

(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2018-527392

(P2018-527392A)

(43) 公表日 平成30年9月20日(2018.9.20)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/675 (2006.01)	A 61 K 31/675	4C076
A61P 19/10 (2006.01)	A 61 P 19/10	4C084
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	4C086
A61P 35/04 (2006.01)	A 61 P 35/04	
A61P 3/14 (2006.01)	A 61 P 3/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 197 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-514876 (P2018-514876)	(71) 出願人	598085685 グリューネンタール・ゲーエムベーハー ドイツ連邦共和国デー-52078 アー ヘン, ズィークラーシュトラーセ 6 Zieglerstr. 6, D-5207 8 Aachen, Germany
(86) (22) 出願日	平成28年9月19日 (2016.9.19)	(74) 代理人	110000855 特許業務法人浅村特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成30年4月27日 (2018.4.27)	(72) 発明者	ハンナ、マーゼン アメリカ合衆国、フロリダ、ルツ、ケン ジントン ウッズ ドライブ 1451 F ターム (参考) 4C076 AA36 AA45 AA53 BB01 CC09 CC27 DD51E DD51N FF25 FF32 FF34
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/052492		
(87) 國際公開番号	W02017/049294		
(87) 國際公開日	平成29年3月23日 (2017.3.23)		
(31) 優先権主張番号	62/220,404		
(32) 優先日	平成27年9月18日 (2015.9.18)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】結晶化法及びバイオアベイラビリティ

(57) 【要約】

ヒトの薬物送達系における薬理学的組成物に適切な、新規な形態の活性な薬学的成分の調製、ならびにインピトロ及びインピボの特徴付け。

【選択図】図37

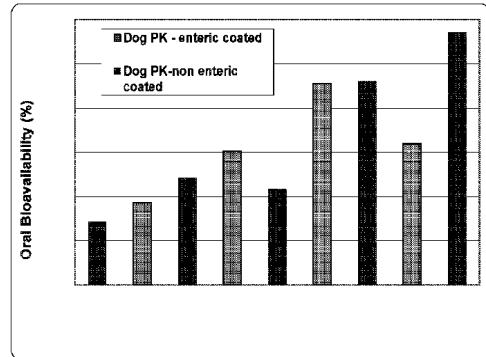


FIG. 37

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

少なくとも 1 つの A P I 及び少なくとも 1 つの配座異性体を含む組成物。

【請求項 2】

前記少なくとも 1 つの配座異性体の少なくとも 1 つが分子複合体配座異性体であり、かつ前記 A P I と分子複合体配座異性体が分子複合体を形成する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記分子複合体が塩である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記塩が結晶性である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記塩が非晶質である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記分子複合体が共結晶である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記分子複合体が、前記 A P I と単一の分子複合体配座異性体との間の結晶性二成分分子複合体である、請求項 2 ~ 4 及び 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記分子複合体が、前記 A P I と少なくとも 1 つの分子複合体配座異性体とを含む結晶性三成分分子複合体である、請求項 2 ~ 4 及び 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記結晶性三成分分子複合体が、前記 A P I 、第 1 の分子複合体配座異性体及び第 2 の分子複合体配座異性体からなり、前記第 1 の分子複合体配座異性体及び第 2 の分子複合体配座異性体が同じではない、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記結晶性三成分分子複合体が、前記 A P I 、分子複合体配座異性体及び溶媒からなる、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記溶媒が、水またはアルコールである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記溶媒が水である、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記溶媒がエタノールである、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記少なくとも 1 つの配座異性体の 1 つ以上が追加の配座異性体である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記追加の配座異性体が結晶性である、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記追加の配座異性体が非晶質である、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 17】

分子複合体配座異性体及び追加の配座異性体の両方を含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記少なくとも 1 つの配座異性体が、1 つ以上の分子複合配座異性体のみである、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

前記少なくとも 1 つの配座異性体が、1 つ以上の追加の配座異性体のみである、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 0】

2つ以上の配座異性体を含む、請求項1～19のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

少なくとも2つの異なる配座異性体を含む、請求項1～20のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

1つのみの配座異性体を含む、請求項1～20のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記分子複合体配座異性体及び前記追加の配座異性体が同じである、請求項17に記載の組成物。

10

【請求項 2 4】

前記分子複合体配座異性体及び前記追加の配座異性体が異なる、請求項17に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記APIがBCSクラスI IIまたはIVの薬物である、請求項1～24のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記配座異性体が、アミノ酸である、請求項1～25のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記配座異性体が、ナトリウム、ニナトリウム、アンモニウム、アンモニア、L-リジン、DL-リジン、D-リジン、ニコチニアミド、アデニン、及びグリシンからなる群より選択される、請求項1～25のいずれか1項に記載の組成物。

20

【請求項 2 8】

前記配座異性体がリジンまたはグリシンである、請求項26に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記配座異性体がリジンである、請求項28に記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記配座異性体がL-リジンである、請求項29に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記配座異性体がDL-リジンである、請求項29に記載の組成物。

30

【請求項 3 2】

前記配座異性体がD-リジンである、請求項29に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記配座異性体がグリシンである、請求項28に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記APIが、ビスホスホン酸である、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

。

【請求項 3 5】

前記ビスホスホン酸が、ゾレドロン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、リセドロン酸及びイバンドロン酸からなる群より選択される、請求項34に記載の組成物。

40

【請求項 3 6】

前記ビスホスホン酸が、ゾレドロン酸である、請求項35に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記ビスホスホン酸が、クロドロン酸である、請求項35に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記ビスホスホン酸が、チルドロン酸である、請求項35に記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記ビスホスホン酸が、パミドロン酸である、請求項35に記載の組成物。

【請求項 4 0】

50

前記ビスホスホン酸が、アレンドロン酸である、請求項35に記載の組成物。

【請求項41】

前記ビスホスホン酸が、リセドロン酸である、請求項35に記載の組成物。

【請求項42】

前記ビスホスホン酸が、イバンドロン酸である、請求項35に記載の組成物。

【請求項43】

前記APIが、アバカビルである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項44】

前記APIが、アカルボースである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項45】

前記APIが、アセタゾラミドである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

。

【請求項46】

前記APIが、アシクロビルである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項47】

前記APIが、アルブテロール(サルブタモール)である、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項48】

