

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：96114770

A61K 9/36 (2006.01)

※申請日期：96.04.26

※IPC 分類：

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4429 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

醫藥組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

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心區道修町四丁目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. 清島健一郎

/ KIYOSHIMA, KENICHIROU

2. 仲村顯治(仲村顯治)

/ NAKAMURA, KENJI

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. 美國；2006 年 04 月 27 日；60/795,179（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：

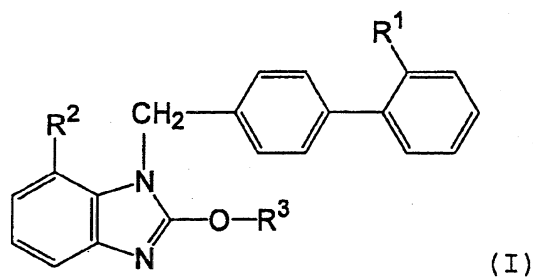
【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種新穎固體醫藥組成物，其於臨床上可用作為諸如高血壓、心臟衰竭、糖尿病性腎病變、動脈硬化等循環疾病，以及糖尿病、代謝症候群等代謝疾病之預防或治療藥物，該固體醫藥組成物之醫藥性質優異，諸如可顯著抑制製劑中之活性成分分解等。

【先前技術】

近年來，於醫藥開發領域中，積極從事組合藥物（單一醫藥製劑含有多種活性成分）的發展，以試圖提供藥物功效之協同增效作用，降低副作用、改善病人的方便性等。舉例言之，JP-A-9-67271 說明一種具有改良胰島素抗阻之活性之化合物與具有 α -葡萄糖苷酶抑制活性之化合物、雙胍化合物等之組合藥物，其可用作為糖尿病之預防或治療用藥劑。此外，JP-A-9-323940 說明一種具有血管緊張素 (angiotensin) II 拮抗活性之化合物與具有改良胰島素抗阻活性之化合物之組合藥物，其可用作為多種血管緊張素 II 媒介之疾病之預防或治療用藥劑；以及 W02006/038722 說明具有血管緊張素 II 拮抗活性之特定化合物與仿 PPAR γ 促效劑物質之組合藥物，其可用作為代謝症候群之預防或治療用藥劑。

至於具有血管緊張素 II 拮抗活性之化合物，苯并咪唑-7-羧酸衍生物係揭示於 JP-A-4-364171、JP-A-5-271228 等，特定而言，為式(I)表示之苯并咪唑衍生物



其中

R^1 為含具有視需要可去質子化之氫原子之視需要可經取代之單環含氮雜環基，

R^2 為視需要可經酯化之羧基，以及

R^3 為視需要可經取代之低碳烷基，

R^3 已知具有極為強力的血管緊張素 II 拮抗活性且作為抗高血壓劑係優異者。然而，雖然式(I)表示之苯并咪唑衍生物單獨於固態時對溫度、濕度及光係安定者，當該化合物連同其它製劑成分一起製備成為固體劑型時，其分解加速至可能出現品質保證問題的程度。如此，JP-A-5-194218 揭示呈固體劑型之苯并咪唑衍生物之分解可藉添加具有低熔點之油性物質來顯著抑制。此外，JP-A-7-165580 說明呈錠劑之苯并咪唑衍生物之分解可藉將一般錠劑密度調整至落入特定範圍而顯著抑制其分解。

至於具有改良胰島素抗阻之活性之化合物，皮葛利塔宗(pioglitazone)鹽酸鹽於臨床上係用作為糖尿病的優異治療藥劑，近年來於臨床上也使用皮葛利塔宗鹽酸鹽與美佛明(metformin)之組合藥物。

含有皮葛利塔宗鹽酸鹽及其它活性成分之固體劑型及其製劑之形成方法係說明於 JP-A-2004-149521、

JP-A-2004-43478、JP-A-2005-220024 等。

含有式(I)表示之苯并咪唑衍生物及皮葛利塔宗鹽酸鹽之製劑可有效用於治療或預防不僅循環疾病諸如高血壓、心臟衰竭、糖尿病性腎病變、動脈硬化等，也可有效預防或治療諸如糖尿病、代謝症候群等代謝疾病，於臨床上極為高度有用。因此研究含有苯并咪唑衍生物與皮葛利塔宗鹽酸鹽之組合藥物之製備。但發現式(I)表示之苯并咪唑衍生物由於製備期間之壓力、摩擦、熱等而不安定化，且與皮葛利塔宗鹽酸鹽於固體劑型中並存，而顯著加速苯并咪唑衍生物的分解。為了防止式(I)表示之苯并咪唑衍生物與皮葛利塔宗鹽酸鹽間之實體接觸，含苯并咪唑衍生物之顆粒及含皮葛利塔宗鹽酸鹽之顆粒係獨立地製備，並使用此等顆粒來製造錠劑及膠囊劑。但無法充分抑制苯并咪唑衍生物分解，因而無法達成其實際用途。

此外，因活性成分從製劑中之溶解速率可能影響投藥後之時程功效曲線(profile)，故製劑之組成需經調整來讓製劑實際使用時活性成分之溶解速率最佳化。以組合藥物為例，由於特別需要個別活性成分之溶解速率的最佳化，故組合藥物的配方係高度困難。例如，至於組合藥物之組成，已知其中含有一種活性成分之核心以含有另一種活性成分之層包衣之製劑。大致上，核心所含之活性成分之溶解速率變緩慢，而經常妨礙製劑的發展。

如此，發明人徹底進行研究，試圖實現含有由式(I)表示之苯并咪唑衍生物及皮葛利塔宗鹽酸鹽之製劑，並充

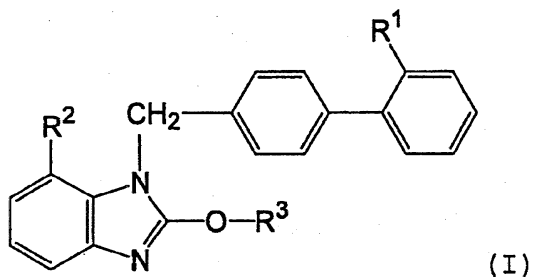
足地抑制苯并咪唑衍生物的分解，其中活性成分(苯并咪唑衍生物及皮葛利塔宗鹽酸鹽)之溶離速率係可容易控制者。結果，本發明人發現經由使用含高分子量聚合物之第一層包衣含苯并咪唑衍生物及具有低熔點之似油脂物質之核心，以及進一步使用含皮葛利塔宗鹽酸鹽之第二層包衣其周圍，出乎意外地可顯著抑制苯并咪唑衍生物的分解，並可容易地控制活性成分的溶離速率，結果導致本發明的完成。

【發明內容】

如此，本發明係有關：

[1]一種固體醫藥組成物，包含

(a)含有式(I)表示之化合物或其鹽或其前藥(後文簡稱為「化合物(I)」)，以及
具有低熔點之油脂狀物質之核心



其中

R^1 為含具有視需要可去質子化之氫原子之視需要可經取代之單環含氮雜環基，

R^2 為視需要可經酯化之羧基，以及

R^3 為視需要可經取代之低碳烷基，

(b)含有高分子量聚合物之第一層，其包衣該核心，以及

(c)含有皮葛利塔宗(pioglitazone)鹽酸鹽之第二層，其包衣該第一層(後文簡稱為「本發明之醫藥組成物」)；

[2]如前述[1]項之組成物，其中式(I)表示之化合物或其鹽或其前藥為 2-乙氧基-1-{[2'-(5-酮基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-1H-苯并咪唑-7-羧酸(化合物 A)；

[3]如前述[1]項之組成物，其中式(I)表示之化合物或其鹽或其前藥為 2-乙氧基-1-{[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基}-1H-苯并咪唑-7-羧酸 1-(環己氧基羰基氧基)乙酯(化合物 B)；

[4]如前述[1]項之組成物，其中該具有低熔點之油脂狀物質之熔點係 20°C 至 90°C；

[5]如前述[1]項之組成物，其中該具有低熔點之油脂狀物質為具有分子量係 1000 至 10000 之環氧烷聚合物；

[6]如前述[1]項之組成物，其中該高分子量聚合物之分子量係 2500 至 400000；

[7]如前述[1]項之組成物，其中該高分子量聚合物為羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮或聚乙烯醇或此等聚合物中之二者或多種之混合物等。

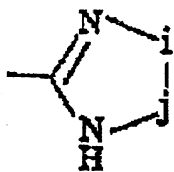
本發明之固體醫藥組成物係詳細說明如下。

本發明之固體醫藥組成物包含(a)包含化合物(I)及具有低熔點之油脂狀物質之核心(core)，(b)包含高分子量聚合物之第一層，其包衣該核心，以及(c)包含皮葛利塔宗鹽酸鹽之第二層，其包衣該第一層。

(a) 核心

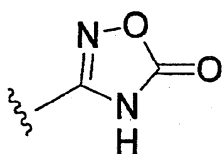
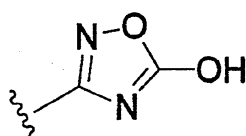
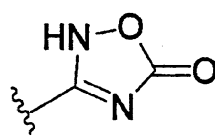
本發明使用之核心含有化合物(I)及具有低熔點之油脂狀物質。

於前述式(I)中， R^1 為具有視需要可去質子化之氫原子之視需要可經取代之單環含氮雜環基，以及例如四唑基或下式表示之基團



其中 i 為 $-O-$ 或 $-S-$ ， j 為 $>C=O$ 、 $>C=S$ 或 $>S(O)_m$ 其中 m 為 0、1、或 2（例如 4,5-二氫-5-酮基-1,2,4-噁二唑-3-基等）等，較佳使用視需要可經下列各者保護之基團：視需要可經取代之低碳(C_{1-4})烷基（例如甲基、三苯甲基、甲氧基甲基、乙醯氧基甲基、甲氧基羰基氧基甲基、乙氧基羰基氧基甲基、1-(環己氧基羰基氧基)乙基、特戊醯氧基甲基等）、醯基（例如低碳(C_{2-5})烷醯基、苯甲醯基等）等。

4,5-二氫-5-酮基-1,2,4-噁二唑-3-基含有三種下式之互變異構物(a' 、 b' 及 c')：

 a'  b'  c'

及 4,5-二氫-5-酮基-1,2,4-噁二唑-3-基包括前述 a' 、 b' 及 c' 全部。

於上式(I)中， R^2 為視需要經酯化之羧基，且係使用例如羧基或視需要可經以選自於下列之取代基取代之經低碳(C_{1-4})烷基酯化之羧基：羥基、胺基、鹵素、低碳(C_{2-6})烷醯氧基(例如乙醯氧基、特戊醯氧基等)、低碳(C_{4-7})環烷醯氧基、(低碳(C_{1-6})烷氧基)羰基氧基(例如甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基等)、(低碳(C_{3-7})環烷氧基)羰基氧基(例如環己氧基羰基氧基等)及低碳(C_{1-4})烷氧基(例如1-(環己氧基羰基氧基)乙氧基)等。

於上式(I)中， R^3 為視需要可經取代之低碳烷基，至於 R^3 ，以視需要經以選自於羥基、胺基、鹵原子及低碳(C_{1-4})烷氧基之取代基取代之低碳(C_{1-5})烷基(較佳為低碳(C_{2-3})烷基)為佳。

至於式(I)表示之化合物之鹽，值得一提者為醫藥上可接受之鹽，又值得一提者為，例如由式(I)表示之化合物與無機鹼所形成之鹽、有機鹼之鹽、無機酸之鹽、有機酸之鹽、鹼性胺基酸或酸性胺基酸之鹽等。至於無機鹼鹽之較佳實例，值得一提者有例如鹼金屬鹽諸如鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽如鈣鹽、鎂鹽等；鋁鹽、銨鹽等。至於有機鹼鹽之較佳實例，值得一提者有例如三甲基胺、三乙基胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己基胺、N, N'-二苄基伸乙基二胺等之鹽。至於無機酸鹽之較佳實例，值得一提者有例如鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等之鹽。至於有機酸鹽之較佳實例，值得一提者有例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、

順丁烯二酸、檸檬酸、丁二酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等之鹽。至於鹼性胺基酸鹽之較佳實例，值得一提者有例如精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等之鹽；至於酸性胺基酸鹽之較佳實例，例如值得一提者有與天冬胺酸、麩胺酸等所形成之鹽。

式(I)表示之化合物或其鹽之前藥為一種於體內之生理條件下由於酶、胃酸等之反應而轉化成為式(I)表示之化合物或其鹽之化合物。換言之，藉酶性氧化、還原、水解等而轉化成式(I)表示之化合物或其鹽；以及一種化合物，其係藉胃酸等藉水解等轉化成為式(I)表示之化合物或其鹽。式(I)表示之化合物或其鹽之前藥之示例為其中式(I)表示之化合物或其鹽之胺基經醯化、烷化、磷酸化之化合物(例如式(I)表示之化合物或其鹽之胺基係經廿烷醯化、丙胺醯化、戊基胺基羧化、(5-甲基-2-酮基-1,3-二噁呋烯-4-基)甲氧基羧化、四氫呋喃化、吡咯啉基甲基化、特戊醯氧基甲基化、第三丁基化等之化合物)；其中式(I)表示之化合物或其鹽之羥基經醯化、烷化、膦化、硼酸化之化合物(例如式(I)表示之化合物或其鹽之羥基係經乙醯化、棕櫚醯化、丙醯化、特戊醯化、丁二醯化、反丁烯二醯化、丙二醯化、二甲基胺基甲基羧化等之化合物)；其中式(I)表示之化合物或其鹽之羧基經酯化或醯胺化之化合物[例如式(I)表示之化合物或其鹽之羧基係經以酯化、苯酯化、羧基甲酯化、二甲基胺基甲酯化、特戊醯氧基甲酯化、乙氧基羧基氧基乙酯化、酞酯化、(5-甲基-2-酮基-1,3-二噁

哌啶-4-基)甲酯化、1-(環己氧基羰基氧基)乙酯化、甲醯胺化等之化合物]等。此等化合物可藉已知方法而由式(I)表示之化合物或其鹽製備。

式(I)表示之化合物或其鹽之前藥可為一種化合物，其於如醫藥製品的發展(Development of pharmaceutical products)第7期，分子設計(Molecule Design)163-198頁，廣川書店(Hirokawa Shoten)(1990年)所述，於生理條件下轉化成式(I)表示之化合物或其鹽之化合物。

化合物(I)可為無水物或水合物。

化合物(I)較佳為結晶，且具有 100°C 至 250°C 、特別係為 120°C 至 200°C 之熔點。

至於化合物(I)，以前述化合物A或化合物B為較佳。至於此等化合物之晶體，較佳使用具有熔點 191°C 之化合物A之晶體，且較佳使用具有熔點 163°C 之化合物B之晶體。

