201735914

(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 201735914 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：105142387 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 12 月 21 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/167 (2006.01)* *A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/439 (2006.01) *A61K45/06 (2006.01)*
A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/12/22 美國 62/270,795

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)
瑞典

(72)發明人：德 米奎爾 席拉 龔札羅 DE MIQUEL SERRA, GONZALO (ES)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 43 頁

(54)名稱

用於治療慢性阻塞性肺疾病之醫藥組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR USE IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

(57)摘要

揭露的是用於吸入之醫藥組成物，用於在慢性阻塞性肺疾病(COPD)之治療中使用，該醫藥組成物包含長效蕈毒膽鹼拮抗劑和長效 β-2 激動劑的組合，例如阿地銨或其藥學上可接受的鹽與福莫特羅或其藥學上可接受的鹽的組合、或格隆銨或其藥學上可接受的鹽與福莫特羅或其藥學上可接受的鹽的組合，其中該使用係用於當需要時緩解 COPD 症狀。

Disclosed are pharmaceutical compositions for inhalation comprising a combination of a long-acting muscarinic antagonist and a long-acting beta-2 agonist, such as a combination of aclidinium, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and formoterol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a combination of glycopyrronium, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and formoterol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), wherein the use is for the relief of COPD symptoms, when needed.

201735914

發明摘要

※ 申請案號：105142387

※ 申請日：105/12/21

※IPC 分類：A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療慢性阻塞性肺疾病之醫藥組成物/PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR USE IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

【中文】

揭露的是用於吸入之醫藥組成物，用於在慢性阻塞性肺疾病（COPD）之治療中使用，該醫藥組成物包含長效蕈毒膽鹼拮抗劑和長效β-2激動劑的組合，例如阿地銨或其藥學上可接受的鹽與福莫特羅或其藥學上可接受的鹽的組合、或格隆銨或其藥學上可接受的鹽與福莫特羅或其藥學上可接受的鹽的組合，其中該使用係用於當需要時緩解COPD症狀。

【英文】

Disclosed are pharmaceutical compositions for inhalation comprising a combination of a long-acting muscarinic antagonist and a long-acting beta-2 agonist, such as a combination of aclidinium, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and formoterol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a combination of glycopyrronium, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and formoterol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), wherein the use is

for the relief of COPD symptoms, when needed.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

用於治療慢性阻塞性肺疾病之醫藥組成物/PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR USE IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

【領域】

【0001】 本說明書描述了用於吸入之醫藥組成物，其包含長效蕈毒膽鹼拮抗劑（LAMA）和長效 β-2 激動劑（LABA）之組合，用於治療慢性阻塞性肺疾病（COPD），並且特別是當需要時用於緩解 COPD 症狀。特別地，本說明書描述了醫藥組成物，其包含：阿地銨（aclidinium）或其藥學上可接受的鹽與福莫特羅（formoterol）或其藥學上可接受的鹽的組合、或格隆銨（glycopyrronium）或其藥學上可接受的鹽與福莫特羅或其藥學上可接受的鹽之組合，以及當需要時它們用於緩解 COPD 症狀之使用。

【背景】

【0002】 呼吸疾病係重大的全球健康問題，在世界各地呼吸疾病的發病率不斷上升。COPD 這個術語係指一類可以干擾正常呼吸之肺部疾病，並且目前的臨床準則將 COPD 定義為由氣流受限表徵之疾病狀態，其係不完全可逆的。氣流受限通常與肺對有害氣體和顆粒（例如煙草煙霧）之異常炎症應答有關，並且 COPD 患者具有多種症狀，包括咳嗽、氣短（呼吸困難）及過度產生痰。

【0003】 COPD 通常是進行性疾病，並且常規維持治療係必需的。用

於在維持基礎上治療 COPD 之藥物包括：長效 β-2 激動劑（LABA）、長效蕈毒膽鹼拮抗劑（LAMA）、吸入型皮質類固醇（ICS）及其組合。典型地，可藉由用 LAMA（例如：噻托銨（tiotropium）、蕪地銨（umeclidinium）、格隆銨或阿地銨）進行治療來提供在維持基礎上的 COPD 治療。最新進展已經發現固定劑量 LAMA/LABA 組合（例如蕪地銨和維蘭特羅（vilanterol）（Anoro™）之組合、格隆銨和茚達特羅（indacaterol）（Ultibro™）之組合、噻托銨和奧達特羅（olodaterol）（Stiolto™）之組合、格隆銨和福莫特羅（Bevespi Aerosphere™）之組合及阿地銨和福莫特羅（Duaklir™）之組合）之適應症。目前，Anoro™、Ultibro™和 Stiolto™都適用於每日一次之 COPD 維持治療。Bevespi Aerosphere™和 Duaklir™適用於每日兩次之 COPD 維持治療。

【0004】 然而，儘管有這樣的治療選擇，COPD 仍然是理解甚少並且通常治療不佳之疾病。特別地，但是許多接受 COPD 維持治療的患者偶爾會出現惡化。

【0005】 COPD 之特徵性呼吸症狀包括呼吸困難（在休息時和在運動期間）、慢性咳嗽、痰液產生和其他可變症狀（例如喘息和胸部緊迫感）。雖然呼吸困難被認為係 COPD 的標誌性症狀，但是咳嗽通常是 COPD 發展之首發症狀（米拉維塔萊斯 M（Miravitlles M）等人，呼吸（Respiration），2000，67，495-501）。患者報告呼吸困難係 COPD 之最痛苦症狀，並且這係患者尋求醫療護理的主要原因（夏蒂拉 WM（Chatila WM）等人，美國胸腔學會會議錄（Proc. Am. Thorac. Soc.）2008，5，549-555）。呼吸困難發作係漸進的，而且患者常常錯誤地將其與衰老或缺乏鍛煉聯繫起來。然而，隨著肺功能惡化，呼吸困難變得更具持久性和侵入性，並且呼吸困難係患

者焦慮的主要原因和殘疾的主導原因。

【0006】 COPD 症狀增加（包括呼吸困難、慢性咳嗽和痰液產生）預示 COPD 惡化、住院治療和更快的疾病進展（埃爾溫 J（Elwing J），帕諾斯 RJ（Panos RJ），國際慢性阻塞性肺疾病期刊（Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.），2008，3，55-70）。COPD 惡化對患者生活有巨大影響，在許多情況下需要住院治療和延長恢復期，並且據估計每年導致 110,000 例死亡和超過 500,000 例住院（美國國立衛生研究院（National Institutes of Health），國家心肺和血液研究所（National Heart, Lung and Blood Institute），發病率和死亡率（Morbidity and Mortality）：2002 心血管、肺和血液疾病圖表集（Chart Book on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases）；曼尼諾 DM（Mannino DM）等人，發病率與死亡率週報監控總結（MMWR Surveill. Summ.），2002，51，1-16）。此外，隨著 COPD 之進展，惡化發生更加頻繁（慢性阻塞性肺疾病全球倡議（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD））行政和科學委員會（Executive and Science Committees），GOLD 執行摘要更新（Executive Summary updated）2009）。經歷更大變異性症狀之 COPD 患者也易於遭受更頻繁的惡化、具有更低的健康相關的生活質量、並且更頻繁地使用呼吸護理資源（凱斯勒 R（Kessler R）等人，歐洲呼吸雜誌（Eur. Respir. J.），2011，37，264-725）。

【0007】 目前的 COPD 治療使用常規維持治療，以試圖允許患者達到最低可能水平的症狀強度而沒有顯著的症狀變化。然而，患者可能能夠識別出哪些階段他們的症狀更為頻繁或更為嚴重。在該等時期，可能需要更有效的治療選擇，其將允許患者更好地處理其 COPD 症狀之變化。

【0008】 在氣喘中，疾病的炎性和可逆性使得這種以症狀為中心的病

灶成為可能。例如，在氣喘中，布地奈德（budesonide）（吸入型皮質類固醇）和福莫特羅（長效 β-2 激動劑）（例如：SYMBICORT®）之固定劑量組合用於維持治療和當需要時緩解症狀，以便更好地控制氣喘相關症狀和氣喘波動。這就是所謂的 SYMBICORT 維持和緩解治療（（SYMBICORT Maintenance And Reliever Therapy）SMART™）。

【0009】 然而，對於 COPD，所有當前的治療選擇係基於把 COPD 看作一穩定且可逆性較差的病症，並且隨著時間的推移幾乎沒有和伴隨有限的症狀波動。結合 COPD 炎症對吸入型皮質類固醇的有限反應，這種 COPD 治療方法對於除維持治療之外的治療 COPD 的任何給藥方法都嚴重不利。當前的醫學指南（例如 GOLD 治療指導和來自美國胸科學會（ATS）和歐洲呼吸學會（ERS）的治療指導）都建議在維護治療的基礎上使用 LAMA 和 LABA。因此，雖然各種固定劑量 LAMA/LABA 組合適用於治療 COPD，但它們都僅適用於維持治療。

