



(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 201408290 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102125692

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 18 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/343 (2006.01)*

A61K31/155 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/07/19 日本

2012-161025

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：波波伯部美幸 HOHOKABE, MIYUKI (JP)；保科亘 HOSHINA, WATARU (JP)；美馬康史 MIMA, YASUSHI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 79 頁

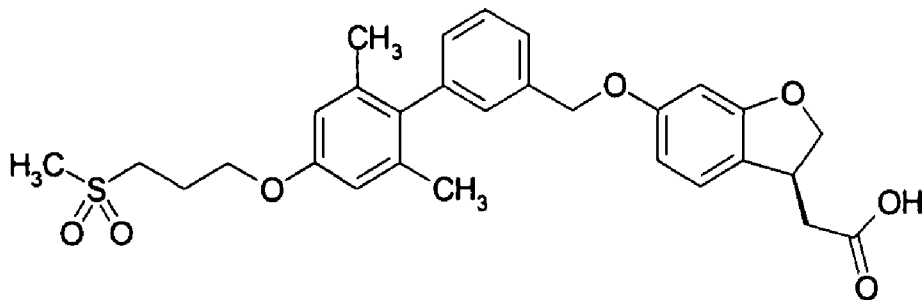
(54)名稱

固態製劑

SOLID PREPARATION

(57)摘要

本發明提供崩散性及保存穩定性優異之固態製劑。本發明乃有關含有(1)化合物(A)或其鹽、(2)二甲雙胍或其鹽、與(3)交聯聚乙烯吡咯烷酮之固態製劑；亦有關溶解性優異之化合物(A)或其鹽。





(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 201408290 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102125692

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 18 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/343 (2006.01)*

A61K31/155 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/07/19 日本

2012-161025

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：波波伯部美幸 HOHOKABE, MIYUKI (JP)；保科亘 HOSHINA, WATARU (JP)；美馬康史 MIMA, YASUSHI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 79 頁

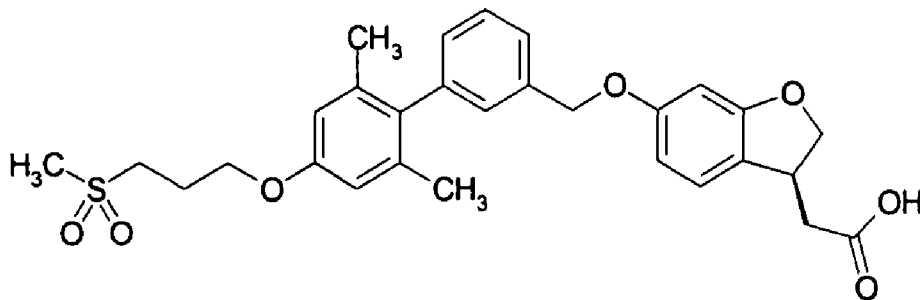
(54)名稱

固態製劑

SOLID PREPARATION

(57)摘要

本發明提供崩散性及保存穩定性優異之固態製劑。本發明乃有關含有(1)化合物(A)或其鹽、(2)二甲雙胍或其鹽、與(3)交聯聚乙烯吡咯烷酮之固態製劑；亦有關溶解性優異之化合物(A)或其鹽。



發明摘要

※申請案號：102125692

※申請日：102.7.18

※IPC分類：

【發明名稱】(中文/英文)

固態製劑

SOLID PREPARATION

A61K31/343 (2006.01)

A61K31/155 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61P5/10 (2006.01)

【中文】

本發明提供崩散性及保存穩定性優異之固態製劑。本發明乃有關含有(1)化合物(A)或其鹽、(2)二甲雙胍或其鹽、與(3)交聯聚乙炔吡咯烷酮之固態製劑；亦有關溶解性優異之化合物(A)或其鹽。

【英文】

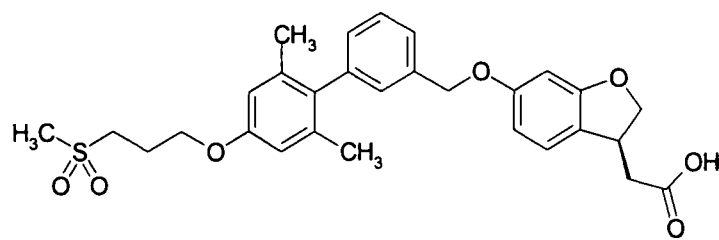
The present invention provides solid preparation superior in disintegration property and preservation stability. The present invention relates to a solid preparation containing (1) compound (A) or a salt thereof, (2) metformin or a salt thereof, and (3) crospovidone. It also relates to compound (A) or a salt thereof superior in dissolution property.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無圖式。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



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】(中文/英文)

固態製劑

SOLID PREPARATION

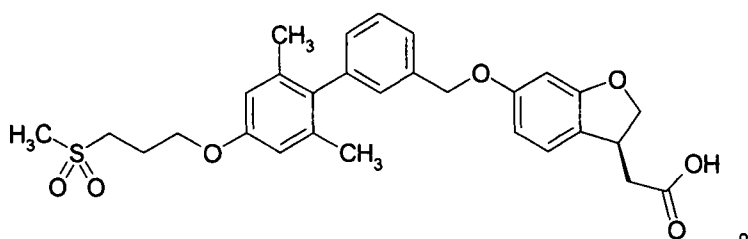
【技術領域】

【0001】 本發明乃有關含有 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸(於本說明書中，有時簡稱為“化合物(A)”)或其鹽與二甲雙胍或其鹽等之固態製劑；此外，本發明亦有關溶解性優異之化合物(A)或其鹽等。

【先前技術】

【0002】 化合物(A)為下式所示之化合物：

【0003】



【0004】 化合物(A)及其鹽已被報導為一種 GPR40 受體促效劑，可作為胰島素促泌素或糖尿病預防或治療藥物等之用(專利文件 1)。

然而，含有化合物(A)或其鹽與二甲雙胍或其鹽之固態製劑尚未見報導。

[文件列表]

[專利文件]

【0005】

專利文件 1：US-A-2010/0004312

【發明內容】

[發明欲解決之問題]

【0006】 本發明人等已研究含有化合物(A)或其鹽及二甲雙胍或其鹽之固態製劑；結果，彼等無法得到較佳之崩散性(disintegration property)，而且個別製劑間之崩散性有所不同。

此外，於固態製劑中之化合物(A)或其鹽有時溶解性甚差。

【0007】 本發明人等已進行精深研究試圖解決前述問題，並發現含有化合物(A)或其鹽、二甲雙胍或其鹽、與交聯聚乙炔吡咯烷酮之固態製劑崩散性優異、各個製劑間之崩散性變化(variation)小、且於化合物(A)平均粒徑特定範圍中之溶解性優異；經進一步研究結果完成本發明。

【0008】 因此，本發明提供下述：

[1] 一種固態製劑，其包含

(1) [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸或其鹽、

(2) 二甲雙胍或其鹽、與

(3) 交聯聚乙炔吡咯烷酮

(下文中有時簡稱為本發明固態製劑)；

[2] 上述[1]之固態製劑，其中該二甲雙胍或其鹽為二甲雙

胍鹽酸鹽；

[3] 上述[1]或[2]之固態製劑，進一步包含羥丙基纖維素；

[4] 上述[1]、[2]或[3]之固態製劑，進一步包含微晶纖維素與硬脂酸鎂；

[5] [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并咪喃-3-基]乙酸或其鹽，其平均粒徑小於 35 μ m；

[6] 一種固態製劑，其包含上述[5]之[(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并咪喃-3-基]乙酸或其鹽；

[1-1] 一種增進包含

(1) [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并咪喃-3-基]乙酸或其鹽、與

(2) 二甲雙胍或其鹽之固態製劑之崩散性之方法，該方法包括添加交聯聚乙烯吡咯烷酮至該固態製劑中；

[1-2] 一種改善包含

(1) [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并咪喃-3-基]乙酸或其鹽、與

(2) 甲雙胍或其鹽之固態製劑之崩散性變化之方法，該方法包括添加交聯聚乙烯吡咯烷酮至該固態製劑中；

[1-3] 一種增進包含

(1) [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并咪喃-3-基]乙酸或其鹽、

(2) 二甲雙胍或其鹽、與

(3) 交聯聚乙烯吡咯烷酮之固態製劑之保存穩定性之方法，

該方法包括添加羥丙基纖維素至該固態製劑中；

[1-4] 一種固態製劑，其包含

(1) [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸或其鹽、與

(2) 羥丙基纖維素。

[發明之功效]

【0009】 本發明之固態製劑係作為糖尿病治療藥物等之用，且崩散性優異；各個製劑之崩散性變化小。此外，進一步含羥丙基纖維素之本發明固態製劑，其保存穩定性優異。具體而言，於製劑製法諸步驟及長期(例如，2週)保存過程期間，固態製劑中之活性成分(特別是，化合物(A))分解物或類似物之產生被抑制。

【0010】 此外，根據本發明，可提高含化合物(A)或其鹽之固態製劑之溶解性，亦可增加體內吸收之活性分量，因而可增進功效。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

[發明之詳細說明]

【0011】 於下文詳細說明本發明。

【0012】 化合物(A)或其鹽可利用已知方法，例如，見述於 WO2008/001931 中之方法或其類似方法製造。

【0013】 化合物(A)之鹽之實例包括藥理學上可接受之鹽，例如與無機酸所成之鹽、與有機酸所成之鹽、與鹼性或酸性胺基酸所成之鹽等。

【0014】 與無機酸所成之鹽之較佳實例包括與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽。

【0015】 與有機酸所成之鹽之較佳實例包括與苯甲酸、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。

【0016】 與鹼性胺基酸所成之鹽之較佳實例包括與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等形成之鹽；與酸性胺基酸所成之鹽之較佳實例包括與天冬胺酸、麩胺酸等形成之鹽。

【0017】 化合物(A)或其鹽，以游離型化合物(A)較佳。

【0018】 化合物(A)可為溶劑合物(例如，水合物)或非溶劑合物(例如，非水合物)。

【0019】 化合物(A)較佳為水合物，更佳為 0.5 水合物。

【0020】 化合物(A)可經同位素(例如， ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I)等予以標記。

【0021】 再者，其中 ^1H 已轉化為 $^2\text{H}(\text{D})$ 之氘轉化化合物亦涵蓋於化合物(A)中。

【0022】 化合物(A)或其鹽之平均粒徑較佳為約 5 至約 $45\ \mu\text{m}$ ，更佳為約 10 至約 $40\ \mu\text{m}$ ，特佳為約 15 至約 35

μm 。如此之平均粒徑，可得到化合物(A)或其鹽之溶解性優異之固態製劑。

化合物(A)或其鹽之平均粒徑小於 $35\ \mu\text{m}$ ，較佳為小於 $30\ \mu\text{m}$ 。然而前述平均粒徑之下限並無特別限制，只要其不影響可製造性即可；較佳為不小於約 $1\ \mu\text{m}$ ，更佳為不小於約 $5\ \mu\text{m}$ ，特佳為不小於約 $10\ \mu\text{m}$ 。藉由採用如此之平均粒徑，含有化合物(A)或其鹽之固態製劑顯示優異之溶解性。

【0023】 上述較佳平均粒徑適用於製造本發明固態製劑(含有製造固態製劑過程中利用研碎得到之粉碎產物，與賦形劑等一起研碎得到之混合粉碎產物)作為起始物質用之化合物(A)。換言之，化合物(A)之平均粒徑可能由於製造本發明固態製劑過程中，或於製造後保存固態製劑之過程中，化合物(A)等之凝結而有所不同。

【0024】 於本說明書中，平均粒徑意指顆粒依重量分佈或數量分佈(較佳為數量分佈)被分成粗顆粒及細顆粒各 50%之顆粒大小。平均粒徑可使用已知測量裝置，例如，雷射光繞射顆粒分佈裝置(例如，HELOS&RODOS(商標名)(SYMPATEC 製造))等進行測量。

必要時，具有所需平均粒徑之化合物(A)亦可藉由使具有大平均粒徑之化合物(A)與賦形劑例如微晶纖維素等一起研碎予以製造。於此，研碎係根據已知方法，使用例如切磨機、錘磨機、噴射磨機等進行。

