



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101384251 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 03

(21) 申请号 200680053318. X

A61K 31/4439 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 12. 21

A61K 31/64 (2006. 01)

(30) 优先权数据

370375/2005 2005. 12. 22 JP

(56) 对比文件

WO 2005041962 A, 2005. 05. 12, 说明书第 10 页第 6-8 行, 第 12 页第 19-21 行, 实施例 2-6.

(85) PCT 国际申请进入国家阶段日

2008. 08. 22

WO 0028989 A1, 2000. 05. 25, 权利要求

1-19, 实施例 3-5.

(86) PCT 国际申请的申请数据

PCT/JP2006/326169 2006. 12. 21

EP 1329217 A1, 2003. 07. 23, 权利要求

1-33, 实施例 5.

(87) PCT 国际申请的公布数据

WO2007/072992 EN 2007. 06. 28

WO 2005102290 A1, 2005. 11. 03, 权利要求

1-28, 实施例 1-3.

(73) 专利权人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

WO 2004091587 A1, 2004. 10. 28, 权利要求

1-18, 实施例 1-4.

(72) 发明人 清岛健一郎 仲村显治 河野哲也

御前雅文

审查员 陈红霞

(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 9/20 (2006. 01)

A61K 9/50 (2006. 01)

A61K 31/366 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书19页

(54) 发明名称

含胰岛素敏化剂的固体制剂

(57) 摘要

本发明提供了固体制剂, 其包含胰岛素敏化剂和除胰岛素敏化剂外的活性组分, 并且显示出胰岛素敏化剂的溶出特性与从“仅仅包含胰岛素敏化剂作为活性组分的固体制剂”的胰岛素敏化剂的溶出特性相似。该固体制剂包括: “含有包衣颗粒的部分, 其中该包衣颗粒含有胰岛素敏化剂并且用乳糖或糖醇包衣”, 和“含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分”。

1. 固体制剂,其包含下列部分 (1) 和部分 (2) :
部分 (1) 含有包衣颗粒,其中该包衣颗粒含有吡格列酮或其盐并且用乳糖包衣 ;和
部分 (2) 含有格列美脲。
2. 权利要求 1 的固体制剂,其是片剂。
3. 权利要求 2 的固体制剂,其是多层片剂。
4. 权利要求 1 的固体制剂,其中所述部分 (2) 是含有格列美脲和表面活性剂的部分。
5. 权利要求 4 的固体制剂,其中所述表面活性剂是聚山梨酯 80。
6. 权利要求 1 的固体制剂,其中基于 100 重量份的含有吡格列酮或其盐的颗粒,包衣该含有吡格列酮或其盐的颗粒所用的乳糖的量是 5 至 50 重量份。
7. 权利要求 1 的固体制剂,其是以层叠形式将部分 (1) 和部分 (2) 进行压片而获得的多层片剂。
8. 权利要求 7 的固体制剂,其中对于首先压片的部分 (1) 或部分 (2) 的压片压力是下次压片的部分 (2) 或部分 (1) 的压片压力的 60%或更小。
9. 权利要求 1 的固体制剂,其中所述的含有吡格列酮或其盐并且用乳糖包衣的包衣颗粒,是通过将吡格列酮或其盐、赋形剂和崩解剂,与粘合剂和乳糖在溶剂中的分散体进行造粒而获得的粒料。
10. 权利要求 1 的固体制剂,其中所述的含有吡格列酮或其盐并且用乳糖包衣的包衣颗粒,是通过将吡格列酮或其盐、赋形剂和崩解剂,依次与粘合剂在溶剂中的分散体、粘合剂和乳糖在溶剂中的分散体进行造粒而获得的粒料。

含胰岛素敏化剂的固体制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及固体制剂,其包含胰岛素敏化剂和除胰岛素敏化剂外的活性组分,其用作糖尿病治疗剂等。

背景技术

[0002] 已经报道了包含胰岛素敏化剂如噻唑烷二酮和除胰岛素敏化剂外的活性组分的下列制剂:

[0003] 1) 固体制剂,其包含胰岛素敏化剂、胰岛素促分泌素和表面活性剂(参见 WO 2005/041962);

[0004] 2) 用于治疗非胰岛素依赖性糖尿病的单位剂量药物组合物,其包含格列美脲和噻唑烷二酮胰岛素敏化剂的组合,并提供了以与分别给药立即释放剂型的格列美脲和噻唑烷二酮所获得速度相似的速度来同时释放每种药物(参见 US2004/0147564 A);

[0005] 3) 药物组合物,其包含胰岛素敏化剂、另一种抗糖尿病药剂和可药用载体,其中调配组合物,以提供至少一种胰岛素敏化剂和其它抗糖尿病药剂的控制释放(参见 WO 00/28989);

[0006] 4) 固体制剂,其包括含有胰岛素敏化剂的颗粒和含有 HMG-CoA 还原酶抑制剂的颗粒(参见 WO 2004/108161);

[0007] 5) 固体制剂,其包含:(1) 含有胰岛素敏化剂的层,和(2) 含有下列的层:(a) 除胰岛素敏化剂外的活性组分,(b) 具有 5 至 25 μm 平均粒径的结晶纤维素,(c) 具有 30 至 100 μm 平均粒径的结晶纤维素和(d) 聚乙烯吡咯烷酮 K-90(参见 WO 2005/099760);

[0008] 6) 药物组合物,其包含胰岛素敏感度增强剂与一或多种其它抗糖尿病药的组合,其它抗糖尿病药的功能机理不同于胰岛素敏感度增强剂的功能机理(参见 EP 749751 A);

[0009] 7) 药物组合物,其包含胰岛素敏化剂、胰岛素促分泌素和可药用载体(参见 WO 98/57649);

[0010] 8) 药物组合物,其包含胰岛素敏化剂、亚最大量(sub-maximal)的胰岛素促分泌素和药学可接受载体(参见 WO 99/03476);

[0011] 9) 组合物,其以显示协同效应的量包含磺酰脲抗糖尿病药剂和格列酮类抗糖尿病药剂(参见 WO 98/36755);

[0012] 10) 制备包衣制剂的方法,其包括用吡格列酮盐酸盐在有机溶剂中的分散体包衣,该有机溶剂含有可溶于有机溶剂的包衣基料(参见 WO2004/006921);

[0013] 11) 制备包衣制剂的方法,其包括用含有低粘度包衣基料的吡格列酮盐酸盐的水分散体包衣(参见 WO 2004/067001);和

[0014] 12) 固体制剂,其具有 100 至 400N 的硬度和物相,其中胰岛素敏化剂与除胰岛素敏化剂外的活性组分可均匀分散于该物相中(参见 WO2004/030700)。

[0015] 本发明公开内容

[0016] 在含有胰岛素敏化剂和除胰岛素敏化剂外的活性组分的固体制剂中,优选这些有

效成份显示出与独立含有这些有效成份的两类固体制剂相似的溶出特性。

[0017] 本发明人研究了两个组分从含有胰岛素敏化剂和除胰岛素敏化剂外活性组分的固体制剂中的溶出性能,首先发现了问题:从该固体制剂的胰岛素敏化剂的溶出受含有除胰岛素敏化剂外活性组分部分的影响,并且与从“仅仅含有胰岛素敏化剂作为活性组分的固体制剂”中的胰岛素敏化剂的溶出相比较,溶出变得缓慢。

[0018] 为了解决前述问题,本发明人进行了仔细研究,结果发现,在包含“(1) 含有包衣颗粒的部分,其中该含有胰岛素敏化剂的颗粒包衣有乳糖或糖醇”和“(2) 含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分”的固体制剂中,胰岛素敏化剂的溶出特性类似于从“仅仅含有胰岛素敏化剂作为活性组分的固体制剂”中的胰岛素敏化剂的溶出特性。

[0019] 简而言之,本发明提供了:

[0020] 1) 固体制剂,其包含下列部分 (1) 和部分 (2):

[0021] 部分 (1) 含有包衣颗粒,其中该包衣颗粒含有胰岛素敏化剂并用乳糖或糖醇包衣;和

[0022] 部分 (2) 含有除胰岛素敏化剂外的活性组分,

[0023] 2) 按照上述 1) 的固体制剂,其中所述胰岛素敏化剂是吡格列酮或其盐,

[0024] 3) 按照上述 1) 的固体制剂,其中所述活性组分是胰岛素促分泌素,

[0025] 4) 按照上述 3) 的固体制剂,其中所述胰岛素促分泌素是磺酰脲药物,

[0026] 5) 按照上述 4) 的固体制剂,其中所述磺酰脲药物是格列美脲,

[0027] 6) 按照上述 1) 的固体制剂,其是片剂,

[0028] 7) 按照上述 6) 的固体制剂,其是多层片剂,

[0029] 8) 按照上述 1) 的固体制剂,其中所述部分 (1) 是含有包衣颗粒的部分,其中该包衣颗粒含有胰岛素敏化剂并用乳糖包衣,

[0030] 9) 按照上述 1) 的固体制剂,其中所述部分 (2) 是含有胰岛素促分泌素和表面活性剂的部分,

[0031] 10) 按照上述 9) 的固体制剂,其中所述表面活性剂是聚山梨酯 80,

[0032] 11) 按照上述 1) 的固体制剂,其中基于 100 重量份的颗粒,包衣该含有胰岛素敏化剂的颗粒所用的乳糖或糖醇的量是 5 至 50 重量份,

[0033] 12) 按照上述 1) 的固体制剂,其是以层叠形式将部分 (1) 和部分 (2) 进行压片而获得的多层片剂,

[0034] 13) 按照上述 12) 的固体制剂,其中对于部分 (1) 或部分 (2) 的首先压片的压片压力是对于部分 (2) 或部分 (1) 的下次压片的压片压力的 60% 或更小,

