



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101646420 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 07

(21) 申请号 200880010374. 4

(22) 申请日 2008. 01. 30

(30) 优先权数据

023594/2007 2007. 02. 01 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 09. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2008/051900 2008. 01. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02008/093882 EN 2008. 08. 07

(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 仲村显治 清岛健一郎 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.

A61K 9/24 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2006204578 A1, 2006. 09. 14, 说明书实施
7.

CN 1518462 A, 2004. 08. 04, 说明书全文.

WO 2005095381 A, 2005. 10. 13, 说明书第
[0244]-[0277], 权利要求 97, 102.

审查员 洪丽娟

权利要求书 1 页 说明书 44 页

(54) 发明名称

包含阿格列汀和吡格列酮的固体制剂

(57) 摘要

本发明提供一种含有化合物 (I) 和吡格列酮的固体制剂, 化合物 (I) 如说明书中所定义, 所述固体制剂作为治疗糖尿病等的治疗剂是很有用的, 并且其具有优良的溶出性质、化学稳定性和溶出稳定性。一种固体制剂, 其包含下述第一和第二部分: (1) 第一部分包含化合物 (I) 或其盐, 并且以糖或糖醇为第一赋形剂; (2) 第二部分包含吡格列酮或其盐, 并且以糖或糖醇为第二赋形剂。

1. 固体制剂,其包含下述第一部分和第二部分:

(1) 第一部分,该第一部分包含 2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苄腈或其盐,和作为第一赋形剂的糖或糖醇;和

(2) 第二部分,该第二部分包含吡格列酮或其盐,和作为第二赋形剂的糖或糖醇,

所述固体制剂为多层片,该多层片含有由第一部分制成的第一层,以及由第二部分制成的第二层,其中,第一赋形剂为甘露醇,且第二赋形剂为乳糖,

所述固体制剂为包衣片,该包衣片含有由第一部分制成的内芯,以及由第二部分制成的外层,其中,第一赋形剂和第二赋形剂为甘露醇,或

所述固体制剂为包衣片,该包衣片含有由第二部分制成的内芯,以及由第一部分制成的外层,其中,第一赋形剂为甘露醇,且第二赋形剂为乳糖。

包含阿格列汀和吡格列酮的固体制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种含有 2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苄腈(通用名:阿格列汀(Alogliptin)), (2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]methyl]-benzotrile); 下文中有时称为化合物(I)或其盐、以及吡格列酮(pioglitazone)或其盐的固体制剂,其作为糖尿病等的治疗剂是很有用的。

背景技术

[0002] 已知本发明使用的化合物(I)为二肽基肽酶(DPP-IV)抑制剂,二肽基肽酶是一种分解胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的酶,胰高血糖素样肽-1是一种促进胰岛素分泌的激素(专利文件1)。

[0003] 但目前尚没有含有化合物(I)或其盐、以及吡格列酮或其盐的制剂的报道。

[0004] [专利文件1]US-B-2005/0261271

发明内容

[0005] 化合物(I)是一种DPP-IV抑制剂,化合物(I)和吡格列酮对于治疗糖尿病等是很有效的,因此从临床的角度讲提供一种含有化合物(I)和吡格列酮作为活性成分的制剂(复方剂(combination agent))具有极高的实用价值。但与含有单一活性成分的制剂相比,制备一种含有多种活性成分的制剂是很难的。例如,由于给药后活性成分从制剂中溶出的溶出速率能够影响药效经时曲线,因此制备一种制剂需要控制制剂组成来优化活性成分的溶出速率。于是,在为复方剂的情况下,从制药工艺的角度来讲具有很高的难度,因为每种活性成分的溶出速率都需要优化。而且,还必须降低因复方剂中含有的多种活性成分的相互作用而产生的副作用(降低的贮存或化学稳定性,例如活性成分的经时分解,降低的活性等,降低的溶出稳定性例如在活性成分溶出模式(pattern)中的经时改变等,等)。

[0006] 为了解决上述问题,本发明者经过潜心研究,结果发现通过分别制备下述两部分,并且形成一种含有这两部分的固体制剂,可以控制各活性成分的溶出速率,并且可抑制因各种活性成分的相互作用而产生的副作用,所述两部分为:含有化合物(I)或其盐的第一部分,该部分以糖或糖醇为第一赋形剂;以及含有吡格列酮或其盐的第二部分,该部分以糖或糖醇为第二赋形剂,通过进一步的研究完成了本发明。

[0007] 于是,本发明包括以下方案。

[0008] 固体制剂,其包含下述第一部分和第二部分:

[0009] (1) 第一部分包含化合物(I)或其盐,和作为第一赋形剂的糖或糖醇;

[0010] (2) 第二部分包含吡格列酮或其盐,和作为第二赋形剂的糖或糖醇。

[0011] 根据上述[1]所述的固体制剂,其中,所述糖或糖醇为乳糖、蔗糖、赤藓醇或甘露醇。

[0012] 根据上述[2]所述的固体制剂,其中,所述第一和第二赋形剂为甘露醇。

[0013] 根据上述 [3] 所述的固体制剂,其为包衣片,该包衣片含有由第一部分制成的内芯,以及由第二部分制成的外层。

[0014] 根据上述 [2] 所述的固体制剂,其中,第一赋形剂为甘露醇,第二赋形剂为乳糖。

[0015] 根据上述 [5] 所述的固体制剂,其为包衣片,该包衣片含有由第二部分制成的内芯,以及由第一部分制成的外层。

[0016] 根据上述 [5] 所述的固体制剂,其为多层片,该多层片含有由第一部分制成的第一层,以及由第二部分制成的第二层,等。

[0017] 本发明的固体制剂作为治疗糖尿病等的治疗剂是很有用的,其可优化制剂中含有的活性成分的溶出速率,并且可抑制因制剂中所含活性成分的相互作用而产生的副作用(降低的贮存或化学稳定性,例如活性成分的经时分解,降低的活性等,降低的溶出稳定性例如在活性成分溶出模式中的经时改变等,等)。

[0018] 发明详述

[0019] 下面对本发明的固体制剂进行详细说明。

[0020] 本发明的固体制剂中的第一部分和第二部分是指各自可作为独立组合物存在的组合物或构成组分。

[0021] (1) 第一部分

[0022] 本发明中的第一部分是含有化合物 (I) 或其盐,并以糖或糖醇为第一赋形剂的部分(组合物)。

[0023] 在本说明书中,用作第一赋形剂的“糖或糖醇”有时被简称为“第一赋形剂”。

[0024] 化合物 (I) 的盐的例子包括药理学上可接受的盐,例如与无机酸的盐,与有机酸的盐,与碱性或酸性氨基酸的盐等。

[0025] 优选的与无机酸成的盐的例子包括与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等成的盐。

[0026] 优选的与有机酸成的盐的例子包括与下述酸成的盐:苯甲酸、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。

[0027] 优选的与碱性氨基酸成的盐的例子包括与下述碱性氨基酸成的盐:精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等,优选的与酸性氨基酸成的盐的例子包括与天冬氨酸、谷氨酸等成的盐。

[0028] 优选的化合物 (I) 的盐的例子包括与苯甲酸成的盐、与三氟乙酸成的盐、与对甲苯磺酸等成的盐,更优选与苯甲酸成的盐。

[0029] 化合物 (I) 或其盐优选化合物 (I) 的苯甲酸盐、化合物 (I) 的三氟乙酸盐,或化合物 (I) 的对甲苯磺酸盐,更优选化合物 (I) 的苯甲酸盐(在本发明的说明书中有时简称为化合物 (IA))。

[0030] 在本发明中,相对于 100 重量份的第一部分,化合物 (I) 或其盐的含量优选为 0.1-90 重量份,更优选 0.5-80 重量份,进一步优选 1-70 重量份。

[0031] 第一赋形剂中的糖的例子包括乳糖、蔗糖、果糖、葡萄糖等,优选乳糖或蔗糖。

[0032] 第一赋形剂中的糖醇的例子包括赤藓醇(erythritol)、甘露醇(mannitol)、山梨糖醇、木糖醇、麦芽糖醇等,优选赤藓醇或甘露醇,更优选甘露醇。

[0033] 这些糖以及糖醇可单独使用,或者将两种或多种组合使用。

[0034] 第一赋形剂优选乳糖、蔗糖、赤藓醇或甘露醇,更优选甘露醇。

[0035] 在本发明中,相对于 100 重量份上述第一部分,所用第一赋形剂的量优选为 5-99

重量份,更优选 10-95 重量份,进一步优选 20-90 重量份。

[0036] 化合物 (I) 或其盐与第一赋形剂的重量比 (化合物 (I) 或其盐 : 第一赋形剂) 优选 0.001-15 : 1,更优选 0.005-10 : 1,进一步优选 0.01-5 : 1。

[0037] 上述第一部分可以为任意形状或大小,只要其可以与下述第二部分形成一种固体制剂,并且可对活体给药 (优选口服给药) 即可。另外,第一部分可以具有任意内部构造,并且内部可以是均匀的也可以是不均匀的。

[0038] 上述第一部分还可含有药物制剂技术领域常用的添加剂。添加剂的例子包括:除糖或糖醇外的赋形剂、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、包衣基材,包衣添加剂等。除非特别强调,否则这些添加剂的用量为药物制剂技术领域通常使用的量。

[0039] 上述第一部分可通过混合化合物 (I) 或其盐以及第一赋形剂制备,并视需要以本身已知的方法添加上述添加剂,关于剂型,可以加压塑型或包覆在第二部分上。

[0040] 除糖或糖醇外的赋形剂的优选例包括淀粉,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、小麦淀粉、米淀粉、部分预胶化淀粉、预胶化淀粉、多孔淀粉等;无水磷酸钙、结晶纤维素 (例如,微晶纤维素)、沉淀碳酸钙、硅酸钙等。其中,优选结晶纤维素。

[0041] 相对于 100 重量份上述第一部分,除糖或糖醇外的赋形剂的量优选 1-40 重量份,更优选 5-30 重量份,进一步优选 10-20 重量份。

[0042] 崩解剂的优选例包括羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钙、交聚维酮 (crospovidone)、低取代羟丙基纤维素、羟丙基淀粉等。其中,优选交联羧甲基纤维素钠。

[0043] 相对于 100 重量份上述第一部分,所用崩解剂的量优选 0.1-30 重量份,更优选 1-20 重量份,进一步优选 2-10 重量份。

[0044] 粘合剂的优选例包括结晶纤维素 (例如,微晶纤维素),羟丙基纤维素 [例如,等级:L, SL, SL-T, SSL (商品名称);Nippon Soda Co., Ltd.],羟丙基甲基纤维素 [例如,TC-5 (等级:MW, E, EW, R, RW) (商品名称);Shin-EtsuChemicalCo., Ltd.],聚乙烯吡咯烷酮,阿拉伯胶等。其中,优选羟丙基纤维素。

[0045] 相对于 100 重量份上述第一部分,使用粘合剂的量优选 0.1-40 重量份,更优选 0.5-30 重量份,进一步优选 1-20 重量份。

[0046] 润滑剂的优选例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石粉、脂肪酸的蔗糖酯、硬脂酰富马酸钠等。其中,优选硬脂酸镁。

[0047] 相对于 100 重量份上述第一部分,使用润滑剂的量优选 0.01-5 重量份,更优选 0.05-3 重量份,进一步优选 0.1-2 重量份。

[0048] 色素的优选例包括食用色素例如食用色素黄 No. 5、食用色素红 No. 2、食用色素蓝 No. 2 等、食物色淀、氧化铁红 (三氧化二铁),氧化铁黄等。

[0049] pH 调节剂的优选例包括柠檬酸或其盐、磷酸或其盐、碳酸或其盐、酒石酸或其盐、富马酸或其盐、乙酸或其盐、氨基酸或其盐等。

[0050] 表面活性剂的优选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 (polyoxyethylene (160) polyoxypropylene (30) glycol) 等。

