

發明專利說明書 200529882

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94105059

※申請日期：94年02月21日

※IPC分類：

A61K 9/12
A61K 47/06

一、發明名稱：

(中) 用於加壓給定劑量吸入器之穩定藥物溶液調配物

(英) Stable medicinal solution formulations for pressurized metered dose inhalers

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 濟世製藥股份有限公司

(英) CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

代表人：(中) 1. 保羅 濟世

(英) 1. CHIESI, PAOLO

地址：(中) 義大利巴馬市巴勒摩路 26 / A 號

(英) Via Palermo 26/A, 43100 Parma, Italy

國籍：(中英) 義大利 ITALY

三、發明人：(共 7 人)

1. 姓名：(中) 大衛 路易士

(英) LEWIS, DAVID

國籍：(中) 英國

(英) UNITED KINGDOM

2. 姓名：(中) 大衛 甘德頓

(英) GANDERTON, DAVID

國籍：(中) 英國

(英) UNITED KINGDOM

3. 姓名：(中) 布萊恩 密金

(英) MEAKIN, BRIAN

國籍：(中) 英國

(英) UNITED KINGDOM

4. 姓名：(中) 馬利里歐 狄爾卡諾

國 籍：(英) DELCANALE, MAURIZIO
(中) 義大利
(英) ITALY

5. 姓 名：(中) 浮士德 彼凡堤
(英) PIVETTI, FAUSTO
國 籍：(中) 義大利
(英) ITALY

6. 姓 名：(中) 羅伯 強生
(英) JOHNSON, ROBERT
國 籍：(中) 英國
(英) UNITED KINGDOM

7. 姓 名：(中) 譚雅 雀爾奇
(英) CHURCH, TANYA
國 籍：(中) 英國
(英) UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2004/02/27 ; 60/547,798 ☒ 有主張優先權
2. 歐洲 ; 2004/05/13 ; 04011424.1 ☒ 有主張優先權
3. 歐洲 ; 2004/05/13 ; 04011425.8 ☒ 有主張優先權

國 籍：(英) DELCANALE, MAURIZIO
(中) 義大利
(英) ITALY

5. 姓 名：(中) 浮士德 彼凡堤
(英) PIVETTI, FAUSTO
國 籍：(中) 義大利
(英) ITALY

6. 姓 名：(中) 羅伯 強生
(英) JOHNSON, ROBERT
國 籍：(中) 英國
(英) UNITED KINGDOM

7. 姓 名：(中) 譚雅 雀爾奇
(英) CHURCH, TANYA
國 籍：(中) 英國
(英) UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- | | | | |
|-------|--------------|--------------|--|
| 1. 美國 | ； 2004/02/27 | ； 60/547,798 | ☒ 有主張優先權 |
| 2. 歐洲 | ； 2004/05/13 | ； 04011424.1 | ☒ 有主張優先權 |
| 3. 歐洲 | ； 2004/05/13 | ； 04011425.8 | ☒ 有主張優先權 |

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關穩定的藥物氣霧劑調配物產品，其包括一 HFA 溶液調配物及一適用於氣霧劑投服的加壓給定劑量吸入器（MDIs）。特別者，本發明係有關由適合氣霧劑投服的由加壓給定劑量吸入器（MDIs）投送的溶液調配物，其中包含 8-羥基-5-〔（1R）-1-羥基-2-〔〔（1R）-2-（4-甲氧基苯基）-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2（1H）-喹啉酮或其鹽（鹽酸鹽，後文指為 TA2005），其在室溫下可穩定一段藥學上可接受之存放期。

【先前技術】

加壓給定劑量吸入器（MDIs）為熟知的用來將藥學產品經由吸入投服到呼吸道之裝置。

MDIs 包括一抗壓氣霧劑罐或容器，典型地係填充著藥物調配物例如溶解在液化推進劑中的藥物或懸浮在液化推進劑內的微粉化粒子，此處該罐裝配有一計量閥。計量閥的啓動可促使少量噴霧劑產品釋放出，由是液化推進劑的壓力將溶解或微粉化藥物粒子從容器帶出給患者。閥促動器係用來將氣霧劑導引到患者的口咽部。

通常，該閥包括一橡膠閥封（隔膜或墊圈），係用以促使閥桿往復移動同時防止推進劑從容器漏出。

該橡膠閥封常係用以傳統將合成或天然橡膠聚合物硫

(2)

化的技術的基礎之彈性體材料所製成者。

如上文所提及者，MDIs 係使用推進劑將含藥學產物的液滴以氣霧形成排出到呼吸道。透過 MDIs 氣霧劑投服所用調配的可為溶液或懸浮液。溶液調配物可提供能與完全溶解於推進劑媒劑或其與適當共溶劑例如乙醇的混合物中的活性成分和賦形劑均勻分布之優點。溶液調配物也避開與懸浮液調配物相關聯的物理穩定性問題以確保更一致的均勻劑量投服。

自從鹵化推進劑例如氯氟碳化合物，常稱為 Freons 或 CFCs 者，因為已知會耗令臭氧層而被禁用之後，有考慮到適當的推進劑系統，氫氟碳化合物（HFC 或 HFA），此為在碳骨架上有氟和氫部份體的烷基分子。本發明調配物包含液化推進劑，亦即一種 HFA 推進劑，係選自 HFA 134a（1，1，1，2-四氟乙烷）和 HFA 227（1，1，1，2，3，3，3-七氟丙烷）與彼等的混合物之中。

該調配物較佳者為將活性成分完全溶解於其中的溶液形式。

由於 HFA 推進劑，特別是 HFA 134a（介電常數 $D \geq 9.5$ ）相對於 CFC 媒劑（ $D \geq 2.3$ ）的較高極性，HFA 溶液調配物可能患有更大程度的化學穩定性問題。

在考慮到屬於苯烷胺基衍生物類別的支氣管擴張劑 β 2-激動劑之時，穩定 HFA 溶液調配物的製備更具關鍵性，特別是 8-羥基-5-〔（1R）-1-羥基-2-〔〔（1R）-2-（4-甲氧基苯基）-1-甲基乙基〕胺基〕乙

