



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I720943 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：104113204

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 24 日

(51)Int. Cl. : A61K9/16 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

(30)優先權：2014/04/25 日本

2014-092101

(71)申請人：日商中外製藥股份有限公司(日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)

日本

(72)發明人：富松敬 TOMIMATSU, TAKASHI (JP)；岡崎健介 OKAZAKI, KENSUKE (JP)；小川由美 OGAWA, YUMI (JP)；山村尚弘 YAMAMURA, TAKAHIRO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

CN 103052386A

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：8 共 65 頁

(54)名稱

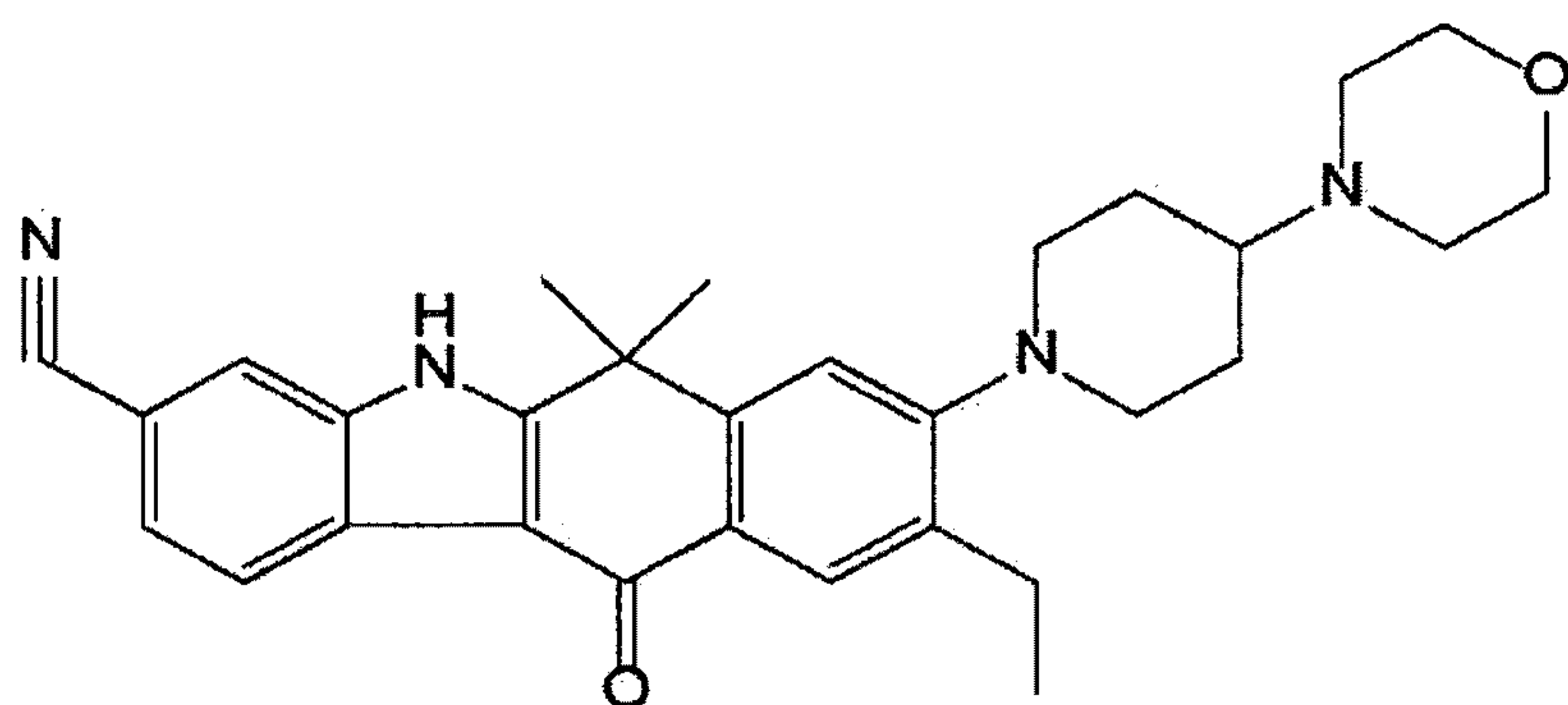
以高用量含有 4 環性化合物的製劑

(57)摘要

本發明係關於一種組成物或製劑，其中，藉由形成 9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]卡唑-3-甲腈或其鹽之顆粒，並使該顆粒與崩解劑共存而作成組成物或製劑，可使以高用量含有上述化合物的組成物或製劑達成良好之溶出性。

The present invention provides relates to a composition or a formulation, wherein, the composition or the formulation is formed by granulating 9-ethyl-6,6-dimethyl-8-(4-morpholine -4-yl-piperidine-1-yl)-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzo[b] carbazole-3-carbonitrile or a salt thereof and making the obtained granules coexist with a disintegrant, to thereby enable the composition or the formulation containing the compound in high dose to have excellent eluting property.

特徵化學式：



(I)

I720943

## 發明摘要

※ 申請案號： 104113204

※ 申請日： 104年4月24日

A61K 9/16 (2006.01)

※IPC 分類： A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

### 【發明名稱】(中文/英文)

以高用量含有 4 環性化合物的製劑

FORMULATION COMPRISING TETRACYCLIC  
COMPOUNDS IN HIGH DOSE

### 【中文】

本發明係關於一種組成物或製劑，其中，藉由形成 9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈或其鹽之顆粒，並使該顆粒與崩解劑共存而作成組成物或製劑，可使以高用量含有上述化合物的組成物或製劑達成良好之溶出性。

### 【英文】

The present invention provides relates to a composition or a formulation, wherein, the composition or the formulation is formed by granulating 9-ethyl-6,6-dimethyl-8-(4-morpholine-4-yl-piperidine-1-yl)-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzo[b]carbazole-3-carbonitrile or a salt thereof and making the obtained granules coexist with a disintegrant, to thereby enable the composition or the formulation containing the compound in high dose to have excellent eluting property.

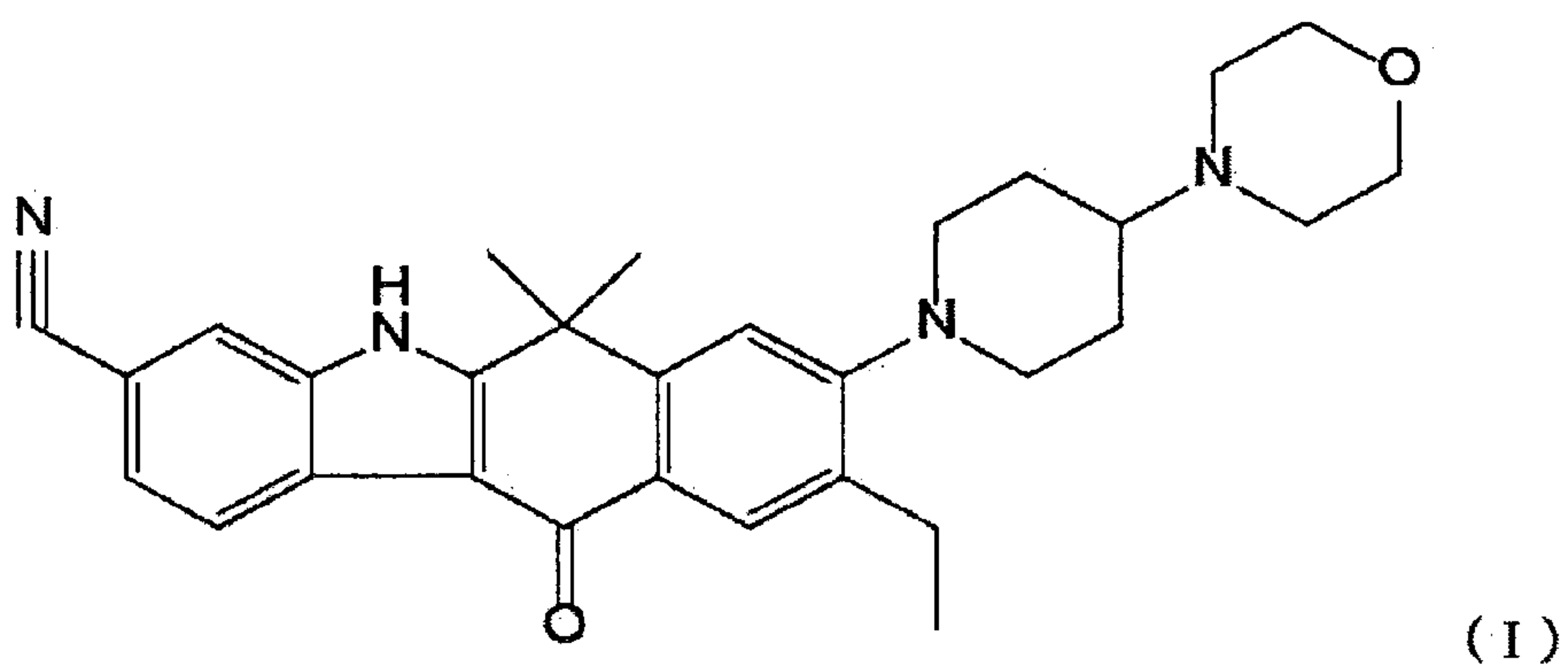
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

本案圖式為實驗數據，非為本案之代表圖，故無指定代表圖。

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

以高用量含有 4 環性化合物的製劑

FORMULATION COMPRISING TETRACYCLIC

COMPOUNDS IN HIGH DOSE

## 【技術領域】

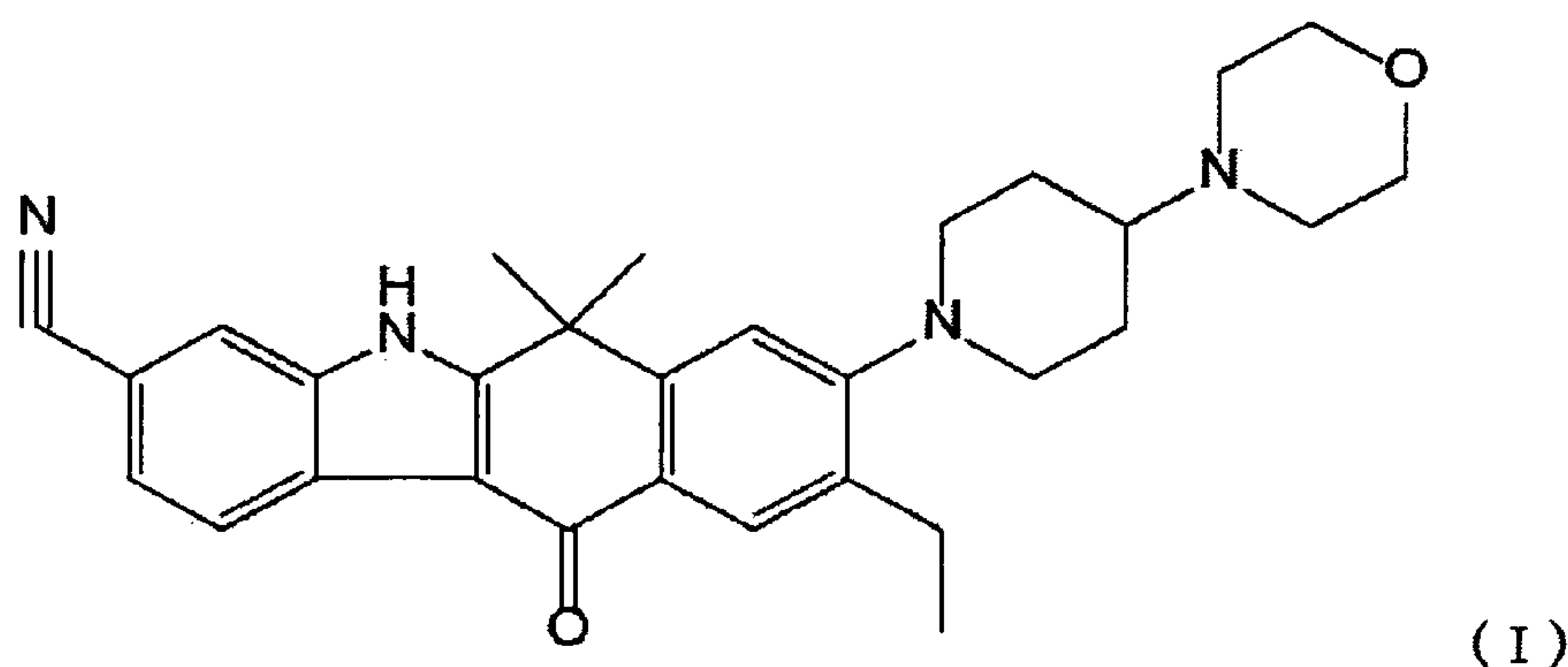
【0001】 本發明係有關於具有抑制 ALK 作用之物質之 4 環性化合物的醫藥組成物，特別是經口投予用製劑等。

## 【先前技術】

【0002】 間變性淋巴瘤激酶 (Anaplastic Lymphoma Kinase ; ALK) 係屬於胰島素受體家族的受體型酪胺酸激酶之一種 (非專利文獻 1、非專利文獻 2)，已有報告 ALK 基因異常會引起與其他基因融合之異常激酶之生成。

伴隨 ALK 異常之疾病，已知例如癌症及癌之轉移 (非專利文獻 1、專利文獻 1)、憂鬱症、認知功能障礙 (非專利文獻 2) 等，而 ALK 抑制劑之提供係提供該類疾病之有效的治療及預防藥。

具有抑制 ALK 作用的化合物，已知有：如式 (I) 所示之化合物 (化合物名：9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]呋唑-3-甲腈) 等 (專利文獻 2、專利文獻 3、專利文獻 4)。



【0003】 該藥劑，以開發為可經口投予之劑形為佳，但可否開發為經口投予製劑，係依藥物之生物可利用性之高低而定。影響生物可利用性之因子之一可列舉藥物之水溶性，一般而言，水難溶性或不溶性化合物在經口投予時，生物可利用性低。提高有效成分的生物可利用性，改善經口吸收性，對於安定地發揮有效成分的藥效為重要之事。

另一方面，為为了提高水難溶性或不溶性化合物之藥物的血中濃度，提昇治療效果，而想到以高用量使用藥物。然而，針對經口投予製劑之服用，以減少每次之服用粒數及服用次數，改善患者之方便性為佳。其中，必須為於每1單位製劑含有高含量藥物的製劑。

先前已有報告式(I)所示之化合物或其鹽與溶解助劑共存的組成物(專利文獻4)。又，已有報告以改善難溶性物質的溶解性及經口吸收性為目的，含有類固醇等水難溶性成分、界面活性劑及有機高分子，在水存在下以濕式造粒所得之組成物(專利文獻5)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

**【0004】**

[專利文獻 1]JP2009100783(A)

[專利文獻 2]日本特許 4588121 號

[專利文獻 3]日本特許 4918630 號

[專利文獻 4]日本特開 2012-126711

[專利文獻 5]日本特開 2008-280352

非專利文獻

**【0005】**

[非專利文獻 1]Nature，第 448 卷，第 561 至 566 頁，  
2007 年

[非專利文獻 2]Neuropsychopharmacology，第 33 卷，第  
685 至 700 頁，2008 年

**【發明內容】**

(發明欲解決之課題)

**【0006】** 本發明人等，發現在以高用量含有式(I)所示之化合物或其鹽的製劑之溶出過程中，該化合物或其鹽凝聚、不崩解之結果，溶出性會降低。本發明人等，爲了解決該問題再三精心檢討之結果，發現藉由形成含有水難溶性或不溶性的式(I)所示之化合物或其鹽的顆粒，並使該顆粒與崩解劑共存，可獲得含高用量之式(I)所示之化合物或其鹽之溶出性優良的製劑。

又，本發明人等，發現界面活性劑之月桂基硫酸鈉的製法會對水難溶性或不溶性化合物之溶出性造成影響。

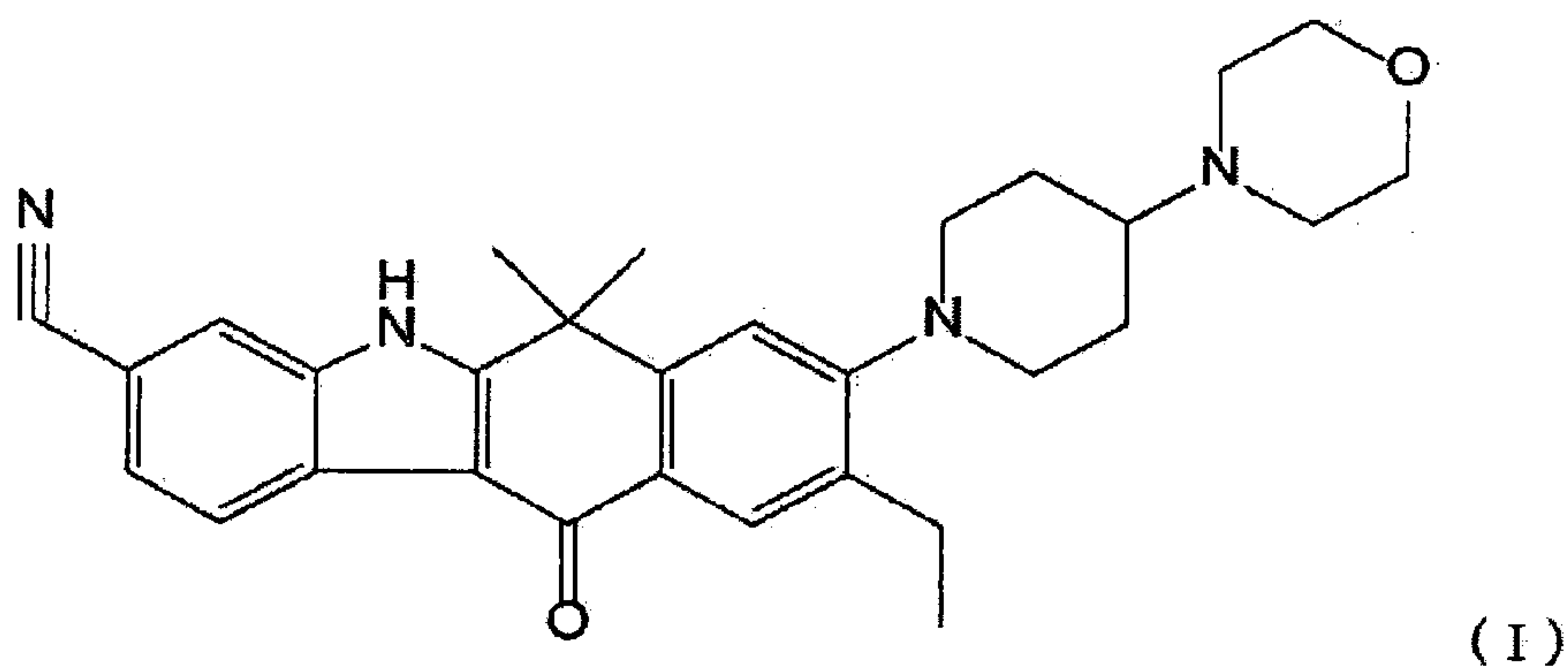
本發明人等，依據以上之瞭解，再加以研究，而完成

本發明。

(解決課題之手段)