【0010】 因此，除了該等維持治療之外還需要另外治療以便治療其 COPD 症狀波動的 COPD 患者傾向於依賴使用短效 β-2 激動劑（SABA）（例如沙丁胺醇（salbutamol/albuterol）、非諾特羅（fenoterol）或特布他林（terbutaline））或短效蕈毒膽鹼拮抗劑（SAMA）（例如異丙托銨）。然而，很少有證據支持 SABA 或 SAMA 對 COPD 相關症狀（例如呼吸困難、咳嗽或粘液產生）、或對 COPD 相關生活質量改善、或在預防 COPD 惡化方面具有臨床療效。

【0011】 因此，將治療 COPD 的方法改變為側重於緩解和控制症狀，而不僅僅是針對肺功能，可能證明係有益的。因此，需要找到治療 COPD 之替代方法，其將為患者提供以下各項中的一種或多種：

1) 在 COPD 症狀增加期間更好的控制

2) 更好地控制 COPD 進展

3) 減少惡化之次數

4) 減輕症狀惡化之嚴重性；以及

5) 減少臨床上重要的惡化的發生率。

【概述】

【0012】 本說明書描述了用於在 COPD 的治療中使用的醫藥組成物，其除了用於維持治療外，並且當需要時還用於緩解症狀。

【0013】 特別地，本說明書部分地涉及一種用於吸入之醫藥組成物，其包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係長效蕈毒膽鹼拮抗劑或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係長效 β-2 激動劑或其藥學上可接受的鹽；

用於在 COPD 的治療中使用，其中該使用除了維持治療之外，並且當需要時還用於緩解 COPD 症狀。

【0014】 本說明書進一步部分地涉及一種用於吸入之醫藥組成物，其包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係長效蕈毒膽鹼拮抗劑或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係長效 β-2 激動劑或其藥學上可接受的鹽；

用於在 COPD 之治療中使用，其中該使用除了維持治療之外，並且當需要時還用於緩解 COPD 症狀，並且其中所述使用導致以下各項中的一種或多種：

1) 在 COPD 症狀增加期間更好的控制

2) 更好地控制 COPD 進展

3) 減少惡化之次數；以及

4) 減輕症狀惡化之嚴重性。

【0015】 本說明書進一步部分地涉及一種用於吸入之醫藥組成物，其包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係長效蕈毒膽鹼拮抗劑或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係長效 β-2 激動劑或其藥學上可接受的鹽；

用於在 COPD 之治療中使用，其中該使用除了維持治療之外，並且當需要時還用於緩解 COPD 症狀，並且其中所述使用導致臨床上重要的惡化（CID）的發生率降低。

【0016】 本說明書進一步部分地涉及這類組成物，其中該第一活性成分係阿地銨（或其藥學上可接受的鹽）並且該第二活性成分係福莫特羅（或其藥學上可接受的鹽）。

【0017】 本說明書進一步部分地涉及這類組成物，其中該第一活性成分係格隆銨（或其藥學上可接受的鹽）並且該第二活性成分係福莫特羅（或其藥學上可接受的鹽）。

【0018】 本說明書進一步部分地涉及治療 COPD 之方法，該方法包括向患有 COPD 的受試者給予有效量的這類醫藥組成物，並且其中給予所述組成物除了維持治療之外，並且當需要時還用於緩解 COPD 症狀。

【詳細說明】

【0019】 “長效蕈毒膽鹼拮抗劑”之實例包括阿地銨、格隆銨、噻托銨和蒜地銨或其藥學上可接受的鹽。

【0020】 “長效 β-2 激動劑”的實例包括 abediterol、阿福特羅、班布特羅、克侖特羅、福莫特羅、茚達特羅、奧達特羅、沙美特羅（salmeterol）和維蘭特羅或其藥學上可接受的鹽。

【0021】 “阿地銨”係長效蕈毒膽鹼拮抗劑（LAMA），已知其可用於治療呼吸性疾病，特別是 COPD。阿地銨的化學名稱為係 3(R)-(2-羥基-2,2-二噻吩-2-基乙醯氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛烷。阿地銨包含季氮原子，並且典型地阿地銨以含陰離子 X 的鹽形式給藥，其中 X 係單價酸或多價酸的藥學上可接受的陰離子。阿地銨之不同鹽可以以溶劑化物的形式存在。此外，阿地銨的不同鹽和溶劑化物可以以無定形形式或以不同多晶型物（polymorph）之形式存在。更典型地，阿地銨作為溴化物鹽給藥。阿地溴銨（aclidinium bromide）的化學名稱為 3(R)-(2-羥基-2,2-二噻吩-2-基乙醯氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮雜雙環[2.2.2]溴辛烷。

【0022】 “阿地銨/福莫特羅”係指阿地銨或其藥學上可接受的鹽與

福莫特羅或其藥學上可接受的鹽之固定劑量組合。阿地銨/福莫特羅的特定形式包括阿地溴銨與富馬酸福莫特羅之固定劑量組合（例如阿地溴銨和富馬酸福莫特羅二水合物之固定劑量組合）。“Duaklir™”或“Duaklir Genuair™”係阿地溴銨與富馬酸福莫特羅二水合物之固定劑量組合。

【0023】 “格隆銨”係長效蕈毒膽鹼拮抗劑（LAMA），已知其可用於治療呼吸性疾病，特別是 COPD。格隆銨之化學名稱係 3[(環戊基羥基苯基乙醯基)氧基]-1,1-二甲基吡咯啶鎓。格隆銨包含季氮原子，並且典型地格隆銨以含陰離子 X 的鹽的形式給藥，其中 X 係單價酸或多價酸的藥學上可接受的陰離子。格隆銨的不同鹽可以以溶劑化物的形式存在。此外，格隆銨的不同鹽和溶劑化物可以以無定形形式或以不同多晶型物的形式存在。更典型地，格隆銨作為溴化物鹽給藥。格隆溴銨（也稱為胃長寧（glycopyrrolate））之化學名稱係 3[(環戊基羥基苯基乙醯基)氧基]-1,1-溴化二甲基吡咯啶鎓。

【0024】 “格隆銨/福莫特羅”係指格隆銨或其藥學上可接受的鹽與福莫特羅或其藥學上可接受的鹽之固定劑量組合。格隆銨/福莫特羅之特定形式包括格隆溴銨（也稱為胃長寧）與富馬酸福莫特羅之固定劑量組合（例如格隆溴銨與富馬酸福莫特羅二水合物之固定劑量組合）。“Bevespi Aerosphere™”係格隆溴銨與富馬酸福莫特羅二水合物之固定劑量組合。

【0025】 “臨床上重要的惡化（CID）”係指熟習該項技術者已知的綜合指數，其中如果測量到以下各項之一，則認為發生了 CID：FEV1 從基線減少（第一秒用力呼氣容積）超過 100 mL、聖喬治呼吸問卷（SGRQ）中從基線增加超過 4 分、或一種或多種 COPD 惡化。可替代地，如熟習該項技術者將意識到的，還可以使用上述 CID 單獨組分連同另外的單獨症狀

終點（例如在短暫呼吸困難指數評分中從基線減少超過 1 分，或者在 COPD 評估問卷（CAT）中從基線減少超過 2.0 分）之不同組合來測量 CID。

【0026】 “COPD 症狀”係指選自呼吸困難（在休息時和在運動期間）、慢性咳嗽、痰液產生和其他可變症狀（例如喘息和胸部緊迫感）中的一種或多種症狀。症狀的發生率和嚴重性可以使用熟習該項技術者已知的大量醫生和患者報告式結果問卷進行測量。此類問卷包括基線呼吸困難指數/短暫呼吸困難指數（BDI/TDI）、清晨型和夜晚型症狀問卷和慢性阻塞性肺疾病惡化工具（EXACT）-呼吸症狀（E-RS）日記。

【0027】 “每日”或“每天”係指任何給定的 24 小時週期。因此，作為說明，“每日一次”給藥意指在任何 24 小時期間內給藥一次。典型地，用於 COPD 的每日一次之吸入藥物被規定在早晨醒後的第一個小時服用，而每日兩次之藥物通常被規定在早上和晚上服用，間隔 12 小時。

【0028】 “惡化”係一發作，其特徵在於患者的基線 COPD 症狀之增加超過該患者經歷的正常之日常症狀變化。“中度惡化”係導致患者需要用抗生素或皮質類固醇治療之惡化。“嚴重惡化”係導致患者需要住院治療之惡化。可以藉由使用衛生保健資源利用（HCRU）數據或藉由使用患者報告式結果工具（例如慢性阻塞性肺疾病惡化工具（EXACT）-呼吸症狀（E-RS）日記數據）來測量惡化之發生率。HCRU 和 EXACT 標準定義都是熟習該項技術者已知的。

