

發明專利說明書

(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：P4106A22

※申請日期：P4. 3. 7

※IPC 分類：A61K ^{9/20} (2006.01)

A61K ^{31/5} (2006.01)

A61J ^{3/06} (2006.01)

A61P ^{9/04} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

包含匹莫苯坦(PIMOBENDAN)之醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING PIMOBENDAN

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰維美迪加股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

2. 漢茲-傑德 卡雷斯

KLAES, HEINZ-GERD

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國英格翰市55216賓根街173號

BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM, GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 馬汀 A 佛格

FOLGER, MARTIN A.

2. 伯恩哈德 哈瑟爾

HASSEL, BERNHARD

3. 史緹芬 亨柯

HENKE, STEFAN

4. 貞斯 史齊默茲

SCHMALZ, JENS

國 籍：(中文/英文)

1.-4.均德國 · GERMANY

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 德國；2004年03月08日；102004011512.5

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於動物健康之領域。特定而言，本發明係關於包含作為醫藥活性化合物之匹莫苯坦(pimobendan)之新穎口服醫藥組合物。

【先前技術】

匹莫苯坦(4,5-二氫-6-[2-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5-甲基-3(2H)-噁嗪酮)揭示於EP 008 391 B1中，該案之全文以引用的方式併入本文中。匹莫苯坦係一強心劑、降血壓藥及抗血栓形成劑。該物質係充血性心力衰竭適應症之標準用藥。

匹莫苯坦僅略溶於水。若該活性物質納入經口投與之已知或常規醫藥形式，則經口投與時匹莫苯坦之吸收往往會出現明顯的個體內和個體間波動。其原因係，匹莫苯坦之特徵在於，在水性介質中溶解度較低且溶解度高度依賴於pH。為克服此一問題，使用包含用檸檬酸調配之匹莫苯坦之硬質明膠膠囊，特定而言匹莫苯坦與檸檬酸之重量比介於1:10至1:20之間(EP 439 030 B1，該案之全文以引用的方式併入本文中)。然而，大多數動物並不願意接受大量檸檬酸及檸檬酸之酸味，故，必須向動物強制餵食此等膠囊或在使用前將此等膠囊與食物混合。

本發明欲解決之問題係提供一哺乳動物受試者(特別是幼小動物)願意接受之匹莫苯坦固體調配物。

【發明內容】

包含投予有此治療需要之哺乳動物治療有效量之上文所揭示本發明固體調配物。

較佳者係一預防及/或治療充血性心力衰竭之方法，其包含投予有此治療需要之哺乳動物治療有效量之上文所揭示本發明固體調配物。該方法最佳包含投與一上述本發明錠劑。

而且，本發明係關於一製造用於預防及/或治療充血性心力衰竭之藥物之方法，其特徵在於使用一根據本發明之固體調配物。本發明較佳係關於一製造用於預防及/或治療充血性心力衰竭之藥物之方法，其特徵在於所用錠劑包含下述(較佳由下述組成)：1.25毫克、2.5毫克、5毫克或10毫克匹莫苳坦，且進一步由下述組成：乳糖、玉米澱粉、克斯卡美羅斯鈉鹽、50毫克/克檸檬酸、人工牛肉矯味劑、聚維酮、膠狀無水二氧化矽及硬脂酸鎂。

【實施方式】

在開始本發明之具體實施例前，應注意，除非上下文中另有明確規定，否則本文及附屬申請專利範圍中所用單數形式「一(a, an)」及「該(the)」亦指複數形式。故，舉例而言，提及「一錠劑」時係包括複數個此等錠劑，提及該「載劑」係指彼等熟諳此項技術者所習知之一或多種載劑及其等效物，及諸如此類。除非另有說明，否則本文所用全部技術及科學術語具與熟習本發明所屬之技術的人員通常所理解意義相同之意義。除非另有說明或熟諳此項技術者所另外習知，否則所有給定範圍及值可在1至5%範圍內

變化，故，術語「約(about)」可自表述中省略。儘管任何類似或等同於彼等本文所述者之方法及材料可用於本發明之實踐或測試中，但目前所述係較佳方法、裝置及材料。所有本文提及之公開案皆以引用的方式併入本文中以闡述及揭示如可與本發明一起使用之公開案中所報導之物質、賦形劑、載劑及方法。絕不能由於此揭示內容為先前發明而理解為承認本發明無權先於此揭示內容。

藉由申請專利範圍中所闡述的本說明書及具體實施例之特徵可達成上述技術難題之解決方案。

為解決此項技術中之難題，發明了一種方法。只有在該新穎流化床造粒製程發明後才調配出為人自願接受之本發明固體調配物。藉助本發明之製程，有可能調配一均勻分散之快速釋放固體調配物，該固體調配物可被自願接受，長期保持穩定且可大規模生產。儘管較大，但匹莫苯坦仍可均勻分散。此等固體調配物包含一適用於幼小動物之矯味劑，令人吃驚地，此仍允許調配物包含一多價酸且仍具一超過70%(在許多情況下超過90%)之合意率。由於不必向動物強制餵食，因此根據本發明之固體調配物在治療應用中係一重大改進。

在一第一重要具體實施例中，本發明係關於一固體調配物，其包含均勻分散於一多價酸中的匹莫苯坦或其醫藥上可接受之鹽，參見(例如)EP 008 391 B1或EP 439 030 B1(二者之全文皆以引用的方式併入本文中)，及一幼小動物可接受之矯味劑，該多價酸選自由檸檬酸、醋酸、馬來

根據本發明之一或數種黏合劑較佳係選自由下列組成之群：聚維酮(用作帕維酮(Povidone)之同義詞)、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥甲基纖維素、澱粉、明膠及諸如此類。熟諳此項技術者已知且已發現適用於本發明固體調配物之任何其他黏合劑亦可包含於本發明固體調配物中。亦參見Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy(見上述引文)。

根據本發明之固體調配物亦可包含一或數種選自由下列組成之群之流動調節劑：二氧化矽(較佳地，膠狀無水二氧化矽)、矽酸鈣、矽酸鎂、滑石及諸如此類。熟諳此項技術者已知且已發現適用於本發明固體調配物之任何其他流動調節劑亦可包含於本發明固體調配物中。亦參見Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy(見上述引文)。

根據本發明之固體調配物亦可包含一或數種選自由下列組成之群之崩解劑：克斯卡美羅斯鈉鹽、羧甲澱粉鈉、預膠凝澱粉、交聯聚乙炔吡咯烷酮及諸如此類。熟諳此項技術者已知且已發現適用於本發明固體調配物之任何其他崩解劑亦可包含於本發明固體調配物中。亦參見Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy(見上述引文)。

根據本發明之固體調配物亦可包含一或數種選自由下列組成之群之潤滑劑：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、甘油山喻酸酯、聚乙二醇、硬脂酸、滑石及諸如此類。熟諳此項技術者已知且已發現適用於本發明固體調配物之任何其他潤滑

- c) 篩分 b) 之混合物並除去結塊及
- d) 向 c) 之混合物添加流動調節劑及
- e) 向 d) 之混合物添加潤滑劑及
- f) 混合 e) 之混合物使顆粒均勻，以獲得最終顆粒及/或
- g) 將 f) 之最終顆粒擠壓成固體調配物。

若該固體調配物係顆粒，則可省略步驟 g)。若該固體調配物係錠劑，則實施步驟 g)。

本發明較佳係關於一藉由上述方法所獲得之顆粒狀調配物，其可以顆粒形式或於將最終顆粒擠壓成錠劑後作為錠劑投與。因此，根據本發明之固體調配物較佳係一顆粒(或複數個此等顆粒)或一錠劑。顆粒之投與可藉由與食物混合或藉由直接將顆粒施予動物(例如，在一碗中)實施。顆粒形式之應用將容許根據動物體重給與適於個體需要的匹莫苯坦。

根據本發明之錠劑具令人吃驚之優點。溶解曲線保證匹莫苯坦之立即釋放。令人吃驚地，可證實，當擠壓上述最終顆粒時，未觀測到溶解特性降低。藉由確保匹莫苯坦之立即釋放曲線，待投與之藥物量可盡可能保持較低，藉此可增加安全曲線，特別是對於長期治療而言。

而且，錠劑之給藥精確性極佳。這是由於下述事實：依照本發明之製程，可達成匹莫苯坦內容物之極佳均勻性。而且，錠劑可分成兩半以投與每一錠劑之一半劑量。與已存在之明膠膠囊相比，可確保投藥準確性及動物和動物主人二者之依從性。由於該藥物係用於終生治療，故該點尤

為重要。

該錠劑之適口性亦較佳。給予其以本發明錠劑之狗中，有90%以上自願接受錠劑，只要在一碗中提供該錠劑即可。與現有明膠膠囊相比，動物及動物主人二者之依從性明顯改良。由於該藥物係用於終生治療，故該點尤為重要。

本發明較佳亦係關於一根據本發明之錠劑，其特徵在於該錠劑在25°C及60%相對濕度下可保持穩定至少18個月。在該等實例中，檢驗參數測試用於揭示匹莫苯坦之降解、溶解、乾燥損失、錠劑之硬度及崩解。本發明之錠劑係在關與匹莫苯坦之降解、溶解、乾燥損失、硬度及崩解之技術規範範圍內。

適合本發明錠劑之包裝材料係選自(但不限於)鋁/鋁泡罩、PVC/PVDC泡罩及HDPE(高密度聚乙烯瓶)。

本發明較佳亦係關於一根據本發明之錠劑，其特徵在於該錠劑在形狀上係橢圓形。對於此一錠劑，諸如抗擠壓強度、崩解、重量均勻性及內容物均勻性等特性皆可滿足歐洲藥典(European Pharmacopoeia)(ISBN/ISSN 92-871-5106-7 of 4th Edition 2004, Vol. 4.8, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), European Pharmacopoeia, 226 avenue de Colmar, F-67029 Strasbourg, France, <http://www.pheur.org>)及美國藥典(United States Pharmacopoeia)(<http://www.usp.org>; in print: USP-NF, catalog No. 2270001)之要求。

