



# 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： 971688<sup>9</sup> A61K 9/20 (2006.01)

※ 申請日期： 97.7.16 ※IPC 分類： A61K 9/28 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文) A61K 31/506 (2006.01)

固態製劑 Co7D 401/04 (2006.01)

SOLID PREPARATION A61P 3/04 (2006.01)

二、申請人：(共1人) A61P 3/10 (2006.01)

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2人)

姓名：(中文/英文)

1. 山本一路 / YAMAMOTO, KAZUMICHI

2. 小山博義 / KOYAMA, HIROYOSHI

國籍：(中文/英文)

1. 2. 日本國 / JAPAN

#### 四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本國；2007年07月19日；特願2007-188574（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。

## 五、中文發明摘要：

本發明提供含有化合物(I)[化合物(I)如說明書中所界定]或其鹽，及鹽酸二甲雙胍之固態製劑，其係作為糖尿病等之治療藥物用，且具有優越貯藏安定性。此固態製劑具有第一部分及第二部分：

第一部分：含有化合物(I)或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之部分；

第二部分：含有鹽酸二甲雙胍且實質上不含化合物(I)與其鹽之部分。

## 六、英文發明摘要：

The present invention provides a solid preparation containing compound (I) [compound (I) is as defined in the specification] or a salt thereof, and metformin hydrochloride, which is useful as a therapeutic drug for diabetes and the like, and superior in the preservation stability. A solid preparation having a first part and a second part:

a first part: a part containing compound (I) or a salt thereof and substantially free of metformin hydrochloride

a second part: a part containing metformin hydrochloride and substantially free of compound (I) and a salt thereof.

七、指定代表圖：無

(二) 本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

由於本案的圖為試驗化合物的結果數據，並非本案的代表圖。故本案無指定代表圖。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案無代表之化學式。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關具有優越貯藏安定性之固態製劑，此固態製劑包含作為糖尿病等之治療藥物用之 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘧啶基]甲基]苯甲腈[一般名稱：亞洛利亭 (alogliptin)；下文有時稱為化合物(I)]、或其鹽及鹽酸二甲雙胍(metformin hydrochloride)；有關其製法，以及穩定化合物(I)之方法。

### 【先前技術】

於本發明中使用之化合物(I)或其鹽已被報導係二肽基肽酶(DPP-IV)之抑制劑，該酵素降解似胰高血糖素肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)，其為促進胰島素分泌之荷爾蒙(專利文獻 W02005/095381)。

針對本發明中使用的化合物(I)或其鹽組合鹽酸二甲雙胍之投藥，已有文獻公告(專利文獻 W02007/033266)。

然而，具有優越貯藏安定性之包含化合物(I)或其鹽及鹽酸二甲雙胍之製劑則尚未被報導。

### 【發明內容】

本發明欲解決之問題

為 DPP-IV 抑制劑之化合物(I)或其鹽，及鹽酸二甲雙胍各具治療糖尿病等之效力，提供包含此二者為活性成分(藥物組合物)之製劑於臨床上具有極高效益。因此，本發明人等開始研發包含化合物(I)或其鹽、與鹽酸二甲雙胍之

固態製劑。於化合物(I)或其鹽、與鹽酸二甲雙胍之相容性試驗中，未發生問題。然而，令人驚奇地，實際製造包含化合物(I)或其鹽、與鹽酸二甲雙胍之固態製劑並進行貯藏安定性試驗時，檢測出化合物(I)之相關物質(衍生自化合物(I)之分解產物)。換言之，證實於固態製劑中化合物(I)或其鹽之貯藏安定性降低。因此，欲提供包含化合物(I)或其鹽、與鹽酸二甲雙胍作為活性成分之製劑，必須預防該製劑中化合物(I)或其鹽貯藏安定性之降低。

#### 解決問題之方法

本發明人等經精深研究試圖解決上述問題，發現包含化合物(I)或其鹽、與鹽酸二甲雙胍之固態製劑中，其二者係互相物理性分離(physically separated)時具有優越之貯藏安定性，經進一步研究而完成本發明。此外，本發明人等亦發現，本發明固態製劑展現化合物(I)、其鹽及鹽酸二甲雙胍之優越溶解性質(dissolution property)。

因此，本發明係有關

[1] 一種固態製劑，其包含下述第一部分與第二部分：

第一部分：包含化合物(I)或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之部分，

第二部分：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含化合物(I)與其鹽之部分；

[2] 如上述[1]之固態製劑，復包含添加劑；

[3] 如上述[2]之固態製劑，其包含約 0.5 至 200 毫克(mg) 化合物(I)或其鹽及約 0.1 至約 2 克(g)鹽酸二甲雙胍；

[4] 如上述[2]之固態製劑，包含至少一部分具有最短直徑不小於約 100 微米( $\mu\text{m}$ )之第一部分，及至少一部分具有最短直徑不小於約 100 微米之第二部分；

[5] 如上述[2]之固態製劑，其中該第一部分平均粒徑不小於約 75 微米，及該第二部分平均粒徑不小於約 75 微米；

[6] 如上述[2]之固態製劑，其中該化合物(I)或其鹽為化合物(I)之苯甲酸鹽；

[7] 如上述[2]之固態製劑，其係錠劑；

[8] 如上述[2]之固態製劑，其中該第一部分及該第二部分係粒劑或錠劑；

[9] 如上述[8]之固態製劑，其係包含前述粒劑或前述錠劑之膠囊；

[10] 如上述[2]之固態製劑，其中該第一部分所含化合物(I)或其鹽與該第二部分所含鹽酸二甲雙胍之重量比為 1:5 至 1:400；

[11] 如上述[2]之固態製劑，其中該添加劑係纖維素；

[12] 一種固態製劑，其係利用壓縮模製下述第一粒劑與第二粒劑之混合物製得：

第一粒劑：包含化合物(I)或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之粒劑，

第二粒劑：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含化合物(I)與其鹽之粒劑；

[13] 如上述[12]之固態製劑，其中

相對於該第一粒劑總量，粒徑小於 150 微米的第一粒

劑之含量比例不少於約 20 重量%，

相對於該第一粒劑總量，粒徑不小於 250 微米的第一粒劑之含量比例不多於約 50 重量%，

相對於該第二粒劑總量，粒徑小於 150 微米的第二粒劑之含量比例不少於約 20 重量%，及

相對於該第二粒劑總量，粒徑不小於 250 微米的第二粒劑之含量比例不多於約 50 重量%；

[14] 如上述 [12] 之固態製劑，其中該第一粒劑所含化合物 (I) 或其鹽與該第二粒劑所含鹽酸二甲雙胍之重量比為 1 : 5 至 1 : 400；

[15] 一種固態製劑，其包含下述核心與外層：

核心：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含化合物 (I) 與其鹽之核心，

外層：包含化合物 (I) 或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之外層；

[16] 一種固態製劑，其包含下述核心與外層：

核心：包含化合物 (I) 或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之核心，

外層：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含化合物 (I) 與其鹽之外層；

[17] 如上述 [15] 或 [16] 之固態製劑，其中於前述核心與前述外層之間復包含中間層；

[18] 如上述 [15] 或 [16] 之固態製劑，其中前述外層係由噴霧塗覆形成；



[19] 如上述[15]或[16]之固態製劑，其中前述外層係由壓縮形成；

[20] 一種固態製劑，其包含下述第一層與第二層：

第一層：包含化合物(I)或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之層，

第二層：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含化合物(I)與其鹽之層；

[21] 如上述[20]之固態製劑，其中於前述第一層與前述第二層之間復包含中間層；

[22] 一種固態製劑，其包含化合物(I)或其鹽、與鹽酸二甲雙胍，該固態劑於溫度 40°C、濕度 22%RH、33%RH、44%RH 或 57%RH、敞開狀態貯藏一個月後，於下述條件下利用高效能液相層析分析之上下文界定之相關物質 RS1 至 RS6 之上下文界定之各波峰面積比(peak area ratio)不多於 0.5%：

[高效能液相層析分析條件]

(1) 管柱：Zorbax SB-CN，5 微米，內徑 4.6 毫米(mm)× 25 厘米(cm)(Agilent 製造)

(2) 移動相：

移動相 A：純水/乙腈/三氟乙酸=1900/100/1(容積比)

移動相 B：純水/乙腈/三氟乙酸=100/1900/1(容積比)

(3) 溶洗梯度程序：

0 分鐘至 30 分鐘：99/1 (移動相 A/移動相 B)至 75/25 (移動相 A/移動相 B)

30 分鐘至 50 分鐘：75/25 (移動相 A/移動相 B)至 10/90

(移動相 A/移動相 B)

50 分鐘至 51 分鐘：10/90 (移動相 A/移動相 B) 至 99/1  
(移動相 A/移動相 B)

51 分鐘至 60 分鐘：99/1 (移動相 A/移動相 B) (不變)

(4) 流速：1 毫升(mL)/分鐘

(5) 檢測器：UV 278 奈米(nm)

(6) 試樣溫度：約 3°C 至約 10°C

(7) 管柱溫度：約 20°C 至約 30°C

[相關物質 RS1 至 RS6]

相關物質 RS1 至 RS6 係衍生自化合物(I)或其鹽，當化合物(I)於上述條件下利用高效能液相層析分析之溶洗時間為 1.00 時，相關物質 RS1 至 RS6 分別顯示  $0.60 \pm 10\%$ 、 $1.08 \pm 10\%$ 、 $1.30 \pm 10\%$ 、 $1.49 \pm 10\%$ 、 $1.52 \pm 10\%$  與  $1.62 \pm 10\%$  之相對溶洗時間；

[波峰面積比]

波峰面積比顯示於上述條件下進行高效能液相層析分析之層析圖中，相對於以化合物(I)假設含量之波峰面積為 100 時之各波峰面積之比；

[23] 一種固態製劑，其包含化合物(I)或其鹽、與鹽酸二甲雙胍，其中該化合物(I)或其鹽係與鹽酸二甲雙胍物理性分離者；

[24] 如上述[1]至[23]之任一項之固態製劑，其係糖尿病或肥胖症之預防或治療藥物；

[25] 一種使包含化合物(I)或其鹽、鹽酸二甲雙胍與添加

劑之固態製劑中之化合物(I)或其鹽安定化之方法，該方法包括利用該添加劑使該化合物(I)或其鹽與鹽酸二甲雙胍物理性分離者；

[26] 一種製造固態製劑之方法，該方法包括混合下述第一粒劑、第二粒劑與添加劑及壓縮模製該混合物之步驟：

第一粒劑：包含化合物(I)或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之粒劑，

第二粒劑：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含化合物(I)與其鹽之粒劑；

等。

#### 發明功效

本發明固態製劑可作為糖尿病等治療藥物用，且具有優越之化合物(I)、其鹽與鹽酸二甲雙胍之貯藏安定性及溶解性質。

#### 【實施方式】

茲於下文詳細說明本發明固態製劑。

本發明固態製劑中之第一與第二部分意指可各自呈獨立組成物存在之諸成分。

本發明固態製劑中，化合物(I)及其鹽係與鹽酸二甲雙胍各自物理性分離。於本發明中，「物理性分離」意指化合物(I)及其鹽與鹽酸二甲雙胍之接觸受抑制，而不必然意指其互相完全分離。

換言之，本發明固態製劑含有下述第一部分及第二部分：

第一部分：包含化合物(I)或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之部分

第二部分：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含化合物(I)與其鹽之部分。

(1) 第一部分

本發明中之第一部分係包含化合物(I)或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之部分(或醫藥組成物)。

所謂「實質上不含鹽酸二甲雙胍」意指相較於本發明全部第一部分 100 重量份，鹽酸二甲雙胍之含量為 0 至 3 重量份，較佳為 0 至 1 重量份。

化合物(I)之鹽之實例包括藥理上可接受之鹽，例如與無機酸之鹽、與有機酸之鹽、與鹼性或酸性胺基酸之鹽等。

與無機酸之鹽之實例包括與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽。

與有機酸之鹽之實例包括與苯甲酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽。

與鹼性胺基酸之鹽之實例包括與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等形成之鹽；與酸性胺基酸之鹽之實例包括與天冬胺酸、麩胺酸等形成之鹽。

化合物(I)之鹽之較佳實例包括與苯甲酸、三氟乙酸、對甲苯磺酸等形成之鹽，較佳者為與苯甲酸形成之鹽。

化合物(I)或其鹽較佳者為化合物(I)之苯甲酸鹽、化

合物(I)之三氟乙酸鹽、化合物(I)之對甲苯磺酸鹽或化合物(I)之鹽酸鹽；更佳者為化合物(I)之苯甲酸鹽(本說明書中有時縮寫為化合物(IA))。

相較於本發明全部第一部分 100 重量份，化合物(I)或其鹽之含量，以化合物(I)(亦即，呈游離型)計，較佳為 0.1 至 90 重量份，更佳為 0.5 至 80 重量份，又更佳為 1 至 70 重量份，特佳為 2 至 50 重量份。

