(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102164918 B
(45)授权公告日 2014.05.07

(21)申请号 200980138066.4

(22)申请日 2009.07.29

(30)优先权数据
61/085,201 2008.07.31 US
61/085,627 2008.08.01 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2011.03.29

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2009/063833 2009.07.29

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2010/013835 EN 2010.02.04

(73)专利权人 武田药品工业株式会社
地址 日本大阪府

(72)发明人 田上宽 野村纯也

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 张平元

(51)Int.Cl.
*C07D 413/14*(2006.01)
*A61K 31/4245*(2006.01)
*A61P 9/12*(2006.01)

(56)对比文件

EP 0628313 A1,1994.12.14, 说明书第15页第1个表格，第9页第51-58行.

EP 0628313 A1,1994.12.14, 说明书第15页第1个表格，第9页第51-58行.

CN 1946717 A,2007.04.11, 权利要求5、8, 说明书第16页第3段,第17页第5段,第18页第7段.

CN 101080225 A,2007.11.28, 说明书第7页第6段,第6页第3段.

审查员 郝小燕

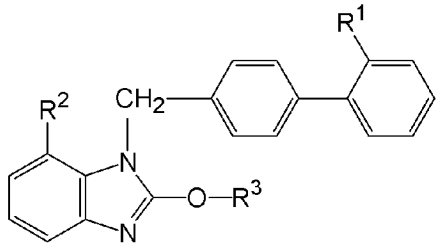
权利要求书1页 说明书36页 附图1页

(54)发明名称

固体药物组合物

(57)摘要

本发明涉及固体制剂,其包含式(I)代表的化合物或其盐、pH调节剂和利尿剂,其中,各个符号如说明书中所定义,该固体制剂在式(I)代表的化合物和利尿剂的稳定性和溶出特性方面是优异的。




CN 102164918 B

1. 固体制剂，其包含化合物 2- 乙氧基 -1-{[2’-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基）联苯 -4- 基］甲基 }-1H- 苯并咪唑 -7- 羧酸 (5- 甲基 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基）甲酯或其盐、pH 值为 2 至 5 的 pH 调节剂和利尿剂。

2. 根据权利要求 1 中所述的固体制剂，其中，所述化合物或其盐是 2- 乙氧基 -1-{[2’-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基）联苯 -4- 基］甲基 }-1H- 苯并咪唑 -7- 羧酸 (5- 甲基 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基）甲酯钾盐。

3. 根据权利要求 1 或 2 中所述的固体制剂，其中，所述利尿剂是氯噻酮或氢氯噻嗪。

4. 根据权利要求 1 中所述的固体制剂，其中，所述化合物或其盐是 2- 乙氧基 -1-{[2’-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基）联苯 -4- 基］甲基 }-1H- 苯并咪唑 -7- 羧酸 (5- 甲基 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基）甲酯钾盐，且所述利尿剂是氯噻酮。

5. 根据权利要求 1 中所述的固体制剂，其中，pH 调节剂是选自酒石酸、柠檬酸、乳酸、富马酸、琥珀酸、磷酸、苹果酸、抗坏血酸、乙酸和酸性氨基酸中的酸性物质，或其盐，或它们的溶剂合物。

6. 根据权利要求 1 中所述的固体制剂，其中，所述 pH 调节剂是富马酸单钠，或者是富马酸与钠离子供体的组合。

7. 根据权利要求 1 中所述的固体制剂，其包含第一部分和第二部分，

第一部分包含所述化合物或其盐和所述 pH 调节剂，

第二部分包含所述利尿剂，

该固体制剂是通过对第一部分和第二部分分别制粒得到的。

8. 根据权利要求 1 中所述的固体制剂，其中，所述化合物或其盐和 pH 调节剂包含在第一部分中，利尿剂包含在第二部分中，该固体制剂为包含由第一部分形成的第一层和由第二部分形成的第二层的多层片剂。

9. 根据权利要求 1 中所述的固体制剂，其中，所述 pH 调节剂在制剂中所占比例为 0.01-20 重量 %。

10. 一种稳定固体制剂中的化合物 2- 乙氧基 -1-{[2’-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基）联苯 -4- 基］甲基 }-1H- 苯并咪唑 -7- 羧酸 (5- 甲基 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基）甲酯或其盐和利尿剂的方法，其包括向所述固体制剂中添加 pH 值为 2 至 5 的 pH 调节剂。

11. 一种改善化合物 2- 乙氧基 -1-{[2’-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基）联苯 -4- 基］甲基 }-1H- 苯并咪唑 -7- 羧酸 (5- 甲基 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基）甲酯或其盐从固体制剂中的溶出性质的方法，该固体制剂包含所述化合物或其盐和利尿剂，所述方法包括向固体制剂中添加 pH 值为 2 至 5 的 pH 调节剂。

# 固体药物组合物

## 技术领域

[0001] 本发明涉及一种固体制剂，其包含下述式（I）代表的化合物、pH 调节剂和利尿剂，其在化合物（I）和利尿剂的稳定性和溶出特性方面是优异的。

## 背景技术

[0002] 药品的安全有效极为重要。即使药品在刚生产出后是安全有效的，然而如果在储藏和分配药品时药品容易分解或变质，则不认为其是安全和有效的药品。因此，药品的稳定性极其重要。

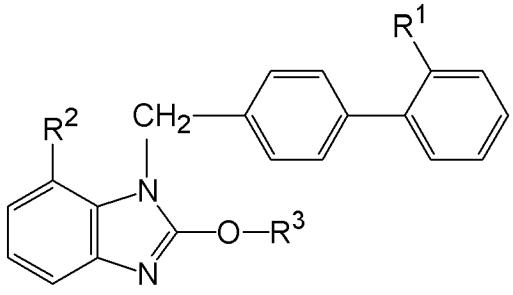
[0003] 为了确保药品的有效性和安全性，不仅活性成分本身的有效性和安全性是重要的，而且药物制剂的性质如在体内的药物溶出性质等也极为重要。例如，当药物制剂中的药物溶出太迟，则血药浓度不能达到有效水平，也不能充分显示出预期的效果。另一方面，当制剂中的药物溶出过快，则血药浓度迅速增加，导致产生副作用的高风险。

[0004] 换言之，除了有效性和安全性之外，还要求药品确保药物的稳定性和一定水平的溶出性质。

[0005] 公知的是药物的溶出性质与其溶解度相关。一般而言，公知的是药品的溶解性越低导致药品的溶出性质越慢。

[0006] 式（I）所代表的苯并咪唑衍生物或其盐（下文有时被称作化合物（I）），具有强烈的血管紧张素 II 受体拮抗活性，

[0007]




(I)

[0008] 其中，$R^1$ 是具有可去质子化氢原子的单环状含氮杂环基团，$R^2$ 是酯化羧基，$R^3$ 是任选被取代的低级烷基，该化合物（I）特别是 2- 乙氧基 -1-{[2'-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基）联苯 -4- 基] 甲基}-1H- 苯并咪唑 -7- 羧酸 (5- 甲 基 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基）甲酯盐（专利文献 1），这样的化合物被认为有望用作高血压等的治疗药物。

[0009] 药物制剂通常在中性 pH 范围内制备，然而，化合物（I）在中性 pH 范围内不稳定，因此，需要对包含化合物（I）的药物制剂的性质进行控制以稳定化合物（I）。然而，化合物（I）在其稳定存在的 pH 范围内，溶解度较低。而且，由于化学性质不同，不是很容易将包含化合物（I）和其他活性成分例如利尿剂等的复方药品配制成在稳定性和溶出性质方面优异的制剂。

[0010] 作为复方药品，已知的有：具有血管紧张素 II 拮抗活性的化合物和具有利尿作用

的化合物的组合（专利文献 2），和包含对乙酰氨基酚颗粒的内服固体制剂，后者通过通过分别制粒法制得以抑制对乙酰氨基酚的不愉快气味以及防止其变色（专利文献 3）。然而，还未发现可以同时提供药物稳定性和溶解性即溶出性质的包含化合物 (I) 和利尿剂的复合药品。

[0011] 引用列表

[0012] 专利文献

[0013] 专利文献 1 :WO2005/080384

[0014] 专利文献 2 :US-B-5721263

[0015] 专利文献 3 :JP-A-2001-294524

## 发明内容

[0016] 发明要解决的问题

[0017] 包含化合物 (I) 和利尿剂的制剂对于预防或治疗循环系统疾病如高血压、心力衰竭、糖尿病肾病、动脉硬化等有效，并具有很高的临床疗效。

[0018] 本发明所要解决的问题在于提供一种在化合物 (I) 和利尿剂稳定性及其溶出性质方面优异的固体制剂。

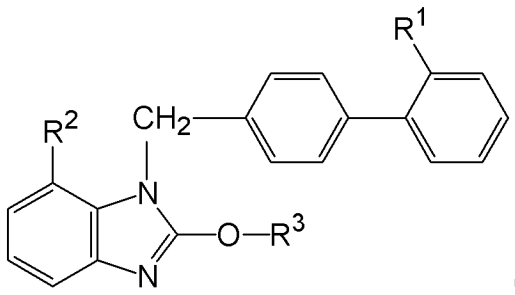
[0019] 解决问题的方法

[0020] 本发明人已经深入进行地研究，试图同时实现化合物 (I) 在制剂中的稳定性及其在制剂中的溶出性质，并且发现 :通过 pH 调节剂和化合物 (I) 的共存，并进一步使用 pH 调节剂将其固体制剂的 pH 调节至化合物 (I) 溶解度较低的范围，可以出乎意料地实现上述目的。此外，研究发现 :将利尿剂和包含 pH 调节剂的化合物 (I) 分别制粒可以使其更加稳定，因此，可以获得化合物 (I) 溶出性质比一般颗粒制剂更加优异的制剂，从而完成了本发明。

[0021] 相应地，本发明涉及 :

[0022] [1] 固体制剂，其包含式 (I) 代表的化合物或其盐、pH 调节剂和利尿剂，

[0023]




(I)

[0024] 其中，$R^1$ 是具有可去质子化氢原子的单环状含氮杂环基团，$R^2$ 是酯化羧基，$R^3$ 是任选被取代的低级烷基，

[0025] [2] 上述 [1] 中所述的固体制剂，其中，式 (I) 代表的化合物或其盐是 2- 乙氧基 -1-{[2'-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基）联苯 -4- 基］甲基}-1H- 苯并咪唑 -7- 羧酸 (5- 甲基 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基）甲酯钾盐，

[0026] [3] 上述 [1] 或 [2] 中所述的固体制剂，其中，所述利尿剂是氯噻酮或氢氯噻嗪，

[0027] [4] 上述 [1] 中所述的固体制剂，其中，式 (I) 代表的化合物的盐是 2- 乙氧基 -1-{[2'-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基）联苯 -4- 基］甲基}-1H- 苯并

咪唑 -7- 羧酸 (5- 甲基 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基 ) 甲酯钾盐,且所述利尿剂是氯噻酮,

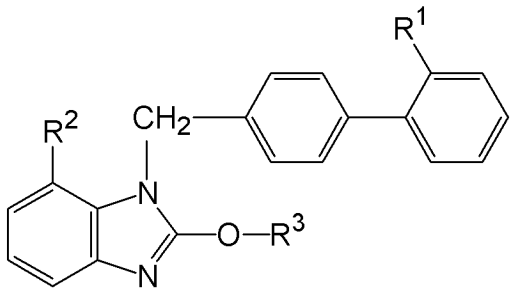
[0028] [5] 上述 [1] 中所述的固体制剂,其中,所述 pH 调节剂的 pH 值为 2 至 5,

[0029] [6] 上述 [1] 中所述的固体制剂,其中, pH 调节剂是选自酒石酸、柠檬酸、乳酸、富马酸、琥珀酸、磷酸、苹果酸、抗坏血酸、乙酸和酸性氨基酸中的酸性物质,或其盐,或其溶剂合物,

[0030] [7] 上述 [1] 中所述的固体制剂,其中,所述 pH 调节剂是富马酸单钠,或者富马酸与钠离子供体的组合,

[0031] [8] 固体制剂,其包含第一部分和第二部分,第一部分包含式 (I) 代表的化合物或其盐和 pH 调节剂,

[0032]




(I)

[0033] 其中 $R^1$ 是具有可去质子化氢原子的单环状含氮杂环基团, $R^2$ 是酯化羧基, $R^3$ 是任选被取代的低级烷基,第二部分包含利尿剂,该固体制剂是通过对第一部分和第二部分分别制粒得到的,

[0034] [9] 上述 [1] 中所述的固体制剂,其中式 (I) 代表的化合物或其盐和 pH 调节剂包含在第一部分中,所述利尿剂包含在第二部分中,该固体制剂为包含由第一部分形成的第一层和由第二部分形成的第二层的多层片剂,

