

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： 96114773

※申請日期： 96.4.26

※IPC 分類：

A61K31/4427 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/124 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

固體製劑

SOLID 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央區道修町四丁目 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 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 大河內一宏 / OKOCHI, KAZUHIRO

2. 新嘉喜亞理沙 / SHINGAKI, ARISA

國 籍：(中文/英文)

1. 至 2. 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 04 月 27 日；特願 2006-124456（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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種固體製劑，其包含具下列成分之粒子：(i)包含賦形劑之核心粒子，及(ii)匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物，此兩者皆包覆該核心粒子。

【先前技術】

關於掩蓋匹格列酮或其鹽的不悅味道之製劑，曾報導下述製劑。即包含 1)具有不悅的味道之鹼性醫藥成分、2)糖、3)聚陰離子性聚合物、4)矯味藥及 5)羧甲基纖維素之固體製劑(專利參考資料 1：WO 02/30400)。

【發明內容】

就可使病人高度遵守醫囑服藥之醫藥產品而言，期望開發可充分地掩蓋匹格列酮或其鹽之不悅味道之固體製劑。

再者，亦期望開發一種可充分地掩蓋匹格列酮或其鹽之不悅味道且具有優良的口腔中崩解性質、恰當的製劑強度、長期保存安定性等優良性質之固體製劑。

本案發明人研究具有令人不悅味道之匹格列酮或其鹽的配方，且發現經由將匹格列酮或其鹽與酸溶性聚合物組合使用且以該匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物包覆包含賦形劑之核心粒子，可以得到可充分地掩蓋匹格列酮或其鹽之不悅味道之固體製劑。

因此，本發明提供下述者。

1)一種固體製劑，包含具下列成分之粒子：(i)包含賦形劑之核心粒子，及(ii)匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物，此兩

者皆包覆該核心粒子(後文中有時候將其稱為“本發明固體製劑”)。

- 2)前述 1)之製劑，其中，該酸溶性聚合物為甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E 或聚乙炔基縮醛二乙胺基乙酸酯。
- 3)前述 1)之製劑，其中，該匹格列酮或其鹽為匹格列酮鹽酸鹽。
- 4)前述 1)之製劑，其為在口腔內迅速崩解的固體製劑。
- 5)前述 1)之製劑，其包含粒子，在該等粒子中，包含賦形劑之核心粒子係以下述二層包覆：(i)包含匹格列酮或其鹽的包覆層，及(ii) 包含酸溶性聚合物的包覆層，其中該包覆層(ii)係形成在該包覆層(i)上。
- 6)前述 1)之製劑，其包含粒子，在該等粒子中，包含賦形劑之核心粒子係以包含匹格列酮或其鹽及該酸溶性聚合物的包覆層予以包覆。
- 7)前述 1)之製劑，其進一步包含糖，該糖較佳係在該核心粒子以外的部份中。
- 8)前述 1)之製劑，其進一步包含崩解劑，該崩解劑較佳係在該核心粒子以外的部份中。
- 9)前述 1)之製劑，其進一步包含結晶纖維素，該結晶纖維素較佳係在該核心粒子以外的部份中。
- 10)前述 1)之製劑，其進一步包含甜味劑，該甜味劑較佳係在該核心粒子以外的部份中。

(發明功效)

既然匹格列酮及其鹽的不悅味道被充分地掩蓋，本發

明固體製劑可以容易地投予，且因此可作為使病人高度遵守醫囑服藥之醫藥產品。當本發明固體製劑為可在口腔內迅速崩解的固體製劑時，既然匹格列酮或其鹽的不悅味道被充分地掩蓋且該製劑在口腔內具有優良的崩解性質，因此對難以吞服藥劑的病人，諸如老人及兒童等而言，極適合作為可使病人高度遵守醫囑服藥之醫藥產品。再者，該在口腔內迅速崩解的固體製劑顯示恰當的製劑強度、長期保存安定性等優良性質。

【實施方式】

下文將詳細解說本發明。

關於於本發明固體製劑所用的“包含賦形劑之核心粒子”，可提及選自乳糖、結晶纖維素、蔗糖、玉米澱粉、D-甘露醇等中的一或兩種。“包含賦形劑之核心粒子”意指經由噴霧乾燥或以溼式造粒法、乾式造粒法或加熱造粒法予以造粒所提供的具有幾乎一致形狀及尺寸之粒子。關於其形狀，較佳為球體形狀。

核心粒子的粒子尺寸(粒度分布範圍)較佳為 50 至 500 微米(μm)，更佳為 100 至 300 微米。

粒子尺寸係使用，例如，雷射繞射粒度分布裝置(例如，SYNPATEC HELOS-RODOS 粒度分布裝置)予以測量。

核心粒子的特定例子包括乳糖-結晶纖維素球形顆粒[商品名：Nonpareil 105 (粒度分布範圍：180 至 300 微米)、Nonpareil 105T (粒度分布範圍：105 至 255 微米)；為 Freund Corporation 所製]，結晶纖維素球形核心粒子[商品名：

CELPHERE SCP-100 (粒度分布範圍：75 至 212 微米)、
CELPHERE CP-203 (粒度分布範圍：150 至 300 微米)、
CELPHERE CP-305 (粒度分布範圍：300 至 500 微米)；由
Asahi Kasei Chemicals Corporation 製造]，蔗糖-澱粉球形
核心粒子[商品名：Nonpareil 101；由 Freund Corporation
製造]，精煉蔗糖球形核心粒子[商品名：Nonpareil 103；
由 Freund Corporation 製造]，D-甘露醇球形核心粒子[商品
名：Nonpareil 108 品級 200 (粒度分布範圍：150 至 250 微
米)、Nonpareil 108 品級 32 至 42 (粒度分布範圍：355 至
500 微米)；為 Freund Corporation 所製]，乳糖粒化粉劑[商
品名：dylactose R，dylactose S；由 Freund Corporation 製
造]，用於直接壓錠之乳糖[商品名：SUPER-TAB，為 Asahi
Kasei Chemicals Corporation 所製]。於此等之中，較佳為
乳糖-結晶纖維素球形顆粒且更佳者為 Nonpareil 105T [商
品名，粒度分布範圍：105 至 255 微米]。

該“包含賦形劑之核心粒子”在本發明固體製劑中的含
量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 1 至 50
重量份，較佳為 5 至 25 重量份。

本發明固體製劑所使用的匹格列酮及其鹽具有不悅的
味道(例如，苦味、辣味、辛味)。

關於匹格列酮的鹽，可提及藥學上可接受的鹽，例如，
與無機酸所形成的鹽、與有機酸所形成的鹽、與酸性胺基
酸所形成的鹽等。

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、磷酸等所形成之鹽。

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、檸檬酸、丁二酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸等所形成之鹽。

與酸性胺基酸所形成的鹽之較佳例子包括與天冬氨酸、穀氨酸等所形成之鹽。

匹格列酮及其鹽可用醫學領域、食品領域及類似領域通常所用之稀釋劑等加以稀釋。

匹格列酮或其鹽較佳為匹格列酮鹽酸鹽。

雖然匹格列酮或其鹽在本發明固體製劑中的含量係依照其劑量等而變，不過對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 0.01 至 40 重量份，較佳為 1 至 20 重量份，更佳為 5 至 10 重量份。

本發明固體製劑中所用的“酸溶性聚合物”係指可溶於 pH 5.8 或更低 pH 的酸性水溶液內之聚合物。關於該“酸溶性聚合物”，可提及，例如，甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E (商品名：Eudragit E、Eudragit E 100、Eudragit E PO、Eudragit E 12,5)、聚乙基縮醛二乙胺基乙酸酯(商品名：AEA “Sankyo”)等。

