



(21) 申請案號：111145222 (22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 25 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/137 (2006.01)* *A61K9/14 (2006.01)*
A61K47/36 (2006.01) *A61K47/26 (2006.01)*
A61P37/08 (2006.01)

(30) 優先權：2021/11/25 英國 2117015.4
 2021/11/25 英國 2117016.2

(71) 申請人：瑞典商奧瑞克索股份公司 (瑞典) OREXO AB (SE)
 瑞典

(72) 發明人：塞夫馬克 約納斯 SAVMARKER, JONAS (SE)；勒恩 羅伯特 RONN, ROBERT (SE)

(74) 代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：8 共 74 頁

(54) 名稱

包含腎上腺素之新穎醫藥組合物

(57) 摘要

根據本發明，提供一種呈固體、非晶形、單微粒粉末形式的醫藥學上可接受之組合物，其包含以下之混合物：

- (a) 藥理學上有效劑量之腎上腺素激導性受體調節劑或其醫藥學上可接受之鹽；及
- (b) 醫藥學上可接受之載劑材料，該載劑材料包含具有高於 15 之右旋糖當量(DE)的麥芽糊精。組合物適合於經黏膜藥物遞送，包括經鼻遞送，可藉其將該等組合物裝載單次使用經鼻施用器。組合物較佳藉助於噴霧乾燥製造且可進一步包括雙醣，諸如乳糖或海藻糖，其連同活性成分及麥芽糊精一起可以組合方式經噴霧乾燥。組合物可進一步包含一或多種烷基醣類。較佳烷基醣類包括蔗糖酯，諸如蔗糖單月桂酸酯。較佳的腎上腺素激導性受體調節劑包括腎上腺素(epinephrine) (腎上腺素(adrenaline))。因此，該等組合物尤其適用於治療過敏性反應，包括全身性過敏反應。

According to the invention, there is provided a pharmaceutically-acceptable composition in the form of a solid, amorphous, mono-particulate powder comprising a mixture of:

- (a) a pharmacologically-effective dosage amount of an adrenergic receptor modulator, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof; and
- (b) a pharmaceutically-acceptable carrier material, which carrier material comprises a maltodextrin with a dextrose equivalent (DE) that is above 15.

Compositions are suitable for, for example, transmucosal drug delivery, including nasal delivery, by which said compositions may be loaded into a single-use nasal applicator. Compositions are preferably made by way of spray drying and may further include a disaccharide, such as lactose or trehalose which, along with the active ingredient and maltodextrin, which may be spray-dried together in combination. Compositions may further comprise one or more alkyl saccharides. Preferred alkyl saccharides include sucrose esters, such as sucrose monolaurate. Preferred adrenergic receptor modulators include epinephrine (adrenaline). The compositions are thus particularly useful in the treatment of allergic reactions, including anaphylaxis.

指定代表圖：

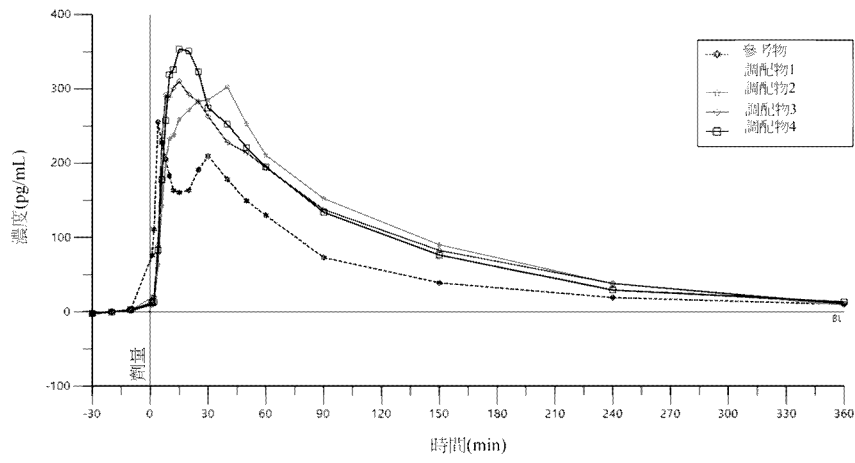


圖8



【發明摘要】

【中文發明名稱】 包含腎上腺素之新穎醫藥組合物

【英文發明名稱】 NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION
COMPRISING ADRENALINE

【中文】

根據本發明，提供一種呈固體、非晶形、單微粒粉末形式的醫藥學上可接受之組合物，其包含以下之混合物：

(a) 藥理學上有效劑量之腎上腺素激導性受體調節劑或其醫藥學上可接受之鹽；及

(b) 醫藥學上可接受之載劑材料，該載劑材料包含具有高於15之右旋糖當量(DE)的麥芽糊精。

組合物適合於經黏膜藥物遞送，包括經鼻遞送，可藉其將該等組合物裝載單次使用經鼻施用器。組合物較佳藉助於噴霧乾燥製造且可進一步包括雙醣，諸如乳糖或海藻糖，其連同活性成分及麥芽糊精一起可以組合方式經噴霧乾燥。組合物可進一步包含一或多種烷基醣類。較佳烷基醣類包括蔗糖酯，諸如蔗糖單月桂酸酯。較佳的腎上腺素激導性受體調節劑包括腎上腺素(epinephrine) (腎上腺素(adrenaline))。因此，該等組合物尤其適用於治療過敏性反應，包括全身性過敏反應。

【英文】

According to the invention, there is provided a pharmaceutically-acceptable composition in the form of a solid, amorphous, mono-particulate powder comprising a mixture of:

(a) a pharmacologically-effective dosage amount of an adrenergic receptor modulator, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof; and

(b) a pharmaceutically-acceptable carrier material, which carrier material comprises a maltodextrin with a dextrose equivalent (DE) that is above 15.

Compositions are suitable for, for example, transmucosal drug delivery, including nasal delivery, by which said compositions may be loaded into a single-use nasal applicator. Compositions are preferably made by way of spray drying and may further include a disaccharide, such as lactose or trehalose which, along with the active ingredient and maltodextrin, which may be spray-dried together in combination. Compositions may further comprise one or more alkyl saccharides. Preferred alkyl saccharides include sucrose esters, such as sucrose monolaurate. Preferred adrenergic receptor modulators include epinephrine (adrenaline). The compositions are thus particularly useful in the treatment of allergic reactions, including anaphylaxis.

【指定代表圖】 圖8

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 包含腎上腺素之新穎醫藥組合物

【英文發明名稱】 NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION
COMPRISING ADRENALINE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎醫藥組合物。本發明亦係關於製造此類組合物且將其調配成劑型之方法。

【先前技術】

【0002】 在本說明書中，對明顯先前出版之文獻的列舉或論述未必應視為承認該文獻係目前先進技術或公共常識之一部分。

【0003】 在急性病症之治療中，通常極其需要藥理學作用比經口藥物遞送可提供的作用更快速起效。藥物在全身循環內立即可用之投與原理更可能引起快速起效。

【0004】 腎上腺素(adrenaline)，亦稱為腎上腺激素epinephrine)，為主要由腎上腺之髓質分泌而且由少數神經元分泌之內源激素。其在身體中之主要作用為交感神經系統之組分的刺激物。腎上腺素通常在應激情況下釋放，且藉由增加至肌肉之血流、心臟輸出量、瞳孔擴張及血漿葡萄糖含量在戰或逃反應(fight-or-flight response)中起重要作用。其藉由結合至及刺激 α 及 β 腎上腺素激導性受體發揮此作用。

【0005】 在第十九世紀末首先分離出腎上腺素且現在常將其用作外源性藥物，例如用以治療過敏性反應(包括全身性過敏反應)及心跳驟停以及喉炎及哮喘。

【0006】 對於重度及/或急性病狀之治療，諸如過敏性反應，包括嚴重過敏性反應、全身性過敏反應及過敏性休克(其可由昆蟲叮或咬產生的毒液、某些食品或藥物及其他化學製品，如乳膠所引起)，且尤其是其急症治療，腎上腺素目前係藉由注射(例如皮下、靜脈內或肌肉內注射)與其他緊急醫療干預一起非經腸投與。

【0007】 對此類嚴重過敏反應敏感者通常隨身攜帶腎上腺素自體注射器，其係在緊急情況下自我投與。自體注射器通常為單次使用、拋棄式、彈簧負載注射器，其意欲由患者自我投與或由未經訓練之人員或第一反應者投與。

【0008】 最常見的腎上腺素自體注射器裝置係以品牌名稱EpiPen®及EpiPen®Jr出售，並且以其他品牌名稱(諸如Adrenaclick®及Auvi-Q®)出售。

【0009】 可注射遞送方式通常被視為不方便的。對於患者而言，經由針頭自我投與藥物有時即使並非不可能，亦是極困難的，其時常需要第一反應者及/或醫師進行浪費時間的干預以確保順應性且避免非所需或有害的作用。

【0010】 此外，所有上述自體注射器包含化學上極其不穩定的腎上腺素溶液。實際上，EpiPen產品標籤規定，產品應在室溫下(尤其在20°C與25°C之間)儲存於其原始包裝中且避光及防潮。其無法冷藏或冷凍(為了例如增強產品穩定性)，因為其在緊急情況下可能會損害裝置之效能(鑒於需要經由細針注射液體溶液)。

【0011】 即使在其規定儲存條件下，EpiPen具有最長僅24個月的儲存壽命，且EpiPen Jr僅至多19個月的儲存壽命。此外，因為分配期間的儲存時間，此儲存壽命常常在為最終使用者指定裝置或在其取得裝置時減少多達12個月。產品標籤會指示使用者在到期日期之前更換該單元。

【0012】 由於腎上腺素溶液之不穩定性，與所有自體注射器相同，EpiPen亦包含檢查窗，使用者係經由該檢查窗受到產品標籤中的指示去檢驗產品，尤其

是目視檢查微粒(沈澱物)或變色。若此類粒子及/或變色存在，則指示使用者更換該單元，即使其發生在到期日期之前。

【0013】 此等因素合起來會造成完全棄置、尚未使用的腎上腺素自動注射器之數目增加，但另外，腎上腺素溶液往往會包含穩定劑(抗氧化劑)，更特別地，亞硫酸鹽，許多患者對其過敏，從而進一步限制其使用(參見例如Roth及Shields, *Anesthesia & Analgesia*, **98**, 1499 (2004))。

【0014】 因此，出於前述原因，對具有經改良穩定性(物理穩定性及更重要地，化學穩定性)的包含腎上腺素之藥物遞送組合物之臨床需求遠遠未得到滿足。

【0015】 活性成分之經黏膜投與係對非經腸投與之可行的替代方案。其使藥物分子有可能經由黏膜(例如經直腸、舌下、經頰、經肺及鼻內)直接遞送至全身循環中，且可能帶來諸如以下之優點：患者順從性增加、藥物生物可用性改善且因此使劑量降低、起效更快速以及副作用減少。

【0016】 然而，藥物之經黏膜投與呈現出其自身有相當明顯的問題。不同於胃腸道，胃腸道為含有相對較大量之生物流體的大型器官，諸如口腔及鼻腔之空間相對較小且所含有之體液量，諸如唾液及/或黏液少得多。此必然對可以單次劑量投與之活性成分的量帶來相當大的限制。

【0017】 此外，儘管胃腸道為一種動態系統，但其在主要部分中為某種「封閉」系統。相反，在口腔及鼻腔二者中發生的快速清除機制意謂，對於已有更多限制之藥物量，通常可用於跨黏膜表面吸收之時間亦為有限的。

【0018】 已提出許多調配原理來解決此問題，包括(例如)生物黏附調配原理，諸如用於口腔黏膜藥物遞送之經頰貼片(參見例如Shojaei, *J. Pharm. Pharmaceutical Sci.*, **15**, 19 (1998) and Gandhi, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **43**, 67 (1994))以及用於鼻內藥物遞送之原位膠凝組合物(參見例如Bertan等人*Eur. J.*

Pharm. Sci., **27**, 62 (2006))。

【0019】 呈固態形式之經黏膜藥物遞送系統可在允許調配物中之更高藥物負載方面呈現出顯著優勢。然而，儘管當向直腸、經頰、舌下及肺黏膜投與時固體藥物遞送組合物更為常見，但絕大部分鼻內藥物遞送系統仍以液體噴霧劑，通常呈水溶液形式呈遞，其中藥物溶解度扮演可用於吸收之藥物量的另一限制因素。

【0020】 用於鼻內遞送之該液體噴霧劑幾乎普遍存在，係因為調配呈經鼻粉末形式之固體醫藥調配物並不容易。不同於常常用於將活性成分吸入至肺中之粉末，存在極少可商購的鼻內粉末調配物。

【0021】 當調配為乾燥粉末時，經肺藥物遞送組合物通常呈「聚集」混合物之形式，其包括在較大載劑粒子上之API的微粉化粒子。此等聚集體意在吸入或致動裝置時解離/分解，從而僅在肺中沈積活性成分之細粒。

【0022】 然而，此類藥物遞送系統應理解為無法在鼻內藥物遞送之情況下有效地工作。此係因為此類細粒之存在導致顯著肺部暴露風險，其不為預期投與部位。若為了避免此問題而增加藥物粒度，則將可能導致難以確保異質性『相互作用』混合物中之適當的相互作用，其取決於兩種組分之尺寸的實質性差異以確保相互作用，從而又引起潛在的製造問題，諸如在填充期間之分離(segregation)。嘗試藉由相應地增加載劑粒度來對此進行補償將未必解決該問題，但將必定增加已有有限限度之劑型的總質量中之無活性賦形劑的質量，從而有可能引起活性成分之劑量降低。

【0023】 在美國專利申請案US 2005/001411 A1中解決了調配用於鼻內遞送之乾燥粉末的困難。在本文獻中，規定用於經鼻投與之粉末需要足夠細以使得其可由氣流有效地輸送且有效地沈積於鼻中，但亦需要足夠粗糙以便於將粉末引入至適當粉末裝置中，其始終為鼻內投與所需的。US 2005/001411 A1藉由製

備包含活性成分之初級粒子之鬆散形成的次級粒子(聚集體)明確解決了此問題。該等聚集體之維度為幾百微米，且據稱此能夠更有效地裝載至適當鼻內投與(施用器、分配器或吹入器)裝置中。在致動此類裝置及投與該組合物時，聚集體明顯快速分解成活性成分之初級粒子。此等初級粒子之尺寸僅為幾微米，據稱有助於其溶解，及其後活性成分之鼻內吸收。

【0024】 如上所陳述，意欲用於全身性吸收之藥物的經黏膜(例如鼻內)遞送避免了首過代謝，而該首過代謝不可避免地為經口投與之一部分。藥物代謝經由與能夠改變活性成分之化學結構、物理結構及/或生物活性之酶的化學反應發生。

【0025】 由於大部分藥物為含有能夠經歷此類化學反應之官能基的有機分子，因此當其與能夠與體外之彼等官能基相互作用之物質形成接觸時，通常容易受某種形式之化學分解的影響。如上文所論述，就腎上腺素而言，化學不穩定性問題尤其嚴重。

【0026】 如藉由Kou及Zhou在教科書*Amorphous Solid Dispersions*之第16章，Shah等人(編), Springer (2014)中所概述，若藥物以非晶形而非以結晶物理狀態調配，則其通常以更高能態存在，且因此可能在化學上及物理上更不穩定，從而給藥物調配者帶來挑戰。

【0027】 因此，化學穩定性係通常藉由以結晶狀態呈現藥物，通常經由鹽形成來改良。鹽形成之主要目標通常為增加活性成分之親水性，以解決水溶性差及溶解速率問題。然而，在製造鹽時，常常可同時解決其他物理化學及生物問題，諸如化學穩定性。舉例而言，鹼性藥物(例如含有至少一個胺基之藥物)通常以酸加成鹽形式呈現，該等鹽通常比相應的『游離』胺鹼在化學上更穩定。

【0028】 然而，儘管可能提供以可更易於儲存而不會化學降解，且在投與後之其速率及/或溶解程度方面更有效之形式的活性成分，但與相應活性成分分

別以非晶形及/或未離子化形式呈現之情況相比，結晶鹽通常具有更慢的溶解速率且跨黏膜吸收之效率更低。

【0029】 因此，調配為非晶形固態分散體之活性醫藥成分通常具有較高生物可用性之優點，但通常在物理及化學穩定性降低之形式下帶來困難，而調配為結晶及/或鹽形式之藥物儘管通常更穩定，但其生物可用性往往較低。

【0030】 後一種問題在經黏膜，諸如鼻內或舌下藥物遞送之情況下可能尤其不利，其中如上所論述，藥物在需要吸收至全身循環中之相關腔室內的停留時間受到限制。此與在生理pH值下跨黏膜之滲透性差的聯合可能引起不可接受之較低及/或較慢的用以提供足夠的治療作用之經黏膜吸收。

【0031】 多年來已設計出許多複雜的調配原理，以解決經黏膜藥物遞送系統中之溶解性與滲透性之間的平衡表現。此類調配原理包括添加pH調節性物質，從而將活性成分之經電離鹽形式轉化成更具滲透性之非離子化狀態。

【0032】 然而，鑒於其提供之所有前述潛在優點，通常仍需要經改良之固體(例如基於粉末之固體)經黏膜及尤其鼻內藥物遞送系統。

【0033】 特別地，對於粉末狀藥物遞送組合物，經黏膜藥物遞送領域中仍存在大量未滿足的臨床需求，該粉末狀藥物遞送組合物：

(i) 在物理上及化學上均穩定；及

(ii) 提供活性成分：

- 具有足夠的劑量；及/或
- 呈如下形式：其具有足夠滲透性以在(相對而言)可能的低劑量及在經黏膜背景下(諸如在鼻腔內)可用的短暫滯留時間下提供所需治療作用(諸如起效之速度及/或對藥物標靶之接近)。

【0034】 在鼻內藥物遞送之更特定領域中，對於此類藥物遞送組合物仍存在大量未滿足的臨床需求，該藥物遞送組合物包含適當尺寸之粒子以能夠有效

地：

- 填充藥物遞送裝置；及
- 沈積於相關腔室(例如鼻腔)內。

【0035】 鼻內乾粉調配物係尤其自國際專利申請案WO 2010/142696及WO 2019/038756、美國專利案第10,653,690 B2號及美國專利申請案US 2018/0092839A中獲知。亦參見美國專利第7,947,742 B2號、第8,415,397 B2號及第8,747,813 B2號。

【0036】 Russo等人(*J. Pharm. Sci.*, **95**, 2253 (2006))揭示了用許多賦形劑對類鴉片鎮痛劑化合物(嗎啡鹼)進行噴霧乾燥。噴霧乾燥之調配物亦揭示於Vengerovich等人, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **163**, 737 (2017)中, 其中嘗試將活性成分微囊封於各種物質中, 包括2-羥丙基- β -環糊精, 以便開發用於緊急照護之基於聚合載劑的持續釋放製劑。

【0037】 吾人現已發現, 可藉助於如下文所揭示的例如使活性成分連同包含特定組分之載劑材料一起噴霧乾燥之方法調配呈非晶形乾粉組合物形式之腎上腺素激導性受體調節劑, 諸如腎上腺素。在儲存期間及在投與之前, 當與用於目前可用裝置(諸如EpiPen)中之調配物相比時, 此類組合物使得彼等活性成分之穩定性得到驚人的改良。另外, 此類組合物可使此類活性成分在投與之後的生物可用性及/或吸收速度得以改良。

【發明內容】

【0038】 根據本發明之第一範疇, 提供一種呈固體、非晶形、單微粒粉末形式的醫藥學上可接受之組合物, 其包含以下之混合物：

(a) 藥理學上有效劑量之腎上腺素激導性受體調節劑或其醫藥學上可接受之鹽；及

(b) 醫藥學上可接受之載劑材料，該載劑材料包含具有高於15之右旋糖當量(DE)的麥芽糊精，

該醫藥學上可接受之組合物在下文中統稱為『本發明組合物』。

【0039】 可能提及的腎上腺素激導性受體(包括 α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1C} 、 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 、 α_{2D} 、 β_1 、 β_2 、 β_3 次受體)之調節劑(亦稱作『刺激物』或『促效劑』)可包括苯腎上腺素(phenylephrine)、癩甲唑啉(oxymetazoline)、甲基多巴(methyldopa)、氯壓定(clonidine)、右美托咪定(dexmedetomidine)、洛非西定(lofexidine)、多巴酚丁胺(dobutamine)、米拉貝隆(mirabegron)、多巴胺(dopamine)、沙丁胺醇(albuterol)(舒喘靈(salbutamol))、福莫特羅(formoterol)、左旋沙丁胺醇(levabuterol)、奧達特羅(olodaterol)、沙美特羅(salmeterol)、吡布特羅(pirbuterol)、特布他林(terbutaline)、非諾特羅(fenoterol)、利米特羅(rimiterol)、海索那林(hexoprenaline)、曲托喹酚(tretoquinol)、卡布特羅(karbuterol)、妥布特羅(tulobuterol)、克侖特羅(clenbuterol)、丙卡特羅(procaterol)、比托特羅(bitolterol)、茛達特羅(indacaterol)、可爾特羅(colterol)、假麻黃素(pseudoephedrine)、麻黃素(ephedrine)，更佳為去甲腎上腺素(norepinephrine)、異丙腎上腺素(isoprenaline)，且尤其為腎上腺素(為了保持一致性而在下文被稱為『腎上腺素』)。

【0040】 本發明之組合物呈非晶形、單微粒粉末形式。『單微粒』意謂形成本發明之粉末狀組合物的複數個粒子包含均質或非均質混合物，其腎上腺素激導性受體調節劑或其鹽視情況在其他成分之存在下以非晶態囊封於如上文所定義之載劑材料內。本發明之粉末狀組合物的粒子因此呈現為腎上腺素激導性受體調節劑或其醫藥學上可接受之鹽(下文稱為『活性成分』)、前述載劑材料及視情況選用之其他成分的非晶形複合物。

【0041】 由於其在性質上為非晶形的，本發明之組合物可為完全非晶形的及/或可主要為非晶形的(例如，超過約50重量%，諸如超過約75重量%，包括超

過約80重量%，諸如超過約90重量%或95重量%，包括超過約99重量%非晶形)。在替代方案中，本發明之組合物可低於約50%，諸如低於約25%，更佳低於約20%，例如低於約10%，包括低於約5%或低於約1%結晶。可由熟習此項技術者使用粉末X射線繞射(PXRD)測定結晶程度(%)。亦可使用其他技術，諸如固態NMR、FT-IR、拉曼光譜法、差示掃描熱量測定(DSC)微量熱法及真實密度計算。

【0042】 如在下文中所述，儘管呈非晶形物理狀態，但本發明之組合物展現出顯著且出人意料的物理及化學穩定性，且因此可以當在正常儲存條件下儲存時展現出極佳儲存期限之醫藥產品形式提供。

【0043】 藉由適當技術，至少最初以多微粒形式(亦即以粉末形式)製備本發明之組合物。一般而言，適當技術屬於「基於溶劑」之方法，其包括噴霧乾燥、流體化床技術、共沈澱、超臨界流體技術、噴霧成粒、低溫技術(包括冷凍乾燥)、靜電紡絲及旋轉噴射技術，或屬於「基於融合」之方法，其包括熔融造粒、熔融擠壓、高剪切混合(例如KinetiSol®)、碾磨及使用載劑技術(例如Meldose®)熔融材料。較佳方法包括冷凍乾燥，且更佳地，本發明之組合物係藉由噴霧乾燥方法製備。

【0044】 此類粉末可適用於經由任何醫藥學上可接受之投與途徑直接遞送至患者，或可作為中間組合物呈現，該中間組合物可隨後被調配成待向一或多個患者投與之醫藥學上可接受之劑型。

【0045】 就此而言，提供一種醫藥調配物及/或一種醫藥學上可接受之劑型，該調配物及/或劑型待向患者投與，且包含一或多種本發明之組合物。

【0046】 適合的醫藥劑型可因此包含液體調配物，諸如溶液，其可藉由將本發明之組合物溶解於醫藥學上可接受之溶劑(諸如水)中來製備，以供例如藉由注射或藉由輸注遞送至此類患者。

【0047】 替代性醫藥劑型可包含液體或半固體調配物，諸如可包含本發明

之組合物(例如其粒子)之液體懸浮液及/或凝膠組合物，本發明之組合物懸浮或溶解於適當液體或半固體載劑中，該載劑可裝載至適當劑型中或藉由例如注射或輸注遞送或可在注射(例如皮下或肌肉內)之後形成，以形成植入或儲槽式調配物。

【0048】 在替代方案中，本發明之組合物可呈現為基本上固體醫藥劑型之一部分。熟習此項技術者將很好地理解，術語「固體」包括在不受限制時保持其形狀及密度，及/或其中分子通常在其之間的排斥力允許之範圍內儘可能緊密地壓縮之任何形式的物質。因此，基本上固體調配物為至少約80%，諸如至少約90%，包括至少約95% (或至少約99%)呈此類形式之調配物。

【0049】 就此而言，本發明之組合物可以任何多微粒形式(例如，以單純粉末、顆粒、丸粒及/或珠粒形式)提供，包含複數個可單獨地及/或可共同地基本上由一或多種此類組合物組成及/或包含一或多種此類組合物的粒子。

【0050】 因此，本發明之組合物可在其製備(例如藉由噴霧乾燥)之後呈現為單個粉末混合物、粉末微球體、經塗佈粉末微球體、凍乾脂質分散液或其組合之形式。

【0051】 若本發明之醫藥學上可接受之劑型『基本上由一或多種本發明之組合物的粒子組成』，則此將理解為意謂該劑型僅包含一或多種本發明之組合物，以及實質上不影響劑型之基本及新穎特性的其他特徵及/或組分。或者，在本發明之劑型『基本上由一或多種本發明之組合物組成』之情形下，此將理解為意指該劑型總共包含至少約90重量%，諸如至少約95重量%，包括至少約97重量% (例如約99重量%)的彼等一或多種本發明之組合物。

【0052】 在替代方案中，醫藥劑型包含一或多種呈單個單位劑型形式的本發明之組合物，諸如子宮托、栓劑或另一形式之插入物、丸劑、膠囊、餅狀物、貼片(例如經頰貼片)、膜(例如口內膜)或錠劑(例如舌下錠劑)。

【0053】 可如下製備膠囊：藉由將呈經噴霧乾燥粉末形式之本發明之組合物直接裝載至由經設計用於舌下或較佳經口遞送之適當材料製造的醫藥學上可接受之膠囊中，或藉由在裝載至此類膠囊中之前混合組合物以及賦形劑，其可涉及如下文所述的在裝載至膠囊中以供此類遞送之前的造粒步驟。

【0054】 就此而言，本發明之組合物經粒化成丸粒或丸劑，但其亦可調配(亦即，經提供以便投與)成乾燥、自由流動粉末形式。『乾燥(dry)』包括基本上不含水及其他液體溶劑，其包括低於約10%，諸如低於約6%，包括低於約5%，或低於約4%，更佳低於約3%，諸如低於約2%，例如低於約1%調配物為液體，諸如水。

【0055】 本發明之粉末組合物之流動性可藉由熟習此項技術者已知之標準技術量測，包括堆密度量測，或在粉末流分析儀(例如，由Stable Micro Systems或Meritics出售之分析儀，二者均屬UK)上進行之量測，包括粉末流速依賴性測試、結塊測試、內聚力測試等。流動性之較佳量測係標準靜止角，其可使用旋轉筒、固定漏斗或擺動箱進行。

【0056】 在本發明之上下文中，術語『自由流動』意欲包括粉末允許在製造期間將本發明之組合物有效填充至藥物遞送裝置中，及/或在自該裝置排出時提供足夠的注射重量(見下文)。

【0057】 該術語亦可包括粉末展現出不超過約 50° ，諸如不超過約 45° ，包括不超過約 40° ，例如不超過約 35° ，且更特別地不超過約 30° 之靜止角；不低於約0.3 g/mL，例如不低於約0.4 g/mL，諸如不低於約0.5 g/mL，且更特別地不低於約0.6 g/mL之堆密度；及/或不低於約0.5 g/mL，諸如不低於約0.6 g/mL，例如不低於約0.7 g/mL，且更特別地不低於約0.8 g/mL之振實密度

【0058】 用於製造包含乾燥粉末或顆粒之劑型的適當技術包括簡單乾燥混合、造粒(包括乾式造粒、濕式造粒、熔融造粒、熱塑性切粒(pelletising)、噴霧

造粒)、擠塑/滾圓(spheronisation), 或更佳地, 冷凍乾燥或噴霧乾燥(見下文)。

【0059】 乾式造粒技術亦為熟習此項技術者所熟知且包括任何技術, 其中初級粉末粒子在高壓下聚集, 包括摻雜(slugging)及輥壓, 例如如下文中所述。

【0060】 濕式造粒技術亦為熟習此項技術者所熟知且包括涉及任何使用造粒流體對乾燥初級粉末粒子之混合物的彙聚(massing)的技術, 該流體包含揮發性、惰性溶劑, 諸如單獨或呈組合形式及視情況在黏合劑或黏結劑之存在下之水、乙醇或異丙醇。該技術可涉及迫使濕物質通過篩網以產生濕顆粒, 隨後使其乾燥, 乾燥損失較佳低於約3重量%。

【0061】 熟習此項技術者將已知, 熔融造粒包括經由添加熔融黏合劑或在過程期間熔融之固體黏合劑(該黏合劑材料可包含本發明之組合物的醫藥學上可接受之載劑材料)獲得顆粒之任何技術。在造粒之後, 黏合劑在室溫下固化。已知熱塑性切粒將類似於熔融造粒, 但其中使用黏合劑之塑膠特性。在兩種方法中, 所得之聚結物(顆粒)包含基質結構。

【0062】 擠塑/滾圓將為熟習此項技術者所熟知, 包括任何涉及成分之乾燥混合、與黏合劑一起濕彙聚、擠塑、將擠出物滾圓成大小均勻之球體及乾燥之方法。

【0063】 熟習此項技術者將已知噴霧造粒包括任何涉及對液體(溶液、懸浮液、熔融物)進行乾燥, 同時在流化床中形成顆粒之技術。因此, 該術語包括其中提供外來晶種(胚芽)且在其上形成顆粒之方法, 以及由於磨損及/或破裂在流化床中形成固有晶種(胚芽)之方法, 外加任何通用噴塗造粒技術。經噴霧之液體塗佈胚芽且有助於粒子之進一步集結。隨後將其乾燥以形成呈基質形式之顆粒。

【0064】 術語「冷凍乾燥」包括凍乾或去溶劑(cryodesiccation)及任何低溫去溶劑(例如脫水)方法, 其中產物被冷凍, 壓力降低, 且藉由昇華移除冷凍溶劑

(例如水)。

【0065】 在替代方案中，本發明之組合物可以用於經口、經頰及/或舌下使用之錠劑形式提供。此類錠劑可例如藉由視情況在將其與一或多種適當賦形劑(諸如稀釋劑、崩解劑、助滑動及/或潤滑劑)混合在一起之後直接壓縮/壓實本發明之組合物形成，且可使用諸如*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. 第1卷*，第3版，Augsburger等人(編)，CRC Press (2008)及其中所引用之文獻中所描述之技術來實現。適合之壓實設備包括標準製錠機，諸如Kilian SP300或Korsch EK0、XP1、XL 100及XL 200。

【0066】 可用於錠劑中之適合崩解劑(如例如Rowe等人，*Handbook of Pharmaceutical Excipients*，第6版(2009)中所定義)包括纖維素衍生物，諸如羥丙基纖維素(HPC)、低取代HPC、甲基纖維素、乙基羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、微晶纖維素、經改質纖維素膠；澱粉衍生物，諸如適當交聯澱粉、經改質澱粉、羥丙基澱粉及預膠凝化澱粉；及其他崩解劑，諸如海藻酸鈣、海藻酸鈉、海藻酸、聚葡萄糖胺糖、膠態二氧化矽、多庫酯鈉、瓜爾豆膠、矽酸鎂鋁、波拉克林鉀(polacrillin potassium)及聚乙烯吡咯啉酮。可使用兩個或更多種崩解劑之組合。

【0067】 較佳崩解劑包括所謂的「超崩解劑」(如例如*International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*，6, 105 (2011)中所定義)，諸如交聯聚乙烯吡咯啉酮、乙醇酸澱粉鈉及交聯羧甲基纖維素鈉。可使用兩種或更多種超崩解劑之組合。

【0068】 當崩解劑及/或超崩解劑用於錠劑時，其可以按組合物之總重量計0.5與15重量%之間之量(例如總量)使用。較佳範圍為1至8重量%，諸如約2重量%至約7重量%(例如約5重量%，諸如約4重量%)。

【0069】 若存在，黏合劑較佳以按錠劑調配物之總重量計0.5重量%與20

重量%之間之量使用。較佳範圍為1至15重量%，諸如約2.0至約12重量% (例如約10重量%)。適合之黏合劑包括纖維素膠及微晶纖維素。

【0070】 如本文所描述，本發明之組合物較佳藉由噴霧乾燥方法製備。

【0071】 不論呈粉末形式抑或其他形式，包含本發明之組合物的劑型可另外藉由標準技術且使用熟習此項技術者已知之標準設備來製備。就此而言，本發明之組合物可與此項技術中使用之習知醫藥添加劑及/或賦形劑組合用於相關製備，且使用標準技術併入至各種類型之醫藥製劑中，以便製備包含本發明之組合物的劑型(參見例如Lachman等人，『*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*』，CBS，第4版(2015)；『*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*』，Troy (編)，Elsevier，第23版(2020)；及/或『*Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*』，Taylor及Aulton (編)，Elsevier，第5版，2017)。

【0072】 儘管其已被製造，但較佳的是，本發明之組合物適合於及/或經調配用於經黏膜遞送活性成分至全身循環中。

【0073】 熟習此項技術者將理解，術語「經黏膜」意指儘管向患者投與組合物，但該組合物以使得活性成分在其溶解之後可跨該黏膜表面吸收之形式呈現於相關黏膜表面處。相關黏膜表面因此包括口腔、鼻、眼部、陰道、子宮頸、肺及/或肛門直腸黏膜，更特別地，口腔黏膜(包括經頰及舌下黏膜)及鼻黏膜。

【0074】 因此，包含本發明之組合物的劑型可直接向患者之黏膜表面(包括經肺、經直腸、經陰道、經頰、舌下或鼻內)投與以用於活性成分之經黏膜遞送。

【0075】 若向舌下黏膜投與，則本發明之組合物可呈例如如上文所描述之舌下錠劑形式，其可包含崩解劑(disintegrant/disintegrating agent)(其可定義為能夠將此類本發明之組合物的崩解/分散加速至可量測程度的任何材料)，其可例如藉

由如在下文中所述當與水性介質接觸時能夠泡脹及/或膨脹之材料實現。

【0076】 可替代地，本發明之組合物可以如本文所述之粉末形式舌下投與，該粉末可自適當容器(諸如膠囊或藥囊)倒入口中及舌下。

【0077】 若本發明之組合物適合於及/或經調配用於舌下或更特別地鼻內投與，則其較佳以粉末組合物形式投與，其中活性成分之劑量不超過約100 mg。此類舌下及/或經鼻粉末組合物可包含與其他賦形劑摻合之本發明之組合物，或可基本上由如上文所定義之本發明之組合物組成。

【0078】 適用於及/或經調配用於鼻內投與之本發明之組合物較佳藉助於適合於經鼻遞送之給藥構件提供。此類給藥構件在適當施用器之儲集器內可含有一種例如本發明之經噴霧乾燥之粉末組合物，或其可含有兩種或更多種此類組合物。在後一情況下，給藥構件含有兩種或更多種給藥量之本發明之該組合物，該等給藥量將各自含有藥理學上有效劑量之活性成分。

【0079】 兩種或更多種本發明之組合物可藉由重複致動包含該給藥構件或與該給藥構件連通之裝置進行鼻內投與。因此，本發明之組合物可存在於適當裝置(例如經鼻施用器或分配器(吹入器)，例如如下文中所述)內，及/或可存在於容器或儲集器內，該容器或儲集器作為此類施用器之一部分、附屬於此類施用器及/或適用於附屬於此類施用器。此類容器或儲集器可含有一或多種本發明之組合物，其各自含有藥理學上有效劑量之活性成分。

【0080】 以此方式，適當的給藥構件及/或經鼻施用器可僅致動一次以在致動後遞送包含適當劑量之活性成分的單個本發明之組合物(亦即單次使用給藥單位)，可多次致動以在每次此類致動時遞送各自包含適當劑量之活性成分的兩種或更多種本發明之組合物(亦即多次使用給藥單位)，及/或用包含一或多種此類組合物之本發明之組合物的替代來源(例如容器或儲集器)重新填充，以提供單劑量及/或多劑量及/或給藥方案。

【0081】 本發明之組合物可因此以複數個粒子之形式投與，該等粒子可單獨地及/或共同地由本發明之組合物組成及/或包含本發明之組合物。

【0082】 本發明之組合物由此(最初)以固體、乾燥、自由流動、多微粒粉末形式製備，如上文所描述。

【0083】 如上所陳述，本發明之組合物係以非晶形、單微粒粉末形式提供。其不由呈混合物形式之兩個或更多個離散、分離的不同成分之粒子集合的物理結合構成，諸如活性成分之較小粒子的有序或相互作用之混合物與較大但分離且化學性質不同之載劑物質粒子結合。亦即，本發明之組合物可以小粒子形式提供，該等小粒子可隨後黏附於相互作用混合物中之分離的較大載劑粒子，且若意欲用於吸入之劑型，則此類呈遞可能適用(參見例如*J. Drug Delivery*, Art. ID 5635010, 1-19 (2018))。

【0084】 如上文所提及，製造本發明之組合物的方法能夠形成如本文所定義的當儲存在正常儲存條件下時在物理及化學穩定性方面均展現出極佳儲存期限之醫藥產品。

【0085】 本發明之組合物較佳藉由噴霧乾燥方法製備。熟習此項技術者將理解，「噴霧乾燥」方法包括自包括溶液或懸浮液(包括漿料)之液體中產生乾燥粉末之任何方法，其涉及使用熱氣體快速乾燥以將液體流轉化成蒸發溶劑及固體粒子，該等固體粒子包含先前溶解於溶液中之溶質，及/或先前懸浮於蒸發液體中之粒子。

【0086】 適當噴霧乾燥設備包括某種形式之霧化構件，諸如噴嘴，其將液體分散成具有相對均勻之液滴尺寸的噴霧。此類構件可包括能夠產生乾燥、自由流動之粉末的任何構件，且可包括高壓渦流噴嘴、旋轉盤及/或霧化輪、高壓單流體噴嘴、雙流體噴嘴及/或超音波式噴嘴。

【0087】 噴霧乾燥器可為單效或多效噴霧乾燥器，且可包含整合式及/或

外部振動流體化床、粒子分離器及/或可為轉鼓或旋風器之收集構件。

【0088】 根據本發明之另一範疇，提供一種用於製造本發明之組合物之方法，其中該方法包含以下步驟：

i) 將腎上腺素激導性受體調節劑或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑材料一起混合於適當的揮發性溶劑中，

ii) 噴霧乾燥來自步驟i)之混合物。

【0089】 較佳揮發性溶劑包括水或有機溶劑，諸如低碳烷基醇(例如甲醇、異丙醇或更尤其為乙醇)、烴(例如C₅₋₁₀烷烴)、鹵代烷烴(例如二氯甲烷)、二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙酸乙酯、丙酮等，或其混合物。