【0007】 亦即，本發明係如同下述。

(1-1)一種醫藥組成物，其係含有(i)含式(I)所示之化合物或其鹽的顆粒、以及(ii)崩解劑。



(1-2)如(1-1)項中記載之組成物，其係相對於組成物全體，含有前述(ii)崩解劑 5 重量%以上。

(1-3)如(1-1)或(1-2)項中記載之組成物，其係相對於組成物全體，含有前述(ii)崩解劑 5 重量%以上 30 重量%以下。

(1-4)如(1-1)至(1-3)之任一項中記載之組成物，其係相對於組成物全體，含有前述(ii)崩解劑 7.5 重量%以上。

(1-5)如(1-1)至(1-4)之任一項中記載之組成物，其係相對於組成物全體，含有前述(ii)崩解劑 7.5 重量%以上 30 重量%以下。

(1-6)如(1-1)至(1-5)之任一項中記載之組成物，其中前述(ii)崩解劑係選自：澱粉-乙醇酸鈉、低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、碳酸氫鈉、 $\alpha$  化澱粉、氯化鈉、玉米澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、結

晶纖維素、矽酐及羧甲基纖維素。

(1-7)如(1-1)至(1-6)之任一項中記載之組成物，其中前述(ii)崩解劑，為當對每 1.0g 之崩解劑添加第十六次修訂日本藥局方溶出試驗第 1 溶液 20mL 時其體積成為 2.5 倍以上之崩解劑。

(1-8)如(1-1)至(1-6)之任一項中記載之組成物，其中前述(ii)崩解劑係選自：低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、碳酸氫鈉、及  $\alpha$  化澱粉。

(1-9)如(1-1)至(1-8)之任一項中記載之組成物，其中前述(ii)崩解劑為羧甲基纖維素鈣。

(1-10)如(1-1)至(1-9)之任一項中記載之組成物，其中前述顆粒在顆粒內含有崩解劑。

(1-11)如(1-1)至(1-9)之任一項中記載之組成物，其係含有(i)含式(I)所示之化合物或其鹽、及崩解劑的顆粒、以及(ii)崩解劑。

【0008】 (1-12)如(1-10)或(1-11)之任一項中記載之組成物，其中前述顆粒內所含之崩解劑係選自：澱粉-乙醇酸鈉、低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、碳酸氫鈉、 $\alpha$  化澱粉、氯化鈉、玉米澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉、結晶纖維素、矽酐及羧甲基纖維素。

(1-13)如(1-10)或(1-11)之任一項中記載之組成物，其中前述顆粒內所含的崩解劑，為當對每 1.0g 之崩解劑添加第十六次修訂日本藥局方溶出試驗第 1 溶液 20mL 時其體積成為 2.5 倍以上之崩解劑。

## 【0009】

(1-14)如(1-10)至(1-13)之任一項中記載之組成物，其中前述顆粒內所含的崩解劑係選自：羧甲基纖維素鈣、低取代羥丙基纖維素、澱粉-乙醇酸鈉、及 $\alpha$ 化澱粉。

(1-15)如(1-10)至(1-14)之任一項中記載之組成物，其中前述顆粒內所含的崩解劑為羧甲基纖維素鈣。

(1-16)如(1-1)至(1-15)之任一項中記載之組成物，其中前述顆粒在顆粒內含溶解助劑。

(1-17)如(1-1)至(1-15)之任一項中記載之組成物，其係含有(i)含式(I)所示之化合物或其鹽、崩解劑、及溶解助劑的顆粒、及(ii)崩解劑。

(1-18)如(1-16)或(1-17)項中記載之組成物，其中前述溶解助劑係選自以下之群組：

檸檬酸、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、反丁烯二酸硬脂酯鈉、甲基丙烯酸共聚物 LD、甲基纖維素、月桂基硫酸鈉、聚氧乙烯(40)硬脂酸酯(polyoxyl 40 stearate)、精製蟲膠、脫氫乙酸鈉、反丁烯二酸、DL-蘋果酸、L-抗壞血酸硬脂酸酯、L-天冬胺酸、己二酸、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E、海藻酸丙二醇酯、酪蛋白、酪蛋白鈉、羧乙烯聚合物、羧甲基乙基纖維素、洋菜粉、瓜爾膠、琥珀酸、共聚維酮(copolyvidone)、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、酒石酸、磺酸琥珀酸鈉二辛酯、玉米蛋白、脫脂奶粉、三油酸去水山梨醇酯、乳酸、乳酸鋁、棕櫚酸-抗壞血酸、羥乙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、聚氧乙

烯(105)聚氧丙烯(5)二醇、聚氧乙烯氫化蓖麻油 60、聚氧  
 乙烯 35 蓖麻油、聚(4-苯乙烯磺酸鈉)、聚乙烯縮醛二乙基  
 胺基乙酸酯、聚乙烯醇、順丁烯二酸、甲基丙烯酸共聚物  
 S、月桂醇聚氧乙烯醚(lauromacrogol)、硫酸、硫酸鋁、磷  
 酸、磷酸二氫鈣、十二碳烷基苯磺酸鈉、乙烯基吡咯啉酮-  
 乙酸乙烯酯共聚物、月桂醯基肌胺酸鈉、乙醯基色胺酸、  
 甲基硫酸鈉、乙基硫酸鈉、丁基硫酸鈉、辛基硫酸鈉、癸  
 基硫酸鈉、十四碳烷基硫酸鈉、十六碳烷基硫酸鈉、十八  
 碳烷基硫酸鈉。

(1-19)如(1-16)至(1-18)之任一項中記載之組成物，其中  
 前述溶解助劑為月桂基硫酸鈉。

(1-20)如(1-19)項中記載之組成物，其中月桂基硫酸鈉  
 為由結晶化所得者。

(1-21)如(1-19)或(1-20)項中記載之組成物，其中月桂基  
 硫酸鈉為 NIKKOL SLS。

(1-22)如(1-19)至(1-21)之任一項中記載之組成物，其中  
 月桂基硫酸鈉為 1/8 水合物之結晶。

(1-23)如(1-16)至(1-22)之任一項中記載之組成物，其中  
 式(I)所示之化合物與溶解助劑之重量比為 100：2 至 100：  
 60。

(1-24)如(1-16)至(1-23)之任一項中記載之組成物，其中  
 式(I)所示之化合物與溶解助劑之重量比為 100：2 至 100：  
 30。

(1-25)如(1-1)至(1-24)之任一項中記載之組成物，其中

S

前述顆粒在顆粒內含黏合劑。

(1-26)如(1-25)項中記載之組成物，其中前述黏合劑為  
羥丙基纖維素。

(1-27)如(1-1)至(1-26)之任一項中記載之組成物，其中  
前述顆粒為由濕式造粒所得。

**【0010】**

(1-28)如(1-1)至(1-27)之任一項中記載之組成物，其中  
前述顆粒的平均粒徑為  $150\ \mu\text{m}$  以上。

(1-29)如(1-1)至(1-28)之任一項中記載之組成物，其中  
前述顆粒的平均粒徑為  $180\ \mu\text{m}$  以上。

(1-30)如(1-1)至(1-29)之任一項中記載之組成物，其中  
前述顆粒的平均粒徑為  $200\ \mu\text{m}$  以上。

(1-31)如(1-1)至(1-30)之任一項中記載之組成物，其中  
前述顆粒的平均粒徑為  $250\ \mu\text{m}$  以上。

**【0011】**

(1-32)如(1-1)至(1-31)之任一項中記載之組成物，其中  
前述顆粒的平均粒徑為  $1\text{mm}$  以下。

(1-33)如(1-1)至(1-32)之任一項中記載之組成物，其中  
前述顆粒的容積密度為  $0.5\text{g/mL}$  以上，且振實密度(tap  
density)為  $0.6\text{g/mL}$  以上。

(1-34)如(1-1)至(1-33)之任一項中記載之組成物，其中  
相對於組成物全體，換算為游離藥物時含有式(I)所示之化  
合物或其鹽 20 至 70 重量%。

(1-35)如(1-1)至(1-34)之任一項中記載之組成物，其中

5

相對於組成物全體，換算為游離藥物時含有式(I)所示之化合物或其鹽 35 至 60 重量%。

(1-36)如(1-1)至(1-35)之任一項中記載之組成物，其中式(I)所示之化合物或其鹽，為式(I)所示之化合物的一鹽酸鹽。

(1-37)如(1-36)項中記載之組成物，其中式(I)所示之化合物的一鹽酸鹽，係在粉末 X 射線繞射圖譜中於  $8.4^{\circ}$ 、 $14.0^{\circ}$ 、 $16.7^{\circ}$ 、 $18.8^{\circ}$ 、 $23.3^{\circ}$ 附近之繞射角( $2\theta$ )具有波峰之結晶。

(1-38)一種醫藥製劑，其係含有(1-1)至(1-37)之任一項中記載之組成物。

(1-39)如(1-38)項中記載之醫藥製劑，其係經口投予製劑。

(1-40)如(1-39)項中記載之醫藥製劑，其中經口投予製劑為固體製劑。

(1-41)如(1-40)項中記載之醫藥製劑，其中固體製劑為錠劑、膠囊劑或顆粒劑。

(1-42)一種膠囊劑，其係填充有(1-1)至(1-37)之任一項中記載之組成物。

#### 【0012】

(1-43)如(1-38)至(1-42)之任一項中記載之製劑，其中每單位製劑換算為游離藥物時含有式(I)所示之化合物或其鹽 60mg 至 240mg。

(1-44)如(1-38)至(1-43)之任一項中記載之製劑，其中每

單位製劑換算為游離藥物時含有式(I)所示之化合物或其鹽 140mg 至 190mg。

【0013】

(2-1)一種醫藥製劑，其係含有(i)含式(I)所示之化合物或其鹽的顆粒，及(ii)崩解劑。

(2-2)如(2-1)項中記載之製劑，其係相對於製劑全體，含有前述(ii)崩解劑 5 重量%以上。

(2-3)如(2-1)或(2-2)項中記載之製劑，其係相對於製劑全體，含有前述(ii)崩解劑 5 重量%以上 30 重量%以下。

(2-4)如(2-1)或(2-2)項中記載之製劑，其係相對於製劑全體，含有前述(ii)崩解劑 7.5 重量%以上。

(2-5)如(2-1)至(2-4)之任一項中記載之製劑，其係相對於製劑全體，含有前述(ii)崩解劑 7.5 重量%以上 30 重量%以下。

(2-6)如(2-1)至(2-5)之任一項中記載之製劑，其中前述(ii)崩解劑係選自：澱粉-乙醇酸鈉、低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、碳酸氫鈉、 $\alpha$  化澱粉、氯化鈉、玉米澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉、結晶纖維素、矽酐及羧甲基纖維素。

(2-7)如(2-1)至(2-6)之任一項中記載之製劑，其中前述(ii)崩解劑係選自：低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、碳酸氫鈉、 $\alpha$  化澱粉。

(2-8)如(2-1)至(2-7)之任一項中記載之製劑，其中前述(ii)崩解劑為羧甲基纖維素鈣。

(2-9)如(2-1)至(2-8)之任一項中記載之製劑，其中前述顆粒在顆粒內含有崩解劑。

(2-10)如(2-1)至(2-9)之任一項中記載之製劑，其係含有(i)含式(I)所示之化合物或其鹽、及崩解劑的顆粒、以及(ii)崩解劑。

#### 【0014】

(2-11)如(2-10)項中記載之製劑，其中前述顆粒內所含之崩解劑係選自：澱粉-乙醇酸鈉、低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、碳酸氫鈉、 $\alpha$ 化澱粉、氯化鈉、玉米澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉、結晶纖維素、矽酐及羧甲基纖維素。

#### 【0015】

(2-12)如(2-9)至(2-11)之任一項中記載之製劑，其中前述顆粒內所含之崩解劑係選自：羧甲基纖維素鈣、低取代羥丙基纖維素、及澱粉-乙醇酸鈉。

(2-13)如(2-9)至(2-12)之任一項中記載之製劑，其中前述顆粒內所含的崩解劑為羧甲基纖維素鈣。

(2-14)如(2-1)至(2-13)之任一項中記載之製劑，其中前述顆粒在顆粒內含溶解助劑。

(2-15)如(2-1)至(2-14)之任一項中記載之製劑，其係含有(i)含式(I)所示之化合物或其鹽、崩解劑、及溶解助劑的顆粒、及(ii)崩解劑。

(2-16)如(2-14)或(2-15)之任一項中記載之製劑，其中前述溶解助劑係選自以下之群組：

檸檬酸、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、反丁烯二酸硬脂酯鈉、甲基丙烯酸共聚物 LD、甲基纖維素、月桂基硫酸鈉、聚氧乙烯(40)硬脂酸酯、精製蟲膠、脫氫乙酸鈉、反丁烯二酸、DL-蘋果酸、L-抗壞血酸硬脂酸酯、L-天冬胺酸、己二酸、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E、海藻酸丙二醇酯、酪蛋白、酪蛋白鈉、羧乙烯聚合物、羧甲基乙基纖維素、洋菜粉、瓜爾膠、琥珀酸、共聚維酮、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、酒石酸、磺酸琥珀酸鈉二辛酯、玉米蛋白、脫脂奶粉、三油酸去水山梨醇酯、乳酸、乳酸鋁、棕櫚酸-抗壞血酸、羥乙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、聚氧乙烯(105)聚氧丙烯(5)二醇、聚氧乙烯氫化蓖麻油 60、聚氧乙烯 35 蓖麻油、聚(4-苯乙烯磺酸鈉)、聚乙烯縮醛二乙基胺基乙酸酯、聚乙烯醇、順丁烯二酸、甲基丙烯酸共聚物 S、月桂醇聚氧乙烯醚、硫酸、硫酸鋁、磷酸、磷酸二氫鈣、十二碳烷基苯磺酸鈉、乙烯基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物、月桂鹽基肌胺酸鈉、乙鹽基色胺酸、甲基硫酸鈉、乙基硫酸鈉、丁基硫酸鈉、辛基硫酸鈉、癸基硫酸鈉、十四碳烷基硫酸鈉、十六碳烷基硫酸鈉、十八碳烷基硫酸鈉。

(2-17)如(2-14)至(2-16)之任一項中記載之製劑，其中前述溶解助劑為月桂基硫酸鈉。

(2-18)如(2-17)項中記載之製劑，其中月桂基硫酸鈉為由結晶化所得者。

(2-19)如(2-17)或(2-18)項中記載之製劑，其中月桂基硫

S

酸鈉爲 1/8 水合物之結晶。

(2-20)如(2-14)至(2-19)之任一項中記載之製劑，其中式(I)所示之化合物與溶解助劑之重量比爲 100:2 至 100:60。

(2-21)如(2-14)至(2-20)之任一項中記載之製劑，其中式(I)所示之化合物與溶解助劑之重量比爲 100:2 至 100:30。

(2-22)如(2-1)至(2-21)之任一項中記載之製劑，其中前述顆粒爲由濕式造粒所得者。

#### 【0016】

(2-23)如(2-1)至(2-22)之任一項中記載之製劑，其中前述顆粒的平均粒徑爲  $150\ \mu\text{m}$  以上。

(2-24)如(2-1)至(2-23)之任一項中記載之製劑，其中前述顆粒的平均粒徑爲  $180\ \mu\text{m}$  以上。

(2-25)如(2-1)至(2-24)之任一項中記載之製劑，其中前述顆粒的平均粒徑爲  $200\ \mu\text{m}$  以上。

(2-26)如(2-1)至(2-25)之任一項中記載之製劑，其中前述顆粒的平均粒徑爲  $250\ \mu\text{m}$  以上。

#### 【0017】

(2-27)如(2-1)至(2-26)之任一項中記載之製劑，其中前述顆粒的平均粒徑爲 1mm 以下。

(2-28)如(2-1)至(2-27)之任一項中記載之製劑，其中前述顆粒的容積密度爲 0.5g/mL 以上，且振實密度爲 0.6g/mL 以上。

(2-29)如(2-1)至(2-28)之任一項中記載之製劑，其中式(I)所示之化合物或其鹽，爲式(I)所示之化合物的一鹽酸

鹽。

(2-30)如(2-29)項中記載之製劑，其中式(I)所示之化合物的一鹽酸鹽，係在粉末 X 射線繞射圖譜中於  $8.4^{\circ}$ 、 $14.0^{\circ}$ 、 $16.7^{\circ}$ 、 $18.8^{\circ}$ 、 $23.3^{\circ}$ 附近之繞射角( $2\theta$ )具有波峰之結晶。

