

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5162475号
(P5162475)

(45) 発行日 平成25年3月13日 (2013. 3. 13)

(24) 登録日 平成24年12月21日 (2012. 12. 21)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)
 A 6 1 K 47/02 (2006. 01)
 A 6 1 K 9/20 (2006. 01)
 A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 47/02
 A 6 1 K 9/20
 A 6 1 P 3/10

請求項の数 11 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2008-553964 (P2008-553964)
 (86) (22) 出願日 平成19年5月22日 (2007. 5. 22)
 (65) 公表番号 特表2009-538268 (P2009-538268A)
 (43) 公表日 平成21年11月5日 (2009. 11. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2007/060756
 (87) 国際公開番号 W02007/136129
 (87) 国際公開日 平成19年11月29日 (2007. 11. 29)
 審査請求日 平成22年5月7日 (2010. 5. 7)
 (31) 優先権主張番号 特願2006-143390 (P2006-143390)
 (32) 優先日 平成18年5月23日 (2006. 5. 23)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002934
 武田薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (72) 発明者 大河内 一宏
 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番
 85号 武田薬品工業株式会社内
 (72) 発明者 小山 博義
 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番
 85号 武田薬品工業株式会社内
 (72) 発明者 前田 ありさ
 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番
 85号 武田薬品工業株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピオグリタゾンを含む経口剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ピオグリタゾンまたはその塩、および塩化ナトリウムおよび塩化カリウムから選ばれる塩化アルカリ金属を含有し、口腔内で5～90秒内に崩壊する口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項2】

ピオグリタゾンまたはその塩のメジアン径が0.5ないし25μmである請求項1記載の錠剤。

【請求項3】

塩化アルカリ金属が塩化ナトリウムである請求項1または2に記載の錠剤。

【請求項4】

塩化アルカリ金属が塩化カリウムである請求項1または2に記載の錠剤。

【請求項5】

ピオグリタゾンまたはその塩100重量部に対して、約1～約500重量部の塩化アルカリ金属を含有する請求項1～4のいずれか1項に記載の錠剤。

【請求項6】

ピオグリタゾンまたはその塩の苦味が抑制された請求項1～5のいずれか1項に記載の錠剤。

【請求項7】

ピオグリタゾンまたはその塩を含有する粒を糖類で被覆した被覆粒を含む請求項1～6のいずれか1項に記載の錠剤。

【請求項 8】

ピオグリタゾンまたはその塩の苦味を抑制するための、塩化ナトリウムおよび塩化カリウムから選ばれる塩化アルカリ金属の使用。

【請求項 9】

塩化アルカリ金属が塩化ナトリウムである請求項 8 記載の使用。

【請求項 10】

塩化アルカリ金属が塩化カリウムである請求項 8 記載の使用。

【請求項 11】

ピオグリタゾンまたはその塩 100 重量部に対して、約 1 ～ 約 500 重量部の塩化アルカリ金属を使用する請求項 8 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピオグリタゾンまたはその塩および塩化アルカリ金属を含有する、ピオグリタゾンまたはその塩の苦味の抑制された経口剤に関する。

(発明の背景)

【0002】

ピオグリタゾンおよびその塩は、通常の味覚を有する者にとって苦味を有する。

ところで、不快な味、特に苦味を有する医薬成分の不快な味が隠蔽された製剤としては、下記の製剤が報告されている。

20

1) 不快な味を有する塩基性医薬成分、2) 糖類、3) ポリアニオン系ポリマー、4) 矯味剤および 5) カルボキシメチルセルロースを含有する固形製剤。(特許文献 1 参照); エカベトナトリウムに苦味隠蔽剤として、塩化アルカリが配合されてなるエカベトナトリウム含有経口投与製剤。(特許文献 2 参照)

【特許文献 1】国際公開第 02 / 30400 号パンフレット

【特許文献 2】特開平 7 - 165572 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

患者の服用コンプライアンスの高い医薬品として、ピオグリタゾンおよびその塩の苦味が十分に隠蔽された経口剤(特に、固形製剤)の開発が望まれている。

30

特に、口腔内崩壊性製剤は、口腔内で短時間に崩壊させることによって投与する製剤であるため、ピオグリタゾンおよびその塩の苦味が十分に隠蔽されていることが望まれる。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明者らは、苦味を有するピオグリタゾンおよびその塩の製剤化について検討を行ったところ、ピオグリタゾンまたはその塩を、塩化アルカリ金属を組み合わせる用いることにより、ピオグリタゾン、その塩の苦味が十分に隠蔽された経口剤が得られることを見出した。かかる知見は、当業者にとって驚くべきことである。即ち、本発明者らの知見によれば、塩化アルカリ金属は、例えば、同様に苦味を有する塩酸セフォチアムヘキセチル、フルスルチアミン塩酸塩においては苦味抑制効果を示さず、また、メトフォルミンにおいては、苦味抑制効果が極めて弱く、塩化アルカリ金属のピオグリタゾンおよびその塩に対する苦味抑制効果は格別顕著なものである。

40

【0005】

すなわち、本発明は、次の通りである。

(1) ピオグリタゾンまたはその塩、および塩化アルカリ金属を含有する経口剤(以下、本発明の経口剤と略記することがある)。

(2) 塩化アルカリ金属が塩化ナトリウムである上記(1)記載の剤。

(3) ピオグリタゾンまたはその塩 100 重量部に対して、約 1 ～ 約 500 重量部の塩化アルカリ金属を含有する上記(1)記載の剤。

50

- (4) 錠剤である上記(1)記載の剤。
- (5) 錠剤が口腔内崩壊錠である上記(4)記載の剤。
- (6) ピオグリタゾンまたはその塩の苦味が抑制された上記(1)記載の剤。
- (7) ピオグリタゾンまたはその塩を含有する粒を糖類で被覆した被覆粒を含む上記(1)記載の剤。
- (8) 塩化アルカリ金属を含有する、ピオグリタゾンまたはその塩の苦味抑制剤。
- (9) ピオグリタゾンまたはその塩の苦味を抑制するための、塩化アルカリ金属の使用。

【発明の効果】

【0006】

本発明の経口剤は、ピオグリタゾンおよびその塩の苦味が十分に隠蔽されており、非常に服用しやすいため、患者の服用コンプライアンスの高い医薬品として有用である。しかも、本発明の経口剤は、ピオグリタゾンまたはその塩と塩化アルカリ金属とを組み合わせることによって、容易に製造することができる。

10

また、本発明の経口剤が口腔内速崩壊性固形製剤である場合、該口腔内速崩壊性固形製剤は、ピオグリタゾンまたはその塩の苦味が十分に隠蔽されているとともに、優れた口腔内崩壊性を有するため、薬剤の嚥下が困難な患者、高齢者あるいは小児患者などの患者の服用コンプライアンスの高い医薬品として極めて有用である。さらに、該口腔内速崩壊性固形製剤は、適度な製剤強度、長期間にわたる保存安定性などの優れた特性を有する。

【0007】

以下、本発明について、詳細に説明する。

20

本発明の経口剤で用いられる「ピオグリタゾンまたはその塩」において、ピオグリタゾンの塩としては、薬理学的に許容し得る塩、例えば無機酸との塩、有機酸との塩、酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

