

# 發明專利說明書

200529863

(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：93138444

※申請日期：93.12.10

※IPC分類：

A61K 3/11

A61J 3/02

一、發明名稱：(中文/英文)

包含低分子葡萄聚糖之粉末及製備彼等粉末之方法

POWDERS COMPRISING LOW MOLECULAR DEXTRAN AND  
METHODS OF PRODUCING THOSE POWDERS

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰製藥公司

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

代表人：(中文/英文)

(1)漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

(2)漢茲-傑德 卡雷斯

KLAES, HEINZ-GERD

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國殷格翰市D-55216賓格街173號

BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1.卡洛琳 貝琪透德-彼德斯

BECHTOLD-PETERS, KAROLINE

2.理查 福爾赫

FUHRHERR, RICHARD

3.沃夫崗 弗瑞斯

FRIESS, WOLFGANG

4.史帝芬 巴沙拉巴

BASSARAB, STEFAN

5.派翠克 嘉理道爾

GARIDEL, PATRICK

6.托斯登 史丘茲-菲德瑞祺

SCHULTZ-FADEMRECHT, TORSTEN

國 籍：(中文/英文)

1.2.3.4.6.均德國 GERMANY

5.盧森堡 LUXEMBURG

**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；2003年12月13日；10358387.4

2.

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】

本發明係關於使用低分子葡萄聚糖( $M_w: \leq 10,000$ 道爾頓)於製備及安定含醫藥活性物質之粉末之用途。此粉末較佳地以噴霧乾燥製備。本發明亦關於含有低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質之粉末，較佳地為噴霧乾燥粉末。本發明特別關於含有蛋白質或肽之粉末及其製造方法。

### 【先前技術】

在某些例子活性物質/調配於水溶液中之活性物質製劑容易不安定，其可能致使降低生物性活性及增加不相容性。提供安定的一個可能方法例如為噴霧乾燥，其以噴灑於一股熱氣中以乾燥醫藥活性物質。醫藥活性物質通常在有賦形劑存在下噴灑，其一方面保持活性物質安定，另一方面改善噴霧乾燥粉末之性質。

以噴霧乾燥安定的一個重要因素是將活性物質固定於非晶形的基質上。此非晶形狀態具有低分子移動性及低反應性的高黏度。噴霧乾燥粉末之玻璃轉換溫度是一個重要參數，因其表示從安定、非晶形狀態轉移至較不安定似橡膠狀態發生時的溫度範圍。有利的賦形劑必須能夠在包埋活性物質之最高可能之玻璃轉換溫度形成非晶形基質。低玻璃轉換溫度之物質即使在低溫亦可流動致使粉末調配物不安定。賦形劑之選擇因此特別取決於其安定品質。此外，然而，如賦形劑之醫藥可接受性及其於顆粒形成、可分散性及流動性質之影響之因子扮演決定性的角色。

噴霧乾燥是增加肽/蛋白質形式醫藥活性物質化學及物理安定性的適合方法(參見Maa et al. , 1998 , Pharmaceutical Research , 15(5) , 768-775)。特別是在肺部治療領域噴霧乾燥用於製造含肽/蛋白質粉末藥劑(US 5,626,874 ; US 5,972,388 ; Broadhead et al. , 1994 , J. Pharm Pharmacol. , 46(6) , 458-467)。以吸入方式施用肽/蛋白質式系統疾病傳統服藥方式的替代選擇，因為以吸入方式施用醫藥品可能產生不僅是局部而且是系統活性(WO 99/07340)。此前提是平均顆粒大小在1-10 μm之範圍，較佳地1-7.5 μm，以致顆粒可以穿透至肺部深處且進入血管。例如，DE-A-179 22 07描述製備符合之噴霧乾燥顆粒，其足夠分散以作為醫療應用(吸入)。同時也描述了許多製造可吸入顆粒的方法(WO 95/31479 ; WO 96/09814 ; WO 96/32096 ; WO 96/32149 ; WO 97/41833 ; WO 97/44013 ; WO 98/16205 ; WO 98/31346 ; WO 99/66903 ; WO 00/10541 ; WO 01/13893 ; Maa et al. , 1998 、supra ; Vidgrén et al. , 1987 、Int. J. Pharmaceutics , 35 , 139-144 ; Niven et al. , 1994 , Pharmaceutical Research , 11(8) , 1101-1109)。

其糖及醇，例如，海藻糖、乳糖、蔗糖或甘露醇及各種聚合物已被證實適合作為賦形劑(Maa et al. , 1997 , Pharm. Development and Technology , 2(3) , 213-223 ; Maa et al. , 1998 , supra; Dissertation Adler , 1998 , University of Erlangen ; Costantino , et al. , 1998 , J. of Pharm. Science , 87(11) , 1406-1411)。

然而，主要使用的賦形劑有許多缺點。例如，添加海藻糖及甘露醇減低噴霧乾燥調配物之流動性質(C. Bosquillon et al., 2001 Journal of Controlled Release, 70(3), 329-339)。

此外，甘露醇具有超過其重量百分之二十之數量重新結晶之傾向(Costantino et al., 1998, supra)，因此其安定效果大幅地降低。乳糖，常用之賦形劑，確實改善噴霧乾燥調配物之流動特性(C. Bosquillon et al., 2001、supra)，但是特別是在含肽/蛋白質醫藥活性物質調配物有問題，因乳糖可以因為其還原之特性與肽/蛋白質進入去安定之梅拉德反應(Maillard reaction)。

主要使用分子量40至512 kDa的葡萄聚糖於含肽/蛋白質活性物質之噴霧乾燥。他們同時具有非晶形之高玻璃轉換溫度的性質。因為堅硬的架構，高分子葡萄聚糖僅能進入肽/蛋白質足夠之氫連結鍵至一限定量，因此確保噴霧乾燥時足夠的安定性。為補償此缺點，有時會與雙醣併用(Allison et al., 2000, J. Pharm. Sci., 89(2)、199-214)。高分子葡萄聚糖的另一個缺點為其存在高致敏性(葡萄聚糖過敏性反應)。

本發明之一個目的係提供製備粉末醫藥製劑之新賦形劑。符合的粉末製劑之特色，在其他項中，需為儲存安定性佳以及，可能的話，為吸入性。

本發明之另一個目的係提供製備噴霧乾燥醫藥製劑之新賦形劑。符合的粉末醫藥製劑之特色亦需具長時間安定性以及，可能的話，可以吸入。

本發明之另一個目的係提供製備含肽/蛋白質醫藥調配物之新賦形劑，特別是以噴霧乾燥製備者。符合的含肽/蛋白質醫藥製劑之特色亦需具長時間安定性以及，可能的話，可以吸入。

本發明之另一個目的係提供以吸入施用之醫藥製劑，以乾粉形式或含推進器定量氣霧劑或無推進器之吸入溶液。

本發明所根據的目的以下述具體實例及記載於請求項中之對象/方法達成。

### 【發明內容】

#### 發明摘要

本發明係關於粉末，較佳地是噴霧乾燥粉末，其包含醫藥活性物質及分子量介於500及10,000道爾頓(Da)之間之低分子葡萄聚糖，較佳地介於500及5,000 Da之間，特佳地介於500及1,500 Da之間。令人驚訝地發現符合之粉末在噴霧乾燥後i)形成非晶形結構，ii)導致相對高產量(基於所使用固體的至少75%)，iii)具有很高的玻璃轉換溫度(高達65°C)以及iv)具有低重新結晶傾向。另一個優於例如噴霧乾燥海藻糖的優點係為符合之含有低分子葡萄聚糖之噴霧乾燥粉末具有改進之流動性質。另一個優於先前技藝描述之粉末醫藥製劑之優點，特別是優於已知噴霧乾燥之醫藥製劑，在於根據本發明中描述之含有葡萄聚糖粉末之特別有利方法及儲存安定性。

較佳的低分子葡萄聚糖量為相對於粉末乾燥量之50及99.99%重量%比(w/w)之間，根據另一較佳具體實施例為55

及 99.99% (w/w) 之間，較佳地為 60 及 99.99% (w/w) 之間。

醫藥活性物質較佳地為生物性巨分子，其可為多肽或蛋白質，例如生長因子、酵素或抗體。本發明因此特別關於乾燥粉末，其含有(a)50至99.99%，較佳為60至99.99% (w/w) 比例之低分子葡萄聚糖(相對於粉末乾燥量)及(b)作為醫藥活性物質之生物性巨分子，較佳地濃度在0.01及40% (w/w) 之間，又相對於粉末乾燥量，低分子葡萄聚糖及生物性巨分子重量百分比之總和最大為100% (w/w)。

根據本發明之噴霧乾燥粉末可包含除低分子葡萄聚糖之外其他賦形劑，例如胺基酸、肽、蛋白質或糖。特別有利的為含有除安定的低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質外之少一種胺基酸、雙肽、三肽及/或鹽之粉末。根據較佳具體實施例，本發明係關於噴霧乾燥粉末，其含有相對於其乾燥量之(a)60及98.99% (w/w) 之間的低分子葡萄聚糖，(b)1及20% (w/w) 之間的至少一種胺基酸及/或至少一種肽作為進一步之賦形劑及(c)至少0.01% (w/w) 之醫藥活性物質。較佳地進一步之賦形劑為異白胺酸胺基酸或含有至少一個異白胺酸群之雙或三肽。根據一個特別之具體實施例本發明係關於噴霧乾燥粉末，其含有相對於其乾燥量之(a)大約60至89.99% (w/w) 之低分子葡萄聚糖，(b)大約10至20% (w/w) 之胺基酸，較佳地為異白胺酸及(c)大約0.01至30% (w/w) 之醫藥活性物質，較佳地為肽/蛋白質，例如抗體。根據另一個特別之具體實施例本發明係關於噴霧乾燥粉末，其包含相對於其乾燥量之(a)約60至98.99% (w/w) 之低分子葡萄聚

糖，(b)約1至20%(w/w)之含異白胺酸三肽，較佳地為三異白胺酸及(c)約0.01至39%(w/w)之醫藥活性物質，較佳地為肽/蛋白質，例如抗體。

根據另一個具體實施例本發明係特別關於噴霧乾燥粉末，其含有低分子葡萄聚糖及至少一種醫藥活性物質，噴霧乾燥粉末具有超過40°C之玻璃轉換溫度，較佳地超過45°C，更佳地超過50°C，甚至更佳地超過55°C及特佳地超過60°C。所加的賦形劑量，特別是粉末中低分子葡萄聚糖的量，是主要符合玻璃轉換溫度的原因。

根據另一個具體實施例本發明係關於以吸入施用之醫藥組合物，其含有根據本發明所述粉末之一或由這些粉末組成。為此目的的較佳醫藥組合物為含有根據本發明粉末之含推進器定量氣霧劑或無推進器吸入溶液。用於製備醫藥組合物之根據本發明之噴霧乾燥粉末其特徵為根據另一個具體實施例，具有高比例之吸入顆粒，其平均氣動粒徑(mean particle diameter, MMAD)小於10 μm，較佳地從0.5-7.5 μm，更佳地從0.5-5.5 μm，最佳地從0.5-5.0 μm。

本發明亦提供製備根據本發明符合的噴霧乾燥粉末的方法，其特徵在於製備含有至少一種低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質之溶液或懸浮液及於適合條件下噴霧，噴霧方法之溫度較佳地在50及200°C之間(流入溫度)及30及150°C之間(流出溫度)。

#### 發明詳細敘述

## 定義

本說明書範圍內使用之術語及命名具有以下定義之意義。重量與重量百分比之細節為基於噴霧溶液/懸浮液之粉末或固體含量之乾燥量，除非另有陳明。

"葡萄聚糖1"或"葡萄聚糖<sub>1000</sub>"之術語係指平均分子量約1,000道爾頓之低分子葡萄聚糖。專利說明書中每一個事例之分子量係關於平均分子量。這係指所使用的葡萄聚糖一般為多樣態的。平均分子量係指至少50%、較佳地60%、更佳地70%、甚至更佳地80%、甚至更佳地90%、甚至更佳地92%、甚至更佳地94%、甚至更佳地96%、甚至更佳地98%及甚至更佳地99%之葡萄聚糖具有符合數字值之分子量。

"噴霧乾燥粉末調配物"或"乾燥粉末調配物"之術語係指粉末調配物，其通常含有少於10%(w/w)殘餘水分，較佳地少於7%(w/w)殘餘水分，最佳地少於3%(w/w)殘餘水分及甚至更佳地少於2%(w/w)殘餘水分。殘餘水分實質上取決於粉末調配物中醫藥活性物質的型態及量。

"非晶形"之術語係指粉末調配物含有少於10%結晶部分、較佳地少於7%、更佳地少於5%及最佳地少於4、3、2或1%。

"可吸入性"之術語係指適合於肺部施用之粉末。可吸入性粉末可以以吸入器方式使散佈及吸入，致使顆粒進入肺部並且能夠視情況通過肺泡而發展為全身性活性。可吸入性顆粒可以具有平均粒徑例如0.4-10 μm之間(MMD=質量中位數直徑)，通常在0.5-5 μm之間，較佳地在1-3 μm之間

及 / 或 平 均 氣 動 粒 徑 (MMAD= 質 量 中 位 數 氣 動 直 徑 ) 在 0.5-10  $\mu\text{m}$  之 間 , 較 佳 地 在 0.5-7.5  $\mu\text{m}$  之 間 , 更 佳 地 在 0.5-5.5  $\mu\text{m}$  之 間 , 甚 至 更 佳 地 在 1-5  $\mu\text{m}$  之 間 及 特 別 佳 地 在 1-4.5  $\mu\text{m}$  之 間 。

"質 量 中 位 數 直 徑 " 或 "MMD" 之 術 語 係 為 平 均 顆 粒 大 小 分 布 之 測 量 , 因 根 據 本 發 明 之 粉 末 一 般 為 聚 分 散 性 的 (polydispersed) 。 結 果 以 50% 總 通 過 流 量 之 總 量 直 徑 分 布 表 示 。 MMD 值 可 以 以 例 如 雷 射 繞 射 測 量 術 (laser diffractometry , 參 見 實 施 方 式 章 節 , 方 法 ) 測 定 , 雖 然 當 然 地 任 可 以 使 用 何 其 他 習 知 方 法 (如 電 子 顯 微 鏡 、 離 心 沉 降 法 ) 。

平 均 氣 動 粒 徑 之 術 語 (= 質 量 中 位 數 氣 動 粒 徑 (MMAD)) 係 指 氣 動 粒 徑 , 其 粉 末 中 50% 之 顆 粒 通 常 具 有 較 小 之 氣 動 粒 徑 。 為 避 免 懷 疑 參 見 資 料 , MMDA 之 測 定 方 法 係 詳 細 列 入 本 專 利 說 明 書 之 方 法 (參 見 實 施 方 式 章 節 , 方 法 ) 。

"微 細 顆 粒 級 分 "(FPF) 之 術 語 描 述 由 顆 粒 大 小  $\leq 5 \mu\text{m}$  MMAD 之 顆 粒 組 成 粉 末 之 吸 入 性 部 分 。 分 散 佳 的 粉 末 其 FPF 超 過 20% , 較 佳 地 超 過 30% , 更 佳 地 超 過 40% , 及 更 佳 地 超 過 50% , 甚 至 更 佳 地 超 過 55% 。 本 文 中 所 使 用 之 " 區 分 直 徑 (Cut Off Diameter)" 之 術 語 表 示 係 指 當 決 定 FPF 時 考 慮 之 顆 粒 。 具 有 5  $\mu\text{m}$  區 分 直 徑 之 30% 之 FPF(FPF<sub>5</sub>) 係 指 粉 末 中 所 有 顆 粒 之 至 少 30% 具 有 小 於 5  $\mu\text{m}$  之 氣 動 粒 徑 。

"噴 霧 溶 液 " 之 術 語 係 指 水 溶 液 或 懸 浮 液 , 其 中 醫 藥 活 性 物 質 及 至 少 一 種 賦 形 劑 一 起 溶 解 / 懸 浮 。

"飛 行 時 間 " 之 術 語 為 測 量 標 準 方 法 之 名 稱 , 於 實 施 方 式

章節有更詳細的敘述。在飛行時間的測量，同時測定MMAD及FPF(參見實施方式章節，方法)。

"醫藥可接受賦形劑"、"載體"或"基質"之術語係指在發明範圍內可以視情況地包含於調配物中之賦形劑。賦形劑可以例如，經肺施用而在患者或患者肺部沒有顯著之不良毒性效果。

"醫藥可接受之鹽"之術語包含例如以下鹽類，但不限於此：無機酸鹽例如氯、硫、磷、雙磷、溴及硝酸鹽。並且，有機酸鹽例如蘋果酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、乙基丁二酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、甲烷苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、棕櫚酸鹽、水楊酸鹽及硬脂酸鹽，以及為依托鹽(estolate)、葡萄糖酸鹽及乳糖醛酸鹽。

"醫藥可接受陰離子"之術語包含，但不限於例如鋰、鈉、鉀、鈣、鋁及銨(包含經取代之銨)。

"醫藥活性物質"之術語係指物質、醫藥、組合物或組合，若使此活性物質與生物性、器官或細胞接觸，其對於生物性、器官及/或細胞具有藥理，通常為正面效果。當使用於病人其效果可能為局部或全身性。

"生物性巨分子"之術語係指肽、蛋白質、脂肪、脂肪酸或核酸。

"肽"或"多肽"之術語係指胺基酸聚合物其由二至一百個胺基酸群所組成。專有名詞"肽"或"多肽"作為代稱且同時包含單肽及雜肽，即由一致或不同之胺基酸群所組成之胺基

酸聚合物。因此，"雙肽"由兩個肽連結胺基酸構成，"三肽"為三個肽連結胺基酸。這裡使用的專有名詞"蛋白質"係指具有超過一百個胺基酸群之胺基酸聚合物。

"類似物"之術語係指一或多個胺基酸被取代、排除(例如片段)、加入(例如具有C-或N-端延伸之衍生物性)或從天然的(野生型)序列修飾者。也可能從天然的蛋白質衍生，如例藉由糖、聚乙二醇等。類似物具有至少10、20、30或40%之生物性活性，較佳地至少50、60或70%及特佳地至少80、90、95或100%或超過100%之天然的、非合成蛋白質之生物性活性。

"胺基酸"之術語表示含有至少一個胺基群及至少一個羧基群之化合物。雖然胺基群通常在羧基群之 $\alpha$ 位置，在分子中任何其他的排列也都可能。胺基酸可以含有其他功能基例如胺基、羧醯胺、羧基、咪唑、硫基團及其他基團。使用包含各種立體異構物比率之天然或合成由來、消旋性或鏡像活性(D-或L-)胺基酸。例如，異白胺酸之術語同時包含了D-異白胺酸、L-異白胺酸、消旋性異白胺酸及兩種鏡像異構物之各種比率。

"純蛋白質調配物"之術語係指由一或多個蛋白質及視情況地適合之緩衝液組成之噴霧乾燥粉末(典型為相對於乾粉重量之0至15%(w/w))。此粉末基本上不含其他賦形劑，即，任何其他賦形劑含量相對於乾粉重量小於1%(w/w)。

"表面活性"物質能夠減少其溶解溶液之表面張力。表面活性之測量是以例如根據Lecomte du Noüy(Bauer、

Frömming、Führer，第6版)之張力計方法。

### 根據本發明之粉末

本發明係關於製備安定醫藥活性物質/活性物質製劑之新賦形劑。感謝本發明使其可能製備粉末活性物質調配物，其特色為特定之安定性，特別是低凝集物及高單體含量。本說明書之後將描述這些新的及令人驚訝優越之安定活性物質並描寫其更詳細之特徵。

葡萄聚糖通常為高分子葡萄糖聚合物。其可以以例如於蔗糖中培養腸膜狀明串珠菌(*Leuconostoc Mesenteroides*)B512F製得。天然的葡萄聚糖可以在所要的分子量級分之對應純化步驟後以部分酸水解製得。葡萄聚糖係為O-3位置鍵結側鏈之(1→6)連結 $\alpha$ -D-多醣體。分枝等級通常約為5%。分枝通常為1-2葡萄糖單位長度。一般使用之葡萄聚糖具有平均分子量顯著超過10,000 Da(通常為40,000、70,000或512,000 Da)。本發明實施方式中所請之葡萄聚糖，一方面只有達10,000 Da之平均分子量，較佳地達5,000 Da，最佳地達1,500 Da。本發明之範圍內發現具有平均分子量約1,000 Da之葡萄聚糖特別適合在製備顆粒粉末時作為安定劑。

