

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Superintendente

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-043503- -00023-0000

Fecha: 2012-05-04 17:11:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 31

Trámite : 011

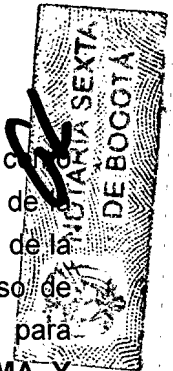
Evento : 379

Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 05.043.503
Asunto : Solicitud de Patente para:
PREPARACIÓN SÓLIDA QUE CONTIENE PIOGLITAZONA O UNA SAL DE LA MISMA Y METFORMINA Y UNA SAL DE LA MISMA
Solicitante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Fecha de Solicitud : 05 de Mayo de 2005

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, abogada con Tarjeta Profesional No. 23.555, obrando como apoderada de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**, solicitante de la patente de referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. 19072 de fecha 29 de Marzo de 2012, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y se conceda el privilegio de patente de invención para **"PREPARACIÓN SÓLIDA QUE CONTIENE PIOGLITAZONA O UNA SAL DE LA MISMA Y METFORMINA Y UNA SAL DE LA MISMA"** a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.



II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. 19072 de fecha 29 de Marzo de 2012, fue notificada mediante edicto No. 9587 desfijado el veintiséis (26) de Abril de dos mil doce (2012), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el cuatro (04) de Mayo de dos mil doce (2012). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.



III. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCIÓN No. 19072

Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1. Negar el privilegio de patente para la invención **"PREPARACIÓN SÓLIDA QUE CONTIENE PIOGLITAZONA O UNA SAL DE LA MISMA Y METFORMINA Y UNA SAL DE LA MISMA"**.

3.2. En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

"Tal como se observa, la diferencia de la solicitud con D1 radica en que no se revela la relación de tamaño medio de partícula entre los dos activos de la composición y el efecto técnico logrado con dicha diferencia es la mejora en las propiedades de las tabletas, tales como dureza, disolución y uniformidad de contenido."

"No obstante, dicha diferencia la aporta D2, ya que dicho documento enseña que se pueden mezclar dos compuestos activos en una relación adecuada sin afectar su acción farmacológica y que las propiedades de disolución de la tableta dependen de la formulación."

"De esta manera, la solución al problema técnico objetivo planteada por la solicitud se deriva de manera evidente del estado de la técnica, ya que una persona versada en la materia tomaría las enseñanzas del documento D2 y las aplicaría en las composiciones de D1 para llegar a las composiciones reclamadas con la expectativa de que también presentasen buenas características de calidad, debido a que D1 enseña de manera específica que cada activo se granula de manera separada antes de su formulación final dentro de una forma farmacéutica, al igual que el ejemplo 5 de la presente solicitud."



"Respecto al argumento de la solicitante en donde afirma que por lo general las composiciones que comprenden dos activos vienen en tabletas de dos capas y que las composiciones monocapa reivindicadas presentan un efecto sorprendente de bioequivalencia, vale la pena aclarar que el documento D1 enseña composiciones que comprenden 2-12 mg de pioglitazona y 100-3000 mg de metformina (página 4, líneas 1 a 25) en forma de tabletas que contienen excipientes como celulosas, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio y fabricadas por métodos convencionales de fabricación (página 7 a página 8), las cuales presentan unas propiedades mejoradas de compresibilidad y estabilidad. De otra parte D2 enseña que la dureza de las tabletas de pioglitazona debe ser entre 15-200 N que es el parámetro de dureza que se revela en la presente solicitud y que se pueden mezclar dos ingredientes activos dentro de una sola composición sólida en una relación adecuada de los mismos (página 4, líneas 25-30) y finalmente enseña que la capacidad de

disolución de las tabletas dependen de la forma, tamaño y composición de la tableta (página 6, líneas 33-40). Es decir, para una persona versada en la materia sabiendo de la existencia de composiciones de pioglitazona-metformina de D1, estaría en capacidad de modificarlas de manera obvia modificando el tamaño y composición de la tableta, tal como lo enseña D2, con la expectativa de que tuviesen parámetros farmacéuticos mejorados como compresibilidad, estabilidad, dureza y disolución, tal como ocurre con las composiciones de la presente solicitud; es decir, el resultado de disolución presentado por el solicitante no es sorprendente a la luz de la combinación de enseñanzas de D1 con D2."

IV. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que la presente solicitud posee nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos WO 01/35941 y WO 02/30400.

La anterior afirmación tiene justificación jurídica y técnica por las siguientes razones:

4.1. Violación del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con



respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aportan un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se decidió negar la patente, con base en la siguiente información:

La reivindicación 1 de la presente solicitud reclama una preparación sólida de una sola fase, en la cual la pioglitazona (con un tamaño medio de partícula de 2 a 10 μm), y la metformina (con un tamaño medio de 10 a 100 μm), o las sales de estas, se encuentran uniformemente dispersas, siendo la relación de tamaño medio de la metformina con respecto al tamaño medio de la pioglitazona de 0,5 a 15. Así, la preparación sólida reivindicada es uniforme en su contenido, presenta una dureza mayor y alcanza unas propiedades de disolución superiores, como se puede ver en el ejemplo experimental 1.

Por el contrario, el documento citado D1 revela composiciones que comprenden metformina y una tiazolidinona (por ejemplo, pioglitazona), caracterizadas porque la metformina se dispersa en su portador, la tiazolidinona se dispersa en otro portador (siendo los portadores diferentes el uno del otro), para luego mezclarse para formar la composición.

Frente a lo anterior, si bien es cierto que la presente solicitud se diferencia con D1 en que este documento no especifica que la metformina presente una relación de tamaño medio de la misma con respecto al tamaño medio de dicha pioglitazona de 0,5 a 15, resulta necesario poner presente ante su Despacho que el documento D1 también falla en enseñar:

- (i) que la preparación sólida se encuentre en una sola fase, en donde la pioglitazona o una sal de la misma y la metformina o sal de la misma estén dispersas uniformemente;
- (ii) que la pioglitazona o una sal de la misma presente un tamaño medio de 2 a 10 μm ; y
- (iii) que la metformina o una sal de la misma tiene un tamaño medio de 10-100 μm .

De esta manera, de la manera más respetuosa posible se le aclara a su Despacho que es la combinación de estas diferencias las que en un conjunto mejora las propiedades de las tabletas obtenidas, y no únicamente la relación de tamaño medio de partícula de los dos ingredientes activos, como es afirmado por el Señor Examinador en la resolución impugnada

Por su parte, el documento D2 enseña preparaciones sólidas que comprenden un ingrediente activo, como por ejemplo pioglitazona, junto con azúcares, un polímero polianiónico, un corrector y carboximetilcelulosa. Dichos excipientes permiten enmascarado totalmente el sabor desagradable

del ingrediente activo, y a su vez, exhibir una desintegración rápida de la preparación, una fuerza adecuada y una alta estabilidad de almacenamiento (favor referirse al resumen del documento citado).

En este sentido, y contrario a lo indicado por su Despacho, el documento D2 no enseña la mezcla de dos componentes activos, sino la formulación de solo uno de estos, junto con excipientes como azúcares, un polímero polianiónico, un corrector y carboximetilcelulosa. Así las cosas, las relaciones especificadas en dicho documento únicamente se refieren a la incorporación de excipientes con el fin de enmascarar totalmente el sabor desagradable del ingrediente activo, permitir una desintegración rápida de la preparación, y que ésta presente una fuerza adecuada y una alta estabilidad de almacenamiento.

De esta manera, las enseñanzas de la anterioridad citada D2 no pueden ser usadas para lograr una preparación de una sola capa en donde más de un ingrediente activo, específicamente pioglitazona y metformina, estén dispersos uniformemente. Precisamente es esa distribución en una sola capa uniformemente dispersa la que reduce el tamaño de la tableta a pesar de incrementar las dosis de los ingredientes activos.

