

發明專利說明書

公告本

(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：P.51336P5

※申請日期：P.5, P.12

※IPC 分類：~~A61K~~

A61K 31/506

A61K 9/20

A61K 9/48

一、發明名稱：(中文/英文)

包含嘧啶-磺醯胺之穩定性醫藥組合物

STABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A
PYRIMIDINE-SULFAMIDE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商艾克泰聯製藥有限公司

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.

代表人：(中文/英文)

1. 路唯斯 戴 萊瑟斯
LASSENCE, LOUIS DE

2. 馬利安 博盧思基
BOROVSKY, MARIAN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士艾奇威爾市吉瓦貝街16號

GEWERBESTRASSE 16, 4123 ALLSCHWIL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 查爾斯 托昆保 阿迪蘇
ADESUYI, CHARLES TOKUNBO
2. 布魯斯 漢彌爾頓 李斯高
LITHGOW, BRUCE HAMILTON
3. 愛蕾 荷曼
HOLMAN, LOVELACE
4. 奧利弗 藍柏特
LAMBERT, OLIVIER

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.
2. 英國 U.K.
3. 瑞士 SWITZERLAND
4. 法國 FRANCE

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：

1. 專利合作條約；2005年09月12日；PCT/EP2005/009775

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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】

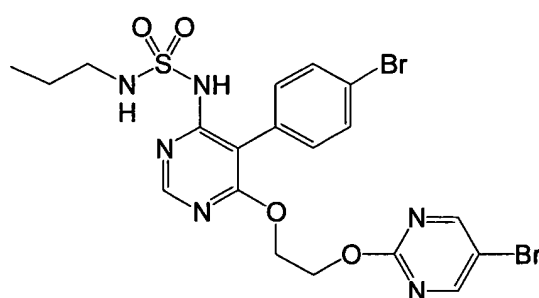
☐ 不須寄存生物材料者：

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】

本發明係關於穩定性醫藥組合物，其包含丙基胺磺酸[5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基]-醯胺或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式，該化合物在下文稱作式I之化合物。式I之化合物具有下式：



I

【先前技術】

式I之化合物為內皮素受體抑制劑且適用作內皮素受體拮抗劑。式I之化合物及其製備揭示於WO 02/053557中。

【發明內容】

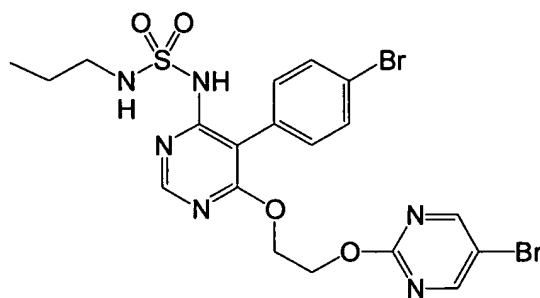
在本揭示案之內容中，若未另外指出且在適當且合理時，任何對式I之化合物之參考應理解為其亦係指式I之化合物的醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物(包括水合物)以及其形態形式。

本發明之式I之化合物目前正在臨床試驗中進行評估，因此必需開發一種穩定調配物。本發明因此係關於穩定性醫藥組合物，其包含化合物丙基胺磺酸[5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基]-醯胺或其醫

藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式。

根據本發明之穩定性醫藥組合物將包含：

- a) 具有下文所示之式的式I之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式；



- b) 填充劑；
c) 崩解劑；
d) 界面活性劑；
e) 潤滑劑。

根據本發明之一較佳實施例，該醫藥組合物將為錠劑之形式。

根據本發明之另一較佳實施例，該醫藥組合物將為膠囊之形式。

根據本發明之穩定性醫藥組合物較佳將使得填充劑選自一或多種下列物質：乳糖、玉米澱粉、預膠凝化澱粉、二水合磷酸氫鈣($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、微晶纖維素、麥芽糊精及甘露醇；崩解劑選自一或多種下列物質：交聯羧甲纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯吡咯啉酮、褐藻酸、海藻酸鈉、預膠凝化澱粉、瓜爾膠、黏土及離子交換樹脂；界面活性劑選自下列物質：十二烷基硫酸鈉、聚山梨醇

酯、聚乙烯聚氧化丙烯聚合物、聚氧化乙烯硬脂酸酯、磺基琥珀酸鈉二辛酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧化乙烯C₁₋₄-烷基醚、蔗糖單酯及羊毛酯及醚；且潤滑劑選自下列物質：硬脂酸鎂、硬脂酸鋁或硬脂酸鈣、硬脂酸、硬脂鹽反丁烯二酸鈉、滑石、苯甲酸鈉、單脂肪酸甘油酯、聚乙二醇、氫化棉籽油、蓖麻籽油及蔗糖酯。

根據本發明之穩定性醫藥組合物尤其可包含：

- a) 如請求項1之式I之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式；
- b) 一或多種選自由乳糖、玉米澱粉、預膠凝化澱粉、磷酸氫鈣及微晶纖維素組成之群的賦形劑；
- c) 聚乙烯吡咯啉酮；
- d) 羥基乙酸澱粉鈉；
- e) 界面活性劑；及
- f) 潤滑劑。

根據本發明之穩定性醫藥組合物更尤其可包含：

- a) 如請求項1之式I之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式，以該醫藥組合物之總重量計其總量高達50重量%(例如以醫藥組合物之總重量計1至50重量%之量，特別5至30重量%之量，且尤其10至20重量%之量)；
- b) 一或多種選自由乳糖、玉米澱粉、預膠凝化澱粉、磷酸氫鈣及微晶纖維素組成之群的賦形劑，其總量為以醫藥組合物之總重量計10至95重量%(例如以醫藥組合物之總

重量計30至90重量%之量，特別50至80重量%之量，且尤其60至75重量%之量)；

- c) 聚乙烯吡咯啉酮，以醫藥組合物之總重量計其總量高達20重量%(例如以醫藥組合物之總重量計0.5至10重量%之量，特別1至5重量%之量，且尤其2至4重量%之量)；
- d) 羥基乙酸澱粉鈉，以醫藥組合物之總重量計其總量高達30重量%(例如以醫藥組合物之總重量計0.5至20重量%之量，特別1至10重量%之量，且尤其2至6重量%之量)；
- e) 界面活性劑，以醫藥組合物之總重量計其總量高達7重量%(例如以醫藥組合物之總重量計0.01至5重量%之量，特別0.05至1重量%之量，且尤其0.1至0.5重量%之量)；及
- f) 潤滑劑，以醫藥組合物之總重量計其總量高達10重量%(例如以醫藥組合物之總重量計0.05至5重量%之量，特別0.1至2重量%之量，且尤其0.25至1.5重量%之量)。

舉例而言，根據本發明之穩定性醫藥組合物可包含：

- a) 如請求項1之式I之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式，以該醫藥組合物之總重量計其總量高達50重量%(例如以醫藥組合物之總重量計1至50重量%之量，特別5至30重量%之量，且尤其10至20重量%之量)；
- b) 乳糖或乳糖單水合物，其總量為以醫藥組合物之總重量計10至75重量%(例如以醫藥組合物之總重量計30至70重量%之量，特別45至65重量%之量，且尤其52至60重量