### 醫藥葡萄聚糖之優點：

- USP及Ph. Eur.專題論文
- 沒有明串珠菌(*Leuconostoc*)抗原
- 可用於靜脈注射給予
- 可全部生物性降解為二氧化碳及水

• 於環境溫度中安定達5年

低分子葡萄聚糖(~1,000道爾頓)之特別優點：

• 低抗原性

本發明因此關於粉末，較佳地噴霧乾燥粉末，含有醫藥活性物質及分子量約500及10,000道爾頓(Da)之間之葡萄聚糖，較佳地在約500及5,000 Da之間，及特佳地在500及1,500 Da之間。根據本發明關於粉末之特佳具體實施例，較佳地噴霧乾燥粉末，含有除醫藥活性物質外平均分子量約1,000 Da之葡萄聚糖。

已證明特別有利之粉末為較佳地噴霧乾燥粉末，其關於粉末乾燥量之葡萄聚糖含量在50及99.99%(w/w)之間，較佳地在55及99.99%(w/w)之間，更佳地在60及99.99%(w/w)之間，例如50、50.1、50.2、50.3、...50.7、50.8、50.9等；51、52、53、...58、59、60等；61、62、63、...68、69、70等；71、72、73、...78、79、80等；81、82、83、...88、89、90等；91、92、93、...98等，99.1、99.2、99.3、...99.8、99.9等；99.91、99.92、99.93、...99.98、99.99(w/w)。整體來說，需選擇低分子葡萄聚糖量已使得噴霧乾燥粉末至少為部分非晶形，較佳地全為非晶形。低分子葡萄聚糖之量可以減少至小於50%(w/w)，條件為其他安定賦形劑以合適之量加至粉末中。其他安定賦形劑之實例可以在本說明書中其他地方發現。

醫藥活性物質在根據本發明粉末乾燥量中之量一般在0.01及50%(w/w)之間，較佳地在0.33及50%(w/w)之間，更

佳地在 0.33 及 45% (w/w) 之間，甚至更佳地在 0.33 及 40% (w/w) 之間。根據另一個較佳具體實施例，根據本發明粉末之固體含量中之醫藥活性物質量在 0.33 及 35% (w/w) 之間，較佳地在 0.33 及 30% (w/w) 之間，更佳地在 0.33 及 25% (w/w) 之間，甚至更佳地在 0.33 及 10% (w/w) 之間。此量例如 0.01、0.02、0.03...0.08、0.09 等；0.1、0.2、0.3、...0.8、0.9 等；1、2、3、...8、9、10 等；11、12、13、...18、19、20 等；21、22、23、...28、29、30 等；31、32、33、...38、39、40 等；41、42、43、...48、49 等；49.1、49.2、49.3、...49.8、49.9 等；49.91、49.92、49.93、...49.98、49.99 (w/w)。

本發明係關於粉末，其具有低分子葡萄聚糖對活性物質之比率例如 50/50、51/49、52/48、53/47、54/46、55/45、56/44、57/43、58/42、59/41、60/40、61/39、62/38、63/37、64/36、65/35、66/34、67/33、68/32、69/31、70/30、71/29、72/28、73/27、74/26、75/25、76/24、77/23、78/22、79/21、80/20、81/19、82/18、83/17、84/16、85/15、86/14、87/13、88/12、89/11、90/10、91/9、92/8、93/7、94/6、95/5、96/4、97/3、98/2、99/1、99.1/0.9、99.2/0.8、99.3/0.7、99.4/0.6、99.5/0.5、99.6/0.4、99.66/0.33、99.7/0.3、99.8/0.2、99.9/0.1、99.99/0.01 (w/w)。若此特定粉末含有一或多個額外賦形劑，低分子葡萄聚糖之量、醫藥活性物質之量或兩者之量均可因此減少，低分子葡萄聚糖之量相對於粉末之乾量較佳地為 50 至 99.99% (w/w) 之間的一個值。

為本發明目的之醫藥活性物質包含除一般定義所涵蓋外

之抗生素、抗病毒活性物質、抗癲癇劑、解痛劑(止痛劑)、抗發炎活性物質或支氣管擴張劑。其亦包含作用於例如週邊神經系統、腎上腺素受體、膽鹼受體、骨骼肌肉、心血管系統、平滑肌、血液循環系統、突觸點、神經作用連接點、內分泌系統、免疫系統、生殖系統、骨骼系統、內分泌系統、營養及排泄系統、組織胺系統及中樞神經系統之活性物質。適合的活性物質也包含例如安眠藥及鎮定劑、精神增強劑、精神安定劑、抗痙攣劑、肌肉鬆弛劑、抗帕金生活性物質、解痛劑、抗發炎活性物質、肌肉收縮劑、抗微生物性活性物質、賀爾蒙活性物質例如避孕劑、擬交感神經藥、利尿劑、脂肪代謝調節活性物質、抗雄激素活性物質、抗寄生蟲藥、惡性腫瘤、抗惡性腫瘤藥及低血糖症。

醫藥活性物質之術語也包含例如活性物質，其作用於呼吸系統，例如對抗以下疾病之一：氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫慢性支氣管炎、支氣管肺部發育障礙(BPD)、新生兒呼吸窘迫症候群(RDS)、細支氣管炎、格魯布性喉頭炎(croup)、拔管後喘鳴(post-extubation stridor)、肺纖維化、肺炎或囊腫纖維症(CF)。

支氣管擴張劑代表性的實例包含尤其是乙二型交感神經興奮劑(beta-agonist)、抗膽鹼或甲基黃粟呤。抗發炎之實例為類固醇、咽達永樂(cromolyn)、奈多羅米(nedocromil)及白三烯酸抑制劑。類固醇之實例包含必克喘(beclothesone)、倍他米松(betamethasone)、拜克羅米松

(bicalometasone)、力克爽 (dexamethasone)、去炎松 (triamcinolone)、可滅喘 (budesonide)、別優地咳 (butixocort)、亞伏咳 (ciclesonide)、氟替卡松 (fluticasone)、氟尼縮松 (flunisolide)、艾克米松 (icometasone)、糠酸莫米松 (mometasone)、替可的松 (tixocortol) 及羅特比諾 (loteprednol)。其他實例為可滅喘 (budesonide)、盧替卡松 (fluticasone propionate)、必克喘 (beclomethasone dipropionate)、佛每特羅 (fomoterol) 及康寧克通 (triamcinolone acetonide)。

抗微生物性活性物質實例為紅黴素 (erythromycin)、歐黴素 (oleandomycin)、醋竹桃黴素 (troleandomycin)、羅紅黴素 (roxithromycin)、克瑞黴素 (clarithromycin)、達福黴素 (davercin)、阿齊黴素 (azithromycin)、氟紅黴素 (flurithromycin)、地紅黴素 (dirithromycin)、交沙黴素 (josamycin)、史拜黴素 (spiromycin)、麥迪黴素 (midecamycin)、樂益克黴素 (leucomycin)、美歐卡黴素 (miocamycin)、羅地黴素 (rokitamycin)、安達黴素 (andazithromycin) 及史文諾來 A (swinolide A)；氟化恩崑 (fluoroquinolones)，例如西普氟沙星 (ciprofloxacin)、歐氟洛沙星 (ofloxacin)、可樂必妥 (levofloxacin)、曲氟沙星 (trovafloxacin)、阿拉曲伐沙星 (alatrofloxacin)、膜西氟沙星 (moxifloxacin)、諾氟沙星 (norfloxacin)、依歐沙星 (eoxacin)、格裏沙星 (grepafloxacin)、加替沙星 (gatifloxacin)、洛美沙星 (lomefloxacin)、司怕沙星

(sparfloxacin)、特馬沙星(temafloxacin)、培氟沙星(pefloxacin)、氨氟沙星(amifloxacin)、氟羅沙星(fleroxacin)、托氟沙星(tosufloxacin)、普利沙星(prulifloxacin)、爾羅沙星(irloxacin)、帕珠沙星(pazufloxacin)、克林沙星(clinafloxacin)及西塔沙星(sitafloxacin)、糖甘胺基酸(aminoglycosides)例如抗菌黴素(gentamicin)、立克菌星(netilmicin)、怕拉每星(paramecin)、妥布黴素(tobramycin)、阿米卡星(amikacin)、嘉黴素(kanamycin)、新黴素(neomycin)；鏈黴素(streptomycin)、萬古黴素(vancomycin)、特可拉寧(teicoplanin)、藍波拉寧(rampolanin)、麥地拉寧(mideplanin)、可利絲汀(colistin)、達托黴素(daptomycin)、短菌桿素(gramicidin)、甲亞礦酸(colistimethate)；多黏桿菌素(polymixins)例如多黏桿菌素B(polymixin B)、捲曲黴素(capreomycin)、枯草菌素(bacitracin)、盤寧(peneme)、青黴素(penicillins)包含青黴素酶敏感活性物質青黴素G(wie penicillin G)、青黴素V(penicillin V)、抗青黴素酶活性物質(penicillinase-resistant active substances)如甲氧苯青黴素(methicillin)、扼青黴素(oxacillin)、鄰氯青黴素(cloxacillin)、雙氯青黴素(dicloxacillin)、氟青黴素(floxacillin)、乙氧青黴素(nafcillin)；抗革蘭是陰性菌活性物質例如氨苄西林(ampicillin)、阿莫西林(amoxicillin)、海他西林(hetacillin)、西林(cillin)及加蘭西林(galampicillin)；抗假單胞菌盤尼西林例如羧基配尼西林(carbenicillin)、替卡西林

(ticarcillin)、阿洛西林(azlocillin)、美洛西林(mezlocillin)、安彼拉西林(andpiperacillin)；頭孢菌素(cephalosporins)例如頭孢泊(cefpodoxime)、頭孢丙烯(cefprozil)、頭孢布坦(ceftbuten)、頭孢唑(ceftizoxime)、頭孢曲松(ceftriaxon)、賜福樂素(cephalothin)、西爾必林(cephapirin)、頭孢氨苄(cephalexin)、頭孢得林(cephradrin)、頭孢噻吩(cefoxitin)、頭孢曼多(cefamandol)、唑頭孢菌素(cefazolin)、頭孢洛利定(cephaloridin)、頭孢克樂頭孢卓西(cefaclor cefadroxil)、頭孢洛葛利欣(cephaloglycin)、賜福樂辛(cefuroxim)、頭孢拉尼(ceforanid)、頭孢(cefotaxim)、頭孢(ceftrizin)、頭孢(cephacetril)、頭孢(cefepim)、頭孢(cefixim)、頭孢泰斯(cefonizid)、頭孢配拉隆(cefoperazon)、頭孢替坦(cefotetan)、頭孢美他洛(cefmetazol)、頭孢日頂(ceftazidim)、氯碳頭孢(loracarbef)及拉特莫(moxalactam)、單環胺基類(monobactams)例如安達菌素(aztreonam)；及碳醯胺基類(carbapenems)例如亞胺培南(imipenem)、美羅培南(meropenem)、幫達名定異靛紅原酸鹽(pentamidine isethionate)、柳丁氨酸(albuterol sulphate)、利多卡因(lidocaine)、硫酸奧西普那林(metaproterenol sulphate)、二丙酸貝可美松(beclomethasone dipropionate)、去炎松乙醯胺(triamcinolone acetamide)、可滅喘醋酮(budesonide acetonide)、氟替卡松(fluticasone)、溴化異丙托品(ipratropium bromide)、氟尼縮松(flunisolide)、色甘酸鈉(cromolyn sodium)、酒石酸麥角胺(ergotamine tartrate)及可

應用之類似物、興奮劑、拮抗劑、抑制劑及其醫藥可使用鹽形式等。

醫藥活性物質較佳地為根據另一個具體實施例之生物性巨分子。依照上述提供定義，此意指包含例如肽、蛋白質、脂肪、脂肪酸或核酸。

生物性醫藥重要蛋白質/多肽包含例如抗體、酵素、生長因子，例如類固醇、細胞素、淋巴激素、黏附分子、受體及其衍生物性或片段，但不限於此。一般來說，所有作為興奮劑或拮抗劑及/或具有治療或診斷應用之多肽均有價值。

為本發明之目的之適合的肽或蛋白質包含例如胰島素、類胰島素生長因子、人類生長賀爾蒙(hGH)及其他生長因子、組織血纖維蛋白溶原活化劑(tPA)、紅血球生成素(EPO)、細胞素，例如介白素(IL)，例如IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、干擾素(IFN)-alpha、-beta、-gamma、omega或-tau、腫瘤壞死因子(TNF)例如TNF-alpha、-beta或-gamma、TRAIL、G-CSF、GM-CSF、M-CSF、MCP-1及VEGF。其他例子為單株、多株、多重專一性及單鏈抗體及其片段例如Fab、Fab'、 $F(ab')_2$ 、Fc及Fc'片段、輕(L)及重(H)免疫球蛋白鏈及其固定(constant)、變異(variable)或高度變異(hypervariable)區，以及Fv及Fd片段(Chamov et al., 1999, Antibody Fusion proteins, Wiley-Liss Inc.)。抗體可以為人類或非人類來源。

這些包含例如人類已知種類：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，具有其變異亞型，例如IgA1、IgA2及IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。人類化及嵌合(chimeric)抗體亦為可能。具有特定醫療重要性及本發明之一個主題係粉末調配物，其[含有]抗體例如對抗各種表面抗原如CD4、CD20或CD44、各種細胞素例如IL2、IL4或IL5。其他實例為抗體對抗其他種類之免疫球蛋白(如抗IgE抗體)或抗病毒蛋白(如抗RSV、抗CMV抗體等)。

Fab片段(抗原結合片段=Fab)由兩種鏈之變異區所組成，其藉由相鄰之固定區連結在一起。其他抗體片段為F(ab')<sub>2</sub>片段，其可以藉胃蛋白酶之蛋白溶解消化製得。藉由基因複製亦可能製備只由重鏈(VH)及輕鏈(VL)變異區組成之縮短之抗體片段。已知為Fv片段(變異片段=變異部分之片段)。此抗體片段係歸為單鏈Fv片段(scFv)。已知並已敘述scFv抗體之實例，參見例如Huston et al.，1988，Proc. Natl. Acad. Sci. USA，16，5879ff。

過去為製造多體scFv衍生物性已發展各種策略，例如雙、三及五體。使用於此領域之雙體(diabody)之術語表示二價單質雙體(bivalent homodimeric)scFv衍生物性。縮短scFv之肽連結至5至10個胺基酸導致藉由重疊VH/VL鏈形成單質雙體。雙體可以額外藉由插入雙硫橋接安定之。雙體之實例可以在文獻中找到，例如在Perisic et al.，1994(Structure，2，1217ff)。使用於此領域之微型體(minibody)之術語表示二價單質雙體scFv衍生物性。其由含

有免疫球蛋白之CH3區，較佳地為IgG，最佳地為IgG1之融合蛋白所組成，作為雙體化(dimerisation)區。其以IgG之樞紐區及連接區方式與scFv片段連結。此微型體之實例敘述於Hu et al.，1996，Cancer Res.，56，3055ff。使用於此領域之三體(triabody)之術語表示三價單質三體(trivalent homotrimeric)scFv衍生物性(Kortt et al.，1997，Protein Engineering，10，423ff)。不使用連結片段之VH-VL直接融合致使三體之形成。

此領域所知之片段如具有雙、三或四價結構之微型體同時也為scFv片段之衍生物性。多體化是藉由雙、三或四體盤繞之捲曲方式結構達成(Pack, P. et al.，1993，Biotechnology，11，1271ff；Lovejoy, B. et al.，1993，Science，259，1288ff；Pack, P. et al.，1995，J. Mol. Biol.，246，28ff)。

本發明之一個特佳之具體實施例係關於從抗體種類而來之蛋白質，更精確地為第一型免疫球蛋白G。此為人類化單株抗體，具有95%人類及5%鼠類抗體序列。此抗體具有約148千道爾頓(kDa)之分子量，由兩個輕鏈及兩個重鏈及全部4個雙硫橋接組成。

特別有利的是含有作為活性物質之肽或蛋白質，或肽/蛋白質或蛋白質/蛋白質之組合之粉末。符合之生物性巨分子可以以粉末乾燥量之0.01至50%之間組成。此量例如0.01、0.02、0.03...0.08、0.09等；0.1、0.2、0.3...0.8、0.9等；1、2、3、...8、9、10等；11、12、13、...18、19、20等；21、

22、23、...28、29、30等；31、32、33、...38、39、40等；  
41、42、43、...48、49、49.1、49.2、49.3...49.8、49.9等；  
49.91、49.92、49.93、...49.98、49.99(w/w)。

根據本發明特別有利的粉末係為粉末、較佳地為噴霧乾燥粉末，具有低分子葡萄聚糖對肽/蛋白質比率50/50、  
51/49、52/48、53/47、54/46、55/45、56/44、57/43、58/42、  
59/41、60/40、61/39、62/38、63/37、64/36、65/35、66/34、  
67/33、68/32、69/31、70/30、71/29、72/28、73/27、74/26、  
75/25、76/24、77/23、78/22、79/21、80/20、81/19、82/18、  
83/17、84/16、85/15、86/14、87/13、88/12、89/11、90/10、  
91/9、92/8、93/7、94/6、95/5、96/4、97/3、98/2、99/1、  
99.1/0.9、99.2/0.8、99.3/0.7、99.4/0.6、99.5/0.5、99.6/0.4、  
99.66/0.33、99.7/0.3、99.8/0.2、99.9/0.1、99.99/0.01(w/w)。

如果符合之粉末含有一或多個額外之賦形劑，低分子葡萄聚糖之量、醫藥活性物質之量或兩者之量均可因此減少，低分子葡萄聚糖之量較佳地具有50至99.99%之間之一個數值。

如果根據本發明之粉末含有分子量<10 kDa，較佳地<5 kDa之非常小之蛋白質/肽，此例如生長因子，例如細胞素，其量較佳地在粉末總重量之0.1至10%(w/w)之間，更佳地在0.2至5%(w/w)之間。因此，較佳的粉末其細胞素量為0.2、0.3、0.4...0.8、0.9等；1、2、3、...等；4.1、4.2、4.3、...4.8、4.9等；4.91、4.92、4.93、...4.98、4.99(w/w)。

如果另一方面醫藥活性物質為一或多個抗體或其衍生物性(較佳具體實施例)，活性物質在粉末固體含量中之比例為

0.01至50%(w/w)之間，較佳地0.1至50%(w/w)之間，更佳地0.33至50%(w/w)之間，例如0.1、0.2、0.3、0.33、...0.66、0.7、0.8、0.9等；1、2、3、...8、9、10等；11、12、13、...18、19、20等；21、22、23、...28、29、30等；31、32、33、...38、39、40等；41、42、43、...48、49等；49.1、49.2、49.3、...49.8、49.9等；49.91、49.92、49.93、...49.98、49.99(w/w)。

根據一個特定具體實施例，抗體在粉末固體含量中之比例為10至50%(w/w)之間，更佳地10至30%(w/w)之間，甚至更佳地10至20%(w/w)之間。特別有利地，本發明細關於粉末，較佳地為噴霧乾燥粉末，其具有低分子葡萄聚糖對抗體之比率為50/50、51/49、52/48、53/47、54/46、55/45、56/44、57/43、58/42、59/41、60/40、61/39、62/38、63/37、64/36、65/35、66/34、67/33、68/32、69/31、70/30、71/29、72/28、73/27、74/26、75/25、76/24、77/23、78/22、79/21、80/20、81/19、82/18、83/17、84/16、85/15、86/14、87/13、88/12、89/11或90/10(w/w)。

根據本發明之另一個具體實施例細關於粉末，較佳地為噴霧乾燥粉末，其特徵為噴霧乾燥粉末之乾燥量含有a)至少50%(w/w)，較佳地在55及99.99%(w/w)之間，最佳地在60及99.99%(w/w)之間之低分子葡萄聚糖及b)至高達30%之生物性巨分子，低分子葡萄聚糖及生物性巨分子之重量之百分比總和最大為100%(w/w)。技藝人士能夠製備此粉末。因此，技藝人士知道如果低分子葡萄聚糖之量為99.99%(w/w)，他可以加入相對於噴霧溶液之總固體含量最

大為 0.01% (w/w) 之醫藥活性物質。

根據本發明之粉末也可以含有其他賦形劑，例如胺基酸、肽、非生物性或生物性聚合物及/或一或多個糖。此領域已知之其他賦形劑例如為脂肪、脂肪酸、脂肪酸酯、類固醇(如膽固醇)或螯合劑(如EDTA)以及各種陰離子(見上述)。高玻璃轉換溫度之賦形劑，例如高於 40°C，較佳地高於 45°C，或高於 55°C 為特佳。適合之賦形劑之清單可以見例如 Kippe(Eds.) 之 "Handbook of Pharmaceutical Excipient" 3rd Ed., 2000。

