

修正
本年 月 日
補充 90.4.12

公 告 本

申請日期	86.10.02
案 號	86114371
類 別	A 61 k ³¹ / ₅₆

A4
C4

470647

(以上各欄由本局填註)

中文說明書修正頁(90年4月)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新 型 名 稱	中 文	包括福馬得洛及布得索奈之組合物及醫藥組合套件
	英 文	COMPOSITION AND PHARMACEUTICAL COMBINATION KIT COMPRISING FORMOTEROL AND BUDESONIDE
二、發明 人 創 作	姓 名	1. 珍 卓費特 2. 安德斯 幽門
	國 籍	均瑞典
	住、居所	1. 瑞典魯德市維本克羅根路34號 2. 瑞典夫羅拉德市蘭格拉維根路143A號
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞典商亞斯托股份有限公司
	國 籍	瑞典
	住、居所 (事務所)	瑞典賽得特來S-15185克瓦伯蓋格街16號
	代 表 人 名 姓	克萊斯.威赫姆森

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 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
 瑞典 1996年10月8日 9603669-4 ☐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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明範疇

本發明提供醫藥活性物質之新組合，其具治療呼吸疾病之用途，特別是對氣喘。

發明背景

儘管最近對氣喘了解之進展與強力及有效之抗氣喘藥物之引介，氣喘仍係所知有限而且通常難以治療之疾病。由於認知氣喘係慢性發炎疾病，近來在治療該病已有進展。目前之治療旨在控制症狀並減低發炎，症狀包括未控制之氣道發炎，其可能造成黏膜損傷與結構變化，可能造成氣道無法復原之窄化與肺纖維變性。

症狀或許可藉 β_2 -腎上腺素受體拮抗劑控制，諸如舒喘寧、紗馬得洛、特普他林(terbutaline)與福馬得洛，福馬得洛較佳，因其效果持續久，其作用快而且不太會使人夜間轉醒。

預防治療通常係藉提供類固醇，諸如倍氯美松dipropionate、氟的可松、fluticasone丙酸酯與布得索奈，其中又以布得索奈較優，因為其可給高吸入劑量(達每日2毫克)但只具低的全身效應。對成人與兒童之長期臨床研究顯示吸入之布得索奈整體安全性極佳。

發明摘要

根據本發明，其提供一種組合物，包括成混合物狀態之：

- (a)第一種活性成份，其係福馬得洛、福馬得洛之醫藥可接受之鹽或溶劑合物或此種鹽之溶劑合物；與
- (b)第二種活性成份，其係布得索奈；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(2)

其中第一種活性成份對第二種活性成份之莫耳數比係由1:30至1:36，又以約1:32.5較佳

根據本發明，其進一步提供一種套件，包括：

- (i) 一種容器，其包含第一種活性成份，
- (ii) 一種容器，其包含第二種活性成份，與
- (iii) 依序或分開施予需此之病人第一與第二種活性成份之指示，其中第一種活性成份對第二種活性成份之莫耳數比係由1:30至1:36，又以約1:32.5較佳。

經由吸入而施予根據本發明之組合物可治療罹患諸如氣喘之呼吸疾病之病人。替代地治療此種病人可經由吸入而依序或分開施用：

- (i) 某劑量之第一種活性成份，與
- (ii) 某劑量之第二種活性成份；

其中第一種活性成份對第二種活性成份之莫耳數比係由1:30至1:36，又以約1:32.5較佳。

項發現根據本發明之活性成份的組合係具優點的，因為其與已知之治療比較具有顯著改善之抗-發炎效果。國際專利公告號碼WO 93/11773揭示具廣大重量比例範圍之布得索奈與福馬得洛組合。本文件中對本發明之系統揭示之組合最切近的實例為福馬得洛反丁烯二酸鹽二水合物對布得索奈重量比為0.06:1，亦即莫耳數比為1:16.3。根據本發明之活性成份組合當用於治療罹患氣喘之病人時與此已知組合比較，其結果出奇地好。

該套件之第一與第二種活性成份於治療呼吸疾病時可依

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(3)