[0035] 14) 按照上述 1) 的固体制剂,其中所述的含有胰岛素敏化剂并且用乳糖或糖醇包衣的包衣颗粒是通过将胰岛素敏化剂、赋形剂和崩解剂,与粘合剂和乳糖或糖醇在溶剂中的分散体进行造粒而获得的粒料,

[0036] 15) 按照上述 1) 的固体制剂,其中所述的含有胰岛素敏化剂并且用乳糖或糖醇包衣的包衣颗粒是通过将胰岛素敏化剂、赋形剂和崩解剂,依次与粘合剂在溶剂中的分散体、和粘合剂和乳糖或糖醇在溶剂中的分散体进行造粒而获得的粒料,

[0037] 16) 包衣颗粒,其中该颗粒含有胰岛素敏化剂并用乳糖或糖醇包衣。

[0038] 本发明的固体制剂可以用作糖尿病治疗剂等,并且显示出与独立含有胰岛素敏化

剂和除胰岛素敏化剂外的活性组分的两类固体制剂相似的溶出特性（优选在活体中的溶出特性）。

[0039] 尤其是，本发明的固体制剂显示出胰岛素敏化剂的溶出特性（优选在活体中的溶出特性）与从“仅仅含有胰岛素敏化剂作为活性组分的固体制剂”的胰岛素敏化剂的溶出特性相似。具体地说，本发明的固体制剂具有出色的胰岛素敏化剂的溶出性能，其中本发明固体制剂的胰岛素敏化剂的溶出，与从“仅仅含有胰岛素敏化剂作为活性组分的固体制剂”的胰岛素敏化剂的溶出一样快，正如下面测试实施例中所描述的那样。更具体地说，本发明的固体制剂具有出色的胰岛素敏化剂（优选吡格列酮盐酸盐）的溶出速率，当使用 900 毫升 0.3M 盐酸 / 氯化钾缓冲液（37℃，pH 值 2.0）、通过桨法（paddle method）（75rpm）来测试本发明固体制剂的胰岛素敏化剂（优选吡格列酮盐酸盐）的溶出时，在溶出测试开始之后 15 分钟，可以溶出 80% 以上。

[0040] 本发明的固体制剂还具有出色的保存稳定性，因此，不会观察到固体制剂的质量（例如，颜色和溶出特性随时间而变化）随时间而降低。

[0041] 本发明的固体制剂还具有出色的生产能力，例如，制备它时，不会粘住冲压机和模具，因此，本发明的固体制剂适合于工业规模生产。

[0042] 本发明的固体制剂还显示出出色的下列性能：每个制剂之间（例如多个片剂之间），胰岛素敏化剂和 / 或除胰岛素敏化剂外的活性组分的溶出特性变化很小。

[0043] 实施本发明的方式

[0044] 用于本发明中的胰岛素敏化剂可以是能够将胰岛素受体的受削弱功能恢复至初始状态、并由此改善胰岛素抵抗的任何药物。胰岛素敏化剂的具体例子包括：吡格列酮，罗格列酮，reglixane，蔡格列酮，巴格列酮，依格列酮，5-(2,4- 二氧代噻唑烷 -5- 基甲基)-2- 甲氧基 -N-[4-(三氟甲基) 苄基] 苯甲酰胺 (KRP-297)，利格列酮，FK-614，WO 99/58510 中描述的化合物（例如，(E)-4-[4-(5- 甲基 -2- 苄基 -4- 噁唑基甲氧基) 苄氧基亚胺基]-4- 苄基丁酸），替赛格列他（tesaglitazar），罗格里扎（ragaglitazar），莫格他唑（Muraglitazar），metaglidase，naveglitazar，MX-6054，LY-510929，T-131，THR-0921，等。

[0045] 本文中，胰岛素敏化剂可以是盐形式，这种盐的例子包括药理学可接受的盐，例如与无机碱形成的盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或酸性氨基酸形成的盐等。

[0046] 与无机碱形成的盐的优选例子包括：与碱金属例如钠、钾等形成的盐；与碱土金属例如钙、镁等形成的盐；与铝形成的盐；与铵形成的盐；等。

[0047] 与有机碱形成的盐的优选例子包括：与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、N, N- 二苄基乙二胺等形成的盐。

[0048] 与无机酸形成的盐的优选例子包括与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成的盐。

[0049] 与有机酸形成的盐的优选例子包括：与甲酸、醋酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等形成的盐。

[0050] 与碱性氨基酸形成的盐的优选例子包括：与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐，与酸性氨基酸形成的盐的优选例子包括与天门冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

[0051] 另外，胰岛素敏化剂可以是任何酸酐和水合物。

[0052] 胰岛素敏化剂优选是吡格列酮或其盐（优选盐酸盐），或罗格列酮或其盐（优选马来酸盐），更优选吡格列酮或其盐，且更优选吡格列酮盐酸盐。

[0053] 在本发明中，可以以适当的比例组合使用两种或多种的胰岛素敏化剂。

[0054] 基于 100 重量份的本发明的固体制剂，本发明的固体制剂中的胰岛素敏化剂的含量是，例如 0.01 至 98 重量份，优选 1 至 90 重量份。

[0055] 尤其是，当胰岛素敏化剂是吡格列酮盐酸盐时，基于 100 重量份的本发明固体制剂，优选本发明固体制剂中的吡格列酮盐酸盐的含量是 0.01 至 70 重量份，且更优选 2 至 60 重量份。

[0056] 本发明中使用的除胰岛素敏化剂外的活性组分的例子包括：糖尿病治疗药物、糖尿病并发症治疗药物、高血脂症治疗药物、降血压药物、抗肥胖药物、利尿药、抗血栓形成药物等。这些活性组分可以是低分子化合物或高分子蛋白、多肽或抗体，或疫苗等。或者，可以以适当的比例组合使用两种或多种的活性组分。

[0057] 本文中，糖尿病治疗药物的例子包括：胰岛素制剂（例如，从牛或猪的胰腺中提取的动物胰岛素制剂；利用使用大肠杆菌或酵母的遗传工程合成的人类胰岛素制剂；胰岛素锌；鱼精蛋白胰岛素锌；胰岛素的片段或衍生物（例如 INS-1）， α -葡萄糖苷酶抑制剂（例如，伏格列醇，阿卡波糖，米格列醇，乙格列酯），双缩脲药剂 [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）]，胰岛素促分泌素 [例如，磺酰脲药物（例如，甲苯磺丁脲，优降糖，甲磺吡脲，氯磺丙脲，甲磺吡脲，醋酸己脲，格列吡脲，格列美脲，格列甲脲，格列丁脲），非磺酰脲胰岛素促分泌素（例如，瑞格列奈，那格列奈，米格列奈或其钙盐水合物）]，GLP-1 受体激动剂 [例如，GLP-1、GLP-1MR 药剂、NN-2211、醋酸艾塞那肽（exendin-4）、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131]、二肽基肽酶 IV 抑制剂（例如，维格列汀（vildagliptin）、saxagliptin、NVP-DPP-278、PT-100、NVP-DPP-728、P32/98、P93/01、TS-021、西他列汀（sitagliptin）（MK-431）、T-6666）、 β 3 激动剂（例如，AJ-9677）、糊精激动剂（例如，普兰林肽）、磷酸化酪氨酸磷酸酶抑制剂（例如，钒酸钠）、糖原生成抑制剂（例如，糖原磷酸化酶抑制剂、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）、11 β -羟化类固醇脱氢酶抑制剂（例如，BVT-3498）、脂联素或其激动剂、IKK 抑制剂（例如，AS-2868）、瘦蛋白敏感度-改善试剂、抑生长素受体激动剂（例如，在 WO 01/25228、WO 03/42204、WO 98/44921、WO98/45285、WO 99/22735 中描述的化合物），葡糖激酶活性剂（例如，Ro-28-1675），GPR40 激动剂，GIP（糖依赖性胰岛素释放肽）等。

[0058] 糖尿病并发症治疗药物的例子包括：醛糖还原酶抑制剂（例如，脱瑞司他，依帕司他，折那司他，唑泊司他，米那司他（minalrestat），法地司他，CT-112，雷尼司他（AS-3201）），神经营养因子（例如，NGF，NT-3，BDNF），神经营养因子产生/分泌促进剂 [例如，描述在 WO 01/14372 中的神经营养蛋白产生/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]，PKC 抑制剂（例如，鲁伯斯塔甲磺酸盐），AGE 抑制剂（例如，ALT946，匹马吉定，piratoxathin，N-苯甲酰基噻唑溴化物（ALT766），EXO-226，ALT-711，pyridorin，吡哆胺），反应性去氧剂（例如，硫辛酸），脑血管扩张剂（例如，硫利达嗪，慢心律），抑生长素受体激动剂（例如，BIM23190），和细胞程序死亡信号调节激酶-1（ASK-1）抑制剂。

