

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-504639

(P2014-504639A)

(43) 公表日 平成26年2月24日(2014.2.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/55 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/55	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/30 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/30	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 47/18 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/18	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 47/22 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/22	
<b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-552575 (P2013-552575)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成24年1月31日 (2012.1.31)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成25年8月22日 (2013.8.22)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/023262		BRISTOL-MYERS SQUIB
(87) 国際公開番号	W02012/106303		B COMPANY
(87) 国際公開日	平成24年8月9日 (2012.8.9)		アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
(31) 優先権主張番号	61/438, 307		4 ニューヨーク パーク アベニュー
(32) 優先日	平成23年2月1日 (2011.2.1)		345
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(71) 出願人	300022113
			アストラゼネカ・ユーケイ・リミテッド
			AstraZeneca UK Limited
			イギリス国 ロンドン ダブリュー2 6
			ビーディー, キングダム・ストリート 2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミン化合物を含む医薬製剤

## (57) 【要約】

本発明は、製造工程および/または保存期間の間に、剤形中のギ酸および/またはホルミル種の生成を妨げるか、または軽減させる、アミン化合物を含む固体、半固体または液体製剤に関する。本発明の製剤は、製造工程および/または保存期間の間の、N-ホルミル不純物(およびゼラチン架橋)の形成を妨げるか、または軽減させる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

( a ) 錠剤コアと、ここで該錠剤コアは

( i ) 少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含んでもよく、ここで該抗糖尿病薬はサクサグリブチン以外の薬物であり；

( b ) 該錠剤コアを囲む活性なコーティング層と、ここで該コーティング層は

( i ) コーティング材料；

( i i ) アミン化合物；および

( i i i ) 活性医薬成分またはその医薬上許容される塩、ここで該活性医薬成分は第一アミンまたは第二アミンである、  
を含む、被覆錠剤。

10

## 【請求項 2】

アミン化合物が第一アミンまたは第二アミンである、請求項 1 記載の被覆錠剤。

## 【請求項 3】

アミン化合物が第一アミンである、請求項 1 記載の被覆錠剤。

## 【請求項 4】

アミン化合物がアミノ酸である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の被覆錠剤。

## 【請求項 5】

アミン化合物がグリシンである、請求項 1 記載の被覆錠剤。

## 【請求項 6】

アミン化合物が実質的にアンモニウム塩として提供される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の被覆錠剤。

20

## 【請求項 7】

アミン化合物がコーティング層の約 0 . 0 1 重量% ~ 約 1 0 重量% の範囲にある濃度で提供される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の被覆錠剤。

## 【請求項 8】

アミン化合物がコーティング層の約 0 . 5 重量% ~ 約 5 重量% の範囲にある濃度で提供される、請求項 7 記載の被覆錠剤。

## 【請求項 9】

アミン化合物と活性医薬成分のモル比が約 1 : 1 ~ 約 1 0 0 : 1 の範囲にある、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の被覆錠剤。

30

## 【請求項 10】

アミン化合物と活性医薬成分のモル比が約 1 : 1 ~ 約 1 0 : 1 の範囲にある、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の被覆錠剤。

## 【請求項 11】

活性医薬成分が実質的にアンモニウム塩として提供される、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の被覆錠剤。

## 【請求項 12】

活性医薬成分がサクサグリブチン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチン、ツトグリブチンまたはアログリブチンである、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の被覆錠剤。

40

## 【請求項 13】

活性医薬成分がサクサグリブチンである、請求項 1 2 記載の被覆錠剤。

## 【請求項 14】

コーティング層が水溶性酸化防止剤をさらに含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の被覆錠剤。

## 【請求項 15】

水溶性酸化防止剤がアスコルビン酸または没食子酸プロピルである、請求項 1 4 記載の被覆錠剤。

## 【請求項 16】

50

錠剤コアが一または複数の充填剤、崩壊剤および滑沢剤を含み、コーティング材料がオパドライ（登録商標）IIである、請求項1～15のいずれか一項に記載の被覆錠剤。

【請求項17】

錠剤コアが結合剤、湿潤剤、滑沢剤および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、該抗糖尿病薬がグリブライド、メトホルミン、グルコバンス（登録商標）、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン（S）プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、請求項1～16のいずれか一項に記載の被覆錠剤。

【請求項18】

コーティング層中の活性医薬成分がサクサグリブチン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチン、ツトグリブチンまたはアログリブチンである、請求項17記載の被覆錠剤。

10

【請求項19】

錠剤コアが結合剤、湿潤剤、滑沢剤および抗糖尿病薬を含み、該抗糖尿病薬がメトホルミン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン（S）プロピレングリコール水和物またはその組み合わせであって、活性医薬成分がサクサグリブチンである、請求項1～16のいずれか一項に記載の被覆錠剤。

【請求項20】

錠剤コアが崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤、滑沢剤および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、該抗糖尿病薬がグリブライド、メトホルミン、グルコバンス（登録商標）、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン（S）プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、請求項1～16のいずれか一項に記載の被覆錠剤。

20

【請求項21】

活性医薬成分がサクサグリブチン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチン、ツトグリブチンまたはアログリブチンである、請求項20記載の被覆錠剤。

【請求項22】

錠剤コアが崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤、滑沢剤および抗糖尿病薬を含み、該抗糖尿病薬がメトホルミン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン（S）プロピレングリコール水和物またはその組み合わせであり、活性医薬成分がサクサグリブチンである、請求項1～16のいずれか一項に記載の被覆錠剤。

30

【請求項23】

(a) 錠剤コアと；

(b) 該錠剤コアを被覆し、コーティング層により被覆されている第一層であって、

(i) コーティング材料；および

(ii) 任意のアミン化合物

を含む第一層と；

(c) 該第一層を被覆する第二層として提供される活性なコーティング層と；および

(d) 該第二層を被覆する第三層であって、

(i) コーティング材料；および

(ii) 任意のアミン化合物

を含む第三層と；

からなる、請求項1～22のいずれか一項に記載の被覆錠剤。

40

【請求項24】

(a) 錠剤コアが

(i) 約99mgのラクトース水和物；

(ii) 約90mgの微結晶セルロース；

(iii) 約10mgのクロスカルメロースナトリウム；および

(iv) 約1mgのステアリン酸マグネシウム

を含み；

50

- (b) 第一層が  
 (i) 約 21 mg のオパドライ (登録商標) II ホワイト  
 を含み；
- (c) 第二層が  
 (i) 約 20 mg のオパドライ (登録商標) II ホワイト；  
 (ii) 約 2.5 mg のサクサグリブチン；および  
 (iii) サクサグリブチンとのモル比が約 1 : 1 ~ 約 20 : 1 の範囲にあるアミン  
 化合物  
 を含み；ならびに
- (d) 第二層が 10  
 (i) 約 17 mg のオパドライ (登録商標) II カラー  
 を含む、請求項 23 記載の被覆錠剤。
- 【請求項 25】
- (a) 錠剤コアがダバグリフロジンまたはダバグリフロジン (S) プロピレングリコー  
 ル水和物、結合剤、湿潤剤および滑沢剤を含み；
- (b) 第一層がオパドライ (登録商標) II ホワイトを含み；
- (c) 第二層がオパドライ (登録商標) II ホワイト、アミン化合物およびサクサグリ  
 ブチンを含み；および
- (d) 第三層がオパドライ (登録商標) II カラーを含む；  
 請求項 23 記載の被覆錠剤。 20
- 【請求項 26】
- (a) 錠剤コアがダバグリフロジンまたはダバグリフロジン (S) プロピレングリコー  
 ル水和物、ポビドン、精製水およびステアリン酸マグネシウムを含み；
- (b) 第一層がオパドライ (登録商標) II ホワイトを含み；
- (c) 第二層がオパドライ (登録商標) II ホワイト、アミン化合物およびサクサグリ  
 ブチンを含み；および
- (d) 第三層がオパドライ (登録商標) II カラーを含む；  
 請求項 23 記載の被覆錠剤。
- 【請求項 27】
- (a) 錠剤コアが塩酸メトホルミン、結合剤、湿潤剤および滑沢剤を含み； 30  
 (b) 第一層がオパドライ (登録商標) II ホワイトを含み；
- (c) 第二層がオパドライ (登録商標) II ホワイト、アミン化合物およびサクサグリ  
 ブチンを含み；および
- (d) 第三層がオパドライ (登録商標) II カラーを含む；  
 請求項 23 記載の被覆錠剤。
- 【請求項 28】
- (a) 錠剤コアが塩酸メトホルミン、ポビドン、精製水およびステアリン酸マグネシウ  
 ムを含み；
- (b) 第一層がオパドライ (登録商標) II ホワイトを含み；
- (c) 第二層がオパドライ (登録商標) II ホワイト、アミン化合物およびサクサグリ 40  
 ブチンを含み；および
- (d) 第三層がオパドライ (登録商標) II カラーを含む；  
 請求項 23 記載の被覆錠剤。
- 【請求項 29】
- (a) 錠剤コアが  
 (i) 約 500 mg の塩酸メトホルミン；  
 (ii) 約 20 mg のポビドン；  
 (iii) 約 5 mg の精製水；および  
 (iv) 約 1.75 mg のステアリン酸マグネシウム  
 を含み； 50

- (b) 第一層が  
 (i) 約 21 mg のオパドライ (登録商標) II ホワイト  
 を含み；
- (c) 第二層が  
 (i) 約 20 mg のオパドライ (登録商標) II ホワイト；  
 (ii) 約 2.5 mg のサクサグリブチン；および  
 (iii) サクサグリブチンとのモル比が約 1 : 1 ~ 約 20 : 1 の範囲にあるアミン  
 化合物  
 を含み；ならびに
- (d) 第三層が 10  
 (i) 約 17 mg のオパドライ (登録商標) II カラー  
 を含む、請求項 23 記載の被覆錠剤。
- 【請求項 30】
- (a) 錠剤コアがダバグリフロジンまたはダバグリフロジン (S) プロピレングリコー  
 ル水和物、崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤および滑沢剤を含み；
- (b) 第一層がオパドライ (登録商標) II ホワイトを含み；
- (c) 第二層がオパドライ (登録商標) II ホワイト、グリシンおよびサクサグリブチ  
 ンを含み；および
- (d) 第三層がオパドライ II カラーを含む； 20  
 請求項 23 記載の被覆錠剤。
- 【請求項 31】
- (a) 錠剤コアがダバグリフロジンまたはダバグリフロジン (S) プロピレングリコー  
 ル水和物、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロー  
 ス、微結晶セルロース、精製水およびステアリン酸マグネシウムを含み；
- (b) 第一層がオパドライ (登録商標) II ホワイトを含み；
- (c) 第二層がオパドライ (登録商標) II ホワイト、グリシンおよびサクサグリブチ  
 ンを含み；および
- (d) 第三層がオパドライ II カラーを含む；
- 請求項 23 記載の被覆錠剤。
- 【請求項 32】 30
- (a) 錠剤コアが塩酸メトホルミン、崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤および滑沢  
 剤を含み；
- (b) 第一層がオパドライ (登録商標) II ホワイトを含み；
- (c) 第二層がオパドライ (登録商標) II ホワイト、グリシンおよびサクサグリブチ  
 ンを含み；および
- (d) 第三層がオパドライ II カラーを含む；
- 請求項 23 記載の被覆錠剤。
- 【請求項 33】
- (a) 錠剤コアが塩酸メトホルミン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロ  
 キシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、精製水およびステアリン酸マグネシ  
 ウムを含み； 40
- (b) 第一層がオパドライ (登録商標) II ホワイトを含み；
- (c) 第二層がオパドライ (登録商標) II ホワイト、グリシンおよびサクサグリブチ  
 ンを含み；および
- (d) 第三層がオパドライ II カラーを含む；
- 請求項 23 記載の被覆錠剤。
- 【請求項 34】
- (a) 錠剤コアが
- (i) 約 500 mg の塩酸メトホルミン；
- (ii) 約 50 mg のカルボキシメチルセルロースナトリウム； 50

- ( i i i ) 約 3 7 0 m g のヒドロキシプロピルメチルセルロース ;
- ( i v ) 約 1 0 0 m g の微結晶セルロース ;
- ( v ) 約 5 m g の精製水 ; および
- ( v i ) 約 3 . 5 m g のステアリン酸マグネシウム

を含み ;

( b ) 第一層が

- ( i ) 約 2 1 m g のオパドライ ( 登録商標 ) I I ホワイト

を含み ;

( c ) 第二層が

- ( i ) 約 2 0 m g のオパドライ ( 登録商標 ) I I ホワイト ;

- ( i i ) 約 2 . 5 m g のサクサグリブチン ; および

- ( i i i ) サクサグリブチンとのモル比が約 1 : 1 ~ 約 2 0 : 1 の範囲にあるグリシ

ン

を含み ; ならびに

( d ) 第三層が

- ( i ) 約 1 7 m g のオパドライ I I カラー

を含む、請求項 2 3 記載の被覆錠剤。

【請求項 3 5】

固体、半固体または液体製剤の実質的に混合された材料における活性医薬成分の N - ホルミル化を、アミン化合物を該固体、半固体または液体製剤の材料に加えることで防止または減少させる方法であって、ここで該活性医薬成分が第一アミンまたは第二アミンであり、該固体、半固体または液体製剤の材料がポリエチレングリコールを含み、ポリビニルアルコールを組み合わせて含んでもよい、方法。

【請求項 3 6】

固体、半固体または液体製剤がオパドライ ( 登録商標 ) I I を含む、請求項 3 5 記載の方法。

【請求項 3 7】

活性医薬成分がサクサグリブチン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチン、ツトグリブチンまたはアログリブチンである、請求項 3 5 または請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 3 8】

活性医薬成分がサクサグリブチンである、請求項 3 7 記載の方法。

【請求項 3 9】

アミン化合物が第一アミンまたは第二アミンである、請求項 3 5 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

アミン化合物が第一アミンである、請求項 3 5 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

アミン化合物がアミノ酸である、請求項 3 5 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

アミン化合物がグリシンである、請求項 3 5 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

アミン化合物が製剤材料の約 0 . 0 1 重量 % ~ 約 1 0 重量 % の範囲にある濃度で提供される、請求項 3 5 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

アミン化合物が製剤材料の約 0 . 5 重量 % ~ 約 5 重量 % の範囲にある濃度で提供される、請求項 3 5 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

アミン化合物が、該アミン化合物と活性医薬成分のモル比が約 1 : 1 ~ 約 1 0 0 : 1 の範囲にあるように製剤材料にて提供される、請求項 3 5 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方

10

20

30

40

50

法。

【請求項 46】

アミン化合物が、該アミン化合物と活性医薬成分のモル比が約 1 : 1 ~ 約 10 : 1 の範囲にあるように製剤材料にて提供される、請求項 35 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

活性医薬成分が実質的にアンモニウム塩として提供される、請求項 35 ~ 46 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、製造工程および/または保存期間の間に、剤形中のギ酸および/またはホルミル種の生成を妨げるか、または軽減させうる、固体、半固体または液体製剤に関する。本発明の製剤は、製造工程および/または保存期間の間の、N-ホルミル不純物(およびゼラチン架橋)の形成を妨げるか、または軽減させうる。