[0051] 稳定剂的优选例包括生育酚、依地酸四钠、烟酰胺、环糊精等。

- [0052] 酸化剂的优选例包括抗坏血酸、柠檬酸、酒石酸、苹果酸等。
- [0053] 香料的优选例包括薄荷醇、薄荷油、柠檬油、香草醛等。
- [0054] 助流剂的优选例包括轻质无水硅酸、水合二氧化硅、滑石粉等。
- [0055] 包衣基材的优选例包括糖包衣基材、水溶膜包衣基材 (aqueous filmcoating base)、肠溶膜包衣基材、缓释膜包衣基材等。
- [0056] 糖包衣基材使用蔗糖。另外,还可组合使用选自滑石粉、沉淀碳酸钙、明胶、阿拉伯胶、支链淀粉、巴西棕榈蜡等中的一种或多种。
- [0057] 水溶膜包衣基材的例子包括纤维素聚合物,例如羟丙基纤维素 [例如,等级:L、SL、SL-T、SSL(商品名称);Nippon Soda Co., Ltd.],羟丙基甲基纤维素 [例如,TC-5(等级:MW, E, EW, R, RW)(商品名称);Shin-EtsuChemical Co., Ltd.],羟乙基纤维素,甲基羟乙基纤维素等;合成的聚合物例如聚乙烯醇缩醛二乙基氨基乙酸酯,甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E[Eudragit E(商品名称)],聚乙烯吡咯烷酮等;多糖例如支链淀粉等,等。
- [0058] 肠溶膜包衣基材的例子包括纤维素聚合物,例如羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素等;丙烯酸聚合物,例如甲基丙烯酸共聚物 L[Eudragit L(商品名称)],甲基丙烯酸共聚物 LD[Eudragit L-30D55(商品名称)],甲基丙烯酸共聚物 S[Eudragit S(商品名称)]等;天然产物例如虫胶等;等。
- [0059] 缓释膜包衣基材的例子包括纤维素聚合物,例如乙基纤维素等;丙烯酸聚合物,例如甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS[Eudragit RS(商品名称)],丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸甲酯共聚物 (ethyl acrylate·methacrylic acid methylcopolymer) 混悬液 [Eudragit NE(商品名称)]等;等。
- [0060] 包衣添加剂的优选例包括遮光剂例如二氧化钛等,助流剂例如滑石粉等,和/或色素例如氧化铁红(三氧化二铁),氧化铁黄等;增塑剂例如聚乙二醇 [例如,聚乙二醇 6000(商品名称)],柠檬酸三乙酯、蓖麻油、聚山梨酯等;有机酸例如柠檬酸、酒石酸、苹果酸、抗坏血酸等;等。
- [0061] 上述添加剂可以是两种或多种添加剂以一定比例的化合物。
- [0062] 上述第一部分优选含有化合物 (I) 或其盐 (优选化合物 (I) 的苯甲酸盐);第一赋形剂 (优选甘露醇);除糖和糖醇外的赋形剂 (优选结晶纤维素);崩解剂 (优选交联羧甲基纤维素钠);粘合剂 (优选羟丙基纤维素);以及润滑剂 (优选硬脂酸镁)。
- [0063] (2) 第二部分
- [0064] 本发明中的第二部分是含有吡格列酮或其盐,并且以糖或糖醇为第二赋形剂的部分 (组合物)。
- [0065] 在本说明书中,用作第二赋形剂的“糖或糖醇”有时被简称为“第二赋形剂”。
- [0066] 吡格列酮的盐的例子包括药理学上可接受的盐,例如与无机酸的盐,与有机酸的盐,与碱性或酸性氨基酸的盐等。作为这样的盐,可以使用在上述化合物 (I) 的盐中作为例子描述的盐。
- [0067] 吡格列酮的盐的优选例包括与盐酸成的盐。
- [0068] 作为吡格列酮或其盐,优选吡格列酮盐酸盐。
- [0069] 相对于 100 重量份上述第二部分,吡格列酮或其盐的含量优选 0.1-60 重量份,更

优选 1-50 重量份,进一步优选 2-40 重量份。

[0070] 作为第二赋形剂中的糖和糖醇,可分别使用在上述第一赋形剂中作为例子描述的糖和糖醇。

[0071] 第二赋形剂优选乳糖、蔗糖、赤藓醇或甘露醇,更优选乳糖或甘露醇。

[0072] 在本发明中,相对于 100 重量份上述第二部分,使用第二赋形剂的量优选 5-99 重量份,更优选 10-95 重量份,进一步优选 20-90 重量份。

[0073] 吡格列酮或其盐与第二赋形剂的重量比(吡格列酮或其盐:第二赋形剂)优选为 0.001-30 : 1,更优选 0.005-10 : 1,进一步优选 0.01-1 : 1。

[0074] 上述第二部分可以为任意形状或大小,只要其可以与上述第一部分形成一种固体制剂,并且可对活体给药(优选口服给药)即可。另外,第二部分可以具有任意内部构造,并且内部可以是均匀的也可以是不均匀的。

[0075] 上述第二部分还可含有药物制剂技术领域中常用的添加剂,并且可以用已知的方法制备。添加剂的例子包括在上述第一部分中所描述的添加剂(例如,除糖或糖醇外的赋形剂、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、包衣基材、包衣添加剂等。除非特别强调,否则这些添加剂的用量为药物制剂技术领域中通常使用的量。

[0076] 上述第二部分可通过混合吡格列酮或其盐以及第二赋形剂制备,并视需要以本身已知的方法添加上述添加剂,关于剂型,可以加压塑型或包覆在第一部分上。

[0077] 相对于 100 重量份上述第二部分,在第二部分中除糖或糖醇外的赋形剂的量优选 0.1-40 重量份,更优选 0.1-30 重量份,进一步优选 0.1-20 重量份。

[0078] 相对于 100 重量份上述第二部分,在第二部分中崩解剂的用量优选为 0.1-30 重量份,更优选 1-20 重量份,进一步优选 2-10 重量份。

[0079] 相对于 100 重量份上述第二部分,在第二部分中粘合剂的用量优选为 0.1-30 重量份,更优选 0.5-20 重量份,进一步优选 1-10 重量份。

[0080] 相对于 100 重量份上述第二部分,在第二部分中润滑剂的用量优选为 0.01-5 重量份,更优选 0.05-1 重量份,进一步优选 0.1-0.5 重量份。

[0081] 在第二部分中,其它添加剂的用量为药物制剂技术领域的常用量。

[0082] 上述第二部分优选含有吡格列酮或其盐(优选吡格列酮盐酸盐);第二赋形剂(优选乳糖或甘露醇);以及粘合剂(优选羟丙基纤维素)。

[0083] 本发明固体制剂第二部分与第一部分的重量比(第二部分:第一部分)优选为 0.01-100 : 1,更优选 0.05-10 : 1,进一步优选 0.1-5 : 1。

[0084] 化合物(I)和吡格列酮可以是溶剂合物(例如,水合物)或非溶剂合物。

[0085] 另外,化合物(I)可以用同位素(例如,³H,¹⁴C,³⁵S,¹²⁵I)标记。

[0086] 此外,化合物(I)可以是氘转化物,其中,¹H 转化为 ²H(D)。

[0087] 本发明的固体制剂没有特别限制,只要其为第一部分和第二部分一体化形成的制剂即可,其可通过下述方法制备:用本身已知的方法将这些部分视需要与上述添加剂混合,随后通过加压塑型或将一部分包覆在另一部分上。

[0088] 另外,本发明的固体制剂还可在第一部分和第二部分之间具有非活性中间层。

[0089] 当本发明的固体制剂具有中间层时,相对于 100 重量份第一部分,中间层优选以

0.1-1000 重量份的比例形成,更优选 0.5-500 重量份,进一步优选 1-200 重量份。

[0090] 当本发明的固体制剂具有这样的中间层时,可以更有效抑制因活性成分的相互作用而产生的副作用(降低的贮存或化学稳定性,例如活性成分的经时分解,降低的活性等,降低的溶出稳定性例如在活性成分溶出模式中的经时改变等,等)。

[0091] 本发明固体制剂的具体例子包括 [1] 含有由第一部分制成的内芯和由第二部分制成的外层的包衣片(在本说明书中有时简称为“包衣片(A)”);[2] 含有由第二部分制成的内芯和由第一部分制成的外层的包衣片(在本说明书中有时简称为“包衣片(B)”);和 [3] 含有由第一部分制成的第一层和由第二部分制成的第二层的多层片(在本说明书中有时简称为“多层片(A)”)。

[0092] 在上述包衣片(A)中,第一和第二赋形剂均优选甘露醇。

[0093] 本发明的包衣片(A)可通过例如下述制备步骤制备。

[0094] 由第一部分制成的内芯可通例如下述方法制备:将化合物(I)或其盐和第一赋形剂与视需要的添加剂一起制粒。制粒后,视需要进行例如干燥、整粒等操作。

[0095] 添加剂优选包括除糖和糖醇外的赋形剂(优选结晶纤维素);崩解剂(优选交联羧甲基纤维素钠);粘合剂(优选羟丙基纤维素);和润滑剂(优选硬脂酸镁)等。

[0096] 由上述第一部分制成的内芯可优选由下述制备步骤制备。

[0097] 1) 用粘合剂(优选羟丙基纤维素)在溶剂(例如,水、丙酮、乙醇、丙醇及其适当比例的混合物;优选水)中的分散液将化合物(I)或其盐(优选化合物(I)的苯甲酸盐);第一赋形剂(优选甘露醇);和除糖和糖醇外的赋形剂(优选结晶纤维素)制粒。

[0098] 这里,所述分散液可以是任意溶液和混悬液,并且本说明书中的“分散液”包括溶液和混悬液。

[0099] 2) 将所得颗粒干燥、整粒,并混合所得磨细颗粒(milled granule)、崩解剂(优选交联羧甲基纤维素钠)、润滑剂(优选硬脂酸镁)、和视需要的除糖和糖醇外的赋形剂(优选结晶纤维素)。

[0100] 3) 将所得化合物加压塑型(优选制成片剂)。

[0101] 另一方面,由第二部分制成的外层可通过例如下述方法制备:将吡格列酮或其盐和第二赋形剂,以及视需要的添加剂一起施加在上述第一部分上。

[0102] 所述施加可通过例如加压塑型、包衣等进行。添加剂优选粘合剂(优选羟丙基纤维素)等。

[0103] 上述由第二部分制成的外层可优选通过下述制备步骤制备。

[0104] 1) 将由第一部分制成的内芯用下述分散液包衣,所述分散液为吡格列酮或其盐(优选吡格列酮盐酸盐)、第二赋形剂(优选甘露醇)和粘合剂(优选羟丙基纤维素)在溶剂(例如,水、丙酮、乙醇、丙醇及其适当比例的混合物;优选水)中的分散液。

[0105] 在包衣片(A)的制备过程中,优选在内芯和外层间形成非活性中间层以避免它们的直接接触。所述中间层中含有例如上述包衣基材和包衣添加剂。中间层优选含有水溶膜包衣基材(优选羟丙基甲基纤维素)和助流剂(优选滑石粉)。

[0106] 在上述包衣片(A)中,相对于 100 重量份内芯,优选外层以 0.1-1000 重量份的比例形成,更优选 1-300 重量份,进一步优选 10-100 重量份。

[0107] 而且,在上述包衣片(A)中,相对于 100 重量份内芯,优选中间层以 0.1-30 重量份

的比例形成,更优选 0.5-20 重量份,进一步优选 1-10 重量份。

[0108] 在上述包衣片 (B) 中,第一赋形剂优选甘露醇,第二赋形剂优选乳糖。

[0109] 除了第二部分用作内芯、第一部分用作外层外,上述包衣片 (B) 可以以与包衣片 (A) 相同的方式制造。

[0110] 在上述包衣片 (B) 中,相对于 100 重量份内芯,优选外层以 1-300 重量份的比例形成,更优选 5-200 重量份,进一步优选 10-80 重量份。

[0111] 在上述多层片 (A) 中,第一赋形剂优选甘露醇,第二赋形剂优选乳糖。

[0112] 多层片 (A) 可通过例如下述制备步骤制备。

[0113] 第一层可通过下述方法制备:混合化合物 (I) 或其盐和第一赋形剂、以及视需要的添加剂,并将所得混合物制粒。制粒后,视需要进行例如干燥,整粒等操作。

[0114] 随后,混合吡格列酮或其盐和第二赋形剂、以及视需要的添加剂,并将所得混合物叠加在上述第一层上以形成层,随后进行加压塑型(优选制成片剂)。

[0115] 在这种情况下,可在各层间形成非活性中间层以避免其直接接触。该中间层含有例如上述粘合剂。

[0116] 多层片 (A) 可以通过例如下述制备步骤制备。

[0117] 1) 用下述分散液将化合物 (I) 或其盐(优选化合物 (I) 的苯甲酸盐);第一赋形剂(优选甘露醇);以及除糖和糖醇外的赋形剂(优选结晶纤维素)制粒,所述分散液为粘合剂(优选羟丙基纤维素)在溶剂(例如,水、丙酮、乙醇、丙醇、及其适当比例的混合物;优选水)中的分散液。

[0118] 2) 将所得颗粒干燥、整粒,混合所得磨细颗粒和崩解剂(优选交联羧甲基纤维素钠)、润滑剂(优选硬脂酸镁),以及视需要的除糖和糖醇外的赋形剂(优选结晶纤维素),以获得颗粒。

[0119] 3-1) 用下述分散液将吡格列酮或其盐(优选吡格列酮盐酸盐);第二赋形剂(优选乳糖);和崩解剂(优选交联羧甲基纤维素钠)制粒,所述分散液为粘合剂(优选羟丙基纤维素)在溶剂(例如,水、丙酮、乙醇、丙醇、及其适当比例的混合物;优选水)中的分散液。

[0120] 3-2) 进一步用下述分散液将所得颗粒制粒,所述分散液为粘合剂(优选羟丙基纤维素)和第二赋形剂(优选乳糖)在溶剂(例如,水、丙酮、乙醇、丙醇,及其适当比例的混合物;优选水)中的分散液。