Por otro lado, y aunque el documento D2 indique que la capacidad de disolución de las tabletas depende de la forma, tamaño y composición de la tableta, dicha anterioridad no indica los tamaños medios apropiados de los componentes presentes en la preparación (que en el presente caso corresponden a un rango de 2 a 10 μm para la pioglitazona, y un rango entre 10 y 100 μm para metformina), o la relación necesaria de tamaño medio entre dichos componentes (de 0,5 a 15 de metformina con respecto a la pioglitazona) para lograr las preparaciones reclamadas, sin verse afectadas las propiedades de cada compuesto por la interacción de estos en una misma fase.

Por el contrario, y como es indicado en la declaración realizada por el Señor Masahiko KOIKE ante la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos, precisamente son los rangos de tamaño medio reclamados en la reivindicación 1 los que permiten alcanzar una bioequivalencia de los ingredientes activos de la preparación, frente a las composiciones que contienen los ingredientes activos individualmente, de acuerdo a las pruebas de disolución realizadas por los inventores, y previamente descritas a su Despacho.

En dichas pruebas, se compararon las preparaciones de acuerdo a la invención bajo estudio frente a otras que contenían clorhidrato de metformina y clorhidrato de pioglitazona con un tamaño de partícula diferente al especificado en la presente solicitud. Los resultados de dicho experimento, presentados a continuación, demostraron que la pioglitazona, al no encontrarse en un tamaño de partícula como aquel especificado en la reivindicación 1, no presentó una bioequivalencia con respecto a la pioglitazona sola:

Tabla 1. Resultados del estudio clínico en el que se demostró que la bioequivalencia de pioglitazona no puede ser establecida cuando el tamaño de las partículas de dicho compuesto no es micronizado (es decir, no se encuentra entre 2-10 µm de acuerdo a la presente solicitud)

RESULTADOS CLÍNICOS DE FDC MONOCAPA (US, n=68)
Uso de Pioglitazona no micronizada

Formulación	FDC	Co-administración	
	Pioglitazona no-micronizada 15 mg + 500 mg	Actos [®] 15 mg	Glucophage [®] 500 mg
Pioglitazona			
C _{max} (ng/mL)	577,8	690,9	-
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	4591,3	5733,4	-
90% CI para relación (%)			
C _{max} (ng/mL)	76,8-91,0	← No es Bioequivalente	
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	75,8-84,6		
Metformina			
C _{max} (ng/mL)	1470,0		1427,6
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	7170,8		7070,2
90% CI para relación (%)			
C _{max} (ng/mL)	97,0-109,3	← Bioequivalente	
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	94,5-108,8		

*Rango de Aceptación del 90% CI para la relación 80-125%

Por el contrario, al incorporar la pioglitazona en forma micronizada, es decir, cuando esta presenta un tamaño de partícula entre 2-10 µm, se observó una bioequivalencia frente al compuesto cuando se combinarse con otro ingrediente activo, como se observa en la tabla 2:

Tabla 2. Resultados del estudio clínico en el que se demostró que la bioequivalencia de pioglitazona puede ser establecida cuando el tamaño de las partículas de dicho compuesto es micronizado (es decir, entre 2-10 µm de acuerdo a la presente solicitud)

RESULTADOS CLÍNICOS DE FDC MONOCAPA (US, n=68)
Uso de Pioglitazona micronizada: Invención Bajo Estudio

Formulación	FDC	Co-administración	
	Pioglitazona micronizada 15 mg + 500 mg	Actos [®] 15 Mg	Glucophage [®] 500 mg
Pioglitazona			
C _{max} (ng/mL)	540,9	569,5	
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	4715,6	4827,1	
90% CI para relación (%)			
C _{max} (ng/mL)	86,2-104,7	← Es Bioequivalente	
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	91,0-104,9		
Metformina			
C _{max} (ng/mL)	1160,1		1171,5
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	7257,8		7073,4
90% CI para relación (%)			
C _{max} (ng/mL)	97,0-109,3	← Es Bioequivalente	
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	94,5-108,8		

*Rango de Aceptación del 90% CI para la relación 80-125%

Con base en los datos anteriores, es posible concluir que al reducir el tamaño medio de las partículas de pioglitazona dentro de un rango entre 2 y 10 μm (forma micronizada de pioglitazona), se logra la bioequivalencia de dicho componente, sobrellevando así las interacciones físicas entre los dos ingredientes activos utilizados en la presente preparación (pioglitazona y metformina).

Por lo tanto, contrario a las consideraciones del Examinador, una persona versada en la materia no tendría ningún incentivo a combinar las enseñanzas de los documentos citados D1 y D2, al estar enfrentado al problema que se presenta en la solicitud, toda vez que estos fallan en enseñar cómo obtener una preparación sólida en una sola fase en donde la pioglitazona o una sal de la misma y la metformina o sal de la misma estén dispersas uniformemente; la pioglitazona o una sal de la misma presenta un tamaño medio de 2 a 10 μm ; y la metformina o una sal de la misma presenta un tamaño medio de 10-100 μm . Igualmente, ninguno de los documentos presenta enseñanza alguna que permitiera derivar de manera obvio los resultados sorprendentes relacionados con la bioequivalencia de los componentes activos como parte de la preparación farmacéutica sólida en una sola capa uniformemente distribuida.

De esta manera se desvirtúa lo manifestado por su Despacho con respecto a que la presente invención no había superado un prejuicio técnico y por ende, queda acreditado el nivel inventivo de la misma.

Por último, se desea poner de presente que aunque nos encontramos de acuerdo con la soberanía y autonomía de su Oficina para realizar el examen de patentabilidad de las solicitudes de patentes, consideramos relevante tener de presente que la solicitud bajo estudio ha sido otorgada por la Oficina Japonesa de Patentes.

4.2. Conclusión

En línea con los argumentos presentados y con las disposiciones de la legislación actual en materia de patentes, consideramos que el estudio de patentabilidad no fue correctamente realizado y que contrario a lo que afirma el Examinador, las preparaciones reivindicadas sí presenta nivel inventivo, teniendo en cuenta que la presente invención responde a una necesidad, presenta ventajas reales y que las enseñanzas de las anterioridades citadas no llevan a un técnico versado en la materia a resolver el problema acá planteado y a obtener la presente invención ya que no enseñan o sugieren las características técnicas esenciales relacionadas con la misma. Por lo tanto es claro que a partir de la anterioridad citada no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la composición acá reivindicada.



Por lo tanto, la decisión tomada en este sentido debe ser revocada, dado que la solicitud en estudio cumple con los requerimientos de patentabilidad tal como exige la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

Andina

V. PETICIONES

Ruego a Usted entonces, lo siguiente:

5.1. Que se revoque el artículo PRIMERO de la Resolución No. 19072 en cuanto niega el privilegio de patente para el capítulo reivindicatorio de la presente invención.

5.2. Que en consecuencia se otorgue el privilegio de patente de invención para **PREPARACIÓN SÓLIDA QUE CONTIENE PIOGLITAZONA O UNA SAL DE LA MISMA Y METFORMINA Y UNA SAL DE LA MISMA** a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

VI. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL RECURRENTE

El nombre y la dirección del recurrente son:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

1-1 Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku,
Osaka-shi,
Osaka 541-0045,
Japón



VII. ANEXOS

Copia del título de patente y pliego reivindicatorio concedidos por Japón, con su correspondiente traducción a Inglés.

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.



Señor Superintendente,

Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-14656-841-002-2
COLO-14656-264-001-2
COLO-14656-264-002-0
LLG\LLG\ND-216147\WPC14656
No. M-2012-216147\LLG



04 MAY 2012

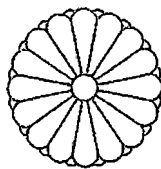
Señor
Alejandra Suarez
de la Paz

35456344
78 23555

Y declaro (ver) que el contenido del presente documento es verdadero y que el contenido es fiel a lo que se declara.
En constancia de firma de la diligencia.

