

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： 97103419

A61K 9/28 (2006.01)

※ 申請日期： 97.1.30

※IPC 分類：

A61K 31/506 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/4427 (2006.01)

固體型製劑

A61K 31/427 (2006.01)

SOLID PREPARATION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

武田藥品工業股份有限公司

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

代表人：(中文/英文) 長谷川閑史 / HASEGAWA, YASUCHIKA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府大阪市中央區道修町四丁目 1 番 1 號

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan

國 籍：(中文/英文) 日本國 / JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 仲村顯治(仲村顯治) / NAKAMURA, KENJI

2. 清島健一郎 / KIYOSHIMA, KENICHIRO

3. 野村純也 / NOMURA, JUNYA

國 籍：(中文/英文)

1. 至 3. 日本國 / JAPAN

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. 日本國；2007年02月01日；特願2007-023594（主張優先權）

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是關於有用於作為糖尿病等之治療藥物的固體製劑，包括 2-[[6-[(3R)-3-胺-1-六氫吡啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘧啶基-]甲基]-苯甲腈(一般名稱：阿格列汀(alogliptin)，以下有時稱為化合物(I)或其鹽)，及皮利酮(Pioglitazone)或其鹽。

【先前技術】

本發明所用的化合物(I)經報導為二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase, DPP-IV)的抑制劑，二肽基肽酶是分解類胰升血糖素肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的酵素，而 GLP-1 則是促進胰島素分泌的荷爾蒙(專利文獻 1)。

然而，尚未有包括化合物(I)或其鹽與皮利酮或其鹽之製劑的報告。

[專利文獻 1]美國專利 US-B-2005/0261271

【發明內容】

作為 DPP-IV 抑制劑的化合物(I)，與皮利酮(pioglitazone)二者，均對治療糖尿病等有效，在臨床觀點而言提供含有它們為活性成份的製劑(複合劑)具有非常高的有用性。然而，製備多種活性成份的製劑之實用化比單一活性成份的製劑不容易。譬如，製劑中之活性成份的溶解速率，會影響在給藥後藥物療效時程分佈曲線(time-course drug efficacy profile)，製劑之實用化需要控制

製劑配方以最適化活性成份之溶解速率。然而在複合劑的情況，由於各活性成份之溶解速率需要最適化，由製藥技術觀點而言涉及很大的困難。而且，亦需要抑制在複合製劑中所含有的多種活性成份之交互作用所引起的不利影響（儲藏性或化學安定性劣化，例如活性成份之分解時程、活性降低等，溶解安定性之劣化，例如活性成份溶解模式之時程改變，等）。

本發明者為了要解決上述問題，精心進行研究而發現，分別製備含有化合物(I)或其鹽與作為第一賦形劑之糖或糖醇之第一部分，以及含有皮利酮或其鹽與作為第二賦形劑之糖或糖醇之第二部分，且形成含有此二部分之固體製劑，則可控制個別活性成份之溶解速率，而可抑制各活性成份之交互作用所引起的不利影響，再進一步研究而完成本發明。

因此，本發明是關於

[1] 包括下述之第一及第二部分的固體製劑：

(1) 第一部分包括化合物(I)或其鹽與作為第一賦形劑的糖或糖醇；以及

(2) 第二部分包括皮利酮或其鹽與作為第二賦形劑的糖或糖醇；

[2] 上述[1]之固體製劑，其中該糖或糖醇為乳糖、蔗糖、赤藻糖醇或甘露糖醇；

[3] 上述[2]之固體製劑，其中該第一賦形劑及第二賦形劑是甘露糖醇；

[4] 上述[3]之固體製劑，其係包括第一部分所成之內芯與第二部分所成之外層的包衣錠；

[5] 上述[2]之固體製劑，其中該第一賦形劑是甘露糖醇且第二賦形劑是乳糖；

[6] 上述[5]之固體製劑，其係包括第二部分所成之內芯與第一部分所成之外層的包衣錠；

[7] 上述[5]之固體製劑，其係包括第一部分所成之第一層、第二部分所成之第二層等的多層錠。

本發明之固體製劑有用於作為糖尿病等之治療藥物，能最適化製劑中的活性成份之溶解速率，並能抑制因製劑中所含活性成份之交互作用所引起之不利影響（儲藏性或化學安定性劣化，例如有效成份之分解時程、活性降低等，溶解安定性之劣化，例如活性成份溶解模式之時程改變等等）。

【實施方式】

以下詳細說明本發明之固體製劑。

本發明之固體製劑中的第一部分及第二部分意指能以個別獨立的組成物存在的組成物或組成成份。

(1) 第一部分

本發明的第一部分是含有化合物(I)或其鹽，與作為第一賦形劑之糖或糖醇的部分(組成物)。

本說明書中，用於第一部分之賦形劑的“糖或糖醇”有時簡稱為“第一賦形劑”。

化合物(I)之鹽之例，包含藥理學上可接受的鹽，例如

與無機酸所成的鹽、與有機酸所成的鹽、以及與鹼性或酸性胺基酸所成的鹽等。

與無機酸所成的鹽之較佳例，包含與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等所成之鹽。

與有機酸所成的鹽之較佳例，包含與安息香酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等所成之鹽。

與鹼性胺基酸所成的鹽之較佳例，包含與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等所成之鹽；而與酸性胺基酸所成的鹽之較佳例，包含與天冬胺酸、麩胺酸等所成之鹽。

化合物(I)之鹽的較佳例包含與安息香酸、三氟乙酸、對甲苯磺酸等所成之鹽，與安息香酸所成之鹽更較佳。

化合物(I)或其鹽較佳為化合物(I)之安息香酸鹽、化合物(I)之三氟乙酸鹽、化合物(I)之對甲苯磺酸鹽，化合物(I)之安息香酸鹽更較佳(在本說明書中有時簡稱為化合物(IA))。

化合物(I)或其鹽之含量，相對於本發明之第一部分100重量份，較佳為0.1至90重量份，更較佳為0.5至80重量份，再更較佳為1至70重量份。

第一賦形劑中之糖之例，包含乳糖、蔗糖、果糖、葡萄糖等，較佳為乳糖或蔗糖。

第一賦形劑中之糖醇之例，包含赤藻糖醇、甘露糖醇、山梨醇、木糖醇、麥芽糖醇等，較佳為赤藻糖醇或甘露糖

醇，更較佳為甘露糖醇。

這些糖及糖醇可單獨使用，也可以兩種或更多種組合使用。

第一賦形劑較佳為乳糖、蔗糖、赤藻糖醇或甘露糖醇，更較佳為甘露糖醇。

在本發明中所用的第一賦形劑之量，相對於上述第一部分 100 重量份，較佳為 5 至 99 重量份，更較佳為 10 至 95 重量份，再更較佳為 20 至 90 重量份。

化合物(I)或其鹽相對於第一賦形物之重量比(化合物(I)或其鹽：第一賦形劑)較佳為 0.001 至 15:1，更較佳為 0.005 至 10:1，再更較佳為 0.01 至 5:1。

上述第一部分只要其可與下文所述之第二部分共同形成固體製劑，且可對活體給藥(較佳為經口給藥)即可，其可具有任何形狀或尺寸。除此之外，第一部分可具有任意之內部構造，且該內部可為均勻或不均勻。

上述第一部分可進一步含有在藥學製劑領域一般所用的添加物。添加物之例包含糖或糖醇以外的賦形劑、崩散劑、黏合劑、潤滑劑、著色劑、pH 調節劑、界面活性劑、安定劑、酸化劑(acidulant)、香味劑、滑動劑(glidant)、包衣基質、包衣添加物等。如無特別註明，這些添加物以藥學製劑領域一般所用的使用量使用。

上述第一部分可將化合物(I)或其鹽與第一賦形劑及視需要之添加物以已知的方法混合製造，並視給藥形態，以壓縮成型或覆蓋於第二部分。

糖或糖醇以外的賦形劑之較佳例包含：澱粉類，例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、小麥澱粉、米澱粉、半預糊化澱粉、預糊化澱粉、多孔球狀澱粉(porous starch)等；無水磷酸鈣，結晶性纖維素(例如微晶性纖維素)，沉澱碳酸鈣，矽酸鈣等。其中，結晶性纖維素為佳。

糖或糖醇以外的賦形劑之量，相對於上述第一部分100重量份，以1至40重量份為佳，5至30重量份較佳，10至20重量份更佳。

崩散劑之較佳例包含羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose)、交聯羧甲基纖維素鈣、交聯聚維酮(crospovidone)、低代換羥丙基纖維素、羥丙基澱粉等。其中，以交聯羧甲基纖維素鈉為佳。

所使用的崩散劑之量，相對於上述第一部分100重量份，以0.1至30重量份為佳，以1至20重量份較佳，以2至10重量份更佳。

黏合劑之較佳例包含結晶性纖維素(例如微晶性纖維素)，羥丙基纖維素[例如等級：L、SL、SL-T、SSL(商品名)；日本蘇打公司]，羥丙基甲基纖維素[例如：TC-5(等級：MW、E、EW、R、RW)(商品名)；信越化學公司]、聚乙烯吡咯烷酮，阿拉伯樹膠等。其中以羥丙基纖維素為佳。

所使用的黏合劑之量，相對於上述第一部分之100重量份，以0.1至40重量份為佳，以0.5至30重量份較佳，以1至20重量份更佳。

潤滑劑之較佳例包含硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、脂肪酸之蔗糖酯、反丁烯二酸硬脂酯鈉(sodium stearyl fumarate)等。其中以硬脂酸鎂為佳。

所使用的潤滑劑之量，相對於上述第一部分 100 重量份，以 0.01 至 5 重量份為佳，以 0.05 至 3 重量份為較佳，以 0.1 至 2 重量份更佳。

著色劑之較佳例包含食用色素例如食用黃色 5 號、食用紅色 2 號、食用藍色 2 號等、食用油溶性色素(food lake colors)、紅色氧化鐵(三氧化二鐵)、黃色氧化鐵等。

pH 調節劑之較佳例包含檸檬酸或其鹽、磷酸或其鹽、碳酸或其鹽、酒石酸或其鹽、反丁烯二酸或其鹽、醋酸或其鹽、胺基酸或其鹽等。

表面活性劑之較佳例包含月桂基硫酸鈉，聚山梨醇酯 80(polysorbate 80)，聚氧伸乙基(160)聚氧伸丙基(30)二醇等。

安定劑之較佳例包含生育醇、乙二胺四乙酸四鈉(tetrasodium edetate)、菸醯胺、環糊精等。

酸化劑之較佳例包含抗壞血酸、檸檬酸、酒石酸、蘋果酸等。

香味劑之較佳例包含薄荷腦、薄荷油、檸檬油、香草精等。

滑動劑之較佳例包含輕質無水矽酸、水合二氧化矽、滑石等。

包衣基質之較佳例包含糖包衣基質、水性膜衣基質、

腸道(enteric)膜衣基質、持續釋放(sustained-release)膜衣基質等。

有關之糖包衣基質，使用蔗糖。此外，可由滑石、沉澱碳酸鈣、明膠、阿拉伯樹膠、聚三葡萄糖(pullulan)、巴西棕櫚蠟(carnauba wax)等中選出一種或更多種組合使用。

水性膜衣基質之較佳例包含纖維素聚合物，例如羥丙基纖維素[例如等級：L、SL、SL-T、SSL(商品名)；日本蘇打公司]、羥丙基甲基纖維素[例如 TC-5(等級：MW、E、EW、R、RW)(商品名)；信越化學公司]、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素等；合成聚合物例如聚乙烯基乙縮醛二乙基胺基乙酸鹽(polyvinyl acetal diethylaminoacetate)、胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物 E [aminoalkylmethacrylate copolymer E, Eudragit E(商品名)]，聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)等；多醣類例如聚三葡萄糖等。

腸道膜衣基質之較佳例包含纖維素聚合物，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、纖維素乙酸酯鄰苯二甲酸酯等；丙烯酸聚合物例如甲基丙烯酸共聚物 L[Eudragit L(商品名)]、甲基丙烯酸共聚物 LD[Eudragit L-30D55(商品名)]，甲基丙烯酸共聚物 S[Eudragit S(商品名)]等；天然物例如蟲膠(shellac)等等。

