

發明專利說明書

200404008

(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：092108394

※ 申請日期：92-04-11

※IPC 分類：A61K 9/14

壹、發明名稱：(中文/英文)

組合物

COMPOSITION

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

英商葛蘭素集團有限公司

GLAXO GROUP LIMITED

代表人：(中文/英文)

彼得 約漢 吉第絲

PETER JOHN GIDDINGS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國米德賽克斯郡格林福德市柏克力大道葛蘭素大廈

GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE,

GREENFORD, MIDDLESEX, UB6 ONN, UNITED KINGDOM

國 籍：(中文/英文)

英國 UNITED KINGDOM

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 崔佛 查爾斯 羅契

TREVOR CHARLES ROCHE

2. 帕勒夫 亞文德 玻爾沙拉

PALLAV ARVIND BULSARA

住居所地址：(中文/英文)

1. 2. 均英國赫佛雪郡威爾市公園路葛蘭素史密斯克林公司

GLAXOSMITHKLINE, PARK ROAD, WARE, HERTFORDSHIRE,
SG12 0DP, UNITED KINGDOM

國 籍：(中文/英文)

1. 2. 均英國 UNITED KINGDOM

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家(地區)申請專利：

1.英國 2002 年 04 月 13 日 0208608.0

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1.英國 2002 年 04 月 13 日 0208608.0

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明乃關於一種乾粉醫藥組合物，與其於在呼吸疾病中藉由吸入方式的使用。本發明亦關於一種含有相同成分之乾粉吸入器。更特別的是，本發明乃關於一種具有改善安定性之乾粉醫藥組合物。

【先前技術】

乾粉吸入器(DPI's)是一種廣為人知用以將醫藥活性試劑投與呼吸道的裝置。因此，在以活性試劑治療如氣喘、支氣管炎、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、氣腫、鼻炎等疾病時使用乾粉吸入器將特別合適。由於藥物可以直接作用於目標器官，因此可以使用更少量的活性成分來使任何可能的副作用減到最小。

使用於DPI's中之吸入性藥劑的乾粉組合物通常含有一與過量醫藥可接受賦形劑或多種賦形劑(通常稱為載體)預混之醫藥活性試劑。該賦形劑不僅可以用來稀釋每一投與劑量之活性試劑的含量，亦可以完成粉末混合物的製備可行性，並協助藥品的飛沫化(aerosolisation)。高比例的賦形劑可決定粉末配方的特性，特別是其製造特性。

伴隨這類乾粉醫藥組合物使用的問題為水分的存在很容易使其作用產生不良的安定性。舉例來說，當該組合物在溫度與溼度提高的條件下可發現其細顆粒劑量(FPD)顯著降低(細顆粒可有效滲透肺部的下氣管)。

專利申請案 WO 00/28979(SkyePharma)中敘述一種解決上

述問題的方法。其宣稱在極端的條件下(溫度與溼度)，含有醫藥活性試劑、非吸入性顆粒大小之吸入載體與硬脂酸鎂之乾粉配方具有改善的貯藏安定性。

我們現在發現含有特定衍生碳水化合物之乾粉醫藥組合物可表現出令人驚奇之加強安定性。因此該組合物可做為上述問題的另一種解決方法。

【發明內容】

因此本發明第一個著眼在於提供使用含有粒狀衍生碳水化合物之乾粉醫藥組合物來改善表現安定性。

本發明亦提供一種在吸入治療中使用含有粒狀衍生碳水化合物之乾粉醫藥組合物的方法來移除或減少該組合物在貯藏中對於細顆粒劑量造成的有害效果。

粒狀衍生碳水化合物可以是非結晶或結晶顆粒形式。粒狀衍生碳水化合物以結晶顆粒形式較為理想。

咸信含有粒狀衍生碳水化合物、使用於吸入性治療之乾粉醫藥組合物是新穎的。因此本發明進一步提供一種適合用於吸入性治療之乾粉醫藥組合物，其具有改善的貯藏安定性、含有一醫藥活性試劑、一賦形劑與一粒狀衍生碳水化合物。合適的衍生碳水化合物為結晶形式者。

咸知根據本發明之乾粉醫藥組合物不僅包含單獨顆粒形式之成分，亦包含了多於一種成分之基質顆粒。舉例來說，可使用醫藥活性試劑之基質顆粒與衍生碳水化合物或賦形劑之基質顆粒與衍生碳水化合物。該基質顆粒可以固體分散技術來製備，如共沉澱與顆粒塗覆法皆為熟習於本技藝

者所熟知。這些成分以獨立顆粒形式加入較為合適。

此處所使用的“衍生碳水化合物”一詞是用來描述一群分子，其碳水化合物群中至少有一羥基是經由以酯鍵或醚鍵鍵結之疏水部分所取代。所有的異構物(純物質或其混合物)皆包含於本詞的範疇內。亦可使用化性不同之衍生碳水化合物之混合物。

碳水化合物中的羥基以長度達20個碳原子之直鏈或支鏈碳氫鏈所取代較為合適，達6個碳原子者更為常見。衍生碳水化合物可以藉由單醣(如甘露醇、果糖與葡萄糖)或雙醣(如麥芽糖、海藻糖、纖維二糖、乳糖與蔗糖)的衍生作用來形成。衍生碳水化合物可購自商品或根據熟習本技藝者所熟知的步驟來製得。

衍生碳水化合物的非限制性實例包括纖維二糖八乙酸酯、蔗糖八乙酸酯、乳糖八乙酸酯、葡萄糖五乙酸酯、甘露醇六乙酸酯與海藻糖八乙酸酯。更合適的實例包括那些特別敘述於專利申請案 WO 99/33853(Quadrant Holdings)者，特別是海藻糖二異丁基六乙酸酯。一特別理想的衍生碳水化合物為纖維二糖八乙酸酯， α -D纖維二糖八乙酸酯最為理想。

衍生碳水化合物的氣動大小通常介於0.1與50微米間，並特別介於1-20微米。使用於本發明組合物之製備的衍生碳水化合物通常需微米化，亦可使用熟習本技藝者所熟知的控制沉澱法、超臨界流體法與噴霧乾燥技術。亦可有利使用商品化之纖維二糖八乙酸酯在未微米化前製備本發明之

組合物。

衍生碳水化合物的濃度可以占總組合物重量之0.01-99%。衍生碳水化合物的濃度以占總組合物重量之0.01-50%較為合適，以1-20%較為理想。

醫藥活性試劑可以為任何乾粉形式，適合於吸入投與之治療分子。在吸入性治療的領域中，“適合於吸入投與”一詞一般指具有氣動直徑介於0.1與10微米間的治療分子，更特別介於1-5微米。具理想顆粒大小，使用於吸入的顆粒通常以微粒化來製備。製備該顆粒的其他方法已為本技藝所熟知。因此，該顆粒亦可使用控制沉澱法(如敘述於申請專利案 WO 00/38811 與 WO 01/32125(格拉索集團有限公司 Glaxo Group Limited)中的方法)、超臨界流體法或噴霧乾燥技術來製備。本發明並未對製備適合用於吸入投予之治療分子的方法做任何限制。

