[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
*A61K 31/5375* (2006.01)
*A61K 9/36* (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580025627.1

[43] 公开日 2007 年 7 月 4 日

[11] 公开号 CN 1993132A

[22] 申请日 2005.7.27
[21] 申请号 200580025627.1
[30] 优先权
[32] 2004. 7.28 [33] JP [31] 220863/2004
[86] 国际申请 PCT/JP2005/014150 2005.7.27
[87] 国际公布 WO2006/011638 日 2006.2.2
[85] 进入国家阶段日期 2007.1.29
[71] 申请人 大日本住友制药株式会社
地址 日本大阪府
[72] 发明人 村上贵之 藤原惠一 栗山辉明
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 庞立志 黄可峻
权利要求书 2 页 说明书 25 页 附图 3 页

[54] 发明名称

具有多包衣层的膜－包衣片剂

[57] 摘要

本发明的目的是提供快速溶解的膜－包衣片剂，其包含 4－氨基－5－氯－2－乙氧基－N－[[4－(4－氟苄基)－2－吗啉基]甲基]苯甲酰胺(化合物 A)或其生理学地可接受的盐，其在储存稳定性方面具有优越性。 本发明的膜－包衣片剂含有化合物 A 或其生理学可接受的盐，其中膜－包衣片剂含有至少一种药学赋形剂(在下文是指“组分 B”)，所述赋形剂选自聚乙二醇、泊洛沙姆、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚山梨醇酯和丙三醇，并且片剂具有这样的结构，其中化合物 A 或其生理学可接受的盐不与组分 B 接触。

1. 一种快速溶解的膜-包衣片剂，包含 4-氨基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氟苄基)-2-吗啉基]甲基]苯甲酰胺(在下文称为“化合物 A”)或其生理学可接受的盐，

其中膜-包衣片剂包含至少一种药学赋形剂(在下文称为“组分 B”)，所述赋形剂选自聚乙二醇、泊洛沙姆、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚山梨醇酯和丙三醇，并且

片剂具有这样的结构，其中化合物 A 或其生理学可接受的盐不与组分 B 接触。

2. 权利要求 1 的膜-包衣片剂，包含(a)含有化合物 A 或其生理学可接受的盐的未包衣片剂，和

(b)在未包衣片剂的表面上形成的两个或更多个包衣层，

其中在未包衣片剂上形成的第一层基本上不含组分 B，并且

第二层和后续层中的至少一层含有组分 B。

3. 权利要求 2 的膜-包衣片剂，其中第二层和后续层中的至少一层包含约 5 至约 98 wt%浓度的组分 B。

4. 权利要求 2 或 3 的膜-包衣片剂，其中最外面包衣层包含组分 B。

5. 权利要求 1 至 4 的任一项的膜-包衣片剂，其中组分 B 是聚乙二醇。

6. 权利要求 2 的膜-包衣片剂，其中包衣层包括第一层和第二层，其中第二层包含组分 B。

7. 权利要求 6 的膜-包衣片剂，其中第一层覆盖约 0.5 至约 10 $mg/cm^2$ 的未包衣片剂的表面。

8. 权利要求 6 或 7 的膜-包衣片剂，其中第二层覆盖约 0.1 至约 20 $mg/cm^2$ 的第一层的表面。

9. 权利要求 2 的膜-包衣片剂，其中第一层包含一或多种膜包衣试剂。

10. 权利要求 1 至 9 的任一项的膜-包衣片剂，其中化合物 A 或其生理学可接受的盐是化合物 A 的柠檬酸盐二水合物。

11. 权利要求 1 至 10 的任一项的膜-包衣片剂，其中未包衣片剂以基于化合物 A 的约 0.5 至约 70 wt%的比例包含化合物 A 或其生理

学可接受的盐。

12. 权利要求 1 至 11 的任一项的膜-包衣片剂，其中当将片剂放置在容器中并在未密封条件下、在 40°C、75% RH 下存储 6 个月时，产生的化合物 A 的相关物质比例不大于约 1%。

13. 权利要求 6 的膜-包衣片剂，其中未包衣片剂以基于化合物 A 的约 0.5 至约 50 wt%的比例包含化合物 A 的柠檬酸盐二水合物，

第一层包含一或多种膜包衣试剂，并且覆盖约 0.7 至 5 $mg/cm^2$ 的未包衣片剂的表面，和

第二层覆盖约 0.5 至 10 $mg/cm^2$ 的第一层的表面。

14. 权利要求 13 的膜-包衣片剂，其中膜包衣试剂选自：羟丙基甲基纤维素(HPMC)，羟丙基纤维素(HPC)，甲基纤维素(MC)，乙基纤维素(EC)，聚乙烯醇(PVA)，聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和甲基丙烯酸共聚物。

15. 权利要求 13 的膜-包衣片剂，其中组分 B 是聚乙二醇。

16. 权利要求 6 的膜-包衣片剂，其中未包衣片剂以基于化合物 A 的约 0.5-约 30 wt%的比例包含化合物 A 的柠檬酸盐二水合物，

第一层包含羟丙基甲基纤维素，并覆盖约 1.5 至 3 $mg/cm^2$ 的未包衣片剂的表面，

第二层包含聚乙二醇 6000，并且覆盖约 1 至 5 $mg/cm^2$ 的第一层的表面，和

当将片剂放置在容器中并在未密封条件下、在 40°C、75% RH 下存储 6 个月时，产生的化合物 A 的相关物质比例不大于约 0.6%。

17. 一种商业包装物，包含权利要求 1 的膜-包衣片剂和与其有关的书面内容，其中在包装物上或在包装物中的书面内容中包含了膜-包衣片剂可以或应该用于促进胃肠活动性、改善胃切除术后综合征或预防或治疗胃食管反流(GERD)的说明。

# 具有多包衣层的膜-包衣片剂

## 技术领域

本发明涉及膜-包衣片剂，其含有 4-氨基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氟苄基)-2-吗啉基]甲基]苯甲酰胺或其生理学可接受的盐。

## 背景技术

(±)-4-氨基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氟苄基)-2-吗啉基]甲基]苯甲酰胺(在下文有时称为莫沙必利(mosapride))是一种选择性血清素 4 受体激动剂，并显示了良好的胃肠活动促进作用(参见 US 专利 No. 4,870,074)。此外，莫沙必利和其生理学可接受的盐可用作治疗胃食管反流疾、胃切除术后综合征及其它胃肠症状的药物。

作为含有莫沙必利的固体制剂，含有莫沙必利柠檬酸盐的片剂描述在 US 专利 No. 4,870,074 的实施例 245 中。具体地说，公开了含有莫沙必利柠檬酸盐、玉米淀粉、乳糖、结晶纤维素、羟丙基纤维素、轻质无水硅酸和硬脂酸镁的固体制剂。

此外，莫沙必利柠檬酸盐二水合物实际上已经用于改进与慢性胃炎有关的胃肠症状。在日本，含有 2.5 mg 或 5 mg 莫沙必利柠檬酸盐(无水)的片剂(1.72 mg 或 3.44 mg 莫沙必利)已经以“Gasmotin”的商品名进行销售。由于莫沙必利是苦味药，这种片剂是膜-包衣片剂。片剂是铝包装的，以防止产生副产物和在长期保存期间变色。

## 发明内容

本发明的目的是提供在储存稳定性方面优越的快速溶解的膜-包衣片剂，即使没有铝包装，其含有莫沙必利或其生理学可接受的盐。

本发明人已经进行了各种研究，以试图获得含有莫沙必利或其生理学可接受的盐的快速溶解的固体制剂，即使没有铝包装，其在储存稳定性方面也具有优越性。在所述过程中，他们已经发