Señor Clemente Suarez
TP #23555 CST





特許証
(CERTIFICATE OF PATENT)

特許第 4 2 3 6 5 5 3 号
(PATENT NUMBER)

発明の名称 (TITLE OF THE INVENTION)

固形製剤

特許権者 (PATENTEE)

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

武田薬品工業株式会社

発明者 (INVENTOR)

小池 正彦

小山 博義

濱口 直

出願番号 (APPLICATION NUMBER)

特願 2 0 0 3 - 3 4 6 6 9 9

出願年月日 (FILING DATE)

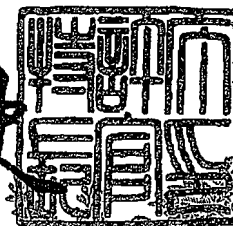
平成 1 5 年 1 0 月 6 日 (October 6, 2003)

この発明は、特許するものと確定し、特許原簿に登録されたことを証する。
(THIS IS TO CERTIFY THAT THE PATENT IS REGISTERED ON THE REGISTER OF THE JAPAN PATENT OFFICE.)

平成 2 0 年 1 2 月 2 6 日 (December 26, 2008)

特許庁長官 (COMMISSIONER, JAPAN PATENT OFFICE)

鈴木 隆 丸



Claims

1. A solid preparation having a phase wherein pioglitazone or a salt thereof and metformin or a salt thereof having a ratio of median size thereof to the median size of said pioglitazone or a salt thereof of 0.5 to 15 are uniformly dispersed, and wherein said pioglitazone or a salt thereof has a median size of 2 to 10 μm and said metformin or a salt thereof has a median size of 10 to 100 μm .
2. The solid preparation of claim 1, wherein pioglitazone or a salt thereof is pioglitazone hydrochloride.
3. The solid preparation of claim 1, wherein metformin or a salt thereof is metformin hydrochloride.
4. The solid preparation of claim 1, wherein pioglitazone or a salt thereof is pioglitazone hydrochloride and metformin or a salt thereof is metformin hydrochloride.
5. The solid preparation of claim 1, wherein preparation hardness is 100 to 400N.
6. The solid preparation of claim 1, wherein the coefficient of variation of pioglitazone or a salt thereof is not more than 6%.
7. The solid preparation of claim 1, which elutes out not less than 70% of pioglitazone or a salt thereof at 30 min after in a dissolution test according to a Paddle Method using a hydrochloric acid-potassium chloride buffer (pH 2.0) as a test solution at 37°C, 50 rpm.
8. A solid preparation having a phase wherein pioglitazone or a salt thereof and metformin or a salt thereof having a ratio of median size thereof to the median size of said pioglitazone or a salt thereof of 0.5 to 15 are uniformly

dispersed, and wherein

(1) said pioglitazone or a salt thereof has a median size of 2 to 10 μm ;

(2) said metformin or a salt thereof has a median size of
5 10 to 100 μm ;

(3) preparation hardness is 100 to 400N; and

(4) said preparation elutes out not less than 70% of
pioglitazone or a salt thereof at 30 min after in a
dissolution test according to a Paddle Method using a
10 hydrochloric acid-potassium chloride buffer (pH 2.0) as a
test solution at 37°C, 50 rpm.

9. The solid preparation of any one of claims 1-8, which is
film-coated.

15

10. The solid preparation of any one of claims 1-9, which
is a therapeutic drug for diabetes.

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号
特許第4236553号
(P4236553)

(45) 発行日 平成21年3月11日(2009.3.11)

(24) 登録日 平成20年12月26日(2008.12.26)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/155
A 6 1 K 9/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/28
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10

請求項の数 10 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2003-346699 (P2003-346699)	(73) 特許権者 000002934
(22) 出願日 平成15年10月6日(2003.10.6)	武田薬品工業株式会社
(65) 公開番号 特開2004-149521 (P2004-149521A)	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(43) 公開日 平成16年5月27日(2004.5.27)	(74) 代理人 100080791
審査請求日 平成18年4月3日(2006.4.3)	弁理士 高島 一
(31) 優先権主張番号 特願2002-294045 (P2002-294045)	(74) 代理人 100114041
(32) 優先日 平成14年10月7日(2002.10.7)	弁理士 高橋 秀一
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(74) 代理人 100106323
	弁理士 関口 陽
早期審査対象出願	(72) 発明者 小池 正彦
	大阪府豊中市本町5丁目6-7-305
	(72) 発明者 小山 博義
	大阪府三島郡島本町若山台2丁目2-20-204

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固形製剤

(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と、該ピオグリタゾンまたはその塩のメジアン径に対するメジアン径の比が0.5ないし1.5であるメトフォルミンまたはその塩とが、均一に分散された相を有する固形製剤であって、ここで、該ピオグリタゾンまたはその塩が2ないし100μmのメジアン径を有し、かつ該メトフォルミンまたはその塩が10ないし1000μmのメジアン径を有する、固形製剤。
- 【請求項 2】
ピオグリタゾンまたはその塩が塩酸ピオグリタゾンである、請求項1記載の固形製剤。
- 【請求項 3】
メトフォルミンまたはその塩が塩酸メトフォルミンである、請求項1記載の固形製剤。
- 【請求項 4】
ピオグリタゾンまたはその塩が塩酸ピオグリタゾンであり、かつメトフォルミンまたはその塩が塩酸メトフォルミンである、請求項1記載の固形製剤。
- 【請求項 5】
製剤硬度が100ないし400Nである、請求項1記載の固形製剤。
- 【請求項 6】
ピオグリタゾンまたはその塩の含量の変動係数が6%以下である、請求項1記載の固形製剤。
- 【請求項 7】

試験液として pH 2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用いて 37℃、毎分 50 回転のパドル法による溶出試験を行った際に、30 分後に 70% 以上のピオグリタゾンまたはその塩を溶出する、請求項 1 記載の固形製剤。

【請求項 8】

ピオグリタゾンまたはその塩と、該ピオグリタゾンまたはその塩のメジアン径に対するメジアン径の比が 0.5 ないし 1.5 であるメトフォルミンまたはその塩とが、均一に分散された相を有する、固形製剤であって、

(1) 該ピオグリタゾンまたはその塩が 2 ないし 10 μm のメジアン径を有し、かつ該メトフォルミンまたはその塩が 10 ないし 100 μm のメジアン径を有し；

(2) 該ピオグリタゾンまたはその塩の含量の変動係数が 6% 以下であり；

(3) 製剤硬度が 100 ないし 400 N であり；かつ

(4) 試験液として pH 2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用いて 37℃、毎分 50 回転のパドル法による溶出試験を行った際に、30 分後に 70% 以上の該ピオグリタゾンまたはその塩を溶出する；

固形製剤。

【請求項 9】

フィルムコーティングされている請求項 1 から 8 のいずれかに記載の固形製剤。

【請求項 10】

糖尿病治療剤である、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の固形製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、糖尿病治療薬などとして有用な、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを含有する固形製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

チアゾリジンジオンなどのインスリン抵抗性改善薬（インスリンセンシタイザー）と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを含有する製剤としては、下記の製剤が報告されている。

1) インスリン感受性増強剤と、 α -グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ビグアナイド剤、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブラート系化合物、LDL 異化促進剤およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤の少なくとも一種とを組み合わせる医薬（特許文献 1 参照）。

2) インスリンセンシタイザー、ビグアナイド抗過血糖薬および製薬上許容し得る担体を含む医薬組成物（特許文献 2、3 参照）。

3) チアゾリジンジオン、塩酸メトフォルミンおよび製薬上許容し得る担体を含み、チアゾリジンジオンが塩酸メトフォルミンの表面上に製剤化（formulate）された医薬組成物（特許文献 4 参照）。

4) チアゾリジンジオン、塩酸メトフォルミンおよび製薬上許容し得る担体を含み、チアゾリジンジオンと塩酸メトフォルミンとが、それ自身の製薬上許容し得る担体内にそれぞれ分散された医薬組成物（特許文献 5 参照）。

