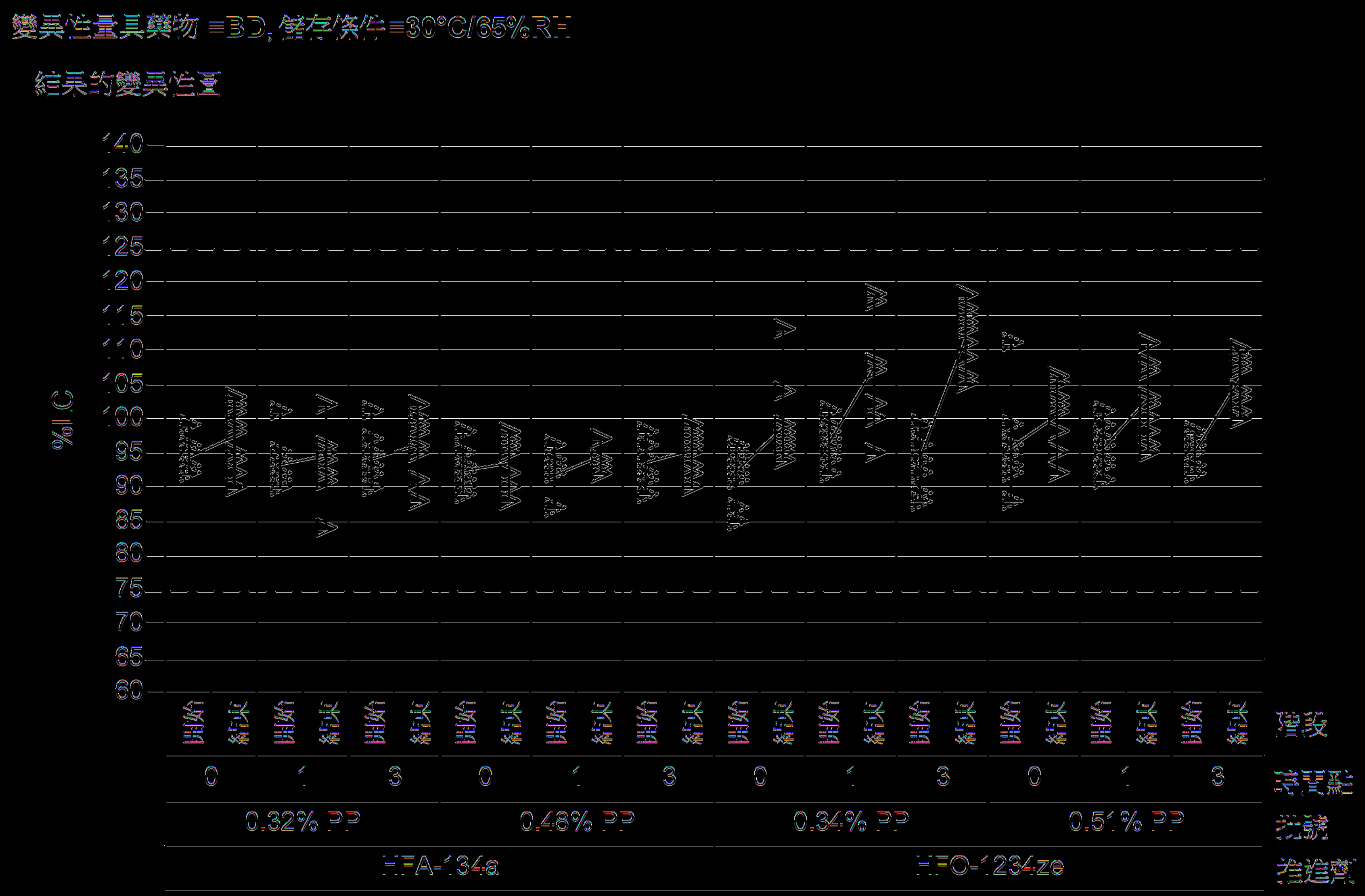
發明之重要藥物＝3D，禁食條件＝25°C/60%RH
參考物質比較
%C
0.32% ppb
0.48% ppb
0.34% ppb
0.5% ppb
==A-'34:8
==O-'234z0
7又'7A∑