现，所考虑的、形成膜包衣片剂的包衣层所需的特定药学赋形剂促进莫沙必利的分解。因此，他们使用不含特定药学赋形剂的包衣组合物尝试制备膜-包衣片剂。结果，他们最新发现，使用形成包衣层的组合物，导致制剂的制备困难。然而，他们已经发现，当以下两个组分之间不接触来制备含有莫沙必利和药学赋形剂的膜-包衣片剂时，可以保持快速溶解性能，在制备中不会引起困难，即使没有铝包装，在长期保存期间也抑制了莫沙必利的分解，并且可以抑制制剂的变色，这些导致本发明的完成。

因此，本发明提供了含有 4-氨基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氟苄基)-2-吗啉基]甲基]苯甲酰胺(在下文称为“化合物 A”)或其生理学可接受的盐的快速溶解的膜-包衣片剂，其中膜-包衣片剂含有特定的药学赋形剂，化合物 A 或其生理学可接受的盐不与特定药学赋形剂接触，具体地说，快速溶解的膜-包衣片剂在未包衣片剂的表面上具有两个或更多个包衣层，其中在未包衣片剂上形成的第一层基本上不含特定药学赋形剂，并且第二层和后续的层中的至少一层含有特定的药学赋形剂。

更具体地说，本发明提供了下面的发明。

[1]：一种快速溶解的膜-包衣片剂，包含 4-氨基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氟苄基)-2-吗啉基]甲基]苯甲酰胺(在下文称为“化合物 A”)或其生理学可接受的盐，

其中膜-包衣片剂包含至少一种药学赋形剂(在下文称为“组分 B”)，所述赋形剂选自聚乙二醇、泊洛沙姆、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚山梨醇酯和丙三醇，并且

片剂具有这样的结构，其中化合物 A 或其生理学可接受的盐不与组分 B 接触。

[2]：[1]的膜-包衣片剂，其包含：(a)含有化合物 A 或其生理学可接受的盐的未包衣片剂，和

(b)在未包衣片剂的表面上形成的两个或更多个包衣层，

其中在未包衣片剂上形成的第一层基本上不含组分 B，并且

第二层和后续层中的至少一层含有组分 B。

[3]：[2]的膜-包衣片剂，其中第二层和后续层中的至少一层包含约 5 至约 98 wt%浓度的组分 B。

[4]: [2]或[3]的膜-包衣片剂，其中最外面包衣层包含组分 B。

[5]: [1]至[4]的任一项的膜-包衣片剂，其中组分 B 是聚乙二醇。

[6]: [2]的膜-包衣片剂，其中包衣层包括第一层和第二层，其中第二层包含组分 B。

[7]: [6]的膜-包衣片剂，其中第一层覆盖约 0.5 至约 10 $mg/cm^2$ 未包衣片剂表面。

[8]: [6]或[7]的膜-包衣片剂，其中第二层覆盖约 0.1 至约 20 $mg/cm^2$ 的第一层表面。

[9]: [2]的膜-包衣片剂，其中第一层包含一或多种膜包衣试剂。

[10]: [1]至[9]的任一项的膜-包衣片剂，其中化合物 A 或其生理学可接受的盐是化合物 A 的柠檬酸盐二水合物。

[11]: [1]至[10]的任一项的膜-包衣片剂，其中未包衣片剂以基于化合物 A 的约 0.5 至约 70 wt%的比例包含化合物 A 或其生理学可接受的盐。

[12]: [1]至[11]的任一项的膜-包衣片剂，其中当将片剂放置在容器中并在未密封条件下、在 40°C、75% RH 下存储 6 个月时，产生的化合物 A 的相关物质比例不大于约 1%。

[13]: [6]的膜-包衣片剂，其中未包衣片剂以基于化合物 A 的约 0.5 至约 50 wt%的比例包含化合物 A 的柠檬酸盐二水合物，

第一层包含一或多种膜包衣试剂，并且覆盖约 0.7 至 5 $mg/cm^2$ 的未包衣片剂表面，和

第二层覆盖约 0.5 至 10 $mg/cm^2$ 的第一层表面。

[14]: [13]的膜-包衣片剂，其中膜包衣试剂选自羟丙基甲基纤维素(HPMC)，羟丙基纤维素(HPC)，甲基纤维素(MC)，乙基纤维素(EC)，聚乙烯醇(PVA)，聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和甲基丙烯酸共聚物。

[15]: [13]的膜-包衣片剂，其中组分 B 是聚乙二醇。

[16]: [6]的膜-包衣片剂，其中未包衣片剂以基于化合物 A 的约 0.5 至约 30 wt%的比例包含化合物 A 的柠檬酸盐二水合物，

第一层包含羟丙基甲基纤维素，并且覆盖约 1.5 至 3 $mg/cm^2$

的未包衣片剂表面，

第二层包含聚乙二醇 6000，并且覆盖约 1 至 5 $mg/cm^2$ 的第一层表面，和

当将片剂放置在容器中并在未密封条件下、在 40°C、75% RH 下存储 6 个月时，产生的化合物 A 的相关物质比例不大于约 0.6%。

[17]: 一种商业包装物，包含[1]的膜-包衣片剂和与其有关的书面内容，其中在包装物上或在包装物中的书面内容中包含了膜-包衣片剂可以或应该用于促进胃肠活动性、改善胃切除术后综合征或预防或治疗胃食管反流(GERD)的说明。

由于本发明的膜-包衣片剂具有以上所述特征，即使没有保护性包装例如铝包装等，化合物 A 和其生理学可接受的盐不容易分解，并且可以在稳定状态下存储。而且，在制备期间不会引起困难。此外，在给药期间没有注意到苦味。

附图说明

图 1 是表示本发明化合物 A-a(化合物 A 的外消旋体)的柠檬酸盐和每个组分 B 的不相容性试验的结果的图表。

图 2 是表示在实施例 1 至 5 和对比例 1 中获得的制剂的稳定性试验的结果的图表。

图 3 是表示在实施例 1 至 5 和对比例 1 中获得的制剂的稳定性试验的结果的图表。

图 4 是表示在实施例 6 至 8 和对比例 2 中获得的制剂的稳定性试验的结果的图表。

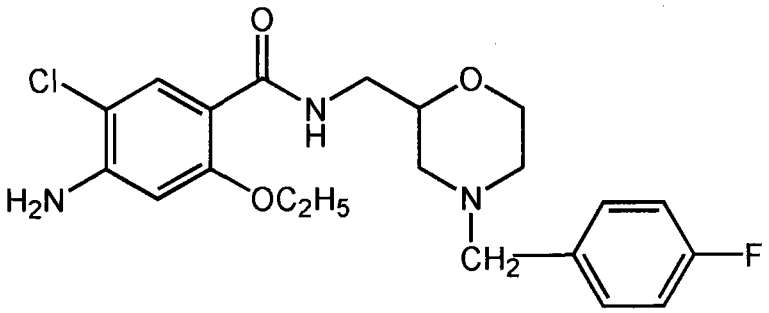
图 5 是表示在实施例 6 至 8 和对比例 2 中获得的制剂的稳定性试验的结果的图表。

具体实施方式

本发明的膜-包衣片剂的“快速溶解性能”是指在日本药典第 14 版中描述的溶解试验(37°C，搅拌方法，50 rpm，分离介质 900 ml 水)中，30 分钟之后不少于约 85%的溶解比率，优选不少于 90%，更优选不少于 95%。

化合物 A 或其生理学可接受的盐

本发明的化合物 A，即 4-氨基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氟苄基)-2-吗啉基]甲基]苯甲酰胺是由下式表示的化合物：




。

化合物 A 作为选择性血清素 4 受体激动剂具有良好的胃肠活动促进作用。在本发明中，化合物 A 可以是外消旋体或者是旋光体中的一种，优选外消旋体。

在本发明中，化合物 A 可以是游离态或其生理学可接受的盐。对于盐，优选酸加成盐。与有机酸的加成盐的例子包括甲酸盐，乙酸盐，乳酸盐，己二酸盐，柠檬酸盐，酒石酸盐，富马酸盐，甲磺酸盐，马来酸盐等。与无机酸的加成盐的例子包括盐酸盐，硫酸盐，硝酸盐，磷酸盐等。这些当中，尤其优选柠檬酸盐。化合物 A 或其生理学可接受的盐可以是溶剂化物、水合物或非水合物。优选柠檬酸盐的水合物，尤其优选柠檬酸盐二水合物。

