



(21)申請案號：105116641

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 28 日

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

(30)優先權：2009/05/29 美國

61/182,565

2009/11/04 美國

61/258,172

2010/03/01 美國

61/309,365

2010/05/17 美國

61/345,536

(71)申請人：沛爾醫療股份有限公司(美國) PEARL THERAPEUTICS, INC. (US)
美國(72)發明人：費玲 雷恩哈德 VEHRING, REINHARD (US)；哈特曼 麥可 HARTMAN,
MICHAEL STEVEN (US)；史密斯 艾德瑞恩 SMITH, ADRIAN EDWARD (US)；
喬許 威德亞 JOSHI, VIDYA B. (US)；德威菲第 薩瓦納 DWIVEDI, SARVAJNA
KUMAR (IN)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：47 項 圖式數：39 共 167 頁

(54)名稱

用於經由呼吸道輸送活性劑的組成物以及相關方法與系統

COMPOSITIONS FOR RESPIRATORY DELIVERY OF ACTIVE AGENTS AND ASSOCIATED
METHODS AND SYSTEMS

(57)摘要

本發明提供通過定劑量吸入器經由肺或鼻輸送活性劑的組成物、方法與系統。在一個具體例中，組成物包括懸浮介質、活性劑粒子及懸浮粒子，其中活性劑粒子及懸浮粒子在懸浮介質內形成共懸浮液。

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

指定代表圖：

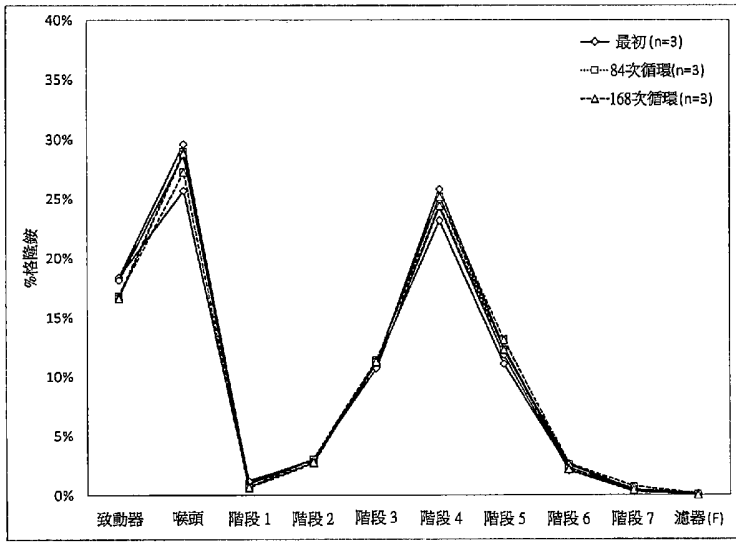


圖5

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於經由呼吸道輸送活性劑的組成物以及相關方法與系統

Compositions for respiratory delivery of active agents and associated methods and systems

【技術領域】

本發明概括關於用於經由呼吸道輸送一或多種活性劑的醫藥調配物與方法。在某些觀點中，本發明關於通過定劑量吸入器經由肺部輸送活性劑的組成物、方法與系統。

【先前技術】

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

MDI 可用於輸送呈溶解形式或成懸浮液的藥劑。典型地，當 MDI 啟動時，MDI 使用相對高蒸氣壓力推進劑逐出含有活性劑的氣溶膠化小顆粒至呼吸道中。乾粉末吸入器通常依賴病患用力吸氣以引入呈乾粉形式的藥劑至呼吸

道。另一方面，噴霧器係藉由賦予液體溶液或懸浮液能量而形成欲吸入之藥劑氣溶膠。

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

欲以懸浮液 MDI 輸送之活性劑典型地以分散在推進劑或二或多種推進劑之組合（亦即推進劑“系統”）內的細微粒提供。為了形成細微粒，將活性劑典型地微粒化。懸浮在推進劑或推進劑系統中的細粒子傾向快速聚集或絮凝。此對以微粒化形式存在的活性劑而言特別真實。此等細粒子的聚集或絮凝依次可使活性劑的輸送複雜化。例如，聚集或絮凝可造成機械故障，諸如該等可由氣溶膠容器的閥孔口阻塞所造成的故障。討厭的藥物粒子聚集或絮凝亦可造成藥物粒子的快速沉降或凝稠，且此行為可導致不一致的劑量輸送，其可對高效力的低劑量藥劑特別棘手。與此等懸浮液 MDI 調配物相關之另一問題係關於在貯存期間的藥劑晶體生長，導致隨時間降低氣溶膠性質及此等 MDI 輸送之劑量均勻性。新近提出用於含有抗膽鹼能藥之 MDI 調配物的解決方法，諸如那些在美國專利第 6,964,759 號中所揭示者。

一種改進在乾粉吸入器中的氣溶膠性能的方法係併入

細粒子載體粒子，諸如乳糖。此等細賦形劑的使用未曾就 MDI 進行任何大程度的調查。Young 等人之“The influence of micronized particulates on the aerosolization properties of pressurized metered dose inhalers”; Aerosol Science 40, pgs 324-337 (2009) 的最近報導建議在 MDI 中使用此等細粒子載體實際上導致氣溶膠性能降低。

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

【發明內容】

詳細說明

本發明提供用於呼吸道輸送一或多種活性劑的組成物、方法與系統。在特別的具體例中，本文所述之組成物係經調配通過 MDI 經由肺部輸送一或多種活性劑。在一個具體例中，本文所述之調配物可經調配通過 MDI 經由鼻輸送。本文所述之方法包括穩定用於呼吸道輸送包括一或多種活性劑之調配物的方法，以及經由肺部輸送活性劑的方法。在特定的具體例中，本文所述之方法包括穩定一或多種具有特定特徵的活性劑之調配物的方法，諸如有效

力且有高效力的活性劑及具有特別的溶解度特徵的活性劑。在其他的具體例中，本文所述之方法包括達成輸送此等活性劑至病患的方法。在本文亦敘述經由肺部輸送一或多種活性劑的系統，此等系統特殊的具體例包括利用如本文所述之 MDI 系統。

在特定的具體例中，本文所述之方法包括用於治療可順應於以本文所述之共懸浮液組成物的呼吸道輸送治療的肺部疾病或病症的方法。例如，本文所述之組成物、方法與系統可用於治療發炎性或阻塞性肺部疾病或症狀。在某些具體例中，本文所述之組成物、方法與系統可用於治療遭受選自氣喘、慢性阻塞性肺部疾病（COPD）、在其他藥物療法之後的氣道過度反應惡化、過敏性鼻炎、鼻竇炎、肺血管收縮、發炎、過敏、妨礙呼吸、呼吸窘迫症候群、肺性高血壓、肺血管收縮和可對例如不論是否單獨或與其他療法組合的 LAMA、LABA、皮質類固醇或本文所述之其他活性劑有反應的任何其他呼吸性疾病、症狀、特性、基因型或表現型之疾病或病症的病患。在某些具體例中，本文所述之組成物、系統與方法可用於治療肺發炎及與囊腫纖維化相關之阻塞。如本文所使用之術語“COPD”及“慢性阻塞性肺部疾病”包含慢性阻塞性肺臟疾病（COLD）、慢性阻塞性氣道疾病（COAD）、慢性氣流受限（CAL）及慢性阻塞性呼吸道疾病（CORD），且包括慢性支氣管炎、支氣管擴張症及肺氣腫。如本文所使用之術語“氣喘”係指不管什麼類型或起

源的氣喘，包括內因性（非過敏性）氣喘及外因性（過敏性）氣喘、輕度氣喘、中度氣喘、重度氣喘、支氣管氣喘、運動誘發的氣喘、職業性氣喘及細菌感染之後誘發的氣喘。亦了解氣喘為包含氣喘嬰兒症候群（wheezy-infant syndrome）。

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

定義

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

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

之天然或順勢療法產品。

術語“締合 (associate)”、“與...締合 (associate with)”或“締合作用 (association)”係指在鄰近表面的條件下介於化學實體、組成物或結構之間的交互作用或關係，諸如鄰近另一化學實體、組成物或結構的表面。締合作用包括例如吸附、黏附、共價鍵結、氫鍵結、離子鍵結和靜電吸引、理夫緒茲-凡德瓦爾力 (Lifshitz-van der Waals) 交互作用及極性交互作用。術語“黏附 (adhere 或 adhesion)”為締合的形式且用作為傾向引起粒子或團塊被吸引至表面的所有力量之通用術語。“黏附”亦指橋聯且維持粒子彼此接觸，由於在標準條件下彼等在推進劑中不同的浮力而使得粒子之間實質上沒有明顯的分離。在一個具體例中，附著或黏合於表面的粒子係由術語“黏附”包含。標準條件可包括在室溫下或在由於重力的加速力下貯存。如本文所使用之活性劑粒子可與懸浮粒子締合，以形成共懸浮液，由於在推進劑內不同的浮力而使懸浮粒子與活性劑粒子或其絮凝物之間實質上沒有明顯的分離。

“懸浮粒子”係指可接受用於呼吸道輸送且充當活性劑粒子之媒劑的材料或材料之組合。懸浮粒子與活性劑粒子交互作用，以促進可重現給量、輸送或運送活性劑至輸送的目標位置，亦即呼吸道。將本文所述之懸浮粒子分散在懸浮介質中，包括推進劑或推進劑系統，且可根據適合於達成所欲之懸浮液穩定性或活性劑輸送性能的任何形

狀、尺寸或表面特徵而裝配。示例性懸浮粒子包括呈現促進活性劑的呼吸道輸送之粒子尺寸且具有適合於如本文所述經穩定之懸浮液的調配及輸送的物理組態之粒子。

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

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

類型的一些粒子分離（亦即少於大多數）。

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

在含有或提供可呼吸的聚集物、粒子、小顆粒等的組成物（諸如本文所述之組成物）的上下文中，術語“細粒子劑量”或“FPD”係指以標稱劑量或定劑量的總質量或分率計之劑量，其係在可呼吸範圍內。在可呼吸範圍內的劑量係在試管內經測量為級聯式撞擊器的喉頭階段以上沉積的劑量，亦即在階段 3 通過在 30 公升/分鐘之流速下操作之次代衝擊器（Next Generation Impactor）中的濾器所輸送之總劑量。

在含有或提供可呼吸的聚集物、粒子、小顆粒等的組成物（諸如本文所述之組成物）的上下文中，術語“細粒子劑量”或“FPD”係指在可呼吸範圍內的輸送材料相對於輸送劑量（亦即輸送裝置（諸如 MDI）的致動器送出的量）的比例。在可呼吸範圍內的輸送材料量係在試管內經

測量為級聯式撞擊器的喉頭階段以上沉積的材料量，亦即在階段 3 通過在 30 公升/分鐘之流速下操作之次代衝擊器中的濾器所輸送之總材料。

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

如本文所使用之“質量中位空氣動力學直徑”或“MMAD”係指氣溶膠的空氣動力學直徑，比其小的 50% 之氣溶膠質量係由具有小於 MMAD 之空氣動力學直徑的粒子所組成，MMAD 係根據美國藥典（“USP”）專題論文 601 所計算。

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

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

“病患”係指一或多種如本文所述之活性劑於其中具有治療效果的動物。在一個具體例中，病患為人類。

“多孔化微結構”係指包括結構基質的懸浮粒子，該

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

正如本文所述之懸浮粒子，多孔化微結構可由實質上不降解或溶解在經選擇之懸浮液介質中的任何生物可相容之材料所形成。雖然可使用各種廣泛的材料形成粒子，但是在一些具體例中，結構基質與界面活性劑締合或包括界面活性劑，諸如磷脂或氟化界面活性劑。雖然不需要，但是以可相容的界面活性劑併入多孔化微結構或更概括的懸浮粒子可改進呼吸道分散液的穩定性、增加肺部沉積及促成懸浮液製備。

如本文所使用之“懸浮液介質”係指提供連續相的物質，活性劑粒子及懸浮粒子可分散於該連續相內，以提供共懸浮液調配物。在本文所述之共懸浮液調配物中所使用之懸浮介質包括推進劑。如本文所使用之術語“推進劑”係指一或多種藥理惰性物質，其在標準室溫下致力足夠高的蒸氣壓，在致動 MDI 計量閥時，從 MDI 的貯罐推動藥劑至病患。因此，術語“推進劑”係指單一推進劑及形成

“推進劑系統”二或多種不同的推進劑之組合二者。

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

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

當述及活性劑時，以術語“有效力”指出在或低於從約 0.01 毫克/公斤至約 1 毫克/公斤為範圍之劑量下為治療有效的活性劑。有效力活性劑的典型劑量通常係從約 100 微克至約 100 毫克為範圍。

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

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

術語“實質上不可溶性”意謂組成物完全不可溶於特別的溶劑中或在該特別的溶劑中差的可溶性。術語“實質上不可溶性”意謂特別的溶質具有每 100 份溶劑少於 1 份

的溶解度。術語“實質上不可溶性”包括“輕微可溶性”（每 1 份溶質從 100 至 1000 份溶劑）、“非常輕微可溶性”（每 1 份溶質從 1000 至 10,000 份溶劑）及“幾乎不可溶性”（每 1 份溶質超過 10,000 份溶劑）之定義，如在 Remington: “The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, p.212 的表 16-1 中所提出。

如本文所使用之術語“界面活性劑”係指優先吸附至兩個不混溶相之間的界面之任何劑，諸如在水與有機聚合物溶液之間的界面、水/空氣界面或有機溶劑/空氣界面。界面活性劑通常具有親水性部分及疏水性部分，在吸附至微粒子時使得界面活性劑遞交部分至連續相，不吸引同樣塗佈之粒子，因此減少粒子聚結。在一些具體例中，界面活性劑亦可促使藥物吸附及增加藥物生物利用率。

“治療有效量”為藉由抑制病患的疾病或病症或藉由預防性抑制或預防疾病或病症開始而達成治療效果的化合物量。治療有效量可為緩解病患的疾病或病症的一或多種徵候至若干程度；與疾病或病症的成因相關之一或多種生理或生物化學參數或疾病或病症的成因部分或完全恢復至正常；及／或減低疾病或病症開始的可能性之量。

術語“化學上穩定的”及“化學穩定性”係指其中活性劑的個別降解產物在供人類使用之產物的擱置壽命期間維持在低於由監管要求指明之限度的懸浮液調配物（例如，按照 ICH 指導 Q3B（R2）的 1% 之總層析峰面積）且

在活性劑檢定法與總降解產物之間有可接受之質量平衡（例如，如以 ICH 指導 Q1E 所定義）。

組成物

本文所述之組成物為共懸浮液，其包括懸浮介質（包括推進劑）、活性劑粒子及懸浮粒子。若有要求時，本文所述之組成物當然可包括一或多種額外成分。而且，可使用本文所述之組成物的組份變化及組合。例如，在共懸浮液調配物中所包括之活性劑粒子可包括二或多種活性劑，或可使用二或多種不同種類的活性劑粒子，每個不同種類的活性劑粒子包括一或多種不同的活性劑。另一選擇地，可以二或多種懸浮粒子用在輸送一或多種活性劑或活性劑粒子的組成物中。例如，組成物甚至更進一步包括配置在形成懸浮粒子之材料內的活性劑及作為活性劑粒子與懸浮粒子共懸浮之另一活性劑。

頃發現在根據本發明的調配物中的活性劑粒子呈現與懸浮粒子的締合作用，使得實質上防止活性劑粒子從懸浮粒子分離，導致活性劑粒子與懸浮粒子共置於懸浮介質內。通常由於不同的粒子種類與使粒子於其內懸浮的介質（例如，推進劑或推進劑系統）之間的密度差異，使浮力引起具有密度比推進劑低的粒子凝稠及具有密度比推進劑高的粒子沉降。因此，在由具有不同的密度或不同的絮凝傾向的不同類型的粒子之混合物所組成的懸浮液中，預計每個不同的粒子類型具有特異的沉降或凝稠行爲且預計沉

降或凝稠行為造成不同的粒子類型在懸浮介質內分離。

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

根據本發明的活性劑粒子及懸浮粒子的共懸浮液提供所欲的化學穩定性、懸浮液穩定性及活性劑輸送特徵。例如，在某些具體例中，當存在於 MDI 貯罐內時，如本文所述之共懸浮液可抑制或減少下列中之一或多者：活性劑材料的絮凝；活性劑粒子及懸浮粒子的差示沉降或凝稠；活性劑材料的溶液介導之轉變作用；及活性劑損失至容器閉合系統的表面，特別為計量閥組件。達成且保存作為共懸浮液調配物的氣溶膠性能的等此品質成果咸信來自於 MDI，使得其內含有共懸浮液調配物的整個 MDI 貯罐傾出物達成且實質上維持所欲之細粒分率、細粒劑量及輸送劑

量均勻性特徵。另外，根據本發明的共懸浮液可提供穩定的調配物，該調配物提供一致的給量特徵，甚至對高效力活性劑，同時利用不需要藉由添加例如共溶劑、抗溶劑、溶解劑或佐劑來修改的相對簡單的 HFA 懸浮介質。

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

根據本發明所調配之共懸浮液組成物可抑制其中所包括之活性劑的物理與化學降解。例如，在特定的具體例中，本文所述之組成物可抑制在組成物中所包括之活性劑的化學降解、絮凝、聚集及溶液介導之轉變作用中之一或多者。以本文所述之共懸浮液所提供之化學及懸浮液穩定性允許組成物以整個 MDI 貯罐傾出物達成希望的輸送劑量均勻性（“DDU”）的方式分配組成物，甚至其中欲分散之活性劑在非常低的劑量下具有高效力及輸送。

如本文所述之共懸浮液組成物可就其中所包括之每一活性劑達成 $\pm 30\%$ 或更好的 DDU。在一個此具體例中，本文所述之組成物就其中所包括之每一活性劑達成 $\pm 25\%$ 或更好的 DDU。在另一此具體例中，本文所述之組成物就

其中所包括之每一活性劑達成 $\pm 20\%$ 或更好的 DDU。而且，根據本發明的共懸浮液組成物適任於實質保存整個 MDI 貯罐傾出物的 FPF 與 FPD 性能，甚至在承受加速的降解條件之後。例如，根據本發明的組成物維持多至 80%、90%、95% 或更多的原始 FPF 或 FPD 性能，甚至在承受加速的降解條件之後。

本文所述之共懸浮液組成物提供達成此性能的附加利益，同時使用非-CFC 推進劑調配。在特定的具體例中，本文所述之組成物達成靶定之 DDU、FPF 或 FPD 中之一或多者，同時以僅包括一或多種非-CFC 推進劑且不需要諸如藉由添加例如一或多種共溶劑、抗溶劑、溶解劑、佐劑或其他的推進劑修改材料來修改非-CFC 推進劑特徵的懸浮介質來調配。

懸浮介質

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

可用於形成本文所揭示之共懸浮液的懸浮介質之推進劑的特定實例包括 1,1,1,2-四氟乙烷（ $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ ）（HFA-

134a) 、1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷 ($\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$) (HFA-227) 、全氟乙烷、單氟氟甲烷、1,1-二氟乙烷及其組合。適合的推進劑甚至進一步包括例如：短鏈烴； C_{1-4} 含氫之氟氟碳，諸如 CH_2ClF 、 $\text{CCl}_2\text{FCHClF}$ 、 CF_3CHClF 、 $\text{CHF}_2\text{CClF}_2$ 、 CHClFCHF_2 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ 和 CClF_2CH_3 ；含 C_{1-4} 氫之氟碳 (例如，HFA)，諸如 CHF_2CHF_2 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ 、 CHF_2CH_3 和 $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$ ；及全氟碳，諸如 CF_3CF_3 及 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。

可用作為懸浮介質的特定氟碳或氟化化合物類別包括 (但不限於此) 氟庚烷、氟環庚烷、氟甲基環庚烷、氟己烷、氟環己烷、氟戊烷、氟環戊烷、氟甲基環戊烷、氟二甲基環戊烷、氟甲基環丁烷、氟二甲基環丁烷、氟三甲基環丁烷、氟丁烷、氟環丁烷、氟丙烷、氟醚、氟聚醚及氟三乙胺。該等化合物可單獨使用或與更揮發性推進劑組合使用。

除了上述氟碳及氫氟烷烴以外，亦可使用各種示例性氟氟碳及經取代之氟化化合物作為懸浮介質。關於此點，可使用 FC-11 (CCl_3F)、FC-11B1 (CBrCl_2F)、FC-11B2 (CBr_2ClF)、FC12B2 (CF_2Br_2)、FC21 (CHCl_2F)、FC21B1 (CHBrClF)、FC-21B2 (CHBr_2F)、FC-31B1 (CH_2BrF)、FC113A (CCl_3CF_3)、FC-122 ($\text{CClF}_2\text{CHCl}_2$)、FC-123 (CF_3CHCl_2)、FC-132 (CHClFCHClF)、FC-133 (CHClFCHF_2)、FC-141 ($\text{CH}_2\text{ClCHClF}$)、

FC-141B (CCl_2FCH_3)、FC-142 ($\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{Cl}$)、
FC-151 ($\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{Cl}$)、FC-152 ($\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{F}$)、
FC-1112 ($\text{CClF}=\text{CClF}$)、FC-1121 ($\text{CHCl}=\text{CFCl}$) 與
FC-1131 ($\text{CHCl}=\text{CHF}$)，但是認可可能的伴隨環境關係。就其本身而論，每一該等化合物可單獨使用或與其他的化合物（亦即低揮發性氟碳）組合使用，以形成本文所揭示經穩定之懸浮液。

在一些具體例中，懸浮介質可由單一推進劑形成。在其他的具體例中，可使用推進劑的組合（“推進劑系統”）形成懸浮介質。在一些具體例中，可將相對揮發性化合物與低蒸氣壓組份混合，以提供具有選自改進穩定性或增進分散之活性劑的生物利用率的經指明之物理特徵。在一些具體例中，低蒸氣壓化合物包含具有沸點大於約 25°C 的氟化化合物（例如，氟碳）。在一些具體例中，用於懸浮介質中的低蒸氣壓氟化化合物可包括全氟辛基溴化物 $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{Br}$ （PFOB 或全氟溴烷（perflubron））、二氯氟辛烷 $\text{C}_8\text{F}_{16}\text{Cl}_2$ 、全氟辛基乙烷 $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{C}_2\text{H}_5$ （PFOE）、全氟癸基溴化物 $\text{C}_{10}\text{F}_{21}\text{Br}$ （PFDB）或全氟丁基乙烷 $\text{C}_4\text{F}_9\text{C}_2\text{H}_5$ 。在某些具體例中，該等低蒸氣壓化合物係以相對低水平存在。該等化合物可直接添加至懸浮介質中或可與懸浮粒子締合。

在一些具體例中，懸浮介質可由推進劑或實質上沒有額外材料（包括例如抗溶劑、溶解劑、共溶劑或佐劑）的推進劑系統形成。然而，在其他的具體例中，取決於推進

劑的選擇、懸浮粒子性質或欲輸送之活性劑本性而定，例如可添加額外的材料，諸如適當的抗溶劑、溶解劑、共溶劑或佐劑中之一或多者，以調整蒸氣壓、穩定性或懸浮之粒子的溶解度。例如，可將丙烷、乙醇、異丙醇、丁烷、異丁烷、戊烷、異戊烷或二乙醚，諸如二甲醚與推進劑併入懸浮介質中。懸浮介質同樣可含有揮發性氟碳。在其他的具體例中，可將聚乙烯基吡咯啉酮（“PVP”）或聚乙二醇（“PEG”）中之一或多者添加至懸浮介質中。添加 PVP 或 PEG 至懸浮介質可達成一或多個所欲功能特徵，且在一個實例中，可將 PVP 或 PEG 作為晶體生長抑制劑添加至懸浮介質中。通常，在使用揮發性共溶劑或佐劑時，此一佐劑或共溶劑可選自己知的烴或氟碳材料且可佔至多約 1% w/w 之懸浮介質。例如，在共溶劑或佐劑併入懸浮介質中時，共溶劑或佐劑可包含少於約 0.01%、0.1% 或 0.5% w/w 之懸浮介質。在 PVP 或 PEG 包括在懸浮介質中時，此等成分可以至多約 1% w/w 包括在懸浮介質中，或彼等可包含少於約 0.01%、0.1% 或 0.5% w/w 之懸浮介質。

活性劑粒子

在本文所述之共懸浮液中所包括之活性劑粒子係經形成能夠分散或懸浮於懸浮介質內且成為促進可呼吸粒子從共懸浮液輸送的尺寸。在一個具體例中，活性劑粒子係以微粒化材料提供，其中至少 90 體積%之活性劑粒子呈現

約 7 微米或更小的光學直徑。在其他的具體例中，活性劑粒子係以微粒化材料提供，其中至少 90 體積%之活性劑粒子呈現選自約 7 微米至約 1 微米，約 5 微米至約 2 微米，及約 3 微米至約 2 微米之範圍內的光學直徑。在進一步的具體例中，活性劑粒子係以微粒化材料提供，其中至少 90 體積%之活性劑粒子呈現選自約 6 微米或更小，約 5 微米或更小，約 4 微米或更小，或約 3 微米或更小的光學直徑。在另一具體例中，活性劑粒子係以微粒化材料提供，其中至少 50 體積%之活性劑粒子材料呈現約 4 微米或更小的光學直徑。在進一步的具體例中，活性劑粒子係以微粒化材料提供，其中至少 50 體積%之活性劑粒子材料呈現選自約 3 微米或更小，約 2 微米或更小，約 1.5 微米或更小，及約 1 微米或更小的光學直徑。在又進一步的具體例中，活性劑粒子係以微粒化材料提供，其中至少 50 體積%之活性劑粒子呈現選自約 4 微米至約 1 微米，約 3 微米至約 1 微米，約 2 微米至約 1 微米，約 1.3 微米，及約 1.9 微米之範圍內的光學直徑。

活性劑粒子可完全由活性劑形成或彼等可經調配而包括一或多種活性劑與一或多種賦形劑或佐劑之組合。在特定的具體例中，存在於活性劑粒子中的活性劑可完全或實質為結晶狀。在另一具體例中，活性劑粒子可包括以晶體及非晶形狀態二者存在的活性劑。在又另一具體例中，活性劑粒子可包括以實質上非晶形狀態存在的活性劑。在又進一步的具體例中，在二或多種活性劑存在於活性劑粒子

中時，至少一種此活性劑可以結晶或實質上結晶形式存在，且至少另一種活性劑可以非晶形狀態存在。在又另一具體例中，在二或多種活性劑存在於活性劑粒子中時，每一此活性劑可以結晶或實質上結晶形式存在。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時，賦形劑或佐劑可以所使用之活性劑的化學與物理性質為基準予以選擇。而且，適合於調配活性劑粒子的賦形劑包括那些在本文所述與懸浮粒子締合的賦形劑。在特定的具體例中，例如活性劑粒子可以與例如懸浮粒子締合的一或多種脂質、磷脂、碳水化合物、胺基酸、有機鹽、肽、蛋白質、醛醣類醇、合成或天然聚合物或如所述之界面活性劑調配。

在包括二或多種活性劑的其他具體例中，活性劑中之至少一者包括在與懸浮粒子共懸浮之活性劑粒子中，而至少一種其他的活性劑可包括在共懸浮液中所利用之懸浮粒子中。例如，一或多種活性劑可添加脂質、磷脂、碳水化合物、胺基酸、有機鹽、肽、蛋白質、醛醣類醇、合成或天然聚合物或界面活性劑中之一或多者之溶液中且噴霧乾燥，可形成一或多種不同種類的懸浮粒子，懸浮粒子含有在形成懸浮粒子之材料內的活性劑。

可使用任何適合的方法達成在本文所述之組成物中包括微粒化活性材料。可使用各種方法產生適合於本文所述之共懸浮液調配物中使用的活性劑粒子，包括（但不限於此）藉由碾磨或研磨法、結晶或再結晶法、使用從超臨界

或近超臨界溶液沉澱的方法之微粒化法；奔霧乾燥、噴霧冷凍乾燥或凍乾法。指導適合於獲得微粒化活性劑粒子的專利參考文獻包括例如美國專利第 6,063,138 號、美國專利第 5,858,410 號、美國專利第 5,851,453 號、美國專利第 5,833,891 號、美國專利第 5,707,634 號及國際專利公開案第 WO 2007/009164 號。在活性劑粒子包括與一或多種賦形劑或佐劑調配的活性劑材料時，微粒化活性劑粒子可使用前述方法中之一形成且可利用此等方法達成據有所欲尺寸分布與粒子組態的活性劑粒子。

活性劑粒子可以任何適合的濃度提供於懸浮介質內。在活性劑粒子中所包括之活性劑實質上不可溶於懸浮介質中。在一些具體例中，儘管實質上不可溶，但是活性劑在懸浮介質中呈現可測量的溶解度。然而，即使活性劑在懸浮介質中呈現可測量的溶解度，本文所述之組成物成就保存此等活性劑的物理穩定性。特別在特定的具體例中，在本文所述之組成物中所包括之活性劑可在懸浮介質中呈現足夠的溶解度，使得多至 5% 之總活性劑質量溶解在懸浮介質中。另一選擇地，活性劑的溶解度可導致多至 1% 之總活性劑質量在懸浮介質中溶解。在另一具體例中，活性劑的溶解度可導致多至 0.5% 之總活性劑質量在懸浮介質中溶解。在又另一具體例中，活性劑的溶解度可導致多至 0.05% 之總活性劑質量在懸浮介質中溶解。在又另一具體例中，活性劑的溶解度可導致多至 0.025% 之總活性劑質量在懸浮介質中溶解。

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

可在根據本發明的組成物中所包括之特定活性劑的實例可為例如短效 β 促效劑，例如雙甲苯喘定（bitolterol）、尿喘寧（carbuterol）、酚丙喘寧（fenoterol）、海索那林（hexoprenaline）、異丙腎上腺素（isoprenaline）（治喘寧（isoproterenol））、左沙丁胺醇（levosalbutamol）、間經異丙腎上腺素（orciprenaline）（異丙喘寧（metaproterenol））、吡丁醇（pirbuterol）、丙卡特羅（procaterol）、二羥苯哌啶甲醇（rimiterol）、沙丁胺醇（salbutamol）（舒喘靈（albuterol））、特布塔林（terbutaline）、托洛特羅（tulobuterol）、茶丙喘寧（reproterol）、異丙托銨（ipratropium）和腎上腺素（epinephrine）；長效 β_2 腎上腺素受體促效劑（“LABA”），例如班布特羅（bambuterol）、克倫特羅（clenbuterol）、福莫特羅（formoterol）和沙美特羅（salmeterol）；超長效 β_2 腎上腺素受體促效劑，例如卡莫特羅（carmoterol）、米沃

特羅 (milveterol) 、茛達特羅 (indacaterol) 及含水楊醇 (saligenin) 或吡啶及以金剛烷基衍生之 β_2 促效劑；皮質類固醇，例如倍氯米松 (beclomethasone) 、布地奈德 (budesonide) 、環索奈德 (ciclesonide) 、氟尼縮松 (flunisolide) 、氟替卡松 (fluticasone) 、甲基去氫皮質醇、莫米松 (mometasone) 、普賴松 (prednisone) 和去炎松 (triamcinolone) ；抗發炎劑，諸如氟替卡松丙酸鹽、倍氯米松二丙酸鹽、氟尼縮松、布地奈德、三皮登 (tripredane) 、可體松 (cortisone) 、普賴松、波尼松隆 (prednisilone) 、地塞米松 (dexamethasone) 、貝他米松 (betamethasone) 或丙酮縮去炎松 (triamcinolone acetonide) ；鎮咳劑，例如生物鹼鎮咳劑 (noscapine) ；支氣管擴張劑，諸如麻黃素 (ephedrine) 、腎上腺素、酚丙喘寧、福莫特羅、異丙腎上腺素、異丙喘寧、沙丁胺醇、舒喘靈、沙美特羅、特布塔林；及蕈毒鹼拮抗劑，包括長效蕈毒鹼拮抗劑 ("LAMA") ，諸如格隆銨 (glycopyrrolate) 、狄辛皮諾 (dexipirronium) 、莨菪鹼、托品醯胺 (tropicamide) 、哌侖西平 (pirenzepine) 、氨茶鹼二苯安明 (dimenhydrinate) 、噻托銨 (tiotropium) 、達托平 (darotropium) 、阿地溴銨 (aclidinium) 、托斯品 (trospium) 、異丙托銨 (ipratropium) 、阿托品 (atropine) 、苯並阿托平 (benzatropin) 或氧托銨 (oxitropium) 。