【0029】 “福莫特羅”係一長效 β-2 激動劑（LABA），已知其可用於治療呼吸性疾病（包括 COPD）。福莫特羅之化學名稱係(±)-N-[2-羥基-5-[(1RS)-1-羥基-2-[[(1RS)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]苯基]甲醯胺。典型地，福莫特羅以藥學上可接受的鹽的形式給藥。福莫特羅的

不同鹽可以以溶劑化物的形式存在。此外，阿地銨的不同鹽和溶劑化物可以以無定形形式或以不同多晶型物的形式存在。更典型地，福莫特羅作為富馬酸鹽給藥。富馬酸福莫特羅的化學名稱(±)-N-[2-羥基-5-[(1RS)-1-羥基-2-[[(1RS)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]苯基]甲醯胺，(E)-2-丁烯二酸鹽。更典型地，富馬酸福莫特羅作為二水合物溶劑化物（即富馬酸福莫特羅二水合物）給藥。

【0030】 “維持治療”或“基於維持的治療”係指根據規律的、預定義的治療週期給予任何給定的 COPD 治療。例如，治療可以是根據相關 ATS 或 ERS 治療指南、或根據相關產品特性摘要或處方資訊說明書中提供的劑量學，每天一次或每天兩次給予給定治療。僅藉由說明的方式，維持治療包括目前適用於蕪地銨與維蘭特羅（Anoro™）組合、格隆銨與茚達特羅（Ultibro™）組合以及噻托銨與奧達特羅（Stiolto™）組合的每日一次的劑量學，以及目前適用於格隆銨與福莫特羅（Bevespi Aerosphere™）組合以及阿地銨與福莫特羅（Duaklir™）組合的每日兩次的劑量學。

【0031】 “當需要時”係指在維持治療之外給予給定的治療，並且其響應於症狀增加（症狀頻率增加或症狀嚴重性增加、或兩者都增加）而給予，並且為了緩解所述症狀而給予。特別地，本文中提到的“當需要時”使用 COPD 治療係指除了維持治療之外，患者響應於所觀察到的他或她的 COPD 症狀的規律性或嚴重性增加使用該治療。為了避免疑問，提及的“除了維持治療之外”使用本文所述的醫藥組成物係指在患者已經使用的任何維持治療之外或作為補充來使用這類醫藥組成物。當需要時，給定患者使用的醫藥組成物可以與該患者用於維持治療的醫藥組成物相同或不同。

【0032】 最近已經指出，多種固定劑量 LAMA/LABA 組合適用於

COPD，例如蕪地銨與維蘭特羅（Anoro™）組合、格隆銨與茚達特羅（Ultibro™）組合、噻托銨與奧達特羅（Stiolto™）組合、格隆銨與福莫特羅（Bevespi Aerosphere™）組合以及阿地銨與福莫特羅（Duaklir™）組合。然而，該等組合中的每一種僅適用於維持治療。目前不推薦其中在維持治療之外患者當需要時使用固定劑量 LAMA/LABA 組合之劑量方案。

【0033】 然而，儘管使用固定劑量 LAMA/LABA 組合作為維持治療顯示出顯著改善，但是許多患者仍然出現 COPD 症狀的頻率和嚴重性之變化，並且許多患者症狀惡化。

【0034】 根據本揭露，我們現在發現，除了維持治療之外，為了當需要時緩解 COPD 症狀，給予固定劑量 LAMA/LABA 組合可對 COPD 患者有益。這種替代治療可以更好地控制患者之 COPD 症狀，並且可以降低患者 COPD 症狀惡化（例如中度或重度 COPD 惡化）的風險，這需要進一步治療或住院治療，或避免臨床上重要的惡化或延遲發展至臨床上重要的惡化的時間。

【0035】 根據本揭露，患有 COPD 之患者儘管使用了 LAMA/LABA 組合（例如阿地銨/福莫特羅或格隆銨/福莫特羅）進行常規維持治療，但是仍感覺或檢測到 COPD 症狀增加超過了正常的日常變化，該等患者將被指示在維持治療之外服用另外劑量的 LAMA/LABA 組合（例如阿地銨/福莫特羅或格隆銨/福莫特羅）。與維持治療之外的多種劑量 SABA 或 SAMA 的當前治療替代方案相比，這應該可以對患者症狀提供更好的控制。藉由這種另外劑量的 LAMA/LABA 組合（例如阿地銨/福莫特羅或格隆銨/福莫特羅）提供的改善的症狀控制應該進而降低患者症狀改變發展成 COPD 惡化或臨床上重要的惡化的可能性。

用於在 COPD 的治療中使用之醫藥組成物

【0036】 因此，在一方面，提供了一種用於吸入之醫藥組成物，其包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係長效蕈毒膽鹼拮抗劑或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係長效 β-2 激動劑或其藥學上可接受的鹽；

用於在 COPD 的治療中使用，其中該使用除了維持治療之外，並且當需要時還用於緩解 COPD 症狀。

【0037】 因此，在一方面，提供了一種用於吸入之醫藥組成物，其包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係阿地銨或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係福莫特羅或其藥學上可接受的鹽；

用於在 COPD 的治療中使用，其中該使用除了維持治療之外，並且當需要時還用於緩解 COPD 症狀。

【0038】 在另外的一方面中，該第一活性成分係格隆銨或其藥學上可接受的鹽。

【0039】 在另外的一方面中，提供了一種用於吸入之醫藥組成物，其包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係長效蕈毒膽鹼拮抗劑或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係長效 β-2 激動劑或其藥學上可接受的鹽；

用於在 COPD 的治療中使用，其中該使用除了維持治療之外，並且當需要時還用於緩解 COPD 症狀，並且其中所述治療導致以下各項中的一種或多種：

1） 在 COPD 症狀增加期間更好的控制

2） 更好地控制 COPD 進展

3） 減少惡化之次數；以及

4） 減輕症狀惡化之嚴重性。

【0040】 在另外的一方面中，提供了一種用於吸入之醫藥組成物，其包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係阿地銨或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係福莫特羅或其藥學上可接受的鹽；

用於在 COPD 的治療中使用，其中該使用除了維持治療之外，並且當需要時還用於緩解 COPD 症狀，並且其中所述治療導致以下各項中的一種或多種：

1) 在 COPD 症狀增加期間更好的控制

2) 更好地控制 COPD 進展

3) 減少惡化之次數；以及

4) 減輕症狀惡化之嚴重性。

【0041】 在另外的一方面中，該第一活性成分係格隆銨或其藥學上可接受的鹽。

【0042】 在另外的一方面中，提供了一種用於吸入之醫藥組成物，其包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係長效蕈毒膽鹼拮抗劑或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係長效 β-2 激動劑或其藥學上可接受的鹽；

用於在 COPD 的治療中使用，其中該使用除了維持治療之外，並且當需要時還用於緩解 COPD 症狀，並且其中所述治療導致臨床上重要的惡化（CID）之發生率降低。

【0043】 在另外的一方面中，提供了一種用於吸入之醫藥組成物，其包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係阿地銨或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係福莫特羅或其藥學上可接受的鹽；

用於在 COPD 的治療中使用，其中該使用除了維持治療之外，並

且當需要時還用於緩解 COPD 症狀，並且其中所述治療導致臨床上重要的惡化（CID）之發生率降低。

【0044】 在另外的一方面中，該第一活性成分係格隆銨或其藥學上可接受的鹽。

治療 COPD 的方法

【0045】 在另外的一方面中，提供了一種治療 COPD 之方法，該方法包括向患有 COPD 的受試者給予有效量的用於吸入之醫藥組成物，該醫藥組成物包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係長效蕈毒膽鹼拮抗劑或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係長效 β-2 激動劑或其藥學上可接受的鹽；

其中給予該醫藥組成物除了維持治療之外，並且當需要時用於緩解 COPD 症狀。

【0046】 在另外的一方面中，提供了一種治療 COPD 之方法，該方法包括向患有 COPD 的受試者給予有效量的用於吸入之醫藥組成物，該醫藥組成物包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係阿地銨或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係福莫特羅或其藥學上可接受的鹽；

其中給予該醫藥組成物除了維持治療之外，並且當需要時用於緩解 COPD 症狀。

【0047】 在另外的一方面中，該第一活性成分係格隆銨或其藥學上可接受的鹽。

【0048】 在另外的一方面中，提供了一種治療 COPD 之方法，該方法包括向患有 COPD 的受試者給予有效量的用於吸入之醫藥組成物，該醫藥組成物包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係長效蕈毒膽鹼拮抗劑或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係長效 β-2 激動劑或其藥學上可接受的鹽；

