(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201340967 A

(43)公開日： 中華民國 102 (2013) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：102109116 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/40 (2006.01)* *A61K31/403 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/16 中國大陸 201210071410.6

(71)申請人：大鵬藥品工業股份有限公司 (日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：石田康博 ISHIDA, YASUHIRO (JP)

(74)代理人：陳長文

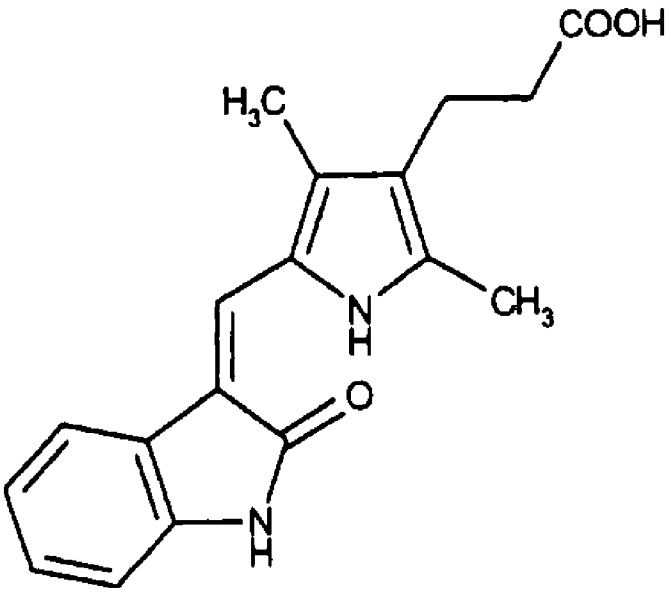
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：1 共 25 頁

(54)名稱

經口醫藥組合物

(57)摘要

本發明提供一種顯示迅速之溶出性，進而長期保存後溶出性之降低亦較少之含 TSU-68 之經口醫藥組合物。該經口投予用醫藥組合物包含 3-(2,4-二甲基-5-{[(3Z)-2-氧代-1,2-二氫-3H-吲哚-3-亞基]甲基}-1H-吡咯-3-基)丙酸作為有效成分，實質上不含黏合劑，且含有特定量之羧甲基纖維素類作為崩解劑。



(I)

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201340967 A

(43)公開日： 中華民國 102 (2013) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：102109116 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/40 (2006.01)* *A61K31/403 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/16 中國大陸 201210071410.6

(71)申請人：大鵬藥品工業股份有限公司 (日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：石田康博 ISHIDA, YASUHIRO (JP)

(74)代理人：陳長文

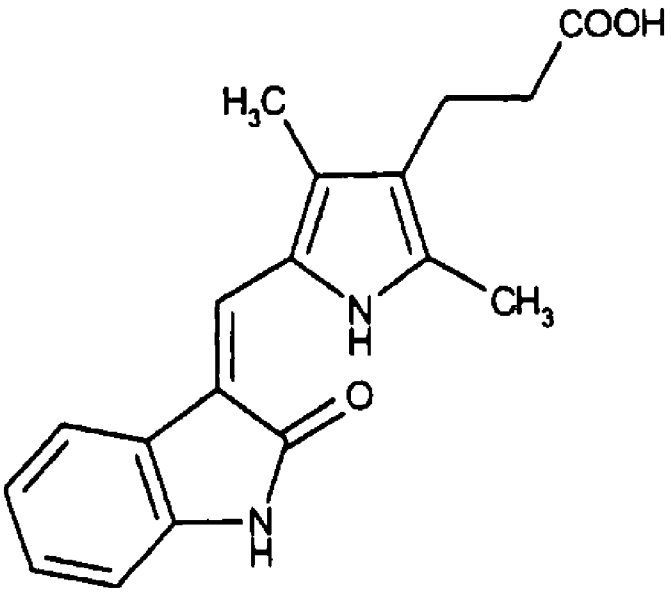
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：1 共 25 頁

(54)名稱

經口醫藥組合物

(57)摘要

本發明提供一種顯示迅速之溶出性，進而長期保存後溶出性之降低亦較少之含 TSU-68 之經口醫藥組合物。該經口投予用醫藥組合物包含 3-(2,4-二甲基-5-{[(3Z)-2-氧代-1,2-二氫-3H-吲哚-3-亞基]甲基}-1H-吡咯-3-基)丙酸作為有效成分，實質上不含黏合劑，且含有特定量之羧甲基纖維素類作為崩解劑。



(I)

發明摘要

※ 申請案號：102109116

※ 申請日：102.3.14

※IPC 分類：A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

經口醫藥組合物

【中文】

本發明提供一種顯示迅速之溶出性，進而長期保存後溶出性之降低亦較少之含TSU-68之經口醫藥組合物。

該經口投予用醫藥組合物包含3-(2,4-二甲基-5-{[(3Z)-2-氧代-1,2-二氫-3H-吲哚-3-亞基]甲基}-1H-吡咯-3-基)丙酸作爲有效成分，實質上不含黏合劑，且含有特定量之羧甲基纖維素類作爲崩解劑。

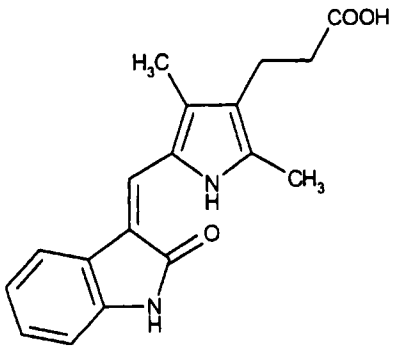
【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

