

發明專利說明書

雙面影印

(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 9610504

A61K 31/423 (2006.01)

※ 申請日期：96.7.5

※IPC 分類：A61K 9/50 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并噁唑-5-酚之單水合結晶形的藥學配方

PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF A MONOHYDRATE CRYSTAL FORM OF

2-(3-FLUORO-4-HYDROXYPHENYL)-7-VINYL-1,3-BENZOXAZOL-5-OL

二、申請人：(共 1 人)**姓名或名稱：**(中文/英文)

惠氏公司 / WYETH

代表人：(中文/英文)

卡南 威廉 H. / CALNAN, WILLIAM H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州麥迪遜市·吉拉達農場 5 號

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 5 人)**姓 名：**(中文/英文)

1. 克利斯南 瑪赫斯 K. / KRISHNAN, MAHESH K.

2. 佛拉伯 莫罕德 / GHORAB, MOHAMED

3. 卡森 羅蘭 W. / CARSON, ROLLAND W.

4. 哈森 夏米 / HASAN, SHAMIM

5. 納吉 爾溫德 S. / NAGI, ARWINDER S.

國 籍：(中文/英文)

1.、3.~5. 美國 / U.S.A.

2. 埃及 / EGYPT

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：。

☒ 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. 美國、 2006/03/06、 60/779,892

☐ 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

本發明係有關於雌激素受體調節劑之單水合結晶型的
5 藥學配方與組成物，及彼等之製法。

【先前技術】

發明背景

雌激素在哺乳動物組織內之多效效應業經文件詳盡引
証，且現在已瞭解雌激素可影響許多器官系統[Mendelsohn
10 and Karas, New England Journal of Medicine 340: 1801-1811
(1999), Epperson, 等人, Psychosomatic Medicine 61:
676-697 (1999), Crandall, Journal of Women's Health &
Gender Based Medicine 8: 1155-1166 (1999), Monk and
Brodaty, Dementia & Geriatric Cognitive Disorders 11: 1-10
15 (2000), Hurn and Macrae, Journal of Cerebral Blood Flow &
Metabolism 20: 631-652 (2000), Calvin, Maturitas 34:
195-210 (2000), Finking, 等人, Zeitschrift fur Kardiologie 89:
442-453 (2000), Brincat, Maturitas 35: 107-117 (2000),
Al-Azzawi, Postgraduate Medical Journal 77: 292-304
20 (2001)，其全文各在此併入本案以為參考資料]。雌激素可
以以幾種方式對組織產生影響，且最具特徵之作用機制為
其與雌激素受體之交互作用導致基因轉錄之改變。雌激素
受體為經配位體活化之轉錄因子且屬於核激素受體超科。
該科之其它成員包括黃體酮、雄激素、腎上腺促糖皮質激

素及礦物皮質激素受體。藉結合配位體，這些受體可二聚
合化且可活化基因轉錄，其係藉直接與DNA上之特定序列
(稱為反應元素)結合或藉與其它轉錄因子(諸如AP1)相互作
用，其接著直接與特定DNA序列結合 [Moggs and
5 Orphanides, EMBO Reports 2: 775-781 (2001), Hall等人，
Journal of Biological Chemical 276: 36869-36872 (2001),
McDonnell, Principles of Molecular Regulation 351-361
(2000)，其全文在此併入本案以為參考資料]。一些“輔調節
性(coregulatory)”蛋白質亦可以與該配位體結合性受體相
10 互作用且進一步可調節其轉錄活性 [McKenna等人，
Endocrine Reviews 20: 321-344 (1999)，其全文在此併入本
案以為參考資料]。亦已証明雌激素可以以配位體依存性及
獨立性方式抑制經NF κ B媒介之轉錄 [Quaedackers等人，
Endocrinology 142: 1156-1166 (2001), Bhat等人，Journal of
15 Steroid Biochemistry & Molecular Biology 67: 233-240
(1998)，Pelzer等人，Biochemical & Biophysical Research
Communications 286: 1153-7 (2001)，其全文各在此併入本
案以為參考資料]。

雌激素亦可藉磷酸化而活化。該磷酸化作用係藉生長
20 因子，諸如EGF，而媒介，且可以在無配位體存在下導致
基因轉錄之變化 [Moggs and Orphanides, EMBO Reports 2:
775-781 (2001)，Hall等人，Journal of Biological Chemistry
276: 36869-36872 (2001)，其全文在此併入本案以為參考資
料]。

雌激素可影響細胞之較不為人知之方式係經由所謂膜受體而作用。此受體之存在雖然具爭議性，但是在文件中已詳盡引証雌激素可自細胞引發非基因組的反應。有助於傳導這些效應之該分子實體尚未經明確地隔離，但是有証
5 據認為該分子實體至少與該等雌激素之核形式有關[Levin, Journal of Applied Physiology 91: 1860-1867 (2001), Levin, Trends in Endocrinology & Metabolism 10: 374-377 (1999)，其全文在此併入本案以為參考資料]。

迄今為止已發現兩種雌激素受體。第一種雌激素受體
10 係在約15年前被選殖且現在稱為ER α [Green等人，Nature 320:134-9 (1986)，其全文在此併入本案以為參考資料]。相對地第二種雌激素受體形式係在最近才發現且稱為ER β [Kuiper等人，Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93: 5925-5930
15 (1996)，其全文在此併入本案以為參考資料]。有關ER β 之先前研究係專注於定義其對各種配位體之親和力，且的確發現與ER α 有一些差異。ER β 之組織分佈在齧齒動物中有良好的安置且其並未與ER α 重疊。組織，諸如小鼠及大鼠之子宮主要表現ER α ，而小鼠及大鼠之肺主要表現ER β [Couse
20 等人，Endocrinology 138: 4613-4621 (1997), Kuiper等人，Endocrinology 138: 863-870 (1997)，其全文在此併入本案以為參考資料]。甚至在相同器官內，ER α 及ER β 之分佈可區域化。例如在小鼠卵巢中，係在粒層細胞中高度表現ER β ，而ER α 係侷限於卵巢膜細胞及基質細胞[Sar and Welsch,

Endocrinology 140: 963-971 (1999), Fitzpatrick 等人，
Endocrinology 140: 2581-2591 (1999)，其全文在此併入本案
以為參考資料]。然而，有該等受體共表現的實例且自活體
外研究可知 ER_{α} 及 ER_{β} 可形成異種二聚體[Cowley 等人，
5 Journal of Biological Chemistry 272: 19858-19862 (1997)，
其全文在此併入本案以為參考資料]。

可模擬或阻斷 17β -雌二醇之活性的多種化合物業經
描述。具有與 17β -雌二醇，最有效力的內源性雌激素，大
約相同之生物效應的化合物稱為“雌激素受體促效劑”。當
10 與 17β -雌二醇併用時，可阻斷其效應之化合物稱為“雌激
素受體拮抗劑”。實際上，雌激素受體促效劑與雌激素受體
拮抗劑之間有連續性且的確，某些化合物在某些組織中具
有雌激素受體促效劑之功用，而在其它組織具有雌激素受
體拮抗劑之功用。具有混合活性之這些化合物稱為選擇性
15 雌激素受體調節劑(SERMS)且其係為治療上有用的藥劑(例
如 EVISTA[®]) [McDonnell, Journal of the Society for
Gynecologic Investigation 7: S10-S15 (2000), Goldstein等
人，Human Reproduction Update 6: 212-224 (2000)，其全文
在此併入本案以為參考資料]。相同化合物為何可具有細胞
20 專一性效應之確切原因尚未經闡明，但是受體構形及／或
共調節蛋白質之周圍環境中之差異業經表示。

有一段時間已知當結合配位體時，雌激素受體可採取
不同構形。然而，這些變化之結果及微妙之處僅在最近才
揭示。已藉各種配位體之共結晶作用而處理 ER_{α} 及 ER_{β} 之立

體結構且清楚地顯示在可立體上阻礙受體-共調節蛋白質相互作用所需之蛋白質序列的雌激素受體拮抗劑之存在下該螺旋結構12之復位[Pike等人，EMBO 18: 4608-4618 (1999)，Shiau等人，Cell 95: 927-937 (1998)，其全文在此
5 併入本案以為參考資料]。此外，已使用噬菌體呈現技術以確認在不同配位體存在下可以與雌激素受體相互作用之肽[Paige等人，Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 96: 3999-4004 (1999)，其全文在此併入本案以為參考資料]。例如可鑑定
10 能區分ER α 對所有雌激素受體促效劑17 β -雌二醇與己烯雌酚之結合性的肽。已證明不同的肽可區別氯芪酚(clomiphene)對ER α 與ER β 之結合性。這些資料顯示各配位體潛在上可將該受體放在獨特且不可預測之構形內，該構形可能具有不同的生物活性。

15 考慮到雌激素受體調節劑在影響生物過程之範圍上的重要性，在研發新ER β 選擇性配位體及其藥學配方與組成物方面產生興趣。為此目的，作為例証之ER β 選擇性配位體，其包括2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚(ERB-041)，係描述在美國專利第6,794,403號中，其全文在
20 此併入本案以為參考資料。另外，ERB-041之兩種不同的結晶型，單水合結晶型及無水結晶型，業經描述在2005年3月8日申請之美國臨時專利申請案第60/659,459號、2006年3月6日申請之美國臨時專利申請案第11/369,405號，及2006年9月14日公開之國際專利公開案WO 2006/096591中，該等

專利之全文在此皆併入本案以為參考資料。

皆已熟知特定藥物之結晶型通常為該藥物之製法容易性、安定性、溶解性、貯存安定性、調配容易性及活體內藥理性之重要決定因素。當物質之相同組成物以不同晶格排列晶化，因而形成該特定多晶形物形式之特有不同的熱力學性學及安定性時可出現不同的結晶型。在可產生2或多種結晶型之情況下，較佳具有可製備純形式之結晶型的方法。在決定何種結晶型較佳時，必需比較該等結晶型之許多性質，且根據許多物理性質變數而選擇該較佳結晶型。

5 在特定方面，諸如製法容易性、安定性等，被認為很重要之某些情況下，一結晶型可較佳。在其它情況下，就更高溶解性及／或優異藥物動力學而言，不同的結晶型可能較佳。

10

由於與一純結晶型有關之該等潛在優點，當一物質之2或多種結晶型可存在時，較佳預防多晶形轉化(亦即一結晶型轉化成另一結晶型；或一結晶型與非晶形間之轉化)或使多晶形轉化或至最低。於含該結晶型之配方製備期間，及於含該結晶型之藥學劑量貯存期間可發生此多晶形轉化。

15

考慮到單一結晶型之該等潛在優點，可知具有減少的多晶形轉化作用之配方可得到重大優點。文中所述之2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并噁唑-5-酚配方及組成物有助於滿足這些及其它需求。

20

圖式簡單說明

第1圖係描述該活性藥劑2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基

-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型(上)及無水結晶型(下)的X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

第2圖係描述該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型的差示掃描式量熱法(DSC)熱譜圖。

第3圖係描述該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型的熱重分析(TGA)。

第4圖係描述該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之無水結晶型的差示掃描式量熱法(DSC)熱譜圖。

第5圖係描述該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之無水結晶型的熱重分析(TGA)

第6圖係描述該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型的動態蒸氣吸著(DVS)等溫線。其直軸代表質量(%)(乾燥)之變化。

第7圖係描述該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之無水結晶型的動態蒸氣吸著(DVS)等溫線。

【發明內容】

發明概要

本發明一方面係提供液體或半固體藥學配方，其包含：

(a) 第一載劑組份，其含量為該藥學配方之自約10至約99.99重量%；

(b) 視需要選用之第二載劑組份，其含量為該藥學配方之至高約70重量%；

(c) 視需要選用之乳化／增溶組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量%；

(d) 視需要選用之抗結晶／增溶組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量%；及

- 5 (e) 活性藥劑，其含量為該藥學配方之自約0.01至約80%，其中該活性藥劑包含該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型。

本發明進一步提供液體或半固體藥學配方，其包含：

- (a) 第一載劑組份，其含量為該藥學配方之自約10至
10 約99.99重量%；

(b) 視需要選用之第二載劑組份，其含量為該藥學配方之至高約70重量%；

(c) 乳化劑／增溶劑組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量%；

- 15 (d) 視需要選用之抗結晶／增溶組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量%；及

(e) 活性藥劑，其含量為該藥學配方之自約0.01至約80%，其中該活性藥劑包含該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型。

- 20 本發明進一步提供一種製備本發明該等液體或半固體藥學配方之方法，其包括在充份加熱下混合該第一載劑組份及活性藥劑以獲得該活性藥劑之懸浮液。

本發明進一步提供含本發明該等液體或半固體藥學配方之硬凝膠或軟凝膠膠囊。

本發明另一方面係提供藥學配方，其包含：

(a) 第一稀釋劑／填料組份，其含量為該配方之自約30至約95重量%；

(b) 視需要選用之第二稀釋劑／填料組份，其含量為該藥學配方之至高約40重量%；

(c) 分解劑組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量%；

(d) 結合劑組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約20重量%；

(e) 潤濕劑組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約20重量%；

(f) 視需要選用之潤滑劑組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約10重量%；及

(g) 活性藥劑，其含量為該藥學配方之自約0.01至約80重量%，其中該活性藥劑包含該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合水結晶型。

本發明進一步提供一種製備本發明該等藥學配方之方法，其包括：

(a) 混合該活性藥劑、第一稀釋劑／填料組份、分解劑組份，及若存在之該視需要選用的第二填料／稀釋劑組份以形成初混合物；及

(b) 使用含該潤濕劑組份之水性溶液粒化該初混合物以形成粒化混合物。

本發明進一步提供一種製備本發明該等藥學配方之方

法，其包括：

(i) 混合該活性藥劑與至少一部份該第一稀釋劑／填料組份以形成第一混合物；

(ii) 混合該第一混合物、即便有之該第一稀釋劑／填料組份之剩餘部份、該分解劑組份，及若存在之該視需要選用之第二填料／稀釋劑以形成初混合物；

(iii) 使用含該潤濕劑組份之水性溶液粒化該初混合物以形成粒化混合物；

(iv) 乾燥該粒化混合物以形成乾粒化混合物；

(v) 混合若存在之該視需要選用之潤滑劑組份與至少一部份該乾粒化混合物；及

(vi) 混合得自(v)之混合物及即便有之該乾粒化混合物的剩餘部份。

本發明進一步提供一種製備本發明該等藥學配方之方法，其包括：

(i) 混合該第一稀釋劑／填料組份、若存在之該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份、分解劑組份、結合劑組份、潤濕劑組份，及活性藥劑以形成第一混合物；及

(ii) 可選擇性地粒化該第一混合物。

本發明進一步提供含本發明該等藥學配方之錠劑。

本發明進一步提供一種製備本發明該等錠劑之方法，其包括壓製本發明該等藥學配方。

本發明進一步提供本發明該等方法之產物。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明係有關於2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚(ERB-041)之特定單水合結晶型的藥學配方。因

5 此，本發明一方面係提供液體或半固定藥學配方，其包含：

(a) 第一載劑組份，其含量為該藥學配方之自約10至約99.99重量%；

(b) 視需要選用之第二載劑組份，其含量為該藥學配方之至高約70重量%；

10 (c) 視需要選用之乳化／增溶組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量%；

(d) 視需要選用之抗結晶／增溶組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量%；及

(e) 活性藥劑，其含量為該藥學配方之自約0.01至約
15 80%，其中該活性藥劑包含該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之單水合結晶型。

本發明進一步提供液體或半固體藥學配方，其包含：

(a) 第一載劑組份，其含量為該藥學配方之自約10至約99.99重量%；

20 (b) 視需要選用之第二載劑組份，其含量為該藥學配方之至高約70重量%；

(c) 乳化劑／增溶劑組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量%；

(d) 視需要選用之抗結晶／增溶組份，其含量為該藥

學配方之自約0.01至約30重量%；及

(e) 活性藥劑，其含量為該藥學配方之自約0.01至約80%，其中該活性藥劑包含該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型。

5 在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約30至約90重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約50重量%；

10 (c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約20重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約20重量%；及

15 (e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約50重量%。

在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約50至約90重量%；

20 (b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約30重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約20重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約50重量%。

在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約50至
5 約70重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約30重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%；

10 (d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約15重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約40重量%。

在某些實施例中：

15 (a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約30至約50重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之自約30至約50重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自
20 約0.1至約10重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約15重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約40重量%。

在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約65至約85重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量
5 為該藥學配方之至高約30重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約15重量%；及

10 (e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約40重量%。

在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約65至約85重量%；

15 (b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之自約5至約15重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含
20 量為該藥學配方之自約0.1至約15重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約40重量%。

在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約50至

約90重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約30重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自
5 約1至約10重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約1至約10重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約25
重量%。

10 在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約30至
約50重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之自約1至約10重量%；

15 (c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自
約1至約10重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約1至約10重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約25
20 重量%。

在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約65至
約85重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量

為該藥學配方之至高約30重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約10重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約1至約10重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約25重量%。

在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約35至約45重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之自約35至約45重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約2至約7重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約2至約7重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約25重量%。

在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約50至約70重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約30重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自

約2至約7重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約2至約7重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約25
5 重量%。

在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約65至
約85重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量
10 為該藥學配方之至高約10重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自
約4至約6重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的
含量為該藥學配方之自約1至約15重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約25
15 重量%。

在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約30至
約50重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量
20 為該藥學配方之自約30至約50重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自
約4至約6重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的

含量為該藥學配方之自約1至約15重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約25重量%。

在某些實施例中：

5 (a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約50至約70重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約20重量%；

10 (c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約2至約7重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約2至約7重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%。

15 在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約30至約50重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之自約30至約50重量%；

20 (c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約2至約7重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約2至約7重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約10至約20

重量%。

在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約65至約75重量%；

5 (b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之自約5至約15重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約2至約7重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的
10 含量為該藥學配方之自約2至約7重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%。

在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約75至
15 約85重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之自約5至約15重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約2至約7重量%；

20 (d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約2至約7重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%。

在文中所揭示之部份實施例中，該乳化／增溶組份係

視需要選用。

在某些實施例中，該活性藥劑包含該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型。在某些實施例中，該活性藥劑包含至少約50重量%該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型。在某些實施例中，該活性藥劑包含至少約50、至少約60、至少約70、至少約80、至少約90、至少約95、至少約96、至少約97、至少約98、至少約99、至少約99.1、至少約99.2、至少約99.3、至少約99.4、至少約99.5、至少約99.6、至少約99.7、至少約99.8或至少約99.9重量%該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型。在某些實施例中，該等藥學配方進一步包含一種另外活性成份，諸如黃體脂酮。

在某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.01至約80重量%。在某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自0.01至約75重量%。在某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約50重量%。在某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約40重量%。在某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約30重量%。在某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約20重量%。在某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約40重量%。在某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約30重量%。在某些實施例中，該活性藥

劑之含量為該藥學配方之自約1至約25重量%。在某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約20重量%。在某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥劑配方之自約5至約25重量%。在某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約10至約25重量%。在某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥劑配方之自約10至約20重量%。在某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之約16.6重量%。在某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之約15重量%。

10 在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約10至約99.99重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約10至約99重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約20至約99重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約30至約99重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約30至約90重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約50至約90重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約50至約70重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約30至約50重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約35至約45重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約65至約85重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥

學配方之自約65至約75重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約75至約85重量%。

在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之約15重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之約18.33重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之約35重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之約38.33重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之約40重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之約60重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之約70重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之約75重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之約78.33重量%。在某些實施例中，該第一載劑組份之含量為該藥學配方之約81.5重量%。

在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約70重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約60重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約50重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約40重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約30重量%。在某些

實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約20重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約15重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約10重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之自約10至約20重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之自約30至約50重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之自約35至約45重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之自約5至約15重量%。

在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之約8.33重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之約15重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之約18.33重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之約35重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之約38.33重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之約40重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要

選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之約60重量%。

在某些實施例中，該乳化／增溶組份係視需要選用。

在某些實施例中，係存在該乳化／增溶組份。本段落中之所有該等實施例係提供其中存在該乳化／增溶組份之本發明

5 明該等液體或半固體藥學配方或其中該乳化／增溶組份係視需要選用之本發明該等液體或半固體藥學配方。在某些實施例中，該乳化／增溶組份之含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量%。在某些實施例中，該乳化／增溶組份之含量為該藥學配方之自約0.01至約20重量%。在某些實施例

10 中，該乳化／增溶組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約20重量%。在某些實施例中，該乳化／增溶組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約15重量%。在某些實施例中，該乳化／增溶組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%。在某些實施例中，該乳化／增溶組份之含量為該藥

15 學配方之自約1至約10重量%。在某些實施例中，該乳化／增溶組份之含量為該藥學配方之自約1至約8重量%。

在某些實施例中，該乳化／增溶組份之含量為該藥學配方之自約2至約7重量%。在某些實施例中，該乳化／增溶組份之含量為該藥學配方之自約4至約6重量%。在某些

20 實施例中，該乳化／增溶組份之含量為該藥學配方之約1重量%。在某些實施例中，該乳化／增溶組份之含量為該藥學配方之約5重量%。

在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量

%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.01至約10重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約20重量%。

- 5 在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約15重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約1至約20重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約1至約15重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約1至約10重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約1至約8重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約2至約7重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之約10重量%。在某些實施例中，當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之約5重量%。

在某些實施例中，該液體或半固體藥學配方包含自約1毫克至約200毫克活性藥劑。在某些實施例中，該液體或半固體藥學配方包含自約1毫克至約10毫克活性藥劑。在某些

實施例中，該液體或半固體藥學配方包含自約10毫克至約50毫克活性藥劑。在某些實施例中，該液體或半固體藥學配方包含自約50毫克至約100毫克活性藥劑。在某些實施例中，該液體或半固體藥學配方包含自約100毫克至約200毫克活性藥劑。

在某些實施例中，文中所揭示之各該藥學配方為半固體藥學配方。在某些實施例中，文中所揭示之各該藥學配方並非液體配方。在某些實施例中，文中所揭示之各該藥學配方為半固體藥學配方且各載劑組份為半固體物質。

10 在某些實施例中，當該視需要選用之乳化／增溶組份不存在時，則存在該視需要存在之抗結晶／增溶組份或該視需要選用之第二載劑組份；且當該視需要選用之抗結晶／抗溶化組份不存在時，則存在該視需要選用之乳化／增溶組份或該視需要選用之第二載劑組份。

15 在某些實施例中，當該視需要選用之乳化／增溶組份不存在時，則存在該視需要選用之抗結晶／增溶組份。

在某些實施例中，當該視需要選用之乳化／增溶組份不存在時，則存在該視需要選用之第二載劑組份。

在某些實施例中，當該視需要選用之抗結晶／增溶組份不存在時，則存在該視需要選用之乳化／增溶組份。

在某些實施例中，當該視需要選用之抗結晶／增溶組份不存在時，則存在該視需要選用之第二液體或半固體組份。

在某些實施例中，各視需要選用之組份係存在於該配

方中。

在某些實施例中，各組份僅包含一種物質。

在某些實施例中，存在該視需要選用之乳化／增溶組份。在某些實施例中，該乳化／增溶組份係視需要選用。

- 5 在某些實施例中，文中所揭示之該等液體或半固體藥學配方並不包含分解劑。

- 在某些實施例中，文中所揭示之該等液體或半固體藥學配方並不包含分解劑，其中該分解劑包含以下之一或多種：纖維素絮凝物、經改質纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉鈉、
 10 預膠化澱粉、磷酸氫鈣、碳酸鎂、氧化鎂、矽酸鈣、二氧化矽、二氧化矽氣凝膠、矽石、黏土、鋁矽酸鎂鹽(veegum)、黃酸樹膠、滑石、交聯之羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、交聯之聚乙烯吡咯啉酮(crospovidone)、硬脂酸酯、海藻酸、海藻酸鈉、離子交換樹脂或以食物酸及鹼金
 15 屬碳酸鹽組份為主之起泡系統。

- 在某些實施例中，文中所揭示之該等液體或半固體藥學配方並不包含以下之一或多種：纖維素絮凝物、經改質纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉鈉、預膠化澱粉、磷酸氫鈣、碳酸鎂、氧化鎂、矽酸鈣、二氧化矽、二氧化矽氣凝膠、
 20 矽石、黏土、鋁矽酸鎂鹽、黃酸樹膠、滑石、交聯之羧甲基纖維素鈉、交聯之聚乙烯吡咯啉酮、硬脂酸酯、海藻酸、海藻酸鈉、離子交換樹脂或以食物酸及鹼金屬碳酸鹽組份為主之起泡系統。

在某些實施例中，當文中所述之該等液體或半固體藥

學配方包含一或多種選自以下之成份：纖維素絮凝物、經改質纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉鈉、預膠化澱粉、磷酸氫鈣、碳酸鎂、氧化鎂、矽酸鈣、二氧化矽、二氧化矽氣凝膠、矽石、黏土、鋁矽酸鎂鹽、黃酸樹膠、滑石、交聯之

5 羧甲基纖維素鈉、交聯之聚乙烯吡咯啉酮、硬脂酸酯、海藻酸、海藻酸鈉、離子交換樹脂及以食物酸及鹼金屬碳酸鹽組份為主之起泡系統，則該等成份之總數並不在該藥學配方之約0.01至約10重量%範圍內。

在某些實施例中，文中所述之該等液體或半固體藥學

10 配方，以該藥學配方之重量計並不含有約0.01至約10%分解劑。

在某些實施例中，文中所述之該等液體或半固體藥學配方，以該藥學配方之重量計並不含有約0.01至約10%分解劑，其中該分解劑包含以下之一或多種：纖維素絮凝物、

15 經改質纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉鈉、預膠化澱粉、磷酸氫鈣、碳酸鎂、氧化鎂、矽酸鈣、二氧化矽、二氧化矽氣凝膠、矽石、黏土、鋁矽酸鎂鹽、黃酸樹膠、滑石、交聯之羧甲基纖維素鈉、交聯之聚乙烯吡咯啉酮、硬脂酸酯、海藻酸、海藻酸鈉、離子交換樹脂或以食物酸及鹼金屬碳

20 酸鹽組份為主之起泡系統。

在某些實施例中，該第一載劑組份並非山梨糖醇。在某些實施例中，該視需要選用之第二載劑組份並非山梨糖醇。在某些實施例中，文中所揭示該等藥學配方並不包含水。在某些實施例中，文中所揭示該等藥學配方並不包含

苜醇。在某些實施例中，文中所揭示該等藥學配方並不包含山梨酸。

在某些實施例中，該第一載劑組份、視需要選用之第二載劑組份、乳化／增溶組份，及視需要選用之抗結晶／

5 抗溶化組份各為不同物質。

如文中使用，該名詞“載劑組份”係指一或多種可用以將該活性藥劑溶化、溶解、乳化，及／或懸浮在該液體或半固體藥學配方中之物質。該第一載劑組份及可視需要選用之第二載劑組份經選用可以使該藥學配方包含至少一部份該2-(2-3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并-5-酚之單水合結晶型。除了提供適用於該活性藥劑之載劑介質外，該第一載劑組份具有許多附加功用。例如在某些實施例中，該第一載劑組份包含至少一種可增強該活性藥劑之生物可用率的物質。在某些實施例中，該第一載劑組份包含至少一
10 種可改良該活性藥劑之溶解性的物質。在某些實施例中，該第一載劑組份包含至少一種可改良該藥學配方之安定性的物質。
15