30

ピオグリタゾンまたはその塩は、特に好ましくは塩酸ピオグリタゾンである。

ピオグリタゾンまたはその塩は、一般に医療、食品分野などで用いられる希釈剤などによって希釈されたものであってもよい。

ピオグリタゾンまたはその塩のメジアン径は、好ましくは0.5ないし25 μm 、さらに好ましくは1ないし21 μm 、特に好ましくは1ないし10 μm である。このようなメジアン径を採用することにより、ピオグリタゾンまたはその塩の溶出性に優れた経口剤が得られる。

なお、上記した好適なメジアン径は、本発明の経口剤を製造する際の原料[経口剤を製造する過程で粉砕することによって得られる粉砕品、賦形剤(例、結晶セルロース)とともに粉砕することによって得られる混合粉砕品などを含む]として用いられるピオグリタゾンまたはその塩に適用される。すなわち、ピオグリタゾンまたはその塩のメジアン径は、本発明の経口剤を製造する過程、あるいは製造後の経口剤を保存する過程で、ピオグリタゾンまたはその塩の凝集などにより変化していてもよい。なお、粉砕は、例えば、乳鉢、ジェットミル、ハンマーミル、スクリーンミル(P-3; 昭和化学機械工作所)などの製剤機械を用いて行われる。

40

本明細書中、メジアン径とは、重量分布または個数分布において粗粒と細粒とを50%ずつに分割する粒径を意味する。メジアン径は、例えばレーザー回折式粒度分布測定装置(例、SYNPA TEC HELIOS-RODOS 粒度分布測定装置)によって測定される。

上記した所望のメジアン径を有するピオグリタゾンまたはその塩に関し、その分散度は

50

、好ましくは「 $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粒子が全量の 10% 以下、かつ $1000\text{ }\mu\text{m}$ 以上の粒子が全量の 10% 以下」である。

本発明の経口剤中のピオグリタゾンまたはその塩の含量は、経口剤の剤型、投与量などにより異なるが、経口剤が固形製剤の場合、固形状経口剤 100 重量部に対して、通常 $0.01\sim60$ 重量部、好ましくは $0.01\sim40$ 重量部である。液状製剤の場合、液状経口剤 100 重量部に対して、通常 $0.01\sim30$ 重量部、好ましくは $0.01\sim20$ 重量部である。

【0008】

本発明の経口剤で用いられる「塩化アルカリ金属」におけるアルカリ金属としては、リチウム、ナトリウム、カリウムなどが挙げられ、「塩化アルカリ金属」としては、好ましくは塩化ナトリウム、塩化カリウム、就中塩化ナトリウムが好ましい。

10

「塩化アルカリ金属」の平均粒子径は、固形製剤中に配合する場合、通常、 $0.1\sim1000\text{ }\mu\text{m}$ 、好ましくは $1\sim500\text{ }\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $5\sim150\text{ }\mu\text{m}$ である。当該平均粒子径は、例えばレーザー回折式粒度分布測定装置（例、SYNPA TEC HELIOS - RODOS 粒度分布測定装置）によって測定される。特に、平均粒子径が $500\text{ }\mu\text{m}$ 以下の場合、本発明の経口剤中に塩化アルカリ金属が局在化しないため、本発明の経口剤服用時に「ピオグリタゾンまたはその塩」の苦味を効果的に隠蔽できること、口腔内で塩化アルカリ金属のザラツキ感を生じないことから好ましい。

したがって、本発明で用いられる「塩化アルカリ金属」は、市販品として入手可能な「塩化アルカリ金属」を粉砕して得られるものであることが好ましい。

20

ここで、粉砕は、例えば、乳鉢、ジェットミル、ハンマーミル、スクリーンミル（P-3；昭和化学機械工作所）などの製剤機械を用いて行われる。

本発明の経口剤中の塩化アルカリ金属の含量は、塩化アルカリ金属の種類などにより異なるが、固形状経口剤 100 重量部に対して、通常 $0.05\sim40$ 重量部、好ましくは $0.1\sim30$ 重量部である。液状経口剤 100 重量部に対して $0.05\sim5$ 重量部、好ましくは $0.05\sim3$ 重量部である。

また、本発明の経口剤中、塩化アルカリ金属の使用量は、ピオグリタゾンおよびその塩 100 重量部に対して、好ましくは $1\sim500$ 重量部、さらに好ましくは $2\sim250$ 重量部である。

【0009】

30

本発明の経口剤は、製剤技術分野において慣用の添加剤を含有していてもよい。該添加剤としては、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、pH調整剤、界面活性剤、安定化剤、矯味剤、甘味料、香料、流動化剤、液状媒体などが挙げられる。これら添加剤は、製剤技術分野において慣用の量が用いられる。また、これら添加剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

賦形剤としては、例えば糖類；結晶セルロース；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギコデンプン、コメデンプン、部分アルファ化デンプン、アルファ化デンプン、有孔デンプン等のデンプン類；無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、粉末セルロースが挙げられる。

ここで、糖類としては、例えば砂糖、澱粉糖、乳糖、蜂蜜、糖アルコールが挙げられる。これら糖類は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

40

砂糖としては、例えば白糖、グリコシルスクロース〔カップリングシュガー（商品名）〕、フラクトオリゴ糖、パラチノースが挙げられる。

澱粉糖としては、例えばブドウ糖、麦芽糖、粉飴、水飴、果糖が挙げられる。

乳糖としては、例えば乳糖、異性化乳糖（ラクチュロース）、還元乳糖（ラクチトール）が挙げられる。

蜂蜜としては、一般に食用として用いられる各種蜂蜜が挙げられる。

糖アルコールとしては、例えばソルビトール、D-マンニトール、マルチトール、還元澱粉糖化物、キシリトール、還元パラチノース、エリスリトール、トレハロースが挙げられる。

50

糖類は、好ましくは糖アルコールおよび乳糖であり、さらに好ましくはD - マンニトールおよび乳糖である。

経口剤中の糖類の含量は、経口剤 100 重量部に対して、例えば 10 ~ 90 重量部、好ましくは 40 ~ 85 重量部である。

また、糖類を、ピオグリタゾンまたはその塩 1 重量部に対して、1 ~ 20 重量部、好ましくは 2 ~ 10 重量部用いることにより、ピオグリタゾンまたはその塩の苦味をより効果的に隠蔽することができる。

結晶セルロースとしては、例えばセオラス KG 801、KG 802、PH 101、PH 102、PH 301、PH 302、PH - F 20、RC - A 591 NF（商品名、旭化成ケミカルズ株式会社製）が挙げられ、微結晶セルロースと呼ばれているものも含まれる。結晶セルロースを用いることにより、適度な製剤強度を有し、口腔内速崩壊性に優れた経口剤が得られる。

経口剤中の結晶セルロースの含量は、経口剤 100 重量部に対して、例えば 0.1 ~ 50 重量部、好ましくは 0.5 ~ 40 重量部、特に好ましくは 1 ~ 25 重量部である。