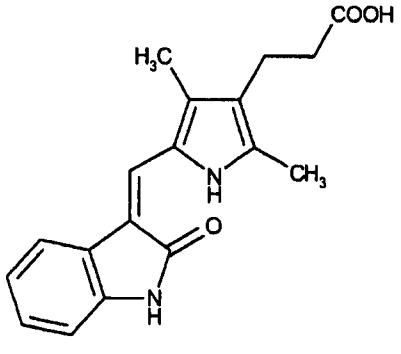
經口醫藥組合物

【技術領域】

本發明提供一種含有3-(2,4-二甲基-5-{[(3Z)-2-氧代-1,2-二氫-3H-吲哚-3-亞基]甲基}-1H-吡咯-3-基)丙酸(以下記載爲「TSU-68」)之經口醫藥組合物。

【先前技術】

作爲分子靶向藥之一之TSU-68(一般名：orantinib，參照下述結構式(I))係藉由抑制作爲血管內皮之生長因子(以下，記載爲「VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor)」)受體的Flk-1(亦稱爲「KDR(Kinase Insert Domain Receptor，激酶插入區受體)」)之酪胺酸之磷酸化，抑制腫瘤組織中之血管之新生，從而切斷氧及營養之供給，抑制腫瘤之生長及轉移的低分子化合物(專利文獻1)。



（I）

於體外(in vitro)亦確認到TSU-68除VEGF受體以外，亦抑制參與細胞內信號傳遞之PDGF受體、FGF受體等之酪胺酸磷酸化。對在皮下移植各種人類癌細胞株之裸小鼠體內(in vivo)模型中之單獨經口投予TSU-68時之抗腫瘤效果進行研究，結果對肺癌、大腸癌、子宮癌、乳腺癌等確認到腫瘤生長抑制效果(非專利文獻1)。現在，正作

爲對進行性肝細胞癌之治療藥而進行臨床開發(非專利文獻2)。

關於目前爲止可經口投予之TSU-68製劑，報告有由於TSU-68爲水難溶性，故而爲了提高其溶出性而併用聚乙二醇等聚氧乙烯化合物與界面活性劑之技術(專利文獻2)，調配十二烷基硫酸鈉及崩解劑之技術(專利文獻3)，調配特定量之賦形劑、黏合劑、崩解劑及潤滑劑之技術(專利文獻4)等。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

專利文獻1：國際公開第1999/48868號說明書

專利文獻2：國際公開第1998/38984號說明書

專利文獻3：國際公開第2001/37820號說明書

專利文獻4：國際公開第2004/24127號說明書

[非專利文獻]

非專利文獻1：Cancer Res., (2000); 60:4152-60, 2000.

非專利文獻2：Cancer Chemother. Pharmacol., (2001) 67:315-324

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明者於上述TSU-68中調配各種製劑添加物而製備經口醫藥組合物，並對TSU-68自所獲得之組合物之溶出性進行研究，結果判明作爲TSU-68本身之粉體物性，蓬鬆且壓縮成型性非常強，故而崩解性非常差，視調配之製劑添加物之種類而難以獲得迅速之溶出性，進而會由於長期保存而降低溶出性。又，根據至今爲止之臨床試驗之結果，判明作爲1天投予量，雖視患者之狀態、病期等而適當變更，但量相對較多爲200～800 mg，故而爲了提高患者之服用適應性，亦必需製成崩解性、溶出性良好之更易服用之經口製劑。

因此，本發明之目的在於提供一種顯示迅速之溶出性，進而於

長期保存後溶出性之降低亦較少之含TSU-68之經口醫藥組合物。

[解決問題之技術手段]

因此，本發明者於TSU-68中調配各種添加劑而製備經口醫藥組合物，並評價其溶出性，結果完全意外地發現若調配黏合劑，則TSU-68之溶出性降低，另一方面，即便利用TSU-68之粉體物性而不調配黏合劑，亦可藉由選擇特定之崩解劑及其他添加物而獲得造粒性良好以及壓縮成型性良好且具有優異之TSU-68之溶出性的經口醫藥組合物，從而完成本發明。

即，本發明提供一種經口醫藥組合物，其包含3-(2,4-二甲基-5-{[(3Z)-2-氧代-1,2-二氫-3H-吲哚-3-亞基]甲基}-1H-吡咯-3-基)丙酸作爲有效成分，實質上不含黏合劑，且相對於100質量份該有效成分，含有4～14質量份之羧甲基纖維素類作爲崩解劑。

又，本發明提供一種將上述經口醫藥組合物包衣而成之經口醫藥製劑。

[發明之效果]

本發明之經口醫藥組合物雖然調配之添加物少，但TSU-68之溶出性良好，且於長期保存後溶出性之降低亦較少，並且造粒性及壓縮成型性亦良好，因此不僅可簡便地製造，而且服用適應性亦良好。

【圖式簡單說明】

圖1表示羧甲基纖維素鈣添加製劑與參考例1之製劑的TSU-68之溶出曲線。

【實施方式】

本發明之經口醫藥組合物之有效成分爲TSU-68。如上所述，TSU-68係具有優異之抗腫瘤效果之分子靶向藥。由於作爲TSU-68之1天投予量爲200～800 mg，故而本發明之醫藥組合物每一投予單位之含量通常爲200～400 mg，更佳爲200 mg。