以上所述化合物 A 和其生理学可接受的盐可以例如通过美国专利 No.4870074 中描述的方法或其类似方法制备。

组分 B

本发明的膜-包衣片剂的主要组分、并且不与化合物 A 或其生理学可接受的盐接触存在的药学赋形剂(组分 B)的例子包括聚乙二醇，泊洛沙姆，聚山梨醇酯，聚氧乙烯氢化蓖麻油和丙三醇。由于化合物 A 与组分 B 接触促进化合物 A 的分解，所以在本发明中组分 B 接触不到化合物 A。

认为组分 B 是制备膜-包衣片剂所必需的。例如，在膜组分中不存在组分 B 会导致膜成型问题，例如脆性膜、滑动性能(包

括流动性)降低、失去光泽等。当组分 B 不存在时，在工业生产期间发生采集（picking）等问题，致使制备非常困难。采集是指在膜包衣步骤期间，在片剂之间或片剂和装置之间的接触点的膜层的分层。

聚乙二醇是由 $H(OCH_2CH_2)_nOH$(n 不小于 4)表示的化合物，并且具有约 200 至 9000 的分子量。例如，聚乙二醇 200、聚乙二醇 400、聚乙二醇 600、聚乙二醇 1500、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000 等是已知的。“聚乙二醇”之后标明的数字是指平均分子量。

泊洛沙姆是α-氢-ω-羟基聚(氧乙烯)-聚(氧丙烯)-聚(氧乙烯)的嵌段共聚物，具有约 2000 至 20000 的分子量，并且已知其是非离子型表面活性剂。泊洛沙姆的例子包括泊洛沙姆 124，泊洛沙姆 188，泊洛沙姆 237，泊洛沙姆 338，泊洛沙姆 407 等。具体地说，例如，可以使用以普流罗尼（pluronic）等的商标名称销售的那些。

聚山梨醇酯是聚氧乙烯山梨糖醇酯，并且是非离子型表面活性剂。对于可商业购买的化合物，聚山梨醇酯 80(吐温 80)等是已知的。

聚氧乙烯氢化蓖麻油是如下制备的：将氢气加入到蓖麻油中，得到氢化蓖麻油，然后将其与各种数量的环氧乙烷进行加成聚合。具有不同聚合度的几种产物是可商业购买的，如 NIKKOL HCO-20，NIKKOL HCO-40，NIKKOL HCO-50，NIKKOL HCO-60 等。

丙三醇是由 $CH_2(OH)CH(OH)CH_2OH$ 表示的化合物。

用于制备本发明的膜-包衣片剂的优选组分 B 是聚乙二醇，更优选聚乙二醇 4000 或 6000，尤其优选聚乙二醇 6000。

无接触的结构

如以下参考实施例所示，本发明人首先发现，当本发明的化合物 A 或生理学可接受的盐与上述组分 B 接触时，产生化合物 A 的大量分解产物(相关物质)。

对于“无接触的结构”，例如，可以提及这样的结构，其包含：

未包衣片剂，所述未包衣片剂包含化合物 A 或生理学可接受的盐，第一层，其由基本上不含上述组分 B 的组合物制成，其覆盖未包衣片剂，以及第二层和后续层中的至少一层，其由包含组分 B 的组合物制成。在下面具体解释这种实施方案。

未包衣片剂

"未包衣片剂"可以单独包括化合物 A 或其生理学可接受的盐，并且通常它进一步包含非上述组分 B 的药学赋形剂。

"其它药学赋形剂"可以是任何物质，前提是它不引起由于混合造成的不便并且是必需的。例如，作为其例子，可以列举粘合剂、稀释剂、助流剂、崩解剂等。

在未包衣片剂中，基于化合物 A，以约 0.01 至约 90 wt%的比例包含化合物 A 或其生理学可接受的盐，优选约 0.5 至约 70 wt%，更优选约 0.5 至约 50 wt%，更加优选约 0.5 至约 30 wt%。

粘合剂

粘合剂的具体例子包括阿拉伯树胶，浆糊，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，聚乙烯醇，支链淀粉，明胶，乙基纤维素，甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，糊精，聚乙烯基吡咯烷酮等。优选的是羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，聚乙烯基吡咯烷酮等。粘合剂的含量可以是任何数量，只要它可以保持片剂的硬度并且不妨碍在胃肠道中分解。通常，在未包衣片剂中，以约 0.5 至约 10 wt%、优选约 1 至约 7 wt%的比例包含粘合剂。

稀释剂

稀释剂的具体例子包括乳糖，淀粉，甘露糖醇，结晶纤维素，蔗糖，赤藓醇，海藻糖，无水磷酸氢钙，硫酸钙等，优选乳糖，淀粉，甘露糖醇，结晶纤维素等。在未包衣片剂中，通常以约 5 至约 97 wt%、优选约 10 至约 80 wt%的比例包含它。

助流剂

助流剂的具体例子包括轻质无水硅酸、偏硅酸铝镁等，优选

轻质无水硅酸。在未包衣片剂中，通常以约 0.01 至约 10 wt%、优选约 0.1 至约 5 wt%的比例包含它。

崩解剂

崩解剂的例子包括低-取代的羟丙基纤维素，羧甲基纤维素钙，交联羧甲基纤维素钠，聚乙烯聚吡咯烷酮等。这些当中，使用羟丙基含量通常约 5 至约 16 wt%，优选约 7 至约 16 wt%，更优选约 10 至约 16 wt%的低取代的羟丙基纤维素。在未包衣片剂中，通常以约 2 至约 30 wt%、优选约 5 至约 25 wt%的比例包含崩解剂。

此外，根据需要可以加入药学赋形剂，例如润滑剂(例如，硬脂酸镁，硬脂酸锌，硬脂酸钙等)等。

未包衣片剂可以按照常规方法、通过将上述药学赋形剂适当地混合并加压模制来制备。从上述赋形剂中优选地选择乳糖和淀粉作为稀释剂，羟丙基纤维素作为粘合剂，轻质无水硅酸作为助流剂，低-取代的羟丙基纤维素作为崩解剂，硬脂酸镁作为润滑剂。

包衣层

本发明的膜-包衣片剂具有至少两个包衣层。直接覆盖未包衣片剂的层被称作第一层，从第一层向外，各层顺序地称为第二层、第三层(如果存在)等。按照本发明，第一层基本上不含组分 B，第二层和后续层中的至少一层包含组分 B。

本发明的膜-包衣片剂特性上保持快速溶解性能。通常，具有两个或更多个膜包衣层的片剂是缓释或包有肠溶衣的片剂。快速溶解片剂通常不具有两个或更多个膜包衣层。因此，发现存在上述组分 B 的本发明人尝试制备了具有一层不含组分 B 的膜-包衣片剂。然而，考虑到实际制备情况，在工业生产期间发生采集等问题，并且该制备是困难的。因此，确定上述组分 B 应该加入到包衣层中，并且化合物 A 或其生理学可接受的盐和上述组分 B 不应该相互接触。具体地说，包含化合物 A 或其生理学可接受的盐的未包衣片剂用不含组分 B 的膜层包衣，而后进一步用包含

组分 B 的膜层包衣。具有这种结构的片剂保持了快速溶解性能，显示了即使在长期保存下抑制化合物 A 的分解和抑制制剂变色，并且在工业生产期间显示了抑制采集等。

例如第一包衣层包含如下所示的膜包衣试剂。第一层的膜包衣试剂的浓度是约 5 至约 100 wt%，优选约 30 至约 100 wt%，尤其优选约 50 至约 98 wt%。