5) (a) 活性成分として塩酸ピオグリタゾンまたはその製薬上許容し得る塩を含む第一層と、(b) 該第一層で少なくとも一部が囲まれ、活性成分としてビグアナイドを含む核とからなる核製剤（core formulation）（特許文献 6 参照）。

6) インスリンセンシタイザーと抗糖尿病薬を含有する糖尿病治療用組成物（特許文献 7、8 参照）。

【0003】

【特許文献 1】欧州特許出願公開第 749751 号明細書

【特許文献 2】国際公開第 W098/57634 号パンフレット

【特許文献 3】米国特許出願公開第 2002/0004515 号明細書

【特許文献4】国際公開第W001/35940号パンフレット

【特許文献5】国際公開第W001/35941号パンフレット

【特許文献6】国際公開第W001/82875号パンフレット

【特許文献7】米国特許第6153632号明細書

【特許文献8】国際公開第W002/04024号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、糖尿病治療薬などとして有用であり、インスリン抵抗性改善薬および活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）の含量均一性および溶出性や製剤硬度などの製剤特性において優れる、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを含有する固形製剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを含有する固形製剤を製造するに際し、両成分を均一に分散させることによって、インスリン抵抗性改善薬の含量均一性および製剤硬度の優れた固形製剤が得られることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに研究を進めた結果、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- 1) インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する、硬度が100ないし400Nである固形製剤；
- 2) 活性成分がビグアナイド剤である前記1)記載の固形製剤；
- 3) ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである前記2)記載の固形製剤；
- 4) インスリン抵抗性改善薬と該インスリン抵抗性改善薬のメジアン径に対するメジアン径の比が0.5ないし15である活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する固形製剤；
- 5) 活性成分がビグアナイド剤である前記4)記載の固形製剤；
- 6) ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである前記5)記載の固形製剤；
- 7) インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する、インスリン抵抗性改善薬含量の変動係数が6%以下である固形製剤；
- 8) 活性成分がビグアナイド剤である前記7)記載の固形製剤；
- 9) ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである前記8)記載の固形製剤；
- 10) インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する、試験液としてpH2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用いて37℃、毎分50回転のパドル法による溶出試験を行った際に、30分後に70%以上のインスリン抵抗性改善薬を溶出する固形製剤；
- 11) 活性成分がビグアナイド剤である前記10)記載の固形製剤；
- 12) ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである前記11)記載の固形製剤；
- 13) 塩酸ピオグリタゾンと該塩酸ピオグリタゾンのメジアン径に対するメジアン径の比が0.5ないし15である塩酸メトフォルミンとが均一に分散された相を有する固形製剤；
- 14) フィルムコーティングされている前記13)記載の固形製剤；などに関する。

【発明の効果】

【0006】

本発明の固形製剤は、糖尿病治療薬などとして有用であり、インスリン抵抗性改善薬および活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）の含量均一性および溶出性や製剤硬度などの製剤特性において優れる。

さらに、本発明の固形製剤は、簡便な方法によって容易に製造することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本発明において用いられるインスリン抵抗性改善薬は、障害を受けているインスリン受容体機能を元に戻し、インスリンの抵抗性を改善する薬剤であればよい。インスリン抵抗性改善薬の具体例としては、以下の化合物またはその塩が挙げられる。

5-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン (一般名：ピオグリタゾン)；

5-[4-[2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン (一般名：ロシグリタゾン)；

5-[6-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-ナフチル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン (一般名：ネトグリタゾン)；

5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズアミド (KRP-297)；

4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]ベンジル]イソオキサゾリジン-3,5-ジオン (JTT-501)；

FK-614；テサグリタザール (Tesaglitazar) (AZ-242)；ラガグリタザール (Ragaglitazar) (NN-622)；BMS-298585；ONO-5816；CS-011；BM-13-1258；LM-4156；MBX-102；LY-519818；MX-6054；LY-510929；(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸。

【0008】

上記した化合物の塩としては、薬理学的に許容し得る塩、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、ならびにアルミニウム、アンモニウムなどとの塩が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N，N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、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、例えばギ酸、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。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬は、好ましくは塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾンなどであり、特に好ましくは塩酸ピオグリタゾンである。

本発明において、インスリン抵抗性改善薬は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

【0009】

インスリン抵抗性改善薬のメジアン径は、好ましくは1ないし100 μm であり、さらに好ましくは1ないし70 μm である。とりわけ、インスリン抵抗性改善薬が塩酸ピオグリタゾンである場合、塩酸ピオグリタゾンのメジアン径は、好ましくは1ないし25 μm 、さらに好ましくは2ないし21 μm である。特に、メジアン径が2ないし10 μm の塩酸ピオグリタゾンを用いることにより、塩酸ピオグリタゾンの溶出性に優れた固形製剤が得られる。

なお、上記した好適なメジアン径は、本発明の固形製剤を製造する際の原料（固形製剤を製造する過程で粉碎することによって得られる粉碎品、賦形剤とともに粉碎することによって得られる混合粉碎品などを含む）として用いられるインスリン抵抗性改善薬に適用される。すなわち、インスリン抵抗性改善薬のメジアン径は、本発明の固形製剤を製造す

る過程、あるいは製造後の固形製剤を保存する過程で、インスリン抵抗性改善薬の凝集などにより変化していてもよい。

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装置（例、HELLOS & RODOS（商品名）（SYMPATEC社製））などの公知の測定機器を用いて測定することができる。

上記した所望のメジアン径を有するインスリン抵抗性改善薬としては、例えば市販品として入手可能なものを用いればよい。また、メジアン径の大きなインスリン抵抗性改善薬を、必要に応じ結晶セルロースなどの賦形剤とともに、粉碎することによって、所望のメジアン径を有するインスリン抵抗性改善薬を製造することもできる。ここで、粉碎は、公知の方法にしたがい、例えばカッターミル、ハンマーミル、ジェットミルなどを用いて行われる。

とりわけ、結合力が弱く、メジアン径の比較的大きなインスリン抵抗性改善薬を用いて固形製剤を製造する場合には、十分な製剤硬度を得るために多量の結合剤等の添加剤を用いるなどの工夫が必要である。しかしながら、インスリン抵抗性改善薬のメジアン径を小さくすることにより、多量の結合剤等の添加剤が不要となり、かつ固形製剤中の薬物含量を高くすることができる。

【0010】

上記した所望のメジアン径を有するインスリン抵抗性改善薬に関し、その分散度は、好ましくは「 $0.1\mu\text{m}$ 以下の粒子が全量の10%以下、かつ $1000\mu\text{m}$ 以上の粒子が全量の10%以下」である。

【0011】

本発明において用いられる活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）としては、例えば糖尿病治療薬、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。

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等）など）、 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、エミグリテート等）、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）等〕、インスリン分泌促進剤〔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、グリブゾール等）、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等〕、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、NVP-DPP-728、LAF237等）、 β 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、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、グルカゴン拮抗剤等）、SGLUT（sodium-glucose cotransporter）阻害剤（例、T-1095等）等が挙げられる。

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、ゾポルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット（SNK-860）、CT-112等）、神経栄養因子（例、NGF、NT-3、BDNF等）、神経栄養因子産生・分泌促進剤〔例、W001/14372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)オキサゾールなど)]、PKC阻害剤(例、LY-333531等)、AGE阻害剤(例、ALT946、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(ALT766)、EXO-226等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン等)が挙げられる。

【0012】

高脂血症治療薬としては、例えばHMG-CoA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、リバンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩(例、ナトリウム塩、カルシウム塩等)など)、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rogil、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、テオフィブラートなど)、スクアレン合成酵素阻害剤(例、W097/10224に記載の化合物、例えば1-[(3R,5S)-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-酢酸など)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe)など)、陰イオン交換樹脂(例、コレステラミンなど)、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)など)、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(γ -oryzanol)など)などが挙げられる。

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、デラプリル等)、アンジオテンシンII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、タソサルタン等)、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、エホニジピン等)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121など)、クロニジン等が挙げられる。