在適當處，提供在組成物中的活性劑 (包括，但不限

於那些本文指明所述者) 可以其鹽形式 (例如, 鹼金屬或胺鹽或成爲酸加成鹽) 或成爲酯、溶劑合物 (水合物)、衍生物或游離鹼使用。另外, 活性劑可具有任何結晶形式或異構物形式或異構物形式之混合物, 例如成爲純鏡像異構物、鏡像異構物之混合物、成爲消旋物或成爲其混合物。就此點而言, 活性劑的形式可經選擇, 使活性劑的活性及 / 或穩定性最優化及 / 或使活性劑在懸浮介質中的溶解度減至最低。

因爲所揭示之組成物能夠可重現輸送非常低的活性劑劑量, 所以在某些具體例中, 在本文所述之組成物中所包括之活性劑可選自一或多種有效力或高效力活性劑。例如, 在某些具體例中, 本文所述之組成物可包括一或多種有效力活性劑, 其係以選自 MDI 的每一致動作用介於約 100 微克與約 100 毫克之間, 約 100 微克與約 10 毫克之間, 及約 100 微克與約 1 毫克之間的劑量輸送。在其他的具體例中, 本文所述之組成物可包括一或多種有效力或高效力活性劑, 其係以選自 MDI 的每一致動作用至多約 80 微克, 至多約 40 微克, 至多約 20 微克, 或介於約 10 微克與約 100 微克之間的劑量輸送。另外, 在某些具體例中, 本文所述之組成物可包括一或多種高效力活性劑, 其係以選自 MDI 的每一致動作用介於約 0.1 與約 2 微克之間, 約 0.1 與約 1 微克之間, 及約 0.1 與約 0.5 微克之間的劑量輸送。

若有要求時, 如本文所述之組成物可含有二或多種活

性劑的組合。例如，二或多種活性劑粒子的組合可與單一類型的懸浮粒子共懸浮。另一選擇地，組成物可包括與二或多種不同類型的懸浮粒子共懸浮之二或多種活性劑。如本文所述之組成物甚至可進一步包括二或多種組合在單一類型的活性劑粒子內的活性劑。例如，在活性劑粒子係使用除了活性劑材料以外的一或多種賦形劑或佐劑調配時，此等活性劑粒子可包括個別粒子，其包括二或多種不同的活性劑。

在某些具體例中，在本文所述之組成物中所包括之活性劑為 LAMA 活性劑。在組成物包括 LAMA 活性劑時，在特別的具體例中，LAMA 活性劑可選自例如格隆鉍、狄辛皮諾、噁托鉍、托斯品、阿地溴鉍、達托平，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。

格隆鉍可用於治療發炎性或阻塞性肺部疾病與症狀，諸如那些本文所述者。作為抗膽鹼能藥的格隆鉍可充當支氣管擴張劑且提供抗分泌效果，其具有在以增加的黏膜分泌為特徵的肺部疾病與病症的治療法中使用的好處。格隆鉍為四級鉍鹽。在適當處，格隆鉍可以鹽形式（例如，鹼金屬或胺鹽，或成為酸加成鹽），或成為酯或溶劑合物（水合物）使用。另外，格隆鉍可具有任何結晶形式或異構物形式或異構物形式之混合物，例如成為純鏡像異構物、鏡像異構物之混合物、消旋物或其混合物。就此點而言，可選擇格隆鉍的形式，使格隆鉍的活性及／或穩定性最優化及／或使格隆鉍在懸浮介質中的溶解度減至最低。

適合的相對離子為醫藥上可接受之相對離子，包括例如氟化物、氯化物，溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽，磷酸鹽，甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、對-氯苯甲酸鹽、二苯基乙酸鹽或三苯基乙酸鹽、鄰-羥基苯甲酸鹽、對-羥基苯甲酸鹽、1-羥基萘-2-羧酸鹽、3-羥基萘-2-羧酸鹽、甲烷磺酸鹽及苯磺酸鹽。在本文所述之組成物的特別具體例中，使用格隆鈹的溴化物鹽，即溴化 3-[(環戊基羥苯基乙醯基)氧基]-1,1-二甲基吡咯錠，且可根據美國專利第 2,956,062 號中所陳述之程序製備。

在本文所述之組成物包括格隆鈹時，在某些具體例中，組成物可包括足以提供選自 MDI 的每一致動作用介於約 10 微克與約 200 微克之間，MDI 的每一致動作用介於約 15 微克與約 150 微克之間，及 MDI 的每一致動作用介於約 18 微克與約 144 微克之間的目標輸送劑量的格隆鈹。在其他的此等具體例中，調配物包括足以提供選自每一致動作用至多約 200 微克，至多約 150 微克，至多約 75 微克，至多約 40 微克，或至多約 20 微克之劑量的格隆鈹。在其他的此等具體例中，調配物包括足以提供選自每一致動作用至多約 200 微克，至多約 150 微克，至多約 75 微克，至多約 40 微克，或至多約 20 微克之劑量的格隆鈹。在又進一步的具體例中，調配物包括足以提供選自每一致動作用約 18 微克，每一致動作用約 36 微克，或每

一致動作用約 72 微克之劑量的格隆鋁。爲了達成如本文所述之靶定輸送劑量，在本文所述之組成物包括格隆鋁作爲活性劑時，在特定的具體例中，在組成物中所包括之格隆鋁量可選自例如介於約 0.04 毫克/毫升與約 2.25 毫克/毫升之間。

在其他的具體例中，可選擇噻托鋁，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物作爲包括在如本文所述之組成物中的 LAMA 活性劑。噻托鋁爲已知適合用於治療與肺部發炎或阻塞相關之疾病或病症（諸如那些本文所述者）的長效抗膽鹼能藥物。噻托鋁，包括噻托鋁的晶體及醫藥上可接受之鹽係敘述於例如美國專利第 5,610,163 號、美國專利第 RE39820 號、美國專利第 No. 6,777,423 號及美國專利第 6,908,928 號中。在本文所述之組成物包括噻托鋁時，在某些具體例中，組成物可包括足以提供選自 MDI 的每一致動作用介於約 2.5 微克與約 50 微克之間，每一致動作用約 4 微克與約 25 微克之間，約 2.5 微克與約 20 微克之間，約 10 微克與約 20 微克之間，及約 2.5 微克與約 10 微克之間的輸送劑量的噻托鋁。在其他的此等具體例中，調配物包括足以提供選自 MDI 的每一致動作用至多約 50 微克，至多約 20 微克，至多約 10 微克，至多約 5 微克，或至多約 2.5 微克之輸送劑量的噻托鋁。在又進一步的具體例中，調配物包括足以提供選自 MDI 的每一致動作用約 3 微克，6 微克，9 微克，18 微克及 36 微克之輸送劑量的噻托鋁。爲了達成如

本文所述之輸送劑量，在本文所述之組成物包括噻托鋁作為活性劑時，在特定的具體例中，在組成物中所包括之噻托鋁量可選自例如介於約 0.01 毫克/毫升與約 0.5 毫克/毫升之間。

在某些具體例中，本文所述之組成物包括 LABA 活性劑。在此等具體例中，LABA 活性劑可選自例如班布特羅、克倫特羅、福莫特羅、沙美特羅、卡莫特羅、米沃特羅、茚達特羅及含水楊醇或吡啶及以金剛烷基衍生之 β_2 促效劑，及其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。在某些此等具體例中，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與病症（諸如那些本文所述者）。福莫特羅具有化學名稱（±）-2-羥基-5-[(1RS)-1-羥基-2-[[（1RS）-2-（4-甲氧基苯基）-1-甲基乙基]-胺基]乙基]甲醯胺苯，且常以消旋性富馬酸鹽二水合物用於醫藥組成物中。在適當處，福莫特羅可以其鹽形式（例如，鹼金屬或胺鹽或成為酸加成鹽）或成為酯或溶劑合物（水合物）使用。另外，福莫特羅可具有任何結晶形式或異構物形式或異構物形式之混合物，例如純鏡像異構物、鏡像異構物之混合物、消旋物或成為其混合物。就此點而言，可選擇福莫特羅的形式，使福莫特羅的活性及／或穩定性最優化及／或使福莫特羅在懸浮介質中的溶解度減至最低。福莫特羅的醫藥上可接受之鹽包括例如無機酸之鹽，諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸和磷酸，及有機酸之鹽，諸如富馬酸、馬來酸、乙酸、乳

酸、檸檬酸、酒石酸、抗壞血酸、琥珀酸、戊二酸、葡萄糖酸、丙三甲酸、油酸、苯甲酸、對-甲氧基苯甲酸、水楊酸、鄰-或對-羥基苯甲酸、對-氯苯甲酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸及 3-羥基-2-萘羧酸。福莫特羅的水合物敘述於例如美國專利第 3,994,974 號及美國專利第 5,684,199 號中。福莫特羅及其他的 β_2 腎上腺素受體促效劑的特定結晶形式敘述於例如 WO95/05805 中，且福莫特羅的特定異構物敘述於美國專利第 6,040,344 號中。

在特定的具體例中，用於形成福莫特羅粒子的福莫特羅材料為福莫特羅富馬酸鹽，且在一個此具體例中，福莫特羅富馬酸鹽係以二水合物形式存在。在本文所述之組成物包括福莫特羅時，在某些具體例中，本文所述之組成物可包括達成選自 MDI 的每一致動作用介於約 1 微克與約 30 微克之間，約 1 微克與約 10 微克之間，約 2 微克與 5 微克之間，約 2 微克與約 10 微克之間，約 5 微克與約 10 微克之間，及 3 微克與約 30 微克之間的靶定輸送劑量之濃度的福莫特羅。在其他的具體例中，本文所述之組成物可包括足以提供選自每一致動作用至多約 20 微克，至多約 10 微克，至多約 5 微克，至多約 2.5 微克，至多約 2 微克，或至多約 1.5 微克的靶定輸送劑量之量的福莫特羅。爲了達成如本文所述之靶定輸送劑量，在本文所述之組成物包括福莫特羅作爲活性劑時，在特定的具體例中，在組成物中所包括之福莫特羅量可選自例如介於約 0.01 毫克/毫升與約 1 毫克/毫升之間，介於約 0.01 毫克/毫升

與約 0.5 毫克/毫升之間，及介於約 0.03 毫克/毫升與約 0.4 毫克/毫升之間。

在本文所述之醫藥共懸浮液組成物包括 LABA 活性劑時，在某些具體例中，活性劑可為沙美特羅，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。沙美特羅可用於治療發炎性或阻塞性肺部疾病與病症（諸如那些本文所述者）。沙美特羅、沙美特羅的醫藥上可接受之鹽與製造彼等的方法例如敘述於美國專利第 4,992,474 號、美國專利第 5,126,375 號及美國專利第 5,225,445 號中。

在包括作為 LABA 活性劑的沙美特羅時，在某些具體例中，在本文所述之組成物可包括達成選自 MDI 的每一致動作用介於約 2 微克與約 120 微克之間，約 4 微克與約 40 微克之間，約 8 微克與 20 微克之間，約 8 微克與約 40 微克之間，約 20 微克與約 40 微克之間，及 12 微克與約 120 微克之間的輸送劑量之濃度的沙美特羅。在其他的具體例中，本文所述之組成物可包括足以提供選自 MDI 的每一致動作用至多約 120 微克，至多約 40 微克，至多約 20 微克，至多約 10 微克，至多約 8 微克，或至多約 6 微克的輸送劑量之量的沙美特羅。為了達成如本文所述之靶定輸送劑量，在本文所述之組成物包括沙美特羅作為活性劑時，在特定的具體例中，在組成物中所包括之沙美特羅量可選自例如介於約 0.04 毫克/毫升與約 4 毫克/毫升之間，介於約 0.04 毫克/毫升與約 2.0 毫克/毫升之間，及介於約 0.12 毫克/毫升與約 0.8 毫克/毫升之間。例如，本文

所述之組成物可包括足以提供選自 MDI 的每一致動作用介於約 4 微克與約 120 微克之間，約 20 微克與約 100 微克之間，及約 40 微克與約 120 微克之間的靶定輸送劑量的沙美特羅。在又其他的具體例中，在本文所述之組成物可包括足以提供選自 MDI 的每一致動作用至多約 100 微克、至多約 40 微克，或至多約 15 微克的靶定輸送劑量的沙美特羅。

在又其他的具體例中，在本文所述之組成物包括皮質類固醇。此等活性劑可選自例如倍氯米松、布地奈德、環索奈德、氟尼縮松、氟替卡松、甲基去氫皮質醇、莫米松、普賴松和去炎松。在組成物包括皮質類固醇活性劑時，在特別的具體例中，可選擇莫米松。已知莫米松、莫米松的醫藥上可接受之鹽（諸如莫米松糠酸鹽）及此等材料的製備作用，且敘述於例如美國專利第 4,472,393 號、美國專利第 5,886,200 號及美國專利第 6,177,560 號中。莫米松適合用於治療與肺部發炎或阻塞相關之疾病或病症，諸如那些本文所述者（參見例如美國專利第 5,889,015 號、美國專利第 6,057,307 號、美國專利第 6,057,581 號、美國專利第 6,677,322 號、美國專利第 6,677,323 號及美國專利第 6,365,581 號）。

在本文所述之組成物包括莫米松時，在特別的具體例中，組成物包括足以提供選自 MDI 的每一致動作用介於約 20 微克與約 400 微克之間，約 20 微克與約 200 微克之間，約 50 微克與約 200 微克之間，約 100 微克與約 200

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

在其他的具體例中，本文所述之組成物包括選自氟替卡松及布地奈德的皮質類固醇。氟替卡松及布地奈德二者適合用於治療與肺部發炎或阻塞相關之症狀，諸如那些本文所述者。已知氟替卡松、氟替卡松的醫藥上可接受之鹽（諸如氟替卡松丙酸鹽）及此等材料的製備作用，且敘述於例如美國專利第 4,335,121 號、美國專利第 4,187,301 號及美國專利公開案第 US2008125407 號中。亦熟知布地奈德且敘述於例如美國專利第 3,929,768 號。在某些具體例中，本文所述之組成物可包括足以提供選自 MDI 的每一致動作用介於約 20 微克與約 200 微克之間，約 50 微克與約 175 微克之間，及約 80 微克與約 160 微克之間的靶定輸送劑量之量的氟替卡松，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。在其他的具體例中，本文所述之組成物可包括足以提供選自以 MDI 的每一致動作用至多約 175 微克，至多約 160 微克，至多約 100 微克，或至多約 80 微克的靶定輸送劑量之量的氟替卡松，包括其任何醫藥上可接受之鹽、酯、異構物或溶劑合物。在特別

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

本文所述之共懸浮液組成物可經調配而包括（與輸送）單一活性劑。另一選擇地，本文所述之共懸浮液組成物可包括二或多種活性劑。在特別的具體例中，在包括二或多種活性劑時，本文所述之組成物可包括選自 LAMA 與 LABA 活性劑之組合、LAMA 與皮質類固質活性劑之組合及 LABA 與皮質類固質活性劑之組合的活性劑組合。在其他的具體例中，本文所述之共懸浮液組成物可三或多種活性劑。在某些此等具體例中，組成物包括選自 LAMA、LABA 與皮質類固質活性劑之組合的活性劑組合。例如，如本文所述之共懸浮液組成物可包括選自福莫特羅與布地奈德之組合；格隆鈹與福莫特羅之組合；環索奈德與福莫特羅之組合；布地奈德與莫米松之組合；沙美特羅與氟替卡松之組合；格隆鈹、福莫特羅與布地奈德之組合；及格隆鈹、福莫特羅與莫米松之組合的活性劑組合。

那些熟習本技藝者可以本發明的幫助而理解各種廣泛

的活性劑可併入本文所揭示之懸浮液中。上述的活性劑名單係以實例方式說明而非限制。

懸浮粒子

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

爲了達成在所述之 MMAD 範圍內之可呼吸的懸浮粒子，懸浮粒子典型地呈現介於約 0.2 微米與約 50 微米之間的體積中位光學直徑。在一個具體例中，懸浮粒子呈現不超過約 25 微米的體積中位光學直徑。在另一具體例中，懸浮粒子呈現選自介於約 0.5 微米與約 15 微米之間，介於約 1.5 微米與約 10 微米之間，及介於約 2 微米與約 5 微米之間的體積中位光學直徑。

在根據本發明的組成物中所包括之懸浮粒子濃度可取

決於例如所使用之活性劑粒子及懸浮介質量而調整、在一個具體例中，懸浮粒子係以選自從約 1 毫克/毫升至約 15 毫克/毫升，約 3 毫克/毫升至約 10 毫克/毫升，5 毫克/毫升至約 8 毫克/毫升，及約 6 毫克/毫升之濃度包括在懸浮介質中。在另一具體例中，懸浮粒子係以至多約 30 毫克/毫升之濃度包括在懸浮介質中。在又另一具體例中，懸浮粒子係以至多約 25 毫克/毫升之濃度包括在懸浮介質中。

懸浮粒子對活性劑粒子的相對量係經選擇以達成如本文預期的共懸浮液。共懸浮液組成物可在如以質量測量的懸浮粒量超過活性劑粒子量時達成。例如，在特定的具體例中，懸浮粒子總質量對活性劑粒子總質量之比率可介於約 3 : 1 與約 15 : 1 之間，或另外從約 2 : 1 與 8 : 1 之間。另一選擇地，懸浮粒子總質量對活性劑粒子總質量之比率可取決於所使用之懸浮粒子及活性劑粒子的本性而大於約 1，諸如至多約 1.5，至多約 5，至多約 10，至多約 15，至多約 17，至多約 20，至多約 30，至多約 40，至多約 50，至多約 60，至多約 75，至多約 100，至多約 150，及至多約 200。在進一步的具體例中，懸浮粒子總質量對活性劑粒子總質量之比率可選自介於約 10 與約 200 之間，介於約 60 與約 200 之間，介於約 15 與約 60 之間，介於約 15 與約 170 之間，介於約 15 與約 60 之間，約 16，約 60，及約 170。

在其他的具體例中，如以質量測量的懸浮粒子量少於約活性劑粒子量。例如，在特別的具體例中，懸浮粒子質

量可低至活性劑粒子總質量的 20%。然而，在一些具體例中，懸浮粒子總質量亦可大約或等於活性劑粒子總質量。

適合於本文所述之組成物中使用的懸浮粒子可由一或多種適合於吸入輸送且實質上不降解或溶解在懸浮介質中的醫藥上可接受之材料或賦形劑所形成、在一個具體例中，如本文所定義之多孔化微結構可用作為懸浮粒子。可在本文所述之懸浮粒子的調配物中使用的示例性賦形劑包括（但不限於此）（a）碳水化合物，例如單醣類，諸如果糖，半乳糖，葡萄糖，D-甘露糖，山梨糖和類似物；雙醣類，諸如蔗糖、乳糖，菌藻糖，纖維二糖和類似物；環糊精，諸如 2-羥丙基- β -環糊精；及多醣類，諸如棉子糖，麥芽糖糊精，聚葡萄糖、澱粉、幾丁質、聚葡萄糖胺糖、菊糖和類似物；（b）胺基酸，諸如丙胺酸、甘胺酸，精胺酸，天冬胺酸，麩胺酸，半胱胺酸，離胺酸、白胺酸、異白胺酸、纈胺酸和類似物；（c）金屬與從有機酸及鹼所製備之有機鹽，諸如檸檬酸鈉，抗壞血酸鈉，葡萄糖酸鎂，葡萄糖酸鈉，胺基丁三醇鹽酸鹽和類似物；（d）肽及蛋白質，諸如阿斯巴甜、三白胺酸、人類血漿白蛋白、膠蛋白、明膠和類似物；（e）醛醣類醇，諸如甘露糖醇、木糖醇和類似物；（f）合成或天然聚合物或其組合，諸如聚乳酸、聚乳酸-甘醇酸、環糊精、聚丙烯酸酯、甲基纖維素、羧甲基纖維素、聚乙烯醇、聚酞、聚內醯胺、聚乙烯基吡咯啶酮、玻尿酸、聚乙二醇；及

(g) 界面活性劑，包括氟化與非氟化化合物，諸如飽和與不飽和脂質、非離子清潔劑、非離子嵌段共聚物、離子界面活性劑及其組合。

另外，可使用來自天然及合成來源二者的磷脂製備適合於本文所述之組成物中使用的懸浮粒子。在特別的具體例中，所選擇的磷脂具有大於約 40°C 之凝膠至液態晶體相轉變。示例性磷脂為相對長鏈（亦即 C₁₆-C₂₂）飽和脂質且可包含飽和脂質，諸如具有 16C 或 18C 之醯基鏈長度（棕櫚醯基及硬脂醯基）的飽和磷脂醯膽鹼。示例性磷脂包括磷酸甘油酯，諸如二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼、二硬脂醯基磷脂醯膽鹼、二花生脂醯基磷脂醯膽鹼、二蘿醯基磷脂醯膽鹼、二磷脂醯甘油、短鏈磷脂醯膽鹼、長鏈飽和磷脂醯乙醇胺、長鏈飽和磷脂醯絲胺酸、長鏈磷脂醯甘油及長鏈飽和磷脂醯肌醇。另外的賦形劑揭示於國際專利公開案第 WO 96/32149 及美國專利第 6,358,530 號、第 6,372,258 號與第 6,518,239 號。

在特別的具體例中，懸浮粒子可使用一或多種如本文所述之脂質、磷脂或醣類形成。在一些具體例中，懸浮粒子包括一或多種界面活性劑。由一或多種界面活性劑所形成或併入該等界面活性劑的懸浮粒子的使用可促使所選擇的活性劑吸收，由此增加生物利用率。如本文所述之懸浮粒子（諸如使用一或多種脂質所形成的懸浮粒子）可經形成以呈現所欲之表面皺度（粗糙度），其可進一步減少粒子間交互作用且藉由減少適合於粒子-粒子交互作用的表

面積而改進氣溶膠化作用。若有要求時，在進一步的具體例中，在肺中天然生成的脂質可用於形成懸浮粒子，就其本身而論，懸浮粒子具有減少助噬作用的可能性（且由此減少肺泡巨噬細胞），因此在肺中提供較長壽命的控制型釋放粒子。

在另一觀點中，在本文所述之組成物中所利用的懸浮粒子可經選擇以增加所選擇之活性劑的貯存穩定性，同樣敘述於國際專利公開案第 WO 2005/000267 中。例如，在一個具體例中，懸浮粒子可包括具有至少 55°C，至少 75°C 或至少 100°C 之 T_g 的醫藥上可接受之玻璃穩定化賦形劑。適合於本文所述之組成物中使用的玻璃形成劑包括（但不限於此）三白胺酸、檸檬酸鈉、磷酸鈉、抗壞血酸、菊糖、環糊精、聚乙烯基吡咯啶酮、甘露糖醇、蔗糖、菌藻糖、乳糖及脯胺酸。額外的玻璃形成賦形劑的實例揭示於美國專利第 RE37,872 號、第 5,928,469 號、第 6,258,341 號及第 6,309,671 號中。在特別的具體例中，懸浮粒子可包括鈣鹽，諸如氯化鈣，如例如在美國專利第 7,442,388 號中所述。

懸浮粒子可如依要求設計、尺寸化及成形，以提供希望的穩定性及活性劑輸送特徵。在一個示例性具體例中，懸浮粒子包含如本文所述之多孔化微結構。在多孔化微結構被用作為本文所述之組成物中的懸浮粒子時，彼等可使用一或多種如本文所述之賦形劑形成。例如，在特別的具體例中，多孔化微結構可包括下列中至少一者：脂質、磷

脂、非離子清潔劑、非離子嵌段共聚物、非離子界面活性劑、生物可相容之氟化界面活性劑及其組合，特別為那些經批准於肺部使用之物。可用於製備多孔化微結構的特定界面活性劑包括 poloxamer 188、poloxamer 407 及 poloxamer 338。其他的特定界面活性劑包括油酸或其鹼鹽。在一個具體例中，多孔化微結構包括大於約 10% w/w 之界面活性劑。

在一些具體例中，懸浮粒子可藉由使用氟碳油（例如全氟辛基溴化物、全氟十氫萘）形成水包油型乳液而製備，該氟碳油可使用界面活性劑（諸如長鏈飽和磷脂）乳化。接著可將所得在水乳液中的全氟碳使用高壓均化器加工，以減小油滴尺寸。可將全氟碳乳液進料至噴霧乾燥器中，若希望在多孔化微結構基質內包括活性劑，則可隨意地與活性劑溶液進料至噴霧乾燥器中。如所熟知般，噴霧乾燥為轉化液體進料至乾燥之微粒形式的一步驟法。已使用噴霧乾燥提供用於各種投藥途徑（包括吸入）的粉末狀醫藥材料。噴霧乾燥器的操作條件（諸如入口與出口溫度、進料速度、霧化壓力、乾燥空氣流速及噴嘴構型）可經調整以生產所欲粒子尺寸，用於生產所得乾微結構。用於生產示例性多孔化微結構的此等方法揭示於 Weers 等人之美國專利第 6,309,3623 號中。

如本文所述之多孔化微結構亦可經由凍乾及接著碾磨或微粒化而形成。凍乾為冷凍-乾燥法，其中水從冷凍之後的組成物昇華。此方法允許不以上升溫度來乾燥，懸浮

粒子可使用噴霧冷凍乾燥法生產，諸如在美國專利第 5,727,333 號中所揭示。

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

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

在包括一或多種格隆鈹、氟替卡松、莫米松及布地奈德作為活性劑的如本文所述之組成物的具體例中，懸浮粒子總質量對活性劑粒子總質量之比率可選自介於約 1 與約

20 之間，介於約 2.5 與約 15 之間，及介於約 2.5 與約 10 之間。在包括一或多種氟替卡松、莫米松及布地奈德作為活性劑的如本文所述之組成物的具體例中，懸浮粒子總質量對活性劑粒子總質量之比率可選自介於約 1 與約 15 之間，介於約 1.5 與約 10 之間，及介於約 2.5 與約 8 之間。在如所述之組成物的另一具體例中，在組成物包括沙美特羅作為活性劑時，懸浮粒子總質量對活性劑粒子總質量之比率可選自介於約 10 與約 30 之間，介於約 15 與約 25 之間，及約 20。在又進一步的具體例中，在如本文所述之組成物包括福莫特羅作為活性劑時，懸浮粒子總質量對活性劑粒子總質量之比率可選自介於約 10 與約 200 之間，介於約 50 與約 125 之間，介於約 5 與約 50 之間，介於約 1 與約 15 之間，介於約 1.5 與約 10 之間，及介於約 2.5 與約 8 之間。

本文所述之組成物可包括二或多種懸浮粒子。例如，本文所述之組成物可包括單一種活性劑粒子及二或多種懸浮粒子。另一選擇地，在其他的具體例中，本文所述之組成物可包括與二或多種懸浮粒子組合的二或多種活性劑粒子。根據本發明的組成物甚至可進一步包括懸浮粒子，該懸浮粒子包括一或多種併入懸浮粒子中的活性劑。在活性劑併入懸浮粒子中時，懸浮粒子可具有可呼吸尺寸，且可使用例如本文所述之活性劑粒子與懸浮粒子締合的方法和材料及所提供之實驗實例調配與生產。

根據本發明的指導所調配的組成物可抑制本文所包括

之活性劑降解。例如，在特定的具體例中，本文所述之組成物抑制在組成物中所包括之活性劑材料的絮凝、聚集及以溶液介導之轉變作用中之一或多者。本文所述之醫藥組成物適合於通過 MDI 以達成在二或多種活性劑之組合（甚至以包括有效力及高效力活性物的組合）中所包括的每一活性劑希望的輸送劑量均勻性（“DDU”）的方式經由呼吸道輸送。如在本文所包括之實例中的詳細例證，甚至在輸送非常低劑量的二或多種活性劑時，本文所述之組成物可就整個 MDI 貯罐傾出物的每一活性劑達成 $\pm 30\%$ 或更好的 DDU。在一個此具體例中，本文所述之組成物就整個 MDI 貯罐傾出物的每一活性劑達成 $\pm 25\%$ 或更好的 DDU。在又另一此具體例中，本文所述之組成物就整個 MDI 貯罐傾出物的每一活性劑達成 $\pm 20\%$ 或更好的 DDU。

本文所述之醫藥組成物亦適任於實質保存整個 MDI 貯罐傾出物的 FPF 與 FPD 性能，甚至在承受加速的降解條件之後。例如，根據本發明的組成物維持整個 MDI 貯罐傾出物多至 80%、90%、95% 或更多的原始 FPF 與 FPD 性能，甚至在承受加速的降解條件之後。本文所述之組成物提供達成此性能的附加利益，同時使用非-CFC 推進劑調配且消除或實質上避免以併入多重活性劑之組成物常經歷的組合。在特定的具體例中，本文所述之組成物達成靶定之 DDU、FPF 與 FPD 性能中之一或全部，同時以僅包括一或多種非-CFC 推進劑且不需要諸如藉由添加例如一或多種共溶劑、抗溶劑、溶解劑、佐劑或其他的推進

劑修改材料來修改非-CFC 推進劑特徵的懸浮介質來調配。

方法

根據本發明所調配之組成物可抑制本文所包括之活性劑降解。例如，在特定的具體例中，本文所述之組成物抑制在組成物中所包括之活性劑的絮凝、聚集及 Ostwald 熟化中之一或多者。由本文所述之組成物所提供之穩定性允許以整個 MDI 貯罐傾出物達成希望的輸送劑量均勻性（“DDU”）的方式分配組成物，甚至欲輸送之活性劑具有高效力且所輸送之活性劑劑量係選自例如以 MDI 的每一致動作用少於 100 微克，80 微克，40 微克，20 微克，10 微克，9 微克，8 微克，7 微克，6 微克，5 微克，4 微克，3 微克，2 微克，1 微克，0.5 微克及 0.1 微克中之一。在在本文所包括之實例中的詳細敘述，本文所述之組成物可就組成物中所包括之每一活性劑達成 $\pm 30\%$ 或更好的 DDU，甚至以低劑量的高效力活性劑。在可替換的具體例中，本文所述之組成物就組成物中所包括之每一活性劑達成 $\pm 25\%$ 或更好的 DDU。在又另一具體例中，本文所述之組成物就組成物中所包括之每一活性劑達成 $\pm 20\%$ 或更好的 DDU。

而且，根據本發明的組成物適任於實質保存整個 MDI 貯罐傾出物的 FPF 與 FPD 性能，甚至在承受加速的降解條件之後。例如，根據本發明的組成物維持多至 80%、

90%、95%或更多的原始 FPF 與 FPD 性能，甚至彼等併入多重活性劑時。本文所述之組成物提供達成此性能的附加利益，同時使用非-CFC 推進劑調配。在特定的具體例中，本文所述之組成物達成靶定之 DDU、FPF 與 FPD 性能中之一或全部，同時以僅包括一或多種非-CFC 推進劑且不需要諸如藉由添加例如一或多種共溶劑、抗溶劑、溶解劑、佐劑或其他的推進劑修改材料來修改非-CFC 推進劑特徵的懸浮介質來調配。

本文所述之組成物的穩定性與物理特徵支持許多方法。例如，在一個具體例中，在本文提供用於調配經由呼吸道輸送活性劑之醫藥組成物的方法。該方法包含以下步驟：提供如本文所述之懸浮介質、一或多種活性劑粒子及一或多種懸浮粒子，且將此等成分組合形成組成物，其中活性劑粒子與懸浮粒子締合且與懸浮粒子共置於懸浮介質內，使得形成如本文所述之共懸浮液。在一個此具體例中，活性劑粒子與懸浮粒子的締合作用使得彼等不由於彼等在推進劑中不同的浮力而分離。如所理解般，用於調配如本文所述之醫藥組成物的方法可包括提供與一或多種懸浮粒子組合的二或多種活性劑粒子。另一選擇地，該方法可包括提供與一或多種活性劑粒子組合的二或多種懸浮粒子。

在進一步的具體例中，本文所述之組成物支持例如用於形成經由呼吸道輸送的穩定之活性劑調配物的方法、用於保存整個 MDI 貯罐傾出物的 FPF 及／或 FPD 的方法，

經由肺部輸送有效力或高效力活性劑的方法，及經由呼吸道投予之有效力或高效力藥物達成選自 $\pm 30\%$ 或更好、 $\pm 25\%$ 或更好，及 $\pm 20\%$ 或更好的 DDU 的方法。

在包含使用本文所述之組成物經由肺部輸送活性劑的方法中，組成物可以 MDI 輸送。因此，在此等方法的特別具體例中，獲得以本文所述之組成物裝載之 MDI，且所欲活性劑係經由 MDI 的致動作用而經由呼吸道輸送投予病患。例如，在一個具體例中，在搖動 MDI 裝置之後，將吹嘴插入介於嘴唇與牙齒之間的病患嘴巴中。病患深深地呼氣而傾空肺且接著緩慢地深呼吸且同時致動 MDI 匣。在致動時，指定的調配物體積行經擴張室，從致動器噴嘴出來且成為高速噴霧，將噴霧引入病患肺中。在一個具體例中，以整個 MDI 貯罐傾出物輸送之活性劑劑量不超過 20% 之大於平均輸送劑量及不少於 20% 之小於平均輸送劑量。