[0059] 高血脂症治疗药物的例子包括:HMG-CoA 还原酶抑制剂(例如,普伐他汀,辛伐他汀,洛伐他汀,阿托伐他汀,氟伐他汀,立平脂(lipantil),西立伐他汀,伊伐他汀,罗苏伐他汀或其盐(例如,钠盐,钙盐)),贝特类(fibrate)化合物(例如,苯扎贝特(Benzafibrate),苜氯贝特,比尼贝特,环丙贝特,克利贝特,氯贝特,氯贝酸,依托贝特,非诺贝特,吉非贝齐(gemfibrozil),尼可贝特(Nicofibrate),吡贝特(Pirifibrate),氯烟贝特(ronifibrate),双贝特(Simfibrate),羟乙茶碱安妥明(theofibrate)等),鲨烯合成酶抑制剂(例如,描述在WO 97/10224中的化合物,例如,1-[[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂萘-3-基]乙酰基]哌啶-4-乙酸),ACAT 抑制剂(例如,阿伐麦布(avasimibe),依鲁麦布(eflucimibe)),阴离子交换树脂(例如,考来烯胺),普罗布考,烟酸药物(例如,烟酸环己醇酯,烟酸戊四醇酯),廿六烷五烯酸乙酯,植物甾醇(例如,大豆固醇), γ -谷维素)。

[0060] 降血压药的例子包括血管紧张肽转化酶抑制剂(例如,卡托普利,依那普利,地拉普利),血管紧张素 II 拮抗剂(例如,氯沙坦,依普罗沙坦,丙戊沙坦,替米沙坦,伊贝沙坦,他索沙坦,奥美沙坦酯,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,尼卡地平,氨氯地平,依福地平),钾通道开放剂(例如,左克罗卡林,L-27152,AL 0671,NIP-121),可乐定等。

[0061] 抗肥胖症药物的例子包括:作用于中枢神经系统的抗减肥剂[(例如,右芬氟拉明,芬氟拉明,苯丁胺,西布曲明,安非拉酮,右旋安非他明,氯苯咪唑啉,苯丙醇胺,氯苄雷司,MCH 受体拮抗剂(例如,SB-568849,SNAP-7941,描述在WO 01/82925 和 WO 01/87834 中的化合物),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),生长素释放肽拮抗剂,11 β -羟化类固醇脱氢酶抑制剂(例如,BVT-3498)],胰脂肪酶抑制剂(例如,奥利司他,ATL-962), β 3 激动剂(例如,AJ-9677),肽减食欲剂(例如,瘦蛋白,CNTF(睫状神经营养因子)),缩胆囊素激动剂(例如,林替曲特,FPL-15849),摄取食物抑制剂(例如,P-57),等。

[0062] 利尿药的例子包括黄嘌呤衍生物(例如,水杨酸钠和可可碱,水杨酸钙和可可碱),噻嗪制剂(例如,乙噻嗪,环戊噻嗪,三氯甲噻嗪,双氢氯噻嗪,双氢氟噻嗪,苄基双氢氯噻嗪,戊氟噻嗪,多噻嗪,氯甲噻嗪),抗醛甾酮药物(例如,螺甾内酯,三氨蝶啶),碳酸酐酶抑制剂(例如,乙酰唑胺),氯苯氨磺酰药物(例如,氯噻酮,强速尿灵,呋达帕胺),阿佐塞米,异山梨醇,依他尼酸,吡咯他尼,布美他尼,利尿磺胺,等。

[0063] 抗血栓形成药物的例子包括肝素(例如,肝素钠,肝素钙,达肝素钠),丙酮苄羟香豆素(例如,丙酮苄羟香豆素钾),抗凝血因子药物(例如,阿加曲班),溶出血栓剂药物(例如,尿激酶,阿替普酶(tisokinase),阿替普酶,那替普酶,孟替普酶,帕米普酶),血小板聚集抑制物(例如,氯苄噻哌啶盐酸盐),西洛他唑,廿六烷五烯酸乙酯,贝前列素钠,沙格雷酯盐酸盐,等。

[0064] 本发明中使用的除胰岛素敏化剂外的活性组分,优选胰岛素促分泌素(优选磺酰脲药物,且更优选格列美脲)和 HMG-CoA 还原酶抑制剂(优选辛伐他汀),且更优选胰岛素促分泌素(优选磺酰脲药物,且更优选格列美脲)。

[0065] 基于 100 重量份的本发明的固体制剂,本发明的固体制剂中的除胰岛素敏化剂外

的活性组分的含量是,例如 0.01 至 100 重量份,优选 0.03 至 90 重量份。

[0066] 尤其是,当除胰岛素敏化剂外的活性组分是胰岛素促分泌素(优选磺酰脲药物,且更优选格列美脲)时,基于 100 重量份的本发明固体制剂,本发明固体制剂中的胰岛素促分泌素的含量是 0.01 至 70 重量份,且更优选 0.1 至 60 重量份。

[0067] 当除胰岛素敏化剂外的活性组分是 HMG-CoA 还原酶抑制剂(优选辛伐他汀)时,基于 100 重量份的本发明固体制剂,本发明固体制剂中的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的含量是 0.01 至 70 重量份,且更优选 0.05 至 60 重量份。

[0068] 本发明固体制剂中的胰岛素敏化剂和除胰岛素敏化剂外的活性组分的最优选组合是吡格列酮或其盐(优选吡格列酮盐酸盐)和胰岛素促分泌素(优选磺酰脲药物,且更优选格列美脲)的组合。

[0069] 对于本发明中使用的“乳糖或糖醇”(有时,本文简称为糖类)，“糖醇”的例子包括甘露糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、木糖醇和麦芽糖醇。特别优选甘露糖醇。

[0070] 优选的糖类是乳糖。

[0071] 基于 100 重量份的固体制剂,本发明的固体制剂中的糖类含量是,例如 5 至 90 重量份,优选 10 至 85 重量份。

[0072] 本发明的固体制剂包含下列部分(1)和部分(2):

[0073] (1) 含有包衣颗粒的部分,其中该包衣颗粒含有胰岛素敏化剂并且用乳糖或糖醇包衣;和

[0074] (2) 含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分。

[0075] 前述部分(1)和部分(2)中的“部分”是指可以以独立实体存在的组合物(composition)。即,尽管部分(1)和部分(2)是本发明固体制剂的组分,但它们是两个组合物,其可以以彼此独立的实体存在。

[0076] 本发明的固体制剂(包括作为本发明固体制剂的组分的“颗粒”、“包衣颗粒”和“部分”)可以含有传统上用于制药工艺领域的添加剂。这种添加剂包括赋形剂,崩解剂,粘合剂,润滑剂,着色剂,pH 值调节剂,表面活性剂,稳定剂,矫味剂(corrigent),甜味剂,调味剂,流化剂等。添加剂的使用量是按照用于制药工艺领域的传统量来确定的。两种或多种这些添加剂,可以按照适当的比例以混合物的形式使用。

[0077] 赋形剂的例子包括淀粉例如玉米淀粉,马铃薯淀粉,小麦淀粉,大米淀粉,部分预胶化(α)淀粉,预胶化(α)淀粉和多孔淀粉;糖类或糖醇例如乳糖,果糖,葡糖,甘露糖醇和山梨糖醇;无水磷酸钙,结晶纤维素,沉淀碳酸钙,硅酸钙,等。

[0078] 崩解剂的例子包括羧甲基纤维素,羧甲基纤维素钙,羧甲基淀粉钠,交联羧甲基纤维素钠,交联聚维酮,低取代的羟丙基纤维素,羟丙基淀粉等。基于 100 重量份的固体制剂,崩解剂的使用量优选 0.5 至 25 重量份,更优选 1 至 15 重量份。

[0079] 粘合剂的例子包括羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮),阿拉伯树胶粉末等。基于 100 重量份的本发明的固体制剂,粘合剂的使用量优选 0.1 至 50 重量份,更优选 0.5 至 40 重量份。优选的粘合剂是羟丙基纤维素。

[0080] 润滑剂的合适例子包括硬脂酸镁,硬脂酸钙,滑石粉,蔗糖脂肪酸酯,硬脂酰富马酸钠等。

[0081] 着色剂的例子包括食用染料,例如食物黄 No. 5(晚霞黄,在美国,与食物黄 No. 6 相

同),食物红 No. 2 和食物蓝 No. 2 ;食物色淀颜料,氧化铁红,氧化铁黄等。

[0082] pH 值调节剂的例子包括柠檬酸盐,磷酸盐,碳酸盐,酒石酸盐,富马酸盐,乙酸盐,氨基酸盐等。

[0083] 表面活性剂的例子包括月桂基硫酸钠,聚山梨酯 80,聚氧化乙烯 (160) 聚氧化丙烯 (30) 乙二醇,聚氧乙烯氢化蓖麻油 60 等。

[0084] 稳定剂的例子包括抗坏血酸钠,生育酚,乙二胺四乙酸四钠,烟酰胺,环糊精 ;碱土金属盐 (例如,碳酸钙,氢氧化钙,碳酸镁,氢氧化镁,硅酸镁,铝酸镁),丁基羟基苯甲醚等。

[0085] 矫味剂的例子包括抗坏血酸,(无水)柠檬酸,酒石酸,苹果酸等。

[0086] 甜味剂的例子包括阿斯巴甜,乙酰舒泛 K,沙马汀,糖精钠,甘草甜素二钾等。

[0087] 调味剂的例子包括薄荷醇,薄荷油,柠檬油,香草醛等。

[0088] 流化剂的例子包括轻质硅酸酐,水合二氧化硅等。轻质硅酸酐 (lightanhydrous silicic acid) 含有水合二氧化硅 ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) (其中 n 表示整数) 作为主要成分,具体地说,包括 Sylysia 320 (商品名 ;Fuji Silysia Chemical LTD), AEROSIL 200 (商品名, Nippon Aerosil CO., LTD) 等。