%之量)；

- c) 微晶纖維素，其總量為以醫藥組合物之總重量計0至20重量%(例如以醫藥組合物之總重量計1至10重量%之量，特別2至8重量%之量，且尤其4至6重量%之量)；
- d) 聚乙炔吡咯啉酮，以醫藥組合物之總重量計其總量高達20重量%(例如以醫藥組合物之總重量計0.5至10重量%之量，特別1至5重量%之量，且尤其2至4重量%之量)；
- e) 羥基乙酸澱粉鈉，以醫藥組合物之總重量計其總量高達30重量%(例如以醫藥組合物之總重量計0.5至20重量%之量，特別1至10重量%之量，且尤其2至6重量%之量)；
- f) 界面活性劑，以醫藥組合物之總重量計其總量高達7重量%(例如以醫藥組合物之總重量計0.01至5重量%之量，特別0.05至1重量%之量，且尤其0.1至0.5重量%之量)；及
- g) 潤滑劑，以醫藥組合物之總重量計其總量高達10重量%(例如以醫藥組合物之總重量計0.05至5重量%之量，特別0.1至2重量%之量，且尤其0.25至1.5重量%之量)。

根據本發明之醫藥組合物可特別包含：

- a) 如請求項1之式I之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式；
- b) 乳糖或乳糖單水合物；
- c) 微晶纖維素；
- d) 聚乙炔吡咯啉酮；
- e) 羥基乙酸澱粉鈉；

f) 界面活性劑；及

g) 潤滑劑。

根據上述組合物之一較佳實施例，該界面活性劑為聚山梨醇酯。

根據上述組合物之另一較佳實施例，該潤滑劑為硬脂酸鎂。

本發明之穩定性醫藥組合物視情況亦可包含滑動劑。本發明因此進一步提供穩定性醫藥組合物，其包含：

- a) 式I之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式；
- b) 填充劑；
- c) 崩解劑；
- d) 界面活性劑；
- e) 滑動劑；及
- f) 潤滑劑。

根據本發明之填充劑包括(但不限於)一或多種下列物質：乳糖、玉米澱粉、預膠凝化澱粉、二水合磷酸氫鈣($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、微晶纖維素、麥芽糊精及甘露醇。較佳地，乳糖與微晶纖維素一起使用，乳糖與玉米澱粉一起使用，預膠凝化澱粉與微晶纖維素一起使用，或二水合磷酸氫鈣與微晶纖維素一起使用。乳糖單水合物(例如 Pharmatose[®] 200 Mesh)與微晶纖維素(例如 Avicel[®] PH101)一起使用亦較佳。

根據本發明之崩解劑包括(但不限於)一或多種下列物

質：交聯羧甲纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈣(CMC-Ca)、羧甲基纖維素鈉(CMC-Na)、交聯聚乙烯吡咯啉酮(例如交聯聚乙烯吡咯啉酮(可購自ISP公司之PVP XL、聚維酮，或來自BASF之Kollidon[®] XL))、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、褐藻酸、海藻酸鈉、預膠凝化澱粉、瓜爾膠、黏土及離子交換樹脂。羥基乙酸澱粉鈉或羥基乙酸澱粉鈉與PVP之組合較佳用作崩解劑。

根據本發明之界面活性劑包括(但不限於)一或多種下列物質：十二烷基硫酸鈉、聚山梨醇酯(以Tween[®]市售)、聚乙烯聚氧化丙烯聚合物(Pluronic F65)、聚氧化乙烯硬脂酸酯(MYRJ)、磺基琥珀酸鈉二辛酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯(可購自Nikko Chemicals)、聚氧化乙烯C₁₋₄-烷基醚、蔗糖單酯及羊毛酯及醚。十二烷基硫酸鈉較佳用作界面活性劑。

包括於根據本發明之組合物中之聚山梨醇酯將具有20至100(較佳約80)單體單元之平均聚合度，且可為(例如)聚山梨醇酯80。聚山梨醇酯較佳亦應得自植物。

根據本發明之滑動劑包括但不限於一或多種下列物質：矽石、膠狀二氧化矽(例如無水矽膠(例如Aerosil[®] 200))、三矽酸鎂、粉狀纖維素、澱粉及滑石。較佳使用膠狀二氧化矽。

根據本發明之潤滑劑包括(但不限於)一或多種下列物質：硬脂酸鎂、硬脂酸鋁或硬脂酸鈣、硬脂酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉、滑石、苯甲酸鈉、(例如)具有200至800道爾

頓之分子量的單脂肪酸甘油酯(例如單硬脂酸甘油酯(例如來自Danisco, UK))、二蘿酸甘油酯(例如CompritolAT0888TM, Gattefossé France)、棕櫚基硬脂酸甘油酯(例如 PrecirolTM, Gattefossé France)、聚乙二醇(PEG, BASF)、氫化棉籽油(Lubatab, Edward Mendell Co Inc.)、蓖麻籽油(Cutina HR, Henkel)及蔗糖酯(Surfhope SE, Mitsubishi-Kagaku Foods Co.)。較佳使用硬脂酸鎂。

應瞭解任何給定賦形劑可具有多種功能，諸如充當填充劑、崩解劑、界面活性劑、滑動劑及/或潤滑劑。

本發明之穩定性醫藥組合物(不論是否含有滑動劑)視情況亦可包含酒石酸。

將自商業供應商購得之乳糖用於本發明，較佳將乳糖單水合物(諸如來自DMV International之Pharmatose[®] 200 M)用於本發明。

將自商業供應商購得之玉米澱粉用於本發明，較佳將來自Roquette之玉米澱粉用於本發明。

將自商業供應商購得之預膠凝化澱粉用於本發明，較佳將澱粉1500(來自Colorcon)用於本發明。

將自商業供應商購得之二水合磷酸氫鈣用於本發明，較佳將諸如Calipharm A或A-Tab之未研磨形式之二水合磷酸氫鈣用於本發明。

將自商業供應商購得之微晶纖維素用於本發明，將來自FMC international之Avicel PH101用於本發明。

將自商業供應商購得之聚乙炔吡咯啉酮(PVP)用於本發

明，較佳將來自 BASF 之聚乙炔吡咯啉酮用於本發明。

將自商業供應商購得之羥基乙酸澱粉鈉用於本發明，較佳將來自 Roquette 之羥基乙酸澱粉鈉用於本發明。

將自商業供應商購得之十二烷基硫酸鈉用於本發明，較佳將來自 Ellis & Everard 之十二烷基硫酸鈉用於本發明。

將自供應商購得之膠狀二氧化矽用於本發明，較佳將來自 Degussa AG 之 Aerosil 用於本發明。

將自供應商購得之硬脂酸鎂用於本發明，較佳將來自 Peter Greven 之硬脂酸鎂用於本發明。

單獨或與其他基團組合之術語 " C_{1-4} -烷基" 意謂具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈烷基。直鏈或支鏈 C_1 - C_4 烷基之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基。

在當前應用中，置於數值 "X" 前之術語 "約" 係指自 X 減去 10% X 至 X 加上 10% X 擴展之區間，且較佳指自 X 減去 5% X 至 X 加上 5% X 擴展之區間。

表達醫藥學上可接受之鹽包涵如氫氯酸或氫溴酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、乙酸、順丁烯二酸、酒石酸、苯甲酸、甲磺酸、對甲苯磺酸及類似物之無機酸或有機酸之對活有機體無毒性的鹽，或在式 I 之化合物本質上為酸性時，包涵如鹼金屬或鹼土金屬鹼之無機鹼之鹽該鹼金屬或鹼土金屬鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣極其類似物。

