

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5826830号
(P5826830)

(45) 発行日 平成27年12月2日 (2015. 12. 2)

(24) 登録日 平成27年10月23日 (2015. 10. 23)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/427 (2006. 01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/522 (2006. 01)	A 6 1 K 31/522
A 6 1 K 47/38 (2006. 01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/36 (2006. 01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/10 (2006. 01)	A 6 1 K 47/10

請求項の数 21 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-508493 (P2013-508493)	(73) 特許権者	503385923
(86) (22) 出願日	平成23年5月4日 (2011. 5. 4)		ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング
(65) 公表番号	特表2013-525468 (P2013-525468A)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーセ 1 7 3
(43) 公表日	平成25年6月20日 (2013. 6. 20)	(74) 代理人	100092093
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/057163		弁理士 辻居 幸一
(87) 国際公開番号	W02011/138380	(74) 代理人	100082005
(87) 国際公開日	平成23年11月10日 (2011. 11. 10)		弁理士 熊倉 禎男
審査請求日	平成24年11月2日 (2012. 11. 2)	(74) 代理人	100084663
(31) 優先権主張番号	11164203. 9		弁理士 箱田 篤
(32) 優先日	平成23年4月28日 (2011. 4. 28)	(74) 代理人	100093300
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 浅井 賢治
(31) 優先権主張番号	10162067. 2		
(32) 優先日	平成22年5月5日 (2010. 5. 5)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピオグリタゾンとリナグリプチンを含む医薬製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記

ピオグリタゾン又はピオグリタゾン塩酸塩と、1種以上の希釈剤、結合剤、崩壊剤及びナトリウムステアリルフマラートである潤沢剤とを含む第1パーツ及び

リナグリプチンと、1種以上の賦形剤とを含む第2パーツを含んでなる医薬組成物であって、

第1及び第2パーツは互いに分離されている、前記組成物。

【請求項 2】

前記1種以上の希釈剤が微結晶性セルロース、アルファ化デンプン及びマンニトールから選択され、結合剤がコポピドンであり、及び/又は崩壊剤がクロスロピドンである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記第1パーツが、ピオグリタゾン塩酸塩、第1希釈剤マンニトール、第2希釈剤微結晶性セルロース、結合剤コポピドン、崩壊剤クロスロピドン、及び潤沢剤ナトリウムステアリルフマラートを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

前記第2パーツが、リナグリプチン、第1希釈剤マンニトール、第2希釈剤アルファ化デンプン、結合剤コポピドン、崩壊剤コーンデンプン、及び潤沢剤ステアリン酸マグネシウムを含む、請求項1又は3に記載の組成物。

【請求項5】

固体経口剤形の形の請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

二層錠剤の形の請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項7】

フィルムコーティング二層錠剤である、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】

前記フィルムコーティングが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリプロピレングリコール、タルク、二酸化チタン及び酸化鉄を含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

塩酸塩の形のピオグリタゾンが、ピオグリタゾンの質量に基づいて、15mg、30mg又は45mgの量で存在する、請求項1～8のいずれか1項に記載の組成物。

10

【請求項10】

リナグリプチンが5mgの量で存在する、請求項1～9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項11】

リナグリプチンが2.5mgの量で存在する、請求項1～9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項12】

前記第1部分が、ピオグリタゾン塩酸塩と、第1希釈剤マンニトールと、一部量の第2希釈剤微結晶性セルロースと、結合剤コポリドンとを含む粒内部分；及び崩壊剤クロスロビドンと、潤沢剤ナトリウムステアリル fumarate と、残分量の第2希釈剤微結晶性セルロースとを含む粒外部分を含む請求項1～11のいずれか1項に記載の組成物。

20

【請求項13】

前記粒内部分に含まれる微結晶性セルロースの量が、前記第1部分に含まれる微結晶性セルロースの総量の10～80%である、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

前記粒外部分に含まれる微結晶性セルロースの量が、前記第1部分に含まれる微結晶性セルロースの総量の20～90%である、請求項12又は13に記載の組成物。

【請求項15】

微結晶性セルロースの総量の30～40%が粒内部分に存在し、かつ微結晶性セルロースの総量の60～70%が粒外部分に存在する、請求項12、13又は14に記載の組成物。

30

【請求項16】

粒内微結晶性セルロースと粒外微結晶性セルロースとの比が1:2である、請求項12、13、14又は15に記載の組成物。

【請求項17】

請求項1～16のいずれか1項に記載の医薬組成物の第1部分の調製方法であって、下記工程

- a. 結合剤を溶媒に溶かして造粒液を作製する工程、
- b. ピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンHCl)、第1希釈剤、及び第2希釈剤の一部をブレンドしてプレミックスを作製する工程、
- c. 前記プレミックスを前記造粒液で湿らせて造粒する工程、
- d. 得られたピオグリタゾン含有顆粒を必要に応じて湿式ふるい分け、乾燥及び乾式ふるい分けする工程、
- e. 最終ブレンディングのため前記ピオグリタゾン含有顆粒を潤沢剤、崩壊剤、及び第2希釈剤の残分と混ぜ合わせる工程を含む方法。

40

【請求項18】

請求項1～16のいずれか1項に記載の医薬組成物の第2部分の調製方法であって、下記工程

- a. 結合剤を溶媒に溶かして造粒液を作製する工程、
- b. リナグリプチン、第1希釈剤、第2希釈剤、及び崩壊剤をブレンドしてプレミックスを

50

作製する工程、

c. 前記プレミックスを前記造粒液で湿らせて造粒する工程、

d. 得られたリナグリプチン含有顆粒を必要に応じて湿式ふるい分け、乾燥及び乾式ふるい分けする工程、

e. 最終ブレンディングのため前記リナグリプチン含有顆粒に潤沢剤を添加する工程を含む方法。

【請求項 19】

請求項1～16のいずれか1項に記載の医薬組成物の調製方法であって、請求項17に記載の方法及び請求項18に記載の方法を含み、かつさらに下記工程：

請求項17の工程eで得られたピオグリタゾン最終ブレンドと、請求項18の工程eで得られたリナグリプチン最終ブレンドとを混ぜ合わせ、このブレンドを圧縮して二層錠剤コアとする工程、

及び、必要に応じて、

コーティング懸濁液を調製する工程と、

前記コーティング懸濁液で前記錠剤コアをコーティングしてフィルムコーティング二層錠剤を作製する工程と

を含む方法。

【請求項 20】

2型糖尿病又は肥満症の治療で使用する請求項1～16のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 21】

2型糖尿病の治療方法で使用する請求項1～16のいずれか1項に記載の組成物であって、前記方法が、患者への該組成物の1日1回又は2回の経口投与を含むことを特徴とする組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、DPP-4阻害薬とピオグリタゾン(特にピオグリタゾン塩酸塩)との多剤混合薬(fixed dose combination)(FDC)を含む医薬組成物、その調製方法、及び特定疾患を治療するためのその使用に関する。

【0002】

さらに詳細な態様では、本発明は、選ばれたジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害薬(特にリナグリプチン)とピオグリタゾン(特にピオグリタゾン塩酸塩)との医薬組成物、特に固体製剤(例えば経口固体剤形)に関する。

なおさらなる態様では、本発明は、ピオグリタゾン(特にピオグリタゾン塩酸塩)と、1種以上の賦形剤とを含む第1組成物、及び、ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害薬(特にリナグリプチン)と、1種以上の賦形剤とを含む第2組成物

を含んでなる医薬組成物、特に固体製剤(例えば経口固体剤形、例えば特に即時薬物放出用の錠剤など)に関する。

なおさらに詳細な態様では、本発明は、以下の第1及び第2構成要素又はパーツ：

ピオグリタゾン(特にピオグリタゾン塩酸塩)と、1種以上の賦形剤とを含む第1構成要素又はパーツ、

ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害薬(特にリナグリプチン)と、1種以上の賦形剤とを含む第2構成要素又はパーツ

を含んでなる医薬組成物、特に固体製剤(例えば経口固体剤形、例えば特に即時薬物放出用の錠剤など)に関する。

【0003】

本発明の目的は、選ばれたDPP-4阻害薬(特にリナグリプチン)とピオグリタゾン(特にピオグリタゾン塩酸塩)の組合せを含む医薬組成物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、選ばれたDPP-4阻害薬(特にリナグリプチン)及び/又はピオグリタゾン塩酸塩を含む医薬組成物であって、いずれの構成要素間の望ましくない相互作用又は不適合性、例えばいずれかの活性成分と特定の賦形剤の不適合性(一方又は両方の活性成分の有意な分解をもたらす可能性があり並びに/或いは該組成物の不十分な化学的及び/又は物理的安定性、例えば活性成分の経時的分解、活性低減、貯蔵若しくは安定性の低下、例えば活性成分溶解の経時的变化などをもたらす可能性がある)をも克服できる医薬組成物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、選ばれたDPP-4阻害薬(特にリナグリプチン)及びピオグリタゾン塩酸塩を含む医薬組成物であって、互いに活性成分の不適合性(一方又は両方の活性成分の有意な分解をもたらす可能性があり並びに/或いは該組成物の不十分な化学的及び/又は物理的安定性、例えば活性成分の経時的分解、活性低減、貯蔵若しくは安定性の低下、例えば活性成分溶解の経時的变化などをもたらす可能性がある)をも克服できる医薬組成物を提供することである。

10

本発明のさらなる目的は、リナグリプチン及びピオグリタゾン塩酸塩を含む医薬組成物であって、リナグリプチン及び/又はピオグリタゾン塩酸塩の変化、不適合性又は分解の兆候を示さないか又はわずかな兆候しか示さないもので、十分な物理的及び/又は化学的安定性、有効期間及び/又は溶解プロファイルを提供することである。

本発明のさらなる目的は、リナグリプチン及びピオグリタゾン塩酸塩を含む医薬組成物であって、時間及び費用に関して効率的な医薬剤形の製造を可能にする高い含量均一性を有する医薬組成物を提供することである。

20

本発明のさらなる目的は、リナグリプチン及びピオグリタゾン塩酸塩を含む医薬剤形(特に経口投与用)であって、良い化学的及び/又は物理的安定性を有し、良い有効期間を有し、短い崩壊時間を有し、良い溶解特性を有し、及び/又は患者における活性成分の高い生物学的利用率を可能にする医薬剤形を提供することである。

本発明のさらなる目的は、リナグリプチン及びピオグリタゾン塩酸塩を含む医薬剤形(特に経口投与用)であって、十分に(化学的及び/又は物理的に)安定であり、自由な組合せに対して即時薬物放出及び/又はin-vitro溶解プロファイルの類似性を示し、及び/又は自由な組合せと生物学的同等性であり、並びに/或いは個々の実体薬物製品のそれぞれの対応単錠剤(リナグリプチンとピオグリタゾン(例えばActos)又はピオグリタゾンの単錠剤又は組合せ市販錠剤)の最初の溶解プロファイルを維持する医薬剤形を提供することである。

30

当業者には、上記記載及び以下の記載(実施例を含めて)によって本発明のさらなる目的が明白になる。

【背景技術】

【0004】

CD26としても知られる酵素DPP-4は、N末端にプロリン又はアラニン残基を有するいくつかのタンパク質のN末端からのジペプチドの切断をもたらすことが知られているセリンプロテアーゼである。この特性のためDPP-4阻害薬は、ペプチドGLP-1を含めた生理活性ペプチドの血漿レベルを妨げ、血糖コントロールの改善のため及び特に2型糖尿病患者の糖尿病の治療のための有望な薬物であると考えられる。