持續釋放性膜衣基質之較佳例包含纖維素聚合物例如

乙基纖維素等；丙烯酸聚合物例如胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚合物 RS[Eudragit RS(商品名)]、丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸甲酯共聚合物懸液[Eudragit NE(商品名)]等。

包衣添加物之較佳例包含遮光劑例如二氧化鈦等，流化劑(fluidizers)例如滑石等，以及／或著色劑例如紅色氧化鐵(三氧化二鐵)、黃色氧化鐵等，塑化劑(plasticizers)例如聚乙二醇[例如聚乙二醇 6000(macrogol 6000(商品名))、檸檬酸三乙酯、蓖麻籽油、聚山梨醇酯等；有機酸例如檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、抗壞血酸等等。

上述添加物可以是兩種或更多種於適當比率之混合物。

上述第一部分較佳含有化合物(I)或其鹽(化合物(I)之安息酸鹽為佳)；第一賦形劑(以甘露糖醇為佳)；糖及糖以外的賦形劑(以結晶性纖維素為佳)；崩散劑(以交聯羥甲基纖維素鈉為佳)；黏合劑(以羥丙基纖維素為佳)；及潤滑劑(以硬脂酸鎂為佳)。

(2) 第二部分

本發明之第二部分是含有皮利酮或其鹽，及作為第二賦形劑之糖或糖醇的部分(組成物)。

在本說明書中，使用作為第二賦形劑之“糖或糖醇”有時簡稱為“第二賦形劑”。

皮利酮之鹽之例包含藥理學上可接受之鹽，例如與無機酸所成之鹽、與有機酸所成之鹽、與鹼性或酸性胺基酸

所成之鹽等。關於這些鹽，在上述化合物(I)之鹽之例中所舉之鹽都可以使用。

皮利酮之鹽之較佳例包含與鹽酸所成之鹽。

有關之皮利酮或其鹽，以鹽酸皮利酮為佳。

皮利酮或其鹽之含量，相對於上述第二部分 100 重量份，以 0.1 至 60 重量份為佳，以 1 至 50 重量份為較佳，以 2 至 40 重量份為更佳。

有關第二賦形劑之糖或糖醇，可分別使用在第一賦形劑中所舉之糖或糖醇之例。

第二賦形劑以乳糖、蔗糖、赤藻糖醇或甘露糖醇為佳，而以乳糖或甘露糖醇較佳。

本發明中第二賦形劑之用量，相對於上述第二部分 100 重量份，以 5 至 99 重量份為佳，以 10 至 95 重量份較佳，以 20 至 90 重量份更佳。

皮利酮或其鹽相對於第二賦形劑之重量比(皮利酮或其鹽：第二賦形劑)以 0.001 至 30:1 為佳，以 0.005 至 10:1 較佳，以 0.01 至 1:1 更佳。

上述第二部分只要能與上述第一部分共同形成固體製劑，並能對生物給藥(經口給藥為佳)即可，其可具有任何形狀或大小。除此之外，第二部分可具有任意之內部構造，且該內部可以是均勻或不均勻。

上述第二部分可進一步地含有在藥學製劑領域一般所用的添加物，並可以已知的方法製造。添加物之例包含上述第一部分所述及者(例如糖及糖醇以外之賦形劑、崩散

劑、黏合劑、潤滑劑、著色劑、pH調節劑、界面活性劑、安定劑、酸化劑、香味劑、滑動劑、包衣基質、包衣添加物等)。如無特別註明，這些添加物以藥學製劑領域一般所用的使用量使用。

上述第二部分可將皮利酮或其鹽與第二賦形劑及視需要之上述添加物以已知的方法混合，並視給藥形態，以壓縮成型或覆蓋於第一部分而製造。

用於第二部分之糖及糖醇以外之賦形劑之量，相對於上述第二部分 100 重量份，以 0.1 至 40 重量份為佳，以 0.1 至 30 重量份較佳，以 0.1 至 20 重量份更佳。

用於第二部分之崩散劑之量，相對於上述第二部分 100 重量份，以 0.1 至 30 重量份為佳，以 1 至 20 重量份較佳，以 2 至 10 重量份更佳。

用於第二部分之黏合劑之量，相對於上述第二部分 100 重量份，以 0.1 至 30 重量份為佳，以 0.5 至 20 重量份較佳，以 1 至 10 重量份更佳。

用於第二部分之潤滑劑之量，相對於上述第二部分 100 重量份，以 0.01 至 5 重量份為佳，以 0.05 至 1 重量份較佳，以 0.1 至 0.5 重量份更佳。

用於第二部分之其他添加物之量，為藥學製劑領域一般所使用之量。

上述第二部分較佳含有皮利酮或及鹽(以鹽酸皮利酮為佳); 第二賦形劑(以乳糖或甘露糖醇為佳); 以及黏合劑(以羥丙基纖維素為佳)。

本發明之固體製劑中，第二部分與第一部分之重量比（第二部分：第一部分）以 0.01 至 100:1 為佳，0.05 至 10:1 較佳，0.1 至 5:1 更佳。

化合物(I)及皮利酮可以是溶劑合物(例如水合物)或非溶劑合物。

此外，化合物(I)可經以同位素(例如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I)標識。

更進一步，其可以是其中 ^1H 經轉換為 $^2\text{H}(\text{D})$ 之氘轉換物。

本發明之固體製劑並無特別的限制，只要為其中第一部分與第二部分整體成形的製劑，且可將此二部分，與視需要之上述添加物，以已知的方法共同混合後，壓縮成型或以一個部分覆蓋另一部分而製造。

除此之外，本發明之固體製劑在第一部分與第二部分之間可具有非活性的中間層。

當本發明之固體製劑有中間層時，相對於第一部分 100 重量份，此中間層形成比例，以 0.1 至 1000 重量份為佳，以 0.5 至 500 重量份為較佳，以 1 至 200 重量份更佳。

當本發明之固體製劑有該中間層時，可以更有效地抑制活性成份之相互作用所引起的不利影響(儲藏性或化學安定性劣化，例如活性成份之經時分解、活性降低等；溶解安定性之劣化，例如活性成份溶解模式之經時改變等等)。

本發明之固體製劑之具體例包含[1]含有由第一部分

所成的內芯及由第二部分所成之外層的包衣錠(在本說明書中有時簡稱為“包衣錠(A)”)；[2]含有由第二部分所成的內芯及由第一部分所成之外層的包衣錠(在本說明書中有時簡稱為“包衣錠(B)”)；[3]含有由第一部分所成的第一層及由第二部分所成之第二層的多層包衣錠(在本說明書中有時簡稱為“多層包衣錠(A)”)。

上述包衣錠(A)中，第一及第二賦形劑均以甘露糖醇為佳。

本發明之包衣錠(A)可以，例如，可以下述製造步驟製造。

由第一部分所成的內芯，例如，可將化合物(I)或其鹽與第一賦形劑，以及視需要之添加物，一起造粒而製造。造粒之後，視需要而進行乾燥、篩分等步驟。

添加物宜包含除糖及糖醇以外的賦形劑(以結晶性纖維素為佳)；崩散劑(以交聯羧甲基纖維素鈉為佳)；黏合劑(以羥丙基纖維素為佳)；及潤滑劑(以硬脂酸鎂為佳)等。

上述由第一部分所成之內芯宜以下述製造步驟製造。

1)將化合物(I)或其鹽(以化合物(I)之安息酸鹽為佳)；第一賦形劑(以甘露糖醇為佳)；以及糖及糖醇以外的賦形劑(以結晶性纖維素為佳)，使用黏合劑(以羥丙基纖維素為佳)於溶媒(例如水、丙酮、乙醇、丙醇、或這些之適當比率之混合物；但以水為佳)的分散液造粒。

此處，分散液可以是溶液或懸液，而本說明書中的“分散液”包含溶液及懸液。

2)將所得顆粒加以乾燥、篩分，且將所得的研磨顆粒、崩散劑(以交聯羧甲基纖維素鈉為佳)、潤滑劑(以硬脂酸鎂為佳)，及視需要之糖或糖醇以外的賦形劑(以結晶性纖維素為佳)加以混合。

3)所得混合物加以壓縮成形(成錠為佳)。

另一方面，由第二部分所成的外層，例如，可將皮利酮或其鹽與第二賦形劑，視需要之添加物，一起施敷於上述第一部分而製造。

施敷可藉由例如壓縮成形、覆蓋等而進行。添加物以黏合劑(以羥丙基纖維素為佳)等為佳。

上述由第二部分所成的外層宜由下述製造步驟製造：

1)將由第一部分所成的內芯，以皮利酮或其鹽(以鹽酸皮利酮為佳)、第二賦形劑(以甘露糖醇為佳)與黏合劑(以羥丙基纖維素為佳)於溶媒(例如水、丙酮、乙醇、丙醇、或其適當比率的混合物等；以水為佳)的分散液覆蓋。

在製造包衣錠(A)過程中，宜在內芯與外層之間形成非活性之中間層，以避免兩層直接接觸。中間層含有，例如上述之包衣基質及包衣添加物。中間層宜含有水性膜衣基質(以羥丙基甲基纖維素為佳)及滑動劑(以滑石為佳)。

上述之包衣錠(A)中，相對於內芯 100 重量份，該外層之形成比例，以 0.1 至 1,000 重量份為佳，以 1 至 300 重量份較佳，以 10 至 100 重量份更佳。

上述之包衣錠(A)中，再者，相對於內芯 100 重量份，該中間層之形成比例，以 0.1 至 30 重量份為佳，以 0.5

至 20 重量份較佳，以 1 至 10 重量份更佳。

上述的包衣錠(B)中，第一賦形劑以甘露糖醇為佳，且第二賦形劑以乳糖為佳。

上述包衣錠(B)可以與製造包衣錠(A)一樣的方法製造，除了以第二部分做為內芯且以第一部分做為外層。

上述包衣錠(B)中，相對於內芯 100 重量份，該外層之形成比例，以 1 至 300 重量份為佳，以 5 至 200 重量份較佳，以 10 至 80 重量份更佳。

上述多層包衣錠(A)中，第一賦形劑以甘露糖醇為佳，且第二賦形劑以乳糖為佳。

多層包衣錠(A)，例如，可根據下述製造步驟製造。

第一層是將化合物(I)或其鹽與第一賦形劑，及視需要之添加物混合，並將所得混合物造粒而製造。造粒後，視需要進行乾燥、篩分等操作。

然後將皮利酮或其鹽及第二賦形劑，與視需要之添加物混合，且將所得混合物疊合於上述第一層，繼而進行壓縮成形(製錠為佳)。

此時，在各層之間可形成非活性的中間層，以避免各層互相直接接觸。中間層可含有例如上述黏合劑。

多層包衣錠(A)，例如，可根據下述製造步驟製造。

1) 化合物(I)或其鹽(以化合物(I)之安息酸鹽為佳)；第一賦形劑(以甘露糖醇為佳)；與糖或糖醇以外的賦形劑(以結晶性纖維素為佳)，以黏合劑(以羥丙基纖維素為佳)於溶媒(例如水、丙酮、乙醇、丙醇，或其適當比率之混合物；以

水為佳)之分散液造粒。

2)所得顆粒經乾燥、篩分，且將所得研磨顆粒與崩散劑(以交聯羧甲基纖維素鈉為佳)、潤滑劑(以硬脂酸鎂為佳)、及視需要之糖或糖醇以外的賦形劑(以結晶性纖維素為佳)混合而製成顆粒。

3-1)皮利酮或其鹽(以鹽酸皮利酮為佳);第二賦形劑(以乳糖為佳);以及崩散劑(以交聯羧甲基纖維素鈉為佳)以黏合劑(以羥丙基纖維素為佳)於溶媒(例如水、丙酮、乙醇、丙醇、或其適當比率之混合物;以水為佳)之分散液造粒。