(2-31)如(2-1)至(2-30)之任一項中記載之製劑，其係經口投予製劑。

(2-32)如(2-31)項中記載之製劑，其中經口投予製劑為固體製劑。

(2-33)如(2-32)項中記載之製劑，其中固體製劑為錠劑、膠囊劑或顆粒劑。

(2-34)如(2-33)項中記載之製劑，其中固體製劑為膠囊劑。

(2-35)如(2-1)至(2-34)之任一項中記載之製劑，其係相對於製劑全體，換算為游離藥物時含有式(I)所示之化合物或其鹽 20 至 70 重量%。

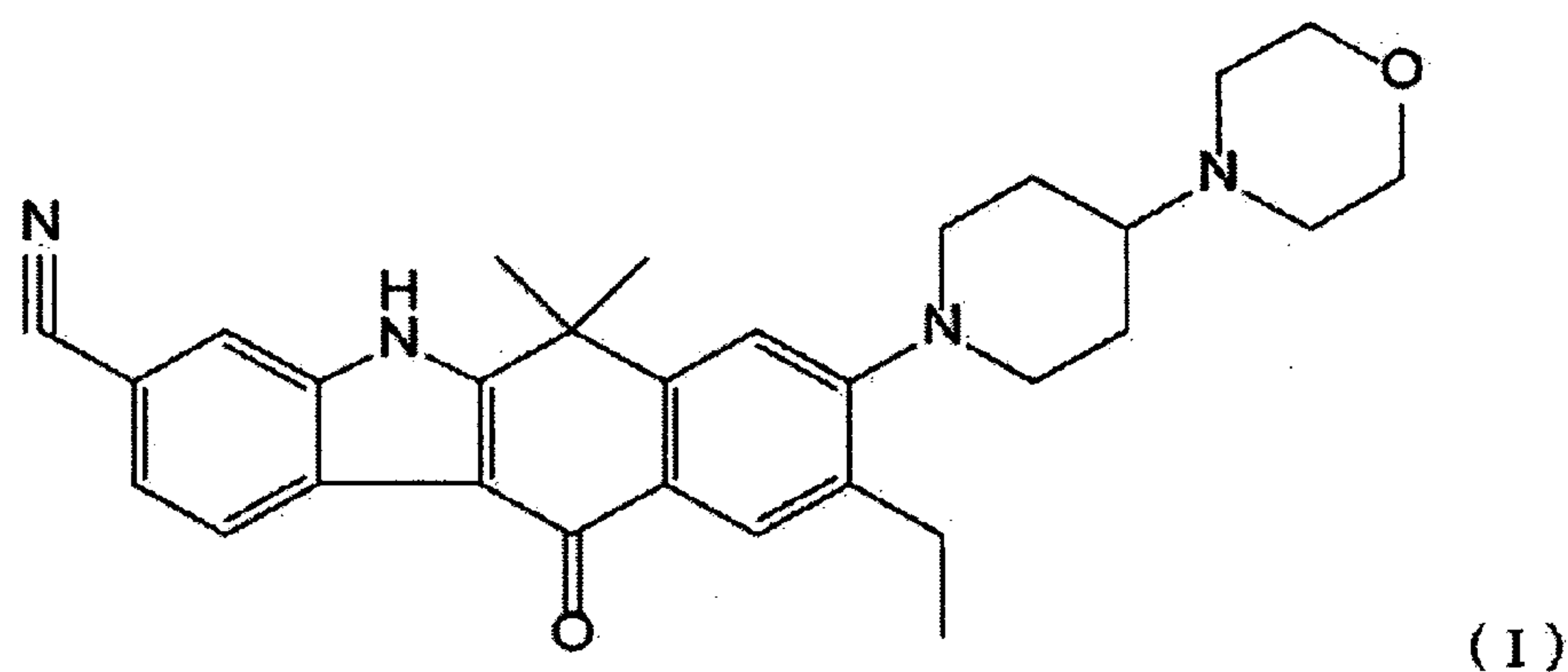
(2-36)如(2-34)項中記載之醫藥製劑，其係相對於膠囊劑中所填充之成分全體，換算為游離藥物時含有式(I)所示之化合物或其鹽 35 至 60 重量%。

(2-37)如(2-1)至(2-36)之任一項中記載之製劑，其中每單位製劑，換算為游離藥物時含有式(I)所示之化合物或其鹽 60mg 至 240mg。

(2-38)如(2-1)至(2-37)之任一項中記載之製劑，其中每單位製劑，換算為游離藥物時含有式(I)所示之化合物或其鹽 140mg 至 190mg。

## 【0018】

(3-1)一種經改善式(I)所示之化合物或其鹽的溶出性之製劑之製造方法，其特徵爲(i)將含式(I)所示之化合物或其鹽的顆粒造粒，(ii)調配崩解劑、及其他添加劑作爲造粒後添加物。



(3-2)如(3-1)項中記載之方法，其中前述(ii)崩解劑係選自：澱粉-乙醇酸鈉、低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、碳酸氫鈉、 $\alpha$ 化澱粉、氯化鈉、玉米澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉、結晶纖維素、矽酐及羧甲基纖維素。

(3-3)如(3-1)或(3-2)項中記載之方法，其中前述(ii)崩解劑，爲當對每 1.0g 之崩解劑添加第十六次修訂日本藥局方溶出試驗第 1 溶液 20mL 時其體積成爲 2.5 倍以上之崩解劑。

(3-4)如(3-1)至(3-3)之任一項中記載之方法，其係相對於製劑全體，含有前述(ii)崩解劑 7.5 重量%以上 30 重量%以下。

(3-5)如(3-1)至(3-4)之任一項中記載之方法，其中顆粒的平均粒徑爲  $150\mu\text{m}$  以上 1mm 以下。

(3-6)如(3-1)至(3-5)之任一項中記載之方法，其中顆粒的平均粒徑為  $180\mu\text{m}$  以上  $1\text{mm}$  以下。

(3-7)如(3-1)至(3-6)之任一項中記載之方法，其中前述顆粒的容積密度為  $0.5\text{g/mL}$  以上，且振實密度為  $0.6\text{g/mL}$  以上。

(3-8)如(3-1)至(3-7)之任一項中記載之方法，其中前述(i)之顆粒在顆粒內含有崩解劑。

(3-9)如(3-8)項中記載之方法，其中前述顆粒內所含之崩解劑係選自：澱粉-乙醇酸鈉、低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、碳酸氫鈉、 $\alpha$  化澱粉、氯化鈉、玉米澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉、結晶纖維素、矽酐及羧甲基纖維素。

(3-10)如(3-8)或(3-9)之任一項中記載之方法，其中前述顆粒內所含之崩解劑，為當對每  $1.0\text{g}$  之崩解劑添加第十六次修訂日本藥局方溶出試驗第 1 溶液  $20\text{mL}$  時體積成為 2.5 倍以上之崩解劑。

(3-11)如(3-1)至(3-10)之任一項中記載之方法，其中前述顆粒在顆粒內含溶解助劑。

(3-12)如(3-1)至(3-11)之任一項中記載之方法，其中前述溶解助劑係選自以下之群組：

檸檬酸、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、反丁烯二酸硬脂酯鈉、甲基丙烯酸共聚物 LD、甲基纖維素、月桂基硫酸鈉、聚氧乙烯(40)硬脂酸酯、精製蟲膠、脫氫乙酸鈉、反丁烯二酸、DL-蘋果酸、L-抗壞血酸硬脂酸酯、L-天冬胺酸、己二酸、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E、海藻

酸丙二醇酯、酪蛋白、酪蛋白鈉、羧乙烯聚合物、羧甲基乙基纖維素、洋菜粉、瓜爾膠、琥珀酸、共聚維酮、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、酒石酸、磺酸琥珀酸鈉二辛酯、玉米蛋白、脫脂奶粉、三油酸去水山梨醇酯、乳酸、乳酸鋁、棕櫚酸-抗壞血酸、羥乙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、聚氧乙烯(105)聚氧丙烯(5)二醇、聚氧乙烯氫化蓖麻油 60、聚氧乙烯 35 蓖麻油、聚(4-苯乙烯磺酸鈉)、聚乙烯縮醛二乙基胺基乙酸酯、聚乙烯醇、順丁烯二酸、甲基丙烯酸共聚物 S、月桂醇聚氧乙烯醚、硫酸、硫酸鋁、磷酸、磷酸二氫鈣、十二碳烷基苯磺酸鈉、乙烯基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物、月桂醯基肌胺酸鈉、乙醯基色胺酸、甲基硫酸鈉、乙基硫酸鈉、丁基硫酸鈉、辛基硫酸鈉、癸基硫酸鈉、十四碳烷基硫酸鈉、十六碳烷基硫酸鈉、十八碳烷基硫酸鈉。

(3-13)如(3-1)至(3-12)之任一項中記載之方法，其中前述溶解助劑為由結晶化所得之月桂基硫酸鈉。

(3-14)如(3-11)至(3-13)之任一項中記載之方法，其中前述溶解助劑為 NIKKOL SLS。

(3-15)如(3-11)至(3-14)之任一項中記載之方法，其中式(I)所示之化合物與溶解助劑之重量比為 100:2 至 100:60。

(3-16)如(3-1)至(3-15)之任一項中記載之方法，其中前述顆粒在顆粒內含黏合劑。

(3-17)如(3-16)項中記載之方法，其中前述黏合劑為羥丙基纖維素。

(3-18)如(3-1)至(3-17)之任一項中記載之方法，其係相對於製劑全體，換算為游離藥物時含有式(I)所示之化合物或其鹽 20 至 70 重量%。

(3-19)如(3-1)至(3-18)之任一項中記載之方法，其中每單位製劑，換算為游離藥物時含有式(I)所示之化合物或其鹽 60mg 至 240mg。

(3-20)如(3-1)至(3-19)之任一項中記載之方法，其中前述製劑，為在 37℃ 之溶出試驗開始 75 分鐘後之式(I)所示之化合物或其鹽的溶出率為 65%以上之製劑。

(3-21)一種製劑，其係以如(3-1)至(3-20)之任一項中記載之方法所製造者。

### 【圖式簡單說明】

#### 【0019】

第 1 圖為第 I 型結晶之粉末 X 射線繞射測定結果的圖表。

第 2 圖為表示實施例 1 至 4 及 7 在日本藥局方溶出試驗攪拌葉(paddle)法(每分鐘 100 轉)中之溶出曲線(profile)之圖表。

第 3 圖為表示實施例 1 及 4 至 7 在日本藥局方溶出試驗攪拌葉法(每分鐘 100 轉)中之溶出曲線之圖表。

第 4 圖為表示實施例 8 及 9 在日本藥局方溶出試驗攪拌葉法(每分鐘 100 轉)中之溶出曲線之圖表。

第 5 圖為表示實施例 10 至 14 在日本藥局方溶出試驗攪拌葉法(每分鐘 100 轉)中之溶出曲線之圖表。

第 6-1 圖、第 6-2 圖爲表示實施例 10 及 15 至 20(第 6-1 圖)、實施例 10 及 21 至 25(第 6-2 圖)在日本藥局方溶出試驗攪拌葉法(每分鐘 100 轉)中之溶出曲線之圖表。

第 7 圖爲表示實施例 26 及 27 在日本藥局方溶出試驗攪拌葉法(每分鐘 100 轉)中之溶出曲線之圖表。

第 8 圖爲表示實施例 28 及 29 在日本藥局方溶出試驗攪拌葉法(每分鐘 100 轉)中之溶出曲線之圖表。

### 【實施方式】

【0020】 本發明中，「顆粒」係指將粉狀、塊狀、溶液或熔融液狀等之原料，以濕式造粒法、乾式造粒法或加熱造粒法等進行造粒所獲得之具有大致均一之形狀及大小的粒子。造粒時所使用之機器，由溶出性之觀點而言，比起研鉢以高速攪拌造粒機較佳。而且，該顆粒，在用以獲得本發明之製劑的製劑化過程(如打錠步驟)中，其大小及形狀亦可變化。

本發明之顆粒的平均粒徑，如  $150\mu\text{m}$  以上，以  $180\mu\text{m}$  以上爲佳，以  $200\mu\text{m}$  以上更佳，以  $250\mu\text{m}$  以上又更佳，以  $300\mu\text{m}$  以上再又更佳。顆粒平均粒徑之上限，並無特別之限定，如爲  $1\text{mm}$ 。

平均粒徑可由實施以下之步驟而得到：(i)在將孔徑不同之篩網(孔徑：850、500、355、250、180、106、75、53、 $0\mu\text{m}$ )重疊之後，加入取樣之造粒物，(ii)振盪前述篩網 3 分鐘，(iii)測定殘留在前述各篩網上的造粒物之重量，(iv)由各篩網孔徑及篩下物累積率，使用對數常態分布近似值

計算相當於累積率 50%之粒徑。在粒徑超過  $850\ \mu\text{m}$  的顆粒存在 10 重量%以上時，由各篩網之孔徑及篩上物累積率，使用羅辛-勒姆拉分布(Rosin-Rammler distribution)計算相當於累積率 50%之粒徑。

本發明之顆粒，以容積密度為  $0.5\text{g/mL}$  以上，且振實密度為  $0.6\text{g/mL}$  以上者為佳；以容積密度為  $0.6\text{g/mL}$  以上，且振實密度為  $0.7\text{g/mL}$  以上者更佳。容積密度及振實密度之上限，並無特別之限定，而以  $1.0\text{g/mL}$  為佳。其中，容積密度及振實密度，係依照第十六次修訂日本藥局方中所載之方法測定。

本發明中，「濕式造粒」係指添加水或水與醇等之混合液作為造粒用溶劑，於噴霧、或散佈之同時造粒，而造粒為粉體的方法。

粒徑的大小，可經由增減濕式造粒時所使用之水或混合液的量，加以調整。

【0021】 本發明的醫藥組成物或醫藥製劑，係含有(i)含式(I)所示之化合物或其鹽的顆粒、以及(ii)崩解劑且溶出性佳的組成物或製劑。(ii)崩解劑意指作為造粒後添加物而添加者。本發明中之「崩解劑」，意指將固體製劑內服後，用以促進固體製劑快速崩解之成分。本發明中「造粒後添加物」及「造粒後添加物成分」，意指在已造粒之顆粒外側添加的添加劑。就該添加劑而言，除了崩解劑之外，亦可任意地，再添加潤滑劑、流動化劑等添加劑。

(ii)中之崩解劑，可列舉：澱粉-乙醇酸鈉、低取代羧

丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、碳酸氫鈉、 $\alpha$  化澱粉、氯化鈉、玉米澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉、結晶纖維素、矽酐、羧甲基纖維素等，以當對每 1.0g 之崩解劑添加第十六次修訂日本藥局方溶出試驗第 1 溶液 20mL 時體積成為 2.5 倍以上之崩解劑為佳，以成為 5 倍以上之崩解劑更佳。崩解劑之較佳之具體例，可列舉：低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、碳酸氫鈉、及  $\alpha$  化澱粉等。

(ii) 中的崩解劑之使用量，相對於本發明之組成物全體或製劑全體，例如 5 重量%以上，以 7.5 重量%以上為佳，以 8.5 重量%以上更佳，以 10 重量%以上特佳。使用量之上限，並無特別之限定，例如 30 重量%、25 重量%。再者，在本發明之製劑為膠囊劑、包衣錠等具有皮膜的製劑時，前述使用量，意指相對於由該皮膜所包覆的成分全體(填充於膠囊的成分全體、包衣所包覆的成分全體)之使用量。

【0022】 本發明中之(i)顆粒，除了式(I)所示之化合物或其鹽以外亦可含各種添加劑。

本發明之一實施態樣中，(i)顆粒含有式(I)所示之化合物或其鹽、崩解劑、溶解助劑、賦形劑及黏合劑。該顆粒亦可再含選自潤滑劑、包衣劑(coating agent)、安定劑、矯味矯臭劑及稀釋劑之 1 種以上的添加劑。

本發明中之(i)之顆粒中所含的崩解劑，可例舉：澱粉-乙醇酸鈉、低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、碳酸氫鈉、 $\alpha$  化澱粉、氯化鈉、玉米澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉、結晶纖維素、矽酐、羧甲基纖維素等，以當對每 1.0g

之崩解劑添加第十六次修訂日本藥局方溶出試驗第 1 溶液 20mL 時體積成爲 2.5 倍以上之崩解劑爲佳，以成爲 5 倍以上之崩解劑更佳。崩解劑之較佳之具體例，可列舉：低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、碳酸氫鈉、及  $\alpha$  化澱粉等。

【0023】 本發明中之 (i) 之顆粒中所含的「溶解助劑」，意指界面活性劑、有機高分子、或 pH 調節劑。

「界面活性劑」，意指分子內兼具有親水性基及疏水性基的物質。界面活性劑中，包含離子性界面活性劑及非離子性界面活性劑。

離子性界面活性劑，意指在溶解於水中時，游離爲離子(帶電荷之原子或原子團)的離子性界面活性劑。離子性界面活性劑，依照所生成之離子之電荷，又再分類爲陰離子性界面活性劑、陽離子性界面活性劑及兩性界面活性劑。本發明中，以非離子性界面活性劑及陰離子性界面活性劑較佳。

【0024】 非離子性界面活性劑，可列舉：去水山梨醇脂肪酸酯(C12 至 18)、POE 去水山梨醇脂肪酸酯(C12 至 18)、蔗糖脂肪酸酯等糖酯型界面活性劑；POE 脂肪酸酯(C12 至 18)、POE 樹脂酸酯、POE 脂肪酸二酯(C12 至 18)等脂肪酸酯型；POE 烷基醚(C12 至 18)等醇型；POE 烷基(C8 至 12)苯基醚、POE 二烷基(C8 至 12)苯基醚、POE 烷基(C8 至 12)苯基醚甲醛縮合物等烷基酚型界面活性劑；聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、烷基(C12 至 18)聚氧乙烯-聚氧丙

烯嵌段聚合物醚等聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物型界面活性劑；POE 烷基胺基(C12 至 18)、POE 脂肪酸鹽胺(C12 至 18)等烷基胺型；POE 脂肪酸雙苯基醚等雙酚型界面活性劑；POA 苯甲基苯基(或苯基苯基)醚、POA 苯乙烯基苯基(或苯基苯基)醚等多芳香環型界面活性劑；POE 醚及酯型聚矽氧及氟系界面活性劑；POE 蓖麻油、POE 氫化蓖麻油等植物油型界面活性劑等。較佳可列舉聚氧乙烯(40)硬脂酸酯、三油酸去水山梨醇酯、聚氧乙烯(105)聚氧丙烯(5)二醇、聚氧乙烯氫化蓖麻油 60、聚氧乙烯 35 蓖麻油、月桂醇聚氧乙烯醚等。

【0025】 陰離子性界面活性劑，可列舉：烷基硫酸鹽(C12 至 18、Na、NH<sub>4</sub>、烷醇胺)、POE 烷基醚硫酸鹽(C12 至 18、Na、NH<sub>4</sub>、烷醇胺)、POE 烷基苯基醚硫酸鹽(C12 至 18、NH<sub>4</sub>、烷醇胺、Ca)、POE 苯甲基(或苯乙烯基)苯基(或苯基苯基)醚硫酸鹽(Na、NH<sub>4</sub>、烷醇胺)、聚氧乙烯、聚氧丙烯嵌段聚合物硫酸鹽(Na、NH<sub>4</sub>、烷醇胺)等硫酸鹽型界面活性劑；石蠟(烷烴)磺酸鹽(C12 至 22、Na、Ca、烷醇胺)、AOS(C14 至 16、Na、烷醇胺)、二烷基磺酸琥珀酸鹽(C8 至 12、Na、Ca、Mg)、烷基苯磺酸鹽(C12、Na、Ca、Mg、NH<sub>4</sub>、烷醇胺、烷醇、胺、環己基胺)、單或二烷基(C3 至 6)萘磺酸鹽(Na、NH<sub>4</sub>、烷醇胺、Ca、Mg)、萘磺酸鹽-甲醛縮合物(Na、NH<sub>4</sub>)、烷基(C8 至 12)二苯基醚二磺酸鹽(Na、NH<sub>4</sub>)、木質素磺酸鹽(Na、Ca)、POE 烷基(C8 至 12)苯基醚磺酸鹽(Na)、POE 烷基(C12 至 18)醚磺酸琥珀酸半酯(Na)等磺酸鹽