【0090】 吾人偏好將活性成分、如本文所定義之醫藥學上可接受之載劑材料及如本文所描述之其他視情況選用之成分(例如如下文中所描述之烷基醣類)與溶劑一起混合，產生可經噴霧乾燥之溶液。

【0091】 用於本發明組合物中之醫藥學上可接受之載劑材料應在正常儲存條件下，在固體狀態下適用於(及/或經核准用於)醫藥用途及/或經黏膜(例如，舌下或特別是鼻內)遞送，能夠維持其物理及/或化學完整性，及/或不影響活性成分及/或可能存在於組合物中之任何其他成分(諸如烷基醣類)的物理及/或化學完整性。

【0092】 眾所周知，在嘗試獲得化學上及物理上均穩定的固體組合物(諸如粉末)時，可能會遇到很大困難。若組合物之物理形式在正常儲存條件下變化(例如從自由流動粉末變為難以排出之聚結物質)，則將可能導致活性成分劑量之不可再現性。當自如本文所描述之經鼻施用器或經由該經鼻施用器分配組合物時尤其如此，其中此類集結可能導致完全不能分配活性成分，其在緊急情況下可能導致災難性後果。

【0093】 本發明之組合物可具有藉由相對於約80%，諸如約85% (例如約

90%)直至約120% (例如約115%，諸如約110%)之目標重量的個別粉末注射重量及/或相對於約85%，諸如約90% (例如約95%)直至約115% (例如約110%，諸如約105%)之目標重量的平均粉末噴射重量所量測之最小注射重量。

【0094】 類似地，對於含有兩個或更多個劑量之組合物的多個劑量單元，此類穩定性對於確保活性成分之劑量隨時間的再現性至關重要。此等問題中之任一者可能對個體之健康狀況產生不利影響，及/或使個體之健康處於重大風險下。

【0095】 對於本發明之某些組合物，暴露於大氣降水可能產生固態穩定性較差的粉末組合物。舉例而言，暴露於某些(例如更高)相對濕度可能影響組合物之物理形式，例如藉由潮解，及/或藉由降低組合物及/或組合物之個別組分(諸如載劑材料)之玻璃轉化溫度，或以其他方式影響。

【0096】 因此，本發明之組合物及包括其之醫藥調配物及給藥構件(諸如經鼻施用器)較佳封裝於實質上防止大氣降水在本文所定義之儲存條件下進入之容器內。此類容器可包括包裝材料，諸如用於錠劑及膠囊之泡殼封裝及熱密封鋁袋及/或熱成型塑膠。此類容器亦可包含乾燥劑，諸如矽膠及/或適當分子篩，其孔徑為例如3Å或4Å。

【0097】 片語『維持物理及化學完整性』基本上意謂化學穩定性及固態穩定性。

【0098】 『化學穩定性』包括本發明之任何組合物可在調配成醫藥調配物或劑型時及/或當裝載至醫藥給藥構件(諸如其對應的經鼻施用器或儲集器(具有或不具有適當醫藥包裝))中時在正常儲存條件下以經分離固體形式儲存，其中組合物本身或其中所包括之活性成分的化學降解或分解程度不明顯。

【0099】 術語『化學穩定性』亦包括『立體化學(stereochemical)』及/或『組態(configurational)』穩定性，其意謂對活性成分之分子內之一或多個對掌性中心

處的立體化學轉化(諸如外消旋)之抗性。在腎上腺素之情況下，此尤其重要，其中R-鏡像異構物(亦即L-(-)-腎上腺激素)為活動鏡像異構物，且S-鏡像異構物(亦即D-(+)-腎上腺激素)活性較差且可能因此被視為雜質。

【0100】 『物理穩定性』或『固態穩定性』包括任何本發明之組合物可在調配成醫藥調配物或劑型時及/或當裝載至醫藥給藥構件(諸如其對應的經鼻施用器或儲集器(具有或不具有適當醫藥包裝))中時或以其他方式在正常儲存條件下以經分離固體形式儲存，其中組合物本身或其中所包括之活性成分的固態轉型(例如結晶、再結晶、結晶度損失、固態相變(例如在玻璃態或橡膠態之間轉型，或轉型為聚結形式))、水合、脫水、溶劑化或去溶劑化程度不明顯。

【0101】 不論為醫藥調配物形式抑或劑型的形式，及/或當裝載至醫藥給藥構件(該醫藥給藥構件裝載至施用器、裝置、藥物儲集器(諸如罐或容器))中時或以其他方式，本發明之組合物的「正常儲存條件」之實例包括在約-50°C與約+80°C之間(較佳在約-25°C與約+75°C之間，諸如約50°C)的溫度，及/或約0.1與約2巴之間(較佳大氣壓)的壓力，及/或暴露於至少約460勒克斯之UV/可見光，及/或約5與約95%之間(較佳約10至約40%)的相對濕度，歷時延長之時段(亦即大於或等於約十二個月，諸如約六個月)。

【0102】 在此類條件下，可發現本發明之組合物(及/或其中所含之活性成分)，無論是否包括於施用器或其對應的儲集器(具有或不具有適當醫藥包裝)或呈其他方式，均視需要以化學方式降解/分解，及/或經固態轉型低於約15%、更佳低於約10%且尤其低於約5%。熟習此項技術者將瞭解，溫度及壓力之上述上限及下限表示正常儲存條件之極值，且在正常儲存(例如50°C之溫度及0.1巴之壓力)期間將不會經歷此等極值之某些組合。

【0103】 此類化學且特別地，物理穩定性在固態組合物，諸如粉末中極為重要，以確保向患者遞送適當劑量。

【0104】 不管『正常儲存條件』之以上定義如何，本發明之組合物(及/或其中所含之活性成分)，無論是否包括於施用器或其對應的儲集器(具有或不具有適當醫藥包裝)或呈其他方式，均可在如下儲存之後以化學方式及/或以立體化學方式降解低於約5%，諸如低於約4% (包括低於約3%，諸如低於約2.5% (例如約2%)，包括低於約1.5%且甚至低於約1%)：

(a) 在約40°C下及75%相對濕度下儲存至少約3個月，包括至少約6個月或至少約12個月；

(b) 在低於約30°C，諸如約30°C或約25°C，及/或在例如約65%，諸如約60%的相對濕度下儲存至少約18個月，諸如至少約24個月，包括至少約36個月；及/或

(c) 在高於約1百萬勒克司之UV光下儲存至少約18小時。

【0105】 本發明之組合物可因此在高達約25°C (例如高達約30°C)之任何溫度(例如低至約-20°C)下儲存於劑型內，諸如施用器或其對應的儲集器(具有或不具有適當醫藥包裝)內，或以其他方式存儲，較佳具有高達約40°C或甚至高達約50°C之偏移。

【0106】 本發明之組合物包含至少部分地由麥芽糊精構成之載劑材料，該麥芽糊精的DE高於15，例如高達47，諸如38、39，較佳地23、24、25或26，或更佳地16、17、18、20、21或22，且尤其19。熟習此項技術者應理解，DE高於20的麥芽糊精稱為『葡萄糖糖漿』。

【0107】 藉由DE將麥芽糊精分類，其中DE值愈高，葡萄糖鏈之平均長度就愈短。DE高於15的麥芽糊精的平均分子量低於DE為15或低於15的麥芽糊精。所有麥芽糊精係具有不同鏈長之多醣混合物，且DE高於15的麥芽糊精具有較少較大分子量糖單元。

【0108】 適用於本發明組合物中之麥芽糊精應具有足夠高之分子量，儘管

如此，其使得當以任何給定量使用該等麥芽糊精時，仍能夠形成適用於活性成分之載劑材料，包括提供適當程度之物理穩定性。

【0109】 可用於本發明之組合物中的更佳醫藥學可接受之載劑材料包括相關麥芽糊精與雙醣組分之組合。較佳雙醣包括麥芽糖醇、蔗糖素、蔗糖、異麥芽酮糖醇(isomalt)、麥芽糖，較佳乳糖(包括 β -D-乳糖及 α -D-乳糖，尤其 α -D-乳糖單水合物)，且尤其海藻糖。

【0110】 吾人已發現，具有較低CE之麥芽糊精(諸如DE為12或低於12之麥芽糊精)含有較長多醣鏈(例如具有大於或等於約24個葡萄糖單元)，其具有形成螺旋結構之傾向，該等螺旋結構在與其他組分(諸如活性成分及/或界面活性劑，如蔗糖酯)一起存在於水性溶液中時可形成聚集體，在噴霧乾燥之前產生混濁液。此濁度可在製造期間引起穩定性及/或可加工性問題，從而需要使用管線濾波器。

【0111】 儘管吾人已發現，上述濁度問題可藉由減少包括於本發明組合物內之麥芽糊精的相對量而在一定程度上緩解，該減少可藉由增加其他成分(諸如其他載劑材料(例如雙醣)、活性成分或某些添加劑(諸如蔗糖酯)之量來實現，麥芽糊精之分子量愈高，需要包括的麥芽糊精就愈少，且需要添加以緩解濁度的(例如)雙醣或蔗糖酯就愈多。

【0112】 若添加更多蔗糖酯以便降低此濁度，則可能需要添加比提供適當(例如物理、化學及/或生物)效應(包括吸收增強效應)所需之效應更多的蔗糖酯，如本文所提及。相反地，增加載劑材料中雙醣相對於麥芽糊精之量可對T_g，且因此對如本文所述之組合物之固態穩定性具有負面影響。

【0113】 吾人已發現，此類問題可藉由一起使用不同麥芽糊精，亦即具有較高CE之麥芽糊精，諸如DE高於15 (例如DE 18、20或更佳19)之麥芽糊精來減少且可能完全避免。

【0114】 可採用來自雙醣及/或DE高於15之麥芽糊精之前述清單中之任

一者的混合物。

【0115】 可用於本發明之組合物中之載劑材料的量通常在以組合物之總重量計(不論一個劑量之該組合物包括於給藥構件中或呈其他方式)，約5重量%至約99.9重量%範圍內，包括至多約99重量% (例如至多約95重量%或約90重量%)，諸如約10重量% (例如約25重量%，包括約35重量%)至約85重量%，包括約50重量%至約75重量%。

【0116】 不論以材料組合之形式或以其他方式提供，較佳地，載劑材料能夠產生具有如下的玻璃轉化溫度(Tg)之本發明組合物：

(a) 使得能夠產生為硬的及/或脆的、『玻璃狀』、非晶形、粉末狀物理形式，其可易於調配成醫藥調配物或劑型，及/或裝載至適合的給藥構件中，諸如經鼻施用器，或此類如本文所描述之施用器內或附屬的藥物儲集器及/或容器；及

(b) 足夠高以使得在此類醫藥調配物、劑型或給藥構件(諸如施用器或儲集器)如本文所描述被封裝且其後遭受較高外部溫度(例如高達約50°C與約80°C之間)之後，其保持在該玻璃態下，而非轉型成更黏稠或橡膠態及/或結晶狀態。

【0117】 在溫暖及/或陽光充足的氣候下，(例如第一反應者之)媒劑內部通常經歷此類極端外部溫度，該等媒劑將常常在充足的陽光下長時間置放，其中所產生之熱量增加可為巨大的。若組合物(例如粉末)的Tg較低，則該組合物可在暴露於此類高溫之後轉型為此類黏稠/橡膠態，如此將導致本發明之該組合物的給藥低效，例如一旦致動了給藥構件或施用器，組合物即自給藥構件(諸如施用器或其中所含的儲集器)低效排出(且活性成分之劑量亦如此)。此外，過低Tg可能影響呈舌下或經口使用之錠劑形式的本發明之組合物的崩解及/或溶解。

【0118】 就此而言，吾人偏好當在高達約35%，諸如高達約30%，包括高達約25% (例如高達約20%，諸如低於約15%，例如低於約10%)之相對濕度下量測時，本發明之組合物的最低可量測Tg為至少約35°C，包括至少約40°C，諸如至

少約50°C，諸如至少約55°C，包括至少約60°C。『最低可量測T_g』包括：本發明之組合物可包含其性質上為非均質的粒子。特別地，粒子可包含載劑材料之離散區或其複合混合物，且因此可具有個別及單獨的T_g值。熟習此項技術者應清楚，最低可量測T_g之值對組合物之物理穩定性具有較強影響。

【0119】 已發現，本發明之組合物能夠產生適當水準之物理及化學穩定性的組合物及活性成分(尤其腎上腺素及其鹽)。實際上，如下文中所描述，與用於治療過敏反應的當前可商購的的包含腎上腺素之產品(如EpiPen)相比，化學穩定性程度尤其顯著。

【0120】 載劑材料之尤其較佳的組合因此包括海藻糖及DE高於15之麥芽糊精，諸如麥芽糊精19DE。吾人已發現，此類載劑材料之組合可與活性成分以及(若存在)適當比例之烷基醣類一起噴霧乾燥，以產生如本文所定義之具有在正常儲存條件下之所需物理及化學穩定性兩者的本發明之組合物。

【0121】 當用作載劑材料之基礎時，吾人已發現，雙醣及麥芽糊精成分之相對量可經調節以確保所需水準的活性成分之物理及/或化學穩定性，同時不會降低本發明組合物之T_g從而影響其物理穩定性。

【0122】 吾人已發現，按組合物之總重量計，在約50:1至約1:50之間的雙醣:麥芽糊精按重量計之比率可視所使用之活性成分起作用。按組合物之總重量計，雙醣:麥芽糊精按重量計之較佳比率在約10:1至約1:40 (包括高達約1:30或高達約1:20)之範圍內，例如在約7:1 (包括約5:1，諸如約4:1、約3:1或約2:1)與約1:10 (諸如約1:8，包括約1:5，例如1:3或1:2)之間，更佳在約8:1 (例如約7:1、約3:1、約2:1或約1:1)至約1:8 (例如約1:3或約1:2)之間。

【0123】 無論其在最終混合物中之比例如何，本發明之組合物可藉由如下製備：對相關成分進行噴霧乾燥以形成複合載劑材料，隨後對該載劑材料連同其他必需成分一起進行噴霧乾燥以形成本發明之粉末組合物。更佳地，本發明之組

合物可藉由一起對所有本發明之組合物之必需組分進行噴霧乾燥來原位製備。

【0124】 腎上腺素激導性受體調節劑或其鹽之組合可用於本發明之組合物中。

【0125】 腎上腺素激導性受體調節劑之鹽包括此項技術中已知且針對醫學文獻(諸如*Martindale - The Complete Drug Reference*, 第40版, Pharmaceutical Press, London (2020))及其中所提及之文獻(所有文獻中之相關揭示內容以引用的方式併入本文中)中所討論之藥物所描述的任何此類鹽。

【0126】 除此以外,醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽及鹼加成鹽,該等鹽可藉由習知方式形成,例如藉由使游離酸或游離鹼形式之相關活性成分與適當酸或鹼之一或多個等效物,視情況在溶劑中,或在其中該鹽為不可溶之介質中反應,接著使用標準技術(例如在真空中,藉由冷凍乾燥或藉由過濾)移除該溶劑或該介質。亦可使用熟習此項技術者已知的技術來製備鹽,諸如藉由例如使用適合之離子交換樹脂將呈鹽形式的本發明化合物的抗衡離子與另一種抗衡離子交換來製備。

【0127】 可提及之特定酸加成鹽包括羧酸鹽,諸如丁二酸鹽、酒石酸鹽、甲酸鹽、乙酸鹽、苯甲酸鹽、草酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽及其類似鹽;磺酸鹽,諸如甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及其類似鹽;鹵鹽,諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽及其類似鹽;硫酸鹽及磷酸鹽,諸如硫酸鹽或磷酸鹽及其類似鹽。

【0128】 可提及的腎上腺素之特定鹽包括酒石酸氫鹽。

【0129】 當本發明之組合物係藉由如上文所述之基於溶劑之方法(包括藉助於噴霧乾燥之方法)製造時,此可能引起活性成分之存在形式不再為結晶鹽形式,係因為其以非晶形式自由分散於載劑材料內且由載劑材料囊封。然而,儘管不為結晶鹽形式,通常在典型固態混合物及/或粉末組合物之情況下,本發明之組合物可在本文所提及之正常儲存條件下使該活性成分之化學穩定性的損失極

少或無損失。

【0130】 可用於本發明之組合物之單次劑量中的活性成分之量必須足以發揮其藥理學作用。對於經黏膜(例如舌下、經頰且尤其鼻內)投與之本發明之組合物，該量在單次劑量中不得超過約100 mg。上文所提及之相關活性成分之實際劑量包括此項技術中已知且針對諸如*Martindale - The Complete Drug Reference*, 第40版，Pharmaceutical Press, London (2020)之醫學文獻及其中所提及之文獻(所有文獻中之相關揭示內容以引用的方式併入本文中)中所討論之藥物描述的彼等劑量。然而，與包含相同活性成分之先前技術組合物相比，可發現本發明之組合物展現出良好生物可用性及/或快速吸收，從而引起更快速起效及/或更高血漿濃度。

【0131】 就此而言，本發明組合物中的藥理學上適當量之活性成分可低於文獻中所提及之量(參見上文)。儘管如此，此類量可藉由熟習此項技術者確定且可隨待治療之病狀的類型及嚴重程度及最適用於個別患者之程度而變化。此亦可能隨調配物之性質以及待治療之病況的類型及嚴重程度，以及待治療之特定患者的年齡、體重、性別、腎功能、肝功能及反應而變化。

【0132】 視活性成分之效能而定，且根據待使用之最終劑型，可用於本發明之組合物中之活性成分之總量可在以組合物之總重量計，約0.0002重量%，例如約0.001重量%，諸如約0.01重量%，包括約0.1重量% (例如約1重量%、約2重量%或約5重量%)，諸如約10重量% (例如約20重量%)至多約95重量%，諸如約75重量%，例如約50重量%，例如約40重量%之範圍內。此與最初存在於本發明之給藥構件中之組合物的各別劑量(其應為相同的)之數目無關。

【0133】 對於經黏膜，包括經肺、經頰、舌下或較佳鼻內投與，每公斤體重之活性成分的適當劑量(以游離酸/鹼計算)在約1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (諸如約2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，包括約3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或約6 $\mu\text{g}/\text{kg}$)直至約15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (諸如約13 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，包括約12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，

諸如約10 µg/kg或約8 µg/kg)之範圍內。

【0134】 在替代方案中，視所用活性成分而定，每單位劑量之活性成分的適當劑量(以游離酸/鹼計算)在約1 µg (例如約10 µg，諸如約250 µg)至約100 mg (例如約80 mg)之範圍內，諸如約1 mg與約60 mg之間(例如約3 mg，諸如約10 mg至約50 mg)。

【0135】 當經黏膜(包括肺部、經頰、舌下或較佳鼻內)投與時，腎上腺素之特定劑量範圍為約0.1 mg (例如約0.5 mg)至多約10 mg，諸如至多約5 mg，包括至多約3 mg或至多約2 mg (例如約1.5 mg，包括約1.2 mg、約1 mg或約0.8 mg)。

【0136】 對於其他投與形式(例如藉由注射或經口投與)，視所用活性成分而定，每單位劑量之活性成分的適當劑量(以游離酸/鹼計算)在約1 µg至約500 mg之範圍內(例如，約400 mg)，諸如在約1 mg與約300 mg之間(例如約1 mg、約3 mg，諸如約10 mg至約200 mg)。

【0137】 關於腎上腺素及其鹽，當經由除經黏膜外之途徑投與時，可用於本發明之組合物中的特定劑量(在各種情況下以游離(酸/鹼)化合物形式計算)包括約0.1 mg至約10 mg，諸如約5 mg，包括約3 mg或約2 mg (例如約1 mg)。

【0138】 如上文所提及，本發明之組合物亦可包括一或多種烷基醣類，或亦可與一或多種烷基醣類一起投與。與不包括例如烷基醣類及/或包括已知充當界面活性劑之不同賦形劑的相應組合物相比，發現本發明之組合物可在此方面展現出出人意料地良好生物可用性及吸收速度。

【0139】 可用烷基醣類包括烷基糖苷，其可定義為藉由與烷基之鍵連接的任何糖，諸如C₇₋₁₈烷基糖苷。因此，烷基糖苷可包括烷基麥芽糖苷(諸如十二烷基麥芽糖苷)、烷基葡糖苷、烷基蔗糖苷(alkyl sucroside)、烷基硫代麥芽糖苷(alkyl thiomaltoside)、烷基硫代糖苷(alkyl thioglucoside)、烷基硫代蔗糖(alkyl thiosucrose)及烷基麥芽三糖(alkyl maltotrioside)。然而，吾人偏好烷基醣為糖酯。

【0140】 可用於本發明之組合物中之糖酯包括三糖酯，諸如棉子糖酯；單糖酯，諸如葡糖酯、半乳糖酯及果糖酯；及/或較佳地雙糖酯，諸如麥芽糖酯、乳糖酯、海藻糖酯，及尤其一或多種蔗糖酯。

【0141】 可用於本發明之組合物中之蔗糖酯具有在6與20之間的親水性親脂性平衡值。術語『親水性親脂性平衡(hydrophilic-lipophilic balance, HLB)』為熟習此項技術者將很好地理解之技術術語(參見例如由ICI Americas Inc, 1976 (1980修訂)公開之『*The HLB System: A Time-Saving Guide to Emulsifier Selection*』，在該文獻第7章(第20-21頁)中提供如何確定HLB值之方法)。蔗糖酯中之脂肪酸鏈愈長及酯化程度愈高，HLB值就愈低。較佳HLB值在10與20之間，更佳在12與20之間。

【0142】 蔗糖酯因此包括C₈₋₂₂飽和或不飽和脂肪酸酯，較佳飽和脂肪酸酯，且較佳C₁₀₋₁₈脂肪酸酯，且最佳C₁₂脂肪酸酯。可自其形成此類蔗糖酯之尤其適合之脂肪酸包括芥子酸、二十二烷酸、油酸、硬脂酸、棕櫚酸、肉豆蔻酸及月桂酸。尤其較佳之此類脂肪酸為月桂酸。可商購的蔗糖酯包括以Surfhope®及Ryoto® (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Japan)商標出售之彼等蔗糖酯。

【0143】 蔗糖酯可為脂肪酸之二酯或單酯，較佳單酯，諸如蔗糖單月桂酸酯。熟習此項技術者將瞭解，術語『單月桂酸酯』係指月桂酸之單酯，且術語『月桂酸酯(lauric acid ester)』及『月桂酸酯(laurate)』具有相同含義且可因此可互換地使用。可商購的蔗糖單月桂酸酯產物亦有時被稱作『蔗糖月桂酸酯』。可含有少量二酯及/或較高蔗糖酯及微量其他蔗糖酯及游離蔗糖之可商購的蔗糖單月桂酸酯(或蔗糖月桂酸酯)產品，諸如Surfhope® D-1216 (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Japan)，適合用於本發明。熟習此項技術者將理解，本文中對特定蔗糖酯之任何提及包括包含該蔗糖酯作為主要組分之可商購的產品。

【0144】 較佳蔗糖酯含有僅一種蔗糖酯，此意謂單一蔗糖酯(例如可商購

的蔗糖酯產品)含有單一蔗糖酯作為主要組分(可商購的產品可能含有雜質，例如單酯產品可能含有少量二酯及/或較高酯，此類產品可被視為在本發明之情形下『含有僅一種蔗糖酯』)。如本文中所示，術語『主要組分』應理解為係指蔗糖酯(諸如通常可商購的界面活性劑產品，其通常以某一範圍之酯組合物出售)之混合物中之主要組分(例如大於約50%，諸如約70%重量/重量或體積/體積)。

【0145】 尤其較佳蔗糖酯為蔗糖單月桂酸酯。

【0146】 不論包括於本發明之組合物內抑或包括於包括一或多種本發明組合物的最終劑型中，以該組合物之總重量計，可使用之烷基醯類的量可在約0.1重量%至約10重量%，諸如約0.5重量%至約5重量%，較佳約0.75重量%至約3重量% (例如至約2重量%，諸如約1重量%)之範圍內。

【0147】 此外，視情況，其他賦形劑可用於包括一或多中(另外的)界面活性劑的本發明之組合物內或與本發明之組合物一起投與。可提及之界面活性劑包括聚氧化乙烯酯(例如Myrj™)，包括聚乙二醇8硬脂酸酯(Myrj™ S8)、聚乙二醇32硬脂酸酯(Gelucire® 48/16)、聚乙二醇40硬脂酸酯(Myrj™ S40)、聚乙二醇100硬脂酸酯(Myrj™ S100)及聚乙二醇15羥基硬脂酸酯(Kolliphor® HS 15)、聚氧化乙烯烷基醚(例如Brij™)，包括聚乙二醇十六基十八基醚(例如Brij™ CS12、CS20及CS25)、聚乙二醇月桂基醚(例如Brij™ L9及L23)及聚乙二醇十八烷基醚(例如Brij™ S10及S20)及聚氧甘油酯(例如Gelucire®)，包括月桂醯基聚氧甘油酯(Gelucire® 44/14)及十八醯基聚氧甘油酯(Gelucire® 50/13)、脫水山梨糖醇酯(例如Span™)，包括脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯(Span™ 40)及脫水山梨糖醇單硬脂酸酯(Span™ 60)、聚山梨醇酯(Tweens™)，包括聚山梨醇酯40 (聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯)、聚山梨醇酯60 (聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單硬脂酸酯)及聚山梨醇酯20 (聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單月桂酸酯)及月桂基硫酸鈉；及單醯基甘油(單甘油酸酯)，諸如2-油酸甘油酯、2-花生四烯酸甘油酯、單月桂酸甘油

酯、丙三醇單肉豆蔻酸酯、丙三醇單棕櫚酸酯、甘油基羥基硬脂酸酯，及較佳地丙三醇單硬脂酸酯、丙三醇單油酸酯(例如Cithrol®)及丙三醇單辛酸酯(例如Capmul®)。其他界面活性劑可包括乳酸月桂酯、二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼(DPPC)及泊洛沙姆。

【0148】 可包括於本發明之組合物內，或與本發明之組合物一起投與之其他視情況額外成分(賦形劑)包括等滲劑及/或滲透劑(例如氯化鈉)、固醇(或類固醇)，諸如膽固醇及植物固醇(例如菜油固醇、穀固醇及豆固醇)；抗氧化劑(例如偏亞硫酸氫鈉，或另外， α -生育酚、抗壞血酸、抗壞血酸鉀、抗壞血酸鈉、抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基甲苯、丁基化羥基大茴香醚、鎂酸十二烷基酯、鎂酸辛基酯、沒食子酸丙酯、油酸乙酯、單硫代甘油、維生素E聚乙二醇丁二酸鹽或瑞香草酚)；螯合(錯合)劑(例如依地酸(EDTA)、檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、麥芽糖醇及半乳糖，包括此等藥劑中之任一者的鹽形式)；防腐劑(例如苯紮氯銨，或另外，苯甲醇、硼酸、對羥苯甲酸酯、丙酸、苯酚、甲酚或木糖醇)；黏度調節劑或膠凝劑(諸如纖維素衍生物，包括羥基丙基纖維素、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧基甲基纖維素等，澱粉及經改質澱粉、膠態二氧化矽、偏矽酸鋁、聚卡波非(polycarbophil)(例如Noveon®)、卡波姆(例如Carbopol®)及聚乙烯吡咯啉酮)；黏膜黏附聚合物，諸如羧甲基纖維素、經改質纖維素膠及羧甲基纖維素鈉(NaCMC)；澱粉衍生物，諸如適度交聯之澱粉、經改質澱粉及乙醇酸澱粉鈉；交聯聚乙烯吡咯啉酮、丙烯酸聚合物，諸如卡波姆及其衍生物(聚卡波非(Polycarbophil)、Carbopol®等)；聚氧化乙烯(PEO)；聚葡萄糖胺糖(聚-(D-葡萄糖胺))；天然聚合物，諸如明膠、海藻酸鈉、果膠；硬葡聚糖；三仙膠；瓜爾膠；聚共(甲基乙基醚/順丁烯二酸酐)；及交聯羧甲纖維素(例如交聯羧甲纖維素鈉)；pH緩衝劑(例如檸檬酸、順丁烯二酸、蘋果酸或甘胺酸或其相應鹽，諸如檸檬酸鈉)；著色劑；穿透增強劑(例如十四烷酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、吡咯啉酮或三

辛酸甘油酯)；其他脂質(中性及極性)；芳族羧酸，諸如視情況經一或多個選自以下之基團取代的苯甲酸：甲基、羥基、胺基及/或硝基，例如甲苯甲酸或柳酸；及(若適宜)調味劑(例如檸檬、胡椒薄荷粉末，或較佳地薄荷醇)、甜味劑(例如新橙皮苷(neohesperidin)、乙醯磺胺酸K，或較佳地，蔗糖素)及染料。其他賦形劑可包括三醣(例如棉子糖)及甘露糖醇，以及pH調節劑(例如鹽酸及氫氧化鈉)。

【0149】 以組合物之總重量計，本身可包括於本發明之組合物(無論其包括於何種劑型中)之此類『額外』賦形劑(包括存在於本發明之組合物中之不為烷基醣類的界面活性劑)的總量亦可為至多約15重量% (例如約10重量%)，諸如至多約5重量%。

【0150】 例如，若一或多種額外賦形劑為錠劑、膜或其類似物中之填充劑或載劑，則可包括於包括一或多種本發明組合物的最終劑型內之此類『額外』賦形劑之總量可為至多約99.99%，諸如至多約99.9%，包括至多約99%，例如至多約90%。

【0151】 熟習此項技術者將瞭解，若任何額外視情況選用之成分包括於本發明之組合物內，則出於上文所描述之原因，彼等成分之性質及/或所包括之彼等成分的量不應對該組合物之T_g具有不利影響。就此而言，此類視情況選用之成分可併入噴霧乾燥方法中(亦即，與活性成分及載劑材料一起混合於適當揮發性溶劑中且隨後噴霧乾燥)，或可單獨地包括於噴霧乾燥之複數個粒子中。

【0152】 特別地，鑒於本發明之組合物為極其不穩定活性成分(諸如腎上腺素)提供增強的化學穩定性及本發明之組合物主要意欲用於治療對過敏性反應敏感(且因此可能對某些化學製品敏感)之患者的事實，較佳的係，本發明之組合物基本上不含此類『額外』賦形劑，尤其是上文所提及之抗氧化劑及/或防腐劑，諸如苯紮氯銨，更尤其是亞硫酸鹽，及/或螯合劑，諸如EDTA。

【0153】 就此而言，本發明之組合物可基本上由藥理學上有效劑量之腎上

腺素激導性受體調節劑或其鹽、如本文所定義之醫藥學可接受之載劑材料(亦即，如本文所定義之麥芽糊精及視情況選用之共載劑材料，諸如雙醣)及(視情況)如本文所定義之烷基醣類材料組成。若本發明之組合物『基本上由上述成分組成』，則此將理解為意謂組合物僅包含彼等成分以及實質上不影響組合物之基本及新穎特性的其他特徵及/或組分。或者，在本發明之組合物/劑型『基本上由彼等成分組成』之情形中，此可理解為意謂組合物包含總計至少約90重量%、諸如至少約95重量%、包括至少約97重量% (例如約99重量%或甚至約99.9重量%)之彼等成分。

【0154】 根據本發明之另一態樣，提供適用於醫學(人類及獸醫學)且因此適用於治療需要已知相關活性成分可用以治療之病狀的醫學治療之患者的本發明之組合物。

【0155】 對此類病狀之『治療』包括此類病狀之預防(prophylaxis/prevention)或診斷，外加治療性、對症性及緩解性治療。

【0156】 因此，本發明之組合物適用於治療多種病症，視此類組合物中所包括之活性成分而定。

【0157】 包含多巴胺之本發明組合物可用於校正由心肌梗塞、創傷、內毒素敗血症、開心手術、腎衰竭及慢性心代償能減退(充血性衰竭)引起之休克症候群中所存在的血液動力學不平衡；包含羥甲唑啉之本發明組合物可用作解充血劑；包含多巴酚丁胺之本發明組合物可用於治療例如心臟衰竭；包含米拉貝隆之本發明組合物可用於治療膀胱過動症症候群；包含支氣管擴張劑之本發明組合物可用於治療哮喘(包括預防運動誘發之支氣管痙攣(exercise-induced bronchospasm, EIB))及/或慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD；包括與其相關之支氣管痙攣)，該等支氣管擴張劑諸如沙丁胺醇(舒喘靈)、福莫特羅、左旋沙丁胺醇、奧達特羅、沙美特羅及特布他林。包含特布他林之本

發明組合物亦可用於治療早產。

【0158】 包含去甲腎上腺素之本發明組合物可用於在某些急性低血壓狀態，包括交感神經切除術(sympathectomy)、脊髓灰質炎(poliomyelitis)、嗜鉻細胞瘤切除術(pheochromocytomectomy)、脊髓麻醉(spinal anaesthesia)、心肌梗塞、敗血症、輸血或藥物反應)下誘導之血壓控制(及/或心跳驟停)。包含異丙腎上腺素之本發明組合物可用於治療心動徐緩(bradycardia)、心傳導阻滯及偶爾性哮喘。

【0159】 特別地，包含腎上腺素之本發明組合物適用於治療例如心臟衰竭(例如心臟病發作)及/或更特別地，過敏性反應，包括極端或嚴重過敏性反應、全身性過敏反應及/或過敏性休克，例如其特徵為血壓由於對例如昆蟲叮咬、食物、藥物及/或其他物質之反應而嚴重下降。極端及/或嚴重過敏性反應可進一步包括敗血症及/或敗血性休克，其可為對例如真菌、細菌及/或病毒感染之反應。全身性過敏反應及敗血症可進一步導致器官功能障礙，包括器官衰竭及/或最終死亡。

【0160】 包含腎上腺素之本發明組合物亦適用於治療例如任何1型過敏反應，尤其過敏性哮喘、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎、全身性過敏反應(包括特發性全身性過敏反應或運動誘發之全身性過敏反應)、血管性水腫、風疹、嗜酸性球增多症(eosinophilia)、藥物過敏(包括抗生素過敏)、食物過敏、對動物血清、昆蟲咬傷、診斷檢測物質及其他過敏原之過敏性反應；治療急性哮喘發作以緩解支氣管痙攣；治療全身性毒性反應(類過敏反應)；治療及預防心跳驟停及/或暫時房室心傳導阻滯發作伴昏厥性癲癇(亞當斯-斯托克斯二氏症候群(Stokes-Adams Syndrome))，包括由心跳機制之陣發性偏移所致之心輸出量突然但明顯下降引起的突然、短暫意識喪失；誘發患有與敗血性休克相關之低血壓的成年患者之平均動脈血壓增加；誘發眼內手術期間之瞳孔放大及維持；治療胃腸道及/或腎臟出血；治療淺表出血、早產、低血糖及心源性、出血性及創傷性休克；及/或治療喉炎(阻礙呼吸且引起獨特犬吠樣咳嗽之上呼吸道感染)。

【0161】 包含腎上腺素之本發明組合物尤其適用於治療及/或預防(防治)嚴重反應，包括如上文所描述之全身性過敏反應及敗血症及/或過敏性休克及敗血性休克。預防及/或防治此等嚴重反應可藉由向處於在暴露於(或疑似暴露於)患者對其敏感及/或已經致敏的或如上文所描述之相關物質之後發生此類反應之風險下的患者投與(包括自投與)一或多種本發明組合物來實現。

【0162】 根據本發明之三個其他範疇，提供：

- 本發明組合物，其包含腎上腺素激導性受體調節劑(例如腎上腺素)或其醫藥學上可接受之鹽，用於治療過敏性反應(例如藉由經黏膜，諸如鼻內投與該組合物)；

- 一種包含腎上腺素激導性受體調節劑(例如腎上腺素)或其醫藥學上可接受之鹽的本發明組合物之用途，其用於製造用以治療過敏性反應的(例如經黏膜，諸如鼻內)藥劑；及

- 一種治療過敏性反應之方法，該方法包含向患有該病狀或已患該病狀之患者(例如經黏膜，諸如鼻內)投與包含腎上腺素激導性受體調節劑(例如腎上腺素)或其醫藥學上可接受之鹽的本發明組合物。

【0163】 進一步提供一種治療人類患者之過敏性反應之方法，其包含：

(a) 鑑別有過敏性反應或處於過敏性反應危險之人類患者，及

(b) 向該患者的包括黏膜表面之體腔投與適合於治療該過敏性反應之劑量的呈本發明組合物形式之腎上腺素激導性受體調節劑(例如腎上腺素)或其醫藥學上可接受之鹽，因此在該黏膜表面呈現該組合物以促進該黏膜表面中該腎上腺素激導性受體調節劑或其鹽之吸收，且因此治療或預防該過敏性反應。

【0164】 本發明之組合物可藉由熟習此項技術者已知之任何適合的給藥構件投與。本發明之組合物可藉助於適合的經鼻施用器或分配器構件經黏膜且尤其經鼻內投與，意味著能夠將適合劑量之呈一或多種本發明之組合物形式的

活性成分投與至鼻腔中。

【0165】 因此，適合之經鼻給藥構件及/或施用器應能夠容納及儲存一或多個劑量之本發明之組合物本身，或能夠連接至容納及儲存一或多個劑量之該本發明組合物的儲集器/容器，且如此不會造成組合物之物理及化學完整性之顯著損失，包括例如進水。以此方式，一旦施用器裝置由最終用使用者致動(不論此為單次劑量或多次劑量使用)，組合物將為可用的，此時施用器將向個體之鼻黏膜遞送具有適當劑量之如本文所定義之活性成分的組合物(例如粉末)。

【0166】 先前技術中已描述適當施用構件。當與本發明的組合物一起使用時，此類組合物可裝入連接至此類施用構件或形成此類施用構件之一部分的儲集器中，在該處容納該組合物，直至致動施用構件或分配器。在下文中，術語『施用器』、『分配器』、『裝置』、『施用構件』、『分配構件』、『施用器裝置』、『分配裝置』及『吹入器』可互換使用且表示相同事物。

【0167】 因為本發明之組合物之出人意料的穩定性，所以不需要在投與或使用之前檢查儲集器之內容物(亦即，粉末組合物)。此將與可商購的裝置(諸如EpiPen)形成對比，其中產品標籤包含出於充分理由(包括其中所含之液體溶液組合物對熱、冷及光不穩定)檢查內容物之完整性的要求。

【0168】 有鑒於此，含有本發明組成物之儲集器可為不透明的，熟習此項技術者應理解其『包括不透明或半透明、不透光及/或不允許光穿過』。

【0169】 因此，包含本發明之組合物的施用器不包括(不需要包括)可透過其觀測施用器之儲集器的內容物的檢查窗，且就此而言，該儲集器就其性質而言可為完全不透明的，亦即至少約98%，諸如至少約99%，且尤其約99.9%不透明，及/或不超過約2%，諸如不超過約1%，且尤其約0.1%透明、半透明及/或不透光，以便檢查儲集器之內容物。

