

發明專利說明書

200407174

(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：92108404

※申請日期：92.4.11

※IPC 分類：A61K9/14

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 0NN, 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. 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

2. 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)

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 0208609.8

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 0208609.8

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】

本發明係關於乾粉醫藥組合物，及藉由吸入治療呼吸失調之用途。本發明亦關於包括前述組合物之乾粉吸入器。更特別地，本發明係關於一具改良安定性之乾粉醫藥組合物其包括一支氣管擴張藥結合一類固醇抗發炎藥物。

乾粉吸入器(DPI's)為眾所周知之施予藥物活性劑於呼吸道之裝置。因此，該裝置尤為適合作為治療諸如氣喘、支氣管炎、慢性阻塞肺病(COPD)、肺氣腫、鼻炎等疾病之活性劑之施予。由於藥物直接作用於目標器官，故所需使用之活性組成成分較少，因而減低任何潛在之副作用。

乾粉吸入器內中作為吸入性藥劑之乾粉組合物通常包括一藥物活性劑，其緊密混合過量之藥理上可接受之一或多種賦形劑(通稱為媒介物)。在每一劑量上，此賦形劑不但稀釋所施予之活性劑的量，並且建立可接受之粉體混合物製品，並協助藥物之氣霧化作用。如此高比例之賦形劑實質上決定粉體調配物之特性，特別是製造特性。

【先前技術】

歐洲專利EP 0416951B1(Glaxo Group 股份有限公司)中，描述使用支氣管擴張藥、沙美特羅(salmeterol)或其藥理上可接受之鹽類結合一類固醇抗發炎藥、氟替卡松丙酸酯(fluticasone propionate)，作為治療呼吸失調如氣喘。數種包含此活性劑之乾粉組合物已描述其中。

使用此類之藥物乾粉組合物相關之問題為該組合物易受

濕氣進入而使安定性效能變差。例如，可能穿透到肺部較低氣道之微細粒子劑(FPD)之顯著劣化，常在長時間暴露此組合物於高溫度及濕度情況中可觀測到。

專利申請 WO 00/28979(SkyePharma)描述一方法以克服上述之問題。其申請範圍為乾粉調配物包含一醫藥活性劑、一粒子大小不可吸入之吸入器及硬酯酸鎂，於嚴格(溫度與濕度)情況下具有改良之存放安定性。

【發明內容】

吾人已發現新穎的醫藥乾粉組合物，其包含一如 EP 0416951B1 中所述之治療活性分子以及某種碳水化合物衍生物之組合。該組合物顯示驚人的強化安定性效能，尤其是對於消除或減少因該組合物儲存所致之微細粒子劑之有害效應。

因此，在第一方面，本發明提供一醫藥乾粉組合物作為吸入治療，其包含沙美特羅或其藥理上可接受之鹽類以及氟替卡松丙酸酯、賦形劑以及特定形式之衍生碳水化合物。

該衍生碳水化合物可為非結晶形或結晶形之微粒形式，較佳的衍生碳水化合物為結晶形式。

應瞭解，根據本發明之醫藥乾粉組合物不僅包括以個別粒子併入之成分，還包括一種以上成分之基質粒子。例如，可使用之基質粒子包括二者或其一之活性劑及衍生碳水化合物，或賦形劑基質粒子以及一衍生碳水化合物。此基質粒子之製備可以固體分散技術，例如共同沈澱，以及深諳此技藝者所熟知之粒子塗覆方法。適當地，該等成分以個

別粒子併入。

本文所使用之「衍生碳水化合物」係指一系列分子，其碳水化合物群中至少一個羥基係藉由酯或醚類連結而經疏水性分子部份所取代。所有同分異構物(純的及其混合物)亦包括在其之範疇內。亦可使用化學上不同之衍生碳水化合物之混合物。

適當地，碳水化合物群之羥基可為直鏈或支鏈之碳氫鏈所取代，此碳氫化合物包括高達20個碳原子，較典型為高達6個碳原子。此衍生碳水化合物可由單醣(例如甘露糖醇、果糖及葡萄糖)或雙醣(例如麥芽糖、漏蘆糖、纖維二糖、乳糖及蔗糖)所衍生而得。衍生碳水化合物市面上可購得或可根據深諳此技藝者所已知之步驟製備。