本發明較佳亦係關於一固體調配物，且最佳者係一根據本發明之錠劑，其特徵在於該固體調配物或錠劑包含0.5-20毫克匹莫苯坦，較佳包含1.25毫克、2.5毫克、5毫克或10毫克匹莫苯坦，且進一步包含下述(較佳由下述組成)：乳糖(以固體調配物/錠劑之乾重計，35-50%重量比)、玉米澱粉(25-50%重量比)、克斯卡美羅斯鈉(1-5%)、檸檬酸(2.5-10%重量比)、人工牛肉矯味劑(5-30%重量比)、聚維酮(1-5%重量比)、膠狀無水二氧化矽(0.1-1，較佳0.1-0.5%重量比)及硬脂酸鎂(0.25-1.5%重量比)，其中匹莫苯坦之重量百分比較佳含有約0.25%(重量比)，且包括匹莫苯坦在內之固體調配物所有成份的重量百分比總和係100%(重量比)。熟諳此項技術者能夠製備此等固體調配物(較佳者為錠劑)。故，熟諳此項技術者可瞭解，若乳糖總量係32.625%(重量比)，則其可在0.25%(重量比)匹莫苯坦中添加至多32.625%(重量比)玉米澱粉、4%(重量比)克斯卡美羅斯鈉、5%(重量比)檸檬酸、20%(重量比)人工牛肉矯味劑、4%(重量比)聚維酮、0.5%(重量比)無水二氧化矽、1%(重量比)硬脂酸鎂。而且，熟諳此項技術者亦可瞭解，若決定降低人工牛肉矯味劑之用量，例如，降至最低5%(重量比)，則其可增加乳糖用量，例如，增至47.625%(重量比)。本發明亦係關於一固體調配物(較佳者為錠劑)，其包含約0.25%(重量比)匹莫苯坦及在上述規定範圍內之該固體調配物(較佳該錠劑)之任何上述其他成份，以使各調配物成份之重量總和係100%。

本發明亦係關於一固體調配物(較佳者為錠劑)，其包含下列(較佳由下列組成)：對於每一400毫克之該固體調配物(較佳者為錠劑)之總重，1毫克匹莫苯坦、100-200毫克乳糖、100-200毫克玉米澱粉、4-20毫克克斯卡美羅斯鈉鹽、10-40毫克無水檸檬酸、20-120毫克人工牛肉矯味劑、4-20毫克聚維酮、0.4-4毫克膠狀無水二氧化矽及1-6毫克硬脂酸鎂。根據本發明之進一步具體實施例，該固體調配物(較佳地，該錠劑)包含下列(較佳由下列組成)：對於每一400毫克之該固體調配物/錠劑之總重，1毫克匹莫苯坦、120-180毫克乳糖、120-180毫克玉米澱粉、8-18毫克克斯卡美羅斯鈉鹽、15-30毫克無水檸檬酸、40-100毫克人工牛肉矯味劑、8-18毫克聚維酮、0.5-2毫克膠狀無水二氧化矽及2-5毫克硬脂酸鎂。舉例而言，本發明係關於一固體調配物，對於每一400毫克總重，其包含：1毫克匹莫苯坦、20毫克無水檸檬酸、130.5毫克乳糖、130.5毫克玉米澱粉、16毫克聚維酮、16毫克克斯卡美羅斯鈉鹽、80毫克人工牛肉矯味劑、4毫克硬脂酸鎂及2毫克膠狀無水二氧化矽。熟諳此項技術者能夠製備此等固體調配物/錠劑。熟諳此項技術者亦應瞭解，其可在上述規定範圍內改變該固體調配物/錠劑之每一成份之用量，只要該固體調配物/錠劑之總重對於每1毫克匹莫苯坦而言係400毫克。舉例而言，對於包含約1毫克匹莫苯坦之每400毫克總重之固體調配物(較佳者為錠劑)而言，乳糖之用量可係100、101、102、...、108、109、110等；111、112、...、118、119、

120 等 ; 121 、 122 、 ... 、 128 、 129 、 130 等 ; 131 、 132 、 ... 、 138 、 139 、 140 等 ; 141 、 142 、 ... 、 148 、 149 、 150 等 ; 151 、 152 、 ... 、 158 、 159 、 160 等 ; 161 、 162 、 ... 、 168 、 169 、 170 等 ; 171 、 172 、 ... 、 178 、 179 、 180 等 ; 181 、 182 、 ... 、 188 、 189 、 190 等 ; 191 、 192 、 ... 、 198 、 199 、 200 毫克。同樣地，對於包含約 1 毫克匹莫苯坦之每 400 毫克總重之固體調配物(較佳者為錠劑)而言，玉米澱粉之用量可係 100 、 101 、 102 、 ... 108 、 109 、 110 等 ; 111 、 112 、 ... 118 、 119 、 120 等 ; 121 、 122 、 ... 128 、 129 、 130 等 ; 131 、 132 、 ... 138 、 139 、 140 等 ; 141 、 142 、 ... 148 、 149 、 150 等 ; 151 、 152 、 ... 158 、 159 、 160 等 ; 161 、 162 、 ... 168 、 169 、 170 等 ; 171 、 172 、 ... 178 、 179 、 180 等 ; 181 、 182 、 ... 188 、 189 、 190 等 ; 191 、 192 、 ... 198 、 199 、 200 毫克。而且，對於包含約 1 毫克匹莫苯坦之每 400 毫克總重之固體調配物(較佳者為錠劑)而言，無水檸檬酸之用量可係 10 、 11 、 12 、 ... 18 、 19 、 20 等 ; 21 、 22 、 ... 28 、 29 、 30 等 ; 31 、 32 、 ... 38 、 39 、 40 毫克。而且，對於包含約 1 毫克匹莫苯坦之每 400 毫克總重之固體調配物(較佳者為錠劑)而言，人工牛肉矯味劑之用量可係 20 、 21 、 22 、 ... 28 、 29 、 30 等 ; 31 、 32 、 ... 38 、 39 、 40 等 ; 41 、 42 、 ... 48 、 49 、 50 等 ; 50 、 51 、 52 、 ... 58 、 59 、 60 等 ; 61 、 62 、 ... 68 、 69 、 70 等 ; 71 、 72 、 ... 78 、 79 、 80 等 ; 81 、 82 、 83, ... 88 、 89 、 90 等 ; 91 、 92 、 ... 98 、 99 、 100 等 ; 101 、 102 、 ... 108 、 109 、 110

充血性心力衰竭之方法，其包含投予有此治療需要之哺乳動物一治療有效量之上文所揭示本發明固體調配物。該方法最佳包含投與一本發明錠劑，其特徵在於該錠劑包含下列(較佳由下列組成)：1.25毫克、2.5毫克、5毫克或10毫克匹莫苯坦，且進一步包含下列(較佳由下列組成)：乳糖、玉米澱粉、克斯卡美羅斯鈉鹽、檸檬酸(其量較佳為50毫克/克)、人工牛肉矯味劑、聚維酮、膠狀無水二氧化矽及硬脂酸鎂。亦較佳者係，此一治療係藉由經口投與本發明固體調配物實施。

根據本發明之哺乳動物較佳係一選自由狗、貓及齧齒動物(例如，兔子)組成之群。

而且，本發明係關於一製造用於預防及/或治療充血性心力衰竭之藥物之方法，其特徵在於使用一根據本發明之固體調配物。本發明較佳係關於一製造用於預防及/或治療充血性心力衰竭之藥物之方法，其特徵在於使用一錠劑，該錠劑由1.25毫克、2.5毫克、5毫克或10毫克匹莫苯坦組成，且進一步由乳糖、玉米澱粉、克斯卡美羅斯鈉鹽、50毫克/克檸檬酸、人工牛肉矯味劑、聚維酮、膠狀無水二氧化矽及硬脂酸鎂組成。

而且，本發明係關於一套組，其包含一固體調配物(較佳一如本文所述的本發明錠劑)及一包含下列資訊之包裝宣傳頁或使用者說明書：該固體調配物(較佳該錠劑)較佳經由口服用於預防及/或治療有此預防或治療需要之哺乳動物(較佳狗、貓或或齧齒動物)之充血性心力衰竭。

5. 實例

下述實例用於進一步闡述本發明；但不應將該等實例理解為限制本文所揭示之本發明之範圍。

實例1：組合物

組合物 A

成份	毫克/1.25 毫克咀嚼錠	毫克/2.5 毫克咀嚼錠	毫克/5.0 毫克咀嚼錠	揮發性成份	公斤/批
(01) 匹莫苯坦	1.250	2.500	5.000		0.175
(02) 無水檸檬酸 <200微米	25.000	50.000	100.000		3.500
(03) 澱粉	163.125	326.250	652.500		22.8375
(04) 乳糖，未精煉	163.125	326.250	652.500		22.8375
(05) 聚維酮	20.000	40.000	80.000		2.800
(06) 克斯卡美羅斯 鈉鹽	20.000	40.000	80.000		2.800
(07) 人工粉末狀牛 肉矯味劑	100.000	200.000	400.000		14.000
(08) 二氧化矽，膠 狀無水	2.500	5.000	10.000		0.350
(09) 硬脂酸鎂	5.000	10.000	20.000		0.700
(10) 純水				+	
	500.000	1000.000	2000.000	-	70.000