變異性量具藥物=BD, 儲存條件=40°C/75%RH

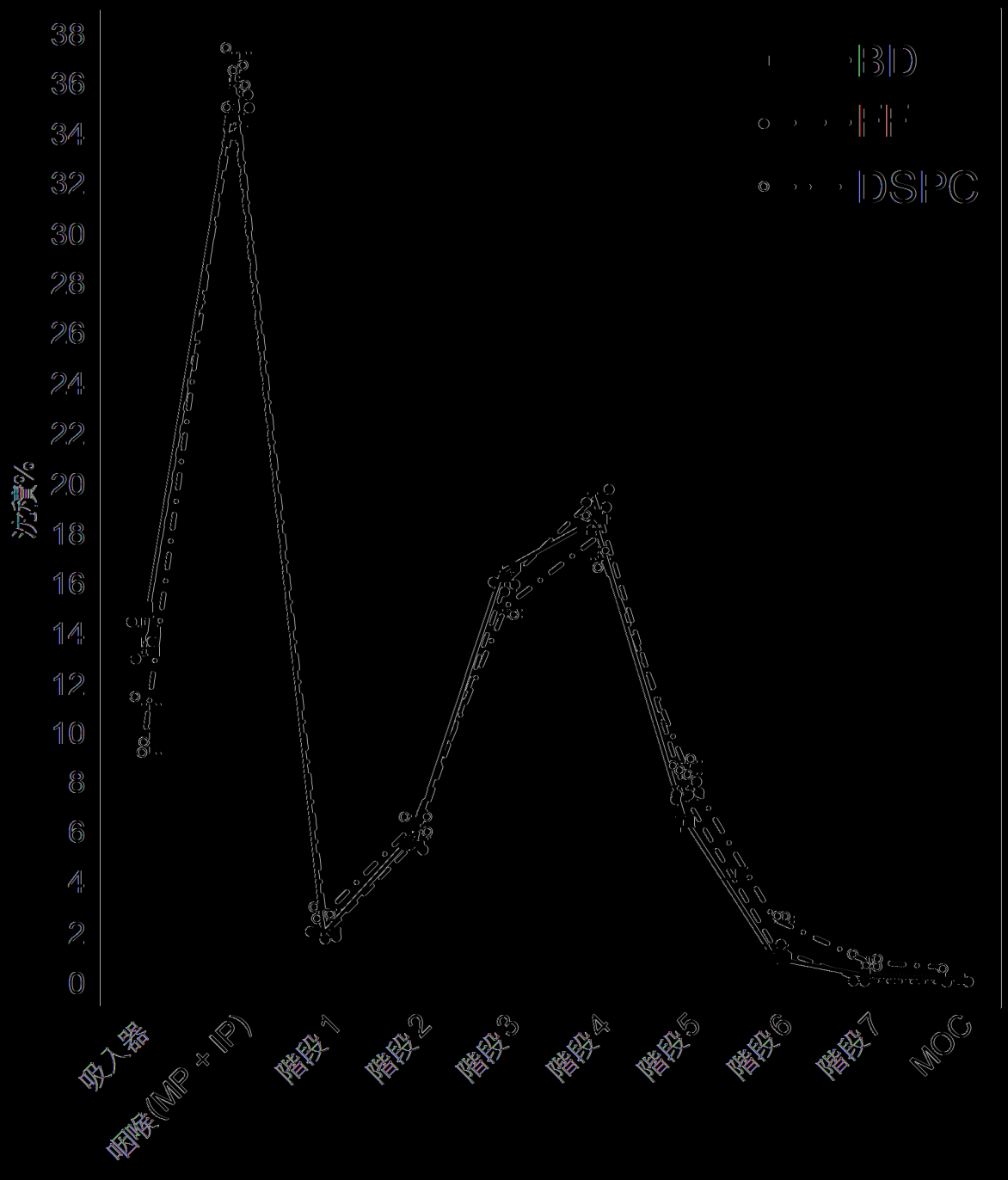
結果的變異性圖



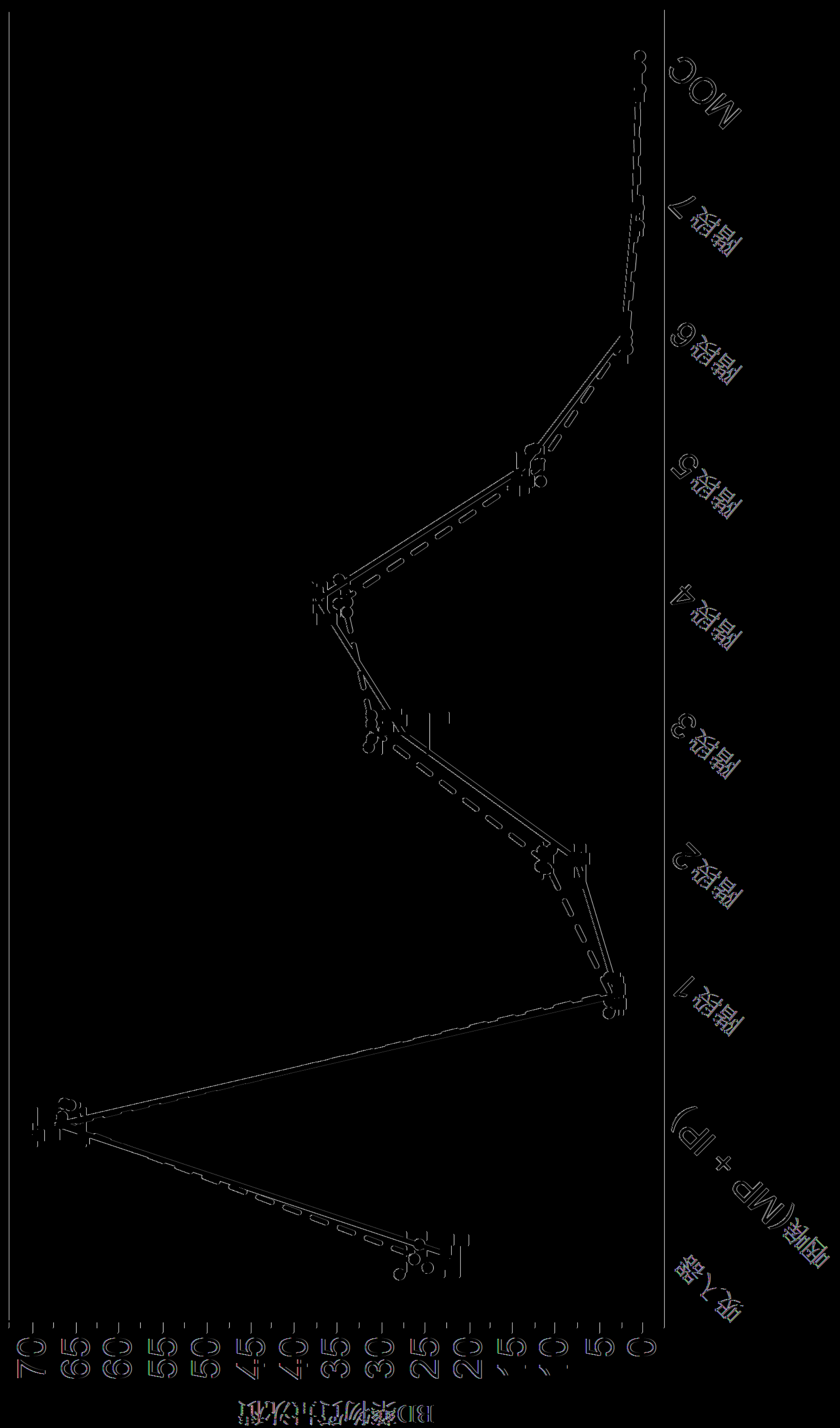
【圖143】


變異性量具藥物=BD, 儲存條件=30°C/65%RH
結果的變異性圖
%LC
140
135
130
125
120
115
110
105
100
95
90
85
80
75
70
65
60
0
1
3
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
HFA-134a
HFO-1234ze
時間點
批號
推進劑

【圖14C】


38
36
34
32
30
28
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
沉積%
BD
FF
DSPC
吸入器
咽喉(MP + IP)
階段 1
階段 2
階段 3
階段 4
階段 5
階段 6
階段 7
MOC

|(圖15)|


MOC
階段7
階段6
階段5
階段4
階段3
階段2
階段1
0
5
50
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70

【圖9】

MOC
階段7
階段6
階段5
階段4
階段3
階段2
階段1
吸入器
阻抗(MP + IP)
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20

圖7

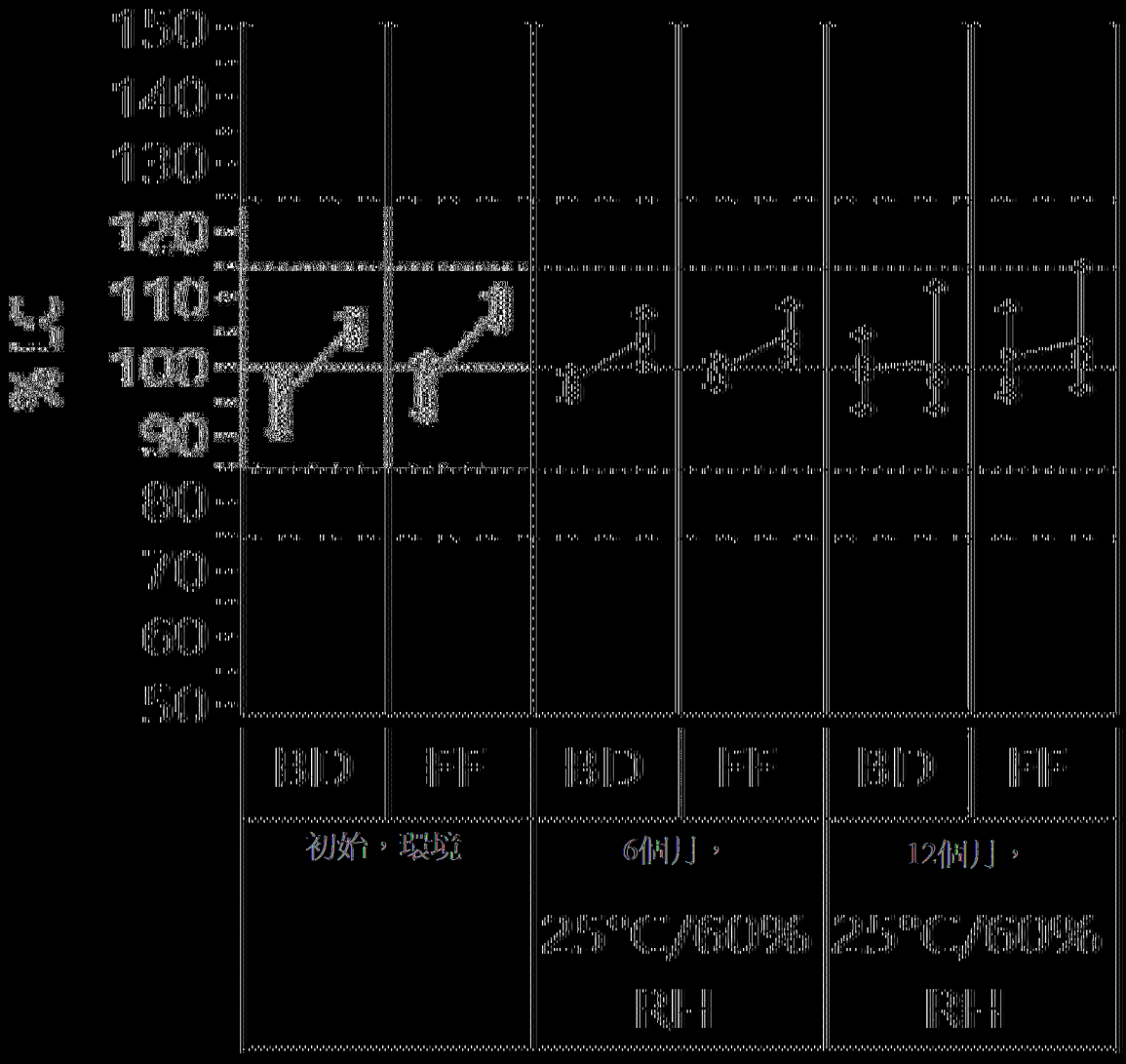
MOC
階段7
階段6
階段5
階段4
階段3
階段2
階段1
增壓(MP + IP)
吸入器
BID劑量%
0
7
14
21
28
35
42
49
56

