



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202200119 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：110109439

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 16 日

(51)Int. Cl. : A61K31/137 (2006.01)

A61K9/14 (2006.01)

A61P37/08 (2006.01)

(30)優先權：2020/03/16 美國

62/989,913

2020/12/28 美國

17/135,528

(71)申請人：以色列商納蘇斯製藥有限公司 (以色列) NASUS PHARMA LTD. (IL)

以色列

(72)發明人：鐵姆辛 克雷茲 加利亞 TEMTSIN-KRAYZ, GALIA (IL)；卡茲丹 帕維爾

KAZHDAN, PAVEL (IL)

(74)代理人：劉哲郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：4 共 33 頁

(54)名稱

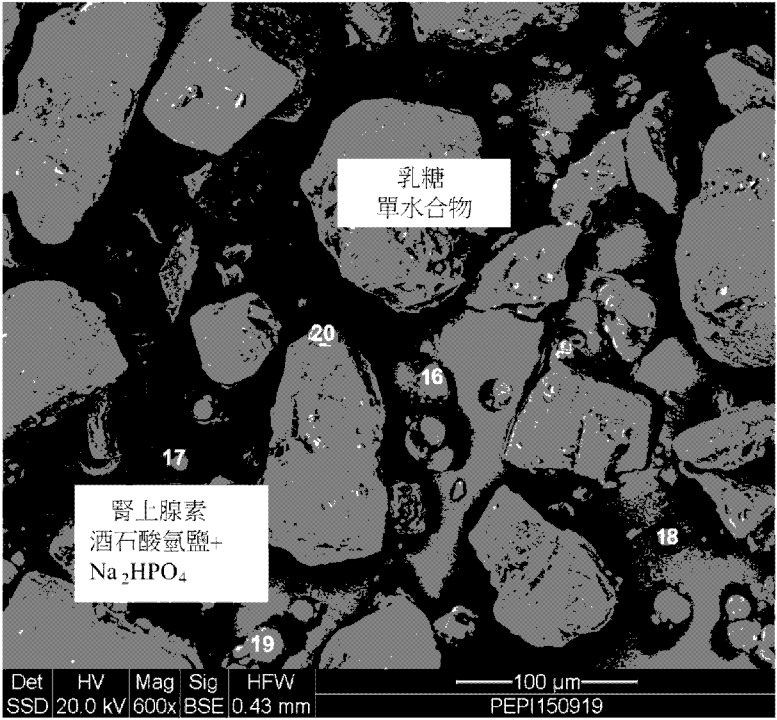
利用粉狀鼻內腎上腺素的治療物及方法

(57)摘要

本發明公開一種用於鼻內給藥的乾粉形式的醫藥組合物，包括用於鼻內給藥的乾粉形式的一抗過敏性腎上腺素能受體激動劑的。該醫藥組合物包括：一活性劑的固體顆粒與至少一功能性添加劑的組合，以及一惰性載體的固體顆粒。

Disclosed is a pharmaceutical composition in dry powder form for intranasal administration, comprising an anti-anaphylactic adrenergic receptor agonist in the form of dry powder for intranasal administration, the composition comprising solid particles of the active agent in combination with at least one functional additive, and solid particles of an inert carrier.

指定代表圖：



【第3圖】



202200119

【發明摘要】

【中文發明名稱】 利用粉狀鼻內腎上腺素的治療物及方法

【英文發明名稱】 TREATMENT WITH POWDERED INTRANASAL

EPINEPHRINE

【中文】

本發明公開一種用於鼻內給藥的乾粉形式的醫藥組合物，包括用於鼻內給藥的乾粉形式的一抗過敏性腎上腺素能受體激動劑的。該醫藥組合物包括：一活性劑的固體顆粒與至少一功能性添加劑的組合，以及一惰性載體的固體顆粒。

【英文】

Disclosed is a pharmaceutical composition in dry powder form for intranasal administration, comprising an anti-anaphylactic adrenergic receptor agonist in the form of dry powder for intranasal administration, the composition comprising solid particles of the active agent in combination with at least one functional additive, and solid particles of an inert carrier.

【指定代表圖】 第3圖

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 利用粉狀鼻內腎上腺素的治療物及方法

【英文發明名稱】 TREATMENT WITH POWDERED INTRANASAL

EPINEPHRINE

【技術領域】

【0001】 本發明公開用於鼻內給藥腎上腺素能受體激動劑的粉狀組合物，其製備方法及其在醫學治療中的用途。

【先前技術】

【0002】 本文中所提及的數個發表期刊是在括號中以阿拉伯數字表示。此等發表期刊可被認為與目前所公開的標的背景是相關的。此等發表期刊的完整列表呈現在本說明書的結尾，緊接的是申請專利範圍的範圍。

【0003】 鼻內給藥

【0004】 相較於其他的給藥途徑，鼻內遞送具有許多引人注目的優點，即其為非侵入性、快速達到與血流相關的治療濃度、無首過代謝及易於給藥。通過經由新的給藥途徑的遞送，可行的鼻腔遞送技術被期望能夠促進創新藥物製劑及新型藥物以及經核准的活性藥物成分的開發。

【0005】 藥物的鼻內遞送是利用數種類型的裝置，例如噴霧器、加壓裝置、乾粉噴霧器及雙向鼻裝置。

【0006】 過敏反應是系統性的及危及生命的過敏反應，其特徵在於過敏性休克是與血壓的嚴重降低及意識下降相關聯。引起嚴重過敏反應的最常見誘因是藥物、昆蟲毒液及食物[（1）、（2）]。目前腎上腺素被普遍推薦作為用於治

療過敏性反應的首選初始藥物[（3）、（4）、（5）]，該過敏性反應對於可能引起過敏反應的身體系統會產生獨特的影響。

【0007】 腎上腺素

【0008】 腎上腺素同時作用於 α -腎上腺素受體及 β -腎上腺素受體上。通過對 α -腎上腺素受體的作用，腎上腺素減少在過敏反應期間所發生的血管舒張及血管通透性的增加，其可能導致血管內液量減少及低血壓。通過對 β -腎上腺素受體的作用，腎上腺素引起支氣管平滑肌鬆弛，且有助於減輕在過敏性反應期間可能發生的支氣管痙攣、喘息及呼吸困難。腎上腺素亦可緩解瘙癢、蕁麻疹及血管性水腫，且由於其對於胃、腸、子宮及膀胱的平滑肌具有鬆弛作用，因此可緩解與過敏反應相關的胃腸道及泌尿生殖道症狀。通過激活 α -腎上腺素受體及 β -腎上腺素受體，腎上腺素通過血管收縮、血管通透性的降低、支氣管擴張、水腫降低及心臟正性肌力作用以在功能上拮抗過敏反應的所有重要的病理機制（6）。

【0009】 腎上腺素目前僅以一可注射劑型、安瓿或自動注射器的形式使用（7）。各自動注射器皆包括單劑量的腎上腺素，針對單次使用，建議劑量為0.3毫克/0.3毫升或0.5毫克/毫升的腎上腺素。嚴重的持續過敏反應可能需要重複注射。

【0010】 未能及時給予腎上腺素已被認為是導致患有全身性過敏反應的患者死亡的最重要因素。因此，建議患有嚴重過敏反應史或護理人員可立即使用腎上腺素注射液以用於急救治療（8）。然而，由於腎上腺素注射劑的潛在缺點，腎上腺素注射劑的使用會受到限制。已進行研究以尋找腎上腺素自動注射器的替代品。在臨床研究中已證明通過鼻內（IN）途徑給予腎上腺素的可行性。

在緊急情況下，由於給藥的便利性，鼻內給藥可被視為腎上腺素注射的替代途徑。

【0011】 當皮下或肌肉內給藥時，腎上腺素起效快且作用持續時間短。

【0012】 最近的研究結果（INS015-17-112）在患有季節性過敏反應的成年人中比較兩種腎上腺素鼻噴霧製劑、水溶液（AQ）及水-酒精（HA）（兩種研究產品皆由Insys開發）以及EpiPen[®]，報告顯示給予單劑量6毫克的AQ及HA劑量後，腎上腺素會迅速被吸收，相較於EpiPen[®] 0.3毫克的肌肉內給藥（IM），腎上腺素血漿濃度在5分鐘內會超過100皮克/毫升(pg/mL)，且針對AQ，其在5至16分鐘內達到中值T_{max}、針對HA，其在3至10分鐘內達到中值T_{max}，以及針對EpiPen[®]，其在5分鐘內達到中值T_{max}。過敏原刺激主要影響腎上腺素的吸收，針對AQ，其C_{max}增加1.72倍、針對HA，其C_{max}增加1.43倍、AQ或HA的AUC略有變化。EpiPen[®]暴露不受影響（9）。