其中給予該醫藥組成物除了維持治療之外，並且當需要時用於緩解 COPD 症狀，並且其中所述治療導致以下各項中的一種或多種：

1） 在 COPD 症狀增加期間更好的控制

2） 更好地控制 COPD 進展

3） 減少惡化之次數；以及

4） 減輕症狀惡化之嚴重性。

【0049】 在另外的一方面中，提供了一種治療 COPD 之方法，該方法包括向患有 COPD 的受試者給予有效量的用於吸入之醫藥組成物，該醫藥組成物包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係阿地銨或其藥學上可接受

的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係福莫特羅或其藥學上可接受的鹽；

其中給予該醫藥組成物除了維持治療之外，並且當需要時用於緩解 COPD 症狀，並且其中所述治療導致以下各項中的一種或多種：

1) 在 COPD 症狀增加期間更好的控制

2) 更好地控制 COPD 進展

3) 減少惡化之次數；以及

4) 減輕症狀惡化之嚴重性。

【0050】 在另外的一方面中，該第一活性成分係格隆銨或其藥學上可接受的鹽。

【0051】 在另外的一方面中，提供了一種治療 COPD 之方法，該方法包括向患有 COPD 之受試者給予有效量的用於吸入之醫藥組成物，該醫藥組成物包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係長效蕈毒膽鹼拮抗劑或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係長效 β-2 激動劑或其藥學上可接受的鹽；

其中給予該醫藥組成物除了維持治療之外，並且當需要時用於緩解 COPD 症狀，並且其中所述治療導致臨床上重要的惡化（CID）之發生率降低。

【0052】 在另外的一方面中，提供了一種治療 COPD 之方法，該方法包括向患有 COPD 的受試者給予有效量的用於吸入之醫藥組成物，該醫藥組成物包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係阿地銨或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係福莫特羅或其藥學上可接受的鹽；

其中給予該醫藥組成物除了維持治療之外，並且當需要時用於緩解 COPD 症狀，並且其中所述治療導致臨床上重要的惡化（CID）的發生率降低。

【0053】 在另外的一方面中，該第一活性成分係格隆銨或其藥學上可接受的鹽。

【0054】 當前的安全限度和暴露將表明阿地銨/福莫特羅或格隆銨/福莫特羅的每日劑量的最大數量將不受 LAMA 組分之安全限度限制。對每日劑量的數量的任何限制被認為更可能由福莫特羅組分的安全限度確定。

【0055】 因此，在另外的一方面中，當需要時，本文所述的醫藥組成物每天給藥總共不超過四次。在另外的一方面中，當需要時，本文所述之組成物每天給藥總共不超過兩次。在另外的一方面中，當需要時，本文所述之組成物每天給藥總共不超過一次。在另一方面，當需要時，本文所述組成物在任何 12 小時時間週期內，給藥不超過兩次。在另外的一方面中，當需要時，本文所述組成物在任何 12 小時時間週期內，給藥不超過一次。

【0056】 據預期如本文所述，當需要時使用本揭露的組成物的患者在

重新評估他或她的治療選擇之前將在有限的時間週期內使用該組成物。因此，在另外的一方面中，如本文所述，當需要時醫藥組成物的使用限於不超過 20 周之時間，例如不超過 16 周、不超過 15 周、不超過 14 周、不超過 13 周或不超過 12 周。

【0057】 格隆銨/福莫特羅目前以格隆溴銨/富馬酸福莫特羅二水合物的形式表示。因此，在另外的一方面中，本文所述之組成物包含處於格隆溴銨形式之格隆銨。在另外的一方面中，本文所述之組成物包含處於富馬酸福莫特羅形式之福莫特羅。在另外的一方面中，本文所述之組成物包含處於富馬酸福莫特羅二水合物形式之福莫特羅。

【0058】 阿地銨/福莫特羅目前以阿地溴銨/富馬酸福莫特羅二水合物的形式表示。因此，在另外的一方面中，本文所述之組成物包含處於阿地溴銨形式之阿地銨。在另外的一方面中，本文所述之組成物包含處於富馬酸福莫特羅形式之福莫特羅。在另外的一方面中，本文所述之組成物包含處於富馬酸福莫特羅二水合物形式之福莫特羅。

【0059】 阿地銨/福莫特羅和格隆銨/福莫特羅目前適用於經由吸入途徑給藥。在一方面，可以藉由口服吸入來給藥。在另一方面，吸入可以藉由鼻內吸入。本揭露的組成物可以以任何合適的形式藉由口服吸入和使用任何合適的吸入器裝置來給藥。合適的吸入器係熟習該項技術者已知的，並且包括手動或致動呼吸的吸入器。合適的吸入器裝置可包括計量吸入器（MDI）、乾粉吸入器（DPI）、噴霧器和軟霧吸入器。因此，在另外的一方面中，本揭露之組成物可以經由使用合適的吸入器經由吸入途徑來給藥。在另一方面，吸入器係計量吸入器或乾粉吸入器。在另外的一方面中，本文所述之組成物經由乾粉吸入器來給藥。在另外的一方面中，本文所述

之組成物經由呼吸啟動的多劑量乾粉吸入器來給藥。在另外的一方面中，本文所述之組成物經由 Genuair/Pressair 裝置給藥。在另外的一方面中，本文所述之組成物經由計量吸入器（如加壓的計量吸入器（pMDI））來給藥。

包含阿地銨/福莫特羅的醫藥組成物

【0060】 當第一活性成分係阿地銨時，本揭露組成物之每次給藥包括吸入器之單次致動。因此，在另外的一方面中，當第一活性成分係阿地銨時，本文所述之組成物當需要時每天給藥總共不超過四次致動，例如每天兩次致動，例如每天一次致動。在另一方面，當第一活性成分係阿地銨時，在 12 小時時間週期內，當需要時，給藥不超過兩次致動，例如在 12 小時時間週期內不超過一次致動。在另一方面，當第一活性成分係阿地銨時，在任何時間需要時，給藥不超過兩次致動。

【0061】 典型地，每次吸入器致動的阿地銨/福莫特羅的計量（或標稱）劑量包含約 343 μg 之阿地銨（相當於約 400 μg 之阿地溴銨）和約 12 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物。計量（或標稱）劑量係每次致動吸入器之最大理論劑量。典型地，吸入器每次致動的阿地銨/福莫特羅之遞送劑量包括約 340 μg 之阿地銨（相當於約 396 μg 之阿地溴銨）和約 11.8 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物。遞送劑量係從吸入器的吸口釋放的劑量，並且可以藉由以下所述使用合適的吸入測試系統來確定：歐洲藥典專著（European Pharmacopoeia Monograph）0671 中的“吸入製劑”（Preparations for Inhalation）（第 0671 節）以及美國藥典（US Pharmacopoeia）<601>中的“氣霧劑、鼻噴霧劑、計量吸入器和乾粉吸入器”，所述吸入測試系統例如由差壓計、壓力計、體積流量計、時間控制的二通閥和泵組成。

【0062】 “約 343 μg 之阿地銨”的計量劑量係指在遞送系統的正常

接受限度內可能變化的 343 μg 之阿地銨的劑量，例如 223 μg-463 μg 之阿地銨（加/減 35%）、257 μg-429 μg 之阿地銨（加/減 25%）、292 μg-394 μg 之阿地銨（加/減 15%）或 309-377 μg 之阿地銨（加/減 10%）。“約 12 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物”之計量劑量係指在遞送系統的正常接受限度內可能變化的 12 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物之劑量，例如 7.8 μg-16.2 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物（加/減 35%）、9 μg-15 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物（加/減 25%）、10.2 μg-13.8 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物（加/減 15%）或 10.8 μg-13.2 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物（加/減 10%）。類似地，“約 340 μg 之阿地銨”之遞送劑量和“約 11.8 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物”之遞送劑量係指所述遞送劑量在遞送系統的正常接受限度內可能發生變化，例如加/減 35%、或加/減 25%、或加/減 15%、或加/減 10%，如上所述。

【0063】 因此，在另外的一方面中，本文所述之組成物包含每次給藥約 340 μg 之阿地銨的遞送劑量。在另一方面，阿地銨處於阿地溴銨之形式，並且每次給藥的阿地溴銨的遞送劑量為約 396 μg。在另外的一方面中，本文所述之組成物包含每次給藥約 11.8 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物的遞送劑量。

【0064】 在另外的一方面中，本文所述之組成物包含每次給藥約 343 μg 之阿地銨之計量劑量。在另一方面，阿地銨處於阿地溴銨的形式，並且每次給藥的阿地溴銨的計量劑量為約 400 μg。在另外的一方面中，本文所述之組成物包含每次給藥約 12 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物之計量劑量。