[0121] 4) 将所得颗粒干燥、整粒,并混合所得细颗粒和崩解剂(优选交联羧甲基纤维素钠)和润滑剂(优选硬脂酸镁),以获得颗粒。

[0122] 5) 将上述 4) 所得颗粒和上述 2) 所得的颗粒彼此叠加成层,随后进行加压塑型(优选制成片剂)。

[0123] 上述步骤中的分散液可以为溶液和混悬液中的任一种。

[0124] 上述 3-2) 步骤对于控制各活性成分的溶出速率、以及抑制因活性成分的相互作用而产生的副作用是尤为重要的。

[0125] 在上述多层片 (A) 中,相对于 100 重量份第一层,优选第二层以 1-1000 重量份的比例形成,更优选 5-500 重量份,进一步优选 10-300 重量份。

[0126] 而且,在上述多层片 (A) 中,相对于 100 重量份第一层,优选中间层以 0.1-1000 重

量份的比例形成,更优选 0.5-500 重量份,进一步优选 1-200 重量份。

[0127] 本发明的固体制剂还包括通过在胶囊(例如,明胶胶囊)中填充上述包衣片(A)或(B)或多层片(A)而制成的胶囊剂。

[0128] 本发明的固体制剂优选为包衣片(A)或多层片(A),更优选为多层片(A)。

[0129] 另外,本发明的固体制剂还包括膜包衣制剂,该膜包衣制剂通过用上述包衣衣料和包衣添加剂对上述包衣片(A)、(B)或多层片(A)进行膜包衣而制得。

[0130] 另外,本发明的固体制剂可标记有或印有用于辨别的字母,或具有用于分割片的分离线。

[0131] 从易于给药、制剂强度等角度考虑,优选本发明的固体制剂为膜包衣制剂。

[0132] 在后述制备步骤中的操作例如混合、加压塑型、包衣等按照药物制剂技术领域常用的方法进行。

[0133] 混合例如可通过使用下述混合机和制粒机进行,所述混合机例如 V- 型混合机、转鼓混合机等;所述制粒机例如高速混合制粒机、流化床制粒机、挤出制粒机、滚辗式制粒机(roller compactor)等。

[0134] 加压塑型可通过例如下述方法进行:使用单冲压片机、旋转压片机等。

[0135] 使用单冲压片机、旋转压片机等时,优选使用通常为 1-35kN/cm²(优选 5-35kN/cm²)的压片压力。另外,为了防止顶裂(capping),优选使用锥形模具(tapered die)。

[0136] 包衣可通过例如使用膜包衣装置等进行。

[0137] 本发明的固体制剂可以安全地口服或非口服地对哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、兔、猫、狗、牛、马、猴子、人)给药。

[0138] 本发明的固体制剂以及该固体制剂中含有的各活性成分可用于预防或治疗例如糖尿病[例如,1型糖尿病、2型糖尿病、1.5型糖尿病(LADA(成人隐匿性自身免疫糖尿病))、妊娠糖尿病、胰岛素分泌异常型糖尿病、肥胖性糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)、IFG(空腹血糖异常(Impaired Fasting Glucose))、IFG(空腹血糖受损(Impaired Fasting Glycaemia))]、糖尿病并发症[例如,神经病、肾病、视网膜病、白内障、大血管病变、动脉硬化、骨质减少、糖尿病高渗性昏迷、感染(例如,呼吸道感染、尿路感染、胃肠感染、皮肤软组织感染、下肢感染)、糖尿病性坏疽、口腔干燥、听觉减退、脑血管疾病、外周血液循环障碍]、肥胖症、高血脂症(例如,高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低 HDL 血症、饭后高脂血症)、动脉硬化(例如,动脉粥样硬化)、高血压、心肌梗塞、心绞痛、脑血管疾病(例如,脑梗塞、大脑卒中)、胰岛素抵抗综合征,X综合征,代谢障碍综合征等。另外,本发明的固体制剂还可用于二级预防上述各种疾病(例如,二级预防心血管疾病例如心肌梗塞等)或抑制其发展[例如,抑制由葡萄糖耐量降低发展为糖尿病;抑制由糖尿病发展为糖尿病并发症(优选糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、动脉硬化)]。

[0139] 本发明固体制剂的剂量仅需要为固体制剂中含有的化合物(I)或吡格列酮的有效量。

[0140] 这里,化合物(I)或其盐的有效量是,例如,通常 1-1000mg/日,优选 1-100mg/日,更优选 10-30mg/日,进一步优选 12.5-25mg/日,按化合物(I)(游离形式)作用于一个成人(体重 60kg)计。

[0141] 吡格列酮或其盐的有效量通常为 5-100mg/日,优选 7.5-60mg/日,更优选

15-60mg/日,按吡格列酮(游离形式)作用于一个成人(体重60kg)计。

[0142] 本发明的固体制剂优选每天给药上述哺乳动物1~3次,更优选每天给药1次。特别优选在早饭前将本发明的固体制剂给药哺乳动物一次。

[0143] 本发明固体制剂的特别优选的具体例包括:

[0144] “包衣片,每片含有吡格列酮盐酸盐(外层)16.53mg(计为15mg吡格列酮)和化合物(I)的苯甲酸盐(内芯)17mg(计为12.5mg化合物(I))”;

[0145] “包衣片,每片含有吡格列酮盐酸盐(外层)33.06mg(计为30mg吡格列酮)和化合物(I)的苯甲酸盐(内芯)17mg(计为12.5mg化合物(I))”;

[0146] “包衣片,每片含有吡格列酮盐酸盐(外层)49.59mg(计为45mg吡格列酮)和化合物(I)的苯甲酸盐(内芯)17mg(计为12.5mg化合物(I))”;

[0147] “包衣片,每片含有吡格列酮盐酸盐(外层)16.53mg(计为15mg吡格列酮)和化合物(I)的苯甲酸盐(内芯)34mg(计为25mg化合物(I))”;

[0148] “包衣片,每片含有吡格列酮盐酸盐(外层)33.06mg(计为30mg吡格列酮)和化合物(I)的苯甲酸盐(内芯)34mg(计为25mg化合物(I))”;

[0149] “包衣片,每片含有吡格列酮盐酸盐(外层)49.59mg(计为45mg吡格列酮)和化合物(I)的苯甲酸盐(内芯)34mg(计为25mg化合物(I))”;

[0150] “包衣片,每片含有吡格列酮盐酸盐(内芯)49.59mg(计为45mg吡格列酮)和化合物(I)的苯甲酸盐(外层)68mg(计为50mg化合物(I))”;

[0151] “多层片,每片含有吡格列酮盐酸盐16.53mg(计为15mg吡格列酮)和化合物(I)的苯甲酸盐17mg(计为12.5mg化合物(I))”;

[0152] “多层片,每片含有吡格列酮盐酸盐33.6mg(计为30mg吡格列酮)和化合物(I)的苯甲酸盐17mg(计为12.5mg化合物(I))”;

[0153] “多层片,每片含有吡格列酮盐酸盐49.59mg(计为45mg吡格列酮)和化合物(I)的苯甲酸盐17mg(计为12.5mg化合物(I))”;

[0154] “多层片,每片含有吡格列酮盐酸盐16.53mg(计为15mg吡格列酮)和化合物(I)的苯甲酸盐34mg(计为25mg化合物(I))”;

[0155] “多层片,每片含有吡格列酮盐酸盐33.06mg(计为30mg吡格列酮)和化合物(I)的苯甲酸盐34mg(计为25mg化合物(I))”;以及

[0156] “多层片,每片含有吡格列酮盐酸盐49.59mg(计为45mg吡格列酮)和化合物(I)的苯甲酸盐34mg(计为25mg化合物(I))”。

[0157] 本发明的固体制剂在制剂设计上是有利的,因为吡格列酮或其盐从固体制剂中的溶出速率可通过改变第二赋形剂(糖或糖醇)的种类、量等,和/或改变吡格列酮或其盐的含量来控制。

[0158] 本发明的每种固体制剂以及该固体制剂中含有的活性成分可与一种或多种下述药剂组合使用,所述药剂选自用于治疗糖尿病的治疗剂、用于治疗糖尿病并发症的治疗剂、用于治疗高血脂症的治疗剂、抗高血压剂、抗肥胖剂、利尿药、抗血栓剂等(以下有时简称为并用药物)。

[0159] 用于治疗糖尿病的治疗剂的例子包括胰岛素制剂(例如,从牛或猪的胰腺提取的动物胰岛素制剂;用大肠杆菌或酵母通过基因工程合成的人胰岛素制剂;胰岛素锌;精蛋

白锌胰岛素；胰岛素的片段或衍生物（例如，INS-1），口服胰岛素制剂），除吡格列酮外的胰岛素敏化剂（例如，罗格列酮或其盐（优选马来酸盐）、替格列扎（tesaglitazar）、拉格列扎（ragaglitazar）、莫格列扎（muraglitazar）、依格列宗（edaglitazone）、metaglidasen、naveglitazar、AMG-131、THR-0921）、 α -葡萄糖苷酶抑制剂（例如，伏格列波糖、阿卡波糖、米格列醇、乙格列酯）、双胍（例如，二甲双胍、丁福明或其盐（例如，盐酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐））、促胰岛素分泌剂 [磺酰脲类（例如，甲苯磺丁脲、格列苯脲、格列齐特、氯磺丙脲、甲磺吡啶脲、醋磺己脲、格列吡脲、格列美脲、格列吡嗪，格列丁唑）、瑞格列奈、那格列奈、米格列奈或其钙盐水合物]，除化合物 (I) 外的二肽基肽酶 IV 抑制剂（例如，维格列汀（vildagliotin）、西他列汀、沙格列汀、T-6666、TS-021）， β 3 激动剂（例如，AJ-9677），GPR40 激动剂，GLP-1 受体激动剂 [例如，GLP-1、GLP-1MR 剂、NN-2211、AC-2993（exendin-4）、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131]，胰岛淀粉样多肽（amylin）激动剂（例如，普兰林肽），磷酸酪氨酸磷酸酶抑制剂（例如，钒酸钠），糖原异生抑制剂（例如，正磷酸酯葡萄糖基转移酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酯酶抑制剂、胰高血糖素拮抗剂），SGLUT（钠-葡萄糖协同转运蛋白）抑制剂（例如，T-1095）， 11β -羟化类固醇脱氢酶抑制剂（例如，BVT-3498），脂联素（adiponectin）或其激动剂，IKK 抑制剂（例如，AS-2868），改善来普汀抗性的药物（Leptin resistance improving drugs），促生长素抑制素受体激动剂，葡萄糖激酶活化剂（例如，Ro-28-1675），GIP（葡萄糖-依赖性促胰岛素肽）等。

[0160] 用于治疗糖尿病并发症的治疗剂的例子包括醛糖还原酶抑制剂（例如，托瑞司他，依帕司他，折那司他，唑泊司他，米那司他，非达司他，CT-112），神经营养因子及其促进药物（increasing drug）（例如，NGF，NT-3，BDNF，W001/14372 所述的神经营养因子产生/分泌促进剂（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]噁唑），神经再生促进剂（例如，Y-128），PKC 抑制剂（例如，鲁伯斯塔（ruboxistaurin）甲磺酸盐），AGE 抑制剂（例如，ALT946、匹马吉定、N-苯酰甲噻唑溴（ALT766）、ALT-711、EX0-226、pyridorin、吡哆胺），活性氧清除剂（例如，硫辛酸），脑血管扩张药（例如，tiapuride、美西律），促生长素抑制素受体激动剂（例如，BIM23190），和细胞凋亡信号调节激酶-1（ASK-1）抑制剂。

[0161] 用于治疗高血脂症的治疗剂的例子包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂（例如，帕伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀或其盐（例如，钠盐、钙盐）），角鲨烯合酶抑制剂（例如，醋酸拉帕司他（lapaquistat acetate）），贝特（fibrate）化合物（例如，苯扎贝特、氯贝丁酯、双贝特、克利贝特），ACAT 抑制剂（例如，阿伐麦布、依鲁麦布），阴离子交换树脂（例如，考来烯胺），普罗布考，烟酸类药物（例如，尼克莫尔、烟酸戊四醇酯），廿六烷五烯酸乙酯（ethyl icosapentate），植物甾醇类（例如，大豆固醇、 γ -谷维素）等。

[0162] 抗高血压剂的例子包括血管紧张素转化酶抑制剂（例如，卡托普利、依那普利、地拉普利），血管紧张素 II 受体拮抗剂（例如，坎地沙坦、氯沙坦、依普沙坦、缬沙坦、替米沙坦、依贝沙坦、他索沙坦、1-[[2'-(2,5-二氢-5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-基]甲基]-2-乙氧基-1H-苯并咪唑-7-羧酸），钙拮抗剂（例如，马尼地平、硝苯地平、氨氯地平、依福地平、尼卡地平），钾通道开放剂（例如，左克罗卡林、L-27152、AL0671、NIP-121），可乐定等。

