

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

本案已向：

日本 國（地區） 申請專利，申請日期： 案號 ， 有 無主張優先權  
2001.01.29 特願 2001-019393

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

## 五、發明說明 (1)

### 技術領域

本發明係關於一種以 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮為有效成分之錠劑。

### 背景技術

5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮(一般名:匹爾羥尼酮 Pirfenidone)為對肺纖維症為對象疾病之藥劑。關於匹爾羥尼酮,至今報告有各種效果。例如,1)對肺或動脈硬化巢等之纖維化具有治療效果者,如特開平 2-215719;2)其類緣體亦具有同樣之作用者,如特表平 8-510251;3)有用於呼吸器或皮膚之炎症症狀之治療者,USP3,974,281、USP4,042,699、USP4,052,509;4)抑制 TNF- $\alpha$  之合成及釋放者,如特表平 11-512699。

匹爾羥尼酮之劑型,例如上述之 1)及 2)為膠囊劑、錠劑、散劑、顆粒劑、糖漿劑、注射劑、霜劑、軟膏劑、吸入劑、點眼劑、塞劑、及丸劑,但較佳之劑型為膠囊劑、注射劑、霜劑、及軟膏劑,實施例僅記載為膠囊劑及軟膏劑。即對於匹爾羥尼酮的錠劑,並未有具體之記載。

關於匹爾羥尼酮的投予量,上述 1)中記載為 1 日 3 回內服 600mg 至 2400mg。另 2)之試驗例 1 中記載含有 800mg、1200mg、及 1600mg 之匹爾羥尼酮的膠囊劑。為使如此投予匹爾羥尼酮獲得充分之效果,必須明顯較通常藥劑服用較多量。

此處,膠囊有 000、00、0、1、2、3、4 及 5 號等 8 種

## 五、發明說明（2）

，數字越大者尺寸越小。雖然填充之藥劑的體積密度、壓縮性等會有影響，但一般而言，5號膠囊可填充60mg~100mg、4號膠囊可填充100mg~170mg、3號膠囊可填充140mg~220mg、2號膠囊可填充180mg~300mg、1號膠囊可填充240mg~390mg、0號膠囊可填充340mg~540mg之藥劑。投予人之膠囊多使用2~4號膠囊，但最近為做成易於飲用而傾向小型化，則多使用3~5號膠囊。又膠囊中填充之藥劑通常並不僅有活性成分，為提升活性成分之安定性及有效性，加入賦形劑、結合劑、崩壞劑等，予以製劑化而使用。

例如將匹爾羥尼酮1回投予量做成上述600mg時，為以膠囊劑投予，填充於膠囊內之製劑化工程的匹爾羥尼酮顆粒或混合粉末為約800mg~850mg。為了將此等填充於1個膠囊，必須使用000號膠囊。而為了將此等填充於2個膠囊，必須使用0號膠囊，患者服用時則伴隨顯著的痛苦。在更多情形下，要將投予量做成實用之膠囊劑，有事實上的困難。

### 發明之揭示

一般經口投予時，錠劑較膠囊劑易於服用。因此，本發明人等檢討在經口投予大量匹爾羥尼酮之際，有效改善匹爾羥尼酮的錠劑之製劑化。然而，在此過程中，發現有1) 匹爾羥尼酮具特有臭味及苦味、2) 匹爾羥尼酮單劑時壓縮性低、及3) 光安定性之問題。

## 五、發明說明 ( 3 )

本發明人等有鑒於上述問題，反覆蓄意檢討之結果，發現一種遮掩臭味及苦味、提升光安定性、確保快速之溶出速度及安定性，不僅主藥含量多且壓縮時具充分之硬度、順從性的改善之匹爾茛尼酮錠劑，完成本發明。