圖3

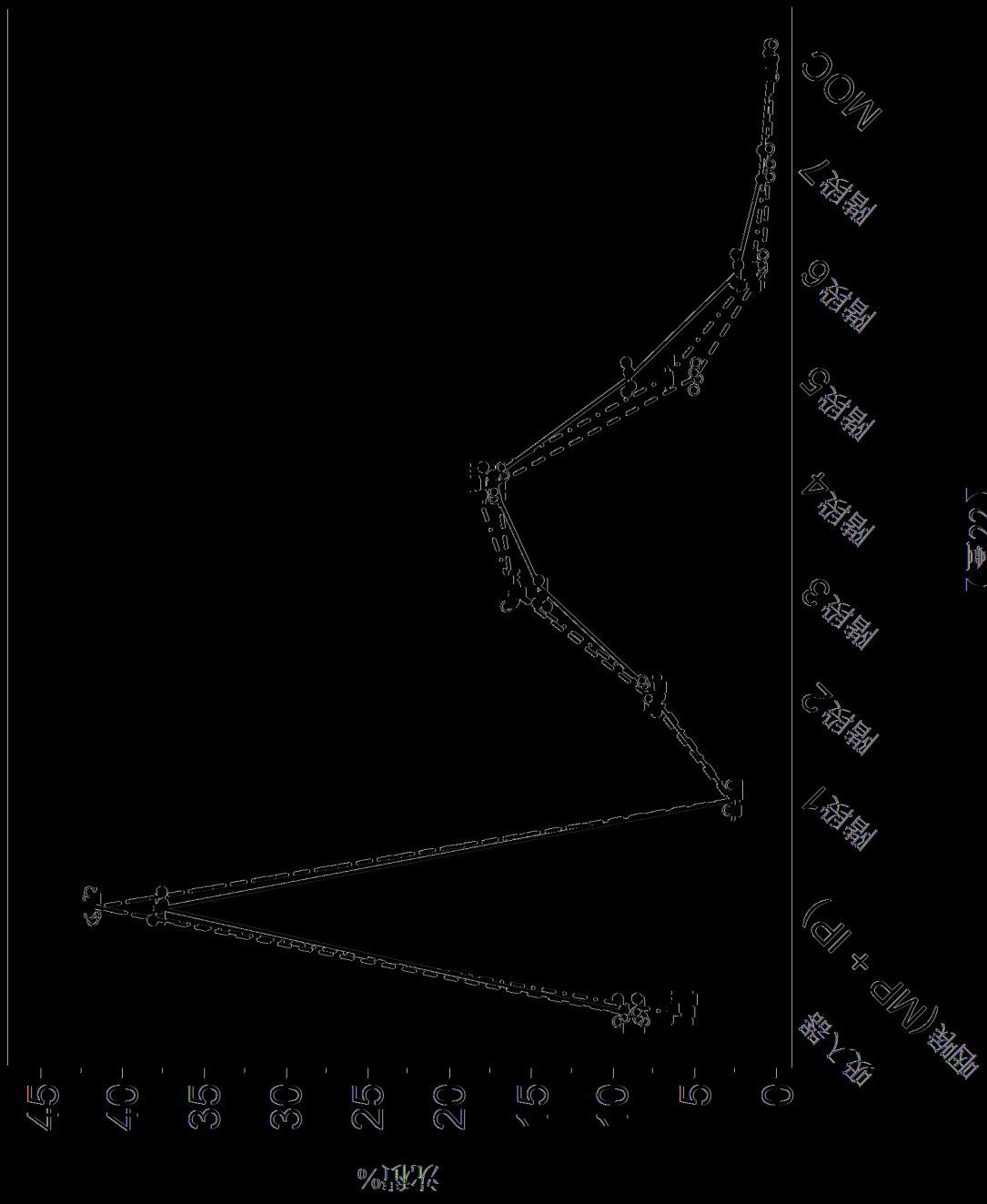
圖 3.9

DSPC%
0.7
2.0
2.3
2.6
2.8
2.9
3.2
3.3
3.6
3.9
MOC
階段7
階段6
階段5
階段4
階段3
階段2
階段1
坐下器
堆疊(MP + IP)

[圖2]

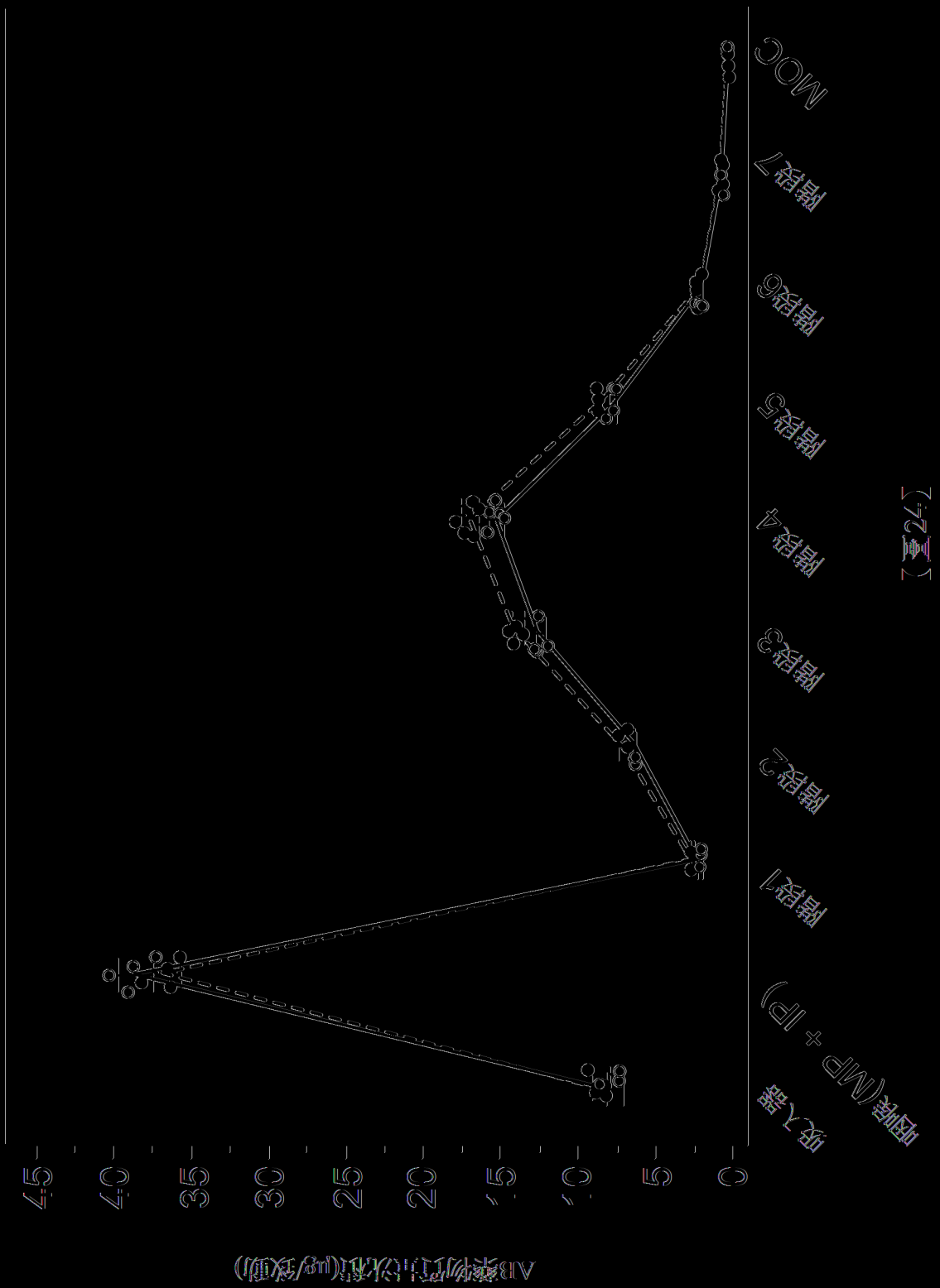

150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
BD
FF
初始，環境
6個月，
25°C/60%
RH
12個月，
25°C/60%
RH

|(圖21)|


NOC
7階段
6階段
5階段
4階段
3階段
2階段
1階段
(MP + IP)加強
客人容量
5.7%
5.3%
5.3%
5.3%
5.2%
5.2%
5.1%
5.0%
5.0%
5.0%

【圖22】

圖 23
堵塞(MP + IP)
堵塞1
堵塞2
堵塞3
堵塞4
堵塞5
堵塞6
堵塞7
MOC
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
BD蒸餾殘留物(重量%)


MOC
7階段
6階段
5階段
4階段
3階段
2階段
1階段
塔ベース
堆積(MP + IP)
0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
AP変化比率(mg/gm)
(順序/gm)