【0170】 此類施用構件因此亦可包括用於經由出口(或『分配』)構件自儲

集器排出如本文所描述之粉末組合物的機構，該分配構件包括尺寸經設定為置放於人類體腔(諸如鼻孔內之各類物體，諸如形狀適宜之噴嘴)。

【0171】 因此，用於排出粉末之機構可包括用於致動裝置之構件，其可包括呼吸致動件，或包括用於在使用者致動裝置之後即刻產生力的致動構件。

【0172】 因此，施用器應能夠在單次投與步驟中(且以該裝置不需要「灌滿(priming)」方式)提供可再現且足夠量之粉末組合物，從而將提供治療劑量之活性成分。

【0173】 此外，因為本發明組合物之出人意料的穩定性及在投與使用之前不需要檢查儲集器之內容物(亦即粉末組合物)，一旦患者已鑑別為呈現過敏性反應之症狀，或處於發生過敏性反應之風險下，施用器即可用於向黏膜表面投與腎上腺素或其醫藥學上可接受之鹽，以治療或預防該過敏性反應。因此，上文所鑑別之投與步驟可緊接在鑑別步驟之後無延遲地進行，該延遲可表示有足夠的時間進行以下操作：

- (i) 檢查本發明之組合物；及
- (ii) 確定是否可安全地向患者投與相關組合物以有效治療該過敏性反應。

【0174】 可用於投與呈粉末形式之本發明組合物的經鼻施用/吸入裝置可包括可基於在將活性成分遞送至肺之領域中已知的技術調節之多劑量施用，諸如定量劑量吸入裝置(MDI)、乾粉吸入裝置(DPI；包括較低、中等及較高抗性DPI)及軟霧吸入裝置(SMI)。

【0175】 在MDI中，本發明組合物應能夠當懸浮於其中通常所用之溶劑(諸如推進劑)中時形成穩定的懸浮液，該推進劑在遞送裝置致動時具有足夠的蒸汽壓，以形成氣溶膠(例如烴、碳氟化合物、含氫碳氟化合物或其混合物)。

【0176】 然而，若經鼻施用器為在致動之後自其中分配組合物且隨後在使用之後丟棄的單次劑量施用器，則用於遞送單次劑量之活性成分的適合之施用

構件或裝置包括呼吸輔助及吹氣輔助設計(Optinose®)，以及US 6,398,074、US 6,938,798或US 9,724,713中所描述之施用器，所有文獻之相關揭示內容均以引用之方式併入本文中。本申請案之圖1及圖2係分別基於US 6,398,074之圖1及圖2，且圖3至7係分別基於US 9,724,713之圖19至圖23。其均為可用於經鼻內投與本發明組合物的施用器之圖式。

【0177】 在圖1中，該裝置包含上部主體/分配器頭1，其併入有出口通道40(亦即，如上文所描述之『出口構件』之一部分)及允許使用者致動該裝置之抓持構件60。在上部主體/分配器頭1內安裝一元件，在其總成中用參考數字2表示，該元件併入有儲集器10及用於噴氣器20之空氣腔22。此元件2有可能與主體1一體式產生。亦提供下部主體3以便能夠相對於上部主體1且相對於元件2滑動，使用者對下部主體施加推動力以致動該裝置。

【0178】 儲集器10含有單次劑量之本發明組合物。儲集器10具有進氣口11及產物出口15。包含透氣的網格之產物保持裝置12安置於進氣口11中以將產物保持於儲集器10中，直至該組合物被分配。較佳以密封方式，藉由封擋球16阻擋產物出口15，封擋球16係在施用器被致動且產物被分配時藉由空氣流自其阻擋位置移開。

【0179】 當使用者致動該裝置時，以使得活塞21壓縮腔室22中所含之空氣20的方式對柱塞25施加壓力。由於網格12為可透氣的，因此腔室22中之空氣的壓縮產生噴氣，其被傳輸到儲集器10，且由此施加至用於阻擋產物出口15之封擋球16。

【0180】 封擋球16之尺寸及其固定在儲集器產物出口15處，以使得球16當藉助於噴出空氣20經由儲集器10產生最小預定壓力時自其阻擋位置處移開。

【0181】 由封擋球16產生之預壓縮確保當封擋球自其阻擋位置處移開時，使用手中積聚的能量使得與柱塞25成一體之活塞21在該腔室22內被推動，藉此

產生強大的噴出空氣20，亦即適合精細噴霧出本發明組合物之劑量的氣流。

【0182】 當達到此最小壓力時，球朝向該裝置之出口通道40快速移動，且由噴氣產生之空氣流20實質上排出在儲集器10內所容納之本發明之組合物的全部劑量。

【0183】 較佳地，出口通道40之直徑大於封擋球16之直徑，以便允許該劑量之產物藉由圍繞球16流動而經由該出口通道40排出。如圖2中所示，該圖表示在致動之後之相同裝置，通道40包含阻止或固定球16以防止在排出產物時該球自該裝置中排出之構件41。

【0184】 可用於鼻內投與本發明之組合物的另一實施例係提供於US 9,724,713中之第7欄第50行至第8欄第61行及圖19至23，其再現為本申請案之圖3至7。

【0185】 在此實施例中，儲集器10緊固於包括分配器出口通道40 (亦即如上文所描述之『出口構件』之一部分)之上部主體/分配器頭1中，該上部主體/分配器頭具有抓持構件或指托60，其允許使用者致動該裝置。上部主體/分配器頭1之徑向肩部37 (參見圖5)有利地限定該上部主體/分配器頭1中之儲集器10的經組裝位置。

【0186】 機械開放系統包括一組桿61、62，其中當該裝置被致動時，第二桿部分62被該第一桿部分61推動。在其致動衝程結束時，亦即在分配位置中，該組桿61、62與封擋元件16協作，該封擋元件為球狀，尤其是如上文所述之第一實施例中之球，以便以機械方式自其封閉位置中排出。

【0187】 在此實施例中，該活塞21與第一桿部分61分離，且相對於空氣腔22及相對於緊固至第一桿部分61之圓柱形表面614兩者滑動。圖7為圖3至6中之裝置之空氣排出器在其靜止位置處之圖解透視圖。

【0188】 空氣腔22可因此為圓柱形的，且在其靜止位置處在溝槽或凹槽

615處與周圍空氣連通，該等溝槽或凹槽形成於該圓柱形表面614中且與該活塞21協作，尤其在其靜止位置處如此。該活塞21因此包括內唇215，其在致動期間以氣密方式在圓柱形壁614上滑動，且在其靜止位置處與溝槽615協作。該活塞21亦包括與推動元件25 (在第一實施例中稱為『柱塞』)之頂部邊緣251協作之軸向延伸部216，該推動元件在致動期間在空氣腔22中移動該活塞21。

【0189】 保持器部件42藉由軸向延伸部43向下延伸，該軸向延伸部在致動期間與第一桿部分61之頂部軸向端610接觸。

【0190】 另外，在此實施例中，不存在外部主體，而僅存在組裝於空氣腔22之底部軸向邊緣上之蓋罩27。

【0191】 彈簧80設置於空氣腔22之徑向凸緣225與形成第一桿部分61及圓柱形表面614之部件之間，以便在致動之後使空氣排出器自動返回至其靜止位置。

【0192】 操作原理如下。在圖3中之靜止位置中，儲集器10藉由保持器部件42及藉由封擋元件/球16以密封方式封閉。空氣排出器藉由在該活塞21之內唇215與圓柱形表面614之溝槽615之間協作而與大氣接觸。

【0193】 當需要致動該裝置時，使用者按下推動元件25。在此初始衝程期間，該活塞之內唇215離開溝槽615以便以氣密方式與圓柱形表面614協作，藉此封閉空氣腔22。在相同時間，推動元件25之頂部邊緣251與活塞21之軸向延伸部216接觸，且第一桿部分61之頂部軸向端610與保持器部件42之軸向延伸部43接觸。

【0194】 然而，第二桿部分62之頂部軸向端621仍不與封擋元件/球16之圓形表面55接觸，如圖4中可見。

【0195】 連續致動因此同時移動空氣腔中之活塞21，藉此壓縮其中所含之空氣，且移動保持器部件42使其遠離封閉儲集器10之位置。當第二桿部分62接觸

封擋元件/球16之圓形表面55時，該封擋元件/球以機械方式自其封閉位置處排出，以便使組合物能夠在藉由空氣排出器壓縮之空氣的作用下被排出。

【0196】 分配位置顯示於圖5中。如圖5中可見，當組合物在由空氣排出器提供之經壓縮空氣的作用下被排出時，保持器部件42可能與第一桿部分61分離。在此位置中，該封擋元件/球自儲集器10中排出，以便使該流體或粉末能夠在經壓縮空氣之作用下被分配。因此，封擋元件/球16在上部主體/分配器頭1之花鍵(spline)3中卡住，該等花鍵尤其防止該封擋元件/球16自該上部主體分配器頭1中排出之任何風險。

【0197】 當使用者鬆開該裝置時，如圖6中所示，在致動期間被壓縮之彈簧80使第一桿部分61返回至其靜止位置。此產生吸力，從而將封擋元件16及保持器部件42吸回至其封閉位置，或接近其封閉位置。此因此阻擋新吸力之路徑，以避免在空氣排出器自動返回至其靜止位置中時污染空氣排出器，而空的儲集器仍組裝在空氣排出器上。然而，活塞21由於與空氣腔22之摩擦及在儲集器30中產生之吸力而保持於其分配位置中，使得圓柱形表面614在該活塞之內唇215上滑動，直至該內唇再次與溝槽615協作。此時，空氣腔22再次與周圍空氣連通，且不再因返回該靜止位置中而產生吸力。因此，活塞21亦被帶向其靜止位置。如此使得有可能在使用之後封閉儲集器。

【0198】 視情況，由上部主體/分配器頭1及空儲集器10形成之單元可自空氣排出器中移除且由包括全儲集器之新單元替換。

【0199】 可使用之適當施用器裝置包括可購自Aptar Pharma, France (UDS Monopowder)的施用器裝置。參見例如國際專利申請案WO 2022/208014及WO 2021/005311。可與本發明之組合物(尤其呈粉末形式之彼等組合物)結合使用之施用器裝置的其他實例包括美國專利申請案US 2011/0045088、美國專利第US 7,722,566號(參見例如圖1及7)及US 5,702,362及國際專利申請案WO 2014/004400

中所描述之彼等施用器裝置，該等文獻之相關揭示內容以引用的方式併入本文中。

【0200】 根據本發明之另一範疇，提供一種用於製造包含本發明之組合物的施用器裝置之方法，其中該方法包含以下步驟：將該組合物裝載至在該施用器裝置內或附屬於該施用器裝置的儲集器中。

【0201】 根據本發明之另一範疇，提供一種無針施用器，其適用於向人類患者之體腔中投與本發明之固態非晶形單微粒粉末組合物，該空腔包括黏膜表面，其中該施用器包含：

- (i) 在包含本發明之組合物之該施用器內部或附屬於該施用器的(視情況不透明的)儲集器；
- (ii) 用於在使用者致動該裝置時產生力的視情況選用的致動構件；及
- (iii) 在該致動之後可經其分配該粉末組合物的分配構件。

【0202】 術語『無針』表示用於投與不包含注射構件之活性醫藥成分的設備，該注射構件進一步包括例如刺穿皮膚或黏膜表面以便例如經皮下或經肌肉內將該活性成分注射至身體中的構件(與前述腎上腺素自體注射器的操作相同)。

【0203】 根據本發明之另一範疇，提供一種包含一或多種呈粉末形式之本發明組合物的施用器及/或分配器裝置，該施用器或裝置可被致動一次或多次，以在每次此類致動時遞送一或多種各自包含適當劑量之活性成分的本發明之組合物，該施用器/分配器裝置包含：

經其分配至少一種組合物的出口；

在使用者致動該裝置時自外部產生力(例如氣流)之構件；

含有該一或多種本發明之組合物的至少一個(視情況可替換且視情況不透明的)儲集器，該儲集器以直接或間接與該分配器出口連通之方式置放或能夠以此被置放；

該裝置及/或儲集器中之可位移，視情況可倒轉的密封構件，其用於將該一或多種組合物保留於儲集器內，直至組合物被分配；

與該密封構件協作之機械開放系統，使得當該裝置被致動時，單個本發明組合物被加力構件以機械方式排出；及

視情況，用於重新密封該裝置及/或儲集器以將其他組合物保留於儲集器內直至另一組合物被分配之機構。

【0204】 根據本發明之又另一範疇，提供一種包含單次劑量之本發明之組合物的施用器及/或分配器裝置，其適用於分配該組合物，該施用器/分配器裝置包含：

分配器出口；

空氣排出器，其用於在該裝置被致動時產生空氣流，該空氣排出器包括在靜止位置與分配位置之間在空氣腔中滑動之活塞；

該活塞在該空氣腔內以氣密方式滑動；

至少一個含有本發明之組合物之劑量的(例如不透明)儲集器，該儲集器包括連接至該空氣排出器之進氣口；

連接至該分配器出口之組合物出口；

該進氣口包括用於將組合物保留於儲集器中，直至組合物被分配之可位移密封構件(例如保持器部件)；

該組合物出口由安裝於該儲集器之組合物出口中的封閉元件封閉；

該裝置進一步包括機械開放系統，該機械開放系統與該封閉元件協作以便在該裝置被致動時將該封閉元件自其封閉位置以機械方式排出；及

該空氣排出器之該活塞當在靜止位置時以非氣密方式與該空氣腔協作。

【0205】 在本發明之後一範疇中，較佳的是：

(i) 在其內該活塞以氣密方式滑動之空氣腔實質上為圓柱形的；

- (ii) 封閉元件被強制安裝於儲集器之組合物出口中；
- (iii) 該空氣腔在該靜止位置處與大氣連通；及/或
- (iv) 該活塞包括適用於與圓柱形表面協作之內唇，該圓柱形表面包括與處於靜止位置之該活塞之該內唇以非氣密方式協作之溝槽。

【0206】 此類經鼻施用器或分配裝置能夠提供適當且可再現之粉末噴霧圖案及/或羽流幾何形狀，從而能夠將該粉末有效遞送至鼻腔(例如鼻孔)。

【0207】 在本發明之組合物中，平均粒度可表示為基於體重、數量或體積之平均直徑。如本文中所用，熟習此項技術者將理解，術語「基於體重之平均直徑」包括平均粒度係由按重量計之粒度分佈，亦即其中各尺寸級別中之現有分率(相對量)經定義為如藉由例如篩分(例如濕篩分)獲得之重量分率的分佈表徵及定義。術語「基於體積之平均直徑」在其含義上類似於基於重量之平均直徑，但熟習此項技術者將理解，包括平均粒度係由按體積計之粒度分佈，亦即其中各尺寸級別中之現有分率(相對量)經定義為如藉由例如雷射繞射所量測之體積分率的分佈表徵及定義。如本文中所用，熟習此項技術者將理解，術語「基於數量之平均直徑」包括平均粒度係由按數量計之粒度分佈，亦即其中各尺寸級別中之現有分率(相對量)經定義為如藉由例如顯微術量測之數量分率的分佈表徵及定義。本領域中熟知之其他儀器可用以量測粒度，諸如藉由例如Malvern Instruments, Ltd (Worcestershire, UK)、Sympatec GmbH (Clausthal-Zellerfeld, Germany)及Shimadzu (Kyoto, Japan)出售之設備。

【0208】 儘管當本發明之組合物經調配用於投與，例如向口腔、眼部或其他黏膜經口、局部投與，或藉由注射或輸注投與時，粒度不為(或更確切地說可能不為)關鍵的，但本發明之粉末組合物的基於體積之平均直徑(VMD)通常將在約0.2 μm ，諸如約0.5 μm (例如，約1 μm)至多約1,000 μm (例如，至多約500 μm ，諸如約400 nm或約500 nm)之範圍內，且適當粒度範圍可基於意欲包括此類組合

物之劑型加以選擇。

【0209】 然而，熟習此項技術者將理解，為了允許有效鼻內投與，粉末之基於體積之平均直徑(VMD)通常將在約5 μm 至多約300 μm 之範圍內(例如，至多約200 μm)。視所使用之施用器裝置而定，VMD可在約10 μm 至約100 μm ，諸如約20 μm 至約60 μm 之範圍內。

【0210】 用於鼻內藥物遞送之較佳粒度分佈亦可包括其中D10為高於約3 μm 且低於約75 μm 例如，至多約50 μm)，諸如大於約10 μm ，且D90在約80 μm 與約1,000 μm (例如，約500 μm)之間，諸如低於約100 μm 之彼等粒度分佈。熟習此項技術者將理解，參數『D10』(或『Dv(10)』)意謂包含低於樣本中之材料總體積的10%之粒度分佈中之尺寸(或直徑)。類似地，『D90』(或『Dv(90)』)意謂包含低於材料之90%的尺寸。

【0211】 具有在以上範圍內之粒度分佈及VMD之粉末包括整體VMD及/或發出之VMD，亦即當最初裝載至該裝置中時及/或當分別自其中排出時之粒度分佈。

【0212】 粒度可藉由標準設備來量測，諸如乾(或濕)粒度量測技術，包括可購自諸如Sympatec及Malvern之製造商的乾燥分散技術。

【0213】 較佳粒子形狀包括球狀或實質上球狀，意謂該等粒子具有小於約20，更佳低於約10，諸如低於約4，及尤其低於約2之縱橫比，及/或可在該等粒子之至少約90%中具有不超過約50%之平均值，諸如不超過約30%之該值，例如不超過約20%之該值的半徑變化(自重心至粒子表面所量測)。

【0214】 然而，粒子可為任何形狀，包括不規則形狀(例如，『葡萄乾(raisin)』形狀)、針形、圓盤形或骰型粒子。對於非球形粒子，尺寸可指示為具有例如相同重量、體積或表面積之相應球形粒子的大小。

【0215】 自經鼻施用器及/或分配器裝置發射(分配)之本發明之粉末組合

物的噴霧角應較佳低於約90°。

【0216】 當在本文中在量，例如絕對量，諸如劑量、重量、體積、尺寸、直徑、縱橫比、角度等，或在組合物或組合物之組分中之個別成分的相對量(例如，百分比)(包括濃度及比率)，時間範圍及諸如溫度、壓力、相對濕度等之參數之情形下使用詞語『約』時，應瞭解，此類變量為近似的，且因此可與本文所指定之實際數值相差 $\pm 10\%$ ，例如 $\pm 5\%$ ，且較佳 $\pm 2\%$ (例如， $\pm 1\%$)。即使此類數值首先以百分比表示，情況亦如此(例如，『約10%』可意謂約數值 $10 \pm 10\%$ ，即在9%與11%之間的任何值)。

【0217】 本發明之組合物具有以下優勢：其能夠在廣泛範圍之溫度及/或相對濕度下儲存。因此，本發明之組合物可在不影響向個體投與之活性成分之量的情況下經受低溫(例如，冰點以下)。此外，含有本發明之粉末組合物的施用器可具有以下優點：彼等組合物的物理及化學穩定性在所有(包括較高)溫度下比相關先前技術裝置(諸如EpiPen)中所含有之調配物高。

【0218】 本發明之組合物亦可具有以下優點：其與先前技術組合物(例如包含腎上腺素之組合物)相比提供較高生物可用性之活性成分。本發明之組合物可提供此比此類先前技術及/或可商購的組合物更高的生物可用性以及更快速的吸收，其將可能引起更快速的起效，且因此滿足顯著的醫療需求。

【0219】 本文所描述之施用器、組合物、醫藥調配物、用途及方法亦可具有如下優點：在治療其中相關活性成分已知的病狀中，對於第一有反應者、醫師及/或患者而言，其可能比先前技術中已知之類似調配物或方法(治療)更方便、更有效、毒性更低、活性範圍更廣、效力更強、產生的副作用更小、患者間差異性更低，或與先前技術中已知之類似調配物或方法(治療)相比其可能具有其他有用的藥理學特性，不論藉由經黏膜(諸如鼻內投與)抑或以其他方式用於治療前述病狀。

【圖式簡單說明】

【0220】 無

【實施方式】

【0221】 參考附圖，藉由以下實例說明本發明，但絕不限制本發明，其中圖1至圖7表示可用於分配粉末組合物之致動器裝置的圖式，且圖8顯示經過治療的腎上腺激素血漿濃度與時間(線性標度；算術平均值)的比較，如在I期臨床研究中所獲得。

比較實例1**噴霧乾燥之腎上腺激素(腎上腺素)調配物**

【0222】 將酒石酸氫腎上腺素(0.729 g；Fisher Scientific，Sweden)以及 α -D-乳糖單水合物(0.500 g；DFE Pharma, Germany)、麥芽糊精(Glucidex IT 12 DE；1.247 g；Roquette，France)及蔗糖單月桂酸酯D-1216 (0.025 g；Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation，Japan)分配(總共2.50 g)至玻璃燒瓶中，且藉由在室溫下攪拌溶解於MQ-水(47.50 g)中。

【0223】 將所得混合物進料至配備有在25 kHz下操作之超音波式噴嘴的噴霧乾燥器(ProCepT，Belgium)中。噴霧乾燥器之進料速率設定為3.0 g/分鐘，入口溫度設定為180°C，氣體流速設定為300 L/min且旋風氣體設定為1.5巴。

【0224】 所得噴霧乾燥粉末收集為精細、乾燥且自由流動的粉末，其中標稱劑量為25 mg粉末中之4 mg腎上腺素游離鹼。

【0225】 藉由乾粉雷射繞射分析粉末之粒度分佈(PSD)。在使用Mastersizer 3000雷射繞射感測器設定尺寸之前，用Aero S乾燥分散單元(使用0.5巴之壓縮空氣)分散該樣本(兩種設備均屬Malvern Panalytical，UK)，如下表1中所

示。

表1

Dv(10) (µm)	12.9
Dv(50) (µm)	23.9
Dv(90) (µm)	42.0

【0226】 腎上腺素調配物之PSD完全在適用於經鼻投與之分佈內。

【0227】 噴霧乾燥之腎上腺素調配物之含量測定(assay)及純度藉由HPLC/UV分析確定。含量測定為99.7%，且總相關物質(亦即雜質及降解產物)之百分比(RS%)低於0.29%。

比較實例2

經噴霧乾燥粉末之化學穩定性

【0228】 將來自以上比較實例1之105 mg與115 mg之間的量之噴霧乾燥之粉末分配至用螺旋蓋封閉之1.5 mL玻璃瓶中。將兩個小瓶置放於40°C及75%相對濕度(40/75)下之環境試驗箱(climate cabinet)內部且將兩個小瓶置放於25°C及60%相對濕度(25/60)下之環境試驗箱內部。對於各種儲存條件，將一個小瓶照原樣放入試驗箱中，且將一個小瓶進一步封裝於熱密封之鋁藥囊中。

【0229】 下表2中概括針對不同組合物及包裝在至多18個月之後的原料藥之化學穩定性，其中雜質及降解產物之總量表示為RS%，其中NA表示『未分析』。

表2

試驗	僅小瓶(RS%)				
	初始量	1 個月	3 個月	6 個月	18 個月
40/75	0.29	2.27	8.22	25.27	41.50
25/60	0.29	NA	0.38	0.63	0.95
試驗	鋁藥囊(RS%)				
	初始量	1 個月	3 個月	6 個月	18 個月
40/75	0.29	1.55	4.23	12.49	27.92
25/60	0.29	NA	0.37	0.87	2.42

比較實例3

在經鼻及肌肉內投與腎上腺素之後犬中之藥物動力學研究

【0230】 該研究之目的在於獲得且評估在經鼻投與比較實例1之組合物後

第 46 頁，共 65 頁(發明說明書)

且在肌肉內投與呈水溶液之腎上腺素後的基本藥物動力學概況。

【0231】 在年齡為約15-18個月的六隻米格魯犬(Beagle dog) (三隻雄性及三隻雌性)中進行該研究。在交叉給藥方案中對此等犬進行給藥，以補償潛在的順序影響。始終在上午進行給藥，且犬已禁食隔夜(最少8小時)。隨意提供水，且在投與之後4小時餵食。

【0232】 每隻犬以4 mg/動物之劑量經鼻給予(IN 4 mg)比較實例1之組合物，且以0.3 mg/動物之劑量給予(IM 0.3 mg)呈水溶液形式之腎上腺素(1 mg/mL)。比較實例1之組合物係藉由來自Aptar Pharma, France (UDS Monopowder)之特定鼻內裝置經鼻內投與。

【0233】 將腎上腺素之水溶液經肌肉內投與至左後腿肌肉組織(股四頭肌)中。每次投與之間的清洗期(清除期)為48小時。

【0234】 該研究之活體內部分係遵照用於實驗及其他科學目的之歐洲保護脊椎動物條約(European Convention for the Protection of Vertebrate Animals)(ETS第123號)進行。

【0235】 在習知無菌條件下在指定時間點時藉由靜脈穿刺術收集來自所有犬之前臂頭靜脈(v. cephalica antebrachic)或小隱靜脈(v. saphena)之血液樣本。將1 mL體積收集於含有K₃EDTA之塑膠Vacuette®導管中。將血液樣本保持在冰上，之後在+4°C下在3500 rpm下離心10 min。

【0236】 提取血漿且轉移至含有焦亞硫酸鈉作為抗氧化劑之預先標記之冷凍小瓶，且儲存於-80°C下，之後送至生物分析。預定之取樣時間點為在投與之後-5 (給藥前)、2.5、5、10、15、20、30、45、60及90分鐘。

【0237】 將冷凍血漿樣本轉移至Recipharm OT, Uppsala, Sweden用於生物分析。腎上腺素之血漿濃度係藉由使用腎上腺素-D6作為氘化內標，使用能夠量測在0.05至100 ng/mL之範圍內之犬血漿中之腎上腺素濃度的HPLC-MS-MS分

析來測定。使用具有TCA之蛋白質沈澱物自樣本血漿中提取分析物。在離心之後，使用上清液進行分析。

【0238】 藉由以下分析所有樣本：首先使用Acquity HSS T3管柱(2.1mm*100mm, 1.7 μm)分離分析物，且隨後使用正電噴霧電離及多反應監測(MRM)偵測分析物。在0.05至100 ng/ml之範圍內進行定量。

【0239】 藉由使用Phoenix WinNonlin (v8.0)之非室體分析計算藥物動力學參數，且呈現於下表3中，其中AUC_{last}為血漿濃度相較於直至最後一次取樣點之時間的曲線下面積；C_{max}為在投與之後的最高可量測濃度，且t_{max}為達到最高可量測濃度之時間。表3中呈現之值為N=6之平均值。

表3

	AUC _{last} (min*μg/L)	C _{max} (μg/L)	t _{max} (min)
比較實例 1 4 mg 經鼻投與	143.28	10.76	10.83
水溶液 0.3 mg 經肌肉內投與	72.15	1.83	34.58

比較實例4

由在空氣中噴霧乾燥產生之腎上腺激素(腎上腺素)調配物

【0240】 藉由以上比較實例1中所描述之通用程序，對包含乾物質組合物的八種水溶液(各50 g；分別為調配物A至I)進行噴霧乾燥，以產生精細、乾燥及自由流動的粉末，其中標稱劑量為25 mg粉末中之1.0 mg腎上腺素游離鹼，該等乾物質組合物各自具有0.364 g酒石酸氫腎上腺素，且具有各別量之賦形劑乳糖單水合物、麥芽糊精(Glucidex IT 12 DE)、HPMC (經丙基甲基纖維素K3)、蔗糖單月桂酸酯(D-1216)、偏亞硫酸氫鈉(Merck Chemical & Lifescience AB, Sweden)及/或EDTA二鈉(Titriplex® III; Merck Chemical & Lifescience AB, Sweden)，如下表4中以公克為單位所示。

表4

調配物	乳糖	麥芽糊精	HPMC	蔗糖單月桂酸酯	偏亞硫酸氫鈉	EDTA
A	1.000	3.486	0	0.150	0	0
B	1.000	2.615	0.872	0.150	0	0
C	1.000	3.446	0	0.150	0.040	0
D	2.000	2.486	0	0.150	0	0
E	2.000	1.865	0.622	0.150	0	0
F	1.000	3.137	0.349	0.150	0	0
G	1.000	3.101	0.345	0.150	0.040	0
H	2.000	2.237	0.249	0.150	0	0
I	1.000	3.466	0	0.150	0	0.020

【0241】 所得粉末之PSD係如比較實例1中所描述來測定且顯示於下表5中，且同樣完全在適用於經鼻投與之分佈內。

表5

調配物	Dv(10) (µm)	Dv(50) (µm)	Dv(90) (µm)
A	16.8	35.8	66.8
B	23.7	43.0	73.7
C	16.1	36.6	69.0
D	16.6	33.2	61.4
E	NA		
F	20.5	42.2	73.9
G	18.9	38.2	68.9
H	NA		
I	15.9	34.6	65.4

【0242】 藉由HPLC/UV分析所測定，初始含量測定及純度(表示為RS%)呈現於下表6中。

表6

調配物	含量測定(%)	RS%
A	105.1	0.23
B	105.9	0.21
C	101.7	0.25
D	104.5	0.25
E	100.6	0.32
F	101.1	0.16
G	101.6	0.23
H	101.9	0.29
I	101.5	0.23

【0243】 藉由將含有不同腎上腺素調配物之小瓶連同4Å分子篩乾燥劑一起封裝於熱密封之鋁藥囊中，且將其儲存於40/75下之環境試驗箱中進行基本上

如以上比較實例2中所描述之化學穩定性實驗。

【0244】 下表7中概括針對不同組合物在至多12個月之後之化學穩定性，其中雜質及降解產物之總量表示為RS%。

表7

調配物	鋁藥囊(RS%)				
	初始量	1 個月	3 個月	6 個月	12 個月
A	0.23	0.06	0.23	0.47	0.42
B	0.21	0.08	0.30	0.59	1.78
C	0.25	0.40	0.52	0.75	1.10
D	0.25	0.09	0.37	0.71	1.67
E	0.32	0.41	0.59	0.86	1.06
F	0.16	0.06	0.21	0.53	1.51
G	0.23	0.32	0.45	0.70	1.02
H	0.29	0.36	0.51	0.75	0.98
I	0.24	0.05	0.33	0.49	1.26

【0245】 所觀測到之易於降解之腎上腺素之RS%的變化顯示，當如上述調配時，藥物物質之化學穩定性出人意料地好。

比較實例5

由在氮氣下噴霧乾燥產生之腎上腺素(腎上腺素)調配物

【0246】 藉由以上比較實例1中所描述之通用程序，除了使用氮氣作為乾燥的氣體而非使用空氣之外，對包含乾物質組合物的五種水溶液(各50 g；分別為調配物J至N)進行噴霧乾燥，以產生精細、乾燥及自由流動的粉末，其中標稱劑量為25 mg粉末中之1.0 mg腎上腺素游離鹼，該等乾物質組合物各自具有0.218 g酒石酸氫腎上腺素，且具有各別量之賦形劑乳糖單水合物、麥芽糊精(Glucidex IT 12 DE)、HPMC (羥丙基甲基纖維素K3)、蔗糖單月桂酸酯(D-1216)及/或偏亞硫酸氫鈉，如下表8中以公克為單位所示。

表8

調配物	乳糖	麥芽糊精	HPMC	蔗糖單月桂酸酯	偏亞硫酸氫鈉
J	0.600	2.092	0	0.090	0
K	0.600	1.569	0.523	0.090	0
L	0.600	2.068	0	0.090	0.024
M	1.200	1.492	0	0.090	0
N	1.200	1.119	0.373	0.090	0

【0247】 藉由HPLC/UV分析所測定，初始含量測定及純度(表示為RS%)呈現於下表9中。

表9

實例	含量測定(%)	RS%
J	103.1	0.05
K	102.8	0.06
L	103.6	0.14
M	101.0	0.09
N	101.2	0.10

【0248】 藉由將含有不同腎上腺素調配物之小瓶連同4Å分子篩乾燥劑一起封裝於熱密封之鋁藥囊中，且將其儲存於40/75下之環境試驗箱中進行基本上如以上比較實例2中所描述之化學穩定性實驗。

【0249】 下表10中概括針對不同組合物在至多12個月之後的化學穩定性，其中雜質及降解產物之總量表示為RS%。

表10

實例	RS%				
	初始量	1 個月	3 個月	6 個月	12 個月
J	0.22	0.27	0.45	0.77	1.07
K	0.28	0.32	0.46	0.91	1.07
L	0.39	0.44	0.58	0.89	1.21
M	0.37	0.50	0.57	0.80	0.95
N	0.39	0.40	0.50	0.75	0.82

實例1

評估不同雙醣及麥芽糊精

【0250】 藉由以上比較實例1中所描述之通用程序，對包含乾物質組合物的九種水溶液(各50 g；分別為調配物O至W)進行噴霧乾燥，產生精細、乾燥及自由流動的粉末，其中標稱劑量為25 mg粉末中之1.0 mg腎上腺素游離鹼，該等乾物質組合物各自具有0.364 g酒石酸氫腎上腺素(Transo Pharm, Taiwan)，且具有各別量之雙醣(乳糖單水合物(LT)、海藻糖(TH; Sigma-Aldrich (Merck), Sweden)、蔗糖(SU)及麥芽糖(MT)(二者均屬Merck, Germany)、麥芽糊精(Glucidex IT 6DE、Glucidex IT 12 DE或Glucidex IT 19 DE；全部均屬Roquette, France)及蔗糖單月

桂酯(D-1216；SM)，如下表11以公克為單位所示。

表11

調配物	LT	TH	SU	MT	IT 6	IT 12	IT 19	SM
O	0	1.106	0	0	0	3.431	0	0.152
P	0	0	1.076	0	0	3.411	0	0.154
Q	0	0	0	1.051	0	3.436	0	0.154
R	1.053	0	0	0	3.421	0	0	0.158
S	1.055	0	0	0	0	0	3.423	0.152
T	0	2.214	0	0	0	2.384	0	0.153
U	0	2.215	0	0	0	0	2.381	0.151
V	0.527	0	0	0	0	0	3.950	0.152
W	0	1.105	0	0	0	0	3.423	0.151

【0251】 藉由將含有不同腎上腺素調配物之小瓶連同4Å分子篩乾燥劑一起封裝於熱密封之鋁藥囊中，且將其於環境RH下在習知烘箱中儲存於40/75及50°C之環境試驗箱中進行基本上如以上比較實例2中所描述之化學穩定性實驗。

【0252】 下表12中概括針對不同組合物在至多1個月(40/70)及至多4週(50°C)之後的化學穩定性，其中雜質及降解產物之總量表示為RS%。

表12

調配物	初始量	40/75				50°C
		1 個月	3 個月	6 個月	12 個月	4 週
O	0.02	0.06	0.31	0.58	0.91	0.23
P	0.02	0.06	0.31	0.56	0.79	0.26
Q	0.07	0.15	0.44	0.72	1.03	0.40
R	0.15	0.26	0.49	0.80	1.16	0.59
S	0.14	0.21	0.46	0.80	1.09	0.52
T	0.04	0.05	0.19	0.56	0.97	0.22
U	0.04	0.06	0.26	0.55	0.99	0.22
V	0.10	0.11	0.46	0.80	1.31	0.43
W	0.03	0.03	0.29	0.62	1.13	0.26

實例2

儲存穩定性

【0253】 在到達分析實驗室時剩餘大約9至12個月的可商購的EpiPen (Meda Pharma GmbH & Co. KG, Germany)係購自藥房。

【0254】 基本上如比較實例2中所描述，將EpiPen儲存於40/75之環境試驗箱中來進行化學穩定性實驗。下表13中概括針對不同組合物在至多3個月之後的

化學穩定性，其中雜質及降解產物之總量表示為RS%。

表13

批次	初始量	3 個月	6 個月	12 個月
Epipen	6.95	16.7	25.6	31.5
Epipen Jr	9.35	18.4	29.8	34.6

【0255】 在單獨實驗中，將三個Epipen自體注射器(一個呈其原始包裝(對照)，一個外盒已被移除(原始)，且一個被剝離塑膠保護性包裝，僅留下含有產物之玻璃注射器(僅注射器))置放於燈箱中且暴露於120萬勒克司之UV光持續18小時。調配物S (參見以上實例1)及調配物W¹ (其具有與上述實例1中之調配物W相同的組成，但以較大規模製備)亦經歷相同的直射光暴露。下表14中概括針對不同組合物之化學穩定性，其中雜質及降解產物之總量表示為RS%。

表14

批次	初始量	18 小時
Epipen (僅注射器)	2.90	3.51
Epipen (原始)	2.90	3.82
Epipen (對照)	2.90	3.68
調配物 S	0.14	0.21
調配物 W ¹	0.12	0.14

【0256】 亦在於40/75下儲存至多6個月之後，根據標準的基於USP之方法，藉由對掌性HPLC測定樣本(Epipen，來自以上比較實例4之調配物A及調配物W¹ (參見上文))之鏡像異構純度。

【0257】 下表15中概括針對不同組合物的鏡像異構穩定性(表示為S-腎上腺素%)。

表15

批次	初始量	1 個月	3 個月	6 個月	12 個月
Epipen	1.06	ND	2.31	ND	24.32
調配物 A	2.5**	ND	ND	2.58	2.52
調配物 W ¹	0.21	0.30	0.45	0.61	0.73

**腎上腺素原料中之S-腎上腺素%

實例3

使用海藻糖及不同麥芽糊精評估不同劑量之腎上腺素

【0258】 藉由以上比較實例1中所描述之通用程序，對包含乾物質組合物的四種水溶液(各50 g；分別為調配物X至AA)進行噴霧乾燥，產生精細、乾燥及自由流動的粉末，其中標稱劑量為25 mg粉末中之1.0 mg或3.0 mg腎上腺素游離鹼，該等乾物質組合物各自具有各別量之酒石酸氫腎上腺素(Transo Pharm，Taiwan)、海藻糖、麥芽糊精(Glucidex IT 12 DE或Glucidex IT 19 DE)及蔗糖單月桂酯(D-1216)，如下表16中以公克為單位所示。

表16

調配物	酒石酸氫腎上腺素	TH	IT 12	IT 19	蔗糖單月桂酸酯
X	0.368	3.315	1.340	0	0.151
Y	1.091	1.103	0	2.661	0.150
Z	1.113	2.227	1.640	0	0.153
AA	1.090	2.210	0	1.628	0.151

【0259】 藉由將含有不同腎上腺素調配物之小瓶連同4Å分子篩乾燥劑一起封裝於熱密封之鋁藥囊中，且將其儲存於40/75下之環境試驗箱中進行基本上如以上比較實例2中所描述之化學穩定性實驗。

【0260】 下表17中概括在至多1個月之後針對不同組合物之化學穩定性，其中雜質及降解產物之總量表示為RS%。

表17

調配物	初始量	1 個月	6 個月
X	0.02	0.15	0.52
Y	0.03	0.31	0.92
Z	0.03	0.25	1.12
AA	0.02	0.30	0.98

【0261】 除非使用清除溶液之40%雙醣，否則會發現以上比較實例4及5中所揭示之所有調配物及包括以上實例1及3中DE低於15 (例如6或12)的麥芽糊精的調配物用肉眼觀測係略渾濁的。

