

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97121515

A61K 9/14 (2006.01)

※ 申請日期：97.7.18

A61K 31/46 (2006.01)

※IPC 分類：A61K 31/37 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 47/08 (2006.01)

C07D 47/18 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

包含噻托銨與沙美特羅及作為載劑之乳糖之新穎粉末狀醫藥品

A61P 11/06 (2006.01)

NOVEL POWDEROUS MEDICAMENTS COMPRISING TIOTROPIUM

AND SALMETEROL AND LACTOSE AS CARRIER

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

2. 麥可 康特

KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

**三、發明人：(共 4 人)**

**姓 名：(中文/英文)**

1. 麥可 華爾茲

WALZ, MICHAEL

2. 史戴芬妮 歐莎妮可

OSSADNIK, STEPHANIE

3. 麥可 楚恩克

TRUNK, MICHAEL

4. 克里斯多福 癸赫

KREHER, CHRISTOPH

**國 籍：(中文/英文)**

1. 德國 GERMANY

2. 德國 GERMANY

3. 德國 GERMANY

4. 德國 GERMANY

#### 四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 德國；2007年07月21日；102007034157.3

2. 美國；2008年05月09日；61/051,933

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

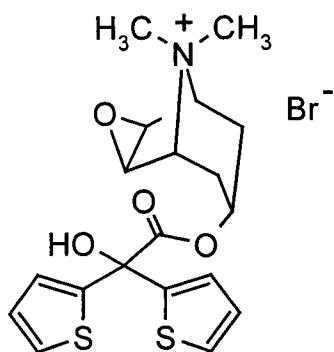
### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適用於吸入之穩定醫藥品組合物，其含有噻托銨鹽1與製劑形式之沙美特羅鹽2以及乳糖之組合。另外，本發明係關於其製造方法以及其用於製造用以治療呼吸道疾病，尤其用以治療COPD(慢性阻塞性肺病)及哮喘之醫藥品的用途。

### 【先前技術】

噻托銨鹽1以及沙美特羅鹽2均為先前技術所已知且均用於治療呼吸道疾病。

噻托溴銨(Tiotropium bromide)係自歐洲專利申請案EP 418 716 A1中已知且具有以下化學結構：



且，噻托銨鹽1與沙美特羅鹽2之組合為先前技術所已知。此組合以及長效 $\beta$ 模擬劑與長效抗膽鹼能劑之其他醫藥品組合係揭示於WO 00/69468中。

包括沙美特羅羧基甲酸鹽與噻托銨鹽之組合的適用於吸入之粉狀醫藥品製劑係揭示於WO2004/058233中。彼處所揭示調配物之特徵在於高度均質性及均一性。

粉末吸入劑係(例如)以吸入粉末形式封裝於合適膠囊中且藉助於粉末吸入器來投與。亦已知預定量待施用粉末量之其他系統(例如,發泡)以及多劑量粉末系統。用於製造(例如)吸入膠囊形式之粉末吸入器的習知方法係描述於(例如)DE-A-179 22 07中。粉末吸入劑之另一重要態樣係在吸入性投與活性成份時,僅特定空氣動力學尺寸之顆粒到達標靶器官(亦即肺)。可進入肺中之該等顆粒(可吸入部分)的粒度在數微米之範圍內,通常在1與10  $\mu\text{m}$ 之間,較佳在1與6  $\mu\text{m}$ 之間。該等顆粒通常係藉由微粉化(噴氣研磨)來製造。

文獻中概括地描述意欲確保維持可吸入醫藥品製劑之特定特性的醫藥產物之封裝單元。就此而論,例如膠囊或錠劑形式之醫藥活性成份常封裝於發泡封裝中,其中發泡封裝之空腔保護活性成份免受外部環境影響。為保護內容物免受水份影響,該等封裝單元可額外含有乾燥劑。該封裝單元(例如)以含有發泡封裝之可摺疊紙板盒形式揭示於EP 0479282 A1中。

當使用習知乾燥劑,諸如矽膠或分子篩(沸石)時,在周圍環境中,例如在可為醫藥產物封裝單元之成份的鋁複合薄膜之可撓性管狀袋或HD-PE瓶中存在不可控制之殘餘水份。此水份視乾燥劑之類型,乾燥劑中已存在之含水量,乾燥劑之量及現有水源(例如,封裝物質之水份含量),醫藥品及截留空氣,以及儲存期間滲入之水而定。

通常,向封裝中添加顯著過量之乾燥劑以在任何情況下

達成可靠之乾燥效應。含有用以完全移除周圍水份之乾燥劑的該封裝單元係揭示於(例如)WO 2004/105727 A2中。若使用未經調節/未經處理之乾燥劑，則可達成小於2%相對濕度之殘餘水份(濕度)。

已意外地發現先前技術已知之程序不適用於製備除噻托銨鹽及沙美特羅之外亦含有賦形劑乳糖且具有足夠程度穩定性之特徵的吸入粉末。

在本發明之範疇內，穩定吸入粉末應理解為其特性即使歷經相對長時期仍保持不變的彼等吸入粉末。若確保粉末混合物中個別組份之化學穩定性以及其物理及物理化學穩定性，則吸入粉末之特性將不發生變化。此亦預示粉末混合物之組份在其多晶型及形態特性方面保持不變。

### 【發明內容】

本發明之一目標係提供用於吸入之粉狀醫藥品製劑，其除噻托銨鹽<sup>1</sup>及沙美特羅鹽<sup>2</sup>之外亦含有作為賦形劑之乳糖且具有高度穩定性之特徵。

本發明之另一目標係提供前述類型之粉狀醫藥品組合物，其使用使得可以高可吸入部分吸入活性成份。

可吸入部分為可吸入活性成份顆粒(< 5  $\mu\text{m}$ )之量，其可基於Pharm. Eur. 2.9.18(歐洲藥典，第6版2008，Apparatus D-Andersen Cascade Impactor)及USP30-NF25 <601>來測定。在本發明之範疇內，可吸入部分亦稱為FPD(細粒劑量)。

本發明之另一目標係製備前述類型之粉狀醫藥品組合

物，其特徵在於具有高細粒部分(FPF)。就此而論，FPF為相當於每次施用之標稱劑量的相對FPD。因此，FPF可藉由根據上述程序測定FPD來獲得，且其係指標稱劑量(以[%]給出)。

本發明之特定目標係提供前述類型之粉狀醫藥品組合物，其特徵在於即使歷經相當長時期，較佳18個月儲存後(根據ICH Guideline之儲存條件，25℃及60%相對濕度)，FPF仍展現高度恆定性。

此外，本發明之另一目標係提供吸入粉末，其可吸入部分很大程度上與排出期間之流動速率無關(基於FPD測定之排出，但具有可變流速：20 L/min、30 L/min、40 L/min、60 L/min)。

本發明之目標亦為提供製造根據本發明之醫藥品製劑的方法。

### 【實施方式】

已意外發現序言中所提及之目標可藉由根據本發明之適用於吸入之粉狀製劑(吸入粉末)來達成，該粉狀製劑除噻托銨鹽1之外亦含有沙美特羅鹽2及賦形劑乳糖且特徵在於具有介於0.05與0.5之間的 $a_w$ 值。

就此而論， $a_w$ 值(亦稱為水活性)應理解為對材料中自由可用水之量度。其係定義為平衡狀態下材料(在此情況下為醫藥品製劑)上之水蒸氣壓力( $p$ )與指定溫度下(在此情況下為25℃)純水上之水蒸氣壓力( $p_0$ )的商：

$$a_w \text{ 值} = p/p_0。$$

根據本發明之醫藥品製劑的特徵亦在於以下事實：其具有介於0.05與0.5之間，較佳介於0.10與0.45之間，尤其較佳介於0.10與0.40之間，尤其較佳介於0.15與0.40之間，且最尤其較佳介於0.15與0.35之間的 $a_w$ 值。根據本發明，可能以此方式藉助於調節步驟使其達成與產物正上方占優之相對濕度平衡來製成醫藥品製劑，以使得可確立介於0.05與0.5之間，較佳介於0.10與0.45之間，尤其較佳介於0.10與0.40之間，尤其較佳介於0.15與0.40之間，且最尤其較佳介於0.15與0.35之間的 $a_w$ 值。

就此而論，根據本發明之醫藥品製劑的特徵性 $a_w$ 值表徵在整件製造之後，以及在其封裝之後以及在其存放期期間直至自封裝構件移除醫藥品時(在作為醫藥品處方使用之情形下)所存在之醫藥品製劑。

在本發明之範圍內，含有酸加成鹽之形式的沙美特羅鹽2。尤其較佳之吸入粉末含有作為沙美特羅鹽2之沙美特羅羧基甲酸鹽(亦即：(R,S)-4-羥基- $\alpha$ 1-[[[6-(4-苯基丁氧基)己基]胺基]甲基]-1,3-苯二甲醇1-羥基-2-羧基甲酸鹽)。沙美特羅2'應理解為意謂游離沙美特羅鹼。

在本發明之範圍內，噻托銨鹽1應理解為意謂自藥理學活性陽離子噻托銨1'形成之鹽。在本專利申請案之範圍內，明確提及之陽離子噻托銨係藉由使用名稱1'來指示。噻托銨1'應理解為意謂游離銨陽離子。若在本發明之範圍內使用名稱1，則其應理解為係指與相應平衡離子組合之噻托銨。合適平衡離子(陰離子)較佳為氯離子、溴離子、



碘離子、甲烷磺酸根或對甲苯磺酸根。在此等陰離子中，溴離子為較佳。噻托溴銨之水合物較佳用於製備根據本發明之含有噻托銨之吸入粉末。在此情況下，尤其較佳使用自 WO 02/30928 已知之結晶噻托溴銨單水合物。此結晶噻托溴銨單水合物之特徵在於藉助於在  $230^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  下  $10\text{ K/min}$  加熱速率之差示掃描熱量測定(DSC)的熱分析下所存在之吸熱最大值。此單水合物之特徵進一步在於以下事實：在 IR 光譜中其展現尤其處於  $3570$ 、 $3410$ 、 $3105$ 、 $1730$ 、 $1260$ 、 $1035$  及  $720\text{ cm}^{-1}$  波長下之能帶。最後，此結晶噻托溴銨單水合物如藉由單晶 X 射線結構分析所發現形成具有以下尺寸之簡單單斜細胞： $a=18.0774\text{ \AA}$ ， $b=11.9711\text{ \AA}$ ， $c=9.9321\text{ \AA}$ ， $\beta=102.691^{\circ}$ ， $V=2096.96\text{ \AA}^3$ 。

根據本發明，上文所提及之活性成份係以其微粉化物形式使用。可使用習知研磨機來進行微粉化製程。較佳地，微粉化係在排除水份之情況下，尤其較佳使用合適惰性氣體(諸如氮氣)來進行。使用噴氣研磨機已證明尤其有利，其中磨料因顆粒彼此間之撞擊以及顆粒於含有磨料之容器壁上之撞擊而發生粉碎。根據本發明，較佳使用氮氣作為研磨氣體。磨料係藉助於特定壓力(研磨壓力)下之研磨氣體來傳送。在本發明之範圍內，研磨壓力通常調整至介於約 2 與約 8 巴之間，較佳介於約 3 與約 7 巴之間，尤其較佳介於約 3.5 與約 6.5 巴之間的值。將磨料添加至噴氣研磨機中係藉助於特定壓力(饋送壓力)下之饋送氣體來進行。在本發明之範圍內，已證明介於約 2 與約 8 巴之間，較佳介於約

3與約7巴之間，尤其較佳介於約3.5與約6巴之間的饋送壓力係合適的。類似地，較佳使用惰性氣體(尤其較佳為氮氣)作為饋送氣體。就此而論，磨料可以約3-65 g/min，較佳5-35 g/min，尤其較佳約10-30 g/min之傳送速率來添加。

此外，根據本發明之醫藥品製劑的特徵在於以下事實：其含有作為醫藥學相容賦形劑之乳糖。在本發明之範圍內，尤其較佳使用乳糖單水合物作為賦形劑。

尤其較佳使用具有15至65  $\mu\text{m}$ 之平均粒度的賦形劑，且在尤其較佳之吸入粉末中，賦形劑之特徵在於具有20至47  $\mu\text{m}$ ，尤其較佳27至45  $\mu\text{m}$ 之平均粒度。在此情況下，此處所用意義之術語平均粒度應理解為意謂根據乾式分散法使用雷射繞射計所量測的體積分布之50%值。另外，尤其較佳使用具有1至8  $\mu\text{m}$ 之10%細粒部分之彼等賦形劑。就此而論，如此處所用之術語10%細粒部分應理解為意謂使用雷射繞射計所量測的體積分布之10%值。換言之，在本發明之範圍內，10%細粒部分值表示在其以下存在10%顆粒量的粒度(係指體積分布)。此外，尤其其中賦形劑之10%細粒部分為約2至7  $\mu\text{m}$ ，較佳約3至6  $\mu\text{m}$ 之彼等吸入粉末係尤其較佳的。

根據本發明亦較佳者為其中賦形劑具有介於0.2與1.5  $\text{m}^2/\text{g}$ 之間，較佳介於0.3與1.2  $\text{m}^2/\text{g}$ 之間，尤其較佳介於0.4與1.0  $\text{m}^2/\text{g}$ 之間的比表面積之彼等吸入粉末。

高結晶度之乳糖較佳用於根據本發明之粉末調配物。此

結晶度可基於賦形劑溶解期間所釋放之烒(溶解烒)來評定。在根據本發明尤其較佳使用之賦形劑乳糖單水合物的情況下，較佳使用特徵在於具有 $\geq 45$  J/g，較佳 $\geq 50$  J/g，尤其較佳 $\geq 52$  J/g之溶解烒的乳糖。