衍生碳水化合物之非限制實例包括纖維二糖八醋酸鹽、蔗糖八醋酸鹽、乳糖八醋酸鹽、葡萄糖五醋酸鹽、甘露糖醇六醋酸鹽及漏蘆糖八醋酸鹽。另外適合之實例包括特別揭示於專利申請案WO 99/33853(Quadrant Holdings)中，特別是漏蘆糖雙異酪酸六醋酸鹽。特佳為纖維二糖八醋酸鹽之衍生碳水化合物，最佳為 α -D纖維二糖八醋酸鹽。

典型地，衍生碳水化合物之空氣動力學大小介於0.1至50微米，尤其為1-20微米。根據本發明用於製備組合物之衍生碳水化合物典型地已微小化，但亦可使用熟諳此項技藝者所熟悉之控制沈澱、超臨界流體方法論以及噴霧乾燥技術。

衍生碳水化合物之適合濃度為佔總組合物0.01%至50%重

量比，較佳為1-20%。

沙美特羅或一其藥理上可接受之鹽類以及氟替卡松丙酸酯(活性劑)之形式為典型地適於吸入式施予。在吸入治療領域，「適於吸入式施予」通常係指具有空氣動力學直徑介於0.1至10微米之治療分子，較特別為1至5微米。供吸入所欲的粒子大小之粒子習用上是以微小化製備。其他製造該等粒子之方法亦為此項技藝中所知。因此，該等粒子之製備亦可利用控制沈澱法(例如專利申請案 WO 00/38811及WO 01/32125(Glaxo Group Limited)中所述之方法)、超臨界流體方法學或噴霧乾燥技術。本發明並無限制適於吸入式施予活性劑之製造方法。

根據本發明所製造之組合物中活性劑之量之明顯不同是依(尤其是)，病患之年齡與體重及嚴重性等情況而異。此等考量為深諳此技藝者所熟悉的。然而，典型地活性劑的濃度為0.05%至20%，較典型為佔總組成物重量比之0.1至15%。

沙美特羅之較佳為使用其1-羥基-2-石腦油精羧基鹽類(Xinafoate)之形式。

根據本發明之組合物，沙美特羅與氟替卡松丙酸酯之比例較佳範圍為4：1至1：20，更佳為1：1至1：10之範圍。

根據本發明之組合物中，除了沙美特羅或一其藥理上可接受之鹽類以及氟替卡松丙酸酯外，亦可包括一或多個額外的治療活性劑。適合之範例包括抗膽素激性藥或PDE-4抑制子等此項技藝中所已知之化合物。

賦形劑之組成可為任何藥理學上惰性物質或適於吸入之物質之混合。

較佳之賦形劑包括單醣，諸如甘露糖醇、樹膠醛醣、木糖醇及右旋糖及其單氫氧化物，雙醣，如乳糖、麥芽糖及蔗糖，以及多醣，如澱粉、葡聚糖或葡萄聚糖。更佳為微粒結晶糖如葡萄糖、果糖、甘露糖醇、sucrose(蔗糖)及乳糖所組成之賦形劑。特佳之賦形劑為無水乳糖及乳糖單氫氧化物。

一般而言，賦形劑之粒子大小比吸入活性劑之粒子大許多，因此，並不會穿透進入呼吸道。如此，可吸入組合物之賦形劑大小典型可大於20微米，更佳的為介於20至150微米之範圍內。

若需要，可吸入組合物亦可包含兩種或多種粒子大小範圍之賦形劑。例如，為控制吸入藥劑之比例，當要保持良好之計量準確度，通常需要使用一粒子大小為小於15微米(微細賦形劑成分)之賦形劑成分以及另一粒子大小為大於20微米但小於150微米之賦形劑成分，較佳為小於80微米(粗的賦形劑成分)。