- (08) 二氧化矽，膠狀無水作用： 流動調節劑，崩解劑
- (09) 硬脂酸鎂作用： 潤滑劑
- (10) 純水作用： 溶劑

實例3：產品說明

外觀：褐色，橢圓形錠劑，具斷紋。

	錠劑	錠劑	錠劑
重量	500毫克	1000毫克	2000毫克
長度	約19.0毫米	約24.0毫米	約25.0毫米
寬度	約7.0毫米	約7.5毫米	約15.0毫米
厚度	約4.2毫米	約5.6毫米	約6.0毫米

實例4：製程

1批=140000錠劑(1.25毫克劑量)

1批=70000錠劑(2.50毫克劑量)

1批=35000錠劑(5.00毫克劑量)

1. 造粒

在預篩選後轉移於一適當造粒機上：

- (01) 澱粉(例如，18網眼篩) 22.8375公斤
- (02) 乳糖(例如，18網眼篩) 22.8375公斤
- (03) 無水檸檬酸(例如，18網眼篩) 3.500公斤
- (04) 克斯卡美羅斯鈉鹽(例如，18網眼篩) 2.800公斤
- (05) 人工牛肉矯味劑(例如，45網眼篩) 14.000公斤
- (05) 帕維酮(噴塗溶液) 2.800公斤

(06)UDCG 115BS(噴塗液體)	0.175 公斤
在造粒機中預混合及造粒	<hr/>
	68.950 公斤
純水(例如, 16.8 公斤, 範圍: 12.0-18.0 公斤)用作帕維酮噴塗溶液及匹莫苯坦分散液之溶劑。	
2. 篩選	
篩選預混合料	1. <hr/> 68.950 公斤
	68.950 公斤
3. 最終混合	
添加	
(07)二氧化矽, 膠狀無水(例如, 25 網眼篩)	0.350 公斤
(08)硬脂酸鎂(例如, 25 網眼篩)	0.700 公斤
在一轉鼓混合器中, 混合經篩選之預混合料(2.)及該等兩種成份	<hr/> 70.000 公斤
	70.000 公斤
4. 擠壓	
使用旋轉壓片機, 將最終混合物(3.)擠壓成 500 毫克、1000 毫克、2000 毫克之錠劑	<hr/> 70.000 公斤 <hr/> 70.000 公斤
5. 封裝	
將該等錠劑轉移於一適當容器中。	
封裝該等錠劑, 例如藉由在一適當機器內將錠劑封入泡罩中。	

實例 5: 製程期間控制

1. 顆粒

1.1 外觀： 有白點的褐色顆粒

1.2 乾燥後失重： 乾燥後測定失重

例如：HR73；3克/105°C/5分鐘

目標：約3.0%

容許限：低於5.0%

2. 錠劑

2.1 外觀： 有白點的褐色橢圓形錠劑，具斷紋

2.2 重量均勻性：

- | | | |
|----|-----------|------------------|
| 1) | 1.25毫克咀嚼錠 | 平均重量：475-525毫克 |
| 2) | 2.5毫克咀嚼錠 | 平均重量：950-1050毫克 |
| 3) | 5毫克咀嚼錠 | 平均重量：1900-2100毫克 |

2.3 硬度： 測定硬度

- | | | |
|----|--------|------------|
| 1) | 1.25毫克 | 目標：140N |
| | | 容限：60-250N |
| 2) | 2.5毫克 | 目標：160N |
| | | 容限：60-250N |
| 3) | 5.0毫克 | 目標：190N |
| | | 容限：60-300N |

2.4 崩解時間： 根據USP/EP測定崩解時間：

容許限≤15分鐘，37°C水，盤

實例6：適口性研究

實施一項關於含匹莫苯坦錠劑適口性之研究。在四天的時間內，將兩種產品分別投予20或10只狗，對自願攝食情

況進行觀察。舉例而言，檢查下述含5毫克/500毫克有效成份之調配物：

Ch. 010122(含10%人工牛肉矯味劑之錠劑)		Ch. 010123(含10%人工牛肉矯味劑之錠劑)	
匹莫苯坦 (UD-CG 115 BS)	5毫克	匹莫苯坦 (UD-CG 115 BS)	5毫克
乳糖	85.5毫克	乳糖	55.5毫克
玉米澱粉	199.5毫克	玉米澱粉	129.5毫克
克斯卡美羅斯鈉鹽	20毫克	克斯卡美羅斯鈉鹽	20毫克
檸檬酸	100毫克	檸檬酸	100毫克
人工牛肉矯味劑	50毫克	人工牛肉矯味劑	150毫克
聚維酮	25毫克	聚維酮	25毫克
Macrogol 6000	15毫克	Macrogol 6000	15毫克
	總重：500毫克		總重：500毫克

在 Ch. 010123 之狀況下，與呈顆粒狀形式之完全相同的調配物競爭，觀測到在 40 次可能機會中有 36 次的自願攝食（即，當在 10 天的時間上投予 10 只狗時）。這相當於 90.0% 之接受率。

在 Ch. 010122 之狀況下，與具 30% 矯味劑之等量呈顆粒狀形式之調配物競爭，觀測到在 40 次可能機會中有 31 次自願攝食。這相當於 77.5% 之接受率。

實例 7：溶解曲線

本發明錠劑之典型溶解曲線之實例係如圖 3 中所揭示。

溶解曲線，匹莫苯坦 1.25 毫克錠劑

顯示平均值之95%置信區間

USP裝置2(攪拌槳)，轉速75轉/分，緩衝液pH 4.0

比較於40°C/75%下在HDPE瓶中存儲1及6個月之錠劑之溶

解曲線

批號PB020049

本發明錠劑之典型溶解曲線之實例係如圖4中所揭示。

溶解曲線，匹莫苯坦1.25毫克錠劑

顯示平均值之95%置信區間

USP裝置2(攪拌槳)，轉速75轉/分，緩衝液pH 4.0

比較於25°C/60%下在敞口玻璃瓶中存儲12天之錠劑之溶解

曲線

批號PB010080

溶解曲線，匹莫苯坦1.25毫克錠劑

製造變量：不同擠壓力

批號	時間(分鐘)	已溶解%，平均值(n=6) 錠劑硬度			
		70 N	105 N	135 N	157 N
020102	10	82	82	81	84
	20	98	97	97	98
	30	101	99	100	100
	45	101	101	102	102

本發明錠劑之典型溶解曲線之實例係如圖5中所揭示。

溶解曲線，匹莫苯坦2.5毫克錠劑

顯示平均值之95%置信區間

USP裝置2(攪拌槳)，轉速75轉/分，緩衝液pH 4.0
 比較於40°C/75%下在Alu-Alu泡罩中存儲3及6個月之錠劑
 之溶解曲線

批號PB010076

本發明錠劑之典型溶解曲線之實例係如圖6中所揭示。

溶解曲線，匹莫苯坦5.0毫克錠劑

顯示平均值之95%置信區間

USP裝置2(攪拌槳)，轉速75轉/分，緩衝液pH 4.0
 比較於40°C/75%下在HDPE瓶中存儲6個月之錠劑之溶解曲
 線

批號PB020059

本發明錠劑之典型溶解曲線之實例係如圖7中所揭示。

溶解曲線，匹莫苯坦5.0毫克錠劑

顯示平均值之95%置信區間

USP裝置2(攪拌槳)，轉速75轉/分，緩衝液pH 4.0

製造變量：不同擠壓力

批號PB020205

批號	時間(分鐘)	已溶解%，平均值(n=6) 錠劑硬度			
		117 N	150 N	186 N	222 N
020205	10	56	56	56	56
	20	76	75	76	76
	30	79	79	80	80
	45	80	80	81	81

穩定性研究中所用各匹莫苯坦咀嚼錠批次之分析結果

錠劑強度	批號	封裝	於t=30分鐘內已溶解%，平均值 (n=6)			
			初始值	6個月 25°C/ 60%	6個月 30°C/ 70%	6個月 40°C/ 75%
1.25毫克	PB020049	HDPE瓶	97	95	94	93
	PB020049	Alu-Alu泡罩		95	93	94
	PB020049	PVC/PVDC泡罩		94	93	93
	PB020050	HDPE瓶	94	92	93	91
	PB020050	Alu-Alu泡罩		92	92	91
	PB020050	PVC/PVDC泡罩		93	93	92
	PB020051	HDPE瓶	94	93	92	92
	PB020051	Alu-Alu泡罩		94	93	92
	PB020051	PVC/PVDC 泡 罩		93	93	91
2.5毫克	PB020052	HDPE瓶	98	n.d.	n.d.	93
	PB020052	Alu-Alu泡罩		n.d.	n.d.	94
	PB020052	PVC/PVDC泡罩		n.d.	n.d.	92
	PB020053	HDPE瓶	97	n.d.	n.d.	91

	PB020053	Alu-Alu泡罩		n.d.	n.d.	91
	PB020053	PVC/PVDC泡罩		n.d.	n.d.	91
	PB020054	HDPE瓶	97	n.d.	n.d.	91
	PB020054	Alu-Alu泡罩		n.d.	n.d.	92
	PB020054	PVC/PVDC泡罩		n.d.	n.d.	91
5.0毫克	PB020059	HDPE瓶	95	93	92	92
	PB020059	Alu-Alu泡罩		93	92	92
	PB020059	PVC/PVDC 泡罩		92	92	91
	PB020060	HDPE瓶	92	91	90	89
	PB020060	Alu-Alu泡罩		91	91	90
	PB020060	PVC/PVDC泡罩		91	91	89
	PB020061	HDPE瓶	94	91	91	89
	PB020061	Alu-Alu泡罩		92	92	90
	PB020061	PVC/PVDC泡罩		91	91	89

n.d.=未測定

實例8：含量均勻性

樣品係取自製錠前之最終摻合物及製錠製程二者。下述結果證實匹莫苯坦含量之均勻性。

拌合均勻性

批次	分析[毫克/克]	目標%
0007LP-A	2.37	94.8
0007LP-B	2.48	99.2
0007LP-C	2.43	97.2
0007LP-D	2.44	97.6
0007LP-E	2.47	98.8
0007LP-F	2.50	100.0
0007LP-G	2.49	99.6
0007LP-H	2.49	99.6
0007LP-I	2.50	100.0
0007LP-J	2.43	97.2
平均值	2.46	98.4
0008LP-A	2.41	96.4
0008LP-B	2.48	99.2
0008LP-C	2.45	98.0
0008LP-D	2.45	98.0
0008LP-E	2.46	98.4
0008LP-F	2.43	97.2
0008LP-G	2.46	98.4
0008LP-H	2.44	97.6
0008LP-I	2.47	98.8
0008LP-J	2.50	100.0
平均值	2.46	98.2