上述第一部分可具有任何形狀或大小，只要其可與下述第二部分一起形成固態製劑，且可投與(較佳為經口投與)活生物體。

此外，該第一部分可具任何內部結構，其內部結構可一致或不一致。第一部分之形式可為，例如，錠劑部分，或為物理性獨立之粒劑或錠劑。

慮及貯藏安定性時，本發明固態製劑較佳為至少一部分含有最短直徑不小於約 100 微米俾使化合物(I)及其鹽與鹽酸二甲雙胍物理性分離之第一部分。該最短直徑之上限雖未特別限制，惟通常不多於約 2 毫米以供口服劑量型用。

最短直徑意指最短之軸徑；當第一部分為粒劑時，舉例而言，其意指該粒劑之最短軸徑。短軸徑可使用顯微鏡等測量；所用顯微鏡僅需能測量 100 微米層次大小即可。

第一部分之最短直徑意指固態製劑所含第一部分之最短直徑；為了方便測量，其可為構成固態製劑前之第一部分之最短直徑。

就貯藏安定性而言，本發明固態製劑較佳為含有平均粒徑不小於約 75 微米（較佳為不小於約 100 微米）俾使化合物(I)及其鹽與鹽酸二甲雙胍物理性分離之第一部分。該第一部分平均粒徑之上限雖未特別限制，惟通常不多於約 1.5 毫米以供口服劑量型用。

於本發明中，粒徑係利用篩分法(Powder-Theory and Application-, p.475, 1979, Maruzen)進行測量。平均粒徑係根據對應篩網之平均孔徑及顆粒之重量分佈計算；亦即，由平均值與各重量的乘積之算術平均值獲得。

此處，第一部分之平均粒徑意指固態製劑所含第一部分之平均粒徑；為了方便測量，其可為構成固態製劑前之第一部分之平均粒徑。

上述第一部分可含有醫藥製劑領域中習用之添加劑。添加劑之實例包括賦形劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、著色劑、pH 調節劑、界面活性劑、安定劑、酸化劑、調味劑、滑移劑、塗層基劑、塗層添加劑等。除非特別指出，否則彼等添加劑係以醫藥製劑領域中習用之量使用。

上述第一部分可根據本發明固態製劑之劑量型，利用本質上已知之方法製造。

賦形劑之較佳實例包括糖類例如乳糖、蔗糖、果糖與葡萄糖；糖醇類例如赤藻糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、麥芽糖醇等；澱粉類例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、部分預糊化之澱粉、預糊化澱粉、多孔澱粉等；纖維素類例如結晶纖維素（例如，微晶纖維

素)、粉末狀纖維素、低取代之羥丙基纖維素等；無水磷酸鈣、沉澱之碳酸鈣、矽酸鈣等。其中，以甘露糖醇、結晶纖維素等較佳。

相較於上述第一部分 100 重量份，所用賦形劑之量較佳為 1 至 95 重量份，更佳為 5 至 90 重量份。

崩解劑之較佳實例包括交聯性聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、交聯性羧甲基纖維素鈉、低取代之羥丙基纖維素、羥丙基澱粉等。

使用崩解劑時，其用量相較於上述第一部分 100 重量份，較佳為 0.1 至 30 重量份，更佳為 1 至 20 重量份，又更佳為 2 至 10 重量份。

黏合劑之較佳實例包括結晶纖維素(例如，結晶纖維素)、羥丙基纖維素[例如，級別：L、SL、SL-T、SSL(商標名)；Nippon Soda Co., Ltd.]、羥丙基甲基纖維素[例如，Metolose TC-5(級別：MW、E、EW、R、RW)(商標名)；Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.]、聚乙烯吡咯啉酮、阿拉伯樹膠等。其中，以結晶纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮等較佳。

所用黏合劑之量，相較於上述第一部分 100 重量份，較佳為 0.1 至 40 重量份，更佳為 0.5 至 30 重量份，又更佳為 1 至 20 重量份。

潤滑劑之較佳實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石粉、脂肪酸之蔗糖酯類、硬脂醯反丁烯二酸鈉等。

使用潤滑劑時，其用量相較於上述第一部分 100 重量

份，較佳為 0.01 至 10 重量份，更佳為 0.05 至 5 重量份。

著色劑之較佳實例包括食用色素例如食用色素黃色 5 號、食用色素紅色 2 號、食用色素藍色 2 號等，食用沉澱色料、氧化鐵、黃色氧化鐵等。

pH 調節劑之較佳實例包括檸檬酸或其鹽、磷酸或其鹽、碳酸或其鹽、酒石酸或其鹽、反丁烯二酸或其鹽、乙酸或其鹽、胺基酸或其鹽等。

界面活性劑之較佳實例包括月桂基硫酸鈉、聚山梨糖醇酯 80、聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇等。

安定劑之較佳實例包括生育酚、乙二胺四乙酸四鈉、菸鹼醯胺、環糊精等。

酸化劑之較佳實例包括抗壞血酸、檸檬酸、酒石酸、蘋果酸等。

調味劑之較佳實例包括薄荷醇、薄荷油、檸檬油、香草醛等。

滑移劑之較佳實例包括輕質無水矽酸、水合二氧化矽等。

塗層基劑之較佳實例包括糖塗層基劑、水性薄膜塗層基劑、腸膜塗層基劑、緩釋性薄膜塗層基劑等。

糖塗層基劑係使用蔗糖；再者，可組合使用選自滑石粉、沉澱之碳酸鈣、明膠、阿拉伯樹膠、支鏈澱粉、巴西棕櫚蠟等之一或多種。

水性薄膜塗層基劑之實例包括纖維素聚合物例如羥丙基纖維素[例如，級別：L、SL、SL-T、SSL(商標名)；Nippon



Soda Co., Ltd.]、羥丙基甲基纖維素[例如，MetoloseTC-5 (級別：MW、E、EW、R、RW)(商標名)；Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.]]、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素等；合成聚合物例如聚乙烯乙縮醛二乙胺基乙酸酯、胺烷基甲基丙烯酸酯共聚物 E [Eudragit E (商標名)]、聚乙烯吡咯啉酮等；多醣類例如支鏈澱粉等。

腸膜塗層基劑之實例包括纖維素聚合物例如羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、羧甲基乙基纖維素、纖維素乙酸酯酞酸酯等；丙烯酸聚合物例如甲基丙烯酸共聚物 L [Eudragit L(商標名)]、甲基丙烯酸共聚物 LD [Eudragit L-30D55(商標名)]、甲基丙烯酸共聚物 S [Eudragit S(商標名)]等；天然存在物質例如蟲膠等。

緩釋性薄膜塗層基劑之實例包括纖維素聚合物例如乙基纖維素等；丙烯酸聚合物例如甲基丙烯酸胺烷基酯共聚物 RS [Eudragit RS(商標名)]、丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液[Eudragit NE(商標名)]等。

塗層添加劑之較佳實例包括遮光劑及/或著色劑例如二氧化鈦、滑石粉、氧化鐵、黃色氧化鐵等；增塑劑例如聚乙二醇[例如，macrogol 6000(商標名)]、檸檬酸三乙酯、蓖麻油、聚山梨糖醇酯類等；有機酸例如檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、抗壞血酸等；糖類及糖醇類例如乳糖、甘露糖醇等。

上述添加劑可為呈適當比率之二或更多種之混合物。

上述第一部分較佳為含有化合物(I)或其鹽(較佳為化合物(I)之苯甲酸鹽);賦形劑(較佳為甘露糖醇、與纖維素(更佳為結晶纖維素));及黏合劑(較佳為羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮)之部分。

## (2) 第二部分

本發明中之第二部分係包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含化合物(I)及其鹽之部分(醫藥組成物)。

所謂「實質上不含化合物(I)或其鹽」意指相較於本發明全部第二部分 100 重量份，化合物(I)或其鹽之含量為 0 至 1 重量份，較佳為 0 至 0.5 重量份，更佳為 0 至 0.1 重量份。

相較於上述第二部分 100 重量份，鹽酸二甲雙胍之含量較佳為 10 至 99 重量份，更佳為 20 至 98 重量份，又更佳為 30 至 95 重量份。

上述第二部分可具有任何形狀或大小，只要其可與前述第一部分一起形成固態製劑，且可投與(較佳為經口投與)活生物體。第二部分之形狀可為，例如，錠劑部分、或為物理性獨立之粒劑或錠劑。

此外，該第二部分可具任何內部結構，其內部結構可一致或不一致。

慮及貯藏安定性時，本發明固態製劑較佳為至少一部分含有最短直徑不小於約 100 微米俾使化合物(I)及其鹽與鹽酸二甲雙胍物理性分離之第二部分。該最短直徑之上限雖未特別限制，惟通常不多於約 2 毫米以供口服劑量型

用。

最短直徑意指最短之軸徑；當第二部分為粒劑時，舉例而言，其意指該粒劑之最短軸徑。短軸徑可使用顯微鏡等測量；所用顯微鏡僅需能測量 100 微米層次大小即可。

第二部分之最短直徑意指固態製劑所含第二部分之最短直徑；為了方便測量，其可為構成固態製劑前之第二部分之最短直徑。

就貯藏安定性而言，本發明固態製劑較佳為含有平均粒徑不小於約 75 微米（較佳為不小於約 100 微米）俾使化合物(I)及其鹽與鹽酸二甲雙胍物理性分離之第二部分。該第二部分平均粒徑之上限雖未特別限制，惟通常不多於約 1.5 毫米以供口服劑量型用。

第二部分粒徑及平均粒徑之計算如同第一部分中之界定。

此處，第二部分之平均粒徑意指固態製劑所含第二部分之平均粒徑；為了方便測量，其可為構成固態製劑前之第二部分之平均粒徑。

上述第二部分可含有醫藥製劑領域中習用之添加劑及可利用已知方法製造。至於添加劑，可使用上述第一部分述及者。除非特別指出，否則彼等添加劑係以醫藥製劑領域中習用之量使用。

上述第二部分可根據本發明固態製劑之劑量型，利用本質上已知之方法製造。

相較於上述第二部分 100 重量份，作為第二部分添加

劑所用賦形劑之量較佳為 1 至 90 重量份，更佳為 3 至 80 重量份，又更佳為 5 至 70 重量份。

使用崩解劑作為第二部分之添加劑時，其用量相較於上述第二部分 100 重量份，較佳為 0.1 至 30 重量份，更佳為 1 至 20 重量份，又更佳為 2 至 10 重量份。

相較於上述第二部分 100 重量份，作為第二部分添加劑所用黏合劑之量較佳為 0.1 至 30 重量份，更佳為 0.5 至 20 重量份，又更佳為 1 至 10 重量份。

使用潤滑劑作為第二部分之添加劑時，其用量相較於上述第二部分 100 重量份，較佳為 0.01 至 10 重量份，更佳為 0.05 至 5 重量份。

第二部分中其他添加劑之用量為醫藥製劑領域中習用之量。

上述第二部分較佳為含有鹽酸二甲雙胍；賦形劑（較佳為纖維素（更佳為結晶纖維素））；及黏合劑（較佳為聚乙烯吡咯啉酮）之部分。

本發明固態製劑中，第一部分與第二部分之含量重量比（第二部分/第一部分）較佳為 0.01 至 100，更佳為 0.5 至 80，又更佳為 2 至 40。

本發明固態製劑中，第一部分所含化合物(I)或其鹽與第二部分所含鹽酸二甲雙胍之含量重量比（化合物(I)或鹽：鹽酸二甲雙胍）較佳為 1：5 至 1：400，更佳為 1：15 至 1：300，又更佳為 1：25 至 1：200。

化合物(I)及二甲雙胍可為溶劑合物（例如，水合物）

或非溶劑合物(例如，非水合物)。

此外，化合物(I)可以同位素(例如， $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ )標記。

再者，其可為使 $^1\text{H}$ 轉化為 $^2\text{H}(\text{D})$ 之氘轉化劑。

第一部分及第二部分可根據其類型或本發明固態製劑之劑量型，利用已知方法製造。

此外，本發明固態製劑於第一部分與第二部分之間可具有惰性(inactive)中間層。此中間層含有，例如，上述塗層基劑與塗層添加劑。該中間層較佳為含有水溶性薄膜塗層基劑(較佳為羥丙基甲基纖維素)與遮光劑及/或著色劑(較佳為滑石粉)。

當本發明固態製劑具有中間層時，相較於100重量份第一部分，形成中間層之比例較佳為0.1至500重量份，更佳為1至100重量份，又更佳為10至50重量份。

當本發明固態製劑具有此等中間層時，可更有效地抑制由活性成分相互作用引起之不利影響(貯藏或化學安定性降低(例如活性成分之經時分解、活性降低等)、溶解安定性降低(例如活性成分溶解模式等之經時變化)等)。

此外，於第一部分與第二部分混合後，可進一步添加醫藥領域中習用之添加劑。

本發明固態製劑之詳細具體實例可例示者包括

#### [I] 錠劑

[1] 壓縮模製下述第一粒劑與第二粒劑之混合物製得之固態製劑(於本說明書中有時縮寫為壓縮模製錠劑)