此賦形劑可為市售之所欲的粒子大小範圍，或以氣體分級、過篩或任何其他此項技藝中已知之大小分級方法。

較佳的微細與較粗粒賦形劑成分之重量比範圍為介於1：99至50：50。

微細與粗粒賦形劑成分可由化學上相同或化學上相異之物質所組成。例如，此賦形劑混合物可包含一作為微細賦

形劑之化學物質以及作為較粗粒賦形劑之一不同物質。然而，所提及之微細與較粗粒之賦形劑本身可組成不同物質之混合物。較佳的微細與較粗粒之賦形劑為乳糖。

本發明之可吸入之組合物所使用之賦形劑物質之比例視個別活性劑之比例、施予之粉體吸入器等而定。例如，此比例約為整體組合物重量比之75%至99.5%。

應注意此可吸入之組合物亦可包含少量其他添加物，例如調味劑或甜味劑。本發明之可吸入組合物亦可進一步包含改善安定性效能之添加物，例如硬酯酸鎂。添加物之添加重量通常不超過總組合物重量比之10%。

根據本發明之乾粉醫藥組合物可依標準方法製備。醫藥活性劑、賦形劑及衍生碳水化合物可以任何適合之混合裝置緊密混合，如高剪切力混合器。調配物之特定成分可依任何順序混合。於某些情況下，可發現預先混合特定成分為有利的。可藉由內容物均一測定監測混合步驟之進行。例如，停止混合裝置，以樣品取出器取出物質，接著以高效能液相層析儀(HPLC)分析均質度。

為測定根據本發明所製備之組合物有關之改良安定性，以此方式所得之混合物可以置於加速穩定篩上(例如：40°C/75%相對濕度)以及測量微細粒子比例降低(亦即前後安定性FPF數據之比較)以作為使用串式衝擊採樣器(Cascade Impactor (CI))或雙階段照射器(TSI)之分析參數。此步驟為深諳此技藝者所熟悉。

根據本發明，可以任何適合之吸入裝置遞送此可吸入組

合物，此裝置適於施予一控制量之此類醫藥組合物予病患。適合之吸入裝置依病患本身呼吸之氣霧化作用能量噴出並分散乾粉劑。或者，此能量之供給可藉由一與病患之吸入力無關之能量來源，例如使用推進器，病患/裝置所產生之加壓氣體來源或物理上(如：壓縮氣體)或化學上儲存之能量來源。適合之吸入裝置亦可為儲存槽形式，亦即當藉由適當設計之給藥裝置將此劑量由儲存槽中抽出，或者，由預先計量元件中釋放藥物之吸入式裝置，如：發泡劑、匣或膠囊。

組合物之包裝可適於單劑量或多劑量傳送。以多劑量傳送而言，組合物可預先計量(例如：Diskhaler®，如US4811731與US5035237中所述)或於使用中計量(例如：Turbuhaler®，如US4668218中所述)。單元劑量裝置之範例為Rotahaler®(如US4353365中所述)。

一作為本發明之藥物乾粉組合物之特佳吸入裝置為Diskus®吸入器(揭示於美國專利商標5590645與5860149)。此裝置可裝入發泡劑(藥劑)包(如US 5873360中所揭示)。該美國專利商標之圖形特別併入為參照。

本發明因此亦提供一藥劑包作為吸入裝置之用，其包含由基部薄片形成之延長細線，該基部薄片有沿著全長之許多凹處以及一可剝除薄蓋緊密地封住裝置，而產生許多容器，每個容器中具有一根據本發明之可吸入組合物。

較佳地，此細線為足夠有彈性而能纏繞成捲。薄蓋與基部薄片較佳為具有前端部分，其彼此間並不封在一起，並

且，將至少一該領導末端部分作為連接至纏繞工具。並且，較佳的介於基部薄片與薄蓋間之密封條延伸整個寬度。該薄蓋較佳為能自基部薄片以該基部薄片之一端縱向剝除。

本發明之另一方面，吾人亦提供一吸入裝置，作為包含根據本發明之可吸入之組合物藥劑包使用，該裝置包括：

- (i) 一開放站台作為接收使用於該裝置之藥劑包的容器；
- (ii) 作為接合置於該開放站台容器上可剝除薄片之工具，其可剝除薄片，以開啟此容器；
- (iii) 一出口，作為與一開放容器之相交流，由此使用者可以從此打開的容器吸入粉體形式之藥劑；及
- (iv) 指示工具作為指示該吸入裝置所使用之藥劑包之出口容器與該吸入裝置間之相互傳遞。

本發明之一替代方面，亦提供一包括圓形攜帶盤之藥劑包，該攜帶盤具有許多與之一體成形之預先充填、密封容器排列成環狀，每個容器包含根據本發明之可吸入組合物、每個容器之每一側均可貫穿而形成一洞，因而在使用時可讓氣體流貫容器以帶走包含於其中之粉體。

