

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

德國 2000年10月31日 10054036.8 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

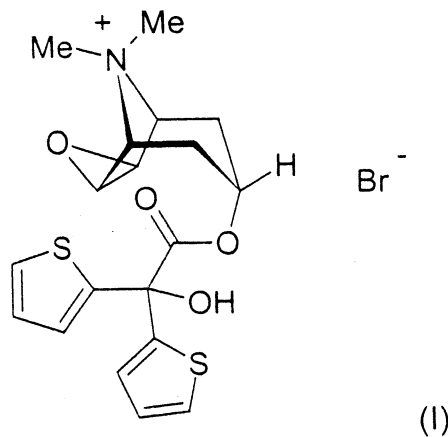
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係關於藥學上可接受之提歐錯鈣鹽，溶於水或水與乙醇混合物中之不含推進劑之可吸入調配物，及自其所形成之不含推進劑之可吸入氣溶膠。根據本發明之調配物特別適合藉吸入投予活性物質，尤其是用於治療氣喘和 COPD。

提歐錯鈣，化學式(1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(羥二-2-噻吩基乙醯基)氧基]-9,9-二甲基-3-氧雜-9-鎊雜三環[3.3.1.0^{2,4}]壬烷，係被歐洲專利申請案 EP 418 716 A1 稱為溴化提歐錯鈣。提歐錯鈣之溴鹽具有下列化學結構：



此化合物具有價值之藥理學性質，且係以溴化提歐錯鈣之名稱為人所知。提歐錯鈣及其鹽為高度有效之抗膽鹼能藥，且可在治療氣喘或 COPD (慢性阻塞肺病) 方面提供治療利益。溴化提歐錯鈣之單水合物亦具有藥理學價值。兩化合物皆為本發明之較佳目的。

本發明係關於此等化合物之液體活性物質調配物，其可藉吸入投予；根據本發明之液體調配物必須符合高品質標

五、發明說明(2)

準。

為達到活性物質在肺臟之最適宜分佈，使用一種藉適當吸入器投予，而不含推進氣體之液體調配物是有意義的。能夠在數秒鐘將劑量中為治療目的所需之少量液體調配物，霧化成適用於治療吸入氣溶膠之此等吸入器，係特別適用。在本發明之範圍內，較佳霧化器為較佳在一次噴送中，可霧化小於100微升，較佳小於50微升，最佳小於20微升量之活性物質溶液，而形成具有平均粒子大小為小於20微米，較佳小於10微米之氣溶膠，以致使氣溶膠之可吸入部份已經相應於治療上有效量者。

用於經計量液體醫藥組合物之不含推進劑投藥以供吸入之此種器具，係詳細描述例如於國際專利申請案WO 91/14468 "霧化裝置與方法"中，及亦於WO 97/12687中，參閱圖6a與6b及隨文所附的說明。在此種類之霧化器中，醫藥溶液係利用高達500巴之高壓，而轉化成預定用於肺臟之氣溶膠，其係經噴霧。在本專利說明書範圍內，特別參考上文所提及文獻之全部內容。

在此種類之吸入器中，溶液調配物係儲存於儲器中，基本上，所用之活性物質調配物在儲存時係充分安定，且同時係致使其可根據其醫療目的直接投予，若可能無需任何進一步處理。再者，其不得含有可能與吸入器行交互作用之任何成份，其作用方式係致使如損害吸入器或溶液或所產生氣溶膠之醫藥品質。

為霧化溶液，係使用例如在WO 94/07607或WO 99/16530中所

五、發明說明 (3)

述之特殊噴嘴。在此係特別參考此兩公報。

WO 98/27959 揭示用於上述吸入器之溶液調配物，其含有作為添加劑之乙二胺四乙酸二鈉鹽(乙二胺四乙酸鈉)。對欲利用上述吸入器轉化成可吸入氣溶膠之溶液水性調配物而言，本專利說明書偏好 50 毫克 / 100 毫升之乙二胺四乙酸鈉最低濃度，以減少噴霧異常之發生率。在所揭示實例中，有一種含有溴化提歐錯鈣之調配物。在此調配物中，活性物質係溶於水中。乙二胺四乙酸鈉之比例再一次為 50 毫克 / 100 毫升。

令人驚訝的是，目前已發現提歐錯鈣鹽在水或水-乙醇混合物中之溶液調配物，其中添加劑乙二胺四乙酸鈉之比例係顯著小於 50 毫克 / 100 毫升，相較於自先前技藝得知之含溴化提歐錯鈣之調配物，其顯示在所傳輸組合物散射之減少。此外，噴霧品質極為良好。較佳係使用水作為溶劑。所形成之氣溶膠具有供吸入投藥用之極良好性質。

本發明調配物之另一項優點在於，幸虧在活性物質溶液調配物中，不存在或減少添加劑乙二胺四乙酸鈉，調配物之 pH 值可被降低。低 pH 程度對於調配物之長期安定性是必要的。

因此，本發明之目的為提供一種含有藥學上可接受提歐錯鈣鹽之水性活性物質調配物，其符合所需之高標準，以能夠達成溶液利用前文所提及吸入器之最適宜霧化作用。根據本發明之活性物質調配物必須有足夠高的醫藥品質，意即其在幾年，較佳為一年，更佳為兩年之儲存時間下應