【0010】

崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム（カルメロースカルシウム）、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン〔好ましくは、コリドン CL、CL - M、CL - F、CL - SF（商品名、BASF ジャパン株式会社）〕、ポリプラスドン XL、XL - 10、INF - 10（商品名、ISP ジャパン株式会社）〕、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔好ましくは、LH 11、LH 21、LH 31、LH 22、LH 32、LH 20、LH 30、LH 32、LH 33（商品名、信越化学株式会社製）等のヒドロキシプロポキシル基含量が 5 ~ 16 重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〕、ヒドロキシプロピルスターチが挙げられる。なかでも、クロスボビドンが好ましく、さらにコリドン CL、CL - F、CL - SF（商品名、BASF ジャパン株式会社）；ポリプラスドン XL（商品名、ISP ジャパン株式会社）が好ましい。クロスボビドンを用いることにより、口腔内速崩壊性に優れた経口剤が得られる。

経口剤中の崩壊剤の含量は、経口剤 100 重量部に対して、例えば 0.5 ~ 25 重量部、好ましくは 1 ~ 15 重量部である。

結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース〔好ましくは、HPC - SSL、SL、L（商品名、日本曹達株式会社）〕、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ボビドン（ポリビニルピロリドン）、アラビアゴム末が挙げられる。なかでも、ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウムが挙げられる。なかでも、ステアリン酸マグネシウムが好ましい。

着色剤としては、例えば食用黄色 5 号（サンセットイエロー、米国の食用黄色 6 号と同一）、食用赤色 2 号、食用青色 2 号などの食用色素、食用レーキ色素、黄色三二酸化鉄が挙げられる。

pH 調整剤としては、例えばクエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、アミノ酸塩が挙げられる。

界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 が挙げられる。

安定化剤としては、例えばアスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール、エデト酸四ナトリウム、ニコチン酸アミド、シクロデキストリン類；アルカリ土類金属塩（例、炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム）、ブチルヒドロキシアニソールが挙げられる。

矯味剤としては、例えばアスコルビン酸、（無水）クエン酸、酒石酸、リンゴ酸が挙げ

10

20

30

40

50

られる。

甘味料としては、例えばアスパルテーム、アセスルファムカリウム、ソーマチン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウムが挙げられる。なかでも、アスパルテームが好ましい。

香料としては、例えばメントール、ハッカ油、レモン油、バニリンが挙げられる。

流動化剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素が挙げられる。ここで、軽質無水ケイ酸は、含水二酸化ケイ素 ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) (n は整数を示す) を主成分とするものであればよく、その具体例として、例えばサイリシア320 (商品名、富士シリシア化学株式会社)、アエロジル200 (商品名、日本アエロジル株式会社) 等が挙げられる。

10

液状媒体としては、水、エタノール、マクロゴール400、プロピレングリコール、グリセリン、濃グリセリン等が挙げられる。

上記した各種添加剤が固形状である場合、該添加剤の粒子径は、口腔内でのザラツキ感を生じにくい500 μm 以下であることが好ましい。

【0011】

本発明の経口剤の剤型としては、固形製剤、液状製剤が例示される。固形製剤としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、トローチ剤が挙げられる。なかでも、錠剤が好ましい。

固形製剤の形状は特に制限されず、丸形、キャブレット形、ドーナツ形、オブロング形等のいずれであってもよい。

20

固形製剤は、コーティング剤によって被覆されていてもよく、また、識別性のためのマーク、文字さらには分割用の割線を付してあってもよい。

ここで、コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE (商品名)〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

30

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL (商品名)〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55 (商品名)〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS (商品名)〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

40

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロース、酢酸セルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS (商品名)〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE (商品名)〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、コーティング添加剤を用いてもよい。

該コーティング添加剤としては、例えば酸化チタン、タルク、三二酸化鉄などの遮光剤および/または着色剤；ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、ヒマシ油、ポリソルベート類などの可塑剤；クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸などの有機酸などが挙げられる。

50

液状製剤としては、液剤、懸濁剤、シロップ剤、注射剤等が例示される。

【0012】

本発明の経口剤は、上記した各種添加剤を用いて、製剤技術分野において慣用の方法によって製造することができる。

具体的には、本発明の経口剤は、ピオグリタゾンまたはその塩、および塩化アルカリ金属を、上記した各種添加剤とともに混合し、必要により、圧縮成形することにより、製造することができる。

ここで、混合（造粒、乾燥、整粒等を含む）は、例えば、V型混合機、タンブラー混合機、高速攪拌造粒機（FM-VG-10；パウレック社）、万能練合機（畑鉄工所）、流動造粒乾燥機（LAB-1、FD-3S、FD-3SN；パウレック社）、箱形真空乾燥機（楠木機械）、スクリーンミル（P-3；昭和化学機械工作所）などの製剤機械を用いて行われる。

圧縮成形は、例えば、単発錠剤機（菊水製作所）、ロータリー式打錠機（菊水製作所）、オートグラフ（島津製作所）などを用い、通常3～35kN/cm²の圧力で打錠することにより行われる。

【0013】

本発明の経口剤は、好ましくは口腔内速崩壊性固形製剤（好ましくは口腔内崩壊錠）である。ここで、口腔内速崩壊性とは、口腔内で、固形製剤が短時間（例えば5～90秒）内に崩壊する性質を意味する。口腔内速崩壊性固形製剤の口腔内崩壊時間（健康な成人男子及び女子の口腔内の唾液で固形製剤が完全に崩壊するまでの時間）は、固形製剤の剤形、大きさなどによって異なるが、例えば固形製剤が錠剤である場合、通常5～90秒、好ましくは5～60秒、さらに好ましくは5～30秒程度である。

該口腔内速崩壊性固形製剤は、薬剤の嚥下が困難な患者、高齢者、小児用の服用しやすい製剤として、また一般成人の緊急時の安全な製剤として、各種疾患の予防および治療に有用である。

本発明の経口剤の硬度（錠剤硬度計による測定値）は、好ましくは15～200N、さらに好ましくは15～150N程度である。

【0014】

本発明の経口剤の好適な具体例としては、以下の製剤（1）および製剤（2）が挙げられる。

製剤（1）：

ピオグリタゾンまたはその塩、および塩化アルカリ金属を含有する経口剤であって、該ピオグリタゾンまたはその塩を含有する粒を糖類で被覆した被覆粒を含む剤。

すなわち、製剤（1）は、本発明の経口剤のうち、該経口剤中に含まれるピオグリタゾンまたはその塩が「ピオグリタゾンまたはその塩を含有する粒を糖類で被覆した被覆粒」の状態で存在する製剤であり、塩化アルカリ金属は、該被覆粒の内側あるいは外側のいずれに含まれていてもよい。

ここで、「ピオグリタゾンまたはその塩を含有する粒を糖類で被覆した被覆粒」における糖類としては、前記添加剤として例示したものが用いられる。なかでも、乳糖が好ましい。該糖類の含量は、製剤（1）100重量部に対して、例えば5～80重量部、好ましくは10～50重量部である。

【0015】

製剤（1）に関し、「ピオグリタゾンまたはその塩を含有する粒」（本明細書中、「本発明の粒」と略記することがある）は、ピオグリタゾンまたはその塩を、必要に応じて添加剤と共に、造粒することによって製造することができる。また、造粒の後、必要により乾燥、整粒などの操作を行ってもよい。

該添加剤は、好ましくは賦形剤（例、結晶セルロース、乳糖）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウム）、結合剤（例、ヒドロキシプロピルセルロース）、着色剤（例、黄色三二酸化鉄）などである。