即本發明為

- 1) 含有 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮為主藥之錠劑。
- 2) 錠劑重量為 100~1000mg 之 1) 錠劑。
- 3) 對錠劑重量而言，含有 10~85 重量%之主藥的 1) 或 2) 之錠劑。
- 4) 主藥含量為 200~400mg 之 1) 至 3) 任一項之錠劑。
- 5) 含有遮光劑之 1) 至 4) 任一項之錠劑。
- 6) 對主藥而言，含有 0.05~3 重量%之遮光劑的 5) 之錠劑。
- 7) 對主藥而言，含有 10~50 重量%之賦形劑、5~40 重量%之崩壞劑、1~10 重量%之結合劑、0.5~5 重量%之潤滑劑、2~6 重量%之包衣基劑、及 0.05~3 重量%之遮光劑各劑的 1) 至 4) 任一項之錠劑。
- 8) 對主藥而言，含有 0.01~1 重量%之可塑劑的 7) 之錠劑。
- 9) 對主藥而言，含有 10~50 重量%之賦形劑、5~40 重量%之崩壞劑、1~10 重量%之結合劑、及 0.5~5 重量%之潤滑劑各劑的素劑，及對主藥而言，含有 2~6 重量%之包衣基劑及 0.05~3 重量%之遮光劑各劑的包衣層所

## 五、發明說明 (4)

構成之 1) 至 4) 任一項之錠劑。

- 10) 在包衣層中，含有對主藥為 0.01~1 重量%之可塑劑的 9) 之錠劑。
- 11) 對主藥而言，含有選自乳糖、玉米澱粉、及結晶纖維素之 10~50 重量%之賦形劑；選自羧甲基纖維素 (Carmellose) 鈣、低取代之羥丙基纖維素、及交聯聚乙烯吡咯酮之 5~40 重量%之崩壞劑；選自羥丙基纖維素及聚乙烯吡咯酮之 1~10 重量%之結合劑；及選自硬脂酸鎂及滑石之 0.5~5 重量%之潤滑劑各劑之素劑，以及對主藥而言，含有選自羥丙基甲基纖維素及羥丙基纖維素之 2~6 重量%之包衣基劑；選自檸檬酸三乙酯及三乙酸甘油酯之 0.01~1 重量%之可塑劑；及選自氧化鈦及三氧化二鐵之 0.05~3 重量%之遮光劑各劑之包衣層所構成的 1) 至 4) 任一項之錠劑。
- 12) 對主藥而言，含有 10~50 重量%之乳糖、5~40 重量%之羧甲基纖維素鈣、1~10 重量%之羥丙基纖維素、及 0.5~5 重量%之硬脂酸鎂各劑之素劑，以及對主藥而言，含有 2~6 重量%之羥丙基甲基纖維素、0.01~1 重量%之檸檬酸三乙酯、及 0.05~3 重量%之氧化鈦各劑之包衣層所構成的 11) 之錠劑。
- 13) 對主藥而言，含有選自乳糖、玉米澱粉、及結晶纖維素之 20~30 重量%之賦形劑；選自羧甲基纖維素鈣、低取代之羥丙基纖維素、及交聯聚乙烯吡咯酮之

## 五、發明說明 (5)

7.5~15 重量%之崩壞劑；選自羥丙基纖維素及聚乙烯吡咯酮之 2~5 重量%之結合劑；及選自硬脂酸鎂及滑石之 0.5~3 重量%之潤滑劑各劑之素劑，以及對主藥而言，含有選自羥丙基甲基纖維素及羥丙基纖維素之 2~4 重量%之包衣基劑；選自檸檬酸三乙酯及三乙酸甘油酯之 0.01~1 重量%之可塑劑；及選自氧化鈦及三氧化二鐵之 0.8~3 重量%之遮光劑各劑之包衣層所構成的 1)至 4)任一項之錠劑。

- 14) 對主藥而言，含有 20~30 重量%之乳糖、7.5~15 重量%之羧甲基纖維素鈣、2~5 重量%之羥丙基纖維素、及 0.5~3 重量%之硬脂酸鎂各劑之素劑，以及對主藥而言，含有 2~4 重量%之羥丙基甲基纖維素、0.01~1 重量%之檸檬酸三乙酯、及 0.8~3 重量%之氧化鈦各劑之包衣層所構成的 13)之錠劑。

