

發明專利說明書 200526275

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：P312032P

※ 申請日期：P3-7-7

※IPC 分類：A61K^{9/72}, ^{31/67}, ^{31/58}

一、發明名稱：(中文/英文)

穩定之醫藥產品

STABLE PHARMACEUTICAL PRODUCTS

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

英商阿凡提斯藥品股份有限公司

AVENTIS PHARMA LIMITED

代表人：(中文/英文)

聶大衛/NICHOLLS, DAVID

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國肯特郡西莫利市金恩路 50 號阿凡提斯大樓

Aventis House, 50 Kings Hill Avenue, West Malling, Kent, ME 19 4AH,

United Kingdom

國 籍：(中文/英文)

英國/GB

三、發明人：(共1人)

姓 名：(中文/英文)

✓ 韋瑪格/WAYLAND, RUTH MARGARET

國 籍：(中文/英文)

英國/U.K.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

英國 GB;西元 2003 年 7 月 08 日;0315889.6

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

5 本發明涉及一類穩定醫藥產品及其製作方法，該醫藥產品包含乾粉劑吸入裝置，而該裝置內裝有含 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽 (尤為晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)之藥物組合物。本發明尤其涉及其乾粉劑吸入裝置中的藥物組合物包含 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)以及環索奈德之醫藥產品，其中該藥物組合物在該裝置元件可能釋放而會引起
10 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)降解之物質的存在下，仍保持穩定。

【先前技術】

發明的背景

15 福莫特羅(Formoterol)，(+/-) N-[2-羥基-5-[1-羥基-2[[2-(對甲氧基苯基)-2-丙基]氨基]乙基]苯基]-甲醯胺，是一種強效與長效吸入性支氣管擴張劑。福莫特羅分子中有兩個手性中心，各手性中心都可以兩種可能構象存在。因而，福莫特羅具有四種立體異構體：(R,R)、(S,S)、(R,S) 和(S,R)。應用於臨床的外消旋混合物是其富馬酸鹽的二水合物。這四種立體異構體的藥效強弱依次為：
20 (R,R)>> (R,S)=(S,R)> (S,S)，(R,R)-異構體的藥效比(S,S)-異構體高1000 倍。使用純(R,R)-異構體能夠提高療效。據美國 6268533 號專利以及 PCT 申請 WO 00/21487，R,R-福莫特羅的 L-(+)-酒石酸鹽出乎意料的優於其他鹽類，並且易於處理，在藥學上無毒、無
25 吸濕性。此外，據美國 6268533 號專利和美國 6472563 號專利(其全部內容特此作為文獻引入本文)，R,R-福莫特羅的 L-(+)-酒石酸鹽以三種多晶形存在：多晶形(A)、(B)和(C)。

據悉，福莫特羅在外界環境條件下能夠穩定存在長達兩年。然而，R,R-福莫特羅的 L-(+)-酒石酸鹽與乳糖混合時會發生降解，即 Maillards 反應，因為 R,R-福莫特羅 的 L-酒石酸鹽分子中的氨基會與乳糖基團相互作用。

5 乾粉劑吸入裝置通常需要用極不透水的材料包裝以防止潮濕空氣入內。使用該材料包裝可能會導致密封區間內的某種微量物質積累到足以與吸入裝置中的乾粉劑組合物發生互相作用的水平。此類相互作用可能會導致藥物組合物與微量物質加成而形成降解產物。例如，乾粉劑吸入器通常含有許多由縮醛均聚物模壓而

10 成的塑膠元件，而這些塑膠元件可能含有微量的甲醛(即縮醛樹脂模壓過程中的分解產物)。經研究認證，在一個密封良好的容器中，塑膠元件釋放的微量甲醛能與多種藥物成分形成加合物。

 因而，需要一種穩定的醫藥產品，該藥物產品的乾粉劑吸入裝置包含 R,R-福莫特羅的 L-酒石酸鹽(尤其是晶體晶體 R,R-福莫特羅的 L-酒石酸鹽)而 R,R-福莫特羅的 L-酒石酸鹽的降解受到減輕或消除。

15

 在此引用的參考資料不應被解釋為本專利申請案的“先前技藝。”

20 【發明內容】

發明的概要

 此處所述的是一種新型的穩定醫藥產品，其中的 R,R-福莫特羅的 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅的 L-酒石酸鹽) 因與乾粉劑吸入器所釋放的物質發生作用，或晶體與藥學上可接受之載體（例如還原糖）發生 Maillard 反應而引起的降解受到減弱或消除。

25

 廣泛而言，本發明擴及一種穩定的醫藥產品，該藥物產品包含乾粉劑吸入器、有效數量的吸附材料以及吸入器內含的藥物組

合物(該藥物組合物包含(i)晶體 R,R-福莫特羅的 L-酒石酸鹽和(ii)環索奈德。本發明所述之醫藥產品還包含一種密封包裝，其形成用於將乾粉劑吸入裝置、吸附材料和藥物組合物放置在內之室。

此外，本發明擴及一種穩定的醫藥產品，該醫藥產品包含一種乾粉劑吸入裝置、內裝有效量 10 Å 分子篩的多孔囊袋，以及該乾粉劑吸入裝置中的藥物組合物，該藥物組合物包含晶體晶體 R,R-福莫特羅的 L-酒石酸鹽、環索奈德和還原性糖。該裝置和多孔囊袋被封入密封包裝的腔室中。

本發明還涉及一種穩定的醫藥產品，其組成：

- a) 乾粉劑吸入裝置；
- b) 內含 4 g 10 Å 分子篩之多孔囊袋；
- c) 裝置中的藥物組合物，其包含：
 - (i) 晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，粒徑約 0.1-10 µm；
 - (ii) 環索奈德；及
 - (iii) 未經微粒化的的一水乳糖；及
- d) 密封包裝袋，具有用於放置乾粉劑吸入裝置、小囊和藥物組合物之包圍容積。

此外，在本發明之穩定醫藥產品的藥物組合物中，晶體晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的粒徑可以不同。比如其粒徑可從約 0.1 至約 10 µm 不等。在特定的具體實例中，約 95% 的晶體晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽之粒徑小於約 5 微米。

本發明還擴展至如下所述的一種穩定醫藥產品，該醫藥產品中的藥物組合物還含有一種藥學上可接受之載體。多種在藥學上可接受之載體可應用於此。具體的實例有還原性糖，諸如乳糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、麥芽糖、木糖、纖維二糖、蜜二糖、麥芽三糖等以及這些糖的水合物。在某特定的具體實例中，該還原糖為乳糖或一水乳糖。另外，在此用及的還原糖，作為藥學上

可接受的載體，不需被微粒化。事實上應用於本發明的穩定醫藥產品之載體粒徑是可以變化的。在本發明的具體實例中，藥學上可接受之載體，即一種還原性糖之顆粒大小範圍可以是 0.5 μm 至 350 μm 左右，0.5 μm 至 315 μm 左右，0.5 μm 至 150 μm 左右，0.5 μm 至 100 μm 左右，0.5 μm 至 45 μm 左右，0.5 μm 至 25 μm 左右，0.5 μm 至 10 μm 左右，5 μm 至 350 μm 左右，5 μm 至 315 μm 左右，5 μm 至 150 μm 左右，0.5 μm 至 100 μm 左右，5 μm 至 45 μm 左右，5 μm 至 25 μm 左右，5 μm 至 10 μm 左右，10 μm 至 350 μm 左右，10 μm 至 315 μm 左右，10 μm 至 150 μm 左右，10 μm 至 100 μm 左右，10 μm 至 45 μm 左右，10 μm 至 25 μm 左右，25 μm 至 350 μm 左右，25 μm 至 315 μm 左右，25 μm 至 150 μm 左右，25 μm 至 100 μm 左右，25 μm 至 45 μm 左右，45 μm 至 350 μm 左右，45 μm 至 315 μm 左右，45 μm 至 150 μm 左右，45 μm 至 100 μm 左右，100 μm 至 350 μm 左右，100 μm 至 315 μm 左右，100 μm 至 150 μm 左右，150 μm 至 350 μm 左右，150 μm 至 315 μm 左右，315 μm 至 350 μm 左右。在某一特定的具體實例中，藥學上可接受之載體是一種未經微粒化的還原性糖，如一水乳糖，其平均粒徑為 41 μm 。

本發明擴及如下所述的一種穩定醫藥產品，該穩定醫藥產品中的藥學上可接受之載體與 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)之比例可變。在本發明的一個具體實例中，每約 0.5-4 μg 的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)就有約 2969-3016 μg 藥學上可接受之載體。在一個更特定的具體實例中，每約 1-2 μg 的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體晶體 R,R-福莫特羅的 L-酒石酸鹽)就有約 2969-3016 μg 的藥學上可接受之載體。在另一個更特定的實施例中，每約 1 μg 左右的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，)就有約 2969-3016 μg 藥學上可接受之載體。