本発明の粒におけるピオグリタゾンまたはその塩の含量は、本発明の粒100重量部に

10

20

30

40

50

対して、好ましくは 0 . 1 ~ 6 0 重量部、さらに好ましくは 1 ~ 4 0 重量部である。

製剤 (1) における本発明の粒の含量は、該製剤 (1) 1 0 0 重量部に対して、例えば 1 ~ 1 0 0 重量部、好ましくは 5 ~ 9 0 重量部である。

本発明の粒は、好ましくはピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸ピオグリタゾン）、賦形剤（好ましくは結晶セルロースおよび乳糖）、崩壊剤（好ましくはカルボキシメチルセルロースカルシウム）および結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）からなり、さらに着色剤（好ましくは黄色三二酸化鉄）を含んでいてもよい粒である。

本発明の粒は、さらに好ましくはピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸ピオグリタゾン）、賦形剤（好ましくは結晶セルロースおよび乳糖）および崩壊剤（好ましくはカルボキシメチルセルロースカルシウム）を、結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）および着色剤（好ましくは黄色三二酸化鉄）の溶媒（好ましくは水）分散液で造粒して得られる造粒物である。該造粒物において、着色剤を省略してもよい。

なお、上記した分散液は、溶液あるいは懸濁液のいずれであってもよく、本明細書中の「分散液」は、溶液および懸濁液のいずれをも含む。

【 0 0 1 6 】

製剤 (1) に含まれる「ピオグリタゾンまたはその塩を含有する粒を糖類で被覆した被覆粒」（本明細書中、「本発明の被覆粒」と略記することがある）は、本発明の粒を、必要に応じて添加剤と共に、糖類で被覆することによって製造することができる。

該添加剤は、好ましくは結合剤（例、ヒドロキシプロピルセルロース）、着色剤（例、黄色三二酸化鉄）などである。

本発明の被覆粒は、本発明の粒が糖類で完全に（本発明の粒の全表面積の 1 0 0 % ）被覆された被覆粒だけでなく、本発明の粒が糖類で部分的に（例えば、本発明の粒の全表面積の 3 0 % 以上、好ましくは 5 0 % 以上）被覆された被覆粒をも含む。

製剤 (1) における本発明の被覆粒の含量は、該製剤 (1) 1 0 0 重量部に対して、例えば 1 ~ 1 0 0 重量部、好ましくは 5 ~ 9 0 重量部である。

【 0 0 1 7 】

本発明の被覆粒は、好ましくはピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸ピオグリタゾン）、賦形剤（好ましくは結晶セルロースおよび乳糖）、崩壊剤（好ましくはカルボキシメチルセルロースカルシウム）、結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）および糖類（好ましくは乳糖）からなり、さらに着色剤（好ましくは黄色三二酸化鉄）を含んでいてもよい被覆粒である。

本発明の被覆粒は、さらに好ましくは

1) ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸ピオグリタゾン）、賦形剤（好ましくは結晶セルロースおよび乳糖）および崩壊剤（好ましくはカルボキシメチルセルロースカルシウム）を、糖類（好ましくは乳糖）、結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）および着色剤（好ましくは黄色三二酸化鉄）の溶媒（好ましくは水）分散液で造粒して得られる造粒物；

2) ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸ピオグリタゾン）、賦形剤（好ましくは結晶セルロースおよび乳糖）および崩壊剤（好ましくはカルボキシメチルセルロースカルシウム）を、結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）および着色剤（好ましくは黄色三二酸化鉄）の溶媒（好ましくは水）分散液；および結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）と糖類（好ましくは乳糖）との溶媒（好ましくは水）分散液で順次造粒して得られる造粒物；

3) ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸ピオグリタゾン）、賦形剤（好ましくは結晶セルロースおよび乳糖）および崩壊剤（好ましくはカルボキシメチルセルロースカルシウム）を、結合剤（好ましくはヒドロキシプロピルセルロース）および着色剤（好ましくは黄色三二酸化鉄）の溶媒（好ましくは水）分散液で造粒後、得られる造粒物を糖類（好ましくは乳糖）で被覆して得られる被覆粒；などである。

上記 1) の造粒物、上記 2) の造粒物、および上記 3) の被覆粒において、着色剤を省略してもよい。

【 0 0 1 8 】

製剤(1)は、本発明の被覆粒を、必要に応じて添加剤と混合し、さらに必要に応じて圧縮成形することによって製造することができる。

該添加剤は、好ましくは賦形剤(例、結晶セルロースおよびマンニトール)、崩壊剤(例、クロスボピドン)、甘味料(例、アスパルテム)、滑沢剤(例、ステアリン酸マグネシウム)、着色剤(例、黄色三二酸化鉄)などである。

製剤(1)は、好ましくはピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸ピオグリタゾン)、塩化アルカリ金属(好ましくは塩化ナトリウム)、賦形剤(好ましくは結晶セルロース、乳糖およびマンニトール)、崩壊剤(好ましくはカルボキシメチルセルロースカルシウムおよびクロスボピドン)、結合剤(好ましくはヒドロキシプロピルセルロース)、糖類(好ましくは乳糖)および滑沢剤(好ましくはステアリン酸マグネシウム)からなり、さらに着色剤(好ましくは黄色三二酸化鉄)および/または甘味料(好ましくはアスパルテム)を含んでいてもよい固形製剤である。

製剤(1)は、さらに好ましくは、上記1)の造粒物、上記2)の造粒物、および上記3)の被覆粒から選ばれる1つと、塩化アルカリ金属(好ましくは塩化ナトリウム)、賦形剤(好ましくは結晶セルロースおよびマンニトール)、崩壊剤(好ましくはクロスボピドン)、甘味料(好ましくはアスパルテム)、滑沢剤(好ましくはステアリン酸マグネシウム)および着色剤(好ましくは黄色三二酸化鉄)とを混合し、得られる混合物を圧縮成形(好ましくは打錠)して得られる固形製剤(好ましくは錠剤)である。該固形製剤において、甘味料および/または着色剤を省略してもよい。

【 0 0 1 9 】

製剤(2)：

ピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸ピオグリタゾン)、塩化アルカリ金属(好ましくは塩化ナトリウム)、賦形剤(好ましくは結晶セルロースおよびマンニトール)、崩壊剤(好ましくはクロスボピドン)、結合剤(好ましくはヒドロキシプロピルセルロース)、糖類(好ましくは乳糖)および滑沢剤(好ましくはステアリン酸マグネシウム)からなり、さらに着色剤(好ましくは黄色三二酸化鉄)を含んでいてもよい固形製剤である。

製剤(2)は、好ましくはピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸ピオグリタゾン)、賦形剤(好ましくは結晶セルロースおよびマンニトール)および崩壊剤(好ましくはクロスボピドン)を、塩化アルカリ金属(好ましくは塩化ナトリウム)および着色剤(好ましくは黄色三二酸化鉄)の溶媒(好ましくは水)分散液で造粒して得られる造粒物と、糖類(好ましくは乳糖)および滑沢剤(好ましくはステアリン酸マグネシウム)とを混合し、得られる混合物を圧縮成形(好ましくは打錠)して得られる固形製剤(好ましくは錠剤)である。該固形製剤において、着色剤を省略してもよい。