在某些實施例中，該第一載劑為一種適於形成液體或半固體藥學配方之物質。在某些實施例中，該第一載劑包含至少一種液體或半固體物質。在某些實施例中，該第一載劑包含至少一種液體物質。在某些實施例中，該第一載劑組份包含至少一種半固體物質。在某些實施例中，該第一載劑組份包含至少一種脂質物質。在某些實施例中，該第一載劑組份包含至少一種表面活性劑。在某些實施例
20

中，該第一載劑組份包含至少一種脂質物質及至少一種表面活性劑之混合物。在某些實施例中，該第一載劑組份包含至少一種具水可溶之物質。在某些實施例中，該第一載劑組份包含至少一種可在水中形成小泡之物質。在某些實施例中，該第一載劑組份包含至少一種可以在水中形成膠微粒之物質。合適載劑組份之非限制性實例可以在以下資料中找到：Remington's Pharmaceutical Sciences，第17版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985，其全文在此併入本案以為參考資料。

- 10 在某些實施例中，該第一載劑組份包含以下之一或多種：月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、脂肪酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚氧化丙烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂、甘油、
- 15 山梨酸、山梨糖醇或聚乙氧化蔬菜油。
- 20

在某些實施例中，該第一載劑組份包含以下之一或多種：月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚乙二醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、

聚乙氧化脂肪酸酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化蓖麻油或聚乙氧化蔬菜油。

在某些實施例中，該第一載劑組份包含以下之一或多
5 種：月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯或聚乙二醇。

在某些實施例中，該第一載劑組份包含月桂醯基聚乙二醇甘油酯。

在本發明某些實施例中，可較佳添加一種視需要選用
10 之第二載劑組份。除了提供適用於該活性藥劑之溶化、溶解、乳化或懸浮作用之載劑介質外，該視需要選用之載劑組份具有許多可能的功用。該視需要選用之第二載劑組份經選用可以使該藥學配方包含至少一部份該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型。例如在某些
15 些實施例中，該視需要選用之第二液體或半固體載劑組份包含至少一種可降低該藥學配方之黏性的物質。在某些實施例中，該視需要選用之第二載劑組份包含至少一種可增強該活性藥劑之生物可用率的物質。在某些實施例中，該視需要選用之第二載劑組份包含至少一種可改良該活性藥
20 劑之溶解性的物質。在某些實施例中，該視需要選用之第二載劑組份包含至少一種可改良該藥學配方之安定性的物質。

在某些實施例中，該視需要選用之第二載劑包含至少一種液體或半固體物質。在某些實施例中，該視需要選用

之第二載劑為一種適於形成液體或半固體藥學配方之物質。在某些實施例中，該視需要選用之第二載劑包含至少一種液體物質。在某些實施例中，該第二載劑組份包含至少一種半固體物質。在某些實施例中，該視需要選用之第二載劑組份包含至少一種脂質物質。在某些實施例中，該視需要選用之第二載劑組份包含至少一種表面活化劑。在某些實施例中，該視需要選用之第二載劑組份包含至少一種脂質物質及至少一種表面活化劑之混合物。在某些實施例中，該視需要選用之第二載劑組份包含至少一種具水可溶性之物質。在某些實施例中，該視需要選用之第二載劑組份包含至少一種可在水中形成小泡之物質。在某些實施例中，該視需要選用之第二載劑組份包含至少一種可在水中形成膠微粒之物質。

在某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二載劑組份包含以下之一或多種：月桂鹽基聚乙二醇甘油酯、辛鹽基聚乙二醇甘油酯、硬脂鹽基聚乙二醇甘油酯、亞麻鹽基聚乙二醇甘油酯、油鹽基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、脂肪酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚氧化丙烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂、角鯊烯、氫化聚異丁烯、礦物油、甘

油、山梨酸、山梨糖醇、蔬菜油或聚乙氧化蔬菜油。

在某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二載劑組份包含以下之一或多種：月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚乙二醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、聚乙氧化脂肪酸酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化蓖麻油或聚乙氧化蔬菜油。

在某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二載劑組份包含月桂醯基聚乙二醇甘油酯或辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯。

在某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二載劑組份包含月桂醯基聚乙二醇甘油酯。

在某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二載劑組份包含辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯。

在一方面中，如文中使用，該名詞“乳化／增溶組份”係指可改良活性藥劑在該藥學配方中之可溶性、溶解性、乳化作用或懸浮性的物質。該乳化／增溶組份經選用可以使該藥學配方包含至少一部份該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型。在其它方面或另一方面中，如文中使用，該名詞“乳化／增溶組份”係指可改良該藥學配方之安定性及／或該等組份在該配方中之相容性的物質。在其它方面或另一方面中，如文中使用，該名詞“乳化／增溶組份”係指於投藥期間可改良該活性藥劑之

生物可用率或溶解性的物質。在某些實施例中，該乳化／增溶組份包含至少一種可改良本發明該等藥學配方之均質性的物質。在某些實施例中，該乳化／增溶組份包含至少一種可改良本發明該等藥學配方之流變性的物質。

- 5 在某些實施例中，該視需要選用之乳化／增溶組份包含至少一種表面活化劑或乳化劑。如文中使用，該名詞“乳化劑”係指可在水或油中乳化物質之物質。例如合適的乳化劑包括，但不限於：水包油乳化劑，及潤濕劑與油包水乳化劑。在某些實施例中，該乳化／增溶組份包含至少一種
- 10 水包油乳化劑。在某些實施例中，該乳化／增溶組份包含至少一種油包水乳化劑。在某些實施例中，該乳化／增溶組份包含至少一種表面活化劑。在某些實施例中，該乳化／增溶劑包含至少一種親水-親油平衡值(HLB)為自約4至約7之物質。在某些實施例中，該乳化／增溶劑包含至少一
- 15 種親水-親油平衡值(HLB)為自約7至約9之物質。在某些實施例中，該乳化／增溶劑包含至少一種親水-親油平衡值(HLB)為自約8至約18之物質。在某些實施例中，該乳化／增溶劑包含至少一種親水-親油平衡值(HLB)為自約10至約18之物質。在某些實施例中，該乳化／增溶劑包含至少一
- 20 種親水-親油平衡值(HLB)為自約13至約18之物質。在某些實施例中，該乳化／增溶劑包含至少一種親水-親油平衡值(HLB)為自約14至約16之物質。

在某些實施例中，該乳化／增溶組份包含以下之一或多種：金屬烷基硫酸鹽、四級銨化合物、脂肪酸鹽、磺基

琥珀酸鹽、牛磺酸鹽、胺基酸、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯
 5 共聚物、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酸酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂或聚乙氧化蔬菜油。

10 在某些實施例中，該乳化／增溶組份包含以下之一或多種：金屬烷基硫酸鹽、脂肪酸鹽、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚乙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、聚氧化乙烯脂肪醇醚、聚乙氧化脂肪酸酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酸酯、聚
 15 乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化蓖麻油或聚乙氧化蔬菜油。

在某些實施例中，該乳化／增溶組份包含以下之一或多種：金屬烷基硫酸鹽、脂肪酸鹽、聚氧化乙烯-聚氧化丙
 20 烯共聚物、聚氧化乙烯脂肪醇醚、聚乙氧化脂肪酸酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酸酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯或聚乙氧化蓖麻油。

在某些實施例中，該乳化／增溶組份包含聚乙氧化山梨糖醇酐酯。

在某些實施例中，該乳化／增溶組份包含聚氧化乙烯-20山梨糖醇酐單月桂酸酯、聚氧化乙烯-4山梨糖醇酐單月桂酸酯、聚氧化乙烯-20山梨糖醇酐單棕櫚酸酯、聚氧化乙烯-20山梨糖醇酐單硬脂酸酯、聚氧化乙烯-4山梨糖醇酐單硬脂酸酯、聚氧化乙烯-20山梨糖醇酐三硬脂酸酯、聚氧化乙烯-20山梨糖醇酐單油酸酯、聚氧化乙烯-5山梨糖醇酐單油酸酯或聚氧化乙烯-20山梨糖醇酐三油酸酯。

在某些實施例中，該乳化／增溶組份包含聚氧化乙烯-20山梨糖醇酐單油酸酯。

亦可為其中乳化／增溶組份係視需要選用之該等液體或半固定配方提供文中所述該乳化／增溶組份之實施例。

在一方面中，如文中使用，該名詞“抗結晶／增溶組份”係指於處理或貯存期間可降低活性藥劑自該藥學配方晶化的趨勢之物質。在另一或其它方面中，如文中使用，該名詞“抗結晶／增溶組份”係指於投藥期間可改良該活性藥劑之生物可用率或溶解性之物質。在另一或其它方面中，如文中使用，該名詞“抗結晶／增溶組份”係指可改良活性藥劑在該藥學配方中之可溶性、溶解性、乳化作用或懸浮性之物質。該抗結晶／增溶組份經選用可以使該藥學配方包含至少一部份該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并噁唑-5-酚之單水合結晶型。在某些實施例中，該視需要選用之抗結晶／增溶劑包含至少一種水可溶性物質。在某些實施例中，該視需要選用之抗結晶／增溶劑包含至少一種親水性物質。在某些實施例中，該視需要選用之抗結晶／增溶

劑包含至少一種表面活化劑。

在某些實施例中，當存在時該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含以下之一或多種：金屬烷基硫酸鹽、聚乙烯吡咯啶酮、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、脂肪酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂或聚乙氧化蔬菜油。

在某些實施例中，當存在時該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含以下之一或多種：聚乙烯吡咯啶酮、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、聚氧化乙烯脂肪醇醚、聚乙氧化脂肪酸酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯或聚乙氧化蓖麻油。

在某些實施例中，當存在時該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含聚乙氧基吡咯啶酮。

在某些實施例中，當存在時該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含帕吡酮(povidone) K12、K17、K25、K30、K60、K90或K120。

在某些實施例中，當存在時該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含帕吡酮K25。

在某些實施例中：

- (a) 該第一載劑組份包含以下之一或多種：月桂醯基
- 5 聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、脂肪
- 10 酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚氧化丙烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂、甘油、山梨酸、山梨糖醇或聚乙氧化蔬菜油；
- 15 (b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份包含以下之一或多種：月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪
- 20 醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、脂肪酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚氧化丙烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、

卵磷脂、角鯊烯、氫化聚異丁烯、礦物油、甘油、山梨酸、山梨糖醇、蔬菜油或聚乙氧化蔬菜油；

- (c) 該乳化／增溶組份包含以下之一或多種：金屬烷基硫酸鹽、四級銨化合物、脂肪酸鹽、磺基琥珀酸鹽、牛磺酸鹽、胺基酸、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酸酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂或聚乙氧化蔬菜油；及

- (d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含以下之一或多種：金屬烷基硫酸鹽、聚乙烯吡咯啉酮、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酸酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂或聚乙氧化蔬菜油。

在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份包含以下之一或多種：月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯或聚乙二醇；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份包含月桂醯基聚乙二醇甘油酯或辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯；

(c) 該乳化／增溶組份包含聚乙氧化山梨糖醇酐酯；
及

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含聚乙烯吡咯啉酮。

10 在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份包含月桂醯基聚乙二醇甘油酯；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份包含辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯；

(c) 該乳化／增溶組份包含聚氧化乙烯-20山梨糖醇酐單油酸酯；及

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含聚乙烯吡咯啉酮。

亦可為其中乳化／增溶組份係視需要選用之該等液體或半固定配方提供文中所述之實施例。

20 本發明進一步提供一種製備本發明該等液體或半固體藥學配方之方法，其包括在合適加熱下混合該第一載劑組份與活性藥劑以獲得該活性藥劑之懸浮液或溶液。本發明進一步提供一種製備本發明該等液體或半固體藥學配方之方法，其包括在合適加熱下混合該第一載劑組份與活性藥

劑以獲得該活性藥劑之懸浮液。由於該第一載劑組份可以是一或多種可改良活性藥劑在該配方中之乳化作用或懸浮性的物質，所以在該方法中所形成之懸浮液必需是該活性藥劑之乳液。

- 5 在某些實施例中，本發明提供一種製備本發明該等液體或半固體藥學配方之方法，其包括在合適加熱下混合該第一載劑組份與活性藥劑以獲得溶液。在某些實施例中，該溶液冷卻後可形成該活性藥劑之懸浮液或乳液。

在某些實施例中，該混合步驟係在熱套碗中進行。

- 10 在某些實施例中，該第一載劑係在混合前經熔化。

在某些實施例中，該方法進一步包括在該混合步驟前，於可進行摻合之合適加熱下混合該第一載劑組份、若存在之視需要選用的第二載劑組份、乳化／增溶組份及若存在之視需要選用之抗結晶／增溶組份以形成該懸浮液。

- 15 在某些實施例中，該方法進一步包括在該混合步驟前，於可進行摻合之合適加熱下混合該第一載劑組份、若存在之視需要選用之第二載劑組份、乳化／增溶組份及若存在之視需要選用之抗結晶／增溶組份以形成該溶液。

- 20 在某些實施例中，該方法進一步包括熔化該視需要選用之第二載劑組份、乳化／增溶組份，及視需要選用之抗結晶／增溶組份，然後混合該第一載劑組份、視需要選用之第二載劑組份、乳化／增溶組份，及視需要選用之抗結晶／增溶組份。

在某些實施例中，該方法進一步包括在不同階段中添

加該視需要選用之第二載劑組份、乳化／增溶組份，及視需要選用之抗結晶／增溶組份至該第一載劑組份中。

可使用文中所述之方法以製備任一種文中所述之液體或半固體藥學配方以及其實施例之任何組合或亞組合。

5 在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份包含以下之一或多種：月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化
10 化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、脂肪酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚氧化丙烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、
15 聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂、甘油、山梨酸、山梨糖醇或聚乙氧化蔬菜油；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份包含以下之一或多種：月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚
20 乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、脂肪酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚氧化丙烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油

酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂、角鯊烯、氫化聚異丁烯、礦物油、甘油、山梨酸、山梨糖醇、蔬菜油或聚乙氧化蔬菜油；

- 5 (c) 該乳化／增溶組份包含以下之一或多種：金屬烷基硫酸鹽、四級銨化合物、脂肪酸鹽、磺基琥珀酸鹽、牛磺酸鹽、胺基酸、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、
- 10 聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酸酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷
- 15 脂或聚乙氧化蔬菜油；及

- (d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含以下之一或多種：金屬烷基硫酸鹽、聚乙烯吡咯啉酮、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油
- 20 醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、脂肪酸、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酸酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧

化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂或聚乙氧化蔬菜油。

在某些實施例中：

- (a) 該第一載劑組份包含以下之一或多種：月桂醯基
5 聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯或聚乙二醇；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份包含月桂醯基聚乙二醇甘油酯或辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯；

(c) 該乳化／增溶組份包含聚乙氧化山梨糖醇酐酯；
及

- 10 (d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含聚乙烯吡咯啉酮。

在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份包含辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯；

- 15 (b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑包含月桂醯基聚乙二醇甘油酯；

(c) 該乳化／增溶組份包含聚氧化乙烯-20山梨糖醇酐單油酸酯；及

- (d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份包
20 含聚乙烯吡咯啉酮。

在某些實施例中：

(a) 該第一載劑組份包含月桂醯基聚乙二醇甘油酯；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份包含辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯；

(c) 該乳化／增溶組份包含聚氧化乙烯-20山梨糖醇酐單油酸酯；及

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含聚乙烯吡咯啉酮。

5 亦可為其中乳化／增溶組份係視需要選用之該等液體或半固定配方提供文中所述之實施例。

本發明進一步提供用於製備本發明該等液體或半固體藥學配方之方法的產物。

10 本發明進一步提供含本發明該等液體或半固體藥學配方之硬凝膠或軟凝膠膠囊。可使用文中所述之任一種液體或半固體藥學配方以及其實施例之任何組合與亞組合以製備本發明該等膠囊。

本發明另一方面亦提供一種藥學配方，其包含：

15 (a) 第一稀釋劑／填料組份，其含量為該配方之自約30至約95重量%；

(b) 視需要選用之第二稀釋劑／填料組份，其含量為該藥學配方之至高約40重量%；

(c) 分解劑組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量%；

20 (d) 結合劑組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約20重量%；

(e) 潤濕劑組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約20重量%；

(f) 視需要選用之潤滑劑組份，其含量為該藥學配方

之自約0.01至約10重量%；及

(g) 活性藥劑，其含量為該藥學配方之自約0.01至約80重量%，其中該活性藥劑包含該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之無水結晶型。為了與文中所揭示之液體或半固體配方區別，這些藥學配方在文中稱為“B型配方”。

在該等B型配方之某些實施例中：

- (a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約40至約80重量%；
- 10 (b) 當存在時，該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之至高約20重量%；
- (c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約20重量%；
- (d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%；
- 15 (e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%；
- (f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.01至約5重量%；及
- 20 (g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約50重量%。

在該等B型配方之某些實施例中：

- (a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約40至約80重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%；

(c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約10重量%；

5 (d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約8重量%；

(e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約8重量%；

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為
10 該藥學配方之自約0.1至約2重量%；及

(g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約40重量%。

在該等B型配方之某些實施例中：

(a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約
15 60至約80重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%；

(c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約2至約6重量%；

20 (d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約3重量%；

(e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約3重量%；

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為

該藥學配方之自約0.1至約1重量%；及

(g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約10重量%。

在該等B型配方之某些實施例中：

5 (a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約40至約60重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%；

(c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約2至約6
10 重量%；

(d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約3重量%；

(e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約3重量%；

15 (f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約1重量%；及

(g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約10至約30重量%。

在該等B型配方之某些實施例中：

20 (a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約38至約95重量%；

(b) 該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約5至約25重量%；

(c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約0.5至約

20重量%；

(d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約0.5至約10重量%；

(e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之自約0.5至約58重量%；

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.01至約5重量%；及

(g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.01至約75重量%。

10 在該等B型配方之某些實施例中：

(a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約38至約95重量%；

(b) 該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約5至約25重量%；

15 (c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約0.5至約20重量%；

(d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約0.5至約5重量%；

20 (e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之自約1.3至約5重量%；

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.01至約5重量%；及

(g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.01至約75重量%。

在該等B型配方之某些實施例中：

- (a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約38至約95重量%；
- (b) 該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約5至約25重量%；
- (c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約0.5至約20重量%；
- (d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約3重量%；
- (e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之自約1.3至約4重量%；
- (f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.01至約5重量%；及
- (g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.01至約75重量%。

在該等B型配方之某些實施例中：

- (a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約40至約80重量%；
- (b) 當存在時，該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約5至約20重量%；
- (c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約0.5至約10重量%；
- (d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約0.5至約10重量%；

(e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之自約0.5至約10重量%；

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約5重量%；及

5 (g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約50重量%。

在該等B型配方之某些實施例中：

(a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約40至約80重量%；

10 (b) 當存在時，該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約5至約20重量%；

(c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約3至約5重量%；

15 (d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約3重量%；

(e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約3重量%；

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約2重量%；及

20 (g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約35重量%。

在該等B型配方之某些實施例中：

(a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約40至約80重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%；

(c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約7重量%；

5 (d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約5重量%；

(e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之自約1.3至約5重量%；

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為
10 該藥學配方之自約0.1至約2重量%；及

(g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約50重量%。

在該等B型配方之某些實施例中：

(a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約
15 40至約80重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%；

(c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約3至約5重量%；

20 (d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約3重量%；

(e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之自約1.5至約4重量%；

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為

該藥學配方之自約0.1至約1重量%；及

(g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約40重量%。

在該等B型配方之某些實施例中：

5 (a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約60至約80重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%；

(c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之約4重量%；

10 (d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之約2重量%；

(e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之約2重量%；

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約1重量%；及

(g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約10
15 重量%。

在該等B型配方之某些實施例中：

(a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約40至約60重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二稀釋劑／填料組
20 份之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%；

(c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之約4重量%；

(d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之約2重量%；

(e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之約2重量%；

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為

該藥學配方之自約0.1至約1重量%；及

(g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約10至約30重量%。

在該等B型配方之某些實施例中，該活性藥劑包含該
5 2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結
晶型。在該等B型配方之某些實施例中，該活性藥劑包含至
少約50重量%2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-
酚之單水合結晶型。在該等B型配方之某些實施例中，該活
性藥劑包含至少約50、至約約60、至少約70、至少約80、
10 至少約90、至少約95、至少約96、至少約97、至少約98、
至少約99、至少約99.1、至少約99.2、至少約99.3、至少約
99.4、至少約99.5、至少約99.6、至少約99.7、至少約99.8
或至少約99.9重量%2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并
呋唑-5-酚之單水合結晶型。在該等B型配方之某些實施例
15 中，該等藥學配方進一步包含另一種活性成份，諸如黃體
脂酮。

在該等B型配方之某些實施例中，該活性藥劑之含量為
該藥學配方之自約0.01至約80重量%。在該等B型配方之某
些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.01
20 至約75重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該活性藥
劑之含量為該藥學配方之自約0.01至約50重量%。在該等B
型配方之某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方
之自約0.1至約50重量%。在該等B型配方之某些實施例中，
該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約40重量%。

在該等B型配方之某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約30重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約20重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約40重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約35重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約25重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約10重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約10至約35重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約10重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約10至約30重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之約5重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該活性藥劑之含量為該藥學配方之約25重量%。

在該等B型配方之某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約30至約95重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約38至約95重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約40至約80重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約

40至約60重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約60至約80重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約45至約55重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約65至約75重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約51.5重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約71.5重量%。

在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之至高約40重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之至高約30重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之至高約25重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之至高約20重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約5至約25重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之第

二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約5至約20重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之約15重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之約5重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之約25重量%。

在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約0.01至約20重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約0.5至約20重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約20重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約20重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約10重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約0.5至約10重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約7重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約3至約5重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約2至約6重量%。

在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約3重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份之含量為該藥學配方之約4重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份之含量為該藥學配方之約2重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份之含量為該藥學配方之約6重量%。

在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約0.01至約20重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約0.01至約10重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約0.5至約10重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約10重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約8重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約7重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約6重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約0.5至約5重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約5重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約3重量%。在該等B型配方之某些實施例

中，該結合劑組份之含量為該藥學配方之約2重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份之含量為該藥學配方之約1重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份之含量為該藥學配方之約3重量%。

- 5 在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之自約0.01至約20重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之自約0.01至約10重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約20重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約20重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之自約0.01至約10重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約8重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之自約0.5至約8重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之自約0.01至約20重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之自約1.3至約5重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之自約1.3至約4重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之自約1.5至約5重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕
- 10
- 15
- 20

劑組份之含量為該藥學配方之自約1.5至約4重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約3重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之約2重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之約1重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之約3重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之約4重量%。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份之含量為該藥學配方之約5重量%。

在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.01至約10重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.01至約5重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.01至約2重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.01至約1重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約5重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約

0.1至約2重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約1重量%。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之約5 0.5重量%。

在該等B型配方之某些實施例中，該藥學配方包含自約1毫克至約200毫克活性藥劑。在該等B型配方之某些實施例中，該藥學配方包含自約1毫克至約10毫克活性藥劑。在該等B型配方之某些實施例中，該藥學配方包含自約10毫克至約50毫克活性藥劑。在該等B型配方之某些實施例中，該藥學配方包含自約50毫克至約100毫克活性藥劑。在該等B型配方之某些實施例中，該藥學配方包含自約100毫克至約200毫克活性藥劑。

在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份對結合劑組份之比率為約5：1至約1：1。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份對結合劑組份之比率為5：1至約1.5：1、約5：1至約2：1、約5：1至約2.5：1至約5：1至約3：1。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份對結合劑組份之比率為4：1至約1.5：1、約4：1至約2：1、約4：1至約2.5：1或約4：1至約3：1。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份對結合劑組份之比率為約3：1至約1：1。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份對結合劑組份之比率為約2：1至約1：1。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份對結合劑組份之比率為約3：1至

約1.5:1、約3:1至約2:1、約2.5:1至約1:1或約2.5:1至約1.5:1。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份對結合劑組份之比率為約6:1至約1:6、約6:1至約5:1、約6:1至約4:1、約6:1至約3:1、約6:1至約2:1或約6:1至約1:1。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份對結合劑組份之比率為約5:1、約4:1、約3:1或約2:1。

在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份對潤濕劑組份之比率為約3:1至約1:3。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份對潤濕劑組份之比率為約3:1至約1:1。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份對潤濕劑組份之比率為約2:1至約1:1。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份對潤濕劑組份之比率為約3:1至約1:2、約3:1至約1.5:1或約2.5:1至約1.5:1。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份對潤濕劑組份之比率為約1:1至約1:3、約1:1.5至約1:3、約1:2至約1:3或約1:2.5至約1:3。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份對潤濕劑組份之比率為約1:1、約2:1、約1:2、約3:1或約1:3。

在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份及結合劑組份與潤濕劑組份之比率為約6:1:1至約1:1:1。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份及結合劑組份與潤濕劑組份之比率為約5:1:1。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份及結合劑組份與潤濕劑組份之比

率為約4：1：1。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份及結合劑組份與潤濕劑組份之比率為約3：1：1。在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份及結合劑組份與潤濕劑組份之比率為約2：1：1。

- 5 在該等B型配方之某些實施例中，當該藥學配方包含一或多種選自以下之成份：金屬月桂基硫酸鹽、月桂基硫酸鈉、金屬烷基硫酸鹽、聚乙二醇、脂肪酯之甘油酯、洛沙姆(poloxamer) 188、聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、脂肪酸之糖酯、聚乙二醇化甘油酯、四級銨胺化合物，及多庫酯鈉(docusate sodium)，則該
- 10 等成份之總含量不超過該藥學配方之約15重量%。

- 在該等B型配方之某些實施例中，當該藥學配方包含一或多種選自以下之成份：金屬月桂基硫酸鹽、月桂基硫酸鈉、金屬烷基硫酸鹽、聚乙二醇、脂肪酯之甘油酯、洛沙
- 15 姆188、聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、脂肪酸之糖酯、聚乙二醇化甘油酯、四級銨胺化合物，及多庫酯鈉，則該等成份之總含量不超過該藥學
- 配方之約10重量%。

- 在該等B型配方之某些實施例中，當該藥學配方包含一或多種選自以下之成份：金屬月桂基硫酸鹽、月桂基硫酸鈉、金屬烷基硫酸鹽、聚乙二醇、脂肪酯之甘油酯、洛沙
- 20 姆188、聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、脂肪酸之糖酯、聚乙二醇化甘油酯、四級銨胺化合物，及多庫酯鈉，則該等成份之總含量不超過該藥學

配方之約8重量%。

在該等B型配方之某些實施例中，當該藥學配方包含一或多種選自以下之成份：金屬月桂基硫酸鹽、月桂基硫酸鈉、金屬烷基硫酸鹽、聚乙二醇、脂肪酯之甘油酯、洛沙姆188、聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、脂肪酸之糖酯、聚乙二醇化甘油酯、四級銨胺化合物，及多庫酯鈉，則該等成份之總含量不超過該藥學配方之約5重量%。