[0089] 本发明的固体制剂 (包括“颗粒”、“包衣颗粒”和“部分”,它们是本发明固体制剂的组分) 可以利用传统上用于制药工艺领域的方法制备。

[0090] 这种方法的例子包括操作,例如混合、制粒、填充到胶囊中、模压、包衣等,和这些操作适当的组合。

[0091] 本文中,混合是使用混合器例如 V- 形状混合器或转筒混合机进行的。

[0092] 制粒可以通过湿法制粒、干法成粒和加热制粒法中的任一方法进行。具体地说,使用高速搅拌造粒机、流化制粒干燥机、挤压加工造粒机、滚筒压实机等进行制粒。制粒之后,视需要,可以进行干燥、调节粒径等。

[0093] 使用例如单层冲撞式压片机或旋转压片机,并且通常在 1 至 $35\text{kN}/\text{cm}^2$ (优选 5 至 $35\text{kN}/\text{cm}^2$) 的压力下进行模压。

[0094] 使用例如镀膜机进行包衣。

[0095] 本发明固体制剂的剂型包括口腔制剂例如片剂 (包括舌下片剂和口内崩解片剂),胶囊 (包括软胶囊和微胶囊),粉末,颗粒剂和锭剂 ;和肠胃外制剂例如外用制剂 (例如,透皮制剂和软膏剂),栓剂 (例如,直肠栓剂和阴道栓剂) 和颗粒。这些制剂可以是控制释放制剂,例如快速释放 (immediate-release) 制剂或持续释放 (sustained-release) 制剂 (例如持续释放微胶囊)。本发明的固体制剂优选片剂 (优选多层片剂)。

[0096] 本发明的固体制剂可以是圆形、锭形、长方形等。

[0097] 当本文中使用时,“颗粒”是指具有大致均匀形状和尺寸的颗粒,其通过将粉末、块状、溶液或液态熔融物形式的原料通过湿法制粒法、干法成粒方法或加热制粒法加以造粒获得。“颗粒”的例子包括粉末、细颗粒 (finegranule) 和小粒 (granule),优选,它们具有 Japanese Pharmacopoeia 第 14 版本中规定的粒径。

[0098] 亦即,在制剂的粒径分布试验中,优选地,粉末具有这样的粒径分布,即“所有的粉末可以通过 No. 18 ($850\text{ }\mu\text{m}$) 筛,且不超过 5% 的全部粉末保留在 No. 30 ($500\text{ }\mu\text{m}$) 筛上”。优选地,细颗粒是其中“不超过 10% 的全部颗粒通过 No. 200 ($75\text{ }\mu\text{m}$) 筛”的所述粉末。优选地,小粒具有这样的粒径分布,即“所有的小粒可以通过 No. 10 ($1700\text{ }\mu\text{m}$) 筛,不超过 5% 的全部

小粒保留在 No. 12 (1400 μm) 筛上, 不超过 15% 的全部小粒可以通过 No. 42 (355 μm) 筛”。

[0099] 在此使用的“颗粒”的平均粒径通常是 44 至 2000 μm , 优选 75 至 1000 μm 。本文中, 利用例如激光衍射粒度分析器 (例如 SYNPA TEC HELOS-RODOS 粒度分析器) 测定平均粒径。

[0100] 在此使用的“颗粒”的形状或大小在本发明固体制剂的制备过程期间可以变化 (例如在模压步骤中)。

[0101] 包含在本发明固体制剂中的“含有胰岛素敏化剂的颗粒” (本文有时缩写为“本发明的颗粒”), 可以通过将胰岛素敏化剂与, 视需要, 添加剂进行造粒来制备。制粒之后, 视需要, 可以进行干燥、调节粒径等。

[0102] 添加剂优选为赋形剂 (例如乳糖)、崩解剂 (例如交联羧甲基纤维素钠)、粘合剂 (例如羟丙基纤维素) 等。

[0103] 每 100 重量份的本发明的颗粒, 在本发明的颗粒中的胰岛素敏化剂的含量是例如 0.01 至 100 重量份, 优选 0.1 至 90 重量份。

[0104] 尤其是, 当胰岛素敏化剂是吡格列酮盐酸盐时, 每 100 重量份的本发明的颗粒, 在本发明的颗粒中的吡格列酮盐酸盐的含量优选 0.1 至 100 重量份, 更优选 1 至 90 重量份。

[0105] 优选, 本发明的颗粒是通过将胰岛素敏化剂 (优选吡格列酮盐酸盐)、赋形剂 (优选乳糖) 和崩解剂 (优选交联羧甲基纤维素钠), 与粘合剂 (优选羟丙基纤维素) 在溶剂 (例如水、丙酮、乙醇、丙醇, 或它们以适当比例的混合物; 优选水) 中的分散体进行造粒所获得的粒料。在粒料中, 可以省略崩解剂。

[0106] 分散体可以是溶液或悬浮液。本文使用的术语“分散体”包括溶液和悬浮液。

[0107] 包含在本发明固体制剂中的“含有胰岛素敏化剂并且用乳糖或糖醇包衣的包衣颗粒” (本文中, 有时缩写为“本发明的包衣颗粒”), 可以按照制药工艺领域传统上使用的方法, 通过用糖类包衣本发明的颗粒来制备。

[0108] 本发明的包衣颗粒包括: 其中本发明颗粒完全 (即本发明颗粒的 100% 总表面积) 涂有糖类的包衣颗粒, 和其中本发明颗粒部分 (例如, 本发明颗粒的总表面积的 30% 或 30% 以上, 优选 50% 或 50% 以上) 涂有糖类的包衣颗粒。

[0109] “本发明的包衣颗粒”包括: “通过将胰岛素敏化剂和根据需要的添加剂, 与糖类和粘合剂在溶剂 (例如水, 丙酮, 乙醇, 丙醇和它们以适当比例的混合物; 优选水) 中的分散体进行造粒所获得的粒料”, 但不包括“通过将胰岛素敏化剂和糖类和视需要的添加剂, 与粘合剂在溶剂 (例如, 水, 丙酮, 乙醇, 丙醇和它们以适当比例的混合物) 中的分散体进行造粒所获得的粒料”。

[0110] 在本发明的包衣颗粒中, 基于 100 重量份的本发明的颗粒, 包衣本发明颗粒的糖类用量是例如 5 至 70 重量份, 优选 5 至 50 重量份。

[0111] 本发明的包衣颗粒优选是:

[0112] 1) 粒料, 其通过将胰岛素敏化剂 (优选吡格列酮盐酸盐)、赋形剂 (优选乳糖) 和崩解剂 (优选交联羧甲基纤维素钠), 与糖类和粘合剂 (优选羟丙基纤维素) 在溶剂 (优选水) 中的分散体进行造粒而获得;

[0113] 2) 粒料, 其通过将胰岛素敏化剂 (优选吡格列酮盐酸盐)、赋形剂 (优选乳糖) 和崩解剂 (优选交联羧甲基纤维素钠), 依次与粘合剂 (优选羟丙基纤维素) 在溶剂 (优选

水)中的分散体和粘合剂(优选羟丙基纤维素)和糖类在溶剂(优选水)中的分散体进行造粒而获得;

[0114] 3) 包衣颗粒,其通过将胰岛素敏化剂(优选吡格列酮盐酸盐)、赋形剂(优选乳糖)和崩解剂(优选交联羧甲基纤维素钠),与粘合剂(优选羟丙基纤维素)在溶剂(优选水)中的分散体进行造粒、而后将得到的粒料用糖类包衣而获得;等。

[0115] 当包含在本发明固体制剂中的“本发明的包衣颗粒”是上述2)的粒料或上述3)的包衣颗粒时,本发明的固体制剂具有出色的效果,即胰岛素敏化剂的溶出稳定性很高,并且胰岛素敏化剂随时间的溶出变化(降低)很小。本文中,“溶出随时间的变化”是指例如在密封的无色玻璃瓶中、在40℃下储存1个月之后,本发明的固体制剂的溶出变化。

[0116] 在上述1)和上述2)的造粒原料与上述3)的包衣颗粒中,可以省略崩解剂。

[0117] 包含在本发明固体制剂中的“含有包衣颗粒的部分,其中该包衣颗粒含有胰岛素敏化剂并且用乳糖或糖醇包衣”的例子是通过将本发明的包衣颗粒,视需要,与添加剂混合,而后,视需要,将混合物进行模压所获得的组合物。

[0118] 添加剂优选包括崩解剂(例如交联羧甲基纤维素钠)、润滑剂(例如硬脂酸镁)等。

[0119] 基于100重量份的该部分,在“含有本发明包衣颗粒的部分”中的本发明的包衣颗粒含量是例如1至100重量份,优选5至90重量份。

[0120] 优选,“含有本发明包衣颗粒的部分”是包含“本发明包衣颗粒”、崩解剂(优选交联羧甲基纤维素钠)和润滑剂(优选硬脂酸镁)的组合物。

[0121] 包含在本发明固体制剂中的“含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分”的例子是通过将除胰岛素敏化剂外的活性组分,视需要,与添加剂进行混合,而后,视需要,将混合物进行模压所获得的组合物。

[0122] 添加剂优选包括赋形剂(例如,乳糖,结晶纤维素),崩解剂(例如,交联羧甲基纤维素钠),粘合剂(例如,羟丙基纤维素),润滑剂(例如,硬脂酸镁),表面活性剂(例如,聚山梨酯80),稳定剂(例如,丁基羟基苯甲醚),矫味剂(例如,无水柠檬酸),着色剂(例如,氧化铁红,氧化铁黄)等。

[0123] 基于100重量份的该部分,在“含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分”中的除胰岛素敏化剂外的活性组分含量是例如0.01至100重量份,优选0.1至90重量份。

[0124] 尤其是,当除胰岛素敏化剂外的活性组分是胰岛素促分泌素(优选磺酰脲药物,且更优选格列美脲)时,基于100重量份的该部分,在“含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分”中的胰岛素促分泌素的含量是0.01至70重量份,且更优选0.1至60重量份。