【0013】

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等)、膵リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット等)、 β 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等が挙げられる。

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等)、チアジド系薬剤(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、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン薬剤(例、スピロノラクトン、トリウムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系薬剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、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。

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)など)、ワルファリン(例、ワルファリンカリウムなど)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(aragatroban)など)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)など)、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)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など)などが挙げられる。

本発明において用いられる活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)は、好ましくは糖尿病治療薬、さらに好ましくはビグアナイド剤およびスルホニルウレア剤、特に好ましくはメトフォルミンまたはその塩(好ましくは塩酸メトフォルミン)である。

【0014】

活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)のメジアン径は、好ましくは0.5ないし100 μm であり、さらに好ましくは1ないし200 μm である。とりわけ、活性成分がビグアナイド剤(好ましくは塩酸メトフォルミン)である場合、ビグアナイド剤(好ましくは塩酸メトフォルミン)のメジアン径は、好ましくは10ないし100 μm 、さらに好ましくは10ないし80 μm である。

なお、上記した好適なメジアン径は、本発明の固形製剤を製造する際の原料(固形製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)として用いられる活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)に適用される。すなわち、活性成分のメジアン径は、本発明の固形製剤を製造する過程、あるいは製造後の固形製剤を保存する過程で、活性成分の凝集などにより変化していてもよい。

上記した所望のメジアン径を有する活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)としては、例えば市販品として入手可能なものを用いればよい。また、メジアン径の大きな活性成分を粉砕することによって、所望のメジアン径を有する活性成分を製造することもできる。ここで、粉砕は、公知の方法にしたがい、例えばカッターミル、ハンマーミル、ジェットミルなどを用いて行われる。

とりわけ、結合力が弱く、メジアン径の比較的大きな活性成分を用いて固形製剤を製造する場合には、十分な製剤硬度を得るために多量の結合剤等の添加剤を用いるなどの工夫が必要である。しかしながら、活性成分のメジアン径を小さくすることにより、多量の結合剤等の添加剤が不要となり、かつ固形製剤中の薬物含量を高くすることができる。

上記した所望のメジアン径を有する活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)に関し、その分散度は、好ましくは「0.1 μm 以下の粒子が全量の1%以下、かつ3000 μm 以上の粒子が全量の10%以下」である。

【0015】

前記インスリン抵抗性改善薬のメジアン径に対する前記活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)のメジアン径の比は、好ましくは0.5ないし15、さらに好ましくは0.5ないし10である。

このようなメジアン径の比を採用することにより、インスリン抵抗性改善薬と活性成分とをより均一に分散することができる。

なお、上記した好適な比は、本発明の固形製剤を製造する際の原料(固形製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)として用いられるインスリン抵抗性改善薬および活性成分に適用される。すなわち、上記した好適な比は、本発明の固形製剤を製造する過程、あるいは製造後の固形製剤を保存する過程で変化していてもよい。

本発明の固形製剤におけるインスリン抵抗性改善薬と活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)との最も好ましい組合せは、塩酸ピオグリタゾンと塩酸メトフォルミンとの組合せである。

【0016】

本発明の固形製剤は、インスリン抵抗性改善薬と活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)とが均一に分散された相(部分)を有する。

すなわち、本発明の固形製剤は、インスリン抵抗性改善薬と活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)とが製剤全体に均一に分散された製剤であってもよいし、このような製剤を部分的に含有する製剤、例えば、インスリン抵抗性改善薬と活性成分(インスリン抵

抗性改善薬を除く)とが製剤全体に均一に分散された製剤をコーティングして得られる被覆製剤などであってもよい。

本発明において、固形製剤の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤などが挙げられる。固形製剤の剤形は、好ましくは錠剤である。また、固形製剤の形状は、丸形、キャプレット形、オブロング形等のいずれであってもよい。なお、固形製剤の重量が大きい場合には、服用性の観点からキャプレット形、オブロング形が好ましい。

【0017】

本発明の固形製剤は、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、酸味料、香料、流動化剤などが挙げられる。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。

10

賦形剤としては、例えば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；乳糖、果糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール等の糖または糖アルコール類；無水リン酸カルシウム、結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなどが挙げられる。

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、クロスポビドン、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等が用いられる。該崩壊剤の使用量は、固形製剤100重量部に対して、好ましくは0.5～25重量部、さらに好ましくは1～15重量部である。

20

結合剤としては、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、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末などが挙げられる。該結合剤の使用量は、固形製剤100重量部に対して、好ましくは0.1～50重量部、さらに好ましくは0.5～40重量部である。結合剤は、好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロースあるいはポリビニルピロリドンである。とりわけ、本発明において用いられる活性成分が塩酸メトフォルミンである場合には、ポリビニルピロリドンが好ましい。

滑沢剤の好適な例としては、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などが挙げられる。

30

着色剤としては、例えば食用黄色5号、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、三酸化鉄などが挙げられる。

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

界面活性剤として、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)グリコールなどが挙げられる。

【0018】

安定化剤としては、例えばトコフェロール、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などが挙げられる。

酸味料としては、例えばアスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

40

香料としては、例えばメントール、ハッカ油、レモン油、バニリンなどが挙げられる。

流動化剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などが挙げられる。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))、アエロジル200(商品名、日本アエロジル(株))等が挙げられる。

上記した添加剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0019】

本発明の固形製剤におけるインスリン抵抗性改善薬の含量は、例えば本発明の固形製剤

50

100重量部に対して、例えば0.01~100重量部、好ましくは1~99重量部である。

とりわけ、インスリン抵抗性改善薬が塩酸ピオグリタゾンである場合、本発明の固形製剤における塩酸ピオグリタゾンの含量は、例えば本発明の固形製剤100重量部に対して、好ましくは0.01~15重量部、さらに好ましくは0.5~10重量部である。

本発明の固形製剤中における活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）の含量は、例えば本発明の固形製剤100重量部に対して、例えば0.01~100重量部、好ましくは1~99重量部である。

とりわけ、活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）がビグアナイド剤（好ましくは塩酸メトフォルミン）である場合、本発明の固形製剤におけるビグアナイド剤（好ましくは塩酸メトフォルミン）の含量は、例えば本発明の固形製剤100重量部に対して、好ましくは5~98重量部、さらに好ましくは15~96重量部である。

【0020】

本発明の固形製剤は、例えばインスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを、必要により前記した添加剤とともに、均一に混合するかあるいは造粒後に均一に混合し、ついで圧縮成形することによって製造することができる。

ここで、混合は、例えばV型混合機、タンブラー混合機などの混合機を、造粒は、例えば、高速攪拌造粒機、流動造粒乾燥機などを用いて行われる。また、圧縮成形は、例えば単発錠剤機、ロータリー式打錠機などを用い、通常5~35 kN/cm²の圧力で打錠することにより行われる。

前記打錠機を用いて圧縮成形を行う際には、キャッピング防止を目的として、テーパ形状の臼を用いることが好ましい。

本発明の固形製剤は、好ましくはインスリン抵抗性改善薬および活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）を必要により賦形剤、流動化剤などの添加剤とともに、結合剤（活性成分が塩酸メトフォルミンである場合、好ましくはポリビニルピロリドン）を分散または溶解した溶媒（例、水、エタノール）を噴霧しながら造粒し、得られる造粒物を乾燥後、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤などの添加剤とともに混合し、ついで圧縮成形することによって製造される。

【0021】

上記のように圧縮成形して得られる成形品を、コーティング基剤によってコーティングすることにより、被覆製剤を製造することもできる。

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）、ロームファルマ社〕、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。

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）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットLD-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕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。

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）、ロームファルマ社〕、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）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

【0022】

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。

コーティングは、公知の方法にしたがい、例えばフィルムコーティング装置を用いて行われる。

上記成形品をコーティングすることにより被覆製剤を製造する場合、被覆製剤100重量部に対する成形品の割合は、通常70～99重量部、好ましくは90～98重量部である。