型界面活性劑；脂肪酸鹽(C12 至 18、Na、K、NH<sub>4</sub>、烷醇胺)、N-甲基-脂肪酸肌胺酸鹽(C12 至 18、Na)、樹脂酸鹽(Na、K)等羧酸型界面活性劑；POE 烷基(C12 至 18)醚磷酸鹽(Na、烷醇胺)、POE 單或二-烷基(C8 至 12)苯基醚磷酸鹽(Na、烷醇胺)、POE 苯甲基(或苯乙烯基)化苯基(或苯基苯基)醚磷酸鹽(Na、烷醇胺)、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物(Na、烷醇胺)、磷脂醯膽鹼-磷脂醯乙醇亞胺(卵磷脂)、烷基(C8 至 12)磷酸鹽等磷酸鹽型界面活性劑等。較佳可列舉月桂基硫酸鈉、十四碳烷基硫酸鈉、十六碳烷基硫酸鈉、十八碳烷基硫酸鈉等單烷基硫酸鹽，磺酸琥珀酸鈉二辛酯、月桂醯基肌胺酸鈉、十二碳烷基苯磺酸鈉等。

有機高分子，係指主要以碳為骨架之分子量為 1 萬以上的物質。有機高分子，包含來自於動植物的蛋白質、多糖類、及合成樹脂等。

【0026】 有機高分子，具體上可列舉：羥丙基纖維素(以下，亦稱為 HPC)、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、海藻酸丙二醇酯、洋菜粉、瓜爾膠、玉米蛋白、羥乙基甲基纖維素等多糖類，羧乙烯聚合物、聚乙烯醇、或乙酸乙酯樹脂、聚苯乙烯磺酸鈉等合成樹脂，酪蛋白、酪蛋白鈉等磷蛋白質等。

有機高分子中，對水之溶解度為 1g/100g 以上之高分子稱為水溶性高分子。具體上可例舉：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、海藻酸丙二醇酯、酪蛋白鈉、羧乙烯聚合物、洋菜粉、瓜爾膠、共聚維酮、羥乙基

甲基纖維素、聚乙烯醇等。

有機高分子中，在胃液 pH 之 1.2 至 3.5 的酸性條件下溶解者稱為胃溶性高分子，在腸內之 pH6 至 8 下迅速溶解者，稱為腸溶性高分子。胃溶性高分子，可列舉：甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E、或聚乙烯縮醛二乙基胺基乙酸酯等；腸溶性高分子，可列舉：甲基丙烯酸共聚物 LD(乳濁液)、甲基丙烯酸共聚物 S、精製蟲膠、羧甲基乙基纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素(纖維醋法酯(cellacefate))、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、酪蛋白、玉米蛋白等。

【0027】 pH 調節劑，係指藉由添加酸劑或鹼劑而調節溶液的 pH，提高水難溶性或不溶性化合物之溶解性的物質。pH 調節劑，視溶解物質之性質適當選擇，例如在鹼性水難溶性或不溶性化合物之情形，可經由添加酸劑使 pH 為酸性以改善溶解性。

pH 調節劑，可列舉：己二酸、檸檬酸、檸檬酸三鈉、葡萄糖酸、葡萄糖酸鈉、葡萄糖酸- $\delta$ -內酯、葡萄糖酸鉀、琥珀酸、琥珀酸一鈉、琥珀酸二鈉、乙酸鈉、L-酒石酸、L-酒石酸氫鉀、L-酒石酸鈉、DL-酒石酸、DL-酒石酸氫鉀、DL-酒石酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀(無水)、碳酸鈉、二氧化碳、乳酸、乳酸鈉、冰醋酸、焦磷酸二氫二鈉、反丁烯二酸、反丁烯二酸一鈉、DL-蘋果酸、DL-蘋果酸鈉、磷酸、磷酸二氫鉀、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鉀、磷酸氫二鈉等。

而以己二酸、檸檬酸、葡萄糖酸、葡萄糖酸- $\delta$ -內酯、琥珀酸、L-酒石酸、DL-酒石酸、二氧化碳、乳酸、冰醋酸、

反丁烯二酸、DL-蘋果酸、磷酸等酸劑較佳。

本發明中，溶解助劑，可以 2 種以上以適當之比例組合使用。

【0028】 本發明中，溶解助劑，較佳係以下所載者。

檸檬酸、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、反丁烯二酸硬脂酯鈉、甲基丙烯酸共聚物 LD、甲基纖維素、月桂基硫酸鈉、聚氧乙烯(40)硬脂酸酯、精製蟲膠、脫氫乙酸鈉、反丁烯二酸、DL-蘋果酸、L-抗壞血酸硬脂酸酯、L-天冬胺酸、己二酸、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E、海藻酸丙二醇酯、酪蛋白、酪蛋白鈉、羧乙烯聚合物、羧甲基乙基纖維素、洋菜粉、瓜爾膠、琥珀酸、共聚維酮、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、酒石酸、磺酸琥珀酸鈉二辛酯、玉米蛋白、脫脂奶粉、三油酸去水山梨醇酯、乳酸、乳酸鋁、棕櫚酸-抗壞血酸、羥乙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、聚氧乙烯(105)聚氧丙烯(5)二醇、聚氧乙烯氫化蓖麻油 60、聚氧乙烯 35 蓖麻油、聚(4-苯乙烯磺酸鈉)、聚乙烯縮醛二乙基胺基乙酸酯、聚乙烯醇、順丁烯二酸、甲基丙烯酸共聚物 S、月桂醇聚氧乙烯醚、硫酸、硫酸鋁、磷酸、磷酸二氫鈣、十二碳烷基苯磺酸鈉、乙烯基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物、月桂醯基肌胺酸鈉、乙醯基色胺酸、甲基硫酸鈉、乙基硫酸鈉、丁基硫酸鈉、辛基硫酸鈉、癸基硫酸鈉、十四碳烷基硫酸鈉、十六碳烷基硫酸鈉、十八碳烷基硫酸鈉。

【0029】 本發明中，溶解助劑，更佳係以下所載者。

5

檸檬酸、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸共聚物 LD、甲基纖維素、月桂基硫酸鈉、精製蟲膠、脫氫乙酸鈉、反丁烯二酸、DL-蘋果酸、L-抗壞血酸硬脂酸酯、L-天冬胺酸、己二酸、海藻酸丙二醇酯、酪蛋白、酪蛋白鈉、羧甲基乙基纖維素、琥珀酸、共聚維酮、磺酸琥珀酸鈉二辛酯、乳酸、乳酸鋁、棕櫚酸-抗壞血酸、羥乙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油 60、聚氧乙烯 35 蓖麻油、聚(4-苯乙烯磺酸鈉)、聚乙烯縮醛二乙基胺基乙酸酯、聚乙烯醇、甲基丙烯酸共聚物 S、月桂醇聚氧乙烯醚、硫酸、硫酸鋁、十二碳烷基苯磺酸鈉、乙烯基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物、乙醯基色胺酸、癸基硫酸鈉、十四碳烷基硫酸鈉、十八碳烷基硫酸鈉

【0030】 本發明中，溶解助劑，再更佳係以下所載者。

檸檬酸、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸共聚物 LD、甲基纖維素、月桂基硫酸鈉、精製蟲膠、脫氫乙酸鈉、反丁烯二酸、DL-蘋果酸、L-天冬胺酸、己二酸、海藻酸丙二醇酯、酪蛋白鈉、羧甲基乙基纖維素、琥珀酸、共聚維酮、磺酸琥珀酸鈉二辛酯、乳酸、乳酸鋁、羥乙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、聚(4-苯乙烯磺酸鈉)、聚乙烯縮醛二乙基胺基乙酸酯、甲基丙烯酸共聚物 S、硫酸、硫酸鋁、乙烯基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物

本發明之組成物或製劑中所含之溶解助劑，相對於式(I)所示之化合物(游離藥物)，以 2 重量%至 60 重量%為佳，以 20 重量%至 60 重量%更佳。

【0031】 本發明中，在使用月桂基硫酸鈉時，比起由噴霧乾燥所得者，其結晶係以由結晶化所得者較佳。而且，月桂基硫酸鈉之結晶多形，已知有 1 水合物、1/2 水合物、1/8 水合物、及非溶劑合物(文獻名：Journal of Crystal Growth 263 (2004) 480-490)，任一種結晶均可使用在本發明之組成物或製劑中。

【0032】 本發明中之(i)之顆粒中任意包含之賦形劑，可舉例如：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、小麥澱粉、米澱粉、部分  $\alpha$  化澱粉、 $\alpha$  化澱粉、有孔澱粉等澱粉類；乳糖水合物、果糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇等糖或糖醇類；無水磷酸氫鈣、結晶纖維素、沉澱碳酸鈣、矽酸鈣等。較佳之賦形劑，可列舉澱粉、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉等澱粉，乳糖水合物、結晶纖維素、無水磷酸氫鈣等，以乳糖水合物更佳。賦形劑之使用量，相對於組成物或製劑 100 重量份，以 5 至 60 重量份為佳，以 5 至 45 重量份更佳。

再者，在本發明之製劑為膠囊劑及包衣錠等含皮膜的製劑時，前述使用量，意指相對於該皮膜所包覆的成分全體(填充於膠囊的成分全體、包衣所包覆的成分全體)之使用量。

【0033】 本發明中之(i)之顆粒中任意包含之黏合

劑，可舉例如：羥丙基纖維素、聚乙烷基吡咯啉酮、聚乙二醇(macrogol)及與前述賦形劑相同之化合物。黏合劑之具體例，可舉例如：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、聚維酮(povidone)(聚乙烷基吡咯啉酮)、阿拉伯膠粉等，較佳可列舉羥丙基纖維素。該黏合劑之使用量，相對於組成物或製劑 100 重量份，以 0.1 至 50 重量份為佳，以 0.5 至 40 重量份更佳，以 0.5 至 10 重量份又更佳。

再者，在本發明之製劑為膠囊劑及包衣錠等含皮膜的製劑時，前述使用量，意指相對於該皮膜所包覆的成分全體(填充於膠囊的成分全體、包衣所包覆的成分全體)之使用量。

【0034】 本發明中之(i)之顆粒中任意包含之潤滑劑之較佳例，可舉例如：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、蔗糖脂肪酸酯、反丁烯二酸硬脂酯鈉等。

【0035】 本發明中之(i)之顆粒中任意包含之安定劑，可舉例如：如對羥苯甲酸甲酯(methylparaben)、對羥苯甲酸丙酯之對羥基苯甲酸酯類；如氯丁醇、苯甲醇、苯基乙醇之醇類；苯扎氯銨(benzalkonium chloride)；如酚、甲酚之酚類；乙汞硫柳酸鈉(thimerosal)；脫氫乙酸；及山梨酸。

本發明之顆粒中任意包含之矯味矯臭劑，可舉例如通常使用之甜味料、酸味料、香料等。

【0036】 本發明中之(i)之顆粒，係藉由將含有式(I)所示之化合物或其鹽、及任意之崩解劑、溶解助劑、賦形

劑、潤滑劑、包衣劑、黏合劑、安定劑、矯味矯臭劑、稀釋劑等添加劑的組成物造粒而製造。

【0037】 本發明中，「醫藥組成物」，意指使用於疾病之治療/預防等之 2 種以上的物質之混合物。本發明之一實施態樣，該醫藥組成物，可使用於製造醫藥製劑。

本發明中，「醫藥製劑」，意指用於疾病之治療/預防等之製劑。

本發明中，「經口投予製劑」，意指可以經口地投予之製劑。經口投予，意指嚥下製劑而進入腸胃道，活性成分主要由腸道所吸收。

經口投予製劑，具體上包含錠劑、膠囊劑、液劑、粉劑、片劑(troche)、咀嚼劑、顆粒劑、凝膠劑、膜劑、噴霧劑等固體製劑以及液狀製劑。液狀製劑，可舉例如：懸浮劑、液劑、糖漿劑及酏劑等。此類製劑，可作為軟質或硬質膠囊劑中之填充劑使用，一般情形，可使用例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素、或適當之油、以及 1 種或複數種之乳化劑及/或懸浮化劑等作為載體。而且，液狀製劑，可藉由將固體狀之例如分裝之本發明的醫藥組成物溶解於水等載體而調製。

【0038】 本發明中，「ALK」意指「Anaplastic Lymphoma Kinase」，即指屬於胰島素受體家族的受體型酪胺酸激酶。

本發明中，式(I)所示之化合物之鹽，以鹽酸鹽為佳，以一鹽酸鹽更佳。

式(I)所示之化合物或其鹽，可由專利文獻 2 至 4 中所

5

載之方法等而製造。

本發明中，式(I)所示之化合物或其鹽，係包含水合物、製藥學上可容許之各種溶劑合物及結晶多形。

【0039】 本發明之一實施態樣中，其特徵為式(I)所示之化合物之一鹽酸鹽，係在粉末 X 射線繞射圖譜中，於  $8.4^{\circ}$ 、 $14.0^{\circ}$ 、 $16.7^{\circ}$ 、 $18.8^{\circ}$ 、 $23.3^{\circ}$  之繞射角 ( $2\theta$ ) 具有波峰之結晶(以下，稱為 I 型結晶)。

I 型結晶，可藉由一邊將混合液溫度保持在約  $35^{\circ}\text{C}$  以上，一邊將式(I)所示之化合物滴入到乙醇與鹽酸的混合液(相對於式(I)之化合物，含 1 莫耳當量以上之鹽酸)中而獲得。

I 型結晶的粉末 X 射線繞射之測定結果之一例如第 1 圖所示，粉末 X 射線繞射圖譜中波峰之一例如以下所示。

【0040】 [表 1]

| 繞射角 $2\theta$ |      |      |
|---------------|------|------|
| 3.5           | 20.2 | 28.8 |
| 8.0           | 20.5 | 29.5 |
| 8.4           | 21.0 | 29.9 |
| 8.7           | 21.5 | 30.8 |
| 11.0          | 21.8 | 31.3 |
| 11.9          | 22.1 | 31.8 |
| 12.1          | 22.3 | 31.9 |
| 14.0          | 22.6 | 32.6 |
| 15.1          | 22.9 | 33.1 |
| 15.6          | 23.3 | 33.2 |
| 16.1          | 24.1 | 33.8 |
| 16.4          | 24.8 | 34.7 |
| 16.7          | 25.4 | 35.3 |
| 17.1          | 25.7 | 35.5 |
| 17.5          | 26.1 | 36.4 |
| 18.2          | 26.9 | 36.6 |
| 18.8          | 27.7 | 37.5 |
| 19.0          | 27.9 | 38.8 |
| 19.1          | 28.2 | 39.4 |

【0041】 本發明中，藉由粉末 X 射線繞射之分析，可依照例如日本藥局方(第十五次修訂)中所記載之「粉末 X 射線繞射測定法」等通常方法進行。又，在日本藥局方中記載，同一結晶形，通常繞射角  $2\theta$  會在 $\pm 0.2$  度之範圍內 s

一致。因此，不只粉末 X 射線繞射中之波峰之繞射角完全一致的結晶，就連波峰之繞射角有誤差 $\pm 0.2$  度左右而一致的結晶亦包含於本發明中。

粉末 X 射線繞射分析之測定條件之一例可如以下所示：

測定裝置：X' Pert-Pro MPD(PANalytical 製造)

對陰極：Cu

管電壓：45kV

管電流：40mA

步長：0.017

掃描軸： $2\theta$

每一步進(step)之取樣時間：43 秒

掃描範圍：3 至  $40^\circ$

【0042】 本發明之醫藥組成物及醫藥製劑，為含有(i)含式(I)所示之化合物或其鹽的顆粒、及(ii)崩解劑且溶出性優良的組成物或製劑。

本發明中，「溶出性優良的組成物或製劑」、「改善溶出性的製劑」，例如  $37^\circ\text{C}$  之溶出試驗開始 75 分鐘後之藥物溶出率為 65%以上之組成物或製劑，較佳係  $37^\circ\text{C}$  之溶出試驗開始 75 分鐘後之藥物溶出率為 70%以上之組成物或製劑，更佳係  $37^\circ\text{C}$  之溶出試驗開始 30 分鐘後之藥物溶出率為 40%以上且 75 分鐘後之藥物溶出率為 65%以上之組成物或製劑，特佳係  $37^\circ\text{C}$  之溶出試驗開始 30 分鐘後之藥物溶出率為 40%以上且 75 分鐘後之藥物溶出率為 70%以上之組成

5

物或製劑。前述溶出試驗中，試驗溶液使用含 4% 聚氧乙烯 (10) 辛基苯基醚的第十六次修訂日本藥局方溶出試驗第 1 溶液 900mL，依照第十六次修訂日本藥局方溶出試驗攪拌葉法，以每分鐘 100 轉進行試驗。

【0043】 本發明之製劑，可以藉由在將本發明中之(i)之顆粒與崩解劑、及任意之添加劑一起混合後，再以一般使用之製造法而製造。較佳係依照以下的製造法製造。

1)將式(I)所示之化合物，與崩解劑、溶解助劑、賦形劑、及黏合劑等添加劑一起混合後，一邊添加或噴霧溶劑(如精製水、乙醇、或其混合液等)一邊造粒。於所得之造粒物(顆粒)中，加入(ii)之崩解劑、任意之適量的潤滑劑、流動化劑等添加劑並混合後，填充於膠囊、或壓縮成形等，藉此製造本發明之製劑。

2)將式(I)所示之化合物，與崩解劑、溶解助劑、賦形劑等添加劑一起混合後，一邊添加或噴霧將黏合劑及視需要之其他添加劑分散或溶解在溶劑(如精製水、乙醇、或其混合液等)中所得之溶液一邊造粒。於所得之造粒物(顆粒)中，加入(ii)之崩解劑、任意之適量的潤滑劑、流動化劑等添加劑並混合後，填充於膠囊、或壓縮成形等，藉此製造本發明之製劑。

上述 1)及 2)之方法中，亦可使用以乾式造粒法或加熱造粒法等取代濕式造粒法所造粒的顆粒。

【0044】 本發明之組成物及製劑，除了含有(ii)崩解劑之外，亦可含造粒後添加物之潤滑劑或流動化劑。潤滑

劑及流動化劑之例，可列舉：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、蔗糖脂肪酸酯、反丁烯二酸硬脂酯鈉等，較佳可列舉硬脂酸鎂。該潤滑劑及流動化劑之使用量，相對於組成物或製劑 100 重量份，以 0.01 至 20 質量份為佳，以 0.05 至 15 重量份更佳。再者，在本發明之製劑為膠囊劑及包衣錠等含皮膜的製劑時，前述之使用量，意指相對於該皮膜所包覆的成分全體(填充於膠囊的成分全體、包衣所包覆的成分全體)之使用量。