(3)

基〕－2（1H）－喹啉酮在此類媒劑中患有化學穩定性問題且對化學降解具高度敏感性。

也具有實驗編碼 TA 2005 和 CHF 4226 的 8－羥基－5－〔（1R）－1－羥基－2－〔〔（1R）－2－（4－甲氧基苯基）－1－甲基乙基〕胺基〕乙基〕－2（1H）－喹啉酮鹽酸鹽為一種高效力 β 2－腎上腺素能激動劑且其劑量化可用 MDIs 投服的許多其他藥物顯著地較為低。因而，其在氣霧劑調配物中的濃度非常低且此項因素，加上其化學物理性質，都增加在製備具穩定性且用 MDIs 投服時提供良好劑量重視性的調配物之中的困難性。

於上述諸問題的考慮中，十分有利者為提供經由 MDIs 投服的 HFA 溶液形式之調配物，其目標在於提供藥學劑量的 8－羥基－5－〔（1R）－1－羥基－2－〔〔（1R）－2－（4－甲氧基苯基）－1－甲基乙基〕胺基〕乙基〕－2（1H）－喹啉酮和其治療性鹽，特別是鹽酸鹽（亦即，TA 2005），其不需要用到冷藏，在周溫條件下儲存期間保持化學與物理穩定性且具有充足壽命之特徵。

【發明內容】

於本發明底下的技術問題為提供一種藥物氣霧劑調配物產品，其包括一 HFA 溶液調配物和一給定劑量吸入器（MDI），該吸入器可將藥學劑量的 8－羥基－5－〔（1R）－1－羥基－2－〔〔（1R）－2－（4－甲氧基苯基）－1－甲基乙基〕胺基〕乙基〕－2（1H）－喹啉酮或其鹽作

(4)

為活性成分供給到患有肺病例如喘哮和慢性堵塞性肺病（COPD）的患者之下呼吸道內，其中該活性化合物的化學穩定性可獲得改良，且用來投服含有此類活性化合物的該藥物氣霧劑調配物產品所具壽命得以延長。

【實施方式】

較佳具體實例之詳細說明

該技術問題經根據本發明以具有改良的化學穩定性之藥物氣霧劑調配物產品予以解決，該產品包括一藥學組成物，包括作為活性化合物，在液化 HFA 推進劑溶液中的 8-羥基-5-〔（1R）-1-羥基-2-〔〔（1R）-2-（4-甲氧基苯基）-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2（1H）-喹啉酮或其鹽，特別是鹽酸鹽，一選自藥學上可接受的醇之共溶劑，與一特定量的高濃度（亦即，高於約 10M，較佳者高於約 12M 且特別是約 15M）磷酸。本發明組成物係經裝在一加壓給定劑量吸入器之中，該吸入器包括一氣霧劑罐，該罐裝有一計量閥，閥上有裝著由包含一丁基橡膠，一該丁基橡膠所用交聯劑及該交聯劑所用加速劑的彈性體組成物之硫化劑所製成的封環及/或墊圈，其中該加速劑包括從經取代二硫代碳酸或其衍生物衍生出的多硫化物化合物。

該加壓 MDI 的部份或全部其內部金屬表面係由不銹鋼，陽極處理鋁所製成或用惰性有機塗層予以襯裡。

事實上，業經發現，於 8-羥基-5-〔（1R）-1-

(5)

羥基 - 2 - [[(1R) - 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 1 - 甲基乙基] 胺基] 乙基] - 2 (1H) - 喹啉酮或其鹽的情況中，在 HFA 溶液調配物中的化學穩定性可因含有特定量的高濃度磷酸及經由選擇恰當的罐類型以及計量閥墊圈材料的類別而獲得巨幅改良。

業經證明，且要在下面詳細說明者，TA 2005 可用高濃度磷酸，且特別是用 15M 的磷酸予以更佳地穩定化。

再者，業經注意到，磷酸的穩定化效用與其在調配物中的 w/w% 量沒有嚴格相關聯，且其含量濃度區間為以調配物總重量為基準的從 0.0004 至 0.040 重量%。該溶液的表觀 pH 區間為 2.5 - 5.5，較佳者 3.0 - 5.5，更佳者 3.5 - 5.0。

另一方面，業經觀察到者，化合物 TA 2005 在 HFA 推進劑溶液中的調配物所具穩定性在貯存於配有裝著包括特殊類型丁基橡膠的彈性材料之封環及 / 或墊圈的閥之 MDI 容器內時可獲得增進。

根據本發明一第一具體實例，提出一種加壓 MDI 用以投服藥劑，該加壓 MDI 包括一裝填著一醫學組成物的容器，該組成物包括 8 - 羥基 - 5 - [(1R) - 1 - 羥基 - 2 - [[(1R) - 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 1 - 甲基乙基] 胺基] 乙基] - 2 (1H) - 喹啉酮在作為推進劑的 HFA 134a 中之溶液，該基質中轉而包含從約 8 至約 15% w/w 的乙醇作為共溶劑，且進一步包含從 0.0004% w/w 至 0.0075% 的 85% 磷酸 (15.2M)。

(6)

該溶液的表觀 pH 介於 3.0 與 5.5 之間。單位 "% w/w" 意指該成分相對於該組成物總重量的重量百分比。

形容詞 "表觀" 於用在 pH 上時為在水為主要成分（莫耳分數 >0.95）的情況之水性液體的實際特性。於相當非質子型溶劑，例如此等研究中所用的 HFA-乙醇媒劑等之中，質子皆未水合；彼等的活性係數明顯地不同於在水溶液中者。雖然針對 EMF 的 Nernst 方程式可以應用於此且 pH-計玻璃電極系統會根據質子濃度和媒劑極性產生可變的毫伏（milli-volt）輸出值，但 "pH" 計讀值不是真實 pH 值。該計讀值代表的是一表觀 pH 或酸度函數（pH'）。