製程均勻性

批次	分析[毫克/克]	目標%
PM020080-1	2.48	99.2
PM020080-2	2.52	100.8
PM020080-3	2.50	100.0
PM020080-4	2.52	100.8
PM020080-5	2.49	99.6
PM020080-6	2.52	100.8
平均值	2.51	100.2
PM020081-1	2.45	98.0
PM020081-2	2.51	100.4
PM020081-3	2.48	99.2
PM020081-4	2.45	98.0
PM020081-5	2.47	98.8
PM020081-6	2.45	98.0
平均值	2.47	98.7

實例9：破碎錠劑之準確性

根據本發明之錠劑係破碎錠劑含量均勻性測試之一部分。在製錠製程開始時、製程中間及製程結束時選取10個錠劑，並分裂成兩半。測定匹莫苯坦含量。

匹莫苯坦5毫克錠劑，批號0000251607				
	技術規格	開始	中間	結束
CU最小值(毫克)	≥2.13	2.44	2.43	2.41
CU最大值(毫克)	≤2.87	2.61	2.57	2.57
CU平均值(毫克)	2.25-2.62	2.52	2.51	2.50
RSD(%)	≤6.0	2.3	1.9	2.0

匹莫苯坦1.25毫克錠劑，批號0000251604				
	技術規格	開始	中間	結束
CU最小值(毫克)	≥0.532	0.577	0.590	0.582
CU最大值(毫克)	≤0.718	0.664	0.650	0.645
CU平均值(毫克)	0.563- 0.656	0.621	0.621	0.616
RSD(%)	≤6.0	5.4	3.4	3.6

實例10：24個月後穩定性數據(溶解/匹莫苯坦分析/匹莫苯坦降解)

產品：匹莫苯坦咀嚼錠1.25毫克				
		批號：PB020049		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
溶解	25°C/60°C	0個月95(最小值)-102(最大值)/97(平均值)；24個月96-99/97	0個月95(最小值)-102(最大值)/97(平均值)；24個月96-99/97	0個月95(最小值)-102(最大值)/97(平均值)；24個月92-96/94
	30°C/70°C	0個月95(最小值)-102(最大值)/97(平均值)；24個月96-97/97	0個月95(最小值)-102(最大值)/97(平均值)；24個月96-98/97	0個月95(最小值)-102(最大值)/97(平均值)；24個月95-99/97

	40°C/75°C	0個月95(最小值)-102(最大值)/97(平均值)；6個月92-94/93	0個月95(最小值)-102(最大值)/97(平均值)；6個月91-94/93	0個月95(最小值)-102(最大值)/97(平均值)；6個月92-94/93
		批號：PB020049		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫 苯坦 分析	25°C/60°C	0個月1.251；24個月1.233	0個月1.251；24個月1.236	0個月1.251；24個月1.237
	30°C/70°C	0個月1.251；24個月1.229	0個月1.251；24個月1.242	0個月1.251；24個月1.236
	40°C/75°C	0個月1.251；6個月1.221	0個月1.251；6個月1.214	0個月1.251；6個月1.231
		批號：PB020049		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫 苯坦 降解	25°C/60°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月1)<0.10；2)<0.10；3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月1)<0.10；2)<0.10；3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月1)<0.10；2)<0.10；3)<0.10；4)<0.10
	30°C/70°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月1)<0.10；2)0.10；3)<0.10；4)0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月1)0.35；2)<0.10；3)<0.10；4)0.35	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月1)<0.10；2)<0.10；3)<0.10；4)<0.10

	40°C/75°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個月 1)0.10；2)0.11； 3)<0.10；4)0.21	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個月 1) 0.55； 2)<0.10；3)<0.10； 4)0.55	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個月 1)<0.10； 2)<0.10；3)<0.10； 4)<0.10
--	-----------	--	--	---

產品：匹莫苯坦咀嚼錠1.25毫克				
		批號：PB020050		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
溶解	25°C/60°C	0個月91(最小值)-96(最大值)/94(平均值)；24個月96-104/99	0個月91(最小值)-96(最大值)/94(平均值)；24個月84-101/95	0個月91(最小值)-96(最大值)/94(平均值)；24個月92-96/94
	30°C/70°C	0個月91(最小值)-96(最大值)/94(平均值)；24個月94-102/97	0個月91(最小值)-96(最大值)/94(平均值)；24個月93-102/97	0個月91(最小值)-96(最大值)/94(平均值)；24個月97-105/99
	40°C/75°C	0個月91(最小值)-96(最大值)/94(平均值)；6個月91-92/91	0個月91(最小值)-96(最大值)/94(平均值)；6個月91-93/92	0個月91(最小值)-96(最大值)/94(平均值)；6個月91-92/91
		批號：PB020050		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫苯坦分析	25°C/60°C	0個月1.231；24個月1.224	0個月1.231；24個月1.201	0個月1.231；24個月1.228
	30°C/70°C	0個月1.231；24個月1.213	0個月1.231；24個月1.217	0個月1.231；24個月1.230
	40°C/75°C	0個月1.231；6個月1.205	0個月1.231；6個月1.202	0個月1.231；6個月1.215

		批號：PB020050		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫 苯坦 降解	25°C/60°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未 特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個 月1)<0.10；2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何 未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24 個月1)<0.10； 2)<0.10；3)<0.10； 4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特 別規定者)； 4)<0.10(總計)；24 個月1)<0.10； 2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10
	30°C/70°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未 特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個 月1)<0.10；2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何 未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24 個月1)0.37； 2)<0.10；3)<0.10； 4)0.37	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特 別規定者)； 4)<0.10(總計)；24 個月1)<0.10； 2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10
	40°C/75°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未 特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個月 1)<0.10；2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何 未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個 月1) 0.58； 2)<0.10；3)<0.10； 4)0.58	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特 別規定者)； 4)<0.10(總計)；6 個月1)<0.10； 2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10

產品：匹莫苯坦咀嚼錠1.25毫克

		批號：PB020051		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)

溶解	25°C/60°C	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；24個月92-100/96	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；24個月94-101/97	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；24個月91-100/95
	30°C/70°C	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；24個月92-99/96	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；24個月95-98/97	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；24個月92-100/97
	40°C/75°C	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；6個月91-93/92	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；6個月90-92/91	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；6個月91-94/92
		批號：PB020051		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫 苯坦 分析	25°C/60°C	0個月1.230；24個月1.222	0個月1.230；24個月1.225	0個月1.230；24個月1.228
	30°C/70°C	0個月1.230；24個月1.214	0個月1.230；24個月1.221	0個月1.230；24個月1.230
	40°C/75°C	0個月1.230；6個月1.210	0個月1.230；6個月1.202	0個月1.230；6個月1.218
		批號：PB020051		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫 苯坦 降解	25°C/60°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月1)<0.10；2)<0.10；3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月1)<0.10；2)<0.10；3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；

	30°C/70°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月1)<0.10；2)<0.10；3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月1)<0.33；2)<0.10；3)<0.10；4)0.33	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；
	40°C/75°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個月1)<0.10；2)0.10；3)<0.10；4)0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個月1)<0.54；2)<0.10；3)<0.10；4)<0.54	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；

產品：匹莫苯坦咀嚼錠2.5毫克				
		批號：PB020052		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
溶解	30°C/70°C	0個月97(最小值)-99(最大值)/98(平均值)；12個月93-95/94	0個月97(最小值)-99(最大值)/98(平均值)；12個月93-94/94	0個月97(最小值)-99(最大值)/98(平均值)；12個月94-97/96
	40°C/75°C	0個月97(最小值)-99(最大值)/98(平均值)；6個月93-94/93	0個月97(最小值)-99(最大值)/98(平均值)；6個月91-93/92	0個月97(最小值)-99(最大值)/98(平均值)；6個月93-95/94
		批號：PB020052		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫苯坦分析	30°C/70°C	0個月2.49；12個月2.49	0個月2.49；12個月2.47	0個月2.49；12個月2.50

	40°C/75°C	0個月2.49；6個月2.41	0個月2.49；6個月2.41	0個月2.49；6個月2.45
		批號：PB020052		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫 茶坦 降解	30°C/7°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未 特別規定者)； 4)<0.10(總計)；12個 月1)<0.10；2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何 未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；12 個月1)<0.10； 2)<0.10；3)<0.10； 4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特 別規定者)； 4)<0.10(總計)；12 個月1)<0.10； 2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10
	40°C/75°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未 特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個月 1)<0.10；2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何 未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個 月1) 0.43； 2)<0.10；3)<0.10； 4)0.43	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特 別規定者)； 4)<0.10(總計)；6 個月1)<0.10； 2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10

產品：匹莫茶坦咀嚼錠2.5毫克				
		批號：PB020053		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
溶解	30°C/70°C	0個月96(最小值)- 98(最大值)/97(平均 值)；12個月92-94/93	0個月96(最小值)- 98(最大值)/97(平均 值)；12個月90- 93/92	0個月96(最小值)- 98(最大值)/97(平均 值)；12個月91- 95/93
	40°C/75°C	0個月96(最小值)- 98(最大值)/97(平均 值)；6個月89-93/91	0個月96(最小值)- 98(最大值)/97(平均 值)；6個月91-91/91	0個月96(最小值)- 98(最大值)/97(平均 值)；6個月90- 92/91