本發明之另一方面，亦提供一吸入裝置，可藉此裝置施予病患本發明之組合物，該裝置包括一外殼、一裝架於該外殼內並能夠移動之拖盤(藉由活塞)，以適於容納圓形攜帶盤藥劑包、一氣體入口(由此氣體可進入該裝置)以及一氣體出口(由此病患可吸入並接收該組合物)。

本發明之另一方面，吾人亦提供一藥劑包，包括一可貫穿膠囊，其包含一根據本發明之可吸入組合物。

本發明之另一方面，亦提供一吸入裝置，根據本發明之組合物可藉此裝置施予病患，該裝置包括一前端有一噴嘴，後端是開放的殼體、一安裝於殼體外側並可轉動之套管、一用以供保留可穿刺膠囊之元件，該元件由套管之後壁延伸至殼體、於套管轉動時元件刺穿該膠囊並確保可吸入組合物通過噴嘴，而非穿刺膠囊通過噴嘴。

本發明之另一方面，亦提供一吸入裝置，根據本發明之組合物可藉此裝置施予病患，該裝置包括一噴嘴、一連接至該噴嘴可讓欲吸入之氣體通過之氣體導管、一包含儲存可吸入組合物之儲存室(亦可包括一給藥指示工具)之給藥裝置、一將該調配物由儲存室分散至氣體導管之可替換元件、一作為置換該有關儲存室元件之操縱裝置以及提供加速空氣流動之隨意變流裝置。

在另一或替代方面，本發明亦提供一治療之方法或呼吸失調之預防法，其包括，於需要時施予病患一根據本發明之乾粉醫藥組合物。

根據本發明之另一方面，提供根據本發明之乾粉醫藥組合物，在製造治療呼吸失調藥劑上之用途。

適用之呼吸失調範例包括(但不限於)氣喘、支氣管炎、慢性阻塞肺病(COPD)、肺氣腫及鼻炎。

較佳呼吸失調適應症為氣喘。

本文所使用，除非特別說明，「作為吸入治療之乾粉醫藥組合物」及「可吸入組合物」應視為同義。

本說明所提及之所有公開案包括(但不限於)專利案或申請

案，以引用的方式併入本文中，該引用程度就如同已特定地及個別地將各個公開案之整體內容以引用的方式併入一般。

說明與申請專利範圍採用，除非內文需要否則「包括 (comprise)」及其變化詞如「comprises」及「comprising」，應瞭解此字意味著包含一說明整體或步驟或整體之群組，但不排除任何其他整體或步驟或整體之群組。

本發明只藉由下列非限制實例之參照做詳細之敘述。

【實施方式】

實例 1

包含衍生碳水化合物之可吸入組合物以及50微克：50微克組合之沙美特羅羥萘甲酸鹽/氟替卡松丙酸酯 (Salmeterol Xinafoate/Fluticasone Propionate)

所有衍生碳水化合物 (Aldrich, Dorset, 英國) 均於 3.5 bar 入口壓力之氮氣及 2.0 bar 碾壓條件下進行微小化 (GEM-T, Glen Creston)。

如下表之混合物 A-E，均以下列之步驟製備。所有於混合物中所使用之原料以 500 微米隙縫篩子過篩以除去大的結塊。

控制組，混合物 A 之產生為藉由於 2.5 公升之 QMM 碗 (高剪切) 內混合乳糖以及活性物，約 10 分鐘 (活性原料之混合均一度低於 4% RSD (10 個樣品，每個約 25 毫克))。

對於混合物 B-E，置於高剪切力混合器內混合，約一半之衍生碳水化合物與活性物預先混合，另一半與乳糖預先混

合。接著結合此二預混合物然後繼續於QMM混合器內混合約10分鐘。二活性原料之混合均一度數值約為介於1~3% RSD之範圍內。

混合物	混合物之內容	量(克)	量(%)
A	• 沙美特羅羥萘甲酸鹽 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
	• 乳糖單氫氧化物 11.8%微細度， D(0.5)60微米*	495.09	99.02
B	• 沙美特羅羥萘甲酸鹽 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-蔗糖八醋酸鹽 D(0.5)10微米**	35.00	7.00
	• 乳糖單氫氧化物 6.5%微細度，D(0.5)84微米*	460.09	91.94