該“酸溶性聚合物”較佳為甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E (商品名：Eudragit E 100、Eudragit E PO)。

雖然該酸溶性聚合物在本發明固體製劑中的含量係依照該酸溶性聚合物的類別等而變，不過對每 100 重量份的

該固體製劑而言，其通常為 0.1 至 10 重量份，較佳為 0.5 至 5 重量份。

於本說明書中，“粒子”意指經由將起始材料諸如粉末、物團(massive)、液體或熔融材料以包覆方法、溼式造粒法、乾式造粒法或加熱造粒法予以造粒所提供的具有幾乎一致形狀及尺寸之粒子。關於“粒子”，可提及，例如，粉末、細粒及顆粒。此等較佳具有在日本藥典第 14 版中所定義的粒子尺寸。

亦即，在製劑的粒子尺寸檢驗中，粉末的粒子尺寸較佳為“全量通過#18 (850 微米)篩且不超過總量之 5%保留在#30 (500 微米)篩上”，細粒的粒子尺寸較佳在前述粉末的粒子尺寸範圍內，且“不超過總量之 10%通過#200 (75 微米)篩”，且顆粒的粒子尺寸較佳為“全量通過#10 (1700 微米)篩，不超過總量之 5%保留在#12 (1400 微米)篩上且不超過總量之 15%通過#42 (355 微米)篩”。

於本說明書中，“粒子”的平均粒子尺寸通常為 30 至 2000 微米，較佳為 40 至 1000 微米。該平均粒子尺寸係經由，例如，使用雷射繞射粒度分布裝置(例如，SYNPATEC HELOS-RODOS 粒度分布裝置)予以測量。

於本說明書中，在本發明固體製劑的製程(例如，壓縮模塑步驟)中，“粒子”可呈不同的形狀及尺寸。

本發明固體製劑所包含之具有「(i)包含賦形劑之核心粒子及(ii)匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物且此兩者皆包覆該核心粒子」之粒子(後文中有時候縮寫為本發明粒

子)，只要係「包含賦形劑之核心粒子」以匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物包覆而成的粒子即可。關於該粒子，可提及，例如，經由將「包含賦形劑之核心粒子」、匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物，需要時連同下述添加劑，進行造粒所製成的粒子；例如，經由將「包含賦形劑之核心粒子」、匹格列酮或其鹽，需要時連同下述添加劑一起造粒，然後將所得包覆粒子或粒化產品與酸溶性聚合物，需要時連同下述添加劑一起進行造粒所製成的粒子；以及類似物。

「本發明粒子」在本發明固體製劑中的含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 10 至 100 重量份，較佳為 15 至 50 重量份。

於本發明中，作為主要添加劑者，可提及下述醣類、崩解劑、結晶纖維素、甜味劑等

本發明固體製劑較佳進一步含有醣類(較佳係在該核心粒子以外的部份中)。

關於該醣類，可提及，例如，糖、澱粉糖、乳糖、蜂蜜及糖醇類。二或多種此等醣可以恰當比例的混合物形式使用。

關於該糖，可提及，例如，蔗糖、糖基蔗糖[偶合糖(商品名)]、果寡糖及巴拉金糖(palatinose)。

關於澱粉糖，可提及，例如，葡萄糖、麥芽糖、粉末澱粉糖漿、澱粉糖漿及果糖。

關於該乳糖，可提及，例如，乳糖、異構化乳糖(乳酮糖)及還原乳糖(乳糖醇)。

關於蜂蜜，可提及常用於飲食的各種類型蜂蜜。

關於該糖醇，可提及，例如，山梨醇、D-甘露醇、麥芽糖醇、氫化葡萄糖糖漿、木糖醇、還原巴拉金糖、赤蘚糖醇及海藻糖。

該等醣較佳為糖醇及乳糖，更佳為 D-甘露醇及乳糖。

該醣在本發明固體製劑中的含量，對每 100 重量份該固體製劑而言，較佳為 10 至 90 重量份，更佳為 40 至 70 重量份。

對於每 1 重量份的匹格列酮或其鹽，使用 1 至 20 重量份，較佳 2 至 10 重量份的醣時，可更有效地掩蓋匹格列酮或其鹽的不悅味道。

本發明固體製劑較佳進一步包含崩解劑(較佳係在該核心粒子以外的部份中)。

關於該崩解劑，係使用，例如，羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烷基吡咯啉酮、低取代羥丙基纖維素或羥丙基澱粉。

該崩解劑較佳為交聯聚乙烷基吡咯啉酮[較佳為 Kollidon CL、CL-M、CL-F、CL-SF (商品名：BASF JAPAN LTD.)；Polyplasdone XL、XL-10、INF-10 (商品名：ISP JAPAN LTD.)]或低取代羥丙基纖維素(較佳具有 5 至 16 重量%的羥丙基含量之低取代羥丙基纖維素，諸如 LH11、LH31、LH22、LH32、LH20、LH30、LH32、LH33 (商品名，此等由 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.製造)等。於此等之中，較佳為交聯聚乙烷基吡咯啉酮，更佳為 Kollidon

CL、CL-F、CL-SF (商品名：BASF JAPAN LTD.)；

Polyplasdone XL (商品名：ISP JAPAN LTD.)。經由使用交聯聚乙烯基吡咯啉酮，可以得到在口腔中具有優良崩解性質之固體製劑。

該崩解劑在本發明固體製劑中的含量，對每 100 重量份該固體製劑而言，較佳為 0.5 至 25 重量份，更佳為 1 至 15 重量份。

本發明固體製劑較佳進一步包含結晶纖維素(較佳係在該核心粒子以外的部份中)。

關於該結晶纖維素，可提及，例如，CEOLUS KG801、KG802、PH101、PH102、PH301、PH302、PH-F20 及 RC-A591NF (商品名：SUPER-TAB，由 Asahi Kasei Chemicals Corporation 製造)，包括微晶纖維素。經由使用結晶纖維素，可以得到具有恰當的製劑強度、及優良的口腔中崩解性質之固體製劑。

該結晶纖維素在本發明固體製劑中的含量，對每 100 重量份該固體製劑而言，較佳為 0.1 至 50 重量份，更佳為 0.5 至 40 重量份，特佳為 1 至 25 重量份。

本發明固體製劑較佳進一步包含甜味劑(較佳係在該核心粒子以外的部份中)。

關於甜味劑，可提及，例如，阿斯巴甜(aspartame)、醋磺內酯鉀(acesulfame potassium)、索馬甜(thaumatin)、糖精鈉鹽(saccharin sodium)及甘草酸二鉀(dipotassium glycyrrhizinate)。以阿斯巴甜為特佳。

該甜味劑在本發明固體製劑中的含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，較佳為 0.1 至 15 重量份，更佳為 0.2 至 10 重量份。

除了上文提及的醣類、崩解劑、結晶纖維素及甜味劑之外，本發明固體製劑可包含在製劑技術領域中慣用的添加劑。關於該等添加劑，可提及，例如，賦形劑、黏合劑、潤滑劑、著色劑、pH 調節劑、界面活性劑、安定劑、矯味劑、調味劑、流化劑及類似添加劑。此等添加劑係以在製劑技術領域中慣用的量使用。二種或以上之此等添加劑可以恰當比例的混合物形式使用。

關於該賦形劑，可提及，例如澱粉類，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、部分預膠化澱粉、預膠化澱粉、多孔澱粉等；無水磷酸鈣、沉澱型碳酸鈣、矽酸鈣、及纖維素粉末。