【0262】 藉由肉眼觀測，發現其中DE大於15 (例如19)的麥芽糊精的以上實例1及3中所揭示之所有調配物不渾濁。

實例4

最低可量測之T_g值

【0263】 將約6 mg與9 mg之間的下表18中鑑別之各種調配物樣本稱重至個別差示掃描熱量測定(DSC)坩堝中，且使其在空心小瓶中在如下RH條件下達到平衡：0%、11%、22%、33%及43%。

【0264】 對於0% RH條件，使用具有矽膠/分子篩之乾燥劑。對於其他四種RH條件，飽和鹽水溶液如下用作恆濕器：11% RH - LiCl；22% RH - CH₃COOK；33% RH - MgCl₂；43% RH - K₂CO₃。

【0265】 隨後用蓋密封各樣本，且使用經調節DSC進行分析以測定表觀玻璃轉化溫度(T_g)。

【0266】 使用Netzsch DSC 204F1儀器進行DSC。使用氣密密封安瓿或衝壓蓋(0% RH)測定所研究調配物中之每一者的玻璃轉化溫度(T_g值)。氣密蓋經調整且壓接至氣密鍋上以將所有樣本與飽和鹽水溶液一起儲存。

【0267】 對於0% RH條件，習知DSC鍋與蓋一起使用，其中藉由儀器在蓋中衝壓0.3 mm孔。進行此操作以促成在實驗期間的極佳乾燥條件，其中樣本由儀器中之氮氣包圍且有可能吸收允許在加熱階段期間釋放之濕氣。

【0268】 對於其餘樣本，DSC蓋在整個DSC運行中為氣密的。因為量杯中樣本周圍的氣體空間極小，所以平衡時氣相中存在的水量受到嚴格限制，且實驗時間極短，可假設在整個實驗中平衡水均保持在樣本中，儘管所有T_g值之溫度在低溫範圍下升高。

【0269】 使用具有5 K/min之平均加熱速率、20秒之調節期及±0.5 K之幅度的經調節溫度概況分析各樣本。起始時之最低溫度為0°C，且最高溫度為200°C。在加熱之前將溫度保持在0°C持續15分鐘。

【0270】 分析根據以上實例1及2製備之調配物且T_g量測值呈現於下表18

中。

表18

調配物	T _g (°C)				
	0% RH	11% RH	22% RH	33% RH	43% RH
O	87	64	58	54	48
T	89	70	59	47	42
U	87	65	57	46	36
V	87	74	67	56	49
W	88	71	56	51	46
X	82	60	52	43	31
Y	80	61	50	45	36
Z	74	60	49	43	33
AA	77	66	49	40	30

【0271】 作為比較，根據以上比較實例4製備之調配物D顯示在78°C之0% RH下、在64°C之11% TH下及在59°C之33% RH下的T_g。

【0272】 以上所有值被視為可接受的。

實例5

經鼻內投與之腎上腺激素-藥物動力學研究(健康志願者)

【0273】 基本上如以上比較實例1中所描述且用不同量之海藻糖及麥芽糊精來製造四種1 mg腎上腺激素鼻用粉末調配物(調配物1至4)(不同之處在於噴霧乾燥器之進料速率設定為4.0 g/min)，如下表19中所示。

表19

調配物	1 (毫克/劑量)	2 (毫克/劑量)	3 (毫克/劑量)	4 (毫克/劑量)
酒石酸腎上腺 激素	1.82 ¹	1.82 ¹	1.82 ¹	1.82 ¹
海藻糖	5.00	10.00	14.00	18.75
蔗糖月桂酸酯	0.75	0.75	0.75	0.75
麥芽糊精	16.43	11.43	7.43	2.68
工藝用水	1.00	1.00	1.00	1.00
總重量	25	25	25	25

¹對應於1.00 mg腎上腺激素游離鹼。

【0274】 進行I期臨床研究的主要目標是測定四種腎上腺激素鼻用粉末相對於參考市售產EpiPen®之生物可用性。(『Ref』；肌肉內注射0.3 mg腎上腺素；

Meda AB, Solna, Sweden)。

【0275】 次要目標為：表徵額外PK參數；比較對治療之間的收縮/舒張血壓(SBP/DBP)、平均動脈血壓(MAP)及心率(HR)之藥效動力學(PD)作用；以及評估試驗用調配物之安全性及耐受性。

【0276】 該研究為隨機化順序、單中心、開放標籤、5期交叉研究，用以評估4種粉末調配物與腎上腺激素肌肉內注射劑在健康個體之對比性生物可用性。各個體根據由24小時清除期分隔的預設隨機分組時程中的順序接受調配物1至4中之每一者以及Ref。

【0277】 在即將投與相關試驗用藥品(IMP)或Ref (若使用)之第一劑量之前，將個體隨機分組。使用電腦產生之隨機分組時程將個體編號分配給10個治療序列中之1個。

【0278】 在給藥之前長達28天篩選約65名個體以納入研究中。在IMP投與之前的傍晚(第-1天)，將40名符合條件的個體(健康男性個體及未孕、非哺乳期、18歲與55歲之間的身體質量指數在 18.5 kg/m^2 與 30.0 kg/m^2 之間的女性個體)送入臨床中心，且留在該場地直至在最終給藥後24小時(在接受所有5次治療之後)出院為止。

【0279】 藉由來自Aptar Pharma, France (UDS Monopowder)之特定鼻內裝置經鼻內投與調配物1至4。個體在第1天、第2天、第3天、第4天及第5天上午接受IMP或Ref，其中個體之間的適當間隔係基於邏輯要求(大約10分鐘)。在各給藥日向不同鼻孔投與IMP。在最終劑量後3至5天將進行電話回訪以確保個體持續健康。

【0280】 在入選的40名個體中，37至39名個體接受所有IMP及Ref。出於分析目的，安全性群體、安全性分析資料集及PK群體中包括37至39名個體。

【0281】 使用非室體分析方法分析腎上腺激素之血漿濃度以獲得如下文

所述的PK參數之評估值：

參數	定義
AUC(t)	自時間 0 至最後一次可量測濃度之曲線下面積
AUC(inf)	自時間 0 外推至無窮大之曲線下面積
AUC(0-10)	自時間 0 至 10 min 之曲線下面積
AUC(0-20)	自時間 0 至 20 min 之曲線下面積
AUC(0-30)	自時間 0 至 30 min 之曲線下面積
AUC(0-45)	自時間 0 至 45 min 之曲線下面積
AUC(0-60)	自時間 0 至 60 min 之曲線下面積
Cmax	最大觀測濃度
T(100 pg/mL)	達到 100 pg/mL 之濃度的時間
T(200 pg/mL)	達到 200 pg/mL 之濃度的時間
T(>100 pg/mL)	高於 100 pg/mL 之濃度的時間
T(>200 pg/mL)	高於 200 pg/mL 之濃度的時間
T-	最大觀測濃度之時間
T1/2	表觀消除半衰期

【0282】 以下參數用於分析PD作用。

參數	定義
AUECt (mmHg*h (針對 BP), 心跳 (針對 HR))	自時間 0 至最後一次可量測濃度之效應曲線下面積
AUEC20	自時間 0 至 20 min 之效應曲線下面積
AUEC45	自時間 0 至 45 min 之效應曲線下面積
AUEC90	自時間 0 至 90 min 之效應曲線下面積
E _{max}	最大觀測效應(mmHg/bpm)
T _{max} (min)	達到最大觀測效應之時間

【0283】 安全性參數之評估包含對不良事件(AE)、局部耐受性、實驗室評估、生命體徵、心電圖(ECG)及體檢結果之分析。

【0284】 使用標準方法比較對數變換之暴露參數(AUC及C_{max})以評估相對生物可用性。針對各參數擬合單一混合效應模型以獲得所關注之所有治療比較之幾何平均比率(GR)及對應信賴區間(CI)之估計值。模型包括所接受之實際治療項、研究日(亦即時期)及按固定效應擬合的規劃順序，以及按隨機效應擬合之順序內之個體。所呈現的結果經逆變換為線性標度。以下比較為所關注的：

- 測定相較於針對AUC(0-t)、AUC(0-inf)及C_{max}之Ref: IMP:Ref GMR的相對生物可用性

● 測定相較於針對AUC(0-10)、AUC(0-20)、AUC(0-30)、AUC(0-45)及AUC(0-60 min)之Ref: IMP:Ref GMR的部分AUC:s

【0285】 對於PD參數，使用算術平均值差值及對應90%信賴區間進行比較。

結果

【0286】 經過治療(線性標度)的算術平均腎上腺激素血漿濃度與時間的比較顯示於圖8中。經過治療(半對數標度)之幾何平均腎上腺激素血漿濃度與時間的比較描述於下表20中。

表20

參數	調配物				Ref
	1	2	3	4	
N	37	38	39	39	37
AUC(t) (pg*h/mL) ^a	388 (59.3)	480 (68.7)	478 (62.1)	459 (67.1)	308 (47)
AUC(0-20) (pg*h/mL) (%) ^a	38.4 (133)	40.6 (143)	56.7 (97.1)	56.6 (110) [n=18]	47.3 (74)
Cmax (pg/mL) ^a	269 (82.4)	305 (98.1)	377 (73.0)	361 (99.6)	325 (55.8)
T(100 pg/mL) (min) ^a	7.08 (94.33) n=35	5.65 (102.72) n=36	5 (75.9) n=38	5.53 (67.85) n=38	2.15 (151.96) n=36
T(>100 pg/mL) (min) ^b	87.13 (0-296.63)	138.27 (0-287.58)	123.47 (0-285.19)	120.4 (0-357.86)	73.58 (0-209.91)
T(200 pg/mL) (min) ^a	8.74 (85.79) n=26	8.84 (113.37) n=29	7.35 (94.97) n=33	8.2 (71.16) n=35	3.9 (168.47) n=30
T(>200 pg/mL) (min) ^b	18.69 (0-105.53)	48.52 (0-189.18)	44.28 (0-140.72)	35.82 (0-159.08)	18.29 (0-242.75)
Tmax (min) ^a	21.1 (99.2)	24.3 (84)	21.4 (103)	20.5 (76.6)	10.5 (202)

N=資料集中之個體數目；n=觀測下之個體數目。

^a幾何平均值(幾何CV%)；^b中值(範圍)

【0287】 相對生物可用性(GMR，90% CI)之分析顯示於下表21中。

表21

比較	AUC(0-t) (%)	Cmax (%)
1:Ref	129.72 (108.6,154.95)	84.91 (66.22,108.87)
2:Ref	161.47 (135.42,192.54)	97.60 (76.21,125.01)
3:Ref	157.29 (132.07,187.32)	117.38 (91.79,150.1)
4:Ref	148.98 (125.21,177.26)	112.08 (87.7,143.24)

【0288】 與Ref相比，所有IMP調配物顯示腎上腺激素之更高的總體血漿暴露及類似或更高的峰值血漿暴露。

【0289】 下表22顯示經治療之腎上腺激素部分AUC (作為幾何平均值；幾何CV%)之描述性統計數據。表23顯示與Ref (GMR，90% CI)相比，調配物1至4之部分AUC。

表22

參數	調配物				Ref
	1	2	3	4	
AUC(0-10 min) (pg.h/mL)	10.1 (154)	-	15.2 (194)	15.3 (112)	22.5 (96.6)
AUC(0-20 min) (pg.h/mL)	38.4 (133)	40.6 (143)	56.7 (97.1)	56.6 (110)	47.3 (74)
AUC(0-30 min) (pg.h/mL)	67.1 (115)	75.9 (122)	96.6 (84.7)	93.6 (109)	75.3 (66.6)
AUC(0-45 min) (pg.h/mL)	111 (92.4)	130 (113)	149 (76.6)	145 (102)	116 (61.8)
AUC(0-60 min) (pg.h/mL)	146 (84.6)	178 (105)	196 (70.3)	191 (96.8)	149 (59.1)

表23

比較	AUC(0-10) (%)	AUC(0-20) (%)	AUC(0-30) (%)	AUC(0-45) (%)	AUC(0-60) (%)
1:Ref	45.77 (32.21, 65.04)	82.9 (61.20, 112.28)	91.35 (69.09, 120.79)	98.17 (76.22, 126.45)	102.38 (80.44, 130.32)
2:Ref	53.03 (37.31, 75.38)	88.83 (65.68, 120.15)	104.62 (79.22, 138.17)	117.37 (91.21, 151.03)	126.19 (99.40, 160.20)
3:Ref	66.55 (47.02, 94.18)	119.67 (88.64, 161.55)	128.84 (97.73, 169.85)	130.21 (101.35, 167.28)	134.88 (106.41, 170.96)
4:Ref	68.19 (48.21, 96.44)	119.85 (88.84, 161.68)	125.14 (95.00, 164.85)	125.98 (98.14, 161.70)	129.58 (102.32, 164.10)

【0290】 所有IMP調配物在給藥之後前20分鐘之後顯示與Ref類似或更高的腎上腺激素血漿暴露量。

【0291】 所有IMP調配物及Ref對收縮血壓(表24)及舒張血壓(表25)之影響顯示如下。

表24

參數	調配物				Ref
	1	2	3	4	
E _{max}	18.4 (8.36)	19.1 (10.5)	18.4 (10.6)	20.7 (8.72)	11.2 (6.61)
T _{max}	25 (1, 361)	20 (1, 241)	25 (1, 360)	30 (4, 362)	6 (1, 240)
E _{min}	-4.28 (6.81)	-3.81 (5.68)	-4.74 (6.79)	-5.44 (6.61)	-8.37 (6.05)
T _{min}	90 (1, 360)	150 (1, 360)	150 (1, 362)	238 (1, 361)	90 (1, 360)
AUEC _{20min}	2.95 (2.65)	2.8 (2.93)	3.07 (3.2)	3.08 (2.8)	0.62 (1.57)
AUEC _{45min}	7.4 (5.17)	7.08 (6.18)	6.98 (6.15)	7.42 (5.83)	1.13 (3.47)
AUEC _{90min}	13.82 (9.37)	12.52 (10.57)	12.37 (10.03)	13.92 (9.63)	1.1 (6.98)
AUEC _t	27 (36.17)	23 (32.33)	25.67 (31.33)	27.17 (39.83)	-6.35 (37.17)

表25

參數	調配物				Ref
	1	2	3	4	
E _{max}	13.6 (8.82)	12.4 (7.78)	11.4 (8.03)	12.1 (9.2)	5.78 (3.97)
T _{max}	25 (1, 361)	15 (1, 360)	10 (1, 362)	12 (1, 360)	20 (1, 360)
E _{min}	-4.81 (4.49)	-4.81 (4.77)	-4.7 (4.77)	-5.76 (5.09)	-8.75 (5.62)
T _{min}	40 (1, 361)	60 (1, 360)	60 (1, 362)	90 (6, 360)	17.5 (2, 360)
AUEC _{20min}	1.41 (2.08)	1.1 (1.9)	1.11 (1.8)	1.11 (1.9)	-0.77 (1.11)
AUEC _{45min}	3.27 (4.37)	2.23 (4.35)	2.22 (3.93)	2.4 (4.12)	-1.95 (2.38)
AUEC _{90min}	5.97 (8.57)	3.62 (8.58)	3.63 (7.13)	4.58 (8.35)	-3.88 (4.77)
AUEC _t	14.78 (27.67)	9.93 (27)	10.27 (26.83)	7.23 (29.33)	-9.65 (22.17)

【0292】 所有IMP調配物及參考物對平均動脈血壓之影響分別顯示於下表26中且對心率之影響顯示下表27中。

表26

參數	調配物				Ref
	1	2	3	4	
E _{max}	13.8 (7.72)	12.6 (8.02)	12.2 (8.12)	13.4 (8.46)	6.2 (4.74)
T _{max}	15 (1, 361)	20 (1, 245)	20 (1, 365)	15 (1, 362)	7 (1, 360)
E _{min}	-3.54 (4.54)	-3.09 (4.01)	-3.50 (4.65)	-4.40 (4.9)	-7.18 (4.92)
T _{min}	60 (1, 361)	90 (2, 360)	90 (1, 362)	150 (1, 360)	55 (2, 360)
AUEC _{20min}	1.92 (2.12)	1.67 (2.08)	1.77 (2.15)	1.77 (2.00)	-0.31 (1.11)
AUEC _{45min}	4.65 (4.33)	3.85 (4.62)	3.8 (4.42)	4.07 (4.35)	-0.92 (2.45)
AUEC _{90min}	8.58 (8.37)	6.58 (8.53)	6.53 (7.45)	7.7 (8.28)	-2.22 (4.85)
AUEC _t	18.83 (27.33)	14.28 (25.67)	15.4 (25.00)	13.85 (30.00)	-8.55 (25.00)

表27

參數	調配物				Ref
	1	2	3	4	
<u>E_{max}</u>	<u>15.7</u> (5.71)	<u>15.9</u> (6.93)	<u>16.8</u> (9.09)	<u>19.1</u> (8.44)	<u>14.9</u> (6.02)
<u>T_{max}</u>	<u>10</u> (1, 240)	<u>12</u> (1, 240)	<u>12</u> (4, 360)	<u>12</u> (1, 360)	<u>8</u> (1, 360)
<u>E_{min}</u>	<u>-4.64</u> (5.05)	<u>-5.87</u> (4.17)	<u>-5.13</u> (4.1)	<u>-4.51</u> (4.97)	<u>-6.68</u> (3.97)
<u>T_{min}</u>	<u>150</u> (1, 361)	<u>150</u> (1, 361)	<u>150</u> (1, 362)	<u>90</u> (1, 360)	<u>150</u> (1, 361)
<u>AUEC_{20min}</u>	<u>2.25</u> (1.72)	<u>2.1</u> (1.62)	<u>2.27</u> (1.95)	<u>2.73</u> (1.97)	<u>1.43</u> (1.22)
<u>AUEC_{45min}</u>	<u>4.58</u> (3.70)	<u>4.08</u> (3.85)	<u>4.73</u> (4.35)	<u>5.52</u> (4.72)	<u>2.98</u> (2.92)
<u>AUEC_{90min}</u>	<u>7.87</u> (7.80)	<u>7.10</u> (7.17)	<u>8.42</u> (9.02)	<u>9.85</u> (9.55)	<u>4.47</u> (6.13)
<u>AUEC_t</u>	<u>16.22</u> (29.5)	<u>7.00</u> (20.83)	<u>15.17</u> (28.83)	<u>19.5</u> (30.17)	<u>-1.54</u> (26.0)

【0293】 表28至31展示與參考物相比的調配物1至4之PD參數(算術平均值差異，90% CI)。表28顯示收縮血壓(SBP)之比較，表29表示舒張血壓(DBP)之比較，表30表示平均動脈血壓(MAP)之比較，且表31表示心率(HR)之比較。

表28

比較	AUEC _t	AUEC ₂₀	AUEC ₄₅	AUEC ₉₀	E _{max}	E _{min}
1:Ref	33.60 (22.26, 44.95)	2.39 (1.54, 3.24)	6.40 (4.63, 8.17)	12.91 (9.81, 16.01)	7.43 (4.38, 10.48)	4.16 (2.09, 6.23)
2:Ref	29.99 (18.76, 41.22)	2.24 (1.40, 3.08)	6.11 (4.35, 7.86)	11.70 (8.64, 14.76)	8.06 (5.04, 11.08)	4.69 (2.64, 6.73)
3:Ref	32.77 (21.53, 44.01)	2.52 (1.67, 3.36)	6.00 (4.25, 7.76)	11.59 (8.53, 14.66)	7.31 (4.29, 10.33)	3.80 (1.75, 5.84)
4:Ref	33.53 (22.33, 44.72)	2.48 (1.65, 3.32)	6.32 (4.58, 8.07)	12.88 (9.82, 15.93)	9.52 (6.51, 12.53)	2.99 (0.95, 5.03)

表29

比較	AUECt	AUEC20	AUEC45	AUEC90	E _{max}	E _{min}
1:Ref	24.25 (15.63, 32.86)	2.19 (1.63, 2.76)	5.25 (4.01, 6.50)	9.89 (7.46, 12.32)	7.94 (5.03, 10.86)	3.91 (2.25, 5.57)
2:Ref	20.26 (11.73, 28.79)	1.94 (1.39, 2.50)	4.35 (3.12, 5.58)	7.76 (5.36, 10.17)	6.69 (3.81, 9.57)	4.08 (2.43, 5.72)
3:Ref	20.43 (11.90, 28.96)	1.95 (1.39, 2.51)	4.33 (3.10, 5.56)	7.75 (5.34, 10.16)	5.7 (2.82, 8.58)	4.16 (2.52, 5.81)
4:Ref	17.41 (8.91, 25.91)	1.91 (1.35, 2.46)	4.42 (3.19, 5.64)	8.58 (6.18, 10.98)	6.34 (3.47, 9.21)	3.12 (1.48, 4.76)

表30

比較	AUECt	AUEC20	AUEC45	AUEC90	E _{max}	E _{min}
1:Ref	27.37 (18.86, 35.87)	2.26 (1.65, 2.86)	5.64 (4.32, 6.95)	10.90 (8.45, 13.35)	7.70 (4.96, 10.45)	3.62 (2.07, 5.17)
2:Ref	23.50 (15.08, 31.92)	2.04 (1.44, 2.64)	4.93 (3.63, 6.24)	9.08 (6.65, 11.50)	6.57 (3.85, 9.28)	4.23 (2.69, 5.77)
3:Ref	24.54 (16.12, 32.97)	2.14 (1.54, 2.74)	4.89 (3.58, 6.19)	9.03 (6.60, 11.46)	6.11 (3.40, 8.83)	3.81 (2.27, 5.35)
4:Ref	22.79 (14.40, 31.18)	2.10 (1.50, 2.70)	5.05 (3.75, 6.35)	10.01 (7.60, 12.43)	7.27 (4.56, 9.98)	2.88 (1.35, 4.42)

表31

比較	AUECt	AUEC20	AUEC45	AUEC90	E _{max}	E _{min}
1:Ref	17.67 (8.29, 27.05)	0.91 (0.38, 1.44)	1.77 (0.52, 3.02)	3.70 (1.16, 6.24)	1.09 (-1.33, 3.52)	1.98 (0.40, 3.56)
2:Ref	8.15 (-1.13, 17.43)	0.74 (0.21, 1.26)	1.24 (0.01, 2.48)	2.79 (0.27, 5.31)	1.19 (-1.20, 3.59)	0.80 (-0.76, 2.36)
3:Ref	16.18 (6.90, 25.47)	0.89 (0.36, 1.42)	1.88 (0.64, 3.12)	4.10 (1.59, 6.62)	2.07 (-0.32, 4.47)	1.53 (-0.03, 3.09)
4:Ref	20.71 (11.47, 29.96)	1.31 (0.79, 1.83)	2.56 (1.33, 3.79)	5.35 (2.84, 7.86)	4.29 (1.91, 6.68)	2.18 (0.62, 3.74)

【0294】 對於SPB、DBP及MAP (表28至30)，與參考物相比，所有IMP之AUEC參數及E_{max}顯著較高(90% CI>0)。對於HR (表31)，與參考物相比，大多數IMP具有較高AUEC參數，且同樣存在E_{max}較高之趨勢。

【0295】 與參考物相比，所有腎上腺激素鼻用粉末調配物(1至4)具有更高的腎上腺激素總暴露量(AUC(t))及類似或更高的C_{max}。調配物1至4的T_{max}略低於參考物，但如表23中所示，在20 min之後，與參考物相比，所有四種腎上腺激素鼻用粉末調配物具有類似或更高的腎上腺激素暴露量。

【0296】 將腎上腺激素鼻用粉末之經鼻投與被認為是安全的，其中試驗中未報導嚴重不良事件(AE)。最常報告的AE為鼻子不適、鼻痛、頭痛及心悸。

【符號說明】

【0297】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種醫藥學上可接受之組合物，該組合物呈固體、非晶形、單微粒粉末形式，其包含以下之混合物：

(a) 藥理學上有效劑量之腎上腺素激導性受體調節劑或其醫藥學上可接受之鹽；及

(b) 醫藥學上可接受之載劑材料，該載劑材料包含具有高於15之右旋糖當量(DE)的麥芽糊精。

【請求項2】如請求項1之組合物，其中該載劑材料進一步包含選自由以下組成之群的雙醣：麥芽糖醇、海藻糖、蔗糖素、蔗糖、異麥芽酮糖醇(isomalt)、麥芽糖及乳糖。

【請求項3】如請求項2之組合物，其中該雙醣包含乳糖及/或海藻糖。

【請求項4】如請求項2或請求項3之組合物，其中該載劑材料包含海藻糖與麥芽糊精19DE之組合。

【請求項5】如請求項2至4中任一項之組合物，其中按該組合物之總重量計，雙醣:麥芽糊精之重量比在約10:1至約1:8範圍內。

【請求項6】如前述請求項中任一項之組合物，其中當在至多約35%之相對濕度下量測時，該組合物之最低可量測玻璃轉化溫度為至少約35°C。

【請求項7】如前述請求項中任一項之組合物，其中該組合物進一步包含蔗糖酯。

【請求項8】如請求項7之組合物，其中該蔗糖酯包含蔗糖單月桂酸酯。

【請求項9】如前述請求項中任一項之組合物，其適合及/或適用於經鼻遞送。

【請求項10】如請求項9之組合物，其中粒度分佈包括高於約3 μm 的D10。

【請求項11】如請求項9或請求項10之組合物，其中該粉末具有包括在約10 μm 與約100 μm 範圍內之基於體積之平均直徑的粒度分佈。

【請求項12】如前述請求項中任一項之組合物，其中該腎上腺素激導性受體促效劑或其鹽之該藥物學上有效劑量在約1 μg 與約100 mg之間。

【請求項13】如前述請求項中任一項之組合物，其中該腎上腺素激導性受體調節劑為腎上腺素(epinephrine) (腎上腺素(adrenaline))。

【請求項14】如請求項13之組合物，其中腎上腺素之該藥物學上之有效劑量在約0.1 mg與約10 mg之間。

【請求項15】如請求項14之組合物，其中該劑量在約0.5 mg與約3 mg之間。

【請求項16】一種用於製造如前述請求項中任一項中所定義之組合物的方法，其中該方法包含以下步驟：

i) 將該腎上腺素激導性受體調節劑或其醫藥學上可接受之鹽及該醫藥學上可接受之載劑材料一起混合於適當的揮發性溶劑中，

ii) 噴霧乾燥來自步驟i)之該混合物。

【請求項17】一種組合物，其可藉由如請求項16中所定義之方法獲得。

【請求項18】一種經鼻施用器裝置，其適合及/或適用於將如請求項1至15中任一項或請求項17中所定義之組合物遞送至鼻，該經鼻施用器裝置包含儲集器，或附屬於及/或連接至儲集器，該儲集器內容納有該組合物。

【請求項19】一種用於製造如請求項18之施用器裝置的方法，其包含如請求項16之方法，接著將由此形成之該組合物裝載至該施用器裝置內、或附屬於或連接至該施用器裝置之儲集器中。

【請求項20】一種用於治療過敏性病症的如請求項13至15中任一項或如請求項17之組合物。

【請求項21】一種如請求項13至15中任一項或如請求項17之組合物之用途，其用於製造用以治療過敏性病症之藥劑。

【請求項22】一種治療過敏性病症之方法，該方法包含向患有或易患該病狀

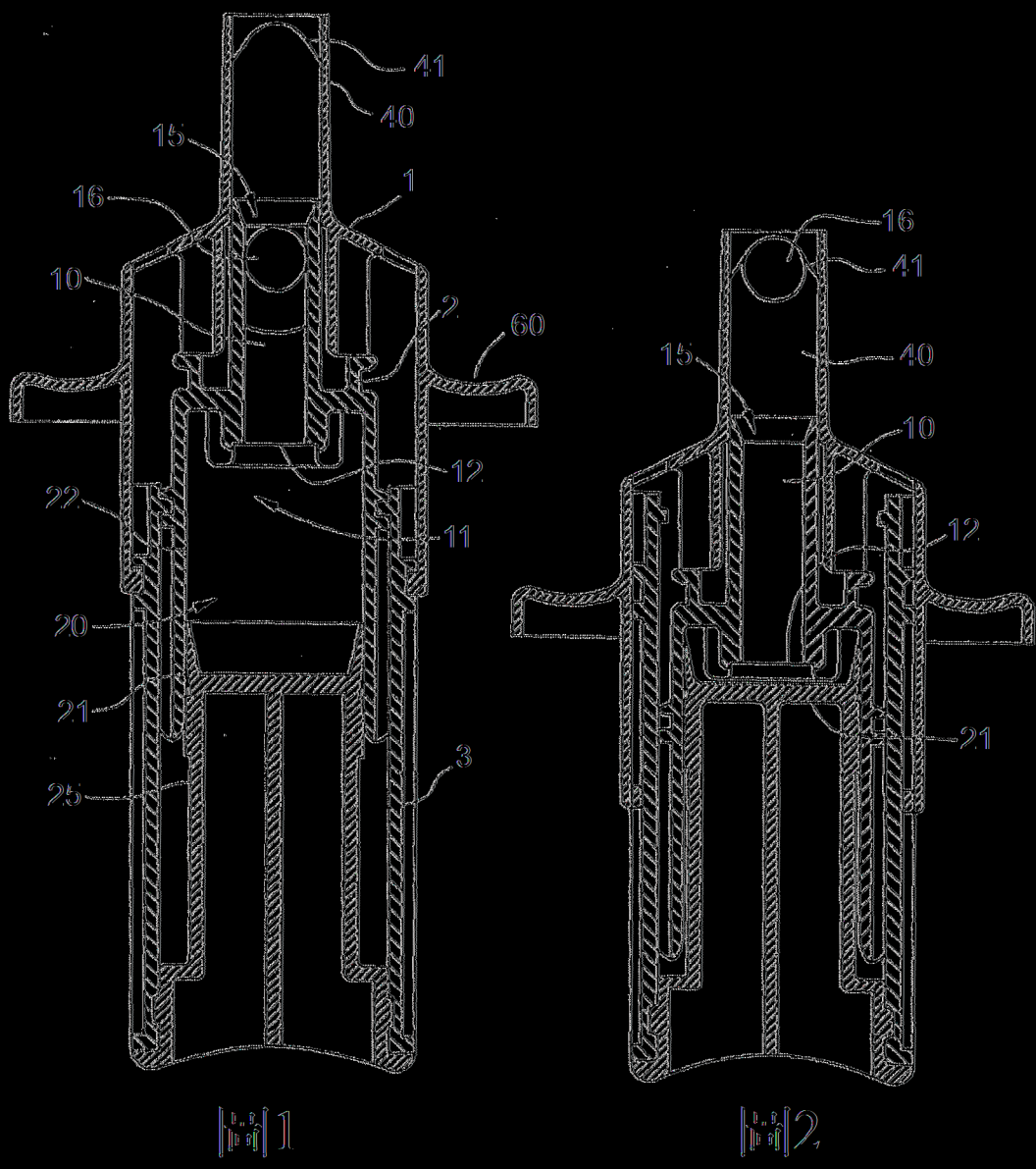
之患者投與如請求項13至15中任一項或如請求項17所定義之組合物。

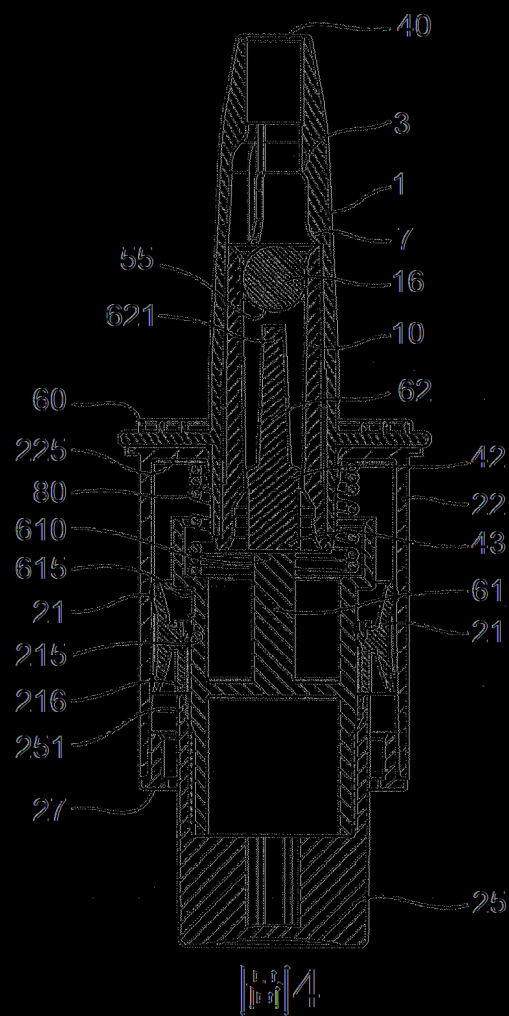
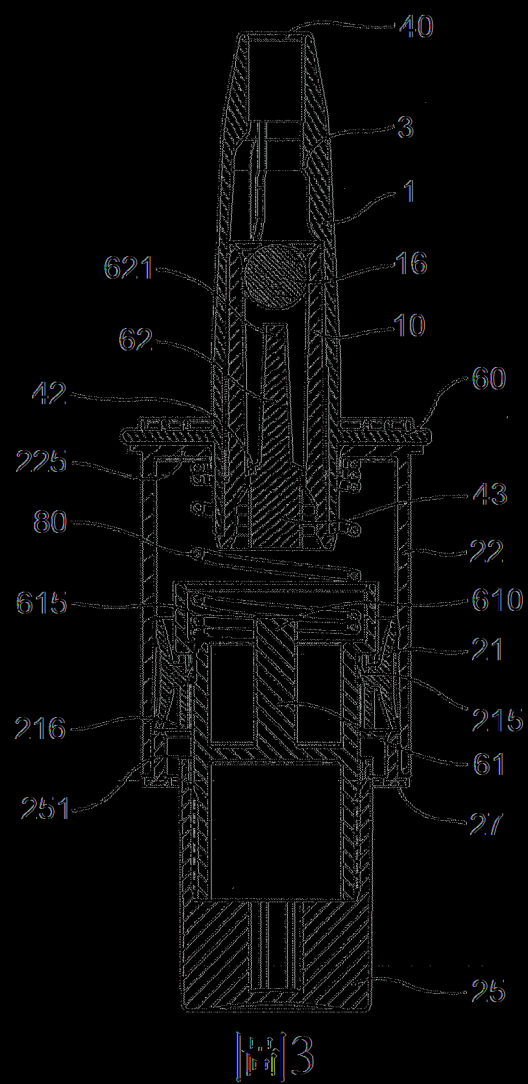
【請求項23】如請求項20所使用之組合物、如請求項21之用途或如請求項22之方法，其中該過敏性病徵包含對昆蟲叮或咬、食物或藥物及/或另一化學物質之過敏性反應。

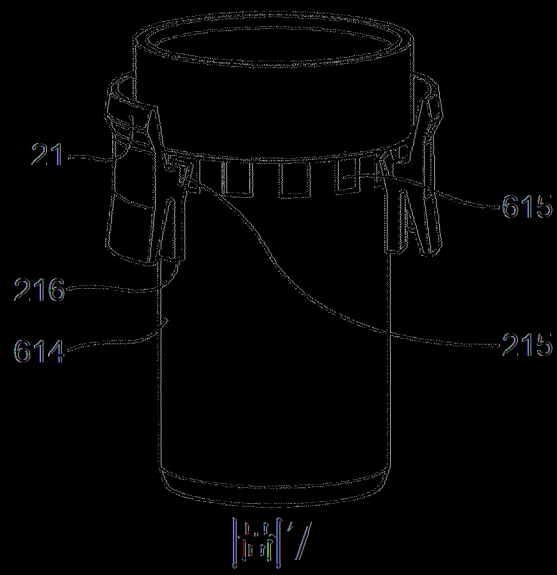
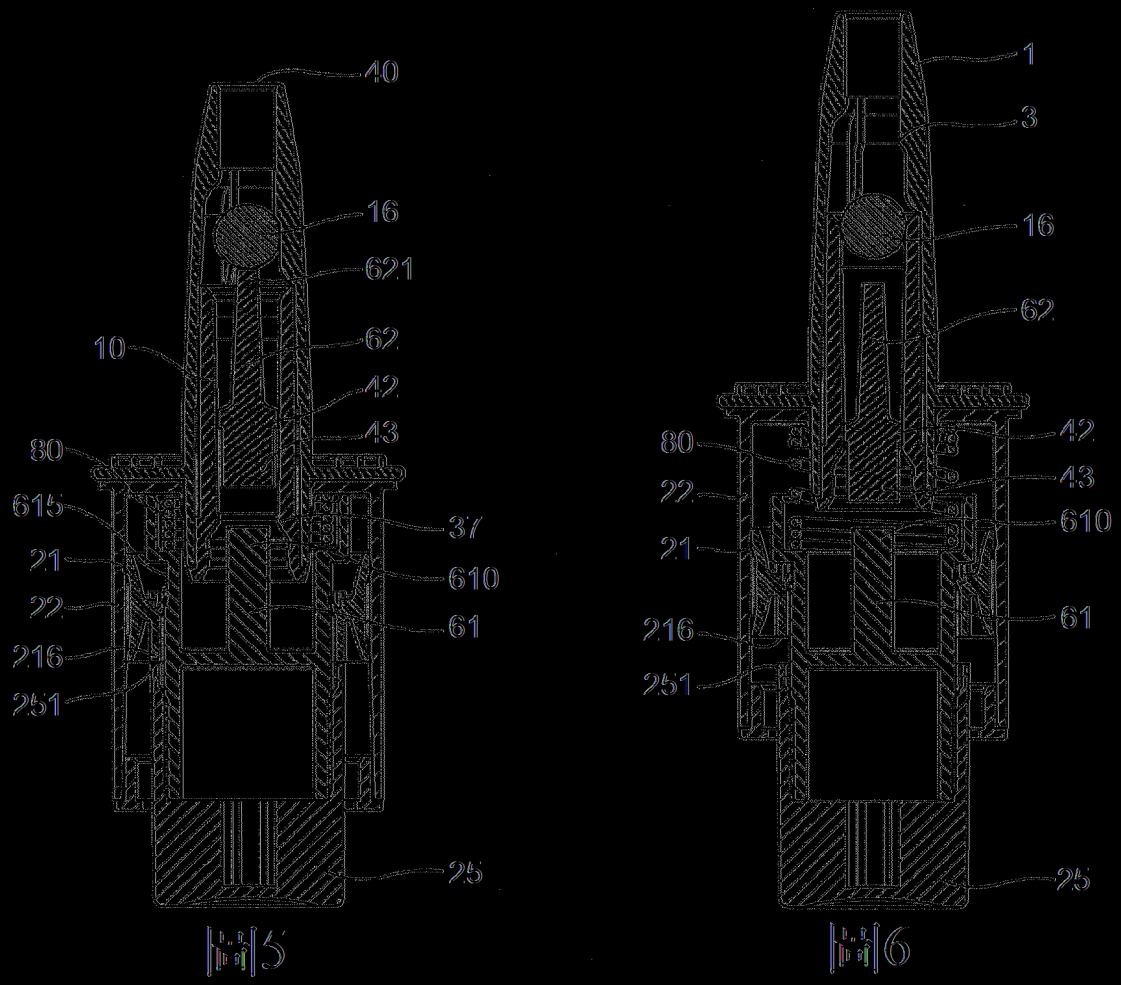
【請求項24】如請求項23所使用之組合物、用途或方法，其中該反應包含全身性過敏反應。