【背景技術】

【0002】

サクサグリブチンは2型糖尿病の治療に現在使用されているジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)阻害剤であり、オングリザ(Onglyza(登録商標))の商品名で市販されている。サクサグリブチン錠2.5mgおよび5mgは活性なコーティング方法を用いて開発された。この方法では、不活性である錠剤コアを、pH調整されたオパドライ(Opadry(登録商標))IIを基剤とするコーティング用懸濁液で3層にてフィルムコートする。第一層はシールコートを形成し、オパドライ(登録商標)ホワイトを含有し;第二層はサクサグリブチンおよびオパドライ(登録商標)ホワイトを含有し;そして外側の第三層は強度の違いを区別するのに色相が任意のオパドライ(登録商標)を含有してもよい。

20

【0003】

加えて、同じ活性なコーティング方法を用いて、不活性である錠剤コアを塩酸メトホルミン即時放出性(MetIR)または持続放出性(MetXR)錠剤コアと置き換えることにより、サクサグリブチンと、MetIRおよびMetXR錠剤との多剤混合薬(FDC)錠が開発された。FDC錠は作用機構の異なる2種の薬物を単一の錠剤にて提供することで患者のコンプライアンスを改善することを意図とする。

30

【0004】

図1はサクサグリブチンの劣化についての反応経路を示す。サクサグリブチンは、錠剤の形態において、WO2005/117841に記載されるように、分子内環化を介して変性して環状アミジン(CA)を形成する。サクサグリブチンを第二コーティング剤としてオパドライ(登録商標)IIホワイトと共に製剤化し、CA(およびその反応生成物DKP)の形成を減少させる。しかしながら、本発明者らは第二コーティング剤を調製する工程の間に、N-ホルミルアダクト(NFA)不純物が観察されることを見出した。サクサグリブチンの第一アミンは、サクサグリブチンと、ギ酸、ギ酸エステル、ホルメート、無水ギ酸および/またはホルムアルデヒドなどのホルミル化種との反応によりホルミル化される。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、製造工程の間に、ならびに保存期間の間に、サクサグリブチンの劣化を妨げまたは軽減する必要がある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は活性医薬成分の第一および/または第二アミノ基がNFAを形成することを妨

50

げまたは軽減しうるアミン化合物を含む製剤を提供する。特に、本発明の製剤は、製造工程の間に、ならびに保存期間の間に、サクサグリプチンのホルミル化を妨げるまたは軽減し得る。

【0007】

一の態様において、本発明は、少なくとも一つのアミン化合物を、第一または第二アミン含有の活性医薬成分と組み合わせて含む、固体、半固体および液体製剤を提供する。本発明の製剤は、製造工程の間に、および/または保存期間の間に、活性医薬成分と、ホルムアルデヒド、ギ酸および/またはその誘導体などのホルミル化種との反応を妨げるかまたは軽減させ、それによりNFAなどのホルミル不純物の形成を防止または減少させることができる。本発明の固体および半固体の製剤は、限定されるものではないが、錠剤、ストック顆粒およびカプセル製剤を包含する。本発明の液体製剤は、限定されないが、例えば、製造工程の間に、ホルムアルデヒド、ギ酸および/またはその誘導体を形成する、あるいはその形成を支持する傾向のあるコーティング用製剤を包含する。

10

【0008】

もう一つ別の態様において、本発明は、錠剤コアを含有し、そのコアが活性なコーティング層により囲まれている、錠剤製剤を提供する。錠剤コアは不活性であっても、あるいは一または複数の抗糖尿病剤を含有してもよい。錠剤コアは活性なコーティング層で囲まれており、その層は第一アミンまたは第二アミンである活性医薬成分を、コーティング材料およびグリシンなどのアミン化合物と組み合わせて含む。

【0009】

もう一つ別の態様において、本発明は、錠剤コアが3層で被覆されている錠剤製剤を提供する。錠剤コアは不活性であっても、あるいは一または複数の抗糖尿病剤を含有してもよい。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を、所望によりグリシンなどのアミン化合物を含んでもよい。第二層は第一層を覆い、第一アミンまたは第二アミンである活性医薬成分と、コーティング材料およびグリシンなどのアミン化合物を組み合わせて含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料および所望によりグリシンなどのアミン化合物を含んでもよい。

20

【0010】

もう一つ別の態様において、本発明は、即時放出性および持続放出性錠剤製剤を提供する。錠剤コアは抗糖尿病剤および3つのコーティング層を含む。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を、所望によりグリシンなどのアミン化合物を含んでもよい。第二層は第一層を覆い、第一アミンまたは第二アミンである活性医薬成分と、コーティング材料およびグリシンなどのアミン化合物を組み合わせて含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を、所望によりグリシンなどのアミン化合物を含んでもよい。

30

【0011】

もう一つ別の態様において、本発明は、第一アミンまたは第二アミンである活性医薬成分のN-ホルミル化を妨げまたは軽減する、固体、半固体および液体製剤の調製方法であって、グリシンなどのアミン化合物を製剤に添加することを含む方法を提供する。

【0012】

もう一つ別の態様にて、本発明は、固体、半固体および液体製剤におけるギ酸の形成を妨げまたは軽減する方法であって、グリシンなどのアミン化合物を該製剤に添加することを含む方法を提供する。

40

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】サクサグリプチンの特定の分解生成物についての反応経路を示す。

【図2】ホルミル化種を形成する可能性のあるポリ(エチレングリコール)の分解経路を示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

ある態様にて、本発明は、アミン含有の活性医薬成分のN-ホルミル化を妨げまたは軽

50

減するための、グリシンなどのアミン化合物の固体、半固体または液体製剤における使用に関する。サクサグリブチンなどのアミン含有の活性医薬成分はギ酸またはその誘導体と反応し、NFA不純物を形成しうる。アミン化合物はギ酸またはその誘導体と反応し、N-ホルミル化を妨げまたは軽減しうる。

**【0015】**

意外にも、薬品中に存在するギ酸が、薬品を高温/高湿度の条件に短期間暴露した後の長期間に及ぶ薬物の安定性に、あるいは薬品を製造する間のコーティング分散剤の貯蔵に影響を及ぼすことが判明した。以下にさらに詳細に記載されるように、ポリ(エチレングリコール)(PEG)およびポリ(ビニルアルコール)(PVA)などの多数の一般的な製剤成分は、活性医薬成分に含まれる第一または第二アミンが望ましくないN-ホルミルアダクトの形成を引き起こすのに十分な量のホルミル種を含み得る。

10

**【0016】**

第一アミンまたは第二アミン含有の活性医薬成分とギ酸またはその誘導体との反応はN-ホルミルアダクトを形成しうる。活性医薬成分のN-ホルミル化に起因しうる因子は、温度、湿度、存在するホルミル化種の量および型および固体状態の反応性に対するマイクロ環境効果を含む。液体状態にて、アミン含有の活性化医薬成分と、ギ酸(またはホルメートなどのその誘導体)またはホルムアルデヒドなどのホルミル化種とに関する二分子反応は、反応種の濃度に正比例する。固体状態にて、温度および水分は反応種の可塑性および分子運動性を増加させることによって一の役割を果たす。ホルミル種の起源は、錠剤(または液体製剤)の製造工程の間に、あるいは貯蔵の間に成分が分解したことに起因すると

20

**【0017】**

薬品中のホルミル不純物は、理論上は、製剤中のホルミル種の存在を防止または軽減することにより調整され得る。しかしながら、製造工程の間に、および/または原料、コーティング材料、および最終剤形を保存する間に、生成されるホルミル化剤のレベルを調整するには大きな問題がある。例えば、ホルミル化種の型および相対割合は不明である。その中で存在しうる種は、ギ酸、ホルメート、無水ギ酸および可能性のある他の未知の種である。これらの種々のホルミル化種は、アミン含有の活性医薬成分との二分子反応にて異なる反応性を有すると考えられる。

**【0018】**

ホルミル化種を定量する分析方法の開発はチャレンジに富む。ホルミル化種の検出方法は、典型的には、エタノールなどのアルコールで誘導化してエステルを形成し、つづいて高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)またはガスクロマトグラフィー(GC)での分離および検出を必要とする。これらの方法は、一般的には、出発材料中に存在するホルミル化種の型および相対割合について特異的ではない。

30

**【0019】**

ホルミル化工程が始まる前であっても、ホルミル化種が賦形剤中に存在する可能性がある。例えば、本願明細書に記載のある種のコーティングに使用されるポリ(ビニルアルコール)は、加水分解によりポリ(ビニルアセテート)より製造される。市販されており、典型的にはフィルムコーティング工程にて使用されるPVAは残留酢酸を含有する。加えて、比較的高いレベルのギ酸が不純物として受入PVA中に存在し得る。コーティング製剤に酢酸およびギ酸の両方が存在することは反応性の高い無水酢酸ギ酸の形成を容易にすることとなる。

40

**【0020】**

ギ酸はポリ(エチレングリコール)(PEG)を高温および高湿度の条件に暴露して生成され、理論に拘束されるものではないが、フリーラジカルの関与する酸化機構の結果であると考えられる(図2)。加えて、PEGおよびPVAを合わせた時、PEG単独の場合と比べて、ギ酸レベルは貯蔵にて増加する。

**【0021】**

カプセル剤形またはカプセル製剤においては、PEGより由来のホルムアルデヒドがゼ

50

ラチンと反応し、活性成分のN-ホルミル化に加えて、ゼラチンを架橋させる。架橋したゼラチン殻は水性媒体には容易に溶けず、カプセル殻の溶解を減速または失速させ、したがって活性成分の遅延放出性がもたらされる。高分子量（例えば、 $> 2000 \text{ Da}$ ）のPEGからなる固形製剤を含むハードゼラチンカプセル剤形にて架橋が起こる。室温で液体または半固体である低分子量（例えば、 $< 2000 \text{ Da}$ ）のPEGからなる液体または半固体充填のソフトゼラチン製剤においても架橋は起こる。カプセル殻製剤および/または薬品製剤におけるアミン化合物の使用はカプセルの架橋および/または活性成分のN-ホルミル化を防止または軽減させ得る。

#### 【0022】

ホルミル化種の量が、3つの異なる局面：（例えば、PVAおよび/またはPEGを含有する、ある種のオパドライ（登録商標）銘柄の材料などの）コーティング材料を粉末として保管する局面にて；（例えば、PVAおよび/またはPEGを固体状態にて含有する）被覆錠を保管する局面にて；および（例えば、PVAおよび/またはPEGを溶液状態または固体状態にて含有する）懸濁液のホールドタイムとして知られる、錠剤の製剤を製造する局面にて、錠剤の製剤中にて増加しうることが見出された。加えて、例えば、実施例1に下記されるように、錠剤を短期間、高温/高湿度条件に、初めて暴露した後に、N-ホルミル化が増加することも見出された。

10

#### 【0023】

自己増殖性連鎖反応の開始を引き起こしうる初期の短期酸化促進条件は、オパドライ（登録商標）銘柄の懸濁液のホールドタイム貯蔵を含む。実施例2に下記されるように、ホルミル種は室温で貯蔵されたオパドライ（登録商標）銘柄の懸濁液にて比較的速やかに増加しうる。ホルミル種のオパドライ（登録商標）懸濁液中にて形成されるこの初期増加は、最終パッケージにおける薬品の安定性に悪影響を及ぼしうる。実施例3に下記されるように、オパドライ（登録商標）銘柄の懸濁液を、慣用的な製造操作の間で、室温で72時間まで貯蔵すると、最終薬品にてNFAがより高いレベルで形成されうる。

20

#### 【0024】

BHTは固体状態のPEG中ではギ酸の発生を効果的に妨げることが分かっているが、乾燥粉末と比べて、反応種がより高い分子移動性を有しうる、溶液状態では、および可塑化オパドライ（登録商標）フィルムではギ酸生成を防止するのにそれほど効果的ではない。したがって、本願明細書に記載されるように、アミン化合物の使用は、以下の実施例4-7に記載されるように、有意な利点を提示しうる。

30

#### 【0025】

本願明細書の実施例は、PVA-およびPEG-含有の懸濁液（オパドライ（登録商標）II）を貯蔵する間に、ギ酸が生成される傾向にあることを示し、高温および高湿度条件に初期に短期間暴露することで長期間貯蔵に影響を及ぼすことを示す。オパドライ（登録商標）フィルムにおけるサクサグリブチンのNFA形成を防止することの、グリシンなどのアミン化合物のより大きな有効性もまた明らかにされる。薬品を製造する間に、または初期の熱/水分の襲撃の間にホルミル化を効果的に阻害することが、薬品を長期にわたって安定的に保存するのに重要であり得る。

#### 【0026】

したがって、本発明の一の態様は、第一または第二アミン含有の活性医薬成分と、アミン化合物とを実質的に混合して含む医薬剤形である。すなわち、第一または第二アミン含有の活性医薬成分と、アミン化合物とは、各々の化学環境が実質的に同一であるように、相互に密に接触した状態である。好ましくは、第一または第二アミン含有の活性医薬成分とアミン化合物は均質に混合されている。もちろん、ある実施態様にて、ある程度は不均一とすることはでき；例えば、医薬成分の粒子および/またはアミン化合物の粒子は実質的に混合された材料の一部とすることができる。第一または第二アミン含有の活性医薬成分およびアミン化合物は、例えば、錠剤コアに、粒子または顆粒製剤に、あるいは活性なコーティング層と一緒に配合され得る。アミン化合物と、第一または第二アミン含有の活性医薬成分との割合は、例えば、モルを基準にして、約1:1~約100:1の範囲にあ

40

50

りうる。ある実施態様にて、アミン化合物と、第一または第二アミン含有の活性医薬成分との割合は、モルを基準として、約 1 : 1 ~ 約 20 : 1 の範囲に、約 2 : 1 ~ 約 50 : 1 の範囲に、約 1 : 1 ~ 約 10 : 1 の範囲に、約 2 : 1 ~ 約 20 : 1 の範囲にあり、あるいは約 2 : 1 ~ 約 10 : 1 の範囲であってもよい。

【0027】

ある実施態様にて、第一または第二アミン含有の活性医薬成分およびアミン化合物は、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(ビニルアルコール)またはその組み合わせと実質的に混合されている。例えば、ある実施態様にて、アミン化合物および第一または第二アミン含有の活性医薬成分は、(溶媒を除き、重量/重量を基準に計算した)少なくとも約 10%、少なくとも約 25% または少なくとも 50% でさえある、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(ビニルアルコール)またはその組み合わせである、実質的に混合された材料の一部である。ある実施態様にて、第一または第二アミン含有の活性医薬成分およびアミン化合物は、以下に記載のオパドライ(登録商標)に基づく活性なコーティング層の場合と同様に、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(ビニルアルコール)またはその両方と実質的に混合されている。