3-2)所得顆粒再與黏合劑(以羥丙基纖維素為佳)以及第二賦形劑(以乳糖為佳)於溶媒(例如水、丙酮、乙醇、丙醇、或其適當比率之混合物;以水為佳)之分散液造粒。

4)所得顆粒經乾燥、篩分，且將所得研磨顆粒與崩散劑(以交聯羧甲基纖維素鈉為佳)及潤滑劑(以硬脂酸鎂為佳)，混合而製成顆粒。

5)上述 4)所得的顆粒與上述 2)所得的顆粒互相疊合成為層，並壓縮成形(製錠為佳)。

上述步驟中的分散液可以是任何溶液或懸液。

上述 3-2)的步驟，在控制各活性成分的溶解速率及抑制由活性成分的交互作用所產生的不利影響上，尤其重要。

上述多層包衣錠(A)中，相對於第一層 100 重量份，該第二層的形成比例，以 1 至 1000 重量份為佳，以 5 至 500 重量份較佳，以 10 至 300 重量份更佳。

上述多層包衣錠(A)中，再者，相對於第一層 100 重量

份，該中間層之形成比例，以 0.1 至 1000 重量份為佳，以 0.5 至 500 重量份較佳，以 1 至 200 重量份更佳。

本發明之固體製劑，也包含將上述包衣錠(A)或(B)或多層包衣錠(A)填充於膠囊(例如明膠膠囊)所製成的膠囊。

本發明之固體製劑以包衣錠(A)或多層包衣錠(A)為佳，而以多層包衣錠(A)較佳。

此外，本發明之固體製劑也包含將上述包衣錠(A)或(B)或多層包衣錠(A)以膜衣包衣所製造的膜衣製劑。

此外，本發明之固體製劑可壓紋或加印文字以資辨認，或具有分隔線以分割錠劑。

從容易給藥、製劑強度等觀點而言，本發明的固體製劑宜為膜衣包裹。

上述製造步驟中之混合、壓縮成形、包衣等各操作，係根據醫藥製劑的技術領域中一般採用的方法進行。

例如，混合可採用如 V 形混合機、滾筒式混合機等進行；以及造粒機例如高速混合造粒機、流動床造粒機、擠壓造粒機、輥壓入機(roller compactor)等。

壓縮成形，例如，可使用單沖壓錠機、旋轉式壓錠機等。

當使用單沖壓錠機、旋轉式壓錠機等時，較佳採用 1 至 35kN/cm²(5 至 35kN/cm² 為佳)的製錠壓力。再者，為了避免加帽(capping)，使用錐形模為佳。

包衣操作可使用例如膜衣機等進行。

本發明之固體製劑可以安全地經口給藥或非經腸胃道

給藥至哺乳動物(例如小鼠、大鼠、兔、貓、狗、牛、馬、猴、人)。

本發明之固體製劑及含於該固體製劑之各活性成份，有用於下述之預防或治療，例如糖尿病[例如第 1 型糖尿病、第 2 型糖尿病、1.5 型糖尿病(LADA，成人遲發型自體免疫性糖尿病)、妊娠糖尿病、胰島素分泌不全性糖尿病、肥胖性糖尿病、葡萄糖耐受不全性(IGT)、空腹葡萄糖異常(IFG，Impaired Fasting Glucose)、空腹血糖調節受損(IFG，Impaired Fasting Glycaemia)、糖尿病併發症[例如神經病變、腎病變、視網膜病變、白內障、大血管病變、動脈硬化、骨質疏鬆症、高滲壓性糖尿病昏迷、感染(例如呼吸道感染、尿道感染、腸胃感染、皮膚軟組織感染、下肢感染)、糖尿病性壞疽、口乾症、聽力減退症、腦血管疾病、周邊血液循環障礙]、肥胖症，高脂血症(例如高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、高密度膽固醇低血症、飯後高脂類血症)、動脈硬化(例如動脈粥狀硬化症)、高血壓症、心肌梗塞、心絞痛、腦血管疾病(例如腦梗塞、腦中風)、胰島素阻抗症候群、X 症候群、代謝不良症候群等。此外，本發明之固體製劑亦有用於於上述各種疾病之二級預防(例如，如腦梗塞等心血管事件之二級預防)，或抑制病情進展[例如抑制葡萄糖耐受不全進發展成糖尿病；抑制糖尿病進展成糖尿病併發症(主要是糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、動脈硬化)]。

本發明之固體製劑的劑量只需要為固體製劑中所含的

化合物(I)或皮利酮的有效量。

此處，化合物(I)或其鹽之有效量，對一成人(體重 60 公斤)而言，化合物(I)(游離狀態)一般在 1 至 1000 mg/日之間，而以 1 至 100mg/日為佳，10 至 30mg/日較佳，但以 12.5 至 25mg/日為更佳。

在皮利酮或其鹽之情況中，其有效量，對一成人(體重 60 公斤)而言，皮利酮(游離狀態)一般在 5 至 100 mg/日之間，而以 7.5 至 60mg/日為佳，15 至 60mg/日較佳。

本發明之固體製劑對前述之哺乳動物 1 天給藥 1 次到 3 次為佳，而 1 天一次較佳。特別地，本發明之固體製劑在早餐之前對哺乳動物給藥為佳。

本發明之固體製劑尤其適宜之具體例包含

“包衣錠每一錠含有鹽酸皮利酮(外層)16.53mg(皮利酮 15mg)及化合物(I)之安息酸鹽(內芯)17mg(化合物(I) 12.5mg)”；

“包衣錠每一錠含有鹽酸皮利酮(外層)33.06mg(皮利酮 30mg)及化合物(I)之安息酸鹽(內芯)17mg(化合物(I) 12.5mg)”；

“包衣錠每一錠含有鹽酸皮利酮(外層)49.59mg(皮利酮 45mg)及化合物(I)之安息酸鹽(內芯)17mg(化合物(I) 12.5mg)”；

“包衣錠每一錠含有鹽酸皮利酮(外層)16.53mg(皮利酮 15mg)及化合物(I)之安息酸鹽(內芯)34mg(化合物(I) 25mg)”；

“包衣錠每一錠含有鹽酸皮利酮(外層)33.06mg(皮利酮30mg)及化合物(I)之安息酸鹽(內芯)34mg(化合物(I)25mg)”；

“包衣錠每一錠含有鹽酸皮利酮(外層)49.59mg(皮利酮45mg)及化合物(I)之安息酸鹽(內芯)34mg(化合物(I)25mg)”；

“包衣錠每一錠含有鹽酸皮利酮(內芯)49.59mg(皮利酮45mg)及化合物(I)之安息酸鹽(外層)68mg(化合物(I)50mg)”；

“多層錠每一錠含有鹽酸皮利酮 16.53mg(皮利酮 15mg)及化合物(I)之安息酸鹽 17mg(化合物(I)12.5mg)”；

“多層錠每一錠含有鹽酸皮利酮 33.6mg(皮利酮 30mg)及化合物(I)之安息酸鹽 17mg(化合物(I)12.5mg)”；

“多層錠每一錠含有鹽酸皮利酮 49.59mg(皮利酮 45mg)及化合物(I)之安息酸鹽 17mg(化合物(I)12.5mg)”；

“多層錠每一錠含有鹽酸皮利酮 16.53mg(皮利酮 15mg)及化合物(I)之安息酸鹽 34mg(化合物(I)25mg)”；

“多層錠每一錠含有鹽酸皮利酮 33.06mg(皮利酮 30mg)及化合物(I)之安息酸鹽 34mg(化合物(I)25mg)”；

“多層錠每一錠含有鹽酸皮利酮 49.59mg(皮利酮 45mg)及化合物(I)之安息酸鹽 34mg(化合物(I)25mg)”。

本發明之固體製劑是有利之製劑設計，因為固體製劑之皮利酮或其鹽之溶解速率，可以由改變其第二賦形劑(糖或糖醇)之種類及量等，以及／或改變皮利酮或其鹽之含量

而加以控制。

本發明之每一種固體製劑及其所含有的有效成份可以與由對糖尿病的治療藥物、對糖尿病之合併症的治療藥物、對高脂肪血症的治療藥物、抗高血壓藥物、抗肥胖症藥物、利尿劑、抗血栓藥物等(以下有時簡稱為併用藥物)中挑選出來的一種或多種藥物合併使用。

治療糖尿病藥物之例包含胰島素製劑(例如由牛或豬之胰臟抽出來的動物胰島素製劑，以遺傳工程方法由大腸菌或酵母菌合成的人胰島素製劑；鋅胰島素，魚精蛋白鋅胰島素，胰島素(例如 INS-1)的片段或衍生物，胰島素口服製劑)、皮利酮以外的胰島素增敏劑[例如吡羅格列酮(Rosiglitazone)或其鹽(順丁烯二酸鹽為佳)、得沙里扎(tesaglitazar)、羅格里扎(ragaglitazar)、木拉里扎(muraglitazar)、依格列宗(edaglitazone)、美達格申(metaglidasen)、納維里扎(naveglitazar)、AMG-131、THR-0921]、 α -配糖酶抑制劑(例如伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate))、雙胍類(biguanides)(例如二甲雙胍(metformin)、N-丁基雙胍(buformin)或其鹽(例如鹽酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽))、胰島素促泌劑素[磺醯脲(例如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列齊特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、醋酸己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopyramide)、格列美脲

(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列丁唑(glybuzole)、瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(miteglinide)或其鈣鹽水合物、化合物(I)以外的第四型雙胜肽蛋白水解酶(dipeptidyl peptidase IV)抑制劑(例如維達列汀(vildagliptin)、西他列汀(sitagliptin)、莎莎列汀(saxagliptin)、T-6666、TS-021)、 β 3 激動劑(例如AJ-9677)、GPR40 激動劑, GLP-1 受體激動劑(例如 GLP-1、GLP-1MR 劑、NN-2211、AC-2993(醋酸艾塞那肽((exendin-4))、BIM-51077、Aib(8, 35)hGLP-1(7, 37)NH₂、CJC-1131)、澱粉素激動劑(例如普蘭林肽(pramlintide))、磷酸化酪氨酸磷酸酶抑制劑(例如釩酸鈉)、糖新生作用抑制劑(例如肝糖磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、升血糖激素拮抗劑)、SGULT(鈉-葡萄糖共同輸送體)抑制劑(例如 T-1095)、 11β -羥類固醇脫氫酶抑制劑(例如 BVT-3498)、脂締素(Adiponectin)或其激動劑、IKK 抑制劑(例如 AS-2868)、脂瘦素(leptin)阻抗性增進藥物、體抑素(somatostatin)受體激動劑、葡萄糖激酶活化劑(Glucokinase Activator)(例如 Ro-28-1675)、GIP(葡萄糖倚賴型胰島素控制胜肽(glucose-dependent insulinotropic peptide)等。

治療糖尿病併發症之藥物之例包含醛糖還原酶(aldose reductase)抑制劑(例如托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、折那司他(zenarestat)、唑泊司

他(zopolrestat)、米那司他(minalrestat)、法地司他(fidarestat)、CT-112)、神經營養因子(neurotrophic factors)及其增進藥物(例如 NGF、NT-3、BDNF, 在專利 W001/14372 中揭示的神經營養蛋白(neurotrophin)製造/分泌增進劑(例如 4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑))、神經再生促進劑(例如 Y-128)、PKC 抑制劑(例如魯伯斯塔甲磺酸鹽(ruboxistaurin mesylate))、AGE 抑制劑(例如 ALT946、匹馬吉定(pimagedine)、N-苯乙基噻唑鎗溴化物(N-phenacylthiazolium bromide, ALT766)、ALT-711、EX0-226、吡哆林(pyridorin)、吡哆胺)、活性氧清除劑(例如硫辛酸)、腦血管舒張劑(例如佳補利得(tiapuride)、美西律(mexiletine))、體抑素受體激動劑(例如 BIM23190), 以及細胞凋亡(apoptosis)信號調節激酶-1(ASK-1)抑制劑。

治療高脂血症之藥物之例包含 HMG-Co A 還原酶抑制劑(例如普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、瑞素伐他汀(rosuvastatin)或其鹽(例如鈉鹽、鈣鹽)、鯊烯(squalene)合成酶抑制劑(例如醋酸拉帕司他(lapaquistat acetate)))、貝特(fibrate)化合物(例如苯扎貝特(bezafibrate)、氯苯丁酯(Clofibrate)、雙貝特(simfibrate)、克利貝特(clinofibrate))、ACAT 抑制劑

(例如阿伐麥布(avasimibe)、依魯麥布(eflucimibe))、陰離子交換樹脂(例如考來烯胺(cholestyramine))、普羅布考(probucol)、菸鹼酸藥物(例如尼可莫爾(nicomol)、戊四菸酯(niceritrol))、廿六烷五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、植物固醇(例如黃豆固醇(soysterol)、 γ -米糠醇(γ -oryzanol))等。

