

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96118126

A61 K31/4439 (2006.01)

※ 申請日期： 96.5.22

※IPC 分類：

A61 K 9/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61 K 9/28 (2006.01)

口服製劑

ORAL PREPARATION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

武田藥品工業股份有限公司

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

代表人：(中文/英文)(簽章) 長谷川閑史 / HASEGAWA, YASUCHIKA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府大阪市中心區道修町四丁目 1 番 1 號

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan

國 籍：(中文/英文) 日本國 / JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 大河內一宏

/ OKOCHI, KAZUHIRO

2. 小山博義

/ KOYAMA, HIROYOSHI

3. 新嘉喜亞理沙

/ SHINGAKI, ARISA

國 籍：(中文/英文)

1. 至 3. 日本國 / JAPAN

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本國；2006 年 05 月 23 日；特願 2006-143390（主張優先權）

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種可充分地掩蓋皮利酮(pioglitazone)及其鹽的苦味之口服製劑。本發明提供含有皮利酮或其鹽與鹼金屬氯化物之口服製劑。

六、英文發明摘要：

The present invention provides an oral preparation sufficiently masking the bitter taste of pioglitazone and a salt thereof. The present invention provides an oral preparation containing pioglitazone or a salt thereof and alkali metal chloride.

七、指定代表圖：本案無圖式

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案無代表化學式

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種壓制皮利酮或其鹽之苦味之口服製劑，其包含皮利酮或其鹽與鹼金屬氯化物。

【先前技術】

皮利酮或其鹽令具有正常味覺之人感到苦味。

有關掩蓋令人討厭味道之製劑，特別是具有苦味之醫藥成分之令人討厭的味道，已經有下列製劑被報導：

一種固體製劑，其包含 1) 具有令人討厭的味道之基礎醫藥成分，2) 糖，3) 聚陰離子性聚合物，4) 矯味劑和 5) 羧甲基纖維素(見專利參考資料 1)；以及

含有依卡倍特鈉(ecabet sodium)及鹼金屬氯化物作為苦味掩蓋劑的含依卡倍特鈉口服製劑(見專利參考資料 2)。

參考資料 1：WO 02/30400

參考資料 2：JP-A-H7-165572

【發明內容】

對於具有高度患者投予順從性之醫藥產品，可充分地掩蓋皮利酮或其鹽的苦味之口服製劑(特定言之，固體製劑)之發展係所欲者。

尤其，既然在口腔中崩解的製劑是為了在短時間於口腔內崩解的投予之用，皮利酮及其鹽的苦味係欲為充分掩蓋者。

本發明人業已研究具有苦味之皮利酮及其鹽的配方，且發現皮利酮或其鹽與鹼金屬氯化物的組合使用提供對皮

利酮及其鹽的苦味充分掩蓋的口服製劑。此等發現使在此技藝中具通常知識之人感到驚訝。具體而言，根據本發明之發現，鹼金屬氯化物對例如具有相似的苦味的鹽酸頭孢替安酯(cefotiam hexetil hydrochloride)及鹽酸呋喃硫胺(fursultiamine hydrochloride)並不展現苦味壓制效果，且對二甲雙胍(metformin)展現極為微弱之苦味壓制效果，而對皮利酮及其鹽展現特別顯著之苦味壓制效果。

因此，本發明提供下面所述者。

- (1) 一種口服製劑，包含皮利酮或其鹽與鹼金屬氯化物。(後文中有時候簡稱為「本發明之口服製劑」)。
- (2) 如前述 1)之製劑，其中，該鹼金屬氯化物為氯化鈉。
- (3) 如前述 1)之製劑，其中，相對於 100 重量份的皮利酮或其鹽，該鹼金屬氯化物是以約 1 至約 500 重量份包含於該製劑中。
- (4) 如前述 1)之製劑，該製劑為錠劑。
- (5) 如前述 4)之製劑，其中，該錠劑是在口腔中崩解的錠劑。
- (6) 如前述 1)之製劑，其中，皮利酮或其鹽的苦味係經壓制。
- (7) 如前述 1)之製劑，其包含經塗覆之顆粒，其中，包含皮利酮或其鹽的顆粒係經糖塗覆。
- (8) 一種皮利酮或其鹽的苦味壓制劑，其包含鹼金屬氯化物。
- (9) 一種鹼金屬氯化物的用途，係用於壓制皮利酮或其鹽的

苦味。

[發明功效]

由於皮利酮和其鹽的苦味受到充分地掩蓋，因此本發明口服製劑可以極容易地投予，且因此，適用於作為具有高度患者投予順從性之醫藥產品。此外，本發明之口服製劑可藉由組合皮利酮或其鹽與鹼金屬氯化物而輕易地製造。

當本發明之口服製劑為一種在口腔內迅速崩解的口服製劑時，由於皮利酮和其鹽的苦味被充分地掩蓋且該製劑在口腔內具有優良的崩解性質，因此該製劑對作為具有高度患者投予順從性之醫藥產品係極為有用者，所述之患者係在吞服醫藥用劑方面有困難之患者，諸如年長者與兒童等。再者，該等在口腔內迅速崩解的口服製劑顯示出恰當的製劑強度、長期保存安定性等優良性質。

【實施方式】

以下將詳細解說本發明。

對本發明口服製劑所用之「皮利酮或其鹽」，當以皮利酮之鹽的形式，可以提及者為醫藥上可接受的鹽，例如，與無機酸形成的鹽、與有機酸形成的鹽、與酸性胺基酸形成的鹽等。

與無機酸所形成的鹽之較佳例子包括與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽。

與有機酸所形成的鹽之較佳例子包括與甲酸、醋酸、三氟醋酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸

(5)

檬酸、丁二酸、蘋果酸、甲烷磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸等形成之鹽。

與酸性胺基酸所形成的鹽之較佳例子包括與天冬胺酸、麩胺酸等形成之鹽。

皮利酮或其鹽較佳者為皮利酮鹽酸鹽。

皮利酮和其鹽可用通常用於醫學領域、食品領域等之稀釋劑等予以稀釋。

皮利酮及其鹽的中值粒徑較佳為 0.5 至 25 μm ，更佳為 1 至 21 μm ，特佳為 1 至 10 μm 。藉由利用該等中值粒徑，可獲得溶離性質優異之皮利酮或其鹽之口服製劑。

前文所提及之較佳中值粒徑係應用於作為製造本發明之口服製劑之起始材料的皮利酮或其鹽[包括在製造口服製劑的製程中藉由研磨而獲得之研磨產物、藉由連同賦形劑(例如，結晶纖維素)一起研磨而獲得之混合研磨產物等]。亦即，在本發明之口服製劑的製造過程期間、或在製造完成之後的口服製劑的保存過程期間，由於皮利酮或其鹽的凝聚作用等而可能改變皮利酮或其鹽的中值粒徑。該等研磨係使用製劑形成機進行，諸如研鉢、噴射磨機、鎚磨機、篩磨機(P-3; Showa Kagaku Kikai Kosakusho Co., Ltd.)等。

在本說明書中，該中值粒徑意指基於重量分佈或數值分佈，各以 50%區分成粗顆粒與細顆粒之粒徑。中值粒徑可使用，例如，雷射繞射粒徑分佈測量裝置(例如，SYNPATEC HELOS-RODOS 顆粒分佈裝置)予以測量。

具有前述所欲之中值粒徑之皮利酮或其鹽的分散性較佳為「不超過總量的 10% 的粒子不大於 $0.1\ \mu\text{m}$ ，且不超過總量的 10% 的粒子不小於 $1000\ \mu\text{m}$ 」。

儘管皮利酮或其鹽在本發明之口服製劑中的含量依口服製劑之劑型、劑量等而變化，當該口服製劑係固體製劑時，一般係每 100 重量份之固體口服製劑，皮利酮或其鹽的含量為 0.01 至 60 重量份，較佳為 0.01 至 40 重量份。當該口服製劑係液體製劑時，一般係每 100 重量份之液體口服製劑，皮利酮或其鹽的含量為 0.01 至 30 重量份，較佳為 0.01 至 20 重量份。