10

【0028】

本発明を実施するにおいて、種々のアミン化合物が使用され得る。例えば、ある実施態様にて、アミノ酸およびアミノアルコールなどの有機アミン化合物が使用され得、該アミン化合物は、例えば、第一または第二アミンとすることができる。ある実施態様にて、アミン化合物は第一アミンである。ある実施態様にて、アミン化合物はアミノ酸である。使用可能なアミノ酸の例として、例えば、グリシン、リジン、ヒスチジンおよびアルギニンが挙げられる。本発明のある実施態様の使用に適するアミノアルコールはエタノールアミン、ジエタノールアミンおよびトリエタノールアミンを包含する。以下にさらに詳細に記載されるように、一の好ましいアミノ化合物はグリシンである。もちろん、本発明を実施するにおいて、他のアミン化合物(例えば、アンモニウム塩、EDTA)も使用され得る。アミン化合物は、例えば、遊離塩基形態にて、実質的にはアンモニウム塩の形態にて、またはその2つの組み合わせとして提供され得る。当業者に明らかであるように、アミン化合物は異なるアミン化合物の組み合わせとして提供され得る。

20

【0029】

ある実施態様にて、アミン化合物はグリシンである。意外にも、本発明者らは、グリシンの使用が、2個以上のアミノ基を有し、および/またはより高いpKa値を有する他のアミノ酸よりも、より大きなNFAの形成からの保護を提供し得ることを見出した。その上、グリシンがアンモニウム塩として実質的に提供された場合(例えば、pH約2.0の水懸濁液より沈降した場合)であっても、グリシンは意外にもNFAの形成から効果的な保護を提供しうる。

30

【0030】

ある実施態様にて、アミン化合物は、沈降した材料の約0.01重量%~約5重量%の範囲の濃度で提供される。例えば、アミン化合物は、沈降した材料の約0.1重量%~約5重量%の範囲の濃度で提供され得る。

【0031】

ある実施態様にて、第一または第二アミン含有の活性医薬成分はサクサグリプチン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、リナグリプチン、ゾトグリプチンまたはアログリプチンである。例えば、一の実施態様において、活性医薬成分はサクサグリプチンである。活性医薬成分はその遊離塩基として、医薬上許容される塩として、またはその組み合わせとして提供され得る。例えば、活性医薬成分はアンモニウム塩として、あるいは塩酸塩として実質的に提供され得る。

40

【0032】

ある実施態様において、本発明はまた、一または複数の水溶性酸化防止剤と、アミン化合物および第一または第二アミン含有の活性医薬成分の組み合わせとの使用を包含する。水溶性酸化防止剤は、例えば、アスコルビン酸、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム、

50

メタ重亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、チオグリセロール、チオグリコール酸またはその組み合わせであり得る。ある実施態様にて、水溶性酸化防止剤はアスコルビン酸または没食子酸プロピルである。水溶性酸化防止剤の使用は、米国仮特許出願番号第 6 1 / 3 7 9 9 7 0 号に詳説されており、その内容を出典明示により本願明細書の一部とする。

【 0 0 3 3 】

上記した本発明のある実施態様にて、種々の剤形に関して以下に詳説されている。

【 0 0 3 4 】

もう一つ別の態様にて、本発明は、実質的に混合した固体、半固体または液体製剤の材料中の活性医薬成分の N - ホルミル化を防止または軽減させる方法であって、アミン化合物を該製剤の材料に加えることを特徴とする方法を提供する。固体、半固体または液体製剤の材料はポリ(エチレングリコール)、ポリ(ビニルアルコール)またはその組み合わせを含み得る。例えば、ある実施態様にて、製剤は、オパドライ(登録商標)II材料の場合と同様に、ポリ(エチレングリコール)を、所望によりポリ(ビニルアルコール)と組み合わせ含んでもよい。活性医薬成分は第一または第二アミンである。好ましい活性医薬成分はサクサグリプチン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、リナグリプチン、ゾトグリプチンおよびアログリプチンより選択される。最も好ましい活性医薬成分はサクサグリプチンである。好ましいアミン化合物は上記したものを包含する。最も好ましいアミン化合物はグリシンである。剤形に関連して記載される本願明細書の開示の教示は、当業者により本発明の方法に適用され得る。

【 0 0 3 5 】

被覆錠剤の実施態様

一の態様にて、本発明は錠剤コアを含む錠剤製剤を提供する。活性なコーティング層が錠剤コアを囲み、それはコーティング材料、アミン化合物および活性医薬成分またはその医薬上許容される塩を含み、ここで該活性医薬成分は第一または第二アミンである。活性なコーティング層は、上記されるように、例えば、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 5 %、またはさらに少なくとも約 5 0 %のポリ(エチレングリコール)、ポリ(ビニルアルコール)またはその組み合わせである、実質的に混合された材料の一部として、第一または第二アミン含有の活性医薬成分およびアミン化合物と一緒に提供され得る。製剤の一例が以下の表 1 5 に提供される。

【 0 0 3 6 】

錠剤コアは、ある実施態様にて、第一または第二アミン含有の活性医薬成分と異なる薬物を含み得る。例えば、一の実施態様において、錠剤コアは所望により少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含んでもよく、ここで該抗糖尿病薬は第一または第二アミン含有の活性医薬成分以外(例えば、サクサグリプチン以外)である。抗糖尿病薬は、例えば、アルファグルコシダーゼ阻害剤、インスリン、メグリチニド、スルホニルウレア、ピグアニド、ピグアニド/グリブライドの組み合わせ、チアゾリジンジオン、P P A R - アルファアゴニスト、P P A R - ガンマアゴニスト、P P A R アルファ/ガンマ二元性アゴニスト、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、脂肪酸結合蛋白(a P 2)の阻害剤、G P R - 1 1 9 モジュレータ、G P R 4 0 モジュレータ、グルコキナーゼ阻害剤、グルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1)またはG L P - 1 受容体の別のアゴニスト、S G L T 2 阻害剤、サクサグリプチン以外のジペプチジルペプチダーゼ I V (D P P 4) 阻害剤、またはそれらの組み合わせであり得る。例えば、抗糖尿病薬は、アカルボース、ミグリトール、インスリン、レパグリニド、ナテグリニド、K A D 1 2 2 9、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリベンクラミド(グリブライド)、グリクラジド、グリメピリド、グリピジド、グリクロピラミド、トラザミド、トルブタミド、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン、グルコパンス(登録商標)、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、M C C - 5 5 5、ファラグリタザル、エングリタゾン、ダルグリタゾン、C P - 8 6 3 2 5、イサグリタゾン、レグリタザル、J T T - 5 0 1、リボグリタゾン、R - 1 1 9 7 0 2、リラグルチド、(Z) - 1, 4 - ビス - 4 - [(3, 5 - ジオキソ

- 1, 2, 4 - オキサジアゾリジン - 2 - イル - メチル) ] フェノキシブタ - 2 - エン、YM - 440、ムラグリタザル、ペリグリタザル、テサグリタザル、AR - HO39242、GW - 501516、KRP297、シタグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチン、ツトグリブチンまたはアログリブチン、NVP - DPP728A (1 - [ [ [ 2 - [ 5 - シアノピリジン - 2 - イル ] アミノ ] エチル ] アミノ ] アセチル ) - 2 - シアノ - (S) - ピロリジン)、TSL - 225 (トリプトフィル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸、カナグリフロジン、ダバグリフロジン、ダバグリフロジン (S) プロピレングリコール水和物、レモグリフロジン、セルグリフロジン) であり得る。一の実施態様において、メトホルミンが錠剤コア中に提供される。もう一つ別の実施態様にて、ダバグリフロジン (例えば、ダバグリフロジン (S) プロピレングリコール水和物として) が錠剤コア中に提供される。他の実施態様にて、錠剤コアは不活性である (例えば、実質的に薬物を含まない)。

10

## 【0037】

もう一つ別の態様にて、本発明は、所望により少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含んでもよく、ここで該抗糖尿病薬が第一または第二アミン含有の活性医薬成分以外 (例えば、サクサグリブチン以外) である、錠剤コアからなる錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、活性医薬成分またはその医薬上許容される塩、コーティング材料、およびアミン化合物を含み、ここで該活性医薬成分が第一または第二アミンである。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

20

## 【0038】

もう一つ別の態様にて、本発明は、所望により少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含んでもよく、ここで該抗糖尿病薬がサクサグリブチン以外である、錠剤コアからなる錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含み、ここで該活性医薬成分がサクサグリブチン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチン、ツトグリブチンまたはアログリブチンである。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

30

## 【0039】

もう一つ別の態様にて、本発明は、所望により少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含んでもよく、ここで該抗糖尿病薬がサクサグリブチン以外である、錠剤コアからなる錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含み、ここで該活性医薬成分はサクサグリブチンである。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

## 【0040】

一または複数の層 (例えば、活性なコーティング層、第一層、第二層および/または第三層) のコーティング材料は、ある実施態様にて、ポリ (エチレングリコール)、ポリ (ビニルアルコール) またはその組み合わせを含み得る。例えば、ある実施態様にて、コーティング材料は、ポリ (エチレングリコール) を約 10 重量% ~ 約 40 重量% の範囲で、およびポリ (ビニルアルコール) を約 25 重量% ~ 約 60 重量% の範囲にて含む。コーティング材料は、所望により、流動促進剤 (例、タルク)、顔料 (例、二酸化チタン)、着色剤および可塑剤などの他の材料を含み得る。適当なコーティング材料はオパドライ (登録商標) の商品名で利用可能である。

40

## 【0041】

もう一つ別の態様にて、本発明は、所望により少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含んでもよく、ここで該抗糖尿病薬がサクサグリブチン以外である、

50

錠剤コアからなる錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、活性医薬成分、オパドライ（登録商標）II、およびアミン化合物を含み、ここで該活性医薬成分はサクサグリプチンである。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

【0042】

もう一つ別の態様にて、本発明は、所望により少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含んでもよく、ここで該抗糖尿病薬がサクサグリプチン以外である、錠剤コアからなる錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含み、ここで該活性医薬成分はサクサグリプチンである。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。各層のアミン化合物は第一アミンまたは第二アミン、例えばグリシンなどのアミノ酸である。

10

【0043】

もう一つ別の態様にて、本発明は、所望により少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含んでもよく、ここで該抗糖尿病薬がサクサグリプチン以外である、錠剤コアからなる錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、活性医薬成分、オパドライ（登録商標）II、およびアミン化合物を含み、ここで該活性医薬成分はサクサグリプチンである。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。各層のアミン化合物は第一アミンまたは第二アミン、例えばグリシンなどのアミノ酸である。

20

【0044】

もう一つ別の態様にて、本発明は、所望により少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含んでもよく、ここで該抗糖尿病薬がサクサグリプチン以外である、錠剤コアからなる錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含み、ここで該活性医薬成分はサクサグリプチンである。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。各層のアミン化合物はグリシンである。

30

【0045】

もう一つ別の態様にて、本発明は、所望により少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含んでもよく、ここで該抗糖尿病薬がサクサグリプチン以外である、錠剤コアからなる錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、活性医薬成分、オパドライ（登録商標）II、およびアミン化合物を含み、ここで該活性医薬成分はサクサグリプチンである。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。各層のアミン化合物はグリシンである。

40

【0046】

もう一つ別の態様にて、本発明は、一または複数の充填剤、崩壊剤、および滑沢剤を含む錠剤コアからなる錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、活性医薬成分、オパドライ（登録商標）II、およびアミン化合物を含み、ここで該活性医薬成分はサクサグリプチンである。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりア

50

ミン化合物を含んでもよい。各層のアミン化合物はグリシンである。

【0047】

もう一つ別の態様にて、本発明は、二種の充填剤、崩壊剤、および滑沢剤を含む錠剤コアからなる錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIを含む。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、活性医薬成分、オパドライ（登録商標）II、およびアミン化合物を含み、ここで該活性医薬成分はサクサグリブチンであり、アミン化合物はグリシンである。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIを含む。

【0048】

もう一つ別の態様にて、本発明は、二種の充填剤、崩壊剤、および滑沢剤を含む錠剤コアからなる錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIを含む。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、活性医薬成分、オパドライ（登録商標）II、およびアミン化合物を含み、ここで該活性医薬成分はシタグリブチンであり、アミン化合物はグリシンである。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIを含む。

10

【0049】

もう一つ別の態様にて、本発明は、二種の充填剤、崩壊剤、および滑沢剤を含む錠剤コアからなる錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIを含む。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、活性医薬成分、オパドライ（登録商標）II、およびアミン化合物を含み、ここで該活性医薬成分はビルダグリブチンであり、アミン化合物はグリシンである。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIを含む。

20

【0050】

もう一つ別の態様にて、本発明は、ラクトース・一水和物、微結晶セルロース、クロスカルメロース・ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを含む錠剤コアからなる錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIホワイトを含む。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチン、オパドライ（登録商標）IIホワイト、およびグリシンを含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIカラーを含む。

30

【0051】

もう一つ別の態様にて、本発明は、ラクトース・一水和物、微結晶セルロース、クロスカルメロース・ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを含む錠剤コアからなる錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIホワイトを含む。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、シタグリブチン、オパドライ（登録商標）IIホワイト、およびグリシンを含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIカラーを含む。

40

【0052】

もう一つ別の態様にて、本発明は、ラクトース・一水和物、微結晶セルロース、クロスカルメロース・ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを含む錠剤コアからなる錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIホワイトを含む。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、ビルダグリブチン、オパドライ（登録商標）IIホワイト、およびグリシンを含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIカラーを含む。

40

【0053】

即時放出性実施態様

上記された実施態様の被覆錠剤は修飾されて即時放出性製剤を提供することができる。したがって、もう一つ別の態様において、本発明は、結合剤、湿潤剤、滑沢剤を含み、所望により少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含んでもよく、ここで抗糖尿病薬はサクサグリブチン以外である、即時放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本

50

願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、第一または第二アミンである活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。製剤の一例が以下の表 16 にて提供される。

【0054】

もう一つ別の態様にて、本発明は、結合剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がアルファグルコシダーゼ阻害剤、インスリン、メグリチニド、スルホニルウレア、ピグアニド、ピグアニド/グリブライドの組み合わせ、チアゾリジンジオン、PPAR-アルファアゴニスト、PPAR-ガンマアゴニスト、PPARアルファ/ガンマ二元性アゴニスト、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、脂肪酸結合蛋白(aP2)の阻害剤、GPR-119モジュレータ、GPR40モジュレータ、グルコキナーゼ阻害剤、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)またはGLP-1受容体の別のアゴニスト、SGLT2阻害剤、サクサグリブチン以外のジペプチジルペプチダーゼIV(DPP4)阻害剤、またはそれらの組み合わせである、錠剤コアからなる即時放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、第一または第二アミンである活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

10

【0055】

もう一つ別の態様にて、本発明は、結合剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がアカルボース、ミグリトール、インスリン、レパグリニド、ナテグリニド、KAD1229、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリベンクラミド(グリブライド)、グリクラジド、グリメピリド、グリピジド、グリクロピラミド、トラザミド、トルブタミド、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン、グルコバンス(登録商標)、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、MCC-555、ファラグリタザル、エングリタゾン、ダルグリタゾン、CP-86325、イサグリタゾン、レグリタザル、JTT-501、リボグリタゾン、R-119702、リラグルチド、(Z)-1,4-ビス-4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル-メチル)]フェノキシプタ-2-エン、YM-440、ムラグリタザル、ペリグリタザル、テサグリタザル、AR-HO39242、GW-501516、KRP297、シタグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチン、ツトグリブチンおよびアログリブチン、NVP-DPP728A(1-[[[2-[5-シアノピリジン-2-イル]アミノ]エチル]アミノ]アセチル)-2-シアノ-(S)-ピロリジン)、TSL-225(トリプトフィル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、カナグリフロジン、ダバグリフロジン、ダバグリフロジン(S)プロピレングリコール水和物、レモグリフロジン、セルグリフロジンまたはその組み合わせである、錠剤コアからなる即時放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、第一または第二アミンである活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