適合之含蛋白質賦形劑包含例如白蛋白(人類或重組來源)、明膠、酪蛋白、血紅素等。較佳之糖為單、雙、寡或多糖或其組合。單糖之例子為果糖、麥芽糖、半乳糖、葡萄糖、d-甘露糖、山梨糖等。為本發明之目的之適合雙糖包含例如乳糖、蔗糖、海藻糖、纖維二糖等。適合使用之多糖包含特別為棉子糖、美樂西妥斯(melectose)、糊精、澱粉等。糖醇包含除甘露糖外之木糖醇、麥芽糖醇、半乳糖醇、阿拉伯糖醇、側金盞花醇、多醣醇、山梨醇(glucitol)、皮倫弄斯山梨糖醇(pyranosylsorbitol)、肌醇、肌纖維醇等作為賦形劑。適合之胺基酸包含例如丙胺酸、甘胺酸、精胺酸、組胺酸、麩胺酸、天門冬胺酸、半胱胺酸、白胺酸、離胺酸、異白胺酸、擷胺酸、色胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、瓜胺酸、L-天門冬胺酸-L-苯丙胺酸-甲基酯(阿斯巴甜)、三甲基乙酸銨(=甜菜鹼)等。較佳地，使用胺基酸作為緩衝液(如甘胺酸或組胺酸)及/或分散劑。後者包含特

別是佔大多數之疏水性胺基酸，例如白胺酸、擷胺酸、異白胺酸、色胺酸、丙胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、組胺酸或脯胺酸。本發明之範圍內已證明使用除了低分子葡萄聚糖之外之異白胺酸有特別之優點，較佳地在5至20%(w/w)之濃度，最佳地從10至20%(w/w)，甚至更佳地從12至20%(w/w)。亦為特別有利地使用雙、三、寡或多肽作為賦形劑，其含有一或多個佔大多數之疏水性胺基酸群。三肽之適合例子包含例如一化多個下列三肽：Leu-Leu-Gly、Leu-Leu-Ala、Leu-Leu-Val、Leu-Leu-Leu、Leu-Leu-Met、Leu-Leu-Pro、Leu-Leu-Phe、Leu-Leu-Trp、Leu-Leu-Ser、Leu-Leu-Thr、Leu-Leu-Cys、Leu-Leu-Tyr、Leu-Leu-Asp、Leu-Leu-Glu、Leu-Leu-Lys、Leu-Leu-Arg、Leu-Leu-His、Leu-Gly-Leu、Leu-Ala-Leu、Leu-Val-Leu、Leu-Met-Leu、Leu-Pro-Leu、Leu-Phe-Leu、Leu-Trp-Leu、Leu-Ser-Leu、Leu-Thr-Leu、Leu-Cys-Leu、Leu-Try-Leu、Leu-Asp-Leu、Leu-Glu-Leu、Leu-Lys-Leu、Leu-Arg-Leu及Leu-His-Leu。已證明使用以下通式之三肽特別有利：  
Ile-X-X；X-Ile-X；X-X-Ile，其中X可為下列胺基酸之一：丙胺酸、甘胺酸、精胺酸、組胺酸、麩醯胺 (glutamic acid)、麩胺酸 (glutamine)、天門冬醯胺 (asparagine)、天門冬胺酸 (aspartic acid)、組胺酸、白胺酸、離胺酸、異白胺酸 (Ile) 擷胺酸、色胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酥胺酸、酪胺酸、L-天門冬胺酸-L-苯丙胺酸-甲基酯(阿斯巴甜)、三甲基乙酸銨。特別佳地為符合式(Ile)<sub>2</sub>-X之三肽，

例如 Ile-Ile-X、Ile-X-Ile 或 X-Ile-Ile，X 可以再次代表上述所列胺基酸之一。這些包含例如三肽：Ile-Ile-Gly、Ile-Ile-Ala、Ile-Ile-Val、Ile-Ile-Ile、Ile-Ile-Met、Ile-Ile-Pro、Ile-Ile-Phe、Ile-Ile-Trp、Ile-Ile-Ser、Ile-Ile-Thr、Ile-Ile-Cys、Ile-Ile-Tyr、Ile-Ile-Asp、Ile-Ile-Glu、Ile-Ile-Lys、Ile-Ile-Arg、Ile-Ile-His、Ile-Gly-Ile、Ile-Ala-Ile、Ile-Val-Ile、Ile-Met-Ile、Ile-Pro-Ile、Ile-Phe-Ile、Ile-Trp-Ile、Ile-Ser-Ile、Ile-Thr-Ile、Ile-Cys-Ile、Ile-Try-Ile、Ile-Asp-Ile、Ile-Glu-Ile、Ile-Lys-Ile、Ile-Arg-Ile、Ile-His-Ile。使用 Ile-Ile-Ile 特別有利。

適合之聚合物包含例如上述作為賦形劑之聚乙烯基吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidone)、衍生之纖維素 (cellulose)，例如羥基甲基、羥基乙基或羥基丙基乙基纖維素、聚糖例如 Ficoll、澱粉例如羥基乙基或羥基丙基澱粉、糊精例如環糊精 (2-羥基丙基- $\beta$ -環糊精、磺酸基丁基乙酰- $\beta$ -環糊精)、聚乙烯、乙二醇及/或果膠。

鹽可以例如為無機鹽例如氯化物、硫化物、磷酸鹽、二磷酸鹽、氫溴酸鹽及/或硝酸鹽。此外根據本發明之粉末也可以含有有機酸，例如蘋果酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、乙基丁二酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、甲烷苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、棕櫚酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、依託鹽、葡萄糖酸鹽及乳糖醛酸鹽。同時符合之鹽類可以含有醫藥可接受陰離子，例如鈉、鉀、鈣、鋁、鋰或銨。特別佳地為使

用符合之陰離子與安定蛋白質結合。接著，根據本發明之另一個具體實施例亦關於粉末，較佳地為噴霧乾燥粉末，其含有除低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質外之醫藥可接受鹽。

本發明亦關於噴霧乾燥粉末，其含有除低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質外之一或多個醫藥可接受賦形劑及/或一或多個鹽。賦形劑可以為例如上述提及之胺基酸、肽及其鹽、糖、多醇、有機酸之鹽及/或聚合物。

根據本發明之另一個具體實施例，其係關於粉末，較佳地為噴霧乾燥粉末，其含有除低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質外之一或多個胺基酸，較佳地為一個進一步作為賦形劑之胺基酸。在本文中本發明亦關於粉末，其含有相對於乾燥量之至少 50%(w/w)，較佳地在 55 及 98.99%(w/w)之間，最佳地在 60 及 98.99%(w/w)之間之低分子葡萄聚糖，以及 1 及 20%(w/w)之間之胺基酸，以及 0.01 及 49%(w/w)之間之醫藥活性物質，較佳地為生物性巨分子，其重量之總和可至高達最大 100%(w/w)。根據較佳之具體實施例，低分子葡萄聚糖之量至少為 60%(w/w)，較佳地在相對於粉末乾燥量之 70 及 89.99%(w/w)之間。在一個符合之調配物胺基酸的量較佳地在 10 及 20%(w/w)之間及醫藥活性物質在 0.01 及 10%(w/w)之間。

因此，根據本發明之另一個具體實施例亦關於粉末，其含有或由例如以下所組成：80% 之低分子葡萄聚糖 / 19%(w/w) 之胺基酸 / 1%(w/w) 之醫藥活性物質 (80/19/1)；

(80/18/2)；(80/17/3)；(80/16/4)；(80/15/5)；(80/14/6)；  
(80/13/7)；(80/12/8)；(80/11/9)；(80/10/10)；(70/19/11)；  
(70/18/12)；(70/17/13)；(70/16/14)；(70/15/15)；(70/14/16)；  
(70/13/17)；(70/12/18)；(70/11/19)；(70/10/20)；(60/20/20)；  
(60/19/21)；(60/18/22)；(60/17/23)；(60/16/24)；(60/15/25)；  
(60/14/26)；(60/13/27)；(60/12/28)；(60/11/29)；(60/10/30)  
或(70/20/10)。如果活性物質之比例由20%(w/w)減少至  
0.01%(w/w)，例如至9.99、…9.9、9.8、9.7…9.3、9.2、  
9.1…9、8、7、6、5、4、3、2、1、…0.9、0.8、0.7、…0.66、…0.6、  
0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.09、0.08、0.07、0.06、0.05、  
0.04、0.03、0.02、0.01，當胺基酸比例維持恆定，低分子  
葡萄聚糖可以因此降低至例如80.01、…80.1、80.2、  
80.3…80.8、80.9、81、82、83、84、85、86、87、88、89、…、  
89.1、89.2、89.3、…89.33、…89.4、89.5、89.6、89.7、89.8、  
89.9、…89.91、89.92、89.93、…89.97、89.98、89.99(w/w)，  
以致相對於粉末乾燥量之個別粉末成分重量之總和組成為  
100%(w/w)。藉由加入其它賦形劑或鹽，低分子葡萄聚糖、  
胺基酸/肽及/或醫藥活性物質之量可以因此調整，致使個別  
成分重量部分加至總共100%(w/w)。

如果加入之胺基酸為異白胺酸，根據另一個具體實施例  
根據本發明之粉末含有量為a)至少50%(w/w)，較佳地從55  
至98.99%(w/w)，最佳地從60至98.99%(w/w)之低分子葡萄  
聚糖量，b)5至20%(w/w)比例之異白胺酸及c)至少  
0.01%(w/w)，較佳地0.01至最大45%(w/w)之根據本發明之

醫藥活性物質，較佳地為肽/蛋白質。較佳地異白胺酸之量為粉末總固體含量之10至20%(w/w)，更佳地為12至20%(w/w)。再一次，個別成分之重量%之總和不超過100%(w/w)。本發明亦關於下列組成之粉末：85%之低分子葡萄聚糖/5%(w/w)之胺基酸或肽/10%(w/w)之醫藥活性物質(85/5/10)；(84/6/10)；(83/7/10)；(82/8/10)；(81/9/10)；(80/10/10)；(79/11/10)；(78/12/10)；(77/13/10)；(76/14/10)；(75/15/10)；(74/16/10)；(73/17/10)；(72/18/10)；(71/19/10)；(70/20/10)，醫藥活性物質之量一可以降低從10至0.01%(w/w)，例如至9.99、...9.9、9.8、9.7...9.3、9.2、9.1...9、87、6、5、4、3、2、1、...0.9、0.8、0.7、...0.66、...0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.09、0.08、0.07、0.06、0.05、0.04、0.03、0.02、0.01，而低分子葡萄聚糖之量亦可以增加至例如80.01、...80.1、80.2、80.3...80.8、80.9、81、82、83、84、85、86、87、88、89、...、89.1、89.2、89.3、...89.33、...89.4、89.5、89.6、89.7、89.8、89.9、...89.91、89.92、89.93、...89.97、89.98、89.99(w/w)，以致相對於粉末乾燥量之重量部分之總和組成100%(w/w)。因此本發明亦關於具有以下組成之粉末：80%(w/w)之低分子葡萄聚糖/19%(w/w)之異白胺酸/1%(w/w)之醫藥活性物質(80/19/1)；(80/18/2)；(80/17/3)；(80/16/4)；(80/15/5)；(80/14/6)；(80/13/7)；(80/12/8)；(80/11/9)；(80/10/10)；(70/19/11)；(70/18/12)；(70/17/13)；(70/16/14)；(70/15/15)；(70/14/16)；(70/13/17)；(70/12/18)；(70/11/19)；(70/10/20)；

(60/19/21)；(60/18/22)；(60/17/23)；(60/16/24)；(60/15/25)；  
(60/14/26)；(60/13/27)；(60/12/28)；(60/11/29)；(60/10/30)。

如果加入其它賦形劑或鹽，低分子葡萄聚糖、異白胺酸及/或醫藥活性物質之量必須隨之調整，致使個別成分依重量之量加至100%(w/w)。

本發明之另一個具體實施例係關於使用低分子葡萄聚糖及三肽於安定含醫藥活性物質，較佳地為肽、蛋白質或其混合物之粉末之用途。本說明書以實例提及有些三肽其可以與低分子葡萄聚糖一起使用已製備根據本發明之粉末。根據一個特定具體實施例，三肽係含有至少一個異白胺酸，較佳地為二個異白胺酸，或根據一個特定有利之具體實施例，係由三個異白胺酸所組成。

與此連結，本發明係關於粉末，其含有a)至少50%(w/w)，較佳地從55至98.99%(w/w)，最佳地從60至98.99%(w/w)之低分子葡萄聚糖量，b)1至20%(w/w)比例之三肽，較佳地為三異白胺酸及c)0.01至最大49%(w/w)之醫藥活性物質，較佳地為肽/蛋白質。再次地，個別固體總和不能加總至超過100%(w/w)。本發明亦關於下列組成之粉末：89%(w/w)之低分子葡萄聚糖/1%(w/w)之三肽，較佳地為含異白胺酸之三肽，最佳地為三異白胺酸/10%(w/w)之醫藥活性物質(89/1/10)；(88/2/10)；(87/3/10)；(86/4/10)；(85/5/10)；(84/6/10)；(83/7/10)；(82/8/10)；(81/9/10)；(80/10/10)；(79/11/10)；(78/12/10)；(77/13/10)；(76/14/10)；(75/15/10)；(74/16/10)；(73/17/10)；(72/18/10)或(71/19/10)，醫藥活性

物質之量也可以減少至從 10 至 0.01%，例如至 9.99、... 9.9、9.8、9.7 ... 9.3、9.2、9.1 ... 9、8、7、6、5、4、3、2、1、... 0.9、0.8、0.7、... 0.66、... 0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.09、0.08、0.07、0.06、0.05、0.04、0.03、0.02、0.01% (w/w)，因此低分子葡萄聚糖量可以增加至例如 80.01、... 80.1、80.2、80.3 ... 80.8、80.9、81、82、83、84、85、86、87、88、89、... 89.1、89.2、89.3、... 89.33、... 89.4、89.5、89.6、89.7、89.8、89.9、... 89.91、89.92、89.93、... 89.97、89.98、89.99% (w/w)，致使相對於粉末乾燥量之重量總和達 100% (w/w)。因此本發明亦關於下列組成之粉末：80% (w/w) 之低分子葡萄聚糖 / 19% (w/w) 之三肽，較佳地為三異白胺酸 / 1% (w/w) 之醫藥活性物質 (80/19/1)；(80/18/2)；(80/17/3)；(80/16/4)；(80/15/5)；(80/14/6)；(80/13/7)；(80/12/8)；(80/11/9)；(80/10/10)；(70/19/11)；(70/18/12)；(70/17/13)；(70/16/14)；(70/15/15)；(70/14/16)；(70/13/17)；(70/12/18)；(70/11/19)；(70/10/20)；(60/19/21)；(60/18/22)；(60/17/23)；(60/16/24)；(60/15/25)；(60/14/26)；(60/13/27)；(60/12/28)；(60/11/29)；(60/10/30)，三肽之量，較佳地三異白胺酸也可以減少至從 10 至 1%，例如至 9.99、... 9.9、9.8、9.7 ... 9.3、9.2、9.1 ... 9、8、7、6、5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、... 1.66、... 1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1% (w/w)，因此醫藥活性物質，較佳地為肽 / 蛋白質量可以增加至例如 30.1、30.2、30.3 ... 30.8、30.9、31、32、33、34、35、36、37、38、38.1、38.2、38.3、... 38.33、...、38.4、38.5、38.6、

38.7、38.8、38.9、... 39(w/w)，致使相對於粉末乾燥量之重量總和達100%(w/w)。當三肽的量從10減少至1 (w/w)，如此所示，低分子葡萄聚糖在粉末中之比例亦可增加。當活性物質保持恆定，例如10%(w/w)，可以製備葡萄聚糖含量為80.1、80.2、80.3 ... 80.8、80.9、81、82、83、84、85、86、87、88、88.1、88.2、88.3、... 88.33、...、88.4、88.5、88.6、88.7、88.8、88.9或89(w/w)之粉末。

根據本發明之另一個具體實施例粉末可以額外含有界面活性劑如Tween 20、40、60、80、Brij 35、泊洛尼克F 88(Pluronic F 88)及泊洛尼克F 127。較佳地使用濃度為0.01-0.1%(w/w)。特佳地為噴霧乾燥粉末，其含有低分子葡萄聚糖之賦形劑及額外之Tween 20作為界面活性劑，其較佳濃度為0.01-0.1%(w/w)。

根據本發明之另一個具體實施例亦關於醫藥組合物，其含有上述噴霧乾燥粉末之一。

#### 根據本發明之粉末之製備

本發明亦提供製備上述噴霧乾燥粉末之一之方法。此方法之特色在於含有醫藥活性物質及低分子葡萄聚糖之被噴霧之溶液/懸浮液在溫度低於200/120°C(流入/流出溫度)下噴霧，較佳地在150-185/70-95°C。根據本發明之方法於"實施方式"章節以有些實例更完整地描述。

基本上，根據本發明之粉末可以藉溶解醫藥活性物質，較佳地為肽或蛋白質形式之生物性巨分子，於水溶液中，視考慮之活性物質之溶解條件而定。通常，使用pH 3-11，

較佳地 3.5-9 之緩衝液。當製備吸入性粉末時，pH 4-7.8 之水溶液特別有利。為了確保足夠之溶解度，溶液之 pH 需小於肽/蛋白質之 pI。水溶液可以視情況地含有額外之水溶性有機溶劑，例如乙酮、酒精等。低階之酒精如甲醇、乙醇、丙醇、(正或異丙醇)等特別適合。此類混合溶劑系統通常含有在 10-20% (v/v) 之間之水溶性有機溶劑。噴霧溶液中之固體含量通常在 0.01-20% (w/w) 之間，較佳地在 0.05-10% (w/w) 之間，特佳地在 0.1-5% (w/w) 之間。本發明之範圍內，從具有 10% (w/w) 或 3.33% (w/w) 固體含量之水溶液開始製備噴霧乾燥粉末。

通常，如實例所述之賦形劑或適合之賦形劑之混合物溶解於第二個容器中 pH 3 至 11 之高度純水或適合之緩衝溶液，較佳地 3.5 至 9，特佳地 4.0 至 7.8，於第二步與活性物質溶液混合。然後溶液/懸浮液以 pH 3 至 11，較佳地 3.5 至 9，特佳地 4.0 至 7.8 之純水或適合緩衝液調整所欲之固體含量。

因此本發明係關於製備噴霧乾燥粉末之方法，其特色在於：

- a) 醫藥活性物質溶解於水溶液/懸浮液；
- b) 低分子葡萄聚糖溶解於水溶液/懸浮液；
- c) 如果活性物質及低分子葡萄聚糖溶解於不同之水溶液/懸浮液，將其一起混合；
- d) 將含有低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質之溶液/懸浮液於低於 200/120°C，較佳地為 175/95°C 之溫度噴霧。

在欲噴霧之溶液/懸浮液中相對於噴霧溶液固體含量之

低分子葡萄聚糖賦形劑含量在 50% 及 99.99%(w/w)之間，較佳地在 55% 及 99.99%(w/w)之間，最佳地在 60% 及 99.99%(w/w)之間。關於欲噴霧之溶液/懸浮液固體含量之活性物質濃度通常在 0.01 及 50%(w/w)之間，較佳地在 0.01% 及 40%(w/w)之間，最佳地在 0.01% 及 30%(w/w)之間。從根據上述知本發明粉末組成開始，技藝人士可以製備用於噴霧之溶液/懸浮液，其在噴霧後產生符合之粉末組成。

因此本發明亦關於如上述之製備噴霧乾燥粉末之方法，其特色在於欲噴霧溶液/懸浮液之固體量含有在 50 及 99.99%(w/w)之間，較佳地在 60% 及 99.99%(w/w)之間之低分子葡萄聚糖。根據本發明之另一個較佳具體實施例係關於符合之方法，其特色在於欲噴霧之溶液/懸浮液固體量含有 0.01 及 50%(w/w)之間，較佳地 0.01% 及 30%(w/w)之間，最佳地在 0.33% 及 30%(w/w)之間之醫藥活性物質。

根據本方法之另一個具體實施例，製備及噴物之噴霧溶液/懸浮液具有固體含量 a) 至少 50%(w/w)，例如在 60 至 99.99%(w/w) 之間之低分子葡萄聚糖及 b) 至少 0.01%(w/w)，較佳地在 0.01 至 50%(w/w) 之間之醫藥活性物質，較佳地為生物性巨分子，重量 % 之總和最大為 100%(w/w)。根據一個較佳之具體實施例，製備及噴物之噴霧溶液/懸浮液具有固體含量 a) 至少 60%(w/w) 之低分子葡萄聚糖，較佳地在 60 至 99.99%(w/w) 之間 b) 製備及噴霧 0.01 至 40%(w/w) 之間之醫藥活性物質，較佳地為生物性巨分子，溶液或懸浮液重量 % 之總和最大為 100%(w/w)。