【0013】 相似地，在健康志願者中的另一項研究顯示，5毫克的鼻內腎上腺素在鹽類製劑中具有顯著的全身性吸收，其是相較於0.3毫克的IM腎上腺素，在0至120分鐘時的曲線值的平均面積（AUC）分別為18.3 ng分鐘/毫升及19.4 ng分鐘/毫升（9）。

【0014】 來自文獻的腎上腺素的藥物動力學（PK）顯示於表1中（9）：

【0015】 表1 腎上腺素通過肌內及鼻內途徑的藥物動力學的特徵

腎上腺素製劑	T _{max} （分鐘）	C _{max} （皮克/毫升） 平均（±SD）	C _{baseline} （皮克/毫升） 平均（±SD）	AUC _{0-120 分鐘} （ng.分鐘/毫升）
0.3 毫克的腎上腺素 IM	67 ± 43	309 ± 88	35 ± 23	18.3 ± 9.3

5 毫克的腎上腺素 IN	70 ± 17	386 ± 152	8 ± 6	19.4 ± 12.1
--------------	---------	-----------	-------	-------------

【0016】 由於使用此劑型的許多優點包括經改善的穩定性、較大劑量的給藥及缺乏微生物的生長（無需防腐劑），因此乾粉劑被用於鼻內藥物遞送。鼻內粉劑的給藥可改善患者的依從性，尤其是在包括賦形劑的遞送溶液組合物的氣味及口味令人不愉快的情況下。相較於藥物溶液相比，粉劑的給藥可造成與鼻黏膜的長時間接觸。粉劑形式是適合於小分子及生物製劑的遞送，尤其是肽、激素及抗體。

【0017】 WO2019/038756描述用於鼻內給藥的乾粉形式的醫藥組合物，該組合物包括至少一活性劑的固體顆粒以及一載體/崩解劑/解聚劑/稀釋劑的固體顆粒，該醫藥組合物是除了該固體稀釋劑之外，基本上是不含賦形劑。該醫藥組合物具有至少90%的平均粒徑尺寸為10至30微米的活性劑的顆粒，以及小於10%的平均粒徑尺寸等於或小於5微米的活性劑的顆粒，以及具有崩解劑/稀釋劑的顆粒的平均粒徑尺寸為50至200微米。

【發明內容】

【0018】 本發明公開一種用於鼻內給藥的包括作為活性劑的抗過敏性腎上腺素能受體激動劑的乾粉形式的醫藥組合物，該醫藥組合物包括一第一類固體顆粒以及一第二類固體顆粒，該第一類固體顆粒包括至少一活性劑以及至少一功能性添加劑的組合，該第二類固體顆粒包括一藥學上可接受的載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑，其中至少約90%的該第一類固體顆粒的平均粒徑尺寸為約10至30微米，及少於約10%的該第一類固體顆粒為平均粒徑尺寸為等於或小於約10微米，且該第二類固體顆粒的平均粒徑尺寸為大於該第一類固體顆粒的平均粒徑尺寸。該第二類固體顆粒的平均粒徑尺寸為約50至200微米。

【0019】 在本發明的所有方面及實施例中，除了包含在該第一類固體顆粒中的該至少一功能性添加劑，以及包含在該第二類固體顆粒中的該載體之外，該醫藥組合物基本上不包括賦形劑。

【0020】 在發明的醫藥組合物的實施例中，該活性劑是腎上腺素、去甲基腎上腺素、多巴胺或抗組織胺或其藥學上可接受的鹽或衍生物中的任一者，但不限於此。在一些具體實施例中，該活性劑是腎上腺素或其藥學上可接受的鹽，可為其藥學上可接受的酒石酸氫鹽、鹽酸鹽或硼酸鹽中的任一者，以及其水合物及其無水物。

【0021】 在該第一類固體顆粒中的功能性添加劑可為緩衝劑、助流劑或潤滑劑中的任一者。在該第一類固體顆粒中的緩衝劑可為磷酸二氫鈉，但不限於此。

【0022】 在目前所公開的醫藥組合物的實施例中，在該第一類固體顆粒中的該至少一活性劑以及該至少一功能性添加劑之間的比例是根據具體成分的化學性質及其他性質而預先決定的。

【0023】 在目前所公開的醫藥組合物的實施例中，該載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑可為乳糖單水合物、乳糖、乳糖功能性類似物中的任一者，或其至少兩者的任何組合。或者，該載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑可為葡萄糖、山梨糖醇、甘露糖醇、麥芽糖醇及木糖醇、纖維素或纖維素衍生物，或澱粉或澱粉衍生物中的任一者。

【0024】 在目前所公開的醫藥組合物的實施例中，其中該第一類固體顆粒與該第二類固體顆粒之間的重量比可介於1：9至9：1之間，例如1：9、2：8、3：7、4：6、5：5、6：6、7：3、8：2或9：1，以及其兩者之間的任何中間比率。

【0025】 在一具體實施例中，本發明提供一種用於鼻內給藥的包括作為活性劑的腎上腺素或其藥學上可接受的鹽的乾粉形式的腎上腺素醫藥組合物，該

腎上腺素醫藥組合物包括一第一類固體顆粒以及一第二類固體顆粒，該第一類固體顆粒包括腎上腺素或其藥學上可接受的鹽與一生理學上可接受的緩衝劑的組合，該第二類固體顆粒包括作為載體的乳糖單水合物，其中至少約90%的該第一類固體顆粒的平均粒徑尺寸為約10至30微米，及少於約10%的該第一類固體顆粒為平均粒徑尺寸為等於或小於約10微米，且該第二類固體顆粒的平均粒徑尺寸為大於該第一類固體顆粒的平均粒徑尺寸，從而提供該腎上腺素或其藥學上可接受的鹽的一計量治療有效標稱劑量。在此腎上腺素醫藥組合物中，腎上腺素酒石酸氫鹽與磷酸二氫鈉的莫耳比可為0.9：1。在此腎上腺素醫藥組合物中，該腎上腺素的治療有效量是相當於經肌肉注射給藥i.m.（肌肉內，亦稱為IM）約0.3毫克或0.5毫克的腎上腺素。

【0026】 本發明進一步公開一種用於向一受試者施予鼻內給藥的醫藥組合物的一次性的劑量單位形式，其中該劑量單位形式裝載有一預定的單劑量的該醫藥組合物，且向該受試者提供一計量劑量的藥物活性腎上腺素能受體激動劑。該劑量單位可裝載有一預定的單劑量的該醫藥組合物，且向該受試者提供一計量劑量的腎上腺素。

【0027】 在一些實施例中，該劑量單位裝載有一預定的單劑量的該腎上腺素醫藥組合物，且向該受試者提供一計量劑量的腎上腺素，該計量劑量的腎上腺素是相當於經肌肉注射給藥約0.3毫克或0.5毫克的腎上腺素。

【0028】 本發明的另一方面提供一種用於鼻內給藥的腎上腺素的試劑盒，該試劑盒包括用於鼻內給藥的至少一劑量單位，該至少一劑量單位包括本發明所公開的醫藥組合物以及一使用說明書。

【0029】 本發明進一步提供一種在有需要的一患者中治療過敏性休克的方法，該方法包括步驟：向該患者施予本發明所公開的醫藥組合物的一治療有效量或本發明所公開的至少一劑量單位。

【0030】 在一具體實施例中，本發明提供一種在有需要的一患者中治療過敏性休克的方法，該方法包括步驟：向該患者施予本發明所公開的腎上腺素組合物的一治療有效量或本發明所公開的至少一劑量單位。