[0125] 当除胰岛素敏化剂外的活性组分是HMG-CoA还原酶抑制剂(优选辛伐他丁)时,基于100重量份的该部分,在“含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分”中的HMG-CoA还原酶抑制剂的含量是0.01至70重量份,且更优选0.1至60重量份。

[0126] “含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分”优选是包含除胰岛素敏化剂外的活性组分和添加剂的组合物。添加剂优选包括赋形剂(例如,乳糖,结晶纤维素),崩解剂(例如,交联羧甲基纤维素钠),粘合剂(例如,羟丙基纤维素),润滑剂(例如,硬脂酸镁),表面活性剂(例如,聚山梨酯80),稳定剂(例如,丁基羟基苯甲醚),矫味剂(例如,无水柠檬酸),着色剂(例如,氧化铁红,氧化铁黄)等。

[0127] “含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分”的合适例子是“含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的颗粒”，也就是说，包含“通过将除胰岛素敏化剂外的活性组分和添加剂（例如赋形剂，崩解剂，粘合剂，表面活性剂，稳定剂，矫味剂，着色剂）进行造粒所获得的粒料”与添加剂（优选赋形剂，崩解剂，润滑剂）的组合物。

[0128] “含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分”的另一个合适例子是“含有胰岛素促分泌素和表面活性剂的部分”。

[0129] 本文中，表面活性剂优选为聚山梨酯 80。基于“含有胰岛素促分泌素和表面活性剂的部分”的 100 重量份，在“含有胰岛素促分泌素和表面活性剂的部分”中的表面活性剂（优选聚山梨酯 80）含量是例如 0.05 至 20 重量份，优选 0.2 至 5 重量份。

[0130] “含有胰岛素促分泌素和表面活性剂的部分”还可以含有赋形剂（例如乳糖，结晶纤维素）、崩解剂（例如交联羧甲基纤维素钠）、粘合剂（例如羟丙基纤维素）、润滑剂（例如硬脂酸镁）、着色剂（例如氧化铁红，氧化铁黄）等。

[0131] “含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分”尤其优选为包含下列的组合物：“通过将赋形剂（优选乳糖或结晶纤维素）与分散体进行造粒所获得的粒料，所述分散体为胰岛素促分泌素（优选磺酰脲药物，且更优选格列美脲）、表面活性剂（优选聚山梨酯 80）、着色剂（优选氧化铁红，氧化铁黄）和粘合剂（优选羟丙基纤维素）在溶剂（例如水，丙酮，乙醇，丙醇，或它们以适当比例的混合物；优选水）中的分散体”，赋形剂（优选结晶纤维素），崩解剂（优选交联羧甲基纤维素钠）和润滑剂（优选硬脂酸镁）。

[0132] 在“含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的颗粒”中，基于 100 重量份的所述颗粒，除胰岛素敏化剂外的活性组分含量是例如 0.01 至 100 重量份，优选 0.03 至 90 重量份。

[0133] 尤其是，当除胰岛素敏化剂外的活性组分是胰岛素促分泌素（优选磺酰脲药物，且更优选格列美脲）时，在“含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的颗粒”中，基于 100 重量份的该颗粒，胰岛素促分泌素的含量是 0.01 至 70 重量份，且更优选 0.1 至 60 重量份。

[0134] 当除胰岛素敏化剂外的活性组分是 HMG-CoA 还原酶抑制剂（优选辛伐他汀）时，在“含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的颗粒”中，基于 100 重量份的该颗粒，HMG-CoA 还原酶抑制剂的含量是 0.01 至 70 重量份，且更优选 0.1 至 60 重量份。

[0135] 本发明固体制剂可以按如下制备：按照制药工艺领域的常规方法，将上面获得的“含有本发明包衣颗粒的部分”和“含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分”，视需要与添加剂，进行配制。

[0136] 本发明固体制剂优选是通过将“含有本发明包衣颗粒的部分”和“含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分”以层叠方式进行模压（优选压片）而获得的模制品（例如，干燥包衣片剂，多层片剂；优选多层片剂）。为了避免各部分直接接触的目的，当制备模制品时，可以提供惰性添加剂（例如赋形剂）的中间层。

[0137] 本发明固体制剂更优选是通过将“含有本发明包衣颗粒的部分”与“含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分”以层叠方式进行压片所获得的多层片剂。为了防止得到的多层片剂顶裂 (capping) 和分层 (laminating)，优选当制备多层片剂时，首次压片部分的压片压力比下次压片部分的压片压力低。具体地说，优选首次压片部分（优选“含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分”）的压片压力是下次压片部分（优选“含有本发明包衣颗粒的部分”）的压片压力的 60% 或更小（优选 30% 或更小）。

[0138] 另外,通过将该模制产品填充到胶囊(例如明胶胶囊)中所获得的胶囊、和通过用包衣基质来包衣模制产品所获得的制剂,也包括在本发明的固体制剂中。

[0139] 本文中,包衣基质的例子包括糖衣基质、水溶性膜包衣基质、肠溶薄膜包衣基质、持续释放薄膜包衣基质等。

[0140] 糖衣基质可以是白糖,并且还可以与一或多种选自下列的物种组合使用:滑石粉,沉淀碳酸钙,明胶,阿拉伯树胶,支链淀粉,巴西棕榈蜡等。

[0141] 水溶性膜包衣基质的例子包括纤维素聚合物,例如羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羟乙基纤维素和甲基羟乙基纤维素;合成聚合物,例如聚乙烯醇缩乙醛二乙基氨基乙酸酯(polyvinylacetal diethylaminoacetate),氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物 E[Eudragit E(商品名)]和聚乙烯吡咯烷酮;多糖,例如支链淀粉;等。

[0142] 肠溶薄膜包衣基质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,羟丙基甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯,羧甲基乙基纤维素和邻苯二甲酸醋酸纤维素;丙烯酸聚合物,例如甲基丙烯酸共聚物 L[Eudragit L(商品名)],甲基丙烯酸共聚物 LD[Eudragit L-30D55(商品名)]和甲基丙烯酸共聚物 S[Eudragit S(商品名)];天然产物,例如虫胶;等。

[0143] 持续释放薄膜包衣基质的例子包括纤维素聚合物,例如乙基纤维素和醋酸纤维素;丙烯酸聚合物,例如氨基烷基甲基丙烯酸烷基酯共聚物 RS[Eudragit RS(商品名)]和丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物悬浮液[Eudragit NE(商品名)];等。

[0144] 两种或多种上述包衣基质可以以适当的比例混合,而后使用。在包衣步骤中,也可以使用包衣添加剂。

[0145] 包衣添加剂包括光阻断剂和/或着色剂,例如二氧化钛,滑石粉,氧化铁红和氧化铁黄;增塑剂,例如聚乙二醇,柠檬酸三乙酯,蓖麻油和聚山梨酯;有机酸,例如柠檬酸,酒石酸,苹果酸和抗坏血酸;等。

[0146] 基于 100 重量份的包衣制剂,包衣基质的使用量通常是 1 至 30 重量份,优选 2 至 10 重量份。

[0147] 可以将本发明固体制剂用标志或字母做出印痕,以利于辨别,并且可以具有用于等分的裂纹线。当本发明固体制剂是多层片剂时,为了辨别的目的,构成多层片剂的各层可以用不同颜色来彼此进行着色,或将构成多层片剂的仅仅一部分层进行着色。

[0148] 此外,通过将“含有本发明的包衣颗粒的部分”和“含有除胰岛素敏化剂外的活性组分的部分”填充到胶囊(例如明胶胶囊)中所获得的胶囊,也包括在本发明的固体制剂中。

[0149] 本发明的固体制剂可以安全地口服或胃肠外给药至哺乳动物(例如小鼠,大鼠,兔,猫,狗,牛,马,猴,人)。

[0150] 本发明的固体制剂用作例如下列的预防和治疗剂:糖尿病(例如,I型糖尿病,II型糖尿病,妊娠期糖尿病),高血脂症(例如,高甘油三酯血症,血胆固醇过多,低的高密度脂蛋白血症,饭后高血脂症),葡萄糖耐量削弱(IGT),糖尿病并发症[例如,神经病,肾病,视网膜病,白内障,巨血管病,骨质减少,糖尿病性高渗性昏迷,感染(例如,呼吸道感染,泌尿道感染,消化道感染,表皮软组织感染,下肢感染),糖尿病性坏疽,口干症,听觉减退,脑血管病症,周围血液循环病症,等],肥胖症,骨质疏松症,恶病质(例如,癌性恶病质,结核病

恶病质,糖尿病恶病质,血液病恶病质,内分泌病恶病质,感染恶病质,或 AIDS 引起的恶病质),脂肪肝,高血压症,多囊卵巢综合症,肾疾病(例如,糖尿病性肾病,肾小球肾炎,肾小球硬化症,肾病综合症,高血压肾硬化,终末期肾脏病),肌肉营养不良,心肌梗塞,心绞痛,脑血管病症(例如,脑梗塞,大脑中风),胰岛素抵抗综合症,综合症 X,代谢异常综合症,血胰岛素增多,血胰岛素增多引起的知觉病症,肿瘤(例如,血癌,乳腺癌,前列腺癌,皮肤癌),过敏性肠综合症,急性/慢性腹泻,炎症性疾病[例如,阿尔茨海默氏病,慢性类风湿性关节炎,变形性脊椎炎,关节炎畸形,腰痛,痛风,手术后或外伤性炎症,肿胀,神经痛,咽炎,膀胱炎,肝炎(包括非酒精脂肪肝),肺炎,胰腺炎,炎症结肠疾病,溃疡性结肠炎],内脏肥胖综合症,或动脉硬化(例如,动脉粥样硬化)。