C	<ul style="list-style-type: none"> • 沙美特羅羥茶甲酸鹽 D(0.5)1.6微米* • 氟替卡松丙酸酯 D(0.5) 2.0微米* • α-D-纖維二糖八醋酸鹽 D(0.5)1.7微米** • 乳糖單氫氧化物 6.5%微細度，D(0.5)84微米* 	<p>2.91</p> <p>2.00</p> <p>35.00</p> <p>460.09</p>	<p>0.58</p> <p>0.40</p> <p>7.00</p> <p>91.94</p>
D	<ul style="list-style-type: none"> • 沙美特羅羥茶甲酸鹽 D(0.5)1.6微米* • 氟替卡松丙酸酯 D(0.5) 2.0微米* • D-葡萄糖五醋酸鹽 D(0.5)4.5微米** • 乳糖單氫氧化物 6.5%微細度，D(0.5)84微米* 	<p>2.91</p> <p>2.00</p> <p>35.00</p> <p>460.09</p>	<p>0.58</p> <p>0.40</p> <p>7.00</p> <p>91.94</p>
E	<ul style="list-style-type: none"> • 沙美特羅羥茶甲酸鹽 D(0.5)1.6微米 • 氟替卡松丙酸酯 D(0.5) 2.0微米 • α-D-乳糖八醋酸鹽 D(0.5)18微米** • 乳糖單氫氧化物 6.5%微細度，D(0.5)84微米* 	<p>2.91</p> <p>2.00</p> <p>35.00</p> <p>460.09</p>	<p>0.58</p> <p>0.40</p> <p>7.00</p> <p>91.94</p>

* 利用 Malvern Mastersizer 雷射繞射粒度儀，樣品分散於卵磷脂/異辛烷(微細度=原料<15微米)

** 利用 Sympatec 雷射繞射粒度儀，於 1 bar 壓力將 Vibri 樣

品導入

然後將此形成之混合物使用依據略述於 WO 00/71419(Glaxo Group Limited)之充填方法，加至如專利 US 5873360所述之型式的發泡劑包內。每一發泡劑含約12毫克之混合物。

發泡劑包之密封完整性因刺穿每一發泡劑而謹慎地折衷。然後將發泡劑包裝入Diskus®裝置內。

將已裝載包含混合物 A-E之Diskus®裝置置於加速安定性上，40°C/75%相對濕度，達72小時。以詳述於英國藥典(British Pharmacopoeia)(方法A)中之方法進行雙階段照射器分析(三重複)，除了一USP入口以玻璃入口替代之並以一橡膠襯墊密封至階段1噴嘴管。以14劑發泡劑容量，排放至雙階段照射器裝置來測試此裝置之前與後儲存。所得之結果如下表所示。

混合物	儲存之前(微克/劑)		儲存之後(微克/劑)	
	沙美特羅鹼(階段2/發出之劑量)	氟替卡松丙酸酯(階段2/發出之劑量)	沙美特羅鹼(階段2/發出之劑量)	氟替卡松丙酸酯(階段2/發出之劑量)
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.	3.87/48.2	4.53/43.8

混合物	平均階段2 儲存之前(%)		平均階段2 儲存之後(%)	
	沙美特羅鹼	氟替卡松丙酸酯	沙美特羅鹼	氟替卡松丙酸酯
	A	23.0	28.7	13.8
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

實驗數據以圖1與圖2表示。

【圖式簡單說明】

圖1顯示衍生碳水化合物於雙階段照射器效能之結果，其為沙美特羅羥萘甲酸鹽 / 氟替卡松丙酸酯 (Salmeterol Xinafoate/Fluticasone Propionate) 50微克/50微克混合物 (+/- 標準偏差) 之氟替卡松丙酸酯 (Fluticasone Propionate) 組合物。

圖2顯示衍生碳水化合物於雙階段照射器效能之結果，其為沙美特羅羥萘甲酸鹽 / 氟替卡松丙酸酯 (Salmeterol Xinafoate/Fluticasone Propionate) 50微克/50微克混合物 (+/- 標準偏差) 之沙美特羅羥萘甲酸鹽 (Salmeterol Xinafoate) 組合物。