第一粒劑：包含化合物(I)或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之粒劑

第二粒劑：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含化合物(I)與其鹽之粒劑。

為了容易混合，較佳為

粒徑小於 150 微米的第二粒劑之含量比例相較於第二粒劑總量不少於約 20 重量%；

粒徑不小於 250 微米的第二粒劑之含量比例相較於第二粒劑總量不多於約 50 重量%；

粒徑小於 150 微米的第二粒劑之含量比例相較於第二粒劑總量，不少於約 20 重量%；及

粒徑不小於 250 微米的第二粒劑之含量比例相較於第二粒劑總量，不多於約 50 重量%。

第一粒劑中所含化合物(I)或其鹽與第二粒劑中所含鹽酸二甲雙胍之重量比(化合物(I)或鹽：鹽酸二甲雙胍)較佳為 1：5 至 1：400，更佳為 1：15 至 1：250，又更佳為 1：25 至 1：125。

各粒徑之重量比可使用篩號 30 (孔徑 500 微米)、篩號 42 (孔徑 355 微米)、篩號 60 (孔徑 250 微米)、或篩號 100 (孔徑 150 微米)使粒劑(約 50 克)過篩，測量殘留於各篩網上之粒劑重量及通過篩號 100 篩網之粒劑重量予以測定。

[2] 包含下述核心與外層之固態製劑(於本說明書中有時縮寫為「包衣錠劑(A)」)

核心：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含化合物(I)及其鹽之核心(於本說明書中有時縮寫為「由第二部分構成之內部核心」)

外層：包含化合物(I)或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之外層(於本說明書中有時縮寫為「由第一部分構成之外層」)

[3] 包含下述核心與外層之固態製劑(於本說明書中有時縮寫為「包衣錠劑(B)」)

核心：包含化合物(I)或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之核心(於本說明書中有時縮寫為「由第一部分構成之內部核心」)

外層：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含化合物(I)及其鹽之外層(於本說明書中有時縮寫為「由第二部分構成之外層」)

[4] 包含下述第一層及第二層之固態製劑(於本說明書中有時縮寫為本發明之「多層錠劑」)

第一層：包含化合物(I)或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之層

第二層：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含化合物(I)與其鹽之層；

[II] 包含各為粒劑或錠劑之第一部分及第二部分之膠囊(有時縮寫為本發明之膠囊)；

[III] 包含各為粒劑或錠劑之第一部分及第二部分之粉包(powder pouch)(有時縮寫為本發明之粉包)。

本發明之壓縮模製錠劑，舉例而言，可根據下述製造步驟製造。

(1) 使化合物(I)或其鹽與依需要之添加劑一起粒化，乾燥，依需要過篩等，得到第一粒劑。添加劑較佳為賦形劑(較佳為甘露糖醇與纖維素(更佳為結晶纖維素))；黏合劑(較佳為聚乙烯吡咯啉酮)等。

第一粒劑較佳為利用下述製造步驟製造。

於溶劑(例如，水、丙酮、乙醇、丙醇、及適當比率之彼等混合物；較佳為水)中，使用黏合劑(較佳為聚乙烯吡咯啉酮)之分散液，使化合物(I)或其鹽(較佳為化合物(I)之苯甲酸鹽)、賦形劑(較佳為甘露糖醇與纖維素(更佳為結晶纖維素))一起粒化。

此處，分散液可為任何溶液或懸浮液，本說明書中之「分散液」包括溶液以及懸浮液二者。

(2) 另一方面，使鹽酸二甲雙胍與依需要之添加劑一起粒化，乾燥，依需要過篩等，得到第二粒劑。添加劑較佳為賦形劑(較佳為纖維素(更佳為結晶纖維素))；黏合劑(較佳為聚乙烯吡咯啉酮)等。

第二粒劑較佳為利用下述製造步驟製造。

於溶劑(例如，水、丙酮、乙醇、丙醇、及適當比率之彼等混合物；較佳為水)中，使用黏合劑(較佳為聚乙烯吡咯啉酮)之分散液，使鹽酸二甲雙胍、及賦形劑(較佳為纖維素(更佳為結晶纖維素))一起粒化。

(3) 依需要使製得之第一粒劑及第二粒劑與另外之添加劑



混合。該添加劑較佳為賦形劑(較佳為纖維素(結晶纖維素、粉末狀纖維素、低取代之羥丙基纖維素)，更佳為結晶纖維素[例如，CEOLUS KG802、CEOLUS KG-1000、CEOLUS PH-F20(商標名)；Asahi Kasei Corporation])；黏合劑(較佳為聚乙烯吡咯啉酮)、崩解劑(較佳為交聯性聚乙烯吡咯啉酮[例如，Kollidon CL、Kollidon CL-F、Kollidon CL-SF(商標名)；BASF])、及潤滑劑(較佳為硬脂酸鎂)等。

慮及錠劑硬度及溶解性質時，賦形劑較佳為 CEOLUS KG-1000，崩解劑較佳為 Kollidon CL-F。

#### (4) 壓縮模製所得混合物。

本發明之包衣錠劑(A)，舉例而言，可利用下述製造步驟製造。

由第二部分製成之內部核心，舉例而言，可藉由使鹽酸二甲雙胍與依需要之添加劑一起粒化予以製造。粒化後，可依需要進行例如乾燥、分級(sizing)等操作。

添加劑較佳為賦形劑(較佳為結晶纖維素)、黏合劑(較佳為聚乙烯吡咯啉酮)、崩解劑(較佳為交聯性聚乙烯吡咯啉酮)、潤滑劑(較佳為硬脂酸鎂)等。

由上述第二部分製成之內部核心較佳為利用下述製造步驟製造。

(1) 於溶劑(例如，水、丙酮、乙醇、丙醇、及適當比率之彼等混合物；較佳為水)中，使用黏合劑(較佳為聚乙烯吡咯啉酮)之分散液，使鹽酸二甲雙胍、及賦形劑(較佳為結晶纖維素)粒化。

(2) 乾燥所得粒狀產物，過篩，使所得粒劑與賦形劑(較佳為結晶纖維素)、崩解劑(較佳為交聯性聚乙烯吡咯啉酮)及潤滑劑(較佳為硬脂酸鎂)混合。

(3) 壓縮模製所得混合物。

另一方面，由第一部分製成之外層，舉例而言，可藉由將化合物(I)或其鹽(較佳為化合物(I)之苯甲酸鹽)，需要時，與添加劑一起，塗覆於上述第一部分予以製造。

塗覆，舉例而言，可利用壓縮模製、塗覆等方式進行。添加劑較佳為賦形劑(較佳為甘露糖醇)與黏合劑(較佳為羥丙基纖維素)等。

由第一部分製成之上述外層較佳為根據下述製造步驟製造。

由第二部分製成之內部核心係於溶劑(例如，水、丙酮、乙醇、丙醇、及適當比率之彼等混合物；較佳為水)，使用化合物(I)或其鹽(較佳為化合物(I)之苯甲酸鹽)、賦形劑(較佳為甘露糖醇)與黏合劑(較佳為羥丙基纖維素)之分散液進行塗覆。

於製造包衣錠劑(A)期間，較佳為於內部核心與外層之間形成惰性中間層，以避免彼等直接接觸。中間層含有，例如，上述塗層基劑及塗層添加劑。中間層較佳為含有水性薄膜塗層基劑(較佳為羥丙基甲基纖維素)與遮光劑及/或著色劑(較佳為滑石粉)。

上述包衣錠劑(A)中，相較於100重量份內部核心，形成外層之比例較佳為0.1至100重量份，更佳為1至50

重量份，又更佳為 3 至 30 重量份。

再者，上述包衣錠劑(A)中，相較於 100 重量份內部核心，形成中間層之比例較佳為 0.1 至 30 重量份，更佳為 0.5 至 20 重量份，又更佳為 1 至 5 重量份。

上述包衣錠劑(B)可以如包衣錠劑(A)之相同方式製造，惟係使用第一部分作為內部核心及使用第二部分作為外層。

上述包衣錠劑(B)中，相較於 100 重量份內部核心，形成外層之比例較佳為 1 至 300 重量份，更佳為 5 至 200 重量份，又更佳為 10 至 80 重量份。

本發明之多層錠劑，舉例而言，可根據下述製造步驟製造。

(a) 使化合物(I)或其鹽與依需要之上述添加劑混合，及依需要予以粒化，得到作為上述第一層之組成物。

(b) 使鹽酸二甲雙胍與依需要之上述添加劑混合，及依需要予以粒化，得到作為上述第二層之組成物。

(c) 欲於第一層與第二層之間形成惰性中間層以避免各層直接接觸時，則依需要使上述添加劑例如賦形劑、黏合劑等混合，及依需要進一步予以粒化，得到作為中間層之組成物。

(d) 將作為第一層之組成物、需要時之作為中間層之組成物、及作為第二層之組成物貼合(laminated)及壓縮模製。

於上述多層錠劑中，相較於 100 重量份第一層，形成第二層之比例較佳為 1 至 2000 重量份，更佳為 5 至 1000

重量份，又更佳為 10 至 500 重量份。

再者，於上述多層錠劑中，相較於 100 重量份第一層，形成中間層之比例較佳為 0.1 至 1000 重量份，更佳為 1 至 500 重量份，又更佳為 10 至 300 重量份。

本發明膠囊，舉例而言，可於膠囊（例如，明膠膠囊）中裝填第一粒劑與第二粒劑之上述混合物、上述壓縮模製錠劑、上述包衣錠劑（A）或（B）、或上述多層錠劑予以製造。

本發明固態製劑之特佳實例包括上述壓縮模製錠劑。此外，利用以上述塗層基劑及塗層添加劑進行上述壓縮模製錠劑、上述包衣錠劑（A）或（B）、及上述多層錠劑之薄膜塗覆所製造之薄膜塗層製劑亦涵蓋於本發明固態製劑之內。

又，本發明固態製劑可加蓋或印製識別用字母，或具有分割錠劑用之分隔線。

從容易投與、製劑強度等觀點而言，本發明固態製劑較佳為經薄膜塗覆。

前述製造步驟中之例如混合、壓縮模製、塗覆等操作係根據醫藥製劑技術領域中習用之方法進行。

進行混合時，舉例而言，係使用混合器例如 V 型混合器、滾筒式混合器等；及粒化機器例如高速混合器造粒機、流化造粒乾燥器、擠壓造粒機、輪壓機等。

進行壓縮模製時，舉例而言，係使用單衝壓錠機、旋轉式壓錠機等。

使用單衝壓錠機、旋轉式壓錠機等時，較佳為使用一

一般為 1 至 35 kN/cm<sup>2</sup> (較佳為 5 至 35 kN/cm<sup>2</sup>) 之壓錠壓力。再者，為了預防錠罩缺陷(capping)，較佳為使用錐形模具。

進行塗覆時，舉例而言，係使用薄膜塗覆裝置等。

本發明固態製劑較佳為含有約 0.5 至 200 毫克化合物 (I) 或其鹽，及約 0.1 至約 2 克鹽酸二甲雙胍。

本發明固態製劑更佳為含有約 1 至 100 毫克化合物 (I) 或其鹽，及約 0.5 至約 1.5 克鹽酸二甲雙胍。

本發明固態製劑可安全地經口或非經腸投與哺乳動物 (例如，小鼠、大鼠、兔、貓、狗、牛、馬、猴、人類)。

本發明之固態製劑及固態製劑中所含各活性成分可用於預防或治療，例如，糖尿病 [例如，第 1 型糖尿病、第 2 型糖尿病、第 1.5 型糖尿病 (LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults))、妊娠期糖尿病、胰島素分泌能力受損之糖尿病、肥胖性糖尿病、葡萄糖耐受性不良 (IGT)、IFG (空腹葡萄糖障礙)、IFG (空腹葡萄糖偏高)]、糖尿病併發症 [例如，神經病變、腎病變、視網膜病變、白內障、大血管病變、動脈硬化症、骨質缺乏症、高滲性糖尿病昏迷、感染 (例如，呼吸道感染、尿道感染、胃腸感染、皮膚軟組織感染、下肢感染)、糖尿病性壞疽、口乾症、聽力減退、腦血管疾病、周邊血液循環障礙]、肥胖症、高脂血症 (例如，高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、高 LDL-膽固醇血症、低 HDL-膽固醇血症、餐後高血脂症)、動脈硬化症 (例如，動脈粥樣硬化症)、高血壓、心肌梗塞、心絞痛、腦血管疾病 (例如，腦梗塞、腦中風)、胰島素抗性症候群、

X 症候群、代謝不良症候群等。此外，本發明固態製劑亦用於繼發性預防(secondary prevention)上述各種疾病(例如，繼發性預防心血管事件例如心肌梗塞等)或抑制進展[例如，抑制從葡萄糖耐受性不良進展為糖尿病；抑制從糖尿病進展為糖尿病併發症(較佳為糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病變、糖尿病性視網膜病變、動脈硬化症)]。