また、本発明の固形製剤には、識別性のためのマークあるいは文字を印刷してあってもよく、分割用の割線を付してあってもよい。

本発明の固形製剤は、製剤強度などの点から、フィルムコーティングされていることが好ましい。

【0023】

本発明の固形製剤は、硬度が100ないし400Nである固形製剤であることが好ましい。

本発明の固形製剤は、インスリン抵抗性改善薬と該インスリン抵抗性改善薬のメジアン径に対するメジアン径の比が0.5ないし15（好ましくは0.5ないし10）である活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する固形製剤であることが好ましい。

なお、上記した好適な比は、本発明の固形製剤を製造する際の原料（固形製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）として用いられるインスリン抵抗性改善薬および活性成分に適用される。すなわち、上記した好適な比は、本発明の固形製剤を製造する過程、あるいは製造後の固形製剤を保存する過程で変化していてもよい。

【0024】

本発明の固形製剤は、インスリン抵抗性改善薬含量の変動係数（Coefficient of Variation）が6%以下の固形製剤であることが好ましい。変動係数は、好ましくは4%以下である。

ここで、「インスリン抵抗性改善薬含量の変動係数」は、複数の固形製剤間でのインスリン抵抗性改善薬含量の平均値および標準偏差を算出した後、標準偏差を平均値で除して得られる値の百分率（%）である。固形製剤のインスリン抵抗性改善薬含量は、公知の方法（例、液体クロマトグラフ法）により測定することができる。

【0025】

本発明の固形製剤は、試験液としてpH2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用いて37℃、毎分50回転のパドル法による溶出試験を行った際に、30分後に70%以上のインスリン抵抗性改善薬を溶出する固形製剤であることが好ましい。

ここで、溶出試験は、日本薬局方第14改正に記載の方法にしたがって行われる。また、試験液として用いられる「pH2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液」は、公知の方法にしたがって調製することができる。なお、試験液として用いられる塩酸・塩化カリウム緩衝液の使用量は、通常900mLである。

【0026】

本発明の固形製剤は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒトなど）に対して、経口的あるいは非経口的に安全に投与することができる。

本発明の固形製剤および該固形製剤中の各成分（例、塩酸ピオグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善薬）は、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）、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、食後高脂血症等）、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、下肢感染症等）、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、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、末期腎臓疾患等）、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、皮膚癌等）、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、潰瘍性大腸炎等〕、内臓肥満症候群、動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症等）などの予防・治療剤として有用である。

10

本発明の固形製剤および該固形製剤中の各成分（例、塩酸ピオグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善薬）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）にも有用である。

20

【0027】

本発明の固形製剤の投与量は、該固形製剤に含まれるインスリン抵抗性改善薬および活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）としての有効量であればよい。

ここで、インスリン抵抗性改善薬の有効量は、例えば成人（体重60kg）1人あたり、通常0.01～500mg/日、好ましくは0.1～100mg/日である。

とりわけ、インスリン抵抗性改善薬が塩酸ピオグリタゾンである場合、塩酸ピオグリタゾンの有効量は、成人（体重60kg）1人あたり、通常7.5～60mg/日、好ましくは15～60mg/日である。

30

また、インスリン抵抗性改善薬がマレイン酸ロシグリタゾンである場合、マレイン酸ロシグリタゾンの有効量は、成人（体重60kg）1人あたり、通常1～12mg/日、好ましくは2～8mg/日である。

活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）の有効量は、例えば成人（体重60kg）1人あたり、通常0.01～10000mg/日、好ましくは0.1～5000mg/日である。

とりわけ、活性成分がビグアナイド剤（好ましくは塩酸メトフォルミン）である場合、ビグアナイド剤（好ましくは塩酸メトフォルミン）の有効量は、成人（体重60kg）1人あたり、通常125～2550mg/日、好ましくは250～2550mg/日である。

本発明の固形製剤の前記哺乳動物への1日あたりの投与回数は、好ましくは1日1ないし2回、さらに好ましくは1日1回である。とりわけ、本発明の固形製剤は、哺乳動物に対し、朝食前に1回投与されることが好ましい。

40

【0028】

本発明の固形製剤は、糖尿病治療薬、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、抗血栓薬などから選ばれる1種以上の薬剤（以下、併用薬剤と略記することがある）と組み合わせて用いてもよい。これら併用薬剤としては、前記活性成分として例示したものが用いられる。本発明の固形製剤および併用薬剤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。また、本発明の固形製剤および併用薬剤を、これらを含む単一の製剤として投与対象に投与してもよい。

50

併用薬剤の投与量は、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。また、本発明の固形製剤と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の固形製剤1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

このように、併用薬剤を用いることにより、1) 本発明の固形製剤または併用薬剤の作用の増強効果（薬剤作用の相乗効果）、2) 本発明の固形製剤または併用薬剤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) 本発明の固形製剤または併用薬剤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。

【0029】

本発明は、さらに「インスリン抵抗性改善薬と該インスリン抵抗性改善薬のメジアン径に対するメジアン径の比が0.5ないし15（好ましくは0.5ないし10）である活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを流動層造粒することを特徴とする、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相（部分）を有する固形製剤の製造法」を提供する。

ここで、流動層造粒は、自体公知の方法にしたがい、例えば流動造粒乾燥機などを用いて行われる。流動層造粒の際、あるいはその前に、必要により賦形剤、流動化剤、結合剤などの添加剤を添加してもよい。また、流動層造粒により得られる造粒物を、必要により賦形剤、崩壊剤、滑沢剤などの添加剤とともに混合した後、圧縮成形してもよく、さらに得られる成形品を、コーティング基剤によってコーティングしてもよい。

ここで、添加剤およびコーティング基剤としては、前記と同様のものが用いられる。また、圧縮成形およびコーティングは、前記と同様にして行われる。

本発明の製造法は、水溶性の高い活性成分（例、塩酸メトフォルミン）を含有する固形製剤を製造する際の、該活性成分およびインスリン抵抗性改善薬の含量均一性および溶出性や製剤硬度などの製剤特性において優れる固形製剤の簡便な製造法として有用である。

【0030】

以下に実施例、参考例、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、以下の実施例および比較例中、メジアン径は、Helos & Rodos（商品名、Sympatec社製）により測定した。また、実施例において、ステアリン酸マグネシウムなどの各種添加剤としては、日本薬局方第14改正適合品を用いた。

【0031】

実施例1

塩酸メトフォルミン（メジアン径：29 μm ）267.6 g、塩酸ピオグリタゾン（メジアン径：13 μm ）8.7 gおよびコーンスターチ4.2 gを流動造粒乾燥機（パウレック社製、LAB-1型）に仕込み、ポリビニルピロリドン19.5 gを含む精製水195 gを噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

得られる造粒物に、結晶セルロース18.87 g、クロスカルメロースナトリウム16.85 gおよびステアリン酸マグネシウム1.35 gを加えて混合した。

得られる混合末を打錠機（菊水製作所製、コレクト12HUK）（錠剤サイズ：長径13.5 mm×短径8.5 mm、圧縮圧：9.6 kN/cm²）を用いて打錠し、1錠当たり630 mgの錠剤を得た。

実施例2

塩酸メトフォルミン（メジアン径：29 μm ）2283.1 g、塩酸ピオグリタゾン（メジアン径：13 μm ）75.5 g、サイリシア320（商品名、富士シリシア化学（株））1.4 gおよび結晶セルロース85.7 gを流動造粒乾燥機（パウレック社製、FD-3SN型）に仕込み、ポリビニルピロリドン150.7 gを含む精製水1507 gを噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

得られる造粒物に、結晶セルロース170 g、クロスカルメロースナトリウム137.8 gおよびステアリン酸マグネシウム9.1 gを加えて混合した。

得られる混合末を打錠機（菊水製作所製、コレクト12HUK）（錠剤サイズ：長径13.5mm×短径8.5mm、圧縮圧：9.6kN/cm²）を用いて打錠し、1錠当たり638mgの錠剤を得た。