在經由肺部輸送提供穩定之活性劑調配物的方法之特定具體例中，本發明提供用於抑制在經由肺部輸送之醫藥調配物中的溶液介導之轉變作用的方法。在一個具體例中，獲得如本文所述之懸浮介質，諸如以 HFA 推進劑所形成之懸浮介質。亦獲得或製備如本文所述之懸浮粒子。亦獲得一或多種如本文所述之活性劑粒子，且將懸浮介質、懸浮粒子與活性劑粒子組合，以形成共懸浮液，其中活性劑粒子與懸浮粒子締合且與懸浮粒子共置於以懸浮介質所形成的連續相內。當與沒有懸浮粒子存在的相同懸浮

介質中所含有的活性劑相比時，發現根據本發明的共懸浮液對溶液介導之轉變作用及不可逆的晶體聚集呈現較高的耐受性，且因此可造成改進的穩定性及給量均勻性，允許調配單獨在懸浮介質中有點物理不穩定的活性劑。

在保存經由肺部輸送的醫藥調配物所提供之 FPF 及／或 FPD 的方法之特殊具體例中，提供如本文所述之可呼吸共懸浮液，其能夠維持 FPF 及／或 FPD 分別至整個 MDI 貯罐傾出物的 $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 或甚至 $\pm 5\%$ 之最初 FPF 及／或 FPD 內。此等性能可在甚至共懸浮液承受加速的降解條件之後達成。在一個具體例中，獲得如本文所述之懸浮介質，諸如以 HFA 推進劑所形成的懸浮介質。亦獲得或製備如本文所述之懸浮粒子。亦獲得一或多種如本文所述之一或多種活性劑粒子，且將懸浮介質、懸浮粒子與活性劑粒子組合，以形成共懸浮液，其中活性劑粒子與懸浮粒子締合且與懸浮粒子共置於懸浮介質內。甚至在此組成物暴露於一或多次溫度循環事件之後，共懸浮液維持 FPD 或 FPF 在 $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 或甚至 $\pm 5\%$ 之組成物暴露於一或多次溫度循環事件之前所測量的各個值內。

本文提供用於治療遭遇發炎性或阻塞性肺部疾病或病症之病患的方法。在特定的具體例中，此等方法包括經由呼吸道輸送治療有效量之如本文所述之醫藥組成物，且在某些此等具體例中，經由肺部投予醫藥組成物可藉由使用 MDI 輸送組成物而實現。在某些具體例中，本文所述之組成物、方法與系統可用於治療遭遇選自氣喘、COPD、在

其他藥物療法之後的氣道過度反應惡化、過敏性鼻炎、鼻竇炎、肺血管收縮、發炎、過敏、妨礙呼吸、呼吸窘迫症候群、肺性高血壓、肺血管收縮和可對例如不論是否單獨或與其他療法組合的 LAMA、LABA、皮質類固醇或本文所述之其他活性劑有反應的任何其他呼吸性疾病、症狀、特性、基因型或表現型之疾病或病症的病患。在某些具體例中，本文所述之組成物、系統與方法可用於治療肺發炎及與囊腫纖維化相關之阻塞。在用於治療遭遇發炎性或阻塞性疾病或症狀之病患的方法之特殊具體例中。肺部疾病或症狀係選自那些經本文指明敘述之疾病或症狀，且該方法包括將根據本發明的共懸浮液組成物通過 MDI 經由肺部輸送至病患，其中此組成物的肺部輸送包括投予與本文所揭示之共懸浮液組成物締合的如本文所述之劑量或劑量範圍的一或多種活性劑。

定劑量吸入器系統

如本文所提供之相關方法的敘述，本文所揭示之組成物可用在 MDI 系統中。MDI 係經裝配以輸送呈氣溶膠形式的特定量藥劑。在一個具體例中，MDI 系統包括配置在以吹嘴所構成之致動器中的加壓之液相調配物填充之貯罐。MDI 系統可包括本文所述之調配物，其包括懸浮介質、至少一種活性劑粒子及至少一種懸浮粒子。在 MDI 中所使用之貯罐具有任何適合的構型，且在一個示例性具體例中，貯罐可具有從約 5 毫升至約 25 毫升為範圍之體

積，諸如貯罐具有 19 毫升體積。在搖動裝置之後，將吹嘴插入介於嘴唇與牙齒之間的病患嘴巴中。病患典型係深深地呼氣而傾空肺且接著緩慢地深呼吸且同時致動匣。

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

在本文所包括之特定實例僅以例證為目的，而不被認為是限制本揭示內容。而且，本文所揭示之組成物、系統與方法已以其相關的某些具體例予以敘述，且許多細節係以例證為目的陳述，那些熟習本技藝者應明白本發明可容許額外的具體例，且本文所述之某些細節可以不違背本發明的基本精神而予以變動。在下列實例中所使用之任何活性劑及試劑可於商業上取得，或可以本文所提供之指導利益由那些熟習本技藝者根據標準的文獻程序而製備。將本文述及之所有公開案、專利及專利申請案併入本文以供參考。

【圖式簡單說明】

圖 1 為描述以根據本發明的示例性共懸浮液組成物的粒子尺寸分布之圖，該組成物包括格隆鉍（長效蕈毒鹼拮

抗劑) 作為活性劑。共懸浮液 MDI 承受 12 週的溫度循環條件 (在 -5°C 或 40°C 下交替 6 小時的固定時間)。

圖 2 為描述以根據本發明的示例性共懸浮液組成物的粒子尺寸分布之圖，該組成物包括格隆鉍 (長效蕈毒鹼拮抗劑) 作為活性劑。共懸浮液 MDI 承受 24 週的溫度循環條件 (在 -5°C 或 40°C 下交替 6 小時的固定時間)。

圖 3 提供例證根據實例 5 所製備之各種懸浮粒子的形態之顯微照片。

圖 4 為允許以目測使用活性劑 (使用格隆鉍所形成) 及懸浮粒子 (使用醣類所形成) 所形成之共懸浮液的兩個小瓶之照片。

圖 5 為描述根據本發明所製備之示例性格隆鉍共懸浮液的粒子尺寸分布之圖，該共懸浮液以每一致動作用含有 4.5 微克格隆鉍及 6 毫克/毫升之懸浮粒子的輸送劑量，且承受溫度循環條件 (在 -5°C 或 40°C 下交替 6 小時的固定時間)。

圖 6 為描述根據本發明所製備之示例性格隆鉍共懸浮液的粒子尺寸分布之圖，該共懸浮液以每一致動作用含有 36 微克格隆鉍及 6 毫克/毫升之懸浮粒子的輸送劑量，且承受溫度循環條件 (在 -5°C 或 40°C 下交替 6 小時的固定時間)。

圖 7 為描述根據本發明所製備之示例性格隆鉍共懸浮液經由有效期貯罐的輸送劑量之圖，該共懸浮液以每一致動作用含有 4.5 微克格隆鉍及 6 毫克/毫升之懸浮粒子的輸

送劑量。

圖 8 為描述根據本發明所製備之示例性格隆鉍共懸浮液經由有效期貯罐的輸送劑量之圖，該共懸浮液以每一致動作用含有 36 微克格隆鉍及 6 毫克/毫升之懸浮粒子的輸送劑量。

圖 9 為描述根據本發明所製備之示例性格隆鉍共懸浮液的粒子尺寸分布之圖，該共懸浮液以每一致動作用含有 36 微克格隆鉍及 6 毫克/毫升之懸浮粒子的輸送劑量，且承受在 25°C /60% RH 下未經保護的 12 個月貯存期。

圖 10 為描述根據本發明所製備之示例性格隆鉍共懸浮液經由有效期貯罐的平均輸送劑量之圖，該共懸浮液以每一致動作用含有 32 微克格隆鉍及 6 毫克/毫升之懸浮粒子的輸送劑量，且承受溫度循環條件（在 -5°C 或 40°C 下交替 6 小時的固定時間）。

圖 11 為描述根據本發明所製備之示例性格隆鉍共懸浮液的粒子尺寸分布之圖，該共懸浮液以每一致動作用含有 32 微克格隆鉍及 6 毫克/毫升之懸浮粒子的輸送劑量，且承受溫度循環條件（在 -5°C 或 40°C 下交替 6 小時的固定時間）。

圖 12 為描述根據本發明所製備之示例性格隆鉍共懸浮液的粒子尺寸分布之圖，該共懸浮液以每一致動作用含有 24 微克格隆鉍及 6 毫克/毫升之懸浮粒子的輸送劑量，且承受在 50°C /周圍相對濕度下的 6 週貯存期及在 40°C 下的 12 週貯存期。

圖 13 為允許以目測根據本發明所製備之共懸浮液組成物之照片，該共懸浮液包括福莫特羅富馬酸鹽活性劑粒子。

圖 14 為描述藉由根據本發明所製備之福莫特羅共懸浮液組成物所達成的輸送劑量均勻性之圖。

圖 15 為描述藉由根據本發明所製備且在 25°C /75% RH 下沒有保護性外包裹或在 40°C /75% RH 下以保護性外包裹貯存 3 個月的示例性福莫特羅共懸浮液組成物之級聯式撞擊所測定之空氣動力學粒子尺寸分布之圖。

圖 16 為描述包括結晶狀福莫特羅作為活性劑之示例性共懸浮液組成物的化學穩定性之圖。在此圖中所描述之結果提供在使用結晶狀福莫特羅材料所調配之共懸浮液組成物中所達成之福莫特羅的化學穩定性與使用噴霧乾燥之福莫特羅富馬鹽所製備之懸浮液調配物的化學穩定性之比較。

圖 17 至圖 20 為從各種不同材料所製備之懸浮粒子的電子顯微照片，以圖 17 提供菌藻糖懸浮粒子之顯微照片，圖 18 提供 HP- β -環糊精懸浮粒子之顯微照片，圖 19 提供 Ficoll MP 70 懸浮粒子之顯微照片及圖 20 提供菊糖懸浮粒子之顯微照片。

圖 21 提供描述藉由根據本發明所製備且包括格隆鈹活性劑粒子的示例性共懸浮液組成物之級聯式撞擊所測定之空氣動力學粒子尺寸分布之圖。

圖 22 提供描述藉由根據本發明所製備且包括福莫特

羅活性劑粒子的示例性共懸浮液組成物之級聯式聯撞擊所測定之空氣動力學粒子尺寸分布之圖。

圖 23 提供描述藉由根據本發明所製備之超低劑量的福莫特羅共懸浮液組成物所達成的輸送劑量均勻性之圖。

圖 24 為描述根據本發明所製備含有格隆鉍及福莫特羅富馬酸鹽之共懸浮液調配物的輸送劑量均勻性之圖。

圖 25 為描述關於圖 24 所述之共懸浮液調配物的輸送劑量比率之圖。

圖 26 為描述根據本發明所製備含有福莫特羅富馬酸鹽及格隆鉍之第二共懸浮液調配物的輸送劑量均勻性之圖。

圖 27 為描述關於圖 28 所述之第二共懸浮液調配物的輸送劑量比率之圖。

圖 28 為描述在如指示之不同條件下貯存時，根據本發明所製備之共懸浮液調配物中的格隆鉍及福莫特羅富馬酸鹽的輸送劑量均勻性之圖。

圖 29 為描述在如指示之不同條件下貯存時，根據本發明所製備之示例性共懸浮液調配物中的格隆鉍（上圖）及福莫特羅（下圖）的粒子尺寸分布之圖。

圖 30 提供例證在如指示之條件下貯存時由示例性共懸浮液所達成之格隆鉍（上圖）及福莫特羅（下圖）的粒子尺寸分布之圖。

圖 31 提供例證由示例性二元共懸浮液所達成之格隆鉍（上圖）及福莫特羅（下圖）之粒子尺寸分布與包括單

獨的格隆鉍或福莫特羅富馬酸鹽的調配物所達成之粒子尺寸分布比較之圖。

圖 32 為描述由根據本發明所製備包括微結晶狀福莫特羅富馬酸鹽及格隆鉍活性劑粒子之共懸浮液所達成之福莫特羅富馬酸鹽粒子尺寸分布與僅含有結晶狀福莫特羅富馬酸鹽之共懸浮液的粒子尺寸分布比較之圖。

圖 33 為描述由根據本發明所製備之二元共懸浮液所達成之格隆鉍粒子尺寸分布之圖，該共懸浮液包括微結晶狀格隆鉍活性劑粒子及具有兩種不同的粒子尺寸分布（以“細”及“粗”表示）之微結晶狀福莫特羅富馬酸鹽活性劑粒子或噴霧乾燥之福莫特羅富馬酸鹽。

圖 34 為描述由根據本發明所製備包括微結晶狀福莫特羅富馬酸鹽及微結晶狀格隆鉍活性劑粒子的第二個二元共懸浮液所達成之福莫特羅富馬酸鹽粒子尺寸分布與含有微結晶狀格隆鉍活性劑粒子及噴霧乾燥之福莫特羅富馬酸鹽粒子之共懸浮液的福莫特羅富馬酸鹽粒子尺寸分布比較之圖。

圖 35 為描述在根據本發明所製備之示例性二元共懸浮液調配物中的格隆鉍及福莫特羅富馬酸鹽的輸送劑量均勻性之圖。

圖 36 描述在包括微結晶狀格隆鉍、福莫特羅富馬酸鹽及莫米松糠酸鹽活性劑粒子之示例性三元共懸浮液組成物中所包括之各活性劑的輸送劑量均勻性之圖。

圖 37 為描述在根據本發明所製備包括微結晶狀格隆

鉍、福莫特羅富馬酸鹽及莫米松糠酸鹽活性劑粒子之三元共懸浮液中所達成之福莫特羅富馬酸鹽空氣動力學粒子尺寸分布與在包括格隆鉍及福莫特羅富馬酸鹽之二元共懸浮液中所達成之福莫特羅富馬酸鹽空氣動力學粒子尺寸分布比較之圖。

圖 38 為描述在根據本發明所製備包括微結晶狀格隆鉍、福莫特羅富馬酸鹽及莫米松糠酸鹽活性劑粒子之三元共懸浮液中所達成之格隆鉍空氣動力學粒子尺寸分布與在包括格隆鉍及福莫特羅富馬酸鹽之二元共懸浮液中所達成之格隆鉍空氣動力學粒子尺寸分布比較之圖。

圖 39 為描述由三元共懸浮液所達成之格隆鉍及噻托鉍溴化物空氣動力學粒子尺寸分布之圖，該共懸浮液除了格隆鉍或噻托鉍溴化物以外還包括福莫特羅富馬酸鹽及莫米松糠酸鹽微結晶活性劑粒子。

【實施方式】

實例 1

由格隆鉍（溴化 3-（（環戊基羥苯基乙醯基）氧基）-1,1-二甲基吡咯錠）所形成的活性劑粒子係藉由將格隆鉍使用噴射碾磨機微粒化而形成。微粒子格隆鉍（GP）的粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定。50 體積%之微粒化粒子呈現小於 2.1 微米之光學直徑，90 體積%小於 5 微米。

懸浮粒子係如以下方式製造：製備以磷脂穩定的 500

毫升水包氟碳之 PFOB (全氟辛基溴化物) 溶液。將 18.7 公克磷脂 (DSPC (1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼)) 及 1.3 公克氯化鈣在 400 毫升熱水 (75°C) 中使用高剪切混合器均質化。在均質化期間緩慢添加 100 毫升 PFOB。接著將所得粗乳液使用高壓均化器 (C3 型, Avestin, Ottawa, CA) 在至多 170 MPa 之壓力下經過 5 次進一步均質化。

將乳液使用下列的噴霧乾燥條件在氮氣中噴霧乾燥：95°C 之入口溫度，72°C 之出口溫度，2.4 毫升/分鐘之乳液進料速度，525 公升/分鐘之總氣體流速。懸浮粒子的粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定。50 體積% 之懸浮粒子小於 2.9 微米，分布的幾何標準偏差為 1.8。

定劑量吸入器係藉由秤出微粒化 GP 粒子及懸浮粒子的目標質量至以氟化乙烯聚合物 (FEP) 塗佈之 19 毫升體積的鋁貯罐 (Presspart, Blackburn, UK) 中而調製。在表 1 中提出 5 種不同組態的目標質量及假定佔致動器沉積量的 20% 之目標輸送劑量 (組態 1A 至 1C 代表 GP 粒子與懸浮粒子的不同懸浮液；組態 1D 代表單獨的 GP 粒子；組態 1E 代表單獨的懸浮粒子)。將貯罐以 63 微升閥 (#BK 357, Bepak, King's Lynn, UK) 軋花密封 (crimp sealed) 且經由閥桿以超壓填充 12.4 公克 HFA 134a (1,1,1,2-四氟乙烷) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理 15 秒且在腕式作用搖動器上攪動 30 分鐘。貯罐配備具有 0.3 毫米孔口的聚

丙烯致動器（#BK 636, Bepak, King's Lynn, UK）。使用玻璃小瓶調製以目視觀測懸浮液品質的額外吸入器。

表 1：實例 1 的格隆鉍共懸浮液的結果

組態 ID	GP (毫克/貯罐)	懸浮粒子 (毫克/貯罐)	目標輸送劑量 (微克)	輸送劑量 (微克)	FPF (%)	MMAD (微米)
1A	3.4	61	16.5	17.8	41.3	3.7
1B	4.1	61	20	19.4	42.0	3.9
1C	4.1	15	20	19.2	42.7	3.2
1D	4.1	0	20	11.1-15.3	27.0	3.3
1E	0	61	-	-	53.6*	3.2

*以 DSPC 檢定法為基準

氣溶膠性能係在製造之後旋即依照 USP <601>（美國藥典專題論文 601）評定。使用在 30 公升/分鐘之流度下操作的次代衝擊器（NGI）測定粒子尺寸分布。將樣品貯罐安置在具有兩個耗損致動作用及兩個額外的耗損引動之致動作用的致動器中。在具有安裝 USP 喉頭的 NGI 中收集 5 次致動作用。將閥、致動器、喉頭、NGI 杯、階段及濾器以體積分配的溶劑沖洗。樣品溶液係使用藥物特異性層析法檢定。細粒子分率係使用通過濾器的 3 個階段之總和定義。通過使用測試的輸量劑量均勻性係使用如在 USP <601>中所述之劑量均勻性取樣裝置執行。將吸入器如前述安置且引動。收集兩次致動作用且在使用前段、中段與末段時檢定。

共懸浮之組態（1A、1B、1C）的目視觀測未顯示出

藥物晶體的沉降作用。懸浮液緩慢地絮凝且形成均勻的單一膏狀層，類似於包括單獨懸浮的懸浮粒子之比較器組態 1E。對照之下，單獨的微粒化 GP 粒子（組態 1D）快速絮凝且沉降。組態 1B 未顯示出 GP 粒子從懸浮粒子分離的跡象，甚至在 35g 下離心 20 分鐘之後。在以至多 200g 離心時觀測到相同的結果（亦即沒有 GP 粒子分離）。組態 1C（低懸浮濃度）顯示出在 35g 下離心 20 分鐘之後沉降出少量的 GP 晶體。

雖然共懸浮組態達成 10% 之目標內的輸送劑量，但是單獨懸浮的 GP 粒子顯示出明顯低於目標之範圍內更大的輸送劑量變化。相對於組態 1D 的細粒子分率改進 50% 以上。共懸浮組態的 MMAD 可接受且取決於懸浮粒子的懸浮濃度。以組態 1B 及 1C 測試通過使用的輸送劑量均勻性。所有個別的輸送劑量係在 $\pm 20\%$ 之平均值內。結果顯示形成 GP 粒子的藥物晶體與懸浮粒子締合，形成共懸浮液且共懸浮液的氣溶膠性能主要由懸浮粒子決定。

在 GP 粒子與懸浮粒子之間的締合作用具有足以克服浮力的強度，因為經觀測 GP 粒子未從多孔化微結構分離且抑制晶體沉降。

實例 2

格隆鉍（GP）粒子係藉由使用噴射碾磨機的微粒化作用而形成。懸浮粒子係如實例 1 中所述而製造。微粒化 GP 的粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定。50 體積%之微

粒化粒子呈現小於 1.7 微米之光學直徑，90 體積% 呈現小於 4.1 微米之光學直徑。5 種不同批次的定劑量吸入器係由不同批次製成。組態 2A、2B 及 2C 之進料中的 DSPC、CaCl₂ 與 GP 的總濃度為 40 毫克/毫升，組態 2D 及 2E 的此濃度為兩倍。

定劑量吸入器係藉由秤出 GP 粒子的目標質量且將粒子懸浮至如實例 1 中所述之貯罐中而調製。未使用更多的賦形劑。目標質量為 4 毫克 GP 粒子/貯罐及 60 毫克懸浮粒子/貯罐，組態 2A 及 2D 得到 15 之懸浮粒子對 GP 粒子之比率。目標質量為 5.1 毫克 GP 粒子/貯罐及 51 毫克懸浮粒子/貯罐，組態 2B 得到 10 之懸浮粒子對 GP 粒子之比率。目標質量為 8 毫克 GP 粒子/貯罐及 60 毫克懸浮粒子/貯罐，組態 2C 及 2E 得到 7.5 之懸浮粒子對 GP 之比率。推進劑及容器閉合系統係如實例 1 中所述。

將 GP 晶體放入在壓力下之貯罐中的 HFA 134a 中且在室溫下經 3 週平衡，以測定彼等在推進劑中的溶解度。將樣品在壓力下及室溫下經有具有 0.22 微米孔的濾器過濾。將濾液蒸發，將 GP 溶解在甲醇中且經層析術分析。測得 0.17 ± 0.07 微克/公克之溶解度。使用此值測定在貯罐中存在的 21 微克或 0.05% 之 GP 溶解於推進劑中。先前的文章指導由於溶液介導之轉變作用而使在推進劑中具有可測量之溶解度的微結晶材料不具物理穩定性 [N. C. Miller, The Effects of Water in Inhalation Suspension Aerosol Formulations, in: P. A. Byron, Ed., Respiratory

Drug Delivery, CRC Press, 1990, p250]，且具有大於 0.1 微克/公克之溶解度的活性物應該以佐劑調配，以防止溶液介導之轉變作用[P. Rogueda, Novel Hydrofluoroalkane Suspension Formulations for Respiratory Drug Delivery, Expert Opin. Drug Deliv. 2, 625-638, 2005]。

將填充之定劑量吸入器以沒有外包裹且閥向下貯存在兩種不同的條件下：1) 在 5°C 下冷藏；及 2) 在 25°C /60 %RH 的室溫下。如實例 1 中所述之氣溶膠性能及輸送劑量均勻性試驗係在不同的時間點進行。總結在表 2 中的結果顯示在冷藏及室溫條件下穩定的細粒子分率。

表 2：在實例 2 中的組態之細粒子分率

#	貯存	以%計之 FPF			
		初始	2 個月	3 個月	6 個月
2A	5°C	49	51	52	-
	25°C/60%RH		48	51	-
2B	25°C/60%RH	50	46	49	48
2D	5°C	51	54	54	-
	25°C/60%RH		46	49	49

組態 2C 及 2E 承受溫度循環試驗。貯罐承受每 6 小時介於 -5°C 與 40°C 之間交替的溫度為期總共 12 週，兩種組態的細粒子分率在研究開始時為 53%。在 12 週循環之後，FPF 未改變，亦即組態 2C 為 55% 及組態 2E 為 53%。

在 1、2 及 6 個月的時間點測試通過使用的輸送劑量

均勻性。所有個別的輸送劑量係在 $\pm 20\%$ 之平均值內。圖 1 及 2 分別顯示組態 2A 及 2B 如以 NGI 所測量之氣溶膠粒子尺寸分布。亦顯示出從致動器及從進氣口（喉頭）與其吹嘴所回收的藥物量。回收的質量以標稱劑量表示。組態 A 在 4、8 與 12 週及組態 2B 在 8、12 與 24 週顯示出個別複製的空氣動力學粒子尺寸分布。雖然有溶解在推進劑中的懸浮 GP 的可測量分率，但是沒有尺寸分布變粗的證據。而且，如該等實例所證明共懸浮液的氣溶膠性能在適合的懸浮粒子對 GP 之比率下主要由懸浮粒子決定。

實例 3

如實例 1 中所述製得數個類似批組的懸浮粒子。將懸浮粒子與使用兩種具有各種碾磨參數的噴射碾磨機類型微粒化至不同程度的格隆銨（GP）粒子組合。微粒化 GP 粒子的光學直徑及粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定。表 3 陳列所使用之不同批次的微粒化材料的 d_{50} 及 d_{90} 值。 d_{50} 及 d_{90} 代表由粒子尺寸化儀器所記述之累積的體積分布分別達到 50% 及 90% 之粒子尺寸。

12 種不同批次的定劑量吸入器係如實例 1 中所述而調製。在所有的情況中，在 HFA 134a 中的 GP 粒子的懸浮液濃度係在 0.32-0.45 毫克/毫升之範圍內及懸浮粒子的懸浮液濃度係在 5.8-6.1 毫克/毫升之範圍內。組態被認為具有足以匯集用於此實例中所提出之綜合分析的數據之相似性。

將填充之定劑量吸入器以沒有外包裹且閥向下貯存在兩種不同的條件下：在 5°C 下冷藏及在 25°C /60% RH 的控制室溫下。如實例 1 中所述之氣溶膠性能試驗係在不同的時間點進行。結果未顯示出以貯存至多 12 週的時間為函數的任何統計學上顯著的趨向。未在室溫貯存與冷藏貯存之間察覺出任何差異。因此將來自不同的應力條件及時間點的結果匯集，以測定微粒化材料的粒子尺寸分布如何影響氣溶膠性能。

表 3 總結綜合分析的 MMAD 結果。第一欄敘述 6 個不同的組態。第二欄鑑證許多個別批次如何用在個別組態的數據編輯。第三欄陳列用於計算個別組態的平均 MMAD 的個別 MMAD 測定次數。第四及第五欄顯示用於製造共懸浮液的微粒化材料之 d_{90} 及 d_{50} 。結果係由從粗至細的 d_{90} 值分類。最後兩欄顯現平均 MMAD 及標準偏差。

表 3：以 12 個格隆銨共懸浮液匯集的 MMAD 結果，以微粒化格隆銨粒子的 d_{90} 排序

ID 批次	批次 數量	MMAD 測量次數	d_{90} (微米)	D_{50} (微米)	平均 MMAD (微米)	SD
3A	3	21	5.0	1.8	4.0	0.28
3B	2	9	4.9	2.1	4.1	0.37
3C	1	6	4.8	1.8	3.6	0.12
3D	1	4	4.3	1.7	3.5	0.22
3E	3	20	4.1	1.6	3.7	0.28
3F	2	10	3.5	1.7	3.6	0.10

該等結果顯示 MMAD 對微粒化材料之 d_{90} 的低依存

性。類似的 d_{50} 分析顯示沒有統計學上顯著的趨向。可結論的是微粒化材料的尺寸分布變化（例如，不同的微粒化材料批次或由溶液介導之轉變作用）造成從定劑量吸入器發射的氣溶膠的尺寸分布僅微小的差異。

實例 4

如實例 1 中所述形成且測試微粒化格隆鉍（GP）粒子。測定微粒化 GP 粒子的光學直徑，而 50 體積%之微粒化 GP 粒子小於 1.7 微米，90 體積%小於 3.8 微米。

如實例 1 中所述製得 5 個批組的懸浮粒子。批組有不同的濃度 C_F 及在噴霧乾燥之前的進料乳液之 PFOB 的體積分率 V_{PFOB} ，分別從 20 毫克/毫升至 160 毫克/毫升及 20% 至 40% 為範圍。將不同的組態敘述於表 4 中。

定劑量吸入器係藉由秤出微粒化 GP 及懸浮粒子的目標質量至經塗佈之 15 毫升體積的玻璃小瓶中而調製。在表 4 中提出 26 種不同的測試小瓶的目標懸浮液濃度及懸浮粒子對 GP 之比率。將貯罐以 63 微升閥（Valois, Les Vaudreuil, France）軋花密封且經由閥桿以超壓填充 10 或 12 公克 HFA 134a（1,1,1,2-四氟乙烷）（Ineos Fluor, Lyndhurst, UK）。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理 15 秒且在腕式作用搖動器上攪動 30 分鐘。

如實例 1 中所述，單獨調配的微粒化 GP 粒子快速絮凝且沉降。將此實例中的玻璃小瓶以不攪動而留置至少 24 小時沉降且接著以目視觀測測試，晶體（GP 粒子）是

否完全共懸浮。在表 4 中以“是”標明的小瓶係在小瓶底部未觀測到任何 GP 粒子，除了在一些小瓶中非常少的外來微粒。在僅以懸浮粒子填充的小瓶中亦看到類似的非常少量偶爾的外來粒子。以“部分”標明的小瓶係在小瓶底部看到一部分 GP 粒子。

表 4：具有不同的懸浮粒子對格隆鉍粒子之比率的格隆鉍

組態之共懸浮液觀測

#	以毫克/毫升 計之 C_F	V_{PFOB} (%)	C_S (毫克/毫升) 懸浮粒子	懸浮粒子對格隆 鉍粒子之比率	共懸 浮液
4A	20	40	1.8	3.8	部分
	20	40	7.2	15	是
4B	40	40	3.0	1.9	部分
	40	40	1.8	3.8	部分
	40	40	3.0	3.8	是
	40	40	6.0	3.8	是
	40	40	9.0	5.6	是
	40	40	3.0	7.5	是
	40	40	6.0	7.5	是
	40	40	9.0	11.3	是
	40	40	6.0	15	是
	40	40	7.2	15	是
	40	40	9.0	22.5	是
4C	80	20	3.0	1.9	部分
	80	20	3.0	3.8	部分
	80	20	6.0	3.8	是
	80	20	9.0	5.6	是
	80	20	3.0	7.5	是
	80	20	6.0	7.5	是
	80	20	9.0	11.3	是
	80	20	6.0	15	是
	80	20	9.0	22.5	是
4D	80	40	1.8	3.8	部分
	80	40	7.2	15	是
4E	160	40	1.8	3.8	部分
	160	40	7.2	15	是

實例 5

格隆鉍 (GP) 粒子係如實例 1 中所述以噴射碾磨機微粒化且測試。50 體積%之微粒化粒子呈現小於 1.7 微米之光學直徑，90 體積%呈現小於 4.4 微米之光學直徑。

如實例 1 中所述以噴霧乾燥製得 6 個批組的懸浮粒子。組態 5A 係從乳液噴霧乾燥。組態 5B 係以類似方式，但使用二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼 (DPPC) 代替 DSPC 而製造。組態 5C 係從乙醇系乳液噴霧乾燥。用於組態 5D、5E 及 5F 的醣類係從水溶液噴霧乾燥。在表 5a 中提出所有組態的噴霧乾燥參數。

表 5a：在實例 5 中所使用之懸浮粒子組態

批次 #	粉末組成物 (% w/w)	進料組成物 (% v/v)	C _F (毫克/毫升)	噴霧乾燥參數			
				進料速度 (毫克/毫升)	T _{in} (°C)	T _{out} (°C)	總氣體流連 (公升/分鐘)
5A	93.5 % DSPC 6.5 % CaCl ₂	80 % H ₂ O 20 % PFOB	40	2.4	95	72	526
5B	92.9 % DPPC 7.1 % CaCl ₂	70 % H ₂ O 30 % PFOB	60	2.4	95	67	525
5C	100 % DSPC	95 % 乙醇 5 % PFOB	100	5	95	70	520
5D	100 % 乳糖	100 % H ₂ O	100	4	95	70	668
5E	100 % 菌藻糖	100 % H ₂ O	10	2.4	100	68	527
5F	100 % 菌藻糖	100 % H ₂ O	89	4	100	71	670

懸浮粒子的粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定。在表 5b 中提出不同組態之體積中位光學直徑 (VWD) 及幾何標準偏差 (GSD)。

表 5b：在實例 5 中所使用之懸浮粒子組態的特徵

批次 #	VMD (微米)	GSD	分離	共懸浮液	註釋
5A	3.6	1.8	膏狀物	是	在小瓶底部沒有或很少可見之晶體
5B	3.6	1.8	膏狀物	是	
5C	1.2	1.9	膏狀物	部分	
5D	1.7	2.3	沉降物	是	以懸浮粒子引起 GP 晶體沉降
5E	0.9	1.7	沉降物	是	
5F	1.7	2.4	沉降物	是	