本發明固態製劑之劑量僅需為於固態製劑中含有有效量之化合物(I)與二甲雙胍。

此處，有效量之化合物(I)或其鹽為，例如，就成人(體重 60 公斤)而言，呈化合物(I)時，通常為 1 至 100 毫克/天，較佳為 3 至 50 毫克/天。

就成人(體重 60 公斤)而言，於鹽酸二甲雙胍之情形下，其有效量通常為 50 至 5000 毫克/天，較佳為 250 至 2550 毫克/天。

本發明固態製劑一天中投與前述哺乳動物之頻率較佳為一天 1 至 3 次，更佳為一天兩次。

本發明固態製劑之特佳實例包括

每錠含有 8.5 毫克化合物(I)之苯甲酸鹽與 1000 毫克鹽酸二甲雙胍之壓縮模製錠劑；

每錠含有 8.5 毫克化合物(I)之苯甲酸鹽與 500 毫克鹽酸二甲雙胍之壓縮模製錠劑；

每錠含有 17 毫克化合物(I)之苯甲酸鹽與 500 毫克鹽酸二甲雙胍之壓縮模製錠劑；及

每錠含有 17 毫克化合物(I)之苯甲酸鹽與 1000 毫克鹽酸二

甲雙胍之壓縮模製錠劑。

由於本發明固態製劑具有化合物(I)或其鹽、與鹽酸二甲雙胍彼此互相物理性分離之結構，因而具有優越貯藏安定性。本發明固態製劑較佳為於溫度 40°C、濕度 22%RH、33%RH、44%RH 或 57%RH、敞開狀態貯藏一個月後，於下述條件下利用高效能液相層析分析之下文定義之相關物質 RS1 至 RS6 之下文定義之各波峰面積比不多於 0.5% (更佳為不多於 0.2%)。

此分析可根據下述實驗例 1 敘述之方法進行。

[高效能液相層析分析條件]

(1) 管柱：Zorbax SB-CN，5 微米，內徑 4.6 毫米×25 厘米  
(Agilent 製造)

(2) 移動相：

移動相 A：純水/乙腈/三氟乙酸=1900/100/1 (容積比)

移動相 B：純水/乙腈/三氟乙酸=100/1900/1 (容積比)

(3) 溶洗梯度程序：

0 分鐘至 30 分鐘：99/1 (移動相 A/移動相 B) 至 75/25  
(移動相 A/移動相 B)

30 分鐘至 50 分鐘：75/25 (移動相 A/移動相 B) 至 10/90  
(移動相 A/移動相 B)

50 分鐘至 51 分鐘：10/90 (移動相 A/移動相 B) 至 99/1  
(移動相 A/移動相 B)

51 分鐘至 60 分鐘：99/1 (移動相 A/移動相 B)(不變)

(4) 流速：1 毫升/分鐘

- (5) 檢測器：UV 278 奈米 (nm)
- (6) 試樣溫度：約 3°C 至約 10°C
- (7) 管柱溫度：約 20°C 至約 30°C

[相關物質 RS1 至 RS6]

於本說明書中，相關物質 RS1 至 RS6 係衍生自化合物 (I) 或其鹽，當化合物 (I) 於上述條件下利用高效能液相層析分析之溶洗時間為 1.00 時，彼等分別顯示  $0.60 \pm 10\%$ 、 $1.08 \pm 10\%$ 、 $1.30 \pm 10\%$ 、 $1.49 \pm 10\%$ 、 $1.52 \pm 10\%$  與  $1.62 \pm 10\%$  之相對溶洗時間。彼等物質之波峰於含有鹽酸二甲雙胍而不含化合物 (I) 及其鹽的固態製劑之貯藏試驗中看不到。利用以上所述，可鑑定化合物 (I) 之相關物質。

於此，由於溶洗時間隨著例如管柱溫度、管柱批次差異、移動相組成比率等測量條件而不同，因此就化合物 (I) 諸相關物質之各相對溶洗時間而言，即形成偏移範圍 ( $\pm 10\%$ )。當一相關物質之相對溶洗時間發現變動時，其他相關物質之相對溶洗時間亦發現變動；然而，RS1 至 6 之溶洗順序不會改變。

於上述條件下之高效能液相層析分析中，相關物質 RS-1 至 6 與化合物 (I) 係依相關物質 RS-1、化合物 (I)、相關物質 RS-2、相關物質 RS-3、相關物質 RS-4、相關物質 RS-5 及相關物質 RS-6 之順序溶洗。第 1 圖顯示實際進行層析分析之具體實例。於第 1 圖之層析圖中，可觀察到相關物質 RS-1、苯甲酸、化合物 (I)、相關物質 RS-2、相關物質 RS-3、相關物質 RS-4、相關物質 RS-5 與相關物質 RS-6



之波峰。

[波峰面積比]

波峰面積比顯示於上述條件下進行高效能液相層析分析之層析圖中，相對於以化合物(I)假設含量之波峰面積為100時之各波峰面積之比率。

於此，化合物(I)假設含量意指於製造固態製劑期間，由製造者假設之化合物(I)含量；其係由化合物(I)或其鹽之重量及其他成分重量計算出之化合物(I)(即，游離型)含量；此含量與產品標籤或包裝插頁說明書所示之活性成分量一致。

本發明固態製劑與固態製劑中所含之各活性成分可組合選自於下之一或多種醫藥劑(下文有時縮寫為組合藥物)使用：糖尿病治療劑、糖尿病併發症治療劑、高脂血症治療劑、降血壓劑、減肥劑、利尿劑、抗血栓劑等。

糖尿病治療劑之實例包括胰島素製劑[例如，自牛或豬胰臟抽取之動物性胰島素製劑；使用大腸桿菌或酵母，利用遺傳工程技術合成之人類胰島素製劑；胰島素鋅；魚精蛋白鋅胰島素；胰島素片段或衍生物(例如，INS-1)、口服胰島素製劑]、胰島素增敏劑[例如，皮利酮(pioglitazone)或其鹽(較佳為鹽酸鹽)、洛西利塔宗(rosiglitazone)或其鹽(較佳為順丁烯二酸鹽)、特沙利塔雜(tesaglitazar)、拉加利塔雜(ragaglitazar)、目雷利塔雜(muraglitazar)、依大利塔宗(edaglitazone)、美塔利大森(metaglidasen)、那維利塔雜(naveglitazar)、

AMG-131、THR-0921]、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑[例如，培欣(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格利妥(miglitol)、依米利特(emiglitate)]、雙縮脲類[例如，丁二脲(buformin)或其鹽(例如，鹽酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽)]、胰島素促泌素[磺醯基脲[例如，甲苯磺丁脲(tolbutamide)、優降糖(glibenclamide)、甲磺雙環脲(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、甲磺氮桌脲(tolazamide)、乙磺環己脲(acetohexamide)、氯苯磺醯吡咯啉脲(glyclopamide)、亞曼瑞(glimepiride)、泌樂得(glipizide)、甘丁唑(glybuzole)]、瑞帕利耐(repaglinide)、那替利耐(nateglinide)、密帝利耐(mitiglinide)或其鈣鹽水合物]、化合物(I)以外之二肽基肽酶 IV 抑制劑[例如，維達利亭(vidagliptin)、西塔利亭(sitagliptin)、沙雜利亭(saxagliptin)、T-6666、TS-021]、 $\beta$ 3 促效劑(例如，AJ-9677)、GPR40 促效劑、GLP-1 受體促效劑[例如，GLP-1、GLP-1MR 製劑、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8, 35) hGLP-1 (7, 37) NH<sub>2</sub>、CJC-1131]、胰澱粉樣多肽(amylin)促效劑[例如，普蘭林太(pramlintide)]、磷酸酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如，鈎酸鈉)、葡萄糖生成作用抑制劑(例如，肝糖磷解酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、胰高血糖素拮抗劑)、SGLUT(鈉-葡萄糖共同運輸子)抑制劑(例如，T-1095)、11 $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶抑制劑(例如，BVT-3498)、脂網素(adiponectin)或其促效劑、IKK 抑制劑(例如，AS-2868)、

瘦體素(leptin)抗阻改善藥物、生長激素釋放抑制因子(somatostatin)受體促效劑、葡萄糖激酶活化劑(例如, Ro-28-1675)、GIP(葡萄糖依賴性胰島素促泌肽)等。

糖尿病併發症治療劑之實例包括醛糖還原酶抑制劑[例如, 托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、珍那司他(zenarestat)、捉頗司他(zopolrestat)、明那司他(minalrestat)、非達司他(fidarestat)、CT-112]、神經營養因子及其增加藥物[例如, NGF、NT-3、BDNF、見述於 WO 01/14372 之神經營養素製造/分泌促進劑(例如, 4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]嘔唑)]、神經再生促進劑(例如, Y-128)、PKC 抑制劑[例如, 魯波西林(ruboxistaurin)甲磺酸鹽]、AGE 抑制劑[例如, ALT946、皮瑪格代因(pimagedine)、溴化 N-苯甲醯甲基噻唑鎗(ALT766)、ALT-711、EX0-226、吡哆啉(pyridorin)、吡哆胺(pyridoxamine)]、活性氧清除劑(例如, 硫辛酸)、腦血管擴張劑[例如, 太普萊(tiapuride)、慢心利(mexiletine)]、生長激素釋放抑制因子受體促效劑(例如, BIM23190)、及細胞凋亡訊號調控激酶-1(ASK-1)抑制劑等。

高脂血症治療劑之實例包括 HMG-CoA 還原酶抑制劑[例如, 普拉伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、福路伐他汀(fluvastatin)、匹塔伐他汀(pitavastatin)、羅素代他汀(rosuvastatin)或其鹽(例

如，鈉鹽、鈣鹽)]、角鯊烯合成酶抑制劑(例如，見述於 W097/10224 之化合物，例如 N-[[[(3R, 5S)-1-(3-乙醯氧基-2, 2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2, 3-二甲氧苄基)-2-酮基-1, 2, 3, 5-四氫-4, 1-苯并噁吡庚因-3-基]乙醯基]哌啶-4-乙酸)、纖維酸酯(fibrate)化合物[例如，倍紫纖維酸酯(bezafibrate)、克洛纖維酸酯(clofibrate)、辛纖維酸酯(simfibrate)、克利諾纖維酸酯(clinofibrate)]、ACAT 抑制劑[例如，阿瓦邁(avasimibe)、伊氣邁(eflucimibe)]、陰離子交換樹脂[例如，可勒烯胺(cholestyramine)]、匹洛布克(probucol)、菸鹼酸藥物[例如，尼可目(nicomol)、百脂喜妥(niceritrol)]、廿六碳五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、植物固醇(例如，大豆固醇、 $\gamma$ -谷維醇)等。

降血壓劑之實例包括血管收縮素轉化酶抑制劑[例如，卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、德拉普利(delapril)]、血管收縮素 II 受體拮抗劑[例如，肯德沙坦錠(candesartan cilexetil)、羅沙坦(losartan)、愛普洛沙坦(eprosartan)、瓦沙坦(valsartan)、特密沙坦(telmisartan)、爾貝沙坦(irbesartan)、塔索沙坦(tasosartan)、1-[[[2'-(2, 5-二氫-5-酮基-4H-1, 2, 4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-2-乙氧基-1H-苯并咪唑-7-羧酸]、鈣拮抗劑[例如，玫尼滴平(manidipine)、尼費滴平(nifedipine)、安洛滴平(amlodipine)、愛佛尼滴平(efonidipine)、尼卡滴平(nicardipine)]、鉀通道開啓劑

[例如，左馬加林(levcromakalim)、L-27152、AL0671、NIP-121]、可樂寧(clonidine)等。

減肥劑之實例包括作用於中樞神經系統之減肥劑[例如，地芬佛拉明(dexfenfluramine)、芬佛拉明(fenfluramine)、酚特明(phentermine)、西布曲明(sibutramine)、安非拉蒙(amfepramone)、地塞酚塔明(dexamphetamine)、氯苯咪叻啉(mazindol)、苯基丙醇胺、氯苳苳丙胺(clobenzorex)；MCH受體拮抗劑(例如，SB-568849；SNAP-7941；見述於W001/82925與W001/87834之化合物)；神經肽Y拮抗劑(例如，CP-422935)；大麻鹼受體拮抗劑(例如，SR-141716、SR-147778)；飢餓激素(ghrelin)拮抗劑；胰脂肪酶抑制劑[例如，讓你酷(orlistat)、西替利達(cetilistat)]、 $\beta$ 3促效劑(例如，AJ-9677)、抑制食慾之胜肽[例如，瘦體素、CNTF(睫狀神經營養因子)]、縮膽囊肽(cholecystokinin)促效劑[例如，林替崔特(lintitript)、FPL-15849]、阻食劑(例如，P-57)等。

利尿劑之實例包括黃嘌呤衍生物(例如，可可鹼柳酸鈉、可可鹼柳酸鈣)、噻吡化物(thiazide)製劑(例如，乙噻吡化物、環戊噻吡化物、三氯甲噻吡化物、雙氫氣噻吡化物、氫氣甲噻吡化物、苳雙氫氣噻吡化物、五氯噻吡化物、多噻吡化物、甲氯噻吡化物)、抗醛固酮製劑(例如，螺旋內酯固醇(spironolactone)、三胺喋呤(triamterene))、碳酸酐酶抑制劑(例如，乙醯唑胺