關於該黏合劑，可提及，例如，羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、普維酮(povidone)(聚乙基吡咯啉酮(polyvinylpyrrolidone))及阿拉伯膠粉末。於此等之中，較佳為羥丙基纖維素。

關於該潤滑劑，可提及，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、脂肪酸蔗糖酯類及硬脂基反丁烯二酸鈉。於此等之中，較佳為硬脂酸鎂。

關於該著色劑，可提及，例如，食用色素諸如食用黃色 5 號(日落黃(Sunset Yellow)，與美國之食用黃色 6 號相同)、食用紅色 2 號、食用藍色 2 號等；食用沉澱色素及黃

色氧化鐵。

關於該 pH 調節劑，可提及，例如，檸檬酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、酒石酸鹽、反丁烯二酸鹽、醋酸鹽及胺基酸鹽。

關於該界面活性劑，可提及，例如，月桂基硫酸鈉、聚氧伸乙基山梨醇酐酯 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、及聚氧伸乙基氫化蓖麻油 60。

關於該安定劑，可提及，例如，抗壞血酸鈉、生育酚、乙底酸四鈉、菸鹼醯胺、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)及丁基羥基茴香醚。

關於該矯味劑，可提及，例如，抗壞血酸、(無水)檸檬酸、酒石酸及蘋果酸。

關於該調味劑，可提及，例如，薄荷醇、薄荷精油、檸檬油及香草精。

關於該流化劑，可提及，例如，輕質無水矽酸及水合二氧化矽。在本文中，該輕質無水矽酸可為任何以水合二氧化矽($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) (n 為一整數)作為主要成分者，關於其具體實例，可提及 Sylysia 320 (商品名，FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.)、AEROSIL 200 (商品名，NIPPON AEROSIL CO., LTD.)等。

上述添加劑所具有之粒子尺寸較佳不超過 500 微米，以免容易地引起口腔內粗澀感。

本發明固體製劑較佳為可在口腔內迅速崩解的固體製劑。在本文中，“在口腔內迅速崩解”的性質意指該固體製劑在口腔中於短時間內(例如 5 至 90 秒)崩解。雖然該可在口腔內迅速崩解的固體製劑在口腔中的崩解時間(該固體製劑在健康男性及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、尺寸等而變，不過，當該固體製劑為錠劑之時，該崩解時間通常為，例如，約 5 至 90 秒，較佳 5 至 60 秒，更佳 5 至 30 秒。

該可在口腔內迅速崩解的固體製劑可作成易投予至難以吞服藥劑之病人(諸如老人及兒童)之製劑，或作成對於一般急診成人病患而言為安全的製劑，以用於預防或治療多種疾病。

本發明之固體製劑的硬度(以錠劑硬度檢驗儀測量)較佳為約 15 至 200 N，更佳為 15 至 150 N。

本發明之固體製劑可經由用匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物，需要時連同上述添加劑，一起包覆包含賦形劑之核心粒子，需要時，可將所得經包覆的粒子與上述添加劑混合，接著將該混合物壓縮成形而製造。

該「包覆」、「混合」及「壓縮成形」都是根據製劑的技術領域中慣用的方法實施。

具體言之，「包覆」係，例如，使用翻轉流化床造粒-包覆機(MP-10；POWREX CORPORATION)或離心流化床包覆造粒機(CF-Granulator；Freud Corporation)而實施。此外，該“包覆”可經由使用製劑形成機予以造粒而實施，諸

如使用高速攪動造粒機(FM-VG-10; POWREX CORPORATION)、流化床造粒-乾燥機(LAB-1、FD-3S、FD-3SN; POWREX CORPORATION)等而實施。

該混合(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、翻轉式混合機、高速攪動造粒機(FM-VG-10; POWREX CORPORATION)、通用捏合機 (Hata Tekkoshō, Co., Ltd.)、流化床造粒-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 Kosakushō Co., Ltd.)等而實施。

該壓縮模製係經由，例如，使用單衝式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.)、旋轉式壓錠機(KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.)、自動立體測圖儀(Shimadzu Corporation)等，一般在 3 至 35 kN/cm² 之壓力下衝壓而實施。

本發明固體製劑的特定例子包括下述製劑(1)及製劑(2)。

製劑(1)：

一種包含粒子的固體製劑，其中包含賦形劑之核心粒子係以下述二層包覆：(i)包含匹格列酮或其鹽的包覆層，及(ii)包含酸溶性聚合物的包覆層，其中該包覆層(ii)係形成在該包覆層(i)上。

製劑(2)：

一種包含粒子的固體製劑，其中包含賦形劑之核心粒子係用(i) 包含匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物的包覆層予以包覆。

在個別層之間可以形成含膜衣基質(諸如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烷基吡咯啉酮等)且含有滑石、聚乙二醇(macrogol)及類似物之層。

於上文提及的製劑中，製劑(2)可以更容易地製造。另外，製劑(2)具有更優良的長期保存安定性且即使於長期保存(例如 6 個月)之後，仍顯示匹格列酮及其鹽之溶解性質上具有較小時程差異。所以，製劑(2)為較佳的本發明固體製劑。

下面將詳細說明製劑(1)。

於製劑(1)中，該“包含賦形劑之核心粒子”的含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 1 至 50 重量份，較佳為 5 至 25 重量份。

於製劑(1)中，該“包含匹格列酮或其鹽之包覆層”較佳係由匹格列酮或其鹽、黏合劑(較佳為羥丙基纖維素)及醣類(較佳為乳糖)所組成。製劑(1)中黏合劑(包覆層中的黏合劑)之含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 0.01 至 50 重量份，較佳為 0.1 至 20 重量份。此外，製劑(1)中的該醣(包覆層中的醣)之含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 0.01 至 50 重量份，較佳為 0.1 至 20 重量份。

於製劑(1)中，該“包含匹格列酮或其鹽的包覆層”之

含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 1 至 50 重量份，較佳為 5 至 25 重量份。

於製劑(1)中，該「包含酸溶性聚合物的包覆層」較佳地係由酸溶性聚合物(例如甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E)所組成，且可進一步包含選自聚乙二醇、滑石及(無水)檸檬酸中的添加劑。製劑(1)中添加劑(包覆層中的添加劑)之含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 0.01 至 50 重量份，較佳為 0.1 至 20 重量份。

於製劑(1)中，該「包含酸溶性聚合物的包覆層」之含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 0.01 至 50 重量份，較佳為 0.1 至 20 重量份。

於製劑(1)中，包含賦形劑之核心粒子用(i)包含匹格列酮或其鹽的包覆層及(ii)包含酸溶性聚合物的包覆層予以包覆，且該包覆層(ii)係形成在該包覆層(i)上所構成之「粒子」之含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 10 至 100 重量份，較佳為 15 至 50 重量份。

製劑(1)除了含有上文提及的「包含賦形劑之核心粒子係用(i)包含匹格列酮或其鹽的包覆層及(ii)包含酸溶性聚合物的包覆層予以包覆，且該包覆層(ii)係形成在該包覆層(i)上所構成之粒子」之外，製劑(1)較佳進一步包含添加劑[較佳為結晶纖維素、崩解劑(較佳為交聯聚乙烷基吡咯啉酮)、潤滑劑(較佳為硬脂酸鎂)、醣類(較佳為 D-甘露醇)、著色劑(較佳為黃色氧化鐵)、甜味劑(較佳為阿斯巴甜)]。該添加劑的總含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，

通常為 1 至 90 重量份，較佳為 50 至 85 重量份。各單一添加劑的含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 0.001 至 90 重量份，較佳為 0.01 至 85 重量份。