又，就服用適應性方面而言，本發明之經口醫藥組合物中之TSU-68之含有比率較佳爲95質量%以下，更佳爲40～60質量%。

本發明之經口醫藥組合物之特徵在於實質上不含可延緩TSU-68自製劑之溶出之黏合劑。作爲此種黏合劑，例如可列舉聚乙烯吡咯啶酮、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、澱粉、十二烷基硫酸鈉、聚乙二醇6000、糊精、精製白糖等。該等黏合劑中，就TSU-68溶出性之觀點而言，更佳爲不含聚乙烯吡咯啶酮、十二烷基硫酸鈉、聚乙二醇6000、糊精、精製白糖。不調配黏合劑而可確保良好之造粒性、壓縮成型性認爲係由TSU-68特有之粉體物性、以及TSU-68與特定之崩解劑之組合產生。

本發明經口醫藥組合物所使用之崩解劑爲羧甲基纖維素類(例如羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素鈉等)，較佳爲羧甲基纖維素鈣或交聯羧甲基纖維素鈉，該等可單獨或組合使用。作爲崩解劑，此外已知有低取代度羥丙基纖維素、交聯聚乙烯吡咯啶酮等，但僅羧甲基纖維素類對TSU-68之溶出性改善有效。

羧甲基纖維素類相對於100質量份TSU-68之含有比率較佳爲4～14質量份，更佳爲8～12質量份，進而較佳爲10質量份。尤其是作爲羧甲基纖維素鈣之含有比率，較佳爲4～12質量份，更佳爲8～12質量份，進而較佳爲10質量份。又，作爲交聯羧甲基纖維素鈉之含有比率，較佳爲9～11質量份，進而較佳爲10質量份。

於上述崩解劑之含有比率之範圍外無法確保無黏合劑下之造粒性、壓縮成型性以及TSU-68之均勻性與溶出性。

於本發明之經口醫藥組合物中，爲了提高TSU-68之潤濕性而提高溶出時之分散性，較佳爲含有糖醇或二糖類作爲賦形劑。糖醇或二糖類中，較佳爲D-甘露糖醇、乳糖(包含酐及水合物)、海藻糖、麥芽

糖、木糖醇、D-山梨醇、麥芽糖醇，更佳爲D-甘露糖醇或乳糖，就水之浸透性之觀點而言，尤佳爲D-甘露糖醇。再者，該等糖類可單獨使用或組合2種以上使用。

就溶出性及服用適應性方面而言，該等賦形劑之含有比率相對於100質量份TSU-68，較佳爲300質量份以下，更佳爲50～150質量份，進而較佳爲70～120質量份，進一步較佳爲90質量份。

又，於本發明之經口醫藥組合物中，爲了不含黏合劑而確保良好之造粒性、壓縮成型性，且獲得TSU-68之良好之溶出性，較佳爲上述崩解劑與賦形劑之組合，其含有質量比(崩解劑：賦形劑)較佳爲1：5～1：15，更佳爲1：7～1：12，進而較佳爲1：8～1：12。

又，於本發明之經口醫藥組合物中，就防止壓縮成型時之黏附方面而言，較佳爲含有潤滑劑。作爲潤滑劑，可列舉氫化油、硬脂酸鎂、滑石、輕質無水矽酸、硬脂酸、硬脂富馬酸鈉、偏矽酸鋁酸鎂等，較佳爲硬脂酸鎂。就兼顧打錠性改善與製劑物性之觀點而言，該潤滑劑之含量相對於本發明組合物總量，較佳爲設爲2質量%以下，進而較佳爲設爲0.5～1.5質量%，尤佳爲設爲1質量%。

又，爲了確保TSU-68之保存穩定性，亦較佳爲實質上不含界面活性劑。作爲此種界面活性劑，可列舉十二烷基硫酸鈉、聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇、蔗糖脂肪酸酯等。

於本發明的經口醫藥組合物中，亦可於不妨礙本發明之效果之範圍內包含通常使用之各種製劑添加劑。作爲製劑添加劑，只要爲通常使用者，則並無特別限制，例如可列舉著色劑、芳香劑及矯味劑等，但並不限定於該等。作爲芳香劑，可列舉橙及檸檬各種香料等。作爲矯味劑，可列舉1-薄荷醇、樟腦及薄荷等，可單獨使用或組合2種以上使用。

作爲本發明之經口醫藥組合物之形態，可列舉造粒物、壓縮成

型物(例如素錠)、散劑等。

本發明之經口醫藥組合物可直接製成醫藥製劑，亦可進而對其表面實施包衣而製成穩定且容易服用之經口醫藥製劑。其中，包衣包含膜包衣、糖衣等。作爲包衣基劑，可以列舉羥丙基纖維素(HPC，hydroxypropyl cellulose)、乙基纖維素等。於錠劑之情形時，相對於100質量份錠劑，包衣之量較佳爲1～5質量份，更佳爲2～3質量份。

作爲本發明之經口醫藥製劑，例如可列舉錠劑、顆粒劑、散劑、細粒劑等。錠劑中包含咀嚼錠、口含劑、糖劑或在口腔內迅速溶解或崩解，即便無水亦可服用之組合物，又，亦包含用時溶解而使用之泡騰片。於顆粒劑、散劑及細粒劑中包含用時溶解而使用之乾糖漿劑，又，包含在口腔內迅速溶解，即便無水亦可服用之粉粒狀物。

本發明之經口醫藥組合物及醫藥製劑可藉由公知之經口投予製劑之製造方法而製造，例如，作爲造粒方法，可使用流動層造粒法、攪拌造粒法、轉動流動造粒法、擠出造粒法、噴霧造粒法及粉碎造粒法等製造。又，就造粒原理之觀點而言，大致分爲乾式造粒法、濕式造粒法，但就製劑之操作之觀點而言，較佳爲濕式造粒法。