表達 ww% 係指相比於所考慮之組合物之總重之重量百分

比。

在本發明之一較佳實施例中，醫藥組合物包含：

選自一或多種下列物質之填充劑：乳糖、玉米澱粉、預膠凝化澱粉、二水合磷酸氫鈣($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)及微晶纖維素、麥芽糊精及甘露醇；選自一或多種下列物質之崩解劑：交聯羧甲纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、CMC-Ca、CMC-Na、交聯PVP、PVP、褐藻酸、海藻酸鈉、預膠凝化澱粉、瓜爾膠、黏土及離子交換樹脂；選自下列物質之界面活性劑：十二烷基硫酸鈉、聚山梨醇酯、聚乙烯聚氧化丙烯聚合物、聚氧化乙烯硬脂酸酯及磺基琥珀酸鈉二辛酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧化乙烯 C_{1-4} -烷基醚、蔗糖單酯及羊毛酯及醚；選自下列物質之滑動劑：二氧化矽、矽膠、三矽酸鎂、粉狀纖維素、澱粉及滑石；選自下列物質之潤滑劑：硬脂酸鎂、硬脂酸鋁或硬脂酸鈣、硬脂酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉、滑石、苯甲酸鈉、單脂肪酸甘油酯、聚乙二醇、氫化棉籽油、蓖麻籽油及蔗糖酯。

在本發明之另一較佳實施例中，醫藥組合物包含：

- a) 至少一或多種選自乳糖、玉米澱粉、預膠凝化澱粉、磷酸氫鈣及微晶纖維素之下列賦形劑之混合物；
- b) 聚乙烯吡咯啉酮；
- c) 羥基乙酸澱粉鈉；
- d) 十二烷基硫酸鈉；
- e) 膠狀二氧化矽；及

f) 硬脂酸鎂。

在本發明之另一較佳實施例中，醫藥組合物包含：

- a) 至少一或多種選自乳糖、玉米澱粉、澱粉 1500、Caliphar A 及 Avicel PH101 之下列賦形劑之混合物；
- b) 聚乙烯吡咯酮；
- c) 羥基乙酸澱粉鈉；
- d) 十二烷基硫酸鈉；
- e) Aerosil；及
- f) 硬脂酸鎂。

在本發明之另一較佳實施例中，醫藥組合物包含：

- a) 式 I 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式，以該醫藥組合物之總重量計其總量高達 50 重量%；
- b) 至少一或多種填充劑之混合物，以醫藥組合物之總重量計其總量為 10 至 95 重量%；
- c) 聚乙烯吡咯酮，以醫藥組合物之總重量計其總量高達 20 重量%；
- d) 羥基乙酸澱粉鈉，以醫藥組合物之總重量計其總量高達 30 重量%；
- e) 界面活性劑，以醫藥組合物之總重量計其總量高達 7 重量%；
- f) 滑動劑，以醫藥組合物之總重量計其總量高達 5 重量%；及
- g) 潤滑劑，以醫藥組合物之總重量計其總量高達 10 重量%

%；

藉此醫藥組合物之總ww%為100。

在本發明之另一較佳實施例中，醫藥組合物包含：

- a) 式I之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式，以醫藥組合物之總重量計其總量高達50重量%；
- b) 至少一或多種填充劑之混合物，以醫藥組合物之總重量計其總量高達30至85重量%；
- c) 聚乙烯吡咯啉酮，以醫藥組合物之總重量計其總量之範圍為2至10重量%；
- d) 羥基乙酸澱粉鈉，以醫藥組合物之總重量計其總量高達10重量%；
- e) 界面活性劑，以醫藥組合物之總重量計其總量高達3重量%；
- f) 滑動劑，以醫藥組合物之總重量計其總量高達2.5重量%；及
- g) 潤滑劑，以醫藥組合物之總重量計其總量高達7重量%；

藉此醫藥組合物之總ww%為100。

在本發明之另一較佳實施例中，醫藥組合物包含：

- a) 式I之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式，以醫藥組合物之總重量計其總量高達50重量%；
- b) 至少一或多種填充劑之混合物，以醫藥組合物之總重量

計其總量為30至85重量%，

- c) 聚乙烯吡咯啉酮，以醫藥組合物之總重量計其總量之範圍為2至5重量%；
- d) 羥基乙酸澱粉鈉，以醫藥組合物之總重量計其總量高達5重量%；
- e) 界面活性劑，其以醫藥組合物之總重量計其總量高達3重量%；
- f) 滑動劑，以醫藥組合物之總重量計其總量高達1重量%；及
- g) 潤滑劑，以醫藥組合物之總重量計其總量高達3重量%；

藉此醫藥組合物之總ww%為100。

根據本發明之醫藥組合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式可用作藥劑。

根據本發明之醫藥組合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式可用於製備用於治療肺動脈血壓過高(PAH)之藥劑。

參考關於此等或其他醫藥學上可接受之賦形劑及本文所述程序之主題之廣泛參看文獻，尤其見：Handbook of Pharmaceutical Excipients，第三版，Arthur H. Kibbe編，American Pharmaceutical Association, Washington, USA 及 Pharmaceutical Press, London；及Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, H. P. Fiedler編，第四版，Edito Cantor, Aulendorf及早期版本。

根據本發明，式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式之量可為以該醫藥組合物之總重量計高達90重量%之總量。式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式之量較佳可為以該醫藥組合物之總重量計高達50重量%之總量。式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式之量更佳將為以該醫藥組合物之總重量計1至50重量%，特別5至30重量%且尤其10至20重量%。

根據本發明，以醫藥組合物之總重量計填充劑之量可在10至95重量%，尤其30至85重量%，且更尤其30至50重量%範圍內變化。

以醫藥組合物之總重量計崩解劑之量可在1至20重量%，較佳2至10重量%(例如3至8重量%)，且特別2至5重量%變化。舉例而言，該組合物可包含以醫藥組合物之總重量計2至4重量%(例如3重量%)的崩解劑。

以醫藥組合物之總重量計界面活性劑之量可在0.01至7重量%，較佳0.1至3重量%，且尤其0.1至1重量%變化。

當滑動劑存在於組合物中時，其量可在以醫藥組合物之總重量計0.1至5重量%，尤其0.1至2.5重量%，尤其0.5至1.0重量%範圍內變化。

潤滑劑之量可在以醫藥組合物之總重量計0.05至10重量%，較佳0.05至7重量%，最佳0.1至3.0重量%且特別在0.1與1重量%之間變化。

當酒石酸存在於組合物中時，其量可在以醫藥組合物之

總重量計0.1至10重量%，較佳1至10重量%，且最佳4至6重量%變化。

各醫藥學上可接受之賦形劑之絕對量及相對於其他醫藥學上可接受之賦形劑之量取決於錠劑之所需特性且可藉由常規實驗選擇。

醫藥組合物之總重量百分比為100。

若在某一段時間段內，70%、較佳80%且最佳95%之初始含量的式I之化合物或或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式得以經該時間段保存，則認為根據本發明之醫藥組合物係"穩定的"。

醫藥組合物之穩定性可以習知方式測試，例如於25°C及60%相對濕度下儲存經定義之時間段後，及/或於40°C及75%相對濕度下儲存經定義之時間段後，藉由(例如)量測式I之化合物及其降解產物、溶解、脆性、崩解時間、外觀及/或顯微法測試。

溶解測試程序之實例在實例後之實驗部分給出。

較佳地，當將本發明之固體組合物保存在5至50°C之溫度下時，其將穩定至少6或12個月。更佳地，當將其保存在15至45°C之溫度下時，其將穩定至少6或12個月。最佳地，當將其保存在25至40°C之溫度下時，其將穩定至少6或12個月。