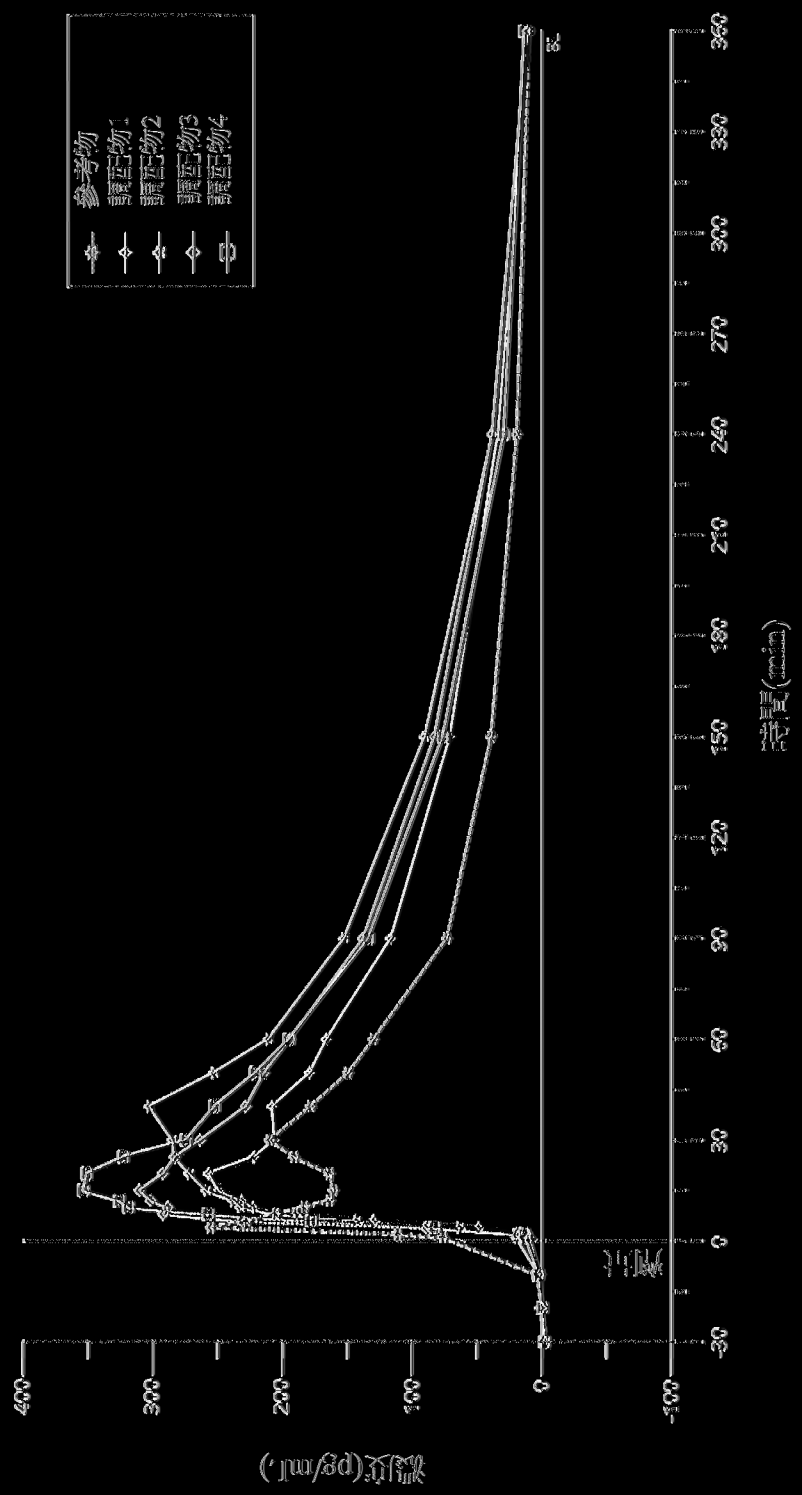
【請求項25】如請求項23或請求項24所使用之組合物、用途或方法，其中該組合物係藉助於如請求項18所定義之施用器投與至鼻。

(發明圖式)









8

【發明說明書】

【中文發明名稱】 包含腎上腺素之新穎醫藥組合物

【英文發明名稱】 NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION
COMPRISING ADRENALINE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎醫藥組合物。本發明亦係關於製造此類組合物且將其調配成劑型之方法。

【先前技術】

【0002】 在本說明書中，對明顯先前出版之文獻的列舉或論述未必應視為承認該文獻係目前先進技術或公共常識之一部分。

【0003】 在急性病症之治療中，通常極其需要藥理學作用比經口藥物遞送可提供的作用更快速起效。藥物在全身循環內立即可用之投與原理更可能引起快速起效。

【0004】 腎上腺素(adrenaline)，亦稱為腎上腺激素epinephrine)，為主要由腎上腺之髓質分泌而且由少數神經元分泌之內源激素。其在身體中之主要作用為交感神經系統之組分的刺激物。腎上腺素通常在應激情況下釋放，且藉由增加至肌肉之血流、心臟輸出量、瞳孔擴張及血漿葡萄糖含量在戰或逃反應(fight-or-flight response)中起重要作用。其藉由結合至及刺激 α 及 β 腎上腺素激導性受體發揮此作用。

【0005】 在第十九世紀末首先分離出腎上腺素且現在常將其用作外源性藥物，例如用以治療過敏性反應(包括全身性過敏反應)及心跳驟停以及喉炎及哮喘。

【0006】 對於重度及/或急性病狀之治療，諸如過敏性反應，包括嚴重過敏性反應、全身性過敏反應及過敏性休克(其可由昆蟲叮或咬產生的毒液、某些食品或藥物及其他化學製品，如乳膠所引起)，且尤其是其急症治療，腎上腺素目前係藉由注射(例如皮下、靜脈內或肌肉內注射)與其他緊急醫療干預一起非經腸投與。

【0007】 對此類嚴重過敏反應敏感者通常隨身攜帶腎上腺素自體注射器，其係在緊急情況下自我投與。自體注射器通常為單次使用、拋棄式、彈簧負載注射器，其意欲由患者自我投與或由未經訓練之人員或第一反應者投與。

【0008】 最常見的腎上腺素自體注射器裝置係以品牌名稱EpiPen®及EpiPen®Jr出售，並且以其他品牌名稱(諸如Adrenaclick®及Auvi-Q®)出售。

【0009】 可注射遞送方式通常被視為不方便的。對於患者而言，經由針頭自我投與藥物有時即使並非不可能，亦是極困難的，其時常需要第一反應者及/或醫師進行浪費時間的干預以確保順應性且避免非所需或有害的作用。

【0010】 此外，所有上述自體注射器包含化學上極其不穩定的腎上腺素溶液。實際上，EpiPen產品標籤規定，產品應在室溫下(尤其在20°C與25°C之間)儲存於其原始包裝中且避光及防潮。其無法冷藏或冷凍(為了例如增強產品穩定性)，因為其在緊急情況下可能會損害裝置之效能(鑒於需要經由細針注射液體溶液)。

【0011】 即使在其規定儲存條件下，EpiPen具有最長僅24個月的儲存壽命，且EpiPen Jr僅至多19個月的儲存壽命。此外，因為分配期間的儲存時間，此儲存壽命常常在為最終使用者指定裝置或在其取得裝置時減少多達12個月。產品標籤會指示使用者在到期日期之前更換該單元。

【0012】 由於腎上腺素溶液之不穩定性，與所有自體注射器相同，EpiPen亦包含檢查窗，使用者係經由該檢查窗受到產品標籤中的指示去檢驗產品，尤其

是目視檢查微粒(沈澱物)或變色。若此類粒子及/或變色存在，則指示使用者更換該單元，即使其發生在到期日期之前。

【0013】 此等因素合起來會造成完全棄置、尚未使用的腎上腺素自動注射器之數目增加，但另外，腎上腺素溶液往往會包含穩定劑(抗氧化劑)，更特別地，亞硫酸鹽，許多患者對其過敏，從而進一步限制其使用(參見例如Roth及Shields, *Anesthesia & Analgesia*, **98**, 1499 (2004))。

【0014】 因此，出於前述原因，對具有經改良穩定性(物理穩定性及更重要地，化學穩定性)的包含腎上腺素之藥物遞送組合物之臨床需求遠遠未得到滿足。

【0015】 活性成分之經黏膜投與係對非經腸投與之可行的替代方案。其使藥物分子有可能經由黏膜(例如經直腸、舌下、經頰、經肺及鼻內)直接遞送至全身循環中，且可能帶來諸如以下之優點：患者順從性增加、藥物生物可用性改善且因此使劑量降低、起效更快速以及副作用減少。

【0016】 然而，藥物之經黏膜投與呈現出其自身有相當明顯的問題。不同於胃腸道，胃腸道為含有相對較大量之生物流體的大型器官，諸如口腔及鼻腔之空間相對較小且所含有之體液量，諸如唾液及/或黏液少得多。此必然對可以單次劑量投與之活性成分的量帶來相當大的限制。

【0017】 此外，儘管胃腸道為一種動態系統，但其在主要部分中為某種「封閉」系統。相反，在口腔及鼻腔二者中發生的快速清除機制意謂，對於已有更多限制之藥物量，通常可用於跨黏膜表面吸收之時間亦為有限的。

【0018】 已提出許多調配原理來解決此問題，包括(例如)生物黏附調配原理，諸如用於口腔黏膜藥物遞送之經頰貼片(參見例如Shojaei, *J. Pharm. Pharmaceutical Sci.*, **15**, 19 (1998) and Gandhi, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **43**, 67 (1994))以及用於鼻內藥物遞送之原位膠凝組合物(參見例如Bertan等人*Eur. J.*

Pharm. Sci., **27**, 62 (2006))。

【0019】 呈固態形式之經黏膜藥物遞送系統可在允許調配物中之更高藥物負載方面呈現出顯著優勢。然而，儘管當向直腸、經頰、舌下及肺黏膜投與時固體藥物遞送組合物更為常見，但絕大部分鼻內藥物遞送系統仍以液體噴霧劑，通常呈水溶液形式呈遞，其中藥物溶解度扮演可用於吸收之藥物量的另一限制因素。

【0020】 用於鼻內遞送之該液體噴霧劑幾乎普遍存在，係因為調配呈經鼻粉末形式之固體醫藥調配物並不容易。不同於常常用於將活性成分吸入至肺中之粉末，存在極少可商購的鼻內粉末調配物。

【0021】 當調配為乾燥粉末時，經肺藥物遞送組合物通常呈「聚集」混合物之形式，其包括在較大載劑粒子上之API的微粉化粒子。此等聚集體意在吸入或致動裝置時解離/分解，從而僅在肺中沈積活性成分之細粒。

【0022】 然而，此類藥物遞送系統應理解為無法在鼻內藥物遞送之情況下有效地工作。此係因為此類細粒之存在導致顯著肺部暴露風險，其不為預期投與部位。若為了避免此問題而增加藥物粒度，則將可能導致難以確保異質性『相互作用』混合物中之適當的相互作用，其取決於兩種組分之尺寸的實質性差異以確保相互作用，從而又引起潛在的製造問題，諸如在填充期間之分離(segregation)。嘗試藉由相應地增加載劑粒度來對此進行補償將未必解決該問題，但將必定增加已有有限限度之劑型的總質量中之無活性賦形劑的質量，從而有可能引起活性成分之劑量降低。

【0023】 在美國專利申請案US 2005/001411 A1中解決了調配用於鼻內遞送之乾燥粉末的困難。在本文獻中，規定用於經鼻投與之粉末需要足夠細以使得其可由氣流有效地輸送且有效地沈積於鼻中，但亦需要足夠粗糙以便於將粉末引入至適當粉末裝置中，其始終為鼻內投與所需的。US 2005/001411 A1藉由製

備包含活性成分之初級粒子之鬆散形成的次級粒子(聚集體)明確解決了此問題。該等聚集體之維度為幾百微米，且據稱此能夠更有效地裝載至適當鼻內投與(施用器、分配器或吹入器)裝置中。在致動此類裝置及投與該組合物時，聚集體明顯快速分解成活性成分之初級粒子。此等初級粒子之尺寸僅為幾微米，據稱有助於其溶解，及其後活性成分之鼻內吸收。

【0024】 如上所陳述，意欲用於全身性吸收之藥物的經黏膜(例如鼻內)遞送避免了首過代謝，而該首過代謝不可避免地為經口投與之一部分。藥物代謝經由與能夠改變活性成分之化學結構、物理結構及/或生物活性之酶的化學反應發生。

【0025】 由於大部分藥物為含有能夠經歷此類化學反應之官能基的有機分子，因此當其與能夠與體外之彼等官能基相互作用之物質形成接觸時，通常容易受某種形式之化學分解的影響。如上文所論述，就腎上腺素而言，化學不穩定性問題尤其嚴重。

【0026】 如藉由Kou及Zhou在教科書*Amorphous Solid Dispersions*之第16章，Shah等人(編), Springer (2014)中所概述，若藥物以非晶形而非以結晶物理狀態調配，則其通常以更高態存在，且因此可能在化學上及物理上更不穩定，從而給藥物調配者帶來挑戰。

【0027】 因此，化學穩定性係通常藉由以結晶狀態呈現藥物，通常經由鹽形成來改良。鹽形成之主要目標通常為增加活性成分之親水性，以解決水溶性差及溶解速率問題。然而，在製造鹽時，常常可同時解決其他物理化學及生物問題，諸如化學穩定性。舉例而言，鹼性藥物(例如含有至少一個胺基之藥物)通常以酸加成鹽形式呈現，該等鹽通常比相應的『游離』胺鹼在化學上更穩定。

【0028】 然而，儘管可能提供以可更易於儲存而不會化學降解，且在投與後之其速率及/或溶解程度方面更有效之形式的活性成分，但與相應活性成分分

別以非晶形及/或未離子化形式呈現之情況相比，結晶鹽通常具有更慢的溶解速率且跨黏膜吸收之效率更低。

【0029】 因此，調配為非晶形固態分散體之活性醫藥成分通常具有較高生物可用性之優點，但通常在物理及化學穩定性降低之形式下帶來困難，而調配為結晶及/或鹽形式之藥物儘管通常更穩定，但其生物可用性往往較低。

【0030】 後一種問題在經黏膜，諸如鼻內或舌下藥物遞送之情況下可能尤其不利，其中如上所論述，藥物在需要吸收至全身循環中之相關腔室內的停留時間受到限制。此與在生理pH值下跨黏膜之滲透性差的聯合可能引起不可接受之較低及/或較慢的用以提供足夠的治療作用之經黏膜吸收。

【0031】 多年來已設計出許多複雜的調配原理，以解決經黏膜藥物遞送系統中之溶解性與滲透性之間的平衡表現。此類調配原理包括添加pH調節性物質，從而將活性成分之經電離鹽形式轉化成更具滲透性之非離子化狀態。

【0032】 然而，鑒於其提供之所有前述潛在優點，通常仍需要經改良之固體(例如基於粉末之固體)經黏膜及尤其鼻內藥物遞送系統。

【0033】 特別地，對於粉末狀藥物遞送組合物，經黏膜藥物遞送領域中仍存在大量未滿足的臨床需求，該粉末狀藥物遞送組合物：

(i) 在物理上及化學上均穩定；及

(ii) 提供活性成分：

- 具有足夠的劑量；及/或

- 呈如下形式：其具有足夠滲透性以在(相對而言)可能的低劑量及在經黏膜背景下(諸如在鼻腔內)可用的短暫滯留時間下提供所需治療作用(諸如起效之速度及/或對藥物標靶之接近)。

【0034】 在鼻內藥物遞送之更特定領域中，對於此類藥物遞送組合物仍存在大量未滿足的臨床需求，該藥物遞送組合物包含適當尺寸之粒子以能夠有效

地：

- 填充藥物遞送裝置；及
- 沈積於相關腔室(例如鼻腔)內。

【0035】 鼻內乾粉調配物係尤其自國際專利申請案WO 2010/142696及WO 2019/038756、美國專利案第10,653,690 B2號及美國專利申請案US 2018/0092839A中獲知。亦參見美國專利第7,947,742 B2號、第8,415,397 B2號及第8,747,813 B2號。

【0036】 Russo等人(*J. Pharm. Sci.*, **95**, 2253 (2006))揭示了用許多賦形劑對類鴉片鎮痛劑化合物(嗎啡鹼)進行噴霧乾燥。噴霧乾燥之調配物亦揭示於Vengerovich等人, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **163**, 737 (2017)中, 其中嘗試將活性成分微囊封於各種物質中, 包括2-羥丙基- β -環糊精, 以便開發用於緊急照護之基於聚合載劑的持續釋放製劑。

【0037】 吾人現已發現, 可藉助於如下文所揭示的例如使活性成分連同包含特定組分之載劑材料一起噴霧乾燥之方法調配呈非晶形乾粉組合物形式之腎上腺素激導性受體調節劑, 諸如腎上腺素。在儲存期間及在投與之前, 當與用於目前可用裝置(諸如EpiPen)中之調配物相比時, 此類組合物使得彼等活性成分之穩定性得到驚人的改良。另外, 此類組合物可使此類活性成分在投與之後的生物可用性及/或吸收速度得以改良。

【發明內容】

【0038】 根據本發明之第一範疇, 提供一種呈固體、非晶形、單微粒粉末形式的醫藥學上可接受之組合物, 其包含以下之混合物：

(a) 藥理學上有效劑量之腎上腺素激導性受體調節劑或其醫藥學上可接受之鹽；及

(b) 醫藥學上可接受之載劑材料，該載劑材料包含具有高於15之右旋糖當量(DE)的麥芽糊精，

該醫藥學上可接受之組合物在下文中統稱為『本發明組合物』。

【0039】 可能提及的腎上腺素激導性受體(包括 α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1C} 、 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 、 α_{2D} 、 β_1 、 β_2 、 β_3 次受體)之調節劑(亦稱作『刺激物』或『促效劑』)可包括苯腎上腺素(phenylephrine)、癩甲唑啉(oxymetazoline)、甲基多巴(methyldopa)、氯壓定(clonidine)、右美托咪定(dexmedetomidine)、洛非西定(lofexidine)、多巴酚丁胺(dobutamine)、米拉貝隆(mirabegron)、多巴胺(dopamine)、沙丁胺醇(albuterol)(舒喘靈(salbutamol))、福莫特羅(formoterol)、左旋沙丁胺醇(levabuterol)、奧達特羅(olodaterol)、沙美特羅(salmeterol)、吡布特羅(pirbuterol)、特布他林(terbutaline)、非諾特羅(fenoterol)、利米特羅(rimiterol)、海索那林(hexoprenaline)、曲托喹酚(tretoquinol)、卡布特羅(karbuterol)、妥布特羅(tulobuterol)、克侖特羅(clenbuterol)、丙卡特羅(procaterol)、比托特羅(bitolterol)、茛達特羅(indacaterol)、可爾特羅(colterol)、假麻黃素(pseudoephedrine)、麻黃素(ephedrine)，更佳為去甲腎上腺素(norepinephrine)、異丙腎上腺素(isoprenaline)，且尤其為腎上腺激素(為了保持一致性而在下文被稱為『腎上腺素』)。

【0040】 本發明之組合物呈非晶形、單微粒粉末形式。『單微粒』意謂形成本發明之粉末狀組合物的複數個粒子包含均質或非均質混合物，其腎上腺素激導性受體調節劑或其鹽視情況在其他成分之存在下以非晶態囊封於如上文所定義之載劑材料內。本發明之粉末狀組合物的粒子因此呈現為腎上腺素激導性受體調節劑或其醫藥學上可接受之鹽(下文稱為『活性成分』)、前述載劑材料及視情況選用之其他成分的非晶形複合物。

【0041】 由於其在性質上為非晶形的，本發明之組合物可為完全非晶形的及/或可主要為非晶形的(例如，超過約50重量%，諸如超過約75重量%，包括超

過約80重量%，諸如超過約90重量%或95重量%，包括超過約99重量%非晶形)。在替代方案中，本發明之組合物可低於約50%，諸如低於約25%，更佳低於約20%，例如低於約10%，包括低於約5%或低於約1%結晶。可由熟習此項技術者使用粉末X射線繞射(PXRD)測定結晶程度(%)。亦可使用其他技術，諸如固態NMR、FT-IR、拉曼光譜法、差示掃描熱量測定(DSC)微量熱法及真實密度計算。

【0042】 如在下文中所述，儘管呈非晶形物理狀態，但本發明之組合物展現出顯著且出人意料的物理及化學穩定性，且因此可以當在正常儲存條件下儲存時展現出極佳儲存期限之醫藥產品形式提供。

【0043】 藉由適當技術，至少最初以多微粒形式(亦即以粉末形式)製備本發明之組合物。一般而言，適當技術屬於「基於溶劑」之方法，其包括噴霧乾燥、流體化床技術、共沈澱、超臨界流體技術、噴霧成粒、低溫技術(包括冷凍乾燥)、靜電紡絲及旋轉噴射技術，或屬於「基於融合」之方法，其包括熔融造粒、熔融擠壓、高剪切混合(例如KinetiSol®)、碾磨及使用載劑技術(例如Meldose®)熔融材料。較佳方法包括冷凍乾燥，且更佳地，本發明之組合物係藉由噴霧乾燥方法製備。

【0044】 此類粉末可適用於經由任何醫藥學上可接受之投與途徑直接遞送至患者，或可作為中間組合物呈現，該中間組合物可隨後被調配成待向一或多個患者投與之醫藥學上可接受之劑型。

【0045】 就此而言，提供一種醫藥調配物及/或一種醫藥學上可接受之劑型，該調配物及/或劑型待向患者投與，且包含一或多種本發明之組合物。

【0046】 適合的醫藥劑型可因此包含液體調配物，諸如溶液，其可藉由將本發明之組合物溶解於醫藥學上可接受之溶劑(諸如水)中來製備，以供例如藉由注射或藉由輸注遞送至此類患者。

【0047】 替代性醫藥劑型可包含液體或半固體調配物，諸如可包含本發明

之組合物(例如其粒子)之液體懸浮液及/或凝膠組合物，本發明之組合物懸浮或溶解於適當液體或半固體載劑中，該載劑可裝載至適當劑型中或藉由例如注射或輸注遞送或可在注射(例如皮下或肌肉內)之後形成，以形成植入或儲槽式調配物。

【0048】 在替代方案中，本發明之組合物可呈現為基本上固體醫藥劑型之一部分。熟習此項技術者將很好地理解，術語「固體」包括在不受限制時保持其形狀及密度，及/或其中分子通常在其之間的排斥力允許之範圍內儘可能緊密地壓縮之任何形式的物質。因此，基本上固體調配物為至少約80%，諸如至少約90%，包括至少約95% (或至少約99%)呈此類形式之調配物。

【0049】 就此而言，本發明之組合物可以任何多微粒形式(例如，以單純粉末、顆粒、丸粒及/或珠粒形式)提供，包含複數個可單獨地及/或可共同地基本上由一或多種此類組合物組成及/或包含一或多種此類組合物的粒子。

【0050】 因此，本發明之組合物可在其製備(例如藉由噴霧乾燥)之後呈現為單個粉末混合物、粉末微球體、經塗佈粉末微球體、凍乾脂質分散液或其組合之形式。

【0051】 若本發明之醫藥學上可接受之劑型『基本上由一或多種本發明之組合物的粒子組成』，則此將理解為意謂該劑型僅包含一或多種本發明之組合物，以及實質上不影響劑型之基本及新穎特性的其他特徵及/或組分。或者，在本發明之劑型『基本上由一或多種本發明之組合物組成』之情形下，此將理解為意指該劑型總共包含至少約90重量%，諸如至少約95重量%，包括至少約97重量% (例如約99重量%)的彼等一或多種本發明之組合物。

【0052】 在替代方案中，醫藥劑型包含一或多種呈單個單位劑型形式的本發明之組合物，諸如子宮托、栓劑或另一形式之插入物、丸劑、膠囊、餅狀物、貼片(例如經頰貼片)、膜(例如口內膜)或錠劑(例如舌下錠劑)。

【0053】 可如下製備膠囊：藉由將呈經噴霧乾燥粉末形式之本發明之組合物直接裝載至由經設計用於舌下或較佳經口遞送之適當材料製造的醫藥學上可接受之膠囊中，或藉由在裝載至此類膠囊中之前混合組合物以及賦形劑，其可涉及如下文所述的在裝載至膠囊中以供此類遞送之前的造粒步驟。

【0054】 就此而言，本發明之組合物經粒化成丸粒或丸劑，但其亦可調配(亦即，經提供以便投與)成乾燥、自由流動粉末形式。『乾燥(dry)』包括基本上不含水及其他液體溶劑，其包括低於約10%，諸如低於約6%，包括低於約5%，或低於約4%，更佳低於約3%，諸如低於約2%，例如低於約1%調配物為液體，諸如水。

【0055】 本發明之粉末組合物之流動性可藉由熟習此項技術者已知之標準技術量測，包括堆密度量測，或在粉末流分析儀(例如，由Stable Micro Systems或Meritics出售之分析儀，二者均屬UK)上進行之量測，包括粉末流速依賴性測試、結塊測試、內聚力測試等。流動性之較佳量測係標準靜止角，其可使用旋轉筒、固定漏斗或擺動箱進行。

【0056】 在本發明之上下文中，術語『自由流動』意欲包括粉末允許在製造期間將本發明之組合物有效填充至藥物遞送裝置中，及/或在自該裝置排出時提供足夠的注射重量(見下文)。

【0057】 該術語亦可包括粉末展現出不超過約 50° ，諸如不超過約 45° ，包括不超過約 40° ，例如不超過約 35° ，且更特別地不超過約 30° 之靜止角；不低於約0.3 g/mL，例如不低於約0.4 g/mL，諸如不低於約0.5 g/mL，且更特別地不低於約0.6 g/mL之堆密度；及/或不低於約0.5 g/mL，諸如不低於約0.6 g/mL，例如不低於約0.7 g/mL，且更特別地不低於約0.8 g/mL之振實密度

【0058】 用於製造包含乾燥粉末或顆粒之劑型的適當技術包括簡單乾燥混合、造粒(包括乾式造粒、濕式造粒、熔融造粒、熱塑性切粒(pelletising)、噴霧

造粒)、擠塑/滾圓(spheronisation), 或更佳地, 冷凍乾燥或噴霧乾燥(見下文)。

【0059】 乾式造粒技術亦為熟習此項技術者所熟知且包括任何技術, 其中初級粉末粒子在高壓下聚集, 包括摻雜(slugging)及輥壓, 例如如下文中所述。

【0060】 濕式造粒技術亦為熟習此項技術者所熟知且包括涉及任何使用造粒流體對乾燥初級粉末粒子之混合物的彙聚(massing)的技術, 該流體包含揮發性、惰性溶劑, 諸如單獨或呈組合形式及視情況在黏合劑或黏結劑之存在下之水、乙醇或異丙醇。該技術可涉及迫使濕物質通過篩網以產生濕顆粒, 隨後使其乾燥, 乾燥損失較佳低於約3重量%。

【0061】 熟習此項技術者將已知, 熔融造粒包括經由添加熔融黏合劑或在過程期間熔融之固體黏合劑(該黏合劑材料可包含本發明之組合物的醫藥學上可接受之載劑材料)獲得顆粒之任何技術。在造粒之後, 黏合劑在室溫下固化。已知熱塑性切粒將類似於熔融造粒, 但其中使用黏合劑之塑膠特性。在兩種方法中, 所得之聚結物(顆粒)包含基質結構。

【0062】 擠塑/滾圓將為熟習此項技術者所熟知, 包括任何涉及成分之乾燥混合、與黏合劑一起濕彙聚、擠塑、將擠出物滾圓成大小均勻之球體及乾燥之方法。

【0063】 熟習此項技術者將已知噴霧造粒包括任何涉及對液體(溶液、懸浮液、熔融物)進行乾燥, 同時在流化床中形成顆粒之技術。因此, 該術語包括其中提供外來晶種(胚芽)且在其上形成顆粒之方法, 以及由於磨損及/或破裂在流化床中形成固有晶種(胚芽)之方法, 外加任何通用噴塗造粒技術。經噴霧之液體塗佈胚芽且有助於粒子之進一步集結。隨後將其乾燥以形成呈基質形式之顆粒。

【0064】 術語「冷凍乾燥」包括凍乾或去溶劑(cryodesiccation)及任何低溫去溶劑(例如脫水)方法, 其中產物被冷凍, 壓力降低, 且藉由昇華移除冷凍溶劑

(例如水)。

【0065】 在替代方案中，本發明之組合物可以用於經口、經頰及/或舌下使用之錠劑形式提供。此類錠劑可例如藉由視情況在將其與一或多種適當賦形劑(諸如稀釋劑、崩解劑、助滑動及/或潤滑劑)混合在一起之後直接壓縮/壓實本發明之組合物形成，且可使用諸如*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. 第1卷*，第3版，Augsburger等人(編)，CRC Press (2008)及其中所引用之文獻中所描述之技術來實現。適合之壓實設備包括標準製錠機，諸如Kilian SP300或Korsch EK0、XP1、XL 100及XL 200。

【0066】 可用於錠劑中之適合崩解劑(如例如Rowe等人，*Handbook of Pharmaceutical Excipients*，第6版(2009)中所定義)包括纖維素衍生物，諸如羥丙基纖維素(HPC)、低取代HPC、甲基纖維素、乙基羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、微晶纖維素、經改質纖維素膠；澱粉衍生物，諸如適當交聯澱粉、經改質澱粉、羥丙基澱粉及預膠凝化澱粉；及其他崩解劑，諸如海藻酸鈣、海藻酸鈉、海藻酸、聚葡萄糖胺糖、膠態二氧化矽、多庫酯鈉、瓜爾豆膠、矽酸鎂鋁、波拉克林鉀(polacrillin potassium)及聚乙烯吡咯啉酮。可使用兩個或更多種崩解劑之組合。

【0067】 較佳崩解劑包括所謂的「超崩解劑」(如例如*International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 6, 105 (2011)中所定義)，諸如交聯聚乙烯吡咯啉酮、乙醇酸澱粉鈉及交聯羧甲基纖維素鈉。可使用兩種或更多種超崩解劑之組合。

【0068】 當崩解劑及/或超崩解劑用於錠劑時，其可以按組合物之總重量計0.5與15重量%之間之量(例如總量)使用。較佳範圍為1至8重量%，諸如約2重量%至約7重量%(例如約5重量%，諸如約4重量%)。

【0069】 若存在，黏合劑較佳以按錠劑調配物之總重量計0.5重量%與20

重量%之間之量使用。較佳範圍為1至15重量%，諸如約2.0至約12重量% (例如約10重量%)。適合之黏合劑包括纖維素膠及微晶纖維素。

【0070】 如本文所描述，本發明之組合物較佳藉由噴霧乾燥方法製備。

【0071】 不論呈粉末形式抑或其他形式，包含本發明之組合物的劑型可另外藉由標準技術且使用熟習此項技術者已知之標準設備來製備。就此而言，本發明之組合物可與此項技術中使用之習知醫藥添加劑及/或賦形劑組合用於相關製備，且使用標準技術併入至各種類型之醫藥製劑中，以便製備包含本發明之組合物的劑型(參見例如Lachman等人，『*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*』，CBS，第4版(2015)；『*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*』，Troy (編)，Elsevier，第23版(2020)；及/或『*Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*』，Taylor及Aulton (編)，Elsevier，第5版，2017)。

【0072】 儘管其已被製造，但較佳的是，本發明之組合物適合於及/或經調配用於經黏膜遞送活性成分至全身循環中。

【0073】 熟習此項技術者將理解，術語「經黏膜」意指儘管向患者投與組合物，但該組合物以使得活性成分在其溶解之後可跨該黏膜表面吸收之形式呈現於相關黏膜表面處。相關黏膜表面因此包括口腔、鼻、眼部、陰道、子宮頸、肺及/或肛門直腸黏膜，更特別地，口腔黏膜(包括經頰及舌下黏膜)及鼻黏膜。

【0074】 因此，包含本發明之組合物的劑型可直接向患者之黏膜表面(包括經肺、經直腸、經陰道、經頰、舌下或鼻內)投與以用於活性成分之經黏膜遞送。

【0075】 若向舌下黏膜投與，則本發明之組合物可呈例如如上文所描述之舌下錠劑形式，其可包含崩解劑(disintegrant/disintegrating agent)(其可定義為能夠將此類本發明之組合物的崩解/分散加速至可量測程度的任何材料)，其可例如藉

由如在下文中所述當與水性介質接觸時能夠泡脹及/或膨脹之材料實現。

【0076】 可替代地，本發明之組合物可以如本文所述之粉末形式舌下投與，該粉末可自適當容器(諸如膠囊或藥囊)倒入口中及舌下。

【0077】 若本發明之組合物適合於及/或經調配用於舌下或更特別地鼻內投與，則其較佳以粉末組合物形式投與，其中活性成分之劑量不超過約100 mg。此類舌下及/或經鼻粉末組合物可包含與其他賦形劑摻合之本發明之組合物，或可基本上由如上文所定義之本發明之組合物組成。

【0078】 適用於及/或經調配用於鼻內投與之本發明之組合物較佳藉助於適合於經鼻遞送之給藥構件提供。此類給藥構件在適當施用器之儲集器內可含有一種例如本發明之經噴霧乾燥之粉末組合物，或其可含有兩種或更多種此類組合物。在後一情況下，給藥構件含有兩種或更多種給藥量之本發明之該組合物，該等給藥量將各自含有藥理學上有效劑量之活性成分。

【0079】 兩種或更多種本發明之組合物可藉由重複致動包含該給藥構件或與該給藥構件連通之裝置進行鼻內投與。因此，本發明之組合物可存在於適當裝置(例如經鼻施用器或分配器(吹入器)，例如如下文中所述)內，及/或可存在於容器或儲集器內，該容器或儲集器作為此類施用器之一部分、附屬於此類施用器及/或適用於附屬於此類施用器。此類容器或儲集器可含有一或多種本發明之組合物，其各自含有藥理學上有效劑量之活性成分。

【0080】 以此方式，適當的給藥構件及/或經鼻施用器可僅致動一次以在致動後遞送包含適當劑量之活性成分的單個本發明之組合物(亦即單次使用給藥單位)，可多次致動以在每次此類致動時遞送各自包含適當劑量之活性成分的兩種或更多種本發明之組合物(亦即多次使用給藥單位)，及/或用包含一或多種此類組合物之本發明之組合物的替代來源(例如容器或儲集器)重新填充，以提供單劑量及/或多劑量及/或給藥方案。

【0081】 本發明之組合物可因此以複數個粒子之形式投與，該等粒子可單獨地及/或共同地由本發明之組合物組成及/或包含本發明之組合物。

【0082】 本發明之組合物由此(最初)以固體、乾燥、自由流動、多微粒粉末形式製備，如上文所描述。

【0083】 如上所陳述，本發明之組合物係以非晶形、單微粒粉末形式提供。其不由呈混合物形式之兩個或更多個離散、分離的不同成分之粒子集合的物理結合構成，諸如活性成分之較小粒子的有序或相互作用之混合物與較大但分離且化學性質不同之載劑物質粒子結合。亦即，本發明之組合物可以小粒子形式提供，該等小粒子可隨後黏附於相互作用混合物中之分離的較大載劑粒子，且若意欲用於吸入之劑型，則此類呈遞可能適用(參見例如*J. Drug Delivery*, Art. ID 5635010, 1-19 (2018))。

【0084】 如上文所提及，製造本發明之組合物的方法能夠形成如本文所定義的當儲存在正常儲存條件下時在物理及化學穩定性方面均展現出極佳儲存期限之醫藥產品。

【0085】 本發明之組合物較佳藉由噴霧乾燥方法製備。熟習此項技術者將理解，「噴霧乾燥」方法包括自包括溶液或懸浮液(包括漿料)之液體中產生乾燥粉末之任何方法，其涉及使用熱氣體快速乾燥以將液體流轉化成蒸發溶劑及固體粒子，該等固體粒子包含先前溶解於溶液中之溶質，及/或先前懸浮於蒸發液體中之粒子。

【0086】 適當噴霧乾燥設備包括某種形式之霧化構件，諸如噴嘴，其將液體分散成具有相對均勻之液滴尺寸的噴霧。此類構件可包括能夠產生乾燥、自由流動之粉末的任何構件，且可包括高壓渦流噴嘴、旋轉盤及/或霧化輪、高壓單流體噴嘴、雙流體噴嘴及/或超音波式噴嘴。

【0087】 噴霧乾燥器可為單效或多效噴霧乾燥器，且可包含整合式及/或

外部振動流體化床、粒子分離器及/或可為轉鼓或旋風器之收集構件。

【0088】 根據本發明之另一範疇，提供一種用於製造本發明之組合物之方法，其中該方法包含以下步驟：

i) 將腎上腺素激導性受體調節劑或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑材料一起混合於適當的揮發性溶劑中，

ii) 噴霧乾燥來自步驟i)之混合物。

【0089】 較佳揮發性溶劑包括水或有機溶劑，諸如低碳烷基醇(例如甲醇、異丙醇或更尤其為乙醇)、烴(例如C₅₋₁₀烷烴)、鹵代烷烴(例如二氯甲烷)、二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙酸乙酯、丙酮等，或其混合物。

【0090】 吾人偏好將活性成分、如本文所定義之醫藥學上可接受之載劑材料及如本文所描述之其他視情況選用之成分(例如如下文中所描述之烷基醣類)與溶劑一起混合，產生可經噴霧乾燥之溶液。

【0091】 用於本發明組合物中之醫藥學上可接受之載劑材料應在正常儲存條件下，在固體狀態下適用於(及/或經核准用於)醫藥用途及/或經黏膜(例如，舌下或特別是鼻內)遞送，能夠維持其物理及/或化學完整性，及/或不影響活性成分及/或可能存在於組合物中之任何其他成分(諸如烷基醣類)的物理及/或化學完整性。

【0092】 眾所周知，在嘗試獲得化學上及物理上均穩定的固體組合物(諸如粉末)時，可能會遇到很大困難。若組合物之物理形式在正常儲存條件下變化(例如從自由流動粉末變為難以排出之聚結物質)，則將可能導致活性成分劑量之不可再現性。當自如本文所描述之經鼻施用器或經由該經鼻施用器分配組合物時尤其如此，其中此類集結可能導致完全不能分配活性成分，其在緊急情況下可能導致災難性後果。

【0093】 本發明之組合物可具有藉由相對於約80%，諸如約85% (例如約

90%)直至約120% (例如約115%，諸如約110%)之目標重量的個別粉末注射重量及/或相對於約85%，諸如約90% (例如約95%)直至約115% (例如約110%，諸如約105%)之目標重量的平均粉末噴射重量所量測之最小注射重量。