欲用於本發明之口服製劑之「鹼金屬氯化物」之鹼金屬為，例如，鋰、鈉、鉀等，且該「鹼金屬氯化物」較佳為氯化鈉及氯化鉀，特佳為氯化鈉。

當包含於固體製劑中時，該「鹼金屬氯化物」之平均粒徑一般係 0.1 至 $1000\ \mu\text{m}$ ，較佳係 1 至 $500\ \mu\text{m}$ ，更佳係 5 至 $150\ \mu\text{m}$ 。平均粒徑係使用，例如，雷射繞射粒徑分佈測量裝置(例如，SYNPATEC HELOS-RODOS 顆粒分佈裝置)予以測量。尤其，因為鹼金屬氯化物並非位於本發明之口服製劑之內，不大於 $500\ \mu\text{m}$ 的平均粒徑係較佳者，且「皮利酮或其鹽」之苦味可有效地遮掩及在本發明之口服製劑的投予期間鹼金屬氯化物不會在口腔內引起粗糙感。

在本發明中欲使用之「鹼金屬氯化物」較佳係藉由研磨商業可得之「鹼金屬氯化物」而獲得。

在本文中，研磨係使用製劑形成機進行，諸如研鉢、

噴射磨機、鉋磨機、篩磨機(P-3 ; Showa Kagaku Kikai Kosakusho Co., Ltd.)等。

儘管鹼金屬氯化物在本發明之口服製劑中的含量依鹼金屬氯化物之種類等而變化，一般係每 100 重量份之固體口服製劑，鹼金屬氯化物的含量為 0.05 至 40 重量份，較佳為 0.1 至 30 重量份。每 100 重量份之液體口服製劑，鹼金屬氯化物的含量則為 0.05 至 5 重量份，較佳為 0.05 至 3 重量份。

此外，鹼金屬氯化物在本發明之口服製劑中的量較佳係每 100 重量份之皮利酮或其鹽，為 1 至 500 重量份，更佳為 2 至 250 重量份。

本發明口服製劑可包含在製劑技術領域中慣用的添加劑。至於該等添加劑，可使用，例如，賦形劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、著色劑、pH 調節劑、界面活性劑、安定劑、矯味劑、甜味劑、風味劑、流化劑、液體介質等。此等添加劑係以在製劑技術領域中慣用的量使用。此外，此等添加劑可呈恰當比例的二種或更多種該等添加劑之混合物使用。

有關賦形劑，可使用，例如，醣類；結晶纖維素；澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、部分預糊化澱粉、預糊化澱粉、多孔澱粉等；無水磷酸鈣、沉澱型碳酸鈣、矽酸鈣、和纖維素粉末。

有關醣類，可使用，例如，糖、澱粉糖、乳糖、蜂蜜和糖醇。二種或更多種此等醣類可呈恰當比例的混合物使

用。

有關糖，可使用，例如，蔗糖、糖基蔗糖[偶合糖(coupling sugar)(商品名稱)]、果寡糖和巴拉金糖(palatinose)。

有關澱粉糖，可使用，例如，葡萄糖、麥芽糖、粉末澱粉糖漿、澱粉糖漿和果糖。

有關乳糖，可使用，例如，乳糖、異構化乳糖(乳酮糖)和還原乳糖(乳糖醇)。

有關蜂蜜，可使用常用於飲食的各種類型蜂蜜。

有關糖醇，可使用，例如，山梨糖醇、D-甘露糖醇、麥芽糖醇、氫化葡萄糖糖漿、木糖醇、還原巴拉金糖、赤藻糖醇和海藻糖。

該等糖類較佳者為糖醇和乳糖，更佳者為 D-甘露糖醇和乳糖。

該等糖類在口服製劑中的含量為例如每 100 重量份的該口服製劑，係 10 至 90 重量份，較佳係 40 至 85 重量份。

每 1 重量份的皮利酮或其鹽使用 1 至 20 重量份，較佳使用 2 至 10 重量份的糖類，可以將皮利酮或其鹽的苦味更有效地掩蓋。

有關結晶纖維素，可使用，例如，CEOLUS KG801、KG802、PH101、PH102、PH301、PH302、PH-F20 和 RC-A591NF(商品名稱，為 Asahi Kasei Chemicals Corporation 所製)。微晶纖維素亦包括在內。經由使用結晶纖維素，可以得到具有恰當的製劑強度、和在口腔中具

(S)

優良的快速崩解性質之口服製劑。

該結晶纖維素在口服製劑中的含量為例如每 100 重量份的該口服製劑係 0.1 至 50 重量份，較佳係 0.5 至 40 重量份，特佳係 1 至 25 重量份。

有關崩解劑，可使用，例如，羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣(carmellose calcium)、羧甲基澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯普維酮(crospovidone)[較佳者為 Kollidon CL、CL-M、CL-F、CL-SF (商品名稱：BASF JAPAN LTD.)；Polyplasdone XL、XL-10、INF-10 (商品名稱：ISP JAPAN LTD.)]、經低取代之羥丙基纖維素[較佳者為具有 5 至 16 重量%的羥丙基含量之經低取代之羥丙基纖維素，諸如 LH11、LH31、LH22、LH32、LH20、LH30、LH32、LH33 (商品名稱，為 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.所製)等]、及羥丙基澱粉。尤其，較佳者為交聯普維酮，且以 Kollidon CL、CL-F、CL-SF(商品名稱，BASF JAPAN LTD.)；Polyplasdone XL (商品名稱：ISP JAPAN LTD.)為較佳。經由使用交聯普維酮，可獲得在口腔中具有優良快速崩解性質之口服製劑。

該崩解劑在口服製劑中的的含量為，例如，每 100 重量份的該口服製劑係 0.5 至 25 重量份，較佳係 1 至 15 重量份。

有關黏合劑，可使用，例如，羥丙基纖維素[較佳為 HPC-SSL、SL、L(商品名稱，NIPPON SODA CO., LTD.)]、羥丙基甲基纖維素、普維酮(povidone)(聚乙烯基吡咯啉酮

(polyvinylpyrrolidone))與阿拉伯膠粉末。於此等之中，較佳者為羥丙基纖維素。

有關潤滑劑，可使用，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、脂肪酸蔗糖酯類和硬脂基反丁烯二酸鈉。於此等之中，較佳者為硬脂酸鎂。

有關著色劑，可使用，例如，食品色素[諸如食用黃色 5 號(日落黃(Sunset Yellow)，與美國的食用黃色 6 號相同)、食用紅色 2 號、食用藍色 2 號等]、食用色澱色素和黃色氧化鐵。

有關 pH 調節劑，可使用，例如，檸檬酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、酒石酸鹽、反丁烯二酸鹽、醋酸鹽和胺基酸鹽。

有關界面活性劑，可使用，例如，月桂基硫酸鈉、聚山梨酸酯 80(polysorbate 80)、聚氧伸乙基(160)聚氧伸丙基(30)二醇、聚氧伸乙基(196)聚氧伸丙基(67)二醇和聚氧伸乙基氫化蓖麻油 60。

有關安定劑，可使用，例如，抗壞血酸鈉、生育酚、乙二胺四乙酸四鈉、菸鹼鹽胺、環糊精、鹼土金屬鹽類(例如、碳酸鈣、氫氧化鈣、碳酸鎂、氫氧化鎂、矽酸鎂、鋁酸鎂)和丁基羥基茴香醚。

有關矯味劑，可使用，例如，抗壞血酸、(無水)檸檬酸、酒石酸和蘋果酸。

有關甜味劑，可使用，例如，阿斯巴甜(aspartame)、乙醯磺胺酸鉀(acesulfame potassium)、索馬甜(thaumatin)、糖精鈉(saccharin sodium)和甘草酸二鉀

(5)

(dipotassium glycyrrhizinate)。於此等之中，較佳為阿斯巴甜。

有關風味劑，可使用，例如，薄荷腦、薄荷油、檸檬油和香草精。

有關流化劑，可以提及者為，例如，輕質無水矽酸和水合二氧化矽。此處，該輕質無水矽酸可為含有水合二氧化矽($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$)(n 為整數)作為主要成分之任何物質，且有關其具體實例，可使用，Sylysia 320(商品名稱，FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.)、AEROSIL 200(商品名稱，NIPPON AEROSIL CO., LTD.)等。