【0025】 特別是，於使用結合力弱且平均粒徑較大

之化合物(A)製造固態製劑時，則必需努力達成足夠之製劑硬度，例如使用大量添加劑(例如黏合劑等)等。當化合物(A)之平均粒徑成爲較小時，則無需使用大量添加劑(例如黏合劑等)，而可增加固態製劑中之藥物含量。

【0026】 具上述所需平均粒徑之化合物(A)較佳爲顯示“ $0.1\mu\text{m}$ 或 $0.1\mu\text{m}$ 以下之顆粒不超過總量之 10%，及 $1000\mu\text{m}$ 或 $1000\mu\text{m}$ 以上之顆粒不超過總量之 10%”之分散性，其中分散性較佳爲利用雷射光繞射顆粒分佈裝置進行測量。

【0027】 於本發明固態製劑中，化合物(A)或其鹽之含量通常爲 0.5 至 90wt%，較佳爲 1 至 30wt%，更佳爲 1 至 20wt%，特佳爲 1 至 10wt%。

【0028】 本發明固態製劑含有二甲雙胍或其鹽。

【0029】 於本發明固態製劑中，二甲雙胍或其鹽較佳爲二甲雙胍鹽酸鹽。

【0030】 於本發明固態製劑中，二甲雙胍或其鹽之含量通常爲 50 至 95wt%，較佳爲 55 至 90wt%，更佳爲 60 至 85wt%，特佳爲 60 至 80wt%。

【0031】 本發明含交聯聚乙炔吡咯烷酮之固態製劑。

【0032】 於本發明固態製劑中，交聯聚乙炔吡咯烷酮之含量通常爲 0.5 至 20wt%，較佳爲 1 至 15wt%，更佳爲 1 至 10wt%。

【0033】 除了上述成分外，本發明固態製劑可含製

藥上可接受之載劑，只要其不抑制本發明功效即可。至於本說明書中之製藥上可接受之載劑，可使用習知作為製劑材料用之各種有機或無機載劑物質；彼等可適量添加，例如，賦形劑、黏合劑、助流劑、潤滑劑、著色劑、pH調節劑、界面活性劑、穩定劑、酸化劑、調味劑、包衣劑或塗料添加劑適當添加。

【0034】 賦形劑之實例包括微晶纖維素、糖醇類例如 D-甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、麥芽糖醇、赤蘚糖醇、乳糖醇等；醣類例如乳糖、蔗糖、葡萄糖、麥芽糖等；澱粉例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、小麥澱粉、米澱粉、部分預糊化澱粉、預糊化澱粉、多孔澱粉等；輕質無水矽酸、糊精、羧甲基澱粉、明膠、氧化鎂、磷酸氫鈣、無水磷酸氫鈣、碳酸鈣與硫酸鈣；以微晶纖維素更佳。

【0035】 於本發明固態製劑中，賦形劑之含量較佳為 1 至 90wt%，更佳為 2 至 80wt%。

【0036】 黏合劑僅需為於乾式或濕式造粒及直接壓錠期間能結合顆粒之添加劑即可，可述及者為，例如，羥丙基纖維素[例如，級別：L、SL、SSL(商標名)；Nippon Soda Co., Ltd.]、羥丙基甲基纖維素(hypromellose)[例如，羥丙基甲基纖維素 2910，TC-5(級別：MW、E、EW、R、RW)(商標名)；Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.]、聚乙烯吡咯烷酮(povidone)、共聚維酮(copolyvidone)等；以羥丙基纖維素較佳。

【0037】 於本發明固態製劑中，黏合劑之含量較佳

為 0.5 至 15wt%，更佳為 1 至 10wt%。

【0038】 助流劑之實例包括滑石、輕質無水矽酸、水合二氧化矽與鋁偏矽酸鎂。

潤滑劑之實例包括硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、脂肪酸蔗糖酯、滑石、蠟、DL-白胺酸、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂、聚乙二醇 6000 與輕質無水矽酸；以硬脂酸鎂較佳。

【0039】 著色劑之較佳實例包括食品色素例如食品色料黃(Food Color Yellow)5 號、食品色料紅 2 號、食品色料藍 2 號等；食品鋁色澱色料、紅氧化鐵、黃氧化鐵等。

【0040】 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。

【0041】 界面活性劑之較佳實例包括月桂基硫酸鈉、聚山梨醇酯 80、聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇等。

【0042】 穩定劑之較佳實例包括琥珀酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、反丁烯二酸、蘋果酸、抗壞血酸、乙酸、酸性胺基酸(例如，麩胺酸、天冬胺酸)、該等酸之無機鹽(例如，鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽)、該等酸與無機鹼所成之鹽(例如，鉍)、該等酸與有機鹼所成之鹽(例如，葡甲胺)、該等酸與鹼性胺基酸(例如，精胺酸、離胺酸、鳥胺酸)所成之鹽、其水合物、其溶劑合物等。

【0043】 酸化劑之較佳實例包括抗壞血酸、檸檬酸、酒石酸、蘋果酸等。

【0044】 調風味劑(flavor)之較佳實例包括薄荷醇、薄荷油、檸檬油、香草精等。

【0045】 包衣劑之較佳實例包括糖衣劑、水性膜衣劑、腸溶性膜衣劑、緩釋性膜衣劑等。

【0046】 關於糖衣劑，可述及例如純化蔗糖，並可組合使用選自滑石、沉澱碳酸鈣、明膠、阿拉伯膠、支鏈澱粉(pullulan)、巴西棕櫚蠟等之一或多種。

【0047】 水性膜衣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、SSL(商標名)；Nippon Soda Co., Ltd.]、羥丙基甲基纖維素[例如，羥丙基甲基纖維素 2910，TC-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醇縮乙醛二乙胺基乙酸酯、胺烷基甲基丙烯酸酯共聚物 E[Eudragit E(商標名)]、聚乙烯吡咯烷酮等；多醣類例如支鏈澱粉等。

【0048】 腸溶性膜衣劑之實例包括纖維素聚合物例如鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素、羧甲基乙基纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素等；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；天然存在之物質例如蟲膠等。

【0049】 緩釋性膜衣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基烷基

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。

【0050】 塗料添加劑之較佳實例包括諸如：遮光劑例如氧化鈦等；助流劑例如滑石等；著色劑例如紅氧化鐵、黃氧化鐵等；增塑劑例如聚乙二醇 6000、檸檬酸三乙酯、蓖麻油、聚山梨醇酯類等；有機酸例如檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、抗壞血酸等。

【0051】 上述添加劑可為呈適當比例之二或多種之混合物。

【0052】 本發明固態製劑較佳為進一步含有羥丙基纖維素，以增進製劑之保存穩定性。

【0053】 於此，增進固態製劑之保存穩定性意指，例如，於長期(例如，2週)保存固態製劑時，製劑中之活性成分(特別是，化合物(A))分解物或類似物之產生被抑制；其中，保存條件可為嚴厲條件(40°C，75%RH)。

【0054】 關於羥丙基纖維素，係使用例如，市售可得之下述級別者：L、SL、SSL，優先考慮使用 SSL。

【0055】 當本發明之固態製劑含羥丙基纖維素時，於固態製劑中，羥丙基纖維素之含量通常為 1 至 30 wt%，較佳為 2 至 25wt%，更佳為 3 至 20wt%，特佳為 3 至 10wt%。

【0056】 本發明固態製劑較佳為進一步含有微晶纖維素，以最適化製劑之物理化學性質(例如，可製造性、錠劑崩散性、錠劑硬度)。

【0057】 當本發明固態製劑含有時微晶纖維素時，

於固態製劑中，微晶纖維素之含量通常為 1 至 30wt%，較佳為 2 至 25wt%，更佳為 3 至 20wt%。

【0058】 本發明固態製劑可進一步含有硬脂酸鎂，以最適化製劑之物理化學性質(例如，可製造性、錠劑崩散性、錠劑硬度)。

【0059】 當本發明固態製劑含有硬脂酸鎂時，於固態製劑中，硬脂酸鎂之含量通常為 0.01 至 10wt%，較佳為 0.1 至 5wt%，更佳為 0.15 至 2wt%。

【0060】 本發明固態製劑較佳為下述製劑。

[固態製劑 1]

包含下述(1)至(6)之固態製劑

- (1) 化合物(A)或其鹽、
- (2) 二甲雙胍或其鹽、
- (3) 交聯聚乙烯吡咯烷酮、
- (4) 賦形劑(較佳為，微晶纖維素)、
- (5) 黏合劑(較佳為，羥丙基纖維素)、與
- (6) 潤滑劑(較佳為，硬脂酸鎂)之固態製劑。

[固態製劑 2]

包含下述(1)至(6)之固態製劑

- (1) 化合物(A)或其鹽、
- (2) 二甲雙胍或其鹽、
- (3) 交聯聚乙烯吡咯烷酮、
- (4) 微晶纖維素、
- (5) 羥丙基纖維素、與

(6) 硬脂酸鎂。

【0061】 本發明固態製劑諸成分之含量較佳為下述量；惟亦可能含下述成分以外之諸成分。

- (1) 化合物(A)或其鹽：1至10wt%
- (2) 二甲雙胍或其鹽：60至80wt%
- (3) 交聯聚乙烯吡咯烷酮：1至10wt%
- (4) 微晶纖維素：3至20wt%
- (5) 羥丙基纖維素：3至10wt%
- (6) 硬脂酸鎂：0.15至2wt%

【0062】 本發明固態製劑諸成分之含量更佳為下述量；惟亦可能含下述成分以外之諸成分。

- (1) 化合物(A)或其鹽：1至5wt%
- (2) 二甲雙胍或其鹽：70至80wt%
- (3) 交聯聚乙烯吡咯烷酮：1至5wt%
- (4) 微晶纖維素：5至15wt%
- (5) 羥丙基纖維素：3至10wt%
- (6) 硬脂酸鎂：0.15至2wt%

【0063】 本發明固態製劑劑量型之實例包括粒劑、錠劑(例如，未包衣錠劑、膜衣錠劑)等；其中，以錠劑較佳。

【0064】 本發明固態製劑可利用製藥領域中習用之方法製造。

【0065】 本發明固態製劑具體而言可利用適當組合例如造粒、混合、壓錠(壓縮模製)、包衣等操作製造。

【0066】 關於造粒，舉例而言，係使用造粒機器例如攪動式造粒機、流動床造粒機、乾式造粒機器等。

【0067】 關於混合，舉例而言，係使用混合器例如V型混合器、滾筒式混合器等。

【0068】 壓錠(壓縮模製)係通常於壓力為 0.3 至 35 kN/cm²下，藉由使用，例如，單沖孔壓錠機、旋轉式壓錠機等進行。

【0069】 包衣係使用，例如，塗膜裝置，連同前述包衣劑及塗料添加劑一起進行。

【0070】 爲了增進易投予性、製劑強度等目的，本發明固態製劑較佳爲經塗膜。

【0071】 用於塗膜之包衣劑與塗料添加劑之較佳實例包括與前述添加劑所用類似者。

【0072】 塗膜於本發明固態製劑時，每 100 重量份該固態製劑通常可以 1 至 10 重量份，較佳爲 2 至 6 重量份之比例形成塗膜層。

【0073】 具體而言，本發明固態製劑可根據下述製造步驟製造。下述製造步驟中所用各起始物質之量係用以使每一最終所得之固態製劑達到前述含量。

於適當混合器中，依需要使化合物(A)或其鹽及二甲雙胍或其鹽與其他添加劑(例如，賦形劑、黏合劑、崩散劑)混合；此混合物使用黏合劑(例如，羥丙基纖維素等)之水溶液進行造粒，需要時予以過篩。於所得過篩粉末中添加交聯聚乙烯吡咯烷酮、潤滑劑(例如，硬脂酸鎂等)及/或其

他添加劑，模製此混合物，需要時予以乾燥，得到本發明固態製劑。此外，需要時，噴霧塗膜溶液以得到膜衣錠劑。混合及造粒可使用，例如，流動床乾燥器造粒機等進行。模製可藉由使用，例如，旋轉式壓錠機壓錠進行。