【圖式簡單說明】

【0031】 為了更佳地理解本發明所公開的標的並舉例說明如何在實施中進行實施，現在將僅通過非限制性實例的方式，參照附圖描述實施例，其中：

第1圖顯示用於鼻腔給藥的示例性單位劑量粉狀裝置及其組件；

第2圖是如實例1所述，用於本實例的經改良的噴霧乾燥器設備的示意圖；

第3圖是在實施例2中所獲得的乾粉鼻內製劑中的乳糖單水合物（大不規則顆粒）以及腎上腺素酒石酸氫鹽/磷酸二氫鈉顆粒（小球形顆粒）的SEM圖像；以及

第4圖顯示在實施例2中所獲得的乾粉鼻內製劑中的粒徑分佈。

【實施方式】

【0032】 本發明公開一種用於鼻內給藥的藥物活性劑的乾粉形式的新穎製劑。通常，根據本發明的製劑包括兩種類型的固體顆粒：一本質上為球形的第一類顆粒以及一不規則形狀的第二類顆粒，該第一類顆粒包括藥學上活性劑與一功能性添加劑的組合，以及該第二類顆粒包括一本質上為惰性載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑。

【0033】 在一第一方面，本發明公開涉及用於鼻內給藥的乾粉形式的醫藥組合物，該醫藥組合物包括一第一類固體顆粒以及一第二類固體顆粒，該第一類固體顆粒包括至少一藥學活性劑以及至少一功能性添加劑的組合，該第二類固體顆粒包括一藥學上可接受的載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑，其中至少約90%的該第一類固體顆粒的平均粒徑尺寸為約10至30微米，及少於約10%的該第一類固

體顆粒為平均粒徑尺寸為等於或小於約10微米，且該第二類固體顆粒的平均粒徑尺寸為大於該第一類固體顆粒的平均粒徑尺寸，該第二類固體顆粒的平均粒徑尺寸為約50至200微米。

【0034】 用於鼻內給藥的乾粉形式的活性劑通常是通過研磨技術而製得的。結果，其粒徑分佈是廣泛的，及顆粒通常是非球形的且不均勻的。然而，應避免存在小於5微米（ μm ）的活性劑顆粒。此種極小的顆粒可能通過鼻腔噴霧或吸入到達肺黏膜，就安全角度而言，其對於鼻內給藥是完全不可被接受的。因此，本發明所公開的組合物的尺寸分佈是，其中包括藥物活性劑的主要部分（約90%）的平均尺寸為10至30微米，且僅少於10%的顆粒的平均粒徑是小於5微米，其在鼻腔噴霧中的使用使其有益於鼻內給藥。

【0035】 在本發明的所有方面的所有實施例中，藥物活性劑可為腎上腺素能受體激動劑，例如，但不限於腎上腺素、去甲基腎上腺素、多巴胺或抗組織胺或其藥學上可接受的鹽或或衍生物中的任一者。具體的藥物活性劑是，但不限於腎上腺素或其藥學上可接受的鹽，例如，但不限於腎上腺素的酒石酸氫鹽、鹽酸鹽或硼酸鹽中的任一者。

【0036】 在本發明的所有方面的所有實施例中，該功能性添加劑可為緩衝劑、助流劑或潤滑劑中的任一者。緩衝劑可為，但不限於磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀、Tris-緩衝劑或任何其他可提高pH值的生理上及藥學上可接受的緩衝劑。功能性添加劑與活性劑相容。

【0037】 在本發明的所有方面的所有實施例中，惰性載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑可為單水合物、乳糖、乳糖功能性類似物中的任一者，或其至少兩者的任何組合。乳糖功能性類似物可為但不限於葡萄糖、山梨糖醇、甘露糖醇、麥芽糖醇及木糖醇、或纖維素或纖維素衍生物，或澱粉或澱粉衍生物中的任一者。

例如，乳糖粉末在鼻腔藥物中是用作載體，且在短期及長期之後對於藥物吸收或鼻腔上皮細胞並無影響[（10）、（11）、（12）]。

【0038】 在本發明的所有方面的所有實施例中，除了包含在該第一類固體顆粒中的該至少一功能性添加劑，以及包含在該第二類固體顆粒中的惰性載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑之外，該醫藥組合物基本上不包括賦形劑。

【0039】 根據本公開的醫藥組合物可被包含在用於鼻給藥用的一次性劑量單位中，從而提供預定的計量劑量的腎上腺素。此種劑量單位的一實例顯示在第1圖中，其顯示由阿普塔製藥公司（Aptar Pharma）所製造的單位劑量粉狀裝置（UDS）。此種用於粉末噴塗的裝置是用戶友善的，且被設計為能夠由非醫療專業人員或未經醫學培訓的患者或護理人員進行小劑量且精確計量劑量的藥物製劑的系統性遞送。

【0040】 因此，在另一方面，本發明涉及劑量單位形式，尤其是一次性的劑量單位形式，其用於向一受試者施予鼻內給藥的根據本發明所有方面及實施例的醫藥組合物，其中該劑量單元裝載有一預定的單劑量的該醫藥組合物，且向該受試者提供一計量劑量的組合物中所包含的藥物活性成分。如以下實施例所示，裝載有腎上腺素-緩衝劑組合的劑量單位裝置在正常且加速儲存的條件下展現良好的產品穩定性。

【0041】 可使用雙劑量及多劑量的鼻內給藥裝置。此種粉末遞送裝置通常具有一次性藥物容納構件以及可重複使用的裝置本體，該本體可與許多藥物容納構件一起包裝。一次性藥物容納構件將粉狀藥物容納在標準尺寸的吸入膠囊內。各膠囊含量相當於一劑。

【0042】 此外，用於遞送各種鼻用藥物的注射器驅動及泵驅動的噴霧霧化器可用於遞送本發明的醫藥組合物。

【0043】 在本公開的所有方面的具體實施例中，藥物活性成分是腎上腺素。

【0044】 本文中所公開的用於鼻內給藥的腎上腺素微球粉末的一具體製劑亦稱為FMXIN002。通常，此製劑包括本質上為球形的腎上腺素酒石酸氫鹽，以作為藥物活性成分，及磷酸二氫鈉以作為pH值調節功能性添加劑（第一類顆粒）以及不規則形狀的乳糖單水合物固體顆粒，以作為載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑（第二類顆粒）。令人驚訝地，如第3圖及實施例2所示，第一類較小的顆粒不僅包含腎上腺素，且亦包含磷酸二氫鈉，這是出乎意料的，且通過本文中所討論的腎上腺素，其具有降低腎上腺素對於局部刺激的任何作用的主要優點。FMXIN002可通過鼻內遞送裝置，例如如上所述的一次性鼻內裝置進行鼻內給藥。

【0045】 更詳細而言，FMXIN002腎上腺素微球粉末是由兩類的顆粒所組成：大部分的腎上腺素酒石酸氫鹽及緩衝劑（pH值調節劑）顆粒（藥物顆粒），即至少約80%、85%、90%或更多的顆粒具有10至30 μm 的最佳平均直徑，且小於約10%、9%、8%、7%、6%或5%的藥物顆粒具有小於約5 μm 的平均直徑，從而預防肺部吸入。乳糖單水合物顆粒較大，且在約50 μm 至約200 μm 之間的範圍內。一體外研究證實粉末在鼻腔內沉積後，腎上腺素立即溶解在鼻液中，且由於球形及小粒徑尺寸以及高水溶性而迅速被鼻內上皮細胞吸收（10）。在具體實施例中，腎上腺素酒石酸氫鹽與磷酸二氫鈉之間的莫耳比為0.9：1（重量比為1.67/1）。

【0046】 如上所述，第一類顆粒包括活性藥物以及功能性添加劑二者，該功能性添加劑例如腎上腺素或其鹽，以及例如磷酸二氫鈉的緩衝劑。在其他的實施例中，可將緩衝劑材料添加至腎上腺素微球中，以提供藥學上可接受的pH值。一些腎上腺素鹽，例如酒石酸腎上腺素，其酸性pH值是低於3.5。如上所述，