【0065】 本文所述之組成物當需要時每天給藥總共不超過四次致動。因此，在另外的一方面中，本文所述之組成物包含阿地銨的總遞送日

劑量當需要時不超過約 1360 μg。在另一方面，阿地銨處於阿地溴銨的形式，並且當需要時使用的阿地溴銨總遞送日劑量不超過約 1584 μg。在另一方面，福莫特羅處於富馬酸福莫特羅二水合物之形式，並且當需要時使用的富馬酸福莫特羅二水合物的總遞送日劑量不超過約 47.2 μg。“約 1360 μg”之阿地銨或“約 1584 μg”之阿地溴銨或“約 47.2 μg”之富馬酸福莫特羅二水合物的遞送劑量係指所述遞送劑量在遞送系統的正常接受限度內可能發生變化，例如加/減 35%、或加/減 25%、或加/減 15%、或加/減 10%，如上所述。

【0066】 在又另一方面中，本文所述之組成物包含阿地銨的總計量日劑量當需要時不超過 1372 μg。在另一方面，阿地銨處於阿地溴銨的形式，並且當需要時使用的阿地溴銨總計量日劑量不超過約 1600 μg。在另一方面，福莫特羅處於富馬酸福莫特羅二水合物之形式，並且當需要時使用的富馬酸福莫特羅二水合物的總計量日劑量不超過約 48 μg。“約 1372 μg”之阿地銨或“約 1600 μg”之阿地溴銨或“約 48 μg”之富馬酸福莫特羅二水合物的計量劑量係指所述計量劑量在遞送系統的正常接受限度內可能發生變化，例如加/減 35%、或加/減 25%、或加/減 15%、或加/減 10%，如上所述。

包含格隆銨/福莫特羅的醫藥組成物

【0067】 當第一活性成分係格隆銨時，本揭露之組成物的每次給藥包括吸入器的兩次致動。因此，在另外的一方面中，當第一活性成分係格隆銨時，本文所述之組成物當需要時每天給藥總共不超過八次致動，例如每天四次致動，例如每天兩次致動。在另一方面，當第一活性成分係格隆銨時，在 12 小時時間週期內，當需要時，給藥不超過四次致動，例如在 12

小時時間週期內不超過兩次致動。在另一方面，當第一活性成分係格隆銨時，在任何時間需要時，給藥不超過四次致動。

【0068】 典型地，吸入器每次致動的格隆銨/福莫特羅的計量（或標稱）劑量包含約 8.3 μg 之格隆銨（相當於約 10.3 μg 之格隆溴銨）和約 5.8 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物。計量（或標稱）劑量係每次致動吸入器的最大理論劑量。典型地，吸入器每次致動的格隆銨/福莫特羅的遞送劑量包含約 7.2 μg 之格隆銨（相當於約 9.0 μg 之格隆溴銨）和約 5.0 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物。遞送劑量係從吸入器的吸口釋放的劑量，並且可以藉由以下所述使用合適的吸入測試系統來確定：歐洲藥典專著（European Pharmacopoeia Monograph）0671 中的“吸入製劑”（Preparations for Inhalation）（第 0671 節）以及美國藥典（US Pharmacopoeia）<601>中的“氣霧劑、鼻噴霧劑、計量吸入器和乾粉吸入器”。所述吸入測試系統例如由差壓計、壓力計、體積流量計、時間控制的二通閥和泵組成。

【0069】 “約 8.3 μg 之格隆銨”之計量劑量係指在遞送系統的正常接受限度內可能變化的 8.3 μg 之格隆銨之劑量，例如 5.4 μg-11.2 μg 之格隆銨（加/減 35%）、6.2 μg-10.4 μg 之格隆銨（加/減 25%）、7.1 μg-9.5 μg 之格隆銨（加/減 15%）或 7.5 μg-9.1 μg 之格隆銨（加/減 10%）。“約 5.8 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物”之計量劑量係指在遞送系統的正常接受限度內可能變化的 5.8 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物之劑量，例如 3.8 μg-7.8 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物（加/減 35%）、4.4 μg-7.3 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物（加/減 25%）、4.9 μg-6.7 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物（加/減 15%）或 5.2 μg-6.4 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物（加/減 10%）。類似地，“約 7.2 μg 之格隆銨”的遞送劑量和“約 5.0 μg 之富馬酸福莫特羅二水合

物”之遞送劑量係指所述遞送劑量在遞送系統的正常接受限度內可能發生變化，例如加/減 35%、或加/減 25%、或加/減 15%、或加/減 10%，如上所述。

【0070】 因此，在另外的一方面中，本文所述之組成物包含每次吸入器致動約 7.2 μg 之格隆銨之遞送劑量。在另一方面，格隆銨處於格隆溴銨之形式，並且每次致動格隆溴銨的遞送劑量為約 9.0 μg。在另外的一方面中，本文所述之組成物包含每次致動約 5.0 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物之遞送劑量。

【0071】 在另外的一方面中，本文所述之組成物包含每次吸入器致動約 8.3 μg 之格隆銨之計量劑量。在另一方面，格隆銨處於格隆溴銨之形式，並且每次致動格隆溴銨之計量劑量為約 10.3 μg。在另外的一方面中，本文所述之組成物包含每次致動約 5.8 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物之計量劑量。

【0072】 每次給藥的格隆銨/福莫特羅包含吸入器的兩次致動。因此，在另外的一方面中，本文所述之組成物包含每次給藥約 14.4 μg 之格隆銨的遞送劑量。在另一方面，格隆銨處於格隆溴銨的形式，並且每次給藥格隆溴銨的遞送劑量為約 18.0 μg。在另外的一方面中，本文所述之組成物包含每次給藥約 10.0 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物之遞送劑量。

【0073】 在另外的一方面中，本文所述之組成物包含每次給藥約 16.6 μg 之格隆銨的計量劑量。在另一方面，格隆銨處於格隆溴銨之形式，並且每次給藥格隆溴銨的計量劑量為約 20.6 μg。在另外的一方面中，本文所述之組成物包含每次給藥約 11.6 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物之計量劑量。

【0074】 本文所述之組成物當需要時每天給藥總共不超過四次(總共8 次致動)。因此，在另外的一方面中，本文所述之組成物包含格隆銨的總遞送日劑量當需要時不超過約 57.6 μg。在另一方面，格隆銨處於格隆溴銨的形式，並且當需要時使用之格隆溴銨總遞送日劑量不超過約 72 μg。在另一方面，福莫特羅處於富馬酸福莫特羅二水合物之形式，並且當需要時使用的富馬酸福莫特羅二水合物之總遞送日劑量不超過約 40 μg。“約 57.6 μg”的阿地銨或“約 72.0 μg”之格隆溴銨或“約 40 μg”之富馬酸福莫特羅二水合物的遞送劑量係指所述遞送劑量在遞送系統的正常接受限度內可能發生變化，例如加/減 35%、或加/減 25%、或加/減 15%、或加/減 10%，如上所述。

【0075】 在又另一方面中，本文所述之組成物包含格隆銨的總計量日劑量當需要時不超過約 66.4 μg。在另一方面，格隆銨處於格隆溴銨的形式，並且當需要時使用的格隆溴銨總計量日劑量不超過約 82.4 μg。在另一方面，福莫特羅處於富馬酸福莫特羅二水合物的形式，並且當需要時使用的富馬酸福莫特羅二水合物的總計量日劑量不超過約 46.4 μg。“約 66.4 μg”之格隆銨或“約 82.4 μg”之格隆溴銨或“約 46.4 μg”之富馬酸福莫特羅二水合物之計量劑量係指所述計量劑量在遞送系統的正常接受限度內可能發生變化，例如加/減 35%、或加/減 25%、或加/減 15%、或加/減 10%，如上所述。

用於吸入的配製物

【0076】 當以乾粉的形式給藥時，本文所述之組成物必須適當地配製。因此，在一方面，本文所述之組成物包含適合於吸入的乾粉配製物。藉由吸入給藥的藥物通常具有可控的粒度。用於吸入支氣管系統的最佳粒

度通常為 1 μm-5 μm，例如 2 μm-5 μm。當吸入具有大於 10 μm 的尺寸的顆粒時通常由於太大而無法到達小氣道。為了實現該等粒度，可以藉由常規方法（例如藉由微粉化）減小所製備的一種或多種活性成分之顆粒。期望的級分可以藉由例如空氣分級來進行分離。本揭露之顆粒可以是結晶的。

【0077】 因為流動性差並且具有凝聚的傾向，用微粉化粉末實現高劑量再現性係困難的。此外，所需的活性成分之劑量通常太低，以致不能單獨可靠地進行遞送。因此，通常使用另外的賦形劑（如乳糖）來進行給藥。賦形劑的粒度在大多數情況下遠大於一種或多種活性成分的粒度。當賦形劑係乳糖時，其通常作為乳糖顆粒存在，例如結晶乳糖顆粒，例如結晶乳糖一水合物，例如結晶 α-乳糖一水合物。賦形劑將具有 20-1000 μm，例如 90-150 μm 的平均粒度範圍。中值粒度大致對應於平均值，並且中值粒度係當按質量計 50%粒子具有較大等效徑，而按質量計另外 50%具有較小等效徑時的直徑。因此，平均粒度在本領域中通常稱為等效 d50。為了表徵顆粒直徑，除了 d50 之外，可以使用其他等效直徑，例如 d10 或 d90。d10 係其中按質量計 10%的顆粒具有較小直徑的等效徑。d90 係其中按質量計 90%的顆粒具有較小直徑的等效徑。在一方面，用於本文所述配製物中的乳糖顆粒具有 90 μm-160 μm 的 d10、170 μm-270 μm 的 d50 和 290 μm-400 μm 的 d90。