化合物(I)係以0.01 wt%至50 wt%，較佳為0.05 wt%至40 wt%，更佳為0.1 wt%至30 wt%之比例含於本發明之固體醫藥組成物中。

至於用於本發明之具有低熔點之油脂狀物質，使用大致上具有熔點為約 20°C 至 90°C ，較佳為 20°C 至 60°C 之油脂狀物質。任可物質皆可使用，只要該物質不會對活性成分造成不良影響即可。於本發明之醫藥組成物之製造中，相較於具有高熔點之油脂狀物質，具有低熔點之油脂狀物質可與活性成分均勻添加，結果可獲得抑制活性成分之分

解等之更安定之醫藥組成物。具有低熔點之油脂狀物質可為水溶性或水不溶性。如本文中所使用，水溶性具有低熔點之油脂狀物質之實例包括下述環氧烷聚合物。至於本發明使用之具有低熔點之油脂狀物質，值得一提者有例如煙、高碳脂肪酸、高碳醇、多元醇之脂肪酸酯、多元醇之高碳醇醚、環氧乙烷之聚合物或共聚物等；其中較佳使用多元醇之脂肪酸酯、多元醇之高碳醇醚、環氧烷之聚合物或共聚物，特別為環氧烷之聚合物。

至於煙，值得一提者有例如含 17 至 50 個碳原子之正烷諸如正十七烷、正十八烷、正十九烷、正廿烷、正廿一烷、正廿二烷、正廿三烷、正廿四烷、正廿五烷、正卅烷、正卅五烷、正四十烷、正五十烷等及其混合物(礦脂、石蠟、微晶蠟等)等。至於高碳脂肪酸，值得一提者有例如癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、花生酸、山萵酸、木蠟酸、蠟酸及其混合物、由天然油脂回收之高碳脂肪酸等。

至於高碳醇，值得一提者有例如月桂醇、肉豆蔻醇、鯨蠟醇、硬脂醇、花生醇及其混合物、回收自天然油之高碳醇等。

至於多元醇之脂肪酸酯，值得一提者有在一個分子內有兩個或多個羥基之醇(例如伸烷基二醇如乙二醇、丙二醇等、聚伸烷基二醇如聚乙二醇、聚丙二醇或其共聚物等、醣類諸如山梨糖醇、蔗糖等、山梨糖醇之分子內脫水化合物諸如 1,5-山梨聚糖、1,4-山梨糖醇、3,6-山梨聚糖等、

甘油、二乙醇胺、季戊四醇等)與脂肪酸(例如乙酸、丙酸、丁酸、壬酸、癸酸、十一碳酸、月桂酸、十三碳酸、肉豆蔻酸、十五碳酸、棕櫚酸、十七碳酸、硬脂酸、十九碳酸、十一烯酸、油酸、反式十八碳烯-9-酸、山梨酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、花生四烯酸、硬脂醇酸等)所形成之酯類，特別為例如分子量 400 至 900 之去水山梨糖醇脂肪酸酯，諸如去水山梨糖醇單硬脂酸酯、去水山梨糖醇三硬脂酸酯、去水山梨糖醇單油酸酯、去水山梨糖醇倍半油酸酯、去水山梨糖醇單棕櫚酸酯等；具有分子量 1000 至 1500 之聚氧伸烷基去水山梨糖醇脂肪酸酯諸如去水山梨糖醇聚氧伸乙基三硬脂酸酯、去水山梨糖醇聚氧伸乙基單油酸酯、去水山梨糖醇聚氧伸乙基三棕櫚酸酯等；聚氧伸烷基山梨糖醇脂肪酸酯類諸如聚氧伸乙基山梨糖醇六硬脂酸酯、聚氧伸乙基山梨糖醇六油酸酯、聚氧伸乙基山梨糖醇三硬脂酸酯、聚氧伸乙基山梨糖醇四月桂酸酯等；聚氧伸烷基山梨糖醇蜂蠟衍生物類諸如聚氧伸乙基山梨糖醇蜂蠟衍生物等；聚氧伸烷基羊毛脂衍生物類諸如聚氧伸乙基羊毛脂衍生物等；具有分子量係由 200 至 700 之丙二醇脂肪酸酯類諸如單棕櫚酸丙二醇酯、單硬脂酸丙二醇酯、二月桂酸丙二醇酯、二肉豆蔻酸丙二醇酯、二棕櫚酸丙二醇酯、二硬脂酸丙二醇酯等；伸烷基二醇脂肪酸酯類諸如具有分子量 500 至 1200 之乙二醇脂肪酸酯類諸如單月桂酸乙二醇酯、棕櫚酸乙二醇酯、正十七烷酸乙二醇酯、硬脂酸乙二醇酯、二月桂酸乙二醇酯、二肉豆蔻酸乙二醇酯、二棕櫚酸乙二

醇酯、二(十七烷酸)乙二醇酯等，及類似者；具有分子量 3500 至 4000 之聚伸烷基蓖麻油衍生物類諸如聚氧伸乙基蓖麻油衍生物等；具有分子量 1900 至 2200 之聚氧伸烷基脂肪酸酯類諸如聚氧伸乙基硬脂酸酯、聚氧伸乙基油酸酯、聚氧伸乙基棕櫚酸酯、聚氧伸乙基亞麻酸酯等；具有分子量 300 至 600 之單脂肪酸甘油酯諸如單乙酸甘油酯、單丙酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、單油酸甘油酯、單棕櫚酸甘油酯、單亞酸甘油酯等；具有分子量 400 至 1300 之脂肪酸之蔗糖酯類諸如單月桂酸蔗糖酯、單肉豆蔻酸蔗糖酯、單棕櫚酸蔗糖酯、單硬脂酸蔗糖酯、三肉豆蔻酸蔗糖酯、三棕櫚酸蔗糖酯、三硬脂酸蔗糖酯等，及類似者。

至於多元醇之高碳醇醚類，常使用多元醇(引用為前述多元醇之脂肪酸酯類之該等醇成分)與高碳脂肪酸醇(例如鯨蠟醇、硬脂醇、油醇、辛醇、癸醇)所形成之酯類，特別為例如聚氧伸乙基高碳醇醚類諸如聚氧伸乙基月桂醇醚、聚氧伸乙基鯨蠟醇醚、聚氧伸乙基硬脂醇醚、聚氧伸乙基油醇醚、聚氧伸乙基辛醇醚、聚氧伸乙基癸醇醚等；聚氧伸丙基聚氧伸乙基高碳醇醚類諸如聚氧伸丙基聚氧伸乙基鯨蠟醇醚、聚氧伸丙基聚氧伸乙基硬脂醇醚、聚氧伸丙基聚氧伸乙基油醇醚、聚氧伸丙基聚氧伸乙基辛醇醚、聚氧伸丙基聚氧伸乙基月桂醇醚等等。

至於環氧烷之聚合物，較佳使用具有分子量 1,000 至 10,000 之環氧烷之聚合物(例如聚乙二醇 6000(Macrogol 6000))。至於環氧烷，值得一提者有例如環氧乙烷、環氧丙

烷、三亞甲基氧化物、四氫呋喃等(較佳為環氧乙烷)。至於環氧烷之共聚物等較佳使用兩個或多個前述環氧烷且具有分子量 1,000 至 10,000 之共聚物。

具有低熔點之油脂狀物質可單獨使用，或其中兩者或多者可組合使用。

具有低熔點之油脂狀物質係以 0.005 wt% 至 40 wt%，較佳為 0.02 wt% 至 30 wt% 及更佳為 0.05 wt% 至 15 wt% 之比例含於本發明之醫藥組成物。

化合物(I)與具有低熔點之油脂狀物質之含量比(重量比；化合物(I)/具有低熔點之油脂狀物質)係約 0.05 至約 50，較佳係約 0.1 至約 30，更佳係約 0.2 至約 20，及又更佳係約 0.3 至約 15。

前述核心可為任何形狀及尺寸，只要該核心為固體且可被下述之第一層包衣即可。該核心可具有任一種內部結構，且內部可為均勻或非均勻。至於核心，較佳使用可藉成型(造粒、壓縮等)製造之固體劑型(例如粒劑、錠劑等)，其中較佳使用錠劑。

該核心可進一步含有製劑領域上習用之添加劑，且可藉已知方法製造。至於添加劑，值得一提者有例如賦形劑、崩散劑、黏結劑、潤滑劑、著色劑、pH 調節劑、界面活性劑、安定劑、酸化劑、矯味劑、滑動劑等。此等添加劑可以製劑領域習常使用之量使用。

至於賦形劑，值得一提者有例如澱粉諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、部分預明膠化澱粉、

預明膠化澱粉、多孔澱粉等；糖類或糖醇類諸如乳糖、果糖、葡萄糖、甘露糖醇(例如 D-甘露糖醇)、山梨糖醇(例如 D-山梨糖醇)、赤藻糖醇(例如-赤藻糖醇)、蔗糖等；無水磷酸鈣、結晶纖維素、沈澱碳酸鈣、矽酸鈣等。

至於崩散劑，係使用例如羧基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈣、羧基甲基澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯普維隆(crospovidone)、經低度取代之羥基丙基纖維素、羥基丙基澱粉等。所用崩散劑之量，相對於每 100 重量份之本發明醫藥組成物，較佳係 0.5 至 40 重量份且更佳係 1 至 30 重量份。

至於黏結劑，值得一提者有例如結晶纖維素(例如微晶纖維素)、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮、阿拉伯膠粉末等。所用黏結劑之量，相對於每 100 重量份之本發明醫藥組成物，較佳係 0.1 至 40 重量份，及更佳係 0.5 至 30 重量份。

至於潤滑劑之較佳實例，值得一提者有例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、脂肪酸之蔗糖酯類、反丁烯二酸硬脂酯鈉等。

至於著色劑，值得一提者有例如食用色料諸如食品黃色 5 號、食品紅色 2 號、食品藍色 2 號等、食品澱色料(food lake color)、氧化鐵等。

至於 pH 調節劑，值得一提者有檸檬酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、酒石酸鹽、反丁烯二酸鹽、乙酸鹽、胺基酸鹽等。

至於界面活性劑，值得一提者有硫酸月桂酯鈉、波利

索貝(polysorbate) 80、聚氧伸乙基(160)聚氧伸丙基(30) 二醇等。

至於安定劑，值得一提者有例如生育酚、乙二胺四乙酸四鈉鹽、菸鹼酸鹽胺、環糊精類等。

至於酸化劑，值得一提者有例如抗壞血酸、檸檬酸、酒石酸、蘋果酸等。

至於矯味劑例如有薄荷腦、薄荷油、檸檬油、香草素等。

至於滑動劑，值得一提者有例如輕質無水矽酸、水合二氧化矽等。

兩種或多種前述添加劑可以適當比例用於混合物中。

前述核心通常係經由將前述具有低熔點之油脂狀物質與化合物(I)混合，以及將該混合物模製成形而製造。針對混合而言，可採用常用於製劑之方法，諸如混合、製造團塊、混練、過篩、攪拌等。舉例言之，具有低熔點之油脂狀物質可直接添加至活性成分且與其混合(粉末添加)；或可添加溶劑且與其混合，且該混合物可藉習知方法混練、造粒及乾燥。此外，上述之混合可包括將具有低熔點之油脂狀物質溶解於適當溶劑，將該溶液與活性成分均勻混合，藉習知方法進行混練、造粒、乾燥(液體添加)等。此外，含有具有低熔點之油脂狀物質之液體與含有式(I)化合物之液體可分開噴霧於諸如賦形劑等粉末上來混合之。至於液體添加用之適當溶劑，例如可使用不會對活性成分造成不良影響之溶劑，諸如水、二甲基甲醯胺、丙酮、乙醇、

丙醇、異丙醇、丁醇、二氯甲烷、三氯乙烷等。於混合完成後，可藉已知之壓縮方法製造含活性成分之錠劑。壓縮表示於加壓下壓縮來獲得期望的形式，且最一般之壓縮係指打錠等。經由具有低熔點之油脂狀物質之添加，可減少於混練、造粒及壓縮等過程中，化合物(I)之晶體的畸變等。此外，於本發明之醫藥組成物之製法中，前述各種添加劑可於適當步驟添加。

(b) 第一層

本發明中欲包衣前述核心之該第一層含有高分子量聚合物。

欲用於本發明之第一層之高分子量聚合物可為水溶性或脂溶性，較佳為水溶性高分子量聚合物(例如羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、聚乙烷基吡咯啉酮、聚乙醇醇、聚三葡萄糖等之任一者或其中兩者或多者之混合物中)。其中，以羥基丙基甲基纖維素為特佳。高分子量聚合物之分子量較佳係 2500 至 400000，更佳係 3000 至 150000，又更佳係 4000 至 100000。如在本文中使用，高分子量聚合物之分子量為高分子量聚合物之重量平均分子量，特別為藉凝膠滲透層析術(GPC)測量得之重量平均分子量。至於 GPC 方法，係使用例如高分子論文集(Kobunshi Ronbunshu)第 39 期第 4 部分，293-298 頁(Kato 等人)所述方法。至於標準物質及詳細測量條件，可適當使用適合用於測量標靶高分子量聚合物之標準物質及條件。

高分子量聚合物係以 0.01 wt% 至 100 wt%，較佳為 0.1

wt%至 100 wt%，及更佳為 0.5 wt%至 100 wt%之比例包含於第一層。

前述之第一層可進一步含有製劑領域習常採用之包衣添加劑。至於包衣添加劑，值得一提者有例如輕質屏障劑及/或著色劑諸如氧化鈦、滑石、氧化鐵等；增塑劑諸如聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、蓖麻油、聚山梨糖醇酯類等；有機酸類諸如檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、抗壞血酸等；醣類諸如乳糖、甘露糖醇(例如 D-甘露糖醇)、赤藻糖醇(例如 D-赤藻糖醇)、蔗糖等；崩散劑諸如經低度取代之羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯普維隆等；黏結劑諸如結晶纖維素(例如微晶纖維素)、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚乙烷基吡咯啉酮、阿拉伯膠粉末等，及類似者。

前述核心係根據已知方法而以第一層包衣。供包衣用例如使用膜包衣裝置。

第一層通常以相對於每 100 重量份之核心，係 1 至 40 重量份，較佳係 0.5 至 20 重量份及更佳係 1 至 10 重量份之比例施用。

當第一層含有相對於每 1 重量份之高分子量聚合物，不少於 10 重量份之醣類時，相對於每 100 重量份之核心，第一層通常係 1 至 100 份重量比，較佳係 10 至 80 份重量比，及更佳係 50 至 60 份重量比之比例施用。

(c) 第二層

第二層含有皮葛利塔宗鹽酸鹽，且覆蓋第一層。

第二層可藉任一種方法形成，例如第二層係經由包衣、壓縮等而形成以覆蓋前述第一層。

當該第二層係藉包衣而形成時，該第二層可含有製劑領域習常使用之包衣添加劑。至於包衣添加劑，值得一提者有例如輕質屏障劑及/或著色劑諸如氧化鈦、滑石、氧化鐵等；增塑劑諸如聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、蓖麻油、聚山梨糖醇酯類等；有機酸類諸如檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、抗壞血酸等；醣類諸如乳糖、甘露糖醇(例如 D-甘露糖醇)、赤藻糖醇(例如 D-赤藻糖醇)、蔗糖等；崩散劑諸如經低度取代之羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯普維隆等；黏結劑諸如結晶纖維素(例如微晶纖維素)、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚乙炔基吡咯啉酮、阿拉伯膠粉末等；及類似者。