僅包含此等鹽的微球的給藥可引起鼻黏膜刺激以及不適。在此種情況下，建議調整鼻腔中的pH值，如本文中所述及示例，例如通過添加pH值提升緩衝劑。

【0047】 pH值調節劑（緩衝劑），例如少量的生理磷酸鹽緩衝劑（磷酸二氫鈉），在腎上腺素溶液溶解於鼻黏液中後提供維持足夠的pH值，並防止局部刺激或任何其他的不適感。

【0048】 例如在WO2019/038756中所述，本發明所公開的醫藥組合物可通過經改良的噴霧乾燥方法來製備。用於製備所公開的乾粉形式的醫藥組合物的設備主要包括以下組件：

（a）一噴霧乾燥室，其能夠噴霧乾燥一澄清且均勻的活性劑以及功能性添加劑的溶液，以獲得該第一類的乾粉顆粒，尤其是其中該溶液不含有其他的賦形劑；

（b）一旋風分離器，該旋風分離器能夠自噴霧乾燥室接收乾粉顆粒及濕空氣流，通過渦流分離以將該顆粒與濕空氣分離，排出空氣並將經分離出的顆粒通過一袋式過濾器而轉移至一接收室篩選；以及

（c）一接收室，其預先填充有載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑，並適於自該旋風分離器中接收經分離出的乾粉顆粒，將該顆粒與載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑一起攪拌並均質化，以獲得目前所公開的乾粉形式的醫藥組合物。載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑能夠在接收室內的攪拌過程中與顆粒碰撞並連續地原位（*in-situ*）共混，從而防止其聚集並保持其原始尺寸和形狀。

【0049】 噴霧乾燥室配備有噴嘴，該噴嘴用於產生活性劑溶液的液滴，以控制液滴及粉末的粒徑，並使熱傳遞及溶劑蒸發速率最大化。取決於所使用的一特定噴嘴，液滴尺寸的範圍可自20至180 μm 的範圍內。在本實施例中，活性劑的噴霧溶液不含任何載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑。噴嘴是設計為將活性劑溶液噴灑至一熱氣流中，從而實現在噴霧乾燥室中，使熱氣流與噴霧溶液充分混合

且均勻分佈，以使液體實質上完全蒸發，且在整個該室中，自混合物中乾燥出活性劑的固體顆粒。

【0050】在實驗室規模上，除了接收室的旋轉之外，亦通過使用適當尺寸的磁力攪拌器及磁力棒來實現攪拌及均質化。在工業規模上，可通過使用適當尺寸及形式的機械攪拌器，或者通過整個接收室的移動、旋轉及振動來實現攪拌及均質化。常規的噴霧乾燥設備包括空的接收室，該接收室收集活性劑的乾粉顆粒。為了確保連續過程，會不時清空此接收室。相反的，本申請公開預填充有一經連續攪拌的載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑的接收室，以防止乾粉顆粒的聚集並保持其原始尺寸及形狀。

【0051】通常，通過使用該裝置以製備目前所公開的醫藥組合物包括以下步驟：

A. 在有機溶劑（例如丙酮）或溶劑混合物，在溶劑-水或與水混溶的溶劑混合物中、或在水中製備至少腎上腺素酒石酸氫鹽或其他的藥學上可接受的鹽或另一種活性腎上腺素類似物以及一pH值調節劑（緩衝劑，例如磷酸二氫鈉）的澄清且均勻的溶液。

B. 將載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑填充至接收室中，並在接收室中連續攪拌載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑；

C. 將在步驟（A）中所製備的溶液與熱空氣或氣體一起流至該噴霧乾燥室中，在噴霧乾燥室中將溶液噴霧乾燥，以獲得在濕潤狀態下的該至少一活性劑的乾粉顆粒，並將所獲得的乾粉顆粒及濕空氣或氣體流轉移至旋風分離器中；

D. 通過旋風分離器中的渦旋分離自濕空氣或氣體中分離出顆粒，排出空氣或氣體，並通過袋式過濾器將經分離的顆粒轉移至接收室中；

E. 在接收室中，將步驟（D）中所獲得的該顆粒與載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑進行攪拌並均質化，以得到目前所公開的乾粉形式的醫藥組合物；其中該載

體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑能夠在攪拌期間於接收室中與顆粒碰撞並連續地原位共混，從而防止其凝聚並保持其原始尺寸及形狀；以及

F.任選地，將（E）中所獲得的醫藥組合物與額外量的載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑另外進行混合，以在該醫藥組合物中達到所需的活性劑與載體的比率。

【0052】 在另一方面，本發明提供一種用於治療及/或緩解對腎上腺素能受體激動劑有反應的醫學病症的方法，如本文中所定義，例如但不限於腎上腺素及其藥學上可接受的鹽。根據本發明的治療方法包括向一有需要的受試者施予鼻內給藥的如本文所公開的腎上腺素能受體激動劑醫藥組合物，任選地，以如本文所公開的劑量形式單位進行裝載。在具體實施例中，腎上腺素能受體激動劑是腎上腺素，更具體而言，是腎上腺素酒石酸氫鹽，以治療有效量的IN劑量為自約1.6毫克至約3.2毫克。治療是從給藥單一劑量開始。倘若患者在數分鐘內不穩定，則可在5至15分鐘內重複給藥其他劑量，之後將患者送往醫院以進一步觀察。容易出現過敏性休克的患者或護理人員應例行地配備2個設備包裝。依照指示，鼻內給藥可對一個或兩個鼻孔進行。

【0053】 本文中進一步提供一種用於治療過敏反應的試劑盒。該試劑盒包含至少一劑量單位，優選地為兩個劑量單位的如本文所公開的腎上腺素，以及使用說明書。

【0054】 在下面的說明中，將說明本發明的各個方面。為了說明的目的，闡述特定的配置及細節，以便提供對本申請的透徹理解。然而，對於本領域的技術人員而言將顯而易見的是，可在本文中未呈現的具體細節的情況下實施本發明。此外，可省略或簡化眾所周知的特徵，以免模糊本發明。

【0055】 在本文中所使用的術語僅用於描述特定的實施例，且不意圖限制本發明。在申請專利範圍中所使用的術語“包括（comprising）”及“包括（comprises）”不應被解釋為限於其後所列出的組件及步驟；其不排除其他組

件或步驟。需要將其解釋為具體指明所提到的特徵、整數、步驟及/或組件的存在，但不排除一或多個其他特徵、整數、步驟或組件或其群組的存在及/或添加。因此，表述“包括A及B的組合物”的範圍不應被限於僅由組分A及B所組成的組合物。而且，表述“包括步驟X及Z的方法”的範圍亦不應被限於僅由彼等步驟所組成的方法。

【0056】 定義

【0057】 本文中可互換使用的術語“藥物”、“活性物質”、“API”（活性藥物成分）或“活性成分（active principle）”或“活性成分（active ingredient）”、“藥物活性劑”、“藥物活性成分”、“活性物質”、活性分子”、“活性化合物”等，是指對患者提供治療/生理作用的藥物活性物質，亦可指其至少兩種的混合物。

【0058】 術語“製劑”、“藥物製劑”、“組合物”及“醫藥組合物”可在本文中互換使用，且應理解為是指包括腎上腺素能受體激動劑的製劑，例如但不限於用於治療/藥物的腎上腺素或其藥物活性鹽。

【0059】 術語“惰性（inert）”或“惰性（inactive）”或“惰性成分（inert ingredient）”或“惰性成分（inactive ingredient）”可在本文中互換使用，且是指醫藥組合物或在其在製備中使用的組分，當以合理的量施用於一受試者時，其不會立即與活性成分反應或對其活性產生不利的影響，或對受試者給藥後造成任何生物學的影響。此等組分的一般實例在羅威、舍斯基及威勒的第4版的“藥物賦形劑的手冊”中，藥物出版社，2003中描述。額外的示例性清單是美國食品及藥物管理局的《非活性成分指南》。

【0060】 “載體”、“稀釋劑”、“崩解劑”及“解聚劑”可在本文中互換使用，且是指添加至醫藥組合物中的惰性成分。

【0061】 “患者”或“受試者”可施予根據目前所公開的標的醫藥組合物及/或裝載有其劑量單位。通常，當藥物是本文中所述的腎上腺素能受體激動劑時，“患者”或“受試者”是罹患對此種激動劑起反應的醫學病症的人。此種情況可能是心臟驟停及其他的心臟問題、容易發生過敏性休克的患者，該過敏性休克包括所有第1型過敏患者、哮喘患者及其他的患者。