根據本發明，藉由調配上述特定之添加劑，可改善TSU-68之溶出性。又，可抑制於製造以TSU-68爲有效成分之經口醫藥組合物時可能產生的TSU-68之類似物質之生成。此處，該類似物質係指TSU-68及包含賦形劑在內之醫藥品添加物以外之物質，主要係指TSU-68之結構類似化合物。具體而言，係某一定條件下保存本發明之經口醫藥組合物後，在藉由日本藥局方一般試驗法物理學試驗法收載之液相層析法測定時所檢測出之TSU-68及醫藥品添加物以外之物質。

以下表示本發明及本發明之較佳之實施態樣。

＜1＞一種經口醫藥組合物，其包含3-(2,4-二甲基-5-{[(3Z)-2-氧代-1,2-二氫-3H-吲哚-3-亞基]甲基}-1H-吡咯-3-基)丙酸(TSU-68)作爲

有效成分，實質上不含黏合劑，且相對於100質量份該有效成分，含有4～14質量份之羧甲基纖維素類作爲崩解劑。

＜2＞如上述＜1＞記載之經口醫藥組合物，其中羧甲基纖維素類爲羧甲基纖維素鈣或交聯羧甲基纖維素鈉。

＜3＞如上述＜2＞記載之經口醫藥組合物，其中羧甲基纖維素鈣相對於100質量份上述有效成分TSU-68之含有比率爲4～12質量份，較佳爲8～12質量份。

＜4＞如上述＜3＞記載之經口醫藥組合物，其中交聯羧甲基纖維素鈉相對於100質量份上述有效成分TSU-68之含有比率爲9～11質量份，較佳爲10質量份。

＜5＞如上述＜1＞至＜4＞中任一項記載之經口醫藥組合物，其含有選自糖醇及二糖類中之1種或2種以上作爲賦形劑。

＜6＞如上述＜5＞記載之經口醫藥組合物，其中糖醇及二糖類係選自D-甘露糖醇及乳糖中之1種或2種。

＜7＞如上述＜5＞或＜6＞記載之經口醫藥組合物，其中賦形劑相對於100質量份上述有效成分TSU-68之含有比率爲300質量份以下，較佳爲50～150質量份，更佳爲70～120質量份，進而較佳爲90質量份。

＜8＞如上述＜5＞至＜7＞中任一項記載之經口醫藥組合物，其中崩解劑與賦形劑之含有質量比爲1：5～1：15，較佳爲1：7～1：12，更佳爲1：8～1：12。

＜9＞如上述＜1＞至＜8＞中任一項記載之經口醫藥組合物，其含有選自氫化油、硬脂酸鎂、滑石、輕質無水矽酸、硬脂酸、硬脂富馬酸鈉及偏矽酸鋁酸鎂中之1種或2種以上作爲潤滑劑。

＜10＞如上述＜1＞至＜8＞中任一項記載之經口醫藥組合物，其進而含有硬脂酸鎂作爲潤滑劑。

＜11＞如上述＜9＞或＜10＞記載之經口醫藥組合物，其中潤滑劑之含量相對組合物總量爲2質量%以下，較佳爲0.5～1.5質量%，更佳爲1質量%。

＜12＞如上述＜1＞至＜11＞中任一項記載之經口醫藥組合物，其實質上不含界面活性劑。

＜13＞如上述＜1＞至＜12＞中任一項記載之經口醫藥組合物，其中組合物中之上述有效成分TSU-68之含有比率爲40～60質量%。

＜14＞如上述＜1＞至＜13＞中任一項記載之經口醫藥組合物，其係藉由濕式造粒而製造之造粒物或該造粒物之壓縮成型物。

＜15＞一種經口醫藥製劑，其係將如＜1＞至＜13＞中任一項記載之經口投予用組合物包衣而成。

＜16＞如上述＜15＞記載之經口醫藥製劑，其係膜包衣錠或糖衣錠。

＜17＞如上述＜16＞記載之經口醫藥製劑，其中包衣量相對於100質量份錠劑爲1～5質量份，較佳爲2～3質量份。

實施例

以下，列舉實施例、比較例、參考例及試驗例進而詳細地說明本發明，但本發明並不僅限定於該等實施例。

參考例1：含TSU-68之膠囊劑

依據國際公開第01/37820號說明書及國際公開第2004/24127號說明書記載之方法製作含TSU-68之膠囊劑。即，於容器旋轉式混合機(「V型混合機(容量：2立方英尺)」)中放入1750 g利用安裝有孔徑爲0.024英吋之圓孔篩網之高速旋轉式粉碎機(裝置名「Comil 197S」，Quadro製造)粉碎之TSU-68(Raylo Chemicals Inc.製造)、4091 g乳糖水合物「Fast Flo」(Foremost Farms製造)、250 g交聯羧甲基纖維素鈉「Ac-Di-Sol」(FMC Corporation製造)、62 g十二烷基硫酸鈉、32 g輕

質無水矽酸(Degussa Corporation製造)，以27 rpm混合10分鐘後，添加62 g硬脂酸鎂(Mallinckrodt製造)，以26 rpm混合2分鐘，獲得混合末。使用膠囊填充機(型號「SF-30」，Sejong製造)，於3號明膠膠囊(R. P. Scherer製造)中填充178.5 g混合末，獲得膠囊劑。