[0163] 抗肥胖剂的例子包括作用于中枢神经系统的抗肥胖剂（例如，右旋酚氟拉明、苯氟拉明、芬特明、西布曲明、安非拉酮、右旋安非他命、马咧啉、苯丙醇胺、氯苄雷司；MCH受体拮抗剂（例如，SB-568849；SNAP-7941；W001/82925和W001/87834中描述的化合物）；神经肽Y拮抗剂（例如，CP-422935）；大麻素受体拮抗剂（例如，SR-141716、SR-147778）；胃生长素（ghrelin）拮抗剂）、胰脂肪酶抑制剂（例如，奥利司他、西替利司他）、 β 3激动剂（例如，AJ-9677）、厌食肽（例如，来普汀、CNTF（睫状节神经细胞营养因子））、胆囊收缩素激动剂（例如，林替曲特，FPL-15849）、拒食剂（例如，P-57）等。

[0164] 利尿剂的例子包括黄嘌呤衍生物（例如，可可碱水杨酸钠、可可碱水杨酸钙），噻嗪类制剂（例如，乙噻嗪、环戊甲噻嗪、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），抗醛固酮制剂（例如，螺内酯、氨苯蝶啶），碳酸酐酶抑制剂（例如，乙酰唑胺），氯苯磺酰胺类（例如，氯噻酮、美夫西特、吲达帕胺），阿佐塞米，异山梨醇，依地尼酸，吡咯他尼，布美他尼，呋塞米等。

[0165] 抗血栓剂的例子包括肝素（例如，肝素钠、肝素钙、达肝素钠），华法林（例如，华法林钾），抗凝血酶药（例如，阿加曲班），血栓溶解剂（例如，尿激酶、替来激酶、阿替普酶、那替普酶、孟替普酶、帕米普酶），血小板凝集抑制剂（例如，盐酸噻氯匹定、西洛他唑、廿六烷五烯酸乙酯、贝拉普罗钠、盐酸沙格雷酯）等。

[0166] 在上述组合药物中，优选胰岛素制剂， α -葡萄糖苷酶抑制剂（优选伏格列波糖，阿卡波糖），双胍（优选二甲双胍盐酸盐），磺酰脲类（优选格列美脲）。

[0167] 联合使用本发明的固体制剂和并用药物时，其给药时间没有限定，可将本发明的固体制剂和组合药物同时给药于给药对象，或者也可以以交错的方式给药。

[0168] 另外，本发明的固体制剂和并用药物可以以单独制剂的形式给予给药对象，或者本发明的固体制剂和并用药物可以以含有本发明的固体制剂和并用药物的单一制剂的形式给予给药对象。

[0169] 并用药物的剂量可根据每个药的临床使用剂量来适当确定。另外，本发明的固体制剂和并用药物的混合比例可根据给药对象、给药途径、目标疾病、状态、药物组合（combination）等来适当确定。例如，当给药对象为人时，并用药物的用量可以是0.01～100重量份每一重量份本发明的固体制剂。

[0170] 以该方式使用并用药物具有更好的效果，例如1)加强了本发明的固体制剂或并用药物的作用（药剂作用的协同效应），2)降低了本发明的固体制剂或并用药物的剂量（与给药单一药物相比，药剂剂量降低的作用），3)降低本发明的固体制剂或并用药物的副作用，等。

[0171] 下面通过实施例、比较例和实验例对本发明进行更详细说明，但本发明并不受其限制。

[0172] 下述实施例和比较例中用于药物制剂的添加剂使用日本药典第15版、日本药典、日本药物处方书（Pharmaceutical Codex）或日本药物赋形剂2003中适合的产品。

实施例

[0173] 实施例1

[0174] 按照表1所示组成，制备本发明的多层片（A）。

[0175] (1) 将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2190g) 溶解于纯化水(34310g) 中制备粘合溶液(I)。用流化床制粒机(WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合化合物(IA)(化合物(I)的苯甲酸盐; 26520g), 甘露醇(32370g) 和微晶纤维素(3900g), 边喷洒粘合溶液(I)(32500g) 边将混合物制粒, 干燥得到颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机(screening mill)(P-7S, Showa Chemical Machinery) 粉碎, 用 1.5mm ϕ 冲孔筛(punching screen) 来获得磨细的颗粒。向部分(60180g) 所得磨细的颗粒中加入微晶纤维素(7250g)、交联羧甲基纤维素钠(4350g) 和硬脂酸镁(725g), 用转鼓混合机(TM-400S, Showa Chemical Machinery) 混合该混合物以获得颗粒(I)。

[0176] (2) 将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1802g) 溶解于纯化水(34290g) 中制备粘合溶液(II)。将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1976g) 溶解于纯化水(73320g) 中, 并将乳糖(18720g) 分散于该溶液中制得混悬液(I)。用流化床制粒机(WSG-60, POWREX CORPORATION) 均匀混合吡格列酮盐酸盐(20330g)、乳糖(30520g) 和交联羧甲基纤维素钠(2706g), 边喷洒粘合溶液(II)(27920g), 边将混合物制粒, 喷洒混悬液(I)(74130g), 然后干燥得到颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机(P-7S, Showa Chemical Machinery) 粉碎, 并用 1.5mm ϕ 冲孔筛获得磨细的颗粒。向部分(66050g) 所得磨细的颗粒中加入交联羧甲基纤维素钠(2075g) 和硬脂酸镁(273.6g), 用转鼓混合机(TM-400S, Showa Chemical Machinery) 混合该混合物以获得颗粒(II)。

[0177] (3) 通过旋转压片机(AQUA08242L2JI, Kikusui Seisakusho) 用 8.5mm ϕ 冲将颗粒(I)(100mg) 和颗粒(II)(180mg) 压制多层状, 制得素片。

[0178] (4) 将羟丙基甲基纤维素(TC-5RW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 390g) 和滑石粉(60g) 分散在纯化水(3500g) 中制备分散液(I)。将二氧化钛(35g) 和氧化铁红(15g) 分散在纯化水(750g) 中制备分散液(II)。将分散液(II) 和纯化水(250g) 加入分散液(I) 中, 通过搅拌器(LR400D, Yamato Scientific Co., Ltd.) 搅拌将其混合以制备包衣溶液(I)。将该包衣溶液(I) 于包衣机(DRC-650, POWREX CORPORATION) 中喷雾在(3) 所得的素片上直至素片的重量每片增加 10mg 以制得每片含有化合物(I)(25mg) 和吡格列酮(45mg) 的多层片(A)。

[0179] 表 1

[0180]

	组分	组成量
含有化合物(I)的层	化合物(IA)	34mg
	甘露醇	41.5mg
	微晶纤维素	15mg
	羟丙基纤维素	2.5mg
	交联羧甲基纤维素钠	6mg
	硬脂酸镁	1mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	49.59mg
	乳糖	110.43mg
	羟丙基纤维素	7.2mg
	交联羧甲基纤维素钠	12.06mg
	硬脂酸镁	0.72mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	7.8mg
	滑石粉	1.2mg
	二氧化钛	0.7mg
	氧化铁红	0.3mg

[0181] 实施例 2

[0182] 按照表 2 所示组成,制备本发明的包衣片 (A)。

[0183] (1) 将羟丙基纤维素 (级别 L, Nippon Soda Co., Ltd. ;2460g) 溶解于纯化水 (38540g) 中制备粘合溶液 (I)。用流化床制粒机 (WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合化合物 (IA) (7480g)、甘露醇 (50600g) 和微晶纤维素 (11550g), 边喷洒粘合溶液 (I) (33000g), 边将混合物制粒, 并干燥得到颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 粉碎, 用 1.5mm Φ 冲孔筛获得磨细的颗粒。向部分 (67380g) 所得磨细的颗粒中加入交联羧甲基纤维素钠 (4347g) 和硬脂酸镁 (724.5g), 用转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将其混合, 制得颗粒。通过旋转压片机 (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) 用 9.5mm Φ 冲将所得颗粒压片, 以 350mg 的重量制得每片含有化合物 (I) (25mg) 的素片。

[0184] (2) 将羟丙基甲基纤维素 (TC-5EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. ;5771g) 和滑石粉 (641.3g) 溶解或混悬于纯化水 (36340g) 中制备包衣溶液 (I)。将该包衣溶液 (I) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) 中喷雾在 (1) 所得素片上, 直至素片的重量每片增加 15mg, 制备包衣片 (I)。

[0185] (3) 将吡格列酮盐酸盐 (6360g)、羟丙基纤维素 (级别 SL-T, NipponSodaCo., Ltd. ; 384.8g) 和甘露醇 (12490g) 溶解或混悬于纯化水 (128200g) 中制备包衣溶液 (II)。将该包

衣溶液 (II) 于包衣机 (DRC-1200, POWREXCORPORATION) 中喷雾在 (2) 所得包衣片 (I) 上, 直至包衣片每片增加 150mg, 制得包衣片 (II)。

[0186] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (HPMC) (TC-5EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. ;5131g) 和聚乙二醇 6000 (1026g) 溶解于纯化水 (30550g) 中以得到 HPMC 溶液 (I)。将二氧化钛 (478.8g) 和氧化铁红 (205.2g) 分散于纯化水 (8208g) 中, 制备分散液 (I)。将分散液 (I) 加入上述 HPMC 溶液 (I) 中, 在搅拌器 (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) 中通过搅拌将其混合, 制备包衣溶液 (III)。将该包衣溶液 (III) 于包衣机 (DRC-1200, POWREXCORPORATION) 中喷雾在 (3) 所得包衣片 (II) 上, 直至包衣片的重量每片增加 15mg, 制得每片含有化合物 (I) (25mg) 和吡格列酮 (45mg) 的包衣片 (A)。

[0187] 表 2

[0188]

	组分	组成量
含有化合物 (I) 的素片	化合物(IA)	34mg
	甘露醇	230mg
	微晶纤维素	52.5mg
	羟丙基纤维素	9mg
	交联羧甲基纤维素钠	21mg
	硬脂酸镁	3.5mg
中间层	羟丙基甲基纤维素	13.5mg
	滑石粉	1.5mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	49.59mg
	甘露醇	97.41mg
	羟丙基纤维素	3mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	11.25mg
	聚乙二醇 6000	2.25mg
	二氧化钛	1.05mg
	氧化铁红	0.45mg

[0189] 实施例 3

[0190] 按照表 3 所示组成, 制备本发明的包衣片 (B)。

[0191] (1) 将羟丙基纤维素 (级别 L, Nippon Soda Co., Ltd. ;450g) 溶解于纯化水 (7050g) 中, 制备粘合溶液 (I)。用流化床制粒机 (FD-S2, POWREXCORPORATION) 均匀混合吡格列酮盐酸盐 (4959g)、乳糖 (11451g) 和羧甲基纤维素钙 (540g), 边喷洒粘合溶液 (I) 边将混合物制粒, 并干燥得到含有吡格列酮的颗粒。将部分所得颗粒 (3 批次) 用筛型粉碎

机 (P-3, Showa Chemical Machinery) 粉碎, 用 1.5mm Φ 冲孔筛制得磨细的颗粒。向部分 (46980g) 所得磨细的颗粒中加入羧甲基纤维素钙 (1458g) 和硬脂酸镁 (162g), 用转鼓混合机 (TM20-0-0, Suehiro Kakouki) 将其混合以制备颗粒。通过旋转压片机 (Correct19K, Kikusui Seisakusho) 用 7.5mm Φ 冲将所得颗粒以 180mg 的片重进行压片, 制得每片含有吡格列酮 (45mg) 的素片。

[0192] (2) 将羟丙基甲基纤维素 (TC-5EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 45g) 和聚乙二醇 6000 (5g) 溶解于纯化水 (450g) 中, 制备包衣溶液 (I)。将该包衣溶液 (I) 于包衣机 (HC-LABO, Freund Corporation) 中喷雾在 (1) 所得素片上, 直至素片的重量每片增加 10mg, 制得包衣片 (I)。

[0193] (3) 将化合物 (IA) (272g)、羟丙基纤维素 (级别 SL-T, Nippon Soda Co., Ltd.; 24g) 和甘露醇 (104g) 溶解或混悬于纯化水 (2000g) 中, 制备包衣溶液 (II)。将该包衣溶液 (II) 于包衣机 (HC-LABO, Freund Corporation) 中喷雾在 (2) 所得包衣片 (I) 上, 直至包衣片的重量每片增加 100mg, 制得每片含有化合物 (I) (50mg) 和吡格列酮 (45mg) 的包衣片 (B)。

[0194] 表 3

[0195]

	组分	组成量
含有吡格列酮的素片	吡格列酮盐酸盐	49.59mg
	乳糖	114.51mg
	羟丙基纤维素	4.5mg
	羧甲基纤维素钙	10.8mg
	硬脂酸镁	0.6mg
中间层	羟丙基甲基纤维素	9mg
	聚乙二醇 6000	1mg
含有化合物 (I) 的层	化合物 (IA)	68mg
	甘露醇	26mg
	羟丙基纤维素	6mg