前記APIが、アロプリノールである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

。

【請求項49】

前記APIが、アミロリドである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項50】

前記APIが、アミスルブリドである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

。

【請求項51】

前記APIが、アムロジピンである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項52】

前記APIが、アモキシリンである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項53】

前記APIが、アンフェタミンである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

。

【請求項54】

前記APIが、アテノロールである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項55】

前記APIが、アトロピンである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項56】

前記APIが、アザチオブリンである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

。

【請求項57】

前記APIが、ベンセラジドである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項58】

前記APIが、ベンズニダゾールである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項59】

前記APIが、カモスタッフである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項60】

前記APIが、カプトプリルである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項61】

前記APIが、セフジニルである、請求項1～33のいずれか1項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 6 2】

前記 A P I が、セフォチアムヘキセチル塩酸塩である、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6 3】

前記 A P I が、セフプロジルである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6 4】

前記 A P I が、セフロキシムアキセチルである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6 5】

前記 A P I が、クロラムフェニコールである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。 10

【請求項 6 6】

前記 A P I が、シメチジンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6 7】

前記 A P I が、シプロフロキサシンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6 8】

前記 A P I が、コデインである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6 9】

前記 A P I が、コルヒチンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。 20

【請求項 7 0】

前記 A P I が、シクロホスファミドである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7 1】

前記 A P I が、ダブソンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7 2】

前記 A P I が、デキサメタゾンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。 。

【請求項 7 3】

前記 A P I が、ジダノシンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。 30

【請求項 7 4】

前記 A P I が、ジエチルカルバマジンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7 5】

前記 A P I が、メチオニンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7 6】

前記 A P I が、ドラセトロンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7 7】

前記 A P I が、ドキシフルリジンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。 40

【請求項 7 8】

前記 A P I が、ドキシサイクリンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7 9】

前記 A P I が、エルゴノビンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8 0】

前記 A P I が、エチルコハク酸エリスロマイシンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8 1】

前記 A P I が、エタンプトールである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。 50

- 。
- 【請求項 8 2】
前記 A P I が、エトスクシミドである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
- 。
- 【請求項 8 3】
前記 A P I が、ファモチジンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
- 【請求項 8 4】
前記 A P I が、フルコナゾールである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
- 。
- 【請求項 8 5】
前記 A P I が、葉酸である、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。 10
- 【請求項 8 6】
前記 A P I が、フロセミドである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
- 【請求項 8 7】
前記 A P I が、フルスルチアミンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
- 【請求項 8 8】
前記 A P I が、ガバベンチンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
- 【請求項 8 9】
前記 A P I が、グリピジドである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。 20
- 【請求項 9 0】
前記 A P I が、グラニセトロンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
- 。
- 【請求項 9 1】
前記 A P I が、グリセオフルビンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
- 【請求項 9 2】
前記 A P I が、ヒドララジンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
- 【請求項 9 3】
前記 A P I が、ヒドロクロロチアジドである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。 30
- 【請求項 9 4】
前記 A P I が、イミダブリルである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
- 【請求項 9 5】
前記 A P I が、イソニアジドである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
- 【請求項 9 6】
前記 A P I が、ラミブジンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
- 【請求項 9 7】
前記 A P I が、1 - カルボシステインである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。 40
- 【請求項 9 8】
前記 A P I が、レベチラセタムである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
- 。
- 【請求項 9 9】
前記 A P I が、レボフロキサシンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
- 【請求項 1 0 0】
前記 A P I が、リネゾリドである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
- 【請求項 1 0 1】
前記 A P I が、リシノブリルである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。 50

【請求項 102】

前記 A P I が、ロサルタンである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 103】

前記 A P I が、メトトレキサートである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 104】

前記 A P I が、メチルドーパである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 105】

前記 A P I が、s - メチルメチオニンである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 106】

前記 A P I が、メトクロプラミドである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 107】

前記 A P I が、メトロニダゾールである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 108】

前記 A P I が、モキシフロキサシンである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 109】

前記 A P I が、ナリジクス酸である、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 110】

前記 A P I が、ニコランジルである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 111】

前記 A P I が、ニフルチモックスである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 112】

前記 A P I が、ニトロフラントインである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 113】

前記 A P I が、ニザチジンである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

【請求項 114】

前記 A P I が、ナイスタチンである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 115】

前記 A P I が、オンダンセトロンである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 116】

前記 A P I が、オセルタミビルである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 117】

前記 A P I が、オキシカルバゼピンである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 118】

前記 A P I が、ペニシラミンである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 119】

前記 A P I が、ペリンドブリルである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 120】

前記 A P I が、フェノバルビタールである、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

50

【請求項 1 2 1】

前記 A P I が、フェノキシメチルペニシリンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2 2】

前記 A P I が、プラバスタチンナトリウムである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2 3】

前記 A P I が、プレドニゾロンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2 4】

前記 A P I が、プリマキンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2 5】

前記 A P I が、プロカテロールである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2 6】

前記 A P I が、プロピルチオウラシルである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2 7】

前記 A P I が、プソイドエフェドリンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2 8】

前記 A P I が、ピラジナミドである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2 9】

前記 A P I が、臭化ピリドスチグミンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 3 0】

前記 A P I が、ピリドキシン塩酸塩である、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 3 1】

前記 A P I が、ラニチジンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 3 2】

前記 A P I が、リバビリンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 3 3】

前記 A P I が、リボフラビンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 3 4】

前記 A P I が、リザトリプタンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

。

【請求項 1 3 5】

前記 A P I が、スタブジンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 3 6】

前記 A P I が、スルファジアジンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 3 7】

前記 A P I が、フルファメトキサゾールである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 3 8】

前記 A P I が、スルタミシリンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

。

【請求項 1 3 9】

前記 A P I が、スマトリプタンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物

10

20

30

40

50

。

【請求項 1 4 0】

前記 A P I が、タルチレリンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 4 1】

前記 A P I が、テガフルルである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 4 2】

前記 A P I が、テノホビルジソプロキシルである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 4 3】