懸浮粒子的電子顯微照片顯示各種總結在圖 3 中的形態。從乳液 5A 及 5B 噴霧乾燥之粒子具有高多孔性及低密度。從乙醇系溶液 5C 噴霧乾燥之 DSPC 粒子顯示出還更小的粒子尺寸，不具有顯著的多孔性，表明為高密度。所有的醣類產生不具有可見之多孔性的平滑粒子。組態 5E 由於其低進料濃度而具有如預計般最小的粒子。

定劑量吸入器係藉由秤出 4 毫克微粒化 GP 粒子及 60 毫克懸浮粒子至經塗佈之 15 毫升體積的玻璃小瓶中而調製。將貯罐以 63 微升閥 (Valois DF30/63 RCU, Les Vaudreuil, France) 軋花密封且經由閥桿以超壓填充 9.5 毫升 HFA 134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理 15 秒且在腕式作用搖動器上攪動 30 分鐘。製造僅具有懸浮粒子的額外吸入器作為每一組態的對照組。

在實例 5A、5B 及 5C 中的懸浮粒子具有比推進劑低的實際密度。彼等形成膏狀層且測試共懸浮液的存在，如

實例 4 中所述。以組態 5A 及 5B 的小瓶底部沒有可見之 GP 粒子。組態 5C 形成部分共懸浮液。

醣粒子沉降，因為彼等具有比推進劑更高的實際密度。然而，醣組態的所有對照小瓶皆顯示出比單獨的微粒化 GP 粒子明顯更快的沉降速度。在組態 5D、5E 及 5F 中，沉降速度類似於具有單獨的懸浮粒子之對照小瓶且比單獨的微粒化 GP 粒子更快，此論證 GP 晶體與懸浮粒子的締合作用。在該等情況中形成共懸浮液。圖 4 顯示組態 5D 的此行為的實例。在攪動之後觀測玻璃小瓶 1 分鐘。共懸浮液已經沉降而留下澄清的推進劑層，但是在含有單獨的 GP 的對照組中，大部分的晶體仍懸浮在推進劑中。

實例 6

格隆鉍（GP）係使用噴射碾磨機微粒化成 1.4 微米之體積中位光學直徑（ d_{50} ），以 90% 之類積分布（ d_{90} ）具有小於 3.0 微米之體積光學直徑。懸浮粒子係以類似於那些實例 1 中所述而製造。MDI 貯罐係使用以 FEP 塗佈之貯罐（Presspart, Blackburn, UK）製造，以提供具有每一致動作用 5.5 微克 GP 及每一致動作用 44 微克 GP 之計量供給之劑量的產物，其關聯每一致動作用約 4.5 微克 GP 及每一致動作用約 36 微克 GP 之從 50 微米 EPDM 閥（Bespak, King's Lynn, UK）的輸送劑量。調配物含有 6 毫克/毫升之懸浮粒子。使用藥物添加容器（DAV）的 MDI 製造係藉由先添加一半的懸浮粒子量，接著添加微結

晶狀 GP 及最後添加剩餘一半的懸浮粒子至頂端而完成。將材料在 < 10% RH 之濕度控制環境中添加至容器中。接著將 DAV 與 4 公升懸浮液容器連接，以 HFA 134a 推進劑沖洗且接著混合。將容器內的溫度在整個完整的批組生產期間維持在 21-23°C。在批組再循環 30 分鐘之後，經由閥以懸浮液混合物填充至貯罐中。接著任意選擇用於總體貯罐檢定法的樣品貯罐，以確保適當的調配物量。接著在最初的產物性能分析之前，先將新鮮製造之共懸浮液 MDI 批組處於一週的隔離期。另外，來自每一批組的貯罐承受溫度循環穩定性研究。使貯罐承受每 6 小時介於 -5°C 與 40°C 之間交替的溫度共經 84 次循環（3 週）期及 168 次循環期（6 週）。

測試每一批次通過有效期貯罐的輸送劑量均勻性且依照 USP <601> 以次代衝擊器（NGI）測試空氣動力學粒子尺寸分布。將以 NGI 所測量之最初及經溫度循環之空氣動力學粒子尺寸分布顯示於圖 5 及 6 中。亦顯示從閥桿與致動器（以致動器表示）及從進氣口（喉頭）與其吹嘴接頭所回收的藥物量。回收的質量以標稱劑量表示。在 168 次循環之後，% FPF（致動器外（ex-actuator））與最初沒有顯著的不同。在圖 6 中顯示細粒子分率的穩定性總結。細粒子分率經 168 次循環維持不變，例證本文所揭示之 GP 共懸浮液在整個 GP 劑量範圍內的穩定性。

表 6：在含有 HFA 134a 之 MDI 中的兩種劑量下與懸浮粒子共懸浮之結晶狀 GP 的細粒子分率之溫度循環穩定性

時間	每一致動作用 4.5 微克 (致動器外之%FPF)	每一致動作用 36 微克 (致動器外之%FPF)
最初	60.9	57.4
3 週(84 次循環)	61.9	58.0
6 週(168 次循環)	60.6	59.0

在圖 7 及 8 中顯示通過有效期 MDI 貯罐的輸送劑量。從貯罐前段至中段未觀測到任何輸送劑量的變化，而從貯罐中段至末段增加~10%之輸送劑量。從中段至末段的變化預料係基於當貯罐被傾空時的推進劑蒸發損失。圖 7 及 8 論證以 MDI 對每一致動作用低至 4.5 微克之劑量有滿意的輸送劑量均勻性。

實例 7

經製造之 MDI 貯罐含有 6 毫克/毫升之懸浮粒子濃度且根據實例 6 以 50 微升閥體積經每一致動作用提供 36 微克計量供給之劑量。微粒化 GP 具有分別 1.6 微米及 4.1 微米之 d_{50} 及 d_{90} ，且以類似於實例 1 中所述之方法製造懸浮粒子。可將沒有保護包裝的貯罐貯存在 25°C 與 60% RH 下且貯存為期 12 個月。測試每一批次通過有效期貯罐的輸送劑量均勻性及依照 USP <601>以次代衝擊器 (NGI) 測試空氣動力學粒子尺寸分布。空氣動力學粒子尺寸分布係在 2 週、1 個月、2 個月、3 個月、6 個月或 12 個月以

次代衝擊作用測定。在最初取樣的細粒子分率為 50.2%，作為致動器外的 GP 百分比。在 25°C 及 60% RH 下沒有鋁箔外包裹而貯存的整個 12 個月期間的任何時間未提到任何顯著的細粒子分率變化，在 12 個月之後具有 47.7% 之 FPF。圖 9 提供每一穩定性樣品完整的空氣動力學尺寸分布的看法，其例證希望的氣溶膠輸送一致性。在表 7 中顯示細粒子分率之總結。

表 7：在含有 HFA 134a 之 MDI 中的與懸浮粒子共懸浮之結晶狀 GP 的細粒子分率之穩定性，該 MDI 以沒有保護性包裝而貯存在 25°C 及 60% RH 下

時間點	%FPF(致動器外)
最初	50.2
2 週	46.1
1 個月	42.0
2 個月	46.0
3 個月	48.9
6 個月	47.7
12 個月	47.7

實例 8

如實例 6 中所述調製每一致動作用含有 36 微克的格隆銨 MDI 貯罐，包裝在含有乾燥劑的熱密封之鋁箔外包裹中，且經 6 週循環（在 ~5°C 下 6 小時及在 40°C 下 6 小時）。在 0、2、4 及 6 週時間點測試格隆銨通過使用的輸送劑量均勻性。每一批次的每一期間的格隆銨平均輸送劑量係在 ±15% 之平均值內，有一個例外，如在圖 10 中所論

證。在 168 次溫度循環之後，如以 NGI 所測量之空氣動力學粒子尺寸分布維持不變，如圖 11 中所示。

實例 9

如實例 6 中所述調製每一致動作用含有 24 微克的格隆鉍 MDI 貯罐，在 50°C 及周圍濕度下貯存 6 週。另一批次在 40°C 及 75% 相對濕度下貯存 12 週。最初細粒子分率 (FPF) 為 59.3%。在 50°C 下貯存 6 週之貯罐的 58.4% 之 FPF 與該最初分率相比未經改變。在 40°C 下貯存的批次之最初 FPF 在 8 及 12 週之後維持不變，分別為 56.8 及 57.6% 之 FPF。在圖 12 中顯示如以 NGI 所測量之空氣動力學粒子尺寸分布。與 3.54 微米之最初值相比，MMAD 在 50°C 下 6 週之後維持相對不變，3.94 微米，且在 40°C 下至多 12 週為 3.84 微米。另外，FPF 及從閥桿與致動器及從進氣口（喉頭）與其吹嘴接頭所回收之格隆鉍量在上升溫度下經 3 個月維持相對不變，如圖 12 中所示。

實例 10

調製如本文所述之含有福莫特羅富馬酸鹽之醫藥組成的定劑量吸入器。將福莫特羅富馬酸鹽 (±) -2-羥基-5-[(1RS)-1-羥基-2-[[(1RS) -2- (4-甲氧基苯基) -1-甲基乙基]-胺基]乙基]甲醯胺苯富馬酸鹽 (亦已知為 (±) -2'-羥基-5'-[(RS) -1-羥基-2-[[(RS) -對-甲氧基- α -甲基苯乙基]-胺基]乙基]甲醯胺苯富馬酸鹽二水合物) 微粒

化，以形成活性劑粒子。微粒子福莫特羅富馬酸鹽（FF）的粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定。50 體積%之微粒化粒子呈現小於 1.6 微米之光學直徑，且 90 體積%呈現小於 3.9 微米之光學直徑。

懸浮粒子係如下方式製造：製備以磷脂穩定的 503 毫升水包氟碳之 PFOB（全氟辛基溴化物）溶液。將 20.6 公克磷脂（DSPC（1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼））及 1.9 公克氯化鈣在 400 毫升熱水（75℃）中使用高剪切混合器均質化。在均質化期間緩慢添加 100 毫升 PFOB。接著將所得粗乳液使用高壓均化器（C3 型，Avestin, Ottawa, CA）在至多 170 MPa 之壓力下經過 5 次進一步均質化。

將乳液使用下列的噴霧乾燥條件在氮氣中噴霧乾燥：95℃之入口溫度，71℃之出口溫度，2.4 毫升/分鐘之乳液進料速度，498 公升/分鐘之總氣體流速。懸浮粒子的粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定。50 體積%之懸浮粒子小於 3 微米，分布的幾何標準偏差為 1.9。

定劑量吸入器係藉由秤出微粒化活性劑粒子及懸浮粒子的目標質量至 15 毫升體積的經塗佈之玻璃小瓶中而調製。在表 8 中提出 3 種不同組態的目標質量及假定佔致動器沉積量的 20%之目標輸送劑量。將每一組態的額外玻璃小瓶以分別的 FF 活性劑粒子量填充，沒有任何懸浮粒子。將貯罐以 63 微升閥（Valois, Les Vaudreuil, France）軋花密封且經由閥桿以超壓填充 11 公克 HFA 134a

(1,1,1,2-四氟乙烷) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理 15 秒且在腕式作用搖動器上攪動 30 分鐘。

表 8：實例 10 的福莫特羅富馬酸鹽共懸浮液的標準劑量

組態 #	FF 活性劑 粒子(毫克/貯罐)	懸浮粒子 (毫克/貯罐)	目標輸送 劑量(微克)	懸浮粒子對活性 粒子之比率
6A	300	50	1.7	167
6B	860		4.6	58
6C	3010		16.5	16.6

共懸浮之組態 (6A、6B、6C) 的目視觀測未顯示形成活性劑粒子的結晶狀 FF 的沉降作用。懸浮液緩慢地絮凝且形成均勻的單一膏狀層。單獨的微粒化活性劑粒子以所有的測試濃度皆快速沉降。在圖 13 中顯示共懸浮液及以星號指明的傳統比較器懸浮液之照片。將小瓶以不攪動而留置 24 小時沉降。在任何共懸浮液小瓶的底部沒有看見任何 FF 晶體。

結果顯示 FF 晶體與懸浮粒子締合。在 FF 粒子與懸浮粒子之間的締合作用具有足以克服浮力的強度，因為 FF 粒子未從懸浮粒子分離且在三種不同配方組態的每一者中成功地抑制活性劑粒子沉降。

實例 11

福莫特羅富馬酸鹽 MDI 組成物係根據本發明所製備。微粒化福莫特羅富馬酸鹽係於商業上獲得且如實例 1

中所述而測量的其粒子尺寸分布分別以 0.6、1.9 和 4.4 微米之 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90} 及 2.0 之跨距特徵化。所使用之懸浮粒子係以實例 1 中所述之類似方式製備。使用藥物添加容器 (DAV) 的 MDI 製造係藉由先添加一半的懸浮粒子量，接著添加微結晶狀 FF 及最後添加剩餘一半的懸浮粒子至頂端而完成。將材料在 $<10\%$ RH 之濕度控制環境中添加至 DAV 中。接著將 DAV 與 4 公升懸浮液容器連接。接著漿液係藉由將已知量的 HFA-134a 推進劑 (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 添加至 DAV 中，接著從懸浮液容器移出且溫和旋轉而形成。接著將漿液轉移回到懸浮液混合容器中且以額外的 HFA-134a 稀釋，以葉輪溫和攪拌而形成目標濃度的最終懸浮液。將容器內的溫度在整個完整的批組生產期間維持在 $21-23^{\circ}\text{C}$ 。在批組再循環 30 分鐘之後，將懸浮液混合物經由 50 微升 EPDM 閥 (Bespak, King's Lynn, UK) 填充至以氟化乙烯聚合物 (FEP) 塗佈之 14 毫升鋁貯罐 (Presspart, Blacmburn, UK) 中。接著任意選擇用於總體貯罐檢定法的樣品貯罐，以確保適當的調配物量。

接著在最初的性能分析之前，先將新鮮製造之共懸浮液 MDI 批組處於一週的隔離期。依照 USP $<601>$ (美國藥典專題論文 601) 評定氣溶膠性能。使用在 30 公升/分鐘之流速下操作之次代衝擊器 (NGI) 測定粒子尺寸分布。將樣品貯罐安置在具有兩個耗損致動作用及兩個額外的耗損引動之致動作用的致動器中。在具有安裝 USP 喉

頭的 NGI 中收集 5 次致動作用。將閥、致動器、喉頭、NGI 杯、階段及濾器以體積分配的溶劑沖洗。樣品溶液係使用藥物特異性層析法檢定。細粒子分率係使用通過濾器的 3 個階段之總和定義。通過使用測試的輸量劑量均勻性係使用如以 USP <601>所述之劑量均勻性取樣裝置執行。收集兩次致動作用且在使用前段、中段與末段時檢定。

圖 14 顯示在每一致動作用 4.8 微克目標劑量之 FF 的共懸浮液之輸送劑量均勻性。以致動作用的前段、中段及末段的每一致動作用的個別輸送劑量係在 25% 之平均輸送劑量內，如圖 14 中所論證。

實例 12

福莫特羅富馬酸鹽 MDI 組成物係根據本發明所製備。微粒化福莫特羅富馬酸鹽係於商業上獲得且如實例 1 中所述而測量的其粒子尺寸分布分別以 0.6、1.9 和 4.4 微米之 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90} 及 2.0 之跨距特徵化。所使用之懸浮粒子係以實例 1 中所述之類似方式製備。MDI 的製造係如實例 11 中所述而完成。

依照 USP <601>評定氣溶膠性能。使用在 30 公升/分鐘之流速下操作之次代衝擊器 (NGI) 測定粒子尺寸分布。將樣品貯罐安置在具有兩個耗損致動作用及兩個額外的耗損引動之致動作用的致動器中。在具有安裝 USP 喉頭的 NGI 中收集 5 次致動作用。將閥、致動器、喉頭、NGI 杯、階段及濾器以體積分配的溶劑沖洗。樣品溶液係

使用藥物特異性層析法檢定。細粒子分率係使用通過濾器的 3 個階段之總和定義。在製造之後及在 25°C 與 75% RH（未經保護之貯罐）及 40°C 與 75% RH（以鋁箔袋包裹的經保護之貯罐）下貯存 3 個月之後，評估 FF 共懸浮液調配物的空氣動力學粒子尺寸分布。在圖 15 中所示之空氣動力學粒子尺寸分布論證所述之組成物顯現希望的穩定性特徵，甚至在加速條件下。

實例 13

評估在根據實例 11 所製備之共懸浮液調配物中所包括之福莫特羅富馬酸鹽（FF）的化學穩定性。將含有 HFA 134a 之 FF MDI 貯罐以鋁箔袋外包裹且在 25°C 與 60% 相對濕度及 40°C 與 75% 相對濕度下分別貯存 13 及 6 個月。同樣將含有 HFA 227ea 之 FF MDI 貯罐以鋁箔袋外包裹且在 25°C 與 60% 相對濕度及 40°C 與 75% 相對濕度下貯存 6 個月。雜質 F、FF 的特徵降解產物及總雜質的量係以如下的反相 HPLC 測定：將每一貯罐驟冷，切開且將貯罐內容物轉移至離心管中；將內容物溶解在有機溶劑中，接著將水性溶劑添加至來自溶液的沉澱賦形劑（DSPC）中；將溶液離心，以產生澄清的上清液；且將每一樣品溶液使用 C18 管柱，4.6×150 毫米及 3.0 微米粒子尺寸分析。將管柱溫度維持在 30°C。注射體積為 20 微升，將流速設定在 1 毫升/分鐘且藉由測定在 214 奈米下的 UV 吸收而偵測。使用混合 pH 3.1 之水性磷酸鹽緩衝液與乙腈之

梯度，前 27 分鐘以 17% 乙腈，接著以 50% 乙腈經 30 秒，接著以 75% 乙腈經 6.5 分鐘及以 17% 乙腈經 8 分鐘。雜質係以福莫特羅峰面積的面積百分比記述（在適當時以相對反應因子校準）。如圖 16（或表 9 與 10）中所示，使用懸浮在 HFA 134a 中的結晶狀 FF 活性劑粒子與懸浮粒子所製備之共懸浮液在 25°C 之溫度與 60% 相對濕度下具有 18 個月的化學穩定性，對照之下，噴霧乾燥的無共懸之福莫特羅調配物在相同的貯存條件下顯示出較快的降解速度。結晶狀 FF 活性劑粒子同樣在 HFA 227a 中形成化學穩定的共懸浮液，如表 11 中所示。

表 9：在外包裹於鋁箔袋中的含有 HFA 134a 之 FF MDI 中的噴霧乾燥之 FF 懸浮粒子在 25°C /60% RH 下的化學穩定性

時間(月)	0	2	3	12	18
雜質 F(%)	ND	0.12%	0.04%	1.16%	2.77%
總雜質(%)	0.62%	1.42%	1.75%	2.33%	4.39%

ND=未偵測

表 10：在外包裹於鋁箔袋中的含有 HFA 134a 之 FF MDI 中與懸浮粒子共懸浮之結晶狀 FF 在 25°C /60% RH 下的化學穩定性

時間(月)	0	1	2	3	6	10	13
雜質 F(%)	0.05%	0.08%	0.08%	0.14%	0.06%	0.22%	0.35%
總雜質 (%)	0.44%	0.32%	0.32%	0.37%	0.18%	0.45%	0.64%

在 40°C /75% RH 下，外包裹於鋁箔袋中

時間(月)	0	1	2	3	6
雜質 F(%)	0.05%	0.11%	0.31%	1.18%	1.74%
總雜質 (%)	0.44%	0.41%	0.75%	1.58%	2.54%

表 11：在外包裹於鋁箔袋中的含有 HFA 227a 之 FF MDI 中與懸浮粒子共懸浮之結晶狀 FF 在 25°C /60% RH 下的化學穩定性

時間(月)	0	1	2	3	6
雜質 F(%)	0.04	0.06	0.07	0.13	0.05
總雜質(%)	0.4	0.3	0.3	0.4	0.1

在 40°C /75% RH 下，外包裹於鋁箔袋中

時間(月)	0	1	2	3	6
雜質 F(%)	0.04	0.08	0.18	0.80	1.14
總雜質 (%)	0.40	0.39	0.53	1.13	1.56

實例 14

在本發明實例中所使用之微粒化福莫特羅富馬酸鹽二水合物 (FF) (Inke, S. A., Barcelona, Spain) 具有以雷射繞射法之粒子尺寸分布，以 50 體積%之微粒化粒子呈

現小於 1.9 微米之光學直徑，90 體積 % 呈現小於 4.1 微米之光學直徑。如實例 1 中所述以噴霧乾燥製造 4 個批組的懸浮粒子。所有 4 個批組皆從水溶液噴霧乾燥；在表 12 中提出溶液濃度及噴霧乾燥參數。

表 12：在實例 14 中所使用之懸浮粒子組態

#	粉末組成物	毫克/毫升計之 C_f	噴霧乾燥參數				粒子尺寸分布	
			以毫升/分鐘計之 進料速度	°C 計 之 T_{in}	°C 計 之 T_{out}	標準公升/分鐘計之總 氣體流速	微米計 之 VMD	GSD
XA	100%菌藻糖	80	10	150	82	385	1.62	2.20
XB	100%HP- β - 環糊精	80	10	100	68	885	1.61	2.21
XC	100%Ficoll PM 70	80	10	100	70	885	1.19	2.27
XD	100%菊糖	80	10	100	70	885	1.23	2.20

共懸浮液的粒子尺寸分布係以雷射繞射法策定。在表 12 中提出體積中位光學直徑 (VMD) 及幾何標準偏差 (GSD)。

懸浮粒子的電子顯微照片顯示各種形態且顯示於圖 17 至圖 20 中，以圖 17 提供菌藻糖懸浮粒子的照片，圖 18 提供 HP- β -環糊精懸浮粒子的照片，圖 19 提供 Ficoll MP70 懸浮粒子的照片及圖 20 提供菊糖懸浮粒子的照片。菌藻糖粒子似乎為具有平滑表面的球形。HP- β -環糊精粒子顯示出廣闊的表面皺紋，聯想為具有中心核的部分變形外部。Ficoll MP70 及菊糖粒子顯現一些表面粗糙度，但

是通常為球形。

定劑量吸入器係藉由秤出 0.9 毫克微粒化 FF 活性劑粒子及 60 毫克懸浮粒子至經塗佈之 15 毫升體積的玻璃小瓶中而調製。將 FF 與表 12 的四種懸浮粒子每一類型組合。將貯罐以 50 微升閥 (Valois DF31/50 RCU, Les Vaudreuil, France) 軋花密封且經由閥桿以超壓填充 10 毫升 HFA 推進劑 134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理 30 秒且在腕式作用搖動器上攪動 30 分鐘。填充僅含有懸浮粒子及僅活性劑粒子的額外吸入器作為每一組態的對照組。

結晶狀 FF 在室溫下具有比推進劑 134a 更高的密度，與在本發明實例中的所有四種懸浮粒子一樣。因此，FF 及懸浮粒子二者在室溫下沉降至吸入器底部。為了以成為共懸浮液必要的活性劑-懸浮劑粒子交互作用測試該等吸入器，將吸入器插入在 $\leq -10^{\circ}\text{C}$ 下的乙醇浴中 (導致增加的推進劑密度) 且允許經最少 30 分鐘達到平衡。在此溫度下，FF 活性劑粒子具有比推進劑更低的密度且因此在推進劑體積的頂端結成膏狀物，同時所有四種懸浮劑粒子皆維持沉降在推進劑體積的底部。

所測試之組態及觀測結果呈現於表 13 中。FF 活性劑粒子單獨形成推進劑體積頂端的膏狀層，而菌藻糖、HP- β -環糊精、菊糖及 Ficoll MP70 粒子全部皆單獨沉降至玻璃小瓶的底部。與菌藻糖懸浮粒子組合的 FF 活性劑粒子形成單一沉降層，沒有粒子結成膏狀物或漂浮在推進劑

中，表明 FF 粒子與菌藻糖懸浮粒子交互作用且形成共懸浮液。在 FF 粒子與 HP- β -環糊精懸浮粒子組合的例子中，有些混濁度出現在推進劑中，類似於在僅有懸浮粒子的對照小瓶中的觀測。另外，觀測到有些漂浮的絮狀物，其可能為 FF 粒子；然而，該等絮狀物導致相對於對照組而少量的固體團塊，表明有些（若非全部）FF 粒子與懸浮劑粒子交互作用。與菊糖懸浮粒子組合的 FF 粒子形成單一沉降層，表明形成共懸浮液。雖然有些混濁度出現在此組態中，但是在僅有菊糖的對照小瓶中觀測到類似的混濁。與 Ficoll MP70 懸浮粒子組合的 FF 活性劑粒子形成在小瓶底部的沉降層，表明形成共懸浮液。雖然在此組態中觀測到有些混濁度及漂浮的絮狀物，但是在僅有 Ficoll 的對照小瓶中觀測到類似的混濁度及常出現的絮狀物。

表 13：測試之組態及觀測結果的總結

容器 ID	在 10 毫升 p134a 中的含量	懸浮粒子對活性劑粒子之比率	觀測註釋， ≤-10°C	共懸浮液
0-FF	0.9 毫克 FF	n/a	頂端結成膏狀物	n/a
T	60 毫克菌藻糖	n/a	沉降至底部	n/a
T-FF	60 毫克菌藻糖， 0.9 毫克 FF	67	沉降層；沒有粒子結成膏狀物	是
C	60 毫克 HP-β-環糊精	n/a	沉降至底部；有些混濁度	n/a
C-FF	60 毫克 HP-β-環糊精， 0.9 毫克 FF	67	大部分在底部沉降層中的固體；有些混濁度；有些漂浮的絮狀物存在	部分
I	60 毫克菊糖	n/a	沉降至底部；有些混濁度	n/a
I-FF	60 毫克菊糖， 0.9 毫克 FF	67	沉降層；沒有粒子結成膏狀物；有些混濁度	是
F	60 毫克 Ficoll PM70	n/a	沉降至底部；有些漂浮絮狀物	n/a
F-FF	60 毫克 Ficoll PM70， 0.9 毫克 FF	67	沉降層；非常少漂浮的絮狀物	是

實例 15

生產包括格隆鉍（GP）及福莫特羅富馬酸鹽（FF）活性劑粒子的共懸浮液組成物且調製併入共懸浮液組成物的 MDI。所生產之共懸浮液組成物包括 GP 活性劑粒子、FF 活性劑粒子或 GP 與 FF 活性劑粒子二者的組合。GP 及 FF 材料係以微粒化結晶狀材料供給，具有如表 14 中所示之粒子尺寸分布。

懸浮粒子係經由噴霧乾燥具有 80 毫克/毫升之原料濃

度的乳液所製造，該乳液為 93.44% 之 DSPC (1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼) 與 6.56% 之無水氯化鈉之組成物 (相當於 2:1 之莫耳/莫耳比率的 DSPC: CaCl₂)。在乳液製備期間，將 DSPC 及 CaCl₂ 以 8000-10000 rpm 之高剪切混合器分散在含有熱水 (80±3°C) 的容器中，在過程期間緩慢添加 PFOB。接著將乳液在高壓均化器中 (10000-25000 psi) 經 6 次加工。接著將乳液經由配備有 0.42" 之霧化器噴嘴的噴霧乾燥器以設定 18 SCFM 之霧化器氣流噴霧乾燥。將乾燥氣流速度設定至 72 SCFM，具有 135°C 之入口溫度，70°C 之出口溫度及 58 毫升/分鐘的乳液流速。

共懸浮液係藉由先分配適量的微粒化 GP 與 FF 活性劑粒子及將粒子懸浮至內部有濕度控制室 (RH < 5%) 的藥物添加容器 (DAV) 中而製備。在本發明實例中，將懸浮粒子以三個等份量添加，分別在第一個添加之後插入 GP 的添加及第二個添加之後插入 FF 的添加。接著將 DAV 在氮氣下密封且連接至含有 12 公斤 HFA-134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 的懸浮液容器。接著漿液係藉由將 0.5-1 公斤 HFA-134a 添加至 DAV 中，接著將其從懸浮液容器移出且溫和旋轉而形成。接著將漿液轉移回到懸浮液混合容器中且以額外的 HFA-134a 稀釋，以葉輪溫和攪拌而形成目標濃度的最終懸浮液。接著將懸浮液在開始填充之前以最短的時間經由幫浦再循環至填充系統中。在整個填充過程期間持續混合及再循環。將 50 微升

閥 (Bespak, King's Lynn, UK) 放置在以氟化乙烯聚合物 (FEP) 塗佈之 14 毫升鋁貯罐 (Presspart, Blacmburn, UK) 上，且接著藉由真空軋花法，或 HFA-134a 沖洗法及接著閥軋花法以空氣沖洗。接著將軋花之貯罐以計量筒調整的適量懸浮液通過閥填充。

表 14：格隆鈹及福莫特羅富馬酸鹽粒子尺寸分布

名稱	d ₁₀ (微米)	d ₅₀ (微米)	d ₉₀ (微米)	跨距
FF API	0.6	1.9	4.1	1.8
GP API	0.5	1.3	3.0	1.9

調製含有在此實例中所述之二元共懸浮液的 MDI，以含有兩種不同劑量的 GP 及 FF。製備第一回的二元共懸浮液組成物，以提供每一致動作用 18 微克 GP 及每一致動作用 4.8 微克 FF（“低劑量”），且製備第二回的二元共懸浮液組成物，以提供每一致動作用 36 微克 GP 及每一致動作用 4.8 微克 FF（“高劑量”）。除了二元共懸浮液組成物以外，製備包括單一種活性劑粒子的共懸浮液。該等組成物包括 GP 活性劑粒子或 FF 活性劑粒子且被稱為“單”或“單療法”共懸浮液。如以二元共懸浮液所述製備單療法共懸浮液組成物，除了彼等僅包括一種活性劑粒子（GP 或 FF）以外。製備單療法共懸浮液且調製單療法 MDI，以提供下列靶定之輸送劑量：每一致動作用 18 微克 GP 及每一致動作用 0.5、1.0、3.6 或 4.8 微克 FF。提供每一致動作用 0.5 微克 FF 及 1 微克 FF 的組成物及 MDI

被稱為“超低”劑量且以類似方式以 4 公升規模製造。

以含有根據此實例所製備之共懸浮液組成物所達成之藥物特異性空氣動力學尺寸分布係如實例 1 中所述而測定。在圖 21 中論證從低及高劑量二元共懸浮液所獲得的 GP 之空氣動力學尺寸分布的比例性以及在二元與單療法共懸浮液之間的等效性。在相同的方式中，在圖 22 中論證從包括超低、低及高劑量組成物的二元及單療法共懸浮液所獲得的 FF 之空氣動力學尺寸分布的比例性。

亦如實例 1 中所述測量超低劑量 FF 單療法 MDI 的輸送劑量均勻性。含有每一致動作用 0.5 微克及每一致動作用 1.0 微克 FF 的 MDI 之 DDU 顯示於圖 23 中。甚至在超低劑量下達成希望的劑量輸送均勻性。

實例 16

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

懸浮粒子係如下方式製造: 製備以磷脂穩定的 150 毫升水包氟碳之 PFOB (全氟辛基溴化物) 溶液。將 12.3 公克磷脂 (DSPC (1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽

鹼)) 及 1.2 公克氯化鈣在 100 毫升熱水 (70°C) 中使用高剪切混合器均質化。在均質化期間緩慢添加 65 毫升 PFOB。接著將所得粗乳液使用高壓均化器 (C3 型, Avestin, Ottawa, CA) 在至多 140 MPa 之壓力下經過 3 次進一步均質化。

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

定劑量吸入器係藉由秤出 2 毫克 SX 活性劑粒子及 60 毫克懸浮粒子至以氟化乙烯聚合物 (FEP) 塗佈之 19 毫升體積的鋁貯罐 (Presspart, Blackburn, UK) 中而調製。懸浮粒子對活性劑粒子之比率為 30。假定佔致動器沉積量的 20% 之目標輸送劑量為 10 微克。將貯罐以 63 微升閥 (#BK 357, Bepak, King's Lynn, UK) 軋花密封 (crimp sealed) 且經由閥桿以超壓填充 10 毫升 HFA 134a (1,1,1,2-四氟乙烷) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理 15 秒且在腕式作用

搖動器上攪動 30 分鐘。貯罐配備具有 0.3 毫米孔口的聚丙烯致動器（#BK 636, Bepak, King's Lynn, UK）。使用包括僅以微粒化 SX 填充之 15 毫升玻璃小瓶調製以目視觀測懸浮液品質的額外吸入器。如實例 1 中所述評定氣溶膠性能。MMAD 為 3.7 微米及細粒子分率為 48%。因為形成活性劑粒子的 SX 晶體與推進劑在 15°C -20°C 下具有幾乎吻合的密度。在水浴中加熱至多 30°C -35°C 的玻璃小瓶進行目視觀測。在該等條件下，單獨調配的 SX 活性劑粒子快速沉降，但是未在共懸浮液小瓶的底部看見 SX 晶體。