20

30

40

【0056】

もう一つ別の態様にて、本発明は、結合剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がグリベンクラミド(グリブライド)、メトホルミン、グルコバンス(登録商標)、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、ダバグリフロジン、ダバグリフロジン(S)プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる即時放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりア

50

ミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、第一または第二アミンである活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

【0057】

もう一つ別の態様にて、本発明は、結合剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がグリブライド、メトホルミン、グルコバンス（登録商標）、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン（S）プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる即時放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチン、ツトグリブチンまたはアログリブチンである活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

10

【0058】

もう一つ別の態様にて、本発明は、結合剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がグリブライド、メトホルミン、グルコバンス（登録商標）、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン（S）プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる即時放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチン、ツトグリブチンまたはアログリブチンである活性医薬成分、オパドライ（登録商標）II、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

20

【0059】

もう一つ別の態様にて、本発明は、結合剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がメトホルミン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン（S）プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる即時放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチンである活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

30

【0060】

もう一つ別の態様にて、本発明は、結合剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がメトホルミン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン（S）プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる即時放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチンである活性医薬成分、オパドライ（登録商標）II、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

40

【0061】

もう一つ別の態様にて、本発明は、結合剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がメトホルミン、ダパ

50

グリフロジン、ダパグリフロジン（S）プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる即時放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチンである活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望により水溶性酸化防止剤を含んでもよい。各層のアミン化合物は、上記されるように、例えば、グリシン、リジン、ヒスチジン、アルギニン、エタノールアミン、ジエタノールアミンまたはトリエタノールアミンあるいはそれらの組み合わせとすることができる。

【0062】

もう一つ別の態様にて、本発明は、結合剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がメトホルミン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン（S）プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる即時放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチンである活性医薬成分、オパドライ（登録商標）II、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。各層のアミン化合物は、上記されるように、例えば、グリシン、リジン、ヒスチジン、アルギニン、エタノールアミン、ジエタノールアミンまたはトリエタノールアミンあるいはそれらの組み合わせとすることができる。

【0063】

もう一つ別の態様にて、本発明は、結合剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がメトホルミン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン（S）プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる即時放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチンである活性医薬成分、オパドライ（登録商標）II、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。各層のアミン化合物はグリシンである。

【0064】

もう一つ別の態様にて、本発明は、結合剤、湿潤剤、滑沢剤、およびダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（S）プロピレングリコール水和物を含む、錠剤コアからなる即時放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIを含む。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチン、オパドライ（登録商標）II、およびグリシンを含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIを含む。

【0065】

もう一つ別の態様にて、本発明は、ポビドン、精製水、ステアリン酸マグネシウム、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（S）プロピレングリコール水和物を含む、錠剤コアからなる即時放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIホワイトを含む。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチン、オパドライ（登録商標）IIホワイト、およびグリシンを含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIカラーを含む。

【0066】

もう一つ別の態様にて、本発明は、結合剤、湿潤剤、滑沢剤、および塩酸メトホルミンを含む、錠剤コアからなる即時放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIホワイトを含む。本願明細書に記載される活性なコーティング

10

20

30

40

50

層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチン、オパドライ（登録商標）IIホワイト、およびグリシンを含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIカラーを含む。

【0067】

もう一つ別の態様にて、本発明は、ポビドン、精製水、ステアリン酸マグネシウムおよび塩酸メトホルミンを含む、錠剤コアからなる即時放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ（登録商標）IIホワイトを含む。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチン、オパドライ（登録商標）IIホワイト、およびグリシンを含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ（登録商標）IIカラーを含む。

10

【0068】

持続放出性実施態様

上記された実施態様の被覆錠剤は修飾されて持続放出性製剤を提供することができる。したがって、もう一つ別の態様において、本発明は、崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤、滑沢剤を含み、所望により少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含んでもよく、ここで抗糖尿病薬はサクサグリブチン以外である、持続放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、第一または第二アミンである活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。製剤の一例が以下の表17にて提供される。

20

【0069】

もう一つ別の態様にて、本発明は、崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がアルファグルコシダーゼ阻害剤、インスリン、メグリチニド、スルホニルウレア、ピグアニド、ピグアニド/グリブリドの組み合わせ、チアゾリジンジオン、PPAR-アルファゴニスト、PPAR-ガンマゴニスト、PPARアルファ/ガンマ二元性ゴニスト、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、脂肪酸結合蛋白(aP2)の阻害剤、GPR-119モジュレータ、GPR40モジュレータ、グルコキナーゼ阻害剤、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)またはGLP-1受容体の別のゴニスト、SGLT2阻害剤、サクサグリブチン以外のジペプチジルペプチダーゼIV(DPP4)阻害剤、またはそれらの組み合わせである、錠剤コアからなる持続放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、第一または第二アミンである活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

30

【0070】

もう一つ別の態様にて、本発明は、崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がアカルボース、ミグリトール、インスリン、レパグリニド、ナテグリニド、KAD1229、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリベンクラミド(グリブリド)、グリクラジド、グリメピリド、グリピジド、グリクロピラミド、トラザミド、トルブタミド、メトホルミン、フェンホルミン、グルコバンス(登録商標)、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、MCC-555、ファラグリタザル、エングリタゾン、ダルグリタゾン、CP-86325、イサグリタゾン、レグリタザル、JTT-501、リボグリタゾン、R-119702、リラグルチド、(Z)-1,4-ビス-4-[ (3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル-メチル) ]フェノキシブタ-2-エン、YM-440、ムラグリタザル、ペリグリタザル、テサグリタザル、AR-HO39242、GW-501516、KRP297、シタグリブチン、ビルダグ

40

50

リブチン、リナグリブチン、ツトグリブチンおよびアログリブチン、NVP-DPP728A(1-[ [ [ 2 - [ 5 - シアノピリジン - 2 - イル ] アミノ ] エチル ] アミノ ] アセチル) - 2 - シアノ - (S) - ピロリジン)、TSL-225(トリプトフィル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水和物、レモグリフロジン、セルグリフロジンまたはその組み合わせである、錠剤コアからなる持続放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、第一または第二アミンである活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

10

**【0071】**

もう一つ別の態様にて、本発明は、崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がグリベンクラミド(グリブリド)、メトホルミン、グルコバンス(登録商標)、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる持続放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、第一または第二アミンである活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

20

**【0072】**

もう一つ別の態様にて、本発明は、崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がグリブリド、メトホルミン、グルコバンス(登録商標)、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる持続放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチン、ツトグリブチンまたはアログリブチンである活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

30

**【0073】**

もう一つ別の態様にて、本発明は、崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がグリブリド、メトホルミン、グルコバンス(登録商標)、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる持続放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ(登録商標)IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチン、ツトグリブチンまたはアログリブチンである活性医薬成分、オパドライ(登録商標)II、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ(登録商標)IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

40

**【0074】**

もう一つ別の態様にて、本発明は、崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がメトホルミン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水和

50

物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる持続放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリプチンである活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

【0075】

もう一つ別の態様にて、本発明は、崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がメトホルミン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる持続放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ(登録商標)IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリプチンである活性医薬成分、オパドライ(登録商標)II、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ(登録商標)IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。

10

【0076】

もう一つ別の態様にて、本発明は、崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がメトホルミン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる持続放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリプチンである活性医薬成分、コーティング材料、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、コーティング材料を含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。各層のアミン化合物は、上記されるように、例えば、グリシン、リジン、ヒスチジン、アルギニン、エタノールアミン、ジエタノールアミンまたはトリエタノールアミンあるいはそれらの組み合わせである。

20

【0077】

もう一つ別の態様にて、本発明は、崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がメトホルミン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる持続放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ(登録商標)IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリプチンである活性医薬成分、オパドライ(登録商標)II、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ(登録商標)IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。各層のアミン化合物は、上記されるように、例えば、グリシン、リジン、ヒスチジン、アルギニン、エタノールアミン、ジエタノールアミンまたはトリエタノールアミンあるいはそれらの組み合わせである。

30

40

【0078】

もう一つ別の態様にて、本発明は、崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤、滑沢剤、および少なくとも一の抗糖尿病薬またはその医薬上許容される塩を含み、ここで抗糖尿病薬がメトホルミン、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水和物またはその組み合わせである、錠剤コアからなる持続放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ(登録商標)IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリプチンである活性医薬成分、オパドライ(登録商標)II、およびアミン化合物を含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ(登録商標)IIを含み、所望によりアミン化合物を含んでもよい。各層のアミン化合物はグリシンである。

50

## 【0079】

もう一つ別の態様にて、本発明は、崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤、滑沢剤、およびダバグリフロジンまたはダバグリフロジン(S)プロピレングリコール水和物を含む、錠剤コアからなる持続放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ(登録商標)IIホワイトを含む。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチン、オパドライ(登録商標)IIホワイト、およびグリシンを含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ(登録商標)IIカラーを含む。

## 【0080】

もう一つ別の態様にて、本発明は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、精製水、ステアリン酸マグネシウム、ダバグリフロジンまたはダバグリフロジン(S)プロピレングリコール水和物を含む、錠剤コアからなる持続放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ(登録商標)IIホワイトを含む。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチン、オパドライ(登録商標)IIホワイト、およびグリシンを含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ(登録商標)IIカラーを含む。

10

## 【0081】

もう一つ別の態様にて、本発明は、崩壊剤、放出修飾剤、充填剤、湿潤剤、滑沢剤、および塩酸メトホルミンを含む、錠剤コアからなる持続放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ(登録商標)IIホワイトを含む。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチン、オパドライ(登録商標)IIホワイト、およびグリシンを含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ(登録商標)IIカラーを含む。

20

## 【0082】

もう一つ別の態様にて、本発明は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、精製水、ステアリン酸マグネシウムおよび塩酸メトホルミンを含む、錠剤コアからなる持続放出性錠剤製剤を提供する。第一層は錠剤コアを覆い、オパドライ(登録商標)IIホワイトを含む。本願明細書に記載される活性なコーティング層は、第一層を被覆する第二層として提供され、サクサグリブチン、オパドライ(登録商標)IIホワイト、およびグリシンを含む。第三層は第二層を覆い、オパドライ(登録商標)IIカラーを含む。

30

## 【0083】

放出修飾材料

本発明はまた、放出修飾性コーティング剤の、本願明細書に記載の一または複数のコーティング層(例えば、活性なコーティング層、第一層、第二層、第三層)としての使用を考慮する。例えば、放出修飾性コーティング剤はコーティング材料、少なくとも一の放出修飾性成分を含み、所望により活性医薬成分および所望によりアミン化合物を含んでもよい。活性成分をその領域(錠剤コアまたはコーティング層など)の各々またはいずれかより放出する持続放出特性は、配合され得る賦形剤またはコーティング剤の組成を含め、各成分の組成を修飾することにより可変されてもよい。特に、活性成分の放出は、仮に粒子上に放出を修飾するコーティングがあるならば、そのコーティングの組成および/または量を変更することにより調整されてもよい。2種以上の放出修飾性成分が存在するならば、これら成分の各々の放出修飾性コーティング剤は同一であっても異なってもよい。同様に、放出の修飾が放出修飾性マトリックス材料を配合することにより容易になされる場合、活性成分の放出は利用される放出修飾性マトリックス材料の配合量を選択することにより調整され得る。放出修飾性コーティング剤は、各成分中に、個々の成分について所望の遅延時間を得るのに十分な量にて存在してもよい。放出修飾性コーティング剤は、各成分中に、成分間で所望のタイムラグを生じさせるのに十分な量にて存在してもよい。活性成分の各成分からの放出についての時間のずれまたは遅延時間もまた、配合され得るいずれ

40

50

かの賦形剤およびコーティング剤を修飾することを含む、各成分の組成を修飾することにより変更され得る。例えば、第一成分は、投与した直後に活性成分が実質的に放出される即時放出性成分であってもよい。また、第一成分は、例えば、活性成分が実質的に時間遅延した直後に放出される時間遅延性即時放出性成分であってもよい。第二成分は、例えば、このように時間遅延性即時放出性成分であってもよく、あるいはまた活性成分が長期間にわたって制御された仕方で放出される時間遅延の徐放性または持続放出性成分であってもよい。

#### 【0084】

##### 医薬製剤に適する成分

本発明の製剤にて用いるのに適する結合剤は、限定されないが、メチルセルロース、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ナトリウムを含む）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-SSL、HPC-SL、HPC-L、HPC-EXF等を含む）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トウモロコシ澱粉、アルファ化澱粉、修飾トウモロコシ澱粉、ポリビニルピロリドン（PVP）、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メチルセルロース2208を含む）、ラクトース、アカシアガム、アラビアガム、ゼラチン、寒天、エチルセルロース、酢酸セルロース、トラガカント、アルギン酸ナトリウム、プルラン、ならびにカルナバワックス、パラフィン、鯨ロウ、ポリエチレンまたは微結晶性ワックスなどのワックス結合剤、ならびに他の慣用的結合剤および/またはその2種以上の混合物を包含する。本発明の好ましい結合剤は、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、澱粉およびポリビニルピロリドンである。

10

20

#### 【0085】

本発明の製剤にて用いるのに適する崩壊剤は、限定されないが、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、澱粉、イモ澱粉、アルファ化澱粉、トウモロコシ澱粉、澱粉グリコール酸ナトリウム、微結晶セルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロースLH21、架橋ポリビニルピロリドン、および他の既知の崩壊剤を包含する。数種の特定の型の崩壊剤が本願明細書に記載の製剤における使用に適している。例えば、クロスポビドンXL-10を含め、いずれの等級のクロスポビドンも使用可能であり、コリドンCL（登録商標）、ポリラスドンXL（登録商標）、コリドンCL-M（登録商標）、ポリラスドンXL-10（登録商標）およびポリラスドンINF-10（登録商標）からなる群より選択されるメンバーを包含する。一の実施態様にて、存在するとすれば、ストック顆粒の崩壊剤は、澱粉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および/またはクロスポビドンである。好ましい崩壊剤はクロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、澱粉、および澱粉グリコール酸ナトリウムである。