控制第一层的包衣数量至每 1 $cm^2$ 未包衣片剂的表面积约 0.5 至约 10 mg，优选约 0.7 至约 5 mg。对于该数量，当包含组分 B 的组合物进一步如下列示应用时，化合物 A 或其生理学可接受的盐不与组分 B 接触。更优选，每 1 $cm^2$ 的未包衣片剂的表面积，第一层的包衣数量是约 1.5 至约 3 mg。

形成上述第一层之后，在任何阶段施用包含组分 B 的组合物。例如，包含组分 B 的组合物可施用作第二层，或可以施用不含组分 B 的组合物以形成一至数层，并且可以最后施用包含组分 B 的组合物。此外，可以形成包含组分 B 的两个或更多个层。

在包含组分 B 的层中，以约 5 至约 98 wt%、优选约 7.5 至约 90 wt%、尤其优选约 10 至约 50 wt%的比例包含组分 B。

包衣层的数量优选是 2。在这种情况下，将第二层的包衣数量调节至每 1 $cm^2$ 的第一层表面积约 0.1 至约 20 mg，优选约 0.5 至约 10 mg。对于该包衣数量，由上述组分 B 所引起的化合物 A 的分解等可以被彻底地抑制。更优选，每 1 $cm^2$ 的第一层表面积，第二层的包衣数量是约 1 至约 5 mg。

尽管第一层与第二层的重量比没有特别限制，每 1 重量份数的第一层，第二层是例如约 0.1 至约 10 重量份数，优选约 0.5 至约 5 重量份数。

包含在每个包衣层中的成份如下。

膜包衣试剂

膜包衣试剂的例子包括纤维素衍生物例如羟丙基甲基纤维素(HPMC)，羟丙基纤维素(HPC)，甲基纤维素(MC)，乙基纤维素(EC)等，乙烯基聚合物例如聚乙烯醇(PVA)，聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等，丙烯酸类聚合物例如甲基丙烯酸共聚物等，等，优选 HPMC。

除了上述膜包衣试剂和上述组分 B 之外，可以包含在包衣层中的成份的例子包括着色剂例如二氧化钛和三氧化二铁(各个层中的数量：0.1 至 50 wt%)，抗粘结剂例如滑石(各个层中的数量：0.1 至 50 wt%)，光泽剂例如轻质无水硅酸(各个层中的数量：0.1 至 10 wt%)等。

第一层可以如下制备：选择一或多种如上所述的膜包衣试剂，将膜包衣试剂溶解或悬浮在水或有机溶剂例如乙醇等中，优选水，得到液体组合物(包衣液体)，并将该组合物喷在未包衣片剂上。在必要时，包衣液体可以包含上述着色剂、抗粘结剂、光泽剂等。

包含组分 B 的层可以如下制备：选择组分 B，将其溶解或悬浮在水或有机溶剂例如乙醇等中，优选水，得到液体组合物，并将该组合物喷涂。在必要时，该组合物可以包含以上所述膜包衣试剂、以上所述着色剂、抗粘结剂、光泽剂等。

不含组分 B 的其它层可以由与第一层的形成步骤相似的步骤来形成。

本发明的膜-包衣片剂是稳定的，即使在长期保存期间。因此，当例如将本发明的膜-包衣片剂放置在容器中、在未密封条件下、在 40°C、75% RH 下存储 6 个月并且通过高效液相色谱法测定相关物质的产生数量(相关物质的总量)时，全部相关物质的面积百分数的比例不大于约 1%。优选不大于约 0.6%。

相关物质的产生数量(相关物质的总量)是化合物 A 的分解产物、制备期间的中间体、制备期间的杂质等的总量，其是指在以下所述的高效液相色谱测量条件下可检测的总量。面积百分数是指数量百分率，其表示通过以下所述的高效液相色谱法获得的相关物质的全部峰面积相对于总峰面积的比例。

上述高效液相色谱法的测量条件如实施例所述。

本发明的膜-包衣片剂优选用于促进胃肠活动性、改善胃切除术后综合征、或预防或治疗胃食管反流病(GERD)。

实施例

通过实施例在下文中更详细地解释本发明，所述实施例不应理解

为限制性的。在下面实施例中，将化合物 A 的外消旋体定义为化合物 A-a，化合物 A-a 的柠檬酸盐二水合物定义为 A-b，所使用的 A-b 是 Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd. 制备的(平均粒度约 7μm)。

NOF Corporation 制备的“聚乙二醇 6000”用作聚乙二醇 6000。Nacalai Tesque 制备的“聚乙二醇 1500”用作聚乙二醇 1500，Maruishi Pharmaceutical Co. Ltd.制备的“聚乙二醇 400”用作聚乙二醇 400，Nacalai Tesque 制备的“聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯”用作聚山梨醇酯 80，BASF JAPAN LTD.制备的“普流罗尼 PE 6800”用作泊洛沙姆 188，并且使用 Wako Pure Chemical Industries, Ltd.制备的丙三醇。

对于乳糖，使用 DMV 制备的“Pharmatose(商标)200 目”。对于淀粉，使用 Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.制备的“玉米淀粉”。对于轻质无水硅酸，使用 NIPPON AEROSIL 制备的“Aerosil(商标)200”。对于羟丙基纤维素，使用 NIPPON Soda Co., Ltd.制备的“NISSO HPC L”。对于低-取代的羟丙基纤维素，使用 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.制备的“L-HPC(LH-11)”。对于硬脂酸镁，使用 Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.制备的源于植物的“硬脂酸镁”。对于羟丙基甲基纤维素，使用 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.制备的“TC-5RW”。对于二氧化钛，使用 Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.制备的“二氧化钛”。对于滑石，使用 Nippon Talc Co., Ltd.制备的一种。

参考实施例

对化合物 A-b 和各种“组分 B”(聚乙二醇 6000，聚乙二醇 1500，聚乙二醇 400，聚山梨醇酯 80，泊洛沙姆 188，丙三醇)进行不相容性试验。具体地说，将化合物 A-b 与每个组分 B 在玻璃容器中以 1:1 的重量比混合，容器被气密密封，并在 60°C 进行一个月的储存试验。混合时当它们不溶解时，将它们制备为悬浮液或在接触状态下放置。对于对比例，将化合物 A-b 单独放置在玻璃容器中，容器被气密密封，并在 60°C 以同样方式进行一个月的储存试验。气密密封一个月后，测定相关物质的产生数量

(相关物质的总量)。通过高效液相色谱法测定相关物质的产生数量(面积百分数)。相关物质的总量是指化合物 A-a 的分解产物、制备期间的中间体、制备期间的杂质等的总量。通过将水: 甲醇(1:9)加入到上述玻璃容器中、搅拌混合物 20 分钟、离心分离混合物并获得上清液来制备样品。使用的柱是 Deverosil ODS-7(Nomura Chemical Co., Ltd.)，对于流动相，使用柠檬酸钠缓冲液(pH 值 3.4)/甲醇/乙腈(24:9:7)的混合物。测定波长是 274 nm。结果示于图 1 中。已经弄清楚，当化合物 A-b 与泊洛沙姆、聚乙二醇、聚山梨醇酯或丙三醇混合时，产生的相关物质的数量比单独贮存化合物 A-b 时更大。

实施例 1

(1)制备未包衣片剂

按照示于表 1 中的配方，制备每个片剂含有 3.43 mg 化合物 A-a 的未包衣片剂。(每个片剂 130 mg，圆形片剂，直径 7.0 mm，表面积: 115.5 $mm^2$)。

表 1

| 成份 | 未包衣片剂<br>量/片剂 |
|---|---|
| 化合物 A-b | 5.29 mg |
| 乳糖 | 61.66 mg |
| 淀粉 | 32.5 mg |
| 低-取代的羟丙基纤维素 | 26.0 mg |
| 羟丙基纤维素 | 2.6 mg |
| 硬脂酸镁 | 1.3 mg |
| 轻质无水硅酸 | 0.65 mg |
| 未包衣片剂 | 130.0 mg |