實例1中之數據說明包含沙美特羅羥萘甲酸鹽 / 氟替卡松丙酸酯 (salmeterol xinafoate及fluticasone propionate) 之藥物乾粉組合物作為活性劑並進一步合併入衍生碳水化合物(尤

其是纖維二糖八醋酸鹽)中，可顯著地降低微細粒子部分暴露於高溫物及濕度下之劣敗。因此相信當此組合物合併入乾粉吸入器產品時，將表露相當之安定性提升以及因而延長儲存時間。

伍、中文發明摘要：

具改良安定性之乾粉醫藥組合物，其包括支氣管擴張藥物，結合類固醇抗發炎藥物，包括前述組合物之乾粉吸入器及其藉由吸入治療呼吸失調之用途。

陸、英文發明摘要：

Dry powder pharmaceutical compositions having improved stability comprising a bronchodilator drug in combination with a steroidal anti-inflammatory drug, 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. 一種以供吸入治療之乾粉醫藥組合物，包含沙美特羅 (salmeterol) 或其藥理上可接受之鹽類以及氟替卡松丙酸酯 (fluticasone propionate)、賦形劑以及微粒形式之衍生碳水化合物。
2. 根據申請專利範圍第1項之乾粉醫藥組合物，其中沙美特羅為1-羥基2-石腦油精(xinofate)鹽類。
3. 根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物，其中衍生碳水化合物為單或雙糖，其中碳水化合物群之至少一個羥基係藉由酯或醚連結而經疏水性分子部份取代。
4. 根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物，其中衍生碳水化合物為一由果糖、葡萄糖、甘露糖醇、麥芽糖、漏蘆糖、纖維二糖、乳糖及蔗糖中所選出之碳水化合物，其中該碳水化合物群中至少一羥基可為包括高達20碳之直鏈或支鏈的碳氫鏈所取代。
5. 根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物，其中衍生碳水化合物為一由纖維二糖八醋酸鹽、蔗糖八醋酸鹽、葡萄糖五醋酸鹽、甘露糖醇六醋酸鹽以及漏蘆糖八醋酸鹽所組成之群組中所選出。
6. 根據申請專利範圍第1項之乾粉醫藥組合物，其中衍生碳水化合物為 α -D-纖維二糖八醋酸鹽。
7. 根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物，其中衍生碳水化合物佔總組合物之濃度為低於10%。
8. 根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物，其中衍

- 生碳水化合物之空氣動力學大小介於1至20微米之範圍。
9. 根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物，其中賦形劑之一成分具有粒子大小低於15微米(微細之賦形劑組成成分)以及另一賦形劑成分之粒子大小高於20微米但低於150微米(粗的賦形劑組成成分)。
 10. 根據申請專利範圍第9項之乾粉醫藥組合物，其中微細與粗的賦形劑成分二者均為乳糖。
 11. 根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物，作為治療之用途。
 12. 根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物，其係作為治療或預防呼吸失調。
 13. 一種根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物之用途，其係作為製造治療呼吸失調之藥劑。
 14. 一種包含根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物於其中之吸入裝置。
 15. 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自預先計量藥劑包中釋出。
 16. 一種使用於吸入裝置之藥劑包，該裝置包括一由沿著其長度有許多凹處之基部薄片所形成之延長細帶，及一可剝除且緊密封住其上之薄蓋，而產生許多容器，每個容器中有一根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物於其中。
 17. 根據申請專利範圍第16項之藥劑包，其中該細帶具足夠彈性而能纏繞成捲。

18. 根據申請專利範圍第16項之藥劑包，其中薄蓋與基部薄片具有彼此間並不封在一起之領導端部。
19. 根據申請專利範圍第18項之藥劑包，其中至少一該領導端部做為連接至纏繞工具。
20. 根據申請專利範圍第16項之藥劑包，其中，介於基部薄片與薄蓋間之密封條延伸整個寬度。
21. 根據申請專利範圍第16項之藥劑包，其中薄蓋能自基部薄片以其之一端縱向剝除。
22. 一種供具有根據申請專利範圍第16項之藥劑包使用之吸入裝置，其包括根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物，該裝置包括：
 - (i) 一開放站台作為接收使用於該裝置之藥劑包的容器；
 - (ii) 作為接合置於該開放站台容器上可剝除薄片之工具，其可剝除薄片，以開啟此容器；
 - (iii) 一出口，作為與一開放容器之相交流，由此使用者可以從此打開的容器吸入粉體形式之藥劑；及
 - (iv) 指示工具作為指示該吸入裝置所使用之藥劑包之出口容器與該吸入裝置間之相互傳遞。
23. 一種包括圓形攜帶盤之藥劑包，該攜帶盤具有許多預先充填、與之一體成形密封之容器並排成圓圈，每個容器包含一根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物、每個容器之每一側均可貫穿而形成一洞，因而在使用時可讓氣體流貫容器以帶走包含於其中之粉體。