40

例えば、DPP-4阻害薬及びその使用、特に代謝疾患(特に糖尿病)での使用は、WO 2002/068420、WO 2004/018467、WO 2004/018468、WO 2004/018469、WO 2004/041820、WO 2004/046148、WO 2005/051950、WO 2005/082906、WO 2005/063750、WO 2005/085246、WO 2006/027204、WO 2006/029769若しくはWO2007/014886; 又はWO 2004/050658、WO 2004/111051、WO 2005/058901若しくはWO 2005/097798; 又はWO 2006/068163、WO 2007/071738若しくはWO 2008/017670; 又はWO 2007/128721、WO 2007/128724若しくはWO 2007/128761、又はWO 2009/121945に開示されている。

本発明の意義の範囲内のDPP-4阻害薬には、限定するものではないが、本明細書で前述及び後述の当該DPP-4阻害薬、好ましくは経口活性DPP-4阻害薬のいずれもが含まれる。

50

より厳密な実施形態では、本発明の意義の範囲内のDPP-4阻害薬には、アミノ基、特にフリー又は一級アミノ基を有するDPP-4阻害薬が含まれる。

さらに厳密な実施形態では、本発明の文脈のDPP-4阻害薬は、一級アミノ基、特にフリーな一級アミノ基を有するDPP-4阻害薬である。

本発明の特に好ましい実施形態では、DPP-4阻害薬はリナグリプチン(BI 1356とも称する)である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

選ばれたDPP-4阻害薬の医薬組成物を調製する試みにおいて、一級又は二級アミノ基を有するDPP-4阻害薬は、微結晶性セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、酒石酸、クエン酸、グルコース、フルクトース、サッカロース、ラクトース、マルトデキストリン、ポリエチレングリコール400等のいくつかの通例の賦形剤との不適合性、分解問題、又は抽出問題を示すことが観察された。化合物自体は非常に安定であるが、特に錠剤中でもたらされる密着接触状態及び高い賦形剤/薬物比では不適合性の相手薬物、又はその不純物製品、並びに/或いは固体剤形で用いられる多くの賦形剤及び賦形剤の不純物と反応する。アミノ基は、例えば微結晶性セルロースの表面で酸化によって形成される還元糖及び他の反応性カルボニル基及びカルボン酸官能基と反応すると考えられる。この面倒な事態は、驚くべき効力のため必要とされる低用量範囲のDPP-4阻害薬を使用し、及び/又は高用量範囲の相手薬物を使用するときに主に観察され得る。

10

20

さらに、一級又は二級アミノ酸を有するDPP-4阻害薬は、特に錠剤中でもたらされる密着接触状態及び/又は水の存在下及び/又は圧縮力の適用下でピオグリタゾン塩酸塩(アミノ基のプロトン供与体として作用し得る)との不適合性を示す可能性がある。このDPP-4阻害薬とピオグリタゾン塩酸塩の不適合性は、ピオグリタゾン塩酸塩の化学的不安定性、不均化及び/又はピオグリタゾン塩酸塩の存在下でのDPP-4阻害薬の分解につながる恐れがあり、結果として、組成物の物理的安定性が損なわれる。

該組成物を安定化する1つの原理は、L-アルギニン等の安定剤の使用であり得る。しかしながら、リナグリプチンと、ピオグリタゾン塩酸塩と、安定剤としてL-アルギニンとを含むプロトタイプ錠剤は、薬物分解に対しては非常の良い(化学的)安定性を示すが、高水分条件(例えばr.h.>62%)では、該錠剤は、おそらく賦形剤との相互作用のため、物理的不安定性を示し、錠剤コアは破損する。

30

さらに、ピオグリタゾン塩酸塩は実際には水に溶けない。特に、ピオグリタゾン塩酸塩は弱酸中で非常に乏しい溶解度を示し、塩基性媒体に対しては中性を示すが、強酸媒体中ではわずかに良い溶解度を示す。ピオグリタゾン塩酸塩では、水性媒体中の固有溶解速度はpH 1で1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{分}$ を超えるのみであり、より弱酸溶液(例えばpH 2)では固有溶解速度は100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{分}$ 未満である。従って、ピオグリタゾン塩酸塩の固有溶解速度は、組成物の溶解/吸収の律速であるかもしれず、最初の単錠剤(例えばActos)又は組合せ市販錠剤(例えばDuetact、Competact)に該組成物のピオグリタゾン塩酸塩の同様の溶解プロファイルを与えるため及び/又は最初の単錠剤又は組合せ市販錠剤と生物学的同等性を調和させるためにさらなるリスクを引き起こす可能性がある。

40

さらに、可能ならば、例えば活性成分が異なる層又は構成要素中に存在する場合に、安定性リスクを最小限にし、及び/又は層若しくは構成要素の接着を最適化するため、おそらくピオグリタゾン塩酸塩と共に用いる賦形剤と同様であるDPP-4阻害薬(特にリナグリプチン)と共に用いる賦形剤を選択することが別の目標である。

従って、医薬組成物は、これらの技術的問題を克服かつ解決する必要がある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

今や、本明細書でさらに詳細に述べる医薬組成物、処方、製剤及び剤形は、それらを生発明の目的及び目標に特に適したものにす、驚くべき、特に有利な特性を有することが

50

分かった。

従って、本発明は、下記

a)ピオグリタゾン又はその医薬的に許容できる塩と、必要に応じて、1種以上の賦形剤とを含むか又はこれらから作られた第1組成物、成分、構成要素又はパーツ；

b)DPP-4阻害薬又はその医薬的に許容できる塩と、必要に応じて、1種以上の賦形剤とを含むか又はこれらから作られた第2組成物、成分、構成要素又はパーツ；

及び、必要に応じて、1種以上の賦形剤

を含むか又はこれらから作られた医薬組成物に関する。

一態様では、ピオグリタゾン塩酸塩と1種以上の賦形剤とを含む第1パーツ(組成物)、及びDPP-4阻害薬(特にリナグリプチン)と1種以上の賦形剤とを含む第2パーツ(組成物)を個々に調製し、この2つのパーツを含む組成物(固体製剤)を形成することによって、互いの活性成分及び/又は他パーツの特定の賦形剤との相互作用に起因する悪影響(例えば分解、不十分な化学的及び/又は物理的安定性、例えば活性成分の最初又は経時的分解、活性低減、貯蔵又は溶解安定性の低下、例えば活性成分溶解の経時変化など)を抑制することができ、かつ各活性成分の溶解速度を最適化できることが分かった。

好ましくは、本発明の組成物内では、例えば二層錠剤(例えば、第1層が第1部分を含み、第2層が第2部分を含む)の形のように、ピオグリタゾン塩酸塩及びDPP-4阻害薬(特にリナグリプチン)が互いに分離(好ましくは物理的に分離)され、及び/又は2つの部分の接触面積が低減又は最小限にされている。

【0007】

本発明はさらに、下記：

(1)ピオグリタゾン又はその医薬的に許容できる塩と、1種以上の賦形剤とを含む第1パーツ又は組成物；

(2)DPP-4阻害薬又はその医薬的に許容できる塩と、1種以上の賦形剤とを含む第2パーツ又は組成物

を含んでなる医薬組成物に関する。

本発明はさらに、下記：

(1)ピオグリタゾン又はその医薬的に許容できる塩と、1種以上の賦形剤とを含む第1パーツ；

(2)DPP-4阻害薬、特にリナグリプチン、又はその医薬的に許容できる塩と、1種以上の賦形剤とを含む第2パーツ

を含んでなる、特に経口投与用の医薬組成物に関する。

特に、本発明は、下記：

(1)ピオグリタゾン塩酸塩と、1種以上の賦形剤とを含むか又はこれらから作られた第1パーツ；

(2)リナグリプチンと、1種以上の賦形剤とを含むか又はこれらから作られた第2パーツ又は組成物

を含んでなる、医薬組成物(例えば固体製剤又は固体経口剤形、例えば特に即時放出用の錠剤)に関する。

【0008】

一般に、使用可能な賦形剤は、典型的に1種以上の希釈剤又はフィラー、1種以上の結合剤、1種以上の崩壊剤、1種以上の潤沢剤などから成る群より選択される。

任意に、使用可能な賦形剤は、医薬品分野で慣習的に使用されている1種以上のさらなる添加剤、例えば前述したもの以外の賦形剤、例えば着色料、pH調整剤、安定剤、界面活性剤、香料、流動促進剤、コーティング基剤及び/又はコーティング添加剤などを含んでよい。

使用する賦形剤は、医薬的に許容でき、かつ医薬品分野で慣習的に使用されているものから選択するのが好ましい。以下、本発明の医薬組成物、処方、製剤、パーツ及び剤形中の賦形剤及び担体についてさらに詳細に述べる。

本発明の固体組成物中の第1及び第2パーツは、それぞれ独立組成物として存在すること

10

20

30

40

50

ができる組成物又は構成成分を意味する。従って、各パーツは、本発明の個々の態様であり得る。

(1)第1パーツ：

本発明の第1パーツは、ピオグリタゾン又はその医薬的に許容できる塩(特にピオグリタゾン塩酸塩)と、1種以上の賦形剤とを含むパーツ(組成物、特に固体組成物、例えば経口投与用固体医薬組成物)である。

第1パーツの賦形剤は1種以上の希釈剤を含んでよい。

さらに、第1パーツの賦形剤は1種以上の希釈剤及び1種以上の結合剤を含んでよい。

さらに、第1パーツの賦形剤は1種以上の希釈剤、1種以上の結合剤及び1種以上の崩壊剤を含んでよい。

10

さらに、第1パーツの賦形剤は1種以上の希釈剤、1種以上の結合剤、1種以上の崩壊剤及び1種以上の潤沢剤を含んでよい。

さらに、第1パーツの賦形剤は1種以上の希釈剤、1種以上の結合剤、1種以上の崩壊剤、1種以上の潤沢剤及び任意のさらなる賦形剤を含んでよい。

第1パーツの賦形剤は、特に1種以上の希釈剤、1種以上の結合剤、1種以上の崩壊剤、及び1種以上の潤沢剤から成る群より選択され得る。

第1パーツの希釈剤の例としては、限定するものではないが、マンニトール、微結晶性セルロース及び/又はアルファ化デンプンが挙げられる。このうち、特定の希釈剤はマンニトールである。

第1パーツの結合剤の例としては、限定するものではないが、コポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及び/又はトウモロコシ(maize)デンプンが挙げられる。このうち、コポビドンが好ましい。

20

第1パーツの崩壊剤の例としては、限定するものではないが、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン及び/又はデンプングリコール酸ナトリウムが挙げられる。このうち、クロスポビドンが好ましい。

第1パーツの潤沢剤の例としては、限定するものではないが、ナトリウムステアシルマラート及び/又はステアリン酸マグネシウムが挙げられる。このうち、ナトリウムステアシルマラートが好ましい。

驚くべきことに、第1パーツの潤沢剤としてナトリウムステアシルマラートを使用すると、ステアリン酸マグネシウムを用いて製造した錠剤に比べてより速くかつより再現性のある溶解速度をもたらすことが観察された。

30

さらに詳細には、第1パーツは通常、1種以上の希釈剤(例えば微結晶性セルロース、アルファ化デンプン及び/又は特に、マンニトール)、結合剤(例えばコポビドン)、崩壊剤(例えばクロスポビドン)、及び潤沢剤(例えばナトリウムステアシルマラート)を含む。