五、發明說明(4)

為藥學上安定的。

另一個目的係提供包含提歐錯鈣鹽溶液之不含推進劑調配物，其係為使用吸入器於壓力下霧化，藉所產生氣溶膠傳輸之組合物，係可再現地落在所指定之範圍內。

根據本發明，任何藥學上可接受之提歐錯鈣鹽皆可用於調配物中。當提歐錯鈣鹽一詞係用在本發明範圍內時，此項係欲被作為對提歐錯鈣之指稱。根據本發明，對自由態銨陽離子提歐錯鈣之一種指稱，係相應於對鹽(提歐錯鈣鹽)形式提歐錯鈣之指稱，其含有陰離子作為抗衡離子。可用在本發明範圍內之提歐錯鈣鹽，較佳為除了提歐錯鈣以外，還含有作為抗衡離子(陰離子)之氯離子、溴離子、碘離子、甲烷磺酸根、對-甲苯磺酸根及/或甲基硫酸根之化合物。

在本發明範圍內，較佳係以溴化提歐錯鈣作為鹽。對本發明範圍內溴化提歐錯鈣之指稱，必須一直作為對溴化提歐錯鈣所有可能之非晶質與結晶性變體之指稱。此等可例如在其晶體結構中包含溶劑分子。在溴化提歐錯鈣之所有結晶性變體中，根據本發明以亦包含水(水合物)者較佳。在本發明範圍內以使用溴化提歐錯鈣單水合物特佳。

在根據本發明之調配物中，提歐錯鈣鹽係溶於溶劑中。溶劑可只限於水，或其可為水與乙醇之混合物。乙醇對水之相對比例並無限制，但最大極限較佳為至高70體積%，特別是至高60體積%，且最佳為30體積%。其餘體積%則由水組成。較佳溶劑為水而無添加乙醇。

五、發明說明 (5)

根據本發明，調配物較佳僅含有單一提歐錯鈣鹽。但是，調配物亦可含有不同提歐錯鈣鹽與溶劑合物之混合物。較佳情況是，調配物未含有除了如前文定義之提歐錯鈣以外之任何活性物質。

以提歐錯鈣在最後完成醫藥製劑之比例為基準，提歐錯鈣鹽之濃度係依所尋求之治療作用而定。對於大部份對提歐錯鈣具回應性之疾病而言，提歐錯鈣之濃度係在0.0005與5重量%之間，較佳係在0.001與3重量%之間。在溴化提歐錯鈣或溴化提歐錯鈣單水合物之情況中，以提歐錯鈣為基準之較佳量為0.0005至0.5重量%，更佳為0.0005至0.25重量%，且特佳為0.001至0.1重量%。

根據本發明之調配物pH值係在2.0與4.5之間，較佳係在2.5與3.5之間，更佳係在2.7與3.3之間，且特佳係在2.7與3.2之間。最佳為具有3.1上限之pH值。

pH值係藉添加藥理學上可接受之酸調整。對此項目的而言較佳之無機酸實例包括：鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸及/或磷酸。

特別適合之有機酸實例為：抗壞血酸、檸檬酸、蘋果酸、酒石酸、順丁烯二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、醋酸、甲酸及/或丙酸等。較佳無機酸為鹽酸與硫酸。亦可使用與活性物質形成酸加成鹽之酸。

有機酸中，以抗壞血酸、反丁烯二酸及檸檬酸較佳。若需要，亦可使用上文所提及酸之混合物，特別是在酸除了其酸化性質外，還具有其他性質之情況中，例如充作矯味

五、發明說明 (6)

劑或抗氧化劑者，例如檸檬酸或抗壞血酸。

鹽酸值得特別提及作為無機酸。

若需要，藥理學上可接受之鹼可用以準確地滴定pH值。適當鹼包括例如，鹼金屬氫氧化物和鹼金屬碳酸鹽。較佳鹼金屬離子為鈉離子。若使用此種類之鹼，則必須小心確保所形成之鹽，其接著係包含在最後完成之醫藥調配物中，係藥理學上可與上文所提及之酸相容。

根據本發明，無需將乙二胺四乙酸(EDTA)或其已知鹽之一，乙二胺四乙酸鈉，添加至本發明之調配物中作為安定劑或錯合劑。

另一項具體實施例含有乙二胺四乙酸及 / 或其上文所提及之鹽。

在此種類之一較佳具體實施例中，以乙二胺四乙酸鈉為基準之含量係小於10毫克 / 100毫升。於此情況中，有一個較佳範圍係從5毫克 / 100毫升至小於10毫克 / 100毫升，或另一個係從大於0至5毫克 / 100毫升。

於另一項具體實施例中，乙二胺四乙酸鈉之含量為10至30毫克 / 100毫升，較佳不超過25毫克 / 100毫升。

在一較佳具體實施例中，此添加劑係完全省略。

關於乙二胺四乙酸鈉所做之陳述，亦類似應用於其他相當之添加劑，其具有錯合性質並可替代使用，例如氨基三醋酸及其鹽。

所謂錯合劑，在本發明範圍內較佳係指能夠成為錯合鍵之分子。較佳情況是，此等化合物應具有錯合陽離子，最

五、發明說明 (7)