24. 一種吸入裝置，可藉此裝置施予病患根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物，該裝置包括一外殼、一裝架於該外殼內適於容納圓形攜帶盤藥劑包並能夠移動之拖盤(藉由活塞)、一氣體入口(由此氣體可進入該裝置)以及一氣體出口(由此病患可吸入並接收該組合物)。
25. 一種包括可穿透膠囊之藥劑包，膠囊包含有根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物。
26. 一種吸入裝置，可藉此裝置將根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物施予病患，該裝置包括一前端有一噴嘴，後端是開放的殼體、一安裝於殼體外側並可轉動之套管、一用以供保留可穿刺根據申請專利範圍第25項的膠囊之元件，該元件由套管之後壁延伸至殼體、於套管轉動時元件刺穿該膠囊並確保可吸入組合物通過噴嘴，而非穿刺膠囊通過噴嘴。
27. 一種吸入裝置，藉由此裝置可將根據申請專利範圍第1或第2項之乾粉醫藥組合物施予病患，該裝置包括一噴嘴、一連接至該噴嘴可讓欲吸入之氣體通過之氣體導管、一包含儲存可吸入組合物之儲存室(亦可包括一給藥指示工具)之給藥裝置、一將該調配物由儲存室分散至氣體導管之可替換元件、一作為置換該有關儲存室元件之操縱裝置以及提供加速空氣流動之隨意變流裝置。
28. 一種乾粉醫藥組合物中之微粒衍生碳水化合物之用途，該乾粉醫藥組合物包括沙美特羅或藥理上可接受之其鹽類以及氟替卡松丙酸酯，其係用以增進安定性表現。

29. 一種乾粉醫藥組合物中微粒衍生碳水化合物之用途，該乾粉醫藥組合物包括沙美特羅或其藥理上可接受之鹽類以及氟替卡松丙酸酯，其係用以消除或降低因儲存該組合物而引起微細粒子劑之有害影響。
30. 一種根據申請專利範圍第28或第29項之用途，其中微粒衍生碳水化合物為纖維二糖八醋酸鹽。