本發明藥物溶液調配物的表觀 pH 可以根據申請人的 EP 1 157 689 中所述模式予以測量。

填充在該容器內的此等組成物中所含活性成分在室溫下具有良好的化學穩定性與存放期且合乎有關 "Stability Testing of new Active Substances (and Medicinal Products)"（新活性物質（和藥物產品）的穩定性檢驗）之 ICH Guideline Q1A 所述要求，其中對於藥物產品的明顯變化係經定義為在檢定中距起始值有 5% 之變化者。

本發明藥學組成物可進一步包含其他賦形劑且特別是低揮發性成分以增加吸入器促動時氣霧劑粒子的質量中間空氣動力學直徑（MMAD）。

不過，在一較佳具體實例中，係避免在組成物中添加其他成分。

於 WO 98/34596 中，申請人述及用於氣霧劑吸入器中

(7)

的溶液組成物，其包括一活性物質，一含氫氟烷（HFA）的推進劑，一共溶劑且進一步包括一低揮發性成分以增加吸入器促動時氣霧劑粒子的質量中間空氣動力學直徑（MMAD）。該申請案沒有解決活性成分的化學穩定性問題，而是有關到肺部的藥物輸送。

於在 23/11/99 提出申請，2000 年 6 月 2 日公開的國際專利申請第 PCT/EP99/09002 號中，申請人揭示出將含一活性成分在氫氟碳化合物推進劑，一共溶劑和選用的低揮發性成分中的溶液予以分配所用的加壓 MDIs，其特徵在於該吸入器的部份或全部內表面係由不銹鋼或陽極處理鋁所構成，或用一惰性有機塗層予以襯裡。該 '608 申請案沒有提及礦酸且特別者碳酸用以改良組成物中所含活性成分的化學穩定性之關鍵作用。相反地，其中述及 ipratropium bromide（諸可能活性成分中之一者）在特別類型的罐中，於有或無酸之下都呈穩定性。

EP 673240 提出使用酸作為安定劑以防止活性成分在包括 HFAs 的氣霧劑溶液調配物中的化學降解。其大部份實施例都關聯於 ipratropium bromide，一種抗膽鹼能藥物且只有一實施例係針對 $\beta 2$ -激動劑而提出，亦即芬忒醇（fenoterol）。雖然有主張 salbutamol，但沒有提出範例調配物。其穩定性根據僅針對 ipratropium bromide 而報導出且對於有機酸與無機酸的使用之間沒有給予區別。在可能的無機酸中，磷酸為唯一引述者。再者，除了 ipratropium bromide 之外，於 EP 673240 中，針對必須加

(8)

入以穩定化藥物而不損及罐中整個組成物的穩定性所需的酸量沒有給予指引。唯一的暗示出現在第 5 頁，第 15 至 16 行，其中提及無機酸的量必須加到獲得從 1 至 7 的 pH 值，因而為非常寬且為一般性的範圍。

於申請人的 EP 1 157 689 ('689) 中，報告出由不同量的 HCl 0.08M (1.0 和 1.4 微升) 穩定化的 HFA 134a 溶液調配物之穩定性數據，該調配物含有 8-羥基-5-[(1R)-1-羥基-2-[[(1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]-2(1H)-喹啉酮鹽酸鹽 (TA 2005) 3.5 微克/50 微升劑量，12% w/w 乙醇，1% w/w 肉豆蔻酸異丙酯 (實施例 7)。

該調配物似乎有賦予十分好的穩定性。不過，當本案發明人重複該試驗時，他們發現活性成分在調配物中的逐漸降解。

再者，於 '689 中例舉的調配物包含肉豆蔻酸異丙酯作為低揮發性化合物以期增加所投送粒子的 MMAD (質量中間空氣動力學直徑)。隨後發現，極為有利者為提供高效 TA 2005 調配物，其特徵為藉由明顯分量，至少 30%，具有等於或小於 1.1 微米的直徑之細微粒子可達到更深的肺滲入。所以，必須避免用到低揮發性化合物。

隨後也發現，於此類具有包含一分量，高於 30%，且甚至高於 50% 或更高，的具有等於或小於 1.1 微米的粒子之特徵的高效調配物之中，可以包含非常低濃度的 TA 2005，以組成物總體積為基準，從 0.0005% w/w 起始。

(9)

該組成物業經在本申請人的任一先前申請案，WO 03/074025 ('025) 之中述及，於其中報告出由 HCl 穩定化的一包括 8-羥基-5-〔(1R)-1-羥基-2-〔〔(1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2(1H)-喹啉酮鹽酸鹽(TA 2005)之 HFA 溶液調配物所具穩定性數據。

穩定性係對直立貯存在 5°C：於該冷藏條件中，經過 9 個月後，能投送 4 微克活性化合物每促動之調配物進行測定，其 TA 2005 檢定值高於 95%。

不過，本案發明人發現，在以更低濃度存在且於其他貯存條件之中時，調配物中的活性成分會快速降解。

另一方面，冷藏係不宜者，因為許多患者都需要將氣霧劑罐攜帶於身上之故。

根據本發明第一方面，本案發明人發現，雖然根據前引 '025 的揭示，較佳礦酸為鹽酸，不過 8-羥基-5-〔(1R)-1-羥基-2-〔〔(1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2(1H)-喹啉酮和其鹽的化學穩定性可由少量高濃度磷酸，較佳者 15M 磷酸，包括在調配物中的 0.0008 與 0.001% w/w 之間，予以增進。可將活性成分 8-羥基-5-〔(1R)-1-羥基-2-〔〔(1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2(1H)-喹啉酮和其鹽更佳地穩定化在調配物中之礦酸為磷酸。

包含磷酸的氣霧劑調配物在室溫下令人訝異地可穩定

一般長壽命。

如上面提及者，本發明藥物氣霧劑溶液調配物可裝在一加壓給定劑量吸入器之內，其包括一氣霧劑罐，有利地裝配有一計量閥，該閥裝著由含丁基橡膠，該丁基橡膠所用交聯劑，與該交聯劑所用加速劑之彈性體組成物的硫化物所製成之封環及/或墊圈，其中該加速劑包括從經取代二硫化碳酸或其衍生物所衍生物多硫化物化合物。