本說明書中之「賦形劑」為用於通常製劑製造之賦形劑。例如輕質無水矽酸、合成矽酸鋁、甲基鋁酸鎂等之矽酸類；磷酸鈣、碳酸鈣、硫酸鈣等之無機鹽類、乳糖、白糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇等之醣類；玉米澱粉、 $\alpha$ 澱粉、羧甲基澱粉等之澱粉類；結晶纖維素、低取代度羥丙基纖維素等之纖維素類；阿拉伯膠、葡聚糖、支鏈澱粉等。特佳為乳糖、玉米澱粉、結晶纖維素等。

本說明書中之「崩壞劑」為在服用錠劑時，在消化管內浸潤、崩壞製劑至微粒化，以分散為目的所使用之添加劑

## 五、發明說明（6）

。例如玉米澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、低取代度羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、氯化羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、交聯聚乙烯吡咯酮等。特佳為羧甲基纖維素鈣、低取代度羥丙基纖維素、交聯聚乙烯吡咯酮等。

本說明書中之「結合劑」為通常之製劑製造所使用之結合劑。例如，羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯酮等。特佳為羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯酮等。

本說明書中之「潤滑劑」為如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂等。特佳為硬脂酸鎂、滑石等。

本說明書中之「包衣基劑」為如白糖、滑石、沉澱碳酸鈣、明膠、阿拉伯膠、支鏈澱粉、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯縮醛二乙基胺乙酸、胺烷基甲基丙烯酸酯共聚物、乙酸對苯二甲酸纖維素、甲基丙烯酸共聚物 L、甲基丙烯酸共聚物 LD、甲基丙烯酸共聚物 S、羥丙基甲基纖維素對苯二甲酸、羥丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸、羧甲基乙基纖維素等。特佳為羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素等。

本說明書中之「遮光劑」為通常製劑製造所用之遮光劑。例如氧化鈦、三氧化二鐵等。特佳為氧化鈦。

本說明書中之「可塑性」為通常製劑製造所使用之可塑劑。例如檸檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、甘油脂肪酸酯、

## 五、發明說明 ( 7 )

對苯二甲酸酯類等。特佳為檸檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯等。

為實施發明之最佳型態

本發明之錠劑可依如下之 A)~D) 步驟製造。

- A) 調製含有匹爾羥尼酮、賦形劑、及崩壞劑之混合粉末，使用通常使用的流動層造粒機等，噴灑結合劑並造粒，獲得顆粒。
- B) 在所得之顆粒中加入崩壞劑、潤滑劑等予以混合後，以 8~18kN、較佳為 11~15kN 打錠，製得匹爾羥尼酮素錠。
- C) 調製含有包衣基劑、可塑劑、遮光劑等之包衣液。但亦可不含可塑劑。
- D) 將該包衣液包覆於 B) 所得之匹爾羥尼酮素錠，獲得目的之匹爾羥尼酮錠劑。

上述步驟中，亦可適宜添加通常固形製劑使用之添加劑。

本發明為關於含有以 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮為有效成分之錠劑，特別錠劑重量較佳為 100~1000mg 者，更佳為 150~700mg，最佳為 240~480mg。對錠劑之重量而言，較佳含有 10~85 重量%之主藥，更佳為 25~85 重量%，最佳為 50~85 重量%。主藥之含量較佳為 200mg~400mg 者。

如此設計之錠劑比膠囊壓縮，容易服用，且由於主藥含量多，可發揮有效之藥效。

即本發明之錠劑中亦包含比含有以 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮為有效成分之膠囊劑更壓縮之錠劑。

## 五、發明說明 ( 8 )

又本發明人在製造匹爾蔡尼酮之錠劑時，始發現其光安定性之問題，經由添加遮光劑而發現光安定性改善之匹爾蔡尼酮錠劑。且對於主藥而言，較佳含有 0.05~3 重量%之遮光劑的錠劑，且發現包衣層中含有遮光劑之錠劑為佳。

即本發明之錠劑亦包含含有以 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮為主藥之光安定性改善之錠劑。