適切には、本発明の第1パーツ中で用いられる医薬賦形剤は、例えば第1希釈剤としてマンニトール(例えばD-マンニトール)、第2希釈剤として微結晶性セルロース又はアルファ化デンプン、結合剤としてコポビドン、崩壊剤としてクロスポビドン、及び/又は潤沢剤としてナトリウムステアシルマラートのような慣習的な材料である。

【0009】

本発明の第1パーツは、ピオグリタゾン塩酸塩、第1希釈剤及び第2希釈剤を含んでよい

40

。さらに、本発明の第1パーツは、ピオグリタゾン塩酸塩、第1希釈剤、第2希釈剤及び結合剤を含んでよい。

さらに、本発明の第1パーツは、ピオグリタゾン塩酸塩、第1希釈剤、第2希釈剤、結合剤及び崩壊剤を含んでよい。

さらに、本発明の第1パーツは、ピオグリタゾン塩酸塩、第1希釈剤、第2希釈剤、結合剤、崩壊剤及び潤沢剤を含んでよい。

さらに、本発明の第1パーツは、ピオグリタゾン塩酸塩、第1希釈剤、第2希釈剤、結合剤、崩壊剤、潤沢剤及び任意の1種以上のさらなる成分を含んでよい。

例えば、本発明の第1パーツは、ピオグリタゾン塩酸塩、第1希釈剤、第2希釈剤、結合

50

剤、崩壊剤及び潤沢剤を含んでよい。

好ましくは、本発明の第1パーツ(組成物)は、ピオグリタゾン塩酸塩、1種の第1希釈剤、1種の第2希釈剤、1種の結合剤、1種の崩壊剤及び1種の潤沢剤を含むか又はこれらから作られたパーツ(組成物)である。

上記第1パーツ(組成物)の賦形剤は典型的に、希釈剤又はフィラーとしてマンニトール(例えばD-マンニトール)を含む。

さらに、上記第1パーツ(組成物)の賦形剤は典型的に、第1希釈剤としてマンニトール(例えばD-マンニトール)を含む。

さらに、上記第1パーツ(組成物)の賦形剤は典型的に、第1希釈剤マンニトール及び1種の第2希釈剤(例えば微結晶性セルロース又はアルファ化デンプン)を含む。

さらに、上記第1パーツ(組成物)の賦形剤は典型的に、結合剤としてコポビドン(コポリビドン又はKollidon VA64としても知られる)を含む。

さらに、上記第1パーツ(組成物)の賦形剤は典型的に、崩壊剤としてクロスボビドン(Kollidon CL-SFとしても知られる)を含む。

さらに、上記第1パーツ(組成物)の賦形剤は典型的に、潤沢剤又は付着防止剤としてナトリウムステアリルフマラートを含む。

本発明の典型的な第1パーツ(組成物)は、ピオグリタゾン塩酸塩、第1希釈剤マンニトール、第2希釈剤微結晶性セルロース又はアルファ化デンプン、結合剤コポビドン、崩壊剤クロスボビドン、及び潤沢剤ナトリウムステアリルフマラートを含むか又はこれらから作られている。

【0010】

一実施形態[実施形態A]では、本発明の第1パーツ(組成物)は、ピオグリタゾン塩酸塩、第1希釈剤マンニトール、第2希釈剤微結晶性セルロース、結合剤コポビドン、崩壊剤クロスボビドン、及び潤沢剤ナトリウムステアリルフマラートを含む。

別の実施形態[実施形態B]では、本発明の第1パーツ(組成物)は、ピオグリタゾン塩酸塩、第1希釈剤マンニトール、第2希釈剤アルファ化デンプン、結合剤コポビドン、崩壊剤クロスボビドン、及び潤沢剤ナトリウムステアリルフマラートを含む。

前記実施形態A及びBのうち、実施形態Aが好ましい。

従って、本発明の一実施形態では、本発明の第1パーツ(組成物)は、ピオグリタゾン塩酸塩、マンニトールである第1希釈剤、微結晶性セルロースである第2希釈剤、コポビドンである結合剤、クロスボビドンである崩壊剤、及びナトリウムステアリルフマラートである潤沢剤を含む。

本発明の別の実施形態では、本発明の第1パーツ(組成物)は、基本的に下記から成る：ピオグリタゾン塩酸塩、マンニトールである第1希釈剤、微結晶性セルロースである第2希釈剤、コポビドンである結合剤、クロスボビドンである崩壊剤、及びナトリウムステアリルフマラートである潤沢剤。

本発明の別の実施形態では、本発明の第1パーツ(組成物)は、基本的に下記から成る：ピオグリタゾン塩酸塩、マンニトールである第1希釈剤、アルファ化デンプンである第2希釈剤、コポビドンである結合剤、クロスボビドンである崩壊剤、及びナトリウムステアリルフマラートである潤沢剤。

【0011】

ピオグリタゾン又はその医薬的に許容できる塩(特にピオグリタゾン塩酸塩)の含量は、上記第1パーツの100質量部に対して0.1~60質量部、又は1~50質量部、好ましくは2~40質量部、さらに好ましくは5~30質量部、なおさらに好ましくは5~20質量部であり得る。

本発明の組成物は、それぞれ活性成分ピオグリタゾン(遊離形)について計算した用量範囲1~100mg、又は7.5~60mg、又は15~60mg、又は7.5~45mgの活性成分ピオグリタゾン又はその医薬的に許容できる塩(特にピオグリタゾン塩酸塩)を含有し得る。ピオグリタゾンの好ましい用量は、15mg、30mg及び45mgのピオグリタゾン(それぞれ、16.53mg、33.06mg及び49.59mgのピオグリタゾン塩酸塩に相当)である。好ましくは、ピオグリタゾン遊離形に等価な量のピオグリタゾン塩酸塩、すなわち、それぞれ16.53mg、33.06mg及び49.59mg

のピオグリタゾン塩酸塩を組成物中で使用する。

第1希釈剤(特にマンニトール)の含量は、上記第1パーツの100質量部に対して5~99質量部、又は10~95質量部、好ましくは20~90質量部、さらに好ましくは40~80質量部、なおさらに好ましくは、50~70質量部であってよい。

第2希釈剤(例えば微結晶性セルロース又はアルファ化デンプン)の含量は、上記第1パーツの100質量部に対して1~70質量部、又は1~50質量部、好ましくは5~40質量部、さらに好ましくは10~30質量部、なおさらに好ましくは、20~25質量部であってよい。

結合剤(例えばコポリドン)の含量は、上記第1パーツの100質量部に対して0.1~30質量部、又は0.5~20質量部、好ましくは1~10質量部、さらに好ましくは1~5質量部、なおさらに好ましくは、1~3質量部であってよい。

10

崩壊剤(例えばクロスポリドン)の含量は、上記第1パーツの100質量部に対して0.1~30質量部、又は0.5~20質量部、好ましくは1~10質量部、さらに好ましくは1~5質量部、なおさらに好ましくは、1~3質量部であってよい。

潤沢剤(例えばナトリウムステアシルマレート)の含量は、上記第1パーツの100質量部に対して0.5~20質量部、又は0.1~10質量部、好ましくは0.1~4質量部、さらに好ましくは0.5~3質量部、なおさらに好ましくは、1~3質量部であってよい。

【0012】

さらなる実施形態では、ナトリウムステアシルマレートの量は、上記第1パーツの好ましくは1質量%、例えば1~3質量%又は1~2質量%、さらに好ましくは1.2質量%、例えば1.2質量%~2質量%、最も好ましくは約2質量%である。

20

ピオグリタゾン又はその医薬的に許容できる塩(特にピオグリタゾン塩酸塩)の第1希釈剤(特にマンニトール)に対する質量比(ピオグリタゾン又はその塩:第1希釈剤)は、0.001~30:1、好ましくは0.005~10:1、さらに好ましくは0.01~1:1、なおさらに好ましくは、0.1~0.5:1のピオグリタゾン塩酸塩:マンニトール(例えば約0.14~0.15:1又は約0.33:1)であってよい。

ピオグリタゾン又はその医薬的に許容できる塩(特にピオグリタゾン塩酸塩)の第1及び第2希釈剤(特にマンニトール及び微結晶性セルロース又はアルファ化デンプン)に対する質量比は、0.001~30:1(ピオグリタゾン又はその塩:第1及び第2希釈剤)、好ましくは0.005~10:1、さらに好ましくは0.01~1:1、なおさらに好ましくは、0.05~0.5:1のピオグリタゾン塩酸塩:マンニトールと微結晶性セルロース又はアルファ化デンプンの合計(例えば約0.11:1又は約0.24:1)であってよい。

30

第1希釈剤(特にマンニトール)の第2希釈剤(特に微結晶性セルロース又はアルファ化デンプン)に対する質量比は、好ましくは2.22:1~4.33:1(第1希釈剤:第2希釈剤)、さらに好ましくは約2.78:1又は約3.24:1であり得る。

【0013】

本発明の第1パーツ(組成物)は、下記を1種以上含み得る:

2~40%のピオグリタゾン(特にピオグリタゾン塩酸塩)、

40~90%の1種以上の希釈剤、

0.5~20%の1種以上結合剤、

0.5~20%の1種以上崩壊剤、及び

0.1~4%の1種以上潤沢剤

40

(百分率は第1パーツの総質量による)。

下記範囲が好ましい:

5~30%のピオグリタゾン(特にピオグリタゾン塩酸塩)、

40~80%の希釈剤1、

5~40%の希釈剤2、

1~10%の結合剤、

1~10%の崩壊剤、

0.5~3%の潤沢剤

(百分率は第1パーツの総質量による)。

50

下記範囲がさらに好ましい：

5～20%のピオグリタゾン(特にピオグリタゾン塩酸塩)、

50～70%の希釈剤1、

10～30%の希釈剤2、

1～3%の結合剤、

1～3%の崩壊剤、

1～3%の潤沢剤

(百分率は第1パーツの総質量による)。

特定実施形態では、第1パーツ(組成物)は下記を含み得る：

ピオグリタゾン塩酸塩と、第1希釈剤(特にマンニトール)と、一部の第2希釈剤(特に微結晶性セルロース)と、結合剤(特にコポビドン)とを含む粒内部分；及び崩壊剤(特にクロスポビドン)と、潤沢剤(特にナトリウムステアリルフマラート)と、一部の第2希釈剤(特に微結晶性セルロース)とを含む粒外部分。

10

本発明の別の実施形態では、本発明の第1パーツ(組成物)は基本的に下記から成る：

ピオグリタゾン塩酸塩と、マンニトールである第1希釈剤と、微結晶性セルロースである第2希釈剤の一部と、コポビドンである結合剤とを含む粒内部分；及びクロスポビドンである崩壊剤と、微結晶性セルロースである第2希釈剤の残分と、ナトリウムステアリルフマラートである潤沢剤とを含む粒外部分。

【0014】

本発明のピオグリタゾン含有第1パーツ(組成物)を調製するために例えば湿式造粒法で顆粒を調製することができる。造粒液を用いる活性成分と賦形剤の代替造粒方法は、流動床造粒又はワンポット造粒である。