對應於構成本發明之基礎的目標，根據本發明之吸入粉末的特徵在於在個別劑量精確度之意義上的高度均質性。其係處於 $< 8\%$ ，較佳 $< 6\%$ ，尤其較佳 $< 4\%$ 之範圍內(相對標準偏差係指個別劑量含量測定)。

若必須，作為上文所提及之賦形劑之替代，可有益地使用由具有 $17$ 至 $50\text{ }\mu\text{m}$ ，較佳 $20$ 至 $40\text{ }\mu\text{m}$ ，尤其較佳 $25$ 至 $35\text{ }\mu\text{m}$ 之平均粒度的較粗賦形劑與具有 $1$ 至 $8\text{ }\mu\text{m}$ ，較佳 $2$ 至 $7\text{ }\mu\text{m}$ ，尤其較佳 $3$ 至 $6\text{ }\mu\text{m}$ 之平均粒度的較精細賦形劑之混合物組成的賦形劑混合物。此處，平均粒度亦應理解為表示根據乾式分散法藉助於雷射繞射所量測的體積分布之 $50\%$ 值。若使用上文所提及之賦形劑混合物，則較粗賦形劑組份之 $10\%$ 細粒部分為約 $2$ 至 $5\text{ }\mu\text{m}$ ，較佳約 $3$ 至 $4\text{ }\mu\text{m}$ ，且較精細賦形劑組份之 $10\%$ 細粒部分為約 $0.5$ 至 $1.5\text{ }\mu\text{m}$ 。整個調配物中較精細賦形劑之比例為 $2$ 至 $10\%$ ，較佳 $3$ 至 $7\%$ ，尤其較佳 $4$ 至 $6\%$ 之吸入粉末係較佳的。在本發明之範圍內提及術語賦形劑混合物之情況下，則其始終應理解為意謂藉由混合先前明確定義之組份所獲得之混合物。以相同方式，僅藉由將較粗賦形劑組份與較精細賦形劑組份混合所獲得之彼等混合物(例如)被理解為表示較粗與較精細賦形劑部分的賦形劑混合物。

因此，根據本發明之醫藥品製劑係以一定方式構成，以使得其每次個別傳遞含有3  $\mu\text{g}$ 至1000  $\mu\text{g}$ ，較佳5  $\mu\text{g}$ 至500  $\mu\text{g}$ ，尤其較佳10  $\mu\text{g}$ 至250  $\mu\text{g}$ ，另外較佳15  $\mu\text{g}$ 至150  $\mu\text{g}$ ，根據本發明較佳20  $\mu\text{g}$ 至100  $\mu\text{g}$ ，且尤其較佳25  $\mu\text{g}$ 至50  $\mu\text{g}$ 之2，其中此活性成份係以均質分布於介於5 mg與50 mg之間，例如5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg或介於5 mg與50 mg之間之任何其他值的確定量之乳糖（較佳為乳糖單水合物）中而存在。此外，根據本發明之醫藥品製劑每次個別劑量含有1  $\mu\text{g}$ 至5000  $\mu\text{g}$  1，較佳2  $\mu\text{g}$ 至2000  $\mu\text{g}$  1，尤其較佳3  $\mu\text{g}$ 至1000  $\mu\text{g}$  1，另外較佳4  $\mu\text{g}$ 至500  $\mu\text{g}$  1，根據本發明較佳5  $\mu\text{g}$ 至250  $\mu\text{g}$  1，此外較佳6  $\mu\text{g}$ 至100  $\mu\text{g}$  1且尤其較佳7  $\mu\text{g}$ 至25  $\mu\text{g}$  1。

每次個別傳遞含有以下量之2'及1'的根據本發明之醫藥品製劑係較佳的：於5 mg乳糖中2' 12.5  $\mu\text{g}$ 及1' 15  $\mu\text{g}$ ，於5 mg乳糖中2' 25  $\mu\text{g}$ 及1' 15  $\mu\text{g}$ ，於5 mg乳糖中2' 50  $\mu\text{g}$ 及1' 15  $\mu\text{g}$ ，於5 mg乳糖中2' 100  $\mu\text{g}$ 及1' 15  $\mu\text{g}$ ，於5 mg乳糖中2' 12.5  $\mu\text{g}$ 及1' 10  $\mu\text{g}$ ，於5 mg乳糖中2' 25  $\mu\text{g}$ 及1' 10  $\mu\text{g}$ ，於5 mg乳糖中2' 50  $\mu\text{g}$ 及1' 10  $\mu\text{g}$ ，於5 mg乳糖中2' 100  $\mu\text{g}$ 及1' 10  $\mu\text{g}$ ，於5 mg乳糖中2' 12.5  $\mu\text{g}$ 及1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於5 mg乳糖中2' 25  $\mu\text{g}$ 及1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於5 mg乳糖中2' 50  $\mu\text{g}$ 及1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於5 mg乳糖中2' 100  $\mu\text{g}$ 及1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於5 mg乳糖中2' 12.5  $\mu\text{g}$ 及1' 5  $\mu\text{g}$ ，於5 mg乳糖中2' 25  $\mu\text{g}$ 及1' 5

$\mu\text{g}$ ，於 5 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 5  $\mu\text{g}$ ，於 5 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1' 5  $\mu\text{g}$ ，於 5 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於 5 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於 5 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於 5 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 15  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 15  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 15  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1' 15  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 10  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 10  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 10  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1' 10  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 5  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 5  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 5  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1' 5  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於 10 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 15  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 15  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 15  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1' 15  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 10  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 10  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 10  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1' 10  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1'

7.5  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 5  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖  
 中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 5  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 5  $\mu\text{g}$ ，  
 於 15 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1' 5  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 12.5  
 $\mu\text{g}$  及 1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於 15  
 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於 15 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及  
1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於 20 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 15  $\mu\text{g}$ ，於 20 mg  
 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 15  $\mu\text{g}$ ，於 20 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 15  
 $\mu\text{g}$ ，於 20 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1' 15  $\mu\text{g}$ ，於 20 mg 乳糖中  
2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 10  $\mu\text{g}$ ，於 20 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 10  $\mu\text{g}$ ，  
 於 20 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 10  $\mu\text{g}$ ，於 20 mg 乳糖中 2' 100  
 $\mu\text{g}$  及 1' 10  $\mu\text{g}$ ，於 20 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於 20  
 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於 20 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及  
1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於 20 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於 20 mg  
 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 5  $\mu\text{g}$ ，於 20 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 5  
 $\mu\text{g}$ ，於 20 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 5  $\mu\text{g}$ ，於 20 mg 乳糖中 2'  
 100  $\mu\text{g}$  及 1' 5  $\mu\text{g}$ ，於 20 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，  
 於 20 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於 20 mg 乳糖中 2' 50  
 $\mu\text{g}$  及 1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於 20 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於 25  
 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 15  $\mu\text{g}$ ，於 25 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及  
1' 15  $\mu\text{g}$ ，於 25 mg 乳糖中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 15  $\mu\text{g}$ ，於 25 mg 乳  
 糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1' 15  $\mu\text{g}$ ，於 25 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1'  
 10  $\mu\text{g}$ ，於 25 mg 乳糖中 2' 25  $\mu\text{g}$  及 1' 10  $\mu\text{g}$ ，於 25 mg 乳糖  
 中 2' 50  $\mu\text{g}$  及 1' 10  $\mu\text{g}$ ，於 25 mg 乳糖中 2' 100  $\mu\text{g}$  及 1' 10  
 $\mu\text{g}$ ，於 25 mg 乳糖中 2' 12.5  $\mu\text{g}$  及 1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於 25 mg 乳糖中

2' 25  $\mu\text{g}$ 及1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於25 mg乳糖中2' 50  $\mu\text{g}$ 及1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，  
 於25 mg乳糖中2' 100  $\mu\text{g}$ 及1' 7.5  $\mu\text{g}$ ，於25 mg乳糖中2'  
 12.5  $\mu\text{g}$ 及1' 5  $\mu\text{g}$ ，於25 mg乳糖中2' 25  $\mu\text{g}$ 及1' 5  $\mu\text{g}$ ，於25  
 mg乳糖中2' 50  $\mu\text{g}$ 及1' 5  $\mu\text{g}$ ，於25 mg乳糖中2' 100  $\mu\text{g}$ 及1'  
 5  $\mu\text{g}$ ，於25 mg乳糖中2' 12.5  $\mu\text{g}$ 及1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於25 mg乳糖  
 中2' 25  $\mu\text{g}$ 及1' 3.8  $\mu\text{g}$ ，於25 mg乳糖中2' 50  $\mu\text{g}$ 及1' 3.8  
 $\mu\text{g}$ ，於25 mg乳糖中2' 100  $\mu\text{g}$ 及1' 3.8  $\mu\text{g}$ 。

根據本發明用於調整特定 $a_w$ 值之調節步驟需要視醫藥品  
 製劑之絕對水份含量而定進一步潤濕或乾燥醫藥品製劑，  
 就此而論在本發明之範圍內封裝醫藥品製劑應理解為意謂  
 (例如)封裝於吸入膠囊或發泡空腔中之醫藥品製劑。

根據本發明，若有目的地調整封裝單元中之水份含量  
 (作為本發明之特定實施例)，則將達成根據本發明之製備  
 醫藥品製劑之方法所涉及之目標，其中在將(例如)乾燥劑  
 添加至封裝單元中之前，乾燥劑在暴露至具有特定殘餘濕  
 度之確定潮濕氣氛的額外調節步驟之範疇內。

藉助於該等措施，可在醫藥品儲存期限內之確定帶寬內  
 控制封裝單元內之濕度，亦即可可靠地防止濕度超過上限  
 值以及降至下限值以下。以此方式可保護醫藥品免受過高  
 或過低濕度之負面影響。因此，尤其在複合活性成份組合  
 之情況下可更佳地滿足穩定性要求。可能導致改變及因此  
 不良醫藥學作用的一些活性成份之可能結構變化得以避  
 免。

為製備根據本發明之醫藥品，首先必須提供均質粉末混

合物形式的根據本發明之醫藥品製劑的起始物質。在稱出起始物質之後，使用先前技術中已知之方法來進行自賦形劑及活性成份製備粉末混合物。就此而論，可參考(例如)WO 02/30390及WO2004/058233中之揭示內容。因此，可例如根據下文所述之程序來獲得根據本發明之吸入粉末。在下文所述之製造方法中，所提及之組份係以如吸入粉末之先前所述組合物中所指定之重量比例來使用。或者，均質粉末混合物亦可藉助於高剪切混合器(強力混合器，Diosna混合器)以及低剪切混合器(螺桿型混合器，Ruber混合器)來製造。就此而論，可預先將約1/3總量之賦形劑(載劑物質)乳糖添加至混合容器中。添加較佳經具有0.1至2 mm，尤其較佳0.3至1 mm，最尤其較佳0.3至0.6 mm之網格寬度的篩或篩式製粒機來進行。作為變體，中間可用賦形劑來沖洗篩/篩網，其限制條件為活性成份係分多份添加。在添加活性成份之後，用賦形劑後沖洗篩。或者，逐層篩選各種組份係較佳的。

若上文所述方法中所用之活性成份在其化學製備後並非以具有上述粒度之結晶形式獲得，則可藉由研磨將其轉化為滿足上文所提及之參數的粒度(所謂微粉化)。適當之微粉化方法可自先前技術已知(例如，WO2004/058233)。已證明尤其適用於研磨沙美特羅鹽2且不限制本發明之標的物的噴氣研磨機之一種可能實施例(例如)為以下設備：Chrispro Jet-Mill MC200，研磨室尺寸=200 mm，具有2.25 mm 研磨衝模，Firma Micro Macinazione SA, Via



Cantonale, 6995 Molinazzo di Monteggio (CH)。就此而論，已證明若將研磨壓力調整至介於約2與約9巴之間，較佳介於約3與約6巴之間，尤其較佳介於約3.5與約4.5巴之間的值，則尤其適用於沙美特羅鹽2之微粉化。將磨料添加至噴氣研磨機中係藉助於特定壓力(饋送壓力)下之饋送氣體來進行。在本發明之範圍內，已證明介於約2.5與約9.5巴之間，較佳介於約3.5與約6.5巴之間，尤其較佳介於約4與約5巴之間的饋送壓力係合適的。同樣較佳使用惰性氣體，尤其較佳為氮氣作為饋送氣體。就此而論，添加磨料(較佳為結晶沙美特羅羥萘甲酸鹽)可以約100-300 g/min，較佳約150-250 g/min之傳送速率來進行。

為進行該方法，或者可使用習知噴氣研磨機以及反噴研磨機。較佳地，微粉化係在排除水份之情況下，尤其較佳使用合適惰性氣體(諸如氮氣)來進行。已證明尤其較佳使用噴氣研磨機，其中磨料之粉碎係藉由顆粒彼此間之撞擊以及顆粒於研磨容器壁上之撞擊來實現。根據本發明，較佳使用氮氣作為研磨氣體。磨料係藉助於特定壓力(研磨壓力)下之研磨氣體來粉碎。

視情況，接著可將藉此獲得之磨料在下文所提及之特定條件下進一步處理。為此目的，將微粉化物在15°C-40°C，較佳20°C-35°C，尤其較佳25°C-30°C之溫度下暴露於具有至少40%之相對濕度(RH)的水蒸氣。較佳地，將濕度調整至50-95 RH，較佳60-90% RH，尤其較佳70-80% RH之值。此處，術語相對濕度(RH)應理解為意謂在相關溫度下