在該等B型配方之某些實施例中，當該藥學配方包含一或多種選自以下之成份：金屬月桂基硫酸鹽、月桂基硫酸鈉、金屬烷基硫酸鹽、聚乙二醇、脂肪酯之甘油酯、洛沙姆188、聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、脂肪酸之糖酯、聚乙二醇化甘油酯、四級銨胺化合物，及多庫酯鈉，則該等成份之總含量不超過該藥學配方之約4重量%。

在該等B型配方之某些實施例中，各視需要選用之組份係存在於該配方中。

在該等B型配方之某些實施例中，各視需要選用之組份僅包含一種物質。

在該等B型配方之某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份、若存在之視需要選用之第二稀釋劑／填料組份、分解劑組份、結合劑組份、潤濕劑組份，及若存在之視需要選用之潤滑劑組份為不同物質。

如文中使用，該名詞“第一稀釋劑／填料組份”係指一

或多種可將活性藥劑稀釋至所欲劑量及／或可作為供該活性藥劑使用之載劑的物質。在該等B型配方之某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份包含一或多種填料物質。在該等B型配方之某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份包含一或多種稀釋劑物質。在該等B型配方之某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份包含一或多種稀釋劑及填料之物質。在某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份包含至少一種可改良本發明該等藥學組成物之機械強度及／或壓縮性的物質。

- 10 在該等B型配方之某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份包含以下之一或多種：甘露醇、乳糖、蔗糖、麥芽糖糊精、山梨糖醇、木糖醇、粉狀纖維素、微晶狀纖維素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉鈉、
- 15 預膠化澱粉、磷酸鈣、金屬碳酸鹽、金屬氧化物或金屬鋁矽酸鹽。

在該等B型配方之某些實施例中，該第一稀釋劑／填料組份為甘露醇。

- 如文中使用，該名詞“第二稀釋劑／填料組份”係指一
- 20 或多種可將活性藥劑稀釋至所欲劑量及／或可作為供該活性藥劑使用之載劑的物質。在該等B型配方之某些實施例中，該第二稀釋劑／填料組份包含一或多種填料物質。在該等B型配方之某些實施例中，該第二稀釋劑／填料組份包含一或多種稀釋劑物質。在該等B型配方之某些實施例中，

該第二稀釋劑／填料組份包含一或多種稀釋劑及填料之物質。在某些實施例中，該第二稀釋劑／填料組份包含至少一種可改良本發明該等藥學組成物之機械強度及／或壓縮性的物質。

- 5 在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份包含以下之一或多種：甘露醇、乳糖、蔗糖、麥芽糖糊精、山梨糖醇、木糖醇、粉狀纖維素、微晶狀纖維素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、
- 10 甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉鈉、預膠化澱粉、磷酸鈣、金屬碳酸鹽、金屬氧化物或金屬鋁矽酸鹽。

在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份包含微晶狀纖維素。

- 如文中使用，該名詞“分解劑組份”係指一或多種可促進含本發明該等藥學配方之藥學組成物在水(或含水之活體內流體)中之分解的物質。
- 15

- 在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份包含以下之一或多種：交聯之羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯之帕吡酮、海藻酸、海藻酸鈉、海藻酸鉀、海藻酸鈣、
- 20 離子交換樹脂、以食物酸及鹼金屬碳酸鹽組份為主之起泡系統、黏土、滑石、澱粉、預膠化澱粉、甘醇酸澱粉鈉、纖維素絮凝物、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、矽酸鈣、金屬碳酸鹽、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣或磷酸鈣。

在該等B型配方之某些實施例中，該分解劑組份包含交

聯之羧甲基纖維素鈉。

如文中使用，該名詞“結合劑組份”係指一或多種可增加含本發明該等藥學配方之藥學組成物之機械強度及／或壓縮性的物質。

- 5 在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份包含以下之一或多種：聚乙烯吡咯啉酮、共帕吡酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、交聯之聚(丙烯酸)、阿拉伯膠、金合歡膠、黃耆膠、卵磷脂、酪蛋白、聚乙烯醇、明膠、高嶺土、纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、
- 10 酞酸羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、矽石化微晶狀纖維素、澱粉、麥芽糖糊精、糊精、微晶狀纖維素或山梨糖醇。

- 在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份包含以下之一或多種：聚乙烯吡咯啉酮、共帕吡酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、交聯之聚(丙烯酸)、阿拉伯膠、金合歡膠、黃耆膠、卵磷脂、酪蛋白、聚乙烯醇、明膠或高嶺土。
- 15

- 在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份包含聚
- 20 乙烯吡咯啉酮。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份包含帕吡酮K12、K17、K25、K30、K60、K90或K120。在該等B型配方之某些實施例中，該結合劑組份包含帕吡酮K25。

如文中使用，該名詞“潤濕劑組份”係指一或多種可增

加含本發明該等藥學配方之藥學組成物之透水性的物質。

在另一方面中，該名詞“潤濕劑組份”係指一或多種可增加活性藥劑在水(或含水之活體內流體)中之溶解性的物質。在

又另一方面中，該名詞“潤濕劑組份”係指一或多種在投予

- 5 本發明該等藥學組成物及配方後可增加活性藥劑之生物可用率的物質。

在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份包含以下之一或多種：金屬月桂基硫酸鹽、聚乙二醇、脂肪酯之甘油酯、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、聚氧化乙烯-烷基
10 醚、金屬烷基硫酸鹽、聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、脂肪酸之糖酯、聚乙二醇化甘油酯、四級銨胺化合物、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚乙氧化
15 蔬菜油、聚乙氧化固醇、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化甘油脂肪酸酯、聚乙氧化脂肪酸酯、磺基琥珀酸鹽、牛磺酸鹽或多庫酯鈉。

在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份包含以下之一或多種：聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、聚氧化乙
20 烯-烷基醚、金屬烷基硫酸鹽、聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、脂肪酸之糖酯、聚乙二醇化甘油酯、四級銨胺化合物、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚乙

氧化蔬菜油、聚乙氧化甘油脂肪酸酯、聚乙氧化脂肪酸酯或多庫酯鈉。

在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份包含金屬烷基硫酸鹽。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份包含金屬月桂基硫酸鹽。在該等B型配方之某些實施例中，該潤濕劑組份包含月桂基硫酸鈉。

如文中使用，該名詞“潤滑劑組份”係指一或多種於處理期間有助於預防黏附在該等藥學配方之設備上及／或於處理期間可改良該配方之粉末流動性的物質。

在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之潤滑劑組份包含以下之一或多種：硬脂酸、金屬硬脂酸鹽、硬脂基反丁烯二酸鈉、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯、蘿酸甘油酯、礦物油、蔬菜油、石蠟、白胺酸、矽石、矽酸、滑石、丙二醇脂肪酸酯、聚乙二醇、聚丙二醇、聚伸烷基二醇或氯化鈉。

在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之潤滑劑組份包含金屬硬脂酸鹽。在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之潤滑劑組份包含以下之一或多種：硬脂酸鋅、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂或硬脂酸鈉。

在該等B型配方之某些實施例中，當存在時該視需要選用之潤滑劑組份包含硬脂酸鎂。

在該等B型配方之某些實施例中：

(a) 該第一稀釋劑／填料組份包含以下之一或多種：甘露醇、乳糖、蔗糖、麥芽糖糊精、山梨糖醇、木糖醇、

粉狀纖維素、微晶狀纖維素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉鈉、預膠化澱粉、磷酸鈣、金屬碳酸鹽、金屬氧化物或金屬鋁矽酸鹽；

- 5 (b) 當存在時該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份包含以下之一或多種：甘露醇、乳糖、蔗糖、麥芽糖糊精、山梨糖醇、木糖醇、粉狀纖維素、微晶狀纖維素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉鈉、預
- 10 膠化澱粉、磷酸鈣、金屬碳酸鹽、金屬氧化物或金屬鋁矽酸鹽；

- (c) 該分解劑組份包含以下之一或多種：交聯之羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯之帕吡酮、海藻酸、海藻酸鈉、海藻酸鉀、海藻酸鈣、離子交換樹脂、以食物
- 15 酸及鹼金屬碳酸鹽組份為主之起泡系統、黏土、滑石、澱粉、預膠化澱粉、甘醇酸澱粉鈉、纖維素絮凝物、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、矽酸鈣、金屬碳酸鹽、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣或磷酸鈣；

- (d) 該結合劑組份包含以下之一或多種：聚乙烯吡咯
- 20 啉酮、共帕吡酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、交聯之聚(丙烯酸)、阿拉伯膠、金合歡膠、黃耆膠、卵磷脂、酪蛋白、聚乙烯醇、明膠、高嶺土、纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、酞酸羥丙基甲基纖維素、羥乙

基纖維素、甲基羥乙基纖維素、矽石化微晶狀纖維素、澱粉、麥芽糖糊精、糊精、微晶狀纖維素或山梨糖醇；

- (e) 該潤濕劑組份包含以下之一或多種：金屬月桂基硫酸鹽、聚乙二醇、脂肪酯之甘油酯、聚氧化乙烯-聚氧化
- 5 丙烯共聚物、聚氧化乙烯-烷基醚、金屬烷基硫酸鹽、聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、脂肪酸之糖酯、聚乙二醇化甘油酯、四級銨胺化合物、月桂鹽基聚乙二醇甘油酯、辛鹽基聚乙二醇甘油酯、硬脂鹽基聚乙二醇甘油酯、亞麻鹽基聚乙二醇甘油酯、油鹽
- 10 基聚乙二醇甘油酯、聚乙氧化蔬菜油、聚乙氧化固醇、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化甘油脂肪酸酯、聚乙氧化脂肪酸酯、磺基琥珀酸鹽、牛磺酸鹽或多庫酯鈉；及

- (f) 當存在時該視需要選用之潤滑劑組份包含以下之一或多種：硬脂酸、金屬硬脂酸鹽、硬脂基反丁烯二酸鈉、
- 15 脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯、蘿酸甘油酯、礦物油、蔬菜油、石蠟、白胺酸、矽石、矽酸、滑石、丙二醇脂肪酸酯、聚乙二醇、聚丙二醇、聚伸烷基二醇或氯化鈉。

在該等B型配方之某些實施例中：

- (a) 該第一稀釋劑／填料組份包含甘露醇；
- 20 (b) 當存在時，該視需要選用之稀釋劑／填料組份包含微晶狀纖維素；
- (c) 該分解劑組份包含交聯之羧甲基纖維素鈉；
- (d) 該結合劑組份包含聚乙烯吡咯啉酮；
- (e) 該潤濕劑組份包含月桂基硫酸鈉；及

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份包含硬脂酸鎂。

本發明亦係有關於一種製備本發明該等B型藥學配方之方法。在一方面中，該方法係使用直接摻合技術以製備
5 本發明該等藥學配方。在另一方面中，該方法係使用濕造粒技術以製備本發明該等藥學配方。在另一方面中，本發明係有關於用於製備本發明該等藥學配方之乾造粒方法。可藉熟悉本項技藝者已知之任何造粒技術以進行藥學配方之造粒。例如乾造粒技術包括，但不限於：於高壓下，藉
10 滾輪壓實或在強力壓片機中“重擊(slugging)”而進行該混合粉末之壓製。濕造粒技術包括，但不限於：高剪力造粒、單罐式處理法、頂噴霧造粒法、底噴霧造粒法、流化噴霧造粒法、擠製／球狀化，及轉子造粒法。

因此，本發明提供一種製備本發明該等藥學配方之方
15 法，其包括：

(a) 混合該活性藥劑、第一稀釋劑／填料組份、分解劑組份，及若存在之該視需要選用的第二填料／稀釋劑組份以形成初混合物；及

(b) 使用含該潤濕劑組份之水性溶液粒化該初混合物
20 以形成粒化混合物。

在某些實施例中，(a)包括：

(i) 混合該活性藥劑與至少一部份該第一稀釋劑／填料組份以形成第一混合物；

(ii) 混合該第一混合物、即便有之該第一稀釋劑／填

料組份之剩餘部份、該分解劑組份，及若存在之該視需要選用之第二填料／稀釋劑以形成初混合物。

在某些實施例中，該水性溶液進一步包含該結合劑組份。

5 在某些實施例中，該方法進一步包括：

(i) 乾燥該粒化混合物以形成乾粒化混合物；及

(ii) 混合若存在之該視需要選用之潤滑劑組份、與該乾粒化混合物以形成最終混合物。

在某些實施例中，(ii)包括：

10 (a) 混合若存在之該視需要選用之潤滑劑組份、與一部份該乾粒化混合物；及

(b) 混合得自(i)之混合物與該乾粒化混合物之剩餘物。

在某些實施例中，(ii)(b)係在摻合機內進行。

15 在某些實施例中，該方法包括：

(i) 混合該活性藥劑與至少一部份該第一稀釋劑／填料組份以形成第一混合物；

(ii) 混合該第一混合物、即便有之該第一稀釋劑／填料組份之剩餘部份、該分解劑組份，及若存在之該視需要

20 選用之第二填料／稀釋劑以形成初混合物；

(iii) 使用含該潤濕劑組份之水性溶液粒化該初混合物以形成粒化混合物；

(iv) 乾燥該粒化混合物以形成乾粒化混合物；

(v) 混合若存在之該視需要選用之潤滑劑組份與至少

一部份該乾粒化混合物；及

(vi) 混合得自(v)之混合物及即便有之該乾粒化混合物的剩餘部份。

在某些實施例中，該水性溶液進一步包含該結合劑組份。

可使用文中所述方法以製備文中所述之任何B型藥學配方，及其實施例之任何組合與亞組合。

在某些實施例中：

- (a) 該第一稀釋劑／填料組份包含以下之一或多種：
- 10 甘露醇、乳糖、蔗糖、麥芽糖糊精、山梨糖醇、木糖醇、粉狀纖維素、微晶狀纖維素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉鈉、預膠化澱粉、磷酸鈣、金屬碳酸鹽、金屬氧化物或金屬鋁矽酸鹽；
- 15 (b) 當存在時該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份包含以下之一或多種：甘露醇、乳糖、蔗糖、麥芽糖糊精、山梨糖醇、木糖醇、粉狀纖維素、微晶狀纖維素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉鈉、預
- 20 膠化澱粉、磷酸鈣、金屬碳酸鹽、金屬氧化物或金屬鋁矽酸鹽；

(c) 該分解劑組份包含以下之一或多種：交聯之羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯之帕吡酮、海藻酸、海藻酸鈉、海藻酸鉀、海藻酸鈣、離子交換樹脂、以食物

酸及鹼金屬碳酸鹽組份為主之起泡系統、黏土、滑石、澱粉、預膠化澱粉、甘醇酸澱粉鈉、纖維素絮凝物、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、矽酸鈣、金屬碳酸鹽、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣或磷酸鈣；

- 5 (d) 該結合劑組份包含以下之一或多種：聚乙烯吡咯啉酮、共帕吡酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、交聯之聚(丙烯酸)、阿拉伯膠、金合歡膠、黃蓍膠、卵磷脂、酪蛋白、聚乙烯醇、明膠、高嶺土、纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、酞酸羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、矽石化微晶狀纖維素、澱粉、麥芽糖糊精、糊精、微晶狀纖維素或山梨糖醇；
- 10

- (e) 該潤濕劑組份包含以下之一或多種：金屬月桂基硫酸鹽、聚乙二醇、脂肪酯之甘油酯、聚氧化乙烯-聚氧化
- 15 丙烯共聚物、聚氧化乙烯-烷基醚、金屬烷基硫酸鹽、聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、脂肪酸之糖酯、聚乙二醇化甘油酯、四級銨胺化合物、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯
- 20 基聚乙二醇甘油酯、聚乙氧化蔬菜油、聚乙氧化固醇、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化甘油脂肪酸酯、聚乙氧化脂肪酸酯、磺基琥珀酸鹽、牛磺酸鹽或多庫酯鈉；及

- (f) 當存在時該視需要選用之潤滑劑組份包含以下之一或多種：硬脂酸、金屬硬脂酸鹽、硬脂基反丁烯二酸鈉、

脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯、蘿酸甘油酯、礦物油、蔬菜油、石蠟、白胺酸、矽石、矽酸、滑石、丙二醇脂肪酸酯、聚乙二醇、聚丙二醇、聚伸烷基二醇或氯化鈉。

在某些實施例中：

- 5 (a) 該第一稀釋劑／填料組份包含甘露醇；
- (b) 當存在時，該視需要選用之稀釋劑／填料組份包含微晶狀纖維素；
- (c) 該分解劑組份包含交聯之羧甲基纖維素鈉；
- (d) 該結合劑組份包含聚乙烯吡咯啉酮；
- 10 (e) 該潤濕劑組份包含月桂基硫酸鈉；及
- (f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份包含硬脂酸鎂。

本發明進一步提供一種製備本發明該等B型藥學配方之方法，其包括：

- 15 (i) 混合該第一稀釋劑／填料組份、若存在之該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份、分解劑組份、結合劑組份、潤濕劑組份，及活性藥劑以形成第一混合物；及
- (ii) 可選擇性地粒化該第一混合物。

- 20 可使用文中所述之方法以製備文中所述之任何該等B型藥學配方，以及其實施例之任何組合與亞組合。在某些實施例中，該第一混合物進一步包含該視需要選用之潤滑劑組份。

本發明進一步提供用於製備本發明該B型藥學配方之方法的產物。

本發明進一步提供含本發明該等B型藥學配方之錠劑。可使用文中所述之任何該等藥學配方，以及其實施例之任何組合與亞組合以製備本發明該等錠劑。

5 本發明進一步提供一種製備含本發明該等B型藥學配方之本發明錠劑的方法。在某些實施例中，該方法進一步包括磨碎藥學配方，然後進行該藥學配方之壓製。

在某些實施例中，該壓製步驟可得到約7 Kp至約13 Kp硬度之錠劑。在某些實施例中，該錠劑之硬度為約7 Kp至約13 Kp。

10 本發明之特定特徵描述在文中之實施例中，已強調本發明之特定特徵(為清楚起見，係描述在文中之各別實施例)亦可以在單一實施例中一起提供。反之，本發明各特徵(其為簡要起見，描在單一實施例中)亦可個別或以任何合適亞組合提供。例如文中之部份該等實施例係描述各組份在該
15 等藥學配方中之個別重量%，而文中之其它實施例係描述該等藥學配方之組份的化學組成；這些實施例亦可以以任何合適組合或亞組合提供，以及個別提供在單一實施例中。這些敘述兼適用於該等液體或半固體藥學配方以及B型藥學配方，及其組成物、產物，與方法。

20 應瞭解所揭示之文中該等藥學配方之組份的重量%為不考慮任何表面覆蓋物，諸如錠劑塗膜或膠囊，之最終藥學配方所含組份的百分比。該最終配方之剩餘物係由該活性藥劑(群)組成。

定義

如文中使用，該名詞“海藻酸”係指得自各種海藻之自然產生的親水膠態多醣或其合成改質之多醣類。

如文中使用，該名詞“海藻酸鈉”係指海藻酸之鈉鹽且可藉海藻酸與含鈉之鹼，諸如氫氧化鈉或碳酸鈉，進行反應而形成。如文中使用，該名詞“海藻酸鉀”係指海藻酸之鉀鹽且可藉海藻酸與含鉀之鹼，諸如氫氧化鉀或碳酸鉀，進行反應而形成。如文中使用，該名詞“海藻酸鈣”係指海藻酸之鈣鹽且可藉海藻酸與含鈣之鹼，諸如氫氧化鈣或碳酸鈣，進行反應而形成。合適的海藻酸鈉、海藻酸鈣，及海藻酸鉀包括，但不限於：R.C. Rowe及P.J. Shesky在Handbook of pharmaceutical excipients, (2006)，第5版中所述者，該資料之全文在此併入本案以為參考資料。合適的海藻酸鈉包括，但不限於：Kelcosol (得自ISP)、Kelfone LVCR與HVCR (得自ISP)、Manucol (得自ISP)，及Protanol (得自FMC Biopolymer)。

如文中使用，該名詞“矽酸鈣”係指矽酸鈣鹽。

如文中使用，該名詞“磷酸鈣”係指磷酸二氫鈣、磷酸氫鈣或磷酸三鈣。

如文中使用，該名詞“辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯”係指主要自癸酸及辛酸之混合物或自主要衍生自癸酸及辛酸之混合物的化合物所合成的聚乙二醇化甘油酯，但是其它脂肪酸或衍生自其它脂肪酸之化合物亦可用於該合成法。合適的辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯包括，但不限於：

Labrasol™(得自 Gattefossé)。

纖維素、纖維素絮凝物、粉末狀纖維素、微晶狀纖維素、矽石化微晶狀纖維素、羧乙基纖維素、羧甲基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、酞酸羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉，及羧甲基纖維素鈣包括，但不限於：R.C. Rowe及P.J. Shesky在Handbook of pharmaceutical excipients, (2006)，第5版中所描述者，該資料之全文在此併入本案以為參考資料。如文中使用，纖維素係指天然纖維素。該名詞“纖維素”亦指分子量及／或分支性業經改質，特別為經改質至較低分子量，之纖維素。該名詞“纖維素”進一步係指業經化學性改質以連接化學官能基，諸如羧基、羥基、羥伸烷基或羧伸烷基，之纖維素。如文中使用，該名詞“羧伸烷基”係指式：伸烷基-C(O)OH之基團或其鹽。如文中使用，該名詞“羥伸烷基”係指式：伸烷基-OH之基團。

適用於本發明之粉末狀纖維素包括，但不限於：Arbocel (得自 JRS Pharma)、Sanacel (得自 CFF GmbH)，及Solka-Floc (得自 International Fiber Corp.)。

合適的微晶狀纖維素包括，但不限於：Avicel pH系列(得自 FMC Biopolymer)、Celex (得自 ISP)、Cephare (得自 Asahi Kasei)、Ceolus KG (得自 Asahi Kasei)，及 Vivapur (得自 JRS Pharma)。

如文中使用，該名詞“矽石化微晶狀纖維素”係指二氧

化矽及微晶狀纖維素之協同性親密物質混合物。合適的矽石化微晶狀纖維素包括，但不限於：ProSolv（得自JRS Pharma）。

如文中使用，該名詞“羧甲基纖維素鈉”係指式 Na^{+} -
 5 $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2$ -側基團藉醚鍵合而與纖維素連接之纖維素醚。合適的羧甲基纖維素鈉聚合物包括，但不限於：Akucell（得自Akzo Nobel）、Aquasorb（得自Hercules）、Blanose（得自Hercules）、Finnfix（得自Noviant）、Nymel（得自Noviant），及Tylose CB（得自Clariant）。

10 如文中使用，該名詞“羧甲基纖維素鈣”係指式 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}^{-1/2} \text{Ca}^{2+}$ 之側基團藉醚鍵合而與纖維素連接之纖維素醚。

如文中使用，該名詞“羧甲基纖維素”係指式 $\text{HO}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2$ -羧甲基側基團藉醚鍵合而與纖維素連接之纖
 15 維素醚。合適的羧甲基纖維素鈣聚合物包括，但不限於：Nymel ZS（得自Noviant）。

如文中使用，該名詞“羧乙基纖維素”係指式 $\text{HO}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -之羧甲基側基團藉醚鍵合而與纖維素連接之纖維素醚。

20 如文中使用，該名詞“羧乙基纖維素”係指式 $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -之羧乙基側基團藉醚鍵合而與纖維素連接之纖維素醚。合適的羧乙基纖維素包括，但不限於：Cellosize HEC（得自DOW）、Natrosol（得自Hercules），及Tylose PHA（得自Clariant）。

如文中使用，該名詞“甲基羥乙基纖維素”係指式
 $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 之甲基氧乙基側基團藉醚鍵合而與纖維素
連接之纖維素醚。合適的甲基羥乙基纖維素包括，但不限
於：Culminal MHEC系列(得自Hercules)，及Tylose系(得自
5 Shin Etsu)。

如文中使用，該名詞“羥丙基纖維素”或“海波美素
(hypomellose)”係指具有羥丙基側基團之纖維素，且兼包括
高-及低-經取代之羥丙基纖維素。在某些實施例中，該羥丙
基纖維素具有約5%至約25%羥丙基。合適的羥丙基纖維素
10 包括，但不限於：Klucel系列(得自Hercules)、Methocel系
列(得自Dow)、Nisso HPC系列(得自Nisso)、Metolose系列(得
自Shin Etsu)，及LH系列，其包括LHR-11、LH-21、LH-31、
LH-20、LH-30、LH2L，及LH-32(得自Shin Etsu)。

如文中使用，該名詞“甲基纖維素”係指具有甲氧基側
15 基團之纖維素。合適的甲基纖維素包括，但不限於：Culminal
MC(得自Hercules)。

如文中使用，該名詞“乙基纖維素”係指具有乙氧基側
基團之纖維素。合適的乙基纖維素包括，但不限於：Aqualon
(得自Hercules)。

20 如文中使用，該名詞“卡美素鈣(Carmellose calcium)”
係指羧甲基纖維素鈣之交聯聚合物。

如文中使用，該名詞“共帕吡酮”係指乙烯吡咯啉酮及
乙酸乙烯酯之共聚物，其中該乙酸乙烯酯單體可部份水
解。合適的共帕吡酮聚合物包括，但不限於：Kollidon VA 64

(得自 BASF)、Luviskol VA (得自 BASF)、Plasdone S-630 (得自 ISP)，及 Majsao CT (得自 Cognis)。

如文中使用，該名詞“交聯之羧甲基纖維素鈉”係指羧甲基纖維素鈉之交聯聚合物。

- 5 如文中使用，該名詞“交聯之聚乙烯吡咯啉酮”係指聚乙烯吡咯啉酮之交聯聚合物。合適的交聯之聚乙烯吡咯啉酮聚合物包括，但不限於：Polyplasdone XL-10 (得自 ISP) 及 Kollidon CL 及 CL-M (得自 BASF)。

- 如文中使用，該名詞“交聯之聚(丙烯酸)”係指尚未經交
10 聯之丙烯酸聚合物。除了丙烯酸外，該交聯之聚合物可含有其它單體。另外，該交聯之聚合物上的羧基側基團可部份或完全中和以形成該聚合物之藥學上可接受鹽。在某些實施例中，該交聯之聚(丙烯酸)係藉氨或氫氧化鈉而中和。合適的交聯聚(丙烯酸)聚合物包括，但不限於：Carbopol
15 系列(得自 Noveon)。

- 如文中使用，該名詞“以食物酸及鹼金屬碳酸鹽組份為主之起泡系統”係指當投予時可釋於二氧化碳氣體之食物酸及鹼金屬碳酸鹽的賦形劑組合。合適的起泡系統為可利用食物酸(諸如檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、反丁烯二酸、乳
20 酸、己二酸、抗壞血酸、天冬胺酸、異抗壞血酸、麩酸，及琥珀酸)及鹼金屬碳酸鹽組份(諸如碳酸氫鈉、碳酸鈣、碳酸鎂、碳酸鉀、碳酸銨等)。