適合用於吸入治療的醫藥活性試劑實例包括鎮痛劑(analgesics)如可待因、二氫嗎啡、麥角胺 fentanyl 或嗎啡；心絞痛製劑(anginal preparations)如地爾硫(diltiazem)；抗過敏藥(anti-allergics)如色甘酸鹽(cromoglycate(如其鈉鹽))、ketotifen 或 nedocromil(如其鈉鹽)；抗感染藥如頭孢子菌素類、盤尼西林類、鏈黴素、磺胺類(sulphonamides)、四環黴素與 pentamidine；抗組織胺如美沙比林(methapyrilene)或氯雷他定(loratadine)；抗發炎藥如 beclomethasone(如其二丙酸酯)、氟替卡松(fluticasone)(如其丙酸酯)、氟尼縮松(flunisolide)、布地奈德(budesonide)、

rofleponide、莫美他松(mometasone)(如其 furoate 酯)、
 ciclesonide、triamcinolone(acetonides、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -
 羥基- 16α -甲基-3-氧- 17α -丙氧基-androsta-1,4-二烯- 17β -
 carbothioic acid S-(2-氧-四氫吡喃-3-基)酯(或名為 $6\alpha,9\alpha$ -
 二氟- 17α -[(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧-
 - androsta-1,4-二烯- 17β -carbothioic acid S-氯甲基酯)或 $6\alpha,9\alpha$ -
 二氟- 11β -羥基- 16α -甲基- 17α -[(4-甲基-1,3-吡唑-
 5-羰基)氧基]-3-氧-androsta-1,4-二烯- 17β -carbothioic acid
 S-氯甲基酯；抗咳嗽藥如 noscapine；支氣管擴張藥
 (bronchodilators)如 albuterol(如游離鹼或硫酸)、沙美特羅
 (salmeterol)(如羥萘甲酸鹽)、麻黃素、腎上腺素、芬忒醇(如
 其氫溴酸)、福莫特羅(formoterol)(如延胡索酸)、異丙腎上
 腺素(isoprenaline)、間羥異丙腎上腺素(metaproterenol)、
 脫羥腎上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺
 (phenylpropanolamine)、毗布特羅(pirbuterol)(如其醋酸鹽)、
 偽麻黃素(如其氫氯酸鹽)、利米特羅(rimiterol)、特布他林
 (terbutaline)(如其硫酸鹽)、乙基異丙腎上腺素
 (isoetharine)、妥洛特羅(tulobuterol)或4-羥基-7-[2-[[2-[[3-
 (2-苯乙氧基)丙基]磺醯基乙基]胺基]乙基-2(3H)-
 benzothiazolone；PDE4抑制劑如 cilomilast或 roflumilast；
 白三烯素(leukotriene)拮抗劑如 montelukast、pranlukast與
 zafirlukast；腺嘌呤2a協同劑如(2R,3R,4S,5R)-2-[6-胺基-2-
 (1S-羥甲基-2-苯基-乙基胺)-嘌呤-9-基]-5-(2-乙基-2H-四唑-
 5-基)-四氫-呋喃-3,4-二醇(如馬來酸鹽)；iNOS抑制劑； α_4

整合素(integrin)抑制劑如(2S)-3-[4-([4-(胺羰基)-1-吡啶基]羰基}氧基)苯基]-2-(((2S)-4-甲基-2-{[2-(2-甲基苯氧基)乙酯基]胺基}戊酯基)胺基]丙酸(如游離酸或鉀鹽)，利尿劑如阿米洛利(amiloride)；抗膽鹼劑如抗乙酯膽鹼(ipratropium)(如其溴化物)、tiotropium、阿托品(atropine)或oxitropium；神經節刺激劑如尼古丁；賀爾蒙如可體松、氫化可體松或prednisolone；黃嘌呤如氨茶鹼(aminophylline)、膽茶鹼(choline Theophyllinate)、離氨酸茶鹼鹽(lysine theophyllinate)或茶鹼(theophylline)；治療性蛋白質與胜肽如胰島素或昇糖素；疫苗、診斷與基因療法。專精於本技藝者將清楚知道如何適當使用鹽類型式(如低烷基酯)或溶劑形式(如水合物)的藥劑，以使藥劑的活性和/或安定性最適化。

其他適合的醫藥可接受試劑包括本技藝中熟知的化合物如長作用型乙型交感神經刺激劑(β_2 -adrenoreceptor agonists)，特別是一般或特別在專利申請文件 WO 02/066422、WO 02/070490、WO 02/076933、PCT/GB02/004140 與 PCT/GB03/002301(皆為格拉索集團有限公司)中所述者。特別理想的長作用型乙型交感神經刺激劑包括 3-(4-{[6-(((2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)-苯基]乙基}胺基)己基]氧基}丁基)苯磺醯胺與 3-(3-{[7-(((2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)-苯基]乙基}胺基)庚基]氧基}丁基)苯磺醯胺。

此處所使用的“醫藥活性試劑”一詞是包括含有兩種或多種上述種類之醫藥活性試劑之組合。較理想的配方含有含

salbutamol(如其游離鹼或硫酸鹽)、沙美特羅(salmeterol)(如羥萘甲酸鹽)、福莫特羅(formoterol)(如延胡索酸)、長作用型乙型交感神經刺激劑與抗發炎類固醇如 beclomethasone ester(如二丙酸)、氟替卡松酯(fluticasone ester)(如丙酸鹽或 $6\alpha, 9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧- 17α -丙氧基-androsta-1,4-二烯- 17β -carbothioic acid S-(2-氧-四氫吡喃-3-基)酯)或 budesonide 之組合的活性配料組合。

一特別理想的活性試劑組合為氟替卡松丙酸酯與沙美特羅、或其醫藥可接受鹽類(特別是羥萘甲酸鹽)。該組合物敘述於專利 EP 0416951 B1 中(格拉索集團有限公司)。

另一項特別重要的組合為布地奈德(budesonide)與福莫特羅(如延胡索酸鹽)與沙美特羅或其醫藥可接受鹽類(特別是羥萘甲酸鹽)與抗膽鹼劑如抗乙醯膽鹼(ipratropium)(如其溴化物)。

根據本發明製備之組合物中的活性試劑含量將視情況有顯著的不同，尤其是考慮病患年紀與重量及其疾病的嚴重性所需之特別活性試劑。此種考量為熟習於本技藝者所熟知。活性試劑的濃度可在 0.01-99%。然而，活性試劑的濃度通常占組合物總重量的 0.05 至 50%，0.1-15% 更為常見。

賦形劑可由任何醫藥惰性材料或適合於吸入的材料組合所組成。

較為理想的賦形劑包括單醣如甘露醇、阿拉伯糖、木糖醇與葡萄糖(dextrose)與其單水合物、雙醣如乳糖、麥芽糖與蔗糖，與多醣如澱粉、糊精或葡聚糖。更為理想的賦形

劑含有粒狀結晶糖如葡萄糖、果糖、甘露醇、蔗糖與乳糖。特別理想的賦形劑為無水乳糖與乳糖單水合物。

一般而言，賦形劑顆粒的顆粒大小將遠大於吸入活性試劑者，故其不會滲入呼吸道。因此，吸入性組合物的賦形劑顆粒的顆粒大小通常大於20微米，以20-150微米間更為理想。

若需要，吸入組合物亦可以含有兩或多種賦形劑顆粒大小範圍。舉例來說，為了控制吸入性藥劑的量，同時維持精確的計量，賦形劑內可使用一種顆粒大小低於5微米(細粒賦形劑成分)之成分，與另一種顆粒大小大於20微米但低於150微米，低於80微米較為理想(粗粒賦形劑成分)之成分。