微粒化沙美特羅羧萘甲酸鹽活性劑粒子係經由與根據本文所提供之揭示內容調配之低密度的懸浮粒子締合而共懸浮。在沙美特羅晶體與懸浮粒子之間的締合作用具有足以克服浮力的強度，因為觀測到晶體的沉降受到抑制。

實例 17

微粒化氟替卡松丙酸鹽（S-（氟甲基）6^α,9-二氟-11^β-17-二羥基-16^α-甲基-3-酮基雄-1,4-二烯-17^β-硫代甲酸鹽，17-丙酸鹽）係經由製造商（Hovione FarmaCiencia SA, Loures Portugal）微粒化而取得且被用作為活性劑粒子。氟替卡松丙酸鹽（FP）的粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定。50 體積%之微粒化粒子呈現小於 2.6 微米之光學直徑，90 體積%呈現小於 6.6 微米之光學直徑。

定劑量吸入器係如實例 16 中所述而調製。將推進劑

類型、填充重量、懸浮粒子對活性劑粒子之比率及 6 種組態的致動器外目標劑量陳列於表 15 中。使用 15 毫升玻璃小瓶調製以目視觀測懸浮液品質的額外吸入器。兩種比較器玻璃小瓶僅以在 HFA 134a 或 HFA 227ea 中的微粒化 FP 填充。

表 15：實例 17 的組態及氣溶膠性能

#	HFA	毫克計之 FP 填充重 量	懸浮粒子對活 性劑粒子之比 率	微克計之致動 器外目標劑量	% 計之 FPF	微米計之 MMAD
9A	134a	8	7.5	40	34	4.1
9B	227ea				31	4.6
9C	134a	16	3.75	80	33	4.5
9D	227ea				36	4.5
9E	134a	30	2	150	30	4.9
9F	227ea				31	4.9

氣溶膠性能係如實例 1 中所述而評定。將結果顯示於表 15 中。該等共懸浮液係由具有相對粗的粒子尺寸分布的微粒化 FP 所製得。MMAD 比較大且隨 FP 濃度增加而趨向上升，但是仍在可用於呼吸道藥物輸送的範圍內。未在推進劑類型之間觀測到顯著的差異。

在 HFA 134a 中的共懸浮之組態（9A、9C 及 9E）的目視觀測未顯示出形成活性劑粒子之藥物晶體的沉降作用。懸浮液緩慢地絮凝且形成均勻的單一膏狀層。對照之下，在 HFA 134a 中的微粒化 FP 沉降。用於 HFA 227ea 中的組態測試係在 35-40°C 下進行，係如實例 16 中如述，

因爲 FP 與此推進劑在室溫下具有幾乎吻合的密度。在上升溫度下，微粒化 FP 活性劑粒子沉降在 HFA 227ea 中，但是未在組態 9B、9D 及 9F 中看到任何活性劑粒子沉降。結果顯示在根據本文所提供之揭示內容調配時，氟替卡松丙酸鹽在兩種測試的推進劑中與懸浮粒子形成共懸浮液。

實例 18

敘述沙美特羅羥萘甲酸鹽（SX）活性劑粒子與氟替卡松丙酸鹽（FP）活性劑粒子的組合產物以共懸浮液形式的調配作用。FP 與 SX 二者係以微粒化結晶狀粒子存在於推進劑中。兩種微粒化活性劑粒子與噴霧乾燥之懸浮粒子共懸浮。

所使用之氟替卡松丙酸鹽及沙美特羅羥萘甲酸鹽分別如實例 16 及 17 中所述。

懸浮粒子與實例 16 中所使用者爲相同批次，懸浮粒子的製造及特徵敘述於該實例中。

定劑量吸入器係藉由秤出微粒化氟替卡松丙酸鹽與沙美特羅羥萘甲酸鹽及懸浮粒子的目標質量至以氟化乙烯聚合物（FEP）塗佈之 19 毫升體積的鋁貯罐（Presspart, Blackburn, UK）中而調製。將貯罐以 63 微升閥（#BK 357, Bepak, King's Lynn, UK）軋花密封且經由閥桿以超壓填充 10 毫升 HFA 134a（1,1,1,2-四氟乙烷）（Ineos Fluor, Lyndhurst, UK）。在注射推進劑之後，將貯罐經聲

波處理 15 秒且在腕式作用搖動器上攪動 30 分鐘。貯罐配備具有 0.3 毫米孔口的聚丙烯致動器（#BK 636, Bepak, King's Lynn, UK）。氣溶膠性能係在製造之後旋即依照 USP 601 評定，如在先前的實例 1 中所述。將結果記述於下表 16 中。

表 16：實例 18 的氟替卡松丙酸鹽（FP）與沙美特羅羥萘甲酸鹽（SX）的共懸浮液的結果

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

*未觀測到趨向

氟替卡松丙酸鹽活性劑粒子及沙美特羅羥萘甲酸鹽活性劑粒子之 MMAD 可接受，且類似於分別在實例 16 及 17 中所述各自的單療法共懸浮液的氣溶膠性能。測試通過使用的輸送劑量均勻性，且所有個別的輸送劑量皆在 ± 20% 之平均值內，在 6.1% 之相對標準偏差下。

共懸浮液的目視觀測係在玻璃小瓶中進行，如實例 16 中所述。未觀測到活性劑粒子沉降。懸浮液緩慢絮凝且形成均勻的單一膏狀層。

實例 19

敘述沙美特羅羥萘甲酸鹽（SX）活性劑粒子與氟替

卡松丙酸鹽（FP）懸浮粒子的組合產物以共懸浮液形式的調配作用。SX 係以微粒化結晶狀活性劑粒子存在於推進劑中。其與併入微粒化 FP 的噴霧乾燥之懸浮粒子共懸浮。爲了達成此作用，將 FP 晶體懸浮在用於製造以脂質爲基的懸浮粒子之原料中。

用於形成在此實例中被稱爲活性劑粒子及懸浮粒子的氟替卡松丙酸鹽及沙美特羅羥萘甲酸鹽分別如實例 16 及 17 中所述。

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

定劑量吸入器係藉由秤出微粒化沙美特羅羥萘甲酸鹽活性劑粒子及氟替卡松丙酸鹽懸浮粒子的目標質量至以氟化乙烯聚合物（FEP）塗佈之 19 毫升體積的鋁貯罐（Presspart, Blackburn, UK）中而調製。將貯罐以 63 微升閥（#BK 357, Bepak, King's Lynn, UK）軋花密封且經由閥桿以超壓填充 10 毫升 HFA 134a（1,1,1,2-四氟乙烷）

(Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理 15 秒且在腕式作用搖動器上攪動 30 分鐘。貯罐配備具有 0.3 毫米孔口的聚丙烯致動器 (#BK 636, Bepak, King's Lynn, UK)。氣溶膠性能係在製造之後旋即依照 USP <601>評定，如在先前的實例 1 中所述。將結果記述於下表 17 中。

表 17：沙美特羅羥萘甲酸鹽 (SX) 活性劑粒子與含有氟替卡松丙酸鹽的懸浮粒子的共懸浮液的結果

FP-懸浮濃度	FP 的目標輸送劑量	SX 的目標輸送劑量	FP DDU	SX DDU	FP FPF	SX FPF	FP MMAD	SX MMAD
4.2 毫克/毫升	60 微克	13 微克	9.0% RSD*	13% RSD*	55%	51%	2.8 微米	3.0 微米

*略趨向上升

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

實例 20

布地奈德 (16,17-(亞丁基雙(氧基))-11,21-二羥基-, (11-β,16-α)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮) 係經由製

造商 (AARTI, Mumbai, India) 微粒化而取得且被用作為活性劑粒子。布地奈德的粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定。50 體積%之微粒化粒子呈現小於 1.9 微米之光學直徑，90 體積%呈現小於 4.3 微米之光學直徑。

莫米松糠酸鹽 (9 α ,21-二氫-11 β ,17-二羥基-16 α -甲基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮 17-(2-糠酸鹽)) 係經由製造商 (AARTI, Mumbai, India) 微粒化而取得且被用作為活性劑粒子。布地奈德的粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定。50 體積%之微粒化粒子呈現小於 1.6 微米之光學直徑，90 體積%呈現小於 3.5 微米之光學直徑。

懸浮粒子係如實例 1 中所述而製造。將乳液使用下列的噴霧乾燥條件在氮氣中噴霧乾燥：95°C 之入口溫度，72°C 之出口溫度，2.4 毫升/分鐘之乳液進料速度及 498 公升/分鐘之總氣體流速。

定劑量吸入器係藉由秤出微粒化活性劑粒子及懸浮粒子的目標質量至經塗佈之 15 毫升體積的玻璃小瓶中而調製。將貯罐以 63 微升閥 (Valois, Les Vaudreuil, France) 軋花密封且經由閥桿以超壓填充 9.2 公克 HFA 134a (1,1,1,2-四氟乙烷) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理 15 秒且在腕式作用搖動器上攪動 30 分鐘。貯罐配備具有 0.3 毫米孔口的聚丙稀致動器 (#BK 636, Bepak, King's Lynn, UK)。氣溶膠性能係在製造之後旋即依照 USP <601>評定，如在先前的實例 1 中所述。將結果記述於下表 17 中。懸浮液濃度

就布地奈德活性劑粒子為 0.8 毫克/毫升，就莫米松糠酸鹽活性劑粒子為 1.1 毫克/毫升及就懸浮粒子為 6 毫克/毫升。懸浮粒子對活性劑粒子之比率就布地奈德為 7.5 及就莫米松糠酸鹽為 5.5。致動器外目標劑量就布地奈德為 40 微克及就莫米松糠酸鹽為 55 微克。

共懸浮之組態的目視觀測未顯示出任何活性劑粒子沉降。懸浮液絮凝且形成膏狀層。將小瓶以不攪動而留置 16 小時沉降。在共懸浮液小瓶的底部沒有看見任何活性劑粒子。在活性劑粒子與懸浮粒子之間的締合作用具有足以克服浮力的強度，因為成功地抑制活性劑粒子的沉降。

實例 21

製備且評估如本文所述之示例性共懸浮液組成物。組成物包括格隆鉍（GP）與福莫特羅富馬酸鹽（FF）活性劑的組合。GP 係以微粒化結晶狀活性劑粒子存在於推進劑中。其與包括配置在形成懸浮粒子之材料內的 FF 的噴霧乾燥之懸浮粒子共懸浮。為了達成此作用，將 FF 晶體溶解在用於製造以脂質為基的懸浮粒子之原料中。

GP 活性劑粒子係藉由將格隆鉍使用噴射碾磨機微粒化而形成。格隆鉍活性劑粒子的粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定。50 體積%之活性劑粒子呈現小於 1.7 微米之光學直徑，而 90 體積%小於 3.5 微米之光學直徑。

含有 FF 之懸浮粒子係如下方式製造：製備以磷脂穩定的 654 毫升水包氟碳之 PFOB（全氟辛基溴化物）溶

液；將 26.5 公克磷脂（DSPC（1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼））及 2.4 公克氯化鈣在 276 毫升熱水（80 °C）中使用高剪切混合器均質化；在均質化期間緩慢添加 142 毫升 PFOB。接著將所得粗乳液使用高壓均化器（C3 型，Avestin, Ottawa, CA）在至多 170 MPa 之壓力下經過 5 次進一步均質化。將 552 毫克 FF 溶解在 273 毫升溫水（50 °C）中且將大部分溶液與乳液使用高剪切混合器組合。將乳液使用下列的噴霧乾燥條件在氮氣中噴霧乾燥：95 °C 之入口溫度，68 °C 之出口溫度，2.4 毫升/分鐘之乳液進料速度及 498 公升/分鐘之總氣體流速。福莫特羅在噴霧乾燥之粉末中的最終質量分率為 2%。

第二批次的含有 FF 之懸浮粒子以類似的方式製造。在此批次的 FF 在噴霧乾燥之粉末中的質量分率為 1%。第三批次的懸浮粒子不以 FF 製造。

懸浮粒子的粒子尺寸分布（VMD）係以雷射繞刻法測定。就兩個含有 FF 之懸浮粒子的批次而言，50 體積% 小於 3.5 微米且分布的幾何標準偏差為 1.7。就沒有 FF 之懸浮粒子而言，50 體積% 小於 3.2 微米且分布的幾何標準偏差為 1.8。

MDI 係藉由秤出活性劑粒子及懸浮粒子的目標質量至以氟化乙烯聚合物（FEP）塗佈之 19 毫升體積的鋁貯罐（Presspart, Blackburn, UK）中而調製。將貯罐以 63 微升閥（#BK 357, Bepak, King's Lynn, UK）軋花密封且經由閥桿以超壓填充 12.4 公克 HFA 134a（1,1,1,2-四氟乙烷）

(Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。在表 18a 中提出 3 種不同組態 (組態 1A 至 1C) 的所得懸浮液濃度及假定佔致動器沉積量的 20% 之目標輸送劑量。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理 15 秒且在腕式作用搖動器上攪動 30 分鐘。貯罐配備具有 0.3 毫米孔口的聚丙烯致動器 (#BK 636, Bespak, King's Lynn, UK)。

表 18a：實例 21 的格隆鉍-福莫特羅組合共懸浮液之組態

#	GP	懸浮粒子 1		懸浮粒子 2	懸浮粒子對 活性劑粒子 之比率	致動器外劑量	
	C _s [毫克/毫升]	FF 含量	C _s [毫克/毫升]	C _s [毫克/毫升]		GP [微克]	FF [微克]
1A	0.48	1.9%	3.2	-	6.7	24.0	3.2
1B		1.0%	6.4	-	13.3		
1C		1.9%	3.2	3.2	13.3		

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

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

研究期間（3 個月）未觀測到氣溶膠性能或輸送劑量均勻性的趨向或作為貯存溫度函數的該趨向。因此，將所有的氣溶膠性能試驗結果匯集。表 18b 陳列不同組態的平均性能。細粒子劑量為通過衝擊器濾器的 3 個階段所收集之質量總和，以計量供給之劑量規格化。所有三種組態的平均氣溶膠性能相等。

表 18b：在實例 21 中的組合共懸浮液的平均氣溶膠性能

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

測試通過有效期貯罐的組合產物之活性劑的劑量含量均勻性。圖 24 及 26 分別顯示組態 1A 及 1B 的致動器外劑量，以貯罐的實際計量供給之劑量規格化。假定佔致動器沉積量的 20% 之兩者的致動器外目標劑量為 80%。個別的 FF 及 GP 劑量分別以點及三角形代表。閉合線代表福莫特羅劑量平均值，且折線代表格隆鋁劑量的平均值。圖 25 及 27 分別顯示組太 1A 及 1B 的規格化致動器外劑量。結果顯示通過有效期貯罐的劑量比率維持固定。而

且，劑量比率之變異性遠比個別劑量更低，指明形成且通過有效期貯罐仍維持具有一致的載體對活性劑之比率的共懸浮液。

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

實例 22

調製含有 FF 及 GP 的 MDI，分別提供每一致動作用 2.4 及 18 微克 FF 及 GP 目標輸送劑量。將 GP 活性劑微粒化且分別具有如以實例 21 中所述之雷射繞射法所測量之 0.6、1.7、3.6 及 1.9 微米之 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90} 及跨距。將 FF 併入噴霧乾燥之懸浮粒子中且如實例 21 中所述以 2% 之 FF、91.5% 之 DSPC 及 6.5% 之 CaCl_2 之組成物製備。GP、FF 及 GP+FF 之 MDI 係藉由秤重活性劑粒子及懸浮粒子的目標質量至以氟化乙烯聚合物（FEP）塗佈之 19 毫升體積的鋁貯罐（Presspart, Blackburn, UK）中而調製。將貯罐以 50 微升閥（#BK 357, Bepak, King's Lynn, UK）軋花密封且經由閥桿以超壓填充 10.2 公克 HFA 134a（1,1,1,2-四氟乙烷）（Ineos Fluor, Lyndhurst, UK）。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理 15 秒且在腕式作用搖動器上攪動 30 分鐘。貯罐配備具有 0.3 毫米孔口的聚

丙烯致動器（#BK 636, Bepak, King's Lynn, UK）。

評定該等 MDI 組成物的長期穩定性及輸送特徵。特別地，依照如實例 21 中所述之 USO <601>在各種條件下且在一些事例中經延長至多 12 個月的時間期限評估此等組成物的氣溶膠粒子尺寸分布及輸送劑量特徵。例如，如圖 28 中所示，以根據實例 21 所製備之組成物所提供之輸送劑量均勻性實質上受到保存，甚至在此等組成物在 5°C 下貯存 12 個月之後或在 25°C 與 60% 相對濕度（RH）下貯存 4.5 個月之後，就貯存在鋁箔袋內部的樣品而言，使進入 MDI 貯罐的水減至最低（亦即“經保護的貯存”）。

亦評估此等組成物在延長至多 12 個月的整個未經保護之貯存條件下及延長至多 6 個月的經保護之貯存條件下的氣溶膠性能。如圖 29 中所示，在 5°C 下 12 個月的經保護之貯存條件及在 25°C 與 60% RH 下 6 個月的未經保護之貯存條件之後，以此共懸浮液組成物所提供之 GP 及 FF 例子尺寸分布實質上受到保存。如圖 30 中所示，甚至在受應力的條件下（40°C，75% RH），組成物未在從 6 個月之後的定劑量吸入器輸送之 GP 及 FF 的粒子尺寸分布顯示出明顯的降解。

可如圖 31 中所見，包括 GP 及 FF 活性劑二者的組合共懸浮液組成物的氣溶膠性能與包括單獨的 FF 之懸浮液組成物或含有單獨的 GP 之共懸浮液組成物所達成的氣溶膠性能沒有差異，其論證當從單一組份或二元組合共懸浮

液達成時，個別活性劑的氣溶膠性質實質上相同。

實例 23

生產根據本發明的示例性二元共懸浮液組成物且調製併入組成物的定劑量吸入器。組成物包括格隆銨（FP）與福莫特羅富馬酸鹽（FF）之組合，每一個係以微粒化結晶狀材料提供。組合結晶狀共懸浮液 MDI 係以半自動化懸浮液填充法製造。二元共懸浮液係由與懸浮粒子在 HFA 134a 推進劑中共懸浮之兩種微結晶狀活性醫藥成分（以被稱為“APIs”或單數形式的“API”）GP 及 FF 的組合所組成。二元共懸浮液係經調配以提供每一致動作用 18 微克 GP 及每一致動作用 4.8 微克 FF 的輸送劑量。在製備二元共懸浮液組成物時，在某些組成物中，所使用之 FF API 材料以“粗”表示，而在其他的組成物中，所使用之 FF API 材料以“細”表示。共懸浮液組成物不論係以粗或細 FF 併入，組成物係經調配以提供每一致動作用 4.8 微克 FF 的輸送劑量。表 19 中詳細說明在此實例中所述之調配共懸浮液組成物中所使用之粗 FF、細 FF 及 GP API 材料的粒子尺寸特徵。除了二元共懸浮液組成物以外，亦調配僅併入 FF 活性劑材料的單療法共懸浮液組成物。FF 單療法共懸浮液利用粗 FF API。單療法 MDI 係使用此一 FF 單療法共懸浮液製造，且 FF 單療法 MDI 係經調配及製造以提供每一致動作用 4.8 微克 FF 的輸送劑量。

懸浮粒子係經由噴霧乾燥具有 80 毫克/毫升之原料濃

度的乳液所製造，該乳液為 93.44% 之 DSPC (1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼) 與 6.56% 之無水氯化鈉之組成物 (相當於 2:1 之莫耳/莫耳比率的 DSPC: CaCl₂)。在乳液製備期間，將 DSPC 及 CaCl₂ 以 8000-10000 rpm 之高剪切混合器分散在含有熱水 (80±3°C) 的容器中，在過程期間緩慢添加 PFOB。接著將乳液在高壓均化器中 (10000-25000 psi) 經 6 次加工。接著將乳液經由配備有 0.42" 之霧化器噴嘴的噴霧乾燥器以設定 18 SCFM 之霧化器氣流噴霧乾燥。將乾燥氣流速度設定至 72 SCFM，具有 135°C 之入口溫度，70°C 之出口溫度及 58 毫升/分鐘的乳液流速。

準備好用於 MDI 製造的藥物添加容器 (DAV)，以下列方式填充懸浮液：先添加一半的懸浮粒子量，接著添加微結晶狀材料及最後添加剩餘一半的懸浮粒子至頂端。將材料在 < 10% RH 之濕度控制環境中添加至容器中。接著將 DAV 與 4 公升懸浮液容器連接，以 HFA 134a 推進劑沖洗且接著溫和混合，以形成漿液。接著將漿液轉移回到懸浮液混合容器中且以額外的 HFA-134a 稀釋，以葉輪溫和攪拌而形成目標濃度的最終懸浮液。將容器內的溫度在整個完整的批組生產期間維持在 21-23°C。在再循環 30 分鐘之後，將懸浮液經由 50 微升閥 (Bespak, King's Lynn, UK) 填充至以氟化乙烯聚合物 (FEP) 塗佈之 14 毫升鋁貯罐 (Presspart, Blacmburn, UK) 中。接著任意選擇用於總體貯罐分析的樣品貯罐，以確保適當的調配物量。兩批

次的微粒化福莫特羅粒子的光學直徑及粒子尺寸分布係以雷射繞射法測定，如在實例 1 中所述。表 19 陳列所使用之不同批次的微粒化材料的 d_{10} 、 d_{50} 及 d_{90} 值。 d_{10} 、 d_{50} 及 d_{90} 值代表以粒子大小測定儀所記述之累積的體積分布分別達到 10%、50% 及 90% 的粒子尺寸。

將依照此實例所製備之兩種二元共懸浮液調配物所提供之粒子尺寸分布與根據實例 21 所製備之共懸浮液組成物所提供之粒子尺寸分布比較。在表 20 中提供此比較結果，其中“%FPF FF”及“%FPF GP”代表通過 NGI 濾器的 3 個階段之特定活性劑的細粒子質量除以致動器質量及乘以 100。

表 19：用於製備二元共懸浮液的微粒化福莫特羅富馬酸鹽及格隆鉍的粒子尺寸分布

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

表 20：不同的示例性 GP/FF 共懸浮液的粒子尺寸分布

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

評估根據此實例所製備之二元共懸浮液調配物的氣溶膠性能且與根據實例 21 所製備之共懸浮液組成物比較，依照如實例 1 中所述之 USP <601>測定氣溶膠性能。在圖 32 至圖 34 中提供此等比較結果。因為藉由參考該等圖型可輕易理解與提供二元共懸浮液時所使用之結晶狀福莫特羅材料是否為細或粗無關，二元共懸浮液組成物的 FF 及 GP 粒子尺寸分布與根據實例 21 所製備之共懸浮液組成物（其中 FF 係經由噴霧乾燥併入共懸浮液中）所達成的該等分布實質上相同。

另外，評定以如此實例中所述之二元共懸浮液組成物所提供之 GP 及 FF 的輸送劑量均勻性，該均勻性係依照如實例 1 中所述之 USP <601>而測定。二元共懸浮液調配物提供 GP 及 FF 二者希望的 DDU 特徵，因為所有致動作用皆輸送在 $\pm 25\%$ 之平均值內的預計劑量。

實例 24

以包括莫米松糠酸鹽（MF）或布地奈德（BD）的懸浮粒子製備二元共懸浮液組成物，且調製併入組成物的 MDI。三元共懸浮液組成物包括與包括 MF 或 BD 的懸浮粒子共懸浮之結晶狀格隆鉍（GP）及福莫特羅富馬酸鹽活性劑粒子，每一 API 係以微粒化結晶狀材料提供。

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

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

調製含有懸浮粒子（其含有 50%（w/w）之 MF 或 BD）的 MDI 貯罐，分別靶定 50 或 100 微克 MF 或 BD。定劑量吸入器係藉由秤出含有活性劑粒子的懸浮粒子及在一些例子中額外的懸浮粒子以達到 5.5 毫克/毫升之總懸浮液濃度的目標質量至以氟化乙烯聚合物（FEP）塗佈之 14 毫升體積的鋁貯罐（Presspart, Blackburn, UK）中而調製。將貯罐以 50 微升閥（Bespak, King's Lynn, UK）軋花密封且經由閥桿以超壓填充 10 毫升 HFA 134a（1,1,1,2-四氟乙烷）（Ineos Fluor, Lyndhurst, UK）。在注射推進劑之後，將貯罐經聲波處理 15 秒且在腕式作用搖動器上攪動 30 分鐘。貯罐配備具有 0.3 毫米孔口的聚丙烯致動器（Bespak, King's Lynn, UK）。

依照如實例 1 中所述之 USP <601>測定上述 MDI 的氣溶膠粒子尺寸分布且將結果顯示於表 21 中。生產含有

懸浮粒子（其含有 MF 或 BD）與 GP 及 FF 活性劑粒子組合的貯罐之比較系列。將足夠的微粒化 GP 及 FF AFI 材料以足以分別提供每一致動作用 36 微克 GP 及每一致動作用 6 微克 FF 的靶定之輸送劑量的量添加至貯罐中。在一些例子中，添加如實例 1 中所述而製備之額外的懸浮粒子活性劑，以達到 5.5 毫克/毫升之總懸浮液濃度。

依照如實例 1 中所述之 USP <601>測定上述三元共懸浮液 MDI 的氣溶膠粒子尺寸分布，將結果顯示於表 22 中。在表 21 及表 22 中的結果比較論證在單組份懸浮液中的皮質類固醇的質量平均空氣動力學直徑與在對應之三元組成物中所獲得者相等。正如含有兩種不同的活性劑之組合的共懸浮液組成物，根據本發明所製備之三元共懸浮液組成物使組合效應無效。另外，微結晶狀活性劑的細粒子分率一般與單療法及三元組合組成物中的皮質類固醇形式無關，即使每一致動作用的 MF 或 BD 劑量實質上不同。

表 21：在含有皮質類固醇懸浮粒子的 HFA 134a 推進劑中的懸浮液 MDI。以藥物特異性級聯式撞擊所測定之氣溶膠性質、質量空氣動力學直徑及細粒子分率

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

表 22：在包括含有皮質類固醇的懸浮粒子（莫米松糠酸鹽或布地奈德）、LAMA（格隆鉍）及 LABA（福莫特羅富馬酸鹽）的 HFA 134a 推進劑中的三元組合懸浮液 MDI。以藥物特異性級聯式撞擊所測定之質量平均空氣動力學直徑及細粒子分率

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

實例 25

根據本發明調製含有三元共懸浮液組成物的定劑吸入器。組成物包括格隆鉍（GP）、福莫特羅富馬酸鹽（FF）及莫米松糠酸鹽（MF）活性劑粒子，哪一種係以微粒化結晶狀 API 材料提供。

三元共懸浮液 MDI 係以半自動化懸浮液填充法製造。三元共懸浮液係由構成三種不同的活性劑粒子的三種微結晶狀活性醫藥成分：MF（皮質類固醇）、GP（LAMA）及 FF（LABA）之組合所組成。將該等不同的三種活性劑粒子與懸浮粒子在 HFA 134a 推進劑中共懸浮。將三元共懸浮液調配成下列的輸送劑量目標：每一致

動作用 50 微克 MF、每一致動作用 36 微克 GP 及每一致動作用 4.8 微克 FF。除了三元共懸浮液以外，生產僅包括 MF 的單療法共懸浮液。單療法 MF 共懸浮液包括在推進劑中與如此實例中所述之懸浮粒子共懸浮之 MF 活性劑粒子，且經調配以提供每一致動作用 50 微克 MF 的目標輸送劑量。

懸浮粒子係經由噴霧乾燥具有 80 毫克/毫升之原料濃度的乳液所製造，該乳液為 93.44% 之 DSPC (1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼) 與 6.56% 之無水氯化鈉之組成物 (相當於 2:1 之莫耳/莫耳比率的 DSPC : CaCl₂)。在乳液製備期間，將 DSPC 及 CaCl₂ 以 8000-10000 rpm 之高剪切混合器分散在含有熱水 (80±3°C) 的容器中，在過程期間緩慢添加 PFOB。接著將乳液在高壓均化器中 (10000-25000 psi) 經 5 次加工。接著將乳液經由配備有 0.42" 之霧化器噴嘴的噴霧乾燥器以設定 18 SCFM 之霧化器氣流噴霧乾燥。將乾燥氣流速度設定至 72 SCFM，具有 135°C 之入口溫度，70°C 之出口溫度及 58 毫升/分鐘的乳液流速。

以藥物添加容器 (DAV) 用於 MDI 製造，以下列方式填充懸浮液：先添加一半的懸浮粒子量，接著添加微結晶狀材料及最後添加剩餘一半的懸浮粒子至頂端。將材料在 < 10% RH 之濕度控制環境中添加至容器中。接著將 DAV 與 4 公升懸浮液容器連接，以 HFA 134a 推進劑沖洗且接著以磁攪拌棒混合。將容器內的溫度在整個完整的批

組生產期間維持在 21-23°C。在批組再循環 30 分鐘之後，將懸浮液經由 50 微升 EPDM 閥填充至貯罐中。接著任意選擇用於總體貯罐分析的樣品貯罐，以確保適當的調配物量。接著在最初的產物性能分析之前，先將新鮮製造之三元共懸浮液 MDI 批組處於一週的隔離期。僅有莫米松糠酸鹽的 MDI 係以填充懸浮液的相同方式製造。以氟化乙烯聚合物 (FEP) 塗佈 14 毫升體積的鋁貯罐 (Presspart, Blackburn, UK)。將貯罐以 50 微升閥 (Bespak, King's Lynn, UK) 軋花密封且經由閥桿以超壓填充 10 毫升 HFA 134a (1,1,1,2-四氟乙烷) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK)。貯罐配備具有 0.3 毫米孔口的聚丙烯致動器 (Bespak, King's Lynn, UK)。

所有微結晶狀 API 的初級粒子尺寸分布皆以如實例 1 中所述之雷射繞射法測定，將結果顯示於表 23 中。依照如實例 1 中所述之 USP <601>以藥物特異性級聯式撞擊測定所有組份在懸浮液 MDI 的致動作用時的空氣動力學粒子尺寸分布及質量平均空氣動力學直徑，且顯示於表 24 中。

表 23：在 HFA 134a 推進劑 MDI 中的三元微結晶狀共懸浮液。以雷射繞射法 (Sympatec) 所測定之初級粒子尺寸分布

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

表 24：在含有結晶狀皮質類固醇（莫米松糠酸鹽）、LABA（福莫特羅富馬酸鹽）及 LAMA（格隆鉍）的 HFA 134a 推進劑中的三元共懸浮液 MDI。以藥物特異性級聯式撞擊測定氣溶膠性質、質量平均空氣動力學直徑及細粒子分率

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

依照如實例 1 中所述之 USP <601> 評估根據此實例所製備之三元共懸浮液所達成之輸送劑量均員性及氣溶膠性能。圖 36 例證從僅含有 MF 的兩個貯罐及根據此實例所製備之含有 MF、GP 及 FF 的兩個貯罐達成的 GP、FF 及 MF 的 DDU。從 MF 單療法組態所輸送之 MF 的 DDU 等於

以三元共懸浮液組成物所達成的 DDU。將從此實例的三元共懸浮液組成物所達成之 FF 及 GP 的氣溶膠粒子尺寸分布與從根據實例 15 所製備之含有兩種活性劑 FF 及 GP 的共懸浮液所達成的該分布比較。不論是從含有兩種活性劑或三種活性劑的組成物所輸送之 FF 及 GP 的空氣動力學粒子尺寸分布皆相等，如分別在圖 37 及 38 中所示，因此根據本發明所製備之三元共懸浮液組成物使組合效應無效。

實例 26

生產根據本發明的示例性三元共懸浮液組成物且調製併入組成物的 MDI。三元共懸浮液包括格隆鉍（GP）或噻托鉍溴化物（TB）與福莫特羅富馬酸鹽及莫米松糠酸鹽（MF）的組合，每一 API 被用作為微粒化結晶狀材料。

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

含有格隆鉍的三元共懸浮液（三元 GFM）係經調配以每一致動作用輸送 40 微克 MF、每一致動作用輸送 13 微克 GP 及每一致動作用輸送 4.8 微克 FF。將活性劑粒子