[0035] [10] 上述 [1] 中所述的固体制剂,其中,所述 pH 调节剂在制剂中所占比例为 0.01-20 重量%,

[0036] [11] 一种稳定固体制剂中的式 (I) 所代表的化合物或其盐和利尿剂的方法,其包括向所述固体制剂中添加 pH 调节剂,

[0037] [12] 一种改善式 (I) 所代表的化合物或其盐从固体制剂中的溶出性质的方法,该固体制剂包含式 (I) 所代表的化合物或其盐和利尿剂,所述方法包括向固体制剂中添加 pH 调节剂,等。

[0038] 发明效果

[0039] 本发明中含有化合物 (I)、pH 调节剂和利尿剂的固体制剂,可以提供在化合物 (I) 和利尿剂的稳定性和溶出性质方面均优异的制剂。

[0040] 附图的简要说明

[0041] 图 1 所示为实施例 14 和参考例 3 中所得片剂的溶出曲线。

[0042] 图 2 所示为实施例 15 和参考例 4 中所得片剂的溶出曲线。

[0043] 发明的具体实施方式

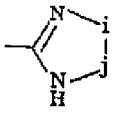
[0044] 以下将对本发明的固体制剂进行详细说明。

[0045] 本发明的固体制剂包含化合物 (I), pH 调节剂和利尿剂 ( 也被称作本发明的固体

制剂）。本发明的固体制剂在化合物（I）的稳定性方面优异，且在化合 物（I）的溶出性质方面也优异。利尿剂的稳定性同样优异。

[0046] 在上述式（I）中，$R^1$ 代表具有可去质子化氢原子的单环状含氮杂环基团，例如优选四唑基或者下式代表的基团，

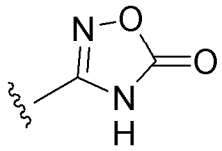
[0047]



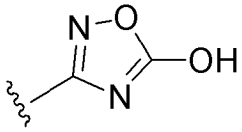
[0048] 其中，i 是 -O- 或 -S-，j 是＞C＝O、＞C＝S 或＞S(O)m，其中，m 为 0、1 或 2（例如，4,5- 二氢 -5- 氧代 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基，等。）等。

[0049] 4,5- 二氢 -5- 氧代 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基包含下式代表的三个互变异构体（a’，b’ 和 c’）：

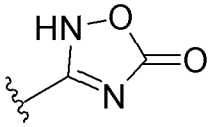
[0050]



a'



b'



c'

[0051] 并且 4,5- 二氢 -5- 氧代 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基包含上述全部的 a’，b’ 和 c’。

[0052] 在上述式（I）中，$R^2$ 是酯化的羧基，例如，优选被低级（$C_{1-4}$）烷基酯化的羧基（例如，(5- 甲基 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基）甲氧基羰基，1-（环己基氧基羰基氧基）乙氧基羰基等）等，所述低级（$C_{1-4}$）烷基任选被选自羟基、氨基、卤原子、低级（$C_{2-6}$）烷酰基氧基（例如，乙酰基氧基，新戊酰基氧基等），低级（$C_{4-7}$）环烷酰基氧基，（低级（$C_{1-6}$）烷氧基）羰基氧基（例如，甲氧基羰基氧基，乙氧基羰基氧基等），（低级（$C_{3-7}$）环烷氧基）羰基氧基（例如，环己基氧基羰基氧基等），低级（$C_{1-4}$）烷氧基和 5- 甲基 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基的取代基取代。

[0053] 在上述式（I）中，$R^3$ 是任选被取代的低级烷基，优选被取代基取代的低级（$C_{1-5}$）烷基（优选低级（$C_{2-3}$）烷基，特别优选乙基），所述取代基选自羟基、氨基、卤原子和低级（$C_{1-4}$）烷氧基。

[0054] 式（I）代表的化合物的盐，是例如药学上可接受的盐。式（I）代表的化合物的盐的实例包括与无机碱形成的盐，与有机碱形成的盐，与无机酸形成的盐，与有机酸形成的盐，与碱性或酸性氨基酸形成的盐等。与无机碱形成的盐的优选例包括碱金属盐，如钠盐、钾盐等；碱土金属盐，如钙盐、镁盐等；铝盐、铵盐等。与有机碱形成的盐的优选例包括与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺、N,N’- 二苄基乙二胺等形成的盐。与无机酸形成的盐的优选例包括与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成的盐。与有机酸形成的盐的优选例包括与甲酸，乙酸，三氟乙酸，富马酸，草酸，酒石酸，马来酸，柠檬酸，琥珀酸，苹果酸，甲磺酸，苯磺酸，对甲苯磺酸等形成的盐。与碱性氨基酸形成的盐的优选例包括与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐，与酸性氨基酸形成的盐的优选例包括与天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

[0055] 作为式（I）代表的化合物或其盐，优选 2- 乙氧基 -1-{[2’-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,

2,4- 噁二唑 -3- 基）联苯 -4- 基 ] 甲基 }-1H- 苯并咪唑 -7- 羧酸 (5- 甲基 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基）甲酯的盐，特别优选 2- 乙氧基 -1-{[2'-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基）联苯 -4- 基 ] 甲基 }-1H- 苯并咪唑 -7- 羧酸 (5- 甲基 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基）甲酯钾盐。

[0056] 式 (I) 代表的化合物的盐可以是水合物或非水合物。

[0057] 化合物 (I) 可以是溶剂合物，包括水合物或非水合物。

[0058] 化合物 (I) 优选是晶体形式，且优选熔点为 100-250℃，更优选 120-200℃，特别优选 130-180℃。

[0059] 化合物 (I) 在本发明的固体制剂中含有的比例为 0.1-60 重量％，优选 1-40 重量％，更优选 5-30 重量％。

[0060] 本发明中使用的 pH 调节剂可以是任意的 pH 调节剂，只要能够同时实现化合物 (I) 在制剂中的稳定性以及化合物 (I) 在制剂中的溶出性质且可以适用于药品即可。此外，可以组合使用多种 pH 调节剂。本发明中使用的 pH 调节剂的 pH 值为约 2 ～约 5，优选为约 3 ～约 5，更优选为约 3 ～约 4。可以使用例如，酸性物质如酒石酸、柠檬酸、乳酸、富马酸、磷酸、苹果酸、琥珀酸、抗坏血酸、乙酸，酸性氨基酸（例如，谷氨酸，天冬氨酸）等，上述酸性物质的无机盐（例如，碱金属盐，碱土金属盐，铵盐等），上述酸性物质与有机碱（例如，碱性氨基酸如赖氨酸，精氨酸等，葡甲胺等）形成的盐，及其溶剂合物（例如，水合物）等。pH 调节剂能够同时满足制剂中利尿剂的稳定性以及利尿剂在制剂中的溶出性质。

[0061] 在此，按照下述条件测定 pH 调节剂的 pH 值。具体而言，其为在 25℃以浓度 1w/v％将 pH 调节剂溶解或悬浮于水中得到的溶液或悬浮液的 pH 值。

[0062] 作为本发明中使用的 pH 调节剂，可以组合使用酸性物质和碱性物质，当将该组合的 pH 调节剂在 25℃以 1w/v％的浓度溶解或悬浮于水中时，可 以调节所得到的 pH 调节剂，使得溶液或悬浮液的 pH 为约 2 ～约 5，优选为约 3 ～约 5，更优选为约 3 ～约 4。组合使用的酸性物质的实例，除了上述的 pH 为约 2 ～约 5 的酸性物质及其盐之外，还包括强酸，例如盐酸、硫酸、磷酸等。组合使用的碱性物质的实例包括无机碱（例如，氢氧化钠，氢氧化钾，碳酸钠，碳酸氢钠，碳酸镁，碳酸钙，氧化镁，氨，合成水滑石），有机碱（例如，碱性氨基酸，例如赖氨酸，精氨酸等，葡甲胺等）等。

[0063] 本发明中使用的 pH 调节剂优选在 pH 2 ～ 5 具有缓冲能力的溶液，例如磷酸二氢钠、富马酸单钠、富马酸和钠离子供体的组合等。

[0064] 本发明中使用的 pH 调节剂优选富马酸单钠、富马酸和钠离子供体的组合。此外，也可以组合使用富马酸和氢氧化钠。

[0065] 在本发明的固体制剂中，pH 调节剂的含有比例是 0.01-20 重量％，优选 0.05-10 重量％，更优选 0.1-5 重量％。

[0066] 本发明中利尿剂的实例包括黄嘌呤衍生物（例如，可可碱水杨酸钠，可可碱水杨酸钙等），噻嗪类制剂（例如，乙噻嗪，环戊噻嗪，三氯噻嗪，氢氯噻嗪，氢氟噻嗪，苄氢氯噻嗪，戊氟噻嗪，泊利噻嗪，甲氯噻嗪等），抗醛固酮制剂（例如，螺内酯，氨苯蝶啶等），碳酸酐酶抑制剂（例如，乙酰唑胺等），氯苯磺酰胺制剂（例如，氯噻酮，美夫西特，吲达帕胺等），阿佐塞米，异山梨醇，依他尼酸，吡咯他尼，布美他尼，呋塞米等。本发明中的利尿剂也包括上述提及的作为利尿剂的化合物的盐。

[0067] 作为本发明中的利尿剂，优选氯苯磺酰胺制剂，噻嗪类制剂等，更优选氯噻酮，氢氯噻嗪等。特别优选氯噻酮。

[0068] 在本发明的固体制剂中，利尿剂的含有比例通常为0.1-60重量%（适当调整使得化合物(I)和pH调节剂的总量不超过100%），优选0.5-40重量%，更优选1-30重量%。具体而言，氯噻酮（换算为游离形式）的含有比例通常为0.1-60重量%，优选0.5-40重量%，更优选1-30重量%。氢氯噻嗪（换算为游离形式）的含有比例通常为0.1-60重量%，优选0.5-40重量%，更优选1-30重量%。

[0069] 本发明固体制剂的优选形式为：化合物(I)为(2-乙氧基-1-{[2'-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-基]甲基}-1H-苯并咪唑-7-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲酯钾盐，并且利尿剂为氯噻酮。

[0070] 本发明的固体制剂的实例包括适用于口服给药的固体制剂，如片剂、颗粒剂、细粒剂、胶囊、丸剂(pill)等。

[0071] 因此，本发明的固体制剂的实施方案包括下述制剂。

[0072] (1)固体制剂，其通过将化合物(I)、pH调节剂和利尿剂混合并制粒得到（单一制粒制剂）。

[0073] (2)含有第一部分和第二部分的固体制剂，其中第一部分含有化合物(I)和pH调节剂，第二部分含有利尿剂，该固体制剂通过将第一部分和第二部分分别制粒得到（分别制粒制剂-单层片剂），。

[0074] (3)固体制剂，其通过将分别制粒的包含化合物(I)与pH调节剂的第一部分以及包含利尿剂的第二部分独立进行压模制得（分别制粒制剂-多层片剂），或者通过将分别制粒的一部分用另一部分包衣制得（分别制粒制剂-包衣片剂）。

[0075] 上述(1)中所述的固体制剂通过添加pH调节剂，同时实现了化合物(I)和利尿剂各自在制剂中的溶出性质与稳定性。在上述(2)和(3)中，化合物(I)和利尿剂的溶出性质与稳定性分别得到进一步改善。

[0076] 上述(1)中所述的固体制剂可以按照公知的方法制造（例如，日本药局方第14版的制剂总则中所述方法）。

[0077] 例如，通过将化合物(I)、pH调节剂、利尿剂、添加剂等混合，并向混合物中添加粘合剂以制备颗粒，向所得颗粒中加入润滑剂等，并将混合物压片制备片剂。颗粒剂和细粒剂可以按照与制造片剂类似的方法来制造。

[0078] 对于胶囊剂，可以将上述的颗粒和细粒填充至包含明胶与羟丙基甲基纤维素等的胶囊中。或者，将有效成分和填充剂一起填充至包含明胶与羟丙基甲基纤维素等的胶囊中。

[0079] 固体制剂中可以含有药学领域中常用的添加剂。添加剂的实例包括填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、着色剂、pH调节剂、表面活性剂、稳定剂、酸化剂、香料、助流剂等。所述添加剂以药学领域中常规用量来使用。

[0080] 填充剂的实例包括：淀粉，如玉米淀粉、土豆淀粉、小麦淀粉、米淀粉、部分预胶凝淀粉、预胶凝淀粉、多孔淀粉等；糖和糖醇，如乳糖、果糖、葡萄糖、甘露醇（例如，D-甘露醇）、山梨醇（例如，D-山梨醇）、赤藓醇（例如，D-赤藓醇）、蔗糖等；无水磷酸钙，结晶纤维素，微晶纤维素，甘草(glycyrrhiza uralensis)，碳酸氢钠，磷酸钙，硫酸钙，碳酸钙，沉淀碳酸钙，硅酸钙等。

[0081] 崩解剂的实例包括：氨基酸、淀粉、玉米淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基 纤维素钙、羧甲基淀粉钠、羧甲纤维素钠、羧甲纤维素钙、交联羧甲纤维素钠、交聚维酮、低取代羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、羧甲基淀粉钠等。