一種或多種具理想顆粒大小範圍之賦形劑可購自商品或以本技藝所知的分離方法如氣體分級、篩選或任何其他大小分級的方法來取得。

細與粗粒賦形劑成分的重量比以介於1:99至50:50間較為理想。

細與粗粒賦形劑成分可以含有化性相同或化性不同之物質。賦形劑混合物可以含有一種細粒賦形劑之化學物質與另一種粗粒賦形劑之不同物質。然而，細與粗粒賦形劑本身可以由不同物質的混合物組成。細與粗粒賦形劑兩者皆為乳糖較為理想。

用於本發明吸入性組合物中的賦形劑原料部分可視用於投與之粒狀活性試劑、粉末吸入器等之不同而有不同。舉例來說，該部份可占總組合物重量約75%至99.5%間。

該吸入性組合物亦可以含有少量其他的添加物如味道遮蓋劑或甜味劑。本發明之吸入性組合物亦可以包含其他可以改善表現安定性的添加物，如硬脂酸鎂。添加物的含量一般不會超過組合物總重量的10%。

可使用標準方法來製備本發明之乾粉醫藥組合物。可使用任何合適的調和裝置(如高剪力調和機)來混合醫藥活性試劑、賦形劑與衍生碳水化合物。可以任何次序預混配方中的顆粒成分。顆粒成分的預混在特定的環境中是極有助益的。調和方法的過程可藉由內容一致性測定來加以監測。舉例來說，可停止調和裝置，以樣品勺移出原料，然後以高效液相層析儀分析均一性。

在檢測根據本發明製備之組合物的改善安定性時，可將形成的調和物置於加速安定篩網上(如40℃/75%相對溼度)，然後以階段式衝擊器Cascade Impactor(CI)或雙階段空氣採集器Twin Stage Impinger(TSI)來檢測細粒顆粒減少率(即比較FPF數據之前與後安定性)做為分析參數。該步驟由熟習於本技藝者所熟知。

根據本發明，可藉由任何合適的吸入裝置來遞送吸入性組合物，該裝置能將一控制量的醫藥組合物投與病患。合適的吸入裝置可藉由病患本身呼吸的氣動能量來噴出與分散乾粉劑量。或者，此能量可不依靠病患的吸入力量所提供的能量來提供，如推進器、病患/裝置製造之加壓氣體源或物理(如壓縮氣體)或化學貯藏能量來源。合適的吸入裝置亦可為貯藏式者，亦即該劑量可使用經設計之劑量裝置，

或者可自一預計量單元(如套蓋包裝、匣或膠囊)中釋出藥物之吸入裝置自貯藏槽中吸出。

組合物的包裝可適合於單一劑量或多劑量遞送。在多劑量遞送部分，組合物可以預先計量(如敘述於US 4811731與US 5035237中之Diskhaler®)或在使用時計量(如敘述於US 4668218中之Turbuhaler®)。單一劑量裝置的實例為Rotahaler®(如US 4353365中所敘述)。

特別適合用於本發明乾粉醫藥組合物之吸入裝置為Diskus®吸入器(敘述於美國專利5590645與5860149)，其可包裝於US 5873360中所述之套蓋(藥劑)包裝內。該美國專利的附圖特別在此列如參考。

本發明因此亦提供一種使用於吸入裝置中之藥劑包裝，其含有一自底板延伸的細片(沿其縱長具有許多的凹陷(recess))以及一密封但可剝除之蓋板所構成之許多容器，每一容器皆含有本發明之吸入性組合物。

該細片應該夠柔軟到能夠纏入一滾筒。蓋板與底板應具有未與任一端密封之前導端部分，且至少有一個前導端部分需接於纏繞裝置上。介於底板與蓋板間之密封處應延伸至整個橫面較為理想。蓋板可自該底板第一末端處沿縱長方向自底板剝離較為理想。

在本發明進一步的著眼中，我們亦提供一種與含有本發明吸入性組合物之藥劑包裝一起使用之吸入裝置，該裝置含有：

(i)一用以支撐與該吸入裝置使用之藥劑包裝之 opening

station ;

(ii)一用以銜接容器可剝離板片的裝置，該裝置已由 opening station 支撐用以剝離可剝離板片並打開容器；

(iii)一用以與開封之容器聯繫之出口，藉由該出口，使用者可以自開封之容器中吸入粉狀的藥劑；以及

(iv)標示裝置，用以標示與該吸入裝置一起使用之藥劑包裝之出口容器的使用狀況。

在本發明另一項替代著眼中，我們亦提供一種含有圓形載盤之藥劑包裝，其具有許多預充填、與其共組及圓形排列之預充填密封容器，每一個容器含有本發明吸入性組合物，每一個容器皆可在任一側打洞形成孔洞以供使用，並讓空氣通過容器使其內的粉末隨空氣送出。

在本發明進一步的著眼中亦提供一種吸入裝置，本發明之組合物可以藉由該裝置投與病患，該裝置含有一罩框、一鑲於罩框上並可在該罩框內移動之盤子(經由一柱塞)，可承接一圓形載盤藥劑包裝，一空氣進口(藉由進口空氣可進入該裝置)與一空氣出口(藉由出口病人可以吸入與接受該組合物)。

在本發明另一項替代著眼中，我們亦提供一種含有可穿孔之膠囊的藥劑包裝，其含有本發明之吸入性組合物。

在本發明進一步的著眼中亦提供一種吸入裝置，本發明之組合物可以藉由該裝置投予病患，其含有一具有噴嘴位於前端、開口位於後端之主體外殼，一安裝於主體外殼外側並可在其上旋轉之套管，一將可穿孔膠囊保留於主體外

殼內、自套管後壁延伸之裝置，一當套管旋轉及安全裝置確認組合物與未被刺穿之膠囊通過噴嘴時可刺穿膠囊之裝置。

在本發明進一步的著眼中亦提供一種吸入裝置，本發明之組合物可以藉由該裝置投予病患，其含有一噴嘴，一與該噴嘴連接之空氣導管，可讓通過的空氣被吸入，一含有可貯藏組合物(其亦可含有一劑量指示裝置)之貯藏槽與一用來將該組合物自貯藏槽送入空氣導管之可置換元素之劑量單元，一用來置換進入貯藏槽之該元素的策動單元與選擇性之變流裝置以提供加速氣流。

在本發明進一步或替代的著眼中，亦提供一種治療或預防呼吸疾病的方法，其包含將本發明之粉狀醫藥組合物投予需要之病患。

根據本發明另一項著眼，提供一種本發明之粉狀醫藥組合物來製備治療呼吸疾病的藥劑。

合適的呼吸疾病實例包括但不限制為氣喘、支氣管炎、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、氣腫與鼻炎。

較理想的呼吸疾病為氣喘。

此處所使用的“用於吸入治療之乾粉醫藥組合物”與“吸入性組合物”等詞除非有額外的說明，否則皆視為同義詞。

所有在本說明書中引用之出版物(包括但不限制為專利與專利申請案)皆在此列入參考，每一單獨之出版物亦特別單獨在此列入參考做為說明。

在整個說明書與下列申請專利範圍中，除非內容的需要，

“comprise”與其變化字如“comprises”與“comprising”皆包含完整的整體或完整的步驟或群體，但不排除任何其他的整體或完整的步驟或群體。

本發明將藉由參考文獻與下列非限制性實例做更詳細的說明。

【實施方式】

實例 1

含有衍生碳水化合物之乾粉組合物與一沙美特羅羧基甲酸鹽與氟替卡松丙酸酯之50微克:50微克組合物

所有衍生碳水化合物(Aldrich, Dorest, UK)皆在氮下經進口壓力3.5巴與一碾磨壓力2.0巴下微粒化(GEM-T, Glen Creston)。

以下列步驟製備調和物A-E(如下表所列)。所有使用於這些調和物中的原料皆經500微米孔徑篩網篩選移除大顆粒。

調和物A(控制組)，藉由在一2.5公升QMM(高剪力)碗中混合乳糖與活性物約10分鐘來形成(對每一活性原料而言，調和均一性低於4% RSD(10樣品，每一種約25毫克))。