【0062】 如本文中所使用，“腎上腺素能受體激動劑”是指刺激來自腎上腺素能受體的反應的試劑。此種激動劑的例子是腎上腺素（腎上腺激素）及其藥學上可接受的鹽。如本文中所使用，“腎上腺素”亦指其藥物活性鹽。

【0063】 可在本文中互換使用的“pH值調節劑”、“緩衝製劑”及“緩衝劑”應被理解為是指影響其直接環境的pH值的任何化學試劑。

【0064】 術語“基本上不含賦形劑”的組合物或物質被認為是指其確實包含大於5%的此類賦形劑。

【0065】 術語“治療”或其形式，以及術語“緩解”等應被認為是指至少部分地改善或治癒或完全消除本文中所定義的患者病症。

【0066】 如本文中所使用，術語“鼻內給藥”是指在受試者的一個或兩個鼻孔中進行鼻腔給藥。

【0067】 如本文中所使用，術語“合適的”應被理解為是指具有能夠提供所定義的結果的特性。

【0068】 如本文中所使用，“約”通常是指近似值。當提及一藥物劑量或顆粒尺寸等時，“約”應理解為包括 $\pm 15\%$ 的值的範圍。當提及其他數值時，該術語應理解為包括數值 $\pm 15\%$ 的範圍，例如 $\pm 15\%$ 、 $\pm 12\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$ 或 $\pm 1\%$ 。其他類似的術語，例如“本質上”、“通常”、“最多”等應被解釋為修飾術語或數值，使得其非為一絕對值。由於彼等術語是被本領域技術人員所理解的，因此，此種術語將依情況及其所修飾的術語來定義。其至少包括

針對一給定的實驗、技術或用於檢測一數值的儀器的預期實驗誤差、技術誤差及儀器誤差的程度。

【0069】 如本文中所使用，術語“及/或”包括一或多個相關聯的所列項目的任何組合。除非另有定義，否則本文中所使用的所有術語（包括技術術語及科學術語）具有與本發明所屬技術領域的通常知識者普遍所理解的相同含義。進一步理解的是，諸如在常用詞典中所定義的彼等術語，應被解釋為具有與其在說明書及相關技術文件的上下文中的含義相一致的含義，且除非在此明確定義，否則不應以理想化或過於正式的意義進行解釋。為了簡潔及/或清楚起見，眾所周知的功能或構造可不被詳細的描述。

【0070】 除非另有定義，否則本文中所使用的所有術語（包括技術術語及科學術語）具有與本發明所屬技術領域的通常知識者普遍所理解的相同含義。進一步理解的是，諸如在常用詞典中所定義的彼等術語，應被解釋為具有與其在說明書及相關技術文件的上下文中的含義相一致的含義，且除非在此明確定義，否則不應以理想化或過於正式的意義進行解釋。為了簡潔及/或清楚起見，眾所周知的功能或構造可不被詳細的描述。

【0071】 如說明書及申請專利範圍中所使用，除非上下文明確指出，形式“一（a）”、“一（an）”及“該”包括單數以及複數形式。

【0072】 在整個本說明書及隨後的實例以及申請專利範圍中，除非上下文另有需求，否則詞語“包括（comprise）”以及諸如“包括（comprises）”及“包括（comprising）”的變體將被理解為暗示包括所陳述的整數或步驟或一組整數或步驟，但不排除任何其他的整數或步驟或一組整數或步驟。

【0073】 通過以下的實例進一步說明本發明的標的，此等實例僅是說明性的，且不應被解釋為限制本發明的範圍。根據本文中的說明書、附圖及申請專利範圍，此等實例的變型及等同形式對於本領域技術人員而言將是顯而易見的。

【0074】 應當理解，為清楚起見，在單獨的實施例的上下文中所描述的目前所公開的標的的某些特徵亦可在單一實施例中組合提供。相反地，為簡潔起見，在單一實施例的上下文中所描述的目前所公開的標的的各種特徵亦可單獨地或以任何合適的子組合來提供。

【0075】 儘管已結合本發明的特定實施例描述本發明的標的，然而，顯然對於本領域技術人員而言，許多的替代、修飾及變化將是顯而易見的。因此，其旨在涵蓋落入所附的申請專利範圍的精神及廣泛範圍內的所有此種的替代、修飾及變化。

【0076】 本說明書中提及的所有刊物、專利及專利申請案皆通過引用而整體併入本文中，其程度與各單獨的刊物、專利及專利申請案被具體地及單獨地指示通過引用併入本文的程度相同。此外，在本發明中對於任何參考文獻的引用或標識皆不應被解釋為承認該參考文獻可用作與目前所公開的標的相關的現有技術。

【0077】 非限制性實例的描述

【0078】 材料

【0079】 腎上腺素酒石酸氫鹽（TransoPharma）；磷酸氫二鈉（Merck）、乳糖單水合物（Meggle Pharma）；丙酮（BioLab）。

【0080】 方法

【0081】 噴霧乾燥過程是使用BüchiLabortechnik AG的Mini Spray Dryer B-290進行。將電磁攪拌器（Fried Electric）置放在接收器（接收室）的下方，將適當尺寸的磁棒插入接收器中，且之後添加載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑。通過將至少一活性化合物溶解在所選的溶劑或溶劑混合物中，以製備包含至少一活性劑的液體進料。使用HPLC及Dionex HPLC儀器進行定量。配備有Everhart-Thornley檢測器的FEI Quanta-200掃描電子顯微鏡（SEM）以獲得噴霧

乾粉的圖像。施加20 kV的加速電壓以提供250至10,000倍的放大倍率。此外，使用X射線元素分析檢測器（Link ISIS，牛津儀器，英國）以確定顆粒形態及化學組成物及其在整個乾粉吸入器（Dry Powder Inhaler, DPI）中的分佈。使用基於光繞射法（Light Diffraction）的Malvern Mastersizer 3000系列以檢測顆粒尺寸。使用配備有Chromeleon軟體的Dionex HPLC-PDA儀器以進行組合物中的腎上腺素分析。色譜柱及填料：Thermo ODS，3μ 100x4.6 mm，貨號：30103-104630或等效產品。

流動相A：緩衝劑：乙腈（95：5，v/v）

流動相B：緩衝劑：乙腈（55:45，v/v）

流速：1.2毫升/分鐘

【0082】 樣品的梯度表：

時間（分鐘）	%A	%B
0.0	95	5
20	50	50
21	50	50
23	95	5
30	95	5

【0083】 標準品的梯度表：

時間（分鐘）	%A	%B
0.0	95	5
10	72.5	27.5
10.5	95	5
15	95	5

注入體積：20 μL

PDA檢測器：UV，210 nm；200至400 nm以用於識別。

色譜柱溫度：50°C

自動取樣器溫度：環境溫度

流動時間：30分鐘

稀釋劑：流動相A

腎上腺素波峰的滯留時間：5至7分鐘

【0084】 實例1：商用BüchiLabortechnik AG噴霧乾燥器的改良

【0085】 第2圖示意性地顯示在本實例中所使用的改良的噴霧乾燥器。

BüchiLabortechnik AG的Mini Spray-Dryer B-290進行以下步驟的改良：

1.將磁棒加至玻璃接收器中，並將電磁攪拌器置放於噴霧乾燥器的連續旋轉的玻璃接收器的下方。

2.選擇合適的兩流體噴嘴，以將僅包含活性劑腎上腺素（不含載體/稀釋劑/崩解劑/解聚劑）的溶液噴霧為適合製備10至30 μm 活性劑的乾粉顆粒的細小液滴。其中一流體是活性劑的澄清且均勻的溶液，而第二流體是乾燥氣體。