【0074】 膜衣錠劑可利用，舉例而言，藉由利用塗膜機等噴霧膜衣劑(如，塗膜基底例如羥丙基甲基纖維素 2910 等；增塑劑例如聚乙二醇 6000 等；與著色劑例如氧化鈦、紅氧化鐵、黃氧化鐵等之混合物)之水溶液，塗覆上述方法得到之未包衣錠劑予以製造。

【0075】 本發明固態製劑較佳為利用流動床造粒法製造。以流動床造粒法製造之固態製劑，特別是錠劑，顯示本發明顯著之功效。

本發明固態製劑較佳為含有粒劑(例如，利用上述造粒得到之粒劑)之錠劑，其中粒劑之含量較佳為 70 至 100 wt%，更佳為 85 至 98wt%，進一步較佳為 80 至 95wt%。

【0076】 於此“粒劑”意指具有幾乎相同大小及形狀之顆粒，其係利用濕式造粒法、乾式造粒法、加熱造粒法等(較佳為，乾式造粒法)，將呈粉狀、塊狀、溶液、熔融液體等之起始物質粒化製得。

【0077】 該等粒劑通常具有不超過 20%不小於 1000 μm ，不超過 65%不大於 150 μm (使用 16M 篩網，殘留於篩上：不超過 20%；使用 100M 篩網，通過篩網：不超過 65%)，較佳為不超過 5%不小於 1000 μm ，不超過 55%不大於 150 μm (使用 16M 篩網，殘留於篩上：不超過 5%；使用

100M 篩網，通過篩網：不超過 55%)之粒徑。於此，粒徑為，例如，通過篩網後，測量殘留於標準篩網上之粒劑重所得之值。

【0078】 於調配(例如，壓錠步驟)以得到本發明固態製劑過程中，粒劑可具不同之大小及形狀。

【0079】 本發明固態製劑之重量(例如，每一錠劑之重量)通常為 50 至 2000mg，較佳為 70 至 1800mg，更佳為 80 至 1500mg。

【0080】 本發明固態製劑具有作為藥劑之優異功效，顯示低毒性及較少副作用，於哺乳動物中(例如，人類、牛、馬、豬、狗、貓、猴、小鼠、大鼠，特別是人類)可用於預防或治療，例如，糖尿病[例如，1 型糖尿病、2 型糖尿病、1.5 型糖尿病(LADA(潛伏性成人自體免疫糖尿病))、妊娠糖尿病、胰島素分泌受損之糖尿病、肥胖性糖尿病、IGT(葡萄糖耐受性不良)、IFG(空腹葡萄糖異常)、IFG(空腹血糖異常)]、糖尿病併發症[例如，神經病變、腎病變、視網膜病變、白內障、大血管病變、動脈硬化、骨質缺乏、糖尿病高滲透壓性昏迷、感染(例如，呼吸道感染、尿道感染、胃腸道感染、皮膚軟組織感染、下肢感染)、糖尿病性壞疽、口乾症、聽力降低、腦血管疾病、周邊血液循環障礙等]、肥胖症、高脂血症(例如，高三酸甘油脂血症、高膽固醇血症、血內 HDL 不足症、飯後高脂血症)、動脈硬化(例如，動脈粥狀硬化)、高血壓、心肌梗塞、心絞痛、腦血管疾患(例如，腦梗塞、腦溢血)、胰島素抗阻症候群、

X 症候群、代謝不良症候群等。

【0081】 此外，本發明固態製劑亦可用於上述各種疾病之次級預防(例如，心血管狀況例如心肌梗塞等之次級預防)或抑制上述各種疾病之進展[例如，從葡萄糖耐受性不良進展為糖尿病之抑制；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)之抑制]。

【0082】 本發明固態製劑可安全地經口投予哺乳動物。

【0083】 本發明固態製劑之劑量僅需含有效量之作為藥物活性成分之化合物(A)或其鹽。舉例而言，投予成人(體重 60 kg)時，以游離型化合物(A)(無水物)計，有效量通常為 1mg 至 500mg，較佳為 1mg 至 400mg，更佳為 10mg 至 250mg，進一步較佳為 10mg 至 200mg(進一步更佳為 12.5mg、25mg、50mg、100mg)，每天一次。

本發明固態製劑之劑量僅需含有效量之作為藥物活性成分之二甲雙胍或其鹽。舉例而言，投予成人(體重 60 kg)時，以鹽酸鹽計，有效量通常為 300mg 至 2000 mg，較佳為 400mg 至 1500mg，更佳為 500 至 1000mg(又更佳為 500mg、850mg、1000mg)，每天一次。

【0084】 本發明固態製劑之大小視固態製劑形狀(圓形、橢圓形包衣錠、橢圓形等)而異。

【0085】 本發明固態製劑之特佳具體實例包括

“每一錠劑含有以游離型計，12.5mg 之化合物(A)或其鹽

(無水物)與 500mg 呈鹽酸鹽之二甲雙胍或其鹽之固態製劑”；

“每一錠劑含有以游離型計，12.5mg 之化合物(A)或其鹽(無水物)與以鹽酸鹽計，850mg 之二甲雙胍或其鹽之固態製劑”；

“每一錠劑含有以游離型計，12.5mg 之化合物(A)或其鹽(無水物)與以鹽酸鹽計，1000mg 之二甲雙胍或其鹽之固態製劑”；

“每一錠劑含有以游離型計，25mg 之化合物(A)或其鹽(無水物)與以鹽酸鹽計，500mg 之二甲雙胍或其鹽之固態製劑”；

“每一錠劑含有以游離型計，25mg 之化合物(A)或其鹽(無水物)與以鹽酸鹽計，850mg 之二甲雙胍或其鹽之固態製劑”；

“每一錠劑含有以游離型計，25mg 之化合物(A)或其鹽(無水物)與以鹽酸鹽計，1000mg 之二甲雙胍或其鹽之固態製劑”；

“每一錠劑含有以游離型計，50mg 之化合物(A)或其鹽(無水物)與以鹽酸鹽計，500mg 之二甲雙胍或其鹽之固態製劑”；

“每一錠劑含有以游離型計，50mg 之化合物(A)或其鹽(無水物)與以鹽酸鹽計，850mg 之二甲雙胍或其鹽之固態製劑”；

“每一錠劑含有以游離型計，50mg 之化合物(A)或其鹽(無

水物)與以鹽酸鹽計，1000mg 之二甲雙胍或其鹽之固態製劑”；

“每一錠劑含有以游離型計，100mg 之化合物(A)或其鹽(無水物)與以鹽酸鹽計，500mg 之二甲雙胍或其鹽之固態製劑”；

“每一錠劑含有以游離型計，100mg 之化合物(A)或其鹽(無水物)與以鹽酸鹽計，850mg 之二甲雙胍或其鹽之固態製劑”；

“每一錠劑含有以游離型計，100mg 之化合物(A)或其鹽(無水物)與以鹽酸鹽計，1000mg 之二甲雙胍或其鹽之固態製劑”。

【0086】 本發明固態製劑可與一或多種其他種類藥劑(下文中有時縮寫為“伴隨藥物”)組合使用。

【0087】 伴隨藥物之具體實例包括選自糖尿病治療劑、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、抗血栓劑等之一或多種藥劑。

【0088】 糖尿病治療劑之實例包括胰島素製劑[例如，自牛、豬胰臟抽取之動物胰島素製劑、使用大腸桿菌(E. coli)或酵母利用遺傳工程技術合成之人類胰島素製劑、鋅胰島素；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，皮歐利塔宗(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)、美塔利大森(metaglidasen)、AMG-131、巴拉利塔宗(balaglitazone)、MBX-

2044、利佛利塔宗(rivoglitazone)、阿格列扎(aleglitazar)、季格列扎(chiglitazar)、羅比利塔宗(lobeglitazone)、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、見述於 WO2007/013694、WO2007/018314、WO2008/093639 或 WO2008/099794 之化合物]; α -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)]; 胰島素促泌素[磺醯脲(例如，甲苯磺丁脲、優降糖(glibenclamide)、甲磺雙環脲(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、甲磺氮草脲(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)等)、瑞帕利耐(repaglinide)、那替利耐(nateglinide)、密帝利耐(mitiglinide)或其鈣鹽水合物]、二肽基肽酶 IV 抑制劑[例如，阿洛格列汀(alogliptin)或其鹽(較佳為苯甲酸鹽)、催拉格列汀(trelagliptin)或其鹽(較佳為琥珀酸鹽)、維達格列汀(vildagliptin)、西他格列汀(sitagliptin)、沙扎格列汀(saxagliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104]; β 3 促效劑(例如，N-5984); GLP-1 受體促效劑[例如，GLP-1、GLP-1MR 製劑、利拉魯肽(liraglutide)、艾塞那肽(exenatide)、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131、阿比魯肽(albiglutide)]; 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，鈳酸鈉); 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、FBP 酶抑制劑)；SGLT2 (鈉-葡萄糖共轉運蛋白 2) 抑制劑 [例如，達帕格列淨 (depagliflozin)、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、里莫格列淨 (remogliflozin)、ASP1941]；SGLT1 抑制劑； 11β -羥基類固醇脫氫酶抑制劑 (例如，BVT-3498、INCB-13739)；脂網素 (adiponectin) 或其促效劑；IKK 抑制劑 (例如，AS-2868)；瘦素 (leptin) 抗阻改善藥物；體抑素 (somatostatin) 受體促效劑；葡萄糖激酶活化劑 [例如，匹拉格汀 (piragliatin)、AZD1656、AZD6370、TTP-355、見述於 WO2006/112549、WO2007/028135、WO2008/047821、WO2008/050821、WO2008/136428 或 WO2008/156757 之化合物]；GIP (葡萄糖-依賴性胰島素促泌肽)；GPR119 促效劑 (例如，PSN821)；FGF21、FGF 類似物等。

【0089】 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)、捉頗司他 (zopolrestat)、非達司他 (fidarestat)、CT-112、雷尼司他 (ranirestat)(AS-3201)、利多司他 (lidorestat)]；神經營養因子及其增加藥物 [例如，NGF、NT-3、BDNF、見述於 WO01/14372 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)、見述於 WO2004/039365 之化合物]；PKC 抑制劑 [例如，魯波西林 (ruboxistaurin) 甲磺酸鹽]；AGE 抑制劑 [例如，ALT946、溴化 N-苯醯甲基噻唑

鎘(ALT-766)、EXO-226、吡哆啉(pyridorin)、吡哆胺]; GABA受體促效劑[例如, 加巴噴丁(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin)]; 血清素去甲腎上腺素再吸收抑制劑[例如, 度洛西汀(duloxetine)]; 鈉通道抑制劑[例如, 拉科胺(lacosamide)]; 活性氧清除劑(例如, 硫辛酸); 腦血管擴張劑[例如, 太普萊(tiapride)、慢心律(mexiletine)]; 體抑素受體促效劑(例如, BIM23190); 細胞凋亡訊號調控激酶-1(ASK-1)抑制劑等。

【0090】 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)、羅素伐他汀(rosuvastatin)、匹塔伐他汀(pitavastatin)或其鹽(例如, 鈉鹽、鈣鹽)]; 角鯊烯合成酶抑制劑(例如, 見述於 WO97/10224 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-(2,3-二甲氧苯基)-2-側氧基-1,2,3,5-四氫-4,1-苯并吡啶庚因-3-基]乙醯基]哌啶-4-乙酸); 纖維酸酯(fibrate)化合物[例如, 倍紮纖維酸酯(bezafibrate)、克洛纖維酸酯(clofibrate)、辛纖維酸酯(simfibrate)、克利諾纖維酸酯(clinofibrate)]; 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)、緩釋菸酸(niaspan)]; 廿碳五烯酸乙酯; 植物固醇(例如, 大豆固醇、 γ -谷維醇); 膽固醇吸收抑制劑[例如, 捷替亞(Zetia)]; CETP

抑制劑 [例如，達塞曲匹 (dalcetrapib)、安塞曲匹 (anacetrapib)]； ω -3 脂肪酸製劑 (例如， ω -3-酸乙酯類 90) 等。

【0091】 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) 等]；血管收縮素 II 拮抗劑 [例如，肯德沙坦錠 (candesartan cilexetil)、肯德沙坦 (candesartan)、羅沙坦 (losartan)、羅沙坦鉀、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)、奧美沙坦 (olmesartan)、奧美沙坦酯 (olmesartan medoxomil)、阿齊沙坦 (azilsartan)、阿齊沙坦酯 (azilsartan medoxomil) 等]；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)、西尼滴平 (cilnidipine) 等]； β 封阻劑 [例如，美托洛爾 (metoprolol)、阿替洛爾 (atenolol)、普萘洛爾 (propranolol)、卡維地洛 (carvedilol)、吲哚洛爾 (pindolol) 等]；可樂寧 (clonidine) 等。