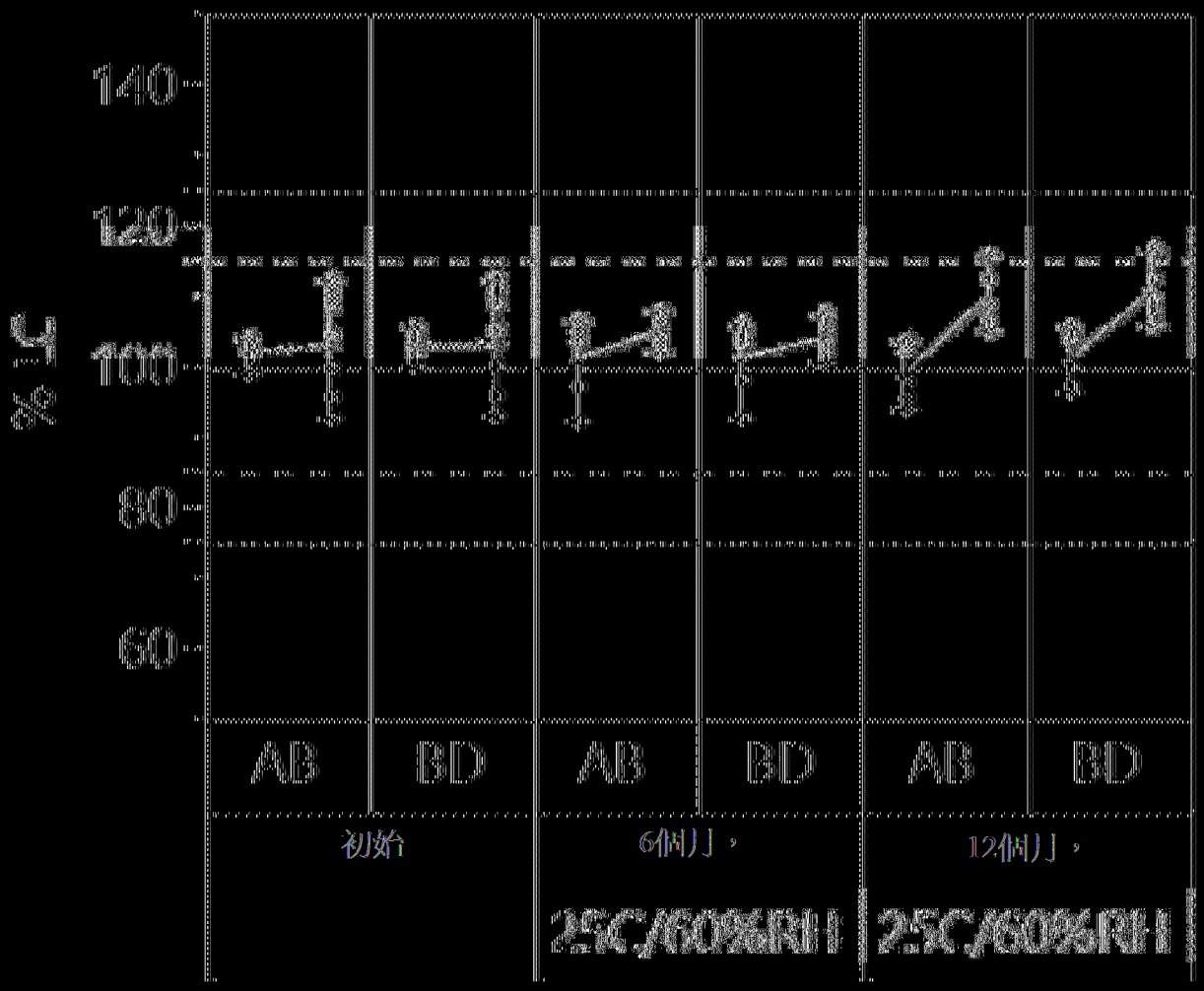
(24)

MOC
階段7
階段6
階段5
階段4
階段3
階段2
階段1
吸入器
吸附(MP + IP)
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
BDE47在水中的吸附(μg/g)

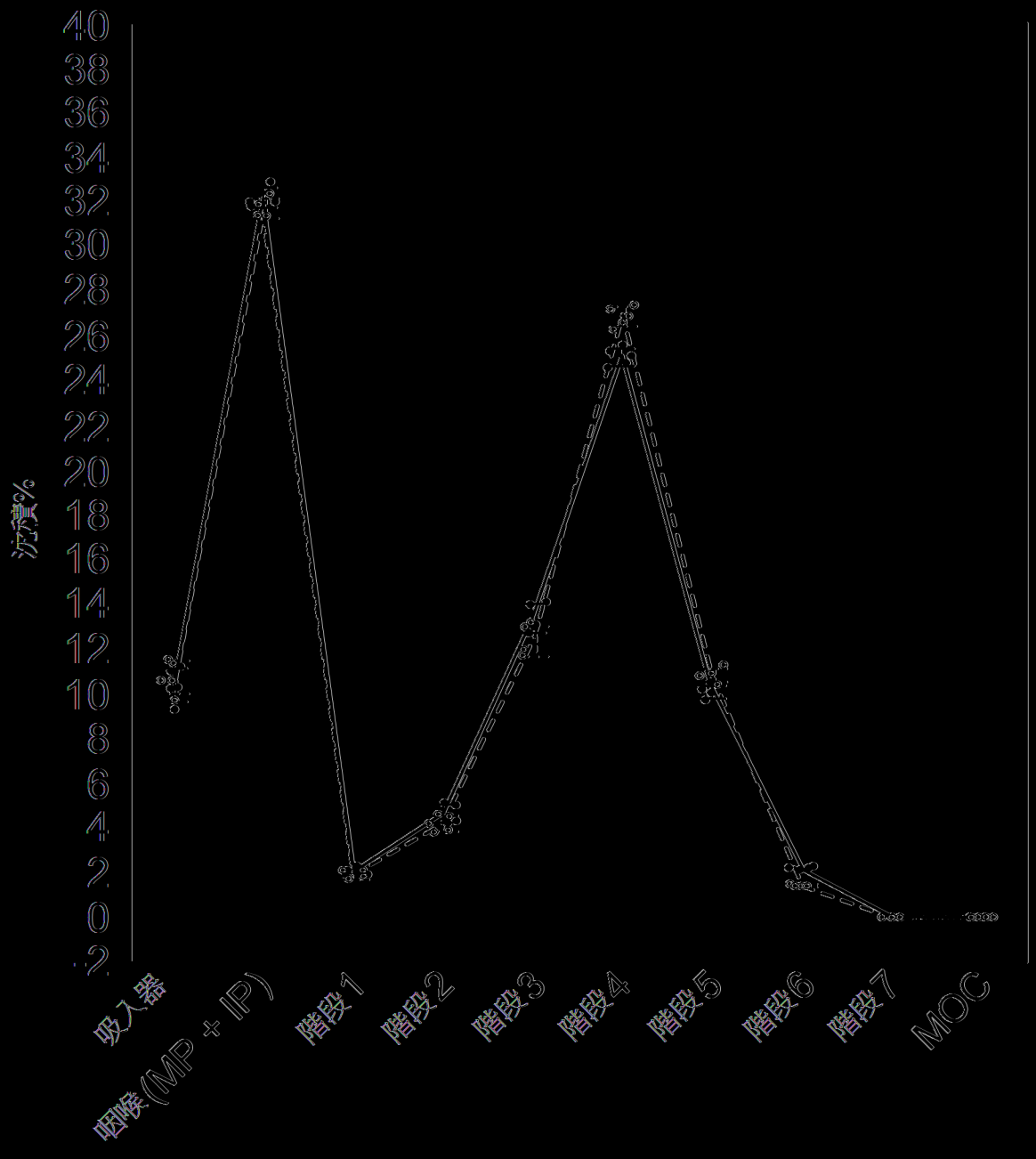
圖 25

AB蛋白以外組(μg/公克)
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
受試器
個體(MP + IP)
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
MOC