本發明還擴及如下所述的一種穩定醫藥產品，其密封包裝袋具有極大的防潮功能。本發明之穩定醫藥產品所用及之密封包裝可以使用多種材料製成，例如金屬、玻璃、柔性層壓板、塑膠或上述物質的組合等，在此僅列出幾例。具體而言，本發明之穩定醫藥產品之密封包裝可由柔性層壓板製作而成，這種板有三層：內層、隔離層和外層。外層的製材有多種，包括紙或聚合物，例如聚酯。同樣，具有防潮功能的隔離層也可以由多種材料製成，如聚合物或某金屬，如鋁、銅、鋼、鋅、鐵、錫、鎂及其汞齊等，此處僅列出幾例。內層同樣可以由多種能夠耐熱密封的材料製作。在本發明之穩定醫藥產品的一個典型的事實方案中，柔性層壓板由 12 微米的聚酯外層，9 微米的鋁隔離層和 50 微米的聚乙烯內層組成。各層由粘合膠粘接到位。穩定醫藥產品包裝之密封可採用多種方法。例如熱封、粘合、焊接、銅焊、機械密封、機械卡接或壓縮都能夠將本發明之穩定醫藥產品的密封包裝加以封閉。

另外，本發明的穩定醫藥產品的密封包裝袋可以是瓶子、袋子、鼓狀盒子或不規則容器。在一個特別的實例中，密封包裝袋由塑膠製成。

進而，本發明擴及如下所述之穩定醫藥產品，該醫藥產品可以有多种組態。例如在本發明的一個穩定醫藥產品中，乾粉劑吸入裝置含有多劑量儲存庫，其中裝有藥物組合物。而且本發明還包括單位劑量系統和含膠囊的系統。

此外，本發明所及之穩定醫藥產品之乾粉劑吸入裝置的元件可由多種材料組成，包括聚合物，如聚縮醛、聚丙烯、聚丙烯醯胺、聚碳酸酯、聚乙烯、聚氨基甲酸酯、共聚物等。本發明所及之穩定醫藥產品之乾粉劑吸入裝置的元件可能會釋放出導致 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽降解的物質。在某特定的具體實例中，本發明所及之穩定醫藥產品的乾粉劑吸入裝置至少有一個元件含有能夠釋放甲醛之聚縮

醛。

本發明所及之穩定醫藥產品中還包含一種有效劑量的吸附材料。在此用及之吸附材料包括但不限於分子篩、活性粘土、活性炭、活性氧化鋁、矽、沸石、鋁土或這些材料的任何組合等。而且吸附材料可以存在于本發明所述之穩定醫藥產品的各個部位。例如，有效劑量的吸附材料可存在於乾粉劑吸入裝置中。或者，有效劑量的吸附材料可被摻入聚合物混合物而被製成乾粉吸入裝置的一個元件。在另一個例子中，有效劑量的吸附材料可以被置於多孔囊袋中。吸附材料還可以被摻入本發明所述之穩定醫藥產品包裝的粘合劑或塑膠薄膜中。在本發明所述之穩定醫藥產品的某一特定的具體實例中，吸附材料為 10 Å 分子篩。

因而，本發明提供了一種新的穩定醫藥產品，該醫藥產品含有 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)以及環索奈德，而所述之 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)因與某種裝置元件釋放的物質(例如甲醛)反應所引起的降解和雜質(如加合物)生成受到減弱或消。

接下來，我們將通過圖表和詳細敘述來深入認識本發明的上述內容以及其他方面。

詳細說明

本發明基於這樣一個出乎意料的驚人發現：通過吸附材料的吸收或者吸附作用(或聯合作用)，可減少甚至消除乾粉劑吸入裝置所釋放的物質與藥物組合物中的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅的 L-酒石酸鹽)發生反應而生成加合物的現象。因此本發明延及以下各個具體實例：

[1] 一種穩定的醫藥產品，包含：

a) 乾粉劑吸入裝置；

- b) 有效劑量的吸附材料；
 - c) 裝置中的藥物藥物組合物，包含：
 - (i) R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽；及
 - (ii) 環索奈德；及
 - 5 d) 密封包裝，具有用於放置該裝置、吸附材料和藥物組合物之包圍容積。
- [2] 具體實例[1]所述之穩定醫藥產品，其中 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽。
- 10 [3] 如具體實例[1]或[2]所述之穩定醫藥產品，其乾粉劑吸入裝置含有一個存放藥物組合物的多劑量儲存庫。
- [4] 如實施例[1]-[3]中任一所述之穩定醫藥產品，其乾粉劑吸入裝置的某種元件釋放出一種能夠引起 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽降解的物質。
- 15 [5] 如實施例[4]所述之穩定醫藥產品，其乾粉劑吸入裝置的所述元件含聚縮醛，從中釋放的物質為甲醛。
- [6] 如實施例[1]-[5]中任一所述之穩定醫藥產品，其乾粉劑吸入裝置被稱為“ULTRAHALER”裝置。
- [7] 如實施例[1]-[6]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料被置於乾粉劑吸入裝置內。
- 20 [8] 如實施例[1]-[7]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料摻入聚合物混合物中，而被製成乾粉劑吸入裝置的某元件。
- [9] 如實施例[1]-[6]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料被摻入用於包裝乾粉劑吸入裝置的塑膠薄膜中。
- 25 [10] 如實施例[1]-[7]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料被添加進粘合劑。

- [11] 如實施例[1]-[6]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料存在於多孔囊袋中。
- [12] 如實施例[1]-[11]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料選自包含下列：分子篩、活性粘土、活性炭、矽、沸石、鋁土礦，以及其混合物。
- [13] 如實施例[1]-[12]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料為 10 Å 分子篩。
- [14] 如實施例[1]-[13]中任一所述之穩定醫藥產品，R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的粒徑在約 0.1 μm-10 μm。
- [15] 如實施例[1]-[14]中任一所述之穩定醫藥產品，其中約 95 % 以上的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的粒徑小於 5 μm。
- [16] 如實施例[1]-[15]中任一所述之穩定醫藥產品，其藥物組合物還包含一種藥學上可接受之載體。
- [17] 如實施例[16]所述之穩定醫藥產品，其中，每約 0.5-4 μg 的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就帶有約 2969-3016 μg 藥學上可接受之載體。
- [18] 如實施例[16]或[17]中任一所述之穩定醫藥產品，其中，每約 1-2 μg 的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就帶有約 2969-3016 μg 藥學上可接受之載體。
- [19] 如實施例[16]-[18]中任一所述之穩定醫藥產品，其藥物組合物中每約 1 μg 的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就帶有約 2969-3016 μg 藥學上可接受之載體。
- [20] 一種穩定的醫藥產品包含：
- a) 乾粉劑吸入裝置；
 - b) 有效劑量的吸附材料；
 - c) 該裝置中的藥物組合物，包含：

(i) 晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽；及

(ii) 環索奈德；及

d) 密封包裝袋，具有用於放置該裝置、吸附材料和藥物組合物之包圍容積。

5 [21] 如實施例[20]所述之穩定醫藥產品，其乾粉劑吸入裝置含有一個用於裝載藥物組合物的多劑量儲存庫。

[22] 如實施例[20]或[21]中任一所述之穩定醫藥產品，其乾粉劑吸入裝置的元件釋放一種能夠導致晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽降解的物質。

10 [23] 如實施例[22]所述之穩定醫藥產品，其乾粉劑吸入裝置的所述元件含聚縮醛，所釋放的物質為甲醛。

[24] 如實施例[20]-[23]中任一所述之穩定醫藥產品，其乾粉劑吸入裝置被稱為“ULTRAHALER”裝置。

15 [25] 如實施例[20]-[24]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料被置於乾粉劑吸入裝置中。

[26] 如實施例[20]-[25]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料被摻入聚合物混合物而被製成乾粉劑吸入裝置的一個元件。

20 [27] 如實施例[20]-[24]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料被摻入用於包裝乾粉劑吸入裝置的塑膠薄膜。

[28] 如實施例[20]-[25]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料被添加進粘合劑。

[29] 如實施例[20]-[24]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料存在於多孔小囊中。

25 [30] 如實施例[20]-[29]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料選自包含下列：分子篩、活性粘土、活性炭、活性氧化

鋁、矽、沸石、鋁土礦以及其混合物。

[31] 如實施例[20]-[30]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料為 10 Å 分子篩。