抗高血壓症之藥物之例包含血管收縮素轉換酵素抑制劑(angiotensin converting enzyme inhibitors)(例如卡特普利(captopril)、依拉普利(Enalapril)、地拉普利(Delapril))、血管收縮素 II 受體拮抗劑(angiotensin II receptor antagonist)(例如坎地沙坦西來替昔酯(candesartan cilexetil)、洛沙坦(losartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、巹沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、伊貝沙坦(irbesartan)、他索沙坦(tasosartan)、1-[[2'-(2.5-二氫-5-酮基-4H-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]2-乙氧基-1H-苯並咪唑-7-羧酸、鈣拮抗劑(例如馬尼地平(manidipine)、硝苯地平(Nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、依福地平(efonidipine)、尼卡地平(nicardipine))、鉀通道開啟劑(例如拉馬克啉(levcromakalim)、L-27152、AL0671、NIP-121)、可樂定(clonidine)等。

抗肥胖症劑之例包含作用於中央神經系統的抗肥胖症劑(例如右旋芬氟拉明(dexfenfluramine)、芬氟拉明(fenfluramine)、芬他命(phentermine)、西布曲明

(sibutramine)、二乙胺苯丙酮(amfepramone)、右苯丙胺(dexamfetamine)、馬引哚(mazindole)、苯基丙醇胺、氯苄雷司(clobenzorex))；MCH 受體拮抗劑(例如 SB-568849、SNAP-7941；在專利 W001/82925 及 W001/87834 中揭示的化合物)；神經胜肽 Y 拮抗劑(例如 CP-422935)；大麻素受體(cannabinoid receptor)拮抗劑(例如 SR-141716、SR-147778)；饑餓激素(ghrelin)拮抗劑；胰脂肪酶抑制劑(例如奧利司他(orlistat)、西替利司他(cetilistat))、 $\beta 3$ 激動劑(例如 AJ-9677)、抑食性胜肽(anorectic peptides)(例如脂瘦素)、CNTF(纖毛神經營養因子，ciliary neurotrophic factor))、膽囊收縮素(cholecystokinin)激動劑(例如林替曲特(lintitript)、FPL-15849)、阻食物質(feeding deterrents)(例如 P-57)等。

利尿劑之例包含黃嘌呤(xanthine)衍生物(例如可可鹼水楊酸鈉(theobromine sodium salicylate)、可可鹼水楊酸鈣)、噻嗪類製劑(thiazide preparations)(例如乙噻嗪(ethiazide)、環戊噻嗪(cyclopenthiazide)、三氯噻嗪(trichloromethiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氫氟噻嗪(hydroflumethiazide)、苄基氫氯噻嗪(benzylhydrochlorothiazide)、戊氟噻嗪(penflutizide)、泊利噻嗪(polythiazide)、甲氯噻嗪(methychlothiazide))、抗醛固酮(antialdosterone)製劑

(例如螺内酯(spironolactone)、氨苯蝶啶(triamterene))、碳酸酐酶(carbonic anhydrase)抑制劑(例如乙醯唑胺(acetazolamide)、氯苯磺醯胺(chlorobenzene sulfonamide)藥劑(例如氯達利酮(chlorotalidone)、美呋西特(mefruside)、吲達帕胺(indapamide))、阿佐塞米(azosemide)、異山梨醇、利尿酸(ethacrynic acid)、吡咯他尼(piretanide)、布美他尼(bumetanide)、呋塞米(furosemide)等。

抗血栓藥物之例包括肝素(例如肝素鈉、肝素鈣、達肝素鈉(dalteparin Sodium))、華法靈(warfarins)(例如華法靈鉀)、抗凝血藥品(例如阿拉加班(aragatroban))、血栓溶解劑(例如尿激酶(urokinase)、替索激酶(tisokinase)、阿替普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、孟替普酶(montepase)、帕米普酶(pamiteplase))、血小板凝集抑制劑(例如鹽酸噻氯匹定(ticlopidine hydrochloride)、西洛他唑(cilostazol)、廿六烷五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、貝前列素鈉(beraprost sodium)、鹽酸沙格雷酯(sarpogrelate hydrochloride))等。

併用藥物中，以胰島素製劑、 α -葡萄糖酶抑制劑(以伏格列波糖、阿卡波糖為佳)、雙胍類(鹽酸二甲雙胍為佳)，磺醯脲類(sulfonylureas)(以格列美脲為佳)為佳。

本發明之固體製劑與併用藥物合併使用時，其給藥時間並沒有限制，本發明之固體製劑與併用藥物可以同時給

藥於給藥對象，或可交互給藥。

此外，本發明之固體製劑與併用藥物可以個別製劑分別給藥於給藥對象，或可製成含有本發明之固體製劑與併用藥用的單一製劑而給藥於給藥對象。

併用藥物之劑量可根據每一藥物之臨床採用劑量適當決定。此外，本發明之固體製劑與併用藥物之混合比率可視給藥對象、給藥路徑、目標疾病、條件、合併等而適當地決定。例如，當給藥對象為人類時，併用藥物可使用量為本發明固體製劑之 1 重量份之 0.01 到 100 重量份。

以這種方式用併用藥物可得更優越的效果，例如 1) 提升本發明之固體製劑或併用藥物的作用(藥劑作用之協同效應)，2) 減少本發明之固體製劑或併用藥物之劑量(比單一藥物給藥有減少藥劑劑量之效果)，3) 降低本發明之固體製劑或併用藥物之副作用等。

以下舉實例、比較例、實驗例更詳細說明本發明，但並不受其限制。

在以下之實例及比較例中所用的對藥物製劑之添加物，是符合於日本藥典第 15 版，日本藥典日本藥方集或日本藥品賦形劑 2003 的產品。

[實例]

實例 1

依照表 1 所列示的配方，製造本發明之多層錠(A)。

(1) 羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，2190g)溶解於精製水(34310g)而得黏合液(I)。化合物(IA)(化合物(I))

之安息酸鹽 26520g)、甘露糖醇(32370g)及微晶性纖維素(3900g)以流體床造粒機(WSG-60, POWREX 公司製)混合均勻,且該混合物在噴灑黏合液(I)(32500g)中造粒及乾燥後獲得顆粒。所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S, 昭和化學機械公司製)及 1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。對所得研磨顆粒之一部分(60180g)加入微晶性纖維素(7250g)、交聯羧甲基纖維素鈉(4350g)及硬脂酸鎂(725g),且將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S, 昭和化學機械公司)混合而得顆粒(I)。

(2)羥丙基纖維素(L級, 日本蘇打公司產品, 1802g)溶解於精製水(34290g)而得黏合液(II)。羥丙基纖維素(L級, 日本蘇打公司產品, 1976g)溶解於精製水(73320g),並將乳糖(18720g)分散於其中而得懸液(I)。將鹽酸皮利酮(20330g)、乳糖(30520g)及交聯羧甲基纖維素鈉(2706g)以流體床造粒機(WSG-60, POWREX 公司製)混合均勻,且該混合物在噴灑黏合液(II)(27920g)中造顆粒,再噴灑懸液(I)(74130g)後乾燥獲得顆粒。所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S, 昭和化學機械公司製)及 1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(66050g)加入交聯羧甲基纖維素鈉(2075g)及硬脂酸鎂(273.6g),將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S, 昭和化學機械公司)混合而得顆粒(II)。

(3)將顆粒(I)(100mg)與顆粒(II)(180mg)以迴旋打錠機(AQUA 08242L2JI, 菊水製造所製)使用 8.5mm ϕ 打錠打成

多層之素錠(plain tablet)。

(4) 羥丙基甲基纖維素(TC-5 RW, 信越化學公司產品, 390g)與滑石(60g)分散於精製水(3500g)而得分散液(I)。二氧化鈦(35g)與紅色氧化鐵(15g)分散於精製水(750g)而得分散液(II)。將分散液(II)與精製水(250g)加入至分散液(I), 並以攪拌機(LR400D, 大和科學公司製)而得包衣溶液(I)。將包衣溶液(I)在包衣機(DRC-650, POWREX 公司製)噴灑於(3)所得的素錠, 到每1素錠重量增加10mg為止, 而得每1錠含有化合物(I)(25mg)及皮利酮(45mg)的多層錠(A)。

[表 1]

	成份	配方量
含有化合物(I)之層	化合物(IA)	34 mg
	甘露糖醇	41.5 mg
	微晶性纖維素	15 mg
	羥丙基纖維素	2.5 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	6 mg
	硬脂酸鎂	1 mg
含有皮利酮之層	鹽酸皮利酮	49.59mg
	乳糖	110.43mg
	羥丙基纖維素	7.2 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	12.06mg
	硬脂酸鎂	0.72mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	7.8 mg
	滑石	1.2 mg
	二氧化鈦	0.7 mg
	紅色氧化鐵	0.3 mg

實例 2

依照表 2 所列示的配方，製造本發明之包衣錠(A)。

(1) 羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，2460g)溶解於精製水(38540g)而得黏合液(I)。化合物(IA)(7480g)、甘露糖醇(50600g)及微晶性纖維素(11550g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX 公司製)混合均勻，且該混合物在噴灑黏合液(I)(33000g)中造粒、乾燥後獲得顆粒。所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)及

1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(67380g)加入交聯羧甲基纖維素鈉(4347g)及硬脂酸鎂

(724.5g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S，昭和化學機械公司)混合而得顆粒。所得顆粒以迴旋打錠機

(AQUARIUS 0836SS2JII，菊水製造所製)使用 9.5mm ϕ 打錠設定重量為 350mg 打成含有化合物(I)(25mg)的素錠。

(2) 羥丙基甲基纖維素(TC-5 EW，信越化學公司產品，5771g)與滑石(641.3g)分散於精製水(36340g)而得包衣液(I)。將包衣液(I)在包衣機(DRC-1200DS，POWREX 公司製)內噴灑於(1)所得的素錠，到每 1 素錠重量增加 15mg 為止，而得包衣錠(I)。

(3) 將鹽酸皮利酮(6360g)、羥丙基纖維素(SL-T 級，日本蘇打公司產品，384.8g)與甘露糖醇(12490g)溶解或分散於精製水(128200g)而得包衣液(II)。包衣液(II)在包衣機(DRC-1200，POWREX 公司製)內噴灑於(2)之包衣錠(I)，到包衣錠重量增加 150mg 為止，而得包衣錠(II)。

(4) 羥丙基甲基纖維素(HPMC)(TC-5 EW, 信越化學公司產品, 5131g)與聚乙二醇 6000(1026g)溶解於精製水(30550g)而得 HPMC 溶液(I)。將二氧化鈦(478.8g)與紅色氧化鐵(205.2g)分散於精製水(8208g)而得分散液(I)。將分散液(I)加至 HPMC 溶液(I), 以攪拌機(MXD-2302, 佐竹化學儀器製造公司製)攪拌而得包衣液(III)。包衣液(III)在包衣機(DRC-1200, POWREX 公司製)內噴灑於(3)之包衣錠(II)上, 到每 1 包衣錠增加重量 15mg 為止, 而得每錠含有化合物(I)(25mg)及皮利酮(45mg)之包衣錠(A)。

[表 2]

	成份	配方量
含有化合物(I)的素錠	化合物(IA)	34 mg
	甘露糖醇	230 mg
	微晶性纖維素	52.5 mg
	羥丙基纖維素	9 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	21 mg
	硬脂酸鎂	3.5 mg
中間層	羥丙基甲基纖維素	13.5 mg
	滑石	1.5 mg
含有皮利酮之層	鹽酸皮利酮	49.59mg
	甘露糖醇	97.41mg
	羥丙基纖維素	3 mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	11.25mg
	聚乙二醇 6000	2.25mg
	二氧化鈦	1.05mg
	紅色氧化鐵	0.45mg