得られる錠剤1200gをフィルムコーティング装置（ハイコーター30、パウレック社製）に投入し、コーティング液を入口温度80℃、2.0g/minで噴霧することによってコーティングを行い、1錠当たり657mgのフィルムコーティング錠を得た。なお、コーティング液としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース22.0g、ポリエチレングリコール6000 4.2g、酸化チタン4.2gおよびタルク4.2gを分散させた精製水446gを用いた。

【0032】

10

実施例3

塩酸メトフォルミン（メジアン径：29μm）2318.2g、塩酸ピオグリタゾン（メジアン径：13μm）45.1g、サイリシア320（商品名、富士シリシア化学（株））1.4gおよび結晶セルロース86.4gを流動造粒乾燥機（パウレック社製、FD-3SN型）に仕込み、ポリビニルピロリドン150gを含む精製水1500gを噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

得られる造粒物に、結晶セルロース170g、クロスカルメロースナトリウム138.2gおよびステアリン酸マグネシウム9.0gを加えて混合した。

得られる混合末を打錠機（菊水製作所製、コレクト12HUK）（錠剤サイズ：長径17.5mm×短径9.5mm、圧縮圧：11kN/cm²）を用いて打錠し、1錠当たり1070mgの錠剤を得た。

20

得られる錠剤1200gをフィルムコーティング装置（ハイコーター30、パウレック社製）に投入し、コーティング液を入口温度80℃、2.0g/minで噴霧することによってコーティングを行い、1錠当たり1100mgのフィルムコーティング錠を得た。なお、コーティング液としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース20.7g、ポリエチレングリコール6000 4.0g、酸化チタン4.0gおよびタルク4.0gを分散させた精製水327gを用いた。

実施例4

塩酸メトフォルミン（メジアン径：29μm）2325.6g、塩酸ピオグリタゾン（メジアン径：13μm）38.4g、サイリシア320（商品名、富士シリシア化学（株）製）1.4gおよび結晶セルロース88.1gを流動造粒乾燥機（パウレック社製、FD-3SN型）に仕込み、ポリビニルピロリドン149.1gを含む精製水1491gを噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

30

得られる造粒物に、結晶セルロース170g、クロスカルメロースナトリウム137.1gおよびステアリン酸マグネシウム8.8gを加えて混合した。

得られる混合末を打錠機（菊水製作所製、コレクト12HUK）（錠剤サイズ：長径20.0mm×短径10.0mm、圧縮圧：11kN/cm²）を用いて打錠し、1錠当たり1255mgの錠剤を得た。

得られる錠剤1200gをフィルムコーティング装置（ハイコーター30、パウレック社製）に投入し、コーティング液を入口温度80℃、2.0g/minで噴霧することによってコーティングを行い、1錠当たり1290mgのフィルムコーティング錠を得た。なお、コーティング液としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース20.8g、ポリエチレングリコール6000 3.9g、酸化チタン3.9gおよびタルク3.9gを分散させた精製水325gを用いた。

40

【0033】

実施例5

塩酸ピオグリタゾン（メジアン径：13μm）10000g、結晶セルロース2500gを混合機（パウレック社、パーティカルグラニュータ）に投入し、攪拌混合した。得られる混合物をジェットミル粉碎機（NPK社、100SP型）で粉碎し、塩酸ピオグリタゾン／結晶セルロース混合粉碎物（メジアン径3.6μm）を得た。

50

塩酸メトフォルミン（メジアン径：29 μm ）4250 g、塩酸ピオグリタゾン／結晶セルロース混合粉碎物（メジアン径3.6 μm ）103.3 gおよび結晶セルロース131.9 gを流動造粒乾燥機（パウレック社、FD-5S型）に投入し、ポリビニルピロリドン275 gを含む精製水1375 gを噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

得られる造粒物に、結晶セルロース320 g、クロスカルメロースナトリウム253.4 gおよびステアリン酸マグネシウム16.5 gを加えて混合した。

得られる混合末を、テーパ形状の臼を装着した打錠機（菊水製作所、コレクト12HUK）（錠剤サイズ：長径17.5 mm×短径9.5 mm、圧縮圧20 kN/punch）を用いて打錠し、1錠当たり1070 mgの錠剤を得た。

得られる錠剤3600 gをフィルムコーティング装置（ドリアコーター500、パウレック社製）に投入し、コーティング液を入口温度80℃、15.0 g/minで噴霧することによってコーティングを行い、1錠当たり1100 mgのフィルムコーティング錠を得た。なお、コーティング液としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース63.8 g、ポリエチレングリコール6000 12.3 g、酸化チタン12.3 gおよびタルク12.3 gを分散させた精製水1000 gを用いた。

実施例6

塩酸ピオグリタゾン（メジアン径：13 μm ）10000 g、結晶セルロース2500 gを混合機（パウレック社、パーティカルグラニュレータ）に投入し、攪拌混合した。得られる混合物をジェットミル粉碎機（NPK社、100SP型）で粉碎し、塩酸ピオグリタゾン／結晶セルロース混合粉碎物（メジアン径3.6 μm ）を得た。

塩酸メトフォルミン（メジアン径：29 μm ）4500 g、塩酸ピオグリタゾン／結晶セルロース混合粉碎物（メジアン径3.6 μm ）185.9 gおよび結晶セルロース127.5 gを流動造粒乾燥機（パウレック社、FD-5S型）に投入し、ポリビニルピロリドン297 gを含む精製水1485 gを噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

得られる造粒物に、結晶セルロース342 g、クロスカルメロースナトリウム271.5 gおよびステアリン酸マグネシウム18 gを加えて混合した。

得られる混合末を、テーパ形状の臼を装着した打錠機（菊水製作所、コレクト12HUK）（錠剤サイズ：長径13.5 mm×短径8.5 mm、圧縮圧15 kN/punch）を用いて打錠し、1錠当たり638 mgの錠剤を得た。

得られる錠剤3600 gをフィルムコーティング装置（ドリアコーター500、パウレック社製）に投入し、コーティング液を入口温度80℃、15.0 g/minで噴霧することによってコーティングを行い、1錠当たり657 mgのフィルムコーティング錠を得た。なお、コーティング液としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース67.4 g、ポリエチレングリコール6000 13 g、酸化チタン13 gおよびタルク13 gを分散させた精製水1064 gを用いた。

【0034】

参考例1

〔被覆剤の製造〕

精製水4320gにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910（TC-5）350.4gおよびポリエチレングリコール6000 72gを溶解した。得られる溶液に酸化チタン48g、黄色三二酸化鉄9.6gを分散させ、被覆剤を製造した。

〔裸錠の製造〕

(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸（以下、化合物Aと略記する）1184g、乳糖1991g、トウモロコシデンプン366.3gおよびクロスカルメロースナトリウム233.9gを流動層造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース142.5gを溶解した水溶液2591gを噴霧して造粒した。得られる造粒末3696gをパワーミル（昭和化学機械工作所製）を通し、整粒末とした。得られる整粒末3485g、トウモロコシデンプン127.1gおよびステアリン酸

マグネシウム18.15gをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製）で混合し、得られる混合末を打錠機（菊水製作所製）で打錠し、裸錠を得た。

〔フィルムコーティング錠の製造〕

得られる裸錠24000錠に、フィルムコーティング機（パウレック社製）中で前記被覆剤を噴霧し、1錠当たり化合物A 32.0mgを含有する下記処方 of フィルムコーティング錠24000錠を得た。

錠剤処方（1錠当たりの組成）：

（裸錠）			
1）化合物A	32.0mg		10
2）乳糖	53.8mg		
3）トウモロコシデンプン	13.75mg		
4）クロスカルメロースナトリウム	6.05mg		
5）ヒドロキシプロピルセルロース	3.85mg		
6）ステアリン酸マグネシウム	0.55mg		
合計	110.0mg		
（フィルム成分）			
7）ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	2.92mg		20
8）ポリエチレングリコール6000	0.6mg		
9）酸化チタン	0.4mg		
10）黄色三二酸化鉄	0.08mg		
合計	114.0mg		