實施例1

於錠劑粉碎機(型號「KC-HUK型」，小西製作所股份有限公司製造)中放入6.0 g利用安裝有紋寬1 mm之人字紋篩網之錘擊式微粉碎機(裝置名「SAMPLE MILL KIIW-1型」，Fuji Paudal股份有限公司製造)粉碎之TSU-68(Raylo Chemicals Inc.製造)及0.48 g羧甲基纖維素鈣「E.C.G-505」(五德藥品股份有限公司製造)，混合1分鐘後，一面添加5.3 g純化水一面造粒1分鐘，獲得濕潤顆粒。於小型熱風循環式恆溫器(裝置名「Mini Jet Oven MO-931W」，富山產業股份有限公司製造)中放入濕潤顆粒，於70℃下乾燥3小時後，以網眼710 μm之篩網強制過篩，獲得6.4 g乾燥顆粒。於乾燥顆粒中添加0.063 g硬脂酸鎂(太平化學產業股份有限公司製造)並加以混合後，利用ϕ11 mm、隅角R之杵及單沖打錠機(型號「No.2B」，菊水製作所股份有限公司製造)打錠，獲得質量272.7 mg、硬度12 kp之錠劑。

實施例2

依據實施例1之方法，由6.0 g之TSU-68(Raylo Chemicals Inc.製造)、0.60 g羧甲基纖維素鈣「E.C.G-505」(五德藥品股份有限公司製造)、0.064 g硬脂酸鎂獲得質量277.75 mg、硬度12 kp之錠劑。

實施例3

依據實施例1之方法，由6.0 g之TSU-68及0.72 g羧甲基纖維素鈣「E.C.G-505」、0.066 g硬脂酸鎂獲得質量282.8 mg、硬度13 kp之錠劑。

實施例4

依據實施例1之方法，由6.0 g之TSU-68、0.60 g交聯羧甲基纖維素鈉「Ac-Di-Sol」、0.064 g硬脂酸鎂獲得質量277.75 mg、硬度13 kp之錠劑。

比較例1

依據實施例1之方法，由6.0 g之TSU-68、0.24 g低取代度羥丙基纖維素「L-HPC LH-11」(信越化學工業股份有限公司製造)、0.057 g硬脂酸鎂獲得質量262.6 mg、硬度13 kp之錠劑。

比較例2

依據實施例1之方法，由6.0 g之TSU-68、0.60 g低取代度羥丙基纖維素「L-HPC LH-11」、0.065 g硬脂酸鎂獲得質量277.75 mg、硬度12 kp之錠劑。

比較例3

依據實施例1之方法，由6.0 g之TSU-68、1.2 g低取代度羥丙基纖維素「L-HPC LH-11」、0.069 g硬脂酸鎂獲得質量303 mg、硬度19 kp之錠劑。

實施例5

依據實施例1之方法，由6.0 g之TSU-68、0.24 g羧甲基纖維素鈣「E.C.G-505」、0.060 g硬脂酸鎂獲得質量262.6 mg、硬度12 kp之錠劑。

比較例4

依據實施例1之方法，由6.0 g之TSU-68、0.96 g羧甲基纖維素鈣「E.C.G-505」、0.067 g硬脂酸鎂獲得質量292.9 mg、硬度13 kp之錠劑。

比較例5

依據實施例1之方法，由6.0 g之TSU-68、0.24 g交聯聚乙烯吡咯啶酮「Kollidon CL」(BASF製造)、0.060 g硬脂酸鎂獲得質量262.6

mg、硬度11 kp之錠劑。

比較例6

依據實施例1之方法，由6.0 g之TSU-68、0.60 g交聯聚乙烯吡咯啶酮「Kollidon CL」、0.066 g硬脂酸鎂獲得質量277.75 mg、硬度13 kp之錠劑。

比較例7

依據實施例1之方法，由6.0 g之TSU-68、1.20 g交聯聚乙烯吡咯啶酮「Kollidon CL」、0.068 g硬脂酸鎂獲得質量303 mg、硬度16 kp之錠劑。

試驗例1：崩解劑之選定

實驗方法

使用參考例1、實施例1～5及比較例1～7中獲得之試樣(參考例1爲5個膠囊，其以外爲1片)，依據第十六修訂日本藥局方一般試驗法溶出試驗法第2法(槳板法)之項，於下述測定條件下評價溶出率(%)。將結果示於圖1及表1中。

《測定條件》

槳板轉速：50 rpm

試液：900 mL含有0.9% Tween80之pH值7.5之經稀釋之McIlvaine緩衝液

測定波長：300 nm

[表1]

崩解劑添加量[mg]	10	20	25	30	40	50
相對於主劑量(質量份)	4	8	10	12	16	20
低取代度羥丙基纖維素	× (比較例1)		× (比較例2)			× (比較例3)
羧甲基纖維素鈣	○ (實施例5)	○ (實施例1)	○ (實施例2)	○ (實施例3)	× (比較例4)	
交聯羧甲基纖維素鈉			○ (實施例4)			
交聯聚乙烯吡咯啶酮	× (比較例5)		× (比較例6)			× (比較例7)

○：顯示比參考例1快之溶出行爲
△：顯示與參考例1大致同等之溶出行爲
×：顯示比參考例1慢之溶出行爲

如圖1或表1所示，實施例1～5顯示與參考例1相比同等以上之溶出行爲，於實施例1～4中顯示更快之溶出行爲。尤其是於實施例2及4中最快地溶出。另一方面，比較例1～7顯示比參考例1慢之溶出行爲。即，表明使製劑顯示良好之溶出性之崩解劑爲羧甲基纖維素類，該等相對於100質量份TSU-68之添加比率分別適宜爲4～14質量份，尤其是適宜爲4～12質量份。