[0082] 粘合剂的实例包括结晶纤维素（例如，微晶纤维素），羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，聚乙烯吡咯烷酮，明胶，淀粉，阿拉伯胶粉末，黄蓍胶，羧甲基纤维素，藻酸钠，支链淀粉，甘油等。

[0083] 润滑剂的优选实例包括：硬脂酸镁，硬脂酸，硬脂酸钙，滑石（纯化滑石），脂肪酸的蔗糖酯，十八烷基富马酸单钠盐等。

[0084] 着色剂的实例包括：食品色素，如食品色素黄 5 号，食品色素红 2 号，食品色素蓝 2 号等，食用色淀，三氧化二铁等。

[0085] 表面活性剂的实例包括：十二烷基硫酸钠，聚山梨酯 80，聚氧乙烯 (160) 聚氧丙烯 (30) 二醇等。

[0086] 稳定剂的实例包括：生育酚，依地酸四钠，烟酰胺，环糊精类等。

[0087] 酸化剂的实例包括：抗坏血酸，柠檬酸，酒石酸，苹果酸等。

[0088] 香料的实例包括：薄荷醇，薄荷油，柠檬油，香草醛等。

[0089] 助流剂的实例包括：轻质无水硅酸，水合二氧化硅等。

[0090] 上述添加剂可以是以适当比例混合的两种或两种以上的混合物。

[0091] 上述 (2) 所述的固体制剂，包含通过分别制粒得到的第一部分和第二部分，其可以通过公知的方法制造。

[0092] 在上述 (2) 所述的固体制剂中，本发明的第一部分是包含化合物 (I) 和 pH 调节剂的部分（组合物）。

[0093] 相对于上述第一部分 100 重量份，本发明中使用的 pH 调节剂的量优选 0.01-20 重量份，进一步优选 0.05-10 重量份，更优选 0.1-5 重量份。

[0094] 化合物 (I) 与 pH 调节剂（化合物 (I)：pH 调节剂）的重量比优选 1-30 ： 1，进一步优选 5-25 ： 1，更加优选 10-20 ： 1。

[0095] 上述第一部分并无限定，只要其具有一定的形状和尺寸，可以与下述的第二部分一起制成固体制剂即可。

[0096] 上述第一部分可以进一步含有药学领域常规使用的添加剂。作为添加剂，可以使用与上述类似的添加剂。

[0097] 上述第一部分可以按照公知的方法，将化合物 (I)、pH 调节剂、如果需要的上述添加剂混合在一起，并将混合物制粒得到。

[0098] 上述第一部分优选含有化合物 (I)（优选：2- 乙氧基 -1-{[2’-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基）联苯 -4- 基］甲基 }-1H- 苯并咪唑 -7- 羧酸 (5- 甲基 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基）甲酯钾盐）；pH 调节剂（优选富马酸和氢氧化钠）；填充剂（优选甘露醇和结晶纤维素）；粘合剂（优选羟丙基纤维素）。

[0099] 本发明的第二部分是包含利尿剂的部分（组合物）。

[0100] 上述第二部分并无限定，只要其具有一定的形状和尺寸，可以与上述的第一部分一起制成固体制剂即可。

[0101] 上述第二部分可以进一步含有药学领域常规使用的添加剂。作为添加剂，可以使

用与上述类似的添加剂。

[0102] 具体而言，其含有利尿剂（优选氯噻酮）；填充剂（优选甘露醇和结晶纤维素）；和粘合剂（优选羟丙基纤维素）。

[0103] 上述第二部分可以按照公知的方法，将利尿剂、如果需要的上述添加剂混合在一起，并将混合物制粒得到。

[0104] 相对于上述第二部分 100 重量份，利尿剂优选 0.1-60 重量份，进一步优选 0.5-40 重量份，更优选 1-30 重量份。

[0105] 在本发明的固体制剂中，第二部分与第一部分的重量比（第二部分：第一部分）优选 0.1-10 ： 1，进一步优选 0.3-5 ： 1，更优选 0.5-3 ： 1。

[0106] 通过将分别制粒的第一部分和第二部分以及进一步的在药学领域中常规使用的添加剂混合并然后压制该混合物所制得的单层片剂也包括在本发明的固体制剂中。将上述单层片剂填充至胶囊（例如，羟丙基甲基纤维素胶囊）中制得的胶囊剂也包括在本发明的固体制剂中。

[0107] 直接将分别制粒的第一部分和第二部分填充至胶囊（例如，羟丙基甲基纤维素胶囊）中，或者将分别制粒的第一部分和第二部分与上述添加剂混合后一起填充至胶囊（例如，羟丙基甲基纤维素胶囊）中制成的胶囊剂也包括在本发明的固体制剂中。

[0108] 在上述 (3) 所述的固体制剂中，将第一部分和第二部分分别制粒，所述制剂可以通过独立地压制上述各部分或者使用一部分对另一部分进行包衣制得。

[0109] 作为上述 (3) 的固体制剂的具体实例，可以列举如下：[1] 包含由第一部分形成的内核和由第二部分形成的外层的包衣片剂 (A)；[2] 包含由第二部分形成的内核和由第一部分形成的外层的包衣片剂 (B)；[3] 包含由第一部分形成的第一层和由第二部分形成的第二层的多层片剂。

[0110] 第一部分形成的内核，可以由例如将化合物 (I)、pH 调节剂和如有需要的添加剂制粒而得到。制粒后，根据需要，可以采取干燥、筛分、压制等操作。

[0111] 第二部分形成的外层，可以通过将例如利尿剂（例如，氯噻酮或其盐）与如有需要的添加剂制粒而得到。

[0112] 所述包衣可以通过例如压制、包衣等实施。添加剂优选粘合剂等。

[0113] 在制造包衣制剂 (A) 时，可以在内核和外层之间插入非活性的中间层以避免直接的接触。中间层包含，例如，下述的包衣基质和包衣用添加剂。中间层优选含有水溶性膜包衣基质和助流剂。

[0114] 除了将第二部分用作内核并将第一部分用作外层以外，上述包衣制剂 (B) 可以按照与包衣制剂 (A) 相同的方式制造。

[0115] 本发明的多层片剂包括含有式 (I) 代表的化合物或其盐和 pH 调节剂的第一部分，和含有利尿剂的第二部分，其中所述第一层由第一部分形成，第二层由第二部分形成。

[0116] 本发明的多层片剂没有特别限定，只要是将由至少第一部分形成的第一层和由第二部分形成的第二层经过一体化而形成的制剂即可。

[0117] 此外，本发明的多层片剂可以在第一层和第二层之间具有非活性的中间层。

[0118] 当本发明的多层片剂具有上述中间层时，可以进一步有效地抑制活性成分之间相互作用带来的不良影响（保存稳定性降低，例如活性成分的经时分解，有效性降低等，溶出

稳定性降低，例如活性成分溶出形式的经时变化等，等）。

[0119] 多层片剂可以通过例如下述生产步骤制造。

[0120] 化合物（I）和pH调节剂与视情况所需要的添加剂混合，将上述得到的混合物制粒得到第一部分。制粒后，视需要实施干燥、筛分等操作。然后，视需要与添加剂混合得到第一层。

[0121] 然后，将利尿剂与所需要的添加剂制粒，将得到的第二部分与所需要的添加剂混合制得第二层，将其置于上述第一层上并压制（优选压片）。

[0122] 为了防止各层之间直接接触，可以在各层之间插入非活性的中间层。中间层包括例如，上述填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、着色剂等。

[0123] 本发明的固体制剂还包括：通过将上述包衣片剂(A)或(B)或者多层片剂 填充在胶囊（例如，羟丙基甲基纤维素胶囊）中制得的胶囊剂。

[0124] 此外，本发明的固体制剂还包括：使用下述包衣基质和包衣用添加剂将上述固体制剂(1)-(3)进行膜包衣制得的膜包衣制剂。

[0125] 包衣基质的优选实例包括：糖包衣基质，水溶性膜包衣基质，肠溶膜包衣基质，缓释膜包衣基质等。

[0126] 作为糖包衣基质，使用蔗糖。此外，还可以同时使用选自滑石、沉淀碳酸钙、明胶、阿拉伯胶、支链淀粉、巴西棕榈蜡等的一种或多种。

[0127] 水溶性膜包衣基质的实例包括：纤维素聚合物，如羟丙基纤维素[例如，等级：L，SL，SL-T，SSL（商标名称）；Nippon Soda Co.，Ltd.]，羟丙基甲基纤维素[例如，TC-5（等级：MW，E，EW，R，RW）（商标名称）；Shin-Etsu Chemical Co.，Ltd.]，羟乙基纤维素，甲基羟乙基纤维素等；合成聚合物，如聚乙烯乙缩醛二乙基氨基乙酸酯，氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物E[Eudragit E（商标名称）]，聚乙烯吡咯烷酮等；多糖类，如支链淀粉等，等。

[0128] 肠溶膜包衣基质的实例包括：纤维素聚合物，如羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯，醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯，羧甲基乙基纤维素，醋酸邻苯二甲酸纤维素等；丙烯酸类聚合物，如甲基丙烯酸共聚物L[EudragitL（商标名称）]，甲基丙烯酸共聚物LD[Eudragit L-30D55（商标名称）]，甲基丙烯酸共聚物S[Eudragit S（商标名称）]等；天然产物，如虫胶等，等。

[0129] 缓释膜包衣基质的实例包括：纤维素聚合物，如乙基纤维素等；丙烯酸聚合物，如氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS[Eudragit RS（商标名称）]，丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物悬浮液[Eudragit NE（商标名称）]等，等。

[0130] 包衣添加剂的优选实例包括：遮光剂，如氧化钛等；助流剂，如滑石等；着色剂，如红色三氧化二铁，黄色三氧化二铁等；增塑剂，如聚乙二醇[例如，聚乙二醇6000（商标名称）]，枸橼酸三乙酯，蓖麻油，聚山梨酯类等；有机酸，如柠檬酸，酒石酸，苹果酸，抗坏血酸等；等。

[0131] 此外，可以对本发明的固体制剂实施用于识别的刻印或者印刷文字，也可以付与分割用的割线。

[0132] 从便于服用和药效强度等方面来说，本发明的固体制剂优选膜包衣等。

[0133] 在上述生产步骤中，例如混合、压制、包衣等可以按照药学技术领域中的常规方法实施。

[0134] 混合可以使用混合机实施，例如 V- 型混合机、转鼓混合机等；也可以 使用制粒机等实施，如高速搅拌制粒机、流动床制粒机、挤出制粒机、碾压机等。

[0135] 压制可以使用例如单冲压片机、旋转式压片机等实施。

[0136] 当使用单冲压片机、旋转式压片机等压制时，压片的压力通常优选为 1-20kN/$cm^2$（优选 5-15kN/$cm^2$）。此外，使用锥形切割模头以避免顶裂 (capping)。

[0137] 包衣是通过使用例如膜包衣装置等实施的。

[0138] 本发明的固体制剂可以安全地被用作哺乳动物的药物（例如，人，狗，兔，大鼠，小鼠等）。

[0139] 尽管给予患者的化合物 (I) 的剂量，需要综合考虑年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、清除速度、药物组合等，同时还要考虑到正经历治疗的患者的病症严重程度，但是日剂量约为约 0.05-500 毫克，优选 0.1-100 毫克。

[0140] 尽管给予患者的利尿剂的剂量，需要综合考虑年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、清除速度、药物组合等，同时还要考虑到正经历治疗的患者的病症严重程度，例如氯噻酮（换算为游离形式）的日剂量约为约 12.5-100 毫克，优选 15-50 毫克。氢氯噻嗪（换算为游离形式）的日剂量约为 12.5-100 毫克，优选 15-50 毫克。

[0141] 在哺乳动物（例如，人类，猴，猫，猪，马，牛，小鼠，大鼠，荷兰猪，狗，兔等）中，由于化合物 (I) 具有强力的血管紧张素 II 拮抗活性，因此本发明的药物组合物可以用作下述疾病的预防或治疗剂：因血管紧张素 II 存在或血管紧张素 II 存在所诱发的因子所造成的血管收缩和生长发展成的疾病（或者由此促发开始的疾病）以及经由血管紧张素 II 受体表达的器官失调。

[0142] 通过组合使用化合物 (I) 和利尿剂，本发明的固体制剂可以用作上述疾病的预防或治疗剂，可以减少单独使用化合物 (I) 或利尿剂时的给药量，还可以抑制副作用的产生。

[0143] 本发明提供一种稳定固体制剂中式 (I) 所代表的化合物或其盐和利尿剂的方法，该固体制剂含有式 (I) 所代表的化合物或其盐和利尿剂，该方法包括向固体制剂中添加 pH 调节剂。按照本发明的稳定方法，固体制剂中的化合物 (I) 和利尿剂显著地得到稳定。此外，本发明提供一种改善式 (I) 所代表的化合物或其盐从固体制剂中溶出的方法，该固体制剂包含式 (I) 所代表的化合物 或其盐和利尿剂。该方法包括添加 pH 调节剂。按照本发明中改善溶出的方法，化合物 (I) 和利尿剂在固体制剂中的溶出得到显著改善。