實例 3

依照表 3 所列示的配方，製造本發明之包衣錠(B)。

(1) 羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，450g)溶解於精製水(7050g)而得黏合液(I)。鹽酸皮利酮(4959g)、乳糖(11451g)與交聯羧甲基纖維素鈣(540g)以流體床造粒機(FD-S2，POWREX 公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(I)中造粒，乾燥而得含有皮利酮的顆粒。取所得顆粒之一部分(3批次)以篩網研磨機(P-3，昭和化學機械公司製)及 1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(46980g)加入交聯羧甲基纖維素鈣(1458g)及硬脂酸鎂(162g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-20-0-0，末廣化工機公司)混合而得顆粒。所得顆粒以迴旋打錠機(Correct 19K，菊水製造所製)使用 7.5mm ϕ 打錠設定重量為 180mg 而得每錠含有皮利酮(45mg)之素錠。

(2) 羥丙基甲基纖維素(TC-5 EW，信越化學公司產品，45g)與聚乙二醇 6000(5g)溶解於精製水(450g)而得包衣液(I)。包衣液(I)在包衣機(HC-LABO，Freund 公司製)內噴灑於(1)之素錠，到每 1 素錠之重量增加 10mg 為止，而得包衣錠(I)。

(3) 化合物(IA)(272g)、羥丙基纖維素(SL-T 級，日本蘇打公司，24g)與甘露糖醇(104g)溶解或分散於精製水(2000g)，而得包衣液(II)。包衣液(II)在包衣機(HC-LABO，Freund 公司製)內噴灑於(2)之包衣錠(I)，到每 1 包衣錠重量增加 100mg 為止，而得含每錠有化合物(I)

(50mg)與皮利酮(45mg)之包衣錠(B)。

[表 3]

	成分	配方量
含皮利酮的素錠	鹽酸皮利酮	49.59mg
	乳糖	114.51mg
	羥丙基纖維素	4.5 mg
	羧甲基纖維素鈣	10.8 mg
	硬脂酸鎂	0.6 mg
中間層	羥丙基甲基纖維素	9 mg
	聚乙二醇 6000	1 mg
含化合物(I)之層	化合物(IA)	68 mg
	甘露糖醇	26 mg
	羥丙基纖維素	6 mg

實例 4

依照表 4 所列示的配方，製造本發明之包衣錠(A)。

(1)羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，2460g)溶解於精製水(38540g)而得黏合液(I)。化合物(IA)(3740g)、甘露糖醇(54340g)及微晶性纖維素(3850g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(I)(33000g)中造粒，乾燥而得顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)及1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(60130g)加入微晶性纖維素(7245g)、交聯羥甲基纖維素鈉(4347g)及硬脂酸鎂(724.5g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S，昭和化學機械公司)混合而得顆粒。所得顆粒以迴旋打錠機

(AQUARIUS 0836SS2JII, 菊水製造所製)使用 9.5mm ϕ 打錠設定重量為 350mg 而得每錠含有化合物(I)(12.5mg)之素錠。

(2) 羥丙基甲基纖維素(TC-5 EW, 信越化學公司產品, 5771g)與滑石(641.3g)溶解或分散於精製水(36340g)而得包衣液(I)。包衣液(I)在包衣機(DRC-1200DS, POWREX 公司製)內噴灑於(1)之素錠, 到每 1 素錠之重量增加 15mg 為止, 而得包衣錠(I)。

(3) 將鹽酸皮利酮(2069g)、羥丙基纖維素(SL-T 級, 日本蘇打公司產品, 375.5g)與甘露糖醇(15580g)溶解或分散於精製水(106400g)而得包衣液(II)。包衣液(II)在包衣機(DRC-1200DS, POWREX 公司製)內噴灑於(2)之包衣錠(I), 到每 1 包衣錠重量增加 150mg 為止, 而得包衣錠(II)。

(4) 羥丙基甲基纖維素(HPMC)(TC-5 EW, 信越化學公司產品, 5131g)與聚乙二醇 6000(1026g)溶解於精製水(29640g)而得 HPMC 溶液(I)。將二氧化鈦(663.5g)與黃色氧化鐵(20.52g)分散於精製水(9120g)而得分散液(I)。將分散液(I)加至 HPMC 溶液(I), 以攪拌機(MXD-2302, 佐竹化學儀器製造公司製)攪拌而得包衣液(III)。包衣液(III)在包衣機(DRC-1200DS, POWREX 公司製)內噴灑於(3)之包衣錠(II), 到每 1 包衣錠增加重量 15mg 為止, 得包衣錠(III)。

(5) 聚乙二醇 6000(1848g)溶解於精製水(16630g)而得包衣液(IV)。包衣液(IV)在包衣機(DRC-1200DS, POWREX 公司製)內噴灑於(4)之包衣錠(III), 到每 1 包衣錠增加重量

0.25mg 為止，而得每錠含有化合物(I)(12.5mg)及皮利酮(15mg)之包衣錠(A)。

[表 4]

	成分	配方量
含化合物(IA)之素錠	化合物(IA)	17 mg
	甘醇	247 mg
	微晶性纖維素	52.5 mg
	羥丙基纖維素	9 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	21 mg
	硬脂酸鎂	3.5 mg
中間層	羥丙基甲基纖維素	13.5 mg
	滑石	1.5 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	16.53 mg
	甘露糖醇	130.47 mg
	羥丙基纖維素	3 mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	11.25 mg
	聚乙二醇 6000	2.25 mg
	二氧化鈦	1.455mg
	黃色氧化鐵	0.045mg
	聚乙二醇 6000	0.25 mg

實例 5

依照表 5 所列示的配方，製造本發明之包衣錠(A)。

(1)羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，2460g)溶解於精製水(38540g)而得黏合液(I)。化合物(IA)(3740g)、甘露糖醇(54340g)及微晶性纖維素(3850g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX 公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(I)(33000g)中造粒，乾燥而得顆粒。取所得顆粒之一部分以

篩網研磨機(P-7S, 昭和化學機械公司製)及 1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(60130g)加入微晶性纖維素(7245g)、交聯羧甲基纖維素鈉(4347g)及硬脂酸鎂(724.5g), 將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S, 昭和化學機械公司)混合而得顆粒。所得顆粒以迴旋打錠機(AQUARIUS 0836SS2JII, 菊水製造所製)使用 9.5mm ϕ 打錠設定重量為 350mg 而得每錠含有化合物(I)(12.5mg)之素錠。

(2) 羥丙基甲基纖維素(TC-5 EW, 信越化學公司產品, 5771g)與滑石(641.3g)溶解或分散於精製水(36340g)而得包衣液(I)。包衣液(I)在包衣機(DRC-1200DS, POWREX 公司製)內噴灑於(1)之素錠, 到每 1 素錠之重量增加 15mg 為止, 而得包衣錠(I)。

(3) 將鹽酸皮利酮(4139g)、羥丙基纖維素(SL-T 級, 日本蘇打公司產品, 375.5g)與甘露糖醇(13510g)溶解或分散於精製水(106400g)而得包衣液(II)。包衣液(II)在包衣機(DRC-1200DS, POWREX 公司製)內噴灑於(2)之包衣錠(I), 到每 1 包衣錠重量增加 150mg 為止, 而得包衣錠(II)。

(4) 羥丙基甲基纖維素(HPMC)(TC-5 EW, 信越化學公司產品, 5131g)與聚乙二醇 6000(1026g)溶解於精製水(29640g)而得 HPMC 溶液(I)。將二氧化鈦(663.5g)、黃色氧化鐵(14.36g)與紅色氧化鐵(6.156g)分散於精製水(9120g)而得分散液(I)。將分散液(I)加至 HPMC 溶液(I), 以攪拌機(MXD-2302, 佐竹化學儀器製造公司製)攪拌而得包衣液

(III)。包衣液(III)在包衣機(DRC-1200DS, POWREX 公司製)內噴灑於(3)之包衣錠(II), 到每 1 包衣錠增加重量 15mg 為止, 得包衣錠(III)。

(5)聚乙二醇 6000(1848g)溶解於精製水(16630g)而得包衣液(IV)。包衣液(IV)在包衣機(DRC-1200DS, POWREX 公司製)內噴灑於(4)之包衣錠(III), 到每 1 包衣錠增加重量 0.25mg 為止, 而得每錠含化合物(I)(12.5mg)與皮利酮(30mg)之包衣錠(A)。

[表 5]

	成分	配方量
含化合物(I)之素錠	化合物(IA)	17 mg
	甘醇	247 mg
	微晶性纖維素	52.5 mg
	羥丙基纖維素	9 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	21 mg
	硬脂酸鎂	3.5 mg
中間層	羥丙基甲基纖維素	13.5 mg
	滑石	1.5 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	33.06 mg
	甘露糖醇	113.94 mg
	羥丙基纖維素	3 mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	11.25 mg
	聚乙二醇 6000	2.25 mg
	二氧化鈦	1.455 mg
	黃色氧化鐵	0.0315mg
	紅色氧化鐵	0.0135mg
	聚乙二醇 6000	0.25 mg

實例 6

依照表 6 所列示的配方，並以實例 4 類似的方法，製造每錠含有化合物(I)(12.5mg)與皮利酮(45mg)之包衣錠(A)。

[表 6]

	成分	配方量
含化合物(I)之素錠	化合物(IA)	17 mg
	甘露糖醇	247 mg
	微晶性纖維素	52.5 mg
	羥丙基纖維素	9 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	21 mg
	硬脂酸鎂	3.5 mg
中間層	羥丙基甲基纖維素	13.5 mg
	滑石	1.5 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	49.59mg
	甘露糖醇	97.41mg
	羥丙基纖維素	3 mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	11.25mg
	聚乙二醇 6000	2.25mg
	二氧化鈦	1.35mg
	紅色氧化鐵	0.15mg
	聚乙二醇 6000	0.25mg

實例 7

依照表 7 所列示的配方，並以實例 4 類似的方法，製造每錠含有化合物(I)(25mg)與皮利酮(45mg)之包衣錠(A)。

[表 7]

	成分	配方量
含化合物(I)之素錠	化合物(IA)	34 mg
	甘露糖醇	230 mg
	微晶性纖維素	52.5 mg
	羥丙基纖維素	9 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	21 mg
	硬脂酸鎂	3.5 mg
中間層	羥丙基甲基纖維素	13.5 mg
	滑石	1.5 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	16.53mg
	甘露糖醇	130.47mg
	羥丙基纖維素	3 mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	11.25mg
	聚乙二醇 6000	2.25mg
	二氧化鈦	1.35mg
	紅色氧化鐵	0.15mg
	聚乙二醇 6000	0.25mg

實例 8

依照表 8 所列示的配方，製造本發明之包衣錠(A)。

(1)羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，2460g)溶解於精製水(38540g)而得黏合液(I)。化合物(IA)(7480g)、甘露糖醇(50600g)及微晶性纖維素(3850g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(I)(33000g)中造粒，乾燥成顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)及1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(60130g)加入

微晶性纖維素(7245g)、交聯羧甲基纖維素鈉(4347g)及硬脂酸鎂(724.5g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S，昭和化學機械公司)混合而得顆粒。所得顆粒以迴旋打錠機(AQUARIUS 0836SS2JII，菊水製造所製)使用 9.5mm ϕ 打錠設定重量為 350mg 打成含有化合物(I)(25mg)的素錠。

(2)羥丙基甲基纖維素(TC-5 EW，信越化學公司產品，5771g)與滑石(641.3g)溶解或分散於精製水(36340g)而得包衣液(I)。包衣液(I)在包衣機(DRC-1200DS，POWREX 公司製)內噴灑於(1)之素錠，到每 1 素錠之重量增加 15mg 為止，而得包衣錠(I)。

(3)鹽酸皮利酮(4139g)、羥丙基纖維素(SL-T，日本蘇打公司產品，375.5g)與甘露糖醇(13510g)溶解或分散於精製水(106400g)而得包衣液(II)。包衣液(II)在包衣機(DRC-1200DS，POWREX 公司製)內噴灑於包衣錠(1)，到每 1 包衣錠之重量增加 150mg 為止，而得包衣錠(II)。

(4)羥丙基甲基纖維素(HPMC)(TC-5 EW，信越化學公司產品，5131g)與聚乙二醇 6000(1026g)溶解於精製水(29640g)而得 HPMC 溶液(I)。將二氧化鈦(615.6g)、黃色氧化鐵(47.88g)與紅色氧化鐵(20.52g)分散於精製水(9120g)而得分散液(I)。將分散液(I)加至 HPMC 溶液(I)，以攪拌機(MXD-2302，佐竹化學儀器製造公司製)攪拌而得包衣液(III)。包衣液(III)在包衣機(DRC-1200DS，POWREX 公司製)內噴灑於(3)之包衣錠(II)，到每 1 包衣錠增加重量 15mg 為止，得包衣錠(III)。