【0092】 減肥劑之實例包括單胺吸收抑制劑 [例如，酚特明 (phentermine)、西布曲明 (sibutramine)、麻辛得 (mazindol)、氟西汀 (fluoxetine)、特索芬辛 (tesofensine)]；血清素 2C 受體促效劑 [例如，洛卡斯琳 (lorcaserin)]；血清素 6 受體拮抗劑；組織胺 H3 受體拮抗劑；GABA 調節劑 [例如，托必拉美 (topiramate)]；神經胜肽 Y 拮抗劑 [例如，維

內哌利(velneperit)]；大麻素受體拮抗劑[例如，利莫那班(rimonabant)、泰倫那班(taranabant)]；腦腸肽拮抗劑；腦腸肽受體拮抗劑；腦腸肽醯化酵素抑制劑；類鴉片受體拮抗劑(例如，GSK-1521498)、食慾激素(orexin)受體拮抗劑；黑皮質素 4 受體促效劑； 11β -羥類固醇去氫酶抑制劑(例如，AZD-4017)；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，N-5984)；二醯基甘油醯基轉移酶 1(DGAT1)抑制劑；乙醯 CoA 羧酶(ACC)抑制劑；硬脂醯基-CoA 去飽和酵素抑制劑；微粒體三酸甘油酯轉運蛋白抑制劑(例如，R-256918)；鈉-葡萄糖共轉運子抑制劑(例如，JNJ-28431754、里莫格列淨)；NF κ B 抑制劑(例如，HE-3286)；PPAR 促效劑(例如，GFT-505、DRF-11605)；磷酸酪胺酸磷酸酶抑制劑[例如，釩酸鈉、措達奎明(Trodesquemin)]；GPR119 促效劑(例如，PSN-821)；葡萄糖激酶活化劑(例如，AZD-1656)；瘦素、瘦素衍生物[例如，美曲普汀(metreleptin)]；CNTF(纖毛神經營養因子)；BDNF(腦衍生之神經營養因子)；膽囊收縮素促效劑；類升糖素胜肽-1(GLP-1)製劑[例如，自牛或豬胰臟抽取之動物 GLP-1 製劑、使用大腸桿菌或酵母利用遺傳工程技術合成之人類 GLP-1 製劑、GLP-1 片段或衍生物(例如，艾塞那肽、利拉魯肽)]；胰澱粉樣多肽製劑(例如，普蘭林太、AC-2307)；神經胜肽 Y 促效劑[例如，PYY3-36、PYY3-36 衍生物、歐必內肽(obinaptide)、TM-30339、TM-30335]；調酸催素製劑；FGF21 製劑(例如，自牛或豬胰臟抽取之動物

FGF21 製劑、使用大腸桿菌或酵母利用遺傳工程技術合成之人類 FGF21 製劑、FGF21 片段或衍生物)；食慾減退劑(例如，P-57)等。

【0093】 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(thiazide)製劑(例如，乙噻吡、環戊噻吡、三氯甲噻吡、雙氫氯噻吡、氫氟甲噻吡、苜雙氫氯噻吡、五氟噻吡、多噻吡、甲氯噻吡化物)；抗醛固酮製劑(例如，螺甾內酯、三胺喋呤)；碳酸脫水酶抑制劑(例如，乙醯唑胺(acetazolamide))；氯苯磺醯胺製劑[例如，氯噻酮、倍可降(mefruside)、達帕胺(indapamide)]；阿佐西邁(azosemide)、異山梨糖醇(isosorbide)、依他尼酸(etacrynic acid)、皮瑞塔耐(piretanide)、丁苯氧酸(bumetanide)、利尿磺胺(furosemide)等。

【0094】 抗血栓劑之實例包括肝素[例如，肝素鈉、肝素鈣、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、達特杷寧鈉(dalteparin sodium)]；殺鼠靈(例如，殺鼠靈鉀)；抗凝血酶藥物[例如，阿拉加本(argatroban)、達比加群(dabigatran)]；FXa 抑制劑[例如，利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依度沙班(edoxaban)、YM150、見述於 WO02/06234、WO2004/048363、WO2005/030740、WO2005/058823 或 WO2005/113504 之化合物]；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(monteplase)、帕米替普酶(pamiteplase)]；血小板凝集抑制劑[例如，得泰寧(ticlopidine)]

鹽酸鹽、氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、E5555、SHC530348、西羅塔唑(cilostazol)、廿碳五烯酸乙酯、貝拉普洛鈉(beraprost sodium)、莎波酸酯(sarpogrelate)鹽酸鹽]等。

【0095】 上述伴隨藥物中，以胰島素增敏劑(較佳為皮歐利塔宗鹽酸鹽)、胰島素製劑、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(較佳為培欣、阿卡波糖)、磺醯脲類(較佳為亞曼瑞)、二肽基肽酶 IV 抑制劑(較佳為，阿洛格列汀苯甲酸鹽)等較佳。

【0096】 當本發明固態製劑與伴隨藥物組合使用時，彼等之給藥時間並無限制，可同時或錯開投予給藥對象。

【0097】 此外，本發明固態製劑及伴隨藥物可呈單獨製劑投予給藥對象，或可呈含本發明固態製劑與伴隨藥物之單一製劑投予給藥對象。

【0098】 伴隨藥物之劑量可根據各藥物臨床使用之劑量適當決定。此外，本發明固態製劑與伴隨藥物之混合比例可根據給藥對象、給藥途徑、目標疾病、症狀、組合等適當決定。舉例而言，當給藥對象為人類時，每 1 重量份本發明固態製劑，所用伴隨藥物之量可為 0.01 至 100 重量份。

【0099】 以此方式使用伴隨藥物係提供下述優異功效：例如 1)增強選自化合物(A)或其鹽、二甲雙胍或其鹽、與伴隨藥物之一或多種藥劑作用之功效(藥劑作用之協同功效)、2)減少選自化合物(A)或其鹽、二甲雙胍或其鹽、

與伴隨藥物之一或多種藥劑劑量之功效(相較於單一藥物給藥之藥劑劑量減少之功效)、3)減少選自化合物(A)或其鹽、二甲雙胍或其鹽、與伴隨藥物之一或多種藥劑副作用之功效等。

【0100】 本發明亦提供改善(減少)含有化合物(A)或其鹽、與二甲雙胍或其鹽之固態製劑崩散性變化之方法，該方法包括添加交聯聚乙烯吡咯烷酮於固態製劑。此固態製劑可以如本發明固態製劑之相同方法製造，及可用於治療糖尿病等。所添加交聯聚乙烯吡咯烷酮之量與本發明固態製劑交聯聚乙烯吡咯烷酮之含量相同。崩散性變化意指，例如，下述實驗例中所示每一錠劑崩散性之變化。

具體而言，本發明固態製劑之崩散性變化意指根據日本藥典(Japanese Pharmacopoeia)崩散試驗法之崩散時間變化，亦即，進行多次崩散試驗時，崩散時間之標準偏差。舉例而言，根據崩散試驗法[測試液為水，無紙錠(no disc)]之崩散時間標準偏差較佳為 0.3 分鐘之內。

【0101】 本發明亦提供平均粒徑小於 $35\ \mu\text{m}$ 之化合物(A)或其鹽，及含有平均粒徑小於 $35\ \mu\text{m}$ 之化合物(A)或其鹽之(固態)製劑；此(固態)製劑可以如本發明固態製劑之相同方法製造，及可用於治療糖尿病等。

此外，該(固態)製劑可進一步含有二甲雙胍或其鹽(較佳為二甲雙胍鹽酸鹽)。於另一具體例中，(固態)製劑可進一步含有阿洛格列汀或其鹽(較佳為阿洛格列汀苯甲酸鹽)。

溶解性差將減少被吸收至體內之活性成分之量，及降低其功效。

藉由設定化合物(A)或其鹽之平均粒徑於約 5 至約 45 μm ，較佳為約 10 至約 40 μm ，更佳為約 15 至約 35 μm ，可獲得顯示化合物(A)或其鹽之優異溶解性之(固態)製劑。

藉由設定化合物(A)或其鹽之平均粒徑小於 35 μm ，較佳為小於 30 μm ，可獲得顯示化合物(A)或其鹽之優異溶解性之(固態)製劑。前述平均粒徑之下限並無特別限制，只要不影響製造性即可，較佳為不小於約 1 μm ，更佳為不小於約 5 μm ，特佳為不小於約 10 μm 。

【0102】 本發明亦提供含有化合物(A)或其鹽與羥丙基纖維素之製劑；此固態製劑可以如本發明固態製劑之相同方法製造，及可用於治療糖尿病等。

如下述實驗例所示，化合物(A)及其鹽與聚乙烯吡咯烷酮(PVP)之混合物產生許多類似物。然而，替代 PVP 而含有羥丙基纖維素之混合物則抑制類似物之產生。

因此，含有化合物(A)或其鹽與羥丙基纖維素之固態製劑，相較於使用其他黏合劑(例如，PVP、羥丙基甲基纖維素等)者，可抑制類似物之產生。

實施例

【0103】 於下文參照實施例、比較例、及實驗例詳細說明本發明，惟彼等不擬構成侷限。

關於下述實施例、比較例、及實驗例中醫藥製劑之添加劑，係使用日本藥典第 16 版(Japanese Pharmacopoeia 16th

edition)、日本製藥法規(Japanese Pharmaceutical Codex)或日本製藥賦形劑(Japanese Pharmaceutical Excipients) 2003之適合產品。

【0104】 實施例 1

量取[(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸 0.5 水合物(於本說明書中,有時簡稱為化合物(A'))(25.4g)、二甲雙胍鹽酸鹽(500g)、與微晶纖維素(21.6g)(旭化成製造, CEOLUS PH-101), 置於流動床乾燥器中, 於噴霧 7(w/w)% 羥丙基纖維素(Nippon Soda Co., Ltd., SSL 級)溶液(400 g)之同時, 進行該混合物之造粒。乾燥粒劑, 得到顆粒狀粉末。此處使用之化合物(A')為 PINMILL 之粉碎產物, 其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 25.6 μ m。量取顆粒狀粉末(517.5g), 於塑膠袋中與微晶纖維素(18g)(旭化成製造, CEOLUS KG-802)、交聯聚乙烯吡咯烷酮(47.7g) (BASF 製造, Kollidon CL-F)、及硬脂酸鎂(1.8g)混合, 得到混合粉末。使用壓錠機, 於 14kN 壓錠壓力下, 進行混合粉末壓錠, 得到製劑 1 (錠劑, 長徑 13.5mm×短徑 8.5mm, 每錠 650mg)。製劑 1 每錠之組成示於表 1。

【0105】 表 1

製劑 1 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	25.43
二甲雙胍鹽酸鹽	500
微晶纖維素 (PH101)	21.57
羥丙基纖維素 (SSL)	28
微晶纖維素 (KG802)	20
交聯聚乙烯吡咯烷酮 (CL-F)	53
硬脂酸鎂	2
總計	650

【0106】 實施例 2

量取化合物 (A') (2696g)、二甲雙胍鹽酸鹽 (53000g)、與微晶纖維素 (2286g) (旭化成製造, CEOLUS PH-101), 置於流動床乾燥器 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 中, 於噴霧 8(w/w)% 羥丙基纖維素 (Nippon Soda Co., Ltd., SSL 級) 溶液 (37100g) 之同時, 進行該混合物之造粒。乾燥粒劑, 得到顆粒狀粉末。此處使用之化合物 (A') 為 PINMILL 之粉碎產物, 其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 $25.6 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.5\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機 (P-7S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 碾碎, 得到過篩粉末。再製造一批相同之過篩粉末。量取過篩粉末 (103500g), 添加交聯聚乙烯吡咯烷酮 (3600g)