20

湿式造粒法では、造粒液は、水、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトン、又はその混合物のような溶媒、好ましくは精製水であり、コポビドン等の結合剤を含む。溶媒は、最終生成物に残存しない揮発性成分である。活性成分ピオグリタゾンHClと、潤沢剤(例えばナトリウムステアリルフマラート)及び崩壊剤(例えばクロスポビドン)を除く他の賦形剤(例えばマンニトール及び微結晶性セルロース)とを予混合し、例えば高せん断造粒機を利用して、水性造粒液を用いて造粒する。湿式造粒工程の後に顆粒の任意の湿式ふるい工程、乾燥及び乾式ふるいが続く。例えば、次に乾燥のために流動床乾燥機を使用することができる。乾燥した顆粒を、ピオグリタゾン顆粒を得るのに適した篩でふるい分ける。乾式ふるい後、必要に応じて顆粒を適切なブレンダーでブレンドする。自由落下ブレンダー等の適切な通常のブレンダーで潤沢剤(例えばナトリウムステアリルフマラート)及び崩壊剤(例えばクロスポビドン)をブレンドしてプレミックスを得、このプレミックスをふるい分け、自由落下ブレンダー等の適切な通常のブレンダーでピオグリタゾン顆粒と最終混合してピオグリタゾン最終ブレンドを得る。

30

或いは、あまり好ましくないが、湿式造粒法において、造粒液が、水、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトン、又はその混合物などの溶媒、好ましくは精製水であり、コポビドン等の結合剤、及び第2希釈剤(例えば微結晶性セルロース)の一部を含む。溶媒は、最終生成物に残存しない揮発性成分である。活性成分ピオグリタゾンHClと、潤沢剤(例えばナトリウムステアリルフマラート)及び崩壊剤(例えばクロスポビドン)を除く他の賦形剤(例えばマンニトール、微結晶性セルロースの残分)を予混合し、例えば高せん断造粒機を利用して、水性造粒液を用いて造粒する。湿式造粒工程の後に顆粒の任意の湿式ふるい工程、乾燥及び乾式ふるいが続く。例えば、次に乾燥のために流動床乾燥機を使用することができる。乾燥した顆粒を、ピオグリタゾン顆粒を得るのに適した篩でふるい分ける。乾式ふるい後、必要に応じて顆粒を適切なブレンダーでブレンドする。自由落下ブレンダー等の適切な通常のブレンダーで潤沢剤(例えばナトリウムステアリルフマラート)及び崩壊剤(例えばクロスポビドン)をブレンドしてプレミックスを得、このプレミックスをふるい分け、自由落下ブレンダー等の適切な通常のブレンダーでピオグリタゾン顆粒と最終混合してピオグリタゾン最終ブレンドを得る。

40

【0015】

50

ある実施形態では、第2希釈剤(例えば微結晶性セルロース)を必要に応じて粒内、粒外、又は両者の組合せとして使用してよい。

特定の実施形態では、第2希釈剤(例えば微結晶性セルロース)の一部がピオグリタゾン顆粒中に存在し、その残分がピオグリタゾン最終ブレンドの粒外部分に存在し得る。例えば、第2希釈剤(例えば微結晶性セルロース)の一部を最終ブレンディング前に粒外部分に添加してよい。

第1パーツの粒内部分に存在する第2希釈剤(例えば微結晶性セルロース)の量は、第1パーツ中の第2希釈剤の総量の0~100%、好ましくは10~80%、さらに好ましくは20~50%、最も好ましくは30~40%(例えば約34%)であってよい。

第1パーツの粒外部分に存在する第2希釈剤(例えば微結晶性セルロース)の量は、第1パーツ中の第2希釈剤の総量の0~100%、好ましくは20~90%、さらに好ましくは50~80%、最も好ましくは60~70%(例えば約66%)であってよい。

ある実施形態では、粒内第2希釈剤(例えば微結晶性セルロースの一部)対粒外第2希釈剤(例えば微結晶性セルロースの残分)の比は約1:9~約9:1、又は約1:4~約1:1、好ましくは約1:3~約1:1、さらに好ましくは約1:2.5~約1.15、なおさらに好ましくは約3:7~約4:6、最も好ましくは約1:2であり得る。

【0016】

好ましくは、ピオグリタゾン最終ブレンドを以下のように調製する：湿式造粒法：造粒液は水、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトン、又はその混合物などの溶媒、好ましくは精製水であり、コポビドン等の結合剤を含む。溶媒は、最終生成物には残存しない揮発性成分である。活性成分ピオグリタゾンHClと、潤沢剤(例えばナトリウムステアリル fumarate)と崩壊剤(例えばクロスポビドン)を除く他の賦形剤(例えばマンニトール、第2希釈剤の一部(例えば微結晶性セルロース、例えば第1パーツの総微結晶性セルロースの約20%~50%、好ましくは30%~40%、さらに好ましくは約1/3など))を予混合し、例えば高せん断造粒機を利用して、水性造粒液を用いて造粒する。湿式造粒工程の後に顆粒の任意の湿式ふるい工程、乾燥及び乾式ふるいが続く。例えば次に乾燥のために流動床乾燥機を使用することができる。乾燥した顆粒を、ピオグリタゾン顆粒を得るのに適した篩でふるい分ける。乾式ふるい後、必要に応じて適切なブレンダーで顆粒をブレンドする。ブレンディングのため(例えば自由落下ブレンダーで)、第2希釈剤の残分(例えば前もって選別した又は未選別の微結晶性セルロース、例えば第1パーツの総微結晶性セルロースの約50%~80%、好ましくは60%~70%、さらに好ましくは約2/3など)、潤沢剤(例えば前もって選別したか又は未選別のナトリウムステアリル fumarate)及び崩壊剤(例えば前もって選別したか又は未選別のクロスポビドン)をピオグリタゾン顆粒(選別し、必要に応じてブレンドした)と混ぜ合わせる。このブレンドを選別してピオグリタゾン最終ブレンドを得る。

【0017】

(2)第2パーツ：

本発明の第2パーツは、リナグリプチン又はその医薬的に許容できる塩(特にリナグリプチン)及び1種以上の賦形剤を含むパーツ(組成物、特に固体組成物、例えば経口投与用の固体医薬組成物)である。

第2パーツの賦形剤は、1種以上の希釈剤を含んでよい。

さらに、第2パーツの賦形剤は、1種以上の希釈剤及び1種以上の結合剤を含んでよい。

さらに、第2パーツの賦形剤は、1種以上の希釈剤、1種以上の結合剤及び1種以上の崩壊剤を含んでよい。

さらに、第2パーツの賦形剤は、1種以上の希釈剤、1種以上の結合剤、1種以上の崩壊剤及び1種以上の潤沢剤を含んでよい。

さらに、第2パーツの賦形剤は、1種以上の希釈剤、1種以上の結合剤、1種以上の崩壊剤、1種以上の潤沢剤及び任意のさらなる賦形剤を含んでよい。

第2パーツの賦形剤は、特に、1種以上の希釈剤、1種以上の結合剤、1種以上の崩壊剤、及び1種以上の潤沢剤から成る群より選択され得る。

第2パーツの希釈剤の例としては、限定するものではないが、セルロース粉末、第二リン酸カルシウム(特に無水又は第二リン酸カルシウム二水和物)、エリスリトール、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、マンニトール、デンプン、アルファ化デンプン及びキシリトールが挙げられる。希釈剤アルファ化デンプン及び低置換ヒドロキシプロピルセルロースは、さらに結合剤特性を示す。これらの中で希釈剤マンニトール及び/又はアルファ化デンプンが好ましい。

本発明の第2パーツ(組成物)が1種の希釈剤を含む場合、希釈剤は好ましくはマンニトール又はアルファ化デンプン、さらに好ましくはマンニトールである。

好ましくは、本発明の第2パーツ(組成物)が2種以上の希釈剤を含む場合、第1希釈剤は好ましくはマンニトールであり、第2希釈剤は、前述した希釈剤の群から選択され、さらに好ましくは、さらに結合剤特性を示すアルファ化デンプンである。

10

第2パーツの結合剤の例としては、限定するものではないが、コポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、アルファ化デンプン及び低置換ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)が挙げられる。このうち、コポビドン及び/又はアルファ化デンプンが好ましい。

上記結合剤アルファ化デンプン及びL-HPCは、さらに希釈剤及び崩壊剤特性を示し、かつ第2希釈剤又は崩壊剤としても使用可能である。

第2パーツの崩壊剤の例としては、限定するものではないが、クロスポビドン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)及びデンプン、例えば天然デンプン、特にコーンデンプン及びアルファ化デンプンが挙げられる。このうち、コーンデンプンが好ましい。

20

第2パーツの潤沢剤の例としては、限定するものではないが、タルク、ポリエチレングリコール(特に約4400~約9000の範囲の分子量のポリエチレングリコール)、硬化ヒマシ油、脂肪酸及び脂肪酸の塩、特に脂肪酸のカルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩又はカリウム塩、例えばベヘン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、ナトリウムステアリルマレート又はステアリン酸マグネシウムが挙げられる。このうち、ステアリン酸マグネシウムが好ましい。

【0018】

さらに詳細には、第2パーツは通常、1種以上の希釈剤(例えばマンニトール及び/又はアルファ化デンプン)、結合剤(例えばコポビドン)、崩壊剤(例えばコーンデンプン)、及び潤沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム)を含む。

30

適切には、本発明の組成物の第2パーツ中で用いられる医薬賦形剤は慣習的な材料、例えば第1希釈剤としてマンニトール(例えばD-マンニトール)、第2希釈剤としてアルファ化デンプン、結合剤としてコポビドン、崩壊剤としてコーンデンプン、及び/又は潤沢剤としてステアリン酸マグネシウム等である。

本発明の第2パーツは、リナグリプチン、第1希釈剤及び第2希釈剤を含んでよい。

さらに、本発明の第2パーツは、リナグリプチン、第1希釈剤、第2希釈剤及び結合剤を含んでよい。

さらに、本発明の第2パーツは、リナグリプチン、第1希釈剤、第2希釈剤、結合剤及び崩壊剤を含んでよい。

さらに、本発明の第2パーツは、リナグリプチン、第1希釈剤、第2希釈剤、結合剤、崩壊剤及び潤沢剤を含んでよい。

40

さらに、本発明の第2パーツは、リナグリプチン、第1希釈剤、第2希釈剤、結合剤、崩壊剤、潤沢剤及び任意の1種以上のさらなる成分を含んでよい。

例えば、本発明の第2パーツは、リナグリプチン、第1希釈剤、第2希釈剤、結合剤、崩壊剤及び潤沢剤を含む。

好ましくは、本発明の第2パーツは、リナグリプチン、1種の第1希釈剤、1種の第2希釈剤、1種の結合剤、1種の崩壊剤及び1種の潤沢剤を含むか又はこれらから作られたパーツ(組成物)である。

上記第2パーツ(組成物)の賦形剤は、典型的に希釈剤又はフィラーとしてマンニトール(例えばD-マンニトール)を含む。

50

さらに、上記第2パーツ(組成物)の賦形剤は、典型的に第1希釈剤としてマンニトール(例えばD-マンニトール)を含む。

さらに、上記第2パーツ(組成物)の賦形剤は、典型的に第1希釈剤マンニトール及び1種の第2希釈剤(例えばアルファ化デンプン)を含む。

さらに、上記第2パーツ(組成物)の賦形剤は、典型的に結合剤としてコポビドン(コポリビドン又はKollidon VA64としても知られる)を含む。

さらに、上記第2パーツ(組成物)の賦形剤は、典型的に崩壊剤としてコーンデンプン(例えばトウモロコシデンプン)を含む。

さらに、上記第2パーツ(組成物)の賦形剤は、典型的に潤沢剤又は付着防止剤としてステアリン酸マグネシウムを含む。

本発明の典型的な第2パーツ(組成物)は、リナグリプチン、第1希釈剤マンニトール、第2希釈剤アルファ化デンプン、結合剤コポビドン、崩壊剤コーンデンプン、及び潤沢剤ステアリン酸マグネシウムを含むか又はこれらから作られている。