如文中使用，該名詞“脂肪酸”係指飽和或不飽和之脂肪酸。在某些實施例中，該脂肪酸係呈不同脂肪酸之混合

物形式。在某些實施例中，該脂肪酸具有平均約8至約30個碳。在某些實施例中，該脂肪酸具有平均約8至約24個碳。在某些實施例中，該脂肪酸具有平均約12至約18個碳。合適的脂肪酸包括，但不限於：硬脂酸、月桂酸、肉豆蔻酸、芥子酸、棕櫚酸、棕櫚烯酸、癸酸、辛酸、油酸、亞麻仁油酸、次亞麻仁油酸、羥基硬脂酸、倍半-9-十八烷酸、倍半異十八烷酸、山萆酸(behenic acid)、異山萆酸，及花生油酸或彼等之混合物。其它合適的脂肪醇包括，但不限於：Hystrene[®]系列(得自Humko)。

10 如文中使用，該名詞“脂肪酸鹽”係指衍生自脂肪酸與鹼之反應的藥學上可接受鹽。如文中使用，該名詞“藥學上可接受”係指自毒物學的觀點而言，適用於藥學應用且不會與該活性成份不利地交互作用之物質。在某些實施例中，該鹽為鈉、鉀、鈣或銨。用於衍生該鹽之有用脂肪酸包括，
15 但不限於：文中所描述之脂肪酸。合適鹽的群組可在以下資料中找到：Remington's Pharmaceutical Sciences，第17版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418及Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)，其全文各在此併入本案以為參考資料。

20 如文中使用，該名詞“脂肪醇”係指飽和或不飽和之脂肪醇。在某些實施例中，該脂肪醇係呈不同脂肪醇之混合物的形式。在某些實施例中，該脂肪醇具有平均約9至約30個碳。在某些實施例中，該脂肪醇具有平均約8至約24個碳。在某些實施例中，該脂肪醇具有平均約12至約18個碳。

合適的脂肪醇包括，但不限於：硬脂醇、月桂醇、棕櫚醇、棕櫚醯醇、鯨蠟醇、辛醇、辛醯醇、油醇、次亞麻醇、花生油醇、山萼醇、異山萼醇、沙油醇(selachyl alcohol)鯨醇，及亞麻醇或彼等之混合物。

- 5 如文中使用，該名詞“脂肪酯”係指脂肪酸與含羥基之有機化合物進行反應所形成之酯化合物。在某些實施例中，含羥基之化合物為碳水化合物，諸如，但不限於：葡萄糖、乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露醇、木糖醇、山梨糖醇、麥芽糖糊精等。在某些實施例，該含羥基之化合物為脂肪
- 10 醇。在某些實施例中，該脂肪酯包含羊毛脂。在某些實施例中，該脂肪酯包含癸酸酯或辛酸酯或彼等之混合物。在某些實施例中，該脂肪酯包含約95%或更高之飽和脂肪酯。用於衍生該等脂肪酯之合適脂肪酸及脂肪醇包括，但不限於：文中所定義之脂肪酸及脂肪醇。合適的脂肪酯包
- 15 括，但不限於：蔗糖脂肪酸酯(諸如得自Mitsubishi Chemicals之蔗糖脂肪酸酯)；油酸乙酯，KesscoTM EO (得自Akzo Nobel Chemical)；中鏈甘油三酸酯，LabrafacTM Lipo WL 1349及CC (得自Gattefosse)、癸酸甘油三酸酯、辛酸甘油三酸酯，及癸酸／辛酸甘油三酸酯。其它合適的脂肪酯包括
- 20 揭示以下資料中之脂肪酯：R.C. Rowe and P.J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006)，第5版，其全文在此併入本案以為參考資料。中鏈脂肪酯包括，但不限於：LabrafacTM CC (得自Gattefosse)、MiglyolTM 810及812 (得自Multi Chem)、MyritolTM系列(得自cognis)、CaptexTM

300 及 355 (得自 Abitec), 及 Crodamol™ GTC/C (得自 Croda)。

如文中使用, 該名詞“明膠”係指衍生自動物之骨頭、
 腱, 及／或皮膚的煮沸之任何物質或衍生自海藻之已知為
 5 瓊脂的物質。該名詞“明膠”亦指天然明膠之任何合成改質
 物。合適的明膠包括, 但不限於: Byco (得自 Croda
 Chemicals)、Cryogel與Instagel (得自 Tessenderlo), 及以下
 資料中所述之物質: R.C. Rowe and P.J. Shesky, Handbook
 of pharmaceutical excipients, (2006), 第5版, 其全文在此併
 10 入本案以為參考資料。

如文中使用, 該名詞“脂肪酸之甘油酯”係指脂肪酸之
 甘油單-、二-或三酸酯。該等脂肪酸之甘油酯可選擇性經磺
 酸基團或其藥學上可接受鹽取代。用於衍生脂肪酸之甘油
 酯的合適脂肪酸包括, 但不限於: 文中所述之脂肪酸。可
 15 用於本發明之脂肪酸的甘油酯包括, 但不限資: 單肉豆蔻
 酸甘油酯: Nikkol™ MGM (得自 Nikko); 單油酸甘油酯:
 Peceol™ (得自 Gattefosse)、Hodag™ GMO-D、Nikkol™
 MGO (Nikko); 甘油單油酸／亞麻油酸, Olicine™ (得自
 Gattefosse); 甘油單亞麻油酸酯, Maisine™ 35-1
 20 (Gattefosse)、MYVEROL™ 18-92、Myverol™ 18-06 (得自
 Eastman); 蓖麻油酸甘油酯, Softigen™ 701 (得自
 Goldschmidt)、Hodag™ GMR-D (得自 Calgene)、Aldo™ MR
 (得自 Lonza); 單月桂酸甘油酯: ALDO MLD (得自 Lonza)、
 Hodag™ GML (得自 Calgene); 單棕櫚酸甘油酯: Emalex™

GMS-P(得自 Nihon); 山萆酸甘油酯, Compritol™ 888 ATO
 (Gattefosse); 單油酸甘油酯; Aldo MO (得自 Lonza)、Atlas™
 G-695 (得自 Uniqema)、Monomuls™ 90-018 (得自 Cognis)、
 Perceol™ (得自 Gattefosse)、Stepan™ GMO(得自 Stepan
 5 Products)、Rylo™ 系列(得自 Danisco)、Dimodan™ (得自
 Danisco)、Emulden™(得自 Danisco)、ADM™ DMG-40、70、
 及100 (得自 ADM); 單硬脂酸甘油酯: Imwitor™ 900 (得自
 Sasol)、Lipo™ GMS 410、450, 及600 (得自 Lipo Chemicals)、
 Rita™ GMS (得自 Rita Corp.)、Stepan™ GMS (得自 Stepan
 10 Products)、Tegin™(得自 Goldschmidt)、Kessco™ GMS (得
 自 Akzo Nobel)、Capmul™ GMS(得自 Abitec)、Myvaplex™
 (得自 Eastman)、Cutina™ GMS, Aldo MS (得自 Lonza)、
 Nikkol™ MGS 系列(得自 Nikko); 棕櫚醯硬脂酸甘油酯:
 Precirol™ ATO J (得自 Gattefosse); 單二油酸甘油酯:
 15 Capmul™ GMO-K (得自 Abitec); 甘油基棕櫚酸/硬脂酸:
 Cutina™ MD-A、ESTAGEL-G18; 乙酸甘油酯: Lanegin™
 EE (得自 Grunau GmbH); 月桂酸甘油酯, Monomuls™ 90-45
 (得自 Cognis)、Aldo™ MLD (得自 Lonza); 檸檬酸/乳酸/
 油酸/亞麻油酸甘油酯; 辛酸甘油酯: Capmul™ MCMC8
 20 (得自 Abitec); 辛酸/癸酸甘油酯: Capmul™ MCM (得自
 Abitec); 辛酸單、二甘油酯; 辛酸/癸酸甘油酯; 單-及二
 乙醯基化單甘油酯, Myvacet™ 9-45、9-40, 及9-08 (得自
 Eastman)、Lamegin™(得自 Brenntag); 單硬脂酸甘油酯,
 Aldo™ MS(得自 Lonza)、Lipo™ GMS (Lipo Chem.);

Myvaplex™(得自Eastman)、單、二甘油酯之乳酸酯、Lamegin™
GLP (得自Brenntag)；二月桂酸甘油酯：Capmul GDL (得自
Abitec)；二油酸甘油酯：Capmul™ GDO (得自Abitec)；及
5 脂肪酸之甘油酯：Gelucire® 39/01、33/01，及43/01(得自
Gattefosse)。脂肪酸之其它合適甘油酯包括，但不限於：單
硬脂酸甘油酯、單異硬脂酸甘油酯、單肉豆蔻酸甘油酯、
單油酸甘油酯、單硬脂酸二甘油酯、山萆酸甘油酯，及單
異硬脂酸二甘油酯。

如文中使用，該名詞“阿拉伯膠”係指天然或合成改質
10 之阿拉伯膠。如文中使用，該名詞“黃耆膠”係指天然或合
成改質之黃耆膠。如文中使用，該名詞“金合歡膠”係指天
然或合成改質之金合歡膠。如文中使用，該名詞“酪蛋白”
係指天然或合成改質之酪蛋白。如文中使用，該名詞“高嶺
土”係指天然或合成改質之高嶺土。合適的阿拉伯膠、黃耆
15 膠、金合歡膠、酪蛋白，及高嶺土包括，但不限於以下資
料中所描述者：R.C. Rowe and P.J. Shesky, Handbook of
pharmaceutical excipients, (2006)，第5版，其全文在此併入
本案以為參考資料。

如文中使用，該名詞“離子交換樹脂”係指具藥學上可接
20 受性且可以具弱酸性、弱鹼性、強酸性或強鹼性之離子交換
樹脂。合適的離子交換樹脂包括，但不限於：Amberlite™
AP143 (得自Rohm and Haas)。在某些實施例中，該離子交
換樹脂為含丙烯酸、甲基丙烯酸或聚苯乙烯磺酸酯之交聯
聚合物樹脂或其鹽。在某些實施例中，該離子交換樹脂為

聚丙克雷(polacrilex)樹脂、聚丙克靈鉀(polacrilin potassium)樹脂或膽固醇胺樹脂。

如文中使用，該名詞“氫化聚異丁烯”(亦稱為液體異鏈烷烴)係指自異丁烯及／或其它共單體所形成之氫化聚合物。合適的氫化聚異丁烯包括，但不限於：Sophim™ MC 30
5 及MC 300 (得自 Sophim)及Polyiso™ 200、250、275、300、450，及800聚合物(得自 Fanning Corporation)。

如文中使用，該名詞“月桂醯基聚乙二醇甘油酯”係指主要自用桂酸或自主要衍生自月桂酸之化合物所合成之聚
10 乙二醇化甘油酯，但是該合成法亦可使用其它脂肪酸或衍生自其它脂肪酸之化合物。合適的月桂醯基聚乙二醇甘油酯包括，但不限於：Gelucire® 44/14 (得自 Gattefossé)。

如文中使用，該名詞“卵磷脂”係指天然發生或合成之卵磷脂或磷脂，其可經合適精煉。合適的卵磷脂包括，但
15 不限於：衍生自蛋或大豆磷脂之卵磷脂，諸如蛋卵磷脂、蛋磷脂醯乙醇胺、磷脂酸、植物單半乳糖甘油二酯(氫化)或植物二半乳糖甘油二酯(氫化)等。其它有用之卵磷脂包括，但不限於：磷脂醯膽鹼及其衍生物、磷脂醯乙醇胺及其衍生物、磷脂醯絲胺酸及其衍生物，或其中親水聚合物
20 係經該脂質頭基(headgroup)綴合之聚合物脂質。其它合適的卵磷脂包括，但不限於：二己醯基-L- α -卵磷脂、二辛醯基-L- α -卵磷脂、二癸醯基-L- α -卵磷脂、二(十二醯基)-L- α -卵磷脂、二(十四醯基)-L- α -卵磷脂、二(十六醯基)-L- α -卵磷脂、二(十八醯基)-L- α -卵磷脂、二油醯基-L- α -卵

磷脂、二亞麻醯基-L- α -卵磷脂、 α -棕櫚醯基- β -油醯基-L- α -卵磷脂、L- α -甘油磷醯基膽鹼等。可用於本發明之市售卵磷脂包括，但不限於：LSC 5050及6040（得自 Avatar Corp.）、PhosalTM 50 PG及53 MCT（得自 American Lecithin, Inc.）、PhospholiponTM 100H、90G、90H及80（得自 American Lecithin, Inc.）、以向日葵為主卵磷脂，LecistarTM Sun 100及200（得自 SternChemie）、以大豆為主之卵磷脂，GreencithinTM（得自 SternChemie），及以大豆為主之卵磷脂，YellothinTM（得自 SternChemie），以及揭示在以下資料中之卵磷脂：R.C. Rowe and P.J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006)，第5版，其全文在此併入本案以為參考資料。

如文中使用，該名詞“亞麻醯基聚乙二醇甘油酯”係指主要自亞麻油酸或自主要衍生自亞麻油酸之化合物所合成的聚乙二醇化甘油酯，但是該合成法亦可使用其它脂肪酸或衍生自其它脂肪酸之化合物。合適的亞麻醯基聚乙二醇甘油酯包括，但不限於：LabrafilTM M 2125 CS（得自 Gattefossé）。

合適的甘露醇包括，但不限於：PharmMannidex（得自 Cargill）、Pearlitol（得自 Roquette），及Mannogem（得自 SPI Polyols）。

如文中使用，該名詞“金屬烷基硫酸鹽”係指自無機鹼及硫酸烷酯化合物之反應所形成之金屬鹽。在某些實施例中，該金屬烷基硫酸鹽具有約8至約18個碳。在某些實施例

中，金屬烷基硫酸鹽為金屬月桂基硫酸鹽。在某些實施例中，該金屬烷基硫酸鹽為月桂基硫酸鈉。

如文中使用，該名詞“金屬鋁矽酸鹽”係指鋁矽酸之任何金屬鹽，其包括，但不限於鋁偏矽酸鎂。合適的鋁矽酸
5 鎂包括，但不限於：Neuslin (得自Fuji Chemical)、Pharmsorb (得自 Engelhard)，及 Veegum (得自 R.T. Vanderbilt Co., Inc.)。在某些實施例中，該金屬鋁矽酸鹽為膨潤土。在某些實施例中，該金屬鋁矽酸鹽為高嶺土。

如文中使用，該名詞“金屬碳酸鹽”係指任何金屬碳酸
10 鹽，其包括，但不限於：碳酸鈉、碳酸鈣、碳酸鎂，及碳酸鋅。

如文中使用，該名詞“金屬氧化物”係指任何金屬氧化物，其包括，但不限於：氧化鈣或氧化鎂。

如文中使用，該名詞“金屬硬脂酸鹽”係指硬脂酸之金屬鹽。在某些實施例中，該金屬硬脂酸鹽為硬脂酸鈣、硬
15 脂酸鋅或硬脂酸鎂。在某些實施例中，該金屬硬脂酸鹽為硬脂酸鎂。

如文中使用，該名詞“礦物油”係兼指未精煉及精煉之(輕)礦物油。合適的礦物油包括，但不限於：Avatech™ 品
20 級(得自Avatar Corp.)、Drakeol™ 品級(得自Penreco)、Sirius™ 品級(得自Shell)，及Citation™ 品級(得自Avatar Corp.)。

如文中使用，該名詞“油鹽基聚乙二醇甘油酯”係指主要自油酸或自主要衍生自油酸之化合物所合成的聚乙二醇化甘油酯，但是在該合成法中亦可使用其它脂肪酸或衍生

自其它脂肪酸之化合物。合適的油鹽基聚乙二醇甘油酯包括，但不限於Labrafil™ M 1944 CS (得自Gattefossé)。

如文中使用，可單獨或與其它名詞一起使用之該名詞“聚伸烷基二醇”係指含氧伸烷基單體單位之聚合物或具有
5 不同氧伸烷基單體單位之共聚物。如文中使用，可單獨或與其它名詞一起使用之該名詞“氧伸烷基”係指式-O-伸烷基-。在某些實施例中，該聚伸烷基二醇為聚四氫呋喃。在某些實施例中，該聚伸烷基二醇為聚丁二醇。

如文中使用，可單獨或與其它名詞一起使用之該名詞
10 “烷基”係指可以是直鏈或分支鏈之飽和烴基。在某些實施例中，該烷基含有1至6個碳原子。烷基分子團之實例包括，但不限於：化學基團，諸如甲基、乙基、正-丙基、異丁基、正-丁基、第三-丁基、異丁基、第二-丁基；高碳同系物，諸如2-甲基-1-丁基、正-戊基、3-戊基、正-己基、1,2,2-三
15 甲基丙基、正-庚基、正-辛基等。

如文中使用，可單獨或與其它名詞一起使用之該名詞“伸烷基”係指二價烷基連接基團。伸烷基之實例包括，但
不限於：乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙烷-1,3-二基等。

20 如文中使用，該名詞“聚乙二醇”係指含式-O-CH₂-CH₂-乙二醇單體單位的聚合物。合適的聚乙二醇可以於該聚合物分子之各端具有一游離態羥基或可以具有一經低碳烷基(例如甲基)酯化之羥基。亦合適者為具有可酯化羧基之聚乙二醇衍生物。用於本發明之聚乙二醇可以是具任何鏈長或

分子量且可包括分支鏈之聚合物。在某些實施例中，該聚乙二醇之平均分子量為自約200至約9000。在某些實施例中，該聚乙二醇之平均分子量為自約200至約5000。在某些實施例中，該聚乙二醇之平均分子量為自約200至約900。

- 5 在某些實施例中，該聚乙二醇之平均分子量為約400。合適的聚乙二醇包括，但不限於：聚乙二醇-200、聚乙二醇-300、聚乙二醇-400、聚乙二醇-600，及聚乙二醇-900。該名稱內之短線後的數字係指該聚合物之平均分子量。在某些實施例中，該聚乙二醇為聚乙二醇-400。合適的聚乙二醇包括，
- 10 但不限於：Carbowax™與Carbowax™ Sentry系列(得自Dow)、Lipoxol™系列(得自Brenntag)、Lutrol™系列(得自BASF)，及Pluriol™系列(得自BASF)。

- 如文中使用，該名詞“聚乙氧化脂肪酸酯”係指衍生自脂肪酸之乙氧化作用的單酯或二酯或彼等之混合物。該聚
- 15 乙氧化脂肪酸酯可含有游離態脂肪酸及聚乙二醇。用於形成該等聚乙氧化脂肪酸酯之脂肪酸包括，但不限於文中所述之脂肪酸。合適的聚乙氧化脂肪酸酯包括，但不限於：Emulphor™ VT-679 (硬脂酸8.3莫耳乙氧化物，得自Stepan Products)、Alkasurf™ CO系列(得自Alkaril)、Macrogol 15
- 20 硬脂酸羥基酯、Solutol™ HS15 (得自BASF)，及揭示在以下資料中之聚氧化乙烯硬脂酸酯：R.C. Rowe and P.J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006)，第5版，其全文在此併入本案以為參考資料。

如文中使用，該名詞“聚乙氧化蔬菜油”係指自蔬菜油

之乙氧化作用所形成之化合物或化合物群之混合物，其中至少一聚乙二醇化學鏈係與該蔬菜油共價結合。在某些實施例中，該脂肪酸具有介於約12個與約18個之間的碳。在某些實施例中，乙氧化作用數量可以自約2至約200、約5至100、約10至約80、約20至約60或約12至約18個乙二醇重覆單位不等。該蔬菜油可經氫化或未經氫化。合適的聚乙氧化蔬菜油包括，但不限於：Cremaphor™ EL或RH系列(得自BASF)、Emulphor™ EL-719 (得自Stepan products)，及Emulphor™ EL-620P (得自GAF)。

如文中使用，該名詞“聚乙氧化蓖麻油”係指自蓖麻油之乙氧化作用所形成的化合物，其中至少一聚乙二醇化學鏈係與該蓖麻油共價結合。該蓖麻油可經氫化或未經氫化。聚乙氧化蓖麻油之同義詞包括，但不限於：聚氧基蓖麻油、氫化聚氧基蓖麻油、聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯、聚乙二醇甘油羥基硬脂酸酯、聚氧基35蓖麻油，及聚氧基40氫化蓖麻油。合適的聚乙氧化蓖麻油包括，但不限於：Nikkol™ HCO系列(得自Nikko Chemicals Co. Ltd.)，諸如Nikkol HCO-30、HC-40、HC-50，及HC-60(聚乙二醇-30氫化蓖麻油、聚乙二醇-40氫化蓖麻油、聚乙二醇-50氫化蓖麻油，及聚乙二醇-60氫化蓖麻油)、Emulphor™ EL-719 (蓖麻油40莫耳乙氧化物，得自Stepan Products)、Cremophore™ 系列(得自BASF)，其包括Cremophore RH40、RH60，及EL35(分別為聚乙二醇-40氫化蓖麻油、聚乙二醇-60氫化蓖麻油，及聚乙二醇-35氫化蓖麻油)，及Emulgin® RO與HRE系

列(得自 Cognis PharmaLine)。其它合適的聚氧化乙烯蓖麻油衍生物包括揭示在以下資料中之聚氧化乙烯蓖麻油衍生物：R.C. Rowe and P.J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006)，第5版，其全文在此併入本案以為參考資料。

如文中使用，該名詞“聚乙氧化固醇”係指衍生自固醇分子之乙氧化作用的化合物或化合物群之混合物。合適的聚乙氧化固醇包括，但不限於：PEG-24膽固醇醚，Solulan™ C-24 (得自 Amerchol)；PEG-30膽固醇，Nikkol™ DHC (得自 Nikko)；植物固醇，GENEROL™ 系列(得自 Henkel)；PEG-25植物固醇，Nikkol™ BPSH-25 (得自 Nikko)；PEG-5大豆固醇，Nikkol™ BPS-5 (得自 Nikko)；PEG-10大豆固醇，Nikkol™ BPS-10 (得自 Nikko)；PEG-20大豆固醇，Nikkol™ BPS-20 (得自 Nikko)；及PEG-30大豆固醇，Nikkol™ BPS-30 (得自 Nikko)。如文中使用，該名詞“PEG”係指聚乙二醇。

如文中使用，該名詞“聚氧化乙烯-甘油脂肪酯”係指甘油之乙氧化脂肪酸酯或其混合物。在某些實施例中，該分子之聚氧化乙烯部份具有約2至約200個氧化乙烯單位。在某些實施例中，該分子之聚氧化乙烯部份具有約2至約100個氧化乙烯單位。在某些實施例中，該分子之聚氧化乙烯部份具有約4至約50個氧化乙烯單位。在某些實施例中，該分子之聚氧化乙烯部份具有約4至約30個氧化乙烯單位。合適的聚氧化乙烯-甘油脂肪酯包括，但不限於：PEG-20月桂

酸甘油酯，TagatTM L (Goldschmidt)；PET-30月桂酸甘油酯，TagatTM L2 (Goldschmidt)；PET-15月桂酸甘油酯，GlyceroxTM L系列(Croda)；PEG-40月桂酸甘油酯，GlyceroxTM L系列(Croda)；PET-20硬脂酸甘油酯，CapmulTM EMG (ABITEC)，Aldo MS-20 KFG (Lonza)；PEG-20油酸甘油酯，TagatTM 0 (Goldschmidt)；PEG-30油酸甘油酯，TagatTM 02 (Goldschmidt)。

如文中使用，該名詞“聚乙氧化山梨糖醇酐酯”係指衍生自山梨糖醇酐酯之乙氧化作用的化合物或其混合物。適於衍生該等聚乙氧化山梨糖醇酐酯之脂肪酸包括，但不限於文中所描述之脂肪酸。在某些實施例中，該化合物或混合物之聚氧化乙烯部份具有約2至約200個氧化乙烯單位。在某些實施例中，該化合物或混合物之聚氧化乙烯部份具有約2至約100個氧化乙烯單位。在某些實施例中，該化合物或混合物之聚氧化乙烯部份具有約4至約80個氧化乙烯單位。在某些實施例中，該化合物或混合物之聚氧化乙烯部份具有約4至約40個氧化乙烯單位。在某些實施例中，該化合物或混合物之聚氧化乙烯部份具有約4至約20個氧化乙烯單位。合適的聚乙氧化山梨糖醇酐酯包括，但不限於：

TweenTM系列(得自Uniqema)，其包括Tween 20 (POE(20)山梨糖醇酐單月桂酸酯)、21 (POE(4)山梨糖醇酐單月桂酸酯)、40 (POE(20)山梨糖醇酐單棕櫚酸酯)、60 (POE(20)山梨糖醇酐單硬脂酸酯)、60K (POE(20)山梨糖醇酐單硬脂酸酯)、61 (POE(4)山梨糖醇酐單硬脂酸酯)、65 (POE(20)山梨

糖醇酐三硬脂酸酯)、80 (POE(20)山梨糖醇酐單油酸酯)、
80K (POE(20)山梨糖醇酐單油酸酯)、81 (POE(5)山梨糖醇
酐單油酸酯), 及85 (POE(20)山梨糖醇酐三油酸酯)。如文
中使用, 該縮寫“POE”係指聚氧化乙烯。POE縮寫後之數字
5 係指該化合物內之氧化乙烯重覆單位數。其它合適的聚乙
氧化山梨糖醇酐酯包括揭示在以下資料中之聚氧化乙烯山
梨糖醇酐脂肪酸酯: R.C. Rowe and P.J. Shesky, Handbook
of pharmaceutical excipients, (2006), 第5版, 其全文在此併
入本案以為參考資料。

10 如文中使用, 該名詞“聚乙氧化膽固醇”係指自膽固醇
之乙氧化作用所形成的化合物或其混合物。在某些實施例
中, 該化合物或混合物之聚氧化乙烯部份具有約2至約200
個氧化乙烯單位。在某些實施例中, 該化合物或混合物之
聚氧化乙烯部份具有約2至約100個氧化乙烯單位。在某些
15 實施例中, 該化合物或混合物之聚氧化乙烯部份具有約2至
約50個氧化乙烯單位。在某些實施例中, 該化合物或混合
物之聚氧化乙烯部份具有約5至約30個氧化乙烯單位。

如文中使用, 該可單獨或與其它名詞一起使用之名詞
“聚乙二醇化甘油酯”係指自聚乙二醇、甘油, 及脂肪酸之
20 酯化反應所形成的產物; 自甘油酯與聚乙二醇之轉酯化反
應所形成的產物; 或自脂肪酸甘油酯之乙氧化反應所形成
的產物。如文中使用, 該名詞“聚乙二醇化甘油酯”可另外,
或者指具有聚乙二醇之單酯及/或二酯的甘油單酯、甘油
二酯, 及/或甘油三酯。聚乙二醇化甘油酯可衍生自該等

脂肪酸、脂肪酸之甘油酯，及文中描述之聚乙二醇。該等甘油酯、單酯或二酯上之脂肪酯側鏈可以具任何鏈長且可以呈飽和或不飽和性。該等聚乙二醇化甘油酯可含有作為雜質或副產物之其它物質，其係為，諸如(但不限於)聚乙二醇、甘油，及脂肪酸。