與使用以 80 毫克/毫升之進料濃度噴霧乾燥之乳液所製造之懸浮粒子共懸浮，該乳液係由 93.46% 之 DSPC (1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷脂醯膽鹼) 與 6.54% 之無水氯化鈉所組成。懸浮粒子之 DSPC : CaCl₂ 之莫耳比率為 2 : 1。將懸浮粒子與活性劑在推進劑中組合，以調配 6 毫克/毫升之目標懸浮粒子濃度。如實例 1 中所述以 Sympatec 雷射繞射測量法所測定之微結晶狀活性劑粒子的初級粒子尺寸顯現於以下的表 25 中。

使用無水噻托鋁溴化物 (TB) 製備含有噻托鋁溴化物的三元共懸浮液 (三元 TFM)。TFM 三元共懸浮液係經調配以每一致動作用輸送 50 微克 MF、每一致動作用輸送 9 微克 TB 及每一致動作用輸送 4.8 微克 FF。懸浮粒子係如關於三元 GFM 共懸浮液之敘述而製備，且將活性劑粒子與在 6 毫克/毫升的靶定之共懸浮液濃度下的懸浮粒子共懸浮。如實例 1 中所述以 Sympatec 雷射繞射測量法所測定之微結晶狀活性劑粒子的初級粒子尺寸顯現於以下的表 26 中。

依照如實例 1 中所述之 USP <601> 測定此實例中所述之三元共懸浮液組成物的氣溶膠粒子尺寸分布、細粒子分率及質量中位空氣動力學直徑。表 27 列出三元 GFM 及三元 TFM 之 MMAD 及 FPF 性能，同時以三元 GFM 及三元 TFM 共懸浮液所達成之希望的氣溶膠性質顯示於圖 39 中 (分別顯示從三元 GFM 及三元 TFM 所獲得的空氣動力學粒子尺寸分布)。在三元調配物中所達成之個別微結晶活

性劑的細粒子分率非常相似，雖然活性劑粒子的尺寸不同，其論證本發明所述之組成物的好處。

表 25：以雷射繞射法（Sympatec）所測定之微粒化結晶狀藥物的三元 GFM 初級粒子尺寸分布

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

表 26：以雷射繞射法（Sympatec）所測定之三元 TFM 初級粒子尺寸分布

材料	d ₁₀ (微米)	d ₅₀ (微米)	d ₉₀ (微米)	跨距
微粒化莫米松糠酸鹽	0.4	1.1	2.8	2.2
微粒化噻托鉍溴化物二水合物	0.5	1.3	3.9	2.7
微粒化福莫特羅富馬酸鹽二水合物	0.6	1.9	4.1	1.9

表 27：以藥物特異性級聯式撞擊所測定之三元 GFM 及三元 TFM 氣溶膠性質、質量平均空氣動力學直徑及細粒子分率

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

發明摘要

※申請案號：105116641 (由104142195分割)

※申請日：099年05月28日

※IPC分類：**A61M 15/02** (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於經由呼吸道輸送活性劑的組成物以及相關方法與系統

Compositions for respiratory delivery of active agents and associated methods and systems

【中文】

本發明提供通過定劑量吸入器經由肺或鼻輸送活性劑的組成物、方法與系統。在一個具體例中，組成物包括懸浮介質、活性劑粒子及懸浮粒子，其中活性劑粒子及懸浮粒子在懸浮介質內形成共懸浮液。

【英文】

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

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(5)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：
無

申請專利範圍

1. 一種可從定劑量吸入器輸送的醫藥組成物，該組成物包含：

懸浮介質，其包含醫藥上可接受之推進劑；

複數個活性劑粒子，其中該活性劑粒子包括選自下列之活性劑：短效 β 促效劑、長效 β 促效劑、超長效 β 促效劑、皮質類固醇、抗發炎劑、鎮咳劑、支氣管擴張劑、以及抗膽鹼能藥，包括其任何醫藥上可接受之鹽；及

複數個可吸入的懸浮粒子，

其中該可吸入的懸浮粒子之總質量超過該活性劑粒子之總質量。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該可吸入的懸浮粒子實質上不可溶於該懸浮介質中。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該可吸入的懸浮粒子包括多孔化微結構。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該可吸入的懸浮粒子包含選自脂質、非離子清潔劑、聚合物、界面活性劑、碳水化合物、胺基酸、有機鹽、肽、蛋白質、醛醣類醇及其組合之賦形劑。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中該可吸入的懸浮粒子包括多孔化微結構。

6. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中至少 90 體積%之該活性劑粒子呈現 7 微米或更小的光學直徑。

7. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該活性劑粒子包含呈結晶形式或實質結晶形式的活性劑粒子。

8. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中溶解在懸浮介質中的該活性劑總質量少於在懸浮液介質中之總活性劑質量的 5%。

9. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該活性劑粒子包括短效 β 促效劑，其中該短效 β 促效劑為雙甲苯喘定 (bitolterol)、尿喘寧 (carbuterol)、酚丙喘寧 (fenoterol)、海索那林 (hexoprenaline)、異丙腎上腺素 (isoprenaline) (治喘寧 (isoproterenol))、左沙丁胺醇 (levosalbutamol)、間經異丙腎上腺素 (orciprenaline) (異丙喘寧 (metaproterenol))、吡丁醇 (pirbuterol)、丙卡特羅 (procaterol)、二羥苯哌啶甲醇 (rimiterol)、沙丁胺醇 (salbutamol) (舒喘靈 (albuterol))、特布塔林 (terbutaline)、托洛特羅 (tulobuterol)、茶丙喘寧 (reproterol) 或腎上腺素 (epinephrine)，或其醫藥上可接受之鹽。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其中該活性劑粒子包括沙丁胺醇 (salbutamol) (舒喘靈 (albuterol))，或其醫藥上可接受之鹽。

11. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該活性劑粒子包括皮質類固醇，其中該皮質類

固醇為倍氯米松（ beclomethasone ）、布地奈德（ budesonide ）、環索奈德（ ciclesonide ）、氟尼縮松（ flunisolide ）、氟替卡松（ fluticasone ）、甲基去氫皮質醇、莫米松（ mometasone ）、普賴松（ prednisone ）或去炎松（ trimacinolone ），或其醫藥上可接受之鹽。

12. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該活性劑粒子包括抗發炎劑，其中該抗發炎劑為氟替卡松丙酸鹽、倍氯米松二丙酸鹽、氟尼縮松、布地奈德、三皮登（ tripedane ）、可體松（ cortisone ）、普賴松、波尼松隆（ prednisilone ）、地塞米松（ dexamethasone ）、貝他米松（ betamethasone ）或丙酮縮去炎松（ trimacinolone acetonide ），或其醫藥上可接受之鹽。

13. 根據申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中該活性劑粒子包括布地奈德。

14. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該活性劑粒子包括長效 β 促效劑，其中該長效 β 促效劑為班布特羅（ bambuterol ）、克倫特羅（ clenbuterol ）、福莫特羅（ formoterol ）或沙美特羅（ salmeterol ），或其醫藥上可接受之鹽。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中該活性劑粒子包括福莫特羅（ formoterol ），或其醫藥上可接受之鹽。

16. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組

成物，其中該活性劑粒子包括抗膽鹼能藥，其中該抗膽鹼能藥為格隆鉍（glycopyrrolate）、狄辛皮諾（dexipirronium）、莨菪鹼、托品醯胺（tropicamide）、哌侖西平（pirenzepine）、氨茶鹼二苯安明（dimenhydrinate）、噻托鉍（tiotropium）、達托平（darotropium）、阿地溴鉍（aclidinium）、托斯品（trospium）、異丙托鉍（ipatropium）、阿托品（atropine）、苯並阿托平（benzotropin）或氧托鉍（oxitropium），或其醫藥上可接受之鹽。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該活性劑粒子包括格隆鉍（glycopyrrolate），或其醫藥上可接受之鹽。

18. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該活性劑之目標輸送劑量係選自每一劑量介於約 100 微克與約 100 毫克之間，每一劑量介於約 100 微克與約 10 毫克之間，及每一劑量介於約 100 微克與約 1 毫克之間。

19. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該活性劑之目標輸送劑量係選自每一劑量至多約 80 微克，每一劑量至多約 40 微克，每一劑量至多約 20 微克，或每一劑量介於約 10 微克與約 100 微克之間。

20. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該活性劑之目標輸送劑量係選自每一劑量介於約 0.1 與約 2 微克之間，每一劑量介於約 0.1 與約 1 微克

之間，及每一劑量介於約 0.1 與約 0.5 微克之間。

21. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該懸浮粒子呈現選自介於約 10 微米與約 500 奈米之間，介於約 5 微米與約 750 奈米之間，及介於 1 微米與約 3 微米之間的 MMAD（質量中位空氣動力學直徑）。

22. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該懸浮粒子呈現選自介於約 0.2 微米與約 50 微米之間，介於約 0.5 微米與約 15 微米之間，介於約 1.5 微米與約 10 微米之間，及介於約 2 微米與約 5 微米之間的體積中位光學直徑。

23. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該懸浮粒子係以選自至多約 30 毫克/毫升及至多約 25 毫克/毫升之濃度包括於懸浮介質中。

24. 根據申請專利範圍第 23 項之醫藥組成物，其中該活性劑粒子包含布地奈德，且該懸浮粒子係以選自約 8 毫克/毫升，介於約 5 毫克/毫升與約 20 毫克/毫升之間，及介於約 0.5 毫克/毫升與約 30 毫克/毫升之間的濃度包括於該懸浮介質中。

25. 根據申請專利範圍第 23 項之醫藥組成物，其中該活性劑粒子包含氟替卡松，且該懸浮粒子係以選自約 6 毫克/毫升，介於約 3 毫克/毫升與約 10 毫克/毫升之間，及介於約 1 毫克/毫升與約 15 毫克/毫升之間的濃度包括於該懸浮介質中。

26. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該懸浮粒子總質量對該活性劑粒子總質量之比率係選自至多約 5，至多約 10，至多約 15，至多約 20，至多約 30，至多約 50，至多約 75，至多約 100，至多約 150，及至多約 200 比 1。

27. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該活性劑粒子為高效力活性劑，且該懸浮粒子總質量對該活性劑粒子總質量之比率係選自介於約 5 與約 175 之間，介於約 10 與約 150 之間，介於約 15 與約 125 之間，及介於約 25 與約 75 之間比 1。

28. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該活性劑粒子包括氟替卡松、莫米松或布地奈德，且該懸浮粒子總質量對該活性劑粒子總質量之比率係選自介於約 1 與約 20 之間，介於 5 與約 15 之間，及約 10 比 1。

29. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該活性劑粒子包括氟替卡松、莫米松或布地奈德，且該懸浮粒子總質量對該活性劑粒子總質量之比率係選自介於約 1 與約 15 之間，介於約 1.5 與約 10 之間，及介於約 2.5 與約 5 之間比 1。

30. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該懸浮介質包含選自 HFA（氫氟烷烴）推進劑、PFC（全氟化化合物）推進劑及其組合之推進劑。

31. 根據申請專利範圍第 30 項之醫藥組成物，其中

該推進劑質實質上沒有包含額外成分。

32. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該懸浮介質包含推進劑，且組合有一或多種選自抗溶劑、溶解劑、共溶劑、及佐劑之成分。

33. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該懸浮介質包含推進劑，且組合有一或多種選自 PVP（聚乙烷基吡咯啉酮）與 PEG（聚乙二醇）之成分。

34. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物，其中該活性劑粒子係藉由選自碾磨、研磨、結晶、再結晶及超臨界或近超臨界沉澱法之微粒化法製備，且該懸浮粒子係使用噴霧乾燥法製備。

35. 根據申請專利範圍第 13 項之醫藥組成物，其中：

該懸浮介質包含醫藥上可接受之 HFA 推進劑；及

布地奈德，且其懸浮於該懸浮介質中的濃度足以於該定劑量吸入器每一致動作用提供布地奈德輸送劑量介於約 30 微克與約 240 微克之間。

36. 一種定劑量吸入器，其包含具有包括用於分配計量體積之致動器的出口閥之貯罐，該貯罐含有如申請專利範圍第 1 至 35 項中任一項之醫藥組成物，其中該定劑量吸入器對醫藥組成物呈現佔整個貯罐傾出物的輸送劑量均勻性（DDU）為選自：多至±30%的 DDU，多至±25%的 DDU，及多至±20%的 DDU。

37. 根據申請專利範圍第 36 項之定劑量吸入器，其中該定劑量吸入器以最初細粒子分率分配該共懸浮液，且實質上維持從定劑量吸入器分配之最初細粒子分率，使得從定劑量吸入器輸送之細粒子分率維持在佔整個貯罐傾出物的 80% 之最初細粒子分率內。

38. 根據申請專利範圍第 36 項之定劑量吸入器，其中在該貯罐承受每 6 小時介於 -5°C 與 40°C 之間交替的溫度為期 6 週之後，該定劑量吸入器對醫藥組成物呈現選自佔整個貯罐傾出物的多至 $\pm 30\%$ 的 DDU，多至 $\pm 25\%$ 的 DDU，及多至 $\pm 20\%$ 的 DDU 之輸送劑量均勻性。

39. 根據申請專利範圍第 37 至 38 項中任一項之定劑量吸入器，其中在該貯罐承受每 6 小時介於 -5°C 與 40°C 之間交替的溫度為期 6 週之後，該細粒子分率實質上維持於整個貯罐傾出物中。

40. 一種製備含有醫藥組成物之定劑量吸入器之方法，該方法包含：

將懸浮粒子與活性劑粒子裝載於貯罐中；

將致動器閥安裝於該貯罐的一端且將該貯罐密封，該致動器閥適合以每一致動作用分配計量之該醫藥組成物；
及

將包含推進劑之醫藥上可接受之懸浮介質進料於貯罐中，

其中該活性劑粒子、該懸浮粒子及該懸浮介質係經選擇使得該裝載活性劑粒子與懸浮粒子及該進料醫藥上可接

受之懸浮介質於貯罐中提供如申請專利範圍第 1 至 35 項中任一項之醫藥組成物。

41. 一種製備含有醫藥組成物之定劑量吸入器之方法，該方法包含：

將活性劑粒子與懸浮粒子裝載於貯罐中；

將致動器閥安裝於該容器的一端且將該貯罐密封，該致動器閥適合以每一致動作用分配計量之該醫藥組成物；
及

將包含推進劑之醫藥上可接受之懸浮介質進料於貯罐中，

其中活性劑粒子、懸浮粒子及懸浮介質係經選擇使得該裝載活性劑粒子與懸浮粒子及該進料醫藥上可接受之懸浮介質於貯罐中提供如申請專利範圍第 36 至 39 項中任一項之定劑量吸入器，

其中該懸浮粒子實質上不溶於該懸浮介質中且包括多孔化微結構，以及該活性劑粒子包括選自下列者之活性劑：短效 β 促效劑、長效 β 促效劑、超長效 β 促效劑、皮質類固醇、抗發炎劑、鎮咳劑、支氣管擴張劑、以及抗膽鹼能藥，包括其任何醫藥上可接受之鹽。

42. 根據申請專利範圍第 41 項之方法，其中

該短效 β 促效劑為雙甲苯喘定 (bitolterol)、尿喘寧 (carbuterol)、酚丙喘寧 (fenoterol)、海索那林 (hexoprenaline)、異丙腎上腺素 (isoprenaline) (治喘寧 (isoproterenol))、左沙丁胺醇 (levosalbutamol)、

間 羥 異 丙 腎 上 腺 素 (orciiprenaline) (異 丙 喘 寧 (metaproterenol)) 、 吡 丁 醇 (pirbuterol) 、 丙 卡 特 羅 (procaterol) 、 二 羥 苯 哌 啶 甲 醇 (rimiterol) 、 沙 丁 胺 醇 (salbutamol) (舒 喘 靈 (albuterol)) 、 特 布 塔 林 (terbutaline) 、 托 洛 特 羅 (tulobuterol) 、 茶 丙 喘 寧 (reproterol) 或 腎 上 腺 素 (epinephrine) ；

該 長 效 β 促 效 劑 為 班 布 特 羅 (bambuterol) 、 克 倫 特 羅 (clenbuterol) 、 福 莫 特 羅 (formoterol) 或 沙 美 特 羅 (salmeterol) ；

該 超 長 效 β 促 效 劑 為 卡 莫 特 羅 (carmoterol) 、 米 沃 特 羅 (milveterol) 、 茆 達 特 羅 (indacaterol) 或 含 水 楊 醇 (saligenin) 或 含 吡 啶 及 以 金 剛 烷 基 衍 生 之 β_2 促 效 劑 ；

該 皮 質 類 固 醇 為 倍 氯 米 松 (beclomethasone) 、 布 地 奈 德 (budesonide) 、 環 索 奈 德 (ciclesonide) 、 氟 尼 縮 松 (flunisolide) 、 氟 替 卡 松 (fluticasone) 、 甲 基 去 氫 皮 質 醇 、 莫 米 松 (mometasone) 、 普 賴 松 (prednisone) 或 去 炎 松 (trimacinelone) ；

該 抗 發 炎 劑 為 氟 替 卡 松 丙 酸 鹽 、 倍 氯 米 松 二 丙 酸 鹽 、 氟 尼 縮 松 、 布 地 奈 德 、 三 皮 登 (tripedane) 、 可 體 松 (cortisone) 、 普 賴 松 、 波 尼 松 隆 (prednisilone) 、 地 塞 米 松 (dexamethasone) 、 貝 他 米 松 (betamethasone) 或 丙 酮 縮 去 炎 松 (trimacinelone acetonide) ；

該 鎮 咳 劑 為 生 物 鹼 鎮 咳 劑 (noscapine) ；

該 支 氣 管 擴 張 劑 為 麻 黃 素 (ephedrine) 、 腎 上 腺 素 、

酚丙喘寧、福莫特羅、異丙腎上腺素、異丙喘寧、沙丁胺醇、舒喘靈、沙美特羅、或特布塔林；或是

該抗膽鹼能藥為格隆鉍（glycopyrrolate）、狄辛皮諾（dexipirronium）、莨菪鹼、托品醯胺（tropicamide）、哌侖西平（pirenzepine）、氨茶鹼二苯安明（dimenhydrinate）、噻托鉍（tiotropium）、達托平（darotropium）、阿地溴鉍（aclidinium）、托斯品（trospium）、異丙托鉍（ipatropium）、阿托品（atropine）、苯並阿托平（benzotropin）或氧托鉍（oxitropium）。

43. 一種用於治療發炎性或阻塞性肺部疾病或症狀之醫藥組成物，其包含治療有效量之根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物。

44. 根據申請專利範圍第 43 項之醫藥組成物，其中該疾病或症狀係選自氣喘、COPD（慢性阻塞性肺部疾病）、在其他藥物療法之後的氣道過度反應惡化、過敏性鼻炎、鼻竇炎、肺血管收縮、發炎、過敏、妨礙呼吸、呼吸窘迫症候群、肺性高血壓、肺血管收縮和肺發炎及與囊腫纖維化相關之阻塞。

45. 根據申請專利範圍第 44 項之醫藥組成物，其中該治療有效量之醫藥組成物係經提供於包含貯罐之定劑量吸入器中，該貯罐含有醫藥組成物；且使用定劑量吸入器輸送，使得以選自佔整個貯罐傾出物的 $\pm 30\%$ 或更好的 DDU， $\pm 25\%$ 或更好的 DDU，及 $\pm 20\%$ 或更好的 DDU 之

DDU 輸送。

46. 根據申請專利範圍第 44 項之醫藥組成物，其中該疾病或症狀係 COPD。

47. 一種製備根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組成物之方法，該方法包含：於該醫藥上可接受之推進劑存在時組合該等複數個活性劑粒子與該等複數個可吸入的懸浮粒子。