従って、本発明の一実施形態では、第2パーツ(組成物)は、リナグリプチン、マンニトールである第1希釈剤、アルファ化デンプンである第2希釈剤、コポビドンである結合剤、コーンデンプンである崩壊剤、及びステアリン酸マグネシウムである潤沢剤を含む。

本発明の別の実施形態では、第2パーツ(組成物)は、基本的に下記から成る：リナグリプチン、マンニトールである第1希釈剤、アルファ化デンプンである第2希釈剤、コポビドンである結合剤、コーンデンプンである崩壊剤、及びステアリン酸マグネシウムである潤沢剤。

本発明の組成物は、0.1~100mgの用量範囲の活性成分リナグリプチンを含み得る。リナグリプチンの特定経口有効性成分含量(dosage strength)は、0.5mg、1mg、2.5mg、5mg及び10mgである。リナグリプチンのさらに特定の経口有効性成分含量は2.5mg及び5mgである。リナグリプチンの好ましい経口有効性成分含量は5mgである。

【0019】

本発明の第2パーツ(組成物)は、下記を1種以上含んでよい：

0.5~20%の活性医薬成分(特にリナグリプチン)、

40~90%の1種以上の希釈剤、

0.5~20%の1種以上結合剤、

0.5~20%の1種以上崩壊剤、及び

0.1~4%の1種以上潤沢剤

(百分率は第2パーツの総質量による)。

下記範囲が好ましい：

0.5~10%の活性医薬成分(特にリナグリプチン)、

50~75%の希釈剤1、

0~15%の希釈剤2、

1~15%の結合剤、

1~15%の崩壊剤、

0.5~3%の潤沢剤

(百分率は第2パーツの総質量による)。

下記範囲がさらに好ましい：

0.5~7%の活性医薬成分(特にリナグリプチン)、

50~75%の希釈剤1、

5~15%の希釈剤2、

2~4%の結合剤、

8~12%の崩壊剤、

0.5~2%の潤沢剤

(百分率は第2パーツの総質量による)。

本発明のリナグリプチン含有第2パーツ(組成物)を調製するため、例えば湿式造粒法によって顆粒を調製することができる。造粒液を用いる活性成分と賦形剤の代替造粒方法は

10

20

30

40

50

、流動床造粒又はワンポット造粒である。

湿式造粒法では、造粒液は、水、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトン、又はその混合物のような溶媒、好ましくは精製水であり、コポリドン等の結合剤を含む。溶媒は、最終生成物に残存しない揮発性成分である。活性成分リナグリプチンと、潤沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム)を除く他の賦形剤(例えばマンニトール、アルファ化デンプン及びコーンデンプン)とを予混合し、例えば高せん断造粒機を利用して、水性造粒液を用いて造粒する。湿式造粒工程の後に顆粒の任意の湿式ふるい工程、乾燥及び乾式ふるいが続く。例えば、次に乾燥のために流動床乾燥機を使用することができる。乾燥した顆粒を、リナグリプチン顆粒を得るのに適した篩でふるい分ける。乾式ふるい後、必要に応じて顆粒を適切なブレンダーでブレンドする。自由落下ブレンダー等の適切な通常のブレンダーで潤沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム)をリナグリプチン顆粒と最終ブレンドしてリナグリプチン最終ブレンドを得る。

10

【0020】

錠剤又は錠剤コアの調製のためには最終ブレンドを圧縮して錠剤とする。

カプセル剤の調製のためには最終ブレンドをカプセルに詰めることができる。

好ましくは、例えば標準的な二層回転式錠剤機を用いて、ピオグリタゾン最終ブレンドとリナグリプチン最終ブレンドを一様に圧縮して二層錠剤コアとする。

従って、本発明の医薬組成物の調製方法は、最終ブレンドの組合せ又は混合工程及び圧縮して二層錠剤コアとする工程をさらに含み得る。

二層錠剤コアの各層の個々の質量に応じて、質量がより大きい層が第1層になり、質量がより小さい層が第2層になるように選択するのが好ましい。反対の層の位置づけはあまり好ましくない。第1層と第2層の質量が同一の錠剤層の場合、よりボリュームのある層が第1層であれば好ましく、一方で第2層であるとあまり好ましくない。

20

フィルムコーティング錠剤の調製のためにはコーティング懸濁液を調製し、標準的なフィルムコーター(例えば有孔パンコーター)を用いて、圧縮錠剤コアをコーティング懸濁液で約2~4%、好ましくは約3%の増量までコーティングする。フィルムコーティング溶媒は揮発性成分であり、最終生成物には残存しない。典型的なフィルムコートはフィルムコーティング剤、可塑剤、流動促進剤、及び必要に応じて1種以上の顔料及び着色料を含む。例えば、フィルムコートは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、プロピレングリコール、タルク、二酸化チタン及び必要に応じて酸化鉄(例えば酸化鉄イエロー及び/又はレッド)を含むことができる。

30

或いは、本発明のフィルムコーティング錠剤を調製するため、市販のフィルムコーティングプレ混合物、例えばOpadry(商標)(定性的及び定量的組成において単フィルム賦形剤を使用することと同一であり得る)を用いてフィルムコーティング懸濁液を調製する。フィルムコーティング懸濁液を調製するためには、フィルムコート又はOpadry(商標)等の市販のプレ混合物の単成分をフィルムコーティング溶媒、好ましくは精製水に室温で懸濁又は溶解させる。

最も最適な物理的及び化学的安定性を達成するためには、最終リナグリプチン/ピオグリタゾンフィルムコーティング錠剤の残留水分が0.5~2.5質量%の範囲、好ましくは0.7~2.0質量%の範囲、さらに好ましくは0.8~1.5質量%の範囲、最も好ましくは0.9~1.4質量%の範囲となるように、フィルムコーティング法を行なう。

40

【0021】

本明細書で使用する用語「リナグリプチン」は、リナグリプチン、その医薬的に許容できる塩、その水和物若しくは溶媒和物、又はその多形を指す。結晶形はWO 2007/128721に記載されている。好ましい結晶形は、そこに記載されている多形A及びBである。特に、リナグリプチンは遊離塩基1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンである。リナグリプチン又はその医薬的に許容できる塩として、リナグリプチンが好ましい。リナグリプチンの製造方法は、例えば特許出願WO 2004/018468及びWO 2006/048427に記載されている。

リナグリプチンは、例外的な効力と、好ましい薬理学的特性、受容体選択性及び好まし

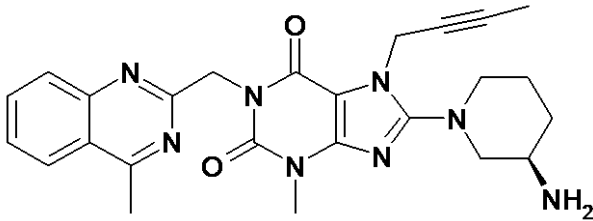
50

い副作用プロファイルを備えて長続きする効果とを併せ持ち、或いは本発明に従ってピオグリタゾンと併用すると予想外な治療利点又は改善をもたらすので、構造的に同等のDPP-4阻害薬とは区別される。

1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン(リナグリプチン)は、下記構造式を有する。

【0022】

【化1】



10

【0023】

本明細書で使用する用語「ピオグリタゾン」は、ピオグリタゾン、その医薬的に許容できる塩、その水和物若しくは溶媒和物、又はその多形を指す。ピオグリタゾンの塩の好ましい例には塩酸との塩がある。ピオグリタゾン又はその医薬的に許容できる塩としては、ピオグリタゾン塩酸塩が好ましい。ピオグリタゾン塩酸塩の好ましい結晶形は、例えばWO 03/026586にI形として定義されている結晶形(多形)である。

20

好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物、剤形又は錠剤は、リナグリプチンを5mgの量で含み、かつピオグリタゾンを15mg、30mg又は45mgの量で含む。

さらなる実施形態では、本発明の医薬組成物、剤形又は錠剤は、リナグリプチンを2.5mgの量で含み、かつピオグリタゾンを15mg、30mg又は45mgの量で含む。

本発明の医薬組成物及び医薬剤形では、活性医薬成分は、体積による分布に関して、好ましくはそれぞれの活性医薬成分粒子の少なくとも90%が200µm未満の粒径、すなわちX90 < 200µmを有するような粒度分布を有し得る。

特に本発明の医薬組成物及び医薬剤形で用いるためには、リナグリプチン、例えばその結晶形は、好ましくはそれぞれの活性医薬成分の少なくとも90%が200µm未満の粒径、すなわち、X90 < 200µm、さらに好ましくはX90 < 150µmを有するような粒度分布(体積による)を有する。さらに好ましくは粒度分布は、X90 < 100µm、なおさらに好ましくはX90 < 75µmとなるようなものである。さらに粒度分布は、好ましくはX90 > 0.1µm、さらに好ましくはX90 > 1µm、最も好ましくはX90 > 5µmとなるようなものである。従って、好ましい粒度分布は、0.1µm < X90 < 200µm、特に0.1µm < X90 < 150µm、さらに好ましくは1µm < X90 < 150µm、なおさらに好ましくは5µm < X90 < 100µmのようなものである。リナグリプチンの粒度分布の好ましい例は、X90 < 50µm又は10µm < X90 < 50µmとなるようなものである。

30

さらに本発明の医薬組成物及び医薬剤形で用いるためには、リナグリプチン、例えばその結晶形は、好ましくはX50 < 90µm、さらに好ましくはX50 < 75µm、なおさらに好ましくはX50 < 50µm、最も好ましくはX50 < 40µmとなるような粒度分布(体積による)を有する。さらに粒度分布は、好ましくはX50 > 0.1µm、さらに好ましくはX50 > 0.5µm、なおさらに好ましくはX50 > 4µmとなるようなものである。従って、好ましい粒度分布は、0.1µm < X50 < 90µm、特に0.5µm < X50 < 75µm、さらに好ましくは4µm < X50 < 75µm、なおさらに好ましくは4µm < X50 < 50µmとなるようなものである。好ましい例は8µm < X50 < 40µmである。

40

さらに本発明の医薬組成物及び医薬剤形で用いるためには、リナグリプチン、例えばその結晶形は、好ましくはX10 > 0.05µm、さらに好ましくはX10 > 0.1µm、なおさらに好ましくはX10 > 0.5µmとなるような粒度分布(体積による)を有する。

【0024】

本発明の医薬組成物及び医薬剤形で用いるためには、ピオグリタゾン(特にピオグリタ

50

ゾン塩酸塩)、例えばその結晶形を製粉しないか、製粉するか(例えばペグミルを用いて)又は微粉化することができる。製粉ピオグリタゾン塩酸塩は、一実施形態では、それぞれの活性医薬成分の少なくとも90%が100 μm 未満の粒径を有するような粒度分布(体積による)、すなわちX90<100 μm を有してよく、必要に応じて、X50は20~60 μm 、さらに必要に応じて、X10は5~10 μm である。未製粉ピオグリタゾン塩酸塩は、それぞれの活性医薬成分の少なくとも98%が250 μm 未満の粒径を有するような粒度分布(体積による)、すなわちX98<250 μm を有してよく、かつ、必要に応じて、X90<200 μm (例えば150~190 μm)、かつ、さらに必要に応じて、X50<100 μm (例えば70~90 μm)、かつ、なおさらに必要に応じて、X10が15~20 μm である。別の実施形態では、ピオグリタゾン塩酸塩のメジアン径は好ましくは1~50 μm 、さらに好ましくは2~30 μm 、例えば2~25 μm 又は2~15 μm (例えば約13 μm)である。