## 实施例

[0144] 下文将通过实施例和实验例，对本发明进行更加详细的说明，然而本发明并不限定于所述内容。

[0145] 实施例中所述处方中的活性组分以外的组分（添加剂），可以使用日本药局方 (the Japanese Pharmacopoeia)、日本药局方外医药品规格 (the Japanese Pharmacopoeia Japanese Pharmaceutical Codex) 或者医药品添加物规格 (Japanese Pharmaceutical Excipients) 等中收录的组分。

[0146] 实施例 1

[0147] (1) 在流化床制粒机 (FD-5S，POWREX CORPORATION) 内，将 2- 乙氧基 -1-{[2'-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基）联苯 -4- 基］甲基 }-1H- 苯并

咪唑 -7- 羧酸 (5- 甲基 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基 ) 甲酯钾盐 ( 以下被称作化合物 A)(1067g) 和甘露醇 (1968g) 均匀混合，并通过喷雾羟丙基纤维素 (112.5g)，富马酸 (46.5g) 和氢氧化钠 (16g) 的水溶液制粒，并干燥得到颗粒。使用 16 目筛 ( 筛孔 1.0mm) 将所得颗粒过筛，得到筛分颗粒 A。

[0148] (2) 在流化床制粒机 (Lab-1，POWREX CORPORATION) 内，将氯噻酮 (300g) 和甘露醇 (402g) 均匀混合，并通过喷雾羟丙基纤维素 (27g) 的水溶液制粒，并干燥得到颗粒。将所得颗粒过 16 目筛 ( 筛孔 1.0mm)，得到筛分颗粒 B。

[0149] (3) 将交联羧甲纤维素钠 (24.68g)，结晶纤维素 (30.86g)，硬脂酸镁 (3.08g)，筛分颗粒 A(128.4g) 和筛分颗粒 B(121.5g) 在袋中混合得到混合的颗粒。

[0150] (4) 使用具有 7mmΦ 的冲头 ( 打片压力 :4KN/ 冲，片重 :154.26mg) 的旋转式压片机 (AQUARIUS,Kikusui Seisakusho,Ltd.) 将混合颗粒进行压片，得到具有下述组分的片芯片剂 (core tablet)。然后，在 40℃条件下，对片芯片剂实施减压干燥 16 小时。

[0151] 制剂组分 (154.26mg)

[0152]

| | |
|---|---|
| 化合物 A | 21.34 mg |
| 甘露醇 | 39.36 mg |
| 羟丙基纤维素 | 2.25 mg |
| 富马酸 | 0.93 mg |

[0153]

| | |
|---|---|
| 氢氧化钠 | 0.32 mg |
| 氯噻酮 | 25 mg |
| 甘露醇 | 33.5 mg |
| 羟丙基纤维素 | 2.25 mg |
| 交联羧甲纤维素钠 | 12.34 mg |
| 结晶纤维素 | 15.43 mg |
| 硬脂酸镁 | 1.54 mg |
| 总量 | 154.26 mg |

[0154] 实施例 2

[0155] (1) 在流化床制粒机 (Lab-1，POWREX CORPORATION) 内，将化合物 A(256.1g) 和甘露醇 (429.8g) 均匀混合，并通过喷雾羟丙基纤维素 (27g)，富马酸 (12g) 和氢氧化钠 (4.14g) 的水溶液制粒，并干燥得到颗粒。使用 16 目筛 ( 筛孔 1.0mm) 将所得颗粒过筛，得到筛分颗粒 A。将交联羧甲纤维素钠 (24g)，结晶纤维素 (30g)，硬脂酸镁 (3g) 和筛分颗粒 A(85.36g) 在袋中混合得到混合的颗粒 A。

[0156] (2) 结晶纤维素 ( 颗粒 ) 被运送至旋转式流化床制粒机 (SPIR-A-FLOW，Freund Corporation) 内，将氯噻酮 (105g)，结晶纤维素 (6.3g)，低取代羟丙基纤维素 (16.8g)、羟丙基甲基纤维素 (16.8g) 的分散液喷雾至结晶纤维素颗粒上形成层，干燥后得到颗粒。并

将所得颗粒过筛制得筛分颗粒 B(150-500μm)。

[0157] (3) 在玻璃瓶中,将混合颗粒 A(3g) 和筛分颗粒 B(0.525g) 混合,制得混合颗粒。使用 9.5mmΦ 的冲头 ( 打片压力 :7KN/ 冲,片重 :352.5mg) 的 Autograph(SHIMADZU Corporation, AG-5000B) 将得到的混合颗粒进行压片,得到具有下述组分的片芯片剂。然后,在 40℃条件下,对片芯片剂实施减压干燥 16 小时。

[0158] 制剂组分 (352.5mg)

[0159]

| | |
|---|---|
| 化合物 A | 85.36 mg |
| 甘露醇 | 143.26 mg |
| 羟丙基纤维素 | 9 mg |
| 富马酸 | 4 mg |
| 氢氧化钠 | 1.38 mg |

[0160]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 25 mg |
| 结晶纤维素(颗粒) | 18 mg |
| 结晶纤维素 | 1.5 mg |
| 低取代羟丙基纤维素 | 4 mg |
| 羟丙基甲基纤维素 | 4 mg |
| 交联羧甲纤维素钠 | 24 mg |
| 结晶纤维素 | 30 mg |
| 硬脂酸镁 | 3 mg |
| 总量 | 352.5 mg |

[0161] 实施例 3

[0162] (1) 将羟丙基纤维素 (2800g) 溶解于纯水 (44070g) 得到液体 I。在流化床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 内,将氯噻酮 (5375g)、甘露醇 (53450g) 和结晶纤维素 (3870g) 均匀混合,并通过喷雾液体 I(38870g),干燥后制粒。将所得到的一部分颗粒,使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 研磨,得到磨碎的颗粒 A。

[0163] (2) 将氢氧化钠 (405.8g) 和富马酸 (1176g) 溶解在纯水 (38230g) 中制备缓冲溶液。将羟丙基纤维素 (3019g) 溶解在纯水 (47240g) 中制备液体 II。在流化床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 内,将化合物 A(20060g),甘露醇 (40860g) 和结晶纤维素 (4230g) 均匀混合,并通过喷雾缓冲溶液 (31810g) 以及进一步喷雾液体 II(42260g),进而干燥来制粒。将所得到的一部分颗粒,使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 研磨,得到磨碎的颗粒 B。

[0164] (3) 在转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 内,将结晶纤维素 (9720g),交聚维酮 (5670g),硬脂酸镁 (972g),磨碎的颗粒 A(54430g) 和磨碎的颗粒

B(26410g) 混合，制备混合颗粒。

[0165] (4) 使用具有 8.5mmΦ 的冲头（打片压力：8kN，片重：270mg）的旋转式压片机 (AQUARIUS36K，Kikusui Seisakusho，Ltd.）将混合颗粒进行压片，得到片芯片剂。

[0166] (5) 将羟丙基甲基纤维素 (4095g) 和滑石 (630g) 溶解并分散于纯水 (37800g) 得到分散液 I。将氧化钛 (493.5g) 和氧化铁 (31.5g) 分散于纯水 (9450g) 中制备分散液 II。将分散液 II 加入分散液 I 中，并将混合液搅拌得到包衣分散液。使用锅式包衣机 (DRC-1200，POWREX CORPORATION) 将包衣分散液喷雾至上述 (4) 中得到的片芯片剂上，直至片芯片剂的重量增加至 10 毫克 / 片，从而得到具有下述组成的膜包衣片。然后，将膜包衣片在 40℃下，减压干燥 15 小时。

[0167] 制剂组分 (280mg)

[0168]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 12.5 mg |
| 甘露醇 | 124.3 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 化合物 A | 21.34 mg |
| 甘露醇 | 43.465 mg |
| 结晶纤维素 | 4.5 mg |
| 氢氧化钠 | 0.345 mg |
| 富马酸 | 1 mg |
| 羟丙基纤维素 | 2.7 mg |
| 结晶纤维素 | 27 mg |
| 交聚维酮 | 15.75 mg |
| 硬脂酸镁 | 2.7 mg |
| 羟丙基甲基纤维素 | 7.8 mg |
| 滑石 | 1.2 mg |
| 氧化钛 | 0.94 mg |
| 氧化铁 | 0.06 mg |
| 总量 | 280 mg |

[0169] 实施例 4

[0170] (1) 将羟丙基纤维素 (2800g) 溶解于纯水 (44070g) 中制备液体 I。在流化床制粒机 (WSG-60，POWREX CORPORATION) 内，将氯噻酮 (10750g)，甘露醇 (48070g) 和结晶纤维素 (3870g) 均匀混合，并通过喷雾液体 I(38870g) 制粒，并干燥得到颗粒。将所得到的一部分颗粒，使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S，Showa Chemical Machinery) 研磨，得到磨

碎的颗粒 A。

[0171] (2) 将氢氧化钠 (405.8g) 和富马酸 (1176g) 溶解在纯水 (38230g) 中得到缓冲溶液。将羟丙基纤维素 (3019g) 溶解在纯水 (47240g) 中得到液体 II。在流化 床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 中,将化合物 A(20060g),甘露醇 (40860g) 和结晶纤维素 (4230g) 均匀混合,并通过喷雾缓冲溶液 (31810g) 以及进一步喷雾液体 II(42260g) 制粒,并干燥得到颗粒。将所得到的一部分颗粒,使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S,Showa Chemical Machinery) 研磨,得到磨碎的颗粒 B。

[0172] (3) 在转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 内,将结晶纤维素 (9720g),交聚维酮 (5670g),硬脂酸镁 (972g),磨碎的颗粒 A(54430g) 和磨碎的颗粒 B(26410g) 混合,制备混合颗粒。

[0173] (4) 使用具有 8.5mmΦ 的冲头 ( 打片压力 :8kN, 片重 :270mg) 的旋转式压片机 (AQUARIUS36K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) 将混合颗粒压片,得到片芯片剂。

[0174] (5) 将羟丙基甲基纤维素 (4095g) 和滑石 (630g) 溶解并分散于纯水 (37800g) 得到分散液 I。将氧化钛 (493.5g) 和氧化铁 (31.5g) 分散于纯水 (9450g) 中制备分散液 II。将分散液 II 加入分散液 I 中,并将混合液搅拌得到包衣分散液。使用锅式包衣机 (DRC-1200, POWREX CORPORATION) 将包衣分散液喷雾至上述 (4) 中得到的片芯片剂上,直至片芯片剂的重量增加至 10 毫克 / 片,从而得到具有下述组成的膜包衣片。然后,将膜包衣片在 40℃下,减压干燥 15 小时。

[0175] 制剂组分 (280mg)

[0176]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 25 mg |
| 甘露醇 | 111.8 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 化合物 A | 21.34 mg |
| 甘露醇 | 43.465 mg |
| 结晶纤维素 | 4.5 mg |
| 氢氧化钠 | 0.345 mg |
| 富马酸 | 1 mg |
| 羟丙基纤维素 | 2.7 mg |
| 结晶纤维素 | 27 mg |
| 交聚维酮 | 15.75 mg |

[0177]

| | |
|---|---|
| 硬脂酸镁 | 2.7 mg |
| 羟丙基甲基纤维素 | 7.8 mg |
| 滑石 | 1.2 mg |
| 氧化钛 | 0.94 mg |
| 氧化铁 | 0.06 mg |
| 总量 | 280 mg |

[0178] 实施例 5

[0179] (1) 将羟丙基纤维素 (2800g) 溶解于纯水 (44070g) 中制备液体 I。在流化床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 内,将氯噻酮 (5375g),甘露醇 (53450g) 和结晶纤维素 (3870g) 均匀混合,并通过喷雾液体 I(38870g) 制粒,并干燥得到颗粒。将所得到的一部分颗粒,使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S,Showa Chemical Machinery) 研磨,得到磨碎的颗粒 A。

[0180] (2) 将氢氧化钠 (405.8g) 和富马酸 (1176g) 溶解在纯水 (38230g) 中得到缓冲溶液。将羟丙基纤维素 (3019g) 溶解在纯水 (47240g) 中得到液体 II。在流化床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 中,将化合物 A(20060g),甘露醇 (40860g) 和结晶纤维素 (4230g) 均匀混合,并通过喷雾缓冲溶液 (31810g) 和进一步喷雾液体 II(42260g) 制粒,并干燥得到颗粒。将所得到的一部分颗粒,使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 研磨,得到磨碎的颗粒 B。

[0181] (3) 在转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 内,将结晶纤维素 (9720g),交聚维酮 (6075g),硬脂酸镁 (972g),磨碎的颗粒 A(40820g) 和磨碎的颗粒 B(39610g) 混合,制备混合颗粒。

[0182] (4) 使用具有 9.5mmΦ 的冲头 ( 打片压力 :9kN, 片重 :360mg) 的旋转式压片机 (AQUARIUS36K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) 将混合颗粒进行压片,得到片芯片剂。