調和物B-D，將約半數之衍生碳水化合物與活性物置於高剪力調和機中預混，另一半則與乳糖預混。然後將兩批預混物結合並置於QMM調和機中混合約10分鐘。兩活性原料之調和均一性數據介於1-3% RSD間。

調和物	調和物內容物	含量(公克)	含量(%)
A	• 沙美特羅羧基茶甲酸鹽 D(0.5)1.6微米*	2.91	0.58
	• 氟替卡松丙酸酯 D(0.5)2.0微米*	2.00	0.40
	• 乳酸單水合物 11.8% 細粒,D(0.5)60微米*	495.09	99.02
B	• 沙美特羅羧基茶甲酸鹽 D(0.5)1.6微米*	2.91	0.58
	• 氟替卡松丙酸酯 D(0.5)2.0微米*	2.00	0.40
	• α-D-蔗糖八乙酸酯 D(0.5)10微米**	35.00	7.00
	• 乳酸單水合物 6.5% 細粒,D(0.5)84微米*	460.09	91.94
C	• 沙美特羅羧基茶甲酸鹽 D(0.5)1.6微米*	2.91	0.58
	• 氟替卡松丙酸酯 D(0.5)2.0微米*	2.00	0.40
	• α-D-纖維二糖八乙酸酯 D(0.5)1.7微米**	35.00	7.00
	• 乳酸單水合物 6.5%細粒,D(0.5)84微米*	460.09	91.94
D	• 沙美特羅羧基茶甲酸鹽 D(0.5)1.6微米*	2.91	0.58
	• 氟替卡松丙酸酯 D(0.5)2.0微米*	2.00	0.40
	• α-D-葡萄糖五乙酸酯 D(0.5)4.5微米**	35.00	7.00
	• 乳酸單水合物 6.5% 細粒,D(0.5)84微米*	460.09	91.94
E	• 沙美特羅羧基茶甲酸鹽 D(0.5)1.6微米*	2.91	0.58
	• 氟替卡松丙酸酯 D(0.5)2.0微米*	2.00	0.40
	• α-D-乳糖八乙酸酯 D(0.5)18微米**	35.00	7.00
	• 乳酸單水合物 6.5% 細粒,D(0.5)84微米*	460.09	91.94

* 以 Malvern Mastersizer 進行雷射繞射，樣品分散於卵磷脂/異辛烷(細粒=原料<15微米)。

** 以 Sympatec 進行雷射繞射，Vibri樣品於1巴壓力下注入。

然後將形成的調和物以 WO 00/71419(格拉索集團有限公司)中列出充填方法之步驟加入套蓋包裝內(專利 US 5873360 中所敘述者)。每一個套蓋包裝含有約12毫克調和物。

套蓋包裝之密封完整度乃藉由在每一個套蓋包裝上打洞來確認。然後將套蓋包裝裝入 Diskus® 裝置。

將裝載好含有調和物 A-E 之 Diskus® 裝置置於 40°C /75% 相對溼度之加速安定下 72 小時。雙階段空氣採集器分析(三重式)是以英國藥典(方法 A)中詳述之方法來進行(60 公升/分鐘)，但其中 USP 短管以玻璃製品取代之，並以一橡皮墊圈封接於第 1 階段噴射管上。藉由將貯藏前與貯藏後的 14 個套蓋包裝的內容物釋入雙階段空氣採集器裝置來測試裝置。獲得的結果列表如下。

調和物	貯藏前(微克/劑量)		貯藏後(微克/劑量)	
	沙美特羅 基質 (階段 2/放 出劑量)	氟替卡松 丙酸酯 (階段 2/放 出劑量)	沙美特羅 基質 (階段 2/放 出劑量)	氟替卡松 丙酸酯 (階段 2/放 出劑量)
A	9.69/42.1	11.7/40.9	5.42/39.2	6.60/39.6
B	2.96/35.4	3.91/35.2	2.30/33.3	2.83/32.8
C	6.07/41.8	4.79/42.3	6.10/39.8	5.26/40.1
D	8.12/38.1	9.02/36.9	6.74/37.5	7.66/36.4
E	5.53/44.0	6.73/40.0	3.87/48.2	4.53/43.8

調和物	第2階段平均 貯藏前(%)		第2階段平均 貯藏後(%)	
	沙美特羅 基質	氟替卡松 丙酸酯	沙美特羅 基質	氟替卡松 丙酸酯
A	23.0	28.7	13.8	16.5
B	8.35	11.1	6.91	8.6
C	14.5	11.2	15.3	13.1
D	21.3	24.4	18.0	21.0
E	12.6	16.9	7.98	10.3

這些數據以圖表列於圖1與2中。

圖1顯示雙階段空氣採集器中衍生碳水化合物對沙美特羅羧基甲酸鹽/氟替卡松丙酸酯50微克/50微克調和物中氟替卡松丙酸酯成分表現的影響(+/-標準差)。

圖2顯示雙階段空氣採集器中衍生碳水化合物對沙美特羅羧基甲酸鹽/氟替卡松丙酸酯50微克/50微克調和物中沙美特羅羧基甲酸鹽成分表現的影響(+/-標準差)。

實例2

含有衍生碳水化合物之乾粉組合物與10微克(2R,3R,4S,5R)-2-[6-胺基-2-(1S-羥甲基-2-苯基-乙基胺)-嘌呤-9-基]-5-(2-乙基-2H-四氮唑-5-基)-四氫-吡喃-3,4-二醇

根據專利申請案WO 98/28319(格拉索集團有限公司)中實例11所列出之步驟來製備醫藥活性試劑(2R,3R,4S,5R)-2-[6-胺基-2-(1S-羥甲基-2-苯基-乙基胺)-嘌呤-9-基]-5-(2-乙基-2H-四氮唑-5-基)-四氫-吡喃-3,4-二醇(下文以化合物A表

示)。根據專利申請案 WO 99/33853(Quadrant Holdings)中所列出之步驟來製備衍生碳水化合物海藻糖二異丁酸八乙酸酯。所有的原料皆微粒化。

以類似詳述於實例1中的步驟來製備調和物F(做為控制組)與調和物G與H。

調和物	調和物之內容物	含量(公克)	含量%
F	• 化合物 A D(0.5)1.2微米*	0.31	0.105
	• 微粒化乳糖 D(0.5)6微米**	21.0	7.00
	• 乳糖單水合物	278.69	92.9
	6.5%細粒,D(0.5)84微米*		
G	• 化合物 A D(0.5)2微米*	0.31	0.105
	• 海藻糖二異丁酸八乙酸酯 D(0.5)2.5微米**	21.0	7.00
	• 乳糖單水合物	278.7	92.9
	6.5%細粒,D(0.5)84微米*		
H	• 化合物 A D(0.5)2微米*	0.31	0.105
	• α -D-纖維二糖八乙酸酯 D(0.5)1.7微米**	21.0	7.00
	• 乳糖單水合物	278.7	92.9
	6.5%細粒,D(0.5)84微米*		