有關液體介質，可使用水、乙醇、聚乙二醇 400、丙二醇、甘油、濃甘油等。

當前文所提及的各種添加劑為固體時，該等添加劑之粒徑較佳不超過 $500\ \mu\text{m}$ ， $500\ \mu\text{m}$ 的粒徑是不會容易地在口腔內引起粗糙感的。

有關本發明口服製劑的劑型，可以提及者為，例如，固體製劑及液體製劑。有關固體製劑，可以提及者為，例如，錠劑、膠囊、粉末、粒劑、片劑等。於此等之中，較佳者為錠劑。

口服製劑的形狀沒有特別的限制，且可為圓形、橢圓形、環形、長橢圓形等之任一者。

口服製劑可用塗覆劑予以塗覆，且可具有標誌和文字供識別所用，及復具有刻畫線供分開所用。

有關塗覆基質，可使用，例如，糖塗覆基質、水溶性

膜塗覆基質、腸溶性塗覆基質、持續釋放性膜塗覆基質等。

有關糖塗覆基質，係使用蔗糖，且可與一或多種選自下列之物質組合使用：滑石、沉澱型碳酸鈣、明膠、阿拉伯膠、支鏈澱粉(pullulan)、巴西棕櫚蠟等。

有關水溶性膜塗覆基質，可使用，例如，纖維素聚合物，諸如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素等；合成聚合物，諸如聚乙烷基縮醛二乙胺基乙酸酯、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 E [Eudragit E (商品名稱)]、聚乙烷基吡咯啉酮等；多醣類，諸如支鏈澱粉等；等。

有關腸溶性膜塗覆基質，可使用，例如，纖維素聚合物，諸如羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基纖維素醋酸酯丁二酸酯、羧甲基乙基纖維素、纖維素醋酸酯酞酸酯等；丙烯酸聚合物，諸如甲基丙烯酸共聚物 L [Eudragit L (商品名稱)]、甲基丙烯酸共聚物 LD [Eudragit L-30D55 (商品名稱)]、甲基丙烯酸共聚物 S [Eudragit S (商品名稱)]等；天然存在的物質，諸如蟲膠等；等。

有關持續釋放性膜塗覆基質，可使用，例如，纖維素聚合物，諸如乙基纖維素、纖維素醋酸酯等；丙烯酸聚合物，諸如甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RS [Eudragit RS (商品名稱)]、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液 [Eudragit NE (商品名稱)]等；等。

二種或更多種前文所提及之塗覆基質可用恰當比例以混合物形式使用。此外，於塗覆期間也可以使用塗覆添加

劑。

有關塗覆添加劑，可使用，例如，遮光劑及/或著色劑，諸如二氧化鈦、滑石、氧化鐵等；增塑劑，諸如聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、蓖麻油、聚山梨酸酯等；有機酸類，諸如檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、抗壞血酸等；等。

有關液體製劑，可使用液體、懸浮液、糖漿、注射液等。

本發明之口服製劑可依據在製劑技術領域中常用之方法使用前文所提及之各種添加劑予以製造。

具體而言，本發明之口服製劑可藉由混合皮利酮或其鹽與鹼金屬氯化物與前文所提及之各種添加劑，且若需要，將該混合物壓縮成形而予以製造。

該混合過程(包括造粒、乾燥、研磨等)係使用，例如，製劑形成機予以實施，諸如，使用 V-型混合機、轉鼓混合機、高速攪動造粒機(FM-VG-10；POWREX CORPORATION)、全能捏合機(Hata Tekkosho, Co., Ltd.)、流體化床造粒-乾燥機(LAB-1、FD-3S、FD-3SN；POWREX CORPORATION)、箱型真空乾燥機(Kusunoki Machinery Co., Ltd.)、篩磨機(P-3；Showa Kagaku Kikai Kosakusho Co., Ltd.)等。

該壓縮成形係使用單孔打錠機(KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.)、旋轉打錠機(KIKUSUI, SEISAKUSHO LTD.)、萬能試驗機(Auto-graph, Shimadzu Corporation)等，藉由以一般 3 至 35kN/cm² 的壓力進行穿

(5)

孔而予以實施。

本發明之口服製劑較佳者為可在口腔內迅速崩解的固體製劑(較佳為在口腔內迅速崩解的錠劑)。在本文中,「在口腔內迅速崩解」的性質意指固體製劑在口腔中於短時間內(例如 5 至 90 秒)崩解。雖然該在口腔內迅速崩解的固體製劑在口腔中的崩解時間(固體製劑在健康男性和女性成人的口腔中被唾液完全崩解所需的時間)會依該固體製劑的劑型、尺寸等而異,當該固體製劑為錠劑之時,該時間通常為,例如,約 5 至 90 秒,較佳者 5 至 60 秒,更佳者 5 至 30 秒。

該在口腔內迅速崩解的固體製劑係有用於作為容易向有吞嚥藥劑的困難的患者(諸如,年長者和兒童)投予之製劑,或作為在緊急時刻用於普通成人的安全製劑,而用以預防或治療多種疾病。

本發明口服製劑的硬度(以錠劑硬度檢驗儀所得之測量值)較佳為約 15 至 200N,更佳為 15 至 150N。

本發明口服製劑的特定較佳例子包括下列的製劑(1)和製劑(2)。

製劑(1):

一種包含皮利酮或其鹽和鹼金屬氯化物的口服製劑,其包括經塗覆之顆粒,其中,包括皮利酮或其鹽的顆粒係經糖塗覆。

亦即,本發明口服製劑之製劑(1)係其中在該口服製劑中所含之皮利酮或其鹽係以「其中包括匹格列酮或其鹽之

(5)

顆粒係經醣塗覆之經塗覆顆粒」之狀態存在的製劑，在此狀態下鹼金屬氯化物可含於該經塗覆之顆粒之內或之外。

有關在「其中包括皮利酮或其鹽之顆粒係經醣塗覆之經塗覆顆粒」所用之醣，可使用彼等如前文所提之添加劑。於此等之中，乳糖係較佳者。醣之含量為，例如，每 100 重量份的製劑(1)係 5 至 80 重量份，較佳係 10 至 50 重量份。

關於製劑(1)，該「包括皮利酮或其鹽之顆粒」(在本說明書中有時簡稱為「本發明之顆粒」)可藉由將皮利酮或其鹽，若需要則連同添加劑，予以造粒而製造。在經造粒之後，在有需要時，可進行諸如乾燥、研磨等之操作。

該添加劑較佳係賦形劑(例如，結晶纖維素、乳糖)、崩解劑(例如，羧甲基纖維素鈣)、黏合劑(例如，羥丙基纖維素)、著色劑(例如，黃色氧化鐵)等。

皮利酮或其鹽在本發明的顆粒中的含量為，每 100 重量份的本發明的顆粒，較佳係 0.1 至 60 重量份，更佳係 1 至 40 重量份。

本發明顆粒之含量在製劑(1)中為例如每 100 重量份的製劑(1)，係 1 至 100 重量份，較佳係 5 至 90 重量份。

本發明之顆粒較佳係由皮利酮或其鹽(較佳為皮利酮鹽酸鹽)、賦形劑(較佳為結晶纖維素和乳糖)、崩解劑(較佳為羧甲基纖維素鈣)和黏合劑(較佳為羥丙基纖維素)所組成，且視需要復包含著色劑(較佳為黃色氧化鐵)。

本發明的顆粒較佳為造粒產物，該造粒產物係藉由將

(S)

皮利酮或其鹽(較佳為皮利酮鹽酸鹽)、賦形劑(較佳為結晶纖維素和乳糖)、崩解劑(較佳為羧甲基纖維素鈣)和黏合劑(較佳為羥丙基纖維素)和著色劑(較佳為黃色氧化鐵)之溶劑(較佳為水)分散液予以造粒而獲得。在該造粒產物中可略去著色劑。

該前文所提及之分散液可為溶液和懸浮液之任一者，且在本說明書中之「分散液」包含溶液與懸浮液兩者。

包含於製劑(1)之該「其中包括皮利酮或其鹽之顆粒係經醣塗覆之經塗覆顆粒」(有時在本說明書中簡稱為「本發明之經塗覆顆粒」)可藉由將本發明之顆粒，若需要連同添加劑，使用醣予以塗覆而製造。