於某些先前技藝文件，例如 WO 93/11743 第 8 頁，第 4－9 行，WO 02/02167，第 13 頁，第 16 行至第 14 頁，23 行，之中，將鹵丁基或丁基橡膠與其他彈性體材料例如低密度聚乙烯、黑色和白色丁二烯－丙烯腈橡膠、新平橡膠（neoprene）和許多其他者一起無異地述說為作為要用於以氫氣碳化合物（HFA 或 HFC）推進劑加壓的給定劑量吸入器所用閥中的墊圈用材料。

相異地，於 EP 708805 中述及，包括隔膜〔亦即，墊圈或封環〕等由新平橡膠（聚氯戊烯）、丁基橡膠或丁二烯－丙烯腈（布納（buna））橡膠所製者，之傳統裝置會隨著時間促成 HFC－134a 或 HFC－227 從某些調配物之實質漏洩。此種漏洩洩可能造成活性成分在調配物中的濃度之實質增加，導致不正確劑量之投送。另外，於某些調配物中，於促動循環中，閥桿傾向於黏滯，停止，或制動。為了解決此等問題，於 EP 708 805 中，提出一種在暴露於 HFC－134 時對尺寸變化具穩定性，包括乙烯－丙烯－二烯（EPDM）橡膠之隔膜材料。

(11)

最近，於 Bespak 的 WO 03/078538 中主張一種用於藥劑分配裝置中的閥所用之封件（seal），其係由包括一或多種聚異丁烯、聚丁烯、丁基橡膠、鹵化丁基橡膠、和衍生物的特別彈性體組成物所形成的。該特別的彈性體組成物事實上包括異丁烯聚合物或共聚物、交聯劑和該交聯劑所用加速劑，其中該加速劑包括從二硫代碳酸或其衍生物所衍生的多硫化物化合物。

於本案申請人的 EP 1 157 689 中，概括地述及配有以氯戊二烯為基底的橡膠製成的墊圈之計量閥可較佳地用來減低可能不利地影響藥物穩定性的水氣之入浸（第 5 頁第 13－14 行）。再者，於本案申請人的 WO 03/024 025 中，在墊圈所用許多其他適當彈性體材料中有列出丁基橡膠。較佳者為 EPDM（乙烯－丙烯－二烯單體）橡膠和 EP（熱塑性彈性體）。EPDM 為特別較佳者（第 16 頁，第 8－12 行）。

不過，本案發明人於今發現溶解於含 HFA 推進劑和共溶劑且更包括磷酸的溶液中之本發明活性化合物，在貯存於裝配有閥，且具有由包括 WO 03/078538 中所述特別類型的丁基橡膠之彈性材料所製成的墊圈及/或封環，之罐中時，具有良好的化學穩定性。

丁基橡膠係一種從異丁烯少量二烯烴，例如異戊二烯（2－甲基丁－1，3－二烯）所製成的共聚物。典型地，根據本發明，丁基橡膠包括約 97% 的異丁烯和約 3% 的異戊烯，且其可以使用氯化鋁觸媒予以聚合。

(12)

對本發明目的而言，特別較佳者為有上述組成（約 97% 異丁烯和約 3% 異戊二烯）的鹵化丁基橡膠，其中最佳者為溴丁基橡膠。

交聯劑（也稱為固化劑）可提供或幫助網絡形成以導到三維聚合物網絡構造。交聯劑可經由與聚合物鏈的官能基反應而作用。交聯劑典型地包括硫或含硫化合物。交聯劑較佳地實質不含任何過氧化物固化劑例如過氧化二-異丙苯基。

用為加速劑的多硫化物化合物較佳者為衍生自經取代黃原酸或其衍生物，較佳者為 ROC(S)SH 類型者，其中 R 典型地為 C1-C6 烷基。多硫化物化合物中的取代基典型地包括一異丙基。

多硫化物化合物較佳者包括三或更多個橋聯硫原子，更佳者 3，4 或 5 個橋聯性硫原子。

該多硫化物化合物較佳者實質不含氮，磷和金屬元素。

有利地，該多硫化物化合物係包括多硫化二異丙基黃原。

製備硫化物所用的彈性體組成物典型地包括以組成物中該加速劑和丁基橡膠的總重量為基準多達 3 重量%的加速劑，更典型地以組成物中該加速劑和丁基橡膠總重量為基準之多達 1.5 重量%的加速劑，仍更典型地為以該加速劑和丁基橡膠的總重量為基準的多達 1 重量%之加速劑。

於彈性體組成物中加速劑對交聯劑的重量比例較佳者

(13)

係在從 1：1 至 3：1，更佳者從 1：1 至 2：1 的範圍內。

該封環及/或墊圈可進一步包括一填料，較佳者礦物填料，一加工助劑，較佳者低分子量聚乙烯、與其他輔助成分，如在 WO 03/078538 第 9 頁，第 28 行到第 10 頁，第 26 行中所定義者，其揭示內容明確地包括在本申請案中。

計量閥的封環及/或墊圈可用分開的組件形式組入或可與閥整體地形成。

較佳者，該等橡膠係經使用適當的藥學上可接受之溶劑，較佳者溫熱乙醇予以萃取之後，才將彼等組裝到該給定計量吸入器之中。一般而言，藥學上可接受且具有足夠的萃取氧化物和過氧化物之能力的控制都可以使用。

根據本發明另一方面，提供一種用本發明組成物裝填一氣霧劑吸入器之方法，該方法包括：

(a) 製備 8-羥基-5-〔(1R)-1-羥基-2-〔〔(1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2(1H)-喹啉酮或其鹽在一或多種共溶劑中的溶液，視需要包含另一種活性成分或賦形劑或恰當量的低揮發性成分；

(b) 用該溶液裝填該裝置；

(c) 添加預定量的磷酸；

(d) 添加含氫氟烷 (HFA) 的推進劑；及

(e) 用閥壓緊及加氣。

本發明氣霧劑組成物中所用的活性成分為長期作用性

(14)