水蒸氣分壓與水分壓之商。較佳地，將自上文所述之研磨方法所獲得之微粉化物暴露於上文所提及之空間條件下歷時6小時之時期。然而，較佳將微粉化物暴露至上述空間條件下歷時約12至約48小時，較佳約18至約36小時，尤其較佳約20至約28小時。

以類似於上述程序之方式獲得之噻托銨鹽1(較佳噻托溴銨)的微粉化物(此處可參考WO2004/058233)具有介於0.5  $\mu\text{m}$ 與10  $\mu\text{m}$ 之間，較佳介於1  $\mu\text{m}$ 與6  $\mu\text{m}$ 之間，尤其較佳介於2  $\mu\text{m}$ 與5  $\mu\text{m}$ 之間的平均粒度，及大於60%，較佳大於70%，且尤其較佳大於80%之 $Q_{(5.8)}$ 。此處，特徵值 $Q_{(5.8)}$ 表示相對於顆粒之體積分布，處於5.8  $\mu\text{m}$ 以下的顆粒數。在本發明之範圍內，粒度係藉助於雷射繞射(夫朗和費繞射(Fraunhofer diffraction))來測定。相關詳情可見於本發明之實驗說明中。

根據本發明較佳使用且已根據上述方法製備之噻托銨微粉化物之另一特徵性特性為在介於2  $\text{m}^2/\text{g}$ 與5  $\text{m}^2/\text{g}$ 之間範圍內的比表面積值，尤其介於2.5  $\text{m}^2/\text{g}$ 與4.5  $\text{m}^2/\text{g}$ 之間的值，且尤其為介於3.0  $\text{m}^2/\text{g}$ 與4.0  $\text{m}^2/\text{g}$ 之間的值。

沙美特羅鹽微粉化物2具有介於0.5  $\mu\text{m}$ 與10  $\mu\text{m}$ 之間，較佳介於1  $\mu\text{m}$ 與6  $\mu\text{m}$ 之間，尤其較佳介於1.5  $\mu\text{m}$ 與4.0  $\mu\text{m}$ 之間的平均粒度，及介於50%與90%之間，較佳介於60%與80%之間，尤其較佳介於65%與75%之間的 $Q_{(3.0)}$ 值。就此而論，特徵值 $Q_{(3.0)}$ 表示相對於顆粒之體積分布，處於3.0  $\mu\text{m}$ 以下的顆粒數。在本發明之範圍內，粒度係藉助於雷

射繞射(夫朗和費繞射)來測定。相關詳情可見於本發明之實驗說明中。

根據本發明較佳使用且已藉由上述方法製備之沙美特羅鹽微粉化物之特徵亦為在介於 $5 \text{ m}^2/\text{g}$ 與 $10 \text{ m}^2/\text{g}$ 之間範圍內的比表面積值，尤其介於 $5.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 與 $9 \text{ m}^2/\text{g}$ 之間的值，且尤其為介於 $6.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 與 $8 \text{ m}^2/\text{g}$ 之間的值。

作為較佳變體，在進一步處理微粉化物之前，亦即在製備粉末混合物之前，用於製備微粉化物之製造方法可包括另一製造步驟。在此情況下，使具有結構1及/或2之待用微粉化活性成份穿過具有 $80 \text{ }\mu\text{m}$ 或 $63 \text{ }\mu\text{m}$ 或 $40 \text{ }\mu\text{m}$ 或 $25 \text{ }\mu\text{m}$ 網格寬度之超音篩，或穿過具有介於 $25 \text{ }\mu\text{m}$ 與 $80 \text{ }\mu\text{m}$ 之間的網格寬度之篩。

根據本發明之粉末調配物較佳係以預先分配劑量之醫藥品製劑形式使用。為此目的，根據本發明之粉末混合物可根據先前技術中已知之方法來預先分配劑量。就此而論，較佳使用確定量進行填充，該量可介於 $5 \text{ mg}$ 與 $50 \text{ mg}$ 之間，例如 $5 \text{ mg}$ 、 $6 \text{ mg}$ 、 $7 \text{ mg}$ 、 $8 \text{ mg}$ 、 $9 \text{ mg}$ 、 $10 \text{ mg}$ 、 $11 \text{ mg}$ 、 $12 \text{ mg}$ 、 $13 \text{ mg}$ 、 $14 \text{ mg}$ 、 $15 \text{ mg}$ 、 $16 \text{ mg}$ 、 $17 \text{ mg}$ 、 $18 \text{ mg}$ 、 $19 \text{ mg}$ 、 $20 \text{ mg}$ 、 $21 \text{ mg}$ 、 $22 \text{ mg}$ 、 $23 \text{ mg}$ 、 $24 \text{ mg}$ 、 $25 \text{ mg}$ 或介於 $5 \text{ mg}$ 與 $50 \text{ mg}$ 之間的任何其他值。根據本發明，用於容納以單一劑量形式投與之一定量粉末的空腔形式之劑量容器為較佳的。

已意外顯示發現在填充步驟之後進行平衡步驟/調節步驟係有利的。根據本發明，此應理解為表示以一定方式改

變產物中含水量之製程步驟，由於此製程步驟，產物具有介於0.05與0.5之間，較佳介於0.10與0.45之間，尤其較佳介於0.10與0.40之間，尤其較佳介於0.15與0.40之間，且最尤其較佳介於0.15與0.35之間的 $a_w$ 值。

在技術上此意謂視產物之絕對含水量而定，藉助於調節步驟另外將水添加至產物中或自產物移除水。就此而論，已發現若將產物在溫度 $T$ 下暴露於特定相對濕度 $RH$ 歷時時間 $t$ ，則可藉助於一步法與在以吸入粉末填充容器後產物之實際狀態無關地達成根據本發明之目標水份。若製程係在 $RH=15-35\%$ ， $T=15-30^{\circ}\text{C}$ 及 $t>4$ 小時，較佳 $RH=18-27\%$ ， $T=16-28^{\circ}\text{C}$ 及 $t>4$ 小時，尤其較佳 $RH=19-26\%$ ， $T=17-27^{\circ}\text{C}$ 及 $t>4$ 小時，最尤其較佳 $RH=20-25\%$ ， $T=19-23^{\circ}\text{C}$ 及 $t>4$ 小時下進行，則此為合適製程參數，且將(例如)封裝於膠囊中之根據本發明之醫藥品製劑在封閉容器中暴露於此等製程條件。就此而論，根據本發明應確保將製程參數 $RH$ 及 $T$ 在製程執行期間維持且監控在指定範圍內。此處，相對濕度( $RH$ )應理解為表示在相關溫度下水蒸氣分壓與水蒸氣壓之商。就此而論，發現對於執行製程而言，延長製程時間 $t$ 而同時根據上述數值將可能之製程參數 $RH$ 及 $T$ 維持為 $t>8$ 小時， $t>12$ 小時， $t>24$ 小時及 $t>48$ 小時係較佳的。

可能之製程(然而，不應將其視為執行上述製程步驟之詳盡清單)可以一定方式設計以使得將封裝於容器中之根據本發明之醫藥品製劑暴露於間接接觸(亦即不觸及產物)而經由氣相與預經調節之乾燥劑發生水份交換。在此情況

下，在醫藥品製劑與預經調節之乾燥劑之間發生不受限制之氣體交換。在預備步驟中，應藉助於市售氣候室(例如，Weiss氣候室，Weiss Klimatechnik GmbH, 35447 Reiskirchen-Lindenstruth, Germany)，根據上述製程參數  $RH$ 、 $T$  及  $t$  之值使乾燥劑達到平衡。市售乾燥劑，諸如矽膠、分子篩(沸石)及膨潤土均可用於此目的，其中矽膠為較佳。或者，亦可能使對應於上述製程參數  $RH$ 、 $T$  及  $t$  之氣流穿過封裝於容器中之根據本發明之醫藥品製劑。此外，在維持上述製程參數  $RH$ 、 $T$  及  $t$  的同時在可充分控制之氣候室中將產物直接暴露(例如，展布於盤上)於根據上述製程參數之氣候條件的替代方法係可能的。

根據本發明，較佳在劑量容器中進行醫藥品製劑之預先分配劑量，該劑量容器係由至少在吸入粉末之間的接觸表面上包含選自合成塑膠之群之材料的材料而製成。又，根據本發明，選自特徵可在於不具吸濕性之事實之材料的劑量容器為較佳的。此應理解為意謂自周圍氣氛(通常自大氣濕度以水蒸氣之形式)吸收及結合水份之能力且若需要則能夠極快速地釋放水份。在本發明之範圍內，若在 $25^{\circ}\text{C}$ 之溫度下，相對於與75%相對濕度相比的5%相對濕度之平衡周圍濕度下，材料可吸收及釋放小於0.5% (w/w)，較佳小於0.2% (w/w)，最佳小於0.1% (w/w)之水，則可將其視為不具吸濕性。適當量測方法為熟習此項技術者所知，且可能量測系統之典型實例為來自Porotec GmbH之DVS系統(D-65719 Hofheim, Germany)。根據本發明，亦較佳為由

特徵在於具有小於 $10^{-5}$  S cm $^{-1}$ ，較佳小於 $10^{-10}$  S cm $^{-1}$ 之電導率 $\sigma$ 的材料製成之劑量容器。

作為較佳預先分配劑量之醫藥品製劑，應提及含有根據本發明之吸入粉末的填充膠囊。藉由先前技術中已知之方法用根據本發明之吸入粉末填充空膠囊。為此目的，尤其較佳使用其材料選自合成塑膠之群，尤其較佳選自由聚乙烯、聚碳酸酯、聚酯、聚丙烯及聚對苯二甲酸乙二酯組成之群的膠囊。聚乙烯、聚碳酸酯或聚對苯二甲酸乙二酯尤其較佳用作合成塑膠材料。若使用聚乙烯作為根據本發明尤其較佳之膠囊材料，則較佳使用具有介於900與1000 kg/m $^3$ 之間，較佳940-980 kg/m $^3$ ，尤其較佳約960-970 kg/m $^3$ 之密度的聚乙烯(高密度聚乙烯)。根據本發明，以產物接觸方式填充有根據本發明之醫藥品製劑的粉末儲集器等同於膠囊。此應理解為意謂根據本發明之粉末儲集器係以一定方式經組態以使得至少接觸醫藥品製劑之材料係選自包含合成塑膠之群的材料。在本發明之範圍內，合成塑膠可藉助於先前技術中已知之製造方法以多樣化方式來處理。在本發明之範圍內，塑膠之射出成形處理為較佳的。避免使用脫模劑之射出成形技術尤其較佳。此製造方法經明確定義且具有尤其良好再現性之特徵。

本發明之另一態樣係關於含有上文所提及之根據本發明之吸入粉末的上文所提及之膠囊。此等膠囊可含有約1至20 mg，較佳約3至15 mg，尤其較佳約4至12 mg吸入粉末。根據本發明之較佳調配物含有4至6 mg吸入粉末。根

據本發明同等重要者為含有8至12 mg，尤其較佳9至11 mg之量的根據本發明之調配物的吸入膠囊。

根據本發明之預先分配劑量醫藥品應在受控製程參數  $RH$  及  $T$  下封裝以確保產物符合根據本發明之  $a_w$  值，其中根據本發明，此應理解為封裝於初級封裝構件中。舉例而言，在此情況下可使用發泡封裝形式之封裝。此處，發泡充當初級封裝構件。合適之製程參數為製程在  $RH=15-35\%$ ， $T=15-30^{\circ}\text{C}$ ，較佳  $RH=18-27\%$ ， $T=16-28^{\circ}\text{C}$ ，尤其較佳  $RH=19-26\%$ ， $T=17-27^{\circ}\text{C}$ ，最尤其較佳  $RH=20-25\%$ ， $T=19-23^{\circ}\text{C}$  下進行時之製程參數。就此而論，已證明若自薄片之最後製造階段起始，以及在儲存、運輸、可能的中間儲存期間直至其在根據本發明之醫藥品的發泡封裝之範疇內使用期間，將用於製造發泡之薄片暴露於受控氣候條件係有利的。在此情況下，較佳氣候條件為在  $5^{\circ}\text{C}$  至  $45^{\circ}\text{C}$  範圍內之溫度，及  $10\% RH$  至  $60\% RH$  之相對濕度，尤其較佳  $5^{\circ}\text{C}$  至  $40^{\circ}\text{C}$  及  $10\% RH$  至  $50\% RH$ ，亦尤其較佳  $5^{\circ}\text{C}$  至  $40^{\circ}\text{C}$  及  $15\% RH$  至  $40\% RH$ ，更尤其較佳  $10^{\circ}\text{C}$  至  $30^{\circ}\text{C}$  及  $15\% RH$  至  $40\% RH$ ，甚至更尤其較佳  $10^{\circ}\text{C}$  至  $30^{\circ}\text{C}$  及  $20\% RH$  至  $30\% RH$ ，且最尤其較佳  $15^{\circ}\text{C}$  至  $30^{\circ}\text{C}$  及  $20\% RH$  至  $30\% RH$ 。

在本發明之範圍內可用於封裝含有根據本發明之醫藥品製劑之吸入膠囊的以發泡封裝形式組態之封裝單元通常由覆蓋薄膜及基底薄膜組成，複數個空腔形成於該基底薄膜中。覆蓋薄膜及基底薄膜可由一或多層不同或相同之材料構成。覆蓋薄膜(例如)藉由黏接、焊接或密封而氣密性地