[32] 如實施例[20]-[31]中任一所述之穩定醫藥產品，其中的晶
5 體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽之粒徑為約 0.1 µm-10 µm。

[33] 如實施例[20]-[32]所述之穩定醫藥產品，其中約 95% 以上的
晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽之粒徑小於 5 µm。

[34] 如實施例[20]-[33]中任一所述之穩定醫藥產品，其藥物組
合物還包括一種藥學上可接受之載體。

10 [35] 一種穩定的醫藥產品，包含：

a) 乾粉劑吸入裝置；

b) 有效劑量的吸附材料；

c) 該裝置中的藥物組合物，包含：

(i) 晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽；

15 (ii) 環索奈德；及

(iii) 藥學上可接受的載體；及

d) 密封包裝，具有用於放置該裝置、吸附材料和藥物組
合物之包圍容積。

[36] 如實施例[35]所述之穩定醫藥產品，其乾粉劑吸入裝置含
20 有一個用於裝載藥物組合物的多劑量儲存庫。

[37] 如實施例[35]或[36]中任一所述之穩定醫藥產品，其乾粉劑
吸入裝置的某元件釋放一種能夠導致晶體 R,R-福莫特羅
L-酒石酸鹽降解的物質。

[38] 如實施例[37]所述之穩定醫藥產品，其乾粉劑吸入裝置的
25 所述元件含聚縮醛，所釋放的物質為甲醛。

[39] 如實施例[35]-[38]中任一所述之穩定醫藥產品，其乾粉劑

吸入裝置被稱為“ULTRAHALER”裝置。

[40] 如實施例[35]-[39]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料被置於乾粉劑吸入裝置中。

[41] 如實施例[35]-[40]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料被摻入聚合物混合物而製成乾粉劑吸入裝置的元件。

[42] 如實施例[35]-[40]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料被摻入用於包裝乾粉劑吸入裝置的塑膠薄膜中。

[43] 如實施例[35]-[40]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料被加入粘合劑。

[44] 如實施例[35]-[39]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料存在於多孔囊袋中。

[45] 如實施例[35]-[44]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料選自包含下列：分子篩、活性粘土、活性炭、活性氧化鋁、矽、沸石、鋁土礦以及其混合物。

[46] 如實施例[35]-[45]中任一所述之穩定醫藥產品，其吸附材料為 10 Å 分子篩。

[47] 如實施例[35]-[46]中任一所述之穩定醫藥產品，晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的粒徑為約 0.1 μm-10 μm。

[48] 如實施例[35]-[47]中任一所述之穩定醫藥產品，其中約 95 % 以上的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽之粒徑小於約 5 μm。

[49] 如實施例[16]-[19]或[34]-[48]中任一所述之穩定醫藥產品，其藥學上可接受之載體為還原性糖。

[50] 如實施例[49]所述之穩定醫藥產品，其還原糖未被微粒化。

[51] 如實施例[49]或[50]中任一所述之穩定醫藥產品，其還原糖

的平均粒徑約 41 μ m。

- 5 [52] 如實施例[49]-[51]中任一所述之穩定醫藥產品，其還原糖選自包含下列：乳糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、麥芽糖、木糖、纖維二糖、蜜二糖、麥芽三糖、乳糖水合物、葡萄糖水合物、甘露糖水合物、半乳糖水合物、麥芽糖水合物、木糖水合物、纖維二糖水合物、蜜二糖水合物、麥芽三糖水合物或其混合物。
- [53] 如實施例[49]-[52]中任一所述之穩定醫藥產品，其還原糖為乳糖。
- 10 [54] 如實施例[49]-[53]中任一所述之穩定醫藥產品，其還原糖為乳糖一水合物。
- [55] 如實施例[34]-[54]中任一所述之穩定醫藥產品，其藥物組合物中每約 0.5-4 μ g 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μ g 的藥學上可接受之載體。
- 15 [56] 如實施例[34]-[55]中任一所述之穩定醫藥產品，其藥物組合物中每約 1-2 μ g 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μ g 的藥學上可接受之載體。
- [57] 如實施例[34]-[56]中任一所述之穩定的醫藥產品，其藥物組合物中每含有約 1 μ g 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μ g 藥學上可接受之載體。
- 20 [58] 如實施例[34]或[57]中任一所述之穩定醫藥產品，其中之藥學上可接受之載體是未經微粒化的乳糖一水化物，其粒徑為約 41 微米左右。
- [59] 一種穩定的醫藥產品，包含：
- 25 a) 乾粉劑吸入裝置；
- b) 內含有效劑量的 10 Å 分子篩的多孔囊袋；

c) 該裝置中的藥物組合物，包含：

- (i) 晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽；
- (ii) 環索奈德；及
- (iii) 還原性糖；及

5 d) 密封包裝，具有用於放置該裝置、多孔囊袋和藥物組合物之包圍容積。

[60] 如實施例[59]所述之穩定醫藥產品，其還原糖未被微粒化。

[61] 如實施例[59] 或 [60]中任一所述之穩定醫藥產品，其還原糖的平均粒徑約 41 微米。

10 [62] 如實施例[59]-[61]中任一所述之穩定醫藥產品，其還原糖選自包含下列：乳糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、麥芽糖、木糖、纖維二糖、蜜二糖、麥芽三糖、乳糖水合物、葡萄糖水合物、甘露糖水合物、半乳糖水合物、麥芽糖水合物、木糖水合物、纖維二糖水合物、蜜二糖水合物、麥芽三糖水合物或其混合物。

[63] 如實施例[59]-[62]中任一所述之穩定醫藥產品，其還原糖為乳糖。

[64] 如實施例[59]-[63]中任一所述之穩定醫藥產品，其還原糖為乳糖一水化物。

20 [65] 如實施例[59]-[64]中任一所述之穩定醫藥產品，其藥物組合物中每約 0.5-4 μg 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μg 的藥學上可接受之載體。

[66] 如實施例[59]-[65]中任一所述之穩定醫藥產品，其藥物組合物中每約 1-2 μg 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μg 藥學上可接受之載體。

25 [67] 如實施例[59]-[66]中任一所述之穩定醫藥產品，其藥物組

合物中每 1 約 μg 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μg 載體。

[68] 如實施例[65]-[67]中任一所述之穩定醫藥產品，其藥學上可接受之載體是未經微粒化的乳糖一水化物，其粒徑約 41 微米。

[69] 如實施例[59]-[68]中任一所述之穩定醫藥產品，其中的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽之粒徑約 0.1 μm -10 μm 。

[70] 如實施例[59]-[68]所述之穩定醫藥產品，其中約 95% 以上的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽之粒徑小於約 5 μm 。

[71] 如實施例[59]-[70]中任一所述之穩定的醫藥產品，其分子篩的有效劑量為 4 g。

[72] 一種穩定的醫藥產品，包含：

a) 乾粉劑吸入裝置；

b) 內裝 4 g 10 Å 分子篩之多孔小囊；

c) 該裝置中的藥物組合物，包含：

(i) 晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，粒徑為約 0.1-10 μm ；

(ii) 環索奈德；及

(iii) 未被微粒化的一水乳糖；及

d) 密封包裝，具有用於放置該裝置、多孔囊袋和藥物組合物之包圍容積。

[73] 如實施例[72]所述之穩定的醫藥產品，其中每含有約 0.5-4 μg 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就同時含有約 2969-3016 μg 的未被超微粉碎的乳糖一水化物。

[74] 如實施例[72]-[73]中任一所述之穩定醫藥產品，其藥物組合物中每約 1-2 μg 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有

約 2969-3016 μg 的未經微粒化的乳糖一水化物。

- [75] 如實施例[72]-[74]中任一所述之穩定醫藥產品，其藥物組合物中每約 1 μg 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μg 的未被微粒化的乳糖一水化物。
- 5 [76] 如實施例[72]-[75]所述之穩定醫藥產品，其中約 95% 以上的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的粒徑小於約 5 μm 。
- [77] 如實施例[1]-[76]中任一所述之穩定醫藥產品，其密封包裝具有極大的防潮功能。
- 10 [78] 如實施例[1]-[77]中任一所述之穩定醫藥產品，其密封包裝由金屬、玻璃或塑膠製成，包裝袋可以是瓶子、袋子、鼓狀盒子或不規則形狀的容器。
- [79] 如實施例[1]-[78]中任一所述之穩定醫藥產品，其密封包裝袋由塑膠製成。
- 15 [80] 如實施例[1]-[79]中任一所述之穩定醫藥產品，其密封包裝由柔性層壓板製成，該層壓板有三層結構：內層、隔離層和外層，隔離層介於內層與外層之間。
- [81] 如實施例[80]所述之穩定醫藥產品，其內層為聚乙烯，隔離層為金屬箔(金屬選自鋁、銅、鋼、鋅、錫、鎂及這些金屬的汞齊)，外層為聚酯或紙。
- 20 [82] 如實施例[81]所述之穩定醫藥產品，柔性層壓板由 12 微米的聚酯外層，9 微米的鋁隔離層和 50 微米的聚乙烯內層組成。
- [83] 如實施例[1]-[82]中任一所述之穩定醫藥產品，其密封包裝袋採用熱封、粘合、焊接、銅焊、機械密封、機械夾合或
- 25 加壓法密封。