(acetazolamide))、氯苯磺醯胺製劑[例如，氯噻酮(chlortalidone)、倍可降(mefruside)、達帕胺(indapamide)]、阿佐西邁(azosemide)、異山梨糖醇(isosorbide)、利尿酸(ethacrynic acid)、皮瑞塔耐(piretanide)、丁苯氧酸(bumetanide)、利尿磺胺(furosemide)等。

抗血栓劑之實例包括肝素[例如，肝素鈉、肝素鈣、達特杷寧鈉(dalteparin sodium)]、殺鼠靈(warfarins)(例如，殺鼠靈鉀)、抗凝血酶藥物[例如，阿拉加本(aragatroban)]、血栓溶解劑[例如，尿激酶、替索激酶(tisokinase)、阿替普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、蒙替普酶(montepase)、帕米替普酶(pamiteplase)]、血小板凝集抑制劑[例如，得泰寧(ticlopidine)鹽酸鹽、西羅塔唑(cilostazol)、廿六碳五烯酸乙酯、貝拉普洛鈉(beraprost sodium)、莎波酸酯(sarpogrelate)鹽酸鹽]等。

上述組合藥物中，以胰島素製劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑(較佳為培欣、阿卡波糖)、雙縮脲類(較佳為丁二脲鹽酸鹽)、磺醯基脲類(較佳為亞曼瑞)等較佳。

當本發明固態製劑與隨附藥物組合使用時，彼等之投與時間並未受限，本發明固態製劑與該組合藥物可同時投與至投與對象，或以錯開方式投與。

此外，本發明固態製劑與隨附藥物可呈分離製劑投與至投與對象；或者本發明固態製劑與隨附藥物可呈包含本

發明固態製劑與隨附藥物之單一製劑投與至投與對象。

隨附藥物之劑量可根據各藥物之臨床使用劑量適當決定。此外，本發明固態製劑與隨附藥物之混合比率可根據投與對象、投與途徑、標的疾病、狀況、組合物等適當予以決定。例如，當投與對象為人類時，每 1 重量份本發明固態製劑可使用 0.01 至 100 重量份隨附藥物。

以此方式使用之隨附藥物提供下述優越效果：例如 1) 本發明固態製劑或隨附藥物之增進作用（諸醫藥劑之增效作用）、2) 本發明固態製劑或組合藥物之劑量減少（相較於單一藥物投與，諸醫藥劑劑量減少之效果）、3) 本發明固態製劑或隨附藥物之副作用 (secondary action) 減少等。

#### 實施例

茲於下文參照製造例、比較製造例、與實驗例詳細說明本發明，惟彼等不擬構成局限，且可於不實質偏離本發明精神與範圍下進行修飾。至於下述製造例與比較製造例中之製備添加劑（例如，甘露糖醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、交聯性聚乙烯吡咯啉酮、硬脂酸鎂、結晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、滑石粉、氧化鈦、氧化鐵、聚乙二醇），可使用與 Japanese Pharmacopoeia 15th Edition 或 Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 相容者。

#### 製造例 1

於噴霧含聚乙烯吡咯啉酮 (29.18 克) 之水溶液 (292 克) 下，使化合物 (I) 之苯甲酸鹽 (177.08 克)、甘露糖醇 (262.5 克) 與結晶纖維素 (31.25 克) 之混合物進行流化床造粒

(POWREX CORPORATION, 型號: LAB-1), 得到含化合物(IA)之粒劑。

另外, 於噴霧聚乙烯吡咯啉酮(25.93 克)之水溶液(259 克)下, 使鹽酸二甲雙胍(463.0 克)與結晶纖維素(11.11 克)之混合物進行流化床造粒(POWREX CORPORATION, 型號: LAB-1), 得到含鹽酸二甲雙胍之粒劑。

將上述含化合物(IA)之粒劑(9.6 克)、含鹽酸二甲雙胍之粒劑(432.2 克)與結晶纖維素(CEOLUS KG-802, 25.1 克)、交聯性聚乙烯吡咯啉酮(Kollidon CL-F, 24.63 克)及硬脂酸鎂(1.48 克)混合, 得到粉末混合物。所得粉末混合物使用旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.), 於 17.5 kN/衝壓(18.5 毫米×10.0 毫米橢圓形)壓錠壓力下製錠, 得到 1230 毫克錠劑。

使氧化鈦(3.76 克)與氧化鐵(0.043 克)分散於純水(216 克)中, 得到分散液 1。使羥丙基纖維素(60.01 克)、聚乙二醇(6 克)與滑石粉(2.21 克)溶解或分散於純水(432 克)中, 得到分散液 2。將所得分散液 1 與分散液 2 混合, 得到塗覆液。使用塗覆機(Freund Corporation, 型號: Hicoater mini), 將塗覆液噴霧於上述製得之錠劑上, 至各錠劑重增加 36 毫克為止, 得到包衣錠劑。各包衣錠劑含有化合物(I)之苯甲酸鹽(8.5 毫克)及鹽酸二甲雙胍(1000 毫克)。

#### 製造例 2

於噴霧含聚乙烯吡咯啉酮(102.06 克)之水溶液(1020



克)下，使化合物(I)之苯甲酸鹽(347.01 克)、甘露糖醇(1428.6 克)與結晶纖維素(122.48 克)之混合物進行流化床造粒(POWREX CORPORATION, 型號: FD-3S), 得到含化合物(IA)之粒劑。

另外，於噴霧聚乙烯吡咯啉酮(103.7 克)之水溶液(1037 克)下，使鹽酸二甲雙胍(1851.9 克)與結晶纖維素(44.44 克)之混合物進行流化床造粒(POWREX CORPORATION, 型號: FD-3S), 得到含鹽酸二甲雙胍之粒劑。

將上述含化合物(IA)之粒劑(58.8 克)、含鹽酸二甲雙胍之粒劑(648 克)與結晶纖維素(CEOLUS KG-802, 39.6 克)、交聯性聚乙烯吡咯啉酮(Kollidon CL-F, 39.6 克)及硬脂酸鎂(2.4 克)混合，得到粉末混合物。所得粉末混合物使用旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.)，於 11.2 kN/衝壓(16.3 毫米×8.1 毫米橢圓形)壓錠壓力下製錠，得到 660 毫克錠劑。

使氧化鈦(9.65 克)與氧化鐵(0.1 克)分散於純水(210 克)中，得到分散液 1。使羥丙基纖維素(70 克)與滑石粉(10.25 克)溶解或分散於純水(600 克)中，得到分散液 2。將所得分散液 1 與分散液 2 混合，得到塗覆液。使用塗覆機(Freund Corporation, 型號: Hicoater mini)，將塗覆液噴霧於上述製得之錠劑上，至各錠劑重增加 18 毫克為止，得到包衣錠劑。各包衣錠劑含有化合物(I)之苯甲酸鹽(8.5 毫克)及鹽酸二甲雙胍(500 毫克)。

製造例 3

將製造例 2 製得之含化合物(IA)之粒劑(117.7 克)、製造例 2 製得之含鹽酸二甲雙胍之粒劑(648 克)與結晶纖維素(CEOLUS KG-802, 43.1 克)、交聯性聚乙烯吡咯啉酮(Kollidon CL-F, 43.1 克)及硬脂酸鎂(2.65 克)混合, 得到粉末混合物。所得粉末混合物使用旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.), 於 13.5 kN/衝壓(16.3 毫米 × 8.1 毫米橢圓形)壓錠壓力下製錠, 得到 714 毫克錠劑。

使氧化鈦(9.65 克)與氧化鐵(0.1 克)分散於純水(210 克)中, 得到分散液 1。使羥丙基纖維素(70 克)與滑石粉(10.25 克)溶解或分散於純水(600 克)中, 得到分散液 2。將所得分散液 1 與分散液 2 混合, 得到塗覆液。使用塗覆機(Freund Corporation, 型號: Hicoater mini), 將塗覆液噴霧於上述製得之錠劑上, 至各錠劑重增加 18 毫克為止, 得到包衣錠劑。各包衣錠劑含有化合物(I)之苯甲酸鹽(17 毫克)及鹽酸二甲雙胍(500 毫克)。

#### 製造例 4

將製造例 2 製得之含化合物(IA)之粒劑(49 克)、製造例 2 製得之含鹽酸二甲雙胍之粒劑(1080 克)與結晶纖維素(CEOLUS KG-802, 63.1 克)、交聯性聚乙烯吡咯啉酮(Kollidon CL-F, 63.1 克)及硬脂酸鎂(3.82 克)混合, 得到粉末混合物。所得粉末混合物使用旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.), 於 16.3 kN/衝壓(18.5 毫米 × 10.0 毫米橢圓形)壓錠壓力下製錠, 得到 1204 毫克錠劑。

使氧化鈦(9.65 克)與氧化鐵(0.1 克)分散於純水(210

克)中，得到分散液 1。使羥丙基纖維素(70 克)與滑石粉(10.25 克)溶解或分散於純水(600 克)中，得到分散液 2。將所得分散液 1 與分散液 2 混合，得到塗覆液。使用塗覆機(Freund Corporation，型號：Hicoater mini)，將塗覆液噴霧於上述製得之錠劑上，至各錠劑重增加 36 毫克為止，得到包衣錠劑。各包衣錠劑含有化合物(I)之苯甲酸鹽(8.1 毫克)及鹽酸二甲雙胍(950 毫克)。

#### 製造例 5

將製造例 2 製得之含化合物(IA)之粒劑(98 克)、製造例 2 製得之含鹽酸二甲雙胍之粒劑(1080.2 克)與結晶纖維素(CEOLUS KG-802，66 克)、交聯性聚乙炔吡咯啉酮(Kollidon CL-F，66 克)及硬脂酸鎂(4.01 克)混合，得到粉末混合物。所得粉末混合物使用旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.)，於 16.6 kN/衝壓(18.5 毫米×10.0 毫米橢圓形)壓錠壓力下製錠，得到 1220 毫克錠劑。

使氧化鈦(9.65 克)與氧化鐵(0.1 克)分散於純水(210 克)中，得到分散液 1。使羥丙基纖維素(70 克)與滑石粉(10.25 克)溶解或分散於純水(600 克)中，得到分散液 2。將所得分散液 1 與分散液 2 混合，得到塗覆液。使用塗覆機(Freund Corporation，型號：Hicoater mini)，將塗覆液噴霧於上述製得之錠劑上，至各錠劑重增加 36 毫克為止，得到包衣錠劑。各包衣錠劑含有化合物(I)之苯甲酸鹽(15.8 毫克)及鹽酸二甲雙胍(930 毫克)。

#### 製造例 6

於噴霧含聚乙烯吡咯啉酮(102.1 克)之水溶液(1020 克)下，使化合物(I)之苯甲酸鹽(364.29 克)、甘露糖醇(1411.8 克)與結晶纖維素(122.5 克)之混合物進行流化床造粒(POWREX CORPORATION, 型號: FD-3S), 得到含化合物(IA)之粒劑。

另外，於噴霧聚聚乙烯吡咯啉酮(103.8 克)之水溶液(1037 克)下，使鹽酸二甲雙胍(1851.2 克)與結晶纖維素(44.4 克)之混合物進行流化床造粒(POWREX CORPORATION, 型號: FD-3S), 得到含鹽酸二甲雙胍之粒劑。

使用篩號 30 (孔徑 500 微米)、篩號 42 (孔徑 355 微米)、篩號 60 (孔徑 250 微米)與篩號 100 (孔徑 150 微米)等篩網將粒劑(約 50 克)過篩，測量殘留於各篩網上及通過篩號 100 篩網之諸粒劑重，測定各粒徑之重量比。

使用約 50 克含化合物(IA)粒劑測量結果為篩號 30 殘留物(0.1%)、篩號 42 殘留物(0.1%)、篩號 60 殘留物(0.5%)、篩號 100 殘留物(30.1%)及通過篩號 100 者(69.2%)。亦即，不小於 250 微米之顆粒為 0.7%及小於 150 微米之顆粒為 69.2%。

使用約 50 克含鹽酸二甲雙胍粒劑測量結果為篩號 30 殘留物(1.8%)、篩號 42 殘留物(0.8%)、篩號 60 殘留物(1.0%)、篩號 100 殘留物(32.2%)及通過篩號 100 者(64.2%)。亦即，不小於 250 微米之顆粒為 3.6%及小於 150 微米之顆粒為 64.2%。

將上述含化合物(IA)之粒劑(39.23 克)、含鹽酸二甲

雙胍之粒劑(431.9 克)與結晶纖維素(CEOLUS KG-1000, 26.42 克)、交聯性聚乙烯吡咯啉酮(Kollidon CL-F, 26.41 克)及硬脂酸鎂(1.59 克)混合, 得到粉末混合物。所得粉末混合物使用旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.), 於 15 kN/衝壓(14 毫米× 9 毫米橢圓形)壓錠壓力下製錠, 得到 657 毫克錠劑。