與基底薄膜相連接。覆蓋薄膜及/或載體薄膜通常形成為金屬箔及/或塑膠薄膜及/或紙薄膜之形式。此等材料可存在於數層中。典型金屬箔包括(例如)鋁箔及由鋁及(例如)塑膠材料製成之鋁複合箔。作為塑膠薄膜之材料,可使用聚氯乙炔(PVC)、環烯烴共聚物(COC)、聚氯三氟乙炔(PCFE)、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚對苯二甲酸乙二酯(PET)、聚碳酸酯(PC)、聚酯(UP)、聚丙烯酸酯、聚醯胺(PA)或其他塑膠。就此而論,較佳使用塑膠PE及PP,尤其較佳為PP。發泡通常由密封用以容納醫藥產物或活性成份之基底薄膜的鋁覆蓋箔組成。此熱成形基底薄膜同樣可包括鋁箔以防止水滲入用以接收醫藥產物之空腔中。為形成另一擴散障壁及增加發泡之機械穩定性,可視情況至少將基底薄膜之鋁箔的一或兩側上用其他塑膠及/或紙薄膜覆蓋。

特定言之,提供具有以下層次序之發泡封裝以用於本發明之範圍中。覆蓋薄膜(箔)係由鋁製成且具有10至80微米,較佳20至50微米,尤其30至40微米之厚度。覆蓋薄膜係藉助於熱密封漆而氣密性地接合至含有空腔之基底薄膜。基底薄膜與產物接觸之側面係由PVC、PP、PE層或其類似層組成,厚度介於10與200微米之間,較佳介於15與50微米之間,尤其介於20與40微米之間。此薄膜接合至厚度較佳為30至60微米,有利地為35至50微米之鋁箔。厚度介於10與40微米之間,較佳15至30微米之聚醯胺薄膜鄰接鋁箔。在替代基底薄膜中,朝向產物之側面上的PVC薄膜



由聚丙烯薄膜或其類似物替代。在較佳發泡封裝中，覆蓋薄膜係由38  $\mu\text{m}$ 厚之鋁箔及熱密封漆組成。基底薄膜係由朝向醫藥產物之側面上的30  $\mu\text{m}$ 厚PVC薄膜、鄰接後者之45  $\mu\text{m}$ 厚鋁箔，以及外側上的20  $\mu\text{m}$ 厚聚醯胺薄膜而製成。

若出於長期儲存之目的而藉助於額外小袋對封裝於(例如)發泡封裝中之根據本發明之醫藥品製劑加以額外保護，則為有利的。此額外保護及因此該小袋相當於二次封裝構件。

就此而論，小袋可(例如)以一定方式以管袋或四邊密封袋之形式組態，以使得表面薄膜與底層薄膜(例如)藉由黏接、焊接或密封而氣密性地彼此接合。薄膜通常形成為金屬或金屬-塑膠複合薄膜或金屬-塑膠-紙複合薄膜之形式。此等材料可存在於數層中。典型金屬薄膜(箔)包括(例如)鋁箔及由鋁及(例如)塑膠材料製成之鋁複合箔。作為塑膠薄膜材料，可使用聚氯乙烯(PVC)、環烯烴共聚物(COC)、聚氯三氟乙烯(PCFE)、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚對苯二甲酸乙二酯(PET)、聚碳酸酯(PC)、聚酯(UP)、聚丙烯酸酯、聚醯胺(PA)或其他塑膠。根據本發明亦較佳者為具有小於5  $\text{g}/\text{m}^2\text{d}$ ，較佳小於2  $\text{g}/\text{m}^2\text{d}$ ，尤其較佳小於1  $\text{g}/\text{m}^2\text{d}$ ，最尤其較佳小於0.1  $\text{g}/\text{m}^2\text{d}$ ，且最尤其較佳小於0.05  $\text{g}/\text{m}^2\text{d}$ 之水滲透速率的彼等薄膜。就此而論，術語滲透速率應理解為根據DIN 53122在38°C及90%相對大氣濕度下對水蒸氣穿過薄膜之滲透率的量度。

就此而論，若小袋以一定方式組態以使得除一個或一個

以上發泡卡之外將經預加濕的乾燥劑小包置於該小袋中，則為較佳的。該經預加濕的乾燥劑包可藉由額外調節步驟而獲得。

為獲得經預加濕的乾燥劑包，此額外調節步驟所需之時間視乾燥劑與周圍氣氛之間達成濕度平衡而定。就此而論，對應於在封裝醫藥活性成份調配物之後封裝單元中之所需最小殘餘水份來調節氣氛中之殘餘水份。以此方式，可以靶向方式對應於活性成份或活性成份調配物之最佳儲存條件來預調節乾燥劑，且可維持相應之 $a_w$ 值。

在預加濕乾燥劑包之調節步驟的進一步改良中，對乾燥劑確立額外調節步驟期間濕度氣氛的均質分布。以此方式確保所有乾燥劑具有相同之殘餘水份含量，且在封裝之後不會因補償/平衡過程而產生在所需、預調整水份範圍方面的變化。

若在額外調節步驟期間使(例如)鬆散顆粒形式或封裝於通氣活性袋中之乾燥劑在水份氣氛內循環(此可例如在轉鼓或攪拌裝置中進行)，則就最短的可能製程時間及均質化而言可有效地且高效地達成此結果。

額外含有已藉助於上文所述製程預調節之乾燥劑的用以容納醫藥活性成份調配物之封裝單元提供安全儲存在水份含量方面尤其敏感之醫藥品的可能性。

就此而論，經預加濕的乾燥劑包可理解為表示(例如)具有一定水負荷的封裝量之矽膠、分子篩(沸石)或膨潤土。若將根據本發明之乾燥劑包置放於封閉容器(例如，小袋)

中，則此水負荷意謂在25℃下此封閉容器中之相對濕度具有介於10%與40%之間的值。若上述乾燥劑包在其用作根據本發明之封裝醫藥品製劑的輔助組份之前(例如)在15-30℃及15-35%相對濕度，較佳20-28℃及15-30%相對濕度，尤其較佳23-27℃及20-30%相對濕度之氣候室中經調節，則可達成此結果。視所用氣候室之流動條件(氣體交換速率)以及所用乾燥劑之物質特異性吸附動力學而定，通常在8小時之後，較佳16小時之後，尤其較佳24小時之後達成上述乾燥劑之水負荷平衡。

類似地，可封裝根據本發明之醫藥品製劑以使得根據調節整件(例如，經填充之吸入膠囊)之上述製程步驟，將此等物質封裝且保護於含有經預加濕的乾燥劑藥筒之HD-PE瓶中(預加濕之製程參數根據製備可置放於根據本發明之小袋封裝中之乾燥劑包的製程參數)。因此，亦可確保以該封裝組態保證根據本發明之醫藥品製劑的特性。

以另一替代方法，亦可能將經預調節且封裝於發泡中之根據本發明之醫藥品製劑封裝於小袋中以確保合適之 $a_w$ 值(在封裝醫藥品製劑正上方量測)，就此而論(例如)藉由以經調節空氣對小袋進行氣體處理來確保長期可儲存性。為達成對該小袋進行氣體處理之目的，根據本發明發現具有(例如)相對於25℃，10%-35%相對濕度之水負荷，較佳相對於25℃，10%-30%相對濕度之水負荷，尤其較佳相對於25℃，10%-25%相對濕度之水負荷，且最尤其較佳相對於25℃，15%-25%相對濕度之水負荷的經調節空氣係有利

的。就此而論，在技術上諸如藉由根據先前技術之莫利爾圖(Mollier diagram)之轉換計算所獲得的用於對小袋進行氣體處理之經調節空氣中的絕對水負荷可同樣根據本發明來使用。

同樣特定包括確保根據本發明之醫藥品製劑在醫藥品之有效期期間直至及包括自封裝構件移除醫藥品，較佳歷時至少18個月儲存期具有介於0.05與0.5之間，較佳介於0.10與0.45之間，尤其較佳介於0.15與0.40之間，且最尤其較佳介於0.15與0.35之間的 $a_w$ 值之封裝組態。因此，根據本發明之醫藥品製劑滿足ICH Guideline Q1A (R2), 2003年2月之25°C/18個月之穩定性要求。

此外，本發明係關於一種吸入套組，其係由一或多個以根據本發明之吸入粉末含量為特徵之上述膠囊以及根據圖2之吸入器組成。

另外，本發明係關於上文所提及且以根據本發明之吸入粉末含量為特徵的膠囊用於製造用以治療呼吸道疾病，尤其用以治療COPD及/或哮喘之醫藥品的用途。

另外，本發明係關於根據本發明之吸入粉末用於製造用以治療呼吸道疾病，尤其用以治療COPD及/或哮喘之醫藥品的用途，其特徵在於使用圖2中所說明之吸入器。

## **起始物質**

### **I)賦形劑：**

#### **Ia.：**

在以下實例1至5中，使用乳糖單水合物作為賦形劑。此

物質可(例如)自 Borculo Domo Ingredients 公司，  
Borculo/NL以商品名 *Lactochem Extra Fine Powder* 獲得。  
此乳糖品質符合根據本發明對粒度及比表面積之規格。另  
外，此乳糖具有根據本發明及上文所提及之較佳溶解焓  
值。舉例而言，在以下實例中使用具有以下規格之乳糖批  
次：

- a) 平均粒度：17.9  $\mu\text{m}$ ，10%細粒部分：2.3  $\mu\text{m}$ ，比表面積：0.61  $\text{m}^2/\text{g}$ ；或
- b) 平均粒度：18.5  $\mu\text{m}$ ，10%細粒部分：2.2  $\mu\text{m}$ ，比表面積：0.83  $\text{m}^2/\text{g}$ ；
- c) 平均粒度：21.6  $\mu\text{m}$ ，10%細粒部分：2.5  $\mu\text{m}$ ，比表面積：0.59  $\text{m}^2/\text{g}$ ；
- d) 平均粒度：16.0  $\mu\text{m}$ ，10%細粒部分：2.0  $\mu\text{m}$ ，比表面積：0.79  $\text{m}^2/\text{g}$ 。

**Ib.：**

在以下實例6至9中，使用乳糖單水合物(200M)作為較粗賦形劑。此物質可(例如)自 DMV International 公司，5460 Veghel/NL以商品名 *Pharmatose 200M* 獲得。此乳糖之特徵在於約30至35  $\mu\text{m}$ 之平均粒度。所用乳糖200M批次具有(例如)31  $\mu\text{m}$ 之平均粒度及3.2  $\mu\text{m}$ 之10%細粒部分或亦具有34  $\mu\text{m}$ 之平均粒度及3.5  $\mu\text{m}$ 之10%細粒部分。

在以下實例6至9中，使用具有3-4  $\mu\text{m}$ 平均粒度之乳糖單水合物作為較精細賦形劑。此物質可藉由習知方法(微粉化)自市售乳糖單水合物，例如上述乳糖200M獲得。所用

微粉化乳糖批次具有(例如)3.7  $\mu\text{m}$ 之平均粒度及1.1  $\mu\text{m}$ 之10%細粒部分或亦具有3.2  $\mu\text{m}$ 之平均粒度及1.0  $\mu\text{m}$ 之10%細粒部分。

**Ic. :**

在以下實例10至12中，使用乳糖單水合物(200M)作為賦形劑。此物質可(例如)自DMV International公司，5460 Veghel/NL以商品名Pharmatose 200M獲得。此乳糖之特徵在於約30至35  $\mu\text{m}$ 之平均粒度。

**Id. :**

在以下實例13至19中，使用乳糖單水合物(200M)作為賦形劑。此物質可(例如)自DMV International公司，5460 Veghel/NL以商品名Respitose ML003獲得。此乳糖之特徵在於約30至35  $\mu\text{m}$ 之平均粒度。所用Respitose ML003乳糖批次具有(例如)31  $\mu\text{m}$ 之平均粒度及3.2  $\mu\text{m}$ 之10%細粒部分或亦具有34  $\mu\text{m}$ 之平均粒度及3.5  $\mu\text{m}$ 之10%細粒部分。

**II)根據本發明之沙美特羅羥茶甲酸鹽之製備：**

將20 g沙美特羅鹼及9.1 g 1-羥基-2-茶甲酸懸浮於260 ml無水乙醇及260 ml第三丁基甲基醚中。將懸浮液加熱至55-56°C且攪拌直至形成澄清溶液。過濾溶液且用30 ml無水乙醇及30 ml第三丁基甲基醚沖洗過濾器。將濾液冷卻至38°C且接種少許沙美特羅羥茶甲酸鹽晶體。將溶液在34-37°C下攪拌1小時，由此開始結晶。將懸浮液冷卻至1-3°C且在此溫度下攪拌約30分鐘。經由吸濾器過濾沈澱物且用20 ml乙醇及120 ml第三丁基甲基醚洗滌。將固體在45°C下於

氮氣流中乾燥。產量：26 g(89.5%)。

藉此獲得之結晶沙美特羅羥萘甲酸鹽具有  $0.27 \text{ g/cm}^3$  之裝填體積。

### III) 沙美特羅羥萘甲酸鹽之微粉化：

#### IIIa)

將可根據上述程序獲得之沙美特羅羥萘甲酸鹽用來自 Jetpharma 公司，Via Sotto Bisio 42 a/c, 6828-Balerna, Switzerland 之 MC JETMILL 50 型噴氣研磨機來微粉化。使用氮氣作為研磨氣體，例如設定以下研磨參數：

研磨壓力 7.5 巴，饋送壓力 8.0 巴。

添加(結晶沙美特羅羥萘甲酸鹽)且流動速率為 40 g/min。

#### IIIb)

將可根據上述程序獲得之沙美特羅羥萘甲酸鹽用 Chrispro Jet-Mill MC200 型噴氣研磨機，研磨室尺寸=200 mm，具有 2.25 mm 研磨噴嘴，Firma Micro Macinazione SA, Via Cantonale, 6995 Molinazzo di Monteggio (CH) 來微粉化。使用此設備以如下研磨參數進行研磨製程：