30

#### 【0086】

本発明の製剤にて用いるのに適する充填剤は、限定されないが、微結晶セルロースまたは木材セルロース（微結晶セルロース302を含む）、ラクトース、無水ラクトース、シユクロース、澱粉、アルファ化澱粉、デキストロース、マンニトール（マンニトールパールリトールSD200を含む）、フルクトース、キシリトール、ソルビトール、トウモロコシ澱粉、修飾トウモロコシ澱粉、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウムなどの無機塩、デキストリン/デキストレート、マルトデキストリン、圧縮糖および他の既知の増量剤または充填剤、および/またはそれらの2種またはそれ以上の混合物を包含する。数種の微結晶セルロース、例えば、アビセル（登録商標）型：PH101、PH102、PH103、PH105、PH112、PH113、PH200、PH301、ならびにケイ化微結晶セルロースなどの他の型の微結晶セルロースが、本願明細書に記載の製剤における使用に適する。数種のラクトース、例えば無水ラクトース、ラクトース・一水和物、高流動性ラクトース、直接圧縮性無水ラクトース、および修飾ラクトース・一水和物からなる群より選択されるラクトースが、本願明細書に記載の製剤における使用に適する。本発明の好ましい充填剤は微結晶セルロースおよびラクトース・一水和物である。

40

50

## 【 0 0 8 7 】

本発明の製剤にて用いるのに適する流動促進剤および/または抗付着剤は、限定されないが、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、ケイ酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、タルク、ならびに凝集シリカおよび水和シリカなどの他の形態の二酸化ケイ素を包含する。好ましい流動促進剤はタルク、レシチンおよびコロイド状二酸化ケイ素である。

## 【 0 0 8 8 】

本発明の製剤にて用いるのに適する滑沢剤は、限定されないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、タルク、カルナバワックス、ステアリン酸、パルミチン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、パルミトステアリン酸グリセリル、パルミチン酸、ミリスチン酸および硬化植物性油脂ならびに他の既知の滑沢剤、および/またはそれらの2種またはそれ以上の混合物を包含する。本発明の好ましい滑沢剤はステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸である。

10

## 【 0 0 8 9 】

本発明の製剤にて用いるのに適する放出修飾剤は、限定されないが、アルギン酸ナトリウム、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)、メチルセルロース (MC)、エチルセルロース (EC)、アクリル酸ポリマー、オイドラギット (登録商標) RL または RS などのオイドラギットのいずれかの等級、ポリアクリル酸およびオイドラギット S および L などの商品名で市販されているコポリマーなどのポリアクリレートとメタクリレートのコポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック ; カルボキシビニルポリマーなどのヒドロゲルおよびゲル形成材料、アルギン酸ナトリウム、ナトリウムカルメロース、カルシウムカルメロース、カルボキシメチル澱粉ナトリウム、ポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ゼラチン、澱粉およびセルロースをベースとする架橋ポリマー (水の吸収およびポリマーマトリックスの膨潤が容易であるように架橋度は低い)、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、架橋澱粉、微結晶セルロース、キチン、アミノアクリルメタクリレートコポリマー (オイドラギット (登録商標) RS - P M、Rohm & Haas)、プルラン、コラーゲン、カゼイン、寒天、アラビアガム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、(膨潤性疎水性ポリマー) ポリ (ヒドロキシアルキルメタクリレート) (分子量が約 5 kg / モル - 5000 kg / モル)、ポリビニルピロリドン (分子量が約 10 kg / モル - 360 kg / モル)、アニオン性およびカチオン性ヒドロゲル、少量の酢酸残基を有するポリビニルアルコール、寒天およびカルボキシメチルセルロースの膨潤性混合物、無水マレイン酸と、スチレン、エチレン、プロピレンまたはイソブチレンのコポリマー、ペクチン (分子量が約 30 kg / モル - 300 kg / モル)、寒天、アカシア、カラヤ、トラガカント、アルギンおよびグアなどの多糖類、ポリアクリルアミド、ポリオックス (登録商標) ポリエチレンオキシド (分子量が約 100 kg / モル - 5000 kg / モル)、アクアキープ (登録商標) アクリル酸ポリマー、ポリグルカンのジエステル、架橋ポリビニルアルコールおよびポリ N - ビニル - 2 - ピロリドン、澱粉グリコール酸ナトリウム (例えば、エクスプロタブ (登録商標) ; Edward Mandell C. Ltd.) ; 親水性ポリマー、例えば多糖類、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはカルシウム、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、ヒドロキシエチルセルロース、ニトロセルロース、カルボキシメチルセルロース、セルロースエーテル、ポリエチレンオキシド (例えば、ポリオックス (登録商標)、Union Carbide)、メチルエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、酢酸セルロース、酪酸セルロース、プロピオン酸セルロース、ゼラチン、コラーゲン、澱粉、マルトデキストリン、プルラン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ポリビニル、脂肪酸グリセロールエステル、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、メタクリル酸コポリマーまたはメタクリル酸 (例えば、オイドラギット (登録商標)、Rohm and Haas)、他のアクリル酸誘導体、ソルビタンエステル、天然ガム、レシチン、ペクチン、アルギナート、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸ナトリウム、カルシウム

20

30

40

50

、カリウム、アルギン酸プロピレングリコール、寒天およびアラビア、カラヤ、ローカストビーン、トラガカント、カラギーン、グア、キサンタン、スクレログルカンおよびそれらの混合物およびブレンドを包含する。

【0090】

本発明の製剤にて用いるのに適する湿潤剤は、限定されないが、ポリソルベート、ポリビニルピロリドン、アニオン性界面活性剤（サルフェート、スルホネート、ホスフェートなどの不変的アニオンまたはカルボキシレートなどのpH依存性アニオンを基礎とする）、例えばラウリル硫酸アンモニウム、ラウリル硫酸ナトリウム（SDS）、ラウレス硫酸ナトリウム（ナトリウムラウリルエーテルサルフェート（SLES）としても知られている）、ミレス硫酸ナトリウム；ジオクチルナトリウムスルホスクシネート、ペルフルオロオクタンスルホネート（PFOS）、ペルフルオロブタンスルホネート；アルキルベンゼンスルホネート；アルキルアリアルエーテルホスフェート、アルキルエーテルホスフェート、アルキルカルボネート、例えば脂肪酸塩（石鹸類）、ステアリン酸ナトリウム、ラウロイルサルコシンナトリウム；カルボキシレートフルオロ界面活性剤；ペルフルオロノナノエート、ペルフルオロオクタノエート；オクテニジン二塩酸塩などのpH依存性（例えば、第一、第二または第三アミン）であるカチオン性界面活性剤；アルキルトリメチルアンモニウム塩、例えば、セチルトリメチルアンモニウムブロミド（CTAB）またはヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド、セチルトリメチルアンモニウムクロリド（CTAB）などの不変的に電荷される第四級アンモニウムカチオン；セチルピリジニウムクロリド（CPC）；ポリエトキシル化獣脂アミン（POEA）；ベンズアルコニウムクロリド（BAC）；ベンズエトニウムクロリド（BZT）；5-プロモ-5-ニトロ-1,3-ジオキサン；ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロリド；ジオクタデシルジメチルアンモニウムブロミド（DODAB）；スルホネート、例えば、CHAPS（3-[（3-クロラミドプロピル）ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホネート）、スルタイン；ココミドプロピルヒドロキシスルタインなどの双性または両性界面活性剤；アミノ酸、イミノ酸、ペタイン、例えばココミドプロピルペタインなどのカルボキシレート；レシチンなどのホスフェート；脂肪アルコール、例えばセチルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール（主としてセチルおよびステアリルアルコールからなる）、オレイルアルコールなどの非イオン性界面活性剤；ポリオキシエチレングリコールアルキルエーテル（Brj）： $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10-16} - (\text{O} - \text{C}_2\text{H}_4)_{1-25} - \text{OH}$ ；オクタエチレングリコールモノドデシルエーテル、ペンタエチレングリコールモノドデシルエーテル；ポリオキシプロピレングリコールアルキルエーテル： $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10-16} - (\text{O} - \text{C}_3\text{H}_6)_{1-25} - \text{OH}$ ；グルコシドアルキルエーテル： $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10-16} - (\text{O} - \text{グルコシド})_{1-3} - \text{OH}$ ；デシルグルコシド、ラウリルグルコシド、オクチルグルコシド；ポリオキシエチレングリコールオクチルフェノールエーテル： $\text{C}_8\text{H}_{17} - (\text{C}_6\text{H}_4) - (\text{O} - \text{C}_2\text{H}_4)_{1-25} - \text{OH}$ ；トリトンX-100；ポリオキシエチレングリコールアルキルフェノールエーテル： $\text{C}_9\text{H}_9 - (\text{C}_6\text{H}_4) - (\text{O} - \text{C}_2\text{H}_4)_{1-25} - \text{OH}$ ；ノノキシノール-9；グリセリルラウレートなどのグリセロールアルキルエーテル；ポリオキシエチレングリコールソルビタンアルキルエステル；ポリソルベート；ソルビタンアルキルエステル；スパン；ココミドMEA、ココミドDEA；ドデシルジメチルアミノキシド；およびポリオキシエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロックコポリマー、例えばポロキサマーを包含する。

【0091】

ある実施態様にて、本願明細書に記載の一または複数のコーティング材料は、限定されるものではないが、ギ酸、ホルメート、ホルムアルデヒド、および/またはその誘導体を含む、ホルミル化種を形成する、あるいはその形成を支持する傾向がある。例えば、一の実施態様にて、活性なコーティング層の少なくともコーティング材料は、限定されるものではないが、ギ酸、ホルメート、ホルムアルデヒド、および/またはその誘導体を含む、ホルミル化種を形成する、あるいはその形成を支持する傾向がある。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 2 】

「オパドライ（登録商標）IIカラー」なる語は、限定されるものではないが、オパドライ（登録商標）HP、オパドライ（登録商標）IIホワイト、オパドライ（登録商標）IIオレンジ、オパドライ（登録商標）IIブラウン、またはオパドライ（登録商標）IIイエローを包含する。オパドライIIカラーに加えて、第三層はまた、所望により、タルク、ヒュームドシリカ、またはステアリン酸マグネシウム、あるいは二酸化チタンなどの乳白剤などの抗付着剤または流動促進剤を包含し得る。本発明の好ましいコーティング剤はオパドライ（登録商標）IIホワイト、オパドライ（登録商標）IIブラウン、オパドライ（登録商標）IIオレンジおよびオパドライ（登録商標）IIイエローである。

## 【 0 0 9 3 】

本発明にて使用される「オパドライ（登録商標）HP」なる語は、40%ポリビニルアルコール、20%ポリエチレングリコール、15%タルク、および25%二酸化チタンからなる、錠剤用のフィルムコーティング剤を意味する。

## 【 0 0 9 4 】

本発明にて使用される「オパドライ（登録商標）II」なる語は、ポリビニルアルコール、二酸化チタン、ポリエチレングリコール（PEG）およびタルクからなる、錠剤用のフィルムコーティング剤を意味する。オパドライ（登録商標）IIホワイト85F18422はポリビニルアルコール、二酸化チタン、ポリエチレングリコールおよびタルクからなる。オパドライ（登録商標）IIイエロー85F92582はポリビニルアルコール、二酸化チタン、ポリエチレングリコール、タルクおよびイエロー二酸化鉄からなる。

## 【 0 0 9 5 】

本発明にて使用される「医薬上許容される塩」または「塩」なる語は、当該分野にて周知の塩をいう。例えば、S.M.Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)にて医薬上許容される塩を詳細に記載する。医薬上許容される塩の例として、当該分野にて周知の方法を用いることで調製される、酢酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、酪酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、臭化水素酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、ニコチン酸、リン酸、コハク酸、硫酸または酒石酸の塩が挙げられる。本発明の方法にて使用されるサクサグリブチンの好ましい医薬上許容される塩は塩酸塩である。

## 【 0 0 9 6 】

本発明にて使用される「水溶性酸化防止剤」なる語は、0.1mg/mL以上の水溶解度を有するいずれの酸化防止剤をも意味する。

## 【 0 0 9 7 】

本発明の製剤に用いるための適当な抗糖尿病薬は、限定されないが、アルファグルコシダーゼ阻害剤（アカルボースまたはミグリトール）、インスリン（インスリン分泌促進剤またはインスリン感作剤を含む）、メグリチニド（レバグリニド、ナテグリニドまたはKAD1229（PF/Kissei））、スルホニルウレア、ピグアニド（ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン）、ピグアニド/グリブリドの組み合わせ（グルコバンス（登録商標））、チアゾリジンジオン、PPAR-アルファアゴニスト、PPAR-ガンマアゴニスト、PPARアルファ/ガンマ二元性アゴニスト、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、脂肪酸結合蛋白（aP2）の阻害剤、GPR-119モジュレータ、GPR40モジュレータ、グルコキナーゼ阻害剤、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）またはGLP-1受容体の別のアゴニスト、SGLT2阻害剤、サクサグリブチン以外のジペプチジルペプチダーゼIV（DPP4）阻害剤を包含する。本発明の製剤にて使用される抗糖尿病薬はまた、Physicians Desk Referenceに示される、あるいは上記した特許または特許出願に引用されているか、さもなければ当業者に既知で使用されている量で利用され得る。

## 【 0 0 9 8 】

適当なチアゾリジンジオンは、限定されないが、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、MCC-555（米国特許第5594016号（Mitsubishi）に開示されている）、ファラグリタザル（GI-262570、Glaxo-Wellcome）、エングリタゾン

10

20

30

40

50

(CP-68722、Pfizer) またはダルグリタゾン (CP-86325、Pfizer; イサグリタゾン、MIT/Johnson & Johnson)、レグリタザル (JTT-501、JPNT/Pharmacia & Upjohn)、リボグリタゾン (R-119702、Sankyo/WL)、リラグルチド (NN-2344、Dr. Reddy/NN)、および (Z)-1,4-ビス-4-[(3,5-ジオキシ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル-メチル)]フェノキシブタ-2-エン (YM-440、Yamanouchi) を包含する。好ましいチアゾリジンジオンはロシグリタゾンおよびピオグリタゾンである。

【0099】

適当なスルホニルウレアは、限定されないが、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリベンクラミド (グリブリド)、グリクラジド、グリメピリド、グリビジド、グリクロピラミド、トラザミドおよびトルブタミドを包含する。好ましいスルホニルウレアはグリブリドである。

10

【0100】

本発明の製剤にて使用される抗糖尿病薬であるメトホルミンの適当な形態は、塩酸塩、臭化水素酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、p-クロロフェノキシ酢酸塩またはエムボネート (embonate) などのその医薬上許容される塩を包含する。フマル酸塩およびコハク酸塩は、好ましくは、メトホルミン (2:1) フマル酸塩およびメトホルミン (2:1) コハク酸塩である。メトホルミン塩酸塩が好ましい塩である。

【0101】

適当な PPAR-アルファアゴニスト、PPAR-ガンマアゴニスト、PPARアルファ/ガンマ二元性アゴニストは、限定されないが、ムラグリタザル、ペリグリタザル、テサグリタザル、AR-HO39242 (Astra/Zeneca)、GW-501516 (Glaxo-Wellcome)、KRP297 (Kyorin Merck)、ならびに Murakami ら、「A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats」、Diabetes 47, 1841-1847 (1998); 国際特許出願番号 WO 01/21602 および米国特許第 6414002 号および米国特許第 6653314 号に開示されているものを包含し、その内容を、その中に記載の投与量を利用することを含めて、出典明示により本願明細書の一部とする。一の実施態様にて、引用されている文献にて好ましいと称される化合物は本発明にて使用されるのに好ましい。