該添加劑較佳係黏合劑(例如，羥丙基纖維素)、著色劑(例如，黃色氧化鐵)等。

本發明之經塗覆顆粒不僅包括其中本發明顆粒係完全(本發明顆粒全部表面積之 100%)以醣塗覆之經塗覆顆粒，亦包括其中本發明顆粒係部份(不少於本發明顆粒全部表面積之 30%，且較佳係不少於 50%)以醣塗覆之經塗覆顆粒。

本發明之經塗覆顆粒在製劑(1)中的含量為，例如，每 100 重量份的製劑(1)係 1 至 100 重量份，較佳係 5 至 90 重量份。

本發明之經塗覆顆粒較佳係由皮利酮或其鹽(較佳為皮利酮鹽酸鹽)、賦形劑(較佳為結晶纖維素和乳糖)、崩解劑(較佳為羧甲基纖維素鈣)、黏合劑(較佳為羥丙基纖維素)

及醣(較佳為乳糖)所組成之經塗覆顆粒，且視需要復包含著色劑(較佳為黃色氧化鐵)。

本發明之經塗覆顆粒更佳為：

- 1)一種造粒產物，其係藉由將皮利酮或其鹽(較佳為皮利酮鹽酸鹽)、賦形劑(較佳為結晶纖維素和乳糖)及崩解劑(較佳為羧甲基纖維素鈣)與醣(較佳為乳糖)、黏合劑(較佳為羥丙基纖維素)和著色劑(較佳為黃色氧化鐵)之溶劑(較佳為水)分散液予以造粒而獲得；
- 2)一種造粒產物，其係藉由將皮利酮或其鹽(較佳為皮利酮鹽酸鹽)、賦形劑(較佳為結晶纖維素和乳糖)及崩解劑(較佳為羧甲基纖維素鈣)依次地以黏合劑(較佳為羥丙基纖維素)和著色劑(較佳為黃色氧化鐵)之溶劑(較佳為水)分散液予以造粒，再以黏合劑(較佳為羥丙基纖維素)和醣(較佳為乳糖)之溶劑(較佳為水)分散液予以造粒而獲得；
- 3)一種造粒產物，其係藉由將皮利酮或其鹽(較佳為皮利酮鹽酸鹽)、賦形劑(較佳為結晶纖維素和乳糖)及崩解劑(較佳為羧甲基纖維素鈣)與黏合劑(較佳為羥丙基纖維素)和著色劑(較佳為黃色氧化鐵)之溶劑(較佳為水)分散液予以造粒，再將該所獲得之造粒產物以醣(較佳為乳糖)塗覆而獲得；等。

該著色劑可自前文所提及之造粒產物 1)、前述所提及之造粒產物 2)、及前述所提及之經塗覆顆粒 3)中略去。

製劑(1)可藉由將本發明之經塗覆顆粒與若需要則添加之添加劑混合，且若需要將該混合物壓縮成形而製造。

該添加劑較佳係賦形劑(例如，結晶纖維素及甘露糖醇)、崩解劑(例如，交聯普維酮)、甜味劑(例如，阿斯巴甜)、潤滑劑(例如，硬脂酸鎂)、著色劑(例如，黃色氧化鐵)等。

製劑(1)較佳係由皮利酮或其鹽(較佳為皮利酮鹽酸鹽)、鹼金屬氯化物(較佳為氯化鈉)、賦形劑(較佳為結晶纖維素、乳糖和甘露糖醇)、崩解劑(較佳為羧甲基纖維素鈣和交聯普維酮)、黏合劑(較佳為羥丙基纖維素)、糖(較佳為乳糖)及潤滑劑(較佳為硬脂酸鎂)所組成之固體製劑，且視需要復包括著色劑(較佳為黃色氧化鐵)及/或甜味劑(較佳為阿斯巴甜)。

製劑(1)更佳係藉由將選自前述所提及之造粒產物 1)、前述所提及之造粒產物 2)及前述所提及之經塗覆顆粒 3)之其中一成員與鹼金屬氯化物(較佳為氯化鈉)、賦形劑(較佳為結晶纖維素及甘露糖醇)、崩解劑(較佳為交聯普維酮)、甜味劑(較佳為阿斯巴甜)、潤滑劑(較佳為硬脂酸鎂)及著色劑(較佳為黃色氧化鐵)予以混合，且將該所得之混合物壓縮成形(較佳為打錠)而獲得之固體製劑(較佳為錠劑)。甜味劑及/或著色劑可自該固體製劑中略去。

製劑(2)：

一種由皮利酮或其鹽(較佳為皮利酮鹽酸鹽)、鹼金屬氯化物(較佳為氯化鈉)、賦形劑(較佳為結晶纖維素及甘露糖醇)、崩解劑(較佳為交聯普維酮)、黏合劑(較佳為羥丙基纖維素)、糖(較佳為乳糖)及潤滑劑(較佳為硬脂酸鎂)所組成之固體製劑，且視需要復包括著色劑(較佳為黃色氧化

鐵)。

製劑(2)較佳係藉由將皮利酮或其鹽(較佳為皮利酮鹽酸鹽)、賦形劑(較佳為結晶纖維素和甘露糖醇)及崩解劑(較佳為交聯普維酮)與鹼金屬氯化物(較佳為氯化鈉)和著色劑(較佳為黃色氧化鐵)之溶劑(較佳為水)分散液予以造粒，混合所獲得之造粒產物、醣(較佳為乳糖)及潤滑劑(較佳為硬脂酸鎂)，並將該所獲得之混合物壓縮成形(較佳為打錠)而獲得之固體製劑(較佳為錠劑)。著色劑可自該固體製劑中略去。

在本說明書中，「顆粒」意指彼等具有幾乎均一的形狀和尺寸之顆粒，其係藉由濕式造粒法、乾式造粒法或熱造粒法將諸如粉末狀、塊狀、液體或熔融材料等之起始材料予以造粒所提供者。關於「顆粒」，可提及者為，例如，粉末、細粒劑及粒劑。此等顆粒較佳具有在日本藥典(Japanese Pharmacopoeia)第 14 版所定義之粒徑。

亦即，在製劑的粒徑試驗中，粉末的粒徑較佳為「全量的顆粒皆通過第 18 號($850\mu\text{m}$)篩網且不多於總量 5%的顆粒留在第 30 號($500\mu\text{m}$)的篩網上」，細粒劑的粒徑，在前述之粉末之粒徑範圍之內，較佳為「不多於總量 10%的顆粒通過第 200 號($75\mu\text{m}$)篩網」，且粒劑的粒徑較佳為「全量的顆粒皆通過第 10 號($1700\mu\text{m}$)篩網，不多於總量 5%的顆粒留在第 12 號($1400\mu\text{m}$)的篩網上，且多於總量 15%的顆粒留在第 42 號($355\mu\text{m}$)的篩網上」。

在本說明書中，「顆粒」的平均粒徑通常為 44 至 2000

(5)

μm ，較佳為 75 至 1000 μm 。如在本文中使用的，平均粒徑為藉由，例如，雷射繞射顆粒分佈裝置(例如，SYNPATEC HELOS-RODOS 顆粒分佈裝置)予以測量而得之值。

在本說明書中的「顆粒」在本發明之口服製劑之製備過程(例如，壓縮成形步驟)中可顯示不同的形狀及尺寸。

在本發明之口服製劑中，前述之製劑(1)，尤其是含有前述之造粒產物 2)或前述之經塗覆顆粒 3)之製劑(1)係較佳者，因為所述之製劑提供優良之保存安定性且於製劑品質(例如，變色；皮利酮或其鹽的溶離性質的時程性改變)方面並無時程性改變之優異效果。

此外，由於製劑(1)顯示優良的可生產性(諸如在打錠等期間並不黏附於沖床或沖模)，故製劑(1)係適於工業生產。

再者，製劑(1)在其皮利酮或其鹽之溶離行為於個別製劑間(例如，複數個錠劑)僅產生小量變化方面顯示其優良性質。

本發明口服製劑可以安全地經口投予哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、兔子、貓、狗、牛、馬、猴子、人類)。