β 2-腎上腺素能激動劑 8-羥基-5-〔(1R)-1-羥基-2-〔〔(1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2(1H)-喹啉酮或其藥學上可接受之鹽及其與其他活性成分且特別是皮質類固醇或抗-毒蕈鹼藥之組合。皮質類固醇的例子為：二丙酸氯地米松 (beclomethasone dipropionate)，丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)，butixocort, mometasone furoate，丙酮化去炎松 (triamcinolone acetonide)，budesonide 和其 22R-差向異構物 (22R-epimer)，ciclesonide 和 rofleponide。抗毒蕈鹼藥的例子為 ipratropium bromide，oxitropium bromide 和 tiotropium bromide。

8-羥基-5-〔(1R)-1-羥基-2-〔〔(1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2(1H)-喹啉酮的較佳鹽為鹽酸鹽，有時候稱為 TA 2005。

雖然本發明較佳調配物係呈溶液形式，於組合物之情況中，兩活性成分之一可存在於懸浮液中。

TA 2005 可按美國專利第 RE 33,024 中所述予以製備。

我們較偏愛使該調配物適用來於一或兩次促動中投服一治療量的活性成分。較佳者，該調配物係適用來投服 0.5-6 微克/劑量，更佳者 1-4 微克/劑量且特別者 1 至 2 微克/劑量，或 2 至 3 微克/劑量，單獨者或組合地。"劑量"於此意指吸入器單次促動所投送的活性成分之量。

本發明調配物較佳者係裝在其部份或全部內部表面有襯墊著惰性有機塗層之罐子內。較佳塗料的例子為環氧－苯酚樹脂、全氟烷氧基烷、全氟烷氧基烯、全氟烷氧基炔例如聚四氟乙烯、氟化乙烯－丙烯、聚醚砜和氟化乙烯－丙烯聚醚砜之共聚物。其他適當的塗料可為聚醯胺、聚醯亞胺、聚醯胺醯亞胺、聚苯醚或彼等的組合。

為了進一步改良穩定性，可以使用具有軋入罐緣且較佳者具有部份或全部軋捲罐緣之罐子。

該調配物係經由能夠投送介於 50 微升與 100 微升之間的體積的計量閥予以促動。

如前述者，為了進一步改良活性成分在調配物中的穩定性，較佳者為使該計量閥裝配著由丁基橡膠，特別者在 WO 03/078538 中所述類型們溴丁基橡膠，所製成的墊圈。

氫氟碳化合物推進劑較佳者為選自 HFA 134a，HFA 227 和彼等的混合物所構成的群組中者。

該共溶劑常為醇，較佳者乙醇。

表觀 pH 範圍有利者係在 2.5 與 5.5 之間，較佳者在 3.0 與 5.5 之間，甚至更佳者在 3.5 與 5.0 之間。頗濃的，亦即高於 10M，較佳者高於 12M 且最佳者約 15M，磷酸係用為穩定化劑且用於調整表觀 pH。

要添加以達到合意表觀 pH 的酸之量可用在 EP 1 157 689 中所報導的模式媒劑中予以預先定出。

活性成分 8－羥基－5－〔（1R）－1－羥基－2－〔

(16)

[(1R) - 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 1 - 甲基乙基] 胺基] 乙基] - 2 (1H) - 喹啉酮或其鹽係用頗濃，較佳者 15M 的磷酸予以穩定化。特別者，最好是使磷酸的添加量相當於以組成物總重量為基準的 0.0004 至 0.040% w/w 之 15M 磷酸，較佳者以組成物總重量為基準的 0.0008 至 0.020% w/w 之 15M 磷酸，更佳者以組成物的總重量為基準的 0.001 至 0.010% w/w 之 15M 磷酸，又更佳者以組成物總重量為基準的 0.002 至 0.0075% w/w 之 15M 磷酸。為本發明目的而言，可以使用 15M 以外的仍然為高的低濃度之磷酸。於此情況中，諳於此技者都能夠從本申請案中的揭示定出正確的百分比用量。於此具體實例中，較佳者也為避免添加其他賦形劑或低揮發性成分以增加直徑小於或等於 1.1 微米的粒子之分量到至少 30%，且用以提供更深的肺滲透。

8 - 羥基 - 5 - [(1R) - 1 - 羥基 - 2 - [[(1R) - 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 1 - 甲基乙基] 胺基] 乙基] - 2 (1H) - 喹啉酮濃度係在以組成物總體積為基準的 0.0005% 與 0.024% w/v 之間變異以輸送 0.5 - 6 微克/促動，較佳者係在以組成物總體積為基準的 0.001% 與 0.016% w/v 之間變異以輸送 1 至 4 微克/促動，更佳者在以組成物總體積為基準的 0.001% 與 0.008% w/v 之間變異以投送 1 至 2 微克/促動。例如，對於 1 和 2 微克/劑量，於使用 63 微升計量體積之時，每次促動所投送的鹽酸鹽 TA 2005 之最後濃度為以組成物總體積為基準之分別為

(17)

0.0016%和 0.0032% w/v。組成物中的共溶劑含量適當地為以組成物總重量為基準的 6 至 30% w/w，較佳者 5 至 25% w/w，更佳者 5 至 20% w/w，甚至更佳者為 8 至 15% w/w。

於此等情況中，即使在 0.5 或 1 微克/促動的非常低劑量濃度下，TA 2005 的穩定性也獲得增進。

磷酸的穩定化效應也在包括另一活性成分 budesonide，一種抗炎性 20-酮基類固醇，之 TA 2005 HFA 調配物中檢驗而符合在 HFA 氣霧劑溶液調配物中調配時之化學穩定性問題。

本發明的其他特點可由下面為示範說明本發明而無意限制本發明所給出的範例具體實例之說明變得明顯。

實施例

於下面的實施例和比較例中，且於本說明書整體中，所有份數和百分比都是以重量計，且所有溫度係以℃為單位，除非有另外不同的明確敘述。

比較例 1（對應於 EP 1 157 689 的實施例 7）

經酸化的 8-羥基-5-〔（1R）-1-羥基-2-〔〔（1R）-2-（4-甲氧基苯基）-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2（1H）-喹啉酮鹽酸鹽（TA 2005）-HFA 134a 溶液在有氟碳聚合物塗覆的罐中之穩定性。