(2)形成包衣层

制备各个包衣液体，以形成每个片剂具有表 2 中所描述组合物的各个包衣层。即，将二氧化钛和滑石加入到净化水中，得到悬浮液，将预先制备的 10 wt%羟丙基甲基纤维素水溶液加入其中，得到分散体，将分散体通过筛(No. 80)，得到第一层的包衣

液体。此外，将聚乙二醇 6000 和轻质无水硅酸加入到净化水中到得悬浮液，将该悬浮液通过筛(No. 80)，得到第二层的包衣液体。

表 2

| 成份 | 包衣层量/片剂 | |
|---|---|---|
| | 第一层 | 第二层 |
| 羟丙基甲基纤维素 | 3.60 mg | - |
| 聚乙二醇 6000 | - | 0.70 mg |
| 二氧化钛 | 0.50 mg | - |
| 滑石 | 0.15 mg | - |
| 轻质无水硅酸 | - | 0.05 mg |
| 净化水 | 38.25 mg | 6.75 mg |
| 包衣液体 | 42.5 mg | 7.5 mg |
| 包衣数量 | 4.25 mg | 0.75 mg |
| 每单位面积包衣数量 | 3.68 mg/$cm^2$ | 0.65 mg/$cm^2$ |

将上述(1)中获得的未包衣片剂(400 g，约 3100 个片剂)放置在 Hicoater(HC-LABO，Freund Corporation)中，并将第一层的包衣液体喷在其上，以使干燥之后的包衣数量变成每个片剂 4.25 mg。

随后，将第二层的包衣液体喷在其上，以使干燥之后的包衣数量变成每个片剂 0.75 mg。包衣完成之后，将片剂在 Hicoater 中干燥，得到目标膜-包衣片剂。

实施例 2

除了将滑石从第一层的包衣液体中去除并将滑石加入到第二层的包衣液体中之外，用和实施例 1(2)同样的方法，将在实施例 1(1)中获得的未包衣片剂(400 g，约 3100 个片剂)用下面表 3 中描述的两种层给每个片剂包衣，得到膜-包衣片剂。

表 3

| 成份 | 包衣层量/片剂 | |
|---|---|---|
| | 第一层 | 第二层 |
| 羟丙基甲基纤维素 | 3.60 mg | - |
| 聚乙二醇 6000 | - | 0.70 mg |
| 二氧化钛 | 0.50 mg | - |
| 滑石 | - | 0.15 mg |
| 轻质无水硅酸 | - | 0.05 mg |
| 净化水 | 36.90 mg | 8.10 mg |
| 包衣液体 | 41.00 mg | 9.00 mg |
| 包衣数量 | 4.10 mg | 0.90 mg |
| 每单位面积包衣数量 | 3.55 mg/cm$^2$ | 0.78 mg/cm$^2$ |

实施例 3

将实施例 1(1)中获得的未包衣片剂用表 4 中描述的两种层给每个片剂包衣，得到膜-包衣片剂，如下所示。

表 4

| 成份 | 包衣层量/片剂 | |
|---|---|---|
| | 第一层 | 第二层 |
| 羟丙基甲基纤维素 | 2.60 mg | 1.00 mg |
| 聚乙二醇 6000 | - | 0.70 mg |
| 二氧化钛 | 0.30 mg | 0.20 mg |
| 滑石 | 0.10 mg | 0.05 mg |
| 轻质无水硅酸 | - | 0.05 mg |
| 净化水 | 27.0 mg | 18.0 mg |
| 包衣液体 | 30.0 mg | 20.0 mg |
| 包衣数量 | 3.00 mg | 2.00 mg |
| 每单位面积包衣数量 | 2.60 mg/cm$^2$ | 1.73 mg/cm$^2$ |

制备各个包衣液体。即，将二氧化钛和滑石加入到净化水中，得到悬浮液，将预先制备的 10 wt%羟丙基甲基纤维素水溶液加入其中，得到分散体，将分散体通过筛(No. 80)，得到第一层的包衣液体。

此外，将聚乙二醇 6000、二氧化钛、滑石和轻质无水硅酸加入到净化水中，得到悬浮液，将 10 wt%羟丙基甲基纤维素水溶液加入其中，得到分散体，将分散体通过筛(No. 80)，得到第二层的包衣液体。

将上述实施例 1(1)中获得的未包衣片剂(400 g，约 3100 个片剂)放置在 Hicoater(HC-LABO，Freund Corporation)中，并将第一层的包衣液体喷在其上，以使干燥之后的包衣数量变成每个片剂 3.00 mg。

随后，将第二层的包衣液体喷在其上，以使干燥之后的包衣数量变成每个片剂 2.00 mg。包衣完毕后，将片剂在 Hicoater 中干燥。

实施例 4

用和实施例 3 同样的方法，将在实施例 1(1)中获得的未包衣片剂(400 g，约 3100 个片剂)用表 5 中描述的两种层给每个片剂包衣，得到膜-包衣片剂。

表 5

| 成份 | 包衣层量/片剂 | |
|---|---|---|
| | 第一层 | 第二层 |
| 羟丙基甲基纤维素 | 2.20 mg | 1.40 mg |
| 聚乙二醇 6000 | - | 0.70 mg |
| 二氧化钛 | 0.25 mg | 0.25 mg |
| 滑石 | 0.05 mg | 0.10 mg |
| 轻质无水硅酸 | - | 0.05 mg |
| 净化水 | 22.5 mg | 22.5 mg |
| 包衣液体 | 25.0 mg | 25.0 mg |
| 包衣数量 | 2.50 mg | 2.50 mg |
| 每单位面积包衣数量 | 2.16 mg/$cm^2$ | 2.16 mg/$cm^2$ |

实施例 5

除了不将二氧化钛加入到第一层的包衣液体中之外，用和实施例 3 同样的方法，将实施例 1(1)中获得的未包衣片剂(400 g，约 3100 个片剂)用下面表 6 中描述的两种层给每个片剂包衣，得到膜-包衣片剂。

表 6

| 成份 | 包衣层<br>量/片剂 | |
|---|---|---|
| | 第一层 | 第二层 |
| 羟丙基甲基纤维素 | 1.95 mg | 1.65 mg |
| 聚乙二醇 6000 | - | 0.70 mg |
| 二氧化钛 | - | 0.50 mg |
| 滑石 | 0.05 mg | 0.10 mg |
| 轻质无水硅酸 | - | 0.05 mg |
| 净化水 | 18.0 mg | 27.0 mg |
| 包衣液体 | 20.0 mg | 30.0 mg |
| 包衣数量 | 2.00 mg | 3.00 mg |
| 每单位面积包衣数量 | 1.73 mg/cm$^2$ | 2.60 mg/cm$^2$ |

对比例 1

如下所示，制备膜-包衣片剂，其中表 7 中描述的每个片剂包衣层(1 层)是在实施例 1(1)中获得的未包衣片剂的表面上形成的。

表 7

| 成份 | 包衣层（1 层）<br>量/片剂 |
|---|---|
| 羟丙基甲基纤维素 | 3.60 mg |
| 聚乙二醇 6000 | 0.70 mg |
| 二氧化钛 | 0.50 mg |
| 滑石 | 0.15 mg |
| 轻质无水硅酸 | 0.05 mg |
| 净化水 | 45.0 mg |
| 包衣液体 | 50.0 mg |
| 包衣数量 | 5.00 mg |
| 每单位面积包衣数量 | 4.33 mg/cm$^2$ |

将聚乙二醇 6000、二氧化钛、滑石和轻质无水硅酸加入到净化水中，得到悬浮液，将预先制备的 10 wt%羟丙基甲基纤维素水溶液加入其中，得到分散体，将分散体通过筛(No. 80)，得到包衣液体。