[0183] (5) 将羟丙基甲基纤维素 (3471g) 和滑石 (534g) 溶解并分散于纯水 (32040g) 得到分散液 I。将氧化钛 (418.3g) 和氧化铁 (26.7g) 分散于纯水 (8010g) 中制备分散液 II。将分散液 II 加入分散液 I 中,并将混合液搅拌得到包衣分散液。使用锅式包衣机 (DRC-1200, POWREX CORPORATION) 将包衣分散液喷雾至上述 (4) 中得到的片芯片剂上,直至片芯片剂的重量增加至 10 毫克 / 片,从而得到具有下述组成的膜包衣片。然后,将膜包衣片在 40℃下,减压干燥 15 小时。

[0184] 制剂组分 (370mg)

[0185]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 12.5 mg |
| 甘露醇 | 124.3 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 化合物 A | 42.68 mg |
| 甘露醇 | 86.93 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 氢氧化钠 | 0.69 mg |
| 富马酸 | 2 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 结晶纤维素 | 36 mg |
| 交聚维酮 | 22.5 mg |
| 硬脂酸镁 | 3.6 mg |
| 羟丙基甲基纤维素 | 7.8 mg |
| 滑石 | 1.2 mg |
| 氧化钛 | 0.94 mg |
| 氧化铁 | 0.06 mg |
| 总量 | 370 mg |

[0186] 实施例 6

[0187] (1) 将羟丙基纤维素 (2800g) 溶解于纯水 (44070g) 中制备液体 I。在流化床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 内,将氯噻酮 (5375g),甘露醇 (53450g) 和结晶纤维素 (3870g) 均匀混合,并通过喷雾液体 I(38870g) 制粒,并干燥得到颗粒。将所得到的一部分颗粒,使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S,Showa Chemical Machinery) 研磨,得到磨碎的颗粒 A。

[0188] (2) 将氢氧化钠 (405.8g) 和富马酸 (1176g) 溶解在纯水 (38230g) 中得到缓冲溶液。将羟丙基纤维素 (3019g) 溶解在纯水 (47240g) 中得到液体 II。在流化床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 中,将化合物 A(20060g),甘露醇 (40860g) 和结晶纤维素 (4230g) 均匀混合,并通过喷雾缓冲溶液 (31810g) 和进一步喷雾液体 II(42260g) 制粒,并干燥得到颗粒。将所得到的一部分 颗粒,使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S,Showa Chemical Machinery) 研磨,得到磨碎的颗粒 B。

[0189] (3) 在转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 内,将结晶纤维素 (9720g),交聚维酮 (6075g),硬脂酸镁 (972g),磨碎的颗粒 A(40820g) 和磨碎的颗粒 B(39610g) 混合,制备混合颗粒。

[0190] (4) 使用具有 9.5mmΦ 的冲头 ( 打片压力 :9kN, 片重 :360mg) 的旋转式压片机

(AQUARIUS36K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) 将混合颗粒进行压片，得到片芯片剂。

[0191] (5) 将羟丙基甲基纤维素 (3471g) 和滑石 (534g) 溶解并分散于纯水 (32040g) 得到分散液 I。将氧化钛 (418.3g) 和氧化铁 (26.7g) 分散于纯水 (8010g) 中制备分散液 II。将分散液 II 加入分散液 I 中，并将混合液搅拌得到包衣分散液。使用锅式包衣机 (DRC-1200, POWREX CORPORATION) 将包衣分散液喷雾至上述 (4) 中得到的片芯片剂上，直至片芯片剂的重量增加至 10 毫克 / 片，从而得到具有下述组成的膜包衣片。然后，将膜包衣片在 40℃下，减压干燥 15 小时。

[0192] 制剂组分 (370mg)

[0193]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 25 mg |
| 甘露醇 | 111.8 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 化合物 A | 42.68 mg |
| 甘露醇 | 86.93 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 氢氧化钠 | 0.69 mg |
| 富马酸 | 2 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 结晶纤维素 | 36 mg |
| 交聚维酮 | 22.5 mg |
| 硬脂酸镁 | 3.6 mg |
| 羟丙基甲基纤维素 | 7.8 mg |
| 滑石 | 1.2 mg |

[0194]

| | |
|---|---|
| 氧化钛 | 0.94 mg |
| 氧化铁 | 0.06 mg |
| 总量 | 370 mg |

[0195] 实施例 7

[0196] (1) 将羟丙基纤维素 (2800g) 溶解并分散于纯水 (44070g) 中制备液体 I。在流化床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 内，将氯噻酮 (5375g)，甘露醇 (53450g) 和结晶纤维素 (3870g) 均匀混合，并通过喷雾液体 I(38870g) 制粒，并干燥得到颗粒。将所得到的一部分颗粒，使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 研磨，得到磨碎的颗粒 A。

[0197] (2) 将氢氧化钠 (405.8g) 和富马酸 (1176g) 溶解在纯水 (38230g) 中得到缓冲

溶液。将羟丙基纤维素 (3019g) 溶解在纯水 (47240g) 中得到液体 II。在流化床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 中,将化合物 A(20060g),甘露醇 (40860g) 和结晶纤维素 (4230g) 均匀混合,并通过喷雾缓冲溶液 (31810g) 和进一步喷雾液体 II(42260g) 制粒,并干燥得到颗粒。将所得到的一部分颗粒,使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 研磨,得到磨碎的颗粒 B。

[0198] (3) 在转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 内,将结晶纤维素 (9720g),交聚维酮 (6480g),硬脂酸镁 (972g),磨碎的颗粒 A(27220g) 和磨碎的颗粒 B(52810g) 混合,制备混合颗粒。

[0199] (4) 使用具有冲头 (最大直径 14mm,最小直径 8mm) (打片压力 :10kN,片重 :540mg) 的旋转式压片机 (AQUARIUS36K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) 将混合颗粒进行压片,得到片芯片剂。

[0200] (5) 将羟丙基甲基纤维素 (4056g) 和滑石 (624g) 溶解并分散于纯水 (37440g) 得到分散液 I。将氧化钛 (488.8g) 和氧化铁 (31.2g) 分散于纯水 (9360g) 中制备分散液 II。将分散液 II 加入分散液 I 中,并将混合液搅拌得到包衣分散液。使用锅式包衣机 (DRC-1200, POWREX CORPORATION) 将包衣分散液喷雾至上述 (4) 中得到的片芯片剂上,直至片芯片剂的重量增加至 20 毫克 / 片,从而得到具有下述组成的膜包衣片。然后,将膜包衣片在 40℃下,减压干燥 15 小时。

[0201] 制剂组分 (560mg)

[0202]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 12.5 mg |

[0203]

| | |
|---|---|
| 甘露醇 | 124.3 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 化合物 A | 85.36 mg |
| 甘露醇 | 173.86 mg |
| 结晶纤维素 | 18 mg |
| 氢氧化钠 | 1.38 mg |
| 富马酸 | 4 mg |
| 羟丙基纤维素 | 10.8 mg |
| 结晶纤维素 | 54 mg |
| 交聚维酮 | 36 mg |
| 硬脂酸镁 | 5.4 mg |
| 羟丙基甲基纤维素 | 15.6 mg |
| 滑石 | 2.4 mg |
| 氧化钛 | 1.88 mg |
| 氧化铁 | 0.12 mg |
| 总量 | 560 mg |

[0204] 实施例 8

[0205] (1) 将羟丙基纤维素 (2800g) 溶解于纯水 (44070g) 中制备液体 I。在流化床制粒机 (WSG-60,POWREX CORPORATION) 内,将氯噻酮 (10750g),甘露醇 (48070g) 和结晶纤维素 (3870g) 均匀混合,并通过喷雾液体 I(38870g) 制粒,并干燥得到颗粒。使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S,Showa ChemicalMachinery) 将所得到的一部分颗粒研磨,得到磨碎的颗粒 A。

[0206] (2) 将氢氧化钠 (405.8g) 和富马酸 (1176g) 溶解在纯水 (38230g) 中得到缓冲溶液。将羟丙基纤维素 (3019g) 溶解在纯水 (47240g) 中得到液体 II。在流化床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 中,将化合物 A(20060g),甘露醇 (40860g) 和结晶纤维素 (4230g) 均匀混合,并通过喷雾缓冲溶液 (31810g) 和进一步喷雾液体 II(42260g) 制粒,并干燥得到颗粒。使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S,Showa Chemical Machinery) 将所得到的一部分颗粒研磨,得到磨碎的颗粒 B。

[0207] (3) 在转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 内,将结晶纤维 素 (9720g),交聚维酮 (6480g),硬脂酸镁 (972g),磨碎的颗粒 A(27220g) 和磨碎的颗粒 B(52810g) 混合,制备混合颗粒。

[0208] (4) 使用具有冲头 (最大直径 14mm,最小直径 8mm)(打片压力 :10kN,片重 :540mg) 的旋转式压片机 (AQUARIUS36K,Kikusui Seisakusho,Ltd.) 将混合颗粒进行压片,得到片

芯片剂。

[0209] (5) 将羟丙基甲基纤维素 (4056g) 和滑石 (624g) 溶解并分散于纯水 (37440g) 得到分散液 I。将氧化钛 (488.8g) 和氧化铁 (31.2g) 分散于纯水 (9360g) 中制备分散液 II。将分散液 II 加入分散液 I 中，并将混合液搅拌得到包衣分散液。使用锅式包衣机 (DRC-1200，POWREX CORPORATION) 将包衣分散液喷雾至上述 (4) 中得到的片芯片剂上，直至片芯片剂的重量增加至 20 毫克 / 片，从而得到具有下述组成的膜包衣片。然后，将膜包衣片在 40℃下，减压干燥 15 小时。

[0210] 制剂组分 (560mg)

[0211]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 25 mg |
| 甘露醇 | 111.8 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 化合物 A | 85.36 mg |
| 甘露醇 | 173.86 mg |
| 结晶纤维素 | 18 mg |
| 氢氧化钠 | 1.38 mg |
| 富马酸 | 4 mg |
| 羟丙基纤维素 | 10.8 mg |
| 结晶纤维素 | 54 mg |
| 交聚维酮 | 36 mg |
| 硬脂酸镁 | 5.4 mg |
| 羟丙基甲基纤维素 | 15.6 mg |
| 滑石 | 2.4 mg |
| 氧化钛 | 1.88 mg |
| 氧化铁 | 0.12 mg |
| 总量 | 560 mg |

[0212] 实施例 9

[0213] (1) 将羟丙基纤维素 (2800g) 溶解于纯水 (44070g) 中制备液体 I。在流化床制粒机 (WSG-60，POWREX CORPORATION) 内，将氯噻酮 (10750g)，甘露醇 (48070g) 和结晶纤维素 (3870g) 均匀混合，并通过喷雾液体 I(38870g) 制粒，并干燥得到颗粒。使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S，Showa Chemical Machinery) 将所得到的一部分颗粒研磨，得到磨碎的颗粒 A。在转鼓混合机 (TM-400S，Showa Chemical Machinery) 内，将结晶纤维素 (7200g)，交聚维酮 (3600g)，硬脂酸镁 (720g)，磨碎的颗粒 (60480g) 混合，制备混合颗粒。

[0214] (2) 将氢氧化钠 (405.8g) 和富马酸 (1176g) 溶解在纯水 (38230g) 中得到缓冲溶液。将羟丙基纤维素 (3019g) 溶解在纯水 (47240g) 中得到液体 II。在流化床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 中,将化合物 A(20060g),甘露醇 (40860g) 和结晶纤维素 (4230g) 均匀混合,并通过喷雾缓冲溶液 (31810g) 和进一步喷雾液体 II(42260g) 制粒,并干燥得到颗粒。使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S,Showa Chemical Machinery) 将所得到的一部分颗粒研磨,得到磨碎的颗粒 B。

[0215] (3) 使用具有 8.5mmΦ 的冲头 ( 打片压力 :7kN,片重 :270mg) 的旋转式压片机 (AQUA08242L2JI, Kikusui Seisakusho, Ltd.) 将混合颗粒 A(180mg) 和混合颗粒 B(90mg) 以双层的形式进行压片,得到片芯片剂。

[0216] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (780g) 和滑石 (120g) 溶解并分散于纯水 (7750g) 得到分散液 I。将氧化钛 (94g) 和氧化铁 (6g) 分散于纯水 (1000g) 中制备分散液 II。将分散液 II 和纯水 (250g) 加入分散液 I 中,并将混合液搅拌得到包衣分散液。使用锅式包衣机 (DRC-650,POWREX CORPORATION) 将包衣分散液喷雾至上述 (3) 中得到的片芯片剂上,直至片芯片剂的重量增加至 10 毫克 / 片,从而得到具有下述组成的膜包衣片。然后,将膜包衣片在 40℃下,减压干燥 15 小时。

[0217] 制剂组分 (280mg)

[0218]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 12.5 mg |
| 甘露醇 | 124.3 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 结晶纤维素 | 18 mg |