經由將 8-羥基-5-〔（1R）-1-羥基-2-〔〔

(18)

(1R) - 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 1 - 甲基乙基] 胺基] 乙基] - 2 (1H) - 喹啉酮鹽酸鹽 (TA 2005) (0.84 毫克) 溶解在含 12% w/w 乙醇和 1.0% w/w 肉豆蔻酸異丙酯的 HTA 134a 中製備該活性成分的調配物 (3.5 微克/50 微升)。將裝有 1.0 和 1.4 微升 0.08M 鹽酸 (分別對應於約 4.8 和 3.2 的表觀 pH)，直立貯存於 50°C 下，且於恰當間隔採樣以分析 TA 2005 含量。

表 1 給出所得穩定性數據。

每一數值都表為百分標稱藥物濃度。

該結果指出含 1.0 至 1.4 微升 0.08M HCl，表觀 pH 值在 3.0 與 5.0 之間的調配物在 50°C 幾乎三個月中都呈穩定性。

表 1：比較例 1 的 8 - 羥基 - 5 - [(1R) - 1 - 羥基 - 2 - [[(1R) - 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 1 - 甲基乙基] 胺基] 乙基] - 2 (1H) - 喹啉酮鹽酸鹽 (TA 2005) 調配物在 50°C 的穩定性數據

表 1

0.08M HCl 微升/罐	貯存條件		
	起始	50°C ;22 天直立	50°C ;83 天直立
1.0	100.0	98.3	99.4
1.4	100.0	98.2	98.8

(19)

比較例 2 (對應於 WO 03/074025 的實施例 1)

採用下面表 2 中所示配方製備投送 1 微克活性成分每促動的標稱劑量所用調配物。

表 2

成分	量		
	每單位		標稱劑量
	毫克	%	微克
TA 2005	0.15	0.0016 w/v	1
乙醇	1650	15 w/v	-
HCl 0.1M	2.0*	0.018 w/w	-
HFA 134a, 適量到 9.45 毫升	9347.85	-	-

*相當於 2.0 微升

將該調配物 (120 促動/罐，平均 30 次促動) 裝填在一鋁罐子內，該罐子的內表面塗覆著 Teflon 且裝配有一有 63 微升計量腔之計量閥。使用口徑為 0.22 毫米之促動器。

也製備能投送 2，3 或 4 微克活性成分每促動的標稱劑量之類似調配物。使用 1 微克/劑量的調配物來測定空氣動力學粒徑分布。

對能夠投送 4 微克/促動的調配物進行之穩定性研究係從將該罐直立貯存在 5°C 下而起始的。

所得結果為 2 罐的平均值。

(20)

9 個月後，8- 羥基 - 5 - [(1R) - 1 - 羥基 - 2 - [(1R) - 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 1 - 甲基乙基] 胺基] 乙基] - 2 (1H) - 喹啉酮鹽酸鹽檢定值高於 95%，因而符合有關 "新活性物質 (和藥物產品) 穩定性檢驗 " 的 ICH 指引 Q1A 之要求。

比較例 3

具有塗覆鐵弗龍之內部表面及配備具有 63 μ l 計量室之市售閥的二鋁罐中裝入表 3 所示調配物。

表 3

成分	量 每 單 位			
	毫克 %		毫克 %	
8- 羥基 - 5 - [(1R)-1- 羥基 - 2 - [[(1R)-2- (4-甲氧基苯基)-1- 甲基乙基]胺基]乙 基]-2(1H)- 喹 啉 酮 鹽 鹽 鹽 (TA2005) (1 微克 / 63 微升)	0.154	0.0016 w/v	0.154	0.0016 w/v
乙 醇	1650.0	15 w/w	1650.0	15 w/w
鹽 酸 0.1M	2.00	0.018 w/w	3.00	0.027 w/w
HFA 134a 適 量 至 9.45 毫 升	9347.85	-	9346.85	-

經由將調配物在直立罐中貯存在 110℃ 和 75% 相對溫度以進行穩定性研究。於此等條件下貯存三個月之後，TA 2005 的百分含量分別為 73% 和 77%。

根據比較例 1 至 3 的結果，若 TA 2005 係以相對高濃度（分別為 3.5 微克/50 微升；4 微克/63 微升）存在於溶液調配物中，則 TA 2005（8-羥基-5-〔（1R）-1-羥基-2-〔〔（1R）-2-（4-甲氧基苯基）-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2（1H）-喹啉酮鹽酸鹽）可以經由使用鹽酸鹽與冷藏條件予以穩定化。不過，若其係以此類活性成分合意的頗低濃度（如 1 微克/63 微升）存在時，其不再能使用鹽酸予以穩定化。活性成分 8-羥基-5-〔（1R）-1-羥基-2-〔〔（1R）-2-（4-甲氧基苯基）-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2（1H）-喹啉酮鹽酸鹽是一種非常強力的長期作用性 β_2 -激動劑，於非常低劑量強度下就具活性，其應該以低濃度施用。再者，也應該避免在冷藏器內貯存。

不過，如下面實施例的結果所證明者，經由使用相當於以組成物總重量的基準的 0.0004 至 0.040% w/w，較佳者 0.0008 至 0.020% w/w，更佳者 0.001 至 0.010% w/w，又更佳者 0.002 至 0.0075% w/w 的 15M 磷酸，可以將即使非常低濃度（如 1 微克/63 微升）的 8-羥基-5-〔（1R）-1-羥基-2-〔〔（1R）-2-（4-甲氧基苯基）-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2（1H）-喹啉酮鹽酸鹽予

(22)

以穩定化。

實施例 1：

使用下面的組成，利用磷酸取代鹽酸作為穩定化劑製備一類似調配物（參看表 4）用以投送每次促動為 1 微克的 8-羥基-5-〔（1R）-1-羥基-2-〔〔（1R）-2-（4-甲氧基苯基）-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2（1H）-喹啉酮鹽酸鹽（TA 2005）之標稱劑量。