		批號：PB020053		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫 苯坦 分析	30°C/70°C	0個月2.44；12個月 2.44	0個月2.44；12個 月2.41	0個月2.44；12個月 2.46
	40°C/75°C	0個月2.44；6個月2.41	0個月2.44；6個月 2.40	0個月2.44；6個月 2.40
		批號：PB020053		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫 苯坦 降解	30°C/70°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未 特別規定者)； 4)<0.10(總計)；12個 月1)<0.10；2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何 未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；12 個月1)<0.10； 2)<0.10；3)<0.10； 4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特 別規定者)； 4)<0.10(總計)；12 個月1)<0.10； 2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10
	40°C/75°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未 特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個月 1)<0.10；2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何 未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個 月1) 0.39； 2)<0.10；3)<0.10； 4)0.39	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特 別規定者)； 4)<0.10(總計)；6 個月1)<0.10； 2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10

產品：匹莫苯坦咀嚼錠2.5毫克				
		批號：PB020054		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)

溶解	30°C/70°C	0個月96(最小值)-98(最大值)/97(平均值)；12個月93-95/94	0個月96(最小值)-98(最大值)/97(平均值)；12個月90-93/91	0個月96(最小值)-98(最大值)/97(平均值)；12個月93-94/94
	40°C/75°C	0個月96(最小值)-98(最大值)/97(平均值)；6個月90-92/91	0個月96(最小值)-98(最大值)/97(平均值)；6個月90-92/91	0個月96(最小值)-98(最大值)/97(平均值)；6個月91-93/92
		批號：PB020054		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫 茶坦 分析	30°C/70°C	0個月2.45；12個月2.47	0個月2.45；12個月2.45	0個月2.45；12個月2.44
	40°C/75°C	0個月2.45；6個月2.40	0個月；6個月2.39	0個月2.45；6個月2.41
		批號：PB020054		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫 茶坦 降解	30°C/70°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；12個月1)<0.10；2)<0.10；3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；12個月1)<0.10；2)<0.10；3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月1)<0.10；2)<0.10；3)<0.10；4)<0.10
	40°C/75°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個月1)<0.10；2)<0.10；3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個月1)0.36；2)<0.10；3)<0.10；4)0.36	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個月1)<0.10；2)<0.10；3)<0.10；4)<0.10

產品：匹莫苯坦咀嚼錠5毫克				
		批號：PB020059		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
溶解	25°C/60%	0個月94(最小值)-96(最大值)/95(平均值)；24個月83-90/88	0個月94(最小值)-96(最大值)/95(平均值)；24個月83-92/88	0個月94(最小值)-96(最大值)/95(平均值)；24個月85-89/87
	30°C/70°C	0個月94(最小值)-96(最大值)/95(平均值)；24個月83-95/89	0個月94(最小值)-96(最大值)/95(平均值)；24個月82-97/88	0個月94(最小值)-96(最大值)/95(平均值)；24個月83-91/87
	40°C/75°C	0個月94(最小值)-96(最大值)/95(平均值)；6個月91-92/91	0個月94(最小值)-96(最大值)/95(平均值)；6個月90-92/91	0個月94(最小值)-96(最大值)/95(平均值)；6個月81-93/92
		批號：PB020059		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫苯坦分析	25°C/60%	0個月4.95；24個月4.94	0個月4.95；24個月4.92	0個月4.95；24個月4.92
	30°C/70°C	0個月4.95；24個月4.90	0個月4.95；24個月4.92	0個月4.95；24個月4.96
	40°C/75°C	0個月4.95；6個月4.88	0個月4.95；6個月4.91	0個月4.95；6個月4.95
		批號：PB020059		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫苯坦降解	25°C/60%	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月 1)<0.10；2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月 1)<0.10； 2)<0.10；3)<0.10； 4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月 1)<0.10； 2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10

	30°C/70°C	0個月 1)<0.10(K2006a) ; 2)<0.10(DU-CG 134 BS) ; 3)<0.10(任何未特別規定者) ; 4)<0.10(總計) ; 24個月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10 ; 4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a) ; 2)<0.10(DU-CG 134 BS) ; 3)<0.10(任何未特別規定者) ; 4)<0.10(總計) ; 24個月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10 ; 4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a) ; 2)<0.10(DU-CG 134 BS) ; 3)<0.10(任何未特別規定者) ; 4)<0.10(總計) ; 24個月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10 ; 4)<0.10
	40°C/75°C	0個月 1)<0.10(K2006a) ; 2)<0.10(DU-CG 134 BS) ; 3)<0.10(任何未特別規定者) ; 4)<0.10(總計) ; 6個月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10 ; 4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a) ; 2)<0.10(DU-CG 134 BS) ; 3)<0.10(任何未特別規定者) ; 4)<0.10(總計) ; 6個月 1) 0.23 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10 ; 4)0.23	0個月 1)<0.10(K2006a) ; 2)<0.10(DU-CG 134 BS) ; 3)<0.10(任何未特別規定者) ; 4)<0.10(總計) ; 6個月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10 ; 4)<0.10

產品：匹莫苯坦咀嚼錠5毫克				
		批號：PB020060		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
溶解	25°C/60%	0個月91(最小值)-94(最大值)/92(平均值) ; 24個月85-90/87	0個月91(最小值)-94(最大值)/92(平均值) ; 24個月84-90/86	0個月91(最小值)-94(最大值)/92(平均值) ; 24個月82-88/86
	30°C/70°C	0個月91(最小值)-94(最大值)/92(平均值) ; 24個月85-90/87	0個月91(最小值)-94(最大值)/92(平均值) ; 24個月82-90/87	0個月91(最小值)-94(最大值)/92(平均值) ; 24個月86-90/88
	40°C/75°C	0個月94(最小值)-96(最大值)/95(平均值) ; 6個月88-89/89	0個月91(最小值)-94(最大值)/92(平均值) ; 6個月88-90/89	0個月91(最小值)-94(最大值)/92(平均值) ; 6個月89-92/90
		批號：PB020060		

		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫 苯坦 分析	25°C/60%	0個月4.87；24個月 4.88	0個月4.87；24個月 4.86	0個月4.87；24個月 4.90
	30°C/70°C	0個月4.87；24個月 4.83	0個月4.87；24個月 4.86	0個月4.84；24個月 4.89
	40°C/75°C	0個月4.87；6個月4.86	0個月4.87；6個月 4.87	0個月4.87；6個月 4.86
		批號：PB020060		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫 苯坦 降解	25°C/60%	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未 特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月 1)<0.10；2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何 未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24 個月1)<0.10； 2)<0.10；3)<0.10； 4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特 別規定者)； 4)<0.10(總計)；24 個月1)<0.10； 2)<0.10；3)<0.10； 4)<0.10
	30°C/70°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未 特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月 1)<0.10；2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何 未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24 個月1)<0.10； 2)<0.10；3)<0.10； 4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特 別規定者)； 4)<0.10(總計)；24 個月1)<0.10； 2)<0.10；3)<0.10； 4)<0.10
	40°C/75°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未 特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個月 1)<0.10；2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何 未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個 月1) 0.22； 2)<0.10；3)<0.10； 4)0.22	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特 別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個 月1)<0.10； 2)<0.10；3)<0.10； 4)<0.10

產品：匹莫苯坦咀嚼錠5毫克				
		批號：PB020061		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
溶解	25°C/60%	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；24個月83-90/87	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；24個月86-91/88	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；24個月65-92/84
	30°C/70°C	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；24個月84-88/87	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；24個月81-87/85	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；24個月88-91/90
	40°C/75°C	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；6個月88-90/89	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；6個月88-90/89	0個月92(最小值)-95(最大值)/94(平均值)；6個月88-91/90
		批號：PB020061		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫苯坦分析	25°C/60%	0個月4.87；24個月4.83	0個月4.87；24個月4.85	0個月4.87；24個月4.88
	30°C/70°C	0個月4.87；24個月4.82	0個月4.87；24個月4.80	0個月4.87；24個月4.90
	40°C/75°C	0個月4.87；6個月4.83	0個月4.87；6個月4.82	0個月4.87；6個月4.88
		第PB020061批		
		HDPE瓶(m)	PVC/PVDC(m)	鋁泡罩(m)
匹莫苯坦降解	25°C/60%	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月 1)<0.10；2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月 1)<0.10； 2)<0.10；3)<0.10； 4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月 1)<0.10； 2)<0.10；3)<0.10； 4)<0.10

	30°C/70°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月 1)<0.10；2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月 1)<0.10；2)<0.10；3)<0.10； 4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；24個月 1)<0.10；2)<0.10；3)<0.10； 4)<0.10
	40°C/75°C	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個月 1)<0.10；2)<0.10； 3)<0.10；4)<0.10	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)；3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個月 1) 0.22；2)<0.10；3)<0.10； 4)0.22	0個月 1)<0.10(K2006a)； 2)<0.10(DU-CG 134 BS)； 3)<0.10(任何未特別規定者)； 4)<0.10(總計)；6個月 1)<0.10；2)<0.10；3)<0.10； 4)<0.10

【圖式簡單說明】

圖 1：展示了基本的頂噴流化床製程

參考符號：1排氣通風器；2過濾器；3泵；4攪拌器；5經粉碎之匹莫苯坦水懸浮液及黏合劑溶液(PVP、HPMC、澱粉、明膠)；6進氣加熱裝置；7篩；8噴嘴，將水懸浮液噴灑於粉末床(檸檬酸、乳糖、澱粉、矯味劑)上；9粉末床