下面將詳細說明製劑(2)。

於製劑(2)中，該「包含賦形劑之核心粒子」的含量，對每 100 重量份該固體製劑而言，通常為 1 至 50 重量份，較佳為 5 至 25 重量份。

於製劑(2)中，該「包含匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物的包覆層」較佳地係由匹格列酮或其鹽、酸溶性聚合物(例如甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E)及醣類(較佳為乳糖)所構成。製劑(2)中該醣類(包覆層中的醣類)之含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 0.01 至 50 重量份，較佳為 0.1 至 20 重量份。

於製劑(2)中，該“包含匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物的包覆層”之含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 0.01 至 50 重量份，較佳為 0.1 至 20 重量份。

於製劑(2)中，該「包含賦形劑之核心粒子用包含匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物的包覆層予以包覆所構成之粒子」之含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 10 至 100 重量份，較佳為 15 至 50 重量份。

製劑(2)，除了包含上文提及的「包含賦形劑之核心粒子用包含匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物的包覆層予以包覆所構成之粒子」之外，較佳進一步包含添加劑[較佳為結晶纖維素、崩解劑(較佳為交聯聚乙烷基吡咯啉酮)、潤滑

劑(較佳為硬脂酸鎂)、醣類(較佳為 D-甘露醇)、著色劑(較佳為黃色氧化鐵)、甜味劑(較佳為阿斯巴甜)]。該添加劑的總含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 1 至 90 重量份，較佳為 50 至 85 重量份。各單一添加劑的含量，對每 100 重量份的該固體製劑而言，通常為 0.001 至 90 重量份，較佳為 0.01 至 85 重量份。

下文詳細說明製劑(1)及製劑(2)的製造方法。

製劑(1)可以經由下述步驟製造：

用包含匹格列酮或其鹽，及需要時亦可包含上述添加劑的包覆層包覆包含賦形劑之核心粒子；

將所得經包覆的粒子(a)用包含酸溶性聚合物，及需要時亦可包含上述添加劑的包覆層予以包覆；

需要時，將所得經包覆的粒子(b)與上述添加劑混合；
及

將該混合物壓縮成形。

製劑(1)可如下述特定地製造。

(1A)將包含賦形劑(例如，乳糖-結晶纖維素球形顆粒)之核心粒子用添加劑[例如，黏合劑(例如羥丙基纖維素)、醣(例如，乳糖)]及匹格列酮或其鹽(較佳為匹格列酮鹽酸鹽)分散在溶劑(例如，水)中的分散液加以造粒；

將所得造粒產物以酸溶性聚合物(例如甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E)分散在溶劑(例如，水-乙醇混合溶劑，檸檬酸酐水溶液，檸檬酸一水合物水溶液)中的分散液(該分散液可含有聚乙二醇、滑石及類似物)加予以造粒；

將所得造粒產物與添加劑[例如結晶纖維素、崩解劑(例如，交聯聚乙烷基吡咯啉酮)、潤滑劑(例如，硬脂酸鎂)、醣類(例如，D-甘露醇)、著色劑(例如，黃色氧化鐵)、甜味劑(例如，阿斯巴甜)]混合；及

將該混合物壓縮成形(例如，壓錠)。

製劑(2)可以經由下述步驟製造：

用包含匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物，需要時亦可包含上述添加劑的包覆層包覆包含賦形劑之核心粒子；

需要時，將所得經包覆的粒子(c)與上述添加劑混合；及

將該混合物壓縮成形。

製劑(2)可如下述特定地製造。

(2A) 將包含賦形劑(例如，乳糖-結晶纖維素球形顆粒)之核心粒子，用添加劑[例如，醣(例如，乳糖)]、匹格列酮或其鹽(較佳為匹格列酮鹽酸鹽)及酸溶性聚合物(例如甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E)分散在溶劑(例如，水-乙醇混合溶劑，檸檬酸酐水溶液)中的分散液加以造粒；

將所得造粒產物與添加劑[例如結晶纖維素、崩解劑(例如，交聯聚乙烷基吡咯啉酮)、潤滑劑(例如，硬脂酸鎂)、醣類(例如，D-甘露醇)、著色劑(例如，黃色氧化鐵)、甜味劑(例如，阿斯巴甜)]混合；及

將該混合物壓縮成形(例如，壓錠)。

關於本發明固體製劑的劑型，可提及，例如，口服製劑諸如錠劑、膠囊、散劑、粒劑、糖錠劑等製劑。於此等

之中，較佳為錠劑。

對於本發明固體製劑的形狀沒有特別的限制，可為圓形、橢圓形、圈餅形、長橢圓形及類似形狀中之任一者。

本發明固體製劑可用包覆劑予以包覆，且可具有識別用之標誌及文字，及復可具有分隔用之刻痕。

關於包覆基質，可提及，例如，糖衣基質、水溶性膜衣基質、腸溶衣基質、持續釋放性膜衣基質等。

關於糖衣基質，係使用蔗糖與一或多種選自下列中者：滑石、沉澱型碳酸鈣、明膠、阿拉伯膠、普魯蘭多糖 (pullulan)、巴西棕櫚蠟等。

關於水溶性膜衣基質，可提及，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、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E [Eudragit E (商品名)]、聚乙烷基吡咯啉酮等；多醣類諸如普魯蘭多糖等。

關於腸膜衣基質，可提及，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)]、甲基丙烯酸共聚物 LD [Eudragit L-30D55 (商品名)]、甲基丙烯酸共聚物 S [Eudragit S (商品名)]等；天然物質諸如蟲膠等；及類似物。

關於持續釋放性膜衣基質，可提及，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酯共聚物 RS [Eudragit RS (商品名)]、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液 [Eudragit NE (商品名)]等；及類似物。

二種或以上之上述包衣(在本文中，亦稱作包覆層)基質可以恰當比例之混合物形式使用。此外，於包覆期間也可以使用包衣添加劑。

關於包衣添加劑，可提及，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；及類似物。

本發明固體製劑可以安全地經口投予至哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、兔子、貓、狗、牛、馬、猴子、人類)。

雖然本發明固體製劑的劑量係依投予對象、疾病類型等而變，不過其可從能提供有效量的匹格列酮或其鹽之範圍選擇。

本發明固體製劑的成人(體重 60 公斤)劑量，以匹格列酮計，通常為，例如，7.5 至 60 毫克/天、較佳為 15 至 60 毫克/天，其每日劑量可分成 2 至 3 份投予。

當本發明固體製劑為可在口腔內崩解的固體製劑時，該固體製劑可以不用水投予，或用適量的水投予。此外，該固體製劑也可在於口腔內不崩解下投予。

本發明之固體製劑可作為預防或治療，例如，下述疾病之藥劑：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，高甘油三酸酯血症、高膽

固醇血症、高 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、視網膜病、白內障、微血管病變(microangiopathy)、骨質減少症、高滲透壓糖尿病性昏迷、感染(例如，呼吸道感染、泌尿道感染、胃腸道感染、真皮柔軟組織感染、下肢感染)、糖尿病性壞疽、口乾燥症(xerostomia)、聽力減退(hypacusis)、腦血管失調症、周圍血液循環失調症等]、肥胖症、骨質疏鬆症、惡病質(例如，癌性惡病質、結核性惡病質、糖尿病性惡病質、血液病性惡病質、內分泌病性惡病質、感染性惡病質、或由後天免疫缺乏症候群所誘導出的惡病質)、脂肪肝、高血壓、多囊腫性卵巢症候群、腎疾病(例如，糖尿病性腎病、腎小球腎炎、腎小球硬化、腎病症候群、高血壓性腎硬化、末期腎失調症)、肌肉營養不良、心肌梗塞、心絞痛、腦血管失調症(例如，腦梗塞、腦中風)、胰島素抗性症候群、症候群 X、代謝不良症候群、高胰島素血症、高胰島素血症所誘發之感覺失調症、腫瘤(例如，白血病、乳癌、前列腺癌、皮膚癌)、燥激性腸症候群、急性或慢性腹瀉、炎症疾病[例如，阿茲海默症(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、虛胖(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、炎症結腸炎、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)