将上述实施例 1(1)中获得的未包衣片剂(400 g，约 3100 个片剂)放置在 Hicoater(HC-LABO，Freund Corporation)中，并将包衣液体喷在其上，以使干燥之后的包衣数量变成每个片剂 5.00 mg。包衣完毕后，将片剂在 Hicoater 中干燥。

实验实施例 1：稳定性试验

将实施例 1 至 5 和对比例 1 中获得的片剂在(1)玻璃瓶(气密密封)中、在 40°C、75%RH 条件下保存 6 个月，或在(2)玻璃瓶(未密封)中、在 40°C、75%RH 下保存 6 个月，并在所给定的时间段内检验相关物质的产生数量(相关物质的总量)和色调方面的变化。如下测定相关物质的产生数量：按照参考实施例中描述的方法制备样品，其中将水(1 ml)和甲醇(9 ml)加入到两个片剂中，并对样品进行参考实施例中描述的高效液相色谱法(面积百分数)，并且视觉上评价色调方面的变化。

结果示于图 2(气密密封的玻璃瓶)和图 3(未密封的玻璃瓶)和表 8(气密密封的玻璃瓶)和表 9(未密封的玻璃瓶)中。

表 8

| | 初始 | 40°C，75%RH， 6 个月 |
|---|---|---|
| 对比例 1 | 白色 | 白色 |
| 实施例 1 | 白色 | 白色 |
| 实施例 2 | 白色 | 白色 |
| 实施例 3 | 白色 | 白色 |
| 实施例 4 | 白色 | 白色 |
| 实施例 5 | 白色 | 白色 |

表 9

| | 初始 | 40°C，75%RH， 6 个月 |
|---|---|---|
| 对比例 1 | 白色 | 褐白色 |
| 实施例 1 | 白色 | 白色 |
| 实施例 2 | 白色 | 白色 |
| 实施例 3 | 白色 | 白色 |
| 实施例 4 | 白色 | 白色 |
| 实施例 5 | 白色 | 白色 |

结果，即使贮存 6 个月之后，本发明的膜-包衣片剂显示：对于未密封和气密密封来说，相关物质的产生数量(相关物质的总量)不超过标准值(1%)。此外，色调没有变化并且样品是稳定的。

如上述结果显示，本发明的膜-包衣片剂在 40°C、75%RH 的条件下，在稳定性方面具有优越性。因此，本发明的膜-包衣片剂也可以进行给定数量的贮存，而不用分别包装(例如 PTP 包装等)，即所谓的散装。因此，可以以简单的包装形式(例如用玻璃纸、医用纸等包装)开处方给予患者本发明的膜-包衣片剂，或对于每次给药集中单剂量包装。

实验实施例 2：苦味屏蔽试验

将上述实施例 1 至 5 中获得的片剂进行苦味屏蔽试验。即，通过 3 个专家小组成员来检验与化合物 A-b 相比较的令人不悦的味道的屏蔽效应。结果，所有的片剂明显地显示了屏蔽效应，其完全阻止了令人不悦的味道。

实施例 6 至 8：膜-包衣片剂

按照示于表 10 中的配方，制备每个片剂含有 1.72 mg 化合物 A-a 的未包衣片剂(每个片剂 80 mg，圆形片剂，直径 6.5 mm，表面积：83.6 $mm^2$)，并用和实施例 1 至 5 同样的方法，按照示于表 11 中的配方，在所获得的未包衣片剂上形成包衣层，得到膜-包衣片剂。

表 10

| 成份 | 未包衣片剂量/片剂 |
|---|---|
| 化合物 A-b | 2.65 mg |
| 乳糖 | 38.55 mg |
| 淀粉 | 20.0 mg |
| 低-取代的羟丙基纤维素 | 16.0 mg |
| 羟丙基纤维素 | 1.6 mg |
| 硬脂酸镁 | 0.80 mg |
| 轻质无水硅酸 | 0.40 mg |
| 未包衣片剂 | 80.0 mg |

表 11

| 成份 | 包衣层<br>量/片剂 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 实施例 6 | | 实施例 7 | | 实施例 8 | |
| | 第一层 | 第二层 | 第一层 | 第二层 | 第一层 | 第二层 |
| 羟丙基甲基纤维素 | 1.17 mg | 0.99 mg | 1.32 mg | 0.84 mg | 1.56 mg | 0.60 mg |
| 聚乙二醇 6000 | - | 0.42 mg | - | 0.42 mg | - | 0.42 mg |
| 二氧化钛 | - | 0.30 mg | 0.15 mg | 0.15 mg | 0.18 mg | 0.12 mg |
| 滑石 | 0.03 mg | 0.06 mg | 0.03 mg | 0.06 mg | 0.06 mg | 0.03 mg |
| 轻质无水硅酸 | - | 0.03 mg | - | 0.03 mg | - | 0.03 mg |
| 净化水 | 10.8 mg | 16.2 mg | 13.5 mg | 13.5 mg | 16.2 mg | 10.8 mg |
| 包衣液体 | 12.0 mg | 18.0 mg | 15.0 mg | 15.0 mg | 18.0 mg | 12.0 mg |
| 包衣数量 | 1.20 mg | 1.80 mg | 1.50 mg | 1.50 mg | 1.80 mg | 1.20 mg |
| 每单位面积包衣数量($mg/cm^2$) | 1.44 | 2.15 | 1.79 | 1.79 | 2.15 | 1.44 |

对比例 2

如下所示，制备膜-包衣片剂，其中表 12 中描述的每个片剂的包衣层(1 层)是在实施例 6 中获得的未包衣片剂的表面上形成的。

表 12

| 成份 | 包衣层(1 层)<br>量/片剂 |
|---|---|
| 羟丙基甲基纤维素 | 2.16 mg |
| 聚乙二醇 6000 | 0.42 mg |
| 二氧化钛 | 0.30 mg |
| 滑石 | 0.09 mg |
| 轻质无水硅酸 | 0.03 mg |
| 净化水 | 27.0 mg |
| 包衣液体 | 30.0 mg |
| 包衣数量 | 3.00 mg |
| 每单位面积包衣数量 | 3.59 mg/cm$^2$ |

将聚乙二醇 6000、二氧化钛、滑石和轻质无水硅酸加入到净化水中，得到悬浮液，将预先制备的 10 wt%羟丙基甲基纤维素水溶液加入其中，得到分散体，将分散体通过筛(No. 80)，得到包衣液体。

将实施例 6 中获得的未包衣片剂(400 g，约 5000 个片剂)放置在 Hicoater(HC-LABO，Freund Corporation)中，并将包衣液体喷在其上，以使干燥之后的包衣数量变成每个片剂 3.00 mg。包衣完毕后，将片剂在 Hicoater 中干燥。

实验实施例 3：稳定性试验

将实施例 6 至 8 和对比例 2 中获得的片剂在(1)玻璃瓶(气密密封)中、在 40°C、75%RH 条件下保存 6 个月，或在(2)玻璃瓶(未密封)中、在 40°C、75%RH 下保存 6 个月，并在所给定的时间段内检验相关物质的产生数量(相关物质的总量)和色调方面的变化。用和实验实施例 1 同样的方法、通过高效液相色谱法测定相关物质的产生数量(面积百

分数)，并视觉上评价色调方面的变化。

结果示于图 4(气密密封的玻璃瓶)和图 5(未密封的玻璃瓶)和表 13(气密密封的玻璃瓶)和表 14(未密封的玻璃瓶)中。

结果，即使贮存 6 个月之后，本发明的膜-包衣片剂显示：对于未密封和气密密封来说相关物质的产生数量(相关物质的总量)不超过标准值(1%)。此外，色调没有变化并且样品是稳定的。