圖 2：製程之流程圖

圖 3：溶解曲線圖，匹莫苯坦 1.25 毫克錠劑，顯示平均值之 95% 置信區間；USP 裝置 2(攪拌槳)，轉速 75 轉/分，緩衝液 pH 4.0。於 40°C/75% 下，比較在 HDPE 瓶中存儲 1 及 6 個月之錠劑之溶解曲線；批號 PB020049

圖 4：溶解曲線圖，匹莫苯坦 1.25 毫克錠劑，顯示平均值之 95% 置信區間；USP 裝置 2(攪拌槳)，轉速 75 轉/分，緩

衝液 pH 4.0。比較於 25°C/60% 下在敞口玻璃瓶中存儲 12 天之錠劑之溶解曲線；批號 PB010080

圖 5：溶解曲線圖，匹莫苯坦 2.5 毫克錠劑，顯示平均值之 95% 置信區間；USP 裝置 2(攪拌槳)，轉速 75 轉/分，緩衝液 pH 4.0。比較於 40°C/75% 下在 Alu-Alu 泡罩中存儲 3 及 6 個月之錠劑之溶解曲線；批號 PB010076

圖 6：溶解曲線圖，匹莫苯坦 5.0 毫克錠劑，顯示平均值之 95% 置信區間；USP 裝置 2(攪拌槳)，轉速 75 轉/分，緩衝液 pH 4.0。比較於 40°C/75% 下在 HDPE 瓶中存儲 6 個月之錠劑之溶解曲線圖；批號 PB020059

圖 7：溶解曲線圖，匹莫苯坦 5.0 毫克錠劑，顯示平均值之 95% 置信區間；USP 裝置 2(攪拌槳)，轉速 75 轉/分，緩衝液 pH 4.0。製造變量：不同擠壓力；批號 PB020205

【主要元件符號說明】

- 1 排氣通風器
- 2 過濾器
- 3 泵
- 4 攪拌器
- 5 經粉碎之匹莫苯坦水懸浮液及黏合劑溶液(PVP、HPMC、澱粉、明膠)
- 6 進氣加熱裝置
- 7 篩
- 8 噴嘴
- 9 粉末床

五、中文發明摘要：

本發明係關於包含作為醫藥活性化合物之匹莫苯坦 (pimobendan) 之新穎固體調配物及用於製備此等固體調配物之製程。本發明亦係關於製造用於預防及/或治療充血性心力衰竭之藥物之方法，其中係使用根據本發明之固體調配物。