以前述第一層包衣之含化合物(I)之核心(較佳為錠劑)之表面係根據已知方法(例如 JP-A-2004-43478、JP-A-2005-220024 等所述方法等)而以第二層包衣。用於包衣，係使用例如膜包衣裝置。

相對於每 100 重量份之以該第一層包衣之核心，第二層通常係 1 至 80 重量份，較佳係 1 至 65 重量份及更佳係 5 至 60 重量份之比例施用。

當第二層係藉壓縮形成時，該第二層可進一步含有製劑領域藉習常使用之包衣添加劑，且可根據已知方法製造。至於添加劑，係使用諸如於前述(a)章節中說明之可含於核心之添加劑等習知添加劑。

相對於每 100 重量份之以該第一層包衣之核心，第二層係形成為達到通常為 1 至 1000 重量份，較佳為 10 至 500 重量份，及更佳為 25 至 250 重量份之比例。

此外，以第二層包衣之製劑可接受針對該經包衣製劑之改良的強度、顏色等而接受進一步包衣(頂包衣)。包衣可使用例如用於前述第一層之高分子量聚合物所說明之高分子量聚合物、引述為視需要可含於前述第一層及/或第二層中作為包衣添加劑之包衣添加劑等且根據已知方法形成。

化合物(I)與皮葛利塔宗鹽酸鹽之重量比(皮葛利塔宗鹽酸鹽/化合物(I))係約 0.0001 至約 6000，較佳係約 0.002 至約 500，更佳約 0.01 至約 100，及更佳約 0.1 至約 50。

本發明之醫藥組成物對製劑之設計係優異者，原因在於可經由改變糖及/或糖醇之種類及/或數量、黏結劑之種類及/或數量、崩散劑之種類及/或數量等，該等添加劑係視需要包含於含皮葛利塔宗鹽酸鹽之第二層；或可經由改變皮葛利塔宗鹽酸鹽之含量而控制醫藥組成物之皮葛利塔宗鹽酸鹽之溶離速率。

所要含於本發明之固體醫藥組成物之皮葛利塔宗鹽酸鹽之量係 0.1 wt% 至 40 wt%，較佳係 0.5 wt% 至 30 wt% 及更佳係 1 wt% 至 20 wt%。

因皮葛利塔宗將胞內胰島素信號轉導的機轉正常化，該機轉主要造成胰島素抗阻，因此皮葛利塔宗減少胰島素抗阻，並增強胰島素的作用，且具有葡萄糖耐性增進作用。

因此，本發明之醫藥組成物可用於哺乳動物(例如人、猴、貓、豬、馬、牛、小鼠、大鼠、天竺鼠、犬、兔等)作為涉及胰島素抗阻之疾病之預防劑及/或治療劑。至於此等疾病，值得一提者有例如胰島素抗阻、葡萄糖耐性受損；糖尿病諸如非胰島素依賴性糖尿病、第 II 型糖尿病、與胰島素抗阻相關聯的第 II 型糖尿病、與葡萄糖耐性受損相關聯之第 II 型糖尿病等；多種併發症諸如高胰島素血症、與胰島素抗阻相關聯之高血壓、與葡萄糖耐性受損相關聯之高血壓、與糖尿病相關聯之高血壓(例如第 II 型糖尿病等)、與高胰島素血症相關聯之高血壓、與高血壓相關聯之胰島素抗阻、與高血壓相關聯之葡萄糖耐性受損、與高血壓相關聯之糖尿病、與高血壓相關聯之高胰島素血症、糖尿病併發症[微血管病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性白內障、大血管疾病、骨質疏鬆症、糖尿病性高滲透壓性昏迷、傳染病(例如呼吸道傳染病、泌尿道傳染病、消化道傳染病、皮膚軟組織傳染病、下肢傳染病等)、糖尿病性壞疽、口乾、聽覺敏感度降低、糖尿病性腦血管疾患、糖尿病性周邊血液疾患、糖尿病性高血壓等]、糖尿病性惡病體質等；等。本發明之醫藥組成物也可用於治療患有糖尿病之正常偏高血壓病人。

因式(I)化合物具有強力血管緊張素 II 拮抗活性，故本發明之醫藥組成物可用作為透過血管緊張素 II 受體所表現出的，或由於血管緊張素 II 之存在所造成的，或由於血管緊張素 II 之存在所誘生的因子而於哺乳動物體(例如

人、猴、貓、豬、馬、牛、小鼠、大鼠、天竺鼠、犬、兔等)藉血管收縮或生長所發展出的疾病(或發病是受血管收縮或生長所促進的疾病)或器官疾患之預防劑或治療劑。

至於此等疾病，值得一提者有例如高血壓、血壓晝夜韻律異常、心臟病(例如心臟肥大、急性心衰竭、包括充血性心臟衰竭之慢性心衰竭、血管舒張受損、心肌病變、心絞痛、心肌炎、心房纖維震顫、心律不整、心搏過快、心肌梗塞等)、腦血管疾患(例如無症狀性腦血管病症、暫時性腦缺血、腦中風、腦血管性癱瘓、高血壓性腦病變、腦梗塞等)、腦水腫、腦循環疾患、腦血管疾患復發及後遺症(例如神經症狀、精神症狀、主觀症狀、日常生活活動障礙等)、缺血性周邊循環病症、心肌缺血、靜脈機能不全、心肌梗塞後心臟機能不全之進行、腎臟病(例如腎炎、腎小球性腎炎、腎小球硬化症、腎衰竭、血栓性血管病變、血液透析併發症、器官功能不良包括放射性傷害所造成的腎病變等)、動脈硬化包括動脈粥狀硬化(例如動脈瘤、冠狀動脈硬化、腦動脈硬化、周邊動脈硬化等)、血管肥大、醫療處置介入後之血管肥大或閉塞及器官病症(例如經皮穿刺管腔內冠狀血管成形術、支架置放、冠狀血管鏡檢、血管內超音波、杜恩斯(dounce)血栓溶解治療等)、繞道手術後之血管再閉塞及再狹窄、紅血球增多症、高血壓、移植後之器官疾患及血管肥大、移植後排斥、眼病(例如青光眼、高眼壓等)、血栓、多重器官疾患、內皮功能不全、高血壓性耳鳴、其它心血管疾病[例如深部靜脈血栓、阻塞性周邊

循環疾患、閉塞性動脈硬化、阻塞性血栓血管炎、缺血性腦循環疾患、雷諾氏病(Raynaud's disease)、伯格氏病(Berger's disease)等]、代謝及/或營養疾患(例如肥胖、高脂血症、高膽固醇血症、高尿酸血症、高鉀血症、高鈉血症等)、神經退化疾病[例如阿茲海默氏病、巴金森氏症候群、肌萎縮性脊側索硬化症、AIDS 腦病變等]、中樞神經系統疾患(例如腦出血、腦梗塞等疾患及其後遺症及併發症、頭部受傷、脊椎受傷、腦水腫、感覺功能異常、感覺功能疾患、自主神經系統疾患、自主神經系統功能異常、多發性硬化症等)、失智症、記憶力缺失、意識障礙、失憶症、焦慮症狀、緊張症狀(catatonic symptom)、不適精神狀態、精神病態(psychopathies)(例如憂鬱症、癲癇、酗酒等)、炎性疾病[例如關節炎諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、類風濕性脊髓炎、骨膜炎等；手術和受傷後發炎；腫脹緩解；咽炎；膀胱炎；肺炎；異位性皮膚炎；炎性腸部疾病諸如克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎等；腦膜炎；炎性眼部疾病；炎性肺部疾病諸如肺炎、矽肺症、肺結節病、肺結核等]、過敏性疾病(例如過敏性鼻炎、結膜炎、胃腸道過敏、花粉症、過敏性休克(anaphylaxis)等)、慢性阻塞性肺病、間質性肺炎、肺囊胞蟲性肺炎(pneumocystis carinii pneumonia)、膠原疾病(例如系統性紅斑性狼瘡、硬皮病、多發性動脈炎等)、肝病(例如肝炎包括慢性肝炎、肝硬化等)、門脈高壓、消化系統疾患(例如胃炎、胃潰瘍、胃癌、手術後胃部疾患、消化不良、食

道潰瘍、胰炎、結腸息肉、膽結石、痔瘡病、食道及胃靜脈曲張破裂等)、血液及造髓(myelopoietic)疾病(例如紅血球增多症、血管性紫癜、自體免疫性溶血性貧血、瀰漫性血管內凝血症候群、多發性骨髓病變等)、骨病(例如骨折、再骨折、骨質疏鬆、骨軟化、骨巴吉特氏病(Paget's disease)、硬化性脊髓炎、類風濕性關節炎、由類似此等疾病所造成之膝蓋和關節組織功能不良之骨關節炎等)、固體腫瘤、腫瘤(例如惡性黑色素瘤、惡性淋巴瘤、消化器官癌(例如胃癌、腸癌等)等)、癌症及癌症後之惡病質、轉移癌、內分泌病變(例如愛迪森氏病、庫辛氏症候群、嗜鉻細胞瘤、原發性醛固酮過多症等)、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、泌尿器官及/或男性生殖疾病(例如膀胱炎、攝護腺肥大、攝護腺癌、性傳染病等)、女性疾患(例如更年期障礙、妊娠中毒、子宮內膜異位、子宮肌瘤、卵巢疾病、乳房疾病、性傳染病等)、與環境因素及職業因素有關之疾病(例如輻射危害、紫外光、紅外光或雷射光造成的危害、高山症等)、呼吸道疾病(例如感冒症候群、肺炎、氣喘、肺高壓、肺血栓或肺栓塞等)、傳染病(例如細胞巨病毒、流行性感冒病毒、疱疹病毒等之病毒性傳染病、立克次體病、細菌性傳染病等)、毒血症(例如敗血症、敗血性休克、內毒素休克、格蘭氏陰性敗血病、毒性休克症候群等)、耳鼻喉疾病(例如梅尼爾氏症候群、耳鳴、味覺障礙、眩暈、平衡不穩、吞嚥困難等)、皮膚疾病(例如癍痕、血管瘤、乾癬等)、透析中低血壓、重症肌無

力、全身性疾病例如慢性倦怠症候群等。

本發明之醫藥組成物可用作為於各種疾病(例如腦血管疾患及與其相關之器官疾患、與心血管疾病相關聯之器官疾患、與糖尿病相關聯之器官疾患、醫療處置介入後之器官疾患等)相關聯之器官病症之初級及/或次級預防劑或治療。特別，因式(I)表示之化合物具有蛋白尿抑制活性，故本發明之醫藥組成物可用作為腎臟保護劑。因此，本發明之醫藥組成物可有益地使用，當患有胰島素抗阻、葡萄糖耐受障礙、糖尿病或高胰島素血症之病人同時出現前述疾病或臨床症狀時。

有關糖尿病診斷標準之新標準係 1999 年由日本糖尿病學會所報告。

根據該份報告，糖尿病為空腹血糖濃度(靜脈血漿葡萄糖濃度)不低於 126 毫克/分升，75 克口服葡萄糖耐性試驗(75g OGTT)後兩小時血糖值(靜脈血漿葡萄糖濃度)不低於 200 毫克/分升或隨機血糖濃度(靜脈血漿葡萄糖濃度)不低於 200 毫克/分升之疾病。此外，未落入前述糖尿病範圍之情況，且該情況非為「空腹血糖濃度(靜脈血漿葡萄糖濃度)低於 110 毫克/分升或 75 克口服葡萄糖耐性試驗(75g OGTT)後兩小時血糖值(靜脈血漿葡萄糖濃度)低於 140 毫克/分升」(正常型)者，係稱作為「邊緣型」。

此外，有關糖尿病之診斷標準，新標準係 1997 年 ADA(美國糖尿病協會)及 1998 年 WHO 所報告。

根據此等報告，糖尿病為空腹血糖濃度(靜脈血漿葡萄糖

糖濃度)不低於 126 毫克/分升,且 75 克口服葡萄糖耐性試驗後兩小時血糖值(靜脈血漿葡萄糖濃度)不低於 200 毫克/分升之情況。

此外根據前述報告,葡萄糖耐受障礙為空腹血糖濃度(靜脈血漿葡萄糖濃度)低於 126 毫克/分升,且 75 克口服葡萄糖耐性試驗後兩小時血糖值(靜脈血漿葡萄糖濃度)不低於 140 毫克/分升而低於 200 毫克/分升之情況。此外,根據 ADA 報告,空腹血糖濃度(靜脈血漿葡萄糖濃度)不低於 110 毫克/分升而低於 126 毫克/分升之情況稱作為 IFG (空腹血糖異常(Impaired Fasting Glucose))。另一方面,根據 WHO 之報告,IFG (空腹血糖異常)之情況中,75 克口服葡萄糖耐性試驗後兩小時血糖值(靜脈血漿葡萄糖濃度)低於 140 毫克/分升之情況稱作為 IFG (空腹糖血症異常(Impaired Fasting Glycemia))。

本發明之醫藥組成物可用作為如前述新診斷標準定義之糖尿病、邊緣型、葡萄糖耐受障礙、IFG(空腹血糖異常)及 IFG(空腹糖血症異常)之改善劑或預防劑或治療劑。此外,本發明之醫藥組成物也可用作為顯示血糖濃度不低於前述診斷標準(例如空腹血糖濃度 126 毫克/分升)之高血壓病人之高血壓治療劑。此外,本發明之醫藥組成物也可用於預防邊緣型、葡萄糖耐受障礙、IFG(空腹血糖異常)或 IFG(空腹糖血症異常)進行成為糖尿病。

本發明之醫藥組成物可有效用於患有糖尿病之心臟病人(例如心臟肥大、急性心衰竭、包括充血性心臟衰竭之

慢性心衰竭、血管舒張障礙、心肌病變、心絞痛、心肌炎、心房纖維震顫、心律不整、心搏過速、心肌梗塞等)之心臟功能過低、心臟重塑之進行以及症狀惡化之抑制用藥或改善用藥、或抑制存活率降低之用藥。此外，可有效用於糖尿病病人預防心臟病(例如心臟肥大、急性心衰竭、包括充血性心臟衰竭之慢性心衰竭、血管舒張障礙、心肌病變、心絞痛、心肌炎、心房纖維震顫、心律不整、心搏過速、心肌梗塞等)發作及預防腦血管疾患(例如無症狀性腦血管疾患、暫時性腦缺血發作、腦中風、腦血管性失智症、高血壓性腦病變、腦梗塞等)之發作。