佳為金屬陽離子之作用。

還有乙醇、其他共溶劑及 / 或其他佐劑可添加至根據本發明之調配物中。

較佳共溶劑為含有羥基或其他極性基團者，例如醇類，特別是異丙醇，二醇，特別是丙二醇，聚乙二醇，聚丙二醇，二醇醚，甘油，聚氧化乙烯醇類及聚氧化乙烯脂肪酸酯類，其條件是此等尚未被用作溶劑或懸浮劑，

所謂佐劑與添加劑，就此而論，係意謂任何藥理學上可接受且治療上有用之物質，其並非活性物質，但可在藥理學上適當溶劑中與活性物質調配在一起，以改良活性物質調配物之品質。較佳情況是，此等物質未具有藥理學作用，或就所需療法而言，無可感覺到或至少沒有不想要之藥理學作用。佐劑與添加劑包括例如，界面活性劑，譬如大豆卵磷脂、油酸、花楸聚糖酯類如三油酸花楸聚糖酯、聚乙烯基四氫吡咯酮，其他安定劑、錯合劑、抗氧化劑及 / 或防腐劑，其延長最後完成醫藥調配物之存放期，矯味劑、維生素及 / 或此項技藝中已知之其他添加劑。添加劑亦包括藥理學上可接受之鹽，譬如氯化鈉。

較佳賦形劑包括抗氧化劑，譬如抗壞血酸，其條件是其尚未被用來調整 pH 值，維生素 A、維生素 E、母育酚及類似維生素，或出現在人體之維生素原。

可添加防腐劑以保護調配物不受病原菌污染。適當防腐劑為自先前技藝得知者，特別是氯化苄烷氧銨或苯甲酸或苯甲酸鹽，譬如苯甲酸鈉，其濃度係自先前技藝得知。

五、發明說明(8)

較佳調配物除了溶劑水與提歐錯鈣鹽以外，僅含有氯化苄烷氧銨和乙二胺四乙酸鈉。在另一個較佳具體實施例中，係省略乙二胺四乙酸鈉。

正如已述及多次，溴化提歐錯鈣係在EP 418 716 A1中獲得，而結晶性溴化提歐錯鈣單水合物，可使用在下文中更詳細描述之方法獲得。

為製備根據本發明之結晶性單水合物，藉揭示於EP 418 716 A1之方法所獲得之溴化提歐錯鈣，例如，首先必須溶於水中，加熱，以活性炭純化，以及在移除活性炭後，使溴化提歐錯鈣-單水合物在慢慢冷卻時慢慢地結晶。

較佳係按照下述程序：

在適當尺寸之反應容器中，將溶劑與溴化提歐錯鈣混合，其例如已藉揭示於EP 418 716 A1之方法獲得。

對每一莫耳置入之溴化提歐錯鈣，係使用0.4至1.5公斤，較佳0.6至1公斤，最佳約0.8公斤水作為溶劑。

伴隨攪拌將混合物加熱，較佳至50°C以上，最佳至60°C以上。可選擇之最大溫度係由所使用溶劑之沸點決定。較佳情況是，將混合物加熱至80-90°C之範圍。

將乾燥或以水濕潤之活性炭添加至此溶液中。較佳情況是，在每莫耳所用之溴化提歐錯鈣中，係置入10至50克，更佳為15至35克，最佳為約25克之活性炭。若需要，在添加至含溴化提歐錯鈣之溶液前，先將活性炭懸浮於水中。每莫耳所置入之溴化提歐錯鈣，係使用70至200克，較佳為100至160克，更佳為約135克水以懸浮活性炭。若活性炭係

五、發明說明 (9)

預先懸浮於水中，則在添加至含溴化提歐錯鈣之溶液前，最好用等量水再沖洗一次。

在已添加活性炭之後，於恆溫持續攪拌5與60分鐘之間，較佳係在10與30分鐘之間，更佳為約15分鐘，並過濾所獲得之混合物以移除活性炭。然後以水沖洗濾器。對每莫耳所用之溴化提歐錯鈣，係為此使用140至400克，較佳為200至320克，最佳為約270克水。

然後使濾液慢慢冷卻，較佳係到20-25°C之溫度。冷卻較佳係以下述冷卻速率進行，每10至30分鐘1至10°C，較佳為每10至30分鐘2至8°C，更佳為每10至20分鐘3至5°C，最佳為約每20分鐘3至5°C。若需要，冷卻到20至25°C之後，可進一步冷卻至20°C以下，更佳至10至15°C。

於冷卻完成後，持續攪拌20分鐘與3小時之間，較佳係在40分鐘與2小時之間，更佳為約一小時至完成結晶化作用。

然後藉過濾或抽吸過濾移除溶劑而分離所獲得之晶體。若萬一証實必須使獲得之晶體接受另一個洗滌步驟，則最好使用水或丙酮作為洗滌溶劑。每莫耳所置入之溴化提歐錯鈣，可使用0.1至1.0升，較佳為0.2至0.5升，更佳約0.3升之溶劑，以洗滌所獲得之溴化提歐錯鈣單水合物晶體。若必要，可重複此洗滌步驟。所得之產物係在真空中或使用循環加熱空氣來乾燥，直到獲得2.5-4.0%之水含量。