六、英文發明摘要：

十一、圖式：

公告本

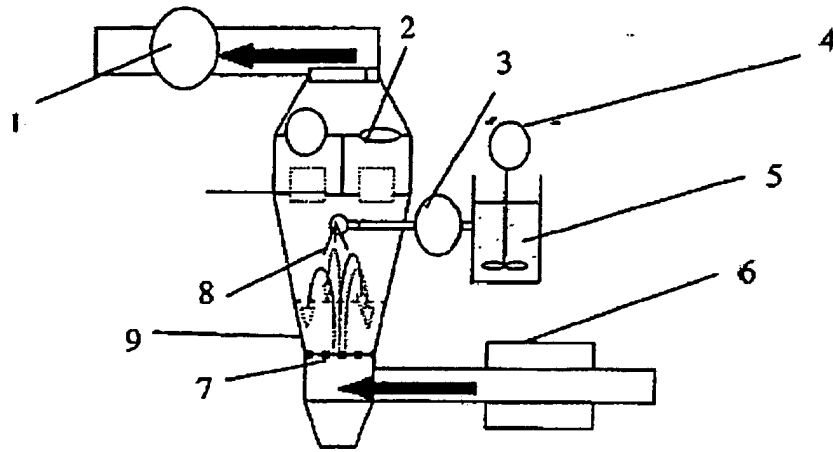


圖 1

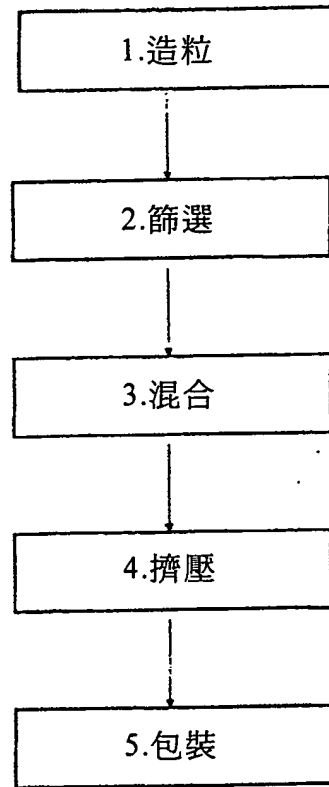


圖 2

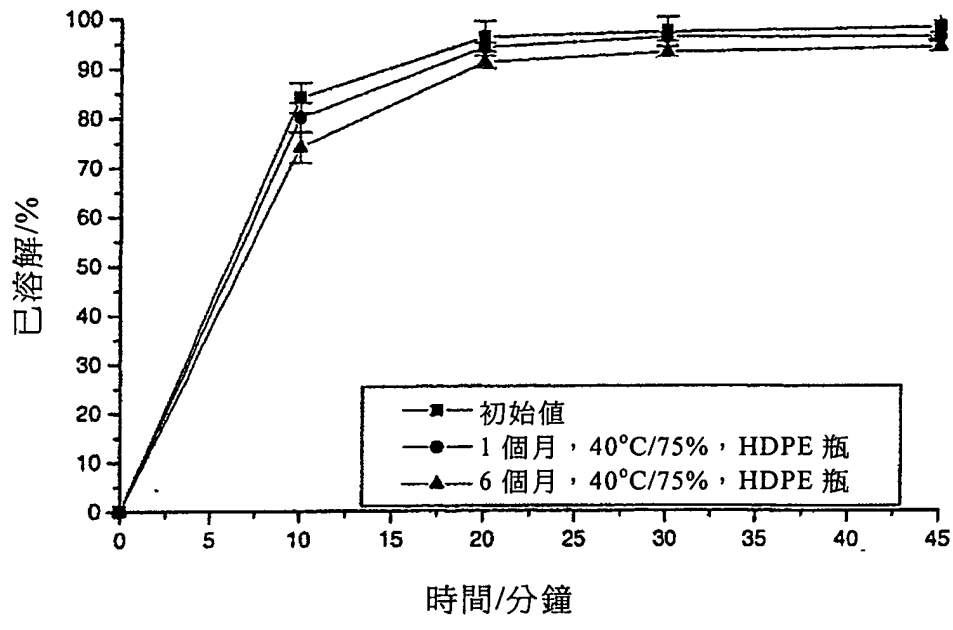


圖 3

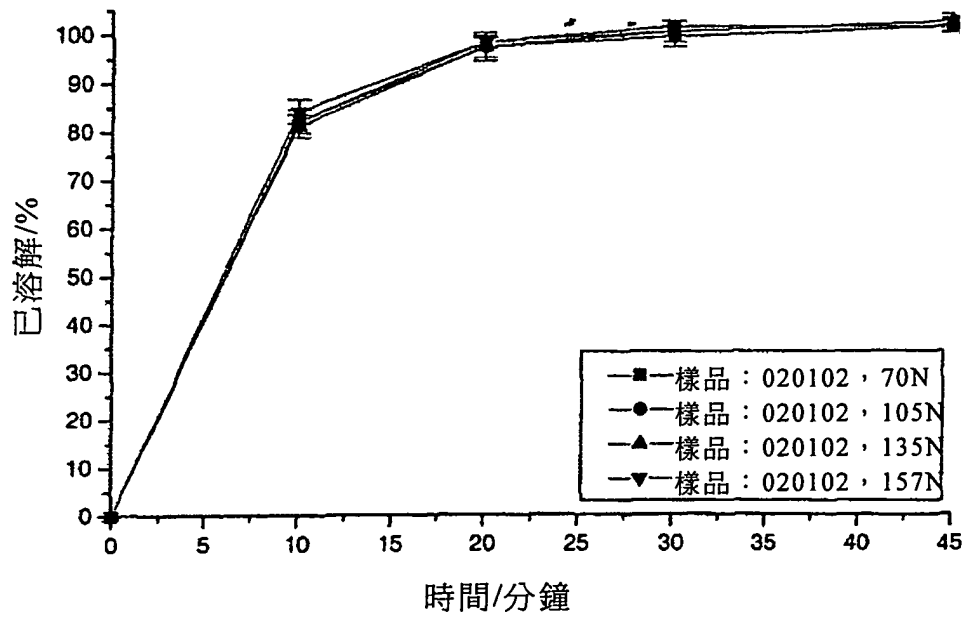


圖 4

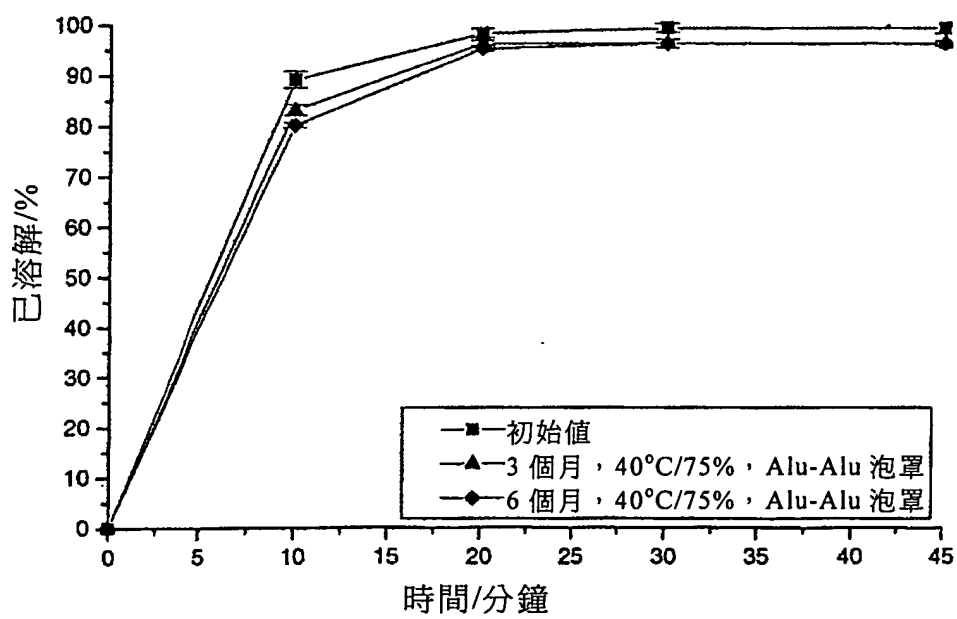


圖 5

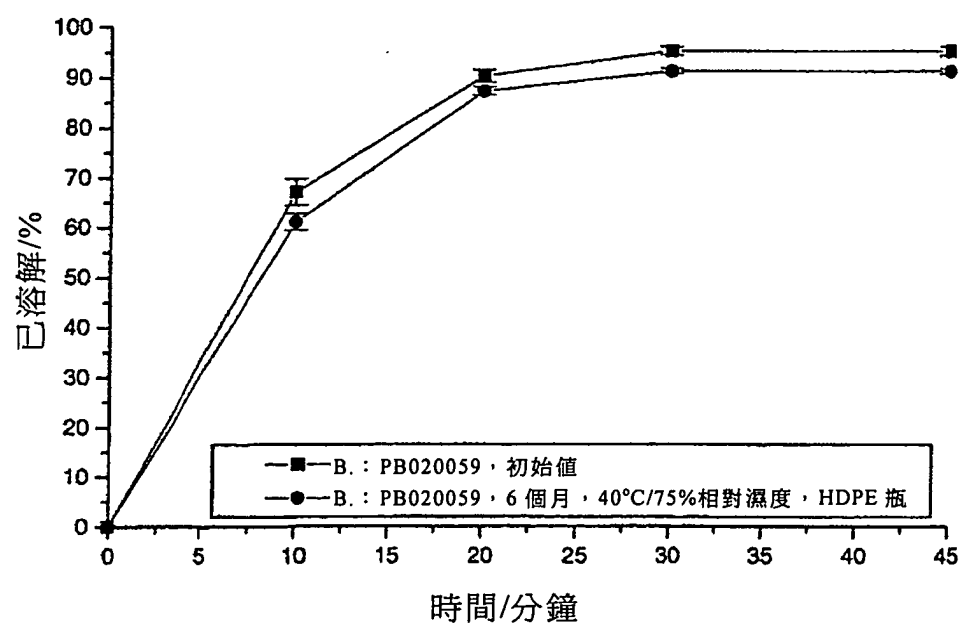


圖 6

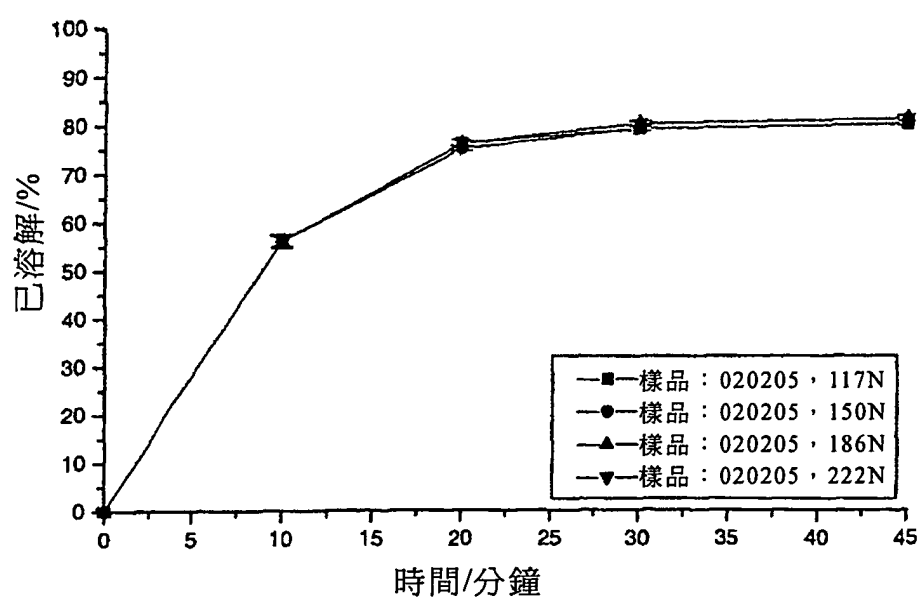


圖 7

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

- 1 排氣通風器
- 2 過濾器
- 3 泵
- 4 攪拌器
- 5 經粉碎之匹莫苯坦水懸浮液及黏合劑溶液
(PVP、HPMC、澱粉、明膠)
- 6 進氣加熱裝置
- 7 篩
- 8 噴嘴
- 9 粉末床

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)

本發明係關於新穎固體調配物，其包含作為醫藥活性化化合物均勻分散於一多價酸中之匹莫苯坦或其醫藥上可接受之鹽及一幼小動物可接受之矯味劑。此等固體調配物較佳係顆粒或錠劑。最佳者係一錠劑，其特徵在於該錠劑包含下述(較佳由下述組成)：1.25毫克、2.5毫克、5毫克或10毫克匹莫苯坦，且進一步由下述組成：乳糖、玉米澱粉、克斯卡美羅斯(Croscarmellose)鈉鹽、檸檬酸(含量較佳為50毫克/克固體調配物)、人工牛肉矯味劑、聚維酮(Polyvidone)、膠狀無水二氧化矽及硬脂酸鎂。

本發明進一步係關於製備固體調配物之流化床造粒製程，其包含下述步驟或由下述步驟組成：

- a) 將如上所定義黏合劑與匹莫苯坦之水溶液噴灑於一固體載劑床上，該固體載劑床包含一或數種載劑及/或賦形劑、矯味劑及無水檸檬酸及
- b) 乾燥a)之混合物及
- c) 篩分b)之混合物並除去其結塊及
- d) 向c)之混合物添加流動調節劑及
- e) 向d)之混合物添加潤滑劑及
- f) 混合e)之混合物使顆粒均勻，以獲得最終顆粒及/或
- g) 將f)之最終顆粒擠壓成固體調配物。

若該固體調配物係顆粒，則可省略步驟g)。若該固體調配物係錠劑，則實施步驟g)。

此外，本發明係關於預防及/或治療其中強心劑、降血壓藥及抗血栓形成劑具有治療優點之疾病之方法，該方法

酸、酒石酸或任一該等多價酸之無水物組成之群。根據本發明之此等矯味劑較佳係選自人工牛肉矯味劑、人工雞肉矯味劑、豬肝提取物、人工肉類矯味劑、甜味矯味劑及諸如此類。該等矯味劑不僅掩蓋了多價酸之味道，而且掩蓋了匹莫苯坦之味道。

根據本發明之固體調配物較佳係錠劑或顆粒狀調配物。根據本發明之顆粒狀調配物將在下文中更詳細地闡述。該固體調配物更佳可咀嚼。

本發明較佳亦係關於一根據本發明之固體調配物，其進一步包含一或數種醫藥上可接受之賦形劑。根據本發明之賦形劑較佳係選自由稀釋劑、崩解劑、載劑、黏合劑、流動調節劑、潤滑劑及溶劑組成之群。熟諳此項技術者已知及已發現適用於本發明固體調配物之任何其他賦形劑亦可包含於本發明固體調配物中。亦參見 Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy (2000). 20th ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, US。該賦形劑更佳係選自由下列組成之群之載劑/崩解劑：乳糖、澱粉、纖維素、微晶纖維素及纖維素衍生物(例如，甲基纖維素)及諸如此類。熟諳此項技術者已知且已發現適用於本發明固體調配物之任何其他載劑亦可包含於本發明固體調配物中。亦參見 Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy (2000). 20th ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, US。

劑亦包含於本發明固體調配物中。亦參見 Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy(見上述引文)。

本發明較佳亦係關於一根據本發明之固體調配物，其特徵在於該載劑係澱粉及乳糖。本發明較佳亦係關於一根據本發明之固體調配物，其特徵在於該乳糖由粒徑超過 200 微米之未精練顆粒組成。熟諳此項技術者熟知其他合適乳糖類型及本發明載劑，例如，粒徑等於或小於 200 微米之精製乳糖或經噴霧乾燥之乳糖。較佳者係由粒徑超過 200 微米之未精練顆粒組成之乳糖。

本發明較佳亦係關於一根據本發明之固體調配物，其特徵在於該澱粉或該等多種澱粉係選自由下列組成之群：天然澱粉、膠凝澱粉、部分膠凝澱粉、澱粉粉末、澱粉顆粒、經化學修飾之澱粉及經物理修飾之可膨脹澱粉。

本發明較佳亦係關於一根據本發明之固體調配物，其特徵在於該澱粉係玉米澱粉。

本發明較佳亦係關於一根據本發明之固體調配物，其包含 0.5 至 20 毫克之匹莫苯坦。更佳之固體調配物包含 1 至 10 毫克之匹莫苯坦。尤佳之固體調配物包含 1.25 至 5 毫克之匹莫苯坦。最佳之固體調配物包含 1.25 毫克、2.5 毫克、5 毫克或 10 毫克之匹莫苯坦。

本發明較佳亦係關於一根據本發明之固體調配物，其包含由 1:10 至 1:40 的匹莫苯坦：無水檸檬酸構成的內容物，較佳係 1:20。

本發明較佳亦係關於一根據本發明之固體調配物，其特

徵在於整個固體調配物之重量介於 250 至 3000 毫克之間，較佳重量範圍介於 500 毫克至 2000 毫克之間，且最佳重量係 500 毫克、1000 毫克或 2000 毫克。