本發明之醫藥組成物可用作為代謝症候群之預防劑或治療劑。因代謝症候群病人與單一生活習慣相關疾病病人相較有極高的心血管疾病發生率，故代謝症候群的預防或治療對心血管疾病的預防相當重要。

代謝症候群的診斷標準由 WHO 於 1999 年發佈以及由 NCEP 於 2001 發佈。根據 WHO 的標準，除了高胰島素血症及葡萄糖耐受障礙以外有異常肥胖、血脂異常(高 TG 或低 HDL 膽固醇)、高血壓中的至少二者之病人被診斷為代謝症候群(世界衛生組織：糖尿病及其併發症之定義、診斷及分類。第 I 部分：糖尿病之診斷及分類，世界衛生組織，日內瓦 1999 年)。根據美國國家膽固醇教育計畫之成人治療小組 III 之標準，帶有異常肥胖、高三酸甘油酯、低 HDL 膽固醇、高血壓及葡萄糖耐受障礙中之至少三者之病人被診斷為代謝症候群(美國國家膽固醇教育計畫：美國國家膽

固醇教育計畫(NCEP)第三報告執行摘要成人高膽固醇檢測、評估與治療專家小組(成人治療小組 III)。美國內科協會期刊 285 期, 2486-2479 頁, 2001 年)。

本發明之醫藥組成物可用於治療帶有代謝症候群之高血壓病人。

本發明之醫藥組成物可用作為抗炎劑用於預防或治療炎性疾病。炎性疾病之實例包括因下列各種疾病所引起的炎性疾病: 諸如關節炎(例如類風濕性關節炎、骨關節炎、類風濕性脊髓炎、痛風性關節炎、滑膜炎)、氣喘、過敏性疾病、動脈硬化包括動脈粥狀硬化(動脈瘤、冠狀動脈硬化、腦動脈硬化、周邊動脈硬化等)、消化道疾病諸如炎性腸部疾病(例如克隆氏病、潰瘍性結腸炎)、糖尿病併發症(糖尿病性神經疾患、糖尿病性血管疾患)、異位性皮膚炎、慢性阻塞性肺病、全身性紅斑性狼瘡、內臟發炎疾病(腎炎、肝炎)、自體免疫性溶血性貧血、乾癬、神經退化性疾病(例如阿茲海默氏病、巴金森氏病、肌萎縮性脊側索硬化症、AIDS 腦病變)、中樞神經疾患(例如腦血管疾患如腦出血及腦梗塞、頭部外傷、脊椎受傷、腦水腫、多發性硬化症等)、腦膜炎、心絞痛、心肌梗塞、充血性心臟衰竭、醫療處置介入(經皮冠狀動脈成形術、支架置放術、冠狀動脈內視鏡、血管內超音波、冠狀動脈內血栓溶解等)後之血管肥大或閉塞及器官疾患、於繞道手術後之血管再阻塞或再狹窄、內皮功能性疾患、其它循環疾病(間歇跛行、阻塞性周邊循環疾患、阻塞性動脈硬化、阻塞性血栓性血管炎、

缺血性腦循環疾患、雷諾氏病、伯格氏病)、炎症眼部疾病、炎症肺部疾病(例如慢性肺炎、矽肺病、肺結節病、肺結核)、子宮內膜炎、毒血症(例如敗血症、敗血性休克、內毒素休克、格蘭氏陰性敗血症、毒性休克症候群)、惡病質(例如感染造成的惡病質、癌性惡病質、後天免疫缺乏症候群造成的惡病質)、癌症、愛迪森氏病、庫賈氏病、病毒感染(例如細胞巨病毒、流行性感冒病毒、疱疹病毒等病毒感染)、瀰漫性血管內凝血等。

● 本發明之醫藥組成物也可用作為止痛劑用於預防或治療疼痛。疼痛疾病之實例包括因發炎引起的急性疼痛、慢性發炎相關之疼痛、急性發炎相關之疼痛、術後疼痛(切口痛、深痛、器官痛、術後慢性疼痛等)、肌肉痛(與慢性疼痛疾病相關之肌肉痛、肩部僵硬等)、關節痛、牙痛、頷關節痛(gnathicarthralgia)、頭痛(偏頭痛、緊張性頭痛、發燒相關聯的疼痛、高血壓相關聯的頭痛)、器官痛(心臟痛、心絞痛、腹痛、腎臟痛、輸尿管痛(ureterane pain)、膀胱痛)、產科區域之疼痛(經期間痛、痛經、產痛)、神經痛(椎間盤突出、神經根痛、帶狀疱疹後之神經痛、三叉神經痛)、癌痛、反射性交感神經性萎縮、複合局部疼痛症候群等。本發明之醫藥組成物對直接且快速地緩和多種疼痛是有效的，諸如神經痛、癌痛及炎症疼痛，且對其痛覺閾值降低的病人和病理(例如高血壓、糖尿病等及其併發症等)展現特佳止痛效果。

本發明之醫藥組成物特別可用作為與慢性發炎相關聯

的疼痛或與高血壓相關聯的頭痛之止痛劑；或用作為發炎疾病或由於下列者所引發的疼痛之預防劑或治療劑：(1)動脈硬化包括動脈粥狀硬化；(2)醫療處置介入後之血管肥大、閉塞或器官疾患；(3)繞道手術後之再閉塞、再狹窄或內皮功能性疾患；(4)間歇跛行；(5)閉塞性周邊循環疾患；或(6)閉塞性動脈硬化。

例如式(I)表示之化合物(當呈式(I)表示之化合物之鹽或前藥投藥時，劑量係如以式(I)表示之化合物)經口投予成年糖尿病病人(體重 60 千克)之劑量隨投予個體、投藥途徑、標靶疾病、病情等而異。但每日劑量係約 0.1 毫克至約 600 毫克，較佳為約 0.5 毫克至約 240 毫克，及更佳為約 1.0 毫克至約 100 毫克，可以每日一次投藥，或分兩次或三次投藥。

皮葛利塔宗鹽酸鹽之每日劑量係約 0.1 至約 600 毫克，較佳為約 0.5 毫克至約 240 毫克，及更佳為約 1.0 毫克至約 100 毫克，可以每日一次投藥，或分兩次或三次投藥。

本發明化合物可組合下列藥劑一起使用，諸如糖尿病治療劑、糖尿病併發症治療劑、抗高脂血症劑、抗動脈硬化劑、抗高血壓劑、抗肥胖劑、利尿劑、化學治療劑、免疫治療劑等(後文縮寫為組合用藥)。此外，本發明之醫藥組成物可組合諸如血管緊張素疫苗等疫苗製劑、或周邊動脈阻塞之基因治療等、或使用胚胎幹細胞之再生藥劑等組合用藥。當本發明之醫藥組成物係與組合用藥一起使用

時，本發明之醫藥組成物及組合用藥可以分開藥劑劑型投藥，或調配成單一組合藥物。當係呈分開藥劑使用時，本發明之醫藥組成物及組合用藥之投藥週期並無特殊限制，而可同時投予投藥個體或以交錯方式投予。此外，組合用藥可含有呈適當比例之兩種或多種藥物。

組合用藥之劑量可以各種藥劑臨床上所用之劑量作為標準而適當地決定。此外，本發明之醫藥組成物與組合用藥之投藥比可依據投藥個體、投藥途徑、標靶疾病、病情、組合等適當決定。

至於糖尿病治療劑，值得一提者有例如胰島素製劑(例如萃取自牛或豬的胰臟之動物胰島素製劑；藉基因工程技術使用大腸桿菌(*E. coli*)或酵母菌所合成之人胰島素製劑等)、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如佛葛利玻斯(voglibose)、亞卡玻斯(acarbose)、米葛利托(miglitol)、艾米葛利泰(emiglitate)等)、雙胍類(例如芬佛明(phenformin)、美佛明(metformin)、布佛明(buformin)等)、胰島素促分泌劑[例如磺醯脲類(例如托布塔麥(tolbutamide)、葛利班卡麥(glibenclamide)、葛利克拉載(gliclazide)、克洛波帕麥(chlorpropamide)、托拉澤麥(tolazamide)、亞妥海澤麥(acetohexamide)、葛里洛皮拉麥(glyclopamide)、葛利美皮萊(glimepiride)、葛利皮載(glipizide)、葛里布佐(glybuzole)等)、瑞帕葛利乃(repaglinide)、希納葛利乃(senaglinide)、納特葛利乃(nateglinide)、米提葛利乃(mitiglinide)或其鈣鹽

水合物、GLP-1 等]、澱粉素促效劑(例如普蘭林泰(pramlintide)等)、磷酸酪胺酸磷酸酶抑制劑(phosphotyrosine phosphatase inhibitors)(例如釩酸等)、二胜肽基胜肽酶 IV 抑制劑(例如 NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、SYR-322 等)、 β 3 促效劑(例如 CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140 等)、葡萄糖新生抑制劑(例如肝糖磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、升糖素拮抗劑等)、SGLT(鈉-葡萄糖共同輸送體)抑制劑(例如 T-1095 等)等。

至於糖尿病併發症治療劑，值得一提者有例如醛糖還原酶抑制劑(例如托瑞斯泰(tolrestat)、伊帕瑞斯泰(epalrestat)、吉納瑞斯泰(zenarestat)、佐波瑞斯泰(zopolrestat)、米拿瑞斯泰(minalrestat)、菲達瑞斯泰(fidarestat)、SNK-860、CT-112 等)、神經營養因子(例如 NGF、NT-3、BDNF 等)、神經營養因子加速產生劑、PKC 抑制劑(例如 LY-333531 等)、AGE 抑制劑(例如 ALT946、皮瑪吉定(pimagedine)、皮拉妥薩興(pyratoxathine)、溴化 N-苯甲醯甲基噻唑鎗(ALT766)、EXO-226 等)、活性氧清除劑(例如硫辛酸等)、腦血管舒張劑(例如提亞萊(tiapride)、美希雷亭(mexiletine)等)等。

至於抗高脂血症劑，值得一提者有例如史塔汀(statin)化合物其為膽固醇合成抑制劑(例如普拉發史塔汀(pravastatin)、欣發史塔汀(simvastatin)、洛發史塔汀

(lovastatin)、阿妥發史塔汀(atorvastatin)、芙發史塔汀(fluvastatin)、希里發史塔汀(cerivastatin)、伊塔發史塔汀(itavastatin)或其鹽(例如鈉鹽等)等)、鯊鯊烯合成酶抑制劑(例如 TAK-475)、具有三酸甘油酯降低效果之費布瑞特(fibrate)化合物(例如貝澤費布瑞特(bezafibrate)、克洛費布瑞特(clofibrate)、欣費布瑞特(simfibrate)、克里諾費布瑞特(clinofibrate)等)等。

至於抗動脈硬化劑，值得一提者有例如醯基輔酶 A 膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑(例如美利納麥(melinamide)、CS-505 等)、富脂質斑塊消退劑(例如 WO 02/06264、WO 03/059900 等所述之化合物)等。

至於抗高血壓劑，值得一提者有例如血管緊張素轉化酶抑制劑(例如凱普妥披(captopril)、伊納拉披(enalapril)、迪拉披(delapril)等)、鈣拮抗劑(例如馬尼迪平(manidipine)、尼菲迪平(nifedipine)、安洛迪平(amlodipine)、伊佛尼迪平(efonidipine)、尼卡迪平(nicardipine)等)、 β -阻斷劑(例如美妥婆羅(metoprolol)、亞特諾羅(atenolol)、波帕諾羅(propranolol)、卡斐迪羅(carvedilol)、平多羅(pindolol)等)、克洛尼定(clonidine)等。

至於抗肥胖劑，值得一提者有作用於中樞(central acting)之抗肥胖劑(例如德芬芙拉明(dexfenfluramine)、芬芙拉明(fenfluramine)、紛特明(phentermine)、希布徹明(sibutramine)、安斐帕蒙

(amfepramone)、德安非他命(dexamphetamine)、馬金朵(mazindol)、苯丙醇胺、克洛班佐瑞(clobenzorex)等)、胰脂肪酶抑制劑(例如歐里史泰(orlistat)等)、 β 3 促效劑(例如 CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140 等)、抑制食慾胜肽類(例如瘦素、CNTF(纖毛神經營養因子)等)、膽囊收縮素促效劑(例如林提崔特(lintitript)、FPL-15849 等)等。

至於利尿劑，值得一提者有例如黃嘌呤衍生物(例如可可鹼(theobromine)與水楊酸鈉、可可鹼與水楊酸鈣等)、賽載(thiazide)製劑(例如伊賽載(ethiazide)、賽克番賽載(cyclopenthiazide)、崔克美賽載(trichlormethiazide)、海卓克洛賽載(hydrochlorothiazide)、海卓弗美賽載(hydroflumethiazide)、便吉海卓克洛賽載(benzylhydrochlorothiazide)、潘芙賽載(penfluthiazide)、波利賽載(polythiazide)、美席克賽載(methyclothiazide)等)、抗醛固酮製劑(例如螺旋內酯固醇(spironolactone)、崔安特瑞(triamterene)等)、碳酸酐酶抑制劑(例如亞塔佐拉麥(acetazolamide)等)、氯苯磺醯胺製劑(例如克洛塔里冬(chlortalidone)、美輔賽(mefruside)、音達帕麥(indapamide)等)、阿佐希麥(azosemide)、伊索瑣碧(isosorbide)、艾若克尼酸(ethacrynic acid)、吡咯他尼(piretanide)、布美塔耐(bumetanide)、芙洛希麥(furosemide)等。

至於化學治療劑，值得一提者有例如烷化劑(例如環己醯亞胺(cyclophosphamide)、伊佛法麥(ifosphamide)等)、代謝拮抗劑(例如胺甲喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶等)、抗癌抗生素(例如米托黴素(mitomycin)、亞哲黴素(adriamycin)等、植物衍生之抗癌劑(例如文克里斯汀(vincristine)、文德辛(vindesine)、紫杉醇(taxol)等)、希普拉汀(cisplatin)、卡玻普拉汀(carboplatin)、伊妥波賽(etoposide)等。其中，以佛土隆(furtulon)、尼佛土隆(neofurtulon)等屬於5-氟尿嘧啶衍生物者及其類為較佳。

至於免疫治療劑，值得一提者有例如微生物成分或細菌成分(例如胞壁醯基二肽(muramyl dipeptide)衍生物、皮希巴尼(picibanil)等)、具有免疫刺激劑活性之多醣類(例如蘭席南(lenthinan)、史奇佐斐蘭(schizophyllan)、克里斯汀(krestin)等)、經由基因工程技術所得之細胞激素(例如干擾素、介白素(IL)等)、群落刺激因子(例如顆粒球群落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor)、紅血球生成素等)等，以 IL-1、IL-2、IL-12 等為較佳。

此外，於動物模型及臨床情況下具有惡病質改善效果之藥劑，包括環氧酵素抑制劑(例如引朵美沙辛(indomethacin)等)、孕酮衍生物(例如美吉史綽(megestrol)乙酸鹽、糖皮質激素(例如德紗美沙松(dexamethasone)等)、米托克琶麥(metoclopramide)藥