研磨壓力：4 巴；饋送壓力：4.5 巴；磨料添加：約 200 g/min。

藉此獲得之微粉化沙美特羅羥萘甲酸鹽具有  $0.19 \text{ g/cm}^3$  之裝填體積。

### IV) 結晶噻托溴銨單水合物之微粉化：

將可根據 WO 02/30928 獲得之結晶噻托溴銨單水合物用

來自 Sturtevant Inc 公司，348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, USA 的具有 0.8 mm 內徑之研磨環的 2" 微磨機型噴氣研磨機來微粉化。使用氮氣作為研磨氣體設定(例如)以下研磨參數：

研磨壓力：5.5 巴；饋送壓力：5.5 巴；

添加(結晶單水合物)且流動速率：19 g/min。

接著將所獲得之經研磨材料以約 1 cm 之層厚噴霧於盤上(例如，來自 Firma Glatt, 79589 Binzen, Germany 之金屬盤薄片)且暴露於以下氣候條件歷時 24-24.5 小時：

溫度：25-30°C；相對濕度：70-80%。

量測方法：

I) 沙美特羅羥萘甲酸鹽之 X 射線結構分析：

量測儀器及設置：

在本發明之範圍內，X 射線粉末圖係使用裝備有位敏偵測器 (=PSD) 及作為 X 射線源之 Cu 陽極 (CuK<sub>α</sub> 輻射， $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$ , 40 kV, 40 mA) 的 BRUKER D8 ADVANCED 繞射計來獲取。

對於根據本發明之沙美特羅羥萘甲酸鹽所獲得之 X 射線粉末圖展示於圖 1 中。下表 1 概述此光譜分析中所獲得之資料：

表 1：X 射線反射之強度(正規化)

| 2 $\Theta$ [°] | d [Å] | I/I <sub>0</sub> [%] |
|----------------|-------|----------------------|
| 4.10           | 21.5  | 100                  |
| 8.27           | 10.7  | 4                    |



|       |      |    |
|-------|------|----|
| 10.51 | 8.41 | 12 |
| 10.86 | 8.14 | 6  |
| 11.71 | 7.55 | 3  |
| 12.68 | 6.98 | 5  |
| 12.98 | 6.82 | 5  |
| 13.54 | 6.54 | 4  |
| 13.81 | 6.41 | 5  |
| 14.19 | 6.23 | 3  |
| 14.69 | 6.03 | 2  |
| 15.59 | 5.68 | 3  |
| 17.23 | 5.14 | 18 |
| 17.73 | 5.00 | 3  |
| 18.69 | 4.74 | 9  |
| 19.47 | 4.56 | 4  |
| 20.40 | 4.35 | 11 |
| 21.24 | 4.18 | 4  |
| 22.14 | 4.01 | 16 |
| 23.24 | 3.82 | 3  |
| 23.77 | 3.74 | 4  |
| 24.50 | 3.63 | 22 |
| 25.93 | 3.43 | 4  |
| 26.23 | 3.40 | 3  |
| 27.34 | 3.26 | 3  |
| 28.26 | 3.16 | 3  |
| 28.70 | 3.11 | 3  |
| 29.80 | 3.00 | 3  |
| 31.21 | 2.86 | 4  |
| 33.08 | 2.71 | 3  |

|       |      |   |
|-------|------|---|
| 35.76 | 2.51 | 3 |
|-------|------|---|

在上表中，值" $2\Theta$  [ $^{\circ}$ ]"表示以度為單位之繞射角且值" $d$  [ $\text{\AA}$ ]"表示以 $\text{\AA}$ 為單位之所測定之晶格平面間距。

## II) 微粉化噻托鉍單水合物及微粉化沙美特羅羧基甲酸鹽之 粒度測定

### 量測儀器及設置：

儀器係根據製造商之操作說明書來操作。

量測儀器：雷射繞射光譜儀 (HELOS)，  
Sympatec  
(藉助於夫朗和費繞射進行粒度測定)

分散裝置：具有吸濾器之 RODOS 乾式分散裝置，Sympatec

樣品量：200 mg $\pm$ 150 mg

產物饋送：VIBRI 振動槽，Fa. Sympatec

振動槽頻率：增加至 100%

樣品饋送持續時間：15 至 25 sec (在 200 mg 之情況下)

焦距：100 mm (量測範圍：0.9-175  $\mu\text{m}$ )

量測時間/等待時間：約 15 sec (在 200 mg 之情況下)

循環時間：20 msec

起始/停止位置：通道 28 之 1%

分散氣體：壓縮空氣

壓力：3 巴

減壓：最大值

評估模式：HRLD

### 樣品製備/產物添加：

在卡式薄片上稱出約200 mg測試物質。用另一卡式薄片將所有相對較粗的聚結物分解。接著將粉末以精細分開形式散布於振動槽之前半部上(距前沿約1 cm)。在開始量測之後，改變振動槽之頻率以使得儘可能連續地添加樣品。然而，產物量亦必須不能過大，以便達成足夠的分散。

### III)乳糖之粒度測定：

#### 量測儀器及設置：

儀器係根據製造商之操作說明書來操作。

量測儀器：雷射繞射光譜儀 (HELOS) ，  
Sympatec  
(藉助於夫朗和費繞射進行粒度測定)

分散裝置：具有吸濾器之 RODOS 乾式分散裝置， Sympatec

樣品量：200 mg±100 mg

產物饋送：VIBRI振動槽， Fa. Sympatec

振動槽頻率：增加至100%

焦距：200 mm(量測範圍：1.8-350 μm)

量測時間/等待時間：約10 sec(在200 mg之情況下)

循環時間：10 msec

起始/停止位置：通道28之1%

分散氣體：壓縮空氣

壓力：3巴  
減壓：最大值  
評估模式：HRLD

**樣品製備/產物添加：**

在卡式薄片上稱出約200 mg測試物質。用另一卡式薄片將所有相對較粗的聚結物分解。將粉末轉移至振動槽之邊沿。在振動槽邊沿與漏斗之間設定1.2至1.4 mm之間距。在開始量測之後，儘可能連續地增加振動槽之振幅設置，將近量測結束時增加至100%。

**IV)微粉化噻托溴銨單水合物及微粉化沙美特羅羥萘甲酸鹽之比表面積的測定(多點BET法)**

**量測儀器：**

TriStar 3000, Firma Micromeretics

**樣品製備：**

- 使用½吋樣品測試管
- 稱出量：約1-3 g(儘可能大→不超過紅色標記)
- 將樣品在40°C下加熱至少4小時

製備台：VacPrep 061

**方法：多-8點 p/p 0:0.05-0.12**

- 量測氣體：氮氣
- 怠體積：待藉助於氮氣來測定
- 飽和壓力 p0：待測定

量測間隔：120 min

溫度：周圍壓力下氮氣之沸點(約77 K)

- 評估速率： 50.0 mm Hg/sec
- 評估時間： 0.5小時
- 平衡間隔： 15 sec

**執行：**

量測兩種物質樣品。

個別列出量測值且接著取平均值。

**V)乳糖溶解熱(溶解焓) $E_c$ 之測定：**

溶解焓係藉助於溶解量熱計，即來自 Fa. Thermometric 之 2225 精確溶解量熱計來量測。

溶解熱係基於由於溶解過程所產生之溫度變化及歸因於系統且根據基線算得之溫度變化來計算。在各情況下在壓碎安瓶之前及之後，用精確已知輸出量之積體加熱電阻器進行電校正。藉此在一段指定時間內將已知熱量釋放至系統中且測定溫度升高。

#### **量測儀器及設置**

溶解量熱計： 2225 精確溶解量熱計，Fa. Thermometric

反應池： 100 ml

熱敏電阻器： 300 k $\Omega$ (25 $^{\circ}$ C 下)

攪拌器速率： 500 RPM

恆溫器： 2277 熱活性監控器 TAM 之恆溫器，Fa. Thermometric

溫度： 25 $^{\circ}$ C $\pm$ 0.0001 $^{\circ}$ C (在 24 小時內)

量測安瓶： 1 ml 壓碎安瓶，Fa. Thermometric

密封： 聚矽氧阻塞劑及蜂蠟，Fa. Thermometric

稱出量： 40至50 mg  
溶劑： 化學純水  
溶劑體積： 100 ml  
浴溫： 25℃  
溫度解析率： 高  
起始溫度： -40 mK( $\pm 10$  mK)溫度偏移  
介面： 2280-002 TAM 輔助介面 50 Hz , Fa.  
Thermometric  
軟體： 用於WINDOWS之SolCal V 1.1  
評估： 使用選單點 CALCULATION/ANALYSE  
EXPERIMENT自動評估(基線動力學；在壓  
碎安瓶後校正)

#### 電校正：

在量測期間，在壓碎安瓶之前及之後各進行一次電校正。壓碎安瓶後之校正係用於評估。

熱量： 25 J  
熱輸出量： 500 mW  
加熱持續時間： 10 sec  
基線持續時間： 5 min(加熱之前及之後)

#### VI) $a_w$ 值之測定

##### 測定原理：

為測定 $a_w$ 值，在已達到相對於25℃之濕度平衡之後量測樣品正上方之氣氛濕度(水蒸氣分差壓)。氣氛濕度表現為與 $a_w$ 值成比例。只有樣品在量測期間具有恆定溫度，方可

能存在有意義之 $a_w$ 值量測。

因此，可藉助於其計算 $a_w$ 值之氣氛濕度的測定必須以一定方式進行以使得可足夠精確地分析諸如在發泡空腔之情況下所存在的甚至較小之樣品體積。用於此目的之特定方法為熟習此項技術者所知。特定言之，在本發明之範圍內可參考Xu等人所述之分析方法(Xu, H., Templeton, A.C., Zwierzynski, M., Mahajn R., Reed, R.A.; "Rapid, simultaneous determination of headspace oxygen and moisture in pharmaceutical packages using  $\mu$ GC", Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 38 (2005), 225-231)及基於Xu等人且描述於下文中之方法。本發明之範圍內所給出之量測值係關於可藉助於其測定根據本發明所定義之特徵值的以下分析方法。原則上亦可使用以相似方式達成此目標之替代可行方法。

#### 設備/材料：

##### 1.)分析儀器

- 氣相層析 -MikroGC，型號 3000A，製造商/Firma Agilent
- 具有側孔之注射針(供應商：Teuner Analysentechnik GmbH)
- 載氣：氦氣4.6，例如來自Fa. AirLiquide

##### 2.)校正儀器

- 用於2個感應器之校正室，製造商/Firma Rotronic
- 55%、10%、20%、35%、50%、65%、75,3%、80%之

認證濕度標準，製造商/Firma Rotronic

### 3.)氣候條件之監控

- 氣候箱 KBF240，製造商/Firma Binder
- 氣候量測儀器，例如具有 HygroClip 感應器之 HygroPalm2 型號
- 數位溫度計，例如 DigiTherm 型號

### 4.)樣品製備材料

- 穿孔密封物：Powerstrip，製造商/Firma Tesa
- Tesafilm，製造商/Firma Tesa
- 衝針及衝頭

### 一般資訊：

在氣候箱中在 25°C/50% RH 之恆定條件下進行量測。

**MikroGC，型號 3000A, Fa. Agilent 之氣相層析操作條件：**

具備兩模組之 microGC 在模組(通道)A(用於分析氮氣及氧氣之通道)方面去活化且藉助於模組(通道)B(用於分析水之通道)來操作。然而應牢記，對於整個系統而言必須在模組 A 中輸入諸如裝載時間及樣品入口溫度之各種設定。

另外，應參考儀器製造商之說明書。

載氣係以壓力 5.5 巴提供。



表 2：氣相層析條件之表格概述

| 模組/通道/管柱 |  | A                                 | B                  |
|----------|--|-----------------------------------|--------------------|
| 管柱類型     |  | 分子篩                               | Stabilwax          |
| 管柱尺寸     |  | 10 m×320 µm×12 µm                 | 10 m×250 µm×0.5 µm |
| 分離物質     |  | [O <sub>2</sub> 及N <sub>2</sub> ] | [H <sub>2</sub> O] |
| 樣品入口溫度   |  | 90                                | -                  |
| 注射溫度     |  | 100                               | 100                |
| 管柱溫度     |  | 100                               | 100                |
| 裝載時間     |  | 1                                 | -                  |
| 注射時間     |  | 20                                | 200                |
| 運作時間     |  | 90                                | 90                 |
| 後分析時間    |  | 5                                 | 5                  |
| 壓力平衡時間   |  | 0                                 | 0                  |
| 管柱壓力     |  | 2.0                               | 1.0                |
| 後分析壓力    |  | 2.0                               | 1.0                |
| 偵測器加熱絲   |  | 失活                                | 活化                 |
| 偵測器敏感性   |  | 標準                                | 標準                 |
| 偵測器資料速率  |  | 100                               | 100                |
| 基線位移     |  | 0                                 | 0                  |
| 反沖洗時間    |  | 0                                 | n/a                |
| 層析持續時間   |  | 1.5                               | 1.5                |
| 水滯留時間    |  | -                                 | 0.90               |
| 注射器類型    |  | 反沖洗                               | 計時                 |
| 載氣       |  | 氮氣4.6                             | 氮氣4.6              |
| 偵測器類型    |  | WLD                               | WLD                |
| 入口類型     |  | 加熱                                | 加熱                 |