【0094】 類似地，對於含有兩個或更多個劑量之組合物的多個劑量單元，此類穩定性對於確保活性成分之劑量隨時間的再現性至關重要。此等問題中之任一者可能對個體之健康狀況產生不利影響，及/或使個體之健康處於重大風險下。

【0095】 對於本發明之某些組合物，暴露於大氣降水可能產生固態穩定性較差的粉末組合物。舉例而言，暴露於某些(例如更高)相對濕度可能影響組合物之物理形式，例如藉由潮解，及/或藉由降低組合物及/或組合物之個別組分(諸如載劑材料)之玻璃轉化溫度，或以其他方式影響。

【0096】 因此，本發明之組合物及包括其之醫藥調配物及給藥構件(諸如經鼻施用器)較佳封裝於實質上防止大氣降水在本文所定義之儲存條件下進入之容器內。此類容器可包括包裝材料，諸如用於錠劑及膠囊之泡殼封裝及熱密封鋁袋及/或熱成型塑膠。此類容器亦可包含乾燥劑，諸如矽膠及/或適當分子篩，其孔徑為例如3Å或4Å。

【0097】 片語『維持物理及化學完整性』基本上意謂化學穩定性及固態穩定性。

【0098】 『化學穩定性』包括本發明之任何組合物可在調配成醫藥調配物或劑型時及/或當裝載至醫藥給藥構件(諸如其對應的經鼻施用器或儲集器(具有或不具有適當醫藥包裝))中時在正常儲存條件下以經分離固體形式儲存，其中組合物本身或其中所包括之活性成分的化學降解或分解程度不明顯。

【0099】 術語『化學穩定性』亦包括『立體化學(stereochemical)』及/或『組態(configurational)』穩定性，其意謂對活性成分之分子內之一或多個對掌性中心

處的立體化學轉化(諸如外消旋)之抗性。在腎上腺素之情況下，此尤其重要，其中R-鏡像異構物(亦即L-(-)-腎上腺激素)為活動鏡像異構物，且S-鏡像異構物(亦即D-(+)-腎上腺激素)活性較差且可能因此被視為雜質。

【0100】 『物理穩定性』或『固態穩定性』包括任何本發明之組合物可在調配成醫藥調配物或劑型時及/或當裝載至醫藥給藥構件(諸如其對應的經鼻施用器或儲集器(具有或不具有適當醫藥包裝))中時或以其他方式在正常儲存條件下以經分離固體形式儲存，其中組合物本身或其中所包括之活性成分的固態轉型(例如結晶、再結晶、結晶度損失、固態相變(例如在玻璃態或橡膠態之間轉型，或轉型為聚結形式))、水合、脫水、溶劑化或去溶劑化程度不明顯。

【0101】 不論為醫藥調配物形式抑或劑型的形式，及/或當裝載至醫藥給藥構件(該醫藥給藥構件裝載至施用器、裝置、藥物儲集器(諸如罐或容器))中時或以其他方式，本發明之組合物的「正常儲存條件」之實例包括在約-50°C與約+80°C之間(較佳在約-25°C與約+75°C之間，諸如約50°C)的溫度，及/或約0.1與約2巴之間(較佳大氣壓)的壓力，及/或暴露於至少約460勒克斯之UV/可見光，及/或約5與約95%之間(較佳約10至約40%)的相對濕度，歷時延長之時段(亦即大於或等於約十二個月，諸如約六個月)。

【0102】 在此類條件下，可發現本發明之組合物(及/或其中所含之活性成分)，無論是否包括於施用器或其對應的儲集器(具有或不具有適當醫藥包裝)或呈其他方式，均視需要以化學方式降解/分解，及/或經固態轉型低於約15%、更佳低於約10%且尤其低於約5%。熟習此項技術者將瞭解，溫度及壓力之上述上限及下限表示正常儲存條件之極值，且在正常儲存(例如50°C之溫度及0.1巴之壓力)期間將不會經歷此等極值之某些組合。

【0103】 此類化學且特別地，物理穩定性在固態組合物，諸如粉末中極為重要，以確保向患者遞送適當劑量。

【0104】 不管『正常儲存條件』之以上定義如何，本發明之組合物(及/或其中所含之活性成分)，無論是否包括於施用器或其對應的儲集器(具有或不具有適當醫藥包裝)或呈其他方式，均可在如下儲存之後以化學方式及/或以立體化學方式降解低於約5%，諸如低於約4% (包括低於約3%，諸如低於約2.5% (例如約2%)，包括低於約1.5%且甚至低於約1%)：

(a) 在約40°C下及75%相對濕度下儲存至少約3個月，包括至少約6個月或至少約12個月；

(b) 在低於約30°C，諸如約30°C或約25°C，及/或在例如約65%，諸如約60%的相對濕度下儲存至少約18個月，諸如至少約24個月，包括至少約36個月；及/或

(c) 在高於約1百萬勒克司之UV光下儲存至少約18小時。

【0105】 本發明之組合物可因此在高達約25°C (例如高達約30°C)之任何溫度(例如低至約-20°C)下儲存於劑型內，諸如施用器或其對應的儲集器(具有或不具有適當醫藥包裝)內，或以其他方式存儲，較佳具有高達約40°C或甚至高達約50°C之偏移。

【0106】 本發明之組合物包含至少部分地由麥芽糊精構成之載劑材料，該麥芽糊精的DE高於15，例如高達47，諸如38、39，較佳地23、24、25或26，或更佳地16、17、18、20、21或22，且尤其19。熟習此項技術者應理解，DE高於20的麥芽糊精稱為『葡萄糖糖漿』。

【0107】 藉由DE將麥芽糊精分類，其中DE值愈高，葡萄糖鏈之平均長度就愈短。DE高於15的麥芽糊精的平均分子量低於DE為15或低於15的麥芽糊精。所有麥芽糊精係具有不同鏈長之多醣混合物，且DE高於15的麥芽糊精具有較少較大分子量糖單元。

【0108】 適用於本發明組合物中之麥芽糊精應具有足夠高之分子量，儘管

如此，其使得當以任何給定量使用該等麥芽糊精時，仍能夠形成適用於活性成分之載劑材料，包括提供適當程度之物理穩定性。

【0109】 可用於本發明之組合物中的更佳醫藥學可接受之載劑材料包括相關麥芽糊精與雙醣組分之組合。較佳雙醣包括麥芽糖醇、蔗糖素、蔗糖、異麥芽酮糖醇(isomalt)、麥芽糖，較佳乳糖(包括 β -D-乳糖及 α -D-乳糖，尤其 α -D-乳糖單水合物)，且尤其海藻糖。

【0110】 吾人已發現，具有較低CE之麥芽糊精(諸如DE為12或低於12之麥芽糊精)含有較長多醣鏈(例如具有大於或等於約24個葡萄糖單元)，其具有形成螺旋結構之傾向，該等螺旋結構在與其他組分(諸如活性成分及/或界面活性劑，如蔗糖酯)一起存在於水性溶液中時可形成聚集體，在噴霧乾燥之前產生混濁液。此濁度可在製造期間引起穩定性及/或可加工性問題，從而需要使用管線濾波器。

【0111】 儘管吾人已發現，上述濁度問題可藉由減少包括於本發明組合物內之麥芽糊精的相對量而在一定程度上緩解，該減少可藉由增加其他成分(諸如其他載劑材料(例如雙醣)、活性成分或某些添加劑(諸如蔗糖酯)之量來實現，麥芽糊精之分子量愈高，需要包括的麥芽糊精就愈少，且需要添加以緩解濁度的(例如)雙醣或蔗糖酯就愈多。

【0112】 若添加更多蔗糖酯以便降低此濁度，則可能需要添加比提供適當(例如物理、化學及/或生物)效應(包括吸收增強效應)所需之效應更多的蔗糖酯，如本文所提及。相反地，增加載劑材料中雙醣相對於麥芽糊精之量可對Tg，且因此對如本文所述之組合物之固態穩定性具有負面影響。

【0113】 吾人已發現，此類問題可藉由一起使用不同麥芽糊精，亦即具有較高CE之麥芽糊精，諸如DE高於15 (例如DE 18、20或更佳19)之麥芽糊精來減少且可能完全避免。

【0114】 可採用來自雙醣及/或DE高於15之麥芽糊精之前述清單中之任

一者的混合物。

【0115】 可用於本發明之組合物中之載劑材料的量通常在以組合物之總重量計(不論一個劑量之該組合物包括於給藥構件中或呈其他方式)，約5重量%至約99.9重量%範圍內，包括至多約99重量% (例如至多約95重量%或約90重量%)，諸如約10重量% (例如約25重量%，包括約35重量%)至約85重量%，包括約50重量%至約75重量%。

【0116】 不論以材料組合之形式或以其他方式提供，較佳地，載劑材料能夠產生具有如下的玻璃轉化溫度(Tg)之本發明組合物：

(a) 使得能夠產生為硬的及/或脆的、『玻璃狀』、非晶形、粉末狀物理形式，其可易於調配成醫藥調配物或劑型，及/或裝載至適合的給藥構件中，諸如經鼻施用器，或此類如本文所描述之施用器內或附屬的藥物儲集器及/或容器；及

(b) 足夠高以使得在此類醫藥調配物、劑型或給藥構件(諸如施用器或儲集器)如本文所描述被封裝且其後遭受較高外部溫度(例如高達約50°C與約80°C之間)之後，其保持在該玻璃態下，而非轉型成更黏稠或橡膠態及/或結晶狀態。

【0117】 在溫暖及/或陽光充足的氣候下，(例如第一反應者之)媒劑內部通常經歷此類極端外部溫度，該等媒劑將常常在充足的陽光下長時間置放，其中所產生之熱量增加可為巨大的。若組合物(例如粉末)的Tg較低，則該組合物可在暴露於此類高溫之後轉型為此類黏稠/橡膠態，如此將導致本發明之該組合物的給藥低效，例如一旦致動了給藥構件或施用器，組合物即自給藥構件(諸如施用器或其中所含的儲集器)低效排出(且活性成分之劑量亦如此)。此外，過低Tg可能影響呈舌下或經口使用之錠劑形式的本發明之組合物的崩解及/或溶解。

【0118】 就此而言，吾人偏好當在高達約35%，諸如高達約30%，包括高達約25% (例如高達約20%，諸如低於約15%，例如低於約10%)之相對濕度下量測時，本發明之組合物的最低可量測Tg為至少約35°C，包括至少約40°C，諸如至

少約50°C，諸如至少約55°C，包括至少約60°C。『最低可量測T_g』包括：本發明之組合物可包含其性質上為非均質的粒子。特別地，粒子可包含載劑材料之離散區或其複合混合物，且因此可具有個別及單獨的T_g值。熟習此項技術者應清楚，最低可量測T_g之值對組合物之物理穩定性具有較強影響。

【0119】 已發現，本發明之組合物能夠產生適當水準之物理及化學穩定性的組合物及活性成分(尤其腎上腺素及其鹽)。實際上，如下文中所描述，與用於治療過敏反應的當前可商購的的包含腎上腺素之產品(如EpiPen)相比，化學穩定性程度尤其顯著。

【0120】 載劑材料之尤其較佳的組合因此包括海藻糖及DE高於15之麥芽糊精，諸如麥芽糊精19DE。吾人已發現，此類載劑材料之組合可與活性成分以及(若存在)適當比例之烷基醣類一起噴霧乾燥，以產生如本文所定義之具有在正常儲存條件下之所需物理及化學穩定性兩者的本發明之組合物。

【0121】 當用作載劑材料之基礎時，吾人已發現，雙醣及麥芽糊精成分之相對量可經調節以確保所需水準的活性成分之物理及/或化學穩定性，同時不會降低本發明組合物之T_g從而影響其物理穩定性。

【0122】 吾人已發現，按組合物之總重量計，在約50:1至約1:50之間的雙醣:麥芽糊精按重量計之比率可視所使用之活性成分起作用。按組合物之總重量計，雙醣:麥芽糊精按重量計之較佳比率在約10:1至約1:40 (包括高達約1:30或高達約1:20)之範圍內，例如在約7:1 (包括約5:1，諸如約4:1、約3:1或約2:1)與約1:10 (諸如約1:8，包括約1:5，例如1:3或1:2)之間，更佳在約8:1 (例如約7:1、約3:1、約2:1或約1:1)至約1:8 (例如約1:3或約1:2)之間。

【0123】 無論其在最終混合物中之比例如何，本發明之組合物可藉由如下製備：對相關成分進行噴霧乾燥以形成複合載劑材料，隨後對該載劑材料連同其他必需成分一起進行噴霧乾燥以形成本發明之粉末組合物。更佳地，本發明之組

合物可藉由一起對所有本發明之組合物之必需組分進行噴霧乾燥來原位製備。

【0124】 腎上腺素激導性受體調節劑或其鹽之組合可用於本發明之組合物中。

【0125】 腎上腺素激導性受體調節劑之鹽包括此項技術中已知且針對醫學文獻(諸如*Martindale - The Complete Drug Reference*, 第40版, Pharmaceutical Press, London (2020))及其中所提及之文獻(所有文獻中之相關揭示內容以引用的方式併入本文中)中所討論之藥物所描述的任何此類鹽。

【0126】 除此以外,醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽及鹼加成鹽,該等鹽可藉由習知方式形成,例如藉由使游離酸或游離鹼形式之相關活性成分與適當酸或鹼之一或多個等效物,視情況在溶劑中,或在其中該鹽為不可溶之介質中反應,接著使用標準技術(例如在真空中,藉由冷凍乾燥或藉由過濾)移除該溶劑或該介質。亦可使用熟習此項技術者已知的技術來製備鹽,諸如藉由例如使用適合之離子交換樹脂將呈鹽形式的本發明化合物的抗衡離子與另一種抗衡離子交換來製備。

【0127】 可提及之特定酸加成鹽包括羧酸鹽,諸如丁二酸鹽、酒石酸鹽、甲酸鹽、乙酸鹽、苯甲酸鹽、草酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽及其類似鹽;磺酸鹽,諸如甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及其類似鹽;鹵鹽,諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽及其類似鹽;硫酸鹽及磷酸鹽,諸如硫酸鹽或磷酸鹽及其類似鹽。

【0128】 可提及的腎上腺素之特定鹽包括酒石酸氫鹽。

【0129】 當本發明之組合物係藉由如上文所述之基於溶劑之方法(包括藉助於噴霧乾燥之方法)製造時,此可能引起活性成分之存在形式不再為結晶鹽形式,係因為其以非晶形式自由分散於載劑材料內且由載劑材料囊封。然而,儘管不為結晶鹽形式,通常在典型固態混合物及/或粉末組合物之情況下,本發明之組合物可在本文所提及之正常儲存條件下使該活性成分之化學穩定性的損失極

少或無損失。

【0130】 可用於本發明之組合物之單次劑量中的活性成分之量必須足以發揮其藥理學作用。對於經黏膜(例如舌下、經頰且尤其鼻內)投與之本發明之組合物，該量在單次劑量中不得超過約100 mg。上文所提及之相關活性成分之實際劑量包括此項技術中已知且針對諸如*Martindale - The Complete Drug Reference*, 第40版，Pharmaceutical Press, London (2020)之醫學文獻及其中所提及之文獻(所有文獻中之相關揭示內容以引用的方式併入本文中)中所討論之藥物描述的彼等劑量。然而，與包含相同活性成分之先前技術組合物相比，可發現本發明之組合物展現出良好生物可用性及/或快速吸收，從而引起更快速起效及/或更高血漿濃度。

【0131】 就此而言，本發明組合物中的藥理學上適當量之活性成分可低於文獻中所提及之量(參見上文)。儘管如此，此類量可藉由熟習此項技術者確定且可隨待治療之病狀的類型及嚴重程度及最適用於個別患者之程度而變化。此亦可能隨調配物之性質以及待治療之病況的類型及嚴重程度，以及待治療之特定患者的年齡、體重、性別、腎功能、肝功能及反應而變化。

【0132】 視活性成分之效能而定，且根據待使用之最終劑型，可用於本發明之組合物中之活性成分之總量可在以組合物之總重量計，約0.0002重量%，例如約0.001重量%，諸如約0.01重量%，包括約0.1重量% (例如約1重量%、約2重量%或約5重量%)，諸如約10重量% (例如約20重量%)至多約95重量%，諸如約75重量%，例如約50重量%，例如約40重量%之範圍內。此與最初存在於本發明之給藥構件中之組合物的各別劑量(其應為相同的)之數目無關。

【0133】 對於經黏膜，包括經肺、經頰、舌下或較佳鼻內投與，每公斤體重之活性成分的適當劑量(以游離酸/鹼計算)在約1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (諸如約2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，包括約3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或約6 $\mu\text{g}/\text{kg}$)直至約15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (諸如約13 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，包括約12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，

諸如約10 µg/kg或約8 µg/kg)之範圍內。

【0134】 在替代方案中，視所用活性成分而定，每單位劑量之活性成分的適當劑量(以游離酸/鹼計算)在約1 µg (例如約10 µg，諸如約250 µg)至約100 mg (例如約80 mg)之範圍內，諸如約1 mg與約60 mg之間(例如約3 mg，諸如約10 mg至約50 mg)。

【0135】 當經黏膜(包括肺部、經頰、舌下或較佳鼻內)投與時，腎上腺素之特定劑量範圍為約0.1 mg (例如約0.5 mg)至多約10 mg，諸如至多約5 mg，包括至多約3 mg或至多約2 mg (例如約1.5 mg，包括約1.2 mg、約1 mg或約0.8 mg)。

【0136】 對於其他投與形式(例如藉由注射或經口投與)，視所用活性成分而定，每單位劑量之活性成分的適當劑量(以游離酸/鹼計算)在約1 µg至約500 mg之範圍內(例如，約400 mg)，諸如在約1 mg與約300 mg之間(例如約1 mg、約3 mg，諸如約10 mg至約200 mg)。

【0137】 關於腎上腺素及其鹽，當經由除經黏膜外之途徑投與時，可用於本發明之組合物中的特定劑量(在各種情況下以游離(酸/鹼)化合物形式計算)包括約0.1 mg至約10 mg，諸如約5 mg，包括約3 mg或約2 mg (例如約1 mg)。

【0138】 如上文所提及，本發明之組合物亦可包括一或多種烷基醣類，或亦可與一或多種烷基醣類一起投與。與不包括例如烷基醣類及/或包括已知充當界面活性劑之不同賦形劑的相應組合物相比，發現本發明之組合物可在此方面展現出出人意料地良好生物可用性及吸收速度。

【0139】 可用烷基醣類包括烷基糖苷，其可定義為藉由與烷基之鍵連接的任何糖，諸如C₇₋₁₈烷基糖苷。因此，烷基糖苷可包括烷基麥芽糖苷(諸如十二烷基麥芽糖苷)、烷基葡糖苷、烷基蔗糖苷(alkyl sucroside)、烷基硫代麥牙糖苷(alkyl thiomaltoside)、烷基硫代糖苷(alkyl thioglucoside)、烷基硫代蔗糖(alkyl thiosucrose)及烷基麥芽三糖(alkyl maltotrioside)。然而，吾人偏好烷基醣為糖酯。

【0140】 可用於本發明之組合物中之糖酯包括三糖酯，諸如棉子糖酯；單糖酯，諸如葡糖酯、半乳糖酯及果糖酯；及/或較佳地雙糖酯，諸如麥芽糖酯、乳糖酯、海藻糖酯，及尤其一或多種蔗糖酯。

【0141】 可用於本發明之組合物中之蔗糖酯具有在6與20之間的親水性親脂性平衡值。術語『親水性親脂性平衡(hydrophilic-lipophilic balance, HLB)』為熟習此項技術者將很好地理解之技術術語(參見例如由ICI Americas Inc, 1976 (1980修訂)公開之『*The HLB System: A Time-Saving Guide to Emulsifier Selection*』，在該文獻第7章(第20-21頁)中提供如何確定HLB值之方法)。蔗糖酯中之脂肪酸鏈愈長及酯化程度愈高，HLB值就愈低。較佳HLB值在10與20之間，更佳在12與20之間。

【0142】 蔗糖酯因此包括C₈₋₂₂飽和或不飽和脂肪酸酯，較佳飽和脂肪酸酯，且較佳C₁₀₋₁₈脂肪酸酯，且最佳C₁₂脂肪酸酯。可自其形成此類蔗糖酯之尤其適合之脂肪酸包括芥子酸、二十二烷酸、油酸、硬脂酸、棕櫚酸、肉豆蔻酸及月桂酸。尤其較佳之此類脂肪酸為月桂酸。可商購的蔗糖酯包括以Surfhope®及Ryoto® (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Japan)商標出售之彼等蔗糖酯。

【0143】 蔗糖酯可為脂肪酸之二酯或單酯，較佳單酯，諸如蔗糖單月桂酸酯。熟習此項技術者將瞭解，術語『單月桂酸酯』係指月桂酸之單酯，且術語『月桂酸酯(lauric acid ester)』及『月桂酸酯(laurate)』具有相同含義且可因此可互換地使用。可商購的蔗糖單月桂酸酯產物亦有時被稱作『蔗糖月桂酸酯』。可含有少量二酯及/或較高蔗糖酯及微量其他蔗糖酯及游離蔗糖之可商購的蔗糖單月桂酸酯(或蔗糖月桂酸酯)產品，諸如Surfhope® D-1216 (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Japan)，適合用於本發明。熟習此項技術者將理解，本文中對特定蔗糖酯之任何提及包括包含該蔗糖酯作為主要組分之可商購的產品。

【0144】 較佳蔗糖酯含有僅一種蔗糖酯，此意謂單一蔗糖酯(例如可商購

的蔗糖酯產品)含有單一蔗糖酯作為主要組分(可商購的產品可能含有雜質，例如單酯產品可能含有少量二酯及/或較高酯，此類產品可被視為在本發明之情形下『含有僅一種蔗糖酯』)。如本文中所示，術語『主要組分』應理解為係指蔗糖酯(諸如通常可商購的界面活性劑產品，其通常以某一範圍之酯組合物出售)之混合物中之主要組分(例如大於約50%，諸如約70%重量/重量或體積/體積)。

【0145】 尤其較佳蔗糖酯為蔗糖單月桂酸酯。

【0146】 不論包括於本發明之組合物內抑或包括於包括一或多種本發明組合物的最終劑型中，以該組合物之總重量計，可使用之烷基醯類的量可在約0.1重量%至約10重量%，諸如約0.5重量%至約5重量%，較佳約0.75重量%至約3重量% (例如至約2重量%，諸如約1重量%)之範圍內。

【0147】 此外，視情況，其他賦形劑可用於包括一或多中(另外的)界面活性劑的本發明之組合物內或與本發明之組合物一起投與。可提及之界面活性劑包括聚氧化乙烯酯(例如Myrj™)，包括聚乙二醇8硬脂酸酯(Myrj™ S8)、聚乙二醇32硬脂酸酯(Gelucire® 48/16)、聚乙二醇40硬脂酸酯(Myrj™ S40)、聚乙二醇100硬脂酸酯(Myrj™ S100)及聚乙二醇15羥基硬脂酸酯(Kolliphor® HS 15)、聚氧化乙烯烷基醯(例如Brij™)，包括聚乙二醇十六基十八基醯(例如Brij™ CS12、CS20及CS25)、聚乙二醇月桂基醯(例如Brij™ L9及L23)及聚乙二醇十八烷基醯(例如Brij™ S10及S20)及聚氧甘油酯(例如Gelucire®)，包括月桂醯基聚氧甘油酯(Gelucire® 44/14)及十八醯基聚氧甘油酯(Gelucire® 50/13)、脫水山梨糖醇酯(例如Span™)，包括脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯(Span™ 40)及脫水山梨糖醇單硬脂酸酯(Span™ 60)、聚山梨醇酯(Tweens™)，包括聚山梨醇酯40 (聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯)、聚山梨醇酯60 (聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單硬脂酸酯)及聚山梨醇酯20 (聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單月桂酸酯)及月桂基硫酸鈉；及單醯基甘油(單甘油酸酯)，諸如2-油酸甘油酯、2-花生四烯酸甘油酯、單月桂酸甘油

酯、丙三醇單肉豆蔻酸酯、丙三醇單棕櫚酸酯、甘油基羥基硬脂酸酯，及較佳地丙三醇單硬脂酸酯、丙三醇單油酸酯(例如Cithrol®)及丙三醇單辛酸酯(例如Capmul®)。其他界面活性劑可包括乳酸月桂酯、二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼(DPPC)及泊洛沙姆。

【0148】 可包括於本發明之組合物內，或與本發明之組合物一起投與之其他視情況額外成分(賦形劑)包括等滲劑及/或滲透劑(例如氯化鈉)、固醇(或類固醇)，諸如膽固醇及植物固醇(例如菜油固醇、穀固醇及豆固醇)；抗氧化劑(例如偏亞硫酸氫鈉，或另外， α -生育酚、抗壞血酸、抗壞血酸鉀、抗壞血酸鈉、抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基甲苯、丁基化羥基大茴香醚、鎂酸十二烷基酯、鎂酸辛基酯、沒食子酸丙酯、油酸乙酯、單硫代甘油、維生素E聚乙二醇丁二酸鹽或瑞香草酚)；螯合(錯合)劑(例如依地酸(EDTA)、檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、麥芽糖醇及半乳糖，包括此等藥劑中之任一者的鹽形式)；防腐劑(例如苯紮氯銨，或另外，苯甲醇、硼酸、對羥苯甲酸酯、丙酸、苯酚、甲酚或木糖醇)；黏度調節劑或膠凝劑(諸如纖維素衍生物，包括羥基丙基纖維素、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧基甲基纖維素等，澱粉及經改質澱粉、膠態二氧化矽、偏矽酸鋁、聚卡波非(polycarbophil)(例如Noveon®)、卡波姆(例如Carbopol®)及聚乙烯吡咯啉酮)；黏膜黏附聚合物，諸如羧甲基纖維素、經改質纖維素膠及羧甲基纖維素鈉(NaCMC)；澱粉衍生物，諸如適度交聯之澱粉、經改質澱粉及乙醇酸澱粉鈉；交聯聚乙烯吡咯啉酮、丙烯酸聚合物，諸如卡波姆及其衍生物(聚卡波非(Polycarbophil)、Carbopol®等)；聚氧化乙烯(PEO)；聚葡萄糖胺糖(聚-(D-葡萄糖胺))；天然聚合物，諸如明膠、海藻酸鈉、果膠；硬葡聚糖；三仙膠；瓜爾膠；聚共(甲基乙基醚/順丁烯二酸酐)；及交聯羧甲纖維素(例如交聯羧甲纖維素鈉)；pH緩衝劑(例如檸檬酸、順丁烯二酸、蘋果酸或甘胺酸或其相應鹽，諸如檸檬酸鈉)；著色劑；穿透增強劑(例如十四烷酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、吡咯啉酮或三

辛酸甘油酯)；其他脂質(中性及極性)；芳族羧酸，諸如視情況經一或多個選自以下之基團取代的苯甲酸：甲基、羥基、胺基及/或硝基，例如甲苯甲酸或柳酸；及(若適宜)調味劑(例如檸檬、胡椒薄荷粉末，或較佳地薄荷醇)、甜味劑(例如新橙皮苷(neohesperidin)、乙醯磺胺酸K，或較佳地，蔗糖素)及染料。其他賦形劑可包括三醣(例如棉子糖)及甘露糖醇，以及pH調節劑(例如鹽酸及氫氧化鈉)。

【0149】 以組合物之總重量計，本身可包括於本發明之組合物(無論其包括於何種劑型中)之此類『額外』賦形劑(包括存在於本發明之組合物中之不為烷基醣類的界面活性劑)的總量亦可為至多約15重量% (例如約10重量%)，諸如至多約5重量%。

【0150】 例如，若一或多種額外賦形劑為錠劑、膜或其類似物中之填充劑或載劑，則可包括於包括一或多種本發明組合物的最終劑型內之此類『額外』賦形劑之總量可為至多約99.99%，諸如至多約99.9%，包括至多約99%，例如至多約90%。

【0151】 熟習此項技術者將瞭解，若任何額外視情況選用之成分包括於本發明之組合物內，則出於上文所描述之原因，彼等成分之性質及/或所包括之彼等成分的量不應對該組合物之T_g具有不利影響。就此而言，此類視情況選用之成分可併入噴霧乾燥方法中(亦即，與活性成分及載劑材料一起混合於適當揮發性溶劑中且隨後噴霧乾燥)，或可單獨地包括於噴霧乾燥之複數個粒子中。

【0152】 特別地，鑒於本發明之組合物為極其不穩定活性成分(諸如腎上腺素)提供增強的化學穩定性及本發明之組合物主要意欲用於治療對過敏性反應敏感(且因此可能對某些化學製品敏感)之患者的事實，較佳的係，本發明之組合物基本上不含此類『額外』賦形劑，尤其是上文所提及之抗氧化劑及/或防腐劑，諸如苯紮氯銨，更尤其是亞硫酸鹽，及/或螯合劑，諸如EDTA。

【0153】 就此而言，本發明之組合物可基本上由藥理學上有效劑量之腎上

腺素激導性受體調節劑或其鹽、如本文所定義之醫藥學可接受之載劑材料(亦即，如本文所定義之麥芽糊精及視情況選用之共載劑材料，諸如雙醣)及(視情況)如本文所定義之烷基醣類材料組成。若本發明之組合物『基本上由上述成分組成』，則此將理解為意謂組合物僅包含彼等成分以及實質上不影響組合物之基本及新穎特性的其他特徵及/或組分。或者，在本發明之組合物/劑型『基本上由彼等成分組成』之情形中，此可理解為意謂組合物包含總計至少約90重量%、諸如至少約95重量%、包括至少約97重量% (例如約99重量%或甚至約99.9重量%)之彼等成分。

【0154】 根據本發明之另一態樣，提供適用於醫學(人類及獸醫學)且因此適用於治療需要已知相關活性成分可用以治療之病狀的醫學治療之患者的本發明之組合物。

【0155】 對此類病狀之『治療』包括此類病狀之預防(prophylaxis/prevention)或診斷，外加治療性、對症性及緩解性治療。

【0156】 因此，本發明之組合物適用於治療多種病症，視此類組合物中所包括之活性成分而定。

【0157】 包含多巴胺之本發明組合物可用於校正由心肌梗塞、創傷、內毒素敗血症、開心手術、腎衰竭及慢性心代償能減退(充血性衰竭)引起之休克症候群中所存在的血液動力學不平衡；包含羥甲唑啉之本發明組合物可用作解充血劑；包含多巴酚丁胺之本發明組合物可用於治療例如心臟衰竭；包含米拉貝隆之本發明組合物可用於治療膀胱過動症症候群；包含支氣管擴張劑之本發明組合物可用於治療哮喘(包括預防運動誘發之支氣管痙攣(exercise-induced bronchospasm, EIB))及/或慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD；包括與其相關之支氣管痙攣)，該等支氣管擴張劑諸如沙丁胺醇(舒喘靈)、福莫特羅、左旋沙丁胺醇、奧達特羅、沙美特羅及特布他林。包含特布他林之本

發明組合物亦可用於治療早產。

【0158】 包含去甲腎上腺素之本發明組合物可用於在某些急性低血壓狀態，包括交感神經切除術(sympathectomy)、脊髓灰質炎(poliomyelitis)、嗜鉻細胞瘤切除術(pheochromocytomectomy)、脊髓麻醉(spinal anaesthesia)、心肌梗塞、敗血症、輸血或藥物反應)下誘導之血壓控制(及/或心跳驟停)。包含異丙腎上腺素之本發明組合物可用於治療心動徐緩(bradycardia)、心傳導阻滯及偶爾性哮喘。

【0159】 特別地，包含腎上腺素之本發明組合物適用於治療例如心臟衰竭(例如心臟病發作)及/或更特別地，過敏性反應，包括極端或嚴重過敏性反應、全身性過敏反應及/或過敏性休克，例如其特徵為血壓由於對例如昆蟲叮咬、食物、藥物及/或其他物質之反應而嚴重下降。極端及/或嚴重過敏性反應可進一步包括敗血症及/或敗血性休克，其可為對例如真菌、細菌及/或病毒感染之反應。全身性過敏反應及敗血症可進一步導致器官功能障礙，包括器官衰竭及/或最終死亡。

【0160】 包含腎上腺素之本發明組合物亦適用於治療例如任何1型過敏反應，尤其過敏性哮喘、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎、全身性過敏反應(包括特發性全身性過敏反應或運動誘發之全身性過敏反應)、血管性水腫、風疹、嗜酸性球增多症(eosinophilia)、藥物過敏(包括抗生素過敏)、食物過敏、對動物血清、昆蟲咬傷、診斷檢測物質及其他過敏原之過敏性反應；治療急性哮喘發作以緩解支氣管痙攣；治療全身性毒性反應(類過敏反應)；治療及預防心跳驟停及/或暫時房室心傳導阻滯發作伴昏厥性癲癇(亞當斯-斯托克斯二氏症候群(Stokes-Adams Syndrome))，包括由心跳機制之陣發性偏移所致之心輸出量突然但明顯下降引起的突然、短暫意識喪失；誘發患有與敗血性休克相關之低血壓的成年患者之平均動脈血壓增加；誘發眼內手術期間之瞳孔放大及維持；治療胃腸道及/或腎臟出血；治療淺表出血、早產、低血糖及心源性、出血性及創傷性休克；及/或治療喉炎(阻礙呼吸且引起獨特犬吠樣咳嗽之上呼吸道感染)。

【0161】 包含腎上腺素之本發明組合物尤其適用於治療及/或預防(防治)嚴重反應，包括如上文所描述之全身性過敏反應及敗血症及/或過敏性休克及敗血性休克。預防及/或防治此等嚴重反應可藉由向處於在暴露於(或疑似暴露於)患者對其敏感及/或已經致敏的或如上文所描述之相關物質之後發生此類反應之風險下的患者投與(包括自投與)一或多種本發明組合物來實現。

【0162】 根據本發明之三個其他範疇，提供：

- 本發明組合物，其包含腎上腺素激導性受體調節劑(例如腎上腺素)或其醫藥學上可接受之鹽，用於治療過敏性反應(例如藉由經黏膜，諸如鼻內投與該組合物)；

- 一種包含腎上腺素激導性受體調節劑(例如腎上腺素)或其醫藥學上可接受之鹽的本發明組合物之用途，其用於製造用以治療過敏性反應的(例如經黏膜，諸如鼻內)藥劑；及

- 一種治療過敏性反應之方法，該方法包含向患有該病狀或已患該病狀之患者(例如經黏膜，諸如鼻內)投與包含腎上腺素激導性受體調節劑(例如腎上腺素)或其醫藥學上可接受之鹽的本發明組合物。

【0163】 進一步提供一種治療人類患者之過敏性反應之方法，其包含：

(a) 鑑別有過敏性反應或處於過敏性反應危險之人類患者，及

(b) 向該患者的包括黏膜表面之體腔投與適合於治療該過敏性反應之劑量的呈本發明組合物形式之腎上腺素激導性受體調節劑(例如腎上腺素)或其醫藥學上可接受之鹽，因此在該黏膜表面呈現該組合物以促進該黏膜表面中該腎上腺素激導性受體調節劑或其鹽之吸收，且因此治療或預防該過敏性反應。

【0164】 本發明之組合物可藉由熟習此項技術者已知之任何適合的給藥構件投與。本發明之組合物可藉助於適合的經鼻施用器或分配器構件經黏膜且尤其經鼻內投與，意味著能夠將適合劑量之呈一或多種本發明之組合物形式的

活性成分投與至鼻腔中。

【0165】 因此，適合之經鼻給藥構件及/或施用器應能夠容納及儲存一或多個劑量之本發明之組合物本身，或能夠連接至容納及儲存一或多個劑量之該本發明組合物的儲集器/容器，且如此不會造成組合物之物理及化學完整性之顯著損失，包括例如進水。以此方式，一旦施用器裝置由最終用使用者致動(不論此為單次劑量或多次劑量使用)，組合物將為可用的，此時施用器將向個體之鼻黏膜遞送具有適當劑量之如本文所定義之活性成分的組合物(例如粉末)。

【0166】 先前技術中已描述適當施用構件。當與本發明的組合物一起使用時，此類組合物可裝入連接至此類施用構件或形成此類施用構件之一部分的儲集器中，在該處容納該組合物，直至致動施用構件或分配器。在下文中，術語『施用器』、『分配器』、『裝置』、『施用構件』、『分配構件』、『施用器裝置』、『分配裝置』及『吹入器』可互換使用且表示相同事物。

【0167】 因為本發明之組合物之出人意料的穩定性，所以不需要在投與或使用之前檢查儲集器之內容物(亦即，粉末組合物)。此將與可商購的裝置(諸如EpiPen)形成對比，其中產品標籤包含出於充分理由(包括其中所含之液體溶液組合物對熱、冷及光不穩定)檢查內容物之完整性的要求。

【0168】 有鑒於此，含有本發明組成物之儲集器可為不透明的，熟習此項技術者應理解其『包括不透明或半透明、不透光及/或不允許光穿過』。

【0169】 因此，包含本發明之組合物的施用器不包括(不需要包括)可透過其觀測施用器之儲集器的內容物的檢查窗，且就此而言，該儲集器就其性質而言可為完全不透明的，亦即至少約98%，諸如至少約99%，且尤其約99.9%不透明，及/或不超過約2%，諸如不超過約1%，且尤其約0.1%透明、半透明及/或不透光，以便檢查儲集器之內容物。

【0170】 此類施用構件因此亦可包括用於經由出口(或『分配』)構件自儲

集器排出如本文所描述之粉末組合物的機構，該分配構件包括尺寸經設定為置放於人類體腔(諸如鼻孔內之各類物體，諸如形狀適宜之噴嘴)。

【0171】 因此，用於排出粉末之機構可包括用於致動裝置之構件，其可包括呼吸致動件，或包括用於在使用者致動裝置之後即刻產生力的致動構件。

【0172】 因此，施用器應能夠在單次投與步驟中(且以該裝置不需要「灌滿(priming)」方式)提供可再現且足夠量之粉末組合物，從而將提供治療劑量之活性成分。

【0173】 此外，因為本發明組合物之出人意料的穩定性及在投與使用之前不需要檢查儲集器之內容物(亦即粉末組合物)，一旦患者已鑑別為呈現過敏性反應之症狀，或處於發生過敏性反應之風險下，施用器即可用於向黏膜表面投與腎上腺素或其醫藥學上可接受之鹽，以治療或預防該過敏性反應。因此，上文所鑑別之投與步驟可緊接在鑑別步驟之後無延遲地進行，該延遲可表示有足夠的時間進行以下操作：

- (i) 檢查本發明之組合物；及
- (ii) 確定是否可安全地向患者投與相關組合物以有效治療該過敏性反應。

【0174】 可用於投與呈粉末形式之本發明組合物的經鼻施用/吸入裝置可包括可基於在將活性成分遞送至肺之領域中已知的技術調節之多劑量施用，諸如定量劑量吸入裝置(MDI)、乾粉吸入裝置(DPI；包括較低、中等及較高抗性DPI)及軟霧吸入裝置(SMI)。

【0175】 在MDI中，本發明組合物應能夠當懸浮於其中通常所用之溶劑(諸如推進劑)中時形成穩定的懸浮液，該推進劑在遞送裝置致動時具有足夠的蒸汽壓，以形成氣溶膠(例如烴、碳氟化合物、含氫碳氟化合物或其混合物)。