在某些實施例中，該聚乙二醇化甘油酯為月桂鹽基聚乙二醇甘油酯、硬脂鹽基聚乙二醇甘油酯、亞麻鹽基聚乙二醇甘油酯、油鹽基聚乙二醇甘油酯或辛鹽基聚乙二醇甘油酯。

如文中使用，該名詞“聚氧化乙烯-烷基醚”係指聚氧化乙烯之單烷基或二烷基醚或其混合物。在某些實施例中，該聚氧化乙烯-烷基醚為聚氧化乙烯脂肪醇醚。

如文中使用，該名詞“聚氧化乙烯脂肪醇醚”係指自聚乙二醇與脂肪醇之反應所形成的單醚或二醚或其混合物。

可用以衍生聚氧化乙烯脂肪醇醚之脂肪醇包括，但不限於文中所定義之脂肪醇。在某些實施例中，該分子之聚氧化乙烯部份具有約2至約200個氧化乙烯單位。在某些實施例中，該分子之聚氧化乙烯部份具有約2至約100個氧化乙烯單位。在某些實施例中，該分子之聚氧化乙烯部份具有約4至約50個氧化乙烯單位。在某些實施例中，該分子之聚氧化乙烯部份具有約4至約30個氧化乙烯單位。在某些實施例中，該聚氧化乙烯脂肪醇醚包含乙氧化硬脂醇、鯨蠟醇，及鯨蠟基硬脂醇(cetearyl alcohol)。合適的聚氧化乙烯脂肪醇醚包括，但不限於Brij™之表面活化劑系列(得自

Uniqema), 其包括Brij 30、35、52、56、58、72、76、78、
 93 Veg、97、98, 及721; Cremophor™ A系列(得自BASF),
 其包括Cremophor A6、A20, 及A25; Emulgen™系列(得自
 Kao Corp.), 其包括Emulgen 104P、123P、210P、220P、320P,
 5 及409P; Ethospense™(得自Lonza), 其包括Ethospense 1A4、
 1A12、TDAa6、S120, 及G26; Ethylan™系列(得自
 Brenntag), 其包括Ethylan D252、253、254、256、257、2512,
 及2560; Plurafac™系列(得自BASF), 其包括Plurafac
 RA20、RA30、RA40、RA43, 及RA340; Ritolet™及Ritox™
 10 系列(得自Rita Corp.); Volpo™系列(得自Croda), 其包括
 Volpo N10、N20、S2、S10、C2、C20、CS10、CS20、L4,
 及L23; Texafor™系列, 其包括Texafor A1P、AP、A6、A10、
 A14、A30、A45, 及A60。其它合適的聚氧化乙烯脂肪醇
 醚包括, 但不限於: 聚乙二醇(13)硬脂醚(steareth-13)、聚
 15 乙二醇(14)硬脂醚(steareth-14)、聚乙二醇(15)硬脂醚
 (steareth-15)、聚乙二醇(16)硬脂醚(steareth-16)、聚乙二醇
 (17)硬脂醚(steareth-17)、聚乙二醇(18)硬脂醚
 (steareth-18)、聚乙二醇(19)硬脂醚(steareth-19)、聚乙二醇
 (20)硬脂醚(steareth-20)、聚乙二醇(12)異硬脂醚
 20 (isosteareth-12)、聚乙二醇(13)異硬脂醚(isosteareth-13)、聚
 乙二醇(14)異硬脂醚(isosteareth-14)、聚乙二醇(15)異硬脂
 醚(isosteareth-15)、聚乙二醇(16)異硬脂醚(isosteareth-16)、
 聚乙二醇(17)異硬脂醚(isosteareth-17)、聚乙二醇(18)異硬
 脂醚(isosteareth-18)、聚乙二醇(19)異硬脂醚

(isosteareth-19)、聚乙二醇(20)異硬脂醚(isosteareth-20)、聚
 乙二醇(13)鯨蠟醚(ceteth-13)、聚乙二醇(14)鯨蠟醚
 (ceteth-14)、聚乙二醇(15)鯨蠟醚(ceteth-15)、聚乙二醇(16)
 鯨蠟醚(ceteth-16)、聚乙二醇(17)鯨蠟醚(ceteth-17)、聚乙
 5 醇(18)鯨蠟醚(ceteth-18)、聚乙二醇(19)鯨蠟醚(ceteth-19)、
 聚乙二醇(20)鯨蠟醚(ceteth-20)、聚乙二醇(13)異鯨蠟醚
 (isoceteth-13)、聚乙二醇(14)異鯨蠟醚(isoceteth-14)、聚乙
 二醇(15)異鯨蠟醚(isoceteth-15)、聚乙二醇(16)異鯨蠟醚
 (isoceteth-16)、聚乙二醇(17)異鯨蠟醚(isoceteth-17)、聚乙
 10 二醇(18)異鯨蠟醚(isoceteth-18)、聚乙二醇(19)異鯨蠟醚
 (isoceteth-19)、聚乙二醇(20)異鯨蠟醚(isoceteth-20)、聚乙
 二醇(12)油醚(oleth-12)、聚乙二醇(13)油醚(oleth-13)、聚乙
 二醇(14)油醚(oleth-14)、聚乙二醇(15)油醚(oleth-15)、聚乙
 二醇(12)月桂醚(laureth-12)、聚乙二醇(12)異月桂醚
 15 (isolaureth-12)、聚乙二醇(13)鯨蠟基硬脂醚(ceteareth-13)、
 聚乙二醇(14)鯨蠟基硬脂醚(ceteareth-14)、聚乙二醇(15)鯨
 蠟基硬脂醚(ceteareth-15)、聚乙二醇(16)鯨蠟基硬脂醚
 (ceteareth-16)、聚乙二醇(17)鯨蠟基硬脂醚(ceteareth-17)、
 聚乙二醇(18)鯨蠟基硬脂醚(ceteareth-18)、聚乙二醇(19)鯨
 20 蠟硬脂醚(ceteareth-19)，及聚乙二醇(20)鯨蠟基硬脂醚
 (ceteareth-20)。該名詞“聚乙二醇”後之數字係指該化合物內
 之氧乙烯重覆單位數。聚氧化乙烯脂肪醇醚與其它物質之
 摻合物亦可用於本發明。合適的摻合物之非限制性實例為
 Arlacel™ 165或165 VEG (得自Uniqema)、甘油單硬脂酸酯

與聚乙二醇-100硬脂酸酯之摻合物。其它合適的聚氧化乙烯脂肪醇醚包括揭示在以下資料中之聚氧化乙烯脂肪醇醚：R.C. Rowe and P.J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006)，第5版，其全文在此併入本案以為參考資料。

如文中使用，該名詞“聚氧化丙烯-甘油脂肪酯”係指甘油之丙氧化脂肪酸酯或其混合物。用於衍生該等聚氧化丙烯-甘油脂肪酯之脂肪酸包括，但不限於文中所描述之脂肪酸。在某些實施例中，該分子之聚氧化丙烯部份具有約2至約200個氧化乙烯單位。在某些實施例中，該分子之聚氧化丙烯部份具有約2至約100個氧化乙烯單位。在某些實施例中，該分子之聚氧化丙烯部份具有約4至約50個氧化乙烯單位。在某些實施例中，該分子之聚氧化丙烯部份具有約4至約30個氧化乙烯單位。

如文中使用，該名詞“聚甘油脂肪酸酯”係指衍生自聚甘油分子及一或多種脂肪酸之酯化反應的化合物或化合物群之混合物。在某些實施例中，該化合物或混合物之聚甘油部份係衍生自約2至約50或約2至約10個甘油分子。可用以衍生該等聚甘油脂肪酸酯之脂肪酸包括，但不限於文中所描述之脂肪酸。合適的聚甘油脂肪酸酯包括，但不限於：Tegosoft™ PC 31及PC 41 (得自 Goldschmidt)及Plurol™ Oleique CC 497 (得自 Gatefosse)。

如文中使用，該名詞“聚氧化乙烯-聚氧化烯烴共聚物”係指兼具氧乙烯單體單位及氧烯烴單體位之共聚物。一般

而言，這些聚合物可得自環氧乙烷及環氧烷烴之開環聚合反應。合適的氧烯烴單體單位包括，但不限於：氧丙烯及氧丁烯。該鏈端可具有游離態羧基或可具有一或多個經低碳烷基或羧基醚化之羥基。在某些實施例中，該聚氧化乙

5 烯-聚氧化烯烴共聚物為嵌段共聚物，其中一嵌段為聚氧化

乙

烯而另一個嵌段為聚氧化烯烴。

如文中使用，該名詞“聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物”係指兼具氧乙烯單體單位及氧丙烯單體單位之共聚物。用於本發明之合適聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物可以具任何鏈長或分子量，且可包括分支鏈。該鏈端可具有游離態羥基或可具有一或多個經低碳烷基或羧基醚化之羥基。該等聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物亦可包括可共聚合且可形成該主鏈之一部份的其它單體。例如環氧丁烷可以與環氧乙烷及環氧丙烷共聚合以形成適用於本發明之聚氧化乙

10 烯-聚氧化丙烯共聚物。在某些實施例中，該聚氧化乙烯-

聚氧化丙烯共聚物為嵌段共聚物，其中一嵌段為聚氧化乙

烯而另一個嵌段為聚氧化丙烯。合適的聚氧化乙烯-聚氧化

15 丙烯共聚物包括，但不限於：Pluronic[®]之表面活化劑系列(得自BASF)，且其係由CTFA命名指定之以下表面活化劑之

20 群組所組成：Poloxamer 108、124、188、217、237、238、288、338、407、101、105、122、123、124、181、182、183、184、212、231、282、331、401、402、185、215、234、235、284、333、334、335，及403。其它合適的聚氧化

乙

烯-聚氧化丙烯共聚物包括，但不限於：DowFax[®]非離

子表面活化劑(得自Dow Chemical)、DowFax[®] N-系列表面活化劑(得自Dow Chemical)、Lutrol[™]表面活化劑(得自BASF)，及Synperonic[™]表面活化劑(得自Uniqema)。

如文中使用，該名詞“聚丙二醇”係指含式
5 -O-C(CH₃)-CH₂-丙二醇單體單位之聚合物。該聚丙二醇可
得自環氧丙烷之開環聚合反應。用於本發明之合適聚丙二
醇可以具任何鏈長或分子量且可包括分支鏈。該聚丙二醇
可以於該聚合物分子之各端具有游離態羥基或可具有一或
多個經低碳烷基(例如甲基)醚化之羥基。亦合適者為具有可
10 酯化羧基之聚丙二醇的衍生物。

如文中使用，該名詞“聚乙烯醇”係指藉聚乙烯乙酸酯
之部份或完全水解而形成之聚合物。合適的聚乙烯醇包
括，但不限於：Airvol系列(得自Air Products)、Alcotex系列
(得自Synthomer)、Elvanol系列(得自DuPont)、Gelvitol系列
15 (得自Burkard)，及Gohsenol系列(得自Gohsenol)。

如文中使用，該名詞“聚乙烯吡咯啉酮”係指乙烯吡咯
啉酮之聚合物。在某些實施例中，該另外經聚合之單體為
含羧基之單體。在某些實施例中，該聚乙烯吡咯啉酮為帕
吡酮。在某些實施例中，該聚乙烯吡咯啉酮之分子量介於2500
20 與3,000,000之間。在某些實施例中，該聚乙烯吡咯啉酮為
帕吡酮K12、K17、K25、K30、K60、K90或K120。在某些
實施例中，該聚乙烯吡咯啉酮為帕吡酮K25。合適的聚乙烯
吡咯啉酮聚合物包括，但不限於：Kollidone[™]系列(得自
BASF)及Plasdone[™]系列(得自ISP)。

如文中使用，該名詞“丙二醇脂肪酸酯”係指自丙二醇或聚丙二醇及脂肪酸之反應所形成的單酯或二酯。可用以衍生丙二醇脂肪醇醚之脂肪酸包括，但不限於文中所定義之脂肪酸。在某些實施例中，該單酯或二酯係衍生自丙二

5 醇。在某些實施例中，該單酯或二酯具有約1至約200個氧丙

烯單位。在某些實施例中，該分子之聚丙二醇部份具有約2至約100個氧丙烯單位。在某些實施例中，該單酯或二

酯具有約4至約50個氧丙烯單位。在某些實施例中，該單酯或二酯具有約4至約30個氧丙烯單位。合適的丙二醇脂肪酸

10 酯包括，但不限於丙二醇月桂酸酯：Lauroglycol™ FCC及90（得自Gattefosse）；丙二醇辛酸酯：Capryol™ PGM C及90（得自Gattefosse）；及丙二醇二辛醯基癸酸酯：Labrafac™ PG（得自Gattefosse）。

如文中使用，該名詞“四級銨化合物”係指含有至少一個四級銨基之化合物。特別有用的四級銨化合物為可在水中乳化、溶解或懸浮疏水物質的四級銨化合物。或者，其它有用的四級銨化合物為於貯存或加工期間可安定化該半固體或液體配方之四級銨化合物。適用於本發明之其它四級銨化合物為當對患者投予時可增強該活性藥劑之生物可

15 用率的四級銨化合物。合適的四級銨化合物包括，但不限於：1,2-二油基-3-三甲基銨丙烷、二甲基二(十八烷基)溴化銨、N-[1-(1,2-二油基氧)丙基]-N,N,N-三甲基氯化銨、1,2-二油基-3-乙基磷酸膽鹼或3-β-[N-[(N',N'-二甲基胺基)乙

20 烷]胺甲醯基]膽固醇。其它合適的四級銨化合物包括，但不

限於：Stepanquat™ 50NF及65NF (正-烷基二甲基苄基氯化銨，得自Stepan Products)。

如文中使用，該名詞“山梨糖醇酐酯”係指衍生自山梨糖醇及至少一脂肪酸之酯化反應的化合物或化合物群之混合物。適用於衍生該等山梨糖醇酐酯之脂肪酸包括，但不限於：Span™系列(得自Uniqema)，其包括Span 20 (山梨糖醇酐單月桂酸酯)、40 (山梨糖醇酐單棕櫚酸酯)、60 (山梨糖醇酐單硬脂酸酯)、65 (山梨糖醇酐三硬脂酸酯)、80 (山梨糖醇酐單油酸酯)，及85 (山梨糖醇酐三油酸酯)。其它合適的山梨糖醇酐酯包括揭示在以下資料中之山梨糖醇酐酯：R.C. Rowe and P.J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006)，第5版，其全文在此併入本案以為參考資料。

合適的山梨糖醇包括，但不限於：Neosorb (得自Roquette)、Partech™ SI (得自Merck)、Liponic™ 70-NC及76-NC (得自Lipo Chemical)，及Sorbogem™ (得自SPI多元醇)。

合適的鯊烯包括，但不限於：海洋及橄欖鯊烯(得自Sophim)。

澱粉、甘醇酸澱粉鈉，及預膠化澱粉包括，但不限於描述在以下資料中之澱粉：R.C. Rowe and P.J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006)，第5版，其全文在此併入本案以為參考資料。

如文中使用，該名詞“澱粉”係指任何類型之天然或改

質澱粉，其包括，但不限於：玉米澱粉(亦稱為穀物澱粉或 maydis amylum)、馬鈴薯澱粉(亦稱為solani amylum)、稻米澱粉(亦稱為oryzae amylum)、小麥澱粉(亦稱為tritici amylum)，及木薯澱粉。該名詞“澱粉”亦指分子量及分支性

5 業經修飾之澱粉。該名詞“澱粉”進一步指業經化學性改質以連接化學官能基，諸如羧基、羥基、羥基伸烷基或羧基伸烷基，之澱粉。如文中使用，該名詞“羧基伸烷基”係指式-伸烷基-C(O)OH基團或其鹽。如文中使用，該名詞“羥基伸烷基”係指式-伸烷基-OH基團。

10 合適的甘醇酸澱粉鈉包括，但不限於：Explotab (得自 JRS Pharma)、Glycolys (得自 Roquette)、Primojel (得自 DMV International)，及 Vivastar (得自 JRS Pharma)。

合適的預膠化澱粉包括，但不限於：Lycatab C與PGS (得自 Roquette)、Merigel (得自 Brenntag)、National 78-1551

15 (得自 National Starch)、Spress B820 (得自 GPC)，及 Starch 1500 (得自 Colorcon)。

如文中使用，該名詞“硬脂醯基聚乙二醇甘油酯”係指主要自硬脂酸或自主要衍生自硬脂酸之化合物所合成之聚乙二醇化甘油酯，但是該合成法亦可使用其它脂肪酸或衍

20 生自其它脂肪酸之化合物。合適的硬脂醯基聚乙二醇甘油酯包括，但不限於Gelucire[®] 50/13 (得自 Gattefossé)。

如文中使用，該名詞“脂肪酸之糖酯”係指自脂肪酸與碳水化合物或糖分子之反應所形成的酯化合物。在某些實施例中，該碳水化合物為乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露醇、

木糖醇、山梨糖醇、麥芽糖糊精等。合適的脂肪酸糖酯包括，但不限於蔗糖脂肪酸酯(諸如得自Mitsubishi Chemical之蔗糖脂肪酸酯)。

如文中使用，該名詞“磺基琥珀酸鹽”係指式，
 5 $R-O-C(O)CH_2CH(SO_3^-M^+)C(O)O-R$ 之二烷基磺基琥珀酸金屬鹽，其中R為烷基或環烷基，其中烷基及環烷基可選擇性經一或多個羥基取代，且M為金屬，諸如鈉、鉀等。在某些實施例中，R為異丁基、戊基、己基、環己基、辛基、十三基或2-乙基己基。合適的磺基琥珀酸鹽為Aerosol™系列
 10 之磺基琥珀酸鹽表面活化劑(得自Cytec)。

如文中使用，該名詞“牛磺酸鹽”係指式
 $R-C(O)NR'-CH_2-CH_2-SO_3^-M^+$ ，其中R及R'為烷基或環烷基，其中烷基及環烷基可選擇性經一或多個羥基取代，且M為金屬，諸如鈉、鉀等。在某些實施例中，R為椰基或油
 15 基。在某些實施例中，R'為甲基或乙基。合適的牛磺酸鹽包括，但不限於：Geropon™ T系列，其包括Geropon™ TC 42及T 77 (得自Rhodia)；與Hostapon™ T系列(得自Clariant)。

如文中使用，該名詞“蔬菜油”係指可經精煉、分餾或
 20 氫化之天然發生或合成油，其包括甘油三酯。合適的蔬菜油包括，但不限於：蓖麻油、氫化蓖麻油、芝麻油、玉米油、花生油、橄欖油、葵花油、紅花油、大豆油、苯甲酸苄酯、棉籽油，及棕櫚油。其它合適的蔬菜油包括市售合成油，諸如，但不限於：Miglyol™ 810及812 (得自Dynamit

Nobel Chicals, Sweden)、Neobee™ M5(得自Drew Chemical Corp.)、Alofine™(得自Jarchem Industries)、Lubritab™系列(得自JRS Pharma)、Sterotex™(得自Abitec Corp.)、Softisan™ 154 (得自Sasol)、Croduret™(得自Croda)、Fancol™(得自 Fanning Corp.)、Cutina™ HR (得自Cognis)、Simulsol™(得自CJ Petrow)、EmCon™ CO (得自Amisol Co.)、Lipvol™ CO、SES, 及HS-K (得自Lipo), 及Sterotex™ HM (得自Abitec Corp.)。其它合適的蔬菜油包括芝麻油、蓖麻油、玉米油, 及棉籽油, 且包括揭示在以下資料中之蔬菜油: R.C. Rowe and P.J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 第5版, 其全文在此併入本案以為參考資料。

在該等藥學成份定義中, 熟悉本項技藝者可瞭解特定配方成份可屬於文中之不僅一項分類。例如脂肪酸之糖酯亦可被視為脂肪酸酯。

如所知, 本發明藥學配方之部份組份可具有多功用。例如一特定組份可兼作為載劑及乳化劑/增溶劑使用。在某些此等情況下, 一特定組份之性質即使具有多功能性, 該功用亦可被視為單一性。

該活性藥劑之製法

可藉美國專利第6,794,403號中所述之方法(其全文在此併入本案以為參考資料)而製備ERB-041, 2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚。可藉各種合適方法之任一種製成ERB-041之單水合結晶型, 且其可由具獨特固態特徵而不同於ERB-041之無水結晶型。

在某些實施例中，製造該單水合結晶型之方法包括自含水之溶液沉澱該單水合結晶型。該溶液可進一步含有一或多種另外溶劑，諸如可以與水混溶之溶劑。在某些實施例中，該溶液含有醇，諸如甲醇、乙醇、正-丙醇或異丙醇。

- 5 在某些實施例中，該醇為乙醇。該溶液可含有以任何合適含量之醇或水。在某些實施例中，該醇對水之重量比為約1：1至約3：1、約1.5：1至約2.5：1或約2：1。可藉在水及視需要選用之溶劑中混合2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋唑-5-酚而製成該溶液。可選擇性地加熱及／或攪拌
- 10 該溶液以幫助溶解該化合物。可藉任何合適方法，其包括冷卻、添加抗溶劑至該溶液或改變該溶液之pH或其組合，而進行沉澱。在某些實施例中，該溶液係自約65°C至約95°C，約70°C至約90°C或約75°C至約80°C冷卻至約-20°C至約50°C、約0°C至約20°C、約0°C至約10°C或約0°C至約5°C。
- 15 在某些實施例中，該溶液係自約75°C至約80°C冷卻至約0°C至約5°C。在某些實施例中，係將該溫度維持於中間溫度下，費時一段時間，然後才達到最終冷卻溫度。在某些實施例中，該中間溫度為約40°C至約60°C、約45°C至約55°C，或約50°C。

- 20 在另外實施例中，可藉調整該溶液之pH而自含水之溶液沉澱該單水合結晶型。例如可以提高該溶液之pH，藉此誘發該單水合結晶型之沉澱。在某些實施例中，該pH係自約7(或較低)提高至約9或更高。可根據例行方法，諸如添加鹼，諸如氫氧化物(例如NaOH)，而調整pH。亦可藉添加抗

溶劑至其中已溶解2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并噁唑-5-酚之溶液內而沉澱該單水合結晶型。合適的抗溶劑包括水或其它該種類之液體。合適的溶劑包括醇類，諸如甲醇、乙醇、正-丙醇、異丙醇或彼等之混合物或其它水可混
5 溶溶劑。亦可藉在水或含水之溶劑(例如乙醇／水混合物)中漿化2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并噁唑-5-酚之無水化合物而製成該單水合物。

為了與該單水合結晶型比較起見，亦可藉各種方法而製備ERB-041之無水結晶型。在某些實施例中，該無水結晶
10 型係藉自無水溶液沉澱而製成。無水溶液可含有小於約1%、小於約0.5%、小於約0.2%、小於約0.1%、小於約0.05%或小於0.01%水。用於沉澱該無水結晶型之合適溶劑包括烴類，諸如戊烷、己烷、庚烷等；醚類，諸如二乙醚或四氫呋喃；芳香族化合物，諸如苯或甲苯等；氯化烴，諸如二
15 氯甲烷等，以及其它有機溶劑，諸如乙酸乙酯等，及彼等之混合物。在某些實施例中，該無水物係自含乙酸乙酯之溶劑沉澱。在某些實施例中，該溶劑進一步含有烴，諸如庚烷。在另外實施例中，該乙酸乙酯對烴之重量比為約3：1至約1：1、約1：1至約1：1或約1.5：1。

20 可藉各種熟知之沉澱法中之任一種而誘發該無水結晶型之沉澱。例如可藉冷卻該溶液或添加抗溶劑而誘發沉澱。在某些實施例中，該溶液係自約60°C至約90°C，約70°C至約85°C或約75°C至約80°C冷卻至約-20°C至約30°C、約0°C至約10°C或約0°C至約5°C。於該冷卻製程期間，可選擇

性將該溫度維持於中間溫度，諸如約40至約60°C (例如約45至約50°C)下，費時一段時間。抗溶劑方法可包括添加合適的抗溶劑，諸如烴類(例如戊烷、己烷、庚烷，其中2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚具低溶性)，至其中
5 已溶解2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之溶劑內。合適的溶劑包括可至少部份溶解2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之溶劑，諸如乙酸乙酯、二氯甲烷、四氫呋喃等。

可根據彼等之獨特固態特徵，藉，例如差示掃描式量
10 熱法(DSC)、X射線粉末繞射法(XRPP)，及其它固態方法而鑑定這兩種結晶型。可藉各種例行方法中之任一種，諸如熱重分析(TGA)、動態蒸氣吸著(DVS)、DSC及其它技術，而測定該等結晶型之其它特性(例如水或溶劑含量)。就DSC而言，已知所觀測之溫度係取決於溫度改變之速率以及試
15 樣製備技術與所使用特定儀器。因此，文中所報告之關於DSC熱譜圖之值可差別加或減約4°C而不同。就XRPD而言，該等尖峰之相對強度可根據該試樣製備技術、試樣安裝程序及所使用特定儀器而不同。而且，儀器變異及其它因素通常可影響該 α - θ 值。因此，繞射圖案之波峰分配可
20 差別加或減約0.2°。可區別該無水及單水合結晶型之物理性質及X射線資料摘述在表1及2中。

有關於該等結晶型之水含量的表2之資料表示根據TGA測定，該單水合結晶型之含水量該近理論含水量，6.23重量%(見，例如第3圖)。DSC可確認水在該單水合結晶型

中之存在，其表示約 100°C 下之脫水事件(其係自試樣至試樣而不同，見，例如第2圖)。反之，該無水結晶型基本上無水含量，其表示藉TGA測定，含水量小於 0.02% (第5圖)且在DSC中缺乏脫水吸熱線(第5圖)。

- 5 根據藉DSC及TGA分析而提供之不同特徵，該單水合結晶型具有含脫水吸熱線之差示掃描式量熱法線跡。在某些實施例中，該單水合結晶型具有含於約 95°C 至約 120°C 、約 98°C 至約 118°C 或約 95°C 至約 115°C 開始之脫水吸熱線之差示掃描式量熱法線跡。在某些實施例中，該單水合結晶型之特徵為具有進一步兼含脫水吸熱線及於約 250°C 開始之熔化吸熱線的DSC。在另外實施例中，該單水合結晶型具有實質上如第2圖所示之差示掃描式量熱法線跡。在某些實施例中，該單水合結晶型之熱重分析圖顯示自約 60°C 至約 150°C 之溫度下，約 5.0% 至約 7.0% 、約 5.5% 至約 6.5% 或約 5.9% 至約 6.4% 重量損失。在另外實施例中，該單水合結晶型具有實質上如第3圖所示之熱重分析圖。
- 10
- 15

表1

單水合結晶型		無水結晶型	
尖峰位置， $2\theta^\circ$	尖峰描述	尖峰位置， $2\theta^\circ$	尖峰描述
6.9	W	7.3	W
9.2	S	8.2	S
12.2	最強	10.3	S
13.9	W，具有一右肩	13.2	W
15.2	VS	14.6	最強
17.2	W	15.1	S
17.6	VW	16.3	S
18.6	M	18.3	M
19.5	M	19.7	W
19.7	M	20.7	VW
20.2	W	22.3	S，具有一左肩
20.9	M	23.4	S
21.8	M	24.8	S
22.4	W	25.9	M
23.1	W	26.7	S
24.3	S	28.0	M
24.6	VW	28.8	W
25.4	M	29.5	W, B
26.2	M	30.6	W, B
26.6	M	31.5	M, B
27.3	W	32.6	W
27.6	W	33.0	VW
28.0	M	34.0	M
29.6	W	34.9	W