圖 7(26)



|(圖27)|


40
38
36
34
32
30
28
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
沉積%
吸入器
咽喉(MP+IP)
階段1
階段2
階段3
階段4
階段5
階段6
階段7
MOC

|(圖28)|

圖2

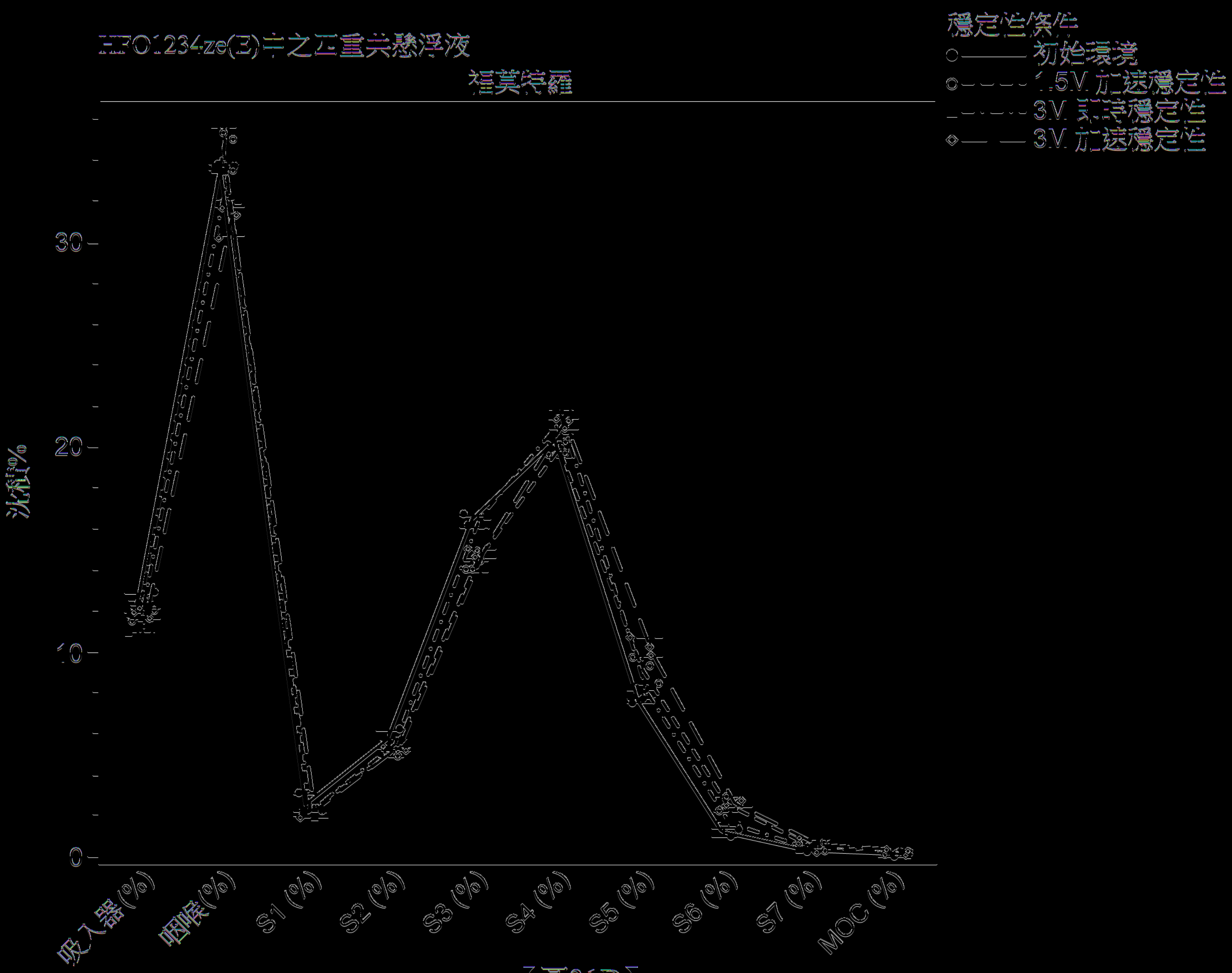
圖1

第3A圖
(%) 器人容
(%) 離脫
(%) 1S
(%) 2S
(%) 3S
(%) 4S
(%) 5S
(%) 6S
(%) 7S
(%) MOC
光強度%
0
20
30
3V 方法
3V 方法
5V 比較方法
本發明方法
測定方法

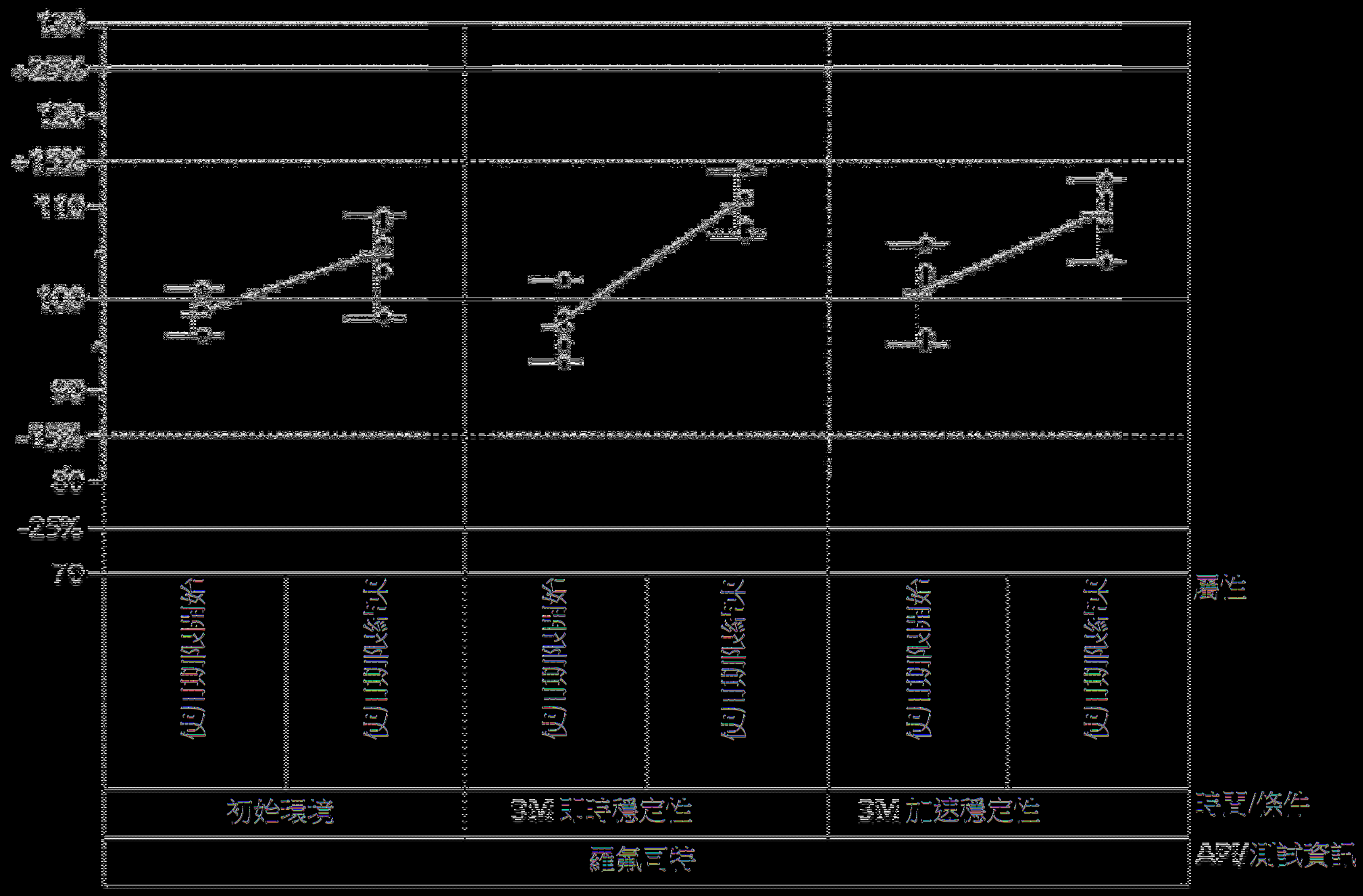
圖3
(%) NOC
(%) ST
(%) 98
(%) 58
(%) 48
(%) 38
(%) 28
(%) 18
(%) 器人為
(%) 器圖
%10
20
30
ITO/234ze(3)/主之量示熱昇液
未注來態
態定注來態
知知無來態
15V 正極性定注
3V 正極性
3V 正極性

穩定光源
初始溶液
5V 后退火
3V 充放电
3V 后退火
ITO/234ze(3)/之上氧化铟溶液
溶液涂敷
%/度光
0
2
3
(%) OOM
(%) 15
(%) 95
(%) 56
(%) 75
(%) 35
(%) 75
(%) 15
(%)强阳
(%)强阴

图3(C)