劑、四氫大麻酚藥劑(公開文獻同前)、脂肪代謝改善劑(例如廿碳五烯酸等)、生長激素、IGF-1、及抗 TNF- α 、LIF、IL-6 及昂可史塔汀(oncostatin)M 等誘生惡病質之抗體等也可組合本發明之醫藥組成物使用。

當本發明之醫藥組成物與組合用藥合併使用時，考慮此等藥物之相反效果，各種藥物之用量可減少至安全範圍以內。結果可安全地防止此等藥劑組合可能引發的副作用。此外，可降低組合用藥劑量，結果可有效防止可能因組合用藥所造成之不良影響。

至於與本發明之醫藥組成物組合使用之組合用藥，以雙胍類(例如芬佛明、美佛明、布佛明等)、磺醯脲類(例如托布塔麥、葛利班卡麥、葛利克拉載、克洛波帕麥、托拉澤麥、亞妥海澤麥、葛里洛皮拉麥、葛利美皮萊、葛利皮載、葛里布佐等)等為佳。

以下參照實驗例及實例說明本發明之進一步細節如下，該等實驗例及實例不因視為限制性而受限。

於實例中所述之配方中，作為活性成分以外之成分(添加劑)，可使用日本藥典、日本藥方書或日本醫藥賦形劑等所列舉之成分。

實例 1

每錠含有化合物 A(5 毫克)及皮葛利塔宗鹽酸鹽(49.59 毫克)之錠劑係根據表 1 所示之配方獲得。

首先羥基丙基纖維素(HPC-L，日本曹打公司(Nippon Soda Co., Ltd.))及 Macrol 6000(分子量：7300 至 9300，

熔點：56 至 61℃，三洋化成工業公司(Sanyo Chemical Industries, Ltd.))溶解於純水獲得黏結劑液體 1。化合物 A、乳糖(美格日本公司(Meggle Japan Co., Ltd.))及玉米澱粉(日本玉米澱粉公司(Nihon Cornstarch Corporation))於流體化床造粒乾燥機內均勻混合，混合物於乾燥機內造粒同時將黏結劑液體 1 噴霧於其上，令顆粒於流體化床造粒乾燥機內乾燥以獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機內研磨，添加微晶纖維素(PH101，旭化成公司(Asahi Kasei Chemicals corporation))、經低度取代之羥基丙基纖維素(L-HPC-21，新越化學公司(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.))及硬脂酸鎂(太平化學產業公司(Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.))，且於滾轉混合機內混合獲得打錠用之顆粒。所得打錠用之顆粒使用旋轉打錠機及 9.5 毫米(mm)直徑衝頭以 350 毫克重量打錠，獲得每錠含有 5 毫克化合物 A 之平製錠。羥基丙基甲基纖維素 2910 (平均分子量：19000，TC-5E、新越化學公司)及滑石(松村產業公司(Matsumura Sangyo K. K.))溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 15 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)及 D-甘露糖醇(默克公司(Merck Ltd.))溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中，包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上，直到每

錠增重 150 毫克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E，新越化學公司)及 Macrol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司(Freund Corporation))分散於純水所得之分散液 1，另外獲得的分散液 1 添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 10 毫克，獲得具有表 1 配方之錠劑，每錠含有 5 毫克化合物 A 及 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 1]

	添加劑	調配用量
平製錠	化合物 A	5 毫克
	乳糖	187.95 毫克
	玉米澱粉	60 毫克
	羥基丙基纖維素	9 毫克
	Macrogol 6000	1.25 毫克
	微晶纖維素	50 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	35 毫克
	硬脂酸鎂	1.8 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	13.5 毫克
	滑石	1.5 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	D-甘露糖醇	97.41 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	7.5 毫克
	Macrogol 6000	1.5 毫克
	氧化鈦	1 毫克
總量		525 毫克

比較例 1

含有 5 毫克化合物 A 於 90 毫克顆粒之粒劑係根據表 2 所示配方製造。

首先，羥基丙基纖維素(HPC-L，日本曹打公司)及 Macrogol 6000(平均分子量：7300 至 9300，熔點：56 至 61℃，三洋化成工業公司)溶解於純水獲得黏結劑液體 1，化合物 A、乳糖(美格日本公司)及玉米澱粉(日本玉米澱粉公司)於流體化床造粒乾燥機內均勻混合，混合物於乾燥機

內造粒同時噴霧黏結劑液體 1，然後於流體化床造粒乾燥機內乾燥，獲得含有 5 毫克化合物 A 於 90 毫克顆粒之粒劑。

[表 2]

添加劑	調配用量
化合物 A	5 毫克
羥基丙基纖維素	3 毫克
Macrogol 6000	3 毫克
乳糖	56 毫克
玉米澱粉	23 毫克
總量	90 毫克

比較例 2

含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽於 180 毫克顆粒之粒劑係根據表 3 所示配方製造。

首先，羥基丙基纖維素(HPC-L，日本曹打公司)溶解於純水獲得黏結劑液體 1，皮葛利塔宗鹽酸鹽、乳糖(美格日本公司)及半量羧甲基纖維素鈣(高妥庫化成公司(Gotoku Chemical Company Limited))於流體化床造粒乾燥機內均勻混合，混合物於乾燥機內造粒同時噴霧黏結劑液體 1，然後於流體化床造粒乾燥機內乾燥獲得顆粒。所得顆粒於粉末研磨機內研磨，加入其餘量之羧甲基纖維素鈣及硬脂酸鎂(太平化學產業公司)。混合物於滾轉混合機內混合獲得含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽於 180 毫克顆粒之顆粒。

[表 3]

添加劑	調配用量
皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
羥基丙基纖維素	4.5 毫克
乳糖	114.51 毫克
羧甲基纖維素鈣	10.8 毫克
硬脂酸鎂	0.6 毫克
總量	180 毫克

●比較例 3

比較例 1 之化合物 A 顆粒(90 毫克)及比較例 2 之皮葛利塔宗鹽酸鹽顆粒(180 毫克)經混合來製造混合顆粒。

實驗例 1

比較例 1 之化合物 A 顆粒(90 毫克)、比較例 3 之混合顆粒(270 毫克)及實例 1 所得錠劑於開放玻璃瓶中於 40℃ 75%相對濕度條件下儲存一個月，測量化合物 A 衍生酸分解的酮形式之增加量。結果顯示於表 4。

[表 4]

	酮形式之增加量
比較例 1 之顆粒(90 毫克)	0.02%
比較例 3 之混合顆粒(270 毫克)	16.05%
實例 1 之錠劑	0.25%

如表 4 所示，化合物 A 粒劑添加皮葛利塔宗鹽酸鹽粒劑之混合物於 40℃ 75%相對濕度條件下於開放玻璃瓶內儲

存 1 個月期間，由化合物 A 分解衍生之酮形式顯著增加（比較例 3 之混合顆粒）。顯然含有皮葛利塔宗鹽酸鹽連同化合物 A 之本發明之固體醫藥組成物顯示酮形式之增加量少，使化合物 A 安定。

實例 2

每錠含有化合物 A(40 毫克)及皮葛利塔宗鹽酸鹽(16.53 毫克)之錠劑係根據表 5 所示之配方獲得。

首先羥基丙基纖維素(HPC-L，日本曹打公司)及 Macrogol 6000(分子量：7300 至 9300，熔點：56 至 61°C，三洋化成工業公司)溶解於純水獲得黏結劑液體 1。化合物 A、乳糖(美格日本公司)及玉米澱粉(日本玉米澱粉公司)於流體化床造粒乾燥機內均勻混合，混合物於乾燥機內造粒同時將黏結劑液體 1 噴霧於其上，顆粒於流體化床造粒乾燥機內乾燥獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機內研磨，添加微晶纖維素(PH101，旭化成公司)、經低度取代之羥基丙基纖維素(L-HPC-21，新越化學公司)及硬脂酸鎂(太平化學產業公司)，且於滾轉混合機內混合獲得打錠用之顆粒。所得打錠用之顆粒使用旋轉打錠機及 9.5 毫米直徑衝頭以 350 毫克重量打錠，獲得每錠含有 40 毫克化合物 A 之平製錠。

羥基丙基甲基纖維素 2910 (平均分子量：19000，TC-5E、新越化學公司)及滑石(松村產業公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 15 毫克，獲得中間

層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、羥基丙基纖維素(平均分子量：15000至50000，日本曹打公司)及D-甘露糖醇(默克公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液2。於包衣機中，包衣液2噴霧於所得中間層包衣錠上，直到每錠增重150毫克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素2910(TC-5E，新越化學公司)及Macrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)分散於純水所得之分散液1，另外獲得的分散液1添加至羥基丙基甲基纖維素溶液1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液3。於包衣機中，包衣液3噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為10毫克，獲得具有表5配方之錠劑，每錠含有40毫克化合物A及16.53毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 5]

	添加劑	調配用量
平製錠	化合物 A	40 毫克
	乳糖	144.2 毫克
	玉米澱粉	60 毫克
	羥基丙基纖維素	9 毫克
	Macrogol 6000	10 毫克
	微晶纖維素	50 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	35 毫克
	硬脂酸鎂	1.8 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	13.5 毫克
	滑石	1.5 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	16.53 毫克
	D-甘露糖醇	130.47 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	7.5 毫克
	Macrogol 6000	1.5 毫克
	氧化鈦	1 毫克
總量		525 毫克

實例 3

每錠含有化合物 A(20 毫克)及皮葛利塔宗鹽酸鹽 (33.06 毫克)之錠劑係根據表 6 所示之配方獲得。

首先羥基丙基纖維素(HPC-L，日本曹打公司)及 Macrogol 6000(分子量：7300 至 9300，熔點：56 至 61℃，三洋化成工業公司)溶解於純水獲得黏結劑液體 1。化合物 A、乳糖(美格日本公司)及玉米澱粉(日本玉米澱粉公司)於流體化床造粒乾燥機內均勻混合，混合物於乾燥機內造

粒同時將黏結劑液體 1 噴霧於其上，顆粒於流體化床造粒乾燥機內乾燥獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機內研磨，添加微晶纖維素 (PH101，旭化成公司)、經低度取代之羥基丙基纖維素 (L-HPC-21，新越化學公司) 及硬脂酸鎂 (太平化學產業公司)，且於滾轉混合機內混合獲得打錠用之顆粒。所得打錠用之顆粒使用旋轉打錠機及 9.5 毫米直徑衝頭以 350 毫克重量打錠，獲得每錠含有 20 毫克化合物 A 之平製錠。

羥基丙基甲基纖維素 2910 (平均分子量：19000，TC-5E、新越化學公司) 及滑石 (松村產業公司) 溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 15 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、羥基丙基纖維素 (平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司) 及 D-甘露糖醇 (默克公司) 溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中，包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上，直到每錠增重 150 毫克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910 (TC-5E，新越化學公司) 及 Macrogol 6000 (三洋化成工業公司) 溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦 (福隆德公司) 分散於純水所得之分散液 1，另外獲得的分散液 1 添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所

得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 10 毫克，獲得具有表 6 配方之錠劑，每錠含有 20 毫克化合物 A 及 33.06 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 6]

	添加劑	調配用量
平製錠	化合物 A	20 毫克
	乳糖	169.2 毫克
	玉米澱粉	60 毫克
	羥基丙基纖維素	9 毫克
	Macrogol 6000	5 毫克
	微晶纖維素	50 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	35 毫克
	硬脂酸鎂	1.8 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	13.5 毫克
	滑石	1.5 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	33.06 毫克
	D-甘露糖醇	113.94 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	7.5 毫克
	Macrogol 6000	1.5 毫克
	氧化鈦	1 毫克
總量		525 毫克

實例 4

每錠含有化合物 A(40 毫克)及皮葛利塔宗鹽酸鹽(33.06 毫克)之錠劑係根據表 7 所示之配方獲得。

首先羥基丙基纖維素(HPC-L，日本曹打公司)及 Macrogol 6000(分子量：7300 至 9300，熔點：56 至 61℃，

三洋化成工業公司)溶解於純水獲得黏結劑液體 1。化合物 A、乳糖(美格日本公司)及玉米澱粉(日本玉米澱粉公司)於流體化床造粒乾燥機內均勻混合，混合物於乾燥機內造粒同時將黏結劑液體 1 噴霧於其上，顆粒於流體化床造粒乾燥機內乾燥獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機內研磨，添加微晶纖維素(PH101，旭化成公司)、經低度取代之羥基丙基纖維素(L-HPC-21，新越化學公司)及硬脂酸鎂(太平化學產業公司)，且於滾轉混合機內混合獲得打錠用之顆粒。所得打錠用之顆粒使用旋轉打錠機及 9.5 毫米直徑衝頭以 350 毫克重量打錠，獲得每錠含有 40 毫克化合物 A 之平製錠。

羥基丙基甲基纖維素 2910(平均分子量：19000，TC-5E、新越化學公司)及滑石(松村產業公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 15 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)及 D-甘露糖醇(默克公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中，包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上，直到每錠增重 150 毫克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E，新越化學公司)及 Macrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦

(福隆德公司)分散於純水所得之分散液 1，另外獲得的分散液 1 添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 10 毫克，獲得具有表 7 配方之錠劑，每錠含有 40 毫克化合物 A 及 33.06 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 7]

	添加劑	調配用量
平製錠	化合物 A	40 毫克
	乳糖	144.2 毫克
	玉米澱粉	60 毫克
	羥基丙基纖維素	9 毫克
	Macrogol 6000	10 毫克
	微晶纖維素	50 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	35 毫克
	硬脂酸鎂	1.8 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	13.5 毫克
	滑石	1.5 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	33.06 毫克
	D-甘露糖醇	113.94 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	7.5 毫克
	Macrogol 6000	1.5 毫克
	氧化鈦	1 毫克
總量		525 毫克

實例 5

每錠含有化合物 A(20 毫克)及皮葛利塔宗鹽酸鹽

(49.59 毫克)之錠劑係根據表 8 所示之配方獲得。

首先羥基丙基纖維素(HPC-L, 日本曹打公司)及 Macrogol 6000(分子量: 7300 至 9300, 熔點: 56 至 61°C, 三洋化成工業公司)溶解於純水獲得黏結劑液體 1。化合物 A、乳糖(美格日本公司)及玉米澱粉(日本玉米澱粉公司)於流體化床造粒乾燥機內均勻混合, 混合物於乾燥機內造粒同時將黏結劑液體 1 噴霧於其上, 顆粒於流體化床造粒乾燥機內乾燥獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機內研磨, 添加微晶纖維素(PH101, 旭化成公司)、經低度取代之羥基丙基纖維素(L-HPC-21, 新越化學公司)及硬脂酸鎂(太平化學產業公司), 且於滾轉混合機內混合獲得打錠用之顆粒。所得打錠用之顆粒使用旋轉打錠機及 9.5 毫米直徑衝頭以 350 毫克重量打錠, 獲得每錠含有 20 毫克化合物 A 之平製錠。