(BASF 製造，Kollidon CL-F)、微晶纖維素(9540g)(旭化成製造，CEOLUS KG-802)、與硬脂酸鎂(360g)，使彼等於滾筒式混合器(TM-400S，Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中混合，得到混合粉末。使用壓錠機，於 14kN 壓錠壓力下，進行混合粉末壓錠，得到錠劑(長徑 13.5mm×短徑 8.5mm，每錠 650mg)。

使 OPADRY Red 03F45081(1008g)(COLORCON JAPAN 製造；含有羥丙基甲基纖維素 2910、聚乙二醇 6000、氧化鈦及紅氧化鐵)與 OPADRY Yellow 03F42240(2016g)(COLORCON JAPAN 製造；含有羥丙基甲基纖維素 2910、聚乙二醇 6000、氧化鈦及黃氧化鐵)懸浮於純水(purified water)(27220g)中，以製備塗覆溶液。於塗覆機(DRC-1200DS，POWREX CORPORATION)中，在上文所得錠劑(109200g)上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 18 mg，進一步噴塗 5(w/w)%聚乙二醇 6000 溶液(672g)以得到製劑 2(膜衣錠劑)。製劑 2 每錠之組成示於表 2。

【0107】 表 2

製劑 2 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物(A')	25.43
二甲雙胍鹽酸鹽	500
微晶纖維素(PH101)	21.57
羥丙基纖維素(SSL)	28
交聯聚乙烯吡咯烷酮(CL-F)	20
微晶纖維素(KG802)	53
硬脂酸鎂	2
小計	650
OPADRY Red 03F45081	6
OPADRY Yellow 03F42240	12
聚乙二醇 6000	0.2
總計	668.2

【0108】 實施例 3

於玻璃瓶中，使實施例 2 所得過篩粉末(11.5g)與微晶纖維素(0.4g)(旭化成製造，CEOLUS KG-802)、交聯聚乙烯吡咯烷酮(1.06g)(BASF 製造，Kollidon CL-F)、及硬脂酸鎂(0.04g)混合，得到混合粉末。使用壓錠機，於 14kN 壓錠壓力下，進行混合粉末壓錠，得到製劑 3(錠劑，長徑 13.5 mm x 短徑 8.5mm，每錠 650mg)。製劑 3 每錠之組成示於表 3。

【0109】 表 3

製劑 3 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	25.43
二甲雙胍鹽酸鹽	500
微晶纖維素 (PH101)	21.57
羥丙基纖維素 (SSL)	28
微晶纖維素 (KG802)	20
交聯聚乙烯吡咯烷酮 (CL-F)	53
硬脂酸鎂	2
總計	650

【0110】 實施例 4

於玻璃瓶中，使實施例 2 所得過篩粉末 (11.5g) 與交聯聚乙烯吡咯烷酮 (0.4g) (BASF 製造，Kollidon CL-F)、微晶纖維素 (1.06g) (旭化成製造，CEOLUS KG-802)、及硬脂酸鎂 (0.04 g) 混合，得到混合粉末。使用壓錠機，於 14kN 壓錠壓力下，進行混合粉末壓錠，得到製劑 4 (錠劑，長徑 13.5mm×短徑 8.5mm，每錠 650mg)。製劑 4 每錠之組成示於表 4。

【0111】 [表 4]

製劑 4 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	25.43
二甲雙胍鹽酸鹽	500
微晶纖維素 (PH101)	21.57
羥丙基纖維素 (SSL)	28
交聯聚乙烯吡咯烷酮 (CL-F)	20
微晶纖維素 (KG802)	53
硬脂酸鎂	2
總計	650

【0112】 實施例 5

量取化合物 (A') (1602g)、二甲雙胍鹽酸鹽 (53550g)、與微晶纖維素 (2178g) (旭化成製造, CEOLUS PH-101), 置於流動床乾燥器 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 中, 於噴霧 8(w/w)% 羥丙基纖維素 (Nippon Soda Co., Ltd., SSL 級) 溶液 (37800g) 之同時, 進行該混合物之造粒。乾燥粒劑, 得到顆粒狀粉末。此處使用之化合物 (A') 為 PINMILL 之粉碎產物, 其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 $25.6 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.5\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機 (P-7S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 碾碎, 得到過篩粉末。再製造一批相同之過篩粉末。量取過篩粉末 (104400g), 添加交聯聚乙烯吡咯烷酮 (3488g)

(BASF 製造，Kollidon CL-F)、微晶纖維素(8938g)(旭化成製造，CEOLUS KG-802)、與硬脂酸鎂(327g)，使彼等於滾筒式混合器(TM-400S，Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中混合，得到混合粉末。使用壓錠機進行混合粉末壓錠，得到錠劑(長徑 17.5mm×短徑 9.5mm，每錠 1075mg)。

使 OPADRY Red 03F45081(1000g)(COLORCON JAPAN 製造；含有羥丙基甲基纖維素 2910、聚乙二醇 6000、氧化鈦及紅氧化鐵)與 OPADRY Yellow 03F42240(2000g)(COLORCON JAPAN 製造；含有羥丙基甲基纖維素 2910、聚乙二醇 6000、氧化鈦及黃氧化鐵)懸浮於純水(27000g)中，以製備塗覆溶液。於塗覆機(DRC-1200DS，POWREX CORPORATION)中，在上文所得錠劑(107500g)上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 18 mg，進一步噴塗 5(w/w)% 聚乙二醇 6000 溶液(500g)，得到製劑 5(膜衣錠劑)。製劑 5 每錠之組成示於表 5。

【0113】 [表 5]

製劑 5 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物(A')	25.43
二甲雙胍鹽酸鹽	850
微晶纖維素(PH101)	34.57
羥丙基纖維素(SSL)	48
交聯聚乙烯吡咯烷酮(CL-F)	32
微晶纖維素(KG802)	82
硬脂酸鎂	3
小計	1075
OPADRY Red 03F45081	10
OPADRY Yellow 03F42240	20
聚乙二醇 6000	0.25
總計	1105.25

【0114】 實施例 6

量取化合物(A')(1373g)、二甲雙胍鹽酸鹽(54000g)、與微晶纖維素(2137g)(旭化成製造, CEOLUS PH-101), 置於流動床乾燥器(WSG-60, POWREX CORPORATION)中, 於噴霧 8(w/w)%羥丙基纖維素(Nippon Soda Co., Ltd., SSL 級)溶液(37800g)之同時, 進行該混合物之造粒。乾燥粒劑, 得到顆粒狀粉末。此處使用之化合物(A')為 PINMILL 之粉碎產物, 其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法

測定為 $25.6\ \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.5\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機 (P-7S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 碾碎，得到過篩粉末。再製造一批相同之過篩粉末。量取過篩粉末 (105900g)，添加交聯聚乙炔吡咯烷酮 (3591g) (BASF 製造, Kollidon CL-F)、微晶纖維素 (9167g) (旭化成製造, CEOLUS KG-802)、與硬脂酸鎂 (378g)，使彼等於滾筒式混合器 (TM-400S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 中混合，得到混合粉末。使用壓錠機進行混合粉末壓錠，得到錠劑 (長徑 19.0mm × 短徑 10.5mm ，每錠 1260mg)。

使 OPADRY Red 03F45081 (1056g) (COLORCON JAPAN 製造；含有羥丙基甲基纖維素 2910、聚乙二醇 6000、氧化鈦及紅氧化鐵) 與 OPADRY Yellow 03F42240 (2112g) (COLORCON JAPAN 製造；含有羥丙基甲基纖維素 2910、聚乙二醇 6000、氧化鈦及黃氧化鐵) 懸浮於純水 (28510g) 中，以製備塗覆溶液。於塗覆機 (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) 中，在上文所得錠劑 (110900g) 上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 36mg ，進一步噴塗 5(w/w)% 聚乙二醇 6000 溶液 (528g)，得到製劑 6 (膜衣錠劑)。製劑 6 每錠之組成示於表 6。

【0115】 [表 6]

製劑 6 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物(A')	25.43
二甲雙胍鹽酸鹽	1000
微晶纖維素(PH101)	39.57
羥丙基纖維素(SSL)	56
交聯聚乙烯吡咯烷酮(CL-F)	38
微晶纖維素(KG802)	97
硬脂酸鎂	4
小計	1260
OPADRY Red 03F45081	12
OPADRY Yellow 03F42240	24
聚乙二醇 6000	0.30
總計	1296.3

【0116】 實施例 7

量取化合物(A')(25.4g)、二甲雙胍鹽酸鹽(500g)、與微晶纖維素(21.6g)(旭化成製造, CEOLUS PH-101), 置於流動床乾燥器中, 於噴霧 7(w/w)%聚聚乙烯吡咯烷酮(BASF 製造, Kollidon K30)溶液(400g)之同時, 進行該混合物之造粒。乾燥粒劑, 得到顆粒狀粉末。此處使用之化合物(A')為 PINMILL 之粉碎產物, 其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 25.6 μ m。量取顆粒狀粉末

(517.5g)，於塑膠袋中與微晶纖維素(18g)(旭化成製造，CEOLUS KG-802)、交聯聚乙烯吡咯烷酮(47.7g)(BASF 製造，Kollidon CL-F)、及硬脂酸鎂(1.8g)混合，得到混合粉末。使用壓錠機，於 14kN 壓錠壓力下，進行混合粉末壓錠，得到製劑 7(錠劑，長徑 13.5mm×短徑 8.5mm，每錠 650mg)。製劑 7 每錠之組成示於表 7。

【0117】 [表 7]

製劑 7 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物(A')	25.43
二甲雙胍鹽酸鹽	500
微晶纖維素(PH101)	21.57
聚乙烯吡咯烷酮(K30)	28
微晶纖維素(KG802)	20
交聯聚乙烯吡咯烷酮(CL-F)	53
硬脂酸鎂	2
總計	650

【0118】 實施例 8

量取化合物(A')(489.6g)、二甲雙胍鹽酸鹽(19000g)與微晶纖維素(745.4g)(旭化成製造，CEOLUS PH-101)，置於流動床造粒乾燥器(FD-WSG-30，POWREX CORPORATION)中，於噴霧 6(w/w)%羥丙基纖維素(Nippon Soda Co., Ltd., L 級)溶液(12980g)之同時，進行該混合物之造粒。乾燥粒劑，

得到顆粒狀粉末。此處使用之化合物(A')為 PINMILL 之粉碎產物，其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 $25.6 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.2\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機(P-3S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)碾碎，得到過篩粉末。量取過篩粉末(14380g)，於滾筒式混合器(TM-60, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中，與微晶纖維素(1261g)(旭化成製造, CEOLUS KG-802)、交聯聚乙烯吡咯烷酮(494.0g)(BASF 製造, Kollidon CL-F)、及硬脂酸鎂(52.00g)混合，得到混合粉末。使用壓錠機進行混合粉末壓錠，得到錠劑(長徑 19.0 mm ×短徑 10.5 mm ，每錠 1245mg)。

使 OPADRY Red 03F45081(168g)(COLORCON JAPAN 製造)與 OPADRY Yellow 03F42240(336g) (COLORCON JAPAN 製造)懸浮於純水(4536g)中，以製備塗覆溶液。於塗覆機(DRC-650DS, POWREX CORPORATION)中，在上文所得錠劑(8715 g)上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 36mg ，進一步噴塗 $5(\text{w/w})\%$ 聚乙二醇 6000 溶液(42.0g)，得到製劑 8(膜衣錠劑)。製劑 8 每錠之組成示於表 8。

【0119】 [表 8]

製劑 8 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	25.43
二甲雙胍鹽酸鹽	1000
微晶纖維素 (PH101)	39.57
羥丙基纖維素	41
微晶纖維素 (KG802)	97
交聯聚乙烯吡咯烷酮	38
硬脂酸鎂	4
小計 (mg)	1245
OPADRY Red 03F45081	12
OPADRY Yellow 03F42240	24
聚乙二醇 6000	0.3
總計 (mg)	1281.3

【0120】 實施例 9

量取化合物 (A') (515.3g)、二甲雙胍鹽酸鹽 (17000g) 與微晶纖維素 (684.7g) (旭化成製造, CEOLUS PH-101), 置於流動床造粒乾燥器 (FD-WSG-30, POWREX CORPORATION) 中, 於噴霧 6(w/w)% 羥丙基纖維素 (Nippon Soda Co., Ltd., L 級) 溶液 (11660g) 之同時, 進行該混合物之造粒。乾燥粒劑, 得到顆粒狀粉末。此處使用之化合物 (A') 為 PINMILL 之粉碎產物, 其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥

法測定為 $25.6 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.2\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機 (P-3S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 碾碎，得到過篩粉末。量取過篩粉末 (14180g)，於滾筒式混合器 (TM-60, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 中，與微晶纖維素 (1230g) (旭化成製造, CEOLUS KG-802)、交聯聚乙烯吡咯烷酮 (480.0 g) (BASF 製造, Kollidon CL-F)、及硬脂酸鎂 (45.00g) 混合，得到混合粉末。使用壓錠機進行混合粉末壓錠，得到錠劑 (長徑 17.5 mm × 短徑 9.5mm ，每錠 1062mg)。

使 OPADRY Red 03F45081 (160.0g) (COLORCON JAPAN 製造) 與 OPADRY Yellow 03F42240 (320.0g) (COLORCON JAPAN 製造) 懸浮於純水 (4320g) 中，以製備塗覆溶液。於塗覆機 (DRC-650DS, POWREX CORPORATION) 中，在上文所得錠劑 (8496g) 上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 30mg ，進一步噴塗 $5(\text{w/w})\%$ 聚乙二醇 6000 溶液 (40.0g)，得到製劑 9 (膜衣錠劑)。製劑 9 每錠之組成示於表 9。

【0121】 [表 9]

製劑 9 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	25.43
二甲雙胍鹽酸鹽	850
微晶纖維素 (PH101)	34.57
羥丙基纖維素	35
微晶纖維素 (KG802)	82
交聯聚乙烯吡咯烷酮	32
硬脂酸鎂	3
小計 (mg)	1062
OPADRY Red 03F45081	10
OPADRY Yellow 03F42240	20
聚乙二醇 6000	0.25
總計 (mg)	1092.25

【0122】 實施例 10

量取化合物 (A') (979.0g)、二甲雙胍鹽酸鹽 (19000g) 與微晶纖維素 (807.0g) (旭化成製造, CEOLUS PH-101), 置於流動床造粒乾燥器 (FD-WSG-30, POWREX CORPORATION) 中, 於噴霧 6(w/w)% 羥丙基纖維素 (Nippon Soda Co., Ltd., L 級) 溶液 (13300g) 之同時, 進行該混合物之造粒。乾燥粒劑, 得到顆粒狀粉末。此處使用之化合物 (A') 為 PINMILL 之粉碎產物, 其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥

法測定為 $25.6 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.2\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機 (P-3S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 碾碎，得到過篩粉末。量取過篩粉末 (14200 g)，於滾筒式混合器 (TM-60, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 中，與微晶纖維素 (1325 g) (旭化成製造, CEOLUS KG-802)、交聯聚乙烯吡咯烷酮 (500.0 g) (BASF 製造, Kollidon CL-F)、及硬脂酸鎂 (50.00 g) 混合，得到混合粉末。使用壓錠機進行混合粉末壓錠，得到錠劑 (長徑 13.5 mm × 短徑 8.5 mm ，每錠 643 mg)。

使 OPADRY Red 03F45081 (156g) (COLORCON JAPAN 製造) 與 OPADRY Yellow 03F42240 (321.0g) (COLORCON JAPAN 製造) 懸浮於純水 (4212g) 中，以製備塗覆溶液。於塗覆機 (DRC-650DS, POWREX CORPORATION) 中，在上文所得錠劑 (8359 g) 上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 18 mg ，進一步噴塗 5 (w/w)\% 聚乙二醇 6000 溶液 (52.0g)，得到製劑 10 (膜衣錠劑)。製劑 10 每錠之組成示於表 10。

【0123】 [表 10]

製劑 10 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	25.43
二甲雙胍鹽酸鹽	500
微晶纖維素 (PH101)	21.57
羥丙基纖維素	21
微晶纖維素 (KG802)	53
交聯聚乙烯吡咯烷酮	20
硬脂酸鎂	2
小計 (mg)	643
OPADRY Red 03F45081	6
OPADRY Yellow 03F42240	12
聚乙二醇 6000	0.2
總計 (mg)	661.2

【0124】 比較例 1

於玻璃瓶中，使實施例 2 所得過篩粉末 (11.5g) 與微晶纖維素 (0.4 g) (旭化成製造，CEOLUS KG-802)、交聯羧甲基纖維素鈉 (1.06g) (FMC 製造，Ac-Di-Sol)、及硬脂酸鎂 (0.04g) 混合，得到混合粉末。使用壓錠機，於 14kN 壓錠壓力下，進行混合粉末壓錠，得到比較製劑 1 (錠劑，長徑 13.5mm × 短徑 8.5mm，每錠 650mg)。比較製劑 1 每錠之組成示於表 11。

【0125】 [表 11]

比較製劑 1 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	25.43
二甲雙胍鹽酸鹽	500
微晶纖維素 (PH101)	21.57
羥丙基纖維素 (SSL)	28
微晶纖維素 (KG802)	20
交聯羧甲基纖維素鈉	53
硬脂酸鎂	2
總計	650

【0126】 比較例 2

於玻璃瓶中，使實施例 2 所得過篩粉末(11.5g)與微晶纖維素(0.4g)(旭化成製造，CEOLUS KG-802)、羥乙酸澱粉鈉(1.06g)(DMV 製造，Primojel)、及硬脂酸鎂(0.04g)混合，得到混合粉末。使用壓錠機，於 14kN 壓錠壓力下，進行混合粉末壓錠，得到比較製劑 2(錠劑，長徑 13.5mm×短徑 8.5mm，每錠 650mg)。比較製劑 2 每錠之組成示於表 12。

【0127】 {表 12}

比較製劑 2 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	25.43
二甲雙胍鹽酸鹽	500
微晶纖維素 (PH101)	21.57
羥丙基纖維素 (SSL)	28
微晶纖維素 (KG802)	20
羥乙酸澱粉鈉	53
硬脂酸鎂	2
總計	650

【0128】 實驗例 1

根據日本藥典(第 16 版)之崩散試驗法測定實施例 3 與 4、及比較例 1 與 2 所得製劑之崩散時間[測試液：水、無紙錠，(N=6 之各數值及其平均值)]；結果示於表 13。

【0129】 [表 13]

製劑崩散時間(min)

	實施例 3	實施例 4	比較例 1	比較例 2
N=1	3.8	4.6	5.5	4.2
N=2	4.1	4.7	5.9	4.9
N=3	4.2	4.8	6.0	4.9
N=4	4.3	5.1	6.5	5.4
N=5	4.5	5.1	6.7	7.0
N=6	4.5	5.2	6.9	7.8
平均值	4.2	4.9	6.3	5.7
標準偏差	0.2	0.2	0.5	1.3

【0130】 如表 13 所示，實施例 3 與 4 之製劑顯示優異之崩散性。於各製劑之崩散性中，實施例 3 與 4 之製劑顯示變化受抑制。亦即，已經闡明，相較於含交聯羧甲基纖維素鈉或羧乙酸澱粉鈉之製劑，含交聯聚乙烯吡咯烷酮之製劑崩散性優異，且各製劑之崩散性變化小。

【0131】 實驗例 2

使實施例 1 及實施例 7 所得製劑於 60℃，75%RH 條件下，在敞開之玻璃瓶中保存 2 週，利用高效液相層析法定量化合物(A')之全部類似物；結果示於表 14。

【0132】 [表 14]

化合物(A')之穩定性試驗結果(類似物之產生)

	實施例 1	實施例 7
最初	1.36%	1.44%
60°C 75%RH 2 週	1.46%	5.40%

【0133】 如表 14 所示，實施例 1 製劑顯示優於實施例 7 製劑之保存穩定性。亦即，已經闡明，相較於含聚乙炔吡咯烷酮之製劑，含羥丙基纖維素之製劑之保存穩定性優異，因為相較於前者，後者顯示抑制產生活性成分之類似物。此外，由於類似物之產生於最初時間點被抑制，因此已經闡明，於製劑製造步驟期間，含羥丙基纖維素之製劑亦抑制類似物之產生。

【0134】 實驗例 3

於研鉢中，使化合物(A')與表 15 中敘述之添加劑混合，並於 40°C，75%RH 條件下，在敞開之玻璃瓶中保存 2 週及於 60°C 條件下，在閉合之玻璃瓶中保存 2 週。利用高效液相層析法定量保存後化合物(A')之全部類似物；結果示於表 15。

【0135】 [表 15]

【0136】 化合物(A') 穩定性試驗結果 2 (類似物之產生)

添加劑	摻合重量比 (藥物 / 添加劑)	全部類似物 (%)		
		最初	40°C 75%RH-2W 敞開之玻璃瓶	60°C -2W 閉合之玻璃瓶
無	—	0.51	0.49	0.52
羥丙基纖維素 (HPC)	1/5	0.52	0.53	0.58
羥丙基甲基纖維 素 (HPMC)	1/5	0.54	0.79	1.13
聚乙烯吡咯烷酮	1/5	0.57	1.12	1.51

【0137】 如表 15 所示，化合物(A')與羥丙基纖維素之混合物顯示優異之保存穩定性。亦即，已經闡明，羥丙基纖維素抑制化合物(A')類似物產生之功效優於羥丙基甲基纖維素與聚乙烯吡咯烷酮。

【0138】 實施例 1A

量取化合物(A')(17230g)、D-甘露糖醇(37040g)與微晶纖維素(6700g)(旭化成製造，CEOLUS PH-101)，置於流動床乾燥器(WSG-60，POWREX CORPORATION)中，於噴霧 6(w/w)%羥丙基纖維素(Nippon Soda Co., Ltd, L 級)溶液(33500 g)之同時，進行該混合物之造粒。乾燥粒劑，得到

顆粒狀粉末。此處使用之化合物(A')為 PINMILL 之粉碎產物，其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 $21.6 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.5\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機(P-7S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 碾碎，得到過篩粉末。量取過篩粉末(57340g)，添加交聯羧甲基纖維素鈉(3050g)(FMC 製造, Ac-Di-Sol)、與硬脂酸鎂(610g)，使彼等於滾筒式混合器(TM-400S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中混合，得到混合粉末。使用壓錠機，於 6kN 壓錠壓力下，進行混合粉末壓錠，得到錠劑(長徑 8mm×短徑 4.5mm，每錠 100mg)。

【0139】 使 OPADRY White 03F480011(4850g) (COLORCON JAPAN 製造；含有羥丙基甲基纖維素 2910、聚乙二醇 6000 與氧化鈦)懸浮於純水(43650g)中，以製備塗覆溶液。於塗覆機(DRC-1200DS, POWREX CORPORATION)中，在上文所得錠劑(55000g)上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 5mg，進一步噴塗 5(w/w)%聚乙二醇 6000 溶液(550g)，得到製劑 1A(膜衣錠劑)。製劑 1A 每錠之組成示於表 16。

【0140】 [表 16]

【0141】 製劑 1A 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	25.43
D-甘露糖醇	55.57
微晶纖維素 (PH101)	10
羥丙基纖維素	3
交聯羧甲基纖維素鈉	5
硬脂酸鎂	1
小計	100
OPADRY White 03F480011	5
聚乙二醇 6000	0.05
總計	105.05

【0142】 實施例 2A

【0143】 量取化合物 (A')(19320g)、D-甘露糖醇 (34540g) 與微晶纖維素 (6650g)(旭化成製造, CEOLUS PH-101), 置於流動床乾燥器 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 中, 於噴霧 6 (w/w)% 羥丙基纖維素 (Nippon Soda Co., Ltd, L 級) 溶液 (33260g) 之同時, 進行該混合物之造粒。乾燥粒劑, 得到顆粒狀粉末。此處使用之化合物 (A') 為 PINMILL 之粉碎產物, 其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 $23.1 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.5\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機 (P-7S, Showa

Kagakukikai Co., Ltd.)碾碎，得到過篩粉末。量取過篩粉末 (57580 g)，添加交聯羧甲基纖維素鈉(3063g)(FMC 製造，Ac-Di-Sol)、與硬脂酸鎂(612.5g)，使彼等於滾筒式混合器(TM-400S，Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中混合，得到混合粉末。使用壓錠機，於 7kN 壓錠壓力下，進行混合粉末壓錠，得到錠劑(長徑 10.5mm×短徑 5.5mm，每錠 175mg)。