(5) 聚乙二醇 6000(1848g)溶解於精製水(16630g)而得包衣液(IV)。包衣液(IV)在包衣機(DRC-1200DS, POWREX 公司製)內噴灑於(4)之包衣錠(III),到每 1 包衣錠增加重量 0.25mg 為止,而得每錠含化合物(I)(25mg)與皮利酮(30mg)之包衣錠(A)。

[表 8]

	成分	配方量
含化合物(I)之素錠	化合物(IA)	34 mg
	甘露糖醇	230 mg
	微晶性纖維素	52.5 mg
	羥丙基纖維素	9 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	21 mg
	硬脂酸鎂	3.5 mg
中間層	羥丙基甲基纖維素	13.5 mg
	滑石	1.5 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	33.06 mg
	甘露糖醇	113.94 mg
	羥丙基纖維素	3 mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	11.25 mg
	聚乙二醇 6000	2.25 mg
	二氧化鈦	1.35 mg
	黃色氧化鐵	0.105mg
	紅色氧化鐵	0.045mg
	聚乙二醇 6000	0.25 mg

實例 9

依照表 9 所列示的配方,並以實例 4 類似的方法,製造每錠含有化合物(I)(25mg)與皮利酮(45mg)之包衣錠

(A)。

[表 9]

	成分	配方量
含化合物(I)之素錠	化合物(IA)	34 mg
	甘露糖醇	230 mg
	微晶性纖維素	52.5 mg
	羥丙基纖維素	9 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	21 mg
	硬脂酸鎂	3.5 mg
中間層	羥丙基甲基纖維素	13.5 mg
	滑石	1.5 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	49.59mg
	甘露糖醇	97.41mg
	羥丙基纖維素	3 mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	11.25mg
	聚乙二醇 6000	2.25mg
	二氧化鈦	1.05mg
	紅色氧化鐵	0.45mg
	聚乙二醇 6000	0.25mg

實例 10

依照表 10 所列示的配方，製造本發明之多層錠(A)。

(1)羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，2250g)溶解於精製水(35250g)而得黏合液(I)。化合物(IA)(化合物(I)之安息酸鹽，13260g)、甘露糖醇(45630g)及微晶性纖維素(3900g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(I)(32500g)中造粒，乾燥成顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)

及 1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。研磨顆粒之一部分 (60180g) 加入微晶性纖維素 (7250g)、交聯羧甲基纖維素鈉 (4350g) 及硬脂酸鎂 (725g)，將此混合物以轉鼓混合機 (TM-400S，昭和化學機械公司) 混合而得顆粒 (I)。

(2) 羥丙基纖維素 (L 級，日本蘇打公司產品，1802g) 溶解於精製水 (34290g) 而得黏合液 (II)。羥丙基纖維素 (L 級，日本蘇打公司產品，1976g) 溶解於精製水 (73320g)，並將乳酸 (18720g) 分散於其中而得懸液 (I)。鹽酸皮利酮

(6777g)、乳酸 (44070g) 及交聯羧甲基纖維素鈉 (2706g) 以流體床造粒機 (WSG-60，POWREX 公司製) 混合均勻，在噴灑黏合液 (II) (27920g) 中造粒，再噴灑懸液 (I) (74130g)，乾燥而得顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機 (P-7S，昭和化學機械公司製) 及 1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分 (66050g) 加入交聯羧甲基纖維素鈉 (2075g) 及硬脂酸鎂 (273.6g)，將此混合物以轉鼓混合機 (TM-400S，昭和化學機械公司) 混合而得顆粒 (II)。

(3) 顆粒 (I) (100mg) 與顆粒 (II) (180mg) 以迴旋打錠機 (AQUA 08242L2JI，菊水製造所製) 使用 8.5mm ϕ 打錠而得形成多層的素錠。

(4) 羥丙基甲基纖維素 (HPMC) (TC-5 RW，信越化學公司產品，1365g) 與滑石 (210g) 分散於精製水 (12250g) 而得分散液 (I)。將二氧化鈦 (169.8g) 與黃色氧化鐵 (5.25g) 分散於精製水 (2625g) 而得分散液 (II)。將分散液 (II) 與精製水 (875g) 加至分散液 (I)，以攪拌機 (LR400D，大和科學公司

製)攪拌而得包衣液(I)。包衣液(I)在包衣機(HCF(S)-100N, Freund 公司製)內噴灑於(3)之素錠,到每1素錠增加重量10mg為止,得多層錠(I)。

(5)聚乙二醇6000(90g)溶解於精製水(1710g)而得包衣液(II)。包衣液(II)在包衣機(HCF(S)-100N, Freund 公司製)內噴灑於(4)之多層錠(I),到每錠增加重量0.15mg為止,而得每錠含化合物(I)(12.5mg)與皮利酮(15mg)之多層錠(A)。

[表 10]

	成分	配方量
含化合物(I)之素錠	化合物(IA)	17 mg
	甘露糖醇	58.5 mg
	微晶性纖維素	15 mg
	羥丙基纖維素	2.5 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	6 mg
	硬脂酸鎂	1 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	16.53mg
	乳糖	143.49mg
	羥丙基纖維素	7.2 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	12.06mg
	硬脂酸鎂	0.72mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	7.8 mg
	滑石	1.2 mg
	二氧化鈦	0.97mg
	黃色氧化鐵	0.03mg
	聚乙二醇6000	0.15mg

實例 11

依照表 11 所列示的配方，製造本發明之多層錠(A)。

(1) 羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，2250g)溶解於精製水(35250g)而得黏合液(I)。化合物(IA)(化合物(I)之安息酸鹽，13260g)、甘露糖醇(45630g)及微晶性纖維素(3900g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(I)(32500g)中造粒，乾燥成顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)及1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(60180g)加入微晶性纖維素(7250g)、交聯羧甲基纖維素鈉(4350g)及硬脂酸鎂(725g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S，昭和化學機械公司)混合而得顆粒(I)。

(2) 羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，1802g)溶解於精製水(34290g)而得黏合液(II)。羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，1976g)溶解於精製水(73320g)，並將乳酸(18720g)分散於其中而得懸液(I)。鹽酸皮利酮(13550g)、乳酸(37290g)及交聯羧甲基纖維素鈉(2706g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(II)(27920g)中造粒，再噴灑懸液(I)(74130g)，乾燥而得顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)及1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(66050g)加入交聯羧甲基纖維素鈉(2075g)及硬脂酸鎂(273.6g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S，昭和化學機械公司)混合而得顆粒(II)。

(3) 顆粒(I)(100mg)與顆粒(II)(180mg)以迴旋打錠機(AQUA 08242L2JI, 菊水製造所製)使用 8.5mm ϕ 打錠而形成多層的素錠。

(4) 羥丙基甲基纖維素(TC-5 RW, 信越化學公司產品, 1365g)與滑石(210g)分散於精製水(12250g)而得分散液(I)。將二氧化鈦(169.8g)、黃色氧化鐵(3.675g)與紅色氧化鐵(1.575g)分散於精製水(2625g)而得分散液(II)。將分散液(II)與精製水(875g)加至分散液(I), 以攪拌機(LR400D, 大和科學公司製)攪拌而得包衣液(I)。包衣液(I)在包衣機(HCF(S)-100N, Freund 公司製)內噴灑於(3)之素錠, 到每錠增加重量 10mg 為止, 而得多層錠(I)。

(5) 聚乙二醇 6000(90g)溶解於精製水(1710g)而得包衣液(II)。包衣液(II)在包衣機(HCF(S)-100N, Freund 公司製)內噴灑於(4)之多層錠(I), 到每 1 錠增加重量 0.15mg 為止, 而得每錠含化合物(I)(12.5mg)與皮利酮(30mg)之多層錠(A)。

[表 11]

	成分	配方量
含化合物(I)之素錠	化合物(IA)	17 mg
	甘露糖醇	58.5 mg
	微晶性纖維素	15 mg
	羥丙基纖維素	2.5 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	6 mg
	硬脂酸鎂	1 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	33.06 mg
	乳糖	126.96 mg
	羥丙基纖維素	7.2 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	12.06 mg
	硬脂酸鎂	0.72 mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	7.8 mg
	滑石	1.2 mg
	二氧化鈦	0.97 mg
	黃色氧化鐵	0.021mg
	紅色氧化鐵	0.009mg
	聚乙二醇 6000	0.15 mg

實例 12

依照表 12 所列示的配方，製造本發明之多層錠(A)。

(1)羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，2250g)溶解於精製水(35250g)而得黏合液(I)。化合物(IA)(化合物(I)之安息酸鹽，13260g)、甘露糖醇(45630g)及微晶性纖維素(3900g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(I)(32500g)中造粒，乾燥成顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)

及 1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(60180g)加入微晶性纖維素(7250g)、交聯羧甲基纖維素鈉(4350g)及硬脂酸鎂(725g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S，昭和化學機械公司)混合而得顆粒(I)。

(2) 羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，1802g)溶解於精製水(34290g)而得黏合液(II)。羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，1976g)溶解於精製水(73320g)，並將乳酸(18720g)分散於其中而得懸液(I)。鹽酸皮利酮

(20330g)、乳酸(30520g)及交聯羧甲基纖維素鈉(2706g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(II)(27920g)中造粒，再噴灑懸液(I)(74130g)，乾燥而得顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)及 1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(66050g)加入交聯羧甲基纖維素鈉(2075g)及硬脂酸鎂(273.6g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S，昭和化學機械公司)混合而得顆粒(II)。

(3) 顆粒(I)(100mg)與顆粒(II)(180mg)以迴旋打錠機(AQUA 08242L2JI，菊水製造所製)使用 8.5mm ϕ 打錠而形成多層的素錠。

(4) 羥丙基甲基纖維素(TC-5 RW，信越化學公司產品，1365g)與滑石(210g)分散於精製水(12250g)而得分散液(I)。將二氧化鈦(157.5g)與紅色氧化鐵(17.50g)分散於精製水(2625g)而得分散液(II)。將分散液(II)與精製水(875g)加至分散液(I)，以攪拌機(LR400D，大和科學公司製)攪拌

而得包衣液(I)。包衣液(I)在包衣機(HCF(S)-100N, Freund公司製)內噴灑於(3)之素錠，到每1素錠增加重量10mg為止，得多層錠(I)。

(5)聚乙二醇6000(90g)溶解於精製水(1710g)而得包衣液(II)。包衣液(II)在包衣機(HCF(S)-100N, Freund公司製)內噴灑於(4)之多層錠(I)，到每1錠增加重量0.15mg為止，而得每錠含化合物(I)(12.5mg)與皮利酮(45mg)之多層錠(A)。

[表 12]

	成分	配方量
含化合物(I)之素錠	化合物(IA)	17 mg
	甘露糖醇	58.5 mg
	微晶性纖維素	15 mg
	羥丙基纖維素	2.5 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	6 mg
	硬脂酸鎂	1 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	49.59mg
	乳糖	110.43mg
	羥丙基纖維素	7.2 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	12.06mg
	硬脂酸鎂	0.72mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	7.8 mg
	滑石	1.2 mg
	二氧化鈦	0.9 mg
	紅色氧化鐵	0.1 mg
	聚乙二醇6000	0.15mg

實例 13

依照表 13 所列示的配方，製造本發明之多層錠(A)。

(1) 羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，2250g)溶解於精製水(35250g)而得黏合液(I)。化合物(IA)(化合物(I)之安息酸鹽，26520g)、甘露糖醇(32370g)及微晶性纖維素(3900g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(I)(32500g)中造粒，乾燥成顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)及1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(60180g)加入微晶性纖維素(7250g)、交聯羧甲基纖維素鈉(4350g)及硬脂酸鎂(725g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S，昭和化學機械公司)混合而得顆粒(I)。

(2) 羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，1802g)溶解於精製水(34290g)而得黏合液(II)。羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，1976g)溶解於精製水(73320g)，並將乳酸(18720g)分散於其中而得懸液(I)。鹽酸皮利酮(6777g)、乳酸(44070g)及交聯羧甲基纖維素鈉(2706g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(II)(27920g)中造粒，再噴灑懸液(I)(74130g)，乾燥而得顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)及1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(66050g)加入交聯羧甲基纖維素鈉(2075g)及硬脂酸鎂(273.6g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S，昭和化學機械公司)混合而得顆粒(II)。