素錠中除主藥以外的各成分之較佳分配量以對主藥之匹爾蔡尼酮的重量%顯示。但是，由於主藥之匹爾蔡尼酮為多量，考量易於服用下，應儘少添加其他成分為佳。然而，其他成分過少時，錠劑的硬度可能會降低。故賦形劑較佳為 a)10~50 重量%，更佳為 b)15~40 重量%，最佳為 c)20~30 重量%。崩壞劑較佳為 d)5~40 重量%，更佳為 e)5~25 重量%，最佳為 f)7.5~15 重量%。結合劑為 g)1~10 重量%，更佳為 h)1~7.5 重量%，最佳為 i)2~5 重量%。潤滑劑較佳為 j)0.5~5 重量%，更佳為 k)0.5~4 重量%，最佳為 l)0.5~3 重量%。

包衣液中各成分之較佳分配量以對主藥之匹爾蔡尼酮的重量%顯示。為遮掩匹爾蔡尼酮特有之臭味及苦味，包含有包衣基劑，而為提升光安定性，包含有遮光劑，而同素劑之情況，應儘少添加其他成分為佳。故包衣基劑 m)較佳為 2~6 重量%，n)更佳為 2~5 重量%，o)最佳為 2~4 重量%。p)遮光劑較佳為 0.05~3 重量%，q)更佳為 0.05~2 重量%，r)最佳為 0.8~1.5 重量%。可塑劑 s)可不含有，含有時 t)較佳為 0.05~1 重量%。

## 五、發明說明 ( 9 )

本發明之錠劑的各成分對匹爾萘尼酮之適當分配量如以下所示。即(賦形劑，崩壞劑，結合劑，潤滑劑，包衣基劑，遮光劑，可塑劑)

= (a, d, g, j, m, p, s), (a, d, g, j, m, p, t), (a, d, g, j, m, q, s), (a, d, g, j, m, q, t),  
 (a, d, g, j, m, r, s), (a, d, g, j, m, r, t), (a, d, g, j, n, p, s), (a, d, g, j, n, p, t), (a, d, g, j, n,  
 q, s), (a, d, g, j, n, q, t), (a, d, g, j, n, r, s), (a, d, g, j, n, r, t), (a, d, g, j, o, p, s), (a, d, g,  
 j, o, p, t), (a, d, g, j, o, q, s), (a, d, g, j, o, q, t), (a, d, g, j, o, r, s), (a, d, g, j, o, r, t), (a,  
 d, g, k, m, p, s), (a, d, g, k, m, p, t), (a, d, g, k, m, q, s), (a, d, g, k, m, q, t), (a, d, g, k, m,  
 r, s), (a, d, g, k, m, r, t), (a, d, g, k, n, p, s), (a, d, g, k, n, p, t), (a, d, g, k, n, q, s), (a, d,  
 g, k, n, q, t), (a, d, g, k, n, r, s), (a, d, g, k, n, r, t), (a, d, g, k, o, p, s), (a, d, g, k, o, p, t),  
 (a, d, g, k, o, q, s), (a, d, g, k, o, q, t), (a, d, g, k, o, r, s), (a, d, g, k, o, r, t), (a, d, g, l, m,  
 p, s), (a, d, g, l, m, p, t), (a, d, g, l, m, q, s), (a, d, g, l, m, q, t), (a, d, g, l, m, r, s), (a, d,  
 g, l, m, r, t), (a, d, g, l, n, p, s), (a, d, g, l, n, p, t), (a, d, g, l, n, q, s), (a, d, g, l, n, q, t),  
 (a, d, g, l, n, r, s), (a, d, g, l, n, r, t), (a, d, g, l, o, p, s), (a, d, g, l, o, p, t), (a, d, g, l, o,  
 q, s), (a, d, g, l, o, q, t), (a, d, g, l, o, r, s), (a, d, g, l, o, r, t), (a, d, h, j, m, p, s), (a, d, h,  
 j, m, p, t), (a, d, h, j, m, q, s), (a, d, h, j, m, q, t), (a, d, h, j, m, r, s), (a, d, h, j, m, r, t),  
 (a, d, h, j, n, p, s), (a, d, h, j, n, p, t), (a, d, h, j, n, q, s), (a, d, h, j, n, q, t), (a, d, h, j, n,  
 r, s), (a, d, h, j, n, r, t), (a, d, h, j, o, p, s), (a, d, h, j, o, p, t), (a, d, h, j, o, q, s), (a, d, h,  
 j, o, q, t), (a, d, h, j, o, r, s), (a, d, h, j, o, r, t), (a, d, h, k, m, p, s), (a, d, h, k, m, p, t), (a,  
 d, h, k, m, q, s), (a, d, h, k, m, q, t), (a, d, h, k, m, r, s), (a, d, h, k, m, r, t), (a, d, h, k, n,  
 p, s), (a, d, h, k, n, p, t), (a, d, h, k, n, q, s), (a, d, h, k, n, q, t), (a, d, h, k, n, r, s), (a, d,  
 h, k, n, r, t), (a, d, h, k, o, p, s), (a, d, h, k, o, p, t), (a, d, h, k, o, q, s), (a, d, h, k, o, q, t),  
 (a, d, h, k, o, r, s), (a, d, h, k, o, r, t), (a, d, h, l, m, p, s), (a, d, h, l, m, p, t), (a, d, h, l, m,  
 q, s), (a, d, h, l, m, q, t), (a, d, h, l, m, r, s), (a, d, h, l, m, r, t), (a, d, h, l, n, p, s), (a, d,  
 h, l, n, p, t), (a, d, h, l, n, q, s), (a, d, h, l, n, q, t), (a, d, h, l, n, r, s), (a, d, h, l, n, r, t),  
 (a, d, h, l, o, p, s), (a, d, h, l, o, p, t), (a, d, h, l, o, q, s), (a, d, h, l, o, q, t), (a, d, h, l, o,





