雖然本發明口服製劑的劑量係依投予對象、疾病嚴重性等而異，不過其可選自能提供有效量的皮利酮或其鹽之範圍。本發明口服製劑的劑量對於一個成人(體重 60 公斤)通常為，例如，7.5 至 60 毫克/天、較佳為 15 至 60 毫克/天的皮利酮，其可分成每天 2 至 3 次投予。

當本發明口服製劑為可在口腔內崩解的固體製劑(較

佳為口腔可崩解之錠劑)時，該固體製劑可以不用水，或用適量的水投予。此外，該固體製劑也可以不在口腔內崩解之情形下投予。

本發明口服製劑係有用於，例如，作為藥劑，以預防或治療疾病，諸如糖尿病(例如，第1型糖尿病、第2型糖尿病、妊娠糖尿病)，高脂血症(例如，高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、低HDL膽固醇血症、餐後高脂血症)、葡萄糖耐受不良(impaired glucose tolerance, IGT)、糖尿病併發症[例如，神經病變、腎病變、視網膜病變、白內障、大血管病變(macroangiopathy)、骨量稀少、高滲透壓糖尿病性昏迷、感染(例如，呼吸道感染、尿道感染、胃腸道感染、皮膚軟組織感染、下肢感染)、糖尿病性壞疽、口乾症、聽覺減退、腦血管疾患、周圍血液循環疾患等]、肥胖症、骨質疏鬆症、惡病體質(cachexia)(例如，癌性惡病體質、結核性惡病體質、糖尿病性惡病體質、血液病性惡病體質、內分泌病性惡病體質、感染性惡病體質、或由後天免疫缺乏症候群所引發的惡病體質)、脂肪肝、高血壓、多囊性卵巢症候群、腎疾病(例如，糖尿病性腎病、腎小球腎炎、腎小球硬變、腎病症候群、高血壓性腎硬化症、末期腎疾患)、肌肉營養不良、心肌梗塞、心絞痛、腦血管疾患(例如，腦梗塞、腦中風)、抗胰島素症候群、症候群X(syndrome X)、代謝不良症候群、高胰島素血症、高胰島素血症誘發之感覺失調症、腫瘤(例如，白血病、乳癌、前列腺癌、皮膚癌)、腸激躁症、急性或慢性腹瀉、炎性疾病[例如，阿茲海默氏

症(Alzheimer's disease)、慢性風濕性關節炎、變形性脊椎炎、骨關節炎、腰痛、痛風、手術後或創傷性發炎、水腫的消退(regression of puffiness)、神經痛、咽喉炎、膀胱炎、肝炎(包括非酒精性脂性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis))、肺炎、胰臟炎、炎性結腸炎、潰瘍性結腸炎]、內臟肥胖症候群、動脈硬化(例如，動脈粥樣硬化)、多發性硬化症、敗血症、乾癬、帕金森氏症(Parkinson's disease)、異位性皮膚炎等；或前文所提及之諸疾病的次級預防(例如，心血管事件(諸如心肌梗塞等)之次級預防)以及疾病進程的壓制(例如，從葡萄糖耐受不良到糖尿病之進程的壓制、糖尿病患者發展為動脈硬化之進程的壓制)。

本發明口服製劑可以與除了皮利酮或其鹽以外的活性成分(後文有時候簡稱為伴隨成分)組合使用。於此情況中，皮利酮或其鹽的投予時間與該伴隨成分的投予時間沒有限制，且彼等可以同時投入或以交錯方式投予至該投予對象。此外，本發明口服製劑與該伴隨成分可以各包含個別活性成分之兩種製劑投予到投予對象，或以含有兩種活性成分的單一製劑投予到投予對象。

該伴隨成分的劑量可根據臨床上採用的劑量予以恰當地決定。

以此方式使用伴隨成分可提供優異的功效，諸如：1) 增強本發明口服製劑或伴隨成分的作用(對醫藥用劑的作用之加乘效應)，2) 減低本發明口服製劑或伴隨成分的劑量(相較於單一藥物投予，對醫藥用劑的劑量之減低作用)，

3)減低本發明口服製劑或伴隨成分的次級作用等。

有關本發明口服製劑之伴隨成分，可以提及者為，例如，糖尿病的治療用藥(除了皮利酮或其鹽)、糖尿病併發症的治療用藥、高脂血症的治療用藥、抗高血壓藥物、抗肥胖用藥、利尿劑、抗血栓藥物等。此等活性成分可為低分子量化合物，或高分子量蛋白質、多肽、抗體、疫苗等。此外，二種或多種活性成分可以用恰當比例的混合物形式使用。

有關糖尿病治療用藥，可以提及者為，例如，胰島素製劑[例如，從牛、豬、的胰臟萃取出動物胰島素製劑；使用大腸桿菌或酵母菌經由遺傳工程合成的人類胰島素製劑；鋅胰島素；魚精蛋白鋅胰島素；胰島素的片段或衍生物(例如，INS-1)]、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如，伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate))、雙胍類[例如，苯乙福明(phenformin)、甲福明(metformin)、丁福明(buformin)或彼等的鹽類(例如，鹽酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽)]、胰島素敏化劑(除了皮利酮及其鹽)(例如，羅格列酮或其鹽(較佳為順丁烯二酸鹽))、雷格利辛(reglixane)、奈格列酮(netoglitazone)、雷文格列酮(rivoglitazone)、FK-614、在WO01/38325所述之化合物、泰沙格列賽(tesaglitazar)、羅格列賽(ragaglitazar)、莫格列賽(muraglitazar)、依地格列酮(edaglitazone)、涅伏格列賽(naveglitazar)、美塔格利塔森(metaglidasen)、LY-510929、貝拉格列酮(balaglitazone)、

T-131 或其鹽、THR-0921)、促胰島素分泌劑(insulin secretagogue)[例如，磺醯基脲(例如，甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列齊特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、醋酸己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopyramide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡吡(glipizide)、格列丁唑(glybuzole))、非磺醯基脲促胰島素分泌劑(例如，瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)或彼等的鈣鹽水合物)]、GLP-1 受體促效劑[例如，GLP-1、GLP-1MR 劑、NN-2211、艾賽汀-4(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131]、二肽基-肽酶 IV 抑制劑(例如，維格列汀(vildagliptin)、賽克列汀(saxagliptin)、NVP-DPP-278、PT-100、NVP-DPP-728、P32/98、P93/01、TS-021、西他列汀(sitagliptin)、丹納列汀(denagliptin)、T-6666)、 β 3-促效劑(例如，AJ-9677)、澱粉素(amylin)促效劑(例如，普蘭林肽(pramlintide))、磷酸胺酸磷酸酶抑制劑(例如，鈣酸鈉)、糖質新生抑制劑(例如，肝醣磷解酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、升糖素拮抗劑)、SGLUT (鈉葡萄糖共轉運體)抑制劑(例如，T-1095)、 11β -羥基類固醇脫氫酶抑制劑(例如，BVT-3498)、脂締素(adiponectin)或其促效劑、IKK 抑制劑(例如，AS-2868)、瘦素(leptin)抗性-改善性藥物、體抑素(somatostatin)受體促效劑(例如，在 WO01/25228、WO03/42204、WO98/44921、WO98/45285、

WO99/22735 所述之化合物)、葡萄糖激酶活化劑(例如, Ro-28-1675)、GPR40 促效劑、GIP(葡萄糖依賴型促胰島素多肽)等。

有關糖尿病併發症所用的治療藥物, 可以提及者為, 例如, 醛糖還原酶抑制劑(例如, 托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、折那司他(zenarestat)、唑泊司他(zopolrestat)、米那司他(minalrestat)、法地司他(fidarestat)、CT-112、瑞尼司他(ranirestat))、神經營養性因子(例如, NGF、NT-3、BDNF)、神經營養性因子產生-分泌促進劑[例如, 在 WO01/14372 中所述之神經細胞營養因子(neurotrophin)產生-分泌促進劑(例如, 4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-(3-(2-甲基苯氧基)丙基)噁唑)]、PKC 抑制劑(例如, 甲烷磺酸路巴司他瑞(ruboxistaurin mesylate))、AGE 抑制劑(例如, ALT946、匹馬吉定(pimagedine)、庇里南辛(pyratoxanthine)、N-苯甲醯甲基噻唑鎗溴化物(N-phenacylthiazolium bromide)(ALT766)、EXO-226、ALT-711、比哆林(pyridorin)、比哆胺(pyridoxamine))、活性氧清除劑(例如, 硫辛酸(thioctic acid))、腦血管擴張劑(例如, 泰皮待(tiapuride)、美西律(mexiletine))、體抑素受體促效劑(例如, BIM23190)和細胞凋亡信號調節激酶-1 (ASK-1)抑制劑。