羥基丙基甲基纖維素 2910(平均分子量: 19000, TC-5E、新越化學公司)及滑石(松村產業公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1, 包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上, 直到錠劑增重達每錠增加 15 毫克, 獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、羥基丙基纖維素(平均分子量: 15000 至 50000, 日本曹打公司)及 D-甘露糖醇(默克公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中, 包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上, 直到每錠增重 150 毫克, 來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E，新越化學公司)及 Macrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)分散於純水所得之分散液 1，另外獲得的分散液 1 添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 10 毫克，獲得具有表 8 配方之錠劑，每錠含有 20 毫克化合物 A 及 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 8]

	添加劑	調配用量
平製錠	化合物 A	20 毫克
	乳糖	169.2 毫克
	玉米澱粉	60 毫克
	羥基丙基纖維素	9 毫克
	Macrogol 6000	5 毫克
	微晶纖維素	50 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	35 毫克
	硬脂酸鎂	1.8 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	13.5 毫克
	滑石	1.5 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	D-甘露糖醇	97.41 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	7.5 毫克
	Macrogol 6000	1.5 毫克
	氧化鈦	1 毫克
總量		525 毫克

實例 6

每錠含有化合物 A(40 毫克)及皮葛利塔宗鹽酸鹽(49.59 毫克)之錠劑係根據表 9 所示之配方獲得。

首先羥基丙基纖維素(HPC-L, 日本曹打公司)及 Macrogol 6000(分子量: 7300 至 9300, 熔點: 56 至 61°C, 三洋化成工業公司)溶解於純水獲得黏結劑液體 1。化合物 A、乳糖(美格日本公司)及玉米澱粉(日本玉米澱粉公司)於流體化床造粒乾燥機內均勻混合, 混合物於乾燥機內造粒同時將黏結劑液體 1 噴霧於其上, 顆粒於流體化床造粒乾燥機內乾燥獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機內研磨, 添加微晶纖維素(PH101, 旭化成公司)、經低度取代之羥基丙基纖維素(L-HPC-21, 新越化學公司)及硬脂酸鎂(太平化學產業公司), 且於滾轉混合機內混合獲得打錠用之顆粒。所得打錠用之顆粒使用旋轉打錠機及 9.5 毫米直徑衝頭以 350 毫克重量打錠, 獲得每錠含有 40 毫克化合物 A 之平製錠。

羥基丙基甲基纖維素 2910(平均分子量: 19000, TC-5E、新越化學公司)及滑石(松村產業公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1, 包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上, 直到錠劑增重達每錠增加 15 毫克, 獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、羥基丙基纖維素(平均分子量: 15000 至 50000, 日本曹打公司)及 D-甘露糖醇(默克公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中, 包

衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上，直到每錠增重 150 毫克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E，新越化學公司)及 Macrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)分散於純水所得之分散液 1，另外獲得的分散液 1 添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 10 毫克，獲得具有表 9 配方之錠劑，每錠含有 40 毫克化合物 A 及 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 9]

	添加劑	調配用量
平製錠	化合物 A	40 毫克
	乳糖	144.2 毫克
	玉米澱粉	60 毫克
	羥基丙基纖維素	9 毫克
	Macrogol 6000	10 毫克
	微晶纖維素	50 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	35 毫克
	硬脂酸鎂	1.8 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	13.5 毫克
	滑石	1.5 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	D-甘露糖醇	97.41 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	7.5 毫克
	Macrogol 6000	1.5 毫克
	氧化鈦	1 毫克
總量		525 毫克

實驗例 2

實例 2 至實例 5 所得之錠劑及比較例 3 之混合顆粒 (270 毫克) 經防水包裝，於 40°C 75% 相對濕度條件下保存 1 個月，測定化合物 A 衍生酸分解之酮形式之增加量。結果顯示於表 10。

[表 10]

	儲存條件	酮形式之增加量
比較例 3 之混合顆粒 (270 毫克)	40°C 75%相對濕度 1 個月	3.24%
實例 3 之錠劑	40°C 75%相對濕度 1 個月	0.07%
實例 4 之錠劑	40°C 75%相對濕度 1 個月	0.05%
實例 5 之錠劑	40°C 75%相對濕度 1 個月	0.07%
實例 6 之錠劑	40°C 75%相對濕度 1 個月	0.07%

如表 10 所示，當皮葛利塔宗鹽酸鹽添加至化合物 A 時，於 40°C 75%相對濕度條件下儲存 1 個月時，由化合物 A 分解衍生得之酮形式顯著增加(比較例 3 之混合顆粒)。相反地，確定含有皮葛利塔宗鹽酸鹽連同化合物 A 之本發明之固體醫藥組成物顯示酮形式之增加量小，使化合物 A 安定。

實例 7

使用以實例 6 之相同方式所得之平製錠劑且根據表 11 之配方，製造每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑。

羥基丙基甲基纖維素(平均分子量：19000，TC-5E、新越化學公司)及滑石(松村產業公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 14 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)、經低度取代之羥基

丙基纖維素(L-HPC-32，新越化學公司)及 D-甘露糖醇(默克公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中，包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上，直到每錠增重 150 毫克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E，新越化學公司)及 Macrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)分散於純水所得之分散液 1，另外獲得的分散液 1 添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 5 毫克，獲得具有表 11 配方之錠劑，每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 11]

	添加劑	調配用量
平製錠劑	平製錠劑	350 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	12.6 毫克
	滑石	1.4 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	D-甘露糖醇	67.41 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	30 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	3.75 毫克
	Macrogol 6000	0.75 毫克
	氧化鈦	0.5 毫克
總量		519 毫克

實例 8

使用以實例 6 之相同方式所得之平製錠劑且根據表 12 之配方，製造每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑。

羥基丙基甲基纖維素(平均分子量：19000，TC-5E、新越化學公司)及滑石(松村產業公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 14 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、經低度取代之羥基丙基纖維素(L-HPC-32，新越化學公司)、羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)、及赤藻糖醇(日研精細化學公司(Nikken Fine Chemical Co., Ltd.))溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中，包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上，直到每錠增重 150 毫克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E，新越化學公司)及 Macrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)分散於純水所得之分散液 1，另外獲得的分散液 1 添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 5 毫克，獲得具有表 12 配方之錠劑，每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 12]

	添加劑	調配用量
平製錠劑	平製錠劑	350 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	12.6 毫克
	滑石	1.4 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	赤藻糖醇	67.41 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	30 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	3.75 毫克
	Macrogol 6000	0.75 毫克
	氧化鈦	0.5 毫克
總量		519 毫克

實例 9

使用以實例 6 之相同方式所得之平製錠劑且根據表 13 之配方，製造每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑。

羥基丙基甲基纖維素(平均分子量：19000，TC-5E、新越化學公司)及滑石(松村產業公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 14 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、經低度取代之羥基丙基纖維素(L-HPC-32，新越化學公司)、羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)、及蔗糖(鹽水港精糖公司(Ensui Sugar Refining Co., Ltd.))溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中，包衣液 2 噴霧於所得

中間層包衣錠上，直到每錠增重 150 毫克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E，新越化學公司)及 Macrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)分散於純水所得之分散液 1，另外獲得的分散液 1 添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 5 毫克，獲得具有表 13 配方之錠劑，每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 13]

	添加劑	調配用量
平製錠劑	平製錠劑	350 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	12.6 毫克
	滑石	1.4 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	蔗糖	67.41 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	30 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	3.75 毫克
	Macrogol 6000	0.75 毫克
	氧化鈦	0.5 毫克
總量		519 毫克

實驗例 3

對實例 7、實例 8 及實例 9 所得之個別錠劑，使用 0.3

M 鹽酸-氯化鉀緩衝液(900 毫升，37°C，pH 2)藉槳葉法(Paddle Method)(50 rpm)評估皮葛利塔宗鹽酸鹽之溶離性質。結果顯示於表 14。

[表 14]

	溶離速率(%)			
	10 分鐘後	15 分鐘後	20 分鐘後	30 分鐘後
D-甘露糖醇 (實例 7)	86	92	94	96
D-赤藻糖醇 (實例 8)	15	35	57	76
蔗糖 (實例 9)	72	81	86	90

如表 14 所示，本發明之固體醫藥組成物顯示經由改變糖的種類可變更皮葛利塔宗鹽酸鹽之溶離速率。

實驗例 4

對實例 2、實例 4 及實例 6 所得之個別錠劑，使用 0.3 M 鹽酸-氯化鉀緩衝液(900 毫升，37°C，pH 2)藉槳葉法(75 rpm)評估皮葛利塔宗鹽酸鹽之溶離性質。結果顯示於表 15。

[表 15]

皮葛利塔宗鹽酸鹽之 配方量/活性藥物層	溶離速率(%)		
	10 分鐘後	15 分鐘後	30 分鐘後
16.53 毫克/150 毫克(於活性 藥物層之藥物濃度，11%)	96	100	104
33.06 毫克/150 毫克(於活性 藥物層之藥物濃度，22%)	86	97	101
49.59 毫克/150 毫克(於活性 藥物層之藥物濃度，33%)	67	89	100

如表 15 所示，藥物之溶離速率可藉由改變製劑中之藥物濃度而變更。

實例 10

使用實例 6 所得之平製錠劑且根據表 16 之配方，製造每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑。

羥基丙基甲基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)、蔗糖(鹽水港精糖公司)及經低度取代之羥基丙基纖維素(L-HPC-32，新越化學公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 100 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)、及 D-甘露糖醇(默克公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中，包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上，直到每錠增重 120 毫克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E，新越化學公司)及 Macrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)分散於純水所得之分散液 1，另外獲得的分散液 1 添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 5 毫克，獲得具有表 16 配方之錠劑，每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 16]

	添加劑	調配用量
平製錠劑	平製錠劑	350 毫克
中間層	羥基丙基纖維素	10 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	15 毫克
	蔗糖	75 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	D-甘露糖醇	67.41 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	3.75 毫克
	Macrogol 6000	0.75 毫克
	氧化鈦	0.5 毫克
總量		575 毫克

實例 11

使用實例 6 所得之平製錠劑且根據表 17 之配方，製造每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑。

羥基丙基甲基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，

日本曹打公司)、蔗糖(鹽水港精糖公司)及經低度取代之羥基丙基纖維素(L-HPC-32, 新越化學公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1, 包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上, 直到錠劑增重達每錠增加 100 毫克, 獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、羥基丙基纖維素(平均分子量: 15000 至 50000, 日本曹打公司)、及 D-甘露糖醇(默克公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中, 包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上, 直到每錠增重 150 毫克, 來獲得活性藥物層包衣錠。

此外, 羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E, 新越化學公司)及 Macrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1; 使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)分散於純水所得之分散液 1, 另外獲得的分散液 1 添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1, 混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中, 包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上, 直到每錠之增重為 5 毫克, 獲得具有表 17 配方之錠劑, 每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 17]

	添加劑	調配用量
平製錠劑	平製錠劑	350 毫克
中間層	羥基丙基纖維素	3 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	15 毫克
	蔗糖	82 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	D-甘露糖醇	97.41 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	3.75 毫克
	Macrogol 6000	0.75 毫克
	氧化鈦	0.5 毫克
總量		605 毫克

實驗例 5

對實例 10 及實例 11 所得之個別錠劑，使用 0.3 M 鹽酸-氯化鉀緩衝液(900 毫升，37°C，pH 2)藉槳葉法(50 rpm)評估皮葛利塔宗鹽酸鹽之溶解性質。結果顯示於表 18。

[表 18]

皮葛利塔宗鹽酸鹽/羥基丙基纖維素/D-甘露糖醇		溶離速率(%)			
		10 分鐘後	15 分鐘後	20 分鐘後	30 分鐘後
49.59 毫克/3 毫克/97.41 毫克	實例 11	72	88	95	98
49.59 毫克/3 毫克/67.41 毫克	實例 10	46	70	84	91

如表 18 所示，藥物之溶離速率可經由改變 D-甘露糖醇之用量而變更。

實例 12

使用實例 6 所得之平製錠劑且根據表 19 之配方，製造每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑。

羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)、蔗糖(鹽水港精糖公司)及經低度取代之羥基丙基纖維素(L-HPC-32，新越化學公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 100 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)、及 D-甘露糖醇(默克公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中，包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上，直到每錠增重 150 毫克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E，新越化學公司)及 Macrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)分散於純水所得之分散液 1，另外獲得的分散液 1 添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 5 毫克，獲得具有表 19 配方之錠劑，每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 19]

	添加劑	調配用量
平製錠劑	平製錠劑	350 毫克
中間層	羥基丙基纖維素	3 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	15 毫克
	蔗糖	82 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	D-甘露糖醇	94.41 毫克
	羥基丙基纖維素	6 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	3.75 毫克
	Macrogol 6000	0.75 毫克
	氧化鈦	0.5 毫克
總量		605 毫克

實驗例 6

對實例 11 及實例 12 所得之個別錠劑，使用 0.3 M 鹽酸-氯化鉀緩衝液(900 毫升，37°C，pH 2)藉槳葉法(50 rpm)評估皮葛利塔宗鹽酸鹽之溶離性質。結果顯示於表 20。

[表 20]

於活性藥物層中之黏結劑(羥基丙基纖維素)之量(每錠)	溶離速率(%)			
	10 分鐘後	15 分鐘後	20 分鐘後	30 分鐘後
3 毫克(實例 11)	72	88	95	98
6 毫克(實例 12)	53	78	89	93

如表 20 所示，藥物之溶離速率可經由改變活性藥物層中之黏結劑含量而予變更。

實例 13

使用以實例 6 之相同方式所得之平製錠劑且根據表 21、22 及 23 之配方，製造每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑。

羥基丙基甲基纖維素(平均分子量：19000，TC-5E、新越化學公司)及滑石(松村產業公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 14 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)、D-甘露糖醇(默克公司)及經低度取代之羥基丙基纖維素(L-HPC-32，新越化學公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中，包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上，直到每錠增重 150 毫克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E，新越化學公司)及 Mocrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)分散於純水所得之分散液 1，另外獲得的分散液 1 添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 5 毫克，獲得具有表 21、22 及 23 配方之錠劑，每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 21]

	添加劑	調配用量
平製錠	平製錠劑	350 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	12.6 毫克
	滑石	1.4 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	D-甘露糖醇	97.41 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	3.75 毫克
	Macrogol 6000	0.75 毫克
	氧化鈦	0.5 毫克
總量		519 毫克

[表 22]

	添加劑	調配用量
平製錠	平製錠劑	350 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	12.6 毫克
	滑石	1.4 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	D-甘露糖醇	82.41 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	15 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	3.75 毫克
	Macrogol 6000	0.75 毫克
	氧化鈦	0.5 毫克
總量		519 毫克

[表 23]

	添加劑	調配用量
平製錠	平製錠劑	350 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	12.6 毫克
	滑石	1.4 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	D-甘露糖醇	67.41 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	30 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	3.75 毫克
	Macrogol 6000	0.75 毫克
	氧化鈦	0.5 毫克
總量		519 毫克