20

30

【0102】

適当な aP2 阻害剤は、限定されないが、1999年9月7日出願の米国特許出願番号 09/391053 (米国特許第 7390824 号) および米国特許第 6548529 号に開示のものを包含し、その中に記載の投与量を利用することを含めて、その内容を出典明示により本願明細書の一部とする。

【0103】

適当な DPP4 阻害剤は、サクサグリブチン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチン、ツトグリブチンおよびアログリブチン、ならびに国際特許出願番号 WO 99/38501、WO 99/46272、WO 99/67279 (PROBIODRUG)、WO 99/67278 (PROBIODRUG) および WO 99/61431 (PROBIODRUG); Hughes らにより、Biochemistry, 38 (36), 11597-11603, 1999にて開示されるような、NV P-DPP728A (1-[[[2-[5-シアノピリジン-2-イル]アミノ]エチル]アミノ]アセチル)-2-シアノ-(S)-ピロリジン) (Novartis); TSL-225 (Yamada らにより、Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540にて開示されるトリプトフィル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸); Ashworth らにより、Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No.22, pp.1163-1166 および 2745-2748 (1996)にて開示される 2-シアノピロリジドおよび 4-シアノピロリジド; および米国特許出願番号 10/899641 (米国特許出願公開番号 2005/0038020にて公開)に開示の化合物を包含し、それらの内容を、その中に記載の投与量を利用することを含めて、すべて出典明示により本願明細書の一部とする。錠剤コア (抗糖尿病薬) について

40

50

の好ましいD P P 4 阻害剤はシタグリブチンおよびビルダグリブチンより選択される。サクサグリブチンがコーティングまたは層の好ましい活性医薬成分である。

【0104】

サクサグリブチンまたは(1S, 3S, 5S) - 2 - [(2S) - 2 - アミノ - 2 - (3 - ヒドロキシアダマンタン - 1 - イル)アセチル] - 2 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボニトリルは、米国特許第6395767号に、特に実施例60に記載の合成操作を用いて調製され得る。本発明は、サクサグリブチンの、本願明細書に記載されるような、特に安息香酸、フマル酸、臭化水素酸、塩酸、メタンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸との医薬上許容される塩の使用、本発明の方法にて用いるためのサクサグリブチンの塩を包含する。サクサグリブチン塩は当該分野にて周知の方法を用いて、あるいはいかなる目的に対してもその内容を出典明示により本願明細書の一部とする、米国特許第6395767号および第7420079号ならびに国際特許出願公開番号WO08/131149に記載される操作を用いることにより調製される。本発明はまた、サクサグリブチンの水和物および/または溶媒和物としての結晶形の使用を包含する。特に、サクサグリブチンの一水和物の使用は本発明の方法により包含される。本発明はまた、ヘミ水和物または(2:1)サクサグリブチン:H<sub>2</sub>Oを含め、他の水和物の形態も包含する。サクサグリブチン塩の水和物の使用も本発明の方法にて考慮され、該水和物は国際特許出願公開番号WO08/131149に開示の結晶性の塩/水和物を包含する。サクサグリブチンはヒトD P P 4 阻害にてD P P 4 をK<sub>i</sub> = 1.3 nMにて阻害する。

10

【0105】

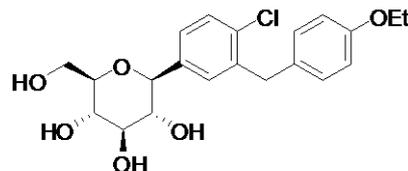
適当なS G L T 2 阻害剤は、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、レモグリフロジンおよびセルグリフロジンを包含する。

20

【0106】

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール

【化1】



30

ダパグリフロジン

【0107】

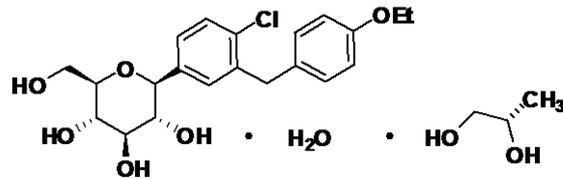
ダパグリフロジンは、いかなる目的に対してもその内容を出典明示により本願明細書の一部とする、米国特許第6515117号または国際特許出願公開番号WO03/099836およびWO2008/116179に記載の操作と同様の操作を用いて調製され得る。S G L T 2 E C<sub>50</sub> = 1.1 nM

【0108】

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (4 - エトキシベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール・(S) - プロパン - 1, 2 - ジオール・水和物(1:1:1)

40

## 【化2】



ダバグリフロジン (S) PGS

## 【0109】

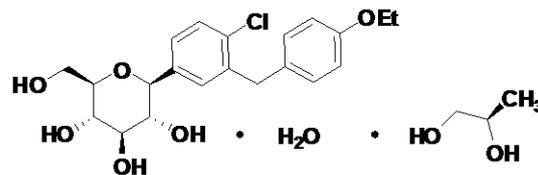
ダバグリフロジン (S) プロピレングリコール水和物 (1:1:1) は、いかなる目的に対してもその内容を出典明示により本願明細書の一部とする、国際特許出願公開番号 WO 08/002824 および WO 2008/116179 に記載の操作と同様の操作を用いて調製され得る。SGLT2  $EC_{50} = 1.1 \text{ nM}$

10

## 【0110】

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4-クロロ - 3 - (4-エトキシベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール・(R) - プロパン - 1, 2 - ジオール・水和物 (1:1:1)

## 【化3】



ダバグリフロジン (R) PGS

20

## 【0111】

ダバグリフロジン (R) プロピレングリコール水和物 (1:1:1) は、いかなる目的に対してもその内容を出典明示により本願明細書の一部とする、国際特許出願公開番号 WO 08/002824 および WO 2008/116179 に記載の操作と同様の操作を用いて調製され得る。SGLT2  $EC_{50} = 1.1 \text{ nM}$

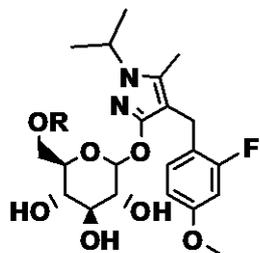
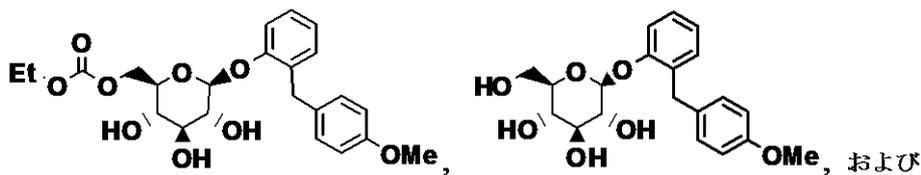
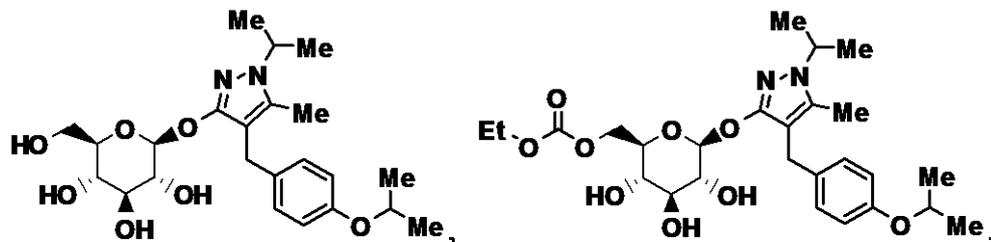
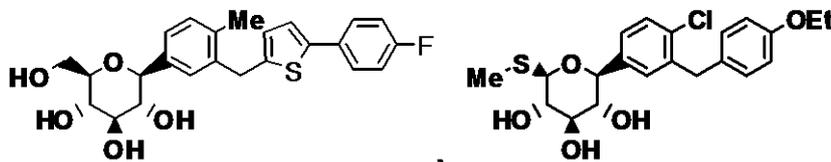
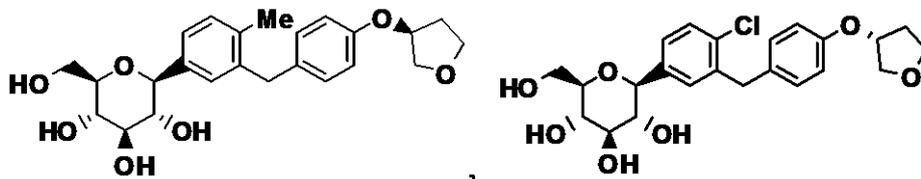
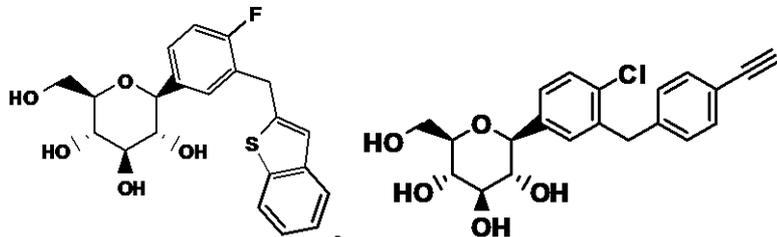
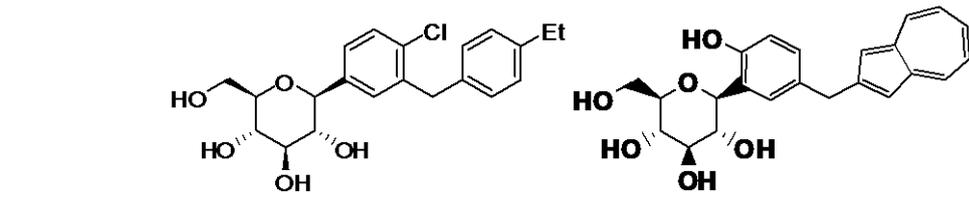
30

## 【0112】

本発明はまた、SGLT2 阻害剤が、いかなる目的に対してもその内容を出典明示により本願明細書の一部とする、米国特許第 6414126 号に記載される式 (I) の化合物である、製剤を考慮する。本発明で考慮される他の SGLT2 阻害剤は、セルグリフロジン、レモグリフロジン、エタボネート、カナグリフロジン、BI - 10773 および BI - 44847、ASP - 1941、R - 7201、LX - 4211、YM - 543、AVE2268、TS - 033 または SGL - 0100 を、ならびにいかなる目的に対してもその内容を出典明示により本願明細書の一部とする、米国特許第 7589193 号および第 7288528 号、国際特許出願公開番号 WO 2007/007628 および WO 2009/03596、欧州特許出願公開番号 EP 2009010 および米国特許出願公開番号 US 2009/0030198、および US 2007/0197623 に開示される化合物を包含する。ダバグリフロジンに加えて、以下の SGLT2 阻害剤が好ましい：

40

【化4】



【0113】

実施例

実施例 1

サクサグリブチン錠 2.5 mg を 60 / 75 % RH に一日暴露し、ついで乾燥剤を含有し、導入口が密封された HDPE ボトル中にて、30 / 65 % RH で 12 ヶ月貯蔵し

10

20

30

40

50

た。錠剤は表 1 に示されるように処方された：

【 0 1 1 4 】

【 表 1 】

表 1

材料	機能	配合量 Mg / 錠剤
コア錠剤の組成：		
ラクトース・一水和物	充填剤	99
微結晶セルロース	充填剤	90
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	10
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1
第一層の組成：		
オパドライ（登録商標）II ホワイト	コーティング材料	21
第二層の組成：		
サクサグリブチン	API	2.5
オパドライ（登録商標）II ホワイト	コーティング材料	20
第三層の組成：		
オパドライ II カラー	コーティング材料	17
塩酸溶液、1 N	pH調整用	適量
精製水	コーティング懸濁液用ベヒクル	適量
水酸化ナトリウム溶液、1 N	pH調整用	適量
オパコード	印刷用インク	0.03

10

20

30

40

50

【 0 1 1 5 】

対照実験にて、サクサグリブチン錠を 60 / 75 % RH に前もって暴露することなく、HDPE ボトルに 30 / 65 % RH にて 12 ヶ月間貯蔵した。

【 0 1 1 6 】

暴露された錠剤中の NFA レベルは、暴露されていない錠剤に比べて有意に高かった（サクサグリブチンの < 0.05 % w / w に対して、約 0.4 - 0.5 % w / w であった）。両方のケースで CA のレベルは同じくらいであった（サクサグリブチンの約 0.05 % w / w であった）。

【 0 1 1 7 】

#### 実施例 2

4 つのバッチのオパドライ（登録商標）II ホワイトを用いて水中 17.5 % w / w 濃度のコーティング用懸濁液を調製し、サクサグリブチンの第二層のコーティング懸濁液の製造工程のように、塩酸を用いて pH を 2.0 ± 0.3 に調整した。該懸濁液を室温（約 25 ）で 8 日または 14 日貯蔵した。該懸濁液を誘導体化ガスクロマトグラフィー（GC）法によりホルミル種全体のレベルについて分析した。結果を表 2 に示す。

【 0 1 1 8 】

【 表 2 】

表2 室温で貯蔵したオパドライ懸濁液中のギ酸レベル

オパドライ（登録商標） I I ホワイトのバッチ番号	ギ酸レベル（オパドライ粉末の塊をベースとする p p m）		
	最初	8日目	14日目
1	112	427	582
2	130	627	960
3	50	225	339
4	132	305	446

10

【 0 1 1 9 】

表2のデータは、オパドライ（登録商標） I I ホワイトのすべてのバッチについて、コーティング材料の懸濁液中にてギ酸レベルが有意に増加することを示す。このデータの、製造業者により推奨され、薬品の製造工程にて一般に追跡される、72時間のホールドタイムの貯蔵データへの内挿は、1 - 2倍のギ酸レベルの増加を示す。

20

【 0 1 2 0 】

実施例 3錠剤中の N F A 形成についてオパドライ懸濁液をホールドすることの効果

オパドライ（登録商標） I I ホワイト粉末を水中 17.5% w/w の濃度で水中に分散させ、第二層におけるサクサグリブチンのコーティング懸濁液の製造工程のように、塩酸を用いて pH を 2.0 ± 0.3 に調整した。この懸濁液を用い、3層コーティング操作（例えば、その内容を出典明示により本明細書の一部とする米国特許出願公開番号 2005/0266080 に記載される操作）を用いて、サクサグリブチン錠 2.5 mg を調製し、一のケースにて各層について72時間（慣用的に製造する間で許容される最大ホールドタイム）まで該懸濁液をホールドし、もう一つ別のケースにて12時間（慣用的に製造する間で可能な最小の時間）まで懸濁液をホールドした。前者のケースにおいては、懸濁液はコーティングを開始するまで48時間保持され、合計で72時間の懸濁液の貯蔵時間（コーティングの終わりまで）が達成される。後者のケースにおいては、懸濁液を調製した直後にコーティングを開始し、合計で12時間の懸濁液の貯蔵時間（コーティングの終わりまで）が達成される。乾燥剤を含み、導入口が密閉されている H D P E ボトルに被覆錠剤を詰めた。その詰められた薬品を 40 および 75% R H で 6 ヶ月間、または 50 で 1 ヶ月間維持し、つづいて不純物の分析に供した。この実験結果を表3に示す。