【 0 0 2 0 】

本明細書中、「粒」とは、粉状、塊状、溶液あるいは熔融液状などの原料を、湿式造粒法、乾式造粒法あるいは加熱造粒法により造粒することによって得られるほぼ均一な形状と大きさを持つ粒を意味する。該「粒」としては、例えば散剤、細粒および顆粒が挙げられ、これらは、好ましくは日本薬局方第十四改正に規定された粒度を有する。

すなわち、製剤の粒度試験において、散剤の粒度は、好ましくは「18号(850 μm)ふるいを全量通過し、30号(500 μm)ふるいに残留するものが全量の5%以下」であり、細粒の粒度は、好ましくは前記散剤の粒度のうち、「200号(75 μm)ふるいを通過するものが全量の10%以下」であり、顆粒の粒度は、好ましくは「10号(1700 μm)ふるいを全量通過し、12号(1400 μm)ふるいに残留するものが全量の5%以下であり、また、42号(355 μm)ふるいを通過するものが全量の15%以下」である。

本明細書中、「粒」の平均粒子径は、通常、44~2000 μm、好ましくは75~1000 μmである。ここで、平均粒子径は、例えばレーザー回折式粒度分布測定装置(例、SYNPA TEC HELOS - RODOS 粒度分布測定装置)によって測定される値

を示す。

本明細書中の「粒」は、本発明の経口剤を得るための製剤化の過程（例、圧縮成形の工程）で、その形状や大きさが変化していてもよい。

【0021】

本発明の経口剤のうち、上記製剤（１）、とりわけ上記２）の造粒物または上記３）の被覆粒を含む製剤（１）は、保存安定性に優れ、製剤品質の経時変化（例、変色；ピオグリタゾンまたはその塩の溶出性における経時変化）が見られないという優れた効果を奏するため、好ましい。

さらに、製剤（１）は、例えば打錠時の杵・臼へ付着が見られない等の優れた製造性を有するため、工業的規模での生産に適する。

さらに、製剤（１）は、各製剤間（例えば複数の錠剤間）で、ピオグリタゾンまたはその塩の溶出挙動のばらつきが小さいという優れた特性を示す。

【0022】

本発明の経口剤は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒト）に対して、経口的に安全に投与することができる。

本発明の経口剤の投与量は、投与対象、疾患の重篤度などにより異なるが、ピオグリタゾンまたはその塩の投与量が有効量となる範囲から選択すればよい。具体的には、例えば成人（体重 60 kg）１人あたり、ピオグリタゾンとして、通常 7.5 ~ 60 mg / 日、好ましくは 15 ~ 60 mg / 日であり、この量を、１日 2 ~ 3 回に分けて投与してもよい。

本発明の経口剤が口腔内崩壊性固形製剤（好ましくは口腔内崩壊錠）である場合、該固形製剤は、水なしで、または適量の水とともに服用することができる。また、該固形製剤は、口腔内で崩壊させずに服用することもできる。

【0023】

本発明の経口剤は、糖尿病（例、１型糖尿病、２型糖尿病、妊娠糖尿病）、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 HDL 血症、食後高脂血症）、耐糖能不全 [IGT (Impaired Glucose Tolerance)]、糖尿病性合併症 [例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等]、肥満症、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、インスリン抵抗性症候群、シンドローム X、代謝不全症候群 (Dysmetabolic syndrome)、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患 [例、アルツハイマー病、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、膵炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎]、内臓肥満症候群、動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症）、多発性硬化症、セプシス、乾癬、パーキンソン病、アトピー性皮膚炎などの疾患の予防・治療剤；あるいは上記した各種疾患の２次予防（例、心筋梗塞などの心血管イベントの２次予防）および進展抑制（例、耐糖能不全から糖尿病への進展抑制、糖尿病患者における動脈硬化進展抑制）に有用である。

【0024】

本発明の経口剤は、ピオグリタゾンまたはその塩以外の活性成分（以下、併用成分と略記することがある）と組み合わせて用いることができる。この際、ピオグリタゾンまたはその塩と併用成分の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明の経口剤と併用成分とは、それ

ぞれの活性成分を含む２種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

併用成分の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。

このように、併用成分を用いることにより、１）本発明の経口剤または併用成分の作用の増強効果（薬剤作用の相乗効果）、２）本発明の経口剤または併用成分の投与量の低減効果（単独投与時と比較した場合の薬剤投与量の低減効果）、３）本発明の経口剤または併用成分の二次的な作用の低減効果などの優れた効果が得られる。

本発明の経口剤における併用成分としては、例えば糖尿病治療薬（ピオグリタゾンまたはその塩を除く）、糖尿病性合併症治療薬、高脂血症治療薬、降圧剤、抗肥満薬、利尿薬、抗血栓薬などが挙げられる。これらの活性成分は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。また、活性成分は、２種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【 0 0 2 5 】

ここで、糖尿病治療薬としては、例えばインスリン製剤〔例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）〕、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビグアナイド剤〔例、フェンフォルミン、メトフォルミン、ブフォルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩）〕、インスリン抵抗性改善薬（ピオグリタゾンまたはその塩を除く）（例、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサナ（Reglixane）、ネトグリタゾン（Netoglitazone）、リボグリタゾン（Rivoglitazone）、FK-614、WO 01/38325に記載の化合物、テサグリタザール（Tesaglitazar）、ラガグリタザール（Ragaglitazar）、ムラグリタザール（Muraglitazar）、エダグリタゾン（Edaglitazone）、ナベグリタザール（Naveglitazar）、メタグリダセン（Metaglidasen）、LY-510929、バラグリタゾン（Balaglitazone）、T-131又はその塩、THR-0921）、インスリン分泌促進薬〔例、スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬（例、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物）〕、GLP-1受容体アゴニスト〔例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、exendin-4、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131〕、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、ヴィルダグリプチン（Vildagliptin）、サクサグリプチン（Saxagliptin）、NVP-DPP-278、PT-100、NVP-DPP-728、P32/98、P93/01、TS-021、シタグリプチン（Sitagliptin）、デナグリプチン（Denagliptin）、T-666）、 α 3アゴニスト（例、AJ-9677）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤）、SGLUT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤（例、T-1095）、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498）、アディポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬（例、AS-2868）、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬（例、WO 01/25228、WO 03/42204、WO 98/44921、WO 98/45285、WO 99/22735に記載の化合物）、グルコキナーゼ活性化薬（例、Ro-28-1675）、GPR40アゴニスト、GIP（Glucose-dependent insulinotropic peptide）等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 6 】

糖尿病性合併症治療薬としては、例えばアルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、C T - 1 1 2、ラニレスタット）、神経栄養因子（例、N G F、N T - 3、B D N F）、神経栄養因子産生・分泌促進剤〔例、W O 0 1 / 1 4 3 7 2 に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば4 - （4 - クロロフェニル） - 2 - （2 - メチル - 1 - イミダゾリル） - 5 - （3 - （2 - メチルフェノキシ）プロピル）オキサゾール）〕、P K C 阻害剤（例、ルボキシスタウリン メシレート（*ruboxistaurin mesylate*））、A G E 阻害剤（例、A L T 9 4 6、ピマゲジン、ピラトキサチン、N - フェナシルチアゾリウム プロマイド（A L T 7 6 6）、E X O - 2 2 6、A L T - 7 1 1、ピリドリノ（*Pyridorin*）、ピリドキサミン）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアブリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、B I M 2 3 1 9 0）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ - 1（A S K - 1）阻害薬が挙げられる。