【0086】 經改良的噴霧乾燥器是適用於根據本發明的顆粒工程以及防止凝聚。

【0087】 實例2：腎上腺素酒石酸氫鹽/磷酸二氫鈉與乳糖單水合物的組合物

【0088】 在氮氣下，將腎上腺素酒石酸氫鹽（2.5 g）及磷酸二氫鈉（1.5 g）溶解在15 g丙酮及20 g水混合物中20分鐘，並以300 rpm進行攪拌。將一適當尺寸的磁棒置放在接收器中，且向其中加入乳糖單水合物（3.0g），並在設定為150 rpm的攪拌速度下進行攪拌。獲得一澄清且均勻的藥物溶液，並使用經改良的BüchiMini Spray-Dryer以入口氮氣溫度為130°C、出口溫度為80°C進行噴霧乾燥，從而得到腎上腺素酒石酸氫鹽/磷酸二氫鈉的乾粉，該乾粉在接收器中將其與乳糖單水合物進一步進行原位共混。在整個過程中，在接收器中保持攪拌。組合物中的腎上腺素酒石酸氫鹽/磷酸二氫鈉的裝載量為約8.7%w/w。

【0089】 第3圖中所呈現的SEM圖像顯示腎上腺素酒石酸腎上腺素/磷酸二氫鈉的小球形顆粒具有5至30 μm的狹窄尺寸分佈，且分散在介於大的不規則乳糖顆粒之間，該不規則乳糖顆粒的粒徑是介於40 μm至240 μm之間。

【0090】 使用Malvern激光繞射儀對所獲得的腎上腺素酒石酸氫鹽/磷酸二氫鈉組合物進行顆粒尺寸的分析。如第4圖所示，獲得以下的粒徑分佈：D=21.4 μm、D（50）=82.0 μm、D（90）=133 μm。所獲得的尺寸小於10 μm的顆粒的量為約3.7%v/v。所獲得的尺寸小於5 μm為約2.8%v/v。因此，腎上腺素微球的粒徑尺寸分佈符合粉狀散裝藥品（Bulk Drug Product）的規格及安全性的規範（11、13）。

【0091】 實例3：腎上腺素酒石酸氫鹽藥物-裝置組合產品的製備

【0092】 根據製造商的指南所組裝的Aptar單位劑量粉末一次性裝置填充有實例2中所製備的腎上腺素酒石酸氫鹽/磷酸二氫鈉組合物。包含35毫克的粉末的各裝置包括1.6毫克的腎上腺素酒石酸氫鹽。

【0093】 實例4：腎上腺素藥物-裝置組合產品在加速老化條件下的穩定性數據

【0094】 將實例3中所製備的腎上腺素酒石酸氫鹽組合產物在40°C±2°C及75%RH±5%RH的條件下進行加速老化條件。表2列出三個月的穩定性數據。

【0095】 表2.穩定性數據

項目	間隔測試 (月)	外觀	分析 (HPLC)	雜質/相關物質	含水量	pH
設定		一次性塑料裝置；白色；無明顯的損壞	1.6±0.32 毫克/裝置 (80.0至 120.0%)	A. ≤0.3% B. ≤0.2% C. ≤0.2% D. ≤0.10% E. ≤0.10%	NMT 7%	5至 7

測試 結果	起始	一次性塑料裝置；白色；無明顯的損壞	1.69 毫克/ 裝置 (105.6%)	A. -0.29 B. ≤ND ² C. ≤ND D. ≤ND E. ≤ND 未經指定 雜質：BRL ¹ 總雜質：0.3%	5.3%	6.2
測試 結果	1	未改變	1.47 毫克/ 裝置 (91.9%)	A. -0.19% B. ≤ND C. ≤BRL ¹ D. ≤ND E. ≤ND 未經指定 雜質：ND 總雜質：0.2%	5.2%	6.2
測試 結果	3	未改變	1.36 毫克/ 裝置 (84.7%)	A. - 0.21% B. ≤ND C. ≤ND D. ≤ND E. ≤ND 未經指定 雜質： (RRT 1.4) 至 0.05% (RRT 1.6) 至 0.07% (RRT 2.9) 至 0.09%	NA ²	NA ²

				總雜質：0.42%		
--	--	--	--	-----------	--	--

¹低於報告上限（0.05%）

²未檢測到

【0096】 結論：本發明的腎上腺素粉末製劑在40°C以及75%相對濕度（RH）下，於3個月後顯示良好的穩定性。其包括0.8%的總雜質，以及與API相似的分析。所有的結果皆符合藥物裝置組合產品的穩定性規格。

【0097】 實例5：FMXIN002的體內研究

【0098】 為了模擬通過肌肉內給藥（IM）所實現的PK，腎上腺素的鼻內給藥需要更高的劑量。IN腎上腺素在人類中的臨床使用的範圍自1毫克至12毫克，針對不同的適應症使用不同的製劑，且無嚴重的不良的結果（10）。先前使用IN（鼻內）腎上腺素的研究顯示5或6毫克的IN劑量是相當於0.3毫克的IM注射。

【0099】 基於臨床證據，1.6毫克的起始IN劑量估計等於0.1毫克的IM劑量。因此，基於安全性以及PK數據，1.6毫克的IN腎上腺素的起始劑量代表低劑量，其可增加至3.2毫克。估計3.2毫克的IN劑量是相當於0.2毫克的IM劑量，但仍低於批准的0.3至0.5毫克的過敏性IM劑量範圍。

【0100】 PK研究是以較低的起始劑量逐步進行，倘若無嚴重的不良結果（serious adverse events, SAE）以及低暴露，則可增加PK劑量，而在整個研究過程中，經由驗豐富的包括過敏專家的臨床團隊將對PK研究進行持續且仔細的監控。

【0101】 在單次給藥中研究FMXIN002。FMXIN002的安全性以及耐受性可基於已發表的文獻以及動物研究的證據。用於鼻腔給藥的腎上腺素（腎上腺激素）已被批准用於多次給藥，且可以更高的劑量作為OTC產品以用於外科手術。其他研究亦證實IN腎上腺素在季節性過敏的成年人中的安全性，在該研究

中，腎上腺素的給藥劑量高於目前FMXIN002研究的建議劑量。在陳等人所進行的研究中（9），腎上腺素鼻噴霧劑組別中最常見的（共 $\geq 5\%$ ）治療-緊急不良事件（TEAE）是鼻部不適、顫抖、頭痛、鼻充血、鼻漏、接觸性皮炎，以及暈厥前。在健康成年人的生理食鹽水製劑中，IN腎上腺素的另一項臨床研究發現一受試者出現短暫性顫抖，兩名受試者出現心悸。大部分的受試者在 T_{max} 時心率增加，且舒張壓及收縮壓升高，但此等症狀與腎上腺素的血漿濃度之間並無相關性。IN腎上腺素給藥後並未在受試者中觀察到嚴重的不良反應。因此，預期使用FMXIN002的安全性是良好的。

【0102】 將通過針對腎上腺素的 AUC_t 、 AUC_{inf} 以及 C_{max} 過敏原刺激參數的統計比較來確定在存在與缺乏過敏原刺激的情況下，測試產品以及參考產品之間的比較生物利用度。

【0103】 參考文獻列表

1. 雷伯, L. L.、埃爾南德斯, J. D.、加利, S. J.過敏反應的病理生理學. J Allergy Clin Immunol. 2017; 140(2): 335-348。
2. 特納, P. J.、耶紹, E.、烏馬森塔爾, T.、林, R.、坎貝爾, D. E.以及博伊爾, R. J.致命的過敏反應：死亡率及危險因子. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5(5): 1169-1178。
3. 肯普, S. F.、洛基, R. F.、西蒙斯, F. E.以及世界過敏組織腎上腺素特設委員會，A.腎上腺素：過敏反應的藥物選擇-世界過敏組織的說明. World Allergy Organ J. 2008; 1(7 Suppl): S18-26。
4. 西切勒, S. H.以及西蒙斯, F. E. R.腎上腺素用於過敏反應的急救處理. Pediatrics. 2017a; 139(3)。
5. 西切勒, S. H.以及西蒙斯, F. E. R. 第A節以及腎上腺素用於過敏反應的急救處理. Pediatrics. 2017b; 139(3)。

6. 樂林, J.、拜爾, K.、比德曼, T.、比歇爾, A.、杜達, D.、費舍爾, F.等人, 過敏反應的急性治療及處理的指南. *Allergo J Int.* 2014; 23(3): 96-112。