為了清楚起見，本發明的某些特性由獨立的實施例所描述，

也可以在單獨一個實施例被綜合表達。為了簡潔起見，本發明的各種特征由單獨一個實施例表述，也可以單獨或適當的組合形式呈現。

5 另外，大量的術語和短語貫穿本發明的全文。這些術語和短語的定義如下。

“穩定的，”在此是指本發明之穩定醫藥產品的藥物組合物在40°C，濕度約75%的條件下經密封儲存至少2個月基本不會被分解為降解物（例如加合物）。

10 “乾粉劑吸入裝置”在此是指的是一種呼吸啟動的裝置，用於將乾粉劑給入使用者的肺內。具體來說，該乾粉劑吸入裝置的某元件會逐漸釋放能使晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽降解的物質，而該裝置被置於密封包裝中。此密封包裝不具有通透性，因此本發明中的穩定醫藥產品的乾粉劑吸入裝置所釋放的物質，如從含聚縮醛元件中釋放的甲醛，會積聚在該包裝或裝置中。因此，
15 無論乾粉劑吸入裝置的類型如何，只要裝置的元件具有釋放出能與 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽反應，尤其是與晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽反應形成加合物的物質（如甲醛氣體）的可能，本發明均適用。舉例如下。

20 術語“元件”在此指的是乾粉吸入裝置的元件，該元件能釋放引起 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽發生降解的物質。在本發明的特定實施例中，乾粉劑吸入裝置中至少有一個元件含有有聚縮醛材料(聚甲醛)。聚甲醛(聚縮醛塑膠的商品名：DELRIN(杜邦公司)，ULTRAFORM(Ultraform公司)，和 HOSTAFORM(Ticona 公司)，它是聚甲醛加工而成的塑膠製品。聚甲醛被用於化妝、美容用品以及吸入器和注射器之類的醫療器械中。許多乾粉劑吸入裝置的元件均由聚縮醛塑膠製成，而這種材料含有模壓過程中殘留的甲醛。例如英國 Aventis
25 Pharma 有限公司的“ULTRAHALER”裝置以及美國專利 5,176,132

和 5,678,538 和美國臨時專利申請 60/417,534 中所描述的裝置。聚縮醛可以從許多商業途徑購得，例如威斯康星州 區號 53201 密爾沃基市的 Sigma-Aldrich 公司。

術語“密封包裝”在此是指具備極大的防潮能力並且乾粉劑吸入裝置釋放的物質完全不能通透的容器，比如釋放的物質指的是從聚縮醛元件釋放的甲醛。密封包裝可由金屬、玻璃或塑膠製成，它可以是瓶子、袋子、鼓狀盒子或不規則形狀的容器。例如，本發明中的密封包裝可以是普通的柔性袋子，可按普通工藝製成。一般來說，此類柔性帶包裝袋可用扁平卷層壓板製作，經折疊或根據包裝設備技術，經密封和切割製成包裝。在本發明的一個實施例中，包裝袋是密封的柔性包裝，裏面存放有乾粉劑吸入裝置和吸附材料(如封存在多孔囊袋中的分子篩)。在該實施例中，包裝袋是由柔性卷材卷成長管而成。管的邊緣是被加熱(焊接)密封。一根直的加熱棒燙出十字形封條，將位於包裝物(如，乾粉劑吸入裝置和吸附劑小袋)的前後的層壓板管夾住。它還把連續的管分割成獨立的小包裝。因此，在中間有一連續的長封條，而兩端為十字封條。此外，在另一個實施例中，包裝為密閉的軟包裝袋，乾粉劑吸入裝置和吸附材料置於其中。吸附材料可以被模壓成本發明的醫藥產品之乾粉吸入裝置中一個塑膠元件，或者被置於一個容器中而固定於乾粉劑吸入裝置中。

本發明密封包裝中的柔性包裝袋通常包含數層材料，這些材料通過擠壓或粘合形成“層壓板”的單層膜結構。這樣的層壓板膜可由相互粘著的三層結構組成，即內層、隔離層和外層。內層形成包裝袋的內面(與乾粉劑吸入裝置接觸)，它通常是一種熱塑層且可熱封。聚乙烯是常用的內層材料，而其他聚烯或環烯材料也可以使用。另外，諸如離聚物之類的特殊材料也可用來製作內層。SURLYN 就是離聚物的典型實例。

隔離層位於內層和外層之間，保證包裝袋的不滲透性。任何

可軋成薄片的金屬均可被使用，但是鋁箔是隔離層最最常用的製材。其他適用的金屬包括但當然不限於銅、鋼、鋅、鐵、錫、鎂及這些金屬的汞齊，在此僅列舉幾例。金屬箔隔離層的典型厚度約 8 或 9 微米。或者，隔離層可以是鐵，鋅，鎂或其他金屬，使用真空蒸鍍法或陰極真空噴鍍法鍍在聚合板表面。

外層通常為隔離層提供支援和抵抗衝擊等保護，並維持包裝袋的穩健性。外層通常用聚酯製成，其他材料，例如紙，也適用。

包裝袋的大多數柔性層壓材料均市面有售。例如，Pharmaflex 有限公司，阿爾坎股份有限公司的分公司(Cramlington, 諾森伯蘭，英國)供應的層壓板膜有三層：12 微米聚酯/ 9 微米鋁箔/ 50 微米聚乙烯(產品目錄 LMP-F BRI / 72 /H1)，其中鋁箔層介於聚酯和聚乙烯層之間。

除柔性的密封包裝袋之外，本發明也涉及了其他類型的密封包裝袋，只要其屬於非通透性包裝。在通常情況下，當密封包裝袋不透或基本不透水時，本發明中的醫藥產品的乾粉劑吸入裝置中釋放的物質(例如該裝置中含聚縮醛的元件所產生的甲醛氣體)也不或基本不會由此通透。如上所述，甲醛有可能與 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，尤其是與晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽反應，導致 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽降解而形成加合物。

術語“R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽降解”，在此是指引起本發明所及之穩定醫藥產品所含之藥物組合物中的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽數量減少的任何過程。這個過程包括但不限於含聚縮醛的乾粉劑吸入裝置釋放出的甲醛和 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽反應形成加合物。另一個造成 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽降解的過程是，是與藥學上可接受之載體(尤其是指還原性載體，如乳糖)發生梅拉德反

應 (Maillard reaction)。

文中使用的術語“加合物”是指與本發明所及之穩定醫藥產品的藥物組合物中的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽與本發明的穩定醫藥產品中的乾粉劑吸入器的元件所釋放的物質反應而形成的化合物。在特定的實施例中，該元件含聚縮醛，所釋放的物質為甲醛。雖然沒有必要闡明加合物的產生機制，且不想附會任何假說，但是由甲醛生成加合物至少有兩種可能的機制。第一種是 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，與乾粉劑吸入裝置的聚縮醛元件所釋放的殘餘甲醛直接反應。第二種是 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，與密封包裝袋內環境中的甲醛氣體產生的反應。其中的甲醛由含聚縮醛的元件釋放，並在密封的包裝袋中積累到一定的水平。“加合物”也可以是由 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，與還原糖反應的產物，即梅拉德反應 (Maillard Reaction) 的產物。

術語“吸附材料”在此是指有能力將其他物質凝聚或吸附在其表面的材料。這樣的活力分別被稱為“吸附”和“吸收。”因此，本發明中的吸附材料能吸附，吸收，或者兩者皆行。本發明用及之吸附材料包括活性碳，氧化鋁，鋁土礦，活性炭，沸石，矽膠，分子篩，活性粘土或這些物質的混合物等。在本發明的具體實施例中，乾粉劑吸入裝置包含聚縮醛，吸附材料吸收及吸附了裝置元件所釋放的甲醛，因此甲醛不能與 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽反應而形成加合物。