[0196] 实施例 4

[0197] 按照表 4 所示组成, 制备本发明的包衣片 (A)。

[0198] (1) 将羟丙基纤维素 (级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2460g) 溶解于纯化水 (38540g) 中, 制备粘合溶液 (I)。用流化床制粒机 (WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合化合物 (IA) (3740g)、甘露醇 (54340g) 和微晶纤维素 (3850g), 边喷洒粘合溶液 (I) (33000g), 边将混合物制粒, 并干燥得到颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机粉碎 (P-7S, Showa Chemical Machinery), 用 1.5mm Φ 冲孔筛制得磨细的颗粒。向部分 (60130g) 所得磨细的颗粒中加入微晶纤维素 (7245g)、交联羧甲基纤维素钠 (4347g) 和硬脂酸镁 (724.5g),

用转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将其混合, 制得颗粒。通过旋转压片机 (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) 用 9.5mm ϕ 冲以 350mg 的片重将所得颗粒压片, 制得每片含有化合物 (I) (12.5mg) 的素片。

[0199] (2) 将羟丙基甲基纤维素 (TC-5EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5771g) 和滑石粉 (641.3g) 溶解或混悬于纯化水 (36340g) 中, 制备包衣溶液 (I)。将该包衣溶液 (I) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) 中喷雾在 (1) 所得素片上, 直至素片的重量每片增加 15mg, 制得包衣片 (I)。

[0200] (3) 将吡格列酮盐酸盐 (2069g)、羟丙基纤维素 (级别 SL-T, Nippon Soda Co., Ltd.; 375.5g) 和甘露醇 (15580g) 溶解或混悬于纯化水 (106400g) 中, 制备包衣溶液 (II)。将该包衣溶液 (II) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) 中喷雾在 (2) 所得包衣片 (I) 上, 直至包衣片的重量每片增加 150mg, 制得包衣片 (II)。

[0201] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (HPMC) (TC-5EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5131g) 和聚乙二醇 6000 (1026g) 溶解于纯化水 (29640g) 中, 制备 HPMC 溶液 (I)。将二氧化钛 (663.5g) 和氧化铁黄 (20.52g) 分散于纯化水 (9120g) 中, 制备分散液 (I)。将分散液 (I) 加至 HPMC 溶液 (I) 中, 在搅拌器 (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) 中通过搅拌将其混合制备包衣溶液 (III)。将该包衣溶液 (III) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) 中喷雾在 (3) 所得包衣片 (II) 上, 直至包衣片的重量每片增加 15mg, 制得包衣片 (III)。

[0202] (5) 将聚乙二醇 6000 (1848g) 溶解于纯化水 (16630g) 中, 制备包衣溶液 (IV)。将该包衣溶液 (IV) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) 中喷雾在 (4) 所得包衣片 (III) 上, 直至包衣片的重量每片增加 0.25mg, 制得每片含有化合物 (I) (12.5mg) 和吡格列酮 (15mg) 的包衣片 (A)。

[0203] 表 4

[0204]

	组分	组成量
含有化合物(I)的素片	化合物(IA)	17mg
	甘露醇	247mg
	微晶纤维素	52.5mg
	羟丙基纤维素	9mg
	交联羧甲基纤维素钠	21mg
	硬脂酸镁	3.5mg
中间层	羟丙基甲基纤维素	13.5mg
	滑石粉	1.5mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	16.53mg
	甘露醇	130.47mg
	羟丙基纤维素	3mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	11.25mg
	聚乙二醇 6000	2.25mg
	二氧化钛	1.455mg
	氧化铁黄	0.045mg
	聚乙二醇 6000	0.25mg

[0205] 实施例 5

[0206] 按照表 5 所示组成,制备本发明的包衣片 (A)。

[0207] (1) 将羟丙基纤维素 (级别 L, Nippon Soda Co., Ltd. ;2460g) 溶解于纯化水 (38540g) 中制备粘合溶液 (I)。用流化床制粒机 (WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合化合物 (IA) (3740g)、甘露醇 (54340g) 和微晶纤维素 (3850g), 边喷洒粘合溶液 (I) (33000g) 边将混合物制粒, 并干燥得到颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机粉碎 (P-7S, Showa Chemical Machinery), 用 1.5mm ϕ 冲孔筛制得磨细的颗粒。向部分 (60130g) 所得磨细的颗粒中加入微晶纤维素 (7245g)、交联羧甲基纤维素钠 (4347g) 和硬脂酸镁 (724.5g), 用转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将其混合, 制得颗粒。通过旋转压片机 (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) 用 9.5mm ϕ 冲以 350mg 的片重将所得颗粒压片, 制得每片含有化合物 (I) (12.5mg) 的素片。

[0208] (2) 将羟丙基甲基纤维素 (TC-5EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. ;5771g) 和滑石粉 (641.3g) 溶解或混悬于纯化水 (36340g) 中, 制备包衣溶液 (I)。将包衣溶液 (I) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) 中喷雾在 (1) 所得素片上, 直至素片的重量每片增加 15mg, 制得包衣片 (I)。

[0209] (3) 将吡格列酮盐酸盐 (4139g)、羟丙基纤维素 (级别 SL-T, Nippon Soda Co., Ltd.; 375.5g) 和甘露醇 (13510g) 溶解或混悬于纯化水 (106400g) 中, 制备包衣溶液 (II)。将该包衣溶液 (II) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREXCORPORATION) 中喷雾在 (2) 所得包衣片 (I) 上, 直至包衣片的重量每片增加 150mg, 制得包衣片 (II)。

[0210] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (HPMC) (TC-5EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5131g) 和聚乙二醇 6000 (1026g) 溶解于纯化水 (29640g) 中, 制备 HPMC 溶液 (I)。将二氧化钛 (663.5g)、氧化铁黄 (14.36g) 和氧化铁红 (6.156g) 分散于纯化水 (9120g) 中, 制备分散液 (I)。将分散液 (I) 加至 HPMC 溶液 (I) 中, 在搅拌器 (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) 中通过搅拌将其混合, 制备包衣溶液 (III)。将该包衣溶液 (III) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREXCORPORATION) 中喷雾在 (3) 所得包衣片 (II) 上, 直至包衣片的重量每片增加 15mg, 制得包衣片 (III)。

[0211] (5) 将聚乙二醇 6000 (1848g) 溶解于纯化水 (16630g) 中, 制备包衣溶液 (IV)。将该包衣溶液 (IV) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREXCORPORATION) 中喷雾在 (4) 所得包衣片 (III) 上, 直至包衣片的重量每片增加 0.25mg, 制得每片含有化合物 (I) (12.5mg) 和吡格列酮 (30mg) 的包衣片 (A)。

[0212] 表 5

[0213]

	组分	组成量
含有化合物(I)的素片	化合物(IA)	17mg
	甘露醇	247mg
	微晶纤维素	52.5mg
	羟丙基纤维素	9mg
	交联羧甲基纤维素钠	21mg
	硬脂酸镁	3.5mg
中间层	羟丙基甲基纤维素	13.5mg
	滑石粉	1.5mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	33.06mg
	甘露醇	113.94mg
	羟丙基纤维素	3mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	11.25mg
	聚乙二醇 6000	2.25mg
	二氧化钛	1.455mg
	氧化铁黄	0.0315mg
	氧化铁红	0.0135mg
	聚乙二醇 6000	0.25mg

[0214] 实施例 6

[0215] 按照表 6 所示组成, 并以与实施例 4 相同的方法制备每片含有化合物 (I) (12.5mg) 和吡格列酮 (45mg) 的包衣片 (A)。

[0216] 表 6

[0217]

	组分	组成量
含有化合物(I)的 素片	化合物(IA)	17mg
	甘露醇	247mg
	微晶纤维素	52.5mg
	羟丙基纤维素	9mg
	交联羧甲基纤维素钠	21mg
	硬脂酸镁	3.5mg
中间层	羟丙基甲基纤维素	13.5mg
	滑石粉	1.5mg
含有吡格列酮的 层	吡格列酮盐酸盐	49.59mg
	甘露醇	97.41mg
	羟丙基纤维素	3mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	11.25mg
	聚乙二醇 6000	2.25mg
	二氧化钛	1.35mg
	氧化铁红	0.15mg
	聚乙二醇 6000	0.25mg

[0218] 实施例 7

[0219] 按照所示组成表 7, 并以与实施例 4 相同的方法制备每片含有化合物 (I) (25mg) 和吡格列酮 (15mg) 的包衣片 (A)。

[0220] 表 7

[0221]

	组分	组成量
含有化合物(I)的素片	化合物(IA)	34mg
	甘露醇	230mg
	微晶纤维素	52.5mg
	羟丙基纤维素	9mg
	交联羧甲基纤维素钠	21mg
	硬脂酸镁	3.5mg
中间层	羟丙基甲基纤维素	13.5mg
	滑石粉	1.5mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	16.53mg
	甘露醇	130.47mg
	羟丙基纤维素	3mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	11.25mg
	聚乙二醇 6000	2.25mg
	二氧化钛	1.35mg
	氧化铁黄	0.15mg
	聚乙二醇 6000	0.25mg

[0222] 实施例 8

[0223] 按照表 8 所示组成,制备本发明的包衣片 (A)。

[0224] (1) 将羟丙基纤维素 (级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2460g) 溶解于纯化水 (38540g) 中,制备粘合溶液 (I)。用流化床制粒机 (WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合化合物 (IA) (7480g)、甘露醇 (50600g) 和微晶纤维素 (3850g),边喷洒粘合溶液 (I) (33000g) 边将混合物制粒,并干燥得到颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 粉碎,用 1.5mm ϕ 冲孔筛制得磨细的颗粒。向部分 (60130g) 所得磨细的颗粒中加入微晶纤维素 (7245g)、交联羧甲基纤维素钠 (4347g) 和硬脂酸镁 (724.5g),用转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将其混合,制得颗粒。通过旋转压片机 (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) 用 9.5mm ϕ 冲,以 350mg 的片重将所得颗粒压片,制得每片含有化合物 (I) 25(mg) 的素片。

[0225] (2) 将羟丙基甲基纤维素 (TC-5EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5771g) 和滑石粉 (641.3g) 溶解或混悬于纯化水 (36340g) 中,制备包衣溶液 (I)。将该包衣溶液 (I) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) 中喷雾在 (1) 所得素片上,直至素片的重量每片增加 15mg,制得包衣片 (I)。

[0226] (3) 将吡格列酮盐酸盐 (4139g)、羟丙基纤维素 (级别 SL-T, Nippon SodaCo.,

Ltd. ;375.5g) 和甘露醇 (13510g) 溶解或混悬于纯化水 (106400g) 中, 制备包衣溶液 (II)。将该包衣溶液 (II) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREXCORPORATION) 中喷雾在 (2) 所得包衣片 (I) 上, 直至包衣片的重量每片增加 150mg, 制得包衣片 (II)。

[0227] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (HPMC) (TC-5EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. ; 5131g) 和聚乙二醇 6000 (1026g) 溶解于纯化水 (29640g) 中, 制备 HPMC 溶液 (I)。将二氧化钛 (615.6g)、氧化铁黄 (47.88g) 和氧化铁红 (20.52g) 分散于纯化水 (9120g) 中, 制备分散液 (I)。将分散液 (I) 加至 HPMC 溶液 (I) 中, 在搅拌器 (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) 中通过搅拌将其混合, 制备包衣溶液 (III)。将该包衣溶液 (III) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREXCORPORATION) 中喷雾在 (3) 所得包衣片 (II) 上, 直至包衣片的重量每片增加 15mg, 制得包衣片 (III)。

[0228] (5) 将聚乙二醇 6000 (1848g) 溶解于纯化水 (16630g) 中, 制备包衣溶液 (IV)。将该包衣溶液 (IV) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREXCORPORATION) 中喷雾在 (4) 所得包衣片 (III) 上, 直至包衣片的重量每片增加 0.25mg, 制得每片含有化合物 (I) (25mg) 和吡格列酮 (30mg) 的包衣片 (A)。

[0229] 表 8

[0230]

	组分	组成量
含有化合物(I)的素片	化合物(IA)	34mg
	甘露醇	230mg
	微晶纤维素	52.5mg
	羟丙基纤维素	9mg
	交联羧甲基纤维素钠	21mg
	硬脂酸镁	3.5mg
中间层	羟丙基甲基纤维素	13.5mg
	滑石粉	1.5mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	33.06mg
	甘露醇	113.94mg
	羟丙基纤维素	3mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	11.25mg
	聚乙二醇 6000	2.25mg
	二氧化钛	1.35mg
	氧化铁黄	0.105mg
	氧化铁红	0.045mg
	聚乙二醇 6000	0.25mg

[0231] 实施例 9

[0232] 按照表 9 所示组成, 并以与实施例 4 相同的方法制得每片含有化合物 (I) (25mg) 和吡格列酮 (45mg) 的包衣片 (A)。

[0233] 表 9

[0234]

	组分	组成量
含有化合物(I)的素片	化合物(IA)	34mg
	甘露醇	230mg
	微晶纤维素	52.5mg
	羟丙基纤维素	9mg
	交联羧甲基纤维素钠	21mg
	硬脂酸镁	3.5mg
中间层	羟丙基甲基纤维素	13.5mg
	滑石粉	1.5mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	49.59mg
	甘露醇	97.41mg
	羟丙基纤维素	3mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	11.25mg
	聚乙二醇 6000	2.25mg
	二氧化钛	1.05mg
	氧化铁红	0.45mg
	聚乙二醇 6000	0.25mg