表 4：

成分	量 每 單 位	
	毫 克	%
TA 2005 (1 微克 / 63 微升)	0.154	0.0016 w/w (0.0014 w/v)
乙 醇	1650.0	15.000 w/w
磷 酸 15.2 M	0.05 至 0.6	0.00045 至 0.0054 w/w
HFA 134a 適量到 9.72 毫 升	適 量 至 11,000	-

類似地，可以製備能夠投服 0.5，1.5，2，2.5，3，3.5 或 4 微克活性成分每促動的標稱劑量之調配物。

將表 4 的調配物（120 促動/罐，平均 30 次促動）填充到鋁罐內，該罐的內表面塗覆著 Tetlon 且配有一有 63 微升計量腔之計量閥。

將該調配物貯存在直立和倒反罐中，於 40℃ 和 75% 相

(23)

對溫度下進行穩定性研究。在此等條件下貯貯存 6 個月後，有非常良好的活性成分百分回收率，在 0.001 至 0.0027% w/w 磷酸範圍內有高達 98% 的殘留 TA 2005 百分比含量。

將一類似的調配物填充在配有一計量閥的罐子內，該閥裝有如上引 WO 03/078538 (Bespak) 中所述之丁基橡膠墊圈。特別者，該墊圈係由用約 97% 異丁烯和約 3% 異戊二烯且用氯化鋁觸媒聚合成並用溴處理所得異戊二烯－異丁烯橡膠所製成的溴丁基橡膠製成者。

將相同的調配物填充在相同類型的罐中，該罐裝有加上 EPDM 橡膠墊圈之閥。

於三個月後，在直立和倒反，裝配著加上溴丁基橡膠墊圈的閥之罐內的 TA 2005 百分比含量分別為 98% 和 97%。

相異者，在貯存於直立和倒反，裝配著加上 EPDM 橡膠墊圈的閥之罐內的調配物中，TA 2005 的百分含量分別為 98 和 77%。所得結果的兩罐的平均值。

所得結果顯示閥材質會影響本發明化合物的化學穩定性且裝有特殊溴丁基橡膠墊圈的閥可改良該化合物在 HFA 溶液調配物中的穩定性。

穩定性試驗係在直立和倒反兩種罐中進行。於倒反位置中，於試驗的整個持續期中，調配物係與閥材料直接地接觸以偵檢與對調配物中的活性成分所穩定性可能有負面影響的閥材料之可能化學交互作用。於直立罐中，閥材料

(24)

與調配物之間的交互作用非常有限且因而對調配物中活性成分的穩定性之可能負面影響可予以不記。

TA 2005 的穩定性也可能因為從閥的金屬部件，特別是由可能與調配物接觸的彈簧所構成者，釋放出的金屬離子之存在而受到影響。

為此原因之故，特別較佳者為用含鈦的不銹鋼合金所製成的彈簧。

實施例 2：

試驗兩種組成物，其中含有 TA 2005 和 budesonide 作為活性成分及兩種不同濃度的磷酸。

成分	毫克	% w/w
Budesonide	30.8	0.2800
TA 2005 (CHF 4226)	0.154	0.0014
絕對乙醇	1650	15.0000
水	16.5	0.1500
磷酸 85% (15.2M)	0.35 或 0.7	0.0032 或 0.0064
HFA 134a	9302,196 或 9301.846	84,5654 或 84.5622
合計	11000	100.0000

閥的容積：63 微升；濃度：TA 2005 1 微克 + budesonide 200 微克 / 促動；促動次數：120 (34 超填充劑量)。

(25)

在 40℃ 和 75%相對濕度下貯存三個月之後，組成物中的兩種活性成分都穩定，得到殘留百分含量為至少 95%的 TA 2005 和約 100%的 Budesonide。所以在組合中及在少量水的存在中，磷酸也可有效地穩定化 TA 2005。

概要言之，本發明提供具有改良的化學穩定性之藥物氣霧劑調配物產品，其包括一加壓給定計量吸入器（MDI），且使用以適當的礦酸且使用丁基橡膠作為計量閥中的封環及/或墊圈的材料予以特異地穩定化之氣霧劑調配物。

顯然地，從上述講述可以對本發明作出許多修改和變異。所以，要了解者，在後附申請專利範圍的範圍之內者，本發明可用本文特定地敘述出者以外之方式予以實施。

上面所引述的所有專利和其他參考文獻都以其全文以引用方式，如同詳盡列出者一般，併於本文中。

五、中文發明摘要

發明之名稱：用於加壓給定劑量吸入器之穩定藥物溶液調配物

一種藥物氣霧劑溶液調配物產品，其包括一加壓給定劑量吸入器及一用於該給定劑量吸入器中的藥物氣霧劑調配物，該調配物包括 8-羥基-5-[(1R)-1-羥基-2-[[(1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]胺基]乙基]-2(1H)-喹啉酮或其鹽，特別是鹽酸鹽(TA 2005)，作為活性成分，一包含氫氟烷類的推進劑，及一共溶劑，其中該活性成分係經由添加一特定少量的高濃度磷酸且視情況經由使用適當的罐予以穩定化，其中該罐的部份或全部之內部金屬表面都襯著一惰性有機塗層且裝有一計量閥，該計量閥有一由丁基橡膠的彈性體組成物之硫化物所製成的密封環。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

STABLE MEDICINAL SOLUTION FORMULATIONS FOR PRESSURIZED METERED
DOSE INHALERS

A medicinal aerosol solution formulation product comprising a pressurized metered dose inhaler and a medicinal aerosol formulation for use in the metered dose inhaler which comprise 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-ethylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone or a salt thereof, in particular the hydrochloride salt (TA 2005), as an active ingredient, a propellant containing a hydrofluoroalkane, and a cosolvent, wherein the active ingredient is stabilized by addition of a specific small amount of a high concentrated phosphoric acid and optionally by the use of a suitable canister having part or all of its internal metallic surfaces lined with an inert organic coating and equipped with a metering valve provided with sealing rings made of a vulcanisate of an elastomeric composition of a butyl rubber.