符合根據上述本發明之粉末，根據另一個具體實施例，噴霧之溶液/懸浮液額外含有一或多個醫藥可接受之賦形劑及/或一或多個鹽。賦形劑較佳地為胺基酸、肽或其鹽、糖、聚醇、有機酸之鹽及/或聚合物。

較佳地噴霧溶液含有除醫藥活性物質及低分子葡萄聚糖外作為其他賦形劑之一或多個胺基酸及/或肽或蛋白質。因此本發明亦關於製備噴霧乾燥粉末之方法，其特色在於噴霧之溶液/懸浮液含有，相對於固體含量a)至少50%(w/w)，較佳地60%(w/w)之低分子葡萄聚糖，b)在1至20%(w/w)之間之至少一個胺基酸及/或至少一個肽。適合賦形劑之例子包含醫藥可接受鹽、肽及胺基酸可以在本說明書標題"根據本發明之粉末"下發現。

根據另一個較佳具體實施例，噴霧溶液亦含有除低分子葡萄聚糖外之一或多個胺基酸作為進一步之賦形劑。噴霧之溶液/懸浮液之固體含有a)至少50%(w/w)，較佳地60至98.99%(w/w)之間之低分子葡萄聚糖，b)1至20%(w/w)之胺基酸，c)及至少0.01%(w/w)之醫藥活性物質，較佳地為肽/蛋白質，例如抗體，為有利的。當固體成分總和為最大100%(w/w)，醫藥活性物質之量較佳地為0.01至最大30%(w/w)。任何一個此領域技藝人士均能夠製備此粉末及適用此重量使固體成分不超過100%(w/w)。如果醫藥活性物質量(相對於總固體含量)為例如30%(w/w)及低分子葡萄聚糖量為60%(w/w)，技藝人士知道其可以加入最大10%(w/w)之胺基酸至噴霧溶液/懸浮液。

根據另一個較佳具體實施例，噴霧溶液亦含有除低分子葡萄聚糖外之異白胺酸作為進一步之賦形劑。噴霧溶液/懸浮液之固體含有 a)至少 50%(w/w)，較佳地 60 至 89.99%(w/w) 之間之低分子葡萄聚糖，b)10 至 20%(w/w) 之異白胺酸，c) 及至少 0.01%(w/w) 之醫藥活性物質，較佳地肽/蛋白質，例如抗體，為有利的。當固體成分總和為最大 100%(w/w)，醫藥活性物質量較佳地為 0.01 至最大 30%(w/w)。任何一個此領域技藝人士均能夠製備此粉末及適用此重量使固體成分不超過 100%(w/w)。如果醫藥活性物質量(相對於總固體含量)為例如 30%(w/w) 及低分子葡萄聚糖量為 60%(w/w)，技藝人士知道其可以加入最大 10%(w/w) 之異白胺酸至噴霧溶液/懸浮液。

根據另一個較佳具體實施例，噴霧溶液亦含有除低分子葡萄聚糖外之一或多個三肽，較佳地為含異白胺酸之三肽，最佳地為三異白胺酸。噴霧溶液/懸浮液之固體含量含有 a)至少 50%(w/w)，較佳地 60 至 98.99%(w/w) 之間之低分子葡萄聚糖，b)1 至 19%(w/w) 之三肽，較佳地為三異白胺酸，c) 至少 0.01%(w/w) 之醫藥活性物質，較佳地肽/蛋白質，例如抗體，為有利的，其固體成分總和為最大 100%(w/w)。醫藥活性物質量較佳地為 0.01 至最大 39%(w/w)。任何一個此領域技藝人士均能夠製備此符合之粉末及適用此重量使固體成分不超過 100%(w/w)。如果醫藥活性物質之量(相對於總固體含量)為例如 30%(w/w) 及低分子葡萄聚糖之量為 60%(w/w)，技藝人士知道其可以加入最大 10%(w/w) 之三

肽，較佳地為三異白胺酸至噴霧溶液/懸浮液。

如前所述，製備及噴霧欲噴霧之溶液具有pH在3至11之間為有利，較佳地為3.5及9，最佳地在4.0及7.8之間。適合之緩衝液系統為技藝人士已知。通常，使用無機或有機鹽作為緩衝液系統特別有利。

典型地，每一個蛋白質或肽之最佳賦形劑及蛋白質含量由實驗而決定。為了改善粉末特徵例如分散性及流動性質，同時保持較佳的抑制凝集物性質，本發明較佳之調配物也可以含有至少一個其他賦形劑。

以傳統噴霧乾燥機完成噴霧，例如Niro A/S(Søborg、DK)、Büchi Labortechnik GmbH(Flawil、CH)等所製之裝置。噴霧乾燥最佳的條件視符合調配物之每一個個案而定，且須取決於實驗。使用之氣體典型為空氣，但是惰性氣體如氮氣或氬氣亦適用。此外，噴霧乾燥溫度，即流入溫度及流出溫度，依照使用之活性物質溫度敏感性而決定，在每一個個案視所使用之安定劑而定。50-200°C為通常之流入溫度，而流出溫度通常為30-150°C。在本發明範圍內使用流入溫度約170-185°C，流出溫度約80-100°C。然而，更高的溫度也是可能，例如流入溫度高達200°C，較佳地90-185°C，流出溫度高達120°C，較佳地90-105°C，視安定劑之量而定。噴霧一般於壓力約20-150 psi進行，較佳地於約30或40-100 psi，例如約30、40、50、60、70、80、90或100 psi。

關於Büchi噴霧機，"進液速率"通常在0.1及100 ml/min之

間，較佳地在 0.1 及 30 ml/min 之間，例如約 3 ml/min。與此有關之水流抽氣機流速為 20-40 m<sup>3</sup>/h，較佳地為 30-40 m<sup>3</sup>/h，例如 35 m<sup>3</sup>/h，噴霧速率為 0.3-2.5 m<sup>3</sup>/h，較佳地約 0.67 m<sup>3</sup>/h，已證實特別適合。

噴霧乾燥活性物質調配物，較佳地粉末蛋白質調配物，可以視情況給於第二次溫和地乾燥(後乾燥)。目的為了達成調配物中少於 2% (w/w) 之一致殘餘水含量，且因而同時改善活性物質之安定性及改善粉末性質，例如玻璃轉換溫度、流動性及分散性。後乾燥方法條件必須選擇致使活性物質之凝集物形成不會顯著增加。此特別應用於生物性巨分子之使用，例如肽/蛋白質之使用。較佳地在乾燥條件下(於低相對溼度)製備、處理及儲存噴霧乾燥粉末活性物質調配物。後乾燥方法使其可能在相對高溼度下製備及倒出粉末。令人驚訝地，本發明相關之賦形劑甚至在非較佳處理及儲存條件下安定較佳調配物中之蛋白質。

#### 噴霧乾燥之乾燥粉末調配物之性質

於本發明範圍內製備之乾燥粉末蛋白質調配物具有殘餘水分含量少於 15% (w/w)，通常少於 10% (w/w)，較佳地少於 6% (w/w)。更佳地噴霧乾燥粉末蛋白質調配物具有殘餘水分含量少於 3% (w/w)，最佳地少於 2% (w/w)，最佳地在 0.2 及 2.0% (w/w) 之間。具有低殘餘水分含量之調配物一般在打開包裝及儲存時呈現改善之安定性。此外，根據本發明之乾燥粉末蛋白質調配物顯著地具吸濕性，即其具有從環境吸收水分之傾向。為了避免此狀況，此類粉末一般包裝於容

器中，例如可排除水分之塑膠罩包裝。

此處所述賦形劑之安定效果在噴霧乾燥及保存時能夠保護蛋白質免於極端之壓力。缺少賦形劑時噴霧乾燥純蛋白質調配物形成相當大程度之凝集物。方法相關因素如熱、剪力壓力及於空氣/水介面變性在噴霧乾燥(最高至約3.7%凝集物)及隨後之後乾燥(最高至約4.0%凝集物)期間導致凝集物。由於缺少蛋白質之安定水合套(hydrate coat)，在儲存期間發生大量之凝集物形成(從約11.8至約18.9%之凝集物)。

不似純蛋白質之調配物，本發明之較佳噴霧乾燥調配物能夠在噴霧乾燥後減少凝集物形成並於不同儲存條件下保持非常低之量。由於噴霧乾燥，在較佳之調配物，僅形成約1.1至約1.4%之凝集物，相對於純蛋白質調配物之約4.0%之凝集物。較佳之調配物係為接受第二次溫和乾燥者，顯示沒有增加凝集物形成之傾向。在特別據挑戰性之儲存條件下( $40^{\circ}\text{C}$ ，相對溼度75%)，較佳之調配物(~5.1至~10.1%之凝集物)清楚地優於純蛋白質調配物(約18.9%之凝集物)及以海藻糖為賦形劑之類似參考調配物。

即使在特別不安定條件下相對地短暫儲存( $40^{\circ}\text{C}$ 、相對溼度75%一星期)，對於併入之蛋白質具有顯著安定效果之調配物，亦能在很溫和之標準儲存條件下長期安定蛋白質(例如在乾燥下約 $25^{\circ}\text{C}$ 一年)。

藉由變更噴霧乾燥條件，亦能製備粉末，其較佳地具有小於 $20\ \mu\text{m}$ 之顆粒大小(MMD)，較佳地小於 $10\ \mu\text{m}$ 。根據一

個特定較佳之具體實施例，根據本發明之顆粒具有小於 7.5  $\mu\text{m}$  之平均顆粒大小，較佳地小於 5  $\mu\text{m}$ 。特佳為具有平均顆粒大小小於 4  $\mu\text{m}$  之顆粒，更佳為小於 3.5  $\mu\text{m}$ 。一般而言，其亦可能製備具有平均顆粒大小 0.1-5  $\mu\text{m}$  之顆粒，較佳地 0.2-4  $\mu\text{m}$ 。在另一個具體實施例，非適於呼吸之顆粒如乳糖，其具有至少 40  $\mu\text{m}$  之顆粒大小，較佳地在 40 及 200  $\mu\text{m}$  之間，與符合之粉末混合。

除平均顆粒大小(MMD)之外，吸入性實質上取決於平均氣動粒徑(MMAD)。根據本發明之顆粒較佳地具有小於 10  $\mu\text{m}$  之 MMAD。更佳地小於 7.5  $\mu\text{m}$ 。特別有利的為粉末由具有小於 5.5  $\mu\text{m}$  MMAD 之顆粒所組成，較佳地小於 5  $\mu\text{m}$ ，甚至更佳地小於 4.5  $\mu\text{m}$ 。實施方式中所述之粉末可以以結合根據本發明之最佳噴霧乾燥條件及賦形劑之選擇及濃度製備符合之顆粒大小。特別是加入胺基酸及/或三肽導致改善顆粒表現，具有小於 7.5 MMAD 之吸入性顆粒比例增加，較佳地小於 5.5。藉由加入異白胺酸或三異白胺酸可以製備 FPF 超過 30% 之吸入性粉末，較佳地超過 40，更佳地超過 50，甚至更佳地超過 55% (見實施方式)。

根據本發明之粉末其特色亦在於至少 45°C 之玻璃轉換溫度，較佳地至少 50°C，更佳地至少 55°C，甚至更佳地至少 60°C。特佳之粉末具有至少 65°C 之玻璃轉換溫度。一般而言，根據本發明之含葡萄聚糖粉末之玻璃轉換溫度為 60 至 65°C。因此，本發明亦關於粉末，較佳地為噴霧乾燥粉末，其含有醫藥活性物質及低分子葡萄聚糖，其中玻璃轉換溫

度為45°C，而且，較佳地在45及70°C之間。根據另一個較佳具體實施例，玻璃轉換溫度為55°C或以上，較佳地在55及70°C之間。

#### 噴霧乾燥粉末之使用

根據本發明之粉末適合於製備醫藥組合物，較佳地為製備吸入用藥劑。

#### 根據本發明之粉末之施用

基本上，根據本發明之粉末製備可以使用所謂乾粉吸入器直接施用乾燥粉末或使用所謂噴霧機以氣霧劑形式重新構成後施用。根據本發明之可吸入性粉末亦可以先前技術已知之吸入器施用。

根據本發明之可吸入性粉末亦可以例如，使用從美國專利4570630A所述計量艙室所供應之給予單一劑量之吸入器方法，或以德國專利36 25 685A所述之其他方法施用。較佳地，根據本發明之吸入性粉末係裝入於膠囊中(以製備所謂之吸入劑)，其使用於例如WO 94/28958所述之吸入器。

適合吸入器之其他實例可見於尤其是美國專利5,458,135；美國專利5,785,049或WO 01/00263。其他適合之吸入器從WO 97/41031；美國專利3,906,950及美國專利4,013,075得知。用於乾燥粉末製備之其他分散吸入器描述於歐洲專利129 985；歐洲專利472 598；歐洲專利467 172及美國專利5,522,385。

根據本發明之吸入性粉末可以例如使用已知名稱Turbuhaler®(AstraZeneca LP)或以例如歐洲專利237 507A

揭示之吸入器施用。其他適合之吸入器為 Rotahaler® 或 Discus®(均為 GlaxoSmithKline Corp. 所製造)、Spiro™ 吸入器(Dura Pharmaceuticals)及 Spinhaler®(Fiscon)。

一個施用根據本發明之吸入劑醫藥組合物之特佳吸入器顯示於圖 12。此從膠囊吸入粉末醫藥組合物之吸入器(Handyhaler)之特徵在於一個外蓋 1 含有兩個視窗 2、一個層板 3，其中有氣體流入口及其具有濾篩蓋子 4 固定之濾篩 5，一個連接於層板 3 之吸入艙室 6，其上有裝備二個敏銳之梢栓 7 及可動計數器於彈簧 8 之壓鍵 9，以及經由軸 10 連接於外殼 1、層板 3 及蓋子 11 之咬嘴 12，使其可以輕彈開或關閉，以及調整流動阻力之氣體通過孔 13。

如果根據本發明之吸入性粉末如上述較佳用法裝填入膠囊中(吸入劑)，裝填入每一個膠囊之量應為 1 至 30 毫克。

根據本發明之粉末亦可以以含吸入性氣霧劑之推進器施用。為此，根據本發明之粉末於水溶液中重新構成。適合之溶液為此領域已知。例如，於 pH 3-11，較佳地 pH 4-9 之生理溶液重新構成粉末為有利的。於 pH 5.5-7.8 之水溶液重新構成粉末特別有利。重新構成根據本發明之粉末之溶液亦可含有安定劑、乳化劑、界面活性劑或水溶性有機溶劑形式之進一步之賦形劑。符合之物質為技藝人士所已知且敘述於例如 Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 178-184; Adler, 1998, Journal of Pharmaceutical Sciences, 88(2), 199-208。

以根據本發明重新構成粉末製備之符合之吸入性氣霧劑亦為本發明之主題。

可從先前技術得知可以用於製備根據本發明吸入氣霧劑之推進氣體。適合之推進氣體選自於碳氫化合物中，例如正丙烷、正丁烷或異丁烷及鹵化碳氫化合物如較佳地甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、環丙烷或環丁烷之氯化及氟化衍生物性。以上提及之推進氣體可以獨立或以其混合物使用。特佳之推進氣體為選自於TG11、TG12、TG134a(1,1,1,2-四氟乙烷)、TG227(1,1,1,2,3,3,3-六氟丙烷)及其混合物之鹵化烷衍生物性，推進氣體TG134a、TG227及其混合物為佳。

含有根據本發明推進氣體之吸入氣霧劑可以含有高達5%(w/w)之活性物質。根據本發明之氣霧劑含有，例如，0.002至5 wt.-%、0.01至3 wt.-%、0.015至2 wt.-%、0.1至2 wt.-%、0.5至2 wt.-%或0.5至1 wt.-%之醫藥活性物質。具有此範圍活性物質濃度之吸入性氣霧劑可以藉由在符合溶劑量中製備根據本發明粉末之控制重新構成。

根據本發明上述提及之推進器驅動吸入氣霧劑，其可以使用此領域所知之吸入器(MDIs=定量吸入器，metered dose inhaler)施用。此處可提供之參考為Ventolin®(Ventolin Pharmacy)或美國專利5,32,094或美國專利5,672,581所述之吸入器。因此，在另一方面，本發明係關於前述推進器驅動形式之醫藥組合物結合一或多個適合施用這些氣霧劑之吸入器。此外，本發明係關於吸入器，其特徵在於其含有根據本發明上述之含推進氣體之氣霧劑。

本發明亦關於卡匣，其安裝有適合之閥門可以使用於適合之吸入器，且其含有上述根據本發明之含推進氣體之吸入氣霧劑之一。適合之卡匣及以含有根據本發明之推進氣體裝填入卡匣之方法可從先前技術得知。

根據本發明之粉末亦可以重新構成於無推進器之吸入性溶液或懸浮液。符合之無推進器之吸入性溶液含有例如水或酒精，較佳地為乙醇溶劑，視情況地為混合水溶劑之乙醇溶劑。若為水/乙醇溶劑混合物，乙醇相較於水之相對比例不限制但是最大值較佳地為高達乙醇容量之百分之七十，更特定地為高達容量之百分之六十。剩餘之容量以水補足。上述之共溶劑及/或其他賦形劑亦可以加入至根據本發明之無推進器吸入性溶液。較佳之共溶劑為含有羥基基團或其他極性基團者，例如酒精-特定地為異丙基酒精、乙二醇-特定地為丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇醚、甘油、聚氧乙醚酒精及聚氧乙醚之酸酯。在文中賦形劑及添加劑之術語係指任合醫藥可接受物質，其非活性物質，但其可以與活性物質或物質調配於藥理適合之溶劑以改善活性調配物之品質特性。較佳地，這些物質不具藥理效用或者，與所要治療結合後，沒有可以看到的或至少沒有不要的藥理效果。賦形劑及添加劑包含，除上述之外，例如，界面活性劑如大豆卵磷脂、油酸、山梨醇酯(sorbitan ester)，如聚山梨醇酯、聚乙烯吡咯烷酮、其它安定劑、錯合劑、抗氧化劑及/或防腐劑，其保證或延長完成之醫藥調配物、調味劑、維他命及/或其他此領域已知之添加劑之保

存期。添加物亦包括藥理可接受鹽例如氯化鈉作為等張劑。較佳之賦形劑包括抗氧化劑例如抗壞血酸，例如，其條件為尚未使用於調整pH、維他命A、維他命E、生育酚及類似維他命及身體內產生之維他命原。防腐劑可以用於保護調配物免於致病原之污染。適合之防腐劑為此領域已知，特定為氯化十六烷基啶、氯化苯二甲羶銨或苯甲酸或苯甲酸鹽例如從先前技術已知濃度之苯甲酸鈉。上述所提供之防腐劑較佳存在於至高50 mg/100 ml之濃度，更佳地在5及20毫克/100毫升之間。因此，本發明亦包含無推進器之吸入性氣霧劑，其以根據本發明重新構成之粉末製備。

施用根據本發明之無推進器吸入性溶液特別使用之吸入器種類，其能夠在幾秒內噴霧治療劑量之液體調配物，以產生適合治療性吸入之氣霧劑。在本發明之範圍內，較佳之吸入器為少於100  $\mu\text{l}$ 之量者，較佳地少於50  $\mu\text{l}$ ，更佳地在10及30  $\mu\text{l}$ 之間之活性物質，其能夠在一次噴霧動作形成平均顆粒大小小於20  $\mu\text{m}$ ，較佳地小於10  $\mu\text{m}$ 之氣霧劑，致使氣霧劑之吸入部分符合治療有效量。

此類無推進器裝置給予定量之供吸入液體醫藥組合物描述於例如國際專利申請案WO 91/14468及WO 97/12687(參見特別為圖6a及6b)。在本發明範圍內特別對包含相關敘述之WO 97/12687對應之圖6a及6b作為參考資料。在彼所述之噴霧器(裝置)亦知為名稱Respimat®(Boehringer Ingelheim Pharma)。因為其圓柱形狀及小於9至15公分長及2至4公分寬之便利大小，此裝置可以讓病人隨時攜帶。霧化器使用

通過小噴嘴之高壓噴霧特定容量之醫藥調配物以產生吸入性氣霧劑。

較佳之霧化器本質上由上蓋部分、幫浦蓋、噴嘴、鎖機制、彈簧蓋、彈簧及儲存容器所組成，其特色在於

- 幫浦蓋固定於上蓋部分且包括一端為有噴嘴及噴嘴裝置之噴嘴體，
- 具有閥門體之中空活塞，
- 動力啟動凸緣，中空活塞固定於其中且其位於上蓋部分，
- 位於上蓋部分之上鎖機制，
- 含有彈簧之彈簧蓋，其以旋轉軸承方式旋轉架置於上蓋部分，
- 下蓋部分，其以軸向安裝於彈簧蓋。