### 校正直線測定之校正：

每個工作日應使用新鮮製備之校正溶液。根據 Fa. Rotronic AG 之校正說明書進行校正樣品(不同相對濕度濃度)之製備。為此目的，必須使濕度標準及校正室達到與 micro GC 相同之溫度。將安瓶內容物傾空至校正室蓋中織物部分的中間且封閉校正室。在平衡時間之後，根據上述氣相層析條件，使用 micro GC 之注射針經由用 Tesafilm 或相似材料密封之點進行至少 7 次注射。丟棄最先兩次注射液，剩餘者用於評估校正直線之繪圖。

### 用於測定 $a_w$ 值之樣品量測：

封裝構件(例如，小袋或發泡杯)上之穿孔點具備 "Powerstrip"，Fa. Tesa，Tesafilm 黏結於其上。若必須，PE 瓶應使用衝頭或類似工具經 Powerstrip 及 Tesafilm 穿孔，在此穿孔操作之後立即用 Tesafilm 密封穿孔位點。

根據氣相層析條件(亦參見表 2)，藉由在製備穿孔位點之後直接插入 micro GC 之注射針來進行實際量測。視待量測樣品之自由空氣體積而定，進行 3 至 5 次注射，在量測期間應注意溫度。就此而論，為在各情況下進行進一步評估，每種量測樣品應丟棄第一次注射液(在 3 次注射之情況下)或最先兩次注射液(在 3 次以上注射之情況下)。

### $a_w$ 值之評估/計算：

根據校正直線進行評估。就此而論，以相對於量測溫度(此處為 25°C)之讀出相對濕度之平均數值除以 100 來得出  $a_w$  值。

根據本發明之粉末調配物之製備：

**I) 器械**

使用(例如)以下器械及設備來製備吸入粉末：

**混合容器及粉末混合器：**

- 2 L 容量渦流混合器，2C型；製造商 Willy A. Bachofen AG, CH-4500 Basle

**替代混合器：**

- 低剪切混合器(螺桿型混合器，Ruberg混合器)
- 高剪切混合器(強力混合器，Diosna混合器)

**手動篩：**

- 0.135 mm網格寬度

**替代篩檢裝置：**

- 篩式製粒機，例如 Quadro Comil或 Glatt高速篩

可手動或藉由機器來進行用含有活性成份組合之吸入粉末填充空吸入膠囊。可使用(例如)以下設備。

**膠囊填充機：**

MG2，G100型，製造商：MG2 S.r.l, I-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO), Italy

**調整特定固有含水量之方法(替代方法)：**

- 在氣候室中在盤上(例如，來自 Firma Glatt, 79589 Binzen, Germany之金屬乾燥盤)調節膠囊
- 在氣候室，例如 Weiss氣候室中調節膠囊
- 在通流乾燥器，例如 O(n)L(ine)D(ryer) BI中調節膠囊
- 在乾燥容器中藉由經調節空氣來調節膠囊

- 在乾燥容器中藉由合適的經預調節乾燥劑(例如，沸石、矽膠、膨潤土型等，或包含不飽和鹽/飽和鹽/鹽溶液系統之類型)來調節膠囊。

在密閉袋中(例如鋁袋，含有合適的經預調節乾燥劑(例如，沸石、矽膠、膨潤土等型，或包含不飽和鹽、飽和鹽/鹽溶液系統之類型)與添加劑，其置放於防止液體逸出之包裝紙中)調節膠囊。

## II) 實驗實例

### 實例 1：

#### 粉末混合物：

使用 298.63 g 賦形劑、0.28 g 微粉化噻托溴銨單水合物及 1.09 g 微粉化沙美特羅羥萘甲酸鹽來製備粉末混合物。在藉此獲得之 300 g 吸入粉末中，活性成份部分為 0.09% 1 及 0.36% 2。

將約 40-45 g 賦形劑經由具有 0.315 mm 網格寬度之手動篩添加至合適混合容器中。接著藉由篩分交替分層添加數份約 40-70 mg 之噻托溴銨單水合物 1 及數份約 40-45 g 之賦形劑。以 4 至 7 層之量添加賦形劑及輔助成份 1。接著將篩檢成份混合(混合：900 rpm)。將最終混合物再經由手動篩添加兩次且在各情況下接著混合(混合：900 rpm)。

接著將可藉由上述程序獲得且含有活性成份 1 的約 40-45 g 粉末混合物經由具有 0.315 mm 網格寬度之手動篩添加至合適混合容器中。接著藉由篩分交替分層添加數份約 170-250 mg 之沙美特羅羥萘甲酸鹽 2 及數份約 40-45 g 之含有活

性成份 1 之粉末混合物。在 4 至 7 層中添加含有活性成份 1 之粉末混合物及活性成份 2。接著將篩檢成份混合(混合：900 rpm)。將最終混合物再經由手動篩添加兩次且在各情況下接著混合(混合：900 rpm)。

根據或以類似於實例 1 中所述程序之方式，可獲得在填充相應塑膠膠囊之後提供(例如)以下吸入膠囊之該等吸入粉末。

#### 實例 2：

|            |                 |
|------------|-----------------|
| 噻托溴銨單水合物：  | 0.00937 mg      |
| 沙美特羅羥萘甲酸鹽： | 0.03632 mg      |
| 乳糖單水合物：    | 5.45431 mg      |
| 聚乙烯膠囊：     | <u>100.0 mg</u> |
| 總計：        | 105.5 mg        |

#### 實例 3：

|            |               |
|------------|---------------|
| 噻托溴銨單水合物：  | 0.004685 mg   |
| 沙美特羅羥萘甲酸鹽： | 0.03632 mg    |
| 乳糖單水合物：    | 5.958995 mg   |
| 聚乙烯膠囊：     | <u>100 mg</u> |
| 總計：        | 106 mg        |

#### 實例 4：

|            |               |
|------------|---------------|
| 噻托溴銨單水合物：  | 0.00625 mg    |
| 沙美特羅羥萘甲酸鹽： | 0.03632 mg    |
| 乳糖單水合物：    | 9.95743 mg    |
| 聚乙烯膠囊：     | <u>100 mg</u> |
| 總計：        | 110 mg        |

**實例 5：**

|            |               |
|------------|---------------|
| 噻托溴銨單水合物：  | 0.0125 mg     |
| 沙美特羅羥萘甲酸鹽： | 0.07264 mg    |
| 乳糖單水合物：    | 9.91486 mg    |
| 聚乙烯膠囊：     | <u>100 mg</u> |
| 總計：        | 110 mg        |

**實例 6：****粉末混合物(組合物)：**

使用 298.63 g 賦形劑 (95% 乳糖單水合物 "Pharmatose 200M", 製造商 DMV+5% 微粉化乳糖單水合物)、0.28 g 微粉化噻托溴銨單水合物及 1.09 g 微粉化沙美特羅羥萘甲酸鹽來製備粉末混合物。在藉此獲得之 300 g 吸入粉末中，活性成份部分為 0.09% 1 及 0.36% 2。

**賦形劑混合物：**

使用 283.7 g Pharmatose 200M 作為較粗賦形劑組份。使用 14.93 g 微粉化乳糖單水合物作為較精細賦形劑組份。在以此方式獲得之 298.63 g 賦形劑混合物中，較精細賦形劑組份之比例為 5%。

將約 7.5 g 至 11.3 g Pharmatose 200M 經由含有具有 0.5 mm 網格寬度之篩網的合適篩式製粒機添加至合適混合容器中。接著經由篩網交替分層添加數份約 2 至 5 g 之微粉化乳糖單水合物及數份 2 至 5 g 之 Pharmatose 200M。分別在 31 及 30 層中添加 Pharmatose 200M 及微粉化乳糖單水合物(容差：±6 層)。

接著將篩檢成份混合(混合：900 rpm)。

### 最終混合物：

將約40-45 g賦形劑混合物經由具有0.315 mm機器寬度之手動篩添加至合適混合容器中。接著經由篩網交替分層添加數份約90-110 mg之沙美特羅羥萘甲酸鹽2及數份約40-45 g之賦形劑以及數份約22-28 mg之噻托銨1。在8至11層中添加賦形劑混合物及活性成份2及1。接著將篩檢成份混合(混合：900 rpm)。將最終混合物亦經由手動篩添加兩次且在各情況下混合(混合：900 rpm)。

根據或以類似於實例6中所述程序之方式，可獲得在填充相應塑膠膠囊之後提供(例如)以下吸入膠囊之吸入粉末。

### 實例7：

|            |               |
|------------|---------------|
| 沙美特羅羥萘甲酸鹽： | 0.03632 mg    |
| 噻托溴銨單水合物：  | 0.0125 mg     |
| 乳糖單水合物混合物： | 5.46368 mg    |
| 聚乙烯膠囊：     | <u>100 mg</u> |
| 總計：        | 105.5 mg      |

### 實例8：

|            |               |
|------------|---------------|
| 沙美特羅羥萘甲酸鹽： | 0.07264 mg    |
| 噻托溴銨單水合物：  | 0.00625 mg    |
| 乳糖單水合物混合物： | 9.92736 mg    |
| 聚乙烯膠囊：     | <u>100 mg</u> |
| 總計：        | 110 mg        |

**實例 9：**

沙美特羅羥萘甲酸鹽： 0.07264 mg

噻托溴銨單水合物： 0.004685 mg

乳糖單水合物混合物： 19.92736 mg

聚乙烯膠囊： 100 mg

總計： 120.0 mg

**實例 10：****粉末混合物：**

使用 298.63 g 賦形劑 (乳糖單水合物 "Pharmatose 200M", 製造商 DMV)、0.28 g 微粉化噻托溴銨單水合物及 1.09 g 微粉化沙美特羅羥萘甲酸鹽來製備粉末混合物。在藉此獲得之 300 g 吸入粉末中, 活性成份比例為 0.09% 1 及 0.36% 2。

將約 40-45 g 賦形劑經由具有 0.315 mm 網格寬度之手動篩添加至合適混合容器中。接著交替以層形式添加數份約 40-70 mg 之噻托溴銨單水合物 1 及數份約 40-45 g 之賦形劑。在 4 至 7 層中添加賦形劑及活性成份 1。

接著將篩檢成份混合 (混合：900 rpm)。將最終混合物亦經由手動篩添加兩次且在各情況下接著混合 (混合：900 rpm)。

接著將藉由上述程序獲得且含有活性成份 1 的約 40-45 g 粉末混合物經由具有 0.315 mm 網格寬度之手動篩添加至合適混合容器中。此後, 經由篩交替分層添加數份約 170-250 mg 之沙美特羅羥萘甲酸鹽 2 及數份約 40-45 g 之含有活



性成份 1 之粉末混合物。在 4 至 7 層中添加含有活性成份 1 之粉末混合物及活性成份 2。

接著將篩檢成份混合(混合：900 rpm)。將最終混合物亦經由手動篩添加兩次且在各情況下接著混合(混合：900 rpm)。

根據或以類似於實例 1 中所述程序之方式，可獲得在填充相應塑膠膠囊之後提供(例如)以下吸入膠囊之吸入粉末。

#### 實例 11：

|            |               |
|------------|---------------|
| 噻托溴銨單水合物：  | 0.00937 mg    |
| 沙美特羅羥萘甲酸鹽： | 0.03632 mg    |
| 乳糖單水合物：    | 9.95431 mg    |
| 聚乙烯膠囊：     | <u>100 mg</u> |
| 總計：        | 110.0 mg      |

#### 實例 12：

|            |               |
|------------|---------------|
| 噻托溴銨單水合物：  | 0.00625 mg    |
| 沙美特羅羥萘甲酸鹽： | 0.03632 mg    |
| 乳糖單水合物：    | 9.95743 mg    |
| 聚乙烯膠囊：     | <u>100 mg</u> |
| 總計：        | 110 mg        |

#### 實例 13：

##### 粉末混合物：

使用 5725.86 g 賦形劑、56.22 g 微粉化噻托溴銨單水合物及 217.92 g 微粉化沙美特羅羥萘甲酸鹽來製備粉末混合

物。在藉此獲得之 6 kg 吸入粉末中，活性成份之比例為 0.0937% 1 及 0.363% 2。

將約 50% 自 DMV 獲得之 Respitose ML003(200M) 品質之賦形劑乳糖單水合物藉助於具有 0.45 mm 網格寬度的來自 Fa. Glatt, GS180 之篩式製粒機(轉子速度 900 rpm) 添加至合適混合容器中。接著經由篩交替分層地一次性添加噻托溴銨單水合物 1，隨後添加約 500 g 賦形劑，且接著添加所有量的 2，隨後添加約 500 g 賦形劑。此後，將剩餘量之賦形劑經由篩式製粒機添加至混合容器中。

接著將篩檢成份混合 8 分鐘(攪拌器速度 90 rpm，切碎機速度 1500 rpm)。

根據或以類似於實例 1 中所述程序之方式，可獲得在填充相應塑膠膠囊之後提供(例如)以下吸入膠囊之吸入粉末。

#### 實例 14：

|            |               |
|------------|---------------|
| 噻托溴銨單水合物：  | 0.00937 mg    |
| 沙美特羅羥萘甲酸鹽： | 0.03632 mg    |
| 乳糖單水合物：    | 9.95431 mg    |
| 聚乙烯膠囊：     | <u>100 mg</u> |
| 總計：        | 110.0 mg      |

#### 實例 15：

|            |               |
|------------|---------------|
| 噻托溴銨單水合物：  | 0.009996 mg   |
| 沙美特羅羥萘甲酸鹽： | 0.043587 mg   |
| 乳糖單水合物：    | 9.946417 mg   |
| 聚乙烯膠囊：     | <u>100 mg</u> |