圖式

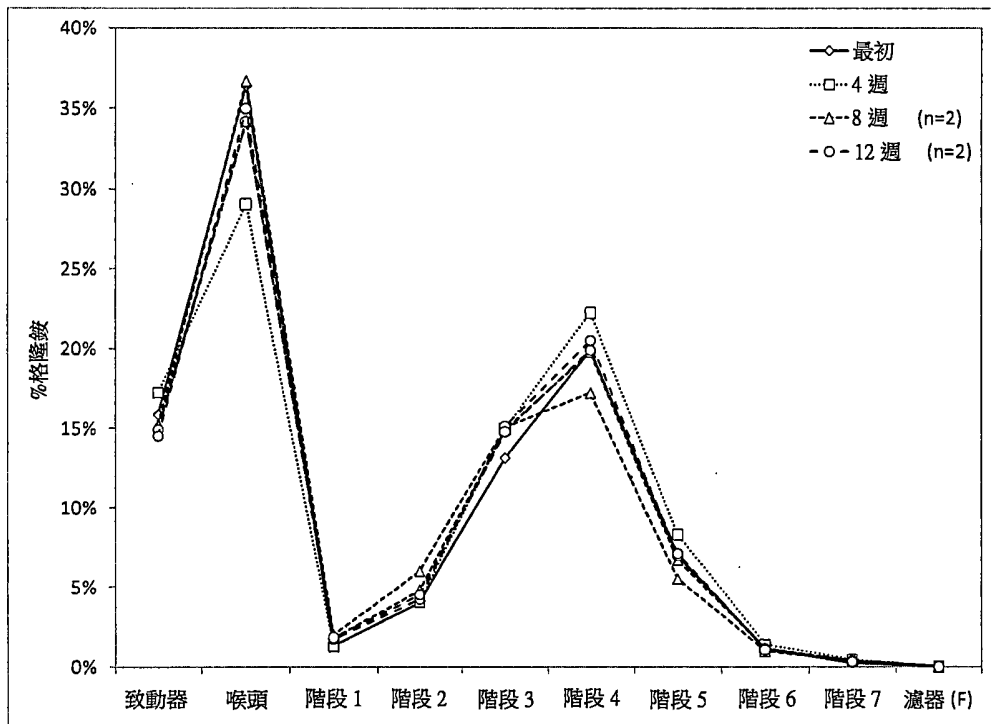


圖 1

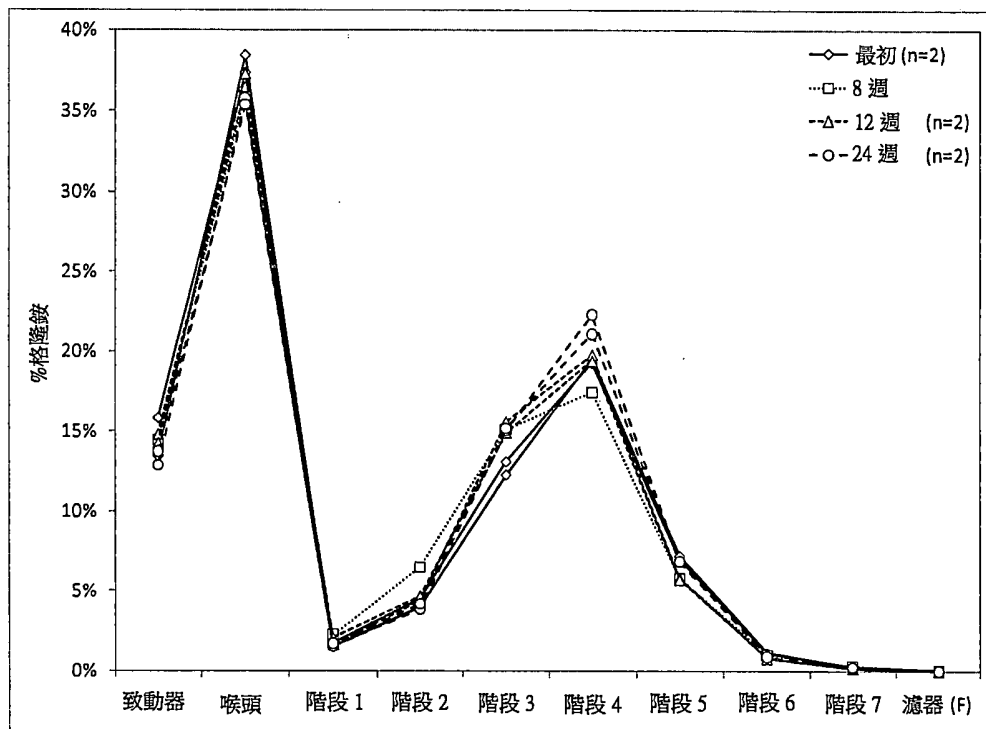


圖 2

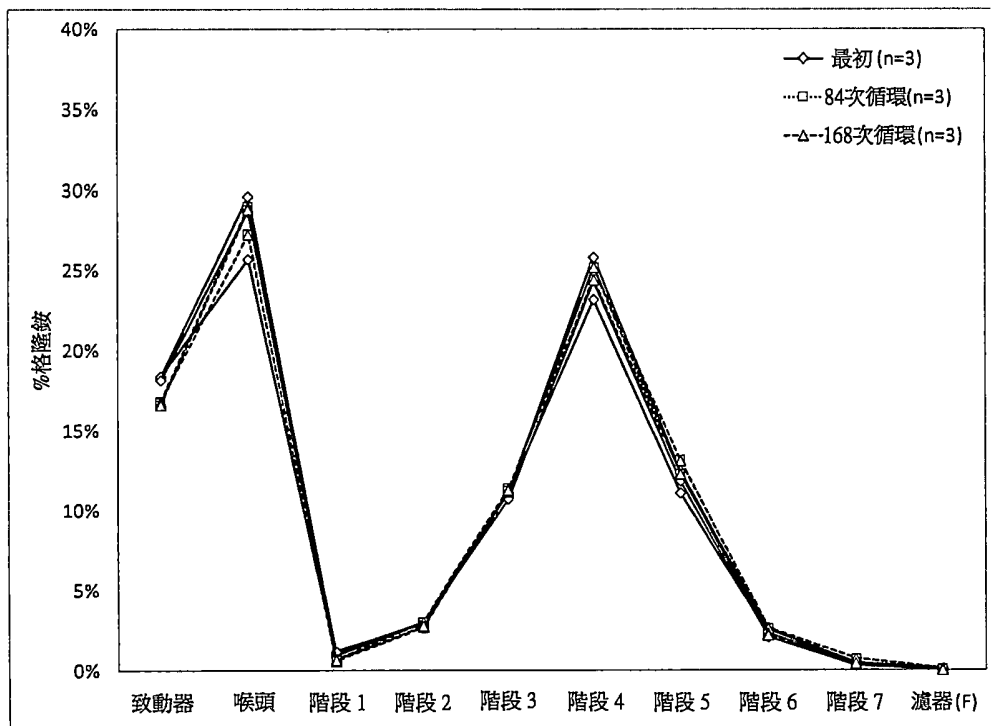


圖5

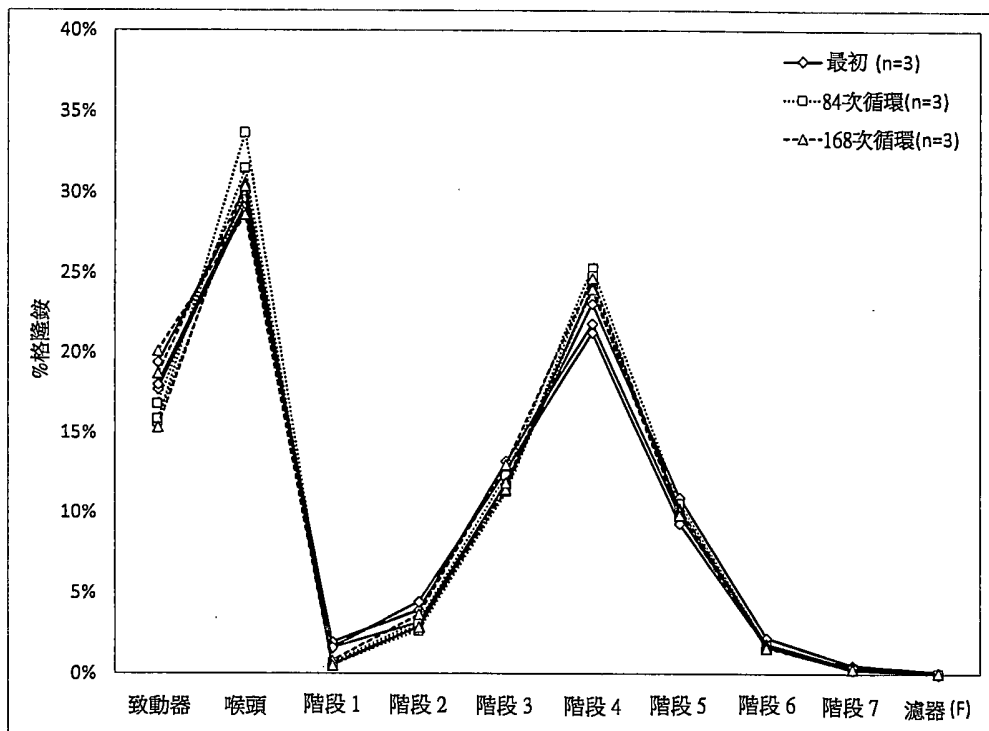


圖 6

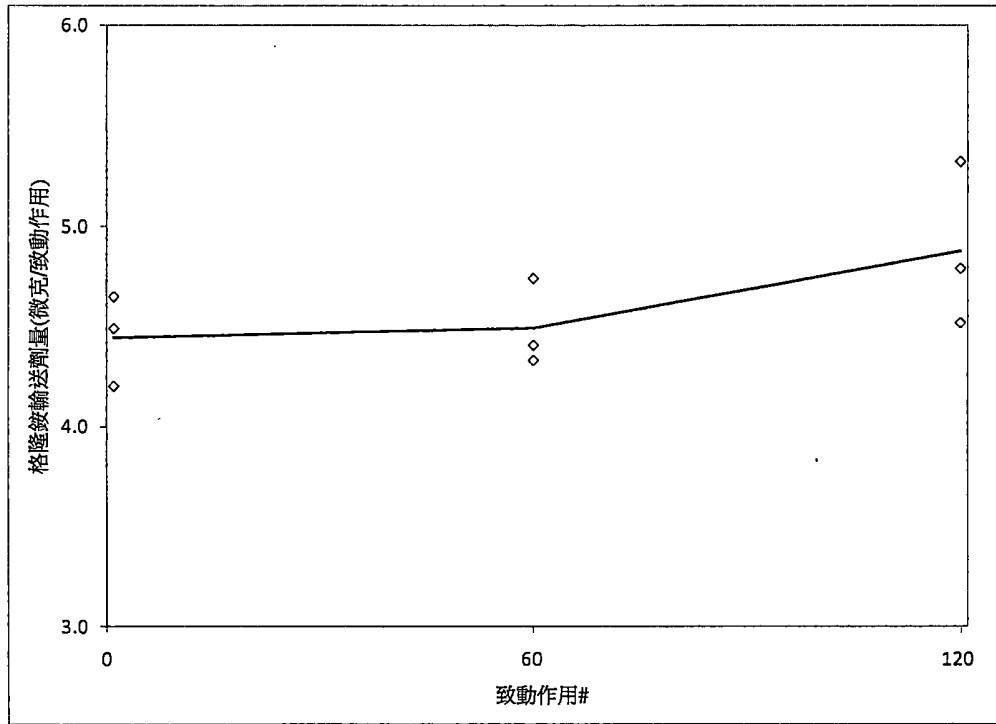


圖7

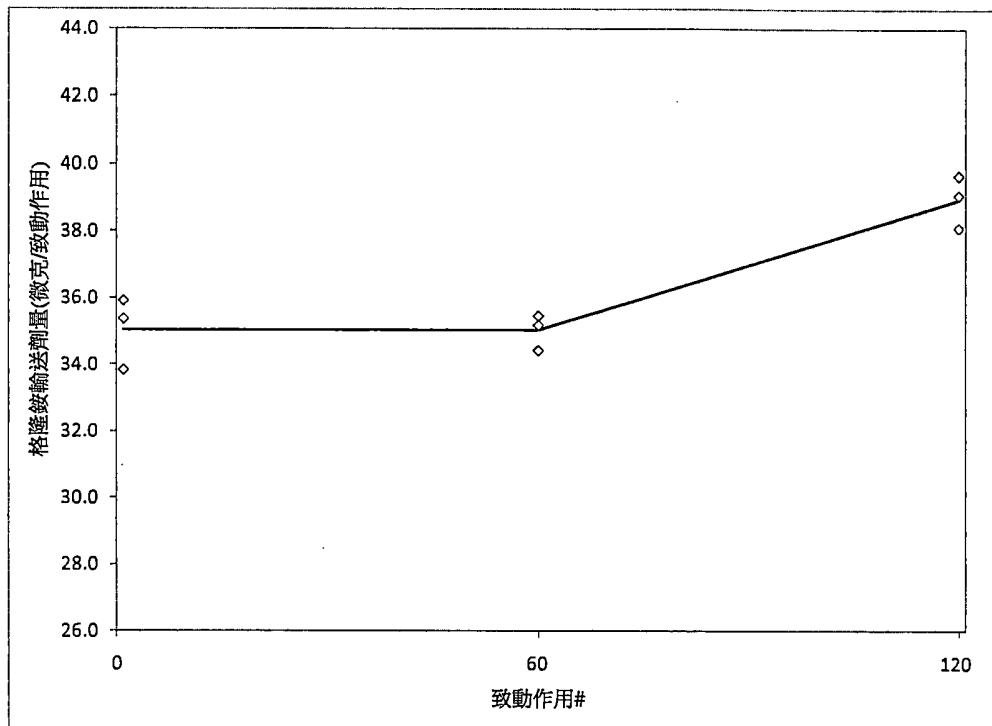


圖8

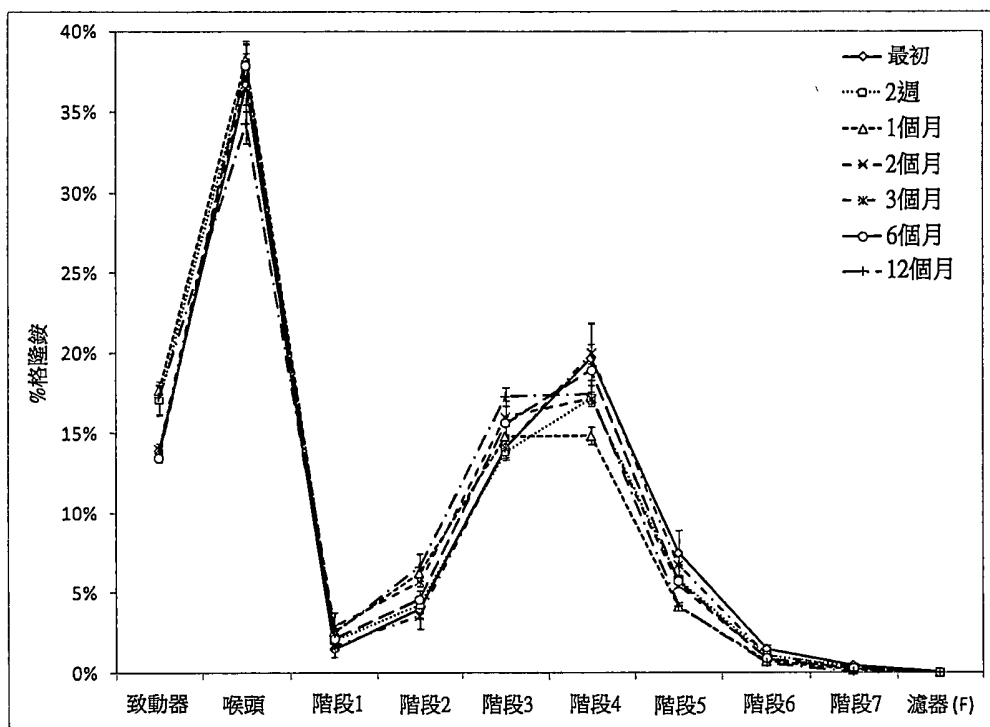


圖9

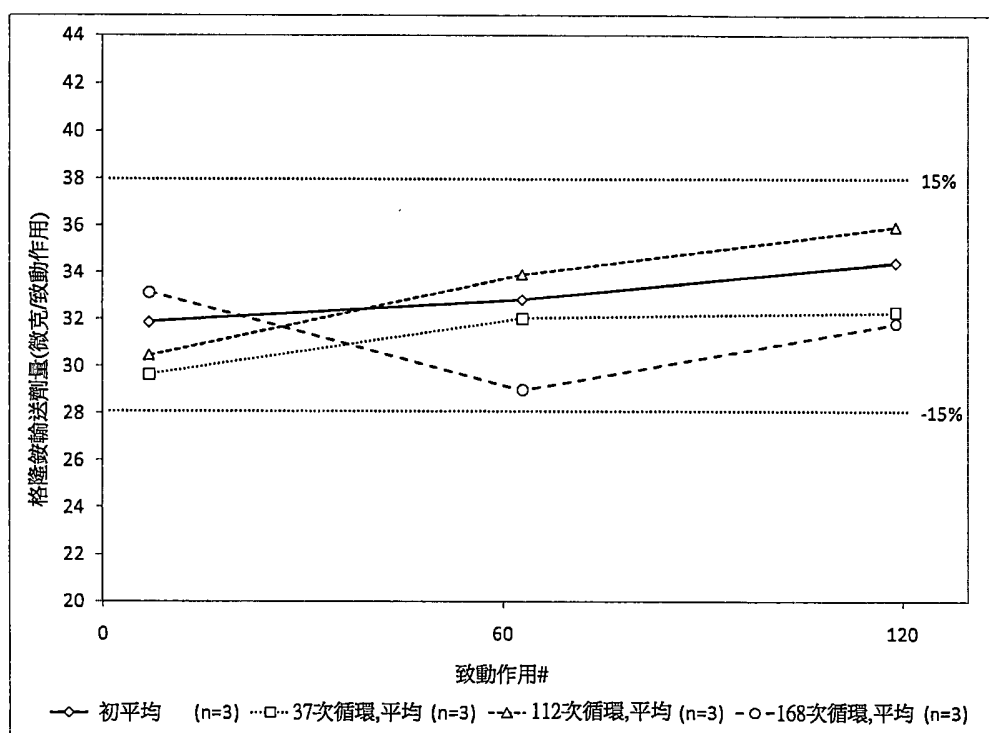


圖 10

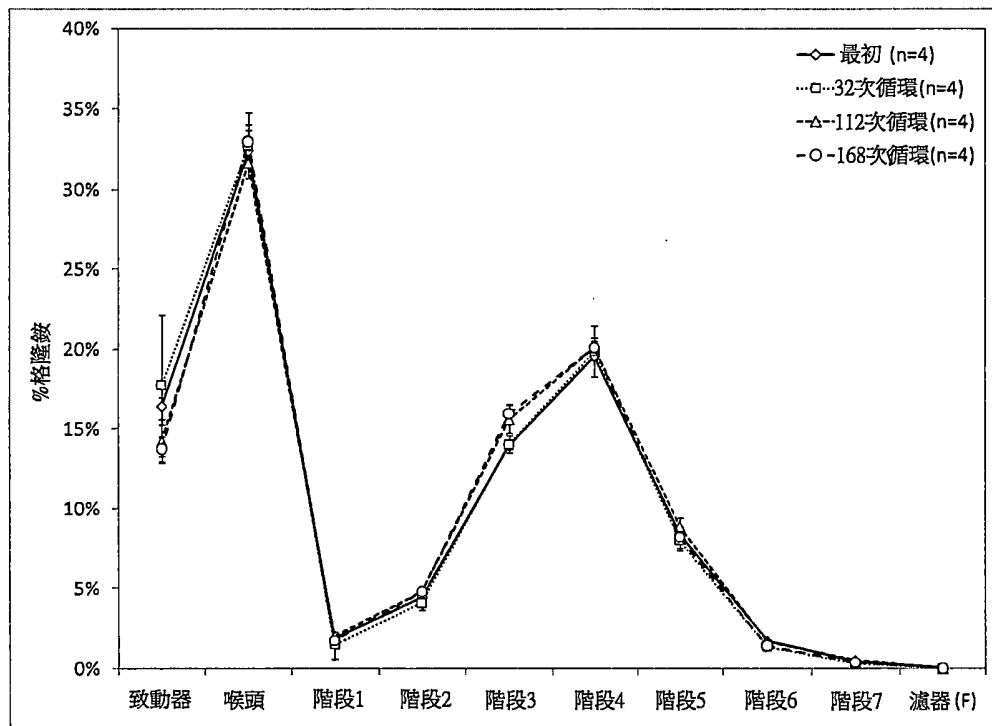


圖 11

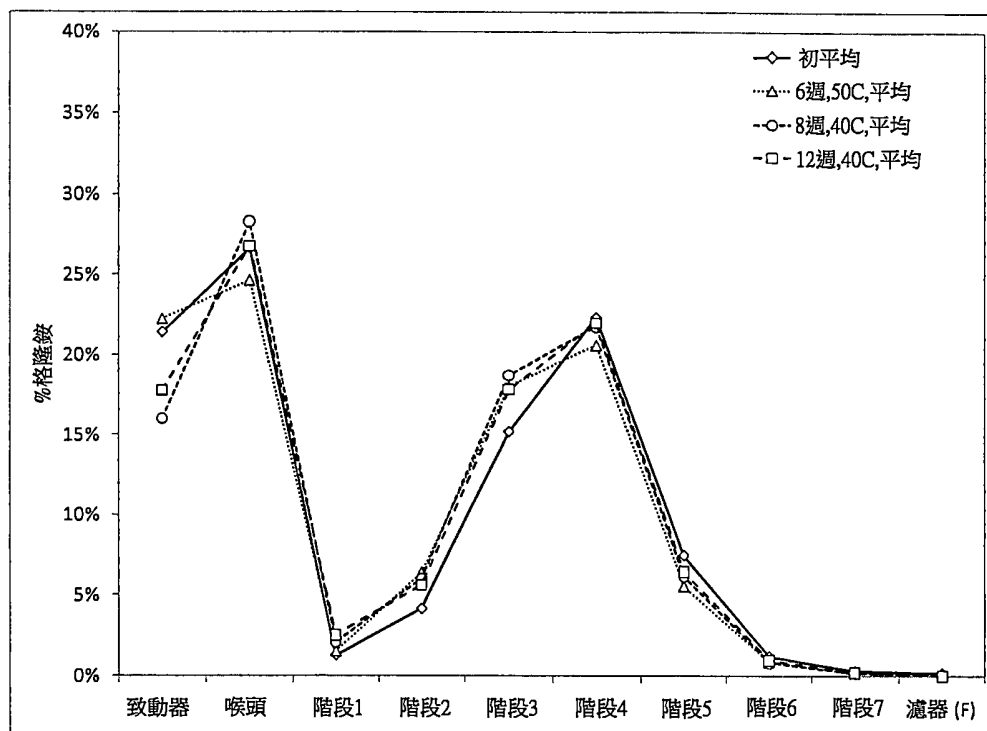


圖 12

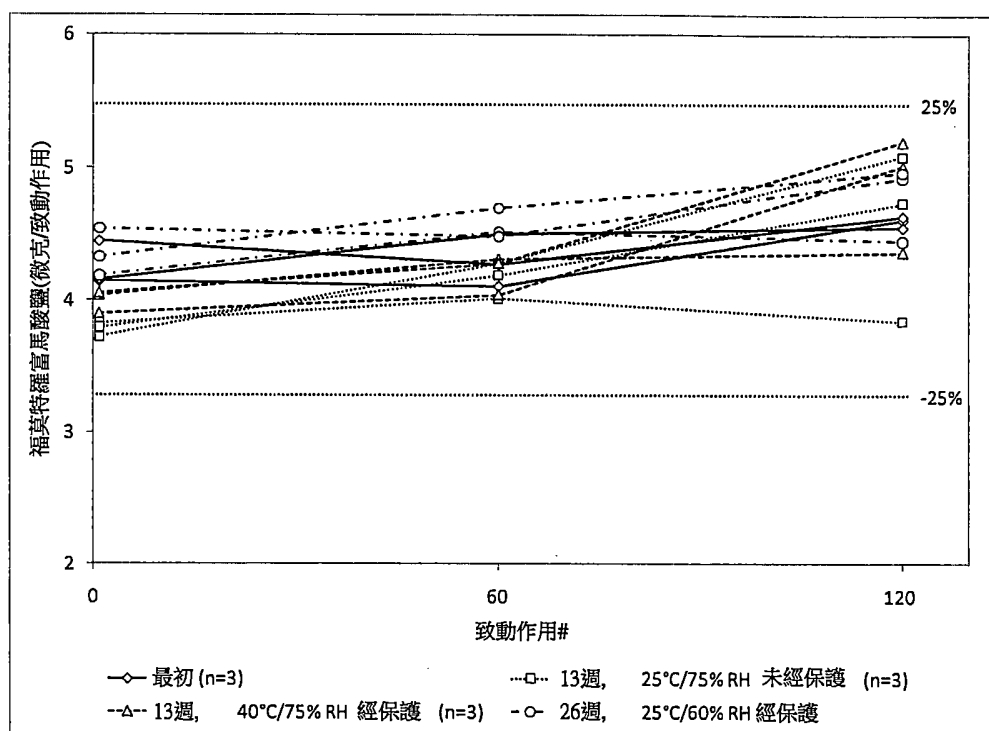


圖 14

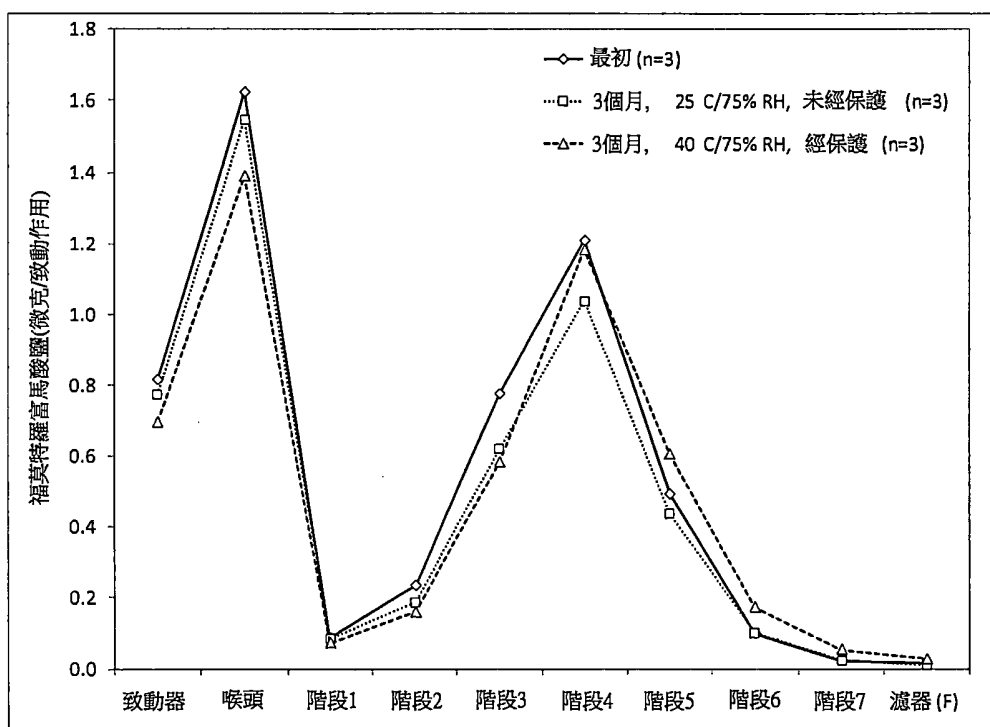


圖 15

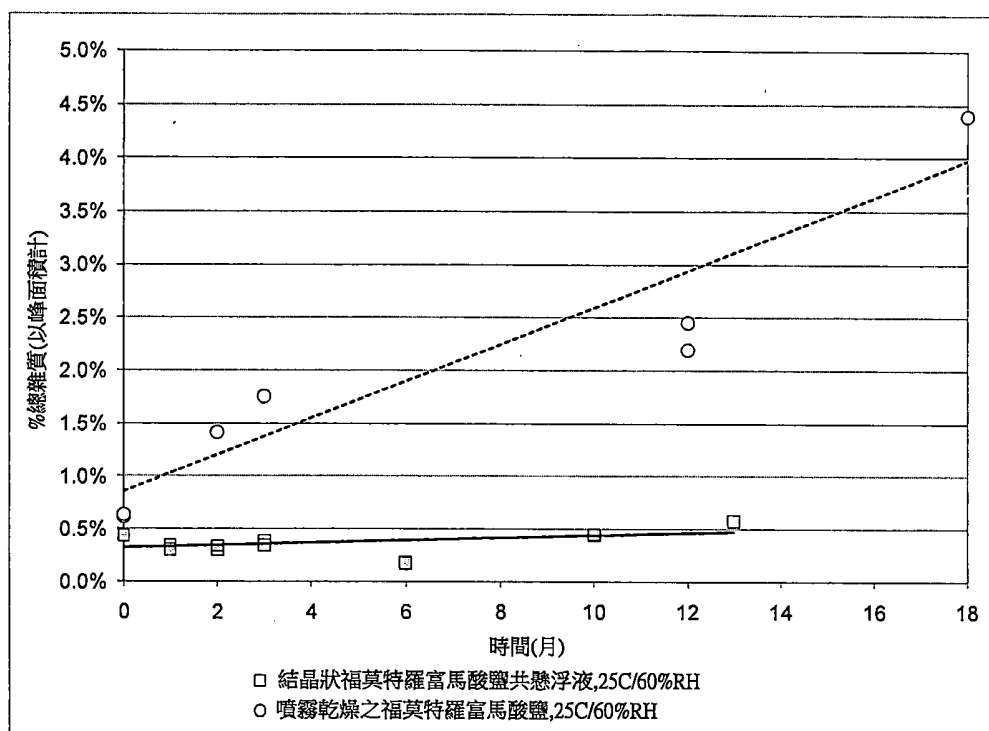


圖 16

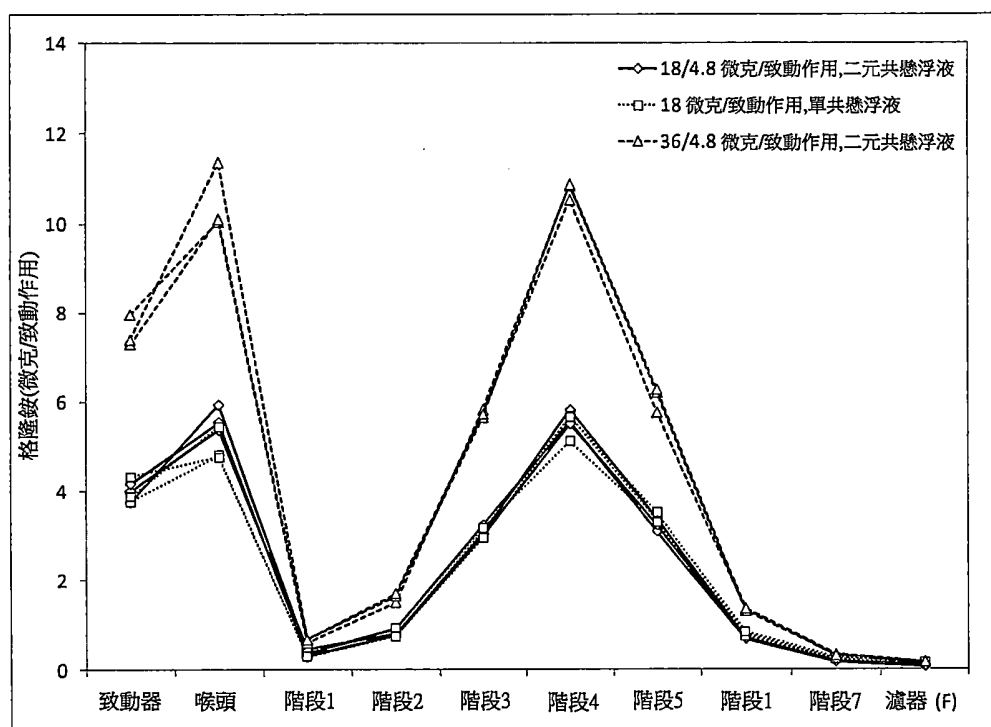


圖21

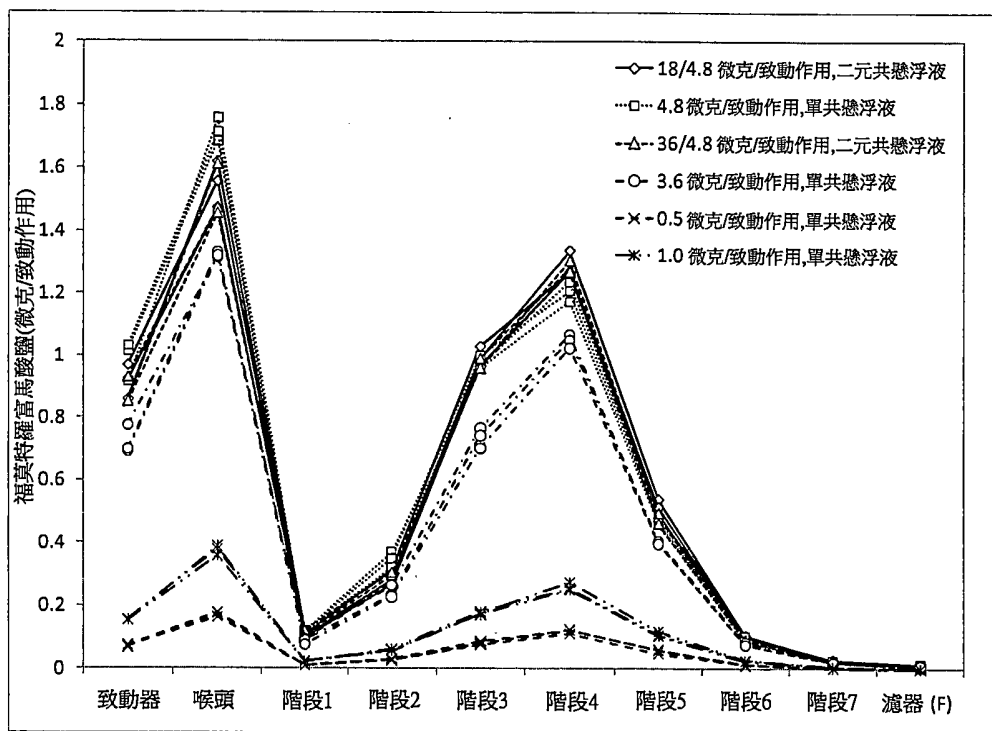


圖 22

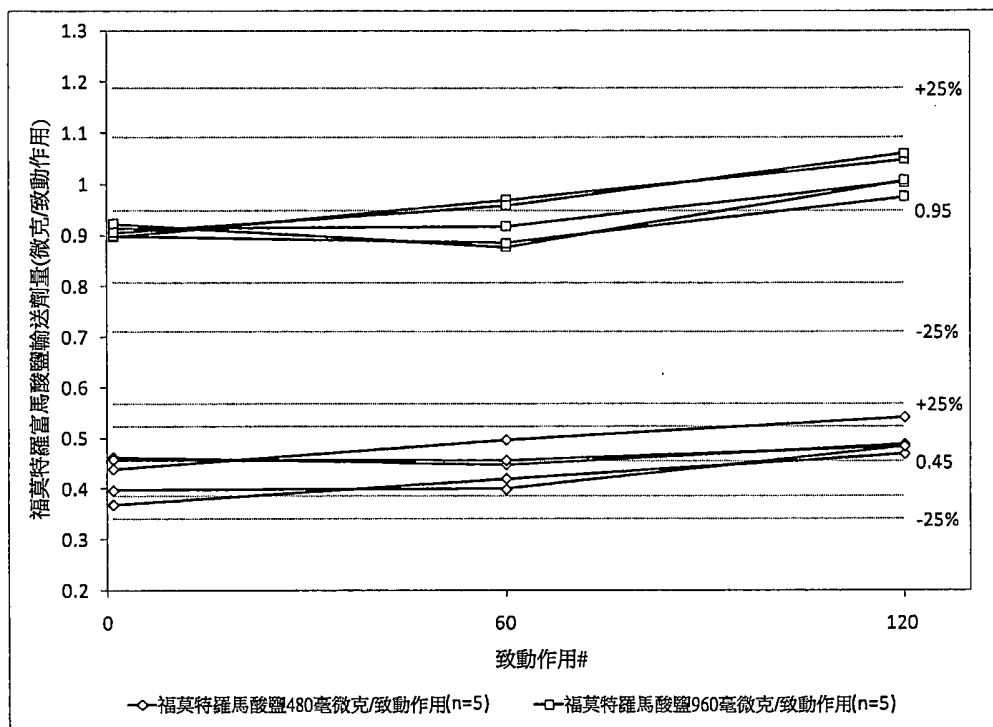


圖23