序或分別施用，依序施用意指施用第一與第二種活性成份時係一個密接另一個，若是分別施用亦具所需效果，但必須小於12小時，離2小時之內較佳，差距30分鐘內更佳。

較佳條件為施用之第一種活性成份提供由10至250毫微莫耳日劑量(由15至120毫微莫耳較佳)而施用之第二種活性成份提供由0.1至10微莫耳之日劑量(0.2至5微莫耳較佳)或由39至4300微克之第二種活性成份(由86至2150微克較佳)須符合第一種活性成份對第二種活性成份之莫耳數比落在由1:30至1:36之範圍的原則。

福馬得洛適合之生理可接受的鹽包括衍生自無機與有機酸之酸加成鹽，例如氯化鹽、溴化鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、苯酸鹽、4-甲氧基苯酸鹽、2-或4-羥基苯酸鹽、4-氯苯酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、抗壞血酸鹽、乙酸鹽、琥珀酸鹽、乳酸鹽、或二酸鹽、葡糖酸鹽、三羧丙烯酸鹽、羥基萘-羧酸鹽或油酸鹽或其溶劑合物。第一種活性成份以福馬得洛反丁烯二酸鹽較佳，尤其是二水合物。

當第一種活性成份為福馬得洛反丁烯二酸鹽二水合物時，則第一種活性成份之較佳日劑量為由4至100微克，由6至50微克更佳(須符合第一種活性成份對第二種活性成份之莫耳數比係為由1:30至1:36之範圍的原則)。

最佳條件為本發明之組合物或套件包括6微克福馬得洛反丁烯二酸鹽二水合物與200微克布得索奈，或4.5微克福馬得洛反丁烯二酸鹽二水合物與160微克布得索奈，其中之一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(4)

可施予達每天4次。

替代地，本發明之組合物或套件包括12微克福馬得洛反丁烯二酸鹽二水合物400微克布得索奈或為9微克福馬得洛反丁烯二酸鹽二水合物與320微克布得索奈，二者皆每日施用一或二次。

較佳者係使用活性成份時混合以一或多種醫藥可接受添加劑、稀釋劑或載體，較佳者係其量為每個劑量50微克至25毫克，更佳者是其量為由50微克至10毫克，最佳是其量為由100至2000微克。適合的稀釋劑或載體之實例包括乳糖、葡聚糖、甘露醇與葡萄糖。較佳者係使用乳糖，尤其是單水合物。

吾人應明瞭在所給之每種活性成份量之時，其皆是測定量。當施用活性成份時，病人吸入之每一成份之量皆可與測定量有別，例如由於活性成份存留於吸入裝置中之情形。甚且，當分開調配活性成份時，個別之施用量未必要依比例減少。因此，活性成份之施用比例可與測定比例有別，但施用比例以落在上述之特定測定比例者較佳。

本發明所用之一或多種活性成份的乾粉型式較佳，成微小顆粒者更佳，例如微細化乾粉，例如所具之大略平均直徑不逾10微米，例如1至5微米，成團狀之微細乾粉更佳，相對於或團狀之替代方法，該微細化之活性成份可為混合一或多種醫藥可接受添加物、稀釋劑或載體之處方型式。處方混合物係微細活性成份與醫藥可接受添加物、稀釋劑或載體之粗顆粒的組合。本發明所用成份可利用熟諳此藝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(5)

已知方法製成這些較佳型式。

根據本發明，其進一步提供使用根據本發明之組合物或套件製造用以治療呼吸疾病，例如氣喘之藥物。本發明亦提供使用布得索奈或福馬得洛製造根據本發明之套件或組合物作為治療呼吸疾病例如氣喘之用途。

施用方法可經口服或鼻內吸入，較佳者係將該成份改成為乾粉吸入器，加壓之測定劑量吸入器或噴霧劑施用。

當將組合物或套件內成份改成為加壓吸入器施用時，其以微細化型式較佳。其係溶解或者較佳者係懸浮於液態推進劑混合物。所用之推進劑得包括氟氯化碳、烴或氟化烴類。特佳之推進劑為P134a(四氟乙烷)與P227(七氟丙烷)，其皆可各別或組合使用。他們可視情形組合一或多種其他推進劑與／或一或多種界面活性劑與／或一或多種其他賦型劑使用例如乙醇、潤滑劑抗氧化劑與／或安定劑。