有關高脂肪血症所用的治療藥物, 可以提及者為, 例如, HMG-CoA 還原酶抑制劑(例如, 普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀

(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、立平脂(lipantil)、伊伐他汀(itavastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)或彼等的鹽類(例如，鈉鹽、鈣鹽))、貝特(fibrate)化合物(例如，苯扎貝特(bezafibrate)、氯貝特(beclobrate)、比尼貝特(binifibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、克利貝特(clinofibrate)、氯貝特(clofibrate)、氯貝酸(clofibric acid)、依托貝特(etofibrate)、非諾貝特(fenofibrate)、吉非貝齊(gemfibozil)、尼可貝特(nicofibrate)、吡貝特(pirifibrate)、氯煙貝特(ronifibrate)、雙貝特(simfibrate)、羥乙茶鹼安妥明(theofibrate))、角鯊烯合成酶抑制劑(例如，在 WO 97/10224 中所述的化合物，例如，1-[[[(3R,5S)-1-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-酮基-1,2,3,5-四氫-4,1-苯并氧雜氮雜環庚-3-基]乙醯基]六氫吡啶-4-乙酸)、ACAT 抑制劑(例如，阿伐麥布(avasimibe)、伊伏西麥布(eflucimibe))、陰離子交換樹脂(例如，考來烯胺(colestyramine))、普羅布考(probucol)、菸鹼酸藥物(例如，尼可莫爾(nicomol)、戊四煙酯(niceritrol))，廿六烷五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、植物固醇(例如，大豆固醇、 γ -稻穀醇(γ -oryzanol))等。

有關抗高血壓用的藥物，可以提及者為，例如，血管收縮素轉化酵素抑制劑(例如，卡托普利(captopril)、伊那拉普利(enalapril)、地拉普利(delapril))、血管收縮素-II 拮抗劑(例如，坎地沙坦西來替昔酯(candesartan cilexetil)、

氯沙坦 (losartan)、依普羅沙坦 (eprosartan)、巹沙坦 (valsartan)、替米沙坦 (telmisartan)、厄貝沙坦 (irbesartan)、他索沙坦 (tasosartan)、奧美沙坦酯 (olmesartan medoxomil)、1-[[2'-(2,5-二氫-5-酮基-4H-1,2,4-噻二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-2-乙氧基-1H-苯并咪唑-7-羧酸)、鈣拮抗劑(例如，馬尼地平(manidipine)、尼非待平(nifedipine)、尼卡地平(nicardipine)、氨氯地平(amlodipine)、依福地平(efonidipine))，鉀通道打開劑(potassium channel opener)(例如，左色滿卡林(levcromakalim)、L-27152、AL0671、NIP-121)、可樂定(clonidine)等。

有關防肥胖藥物，可以提及者為，例如，作用於中樞神經系統的抗肥胖藥物[例如，右芬氟拉明(dexfenfluramine)、芬氟拉明(fenfluramine)、芬他命(phentermine)、西布曲明(sibutramine)、安非普孟(anfepramone)、右旋安非他命(dexamphetamine)、馬引哚(mazindol)、苯基丙醇胺、氯苄雷司(clobenzorex)；MCH受體拮抗劑(例如，SB-568849；SNAP-7941；在 WO 01/82925 和 WO 01/87834 中所述及的化合物)；神經肽 Y 拮抗劑(例如，CP-422935)；大麻鹼(cannabinoid)受體拮抗劑(例如，SR-141716、SR-147778)；胃飢餓素(ghrelin)拮抗劑；11 β -羥基類固醇脫氫酶抑制劑(例如，BVT-3498)]、胰臟脂酶抑制劑[例如，奧利司他(orlistat)、西替利司他(cetilistat)(ATL-962)]、 β 3-促效劑(例如，AJ-9677)、厭食肽類(例如，瘦素、CNTF (睫狀神經營養因子))、膽囊收縮

素促效劑(例如，林替曲特(lintitript)、FPL-15849)、抑食劑(feeding deterrent)(例如，P-57)等。

有關利尿性藥物，可以提及者為，例如，黃嘌呤衍生物(例如，可可鹼水楊酸鈉、可可鹼水楊酸鈣)、噻吡(thiazide)製劑(例如，乙噻吡(ethiazide)、環戊噻吡(cyclopenthiazide)、三氯甲噻吡(trichlormethiazide)、氫氯噻吡(hydrochlorothiazide)、氫氟甲噻吡(hydroflumethiazide)、苄基氫氯噻吡(benzylhydrochlorothiazide)、戊氟噻吡(penflutizide)、泊利噻吡(polythiazide)、甲氯噻吡(methyclothiazide))、抗醛固酮製劑類(例如，螺旋內酯(spironolactone)、氯苯蝶啶(triamterene)、碳酸脫水酶抑制劑(例如，乙醯唑胺(acetazolamide))、氯苯磺醯胺製劑(例如，氯噻酮(chlorthalidone)、美夫西特(mefruside)、吲達帕胺(indapamide))、阿佐塞米(azosemide)、異山梨酯(isosorbide)、依他尼酸(ethacrynic acid)、吡咯他尼(piretanide)、布美他尼(bumetanide)、呋塞米(furosemide)等。

有關抗血栓藥物，可以提及者為，例如，肝素(heparin)(例如，肝素鈉、肝素鈣、達肝素鈉(dalteparin sodium))、華法林(warfarin)(例如，華法林鉀)、抗凝血酶藥物(例如，阿加曲班(aragatroban))、血栓溶解劑(thrombolytic agent)(例如，尿激酶(urokinase)、替索激酶(tisokinase)、阿替普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、

孟替普酶(montepase)、帕米普酶(pamiteplase))、血小板凝集抑制劑(例如，鹽酸利血達(ticlopidine hydrochloride)、西洛他唑(cilostazol)、廿六烷五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、貝前列素鈉(beraprost sodium)、鹽酸沙格雷酯(sarpogrelate hydrochloride)等)等。

於前文所提及之伴隨成分中，較佳者為雙胍類(較佳者甲福明)、促胰島素分泌劑(insulin secretagogue)(較佳者磺醯基脲、非磺醯基脲促胰島素分泌劑，更佳者為格列美脲(glimepiride)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)或彼等的鈣鹽水合物)、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(較佳者伏格列波糖(voglibose))、HMG-CoA 還原酶抑制劑(較佳者辛伐他汀(simvastatin))等。在使用二種或更多種伴隨成分之時，較佳者為雙胍類(較佳者甲福明)與促胰島素分泌劑(較佳者磺醯基脲，更佳者格列美脲)之組合。

本發明進一步提供「一種包括鹼金屬氯化物的匹格列酮或其鹽的苦味壓制劑」以及「鹼金屬氯化物用於壓制匹格列酮或其鹽的苦味之用途」。在本文中，有關「鹼金屬氯化物」與「匹格列酮或其鹽」，可以使用前文所提及之本發明口服製劑中所舉例者。

所欲使用的鹼金屬氯化物的量為每 100 重量份的皮利酮或其鹽較佳係 1 至 500 重量份，更佳係 2 至 250 重量份。

前文所提及之苦味壓制劑可在，例如，「含有皮利酮或其鹽的口服製劑」，諸如，本發明前文所提及之口服製劑等中顯著地壓制皮利酮或其鹽的苦味。

以下係參照參考例、實施例、比較例和實驗例詳細解說本發明，彼等實施例不視為具有限制性。

於下列的參考例、實施例和比較例中，有關製劑添加劑(例如，乳糖、D-甘露糖醇、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯普維酮、硬脂酸鎂、結晶纖維素)，係使用日本藥典第 14 版或日本醫藥賦形劑 2003 (Japanese Pharmaceutical Excipients 2003)之可相容產品。