實施例6

於錠劑粉碎機(型號「KC-HUK型」，小西製作所股份有限公司製造)中放入6.0 g利用安裝有紋寬1 mm之人字紋篩網之錘擊式微粉碎機(裝置名「SAMPLE MILL KIIW-1型」，Fuji Paudal股份有限公司製造)粉碎之TSU-68(Raylo Chemicals Inc.製造)及0.60 g羧甲基纖維素鈣「E.C.G-505」(五德藥品股份有限公司製造)、4.8 g乳糖水合物「Lactochem」(Borculo製造)，混合1分鐘後，一面添加5.5 g純化水一面造粒1分鐘，獲得濕潤顆粒。於小型熱風循環式恆溫器(裝置名「Mini Jet Oven MO-931W」，富山產業股份有限公司製造)中放入濕潤顆粒，於70℃乾燥3小時後，以網眼710 μm之篩網強制過篩，獲得11.1 g乾燥顆粒。於乾燥顆粒中添加0.111 g硬脂酸鎂(太平化學產業股

份有限公司製造)並混合後，利用ϕ11 mm、隅角R之杵及單沖打錠機(型號「No.2B」，菊水製作所股份有限公司製造)打錠，獲得質量479.75 mg、硬度13 kp之錠劑。

實施例7

依據實施例6之方法，由6.0 g之TSU-68、0.60 g交聯羧甲基纖維素鈉「Ac-Di-Sol」、4.8 g乳糖水合物「Lactochem」、0.108 g硬脂酸鎂獲得質量479.75 mg、硬度13 kp之錠劑。

實施例8

依據實施例6之方法，由6.0 g之TSU-68、0.60 g羧甲基纖維素鈣「E.C.G-505」、4.8 g之D-甘露糖醇「D-Mannite」(協和醱酵工業股份有限公司製造)、0.111 g硬脂酸鎂獲得質量479.75 mg、硬度13 kp之錠劑。

實施例9

依據實施例6之方法，由6.0 g之TSU-68、0.60 g交聯羧甲基纖維素鈉「Ac-Di-Sol」、4.8 g之D-甘露糖醇「D-Mannite」、0.111 g硬脂酸鎂獲得質量479.75 mg、硬度11 kp之錠劑。

比較例8

依據實施例6之方法，由6.0 g之TSU-68、0.60 g羧甲基纖維素鈣「E.C.G-505」、4.8 g玉米澱粉「Nisshoku Corn starch W」(日本食品化工股份有限公司製造)、0.107 g硬脂酸鎂獲得質量479.75 mg、硬度10 kp之錠劑。

比較例9

依據實施例6之方法，由6.0 g之TSU-68、0.60 g交聯羧甲基纖維素鈉「Ac-Di-Sol」、4.8 g玉米澱粉「Nisshoku Corn starch W」(日本食品化工股份有限公司製造)、0.109 g硬脂酸鎂獲得質量479.75 mg、硬度12 kp之錠劑。

比較例10

依據實施例6之方法，由6.0 g之TSU-68、0.60 g羧甲基纖維素鈣「E.C.G-505」、4.8 g結晶纖維素「Avicel PH301」(旭化成工業股份有限公司製造)、0.110 g硬脂酸鎂獲得質量479.75 mg、硬度8 kp之錠劑。

比較例11

依據實施例6之方法，由6.0 g之TSU-68、0.60 g交聯羧甲基纖維素鈉「Ac-Di-Sol」、4.8 g結晶纖維素「Avicel PH301」、0.108 g硬脂酸鎂獲得質量479.75 mg、硬度8 kp之錠劑。

比較例12

依據實施例6之方法，由6.0 g之TSU-68、0.60 g羧甲基纖維素鈣「E.C.G-505」、4.8 g部分α化澱粉「PCS」(旭化成工業股份有限公司製造)、0.110 g硬脂酸鎂獲得質量479.75 mg、硬度11 kp之錠劑。

比較例13

依據實施例6之方法，由6.0 g之TSU-68、0.60 g交聯羧甲基纖維素鈉「Ac-Di-Sol」、4.8 g部分α化澱粉「PCS」、0.105 g硬脂酸鎂獲得質量479.75 mg、硬度13 kp之錠劑。

試驗例2：賦形劑之選定

實驗方法

使用參考例1、實施例6～9及比較例8～13中獲得之試樣(參考例1爲5個膠囊，其以外爲1片)，依據第十六修訂日本藥局方一般試驗法溶出試驗法第2法(槳板法)之項，於下述測定條件下評價溶出率(%)。將結果示於表2中。

《測定條件》

槳板轉速：50rpm

試液：900 mL含有0.9% Tween80之pH值7.5之經稀釋之McIlvaine

緩衝液

測定波長：300 nm

[表2]

賦形劑(200 mg)	羧甲基纖維素鈣(25 mg)	交聯羧甲基纖維素鈉(25 mg)
乳糖	○ (實施例6)	○ (實施例7)
D-甘露糖醇	○ (實施例8)	○ (實施例9)
玉米澱粉	△ (比較例8)	× (比較例9)
結晶纖維素	× (比較例10)	× (比較例11)
部分α化澱粉	× (比較例12)	× (比較例13)

○：顯示比參考例1快之溶出行爲
△：顯示與參考例1大致同等之溶出行爲
×：顯示比參考例1慢之溶出行爲

如表2所示，實施例6～9顯示比參考例1快之溶出行爲。另一方面，比較例8顯示與參考例1大致同等之溶出行爲，但比較例9～13顯示比參考例1慢之溶出行爲。即，表明使製劑顯示良好之溶出性之崩解劑爲乳糖水合物及D-甘露糖醇。