前記 A P I が、テオフィリンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 4 4】

前記 A P I が、チアミンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 4 5】

前記 A P I が、トリメタジンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物

。

【請求項 1 4 6】

前記 A P I が、トリメトブリムである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物

。

【請求項 1 4 7】

前記 A P I が、ボグリボースである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 4 8】

前記 A P I が、ジドブジンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 4 9】

前記 A P I が、ゾルミトリプタンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 5 0】

前記 A P I が、アセチルカルニチンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 5 1】

前記 A P I が、カペシタビンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 5 2】

前記 A P I が、セファクロルである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 5 3】

前記 A P I が、セフィキシムである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 5 4】

前記 A P I が、セフテタゾールである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物

。

【請求項 1 5 5】

前記 A P I が、セフポドキシムプロキセチルである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 5 6】

前記 A P I が、セフロキサジンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物

。

【請求項 1 5 7】

前記 A P I が、アルホスセラートである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 5 8】

前記 A P I が、シラザブリルである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 5 9】

前記 A P I が、臭化シメトロピウムである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組

10

20

30

40

50

成物。

【請求項 1 6 0】

前記 A P I が、ジアセレインである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6 1】

前記 A P I が、エルドステインである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6 2】

前記 A P I が、ファムシクロビルである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6 3】

前記 A P I が、ゲミフロキサシンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6 4】

前記 A P I が、レボスルビリドである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6 5】

前記 A P I が、ナブメトンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6 6】

前記 A P I が、オキシラセタムである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6 7】

前記 A P I が、フェンジメトラジンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6 8】

前記 A P I が、ラベプラゾールである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6 9】

前記 A P I が、ロキサチジンアセテートである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 7 0】

前記 A P I が、タムスロシンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 7 1】

前記 A P I が、テラゾシンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 7 2】

前記 A P I が、チオクトである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 7 3】

前記 A P I が、トスフロキサシンである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 7 4】

前記 A P I が、トリフルサールである、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 7 5】

分子複合体配座異性体対 A P I のモル比が、約 1 : 1、約 2 : 1、または約 1 : 2 である、請求項 2 ~ 1 8 及び 2 0 ~ 1 7 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 7 6】

前記配座異性体が、前記 A P I に対して質量過剰である、請求項 1 ~ 1 7 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 7 7】

配座異性体対 A P I の質量比が、約 2 : 1 ~ 5 0 : 1 である、請求項 1 7 6 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 178】

配座異性体対 A P I の質量比が、約 5 : 1 ~ 約 35 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 179】

配座異性体対 A P I の質量比が、約 5 : 1 ~ 約 30 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 180】

配座異性体対 A P I の質量比が、約 5 : 1 ~ 約 25 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 181】

配座異性体対 A P I の質量比が、約 7.5 : 1 ~ 約 20 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 182】

配座異性体対 A P I の質量比が、約 7.5 : 1 ~ 約 15 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 183】

配座異性体対 A P I の質量比が、約 10 : 1 ~ 約 15 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 184】

配座異性体対 A P I の質量比が、少なくとも約 5 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 185】

配座異性体対 A P I の質量比が、少なくとも約 7.5 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 186】

配座異性体対 A P I の質量比が、少なくとも約 10 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 187】

配座異性体対 A P I の質量比が、少なくとも約 12.5 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 188】

配座異性体対 A P I の質量比が、少なくとも約 15 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 189】

配座異性体対 A P I の質量比が、少なくとも約 17.5 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 190】

配座異性体対 A P I の質量比が、少なくとも約 20 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 191】

配座異性体対 A P I の質量比が、少なくとも約 22.5 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 192】

配座異性体対 A P I の質量比が、少なくとも約 25 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 193】

配座異性体対 A P I の質量比が、少なくとも約 30 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 194】

配座異性体対 A P I の質量比が、少なくとも約 35 : 1 である、請求項 176 に記載の

10

20

30

40

50

組成物。

【請求項 195】

配座異性体対 A P I の質量比が、少なくとも約 50 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 196】

配座異性体対 A P I の質量比が、少なくとも約 75 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 197】

配座異性体対 A P I の質量比が、少なくとも約 100 : 1 である、請求項 176 に記載の組成物。

【請求項 198】

前記組成物が、ゾレドロン酸及びリジンを含む、請求項 1、14～16、19～22、26～32 及び 34～36 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 199】

前記組成物が、ゾレドロン酸及びリジン塩を含む、請求項 198 に記載の組成物。

【請求項 200】

前記リジン塩がリジン H C 1 塩である、請求項 199 に記載の組成物。

【請求項 201】

前記組成物が、ゾレドロン酸及び L - リジンを含む、請求項 1、14～16、19～22、26～30 及び 34～36 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 202】

前記組成物が、ゾレドロン酸及び L - リジン H C 1 を含む、請求項 201 に記載の組成物。

【請求項 203】

前記組成物が、ゾレドロン酸及び D L - リジンを含む、請求項 1、14～16、19～22、26～29、31 及び 34～36 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 204】

前記組成物が、ゾレドロン酸及び D L - リジン一水和物を含む、請求項 203 に記載の組成物。

【請求項 205】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸、リジン及び水を含む、請求項 1～18、20～36 及び 175～197 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 206】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸、リジン及び水からなる、請求項 1～18、20～36 及び 175～197 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 207】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸、L - リジン及び水からなる、請求項 1～18、20～30、34～36 及び 175～197 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 208】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸、D L - リジン及び水からなる、請求項 1～18、20～29、31、34～36 及び 175～197 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 209】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸及びリジンからなる、請求項 1～18、20～36 及び 175～197 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 210】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸及び L - リジンからなる、請求項 1～18、20～30、34～36 及び 175～197 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 211】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸及び D L - リジンからなる、請求項 1～18、20～29、31、34～36 及び 175～197 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 212】

ゾレドロン酸の結晶型を含み、前記結晶型が、ゾレドロン酸、水、及びL-リジン、DL-リジン、ニコチニアミド、アデニン、またはゾレドロン酸塩から選択される化合物を含む、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 213】

前記分子複合体が、結晶性のゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム、ゾレドロン酸二ナトリウム、及び水分子の複合体であり、2で約8.1、13.3、21.5、24.6、及び25.6±0.2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 214】

前記分子複合体が、結晶性のゾレドロン酸アンモニウム塩及び水分子の複合体であり、2で約11.0、14.6、15.4、19.9、及び29.4±0.2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 215】