(3) 顆粒(I)(100mg)與顆粒(II)(180mg)以迴旋打錠機(AQUA 08242L2JI, 菊水製造所製)使用 8.5mm ϕ 打錠而得形成多層的素錠。

(4) 羥丙基甲基纖維素(TC-5 RW, 信越化學公司產品, 1365g)與滑石(210g)分散於精製水(12250g)而得分散液(I)。將二氧化鈦(157.5g)與黃色氧化鐵(17.5g)分散於精製水(2625g)而得分散液(II)。將分散液(II)與精製水(875g)加至分散液(I), 以攪拌機(LR400D, 大和科學公司製)攪拌而得包衣液(I)。包衣液(I)在包衣機(HCF(S)-100N, Freund 公司製)內噴灑於(3)之素錠, 到每 1 素錠增加重量 10mg 為止, 得多層錠(I)。

(5) 聚乙二醇 6000(90g)溶解於精製水(1710g)而得包衣液(II)。包衣液(II)在包衣機(HCF(S)-100N, Freund 公司製)內噴灑於(4)之多層錠(I), 到每 1 錠增加重量 0.15mg 為止, 而得每錠含化合物(I)(25mg)與皮利酮(15mg)之多層錠(A)。

[表 13]

	成分	配方量
含化合物(I)之素錠	化合物(IA)	34 mg
	甘露糖醇	41.5 mg
	微晶性纖維素	15 mg
	羥丙基纖維素	2.5 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	6 mg
	硬脂酸鎂	1 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	16.53mg
	乳糖	143.49mg
	羥丙基纖維素	7.2 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	12.06mg
	硬脂酸鎂	0.72mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	7.8 mg
	滑石	1.2 mg
	二氧化鈦	0.9 mg
	紅色氧化鐵	0.1 mg
	聚乙二醇 6000	0.15mg

實例 14

依照表 14 所列示的配方，製造本發明之多層錠(A)。

(1)羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，2250g)溶解於精製水(35250g)而得黏合液(I)。化合物(IA)(化合物(I)之安息酸鹽，26520g)、甘露糖醇(32370g)及微晶性纖維素(3900g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(I)(32500g)中造粒，乾燥成顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)及1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一

部分(60180g)加入微晶性纖維素(7250g)、交聯羧甲基纖維素鈉(4350g)及硬脂酸鎂(725g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S，昭和化學機械公司)混合而得顆粒(I)。

(2)羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，1802g)溶解於精製水(34290g)而得黏合液(II)。羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，1976g)溶解於精製水(73320g)，並將乳酸(18720g)分散於其中而得懸液(I)。鹽酸皮利酮

(13550g)、乳酸(37290g)及交聯羧甲基纖維素鈉(2706g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(II)(27920g)中造粒，再噴灑懸液(I)(74130g)，乾燥而得顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)及1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(66050g)加入交聯羧甲基纖維素鈉(2075g)及硬脂酸鎂(273.6g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S，昭和化學機械公司)混合而得顆粒(II)。

(3)顆粒(I)(100mg)與顆粒(II)(180mg)以迴旋打錠機(AQUA 08242L2JI，菊水製造所製)使用8.5mm ϕ 打錠而得形成多層的素錠。

(4)羥丙基甲基纖維素(TC-5 RW，信越化學公司產品，1365g)與滑石(210g)分散於精製水(12250g)分散液(I)。將二氧化鈦(157.5g)，黃色氧化鐵(12.25g)與紅色氧化鐵(5.25g)分散於精製水(2625g)而得分散液(II)。將分散液(II)與精製水(875g)加至分散液(I)，以攪拌機(LR400D，大和科學公司製)攪拌而得包衣液(I)。包衣液(I)在包衣機(HCF(S))-

100N，Freund 公司製)內噴灑於(3)之素錠，到每 1 素錠增加重量 10mg 為止，得多層錠(I)。

(5)聚乙二醇 6000(90g)溶解於精製水(1710g)而得包衣液(II)。包衣液(II)在包衣機(HCF(S)-100N，Freuind 公司製)內噴灑於(4)之多層錠(I)，到每 1 多層錠增加重量 0.15mg 為止，而得每錠含化合物(I)(25mg)與皮利酮(30mg)之多層錠(A)。

[表 14]

	成分	配方量
含化合物(I)之素錠	化合物(IA)	34 mg
	甘露糖醇	41.5 mg
	微晶性纖維素	15 mg
	羥丙基纖維素	2.5 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	6 mg
	硬脂酸鎂	1 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	33.06mg
	乳糖	126.96mg
	羥丙基纖維素	7.2 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	12.06mg
	硬脂酸鎂	0.72mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	7.8 mg
	滑石	1.2 mg
	二氧化鈦	0.9 mg
	黃色氧化鐵	0.07mg
	紅色氧化鐵	0.03mg
	聚乙二醇 6000	0.15mg

實例 15

依照表 15 所列示的配方，製造本發明之多層錠(A)。

(1) 羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，2250g)溶解於精製水(35250g)而得黏合液(I)。化合物(IA)(化合物(I)之安息酸鹽，26520g)、甘露糖醇(32370g)及微晶性纖維素(3900g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(I)(32500g)中造粒，乾燥成顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)及1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(60180g)加入微晶性纖維素(7250g)、交聯羧甲基纖維素鈉(4350g)及硬脂酸鎂(725g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S，昭和化學機械公司)混合而得顆粒(I)。

(2) 羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，1802g)溶解於精製水(34290g)而得黏合液(II)。羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，1976g)溶解於精製水(73320g)，並將乳酸(18720g)分散於其中而得懸液(I)。鹽酸皮利酮(20330g)、乳酸(30520g)及交聯羧甲基纖維素鈉(2706g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(II)(27920g)中造粒，再噴灑懸液(I)(74130g)，乾燥而得顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)及1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(66050g)加入交聯羧甲基纖維素鈉(2075g)及硬脂酸鎂(273.6g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S，昭和化學機械公司)混合而得顆粒(II)。

(3) 顆粒(I)(100mg)與顆粒(II)(180mg)以迴旋打錠機(AQUA 08242L2JI, 菊水製造所製)使用 8.5mm ϕ 打錠得形成多層的素錠。

(4) 羥丙基甲基纖維素(TC-5 RW, 信越化學公司產品, 1365g)與滑石(210g)分散於精製水(12250g)分散液(I)。將二氧化鈦(122.5g)與紅色氧化鐵(52.5g)分散於精製水(2625g)而得分散液(II)。將分散液(II)與精製水(875g)加於分散液(I), 以攪拌機(LR400D, 大和科學公司製)攪拌而得包衣液(I)。包衣液(I)在包衣機(HCF(S)-100N, Freund 公司製)內噴灑於(3)之素錠, 到每 1 素錠增加重量 10mg 為止, 而得多層錠(I)。

(5) 聚乙二醇 6000(90g)溶解於精製水(1710g)而得包衣液(II)。包衣液(II)在包衣機(HCF(S)-100N, Freund 公司製)內噴灑於(4)之多層錠(I), 到每 1 多層錠增加重量 0.15mg 為止, 而得每錠含化合物(I)(25mg)與皮利酮(45mg)之多層錠(A)。

[表 15]

	成分	配方量
含化合物(I)之素錠	化合物(IA)	34 mg
	甘露糖醇	41.5 mg
	微晶性纖維素	15 mg
	羥丙基纖維素	2.5 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	6 mg
	硬脂酸鎂	1 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	49.59mg
	乳糖	110.43mg
	羥丙基纖維素	7.2 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	12.06mg
	硬脂酸鎂	0.72mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	7.8 mg
	滑石	1.2 mg
	二氧化鈦	0.7 mg
	紅色氧化鐵	0.3 mg
	聚乙二醇 6000	0.15mg

實例 16

依照表 16 所列示的配方，製造本發明之包衣錠(A)。

(1)羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，2460g)溶解於精製水(38540g)而得黏合液(I)。化合物(IA)(3740g)、甘露糖醇(54340g)及微晶性纖維素(3850g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX 公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(I)(33000g)中造粒，乾燥成顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)及 1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(60130g)加入

微晶性纖維素(7245g)、交聯羧甲基纖維素鈉(4347g)及硬脂酸鎂(724.5g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S，昭和化學機械公司)混合而得顆粒。所得顆粒以迴旋打錠機(AQUARIUS 0836SS2JII，菊水製造所製)使用 9.5mm ϕ 打錠設定重量為 350mg 而得每 1 錠含有化合物(I)(12.5g)之素錠。

(2) 羥丙基甲基纖維素(TC-5 EW，信越化學公司產品，5805g)與滑石(645.0g)溶解或分散於精製水(36550g)而得包衣液(I)。將包衣液(I)在包衣機(DRC-1200DS，POWREX 公司製)內噴灑於(1)之素錠，到每 1 素錠增加重量 15mg 為止，得包衣錠(I)。

(3) 鹽酸皮利酮(5290g)、羥丙基纖維素(SL-T 級，日本蘇打公司產品，480g)與甘露糖醇(17270g)溶解或分散於精製水(136000g)而得包衣液(II)。將包衣液(II)在包衣機(DRC-1200DS，POWREX 公司製)內噴灑於(2)之包衣錠(I)，到每 1 包衣錠增加重量 75mg 為止，得包衣錠(II)。

(4) 羥丙基甲基纖維素(HPMC)(TC-5 EW，信越化學公司產品，5760g)與聚乙二醇 6000(1152g)溶解於精製水(35200g)而得 HPMC 溶液(I)。將二氧化鈦(745.0g)與黃色氧化鐵(23.04g)分散於精製水(8320g)而得分散液(I)。將分散液(I)加至 HPMC 溶液(I)，以攪拌機(MXD-2302，佐竹化學儀器製造公司製)攪拌而得包衣液(III)。包衣液(III)在包衣機(DRC-1200DS，POWREX 公司製)內噴灑於(3)之包衣錠(II)，到每 1 包衣錠增加重量 12mg 為止，而得每錠含有化

化合物(I)(12.5mg)及皮利酮(15mg)之包衣錠(A)。

[表 16]

	成分	配方量
含化合物(I)之素錠	化合物(IA)	17 mg
	甘露糖醇	247 mg
	微晶性纖維素	52.5 mg
	羥丙基纖維素	9 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	21 mg
	硬脂酸鎂	3.5 mg
中間層	羥丙基甲基纖維素	13.5 mg
	滑石	1.5 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	16.53 mg
	甘露糖醇	56.97 mg
	羥丙基纖維素	1.5 mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	9 mg
	聚乙二醇 6000	1.8 mg
	二氧化鈦	1.164mg
	紅色氧化鐵	0.036mg

實例 17

使用與實例 16 類似的方法及表 17 的配方，得到每錠含有化合物(I)(25mg)及皮利酮(15mg)的包衣錠(A)。

[表 17]

	成分	配方量
含化合物(I)之素錠	化合物(IA)	34 mg
	甘露糖醇	230 mg
	微晶性纖維素	52.5 mg
	羥丙基纖維素	9 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	21 mg
	硬脂酸鎂	3.5 mg
中間層	羥丙基甲基纖維素	13.5 mg
	滑石	1.5 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	16.53mg
	甘露糖醇	56.97mg
	羥丙基纖維素	1.5 mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	9 mg
	聚乙二醇 6000	1.8 mg
	二氧化鈦	1.08mg
	黃色氧化鐵	0.12mg

實例 18

依照表 18 所列示的配方，製造本發明之包衣錠(A)。

(1)羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，2460g)溶解於精製水(38540g)而得黏合液(I)。化合物(IA)(7480g)、甘露糖醇(50600g)及微晶性纖維素(3850g)以流體床造粒機(WSG-60，POWREX 公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(I)(33000g)中造粒，乾燥成顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-7S，昭和化學機械公司製)及 1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(60130g)加入微晶性纖維素(7245g)、交聯羧甲基纖維素鈉(4347g)及硬