[0151] 本发明固体制剂也可用于上述各种疾病的二级预防(例如心血管事件例如心肌梗塞的二级预防),和抑制这些疾病的发展(例如,抑制葡萄糖耐量损伤发展为糖尿病,或在糖尿病患者中抑制动脉硬化的发展)。

[0152] 根据包含在固体制剂中的胰岛素敏化剂和除胰岛素敏化剂外的活性组分,本发明固体制剂的剂量可以是有效量。

[0153] 胰岛素敏化剂的有效量通常是每个成人(60 千克体重)0.01 至 500 毫克/天,优选 0.1 至 100 毫克/天。

[0154] 尤其是,当胰岛素敏化剂是吡格列酮盐酸盐时,吡格列酮盐酸盐的有效量通常是按吡格列酮计算每个成人(60 千克体重)7.5 至 60 毫克/天,优选 15 至 60 毫克/天。

[0155] 当胰岛素敏化剂是罗格列酮马来酸盐时,罗格列酮马来酸盐的有效量通常是每个成人(60 千克体重)1 至 12 毫克/天,优选 2 至 8 毫克/天。

[0156] 除胰岛素敏化剂外的活性组分的有效量通常是每个成人(60 千克体重)0.01 至 10000 毫克/天,优选 0.1 至 5000 毫克/天。

[0157] 当活性组分是胰岛素促分泌素时,胰岛素促分泌素的有效量通常是例如每个成人(60 千克体重)0.01 至 10000 毫克/天,优选 0.1 至 5000 毫克/天。

[0158] 尤其是,当胰岛素促分泌素是磺酰脲药物(优选格列美脲)时,磺酰脲药物(优选格列美脲)的有效量通常是每个成人(60 千克体重)0.1 至 100 毫克/天,优选 1 至 10 毫克/天。

[0159] 当活性组分是 HMG-CoA 还原酶抑制剂时,HMG-CoA 还原酶抑制剂的有效量通常是例如每个成人(60 千克体重)0.01 至 500 毫克/天,优选 0.1 至 100 毫克/天。

[0160] 尤其是,当 HMG-CoA 还原酶抑制剂是阿托伐他汀钙时,阿托伐他汀钙的有效量通常是每个成人(60 千克体重)1 至 100 毫克/天,优选 5 至 80 毫克/天。

[0161] 当 HMG-CoA 还原酶抑制剂是普伐他汀钠时,普伐他汀钠的有效量通常是每个成人(60 千克体重)1 至 100 毫克/天,优选 5 至 50 毫克/天。

[0162] 当 HMG-CoA 还原酶抑制剂是辛伐他汀时,辛伐他汀的有效量通常是每个成人(60 千克体重)1 至 160 毫克/天,优选 5 至 80 毫克/天。

[0163] 本发明的固体制剂优选每天给药上述哺乳动物一次或两次,更优选一天一次。具体地说,在早餐以前,优选给药哺乳动物一次本发明的固体制剂

[0164] 本发明的固体制剂的特别优选的实例包括:

[0165] “片剂(优选多层片剂),每片含有 16.53 毫克吡格列酮盐酸盐(15 毫克吡格列酮)

和 1 毫克格列美脲”；

[0166] “片剂（优选多层片剂），每片含有 16.53 毫克吡格列酮盐酸盐（15 毫克吡格列酮）和 3 毫克格列美脲”；

[0167] “片剂（优选多层片剂），每片含有 16.53 毫克吡格列酮盐酸盐（15 毫克吡格列酮）和 4 毫克格列美脲”；

[0168] “片剂（优选多层片剂），每片含有 33.06 毫克吡格列酮盐酸盐（30 毫克吡格列酮）和 1 毫克格列美脲”；

[0169] “片剂（优选多层片剂），每片含有 33.06 毫克吡格列酮盐酸盐（30 毫克吡格列酮）和 2 毫克格列美脲”；

[0170] “片剂（优选多层片剂），每片含有 33.06 毫克吡格列酮盐酸盐（30 毫克吡格列酮）和 3 毫克格列美脲”；

[0171] “片剂（优选多层片剂），每片含有 33.06 毫克吡格列酮盐酸盐（30 毫克吡格列酮）和 4 毫克格列美脲”；

[0172] 和“片剂（优选多层片剂），每片含有 49.59 毫克吡格列酮盐酸盐（45 毫克吡格列酮）和 4 毫克格列美脲”。

[0173] 本发明固体制剂可以与一或多种选自下列的药物（以下简称并用药物（concomitant drugs））组合使用：糖尿病治疗药物，糖尿病并发症治疗药物，高血脂症治疗药物，降血压药物，抗减肥药物，利尿剂和抗血栓形成药物。对于这些并用药物，可以使用以活性组分形式举例说明的那些。

[0174] 对于本发明固体制剂和并用药物的给药时间没有限制，可以同时或交错地将它们给药患者。或者，可以向患者给药含有本发明固体制剂和并用药物的单一剂型。

[0175] 可以根据临床剂量适当地选择并用药物的剂量。根据所给药的患者、给药途径、所治疗的疾病、症状和药物组合，可以适当地选择本发明固体制剂和并用药物之间的组合比例。在所给药的患者是人的情况下，每 1 重量份的本发明固体制剂，可以使用 0.01 至 100 重量份的并用药物。

[0176] 因此，通过使用并用药物可以获得优良的效果，例如：1) 增加本发明固体制剂和并用药物的作用（药物的协同作用），2) 降低本发明固体制剂或并用药物的剂量（与单独给药药物相比较，剂量减少），和 3) 减少本发明固体制剂和并用药物的副作用。

[0177] 此外，本发明提供了“含有胰岛素敏化剂并且用乳糖或糖醇包衣的包衣颗粒”。该包衣颗粒可以例如用作本发明固体制剂的原料。

[0178] 在下文，参考实施例、对比例和测试实施例来详细说明本发明，这些不是用来限制本发明的。

[0179] 在下面实施例和对比例中，将满足 Japanese Pharmacopoeia 第 14 版或 Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 的产品，用作各种添加剂，例如乳糖，羟丙基纤维素，交联羧甲基纤维素钠，硬脂酸镁，结晶纤维素和聚山梨酯 80。

[0180] 实施例 1

[0181] 在流化床造粒机（Powrex Corp.，制造，型号：LAB-1）中，通过在吡格列酮盐酸盐（99.2 克）、交联羧甲基纤维素钠（13.2 克）和乳糖（184.9 克）的混合物上喷雾羟丙基纤维素（6.81 克）的 136.2 克水溶液，将该混合物进行造粒。然后，在流化床造粒机（Powrex

Corp., 制造, 型号 :LAB-1) 中, 通过将悬浮液 (将乳糖 (36 克) 分散在羟丙基纤维素 (7.59 克) 的 148.6 克水溶液中而获得) 喷雾在得到的粒状粉末上来进行造粒, 获得用乳糖包衣的、含有吡格列酮盐酸盐的粒状粉末。向部分 (23.18 克) 的如此获得的粒状粉末中加入交联羧甲基纤维素钠 (0.728 克) 和硬脂酸镁 (0.096 克), 混合, 获得含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末。

[0182] 将格列美脲 (2004 克) 分散并悬浮在羟丙基纤维素 (2250 克) 的 45000 克水溶液中, 而后与 20 (w/w) % 聚山梨酯 80 水溶液 6750 克混合。在流化床造粒机 (Powrex Corp., 制造, 型号 :WSG-60) 中, 通过将得到的混合物溶液的部分 (48380 克) 喷雾在乳糖 (46530 克) 和结晶纤维素 (20250 克) 的混合物上来将其进行造粒。将得到的粒状粉末部分的大小进行调节。将得到的调节了大小的粉末部分 (63840 克) 与交联羧甲基纤维素钠 (4320 克)、结晶纤维素 (3600 克) 和硬脂酸镁 (240 克) 混合, 获得含有格列美脲的混合粉末。

[0183] 将含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末 (180 毫克) 和含有格列美脲的混合粉末 (180 毫克) 以层叠形式进行压制, 压片压力为 $10\text{kN}/\text{cm}^2$ ($9.5\text{mm}\phi$, 带有斜缘边的扁平面 (flat-faced)), 使用 Autograph (Shimadzu Corp., 制造, 型号 :AG-50kN), 获得每片含有 45 毫克吡格列酮和 4 毫克格列美脲的多层片剂。

[0184] 实施例 2

[0185] 在流化床造粒机 (Powrex Corp., 制造, 型号 :WSG-60) 中, 通过在吡格列酮盐酸盐 (20430 克)、交联羧甲基纤维素钠 (2706 克) 和乳糖 (30420 克) 的混合物上喷雾羟丙基纤维素 (1396 克) 的 27920 克水溶液, 将该混合物进行造粒。然后, 在流化床造粒机 (Powrex Corp., 制造, 型号 :WSG-60) 中, 通过将悬浮液部分 (74120 克) (将乳糖 (18720 克) 分散在羟丙基纤维素 (1973 克) 的 75293 克水溶液中而获得) 喷雾在得到的粒状粉末上来进行造粒, 获得用乳糖包衣的、含有吡格列酮盐酸盐的粒状粉末。将得到的粒状粉末部分的大小进行调节。将得到的调节了大小的粒状粉末部分 (66050 克) 与交联羧甲基纤维素钠 (2075 克) 和硬脂酸镁 (273.6 克) 混合, 获得含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末。