## 五、發明說明 ( 20 )

t), (c, f, h, k, o, q, s), (c, f, h, k, o, q, t), (c, f, h, k, o, r, s), (c, f, h, k, o, r, t), (c, f, h, l, m, p, s), (c, f, h, l, m, p, t), (c, f, h, l, m, q, s), (c, f, h, l, m, q, t), (c, f, h, l, m, r, s), (c, f, h, l, m, r, t), (c, f, h, l, n, p, s), (c, f, h, l, n, p, t), (c, f, h, l, n, q, s), (c, f, h, l, n, q, t), (c, f, h, l, n, r, s), (c, f, h, l, n, r, t), (c, f, h, l, o, p, s), (c, f, h, l, o, p, t), (c, f, h, l, o, q, s), (c, f, h, l, o, q, t), (c, f, h, l, o, r, s), (c, f, h, l, o, r, t), (c, f, i, j, m, p, s), (c, f, i, j, m, p, t), (c, f, i, j, m, q, s), (c, f, i, j, m, q, t), (c, f, i, j, m, r, s), (c, f, i, j, m, r, t), (c, f, i, j, n, p, s), (c, f, i, j, n, p, t), (c, f, i, j, n, q, s), (c, f, i, j, n, q, t), (c, f, i, j, n, r, s), (c, f, i, j, n, r, t), (c, f, i, j, o, p, s), (c, f, i, j, o, p, t), (c, f, i, j, o, q, s), (c, f, i, j, o, q, t), (c, f, i, j, o, r, s), (c, f, i, j, o, r, t), (c, f, i, k, m, p, s), (c, f, i, k, m, p, t), (c, f, i, k, m, q, s), (c, f, i, k, m, q, t), (c, f, i, k, m, r, s), (c, f, i, k, m, r, t), (c, f, i, k, n, p, s), (c, f, i, k, n, p, t), (c, f, i, k, n, q, s), (c, f, i, k, n, q, t), (c, f, i, k, n, r, s), (c, f, i, k, n, r, t), (c, f, i, k, o, p, s), (c, f, i, k, o, p, t), (c, f, i, k, o, q, s), (c, f, i, k, o, q, t), (c, f, i, k, o, r, s), (c, f, i, k, o, r, t), (c, f, i, l, m, p, s), (c, f, i, l, m, p, t), (c, f, i, l, m, q, s), (c, f, i, l, m, q, t), (c, f, i, l, m, r, s), (c, f, i, l, m, r, t), (c, f, i, l, n, p, s), (c, f, i, l, n, p, t), (c, f, i, l, n, q, s), (c, f, i, l, n, q, t), (c, f, i, l, n, r, s), (c, f, i, l, n, r, t), (c, f, i, l, o, p, s), (c, f, i, l, o, p, t), (c, f, i, l, o, q, s), (c, f, i, l, o, q, t), (c, f, i, l, o, r, s), (c, f, i, l, o, r, t).