【0045】 可由錠劑，進一步使用適當的包衣劑，而獲得糖衣包衣錠或膜包衣錠。

糖衣基劑，可使用例如白糖、丁四醇等糖或糖醇，亦可再併用選自滑石、沉澱碳酸鈣、明膠、阿拉伯膠、聚三葡萄糖(pullulan)、卡那巴蠟(carnauba wax)等之 1 種或 2 種以上。

包衣劑，可舉例如：乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、蟲膠、滑石、卡那巴蠟、石蠟等。

腸溶性膜包衣基劑，可舉例如：羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、羧甲基乙基纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素等纖維素系高分子；甲基丙烯酸共聚物 L[EUDRAGIT L(商品名)，Evonik Degussa 公司]、甲基丙烯酸共聚物 LD[EUDRAGIT L-30D55(商品名)，Evonik Degussa 公司]、甲基丙烯酸共聚物 S[EUDRAGIT S(商品名)，Evonik Degussa 公司]等丙烯酸系高分子；蟲膠等天然物等。

緩釋性膜包衣基劑，可舉例如：乙基纖維素等纖維素系高分子；甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 RS[EUDRAGIT RS(商品名)，Evonik Degussa 公司]、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液[EUDRAGIT NE(商品名)，Evonik Degussa 公司]等丙烯酸系高分子；乙酸纖維素等。

【0046】 上述之包衣基劑，亦可將其 2 種以上以適當之比例混合使用。

包衣劑中，可視需要添加調節溶出速度用之水溶性物質、塑化劑等。水溶性物質，可使用選自：羥丙基甲基纖維素等水溶性高分子類及甘露糖醇等糖醇類，白糖及無水麥芽糖等糖類，蔗糖脂肪酸酯及聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、聚山梨醇酯(polysorbate)、月桂基硫酸鈉等界面活性劑類等之 1 種以上。塑化劑，可使用選自：乙醯化單甘油酯、檸檬酸三乙酯、甘油三乙酸酯、癸二酸二丁酯、癸二酸二甲酯、中鏈脂肪酸三甘油酯、檸檬酸乙醯基三乙酯、檸檬酸三丁酯、檸檬酸乙醯基三丁酯、己二酸二丁酯、油酸、油醇等之 1 種以上。

【0047】 再者，將錠劑以前述包衣層包衣之方法，可使用一般的方法，可舉例如：鉢式包衣法(pan coating)、流動包衣法、轉動包衣法、流動轉動包衣法。再者，此類方法中所使用之包衣液，可藉由將前述包衣基劑、前述滑石、及溶劑(以乙醇或乙醇及水之混合物為佳)混合而獲得。然後，此類包衣液的固體成分之濃度，相對於此類包衣液全體的質量，以在 5 至 15 質量%之範圍為佳。

【0048】 式(I)所示之化合物或其鹽，具有優良之抑制 ALK 作用，且在體內的安定性亦佳，可用作為增生性疾病的預防劑或治療劑(特別是治療劑)。而且，式(I)所示之化合物或其鹽，可用作為白血病(急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病等)、惡性淋巴腫瘤(霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤等)、腦腫瘤、神經母細胞腫瘤、神經膠質腫瘤、甲狀腺癌、骨髓發育不良症候群(myelodysplastic syndrome)、頭頸癌、食道癌、胃癌、大腸癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌、肝癌、膽囊癌、皮膚癌、惡性黑色素瘤、腎臟癌、腎盂輸尿管癌、膀胱癌、卵巢癌、子宮癌、睪丸癌、前列腺癌之類的各種癌等之疾病的預防劑或治療劑(特別是治療劑)。而且本發明之化合物或其鹽，可使用作為實體癌(solid cancer)之浸潤/轉移的預防劑或治療劑(特別是治療劑)。並且，作為與 ALK 相關之其他疾病，例如憂鬱症、或認知功能障礙之預防劑或治療劑而言亦有效。

【0049】 在將本發明之組成物使用作為 ALK 抑制劑、增生性疾病的治療劑或預防劑、或者憂鬱症或認知功能障礙治療劑或預防劑時，其投予方法，可列舉：經口、經直腸、非經口(靜脈內、肌肉內、皮下)、腦池內(intracisternal)、陰道內、腹腔內、膀胱內、局部(點滴、粉劑、軟膏、凝膠或霜劑)投予及吸入(口腔內或鼻腔噴霧)等。其投予形態，可列舉例如：錠劑、膠囊劑、顆粒劑、粉劑、丸劑、水性及非水性之經口用溶液及懸浮液、以及填充於適應細分成

各個投予量之容器內之非經口用溶液。並且投予形態，可適應如皮下移植之包含已調節的釋出處方物的各種投予方法。

而以錠劑、膠囊劑、顆粒劑或粉劑經由經口投予較佳。

【0050】 在將本發明之組成物或製劑使用作為 ALK 抑制劑、或增生性疾病的治療劑或預防劑、或者憂鬱症或認知功能障礙的治療劑或預防劑時，有效成分(式(I)所示之本發明之化合物或其鹽)的投予量，係視症狀、年齡、體重、相對之健康狀態、其他投藥之存在、投予方法等而不同。例如，對於患者(恆溫動物，特別是人類)，一般有效量，就有效成分(式(I)所示之本發明之化合物或其鹽)方面，當為經口劑時，每一日每 1kg 之體重以 0.001 至 1000mg 為佳，以每 1kg 之體重 0.01 至 300mg 更佳，每一日之投予量，對普通體重之成人患者，以在 1 至 1500mg 之範圍為佳。當為非經口劑時，每一日每 1kg 之體重以 0.001 至 1000mg 為佳，以每 1kg 之體重 0.01 至 300mg 更佳。以將其 1 日 1 次或分數次，視症狀而投予為佳。

本發明之組成物，相對於組成物全體，將式(I)所示之化合物或其鹽換算為游離藥物，例如含有 20 至 70 重量%，以含有 30 至 60 重量%更佳，以含有 35 至 60 重量%又更佳。

本發明之製劑，相對於製劑全體，將式(I)所示之化合物或其鹽換算為游離藥物，例如含有 20 至 70 重量%，以含有 30 至 60 重量%更佳，以含有 35 至 60 重量%又更佳。再者，在本發明之製劑為膠囊劑及包衣錠等含皮膜的製劑時，前述含量，意指相對於由該皮膜所包覆的成分全體(填

充於膠囊劑的成分全體、包衣所包覆的成分全體)之含量。亦即，在本發明之製劑為膠囊劑時，相對於填充於膠囊劑的成分全體，將式(I)所示之化合物或其鹽換算為游離藥物，例如含有 20 至 70 重量%，以含有 30 至 60 重量%更佳，以含有 35 至 60 重量%又更佳。

本發明之製劑較佳係，每單位製劑，將式(I)所示之化合物或其鹽換算為游離藥物，例如含有 60 至 240mg，以含有 100mg 至 200mg 更佳，以含有 140mg 至 190mg 又更佳。

【0051】 依據本發明之其他之實施態樣，提供以下發明(4-1)至(4-7)之發明。

(4-1)

一種製劑，其係含有水難溶性或不溶性化合物及月桂基硫酸鈉之醫藥製劑，且前述月桂基硫酸鈉為由結晶化所得者。

(4-2)

如(4-1)項中記載之製劑，其中月桂基硫酸鈉為 1/8 水合物之結晶。

(4-3)

一種經改善水難溶性或不溶性化合物的溶出性之醫藥製劑的製造方法，其係在前述化合物中調配已結晶化之月桂基硫酸鈉、及任意之其他添加劑。

(4-4)

一種經改善水難溶性或不溶性化合物的溶出性之醫藥製劑的製造方法，其係在前述化合物中調配月桂基硫酸鈉

之 NIKKOL SLS、及任意之其他添加劑。

(4-5)

一種改善該化合物的溶出性之方法，其係針對含有水難溶性或不溶性化合物的醫藥製劑，改善該化合物的溶出性之方法，其係在前述化合物中調配結晶化所得之月桂基硫酸鈉、及任意之其他添加劑。

(4-6)

一種針對含有水難溶性或不溶性化合物的醫藥製劑，改善該化合物的溶出性之方法，其係在前述化合物中調配月桂基硫酸鈉之 NIKKOL SLS、及任意之其他添加劑。

(4-7)

如(4-3)至(4-6)之任一項中記載之方法，其中月桂基硫酸鈉為 1/8 水合物之結晶。

【0052】 (4-1)至(4-7)項之發明中，「水難溶性或不溶性」，係指在 25℃ 對水之溶解度未達 100  $\mu$  g/mL。本發明之一實施態樣，「水難溶性或不溶性」，係指在 25℃ 對水之溶解度未達 10  $\mu$  g/mL。溶解度可依照通常方法測定。水難溶性或不溶性化合物之例，可列舉 9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]呋啶-3-甲腈及其鹽。

【0053】 (4-1)至(4-7)項之發明中，「結晶化」，係指從含月桂基硫酸鈉之溶液或懸浮液析出月桂基硫酸鈉的結晶。

【0054】 (4-1)至(4-7)項之發明中，用語「改善溶出

S

性」及「改善溶出性之醫藥製劑」，係具有例如 37℃ 之溶出試驗開始 75 分鐘後之藥物溶出率為 65%以上，較佳係 37℃ 之溶出試驗開始 75 分鐘後之藥物溶出率為 70%以上、及如此溶出曲線之製劑。前述溶出試驗中，係使用於試驗溶液中含聚氧乙烯(10)辛基苯基醚 4%的第十六次修訂日本藥局方溶出試驗第 1 溶液 900mL，依照第十六次修訂日本藥局方溶出試驗攪拌葉法，以每分鐘 100 轉進行試驗。

【0055】 (4-1)至(4-7)項中用語「醫藥製劑」之意係如前面之記載。

【0056】 (4-1)至(4-7)項中記載之製劑，係使用水難溶性或不溶性化合物、及月桂基硫酸鈉、以及任意之賦形劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、包衣劑、安定劑、矯味矯臭劑、稀釋劑等添加劑以一般已知的方法製造。此外，亦可依據本案說明書中所記載之方法製造。

前述賦形劑，可舉例如：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、小麥澱粉、米澱粉、部分  $\alpha$  化澱粉、 $\alpha$  化澱粉、有孔澱粉等澱粉類；乳糖水合物、果糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇等糖或糖醇類；無水磷酸氫鈣、結晶纖維素、沉澱碳酸鈣、矽酸鈣等。前述崩解劑，可舉例如：與前述賦形劑相同之化合物及如交聯羧甲基纖維素鈉、澱粉-乙醇酸鈉、交聯聚乙炔基吡咯啉酮之化學修飾之澱粉/纖維素類。崩解劑之具體例，可使用例如：澱粉-乙醇酸鈉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、低取代羥丙基纖維素、羥丙基澱粉等。前述

黏合劑，可舉例如：聚乙烯基吡咯啉酮、聚乙二醇及與前述賦形劑相同之化合物。黏合劑之具體例，可舉例如：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、聚維酮(聚乙烯基吡咯啉酮)、阿拉伯膠粉等。前述潤滑劑，可舉例如：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、蔗糖脂肪酸酯、反丁烯二酸硬脂酯鈉等。

【0057】 月桂基硫酸鈉之結晶多形，已知有 1 水合物、1/2 水合物、1/8 水合物、及非溶劑合物(文獻名：Journal of Crystal Growth 263 (2004) 480-490)，任一種結晶均可使用在(4-1)至(4-7)之發明中。  
(實施例)

【0058】 以下列舉實施例更詳細說明本發明，惟本發明並不限定於此。再者，實施例 1 至 27 中，月桂基硫酸鈉係使用 NIKKOL SLS(商品名，日光化學)。

實施例 1 至 7：SLS 之添加及處方量與原藥之溶解性的關係

#### (1)製劑之製造

依照表 2 記載之各成分量，調製已變更月桂基硫酸鈉(SLS)量的 6 種處方之製劑。分別將顆粒處方成分加入高速攪拌造粒機中加以預混合，在以適量之精製水噴霧並攪拌造粒之後，加以真空乾燥，得到乾燥粉末。將該乾燥粉末以分級機進行粒度分級，並將獲得之粒度分級粉末及造粒後添加物成分(羧甲基纖維素鈣、硬脂酸鎂)以混合機混合，製得調配粉末。將該調配粉末填充於膠囊，製造膠囊

劑。

[表 2]

表 2：實施例 1 至 7(每 1 膠囊的處方量，mg)

| 名稱                        |                 | 實施例<br>1 | 實施例<br>2 | 實施例<br>3 | 實施例<br>4 | 實施例<br>5 | 實施例<br>6 | 實施例<br>7 |
|---------------------------|-----------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 式(I)化合物(游離藥物)與 SLS<br>之比例 |                 | 100:50   | 100:37.5 | 100:25   | 100:12.5 | 100:6    | 100:3    | 100:0    |
| 顆粒處方<br>成分                | 式(I)化合物之鹽<br>酸鹽 | 161.33   | 161.33   | 161.33   | 161.33   | 161.33   | 161.33   | 161.33   |
|                           | 乳糖水合物           | 33.67    | 52.42    | 71.17    | 89.92    | 99.67    | 104.17   | 108.67   |
|                           | 羥丙基纖維素          | 15.00    | 15.00    | 15.00    | 15.00    | 15.00    | 15.00    | 15.00    |
|                           | 月桂基硫酸鈉          | 75.00    | 56.25    | 37.50    | 18.75    | 9.00     | 4.50     | 0.00     |
|                           | 羧甲基纖維素鈣         | 15.00    | 15.00    | 15.00    | 15.00    | 15.00    | 15.00    | 15.00    |
| 造粒後添<br>加物成分              | 羧甲基纖維素鈣         | 28.35    | 28.35    | 28.35    | 28.35    | 28.35    | 28.35    | 28.35    |
|                           | 硬脂酸鎂            | 1.65     | 1.65     | 1.65     | 1.65     | 1.65     | 1.65     | 1.65     |
| 合計                        |                 | 330.00   | 330.00   | 330.00   | 330.00   | 330.00   | 330.00   | 330.00   |

【0059】

(2)製劑評量及結果

針對實施例 1 至 4 及 7，將使用試驗溶液中含聚氧乙  
烯(10)辛基苯基醚 5%的日本藥局方溶出試驗第 1 溶液  
900mL，以日本藥局方溶出試驗攪拌葉法，在 37℃以每分  
鐘 100 轉進行試驗時之溶出曲線示於第 2 圖。針對實施例  
1 及 4 至 7，將使用試驗溶液中含聚氧乙烯(10)辛基苯基醚  
4%的日本藥局方溶出試驗第 1 溶液 900mL，以日本藥局方  
溶出試驗攪拌葉法，在 37℃以每分鐘 100 轉進行試驗時之  
溶出曲線示於第 3 圖。

### (3)結論

如第 2 圖及第 3 圖之溶出曲線所示，相對於製劑中不含 SLS 的實施例 7，所有含 SLS 的實施例 1 至 6 均提升溶出。具體言之，顯示在製劑中 SLS 量越多越有改善溶出性之傾向，特別由第 3 圖之實施例 6 及 7 之比較可知，即使製劑處方中含少量之 SLS，亦確認到顯著改善溶出性。

【0060】 實施例 8 及 9：顆粒之粒徑與原藥之溶解性的關係

#### (1)製劑之製造

依照表 3 記載之各分量，調節精製水之量，調製顆粒粒徑不同之 2 種處方的製劑。分別將顆粒處方成分加入高速攪拌造粒機中加以預混合，在以表 2 所示之精製水噴霧並攪拌造粒之後，加以真空乾燥，得到乾燥粉末。將該乾燥粉末以分級機進行粒度分級，並將獲得之粒度分級粉末及造粒後添加物成分(羧甲基纖維素鈣、硬脂酸鎂)以混合機混合，製得調配粉末。將該調配粉末填充於膠囊，製造膠囊劑。

【 0061】 [表 3]

表 3：實施例 8 及 9(每 1 膠囊的處方量，mg)

| 名稱                      |             | 實施例 8  | 實施例 9  |
|-------------------------|-------------|--------|--------|
| 精製水量(相對於顆粒處方成分重量之比率, %) |             | 15     | 17     |
| 顆粒處方<br>成分              | 式(I)化合物之鹽酸鹽 | 161.33 | 161.33 |
|                         | 乳糖水合物       | 33.67  | 33.67  |
|                         | 羥丙基纖維素      | 15.00  | 15.00  |
|                         | 月桂基硫酸鈉      | 75.00  | 75.00  |
|                         | 羧甲基纖維素鈣     | 15.00  | 15.00  |
| 造粒後添<br>加物成分            | 羧甲基纖維素鈣     | 28.35  | 28.35  |
|                         | 硬脂酸鎂        | 1.65   | 1.65   |
| 合計                      |             | 330.00 | 330.00 |

【 0062】

(2)製劑評量及結果

測定粒度分級粉末之粒度分布時，實施例 8 之平均粒徑為 172  $\mu$  m，實施例 9 為 300  $\mu$  m。針對實施例 8 及 9，將使用試驗溶液中含聚氧乙烯(10)辛基苯基醚 5%的日本藥局方溶出試驗第 1 溶液 900mL，以日本藥局方溶出試驗攪拌葉法，在 37℃ 以每分鐘 100 轉進行試驗時之溶出曲線示於第 4 圖。

再者，平均粒徑，係從孔徑不同之篩網(孔徑：850、500、355、250、180、106、75、53、0  $\mu$  m)重疊之上方，加入取樣之造粒物 6g，並振盪 3 分鐘之後，測定殘留在各篩網上的造粒物之重量，由各篩網孔徑及篩下物累積率，

使用對數常態分布近似值計算相當於累積率 50%之粒徑而得者。

### (3)結論

如第 3 圖所示，顆粒粒徑大的實施例 9，顯示溶出性提升。

曾有報告顆粒粒徑大時溶出性會降低(大野育正，「影響醫藥品溶出特性的造粒步驟之製造參數相關之製劑學研究」，<http://mitizane.ll.chiba-u.jp/metadb/up/irwg10/IY-K-Y-049.pdf>，International Journal of Pharmaceutics 338 (2007) 79-86)。因此可使含大粒徑顆粒的製劑之溶出性提升，完全為預想外之情形。

【0063】 實施例 10 至 14：崩解劑之添加方法及添加量與原藥之溶解性的關係

#### (1)製劑之製造

依照表 4 記載之各分量，改變加入造粒後添加物成分中之羧甲基纖維素鈣之量而調製 5 種處方之製劑。分別將顆粒處方成分加入高速攪拌造粒機中加以預混合，在以適量之精製水噴霧並攪拌造粒之後，加以真空乾燥，得到乾燥粉末。將該乾燥粉末以分級機進行粒度分級，並將獲得之粒度分級粉末及造粒後添加物成分(羧甲基纖維素鈣)混合，製得調配粉末。將該調配粉末填充於膠囊，製造膠囊劑。