使氧化鈦(9.69 克)與氧化鐵(0.1 克)分散於純水(209.8 克)中, 得到分散液 1。使羥丙基纖維素(70.02 克)與滑石粉(10.25 克)溶解或分散於純水(600.2 克)中, 得到分散液 2。將所得分散液 1 與分散液 2 混合, 得到塗覆液。使用塗覆機(Freund Corporation, 型號: Hicoater mini), 將塗覆液噴霧於上述製得之錠劑上, 至各錠劑重增加 18 毫克為止, 得到包衣錠劑。各包衣錠劑含有化合物(I)之苯甲酸鹽(8.5 毫克)及鹽酸二甲雙胍(500 毫克)。

#### 製造例 7

將製造例 6 製得之含化合物(IA)之粒劑(78.39 克)、製造例 6 製得之含鹽酸二甲雙胍之粒劑(432 克)與結晶纖維素(CEOLUS KG-1000, 28.76 克)、交聯性聚乙烯吡咯啉酮(Kollidon CL-F, 28.73 克)及硬脂酸鎂(1.76 克)混合, 得到粉末混合物。所得粉末混合物使用旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.), 於 15 kN/衝壓(14 毫米× 9 毫米橢圓形)壓錠壓力下製錠, 得到 712 毫克錠劑。

使氧化鈦(9.64 克)與氧化鐵(0.099 克)分散於純水(210.1 克)中, 得到分散液 1。使羥丙基纖維素(70.45 克)

與滑石粉(10.25克)溶解或分散於純水(600.2克)中，得到分散液2。將所得分散液1與分散液2混合，得到塗覆液。使用塗覆機(Freund Corporation, 型號:Hicoater mini)，將塗覆液噴霧於上述製得之錠劑上，至各錠劑重增加18毫克為止，得到包衣錠劑。各包衣錠劑含有化合物(I)之苯甲酸鹽(17毫克)及鹽酸二甲雙胍(500毫克)。

#### 製造例 8

將製造例6製得之含化合物(IA)之粒劑(22.13克)、製造例6製得之含鹽酸二甲雙胍之粒劑(485.9克)與結晶纖維素(CEOLUS KG-1000, 28.39克)、交聯性聚乙烯吡咯啉酮(Kollidon CL-F, 28.37克)及硬脂酸鎂(1.71克)混合，得到粉末混合物。所得粉末混合物使用旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.)，於20 kN/衝壓(18.5毫米×11.5毫米橢圓形)壓錠壓力下製錠，得到1259毫克錠劑。

使氧化鈦(9.69克)與氧化鐵(0.1克)分散於純水(209.8克)中，得到分散液1。使羥丙基纖維素(70.02克)與滑石粉(10.25克)溶解或分散於純水(600.2克)中，得到分散液2。將所得分散液1與分散液2混合，得到塗覆液。使用塗覆機(Freund Corporation, 型號:Hicoater mini)，將塗覆液噴霧於上述製得之錠劑上，至各錠劑重增加36毫克為止，得到包衣錠劑。各包衣錠劑含有化合物(I)之苯甲酸鹽(8.5毫克)及鹽酸二甲雙胍(1000毫克)。

#### 製造例 9

將製造例6製得之含化合物(IA)之粒劑(44.12克)、

製造例 6 製得之含鹽酸二甲雙胍之粒劑(486 克)與結晶纖維素(CEOLUS KG-1000, 29.7 克)、交聯性聚乙烯吡咯啉酮(Kollidon CL-F, 29.71 克)及硬脂酸鎂(1.8 克)混合, 得到粉末混合物。所得粉末混合物使用旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.), 於 20 kN/衝壓(18.5 毫米×11.5 毫米橢圓形)壓錠壓力下製錠, 得到 1314 毫克錠劑。

使氧化鈦(9.64 克)與氧化鐵(0.099 克)分散於純水(210.1 克)中, 得到分散液 1。使羥丙基甲基纖維素(70.45 克)與滑石粉(10.25 克)溶解或分散於純水(600.2 克)中, 得到分散液 2。將所得分散液 1 與分散液 2 混合, 得到塗覆液。使用塗覆機(Freund Corporation, 型號: Hicoater mini), 將塗覆液噴霧於上述製得之錠劑上, 至各錠劑重增加 36 毫克為止, 得到包衣錠劑。各包衣錠劑含有化合物(I)之苯甲酸鹽(17 毫克)及鹽酸二甲雙胍(1000 毫克)。

#### 製造例 10

於噴霧聚乙烯吡咯啉酮(100 克)之水溶液(1000 克)下, 使鹽酸二甲雙胍(1666 克)與結晶纖維素(27.37 克)之混合物進行流化床造粒(POWREX CORPORATION, 型號: FD-3S), 得到含鹽酸二甲雙胍之粒劑。將此含鹽酸二甲雙胍之粒劑(1435.2 克)、結晶纖維素(80 克)、交聯性聚乙烯吡咯啉酮(80 克)與硬脂酸鎂(4.8 克)混合, 得到含鹽酸二甲雙胍之粉末混合物。所得粉末混合物使用旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.), 於 16.5 kN/衝壓(18.5 毫米×10 毫米橢圓形)壓錠壓力下製錠, 得到 1200 毫克含鹽酸

二甲雙胍之錠劑。

使羥丙基纖維素(21.61 克)與滑石粉(2.4 克)溶解或分散於純水(275.9 克)中，得到中間層塗覆液。又，使羥丙基纖維素(3.21 克)、甘露糖醇(68.3 克)與化合物(I)之苯甲酸鹽(8.52 克)溶解於純水(720 克)中，得到含化合物(IA)之塗覆液。使氧化鈦(9.64 克)與氧化鐵(0.099 克)分散於純水(210 克)中，得到分散液 1。使羥丙基纖維素(70 克)與滑石粉(10.25 克)溶解或分散於純水(600 克)中，得到分散液 2。將所得分散液 1 與分散液 2 混合，得到頂層塗覆液。

使用塗覆機(Freund Corporation, 型號: Hicoater mini), 將中間層塗覆液噴霧乾燥於含鹽酸二甲雙胍之錠劑上，至各錠劑重增加 24 毫克為止，然後將含化合物(IA)之塗覆液噴霧乾燥於其上，至各錠劑重增加 80 毫克為止，接著將頂層塗覆液噴霧乾燥於其上，至各錠劑重增加 36 毫克為止，得到包衣錠劑。各包衣錠劑含有化合物(I)之苯甲酸鹽(8.5 毫克)及鹽酸二甲雙胍(1000 毫克)。

#### 製造例 11

於噴霧含聚乙烯吡咯啉酮(6 公斤)之水溶液(60 公斤)下，使化合物(I)之苯甲酸鹽(21.216 公斤)、甘露糖醇(84 公斤)與結晶纖維素(7.2 公斤)之混合物進行流化床造粒(Glatt, 型號: WSG120), 並藉由粒化裝置(Quadro Engineering, 型號: Comil 194S)予以篩分，得到含化合物(IA)之粒劑。



另外，於噴霧聚乙炔吡咯啉酮(5.6 公斤)之水溶液(28 公斤)下，使鹽酸二甲雙胍(100 公斤)與結晶纖維素(2.4 公斤)之混合物進行流化床造粒(Glatt，型號：WSG120)，並藉由粒化裝置(Quadro Engineering，型號：Comil 194S)予以篩分。以上述製造規模製造兩批次，混合，得到含鹽酸二甲雙胍之粒劑。

將上述含化合物(IA)之粒劑(19.345 公斤)、含鹽酸二甲雙胍之粒劑(213.186 公斤)與結晶纖維素(CEOLUS KG-1000，13.028 公斤)、交聯性聚乙炔吡咯啉酮(Kollidon CL-F，13.028 公斤)及硬脂酸鎂(0.79 公斤)混合，得到粉末混合物。所得粉末混合物使用旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSYO LTD. 型號：PEGA1024)，於 15 kN/衝壓(17.6 毫米× 8.4 毫米長橢圓形(oblong shape))壓錠壓力下製錠，得到 657 毫克錠劑。

使氧化鈦(1.235 公斤)與紅色氧化鐵(12.8 克)分散於純水(26.88 公斤)中，得到分散液 1。使羥丙基甲基纖維素(8.96 公斤)與滑石粉(1.312 公斤)溶解或分散於純水(76.8 公斤)中，得到分散液 2。將所得分散液 1 與分散液 2 混合，得到塗覆液。使用塗覆機(Freund Corporation，型號：AQC-170FS)，將塗覆液噴霧於上述製得之錠劑上，至各錠劑重增加 18 毫克為止，得到每錠含有化合物(I)(6.25 毫克，游離型)及鹽酸二甲雙胍(500 毫克)之包衣錠劑。

製造例 12

將以製造例 11 相同方式製得之含化合物(IA)之粒劑(38.727 公斤)、以製造例 11 相同方式製得之含鹽酸二甲雙胍之粒劑(213.396 公斤)與結晶纖維素(CEOLUS KG-1000, 14.187 公斤)、交聯性聚乙烯吡咯啉酮(Kollidon CL-F, 14.187 公斤)與硬脂酸鎂(0.869 公斤)混合,得到粉末混合物。所得粉末混合物使用旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSYO LTD. 型號:PEGA1024),於 14.8 kN/衝壓(17.6 毫米×8.4 毫米長橢圓形)壓錠壓力下製錠,得到 712 毫克錠劑。

使氧化鈦(1.235 公斤)與黃色氧化鐵(12.8 克)分散於純水(26.88 公斤)中,得到分散液 1。使羥丙基甲基纖維素(8.96 公斤)與滑石粉(1.312 公斤)溶解或分散於純水(76.8 公斤)中,得到分散液 2。將所得分散液 1 與分散液 2 混合,得到塗覆液。使用塗覆機(Freund Corporation, 型號:AQC-170FS),將塗覆液噴霧於上述製得之錠劑上,至各錠劑重增加 18 毫克為止,得到每錠含有化合物(I)(12.5 毫克,游離型)及鹽酸二甲雙胍(500 毫克)之包衣錠劑。

### 製造例 13

將以製造例 11 相同方式製得之含化合物(IA)之粒劑(9.618 公斤)、以製造例 11 相同方式製得之含鹽酸二甲雙胍之粒劑(211.98 公斤)、結晶纖維素(CEOLUS KG-1000, 12.385 公斤)、交聯性聚乙烯吡咯啉酮(Kollidon CL-F, 12.385 公斤)與硬脂酸鎂(0.746 公斤)混合,得到粉末混合

物。所得粉末混合物使用旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSYO LTD. 型號：PEGA1024)，於 19.2 kN/衝壓(22 毫米×10.5 毫米長橢圓形)壓錠壓力下製錠，得到 1259 毫克錠劑。

使氧化鈦(1.235 公斤)與紅色氧化鐵(12.8 克)分散於純水(26.88 公斤)中，得到分散液 1。使羥丙基甲基纖維素(8.96 公斤)與滑石粉(1.312 公斤)溶解或分散於純水(76.8 公斤)中，得到分散液 2。將所得分散液 1 與分散液 2 混合，得到塗覆液。使用塗覆機(Freund Corporation, 型號：AQC-170FS)，將塗覆液噴霧於上述製得之錠劑上，至各錠劑重增加 36 毫克為止，得到每錠含有化合物(I)(6.25 毫克，游離型)及鹽酸二甲雙胍(1000 毫克)之包衣錠劑。

#### 製造例 14

將以製造例 11 相同方式製得之含化合物(IA)之粒劑(19.311 公斤)、以製造例 11 相同方式製得之含鹽酸二甲雙胍之粒劑(212.814 公斤)、結晶纖維素(CEOLUS KG-1000, 13.005 公斤)、交聯性聚乙烯吡咯啉酮(Kollidon CL-F, 13.006 公斤)與硬脂酸鎂(0.788 公斤)混合，得到粉末混合物。所得粉末混合物使用旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSYO LTD. 型號：PEGA1024)，於 24.4 kN/衝壓(22 毫米×10.5 毫米長橢圓形)壓錠壓力下製錠，得到 1314 毫克錠劑。

使氧化鈦(1.235 公斤)與黃色氧化鐵(12.8 克)分散於

純水(26.88 公斤)中，得到分散液 1。使羥丙基甲基纖維素(8.96 公斤)與滑石粉(1.312 公斤)溶解或分散於純水(76.8 公斤)中，得到分散液 2。將所得分散液 1 與分散液 2 混合，得到塗覆液。使用塗覆機(Freund Corporation, 型號: AQC-170FS)，將塗覆液噴霧於上述製得之錠劑上，至各錠劑重增加 36 毫克為止，得到每錠含有化合物(I)(12.5 毫克，游離型)及鹽酸二甲雙胍(1000 毫克)之包衣錠劑。