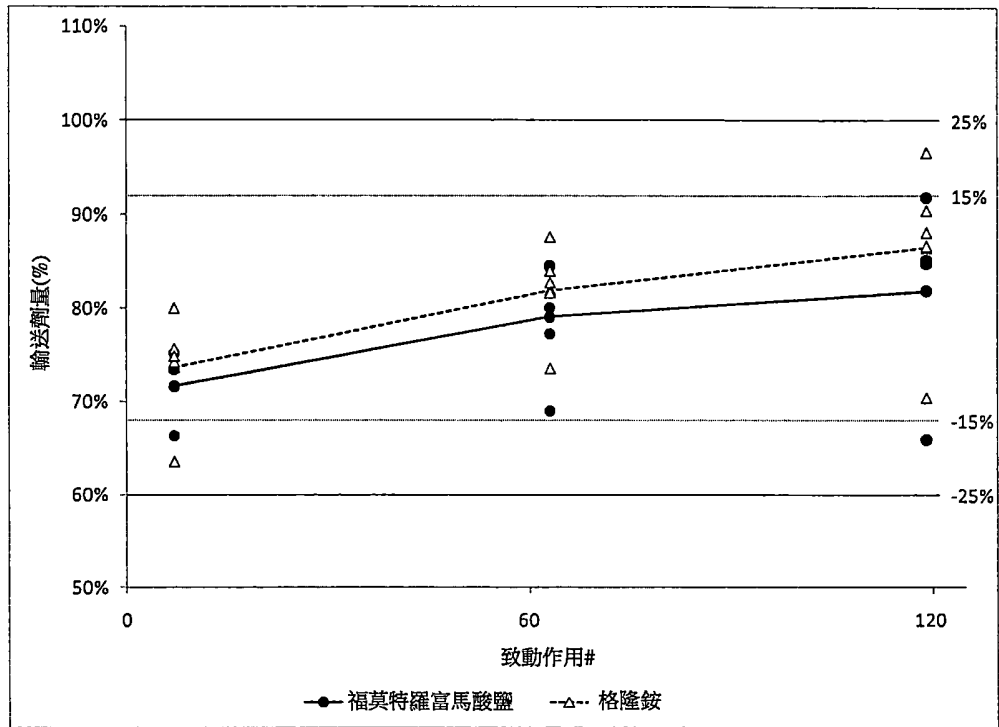


圖24

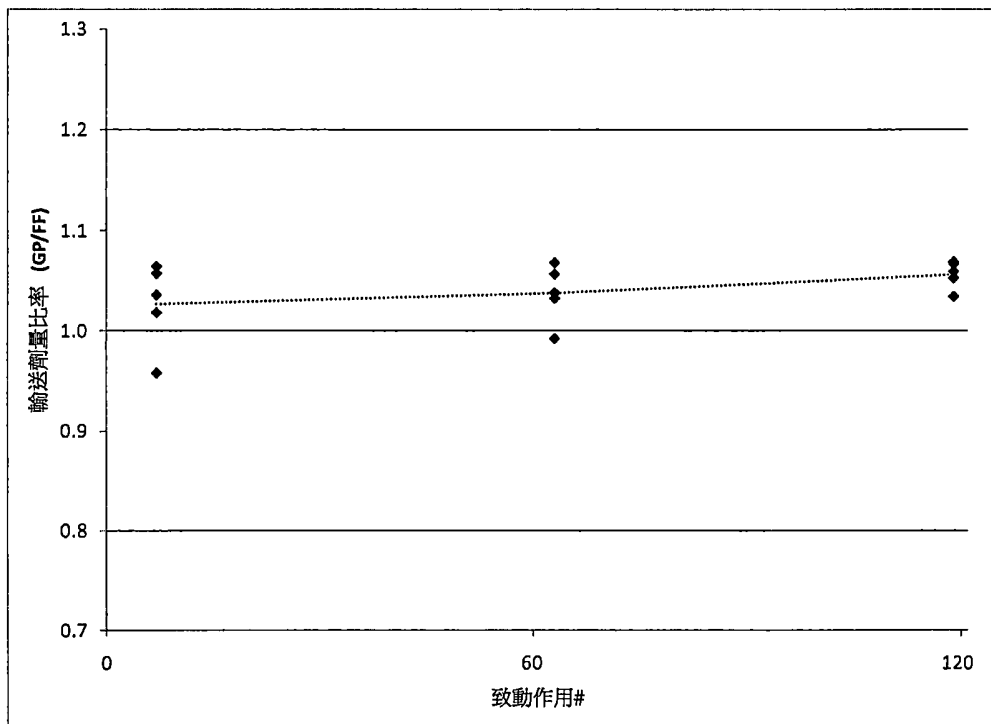


圖25

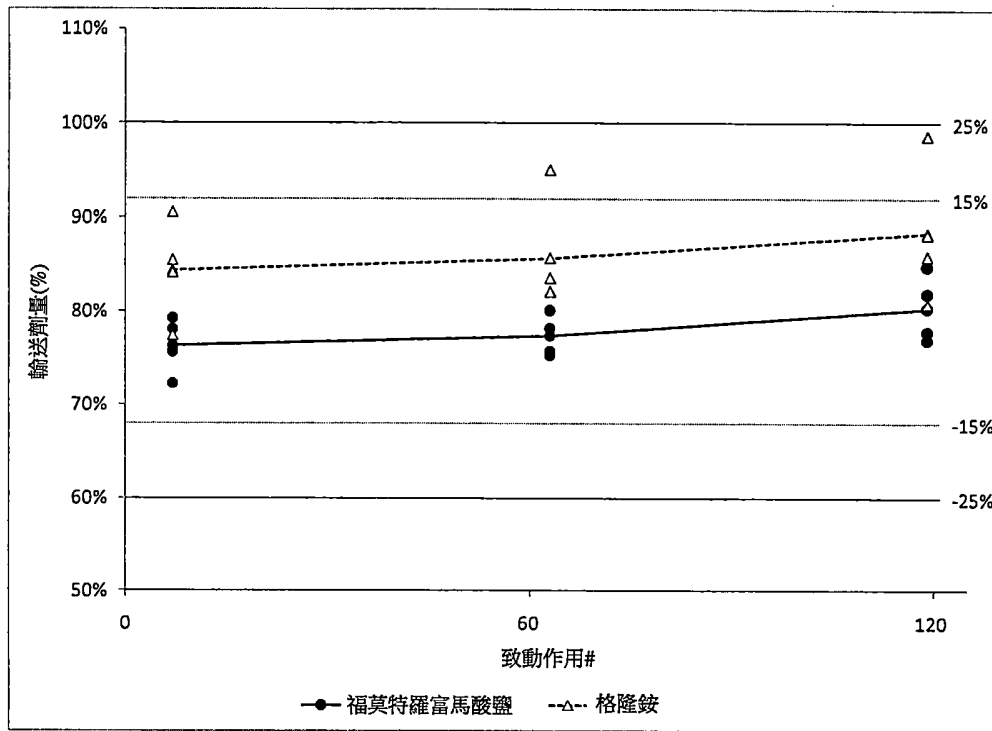


圖 26

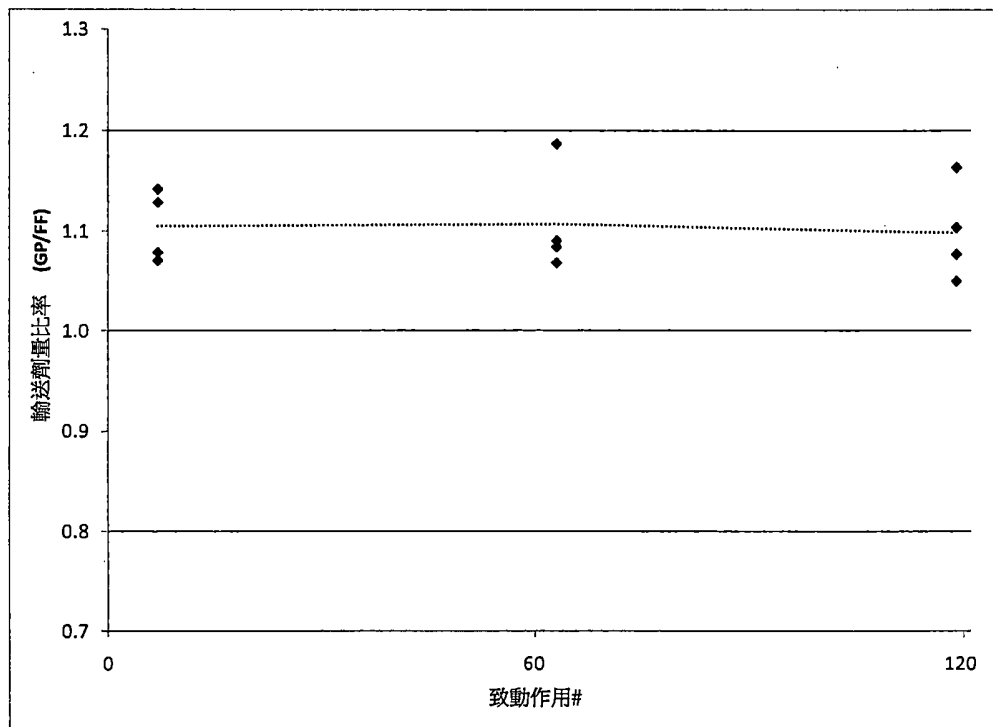


圖27

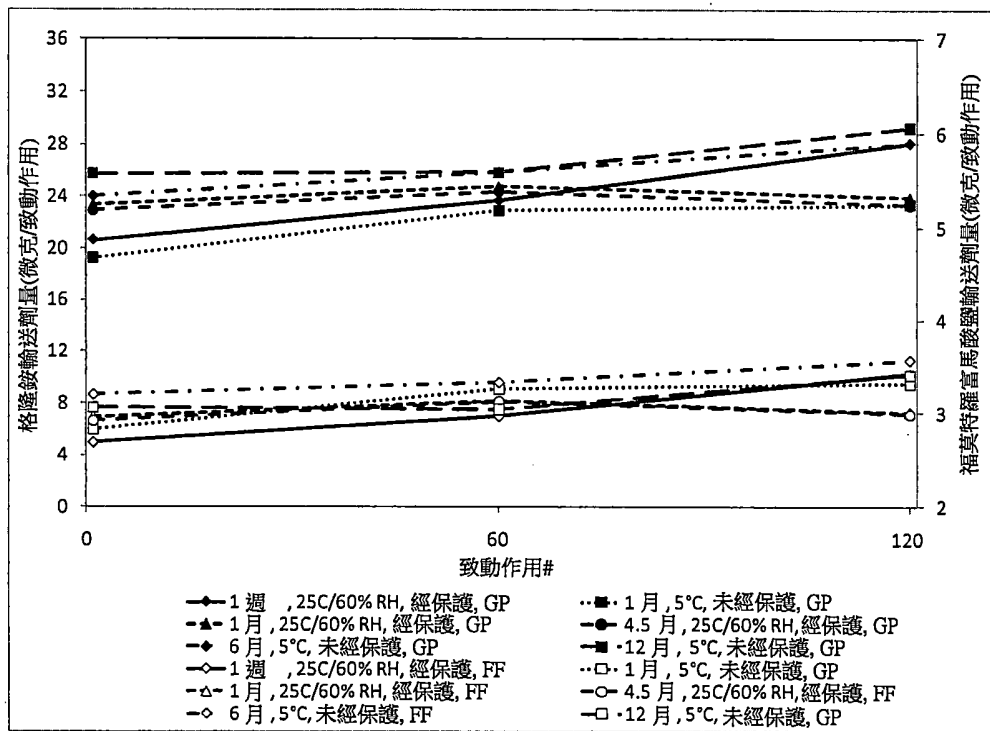


圖 28

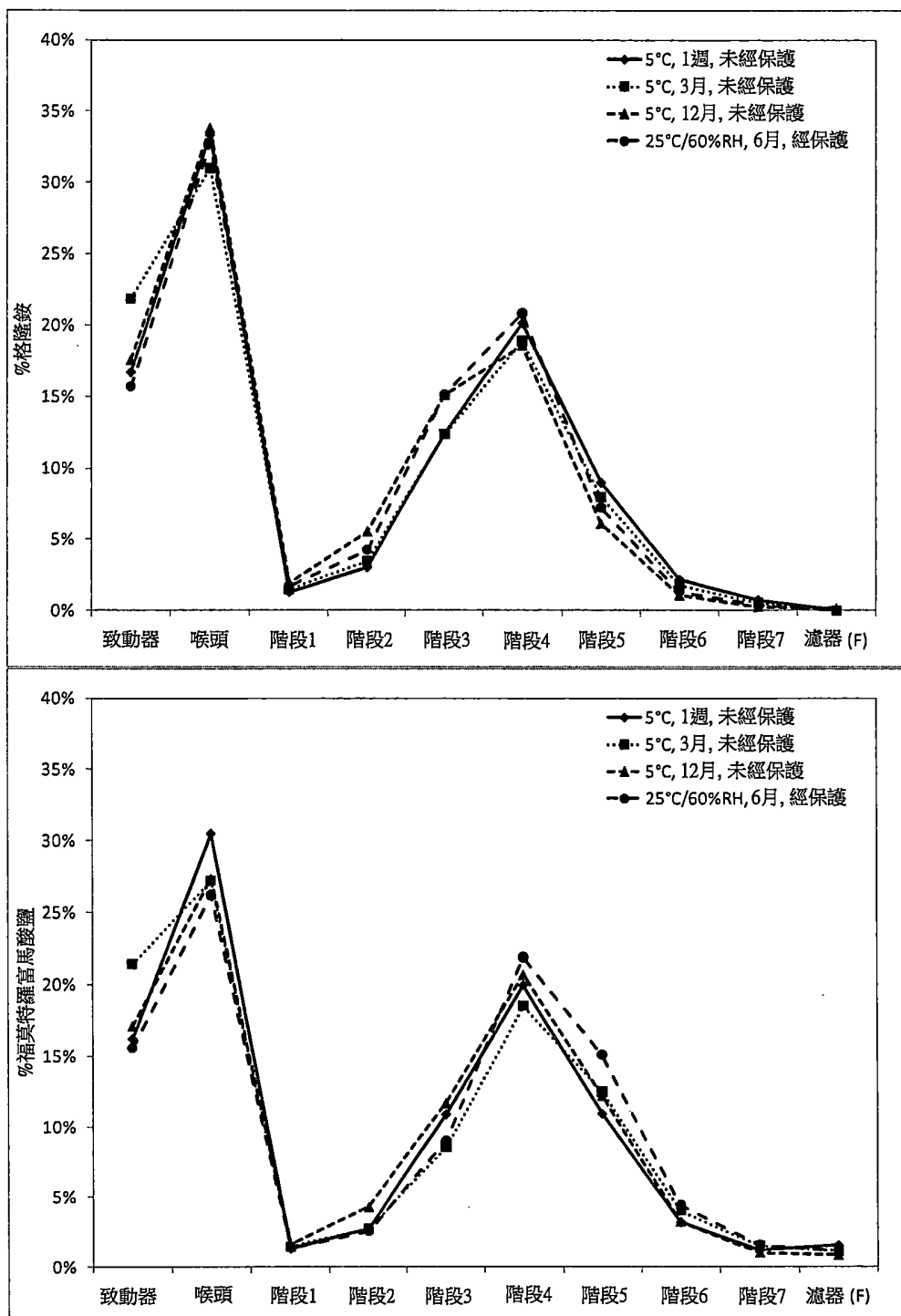


圖 29

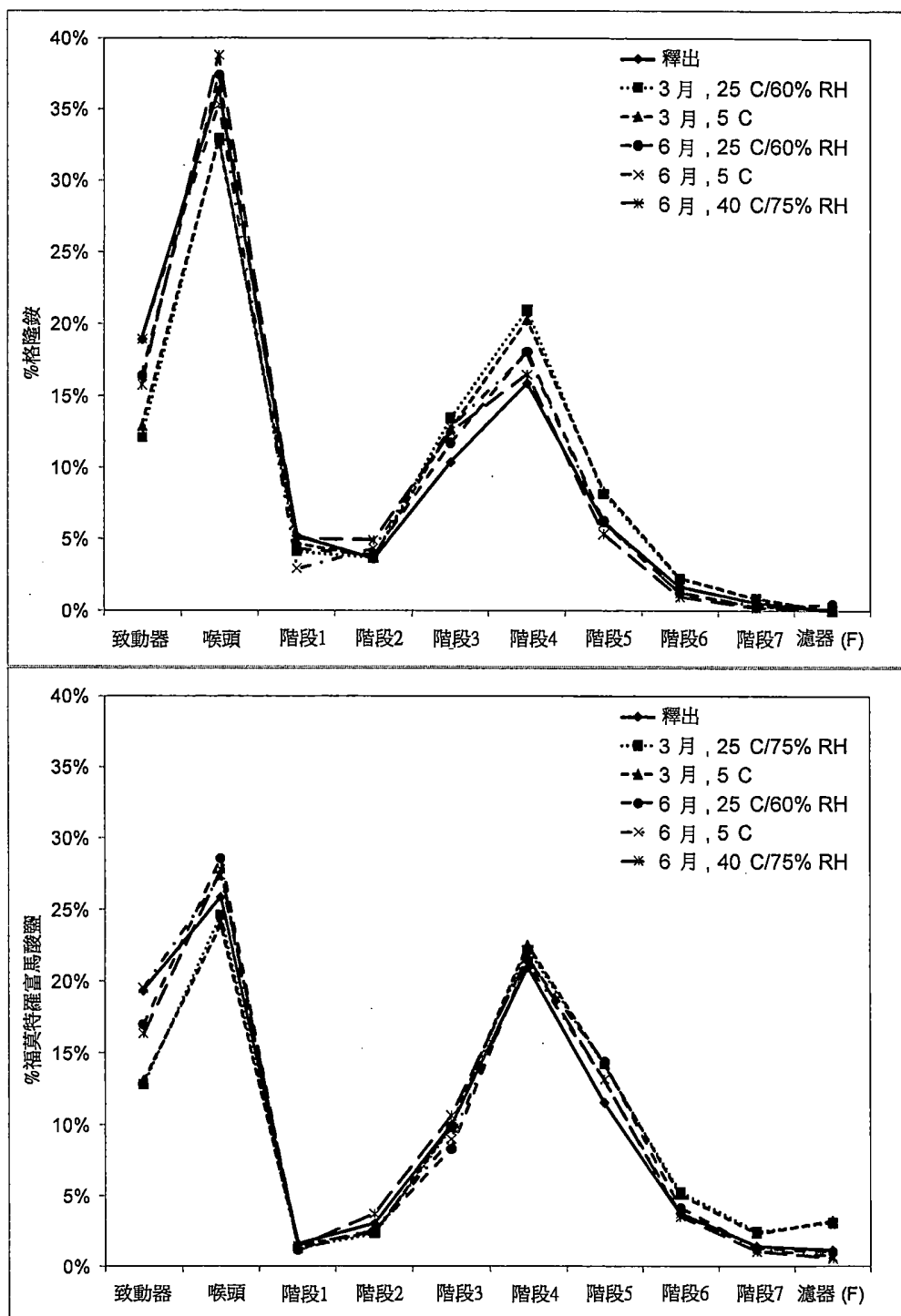


圖 30

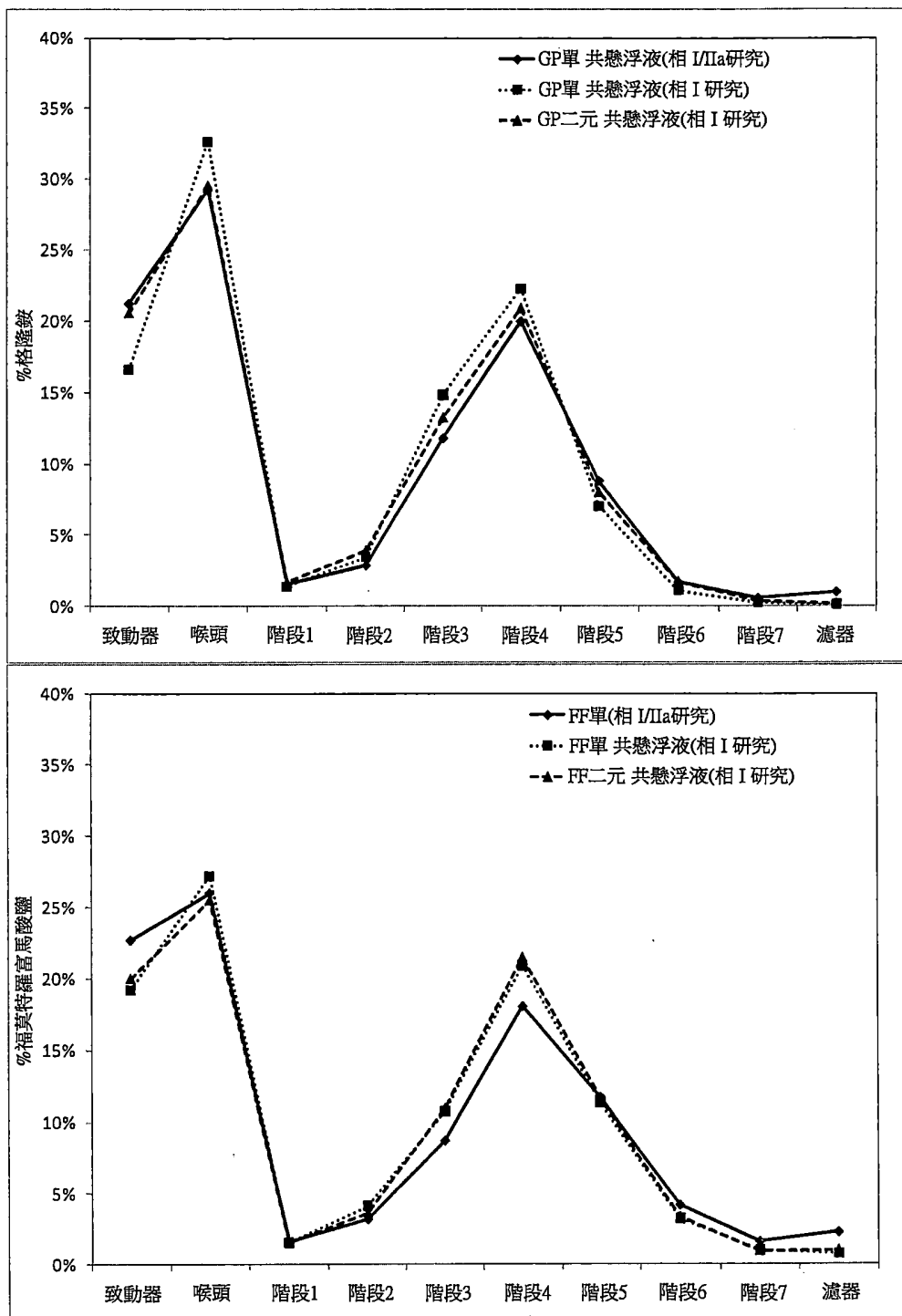


圖 31

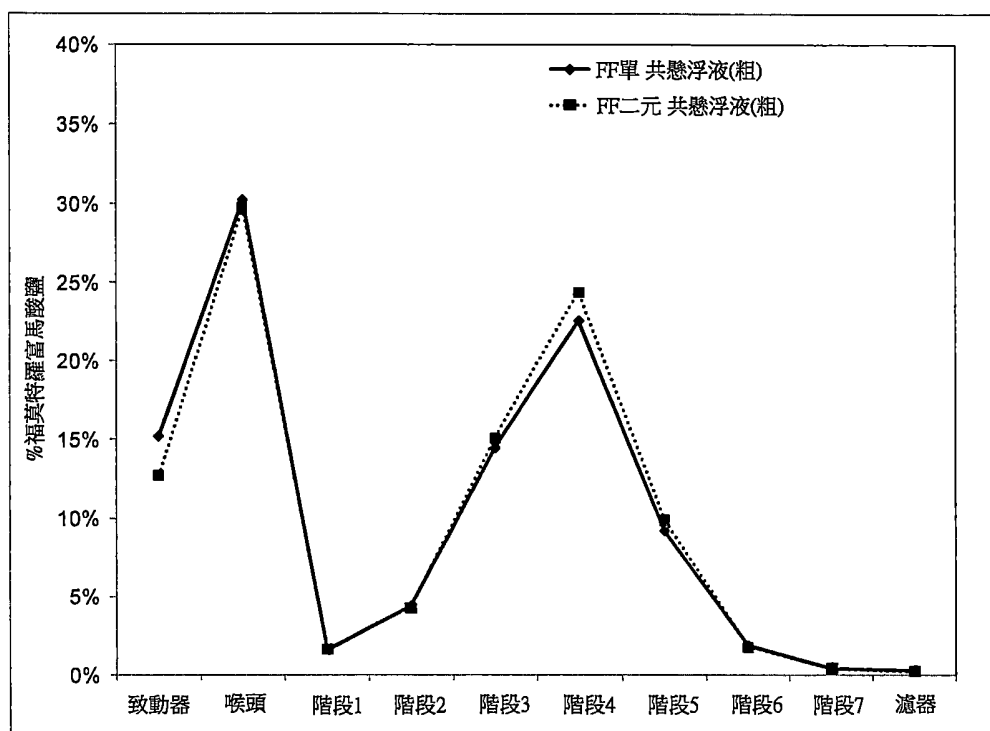


圖 32

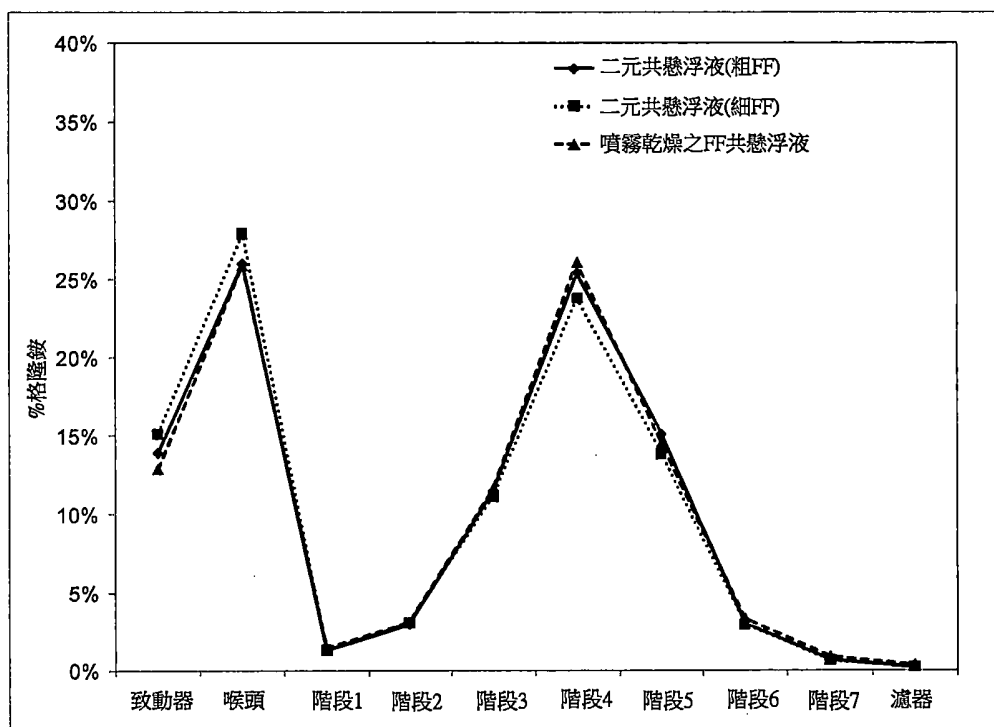


圖 33

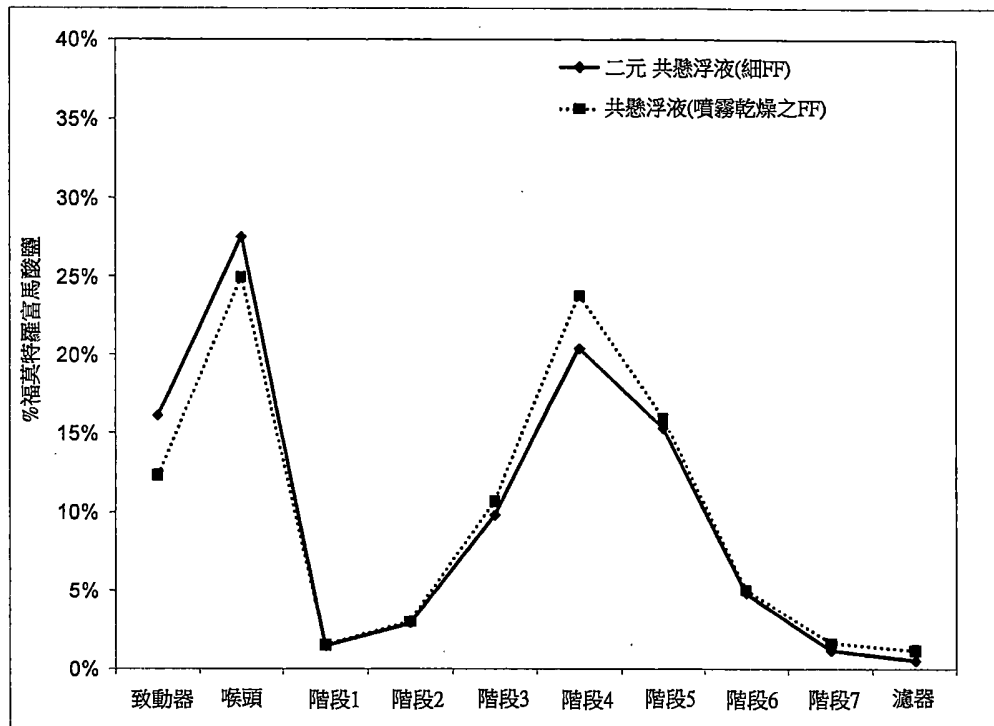


圖34

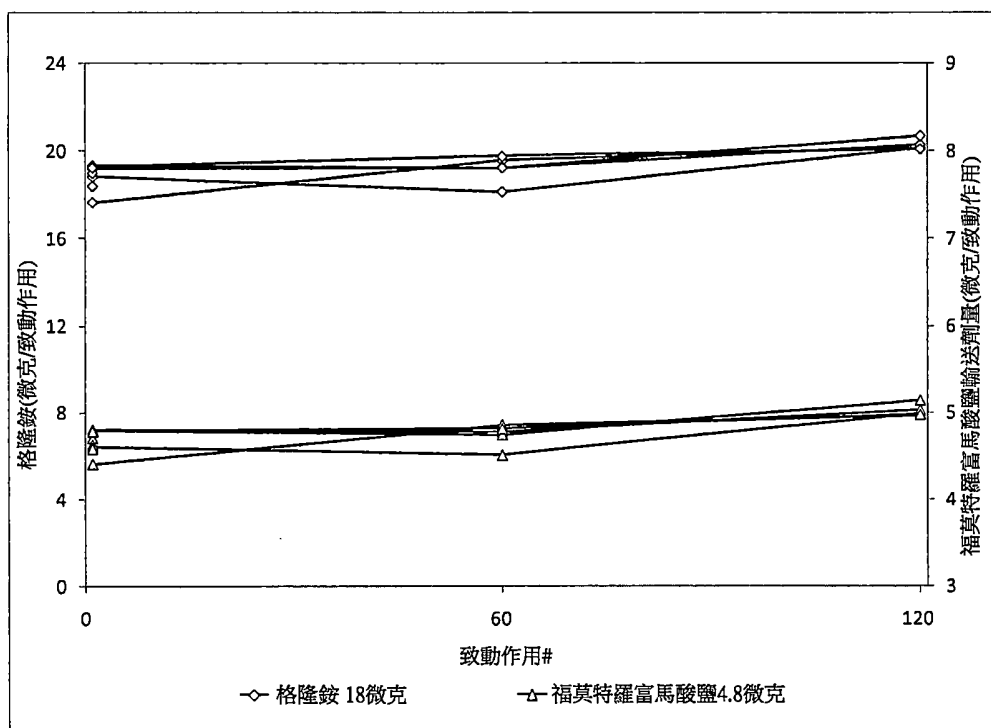


圖 35

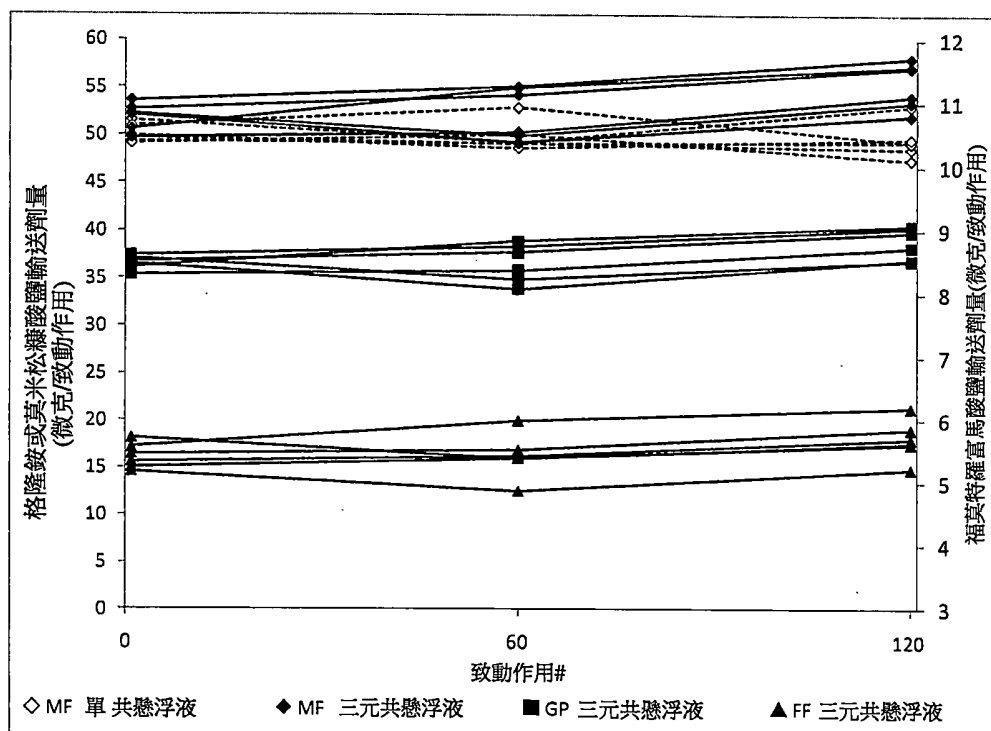


圖 36

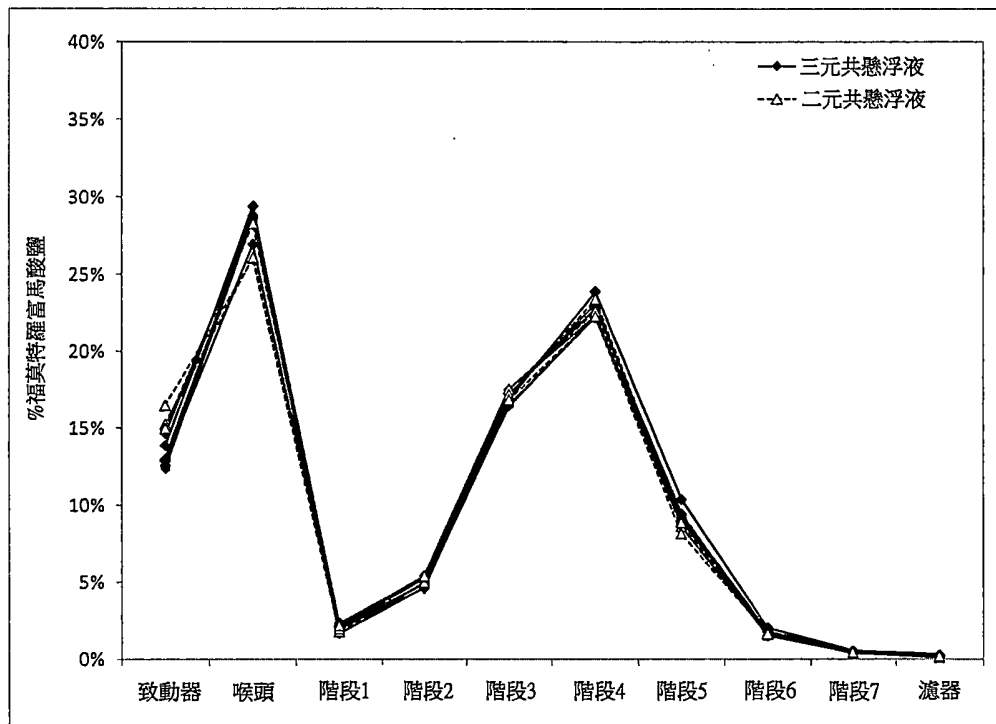


圖37

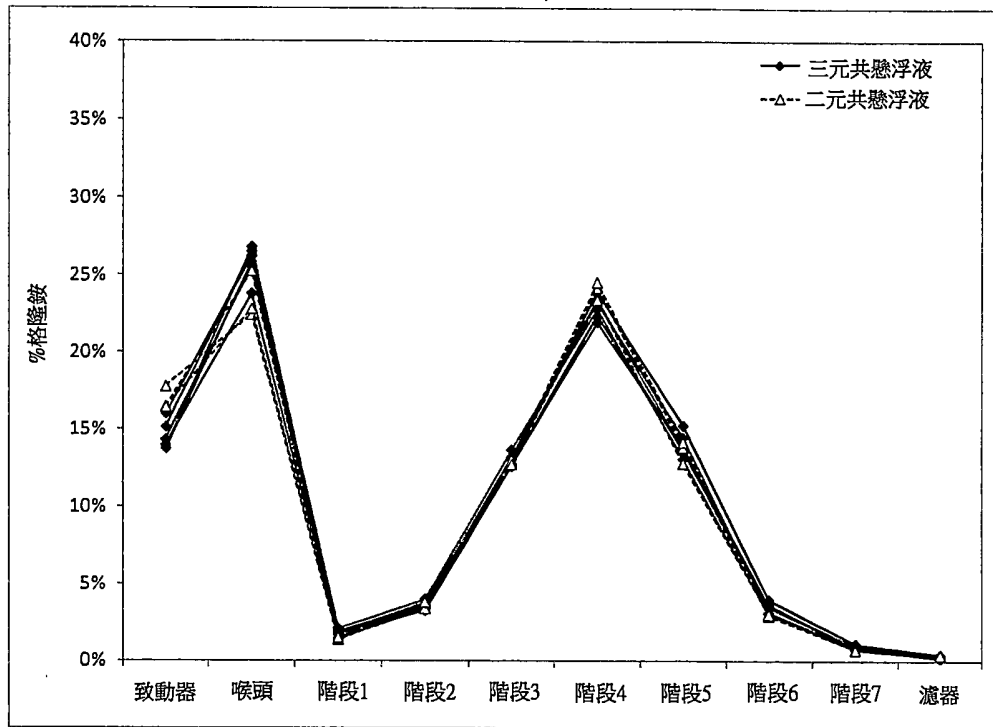


圖 38

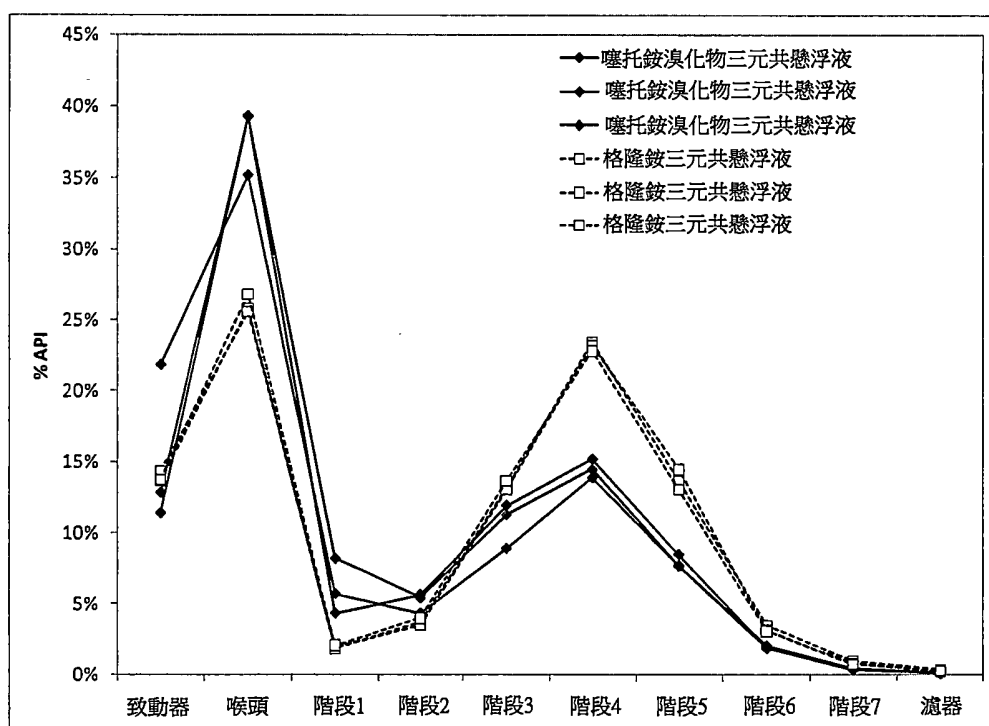


圖 39