因此，根據本發明之一方面亦關於上述類型之溶液調配物，其係使用結晶性溴化提歐錯鈣單水合物，其可經由上述程序獲得。

五、發明說明 (10)

根據本發明包含提歐錯鈣鹽之醫藥調配物，較佳係用於前文所述種類之吸入器中，以產生根據本發明之不含推進劑氣溶膠。此時吾人應再一次特別地提及前文所述之專利文件，在此係以其作為參考。

如開始所述，較佳吸入器之進一步發展具體實施例，係揭示於 WO 97/12687 及其圖 6 中。此霧化器 (Respimat®) 可有利地用以產生根據本發明之可吸入氣溶膠，其包含提歐錯鈣鹽作為活性物質。由於其圓柱形及小於 9 至 15 公分長與 2 至 4 公分寬之輕便大小，此裝置可讓病人隨身攜帶。此霧化器於高壓下經過小噴嘴噴出一定體積之醫藥調配物，以產生可吸入氣溶膠。

較佳噴霧器基本上包括上罩殼零件、泵罩殼、噴嘴、鎖緊夾具、彈簧罩殼、彈簧及儲存容器，其特徵為

- 泵罩殼，其係固定於上罩殼零件中，且其一端帶有一個具有噴嘴或噴嘴構造之噴嘴物體，
- 具有活門物體之中空活塞，
- 動力發動凸緣，中空物體係固定於其中，且其係位於上罩殼零件中，
- 鎖緊夾具機構，其係位於上罩殼零件中
- 彈簧罩殼，彈簧係位於其中，其係利用旋轉軸承以可旋轉方式安裝在上罩殼零件上，
- 下罩殼零件，其係以軸向裝配於彈簧罩殼上。

具有活門物體之中空活塞係相應於在 WO 97/12687 中所揭示之裝置。其部份伸出到泵罩殼之圓筒內，且係經配置可

五、發明說明 (11)

在圓筒內以軸向方式移動。特別參考圖 1-4，尤其是圖 3 及說明之相關部份。在釋放彈簧時，具有活門物體之中空活塞，在其高壓端施加 5 至 60 Mpa (約 50 至 600 巴)，較佳為 10 至 60 Mpa (約 100 至 600 巴) 之壓力至流體，即所測出量之活性物質溶液上。10 至 50 微升之體積較佳，10 至 20 微升體積更佳，而以每次啓動 15 微升之體積為特佳。

活門物體較佳係安裝在中空活塞面向噴嘴物體之端部。

噴嘴物體中之噴嘴較佳為微觀結構，意即藉由微型工程製成。微觀結構之噴嘴物體係揭示於例如 WO-94/07607 中；在此係參考此專利說明書之內文，特別是圖 1 及相關說明。

噴嘴物體包括例如，牢牢固定在一起之兩片玻璃及 / 或矽，其中至少一個具有一或多個微觀結構通道，其連接噴嘴入口端至噴嘴出口端。在噴嘴出口端有至少一個圓形或非圓形開口，其為 2 至 10 微米深與 5 至 15 微米寬，深度較佳為 4.5 至 6.5 微米，而長度較佳為 7 至 9 微米。

如果有多個 (較佳為兩個) 噴嘴口，則噴嘴物體中之噴嘴噴霧方向可互相平行運行，或可在噴嘴口方向彼此傾斜相對。在出口端具有至少兩個噴嘴口之噴嘴物體情況中，噴霧方向可彼此以 20 至 160°，較佳為 60 至 150°，最佳為 80 至 100° 之角度相對。噴嘴口排列之間距較佳為 10 至 200 微米，更佳為 10 至 100 微米，最佳為 30 至 70 微米。以 50 微米之間距為最佳。噴霧方向因此將在噴嘴口區域會合。

如已經述及者，液體醫藥製劑以至高 600 巴，較佳為 200 至 300 巴之進入壓力打擊噴嘴物體，且係經過噴嘴口霧化成

五、發明說明 (12)

可吸入氣溶膠。氣溶膠之較佳粒子大小為至高20微米，較佳為3至10微米。

鎖緊夾具機構包含一個彈簧，較佳為圓柱形螺旋壓縮彈簧，作為機械能之儲存。彈簧係在動力發動凸緣上作為彈簧構件，其移動係由鎖緊構件之位置決定。動力發動凸緣之行程係受到上方止動銷與下方止動銷精確地限制。彈簧較佳係經由增壓齒輪，如螺旋滑動齒輪，藉外部轉矩而拉緊，該轉矩係在上罩殼零件相對於下罩殼零件中之彈簧罩殼旋轉時產生。於此情況中，上罩殼零件與動力發動凸緣包含單或多速止轉楔齒輪。

具有銜接鎖緊表面之鎖緊構件係以環狀型態排列在動力發動凸緣周圍。其包括例如塑膠或金屬環，其本性上為可輻向彈性變形的。該環係排列在垂直噴霧器軸之平面上。在彈簧鎖緊之後，鎖緊構件之鎖緊表面滑動至動力發動凸緣之路徑中，並阻止彈簧被釋放。鎖緊構件係利用按鈕啟動。啟動按鈕係連接或聯結至鎖緊構件。為啟動鎖緊夾具機構，啟動按鈕係平行於環狀平面移動，較佳係到噴霧器中，可變形環便因此在環狀平面中變形。鎖緊夾具機構之構造細節係列示於WO 97/20590中。