實施例

參考例 1

使用皮利酮鹽酸鹽、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈣、乳糖及硬脂酸鎂，藉由流體化床造粒、研磨及混合步驟，獲得含有皮利酮鹽酸鹽(27.6 份)、羥丙基纖維素(2.5 份)、羧甲基纖維素鈣(6 份)、乳糖(63.6 份)及硬脂酸鎂(0.3 份)之混合粉末。

實施例 1

將氯化鈉(在研鉢中研磨，接著通過 80 目篩，將產物過篩，平均粒徑： $90\ \mu\text{m}$ (SYNPATEC HELOS-RODOS 顆粒分佈裝置)，1.2g)及在參考例 1 中所獲得的混合粉末(8.0g)混合而得混合粉末。

實施例 2

混合粉末係以如在實施例 1 中之相同方式獲得，除了氯化鈉的量定為 0.8g。

實施例 3

混合粉末係以如在實施例 1 中之相同方式獲得，除了

氯化鈉的量定為 0.4g。

實施例 4

在參考例 1 中所得之混合粉末(120mg)添加 0.9w/w% (重量/重量%)的氯化鈉水溶液(5mL)，獲得懸浮液。

實施例 5

懸浮液係以如在實施例 4 中之相同方式獲得，除了氯化鈉水溶液的濃度定為 0.5w/w%。

實施例 6

懸浮液係以如在實施例 4 中之相同方式獲得，除了氯化鈉水溶液的濃度定為 0.3w/w%。

實施例 7

將氯化鉀(在研鉢中研磨，接著通過 80 目篩，將產物過篩，平均粒徑： $98\mu\text{m}$ ，1.2g)及在參考例 1 中所獲得的混合粉末(8.0g)混合而得混合粉末。

實施例 8

混合粉末係以如在實施例 7 中之相同方式獲得，除了氯化鉀的量定為 0.8g。

實施例 9

混合粉末係以如在實施例 7 中之相同方式獲得，除了氯化鉀的量定為 0.4g。

實施例 10

在參考例 1 中所得之混合粉末(120mg)添加 0.9w/w% 的氯化鉀水溶液(5mL)，獲得懸浮液。

實施例 11

懸浮液係以如在實施例 10 中之相同方式獲得，除了氯化鉀水溶液的濃度定為 0.5w/w%。

實施例 12

懸浮液係以如在實施例 10 中之相同方式獲得，除了氯化鉀水溶液的濃度定為 0.3w/w%。

實施例 13

皮利酮鹽酸鹽(47.9g)、交聯普維酮(Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD., 21.7g)、結晶纖維素(CEOLUS KG-802, Asahi Kasei Chemicals Corporation, 32.6g)及甘露糖醇(Cat No: 105980, Merck Ltd., Japan, 297.8g)係饋入至流體化床造粒機(LAB-1, POWREX CORPORATION)，在噴灑藉由將羥丙基纖維素(SSL 級, NIPPON SODA CO., LTD., 3.6g)、黃色氧化鐵(Ansted, 0.5g)及氯化鈉(8.7g)溶解或分散於純水(178.1g)中所得之液體的同時予以造粒，而得造粒粉末。

混合所得之造粒粉末(28.5g)、乳糖造粒粉末(DILACTOSE S, FREUND CORPORATION, 1.2g)及硬脂酸鎂(TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD., 0.3g)。使用 Auto-graph(AG-1, Shimadzu Corporation)及具有斜邊的 9mm ϕ 平面打孔器以 5.0(kN/cm²)的壓縮壓力打錠而得每個重 0.3g 的錠劑。

實施例 14

藉由噴射磨機(PJM-100SP, NIPPON PNEUMATIC MFG. CO., LTD.)研磨皮利酮鹽酸鹽(80 份)及結晶纖維素

(CEOLUS PH-101, Asahi Chemical Industry Co., Ltd., 20 份) 之混合物。所得之研磨產物(596.1g, 皮利酮鹽酸鹽及結晶纖維素之混合物之中值粒徑為： $5\mu\text{m}$)、乳糖(MEGGLE JAPAN CO., LTD., 581.2g)及羧甲基纖維素鈣(ECG-505, GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD., 61.7g)係饋入至轉鼓流體化床造粒-塗覆機(MP-10, POWREX CORPORATION)，並在噴灑藉由將羥丙基纖維素(SSL 級, NIPPON SODA CO., LTD., 31.9g)及黃色氧化鐵(Ansted, 0.4g)溶解或分散於純水(604g)中所得之液體的同時予以造粒，並接著在噴灑藉由將羥丙基纖維素(5.6g)及乳糖(210.7g)溶解或分散於純水(766g)中所得之液體的同時予以造粒。所得之造粒粉末係通過 30 目篩而得造粒粉末 A。

在另一方面，甘露糖醇(Cat No：105980, Merck Ltd., Japan, 1034.1g)、結晶纖維素(CEOLUS KG-802, Asahi Chemical Industry Co., Ltd., 162.1g)及阿斯巴甜(Ajinomoto Co., Inc., 162.1g)係饋入至轉鼓流體化床造粒-塗覆機，並以將甘露糖醇(Cat No：105980, Merck Ltd., Japan, 67.5g)、氯化鈉(Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 202.5g)及黃色氧化鐵(0.4g)溶解或分散於純水(777.5g)中所得之液體予以造粒。該所得之造粒粉末係通過 30 目篩而得造粒粉末 B。

混合造粒粉末 A(908g)、造粒粉末 B(1043g)、交聯普維酮(Kollidon CL-F, BASF JAPAN LTD., 103.8g)及硬脂酸鎂(TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD., 20.8g)。

該所得之混合粉末係使用打錠機 (Cleanpress Correct 19KAWC, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) 及具有斜邊的 9mm ϕ 平面打孔器以 6.3(kN/cm²) 的壓縮壓力打錠而得每個重 240mg 的錠劑。

實施例 15

在實施例 14 中所得之混合粉末係使用 Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation) 及具有斜邊的 7mm ϕ 平面打孔器以 6.2(kN/cm²) 的壓縮壓力打錠而得每個重 120mg 的錠劑。

實施例 16

在實施例 14 中所得之混合粉末係使用 Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation) 及具有斜邊的 9.5mm ϕ 平面打孔器以 6.9(kN/cm²) 的壓縮壓力打錠而得每個重 360mg 的錠劑。

比較例 1

在參考例 1 中所得之混合粉末(120mg)添加純水(5mL)而獲得懸浮液。

比較例 2

皮利酮鹽酸鹽(59.9g)、交聯普維酮(Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD., 27.2g)、結晶纖維素(CEOLUS KG-802, Asahi Kasei Chemicals Corporation, 40.7g)及甘露糖醇(Cat No: 105980, Merck Ltd., Japan, 372.2g)係饋入至流體化床造粒機(LAB-1, POWREX CORPORATION)，在噴灑藉由將羥丙基纖維素(SSL 級, NIPPON SODA CO., LTD.,

4.5g)及黃色氧化鐵(Ansted, 0.6g)溶解或分散於純水(86.7g)中所得之液體的同時予以造粒，而得造粒粉末。

混合所得之造粒粉末(27.9g)、乳糖造粒粉末(DILACTOSE S, FREUND CORPORATION, 1.8g)及硬脂酸鎂(TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD., 0.3g)。使用 Auto-graph(AG-1, Shimadzu Corporation)及具有斜邊的9mm ϕ 平面打孔器以 5.0(kN/cm²)的壓縮壓力打錠而得每個重 0.3 的錠劑。

比較例 3

將 5 個市售可得之含鹽酸頭孢替安酯(cefotiam hexetil hydrochloride)之泛司博林 T 錠(Pansporin T Tablet)(商品名，頭孢替安(cefotiam)效價 100mg)錠劑於研鉢中研磨，接著通過 20 目篩而得含有鹽酸頭孢替安酯之混合粉末。