脂酸鎂(724.5g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-400S，昭和化學機械公司)混合而得顆粒。所得顆粒以迴旋打錠機(AQUARIUS 0836SS2JII，菊水製造所製)使用 9.5mm ϕ 打錠設定重量為 350mg 而得每 1 錠含有化合物(I)(25g)之素錠。

(2) 羥丙基甲基纖維素(TC-5 EW，信越化學公司產品，5805g)與滑石(645.0g)溶解或分散於精製水(36550g)而得包衣液(I)。將包衣液(I)在包衣機(DRC-1200DS，POWREX 公司製)內噴灑於(1)之素錠，到每 1 素錠增加重量 15mg 為止，得包衣錠(I)。

(3) 鹽酸皮利酮(12950g)、羥丙基纖維素(SL-T 級，日本蘇打公司產品，1175g)與甘露糖醇(42790g)溶解或分散於精製水(235000g)而得包衣液(II)。將包衣液(II)在包衣機(DRC-1200DS，POWREX 公司製)內噴灑於(2)之包衣錠(I)，到每 1 包衣錠增加重量 225mg 為止，得包衣錠(II)。

(4) 羥丙基甲基纖維素(HPMC)(TC-5 EW，信越化學公司產品，5940g)與聚乙二醇 6000(1188g)溶解於精製水(36080g)而得 HPMC 溶液(I)。將二氧化鈦(554.4g)與紅色氧化鐵(237.6g)分散於精製水(8800g)而得分散液(I)。將分散液(I)加至 HPMC 溶液(I)，以攪拌機(MXD-2302，佐竹化學儀器製造公司製)攪拌而得包衣液(III)。包衣液(III)在包衣機(DRC-1200DS，POWREX 公司製)內噴灑於(3)之包衣錠(II)，到每 1 包衣錠增加重量 18mg 為止，而得每錠含有化合物(I)(25mg)及皮利酮(45mg)之包衣錠(A)。

[表 18]

	成分	配方量
含化合物(I)之素錠	化合物(IA)	34 mg
	甘露糖醇	230 mg
	微晶性纖維素	52.5 mg
	羥丙基纖維素	9 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	21 mg
	硬脂酸鎂	3.5 mg
中間層	羥丙基甲基纖維素	13.5 mg
	滑石	1.5 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	49.59mg
	甘露糖醇	170.91mg
	羥丙基纖維素	4.5 mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	13.5 mg
	聚乙二醇 6000	2.7 mg
	二氧化鈦	1.26mg
	紅色氧化鐵	0.54mg

實例 19

使用與實例 18 類似的方法及依照表 19 的配方，得到每錠含有化合物(I)(12.5mg)及皮利酮(45mg)的包衣錠(A)。

[表 19]

	成分	配方量
含化合物(I)之素錠	化合物(IA)	17 mg
	甘露糖醇	247 mg
	微晶性纖維素	52.5 mg
	羥丙基纖維素	9 mg
	交聯羧甲基纖維素鈉	21 mg
	硬脂酸鎂	3.5 mg
中間層	羥丙基甲基纖維素	13.5 mg
	滑石	1.5 mg
含皮利酮之層	鹽酸皮利酮	49.59mg
	甘露糖醇	170.91mg
	羥丙基纖維素	4.5 mg
膜衣	羥丙基甲基纖維素	13.5 mg
	聚乙二醇 6000	2.7 mg
	二氧化鈦	1.62mg
	紅色氧化鐵	0.18mg

比較例 1

秤取化合物(IA)(50mg)。

比較例 2

化合物(IA)(800mg)與鹽酸皮利酮(793.44mg)在研鉢中以研棒混合均勻而得化合物(IA)/鹽酸皮利酮(1:1)的混合物。

比較例 3

化合物(IA)(1200mg)與乳糖(6000mg)在研鉢中以研棒混合均勻而得化合物(IA)/乳糖(1:5)的混合物。

比較例 4

依照表 20 所示的配方，製造含有化合物(I)與皮利酮的單層錠(A)。

羥丙基纖維素(L級，日本蘇打公司產品，13.2g)溶解於精製水(206.8g)而得黏合液(I)。化合物(IA)(109.1g)、鹽酸皮利酮(149.6g)，乳糖(169.4g)與微晶性纖維素(52.8g)以流體床造粒機(LAB-1，POWREX公司製)混合均勻，在噴灑黏合液(I)中造粒，乾燥成顆粒。取所得顆粒之一部分以篩網研磨機(P-3，昭和化學機械公司製)及1.5mm ϕ 沖壓篩粉碎而得研磨顆粒。所得研磨顆粒之一部分(449.2g)加入交聯羧甲基纖維素鈉(28.8g)及硬脂酸鎂(2g)，將此混合物以轉鼓混合機(TM-15，昭和化學機械公司)混合而得顆粒。所得顆粒以迴旋打錠機(Correct 19K，菊水製造所製)使用8.5mm ϕ 打錠設定重量為240mg而得每錠含有化合物(I)(50mg)與皮利酮(45mg)之單層錠(A)。

[表 20]

成份	配方量
化合物(IA)	68 mg
鹽酸皮利酮	49.59mg
乳糖	77.01mg
微晶性纖維素	24 mg
羥丙基纖維素	6 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	14.4 mg
硬脂酸鎂	1 mg

比較例 5

依照表 21 所示的配方，除以甘露糖醇做為賦形劑外，與比較例 4 類以的方法製造每錠含有化合物(I)(50mg)與皮利酮(45mg)的單層錠(B)。

[表 21]

成份	配方量
化合物(IA)	68 mg
鹽酸皮利酮	49.59mg
甘露糖醇	75.61mg
微晶性纖維素	24 mg
羥丙基纖維素	6 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	14.4 mg
硬脂酸鎂	2.4 mg

實驗例 1

比較例 1 之化合物(IA)(50mg)、比較例 2 之混合物(99.59mg)，與實例 1 及實例 2 之錠保存於開瓶狀態之 40°C、75% RH 之玻璃瓶中，或加蓋狀態之 60°C 下保存，測定以化合物(IA)形態殘留之安息酸量，以評估化學安定性。結果示於表 22。

[表 22]

	條件	安息酸殘留量
比較例 1	開始時	99.8%
	40°C、75% RH，開瓶狀態儲存 2 週後產物	99.2%
	60°C，蓋瓶狀態儲存 2 週後產物	99.0%
比較例 2	開始時	101.0%
	40°C、75% RH，開瓶狀態儲存 2 週後產物	89.4%
	60°C，蓋瓶狀態儲存 2 週後產物	80.0%
實例 1	開始時	99.3%
	40°C、75% RH，開瓶狀態儲存 2 週後產物	99.0%
	60°C，蓋瓶狀態儲存 2 週後產物	99.3%
實例 2	開始時	99.2%
	40°C、75% RH，開瓶狀態儲存 2 週後產物	100.9%
	60°C，蓋瓶狀態儲存 2 週後產物	100.9%

如表 22 所示，本發明的錠之化學安定性較優越。

實驗例 2

比較例 3 的混合物(408mg)及比較例 4、實例 1 及實例 2 之錠分別放在 60°C 下加蓋的玻璃瓶中，測定所有化合物 (I) 有關的衍生物(化合物(I)之脫甲基形態、二苄基形態、二聚合物等)。結果示於表 23。

[表 23]

	條件	化合物(I)衍生物 總量
比較例 1	開始時	0.15%
	60°C, 蓋瓶狀儲存 2 週後產物	0.58%
比較例 2	開始時	0.16%
	60°C, 蓋瓶狀儲存 2 週後產物	1.15%
實例 1	開始時	<0.04%
	60°C, 蓋瓶狀儲存 1 個月後產物	<0.04%
實例 2	開始時	<0.04%
	60°C, 蓋瓶狀儲存 1 個月後產物	0.20%

如表 23 所示，本發明的錠之化學安定性較優越。

實驗例 3

使用 0.3M 鹽酸-氯化鉀緩衝液(37°C, pH 2.0, 900ml), 以槳法(Paddle method)(50rpm)評估比較例 5、實例 1、實例 2 及實例 3 之錠中皮利酮的溶解特性。結果示於表 24。表中數據為 3 至 6 錠之溶解速率之平均值。

[表 24]

		10 分鐘	15 分鐘	20 分鐘	30 分鐘
比較例 5	開始	87.6	95.4	96.7	99.0
	40°C, 加蓋瓶 1 個月	60.2	70.3	77.8	87.2
實例 1	開始	98.4	101.5	102.7	103.8
	40°C, 加蓋瓶 1 個月	95.8	100.5	102.3	103.8
實例 2	開始	83.6	101.0	103.8	104.0
	40°C, 加蓋瓶 1 個月	84.0	98.4	103.3	104.5
實例 3	開始	51.9	92.1	96.4	99.1
	40°C, 加蓋瓶 1 個月	58.3	94.3	96.8	98.8

如表 24 所示，本發明之錠之皮利酮之溶解速率，在儲存前後都是優越的。

實驗例 4

使用 0.3M 鹽酸-氯化鉀緩衝液(37°C, pH 2.0, 900ml), 以槳法(50rpm)評估實例 1, 實例 2 及實例 3 之錠中化合物(I)的溶解特性。結果示於表 25。表中的數據是 3 錠的平均溶解速率。

[表 25]

		10 分鐘	15 分鐘	20 分鐘	30 分鐘
實例 1	開始	98.4	98.7	98.8	98.9
	40°C，加蓋瓶 1 個月	102.3	102.4	102.5	102.6
實例 2	開始	85.5	100.8	101.3	101.4
	40°C，加蓋瓶 1 個月	79.3	99.1	99.8	100.6
實例 3	開始	81.8	92.2	97.3	99.5
	40°C，加蓋瓶 1 個月	87.3	94.4	97.7	99.6

如表 25 所示，本發明之錠之化合物(I)之溶解特性在儲存前後都是優越的。

[工業上的應用性]

本發明之固體製劑有用於做為糖尿病等的治療藥物，同時具有優越的溶解特性，化學安定性及溶解安定性。

本申請案是根據申請於日本之專利申請案 2007-023594 號，其內容併入本案中做為參考。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

五、中文發明摘要：

提供含有化合物(I)及皮利酮(pioglitazone)之固體製劑，其中化合物(I)的定義係如說明書所定義者，該製劑有用於作為糖尿病等之治療藥物且有優越的溶解性質、化學安定性及溶解安定性。固體製劑含有下述之第一部分及第二部分：

- (1) 第一部分含有化合物(I)或其鹽，及作為第一賦形劑之糖或糖醇；以及
- (2) 第二部分含有皮利酮或其鹽，及作為第二賦形劑之糖或糖醇。

六、英文發明摘要：

A solid preparation containing compound (I), wherein the definition of compound (I) is as defined in the description, and pioglitazone, which is useful as a therapeutic drug for diabetes and the like and superior in the dissolution property, chemical stability and dissolution stability, is provided. A solid preparation containing the following first and second parts:

- (1) the first part containing compound (I) or a salt thereof and, as the first excipient, sugar or sugar alcohol; and
- (2) the second part containing pioglitazone or a salt thereof and, as the second excipient, sugar or sugar alcohol.

十、申請專利範圍：

1. 一種固體製劑，包括下述第一及第二部分：

(1) 第一部分包括 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-六氫吡啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]-]甲基]-苯甲脞或其鹽，以及作為第一賦形劑之糖或糖醇；及

(2) 第二部分包括皮利酮或其鹽，以及作為第二賦形劑之糖或糖醇。

2. 如申請專利範圍第 1 項之固體製劑，其中該糖或糖醇為乳糖、蔗糖、赤藻糖醇或甘露糖醇。

3. 如申請專利範圍第 2 項之固體製劑，其中該第一及第二賦形劑為甘露糖醇。

4. 如申請專利範圍第 3 項之固體製劑，其係包括第一部分所成之內芯及第二部分所成之外層的包衣錠。

5. 如申請專利範圍第 2 項之固體製劑，其中該第一賦形劑為甘露糖醇且第二賦形劑為乳糖。

6. 如申請專利範圍第 5 項之固體製劑，其係包括第二部分所成之內芯及第一部分所成之外層的包衣錠。

7. 如申請專利範圍第 5 項之固體製劑，其係包括第一部分所成之第一層及第二部分所成之第二層的多層錠。

七、指定代表圖： 本案無圖式。

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案無化學式。