具有閥門體之中空活塞符合於WO 97/12687揭示之裝置。其部分突出於幫浦蓋之汽缸，且於汽缸內部為軸向移動性。尤其是圖1至4，特別為圖3，及說明書之相關部分作為參考資料。當彈簧啟動時，具閥門體之中空活塞發揮5至60 Mpa(約50至600巴)，較佳地10至60 Mpa(約100至600巴)其高壓端之壓力於液體，計量之活性物質溶液上。容量10至50  $\mu\text{l}$ 為佳，容量10至20  $\mu\text{l}$ 為特佳，而每次噴霧容量15  $\mu\text{l}$ 為特佳。

閥門體較佳地架置於面對閥門體之中空活塞末端。

噴嘴體中之噴嘴較佳地為微構造，即以微技術製造。微構造噴嘴體於例如WO-94/07607揭示；在此作為此說明書之參考資料，特別為其揭示之圖1及相關敘述；噴嘴體由例如

緊密接合一起之兩片玻璃及/或矽所組成，其中至少一個具有一或多個微構造之管道，其連接噴嘴之進口端至噴嘴出口端。在噴嘴出口端有至少一個圓形或非圓形之開口，其為2至10  $\mu\text{m}$ 深，5至15  $\mu\text{m}$ 寬，深度較佳地為4.5至6.5  $\mu\text{m}$ ，而長度較佳地為7至9  $\mu\text{m}$ 。在複數之噴嘴開口，較佳地為二個，噴嘴體中噴嘴之噴霧方向可以互相平行延伸或可以於噴嘴開口方向互相地傾斜。在具有至少兩個噴嘴開口之噴嘴體，再在開口端噴霧方向可以互相傾斜20至160°之角度，較佳地60至150°，最佳地80至100°。噴嘴開口較佳之排列間隔為10至200  $\mu\text{m}$ ，更佳地為10至100  $\mu\text{m}$ ，最佳地為30至70  $\mu\text{m}$ 。50  $\mu\text{m}$ 之間隔為最佳。

噴霧方向將因此在噴嘴開口附近相交。

液體醫藥製備物壓出噴嘴體之進入壓力高達600巴，較佳地200至300巴，其通過噴嘴開口霧化成吸入性氣霧劑。較佳之氣霧劑顆粒或小滴大小至高達20  $\mu\text{m}$ ，較佳地3至10  $\mu\text{m}$ 。

上鎖機制含有彈簧，較佳地為圓筒狀螺旋壓縮彈簧，作為儲存機械能量。作用於動力啟動凸緣之彈簧作為啟動構件，其移動取決於鎖構件之位置。動力啟動凸緣之移動以上方及下方停止精確地限制。彈簧較佳地藉由外部轉矩經由動力增加齒輪加以偏壓，例如螺旋驅動齒輪，外部轉矩之產生為上蓋部分對下蓋部分之彈簧蓋旋轉。在此，上蓋部分及動力啟動凸緣具有單一或多重V形齒輪。

具有嚙合鎖表面之鎖裝置環狀排列於動力啟動凸緣周

圍。其由，例如，塑膠或金屬環組成，其天性完全彈性地可變形。此環排列於霧化器軸右角之平面，彈簧偏壓後，鎖構件之鎖表面移至動力啟動凸緣之路徑，避免彈簧鬆開。鎖構件以按鍵方式啟動。啟動按鍵連接或接合於鎖構件。為啟動鎖機制，啟動按鍵對環形平面平行移動，較佳地進入噴霧器；導致可變形的環在環形平面變形。詳細鎖機制之構造在WO 97/20590。

將下蓋部分以彈簧蓋軸向壓，覆蓋底座、軸之傳動裝置及液體儲存容器。

當啟動霧化器，上蓋部分相對於下蓋部分旋轉，下蓋部分帶著彈簧蓋。彈簧因此壓縮且以螺旋驅動齒輪方式加以偏壓，鎖機制自動啮合。旋轉角度較佳地為360度之全數字部分，如180度。對彈簧施以偏壓之同時，上蓋部分之動力啟動部分沿著所給距離移動，中空活塞撤回幫浦蓋之圓筒中，因此有些液體從儲存容器吸出並進入噴嘴前方之高壓艙室。

若要，許多含有欲霧化液體之可置換儲存容器可以一個接著一個推入霧化器接續使用。儲存容器含有根據本發明所製備之水狀氣霧劑。

霧化程序以溫和地壓啟動按鍵開始。因此鎖機制開啟動力啟動構件之路徑。施偏壓之彈簧將活塞推入幫浦蓋之圓筒。液體以霧化形式離開霧化器之噴嘴。

更詳細之構造揭示於PCT申請案WO 97/12683及WO 97/20590，其內容在此作為參考資料。

霧化器(噴霧器)之元件以適合其目的之材料製造。噴霧器之外殼及，若操作允許，連同其他部分較佳地以塑膠製造，例如以射出成形。為醫學目的，使用生理安全材質。

WO 97/12687之圖6a/b，包含再次在此作為參考資料之相關敘述，顯示符合之霧化器(Respimat®)。其特別適合施用無推進器之根據本發明之吸入性氣霧劑。

WO 97/12687之圖6a顯示在彈簧緊繩下之噴霧器之縱向切面，WO 97/12687之圖6b顯示彈簧鬆弛之霧化器之縱向切面。上蓋部分(51)含有幫浦蓋(52)，其末端為霧化器噴嘴裝置支架(53)。支架上為噴嘴體(54)及濾篩(55)。固定於鎖鉗緊機制動力啟動凸緣(56)之中空活塞(57)部分突出於幫浦蓋之圓筒。在其末端中空活塞帶著閥門體(58)。中空活塞以襯墊(59)密封。上蓋部分內部為終止處(60)，當彈簧鬆弛時動力啟動凸緣在此停止。位於動力啟動凸緣上為終止處(61)，當彈簧緊縮時動力啟動凸緣在此停止。彈簧緊縮後，鎖構件(62)於上蓋部分之終止處(61)及支架(63)間滑動。啟動按鍵(64)連接於鎖構件。上蓋部分結束於咬嘴(65)，以可移動保護蓋(66)關住。有壓縮彈簧(68)之彈簧蓋(67)以輕接架(69)旋轉裝置於上蓋部分，且為旋轉軸承。下蓋部分(70)被彈簧蓋所推。彈簧蓋內部為可置換之欲霧化液體(72)之儲存容器(71)。儲存容器以塞子(73)關住，透過它中空活塞突入儲存容器內，將其末端浸入液體(活性物質溶液之供應)。機械計數器之軸(74)裝置於彈簧蓋外面。驅動活塞(75)位於面向上蓋部分之軸之末端。軸上為滾球(76)。

如果根據本發明之調配物使用上述(Respimat®)方法噴霧，所有吸入器(一次噴霧)驅動噴出量之至少97%，較佳地至少98%，應符合定義之量，其具有不超過25%，較佳地20%之耐受量範圍。較佳地，在5及30 mg之間，更佳地在5及20 mg之間之調配物以每一次噴霧定義量傳送。

然而，根據本發明之調配物亦可以使用上述以外之吸入器噴霧，例如高速氣流吸入器或其他常備之霧化器。

因此，在另一方面，本發明係關於在上文中描述無推進器吸入性溶液或懸浮液之醫藥組合物，結合適合施用這些調配物之裝置，較佳地結合Respimat®。較佳地本發明係針對無推進器吸入性溶液或懸浮液，其含有根據本發明粉末之一，結合已知Respimat®裝置。此外本發明係關於吸入用之上述裝置，較佳地Respimat®，其特徵在於其含有上述根據本發明之無推進器吸入性溶液或懸浮液。

根據本發明，含有在此敘述之根據本發明粉末之一之吸入性溶液於單一製劑中為佳。

根據本發明之無推進器吸入性溶液或懸浮液可以為濃縮劑或立即可用之無菌吸入性溶液或懸浮液，及設計使用於Respimat®之上述溶液及懸浮液之形式。立即可用之調配物亦可以從濃縮劑製得，例如，藉由添加等張食鹽溶液，與適合施用這些溶液之裝置併用，其特徵在於此裝置為能量操作之固定或攜帶型噴霧器，其藉由超音波或凡裘力(Venturi)原理或其他方法之壓縮空氣方法產生吸入性氣霧劑。

因此，在另一方面，本發明係關於前述無推進器吸入溶液或懸浮液形式之醫藥組合物，其採用濃縮劑形式或立即可用之無菌調配劑，結合適合施用這些溶液之裝置，其特徵在於此裝置為能量操作獨立型或攜帶型之噴霧器，其藉由超音波或凡裘力原理或其他方法之壓縮空氣方法產生吸入性氣霧劑。

其他吸入重新構成氣霧劑之適合噴霧器為 AERx™ (Aradigm)、Ultravent®(Mallinkrodt) 及 Aconll®(Maquest Medical Products)。

### 【實施方式】

設備及方法

材料：

使用具有分子量約 148 kDa 之人類化單株抗體作為 IgG1。此抗體從鼠類抗體所衍生，其中鼠類抗體之互補決定區已轉移至人類免疫球蛋白結構。產生具有 95% 人類內容及 5% 鼠類內容之嵌合抗體。抗體以鼠類骨髓瘤細胞株表現。細胞以切向流式微濾法 (Tangential Flow Microfiltration) 移除，無細胞溶液以各種層析方法純化。其他步驟包含核酸酶處理，於低 pH 及奈米過濾法 (nanofiltration) 處理。含有抗體之大量溶液含有 25 mM 組胺酸及 1.6 mM 甘胺酸作為緩衝液，而且以透析法濃縮至約 100 毫克/毫升，以製備噴霧乾燥用之溶液。製備噴霧溶液之大量溶液含有 0.8% 凝集物。完成之藥劑可以儲存於 2-8°C 至少兩年。具有平均分子量約 1000 Da 之低分子葡萄聚糖 1 或葡萄聚糖 1000 從瑞典

Amersham Biosciences AB，Uppsalla取得。海藻糖從德國 Georg Breuer GmbH取得。L-異白胺酸從德國 Sigma-Aldrich Chemie GmbH取得。三異白胺酸從德國 Iris Biotech GmbH 取得。135500 U/毫克之雞白蛋白溶菌酶(lysozyme)從德國 SERVA Electrophoresis GmbH取得。合成鮭魚降血鈣素(calcitonin)從德國 Biotrend Chemikalien GmbH取得。

#### 布氏(Büchi)B-290噴霧乾燥

使用 Messrs Büchi Labortechnik(AG，CH)製造之布氏迷你噴霧乾燥機B-290完成噴霧乾燥。調配物之噴霧乾燥主要以"噴霧乾燥手冊"第5版，K. Masters、John Wiley及 Sons Inc.，NY，NY(1991)所述進行：

噴霧乾燥機由加熱系統、過濾器、抽氣機、乾燥塔、旋風機、測量流入及流出溫度之溫度感應器及收集器所組成。欲噴霧之溶液以蠕動幫浦方式唧入二物質(two-substances)噴嘴。在那裡，使用壓縮空氣將溶液霧化成小滴。使用加熱空氣完成噴霧塔中之乾燥，加熱空氣係藉抽氣機方式以直接氣流方法抽取通過噴霧塔。在通過旋風機之後之收集器收集產物。

使用兩種不同之旋風機：

• 旋風機I：布氏旋風機 (產品編號4189)

• 旋風機II：布氏高效氣旋旋風機 (產品編號46369)

噴霧溶液之固體含量為50 ml中10%(w/v)，300 ml中3.33%(w/v)，600 ml中3.33%(w/v)。流入溫度約170至185°C，進液速率約3 ml/min，抽氣機流速為35 m<sup>3</sup>/h，噴霧器流速

為  $0.67 \text{ m}^3/\text{h}$ 。產生流出溫度約  $80\text{-}95^\circ\text{C}$ 。

X光繞射法(廣角X光繞射法(WAXS))：

為確定乾燥樣品之結晶形，以 Seifert X光繞射儀 XRD 3000 TT(Messrs Seifert, Ahrensburg, DE)於  $22^\circ\text{C}$  之控制溫度之艙室研究樣品。X光管銅陽極，具有  $\lambda=0.15418 \text{ mm}$  之 Cu-K $\alpha$  輻射(鎳主要過濾)於  $40 \text{ kV}$  陽極電壓及  $30 \text{ mA}$  電流強度下操作。樣品盤置於此裝置後，在每一角度  $2\text{秒}$  測量時間，掃描速率  $2\theta=0.05^\circ$ ，從  $5$  至  $40^\circ$  範圍測量樣品。

以 SC 1000V 偵測器上之 ScanX-Rayflex 應用，3.07 版 XRD 3000(掃描)設備或 Rayflex 2.1 版，1996(分析)取得粉末繞射圖。

大小排除層析(Size exclusion chromatography, SEC- HPLC)

a) 溶解之 IgG1 蛋白質凝集物

使用 SEC-HPLC 定量重新構成粉末中之 IgG1 蛋白質凝集物。以 Messrs Agilent 製造之 HP1090 進行 SEC-HPLC。用於分離之管柱為 Messrs Tosoh Biosep(Tosoh Bioscience, Stuttgart, DE) 製造之 TSK3000SWXL 管柱( $300 \times 7.8 \text{ mm}$ )。使用之洗提液為由  $0.1 \text{ M}$  磷酸氫二鈉二水合物、 $0.1 \text{ M}$  硫酸鈉所組成之緩衝液，將其去水並以  $85\%$  鄰-磷酸調整至 pH 6.8。放入之樣品量為  $25 \mu\text{l}$ ， $2\text{-}10 \text{ mg/ml}$  之蛋白質濃度。使用 Messrs Agilent 製造之兩極真空管陣列偵測器於  $280 \text{ nm}$  偵測蛋白質。使用 Agilent 製造之 Chemstation 軟體評估層析圖形。

b) 溶解之降血鈣素蛋白質凝集物

為定量重新構成粉末中之降血鈣素蛋白質凝集物，進行 SEC-HPLC。使用 Messrs Agilent 製造之 HP1100 進行 SEC-HPLC。用於分離之管柱為 Messrs Tosoh Biosep(Tosoh Bioscience, Stuttgart, DE)製造之 TSK3000SWXL 管柱(300 × 7.8 mm)。使用之洗提液為由 pH 約為 6 之 0.25M 硫酸鈉所組成之緩衝液(Windisch 等人，1997)。放入之樣品量為 20 μl，0.5-2 mg/ml 之蛋白質濃度。使用 Messrs Agilent 製造之 UV 偵測器於 210 nm 偵測蛋白質。使用 Agilent 製造之 Chemstation 軟體評估層析圖形。

c) 溶菌酶殘餘單體含量

為定量重新構成溶菌酶調配物中之溶菌酶殘餘單體含量，進行修飾之 SEC-HPLC(van de Weert, 2000)。使用 Messrs Agilent 製造之 HP1100 進行 SEC-HPLC。用於分離之管柱為 Messrs Tosoh Biosep(Tosoh Bioscience, Stuttgart, DE)製造之 TSK2000SWXL 管柱(300 × 7.8 mm)。使用之洗提液為由 0.05 M 磷酸氫二鈉二水合物、0.2 M 氯化鈉所組成之緩衝液，以 85% 邻-磷酸調整至 pH 7.0。放入之樣品量為 25 μl，2-10 mg/ml 之蛋白質濃度。使用 Messrs Agilent 製造之 UV 偵測器於 280 nm 偵測蛋白質。使用 Agilent 製造之 Chemstation 軟體評估層析圖形。

為評估調配物，以下列方法定量剩餘之溶解單體。首先，使用濃度為 2.5 mg/ml、5.0 mg/ml 及 10 mg/ml 之溶菌酶標準溶液劃校正線。單體尖峰之 AUC 以相關於對應研究之標準溶液中溶菌酶濃度來研究。

使用校正線計算所研究之各種溶菌酶調配物之殘餘單體含量。調配物之殘餘單體含量愈高，蛋白質安定性愈佳。  
測定顆粒大小(MMD)

使用 Messrs Sympatech GmbH(Clausthal-Zellerfeld, DE) 製造之 Sympatech Helos 測定顆粒之質量中位數直徑或平均顆粒大小。測量原則基於雷射繞射，使用氦氖雷射。以氣體壓力 2 巴分散 1-3 mg 之粉末，通過傅立葉鏡(Fourier lens, 50 mm)前之平行雷射束。使用夫琅和費模式(Fraunhofer model)評估顆粒大小分布。對每一顆粒進行測量。

#### 質量中位數直徑(MMAD)及微細顆粒級分(FPF)

為測量，12-18 mg 粉末轉移至硬明膠膠囊中(3 號大小)並置於 HandiHaler(Messrs Boehringer Ingelheim 製造之粉末吸入器)。使用轉接器將 HandiHaler 連接至測量裝置之衝擊器(imactor)流入口之 USP EP/入口，粉末以引入時間 6.15 秒，39.0 l/min 之速率傳送。空氣產生量以外接控制牆方式控制。每一種粉末至少測量 3 個膠囊。

使用 Messrs TSI Inc., MN, USA 之 APS 3321 與衝擊器流入口 3306 連接同時測量氣動粒徑(MMAD)，藉由使用單步驟衝擊器測量飛行時間及微細顆粒級分(FPF)(有效之區分粒徑(Cut Off Diameter)在 39 L/min : 5.0  $\mu\text{m}$ )。經由 EP/USP 入口或樣品吸入口排出後，粉末到達細微毛細管，於此在等動力條件下可以移除 0.2% 之粉末以測量飛行時間。毛細管通過兩個雷射束後測量飛行時間，其偵測類似於光障礙之一定距離之飛行時間。因此，得到一數字分布，其轉換為

質量分布且轉換為質量中位數氣動粒徑(MMAD)。

剩餘 99.8% 通過毛細管之粉末族群使用單步驟衝擊器分離。級分大於 5.0  $\mu\text{m}$  因為質量慣性沉澱於衝擊器之擋版。微細顆粒級分(FPF)跟隨著氣流而最終地沉澱在深的過濾器上。微細顆粒級分以重量測定法測定。微細顆粒級分由相對於使用粉末總量之沉澱於過濾器之粉末量計算而來，即，每一膠囊秤出之粉末。

#### 殘餘水含量

乾燥產物之殘餘水含量以電量計滴定法測定(Metrohm 737 KF Coulometer with 703 titration stand, Germany)。為測量，於甲醇中溶解或分散粉末(Hydranal-Methanol dry, VWR/Merck Eurolab)。Metrohm 電量計之測量溶液(Hydranal-Coulomat solution, VWR/Merck Eurolab)於測量開始時調整，即，測量溶液校正至零水含量。樣品注入滴定槽並測量。

#### 測定安定性

在噴霧乾燥後研究粉末之不同安定性。在 IgG1 及降血鈣素之例子，使用蛋白質凝集物之百分比量於測量調配物之安定性。在溶菌酶之例子，使用殘餘單體含量之百分比量於測量調配物之安定性。本發明所描述之創新賦形劑與純蛋白質調配物比較，且視情況地以類似之海藻糖調配物作為參考。偵測任何凝集物之分析以有效之有 UV 偵測器之大小排除層析法(SEC-HPLC)進行。為此，前處理之粉末首先於純水中重新構成(pH 6 至 8)。研究所選擇之調配物於約 40°C 及

約 75% 相對溼度 ( $40^{\circ}\text{C}$ , 75% rh) 在打開之玻璃瓶開放儲存一星期後之安定性(強制儲存安定性)。

選擇之調配物在噴霧乾燥及真空乾燥後，在密封玻璃瓶氮氣下儲存於  $2\text{-}8^{\circ}\text{C}$ 、 $25^{\circ}\text{C}$  及  $40^{\circ}\text{C}$ 。在一、三、六及十二個月後移走調配物並測試其安定性(超過一年之安定性)。

### 實例 1

#### 噴霧乾燥 10%(w/v) IgG1 調配物

濃度約 109 mg/ml 之純 IgG1，調配於甘胺酸組胺酸緩衝液，pH 6(見材料)，以去礦物質水(pH 約 7.5)稀釋至 100 mg/ml 之含量，並在上述沒有任何其他賦形劑之下使用旋風機 I 噴霧乾燥。溶液之容量為 50 ml。凝集物含量依上所述研究。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約 18.9% 之凝集物。

#### 噴霧乾燥含有 9%(w/v) 海藻糖 1%(w/v) IgG1 之調配物

4.5 g 海藻糖溶解於約 40 ml 去礦物質水中(pH 約 7.5)。接著，加入濃度約 109 mg/ml 之約 4.6 ml 純 IgG1，調配於甘胺酸組胺酸緩衝液 pH 6(見材料)且以去礦物質水(pH 約 7.5)稀釋至 50 ml 之容量。所得到之溶液含有約 9%(w/v) 之賦形劑或基質及 1%(w/v) 之蛋白質，如上所述使用旋風機 I 噴霧乾燥。凝集物含量依上所述研究。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約 12.6% 之凝集物。