前記分子複合体が、結晶性のゾレドロン酸ジアンモニア水分子の複合体であり、2で約12.2、13.0、14.1、17.1、及び19.3±0.2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 216】

前記分子複合体が、結晶性のゾレドロン酸、L-リジン、及び水分子の複合体であり、2で約9.0、14.4、18.1、26.0及び29.6±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 217】

前記分子複合体が、結晶性のゾレドロン酸、L-リジン、及び水分子の複合体であり、2で約9.6、10.7、14.3、21.4、23.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 218】

前記分子複合体が、結晶性のゾレドロン酸、DL-リジン及び水分子の複合体であり、2で約8.3、11.8、12.3、15.8、及び20.8±0.2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 219】

前記分子複合体が、結晶性のゾレドロン酸、DL-リジン、及び水分子の複合体であり、2で約9.1、14.7、18.0、21.2及び26.0±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 220】

前記分子複合体が、結晶性のゾレドロン酸、DL-リジン、及び水分子の複合体であり、2で約9.7、10.8、14.4、18.9、21.4±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 221】

前記分子複合体が、結晶性のゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水分子の複合体であり、2で約8.8、9.7、17.6、23.1及び26.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 222】

10

20

30

40

50

前記分子複合体が、結晶性のゾレドロン酸、アデニン、及び水分子の複合体であり、2で約13.6、15.9、19.7、27.9及び29.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項223】

前記分子複合体が、結晶性のゾレドロン酸、ニコチニアミド、及び水分子の複合体であり、2で約13.1、15.2、21.0、23.9及び26.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項224】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸、グリシン及び水を含む、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項225】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸及びグリシンからなる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項226】

前記ゾレドロン酸及びグリシン分子複合体が、2で約10.2、17.8、19.9、22.9及び28.1±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶型である、請求項225に記載の組成物。

【請求項227】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸；水；L-リジン、DL-リジン、ニコチニアミド、アデニンまたはグリシンから選択される化合物；ならびに任意に、エタノール及びゾレドロン酸塩のいずれかまたは両方からなる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項228】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム塩及び水からなる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項229】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸、ジアンモニア及び水からなる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項230】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸アンモニウム塩、及び水からなる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項231】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸、L-リジン、及び水からなる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項232】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸、DL-リジン及び水からなる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項233】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸、DL-リジン、エタノール及び水からなる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項234】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸、アデニン及び水からなる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項235】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸、ニコチニアミド及び水からなる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項236】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸、ジアンモニア及び水からなる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

0～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項237】

前記分子複合体が、アンモニウム、ゾレドロン酸塩、及び水からなる、請求項1～18、20～36及び175～197のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項238】

前記組成物が、前記API及び少なくとも1つの配座異性体からなる、請求項1～237のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項239】

請求項1～238のいずれか1項に記載の組成物からなるか、または本質的にそれからなる、薬学的組成物。

【請求項240】

請求項1～238のいずれか1項に記載の組成物、及び配座異性体ではない薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項241】

前記配座異性体が、前記APIの腸透過性を増大する、請求項239～240のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項242】

前記透過性が、傍細胞透過性である、請求項239～241のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項243】

前記透過性が経細胞透過性である、請求項239～241のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項244】

前記配座異性体が、前記APIの $C_{m_a x}$ を増大する、請求項239～243のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項245】

前記配座異性体が、前記APIの水溶性を増大する、請求項239～244のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項246】

前記配座異性体が、環境条件下で前記APIの安定性を増大する、請求項239～245のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項247】

前記配座異性体が、前記APIの経口バイオアベイラビリティを増大する、請求項239～246のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項248】

ビスホスホン酸を含む、請求項239～247のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項249】

前記ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティが、少なくとも約3%である、請求項248に記載の薬学的組成物。

【請求項250】

前記ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティが、少なくとも約4%である、請求項248に記載の薬学的組成物。

【請求項251】

前記ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティが、少なくとも約5%である、請求項248に記載の薬学的組成物。

【請求項252】

前記ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティが、少なくとも約6%である、請求項248に記載の薬学的組成物。

【請求項253】

前記ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティが、少なくとも約7%である、請求

10

20

30

40

50

項 248 に記載の薬学的組成物。

【請求項 254】

前記ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティが、少なくとも約 8 % である、請求項 248 に記載の薬学的組成物。

【請求項 255】

前記ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティが、少なくとも約 9 % である、請求項 248 に記載の薬学的組成物。

【請求項 256】

前記ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティが、少なくとも約 10 % である、請求項 248 に記載の薬学的組成物。