30

【 0 1 2 1 】

【表 3】

表 3 製品を製造する間の異なる期間で室温にてオパドライ（登録商標）懸濁液をホールドすることに伴うサクサグリブチン錠 2.5 mg 中の不純物のレベル

不純物 (サクサグリブチンの%w/w)	HDPEパック中の貯蔵条件	懸濁液のホールドタイム (時間)	
		12	72
%NFA	初期	<0.05	<0.05
	40℃/75%RH /6ヶ月	0.06	0.24
	50℃/1ヶ月	<0.05	4.16
%CA	初期	<0.05	0.08
	40℃/75%RH /6ヶ月	0.09	0.19
	50℃/1ヶ月	<0.05	0.26
合計	初期	0.06	0.08
	40℃/75%RH /6ヶ月	0.28	0.49
	50℃/1ヶ月	0.07	5.31

10

20

30

## 【0122】

40 / 75%RHで6ヶ月貯蔵した後、室温で72時間貯蔵した薬品中のNFAレベルはサクサグリブチンの0.24%w/wであるが、製品を製造する間に12時間貯蔵した薬品では0.06%w/wであることが判明した。同様に、50で1ヶ月貯蔵した後、72時間貯蔵した薬品中のNFAレベルは、サクサグリブチンの4.16%w/wであり、製品を製造する間に12時間貯蔵した薬品では<0.05%w/wであることが判明した。

## 【0123】

ホールドタイムが異なるパッチ間の%CAおよび不純物全体の比較において、NFAが懸濁液のホールドタイムの関数として増加する主たる分解物であることが判明した。これらのデータは製品を製造する間の懸濁液のホールドタイムが、薬品が安定である間のNFAの成長に影響を与えることを示した。

40

## 【0124】

## 実施例 4

オパドライ（登録商標）フィルム中でサクサグリブチンからのNFAの形成を減少させることにおけるアミン化合物の有効性

オパドライ（登録商標）IIホワイト粉末を合計で6%w/wの濃度のサクサグリブチンの水溶液に分散させた（オパドライ：サクサグリブチンの質量比=1：9）。約0.5mLの懸濁液を4本の各5mL凍結乾燥バイアルに移した。該バイアルの3本に、各々、

50

エタノールアミン、ジエタノールアミンおよびトリエタノールアミンを加え、2% w/w の濃度のアミンの分散液を得た；4本目を対照として用いた。開口したバイアルを40 で一夜インキュベートし、バイアルの底部内面にフィルムを形成させた。該バイアルを密封し、60 で5日間インキュベートした。該フィルムをHPLCにより分析し、各フィルムにおけるNFA - サクサグリブチンの量を測定した。結果を表4にて示す。

【0125】

【表4】

表4 サクサグリブチン/オパドライ（登録商標）IIフィルム中の

サクサグリブチンのN-ホルミルアダクト

アミン化合物	%NFA (サクサグリブチンのピークの%として)
なし (対照)	2.63
エタノールアミン	0
ジエタノールアミン	3.61
トリエタノールアミン	1.01

10

20

【0126】

実施例5

オパドライ（登録商標）フィルム中で塩酸サクサグリブチンからのNFAの形成を減少させることにおけるアミン化合物の有効性

1N塩酸をサクサグリブチンと等モル量で該溶液に添加して、実施例4の実験を繰り返した。該フィルムをHPLCにより分析し、各フィルムにおけるNFA - サクサグリブチンの量を測定した。結果を表5にて示す。

【0127】

【表5】

表5 塩酸サクサグリブチン/オパドライ（登録商標）IIフィルム中の

サクサグリブチンのN-ホルミルアダクト

アミン化合物	%NFA (サクサグリブチンのピークの%として)
なし (対照)	2.73
エタノールアミン	0
ジエタノールアミン	0.62
トリエタノールアミン	1.83

30

40

【0128】

実施例3および4の実験にて、第一アミンがNFA形成を防止するのに最も効果的であった。理論に縛られることを意図とするものではないが、アミン化合物がコーティング材料中にあるホルミル種のスカベンジャーとして作用し、そうすることでサクサグリブチン

50

などの第一または第二アミンの薬品と反応しうる量のホルミル種が枯渇すると本発明者らは推測する。第一アミンは求核性に富み、あまり立体障害がないため、第一アミンは、一般に、第二または第三アミンよりもホルミル種との反応性に富むであろう。実施例 3 および 4 の結果は、第一アミンが利用可能なホルミル種との反応についてサクサグリブチンなどのアミン含有の薬品と効果的に競合し、かくして N F A の形成を防止し得ることを示唆する。

【 0 1 2 9 】

#### 実施例 6

オパドライ（登録商標）フィルム中でサクサグリブチンからの N F A の形成を減少させることにおけるアミノ酸化合物の有効性

オパドライ（登録商標）I I ホワイト粉末を合計で 6 % w / w の濃度のサクサグリブチンの水溶液に水中 6 % w / w の固体で分散させた（オパドライ：サクサグリブチンの質量比 = 1 : 9）。約 0 . 5 m L の懸濁液を 5 本の各 5 m L 凍結乾燥バイアルに移した。該バイアルの 4 本に、各々、グリシン、ヒスチジン、リジンおよびアルギニンを加え、2 % w / w の濃度のアミノ酸の分散液を得た；5 本目を対照として用いた。開口したバイアルを 4 0 ° で一夜インキュベートし、バイアルの底部内面にフィルムを形成させた。該バイアルを密封し、6 0 ° で 5 日間インキュベートした。該フィルムを H P L C により分析し、各フィルムにおける N F A - サクサグリブチンの量を測定した。結果を表 6 にて示す。

【 0 1 3 0 】

【表 6】

表 6 サクサグリブチン／オパドライ（登録商標）I I フィルム中の

サクサグリブチンの N-ホルミルアダクト

アミン化合物	%NFA (サクサグリブチンのピークの%として)	アミノ基の p K a	側鎖アミンの p K a
なし (対照)	2. 6 3	—	—
グリシン	0	9. 6 0	—
ヒスチジン	1. 6 8	9. 1 7	6. 0 4
リジン	2. 8 4	8. 9 5	1 0. 7 9
アルギニン	0	9. 0 4	1 2. 4 8

【 0 1 3 1 】

#### 実施例 7

オパドライ（登録商標）フィルム中で塩酸サクサグリブチンからの N F A の形成を減少させることにおけるアミノ酸化合物の有効性

1 N 塩酸をサクサグリブチンと等モル量で該溶液に添加して、実施例 6 の実験を繰り返した。該フィルムを H P L C により分析し、各フィルムにおける N F A - サクサグリブチンの量を測定した。結果を表 7 にて示す。

【 0 1 3 2 】

## 【表 7】

表 7 塩酸サクサグリブチン/オパドライ (登録商標) II フィルム中の  
サクサグリブチンのN-ホルミルアダクト

アミン化合物	%NFA (サクサグリブチン のピークの%として)	アミノ基の pKa	側鎖アミンの pKa
なし (対照)	2.73	—	—
グリシン	0	9.60	—
ヒスチジン	n. a.	9.17	6.04
リジン	2.08	8.95	10.79
アルギニン	0	9.04	12.48

10

20

## 【0133】

実施例 5 および 6 の実験にて、2つのアミンを担持するアミノ酸が、側鎖アミン基の塩基性度による保護の順序で、グリシンよりもより強力なホルミル種スカベンジャーであると考えられた。予期せぬことに、一個だけのアミンを有するアミノ酸であるグリシンが、ホルミル種との反応よりサクサグリブチンを保護するのに最も強力であることが判明した。その上、アルギニンを含む、他のアミノ酸を使用することで、クロマトグラフィーで同定されない外因的ピークの形成がもたらされた。したがって、グリシン以外のアミノ酸は本発明の実施にて使用され得るが、グリシンが意外にも好ましいアミノ酸である。

## 【0134】

実施例 8

サクサグリブチン/メトホルミン塩酸塩の剤形中のNFAの形成を減少させることにおけるグリシンの有効性

薬品中のグリシンの安定性の効果を確認するのに、1バッチのサクサグリブチン/メトホルミン即時放出性 2.5 / 1000 錠剤を製造した。MetIR コア錠剤をPVAベースのオパドライコーティング材料で3層コーティング法にて被覆し、サクサグリブチンをコーティング材料に組むことで錠剤を調製した。他の多剤混合薬製品は、コアにおけるAPI 負荷および組成、または錠剤のコーティングおよび錠剤の全重量を修飾することにより調製され得る。表 8 は錠剤中の種々の成分の配合量を示す。

30

## 【0135】

【表 8】

表8 Saxa/Met IR錠の組成

材料	配合量 (mg/錠剤)
錠剤コアの組成:	
塩酸メトホルミン	500
ステアリン酸マグネシウム	2.8
ポビドン	20.0
精製水	5.2
第一層の組成:	
オパドライ (登録商標) II ホワイト	21.2
第二層の組成:	
サクサグリブチン	2.5
オパドライ (登録商標) II ホワイト	20.0
グリシン	5.9
第三層の組成:	
オパドライ (登録商標) II ピンク	17.2
1N HCl	pHを調整するのに適量
1N NaOH	pHを調整するのに適量
精製水	懸濁液をコーティングするための ベヒクルとして適量
オパコード (登録商標)	0.03

10

20

30

## 【0136】

第二層の組成物を調製するのに、サクサグリブチンを水に溶かし、1N HClを用いて $2.0 \pm 0.3$ にpHを調整した。グリシン塩酸塩を加え、ついでオパドライIIホワイトを懸濁させた。最終懸濁液のpHを、必要に応じて、1N HClまたは1N NaOHを用いてpH2.0に調整した。第二層の組成物におけるグリシンの使用は、グリシン不含の同様の組成物と比べて、懸濁液の特性、処理問題または被覆欠陥にて大きな変化をもたらさなかった。

40

## 【0137】

グリシン不含の一バッチの対照錠剤も調製した。

錠剤を開口皿にて40 / 75%相対湿度の条件で14日間インキュベートした。この貯蔵条件は長期安定性の代用として同定された。不純物に関するHPLC分析の結果を表9に示す。

## 【0138】

## 【表 9】

表9 活性化層中のグリシンの有無でのSaxa/Met IR錠の不純物

アミン化合物	成分/不純物	アミノ基のpKa	側鎖アミンのpKa
なし (対照)	サクサグリプチン	91.58	95.46
グリシン	NFA	3.88	0.14
ヒスチジン	CA	3.53	3.99
リジン	DKP	0.27	0.24
アルギニン	すべて別のもの	0.74	0.17

10

## 【0139】

## 実施例 9

## コーティング製剤

即時放出性錠剤などの経口固形剤形のフィルムコーティングのための典型的なコーティング製剤が表10に示唆される。N-ホルミル化に対して反応性に富む第一または第二アミンである活性医薬成分は活性化コーティングを提供するために配合され得る。

20

## 【0140】

## 【表 10】

表 10 フィルムコート錠の典型的なコーティング処方

成分の機能性 カテゴリー	成分例	範囲 (コーティ ング材料全体 の%w/w)	好ましい範囲 (コ ーティング材料全 体の%w/w)
ポリマー	ヒドロキシプロピルメチルセル ロース (HPMC)、ポリビニル アルコール (PVA)、エチルセ ルロース (EC)、メチルセルロ ース (MC)、ヒドロキシプロピ ルセルロース (HPC)、アクリ ル酸ポリマー (例、オイドラギッ ト)	25-55	35-45
可塑剤	ポリエチレングリコール (PE G)、グリセリン、ヒマシ油、没 食子酸プロピル (PG)、界面活 性剤	1-50	20-30
乳白剤	二酸化チタン、色素、アルミニウ ムレーキ、酸化鉄、天然着色剤	0-40	10-30
流動促進剤	タルク、レシチン	0-15	5-15
アミン化合物	グリシン、リジン、ヒスチジン、 アルギニン、エタノールアミン、 ジエタノールアミンまたはトリ エタノールアミンあるいはその 組み合わせ	アミン: 活性成 分のモル比が 1:1~20: 1となるよう にする	アミン: 活性成分 のモル比が 1:1 ~10:1となる ようにする

10

20

30

## 【0141】

## 実施例 10

## コア中に薬物を含む錠剤の製剤

本発明にて開示される知見は錠剤コアに薬物を含む経口用固形剤形にも適用され得る。本発明の製剤は、ギ酸またはギ酸エステルまたは無水物などのホルミル化種と反応する薬物に対して使用され得る。アミン化合物はギ酸または異なるホルミル化種を残留レベルにて (例えば、5 ppm より大きな範囲にあるレベルにて) 含有する製剤に添加されてもよい。製剤が最初にホルミル化種を含有してもよく、および / または高温 (40 ないし 60 など) および / または高湿度 (75% RH ないし 95% RH など) の条件で 2 日ないし 3 ヶ月の期間にわたって貯蔵してホルミル化種が形成されてもよい。この錠剤の製剤は被覆されていてもいなくてもよい。錠剤が被覆されているならば、本明細書に記載のアミン化合物は錠剤のコーティング層またはコアにて、あるいはその両方にて使用され得る。

40

## 【0142】

被覆された即時放出性錠剤の製剤の一例を表 11 に列挙する (アミン化合物は列挙せず

50

）。本発明の知見に基づいて、例えば、表 1 1 にて提案されている製剤の組成物は本明細書に記載されるようにアミン化合物をさらに含む。アミン化合物は錠剤のコアに（表 1 2）、コーティング材料に（表 1 3）またはその両方に（表 1 4）に配合され得る。

【 0 1 4 3 】

【表 1 1】

表 1 1 即時放出性錠剤の製剤の典型的な組成

錠剤中の位置	機能性分類	成分例	範囲*	好ましい範囲*
コア	活性な医薬成分	サクサグリブチン、シタグリブチン、メトホルミン	1-98	5-65
	充填剤	ラクトース一水和物、微結晶セルロース	5-95	20-80
	結合剤	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 (PVP)、澱粉、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)	1-20	2-12
	崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、澱粉、澱粉グリコール酸ナトリウム	1-20	2-12
	流動促進剤	タルク、コロイド状二酸化ケイ素	0.1-10	0.5-7.5
	滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸	0.1-10	0.5-2.5
コーティング	ポリマー	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ポリビニルアルコール (PVA)、エチルセルロース (EC)、メチルセルロース (MC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、アクリル酸ポリマー (例、オイドラギット)	25-55	35-45
	可塑剤	ポリエチレングリコール (PEG)、ゼラチン、ヒマシ油、没食子酸プロピル (PG)、界面活性剤	1-50	20-30
	乳白剤	二酸化チタン、色素、アルミニウムレーキ、酸化鉄、天然着色剤	0-40	10-30
	流動促進剤	タルク、レシチン	0-15	5-15