* 以 Malvern Mastersizer 進行雷射繞射，樣品分散於卵磷脂/異辛烷(細粒=原料<15微米)。

** 以 Sympatec 進行雷射繞射，Vibri樣品於1巴壓力下注入。

以類似於實例1所敘述的方法來檢測調和物F、G與H，但裝有調和物F與G之套管包裝需在以TSI分析前，貯存在33°C/80% RH下72小時。

調和物	貯藏前(微克/劑量)	貯藏後(微克/劑量)
	化合物A基質 (第2階段/放出劑量)	化合物A基質 (第2階段/放出劑量)
F	3.47/8.36	1.09/7.52
G	2.01/6.48	1.87/6.35
H	2.40/8.65	2.66/8.83

調和物	第2階段平均 貯藏前(%)	第2階段平均 貯藏後(%)
	化合物A	化合物A
F	41.5	14.4
G	31.0	29.4
H	27.7	30.2

圖3顯示雙階段空氣採集器中衍生碳水化合物對化合物A10微克/套管包裝表現的影響(+/-標準差)。

實例3

含有衍生碳水化合物之乾粉組合物與一沙美特羅羥萘甲酸鹽與乙醯膽鹼溴化物之50微克:160微克組合物

以類似詳述於實例1中的步驟來製備調和物I(做為控制組)與調和物J。

調和物	調和物之內容物	含量(公克)	含量%
I	• 沙美特羅羧基甲磺酸鹽 D(0.5)1.6微米*	6.96	0.58
	• 乙醯膽鹼溴化物 D(0.5)1.74微米*	16.03	1.34
	• 乳糖單水合物 10%細粒,D(0.5)68.97微米*	1177.01	98.08
J	• 沙美特羅羧基甲磺酸鹽 D(0.5)1.6微米*	6.96	0.58
	• 乙醯膽鹼溴化物 D(0.5)2.0微米*	16.03	1.34
	• α -D-纖維二糖八乙酸酯 D(0.5)1.7微米**	84.00	7.00
	• 乳糖單水合物 10%細粒,D(0.5)68.97微米*	1093.01	91.08

* 以 Malvern Mastersizer 進行雷射繞射，樣品分散於卵磷脂/異辛烷(細粒=原料<15微米)。

以類似於實例1所敘述的方法來檢測調和物I與J，但套管包裝需在以TSI分析前，貯存在40°C/75%RH下48小時。

調和物	貯藏前(微克/劑量)		貯藏後(微克/劑量)	
	沙美特羅 基質 (階段2/放 出劑量)	乙醯膽鹼 溴化物 (階段2/放 出劑量)	沙美特羅 基質 (階段2/放 出劑量)	乙醯膽鹼 溴化物 (階段2/放 出劑量)
I	7.9/42.0	39.3/133.3	2.2/27.2	11.6/86.4
J	16.4/40.6	62.4/134.8	16.0/38.8	58.7/124.6

調和物	第2階段平均 貯藏前(%)		第2階段平均 貯藏後(%)	
	沙美特羅 基質	乙醯膽鹼 溴化物	沙美特羅 基質	乙醯膽鹼 溴化物
I	18.8	29.4	8.0	13.3
J	40.3	46.3	41.4	47.1

這些數據以圖表列於圖4與5中。

圖4顯示雙階段空氣採集器中衍生碳水化合物對沙美特羅
羧基甲酸鹽/乙醯膽鹼溴化物50微克/160微克調和物中沙美
特羅羧基甲酸鹽成分表現的影響(+/-標準差)。

圖5顯示雙階段空氣採集器中衍生碳水化合物對沙美特羅
羧基甲酸鹽/乙醯膽鹼溴化物50微克/50微克調和物中乙醯膽
鹼溴化物成分表現的影響(+/-標準差)。

實例1、2與3中的數據說明了衍生碳水化合物(特別是纖
維二糖八乙酸酯)的添加可顯著降低乾粉醫藥組合物在高溫
與高溼度暴露下細顆粒部份的劣變。因此咸信當該組合物
加入乾粉吸入產品時應可增強其安定性並增加貯藏壽命。

為了不被此理論所束縛，我們相信當傳統的乾粉調和物
(如那些含有活性試劑與賦形劑如乳糖者)置於環境溼度下
時，將在細粒乳糖顆粒(<15微米)上形成一液體薄膜，並會
使乳糖溶解。當溼度降低時，乳糖溶液會揮發並在活性試
劑與細乳糖顆粒間形成永久的結晶架橋。形成的活性試劑/
乳糖黏聚物並無法產生氣動，並降低了細顆粒部分。添加
的衍生碳水化合物顆粒可分散於調和物中，並與活性試劑

與乳糖顆粒一起避免活性試劑與細乳糖顆粒間形成結晶架橋，因此降低凝聚物與細顆粒部分的減少。

【圖式簡單說明】

圖1顯示雙階段空氣採集器中衍生碳水化合物對沙美特羅羥萘甲酸鹽/氟替卡松丙酸酯50微克/50微克調和物中氟替卡松丙酸酯成分表現的影響(+/-標準差)。

圖2顯示雙階段空氣採集器中衍生碳水化合物對沙美特羅羥萘甲酸鹽/氟替卡松丙酸酯50微克/50微克調和物中沙美特羅羥萘甲酸鹽成分表現的影響(+/-標準差)。

圖3顯示雙階段空氣採集器中衍生碳水化合物對化合物A10微克/套管包裝表現的影響(+/-標準差)。

圖4顯示雙階段空氣採集器中衍生碳水化合物對沙美特羅羥萘甲酸鹽/乙醯膽鹼溴化物50微克/160微克調和物中沙美特羅羥萘甲酸鹽成分表現的影響(+/-標準差)。

圖5顯示雙階段空氣採集器中衍生碳水化合物對沙美特羅羥萘甲酸鹽/乙醯膽鹼溴化物50微克/50微克調和物中乙醯膽鹼溴化物成分表現的影響(+/-標準差)。

伍、中文發明摘要：

一種具有改善貯藏安定性之乾粉醫藥組合物，一種含有相同成分之乾粉吸入器與其在治療呼吸疾病中藉由吸入方式的用途。

陸、英文發明摘要：

Dry powder pharmaceutical compositions having improved storage stability, dry powder inhalers comprising the same and their use in the treatment of respiratory disorders by inhalation.

拾、申請專利範圍：

1. 一種粒狀衍生碳水化合物於乾粉醫藥組合物中之用途，其係用於吸入性治療以改善安定性表現。
2. 一種粒狀衍生碳水化合物於乾粉醫藥組合物中之用途，其係用於吸入性治療以移除或減少該組合物在貯藏中對於細顆粒劑量造成的有害影響。
3. 一種用於吸入性治療之乾粉醫藥組合物，其係含有一種醫藥活性劑、賦形劑與粒狀衍生碳水化合物。
4. 根據申請專利範圍第3項之乾粉醫藥組合物，其中該衍生碳水化合物為單或雙糖，碳水化合物基群中至少有一羥基是經由以酯鍵或醚鍵鍵結之疏水部分所取代。
5. 根據申請專利範圍第3或4項之乾粉醫藥組合物，其中該衍生碳水化合物是選自果糖、葡萄糖、甘露醇、麥芽糖、甘露醇、海藻糖、纖維二糖、乳糖與蔗糖之碳水化合物，其碳水化合物基群中至少有一羥基是以長度達20個碳原子之直鏈或支鏈碳氫鏈所取代。
6. 根據申請專利範圍第3或4項之乾粉醫藥組合物，其中該衍生碳水化合物是選自含有纖維二糖八乙酸酯、蔗糖八乙酸酯、乳糖八乙酸酯、葡萄糖五乙酸酯、甘露醇六乙酸酯與海藻糖八乙酸酯的群組。
7. 根據申請專利範圍第3項之乾粉醫藥組合物，其中該衍生碳水化合物為 α -D纖維二糖八乙酸酯。
8. 根據申請專利範圍第3或4項之乾粉醫藥組合物，其中該衍生碳水化合物的濃度應低於總組合物的10%。