#### 製造例 15

將以製造例 11 相同方式製得之含化合物(IA)之粒劑(980.04 毫克)、結晶纖維素(60.16 毫克)(CEOLUS KG-1000)、交聯性聚乙烯吡咯啉酮(59.95 毫克)(Kollidon CL-F)與硬脂酸鎂(5.06 毫克)混合，得到含化合物(IA)之粉末混合物。將以製造例 11 相同方式製得之含鹽酸二甲雙胍之粒劑(5.40162 克)、結晶纖維素(CEOLUS KG-1000, 299.01 毫克)、交聯性聚乙烯吡咯啉酮(Kollidon CL-F, 300.1 毫克)與硬脂酸鎂(16.07 毫克)混合，得到含鹽酸二甲雙胍之粉末混合物。使用桌上型手提式壓錠機(ICHIIHASHI SEIKI CO., LTD., HANDTAB200)，首先於 3 kN/衝壓(17.6 毫米× 8.4 毫米長橢圓形)壓錠壓力下，將含鹽酸二甲雙胍之粉末混合物(601.38 毫克)製錠，形成第一層；然後添加製得之含化合物(IA)之粉末混合物(109.72 毫克)，此混合物於 14 kN/衝壓壓錠壓力下製錠，得到雙層錠劑。此雙層錠劑每錠含有化合物(I)之苯甲酸鹽(17 毫

克)及鹽酸二甲雙胍(500毫克)。

#### 製造例 16

使用桌上型手提式壓錠機(ICHIIHASHI SEIKI CO., LTD., HANDTAB200),於3 kN/衝壓(17.6毫米×8.4毫米長橢圓形)壓錠壓力下,將製造例15製得之含鹽酸二甲雙胍之粉末混合物(301.19毫克)製錠,形成第一層;然後添加製造例15製得之含化合物(IA)之粉末混合物(109.34毫克),此混合物於4 kN/衝壓壓錠壓力下製錠,形成第二層;進一步添加製造例15製得之含鹽酸二甲雙胍之粉末混合物(301.73毫克),此混合物於14 kN/衝壓壓錠壓力下製錠,得到三層錠劑。此三層錠劑每錠含有化合物(I)之苯甲酸鹽(17毫克)及鹽酸二甲雙胍(500毫克)。

#### 製造例 17

使用桌上型手提式壓錠機(ICHIIHASHI SEIKI CO., LTD., HANDTAB200),於5 kN/衝壓(7毫米直徑圓形)壓錠壓力下,將製造例15製得之含化合物(IA)之粉末混合物(109.2毫克)製錠,得到含化合物(IA)之內部核心錠劑。然後將該含化合物(IA)之內部核心錠劑置於製造例15製得之含鹽酸二甲雙胍之粉末混合物(602.83毫克)中央,於14 kN/衝壓(17.6毫米×8.4毫米長橢圓形)壓錠壓力下製錠,得到壓合-包衣錠劑(press-coated tablet)。此壓合-包衣錠劑每錠含有化合物(I)之苯甲酸鹽(17毫克)及鹽酸二甲雙胍(500毫克)。

#### 製造例 18

首先，使結晶纖維素(CEOLUS KG-1000，329.79 毫克)與交聯性聚乙烯吡咯啉酮(Kollidon CL-F，331 毫克)混合，得到作為中間層用之粉末混合物。使用桌上型手提式壓錠機(ICHIIHASHI SEIKI CO., LTD., HANDTAB200)，於 3 kN/衝壓(17.6 毫米×8.4 毫米長橢圓形)壓錠壓力下，將製造例 15 製得之含鹽酸二甲雙胍之粉末混合物(601.07 毫克)製錠，形成第一層；然後添加該作為中間層用之粉末混合物(65.84 毫克)，此混合物於 3 kN/衝壓壓錠壓力下製錠，形成第二層；進一步添加製造例 15 製得之含化合物(IA)之粉末混合物(110.47 毫克)，此混合物於 14 kN/衝壓壓錠壓力下製錠，得到三層錠劑。此三層錠劑每錠含有化合物(I)之苯甲酸鹽(17 毫克)及鹽酸二甲雙胍(500 毫克)。

#### 製造例 19

使用桌上型手提式壓錠機(ICHIIHASHI SEIKI CO., LTD., HANDTAB200)，於 3 kN/衝壓(17.6 毫米×8.4 毫米長橢圓形)壓錠壓力下，將製造例 15 製得之含鹽酸二甲雙胍之粉末混合物(301.13 毫克)製錠，形成第一層；然後添加製造例 18 製得之作為中間層用之粉末混合物(33.35 毫克)，此混合物於 3 kN/衝壓壓錠壓力下製錠，形成第二層；進一步添加製造例 15 製得之含化合物(IA)之粉末混合物(109.98 毫克)，此混合物於 3 kN/衝壓壓錠壓力下製錠，形成第三層；添加製造例 18 製得之作為中間層用之粉末混合物(32.62 毫克)，此混合物於 3 kN/衝壓壓錠壓力下製錠，形成第四層，然後添加製造例 15 製得之含鹽酸二甲雙

胍之粉末混合物(300.62 毫克)，此混合物於 14 kN/衝壓壓錠壓力下製錠，得到五層錠劑。此五層錠劑每錠含有化合物(I)之苯甲酸鹽(17 毫克)及鹽酸二甲雙胍(500 毫克)。

#### 比較製造例 1

於噴霧含聚乙烯吡咯啉酮(61 克)之水溶液(610 克)下，使化合物(I)之苯甲酸鹽(8.94 克)、鹽酸二甲雙胍(999.7 克)與結晶纖維素(43.17 克)之混合物進行流化床造粒(POWREX CORPORATION, 型號: FD-3S)，得到含化合物(IA)/鹽酸二甲雙胍之粒劑。將該粒劑(1020.5 克)、結晶纖維素(55.95 克)、Ac-Di-Sol (39.19 克)與硬脂酸鎂(3.36 克)混合，得到粉末混合物。所得粉末混合物使用旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSYO LTD.)，於 26 kN/衝壓(18.5 毫米×10 毫米橢圓形)壓錠壓力下製錠，得到 1220 毫克錠劑。

使氧化鈦(4 克)與氧化鐵(0.4 克)分散於純水(240.7 克)中，得到分散液 1。使羥丙基甲基纖維素 2910 (59.7 克)、聚乙二醇(12.1 克)與滑石粉(4 克)溶解或分散於純水(480.3 克)中，得到分散液 2。將所得分散液 1 與分散液 2 混合，得到塗覆液。使用塗覆機(Freund Corporation, 型號: Hicoater mini)，將塗覆液噴霧於上述製得之錠劑上，至各錠劑重增加 40 毫克為止，得到包衣錠劑。各包衣錠劑含有化合物(I)之苯甲酸鹽(8.5 毫克)及鹽酸二甲雙胍(1000 毫克)。

#### 實驗例 1

將製造例 1 至 5 與製造例 10 之錠劑，及比較製造例 1 之錠劑置於玻璃容器中，於表 1 至 7 中敘述之貯藏條件下進行貯藏安定性試驗。於指定貯藏期間後，相關物質 RS1 至 6 之量示於表 1 至 7。各表中，W 表示週數，M 表示月數及 RT 表示相對溶洗時間。諸相關物質之量係於下述條件下，利用高效能液相層析分析進行測定。於各表中，諸相關物質之量係以上文界定之波峰面積比表示，其中係界定對應於化合物(I)假設含量之波峰面積為 100。於諸實驗例中，製造例 1、2、4、與 10 以及比較製造例 1 諸製劑之化合物(I)假設含量為 6.25 毫克；製造例 3 與 5 製劑之化合物(I)假設含量為 12.5 毫克。由彼等結果明顯看出，本發明固態製劑具優越之安定性。

[高效能液相層析用試樣之製備]

精確稱重五個錠劑，將其置入 500 毫升量瓶中。添加約 400 毫升 0.1N HCl，振盪 30 分鐘後，以 1N HCl 補足該混合物之容積。充分混合後，取部分溶液(約 10 毫升)置於玻璃管中，予以離心(3000 rpm，5 分鐘)。使上澄液通過 0.45 微米濾器(GHP Acrodisc 25 毫米，0.45 微米，Japan Pall Corporation)過濾，得到供 HPLC 用試樣。

[高效能液相層析分析條件]

(1) 管柱：Zorbax SB-CN，5 微米，內徑 4.6 毫米×25 厘米  
(Agilent 製造)

(2) 移動相：

移動相 A：純水/乙腈/三氟乙酸=1900/100/1 (容積比)



移動相 B: 純水/乙腈/三氟乙酸=100/1900/1 (容積比)

(3) 溶洗梯度程序:

0 分鐘至 30 分鐘: 99/1 (移動相 A/移動相 B) 至 75/25  
(移動相 A/移動相 B)

30 分鐘至 50 分鐘: 75/25 (移動相 A/移動相 B) 至 10/90  
(移動相 A/移動相 B)

50 分鐘至 51 分鐘: 10/90 (移動相 A/移動相 B) 至 99/1  
(移動相 A/移動相 B)

51 分鐘至 60 分鐘: 99/1 (移動相 A/移動相 B)(不變)

(4) 流速: 1 毫升/分鐘

(5) 檢測器: UV 278 奈米

(6) 試樣溫度: 約 3°C 至約 10°C

(7) 管柱溫度: 約 20°C 至約 30°C

[表 1]

製造例 1	RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	合計
初始量	<0.05	<0.05	0.060	<0.05	0.068	<0.05	0.128
40°C, 22%RH 敞開 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.072	0.072
40°C, 33%RH 敞開 1M	<0.05	<0.05	0.063	<0.05	<0.05	0.095	0.158
40°C, 44%RH 敞開 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.051	0.051
40°C, 57%RH 敞開 1M	0.050	<0.05	<0.05	0.051	<0.05	0.076	0.177

[表 2]

製造例 2	RS-1	RS-2	RS-3	RS-4	RS-5	RS-6	合計
	RT0.60	RT1.08	RT1.3	RT1.49	RT1.52	RT1.62	
初始量	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40℃, 33%RH 敞開 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40℃, 44%RH 敞開 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40℃, 57%RH 敞開 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.059	0.062	0.121

[表 3]

製造例 3	RS-1	RS-2	RS-3	RS-4	RS-5	RS-6	合計
	RT0.60	RT1.08	RT1.3	RT1.49	RT1.52	RT1.62	
初始量	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.053	0.053
40℃, 33%RH 敞開 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40℃, 44%RH 敞開 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40℃, 57%RH 敞開 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000

[表 4]

製造例 4	RS-1	RS-2	RS-3	RS-4	RS-5	RS-6	合計
	RT0.60	RT1.08	RT1.3	RT1.49	RT1.52	RT1.62	
初始量	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40℃, 33%RH 敞開 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.054	0.054
40℃, 44%RH 敞開 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.059	0.059
40℃, 57%RH 敞開 1M	0.053	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.079	0.132

[表 5]

製造例 5	RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	合計
初始量	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40℃, 33%RH 敞開 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40℃, 44%RH 敞開 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40℃, 57%RH 敞開 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.057	0.057

[表 6]

製造例 10	RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	合計
初始量	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.061	0.061
40℃, 33%RH 敞開 1M	0.066	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.135	0.201
40℃, 44%RH 敞開 1M	0.069	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.132	0.201
40℃, 57%RH 敞開 1M	0.060	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.142	0.202

[表 7]

比較製造例 1	RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	合計
初始量	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40℃, 33%RH 敞開 1M	<0.05	0.295	0.686	<0.05	<0.05	0.145	1.126
40℃, 44%RH 敞開 1M	<0.05	0.136	0.350	<0.05	<0.05	0.142	0.627
40℃, 57%RH 敞開 1M	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.149	0.149

## 實驗例 2

將製造例 11 至 14 之錠劑與乾燥劑置於聚丙烯容器

中，於表 8 至 11 中敘述之貯藏條件下進行貯藏安定性試驗。於指定貯藏期間後，相關物質 RS1 至 6 之量示於表 8 至 11。各表中，M 表示月數。諸相關物質之量係於上述條件下，利用高效能液相層析分析進行測定。於各表中，諸相關物質之量係以上文界定之波峰面積比表示，其中係界定對應於以化合物(I)假設含量之波峰面積為 100。所有錠劑於嚴苛條件下，在聚丙烯容器中 2 個月產生之各相關物質之量不多於 0.5%。由彼等結果明顯看出，本發明固態製劑具優越之安定性。

[表 8]

製造例 11		RS-1	RS-2	RS-3	RS-4	RS-5	RS-6	合計
		RT0.60	RT1.08	RT1.3	RT1.49	RT1.52	RT1.62	
初始量		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C 75%RH 密封 2M	14 個 錠劑	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.089	0.089
	60 個 錠劑	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.092	0.092
	180 個 錠劑	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.092	0.092
	500 個 錠劑	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.093	0.093

[表 9]

製造例 12		RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	合計
初始量		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40℃ 75%RH 密封 2M	14 個 錠劑	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.073	0.073
	60 個 錠劑	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.077	0.077
	180 個 錠劑	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.077	0.077
	500 個 錠劑	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.074	0.074

[表 10]