[0186] 将如此获得的含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末 (180 毫克) 和实施例 1 中获得的含有格列美脲的混合粉末 (180 毫克) 以层叠形式进行压制, 第一层的压片压力 $1.1\text{kN}/\text{cm}^2$ 冲压, 第二层的压片压力 $9.1\text{kN}/\text{cm}^2$ 冲压 ($9.5\text{mm}\phi$, 带有斜缘边的扁平面), 使用旋转压片机 (Kikusui Seisakusho Ltd., 制造, 型号 :AQUA08242L2JI), 获得每片含有 45 毫克吡格列酮和 4 毫克格列美脲的多层片剂。

[0187] 实施例 3

[0188] 在流化床造粒机 (Powrex Corp., 制造, 型号 :LAB-1) 中, 通过在吡格列酮盐酸盐 (99.2 克)、交联羧甲基纤维素钠 (13.2 克) 和乳糖 (112.9 克) 的混合物上喷雾羟丙基纤维素 (6.81 克) 的 136.2 克水溶液, 将该混合物进行造粒。然后, 在流化床造粒机 (Powrex Corp., 制造, 型号 :LAB-1) 中, 通过将悬浮液 (将乳糖 (108 克) 分散在羟丙基纤维素 (7.59 克) 的 430.6 克水溶液中而获得) 喷雾在得到的粒状粉末上来进行造粒, 获得用乳糖包衣的、含有吡格列酮盐酸盐的粒状粉末。将部分 (23.18 克) 的得到的粒状粉末与交联羧甲基纤维素钠 (0.728 克) 和硬脂酸镁 (0.096 克) 混合, 获得含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末。

[0189] 将如此获得的含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末 (180 毫克) 和实施例 1 中获得的含有格列美脲的混合粉末 (180 毫克) 以层叠形式进行压制, 压片压力 $10\text{kN}/\text{cm}^2$ ($9.5\text{mm}\phi$,

带有斜缘边的扁平面),使用 Autograph(Shimadzu Corp.,制造,型号:AG-50kN),获得每片含有 45 毫克吡格列酮和 4 毫克格列美脲的多层片剂。

[0190] 实施例 4

[0191] 通过在吡格列酮盐酸盐(99.2 克)、交联羧甲基纤维素钠(13.2 克)和乳糖(148.9 克)的混合物上喷雾悬浮液(将乳糖(72.4 克)分散在羟基丙基纤维素(14.4 克)的 425.8 克水溶液中获得),将该混合物进行造粒,获得用乳糖包衣的、含有吡格列酮盐酸盐的粒状粉末。将部分(326.8 克)的得到的粒状粉末与交联羧甲基纤维素钠(10.3 克)和硬脂酸镁(1.35 克)混合,获得含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末。

[0192] 将如此获得的含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末(180 毫克)和实施例 1 中获得的含有格列美脲的混合粉末(180 毫克)以层叠形式进行压制,压片压力 $10\text{kN}/\text{cm}^2$ ($9.5\text{mm}\phi$, 带有斜缘边的扁平面),使用 Autograph(Shimadzu Corp.,制造,型号:AG-50kN),获得每片含有 45 毫克吡格列酮和 4 毫克格列美脲的多层片剂。

[0193] 实施例 5

[0194] 在流化床造粒机(Powrex Corp.,制造,型号:LAB-1)中,通过在吡格列酮盐酸盐(99.2 克)、交联羧甲基纤维素钠(13.2 克)和乳糖(148.9 克)的混合物上喷雾羟丙基纤维素(6.81 克)的 136.2 克水溶液,将该混合物进行造粒。然后,在流化床造粒机(Powrex Corp.,制造,型号:LAB-1)中,通过将悬浮液(将甘露糖醇(72 克)分散在羟丙基纤维素(7.59 克)的 289.6 克水溶液中而获得)喷雾在得到的粒状粉末上来进行造粒,获得用甘露糖醇包衣的、含有吡格列酮盐酸盐的粒状粉末。将部分(23.18 克)的得到的粒状粉末与交联羧甲基纤维素钠(0.728 克)和硬脂酸镁(0.096 克)混合,获得含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末。

[0195] 将如此获得的含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末(180 毫克)和实施例 1 中获得的含有格列美脲的混合粉末(180 毫克)以层叠形式进行压制,压片压力 $10\text{kN}/\text{cm}^2$ ($9.5\text{mm}\phi$, 带有斜缘边的扁平面),使用 Autograph(Shimadzu Corp.,制造,商品名:AG-50kN),获得每片含有 45 毫克吡格列酮和 4 毫克格列美脲的多层片剂。

[0196] 实施例 6

[0197] 将实施例 2 中获得的含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末(120 毫克)和实施例 1 中获得的含有格列美脲的混合粉末(90 毫克)以层叠形式进行压制,第一层的压片压力 $0.6\text{kN}/\text{冲压}$,第二层的压片压力 $6.9\text{kN}/\text{冲压}$ ($8.0\text{mm}\phi$, 凸状表面),使用旋转压片机(Kikusui Seisakusho Ltd.,制造,型号:AQUA08242L2JI),获得每片含有 30 毫克吡格列酮和 2 毫克格列美脲的多层片剂。

[0198] 实施例 7

[0199] 在流化床造粒机(Powrex Corp.,制造,型号:LAB-1)中,通过在吡格列酮盐酸盐(99.2 克)、交联羧甲基纤维素钠(18 克)和乳糖(231.3 克)的混合物上喷雾羟丙基纤维素(9 克)的 180 克水溶液,将该混合物进行造粒。然后,在流化床造粒机(Powrex Corp.,制造,型号:LAB-1)中,通过将悬浮液(将乳糖(96 克)分散在羟丙基纤维素(10.2 克)的 388.2 克水溶液中而获得)喷雾在得到的粒状粉末上来进行造粒,获得用乳糖包衣的、含有吡格列酮盐酸盐的粒状粉末。将得到的两批粒状粉末进行大小调节。将得到的调节了大小的粉末部分(896.4 克)与交联羧甲基纤维素钠(27.8 克)和硬脂酸镁(3.71 克)混合,获

得含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末。

[0200] 将格列美脲(6克)和氧化铁黄(0.192克)分散并悬浮在羟丙基纤维素(13.5克)的270克水溶液中,而后与20(w/w)%聚山梨酸酯80水溶液36克混合。在流化床造粒机(Powrex Corp.,制造,型号:LAB-1)中,通过将得到的混合物溶液喷雾在乳糖(278.6克)和结晶纤维素(120克)的混合物上,将其进行造粒。将得到的粒状粉末部分(404.9克)与交联羧甲基纤维素钠(27.41克)、结晶纤维素(22.84克)和硬脂酸镁(1.6克)混合,获得含有格列美脲的混合粉末。

[0201] 将含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末(80毫克)和含有格列美脲的混合粉末(80毫克)以层叠形式进行压制,第一层的压片压力1.1kN/冲压,第二层的压片压力5.4kN/冲压(7.0mm ϕ ,扁平面),使用旋转压片机(KikusuiSeisakusho Ltd.,制造,商品名:AQUARIUS 0512LD2AX),获得每片含有15毫克吡格列酮和1毫克格列美脲的多层片剂。

[0202] 实施例8

[0203] 在流化床造粒机(Powrex Corp.,制造,型号:FD-5S)中,通过在吡格列酮盐酸盐(1342克)、交联羧甲基纤维素钠(178.2克)和乳糖(2006克)的混合物上喷雾羟丙基纤维素(91.8克)的1836克水溶液,将该混合物进行造粒。然后,在流化床造粒机(Powrex Corp.,制造,型号:FD-5S)中,通过将悬浮液(将乳糖(977.4克)分散在羟丙基纤维素(102.6克)的3909.6克水溶液中而获得)喷雾在得到的粒状粉末上来进行造粒,获得用乳糖包衣的、含有吡格列酮盐酸盐的粒状粉末。将得到的粒状粉末部分进行大小调节。将得到的调节了大小的粉末部分(3480克)与交联羧甲基纤维素钠(109.2克)和硬脂酸镁(10.8克)混合,获得含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末。

[0204] 在流化床造粒机(Powrex Corp.,制造,型号:FD-5S)中,通过在辛伐他汀(522.1克)、乳糖(3078克)、结晶纤维素(1040克)和无水柠檬酸(anhydrous citric acid)(65克)的混合物上喷雾羟丙基纤维素(156克)、丁基羟基苯甲醚(1.04克)和乙醇(208克)的水(2600克)溶液,将该混合物进行造粒。将得到的粒状粉末部分进行大小调节。将得到的调节了大小的粉末部分(4226克)与交联羧甲基纤维素钠(226克)和硬脂酸镁(67.8克)混合,获得含有辛伐他汀的混合粉末。

[0205] 将含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末(180毫克)和含有辛伐他汀的混合粉末(400毫克)以层叠形式进行压制,压片压力17.7kN/冲压(13.5 $\times$ 8.5毫米,长方形(oblong shape)),使用旋转压片机(Kikusui Seisakusho Ltd.,制造,型号:AQUA 08242L2JI),获得多层片剂。

[0206] 实施例9

[0207] 在流化床造粒机(Powrex Corp.,制造,型号:WSG-60)中,通过在吡格列酮盐酸盐(20390克)、交联羧甲基纤维素钠(2706克)和乳糖(30460克)的混合物上喷雾羟丙基纤维素(1396克)的27920克水溶液,将该混合物进行造粒。然后,在流化床造粒机(Powrex Corp.,制造,型号:WSG-60)中,通过将部分悬浮液(74120克)(将乳糖(18720克)分散在羟丙基纤维素(1973克)的75293克水溶液中而获得)喷雾在得到的粒状粉末上来进行造粒,获得用乳糖包衣的、含有吡格列酮盐酸盐的粒状粉末。将得到的粒状粉末部分的大小进行调节。将得到的调节了大小的粒状粉末部分(66050克)与交联羧甲基纤维素钠(2075克)和硬脂酸镁(273.6克)混合,获得含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末。