表 13

| | 初始 | 40°C，75%RH， 6 个月 |
|---|---|---|
| 对比例 2 | 白色 | 白色 |
| 实施例 6 | 白色 | 白色 |
| 实施例 7 | 白色 | 白色 |
| 实施例 8 | 白色 | 白色 |

表 14

| | 初始 | 40°C，75%RH， 6 个月 |
|---|---|---|
| 对比例 2 | 白色 | 褐白色 |
| 实施例 6 | 白色 | 白色 |
| 实施例 7 | 白色 | 白色 |
| 实施例 8 | 白色 | 白色 |

实施例 9

如下所示，制备膜-包衣片剂，其中表 15 中描述的每个片剂的两种包衣层是在实施例 1(1)中获得的未包衣片剂的表面上形成的。

表 15

| 成份 | 包衣层量/片剂 | |
|---|---|---|
| | 第一层 | 第二层 |
| 羟丙基甲基纤维素 | 2.60 mg | 1.00 mg |
| 泊洛沙姆 188 | - | 0.70 mg |
| 二氧化钛 | 0.30 mg | 0.20 mg |
| 滑石 | 0.10 mg | 0.05 mg |
| 轻质无水硅酸 | - | 0.05 mg |
| 净化水 | 27.0 mg | 18.0 mg |
| 包衣液体 | 30.0 mg | 20.0 mg |
| 包衣数量 | 3.00 mg | 2.00 mg |
| 每单位面积包衣数量 | 2.60 mg/cm$^2$ | 1.73 mg/cm$^2$ |

制备各个包衣液体。即，将二氧化钛和滑石加入到净化水中，得到悬浮液，将预先制备的 10 wt%羟丙基甲基纤维素水溶液加入其中，得到分散体，将分散体通过筛(No. 80)，得到第一层的包衣液体。

此外，将泊洛沙姆 188、二氧化钛、滑石和轻质无水硅酸加入到净化水中，得到悬浮液，将 10 wt%含羟丙基甲基纤维素水溶液加入其中，得到分散体，将悬浮液通过筛(No. 80)，得到第二层的包衣液体。

将上述实施例 1(1)中获得的未包衣片剂(400 g，约 3100 个片剂)放置在 Hicoater(HC-LABO，Freund Corporation)中，并将第一层的包衣液体喷在其上，以使干燥之后的包衣数量变成每个片剂 3.00 mg。

随后，将第二层的包衣液体喷在其上，以使干燥之后的包衣数量变成每个片剂 2.00 mg。包衣完毕后，将片剂在 Hicoater 中干燥。

实验实施例 4：稳定性试验

将实施例 9 中获得的片剂在(1)玻璃瓶(未密封)中、在 40°C、75%RH 下保存 1 个月，并用和实验实施例 1 同样的方法测定相关物质的产生数量(相关物质的总量)。结果，所有的片剂是稳定的。

实验实施例 5: 溶解试验

使用实施例 4 的片剂，按照日本药典第 14 版描述的溶解试验 (37°C，搅拌方法，50 rpm，分离介质 900 ml 水)，进行溶解试验。结果，30 分钟之后的溶解比率是 102.7%。

工业实用性

按照本发明的膜-包衣片剂，化合物 A 和其生理学可接受的盐不容易分解，并且可以以稳定状态保存，即使没有保护性包装例如铝包装等。此外，在制备期间不会引起困难。此外，在给药期间没有注意到苦味。

本申请基于在日本提交的专利申请 No. 2004-220863， 在此引入其全部内容作为参考。

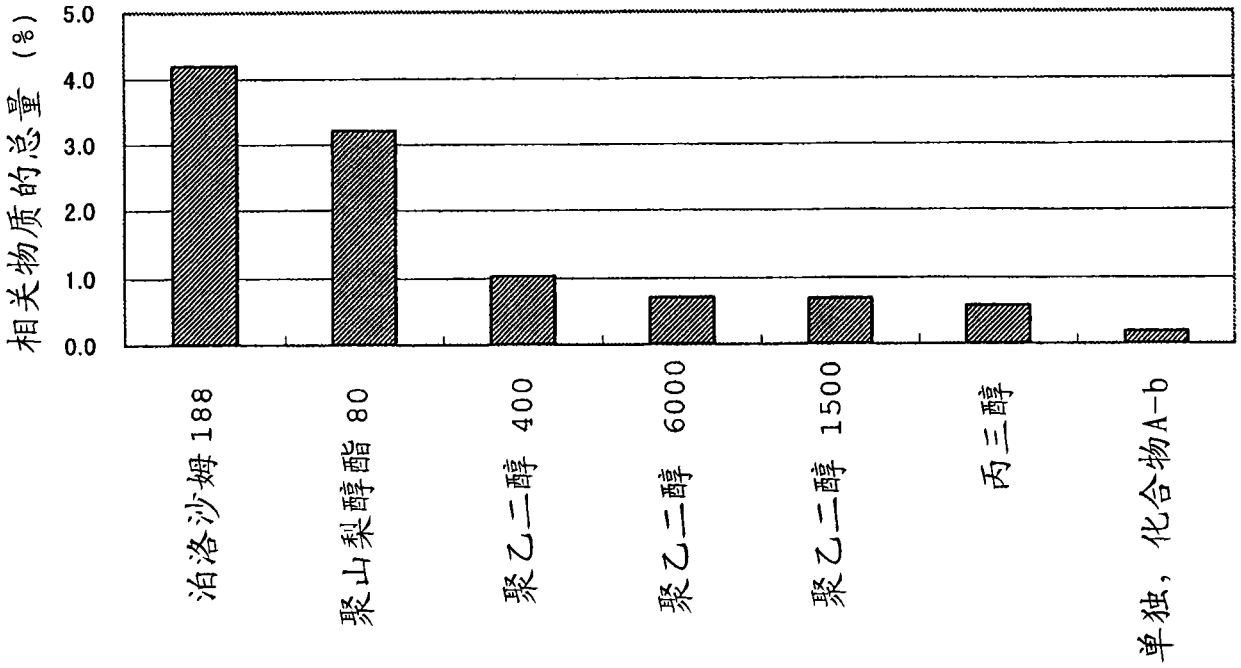

相关物质的总量（%）
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
泊洛沙姆 188
聚山梨醇酯 80
聚乙二醇 400
聚乙二醇 6000
聚乙二醇 1500
丙三醇
单独，化合物A-b

图 1

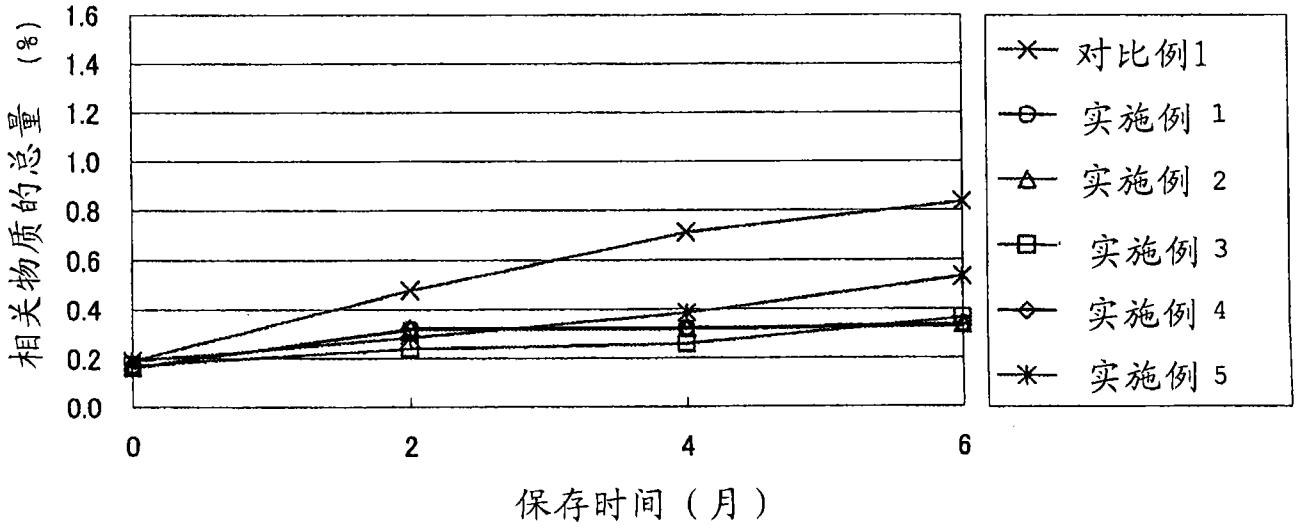

相关物质的总量（%）
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
2
4
6
保存时间（月）
对比例1
实施例 1
实施例 2
实施例 3
实施例 4
实施例 5