30.7	M	35.8	W
31.0	W	36.4	W, sh
31.6	VW, B	37.3	M, B
32.4	VW, B	37.9	M, 具有一右肩
33.1	W	39.5	M
33.8	M	VS ：很高尖峰強度 S ：相當高尖峰強度 M ：中範圍尖峰強度 W ：相當弱尖峰強度 VW ：很弱尖峰強度 B ：相當寬的尖峰 sh ：以一肩尖峰顯示	
34.6	M		
35.9	M		
35.3	W		
35.8	W		
36.3	VW		
37.7	M, B		
38.0	M, B		
39.7	M, B		

表 2

	單水合結晶型	無水結晶型
TGA	6.1%水(6.23%理論水含量)	小於0.02%
DSC	脫水事件：約 $\sim 114^{\circ}\text{C}$ 開始(變化) 熔化開始 $\sim 250^{\circ}\text{C}$	熔化開始 $\sim 250^{\circ}\text{C}$
XRPD	$9.2, 12.2^{\circ} 2\theta$	$8.2, 10.3^{\circ} 2\theta$
DVS	0.1%增益(0-90%RH)	0.2%增益(0-90%RH)
水溶度 (微克/毫升)	2.34 (pH 7.11) 2.21 (pH 7.51)	10.0 (pH 7.29) 12.75 (pH 7.70)

- 該無水結晶型具有含於約 250°C 下開始之熔化吸熱線
- 5 及實質上無符合脫水事件之吸熱線的差示掃描式量熱法線跡。在某些實施例中，該無水結晶型具有實質上如第4圖所

示之差示掃描式量熱法線跡。在另外實施例中，該無水結晶型之熱重分析圖顯示自約60°C至約150°C之溫度下，小於約1%、小於約0.5%、小於約0.2%、小於約0.1%或小於約0.05%重量損失。在又另外實施例中，該無水結晶型可具有實質上如第5圖所示之熱重分析圖。

表2之DVS資料(見第6及第7圖)顯示兩種結晶型之低重量增益，其表示該單水合結晶型及無水型皆具大非吸濕性。反之，表2中所示之這兩種結晶型的水溶度明顯地不同，其中該單水合結晶型之水溶度明顯低於該無水結晶型。

這兩種結晶型(見，例如第1圖)具有不同的XRPD圖案，其可表示各結晶型之以獨特光譜特徵為主的特徵。因此，在某些實施例中，該單水合結晶型具有含於約9.2°及約12.2°處之波峰(以 2θ 表示)的X射線粉末繞射圖案。在某些實施例中，該單水合結晶型具有含於約9.2°、約12.2°，及約15.2°處之波峰(以 2θ 表示)的X射線粉末繞射圖案。在另外實施例中，該單水合結晶型具有含於9.2°、約12.2°、約15.2°，及約24.3°處之波峰(以 2θ 表示)的X射線粉末繞射圖案。在又另外實施例中，該單水合結晶型具有含於約9.2°、約12.2°、約15.2°、約24.3°、約25.4°，及約28.0°處之波峰(以 2θ 表示)的X射線粉末繞射圖案。在又另外實施例中，該單水合結晶型具有實質上如第1圖(上)所示之X射線粉末繞射圖案。

在某些實施例中，該無水結晶型具有含於約8.2°、約10.3°，及約14.6°處之波峰(以 2θ 表示)的X射線粉末繞射圖

案。在某些實施例中，該結晶型具有含於約 8.2° 、約 10.3° 、約 14.6° 、約 15.1° ，及約 16.3° 處之波峰(以 2θ 表示)的X射線粉末繞射圖案。在某些實施例中，該結晶型具有含於約 8.2° 、約 10.3° 、約 14.6° 、約 15.1° 、約 16.3° 、約 22.3° 、約 24.8° ，
5 及約 26.7° 處之波峰(以 2θ 表示)的X射線粉末繞射圖案。在另外實施例中，該結晶型具有實質上如第1圖(下)所示之X射線粉末繞射圖案。

該等藥學配方及組成物之投藥及製法

一般而言，本發明藥學配方中之該無水結晶型係以藥
10 學有效量存在。該用語“藥學上有效量”係指正由研究者、獸醫、醫生或其它臨床醫師尋找之可在組織、系統、動物、固體、病患或人類體內引起生物或治療反應的本發明化合物之含量。該所欲生物或治療反應可包括防止患者之病症(例如預防容易罹患該病症，但是尚未經歷或顯現該疾病之
15 病徵或症狀的患者之該病症)。該所欲生物或治療反應亦可包括抑制正經歷或顯現該病症之病徵或症狀之患者的該病症(亦即控制或延緩該病徵及／或症狀之進一步發展)。該所欲生物或治療反應亦可包括使正經歷或顯現該疾病之病徵或症狀之患者的病情好轉(亦即徹底改變該病徵或症狀)。

20 提供以預防或治療特定病症之藥學上有效量可根據欲治療之特定病症(群)、患者之身材、年齡及反應模式、病症之嚴重性、主治醫師之判斷等而不同。一般而言，每日口服之有效量可以是約0.01至1,000毫克／公斤，較佳約0.5至500毫克／公斤，且非經腸投藥之有效量可以是約0.1至100

毫克／公斤，較佳約0.5至50毫克／公斤。

一般而言，可藉任何合適方式(例如口服、非經腸投藥、靜脈內投藥、皮內投藥、經皮投藥或局部投藥)以液體或固體形式投予該等藥學配方及其組成物。非經腸投藥包
5 括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌內注射或注入；或顱內，例如鞘內或腦室內，投藥。非經腸投藥可以呈單一大量劑量之形式或可以，例如藉連續灌流泵。較佳投藥方式為口服。

本發明液體藥學配方之無菌溶液或懸浮液適於肌內、
10 腹膜內或皮下注射。亦可靜脈內投予無菌溶液。適於口服之藥學配方可以呈液體、半固體或固體組成物形式。

本發明該等液體或半固體藥學配方可以以習知塞劑之形式進行直腸或陰道投予。就藉鼻內或支氣管內吸入或灌氣而投藥而言，可以將本發明該等化合物調製成水性或部
15 份水性溶液，其接著可以以氣溶膠之形式被利用。本發明該等液體或半固體配方及其組成物亦可藉使用可遞送該藥劑以經由皮膚被血流全身性吸收之經皮貼劑而經皮投藥。

本發明該等藥學配方可包含任何習用之口服形式，其包括錠劑、膠囊、頰形式、口含錠、含片及口服液、懸浮
20 液等。含本發明藥學配方之膠囊或錠劑亦可以併用其它活性化合物或惰性填料及／或稀釋劑之混合物。文中使用之口服藥學配方可利用標準遲緩或按時釋藥之配方或長效膠囊。

本發明配方可使用之膜塗料在本項技藝中係已知且通

常由聚合物(經常為纖維質型之聚合物)、著色劑及增塑劑。膜塗料配方可包括另外成份，諸如潤濕劑、糖、香料、油及潤滑劑以使該膜塗層具有特定特徵。文中該等組成物或配方亦可組合並加工成為固體，然後以膠囊形式(諸如明膠5 膠囊)放置。

文中該等藥學配方亦可含有抗氧化劑或抗氧化劑群之混合物，諸如抗壞血酸。可使用之其它抗氧化劑包括抗壞血酸鈉及棕櫚酸抗壞血酸酯，其可選擇性地與一數量之抗壞血酸併用。該抗氧化劑(群)之實例含量範圍為自約0.05至10 約15重量%、自約0.5至約15重量%或自約0.5至約5重量%。在某些實施例中，該等藥學配方實質上不含抗氧化劑。

適於與本發明藥學配方一起使用之另外許多不同賦形劑、劑型、分散劑等在本項技藝中係已知且描述在，例如 Remington's Pharmaceutical Sciences，第17版 (Mack 15 Publishing Company, Easton, Pa., 1985)中，其全文在此併入本案以為參考資料。

為了更有效地瞭解文中所揭示之本發明，所以下文提供實例。應該瞭解這些實例僅為闡明用而無論如何不應被推斷對本發明之限制。

20 實例

如文中使用，該名詞“ C_{max} ”係指服藥後，患者之血漿中該活性藥劑之最高濃度。如文中使用，該名詞“ t_{max} ”係指服藥後，患者之血漿中該活性藥劑達到其最高濃度所需之時間。如文中使用，該名詞“ $t_{1/2}$ ”係指血漿半生期或患者之血漿

中該活性藥劑之濃度降低至 $C_{\max}$ 之一半所需的時間。

如文中使用，該名詞“AUC”係指以時間曲線為變數，該血漿藥物濃度下之面積。如文中使用，該名詞“AUC_t”係指高至時間點“t”之血漿藥物濃度曲線下之面積。如文中使用，該名詞“AUC_{0→∞}”係指高至無限時間之所有曲線下之面積。

實例1

該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之無水結晶型的製法

10 於75-80°C下使固體2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚(170克，0.627莫耳)溶解在乙酸乙酯(3946克，23體積)中。於75-80°C下以木炭(17克)處理所形成溶液。然後於常壓下將濾液濃縮至7體積，並添加庚烷(793克，6體積)至該漿體內，同時維持於75-80°C下，然後冷卻至45-50
15 °C，維持0.5小時，接著冷卻至0-5°C，並維持1小時。過濾該固體，於55-65°C在5-10毫米Hg之壓力下乾燥以得到87%回收率及99.4%純度。

實例2

該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之單水合
20 結晶型的製法

將274克2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚1375毫升已預過濾之乙醇加入具有攪拌器、冷凝器，及溫度探針之3升多頸燒瓶內。10分鐘後，將該混合物加熱至75-80°C以形成溶液。於75-80°C下，以0.5小時添加水(688

毫升)至該溶液內。然後以0.5小時使該溶液冷卻至50℃，接著維持於50℃，費時0.5小時(於約74℃下開始出現晶體)。然後以0.5小時使所形成懸浮液冷卻至0-5℃並維持於0-5℃下，費時一小時。藉過濾而收集固體並以2×300毫升經預冷至0-5℃之乙醇：水(2:1 v/v)清洗濾餅。於32-38℃在20-25毫米Hg之壓力下乾燥該經清洗之濾餅，費時20小時以得到281.8克(96.11%產率)最終單水合結晶型產物。水含量(KF)：6.5%；TGA：6.35%水；DSC及XRPD與單水合結晶型一致。

10 實例3

使無水結晶型轉化成單水合結晶型之方法

pH方法

添加無水2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋唑-5-酚(71毫克)至2毫升水中並以1N NaOH將該混合物之pH調整至pH 10，於此時該溶液呈清澈狀。2小時後，該溶液變成淺黃色及混濁狀。使該溶液經離心處理，並傾析上澄清液且風乾沉澱物，然後真空乾燥。該產物之XRPD及TGA與該單水合結晶型一致。

溶劑／抗溶劑方法

20 使無水2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋唑-5-酚(約100毫克)溶解在3毫升乙醇中，其後緩慢添加4毫升水，直到該溶液變得混濁為止。使該溶液經離心處理，傾析上澄清液，並風乾沉澱物，然後真空乾燥。該產物之XRPD及TGA與該單水合結晶型一致。

水性懸浮液方法

- 使無水2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚(84毫克)懸浮在4.2毫升水中並於室溫下攪拌40小時。使該溶液經離心處理，傾析上澄清液，並風乾沉澱物，然後真空乾燥。XRPD及TGA與無水及單水合結晶型(藉TGA測知，其具2.4%含水量)之混合物一致。

實例4

無水及單水合結晶型之安定性研究

短期

- 10 XRPD研究顯示於70°C下，該單水合結晶型具一小時安定性，但是於90°C下，經半小時後部份脫水，且於90°C下經一小時後完全脫水。

中期

- 於室溫、56°C，及70°C下貯存單水合結晶型之試樣，
15 費時一週。於室溫下，維持濕度於0%RH下。就更高溫度而言，並未控制濕度。

- 藉XRPD及TGA而分析該等試樣。於室溫及56°C下貯存之此等試樣顯示一週後並沒有明顯的脫水現象。於70°C下該試樣顯示一天後並無明顯脫水，但經4天後，該試樣局部
20 脫水。經7天後，於70°C下該試樣大部份脫水。

長期

於40°C / 75%RH下貯存單水合及無水結晶型之非微米尺寸化試樣，費時3個月。亦在未控制濕度下，於40°C下貯存該單水合結晶型。於3個月期間，在兩週、一個月、2個

月，及3個月後檢查該等試樣。XRPD及TGA顯示該單水合結晶型及無水物在3個月後皆未轉換，且HPLC顯示於試驗條件下該等試樣具化學安定性。

在個別研究中，XRPD顯示於25°C / 60%RH下貯存3個月後，無水結晶型之微米尺寸化試樣並未轉換成單水合結晶型；然而，於40°C / 75%RH下貯存一個月後，微米尺寸化試樣可局部轉換成該單水合結晶型。反之，於同樣條件(40°C / 75%RH)下所貯存之無水結晶型非微米尺寸化試樣並未顯示任何明顯轉換。

10 實例5

這兩種結晶型之X射線粉末繞射資料之獲得

使用具有下述參數之X射線粉末繞射儀(Scintag Inc., Cupertino, CA)獲得X射線資料(例如見第1圖及表1)：電壓45kV，電流40.0mA，功率1.80kW，掃描範圍(2θ)3至40°，
15 掃描步驟大小0.02°，總掃描時間22.6分鐘。

實例6

這兩種結晶型之差示掃描式量熱法資料之獲得

於下述參數下使用DSC(Perkin Elmer, Norwalk, CT)收集差示掃描式量熱法資料(見第2及第3圖)：20毫米／分鐘滌洗氣(N₂)；掃描範圍25至300°C，掃描速率10°C／分鐘。
20

實例7

這兩種結晶型之熱重分析資料之獲得

於下述參數下使用TGA儀器(Perkin Elmer, Norwalk, CT)收集熱重分析資料(見第4及第5圖)：20毫米／分鐘滌洗

氣(N₂)；掃描範圍25至300℃，掃描速率10℃／分鐘。

實例8

這兩種結晶型之動態蒸氣吸著資料之獲得

5 使用動態蒸氣吸著法(Allentown, PA)以測定本發明無水物及單水合結晶型之吸濕性(見第6及第7圖)。各於0%、30%、52.5%、75%及90%RH，兩次全循環下，該等步驟條件為3小時。

實例9

2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之調製

10 使用表3所示之活性成份(%)，藉下述程序而製成該配方。

1. 獨立稱出各該活性成份之重量。
2. 將該聚乙二醇放在混合器碗內並開始混合。
3. 添加聚氧化乙烯20山梨糖醇酐單油酸酯(Tween 80)
- 15 及聚乙烯吡咯啉酮(帕吡酮K25)至該混合器碗內並混合。
4. 添加2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型至步驟3之混合物中並混合至溶解。

表3

成份	%WT/WT
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型	7.5
聚乙二醇400	81.5
聚氧化乙烯20山梨糖醇酐單油酸酯(Tween 80)	1.0
聚乙烯吡咯啉酮(帕吡酮 K 25)	10

實例10

含2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚液體配方之軟凝膠膠囊

然後將實例9之液體配方倒入軟明膠膠囊內並密封，藉此使各膠囊含有75毫克2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚。

實例11

2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之半固體配方使用表4所示之活性成份(%)，藉以下程序而製成該半

固體配方。

1. 獨立稱出各該活性成份之重量。
2. 將Gelucire 44/14放入混合器碗內並開始混合。
3. 添加聚氧化乙基20山梨糖醇酐單油酸酯(Tween 80)及聚乙基吡咯啉酮(帕吡酮K25)至步驟2之混合物內並混合。
4. 添加該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之單水合結晶型至步驟3之混合物內並混合至懸浮。

表 4

成份	%WT/WT
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之單水合結晶型	15
Gelucire 44/14	75
聚氧化乙基20山梨糖醇酐單油酸酯(Tween 80)	5
聚乙基吡咯啉酮(帕吡酮 K 25)	5

實例12

含2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之半固體配方的硬凝膠膠囊

- 5 趁仍溫熱時，將實例11之半固體配方倒入硬明膠膠囊中，藉此使各膠囊含有75毫克2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚。連續混合該半固體配方，然後將該半固體配方倒入膠囊內以在該配方內維持均勻的藥物分散。倒入後，使該等膠囊冷卻至室溫以形成半固體物料。

實例13

- 10 2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之半固體配方

使用表5所示之活性成份(%)，藉以下程序而製成該半固體配方。

1. 獨立稱出各該活性成份之重量。
2. 將 Gelucire 44/14 放入混合器碗內，然後加熱至
15 50-80°C 以熔化該 Gelucire 44/14。
3. 添加 Labrasol、聚氧化乙烯20山梨糖醇酐單油酸酯 (Tween 80) 及聚乙基吡咯啉酮(帕吡酮K25)至步驟2之混合物內並混合。
4. 添加該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃
20 -5-酚之單水合結晶型至步驟3之混合物內並混合至懸浮。

表 5

成份	%WT/WT
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之單水合結晶型	15
Gelucire 44/14	40
Labrasol	35
聚氧化乙烯20山梨糖醇酐單油酸酯(Tween 80)	5
聚乙基吡咯啉酮(帕吡酮 K 25)	5

實例 14

含2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之半固體

5 配方的硬凝膠膠囊

使用實例 13 之半固體配方藉實例 12 之方法而製成該硬凝膠膠囊。

實例 15

2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之單固體配方

10 使用表 6 所示之活性成份(%), 藉實例 13 之程序而製成該半固體配方。

表 6

成份	%WT/WT
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之單水合結晶型	15
Gelucire 44/14	15
Labrasol	60
聚氧化乙烯20山梨糖醇酐單油酸酯(Tween 80)	5
聚乙基吡咯啉酮(帕吡酮 K 25)	5

實例16

含2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之半固體配方的硬凝膠膠囊

使用實例15之半固體配方，藉實例12之方法而製成該

5 硬凝膠膠囊。

實例17

2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之半固體配方

使用表7所示之活性成份(%)藉以下程序而製成該半固體配方。

- 10 1. 獨立稱出各該活性成份之重量。
2. 將 Gelucire 44/14 放入混合器碗內，然後加熱至 50-80°C 以熔化 Gelucire 44/14。
3. 添加 Labrasol 及聚氧化乙烯20山梨糖醇酐單油酸酯 (Tween 80) 至步驟2之混合物內並混合。
- 15 4. 添加該 2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之單水合結晶型至步驟3之混合物內並混合至懸浮。

表7

成份	%WT/WT
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之單水合結晶型	15
Gelucire 44/14	40
Labrasol	40
聚氧化乙烯20山梨糖醇酐單油酸酯(Tween 80)	5

實例18

含2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之半固體配方的硬凝膠膠囊

使用實例17之半固體配方，藉實例12之方法而製成該

5 硬凝膠膠囊。

實例19

2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之半固體配方

使用表8所示之活性成份(%), 藉以下程序而製成該半固體配方。

- 10 1. 獨立稱出各該成份之重量。
2. 將 Gelucire 44/14放入混合器碗內，然後加熱至 50-80°C 以熔化 Gelucire 44/14。
3. 添加 Labrasol及聚乙炔吡咯啉酮(帕吡酮K25)至步驟2之混合物內並混合。
- 15 4. 添加該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型至步驟3之混合物內並混合至懸浮。

表 8

成份	%WT/WT
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型	15
Gelucire 44/14	40
Labrasol	40
聚乙炔吡咯啉酮(帕吡酮 K 25)	5

實例20

含2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之半固體配方的硬凝膠膠囊

5 使用實例19之半固體配方，藉實例12之方法而製成該硬凝膠膠囊。

實例21

2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之半固體配方

使用表9所示之活性成份(%)，藉實例17之程序而製成該半固體配方。

10

表9

成份	%WT/WT
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型	16.67
Gelucire 44/14	38.33
Labrasol	40
聚氧化乙烯20山梨糖醇酐單油酸酯(Tween 80)	5

實例22

含2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之半固體配方的硬凝膠膠囊

15 使用實例21之半固體配方，藉實例12之方法而製成該硬凝膠膠囊。

實例23

2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之半固體配方

20 使用表10所示之活性成份(%)，藉實例17之程序而製成該半固體配方。

表 10

成份	%WT/WT
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型	16.67
Gelucire 44/14	18.33
Labrasol	60
聚氧化乙烯20山梨糖醇酐單油酸酯(Tween 80)	5

實例 24

含 2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之半固體
5 配方的硬凝膠膠囊

使用實例 23 之半固體配方，藉實例 12 之方法而製成該
硬凝膠膠囊。

實例 25

2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之半固體配方
10 使用表 11 所示之活性成份(%），藉以下程序而製成該半
固體配方。

1. 獨立稱出各該活性成份之重量。
2. 將 Gelucire 44/14 放入混合器碗內，然後加熱至
50-80°C 以溶化 Gelucire 44/14。
- 15 3. 添加聚氧化乙烯 20 山梨糖醇酐單油酸酯(Tween 80)
至步驟 2 之混合物內並混合。
4. 添加該 2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑
-5-酚之單水合結晶型至步驟 3 之混合物內並混合至懸浮。

表 11

成份	%WT/WT
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型	16.67
Gelucire 44/14	78.33
聚氧化乙烯20山梨糖醇酐單油酸酯(Tween 80)	5

實例 26

含2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋唑-5-酚之半固體配方的硬凝膠膠囊

- 5 使用實例25之半固體配方，藉實例12之方法而製成該硬凝膠膠囊。

實例 27

2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋唑-5-酚之半固體配方

使用表12所示之活性成份(%), 藉實例17之程序而製成

- 10 該半固體配方。

表 12

成份	%WT/WT
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型	16.67
Gelucire 44/14	70
Labrasol	8.33
聚氧化乙烯20山梨糖醇酐單油酸酯(Tween 80)	5

實例 28

含2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋唑-5-酚之半固體

- 15 配方的硬凝膠膠囊

使用實例27之半固體配方，藉實例12之方法而製成該硬凝膠膠囊。

實例A1

藉濕式造粒法製備含75毫克2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基

5 -1,3-苯并呋唑-5-酚之顆粒及錠劑的方法

使用表15所示重量／重量百分比(%wt/wt)之成份，藉以下程序之步驟1至7而製成該藥學配方。該等錠劑係藉以下程序之步驟8至10而製成。各錠劑含有表15所示之單位劑量。

10 1. 在純水內製備聚乙炔吡咯啉酮(帕吡酮K25)及月桂基硫酸鈉之水性溶液。

2. 使該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型與一部份甘露醇(Pearlitol 200SD)混合，通過合適篩網並放在高剪力混合器碗內。

15 3. 使該甘露醇之剩餘部份、微晶狀纖維素(Avicel pH 113)，及交聯之羧甲基纖維素鈉通過合適篩網進入該混合器碗內並混合。

4. 使用步驟1之溶液粒化得自步驟3之摻合物。

5. 乾燥步驟4之顆粒並使其通過合適篩網。

20 6. 使硬脂酸鎂通過合適篩網。

7. 使該硬脂酸鎂與等份之步驟5的摻合物預混，然後添加該預混物至步驟5之剩餘部份中並在摻合機內混合。

8. 使用壓片機將得自步驟7之最終摻合物壓製成錠劑。

9. 製備Opaglos 2之7.5%固體溶液。

10. 施加足量之塗料溶液至該等錠劑以使乾錠劑重量增加3.0%wt/wt。

表 15

成份	%WT/WT	單位劑量 (毫克／錠劑)
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型	25.0	75.0
甘露醇(Pearlitol 200 SD) ^a	51.5	154.5
微晶狀纖維素(Avicel pH 113)	15.0	45.0
交聯之羧甲基纖維素鈉	4.0	12.0
聚乙烯吡咯啉酮(帕吡酮K25)	2.0	6.0
月桂基硫酸鈉	2.0	6.0
硬脂酸鎂	0.5	1.5
純水 ^b	---	---
總數	100.0%	300.0
膜塗層 Opaglos 2，綠 97 W 11753	3.0	9.0

- 5 a.若分析值非100.0%，則調整甘露醇之添加量。
b.用於本方法中，但並未出現在最終錠劑產物中。

實例 A2

藉濕式造粒法而製成之含25毫克2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚的配方及錠劑

使用表16所示之重量／重量百分比(%wt/wt)的成份，藉實例A1程序之步驟1至7而製成該藥學配方。該等錠劑係藉實例A1程序之步驟8至10而製成。各錠劑含有表16所示之單位劑量。

表 16

成份	%WT/WT	單位劑量 (毫克／錠劑)
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之 單水合結晶型	25.0	25.0
甘露醇(Pearlitol 200 SD) ^a	51.5	51.5
微晶狀纖維素(Avicel pH 113)	15.0	15.0
交聯之羧甲基纖維素鈉	4.0	4.0
聚乙烯吡咯啉酮(帕吡酮K25)	2.0	2.0
月桂基硫酸鈉	2.0	2.0
硬脂酸鎂	0.5	0.5
純水 ^b	---	---
總數	100.0%	100.0
膜塗層 Opaglos 2，綠 97 W 11753	3.0	3.0

a.若分析值非100.0%，則調整甘露醇之添加量。

b.用於本方法中，但並未出現在最終錠劑產物中。

5 實例A3

藉濕式造粒法所製成之含5毫克2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚的配方及錠劑

使用表17所示之重量／重量百分比(%wt/wt)的成份，藉實例A1程序之步驟1至7而製成該藥學配方。該等錠劑係藉實例A1程序之步驟8至10而製成。各錠劑含有表17所示之單位劑量。

表 17

成份	%WT/WT	單位劑量 (毫克／錠劑)
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之 單水合結晶型	5.0	5.0
甘露醇(Pearlitol 200 SD) ^a	71.5	71.5
微晶狀纖維素(Avicel pH 113)	15.0	15.0
交聯之羧甲基纖維素鈉	4.0	4.0
聚乙烯吡咯啉酮(帕吡酮K25)	2.0	2.0
月桂基硫酸鈉	2.0	2.0
硬脂酸鎂	0.5	0.5
純水 ^b	---	---
總數	100.0%	300.0
膜塗層 Opaglos 2，綠 97 W 11753	3.0	3.0

a.若分析值非100.0%，則調整甘露醇之添加量。

b.用於本方法中，但並未出現在最終錠劑產物中。

5 實例 A4

藉濕式造粒法所製成之含150毫克2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚的配方及錠劑

- 使用表18所示之重量／重量百分比(%wt/wt)的成份，藉實例A1程序之步驟1至7而製成該藥學配方。該等錠劑係
- 10 藉實例A1程序之步驟8至10而製成。各錠劑含有表18所示之單位劑量。