【請求項 257】

前記薬学的組成物が、経口剤形である、請求項 239 ~ 256 に記載の薬学的組成物。

【請求項 258】

前記経口剤形が固体である、請求項 257 に記載の薬学的組成物。

【請求項 259】

前記経口剤形が半固体である、請求項 257 に記載の薬学的組成物。

【請求項 260】

前記経口剤形が液体である、請求項 257 に記載の薬学的組成物。

【請求項 261】

前記経口剤形が溶液である、請求項 257 に記載の薬学的組成物。

【請求項 262】

前記経口剤形が懸濁物である、請求項 257 に記載の薬学的組成物。

【請求項 263】

請求項 239 ~ 262 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物の単位用量。

【請求項 264】

少なくとも約 250 mg の前記配座異性体を含む、請求項 263 に記載の単位用量。

【請求項 265】

少なくとも約 500 mg の前記配座異性体を含む、請求項 263 に記載の単位用量。

【請求項 266】

少なくとも約 750 mg の前記配座異性体を含む、請求項 263 に記載の単位用量。

【請求項 267】

少なくとも約 1000 mg の前記配座異性体を含む、請求項 263 に記載の単位用量。

【請求項 268】

少なくとも約 1100 mg の前記配座異性体を含む、請求項 263 に記載の単位用量。

【請求項 269】

少なくとも約 1200 mg の前記配座異性体を含む、請求項 263 に記載の単位用量。

【請求項 270】

少なくとも約 1250 mg の前記配座異性体を含む、請求項 263 に記載の単位用量。

【請求項 271】

少なくとも約 1500 mg の前記配座異性体を含む、請求項 263 に記載の単位用量。

【請求項 272】

少なくとも約 1750 mg の前記配座異性体を含む、請求項 263 に記載の単位用量。

【請求項 273】

少なくとも約 1900 mg の前記配座異性体を含む、請求項 263 に記載の単位用量。

【請求項 274】

少なくとも約 2000 mg の前記配座異性体を含む、請求項 263 に記載の単位用量。

【請求項 275】

少なくとも約 2500 mg の前記配座異性体を含む、請求項 263 に記載の単位用量。

【請求項 276】

少なくとも約 3000 mg の前記配座異性体を含む、請求項 263 に記載の単位用量。

10

20

30

40

50

【請求項 277】

少なくとも約3500mgの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 278】

少なくとも約4000mgの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 279】

少なくとも約4500mgの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 280】

少なくとも約5000mgの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 281】

少なくとも約6000mgの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 282】

少なくとも約7000mgの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 283】

少なくとも約8000mgの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 284】

少なくとも約9000mgの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 285】

少なくとも約10gの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 286】

少なくとも約11gの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 287】

少なくとも約12gの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 288】

少なくとも約13gの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 289】

少なくとも約14gの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 290】

少なくとも約15gの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 291】

少なくとも約16gの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 292】

少なくとも約17gの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 293】

少なくとも約18gの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 294】

少なくとも約19gの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 295】

少なくとも約20gの前記配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 296】

約50mg～約5000mgの配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 297】

約500mg～約5000mgの配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 298】

約500mg～約4000mgの配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 299】

約500mg～約3000mgの配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 300】

約500mg～約2500mgの配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

【請求項 301】

約500mg～約2000mgの配座異性体を含む、請求項263に記載の単位用量。

10

20

30

40

50

【請求項 3 0 2】

約 5 0 0 m g ~ 約 1 7 5 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。

【請求項 3 0 3】

約 5 0 0 m g ~ 約 1 5 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。

【請求項 3 0 4】

約 5 0 0 m g ~ 約 1 2 5 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。

【請求項 3 0 5】

約 5 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。

【請求項 3 0 6】

約 1 0 0 0 m g ~ 約 5 0 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
。

【請求項 3 0 7】

約 1 0 0 0 m g ~ 約 4 0 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
。

【請求項 3 0 8】

約 1 0 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
。

【請求項 3 0 9】

約 1 0 0 0 m g ~ 約 2 5 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
。

【請求項 3 1 0】

約 1 0 0 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
。

【請求項 3 1 1】

約 1 0 0 0 m g ~ 約 1 7 5 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
。

【請求項 3 1 2】

約 1 0 0 0 m g ~ 約 1 5 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
。

【請求項 3 1 3】

約 1 5 0 0 m g ~ 約 5 0 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
。

【請求項 3 1 4】

約 1 5 0 0 m g ~ 約 4 0 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
。

【請求項 3 1 5】

約 1 5 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
。

【請求項 3 1 6】

約 1 5 0 0 m g ~ 約 2 5 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
。

【請求項 3 1 7】

約 1 5 0 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
。

【請求項 3 1 8】

約 2 0 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
。

【請求項 3 1 9】

約 2 5 0 0 m g ~ 約 3 5 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
。

10

20

30

40

50

- 。 【請求項 3 2 0】 約 3 0 0 0 m g ~ 約 4 0 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
- 。 【請求項 3 2 1】 約 3 5 0 0 m g ~ 約 4 5 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
- 。 【請求項 3 2 2】 約 4 0 0 0 m g ~ 約 5 0 0 0 m g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量 10
- 。 【請求項 3 2 3】 約 5 g ~ 約 7 . 5 g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
- 【請求項 3 2 4】 約 7 . 5 g ~ 約 1 0 g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
- 【請求項 3 2 5】 約 1 0 g ~ 約 1 2 . 5 g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
- 【請求項 3 2 6】 約 1 2 . 5 g ~ 約 1 5 g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
- 【請求項 3 2 7】 約 1 5 g ~ 約 1 7 . 5 g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。 20
- 【請求項 3 2 8】 約 1 7 . 5 g ~ 約 2 0 g の配座異性体を含む、請求項 2 6 3 に記載の単位用量。
- 【請求項 3 2 9】 前記単位用量が経口剤形である、請求項 2 6 3 ~ 3 2 8 のいずれか 1 項に記載の単位用量。
- 【請求項 3 3 0】 前記薬学的組成物が、腸溶性コーティング粒子または顆粒である、請求項 3 2 9 に記載の単位用量。
- 【請求項 3 3 1】 前記経口剤形が錠剤またはカプセルである、請求項 3 2 9 または 3 3 0 に記載の単位用量。 30
- 【請求項 3 3 2】 前記経口剤形がカプレットである、請求項 3 2 9 または 3 3 0 に記載の単位用量。
- 【請求項 3 3 3】 前記錠剤またはカプセルが腸溶性コーティングされている、請求項 3 3 1 に記載の単位用量。
- 【請求項 3 3 4】 前記腸溶性コーティング粒子または顆粒が、有機溶媒の腸溶性コーティングによって調製される、請求項 3 3 0 に記載の単位用量。
- 【請求項 3 3 5】 前記腸溶性コーティング錠剤またはカプセルが、有機溶媒の腸溶性コーティングによって調製される、請求項 3 3 2 に記載の単位用量。 40
- 【請求項 3 3 6】 前記 A P I が、ゾレドロン酸であり、かつ前記配座異性体がリジンまたはグリシンである、請求項 2 6 3 ~ 3 3 4 のいずれか 1 項に記載の単位用量。
- 【請求項 3 3 7】 前記配座異性体が L - リジンである、請求項 3 3 5 に記載の単位用量。
- 【請求項 3 3 8】 前記配座異性体が D L - リジンである、請求項 3 3 5 に記載の単位用量。
- 【請求項 3 3 9】

前記配座異性体がD-リジンである、請求項335に記載の単位用量。

【請求項340】

前記配座異性体がグリシンである、請求項335に記載の単位用量。

【請求項341】

APIの経口バイオアベイラビリティまたは透過性を向上する方法であって、前記APIと配座異性体とを組み合わせて、請求項239～339のいずれか1項に記載の薬学的組成物を形成するステップを包含する、前記方法。