製造例 13		RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	合計
初始量		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40℃ 75%RH 密封 2M	14 個 錠劑	<0.05	0.061	0.059	<0.05	<0.05	0.110	0.230
	60 個 錠劑	<0.05	0.056	0.053	<0.05	<0.05	0.109	0.218
	180 個 錠劑	<0.05	0.056	0.056	<0.05	<0.05	0.116	0.228
	500 個 錠劑	<0.05	0.053	0.053	<0.05	0.050	0.114	0.270

[表 11]

製造例 14		RS-1	RS-2	RS-3	RS-4	RS-5	RS-6	合計
		RT0.60	RT1.08	RT1.3	RT1.49	RT1.52	RT1.62	
初始量		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
40°C 75%RH 密封 2M	14 個錠劑	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
	60 個錠劑	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.090	0.090
	180 個錠劑	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.092	0.092
	500 個錠劑	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.094	0.094

### 實驗例 3

利用下述試驗方法進行評估，證實自製造例 11 至 14 產生的製劑之化合物(I)與鹽酸二甲雙胍之溶解性質。使用 Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition 敘述之溶解試驗方法中之 Paddle Method (攪拌槳速率：50 rpm) 裝置，以加溫至 37°C 之 0.01N 鹽酸水溶液(900 毫升)作為溶洗液。從開始溶解之 5 分鐘、15 分鐘、30 分鐘及 45 分鐘進行採樣，利用高效能液相層析法分析化合物(I)與鹽酸二甲雙胍之溶解量。以百分比表示之結果示於第 2 圖。所有錠劑均顯示迅速溶解。

### 實驗例 4

將製造例 8 與比較製造例 1 之錠劑置於玻璃容器中，於表 12 與表 13 中敘述之貯藏條件下進行貯藏安定性試驗。於指定貯藏期間後，化合物(I)之含量及相關物質 RS1 至 6 之量示於表 12 與表 13。各表中，M 表示月數。於下述

分析條件下，利用高效能液相層析法測定化合物(I)之含量，並以貯藏前之含量作為 100 計算。相關物質之量係於上述實驗例 1 之相同條件下進行測定及計算。由彼等結果明顯看出，相較於諸比較製造例，本發明固態製劑具優越之安定性。

[高效能液相層析用試樣之製備]

精確稱重五個錠劑，將其置入 500 毫升量瓶中。添加約 400 毫升 0.1N HCl，振盪 30 分鐘後，以 0.1N HCl 補足該混合物之容積。充分混合後，取部分溶液(約 10 毫升)置於玻璃管中，予以離心(3000 rpm, 5 分鐘)。使上澄液通過 0.45 微米濾器(GHP Acrodisc 25 毫米, 0.45 微米, Japan Pall Corporation)過濾，濾液以 0.1N HCl 稀釋 10 倍，得到供測定含量用之試樣。

[高效能液相層析分析條件]

- (1) 管柱：YMC Pack Pro C8 AS-212, 5 微米, 內徑 6.0 毫米×15 厘米
- (2) 移動相：0.025 莫耳/公升(mol/L)SDS 之 0.05 莫耳/公升磷酸二氫銨/乙腈=1/1(容積比)溶液
- (3) 流速：1 毫升/分鐘
- (5) 檢測器：UV 255 奈米
- (6) 試樣溫度：約 3°C 至約 10°C
- (7) 管柱溫度：約 20°C 至約 30°C

[表 12]

製造例 8	含量 %	化合物 I 之相關物質						合計
		RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62	
初始量	100.0	0.065	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.065
40°C 33%RH 敞開	1M	98.1	0.053	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.053
	4M	100.0	0.057	0.092	0.052	0.077	<0.05	0.278
40°C 44%RH 敞開	1M	98.0	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000
	4M	97.8	0.061	<0.05	<0.05	0.100	<0.05	0.255

[表 13]

比較製造例 1	含量 %	化合物 I 之相關物質						合計	
		RS-1 RT0.60	RS-2 RT1.08	RS-3 RT1.3	RS-4 RT1.49	RS-5 RT1.52	RS-6 RT1.62		
初始量	100.0	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.000	
40°C 33%RH 敞開	1M	98.0	<0.05	0.295	0.686	<0.05	<0.05	0.145	1.126
	2M	95.4	0.060	0.598	1.072	<0.05	<0.05	0.219	1.949
40°C 44%RH 敞開	1M	95.7	<0.05	0.136	0.350	<0.05	<0.05	0.142	0.627
	2M	96.7	0.061	0.276	0.455	<0.05	<0.05	0.210	1.002

### 產業利用性

本發明固態製劑係作為糖尿病等之治療藥物用，且具有優越之化合物(I)、其鹽與鹽酸二甲雙胍之貯藏安定性及溶解性質。

本申請案係以於日本提出的專利申請案 No. 2007-188574(申請日期：2007年7月19日)為基礎，其全部內



100年7月6日修(正)換頁

第 097126889 號專利申請案  
100 年 7 月 6 日修正替換頁

容併入本文以資參考。

【圖式簡單說明】

第 1 圖係 HPLC 層析圖。

第 2 圖係顯示製造例 11 之溶解率之圖形。

【主要元件符號說明】

無。

## 十、申請專利範圍：

1. 一種固態製劑，其包含下述第一部分與第二部分：

第一部分：包含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘧啶基]甲基]苯甲腈或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之部分，

第二部分：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘧啶基]甲基]苯甲腈與其鹽之部分，

其中，該第一部分所含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘧啶基]甲基]苯甲腈或其鹽與該第二部分所含鹽酸二甲雙胍之重量比為 1：5 至 1：400。

2. 如申請專利範圍第 1 項之固態製劑，復包含添加劑。
3. 如申請專利範圍第 2 項之固態製劑，其包含約 0.5 至 200 毫克 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘧啶基]甲基]苯甲腈或其鹽，及約 0.1 至約 2 克鹽酸二甲雙胍。
4. 如申請專利範圍第 2 項之固態製劑，其包含至少一部分具有最短直徑不小於約 100 微米( $\mu\text{m}$ )之第一部分，及至少一部分具有最短直徑不小於約 100 微米之第二部分。
5. 如申請專利範圍第 2 項之固態製劑，其中，該第一部分具有不小於約 75 微米之平均粒徑，及該第二部分具有不小於約 75 微米之平均粒徑。

6. 如申請專利範圍第 2 項之固態製劑，其中，2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]苯甲脞或其鹽為 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]苯甲脞之苯甲酸鹽。
7. 如申請專利範圍第 2 項之固態製劑，其係錠劑。
8. 如申請專利範圍第 2 項之固態製劑，其中，該第一部分及該第二部分係粒劑或錠劑。
9. 如申請專利範圍第 8 項之固態製劑，其係包含該粒劑或該錠劑之膠囊。
10. 如申請專利範圍第 2 項之固態製劑，其中，該添加劑係纖維素。
11. 一種固態製劑，其係將下述第一粒劑與第二粒劑之混合物壓縮模製而製得：  
第一粒劑：包含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]苯甲脞或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之粒劑，  
第二粒劑：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]苯甲脞與其鹽之粒劑。
12. 如申請專利範圍第 11 項之固態製劑，其中，  
相對於該第一粒劑總量，粒徑小於 150 微米的該第一粒劑之含量比例不少於約 20 重量%，  
相對於該第一粒劑總量，粒徑不小於 250 微米的該

第一粒劑之含量比例不多於約 50 重量%，

相對於該第二粒劑總量，粒徑小於 150 微米的該第二粒劑之含量比例不少於約 20 重量%，及

相對於該第二粒劑總量，粒徑不小於 250 微米的該第二粒劑之含量比例不多於約 50 重量%。

13. 如申請專利範圍第 11 項之固態製劑，其中，該第一粒劑所含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]苯甲脞或其鹽與該第二粒劑所含鹽酸二甲雙胍之重量比為 1:5 至 1:400。

14. 一種固態製劑，其包含下述核心與外層：

核心：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]苯甲脞與其鹽之核心，

外層：包含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]苯甲脞或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之外層。

15. 一種固態製劑，其包含下述核心與外層：

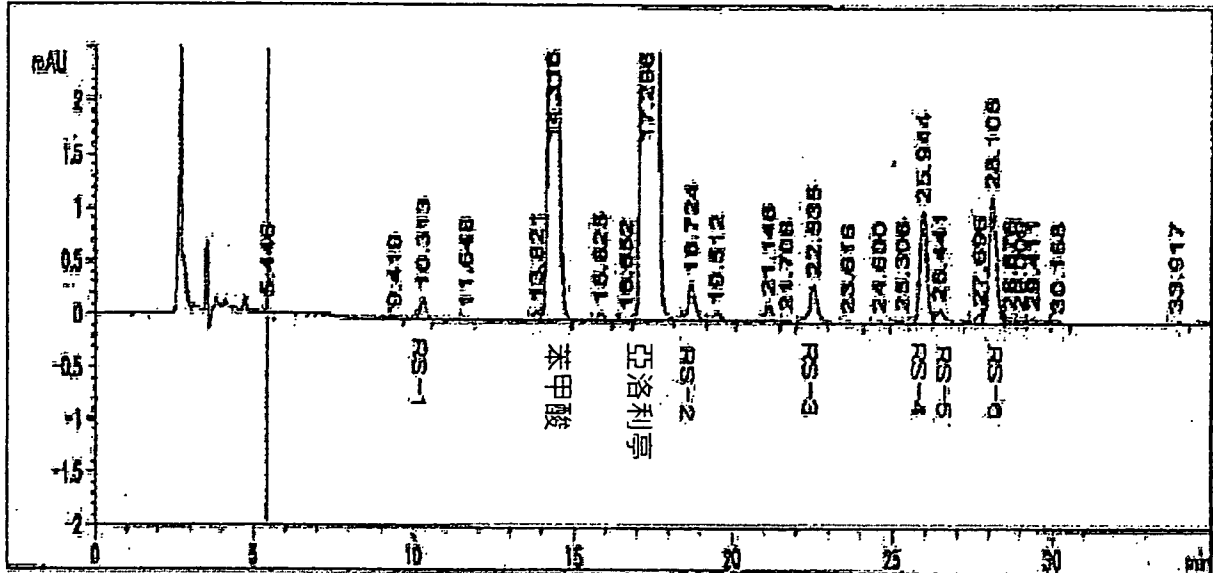
核心：包含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]苯甲脞或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之核心，

外層：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]苯甲脞與其鹽之外層。

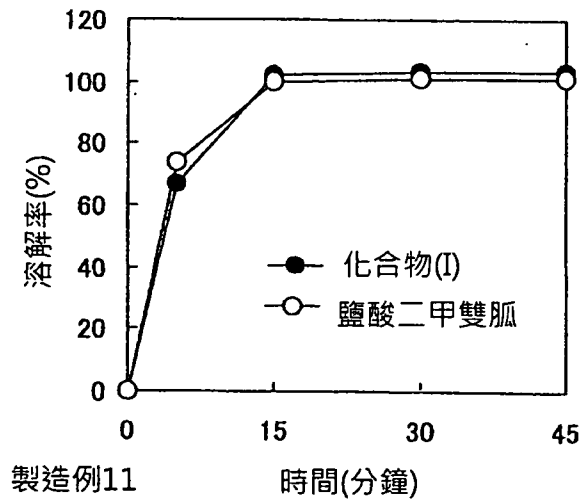
16. 如申請專利範圍第 14 或 15 項之固態製劑，其中，於該核心與該外層之間復包含中間層。
17. 如申請專利範圍第 14 或 15 項之固態製劑，其中，該外層係由噴霧塗覆形成者。
18. 如申請專利範圍第 14 或 15 項之固態製劑，其中，該外層係由壓縮形成者。
19. 一種固態製劑，其包含下述第一層與第二層：  
第一層：包含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]苯甲脞或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之層，  
第二層：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]苯甲脞與其鹽之層。
20. 如申請專利範圍第 19 項之固態製劑，其中，於該第一層與該第二層之間復包含中間層。
21. 一種固態製劑，其包含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]苯甲脞或其鹽、與鹽酸二甲雙胍，其中 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]苯甲脞或其鹽係與鹽酸二甲雙胍物理性分離者。
22. 一種申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之固態製劑之用途，其係用於製造糖尿病或肥胖症之預防或治療藥物。

23. 一種使包含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘧啶基]甲基]苯甲腈或其鹽、鹽酸二甲雙胍與添加劑之固態製劑中之 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘧啶基]甲基]苯甲腈或其鹽安定化之方法，該方法包括利用該添加劑使 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘧啶基]甲基]苯甲腈或其鹽與該鹽酸二甲雙胍物理性分離者。
- 24. 一種製造固態製劑之方法，該方法包括混合下述第一粒劑、第二粒劑與添加劑並壓縮模製該混合物之步驟：  
第一粒劑：包含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘧啶基]甲基]苯甲腈或其鹽且實質上不含鹽酸二甲雙胍之粒劑，  
第二粒劑：包含鹽酸二甲雙胍且實質上不含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘧啶基]甲基]苯甲腈與其鹽之粒劑。

第 097126889 號專利申請案  
 100 年 7 月 6 日 修正 換頁  
 補充



第1圖



第2圖