總計： 110.0 mg

**實例 16：**

噻托溴銨單水合物： 0.0087465 mg

沙美特羅羥萘甲酸鹽： 0.0334167 mg

乳糖單水合物： 9.95784 mg

聚乙烯膠囊： 100 mg

總計： 110 mg

**實例 17：**

噻托溴銨單水合物： 0.004685 mg

沙美特羅羥萘甲酸鹽： 0.03632 mg

乳糖單水合物： 9.958995 mg

聚乙烯膠囊： 100 mg

總計： 110.0 mg

**實例 18：**

噻托溴銨單水合物： 0.006247 mg

沙美特羅羥萘甲酸鹽： 0.03632 mg

乳糖單水合物： 9.957433 mg

聚乙烯膠囊： 100 mg

總計： 110.0 mg

**實例 19：**

噻托溴銨單水合物： 0.012493 mg

沙美特羅羥萘甲酸鹽： 0.03632 mg

乳糖單水合物： 9.951187 mg

聚乙烯膠囊： 100 mg

總計：

110.0 mg

含有根據本發明之吸入粉末的根據本發明之填充及封裝醫藥品之製備：

**實例A至D之經預調節乾燥劑袋之製備：**

在合適氣候箱中進行調節。

將於25 g及2 g Tyvek袋中之乾燥劑矽膠不重疊地置放於乾燥盤上(例如，來自Firma Glatt, 79589 Binzen, Germany之金屬乾燥盤)。當金屬乾燥盤處於盤台車上進入氣候室中時，應在金屬薄片之間留出至少25 cm之間距。

| 製程資料 | 所需     | 容差          |
|------|--------|-------------|
| 氣候室： | 25°C   | 23°C-27°C   |
|      | 25% RH | 20%-30% RH* |
| 調節時間 | 96小時   | 90-126小時    |

**實例A：**

將對應於實例1、5、10或13之吸入粉末以至多1 cm之厚度分布於金屬盤上。吸入粉末應在氣候室或氣候箱中在25°C +/- 2°C/25% +/- 3%相對濕度下調節至少24小時。將吸入粉末在此等氣候條件下封裝於可氣密性密封之鋼容器中。

將根據本發明經預調節之吸入粉末直接封裝於發泡杯中且密封，形成發泡杯、填充及密封過程係在氣候受控工作室中(22°C-28°C/20-30%相對濕度)進行。

該等發泡(相當於初級封裝構件)另外配備有小袋，其中在此封裝步驟中將於Tyvek袋(品質：Sorb-It<sup>®</sup>, 2 g, Fa. Süd

Chemie AG, D-85368 Moosburg)中含有在25%相對濕度(相對於25°C)下經預調節之矽膠的2 g乾燥劑袋置放於小袋(相當於二次封裝構件)中。

**實例 B：**

類似於實例A中所述之程序，亦可將含有經預調節吸入粉末之該等醫藥品發泡直接置放於吸入裝置中。此後，使吸入裝置配備有小袋，其中將於Tyvek袋(品質：Sorb-It<sup>®</sup>, 2 g, Fa. Süd Chemie AG, D-85368 Moosburg)中含有在25%相對濕度(相對於25°C)下經預調節之矽膠的2 g乾燥劑袋置放於小袋(相當於二次封裝構件)中。

**實例 C：**

將根據實例2至5、6至9、11或12或14至19製得之供吸入粉末膠囊封裝於可氣密性密封之容器中以使得後者經填充至填充體積之30%至至多75%。每100,000個膠囊將於Tyvek袋中含有在25%相對濕度(相對於25°C)下經預調節之矽膠的品質Sorb-It<sup>®</sup>, 25 g, Fa. Süd Chemie AG, D-85368 Moosburg之一個乾燥劑袋轉移至容器中之插入物中，以使得可在容器內進行自由氣體交換。將容器密封且在25°C下儲存至少5天以達到平衡濕度。

在完成膠囊調節之後，將膠囊在氣候受控工作室(20°C-28°C/20-30%相對濕度)中封裝於PE燒瓶(相當於初級封裝構件)中，該燒瓶之蓋中含有經預調節之(25°C下20-25%相對濕度)乾燥劑藥筒。

**實例 D：**

類似於實例C中所述之程序，亦可將已根據實例C之容器調節來調節的含有醫藥品之吸入膠囊封裝於根據本發明之發泡(相當於初級封裝構件)中。就此而論，經調節之膠囊係在氣候受控工作室(22°C-28°C/20-30%相對濕度)或在維持上述氣候條件(22°C-28°C/20-30%相對濕度)之囊封發泡封裝機中經發泡封裝。就此而論，使用較佳在20°C-28°C/20-30%相對濕度下保存至少12個月之發泡薄膜。

使該等發泡另外配備有小袋，其中在此封裝步驟中將於Tyvek袋(品質：Sorb-It<sup>®</sup>, 2 g, Fa. Süd Chemie AG, D-85368 Moosburg)中含有在25%相對濕度(相對於25°C)下經預調節之矽膠的2 g乾燥劑袋置放於小袋(相當於二次封裝構件)中。

### III)證明根據本發明之吸入粉末作為吸入性醫藥品之適宜性的實例

根據本發明之吸入粉末之特定適宜性可(例如)藉由測試粉末之吸入性效能及活性成份隨時間變化之分解速率來綜合證明。

就此而論，吸入性效能可藉由分析醫藥品之細粒部分(FPF)來確定。FPF應理解為意謂可基於Pharm. Eur. 2.9.18(歐洲藥典，第6版2008, Apparatus D-Andersen Cascade Impactor)及USP30-NF25 <601>測定之可吸入劑量(小於5 μm之顆粒)，且與測試量(劑量)之標稱活性成份劑量相關。因此，結果係以%給出。

根據本發明使用已根據實例14製得且使用對應於圖2之

吸入器排出之吸入粉末來進行測試(根據以下實例I及II)。

### 實例 I

4個批次之FPF結果(對於噻托銨而言)展示於圖3中。將4個批次之各者中的諸如可根據實例14獲得之吸入膠囊一方面在製造膠囊後直接封裝，且另一方面使其達成與周圍濕度之平衡，以使得作為吸入粉末之特徵量的 $a_w$ 值小於0.05(相對於25°C)。在製備後不經任何其他後續處理進行分析的樣品與介於0.45與至多0.55之間的 $a_w$ 值(相對於25°C)平衡。

就此而論，發現含有沙美特羅鹽及噻托銨鹽且與小於0.05之 $a_w$ 值平衡的吸入粉末具有比其與介於0.45與0.55之間的 $a_w$ 值(相對於25°C)達成平衡時低的FPF。以0.45至0.55之 $a_w$ 值為特徵的產物之FPF(噻托銨)大於30%。以小於0.05之 $a_w$ 值為特徵的產物之FPF小於30%。

觀察到約20%的FPF下降/差異(相對於較高FPF值)。

### 實例 II

諸如可根據實例14獲得之批次的沙美特羅及噻托銨之FPF結果展示於圖4中。前列條柱對應於噻托銨之FPF，而後列條柱對應於沙美特羅之FPF。最初使產物達到平衡濕度，以使得 $a_w$ 值介於0.28與?之間(相對於25°C)。此批次之噻托銨及沙美特羅之初始FPF對應於0.28之 $a_w$ 值。為檢驗穩定性，將產物暴露於一定條件下以使得膠囊中之吸入粉末與對應於0.1、0.3、0.4及0.6之 $a_w$ 值(相對於25°C)的周圍濕度達成平衡。

沙美特羅( $a_w$ 值=0.28)之初始FPF為約40%。儲存18個月之後沙美特羅( $a_w$ 值=0.1、0.3及0.4)之FPF大於30%。噻托鉍( $a_w$ 值=0.28)之初始FPF為約30%。儲存18個月之後噻托鉍( $a_w$ 值=0.1、0.3及0.4)之FPF大於25%。儲存18個月之後沙美特羅( $a_w$ 值=0.6)之FPF小於30%。儲存18個月之後噻托鉍( $a_w$ 值=0.6)之FPF小於25%。

|                          | FPF [%] |                     |                     |                     |                     |
|--------------------------|---------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                          | 初始      | $a_w=0.1$<br>(18個月) | $a_w=0.3$<br>(18個月) | $a_w=0.4$<br>(18個月) | $a_w=0.6$<br>(18個月) |
| <b>FPF值<br/>[%]-沙美特羅</b> | 40      | 37                  | 38                  | 35                  | 27                  |
| <b>FPF值<br/>[%]-噻托鉍</b>  | 31      | 30                  | 31                  | 31                  | 23                  |

儘管18個月後噻托鉍以及沙美特羅之FPF與初始值相當，但觀察到大於25%(噻托鉍)及大於30%(沙美特羅)之FPF降低(在各情況下相對於初始值)。

### 實例 III

諸如可根據實例14獲得之批次的沙美特羅之分解行為的結果展示於圖5中。為檢驗穩定性，將產物暴露於一定條件下以使得膠囊中之吸入粉末與對應於0.1、0.3、0.4及0.6之 $a_w$ 值(相對於25°C)的周圍濕度達成平衡。發現只有將產物維持在與對應於0.1、0.3或0.4之濕度(在產物正上方量測)的平衡狀態，方可確保在至少18個月之時期內可接受之分解行為。

### 【圖式簡單說明】



圖1展示對於根據本發明之沙美特羅羧基甲酸鹽所獲得之X射線粉末圖。

圖2說明根據本發明之吸入器。

圖3展示4個批次之FPF結果(對於噻托銨而言)。

圖4展示諸如可根據實例14獲得之批次的沙美特羅及噻托銨之FPF結果。

圖5展示諸如可根據實例14獲得之批次的沙美特羅之分解行為結果。

### 【主要元件符號說明】

- |    |     |
|----|-----|
| 1  | 外殼  |
| 2  | 窗口  |
| 3  | 蓋   |
| 4  | 篩外殼 |
| 5  | 篩   |
| 6  | 吸入室 |
| 7  | 研磨針 |
| 8  | 彈簧  |
| 9  | 柱塞  |
| 10 | 軸   |
| 11 | 帽   |
| 12 | 吸嘴  |
| 13 | 通氣孔 |

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於含有噻托鉍(tiotropium)鹽及沙美特羅羧萘甲酸鹽(salmeterol zinafoate)之適用於吸入的穩定粉狀製劑，其製備方法，以及其用於製造用以治療呼吸道疾病，尤其用以治療COPD(慢性阻塞性肺病)及哮喘之醫藥品的用途。

## 六、英文發明摘要：

The invention relates to stable pulverulent preparations for inhalation, containing a tiotropium salt and salmeterol zinafoate, processes for their preparation, as well as their use for the production of a medicament for treating respiratory tract diseases, in particular for treating COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種吸入粉末，其含有賦形劑乳糖、沙美特羅(salmeterol)之酸加成鹽2及噻托鉍(tiotropium)鹽1，其特徵在於其具有介於0.05與0.5之間的 $a_w$ 值。
2. 如請求項1之吸入粉末，其特徵在於其具有介於0.1與0.45之間的 $a_w$ 值。
3. 如請求項1之吸入粉末，其特徵在於其具有介於0.1與0.4之間的 $a_w$ 值。
4. 如請求項1、2及3中任一項之吸入粉末，其中該沙美特羅之酸加成鹽為沙美特羅羥萘甲酸鹽，其特徵在於具有124°C之熔點，並且噻托鉍係與選自氯離子、溴離子、碘離子、甲烷磺酸根或對甲苯磺酸根之群的相應平衡離子組合，較佳為噻托溴鉍單水合物。
5. 如請求項1、2及3中任一項之吸入粉末，其特徵在於共同含有5至5000  $\mu\text{g}$ 之劑量的該噻托鉍鹽1及沙美特羅鹽2。
6. 如請求項1、2及3中任一項之吸入粉末，其特徵在於含有3.8  $\mu\text{g}$ 至15  $\mu\text{g}$ 之劑量的該噻托鉍1'且含有12.5至50  $\mu\text{g}$ 之劑量的沙美特羅羥萘甲酸鹽2'。
7. 如請求項1、2及3中任一項之吸入粉末，其特徵在於平均粒度 $x_{50}$ 係介於15  $\mu\text{m}$ 與65  $\mu\text{m}$ 之間，其中10%細粒部分為1至8  $\mu\text{m}$ 。
8. 一種如請求項1至7中任一項之預先分配劑量吸入粉末，其特徵在於該劑量含有1至20 mg，較佳約3至15 mg吸入

粉末。

9. 一種如請求項1至7中任一項之預先分配劑量吸入粉末，其特徵在於該劑量含有8至12 mg吸入粉末。
10. 如請求項8及9中任一項之預先分配劑量吸入粉末，其特徵在於該沙美特羅鹽之FPF為至少30%。
11. 如請求項8及9中任一項之預先分配劑量吸入粉末，其特徵在於該噻托銨鹽之FPF為至少25%。
12. 如請求項8及9中任一項之預先分配劑量吸入粉末，其特徵在於在封裝構件中(25°C及60%相對濕度)儲存18個月後沙美特羅之總分解率為至多5%，在該封裝構件中儲存18個月後該沙美特羅鹽之FPF相對於初始FPF值的降低小於30%，且在該封裝構件中(25°C及60%相對濕度)儲存18個月後該噻托銨鹽之FPF相對於該初始FPF的降低小於25%。
13. 如請求項8及9中任一項之預先分配劑量吸入粉末，其特徵在於在該封裝構件中(25°C及60%相對濕度)儲存18個月後沙美特羅之總分解率為至多5%，在該封裝構件中(25°C及60%相對濕度)儲存18個月後該沙美特羅鹽之FPF相對於該初始FPF的降低小於20%，且在該封裝構件中(25°C及60%相對濕度)儲存18個月後該噻托銨鹽之FPF相對於該初始FPF的降低小於20%。
14. 如請求項8及9中任一項之預先分配劑量吸入粉末，其特徵在於該吸入粉末與該劑量容器之間的界面係選自由合成塑膠組成之材料。