[0219]

| | |
|---|---|
| 交聚维酮 | 9 mg |
| 硬脂酸镁 | 1.8 mg |
| 化合物 A | 21.34 mg |
| 甘露醇 | 43.465 mg |
| 结晶纤维素 | 4.5 mg |
| 氢氧化钠 | 0.345 mg |
| 富马酸 | 1 mg |
| 羟丙基纤维素 | 2.7 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 交聚维酮 | 6.75 mg |
| 硬脂酸镁 | 0.9 mg |
| 羟丙基甲基纤维素 | 7.8 mg |
| 滑石 | 1.2 mg |
| 氧化钛 | 0.94 mg |
| 氧化铁 | 0.06 mg |
| 总量 | 280 mg |

[0220] 实施例 10

[0221] (1) 将羟丙基纤维素 (5122g) 溶解于纯水 (80620g) 中制备液体 I。在流化床制粒机 (WSG-60,POWREX CORPORATION) 内,将氯噻酮 (10740g),甘露醇 (48080g) 和结晶纤维素 (3870g) 均匀混合,并通过喷雾液体 I(38870g) 制粒,并干燥得到颗粒。使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 将所得到的一部分颗粒研磨,得到磨碎的颗粒。在转鼓混合机 (TM-400S,Showa Chemical Machinery) 内,将结晶纤维素 (7200g),交聚维酮 (3600g),硬脂酸镁 (720g),磨碎的颗粒 (60480g) 混合,制备混合颗粒 A。

[0222] (2) 将氢氧化钠 (405.8g) 和富马酸 (1176g) 溶解在纯水 (38230g) 中得到缓冲溶液。将羟丙基纤维素 (3019g) 溶解在纯水 (47240g) 中得到液体 II。在流化床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 中,将化合物 A(20060g),甘露醇 (40860g) 和结晶纤维素 (4230g) 均匀混合,并通过喷雾缓冲溶液 (31810g) 和进一步喷雾液体 II(42260g) 制粒,并干燥得到颗粒。使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 将所得到的一部分颗粒研磨,得到磨碎的颗粒。在转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 内,将结晶纤维素 (7200g),交聚维酮 (5400g),硬脂酸镁 (720g),磨碎的颗粒 (58680g) 混合,制备混合颗粒 B。

[0223] (3) 使用具有 8.5mmΦ 的冲头 ( 打片压力 :7kN,片重 :270mg) 的旋转式压片机 (AQUA08242L2JI, Kikusui Seisakusho, Ltd.) 将混合颗粒 A(180mg) 和混合颗粒 B(90mg) 以双层的形式进行压片,得到片芯片剂。

[0224] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (780g) 和滑石 (120g) 溶解并分散于纯水 (7750g) 得到

分散液 I。将氧化钛 (94g) 和氧化铁 (6g) 分散于纯水 (1000g) 中制备分散液 II。将分散液 II 和纯水 (250g) 加入分散液 I 中，并将混合液搅拌得到包衣分散液。使用锅式包衣机 (DRC-650，POWREX CORPORATION) 将包衣分散液喷雾至上述 (3) 中得到的片芯片剂上，直至片芯片剂的重量增加至 10 毫克 / 片，从而得到具有下述组成的膜包衣片。然后，将膜包衣片在 40℃下，减压干燥 15 小时。

[0225] 制剂组分 (280mg)

[0226]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 25 mg |
| 甘露醇 | 111.8 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 结晶纤维素 | 18 mg |
| 交聚维酮 | 9 mg |
| 硬脂酸镁 | 1.8 mg |
| 化合物 A | 21.34 mg |
| 甘露醇 | 43.465 mg |
| 结晶纤维素 | 4.5 mg |
| 氢氧化钠 | 0.345 mg |
| 富马酸 | 1 mg |
| 羟丙基纤维素 | 2.7 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 交聚维酮 | 6.75 mg |
| 硬脂酸镁 | 0.9 mg |
| 羟丙基甲基纤维素 | 7.8 mg |
| 滑石 | 1.2 mg |

[0227]

| | |
|---|---|
| 氧化钛 | 0.94 mg |
| 氧化铁 | 0.06 mg |
| 总量 | 280 mg |

[0228] 实施例 11

[0229] (1) 将羟丙基纤维素 (2800g) 溶解于纯水 (44070g) 中制备液体 I。在流化床制粒机 (WSG-60，POWREX CORPORATION) 内，将氯噻酮 (5375g)，甘露醇 (53450g) 和结晶纤维素 (3870g) 均匀混合，并通过喷雾液体 I(38870g) 制粒，并干燥得到颗粒。使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S，Showa Chemical Machinery) 将所得到的一部分颗粒研磨，得到磨碎

的颗粒。在转鼓混合机(TM-400S,Showa Chemical Machinery)内,将结晶纤维素(7200g),交聚维酮(3600g),硬脂酸镁(720g),磨碎的颗粒(60480g)混合,制备混合颗粒A。

[0230] (2)将氢氧化钠(405.8g)和富马酸(1176g)溶解在纯水(38230g)中得到缓冲溶液。将羟丙基纤维素(3019g)溶解在纯水(47240g)中得到液体II。在流化床制粒机(WSG-60,POWREX CORPORATION)中,将化合物A(20060g),甘露醇(40860g)和结晶纤维素(4230g)均匀混合,并通过喷雾缓冲溶液(31810g)和进一步喷雾液体II(42260g)制粒,并干燥得到颗粒。使用具有1.5mmΦ冲筛的电磨碎机(P-7S,Showa Chemical Machinery)将所得到的一部分颗粒研磨,得到磨碎的颗粒。在转鼓混合机(TM-400S,Showa Chemical Machinery)内,将结晶纤维素(7200g),交聚维酮(5400g),硬脂酸镁(720g),磨碎的颗粒(58680g)混合,制备混合颗粒B。

[0231] (3)使用具有冲头(最大直径14mm,最小直径8mm)(打片压力:10kN,片重:540mg)的旋转式压片机(AQUA08242L2JI,Kikusui Seisakusho,Ltd.)将混合颗粒A(180mg)和混合颗粒B(360mg)以双层的形式进行压片,得到片芯片剂。

[0232] (4)将羟丙基甲基纤维素(780g)和滑石(120g)溶解并分散于纯水(7750g)得到分散液I。将氧化钛(94g)和氧化铁(6g)分散于纯水(1000g)中制备分散液II。将分散液II和纯水(250g)加入分散液I中,并将混合液搅拌得到包衣分散液。使用锅式包衣机(DRC-650,POWREX CORPORATION)将包衣分散液喷雾至上述(3)中得到的片芯片剂上,直至片芯片剂的重量增加至20毫克/片,从而得到具有下述组成的膜包衣片。然后,将膜包衣片在40℃下,减压干燥15小时。

[0233] 制剂组分(560mg)

[0234]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 12.5 mg |
| 甘露醇 | 124.3 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 结晶纤维素 | 18 mg |
| 交聚维酮 | 9 mg |
| 硬脂酸镁 | 1.8 mg |
| 化合物 A | 85.36 mg |
| 甘露醇 | 173.86 mg |
| 结晶纤维素 | 18 mg |
| 氢氧化钠 | 1.38 mg |
| 富马酸 | 4 mg |
| 羟丙基纤维素 | 10.8 mg |
| 结晶纤维素 | 36 mg |
| 交聚维酮 | 27 mg |
| 硬脂酸镁 | 3.6 mg |
| 羟丙基甲基纤维素 | 15.6 mg |
| 滑石 | 2.4 mg |
| 氧化钛 | 1.88 mg |
| 氧化铁 | 0.12 mg |
| 总量 | 560 mg |

[0235] 实施例 12

[0236] (1) 将羟丙基纤维素 (5122g) 溶解于纯水 (80620g) 中制备液体 I。在流化床制粒机 (WSG-60,POWREX CORPORATION) 内,将氯噻酮 (10740g),甘露醇 (48080g) 和结晶纤维素 (3870g) 均匀混合,并通过喷雾液体 I(38870g) 制粒,并干燥得到颗粒。使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 将所得到的一部分颗粒研磨,得到磨碎的颗粒。在转鼓混合机 (TM-400S,Showa Chemical Machinery) 内,将结晶纤维素 (7200g),交聚维酮 (3600g),硬脂酸镁 (720g),磨碎的颗粒 (60480g) 混合,制备混合颗粒 A。

[0237] (2) 将氢氧化钠 (405.8g) 和富马酸 (1176g) 溶解在纯水 (38230g) 中得到缓 冲溶液。将羟丙基纤维素 (3019g) 溶解在纯水 (47240g) 中得到液体 II。在流化床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 中,将化合物 A(20060g),甘露醇 (40860g) 和结晶纤维素 (4230g) 均匀混合,并通过喷雾缓冲溶液 (31810g) 和进一步喷雾液体 II(42260g) 制粒,并干燥得到颗粒。使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S, Showa Chemical Machinery)

将所得到的一部分颗粒研磨，得到磨碎的颗粒。在转鼓混合机 (TM-400S，Showa Chemical Machinery) 内，将结晶纤维素 (7200g)，交聚维酮 (5400g)，硬脂酸镁 (720g)，磨碎的颗粒 (58680g) 混合，制备混合颗粒 B。

[0238] (3) 使用具有冲头 (最大直径 14mm，最小直径 8mm) (打片压力 :10kN，片重 :540mg) 的旋转式压片机 (AQUA08242L2JI，Kikusui Seisakusho，Ltd.) 将混合颗粒 A(180mg) 和混合颗粒 B(360mg) 以双层的形式进行压片，得到片芯片剂。

[0239] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (3900g) 和滑石 (600g) 溶解并分散于纯水 (35000g) 得到分散液 I。将氧化钛 (470g) 和氧化铁 (30g) 分散于纯水 (10000g) 中制备分散液 II。将分散液 II 加入分散液 I 中，并将混合液搅拌得到包衣分散液。使用锅式包衣机 (DRC-1200，POWREX CORPORATION) 将包衣分散液喷雾至上述 (3) 中得到的片芯片剂上，直至片芯片剂的重量增加至 20 毫克 / 片，从而得到具有下述组成的膜包衣片。然后，将膜包衣片在 40℃下，减压干燥 15 小时。

[0240] 制剂组分 (560mg)

[0241]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 25 mg |
| 甘露醇 | 111.8 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 结晶纤维素 | 18 mg |
| 交聚维酮 | 9 mg |
| 硬脂酸镁 | 1.8 mg |
| 化合物 A | 85.36 mg |
| 甘露醇 | 173.86 mg |
| 结晶纤维素 | 18 mg |
| 氢氧化钠 | 1.38 mg |

[0242]

| | |
|---|---|
| 富马酸 | 4 mg |
| 羟丙基纤维素 | 10.8 mg |
| 结晶纤维素 | 36 mg |
| 交聚维酮 | 27 mg |
| 硬脂酸镁 | 3.6 mg |
| 羟丙基甲基纤维素 | 15.6 mg |
| 滑石 | 2.4 mg |
| 氧化钛 | 1.88 mg |
| 氧化铁 | 0.12 mg |
| 总量 | 560 mg |

[0243] 实施例 13

[0244] (1) 在流化床制粒机 (Lab-1,POWREX CORPORATION) 内,将化合物 A(85.36g),氯噻酮 (100g) 和甘露醇 (91.26g) 均匀混合,并通过喷雾羟丙基纤维素 (10.8g),富马酸 (4g) 和氢氧化钠 (1.38g) 的水溶液制粒,并干燥得到颗粒。使用 16 目筛 ( 筛孔 1.0mm) 将所得颗粒过筛,得到筛分颗粒。在袋子里将交联羧甲纤维素钠 (23.46g),结晶纤维素 (30.6g),硬脂酸镁 (3.06g) 和筛分的颗粒 (248.88g) 混合,得到混合颗粒。

[0245] (2) 使用具有 6mmΦ 的冲头 ( 打片压力 :3kN/ 冲,片重 :90mg) 的旋转式压片机 (AQUARIUS,Kikusui Seisakusho,Ltd.) 将混合颗粒进行压片,得到具有下述组成的片芯片剂。然后,将片芯片剂在 40℃下,减压干燥 16 小时。

[0246] 制剂组分 (90mg)

[0247]

| | |
|---|---|
| 化合物 A | 21.34 mg |
| 氯噻酮 | 25 mg |
| 甘露醇 | 22.815 mg |
| 羟丙基纤维素 | 2.7 mg |
| 富马酸 | 1 mg |
| 氢氧化钠 | 0.345 mg |
| 交联羧甲纤维素钠 | 6.9 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 硬脂酸镁 | 0.9 mg |
| 总量 | 90 mg |

[0248] 实施例 14

[0249] 在流化床制粒机 (FD-5S, POWREX CORPORATION) 内,将化合物 A(597.5g),氯噻酮 (175g),甘露醇 (2000g) 和结晶纤维素 (189g) 均匀混合,并通过喷雾羟丙基纤维素