將下罩殼零件以軸向方式推送過彈簧罩殼，並覆蓋軸承、主軸之傳動及流體之儲存容器。

當噴霧器係經啟動，上罩殼零件係相對於下罩殼零件旋轉，下罩殼零件則帶動彈簧罩殼伴隨之。同時彈簧係被壓縮並利用螺旋滑進齒輪而偏置，且夾具機構係自動銜接。

五、發明說明 (14)

，係部份伸出到泵罩殼之圓筒內。在其末端，中空活塞帶有活門物體(58)。中空活塞係利用墊片(59)密封。在上罩殼零件內部的是止動銷(60)，當彈簧放鬆時，動力發動凸緣係靜止於其上。位於動力發動凸緣上的是止動銷(61)，當彈簧處於拉緊狀態下時，動力發動凸緣係靜止於其上。在彈簧拉緊之後，鎖緊構件(62)係在上罩殼零件中之止動銷(61)與載體(63)之間滑動。啓動按鈕(64)係連接至鎖緊構件。上罩殼零件係在吹管嘴(65)結束，且係利用可移動之保護性蓋子(66)封閉。

具有壓縮彈簧(68)之彈簧罩殼(67)，係利用咬合柄(69)與旋轉軸承以可旋轉方式安裝在上罩殼零件上。下罩殼零件(70)係經由彈簧罩殼推送。在彈簧罩殼內部的是所欲霧化流體(72)用之可替換儲存容器(71)。儲存容器係藉塞子(73)封閉，中空活塞係經其伸出到儲存容器中，且其末端係浸沒於流體(活性物質溶液之供料)中。

機械計數器之主軸(74)係安裝在彈簧罩殼外側。位於主軸面向上罩殼零件之末端的是傳動小齒輪(75)。在主軸上的是滑板(76)。

上述霧化器係適合用以霧化根據本發明之氣溶膠製劑，而形成適合吸入之氣溶膠。

若根據本發明之調配物係使用上述方法(Respimat®)霧化，則所傳輸量，在吸入器之所有操作(噴送)之至少97%，較佳至少98%中，應相當於公差不超過此量之25%，較佳20%之限量。較佳情況是，係傳輸5與30毫克間，更佳為5與

五、發明說明 (15)

20 毫克間之調配物作為每次噴送之限定質量。

但是，根據本發明之調配物亦可利用上述以外之吸入器霧化，例如噴流吸入器。

實例

I. 合成溴化提歐錯鈣單水合物之實例

在適當反應容器中將 15.0 公斤溴化提歐錯鈣加至 25.7 公斤水中。將混合物加熱至 80-90°C 並於恆溫下攪拌，直到形成透明溶液。使以水濕潤之活性炭 (0.8 公斤) 懸浮於 4.4 公斤水中，將此混合物添加至含有溴化提歐錯鈣之溶液中，並 4.3 公斤水沖洗。將如此獲得之混合物於 80-90°C 攪拌至少 15 分鐘，然後經過已加熱之濾器過濾到已預熱至 70°C 外部溫度之器具中。以 8.6 公斤水沖洗濾器。使器具內含物以每 20 分鐘 3-5°C 之速率冷卻至 20-25°C 溫度。利用冷水使器具進一步冷卻至 10-15°C，並藉由攪拌至少另一個小時完成結晶化作用。晶體係使用吸濾乾燥器分離，將所分離之晶體漿液以 9 升冷水 (10-15°C) 及冷丙酮 (10-15°C) 洗滌。使所獲得之晶體於 25°C 在氮氣流中乾燥 2 小時。產率：13.4 公斤之溴化提歐錯鈣單水合物 (理論值之 86%)。

五、發明說明 (16)

II. 調配物之實例

100 克醫藥製劑含有：

實例	溴化提歐錯鈣量，以提歐錯鈣為基準：	溴化提歐錯鈣單水合物量，以提歐錯鈣為基準：	氯化苳烷氧銨量	乙二胺四乙酸鈉量	pH 值，以 HCl(1N) 調整
1	0.099 克	---	10 毫克	25 毫克	3.0
2	0.006 克	---	10 毫克	25 毫克	3.0
3	0.099 克	---	10 毫克	10 毫克	3.0
4	0.006 克	---	10 毫克	10 毫克	3.0
5	---	0.099 克	10 毫克	25 毫克	3.0
6	---	0.006 克	10 毫克	25 毫克	3.0
7	---	0.099 克	10 毫克	10 毫克	3.0
8	---	0.006 克	10 毫克	10 毫克	3.0