本發明不局限於某種任何特定的吸附材料。選擇適當的吸附材料，以及本發明的具體實施例中的有效劑量是工藝製作的基本技能之一，是日常實驗室技術的基本要求。申請人發現，如本發明的一個實施例，其中乾粉劑吸入裝置中至少有一個元件含有聚

縮醛，最有效的吸附材料是孔径 10 埃的分子筛，例如由 AtoFina 提供(Solihull, 英国) 商品名为 SILIPORITE 的 1 到 10 克的分子筛作吸附材料是本发明之例。分子筛也能被从林德，航空产品等处购买。关于分子筛和其工业用途之更详细的资讯，见

5 Molecular Sieves : Unique Moisture and Odor-Taste Control Material,” D. Hajdu, T.J. Dangieri and S.R. Dunne, TAPPI Polym., Laminations Coat. Conf. (1999), Vol. 2, p. 655-662, 该文章的全部内容特此作为文献引入本文。

将吸附材料掺入本发明的医药产品中的方法很多。例如，可

10 将吸附材料掺入一种聚合物混合物，然后制成本发明的医药产品的干粉剂吸入装置的塑胶元件，或者加工成供该装置包装使用的塑胶膜。此外，据美国相关专利，可以采用添加干燥聚合物混合物的相同或类似的方式将吸附材料加入聚合物混合物。相关美国专利号 5, 911,937 ; 3,245,946 , 4,013,566 , 4,407,897 ; 4,425,410 ;

15 4,464,443 ; 5,078,909 ; 以及 4,792,484 提及，这些专利的全部内容特此作为文献引入本文。再者，可采用美国专利号 6,103,141 所述的粘合干燥剂添加相同或相似的方法将吸附材料被加入到本发明的稳定医药产品中。本发明中稳定的医药产品的吸附材料可存放在干粉剂吸入装置的腔内，或置于干粉剂吸入装置的帽部或

20 体部。而且，吸附材料可被掺入干粉剂吸入装置的元件中，诸如盖子、体部或成为聚合物混合物的一部分。吸附材料可以黏合剂/胶带的形式粘贴于本发明之稳定医药产品的干粉剂吸入装置上。另一个例子中，吸附材料与干粉剂吸入装置的分开放置于吸入装置处在的封闭空间内。

25 本发明的稳定的医药产品的吸附材料也可以被置于多孔囊袋中。该囊袋不必放置在密封的包装袋里。然而，在本发明的一个特定的实施例中，多孔囊袋位于密封包装袋中。吸附性小囊可以从多个供应商处购得，如 Sud-Chemie (Middlewich, 英国)。小囊看似“茶叶袋”，制材采用合成纤维，如聚酰胺或聚酯纤维或它

們的混合物。適於製作吸附囊的材料市面有售，如 San ei 公司(日本大阪)的“GDT-II” 和 Perfecseal(大不列顛及北愛爾蘭聯合王國倫敦德裏市) 的“TYVEK。” 然而，合適的小囊可以是其他形狀或外觀，且可由其他滲透性材料製成。

5 “吸附材料的有效劑量” 在此是指足以吸附或吸收（或吸附與吸收）本發明之穩定醫藥產品的乾粉劑吸入裝置所釋放物質從而降低或消除本發明的醫藥產品的藥物成分 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽生成加合物之吸附材料的數量。在一個特定的實施例中，乾粉劑吸入裝置中含有聚縮醛的元件所釋放的物質為甲醛。吸附材料的有效劑量將取決於
10 多種因素，包括吸附材料的類型以及乾粉劑吸入裝置中可釋放該物質的元件數目。採用目前常規的實驗室技術，即可檢測出本發明之醫藥產品的吸附材料的有效劑量。

15 藥物組合物

如上所述，本發明之穩定醫藥產品的藥物組合物包括 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)以及環索奈德。

本發明之穩定醫藥產品的藥物組合物和可能還包含藥學上
20 可接受之載體。“藥學上可接受的” 在此是指生理上可以耐受並且不產生過敏或類似的如胃部不適，頭暈等不良反應的分子實體及組合物。“藥學上可接受的” 在此意味著被聯邦或州政府的管理機構批准認可，或在美國藥典，或在其他被廣泛認可的藥典中被列為動物，尤其人類用藥。術語“載體” 是指與活性成分同時使用的
25 稀釋劑、佐劑、賦形劑等。藥學載體的例子，見 E.W. Martin 所著的“Remington's Pharmaceutical Sciences。”

本發明之穩定醫藥產品除了包含用於肺部給藥的藥物組合物外，還可包含各種緩衝物質(例如， Tris-HCl，乙酸鹽，磷酸

鹽)，pH 值和離子強度調節劑；如洗滌劑和增容劑(例如，吐溫 80，聚山梨醇酯 80)等的添加劑，抗氧化劑(例如，抗壞血酸，焦亞硫酸鈉)，防腐劑(例如，Thimersol，苯甲醇)和擴容物質(例如，乳糖，甘露醇)；這些物質以如聚乳酸，聚羥基乙酸等微粒聚合物形式結合，或裝入脂質體。也可以使用 Hylauronic 酸。這些成分可能影響機體狀態、穩定性、體內釋放速率。參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042) pages 1435-1712, 在此作為參考文獻加以整體引述。藥物組合物可以是液體形式，或乾粉，如凍乾粉形式。

本發明用及之乾粉劑吸入裝置，即用於將含 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)和環索奈德的藥物組合物輸入肺部的裝置是多種多樣的。這些裝置均為常規裝置。

適於本發明的商用裝置有麻塞諸塞州貝德福德的法伊森公司生產的 SPINHALER 乾粉劑吸入器，諾華公司生產的 AEROLIZER 吸入器，和 Aventis Pharma, Ltd. 生產的 ULTRAHALER 裝置等，在此僅列舉幾例。可用於本發明之穩定醫藥產品的其它乾粉劑吸入裝置，見美國專利 5,176,132 和 5,678,538 以及美國臨時專利申請 60/417,534，這些專利的全部內容特此作為文獻引入本文。在一個特定的實施例中，乾粉劑吸入裝置是 ULTRAHALER。

現用或今後研發的乾粉劑吸入系統所採用的配方均需要適合輸送 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)和環索奈德的藥物組合物。一般來說，配方因所用裝置的類型而異且會使用便於治療的適當佐劑和/或載體。

這裏應用的藥學上可接受之載體為還性原糖，如乳糖、葡萄糖，半乳糖、甘露糖、麥芽糖、木糖、纖維二糖、蜜二糖、麥芽三糖等以及這些糖之水合物，所用數量上應當是使裝置中的乾粉

易分散為宜。術語“還原性糖”在此是指的是經過氧化並且能把金屬離子還原至更低價氧化狀態的碳水化合物。具體而言，在本發明中，作為藥學上可接受之載體的還原性糖是乳糖。更具體地說是乳糖一水化物。這裏應用的乳糖的級別是 RESPILOSE ML001(DMV, Veghel, 荷蘭)。而且還原性糖作為藥學上可接受之載體不需要被微粒化。

當然，本發明之穩定醫藥產品之藥物組合物的藥學上可接受之載體之粒徑可變。在本發明中以還原性糖作為藥學上可接受之載體的實施例中，還原糖的粒徑可以是 0.5 μm 至 350 μm 左右，0.5 μm 至 315 μm 左右，0.5 μm 至 150 μm 左右，0.5 μm 至 100 μm 左右，0.5 μm 至 45 μm 左右，0.5 μm 至 25 μm 左右，0.5 μm 至 10 μm 左右，5 μm 至 350 μm 左右，5 μm 至 315 μm 左右，5 μm 至 150 μm 左右，0.5 μm 至 100 μm 左右，5 μm 至 45 μm 左右，5 μm 至 25 μm 左右，5 μm 至 10 μm 左右，10 μm 至 350 μm 左右，10 μm 至 315 μm 左右，10 μm 至 150 μm 左右，10 μm 至 100 μm 左右，10 μm 至 45 μm 左右，10 μm 至 25 μm 左右，25 μm 至 350 μm 左右，25 μm 至 315 μm 左右，25 μm 至 150 μm 左右，25 μm 至 100 μm 左右，25 μm 至 45 μm 左右，45 μm 至 350 μm 左右，45 μm 至 315 μm 左右，45 μm 至 150 μm 左右，45 μm 至 100 μm 左右，100 μm 至 350 μm 左右，100 μm 至 315 μm 左右，100 μm 至 150 μm 左右，150 μm 至 350 μm 左右，150 μm 至 315 μm 左右，315 μm 至 350 μm 左右。在一個特定的實施例中，藥學上可接受之載體是未經微粒化的一水乳糖，其平均粒徑約 41 μm 。