10

さらなる実施形態では、ピオグリタゾンHClの粒度分布の下記範囲がさらに好ましい：未製粉ピオグリタゾン塩酸塩は、それぞれの活性医薬成分の少なくとも98%が450 μm 未満の粒径を有するような粒度分布(体積による)、すなわちX98<450 μm を有してよく、かつ、必要に応じて、X90<300 μm (例えば1 μm <X90<300 μm)、かつ、さらに必要に応じて、X50<120 μm (例えば1 μm <X50<120 μm)、かつ、なおさらに必要に応じて、X10<50 μm (例えば0.1 μm <X10<50 μm 、例えば15~20 μm)である。

【0025】

本明細書に前述及び後述のマンニトールは、好ましくはD-マンニトール(好ましくは多形の)であり、かつ好ましくは(湿式)造粒に適した小粒径のグレードを有する。好ましくは、前述及び後述のマンニトールは微粉化されている。本発明のピオグリタゾン含有第1パーツ(組成物)において、マンニトールは、製粉(例えばペグミルを用いて)された結晶性粉末(例えばPearlitol 25C(商標))又は直接圧縮可能なグレード(例えばPearlitol SD 200(商標))であり得る。第1パーツのマンニトールは、約10 μm ~約180 μm 、特に約20 μm ~約40 μm の平均粒径を有し得る。

20

本明細書に前述及び後述のアルファ化デンプンは、好ましくは化学的及び/又は機械的に加工してデンプン顆粒の全て又は一部を破壊したデンプン(例えばトウモロコシ(コーン)、ジャガイモ又は米デンプン)である。特に、一部アルファ化デンプンに言及しなければならない。例はStarch 1500(商標)(Colorcon)である。

本明細書に前述及び後述のコポビドンは、好ましくはポリビニルピロリドンと酢酸ビニルの、好ましくは約45000~約70000の分子量の共重合体である。例はPolyvidon VA 64又はKollidon(商標)VA 64(BASF)である。

30

本明細書に前述及び後述のクロスロビドンは、好ましくはPVPの架橋した水不溶形である。例はKollidon(商標)CL-SF(BASF)である。

本明細書に前述及び後述のナトリウムステアシルマラーの例はPRUV(商標)である。

本明細書に前述及び後述のセルロースは、典型的に結晶性セルロース、好ましくは微結晶性セルロースである。例はMCC 101である。

本明細書に前述及び後述のコーンデンプンは、好ましくは天然デンプンである。例はトウモロコシデンプン(エクストラホワイト)(Roquette)である。

40

【0026】

医薬組成物(又は製剤)は種々の方法で包装可能である。一般的に、流通用物品は医薬組成物を適切な形で収容できる容器を含む。錠剤は、典型的に簡単な取扱い、流通及び貯蔵のため並びに貯蔵中の環境との長期間の接触における組成物の適正な安定性の保証のために適した一次パッケージに包装される。錠剤用の一次容器はボトル又はブリスターパックであり得る。

適切なボトルはガラス又はポリマー(好ましくはポリプロピレン(PP)又は高密度ポリエチレン(HD-PE))から製造され、ねじ蓋で封をしてよい。ねじ蓋には、子供が中身にアクセスするのを防止又は妨害するため対小児安全閉鎖(例えば押してねじる閉鎖)を設けることができる。必要ならば(例えば高湿度の地域で)、さらに乾燥剤を用いて(例えばベントナ

50

イト粘土、分子ふるい、又は、好ましくは、シリカゲル等)、包装組成物の有効期間を延長することができる。

適切なプリスターパックは、上面箔(錠剤によって破ける)及び底部(錠剤のポケットを収容できる)を含むか又はこれらから形成される。上面箔は金属箔、特にアルミニウム又はアルミニウム合金箔(例えば20 µm ~ 45 µm、好ましくは20 µm ~ 25 µm)を含むことができ、その内側(シール側)はヒートシール性ポリマー層でコートされている。底部は、多層ポリマー箔(例えばポリ(塩化ビニリデン)(PVDC)でコートされたポリ(塩化ビニル)(PVC);又はポリ(クロロトリフルオロエチレン)(PCTFE)で積層されたPVC箔など)又は多層ポリマー-金属-ポリマー箔(例えば低温形成可能な(cold-formable)積層PVC/アルミニウム/ポリアミド組成物)を含み得る。

10

特に高温多湿の気候条件下での長い貯蔵期間を保証するため、プリスターパックに多層ポリマー-金属-ポリマー箔(例えば積層ポリエチレン/アルミニウム/ポリエステル組成物)製のさらなるオーバーラップ又はパウチを使用することができる。このパウチパッケージ内の補助乾燥剤(例えばベントナイト粘土、分子ふるい、好ましくは、シリカゲル)は、このような厳しい条件下でさえ有効期間を延長することができる。

物品は、治療製品の市販パッケージに通例含められる説明書に相当するラベル又は添付文書をさらに含むことができ、これは該治療製品の使用に関する効能、使用法、用量、投与、禁忌及び/又は警告についての情報を包含し得る。一実施形態では、ラベル又は添付文書は、組成物が本明細書に記載の目的のいずれにも使用可能であることを示す。

【0027】

20

本発明のピオグリタゾンとリナグリプチンの医薬組合せは、以前に抗高血糖薬で治療したことがない2型糖尿病患者、又はメトホルミン、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン(例えばピオグリタゾン)、グリニド、 α -グルコシダーゼ遮断薬、GLP-1又はGLP-1類似体、及びインスリン若しくはインスリン類似体から選択される2種の通常の高血糖薬による治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者のどちらかで、代謝疾患、特に2型糖尿病、肥満症及びそれに関連する状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び/又は予防(進行の減速及び/又は発症の遅延を含めて)において、必要に応じて1種以上の他の活性物質と共に使用するのに適している。

30

一実施形態では、本発明は、ピオグリタゾンのみを用いた療法にもかかわらず血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者における代謝疾患、特に2型糖尿病、肥満症及びそれに関連する状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び/又は予防(進行の減速及び/又は発症の遅延を含めて)で用いる本発明のピオグリタゾンとリナグリプチンの医薬組成物又は組合せに関する。

さらなる実施形態では、本発明は、ピオグリタゾンとメトホルミンを用いた二剤併用療法にもかかわらず血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者における代謝疾患、特に2型糖尿病、肥満症及びそれに関連する状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び/又は予防(進行の減速及び/又は発症の遅延)で用いる本発明のピオグリタゾンとリナグリプチンの医薬組成物又は組合せに関する。

40

さらなる実施形態では、本発明は、薬物未処置2型糖尿病患者における代謝疾患、特に2型糖尿病、肥満症及びそれに関連する状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び/又は予防(進行の減速及び/又は発症の遅延を含めて)で用いる本発明のピオグリタゾンとリナグリプチンの医薬組成物又は組合せに関する。

さらなる実施形態では、例えばメトホルミンに対する不耐容性又は禁忌のため、メトホルミン療法が不適切である2型糖尿病患者(例えば胃腸の有害事象又は乳酸アシドーシスのリスクのある患者、例えば腎障害患者又は高齢患者など)における代謝疾患、特に2型糖尿病、肥満症及びそれに関連する状態(例えば糖尿病合併症)の治療及び/又は予防(進行の減速及び/又は発症の遅延を含めて)で用いる本発明のピオグリタゾンとリナグリプチンの医薬組成物又は組合せに関する。

50

【0028】

さらに、本発明は、
 予防などが必要な患者(例えば本明細書に記載の患者、特に2型糖尿病患者)において、必要に応じて1種以上の他の治療物質(例えばメトホルミン、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、グリニド、 α -グルコシダーゼ遮断薬、GLP-1又はGLP-1類似体、及びインスリン又はインスリン類似体から選択されるような)と共に、

下記

- 代謝障害又は代謝疾患、例えば1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能障害(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)、高血糖、食後高血糖、吸収後高血糖(postabsorptive hyperglycemia)、過体重、肥満症、脂質異常症、高脂血症、高コレステロール血症、高血圧、アテローム性動脈硬化症、内皮細胞機能不全、骨粗しょう症、慢性全身性炎症、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、網膜症、神経障害、腎症、多嚢胞性卵巣症候群、及び/又は代謝症候群などの予防、進行の減速、遅延又は治療；

- 血糖コントロールの改善及び/又は維持並びに/或いは空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコース、吸収後血漿グルコース及び/又は糖化ヘモグロビンHbA1cの減少のため；

- 糖尿病前症、耐糖能障害(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)、インスリン抵抗性及び/又は代謝症候群から2型糖尿病への進行の予防、減速、遅延又は逆転；

- 腎症、ミクロアルブミン尿症又はマクロアルブミン尿症、タンパク尿症、網膜症、白内障、神経障害、学習障害、記憶障害、神経変性障害、認知障害、心血管疾患、脳血管疾患、組織虚血、糖尿病性足病変、糖尿病性潰瘍、アテローム性動脈硬化症、高血圧、内皮細胞機能不全、心筋梗塞、急性冠動脈症候群、不安定狭心症、安定狭心症、末梢動脈閉塞性疾患、心筋症、心不全、心拍障害、血管再狭窄、及び/又は脳卒中などの糖尿病合併症の予防、リスクの減少、進行の減速、遅延又は治療；

- 体重及び/又は体脂肪の減少或いは体重及び/又は体脂肪の増加の予防或いは体重及び/又は体脂肪の減少の促進；

- 膵細胞の変性及び/又は膵細胞の機能性低下の予防、減速、遅延又は治療並びに/或いは膵細胞の機能性の改善、保存及び/又は回復並びに/或いは膵臓インスリン分泌の機能性の回復又は保護のため；

- 肝臓脂肪症、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)及び/又は肝線維症を含めた非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)の予防、減速、遅延又は治療(例えば肝臓脂肪症、(肝臓)炎症及び/又は肝臓脂肪の異常蓄積の予防、進行の減速、遅延、減弱、治療又は逆転など)；

- 通常の抗糖尿病単剤又は併用療法に失敗した2型糖尿病の予防、進行の減速、遅延又は治療；

- 十分な治療効果のために必要な通常の抗糖尿病薬の用量減少の達成；

- 通常の抗糖尿病薬に伴う副作用(例えば低血糖)のリスクの減少；及び/又は

- インスリン感受性の維持及び/又は改善並びに/或いは高インスリン血症及び/又はインスリン抵抗性の治療又は予防

の方法の1つ以上で用いる本発明のピオグリタゾンとリナグリプチンの医薬組成物又は組合せにも関する。

【0029】

さらに、本発明は、腎機能障害と診断されている(例えばeGFR障害及び/又はクレアチニンクリアランス障害、例えば軽度、中度又は重度の腎機能障害、又は末期腎疾患などと診断されている)2型糖尿病患者及び/又は腎臓合併症のリスクのある患者、例えば糖尿病性腎症(例えば慢性及び進行性腎機能不全、アルブミン尿症及び/又はタンパク尿症を含めて)の患者又はリスクのある患者に用いる本発明のピオグリタゾンとリナグリプチンの医薬組成物又は組合せにも関する。

経口投与するときのリナグリプチンの用量は、1日当たり患者毎に0.5mg~10mg、好ましくは1日当たり患者毎に2.5mg~10mg又は1mg~5mgである。

例えば、1日経口量5mgのリナグリプチンを1日1回の投与計画(すなわち、5mgのリナグリプチンを1日1回)又は1日2回の投与計画(すなわち2.5mgリナグリプチンを1日2回)で与える