其餘部份為水。

裝

訂

線

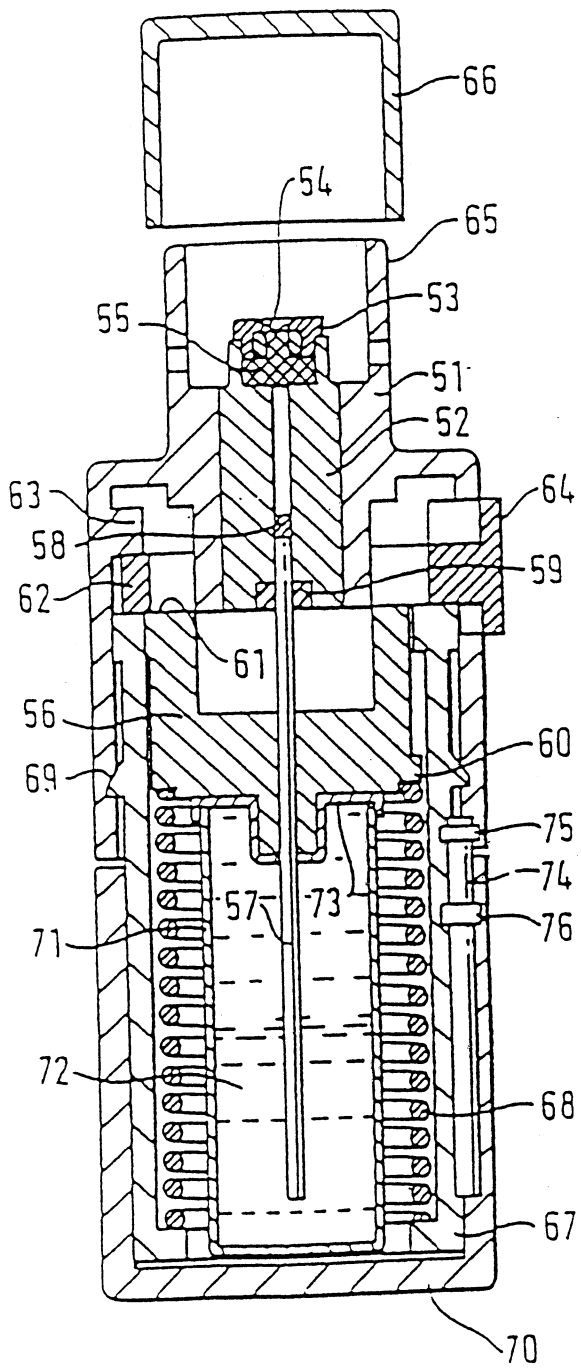


圖 1a

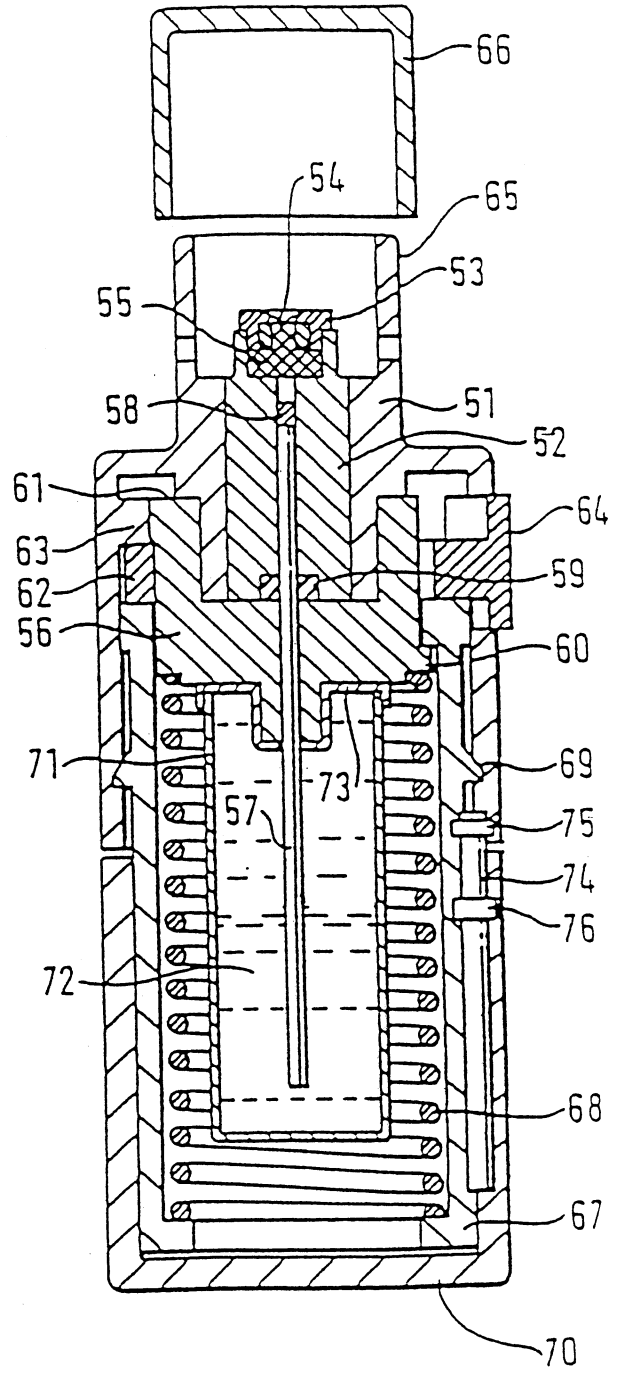


圖 1b

申請日期	90.10.29
案 號	090126764
類 別	A61K 9/12, A61K 31/5386

A4

C4

中文說明書替換頁(96年7月)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

~~新 型~~

一、發明名稱	中 文	用於不含推進劑之吸入器之醫藥製劑及其製備方法
	英 文	PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR USE IN A PROPELLANT-FREE INHALER AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME
二、發明創作人	姓 名	1.卡林 德瑞瑟 KARIN DRECHSEL 2.巴巴拉 尼可拉斯-赫基 BARBARA NIKLAUS-HUMKE 3.克里斯特 史克梅塞 CHRISTEL SCHMELZER 4.佩特拉 巴斯 PETRA BARTH
	國 籍	1-4均德國
住、居所	住、居所	1.德國 殷格翰市 威克海莫街17號 2.德國 梅茲市 亨利-莫珊街12號 3.德國 殷格翰市 威芬街14號 4.德國 梅茲市 歐伯勞班海莫路17號
	姓 名 (名稱)	德商百靈佳殷格翰製藥公司 BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
三、申請人	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國 殷格翰市 D-55216 賓格街173號
代 表 人 姓 名	代 表 人 姓 名	1. 漢茲 哈蒙 HEINZ HAMMANN 2. 狄特 勞汀 DIETER LAUDIEN

五、發明說明 (13)

旋轉角度較佳為360度之整數部份，例如180度。同時，當彈簧被拉緊，上罩殼零件中之動力發動部份便伴隨移動一段既定量，中空活塞被拉回到泵罩殼中之圓筒內部，其結果是一部份流體從儲存容器被吸入噴嘴前方之高壓室中。

若需要，可將許多含欲被霧化流體之可替換儲存容器，陸續地插入至噴霧器內並接著使用。該儲存容器包含根據本發明之水性氣溶膠製劑。

霧化程序係藉由輕壓啟動按鈕而起始。然後夾具機構開啟動力發動組件之路徑。經偏置彈簧將活塞推入泵罩殼之圓筒內。流體以噴霧形式從噴霧器之噴嘴射出。

構造之進一步細節係揭示於PCT申請案WO 97/12683與WO 97/20590中，在此係以其作參考。

噴霧器(霧化器)之組件係製自適合其功能之材料。噴霧器罩殼及其他零件(若其功能允許)較佳係製自塑膠，例如經由射出成型製成。對藥用目的而言，係使用生理學上安全之材料。

[圖式簡單說明]

圖1a/b，其係與WO 97/12687之圖6a/b相同，顯示霧化器(Respimat®)，藉此可有利地吸入根據本發明之水性氣溶膠製劑。

圖1a顯示經過其中彈簧處於拉緊下之噴霧器之縱切面，而圖1b顯示經過其中彈簧被鬆放之噴霧器之縱切面。