試驗例3：由添加黏合劑所導致之溶出性之降低

將200質量份TSU-68(AWD製造)、180質量份D-甘露糖醇「D-Mannite」(協和醱酵工業股份有限公司製造)、20質量份羧甲基纖維素鈣「E.C.G-505」(五德藥品股份有限公司製造)及以下所表示之黏合劑攪拌造粒，於所獲得之顆粒中添加4質量份硬脂酸鎂(太平化學產業股份有限公司製造)加以混合並進行打錠，藉此製造錠劑。對所獲得之錠劑，藉由依據第十六修訂日本藥局方一般試驗法溶出試驗法第2法(槳板法)之項，於下述測定條件下算出溶出率(%)，並與參考例1比較溶出行爲而進行評價。

黏合劑

聚乙烯吡咯啶酮「Kollidon 30」(BASF製造)：4、8、16質量份

十二烷基硫酸鈉(Nikko Chemicals股份有限公司製造)：16質量份

聚乙二醇6000「PEG6000P」(日本油脂股份有限公司製造)：6、12、32質量份

糊精「Pinedex #1」(松谷化學工業股份有限公司製造)：6、12、40質量份

精製白糖「Granulated sugar EA」(鹽水港精糖股份有限公司製造)：40質量份

《測定條件》

槳板轉速：50 rpm

試液：900 mL含有0.9% Tween80之pH值7.5之經稀釋之McIlvaine緩衝液

測定波長：324 nm

[表3]

	相對於製劑之添加比率(質量份)							
	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	8.0	10.0	13.0
聚乙烯吡咯啶酮	×		×		×			
十二烷基硫酸鈉					×			
PEG6000		△		×		×		
糊精		△		×			×	×
精製白糖							×	

○：顯示比參考例1快之溶出行爲
△：顯示與參考例1大致同等之溶出行爲
×：顯示比參考例1慢之溶出行爲

添加有6質量份聚乙二醇6000、糊精之錠劑顯示與未添加黏合劑者幾乎同等之溶出行爲，但其他黏合劑添加品顯示比未添加者更慢之溶出行爲。因此，表明就溶出性之觀點而言，TSU-68製劑對黏合劑之敏感性極高，因黏合劑之添加而使溶出速度延緩。

試驗例4：關於由界面活性劑添加所造成之類似物質之增加

於乳缽中混合2.0 g之TSU-68(Raylo Chemicals Inc.製造)與2.0 g十二烷基硫酸鈉(Nikko Chemicals股份有限公司製造)，獲得混合試樣。分別於開封之玻璃管瓶中放入單獨之TSU-68及混合試樣，於恆溫恆濕器(型號「LH-20型」，Nagano Science股份有限公司製造)中，在60℃、80%RH之環境下保存10天，獲得劣化品。對各個劣化品藉由液相層析法測定類似物質量，結果關於保持時間爲13分鐘左右之類似物質之波峰，單獨TSU-68之劣化品爲0.09%，相對於此，混合試樣之劣化品爲0.34%，可確認明顯增加。因此，認爲較適當爲避免將十二烷基硫酸鈉用於TSU-68製劑。

試驗例5：關於硬脂酸鎂之添加量

將200質量份TSU-68(AWD製造)、180質量份D-甘露糖醇「D-Mannite」(協和醱酵工業股份有限公司製造)及20質量份羧甲基纖維素鈣「E.C.G-505」(五德藥品股份有限公司製造)攪拌造粒，於獲得之顆粒中添加4質量份、8質量份或12質量份硬脂酸鎂(太平化學產業股份有限公司製造)加以混合並進行打錠，藉此製造錠劑。關於獲得之各錠劑，於60℃、80%RH之環境下保存10天，使用該等錠劑，依據第十六修訂日本藥局方一般試驗法溶出試驗法第2法(槳板法)之項，於下述測定條件下，算出溶出率(%)，並與參考例1比較溶出行爲，藉此進行評價。另外，亦對錠劑厚度、硬度、磨損度進行評價。

《測定條件》

槳板轉速：50 rpm

試液：900 mL含有0.9% Tween80之pH值7.5之經稀釋之McIlvaine緩衝液

測定波長：300 nm

[表4]

硬脂酸鎂添加量		1%	2%	3%
打錠時之黏附		無	無	無
錠劑厚度	初始值	4.87	4.87	4.85
	60℃、80%RH下保存10天後之值	無變化	無變化	無變化
錠劑硬度	初始值	115.2	114.3	112.0
	60℃、80%RH下保存10天後之值	無變化	無變化	無變化
磨損度	初始值	0.15	0.16	0.19
	60℃、80%RH下保存10天後之值	無變化	無變化	無變化
溶出性	初始值	○	○	○
	60℃、80%RH下保存10天後之值	無變化	無變化	延緩

○：顯示比參考例1快之溶出行爲
△：顯示與參考例1大致同等之溶出行爲
×：顯示比參考例1慢之溶出行爲

任一錠劑之溶出行爲均比參考例1快，但可確認隨著硬脂酸鎂添加量之增加，加濕條件(60℃、80%RH)下之溶出速度降低的傾向。因此，認爲硬脂酸鎂之添加量會影響溶出性之經時變化，表明若考慮該情況，則較適當爲相對總量爲2%以下之添加量。

試驗例6：關於黏合劑添加製劑之保存後之溶出性降低

依據國際公開第01/37820號說明書及國際公開第2004/24127號說明書中記載之方法，將200質量份TSU-68、25質量份結晶纖維素「Avicel PH-101」、7.5質量份交聯羧甲基纖維素鈉「Ac-Di-Sol」、6.25質量份聚乙烯吡咯啶酮K25及2.5質量份十二烷基硫酸鈉攪拌造粒，於獲得之顆粒中添加63質量份結晶纖維素「Avicel PH-102」、15.25質量份交聯羧甲基纖維素鈉「Ac-Di-Sol」、0.5質量份輕質無水矽酸及5質量份硬脂酸鎂加以混合並進行打錠，藉此製造錠劑。對獲得之錠劑實施膜包衣，獲得含有4質量份HPC、2.1質量份乳糖水合物、1.5質量份滑石、0.8質量份聚乙二醇3000、0.69質量份色素、0.6質量份三乙酸甘油酯及0.31質量份氧化鈦作爲包衣皮膜之錠劑(比較例14)。另一方面，將200質量份TSU-68、180質量份D-甘露糖醇及20