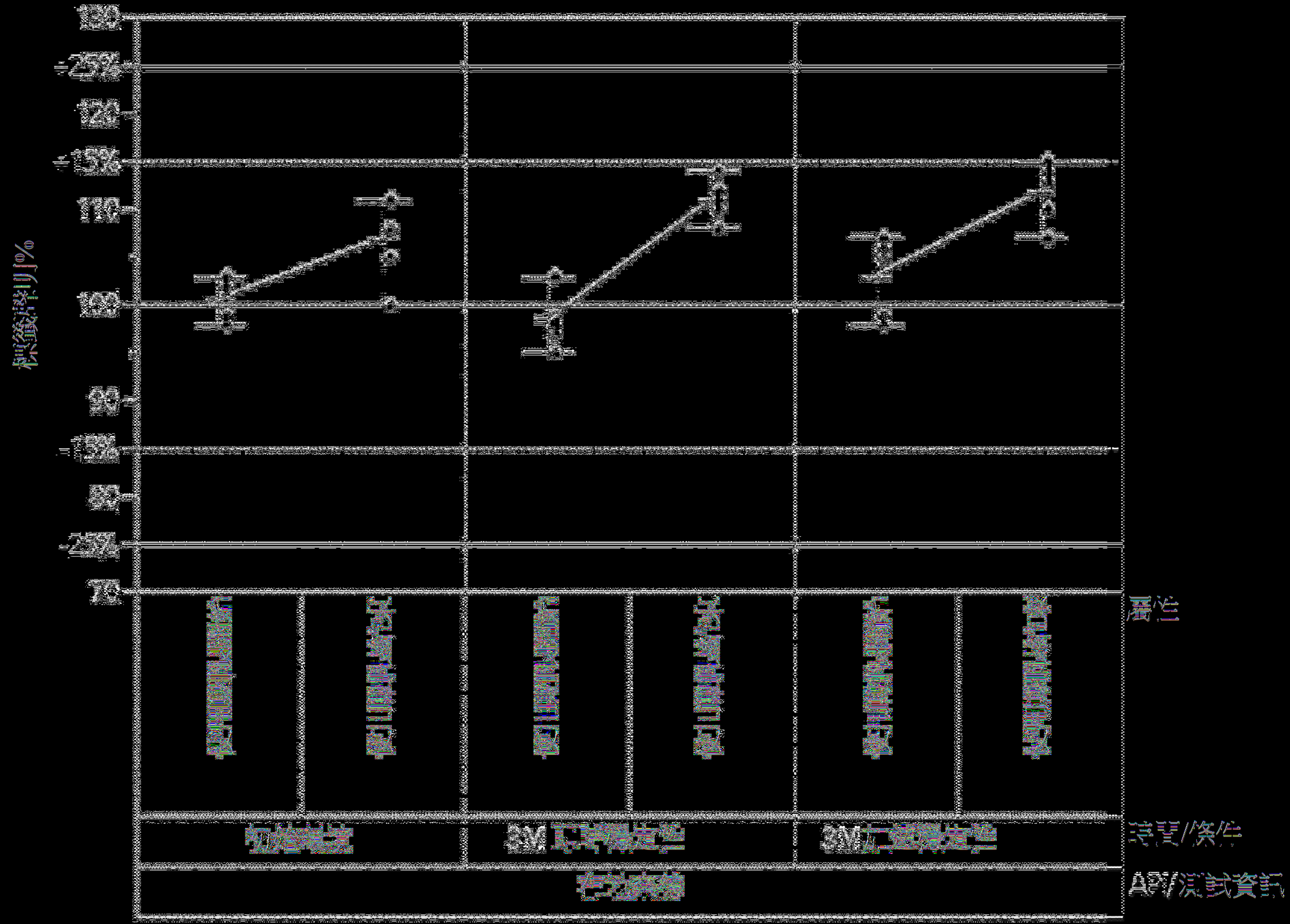

HFO1234ze(E)中之五重共懸浮液
福莫特羅
穩定性條件
初始環境
1.5V 加速穩定性
3V 即時穩定性
3V 加速穩定性
沈積%
30
20
10
0
吸入器(%)
咽喉(%)
S1 (%)
S2 (%)
S3 (%)
S4 (%)
S5 (%)
S6 (%)
S7 (%)
MOC (%)

【圖31D】

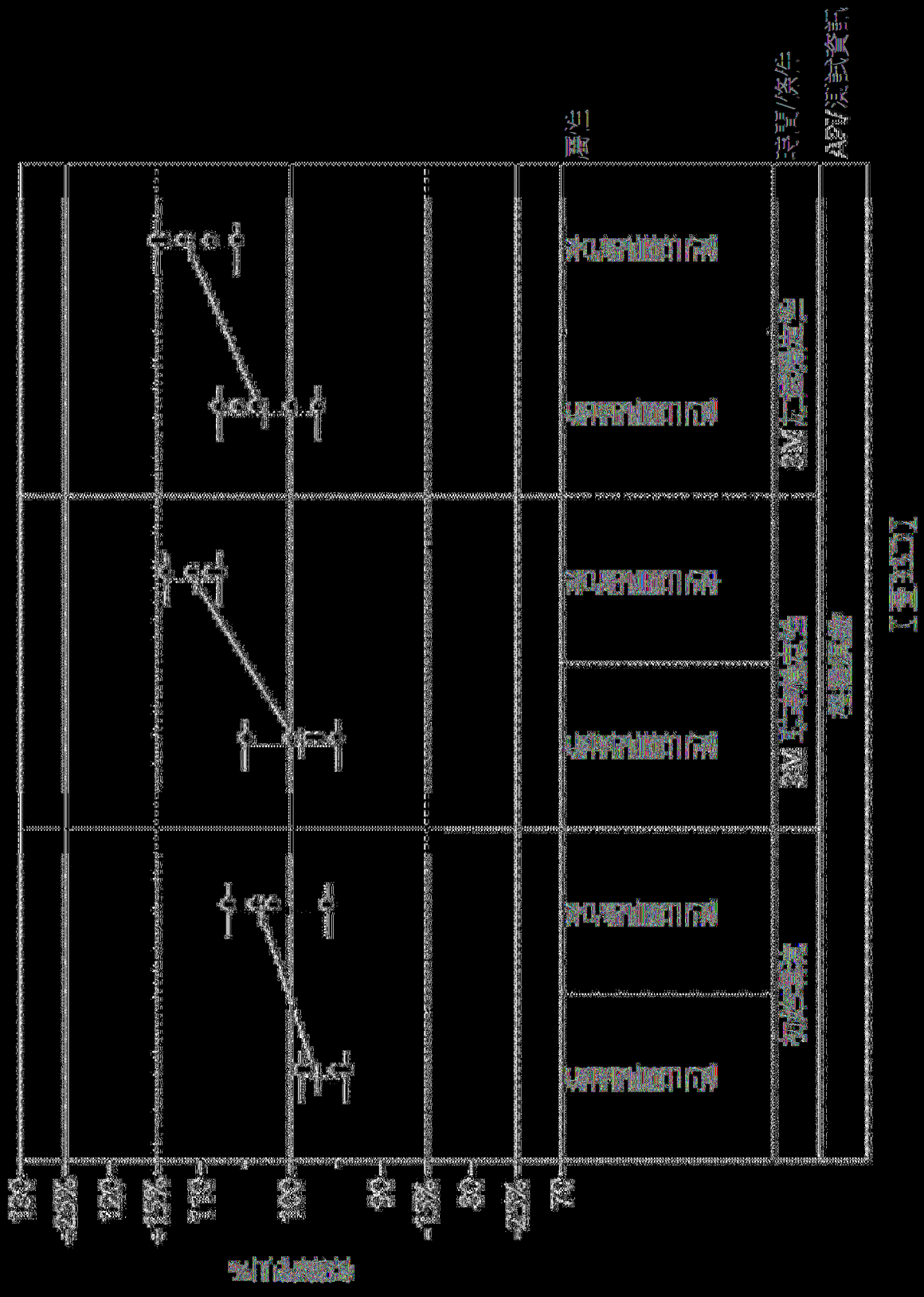

130
+25%
120
+15%
110
100
90
-15%
80
-25%
70
屬性
初始環境
3M 即時穩定性
3M 加速穩定性
時間/條件
羅氟司特
APV測試資訊