10

20

30

40

50

ことができる。

さらに、本発明は、2型糖尿病の治療方法で用いる本発明の医薬組成物であって、前記方法が、有効量の活性成分(例えば5mg/15mg、5mg/30mg又は5mg/45mgのリナグリプチン/ピオグリタゾンなど)を含む前記組成物の、好ましくは投与が必要な患者への1日1回の経口投与を含む、医薬組成物に関する。

【0030】

本発明は、本明細書に記載の特定の実施形態によって範囲が制限されるものではない。当業者には、本明細書に記載のものに加えて本発明の種々の変更形態が本開示から明白になるであろう。このような変更形態は、添付の特許請求の範囲に含まれるものとする。

本明細書で引用した全ての特許出願は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

下記実施例から本発明のさらなる実施形態、特徴及び利点が明らかになるであろう。下記実施例は、本発明を限定することなく、本発明の原理を例として示すために役立つ。

【実施例】

【0031】

1a. BI 1356 + ピオグリタゾンHCl FDC 5/15mg 二層錠剤の組成

【0032】

材料	相対質量%	mg/投薬単位
ピオグリタゾンHCl	4.5917	16.530
マンニトール	32.4083	116.670
微結晶性セルロース	10.0000	36.000
コポビドン	1.0000	3.600
クロスコポビドン	1.0000	3.600
ナトリウムステアリル fumarate	1.0000	3.600
ピオグリタゾン層合計		180.000
リナグリプチン	1.3889	5.000
マンニトール	36.3611	130.900
アルファ化デンプン	5.0000	18.000
トウモロコシデンプン	5.0000	18.000
コポビドン	1.5000	5.400
ステアリン酸マグネシウム	0.7500	2.700
リナグリプチン層合計		180.000
錠剤コア合計	100.000	360.000
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	50.000	5.000
プロピレングリコール	5.000	0.500
二酸化チタン	24.000	2.400
タルク	20.000	2.000
酸化鉄、イエロー	1.000	0.100
酸化鉄、レッド	-	-
精製水		
コーティング合計	100.000	10.000
フィルム錠剤合計		370.0

【0033】

1b. BI 1356 + ピオグリタゾンHCl FDC 5/30mg 二層錠剤の組成

【0034】

材料	相対質量%	mg/投薬単位
ピオグリタゾンHCl	9.1833	33.0600
マンニトール	27.8167	100.1400
微結晶性セルロース	10.0000	36.0000
コポビドン	1.0000	3.6000
クロスコポビドン	1.5000	5.4000
ナトリウムステアリルフマラート	1.5000	5.4000
ピオグリタゾン層合計		180.0000
リナグリプチン	1.3889	5.0000
マンニトール	36.3611	130.9000
アルファ化デンプン	5.0000	18.0000
トウモロコシデンプン	5.0000	18.0000
コポビドン	1.5000	5.4000
ステアリン酸マグネシウム	0.7500	2.7000
リナグリプチン層合計		180.0000
錠剤コア合計	100.0000	360.0000
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	50.0000	5.0000
プロピレングリコール	5.0000	0.5000
二酸化チタン	21.0000	2.1000
タルク	20.0000	2.0000
酸化鉄、イエロー	3.7500	0.3750
酸化鉄、レッド	0.2500	0.0250
精製水		
コーティング合計	100.0000	10.0000
フィルム錠剤合計		370.0000

10

20

30

【 0 0 3 5 】

1c . BI 1356 + ピオグリタゾンHCl FDC 5/45mg 二層錠剤の組成

【 0 0 3 6 】

材料	相対質量%	mg/投薬単位
ピオグリタゾンHCl	11.0200	49.5900
マンニトール	33.3800	150.2100
微結晶性セルロース	12.0000	54.0000
コポビドン	1.2000	5.4000
クロスコポビドン	1.2000	5.4000
ナトリウムステアリルフマラート	1.2000	5.4000
ピオグリタゾン層合計		270.0000
リナグリプチン	1.1111	5.0000
マンニトール	29.0889	130.9000
アルファ化デンプン	4.0000	18.0000
トウモロコシデンプン	4.0000	18.0000
コポビドン	1.2000	5.4000
ステアリン酸マグネシウム	0.6000	2.7000
リナグリプチン層合計		180.0000
錠剤コア合計	100.0000	450.0000
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	50.0000	6.0000
プロピレングリコール	5.0000	0.6000
二酸化チタン	21.0000	2.5200
タルク	20.0000	2.4000
酸化鉄、イエロー	2.0000	0.2400
酸化鉄、レッド	2.0000	0.2400
精製水		
コーティング合計	100.0000	12.0000
フィルム錠剤合計		462.0000

10

20

30

【 0 0 3 7 】

1a' . BI 1356 + ピオグリタゾンHCl FDC 5/15mg 二層錠剤の代替組成

【 0 0 3 8 】

材料	mg/投薬単位 5/15mg錠剤
ピオグリタゾンHCl	16.53
マンニトール	50.07
微結晶性セルロース	18.00
コポビドン	1.80
クロスコポビドン	1.80
ナトリウムステアリルフマラート	1.80
ピオグリタゾン層合計	90.00
リナグリプチン	5.00
マンニトール	130.90
アルファ化デンプン	18.00
トウモロコシデンプン	18.00
コポビドン	5.40
ステアリン酸マグネシウム	2.70
リナグリプチン層合計	180.00
錠剤コア合計	270.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4.00
プロピレングリコール	0.40
二酸化チタン	1.99
タルク	1.60
酸化鉄、イエロー	0.01
酸化鉄、レッド	-
精製水	
コーティング合計	8.00
フィルム錠剤合計	278.0

10

20

30

【 0 0 3 9 】

1' ' . BI 1356 + ピオグリタゾン FDC 二層錠剤の代替組成

【 0 0 4 0 】

定性的及び定量的組成：

有効性成分含量 リナグリプチン/ ピオグリタゾン	5mg/15mg		5mg/30mg		5mg/45mg	
成分	[mg/フィルムコーティング錠剤]	(%)	[mg/フィルムコーティング錠剤]	(%)	[mg/フィルムコーティング錠剤]	(%)
リナグリプチン	5.0000	2.7778	5.0000	2.7778	5.0000	2.7778
マンニトール	130.9000	72.7222	130.9000	72.7222	130.9000	72.7222
アルファ化デンプン	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000
トウモロコシデンプン	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000
コポビドン	5.4000	3.0000	5.4000	3.0000	5.4000	3.0000
ステアリン酸マグネシウム	2.7000	1.5000	2.7000	1.5000	2.7000	1.5000
リナグリプチン層 小計	180.0000	100.0000	180.0000	100.0000	180.0000	100.0000
ピオグリタゾン 塩酸塩	16.5300	18.3667	33.0600	18.3667	49.5900	18.3667
マンニトール	50.0700	55.6333	100.1400	55.6333	150.2100	55.6333
微結晶性セルロース	18.0000	20.0000	36.0000	20.0000	54.0000	20.0000
コポビドン	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
クロスポビドン	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
ナトリウムステアリルフマレート	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
ピオグリタゾン層 小計	90.0000	100.0000	180.0000	100.0000	270.0000	100.0000
Opadry イエロー	8.0000	100.0000	-	-	-	-
Opadry オレンジ	-	-	10.0000	100.0000	-	-
Opadry ピンク	-	-	-	-	12.0000	100.0000
フィルム錠剤小計	8.0000	100.0000	10.0000	100.0000	12.0000	100.0000
フィルムコーティング錠剤総量	278.0000	100.0000	370.0000	100.0000	462.0000	100.0000

【 0 0 4 1 】

リナグリプチン/ピオグリタゾンフィルムコーティング錠剤用のOpadry(登録商標)イエロー、Opadry(登録商標)オレンジ及びOpadry(登録商標)ピンクフィルムコート of 定性的及び定量的組成：

10

20

30

40

成分	量 [%w/w]			機能
	Opadry (登録商標) イエロー	Opadry (登録商標) オレンジ	Opadry (登録商標) ピンク	
ヒプロメロース2910	50.0000	50.0000	50.0000	フィルム形成剤
二酸化チタン	24.8500	21.0000	21.0000	顔料
タルク	20.0000	20.0000	20.0000	付着防止
プロピレングリコール	5.0000	5.0000	5.0000	可塑剤
酸化鉄、イエロー	0.1500	3.7500	2.0000	顔料
酸化鉄、レッド	— — —	0.2500	2.0000	顔料
合計	100.0000	100.0000	100.0000	— — —

【 0 0 4 2 】

例示組成物の製造方法：

a) リナグリブチン最終ブレンド：

i.) リナグリブチン最終ブレンド用造粒液(工程1)：

コポビドンを経製水に分配する。

ii.) リナグリブチン最終ブレンドのための造粒(工程2)：

マンニトール、アルファ化デンプン及びトウモロコシデンプンを適切な篩でふるい分け、必要に応じて適切な篩でふるい分けたリナグリブチンと、適切な高せん断ミキサーで完全に予混合する。

或いは、マンニトール、アルファ化デンプン、トウモロコシデンプン及びリナグリブチンを適切な篩でふるい分け、適切な高せん断ミキサーで予混合する。

好ましくはふるい分け機を造粒機に直結し、材料を直接造粒機内にふるい分ける。必要に応じて篩を経た造粒機内への真空移動を利用して、造粒機への材料移動とふるい分け工程を組み合わせる。いずれの場合も他の賦形剤間にリナグリブチンをふるい分けるのが好ましく、賦形剤の前又は後にふるい分けるのは好ましくない。

プレミックスを造粒液で湿らせ、適切な高せん断ミキサーを用いて造粒する。湿った顆粒を必要に応じて適切な篩を通して湿式でふるい分ける。引き続き、湿った顆粒を流動床乾燥機で乾燥させ、継続的に適切な篩でふるい分け；ふるい顆粒を必要に応じて適切な自由落下ブレンダーでブレンドしてよい。

或いは、ふるい分け工程を乾燥中に、乾燥プロセスを休止して行ない、ふるい分け後に乾燥を続ける。その後、乾燥顆粒を必要に応じて2回ふるい分けた後、自由落下ブレンダー等の適切なブレンダーで任意のブレンディング工程が続く。

iii.) リナグリブチン最終ブレンド(工程3)：

リナグリブチン最終ブレンドのため、必要に応じて全リナグリブチン造粒バッチの一部又は複数のバッチを薬物製品の品質及び製造可能性に影響を与えずに混ぜ合わせる。

このふるい分け、必要に応じてブレンドした顆粒に、予めふるい分けたステアリン酸マグネシウムを加え、引き続き適切な自由落下ブレンダーで最終ブレンディングを行なう。

【 0 0 4 3 】

b) ピオグリタゾン最終ブレンド：

i.) ピオグリタゾン最終ブレンド用の造粒液(工程4)：

コポビドンを経製水に分配する。

ii.) ピオグリタゾン最終ブレンドのための造粒(工程5)：

ピオグリタゾン塩酸塩、マンニトール及びセルロース(微結晶性；例えばその一部又は全量)を適切な篩でふるい分け、適切な高せん断ミキサーで予混合する。このプレミックスを造粒液で湿らせ、適切な高せん断ミキサーを用いて造粒する。湿った顆粒を必要に