本發明較佳亦係關於一根據本發明之固體調配物，其特徵在於該固體調配物可藉由一包含下述步驟或由下述步驟組成之流化床造粒製程製備：

- a) 將如上所定義之黏合劑與匹莫苯坦之水溶液噴灑於一固體載劑床上，該固體載劑床包含一或數種如上所定義之載劑及/或賦形劑、矯味劑及無水檸檬酸及
- b) 乾燥 a) 之混合物及
- c) 篩分 b) 之混合物並除去結塊及
- d) 向 c) 之混合物添加流動調節劑及
- e) 向 d) 之混合物添加潤滑劑及
- f) 混合 e) 之混合物使顆粒均勻，以獲得最終顆粒及/或
- g) 將 f) 之最終顆粒擠壓成固體調配物。

若該固體調配物係顆粒，則可省略步驟 g)。若該固體調配物係錠劑，則實施步驟 g)。

本發明較佳亦係關於一根據本發明之固體調配物，其特徵在於該固體調配物可藉由一包含下述步驟或由下述步驟組成之流化床造粒製程製備：

- a) 將帕維酮與匹莫苯坦之水溶液及噴灑於一固體載劑床上，其中該固體載劑床包含乳糖、澱粉、矯味劑及無水檸檬酸及
- b) 乾燥 a) 之混合物及

等；111、112、...118、119、120毫克。而且，對於包含約1毫克匹莫苯坦之每400毫克總重之固體調配物(較佳者為錠劑)而言，聚維酮之用量可係4、5、6、...8、9、10等；11、12、...18、19、20毫克。而且，對於包含約1毫克匹莫苯坦之每400毫克總重之固體調配物(較佳者為錠劑)而言，克斯卡美羅斯鈉鹽之用量可係4、5、6、...8、9、10等；11、12、...18、19、20毫克。而且，對於包含約1毫克匹莫苯坦之每400毫克總重之固體調配物(較佳者為錠劑)而言，硬脂酸鎂之用量可係1.0、1.1、1.2、...1.8、1.9、2.0等；2.1、2.2、...2.8、2.9、3.0等；3.1、3.2、...3.8、3.9、4.0等；4.0、4.1、4.2、...4.8、4.9、5.0等；5.1、5.2、...5.8、5.9、6.0毫克。而且，對於包含約1毫克匹莫苯坦之每400毫克總重之固體調配物(較佳者為錠劑)而言，膠狀無水二氧化矽之用量可係0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、...1.8、1.9、2.0等；2.1、2.2、...2.8、2.9、3.0等；3.1、3.2、...3.8、3.9、4.0毫克。熟諳此項技術者能夠製備任何此一發明性固體調配物，較佳地以一錠劑形式。

在另一重要具體實施例中，本發明係關於一包含下述步驟(較佳地由下述步驟組成)之流化床造粒製程：

- a) 將一如上所定義黏合劑與匹莫苯坦之水溶液噴灑於一固體載劑床上，該固體載劑床包含一或數種如上所定義之載劑及/或賦形劑、矯味劑及無水檸檬酸，及
- b) 乾燥 a) 之混合物，及

- c) 篩分 b) 之混合物並除去結塊，及
- d) 向 c) 之混合物添加流動調節劑，及
- e) 向 d) 之混合物添加潤滑劑，及
- f) 混合 e) 之混合物使顆粒均勻，以獲得最終顆粒，及/或
- g) 將 f) 之最終顆粒擠壓成固體調配物。

若該固體調配物係顆粒，則可省略步驟 g)。若該固體調配物係錠劑，則實施步驟 g)。

本發明較佳係關於一包含下述步驟(較佳由下述步驟組成)之流化床造粒製程：

- a) 將聚維酮與匹莫苯坦之水溶液噴灑於一固體載體上，其中該固體載體包含乳糖、澱粉、矯味劑及無水檸檬酸，及
- b) 乾燥 a) 之混合物，及
- c) 篩分 b) 之混合物並除去結塊，及
- d) 向 c) 之混合物添加流動調節劑，及
- e) 向 d) 之混合物添加潤滑劑，及
- f) 混合 e) 之混合物使顆粒均勻，以獲得最終顆粒，及/或
- g) 將 f) 之最終顆粒製成錠劑。

若該固體調配物係顆粒，則可省略步驟 g)。若該固體調配物係錠劑，則實施步驟 g)。

另一具體實施例係一用於預防及/或治療其中強心劑、降血壓藥及抗血栓形成劑具有治療優點之疾病之方法，該方法包含投予有此治療需要之哺乳動物一治療有效量之上文所揭示本發明固體調配物。較佳者係一預防及/或治療

組合物 B

成份	毫克/1.25 毫克咀嚼錠	毫克/2.5 毫克咀嚼錠	毫克/5.0 毫克咀嚼錠	揮發性成份	公斤/批
匹莫苯坦	1.250	2.500	5.000		0.175
無水檸檬酸 <200微米	25.000	50.000	100.000		3.500
澱粉	163.125	326.250	652.500		22.8375
乳糖，未精煉	238.125	476.250	952.500		22.8375
聚維酮	20.000	40.000	80.000		2.800
克斯卡美羅斯鈉鹽	20.000	40.000	80.000		2.800
肉類矯味劑	25.000	50.000	100.000		14.000
二氧化矽，膠狀無水	2.500	5.000	10.000		0.350
硬脂酸鎂	5.000	10.000	20.000		0.700
純水				+	
	500.000	1000.000	2000.000	-	70.000

實例 2：原料

- (01) 匹莫苯坦作用：有效成份
- (02) 無水檸檬酸 <200微米作用：稀釋劑，崩解劑
- (03) 澱粉作用：載劑，崩解劑
- (04) 乳糖，未精煉作用：載劑，崩解劑
- (05) 聚維酮作用：黏合劑
- (06) 克斯卡美羅斯鈉鹽作用：崩解劑
- (07) 人工粉末狀牛肉矯味劑作用：矯味劑

十、申請專利範圍：

1. 一種固體調配物，其包含匹莫苯坦(pimobendan)或其醫藥上可接受之鹽及適於幼小動物之矯味劑，其中該匹莫苯坦或其醫藥上可接受之鹽係均散於選自由檸檬酸、酒石酸及其無水物組成之群之多價酸中。
2. 如請求項1之固體調配物，其進一步包含醫藥上可接受之賦形劑。
3. 如請求項2之固體調配物，其特徵在於該賦形劑係選自由稀釋劑、崩解劑、載劑、黏合劑、流動調節劑、潤滑劑及溶劑組成之群。
4. 如請求項3之固體調配物，其特徵在於該載劑係澱粉及乳糖。
5. 如請求項4之固體調配物，其特徵在於該澱粉係選自由天然澱粉、膠凝澱粉、部分膠凝澱粉、澱粉粉末、澱粉顆粒、經化學修飾之澱粉及經物理修飾之可膨脹澱粉組成之群。
6. 如請求項4之固體調配物，其特徵在於該澱粉係玉米澱粉。
7. 如請求項4之固體調配物，其特徵在於該乳糖係由粒徑超過200微米之粗製顆粒組成。
8. 如請求項1或2之固體調配物，其包含0.5至20毫克之匹莫苯坦。
9. 如請求項1或2之固體調配物，其包含一選自由1.25毫克、2.5毫克、5毫克或10毫克匹莫苯坦組成之群之劑

量。

10. 如請求項1或2之固體調配物，其特徵在於該整個固體調配物重量在250至3000毫克之範圍內。
11. 如請求項1或2之固體調配物，其特徵在於該固體調配物係由1.25毫克、2.5毫克、5毫克或10毫克匹莫苯坦組成，且進一步係由乳糖、玉米澱粉、克斯卡美羅斯鈉(croscarmellose-sodium)、50毫克/克之檸檬酸、人工牛肉矯味劑、聚維酮(polyvidone)、膠狀無水二氧化矽及硬脂酸鎂組成。
12. 如請求項1或2之固體調配物，其特徵在於該固體調配物係一錠劑或一顆粒。
13. 一種流化床造粒製程，其包含下述步驟：
 - a) 將匹莫苯坦與黏合劑之水溶液噴灑於固體載體上，其中該固體載體包含一或數種載劑及/或賦形劑、矯味劑及無水檸檬酸，及
 - b) 乾燥a)之混合物，及
 - c) 篩分b)之混合物並除去結塊，及
 - d) 在c)之混合物中添加一流動調節劑，及
 - e) 在d)之混合物中添加一潤滑劑，及
 - f) 混合e)之混合物使顆粒均勻，以獲得最終顆粒，及/或
 - g) 將f)之最終顆粒製錠。
14. 如請求項13之流化床造粒製程，其包含下述步驟：
 - a) 將匹莫苯坦及聚維酮之水溶液噴灑於一固體載體上，其中該固體載體包含乳糖、澱粉、矯味劑及無水檸檬

酸，及

b) 乾燥 a) 之混合物，及

c) 篩分 b) 之混合物並除去結塊，及

d) 在 c) 之混合物中添加流動調節劑，及

e) 在 d) 之混合物中添加潤滑劑及

f) 混合 e) 之混合物使顆粒均勻，以獲得最終顆粒，及/或

g) 將 f) 之最終顆粒製錠。

15. 一種製造用於預防及/或治療充血性心力衰竭之藥物之方法，其特徵在於使用如請求項1或2之固體調配物。

16. 一種套組，其包含如請求項1或2之固體調配物及宣傳頁或使用說明書，該宣傳頁或使用說明書包括該調配物係用於預防及/或治療有此預防或治療需要之哺乳動物之充血性心力衰竭之資訊。