本發明之錠劑如下示之實驗例之記載，顯示優良之光安定性。且即使主藥量多，亦可製成壓縮且具充分硬度而易於服用之錠劑。

投予量依疾病之狀態、投予路徑、患者年齡、或體重而異，但投予成人時，每日較佳投予約 1200mg~約 1800mg。由於 1 日投予 3 回，1 回投予量為 400mg~600mg，較佳服用 2 個主藥含量為 200mg~300mg 之錠劑。

以下列舉實施例及試驗例詳細說明本發明，但本發明不限於此。

## 五、發明說明 ( 21 )

### 實施例

#### 實施例 1 匹爾羥尼酮錠劑之製法

在匹爾羥尼酮 2000g 中加入乳糖 560g 及羧甲基纖維素鈣 50g，調製成混合粉末，將其置入流動層造粒機，噴霧含有羥丙基纖維素 60g 之 5 重量%之水溶液，進行流動層造粒，製得顆粒。對所得之顆粒加入 5.6 重量%之羧甲醚鈣與 1.1 重量%之硬脂酸鎂，予以混合、打錠(13kN)，製得匹爾羥尼酮素錠(12.0×6.0mm、285mg/錠，每錠含有 200mg 之匹爾羥尼酮)。

使用高速包覆機，將含有羥丙基甲基纖維素 66.7g、檸檬酸三乙酯 6.7g、及氧化鈦 26.6g 之 10 重量%之水系包衣液，以對上述匹爾羥尼酮素錠為 10mg/錠包覆，製得目的之匹爾羥尼酮錠劑。

每錠之組成如下。

## 五、發明說明 ( 22 )

表 1

成分名	成份量	備註
匹爾萘尼酮	200.0mg	
乳糖	56.0mg	
羧甲基纖維素鈣	20.0mg	內添加 5.0mg，外添加 15.0mg
羥丙基纖維素	6.0mg	
硬脂酸鎂	3.0mg	
匹爾萘尼酮素錠計	285.0mg	
羥丙基甲基纖維素 2910	6.67mg	
氧化鈦	2.66mg	
檸檬酸三酯	0.67mg	
硬脂酸鎂	微量	0.02mg
滑石	微量	0.02mg
包衣層計	10.00mg	
合計	295.0mg	

## 實施例 2 曝光試驗

對將匹爾萘尼酮粉碎品約 500mg 裝入透明 SP(條紋包裝，Striped Package)後，施以熱癒合之「匹爾萘尼酮原藥」、將匹爾萘尼酮粉碎品約 300mg 以靜壓縮機打錠之「匹爾萘尼酮壓縮成形品」、實施例 1 所得之「匹爾萘尼酮素錠」、及實施例 1 所得之「匹爾萘尼酮錠劑」，以下列之條件進行曝光試驗。結果如表 2 所示。

## 五、發明說明 ( 23 )

(試驗條件)

光照射裝置：光安定性試驗裝置 (LTL400-D5) (納加諾科學機械製作所)

螢光燈：色比較・檢查用 D65 螢光燈

溫濕度：25°C，成形濕度

照度：3570Lx

照射量：120 萬 Lx・hr

色差測定裝置：彩色分析器 TC-1800MK-II

測定方法：反射光測定

表色系：CIELAB

測定條件：2 度視野

標準光：C

表 2

檢體	著色變化( $\Delta E$ )	色差
匹爾羥尼酮原藥	0.73	少有色差
匹爾羥尼酮壓縮成形品	3.62	有顯著色差
匹爾羥尼酮素錠	5.08	有顯著色差
匹爾羥尼酮錠劑	0.75	少有色差

如表 2 可知，匹爾羥尼酮原藥在粉末狀態下，目視不認為有顏色上變化，但匹爾羥尼酮壓縮成形品及匹爾羥尼酮素錠則有光安定性上之問題。然而，製成匹爾羥尼酮錠劑者可解決光安定性之問題。且對於臭味及苦味，匹爾羥尼酮錠劑亦沒有問題。