藥物組合物中 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)以及環索奈德的粒徑可變。例如，R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)的粒徑可以是約 0.1 μm 到 10 μm 。在一個特定的實施例中，約 95%以上顆粒之粒徑小於約 5 μm ，以便最有效地被輸至遠端肺組織。

而且，本發明中的穩定醫藥產品的藥物組合物中藥學上可接受之載體與 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)的比例是可以變化的。在本發明的一個實施例中，每約 0.5-4 μg 的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)就有約 2969-3016 μg 藥學上可接受之載體。在一個更具體的實施例中，每約 1-2 μg 的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅的 L-酒石酸鹽)就有約 2969-3016 μg 藥學上可接受之載體。在另一個更具體的實施例中，每約 1 μg 左右的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)就有約 2969-3016 μg 藥學上可接受之載體。

通常，本發明所及的穩定醫藥產品之藥物組合物中的環索奈德應該是足量的，以便每日可以提供患者 20-1600 μg 的劑量範圍。本發明中環索奈德的典型劑量有 20、40、60、80、100、120、140、160、180、200、320 μg ，特別是 40、80、160 或 320 μg 。劑量最好是每日劑量，該穩定的醫藥產品的藥物組合物可能一天使用一到兩次，以一天一次為宜。一天一次劑量型的該藥物組合物可在一中的任何時候給藥，比如早上，最好是晚上。每日給予從 20 到 320 μg 的環索奈德是一種連續的治療方案的組成部分，用藥期多於一天為好，一周以上，例如兩周療程，一個月療程，一年療程或終身治療更好。

雖然本發明的基本創新點已經通過實施例論述並指出，但各種疏漏、不違背本發明宗旨的普通改進或更改，如包裝袋的樣式或細節，吸附材料及其位置，藥物成分和製造方法等仍然存在。都。需特此明確指出，以基本上同樣的方法執行基本上同樣的功能而達到同樣結果的這些要素及或方法步驟的組合，均屬於本發明之範疇。

通過下面的一些非限制性實例(作為本發明的範例)，本發明可以得到更好的理解。為了更徹底地闡明本發明的實施例，特列

舉下面的例子。它決不能作為對本發明範圍之限定。

【實施方式】

實例

5 對裝入乾粉劑吸入裝置的含晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽和環索奈德之藥物組合物與含 R,S-福莫特羅富馬酸鹽之藥物組合物的性能和穩定性進行對比研究。該研究採用的吸入器是英國 Aventis Pharma 有限公司所生產的 ULTRAHALER。

10 藥物 ULTRAHALER 的準備

準備兩個 ULTRAHALER 其中一個中的藥物組合物含有為晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽、環索奈德和作為藥學上可接受的載體的乳糖一水化物(未微粒化)。另一個中的藥物組合物含有為 R,S-福莫特羅富馬酸鹽、環索奈德和作為藥學上可接受的載體的乳糖一水化物(未微粒化)。製備 ULTRAHALERS 的方法如下：

15

1. 分散乳糖一水化物和藥物(分別進行)。
2. 把乳糖一水化物、環索奈德和福莫特羅(晶體R,R-福莫特羅L-酒石酸鹽或R,S-福莫特羅富馬酸鹽二水合物，取決於製備何種產品)放入攪拌筒。
- 20 3. 混合大約7 分鐘
4. 用填料機(例如填料重量限度2.5-2.7 g) 將混合物填入乾粉劑吸入裝置(ULTRAHALER-Aventis Pharma有限公司，英國)
5. 填滿之後，使用常規方法將乾粉劑吸入裝置連同分子篩一起包入復合箔膜(即12微米聚酯/ 9微米鋁箔/ 50微米聚乙烯)。

25

穩定性測試

將環索奈德(19.97 mg/g)、晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(0.3

- mg/g)和未微粒化的乳糖一水化物(979.70 mg/g) 放入攪拌機中混合幾分鐘。另外將環索奈德(19.97 mg/g) 、R,S-福莫特羅富馬酸鹽二水合物(0.3 mg/g)和未微粒化的乳糖一水化物(979.70 mg/g)混合幾分鐘。採用填料機將兩種混合物分別填充到 Aventis
- 5 ULTRAHALER 裝置中。然後將已填充的 ULTRAHALER 連同一個分子篩多孔囊袋(4 克 10 Å 分子篩) 一道包入復合箔膜中。三部含晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的 ULTRAHALER 隨製成。將這三部 ULTRAHALER 分別存放在 40°C 和相對濕度 75%、25°C 和相對濕度 60%及 4°C和環境濕度條件下 2 個月。將含 R,S-福莫特羅富馬酸鹽二水合物藥物成分的 ULTRAHALER 裝置在 40°C
- 10 和 75%相對濕度條件下儲存 2 個月。採用 HPLC，按照以下分析條件，檢測各儲存條件下樣品的降解量(使用以下的分析條件)：

色譜柱：	Hipersil BDS-C18, 粒徑5μm，內徑150mm x 4.6mm				
柱溫：	室溫				
流動相A之組成：	30%乙酸胺(pH 8.0 ± 0.05) 、55% 水、15%乙腈				
流動相B之組成：	300 乙酸胺(pH 8.0 ± 0.05)： 750 乙腈				
梯度時間表		時間（分）	% A	% B	
		0	100	0	
		10	100	0	
		20	87	13	
		30	70	30	
		40	70	30	
		40.1	0	100	
		53.0	0	100	
		53.1	100	0	
流速：	1.0 ml/min				
檢測波長:	250 nm				

結果：

據穩定性測試的結果(如圖 1 所示),在晶體 R,R 穩定性的起始時間點,相對保留時間為 $RRT=1.10$ 、 $RRT=1.14$ 和 $RRT=1.55$ 時,測得三種降解產物,其水平分別為 0.19%、0.14%和 0.16%。

5 在乾粉劑吸入劑在 40°C和相對濕度 75%、25°C和相對濕度 60%,以及 4°C和環境濕度條件下分別貯存 2 個月的期間內,這些降解產物的水平都在不斷增高且在 RRT 為 0.42 時測得另一種降解產物。這與儲存在 40°C和相對濕度 75%條件下的使用 R,S-福莫特羅富馬酸鹽二水合物製造的相同產品的降解率形成鮮明對比,後者的雜質分別在不同的 $RRT(RRT=0.93, RRT=1.35$ 和 $RRT=1.86)$ 被

10 檢測到。在 40°C,相對濕度 75%的條件下貯藏 2 個月的穩定性測試期間,R,S-福莫特羅富馬酸鹽的總降解率為 2.29%,而晶體 R,S-福莫特羅酒石酸鹽的降解率只有 0.67%(起始點的總降解率為 0.49%)。這些資料清楚表明與 R,S-福莫特羅富馬酸鹽相比,晶體

15 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的穩定性增加。

本發明並不局限於特定實施例所涉及的範圍。事實上,根據上述說明和相關圖表,行業人士勢必將對本發明做出各種更動,而這些更動。也包含於下面附加的申請專利範圍第申請專利範圍第之範圍。

20 本文引用了不同的出版物,其全部內容特此作為文獻引入本文。

【圖式簡單說明】

圖 1:穩定性數據直方圖,其顯示相較於相同條件下內含環索奈德、一水乳糖和二水 R,S-福莫特羅富馬酸鹽之 DPI,40°C

25 和 75%的濕度下存放置 2 個月之久內含環索奈德、未經微粒化的一水乳糖和晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽之乾粉劑吸入裝置(DPI)之增加穩定性,其中 DPI 在分子篩存在下包圍。圖 1 詳述

含環索奈德、一水乳糖和晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的乾粉劑吸入裝置在 25°C、60% 的濕度下以及 4°C、室溫下存放 2 個月的可相比之穩定性。

5 **【主要元件符號說明】**

無

五、中文發明摘要：

本發明提供一種穩定的醫藥產品，該醫藥產品包含乾粉劑吸入裝置以及藥物組合物，該藥物組合物包含 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽(尤其是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽)和環索奈德。

5

10 六、英文發明摘要：

Provided herein is a stable pharmaceutical product comprising a dry powder inhalation device, and a pharmaceutical composition that comprises R,R-Formoterol L-tartrate salt, in particular crystalline R,R-formoterol L-tartrate; and ciclesonide.