[0235] 实施例 10

[0236] 按照表 10 所示组成,制备本发明的多层片(A)。

[0237] (1) 将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2250g) 溶解于纯化水(35250g) 中, 制备粘合溶液(I)。用流化床制粒机(WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合化合物(IA)(化合物(I)的苯甲酸盐; 13260g)、甘露醇(45630g) 和微晶纤维素(3900g), 边喷洒粘合溶液(I)(32500g) 边将混合物制粒, 并干燥得到颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机粉碎(P-7S, Showa Chemical Machinery), 用 1.5mm Φ 冲孔筛获得磨细的颗粒。向部分(60180g) 所得磨细的颗粒中加入微晶纤维素(7250g)、交联羧甲基纤维素钠(4350g) 和硬脂酸镁(725g), 用转鼓混合机(TM-400S, Showa Chemical Machinery) 混合该混合物以获得颗粒(I)。

[0238] (2) 将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1802g) 溶解于纯化水(34290g) 中, 制备粘合溶液(II)。将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1976g) 溶解于纯化水(73320g) 中, 并将乳糖(18720g) 分散在其中, 制备混悬液(I)。用流化床制粒机(WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合吡格列酮盐酸盐(6777g)、乳糖(44070g) 和交联羧甲基纤维素钠(2706g), 边喷洒粘合溶液(II)(27920g) 边将混合物制粒, 喷洒混悬液(I)(74130g), 然后干燥制得颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机粉碎

(P-7S, Showa Chemical Machinery), 用 1.5mm Φ 冲孔筛获得磨细的颗粒。向部分 (66050g) 所得磨细的颗粒中加入交联羧甲基纤维素钠 (2075g) 和硬脂酸镁 (273.6g), 然后用转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将其混合以获得颗粒 (II)。

[0239] (3) 通过旋转压片机 (AQUA08242L2JI, Kikusui Seisakusho) 使用 8.5mm Φ 冲将颗粒 (I) (100mg) 和颗粒 (II) (180mg) 压制成型为多层, 以制得素片。

[0240] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (TC-5RW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 1365g) 和滑石粉 (210g) 分散于纯化水 (12250g) 中, 制备分散液 (I)。将二氧化钛 (169.8g) 和氧化铁黄 (5.25g) 分散于纯化水 (2625g) 中, 制备分散液 (II)。将分散液 (II) 和纯化水 (875g) 加入分散液 (I) 中, 通过搅拌器 (LR400D, Yamato Scientific Co., Ltd.) 的搅拌使其混合均匀, 制备包衣溶液 (I)。将该包衣溶液 (I) 于包衣机 (HCF(S)-100N, Freund Corporation) 中喷雾在 (3) 所得素片上, 直至素片的重量每片增加 10mg, 以制得多层片 (I)。

[0241] (5) 将聚乙二醇 6000 (90g) 溶解于纯化水 (1710g) 中, 制备包衣溶液 (II)。将该包衣溶液 (II) 于包衣机 (HCF(S)-100N, Freund Corporation) 中喷雾在 (4) 所得多层片 (I) 上, 直至多层片的重量每片增加 0.15mg, 以制得每片含有化合物 (I) (12.5mg) 和吡格列酮 (15mg) 的多层片 (A)。

[0242] 表 10

[0243]

	组分	组成量
含有化合物(I)的层	化合物(IA)	17mg
	甘露醇	58.5mg
	微晶纤维素	15mg
	羟丙基纤维素	2.5mg
	交联羧甲基纤维素钠	6mg
	硬脂酸镁	1mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	16.53mg
	乳糖	143.49mg
	羟丙基纤维素	7.2mg
	交联羧甲基纤维素钠	12.06mg
	硬脂酸镁	0.72mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	7.8mg
	滑石粉	1.2mg
	二氧化钛	0.97mg
	氧化铁黄	0.03mg
	聚乙二醇 6000	0.15mg

[0244] 实施例 11

[0245] 按照表 11 所示组成,制备本发明的多层片(A)。

[0246] (1) 将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2250g) 溶解于纯化水(35250g) 中,制备粘合溶液(I)。用流化床制粒机(WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合化合物(IA)(化合物(I)的苯甲酸盐; 13260g)、甘露醇(45630g) 和微晶纤维素(3900g), 边喷洒粘合溶液(I)(32500g) 边将混合物制粒,并干燥得到颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机粉碎(P-7S, Showa Chemical Machinery), 用 1.5mm Φ 冲孔筛获得磨细的颗粒。向部分(60180g) 所得磨细的颗粒中加入微晶纤维素(7250g)、交联羧甲基纤维素钠(4350g) 和硬脂酸镁(725g), 用转鼓混合机(TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将该混合物混合, 以获得颗粒(I)。

[0247] (2) 将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1802g) 溶解于纯化水(34290g) 中,制备粘合溶液(II)。将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1976g) 溶解于纯化水(73320g) 中,并将乳糖(18720g) 分散在其中,以制备混悬液(I)。用流化床制粒机(WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合吡格列酮盐酸盐(13550g)、乳糖(37290g) 和交联羧甲基纤维素钠(2706g), 边喷洒粘合溶液(II)(27920g) 边将混合物制粒,喷洒混悬液(I)(74130g), 然后干燥以制得颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机粉碎(P-7S, Showa

ChemicalMachinery),用 1.5mm Φ 冲孔筛制得磨细的颗粒。向部分 (66050g) 所得磨细的颗粒中加入交联羧甲基纤维素钠 (2075g) 和硬脂酸镁 (273.6g),用转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将其混合,以获得颗粒 (II)。

[0248] (3) 通过旋转压片机 (AQUA08242L2JI, Kikusui Seisakusho) 使用 8.5mm Φ 冲将颗粒 (I) (100mg) 和颗粒 (II) (180mg) 压制成型为多层,制备素片。

[0249] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (TC-5RW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. ;1365g) 和滑石粉 (210g) 分散于纯化水 (12250g) 中,制备分散液 (I)。将二氧化钛 (169.8g)、氧化铁黄 (3.675g) 和氧化铁红 (1.575g) 分散于纯化水 (2625g) 中,制备分散液 (II)。将分散液 (II) 和纯化水 (875g) 加入分散液 (I) 中,通过搅拌器 (LR400D, Yamato Scientific Co., Ltd.) 的搅拌使其混合,制备包衣溶液 (I)。将该包衣溶液 (I) 于包衣机 (HCF(S)-100N, Freund Corporation) 中喷雾在 (3) 所得素片上,直至素片的重量每片增加 10mg,制备多层片 (I)。

[0250] (5) 将聚乙二醇 6000 (90g) 溶解于纯化水 (1710g) 中,制备包衣溶液 (II)。将该包衣溶液 (II) 于包衣机 (HCF(S)-100N, Freund Corporaion) 中喷洒在 (4) 所得多层片 (I) 上,直至多层片的重量每片增加 0.15mg,以制备每片含有化合物 (I) (12.5mg) 和吡格列酮 (30mg) 的多层片 (A)。

[0251] 表 11

[0252]

	组分	组成量
含有化合物(I)的层	化合物(IA)	17mg
	甘露醇	58.5mg
	微晶纤维素	15mg
	羟丙基纤维素	2.5mg
	交联羧甲基纤维素钠	6mg
	硬脂酸镁	1mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	33.06mg
	乳糖	126.96mg
	羟丙基纤维素	7.2mg
	交联羧甲基纤维素钠	12.06mg
	硬脂酸镁	0.72mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	7.8mg
	滑石粉	1.2mg
	二氧化钛	0.97mg
	氧化铁黄	0.021mg
	氧化铁红	0.009mg
	聚乙二醇 6000	0.15mg

[0253] 实施例 12

[0254] 按照表 12 所示组成,制备本发明的多层片(A)。

[0255] (1) 将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2250g) 溶解于纯化水(35250g) 中, 制备粘合溶液(I)。用流化床制粒机(WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合化合物(IA)(化合物(I)的苯甲酸盐; 13260g)、甘露醇(45630g) 和微晶纤维素(3900g), 边喷洒粘合溶液(I)(32500g) 边将混合物制粒, 并干燥得到颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机粉碎(P-7S, Showa Chemical Machinery), 用 1.5mm ϕ 冲孔筛获得磨细的颗粒。向部分(60180g) 所得磨细的颗粒中加入微晶纤维素(7250g)、交联羧甲基纤维素钠(4350g) 和硬脂酸镁(725g), 用转鼓混合机(TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将该混合物混合, 以获得颗粒(I)。

[0256] (2) 将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1802g) 溶解于纯化水(34290g) 中, 制备粘合溶液(II)。将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1976g) 溶解于纯化水(73320g) 中, 并将乳糖(18720g) 分散在其中, 制备混悬液(I)。用流化床制粒机(WSG-60, POWREX CORPORATION) 均匀混合吡格列酮盐酸盐(20330g)、乳糖(30520g)

和交联羧甲基纤维素钠 (2706g),边喷洒粘合溶液 (II) (27920g) 边将混合物制粒,喷洒混悬液 (I) (74130g),然后干燥以制得颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机粉碎 (P-7S, Showa Chemical Machinery),用 1.5mm Φ 冲孔筛获得磨细的颗粒。向部分 (66050g) 所得磨细的颗粒中加入交联羧甲基纤维素钠 (2075g) 和硬脂酸镁 (273.6g),用转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将其混合,以获得颗粒 (II)。

[0257] (3) 通过旋转压片机 (AQUA08242L2JI, Kikusui Seisakusho) 使用 8.5mm Φ 冲,将颗粒 (I) (100mg) 和颗粒 (II) (180mg) 压制成型为多层,制备素片。

[0258] 将羟丙基甲基纤维素 (TC-5RW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. ;1365g) 和滑石粉 (210g) 分散于纯化水 (12250g) 中,制备分散液 (I)。将二氧化钛 (157.5g) 和氧化铁红 (17.50g) 分散于纯化水 (2625g) 中,制备分散液 (II)。将分散液 (II) 和纯化水 (875g) 加入分散液 (I) 中,通过搅拌器 (LR400D, Yamato Scientific Co., Ltd.) 的搅拌使其混合,制备包衣溶液 (I)。将该包衣溶液 (I) 于包衣机 (HCF(S)-100N, Freund Corporation) 中喷雾在 (3) 所得素片上,直至素片的重量每片增加 10mg,以制备多层片 (I)。

[0259] (5) 将聚乙二醇 6000 (90g) 溶解于纯化水 (1710g) 中,制备包衣溶液 (II)。将该包衣溶液 (II) 于包衣机 (HCF(S)-100N, Freund Corporation) 中喷洒在 (4) 所得多层片 (I) 上直至多层片的重量每片增加 0.15mg,以制备每片含有化合物 (I) (12.5mg) 和吡格列酮 (45mg) 的多层片 (A)。

[0260] 表 12

[0261]

	组分	组成量
含有化合物(I)的层	化合物(IA)	17mg
	甘露醇	58.5mg
	微晶纤维素	15mg
	羟丙基纤维素	2.5mg
	交联羧甲基纤维素钠	6mg
	硬脂酸镁	1mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	49.59mg
	乳糖	110.43mg
	羟丙基纤维素	7.2mg
	交联羧甲基纤维素钠	12.06mg
	硬脂酸镁	0.72mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	7.8mg
	滑石粉	1.2mg
	二氧化钛	0.9mg
	氧化铁红	0.1mg
	聚乙二醇 6000	0.15mg

[0262] 实施例 13

[0263] 按照表 13 所示组成,制备本发明的多层片 (A)。

[0264] (1) 将羟丙基纤维素 (级别 L, Nippon Soda Co., Ltd. ;2250g) 溶解于纯化水 (35250g) 中,制备粘合溶液 (I)。用流化床制粒机 (WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合化合物 (IA) (化合物 (I) 的苯甲酸盐 ;26520g)、甘露醇 (32370g) 和微晶纤维素 (3900g), 边喷洒粘合溶液 (I) (32500g) 边将混合物制粒,并干燥得到颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机粉碎 (P-7S, Showa Chemical Machinery), 用 1.5mm ϕ 冲孔筛获得磨细的颗粒。向部分 (60180g) 所得磨细的颗粒中加入微晶纤维素 (7250g)、交联羧甲基纤维素钠 (4350g) 和硬脂酸镁 (725g), 用转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将该混合物混合, 以获得颗粒 (I)。

[0265] (2) 将羟丙基纤维素 (级别 L, Nippon Soda Co., Ltd. ;1802g) 溶解于纯化水 (34290g) 中,制备粘合溶液 (II)。将羟丙基纤维素 (级别 L, Nippon Soda Co., Ltd. ;1976g) 溶解于纯化水 (73320g) 中,并将乳糖 (18720g) 分散在其中,以制备混悬液 (I)。用流化床制粒机 (WSG-60, POWREX CORPORATION) 均匀混合吡格列酮盐酸盐 (6777g)、乳糖 (44070g) 和交联羧甲基纤维素钠 (2706g), 边喷洒粘合溶液 (II) (27920g) 边将混合物制粒,喷洒混悬液 (I) (74130g), 然后干燥以制得颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机粉碎 (P-7S, Showa