及類似病症；或上述諸疾病再度發作之預防(例如，心血管
疾病諸如心肌梗塞及類似疾病之再次發作之預防)以及疾
病進展的抑制(例如，抑制從葡萄糖耐受不良進展到糖尿
病，抑制糖尿病患者進展到動脈硬化)。

本發明固體製劑可以與匹格列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，
對於本發明固體製劑的投予時間與該伴隨成分的投予時間
沒有限制，彼等可以同時或以交錯時間投予至投予對象。
此外，本發明固體製劑與該伴隨成分可用兩種製劑之形式
投予至投予對象，每一種製劑可各含各自的活性成分，或
於單一製劑中含有兩種活性成分。

該伴隨成分的劑量可根據臨床上採用的劑量而恰當地
決定。

以此方式使用伴隨成分可提供優良的效用，諸如 1)增
強本發明固體製劑或伴隨成分的作用(對藥劑之作用有增
效作用)，2)減低本發明固體製劑或伴隨成分的劑量(與投
予單一藥物相較，有減低藥劑劑量之作用)，3)減低本發明
固體製劑或伴隨成分的副作用等。

關於該伴隨成分，可提及，例如，糖尿病的治療藥(包
括胰島素致敏劑)，糖尿病併發症的治療藥，高脂血症的治
療藥，抗高血壓藥，防肥胖藥，利尿劑，抗血栓藥等。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，二種或以上活性成分可以用恰
當比例的混合物形式使用。

關於糖尿病治療藥，可提及，例如，胰島素製劑[例如，從牛、豬的胰臟萃取出的動物胰島素製劑；使用大腸桿菌(*Escherichia coli*)或酵母菌經由遺傳工程方法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)]；雙縮脲類[例如，苯乙福明(phenformin)、甲福明(metformin)、丁福明(buformin)或此等的鹽類(例如，鹽酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽)]；促胰島素分泌劑(insulin secretagogue) [例如，磺醯脲(例如，甲磺丁脲(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)、格列吡嗪(glipizide)、格列丁唑(glybuzole))，非磺醯脲類促胰島素分泌劑(例如，瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)或此等的鈣鹽水合物)]；GLP-1 受體催動劑[例如，GLP-1、GLP-1MR 劑、NN-2211、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)、saxagliptin、NVP-DPP-278、PT-100、NVP-DPP-728、P32/98、P93/01、TS-021、西他列汀(sitagliptin)、丹那列汀(denagliptin)、T-6666]； β 3-催動劑(例如，AJ-9677)；胰澱素(amylin)催動劑(例如，普蘭

林肽(pramlintide))；磷酸酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如，釩酸鈉)；糖生成作用抑制劑(例如，肝醣磷解酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、胰高血糖素拮抗劑)；SGLUT (鈉葡萄糖協同轉運蛋白)抑制劑(例如，T-1095)；11 β -羥基類固醇脫氫酶抑制劑(例如，BVT-3498)；脂聯素(adiponectin)或其催動劑；IKK 抑制劑(例如，AS-2868)；瘦體素抗性-改善性藥物；體抑素(somatostatin)受體催動劑(例如在 WO 01/25228、WO 03/42204、WO 98/44921、WO 98/45285、WO 99/22735 中所述之化合物)；葡萄糖激酶活化劑(例如，Ro-28-1675)等。

關於糖尿病併發症的治療藥物，可提及，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、雷尼司他(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 WO 01/14372 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)嘮唑)]；PKC 抑制劑(例如，甲磺酸魯伯斯桃寧(ruboxistaurin mesylate)；AGE 抑制劑[例如，ALT946、匹馬吉定(pimagedine)、pyratoxanthine、溴化 N-苯甲噻甲基噻唑鎗(N-phencylthiazolium bromide)(ALT766)、EXO-226、ALT-711、雙鹽酸比哆胺(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，替嘌啉 (tiapuride)、美西律(mexiletine)]；體泌素受體催動劑(例如，BIM23190)；及凋亡信號調節激酶-1 (ASK-1)抑制劑。

關於高脂肪血症的治療藥物，可提及，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) 或其鹽類(例如，鈉鹽、鈣鹽))；纖維酸化合物(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-側氧基-1,2,3,5-四氫-4,1-苯并噁吡呼(benzoxazepine)-3-基]乙醯基]六氫吡啶-4-乙酸)；ACAT 抑制劑(例如，降血脂(avasimibe)、伊氟西密(eflucimibe))；陰離子交換樹脂(例如，貴舒醇(cholestyramine))，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。

關於抗高血壓藥，可提及，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，氯沙坦(losartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、縝沙坦(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-側氧基-4H-1,2,4-噁二唑-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[例如，左色滿卡林(levcromakalim)、L-27152、AL0671、NIP-121]；可樂定(clonidine)等。

關於防肥胖藥物，可提及，例如，作用於中樞神經系統的防肥胖藥物[例如，右芬氟拉明(dexfenfluramine)、芬氟拉明(fenfluramine)、芬他命(phentermine)、西布曲明(sibutramine)、安氟普酮(anfepramone)、右旋安非他命(dexamphetamine)、馬咧啉(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及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)；胰脂酶抑制劑[例如，羅氏鮮(orlistat)、西替利司他(cetilistat) (ATL-962)]； β 3-催動劑(例如，AJ-9677)；厭食肽類(例如，瘦體素、CNTF (睫狀神經營養因子))，縮膽囊肽催動劑(例如，林替曲特(lentitript)、FPL-15849)；拒食劑(feeding deterrent) (例如，P-57)等。

關於利尿劑，可提及，例如，黃嘌呤衍生物(例如，可可鹼水楊酸鈉、可可鹼水楊酸鈣)；噻嗪類(thiazole)製劑[例如，乙噻嗪(ethiazide)、環戊噻嗪(cyclopenthiazide)、三氯噻嗪(trichlormethiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氫氟噻嗪(hydroflumethiazide)、苄基氫氯噻嗪(benzylhydrochlorothiazide)、戊氟噻嗪(penflutizide)、泊利噻嗪(polythiazide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide)]；抗醛固酮製劑[例如，螺旋內酯(spironolactone)、氮苯蝶啶(triamterene)、碳酸脫氫酶抑制劑(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)；異山梨醇酯(isosorbide)；依他尼酸(ethacrynic acid)；吡咯他尼(piretanide)；布美他尼(bumetanide)；來適泄(furosemide)等。

關於抗血栓藥物，可提及，例如，肝素[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、阿替普酶(tisokinase)、阿替普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、孟替普酶(monteplase)、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。

於前面所述伴隨成分中，較佳為雙縮脲類(較佳為甲福明)；促胰島素分泌劑(insulin secretagogue) [較佳為磺醯脲，非磺醯脲促胰島素分泌劑，更佳為格列美脲(glimepiride)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)或其鈣鹽水合物]；HMG-CoA 還原酶抑制劑(較佳為辛伐他汀(simvastatin))； α -葡萄糖苷酶抑制劑(較佳為伏格列波糖(voglibose))等。在使用二種或以上該等伴隨成分之時，較佳為雙縮脲類(較佳為甲福明)與促胰島素分泌劑(較佳為磺醯基脲，更佳為格列美脲(glimepiride))之組合。