在更佳實施例中，醫藥組合物穩定存在諸如1年且較佳2年的某一時間段。醫藥組合物更佳穩定存在3年。

在膠囊或錠劑中化合物1及其降解產物之含量經HPLC評

估。

該醫藥組合物可調配成膠囊及錠劑。舉例而言，1625 g(6500個膠囊)批量大小之1 mg劑量濃度可製備如下：

材料 (化學名稱)		功能	配方百分比 (% w/w)	單位劑 量(mg)	對於6500 個膠囊(g)
粒 內	式I之化合物	活性劑	0.40	1.00	6.5
	預膠凝化玉米澱粉， EP/BP/NF	稀釋劑	73.30	183.25	1191.125
	微晶纖維素，EP	稀釋劑/崩解劑	10.00	25.00	162.500
	羥基乙酸澱粉鈉，EP	崩解劑	2.00	5.00	32.500
	十二烷基硫酸鈉，EP/NF	界面活性劑	1.00	2.50	16.250
粒 外	微晶纖維素，EP	稀釋劑/崩解劑	10.00	25.00	162.500
	羥基乙酸澱粉鈉，EP	崩解劑	2.00	5.00	32.500
	膠狀二氧化矽，EP/NF	滑動劑	0.30	0.75	4.875
	硬脂酸鎂，EP/BP	潤滑劑	1.00	2.50	16.250
總計			100.000	250.00	1625.00

將粒內材料在例如 Diosna(6 L 腕腔)之高剪切混合器中預混合5分鐘。在混合的同時，以65公克/分鐘之速率向粒內材料添加約731至893 g水直至形成適當顆粒。再混合粒內物質兩分鐘。接著使其在入口氣溫為60°C之流化床乾燥器中乾燥直至顆粒乾燥之失重為6至9% w/w。接著使該等顆粒通過配有813 μm 篩之整粒器。使所有除硬脂酸鎂以外之粒外材料通過1000 μm 篩且在10 L Pharmatech雙錐形殼混合器中以25 rpm與該等粒混合25分鐘。經由500 μm 篩篩分硬脂酸鎂且將其添加至混合器中之剩餘粉末混合物中且另外混合3分鐘。

接著將粉末填入"0"大小之白色不透明硬明膠膠囊中。

在本發明之一態樣中，在壓縮前，可在與製錠機之例如

沖頭及/或模之加壓工具之表面接觸的材料上噴塗一或多種潤滑劑。

該等膠囊之尺寸可不相同，例如1至"00"之尺寸。

根據本發明，亦可製成錠劑。錠劑在形狀上可不相同且為例如圓形、橢圓形、長方形、圓筒形、三葉草形或任一其他適當形狀。

在本發明之一實施例中，所得錠劑為三葉草形或圓形。錠劑之邊緣可為斜面或圓形。在另一實施例中，錠劑為具有斜面邊緣之三葉草形。根據本發明之錠劑可刻痕或鐫刻。

根據本發明之錠劑亦可為具有斜面邊緣之四等分三葉草形。其可具有範圍在5與15 mm之間的直徑(例如5至8 mm之直徑諸如6 mm直徑)，特別範圍在8與15 mm之間的直徑，且尤其範圍在9與11 mm之間的直徑。其厚度(塗佈前之厚度，若在錠劑上塗覆一塗料薄膜，則為塗佈前之厚度)在2.5至4.5 mm範圍內，較佳在2.9與3.9 mm之間。

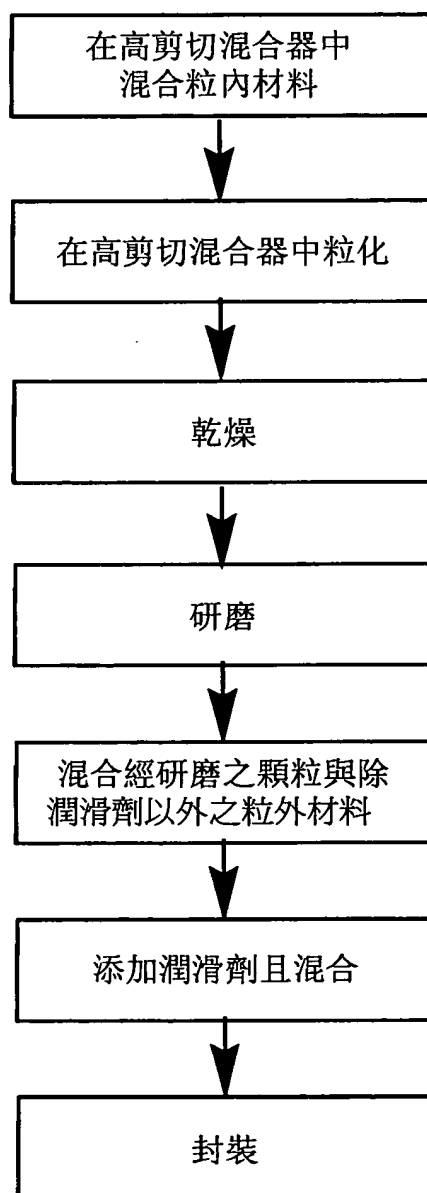
可對本發明之膠囊及錠劑進行染色及/或作標記以賦予一個別外觀且使其可立刻得以識別。染料之使用可用於強化外觀以及識別該等錠劑。適用於藥物之染料通常包括類胡蘿蔔素、氧化鐵或葉綠素。可使用壓印碼標記本發明之錠劑。

本發明之膠囊及錠劑適用於治療PAH且顯示良好的藥物動力學概況。

可使用之程序可為此項技術中習知或已知的或基於例如

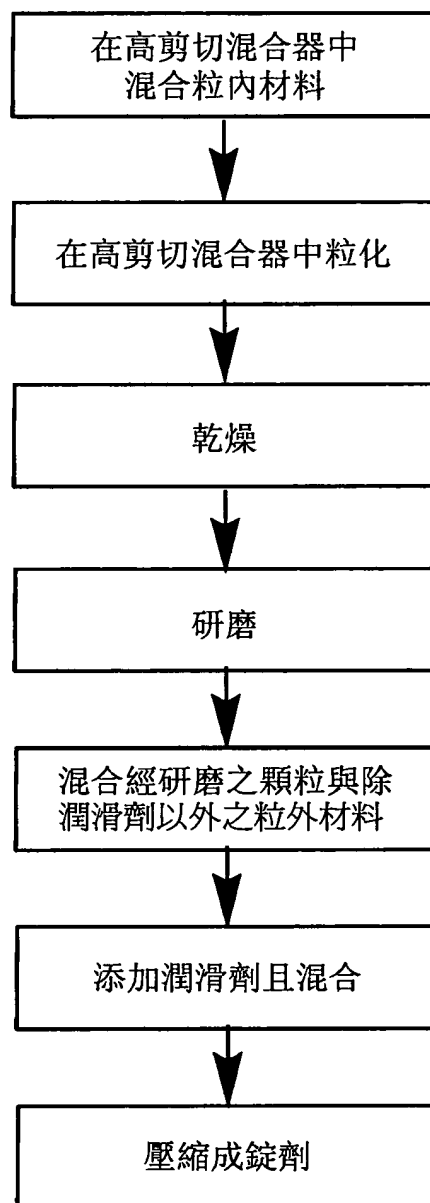
彼等描述於L. Lachman等人，The Theory and Practice of Industrial Pharmacy，第三版，1986；H. Sucker等人，Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991；Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis，第四版(Springer Verlag, 1971)及Remington's Pharmaceutical Sciences，第13版，(Mack Publ., Co., 1970)或新近版本中之此等程序。

根據本發明用於製備膠囊形式之醫藥組合物之方法可根據下列方法流程圖進行：



可特別使用流化床乾燥器進行乾燥步驟。

當欲製備之醫藥組合物為錠劑形式時，可根據下列方法
流程圖進行根據本發明之製備方法：



可進行該方法之兩種變體，一種包括濕式粒化(意即如上述流程圖所示之方法，其中向粒內材料添加若干水，藉由乾燥步驟移除該水)，且另一種包括直接壓縮(意即如上述流程圖所示省去乾燥步驟之方法，由於未向粒內材料添加水，該乾燥步驟因此為多餘的)。