【0144】 使 OPADRY White 03F480011(3983g) (COLORCON JAPAN 製造；含有羥丙基甲基纖維素 2910、聚乙二醇 6000 與氧化鈦)懸浮於純水(35400g)中，以製備塗覆溶液。於塗覆機(DRC-1200DS，POWREX CORPORATION)中，在上文所得錠劑(55000g)上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 9 mg，進一步噴塗 5(w/w)%聚乙二醇 6000 溶液(522g)，得到製劑 2A(膜衣錠劑)。製劑 2A 每錠之組成示於表 17。

【0145】 [表 17]

【0146】 製劑 2A 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	50.85
D-甘露糖醇	90.9
微晶纖維素 (PH101)	17.5
羥丙基纖維素	5.25
交聯羧甲基纖維素鈉	8.75
硬脂酸鎂	1.75
小計	175
OPADRY White 03F480011	9
聚乙二醇 6000	0.09
總計	184.09

【0147】 實施例 3A

量取化合物 (A') (694.9g)、阿洛格列汀苯甲酸鹽 (下文化合物 III) (228.6g)、甘露糖醇 (3046g) (Rocket Japan 製造, D-甘露糖醇)、與微晶纖維素 (453.1g) (旭化成製造, CEOLUS PH-101), 置於流動床造粒乾燥器 (FD-5S, POWREX CORPORATION) 中, 於噴霧 6(w/w)% 羥丙基纖維素 (Nippon Soda Co., Ltd, L 級) 溶液 (2430g) 之同時, 進行該混合物之造粒。乾燥粒劑, 得到顆粒狀粉末。此處使用之化合物 (A') 為 PINMILL 之粉碎產物, 其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 $25.6 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末

以使用 1.5mm ϕ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機(P-3S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)碾碎, 得到過篩粉末。量取過篩粉末(3892g), 於滾筒式混合器(TM-1S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中, 與微晶纖維素(460.0g)(旭化成製造, CEOLUS PH-101)、交聯羧甲基纖維素鈉(207.0g)(FMC 製造, Ac-Di-Sol)、及硬脂酸鎂(41.40 g)混合, 得到混合粉末。使用壓錠機進行混合粉末壓錠, 得到錠劑(直徑 8.0mm, 每錠 200mg)。

使羥丙基甲基纖維素 2910(256.3g)(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.製造, Metolose TC-5)溶於純水(1854g)中, 使氧化鈦(28.80 g)(Freund Corporation 製造)、黃氧化鐵(1.440g)(UNIVAR 製造)與紅氧化鐵(1.440g)(Kohnstamm 製造)於純水(738.0g)中之分散液與羥丙基甲基纖維素 2910 溶液混合, 以製備塗覆溶液。於塗覆機(DRC-500DS, POWREX CORPORATION)中, 在上文所得錠劑(3600g)上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 8mg, 得到製劑 3A。製劑 3A 每錠之組成示於表 18。

【0148】 [表 18]

製劑 3A 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	25.43
化合物 III	8.5
甘露糖醇	113.09
微晶纖維素 (PH101)	36.78
羥丙基纖維素	5.4
交聯羧甲基纖維素鈉	9
硬脂酸鎂	1.8
小計 (mg)	200
羥丙基甲基纖維素 2910	7.12
氧化鈦	0.8
黃氧化鐵	0.04
紅氧化鐵	0.04
總計 (mg)	208

【0149】 實施例 4A

量取化合物 (A') (694.9g)、化合物 III (457.2g)、甘露糖醇 (2818g) (Rocket Japan 製造, D-甘露糖醇)、與微晶纖維素 (453.1g) (旭化成製造, CEOLUS PH-101), 置於流動床造粒乾燥器 (FD-5S, POWREX CORPORATION) 中, 於噴霧 6(w/w)% 羥丙基纖維素 (Nippon Soda Co., Ltd, L 級) 溶液 (2430g) 之同時, 進行該混合物之造粒。乾燥粒劑, 得到顆

粒狀粉末。此處使用之化合物(A')為 PINMILL 之粉碎產物，其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 $25.6 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.5\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機(P-3S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 碾碎，得到過篩粉末。量取過篩粉末(3892g)，於滾筒式混合器(TM-1S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中，與微晶纖維素(460.0g)(旭化成製造，CEOLUS PH-101)、交聯羧甲基纖維素鈉(207.0g)(FMC 製造，Ac-Di-Sol)、及硬脂酸鎂(41.40g)混合，得到混合粉末。使用壓錠機進行混合粉末壓錠，得到錠劑(直徑 8.0 mm，每錠 200mg)。

使羥丙基甲基纖維素 2910(256.3g)(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.製造，Metolose TC-5)溶於純水(1854g)中，使氧化鈦(28.80g)(Freund Corporation 製造)、黃氧化鐵(1.440g)(UNIVAR 製造)與紅氧化鐵(1.440g)(Kohnstamm 製造)於純水(738.0g)中之分散液與羥丙基甲基纖維素 2910 溶液混合，以製備塗覆溶液。於塗覆機(DRC-500DS, POWREX CORPORATION)中，在上文所得錠劑(3600 g)上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 8 mg，得到製劑 4A。製劑 4A 每錠之組成示於表 19。

【0150】 [表 19]

製劑 4A 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	25.43
化合物 III	17
甘露糖醇	104.59
微晶纖維素 (PH101)	36.78
羥丙基纖維素	5.4
交聯羧甲基纖維素鈉	9
硬脂酸鎂	1.8
小計 (mg)	200
羥丙基甲基纖維素 2910	7.12
氧化鈦	0.8
黃氧化鐵	0.04
紅氧化鐵	0.04
總計 (mg)	208

【0151】 實施例 5A

量取化合物 (A') (694.9g)、化合物 III (914.3g)、甘露糖醇 (2360g) (Rocket Japan 製造, D-甘露糖醇)、與微晶纖維素 (453.1g) (旭化成製造, CEOLUS PH-101), 置於流動床造粒乾燥器 (FD-5S, POWREX CORPORATION) 中, 於噴霧 6(w/w)% 羥丙基纖維素 (Nippon Soda Co., Ltd, L 級) 溶液 (2430g) 之同時, 進行該混合物之造粒。乾燥粒劑, 得到顆

粒狀粉末。此處使用之化合物(A')為 PINMILL 之粉碎產物，其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 $25.6 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.5\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機(P-3S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 碾碎，得到過篩粉末。量取過篩粉末(3892g)，於滾筒式混合器(TM-1S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中，與微晶纖維素(460.0g)(旭化成製造，CEOLUS PH-101)、交聯羧甲基纖維素鈉(207.0 g)(FMC 製造，Ac-Di-Sol)、及硬脂酸鎂(41.40 g)混合，得到混合粉末。使用壓錠機進行混合粉末壓錠，得到錠劑(直徑 8.0 mm，每錠 200 mg)。

使羥丙基甲基纖維素 2910(256.3 g)(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.製造，Metolose TC-5)溶於純水(1854g)中，使氧化鈦(28.80g)(Freund Corporation 製造)、黃氧化鐵(1.440g)(UNIVAR 製造)與紅氧化鐵(1.440 g)(Kohnstamm 製造)於純水(738.0g)中之分散液與羥丙基甲基纖維素 2910 溶液混合，以製備塗覆溶液。於塗覆機(DRC-500DS, POWREX CORPORATION)中，在上文所得錠劑(3600g)上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 8 mg，得到製劑 5A。製劑 5A 每錠之組成示於表 20。

【0152】 [表 20]

製劑 5A 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	25.43
化合物 III	34
甘露糖醇	87.59
微晶纖維素 (PH101)	36.78
羥丙基纖維素	5.4
交聯羧甲基纖維素鈉	9
硬脂酸鎂	1.8
小計 (mg)	200
羥丙基甲基纖維素 2910	7.12
氧化鈦	0.8
黃氧化鐵	0.04
紅氧化鐵	0.04
總計 (mg)	208

【0153】 實施例 6A

量取化合物 (A') (1390g)、化合物 III (228.6g)、甘露糖醇 (2351g) (Rocket Japan 製造, D-甘露糖醇)、與微晶纖維素 (453.1g) (旭化成製造, CEOLUS PH-101), 置於流動床造粒乾燥器 (FD-5S, POWREX CORPORATION) 中, 於噴霧 6(w/w)% 羥丙基纖維素 (Nippon Soda Co., Ltd, L 級) 溶液 (2430g) 之同時, 進行該混合物之造粒。乾燥粒劑, 得到顆

粒狀粉末。此處使用之化合物(A')為 PINMILL 之粉碎產物，其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 $25.6 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.5\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機(P-3S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 碾碎，得到過篩粉末。量取過篩粉末(3892g)，於滾筒式混合器(TM-1S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中，與微晶纖維素(460.0g)(旭化成製造, CEOLUS PH-101)、交聯羧甲基纖維素鈉(207.0g)(FMC 製造, Ac-Di-Sol)、及硬脂酸鎂(41.40g)混合，得到混合粉末。使用壓錠機進行混合粉末壓錠，得到錠劑(直徑 8.0mm，每錠 200mg)。

使羥丙基甲基纖維素 2910(256.3g)(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.製造, Metolose TC-5)溶於純水(1854 g)中，使氧化鈦(28.80g)(Freund Corporation 製造)、黃氧化鐵(1.440g)(UNIVAR 製造)與紅氧化鐵(1.440g)(Kohnstamm 製造)於純水(738.0g)中之混合液與羥丙基甲基纖維素 2910 溶液混合，以製備塗覆溶液。於塗覆機(DRC-500DS, POWREX CORPORATION)中，在上文所得錠劑(3600g)上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 8mg，得到製劑 6A。製劑 6A 每錠之組成示於表 21。

【0154】 [表 21]

製劑 6A 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	50.85
化合物 III	8.5
甘露糖醇	87.67
微晶纖維素 (PH101)	36.78
羥丙基纖維素	5.4
交聯羧甲基纖維素鈉	9
硬脂酸鎂	1.8
小計 (mg)	200
羥丙基甲基纖維素 2910	7.12
氧化鈦	0.8
黃氧化鐵	0.04
紅氧化鐵	0.04
總計 (mg)	208

【0155】 實施例 7A

量取化合物 (A') (1390.0g)、化合物 III (457.2g)、甘露糖醇 (2123g) (Rocket Japan 製造, D-甘露糖醇)、與微晶纖維素 (453.1g) (旭化成製造, CEOLUS PH-101), 置於流動床造粒乾燥器 (FD-5S, POWREX CORPORATION) 中, 於噴霧 6(w/w)% 羥丙基纖維素 (Nippon Soda Co., Ltd, L 級) 溶液 (2430g) 之同時, 進行該混合物之造粒。乾燥粒劑, 得到顆

粒狀粉末。此處使用之化合物(A')為 PINMILL 之粉碎產物，其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 $25.6 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.5\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機(P-3S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 碾碎，得到過篩粉末。量取過篩粉末(3892g)，於滾筒式混合器(TM-1S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中，與微晶纖維素(460.0g)(旭化成製造, CEOLUS PH-101)、交聯羧甲基纖維素鈉(207.0g)(FMC 製造, Ac-Di-Sol)、及硬脂酸鎂(41.40g)混合，得到混合粉末。使用壓錠機進行混合粉末壓錠，得到錠劑(直徑 8.0mm，每錠 200mg)。

使羥丙基甲基纖維素 2910(256.3g)(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.製造, Metolose TC-5)溶於純水(1854 g)中，使氧化鈦(28.80g)(Freund Corporation 製造)、黃氧化鐵(1.440g)(UNIVAR 製造)與紅氧化鐵(1.440g)(Kohnstamm 製造)於純水(738.0g)中之混合液與羥丙基甲基纖維素 2910 溶液混合，以製備塗覆溶液。於塗覆機(DRC-500DS, POWREX CORPORATION)中，在上文所得錠劑(3600 g)上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 8mg，得到製劑 7A。製劑 7A 每錠之組成示於表 22。

【0156】 [表 22]