【0064】 [表 4]

表 4：實施例 10 至 14(每 1 膠囊的處方量，mg)

| 名稱                                |             | 實施<br>例 10 | 實施<br>例 11 | 實施<br>例 12 | 實施<br>例 13 | 實施<br>例 14 |
|-----------------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 造粒後添加物所添加之羧甲基纖維素鈣之相對於調配粉末之比率(重量%) |             | 0          | 3          | 5          | 10         | 25         |
| 顆粒處方<br>成分                        | 式(I)化合物之鹽酸鹽 | 161.33     | 161.33     | 161.33     | 161.33     | 161.33     |
|                                   | 羥丙基纖維素      | 13.15      | 13.15      | 13.15      | 13.15      | 13.15      |
|                                   | 月桂基硫酸鈉      | 80.67      | 80.67      | 80.67      | 80.67      | 80.67      |
|                                   | 澱粉-乙醇酸鈉     | 7.89       | 7.89       | 7.89       | 7.89       | 7.89       |
| 造粒後添加物成分                          | 羧甲基纖維素鉀     | 0.00       | 8.14       | 13.84      | 29.23      | 87.68      |

【0065】

(2)製劑評量及結果

針對實施例 10 至 14，將使用試驗溶液中含聚氧乙烯(10)辛基苯基醚 7%的日本藥局方溶出試驗第 1 溶液 900mL，以日本藥局方溶出試驗攪拌葉法，在 37℃ 以每分鐘 100 轉進行試驗時之溶出曲線示於第 5 圖。

(3)結論

如第 5 圖所示，比較添加造粒後添加物的處方之結果，在造粒後添加物量為 3 至 5 重量%時，相對於未添加造粒後添加物時確認有稍微改善溶出，添加 10 重量%以上，確認有顯著地改善溶出性。

【0066】 實施例 15 至 25：含羧甲基纖維素鈣的特定 5

之崩解劑與原藥之溶解性的關係

(1)製劑之製造

對實施例 10 所調製之顆粒，分別添加表 5 中記載之造粒後添加物成分(共計 11 種，實施例 15 至 25)後混合，得到調配粉末。調配比率係以實施例 10 所得之顆粒為 9 重量份，造粒後添加物為 1 重量份之比例調配。將該調配粉末填充於膠囊，製造膠囊劑。

【0067】 [表 5]

表 5：造粒後添加物成分之種類(實施例 15 至 25)

|        |              |
|--------|--------------|
| 實施例 15 | 澱粉-乙醇酸鈉      |
| 實施例 16 | 低取代羥丙基纖維素    |
| 實施例 17 | 羧甲基纖維素鈣      |
| 實施例 18 | 碳酸氫鈉         |
| 實施例 19 | $\alpha$ 化澱粉 |
| 實施例 20 | 氯化鈉          |
| 實施例 21 | 玉米澱粉         |
| 實施例 22 | 交聯羧甲基纖維素鈉    |
| 實施例 23 | 結晶纖維素        |
| 實施例 24 | 矽酐           |
| 實施例 25 | 羧甲基纖維素       |

【0068】

(2)製劑評量及結果

針對實施例 10 及 15 至 25，將使用試驗溶液中含聚氧 5

乙烯(10)辛基苯基醚 7%的日本藥局方溶出試驗第 1 溶液 900mL，以日本藥局方溶出試驗攪拌葉法，在 37°C 以每分鐘 100 轉進行試驗時之溶出曲線示於第 6-1 圖及第 6-2 圖。

### (3)結論

如第 6 圖所示顯示溶出性高之崩解劑，為低取代羥丙基纖維素(實施例 16)、羧甲基纖維素鈣(實施例 17)、碳酸氫鈉(實施例 18)、 $\alpha$  化澱粉(實施例 19)。

當對每 1.0g 之崩解劑添加日本藥局方溶出試驗第 1 溶液 20mL 時，確認到低取代羥丙基纖維素及羧甲基纖維素鈣其體積成為 5 倍以上，交聯羧甲基纖維素鈉、澱粉乙醇酸鈉及  $\alpha$  化澱粉其體積成為 2.5 倍以上。

### 【0069】 實施例 26 及 27：崩解劑之比較

#### (1)製劑之製造

使用低取代羥丙基纖維素及羧甲基纖維素鈣作為崩解劑，依照表 6 中記載之各分量，調製改變崩解劑種類的 2 種處方之製劑。分別將顆粒處方成分加入高速攪拌造粒機中加以預混合，在以適量之精製水噴霧並攪拌造粒之後，加以真空乾燥，得到乾燥粉末。將該乾燥粉末以分級機進行粒度分級，並將獲得之粒度分級粉末及造粒後添加物以混合機混合，製得調配粉末。將該調配粉末填充於膠囊，製造膠囊劑。再者實施例 26 係與實施例 1 為相同之處方成分。

【0070】 [表 6]

表 6：實施例 26 及 27(每 1 膠囊的處方量，mg)

| 名稱       |             | 實施例 26 | 實施例 27 |
|----------|-------------|--------|--------|
| 顆粒處方成分   | 式(I)化合物之鹽酸鹽 | 161.33 | 161.33 |
|          | 乳糖水合物       | 33.67  | 52.42  |
|          | 羥丙基纖維素      | 15.00  | 15.00  |
|          | 月桂基硫酸鈉      | 75.00  | 56.25  |
|          | 羧甲基纖維素鈣     | 15.00  | 0.00   |
|          | 低取代羥丙基纖維素   | 0.00   | 15.00  |
| 造粒後添加物成分 | 羧甲基纖維素鈣     | 28.35  | 0.00   |
|          | 低取代羥丙基纖維素   | 0.00   | 28.35  |
|          | 硬脂酸鎂        | 1.65   | 1.65   |
| 合計       |             | 330.00 | 330.00 |

【0071】

(2)製劑評量及結果

針對實施例 26 及 27，將使用試驗溶液中含聚氧乙烯(10)辛基苯基醚 5%的日本藥局方溶出試驗第 1 溶液 900mL，以日本藥局方溶出試驗攪拌葉法，在 37℃以每分鐘 100 轉進行試驗時之溶出曲線示於第 7 圖。

如第 7 圖所示崩解劑為低取代羥丙基纖維素及羧甲基纖維素鈣者均顯示溶出性優良，再加上各別的差異，則羧甲基纖維素鈣，顯示又再更佳。

【0072】 實施例 28 及 29：各種月桂基硫酸鈉商品之比較

(1)製劑之製造

使用不同商品作為月桂基硫酸鈉，並依照表 7 中記載之各分量，調製 2 種處方的製劑。分別將顆粒處方成分加入高速攪拌造粒機中加以預混合，在以適量之精製水噴霧並攪拌造粒之後，加以真空乾燥，得到乾燥粉末。將該乾燥粉末以分級機粒度分級，並將獲得之粒度分級粉末及造粒後添加物成分以混合機混合，製得調配粉末。將該調配粉末填充於膠囊，製造膠囊劑。再者，將此些實施例中所使用的月桂基硫酸鈉之結晶形態以粉末 X 射線繞射分析之結果，確認為 1/8 水合物。

【0073】 [表 7]

表 7：實施例 28 及 29(每 1 膠囊的處方量，mg)

| 名稱       |                                             | 實施例 28 | 實施例 29 |
|----------|---------------------------------------------|--------|--------|
| 顆粒處方成分   | 式(I)化合物之鹽酸鹽                                 | 161.33 | 161.33 |
|          | 乳糖水合物                                       | 33.67  | 33.67  |
|          | 羥丙基纖維素                                      | 15.00  | 15.00  |
|          | 月桂基硫酸鈉(商品名:NIKKOL SLS)                      | 75.00  | 0.00   |
|          | 月桂基硫酸鈉(商品名:Kolliphor <sup>®</sup> SLS Fine) | 0.00   | 75.00  |
|          | 羧甲基纖維素鈣                                     | 15.00  | 15.00  |
| 造粒後添加物成分 | 羧甲基纖維素鈣                                     | 28.35  | 28.35  |
|          | 硬脂酸鎂                                        | 1.65   | 1.65   |
| 合計       |                                             | 330.00 | 330.00 |

**【0074】****(2)製劑評量及結果**

針對實施例 28 及 29，將使用試驗溶液中含聚氧乙烯(10)辛基苯基醚 4%的日本藥局方溶出試驗第 1 溶液 900mL，以日本藥局方溶出試驗攪拌葉法，在 37℃以每分鐘 100 轉進行試驗時之溶出曲線示於第 8 圖。

如第 8 圖所示，使用 NIKKOL SLS(日光化學)之製劑，較使用自 Kolliphor® SLS FINE(BASF)所得之月桂基硫酸鈉的製劑，顯示超乎預想之高溶出性。

將此些實施例中所使用之月桂基硫酸鈉的性狀以光學顯微鏡等觀察之結果，考察得知 NIKKOL SLS(日光化學)為由結晶化所得者，Kolliphor® SLS FINE(BASF)為由噴霧乾燥所得者，因此，考察得知月桂基硫酸鈉之製法會對製劑的溶出性造成影響。

**【0075】** 實施例 30：顆粒的容積密度及振實密度之測定

實施例 1 至 9、26 及 27 之製劑處方中顆粒之容積密度及振實密度係以第十六次修訂日本藥局方第 2 法測定。其結果如表 8 所示。

[表 8]

| 實施例 | 容積密度 (g/ml) | 振實密度 (g/ml) |
|-----|-------------|-------------|
| 1   | 0.61        | 0.74        |
| 2   | 0.62        | 0.73        |
| 3   | 0.61        | 0.73        |
| 4   | 0.59        | 0.72        |
| 5   | 0.6         | 0.73        |
| 6   | 0.56        | 0.7         |
| 7   | 0.57        | 0.74        |
| 8   | 0.56        | 0.73        |
| 9   | 0.57        | 0.68        |
| 26  | 0.56        | 0.68        |
| 27  | 0.55        | 0.66        |

【0076】 參考例 1：9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈之一鹽酸鹽的 I 型結晶

在室溫下將 9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈 400g 溶於甲基乙基酮 4.8L、乙酸 1.44L 及蒸餾水 1.68L 之混合溶劑中，將該溶液在 60℃ 滴入乙醇 12L 及 2N 鹽酸 0.8L 之混合物中。將析出之固體濾取並以乙醇 2L 洗清再加以乾燥，獲得標題化合物之一鹽酸鹽的 I 型結晶 357g。

參考例 2：粉末 X 射線繞射分析

針對 9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-基)-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]呋啶-3-甲脒一鹽酸鹽的 I 型結晶以以下之條件測定粉末 X 射線繞射。I 型結晶之測定結果如第 1 圖所示。

測定裝置：X' Pert-Pro MPD(PANalytical 製造)

對陰極：Cu

管電壓：45kV

管電流：40mA

步長：0.017

掃描軸： $2\theta$

每一步進之取樣時間：43 秒

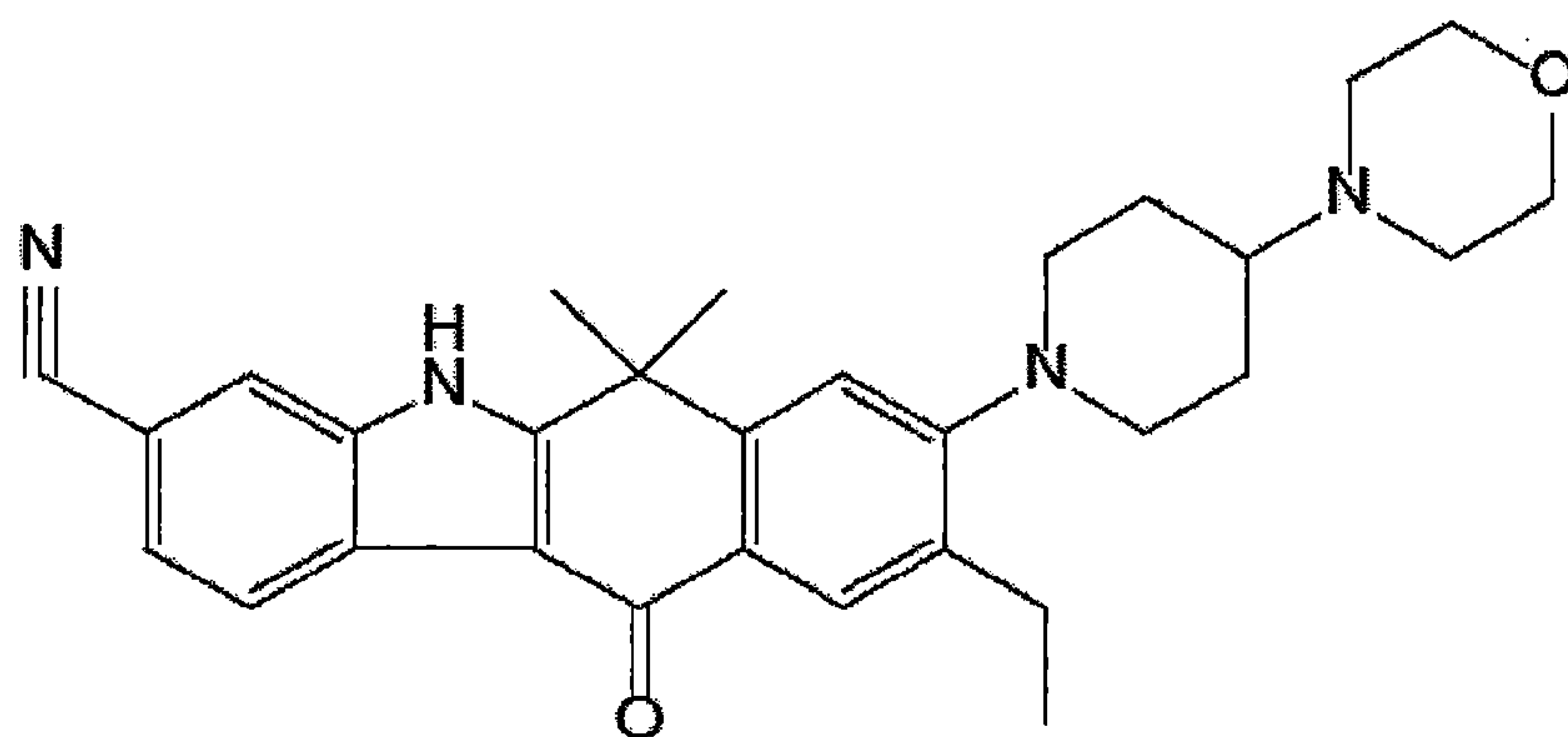
掃描範圍：3 至  $40^\circ$

#### 【符號說明】

無

## 申請專利範圍

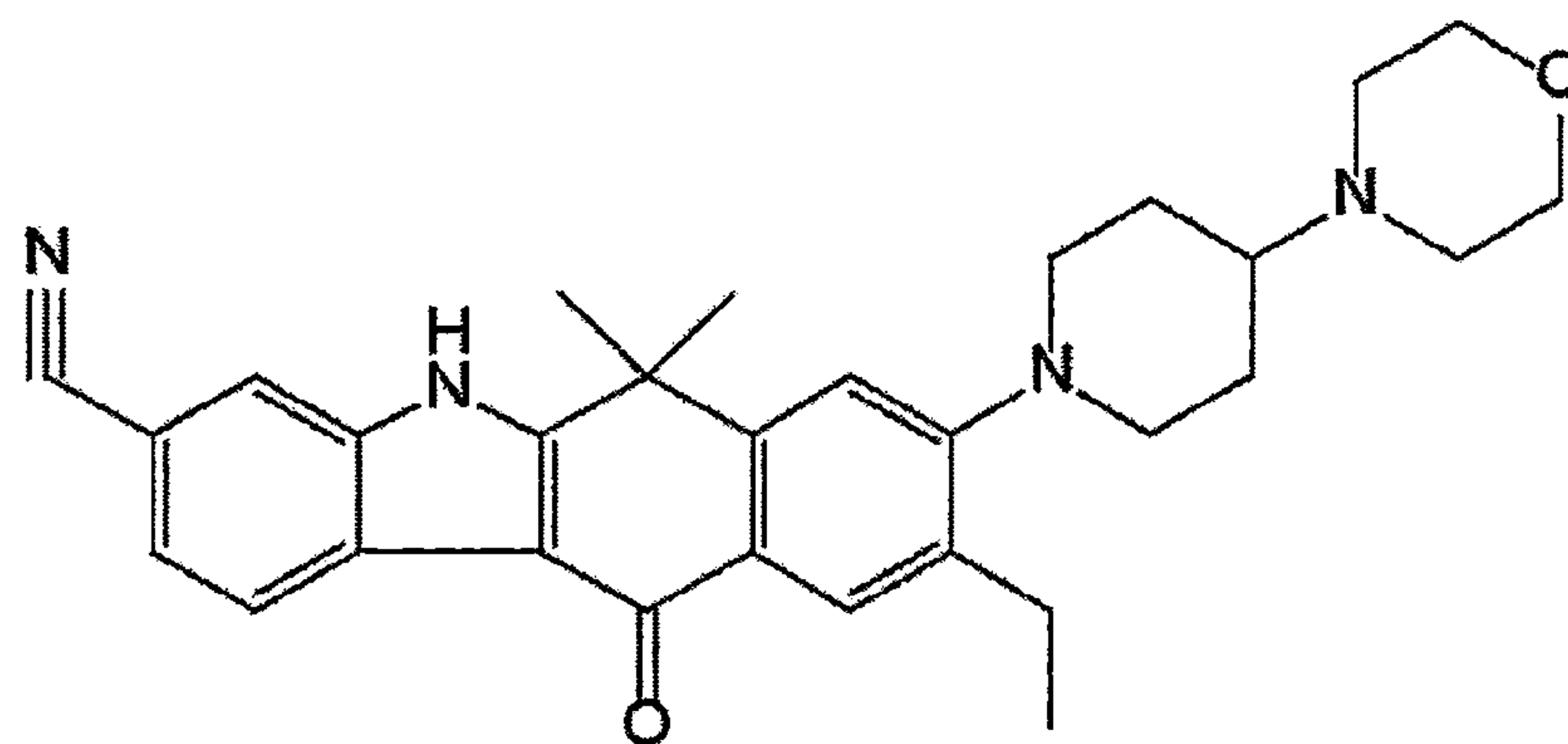
1. 一種醫藥製劑，其係含有醫藥組成物，該醫藥組成物係含有(i)包含式(I)所示之化合物或其鹽及作為溶解助劑之月桂基硫酸鈉的顆粒、以及(ii)作為崩解劑之羧甲基纖維素鈣；其中，每單位製劑換算為游離藥物時含有式(I)所示之化合物或其鹽 140mg 至 240mg；