根據該方法之一種較佳變體，以保護性薄膜塗佈藉由先前陳述之製備方法獲得之錠劑。該保護性薄膜將特別防止錠劑與濕氣直接接觸，其亦可緩和錠劑中之壓印。

根據本發明，塗佈物質之量將為塗佈前錠劑之重量的2至8重量%，較佳3至7重量%且更佳4至6重量%。

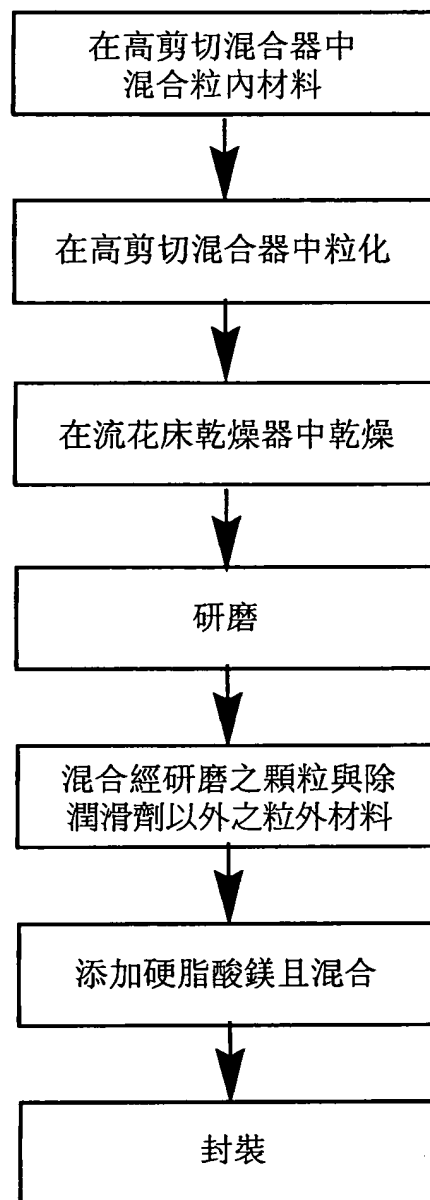
製成該保護性薄膜之塗佈材料將包括低水蒸氣滲透性聚合物(諸如聚乙烯醇(例如 Opadry[®] AMB)或甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯(例如 Eudragit[®] E PO))。該塗佈材料可進一步包括塑化劑(例如丙二醇、三乙炔、鄰苯二甲酸二丁酯或癸二酸二丁酯)、界面活性劑(例如十二烷基硫酸鈉或聚山梨醇酯，諸如 Tween)及/或潤滑劑/滑動劑(例如硬脂酸、硬脂酸鎂或硬脂酸鈣或滑石)。此外，塗佈材料亦可包括顏料(例如氧化鐵(II)氧化鐵(III)或氧化鈦)以賦予錠劑一著色外觀。

【實施方式】

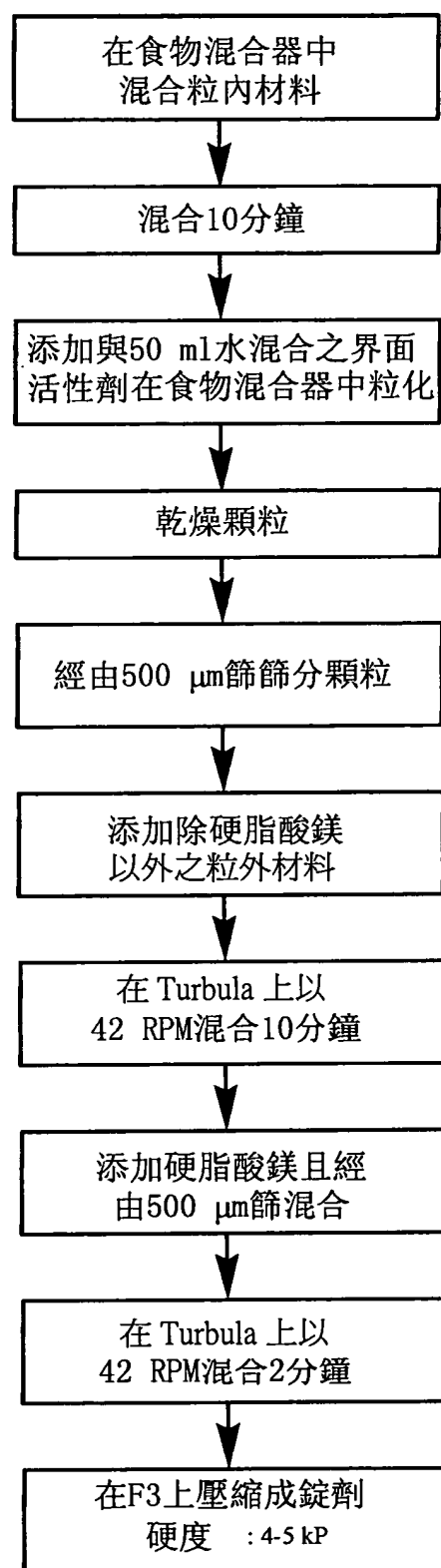
下列非限制性實例說明本發明。

實例

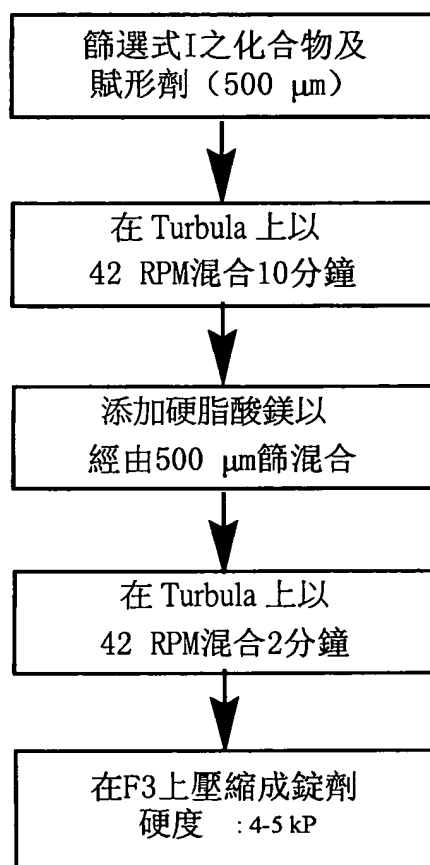
根據由下列流程圖總結之方法製備實例1-15之醫藥組合物。



根據遵循由下列流程圖總結之濕式粒化法製備實例 16-33 之醫藥組合物。



因此製得之錠劑接著可以由Opadry[®] AMB或Eudragit[®] E PO遵循其個別製造商(Colorcon, Inc.或Degussa AG)之指示製得之薄膜進行塗佈。最後，藉由遵循由下列流程圖總結之直接壓縮法製備實例34-35之醫藥組合物。



因此製得之錠劑接著可以由 Opadry® AMB 或 Eudragit® E PO 遵循其個別製造商 (Colorcon, Inc. 或 Degussa AG) 之指示製得之薄膜進行塗佈。

(注：在上述流程圖中，RPM 意謂每分鐘之轉數)