當改變本發明組合物或套件成份於經噴霧劑施用時，其可為噴霧之溶液懸浮劑或溶液型式加或不加適合的pH或張力調整，並可為單位劑量或多劑量裝置。

該組合物或套件可視情形分成1至4次之分別劑量型式施用，而以一天一次或兩次較佳。

本發明可藉下列實例加以說明，但其並非在限制應用範圍。在實例中，微細化係採傳統方式進行，可使每種成份之顆粒大小範圍適於吸入施用。Turbuhaler係Astra AB之商標。

實例1

將重6份之福馬得洛反丁烯二酸鹽二水合物混合以重794

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

份之乳糖單水合物。利用高壓空氣噴射研磨微細化該混合物，然後利用EP-A-717 616之方法調整之，利用混合方式將重200份之微細化的布得索奈添加至該調整過之產物並藉低壓噴射研磨使之均質化。然後，利用EP-A-721 331之方法使該混合物成球體並充填入Turbuhaler之貯存間隔內。

實例2

將重4.5份之福馬得洛反丁烯二酸鹽二水合物混合以重835份之乳糖單水合物。利用高壓空氣噴射研磨微細化該混合物，然後利用EP-A-717 616之方法調整之。利用混合方式將重160份之微細化的布得索奈添加至該調整過之產物並藉低壓噴射研磨使之均質化。然後，利用EP-A-721 331之方法使該混合物成球體並充填入Turbuhaler之貯存間隔內。

實例3

將重12份之福馬得洛反丁烯二酸鹽二水合物混合以重588份之乳糖單水合物。利用高壓空氣噴射研磨微細化該混合物，然後利用EP-A-717 616之方法調整之，利用混合方式將重400份之微細化的布得索奈添加至該調整過之產物並藉低壓噴射研磨使之均質化。然後，利用EP-A-721 331之方法使該混合物成球體並充填入Turbuhaler之貯存間隔內。

實例4

將重6份之福馬得洛反丁烯二酸鹽二水合物混合以重994份之乳糖單水合物。利用高壓空氣噴射研磨微細化該混合物，然後利用EP-A-717 616之方法調整之。然後，利用EP-A-721 331之方法使該混合物成球體並充填入Turbuhaler之貯存間隔內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

將重200份之微細化的布得索奈混合物以重800份之乳糖單水合物。利用高壓空氣噴射研磨微細化該混合物，然後利用EP-A-717 616之方法調整之。然後，利用EP-A-721 331之方法使該混合物成球體並充填入Turbuhaler之貯存間隔內。

實例5

將重4.5份之福馬得洛反丁烯二酸鹽二水合物混合以重995份之乳糖單水合物。利用高壓空氣噴射研磨微細化該混合物，然後利用EP-A-717 616之方法調整之。然後，利用EP-A-721 331之方法使該混合物成球體並充填入Turbuhaler之貯存間隔內。

將重160份之微細化的布得索奈混合以重840份之乳糖單水合物。利用高壓空氣噴射研磨微細化該混合物，然後利用EP-A-717 616之方法調整之。然後，利用EP-A-721 331之方法使該混合物成球體並充填入Turbuhaler之貯存間隔內。

實例6

將重12份之福馬得洛反丁烯二酸鹽二水合物混合以重988份之乳糖單水合物。利用高壓空氣噴射研磨微細化該混合物，然後利用EP-A-717 616之方法調整之。然後，利用EP-A-721 331之方法使該混合物成球體並充填入Turbuhaler之貯存間隔內。

將重400份之微細化的布得索奈混合以重600份之乳糖單水合物。利用高壓空氣噴射研磨微細化該混合物，然後利用EP-A-717 616之方法調整之。然後，利用EP-A-721 331之方法使該混合物成球體並充填入Turbuhaler之貯存間隔內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

第8611437號專利申請案
中文補充說明書(88年8月)