#### 噴霧乾燥含有 9%(w/v) 葡萄聚糖<sub>1000</sub> 1%(w/v) IgG1 之調配物

4.5 g 葡萄聚糖<sub>1000</sub> 溶解於約 40 ml 去礦物質水中(pH 約 7.5)。接著，加入濃度約 109 mg/ml 之約 4.6 ml 純 IgG1，調配

於甘胺酸組胺酸緩衝液 pH 6(見材料)且以去礦物質水(pH約 7.5)稀釋至 50 ml 之容量。所得到之溶液含有約 9%(w/v)之賦形劑或基質及 1%(w/v)蛋白質，如上所述使用旋風機 I 噴霧乾燥。凝集物含量依上所述研究。得到以下凝集物含量用於儲存安定性。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約 5.1% 之凝集物。

噴霧乾燥含有 2.00%(w/v)葡萄聚糖<sub>1000</sub> 1.33%(w/v)IgG1 之調配物  
3.0 g 葡萄聚糖<sub>1000</sub> 溶解於約 120 ml 去礦物質水中(pH 約 7.5)。接著，加入濃度約 102.8 mg/ml 之約 19.5 ml 純 IgG1，調配於甘胺酸組胺酸緩衝液 pH 6(見材料)且以去礦物質水(pH 約 7.5)稀釋至 150 ml 之容量。所得到之溶液含有約 2.0%(w/v)之賦形劑或基質及 1.33%(w/v)蛋白質，如上所述使用旋風機 II 噴霧乾燥。凝集物含量依上所述研究。得到以下凝集物含量用於儲存安定性。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約 11.1% 之凝集物。

## 實例 2

噴霧乾燥含有 8%(w/v)海藻糖 1%(w/v)L-異白胺酸  
1%(w/v)IgG1 之調配物

4 g 海藻糖及 0.5 g L-異白胺酸溶解於超音波槽之約 40 ml 去礦物質水中(pH 約 7.5)。接著，加入濃度約 109 mg/ml 之約 4.6 ml 純 IgG1，調配於甘胺酸組胺酸緩衝液 pH 6(見材料)且以去礦物質水(pH 約 7.5)稀釋至 50 ml 之容量。所得到之溶液含有約 9%(w/v)之賦形劑或基質及 1%(w/v)蛋白質，如上所述使用旋風機 I 噴霧乾燥。凝集物含量依上所述研究。得到

以下凝集物含量用於儲存安定性。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約22.2%之凝集物。

噴霧乾燥含有8%(w/v)葡萄聚糖<sub>1000</sub> 1%(w/v)L-異白胺酸  
1%(w/v)IgG1之調配物

4 g葡萄聚糖<sub>1000</sub>及0.5 g L-異白胺酸溶解於超音波槽之約40 ml去礦物質水中(pH約7.5)。接著，加入濃度約109 mg/ml之約4.6 ml純IgG1，調配於甘胺酸組胺酸緩衝液pH 6(見材料)且以去礦物質水(pH約7.5)稀釋至50 ml之容量。所得到之溶液含有約9%(w/v)之賦形劑或基質及1%(w/v)蛋白質，如上所述使用旋風機I噴霧乾燥。凝集物含量依上所述研究。得到以下凝集物含量用於儲存安定性。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約10.1%之凝集物。在第二大之混合物，在相同之條件下噴霧乾燥類似調配物(20 g固體及200 ml容量)。凝集物含量依上所述研究。在儲存於40°C 12個月後(一年安定性)，重新構成粉末之溶液含有約2.5%之凝集物。在儲存於25°C 3個月後(3個月安定性)，重新構成粉末之溶液含有約2.2%之凝集物。在儲存於2-8°C 3個月後(3個月安定性)，重新構成粉末之溶液含有約2.0%之凝集物。測量所得粉末之MMD、MMAD及FPF。粉末之MMD以上所述測定。粉末之MMD為5.11 μm。粉末之MMAD及FPF以上所述測定。MMAD為6.8 μm，微細顆粒級分為34.8%，相對於置於膠囊中之粉末重。

噴霧乾燥含有2.833%(w/v)葡萄聚糖<sub>1000</sub>、0.166%(w/v)  
L-異白胺酸、0.33%(w/v)IgG1之調配物

8.5 g 葡萄聚糖<sub>1000</sub>及 0.5 g L-異白胺酸溶解於超音波槽之約 280 ml 去礦物質水中 (pH 約 7.5)。接著，加入濃度約 102.8 mg/ml 之約 9.7 ml 純 IgG1，調配於甘胺酸組胺酸緩衝液 pH 6 (見材料) 且以去礦物質水 (pH 約 7.5) 稀釋至 300 ml 之容量。所得到之溶液含有約 3% (w/v) 之賦形劑或基質及 0.33% (w/v) 蛋白質，如上所述使用旋風機 II 噴霧乾燥。

凝集物含量依上所述研究。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約 6.3% 之凝集物。粉末之 MMD 以上所述測定。粉末之 MMD 為 2.98 μm。粉末之 MMAD 及 FPF 以上所述測定。MMAD 為 5.3 μm，微細顆粒級分為 35.2%，相對於置於膠囊中之粉末重。

#### 噴霧乾燥含有 2.66% (w/v) 葡萄聚糖<sub>1000</sub>、0.33% (w/v) L-異白胺酸、0.33% (w/v) IgG1 之調配物

8.0 g 葡萄聚糖<sub>1000</sub>及 1 g L-異白胺酸溶解於超音波槽之約 280 ml 去礦物質水中 (pH 約 7.5)。接著，加入濃度約 102.8 mg/ml 之約 9.7 ml 純 IgG1，調配於甘胺酸組胺酸緩衝液 pH 6 (見材料) 且以去礦物質水 (pH 約 7.5) 稀釋至 300 ml 之容量。所得到之溶液含有約 3% (w/v) 之賦形劑或基質及 0.33% (w/v) 蛋白質，如上所述使用旋風機 II 噴霧乾燥。

凝集物含量依上所述研究。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約 7.1% 之凝集物。在儲存於 40°C 12 個月後 (一年安定性)，重新構成粉末之溶液含有約 3.3% 之凝集物。在儲存於 25°C 12 個月後 (一年安定性)，重新構成粉末之溶液含有約 2.3% 之凝集物。在儲存於 2-8°C 12 個月後 (一年安定

性)，重新構成粉末之溶液含有約 1.9 % 之凝集物。粉末之 MMD 以上所述測定。粉末之 MMD 為  $2.75 \mu\text{m}$ 。粉末之 MMAD 及 FPF 以上所述測定。MMAD 為  $5.3 \mu\text{m}$ ，微細顆粒級分為 39.2%，相對於置於膠囊中之粉末重。

噴霧乾燥含有 2.33% (w/v) 葡萄聚糖<sub>1000</sub>、0.66% (w/v)

#### L-異白胺酸、0.33% (w/v) IgG1 之調配物

7.0 g 葡萄聚糖<sub>1000</sub> 及 2 g L-異白胺酸溶解於超音波槽之約 280 ml 去礦物質水中 (pH 約 7.5)。接著，加入濃度約 102.8 mg/ml 之約 9.7 ml 純 IgG1，調配於甘胺酸組胺酸緩衝液 pH 6 (見材料) 且以去礦物質水 (pH 約 7.5) 稀釋至 300 ml 之容量。所得到之溶液含有約 3% (w/v) 之賦形劑或基質及 0.33% (w/v) 蛋白質，如上所述使用旋風機 II 噴霧乾燥。

凝集物含量依上所述研究。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約 10.6% 之凝集物。粉末之 MMD 以上所述測定。粉末之 MMD 為  $2.71 \mu\text{m}$ 。粉末之 MMAD 及 FPF 以上所述測定。MMAD 為  $5.1 \mu\text{m}$ ，微細顆粒級分為 36.4%，相對於置於膠囊中之粉末重。

#### 實例 3

噴霧乾燥含有 2.66% (w/v) 葡萄聚糖<sub>1000</sub>、0.33% (w/v) 三異白胺酸及 0.33% (w/v) IgG1 之調配物

16.0 g 葡萄聚糖<sub>1000</sub> 及 2 g 三異白胺酸溶解於超音波槽之約 560 ml 去礦物質水中 (pH 約 7.5)。接著，加入濃度約 96.55 mg/ml 之約 20.7 ml 純 IgG1，調配於甘胺酸組胺酸緩衝液 pH 6 (見材料) 且以去礦物質水 (pH 約 7.5) 稀釋至 600 ml 之容量。

所得到之溶液含有約 3%(w/v)之賦形劑或基質及 0.33%(w/v)蛋白質，如上所述使用旋風機 I 噴霧乾燥。

凝集物含量依上所述研究。在儲存於 40°C 3 個月後(3 個月安定性)，重新構成粉末之溶液含有約 3.2% 之凝集物。在儲存於 25°C 3 個月後(3 個月安定性)，重新構成粉末之溶液含有約 1.2% 之凝集物。在儲存於 2-8°C 3 個月後(3 個月安定性)，重新構成粉末之溶液含有約 0.9% 之凝集物。在儲存於 40°C 12 個月後(一年安定性)，重新構成粉末之溶液含有約 7.3% 之凝集物。在儲存於 25°C 12 個月後(一年安定性)，重新構成粉末之溶液含有約 2.0% 之凝集物。在儲存於 2-8°C 12 個月後(一年安定性)，重新構成粉末之溶液含有約 1.3% 之凝集物。粉末之 MMAD 及 FPF 以上所述測定。MMAD 為 4.6 μm，微細顆粒級分為 55.7%，相對於置於膠囊中之粉末重。

噴霧乾燥含有 2.66%(w/v) 葡萄聚糖<sub>1000</sub>、0.33%(w/v) 三異白胺酸及 0.33%(w/v) IgG1 之調配物

8.0 g 葡萄聚糖<sub>1000</sub> 及 1 g 三異白胺酸溶解於超音波槽之約 280 ml 去礦物質水中(pH 約 7.5)。接著，加入濃度約 96.55 mg/ml 之約 10.36 ml 純 IgG1，調配於甘胺酸組胺酸緩衝液 pH 6(見材料)且以去礦物質水(pH 約 7.5)稀釋至 300 ml 之容量。所得到之溶液含有約 3%(w/v) 之賦形劑或基質及 0.33%(w/v) 蛋白質，如上所述使用旋風機 II 噴霧乾燥。不測量安定性是因調配物與上面緊接著敘述者完全相同。使用不同的旋風機對於蛋白質安定性沒有影響。粉末之 MMD 以上所述測定。粉末之 MMD 為 2.96 μm。粉末之 MMAD 及 FPF 以上所述

測定。MMAD為 $3.9\text{ }\mu\text{m}$ ，微細顆粒級分為58.4%，相對於置於膠囊中之粉末重。

#### 實例4：製備根據本發明之其他粉末

##### 噴霧乾燥含有3.33%(w/v)溶菌酶之調配物

5 g溶菌酶溶解於約140 ml之去礦物質水中(pH約7.5)且以去礦物質水(pH約7.5)稀釋至150 ml之容量。所得之溶液如上所述使用旋風機II噴霧乾燥。殘餘單體含量如上所述研究。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約35.3%之殘餘單體含量。粉末之MMD以上所述測定。粉末之MMD為 $3.23\text{ }\mu\text{m}$ 。粉末之MMAD及FPF以上所述測定。MMAD為4.0 $\mu\text{m}$ ，微細顆粒級分為70.4%，相對於置於膠囊中之粉末重。噴霧乾燥含有3.00%(w/v)葡萄聚糖<sub>1000</sub> 0.33%溶菌酶(w/v)之

##### 調配物

9.0 g葡萄聚糖<sub>1000</sub>溶解於超音波槽之約280 ml去礦物質水中(pH約7.5)。接著，加入1 g之溶菌酶，且混合物以去礦物質水中(pH約7.5)稀釋至300 ml之容量。所得到之溶液如上所述使用旋風機II噴霧乾燥。

殘餘單體含量如上所述研究。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約49.8%之殘餘單體含量。粉末之MMD以上所述測定。粉末之MMD為 $2.82\text{ }\mu\text{m}$ 。粉末之MMAD及FPF以上所述測定。MMAD為 $4.2\text{ }\mu\text{m}$ ，微細顆粒級分為34.7%，相對於置於膠囊中之粉末重。

噴霧乾燥含有2.66%(w/v)葡萄聚糖<sub>1000</sub>、0.33%(w/v)異白胺酸及0.33%溶菌酶(w/v)之調配物

8.0 g葡萄聚糖<sub>1000</sub>及1 g三異白胺酸溶解於超音波槽之約280 ml去礦物質水中(pH約7.5)。接著，加入1 g之溶菌酶，且混合物以去礦物質水中(pH約7.5)稀釋至300 ml之容量。所得到之溶液如上所述使用旋風機II噴霧乾燥。

殘餘單體含量如上所述研究。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約50.7%之殘餘單體含量。粉末之MMD以上所述測定。粉末之MMD為3.01 μm。粉末之MMAD及FPF以上所述測定。MMAD為4.2 μm，微細顆粒級分為36.6%，相對於置於膠囊中之粉末重。

噴霧乾燥含有2.66%(w/v)葡萄聚糖<sub>1000</sub>、0.33%(w/v)三異白胺酸及0.33%溶菌酶(w/v)之調配物

8.0 g葡萄聚糖<sub>1000</sub>及1 g異白胺酸溶解於超音波槽之約280 ml去礦物質水中(pH約7.5)。接著，加入1 g之溶菌酶，且混合物以去礦物質水中(pH約7.5)稀釋至300 ml之容量。所得到之溶液如上所述使用旋風機II噴霧乾燥。

殘餘單體含量如上所述研究。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約43.9%之殘餘單體含量。粉末之MMD以上所述測定。粉末之MMD為2.53 μm。粉末之MMAD及FPF以上所述測定。MMAD為3.2 μm，微細顆粒級分為58.6%，相對於置於膠囊中之粉末重。

噴霧乾燥含有3.33%(w/v)降血鈣素之調配物

1 g降血鈣素溶解於約25 ml之去礦物質水中(pH約7.5)且以去礦物質水(pH約7.5)稀釋至30 ml之容量。所得之溶液如上所述使用旋風機II噴霧乾燥。

凝集物含量依上所述研究。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約32.6%之凝集物。粉末之MMAD及FPF以上所述測定。MMAD為 $3.9\text{ }\mu\text{m}$ ，微細顆粒級分為59.0%，相對於置於膠囊中之粉末重。

噴霧乾燥含有3.166%(w/v)葡萄聚糖<sub>1000</sub>及0.166%(w/v)降血

#### 鈣素之調配物

4.750 g葡萄聚糖<sub>1000</sub>溶解於超音波槽之約140 ml去礦物質水中(pH約7.5)。然後加入0.250 g之降血鈣素，且混合物以去礦物質水中(pH約7.5)稀釋至150 ml之容量。所得到之溶液如上所述使用旋風機II噴霧乾燥。

凝集物含量依上所述研究。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約27.5%之凝集物。粉末之MMD以上所述測定。粉末之MMD為 $3.00\text{ }\mu\text{m}$ 。粉末之MMAD及FPF以上所述測定。MMAD為 $4.6\text{ }\mu\text{m}$ ，微細顆粒級分為42.6%，相對於置於膠囊中之粉末重。

噴霧乾燥含有2.833%(w/v)葡萄聚糖<sub>1000</sub>、0.33%(w/v)異白胺

#### 酸及0.166%(w/v)降血鈣素之調配物

4.250 g葡萄聚糖<sub>1000</sub>及0.50 g異白胺酸溶解於超音波槽之約140 ml去礦物質水中(pH約7.5)。然後加入0.250 g之降血鈣素，且混合物以去礦物質水中(pH約7.5)稀釋至150 ml之容量。所得到之溶液如上所述使用旋風機II噴霧乾燥。

凝集物含量依上所述研究。在強制儲存後，重新構成粉末之溶液含有約23.2%之凝集物。粉末之MMD以上所述測定。粉末之MMD為 $2.86\text{ }\mu\text{m}$ 。粉末之MMAD及FPF以上所述

測定。MMAD為 $4.5\text{ }\mu\text{m}$ ，微細顆粒級分為57.1%，相對於置於膠囊中之粉末重。

噴霧乾燥含有2.866%(w/v)葡萄聚糖<sub>1000</sub>、0.33%(w/v)三異白胺酸及0.166%(w/v)降血鈣素之調配物

4.250 g葡萄聚糖<sub>1000</sub>及0.50 g三異白胺酸溶解於超音波槽之約140 ml去礦物質水中(pH約7.5)。然後加入0.250 g之降血鈣素，且混合物以去礦物質水中(pH約7.5)稀釋至150 ml之容量。所得到之溶液如上所述使用旋風機II噴霧乾燥。

粉末之MMD以上所述測定。粉末之MMD為 $2.60\text{ }\mu\text{m}$ 。粉末之MMAD及FPP以上所述測定。MMAD為 $3.7\text{ }\mu\text{m}$ ，微細顆粒級分為62.5%，相對於置於膠囊中之粉末重。

### 【圖式簡單說明】

圖1顯示噴霧後之凝集物形成、強制儲存及重新構成。噴霧水溶液，其包含(a)10%(w/w)IgG含量，(b)1%(w/w)IgG及9%海藻糖含量及(c)1%(w/w)IgG及9%葡萄聚糖<sub>1000</sub>含量。含葡萄聚糖粉末特徵為低凝集物含量。

圖2顯示噴霧後之凝集物形成、強制儲存及重新構成。噴霧水溶液，其包含(a)10%(w/w)IgG含量，(b)1%(w/w)IgG、1%(w/w)異白胺酸及8%海藻糖含量及(c)1%(w/w)IgG、1%異白胺酸及8%葡萄聚糖<sub>1000</sub>含量。含葡萄聚糖粉末特徵為低凝集物含量。

圖3顯示含有葡萄聚糖<sub>1000</sub>、異白胺酸及IgG之水溶液以噴霧乾燥製備之不同粉末之質量平均氣動粒徑(MMAD)。溶液製備如實施方式所述並噴霧。所有粉末具有小於 $7.5\text{ }\mu\text{m}$ 之

MMAD。圖形顯示在恆定總固體濃度及噴霧參數下異白胺酸含量對於MMAD之影響。調配物中較高之異白胺酸含量降低MMAD。總固體：噴霧溶液中固體之比例。氣旋I：布氏氣旋(Büchi Cyclone)。旋風機II：布氏高效旋風機(Büchi High-performance Cyclone)。

圖4顯示以含有葡萄聚糖<sub>1000</sub>、異白胺酸及IgG之水溶液噴霧乾燥製備各種粉末之微細顆粒級分(Fine Particle Fraction, FPF)，以小於5 μm區分粒徑(Cut Off Diameter)。溶液之製備及噴霧如實施方式所述。所有粉末具有超過30%或超過35%之FPF。總固體：噴霧溶液中固體之比例。旋風機I：布氏旋風機。旋風機II：布氏高效旋風機。

圖5顯示以含有葡萄聚糖<sub>1000</sub>、三異白胺酸及IgG之水溶液噴霧乾燥製備各種粉末之質量平均氣動粒徑(MMAD)。溶液之製備及噴霧如實施方式所述。兩者粉末MMAD均小於5 μm或小於4 μm。總固體：噴霧溶液中固體之比例。旋風機I：布氏旋風機。旋風機II：布氏高效旋風機。

圖6顯示以含有葡萄聚糖<sub>1000</sub>、三異白胺酸及IgG之水溶液噴霧乾燥製備各種粉末之微細顆粒級分(Fine Particle Fraction, FPF)，以小於5 μm區分直徑(Cut Off Diameter)。溶液之製備及噴霧如實施方式所述。兩者粉末均具有超過55%或超過58%之FPF。總固體：噴霧溶液中固體之比例。旋風機I：布氏旋風機。旋風機II：布氏高效旋風機。

圖7顯示噴霧後之凝集物形成，儲存於2-8、25及40°C最長一年之後重新構成。噴霧含有1%(w/w)IgG、1%(w/w)異

白胺酸及 8% (w/w) 葡萄聚糖<sub>1000</sub>之水溶液(見實例 2)。含葡萄聚糖之粉末特徵為儲存於 2-8、25 及 40°C 3、6、9 及 12 個月後有低凝集物含量。

圖 8 顯示噴霧後之凝集物形成，儲存於 2-8、25 及 40°C 最長一年之後重新構成。噴霧含有 0.33% (w/w) IgG、0.33% (w/w) 異白胺酸及 2.66% (w/w) 葡萄聚糖<sub>1000</sub>之水溶液(見實例 2)。含葡萄聚糖之粉末特徵為儲存於 2-8、25 及 40°C 一年後有低凝集物含量。