實驗例 7

對實例 13 所得之個別錠劑，使用 0.3 M 鹽酸-氯化鉀緩衝液(900 毫升，37°C，pH 2)藉槳葉法(50 rpm)評估皮葛利塔宗鹽酸鹽之溶離性質。結果顯示於表 24。

[表 24]

活性藥物層中崩散劑 (經低度取代之羥基 丙基纖維素)之含量 (每錠)	溶離速率(%)			
	10 分鐘後	15 分鐘後	20 分鐘後	30 分鐘後
0 毫克	76	86	90	96
15 毫克	90	100	100	100
30 毫克	94	97	99	99

如表 24 所示，藥物之溶離速率可經由改變活性藥物層中之崩散劑含量而予變更。

實例 14

使用以實例 6 之相同方式所得之平製錠劑且根據表 25、26 及 27 之配方，製造每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑。

羥基丙基甲基纖維素(平均分子量：19000，TC-5E、新越化學公司)及滑石(松村產業公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 14 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)、赤藻糖醇(日研精密化學公司)及經低度取代之羥基丙基纖維素(L-HPC-32，新越化學公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中，包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上，直到每錠增重 150 毫克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E，新越化學公司)及 Macrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)分散於純水所得之分散液 1，另外獲得的分散液 1 添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 5 毫克，獲得具有表 25、26 及 27 配方之錠劑，每錠含有 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 25]

	添加劑	調配用量
平製錠	平製錠劑	350 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	12.6 毫克
	滑石	1.4 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	0 毫克
	赤藻糖醇	97.41 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	3.75 毫克
	Macrogol 6000	0.75 毫克
	氧化鈦	0.5 毫克
總量		519 毫克

[表 26]

	添加劑	調配用量
平製錠	平製錠劑	350 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	12.6 毫克
	滑石	1.4 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	赤藻糖醇	82.41 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	15 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	3.75 毫克
	Macrogol 6000	0.75 毫克
	氧化鈦	0.5 毫克
總量		519 毫克

[表 27]

	添加劑	調配用量
平製錠	平製錠劑	350 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	12.6 毫克
	滑石	1.4 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	赤藻糖醇	67.41 毫克
	經低度取代之羥基丙基纖維素	30 毫克
	羥基丙基纖維素	3 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	3.75 毫克
	Macrogol 6000	0.75 毫克
	氧化鈦	0.5 毫克
總量		519 毫克

實驗例 8

對實例 14 所得之個別錠劑，使用 0.3 M 鹽酸-氯化鉀緩衝液(900 毫升，37°C，pH 2)藉槳葉法(50 rpm)評估皮葛利塔宗鹽酸鹽之溶離性質。結果顯示於表 28。

[表 28]

活性藥物層中崩散劑(經低度取代之羥基丙基纖維素)之含量(每錠)	溶離速率(%)			
	10 分鐘後	15 分鐘後	20 分鐘後	30 分鐘後
0 毫克	72	81	87	94
15 毫克	47	63	77	92
30 毫克	15	35	57	76

如表 28 所示，藥物之溶離速率可經由改變活性藥物層中之崩散劑含量而予變更。

實例 15

使用以實例 6 之相同方式所得之平製錠劑且根據表 29 之配方，製造每錠含有 40 毫克化合物 A 及 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑。

羥基丙基甲基纖維素 2910(平均分子量：19000，TC-5E、新越化學公司)及滑石(松村產業公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 15 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)及 D-甘露糖醇(默克公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中，包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上，直到每錠增重 225 毫克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910 (TC-5E，新越化學公司)及 Macrogol 6000 (三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)分散於純水所得之分散液 1，另外獲得的分散液 1 添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 15 毫克，獲得具有表 29 配方之錠劑，每錠含有 40 毫克化合物 A 及 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 29]

	添加劑	調配用量
平製錠	平製錠劑	350 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	13.5 毫克
	滑石	1.5 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	D-甘露糖醇	170.91 毫克
	羥基丙基纖維素	4.5 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	11.25 毫克
	Macrogol 6000	2.25 毫克
	氧化鈦	1.5 毫克
總量		605 毫克

實例 16

使用以實例 5 之相同方式所得之平製錠劑且根據表 30 之配方，製造每錠含有 20 毫克化合物 A 及 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑。

羥基丙基甲基纖維素 2910(平均分子量：19000，

TC-5E、新越化學公司)及滑石(松村產業公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 15 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)及 D-甘露糖醇(默克公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中，包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上，直到每錠增重 225 毫

克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E，新越化學公司)及 Macrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)分散於純水所得之分散液 1，另外獲得的分散液 1 添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 15 毫克，獲得具有表 30 配方之錠劑，每錠含有 20 毫克化合物 A 及 49.59 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 30]

	添加劑	調配用量
平製錠	平製錠劑	350 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	13.5 毫克
	滑石	1.5 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	49.59 毫克
	D-甘露糖醇	170.91 毫克
	羥基丙基纖維素	4.5 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	11.25 毫克
	Macrogol 6000	2.25 毫克
	氧化鈦	1.5 毫克
總量		605 毫克

實例 17

每錠含有 8 毫克化合物 B 及 33.10 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑係根據表 31 所示配方獲得。

首先羥基丙基纖維素(HPC-L, 日本曹打公司)、Macrogol 6000(分子量: 7300 至 9300, 熔點: 56 至 61°C, 三洋化成工業公司)及黃色染料 5 號(三榮源 F.F.I. 公司 (San-Ei Gen F.F.I., Inc.))溶解於純水獲得黏結劑液體 1。化合物 B、乳糖(美格日本公司)及玉米澱粉(日本玉米澱粉公司)於流體化床造粒乾燥機內均勻混合, 混合物於乾燥機內造粒同時將黏結劑液體 1 噴霧於其上, 顆粒於流體化床造粒乾燥機內乾燥獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機內研磨, 羧甲基纖維素鈣(高妥庫化學公司)及硬脂酸鎂(太平化學產業公司), 且於滾轉混合機內混合獲得打錠用之顆粒。所得打錠用之顆粒使用旋轉打錠機及 7.0 毫米直徑衝頭以 130 毫克重量打錠, 獲得每錠含有 8 毫克化合物 B 之平製錠。

D-甘露糖醇(默克公司)、及羥基丙基纖維素(平均分子量: 15000 至 50000, 日本曹打公司)溶解於純水來獲得包衣液 1, 包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上, 直到錠劑增重達每錠增加 70 毫克, 獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、D-甘露糖醇(默克公司)及羥基丙基甲基纖維素(平均分子量: 15000 至 50000, 日本曹打公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中, 包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上, 直到每錠增重 100 毫克, 來獲得活性藥物層包衣錠。

此外, 羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E, 新越化學公司)及 Mocrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得

羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦（福隆德公司）、黃色氧化鐵（優尼沃/安史代(Univar/Anstead))及氧化鐵(BASF 日本公司)分散於純水分開獲得之分散液添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 10 毫克，獲得具有表 31 配方之錠劑，每錠含有 8 毫克化合物 B 及 33.10 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 31]

	添加劑	調配用量
平製錠	化合物 B	8 毫克
	乳糖	89.396 毫克
	玉米澱粉	20 毫克
	羥基丙基纖維素	4 毫克
	Macrogol 6000	2.6 毫克
	黃色染料 5 號	0.004 毫克
	羧甲基纖維素鈣	5.6 毫克
	硬脂酸鎂	0.4 毫克
中間層	D-甘露糖醇	68.6 毫克
	羥基丙基纖維素	1.4 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	33.06 毫克
	D-甘露糖醇	64.94 毫克
	羥基丙基纖維素	2 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	7.5 毫克
	Macrogol 6000	1.5 毫克
	氧化鈦	0.9 毫克
	黃色氧化鐵	0.08 毫克
	氧化鐵	0.02 毫克
總量		310 毫克

實例 18

每錠含有 4 毫克化合物 B 及 33.10 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑係根據表 32 所示配方獲得。

首先羥基丙基纖維素(HPC-L，日本曹打公司)、及 Macrogol 6000(分子量：7300 至 9300，熔點：56 至 61℃，三洋化成工業公司)溶解於純水獲得黏結劑液體 1。化合物 B、乳糖(美格日本公司)及玉米澱粉(日本玉米澱粉公司)

於流體化床造粒乾燥機內均勻混合，混合物於乾燥機內造粒同時將黏結劑液體 1 噴霧於其上，顆粒於流體化床造粒乾燥機內乾燥獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機內研磨羧甲基纖維素鈣(高妥庫化學公司)及硬脂酸鎂(太平化學產業公司)，且於滾轉混合機內混合獲得打錠用之顆粒。所得打錠用之顆粒使用旋轉打錠機及 7.0 毫米直徑衝頭以 130 毫克重量打錠，獲得每錠含有 4 毫克化合物 B 之平製錠。

D-甘露糖醇(默克公司)、及羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)溶解於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 70 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、D-甘露糖醇(默克公司)及羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中，包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上，直到每錠增重 100 毫克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E，新越化學公司)及 Macrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)、及黃色氧化鐵(優尼沃/安史代)分散於純水分開獲得之分散液添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 10

毫克，獲得具有表 32 配方之錠劑，每錠含有 4 毫克化合物 B 及 33.10 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 32]

	添加劑	調配用量
平製錠	化合物 B	4 毫克
	乳糖	93.4 毫克
	玉米澱粉	20 毫克
	羥基丙基纖維素	4 毫克
	Macrogol 6000	2.6 毫克
	羧甲基纖維素鈣	5.6 毫克
	硬脂酸鎂	0.4 毫克
中間層	D-甘露糖醇	68.6 毫克
	羥基丙基纖維素	1.4 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	33.06 毫克
	D-甘露糖醇	64.94 毫克
	羥基丙基纖維素	2 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	7.5 毫克
	Macrogol 6000	1.5 毫克
	氧化鈦	0.9 毫克
	黃色氧化鐵	0.1 毫克
總量		310 毫克

實例 19

每錠含有 8 毫克化合物 B 及 16.55 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑係根據表 33 所示配方獲得。

首先羥基丙基纖維素(HPC-L，日本曹打公司)、Macrogol 6000(分子量：7300 至 9300，熔點：56 至 61℃，三洋化成工業公司)及黃色染料 5 號(三榮源 F.F.I. 公司)

溶解於純水獲得黏結劑液體 1。化合物 B、乳糖(美格日本公司)及玉米澱粉(日本玉米澱粉公司)於流體化床造粒乾燥機內均勻混合，混合物於乾燥機內造粒同時將黏結劑液體 1 噴霧於其上，顆粒於流體化床造粒乾燥機內乾燥獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機內研磨，羧甲基纖維素鈣(高安庫化學公司)及硬脂酸鎂(太平化學產業公司)，且於滾轉混合機內混合獲得打錠用之顆粒。所得打錠用之顆粒使用旋轉打錠機及 7.0 毫米直徑衝頭以 130 毫克重量打錠，獲得每錠含有 8 毫克化合物 B 之平製錠。

D-甘露糖醇(默克公司)、及羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)溶解於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 70 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、D-甘露糖醇(默克公司)及羥基丙基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中，包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上，直到每錠增重 50 毫克，來獲得活性藥物層包衣錠。

此外，羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E，新越化學公司)及 Macrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)、及黃色氧化鐵(優尼沃/安史代)分散於純水分開獲得之分散液添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混

合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 10 毫克，獲得具有表 33 配方之錠劑，每錠含有 8 毫克化合物 B 及 16.55 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 33]

	添加劑	調配用量
平製錠	化合物 B	8 毫克
	乳糖	89.396 毫克
	玉米澱粉	20 毫克
	羥基丙基纖維素	4 毫克
	Macrogol 6000	2.6 毫克
	黃色染料 5 號	0.004 毫克
	羧甲基纖維素鈣	5.6 毫克
	硬脂酸鎂	0.4 毫克
中間層	D-甘露糖醇	68.6 毫克
	羥基丙基纖維素	1.4 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	16.53 毫克
	D-甘露糖醇	32.47 毫克
	羥基丙基纖維素	1 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	7.5 毫克
	Macrogol 6000	1.5 毫克
	氧化鈦	0.9 毫克
	黃色氧化鐵	0.1 毫克
總量		260 毫克

實例 20

每錠含有 4 毫克化合物 B 及 16.55 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑係根據表 34 所示配方獲得。

首先羥基丙基纖維素(HPC-L, 日本曹打公司)、及 Macrogol 6000(分子量: 7300 至 9300, 熔點: 56 至 61°C, 三洋化成工業公司)溶解於純水獲得黏結劑液體 1。化合物 B、乳糖(美格日本公司)及玉米澱粉(日本玉米澱粉公司)於流體化床造粒乾燥機內均勻混合, 混合物於乾燥機內造粒同時將黏結劑液體 1 噴霧於其上, 顆粒於流體化床造粒乾燥機內乾燥獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機內研磨, 羧甲基纖維素鈣(高安庫化學公司)及硬脂酸鎂(太平化學產業公司), 且於滾轉混合機內混合獲得打錠用之顆粒。所得打錠用之顆粒使用旋轉打錠機及 7.0 毫米直徑衝頭以 130 毫克重量打錠, 獲得每錠含有 4 毫克化合物 B 之平製錠。

D-甘露糖醇(默克公司)、及羥基丙基纖維素(平均分子量: 15000 至 50000, 日本曹打公司)溶解於純水來獲得包衣液 1, 包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上, 直到錠劑增重達每錠增加 70 毫克, 獲得中間層包衣錠。

然後皮葛利塔宗鹽酸鹽、D-甘露糖醇(默克公司)及羥基丙基纖維素(平均分子量: 15000 至 50000, 日本曹打公司)溶解且懸浮於純水來獲得包衣液 2。於包衣機中, 包衣液 2 噴霧於所得中間層包衣錠上, 直到每錠增重 50 毫克, 來獲得活性藥物層包衣錠。

此外, 羥基丙基甲基纖維素 2910(TC-5E, 新越化學公司)及 Macrogol 6000(三洋化成工業公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1; 使用分散裝置經由將氧化鈦

(福隆德公司)、及黃色氧化鐵(優尼沃/安史代)分散於純水分開獲得之分散液添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得包衣液 3。於包衣機中，包衣液 3 噴霧於所得活性藥物層包衣錠上，直到每錠之增重為 10 毫克，獲得具有表 34 配方之錠劑，每錠含有 4 毫克化合物 B 及 16.55 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 34]

	添加劑	調配用量
平製錠	化合物 B	4 毫克
	乳糖	93.4 毫克
	玉米澱粉	20 毫克
	羥基丙基纖維素	4 毫克
	Macrogol 6000	2.6 毫克
	羧甲基纖維素鈣	5.6 毫克
	硬脂酸鎂	0.4 毫克
中間層	D-甘露糖醇	68.6 毫克
	羥基丙基纖維素	1.4 毫克
活性藥物層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	16.53 毫克
	D-甘露糖醇	32.47 毫克
	羥基丙基纖維素	1 毫克
頂包衣層	羥基丙基甲基纖維素 2910	7.5 毫克
	Macrogol 6000	1.5 毫克
	氧化鈦	0.9 毫克
	黃色氧化鐵	0.1 毫克
總量		260 毫克