方法：

852名經以布得索奈(每日兩次800毫克)治療四週之病患，在經以糖皮質激素處理後，以隨機之方式，利用乾粉吸入器(Turbuhaler)每日施予2次下列之藥劑：100微克布得索奈加安慰劑；100微克布得索奈加12微克福馬得洛；400微克布得索奈加安慰劑；或400微克布得索奈加12微克福馬得洛。視需要，可施用特普他林(terbutaline)。整個療程持續一年，再比較四組中之氣喘之惡化頻率、症狀及肺功能。當病患需口服糖皮質激素或當肺之高峯流量連續兩天較基準線值減少大於30%時，則視為嚴重之惡化。

結果：

當將低劑量之布得索奈中添加福馬得洛時，其可分別降低26%及40%之嚴重及輕度惡化頻率。當單獨施用較高劑量布得索奈時，嚴重及輕度惡化頻率則可分別降低49%及37%。以福馬得洛及較高劑量布得索奈治療之病患，其降低之程度最大一分別為63%及62%。當以含有福馬得洛之藥劑及較高布得索奈之藥劑治療，其皆可改善氣喘之症狀及肺功能，但以含有福馬得洛之藥劑其改善程度較大。

討論：

持續性具有氣喘症狀之病患，除可以吸入之糖皮質激素予以治療外，以添加福馬得洛之布得索奈治療劑，或使用較高劑量之布得索奈皆會有所幫助。添加福馬得洛之布得索奈治療劑除可改善症狀及肺功能，亦不會減少對氣喘之控制。

四、中文發明摘要(發明之名稱： 包括福馬得洛及布得索奈之組合物及醫藥組合
套件)

本發明係關於提供一種組合物或套件，其具有做為第一種活性成份之福馬得洛(formoterol)或其鹽或溶劑合物衍生物，並具有做為第二種活性成份之布得索奈(budesonide)，其中該第一種有效成份對第二種有效成份之莫耳數比係由1:30至1:36，以及該組合物與套件治療呼吸疾病之用途。

英文發明摘要(發明之名稱： COMPOSITION AND PHARMACEUTICAL
COMBINATION KIT COMPRISING
FORMOTEROL AND BUDESONIDE)

The invention provides a composition or kit having as a first active ingredient formoterol, or a salt or solvate derivative thereof, and having as a second active ingredient budesonide, wherein the molar ratio of the first active ingredient to the second active ingredient is from 1:30 to 1:36, and the use of the composition and kit in the treatment of respiratory disorders.

六、申請專利範圍

1. 一種用於治療呼吸疾病之組合物，其包括成混合物狀態之：
 - (a) 選定之第一種活性成份，其係福馬得洛(formoterol)，其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及此類鹽之溶劑合物，與
 - (b) 第二種活性成份，其係布得索奈(budesonide)，其中組合物中(a)對(b)之莫耳數比係由 1:30 至 1:36。
2. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中該莫耳數比係約 1:32.5。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之組合物，其中該第一種活性成份係福馬得洛反丁烯二酸鹽二水合物。
4. 根據申請專利範圍第1項之組合物，另外包括醫藥可接受添加物，稀釋劑或載體，其可為乳糖、葡聚糖、甘露醇或葡萄糖。
5. 一種用於治療呼吸疾病之醫藥組合套件，其包括：
 - (a) 一種容器，其包含選自福馬得洛(formoterol)、其醫藥可接受鹽類或溶劑合物，及此類鹽之溶劑合物之第一種活性成份，與
 - (b) 一種容器，其包含布得索奈(budesonide)並作為第二種活性成份，
 - (c) 依序或分開施予需此之病人第一與第二種活性成份之指示，其中第一種活性成份對第二種活性成份之莫耳數比係由 1:30 至 1:36。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

六、申請專利範圍

6. 根據申請專利範圍第~~4~~⁵項之醫藥組合套件，其中該莫耳數比係約1:32.5。
7. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組合套件，其中該第一種活性成份係福馬得洛反丁烯二酸鹽二水合物。
8. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組合套件，另外包括醫藥可接受添加物，稀釋劑或載體。
9. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組合套件，其中每種成份係細分之乾粉型式而且每種容器俱為乾粉吸入器。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

不

訂