表 18

成份	%WT/WT	單位劑量 (毫克／錠劑)
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之 單水合結晶型	25.0	150.0
甘露醇(Pearlitol 200 SD) ^a	51.5	309.0
微晶狀纖維素(Avicel pH 113)	15.0	90.0
交聯之羧甲基纖維素鈉	4.0	24.0
聚乙烯吡咯啉酮(帕吡酮K25)	2.0	12.0
月桂基硫酸鈉	2.0	12.0
硬脂酸鎂	0.5	3.0
純水 ^b	---	---
總數	100.0%	600.0
膜塗層 Opaglos 2，綠 97 W 11753	3.0	18.0

a.若分析值非100.0%，則調整甘露醇之添加量。

b.用於本方法中，但並未出現在最終錠劑產物中。

5 實例 A5

含75毫克2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之
錠劑

除了以Opadry AMB(黃)取代Opaglos 2(綠)不同外，藉
實例A1之方法而製成該實例之藥學配方及錠劑。

10 實例 A6

含5毫克2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之
錠劑

除了以Opadry AMB(黃)取代Opaglos 2(綠)不同外，使
用實例A2之成份含量，藉實例A1之方法而製成該實例之藥

學配方及錠劑。

實例A7

含25毫克2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之錠劑

- 5 除了以Opadry AMB(黃)取代Opaglos 2(綠)不同外，使用實例A3之成份含量，藉實例A1之方法而製成該實例之藥學配方及錠劑。

實例A8

含150毫克2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之錠劑

10

除了以Opadry AMB(黃)取代Opaglos 2(綠)不同外，使用實例A4之成份含量，藉實例A1之方法而製成該實例之藥學配方及錠劑。

實例A9

- 15 藉濕式造粒法所製成之含25重量%2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚的配方及錠劑

使用表19所示之重量／重量百分比(%wt/wt)的成份，藉實例A1程序之步驟1至7而製成該藥學配方。該等錠劑係藉實例A1程序之步驟8至10而製成。

20

表 19

成份	%WT/WT
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型	25.0
甘露醇(Pearlitol 200 SD) ^a	48.5
微晶狀纖維素(Avicel pH 113)	15.0
聚乙烯吡咯啉酮(帕吡酮K25)	2.0
交聯之羧甲基纖維素鈉	4.0
月桂基硫酸鈉	5.0
硬脂酸鎂	0.5
純水 ^b	---
總數	100.0%

a.若分析值非100.0%，則調整甘露醇之添加量。

b.用於本方法中，但是並未出現在最終錠劑產物中。

5 實例A10

藉濕式造粒法所製成之含25重量%2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚的配方及錠劑

使用表20所示之重量／重量百分比(%wt/wt)的成份，

藉實例A1程序之步驟1至7而製成該藥學配方。該等錠劑係

10 藉實例A1程序之步驟8至10而製成。

表 20

成份	%WT/WT
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型	25.0
甘露醇(Pearlitol 200 SD) ^a	51.5
微晶狀纖維素(Avicel pH 113)	15.0
聚乙烯吡咯啉酮(帕吡酮K25)	2.0
交聯之羧甲基纖維素鈉	4.0
月桂基硫酸鈉	2.0
硬脂酸鎂	0.5
純水 ^b	---
總數	100.0%

a.若分析值非100.0%，則調整甘露醇之添加量。

b.用於本方法中，但是並未出現在最終錠劑產物中。

5 實例A11

藉濕式造粒法所製成之含25重量%2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚的配方及錠劑

使用表21所示之重量／重量百分比(%wt/wt)的成份，

藉實例A1程序之步驟1至7而製成該藥學配方。該等錠劑係

10 藉實例A1程序之步驟8至10而製成。

表 21

成份	%WT/WT
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型	25.0
甘露醇(Pearlitol 200 SD) ^a	48.5
微晶狀纖維素(Avicel pH 113)	53.5
聚乙烯吡咯啉酮(帕吡酮K25)	15.0
交聯之羧甲基纖維素鈉	2.0
月桂基硫酸鈉	4.0
硬脂酸鎂	0.0
純水 ^b	---
總數	100.0%

a. 若分析值非100.0%，則調整甘露醇之添加量。

b. 用於本方法中，但是並未出現在最終錠劑產物中。

5 實例A12

藉直接摻合法所製成之含25毫克2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚的錠劑

使用表22所示之重量／重量百分比含量(%wt/wt)，藉以下程序而製成該實例之藥學配方。

- 10 1. 添加無水乳糖、微晶狀纖維素(Avicel pH 112)、交聯之羧甲基纖維素鈉、月桂基硫酸鈉、二氧化矽(Syloid 244)，及2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型至摻合機內並摻合5至10分鐘。
2. 添加硬脂酸鎂至步驟1之混合物內並再摻合2分鐘。
- 15 3. 然後使用壓片機將步驟2之摻合物壓製成錠劑。

表 22

成份	%WT/WT
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型	25.0
無水乳糖	49.5
微晶狀纖維素(Avicel pH 112)	15.0
交聯之羧甲基纖維素鈉	4.0
月桂基硫酸鈉	5.0
二氧化矽(Syloid 244)	1.0
硬脂酸鎂	0.5
總數	100.0%

實例 A13

藉直接摻合法所製成之含25重量%2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙
5 烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚的錠劑

使用表23所示之重量／重量百分比(%wt/wt)，藉以下
程序而製成該實例之藥學配方。

1. 添加無水乳糖、微晶狀纖維素(Avicel pH 112)、交
聯之羧甲基纖維素鈉、月桂基硫酸鈉、二氧化矽(Syloid
10 244)、碳酸鈉，及2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋
唑-5-酚之單水合結晶型至摻合機內並摻合5至10分鐘。
2. 添加硬脂酸鎂至步驟1之混合物內並再摻合2分鐘。
3. 然後使用壓片機將步驟2之摻合物壓製成錠劑。

表 23

成份	%WT/WT
2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型	25.0
無水乳糖 ^a	47.5
微晶狀纖維素(Avicel pH 112)	14.4
交聯之羧甲基纖維素鈉	3.84
月桂基硫酸鈉	4.8
碳酸鈉	4.0
二氧化矽(Syloid 244)	0.96
硬脂酸鎂	0.5
總數	100.0%

實例 A14-A31

藉濕式造粒法製備含 25 重量 % 2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基

5 -1,3-苯并呋唑-5-酚之顆粒及錠劑

使用如表 24 所示之重量／重量百分比的月桂基硫酸鈉 (SLS)、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、交聯之羧甲基纖維素鈉(Cros. Na)，及微晶狀纖維素(Avicel PH 113)，藉以下程序而製備 300.0 克批量大小的實例 A14-A31 之顆粒及錠劑。在各該實

10 例 A14-A31 中之 2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型的百分比為 25.0%wt/wt。在該等顆粒及錠劑中之硬脂酸鎂百分比為 0.5%。各實例之甘露醇百分比可不同且係藉自 100% 減去該批量中之 SLS、PVP、交聯之羧甲基纖維素鈉、微晶狀纖維素及硬脂酸鎂的百分比而

15 計算。各成份之重量值係藉該重量／重量百分比乘以總

300.0克分批大小而計算。

1. 獨立稱出300克批量中之甘露醇(Pearlitol 200 SD)、微晶狀纖維素(Avicel PH 113)、月桂基硫酸鈉、交聯之羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮(帕吡酮K25)、硬脂酸
5 鎂，及2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚的重量。

2. 藉先後將該月桂基硫酸鈉及聚乙烯吡咯啉酮溶解在純水中而製成月桂基硫酸鈉及聚乙烯吡咯啉酮(帕吡酮K25)之10%溶液。

10 3. 使73克甘露醇(Pearlitol 200 SD)通過#16網目篩，直接進入Diosna造粒機內。

4. 使2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚與36克甘露醇進行袋式摻合。

15 5. 使步驟4之混合物通過#16網目篩，直接進入該造粒機內。

6. 使殘餘之甘露醇通過#16網目篩，進入Gral造粒機內。

7. 使微晶狀纖維素(Avicel PH 113)通過#16網目篩，直接進入該造粒機內。

20 8. 使交聯之羧甲基纖維素鈉通過#16網目篩，直接進入該造粒機內。

9. 在犁設定於低速下，乾摻合該等物質，費時2分鐘。

10. 使用該犁設定於低速之泵以3分鐘使用步驟2之溶液粒化該摻合物並切碎。

11. 使用以下公式計算粒化所需之水份百分比：

$$\text{水}\% = \frac{\text{水(克)} \times 100}{\text{水(克)} + \text{步驟1之成份的重量(克)}}$$

12. 粒化完成後，再於該犁設定於低速及該切碎機啟動下混合顆粒30秒。

5 13. 於如下表所示之入口管溫度的溫度下使該顆粒經流體床乾燥，直到於100℃下使用Computrac水份分析儀分析，一試樣之LOD小於1-2%為止。

14. 使用Comil磨碎步驟13之乾顆粒。

15 15. 將步驟14之物質移入PK摻合機內並在無增強器桿
10 活化作用下，摻合5分鐘。

16. 根據步驟15中所得之產率，計算最後摻合物所需之硬脂酸鎂數量(就3公斤批量而言，理論量為1.5克硬脂酸鎂)。

15 17. 使硬脂酸鎂通過#20網目篩並與約等量之步驟14
15 摻合物預混。

18. 將該預混物移至步驟15之PK摻合機內，並在無增強器桿活化作用下摻合2分鐘。

19. 有避免光及水份下，使用乾燥劑利用冷凍貯存步驟18之摻合物，直到進行壓製為止。

20 20. 稱出錠劑壓製之步驟20最終摻合物的所需量之重量。

21. 為了製造該所欲錠劑，使用配備若必要可調整該壓機至以下規格之0.225"×0.6"改質囊片模具的旋轉壓機壓製

步驟20之摻合物。

錠劑特徵

錠劑重量：標的300毫克 $\pm$ 3.75%(288.75至311.25毫克)

錠劑硬度：標的10Kp(範圍7至13Kp)

5

表 24^{a-c}

實例	% SLS	% PVP	% Cros.Na	% Avicel PH 113	乾燥溫度 (°C)
A14	1	1	2	25	60
A15	3	1	2	5	60
A16	3	3	2	5	80
A17	2	2	4	15	70
A18	1	3	2	25	80
A19	3	1	2	25	80
A20	1	3	6	25	60
A21	1	3	6	5	80
A22	3	3	6	25	80
A23	1	1	6	5	60
A24	3	1	6	25	60
A25	2	2	4	15	70
A26	3	3	6	5	60
A27	3	3	2	25	60
A28	3	1	6	5	80
A29	1	3	2	5	60
A30	1	1	2	5	80
A31	1	1	6	25	80

a. 就各實例而言：25.0%wt/wt之2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并噁唑-5-酚的單水合結晶型；0.5%wt/wt之硬脂酸鎂；及調整各實例中之甘露醇(Pearlitol 200 SD)使總數達100%wt/wt。

本申請案係主張2006年3月6日申請之美國臨時專利申請案系號第60/779,892號(其全文在此併入本案以為參考資料)之權利。

除了文中所述者外，本發明之各種修飾，熟悉本項技藝者自前述說明文可知。此等修飾亦計劃涵蓋在附加申請專利之範圍內。本申請案所列舉的各參考資料，其包括專利、已公告之公開案及期刊論文，之全文在此併入本案以為參考資料。

【圖式簡單說明】

10 第1圖係描述該活性藥劑2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型(上)及無水結晶型(下)的X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

第2圖係描述該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型的差示掃描式量熱法(DSC)熱譜
15 圖。

第3圖係描述該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型的熱重分析(TGA)。

第4圖係描述該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之無水結晶型的差示掃描式量熱法(DSC)熱譜
20 圖。

第5圖係描述該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之無水結晶型的熱重分析(TGA)

第6圖係描述該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型的動態蒸氣吸著(DVS)等溫線。

其直軸代表質量(%)(乾燥)之變化。

第7圖係描述該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并
呋唑-5-酚之無水結晶型的動態蒸氣吸著(DVS)等溫線。

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

本發明係有關於雌激素受體調節劑之單水合結晶型的藥學配方及其藥學組成物與製法。

六、英文發明摘要：

The present invention is directed to pharmaceutical formulations of a monohydrate crystal form of an estrogen receptor modulator, and pharmaceutical compositions and preparative processes thereof.

十、申請專利範圍：

1. 一種液體或半固體藥學配方，其包括：

(a) 第一載劑組份，其含量為該藥學配方之自約10至約99.99重量%；

5 (b) 視需要選用之第二載劑組份，其含量為該藥學配方之至高約70重量%；

(c) 視需要選用之乳化／增溶組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量%；

10 (d) 視需要選用之抗結晶／增溶組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量%；及

(e) 活性藥劑，其含量為該藥學配方之自約0.01至約80%，其中該活性藥劑包含該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型。

2. 一種液體或半固體藥學配方，其包括：

15 (a) 第一載劑組份，其含量為該藥學配方之自約10至約99.99重量%；

(b) 視需要選用之第二載劑組份，其含量為該藥學配方之至高約70重量%；

20 (c) 乳化劑／增溶劑組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量%；

(d) 視需要選用之抗結晶／增溶組份，其含量為該藥學配方之自約0.01至約30重量%；及

(e) 活性藥劑，其含量為該藥學配方之自約0.01至約80%，其中該活性藥劑包含該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙

烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型。

3. 如申請專利範圍第2項之液體或半固體藥學配方，其中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約30至約90重量%；

5 (b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約50重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約20重量%；

10 (d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約20重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約50重量%。

4. 如申請專利範圍第2項之液體或半固體藥學配方，其中：

15 (a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約50至約90重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約30重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%；

20 (d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約20重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約50重量%。

5. 如申請專利範圍第2項之液體或半固體藥學配方，其中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約50至約70重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約30重量%；

5 (c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約15重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至
10 約40重量%。

6. 如申請專利範圍第2項之液體或半固體藥學配方，其中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約30至約50重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之自約30至約50重量%；
15

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約15重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至
20 約40重量%。

7. 如申請專利範圍第2項之液體或半固體藥學配方，其中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約65至約85重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之至高約30重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%；

5 (d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約15重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約40重量%。

8. 如申請專利範圍第2項之液體或半固體藥學配方，其中：

10 (a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約65至約85重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之自約5至約15重量%；

15 (c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約15重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約40重量%。

20 9. 如申請專利範圍第2項之液體或半固體藥學配方，其中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約75至約85重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之自約5至約15重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約2至約7重量%；

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約2至約7重量%；及

5 (e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%。

10. 如申請專利範圍第2項之液體或半固體藥學配方，其中：

(a) 該第一載劑組份之含量為該藥學配方之自約65至約75重量%；

10 (b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份的含量為該藥學配方之自約5至約15重量%；

(c) 該乳化劑／增溶劑組份之含量為該藥學配方之自約2至約7重量%；

15 (d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份的含量為該藥學配方之自約2至約7重量%；及

(e) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%。

20 11. 如申請專利範圍第2至10項中任一項之藥學配方，其中該第一載劑組份包括以下之一或多種：月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、

- 脂肪酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚氧化丙烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂、甘油、山梨酸、山梨糖醇或聚乙氧化蔬菜油。
- 5
12. 如申請專利範圍第2至10項中任一項之液體或半固體藥學配方，其中該第一載劑組份包含以下之一或多種：月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯或聚乙二醇。
- 10
13. 如申請專利範圍第2至10項中任一項之液體或半固體藥學配方，其中該第一載劑組份包含月桂醯基聚乙二醇甘油酯。
14. 如申請專利範圍第2至13項中任一項之液體或半固體藥學配方，其中該視需要選用之第二載劑組份當存在時包含以下之一或多種：月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、脂肪酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚氧化丙烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂、角鯊烯、氫化聚
- 15
- 20

異丁烯、礦物油、甘油、山梨酸、山梨糖醇、蔬菜油或聚乙氧化蔬菜油。

15. 如申請專利範圍第2至13項中任一項之液體或半固體藥學配方，其中該視需要選用之第二載劑組份，當存在時包含月桂醯基聚乙二醇甘油酯或辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯。
16. 如申請專利範圍第2至13項中任一項之液體或半固體藥學配方，其中該視需要選用之第二載劑組份，當存在時包含辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯。
17. 如申請專利範圍第2至16項中任一項之液體或半固體藥學配方，其中乳化／增溶組份包含以下之一或多種：金屬烷基硫酸鹽、四級銨化合物、脂肪酸鹽、磺基琥珀酸鹽、牛磺酸鹽、胺基酸、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酸酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂或聚乙氧化蔬菜油。
18. 如申請專利範圍第2至16項中任一項之液體或半固體藥學配方，其中乳化／增溶組份包含聚乙氧化山梨糖醇酐酯。

19. 如申請專利範圍第2至16項中任一項之液體或半固體藥學配方，其中乳化／增溶組份包含聚氧化乙烯-20山梨糖醇酐單油酸酯。
- 5 20. 如申請專利範圍第2至19項中任一項之液體或半固體藥學配方，其中視需要選用之抗結晶／增溶組份，當存在時包含以下之一或多種：金屬烷基硫酸鹽、聚乙烯吡咯啉酮、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙
- 10 二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、脂肪酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂或
- 15 聚乙氧化蔬菜油。
21. 如申請專利範圍第2至19項中任一項之液體或半固體藥學配方，其中視需要選用之抗結晶／增溶組份，當存在時包含聚乙烯吡咯啉酮。
- 20 22. 如申請專利範圍第2至10項中任一項之液體或半固體藥學配方，其中：
- (a) 該第一載劑組份包含以下之一或多種：月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯

基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、脂肪酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚氧化丙烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂、甘油、山梨酸、山梨糖醇或聚乙氧化蔬菜油；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份包含以下之一或多種：月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、脂肪酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚氧化丙烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂、角鯊烯、氫化聚異丁烯、礦物油、甘油、山梨酸、山梨糖醇、蔬菜油或聚乙氧化蔬菜油；

(c) 該乳化／增溶組份包含以下之一或多種：金屬烷基硫酸鹽、四級銨化合物、脂肪酸鹽、磺基琥珀酸鹽、牛磺酸鹽、胺基酸、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己

醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻
 醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷
 基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙
 烯共聚物、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂
 肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、
 聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、
 聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖
 麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂或聚乙氧化蔬菜油；及

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份
 包含以下之一或多種：金屬烷基硫酸鹽、聚乙烯吡咯啶
 酮、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘
 油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘
 油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二
 醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪
 醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、
 丙二醇脂肪酸酯、脂肪酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙
 烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、
 山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固
 醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂或聚乙氧
 化蔬菜油。

23. 如申請專利範圍第2至10項中任一項之液體或半固體藥
 學配方，其中：

(a) 該第一載劑組份包含以下之一或多種：月桂醯
 基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯或聚乙

二醇：

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份包含月桂醯基聚乙二醇甘油酯或辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯；

5 (c) 該乳化／增溶組份包含聚乙氧化山梨糖醇酐酯；及

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含聚乙烯吡咯啉酮。

24. 如申請專利範圍第2至10項中任一項之液體或半固體藥
10 學配方，其中：

(a) 該第一載劑組份包含月桂醯基聚乙二醇甘油酯；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份包含辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯；

15 (c) 該乳化／增溶組份包含聚氧化乙烯-20山梨糖醇酐單油酸酯；及

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含聚乙烯吡咯啉酮。

25. 如申請專利範圍第2至24項中任一項之液體或半固體藥
20 學配方，其中：活性藥劑包含至少約80重量%之該2-(3-
氟-4-羥苯基)-7-乙基-1,3-苯并呋喃-5-酚之單水合結
晶型。

26. 如申請專利範圍第2至24項中任一項之液體或半固體藥
學配方，其中：活性藥劑包含至少約90重量%之該2-(3-

氣-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型。

27. 一種硬凝膠或軟凝膠膠囊，其包含如申請專利範圍第2至26項中任一項之液體或半固體藥學配方。
- 5 28. 一種製備申請專利範圍第2項之液體或半固體藥學配方之方法，其包括在合適加熱下，混合該第一載劑組份及活性藥劑以獲得該活性藥劑之懸浮液。
29. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該混合步驟係在熱套碗中進行。
- 10 30. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該第一載劑係在該混合步驟前熔化。
31. 如申請專利範圍第28項之方法，其進一步包括在可進行摻合之合適加熱下混合該第一載劑組份、若存在之視需要選用之第二載劑組份、乳化／增溶組份及若存在之視需要選用之抗結晶／增溶組份，然後進行該混合步驟以形成該懸浮液。
- 15 32. 如申請專利範圍第31項之方法，其進一步包括在混合該第一載劑組份、視需要選用之第二載劑組份、乳化／增溶組份，及視需要選用之抗結晶／增溶組份前，熔化該視需要選用之第二載劑組份、乳化／增溶組份、視需要選用之抗結晶／增溶組份。
- 20 33. 如申請專利範圍第32項之方法，其進一步包括在個別階段中添加該視需要選用之第二載劑組份、乳化／增溶組份，及視需要選用之抗結晶／增溶組份至該第一載劑組

份中。

34. 如申請專利範圍第28項之方法，其中：

(a) 該第一載劑組份包含以下之一或多種：月桂醯
基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂
醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯
基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二
醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪醇、聚氧化
乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂
肪酸酯、脂肪酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油
脂肪酯、聚氧化丙烯-甘油脂肪酯、聚乙二醇化甘油酯、
聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐
酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、
卵磷脂、甘油、山梨酸、山梨糖醇或聚乙氧化蔬菜油；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份包含
以下之一或多種：月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯
基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯
基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基
二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯
共聚物、脂肪醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙
氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、脂肪酯、脂肪酸之甘
油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酯、聚氧化丙烯-甘油脂肪
酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐
酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧
化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂、角鯊烯、氫化聚異

丁烯、礦物油、甘油、山梨酸、山梨糖醇、蔬菜油或聚乙氧化蔬菜油；

(c) 該乳化／增溶組份包含以下之一或多種：金屬烷基硫酸鹽、四級銨化合物、脂肪酸鹽、磺基琥珀酸鹽、牛磺酸鹽、胺基酸、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酸酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂或聚乙氧化蔬菜油；及

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含以下之一或多種：金屬烷基硫酸鹽、聚乙烯吡咯酮、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚伸烷基二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、脂肪醇、聚氧化乙烯脂肪醇醚、脂肪酸、聚乙氧化脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、脂肪酯、脂肪酸之甘油酯、聚氧化乙烯-甘油脂肪酸酯、聚乙二醇化甘油酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙氧化山梨糖醇酐酯、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化蓖麻油、聚乙氧化固醇、卵磷脂或聚乙氧

化蔬菜油。

35. 如申請專利範圍第28項之方法，其中：

(a) 該第一載劑組份包含以下之一或多種：月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯或聚乙二醇：
5

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份包含月桂醯基聚乙二醇甘油酯或辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯；

(c) 該乳化／增溶組份包含聚乙氧化山梨糖醇酐酯；及
10

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含聚乙烯吡咯啉酮。

36. 如申請專利範圍第28項之方法，其中：

(a) 該第一載劑組份包含月桂醯基聚乙二醇甘油酯；
15

(b) 當存在時，該視需要選用之第二載劑組份包含辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯；

(c) 該乳化／增溶組份包含聚氧化乙烯-20山梨糖醇酐單油酸酯；及

(d) 當存在時，該視需要選用之抗結晶／增溶組份包含聚乙烯吡咯啉酮。
20

37. 一種製備如申請專利範圍第2項之液體或半固體藥學配方之方法，其包括在合適加熱下混合該第一載劑組份及活性藥劑以獲得溶液。

38. 如申請專利範圍第37項之方法，其進一步包括在可進行
摻合之合適加熱下，混合該第一載劑組份、若存在之視
需要選用之第二載劑組份、乳化／增溶組份及若存在之
視需要選用之抗結晶／增溶組份，然後進行該混合步驟
5 以形成該溶液。
39. 一種如申請專利範圍第28至38項中任一項之方法的產
物。
40. 一種藥學配方，其包括：
- (a) 第一稀釋劑／填料組份，其含量為該配方之自
10 約30至約95重量%；
- (b) 視需要選用之第二稀釋劑／填料組份，其含量
為該藥學配方之至高約40重量%；
- (c) 分解劑組份，其含量為該藥學配方之自約0.01
至約30重量%；
- 15 (d) 結合劑組份，其含量為該藥學配方之自約0.01
至約20重量%；
- (e) 潤濕劑組份，其含量為該藥學配方之自約0.01
至約20重量%；
- (f) 視需要選用之潤滑劑組份，其含量為該藥學配
20 方之自約0.01至約10重量%；及
- (g) 活性藥劑，其含量為該藥學配方之自約0.01至
約80重量%，其中該活性藥劑包含該2-(3-氟-4-羥苯
基)-7-乙基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型。
41. 如申請專利範圍第40項之藥學配方，其中：

(a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約40至約80重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之至高約20重量%；

5 (c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約20重量%；

(d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%；

10 (e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之自約0.1至約10重量%；

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.01至約5重量%；及

(g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約0.1至約50重量%。

15 42. 如申請專利範圍第40項之藥學配方，其中：

(a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約40至約80重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%；

20 (c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約10重量%；

(d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約8重量%；

(e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之自約1至

約8重量%；

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約2重量%；及

5 (g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約40重量%。

43. 如申請專利範圍第40項之藥學配方，其中：

(a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約60至約80重量%；

10 (b) 當存在時，該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%；

(c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約2至約6重量%；

(d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約3重量%；

15 (e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約3重量%；

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約1重量%；及

20 (g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約1至約10重量%。

44. 如申請專利範圍第40項之藥學配方，其中：

(a) 該第一稀釋劑／填料組份之含量為該配方之自約40至約60重量%；

(b) 當存在時，該視需要選用之第二稀釋劑／填料

組份之含量為該藥學配方之自約10至約20重量%；

(c) 該分解劑組份之含量為該藥學配方之自約2至約6重量%；

5 (d) 該結合劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約3重量%；

(e) 該潤滑劑組份之含量為該藥學配方之自約1至約3重量%；

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份的含量為該藥學配方之自約0.1至約1重量%；及

10 (g) 該活性藥劑之含量為該藥學配方之自約10至約30重量%。

45. 如申請專利範圍第40至44項中任一項之藥學配方，其中該第一稀釋劑／填料組份包含以下之一或多種：甘露醇、乳糖、蔗糖、麥芽糖糊精、山梨糖醇、木糖醇、粉狀纖維素、微晶狀纖維素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、15 甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉鈉、預膠化澱粉、磷酸鈣、金屬碳酸鹽、金屬氧化物或金屬鋁矽酸鹽。

46. 如申請專利範圍第40至44項中任一項之藥學配方，其中20 該第一稀釋劑／填料組份包含甘露醇。

47. 如申請專利範圍第40至46項中任一項之藥學配方，其中該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份當存在時包含以下之一或多種：甘露醇、醇糖、蔗糖、麥芽糖糊精、山梨糖醇、木糖醇、粉狀纖維素、微晶狀纖維素、羧甲

基纖維素、羧乙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、
羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉
鈉、預膠化澱粉、磷酸鈣、金屬碳酸鹽、金屬氧化物或
金屬鋁矽酸鹽。