(1)

十、申請專利範圍

1. 一種具有改良的化學穩定性之藥物氣霧劑調配物產品，其包括一加壓給定劑量吸入器，包括一氣霧劑罐，其中該氣霧劑罐裝有一藥物氣霧劑調配物，其包括 8-羥基-5-〔(1R)-1-羥基-2-〔〔(1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2(1H)-喹啉酮或其鹽，特別是其鹽酸鹽(TA 2005)，一液化HFA推進劑，一選自藥學上可接受的醇類之溶劑，和高濃度磷酸，且該組成物係呈溶液形式。

2. 一種藥物氣霧劑調配物，其係呈溶液形式，且其包括 8-羥基-5-〔(1R)-1-羥基-2-〔〔(1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2(1H)-喹啉酮或其鹽，特別是其鹽酸鹽(TA 2005)，一液化HFA推進劑，一選自藥學上可接受的醇類中之共溶劑，和高濃度磷酸。

3. 如申請專利範圍第2項之藥物氣霧劑調配物，其中該液化HFA推進劑為選自HFA 134a，HFA 227，和彼等的混合物所構成的群組中之至少一者。

4. 如申請專利範圍第2或3項之藥物氣霧劑調配物，其中該共溶劑為乙醇。

5. 如申請專利範圍第2或3項之藥物氣霧劑調配物，其中該磷酸的含量為相當於以該組成物總重量的基準之0.0004至0.040% w/w的15M磷酸。

6. 如申請專利範圍第2或3項之藥物氣霧劑調配物

(2)

，其中該磷酸的含量為相當於以該組成物的總重量為基準之 0.0008 至 0.020% w/w 的 15M 磷酸。

7. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之藥物氣霧劑調配物，其中該磷酸的含量為相當於以該組成物總重量為基準之 0.001 至 0.0075% w/w 的 15M 磷酸。

8. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之藥物氣霧劑調配物，其具有 2.5 至 5.5 的表觀 pH。

9. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之藥物氣霧劑調配物，其具有 3.0 至 5.0 的表觀 pH。

10. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之藥物氣霧劑調配物，其中該 8-羥基-5-〔(1R)-1-羥基-2-〔〔(1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2(1H)-喹啉酮或其鹽的含量為 0.0005% 至 0.024% w/v。

11. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之藥物氣霧劑調配物，其中該 8-羥基-5-〔(1R)-1-羥基-2-〔〔(1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2(1H)-喹啉酮或其鹽的含量為 0.001% 至 0.016% w/v。

12. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之藥物氣霧劑調配物，其中該共溶劑的含量為 6% 至 30% w/v。

13. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之藥物氣霧劑調配物，其中該共溶劑的含量為 6% 至 25% w/v。

14. 一種加壓給定劑量吸入器，其包括一裝有一組成

(3)

物之氣霧劑罐，其中該組成物包括 8-羥基-5-〔（1R）-1-羥基-2-〔〔（1R）-2-（4-甲氧基苯基）-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2（1H）-喹啉酮或其鹽，特別是鹽酸鹽（TA 2005），一液化 HFA 推進劑，一選自藥學上可接受的醇類中之共溶劑，和高濃度磷酸，其中該組成物係呈溶液形式，且該溶液具有 2.5 與 5.5 之間的表觀 pH。

15. 如申請專利範圍第 14 項之加壓給定劑量吸入器，其內部金屬表面的部份或全部經襯墊著一惰性有機塗層。

16. 如申請專利範圍第 15 項之加壓給定劑量吸入器，其係經襯墊著選自環氧-酚樹脂、全氟烷氧基烷類、全氟烷氧基烯類、全氟烯類、聚醚砜類、氟化-乙烯-丙烯聚醚砜共聚物、或彼等的組合所構成的群組中之惰性有機塗料。

17. 如申請專利範圍第 14 或 15 項之加壓給定劑量吸入器，其裝配著一有加上封環及/或墊圈之計量閥，該封環及/或墊圈係用一丁基橡膠，一該丁基橡膠所用交聯劑，和一該交聯劑所用加速劑的彈性體組成物之硫化物所製成，其中該加速劑包括一從經取化二硫代碳酸或其衍生物所衍生之多硫化物化合物。

18. 如申請專利範圍第 14 或 15 項之加壓給定劑量吸入器，其中該計量閥包括一由含鈦的不銹鋼合金製成之閥彈簧。

(4)

19. 如申請專利範圍第 14 或 15 項之加壓給定劑量吸入器，其中該丁基橡膠係由約 97%異丁烯和約 3%異戊二烯且使用氯化鋁觸媒予以聚合所製成。

20. 如申請專利範圍第 19 項之加壓給定計量吸入器，其中該丁基橡膠為溴丁基橡膠。

21. 如申請專利範圍第 14 或 15 項之加壓給定劑量吸入器，其中該交聯劑包括硫或硫給予性化合物。

22. 一種填充氣霧劑吸入器之方法，該方法包括：

(a) 製備一或多種活性成分在一或多種共溶劑中的溶液；

(b) 用該溶液填充該吸入器；

(c) 於該溶液中添加一預定量的磷酸；

(d) 於該溶液中添加一包括氫氟烷 (HFA) 的推進劑；

及

(e) 用該計量閥壓緊及加壓，

其中該等活性成分中有至少一者為 8-羥基-5-〔(1R)-1-羥基-2-〔〔(1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基〕胺基〕乙基〕-2(1H)-喹啉酮或其鹽，特別是其鹽酸鹽 (TA 2005)，其含量為以最後溶液 (組成物) 總重量為基準的 0.0005%至 0.024% w/v，較佳者 0.001%至 0.016% w/v，且該磷酸的含量相當於以最後溶液 (組成物) 總重量為基準的 0.001 至 0.040% w/w，較佳者 0.001 至 0.030% w/w，更佳者 0.002 至 0.027% w/w 的 15M

(5)

磷酸。

23. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其配備一裝有封環及/或墊圈之計量閥，其中該封環及/或墊圈係由一丁基橡膠，一該丁基橡膠所用交聯劑，及一該交聯劑所用加速劑的彈性體組成物之硫化物所製成，其中該加速劑包括從一經取代二硫代碳酸或其衍生物所衍生之多硫化物化合物。

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無