(113.4g)，富马酸 (28g) 和氢氧化钠 (9.66g) 的水溶液制粒，并干燥得到颗粒。使用 16 目筛 ( 筛孔 1.0mm) 将所得颗粒过筛，得到筛分颗粒。在转鼓混合机 (TM-15，Showa Chemical Machinery) 内，将结晶纤维素 (324g)，交聚维酮 (216g)，硬脂酸镁 (32.4g) 和整粒的颗粒 (2668g) 混合，制备混合颗粒。使用具有冲头 ( 最大直径 14.8mm，最小直径 8mm)( 打片压力 ：8kN/ 冲，片重 ：540mg) 的旋转式压片机 (VEL50306SS2MZ，Kikusui Seisakusho，Ltd.) 将混合颗粒压片，得到具有下述组成的片芯片剂。然后，将片芯片剂在 40℃下，减压干燥 15 小时。

[0250] 制剂组分 (540mg)

[0251]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 25 mg |
| 化合物 A | 85.36 mg |
| 甘露醇 | 285.66 mg |
| 结晶纤维素 | 27 mg |
| 羟丙基纤维素 | 16.2 mg |
| 富马酸 | 4 mg |
| 氢氧化钠 | 1.38 mg |
| 结晶 纤维素 | 54 mg |
| 交聚维酮 | 36 mg |
| 硬脂酸镁 | 5.4 mg |
| 总量 | 540 mg |

[0252] 实施例 15

[0253] (1) 将羟丙基纤维素 (2800g) 溶解于纯水 (44070g) 中制备液体 I。在流化床制粒机 (WSG-60，POWREX CORPORATION) 内，将氯噻酮 (10750g)，甘露醇 (48070g) 和结晶纤维素 (3870g) 均匀混合，并通过喷雾液体 I(38870g) 制粒，并干燥得到颗粒。使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S，Showa Chemical Machinery) 将所得到的一部分颗粒研磨，得到磨碎的颗粒 A。

[0254] (2) 在流化床制粒机 (FD-5S，POWREX CORPORATION) 中，将化合物 A(1024g)，甘露醇 (2086g) 和结晶纤维素 (216g) 均匀混合，并喷雾羟丙基纤维 素 (129.6g)，富马酸 (48g) 和氢氧化钠 (16.56g) 的水溶液制粒，并干燥得到颗粒。使用 16 目筛 ( 筛孔 1.0mm) 将所得颗粒过筛，得到筛分颗粒 B。

[0255] (3) 在转鼓混合机 (TM-15，Showa Chemical Machinery) 内，将结晶纤维素 (324g)，交聚维酮 (216g)，硬脂酸镁 (32.4g)，磨碎的颗粒 A(907.2g) 和筛分的颗粒 B(1760g) 混合，制备混合颗粒。使用具有冲头 ( 最大直径 14.8mm，最小直径 8mm)( 打片压力 ：8kN/ 冲，片重 ：540mg) 的旋转式压片机 (VEL50306SS2MZ，Kikusui Seisakusho，Ltd.) 将混合颗粒压片，得到具有下述组成的片芯片剂。然后，将片芯片剂在 40℃下，减压干燥 15 小时。

[0256] 制剂组分 (540mg)

[0257]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 25 mg |
| 甘露醇 | 111.8 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 化合物 A | 85.36 mg |
| 甘露醇 | 173.86 mg |
| 结晶纤维素 | 18 mg |
| 羟丙基纤维素 | 10.8 mg |
| 富马酸 | 4 mg |
| 氢氧化钠 | 1.38 mg |
| 结晶纤维素 | 54 mg |
| 交聚维酮 | 36 mg |
| 硬脂酸镁 | 5.4 mg |
| 总量 | 540 mg |

[0258] 实施例 16

[0259] (1) 将羟丙基纤维素 (2800g) 溶解于纯水 (44070g) 得到液体 I。在流化床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 内,将氯噻酮 (2688g)、甘露醇 (56140g) 和结晶纤维素 (3870g) 均匀混合,并通过喷雾液体 I(38870g) 制粒,并干燥得到颗粒。使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 将所得到的一部分颗粒研磨,得到磨碎的颗粒 A。

[0260] (2) 将氢氧化钠 (405.8g) 和富马酸 (1176g) 溶解在纯水 (38230g) 中制备缓冲溶液。将羟丙基纤维素 (3019g) 溶解在纯水 (47240g) 中制备液体 II。在流 化床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 内,将化合物 A(20060g),甘露醇 (40860g) 和结晶纤维素 (4230g) 均匀混合,并通过喷雾缓冲溶液 (31810g) 和进一步喷雾液体 II(42260g) 制粒,并干燥得到颗粒。使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S,Showa Chemical Machinery) 将所得到的一部分颗粒研磨,得到磨碎的颗粒 B。

[0261] (3) 在转鼓混合机 (TM-60S, Showa Chemical Machinery) 内,将结晶纤维素 (1512g),交聚维酮 (882g),硬脂酸镁 (151.2g),磨碎的颗粒 A(8467g) 和磨碎的颗粒 B(4108g) 混合,制备混合颗粒。使用具有 8.5mmΦ 冲头 ( 打片压力 :6kN/ 冲,片重 :270mg) 的旋转式压片机 (COLLECT 12K, Kikusui Seisakusho, Ltd.) 将混合颗粒压片,得到片芯片剂。

[0262] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (390g) 和滑石 (60g) 溶解并分散于纯水 (3850g) 得到分散液 I。将氧化钛 (47g) 和氧化铁 (3g) 分散于纯水 (500g) 中制备分散液 II。将分散

液 II 和纯水 (150g) 加入分散液 I 中，并将混合液搅拌得到包衣分散液。使用锅式包衣机 (DRC-650，POWREX CORPORATION) 将包衣分散液喷雾至上述 (3) 中得到的片芯片剂上，直至片芯片剂的重量增加至 10 毫克 / 片，从而得到具有下述组成的膜包衣片。然后，将膜包衣片在 40℃下，减压干燥 15 小时。

[0263] 制剂组分 (280mg)

[0264]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 6.25 mg |
| 甘露醇 | 130.55 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 化合物 A | 21.34 mg |
| 甘露醇 | 43.465 mg |
| 结晶纤维素 | 4.5 mg |
| 羟丙基纤维素 | 2.7 mg |
| 富马酸 | 1 mg |
| 氢氧化钠 | 0.345 mg |
| 结晶纤维素 | 27 mg |
| 交聚维酮 | 15.75 mg |
| 硬脂酸镁 | 2.7 mg |

[0265]

| | |
|---|---|
| 羟丙基甲基纤维素 | 7.8 mg |
| 滑石 | 1.2 mg |
| 氧化钛 | 0.94 mg |
| 氧化铁 | 0.06 mg |
| 总量 | 280 mg |

[0266] 实施例 17

[0267] (1) 将羟丙基纤维素 (2800g) 溶解于纯水 (44070g) 得到液体 I。在流化床制粒机 (WSG-60，POWREX CORPORATION) 内，将氯噻酮 (2688g)、甘露醇 (56140g) 和结晶纤维素 (3870g) 均匀混合，并通过喷雾液体 I(38870g) 制粒，并干燥得到颗粒。使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S，Showa Chemical Machinery) 将所得到的一部分颗粒研磨，得到磨碎的颗粒 A。

[0268] (2) 将氢氧化钠 (405.8g) 和富马酸 (1176g) 溶解在纯水 (38230g) 中制备缓冲溶液。将羟丙基纤维素 (3019g) 溶解在纯水 (47240g) 中制备液体 II。在流化床制粒机 (WSG-60，POWREX CORPORATION) 内，将化合物 A(20060g)，甘露醇 (40860g) 和结晶纤维素 (4230g) 均匀混合，并通过喷雾缓冲溶液 (31810g) 和进一步喷雾液体 II(42260g) 制粒，并

干燥得到颗粒。使用具有 1.5mmΦ 冲筛的电磨碎机 (P-7S,Showa Chemical Machinery) 将所得到的一部分颗粒研磨,得到磨碎的颗粒 B。

[0269] (3) 在转鼓混合机 (TM-60S,Showa Chemical Machinery) 内,将结晶纤维素 (1512g),交聚维酮 (1008g),硬脂酸镁 (151.2g),磨碎的颗粒 A(4234g) 和磨碎的颗粒 B(8215g) 混合,制备混合颗粒。使用具有冲头 ( 最大直径 14mm,最小直径 8mm)( 打片压力 : 10.5kN/ 冲,片重 :540mg) 的旋转式压片机 (COLLECT 12K,Kikusui Seisakusho,Ltd.) 将混合颗粒压片,得到具有下述组成的片芯片剂。

[0270] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (390g) 和滑石 (60g) 溶解并分散于纯水 (3850g) 得到分散液 I。将氧化钛 (47g) 和氧化铁 (3g) 分散于纯水 (500g) 中制备分散液 II。将分散液 II 和纯水 (150g) 加入分散液 I 中,并将混合液搅拌得到包衣分散液。使用锅式包衣机 (DRC-650,POWREX CORPORATION) 将包衣分散液喷雾至上述 (3) 中得到的片芯片剂上,直至片芯片剂的重量增加至 20 毫克 / 片,从而得到具有下述组成的膜包衣片。然后,将膜包衣片在 40℃下,减压干燥 15 小时。

[0271] 制剂组分 (560mg)

[0272]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 6.25 mg |
| 甘露醇 | 130.55 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 化合物 A | 85.36 mg |
| 甘露醇 | 173.86 mg |
| 结晶纤维素 | 18 mg |
| 氢氧化钠 | 1.38 mg |
| 富马酸 | 4 mg |
| 羟丙基纤维素 | 10.8 mg |
| 结晶纤维素 | 54 mg |
| 交聚维酮 | 36 mg |
| 硬脂酸镁 | 5.4 mg |
| 羟丙基甲基纤维素 | 15.6 mg |
| 滑石 | 2.4 mg |
| 氧化钛 | 1.88 mg |
| 氧化铁 | 0.12 mg |
| 总量 | 560 mg |

[0273] 参考例 1

[0274] 在流化床制粒机 (Lab-1，POWREX CORPORATION) 内，将化合物 A(42.68g)，乳糖 (217.32g)，结晶纤维素 (32g) 和富马酸单钠 (10g) 均匀混合，并通过喷雾包含羟丙基纤维素 (12g) 和富马酸单钠 (10g) 的水溶液制粒，并干燥得到颗粒。使用 16 目筛 ( 筛孔 1.0mm) 将所得颗粒过筛，得到筛分颗粒。在玻璃瓶中，将过筛颗粒 A(16.2g) 和低取代羟丙基纤维素 (0.8g) 混合，制得混合颗粒。使用 9.5mm Φ 的冲头 ( 打片压力 :7.5KN/ 冲，片重 :398.3mg) 的 Autograph(SHIMADZU Corporation 制造，AG-5000B) 将得到的混合颗粒进行压片，得到具有下述组分的片芯片剂。然后，在 40℃条件下，对片芯片剂实施减压干燥 16 小时。

[0275] 制剂组分 (398.3mg)

[0276]

| | |
|---|---|
| 化合物 A | 50 mg |

[0277]

| | |
|---|---|
| 乳糖 | 254.6 mg |
| 结晶纤维素 | 37.5 mg |
| 羟丙基纤维素 | 14.1 mg |
| 富马酸单钠 | 23.4 mg |
| 低取代羟丙基纤维素 | 18.7 mg |
| 总量 | 398.3 mg |

[0278] 参考例 2

[0279] 在流化床制粒机 (Lab-1，POWREX CORPORATION) 内，将化合物 A(42.68g)，乳糖 (217.32g) 和结晶纤维素 (32g) 均匀混合，并通过喷雾羟丙基纤维素 (12g) 的水溶液制粒，并干燥得到颗粒。使用 16 目筛 ( 筛孔 1.0mm) 将所得颗粒过筛，得到筛分颗粒。在玻璃瓶中，将过筛颗粒 A(16.2g) 和低取代羟丙基纤维素 (0.8g) 混合，制得混合颗粒。使用 9.5mm Φ 的冲头 ( 打片压力 :7.5KN/ 冲，片重 :374.9mg) 的 Autograph(SHIMADZU Corporation 制造，AG-5000B) 将得到的混合颗粒进行压片，得到具有下述组分的片芯片剂。然后，在 40℃条件下，对片芯片剂实施减压干燥 16 小时。

[0280] 制剂组分 (374.9mg)

[0281]

| | |
|---|---|
| 化合物 A | 50 mg |
| 乳糖 | 254.6mg |
| 结晶纤维素 | 37.5mg |
| 羟丙基纤维素 | 14.1mg |
| 低取代羟丙基纤维素 | 18.7mg |
| 总量 | 374.9mg |

[0282] 参考例 3

[0283] 在流化床制粒机 (FD-5S，POWREX CORPORATION) 内，将化合物 A(597.5g)，氯噻酮 (175g)，甘露醇 (2037g) 和结晶纤维素 (189g) 均匀混合，并通过喷雾羟丙基纤维素