- 5 48. 如申請專利範圍第40至46項中任一項之藥學配方，其中
該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份當存在時包含
微晶狀纖維素。
49. 如申請專利範圍第40至48項中任一項之藥學配方，其中
該分解劑組份包含以下之一或多種：交聯之羧甲基纖維
10 素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯之帕吡酮、海藻酸、海藻
酸鈉、海藻酸鉀、海藻酸鈣、離子交換樹脂、以食物酸
及鹼金屬碳酸鹽組份為主之起泡系統、黏土、滑石、澱
粉、預膠化澱粉、甘醇酸澱粉鈉、纖維素絮凝物、羧甲
基纖維素、羥丙基纖維素、矽酸鈣、金屬碳酸鹽、碳酸
15 氫鈉、檸檬酸鈣或磷酸鈣。
50. 如申請專利範圍第40至48項中任一項之藥學配方，其中
該分解劑組份包含交聯之羧甲基纖維素鈉。
51. 如申請專利範圍第40至50項中任一項之藥學配方，其中
該結合劑組份包含以下之一或多種：聚乙烯吡咯啶酮、
20 共帕吡酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、交聯之
聚(丙烯酸)、阿拉伯膠、金合歡膠、黃耆膠、卵磷脂、
酪蛋白、聚乙烯醇、明膠、高嶺土、纖維素、甲基纖維
素、羥甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、
羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、酞酸羥丙基甲基纖維

素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、矽石化微晶狀纖維素、澱粉、麥芽糖糊精、糊精、微晶狀纖維素或山梨糖醇。

52. 如申請專利範圍第40至50項中任一項之藥學配方，其中該結合劑組份包含聚乙烯吡咯啉酮。
53. 如申請專利範圍第40至52項中任一項之藥學配方，其中該潤濕劑組份包含以下之一或多種：金屬月桂基硫酸鹽、聚乙二醇、脂肪酯之甘油酯、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、聚氧化乙烯-烷基醚、金屬烷基硫酸鹽、聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、脂肪酸之糖酯、聚乙二醇化甘油酯、四級銨胺化合物、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚乙氧化蔬菜油、聚乙氧化固醇、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化甘油脂肪酸酯、聚乙氧化脂肪酸酯、磺基琥珀酸鹽、牛磺酸鹽或多庫酯鈉。
54. 如申請專利範圍第40至52項中任一項之藥學配方，其中該潤濕劑組份包含月桂基硫酸鈉。
55. 如申請專利範圍第40至54項中任一項之藥學配方，其中該視需要選用之潤滑劑組份，當存在時包含以下之一或多種硬脂酸、金屬硬脂酸鹽、硬脂基反丁烯二酸鈉、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯、蘿酸甘油酯、礦物油、蔬菜油、石蠟、白胺酸、矽石、矽酸、滑石、丙二醇脂肪酸

酯、聚乙二醇、聚丙二醇、聚伸烷基二醇或氯化鈉。

56. 如申請專利範圍第40至54項中任一項之藥學配方，其中該視需要選用之潤滑劑，當存在時包含硬脂酸鎂。

57. 如申請專利範圍第40至44項中任一項之藥學配方，其中：

(a) 該第一稀釋劑／填料組份包含以下之一或多種：甘露醇、乳糖、蔗糖、麥芽糖糊精、山梨糖醇、木糖醇、粉狀纖維素、微晶狀纖維素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉鈉、預膠化澱粉、磷酸鈣、金屬碳酸鹽、金屬氧化物或金屬鋁矽酸鹽；

(b) 當存在時該視需要選用之第二稀釋劑／填料組份包含以下之一或多種：甘露醇、乳糖、蔗糖、麥芽糖糊精、山梨糖醇、木糖醇、粉狀纖維素、微晶狀纖維素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉鈉、預膠化澱粉、磷酸鈣、金屬碳酸鹽、金屬氧化物或金屬鋁矽酸鹽；

(c) 該分解劑組份包含以下之一或多種：交聯之羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯之帕吡酮、海藻酸、海藻酸鈉、海藻酸鉀、海藻酸鈣、離子交換樹脂、以食物酸及鹼金屬碳酸鹽組份為主之起泡系統、黏土、滑石、澱粉、預膠化澱粉、甘醇酸澱粉鈉、纖維素絮凝物、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、矽酸鈣、金屬碳酸

鹽、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣或磷酸鈣；

(d) 該結合劑組份包含以下之一或多種：聚乙烯吡咯啉酮、共吡啶酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、交聯之聚(丙烯酸)、阿拉伯膠、金合歡膠、黃耆膠、卵磷脂、酪蛋白、聚乙烯醇、明膠、高嶺土、纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、酞酸羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、矽石化微晶狀纖維素、澱粉、麥芽糖糊精、糊精、微晶狀纖維素或山梨糖醇；

(e) 該潤濕劑組份包含以下之一或多種：金屬月桂基硫酸鹽、聚乙二醇、脂肪酯之甘油酯、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、聚氧化乙烯-烷基醚、金屬烷基硫酸鹽、聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、脂肪酸之糖酯、聚乙二醇化甘油酯、四級銨胺化合物、月桂鹽基聚乙二醇甘油酯、辛鹽基聚乙二醇甘油酯、硬脂鹽基聚乙二醇甘油酯、亞麻鹽基聚乙二醇甘油酯、油鹽基聚乙二醇甘油酯、聚乙氧化蔬菜油、聚乙氧化固醇、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化甘油脂肪酸酯、聚乙氧化脂肪酸酯、磺基琥珀酸鹽、牛磺酸鹽或多庫酯鈉；及

(f) 當存在時該視需要選用之潤滑劑組份包含以下之一或多種：硬脂酸、金屬硬脂酸鹽、硬脂基反丁烯二酸鈉、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯、蘿酸甘油酯、磺

物油、蔬菜油、石蠟、白胺酸、矽石、矽酸、滑石、丙二醇脂肪酸酯、聚乙二醇、聚丙二醇、聚仲烷基二醇或氯化鈉。

58. 如申請專利範圍第40至44項中任一項之藥學配方，其中：

(a) 該第一稀釋劑／填料組份包含甘露醇；

(b) 當存在時，該視需要選用之稀釋劑／填料組份包含微晶狀纖維素；

(c) 該分解劑組份包含交聯之羧甲基纖維素鈉；

10 (d) 該結合劑組份包含聚乙烯吡咯啉酮；

(e) 該潤濕劑組份包含月桂基硫酸鈉；及

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份包含硬脂酸鎂。

59. 如申請專利範圍第40至58項中任一項之藥學配方，其中該活性藥劑包含至少約80重量%該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型。

60. 如申請專利範圍第40至58項中任一項之藥學配方，其中該活性藥劑包含至少約90重量%該2-(3-氟-4-羥苯基)-7-乙烯基-1,3-苯并呋唑-5-酚之單水合結晶型。

20 61. 一種製備如申請專利範圍第40項之藥學配方之方法，其包括：

(a) 混合該活性藥劑、第一稀釋劑／填料組份、分解劑組份，及若存在之該視需要選用的第二填料／稀釋劑組份以形成初混合物；及

(b) 使用含該潤濕劑組份之水性溶液粒化該初混合物以形成粒化混合物。

62. 如申請專利範圍第61項之方法，其中(a)包括：

5 (i) 混合該活性藥劑與至少一部份該第一稀釋劑／填料組份以形成第一混合物；及

(ii) 混合該第一混合物、即便有之該第一稀釋劑／填料組份之剩餘部份、該分解劑組份，及若存在之該視需要選用之第二填料／稀釋劑以形成初混合物。

10 63. 如申請專利範圍第61項之方法，其中該水性溶液進一步包括該結合劑組份。

64. 如申請專利範圍第61項之方法，其進一步包括：

(i) 乾燥該粒化混合物以形成乾粒化混合物；及

(ii) 混合若存在之該視需要選用之潤滑劑組份、與該乾粒化混合物以形成最終混合物。

15 65. 如申請專利範圍第64項之方法，其中(ii)包括：

(a) 混合若存在之該視需要選用之潤滑劑組份、與一部份該乾粒化混合物；及

(b) 混合得自(i)之混合物與該乾粒化混合物之剩餘物。

20 66. 如申請專利範圍第65項之方法，其中(b)係在摻合機內進行。

67. 如申請專利範圍第61項之方法，其包括：

(i) 混合該活性藥劑與至少一部份該第一稀釋劑／填料組份以形成第一混合物；

(ii) 混合該第一混合物、即便有之該第一稀釋劑／
填料組份之剩餘部份、該分解劑組份，及若存在之該視
需要選用之第二填料／稀釋劑以形成初混合物；

5 (iii) 使用含該潤濕劑組份之水性溶液粒化該初混
合物以形成粒化混合物；

(iv) 乾燥該粒化混合物以形成乾粒化混合物；

(v) 混合若存在之該視需要選用之潤滑劑組份與
至少一部份該乾粒化混合物；及

10 (vi) 混合得自(v)之混合物及即便有之該乾粒化混
合物的剩餘部份。

68. 如申請專利範圍第67項之方法，其中該水性溶液進一步
包含該結合劑組份。

69. 如申請專利範圍第61項之方法，其中：

15 (a) 該第一稀釋劑／填料組份包含以下之一或多
種：甘露醇、乳糖、蔗糖、麥芽糖糊精、山梨糖醇、木
糖醇、粉狀纖維素、微晶狀纖維素、羧甲基纖維素、羧
乙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、
甲基羥乙基纖維素、澱粉、甘醇酸澱粉鈉、預膠化澱粉、
磷酸鈣、金屬碳酸鹽、金屬氧化物或金屬鋁矽酸鹽；

20 (b) 當存在時該視需要選用之第二稀釋劑／填料
組份包含以下之一或多種：甘露醇、乳糖、蔗糖、麥芽
糖糊精、山梨糖醇、木糖醇、粉狀纖維素、微晶狀纖維
素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、甲基纖維素、乙基
纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、澱粉、甘

醇酸澱粉鈉、預膠化澱粉、磷酸鈣、金屬碳酸鹽、金屬氧化物或金屬鋁矽酸鹽；

5 (c) 該分解劑組份包含以下之一或多種：交聯之羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯之帕吡酮、海藻酸、海藻酸鈉、海藻酸鉀、海藻酸鈣、離子交換樹脂、以食物酸及鹼金屬碳酸鹽組份為主之起泡系統、黏土、滑石、澱粉、預膠化澱粉、甘醇酸澱粉鈉、纖維素絮凝物、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、矽酸鈣、金屬碳酸鹽、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣或磷酸鈣；

10 (d) 該結合劑組份包含以下之一或多種：聚乙烯吡咯啉酮、共帕吡酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、交聯之聚(丙烯酸)、阿拉伯膠、金合歡膠、黃耆膠、卵磷脂、酪蛋白、聚乙烯醇、明膠、高嶺土、纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、酞酸羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素、矽石化微晶狀纖維素、澱粉、麥芽糖糊精、糊精、微晶狀纖維素或山梨糖醇；

15

20 (e) 該潤濕劑組份包含以下之一或多種：金屬月桂基硫酸鹽、聚乙二醇、脂肪酯之甘油酯、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物、聚氧化乙烯-烷基醚、金屬烷基硫酸鹽、聚氧化乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、脂肪酸之糖酯、聚乙二醇化甘油酯、四級銨胺化合物、月桂醯基聚乙二醇甘油酯、辛醯己醯基聚

乙二醇甘油酯、硬脂醯基聚乙二醇甘油酯、亞麻醯基聚
 乙二醇甘油酯、油醯基聚乙二醇甘油酯、聚乙氧化蔬菜
 油、聚乙氧化固醇、聚乙氧化膽固醇、聚乙氧化甘油脂
 肪酸酯、聚乙氧化脂肪酸酯、磺基琥珀酸鹽、牛磺酸鹽
 或多庫酯鈉；及

(f) 當存在時該視需要選用之潤滑劑組份包含以
 下之一或多種：硬脂酸、金屬硬脂酸鹽、硬脂基反丁烯
 二酸鈉、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯、蘿酸甘油酯、礦
 物油、蔬菜油、石蠟、白胺酸、矽石、矽酸、滑石、丙
 二醇脂肪酸酯、聚乙二醇、聚丙二醇、聚伸烷基二醇或
 氯化鈉。

70. 如申請專利範圍第61項之方法，其中：

(a) 該第一稀釋劑／填料組份包含甘露醇；

(b) 當存在時，該視需要選用之稀釋劑／填料組份
 包含微晶狀纖維素；

(c) 該分解劑組份包含交聯之羧甲基纖維素鈉；

(d) 該結合劑組份包含聚乙烯吡咯啉酮；

(e) 該潤濕劑組份包含月桂基硫酸鈉；及

(f) 當存在時，該視需要選用之潤滑劑組份包含硬
 脂酸鎂。

71. 一種如申請專利範圍第61至70項中任一項之方法的產
 物。

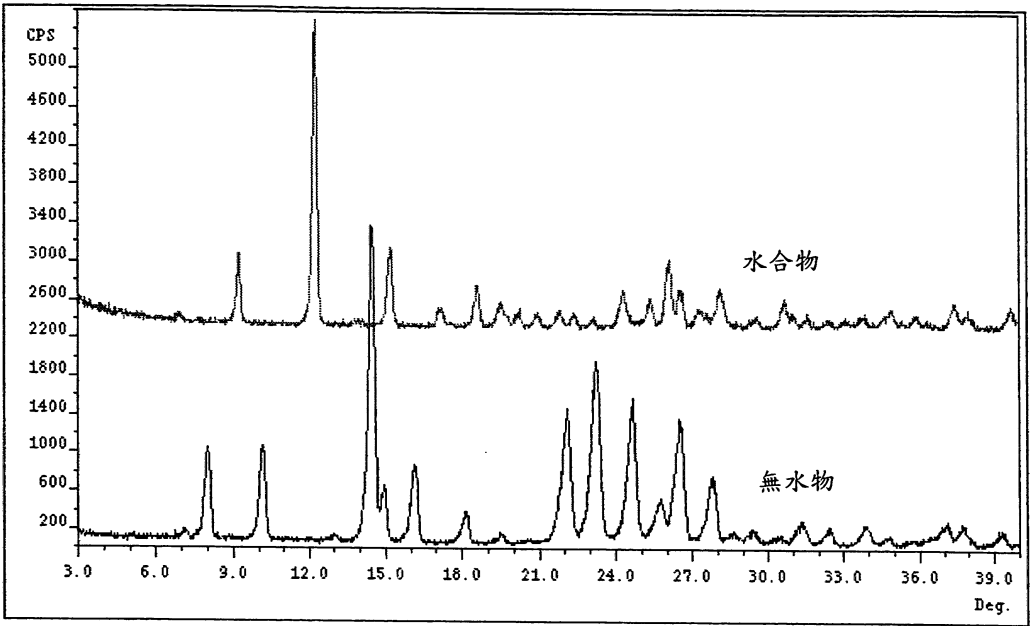
72. 一種製備如申請專利範圍第40項之藥學配方的方法，其
 包括：

(i) 混合該第一稀釋劑／填料組份、若存在之視需要選用之第二稀釋劑／填料組份、分解劑組份、結合劑組份、潤濕劑組份，及活性藥劑以形成第一混合物；及

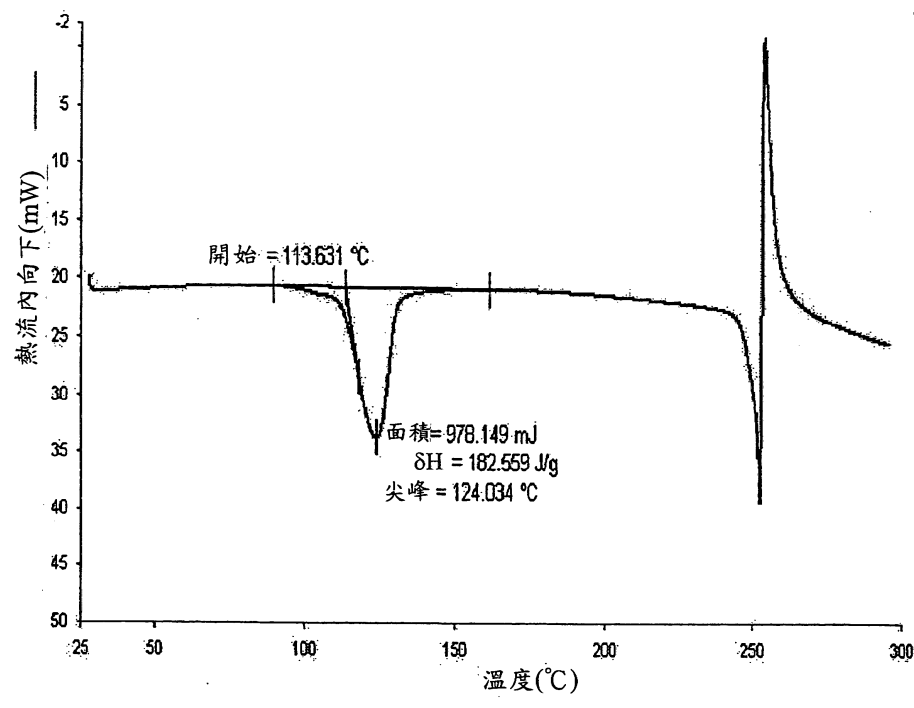
(ii) 選擇性地粒化該第一混合物。

- 5 73. 如申請專利範圍第72項之方法，其中該第一混合物進一步包含該視需要選用之潤滑劑組份。
74. 一種如申請專利範圍第72或73項之方法的產物。
75. 一種錠劑，其包含如申請專利範圍第40至60項中任一項之藥學配方。
- 10 76. 一種製備錠劑之方法，其包括壓製如申請專利範圍第40至60項中任一項之藥學配方。
77. 如申請專利範圍第76項之方法，其進一步包括磨碎該藥學配方，然後進行該藥學配方之壓製。

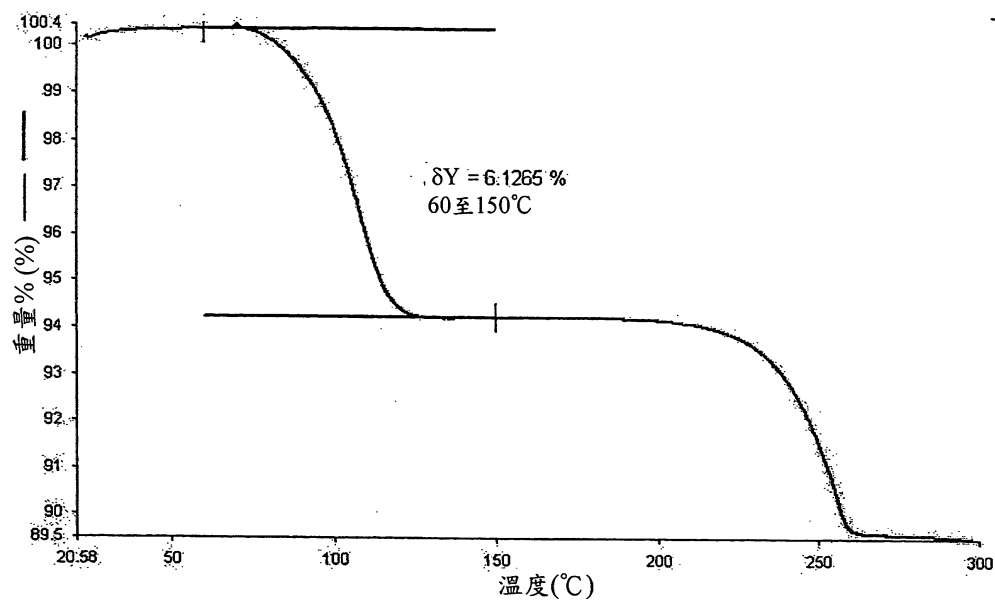
第 1 圖



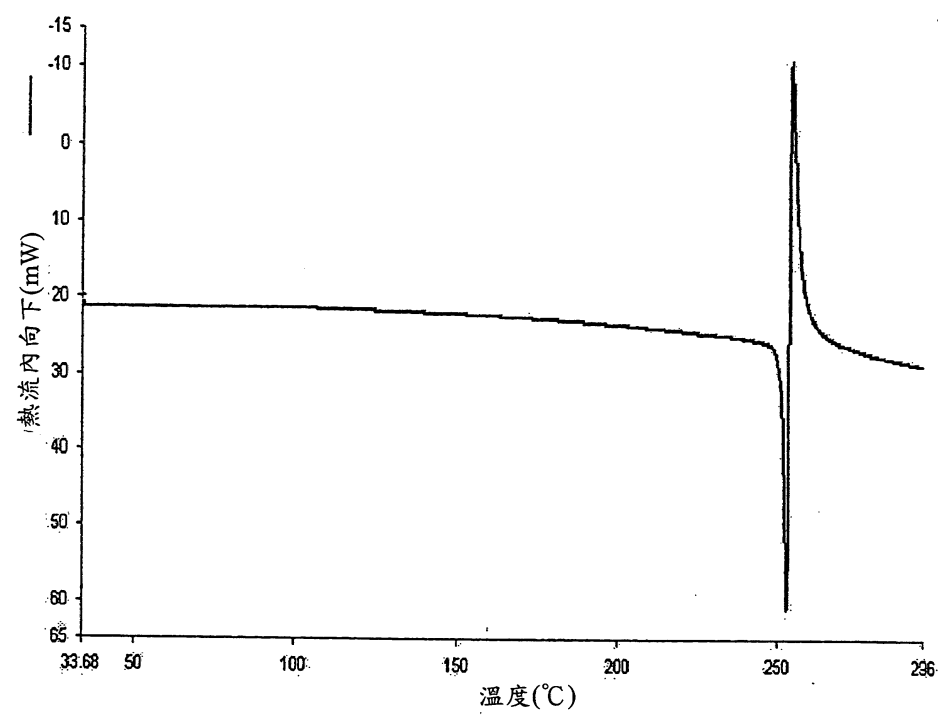
第 2 圖



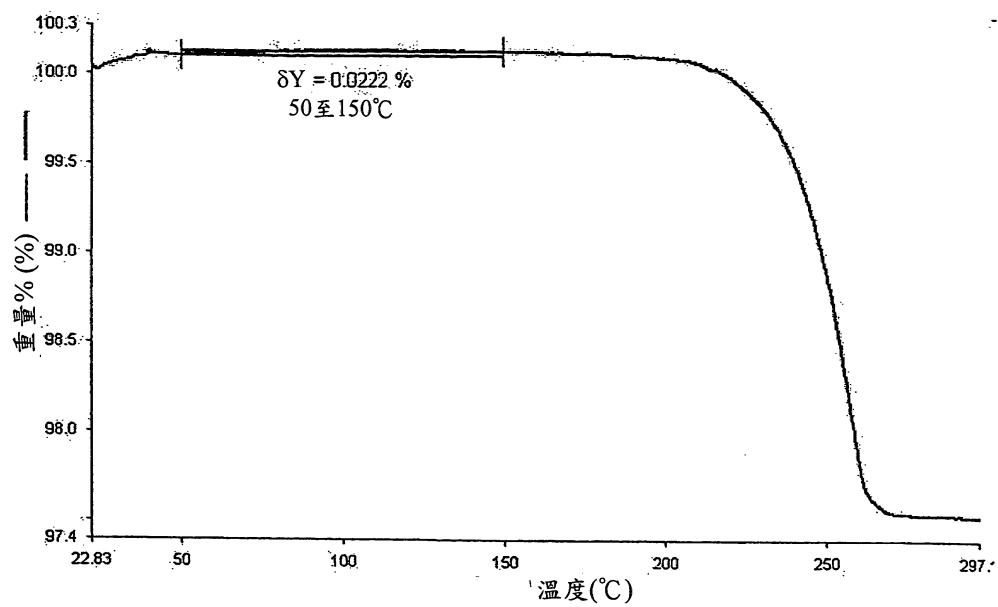
第 3 圖



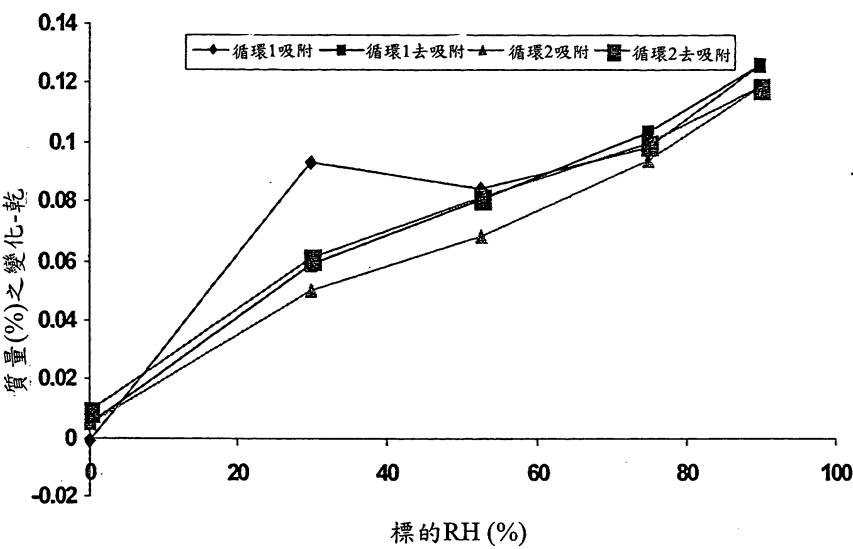
第 4 圖



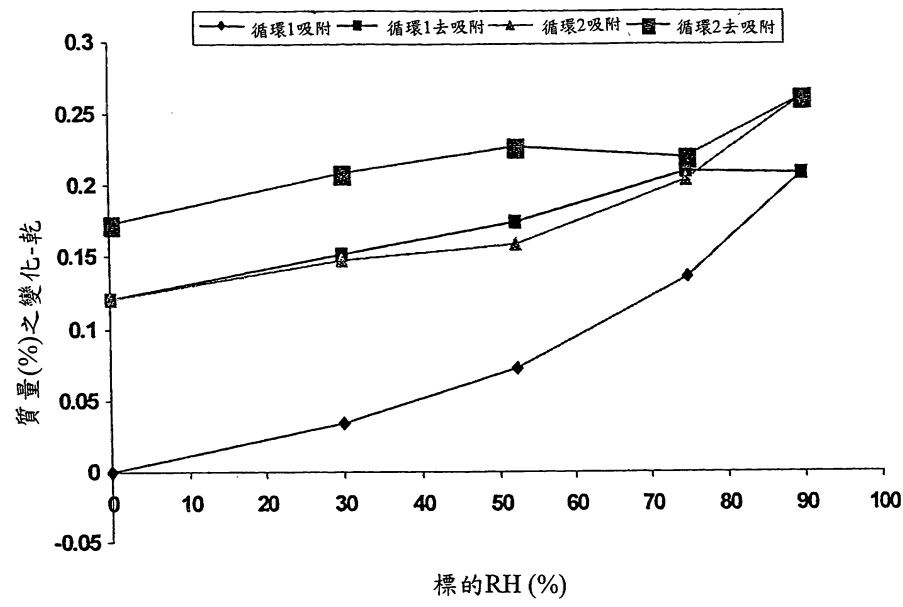
第 5 圖



第 6 圖



第 7 圖



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)