圖 9 顯示噴霧後之凝集物形成，儲存於 2-8、25 及 40°C 最長一年之後重新構成。噴霧含有 0.33% (w/w) IgG、0.33% (w/w) 三異白胺酸及 2.66% (w/w) 葡萄聚糖<sub>1000</sub>之水溶液(見實例 3)。含葡萄聚糖之粉末特徵為儲存於 2-8、25 及 40°C 一年後有低凝集物含量。

圖 10 顯示噴霧乾燥、強制儲存及重新構成後之殘餘單體含量。噴霧水溶液，其含有 a) 3.33% (w/w) 溶菌酶， b) 0.33% (w/w) 溶菌酶及 3.0% 葡萄聚糖<sub>1000</sub>， c) 0.33% (w/w) 溶菌酶、 0.33% (w/w) 異白胺酸及 2.66% (w/w) 葡萄聚糖<sub>1000</sub>及 d) 0.33% (w/w) 溶菌酶、 0.33% (w/w) 三異白胺酸及 2.66% (w/w) 葡萄聚糖<sub>1000</sub>。含葡萄聚糖粉末之特徵為高殘餘單體含量。

圖 11 顯示噴霧乾燥、強制儲存及重新構成後之凝集物含量。噴霧水溶液，其含有 a) 3.33% (w/w) 降血鈣素， b) 0.33% (w/w) 降血鈣素及 3.0% 葡萄聚糖<sub>1000</sub>及 c) 0.33% (w/w) 降血鈣素、 0.33% (w/w) 異白胺酸及 2.66% (w/w) 葡萄聚糖<sub>1000</sub>。含葡萄聚糖粉末之特徵為低凝集物含量。

圖 12 顯示以吸入施用乾粉製劑之吸入器。

【主要元件符號說明】

- 1 外 蓋
- 2 視 窗
- 3 層 板
- 4 濾 離 蓋 子
- 5 濾 篩
- 6 吸 入 艙 室
- 7 梢 桿
- 8 彈 簧
- 9 壓 鍵
- 10 軸
- 11 蓋 子
- 12 咬 嘴
- 13 氣 體 通 過 孔

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於粉末，較佳地為噴霧乾燥粉末，其係包含醫藥活性物質及作為賦形劑之低分子葡萄聚糖。本發明亦關於製備此粉末之特別方法及以吸入施用之方法。

## 六、英文發明摘要：

## 十、申請專利範圍：

1. 一種噴霧乾燥粉末，其含有醫藥活性物質及分子量在 500 及 10,000 Da 之間之低分子葡萄聚糖。
2. 根據請求項 1 之噴霧乾燥粉末，其特徵在於低分子葡萄聚糖具有分子量在 500 及 5,000 Da 之間。
3. 根據請求項 1 之噴霧乾燥粉末，其特徵在於低分子葡萄聚糖具有分子量在 500 及 1,500 Da 之間。
4. 根據請求項 1 至 3 中任一項之噴霧乾燥粉末，其特徵在於粉末含有相對於其乾燥量之 50 至 99.99% (w/w) 之間之低分子葡萄聚糖。
5. 根據請求項 4 之噴霧乾燥粉末，其特徵在於粉末含有相對於其乾燥量之 60 至 99.99% (w/w) 之間之低分子葡萄聚糖。
6. 根據請求項 1 至 3 中任一項之噴霧乾燥粉末，其特徵在於醫藥活性物質為生物性巨分子。
7. 根據請求項 6 之噴霧乾燥粉末，其特徵在於生物性巨分子為多肽或蛋白質。
8. 根據請求項 7 之噴霧乾燥粉末，其特徵在於多肽或蛋白質為生長因子、酵素或抗體。
9. 根據請求項 1 至 3 中任一項之噴霧乾燥粉末，其特徵在於醫藥活性物質之量在粉末乾燥量之 0.01 及 50% (w/w) 之間。
10. 根據請求項 1 至 3 中任一項之噴霧乾燥粉末，其特徵在於噴霧乾燥粉末之乾燥量含有至少 50% (w/w) 之低分子葡萄聚糖及高達 50% (w/w) 之生物性巨分子。

11. 根據請求項 10 之噴霧乾燥粉末，其特徵在於噴霧乾燥粉末之乾燥量含有至少 60% (w/w) 之低分子葡萄聚糖及高達 40% (w/w) 之生物性巨分子。
12. 根據請求項 1 至 3 中任一項之噴霧乾燥粉末，其特徵在於噴霧乾燥粉末含有一或多種醫藥可接受賦形劑及 / 或一或多種鹽。
13. 根據請求項 12 之噴霧乾燥粉末，其特徵在於賦形劑為胺基酸、肽及其鹽、糖、多醇、有機酸鹽及 / 或聚合物，或其混合物。
14. 根據請求項 12 之噴霧乾燥粉末，其特徵在於鹽為醫藥可接受鹽。
15. 根據請求項 12 之噴霧乾燥粉末，其特徵在於噴霧乾燥粉末含有除低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質外之一或多種胺基酸作為賦形劑。
16. 根據請求項 15 之噴霧乾燥粉末，其特徵在於噴霧乾燥粉末含有除低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質外之異白胺酸作為賦形劑。
17. 根據請求項 13 之噴霧乾燥粉末，其特徵在於噴霧乾燥粉末含有除低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質外之三肽作為賦形劑。
18. 根據請求項 17 之噴霧乾燥粉末，其特徵在於三肽為含有異白胺酸之三肽。
19. 根據請求項 17 之噴霧乾燥粉末，其特徵在於三肽為三異白胺酸。

20. 根據請求項13之噴霧乾燥粉末，其特徵在於噴霧乾燥粉末之乾燥量含有至少50%(w/w)之低分子葡萄聚糖及1及20%(w/w)之間之至少一種胺基酸及/或至少一種肽。
21. 根據請求項16之噴霧乾燥粉末，其特徵在於噴霧乾燥粉末之乾燥量含有至少50%(w/w)之低分子葡萄聚糖及10及20%(w/w)之間之異白胺酸。
22. 根據請求項17之噴霧乾燥粉末，其特徵在於噴霧乾燥粉末之乾燥量含有至少50%(w/w)之低分子葡萄聚糖及1及20%(w/w)之間之三肽。
23. 根據請求項1至3中任一項之噴霧乾燥粉末，其特徵在於粉末中之顆粒具有1及10  $\mu\text{m}$ 之間之MMAD。
24. 根據請求項23之噴霧乾燥粉末，其特徵在於粉末中之顆粒具有1及7.5  $\mu\text{m}$ 之間之MMAD。
25. 根據請求項24之噴霧乾燥粉末，其特徵在於粉末中之顆粒具有1及5.5  $\mu\text{m}$ 之間之MMAD。
26. 根據請求項1至3中任一項之噴霧乾燥粉末，其特徵在於噴霧乾燥粉末為非晶形。
27. 根據請求項1至3中任一項之噴霧乾燥粉末，其特徵在於噴霧乾燥粉末具有45至65°C之玻璃轉換溫度。
28. 根據請求項27之噴霧乾燥粉末，其特徵在於噴霧乾燥粉末具有55至65°C之玻璃轉換溫度。
29. 一種醫藥組合物，其含有根據請求項1至3中任一項之噴霧乾燥粉末。
30. 一種製備根據請求項1之噴霧乾燥粉末之方法，其特徵在於

- a) 醫藥活性物質溶解於水溶液/懸浮液；
- b) 低分子葡萄聚糖溶解於水溶液/懸浮液；
- c) 如果活性物質及低分子葡萄聚糖溶解於不同之水溶液/懸浮液，將其混合在一起；
- d) 含有低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質之水溶液/懸浮液於低於 200/120°C 之溫度(流入/流出溫度)下噴霧，較佳地為 150-185/80-95°C。

31. 根據請求項 30 之方法，其特徵在於醫藥活性物質為生物性巨分子。
32. 根據請求項 31 之方法，其特徵在於生物性巨分子為多肽或蛋白質。
33. 根據請求項 32 之方法，其特徵在於多肽或蛋白質為生長因子、酵素或抗體。
34. 根據請求項 30 至 33 中任一項之方法，其特徵在於溶液或懸浮液額外含有一或多種賦形劑及/或一或多種鹽。
35. 根據請求項 34 之方法，其特徵在於賦形劑為胺基酸、肽或其鹽、糖、多醇、有機酸鹽及/或聚合物，或其混合物。
36. 根據請求項 34 之方法，其特徵在於溶液或懸浮液含有除低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質外之一或多種胺基酸作為賦形劑。
37. 根據請求項 34 之方法，其特徵在於溶液或懸浮液含有除低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質外之異白胺酸作為賦形劑。
38. 根據請求項 34 之方法，其特徵在於溶液或懸浮液含有除

低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質外之三肽作為賦形劑。

39. 根據請求項38之方法，其特徵在於溶液或懸浮液含有除低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質外之至少一種含有異白胺酸之三肽作為賦形劑。
40. 根據請求項39之方法，其特徵在於溶液或懸浮液含有除低分子葡萄聚糖及醫藥活性物質外之三異白胺酸作為賦形劑。
41. 根據請求項34之方法，其特徵在於鹽為醫藥可接受鹽。
42. 根據請求項34之方法，其特徵在於溶液或懸浮液具有pH在3.0及9.0之間。
43. 根據請求項30至33中任一項之方法，其特徵在於低分子葡萄聚糖之量在溶液或懸浮液乾燥量之50及99.99%(w/w)之間。
44. 根據請求項30至33中任一項之方法，其特徵在於低分子葡萄聚糖之量在溶液或懸浮液乾燥量之60及99.99%(w/w)之間。
45. 根據請求項30至33中任一項之方法，其特徵在於醫藥活性物質之量在溶液或懸浮液乾燥量之0.01及50%(w/w)之間。
46. 根據請求項30至33中任一項之方法，其特徵在於溶液或懸浮液之乾燥量含有至少50%(w/w)之低分子葡萄聚糖及0.01及50%(w/w)之間之生物性巨分子。
47. 根據請求項46之方法，其特徵在於溶液或懸浮液之乾燥量含有至少60%(w/w)之低分子葡萄聚糖及0.01及

40%(w/w)之間之生物性巨分子。

48. 根據請求項30至33中任一項之方法，其特徵在於溶液或懸浮液之乾燥量含有至少50%(w/w)之低分子葡萄聚糖及1及20%(w/w)之間之至少一種胺基酸及/或至少一種肽。
49. 根據請求項48之方法，其特徵在於溶液或懸浮液之乾燥量含有至少60%(w/w)之低分子葡萄聚糖及1及20%(w/w)之間之至少一種胺基酸。
50. 根據請求項37之方法，其特徵在於溶液或懸浮液之乾燥量含有至少60%(w/w)之低分子葡萄聚糖及10及20%(w/w)之間之異白胺酸。
51. 根據請求項40之方法，其特徵在於溶液或懸浮液之乾燥量含有至少50%(w/w)之低分子葡萄聚糖及1及20%(w/w)之間三異白胺酸。
52. 根據請求項30至33中任一項之方法，其特徵在於噴霧溶液或懸浮液以形成粉末，粉末中之顆粒具有1及10  $\mu\text{m}$ 之間之MMAD。
53. 根據請求項52之方法，其特徵在噴霧於溶液或懸浮液以形成粉末，粉末中之顆粒具有1及7.5  $\mu\text{m}$ 之間之MMAD。
54. 一種根據請求項1至3中任一項之噴霧乾燥粉末用於製備藥劑之用途。
55. 一種根據請求項25之噴霧乾燥粉末用於製備吸入藥劑之用途。