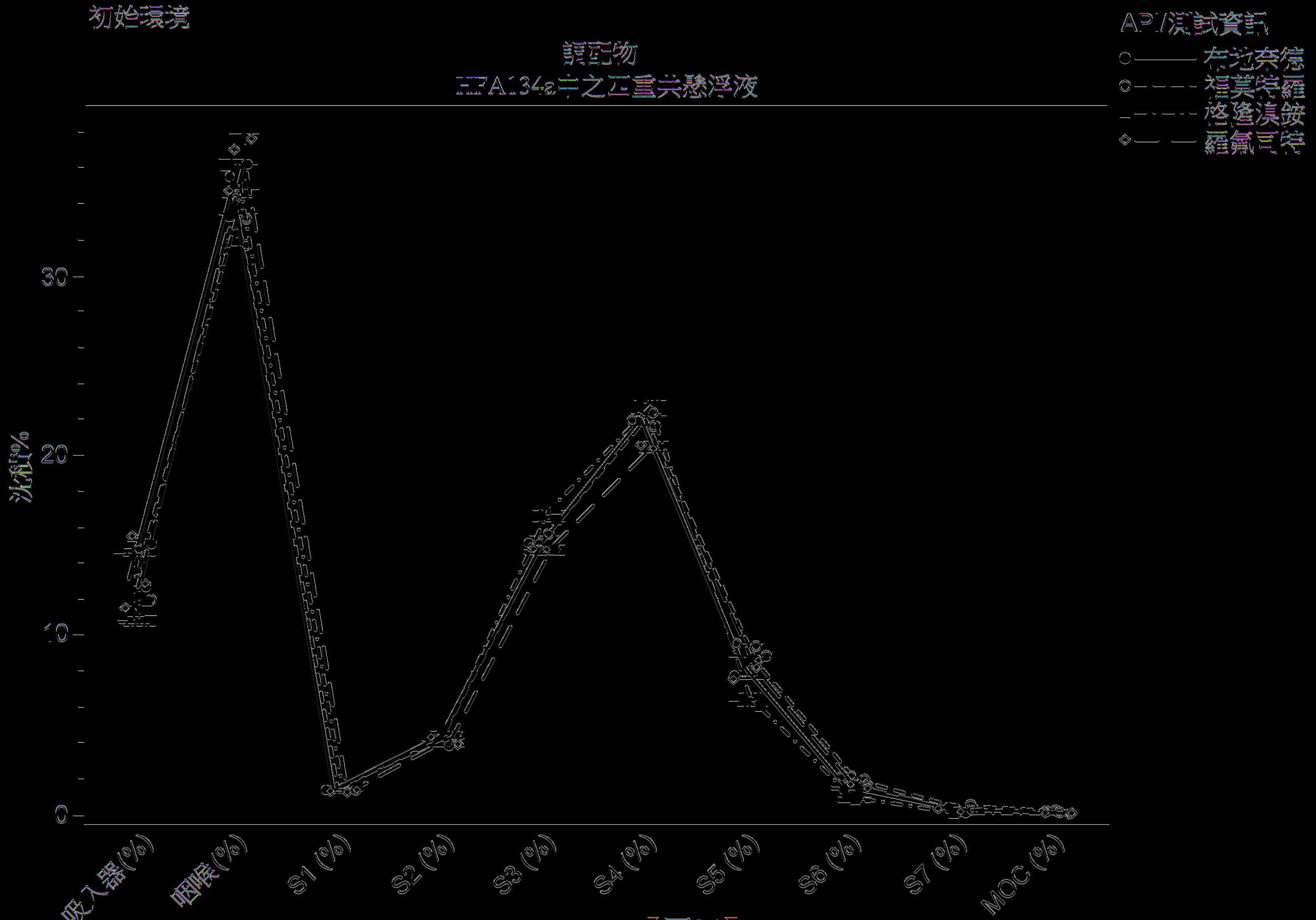
【圖33A】

(333)
圖式
初始浸潤
第一次預定浸潤
第二次預定浸潤
最終浸潤
使用過的試片
使用過的試片
使用過的試片
使用過的試片
使用過的試片
使用過的試片
測定
浸潤深度/%
浸潤深度/%



【圖33C】




初始環境
調配物
HFA134a中之五重共懸浮液
API/測試資訊
布地奈德
福莫特羅
格隆溴銨
羅氟司特
沉積%
30
20
10
0
吸入器(%)
咽喉(%)
S1 (%)
S2 (%)
S3 (%)
S4 (%)
S5 (%)
S6 (%)
S7 (%)
MOC (%)

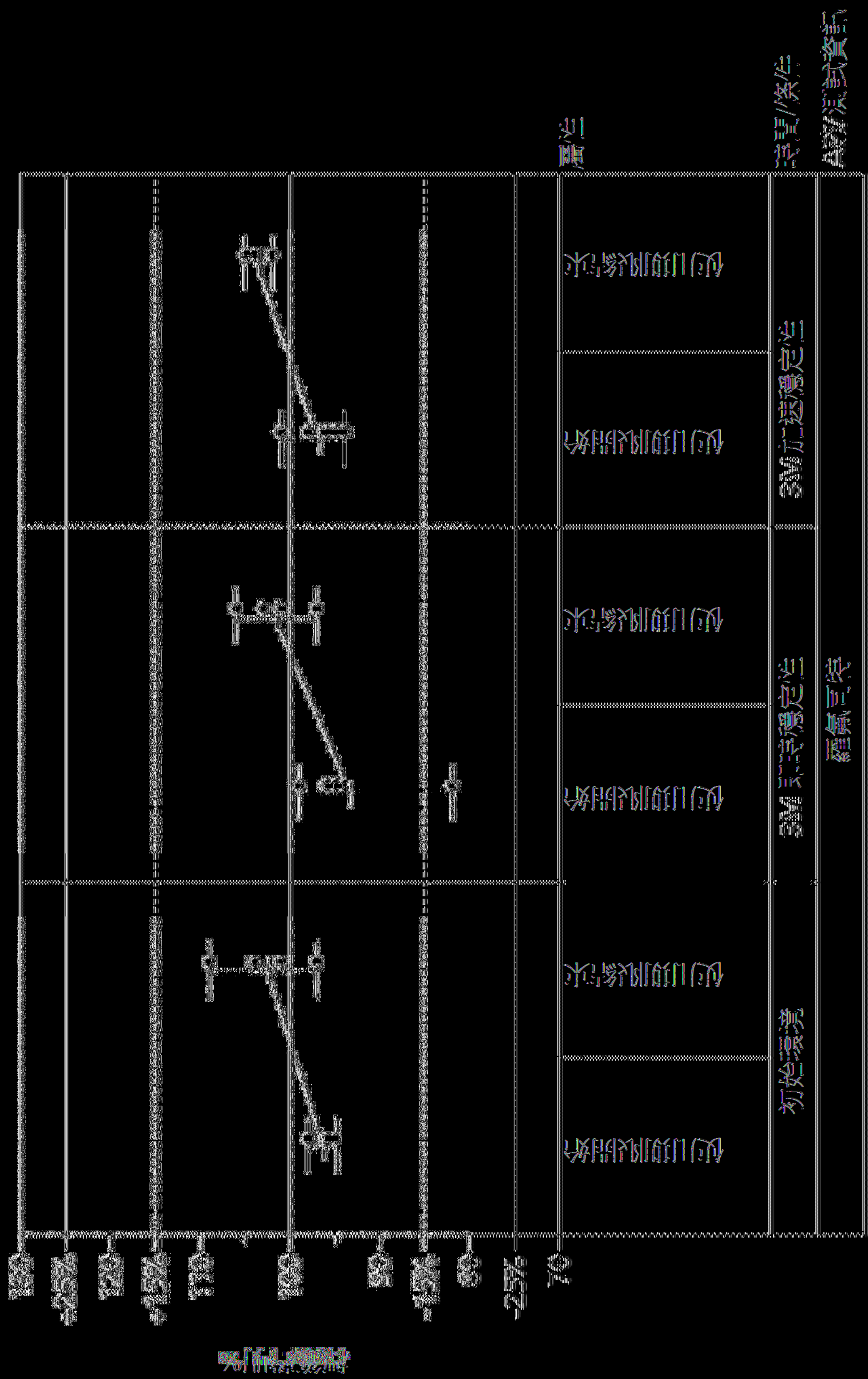
【圖34】

(%) 器飞容
(%) 器闸
(%) LS
(%) ZS
(%) ES
(%) VS
(%) SS
(%) 9S
(%) ST
(%) MOC
(35A)
%01
0
02
03
07
ZTA:342 之三量采熄浸夜
(%) 氣熄