10

20

30

40

50

じて適切な篩を通して湿式でふるい分ける。引き続き、湿った顆粒を流動床乾燥機で乾燥させ、継続的に適切な篩でふるい分け；その後、ふるい顆粒を適切な自由落下ブレンダーでブレンドしてよい。

iii.)ピオグリタゾン最終ブレンド(工程6)：

ピオグリタゾン最終ブレンドのため、必要に応じて全ピオグリタゾン造粒バッチの一部又は複数のバッチを薬物製品の品質及び製造可能性に影響を与えずに混ぜ合わせ；

下記ピオグリタゾン最終ブレンドを得る：

異形1：クロスポビドン及びナトリウムステアシルマラートをプレブレンドし、ふるい分け、継続的にふるいピオグリタゾン顆粒と混ぜ合わせて最終ブレンディングを行なう；又は

変形2：セルロース(微結晶性；例えばその残分)、クロスポビドン及びナトリウムステアシルマラートをプレブレンドし、ふるい分け、継続的にふるいピオグリタゾン顆粒と混ぜ合わせて最終ブレンディングを行なう；又は

異形3：セルロース(微結晶性；例えばその残分)、クロスポビドン及びナトリウムステアシルマラートを、ふるい分けかつ必要に応じてブレンドしたピオグリタゾン顆粒と混ぜ合わせてブレンディング工程を行なう。継続的にブレンドをふるい分け、最終ブレンディングを行なう。

全てのふるい分けプレブレンディング/最終ブレンディングプロセス工程は、それぞれ適切な篩及び適切な自由落下ブレンダーを用いて行なわれる。

必要に応じて、微結晶性セルロースの一部(例えばその全量の30~40%、例えば約34%など)はピオグリタゾン顆粒中に存在し、その残分(例えばその全量の60~70%、例えば約66%など)は最終ブレンドの粒外部分に存在してよい。粒内微結晶性セルロース対粒外微結晶性セルロースの比は、約1:4~約1:1、好ましくは約1:3~約1:1、さらに好ましくは約1:2.5~約1.15、なおさらに好ましくは約3:7~約4:6、最も好ましくは約1:2であってよい。

【0044】

c)リナグリブチン/ピオグリタゾン二層錠剤コア(工程7)：

標準的二層回転式錠剤機を用いてピオグリタゾン最終ブレンド及びリナグリブチン最終ブレンドを圧縮して二層錠剤コアとする。

d)フィルムコーティング懸濁液(工程8)：

ヒプロメロース(HPMC)、タルク、プロピレングリコール、二酸化チタン、酸化鉄イエロー及び/又は有効性成分含量によっては、酸化鉄レッドを精製水に分散させて水性フィルムコーティング懸濁液を得るか；或いは市販のプレ混合物、例えば同一の定性的及び定量的組成のOpadry(登録商標)を単フィルム成分の代わりに使用する。有効性成分含量に応じて、Opadry(登録商標)イエロー、Opadry(登録商標)オレンジ又はOpadry(登録商標)ピンクを精製水に分散させて水性フィルムコーティング懸濁液を得る。

e)リナグリブチン/ピオグリタゾンフィルムコーティング錠剤(工程9)：

リナグリブチン/ピオグリタゾン二層錠剤コアをドラムコーターでフィルムコーティング懸濁液を用いてリナグリブチン/ピオグリタゾンフィルムコーティング錠剤を作製する。好ましくは有孔ドラムコーターを使用する。

【0045】

1. ' ' ' ピオグリタゾン含有パーツ又は層に粒外賦形剤を有する製剤異形

【0046】

定性的及び定量的組成：

10

20

30

40

有効性成分含量 ピオグリタゾン	15mg		30mg		45mg	
成分	[mg/フィルムコーティング錠剤]	(%)	[mg/フィルムコーティング錠剤]	(%)	[mg/フィルムコーティング錠剤]	(%)
ピオグリタゾン塩酸塩	16.5300	18.3667	33.0600	18.3667	49.5900	18.3667
マンニトール	50.0700	55.6333	100.1400	55.6333	150.2100	55.6333
微結晶性セルロース	6.0000	6.6667	12.0000	6.6667	18.0000	6.6667
コポビドン	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
顆粒小計	74.4000	82.6667	148.8000	82.6667	223.2000	82.6667
微結晶性セルロース	12.0000	13.3333	24.0000	13.3333	36.0000	13.3333
クロスポビドン	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
ナトリウムステアрилフマレート	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
ピオグリタゾンパーツ合計	90.0000	100.0000	180.0000	100.0000	270.0000	100.0000

10

20

【 0 0 4 7 】

コポビドンを精製水に溶かして造粒液を作製する。ピオグリタゾン塩酸塩、マンニトール及び微結晶性セルロースの一部を適切な篩でふるい分け、適切なミキサー(例えば高せん断ミキサー)でブレンドしてプレミックスを作製する。プレミックスを造粒液で湿らせた後に(例えば適切な高せん断ミキサーを用いて)造粒する。湿った顆粒を必要に応じて適切な篩を通して湿式でふるい分ける。引き続き、湿った顆粒を流動床乾燥機で乾燥させ、適切な篩で継続的にふるい分け；引き続き、ふるい顆粒を適切な自由落下ブレンダーでブレンドすることができる。

30

微結晶性セルロースの残分、クロスポビドン及びナトリウムステアрилフマレートを、粒外のふるい分け、かつ必要に応じてブレンドした顆粒に加えて最終ブレンディング工程を行なう。継続的にブレンドをふるい分け、適切なブレンダーで最終ブレンディングを行なって最終ブレンドを作製する。

【 0 0 4 8 】

2. BI 1356 + ピオグリタゾンHCl FDC 二層錠剤の組成(第2希釈剤アルファ化デンプンを用いる異形)

【 0 0 4 9 】

材料	mg/投薬単位 5/15mg	mg/投薬単位 5/30mg	mg/投薬単位 5/45mg
ピオグリタゾンHCl	16.53	33.06	49.59
マンニトール	109.47	101.94	152.91
アルファ化デンプン	45.00	36.00	54.00
コポビドン	3.60	3.60	5.40
クロスコポビドン	1.80	1.80	2.70
ナトリウムステアリルフマラート	3.60	3.60	5.40
ピオグリタゾン層合計	180.00	180.00	270.00
リナグリプチン	5.00	5.00	5.00
マンニトール	130.90	130.90	130.90
アルファ化デンプン	18.00	18.00	18.00
トウモロコシデンプン	18.00	18.00	18.00
コポビドン	5.40	5.40	5.40
ステアリン酸マグネシウム	2.70	2.70	2.70
リナグリプチン層合計	180.00	180.00	180.00
錠剤コア合計	360.00	360.00	450.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5.00	5.00	6.00
プロピレングリコール	0.50	0.50	0.60
二酸化チタン	2.40	2.10	2.52
タルク	2.00	2.00	2.40
酸化鉄、イエロー	0.10	0.375	0.24
酸化鉄、レッド	-	0.025	0.24
精製水			
コーティング合計	10.000	10.000	12.000
フィルム錠剤合計	370.0	370.0	462.0

10

20

【0050】

30

この組成物及び錠剤は、第2希釈剤として微結晶性セルロースを用いた異形について本明細書で述べたのと同様又は類似の方法で調製される。

3. 最適化のための潤沢剤の選択：

ナトリウムステアリルフマラートは、例えば、過剰ブレンディング及び/又は活性成分(API)の溶解減少のためステアリン酸マグネシウムで見られる何らかの欠点を示さないのので、潤沢剤としてステアリン酸マグネシウムより好ましい。もっと正確に言えば、ナトリウムステアリルフマラートは、ふるい分け工程及びピオグリタゾン顆粒と潤沢剤のより長いブレンディング時間があれば、ピオグリタゾンの溶解速度の増加を示す。

例えば、ステアリン酸マグネシウム使用すると(ナトリウムステアリルフマラートの使用に比べて)、50UpMを用いてpH2で5分後にはピオグリタゾンの溶解が25%まで少なく、10分後にはピオグリタゾンの溶解が19%まで少なく、15分後にはピオグリタゾンの溶解が15%まで少なく、及び/又は45分後に100%の溶解が認められないことが分かる。

40

溶解媒体：pH 2.0；0.01M HCl/0.3M KCl；パドル、900mL、50rpm、37.0。

さらなる例では、ナトリウムステアリルフマラートをピオグリタゾン層の2質量%から例えば1質量%に減らすと、in vitroで50UpmにてpH2でピオグリタゾンの溶解が10~20%(それ以上)減少することが分かる。ナトリウムステアリルフマラートの量は、ピオグリタゾン層の好ましくは1質量%、例えばピオグリタゾン層の1~3質量%又は1~2質量%、さらに好ましくは1.2質量%、例えば1.2質量%~2質量%、最も好ましくは約2質量%である。

【0051】

4. 安定性結果を考慮した二層錠剤と単層錠剤の比較：

50

【 0 0 5 2 】

a) 単層錠剤の組成：

材料：	mg/投薬単位
リナグリプチン	5
ピオグリタゾンHCl、未製粉	49.59
マンニトール ^{微細}	40
マンニトールM200	165.96
クロスポビドン	5.4
ステアリン酸マグネシウム	4.05

10

【 0 0 5 3 】

b) 二層錠剤の組成：

材料層1：	mg/投薬単位
ピオグリタゾンHCl	49.59
マンニトール ^{微細}	22.7
マンニトールM200	188.26
クロスポビドン	5.4
ステアリン酸マグネシウム	4.05

20

【 0 0 5 4 】

材料層2：	mg/投薬単位
リナグリプチン	5
マンニトール ^{微細}	62.95
アルファ化デンブ	9
トウモロコシデンブ、未製粉	9
コポビドン	2.7
ステアリン酸マグネシウム	1.35

30

【 0 0 5 5 】

安定性結果(40、75%rh、開放、4~6週間後)：

バージョンa) 単層錠剤(フィルムコーティング、5/45mg)：

- 4週間後の分解：リナグリプチン約11%、ピオグリタゾン<0.2%

バージョンb) 二層錠剤(フィルムコーティング、5/45mg ピオグリタゾンのローラー圧縮層を有する)：

- 6週間後の分解：リナグリプチン<0.2%、ピオグリタゾン<0.2%

【 0 0 5 6 】

5. 実施例1c(5/45mg フィルムコーティング錠剤)の安定性/アッセイ結果：

40

アッセイ結果：リナグリプチン102.1%、ピオグリタゾン99.2%(開始時)

溶解結果(pH2.0で15分のQ)：リナグリプチン102%、ピオグリタゾン95%

ピオグリタゾンの溶解プロファイル：

10分：92%、15分：95%、30分：97%、45分：97%

リナグリプチンの溶解プロファイル：

10分：100%、15分：102%、30分：103%、45分：103%

安定性結果(40、75%rh、開放、4週間後)：

- 分解：リナグリプチン約0.1%、ピオグリタゾン<0.1%、

- アッセイ：リナグリプチン101.2%、ピオグリタゾン99.5%

安定性結果(40、75%rh、開放、9週間後)：

50

- 分解：リナグリプチン約0.4%、ピオグリタゾン<0.1%、
- アッセイ：リナグリプチン99.5%、ピオグリタゾン99.0%

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I			
A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14	
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/36	(2006.01)	A 6 1 K	9/36	
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04	
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 J	3/10	(2006.01)	A 6 1 J	3/10	A

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100132447

弁理士 小竹 理絵

(72)発明者 シュナイダー ペーター

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ノイハウス トルステン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

審査官 吉田 佳代子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 9 / 1 2 1 9 4 5 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 8 / 0 9 3 8 8 2 (WO, A 1)

Deacon, C.F. et al, Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with
an unusual profile for the treatment of type 2 diabetes, Expert Opinion on Investigat
ional Drugs, 2 0 1 0 年 1 月, Vol.19, No.1, p.133-140

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)