7. 麥蘭 Inc., 處方信息要點. EPIPEN® (腎上腺素注射液, USP) . USA: FDA; 經修訂的: 八月, 2018。 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> 存取[8月6日, 2019]。

8. 苟德MS、塞恩斯伯里R. 經處方一腎上腺素自動注射裝置 (EpiPen) 的孩童的急救過敏處理。

9. 陳, J.、余, J.、奇蘭帕利, C.、德卡斯特羅, G.、那拉雅南, E.、瓦卡斯卡, R. 等人, 相較於EpiPen®肌肉注射, 腎上腺素鼻噴霧劑與對於患有季節性過敏的健康成年人所進行的一開放標誌、五項治療、交叉、單劑量藥物動力學研究 (摘要434) . AAAAI Annual Meeting. 舊金山, CA, USA, INSYS 發展公司, Inc. 2019。

10. 卡迪 RK、麥卡利斯特 PJ、史皮亞寧EL等人, 在治療急性偏頭痛上, 舒馬曲坦粉劑 (AVP-825) 的呼吸動力鼻腔遞送的隨機、雙盲、安慰劑對照研究 (TARGET研究) . *Headache.* 2015;55(1):88–100. doi:10.1111/head.12472。

11. 奧格爾HA、梅爾策EO、比爾曼CW、布朗斯基E、康奈爾JT、利伯曼PL、內森R、波爾曼DS、便士HL、斯拉RG等人. *J Allergy Clin Immunol.* 1991 Aug;88(2):257-64

12. 食品與藥物管理局. FYs 2013-2017管制科學報告: 局部作用的口服吸入及鼻用藥物產品 . OGD FY13-FY17 Regulatory Science Research Report–1; 2月2018.

<https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/fys-2013-2017-regulatory-science-report-locally-acting-orally-inhaled-and-nasal-drug-products>. Accessed [11月20日, 2019]

13. 鼻噴霧及吸入溶液、懸浮液及噴霧藥物產品—化學、製造及控管文件; 工業指導; CDER, 7月2002

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於鼻內給藥的包括作為活性劑的抗過敏性腎上腺素能受體激動劑的乾粉形式的醫藥組合物，該醫藥組合物包括：一第一類固體顆粒以及一第二類固體顆粒，該第一類固體顆粒包括至少一活性劑以及至少一功能性添加劑的組合，該第二類固體顆粒包括一藥學上可接受的載體，其中至少約90%的該第一類固體顆粒的平均粒徑尺寸為約10至30微米，及少於約10%的該第一類固體顆粒為平均粒徑尺寸為等於或小於約10微米，且該第二類固體顆粒的平均粒徑尺寸為大於該第一類固體顆粒的平均粒徑尺寸。

【請求項2】 如請求項1所述的醫藥組合物，其中該第二類固體顆粒的平均粒徑尺寸為約50至200微米。

【請求項3】 如請求項1或2所述的醫藥組合物，其中除了包含在該第一類固體顆粒中的該至少一功能性添加劑以及包含在該第二類固體顆粒中的該載體之外，該醫藥組合物基本上不包括賦形劑。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述的醫藥組合物，其中該活性劑是腎上腺素、去甲基腎上腺素、多巴胺或抗組織胺，或其藥學上可接受的鹽或衍生物中的任一者。

【請求項5】 如請求項4所述的醫藥組合物，其中該活性劑是腎上腺素或其藥學上可接受的鹽。

【請求項6】 如請求項4或5所述的醫藥組合物，其中該活性劑是腎上腺素或其藥學上可接受的酒石酸氫鹽、鹽酸鹽或硼酸鹽。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項所述的醫藥組合物，其中該功能性添加劑是緩衝劑、助流劑或潤滑劑中的任一者。

【請求項8】 如請求項7所述的醫藥組合物，其中該緩衝劑為磷酸二氫鈉。

【請求項9】 如請求項1至8中任一項所述的醫藥組合物，其中在該第一類固體顆粒中的該至少一活性劑以及該至少一功能性添加劑之間的比例是預先決定的。

【請求項10】 如請求項1至9中任一項所述的醫藥組合物，其中該載體是乳糖單水合物、乳糖、乳糖功能性類似物中的任一者，或其至少兩者的任何組合。

【請求項11】 如請求項1至9中任一項所述的醫藥組合物，其中該載體是葡萄糖、山梨糖醇、甘露糖醇、麥芽糖醇及木糖醇、纖維素或纖維素衍生物，或澱粉或澱粉衍生物中的任一者。

【請求項12】 如請求項1至10中任一項所述的醫藥組合物，其中該第一類固體顆粒與該第二類固體顆粒之間的重量比是介於1：9至9：1之間。

【請求項13】 一種用於鼻內給藥的包括作為活性劑的腎上腺素或其藥學上可接受的鹽的乾粉形式的腎上腺素醫藥組合物，該腎上腺素醫藥組合物包括：一第一類固體顆粒以及一第二類固體顆粒，該第一類固體顆粒包括腎上腺素或其藥學上可接受的鹽與一生理學上可接受的緩衝劑的組合，該第二類固體顆粒包括作為載體的乳糖單水合物，其中至少約90%的該第一類固體顆粒的平均粒徑尺寸為約10至30微米，及少於約10%的該第一類固體顆粒為平均粒徑尺寸為等於或小於約10微米，且該第二類固體顆粒的平均粒徑尺寸為大於該第一類固體顆粒的平均粒徑尺寸，從而提供該腎上腺素或其藥學上可接受的鹽的一計量治療有效標稱劑量。

【請求項14】 如請求項13所述的腎上腺素醫藥組合物，其中腎上腺素酒石酸氫鹽與磷酸二氫鈉的莫耳比為0.9：1。

【請求項15】 如請求項13或14所述的腎上腺素醫藥組合物，其中該腎上腺素的治療有效量是相當於經肌肉注射給藥（i.m.）約0.3毫克或0.5毫克的腎上腺素。

【請求項16】 一種用於向一受試者施予鼻內給藥的如請求項1至12中任一項所述的該醫藥組合物的一次性的劑量單位形式，其中該劑量單位形式裝載有一預定的單劑量的該醫藥組合物，且向該受試者提供一計量劑量的藥物活性腎上腺素能受體激動劑。

【請求項17】 一種用於向一受試者施予鼻內給藥的如請求項13或14所述的該醫藥組合物的一次性的劑量單位形式，其中該劑量單位裝載有一預定的單劑量的該醫藥組合物，且向該受試者提供一計量劑量的腎上腺素。

【請求項18】 一種用於向一受試者施予鼻內給藥的如請求項15所述的該醫藥組合物的一次性的劑量單位形式，其中該劑量單位裝載有一預定的單劑量的該腎上腺素醫藥組合物，且向該受試者提供一計量劑量的腎上腺素，該計量劑量的腎上腺素是相當於經肌肉注射給藥約0.3毫克或0.5毫克的腎上腺素。

【請求項19】 一種用於鼻內給藥的腎上腺素的試劑盒，包括：

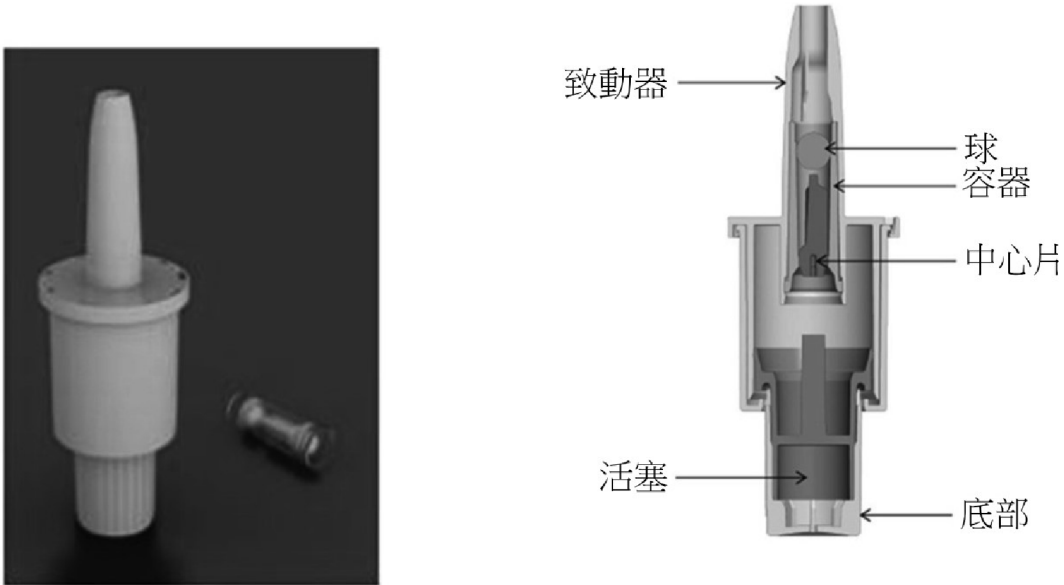
（a）用於鼻內給藥的至少一劑量單位，包括如請求項13至15中任一項所述的醫藥組合物；以及