上罩殼零件(51)包含泵罩殼(52)，在其末端係安裝噴霧器噴嘴之把持器(53)。在把持器中的是噴嘴物體(54)及濾器(55)。固定在鎖緊夾具機構動力發動凸緣(56)中之中空活塞(57)

四、中文發明摘要(發明之名稱：用於不含推進劑之吸入器之醫藥製劑及其製備方法)

本發明係關於溴化提歐錯鈣或溴化提歐錯鈣單水合物，溶於水或水與乙醇混合物中之不含推進劑之可吸入調配物，及自其所形成之不含推進劑之可吸入氣溶膠。

英文發明摘要(發明之名稱：PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR USE IN A PROPELLANT-FREE INHALER AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME)

The present invention relates to a propellant-free inhalable formulation of tiotropium bromide or tiotropium bromide monohydrate dissolved in water or in a mixture of water and ethanol and propellant-free inhalable aerosols resulting therefrom.

六、申請專利範圍

1. 一種藉由吸入投予之不含推進劑之醫藥製劑，其包含
 - 提歐錯鈣鹽，作為活性物質，其濃度以提歐錯鈣為基準係在 0.0005 與 5 重量 % 之間，
 - 單獨水或水 / 乙醇混合物，作為活性物質之溶劑，
 - 酸，藉以達到 2.0 至 3.1 之 pH 值，
 - 藥理學上可接受之防腐劑，
 - 選用之乙二胺四乙酸或乙二胺四乙酸鹽，其量為大於 0 至高達 25 毫克 / 100 毫升，
 - 除了防腐劑以外，選用之藥理學上可接受之錯合劑及 / 或安定劑，及 / 或藥理學上可接受之共溶劑，及 / 或其他藥理學上可接受之佐劑與添加劑。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥製劑，其特徵在於提歐錯鈣鹽為氯化物、溴化物、碘化物、甲烷磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽或甲硫酸鹽。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥製劑，其特徵在於活性物質為溴化提歐錯鈣。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥製劑，其特徵在於活性物質為溴化提歐錯鈣單水合物。
5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之醫藥製劑，其特徵在於溶劑為單獨的水。
6. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之醫藥製劑，其特徵在於該溶劑為水-乙醇混合物，其具有較佳為至多 70 vol. % 之乙醇。
7. 根據申請專利範圍第 6 項之醫藥製劑，其特徵在於該溶