實例 1

批量大小：20 g

材料	% w/w
式I之化合物	40.0
藥用乳糖DCL11	28.7
澱粉1500	25.0
羥基乙酸澱粉鈉	4.0
十二烷基硫酸鈉	1.0
膠狀二氧化矽	0.3
硬脂酸鎂	1.0
總計	100.0

實例2及3

批量大小：625 g

材料	實例2	實例3
式I之化合物	0.08	0.08
藥用乳糖DCL11	68.62	-
澱粉1500	-	93.62
Avicel PH101	25.00	-
羥基乙酸澱粉鈉	4.00	4.00
十二烷基硫酸鈉	1.00	1.00
Aerosil 200	0.30	0.30
硬脂酸鎂	1.00	1.00
	100	100

粒內材料		粒外材料			
% w/w 式 I 之化合物	0.08			% w/w Avicel PH101	10.00
% w/w Pharmatose® 200M	70.62			% w/w 羥基乙酸澱粉鈉	2.00
% w/w 玉米澱粉	-			% w/w Aerosil 200	0.30
% w/w 玉米澱粉 1500	-			% w/w 硬脂酸鎂	1.00
% w/w Calipharm A	-				
% w/w Avicel PH101	10.00				
% w/w 聚乙烯吡咯啉酮	3.00				
% w/w 羥基乙酸澱粉鈉	2.00				
% w/w 十二烷基硫酸鈉	1.00				

實例 12

式I之化合物膠囊0.2 mg					
材料 (化學名稱)		功能	配方百分比(% w/w)	單位劑 量(mg)	典型批次量 (g)
內裝	式I之化合物	活性劑	0.08	0.20	0.600
	預膠凝化玉米澱粉， EP/BP/NF	稀釋劑	73.62	184.05	552.15
	微晶纖維素，EP	稀釋劑/崩解劑	10.00	25.00	75.00
	羥基乙酸澱粉鈉，EP	崩解劑	2.00	5.00	15.00
	十二烷基硫酸鈉，EP/NF	界面活性劑	1.00	2.50	7.50
外裝	微晶纖維素，EP	稀釋劑/崩解劑	10.00	25.00	75.00
	羥基乙酸澱粉鈉，EP	崩解劑	2.00	5.00	15.00
	膠狀二氧化矽，EP/NF	滑動劑	0.30	0.75	2.25
	硬脂酸鎂，EP/BP	潤滑劑	1.00	2.50	7.50
總計			100.000	250.00	750.00

實例 13

式I之化合物膠囊1.0 mg					
材料 (化學名稱)		功能	配方百分比(% w/w)	單位劑 量(mg)	典型批次量 (g)
內裝	式I之化合物	活化劑	0.40	1.00	3.000
	預膠凝化玉米澱粉， EP/BP/NF	稀釋劑	73.30	183.25	549.75
	微晶纖維素，EP	稀釋劑/崩解劑	10.00	25.00	75.00
	羥基乙酸澱粉鈉，EP	崩解劑	2.00	5.00	15.00
	十二烷基硫酸鈉， EP/NF	界面活性劑	1.00	2.50	7.50
外裝	微晶纖維素，EP	稀釋劑/崩解劑	10.00	25.00	75.00
	羥基乙酸澱粉鈉，EP	崩解劑	2.00	5.00	15.00
	膠狀二氧化矽，EP/NF	滑動劑	0.30	0.75	2.25
	硬脂酸鎂，EP/BP	潤滑劑	1.00	2.50	7.50
總計			100.000	250.00	750.00

實例 14

式I之化合物膠囊10 mg					
材料 (化學名稱)		功能	配方 百分比 (% w/w)	單位劑 量(mg)	典型批次 量(g)
內殼	式I之化合物	活性劑	4.00	10.00	30.00
	預膠凝化玉米澱粉， EP/BP/NF	稀釋劑	69.70	174.25	522.75
	微晶纖維素，EP	稀釋劑/崩解劑	10.00	25.00	75.00
	羥基乙酸澱粉鈉，EP	崩解劑	2.00	5.00	15.00
	十二烷基硫酸鈉， EP/NF	界面活性劑	1.00	2.50	7.50
外殼	微晶纖維素，EP	稀釋劑/崩解劑	10.00	25.00	75.00
	羥基乙酸澱粉鈉，EP	崩解劑	2.00	5.00	15.00
	膠狀二氧化矽，EP/NF	滑動劑	0.30	0.75	2.25
	硬脂酸鎂，EP/BP	潤滑劑	1.00	2.50	7.50
總計			100.000	250.00	750.00

實例 15

式I之化合物膠囊100 mg					
材料 (化學名稱)		功能	配方 百分比 (% w/w)	單位劑 量(mg)	典型批次 量(g)
內殼	式I之化合物	活性劑	40.00	100.00	300.00
	預膠凝化玉米澱粉， EP/BP/NF	稀釋劑	33.70	84.25	252.75
	微晶纖維素，EP	稀釋劑/崩解劑	10.00	25.00	75.00
	羥基乙酸澱粉鈉，EP	崩解劑	2.00	5.00	15.00
	十二烷基硫酸鈉， EP/NF	界面活性劑	1.00	2.50	7.50
外殼	微晶纖維素，EP	稀釋劑/崩解劑	10.00	25.00	75.00
	羥基乙酸澱粉鈉，EP	崩解劑	2.00	5.00	15.00
	膠狀二氧化矽，EP/NF	滑動劑	0.30	0.75	2.25
	硬脂酸鎂，EP/BP	潤滑劑	1.00	2.50	7.50
總計			100.000	250.00	100.000

實例 16-20

批量大小：1 kg

式I之化合物錠劑(70 mg)			
材料 (化學名稱)		配方百分比 (% w/w)	單位劑量(mg)
內 粒	式I之化合物	14.29	10.00
	藥用乳糖200M	56.51	39.56
	Avicel PH101	5.00	3.50
	聚維酮K30	3.00	2.10
	羥基乙酸澱粉鈉	2.00	1.40
	Tween 80V	0.20	0.14
	水	qs	qs
外 粒	Avicel PH101	17.50	12.25
	羥基乙酸澱粉鈉	2.00	1.40
	硬脂酸鎂	0.50	0.35
總計		100.00	70.00

下列參數係用於製造 70 mg 在上述表中給出之組合物之錠劑。

實例編號	加壓設置	平均硬度(Kp)	平均厚度(mm)
16	19	1.81	3.348
17	21	7.11	2.944
18	23	8.10	2.875
19	25	8.56	2.864
20	27	8.85	2.886

實例 21-25

批量大小：1 kg

式I之化合物錠劑(70 mg)			
材料 (化學名稱)		配方百分比 (% w/w)	單位劑量(mg)
內 粒	式I之化合物	0.43	0.30
	藥用乳糖200M	68.37	47.86
	Avicel PH101	5.00	3.50
	聚維酮K30	4.00	2.80

	羥基乙酸澱粉鈉	2.00	1.40
	Tween 80V	0.20	0.14
	水	qs	qs
外殼	Avicel PH101	17.50	12.25
	羥基乙酸澱粉鈉	2.00	1.40
	硬脂酸鎂	0.50	0.35
總計		100.00	70.00

以下參數係用於製造 70 mg 在上述表中給出之組合物之錠劑(在可能塗佈之前量測硬度及厚度參數)：

實例編號	加壓設置	平均硬度(Kp)	平均厚度(mm)
21	19	1.52	3.339
22	21	5.77	3.048
23	23	6.32	2.989
24	25	6.88	3.059
25	27	6.95	3.006