【0078】 合適的乳糖材料係可商購的，並且包括：尤其是 Respitose GR-001、Respitose SV-001 和 Respitose SV-003（DMW 國際有限公司（DMW International））、Capsulac 60、Inhalac 70 和 Lactohale 100-200、Lactohale 200-300 和 Lactohale 100-300（博庫羅多摩（Borculo Domo））。

【0079】 乳糖顆粒和一種或多種活性成分之間的重量比將取決於所

使用的吸入器裝置。典型地，乳糖顆粒與阿地銨的重量比為 5 : 1 至 100 : 1，例如 25 : 1 至 75 : 1、例如 25 : 1 至 50 : 1、例如 30 : 1 至 35 : 1。典型地，乳糖顆粒與福莫特羅（例如處於富馬酸福莫特羅二水合物的形式）的重量比為 500 : 1 至 2000 : 1，例如 750 : 1 至 1500 : 1、例如 900 : 1 至 1000 : 1。

【0080】 在一方面，本文所述之組成物以阿地溴銨與富馬酸福莫特羅二水合物和乳糖的混合物的乾粉配製物之形式給藥。在另外的一方面中，乳糖係乳糖一水合物。在又另一方面中，乳糖係 α-乳糖一水合物。在另外的一方面中，阿地銨顆粒具有直徑為 2 μm-5 μm 的平均粒度，例如直徑在 0.01 μm 和 3 μm 之間。在另外的一方面中，乳糖顆粒具有 90 μm-160 μm 的 d10、170 μm-270 μm 的 d50 和 290 μm-400 μm 的 d90。在又另一方面中，吸入器的每次致動提供約 11.6 mg 的乳糖（例如乳糖一水合物，例如 α-乳糖一水合物）之遞送劑量，其中“約 11.6 mg 的乳糖”係指所述遞送劑量在遞送系統的正常接受限度內可能發生變化，例如加/減 35%、或加/減 25%、或加/減 15%、或加/減 10%，如上所述。

【0081】 當以氣霧劑的形式給藥時，本文所述之組成物必須適當地進行配製。因此，在一方面，本文所述之組成物包含適於藉由計量吸入器（MDI）吸入的配製物。用於經由 MDI 吸入給藥的藥物通常具有可控的粒度，並且用於吸入支氣管系統的最佳粒度通常為 1 μm-5 μm，例如 2 μm-5 μm。本揭露的活性成分顆粒可以是結晶的。

【0082】 用於 MDI 中的合適的配製物可以藉由將活性成分與另外的賦形劑在合適的推進劑中組合以形成懸浮液來實現。特別地，合適的配製物包括其中活性成分與懸浮顆粒在懸浮介質中混合以形成共懸浮液的配製物，例如如在 WO 2010/138884 中所述。

【0083】 合適的懸浮介質係推進劑氣體，其可在室溫下在壓力下液化，適合於吸入使用，並且與懸浮顆粒和活性成分相對不反應。合適的推進劑的實例包括：氫氟烷烴（HFA），全氟化合物（PFC）和氯氟烴（CFC），例如 HFA-134a、HFA-227、全氟乙烷、一氯氟乙烷和 1,1-二氟乙烷。活性成分可以以懸浮介質內的任何合適的濃度提供，並且特別地，活性劑顆粒可以以 0.05 mg/mL 至 20 mg/mL 之間（例如 0.05 mg/mL 至 10 mg/mL 之間，例如 0.05 mg/mL 至 5 mg/mL 之間）的濃度存在。

【0084】 合適的懸浮顆粒係適於吸入遞送並且基本上不降解或溶解在懸浮介質中的藥學上可接受的賦形劑。通常，懸浮顆粒之尺寸在可吸入的範圍內，例如在 0.75 μm 和 5 μm 之間，例如在 1 μm 和 3 μm 之間。特別地，合適的懸浮顆粒可以採用穿孔微結構的形式，其中懸浮顆粒包括：結構基質，其包括允許周圍懸浮介質滲透、填充或彌漫微結構的空隙、孔、缺陷、中空、間隙空間、孔口、穿孔或孔洞。這種穿孔微結構可以包括近似球形的形狀，例如中空、懸浮、噴霧乾燥的微球。可用於形成懸浮顆粒的示例性賦形劑包括：碳水化合物、胺基酸、金屬和有機鹽、肽和蛋白質、合成或天然聚合物以及合成或天然磷脂。示例性磷脂包括磷酸甘油酯，例如 1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-膽鹼磷酸（DSPC）。示例性金屬鹽包括鈣鹽，例如氯化鈣。

【0085】 懸浮顆粒與活性成分的總質量的比例可以在 1 : 10 和約 200 : 1 之間，例如在約 1 : 10 和 100 : 1 之間，例如在約 1 : 10 和 50 : 1 之間、在 1 : 10 和 30 : 1 之間、在約 1 : 1 和 25 : 1 之間、在約 5 : 1 和 20 : 1 之間、在約 1 : 1 和 10 : 1 之間以及在約 10 : 1 和 20 : 1 之間。

【0086】 因此，在一方面，本文所述之組成物以格隆溴銨的 MDI 配

製物與富馬酸福莫特羅二水合物的混合物之形式給藥。在另外的一方面中，該組成物包含懸浮介質，例如 HFA 推進劑，例如 HFA-134a。在另外的一方面中，該組成物包含懸浮顆粒，例如磷脂，例如 DSPC。在另外的一方面中，懸浮顆粒進一步包含金屬鹽，例如鈣鹽，例如氯化鈣。在另外的一方面中，懸浮顆粒處於穿孔微結構的形式。在又另一方面中，格隆銨顆粒具有直徑為 2 μm-5 μm（例如直徑在 0.01 μm 和 3 μm 之間）的平均粒度。在又另一方面中，懸浮顆粒具有 0.75 μm 至 5 μm（例如 1 μm 至 3 μm）的平均尺寸。

醫藥組成物之用途

【0087】 當需要時使用根據本揭露所述醫藥組成物可以導致 COPD 症狀緩解，並且可以使患者在症狀增加期間更好地控制他或她的症狀，或更好地控制 COPD 進展。因此，在一個方面，與維持治療相比，使用如本文所述之組成物導致 COPD 症狀緩解。在另一方面，與維持治療相比，使用如本文所述之組成物導致 COPD 症狀的嚴重性降低。在另一方面，與維持治療相比，使用如本文所述之組成物導致 COPD 症狀之頻率降低。

【0088】 在一方面，與維持治療相比，使用如本文所述之組成物可導致 COPD 症狀之嚴重性降低超過 5%，例如超過 10%、超過 15%、超過 20%、超過 25%、超過 30%，或超過 35%，例如超過 20%。所述 COPD 症狀嚴重性的降低可以使用 E-RS 問卷來進行測量。

【0089】 在另一方面，與維持治療相比，使用如本文所述之組成物可以導致 COPD 症狀的嚴重性的改善，並且如使用 E-RS 問卷進行測量的改善大於 0.25 分，例如大於 0.30 分、大於 0.40 分、大於 0.50 分、大於 0.60 分或大於 0.65 分。

【0090】 在另一方面，與維持治療相比，使用如本文所述之組成物可導致患者反應百分比改善大於 2.0 分，並且如使用 E-RS 調查問卷進行測量的改善超過 5%，例如超過 10%、超過 15%、或超過 20%。

【0091】 在另外的一方面中，與維持治療相比，如藉由 TDI 評分的改善所測量的，使用如本文所述之組成物可導致 COPD 症狀的水平降低大於 0.2 分，例如大於 0.3 分、大於 0.4 分、或大於 0.5 分。

【0092】 在另一方面，與維持治療相比，使用如本文所述之組成物可以導致患者反應的百分比改善大於 1.0 分，以及如使用 TDI 問卷所測量的改善超過 5%，例如超過 10%、超過 15%、或超過 20%。

【0093】 在另外的一方面中，與維持治療相比，使用如本文所述之組成物可以導致 COPD 症狀水平之降低，並且如藉由夜晚型和清晨型症狀問卷之一或兩者的總得分之降低來測量 COPD 症狀水平降低大於 0.1 分、例如大於 0.2 分、大於 0.3 分、大於 0.4 分或大於 0.5 分。