製劑 7A 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	50.85
化合物 III	17
甘露糖醇	79.17
微晶纖維素 (PH101)	36.78
羥丙基纖維素	5.4
交聯羧甲基纖維素鈉	9
硬脂酸鎂	1.8
小計 (mg)	200
羥丙基甲基纖維素 2910	7.12
氧化鈦	0.8
黃氧化鐵	0.04
紅氧化鐵	0.04
總計 (mg)	208

【0157】 實施例 8A

量取化合物 (A') (1390g)、化合物 III (914.3g)、甘露糖醇 (1666g) (Rocket Japan 製造, D-甘露糖醇)、與微晶纖維素 (453.1g) (旭化成製造, CEOLUS PH-101), 置於流動床造粒乾燥器 (FD-5S, POWREX CORPORATION) 中, 於噴霧 6(w/w)% 羥丙基纖維素 (Nippon Soda Co., Ltd, L 級) 溶液 (2430g) 之同時, 進行該混合物之造粒。乾燥粒劑, 得到顆

粒狀粉末。此處使用之化合物(A')為 PINMILL 之粉碎產物，其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 $25.6 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.5\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機(P-3S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 碾碎，得到過篩粉末。量取過篩粉末(3892g)，於滾筒式混合器(TM-1S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中，與微晶纖維素(460.0 g)(旭化成製造, CEOLUS PH-101)、交聯羧甲基纖維素鈉(207.0g)(FMC 製造, Ac-Di-Sol)、及硬脂酸鎂(41.40g)混合，得到混合粉末。使用壓錠機進行混合粉末壓錠，得到錠劑(直徑 8.0mm，每錠 200mg)。

使羥丙基甲基纖維素 2910(256.3g)(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.製造, Metolose TC-5)溶於純水(1854g)中，使氧化鈦(28.80g)(Freund Corporation 製造)、黃氧化鐵(1.440g)(UNIVAR 製造)與紅氧化鐵(1.440g)(Kohnstamm 製造)於純水(738.0g)中之分散液與羥丙基甲基纖維素 2910 溶液混合，以製備塗覆溶液。於塗覆機(DRC-500DS, POWREX CORPORATION)中，在上文所得錠劑(3600g)上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 8mg，得到製劑 8A。製劑 8A 每錠之組成示於表 23。

【0158】 [表 23]

製劑 8A 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	50.85
化合物 III	34
甘露糖醇	62.17
微晶纖維素 (PH101)	36.78
羥丙基纖維素	5.4
交聯羧甲基纖維素鈉	9
硬脂酸鎂	1.8
小計 (mg)	200
羥丙基甲基纖維素 2910	7.12
氧化鈦	0.8
黃氧化鐵	0.04
紅氧化鐵	0.04
總計 (mg)	208

【0159】 實施例 9A

將化合物 (A') (1477g)、D-甘露糖醇 (2574g) 與微晶纖維素 (500.2g) 投入流動床造粒乾燥器 (FD-5S, POWREX CORPORATION) 中，於噴霧 6(w/w)% 羥丙基纖維素 (Nippon Soda Co., Ltd, L 級) 水溶液 (2501g) 之同時，進行該混合物之造粒。乾燥粒劑，得到顆粒狀粉末。此處使用之化合物 (A') 為 PINMILL 之粉碎產物，其平均粒徑以雷射光繞射粒

徑分析儀及根據乾燥法測定為 $14.3 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.5\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機 (P-3S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 碾碎，得到過篩粉末。量取過篩粉末 (3995g)，於滾筒式混合器 (TM-15, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 中，與交聯羧甲基纖維素鈉 (212.5g)、及硬脂酸鎂 (42.50g) 混合，得到混合粉末。使用壓錠機進行混合粉末壓錠，得到錠劑 (長徑 10.5mm × 短徑 5.5mm ，每錠 175mg)。

使 OPADRY White 03F48001 (540.0g) (COLORCON JAPAN 製造) 懸浮於純水 (4860g) 中，以製備塗覆溶液。於塗覆機 (DRC-500, POWREX CORPORATION) 中，在上文所得錠劑 (2975g) 上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 9mg ，得到製劑 9A (膜衣錠劑)。製劑 9A 每錠之組成示於表 24。

【0160】 [表 24]

製劑 9A 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	50.85
D-甘露糖醇	90.9
微晶纖維素	17.5
羥丙基纖維素	5.25
交聯羧甲基纖維素鈉	8.75
硬脂酸鎂	1.75
OPADRY White 03F480011	9
總計 (mg)	184

【0161】 實施例 10A

將化合物 (A') (1477g)、D-甘露糖醇 (2574g) 與微晶纖維素 (500.2g) 投入流動床造粒乾燥器 (FD-5S, POWREX CORPORATION) 中，於噴霧 6 (w/w)% 羥丙基纖維素 (Nippon Soda Co., Ltd, L 級) 水溶液 (2501g) 之同時，進行該混合物之造粒。乾燥粒劑，得到顆粒狀粉末。此處使用之化合物 (A') 為 PINMILL 之粉碎產物，其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 $23.1 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.5\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機 (P-3S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 碾碎，得到過篩粉末。量取過篩粉末 (3995g)，於滾筒式混合器 (TM-15, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 中，與交聯羧甲基纖維素鈉 (212.5g)、及硬脂酸鎂

(42.50g)混合，得到混合粉末。使用壓錠機進行混合粉末壓錠，得到錠劑(長徑 10.5mm×短徑 5.5mm，每錠 175mg)。

使 OPADRY White 03F48001(540.0g)(COLORCON JAPAN 製造)懸浮於純水(4860g)中，以製備塗覆溶液。於塗覆機(DRC-500，POWREX CORPORATION)中，在上文所得錠劑(2975g)上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 9 mg，得到製劑 10A (膜衣錠劑)。製劑 10A 每錠之組成示於表 25。

【0162】 [表 25]

製劑 10A 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物(A')	50.85
D-甘露糖醇	90.9
微晶纖維素	17.5
羥丙基纖維素	5.25
交聯羧甲基纖維素鈉	8.75
硬脂酸鎂	1.75
OPADRY White 03F480011	9
總計 (mg)	184

【0163】 實施例 11A

將化合物(A')(1477g)、D-甘露糖醇(2574 g)與微晶纖維素(500.2g)投入流動床造粒乾燥器(FD-5S，POWREX CORPORATION)中，於噴霧 6(w/w)%羥丙基纖維素(Nippon

Soda Co., Ltd, L 級)水溶液(2501g)之同時，進行該混合物之造粒。乾燥粒劑，得到顆粒狀粉末。此處使用之化合物(A')為 PINMILL 之粉碎產物，其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 $33.4 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.5 \text{ mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機(P-3S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)碾碎，得到過篩粉末。量取過篩粉末(3995g)，於滾筒式混合器(TM-15, Showa Kagakukikai Co., Ltd.)中，與交聯羧甲基纖維素鈉(212.5g)、及硬脂酸鎂(42.50g)混合，得到混合粉末。使用壓錠機進行混合粉末壓錠，得到錠劑(長徑 10.5 mm ×短徑 5.5 mm ，每錠 175 mg)。

使 OPADRY White 03F48001(540.0g)(COLORCON JAPAN 製造)懸浮於純水(4860g)中，以製備塗覆溶液。於塗覆機(DRC-500, POWREX CORPORATION)中，在上文所得錠劑(2975 g)上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 9 mg ，得到製劑 11A (膜衣錠劑)。製劑 11A 每錠之組成示於表 26。

【0164】 [表 26]

製劑 11A 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物 (A')	50.85
D-甘露糖醇	90.9
微晶纖維素	17.5
羥丙基纖維素	5.25
交聯羧甲基纖維素鈉	8.75
硬脂酸鎂	1.75
OPADRY White 03F480011	9
總計 (mg)	184

【0165】 比較例 1A

將化合物 (A') (1477g)、D-甘露糖醇 (2574 g) 與微晶纖維素 (500.2 g) 投入流動床造粒乾燥器 (FD-5S, POWREX CORPORATION) 中，於噴霧 6(w/w)% 羥丙基纖維素 (Nippon Soda Co., Ltd, L 級) 水溶液 (2501 g) 之同時，進行該混合物之造粒。乾燥粒劑，得到顆粒狀粉末。此處使用之化合物 (A') 為 PINMILL 之粉碎產物，其平均粒徑以雷射光繞射粒徑分析儀及根據乾燥法測定為 $42.5 \mu\text{m}$ 。部分所得顆粒狀粉末以使用 $1.5\text{mm}\phi$ 沖孔篩網之 Power Mill 研磨機 (P-3S, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 碾碎，得到過篩粉末。量取過篩粉末 (3995g)，於滾筒式混合器 (TM-15, Showa Kagakukikai Co., Ltd.) 中，與交聯羧甲基纖維素鈉 (212.5g)、及硬脂酸鎂

(42.50g)混合，得到混合粉末。使用壓錠機進行混合粉末壓錠，得到錠劑(長徑 10.5mm×短徑 5.5mm，每錠 175mg)。

使 OPADRY White 03F48001(540.0g)(COLORCON JAPAN 製造)懸浮於純水(4860g)中，以製備塗覆溶液。於塗覆機(DRC-500，POWREX CORPORATION)中，在上文所得錠劑(2975g)上噴灑塗覆溶液直到每錠錠劑重量增加 9 mg，得到比較製劑 1A(膜衣錠劑)。比較製劑 1A 每錠之組成示於表 27。

【0166】 [表 27]

比較製劑 1A 之摻合組成

成分	重量 (mg)
化合物(A')	50.85
D-甘露糖醇	90.9
微晶纖維素	17.5
羥丙基纖維素	5.25
交聯羧甲基纖維素鈉	8.75
硬脂酸鎂	1.75
OPADRY White 03F480011	9
總計 (mg)	184

【0167】 實驗例 1A

根據日本藥典攪拌(Japanese Pharmacopoeia Paddle)法(旋轉數 50rpm，37°C，含 0.1%月桂基硫酸鈉之磷酸鹽緩衝液(pH 6.8)，900mL，n=6)，測定實施例 9A、實施例 10A、

實施例 11A、與比較例 1A 等膜衣錠劑之化合物(A')之溶解性；結果示於表 28。表中各數值顯示 6 個膜衣錠劑溶解率(%)之平均值。

[表 28]

	實施例 9A (14.3 μ m)	實施例 10A (23.1 μ m)	實施例 11A (33.4 μ m)	比較例 1A (42.5 μ m)
時間	平均值	平均值	平均值	平均值
0	0	0	0	0
5	18.1	20.1	17.3	10.2
10	52.3	52.4	49.3	34.9
15	70.3	66.9	62.8	53.2
20	86	81.3	75.4	62.2
30	92.5	88.2	83.5	69.9
45	96.4	94.3	90.6	77.4
60	97.1	96.5	95.6	88.4

【0168】 如表 28 所示，化合物(A')之溶解性，實施例 9A、10A 與 11A 之製劑均優於比較例 1A 之製劑。亦即，由該等製劑已闡明，平均粒徑小於 35 μ m(例如，14.3 至 33.4 μ m)之化合物(A)或其鹽之溶解性優異。

產業利用性

【0169】 根據本發明，可提供崩散性及保存穩定性優異之含化合物(A)或其鹽、二甲雙胍或其鹽與交聯聚乙炔吡咯烷酮之固態製劑。此外，根據本發明，可提供溶解性

優異之化合物(A)或其鹽。

【0170】 本申請案係根據在日本提出申請之專利申請案 No. 2012-161025，其全部內容均併入本文。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種固態製劑，其包含
 - (1) [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸或其鹽、
 - (2) 二甲雙胍或其鹽、與
 - (3) 交聯聚乙烯吡咯烷酮。
2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之固態製劑，其中，該二甲雙胍或其鹽為二甲雙胍鹽酸鹽。
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項所述之固態製劑，進一步包含羥丙基纖維素。
4. 根據申請專利範圍第 3 項所述之固態製劑，進一步包含微晶纖維素與硬脂酸鎂。
5. 一種化合物，其係[(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸或其鹽，且平均粒徑小於 35 μ m 者。
6. 一種固態製劑，其包含根據申請專利範圍第 5 項所述之[(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸或其鹽。