10

【 0 0 2 7 】

高脂血症治療薬としては、例えばH M G - C o A 還元酵素阻害薬（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、イタバスタチン、ロスバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩））、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート）、スクアレン合成酵素阻害剤（例、W O 9 7 / 1 0 2 2 4 に記載の化合物、例えば1 - [[（3 R，5 S） - 1 - （3 - アセトキシ - 2，2 - ジメチルプロピル） - 7 - クロロ - 5 - （2，3 - ジメトキシフェニル） - 2 - オキソ - 1，2，3，5 - テトラヒドロ - 4，1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - イル] アセチル] ピペリジン - 4 - 酢酸）、A C A T 阻害剤（例、アバシマイブ（*Avasimibe*）、エフルシマイブ（*Eflucimibe*））、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミン）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール（*nicomol*）、ニセリトロール（*niceritrol*））、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール（*soysterol*）、ガンマオリザノール（*-oryzanol*））などが挙げられる。

20

30

【 0 0 2 8 】

降圧剤としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル）、アンジオテンシン I I 拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン メドキシミル、1 - [[2 ' - （2，5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 4 H - 1，2，4 - オキサジアゾール - 3 - イル）ピフェニル - 4 - イル] メチル] - 2 - エトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン）、カリウムチャンネル開口薬（例、レブクロマカリム、L - 2 7 1 5 2、A L 0 6 7 1、N I P - 1 2 1）、クロニジン等が挙げられる。

40

【 0 0 2 9 】

抗肥満薬としては、例えば中枢性抗肥満薬〔例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス；M C H 受容体拮抗薬（例、S B - 5 6 8 8 4 9；S N A P - 7 9 4 1；W O 0 1 / 8 2 9 2 5 および W O 0 1 / 8 7 8 3 4 に記載の化合物）；ニューロペプチド Y 拮抗薬（例、C P - 4 2 2 9 3 5）；カンナビノイド受容体拮抗薬（例、S R - 1 4 1 7 1 6、S R - 1 4 7 7 7 8）；グレリン拮抗薬；1 1 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、B V T - 3 4 9 8）〕、腓リパーゼ阻害薬〔例、オルリスタット、セティリスタット（A T L - 9 6 2）〕

50

、 3 アゴニスト（例、A J - 9 6 7 7）、ペプチド性食欲抑制薬〔例、レプチン、C N T F（毛様体神経栄養因子）〕、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、F P L - 1 5 8 4 9）、摂食抑制薬（例、P - 5 7）等が挙げられる。

【 0 0 3 0 】

利尿薬としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

10

【 0 0 3 1 】

抗血栓薬としては、例えばヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム（dalteparin sodium））、ワルファリン（例、ワルファリンカリウム）、抗トロンピン薬（例、アルガトロバン（aragatroban））、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ（urokinase）、チソキナーゼ（tisokinase）、アルテプラゼ（alteplase）、ナテプラゼ（nateplase）、モンテプラゼ（monteplase）、パミテプラゼ（pamiteplase））、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン（ticlopidine hydrochloride）、シロスタゾール（cilostazol）、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム（beraprost sodium）、塩酸サルボグレラート（sarpogrelate hydrochloride）など）などが挙げられる。

20

【 0 0 3 2 】

上記併用成分のなかでも、ビグアナイド剤（好ましくはメトフォルミン）、インスリン分泌促進薬（好ましくはスルホニルウレア剤、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬、さらに好ましくはグリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（好ましくはボグリボース）、HMG-CoA還元酵素阻害薬（好ましくはシンバスタチン）などが好ましい。さらに、2種以上の併用成分を用いる場合の組合せとしては、ビグアナイド剤（好ましくはメトフォルミン）とインスリン分泌促進薬（好ましくはスルホニルウレア剤、さらに好ましくはグリメピリド）との組合せが好ましい。

30

【 0 0 3 3 】

本発明は、さらに「塩化アルカリ金属を含有する、ピオグリタゾンまたはその塩の苦味抑制剤」及び「ピオグリタゾンまたはその塩の苦味を抑制するための、塩化アルカリ金属の使用」を提供する。ここで、「塩化アルカリ金属」および「ピオグリタゾンまたはその塩」としては、前記した本発明の経口剤において例示したものが用いられる。

また、塩化アルカリ金属の使用量は、ピオグリタゾンおよびその塩 100 重量部に対して、好ましくは 1 ~ 500 重量部、さらに好ましくは 2 ~ 250 重量部である。

40

上記苦味抑制剤は、例えば前記した本発明の経口剤などの「ピオグリタゾンまたはその塩を含有する経口剤」において、ピオグリタゾンまたはその塩の苦味を顕著に抑制することができる。

【 0 0 3 4 】

以下に参考例、実施例、比較例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

なお、以下の参考例、実施例および比較例において、製剤添加剤（例、乳糖、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース）としては、日本薬局方第 14 改正あるいは医薬品添加物規格 2003 適合品を用いた。

50

【実施例】

【0035】

参考例 1

塩酸ピオグリタゾン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、乳糖およびステアリン酸マグネシウムを用い、流動層造粒、整粒、混合工程を経て、塩酸ピオグリタゾン 27.6 部、ヒドロキシプロピルセルロース 2.5 部、カルボキシメチルセルロースカルシウム 6 部、乳糖 63.6 部、ステアリン酸マグネシウム 0.3 部を含有する混合末を得た。

【0036】

実施例 1

10

塩化ナトリウム(乳鉢で粉碎した後、80メッシュの篩での篩過品。平均粒子径：90 μm (SYNPA TEC HELOS - RODOS 粒度分布測定装置)) 1.2 g と参考例 1 で得られた混合末 8.0 g を混合して混合末を得た。

実施例 2

塩化ナトリウムの使用量を 0.8 g とした他は、実施例 1 と同様にして混合末を得た。

実施例 3

塩化ナトリウムの使用量を 0.4 g とした他は、実施例 1 と同様にして混合末を得た。

【0037】

実施例 4

参考例 1 で得られた混合末 120 mg に 0.9 w/w % 塩化ナトリウム水溶液 5 mL を加え、懸濁剤を得た。

20

実施例 5

塩化ナトリウム水溶液の濃度を 0.5 w/w % とした他は、実施例 4 と同様にして懸濁剤を得た。

実施例 6

塩化ナトリウム水溶液の濃度を 0.3 w/w % とした他は、実施例 4 と同様にして懸濁剤を得た。

【0038】

実施例 7

塩化カリウム(乳鉢で粉碎した後、80メッシュの篩での篩過品。平均粒子径：98 μm) 1.2 g と参考例 1 で得られた混合末 8.0 g を混合して混合末を得た。