(113.4g)的水溶液制粒，并干燥得到颗粒。使用16目筛（筛孔1.0mm)将所得颗粒过筛，得到筛分颗粒。在转鼓混合机(TM-15,Showa Chemical Machinery)中，将结晶纤维素(324g)，交聚维酮(216g)，硬脂酸镁(32.4g)和筛分颗粒(2668g)混合，制得混合颗粒。使用具有冲头（最大直径14.8mm，最小直径8mm)（打片压力:8kN/冲，片重:540mg)的旋转式压片机(VEL50306SS2MZ,Kikusui Seisakusho,Ltd.)将混合颗粒压片，得到具 有下述组成的片芯片剂。然后，在40℃条件下，对片芯片剂实施减压干燥15小时。

[0284] 制剂组分(540mg)

[0285]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 25 mg |
| 化合物A | 85.36 mg |
| 甘露醇 | 291.04 mg |
| 结晶纤维素 | 27 mg |
| 羟丙基纤维素 | 16.2 mg |
| 结晶纤维素 | 54 mg |
| 交聚维酮 | 36 mg |
| 硬脂酸镁 | 5.4 mg |
| 总量 | 540 mg |

[0286] 参考例4

[0287] (1)将羟丙基纤维素(2800g)溶解于纯水(44070g)得到液体I。在流化床制粒机(WSG-60,POWREX CORPORATION)内，将氯噻酮(10750g)、甘露醇(48070g)和结晶纤维素(3870g)均匀混合，并通过喷雾液体I(38870g)制粒，并干燥得到颗粒。使用具有1.5mmΦ冲筛的电磨碎机(P-7S，Showa Chemical Machinery)将所得到的一部分颗粒研磨，得到磨碎的颗粒A。

[0288] (2)在流化床制粒机(FD-5S，POWREX CORPORATION)内，将化合物A(1024g)，甘露醇(2151g)和结晶纤维素(216g)均匀混合，并通过喷雾羟丙基纤维素(129.6g)的水溶液制粒，并干燥得到颗粒。使用16目筛（筛孔1.0mm)将所得颗粒过筛，得到筛分颗粒B。

[0289] (3)在转鼓混合机(TM-15，Showa Chemical Machinery)内，将结晶纤维素(324g)，交聚维酮(216g)，硬脂酸镁(32.4g)，磨碎的颗粒A(907.2g)和磨碎的颗粒B(1760g)混合，制备混合颗粒。使用具有冲头（最大直径14.8mm，最小直径8mm)（打片压力:8kN/冲，片重:540mg)的旋转式压片机(VEL50306SS2MZ，Kikusui Seisakusho，Ltd.)将混合颗粒压片，得到具有下述组成的片芯片剂。然后，在40℃条件下，对片芯片剂实施减压干燥15小时。

[0290] 制剂组分(540mg)

[0291]

| | |
|---|---|
| 氯噻酮 | 25 mg |

[0292]

| | |
|---|---|
| 甘露醇 | 111.8 mg |
| 结晶纤维素 | 9 mg |
| 羟丙基纤维素 | 5.4 mg |
| 化合物 A | 85.36 mg |
| 甘露醇 | 179.24 mg |
| 结晶纤维素 | 18 mg |
| 羟丙基纤维素 | 10.8 mg |
| 结晶纤维素 | 54 mg |
| 交聚维酮 | 36 mg |
| 硬脂酸镁 | 5.4 mg |
| 总量 | 540 mg |

[0293] 试验例 1

[0294] 将实施例 1 和实施例 13 中得到的干燥片芯片剂储存至装有干燥剂的密闭玻璃瓶内，使其在 60℃保存 2 周。按照下述方法测定分解产物的增加量。

[0295] 将化合物 A 以约 1μg/mL 的浓度溶解在提取液中，然后使用非水滤膜 (0.45μm) 过滤溶液，并在下述条件下通过高效液相柱色谱 (HPLC) 进行含量测定。

[0296] HPLC 条件

[0297] 检测器 :紫外吸收光度计，

[0298] 检测波长 :240nm

[0299] 色谱柱 :YMC-Pack ProC18,5μm,内直径 :4.6mm,柱长 :150mm

[0300] 柱温 :25℃

[0301] 流动相 (A) :0.05mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH 3.0)/ 乙腈混合溶液 (9 ： 1)

[0302] 流动相 (B) :0.05mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH 3.0)/ 乙腈混合溶液 (3 ： 7)

[0303] 流速 :1mL/min

[0304] 梯度洗脱程序 ( 线性 )

[0305]

| 时间(min) | 流动相(A)(%) | 流动相(B)(%) |
|---|---|---|
| 0(注射进样) | 100 | 0 |
| 10 | 70 | 30 |
| 90 | 0 | 100 |
| 91 | 100 | 0 |

[0306]

| | | |
|---|---|---|
| 110(注射进样) | 100 | 0 |

[0307] 结果如表 1 所示。由表 1 可知，通过将各化合物分别制粒，可以抑制化合物 A 分

解。

[0308] 表 1

[0309]

| 制剂 | 分解产物的增加量(%) |
|---|---|
| 实施例 1 的片剂 | 2.53 |
| 实施例 13 的片剂 | 6.52 |

[0310] 试验例 2

[0311] 通过溶出试验（含有 0.5w/w％十二烷基硫酸钠的磷酸盐缓冲液 (pH 6.8,900mL)，桨法,50rpm,37℃）评价实施例 14 和参考例 3 中得到的干燥片芯片剂的药物溶出性质,结果如图 1 所示,其中 - ● - 所示为实施例 14 得到的干燥片芯片剂的结果，- ○ - 所示为参考例 3 得到的干燥片芯片剂的结果 .

[0312] 如图 1 所示,添加 pH 调节剂改善了溶出性质。

[0313] 试验例 3

[0314] 将实施例 14 和参考例 3 中得到的干燥片芯片剂储存至装有干燥机的密闭玻璃瓶内,使其在 40℃保存 1 个月。按照下述方法测定分解产物的增加量。

[0315] 将化合物 A 以约 1ug/mL 的浓度溶解在提取液中,然后使用非水滤器 (0.45μm) 过滤溶液,并在下述条件下通过高效液相柱色谱 (HPLC) 进行含量测定。

[0316] HPLC 条件

[0317] 检测器 :紫外吸收光度计,检测波长 :240nm

[0318] 色谱柱 :YMC-Pack ProC18,5μm,内直径 :4.6mm,柱长 :150mm

[0319] 柱温 :25℃

[0320] 流动相 (A) :0.05mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH 4.0)/ 乙腈 / 四氢呋喃混合溶液 (40 ： 7 ： 3)

[0321] 流动相 (B) :乙腈 /0.05mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH 4.0)/ 四氢呋喃混合溶液 (49 ： 30 ： 21)

[0322] 流速 :1mL/min

[0323] 梯度洗脱程序（线性）

[0324]

| 时间(min) | 流动相(A)(%) | 流动相(B)(%) |
|---|---|---|
| 0(注射进样) | 100 | 0 |
| 100 | 0 | 100 |
| 101 | 100 | 0 |
| 110(注射进样) | 100 | 0 |

[0325] 结果如表 2 所示。由表 2 可知,添加 pH 调节剂抑制了化合物 A 的分解。

[0326] 表 2

[0327]

| 制剂 | 分解产物的增加量(%) |
|---|---|
| 实施例 14 的片剂 | 0.51 |
| 参考例 3 的片剂 | 1.80 |

[0328] 试验例 4

[0329] 按照与试验例 2 相同的方法评价实施例 15 和参考例 4 中得到的干燥片芯片剂的药物溶出性质，结果如图 2 所示，其中 - ● - 所示为实施例 15 得到的干燥片芯片剂的结果，- ○ - 所示为参考例 4 得到的干燥片芯片剂的结果。

[0330] 如图 2 所示，添加 pH 调节剂改善了溶出性质。

[0331] 试验例 5

[0332] 将实施例 14 和实施例 15 中得到的干燥片芯片剂储存至装有干燥剂的密闭玻璃瓶内，使其在 40℃保存 1 个月。按照与试验例 3 相同的方法测定分解产物的增加量。

[0333] 结果如表 3 所示。由表 3 可知，通过将各化合物分别制粒，可以抑制化合物 A 分解。

[0334] 表 3

[0335]

| 制剂 | 分解产物的增加量(%) |
|---|---|
| 实施例 14 的片剂 | 0.51 |
| 实施例 15 的片剂 | 0.31 |

[0336] 工业实用性

[0337] 本发明的固体制剂对于预防或治疗循环系统疾病，如高血压，心力衰竭，糖尿病肾病，动脉硬化等有效。含有式 (I) 代表的上述化合物、pH 调节剂和 利尿剂的本发明的固体制剂，显示了式 (I) 代表的化合物和利尿剂的优异的安全性和溶出性质。

[0338] 以上是对本发明的一些具体实施方式的具体说明，从本发明的教导和优点来看，本领域技术人员在所示的特定实施方式中，在不超过实质性内容的范围内，可以进行各种修正和变更。因此，所述的修正和变更也包含在后述的全部权利要求所申请的精神范围内。

[0339] 本申请是以美国临时申请 61/085,201 和 61/085,627 为基础的，其内容也全部包含在本发明说明书内。

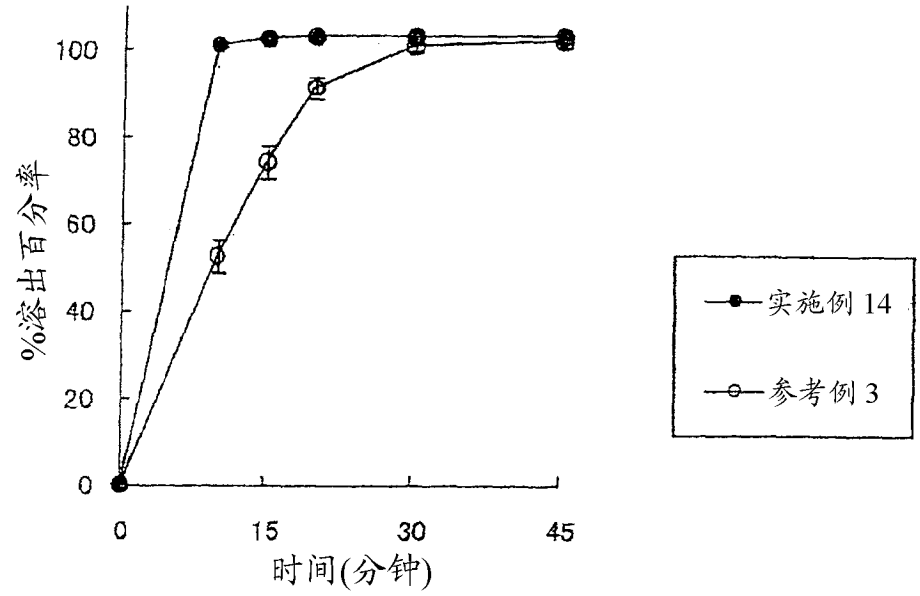

100
80
60
40
20
0
%溶出百分率
0
15
30
45
时间(分钟)
实施例 14
参考例 3

图 1

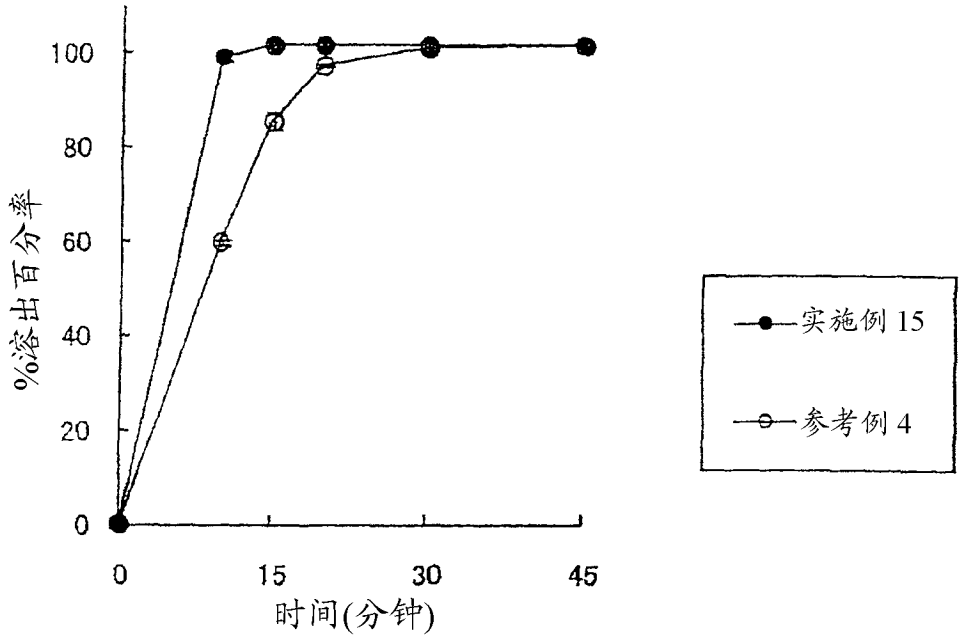

100
80
60
40
20
0
%溶出百分率
0
15
30
45
时间(分钟)
实施例 15
参考例 4

图 2