ChemicalMachinery),用 1.5mm Φ 冲孔筛获得磨细的颗粒。向部分 (66050g) 所得磨细的颗粒中加入交联羧甲基纤维素钠 (2075g) 和硬脂酸镁 (273.6g),用转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将其混合,以获得颗粒 (II)。

[0266] (3) 通过旋转压片机 (AQUA08242L2JI, Kikusui Seisakusho) 使用 8.5mm Φ 冲将颗粒 (I) (100mg) 和颗粒 (II) (180mg) 压制成型为多层,制备素片。

[0267] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (TC-5RW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. ;1365g) 和滑石粉 (210g) 分散于纯化水 (12250g) 中,制备分散液 (I)。将二氧化钛 (157.5g) 和氧化铁黄 (17.5g) 分散于纯化水 (2625g) 中,制备分散液 (II)。将分散液 (II) 和纯化水 (875g) 加入分散液 (I) 中,通过搅拌器 (LR400D, Yamato ScientificCo., Ltd.) 的搅拌使其混合,制备包衣溶液 (I)。将该包衣溶液 (I) 于包衣机 (HCF(S)-100N, Freund Corporation) 中喷雾在 (3) 所得素片上,直至素片的重量每片增加 10mg,制备多层片 (I)。

[0268] (5) 将聚乙二醇 6000 (90g) 溶解于纯化水 (1710g) 中,制备包衣溶液 (II)。将该包衣溶液 (II) 于包衣机 (HCF(S)-100N, Freund Corporation) 中喷雾在 (4) 所得多层片 (I) 上,直至多层片的片重每片增加 0.15mg,以制备每片含有化合物 (I) (25mg) 和吡格列酮 (15mg) 的多层片 (A)。

[0269] 表 13

[0270]

	组分	组成量
含有化合物(I)的层	化合物(IA)	34mg
	甘露醇	41.5mg
	微晶纤维素	15mg
	羟丙基纤维素	2.5mg
	交联羧甲基纤维素钠	6mg
	硬脂酸镁	1mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	16.53mg
	乳糖	143.49mg
	羟丙基纤维素	7.2mg
	交联羧甲基纤维素钠	12.06mg
	硬脂酸镁	0.72mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	7.8mg
	滑石粉	1.2mg
	二氧化钛	0.9mg
	氧化铁黄	0.1mg
	聚乙二醇 6000	0.15mg

[0271] 实施例 14

[0272] 按照表 14 所示组成,制备本发明的多层片(A)。

[0273] (1) 将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2250g) 溶解于纯化水(35250g) 中,制备粘合溶液(I)。用流化床制粒机(WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合化合物(IA)(化合物(I)的苯甲酸盐; 26520g)、甘露醇(32370g) 和微晶纤维素(3900g), 边喷洒粘合溶液(I)(32500g) 边将混合物制粒,并干燥得到颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机(P-7S, Showa Chemical Machinery) 粉碎,用 1.5mm Φ 冲孔筛获得磨细的颗粒。向部分(60180g) 所得磨细的颗粒中加入微晶纤维素(7250g)、交联羧甲基纤维素钠(4350g) 和硬脂酸镁(725g),用转鼓混合机(TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将该混合物混合,以获得颗粒(I)。

[0274] (2) 将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1802g) 溶解于纯化水(34290g) 中,制备粘合溶液(II)。将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1976g) 溶解于纯化水(73320g) 中,并将乳糖(18720g) 分散在其中,制备混悬液(I)。用流化床制粒机(WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合吡格列酮盐酸盐(13550g)、乳糖(37290g) 和交联羧甲基纤维素钠(2706g),边喷洒粘合溶液(II)(27920g) 边将混合物制粒,喷洒混悬液(I)(74130g),然后干燥以制得颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机(P-7S,

Showa Chemical Machinery) 粉碎,用 1.5mm Φ 冲孔筛制得磨细的颗粒。向部分 (66050g) 所得磨细的颗粒中加入交联羧甲基纤维素钠 (2075g) 和硬脂酸镁 (273.6g),用转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将其混合,以获得颗粒 (II)。

[0275] (3) 通过旋转压片机 (AQUA08242L2JI, Kikusui Seisakusho) 使用 8.5mm Φ 冲,将颗粒 (I) (100mg) 和颗粒 (II) (180mg) 压制成型为多层,制备素片。

[0276] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (TC-5RW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 1365g) 和滑石粉 (210g) 分散于纯化水 (12250g) 中,制备分散液 (I)。将二氧化钛 (157.5g)、氧化铁黄 (12.25g) 和氧化铁红 (5.25g) 分散于纯化水 (2625g) 中,制备分散液 (II)。将分散液 (II) 和纯化水 (875g) 加入分散液 (I) 中,通过搅拌器 (LR400D, Yamato Scientific Co., Ltd.) 的搅拌使其混合,制备包衣溶液 (I)。将该包衣溶液 (I) 于包衣机 (HCF(S)-100N, Freund Corporation) 中喷雾在 (3) 所得素片上,直至素片的重量每片增加 10mg,制备多层片 (I)。

[0277] (5) 将聚乙二醇 6000 (90g) 溶解于纯化水 (1710g) 中,制备包衣溶液 (II)。将该包衣溶液 (II) 于包衣机 (HCF(S)-100N, Freund Corporation) 中喷雾在 (4) 所得多层片 (I) 上,直至多层片的片重每片增加 0.15mg,以制备每片含有化合物 (I) (25mg) 和吡格列酮 (30mg) 的多层片 (A)。

[0278] 表 14

[0279]

	组分	组成量
含有化合物(I)的层	化合物(IA)	34mg
	甘露醇	41.5mg
	微晶纤维素	15mg
	羟丙基纤维素	2.5mg
	交联羧甲基纤维素钠	6mg
	硬脂酸镁	1mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	33.06mg
	乳糖	126.96mg
	羟丙基纤维素	7.2mg
	交联羧甲基纤维素钠	12.06mg
	硬脂酸镁	0.72mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	7.8mg
	滑石粉	1.2mg
	二氧化钛	0.9mg
	氧化铁黄	0.07mg
	氧化铁红	0.03mg
	聚乙二醇 6000	0.15mg

[0280] 实施例 15

[0281] 按照表 15 所示组成,制备本发明的多层片(A)。

[0282] (1) 将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2250g) 溶解于纯化水(35250g) 中,制备粘合溶液(I)。用流化床制粒机(WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合化合物(IA)(化合物(I)的苯甲酸盐; 26520g)、甘露醇(32370g) 和结晶纤维素(3900g), 边喷洒粘合溶液(I)(32500g) 边将混合物制粒,并干燥得到颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机(P-7S, Showa ChemicalMachinery) 和 1.5mm Φ 冲孔筛粉碎获得磨细的颗粒。向部分(60180g) 所得磨细的颗粒中加入结晶纤维素(7250g)、交联羧甲基纤维素钠(4350g) 和硬脂酸镁(725g),用转鼓混合机(TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将该混合物混合,以获得颗粒(I)。

[0283] (2) 将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1802g) 溶解于纯化水(34290g) 中,制备粘合溶液(II)。将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 1976g) 溶解于纯化水(73320g) 中,并将乳糖(18720g) 分散在其中,制备混悬液(I)。用流化床制粒机(WSG-60, POWREX CORPORATION) 均匀混合吡格列酮盐酸盐(20330g)、乳糖(30520g)

和交联羧甲基纤维素钠 (2706g),边喷洒粘合溶液 (II) (27920g) 边将混合物制粒,喷洒混悬液 (I) (74130g),然后干燥,以制得颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机 (P-7S, Showa ChemicalMachinery) 和 1.5mm Φ 冲孔筛粉碎获得磨细的颗粒。向部分 (66050g) 所得磨细的颗粒中加入交联羧甲基纤维素钠 (2075g) 和硬脂酸镁 (273.6g),用转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将其混合,以获得颗粒 (II)。

[0284] (3) 通过旋转压片机 (AQUA08242L2JI, Kikusui Seisakusho) 使用 8.5mm Φ 冲,将颗粒 (I) (100mg) 和颗粒 (II) (180mg) 压制成型为多层,制备素片。

[0285] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (TC-5RW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. ;1365g) 和滑石粉 (210g) 分散于纯化水 (12250g) 中,制备分散液 (I)。将二氧化钛 (122.5g) 和氧化铁红 (52.5g) 分散于纯化水 (2625g) 中,制备分散液 (II)。将分散液 (II) 和纯化水 (875g) 加入分散液 (I) 中,通过搅拌器 (LR400D, Yamato ScientificCo., Ltd.) 的搅拌使其混合,制备包衣溶液 (I)。将该包衣溶液 (I) 于包衣机 (HCF(S)-100N, Freund Corporation) 中喷雾在 (3) 所得素片上,直至素片的重量每片增加 10mg,制备多层片 (I)。

[0286] (5) 将聚乙二醇 6000 (90g) 溶解于纯化水 (1710g) 中,制备包衣溶液 (II)。将该包衣溶液 (II) 于包衣机 (HCF(S)-100N, Freund Corporation) 中喷雾在 (4) 所得多层片 (I) 上,直至多层片的重量每片增加 0.15mg,以制备每片含有化合物 (I) (25mg) 和吡格列酮 (45mg) 的多层片 (A)。

[0287] 表 15

[0288]

	组分	组成量
含有化合物(I)的层	化合物(IA)	34mg
	甘露醇	41.5mg
	微晶纤维素	15mg
	羟丙基纤维素	2.5mg
	交联羧甲基纤维素钠	6mg
	硬脂酸镁	1mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	49.59mg
	乳糖	110.43mg
	羟丙基纤维素	7.2mg
	交联羧甲基纤维素钠	12.06mg
	硬脂酸镁	0.72mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	7.8mg
	滑石粉	1.2mg
	二氧化钛	0.7mg
	氧化铁红	0.3mg
	聚乙二醇 6000	0.15mg

[0289] 实施例 16

[0290] 按照表 16 所示组成,制备本发明的包衣片 (A)。

[0291] (1) 将羟丙基纤维素 (级别 L, Nippon Soda Co., Ltd. ;2460g) 溶解于纯化水 (38540g) 中,制备粘合溶液 (I)。用流化床制粒机 (WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合化合物 (IA) (3740g)、甘露醇 (54340g) 和微晶纤维素 (3850g),边喷洒粘合溶液 (I) (33000g) 边将混合物制粒,并干燥得到颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机 (P-7S, Showa Chemical Machinery) 和 1.5mm Φ 冲孔筛粉碎获得磨细的颗粒。向部分 (60130g) 所得磨细的颗粒中加入微晶纤维素 (7245g)、交联羧甲基纤维素钠 (4347g) 和硬脂酸镁 (724.5g),用转鼓混合机 (TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将其混合,制得颗粒。将所得颗粒通过旋转压片机 (AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) 用 9.5mm Φ 冲以 350mg 的重量进行压片,以制备每片含有化合物 (I) (12.5mg) 的素片。

[0292] (2) 将羟丙基甲基纤维素 (TC-5EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. ;5805g) 和滑石粉 (645.0g) 溶解或混悬于纯化水 (36550g) 中,制备包衣溶液 (I)。将该包衣溶液 (I) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) 中喷雾在 (1) 所得素片上,直至素片的重量每片增加 15mg,制备包衣片 (I)。

[0293] (3) 将吡格列酮盐酸盐 (5290g)、羟丙基纤维素 (级别 SL-T, Nippon SodaCo.,

Ltd. ;480.0g) 和甘露醇 (17270g) 溶解或混悬于纯化水 (136000g) 中, 制备包衣溶液 (II)。将该包衣溶液 (II) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREXCORPORATION) 中喷雾在 (2) 所得包衣片 (I) 上, 直至包衣片的重量每片增加 75mg, 制备包衣片 (II)。

[0294] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (HPMC) (TC-5EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. ;5760g) 和聚乙二醇 6000 (1152g) 溶解于纯化水 (35200g) 中, 制备 HPMC 溶液 (I)。将二氧化钛 (745.0g) 和氧化铁黄 (23.04g) 分散于纯化水 (8320g) 中, 制备分散液 (I)。将分散液 (I) 加入 HPMC 溶液 (I) 中, 在搅拌器 (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) 中通过搅拌将其混合, 制备包衣溶液 (III)。将该包衣溶液 (III) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREXCORPORATION) 中喷雾在 (3) 所得包衣片 (II) 上, 直至包衣片的重量每片增加 12mg, 以制备每片含有化合物 (I) (12.5mg) 和吡格列酮 (15mg) 的包衣片 (A)。

[0295] 表 16

[0296]

	组分	组分量
含有化合物 (I) 的素片	化合物(IA)	17mg
	甘露醇	247mg
	微晶纤维素	52.5mg
	羟丙基纤维素	9mg
	交联羧甲基纤维素钠	21mg
	硬脂酸镁	3.5mg
中间层	羟丙基甲基纤维素	13.5mg
	滑石粉	1.5mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	16.53mg
	甘露醇	56.97mg
	羟丙基纤维素	1.5mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	9mg
	聚乙二醇 6000	1.8mg
	二氧化钛	1.164mg
	氧化铁黄	0.036mg