比較例 4

將氯化鈉(在研鉢中研磨，接著通過 80 目篩，將產物過篩，平均粒徑：74 μ m，50mg)與在比較例 3 中所得之混合粉末(450mg)混合而得混合粉末。

比較例 5

將氯化鈉(在研鉢中研磨，接著通過 80 目篩，將產物過篩，30mg)與在比較例 3 中所得之混合粉末(570mg)混合而得混合粉末。

實驗例 1

皮利酮鹽酸鹽的苦味係以在參考例及實施例中所得之混合粉末藉由功能性試驗使用健康成人予以評估。苦味係

根據下列標準評估。

- 1.太苦而不能保持在口內
- 2.有感覺到苦味但是可以忍受
- 3.幾乎沒有感覺到苦味
- 4.沒有感覺到苦味

結果顯示於表 1 之中。於該表中所顯示的苦味為 n=3 的平均值。

[表 1]

實施例	苦味
參考例 1	1
實施例 1	4
實施例 2	3
實施例 3	2.3

如在表 1 中顯示，當與參考例 1 的混合粉末相較，本發明的口服製劑(混合粉末)顯著地掩蓋皮利酮鹽酸鹽的苦味。換言之，將皮利酮鹽酸鹽與氯化鈉組合使用，係顯著地掩蓋皮利酮鹽酸鹽的苦味。

實驗例 2

以與實驗例 1 相同的方式，對比較例與實施例中所得懸浮液評估皮利酮鹽酸鹽之苦味。其結果顯示於表 2。於該表中所顯示的苦味為 n=3 的平均值。

[表 2]

實施例	苦味
比較例 1	1.3
實施例 4	2.7
實施例 5	2.7
實施例 6	3.7

如在表 2 顯示，當與比較例 1 的懸浮液相較，本發明的口服製劑(懸浮液)顯著地掩蓋皮利酮鹽酸鹽的苦味。換言之，將皮利酮鹽酸鹽與氯化鈉組合使用，係顯著地掩蓋皮利酮鹽酸鹽的苦味。

實驗例 3

以與實驗例 1 相同的方式，對參考例與實施例中所得混合粉末評估皮利酮鹽酸鹽之苦味。其結果顯示於表 3。於該表中所顯示的苦味為 $n=3$ 的平均值。

[表 3]

實施例	苦味
參考例 1	1
實施例 7	4
實施例 8	2
實施例 9	3

如在表 3 顯示，當與參考例 1 的混合粉末相較，本發明的口服製劑(混合粉末)顯著地掩蓋皮利酮鹽酸鹽的苦味。換言之，將皮利酮鹽酸鹽與氯化鉀組合使用，係顯著地掩蓋皮利酮鹽酸鹽的苦味。

實驗例 4

以與實驗例 1 相同的方式，對比較例與實施例中所得懸浮液評估皮利酮鹽酸鹽之苦味。其結果顯示於表 4。於該表中所顯示的苦味為 $n=3$ 的平均值。

[表 4]

實施例	苦味
比較例 1	1
實施例 10	3.7
實施例 11	3.7
實施例 12	3.7

如在表 4 顯示，當與比較例 1 的懸浮液相較，本發明的口服製劑(懸浮液)顯著地掩蓋皮利酮鹽酸鹽的苦味。換言之，將皮利酮鹽酸鹽與氯化鉀組合使用，係顯著地掩蓋皮利酮鹽酸鹽的苦味。

實驗例 5

以與實驗例 1 相同的方式，將比較例與實施例中所得之其中一個錠劑置放於口中，並評估皮利酮鹽酸鹽之苦味。其結果顯示於表 5。於該表中所顯示的苦味為 $n=3$ 的平均值。

[表 5]

實施例	苦味
比較例 2	1.3
實施例 13	3.7

如在表 5 中顯示，當與比較例 2 的錠劑相較，本發明的口服製劑(錠劑)顯著地掩蓋皮利酮鹽酸鹽的苦味。換言

之，將皮利酮鹽酸鹽與氯化鈉組合使用，係顯著地掩蓋皮利酮鹽酸鹽的苦味。

實驗例 6

測量在實施例 13 中所得之錠劑在口腔中的崩解時間(自置放一枚錠劑於健康成人的口中至該錠劑未經咀嚼而崩解的時間)。結果，該時間為 30.0 秒(n=3 的平均值)。此外，在實施例 13 中所得之錠劑的硬度係使用硬度計(Toyama Sangyo Co., Ltd.)測量。結果，硬度為 40(N)。

實驗例 7

以與實驗例 1 相同之方式，對比較例中所得之混合粉末評估鹽酸頭孢替安酯之苦味。結果係顯示於表 6。在表中所示之苦味係 n=3 的平均值。

[表 6]

實施例	苦味
比較例 3	1
比較例 4	1
比較例 5	1

如在表 6 中所顯示，即使組合使用鹽酸頭孢替安酯與氯化鈉，鹽酸頭孢替安酯的苦味仍不能被掩蓋。

實驗例 8

以與實驗例 1 相同之方式，將實施例中所得之其中一個錠劑置放於口中，並評估皮利酮鹽酸鹽之苦味。結果係顯示於表 7。在表中所示之苦味係 n=3 之平均值。

[表 7]

實施例	苦味
實施例 14	4.0

如在表 7 中所顯示，本發明口服製劑(錠劑)顯著地掩蓋皮利酮鹽酸鹽的苦味。換言之，將皮利酮鹽酸鹽與氯化鈉組合使用，係顯著地掩蓋皮利酮鹽酸鹽的苦味。

實驗例 9

以與實驗例 6 相同之方式，測量在實施例 14 中所得之錠劑在口腔中之崩解時間。結果，該時間為 29 秒(n=3 之平均值)。

實驗例 10

皮利酮鹽酸鹽的溶離性質係使用在實施例 14 中得之錠劑根據槳葉法(Paddle Method, 50rpm)使用 pH2.0 的鹽酸-氯化鉀緩衝液(37°C, 900mL)予以評估。結果，皮利酮鹽酸鹽在 15 分鐘內溶離 96%。

以如前文所述相同之方式，皮利酮鹽酸鹽之溶離性質係使用在實施例 14 中所獲得之錠劑在氣密式玻璃瓶於 40°C 儲存 2 個月之後評估。結果，皮利酮鹽酸鹽係於 15 分鐘內溶離 95%。

如前文中所證實，本發明之口服製劑(錠劑)在溶離安定方面係優異的，顯示皮利酮鹽酸鹽之溶離性質無時程性改變。

產業應用性

由於皮利酮或其鹽的苦味受到充分地掩蓋，因此本發明口服製劑可以極容易地投予，且因此，適用於作為具有高度患者投予順從性之醫藥產品。此外，當本發明之口服製劑可藉由組合皮利酮或其鹽與鹼金屬氯化物而輕易地製造。

當本發明之口服製劑為一種在口腔內迅速崩解的口服製劑時，由於皮利酮和其鹽的苦味被充分地掩蓋且該製劑在口腔內具有優良的崩解性質，因此該製劑對作為具有高度患者投予順從性之醫藥產品係極為有用者，所述之患者係在吞服醫藥用劑方面有困難之患者，諸如年長者與兒童等。

此申請案係以在日本提出申請的申請案第2006-143390號為基礎，該申請案的內容以引用方式納入本文。

十、申請專利範圍：

102年4月24日修正本

1. 一種口服製劑，其係呈在口腔內崩解的錠劑形式者，該口服製劑包含皮利酮或其鹽、與選自氯化鈉與氯化鉀之鹼金屬氯化物，其中，該錠劑在口腔內於 5 至 90 秒內崩解。
2. 如申請專利範圍第 1 項之製劑，其中，皮利酮或其鹽之中值粒徑為 0.5 至 25 μm 。
3. 如申請專利範圍第 1 項之製劑，其中，該鹼金屬氯化物為氯化鈉。
4. 如申請專利範圍第 1 項之製劑，其中，相對於 100 重量份之皮利酮或其鹽，該鹼金屬氯化物係以約 1 至約 500 重量份包含於該製劑中。
5. 如申請專利範圍第 1 項之製劑，其中，皮利酮或其鹽之苦味係經壓制。
6. 如申請專利範圍第 1 項之製劑，其係包含經塗覆之顆粒，其中，該包含皮利酮或其鹽之顆粒係經糖塗覆。
7. 一種選自氯化鈉與氯化鉀之鹼金屬氯化物的用途，係用於壓制皮利酮或其鹽的苦味。