(I)。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥製劑，其中，相對於前述組成物全體，含有前述(ii)崩解劑 5 重量%以上。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之醫藥製劑，其中，相對於前述組成物全體，含有前述(ii)崩解劑 7.5 重量%以上。
4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之醫藥製劑，其中前述顆粒在顆粒內含有崩解劑。
5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之醫藥製劑，其中月桂基硫酸鈉為由結晶化所得者。
6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之醫藥製劑，其中式(I)所示之化合物與溶解助劑之重量比為 100：2 至 100：60。

7. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之醫藥製劑，其中前述顆粒在顆粒內含有黏合劑。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述之醫藥製劑，其中前述黏合劑為羥丙基纖維素。
9. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之醫藥製劑，其中前述顆粒的平均粒徑為  $150\mu\text{m}$  以上。
10. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之醫藥製劑，其中前述顆粒的平均粒徑為  $200\mu\text{m}$  以上。
11. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之醫藥製劑，其中相對於組成物全體，換算為游離藥物時含有式(I)所示之化合物或其鹽 20 至 70 重量%。
12. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之醫藥製劑，其中相對於組成物全體，換算為游離藥物時含有式(I)所示之化合物或其鹽 35 至 60 重量%。
13. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之製劑，其中每單位製劑，換算為游離藥物時含有式(I)所示之化合物或其鹽 140mg 至 190mg。
14. 一種式(I)所示之化合物或其鹽的溶出性經改善之製劑之製造方法，係包括：(i)將包含式(I)所示之化合物或其鹽及作為溶解助劑之月桂基硫酸鈉的顆粒造粒，(ii)調配作為崩解劑之羧甲基纖維素鈣、及任意之其他添加劑作為造粒後添加物；其中，每單位製劑換算為游離藥物時含有式(I)所示之化合物或其鹽 140mg 至 240mg；

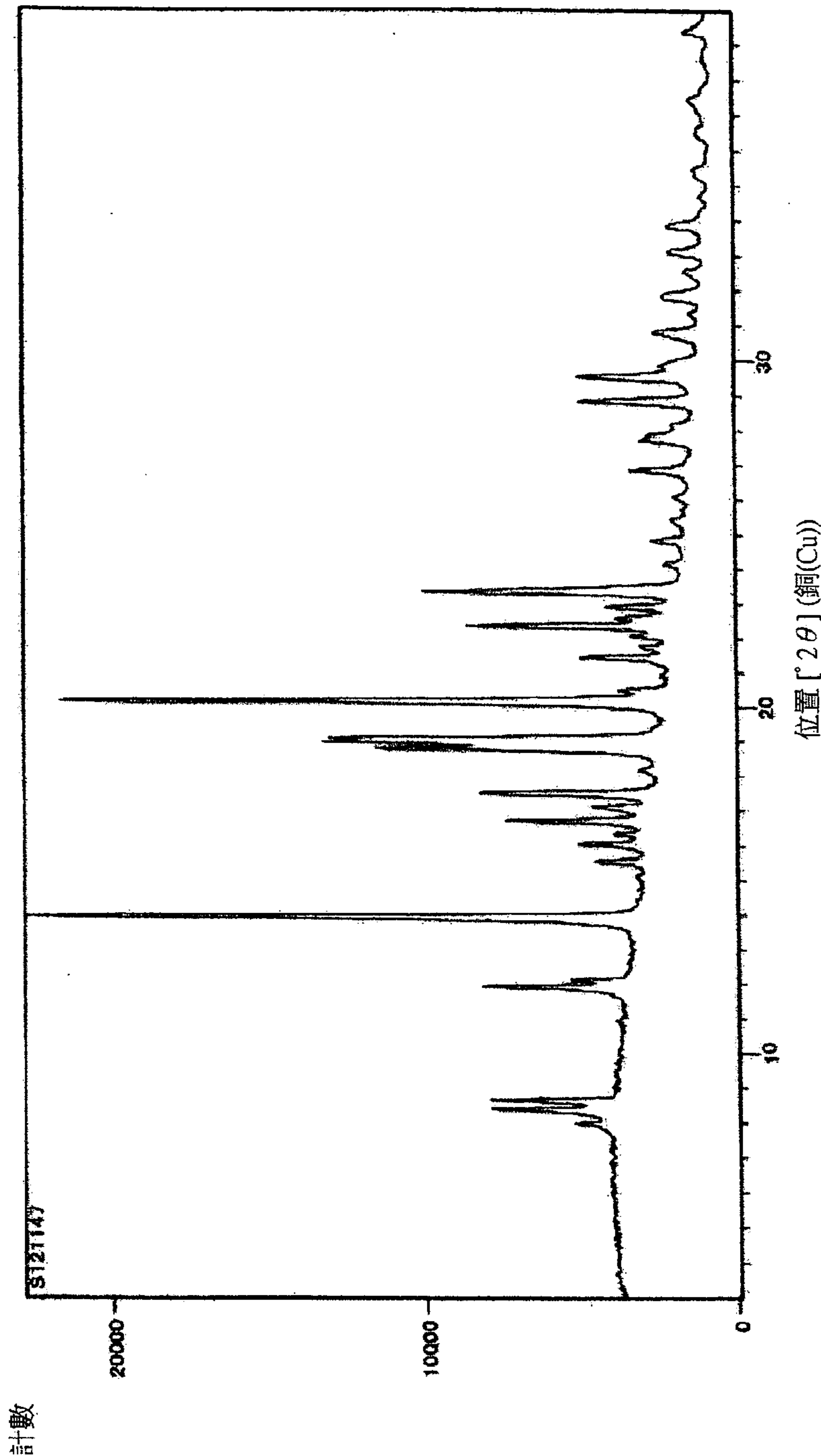


(I)

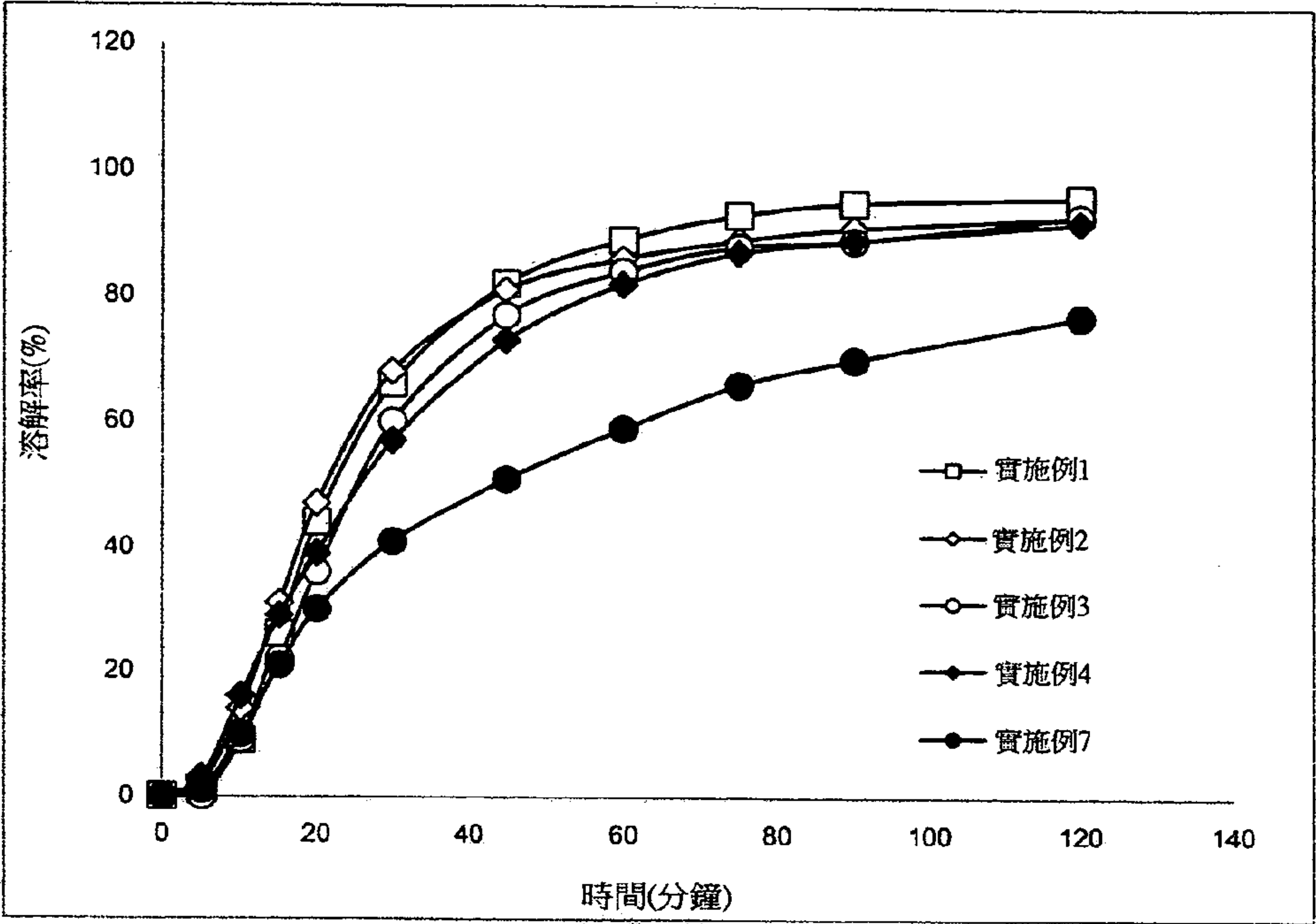
15. 如申請專利範圍第 14 項所述之製造方法，其中相對於製劑全體，含有前述(ii)崩解劑 7.5 重量%以上 30 重量%以下。
16. 如申請專利範圍第 14 或 15 項所述之製造方法，其中顆粒的平均粒徑為 150  $\mu$  m 以上 1mm 以下。
17. 如申請專利範圍第 14 或 15 項所述之製造方法，其中顆粒的平均粒徑為 180  $\mu$  m 以上 1mm 以下。
18. 如申請專利範圍第 14 或 15 項所述之製造方法，其中前述(i)之顆粒在顆粒內含有崩解劑。
19. 如申請專利範圍第 14 或 15 項所述之製造方法，其中前述溶解助劑為由結晶化所得之月桂基硫酸鈉。
20. 如申請專利範圍第 14 或 15 項所述之製造方法，其中前述溶解助劑為 NIKKOL SLS。
21. 如申請專利範圍第 14 或 15 項所述之製造方法，其中式(I)所示之化合物與溶解助劑之重量比為 100:2 至 100:60。
22. 如申請專利範圍第 14 或 15 項所述之製造方法，其中前述顆粒在顆粒內含有黏合劑。