9. 根據申請專利範圍第3或4項之乾粉醫藥組合物，其中該衍生碳水化合物的氣動粒徑介於1-20微米。
10. 根據申請專利範圍第3或4項之乾粉醫藥組合物，其賦形劑中的一種成分之顆粒大小低於5微米(細粒賦形劑成分)，賦形劑中的另一種成分之顆粒大小大於20微米但低於150微米(粗粒賦形劑成分)。
11. 根據申請專利範圍第10項之乾粉醫藥組合物，其中細粒與粗粒賦形劑成分皆為乳糖。
12. 根據申請專利範圍第3或4項之乾粉醫藥組合物，係用於治療或預防呼吸疾病。
13. 一種根據申請專利範圍第3或4項之乾粉醫藥組合物製造治療呼吸疾病的藥劑之用途。
14. 一種吸入裝置，其係含有根據申請專利範圍第3或4項之乾粉醫藥組合物。
15. 一種根據申請專利範圍第14項之吸入裝置，其中乾粉醫藥組合物是從一預計量單元藥劑包裝中釋出的。
16. 一種使用於吸入裝置中之藥劑包裝，其係含有一自底板延伸的細片(沿其縱長具有許多的凹陷(recess))以及一密封但可剝除之蓋板所構成之許多容器，每一容器皆含有根據申請專利範圍第3或4項之乾粉醫藥組合物。
17. 根據申請專利範圍第16項之藥劑包裝，其中該細片需夠柔軟而能夠纏繞於滾筒上。
18. 一種根據申請專利範圍第16項之藥劑包裝，其中該蓋板與底板具有前導端部分，且不彼此封在一起。

- 19.一種根據申請專利範圍第18項之藥劑包裝，其中至少有一前導端部分需接於纏繞裝置上。
- 20.一種根據申請專利範圍第16項之藥劑包裝，其中該介於底板與蓋板之完全密封的包裝需延伸至整個橫面。
- 21.一種根據申請專利範圍第16項之藥劑包裝，其中該蓋板可以自底板沿縱向從該底板之第一端剝除。
- 22.一種與根據申請專利範圍第16項之藥劑包裝使用之吸入裝置，其係含有根據申請專利範圍第3或4項之吸入組合物，該裝置含有：
- (i) 一用以支撐與該吸入裝置一起使用之藥劑包裝的開口位置(opening station)；
 - (ii) 一用以銜接容器可剝離板片的裝置，該裝置已由開口位置(opening station)支撐用以剝離可剝離板片並打開容器；
 - (iii) 一用以與開封之容器聯繫之出口，藉由該出口使用者可以自開封之容器中吸入粉狀的藥劑；以及
 - (iv)標示裝置，用以標示與該吸入裝置一起使用之藥劑包裝之出口容器的使用狀況。
- 23.一種含有圓形載盤之藥劑包裝，其具有許多與其共組及圓形排列之預充填密封容器，每一個容器含有根據申請專利範圍第3或4項之乾粉醫藥組合物，每一個容器皆可在任一側打洞形成孔洞以供使用，並讓空氣通過容器使其內部的粉末；隨空氣送出。
- 24.一種吸入裝置，藉由該裝置可將根據申請專利範圍第3或4

項之乾粉醫藥組合物投與病患，該裝置含有一罩框、一鑲於罩框上並可在該罩框內移動之盤子(經由一柱塞)，可承接一根據申請專利範圍第23項之圓形載盤藥劑包裝，一空氣進口(藉由進口空氣可進入該裝置)與一空氣出口(藉由出口病人可以吸入與接受該組合物)。

25.一種含有可穿孔之膠囊的藥劑包裝，其係含有根據申請專利範圍第3或4項之乾粉醫藥組合物。

26.一種吸入裝置，藉由該裝置可將根據申請專利範圍第3或4項之乾粉醫藥組合物投予病患，該裝置含有一具有噴嘴位於前端、開口位於後端之主體外殼，一安裝於主體外殼外側並可在其上旋轉之套管，一可將根據申請專利範圍第25項之可穿孔膠囊保留於主體外殼內、自套管後壁延伸之裝置，一當套管旋轉及安全裝置確認組合物與未被刺穿之膠囊通過噴嘴時可刺穿膠囊之裝置。

27.一種吸入裝置，藉由該裝置可將根據申請專利範圍第3或4項之乾粉醫藥組合物投予病患，該裝置含有一噴嘴，一與該噴嘴連接之空氣導管，可讓通過的空氣被吸入，一含有可貯藏組合物(其亦可含有一劑量指示裝置)之貯藏槽與一用來將該組合物自貯藏槽送入空氣導管之可置換元素之劑量單元，一用來置換進入貯藏槽之該元素的策動單元與選擇性之變流裝置以提供加速氣流。