五、發明說明（24）

產業上可利用性

本發明為一種可製作將必須多量服用之匹爾蔡尼酮為多的主藥含量，以壓縮亦具有充分硬度之錠劑，同時解決臭味及苦味之問題而易於服用者。且解決錠劑化匹爾蔡尼酮所產生之光安定性的問題，可獲得作為醫藥品所要求的安定性。

四、中文發明摘要（發明之名稱： 含有 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮為 )  
主藥之錠劑及其製法

一種含有 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮為主藥，及對主藥之重量比各為 10~50 重量%之賦形劑、5~40 重量%之崩壞劑、1~10 重量%之結合劑、0.5~5 重量%之潤滑劑、2~6 重量%之包衣基劑、及 0.05~3 重量%之遮光劑為特徵之錠劑，提供遮掩 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮之臭味及苦味，提升光安定性之壓縮的醫藥製劑。

英文發明摘要（發明之名稱： Pharmaceutical preparation containing )  
5-Methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone as an  
active ingredient

A tablet, comprising 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone as a main drug and 10~50 wt% of excipients, 5~40 wt% of disruptive agents, 1~10 wt% of cohesive agents, 0.5~5 wt% of lubricant agents, 2~6 wt% of coating group agents and 0.05~3 wt% of sunscreen agents of the weight of the main drug, provides a pharmaceutical agent for masking bitter and odor of 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone and promoting photo-stability.

I314868

修正  
補正  
93年12月17日

申請日期	91.10.29
案號	91101440
類別	AGIK 2/2, 31/4414

(以上各欄由本局填註)

(93年12月17日修正)

## 發 明 專 利 說 明 書

### 新 型

一、發明 名稱	中 文	含有 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮為主藥之錠劑及其製法
	英 文	Pharmaceutical preparation containining 5-Methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone as an active ingredient
二、發明 創作人	姓 名	1. 清中岳二(Gakuji KIYONAKA) 2. 古家喜弘(Yoshihiro FURUYA) 3. 鈴木裕介(Yusuke SUZUKI)
	國 籍	1.~3. 日本
住、居所	住、居所	1.~2. 日本國兵庫縣尼崎市杭瀬寺島 2 丁目 1 番 3 號 塩野義製藥株式会社內 c/o Shionogi & Co., Ltd. 1-3, Kuise Terajima 2-chome Amagasaki-shi, Hyogo 660-0813 JAPAN 3. 日本國大阪府攝津市三島 2 丁目 5 番 1 號 塩野義製藥株式会社內 c/o Shionogi & Co., Ltd. 5-1, Mishima 2-chome Settsu-shi, Osaka 566-0022 JAPAN
	代 表 人 姓 名	鹽野義製藥股份有限公司(塩野義製藥株式会社) Shionogi & Co., Ltd.
三、申請人	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪市中央區道修町 3 丁目 1 番 8 號 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPAN
	代 表 人 姓 名	鹽野元三(塩野元三) Motozo SHIONO

## 六、申請專利範圍

第 91101440 號「含有 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮為主藥之錠劑及其製法」專利案

(93 年 12 月 17 日修正)

### 六 申請專利範圍：

1. 一種含有 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮為主藥之錠劑，相對於錠劑之全部重量，其含有 10~85 重量%之 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮，此錠劑含有素錠及包衣層，

其素錠含有全藥，相對於主藥，以含有選自乳糖、玉米澱粉、結晶纖維素及甘露糖醇組成之群之 10~50 重量%之賦形劑，選自  $\alpha$  化澱粉、羧甲基纖維素鈣、低取代之羥丙基纖維素、羧甲基澱粉鈉及交聯聚乙烯吡咯啶酮組成之群之 5~40 重量%之崩壞劑，及選自羥丙基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮組成之群之 1~10 重量%之結合劑依流動造粒法製得的顆粒，以及

選自硬脂酸鎂及滑石組成之群之 0.5~5 重量%之潤滑劑，及可選擇 1~10 重量%之結合劑以打錠方式獲得之素錠；

以及包衣層含有相對於主藥，含有選自羥丙基甲基纖維素及羥丙基纖維素組成之群之 2~6 重量%之包衣基劑，選自檸檬酸三乙酯及三乙酸甘油酯組成之群之 0.01~1 重量%之可塑劑，及選自氧化鈦及三氧化二鐵組成之群之 0.05~3 重量%之遮光劑。