質量份羧甲基纖維素鈣攪拌造粒，於獲得之顆粒中添加4質量份硬脂酸鎂加以混合並進行打錠，製造錠劑。對獲得之錠劑實施膜包衣，獲得含有8質量份HPC、1.5質量份聚乙二醇6000、0.5質量份色素作爲包衣皮膜之錠劑(實施例10)。

關於各錠劑，於40℃、75%RH之環境下保存6個月，使用該等錠劑，依據第十六修訂日本藥局方一般試驗法溶出試驗法第2法(槳板法)之項，於下述測定條件下算出溶出率(%)，比較溶出行爲，藉此進行評價。

《測定條件》

槳板轉速：50 rpm

試液：900 mL含有0.9% Tween80之pH值7.5之經稀釋之McIlvaine緩衝液

測定波長：300nm

[表5]

	溶出結果
實施例10(無聚乙烯吡咯啶酮)	○
比較例14(有聚乙烯吡咯啶酮)	×

○：與保存前相比，無法確認顯著之溶出延緩
×：與保存前相比，可確認顯著之溶出延緩

伴隨聚乙烯吡咯啶酮之添加，可確認顯著之溶出延緩。推測其原因在於在高濕度下，聚乙烯吡咯啶酮藉由吸水而一部分凝膠化，阻斷溶出時之導水通路，以及崩解劑之膨潤能力已經發揮功能。因此，認爲聚乙烯吡咯啶酮之添加會影響溶出性之經時變化，表明若考慮到此情況，則較適當爲不添加。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

1. 一種經口醫藥組合物，其

包含3-(2,4-二甲基-5-{[(3Z)-2-氧代-1,2-二氫-3H-吲哚-3-亞基]甲基}-1H-吡咯-3-基)丙酸作爲有效成分，實質上不含黏合劑，且相對於100質量份該有效成分，含有4～14質量份之羧甲基纖維素類作爲崩解劑。

2. 如請求項1之經口醫藥組合物，其中羧甲基纖維素類爲羧甲基纖維素鈣或交聯羧甲基纖維素鈉。

3. 如請求項2之經口醫藥組合物，其中羧甲基纖維素鈣相對於100質量份上述有效成分之含有比率爲8～12質最份。

4. 如請求項3之經口醫藥組合物，其中交聯羧甲基纖維素鈉相對於100質量份上述有效成分之含有比率爲9～11質量份。

5. 如請求項1之經口醫藥組合物，其含有選自糖醇及二糖類中之1種或2種以上作爲賦形劑。

6. 如請求項5之經口醫藥組合物，其中糖醇及二糖類爲選自D-甘露糖醇及乳糖中之1種或2種。

7. 如請求項1之經口醫藥組合物，其中組合物中之上述有效成分之含有比率爲40～60質量%。

8. 如請求項1之經口醫藥組合物，其進而含有硬脂酸鎂作爲潤滑劑。

9. 如請求項1之經口醫藥組合物，其係藉由濕式造粒法而製造之造粒物或該造粒物之壓縮成型物。

10. 一種經口醫藥製劑，其係將如請求項1至9中任一項之經口投予用組合物包衣而形成。

圖式

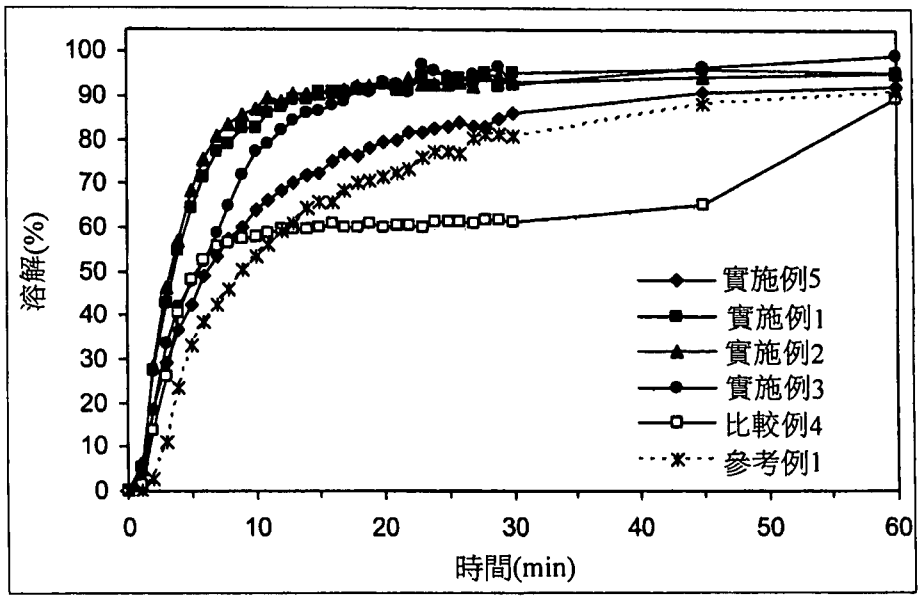

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
溶解(%)
0
10
20
30
40
50
60
時間(min)
實施例5
實施例1
實施例2
實施例3
比較例4
參考例1

圖1