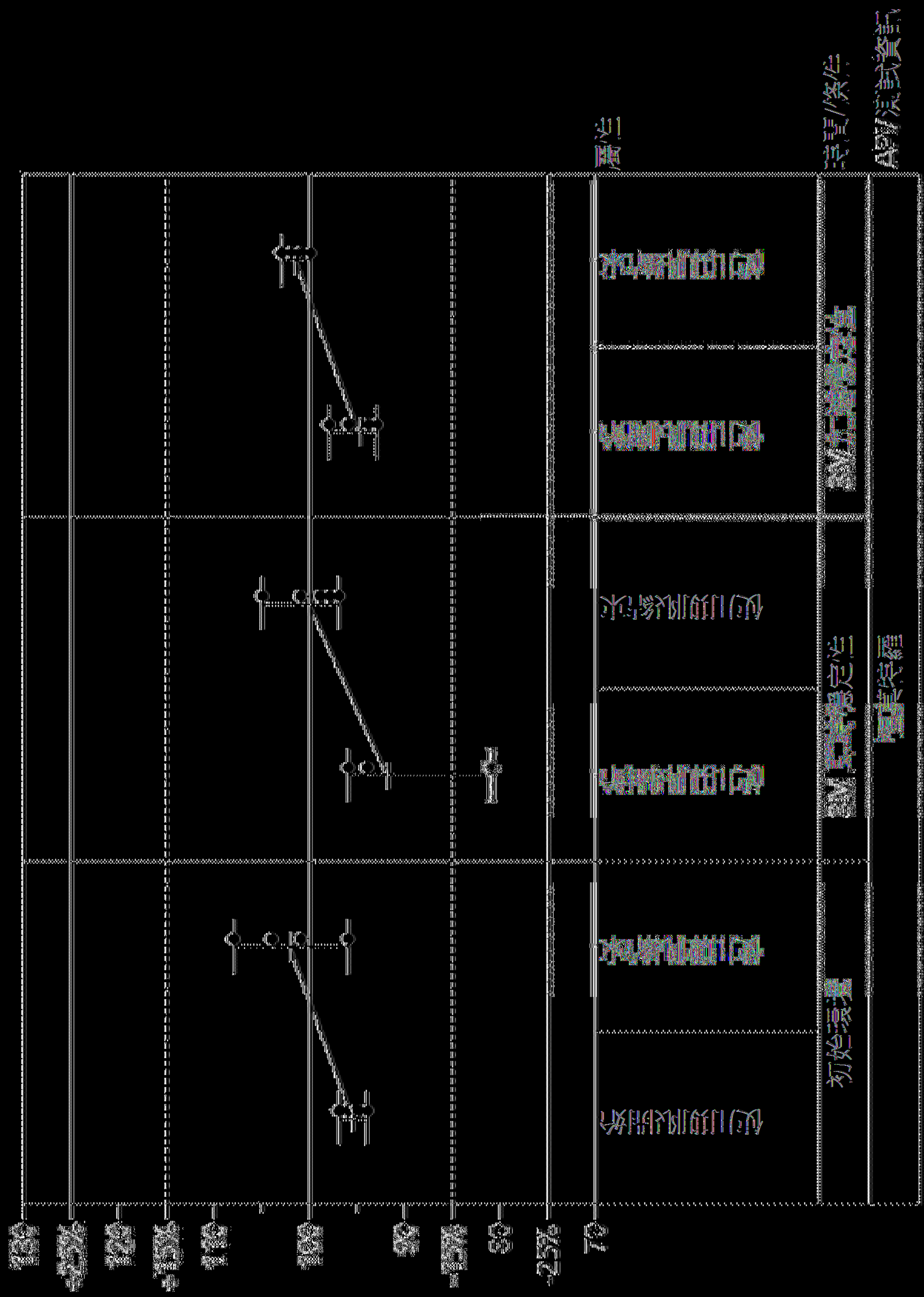
未注射藥劑
注射藥劑
MOC (%)
ST (%)
SS (%)
SA (%)
SS (%)
SS (%)
LS (%)
面積 (%)
發光強度 (%)
100
50
0
光強度 (%)
3V 注射藥劑
3V 注射藥劑
5V 注射藥劑
初始強度
測定結果
圖 7 (353)

測定條件
初始特性
3V 正極電位
3V 正極電位
3V 正極電位
放電容量維持率%
放電容量(%)
循環數(次)
(%) 100
(%) 95
(%) 90
(%) 85
(%) 80
(%) 75
(%) 70
(%) 65
(%) 60
0
20
40
T=A:35℃之正負半電池特性
放電容量
T (35℃)

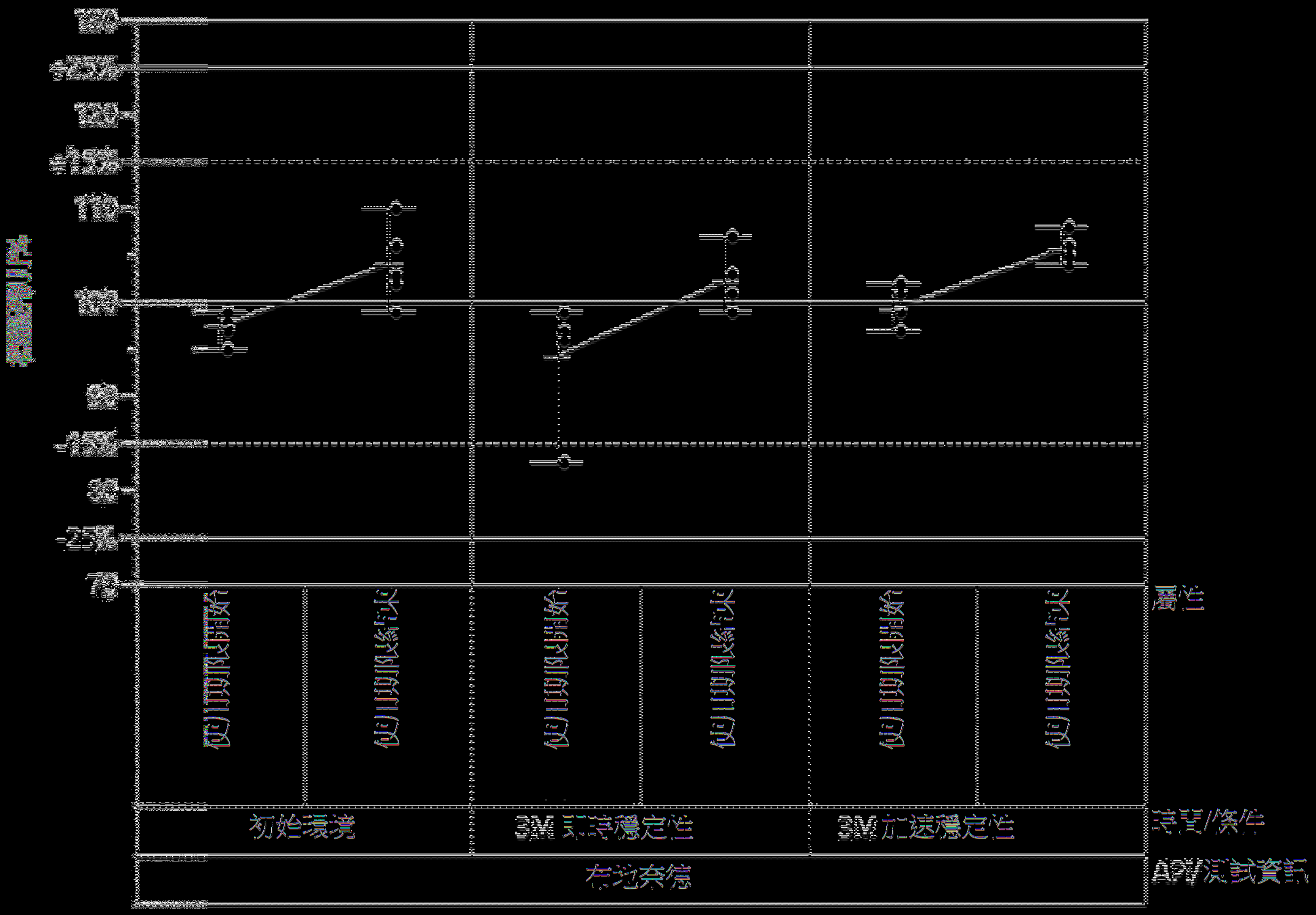
(%) 器人容
(%) 端面
(%) 15
(%) 35
(%) 55
(%) 75
(%) 95
(%) 100
(℃) 溫
0
20
40
%/M
%/M
EA-34 十之二個半導體裝
未施加電壓
施加電壓
施加電壓
3V 下表現
施加電壓
5V 下表現
施加電壓
未施加電壓



【圖37A】



【圖37B】


130
+25%
120
+15%
110
100
90
-15%
80
-25%
70
使用期限開始
使用期限結束
屬性
初始環境
3M 即時穩定性
3M 加速穩定性
時間/條件
布地奈德
API/測試資訊

【圖37C】