（b）一使用說明書。

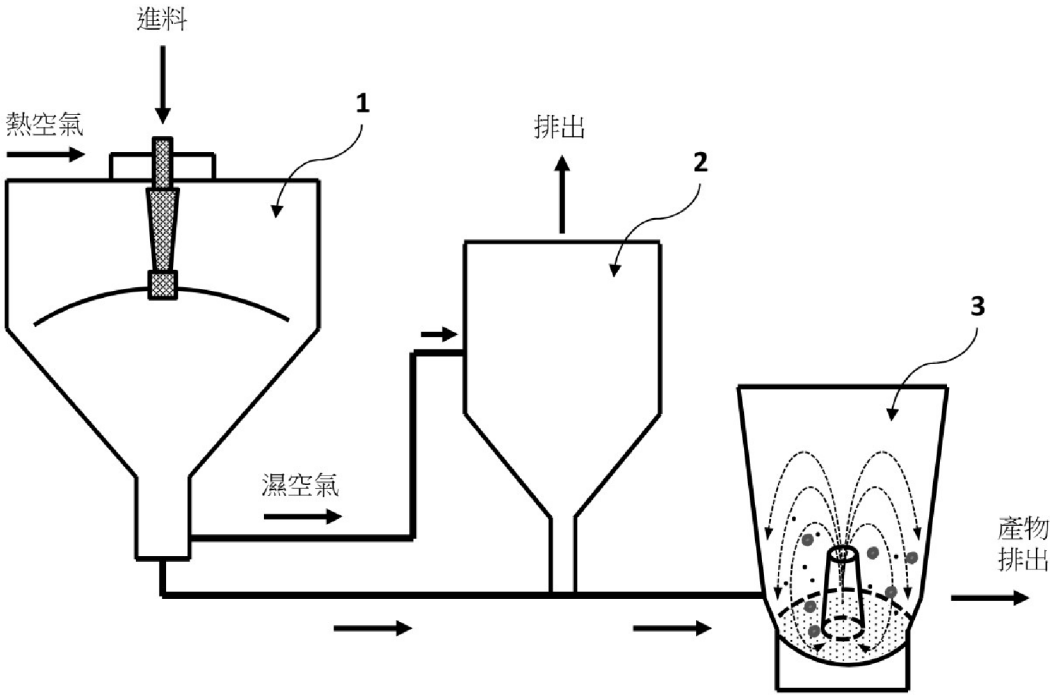
【請求項20】 一種在有需要的一患者中治療過敏性休克的方法，該方法包括步驟：向該患者施予如請求項1至12中任一項所述的醫藥組合物的一治療有效量或如請求項16中所述的至少一劑量單位。

【請求項21】 一種在有需要的一患者中治療過敏性休克的方法，該方法包括步驟：向該患者施予如請求項13至15中任一項所述的腎上腺素醫藥組合物的一治療有效量或如請求項17或18所述的至少一劑量單位。

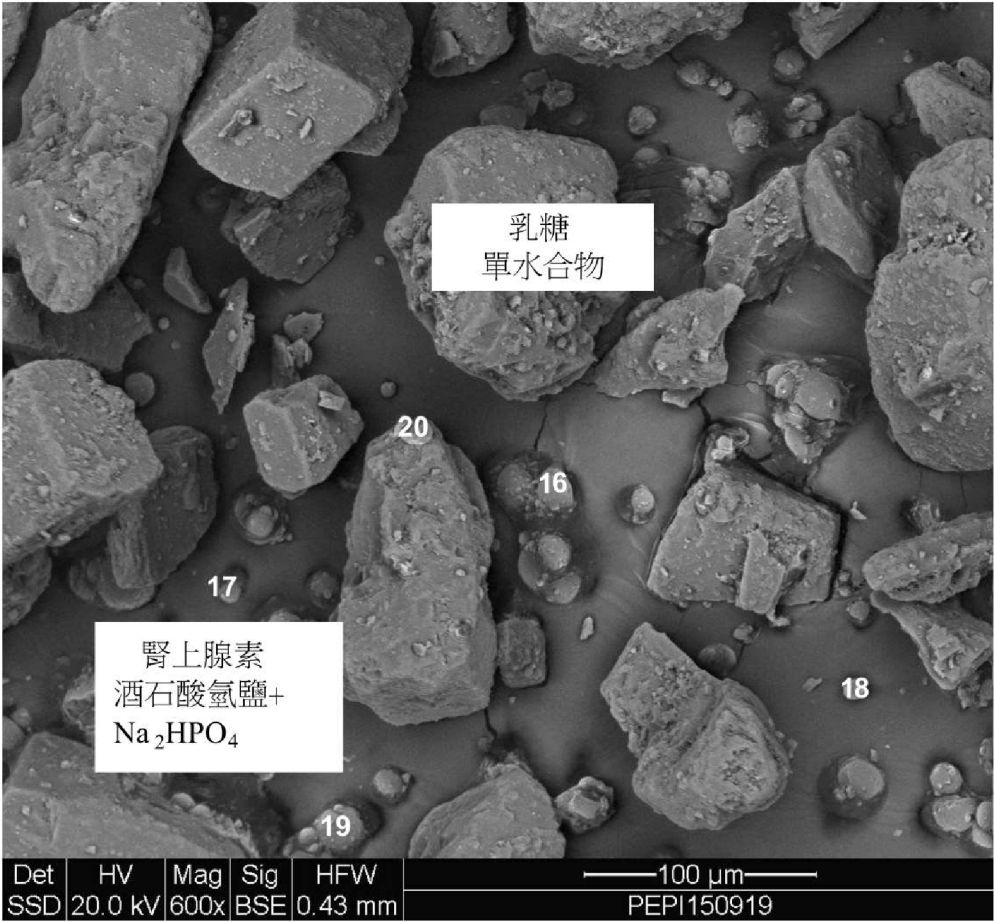
【發明圖式】



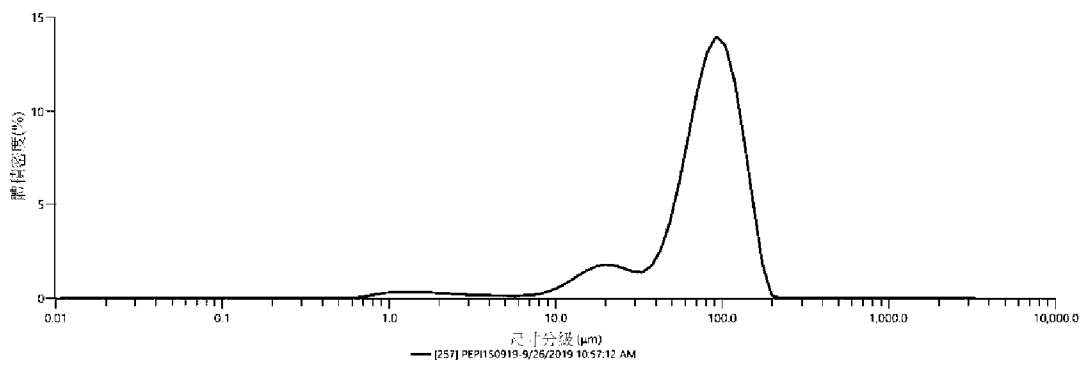
【第1圖】



【第2圖】



【第3圖】



【第4圖】