30

実施例 8

塩化カリウムの使用量を 0.8 g とした他は、実施例 7 と同様にして混合末を得た。

実施例 9

塩化カリウムの使用量を 0.4 g とした他は、実施例 7 と同様にして混合末を得た。

【0039】

実施例 10

参考例 1 で得られた混合末 120 mg に 0.9 w/w % 塩化カリウム水溶液 5 mL を加え、懸濁剤を得た。

実施例 11

40

塩化カリウム水溶液の濃度を 0.5 w/w % とした他は、実施例 10 と同様にして懸濁剤を得た。

実施例 12

塩化カリウム水溶液の濃度を 0.3 w/w % とした他は、実施例 10 と同様にして懸濁剤を得た。

【0040】

実施例 13

塩酸ピオグリタゾン 47.9 g、クロスボidon (ポリプラスドン XL-10、ISP ジャパン株式会社) 21.7 g、結晶セルロース (セオラス KG-802、旭化成ケミカルズ株式会社) 32.6 g、マンニトール (Cat No: 105980 メルク・

50

ジャパン株式会社) 297.8 gを流動層造粒機(LAB-1, パウレック株式会社)に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース(グレードSSL、日本曹達株式会社) 3.6 g、黄色三二酸化鉄(Ansied株式会社) 0.5 g、塩化ナトリウム 8.7 gを精製水 178.1 gに溶解または分散した液を噴霧造粒し、造粒末を得た。

得られる造粒末 28.5 g、乳糖造粒粉末(ダイラクトースS、フロイント産業株式会社) 1.2 g、ステアリン酸マグネシウム(太平化学産業株式会社) 0.3 gを混合した。得られる混合末を、オートグラフ(AG-1、島津製作所株式会社)を用い、9 mm 隅角平面杵を用い、打錠圧 5.0 (kN/cm²)にて打錠して、1錠当たり 0.3 gの錠剤を得た。

【0041】

10

実施例 14

塩酸ピオグリタゾン 80部と結晶セルロース(セオラスPH-101、旭化成工業株式会社) 20部からなる混合品を、ジェットミル粉碎(PJM-100SP、日本ニューマチック工業株式会社)した。得られる粉碎品(塩酸ピオグリタゾンと結晶セルロースからなる混合品のメジアン径: 5 μm) 596.1 g、乳糖(メグレジャパン株式会社) 581.2 g及びカルメロースカルシウム(ECG-505、五徳薬品株式会社) 61.7 gを、転動流動層造粒・コーティング機(MP-10、パウレック株式会社)に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース(グレードSSL、日本曹達株式会社) 31.9 gおよび黄色三二酸化鉄(Ansied株式会社) 0.4 gを精製水 604 gに溶解または分散した液を噴霧造粒し、引き続きヒドロキシプロピルセルロース 5.6 gおよび乳糖 210.7 gを精製水 766 gに溶解または分散した液を噴霧造粒した。得られる造粒末を30メッシュ篩で篩過して、造粒末Aを得た。

20

一方、マンニトール(Cat No: 105980、メルク・ジャパン株式会社) 1034.1 g、結晶セルロース(セオラスKG-802、旭化成工業株式会社) 162.1 gおよびアスパルテム(味の素株式会社) 162.1 gを、転動流動層造粒・コーティング機に仕込み、マンニトール(Cat No: 105980、メルク・ジャパン株式会社) 67.5 g、塩化ナトリウム(和光純薬株式会社) 202.5 gおよび黄色三二酸化鉄 0.4 gを、精製水 777.5 gに溶解または分散した液で造粒した。得られる造粒末を30メッシュ篩で篩過して、造粒末Bを得た。

造粒末A 908 g、造粒末B 1043 g、クロスポビドン(コリドン CL-F、BASFジャパン株式会社) 103.8 gおよびステアリン酸マグネシウム(太平化学産業株式会社) 20.8 gを混合した。得られる混合末を、打錠機(Cleanpress Correct 19KAWC、菊水製作所)および9 mm 隅角平面杵を用いて、打錠圧 6.3 (kN/cm²)にて打錠して、1錠当たり 240 mgの錠剤を得た。

30

【0042】

実施例 15

実施例 14で得た混合末を、オートグラフ(AG-1、島津製作所株式会社)を用い、7 mm 隅角平面杵を用い、打錠圧 6.2 (kN/cm²)にて打錠し、1錠あたり 120 mgの錠剤を得た。

【0043】

40

実施例 16

実施例 14で得た混合末を、オートグラフ(AG-1、島津製作所株式会社)を用い、9.5 mm 隅角平面杵を用い、打錠圧 6.9 (kN/cm²)にて打錠し、1錠あたり 360 mgの錠剤を得た。

【0044】

比較例 1

参考例 1で得られる混合末 120 mgに精製水 5 mLを加え、懸濁剤を得た。

比較例 2

塩酸ピオグリタゾン 59.9 g、クロスポビドン(ポリプラスドン XL-10、ISP ジャパン株式会社) 27.2 g、結晶セルロース(セオラスKG-802、旭化成

50

ケミカルズ株式会社) 40.7 g、マンニトール (Cat No: 105980 メルク・ジャパン株式会社) 372.2 g を流動層造粒機 (LAB-1、パウレック株式会社) に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース (グレードSSL、日本曹達株式会社) 4.5 g、黄色三酸化鉄 (Ansted株式会社) 0.6 g を精製水 86.7 g に溶解または分散した液を噴霧造粒し、造粒末を得た。

得られる造粒末 27.9 g、乳糖造粒粉末 (ダイラクトースS、フロイント産業株式会社) 1.8 g、ステアリン酸マグネシウム (太平化学産業株式会社) 0.3 g を混合した。得られる混合末を、オートグラフを用い (AG-1、島津製作所株式会社)、9 mm 隅角平面杵を用い、打錠圧 5.0 (kN/cm²) にて打錠して、1錠当たり 0.3 g の錠剤を得た。

10

【0045】

比較例 3

塩酸セフォチアムヘキセチルを含有する市販製剤であるパンスポリンT錠 (商品名) 100 mg (力価) 5 個を乳鉢で粉碎した後、20メッシュ篩で篩過し、塩酸セフォチアムヘキセチル含有混合末を得た。

比較例 4

塩化ナトリウム (乳鉢で粉碎した後、80メッシュの篩での篩過品、平均粒子径: 74 μm) 50 mg と比較例 3 で得られた混合末 450 mg を混合して混合末を得た。

比較例 5

塩化ナトリウム (乳鉢で粉碎した後、80メッシュの篩での篩過品) 30 mg と比較例 3 で得られた混合末 570 mg を混合して混合末を得た。

20

【0046】

試験例 1

参考例および実施例で得られた混合末について、健常成人による官能試験により、塩酸ピオグリタゾンの苦味を評価した。なお、苦味は下記の基準で判定した。

1. 苦く、口に入れているのが耐えられない
2. 苦味を感じるが我慢できる
3. ほとんど苦味を感じない
4. 苦味を感じない

結果を表 1 に示す。表中の苦味は、n = 3 の平均値である。

30

【0047】

【表 1】

例	苦味
参考例 1	1
実施例 1	4
実施例 2	3
実施例 3	2. 3

【0048】

表 1 に示したように、参考例 1 の混合末と比較して、本発明の経口剤 (混合末) では、塩酸ピオグリタゾンの苦味が顕著に隠蔽された。すなわち、塩酸ピオグリタゾンと塩化ナトリウムを組み合わせることで、塩酸ピオグリタゾンの苦味が顕著に隠蔽された。