本發明進一步提供「一種包含匹格列酮或其鹽與酸溶性聚合物之固體製劑」。在本文中，作為「匹格列酮或其鹽」與「酸溶性聚合物」者，可為上述本發明固體製劑中所列舉者。該固體製劑可以藉由，例如，與製造上述本發明固體製劑相同的方式製造，且可作為抑制匹格列酮或其鹽的不悅味道之固體製劑。

下面參照實施例、比較例及實驗例詳細解說本發明，此等實施例不視為具有限制性。

於下面的實施例及比較例中，關於製劑添加劑(例如，

乳糖、D-甘露醇、羥丙基纖維素、交聯聚乙烷基吡咯啉酮、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) 所容許者。

(實施例)

比較例 1

量取匹格列酮鹽酸鹽(694.3 克)、羥丙基纖維素(189 克，SSL 級 NIPPON SODA CO., LTD.)及乳糖(420 克)，並將其溶解與分散在水(3041 克)中而得分散液。

將乳糖-結晶纖維素球形顆粒(1260 克，Nonpareil 105T，Freund Corporation)加至翻轉流化床造粒-包覆機(MP-10；POWREX CORPORATION)中，且將上文提及的分散液噴灑在其上而得經包覆粒子 L。

量取該經包覆粒子 L (6.1 克)、下述實施例 2 所得之經篩分粉末 B (12.11 克)、甘露醇(0.67 克，mannit S，Towa Chemical Industry Co., Ltd.)、甘露醇(0.34 克，cat No：105980，Merck Ltd.，日本)、結晶纖維素(1.05 克，CEOLUS KG-802，Asahi Kasei Chemicals Corporation)、交聯聚乙烷基吡咯啉酮(0.53 克，Polyplasdone XL-10，ISP JAPAN LTD.)及硬脂酸鎂(0.21 克，TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)且將此等成分予以混合。

使用 Auto-graph (AG-1，Shimadzu Corporation)及 10 mm ϕ 具有斜面邊緣的平打孔器，以 11 (kN/平方厘米)的壓縮壓力將所得混合粉末壓錠而得各重 420 毫克的錠劑。

比較例 2

量取匹格列酮鹽酸鹽(347.1 克)、羥丙基纖維素(94.5 克, SSL 級 NIPPON SODA CO., LTD.)及乳糖(210 克), 將其溶解與分散在水(1521 克)中而得分散液。

將乳糖-結晶纖維素球形顆粒(630 克, Nonpareil 105T, Freund Corporation)加至翻轉流化床造粒-包覆機(MP-10; POWREX CORPORATION)中, 且將上文提及的分散液噴灑在其上而得經包覆粒子 M。

量取該經包覆粒子 M (6.1 克)、甘露醇(13.11 克, Cat. No.105980, Merck Ltd., Japan)、結晶纖維素(1.05 克, CEOLUS KG-802, Asahi Kasei Chemicals Corporation)、交聯聚乙烯基吡咯啉酮(0.525 克, Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD.)及硬脂酸鎂(0.21 克, TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)且將此等成分予以混合。

使用 Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation)及 8 mm ϕ 具有斜面邊緣的平打孔器, 以 10 (kN/平方厘米)的壓縮壓力將所得混合粉末壓錠而得各具 210 毫克重量的錠劑。

實施例 1

將比較例 1 所得之經包覆粒子 L(500 克)加至翻轉流化床造粒-包覆機(MP-10; POWREX CORPORATION)中, 且將 Eudragit E 100 (81.9 克, 甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E, Degussa Japan Co., Ltd.)在乙醇(533 克)及水(533 克)中的溶液噴灑在其上而得經包覆粒子 A。

另外，將甘露醇(1635 克，mannit S，Towa Chemical Industry Co., Ltd.)及甘露醇(865 克，Cat. No.105980, Merck Ltd., Japan)加至翻轉流化床造粒-包覆機(MP-10; POWREX CORPORATION)中，且用甘露醇(86.5 克，mannit S，Towa Chemical Industry Co., Ltd.)及黃色氧化鐵(1.1 克，Ansted)在水(865.3 克)中的分散液予以造粒而得粒化粉末 B。

量取該經包覆粒子 A (284 克)、粒化粉末 B (464 克)、結晶纖維素(42 克，CEOLUS KG-802，Asahi Kasei Chemicals Corporation)、交聯聚乙烷基吡咯啉酮(21 克，Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD.)及硬脂酸鎂(8.4 克，TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)且將此等成分予以混合。

使用 Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation)及 10 mm ϕ 具有斜面邊緣的平打孔器，以 10 (kN/平方厘米)的壓縮壓力將所得混合粉末壓錠而得各重 420 毫克的錠劑。

實施例 2

量取匹格列酮鹽酸鹽(347 克)、Eudragit E PO (42 克，Degussa Japan Co., Ltd.)及乳糖(221 克)，將此等成分溶解及分散在乙醇(1218 克)及水(987 克)中而得分散液。

將乳糖-結晶纖維素球形顆粒(630 克，Nonpareil 105T，Freund Corporation)加至翻轉流化床造粒-包覆機(MP-10; POWREX CORPORATION)中，且將上文提及的分散液噴灑在其上而得經包覆粒子 C。

使用磨粉機(Showa Kagaku Kikai Kosakusho Co., Ltd.)

篩分實施例 1 所得之粒化粉末 B 而得經篩分之粉末 B。

量取該經包覆粒子 C (11.8 克)、經篩分粉末 B (26.6 克)、結晶纖維素(2.1 克, CEOLUS KG-802, Asahi Kasei Chemicals Corporation)、交聯聚乙烷基吡咯啉酮(1.1 克, Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD.)、硬脂酸鎂(0.4 克, TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)及阿斯巴甜(1 克, Ajinomoto Co., Inc.)且將此等成分予以混合。

使用 Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation)及 10 mm ϕ 具有斜面邊緣的平打孔器, 以 7.5 (kN/平方厘米)的壓縮壓力將所得混合粉末壓錠而得各重 420 毫克的錠劑。

實施例 3

將甘露醇(411 克, mannit S, Towa Chemical Industry Co., Ltd.)、甘露醇(876 克, Cat. No.105980, Merck Ltd., Japan)、結晶纖維素(107.8 克, CEOLUS KG-802, Asahi Kasei Chemicals Corporation)、交聯聚乙烷基吡咯啉酮(53.9 克, Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD.)及阿斯巴甜(51.3 克, Ajinomoto Co., Inc.)加至翻轉流化床造粒-包覆機(MP-10; POWREX CORPORATION)中, 且用甘露醇(25.7 克, mannit S, Towa Chemical Industry Co., Ltd.)及氧化鐵(2.6 克, Ansted 所製)溶解及分散在水(308 克)中所得的分散液予以造粒而得粒化粉末 D。

量取實施例 2 所得之經包覆粒子 C (236 克)、粒化粉末 D (596 克)及硬脂酸鎂(8.4 克, TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)且將此等成分予以混合。

使用壓錠機(Clean Press Correct 19KAWC, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.)及 10 mm ϕ 具有斜面邊緣的平打孔器，以 10 (kN/平方厘米)的壓縮壓力將所得混合粉末壓錠而得各重 420 毫克的錠劑。

實施例 4

量取匹格列酮鹽酸鹽(347 克)、羥丙基纖維素(94.5 克，SSL 級 NIPPON SODA CO., LTD.)及乳糖(220.5 克)，並將此等成分溶解及分散在水(1545 克)中而得分散液。

將乳糖-結晶纖維素球形顆粒(630 克，Nonpareil 105T，Freund Corporation)加至翻轉流化床造粒-包覆機(MP-10)中，且將上文提及的分散液噴灑在其上而得經包覆粒子 E。