【請求項342】

請求項239～339のいずれか1項に記載の薬学的組成物が適応とされる疾患を処置するための方法であって、前記薬学的組成物の治療上有効な量の必要な患者に投与するステップを包含する、前記方法。

10

【請求項343】

ビスホスホン酸が適応とされる疾患を処置または予防するための方法であって、前記ビスホスホン酸を必要とする患者に、請求項239～339のいずれか1項に記載の薬学的組成物の治療上有効な量を投与するステップを包含する、前記方法。

【請求項344】

前記疾患が、骨粗鬆症、高カルシウム血症、癌誘発性骨転移、パジェット病、またはアジュバント癌療法及びネオアジュバント癌療法からなる群より選択される、請求項342に記載の方法。

20

【請求項345】

前記疾患が、腫瘍誘発性高カルシウム血症(TIH)、癌誘発性骨転移、及びパジェット病からなる群より選択される、請求項342に記載の方法。

【請求項346】

前記組成物が、APIを1つのみ含む、請求項1～339のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項347】

前記組成物が、APIを1つのみ含む、請求項340～344のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項348】

前記API、配座異性体、またはAPI及び配座異性体の両方が、徐放性製剤として製剤化される、請求項239～339、及び345のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項349】

前記徐放性製剤が、遅延+徐放性の製剤である、請求項347に記載の薬学的組成物。

【請求項350】

前記徐放性製剤が、一次放出である、請求項347または348に記載の薬学的組成物。

40

【請求項351】

前記徐放性製剤が、ゼロ次放出である、請求項347または348に記載の薬学的組成物。

【請求項352】

前記APIが、徐放のために製剤化される、請求項347～350のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項353】

前記配座異性体が徐放のために製剤化される、請求項347～350のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項354】

前記API及び配座異性体が、徐放のために製剤化される、請求項303～345及び347～350のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項355】

前記API及び配座異性体が二相性放出のために製剤化される、請求項239～339

50

及び 3 4 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 5 6】

前記配座異性体の $C_{m a x}$ が前記 A P I の $C_{m a x}$ の 60 分内に生じる、請求項 2 3 9 ~ 3 3 9 及び 3 4 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 5 7】

前記配座異性体の $C_{m a x}$ が前記 A P I の $C_{m a x}$ の前に生じる、請求項 2 3 9 ~ 3 3 9 及び 3 4 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 5 8】

前記配座異性体の $T_{m a x}$ が前記 A P I の $T_{m a x}$ の 60 分内に生じる、請求項 2 3 9 ~ 3 3 9 及び 3 4 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 3 5 9】

前記配座異性体の $T_{m a x}$ が前記 A P I の $T_{m a x}$ の前に生じる、請求項 2 3 9 ~ 3 3 9 及び 3 4 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 6 0】

前記 A P I 、配座異性体、または A P I 及び配座異性体の両方のいずれかが、放出調節のために腸溶性コーティングで製剤化される、請求項 2 3 9 ~ 3 3 9 、及び 3 4 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 6 1】

前記 A P I が、放出調節のための腸溶性コーティングで製剤化される、請求項 2 3 9 ~ 3 3 9 、及び 3 4 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 3 6 2】

前記 A P I が、ビスホスホン酸であり、かつ前記配座異性体が L - リジン、 D L - リジン D - リジンまたはグリシンである、請求項 3 4 5 、 3 4 7 ~ 3 6 0 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 6 3】

前記ビスホスホン酸が、ゾレドロン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、リセドロン酸及びイバンドロン酸からなる群より選択される、請求項 3 6 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 6 4】

前記配座異性体が L - リジンまたは D L - リジンである、請求項 3 6 2 に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 3 6 5】

前記ビスホスホン酸が、ゾレドロン酸である、請求項 3 6 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 6 6】

前記単位用量が 2 . 5 m g / k g (ゾレドロン酸 m g / 患者 k g) 以下であり、かつ前記単位用量が、静脈内に投与される市販型の Z O M E T A (またはその等価物) の 4 m g の単位用量と有効性が少なくとも等しい、請求項 3 2 9 に記載の単位用量。

【請求項 3 6 7】

前記単位用量が 2 . 0 m g / k g 以下であり、かつ前記単位用量が、静脈内に投与される市販型の Z O M E T A (またはその等価物) の 4 m g の単位用量と有効性が少なくとも等しい、請求項 3 6 5 に記載の単位用量。

40

【請求項 3 6 8】

前記単位用量が 1 . 5 m g / k g 以下であり、かつ前記単位用量が、静脈内に投与される市販型の Z O M E T A (またはその等価物) の 4 m g の単位用量と有効性が少なくとも等しい、請求項 3 6 6 に記載の単位用量。

【請求項 3 6 9】

前記単位用量が 1 . 0 m g / k g 以下であり、かつ前記単位用量が、静脈内に投与される市販型の Z O M E T A (またはその等価物) の 4 m g の単位用量と有効性が少なくとも等しい、請求項 3 6 6 に記載の単位用量。

【請求項 3 7 0】

50

表11のいずれか1つの組成物を含む、薬学的組成物またはその単位用量。

【請求項371】

表12のいずれか1つの組成物を含む、薬学的組成物またはその単位用量。

【請求項372】

表13のいずれか1つの組成物を含む、薬学的組成物またはその単位用量。

【請求項373】

表14のいずれか1つの組成物を含む、薬学的組成物またはその単位用量。

【請求項374】

表15のいずれか1つの組成物を含む、薬学的組成物またはその単位用量。

【請求項375】

薬学的な腸溶性コーティング経口剤形であつて、以下：

a. ゾレドロン酸分子複合体、及び

b. 薬学的に許容される賦形剤、を含み、

前記組成物が、経口投与に適切であり、かつ腸溶性コーティングなしの対応する経口剤形よりも改善された安全性プロファイルを有する、前記経口剤形。

【請求項376】

前記腸溶性コーティング経口剤形が、グリシンまたはリジンから選択されるアミノ酸を含む、請求項375に記載の腸溶性コーティング経口剤形。

【請求項377】

前記腸溶性コーティング経口剤形が、少なくとも10mgの前記ゾレドロン酸分子複合体を含む、請求項375に記載の腸溶性コーティング経口剤形。

【請求項378】

前記ゾレドロン酸分子複合体が、以下：

a. 2で約8.1、13.3、21.5、24.6、及び25.6±0.2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水分子の複合体；