[0297] 实施例 17

[0298] 使用与实施例 16 相同的方法, 以表 17 所示组成, 可制得每片含有化合物 (I) (25mg) 和吡格列酮 (15mg) 的包衣片 (A)。

[0299] 表 17

[0300]

	组分	组成量
含有化合物(I)的素片	化合物(IA)	34mg
	甘露醇	230mg
	微晶纤维素	52.5mg
	羟丙基纤维素	9mg
	交联羧甲基纤维素钠	21mg
	硬脂酸镁	3.5mg
中间层	羟丙基甲基纤维素	13.5mg
	滑石粉	1.5mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	16.53mg
	甘露醇	56.97mg
	羟丙基纤维素	1.5mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	9mg
	聚乙二醇 6000	1.8mg
	二氧化钛	1.08mg
	氧化铁黄	0.12mg

[0301] 实施例 18

[0302] 按照表 18 所示组成,制备本发明的包衣片(A)。

[0303] (1) 将羟丙基纤维素(级别 L, Nippon Soda Co., Ltd.; 2460g) 溶解于纯化水(38540g) 中, 制备粘合溶液(I)。用流化床制粒机(WSG-60, POWREXCORPORATION) 均匀混合化合物(IA)(7480g)、甘露醇(50600g) 和微晶纤维素(3850g), 边喷洒粘合溶液(I)(33000g) 边将混合物制粒, 并干燥得到颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机(P-7S, Showa Chemical Machinery) 和 1.5mm Φ 冲孔筛粉碎制得磨细的颗粒。向部分(60130g) 所得磨细的颗粒中加入微晶纤维素(7245g)、交联羧甲基纤维素钠(4347g) 和硬脂酸镁(724.5g), 用转鼓混合机(TM-400S, Showa Chemical Machinery) 将其混合, 制得颗粒。将所得颗粒通过旋转压片机(AQUARIUS 0836SS2JII, Kikusui Seisakusho) 用 9.5mm Φ 冲以 350mg 的片重压片, 制备每片含有化合物(I)(25mg) 的素片。

[0304] (2) 将羟丙基甲基纤维素(TC-5EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 5805g) 和滑石粉(645.0g) 溶解或混悬于纯化水(36550g) 中, 制备包衣溶液(I)。将该包衣溶液(I) 于包衣机(DRC-1200DS, POWREX CORPORATION) 中喷雾在(1) 所得素片上, 直至素片的重量每片增加 15mg, 制备包衣片(I)。

[0305] (3) 将吡格列酮盐酸盐(12950g)、羟丙基纤维素(级别 SL-T, Nippon Soda Co., Ltd.; 1175g) 和甘露醇(42790g) 溶解或混悬于纯化水(235000g) 中, 制备包衣溶液(II)。

将该包衣溶液 (II) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREXCORPORATION) 中喷雾在 (2) 所得包衣片 (I) 上, 直至包衣片的重量每片增加 225mg, 制备包衣片 (II)。

[0306] (4) 将羟丙基甲基纤维素 (HPMC) (TC-5EW, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. ;5940g) 和聚乙二醇 6000 (1188g) 溶解于纯化水 (36080g) 中, 制备 HPMC 溶液 (I)。将二氧化钛 (554.4g) 和氧化铁红 (237.6g) 分散于纯化水 (8800g) 中, 制备分散液 (I)。将分散液 (I) 加入 HPMC 溶液 (I) 中, 在搅拌器 (MXD-2302, Satake Chemical Equipment Mfg Ltd.) 中通过搅拌将其混合, 制备包衣溶液 (III)。将该包衣溶液 (III) 于包衣机 (DRC-1200DS, POWREXCORPORATION) 中喷雾在 (3) 所得包衣片 (II) 上, 直至包衣片的重量每片增加 18mg, 以制备每片含有化合物 (I) (25mg) 和吡格列酮 (45mg) 的包衣片 (A)。

[0307] 表 18

[0308]

	组分	组分量
含有化合物 (I) 的素片	化合物 (IA)	34mg
	甘露醇	230mg
	微晶纤维素	52.5mg
	羟丙基纤维素	9mg
	交联羧甲基纤维素钠	21mg
	硬脂酸镁	3.5mg
中间层	羟丙基甲基纤维素	13.5mg
	滑石粉	1.5mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	49.59mg
	甘露醇	170.91mg
	羟丙基纤维素	4.5mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	13.5mg
	聚乙二醇 6000	2.7mg
	二氧化钛	1.26mg
	氧化铁红	0.54mg

[0309] 实施例 19

[0310] 使用与实施例 18 相同的方法, 按照表 19 所示组成, 可以得到每片含有化合物 (I) (12.5mg) 和吡格列酮 (45mg) 的包衣片 (A)。

[0311] 表 19

[0312]

	组分	组成量
含有化合物(I)的素片	化合物(IA)	17mg
	甘露醇	247mg
	微晶纤维素	52.5mg
	羟丙基纤维素	9mg
	交联羧甲基纤维素钠	21mg
	硬脂酸镁	3.5mg
中间层	羟丙基甲基纤维素	13.5mg
	滑石粉	1.5mg
含有吡格列酮的层	吡格列酮盐酸盐	49.59mg
	甘露醇	170.91mg
	羟丙基纤维素	4.5mg
膜包衣	羟丙基甲基纤维素	13.5mg
	聚乙二醇 6000	2.7mg
	二氧化钛	1.62mg
	氧化铁红	0.18mg

[0313] 比较例 1

[0314] 称量化合物 (IA) (50mg)。

[0315] 比较例 2

[0316] 在研钵中用研棒将化合物 (IA) (800mg) 和吡格列酮盐酸盐 (793.44mg) 均匀混合以制得化合物 (IA)/吡格列酮盐酸盐 (1 : 1) 的混合物。

[0317] 比较例 3

[0318] 在研钵中用研棒将化合物 (IA) (1200mg) 和乳糖 (6000mg) 均匀混合,以制得化合物 (IA)/乳糖 (1 : 5) 的混合物。

[0319] 比较例 4

[0320] 按照表 20 所示组成,制备含有化合物 (I) 和吡格列酮的单层片 (A)。

[0321] 将羟丙基纤维素 (级别 L, Nippon Soda Co., Ltd. ;13.2g) 溶解于纯化水 (206.8g) 中,制备粘合溶液 (I)。用流化床制粒机 (LAB-1, POWREXCORPORATION) 均匀混合化合物 (IA) (109.1g)、吡格列酮盐酸盐 (149.6g)、乳糖 (169.4g) 和微晶纤维素 (52.8g),边喷洒粘合溶液 (I) 边将混合物制粒,并干燥得到颗粒。将部分所得颗粒用筛型粉碎机 (P-3, Showa Chemical Machinery) 和 1.5mm ϕ 冲孔筛粉碎获得磨细的颗粒。向部分 (449.2g) 所得磨细的颗粒中加入交联羧甲基纤维素钠 (28.8g) 和硬脂酸镁 (2g),将其用转鼓混合机 (TM-15, Showa Chemical Machinery) 混合,制备颗粒。将所得颗粒通过旋转压片机 (Correct 19K,

Kikusui Seisakusho) 用 8.5mm Φ 冲以 240mg 的片重压片, 制备每片含有化合物 (I) (50mg) 和吡格列酮 (45mg) 的单层片 (A)。

[0322] 表 20

[0323]

组分	组成量
化合物 (IA)	68mg
吡格列酮盐酸盐	49.59mg
乳糖	77.01mg
微晶纤维素	24mg
羟丙基纤维素	6mg
交联羧甲基纤维素钠	14.4mg
硬脂酸镁	1mg

[0324] 比较例 5

[0325] 根据表 21 所示组成, 用甘露醇作为赋形剂, 除此之外, 按照与比较例 4 类似的方法制备每片含有化合物 (I) (50mg) 和吡格列酮 (45mg) 的单层片 (B)。

[0326] 表 21

[0327]

组分	组成量
化合物 (IA)	68mg
吡格列酮盐酸盐	49.59mg
甘露醇	75.61mg
微晶纤维素	24mg
羟丙基纤维素	6mg
交联羧甲基纤维素钠	14.4mg
硬脂酸镁	2.4mg

[0328] 试验例 1

[0329] 用玻璃瓶在 40°C、75% RH 的条件下开盖保存, 或在 60°C 条件下闭盖保存比较例 1 的化合物 (IA) (50mg)、比较例 2 的混合物 (99.59mg)、和实施例 1 和实施例 2 的片剂, 测定以化合物 (IA) 的形式而残留的苯甲酸的量, 从而评价化学稳定性。结果如表 22 所示。

[0330] 表 22

[0331]

	条件	残留的苯甲酸
比较例 1	最初	99.8%
	40℃, 75% RH, 敞口瓶, 保存 2 周的产品	
	60℃, 封口瓶, 保存 2 周的产品	99.2%
比较例 2	最初	101.0%
	40℃, 75% RH, 敞口瓶, 保存 2 周的产品	
	60℃, 封口瓶, 保存 2 周的产品	89.4%
实施例 1	最初	99.3%
	40℃, 75% RH, 保存 1 个月的产品	
	60℃, 封口瓶, 保存 1 个月的产品	99.0%
实施例 2	最初	99.2%
	40℃, 75% RH, 保存 1 个月的产品	
	60℃, 封口瓶, 保存 1 个月的产品	100.9%
		100.9%

[0332] 如表 22 所示, 结果表明本发明的片剂具有更好的化学稳定性。

[0333] 试验例 2

[0334] 将比较例 3 的混合物 (408mg)、以及比较例 4、实施例 1 和实施例 2 的片剂分别用玻璃瓶在 60℃ 闭盖保存, 测定所有由化合物 (I) 衍生的相关物质 (化合物 (I) 的去甲基型、二苄基型、二聚体等) 的量。结果如表 23 所示。

[0335] 表 23

[0336]

	条件	所有由化合物 (I) 衍生的 相关物质
比较例 3	最初 60°C, 封口瓶, 保存 2 周的产品	0.15% 0.58%
比较例 4	最初 60°C, 封口瓶 保存 2 周的产品	0.16% 1.15%
实施例 1	最初 60°C, 封口瓶 保存 1 个月的产品	< 0.04% < 0.04%
实施例 2	最初 60°C, 封口瓶 保存 1 个月的产品	< 0.04% 0.20%

[0337] 如表 23 所示, 结果表明本发明的片剂具有更好的化学稳定性。

[0338] 试验例 3

[0339] 通过桨法 (Paddle Method) (50rpm) 用 0.3M 盐酸 - 氯化钾缓冲液 (37°C, pH2.0, 900mL) 评价吡格列酮盐酸盐在比较例 5、实施例 1、实施例 2 和实施例 3 的片剂中的溶出性质。结果如表 24 所示。在表中, 每个值为 3-6 片片剂的溶出速率的平均值。

[0340] 表 24

[0341]

		10 min	15 min	20 min	30 min
比较例 5	最初	87.6	95.4	96.7	99.0
	40°C 封口瓶 1 个月	60.2	70.3	77.8	87.2
实施例 1	最初	98.4	101.5	102.7	103.8
	40°C 封口瓶 1 个月	95.8	100.5	102.3	103.8
实施例 2	最初	83.6	101.0	103.8	104.0
	40°C 封口瓶 1 个月	84.0	98.4	103.3	104.5
实施例 3	最初	51.9	92.1	96.4	99.1
	40°C 封口瓶 1 个月	58.3	94.3	96.8	98.8

[0342] 如表 24 所示,结果表明本发明的片剂在保存前后吡格列酮的溶出性质均优异。

[0343] 试验例 4

[0344] 通过浆法 (50rpm) 用 0.3M 盐酸-氯化钾缓冲液 (37°C, pH2.0, 900mL) 评价化合物 (I) 在实施例 1、实施例 2 和实施例 3 的片剂中的溶出性质。结果如表 25 所示。在表中,每个值为 3 片片剂溶出速率的平均值。

[0345] 表 25

[0346]

		10 min	15 min	20 min	30 min
实施例 1	最初	98.4	98.7	98.8	98.9
	40°C 封口瓶保存 1 个月	102.3	102.4	102.5	102.6
实施例 2	最初	85.5	100.8	101.3	101.4
	40°C 封口瓶保存 1 个月	79.3	99.1	99.8	100.6
实施例 3	最初	81.8	92.2	97.3	99.5
	40°C 封口瓶保存 1 个月	87.3	94.4	97.7	99.6

[0347] 如表 25 所示,结果表明本发明的片剂在保存前后化合物 (I) 的溶出性质均优异。

[0348] 工业实用性

[0349] 本发明的固体制剂作为治疗糖尿病等的治疗剂是很有用的,并且其同时具有优良的溶出性质、化学稳定性和溶出稳定性。

[0350] 本申请以在日本提交的申请 No. 2007-023594 为基础,这里并入了该申请的内容作为参考。