【0176】 然而，若經鼻施用器為在致動之後自其中分配組合物且隨後在使用之後丟棄的單次劑量施用器，則用於遞送單次劑量之活性成分的適合之施用

構件或裝置包括呼吸輔助及吹氣輔助設計(Optinose®)，以及US 6,398,074、US 6,938,798或US 9,724,713中所描述之施用器，所有文獻之相關揭示內容均以引用之方式併入本文中。本申請案之圖1及圖2係分別基於US 6,398,074之圖1及圖2，且圖3至7係分別基於US 9,724,713之圖19至圖23。其均為可用於經鼻內投與本發明組合物的施用器之圖式。

【0177】 在圖1中，該裝置包含上部主體/分配器頭1，其併入有出口通道40(亦即，如上文所描述之『出口構件』之一部分)及允許使用者致動該裝置之抓持構件60。在上部主體/分配器頭1內安裝一元件，在其總成中用參考數字2表示，該元件併入有儲集器10及用於噴氣器20之空氣腔22。此元件2有可能與主體1一體式產生。亦提供下部主體3以便能夠相對於上部主體1且相對於元件2滑動，使用者對下部主體施加推動力以致動該裝置。

【0178】 儲集器10含有單次劑量之本發明組合物。儲集器10具有進氣口11及產物出口15。包含透氣的網格之產物保持裝置12安置於進氣口11中以將產物保持於儲集器10中，直至該組合物被分配。較佳以密封方式，藉由封擋球16阻擋產物出口15，封擋球16係在施用器被致動且產物被分配時藉由空氣流自其阻擋位置移開。

【0179】 當使用者致動該裝置時，以使得活塞21壓縮腔室22中所含之空氣20的方式對柱塞25施加壓力。由於網格12為可透氣的，因此腔室22中之空氣的壓縮產生噴氣，其被傳輸到儲集器10，且由此施加至用於阻擋產物出口15之封擋球16。

【0180】 封擋球16之尺寸及其固定在儲集器產物出口15處，以使得球16當藉助於噴出空氣20經由儲集器10產生最小預定壓力時自其阻擋位置處移開。

【0181】 由封擋球16產生之預壓縮確保當封擋球自其阻擋位置處移開時，使用手中積聚的能量使得與柱塞25成一體之活塞21在該腔室22內被推動，藉此

產生強大的噴出空氣20，亦即適合精細噴霧出本發明組合物之劑量的氣流。

【0182】 當達到此最小壓力時，球朝向該裝置之出口通道40快速移動，且由噴氣產生之空氣流20實質上排出在儲集器10內所容納之本發明之組合物的全部劑量。

【0183】 較佳地，出口通道40之直徑大於封擋球16之直徑，以便允許該劑量之產物藉由圍繞球16流動而經由該出口通道40排出。如圖2中所示，該圖表示在致動之後之相同裝置，通道40包含阻止或固定球16以防止在排出產物時該球自該裝置中排出之構件41。

【0184】 可用於鼻內投與本發明之組合物的另一實施例係提供於US 9,724,713中之第7欄第50行至第8欄第61行及圖19至23，其再現為本申請案之圖3至7。

【0185】 在此實施例中，儲集器10緊固於包括分配器出口通道40 (亦即如上文所描述之『出口構件』之一部分)之上部主體/分配器頭1中，該上部主體/分配器頭具有抓持構件或指托60，其允許使用者致動該裝置。上部主體/分配器頭1之徑向肩部37 (參見圖5)有利地限定該上部主體/分配器頭1中之儲集器10的經組裝位置。

【0186】 機械開放系統包括一組桿61、62，其中當該裝置被致動時，第二桿部分62被該第一桿部分61推動。在其致動衝程結束時，亦即在分配位置中，該組桿61、62與封擋元件16協作，該封擋元件為球狀，尤其是如上文所述之第一實施例中之球，以便以機械方式自其封閉位置中排出。

【0187】 在此實施例中，該活塞21與第一桿部分61分離，且相對於空氣腔22及相對於緊固至第一桿部分61之圓柱形表面614兩者滑動。圖7為圖3至6中之裝置之空氣排出器在其靜止位置處之圖解透視圖。

【0188】 空氣腔22可因此為圓柱形的，且在其靜止位置處在溝槽或凹槽

615處與周圍空氣連通，該等溝槽或凹槽形成於該圓柱形表面614中且與該活塞21協作，尤其在其靜止位置處如此。該活塞21因此包括內唇215，其在致動期間以氣密方式在圓柱形壁614上滑動，且在其靜止位置處與溝槽615協作。該活塞21亦包括與推動元件25 (在第一實施例中稱為『柱塞』)之頂部邊緣251協作之軸向延伸部216，該推動元件在致動期間在空氣腔22中移動該活塞21。

【0189】 保持器部件42藉由軸向延伸部43向下延伸，該軸向延伸部在致動期間與第一桿部分61之頂部軸向端610接觸。

【0190】 另外，在此實施例中，不存在外部主體，而僅存在組裝於空氣腔22之底部軸向邊緣上之蓋罩27。

【0191】 彈簧80設置於空氣腔22之徑向凸緣225與形成第一桿部分61及圓柱形表面614之部件之間，以便在致動之後使空氣排出器自動返回至其靜止位置。

【0192】 操作原理如下。在圖3中之靜止位置中，儲集器10藉由保持器部件42及藉由封擋元件/球16以密封方式封閉。空氣排出器藉由在該活塞21之內唇215與圓柱形表面614之溝槽615之間協作而與大氣接觸。

【0193】 當需要致動該裝置時，使用者按下推動元件25。在此初始衝程期間，該活塞之內唇215離開溝槽615以便以氣密方式與圓柱形表面614協作，藉此封閉空氣腔22。在相同時間，推動元件25之頂部邊緣251與活塞21之軸向延伸部216接觸，且第一桿部分61之頂部軸向端610與保持器部件42之軸向延伸部43接觸。

【0194】 然而，第二桿部分62之頂部軸向端621仍不與封擋元件/球16之圓形表面55接觸，如圖4中可見。

【0195】 連續致動因此同時移動空氣腔中之活塞21，藉此壓縮其中所含之空氣，且移動保持器部件42使其遠離封閉儲集器10之位置。當第二桿部分62接觸

封擋元件/球16之圓形表面55時，該封擋元件/球以機械方式自其封閉位置處排出，以便使組合物能夠在藉由空氣排出器壓縮之空氣的作用下被排出。

【0196】 分配位置顯示於圖5中。如圖5中可見，當組合物在由空氣排出器提供之經壓縮空氣的作用下被排出時，保持器部件42可能與第一桿部分61分離。在此位置中，該封擋元件/球自儲集器10中排出，以便使該流體或粉末能夠在經壓縮空氣之作用下被分配。因此，封擋元件/球16在上部主體/分配器頭1之花鍵(spline)3中卡住，該等花鍵尤其防止該封擋元件/球16自該上部主體分配器頭1中排出之任何風險。

【0197】 當使用者鬆開該裝置時，如圖6中所示，在致動期間被壓縮之彈簧80使第一桿部分61返回至其靜止位置。此產生吸力，從而將封擋元件16及保持器部件42吸回至其封閉位置，或接近其封閉位置。此因此阻擋新吸力之路徑，以避免在空氣排出器自動返回至其靜止位置中時污染空氣排出器，而空的儲集器仍組裝在空氣排出器上。然而，活塞21由於與空氣腔22之摩擦及在儲集器30中產生之吸力而保持於其分配位置中，使得圓柱形表面614在該活塞之內唇215上滑動，直至該內唇再次與溝槽615協作。此時，空氣腔22再次與周圍空氣連通，且不再因返回該靜止位置中而產生吸力。因此，活塞21亦被帶向其靜止位置。如此使得有可能在使用之後封閉儲集器。

【0198】 視情況，由上部主體/分配器頭1及空儲集器10形成之單元可自空氣排出器中移除且由包括全儲集器之新單元替換。

【0199】 可使用之適當施用器裝置包括可購自Aptar Pharma, France (UDS Monopowder)的施用器裝置。參見例如國際專利申請案WO 2022/208014及WO 2021/005311。可與本發明之組合物(尤其呈粉末形式之彼等組合物)結合使用之施用器裝置的其他實例包括美國專利申請案US 2011/0045088、美國專利第US 7,722,566號(參見例如圖1及7)及US 5,702,362及國際專利申請案WO 2014/004400

中所描述之彼等施用器裝置，該等文獻之相關揭示內容以引用的方式併入本文中。

【0200】 根據本發明之另一範疇，提供一種用於製造包含本發明之組合物的施用器裝置之方法，其中該方法包含以下步驟：將該組合物裝載至在該施用器裝置內或附屬於該施用器裝置的儲集器中。

【0201】 根據本發明之另一範疇，提供一種無針施用器，其適用於向人類患者之體腔中投與本發明之固態非晶形單微粒粉末組合物，該空腔包括黏膜表面，其中該施用器包含：

- (i) 在包含本發明之組合物之該施用器內部或附屬於該施用器的(視情況不透明的)儲集器；
- (ii) 用於在使用者致動該裝置時產生力的視情況選用的致動構件；及
- (iii) 在該致動之後可經其分配該粉末組合物的分配構件。

【0202】 術語『無針』表示用於投與不包含注射構件之活性醫藥成分的設備，該注射構件進一步包括例如刺穿皮膚或黏膜表面以便例如經皮下或經肌肉內將該活性成分注射至身體中的構件(與前述腎上腺素自體注射器的操作相同)。

【0203】 根據本發明之另一範疇，提供一種包含一或多種呈粉末形式之本發明組合物的施用器及/或分配器裝置，該施用器或裝置可被致動一次或多次，以在每次此類致動時遞送一或多種各自包含適當劑量之活性成分的本發明之組合物，該施用器/分配器裝置包含：

經其分配至少一種組合物的出口；

在使用者致動該裝置時自外部產生力(例如氣流)之構件；

含有該一或多種本發明之組合物的至少一個(視情況可替換且視情況不透明的)儲集器，該儲集器以直接或間接與該分配器出口連通之方式置放或能夠以此被置放；

該裝置及/或儲集器中之可位移，視情況可倒轉的密封構件，其用於將該一或多種組合物保留於儲集器內，直至組合物被分配；

與該密封構件協作之機械開放系統，使得當該裝置被致動時，單個本發明組合物被加力構件以機械方式排出；及

視情況，用於重新密封該裝置及/或儲集器以將其他組合物保留於儲集器內直至另一組合物被分配之機構。

【0204】 根據本發明之又一範疇，提供一種包含單次劑量之本發明之組合物的施用器及/或分配器裝置，其適用於分配該組合物，該施用器/分配器裝置包含：

分配器出口；

空氣排出器，其用於在該裝置被致動時產生空氣流，該空氣排出器包括在靜止位置與分配位置之間在空氣腔中滑動之活塞；

該活塞在該空氣腔內以氣密方式滑動；

至少一個含有本發明之組合物之劑量的(例如不透明)儲集器，該儲集器包括連接至該空氣排出器之進氣口；

連接至該分配器出口之組合物出口；

該進氣口包括用於將組合物保留於儲集器中，直至組合物被分配之可位移密封構件(例如保持器部件)；

該組合物出口由安裝於該儲集器之組合物出口中的封閉元件封閉；

該裝置進一步包括機械開放系統，該機械開放系統與該封閉元件協作以便在該裝置被致動時將該封閉元件自其封閉位置以機械方式排出；及

該空氣排出器之該活塞當在靜止位置時以非氣密方式與該空氣腔協作。

【0205】 在本發明之後一範疇中，較佳的是：

(i) 在其內該活塞以氣密方式滑動之空氣腔實質上為圓柱形的；

- (ii) 封閉元件被強制安裝於儲集器之組合物出口中；
- (iii) 該空氣腔在該靜止位置處與大氣連通；及/或
- (iv) 該活塞包括適用於與圓柱形表面協作之內唇，該圓柱形表面包括與處於靜止位置之該活塞之該內唇以非氣密方式協作之溝槽。

【0206】 此類經鼻施用器或分配裝置能夠提供適當且可再現之粉末噴霧圖案及/或羽流幾何形狀，從而能夠將該粉末有效遞送至鼻腔(例如鼻孔)。

【0207】 在本發明之組合物中，平均粒度可表示為基於體重、數量或體積之平均直徑。如本文中所用，熟習此項技術者將理解，術語「基於體重之平均直徑」包括平均粒度係由按重量計之粒度分佈，亦即其中各尺寸級別中之現有分率(相對量)經定義為如藉由例如篩分(例如濕篩分)獲得之重量分率的分佈表徵及定義。術語「基於體積之平均直徑」在其含義上類似於基於重量之平均直徑，但熟習此項技術者將理解，包括平均粒度係由按體積計之粒度分佈，亦即其中各尺寸級別中之現有分率(相對量)經定義為如藉由例如雷射繞射所量測之體積分率的分佈表徵及定義。如本文中所用，熟習此項技術者將理解，術語「基於數量之平均直徑」包括平均粒度係由按數量計之粒度分佈，亦即其中各尺寸級別中之現有分率(相對量)經定義為如藉由例如顯微術量測之數量分率的分佈表徵及定義。本領域中熟知之其他儀器可用以量測粒度，諸如藉由例如Malvern Instruments, Ltd (Worcestershire, UK)、Sympatec GmbH (Clausthal-Zellerfeld, Germany)及Shimadzu (Kyoto, Japan)出售之設備。

【0208】 儘管當本發明之組合物經調配用於投與，例如向口腔、眼部或其他黏膜經口、局部投與，或藉由注射或輸注投與時，粒度不為(或更確切地說可能不為)關鍵的，但本發明之粉末組合物的基於體積之平均直徑(VMD)通常將在約0.2 μm ，諸如約0.5 μm (例如，約1 μm)至多約1,000 μm (例如，至多約500 μm ，諸如約400 nm或約500 nm)之範圍內，且適當粒度範圍可基於意欲包括此類組合

物之劑型加以選擇。

【0209】 然而，熟習此項技術者將理解，為了允許有效鼻內投與，粉末之基於體積之平均直徑(VMD)通常將在約5 μm 至多約300 μm 之範圍內(例如，至多約200 μm)。視所使用之施用器裝置而定，VMD可在約10 μm 至約100 μm ，諸如約20 μm 至約60 μm 之範圍內。

【0210】 用於鼻內藥物遞送之較佳粒度分佈亦可包括其中D10為高於約3 μm 且低於約75 μm (例如，至多約50 μm)，諸如大於約10 μm ，且D90在約80 μm 與約1,000 μm (例如，約500 μm)之間，諸如低於約100 μm 之彼等粒度分佈。熟習此項技術者將理解，參數『D10』(或『Dv(10)』)意謂包含低於樣本中之材料總體積的10%之粒度分佈中之尺寸(或直徑)。類似地，『D90』(或『Dv(90)』)意謂包含低於材料之90%的尺寸。

【0211】 具有在以上範圍內之粒度分佈及VMD之粉末包括整體VMD及/或發出之VMD，亦即當最初裝載至該裝置中時及/或當分別自其中排出時之粒度分佈。

【0212】 粒度可藉由標準設備來量測，諸如乾(或濕)粒度量測技術，包括可購自諸如Sympatec及Malvern之製造商的乾燥分散技術。

【0213】 較佳粒子形狀包括球狀或實質上球狀，意謂該等粒子具有小於約20，更佳低於約10，諸如低於約4，及尤其低於約2之縱橫比，及/或可在該等粒子之至少約90%中具有不超過約50%之平均值，諸如不超過約30%之該值，例如不超過約20%之該值的半徑變化(自重心至粒子表面所量測)。

【0214】 然而，粒子可為任何形狀，包括不規則形狀(例如，『葡萄乾(raisin)』形狀)、針形、圓盤形或骰型粒子。對於非球形粒子，尺寸可指示為具有例如相同重量、體積或表面積之相應球形粒子的大小。

【0215】 自經鼻施用器及/或分配器裝置發射(分配)之本發明之粉末組合

物的噴霧角應較佳低於約90°。

【0216】 當在本文中在量，例如絕對量，諸如劑量、重量、體積、尺寸、直徑、縱橫比、角度等，或在組合物或組合物之組分中之個別成分的相對量(例如，百分比)(包括濃度及比率)，時間範圍及諸如溫度、壓力、相對濕度等之參數之情形下使用詞語『約』時，應瞭解，此類變量為近似的，且因此可與本文所指定之實際數值相差 $\pm 10\%$ ，例如 $\pm 5\%$ ，且較佳 $\pm 2\%$ (例如， $\pm 1\%$)。即使此類數值首先以百分比表示，情況亦如此(例如，『約10%』可意謂約數值 $10 \pm 10\%$ ，即在9%與11%之間的任何值)。

【0217】 本發明之組合物具有以下優勢：其能夠在廣泛範圍之溫度及/或相對濕度下儲存。因此，本發明之組合物可在不影響向個體投與之活性成分之量的情況下經受低溫(例如，冰點以下)。此外，含有本發明之粉末組合物的施用器可具有以下優點：彼等組合物的物理及化學穩定性在所有(包括較高)溫度下比相關先前技術裝置(諸如EpiPen)中所含有之調配物高。

【0218】 本發明之組合物亦可具有以下優點：其與先前技術組合物(例如包含腎上腺素之組合物)相比提供較高生物可用性之活性成分。本發明之組合物可提供此比此類先前技術及/或可商購的組合物更高的生物可用性以及更快速的吸收，其將可能引起更快速的起效，且因此滿足顯著的醫療需求。

【0219】 本文所描述之施用器、組合物、醫藥調配物、用途及方法亦可具有如下優點：在治療其中相關活性成分已知的病狀中，對於第一有反應者、醫師及/或患者而言，其可能比先前技術中已知之類似調配物或方法(治療)更方便、更有效、毒性更低、活性範圍更廣、效力更強、產生的副作用更小、患者間差異性更低，或與先前技術中已知之類似調配物或方法(治療)相比其可能具有其他有用的藥理學特性，不論藉由經黏膜(諸如鼻內投與)抑或以其他方式用於治療前述病狀。

【圖式簡單說明】**【0220】**

[圖1]顯示可用於分配粉末組合物之致動器裝置在致動前的圖解截面圖。

[圖2]顯示可用於分配粉末組合物之致動器裝置在致動後的圖解截面圖。

[圖3]顯示可用於分配粉末組合物之致動器裝置在靜止位置的圖解截面圖。

[圖4]顯示可用於分配粉末組合物之致動器裝置在致動期間的圖解截面圖。

[圖5]顯示可用於分配粉末組合物之致動器裝置在分配位置的圖解截面圖。

[圖6]顯示可用於分配粉末組合物之致動器裝置在空氣排出器返回至其靜止位置期間的圖解截面圖。

[圖7]顯示圖3至6中的裝置之空氣排出器在其靜止位置之圖解透視圖。

[圖8]顯示經過治療的算術平均腎上腺激素血漿濃度相對於時間的圖。

【實施方式】

【0221】 參考附圖，藉由以下實例說明本發明，但絕不限制本發明，其中圖1至圖7表示可用於分配粉末組合物之致動器裝置的圖式，且圖8顯示經過治療的腎上腺激素血漿濃度與時間(線性標度；算術平均值)的比較，如在I期臨床研究中所獲得。

比較實例1**噴霧乾燥之腎上腺激素(腎上腺素)調配物**

【0222】 將酒石酸氫腎上腺素(0.729 g；Fisher Scientific，Sweden)以及 α -

D-乳糖單水合物(0.500 g ; DFE Pharma, Germany)、麥芽糊精(Glucidex IT 12 DE ; 1.247 g ; Roquette , France)及蔗糖單月桂酸酯D-1216 (0.025 g ; Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation , Japan)分配(總共2.50 g)至玻璃燒瓶中，且藉由在室溫下攪拌溶解於MQ-水(47.50 g)中。

【0223】 將所得混合物進料至配備有在25 kHz下操作之超音波式噴嘴的噴霧乾燥器(ProCepT , Belgium)中。噴霧乾燥器之進料速率設定為3.0 g/分鐘，入口溫度設定為180°C，氣體流速設定為300 L/min且旋風氣體設定為1.5巴。

【0224】 所得噴霧乾燥粉末收集為精細、乾燥且自由流動的粉末，其中標稱劑量為25 mg粉末中之4 mg腎上腺素游離鹼。

【0225】 藉由乾粉雷射繞射分析粉末之粒度分佈(PSD)。在使用Mastersizer 3000雷射繞射感測器設定尺寸之前，用Aero S乾燥分散單元(使用0.5巴之壓縮空氣)分散該樣本(兩種設備均屬Malvern Panalytical , UK)，如下表1中所示。

表1

Dv(10) (µm)	12.9
Dv(50) (µm)	23.9
Dv(90) (µm)	42.0

【0226】 腎上腺素調配物之PSD完全在適用於經鼻投與之分佈內。

【0227】 噴霧乾燥之腎上腺素調配物之含量測定(assay)及純度藉由HPLC/UV分析確定。含量測定為99.7%，且總相關物質(亦即雜質及降解產物)之百分比(RS%)低於0.29%。

比較實例2

經噴霧乾燥粉末之化學穩定性

【0228】 將來自以上比較實例1之105 mg與115 mg之間的量之噴霧乾燥之粉末分配至用螺旋蓋封閉之1.5 mL玻璃瓶中。將兩個小瓶置放於40°C及75%相對濕度(40/75)下之環境試驗箱(climate cabinet)內部且將兩個小瓶置放於25°C及

60%相對濕度(25/60)下之環境試驗箱內部。對於各種儲存條件，將一個小瓶照原樣放入試驗箱中，且將一個小瓶進一步封裝於熱密封之鋁藥囊中。

【0229】 下表2中概括針對不同組合物及包裝在至多18個月之後的原料藥之化學穩定性，其中雜質及降解產物之總量表示為RS%，其中NA表示『未分析』。

表2

試驗	僅小瓶(RS%)				
	初始量	1個月	3個月	6個月	18個月
40/75	0.29	2.27	8.22	25.27	41.50
25/60	0.29	NA	0.38	0.63	0.95
試驗	鋁藥囊(RS%)				
	初始量	1個月	3個月	6個月	18個月
40/75	0.29	1.55	4.23	12.49	27.92
25/60	0.29	NA	0.37	0.87	2.42

比較實例3

在經鼻及肌肉內投與腎上腺素之後犬中之藥物動力學研究

【0230】 該研究之目的在於獲得且評估在經鼻投與比較實例1之組合物後且在肌肉內投與呈水溶液之腎上腺素後的基本藥物動力學概況。

【0231】 在年齡為約15-18個月的六隻米格魯犬(Beagle dog) (三隻雄性及三隻雌性)中進行該研究。在交叉給藥方案中對此等犬進行給藥，以補償潛在的順序影響。始終在上午進行給藥，且犬已禁食隔夜(最少8小時)。隨意提供水，且在投與之後4小時餵食。

【0232】 每隻犬以4 mg/動物之劑量經鼻給予(IN 4 mg)比較實例1之組合物，且以0.3 mg/動物之劑量給予(IM 0.3 mg)呈水溶液形式之腎上腺素(1 mg/mL)。比較實例1之組合物係藉由來自Aptar Pharma, France (UDS Monopowder)之特定鼻內裝置經鼻內投與。

【0233】 將腎上腺素之水溶液經肌肉內投與至左後腿肌肉組織(股四頭肌)中。每次投與之間的清洗期(清除期)為48小時。

【0234】 該研究之活體內部分係遵照用於實驗及其他科學目的之歐洲保

護脊椎動物條約(European Convention for the Protection of Vertebrate Animals)(ETS第123號)進行。

【0235】 在習知無菌條件下在指定時間點時藉由靜脈穿刺術收集來自所有犬之前臂頭靜脈(v. cephalica antebrachic)或小隱靜脈(v. saphena)之血液樣本。將1 mL體積收集於含有K₃EDTA之塑膠Vacuette®導管中。將血液樣本保持在冰上，之後在+4°C下在3500 rpm下離心10 min。

【0236】 提取血漿且轉移至含有焦亞硫酸鈉作為抗氧化劑之預先標記之冷凍小瓶，且儲存於-80°C下，之後送至生物分析。預定之取樣時間點為在投與之後-5 (給藥前)、2.5、5、10、15、20、30、45、60及90分鐘。

【0237】 將冷凍血漿樣本轉移至Recipharm OT, Uppsala, Sweden用於生物分析。腎上腺素之血漿濃度係藉由使用腎上腺素-D6作為氘化內標，使用能夠量測在0.05至100 ng/mL之範圍內之犬血漿中之腎上腺素濃度的HPLC-MS-MS分析來測定。使用具有TCA之蛋白質沈澱物自樣本血漿中提取分析物。在離心之後，使用上清液進行分析。

【0238】 藉由以下分析所有樣本：首先使用Acquity HSS T3管柱(2.1mm*100mm, 1.7 μm)分離分析物，且隨後使用正電噴霧電離及多反應監測(MRM)偵測分析物。在0.05至100 ng/ml之範圍內進行定量。

【0239】 藉由使用Phoenix WinNonlin (v8.0)之非室體分析計算藥物動力學參數，且呈現於下表3中，其中AUC_{last}為血漿濃度相較於直至最後一次取樣點之時間的曲線下面積；C_{max}為在投與之後的最高可量測濃度，且t_{max}為達到最高可量測濃度之時間。表3中呈現之值為N=6之平均值。

表3

	AUC _{last} (min*μg/L)	C _{max} (μg/L)	t _{max} (min)
比較實例 1 4 mg 經鼻投與 水溶液	143.28	10.76	10.83

第 48 頁，共 67 頁(發明說明書)

0.3 mg 經肌肉內投與	72.15	1.83	34.58
---------------	-------	------	-------

比較實例4

由在空氣中噴霧乾燥產生之腎上腺激素(腎上腺素)調配物

【0240】 藉由以上比較實例1中所描述之通用程序，對包含乾物質組合物的八種水溶液(各50 g；分別為調配物A至I)進行噴霧乾燥，以產生精細、乾燥及自由流動的粉末，其中標稱劑量為25 mg粉末中之1.0 mg腎上腺素游離鹼，該等乾物質組合物各自具有0.364 g酒石酸氫腎上腺素，且具有各別量之賦形劑乳糖單水合物、麥芽糊精(Glucidex IT 12 DE)、HPMC (經丙基甲基纖維素K3)、蔗糖單月桂酸酯(D-1216)、偏亞硫酸氫鈉(Merck Chemical & Lifescience AB, Sweden)及/或EDTA二鈉(Titriplex® III；Merck Chemical & Lifescience AB, Sweden)，如下表4中以公克為單位所示。

表4

調配物	乳糖	麥芽糊精	HPMC	蔗糖單月桂酸酯	偏亞硫酸氫鈉	EDTA
A	1.000	3.486	0	0.150	0	0
B	1.000	2.615	0.872	0.150	0	0
C	1.000	3.446	0	0.150	0.040	0
D	2.000	2.486	0	0.150	0	0
E	2.000	1.865	0.622	0.150	0	0
F	1.000	3.137	0.349	0.150	0	0
G	1.000	3.101	0.345	0.150	0.040	0
H	2.000	2.237	0.249	0.150	0	0
I	1.000	3.466	0	0.150	0	0.020

【0241】 所得粉末之PSD係如比較實例1中所描述來測定且顯示於下表5中，且同樣完全在適用於經鼻投與之分佈內。

表5

調配物	Dv(10) (µm)	Dv(50) (µm)	Dv(90) (µm)
A	16.8	35.8	66.8
B	23.7	43.0	73.7
C	16.1	36.6	69.0
D	16.6	33.2	61.4
E	NA		
F	20.5	42.2	73.9
G	18.9	38.2	68.9
H	NA		
I	15.9	34.6	65.4

【0242】 藉由HPLC/UV分析所測定，初始含量測定及純度(表示為RS%)呈現於下表6中。

表6

調配物	含量測定(%)	RS%
A	105.1	0.23
B	105.9	0.21
C	101.7	0.25
D	104.5	0.25
E	100.6	0.32
F	101.1	0.16
G	101.6	0.23
H	101.9	0.29
I	101.5	0.23

【0243】 藉由將含有不同腎上腺素調配物之小瓶連同4Å分子篩乾燥劑一起封裝於熱密封之鋁藥囊中，且將其儲存於40/75下之環境試驗箱中進行基本上

如以上比較實例2中所描述之化學穩定性實驗。

【0244】 下表7中概括針對不同組合物在至多12個月之後之化學穩定性，其中雜質及降解產物之總量表示為RS%。

表7

調配物	鋁藥囊(RS%)				
	初始量	1個月	3個月	6個月	12個月
A	0.23	0.06	0.23	0.47	0.42
B	0.21	0.08	0.30	0.59	1.78
C	0.25	0.40	0.52	0.75	1.10
D	0.25	0.09	0.37	0.71	1.67
E	0.32	0.41	0.59	0.86	1.06
F	0.16	0.06	0.21	0.53	1.51
G	0.23	0.32	0.45	0.70	1.02
H	0.29	0.36	0.51	0.75	0.98
I	0.24	0.05	0.33	0.49	1.26

【0245】 所觀測到之易於降解之腎上腺素之RS%的變化顯示，當如上述調配時，藥物物質之化學穩定性出人意料地好。

比較實例5

由在氮氣下噴霧乾燥產生之腎上腺素(腎上腺素)調配物

【0246】 藉由以上比較實例1中所描述之通用程序，除了使用氮氣作為乾燥的氣體而非使用空氣之外，對包含乾物質組合物的五種水溶液(各50 g；分別為調配物J至N)進行噴霧乾燥，以產生精細、乾燥及自由流動的粉末，其中標稱劑量為25 mg粉末中之1.0 mg腎上腺素游離鹼，該等乾物質組合物各自具有0.218 g酒石酸氫腎上腺素，且具有各別量之賦形劑乳糖單水合物、麥芽糊精(Glucidex IT 12 DE)、HPMC (羥丙基甲基纖維素K3)、蔗糖單月桂酸酯(D-1216)及/或偏亞硫酸氫鈉，如下表8中以公克為單位所示。

表8

調配物	乳糖	麥芽糊精	HPMC	蔗糖單月桂酸酯	偏亞硫酸氫鈉
J	0.600	2.092	0	0.090	0
K	0.600	1.569	0.523	0.090	0
L	0.600	2.068	0	0.090	0.024
M	1.200	1.492	0	0.090	0
N	1.200	1.119	0.373	0.090	0

【0247】 藉由HPLC/UV分析所測定，初始含量測定及純度(表示為RS%)呈現於下表9中。

表9

實例	含量測定(%)	RS%
J	103.1	0.05
K	102.8	0.06
L	103.6	0.14
M	101.0	0.09
N	101.2	0.10

【0248】 藉由將含有不同腎上腺素調配物之小瓶連同4Å分子篩乾燥劑一起封裝於熱密封之鋁藥囊中，且將其儲存於40/75下之環境試驗箱中進行基本上如以上比較實例2中所描述之化學穩定性實驗。

【0249】 下表10中概括針對不同組合物在至多12個月之後的化學穩定性，其中雜質及降解產物之總量表示為RS%。

表10

實例	RS%				
	初始量	1個月	3個月	6個月	12個月
J	0.22	0.27	0.45	0.77	1.07
K	0.28	0.32	0.46	0.91	1.07
L	0.39	0.44	0.58	0.89	1.21
M	0.37	0.50	0.57	0.80	0.95
N	0.39	0.40	0.50	0.75	0.82

實例1

評估不同雙醣及麥芽糊精

【0250】 藉由以上比較實例1中所描述之通用程序，對包含乾物質組合物的九種水溶液(各50 g；分別為調配物O至W)進行噴霧乾燥，產生精細、乾燥及自由流動的粉末，其中標稱劑量為25 mg粉末中之1.0 mg腎上腺素游離鹼，該等乾物質組合物各自具有0.364 g酒石酸氫腎上腺素(Transo Pharm, Taiwan)，且具有各別量之雙醣(乳糖單水合物(LT)、海藻糖(TH；Sigma-Aldrich (Merck), Sweden)、蔗糖(SU)及麥芽糖(MT)(二者均屬Merck, Germany)、麥芽糊精(Glucidex IT 6DE、Glucidex IT 12 DE或Glucidex IT 19 DE；全部均屬Roquette, France)及蔗糖單月

桂酯(D-1216；SM)，如下表11以公克為單位所示。

表11

調配物	LT	TH	SU	MT	IT 6	IT 12	IT 19	SM
O	0	1.106	0	0	0	3.431	0	0.152
P	0	0	1.076	0	0	3.411	0	0.154
Q	0	0	0	1.051	0	3.436	0	0.154
R	1.053	0	0	0	3.421	0	0	0.158
S	1.055	0	0	0	0	0	3.423	0.152
T	0	2.214	0	0	0	2.384	0	0.153
U	0	2.215	0	0	0	0	2.381	0.151
V	0.527	0	0	0	0	0	3.950	0.152
W	0	1.105	0	0	0	0	3.423	0.151

【0251】 藉由將含有不同腎上腺素調配物之小瓶連同4Å分子篩乾燥劑一起封裝於熱密封之鋁藥囊中，且將其於環境RH下在習知烘箱中儲存於40/75及50°C之環境試驗箱中進行基本上如以上比較實例2中所描述之化學穩定性實驗。

【0252】 下表12中概括針對不同組合物在至多1個月(40/70)及至多4週(50°C)之後的化學穩定性，其中雜質及降解產物之總量表示為RS%。

表12

調配物	初始量	40/75				50°C
		1個月	3個月	6個月	12個月	4週
O	0.02	0.06	0.31	0.58	0.91	0.23
P	0.02	0.06	0.31	0.56	0.79	0.26
Q	0.07	0.15	0.44	0.72	1.03	0.40
R	0.15	0.26	0.49	0.80	1.16	0.59
S	0.14	0.21	0.46	0.80	1.09	0.52
T	0.04	0.05	0.19	0.56	0.97	0.22
U	0.04	0.06	0.26	0.55	0.99	0.22
V	0.10	0.11	0.46	0.80	1.31	0.43
W	0.03	0.03	0.29	0.62	1.13	0.26

實例2

儲存穩定性

【0253】 在到達分析實驗室時剩餘大約9至12個月的可商購的EpiPen (Meda Pharma GmbH & Co. KG, Germany)係購自藥房。

【0254】 基本上如比較實例2中所描述，將EpiPen儲存於40/75之環境試驗箱中來進行化學穩定性實驗。下表13中概括針對不同組合物在至多3個月之後的

化學穩定性，其中雜質及降解產物之總量表示為RS%。

表13

批次	初始量	3個月	6個月	12個月
Epipen	6.95	16.7	25.6	31.5
Epipen Jr	9.35	18.4	29.8	34.6

【0255】 在單獨實驗中，將三個Epipen自體注射器(一個呈其原始包裝(對照)，一個外盒已被移除(原始)，且一個被剝離塑膠保護性包裝，僅留下含有產物之玻璃注射器(僅注射器))置放於燈箱中且暴露於120萬勒克司之UV光持續18小時。調配物S (參見以上實例1)及調配物W¹ (其具有與上述實例1中之調配物W相同的組成，但以較大規模製備)亦經歷相同的直射光暴露。下表14中概括針對不同組合物之化學穩定性，其中雜質及降解產物之總量表示為RS%。

表14

批次	初始量	18小時
Epipen (僅注射器)	2.90	3.51
Epipen (原始)	2.90	3.82
Epipen (對照)	2.90	3.68
調配物 S	0.14	0.21
調配物 W ¹	0.12	0.14

【0256】 亦在於40/75下儲存至多6個月之後，根據標準的基於USP之方法，藉由對掌性HPLC測定樣本(Epipen，來自以上比較實例4之調配物A及調配物W¹ (參見上文))之鏡像異構純度。

【0257】 下表15中概括針對不同組合物的鏡像異構穩定性(表示為S-腎上腺素%)。

表15

批次	初始量	1個月	3個月	6個月	12個月
Epipen	1.06	ND	2.31	ND	24.32
調配物 A	2.5**	ND	ND	2.58	2.52
調配物 W ¹	0.21	0.30	0.45	0.61	0.73

**腎上腺素原料中之S-腎上腺素%

實例3

使用海藻糖及不同麥芽糊精評估不同劑量之腎上腺素

【0258】 藉由以上比較實例1中所描述之通用程序，對包含乾物質組合物的四種水溶液(各50 g；分別為調配物X至AA)進行噴霧乾燥，產生精細、乾燥及自由流動的粉末，其中標稱劑量為25 mg粉末中之1.0 mg或3.0 mg腎上腺素游離鹼，該等乾物質組合物各自具有各別量之酒石酸氫腎上腺素(Transo Pharm, Taiwan)、海藻糖、麥芽糊精(Glucidex IT 12 DE或Glucidex IT 19 DE)及蔗糖單月桂酯(D-1216)，如下表16中以公克為單位所示。

表16

調配物	酒石酸氫腎上腺素	TH	IT 12	IT 19	蔗糖單月桂酸酯
X	0.368	3.315	1.340	0	0.151
Y	1.091	1.103	0	2.661	0.150
Z	1.113	2.227	1.640	0	0.153
AA	1.090	2.210	0	1.628	0.151

【0259】 藉由將含有不同腎上腺素調配物之小瓶連同4Å分子篩乾燥劑一起封裝於熱密封之鋁藥囊中，且將其儲存於40/75下之環境試驗箱中進行基本上如以上比較實例2中所描述之化學穩定性實驗。

【0260】 下表17中概括在至多1個月之後針對不同組合物之化學穩定性，其中雜質及降解產物之總量表示為RS%。

表17

調配物	初始量	1個月	6個月
X	0.02	0.15	0.52
Y	0.03	0.31	0.92
Z	0.03	0.25	1.12
AA	0.02	0.30	0.98

【0261】 除非使用清除溶液之40%雙醣，否則會發現以上比較實例4及5中所揭示之所有調配物及包括以上實例1及3中DE低於15 (例如6或12)的麥芽糊精的調配物用肉眼觀測係略渾濁的。

【0262】 藉由肉眼觀測，發現其中DE大於15 (例如19)的麥芽糊精的以上實例1及3中所揭示之所有調配物不渾濁。

實例4

最低可量測之T_g值

【0263】 將約6 mg與9 mg之間的下表18中鑑別之各種調配物樣本稱重至個別差示掃描熱量測定(DSC)坩堝中，且使其在空心小瓶中在如下RH條件下達到平衡：0%、11%、22%、33%及43%。

【0264】 對於0% RH條件，使用具有矽膠/分子篩之乾燥劑。對於其他四種RH條件，飽和鹽水溶液如下用作恆濕器：11% RH - LiCl；22% RH - CH₃COOK；33% RH - MgCl₂；43% RH - K₂CO₃。

【0265】 隨後用蓋密封各樣本，且使用經調節DSC進行分析以測定表觀玻璃轉化溫度(T_g)。

【0266】 使用Netzsch DSC 204F1儀器進行DSC。使用氣密密封安瓿或衝壓蓋(0% RH)測定所研究調配物中之每一者的玻璃轉化溫度(T_g值)。氣密蓋經調整且壓接至氣密鍋上以將所有樣本與飽和鹽水溶液一起儲存。