實例 26-30

批量大小：1 kg

式I之化合物錠劑(70 mg)			
材料 (化學名稱)		配方百分比(% w/w)	單位劑量(mg)
內殼	式I之化合物	0.43	0.30
	藥用乳糖200M	68.37	47.86
	Avicel PH101	5.00	3.50
	聚維酮K30	3.00	2.10
	羥基乙酸澱粉鈉	2.00	1.40
	Tween 80V	0.20	0.14
	水	qs	qs
外殼	Avicel PH101	17.50	12.25
	羥基乙酸澱粉鈉	2.00	1.40
	硬脂酸鎂	1.50	1.05
總計		100.00	70.00

以下參數係用於製造 70 mg 在上述表中給出之組合物之錠劑(在可能塗佈之前量測硬度及厚度參數)：

實例編號	加壓設置	平均硬度(Kp)	平均厚度(mm)
26	19	2.23	2.774
27	20	2.53	2.734
28	21	2.88	2.713
29	22	3.30	2.699
30	23	3.51	2.657

實例 31

批量大小：500 g

使用類似於上述實例 16-30 之彼等參數的參數，以下表中所示指示組合物製備 250 mg 含 1 mg 式 I 之化合物之錠劑：

式 I 之化合物錠劑(250 mg)			
材料 (化學名稱)		配方百分比 (% w/w)	單位劑量(mg)
內組	式 I 之化合物	0.40	1.00
	澱粉 1500	74.60	186.50
	Avicel PH101	10.00	25.00
	羥基乙酸澱粉鈉	2.00	5.00
	水	qs	qs
外組	Avicel PH101	10.00	25.00
	羥基乙酸澱粉鈉	2.00	5.00
	硬脂酸鎂	1.00	2.50
總計		100.00	250.00

實例 32

批量大小：500 g

使用類似於上述實例 16-30 之彼等參數的參數，以下表中所示指示組合物製備 70 mg 含 1 mg 式 I 之化合物且具有 4 kP 平均硬度之錠劑：

式I之化合物錠劑(70 mg)			
材料 (化學名稱)		配方百分比 (% w/w)	單位劑量(mg)
內 包	式I之化合物	1.43	1.00
	乳糖200M	70.86	49.60
	玉米澱粉	20.00	14.00
	聚維酮K30	3.00	2.10
	羥基乙酸澱粉鈉	2.00	1.40
	Tween 80V	0.14	0.10
	水	qs	qs
外 包	羥基乙酸澱粉鈉	2.00	1.40
	硬脂酸鎂	0.57	0.40
總計		100.00	70.00

實例 33

批量大小：500 g

使用類似於上述實例 16-30 之彼等參數的參數，以下表中所示指示組合物製備 70 mg 含 1 mg 式 I 之化合物之錠劑：

式I之化合物錠劑(70 mg)			
材料 (化學名稱)		配方百分比 (% w/w)	單位劑量(mg)
內 包	式I之化合物	1.40	0.98
	200M乳糖	62.50	43.75
	Avicel PH101	5.00	3.50
	聚維酮K30	3.00	2.10
	羥基乙酸澱粉鈉	2.00	1.40
	Tween 80V	0.10	0.07
	酒石酸	6.00	4.20
	水	qs	qs
外 包	Avicel PH101	17.50	12.25
	羥基乙酸澱粉鈉	2.00	1.40
	硬脂酸鎂	0.50	0.35
總計		100.00	70.00

實例 34

批量大小：500 g

材料	配方百分比 (% w/w)	單位劑量(mg)
式I之化合物	1.40	0.98
無水乳糖	71.60	50.12
Avicel PH112	22.50	15.80
羥基乙酸澱粉鈉	4.00	2.80
硬脂酸鎂	0.50	0.40
總計	100.0	70.00

實例 35

批量大小：500 g

材料	配方百分比 (% w/w)	單位劑量(mg)
式I之化合物	1.40	0.98
甘露醇(SD200)	71.60	50.12
Avicel PH112	22.50	15.80
羥基乙酸澱粉鈉	4.00	2.80
硬脂酸鎂	0.50	0.40
總計	100.0	70.00

本發明之醫藥組合物之實驗研究：

溶解測試：

裝置

以下材料用於溶解測試：

- USP 型裝置 2：SOTAX AT7 溶解測試台或等效物，
6×1000 ml之溶解容器及6個攪拌器。
- 具有資料擷取之 HPLC 系統 Agilent 1100(Chemstation Plus)。
- 分析天平 METTLER AX 205 DR

- Milli-Q梯度 A10 MILLIPORE, F1KN13093 H

該等裝置之工作條件

以下條件用於溶解測試：

❖ 溶解裝置

- 溫度：37.0±0.5℃
- 速度：50±2 rpm
- 體積：900 ml
- 溶解介質：具有 0.05% Tween 80 之 pH=6.8 之緩衝液
- 取樣體積：12 ml(無需更換介質)
- 取樣時間點：分佈在 5、10、15、30、45、60 min處

❖ HPLC 參數：

- 固定相：EC 250/3 Nucleodur C18 重力 3 μm (cat. No.7600820.30)
- 體積：250 mm×3.00 mm 3 μm (Macherey- Nagel)
- 移動相：等度
- 注入體積：10 μl
- 管柱溫度：25℃
- 自動取樣器溫度：25℃
- 流率：0.5 ml/min
- 壓力：149巴
- 偵測波長：260 nm
- 層析時間：10 min
- 移動相：充分混合之 850 ml 乙腈、150 ml 水及 5 ml 三氟乙酸。在使用前脫氣。

方案

如下製備 10 l 溶解介質：以水稀釋 79.85 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、

69.55 g Na_2HPO_4 及5 g Tween 80至總體積為10 l。

將式I之化合物之參考標準溶液製備成2個平行樣。參考標準溶液中之一者將用作工作參考標準溶液，且另一標準溶液將用作對照參考標準溶液。式I之化合物之參考標準溶液獲得如下：

將55 mg的式I之化合物稱重於250 ml量瓶中且添加4 ml乙腈。將混合物超音波降解處理5分鐘。在完全溶解式I之化合物後，添加溶解介質至完全達250 ml。以吸管取10.0 ml此溶液至200 ml量瓶內，添加溶解介質至完全達250 ml。在參考標準溶液中式I之化合物之濃度因此為11 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

溶解樣品溶液製備如下：

將900 ml溶解介質轉移至該溶解裝置之每一容器中。在 $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下，使溶解介質在溶解批次中均衡至少30分鐘。向每一容器滴入10 mg式I之化合物之錠劑。在5、10、15、30、45及60分鐘自每一容器吸取12 ml樣品溶液。不需更換介質。立即將樣品溶液經由一Gelman 1 μm 玻璃纖維acrodisk針筒過濾器過濾至一HPLC瓶中且將其冷卻至室溫。

使用以下注射序列進行HPLC分析：

- 注射溶解介質一次；
- 連續6次注射工作參考標準溶液；
- 注射對照參考標準溶液兩次；
- 注射每一樣品溶液一次。

在進行6次樣品注射後，再注射工作參考標準溶液以確

保系統浮動值在限定值內(2.0%)。

必須滿足以下標準：

- ❖ 連續6次注射工作參考標準溶液；來自響應因子(意即參考溶液之濃度除以參考溶液之峰面積)之RSD%應 $\leq 2.0\%$ 。在整個操作中所注入之工作參考標準溶液中
之式I之化合物的響應因子的總RSD應 $\leq 2.0\%$ 。
- ❖ 在6次注射工作參考標準溶液之平均響應因子與2次注射對照參考標準溶液之平均響應因子之間的相對差異應 $\leq 1.5\%$ 。