【0035】

参考例2

〔被覆剤の製造〕

精製水1224gにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910（TC-5）101.9gおよびポリエチレングリコール6000 20.4gを溶解した。得られる溶液に酸化チタン13.6g、三二酸化鉄0.136gを分散させ、被覆剤を製造した。

〔裸錠の製造〕

参考例1と同様にして混合末を調整し、得られる混合末を打錠機（菊水製作所製）で打錠し、裸錠を得た。

〔フィルムコーティング錠の製造〕

得られる裸錠600錠に、フィルムコーティング機（フロイント産業製）中で前記被覆剤を噴霧し、1錠当たり化合物A 48.0mgを含有する下記処方 of フィルムコーティング錠600錠を得た。

錠剤処方（1錠当たりの組成）：

（裸錠）			
1）化合物A	48.0mg		40
2）乳糖	80.7mg		
3）トウモロコシデンプン	20.625mg		
4）クロスカルメロースナトリウム	9.075mg		
5）ヒドロキシプロピルセルロース	5.775mg		
6）ステアリン酸マグネシウム	0.825mg		
合計	165.0mg		
（フィルム成分）			
7）ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	4.494mg		50
8）ポリエチレングリコール6000	0.9mg		
9）酸化チタン	0.6mg		
10）黄色三二酸化鉄	0.006mg		
合計	171.0mg		

【0036】

参考例 3

〔被覆剤の製造〕

精製水1224gにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 (TC-5) 101.2gおよびポリエチレングリコール6000 20.4gを溶解した。得られる溶液に酸化チタン13.6g、三二酸化鉄0.816gを分散させ、被覆剤を製造した。

〔裸錠の製造〕

参考例 1 と同様にして混合末を調整し、得られる混合末を打錠機（菊水製作所製）で打錠し、裸錠を得た。

〔フィルムコーティング錠の製造〕

得られる裸錠320錠に、フィルムコーティング機（フロイント産業製）中で前記被覆剤を噴霧し、1錠当たり化合物 A 64.0mgを含有する下記処方のフィルムコーティング錠320錠を得た。

（裸錠）

1) 化合物 A	64.0mg
2) 乳糖	107.6mg
3) トウモロコシデンプン	27.5mg
4) クロスカルメロースナトリウム	12.1mg
5) ヒドロキシプロピルセルロース	7.7mg
6) ステアリン酸マグネシウム	1.1mg
合計	220.0mg

（フィルム成分）

7) ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	5.952mg
8) ポリエチレングリコール6000	1.2mg
9) 酸化チタン	0.8mg
10) 黄色三二酸化鉄	0.048mg
合計	228.0mg

【0037】

参考例 4

〔被覆剤の製造〕

精製水3600gにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 (TC-5) 298.8gおよびポリエチレングリコール6000 60gを溶解した。得られる溶液に酸化チタン40g、黄色三二酸化鉄1.2gを分散させ、被覆剤を製造した。

〔裸錠の製造〕

化合物 A 1032g、乳糖2657g、トウモロコシデンプン425.7gおよびクロスカルメロースナトリウム260.2gを流動層造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース165.6gを溶解した水溶液2760gを噴霧して造粒した。得られる造粒末4277gをパワーミル（昭和化学機械工作所製）を通し、整粒末とした。得られる整粒末3696g、トウモロコシデンプン134.8gおよびステアリン酸マグネシウム19.25gをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製）で混合し、得られる混合末を打錠機（菊水製作所製）で打錠し、裸錠を得た。

〔フィルムコーティング錠の製造〕

得られる裸錠27000錠に、フィルムコーティング機（パウレック社製）中で前記被覆剤を噴霧し、1錠当たり化合物 A 24.0mgを含有する下記処方のフィルムコーティング錠27000錠を得た。

錠剤処方（1錠当たりの組成）：

（裸錠）

1) 化合物 A	24.0mg
2) 乳糖	61.8mg
3) トウモロコシデンプン	13.75mg
4) クロスカルメロースナトリウム	6.05mg

5) ヒドロキシプロピルセルロース	3. 8 5 m g
6) ステアリン酸マグネシウム	0. 5 5 m g
合計	1 1 0. 0 m g
(フィルム成分)	
7) ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	2. 9 8 8 m g
8) ポリエチレングリコール6000	0. 6 m g
9) 酸化チタン	0. 4 m g
10) 黄色三二酸化鉄	0. 0 1 2 m g
合計	1 1 4. 0 m g

【0038】 10
比較例1

塩酸メトフォルミン（メジアン径：29 μm）を塩酸メトフォルミン（メジアン径：238 μm）に置きかえる以外は実施例1と同様にして錠剤を得た。

【0039】
試験例1
前述の実施例および比較例で得られた錠剤について、塩酸ピオグリタゾンおよび塩酸メトフォルミンの変動係数（％）を求めることにより、これら薬物の含量均一性を評価した。
すなわち、錠剤中の塩酸ピオグリタゾンおよび塩酸メトフォルミンの含量を液体クロマトグラフ法で測定し、3錠の平均値および標準偏差を求めた後、標準偏差を平均値で除した値の百分率を算出した。結果を表1に示す。 20

〔表1〕 塩酸ピオグリタゾンおよび塩酸メトフォルミンの変動係数（％）

	塩酸ピオグリタゾン	塩酸メトフォルミン
実施例1	3.5	0.8
実施例2	0.5	0.3
実施例3	1.1	0.7
実施例5	1.0	0.5
実施例6	0.6	0.5
比較例1	7.6	1.2

表1に示したように、本発明の固形製剤における塩酸ピオグリタゾンおよび塩酸メトフォルミンの変動係数は小さかった。すなわち、本発明の固形製剤は、優れた薬物含量均一性を示した。 30

【0040】
試験例2
前述の実施例および比較例で得られた錠剤について、長径方向の錠剤硬度を錠剤硬度計（富山産業（株）製）を用いて測定した。結果は3錠の平均値で示した。結果を表2に示す。
〔表2〕 錠剤硬度（N） 40

	錠剤硬度（N）
実施例1	181
実施例2	210
実施例3	250
実施例5	223
実施例6	289
比較例1	80

表2に示したように、本発明の固形製剤は、優れた錠剤硬度を有していた。
試験例3
前述の実施例で得られた錠剤について、塩酸・塩化カリウム緩衝液（37℃、pH2. 50

0) 900 mLを用いたパドル法 (50rpm) により、塩酸ピオグリタゾンの溶出性を評価した。結果を表3に示す。

[表3] 塩酸ピオグリタゾンの溶出率 (%)

時間	15分	30分	45分	60分
実施例 2	85.6	95.8	98.5	99.5
実施例 3	83.1	94.1	97.7	98.6
実施例 5	93.0	100.7	—	—
実施例 6	89.0	100.0	—	—

表3に示したように、本発明の固形製剤は、優れた塩酸ピオグリタゾン溶出性を示した。 10

【産業上の利用可能性】

【0041】

本発明の固形製剤は、糖尿病治療薬などとして有用であり、インスリン抵抗性改善薬および活性成分 (インスリン抵抗性改善薬を除く) の含量均一性および溶出性や製剤硬度などの製剤特性において優れる。

さらに、本発明の固形製剤は、簡便な方法によって容易に製造することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 濱口 直

大阪府茨木市白川2丁目6-11

審査官 佐々木 秀次

(56)参考文献 国際公開第02/011721 (WO, A1)

特開2001-335469 (JP, A)

特開平11-060476 (JP, A)

特開2002-087965 (JP, A)

特開2002-179558 (JP, A)

特開平05-271054 (JP, A)

特開2000-264836 (JP, A)

岡野定輔, 新・薬理学総論, 1987年, 改訂第3版, pp. 155-160

M. Suzuki et al., Effects of combined pioglitazone and metformin on diabetes and obesity in wister fatty rats, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2002年 4月, Vol. 29, No. 4, pp. 269-274

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00- 33/44

A61P 1/00- 43/00