【0267】 對於0% RH條件，習知DSC鍋與蓋一起使用，其中藉由儀器在蓋中衝壓0.3 mm孔。進行此操作以促成在實驗期間的極佳乾燥條件，其中樣本由儀器中之氮氣包圍且有可能吸收允許在加熱階段期間釋放之濕氣。

【0268】 對於其餘樣本，DSC蓋在整個DSC運行中為氣密的。因為量杯中樣本周圍的氣體空間極小，所以平衡時氣相中存在的水量受到嚴格限制，且實驗時間極短，可假設在整個實驗中平衡水均保持在樣本中，儘管所有T_g值之溫度在低溫範圍下升高。

【0269】 使用具有5 K/min之平均加熱速率、20秒之調節期及±0.5 K之幅度的經調節溫度概況分析各樣本。起始時之最低溫度為0°C，且最高溫度為200°C。在加熱之前將溫度保持在0°C持續15分鐘。

【0270】 分析根據以上實例1及2製備之調配物且T_g量測值呈現於下表18

中。

表18

調配物	T _g (°C)				
	0% RH	11% RH	22% RH	33% RH	43% RH
O	87	64	58	54	48
T	89	70	59	47	42
U	87	65	57	46	36
V	87	74	67	56	49
W	88	71	56	51	46
X	82	60	52	43	31
Y	80	61	50	45	36
Z	74	60	49	43	33
AA	77	66	49	40	30

【0271】 作為比較，根據以上比較實例4製備之調配物D顯示在78°C之0% RH下、在64°C之11% TH下及在59°C之33% RH下的T_g。

【0272】 以上所有值被視為可接受的。

實例5

經鼻內投與之腎上腺激素-藥物動力學研究(健康志願者)

【0273】 基本上如以上比較實例1中所描述且用不同量之海藻糖及麥芽糊精來製造四種1 mg腎上腺激素鼻用粉末調配物(調配物1至4)(不同之處在於噴霧乾燥器之進料速率設定為4.0 g/min)，如下表19中所示。

表19

調配物	1 (毫克/劑量)	2 (毫克/劑量)	3 (毫克/劑量)	4 (毫克/劑量)
酒石酸腎上腺 激素	1.82 ¹	1.82 ¹	1.82 ¹	1.82 ¹
海藻糖	5.00	10.00	14.00	18.75
蔗糖月桂酸酯	0.75	0.75	0.75	0.75
麥芽糊精	16.43	11.43	7.43	2.68
工藝用水	1.00	1.00	1.00	1.00
總重量	25	25	25	25

¹對應於1.00 mg腎上腺激素游離鹼。

【0274】 進行I期臨床研究的主要目標是測定四種腎上腺激素鼻用粉末相對於參考市售產EpiPen®之生物可用性。(『Ref』；肌肉內注射0.3 mg腎上腺素；

Meda AB, Solna, Sweden)。

【0275】 次要目標為：表徵額外PK參數；比較對治療之間的收縮/舒張血壓(SBP/DBP)、平均動脈血壓(MAP)及心率(HR)之藥效動力學(PD)作用；以及評估試驗用調配物之安全性及耐受性。

【0276】 該研究為隨機化順序、單中心、開放標籤、5期交叉研究，用以評估4種粉末調配物與腎上腺激素肌肉內注射劑在健康個體之對比性生物可用性。各個體根據由24小時清除期分隔的預設隨機分組時程中的順序接受調配物1至4中之每一者以及Ref。

【0277】 在即將投與相關試驗用藥品(IMP)或Ref (若使用)之第一劑量之前，將個體隨機分組。使用電腦產生之隨機分組時程將個體編號分配給10個治療序列中之1個。

【0278】 在給藥之前長達28天篩選約65名個體以納入研究中。在IMP投與之前的傍晚(第-1天)，將40名符合條件的個體(健康男性個體及未孕、非哺乳期、18歲與55歲之間的身體質量指數在 18.5 kg/m^2 與 30.0 kg/m^2 之間的女性個體)送入臨床中心，且留在該場地直至在最終給藥後24小時(在接受所有5次治療之後)出院為止。

【0279】 藉由來自Aptar Pharma, France (UDS Monopowder)之特定鼻內裝置經鼻內投與調配物1至4。個體在第1天、第2天、第3天、第4天及第5天上午接受IMP或Ref，其中個體之間的適當間隔係基於邏輯要求(大約10分鐘)。在各給藥日向不同鼻孔投與IMP。在最終劑量後3至5天將進行電話回訪以確保個體持續健康。

【0280】 在入選的40名個體中，37至39名個體接受所有IMP及Ref。出於分析目的，安全性群體、安全性分析資料集及PK群體中包括37至39名個體。

【0281】 使用非室體分析方法分析腎上腺激素之血漿濃度以獲得如下文

所述的PK參數之評估值：

參數	定義
AUC(t)	自時間 0 至最後一次可量測濃度之曲線下面積
AUC(inf)	自時間 0 外推至無窮大之曲線下面積
AUC(0-10)	自時間 0 至 10 min 之曲線下面積
AUC(0-20)	自時間 0 至 20 min 之曲線下面積
AUC(0-30)	自時間 0 至 30 min 之曲線下面積
AUC(0-45)	自時間 0 至 45 min 之曲線下面積
AUC(0-60)	自時間 0 至 60 min 之曲線下面積
Cmax	最大觀測濃度
T(100 pg/mL)	達到 100 pg/mL 之濃度的時間
T(200 pg/mL)	達到 200 pg/mL 之濃度的時間
T(>100 pg/mL)	高於 100 pg/mL 之濃度的時間
T(>200 pg/mL)	高於 200 pg/mL 之濃度的時間
T-	最大觀測濃度之時間
T1/2	表觀消除半衰期

【0282】 以下參數用於分析PD作用。

參數	定義
AUECt (mmHg*h (針對 BP)，心跳 (針對 HR)	自時間 0 至最後一次可量測濃度之效應曲線下面積
AUEC20	自時間 0 至 20 min 之效應曲線下面積
AUEC45	自時間 0 至 45 min 之效應曲線下面積
AUEC90	自時間 0 至 90 min 之效應曲線下面積
E _{max}	最大觀測效應(mmHg/bpm)
T _{max} (min)	達到最大觀測效應之時間

【0283】 安全性參數之評估包含對不良事件(AE)、局部耐受性、實驗室評估、生命體徵、心電圖(ECG)及體檢結果之分析。

【0284】 使用標準方法比較對數變換之暴露參數(AUC及C_{max})以評估相對生物可用性。針對各參數擬合單一混合效應模型以獲得所關注之所有治療比較之幾何平均比率(GR)及對應信賴區間(CI)之估計值。模型包括所接受之實際治療項、研究日(亦即時期)及按固定效應擬合的規劃順序，以及按隨機效應擬合之順序內之個體。所呈現的結果經逆變換為線性標度。以下比較為所關注的：

- 測定相較於針對AUC(0-t)、AUC(0-inf)及C_{max}之Ref: IMP:Ref GMR的相對生物可用性

● 測定相較於針對AUC(0-10)、AUC(0-20)、AUC(0-30)、AUC(0-45)及AUC(0-60 min)之Ref: IMP:Ref GMR的部分AUC:s

【0285】 對於PD參數，使用算術平均值差值及對應90%信賴區間進行比較。

結果

【0286】 經過治療(線性標度)的算術平均腎上腺激素血漿濃度與時間的比較顯示於圖8中。經過治療(半對數標度)之幾何平均腎上腺激素血漿濃度與時間的比較描述於下表20中。

表20

參數	調配物				Ref
	1	2	3	4	
N	37	38	39	39	37
AUC(t) (pg*h/mL) ^a	388 (59.3)	480 (68.7)	478 (62.1)	459 (67.1)	308 (47)
AUC(0-20) (pg*h/mL) (%) ^a	38.4 (133)	40.6 (143)	56.7 (97.1)	56.6 (110) [n=18]	47.3 (74)
Cmax (pg/mL) ^a	269 (82.4)	305 (98.1)	377 (73.0)	361 (99.6)	325 (55.8)
T(100 pg/mL) (min) ^a	7.08 (94.33) n=35	5.65 (102.72) n=36	5 (75.9) n=38	5.53 (67.85) n=38	2.15 (151.96) n=36
T(>100 pg/mL) (min) ^b	87.13 (0-296.63)	138.27 (0-287.58)	123.47 (0-285.19)	120.4 (0-357.86)	73.58 (0-209.91)
T(200 pg/mL) (min) ^a	8.74 (85.79) n=26	8.84 (113.37) n=29	7.35 (94.97) n=33	8.2 (71.16) n=35	3.9 (168.47) n=30
T(>200 pg/mL) (min) ^b	18.69 (0-105.53)	48.52 (0-189.18)	44.28 (0-140.72)	35.82 (0-159.08)	18.29 (0-242.75)
Tmax (min) ^a	21.1 (99.2)	24.3 (84)	21.4 (103)	20.5 (76.6)	10.5 (202)

N=資料集中之個體數目；n=觀測下之個體數目。

^a幾何平均值(幾何CV%)；^b中值(範圍)

【0287】 相對生物可用性(GMR，90% CI)之分析顯示於下表21中。

表21

比較	AUC(0-t) (%)	Cmax (%)
1:Ref	129.72 (108.6,154.95)	84.91 (66.22,108.87)
2:Ref	161.47 (135.42,192.54)	97.60 (76.21,125.01)
3:Ref	157.29 (132.07,187.32)	117.38 (91.79,150.1)
4:Ref	148.98 (125.21,177.26)	112.08 (87.7,143.24)

【0288】 與Ref相比，所有IMP調配物顯示腎上腺激素之更高的總體血漿暴露及類似或更高的峰值血漿暴露。

【0289】 下表22顯示經治療之腎上腺激素部分AUC (作為幾何平均值；幾何CV%)之描述性統計數據。表23顯示與Ref (GMR，90% CI)相比，調配物1至4之部分AUC。

表22

參數	調配物				Ref
	1	2	3	4	
AUC(0-10 min) (pg.h/mL)	10.1 (154)	-	15.2 (194)	15.3 (112)	22.5 (96.6)
AUC(0-20 min) (pg.h/mL)	38.4 (133)	40.6 (143)	56.7 (97.1)	56.6 (110)	47.3 (74)
AUC(0-30 min) (pg.h/mL)	67.1 (115)	75.9 (122)	96.6 (84.7)	93.6 (109)	75.3 (66.6)
AUC(0-45 min) (pg.h/mL)	111 (92.4)	130 (113)	149 (76.6)	145 (102)	116 (61.8)
AUC(0-60 min) (pg.h/mL)	146 (84.6)	178 (105)	196 (70.3)	191 (96.8)	149 (59.1)

表23

比較	AUC(0-10) (%)	AUC(0-20) (%)	AUC(0-30) (%)	AUC(0-45) (%)	AUC(0-60) (%)
1:Ref	45.77 (32.21, 65.04)	82.9 (61.20, 112.28)	91.35 (69.09, 120.79)	98.17 (76.22, 126.45)	102.38 (80.44, 130.32)
2:Ref	53.03 (37.31, 75.38)	88.83 (65.68, 120.15)	104.62 (79.22, 138.17)	117.37 (91.21, 151.03)	126.19 (99.40, 160.20)
3:Ref	66.55 (47.02, 94.18)	119.67 (88.64, 161.55)	128.84 (97.73, 169.85)	130.21 (101.35, 167.28)	134.88 (106.41, 170.96)
4:Ref	68.19 (48.21, 96.44)	119.85 (88.84, 161.68)	125.14 (95.00, 164.85)	125.98 (98.14, 161.70)	129.58 (102.32, 164.10)

【0290】 所有IMP調配物在給藥之後前20分鐘之後顯示與Ref類似或更高的腎上腺激素血漿暴露量。

【0291】 所有IMP調配物及Ref對收縮血壓(表24)及舒張血壓(表25)之影響顯示如下。

表24

參數	調配物				Ref
	1	2	3	4	
E _{max}	18.4 (8.36)	19.1 (10.5)	18.4 (10.6)	20.7 (8.72)	11.2 (6.61)
T _{max}	25 (1, 361)	20 (1, 241)	25 (1, 360)	30 (4, 362)	6 (1, 240)
E _{min}	-4.28 (6.81)	-3.81 (5.68)	-4.74 (6.79)	-5.44 (6.61)	-8.37 (6.05)
T _{min}	90 (1, 360)	150 (1, 360)	150 (1, 362)	238 (1, 361)	90 (1, 360)
AUEC _{20min}	2.95 (2.65)	2.8 (2.93)	3.07 (3.2)	3.08 (2.8)	0.62 (1.57)
AUEC _{45min}	7.4 (5.17)	7.08 (6.18)	6.98 (6.15)	7.42 (5.83)	1.13 (3.47)
AUEC _{90min}	13.82 (9.37)	12.52 (10.57)	12.37 (10.03)	13.92 (9.63)	1.1 (6.98)
AUEC _t	27 (36.17)	23 (32.33)	25.67 (31.33)	27.17 (39.83)	-6.35 (37.17)

表25

參數	調配物				Ref
	1	2	3	4	
E _{max}	13.6 (8.82)	12.4 (7.78)	11.4 (8.03)	12.1 (9.2)	5.78 (3.97)
T _{max}	25 (1, 361)	15 (1, 360)	10 (1, 362)	12 (1, 360)	20 (1, 360)
E _{min}	-4.81 (4.49)	-4.81 (4.77)	-4.7 (4.77)	-5.76 (5.09)	-8.75 (5.62)
T _{min}	40 (1, 361)	60 (1, 360)	60 (1, 362)	90 (6, 360)	17.5 (2, 360)
AUEC _{20min}	1.41 (2.08)	1.1 (1.9)	1.11 (1.8)	1.11 (1.9)	-0.77 (1.11)
AUEC _{45min}	3.27 (4.37)	2.23 (4.35)	2.22 (3.93)	2.4 (4.12)	-1.95 (2.38)
AUEC _{90min}	5.97 (8.57)	3.62 (8.58)	3.63 (7.13)	4.58 (8.35)	-3.88 (4.77)
AUEC _t	14.78 (27.67)	9.93 (27)	10.27 (26.83)	7.23 (29.33)	-9.65 (22.17)

【0292】 所有IMP調配物及參考物對平均動脈血壓之影響分別顯示於下表26中且對心率之影響顯示下表27中。

表26

參數	調配物				Ref
	1	2	3	4	
E _{max}	13.8 (7.72)	12.6 (8.02)	12.2 (8.12)	13.4 (8.46)	6.2 (4.74)
T _{max}	15 (1, 361)	20 (1, 245)	20 (1, 365)	15 (1, 362)	7 (1, 360)
E _{min}	-3.54 (4.54)	-3.09 (4.01)	-3.50 (4.65)	-4.40 (4.9)	-7.18 (4.92)
T _{min}	60 (1, 361)	90 (2, 360)	90 (1, 362)	150 (1, 360)	55 (2, 360)
AUEC _{20min}	1.92 (2.12)	1.67 (2.08)	1.77 (2.15)	1.77 (2.00)	-0.31 (1.11)
AUEC _{45min}	4.65 (4.33)	3.85 (4.62)	3.8 (4.42)	4.07 (4.35)	-0.92 (2.45)
AUEC _{90min}	8.58 (8.37)	6.58 (8.53)	6.53 (7.45)	7.7 (8.28)	-2.22 (4.85)
AUEC _t	18.83 (27.33)	14.28 (25.67)	15.4 (25.00)	13.85 (30.00)	-8.55 (25.00)

表27

參數	調配物				Ref
	1	2	3	4	
<u>E_{max}</u>	<u>15.7</u> (5.71)	<u>15.9</u> (6.93)	<u>16.8</u> (9.09)	<u>19.1</u> (8.44)	<u>14.9</u> (6.02)
<u>T_{max}</u>	<u>10</u> (1, 240)	<u>12</u> (1, 240)	<u>12</u> (4, 360)	<u>12</u> (1, 360)	<u>8</u> (1, 360)
<u>E_{min}</u>	<u>-4.64</u> (5.05)	<u>-5.87</u> (4.17)	<u>-5.13</u> (4.1)	<u>-4.51</u> (4.97)	<u>-6.68</u> (3.97)
<u>T_{min}</u>	<u>150</u> (1, 361)	<u>150</u> (1, 361)	<u>150</u> (1, 362)	<u>90</u> (1, 360)	<u>150</u> (1, 361)
<u>AUEC_{20min}</u>	<u>2.25</u> (1.72)	<u>2.1</u> (1.62)	<u>2.27</u> (1.95)	<u>2.73</u> (1.97)	<u>1.43</u> (1.22)
<u>AUEC_{45min}</u>	<u>4.58</u> (3.70)	<u>4.08</u> (3.85)	<u>4.73</u> (4.35)	<u>5.52</u> (4.72)	<u>2.98</u> (2.92)
<u>AUEC_{90min}</u>	<u>7.87</u> (7.80)	<u>7.10</u> (7.17)	<u>8.42</u> (9.02)	<u>9.85</u> (9.55)	<u>4.47</u> (6.13)
<u>AUEC_t</u>	<u>16.22</u> (29.5)	<u>7.00</u> (20.83)	<u>15.17</u> (28.83)	<u>19.5</u> (30.17)	<u>-1.54</u> (26.0)

【0293】 表28至31展示與參考物相比的調配物1至4之PD參數(算術平均值差異，90% CI)。表28顯示收縮血壓(SBP)之比較，表29表示舒張血壓(DBP)之比較，表30表示平均動脈血壓(MAP)之比較，且表31表示心率(HR)之比較。

表28

比較	AUEC _t	AUEC ₂₀	AUEC ₄₅	AUEC ₉₀	E _{max}	E _{min}
1:Ref	33.60 (22.26, 44.95)	2.39 (1.54, 3.24)	6.40 (4.63, 8.17)	12.91 (9.81, 16.01)	7.43 (4.38, 10.48)	4.16 (2.09, 6.23)
2:Ref	29.99 (18.76, 41.22)	2.24 (1.40, 3.08)	6.11 (4.35, 7.86)	11.70 (8.64, 14.76)	8.06 (5.04, 11.08)	4.69 (2.64, 6.73)
3:Ref	32.77 (21.53, 44.01)	2.52 (1.67, 3.36)	6.00 (4.25, 7.76)	11.59 (8.53, 14.66)	7.31 (4.29, 10.33)	3.80 (1.75, 5.84)
4:Ref	33.53 (22.33, 44.72)	2.48 (1.65, 3.32)	6.32 (4.58, 8.07)	12.88 (9.82, 15.93)	9.52 (6.51, 12.53)	2.99 (0.95, 5.03)

表29

比較	AUECt	AUEC20	AUEC45	AUEC90	E _{max}	E _{min}
1:Ref	24.25 (15.63, 32.86)	2.19 (1.63, 2.76)	5.25 (4.01, 6.50)	9.89 (7.46, 12.32)	7.94 (5.03, 10.86)	3.91 (2.25, 5.57)
2:Ref	20.26 (11.73, 28.79)	1.94 (1.39, 2.50)	4.35 (3.12, 5.58)	7.76 (5.36, 10.17)	6.69 (3.81, 9.57)	4.08 (2.43, 5.72)
3:Ref	20.43 (11.90, 28.96)	1.95 (1.39, 2.51)	4.33 (3.10, 5.56)	7.75 (5.34, 10.16)	5.7 (2.82, 8.58)	4.16 (2.52, 5.81)
4:Ref	17.41 (8.91, 25.91)	1.91 (1.35, 2.46)	4.42 (3.19, 5.64)	8.58 (6.18, 10.98)	6.34 (3.47, 9.21)	3.12 (1.48, 4.76)

表30

比較	AUECt	AUEC20	AUEC45	AUEC90	E _{max}	E _{min}
1:Ref	27.37 (18.86, 35.87)	2.26 (1.65, 2.86)	5.64 (4.32, 6.95)	10.90 (8.45, 13.35)	7.70 (4.96, 10.45)	3.62 (2.07, 5.17)
2:Ref	23.50 (15.08, 31.92)	2.04 (1.44, 2.64)	4.93 (3.63, 6.24)	9.08 (6.65, 11.50)	6.57 (3.85, 9.28)	4.23 (2.69, 5.77)
3:Ref	24.54 (16.12, 32.97)	2.14 (1.54, 2.74)	4.89 (3.58, 6.19)	9.03 (6.60, 11.46)	6.11 (3.40, 8.83)	3.81 (2.27, 5.35)
4:Ref	22.79 (14.40, 31.18)	2.10 (1.50, 2.70)	5.05 (3.75, 6.35)	10.01 (7.60, 12.43)	7.27 (4.56, 9.98)	2.88 (1.35, 4.42)

表31

比較	AUECt	AUEC20	AUEC45	AUEC90	E _{max}	E _{min}
1:Ref	17.67 (8.29, 27.05)	0.91 (0.38, 1.44)	1.77 (0.52, 3.02)	3.70 (1.16, 6.24)	1.09 (-1.33, 3.52)	1.98 (0.40, 3.56)
2:Ref	8.15 (-1.13, 17.43)	0.74 (0.21, 1.26)	1.24 (0.01, 2.48)	2.79 (0.27, 5.31)	1.19 (-1.20, 3.59)	0.80 (-0.76, 2.36)
3:Ref	16.18 (6.90, 25.47)	0.89 (0.36, 1.42)	1.88 (0.64, 3.12)	4.10 (1.59, 6.62)	2.07 (-0.32, 4.47)	1.53 (-0.03, 3.09)
4:Ref	20.71 (11.47, 29.96)	1.31 (0.79, 1.83)	2.56 (1.33, 3.79)	5.35 (2.84, 7.86)	4.29 (1.91, 6.68)	2.18 (0.62, 3.74)

【0294】對於SPB、DBP及MAP(表28至30)，與參考物相比，所有IMP之AUEC參數及E_{max}顯著較高(90% CI>0)。對於HR(表31)，與參考物相比，大多數IMP具有較高AUEC參數，且同樣存在E_{max}較高之趨勢。

【0295】 與參考物相比，所有腎上腺激素鼻用粉末調配物(1至4)具有更高的腎上腺激素總暴露量(AUC(t))及類似或更高的C_{max}。調配物1至4的T_{max}略低於參考物，但如表23中所示，在20 min之後，與參考物相比，所有四種腎上腺激素鼻用粉末調配物具有類似或更高的腎上腺激素暴露量。

【0296】 將腎上腺激素鼻用粉末之經鼻投與被認為是安全的，其中試驗中未報導嚴重不良事件(AE)。最常報告的AE為鼻子不適、鼻痛、頭痛及心悸。

【符號說明】

【0297】

- 1:上部主體/分配器頭
- 2:元件
- 3:下部主體/花鍵
- 10:儲集器
- 11:進氣口
- 12:產物保持裝置 / 網格
- 15:產物出口
- 16:封擋球 / 封擋元件
- 20:噴氣器
- 21:活塞
- 22:腔
- 25:柱塞 / 推動元件
- 27:蓋罩
- 37:徑向肩部
- 40:出口通道

41:構件
42:保持器部件
43:軸向延伸部
55:圓形表面
60:抓持構件 / 指托
61:桿 / 桿部分
62:桿 / 桿部分
80:彈簧
215:內唇
216:軸向延伸部
225:徑向凸緣
251:頂部邊緣
610:頂部軸向端
614:圓柱形表面
615:溝槽 / 凹槽
621:頂部軸向端

(發明圖式)

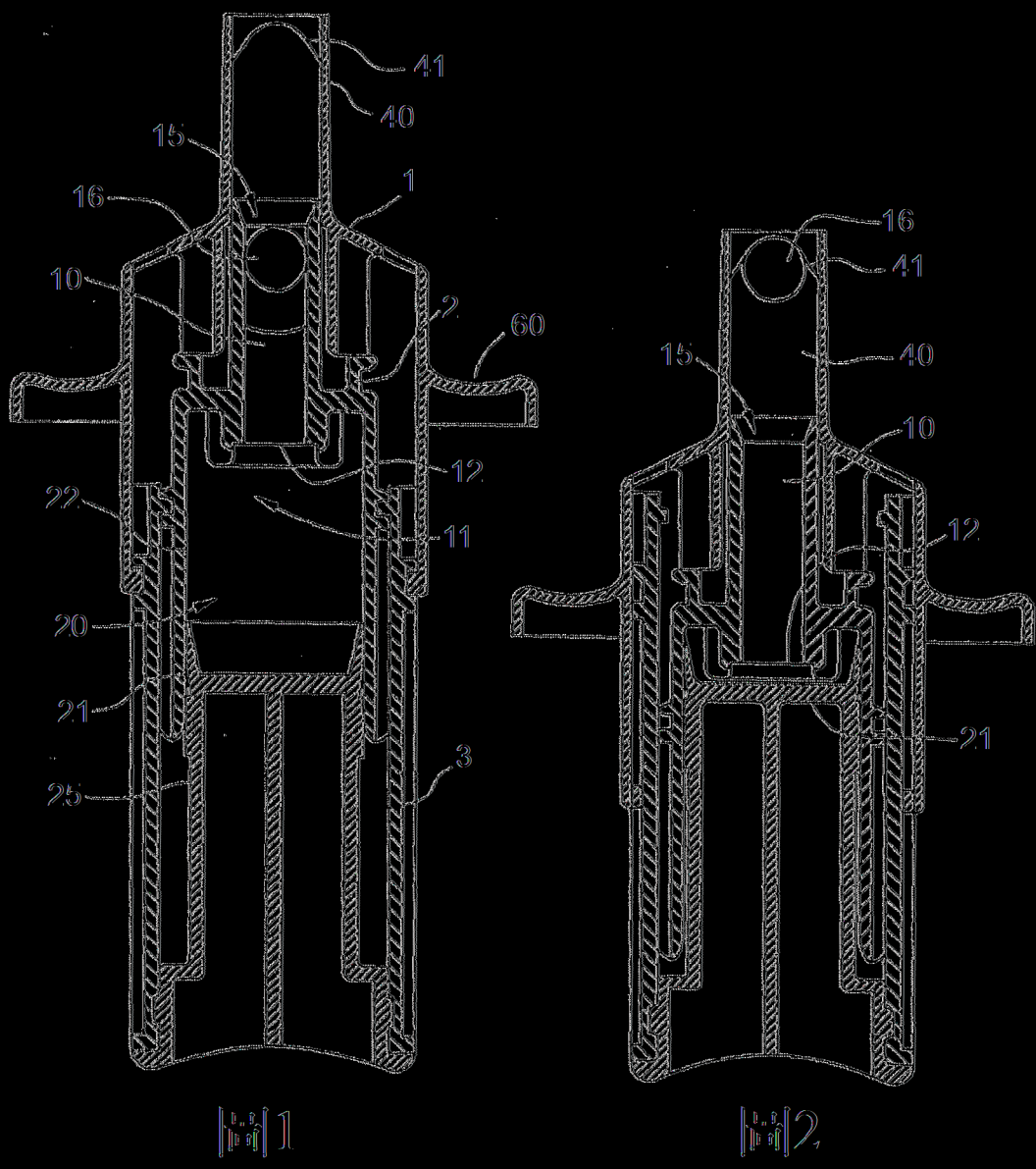
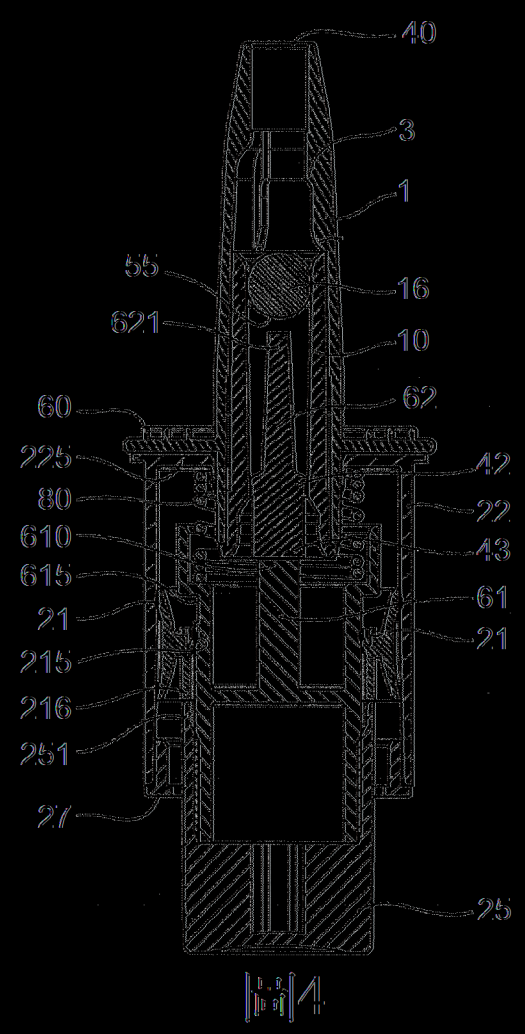
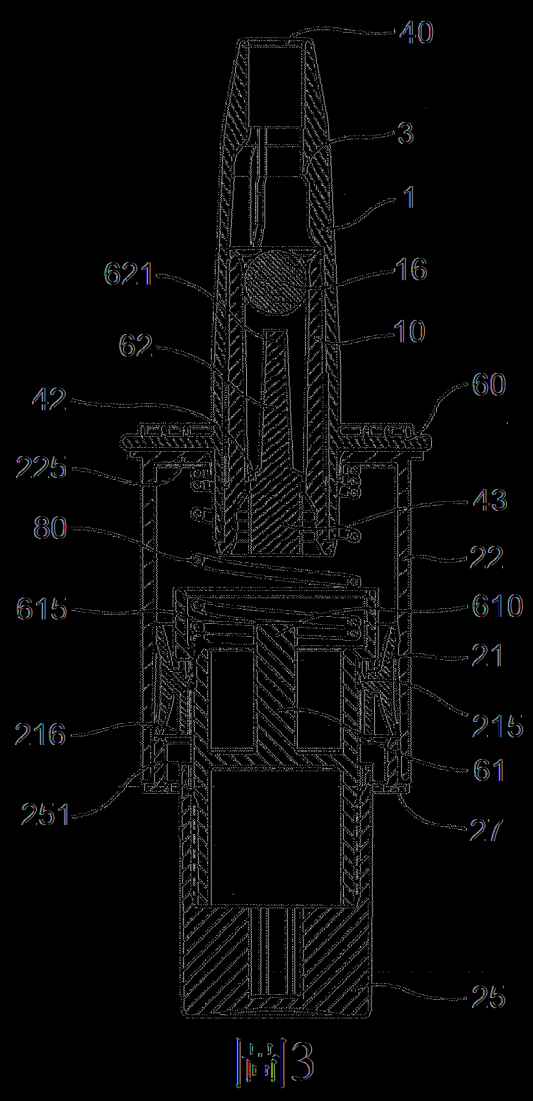
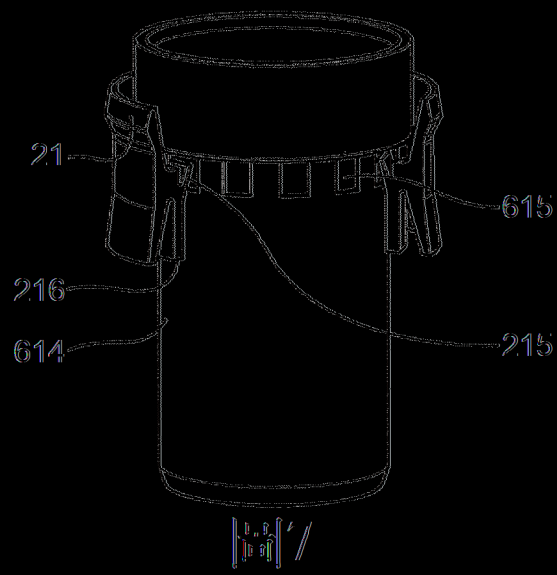
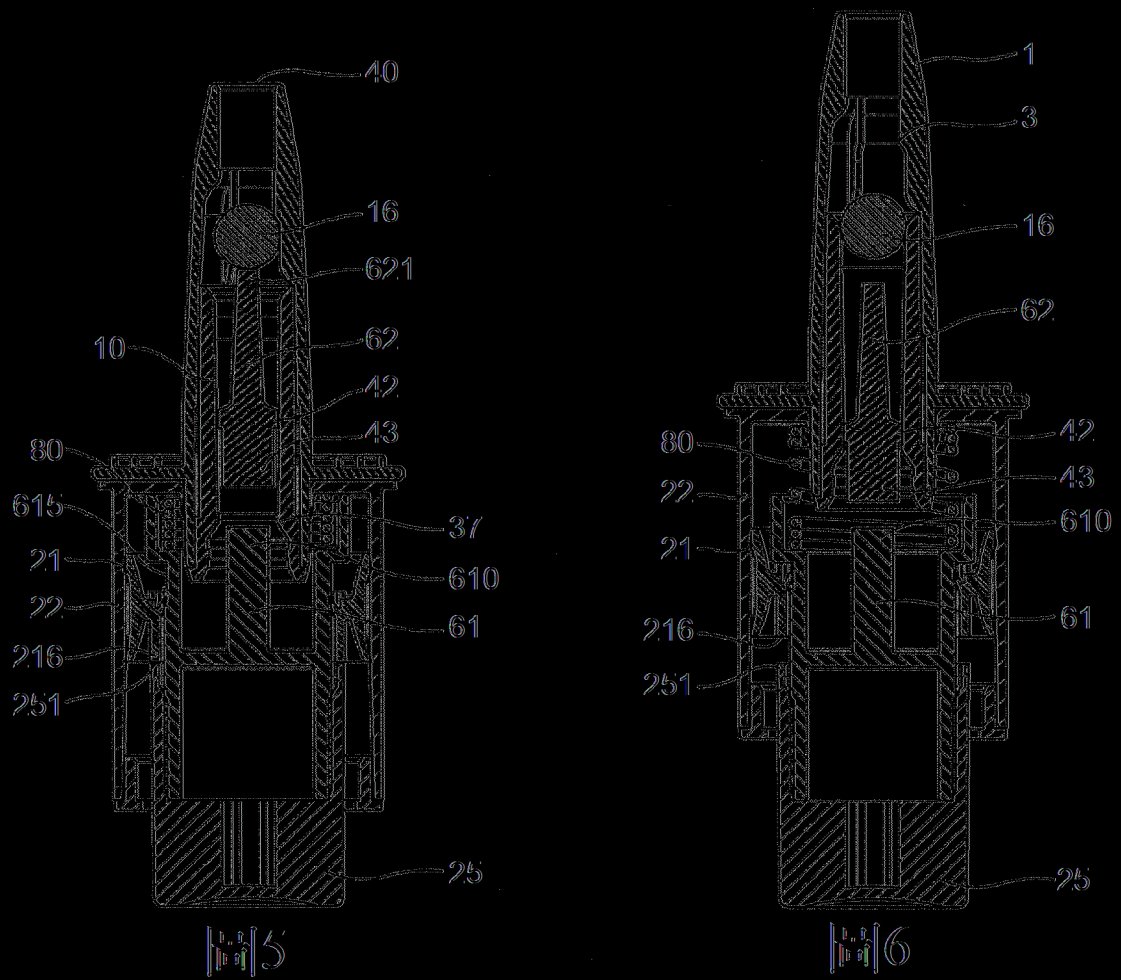
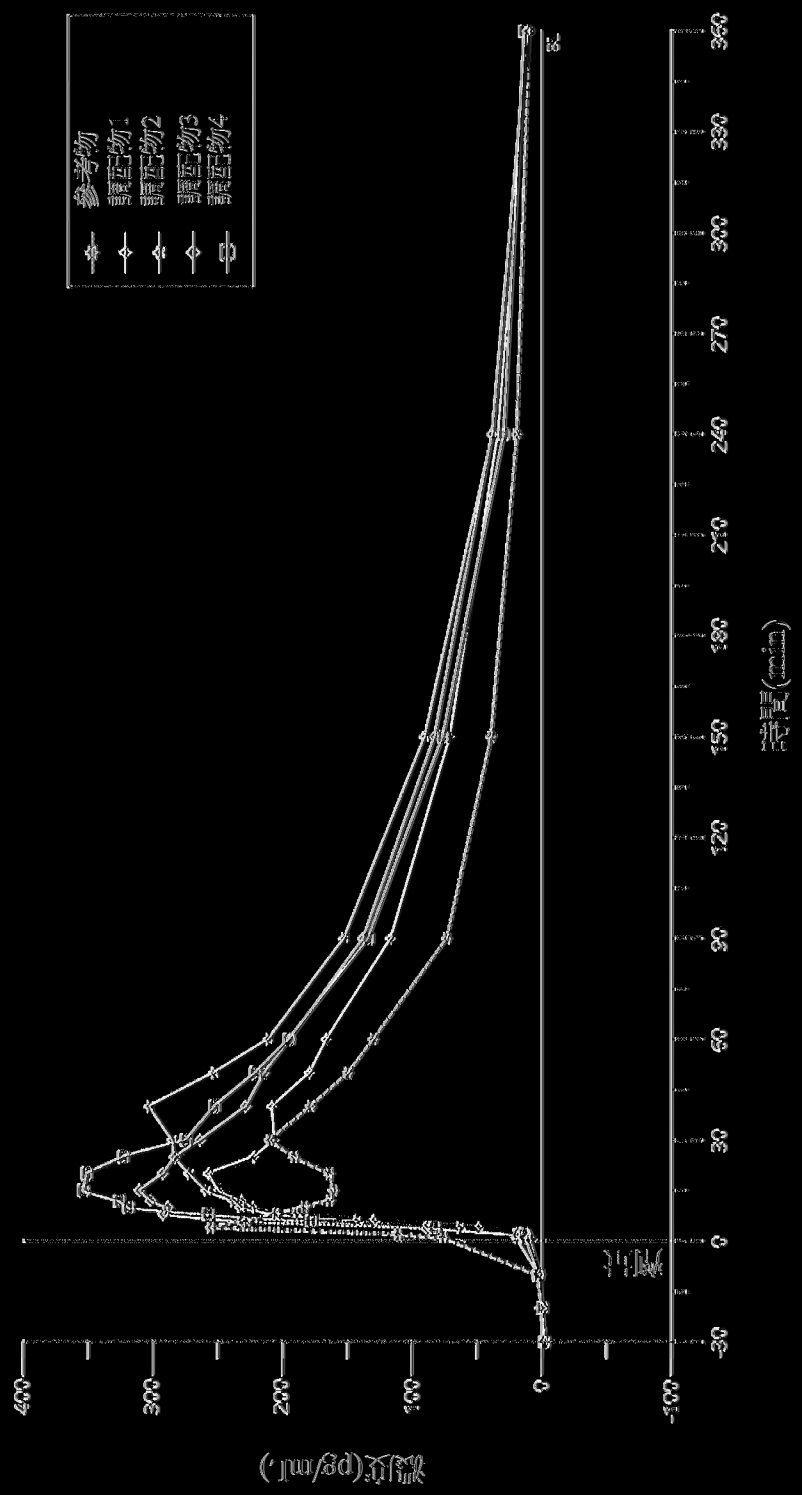


圖1

圖2







8