b. 2で約11.0、14.6、15.4、19.9、及び29.4±0.2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、結晶性ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水分子の複合体；

c. 2で約12.2、13.0、14.1、17.1、及び19.3±0.2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロンジアンモニア水分子複合体；

d. 2で約9.0、14.4、18.1、26.0、及び29.6±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、L-リジン及び水分子の複合体；

e. 2で約9.6、10.7、14.3、21.4、23.5±0.2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、L-リジン及び水分子の複合体；

f. 2で約8.3、11.8、12.3、15.8、及び20.8±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、D,L-リジン及び水分子の複合体；

g. 2で約9.1、14.7、18.0、21.2、及び26.0±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、D,L-リジン及び水分子の複合体；

h. 2で約9.7、10.8、14.4、18.9、21.4±0.2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、D,L-リジン及び水分子の複合体；

i. 2で約8.8、9.7、17.6、23.1及び26.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、ゾレドロン、D,L-リジン、エタノール及び水の複合体；

10

20

30

40

50

j . 2 で約 13 . 6、15 . 9、19 . 7、27 . 9、及び 29 . 5 ± 0 . 2 度のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、アデニン及び水分子の複合体；

k . 2 で約 13 . 1、15 . 2、21 . 0、23 . 9、及び 26 . 5 ± 0 . 2 度のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水分子の複合体；

l . 2 で約 10 . 2、17 . 8、19 . 9、22 . 9 及び 28 . 1 ± 0 . 2 度のピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸及びグリシン分子複合体

からなる群より選択される結晶性ゾレドロン酸分子複合体である、請求項 376 に記載の腸溶性コーティング経口剤形。 10

【請求項 379】

前記ゾレドロン酸分子複合体が、ゾレドロン酸のナトリウム塩である、請求項 375 に記載の腸溶性コーティング経口剤形。

【請求項 380】

前記ゾレドロン酸のナトリウム塩が、ゾレドロン酸二ナトリウムである、請求項 379 に記載の腸溶性コーティング経口剤形。

【請求項 381】

前記ゾレドロン酸のナトリウム塩が、ゾレドロン酸二ナトリウム四水和物である、請求項 379 に記載の腸溶性コーティング経口剤形。 20

【請求項 382】

約 10 mg ~ 約 150 mg の前記ゾレドロン酸分子複合体、及び約 400 mg ~ 約 1400 mg の前記アミノ酸を含む、請求項 376 に記載の腸溶性コーティング経口剤形。

【請求項 383】

前記経口剤経が錠剤である、請求項 375 に記載の腸溶性コーティング経口剤形。

【請求項 384】

前記経口剤経がカプセルである、請求項 375 に記載の腸溶性コーティング経口剤形。

【請求項 385】

前記経口剤形が、以下：

- a . 前記ゾレドロン酸分子複合体及び前記アミノ酸を含むコア；
- b . 薬学的に許容されるポリマーを含む第 1 のコーティング；ならびに
- c . 腸溶性コーティングである、第 2 のコーティング

を含む錠剤である、請求項 376 に記載の腸溶性コーティング経口剤形。 30

【請求項 386】

前記有意に改善された安全性プロファイルが、以下：腹痛、恶心、下痢、及び軟便からなる群より選択される有害事象の有意な軽減を含む、請求項 375 に記載の腸溶性コーティング固体経口剤形。

【請求項 387】

前記有意に改善された安全性プロファイルが以下：少なくとも 4 倍、少なくとも 6 倍、及び少なくとも 8 倍からなる群より選択される用量安全性マージンの改善である、請求項 375 に記載の腸溶性コーティング固体経口剤形。 40

【請求項 388】

ゾレドロン酸が適応とされる疾患を処置または予防するための方法であって、請求項 375 に記載の腸溶性コーティング固体経口剤形を前記経口剤形を必要とする患者に投与するステップを包含する、前記方法。

【請求項 389】

前記腸溶性コーティング固体剤形が、腸溶性コーティングなしの等価型と比較して、有害事象が有意に軽減しており、前記有害事象が以下：腹痛、恶心、下痢、及び軟便からなる群より選択される、請求項 388 に記載の方法。

【請求項 390】

10

20

30

40

50

前記疾患が、以下：骨粗鬆症、高カルシウム血症、癌誘発性骨転移、腫瘍誘発性高カルシウム血症（T I H）、パジェット病、アジュバント癌療法、ネオアジュバント癌療法及び増幅された筋骨格疼痛症候群（A M P S）からなる群より選択される、請求項389に記載の方法。

【請求項391】

前記A M P Sが、複合性局所疼痛症候群（C R P S）である、請求項390に記載の方法。

【請求項392】

ゾレドロン酸分子複合体を含む腸溶性コーティング錠剤を生成するためのプロセスであって、

a. ゾレドロン酸分子複合体及び薬学的賦形剤を含む組成物を圧縮してコア錠剤を形成するステップと；

b. 前記コア錠剤を、薬学的に許容されるポリマーを含む第1のコーティングでコーティングするステップと；

c. 前記第1のコーティングを、腸溶性コーティングである第2のコーティングでオーバーコーティングするステップと、を包含する、前記プロセス。

【請求項393】

前記ステップa)が、ゾレドロン酸分子複合体、リジン及びグリシンから選択されるアミノ酸、及び薬学的賦形剤を含む組成物を圧縮してコア錠剤を形成するステップを包含する、請求項375に記載のプロセス。

【請求項394】

ある形態のビスホスホン酸及び薬学的に許容される賦形剤及び腸溶性コーティングを含む、経口剤形。

【請求項395】

前記形態のビスホスホン酸が、ビスホスホン酸、ビスホスホン酸の塩、またはビスホスホン酸及び配座異性体の分子複合体からなる群より選択される、請求項394に記載の経口剤形。