十、申請專利範圍：

1. 一種穩定的醫藥產品，包含：
 - a) 乾粉劑吸入裝置；
 - b) 有效劑量的吸附材料；
 - 5 c) 該裝置中的藥物組合物，包含：
 - (i) R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽；及
 - (ii) 環索奈德；及
 - d) 密封包裝，具有用於放置該裝置、吸附材料和該藥物組合物之包圍容積。
- 10 2. 如申請專利範圍第 1 項之穩定醫藥產品，其中該 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽是晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之穩定醫藥產品，其中該乾粉劑吸入裝置包含一個含有該藥物組合物的多劑量儲存庫。
4. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該

15 乾粉劑吸入裝置的一元件釋放出一種物質，該物質能夠引起 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽降解。
5. 如申請專利範圍第 4 項之穩定醫藥產品，其中裝置的該元件含有聚縮醛物質，且該物質為甲醛。
6. 如申請專利範圍第 1-5 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該

20 乾粉劑吸入裝置為“ULTRAHALER”裝置。
7. 如申請專利範圍第 1-6 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料被置於乾粉劑吸入裝置中。
8. 如申請專利範圍第 1-7 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料被摻入聚合物混合物中而被製成該乾粉劑吸入

25 裝置之元件。
9. 如申請專利範圍第 1-6 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料被摻入用於包裝該乾粉劑吸入裝置的塑膠膜。
10. 如申請專利範圍第 1-7 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料被添加進粘合劑。

11. 如申請專利範圍第 1-6 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該
吸附材料被置於多孔囊袋中。
12. 如申請專利範圍第 1-11 項中任一項之穩定醫藥產品，其中
該吸附材料選自包括下列：分子篩、活性粘土、活性炭、
5 活性氧化鋁、矽、沸石、鋁土礦，以及其混合物。
13. 如申請專利範圍第 1-12 項中任一項之穩定醫藥產品，其中
該吸附材料為 10 Å 分子篩。
14. 如申請專利範圍第 1-13 項中任一項之穩定醫藥產品，其中
該 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的粒徑在約 0.1 µm-10 µm。
- 10 15. 如申請專利範圍第 1-14 項中任一項之穩定醫藥產品，其中
約 95% 以上的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的粒徑小於約 5
µm。
16. 如申請專利範圍第 1-15 項中任一項之穩定醫藥產品，其中
該藥物組合物還包含一種藥學上可接受之載體。
- 15 17. 如申請專利範圍第 16 項之穩定醫藥產品，其中，在該藥物
組合物，每約 0.5-4 µg 的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有
約 2969-3016 µg 的藥學上可接受之載體。
18. 如申請專利範圍第 16 或 17 項中任一項之穩定醫藥產品，
其中該藥物組合物中，每約 1-2 µg 的 R,R-福莫特羅 L-酒石
20 酸鹽，就有約 2969-3016 µg 的藥學上可接受之載體。
19. 如申請專利範圍第 16-18 項中任一項之穩定醫藥產品，其
中，在該藥物組合物中，每約 1 µg 的 R,R-福莫特羅 L-酒石
酸鹽，就有約 2969-3016 µg 的藥學上可接受之載體。
20. 一種穩定的醫藥產品，包含：
25 a) 乾粉劑吸入裝置；
b) 有效劑量的吸附材料；
c) 該裝置中的藥物組合物，包含：
(i) 晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽；及
(ii) 環索奈德；及

d) 密封包裝，其具有用於放置該裝置、吸附材料和藥物組合物之包圍容積。

21. 如申請專利範圍第 20 項之穩定醫藥產品，其中該乾粉劑吸入裝置包含一個含有該藥物組合物之多劑量儲存庫。
- 5 22. 如申請專利範圍第 20 或 21 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該乾粉劑吸入裝置的一元件釋放出一種能夠引起該晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽降解之物質。
23. 如申請專利範圍第 22 項之穩定醫藥產品，其中該乾粉劑吸入裝置的該元件含聚縮醛物質，且該物質為甲醛。
- 10 24. 如申請專利範圍第 20-23 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該乾粉劑吸入裝置是為“ULTRAHALER”裝置。
25. 如申請專利範圍第 20-24 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料置於乾粉劑吸入裝置中。
- 15 26. 如申請專利範圍第 20-25 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料被摻入聚合物混合物而被製成該乾粉劑吸入裝置的一個元件。
27. 如申請專利範圍第 20-24 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料被摻入用於包裝該乾粉劑吸入裝置之塑膠膜中。
- 20 28. 如申請專利範圍第 20-25 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料被摻入粘合劑。
29. 如申請專利範圍第 20-24 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料被置於於一個多孔囊袋中。
- 25 30. 如申請專利範圍第 20-29 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料選自包括下列：分子篩、活性粘土、活性炭、活性氧化鋁、矽、沸石、鋁土礦以及其混合物。
31. 如申請專利範圍第 20-30 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料為 10 Å 分子篩。
32. 如申請專利範圍第 20-31 項中任一項之穩定醫藥產品，其中

該晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的粒徑在約 0.1 μm -10 μm 。

- 5 33. 如申請專利範圍第 20-32 項中任一項之穩定醫藥產品，其中約 95% 以上的該晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽之粒徑小於約 5 μm 。
- 10 34. 如申請專利範圍第 20-33 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該藥物組合物還包含一種藥學上可接受之載體。
35. 一種穩定的醫藥產品，包含：
- a) 乾粉劑吸入裝置；
- 10 b) 有效劑量的吸附材料；
- c) 該裝置中的藥物組合物，包含：
- (i) 晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽；
- (ii) 環索奈德；及
- (iii) 藥學上可接受之載體；及
- 15 d) 密封包裝，具有用於放置該裝置、吸附材料和藥物組合物之包圍容積。
36. 如申請專利範圍第 35 項之穩定醫藥產品，其中該乾粉劑吸入裝置包含一個含有該藥物組合物之多劑量儲存庫。
- 20 37. 如申請專利範圍第 35 或 36 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該乾粉劑吸入裝置的一元件分釋放出一種能夠引起所述晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽降解之物質。
38. 如申請專利範圍第 37 項所述之穩定醫藥產品，其中該乾粉劑吸入裝置的該元件含聚縮醛物質，且該物質為甲醛。
- 25 39. 如申請專利範圍第 35-38 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該乾粉劑吸入裝置為“ULTRAHALER”裝置。
40. 如申請專利範圍第 35-39 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料被置於該乾粉劑吸入裝置中。
41. 如申請專利範圍第 35-40 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料被摻入聚合物混合物被製成該乾粉劑吸入裝置

的一個元件。

42. 如申請專利範圍第 35-40 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料被摻入用於包裝該乾粉劑吸入裝置之塑膠膜中。
- 5 43. 如申請專利範圍第 35-40 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料被加入粘合劑。
44. 如申請專利範圍第 35-39 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料被置於多孔囊袋中。
45. 如申請專利範圍第 35-44 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料選自包括下列：分子篩、活性粘土、活性炭、
10 活性氧化鋁、矽、沸石、鋁土礦以及其混合物。
46. 如申請專利範圍第 35-45 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該吸附材料為 10 Å 分子篩。
47. 如申請專利範圍第 35-46 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽之粒徑在約 0.1 μm-10
15 μm。
48. 如申請專利範圍第 35-47 項中任一項之穩定醫藥產品，其中，約 95% 以上的該晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的粒徑小於約 5 μm。
- 20 49. 如申請專利範圍第 16-19、34-47 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該藥學上可接受之載體為還原性糖。
50. 如申請專利範圍第 49 項之穩定醫藥產品，其中該還原性糖未被微粒化。
51. 如申請專利範圍第 49 或 50 項中任一項之穩定醫藥產品，
25 其中該還原性糖的平均粒徑約 41 微米左右。
52. 如申請專利範圍第 49-51 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該還原性糖選自包括下列：乳糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、麥芽糖、木糖、纖維二糖、蜜二糖、麥芽三糖、乳糖水合物、葡萄糖水合物、甘露糖水合物、半乳糖水合物、

麥芽糖水合物、木糖水合物、纖維二糖水合物、蜜二糖水合物、麥芽三糖水合物或其混合物。

53. 如申請專利範圍第 49-52 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該還原糖為乳糖。
- 5 54. 如申請專利範圍第 49-53 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該還原糖為一水乳糖。
55. 如申請專利範圍第 34-54 項中任一項之穩定醫藥產品，其中在該藥物組合物中，每約 0.5-4 μg 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μg 該藥學上可接受之載體。
- 10 56. 如申請專利範圍第 34-55 項中任一項之穩定醫藥產品，其中，於該藥物組合物中，每約 1-2 μg 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μg 該藥學上可接受之載體。
57. 如申請專利範圍第 34-56 項中任一項之穩定醫藥產品，其中，於該藥物組合物中，每約 1 μg 的 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μg 該藥學上可接受之載體。
- 15 58. 如申請專利範圍第 34-57 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該藥學上可接受的載體是未微粒化的乳糖一水化物，其粒徑約 41 微米。
59. 一種穩定的醫藥產品，包含：
- 20 a) 乾粉劑吸入裝置；
- b) 內含有效劑量的 10 Å 分子篩之多孔囊袋；
- c) 該裝置中的藥物組合物，包含：
- (i) 晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽；
- (ii) 環索奈德；及
- 25 (iii) 還原性糖；及
- d) 密封包裝，具有用於放置該裝置、多孔囊袋和藥物組合物之包圍容積。
60. 如申請專利範圍第 59 項之穩定醫藥產品，其中該還原性糖未被微粒化。