23. 如申請專利範圍第 22 項所述之製造方法，其中前述黏合劑為經丙基纖維素。

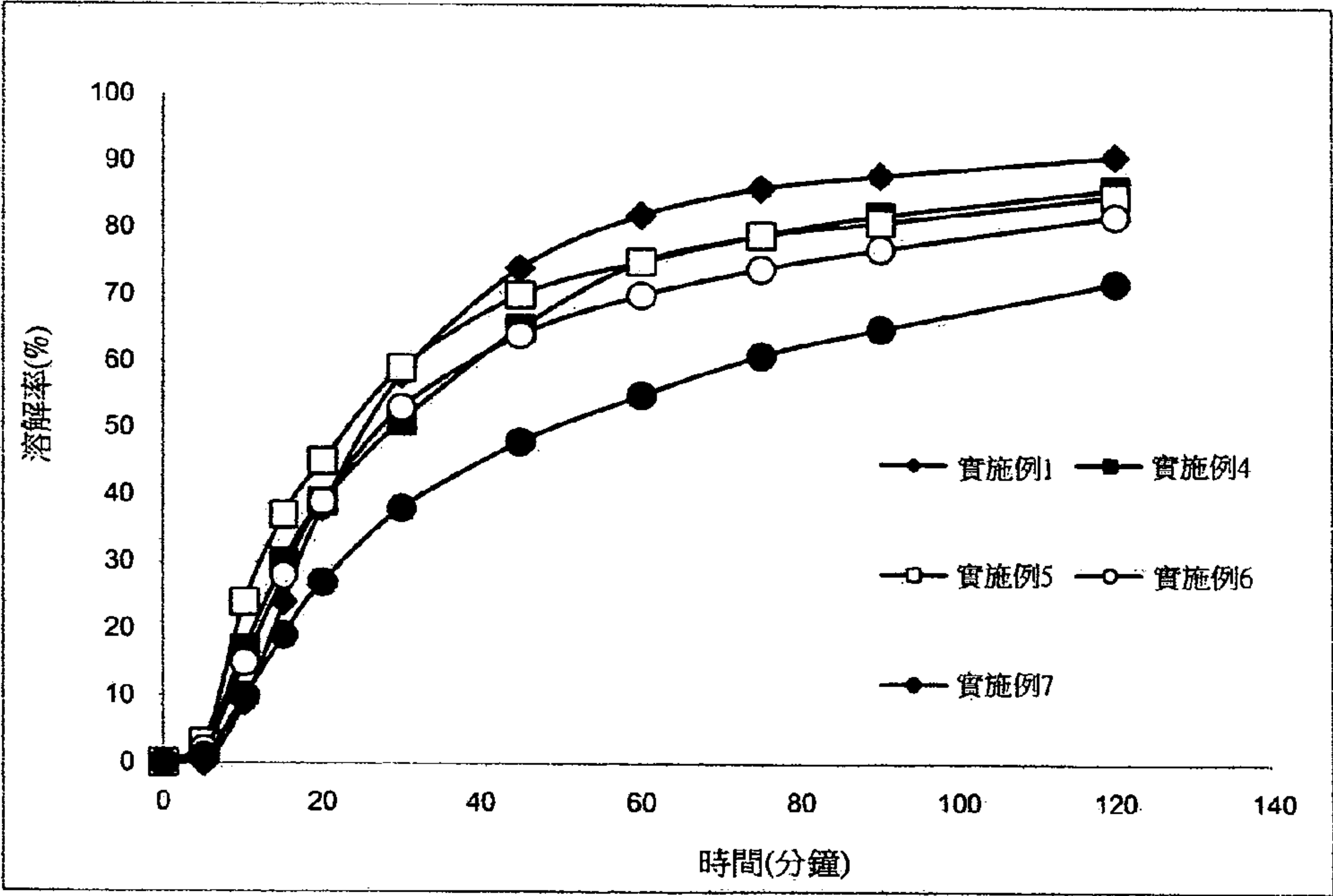
圖式



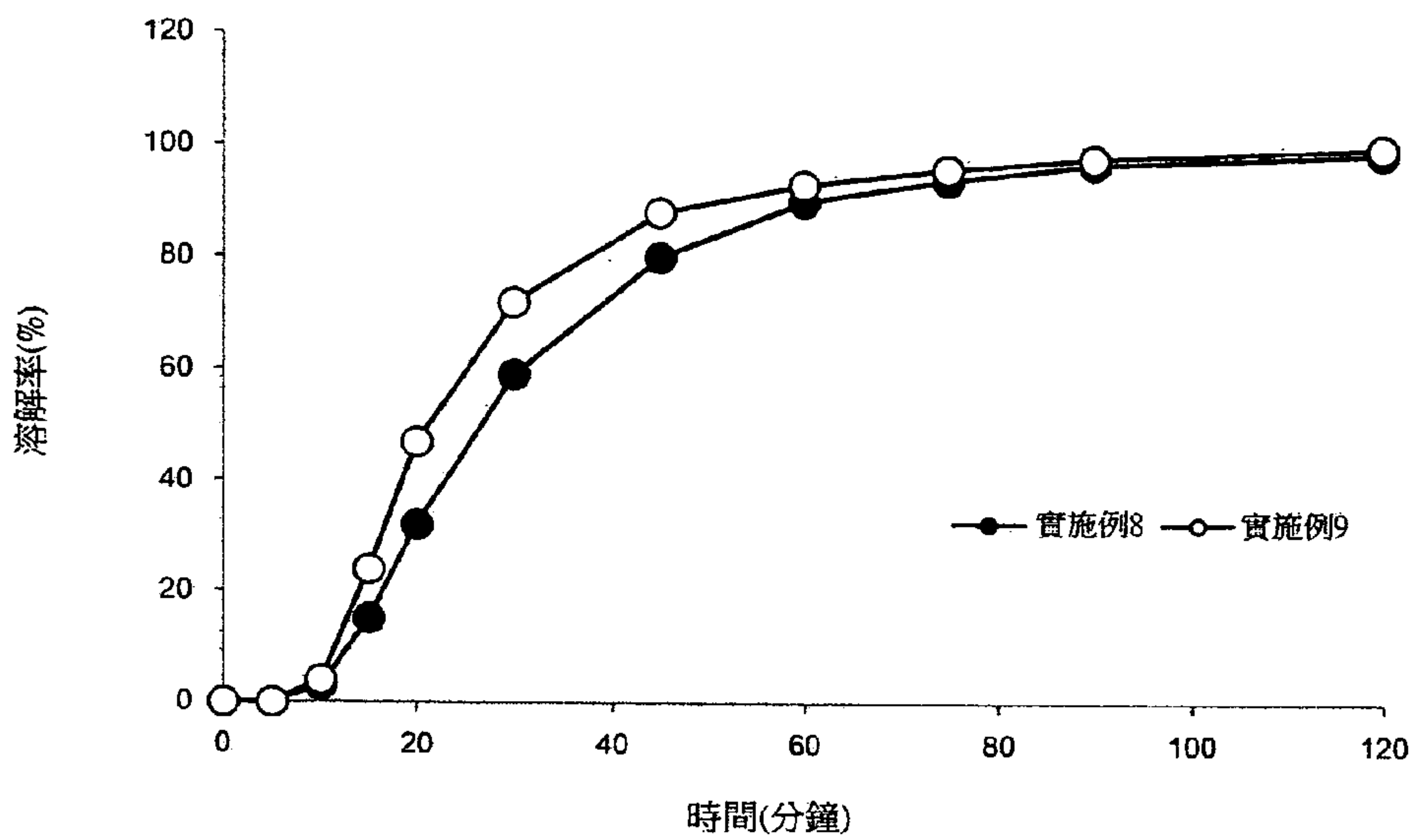
第1圖



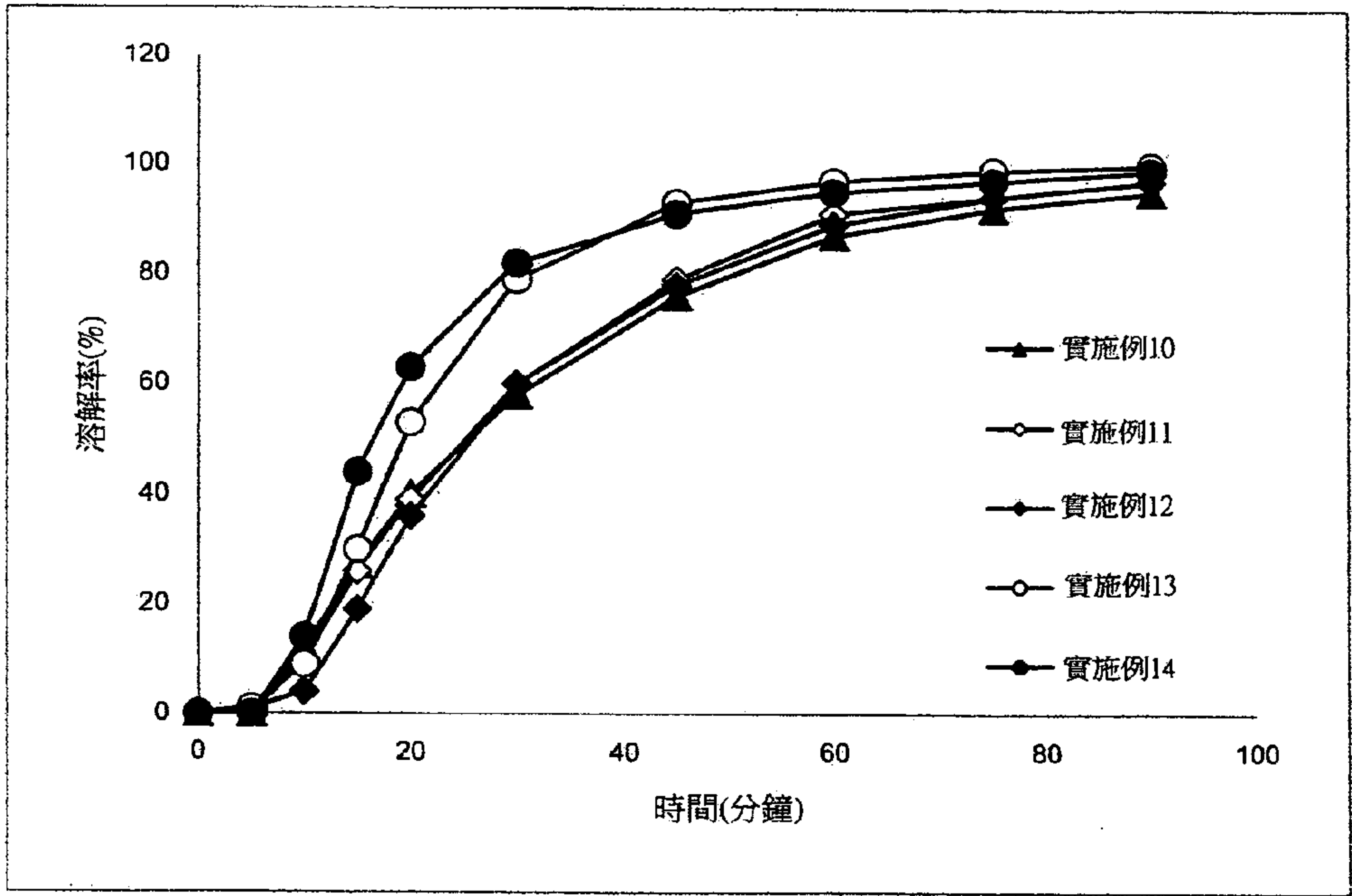
第2圖



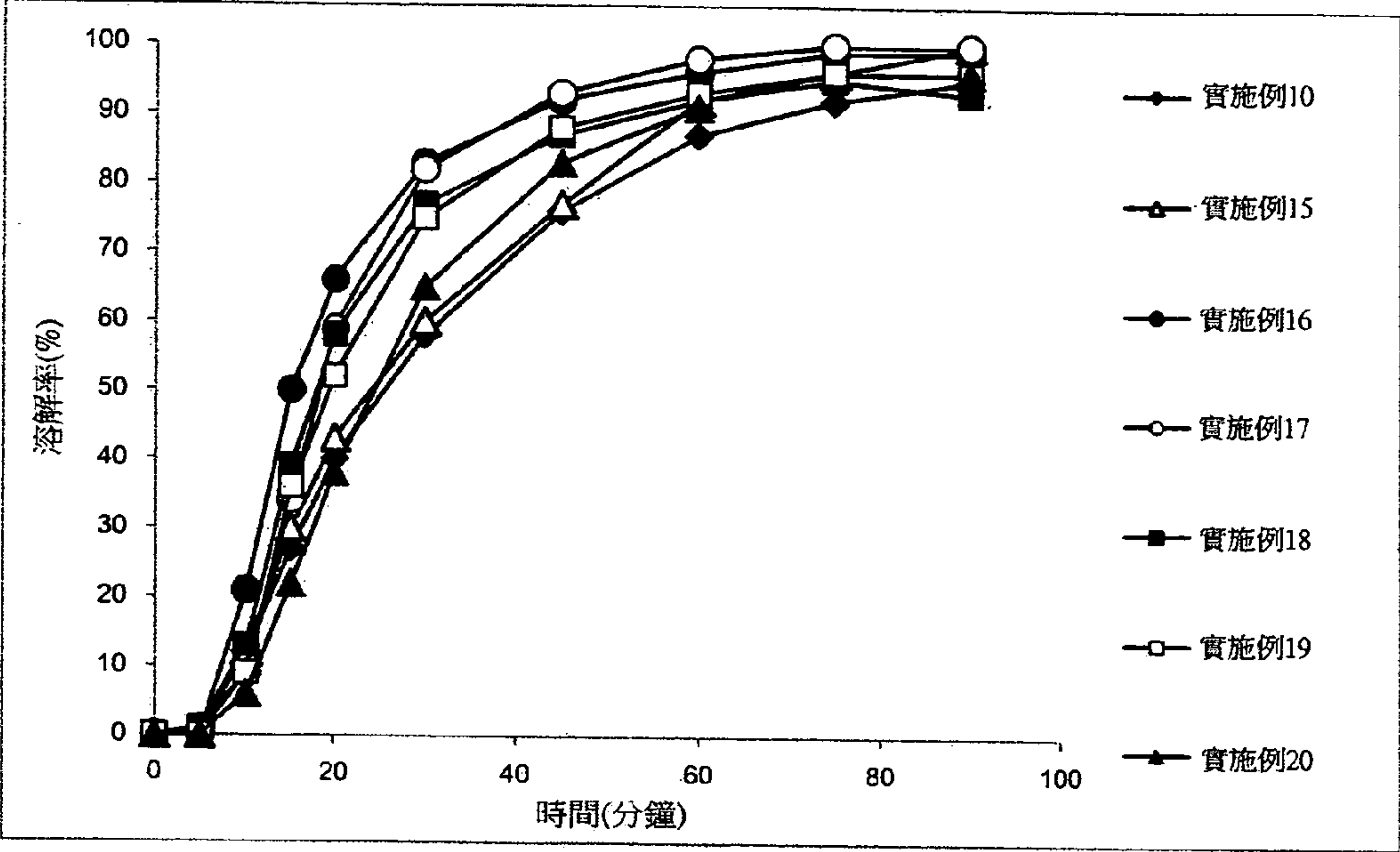
第3圖



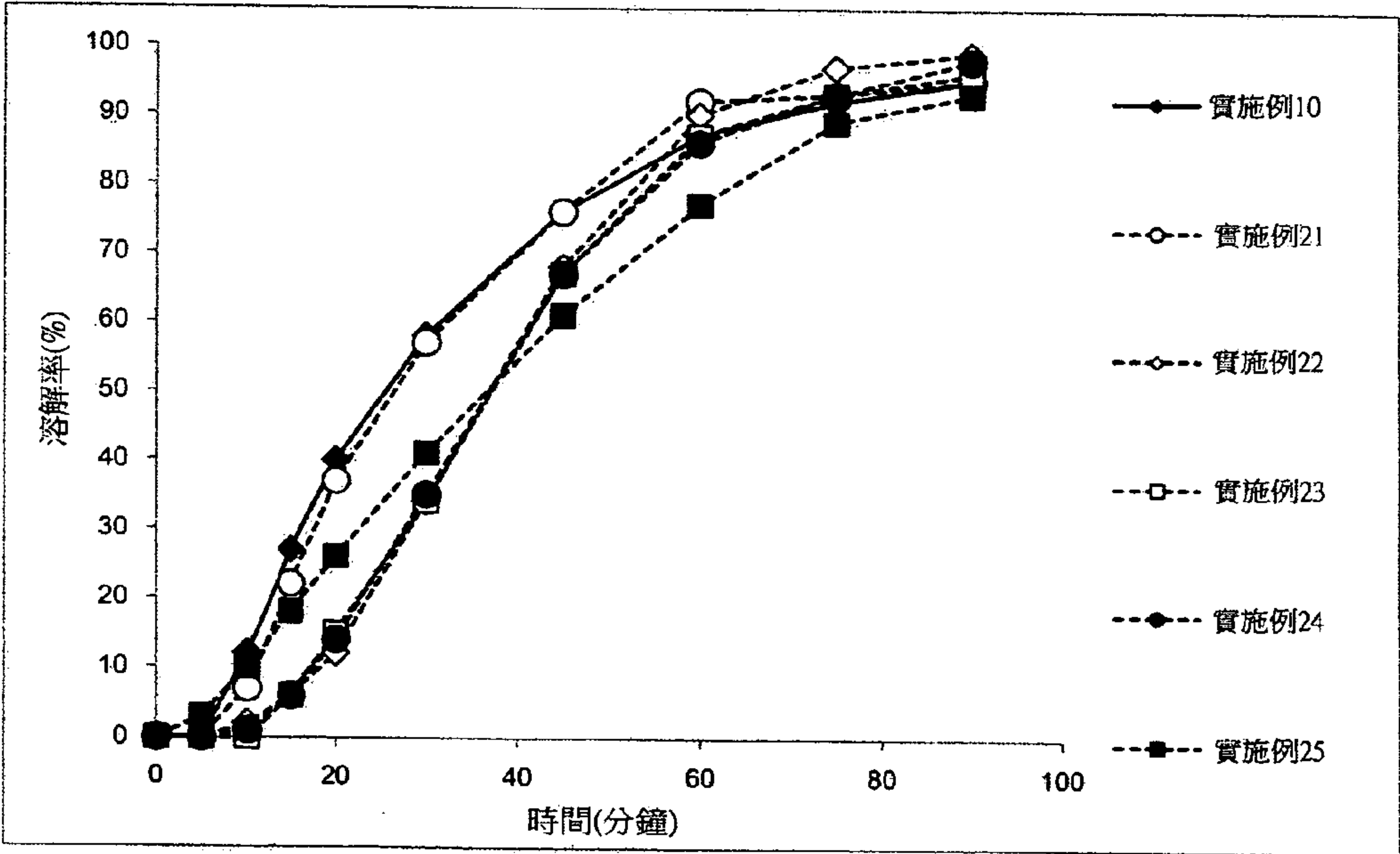
第4圖



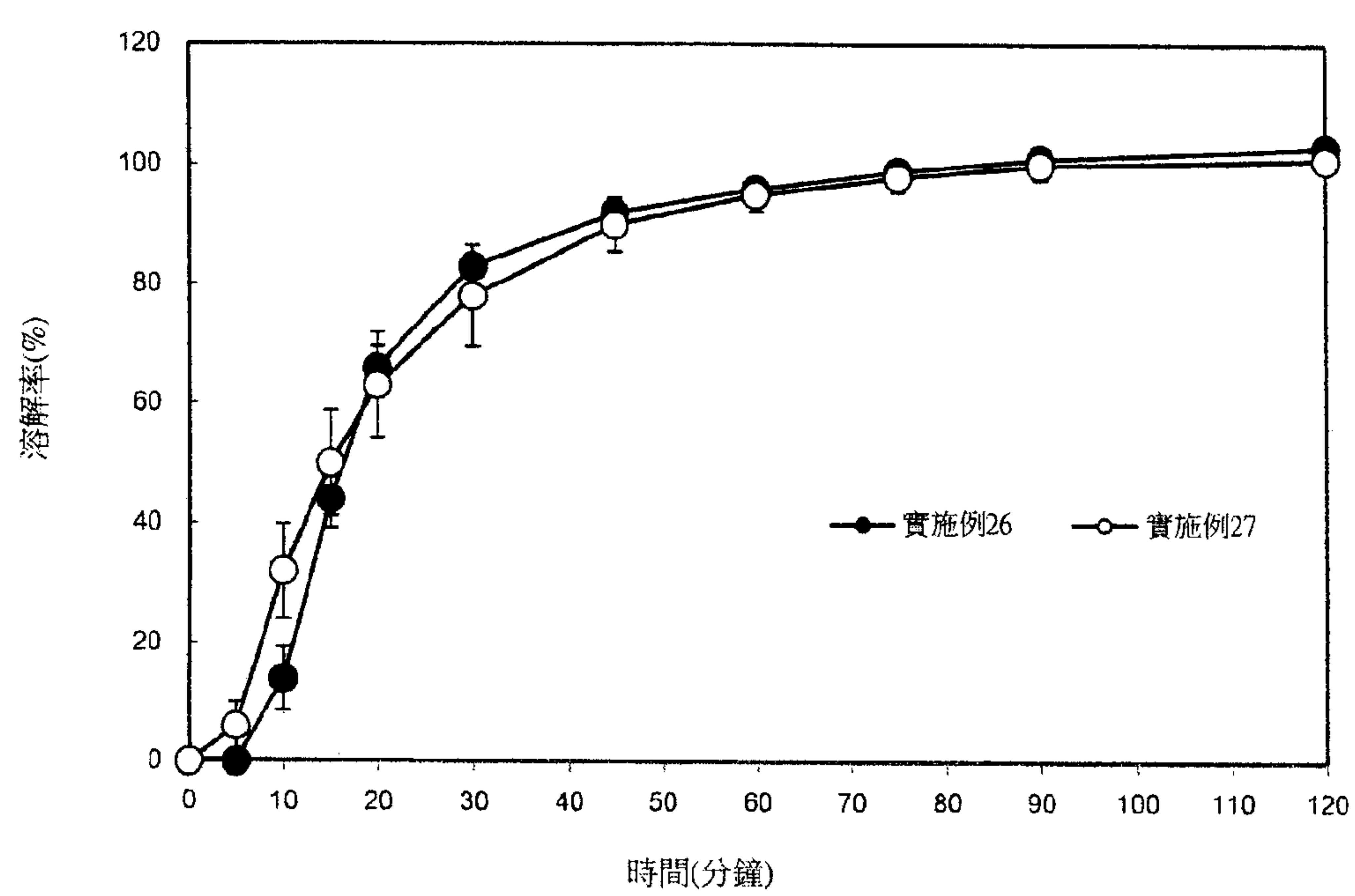
第5圖



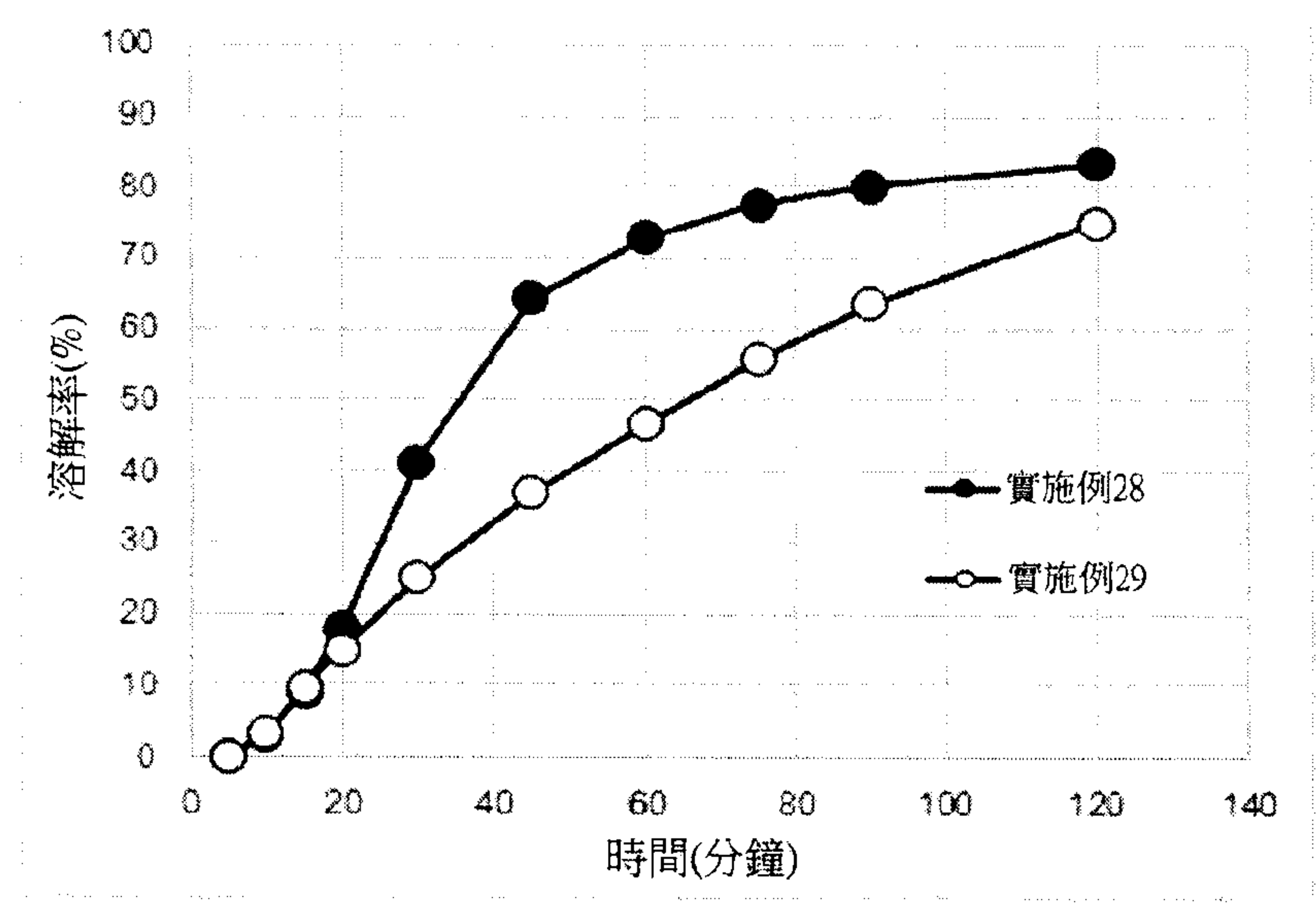
第6-1圖



第6-2圖



第7圖



第8圖