將該經包覆粒子 E (500 克)加至翻轉流化床造粒-包覆機(MP-10；POWREX CORPORATION)中，且將 Eudragit E PO (40.6 克，Degussa Japan Co., Ltd.)在檸檬酸酐(13.9 克)及水(218.2 克)中的溶液噴灑在其上而得經包覆粒子 F。

量取該經包覆粒子 F (13.7 克)、甘露醇(21.7 克，Cat. No.105980, Merck Ltd., Japan)、結晶纖維素(3.15 克，CEOLUS KG-802，Asahi Kasei Chemicals Corporation)、交聯聚乙烷基吡咯啉酮(2.10 克，Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD.)、硬脂酸鎂(0.42 克，TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)及阿斯巴甜(1 克，Ajinomoto Co., Inc.)且將此等成分予以混合。

使用 Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation)及 10

mm ϕ 具有斜面邊緣的平打孔器，以 10 (kN/平方厘米) 的壓縮壓力將所得混合粉末壓錠而得各重 420 毫克的錠劑。

實施例 5

量取匹格列酮鹽酸鹽(347 克)、Eudragit E PO (63 克，Degussa Japan Co., Ltd.)及乳糖(221 克)，將此等成分溶解及分散在乙醇(1218 克)及水(987 克)中而得分散液。

將乳糖-結晶纖維素球粒(630 克，Nonpareil 105T，Freund Corporation)加至翻轉流化床造粒-包覆機(MP-10；POWREX CORPORATION)中，且將上文提及的分散液噴灑在其上而得經包覆粒子 G。

量取該經包覆粒子 G (12 克)、甘露醇(23.3 克，Cat. No.105980, Merck Ltd., Japan)、結晶纖維素(3.15 克，CEOLUS KG-802，Asahi Kasei Chemicals Corporation)、交聯聚乙烯基吡咯啉酮(2.1 克，Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD.)及硬脂酸鎂(8.4 克，TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)且將此等成分予以混合。

使用 Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation)及 10 mm ϕ 具有斜面邊緣的平打孔器，以 10 (kN/平方厘米) 的壓縮壓力將所得混合粉末壓錠而得各重 420 毫克的錠劑。

將所得錠劑在 pH 2.0 (KCl/HCl 緩衝液)，900 毫升，50 rpm 的條件下進行溶解試驗(旋槳法)，結果，於 15 分鐘內溶出 97% 的匹格列酮鹽酸鹽。

實施例 6

將比較例 1 所得之經包覆粒子 L (500 克)加至翻轉流

化床造粒-包覆機(MP-10; POWREX CORPORATION)中，且將 Eudragit E 100 (81.9 克，Degussa Japan Co., Ltd.)在乙醇(532.5 克)及水(532.5 克)中的分散液噴灑在其上而得經包覆粒子 H。

量取該經包覆粒子 H (7.1 克)、實施例 2 所得之經篩分粉末 B (12.11 克)、結晶纖維素(1.05 克，CEOLUS KG-802，Asahi Kasei Chemicals Corporation)、交聯聚乙烷基吡咯啉酮(0.53 克，Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD.)及硬脂酸鎂(0.21 克，TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)且將此等成分予以混合。

使用 Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation)及 10 mm ϕ 具有斜面邊緣的平打孔器，以 11 (kN/平方厘米)的壓縮壓力將所得混合粉末壓錠而得各重 420 毫克的錠劑。

實施例 7

量取匹格列酮鹽酸鹽(347.2 克)、Eudragit E PO (94.5 克，Degussa Japan Co., Ltd.)及乳糖(220.5 克)，將此等成分溶解及分散在乙醇(1218 克)及水(987 克)中而得分散液。

將乳糖-結晶纖維素球形顆粒(630 克，Nonpareil 105T，Freund Corporation)加至翻轉流化床造粒-包覆機(MP-10)中，且將上文提及的分散液噴灑在其上而得經包覆粒子 I。

量取該經包覆粒子 I (246.1 克)、實施例 2 所得之經篩分粉末 B (502.5 克)、結晶纖維素(42.0 克，CEOLUS KG-802，Asahi Kasei Chemicals Corporation)、交聯聚乙

基吡咯啉酮(21.0 克, Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD.)、阿斯巴甜(20.0 克, Ajinomoto Co., Inc.)及硬脂酸鎂(8.4 克, TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)且將此等成分予以混合。

使用壓錠機(Cleanpress Correct 19KAWC, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.)及 10 mm ϕ 具有斜面邊緣的平打孔器, 以 9.9 (kN/平方厘米)的壓縮壓力將所得混合粉末壓錠而得各重 420 毫克的錠劑。

將所得錠劑在 pH 2.0 (KCl/HCl 緩衝液), 900 毫升, 50 rpm 的條件下進行溶解試驗(Paddle Method), 結果, 於 15 分鐘內溶出 101%的匹格列酮鹽酸鹽。

所得錠劑保存於溫度 40°C/溼度 44%下 6 個月之後, 在 pH 2.0 (KCl/HCl 緩衝液), 900 毫升, 50 rpm 的條件下進行溶解試驗(Paddle Method), 結果, 於 15 分鐘內溶出 87%的匹格列酮鹽酸鹽。

實施例 8

將比較例 1 所得之包覆粒子 L (500 克)加至翻轉流化床造粒-包覆機(MP-10; POWREX CORPORATION)中, 且將 Eudragit E 100 (54.6 克, Degussa Japan Co., Ltd.)在聚乙二醇(27.3 克, Sanyo Chemical Industries, Ltd.)、乙醇(532.5 克)及水(532.5 克)中的分散液噴灑在其上而得經包覆粒子 J。

量取該經包覆粒子 J (7.1 克), 實施例 2 所得之經篩分粉末 B (12.11 克), 結晶纖維素(1.05 克, CEOLUS KG-802,

Asahi Kasei Chemicals Corporation), 交聯聚乙烷基吡咯啉酮(0.53 克, Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD.)及硬脂酸鎂(0.21 克, TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)且將此等成分予以混合。

使用 Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation)及 10 mm ϕ 具有斜面邊緣的平打孔器, 以 11 (kN/平方厘米)的壓縮壓力將所得混合粉末壓錠而得各重 420 毫克的錠劑。

使用硬度計(Toyama Sangyo Co., Ltd.)測量所得錠劑的硬度且測得為 31.3 (N) (n=3)。

實施例 9

將比較例 1 所得之包覆粒子 L (500 克)加至翻轉流化床造粒-包覆機(MP-10; POWREX CORPORATION)中, 且將 Eudragit E 100 (54.6 克, Degussa Japan Co., Ltd.)在滑石(27.3 克, Matusmurasangyo Co., Ltd.)、乙醇(532.5 克)及水(532.5 克)中的分散液噴灑在其上而得經包覆粒子 K。

量取經包覆粒子 K (7.1 克)、實施例 2 所得之經篩分粉末 B (12.11 克)、結晶纖維素(1.05 克, CEOLUS KG-802, Asahi Kasei Chemicals Corporation)、交聯聚乙烷基吡咯啉酮(0.53 克, Polyplasdone XL-10, ISP JAPAN LTD.)及硬脂酸鎂(0.21 克, TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)且將此等成分予以混合。

使用 Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation)及 10 mm ϕ 具有斜面邊緣的平打孔器, 以 11 (kN/平方厘米)的壓縮壓力將所得混合粉末壓錠而得各重 420 毫克的錠劑。

實施例 10

量取匹格列酮鹽酸鹽(663.2 克)、Eudragit E PO (180 克, Degussa Japan Co., Ltd.)及乳糖(416.8 克), 將此等成分溶解及分散在乙醇(2320 克)及水(1880 克)中而得分散液。