15. 如請求項8及9中任一項之預先分配劑量吸入粉末，其特徵在於該劑量容器係由可吸收或釋放小於0.5% (w/w)水之非吸濕性材料而製成。
16. 如請求項8及9中任一項之預先分配劑量吸入粉末，其特徵在於該劑量容器係由具有小於 $10^{-5} \text{ S cm}^{-1}$ 之電導率 $\sigma$ 的材料而製成。
17. 如請求項8及9中任一項之預先分配劑量吸入粉末，其係在膠囊中預先分配劑量，其中該膠囊係由合成塑膠組成。
18. 一種封裝醫藥品，其含有如請求項4至17中任一項之吸入粉末，其特徵在於該封裝構件除該吸入粉末外含有經預加濕之乾燥劑，以使得該封裝構件中的 $a_w$ 值普遍介於0.05與0.5之間。
19. 一種封裝醫藥品，其含有如請求項4至17中任一項之吸入粉末，其特徵在於該封裝構件除該吸入粉末外含有經預加濕之乾燥劑，以使得該封裝構件中的 $a_w$ 值普遍介於0.1與0.45之間。
20. 一種封裝醫藥品，其含有如請求項4至17中任一項之吸入粉末，其特徵在於該封裝構件除該吸入粉末外含有經預加濕之乾燥劑，以使得該封裝構件中的 $a_w$ 值普遍介於0.1與0.4之間。
21. 一種封裝醫藥品，其含有如請求項4至17中任一項之吸入粉末，其特徵在於該等封裝吸入粉末係經雙重封裝，且在該初級封裝構件內以及在該初級封裝構件與二次封

裝構件之間的 $a_w$ 值普遍介於0.05與0.5之間。

22. 一種封裝醫藥品，其含有如請求項4至17中任一項之吸入粉末，其特徵在於該等封裝吸入粉末係經雙重封裝，且在該初級封裝構件內以及在該初級封裝構件與二次封裝構件之間的 $a_w$ 值普遍介於0.1與0.45之間。
23. 一種封裝醫藥品，其含有如請求項4至17中任一項之吸入粉末，其特徵在於該等封裝吸入粉末係經雙重封裝，且在該初級封裝構件內以及在該初級封裝構件與二次封裝構件之間的 $a_w$ 值普遍介於0.1與0.4之間。
24. 一種封裝醫藥品，其含有如請求項4至17中任一項之吸入粉末，其特徵在於該等封裝吸入粉末係經雙重封裝，其中該二次封裝構件除該經初級封裝之醫藥品外亦含有經預加濕之乾燥劑，以使得其中的 $a_w$ 值主要介於0.05與0.5之間的 $a_w$ 值普遍介於0.05與0.5之間。
25. 一種封裝醫藥品，其含有如請求項4至17中任一項之吸入粉末，其特徵在於該等封裝吸入粉末係經雙重封裝，其中該二次封裝構件除該經初級封裝之醫藥品外亦含有經預加濕之乾燥劑，以使得其中的 $a_w$ 值普遍介於0.15與0.45之間。
26. 一種封裝醫藥品，其含有如請求項4至17中任一項之吸入粉末，其特徵在於該等封裝吸入粉末係經雙重封裝，其中該二次封裝構件除該經初級封裝之醫藥品外亦含有經預加濕之乾燥劑，以使得其中的 $a_w$ 值普遍介於0.1與0.4之間。

27. 如請求項22及23中任一項之封裝醫藥品，其中該二次封裝構件形成小袋系統。
28. 如請求項18至20及24至26中任一項之封裝醫藥品，其中該經預加濕之乾燥劑係選自由矽膠、分子篩或膨潤土組成之群。
29. 如請求項28之封裝醫藥品，其中使該經預加濕之乾燥劑在使用之前根據20-30%相對濕度(相對於23°C至27°C)達成與其水負荷之平衡。
30. 如請求項28之封裝醫藥品，其中該經預加濕之乾燥劑為含於水蒸氣可透性袋中之矽膠。
31. 如請求項18至26中任一項之封裝醫藥品，其中該等預先分配劑量吸入粉末係封裝於作為初級封裝構件之發泡中。
32. 一種製備含有乳糖、沙美特羅鹽及噻托銨鹽之吸入粉末的方法，其特徵在於將該吸入粉末暴露於一定濕度下以使得平衡狀態下該吸入粉末上方之 $a_w$ 值介於0.05與0.5之間。
33. 如請求項32之製備含有乳糖、沙美特羅鹽及噻托銨鹽之吸入粉末的方法，其特徵在於將該吸入粉末暴露於一定濕度下以使得在平衡狀態下該吸入粉末上方之 $a_w$ 值介於0.1與0.45之間。
34. 如請求項32之製備含有乳糖、沙美特羅鹽及噻托銨鹽之吸入粉末的方法，其特徵在於將該吸入粉末暴露於一定濕度下以使得在平衡狀態下該吸入粉末上方之 $a_w$ 值介於

0.1與0.4之間。

35. 如請求項32、33及34中任一項之方法，其特徵在於將該等吸入粉末：

在18%至27%之相對濕度下及在16℃至28℃下調節至少4小時；

接著將該等預先分配劑量吸入粉末在20%至30%之周圍濕度中及在23至28℃之溫度下封裝。

36. 如請求項35之方法，其特徵在於對於封裝該等預先分配劑量吸入粉末而言，使用特徵在於具有小於5 g/m<sup>2</sup>/d之水滲透速率的封裝材料。

37. 如請求項35之方法，其特徵在於將預先分配劑量吸入粉末封裝於供吸入之膠囊中且該封裝構件係以發泡形式存在。

38. 一種製備如請求項35之供吸入封裝醫藥品的的方法，其包含以下步驟：

製備如請求項32至34之預先分配劑量吸入粉末；

此後將該等經初級封裝之吸入粉末在20%至30%之周圍濕度中及在23℃至28℃之溫度下二次封裝。

39. 如請求項38之方法，其特徵在於對於該二次封裝該等經初級封裝之吸入粉末而言，使用特徵在於具有小於5 g/m<sup>2</sup>/d之水蒸氣滲透率的封裝材料。

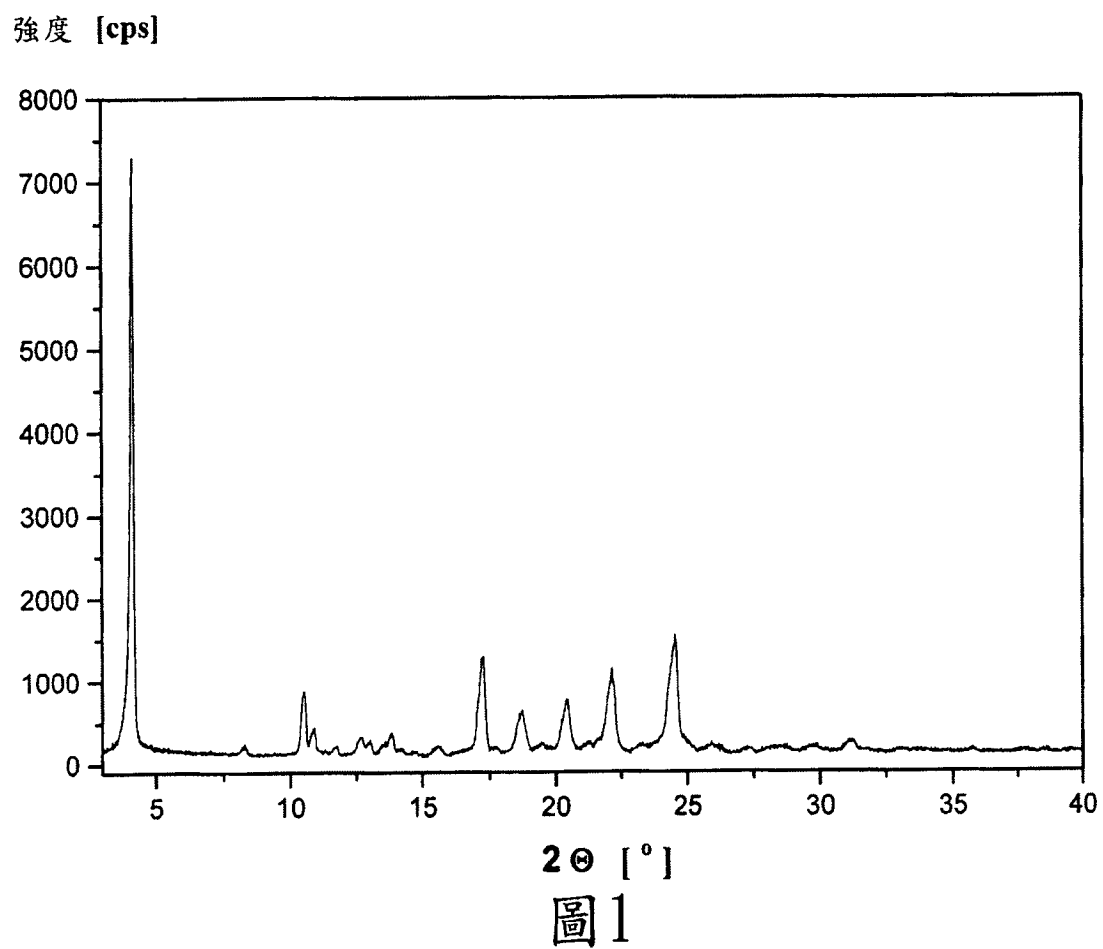
40. 如請求項38之方法，其特徵在於將經預加濕之乾燥劑與該經初級封裝之預先分配劑量吸入粉末一起置放於該二次封裝構件中。



41. 如請求項40之方法，其特徵在於該經預加濕之乾燥劑係選自矽膠、分子篩或膨潤土且在使用之前係暴露於20%-30%之相對濕度(相對於23°C至27°C)下歷時至少24小時。
42. 一種醫藥品，其係藉由如請求項32至41之方法而製得。
43. 一種吸入套組，其含有可用於自含粉末膠囊投與吸入粉末之吸入裝置，及如請求項1至31及42之醫藥品。
44. 如請求項43之吸入套組，其特徵在於該吸入器之特徵為含有兩窗口2之外殼1；蓋3，其中安置有空氣入口孔且具備經由篩外殼4固定之篩5；連接至該蓋3之吸入室6，在該腔室上提供可與彈簧8相抵移動且具備兩研磨針7之柱塞9；吸嘴12，其可在軸10上樞轉且經連接至該外殼1、該蓋3及帽11；以及用於調整流阻之通氣孔13。

## 十一、圖式：

X 射線粉末圖



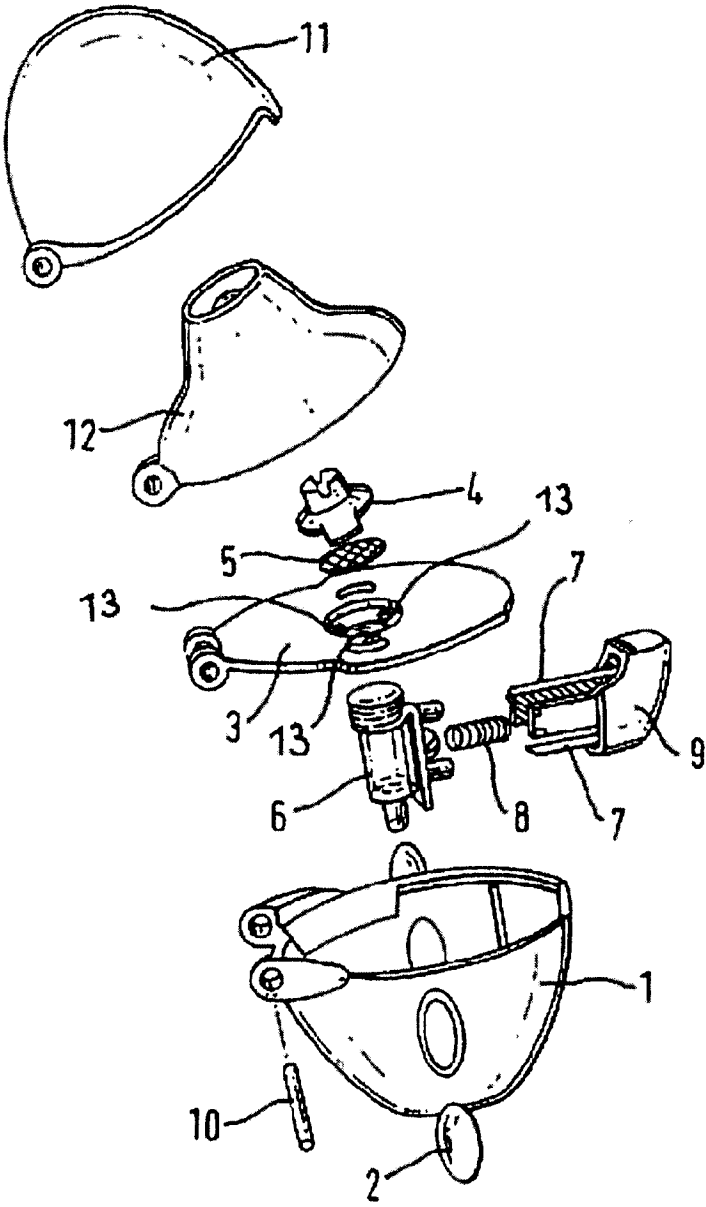


圖 2

**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( 4 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

(無)