拾壹、圖式：

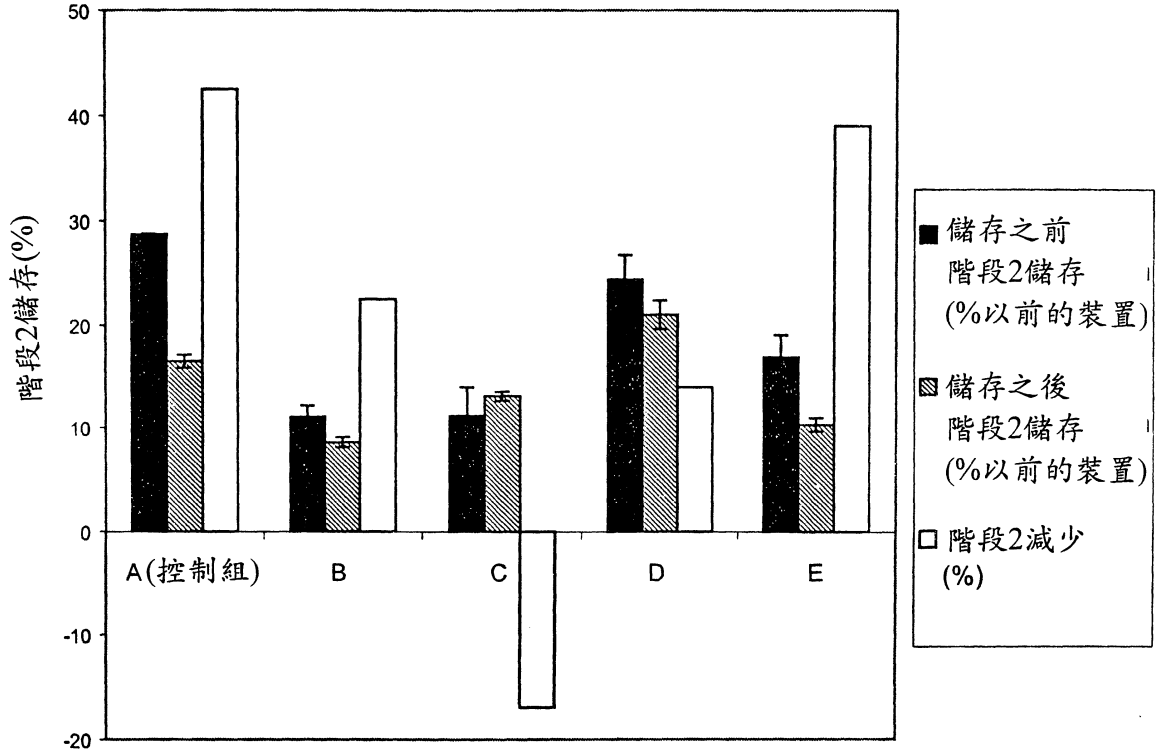


圖 1

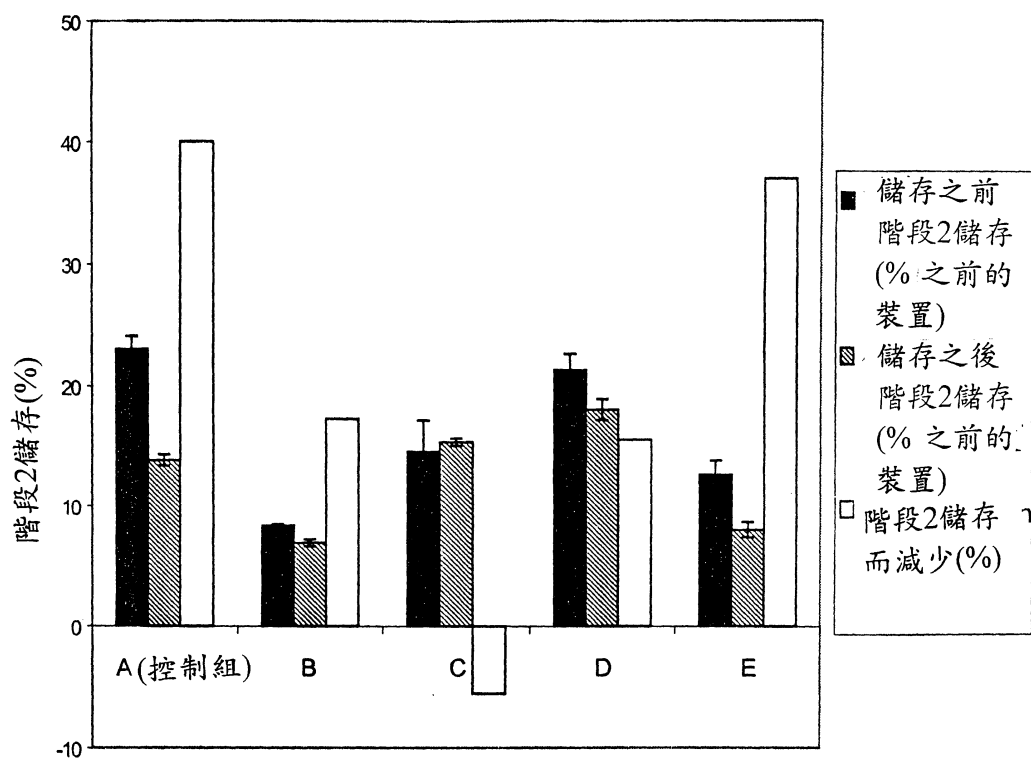


圖 2

5

10

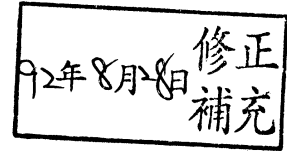
柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()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：

第 092108404 號專利申請案
中文說明書替換頁(92 年 8 月)



柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1 及 2)圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)