图 2

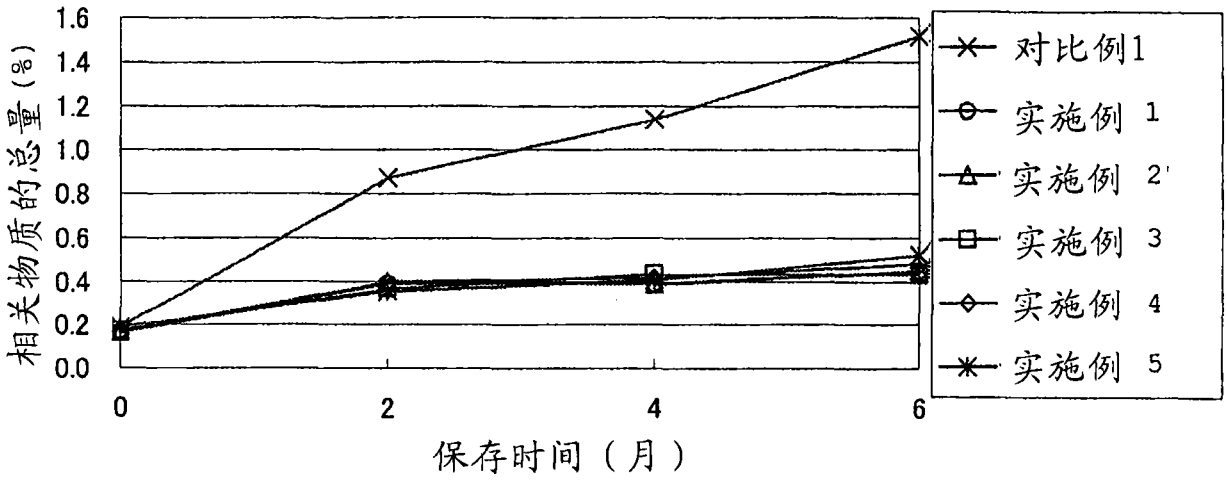

相关物质的总量（%）
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
2
4
6
保存时间（月）
对比例1
实施例 1
实施例 2
实施例 3
实施例 4
实施例 5

图 3

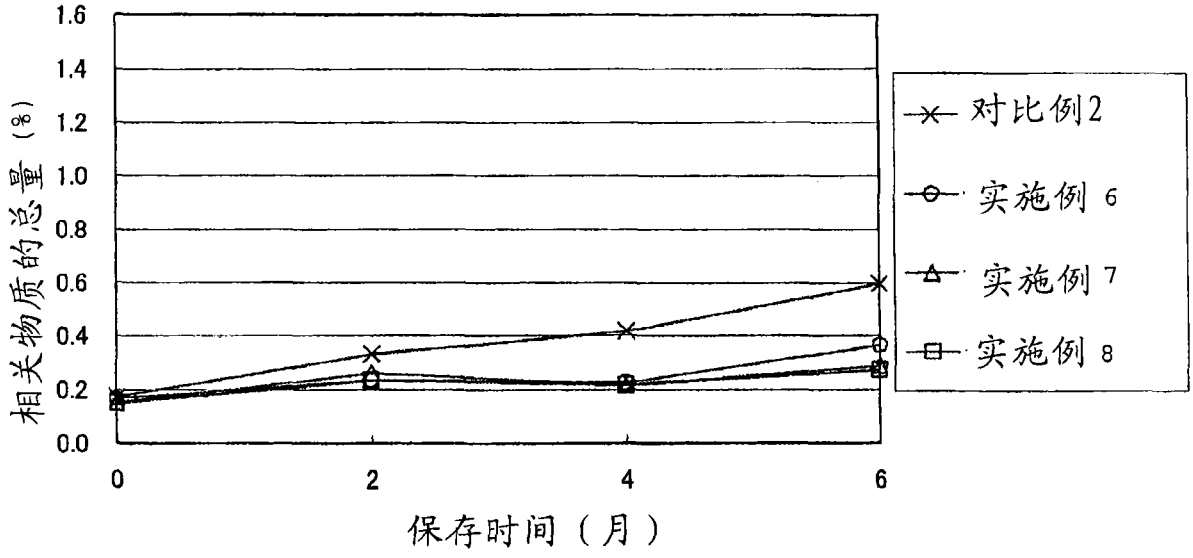

相关物质的总量（%）
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
2
4
6
保存时间（月）
对比例2
实施例 6
实施例 7
实施例 8

图 4

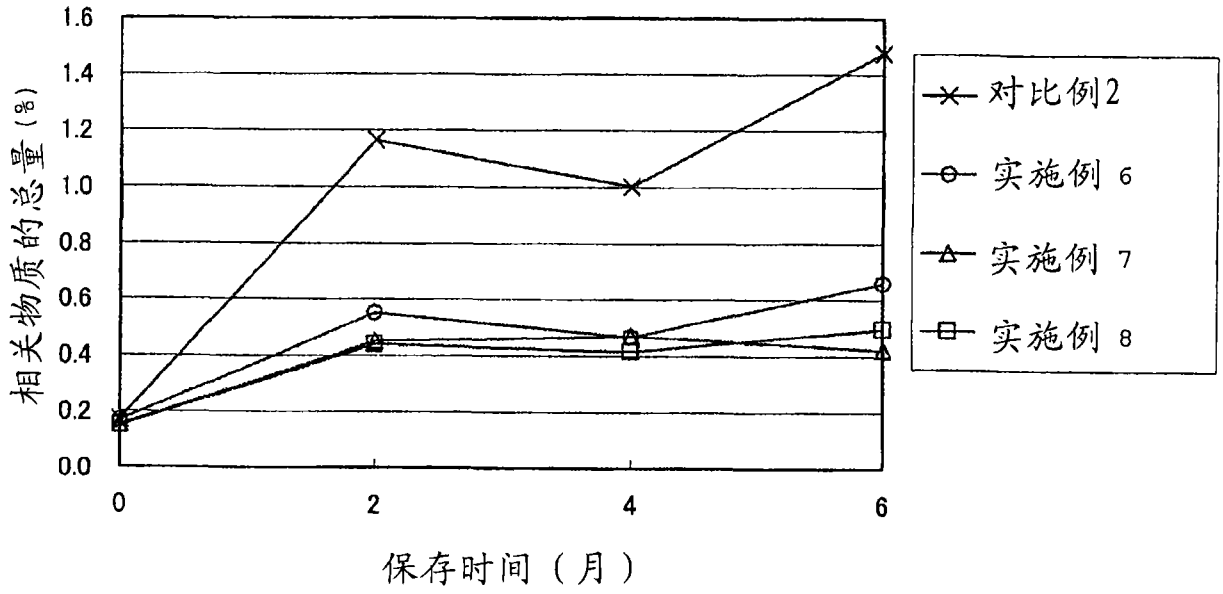

1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
相关物质的总量(%)
0
2
4
6
保存时间（月）
对比例2
实施例 6
实施例 7
实施例 8

图 5