實例 21

每錠含有 8 毫克化合物 B 及 33.06 毫克皮葛利塔宗鹽

酸鹽之錠劑係根據表 35 所示配方獲得。

首先羥基丙基纖維素(HPC-L，日本曹打公司)、Macrogol 6000(分子量：7300 至 9300，熔點：56 至 61℃，三洋化成工業公司)及黃色染料 5 號(三榮源 F.F.I. 公司)溶解於純水獲得黏結劑液體 1。化合物 B、乳糖(美格日本公司)及玉米澱粉(日本玉米澱粉公司)於流體化床造粒乾燥機內均勻混合，混合物於乾燥機內造粒同時將黏結劑液體 1 噴霧於其上，顆粒於流體化床造粒乾燥機內乾燥獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機內研磨，羧甲基纖維素鈣(高妥庫化學公司)及硬脂酸鎂(太平化學產業公司)，且於滾轉混合機內混合獲得打錠用之顆粒。所得打錠用之顆粒使用旋轉打錠機及 7.0 毫米直徑衝頭以 130 毫克重量打錠，獲得每錠含有 8 毫克化合物 B 之平製錠。

羥基丙基甲基纖維素 2910(平均分子量：19000，TC-5E，新越化學公司)、Macrogol 6000(平均分子量：7300 至 9300，熔點：56℃ 至 61℃，三洋化成公司)及滑石(松村產業公司)溶解及懸浮於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 5 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後，羥基丙基甲基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)溶解於純水獲得羥基丙基甲基纖維素溶液 1；使用分散裝置經由將氧化鈦(福隆德公司)、黃色氧化鐵(優尼沃/安史代)及氧化鐵(BASF 日本公司)分散

於純水分開獲得之分散液添加至羥基丙基甲基纖維素溶液 1，混合物於攪拌器中攪拌獲得黏結劑液體 2。皮葛利塔宗鹽酸鹽、D-甘露糖醇(默克公司)、微晶纖維素(KG-802，旭化成公司)及羧甲基纖維素鈣(高妥庫化學公司)於流體化床造粒乾燥機內均勻混合，混合物經造粒同時於乾燥機內噴霧黏結劑液體 2，然後於流體化床造粒乾燥機乾燥獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機研磨，加入羧甲基纖維素鈣(高妥庫化學公司)及硬脂酸鎂(太平化學產業公司)，混合物於滾轉混合機內混合獲得打錠用顆粒。所得打錠用之顆粒藉孕核錠打錠機，使用 10.0 毫米直徑衝頭使用經中間層包衣錠作為內部核心打錠，獲得 395 毫克孕核錠劑，根據表 35 所示配方，每錠含有 8 毫克化合物 B 及 33.06 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 35]

	添加劑	調配用量
平製錠	化合物 B	8 毫克
	乳糖	89.396 毫克
	玉米澱粉	20 毫克
	羥基丙基纖維素	4 毫克
	Macrogol 6000	2.6 毫克
	黃色染料 5 號	0.004 毫克
	羧甲基纖維素鈣	5.6 毫克
	硬脂酸鎂	0.4 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	3.75 毫克
	Macrogol 6000	0.75 毫克
	滑石	0.5 毫克
外層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	33.06 毫克
	D-甘露糖醇	143.54 毫克
	微晶纖維素	52 毫克
	羥基丙基纖維素	7.8 毫克
	氧化鐵	0.1 毫克
	黃色氧化鐵	0.1 毫克
	羧甲基纖維素鈣	20.8 毫克
	硬脂酸鎂	2.6 毫克
總量		395 毫克

實例 22

每錠含有 8 毫克化合物 B 及 16.53 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑係根據表 36 所示配方獲得。

首先羥基丙基纖維素(HPC-L，日本曹打公司)、Macrogol 6000(分子量：7300 至 9300，熔點：56 至 61℃，三洋化成工業公司)及黃色染料 5 號(三榮源 F.F.I. 公司)

溶解於純水獲得黏結劑液體 1。化合物 B、乳糖(美格日本公司)及玉米澱粉(日本玉米澱粉公司)於流體化床造粒乾燥機內均勻混合，混合物於乾燥機內造粒同時將黏結劑液體 1 噴霧於其上，顆粒於流體化床造粒乾燥機內乾燥獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機內研磨，羧甲基纖維素鈣(高妥庫化學公司)及硬脂酸鎂(太平化學產業公司)，且於滾轉混合機內混合獲得打錠用之顆粒。所得打錠用之顆粒使用旋轉打錠機及 7.0 毫米直徑衝頭以 130 毫克重量打錠，獲得每錠含有 8 毫克化合物 B 之平製錠。

羥基丙基甲基纖維素 2910(平均分子量：19000，TC-5E，新越化學公司)、Macrogol 6000(平均分子量：7300 至 9300，熔點：56°C 至 61°C，三洋化成公司)及滑石(松村產業公司)溶解及懸浮於純水來獲得包衣液 1，包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上，直到錠劑增重達每錠增加 5 毫克，獲得中間層包衣錠。

然後，羥基丙基甲基纖維素(平均分子量：15000 至 50000，日本曹打公司)溶解於純水獲得黏結劑液體 2。皮葛利塔宗鹽酸鹽、D-甘露糖醇(默克公司)、微晶纖維素(KG-802，旭化成公司)及羧甲基纖維素鈣(高妥庫化學公司)於流體化床造粒乾燥機內均勻混合，混合物經造粒同時於乾燥機內噴霧黏結劑液體 2，然後於流體化床造粒乾燥機乾燥獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機研磨，加入羧甲基纖維素鈣(高

妥庫化學公司)及硬脂酸鎂(太平化學產業公司),混合物於滾轉混合機內混合獲得打錠用顆粒。所得打錠用之顆粒藉孕核錠打錠機,使用 10.0 毫米直徑衝頭使用經中間層包衣錠作為內部核心打錠,獲得 395 毫克孕核錠劑,根據表 36 所示配方,每錠含有 8 毫克化合物 B 及 16.53 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 36]

	添加劑	調配用量
平製錠	化合物 B	8 毫克
	乳糖	89.396 毫克
	玉米澱粉	20 毫克
	羥基丙基纖維素	4 毫克
	Macrogol 6000	2.6 毫克
	黃色染料 5 號	0.004 毫克
	羧甲基纖維素鈣	5.6 毫克
	硬脂酸鎂	0.4 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	3.75 毫克
	Macrogol 6000	0.75 毫克
	滑石	0.5 毫克
外層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	16.53 毫克
	D-甘露糖醇	160.27 毫克
	微晶纖維素	52 毫克
	羥基丙基纖維素	7.8 毫克
	羧甲基纖維素鈣	20.8 毫克
	硬脂酸鎂	2.6 毫克
總量		395 毫克

實例 23

每錠含有 4 毫克化合物 B 及 16.53 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽之錠劑係根據表 37 所示配方獲得。

首先羥基丙基纖維素(HPC-L, 日本曹打公司)、及 Macroglol 6000(分子量: 7300 至 9300, 熔點: 56 至 61°C, 三洋化成工業公司)溶解於純水獲得黏結劑液體 1。化合物 B、乳糖(美格日本公司)及玉米澱粉(日本玉米澱粉公司)於流體化床造粒乾燥機內均勻混合, 混合物於乾燥機內造粒同時將黏結劑液體 1 噴霧於其上, 顆粒於流體化床造粒乾燥機內乾燥獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機內研磨, 羧甲基纖維素鈣(高妥庫化學公司)及硬脂酸鎂(太平化學產業公司), 且於滾轉混合機內混合獲得打錠用之顆粒。所得打錠用之顆粒使用旋轉打錠機及 7.0 毫米直徑衝頭以 130 毫克重量打錠, 獲得每錠含有 4 毫克化合物 B 之平製錠。

羥基丙基甲基纖維素 2910(平均分子量: 19000, TC-5E, 新越化學公司)、Macroglol 6000(平均分子量: 7300 至 9300, 熔點: 56°C 至 61°C, 三洋化成公司)及滑石(松村產業公司)溶解及懸浮於純水來獲得包衣液 1, 包衣液 1 於包衣機中噴霧於所得之平製錠上, 直到錠劑增重達每錠增加 5 毫克, 獲得中間層包衣錠。

然後, 羥基丙基甲基纖維素(平均分子量: 15000 至 50000, 日本曹打公司)溶解於純水獲得黏結劑液體 2。皮葛利塔宗鹽酸鹽、D-甘露糖醇(默克公司)、微晶纖維素(KG-802, 旭化成公司)及交聯甲基纖維素鈣(高妥庫化學公

司)於流體化床造粒乾燥機內均勻混合，混合物經造粒同時於乾燥機內噴霧黏結劑液體 2，然後於流體化床造粒乾燥機乾燥獲得顆粒。

所得顆粒於粉末研磨機研磨，加入羧甲基纖維素鈣(高妥庫化學公司)及硬脂酸鎂(太平化學產業公司)，混合物於滾轉混合機內混合獲得打錠用顆粒。所得打錠用之顆粒藉孕核錠打錠機，使用 10.0 毫米直徑衝頭使用經中間層包衣錠作為內部核心打錠，獲得 395 毫克孕核錠劑，根據表 37 所示配方，每錠含有 4 毫克化合物 B 及 16.53 毫克皮葛利塔宗鹽酸鹽。

[表 37]

	添加劑	調配用量
平製錠	化合物 B	4 毫克
	乳糖	93.4 毫克
	玉米澱粉	20 毫克
	羥基丙基纖維素	4 毫克
	Macrogol 6000	2.6 毫克
	羧甲基纖維素鈣	5.6 毫克
	硬脂酸鎂	0.4 毫克
中間層	羥基丙基甲基纖維素 2910	3.75 毫克
	Macrogol 6000	0.75 毫克
	滑石	0.5 毫克
外層	皮葛利塔宗鹽酸鹽	16.53 毫克
	D-甘露糖醇	160.27 毫克
	微晶纖維素	52 毫克
	羥基丙基纖維素	7.8 毫克
	羧甲基纖維素鈣	20.8 毫克
	硬脂酸鎂	2.6 毫克
總量		395 毫克

(產業應用性)

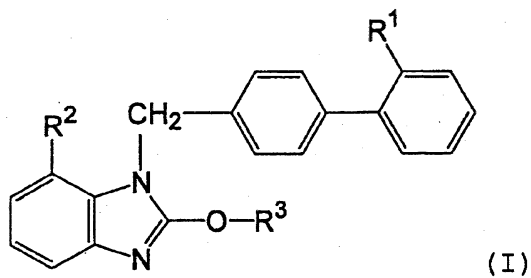
本發明之固體醫藥組成物於臨床上可用作為諸如高血壓、心臟衰竭、糖尿病性腎病變、動脈硬化等循環疾病及諸如糖尿病、代謝症候群等代謝疾病之預防用藥或治療用藥。

本案係基於美國臨時專利申請案第 60/795,179 號，全文內容以引用方式併入此處。本文引用的全部參考文獻包括專利案、專利申請案及公開案全文皆以引用方式併入此處。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種固體醫藥組成物，含有：

(a)含有式(I)表示之化合物或其鹽或其前藥，以及具有低熔點之似油脂物質之核心



其中

R^1 為含具有視需要可去質子化之氫原子之視需要經取代之單環含氮雜環基，

R^2 為視需要可經酯化之羧基，以及

R^3 為視需要可經取代之低碳烷基，

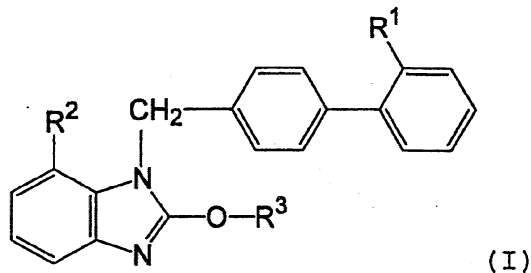
(b)含有高分子量聚合物之第一層，其包衣該核心，以及

(c)含有皮葛利塔宗鹽酸鹽之第二層，其包衣該第一層。

六、英文發明摘要：

The present invention provides a solid pharmaceutical composition containing

(a) a core containing a compound represented by the formula (I)



wherein

R^1 is an optionally substituted, monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group having an optionally deprotonated hydrogen atom,

R^2 is an optionally esterified carboxyl group, and

R^3 is an optionally substituted lower alkyl,

or a salt thereof or a prodrug thereof, and

a substance like fat and oil having a low melting point,

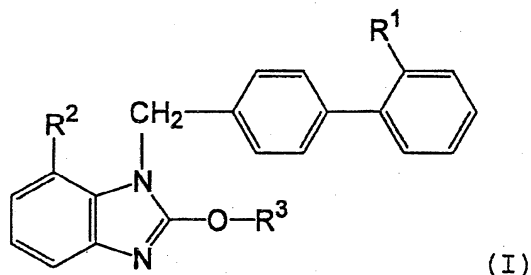
(b) a first layer containing a high molecular weight polymer, which coats the core, and

(c) a second layer containing pioglitazone hydrochloride, which coats the first layer.

十、申請專利範圍：

1. 一種固體醫藥組成物，包含

(a)含有式(I)表示之化合物或其鹽或其前藥，以及具有低熔點之油脂狀物質之核心



其中

R^1 為具有視需要可去質子化之氫原子之視需要可經取代之單環含氮雜環基，

R^2 為視需要可經酯化之羧基，以及

R^3 為視需要可經取代之低碳烷基，

(b)含有高分子量聚合物之第一層，其包衣該核心，以及

(c)含有皮葛利塔宗鹽酸鹽之第二層，其包衣該第一層。

2. 如申請專利範圍第 1 項組成物，其中該式(I)表示之化合物或其鹽或其前藥為 2-乙氧基-1-{[2'-(5-酮基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-1H-苯并咪唑-7-羧酸。

3. 如申請專利範圍第 1 項組成物，其中該式(I)表示之化合物或其鹽或其前藥為 2-乙氧基-1-{[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基}-1H-苯并咪唑-7-羧酸 1-(環己氧基羰基氧基)乙酯。

4. 如申請專利範圍第 1 項組成物，其中該具有低熔點之油脂狀物質之熔點係 20°C 至 90°C 。
5. 如申請專利範圍第 1 項組成物，其中該具有低熔點之油脂狀物質為具有分子量 1000 至 10000 之環氧烷聚合物。
6. 如申請專利範圍第 1 項組成物，其中該高分子量聚合物之分子量係 2500 至 400000。
7. 如申請專利範圍第 1 項組成物，其中該高分子量聚合物為羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、聚乙炔基吡咯啉酮、或聚乙炔醇或此等聚合物中之二者或多者之混合物。

七、指定代表圖：無

(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：