## 十一、圖式：

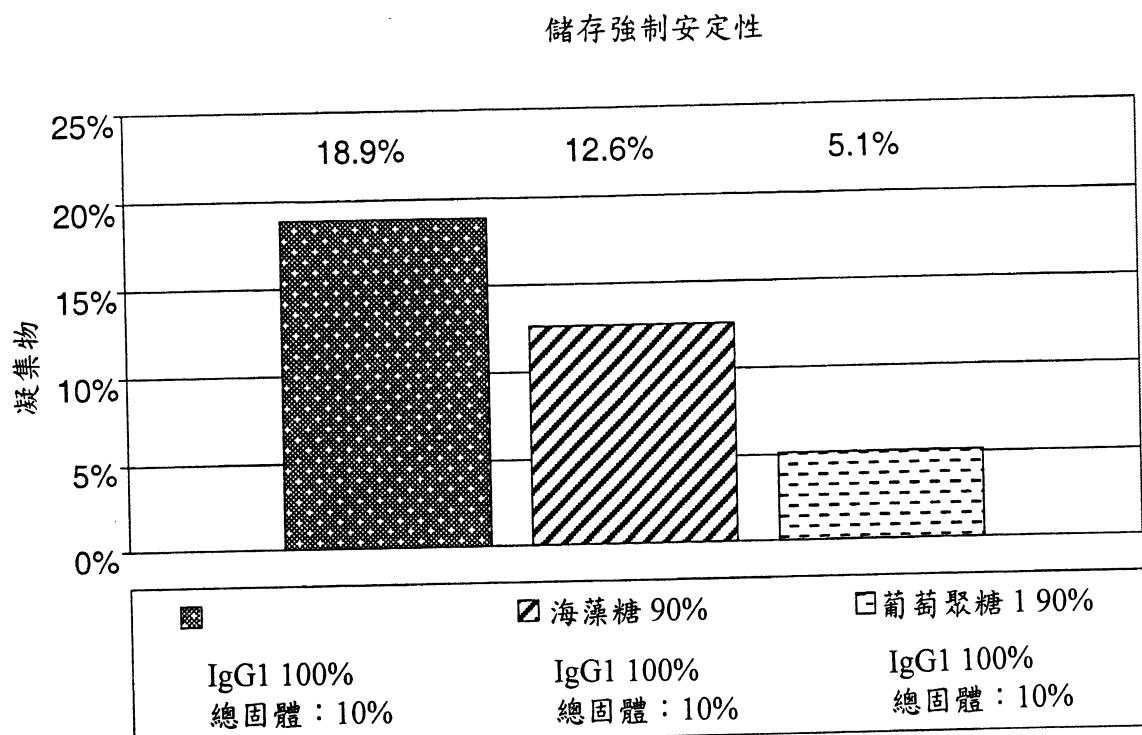


圖 1

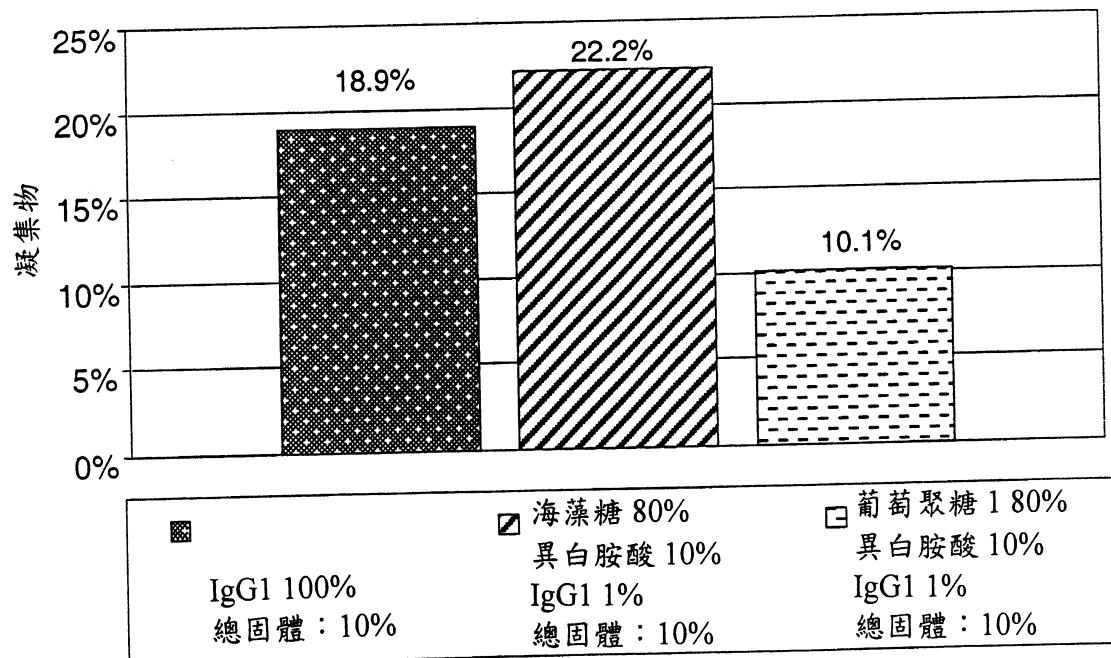


圖 2

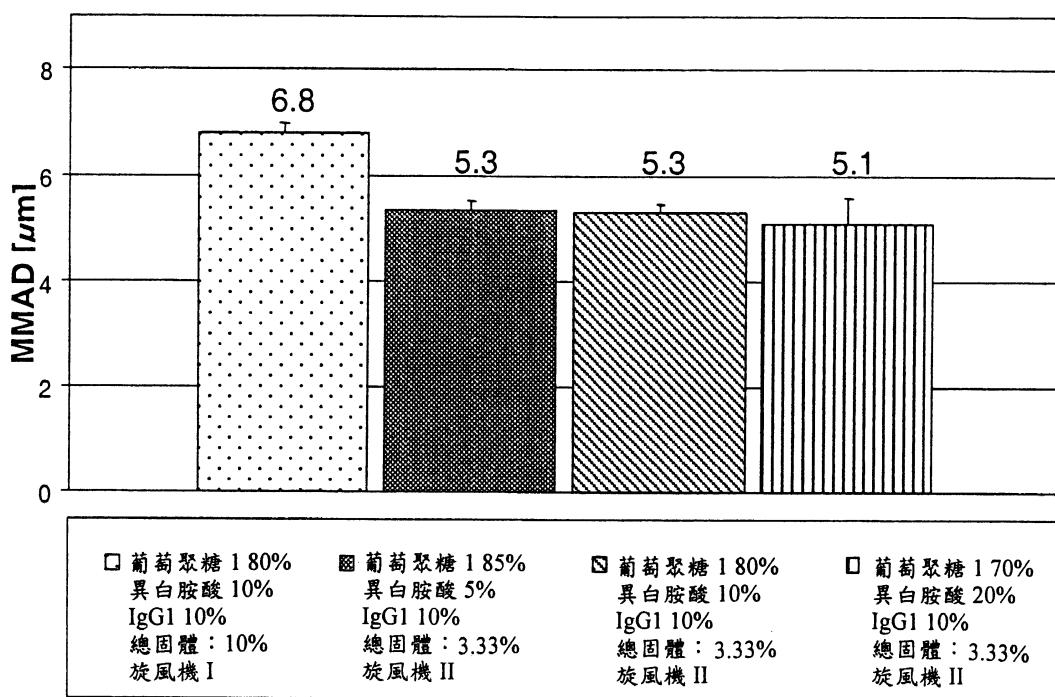


圖 3

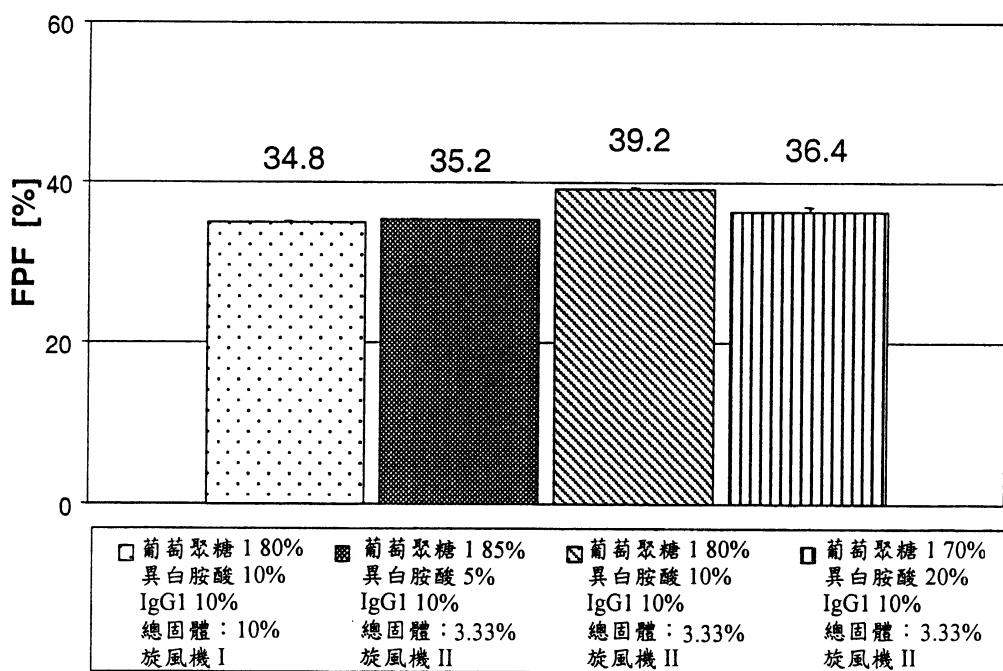


圖 4

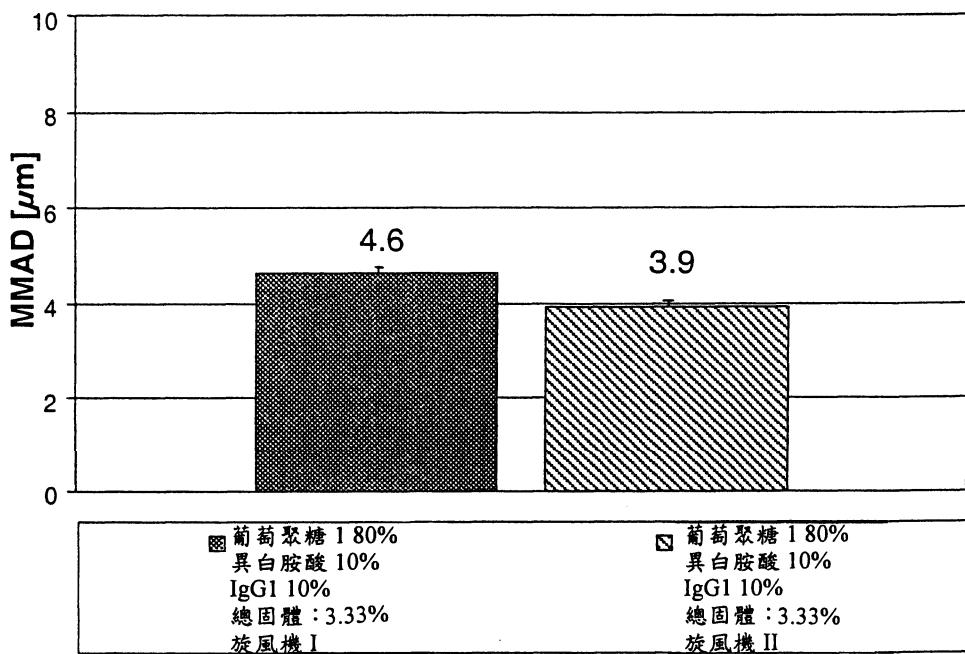


圖 5

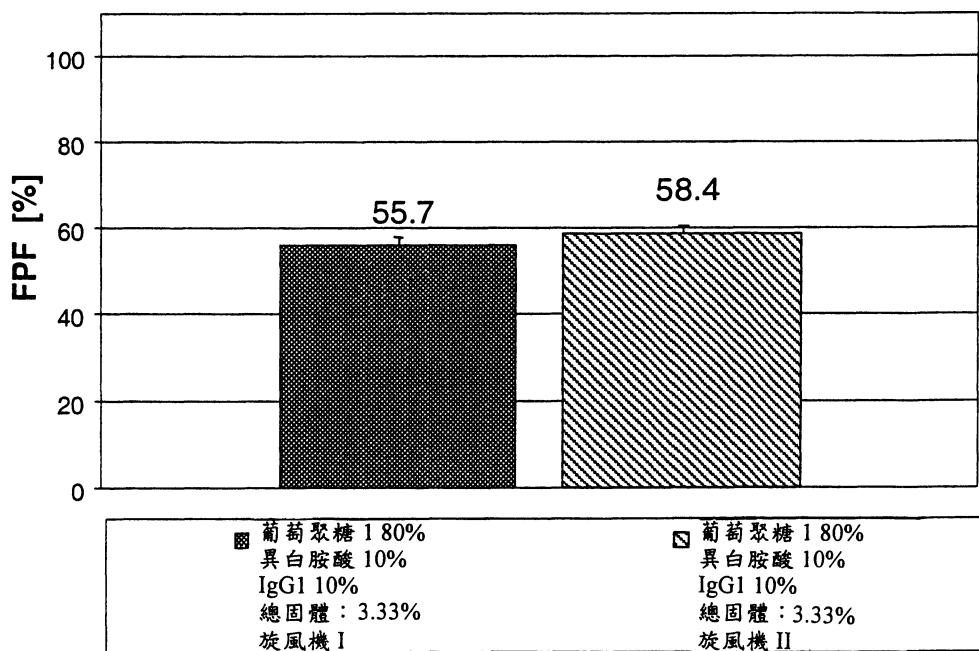


圖 6

200529863

葡萄聚糖 1 80% lle 10% IgG1 10% 總固體：10.0%

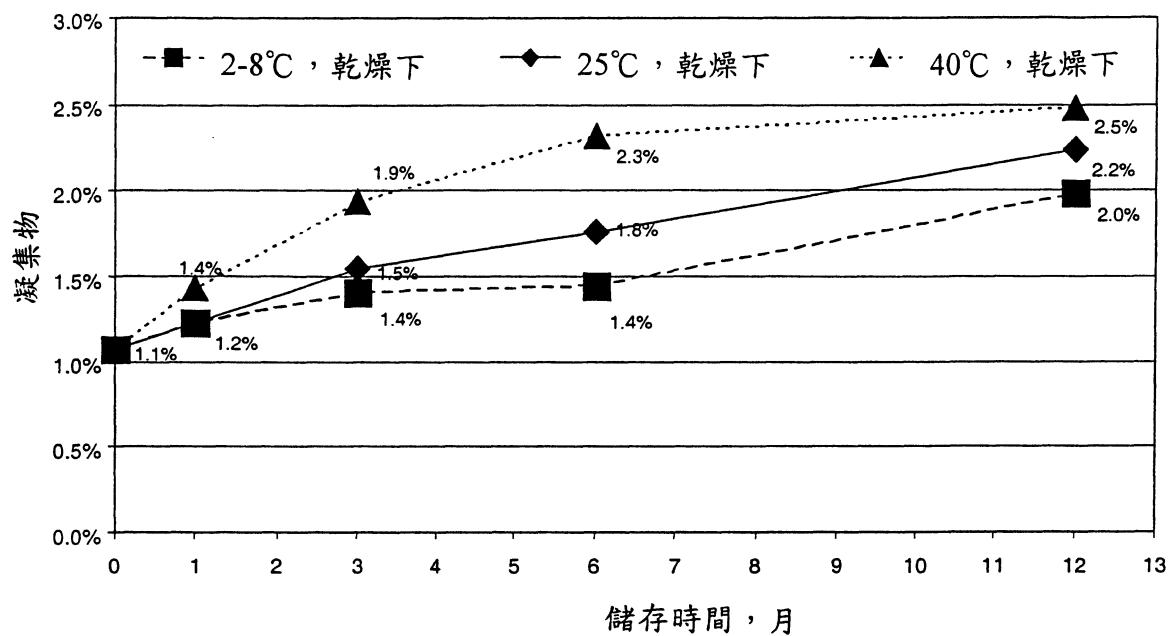


圖 7

葡萄聚糖 1 80% lle 10% IgG1 10% 總固體：3.33%

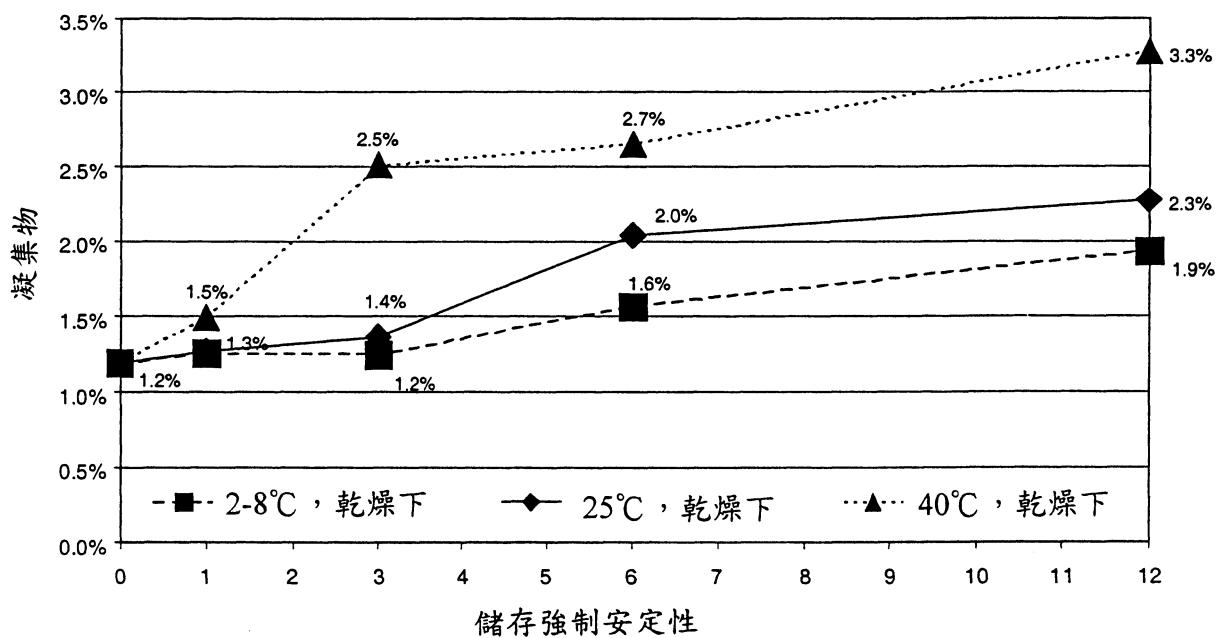


圖 8

200529863

葡萄聚糖 1 80% IgG3 10% IgG1 10% 總固體：3.33%

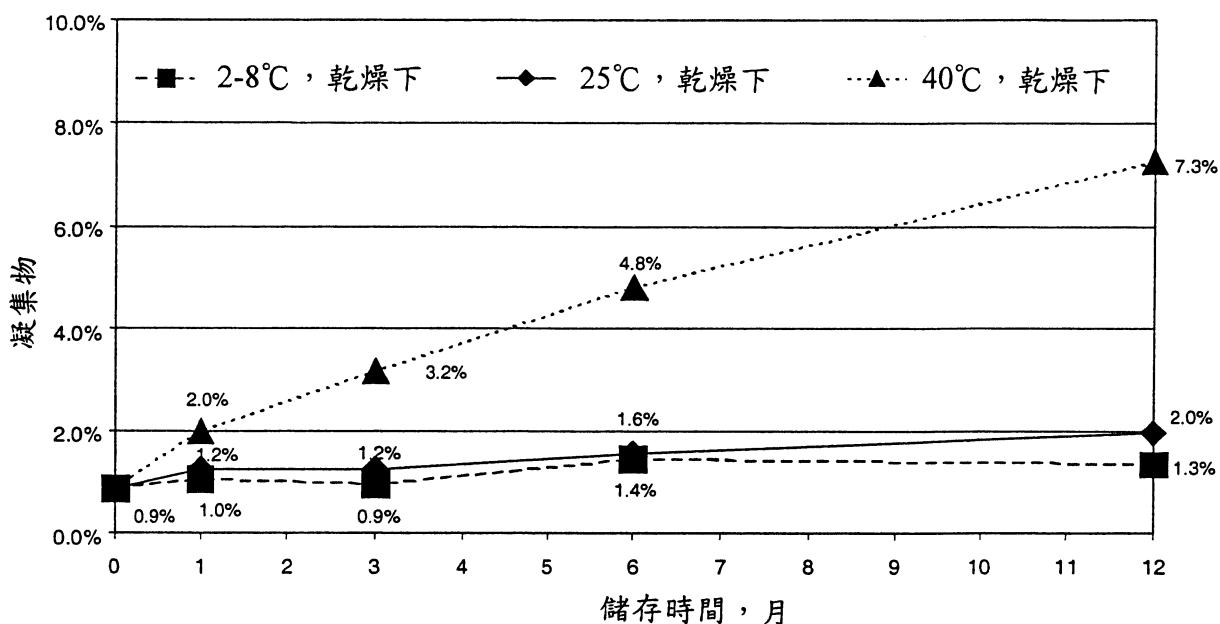


圖 9

儲存強制安定性

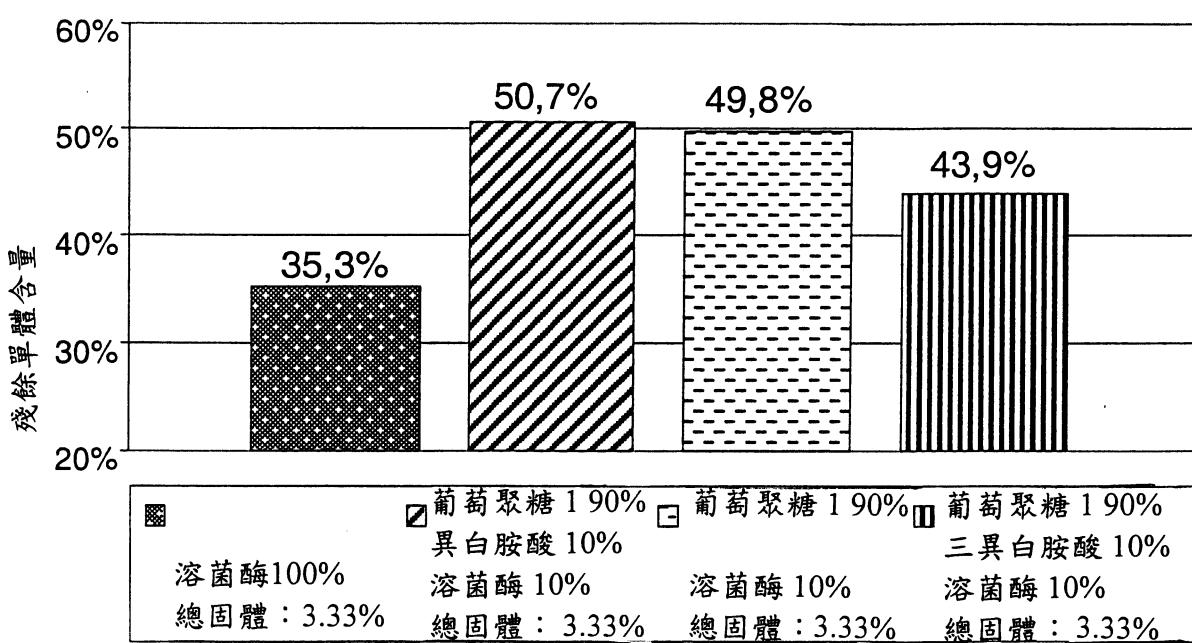


圖 10

儲存強制安定性

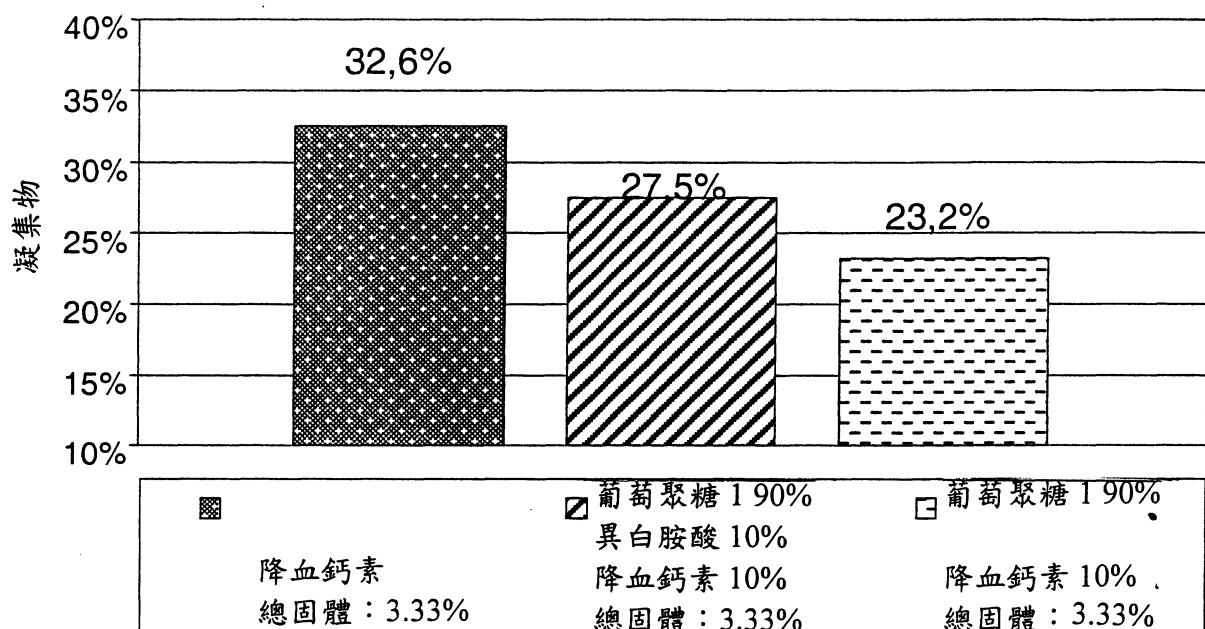


圖 11

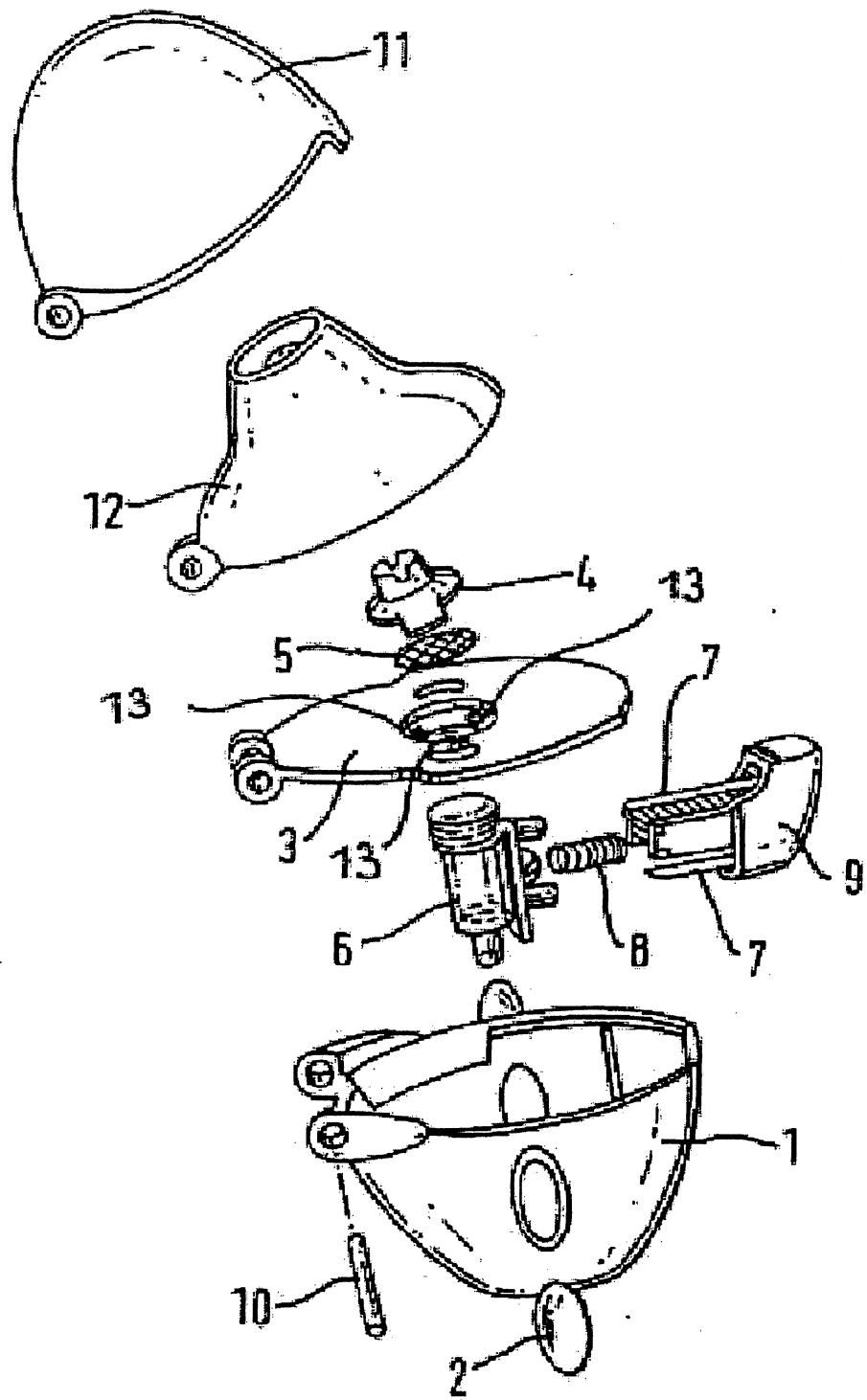


圖 12

**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）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)