\*は使用され得るレベル（コーティング材料全体の、錠剤コア重量の、または錠剤全体の重量の%w/w）を示す

10

20

30

40

50

【 0 1 4 4 】

【 表 1 2 】

表 1 2 錠剤のコアにアミン化合物を配合する即時放出性錠剤の製剤にて提案される組成

錠剤中の位置	機能性分類	成分例	範囲*	好ましい範囲*
コア	活性な医薬成分	サクサグリプチン、シタグリプチン、メトホルミン	1-98	5-65
	充填剤	ラクトース一水和物、微結晶セルロース	5-95	20-80
	結合剤	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(PVP)、澱粉、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)	1-20	2-12
	崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、澱粉、澱粉グリコール酸ナトリウム	1-20	2-12
	アミン化合物	グリシン、リジン、ヒスチジン、アルギニン、エタノールアミン、ジエタノールアミンまたはトリエタノールアミン あるいはそれらの組み合わせ	アミン:活性成分のモル比が1:1~20:1となるようにする	アミン:活性成分のモル比が1:1~10:1となるようにする
	流動促進剤	タルク、コロイド状二酸化ケイ素	0.1-10	0.5-7.5
	滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸	0.1-10	0.5-2.5

10

20

30

コーティング	ポリマー	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ポリビニルアルコール (PVA)、エチルセルロース (EC)、メチルセルロース (MC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、アクリル酸ポリマー (例、オイドラギット)	25-55	35-45
	可塑剤	ポリエチレングリコール (PEG)、ゼラチン、ヒマシ油、没食子酸プロピル (PG)、界面活性剤	1-50	20-30
	乳白剤	二酸化チタン、色素、アルミニウムレーキ、酸化鉄、天然着色剤	0-40	10-30
	流動促進剤	タルク、レシチン	0-15	5-15

10

20

\*は使用され得るレベル (コーティング材料全体の、錠剤コア重量の、または錠剤全体の重量の%w/w) を示す

【 0 1 4 5 】

## 【表 1 3】

表 1 3 錠剤のコーティング層にアミン化合物を配合する即時放出性錠剤の製剤にて  
提案される組成

錠剤中の位置	機能性分類	成分例	範囲*	好ましい範囲*
コア	活性な医薬成分	サクサグリブチン、シタグリブチン、メトホルミン	1-98	5-65
	充填剤	ラクトース一水和物、微結晶セルロース	5-95	20-80
	結合剤	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 (PVP)、澱粉、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)	1-20	2-12
	崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、澱粉、澱粉グリコール酸ナトリウム	1-20	2-12
	流動促進剤	タルク、コロイド状二酸化ケイ素	0.1-10	0.5-7.5
	滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸	0.1-10	0.5-2.5

10

20

30

コーティング	ポリマー	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ポリビニルアルコール (PVA)、エチルセルロース (EC)、メチルセルロース (MC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、アクリル酸ポリマー (例、オイドラギット)	25-55	35-45	10
	可塑剤	ポリエチレングリコール (PEG)、ゼラチン、ヒマシ油、没食子酸プロピル (PG)、界面活性剤	1-50	20-30	
	乳白剤	二酸化チタン、色素、アルミニウムレーキ、酸化鉄、天然着色剤	0-40	10-30	
	アミン化合物	グリシン、リジン、ヒスチジン、アルギニン、エタノールアミン、ジエタノールアミンまたはトリエタノールアミンあるいはそれらの組み合わせ	アミン:活性成分のモル比が1:1~20:1となるようにする	アミン:活性成分のモル比が1:1~10:1となるようにする	20
	流動促進剤	タルク、レシチン	0-15	5-15	

\*は使用され得るレベル (コーティング材料全体の、錠剤コア重量の、または錠剤全体の重量の% w/w) を示す

30

【 0 1 4 6 】

【表 1 4】

表 1 4 錠剤のコアおよびコーティング層の両方に水溶性酸化防止剤を配合する即時放出性錠剤の製剤にて提案される組成

錠剤中の位置	機能性分類	成分例	範囲*	好ましい範囲*
コア	活性な医薬成分	サクサグリプチン、シタグリプチン、メトホルミン	1-98	5-65
	充填剤	ラクトース一水和物、微結晶セルロース	5-95	20-80
	結合剤	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(PVP)、澱粉、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)	1-20	2-12
	崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、澱粉、澱粉グリコール酸ナトリウム	1-20	2-12
	アミン化合物	グリシン、リジン、ヒスチジン、アルギニン、エタノールアミン、ジエタノールアミンまたはトリエタノールアミン あるいはそれらの組み合わせ	アミン：活性成分のモル比が1：1～20：1となるようにする	アミン：活性成分のモル比が1：1～10：1となるようにする
	流動促進剤	タルク、コロイド状二酸化ケイ素	0.1-10	0.5-7.5
	滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸	0.1-10	0.5-2.5

10

20

30

コーティング	ポリマー	ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリビニルアルコール(PVA)、エチルセルロース(EC)、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、アクリル酸ポリマー(例、オイドラギット)	25-55	35-45
	可塑剤	ポリエチレングリコール(PEG)、ゼラチン、ヒマシ油、没食子酸プロピル(PG)、界面活性剤	1-50	20-30
	乳白剤	二酸化チタン、色素、アルミニウムレーキ、酸化鉄、天然着色剤	0-40	10-30
	アミン化合物	グリシン、リジン、ヒスチジン、アルギニン、エタノールアミン、ジエタノールアミンまたはトリエタノールアミン あるいはそれらの組み合わせ	アミン：活性成分のモル比が1：1～20：1となるようにする	アミン：活性成分のモル比が1：1～10：1となるようにする
	流動促進剤	タルク、レシチン	0-15	5-15

10

20

\*は使用され得るレベル（コーティング材料全体の、錠剤コア重量の、または錠剤全体の重量の% w/w）を示す

30

【0147】

## 実施例11

## サクサグリブチン錠

サクサグリブチン錠は、プラセボのコア錠剤をポリビニルアルコール(PVA)ベースのオパドライ(登録商標)コーティング材料を用いて3層コーティング工程にて被覆し、サクサグリブチンをコーティング材料に組むことにより調製される。本発明のサクサグリブチン錠の製剤の組成が表15に列挙されている。この組成は2.5mg用量のサクサグリブチンを反映させている。異なる用量のサクサグリブチン錠は賦形剤のAPI負荷および組成ならびに全体としての錠剤の重量を修飾することにより調製され得る。

【0148】

40

## 【表 15】

表 15 サクサグリプチン錠 (2.5mg) の組成

材料	機能	配合量 Mg/錠剤
錠剤コアの組成：		
ラクトース一水和物	充填剤	99
微結晶セルロース	充填剤	90
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	10
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1
第一層の組成：		
オパドライ (登録商標) II ホワイト	コーティング材料	21
第二層の組成：		
サクサグリプチン	API	2.5
オパドライ (登録商標) II ホワイト	コーティング材料	20
グリシン	アミン化合物	5.9
第三層の組成：		
オパドライ (登録商標) II カラー	コーティング材料	17
塩酸溶液、1N	pH調整用	適量
精製水	懸濁液をコーティングするためのベヒクル	適量
水酸化ナトリウム溶液、1N	pH調整用	適量
オパコード	印刷用インク	0.03

10

20

30

## 【0149】

## 実施例 12

## サクサグリプチン/メトホルミンの即時放出性多剤混合錠

サクサグリプチン/塩酸メトホルミンの即時放出性 (Saxa/Met IR) 錠は、Met IR コア錠剤を PVA ベースのオパドライ (登録商標) コーティング材料を用いて 3 層コーティング工程にて被覆し、サクサグリプチンをコーティング材料に組み込むことにより調製される。Saxa/Met IR 錠の製剤の組成が表 16 に列挙されている。この組成は 2.5mg 用量のサクサグリプチンおよび 500mg 用量の塩酸メトホルミンを反映させている。他の多剤混合製品は、錠剤のコアおよびコーティング中の賦形剤の API 負荷および組成ならびに全体としての錠剤の重量を修飾することにより調製され得る。

40

## 【0150】

## 【表 16】

表 16 Saxa/Met IR錠の組成

材料	機能	配合量 Mg/錠剤
錠剤コアの組成：		
塩酸メトホルミン	API	500
ポビドン	結合剤	20
精製水	湿潤剤	5
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.75
第一層の組成：		
オパドライ II ホワイト	コーティング材料	21
第二層の組成：		
サクサグリプチン	API	2.5
オパドライ（登録商標）II ホワイト	コーティング材料	20
グリシン	アミン化合物	5.9
第三層の組成：		
オパドライ II カラー	コーティング材料	17
塩酸溶液、1 N	pH調整用	適量
精製水	懸濁液をコーティングするためのベヒクル	適量
水酸化ナトリウム溶液、1 N	pH調整用	適量
オパコード	印刷用インク	0.03

10

20

30

## 【0151】

## 実施例 13

## サクサグリプチン/メトホルミンの持続放出性多剤混合錠

サクサグリプチン/塩酸メトホルミンの持続放出性（Saxa/Met XR）錠は、Met XR コア錠剤をPVAベースのオパドライ（登録商標）コーティング材料を用いて3層コーティング工程にて被覆し、サクサグリプチンをコーティング材料に組み込むことにより調製される。Saxa/Met XR錠の製剤の組成が表17に列挙されている。この組成は2.5mg用量のサクサグリプチンおよび500mg用量の塩酸メトホルミンを反映させている。他の多剤混合製品は、錠剤のコアおよびコーティング中の賦形剤のAPI負荷および組成ならびに全体としての錠剤の重量を修飾することにより調製され得る。

40

## 【0152】

【表 17】

表 17 Saxa/Met XR錠の組成

材料	機能	配合量 Mg/錠剤
錠剤コアの組成：		
塩酸メトホルミン	API	500
カルボキシメチルセルロースナトリウム	崩壊剤	50
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	放出修飾剤	370
微結晶セルロース	充填剤	100
精製水	湿潤剤	5
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	3.5
第一層の組成：		
オパドライ II ホワイト	コーティング材料	21
第二層の組成：		
サクサグリブチン	API	2.5
オパドライ (登録商標) II ホワイト	コーティング材料	20
グリシン	アミン化合物	5.9
第三層の組成：		
オパドライ II カラー	コーティング材料	17
塩酸溶液、1 N	pH調整用	適量
精製水	懸濁液をコーティングするためのベヒクル	適量
水酸化ナトリウム溶液、1 N	pH調整用	適量
オパコード	印刷用インク	0.03

## 【0153】

## 実施例 14

## 液体および半固体制剤

本発明の製剤はまた、経口、外用または非経口的使用を意図としうる液体制剤にも適用可能である。これらの製剤は、溶液、懸濁液、エマルジョン、軟膏、ゲル、坐剤、自己乳化系、自己ミクロ乳化系および他の半固体制剤を包含しうる。本発明の液体制剤は、ギ酸あるいはギ酸エステルまたは無水物などのホルミル化種と反応する薬物に使用され得る。アミン化合物はギ酸または異なるホルミル化種を残留レベルにて（例えば、5 ppm より大きな範囲にあるレベルにて）含有する製剤に添加されてもよい。

製剤が最初にホルミル化種を含有してもよく、および/または高温（40 ないし 60 など）および/または高湿度（75% RH ないし 95% RH など）の条件で2日ないし3ヶ月の期間にわたって貯蔵してそれらが形成されてもよい。



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/023262

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K9/28 A61K31/155 A61K31/40 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/121945 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; FRIEDL THOMAS [DE]; BRAUN MICHAEL [DE];) 8 October 2009 (2009-10-08) table 4 page 6, line 16 - page 7, line 15 page 8, line 7 - line 12 page 29, line 20 - line 26 -----	1-47
Y	WO 2005/117841 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; DESAI DIVYAKANT [US]; LI BING V [US]) 15 December 2005 (2005-12-15) example page 5, line 18 - line 23 ----- -/--	1-47
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
26 March 2012	03/04/2012	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Sproll, Susanne	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2012/023262
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 2009/111200 A1 (MERCK &amp; CO INC [US];            POURKAVOOS NAZANEEN [US])            11 September 2009 (2009-09-11)            examples 1-3            claims 1,18-20</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-47
A	<p>GLASTRUP J: "Stabilisation of            polyethylene and polypropylene glycol            through inhibition of a beta-positioned            hydroxyl group relative to an ether group.            A study of modified triethylene and            tripropylene glycols",            POLYMER DEGRADATION AND STABILITY,            BARKING, GB,            vol. 81, no. 2,            1 January 2003 (2003-01-01), pages            273-278, XP004433133,            ISSN: 0141-3910, DOI:            10.1016/S0141-3910(03)00097-1            page 273, left column</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-47

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/023262

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009121945 A2	08-10-2009	AR 071175 A1	02-06-2010
		AU 2009232043 A1	08-10-2009
		CA 2720450 A1	08-10-2009
		CN 101983073 A	02-03-2011
		CO 6251277 A2	21-02-2011
		EA 201001577 A1	29-04-2011
		EC SP10010489 A	30-10-2010
		EP 2285410 A2	23-02-2011
		JP 2011516456 A	26-05-2011
		KR 20110005690 A	18-01-2011
		PE 17302009 A1	10-12-2009
		TW 200946534 A	16-11-2009
		US 2011206766 A1	25-08-2011
		UY 31747 A	10-11-2009
		WO 2009121945 A2	08-10-2009
		WO 2005117841 A1	15-12-2005
AU 2005249467 A1	15-12-2005		
BR PI0510419 A	30-10-2007		
CA 2568391 A1	15-12-2005		
CN 1988891 A	27-06-2007		
EP 1753406 A1	21-02-2007		
EP 2298288 A1	23-03-2011		
JP 2008501025 A	17-01-2008		
KR 20070027560 A	09-03-2007		
NZ 551591 A	26-03-2010		
PE 04252006 A1	01-06-2006		
RU 2372894 C2	20-11-2009		
US 2005266080 A1	01-12-2005		
US 2011200672 A1	18-08-2011		
WO 2005117841 A1	15-12-2005		
ZA 200609541 A	30-01-2008		
WO 2009111200 A1	11-09-2009	AU 2009220444 A1	11-09-2009
		CA 2716130 A1	11-09-2009
		CN 101959406 A	26-01-2011
		EP 2259676 A1	15-12-2010
		JP 2011513408 A	28-04-2011
		US 2010323011 A1	23-12-2010
		WO 2009111200 A1	11-09-2009

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/351	(2006.01)	A 6 1 K 31/351	
A 6 1 K 31/155	(2006.01)	A 6 1 K 31/155	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI , NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(74) 代理人 100068526

弁理士 田村 恭生

(74) 代理人 100100158

弁理士 鮫島 睦

(74) 代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(72) 発明者 アジト・ナラン

アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・ブランズウィック、スクイブ・ドライブ 1 番、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72) 発明者 ベンカトラマナ・エム・ラオ

アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・ブランズウィック、スクイブ・ドライブ 1 番、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72) 発明者 ディブヤカント・エス・デサイ

アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・ブランズウィック、スクイブ・ドライブ 1 番、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム(参考) 4C076 AA44 BB01 CC21 DD21 DD38 DD41 DD49 DD51 EE06 EE16

EE23 EE31 EE32 FF33

4C086 AA01 AA02 BC10 BC31 BC82 GA08 GA10 MA03 MA05 MA35

NA02 ZC35

4C206 AA01 AA02 HA31 MA03 MA05 MA55 MA72 NA02 ZC35