可使用下式計算結果：

$$D(\%) = \frac{C_n V_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_r}{T} \times 100$$

$$V_n = V - V_r(n-1)$$

$$C = \frac{A_{spl}}{A_{std}} \times c_{std}$$

$$C_{std} = \frac{W_{std}}{DF_{std}} \times \frac{P_{std}}{100}$$

N	取樣時間 (min)	$\sum_{i=1}^{n-1} C_i V_r$
1	5	0
2	10	$C_1 V_r$
3	15	$(C_1 + C_2) V_r$
4	30	$(C_1 + C_2 + C_3) V_r$
5	45	$(C_1 + C_2 + C_3 + C_4) V_r$
6	60	$(C_1 + C_2 + C_3 + C_4 + C_5) V_r$
等		

其中，

$D(\%)$ = 以標記量計已溶解之式I之化合物

- C_n = 第n次注射式I之化合物的濃度，以mg/ml計
 V = 溶解介質之初始體積，以ml計=900 ml
 V_r = 每次注射所移除之溶解介質之體積，以ml計
 =12 ml
 V_n = 第n次注射溶解介質之實際體積，以ml計
 T = 每一錠劑中式I之化合物之標記量=10 mg
 N = 第n次取樣
 A_{spl} = 自樣品溶液獲得之式I之化合物的峰面積
 A_{std} = 自工作參考標準溶液獲得之式I之化合物的峰面積
 C_{std} = 工作參考標準溶液中式I之化合物之濃度，以mg/ml計
 W_{std} = 工作參考標準溶液中式I之化合物之重量，以mg計
 P_{std} = 式I之化合物參考物質之效能，以%計
 DF_{std} = 標準溶液之稀釋因子，以ml計=5,000 ml

根據本發明之醫藥組合物之結果：

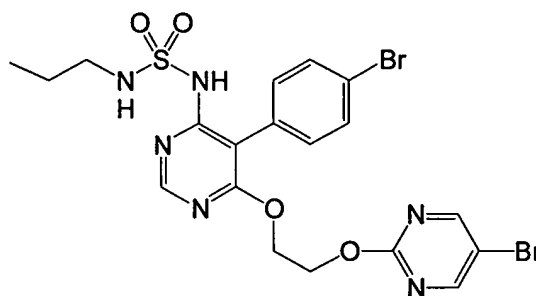
當使用所說明之方案測試實例16-20之組合物時，該等組合物展示如圖1所示之溶解分佈(其中溶解百分數(Y軸)表示為時間(min)(X軸)的函數)。

【圖式簡單說明】

圖1顯示實例16-20組合物之溶解分佈。

五、中文發明摘要：

本發明係關於穩定性醫藥組合物，其包含下式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式。



六、英文發明摘要：

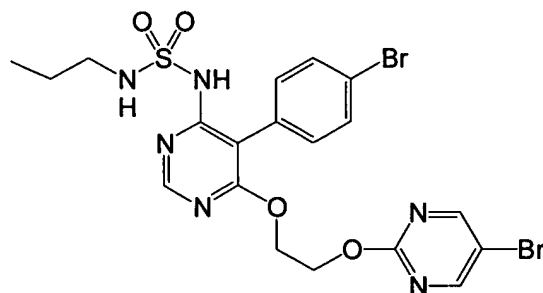
七、指定代表圖：

(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：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

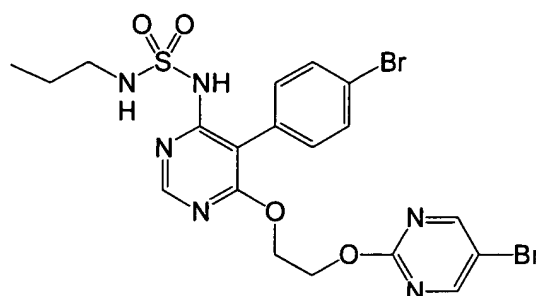


98年11月30日修(更)正本

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含：

a)如下所示之式I之化合物，



I

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或其形態形式，以該醫藥組合物之總重量計，其總量可高達50重量%，

b)填充劑，其係由與微晶纖維素一起使用之乳糖單水合物所組成，以該醫藥組合物之總重量計，其總量為10至95重量%，

c)崩解劑，其係由羥基乙酸澱粉鈉或羥基乙酸澱粉鈉及聚乙烯吡咯酮之組合所組成，以該醫藥組合物之總重量計，其總量為1至20重量%，

d)界面活性劑，其係由聚山梨醇酯所組成，以該醫藥組合物之總重量計，其總量為0.1至3重量%，及

e)潤滑劑，其係由硬脂酸鎂所組成，以該醫藥組合物之總重量計，其總量為0.05至10重量%，

藉此該醫藥組合物之總量百分比為100。

2. 如請求項1之醫藥組合物，其中以該醫藥組合物之總量

計，該聚山梨醇酯之總量可高達0.1至1重量%。

3. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該聚山梨醇酯為聚山梨醇酯80。
4. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中以該醫藥組合物之總量計，該羥基乙酸澱粉鈉或羥基乙酸澱粉鈉及聚乙烯吡咯啉酮之組合之總量係2至10重量%。
5. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中以該醫藥組合物之總量計，該硬脂酸鎂之總量係0.1至1重量%。
6. 如請求項1或2之醫藥組合物，其為膠囊形式。
7. 如請求項1或2之醫藥組合物，其為錠劑形式。
8. 如請求項1或2之醫藥組合物，其係用於治療肺動脈高血壓。

十一、圖式：

98年11月3日修(更)正替換頁

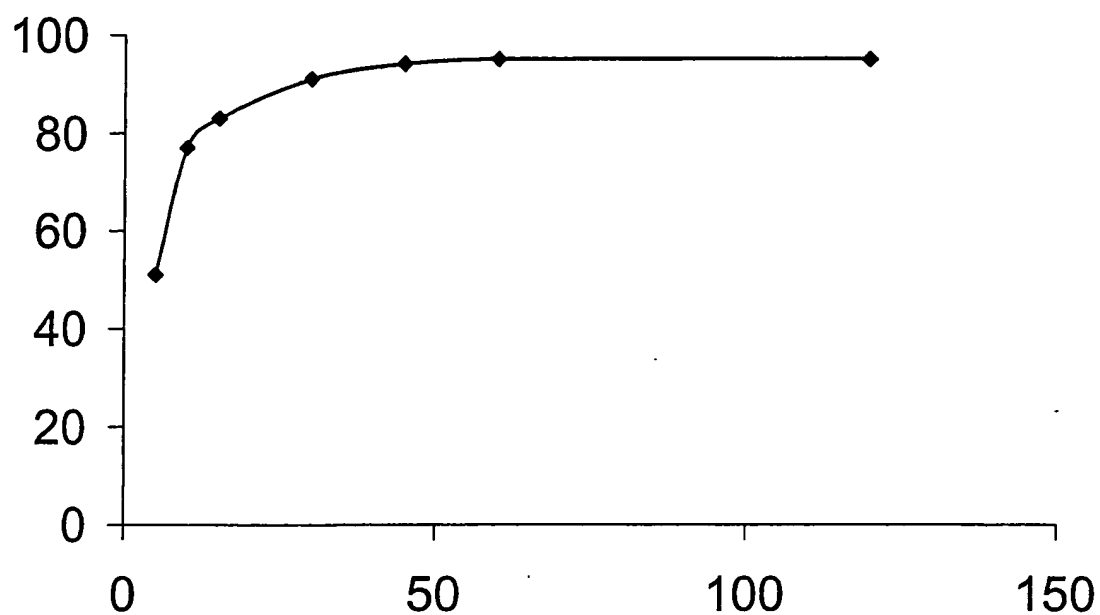


圖 1