拾壹、圖式：

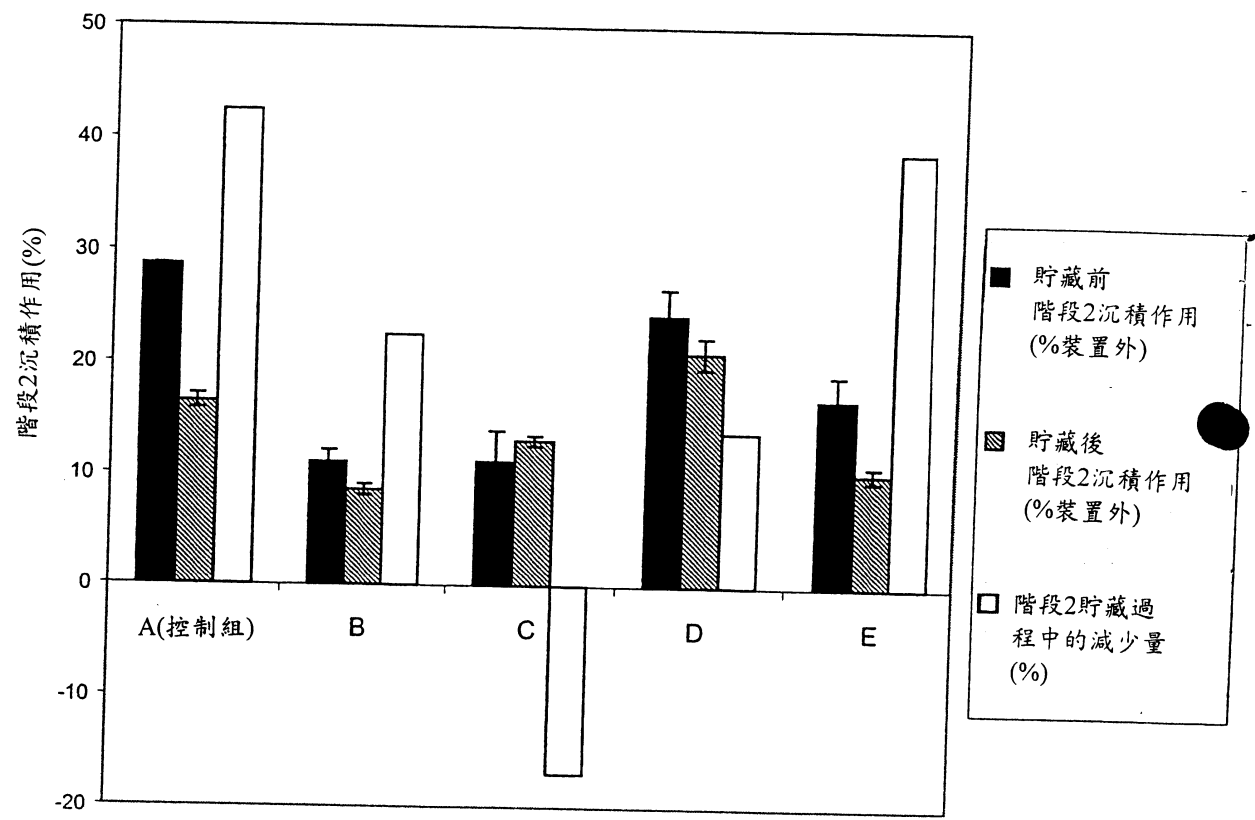


圖 1

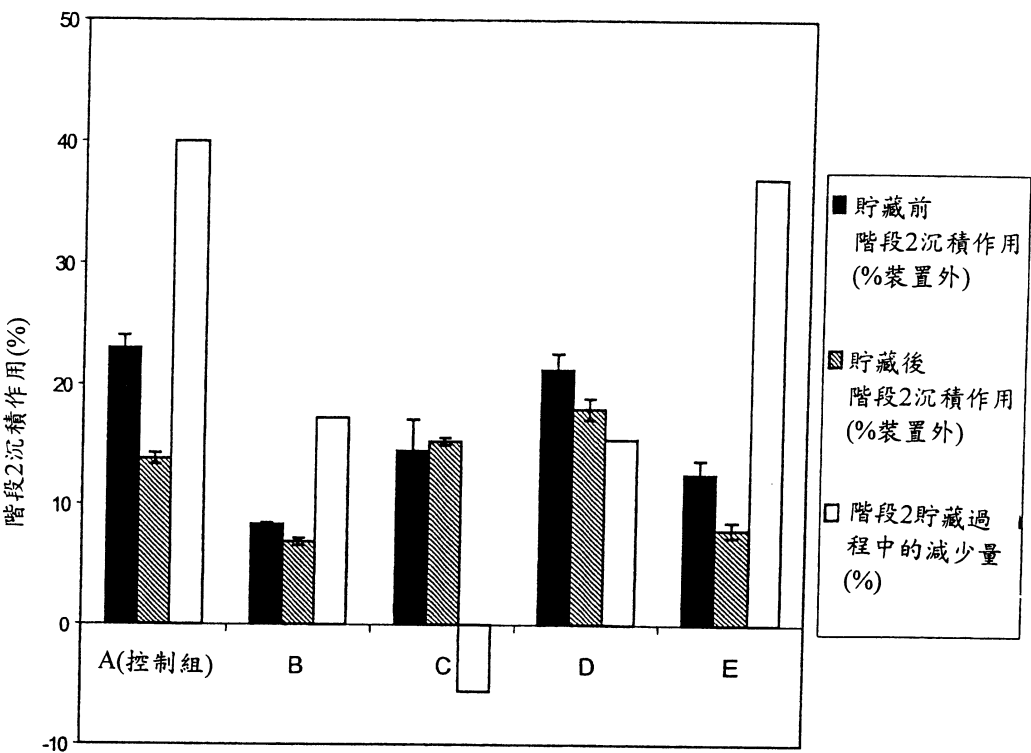


圖 2

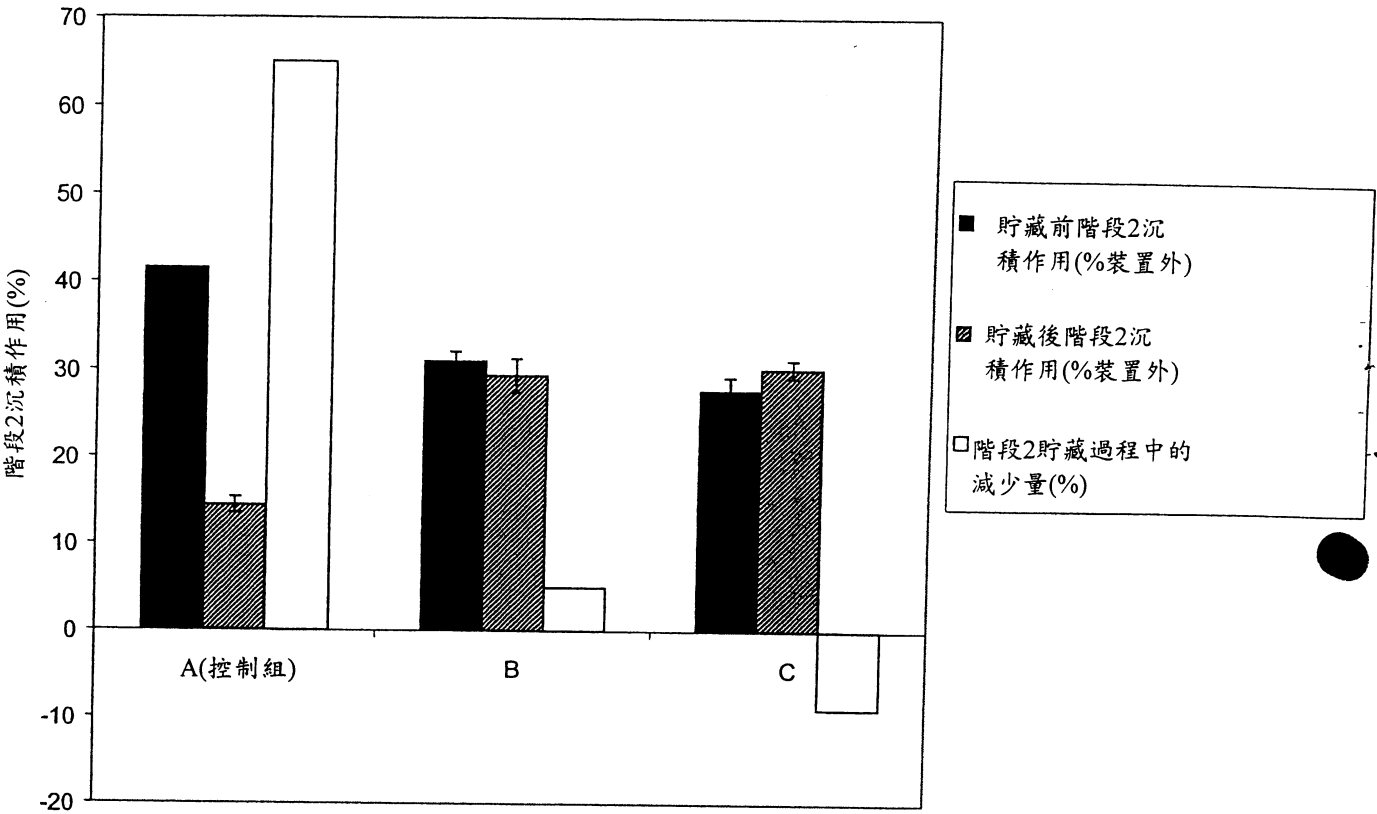


圖 3

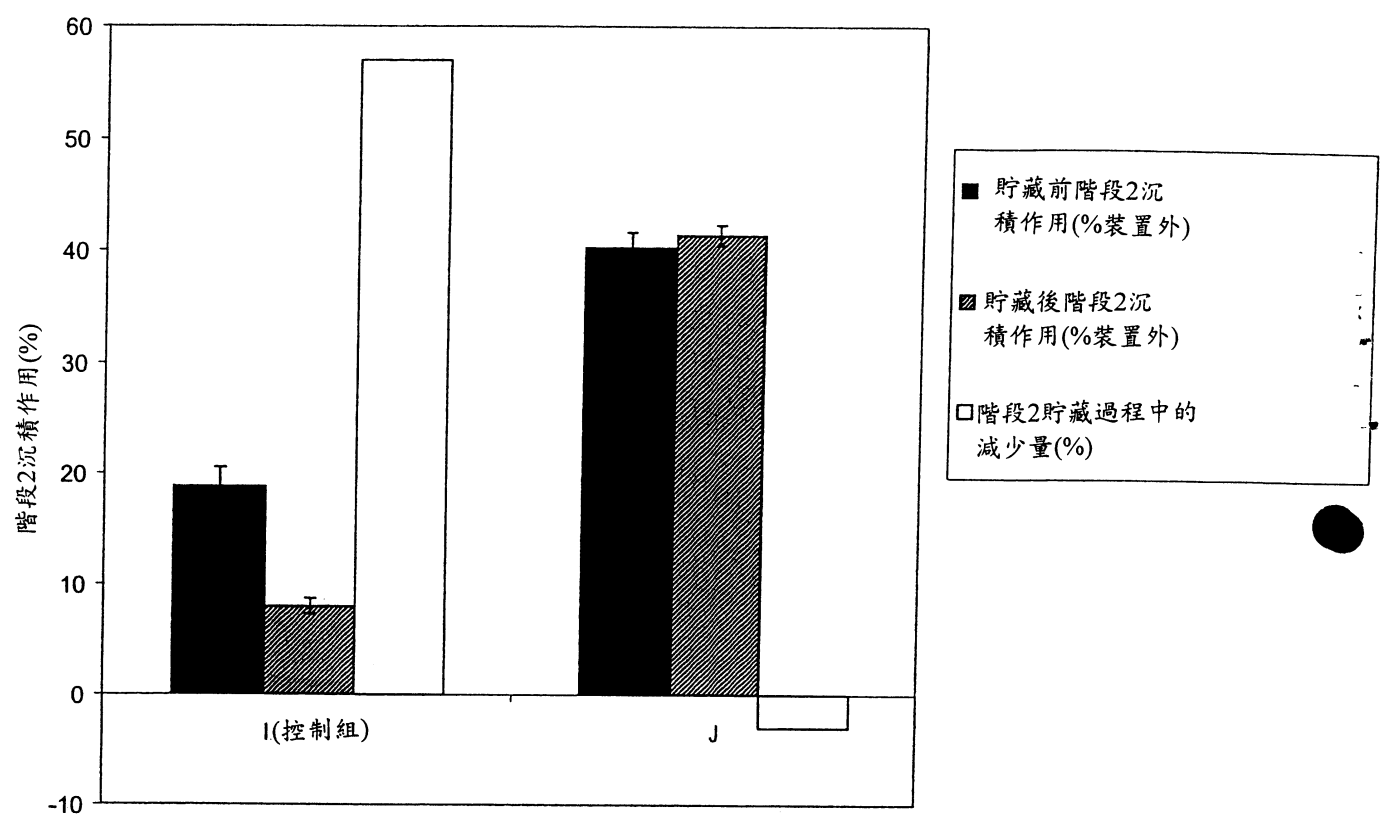