將乳糖-結晶纖維素球粒(1200 克, Nonpareil 105T, Freund Corporation)加至翻轉流化床造粒-包覆機(MP-10; POWREX CORPORATION)中, 且將上文提及的分散液噴灑在其上而得包覆粒子 N。以與上述相同的方式, 得到兩倍量的經包覆粒子 N。

將甘露醇(3732 克, PEARTOL 甘露醇(商品名), ROQUETTE JAPAN K.K.)、結晶纖維素(519.8 克, CEOLUS KG-802, Asahi Kasei Chemicals Corporation)、交聯聚乙烯基吡咯啉酮(346.5 克, Kollidon CL-F, BASF JAPAN LTD.)及阿斯巴甜(165 克, Ajinomoto Co., Inc.) 流化床造粒機(FD-5S, POWREX CORPORATION)且使用甘露醇(82.5 克, PEARTOL 甘露醇(商品名)、ROQUETTE JAPAN K.K.)及黃色氧化鐵(1.82 克, 由 Ansted 製造)在水(990 克)中的分散液予以造粒而得粒化粉末 P。以與上述相同的方式, 得到兩倍量的粒化粉末 P。

將經包覆粒子 N (2706 克)、粒化粉末 P (6464 克)及硬脂酸鎂(70.4 克, TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.)予以混合而得混合粉末 Q。

使用壓錠機(Aquarius, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.)

及 10 mm ϕ 具有斜面邊緣的平打孔器，以 7.4 (kN/平方厘米) 的壓縮壓力將所得混合粉末壓錠而得各重 420 毫克的錠劑。

將所得錠劑在 pH 2.0 (KCl/HCl 緩衝液)，900 毫升，50 rpm 的條件下進行溶解試驗(Paddle Method)。結果，於 15 分鐘內溶出 100% 的匹格列酮鹽酸鹽。

實施例 11

使用 Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation) 及 8 mm ϕ 具有斜面邊緣(帶有刻畫線)的平打孔器，以 5 (kN/平方厘米) 的壓縮壓力將實施例 10 所得混合粉末 Q 壓錠而得各重 210 毫克的錠劑。

實施例 12

使用 Auto-graph (AG-1, Shimadzu Corporation) 及平打孔器(長徑 14 毫米，短徑 9 毫米)，以 13 (kN/平方厘米) 的壓縮壓力將實施例 10 所得混合粉末 Q 壓錠而得各重 630 毫克的錠劑。

實驗例 1

測量諸實施例所得錠劑在口腔內的崩解時間。

將錠劑於未咀嚼下在健康受試者口中完全溶解所需的時間訂為口腔中崩解時間($n = 1$ 或 3)。將其結果示於表 1 之中。於該表中，實施例 1 至 5 及 7 的口腔中崩解時間為 $n=1$ 的值，而實施例 6 及 8 至 10 的口腔中崩解時間為 $n=3$ 的值。

[表 1]

	口腔中崩解時間(秒)
實施例 1	15
實施例 2	25
實施例 3	42
實施例 4	84
實施例 5	74
實施例 6	23.7
實施例 7	47
實施例 8	53.3
實施例 9	33.3
實施例 10	29.3

實驗例 2

經由以健康受試者進行感覺試驗，評估比較例及實施例所得錠劑中匹格列酮或其鹽的不悅味道(苦味)。

苦味係根據下面的準則予以評定。

1. 沒有感覺到苦味
2. 幾乎沒有感覺到苦味
3. 有感覺到苦味但是可以忍受
4. 苦味太強以致無法保持在口內

將結果顯示於表 2 之中。於該表中，比較例 2，實施例 1 至 5 及 7 的苦味為 n=1 的值，而比較例 1，實施例 6 及 8 至 10 的苦味為 n=3 的值。

[表 2]

	苦味
比較例 1	3.3
比較例 2	4
實施例 1	1
實施例 2	1
實施例 3	1
實施例 4	1
實施例 5	1
實施例 6	1
實施例 7	1
實施例 8	1.7
實施例 9	1.3
實施例 10	1

從表 2 清楚可見本發明的錠劑，相較於比較例 1 及 2 的錠劑，可以顯著地掩蓋匹格列酮或其鹽的不悅味道(苦味)。換言之，經由將匹格列酮或其鹽與酸溶性聚合物組合使用，可以顯著地掩蓋匹格列酮或其鹽的不悅味道(苦味)。(產業應用性)

既然匹格列酮及其鹽的不悅味道被充分地掩蓋，本發明固體製劑可以容易地投予，因而，可作為使病人高度遵守醫囑服藥之醫藥產品。當本發明固體製劑為可在口腔內迅速崩解的固體製劑時，既然匹格列酮或其鹽的不悅味道被充分地掩蓋且該製劑在口腔內具有優良的崩解性質，因此對於難以吞服藥劑的病人，諸如老人、兒童等而言，該固體製劑極適合作為使病人高度遵守醫囑服藥之醫藥產品。再者，該在口腔內迅速崩解的固體製劑顯示恰當的製

劑強度、長期保存安定性等優良性質。

此申請案係以在日本提出申請的申請案第 2006-124456 號為基礎，該申請案的內容以引用方式納入本文。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種可充分地掩蓋匹格列酮 (pioglitazone) 或其鹽之不悅味道之固體製劑；一種可充分地掩蓋匹格列酮或其鹽的不悅味道且具有優良的口腔中崩解性質、恰當的製劑強度、長期保存安定性等優良性質之固體製劑。

本發明提供一種固體製劑，其包含具下列成分之粒子：(i) 包含賦形劑之核心粒子，及(ii) 匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物，此二者皆包覆該核心粒子。

六、英文發明摘要：

A solid preparation sufficiently masking the unpleasant taste of pioglitazone or a salt thereof; a solid preparation sufficiently masking the unpleasant taste of pioglitazone or a salt thereof and having superior properties of superior disintegration property in the oral cavity, appropriate preparation strength, long-term preservation stability and the like is provided.

The present invention provides a solid preparation comprising particles comprising (i) core particles comprising an excipient, and (ii) pioglitazone or a salt thereof and an acid-soluble polymer both coating the core particles.

十、申請專利範圍：

1. 一種固體製劑，包含具下列成分之粒子：
 - (i) 包含賦形劑之核心粒子，及
 - (ii) 匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物，此二者皆包覆該核心粒子。
2. 如申請專利範圍第 1 項之製劑，其中，該酸溶性聚合物為甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 E 或聚乙烷基縮醛二乙胺基乙酸酯。
3. 如申請專利範圍第 1 項之製劑，其中，該匹格列酮或其鹽為匹格列酮鹽酸鹽。
4. 如申請專利範圍第 1 項之製劑，其為在口腔內迅速崩解的固體製劑。
5. 如申請專利範圍第 1 項之製劑，其包含粒子，在該等粒子中，包含賦形劑之核心粒子係以下述二層包覆：(i) 包含匹格列酮或其鹽的包覆層及(ii) 包含酸溶性聚合物的包覆層，其中該包覆層(ii)係形成在該包覆層(i)上。
6. 如申請專利範圍第 1 項之製劑，其包含粒子，在該等粒子中，包含賦形劑之核心粒子係以包含匹格列酮或其鹽及酸溶性聚合物的包覆層予以包覆。
7. 如申請專利範圍第 1 項之製劑，其進一步包含糖。
8. 如申請專利範圍第 1 項之製劑，其進一步包含崩解劑。
9. 如申請專利範圍第 1 項之製劑，其進一步包含結晶纖維素。
10. 如申請專利範圍第 1 項之製劑，其進一步包含甜味劑。

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