40

【0049】

試験例 2

試験例 1 と同様にして、比較例および実施例で得られた懸濁剤について、塩酸ピオグリタゾンの苦味を評価した。結果を表 2 に示す。表中の苦味は、n = 3 の平均値である。

【0050】

【表 2】

例	苦味
比較例 1	1. 3
実施例 4	2. 7
実施例 5	2. 7
実施例 6	3. 7

【0051】

表 2 に示したように、比較例 1 の懸濁剤と比較して、本発明の経口剤（懸濁剤）では、塩酸ピオグリタゾンの苦味が顕著に隠蔽された。すなわち、塩酸ピオグリタゾンと塩化ナトリウムを組み合わせる用いることにより、塩酸ピオグリタゾンの苦味が顕著に隠蔽された。

10

【0052】

試験例 3

試験例 1 と同様に、参考例および実施例で得られた混合末について、塩酸ピオグリタゾンの苦味を評価した。結果を表 3 に示す。表中の苦味は、 $n = 3$ の平均値である。

【0053】

【表 3】

例	苦味
参考例 1	1
実施例 7	4
実施例 8	2
実施例 9	3

20

【0054】

表 3 に示したように、参考例 1 の混合末と比較して、本発明の経口剤（混合末）では、塩酸ピオグリタゾンの苦味が顕著に隠蔽された。すなわち、塩酸ピオグリタゾンと塩化カリウムを組み合わせる用いることにより、塩酸ピオグリタゾンの苦味が顕著に隠蔽された。

【0055】

試験例 4

試験例 1 と同様に、比較例および実施例で得られた懸濁剤について、塩酸ピオグリタゾンの苦味を評価した。結果を表 4 に示す。表中の苦味は、 $n = 3$ の平均値である。

30

【0056】

【表 4】

例	苦味
比較例 1	1
実施例 10	3. 7
実施例 11	3. 7
実施例 12	3. 3

40

【0057】

表 4 に示したように、比較例 1 の懸濁剤と比較して、本発明の経口剤（懸濁剤）では、塩酸ピオグリタゾンの苦味が顕著に隠蔽された。すなわち、塩酸ピオグリタゾンと塩化カリウムを組み合わせる用いることにより、塩酸ピオグリタゾンの苦味が顕著に隠蔽された。

【0058】

試験例 5

試験例 1 と同様に、比較例および実施例で得られた錠剤について、1 錠を口に含み、塩酸ピオグリタゾンの苦味を評価した。結果を表 5 に示す。表中の苦味は、 $n = 3$ の平

50

均値である。

【 0 0 5 9 】

【表 5】

例	苦味
比較例 2	1. 3
実施例 1 3	3. 7

【 0 0 6 0 】

表 5 に示したように、比較例 2 の錠剤と比較して、本発明の経口剤（錠剤）では、塩酸ピオグリタゾンの苦味が顕著に隠蔽された。すなわち、塩酸ピオグリタゾンと塩化ナトリウムを組み合わせることで、塩酸ピオグリタゾンの苦味が顕著に隠蔽された。

10

【 0 0 6 1 】

試験例 6

実施例 1 3 で得られた錠剤の口腔内崩壊時間（健常成人において、1 錠を口に含み、嚙まずに崩壊するまで放置し、崩壊するまでの時間）を測定した結果、30.0 秒（n = 3 の平均値）であった。また、実施例 1 3 で得られた錠剤の硬度を、硬度計（富山産業株式会社）を用いて測定した結果、40（N）であった。

【 0 0 6 2 】

試験例 7

試験例 1 と同様にして、比較例で得られた混合末について、塩酸セフォチアムヘキセチルの苦味を評価した。結果を表 6 に示す。表中の苦味は、n = 3 の平均値である。

20

【 0 0 6 3 】

【表 6】

例	苦味
比較例 3	1
比較例 4	1
比較例 5	1

【 0 0 6 4 】

表 6 に示したように、塩酸セフォチアムヘキセチルと塩化ナトリウムを組み合わせることで、塩酸セフォチアムヘキセチルの苦味を隠蔽することはできなかった。

30

【 0 0 6 5 】

試験例 8

試験例 1 と同様にして、実施例で得られた錠剤について、1 錠を口に含み、塩酸ピオグリタゾンの苦味を評価した。結果を表 7 に示す。表中の苦味は、n = 3 の平均値である。

【 0 0 6 6 】

【表 7】

例	苦味
実施例 1 4	4. 0

40

【 0 0 6 7 】

表 7 に示したように、本発明の経口剤（錠剤）では、塩酸ピオグリタゾンの苦味が顕著に隠蔽された。すなわち、塩酸ピオグリタゾンと塩化ナトリウムを組み合わせることで、塩酸ピオグリタゾンの苦味が顕著に隠蔽された。

【 0 0 6 8 】

試験例 9

試験例 6 と同様にして、実施例 1 4 で得られた錠剤の口腔内崩壊時間を測定した結果、29 秒（n = 3 の平均値）であった。

【 0 0 6 9 】

試験例 10

50

実施例 14 で得られた錠剤を用いて、pH 2.0 塩酸・塩化カリウム緩衝液 (37) 900 mL を用いたパドル法 (50 rpm) により、塩酸ピオグリタゾンの溶出性を評価したところ、塩酸ピオグリタゾンは 15 分で 96 % 溶出した。

また、実施例 14 で得られた錠剤を、40 の条件で、2 か月ガラス瓶で密栓保存した後、上記と同様に、塩酸ピオグリタゾンの溶出性を評価したところ、塩酸ピオグリタゾンは 15 分で 95 % 溶出した。

このように、本発明の経口剤 (錠剤) は溶出安定性に優れ、塩酸ピオグリタゾンの溶出性における経時変化が見られなかった。

【産業上の利用可能性】

【0070】

10

本発明の経口剤は、ピオグリタゾンまたはその塩の苦味が十分に隠蔽されており、非常に服用しやすいため、患者の服用コンプライアンスの高い医薬品として有用である。しかも、本発明の経口剤は、ピオグリタゾンまたはその塩と塩化アルカリ金属とを組み合わせることによって、容易に製造することができる。

また、本発明の経口剤が口腔内速崩壊性固形製剤である場合、該口腔内速崩壊性固形製剤は、ピオグリタゾンまたはその塩の苦味が十分に隠蔽されているとともに、優れた口腔内崩壊性を有するため、薬剤の嚥下が困難な患者、高齢者あるいは小児の患者などの患者の服用コンプライアンスの高い医薬品として極めて有用である。

【0071】

本出願は、日本で出願された特願 2006 - 143390 を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

20

フロントページの続き

審査官 小堀 麻子

- (56)参考文献 特開平 07 - 1 6 5 5 7 2 (J P , A)
特開 2 0 0 3 - 1 8 3 1 6 2 (J P , A)
国際公開第 0 2 / 0 3 0 4 0 0 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 3 / 0 7 5 9 1 9 (W O , A 1)
医薬品添加物事典, 1 9 9 4 年, p.20
パンスポリン T 錠添付文書, 1 9 9 0 年

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/00-33/44

A61K 47/00-47/48

A61K 9/00- 9/72