【0094】 當需要時使用根據本揭露所述醫藥組成物可以導致惡化次數的減少或症狀惡化的嚴重性之降低。特別地，根據本揭露之使用可以導致患有任何嚴重性惡化（例如中度惡化（需要用抗生素或皮質類固醇治療）或嚴重惡化（需要住院治療））的任何給定的 COPD 患者的風險之降低。

【0095】 因此，在一方面，與維持治療相比，使用本文所述之組成物可以導致惡化次數的減少、或症狀惡化之嚴重性之降低、或者首次惡化的時間的減少。在另外的一方面中，所述惡化係中度或嚴重惡化。

【0096】 在一方面，與維持治療相比，給予本文所述之組成物可導致經歷任何嚴重性惡化的患者之百分比另外減少超過 5%，例如超過 10%、超

過 15%、超過 20%、超過 25%、超過 30%、超過 35%或超過 40%。惡化發病率的降低可以使用 HCRU 或 EXACT 數據進行測量。

【0097】 在另一方面，與維持治療相比，給予本文所述之組成物可導致每名患者每年任何嚴重性的惡化速率降低至小於 0.9（例如小於 0.85、小於 0.80、小於 0.75、小於 0.70、小於 0.65 或小於 0.60）之速率比，如使用 HCRU 或 EXACT 數據測量的。在另一方面，與維持治療相比，給予本文所述之組成物可導致每名患者每年的中度或嚴重惡化速率降低至小於 0.9（例如小於 0.85、小於 0.80、小於 0.75、小於 0.70、小於 0.65 或小於 0.60）的速率比，如使用 HCRU 數據測量的。

【0098】 當需要時使用根據本揭露所述醫藥組成物可以導致臨床上重要的惡化（CID）的發生率降低。因此，在一方面，與維持治療相比，給予所述組成物使 COPD 患者的臨床上重要的惡化之發生率降低。

【0099】 在另一方面，與維持治療相比，給予所述組成物使經歷 CID 的患者之百分比另外減少超過 5%，例如超過 10%、超過 15%、超過 20%、超過 25%、超過 30%，超過 35%，例如超過 20%。CID 發生率的降低可以使用本文所述的綜合指數在 3 個月、6 個月或 12 個月的時間段內進行測量。

【0100】 在另一方面，與維持治療相比，給予所述組成物將 COPD 患者經歷 CID 的風險降低了超過 10%，例如超過 15%、超過 20%、超過 25%或超過 30%。在另外的一方面中，與維持治療相比，給予本文所述之組成物可導致每名患者每年的 CID 惡化次數減少到小於 1.0（例如小於 0.9、小於 0.8、小於 0.7、或小於 0.60）之速率比。

【0101】 與維持治療相比，當需要時使用根據本揭露所述醫藥組成物

可導致患者的 COPD 狀態改善，如藉由以下一個或多個另外的、臨床相關的終點所測量的，其中每個終點係熟習該項技術者所熟悉的：

1) 吸氣量（IC）

2) 功能殘氣量（FRC）

3) 殘氣量（RV）

3) 第一秒用力呼氣容積（FEV1）的低谷和高峰

4) 急救藥物的使用；和

6) SGRQ。

【0102】 用於在維持基礎上治療 COPD 之藥物包括長效 β-2 激動劑（LABA）、長效蕈毒膽鹼拮抗劑（LAMA）、吸入型皮質類固醇（ICS）及其組合。因此，在一方面，維持治療係一 LABA，例如福莫特羅、阿福特羅、維蘭特羅、茚達特羅、沙美特羅或奧達特羅。在另一方面，維持治療係一 LAMA，例如阿地銨、噻托銨、蕪地銨或格隆銨。在另一方面，維持治療係一 ICS，例如布地奈德或氟替卡松。在另一方面，維持治療係 LABA、LAMA 或 ICS 的組合。維持治療可以是固定劑量組合或開放組合，並且可以是雙重組合（例如 LAMA/LABA 或 ICS/LABA）或三重組合（例如 ICS/LAMA/LABA）。作為維持治療的雙重組合包括福莫特羅和布地奈德、沙美特羅和氟替卡松（fluticasone）、阿地銨和福莫特羅、格隆銨和福莫特羅、蕪地銨和維蘭特羅、格隆銨和茚達特羅以及噻托銨和奧達特羅。作為維持治療的三重組合包括布地奈德和格隆銨和福莫特羅、氟替卡松和蕪地銨和維蘭特羅、以及倍氯米松（beclamethasone）和格隆銨和福莫特羅。

【0103】 貫穿本說明書，當提及醫藥組成物，其包含長效蕈毒膽鹼拮

抗劑（LAMA）和長效 β-2 激動劑（LABA）之組合，例如阿地銨和福莫特羅（或其藥學上可接受的鹽，例如阿地溴銨和富馬酸福莫特羅二水合物），或例如格隆銨和福莫特羅（或其藥學上可接受的鹽，例如格隆溴銨和富馬酸福莫特羅二水合物），那麼本揭露的另一方面係所述醫藥組成物，其中包含的僅有的活性成分係長效蕈毒膽鹼拮抗劑（LAMA）和長效 β-2 激動劑（LABA），例如阿地銨和福莫特羅（或其藥學上可接受的鹽，例如阿地溴銨和富馬酸福莫特羅二水合物）或例如格隆銨和福莫特羅（或其藥學上可接受的鹽，例如格隆溴銨和富馬酸福莫特羅二水合物）。本揭露的又另一方面係所述醫藥組成物，其中存在第三活性成分。在另一方面，該第三活性成分係吸入型皮質類固醇，例如倍氯米松、布地奈德、環索奈德（ciclesonide）、氟尼縮松（flunisolide）、氟替卡松（fluticasone）和莫米他松（mometasone）。另一方面係所述醫藥組成物，其中存在布地奈德。

【0104】 此外，貫穿本說明書，當提及用於在 COPD 的治療中使用的醫藥組成物時，本揭露的另一方面係所述醫藥組成物在製備用於在 COPD 的治療中使用的藥物中之用途。

【0105】 此外，貫穿本說明書，當提及用於在 COPD 的治療中使用的醫藥組成物時，本揭露的另一方面係一種治療需要這種治療的患者之 COPD 方法，該方法包括給予所述醫藥組成物。

【0106】 本揭露中描述之醫藥組成物在以下實例中進行了進一步說明。該等實例僅是藉由說明的方式給出並且是非限制性的。

【實例】

實例 1：Duaklir Genuair™ 之製備

【0107】 製備批量為 80 Kg 之醫藥組成物，其包含阿地溴銨、富馬酸福莫特羅二水合物和 α-乳糖一水合物，其具有 90 μm-160 μm 的 d10、170 μm-270 μm 的 d50 和 290-400 μ 的 d90。

【0108】 在 Bohle 混合器中混合富馬酸福莫特羅二水合物（0.08 kg）和 α-乳糖一水合物（75.458 kg），將混合物通過篩分機 Bohle BTS 過篩並再次混合。加入阿地溴銨（2.462 Kg），將混合物在 Bohle 混合器中混合，然後通過篩分機 Bohle BTS 過篩。最後，將混合物再次在 Bohle 混合器中混合。

【0109】 將所述組成物填充到 Genuair™ 柱（H. 克萊斯蒂（H. Chrystyn）等人，國際臨床實踐雜誌（Int. Journal of Clinical Practice），2009，66，309-317）。校準柱以提供 30 或 60 個計量劑量。Genuair™ 的每次致動提供了 12 mg 的上述組成物的計量劑量。

【0110】 每次致動（每次吸入）之平均遞送劑量為 340 μg 之阿地銨（阿地銨自由銨陽離子），其對應於 396 μg 之阿地溴銨。由人用藥品委員會（Committee for Medicinal Products for Human Use，CHMP）關於吸入和鼻產品的藥物質量指導方針（Guidelines on the Pharmaceutical Quality on Inhalation and Nasal Products）所定義的接受的變化係 289 μg-391 μg 阿地銨（阿地銨自由銨陽離子），其對應於 337 μg-455 μg 阿地溴銨。每次致動（每次吸入）的平均遞送劑量為 11.8 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物。接受的變化係 10 μg-13.6 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物。

實例 2：Bevespi Aerosphere™ 之製備

【0111】 一懸浮液形式之醫藥組成物，其可藉由將格隆溴銨、富馬酸福莫特羅二水合物和磷脂懸浮顆粒加入到添加容器中，然後加入 HFA134a

推進劑來進行製備。將混合物均勻化，將均勻化的漿液轉移到散裝灌裝容器中。格隆溴銨和富馬酸福莫特羅活性成分顆粒以微粉化的結晶材料提供。懸浮顆粒藉由具有 93.44%的 DSPC（1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-膽鹼磷酸）和 6.56%的無水氯化鈣（相當於 2 : 1 的 DSPC : $CaCl_2$ 莫耳/莫耳比）之噴霧乾燥乳液製備，其中原料濃度為 80 mg/mL。