圖 4

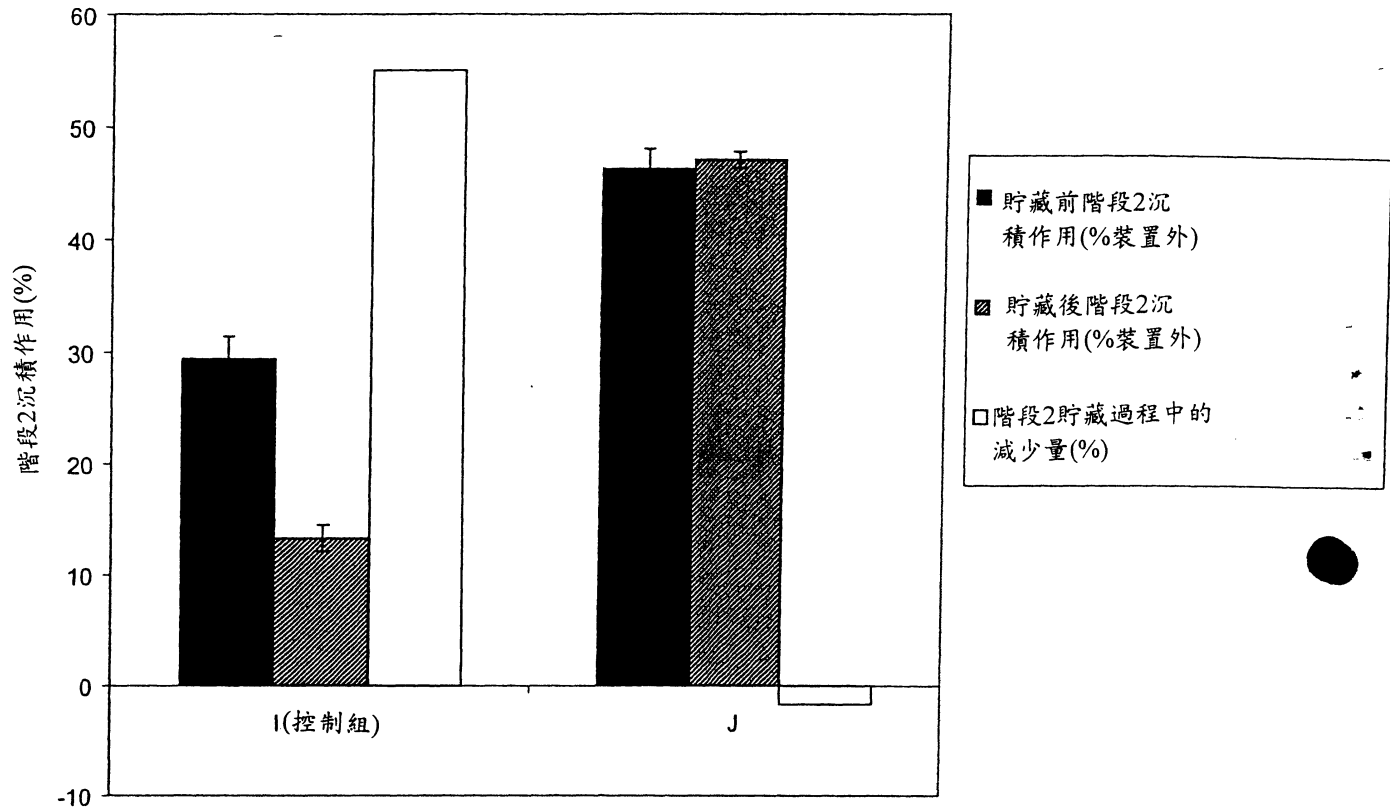


圖 5

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(一)圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：