## 六、申請專利範圍

2. 如申請專利範圍第 1 項之錠劑，相對於主藥，素錠含有 10~50 重量%之乳糖、5~40 重量%之羧甲基纖維素鈣、1~10 重量%之羥丙基纖維素、及 0.5~5 重量%之硬脂酸鎂，以及相對於主藥，包衣層含有 2~6 重量%之羥丙基甲基纖維素、0.01~1 重量%之檸檬酸三乙酯、及 0.05~3 重量%之氧化鈦所構成者。

3. 一種含有 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮作為主藥之錠劑，相對於錠劑之全部重量，其含有 10~85 重量%之 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮，此錠劑含有素錠及包衣層，

其素錠含有主藥，相對於主藥，以含有選自乳糖、玉米澱粉、及結晶纖維素組成之群之 20~30 重量%之賦形劑，及選自羧甲基纖維素鈣、低取代之羥丙基纖維素、及交聯聚乙烯吡咯啶酮組成之群之 7.5~15 重量%之崩壞劑，選自羥丙基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮組成之群之 2~5 重量%之結合劑依流動造粒法製得的顆粒，及

選自硬脂酸鎂及滑石組成之群之 0.5~3 重量%之潤滑劑，及可選擇 2~5 重量%之結合劑以打錠方式獲得之素錠；

以及包衣層含有相對於主藥，含有選自羥丙基甲基纖維素及羥丙基纖維素組成之群之 2~4 重量%之包衣基劑，選自檸檬酸三乙酯及三乙酸甘油酯組成之群之

## 六、申請專利範圍

作為遮光劑。

4. 如申請專利範圍第 3 項之錠劑，相對於主藥，素錠含有 20~30 重量%之乳糖、7.5~15 重量%之羧甲基纖維素鈣、2~5 重量%之羥丙基纖維素、及 0.5~3 重量%之硬脂酸鎂，以及相對於主藥，包衣層含有 2~4 重量%之羥丙基甲基纖維素、0.01~1 重量%之檸檬酸三乙酯、及 0.8~3 重量%之氧化鈦所構成者。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之錠劑，其中錠劑的重量為 100~1000mg。
6. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之錠劑，其中主藥含量為 100~600mg。
7. 一種含有 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮作為主藥之錠劑之製造方法，其含下列步驟：
  - A) 將相對於錠劑全重量之 10~85 重量%之作為主藥的 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮，調製各自相對於主藥為 10~50 重量%選自乳糖、玉米澱粉、結晶纖維素及甘露糖醇組成之群的賦形劑及 5~40 重量%選自  $\alpha$  化澱粉、羧甲基纖維素鈣、低取代羥基丙基纖維素、羧甲基澱粉鈉及交聯聚乙烯吡咯啶酮組成之群的崩壞劑之混合粉末，將 1~10 重量%選自羥基丙基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮組成之群的結合劑一邊噴霧一邊以流動層造粒法造粒而得到顆粒之步驟；
  - B) 於所得顆粒，將可選擇 5~40 重量%選自  $\alpha$  化澱粉、

## 六、申請專利範圍

羧甲基纖維素鈣、低取代羥基丙基纖維素、羧甲基澱粉鈉及交聯聚乙烯吡咯啉酮組成之群的崩壞劑，及 0.5~5 重量%選自硬脂酸鎂及滑石組成之群的潤滑劑加入混合後，以 8~18kN 打錠而得到素錠之步驟；

- C) 調製含有 2~6 重量%選自羥基丙基甲基纖維素及羥基丙基纖維素組成之群的包衣層基劑及 0.05~3 重量%選自氧化鈦及三氧化二鐵組成之群的遮光劑，並可選擇含有 0.01~1 重量%選自檸檬酸三乙酯及三乙酸甘油酯組成之群的可塑劑之包衣層液之步驟；
- D) 將所得包衣層液塗覆 B) 步驟所得素錠而得到錠劑之步驟。