[0208] 将格列美脲(1982 克)分散并悬浮在羟丙基纤维素(2250 克)的 45000 克水溶液中,而后与 20(w/w)%聚山梨酸酯 80 水溶液 6750 克混合。在流化床造粒机(Powrex Corp., 制造,型号:WSG-60)中,通过将部分的得到的混合物溶液(48380 克)喷雾在乳糖(46550 克)和结晶纤维素(20250 克)的混合物上来将得到的混合物进行造粒。将得到的粒状粉末部分的大小进行调节。将得到的调节了大小的粉末部分(63840 克)与交联羧甲基纤维素钠(4320 克)、结晶纤维素(3600 克)和硬脂酸镁(240 克)混合,获得含有格列美脲的混合粉末。

[0209] 将含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末(120 毫克)和含有格列美脲的混合粉末(180 毫克)以层叠形式进行压制,第一层的压片压力 0.8kN/ 冲压,第二层的压片压力 10.4kN/ 冲压(9.0mm Φ , 凸状表面),使用旋转压片机(KikusuiSeisakusho Ltd., 制造,型号:AQUA 08242L2JI),获得每片含有 30 毫克吡格列酮和 4 毫克格列美脲的多层片剂。

[0210] 实施例 10

[0211] 在流化床造粒机(Powrex Corp., 制造,型号:WSG-60)中,通过在吡格列酮盐酸盐(20330 克)、交联羧甲基纤维素钠(2706 克)和乳糖(30520 克)的混合物上喷雾羟丙基纤维素(1396 克)的 27920 克水溶液,将该混合物进行造粒。然后,在流化床造粒机(Powrex Corp., 制造,型号:WSG-60)中,通过将部分的悬浮液(74120 克)(将乳糖(18720 克)分散在羟丙基纤维素(1973 克)的 75293 克水溶液中而获得)喷雾在得到的粒状粉末上来进行造粒,获得用乳糖包衣的、含有吡格列酮盐酸盐的粒状粉末。将得到的粒状粉末部分的大小进行调节。将得到的调节了大小的粒状粉末部分(11588 克)与交联羧甲基纤维素钠(364 克)和硬脂酸镁(48 克)混合,获得含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末。

[0212] 将格列美脲(18 克)、氧化铁红(0.024 克)和氧化铁黄(0.072 克)分散并悬浮在羟丙基纤维素(13.5 克)的 270 克水溶液中,而后与 20(w/w)%聚山梨酸酯 80 水溶液 36 克混合。在流化床造粒机(Powrex Corp., 制造,型号:LAB-1)中,通过将得到的混合物溶液喷雾在乳糖(266.7 克)和结晶纤维素(120 克)的混合物上,将其进行造粒。将部分如此获得的粒状粉末(383.64 克)与交联羧甲基纤维素钠(25.97 克)、结晶纤维素(21.64 克)和硬脂酸镁(1.51 克)混合,获得含有格列美脲的混合粉末。

[0213] 将含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末(120 毫克)和含有格列美脲的混合粉末(80 毫克)以层叠形式进行压制,第一层的压片压力 1.4kN/ 冲压,第二层的压片压力 6.4kN/ 冲压(8.0mm Φ , 带有斜缘边的扁平面),使用旋转压片机(Kikusui Seisakusho Ltd., 制造,商品名:AQUARIUS 0512LD2AX),获得每片含有 30 毫克吡格列酮和 3 毫克格列美脲的多层片剂。

[0214] 实施例 11

[0215] 将实施例 7 中获得的、含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末(80 毫克)和实施例 10 中获得的、含有格列美脲的混合粉末(133 毫克)以层叠形式进行压制,压片压力 10kN/cm²(8.0mm Φ , 带有斜缘边的扁平面),使用 Autograph(Shimadzu Corp., 制造,型号:AG-50kN),获得多层片剂,每片含有 15 毫克吡格列酮和 4 毫克格列美脲。

[0216] 对比例 1

[0217] 在流化床造粒机(Powrex Corp., 制造,型号:STRE-M)中,通过在吡格列酮盐酸盐(29.75 千克)、羧甲基纤维素钙(3.24 千克)和乳糖(68.71 千克)的混合物上喷雾羟丙基

纤维素 (2.7 千克) 的 45 千克水溶液, 将该混合物进行造粒。将得到的三批粒状粉末 (313.2 千克) 与羧甲基纤维素钙 (9.72 千克) 和硬脂酸镁 (1.08 千克) 混合, 获得含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末。

[0218] 将如此获得的含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末 (180 毫克) 和实施例 1 中获得的含有格列美脲的混合粉末 (180 毫克) 以层叠形式进行压制, 压片压力 $10\text{kN}/\text{cm}^2$ ($9.5\text{mm}\Phi$, 带有斜缘边的扁平面), 使用 Autograph (ShimadzuSeisakusho Corp., 制造, 型号: AG-50kN), 获得多层片剂。

[0219] 对比例 2

[0220] 在流化床造粒机 (Powrex Corp., 制造, 型号: LAB-1) 中, 通过在吡格列酮盐酸盐 (99.2 克)、交联羧甲基纤维素钠 (13.2 克) 和乳糖 (148.9 克) 的混合物上喷雾羟丙基纤维素 (6.81 克) 的 136.2 克水溶液, 将该混合物进行造粒。然后, 在流化床造粒机 (Powrex Corp., 制造, 型号: LAB-1) 中, 通过将蔗糖溶液 (蔗糖 (72 克) 在羟丙基纤维素 (7.59 克) 的 151.8 克水溶液中) 喷雾在得到的粒状粉末上来进行造粒, 获得用蔗糖包衣的、含有吡格列酮盐酸盐的粒状粉末。将部分得到的粒状粉末 (23.18 克) 与交联羧甲基纤维素钠 (0.728 克) 和硬脂酸镁 (0.096 克) 混合, 获得含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末。

[0221] 将如此获得的、含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末 (180 毫克) 和实施例 1 中获得的、含有格列美脲的混合粉末 (180 毫克) 以层叠形式进行压制, 压片压力 $10\text{kN}/\text{cm}^2$ ($9.5\text{mm}\Phi$, 带有斜缘边的扁平面), 使用 Autograph (ShimadzuSeisakusho Corp., 制造, 型号: AG-50kN), 获得多层片剂。

[0222] 对比例 3

[0223] 使用旋转压片机, 将对比例 1 中获得的、含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末 (180 毫克) 进行压制, 获得每片含有 45 毫克吡格列酮的片剂。

[0224] 对比例 4

[0225] 使用旋转压片机, 将对比例 1 中获得的、含有吡格列酮盐酸盐的混合粉末 (120 毫克) 进行压制, 获得每片含有 30 毫克吡格列酮的片剂。

[0226] 测试实施例 1

[0227] 使用 900 毫升 0.3M 盐酸 / 氯化钾缓冲液 (37°C , pH 值 2.0), 利用桨法 (75rpm), 对吡格列酮盐酸盐从实施例 1 至 7、9 和 10 和对比例 1、3 和 4 的片剂中的溶出性能进行试验。结果示于表 1 中。在表 1 中, 显示了 6 个片剂的平均溶出速率。

[0228] [表 1]

[0229] 吡格列酮盐酸盐的溶出速率 (%)

[0230]

	15 分钟	20 分钟	30 分钟	45 分钟
对比例 1	30	42	76	91
对比例 3	99	99	100	100
对比例 4	100	100	101	101

实施例 1	99	101	101	101
实施例 2	100	101	101	100
实施例 3	101	101	101	101
实施例 4	98	98	98	98
实施例 5	103	104	104	104
实施例 6	101	102	102	102
实施例 7	104	104	104	105
实施例 9	102	102	102	102
实施例 10	106	107	107	107

[0231] 如表 1 所示,本发明的固体制剂在胰岛素敏化剂(吡格列酮盐酸盐)的溶出性能方面是出色的。本发明的固体制剂中胰岛素敏化剂的溶出特性,与从“仅仅含有胰岛素敏化剂作为活性组分的固体制剂”(例如对比例 3 和 4 的片剂)中的胰岛素敏化剂的溶出特性相似。

[0232] 测试实施例 2

[0233] 将片剂在 40℃保存于密封的无色玻璃瓶中 1 个月之后,使用 900 毫升 0.3M 盐酸/氯化钾缓冲液(37℃, pH 值 2.0),利用桨法(75rpm),对吡格列酮盐酸盐从实施例 2 的片剂中的溶出性能进行试验。结果示于表 2 中。在表 2 中,显示了 6 个片剂的平均溶出速率。

[0234] [表 2]

[0235] 吡格列酮盐酸盐的溶出速率(%)

		15 分钟	20 分钟	30 分钟	45 分钟
[0236] 实施例 2	初值	99	100	100	100
	在 40℃储存 1 个月之后	99	99	100	100

[0237] 如表 2 所示,本发明的固体制剂在胰岛素敏化剂(吡格列酮盐酸盐)的溶出稳定性方面是出色的。也就是说,没有观察到胰岛素敏化剂(吡格列酮盐酸盐)从本发明固体制剂中的溶出随时间而变化。

[0238] 工业实用性

[0239] 本发明的固体制剂可以用作糖尿病治疗剂等,并且在胰岛素敏化剂的溶出性能方面是出色的。