【0112】 將所述醫藥組成物填充到計量吸入器（ 'MDI' ）罐中，並且使用填充罐製備 MDI。每個罐的醫藥組成物的量足以提供 120 次致動。

【0113】 每次致動（每次吸入）的平均遞送劑量為 7.2 μg 格隆銨（格隆銨自由銨陽離子），其對應於 9.0 μg 格隆溴銨。由人用藥品委員會（Committee for Medicinal Products for Human Use，CHMP）關於吸入和鼻產品的藥物質量指導方針（Guidelines on the Pharmaceutical Quality on Inhalation and Nasal Products）所定義的接受的變化係 5.4 μg-9.0 μg 格隆銨（格隆銨自由銨陽離子），其對應於 6.8 μg-11.3 μg 格隆溴銨。每次致動（每次吸入）之平均遞送劑量為 5.0 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物。接受的變化係 3.8 μg-6.3 μg 之富馬酸福莫特羅二水合物。

實例 3：當需要時使用另外劑量的阿地溴銨/富馬酸福莫特羅二水合物

【0114】 進行每天一次或每天兩次維持治療（例如使用固定劑量的 LAMA/LABA 組合（例如蕪地銨/維蘭特羅、格隆銨/茚達特羅、噻托銨/奧達特羅、或阿地溴銨/富馬酸福莫特羅二水合物））、感覺或檢測到 COPD 症狀增加超過其正常的每日變化的 COPD 患者，當需要時服用固定劑量組合的阿地溴銨/富馬酸福莫特羅二水合物（計量劑量為 400/12 μg），以便緩解該等症狀。當需要時，患者繼續服用另外劑量的阿地溴銨/富馬酸福莫特羅二水合物，直到其 COPD 症狀恢復到可耐受的和穩定的水平。除維持治療

外，患者當需要時攝取的阿地溴銨/富馬酸福莫特羅二水合物的最大總計量劑量為 1600/48 μg。如果需要，該治療方法可以延長若干周，並且可以間歇地每年使用若干次。然而，如果患者發現這種治療方法對於其 COPD 症狀之日常控制需要超過 16 周的時間，則患者應當讓其健康護理醫師進行進一步評估。

實例 4：當需要時使用另外劑量的格隆溴銨/富馬酸福莫特羅二水合物

【0115】 進行每天一次或每天兩次維持治療（例如使用固定劑量的 LAMA/LABA 組合（例如蕪地銨/維蘭特羅、格隆銨/茚達特羅、噻托銨/奧達特羅、格隆溴銨/富馬酸福莫特羅二水合物或阿地溴銨/富馬酸福莫特羅二水合物））、感覺或檢測到 COPD 症狀增加超過其正常的每日變化的 COPD 患者，當需要時另外服用固定劑量組合的格隆溴銨/富馬酸福莫特羅二水合物，以便緩解該等症狀（每次給藥兩次致動，每次致動的遞送劑量為 9.0/5.0 μg，每次給藥的總遞送劑量為 18.0/10.0 μg）。當需要時，繼續另外給予患者格隆溴銨/富馬酸福莫特羅二水合物，直到其 COPD 症狀恢復到可耐受的和穩定的水平。除維持治療外，患者當需要時攝取的格隆溴銨/富馬酸福莫特羅二水合物的最大總每日遞送劑量為 72/40 μg。如果需要，該治療方法可以延長若干周，並且可以間歇地每年使用若干次。然而，如果患者發現這種治療方法對於其 COPD 症狀的日常控制需要超過 16 周的時間，則患者應當讓其健康護理醫師進行進一步評估。

申請專利範圍

1. 一種用於吸入之醫藥組成物，包含呈混合物的：

(i) 第一活性成分，該第一活性成分係長效蕈毒膽鹼拮抗劑或其藥學上可接受的鹽；和

(ii) 第二活性成分，該第二活性成分係長效β-2激動劑或其藥學上可接受的鹽；

用於在COPD的治療中使用，其中該使用除了維持治療之外，並且當需要時還用於緩解COPD症狀。

2. 如申請專利範圍第1項所述之用於吸入之醫藥組成物，其中該使用導致以下各項中的一種或多種：

1) 在COPD症狀增加期間更好的控制

2) 更好地控制COPD進展

3) 減少惡化之次數；以及

4) 減輕症狀惡化之嚴重性。

3. 如申請專利範圍第2項所述使用的醫藥組成物，其中該等惡化係中度或重度COPD惡化。

4. 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組成物，其中該使用導致臨床上重要的惡化之發生率降低。

5. 如申請專利範圍第1至4項中任一項所述之醫藥組成物，其中該第一活性成分係阿地銨或其藥學上可接受的鹽，並且該第二活性成分係福莫特羅或其藥學上可接受的鹽。

6. 如申請專利範圍第5項所述使用的醫藥組成物，其中該醫藥組成物之每

次給藥包括遞送劑量為約340 μg之阿地銨。

7. 如申請專利範圍第5項或申請專利範圍第6項所述使用的醫藥組成物，其中當需要時使用的阿地銨之總每日遞送劑量不超過約1360 μg。

8. 如申請專利範圍第5項所述使用的醫藥組成物，其中該阿地銨處於阿地溴銨的形式。

9. 如申請專利範圍第5至8項中任一項所述使用的醫藥組成物，其中該醫藥組成物之每次給藥包含遞送劑量為約396 μg之阿地溴銨。

10. 如申請專利範圍第5至9項中任一項所述使用的醫藥組成物，其中當需要時使用的阿地溴銨之總每日遞送劑量不超過約1584 μg。

11. 如申請專利範圍第1至10項中任一項所述使用的醫藥組成物，其中該第二活性成分係富馬酸福莫特羅二水合物。

12. 如申請專利範圍第11所述使用的醫藥組成物，其中該醫藥組成物之每次給藥包含遞送劑量為約11.8 μg之富馬酸福莫特羅二水合物。

13. 如申請專利範圍第11或申請專利範圍12所述使用的醫藥組成物，其中當需要時使用的富馬酸福莫特羅二水合物之總每日遞送劑量不超過約47.2 μg。

14. 如申請專利範圍第1至13項中任一項所述使用的醫藥組成物，其中每次給藥包括吸入器的單次致動。

15. 如申請專利範圍第14所述使用的醫藥組成物，其中當需要時每天使用的致動總次數不超過四次。

16. 根據以上申請專利範圍項中任一項所述使用的醫藥組成物，其中該醫藥組成物使用乾粉吸入器進行給藥。

17. 根據以上申請專利範圍項中任一項所述使用的醫藥組成物，其中該醫藥組成物進一步包含乳糖一水合物。

18. 如申請專利範圍第1至4項中任一項所述之醫藥組成物，其中該第一活性成分係格隆銨或其藥學上可接受的鹽，並且該第二活性成分係福莫特羅或其藥學上可接受的鹽。

19. 如申請專利範圍第18所述使用的醫藥組成物，其中該醫藥組成物之每次給藥包含遞送劑量為約14.4 μg之格隆銨。

20. 如申請專利範圍第18或申請專利範圍19所述使用的醫藥組成物，其中當需要時使用的格隆銨之總每日遞送劑量不超過約57.6 μg。

21. 如申請專利範圍第18所述使用的醫藥組成物，其中該格隆銨處於格隆溴銨的形式。

22. 如申請專利範圍第18至21項中任一項所述使用的醫藥組成物，其中該醫藥組成物之每次給藥包含遞送劑量為約18 μg之格隆溴銨。

23. 如申請專利範圍第18至22項中任一項所述使用的醫藥組成物，其中當需要時使用的格隆溴銨之總每日遞送劑量不超過約72 μg。

24. 如申請專利範圍第18至23項中任一項所述使用的醫藥組成物，其中該第二活性成分係富馬酸福莫特羅二水合物。

25. 如申請專利範圍第24項所述使用的醫藥組成物，其中該醫藥組成物之每次給藥包含遞送劑量為約10 μg之富馬酸福莫特羅二水合物。

26. 如申請專利範圍第24或申請專利範圍25項所述使用的醫藥組成物，其中當需要時使用的富馬酸福莫特羅二水合物之總每日遞送劑量不超過約40 μg。

27. 如申請專利範圍第18至26項中任一項所述使用的醫藥組成物，其中每次給藥包括吸入器的兩次致動。

28. 如申請專利範圍第27所述使用的醫藥組成物，其中當需要時每天使用的致動總次數不超過八次。

29. 如申請專利範圍第18至28項中任一項所述使用的醫藥組成物，其中該醫藥組成物使用計量吸入器給藥。

30. 如申請專利範圍第18至29項中任一項所述使用的醫藥組成物，其中該醫藥組成物進一步包含磷脂。