61. 如申請專利範圍第 59 或 60 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該還原性糖的平均粒徑約 41 微米。
- 5 62. 如申請專利範圍第 59-61 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該還原性糖選自包括下列：乳糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、麥芽糖、木糖、纖維二糖、蜜二糖、麥芽三糖、乳糖水合物、葡萄糖水合物、甘露糖水合物、半乳糖水合物、麥芽糖水合物、木糖水合物、纖維二糖水合物、蜜二糖水合物、麥芽三糖水合物或其混合物。
- 10 63. 如申請專利範圍第 59-62 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該原糖性糖為乳糖。
64. 如申請專利範圍第 59-63 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該還原糖性糖為乳糖一水化物。
65. 如申請專利範圍第 59-64 項中任一項之穩定醫藥產品，其中於該藥物組合物中，每約 0.5-4 μg 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μg 所述之還原性糖。
- 15 66. 如申請專利範圍第 59-65 項中任一項之穩定醫藥產品，其中，於該藥物組合物，每約 1-2 μg 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μg 所述之還原性糖。
67. 如申請專利範圍第 59-66 項中任一項之穩定醫藥產品，其中，於該藥物組合物中，每約 1 μg 之晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μg 該還原性糖。
- 20 68. 如申請專利範圍第 65-67 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該藥學上可接受的載體是未被微粒化的乳糖一水化物，其粒徑約 41 微米。
- 25 69. 如申請專利範圍第 59-68 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的粒徑在約 0.1 μm -10 μm 。
70. 如申請專利範圍第 59-68 項中任一項之穩定醫藥產品，其中，約 95% 以上的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽之粒徑小

於約 5 μm 。

71. 如申請專利範圍第 59-70 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該分子篩的有效劑量為 4 g。

72. 一種穩定的醫藥產品，包含：

- 5 a) 乾粉劑吸入裝置；
- b) 含 4 g 10 Å 分子篩的多孔囊袋；
- c) 該裝置中的藥物組合物，包含：
- (i) 晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，其中，該晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的粒徑約 0.1-10 μm ；
- 10 (ii) 環索奈德；及
- (iii) 未被微粒化的一水乳糖；及
- d) 密封包裝，具有用於放置該裝置、多孔囊袋和藥物組合物之包圍容積。

15 73. 如申請專利範圍第 72 項之穩定醫藥產品，其中，於該藥物組合物中，每約 0.5-4 μg 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μg 所述之未微粒化乳糖一水化物。

 74. 如申請專利範圍第 72-73 項中任一項之穩定醫藥產品，其中，於該藥物組合物中，每約 1-2 μg 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μg 所述之未微粒化乳糖一水化物。

20

75. 如申請專利範圍第 72-74 項中任一項之穩定醫藥產品，其中，於該藥物組合物中，每約 1 μg 的晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽，就有約 2969-3016 μg 所述之未微粒化乳糖。

25 76. 如申請專利範圍第 72-75 項中任一項之穩定醫藥產品，其中，約 95% 以上該晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的粒徑小於約 5 μm 。

77. 如申請專利範圍第 1-76 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該密封包裝具有防潮功能。

78. 如申請專利範圍第 1-77 項中任一項之穩定醫藥產品，其中

該密封包裝是由金屬、玻璃或塑膠製成，形態可以是瓶、袋、鼓狀盒子或不規則形狀的容器。

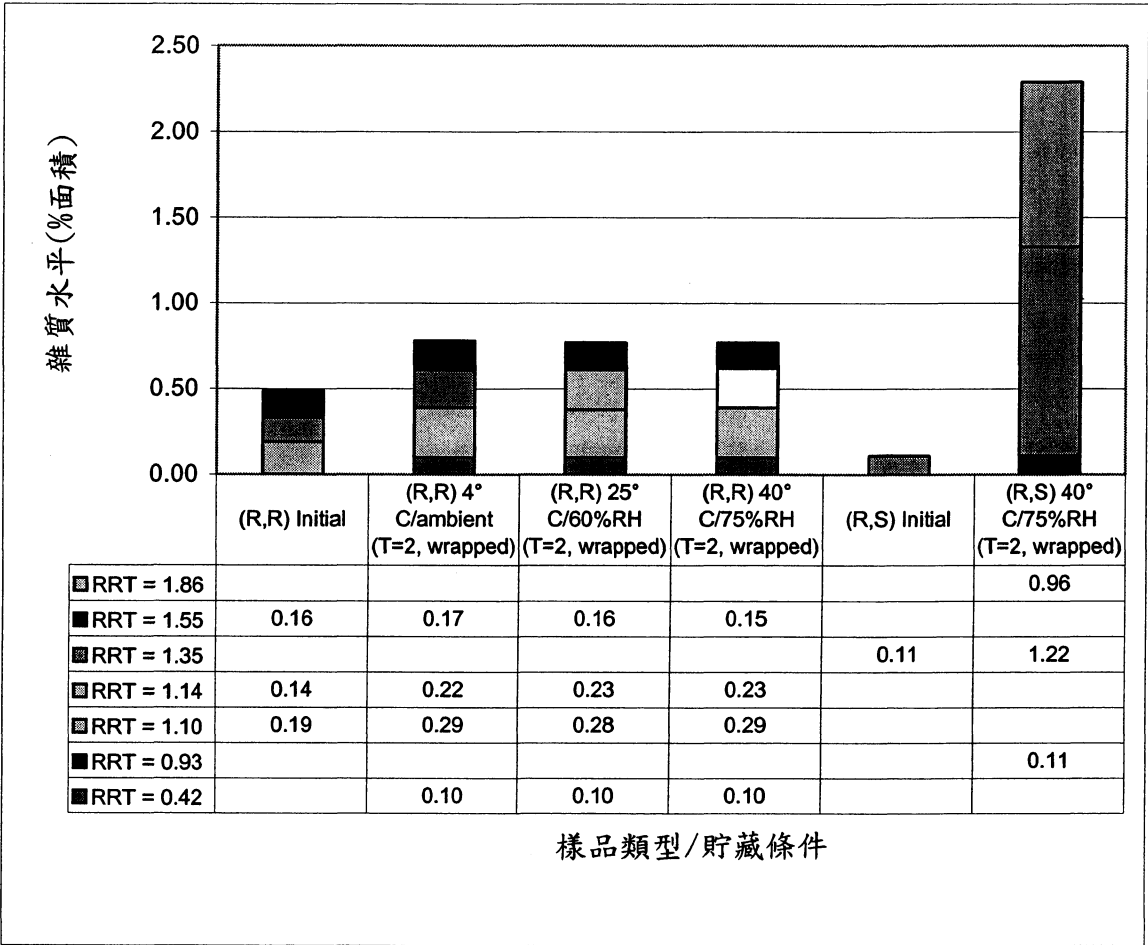
79. 如申請專利範圍第 1-78 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該密封包裝由塑膠製成。
- 5 80. 如申請專利範圍第 1-79 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該密封包裝為柔性層壓板，該層壓板包含三層結構：內層、隔離層和外層，其中隔離層介於內層與外層之間。
- 10 81. 如申請專利範圍第 80 項之穩定醫藥產品，其中該內層為聚乙烯，該隔離層為金屬箔，其中該金屬選自鋁、銅、鋼、鋅、錫、鎂及其汞齊等，且該外層為聚酯或紙。
82. 如申請專利範圍第 81 項之穩定醫藥產品，其中該柔性層壓板包含 12 微米的聚酯外層，9 微米的鋁隔離層和 50 微米的聚乙烯內層。
- 15 83. 如申請專利範圍第 1-82 項中任一項之穩定醫藥產品，其中該密封包裝經熱封、粘合、焊接、銅焊、機械密封、機械夾緊或加壓法密封。

十一、圖式：

圖 1：

晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽的穩定性資料一覽表，以及晶體 R,R-福莫特羅 L-酒石酸鹽與 R,S-福莫特羅富馬酸鹽二水合物之穩定性比較。

5



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

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