六、申請專利範圍

- 劑為水-乙醇混合物，其具有至多60 vol. %之乙醇。
8. 根據申請專利範圍第7項之醫藥製劑，其特徵在於該溶劑為水-乙醇混合物，其具有至多30 vol. %之乙醇。
9. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥製劑，其特徵在於不包含錯合劑。
10. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥製劑，其特徵在於其未含有安定劑。
11. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥製劑，其特徵在於乙二胺四乙酸鹽之存在量為5至小於10毫克/100毫升。
12. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥製劑，其特徵在於乙二胺四乙酸鹽之存在量為10至25毫克/100毫升。
13. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥製劑，其特徵在於乙二胺四乙酸鹽為乙二胺四乙酸鈉。
14. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥製劑，其特徵在於其pH值介於2.5至3.1之間。
15. 根據申請專利範圍第14項之醫藥製劑，其特徵在於其pH值介於2.7至3.1之間。
16. 根據申請專利範圍第15項之醫藥製劑，其特徵在於pH值介於2.7至3.0之間。
17. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥製劑，其特徵在於其濃度以提歐錯鈣為基準，係在0.001與3重量%之間。

六、申請專利範圍

18. 根據申請專利範圍第17項之醫藥製劑，其特徵在於其濃度以提歐錯鈣為基準，係在0.0005至0.5重量%之間。
19. 根據申請專利範圍第18項之醫藥製劑，其特徵在於其濃度以提歐錯鈣為基準，係在0.0005至0.25重量%之間。
20. 根據申請專利範圍第19項之醫藥製劑，其特徵在於其濃度以提歐錯鈣為基準，係在0.001至0.1重量%之間。
21. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥製劑，其特徵在於該製劑含有氯化苳烷氧銨作為防腐劑。
22. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥製劑，其特徵在於除了防腐劑之外，還使用藥理學上可接受之佐劑與添加劑。
23. 根據申請專利範圍第22項之醫藥製劑，其特徵在於該製劑含有抗氧化劑作為佐劑。
24. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之醫藥製劑，其特徵在於除了防腐劑之外，未使用共溶劑及/或藥理學上可接受之佐劑與添加劑。
25. 根據申請專利範圍第1項之醫藥製劑，其係供霧化於一種吸入器中，其係藉由經過噴嘴施加100至600巴之壓力，霧化限量之醫藥調配物，而形成可吸入氣溶膠，該噴嘴具有至少一個深度為2至10微米且寬度為5至15微米之噴嘴口。
26. 根據申請專利範圍第1項之醫藥製劑，其係供霧化於一種吸入器中，其係藉由經過噴嘴施加100至600巴之壓力，霧化限量之醫藥調配物，而形成可吸入氣溶

六、申請專利範圍

膠，該噴嘴具有至少一個深度為2至10微米且寬度為5至15微米之噴嘴口；其特徵在於該至少一個噴嘴口為至少兩個噴嘴口，其係以20度至160度之角度，在噴嘴口方向彼此傾斜相對。

27. 根據申請專利範圍第1項之醫藥製劑，其係供霧化於一種吸入器中，其係藉由經過噴嘴施加100至600巴之壓力，霧化限量之醫藥調配物，而形成可吸入氣溶膠，該噴嘴具有至少一個深度為2至10微米且寬度為5至15微米之噴嘴口；其特徵在於該限量為10至50微升。
28. 根據申請專利範圍第1項之醫藥製劑，其係供霧化於一種吸入器中，其係藉由經過噴嘴施加100至600巴之壓力，霧化限量之醫藥調配物，而形成可吸入氣溶膠，該噴嘴具有至少一個深度為2至10微米且寬度為5至15微米之噴嘴口；其特徵在於吸入器為9至15公分長與2至4公分寬。
29. 根據申請專利範圍第1項之醫藥製劑，其係供霧化於一種吸入器中，其係藉由經過噴嘴施加100至600巴之壓力，霧化限量之醫藥調配物，而形成可吸入氣溶膠，該噴嘴具有至少一個深度為2至10微米且寬度為5至15微米之噴嘴口；其特徵為在吸入器所有啟動之至少97%中所傳輸之調配物質量，係在5與30毫克之間，具有25%之公差範圍。
30. 根據申請專利範圍第1項之醫藥製劑，其係供霧化於一

六、申請專利範圍

種吸入器中，其係藉由經過噴嘴施加 100 至 600 巴之壓力，霧化限量之醫藥調配物，而形成可吸入氣溶膠，該噴嘴具有至少一個深度為 2 至 10 微米且寬度為 5 至 15 微米之噴嘴口；其特徵為在吸入器所有啟動之至少 97% 中所傳輸之調配物質量，係在 5 與 30 毫克之間，具有 20% 之公差範圍。

31. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥製劑，其係供霧化於一種吸入器中，其係藉由經過噴嘴施加 100 至 600 巴之壓力，霧化限量之醫藥調配物，而形成可吸入氣溶膠，該噴嘴具有至少一個深度為 2 至 10 微米且寬度為 5 至 15 微米之噴嘴口；其特徵在於所傳輸之質量，係在吸入器所有啟動之至少 98% 中達到。
32. 一種根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之醫藥製劑之用途，其係用於製備治療氣喘及 / 或 COPD 之藥劑。
33. 一種製備根據申請專利範圍第 1 至 31 項中任一項之醫藥製劑之方法，其係經由混合個別成份製成。