【請求項396】

配座異性体をさらに含む、請求項395に記載の経口剤形。

【請求項397】

過剰の配座異性体が存在している、請求項396に記載の経口剤形。

【請求項398】

前記経口製剤が腸溶性コーティング錠剤または腸溶性コーティングカプセルである、請求項394～397の1項に記載の経口剤形。

【請求項399】

前記ビスホスホン酸が、ゾレドロン酸である、請求項294～398の1項に記載の経口剤形。

【請求項400】

前記形態のゾレドロン酸が、ゾレドロン酸、ゾレドロン酸の塩ならびにゾレドロン酸及び配座異性体の分子複合体からなる群より選択される、請求項399に記載の経口剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、難透過性かつ水にやや溶けにくい薬物化合物の水溶性及び透過性の、そのような薬物の新規な結晶型を生成することによる改善に関与する。新規な形態としては、限定するものではないが、共結晶、塩、水和物、溶媒和物、塩の溶媒和物、及びそれらの混合物が挙げられる。これらの新規な形態の1つ以上を含む薬物送達系に適した調製方法及び薬学的組成物が開示される。

【背景技術】

【0002】

10

20

30

40

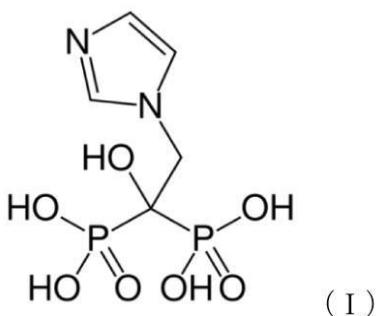
50

多くのバイオ医薬品分類システム（B C S）のクラスⅡⅡまたはⅤの薬物は、胃腸（G I）管膜透過性がなく、そのため経口バイオアベイラビリティが不十分であるという問題がある。そのような薬物の透過性を改善し、続いて経口バイオアベイラビリティを改善するためには異なるストラテジーが実施されている。例えば、米国特許出願第20060068010号は、薬物の透過性を改善し、その後にその薬物と1つ以上のアミノ酸、少なくとも1つの粒間親水性ポリマー、及び追加の即時放出賦形剤との物理的固体混合物の造粒によってそれらのバイオアベイラビリティを増加させるための製剤方法を記載する。別の出願WO200602009A1では、難透過性のビスホスホネート薬の経口バイオアベイラビリティの増大を開示し、リセドロネート（例示的なビスホスホネート）を、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）及び他の賦形剤のようなキレート剤と混合して、バイオアベイラビリティを向上させた経口剤形を作製した。別の出願WO20070093226では、薬物と、修飾されたアミノ酸（フェニルまたはシクロヘキシルによるアミノ基のアシル化またはスルホン化）及び他の賦形剤とと一緒に用いた物理的混合物を生成することによって、イバンドロン酸のバイオアベイラビリティを改善する方法を記載する。別の出願であるWO2003007916A1号は、ビタミンDと経口処方され、ビタミンDの即時放出の1時間後に放出された、難透過性薬物であるアレンドロネートのバイオアベイラビリティを改善する胃貯留システムを報告している。WO2006080780号は、アレンドロネートの透過性及びバイオアベイラビリティを、それと生体適合性力チオンポリマー（すなわち水溶性キトサン）とを、最大10:1の重量比のキトサン対薬物で混合することによって改善するさらに別の方法を開示しているが、ここでは得られた混合物は、固体の経口剤形に製剤化されても、または液体の経口剤形に製剤化されてもよい。薬物材料の透過性を改善する追加の方法は、米国特許出願第2007/014319A1号で考察されており、ここでは経口剤形は、ビスホスホン酸（例えば、ゾレドロン酸）と一緒にになった不活性成分（中鎖脂肪酸のエステルまたは親油性ポリエチレングリコールエステルのいずれか）の粉末混合物によって製剤化される。同様のアプローチが、米国特許出願第2007/0238707A1号に開示されており、ここでは、中鎖脂肪酸またはその誘導体（6~20個の炭素原子の脂肪酸鎖）を、腸溶性コーティングカプセル中で難透過性薬物（例えば、ゾレドロン酸）と物理的に混合した。

【0003】

（1-ヒドロキシ-2-イミダゾール-1-イル-1-ホスホノ-エチル）ホスホン酸として公知のゾレドロン酸は、以下の化学構造によって表される：

【化1】



【0004】

ゾレドロン酸は、有効性に関して以前の世代をはるかに上回る第3世代のビスホスホネートであり、かつ骨粗鬆症、パジェット病、高カルシウム血症及び骨転移の阻害の適応に主に使用されている。これは、もともとノバルティス（Novartis）が開発したもので、Zometa（登録商標）及びReclast（登録商標）の商品名で一水和物として上市された。ゾレドロン酸は、カナダで高カルシウム血症の治療薬として2000年に初めて承認された。その後、2001年に高カルシウム血症、2002年に多発性骨髄腫及び固形腫瘍からの骨転移、ならびに2007年には骨粗鬆症及びパジェット病について米国での使用が承認された。臨床試験も実施されており、ネオアジュvantまたはアジ

10

20

30

40

50

ュバントの癌の治療における、ゾレドロン酸の使用は現在研究継続中である、Coleman, et al., British J Cancer 2010; 102(7): 1099~1105、Gnant et al., New England J Medicine. 2009, 360(17): 679-691 and Davies, et al., J Clinical Oncology, 2010, 28(7s): Abstract 8021。ゾレドロン酸は、悪性腫瘍の高カルシウム血症、多発性骨髄腫、及び固形腫瘍からの骨転移のために、15分間にわたって4mgの静脈内(IV)用量として投与され、一方では、骨粗鬆症及びパジェット病のためには、15分間にわたり5mgのIV用量が使用される。ゾレドロン酸は、疼痛管理、主に骨のリモデリングに関連する疼痛(例えば破骨細胞活動)にも使用されている。疼痛管理適応症の例としては、限定するものではないが、筋骨格疼痛、線維性異形成、骨形成不全、骨のパジェット病、一過性骨粗鬆症、及び股関節の一過性骨粗鬆症、腰部疼痛、脊椎粉碎骨折、関節炎痛、及び複合性局所疼痛症候群を含む炎症性疼痛の緩和が挙げられる。

【0005】

ゾレドロン酸は、水及び0.1N HCl溶液にやや溶けにくいが、0.1N NaOHに溶けやすい。ゾレドロン酸は、様々な有機溶媒にはほとんど溶けない。

その水溶性、透過性、及びその後の経口バイオアベイラビリティを改善するために、結晶化及び金属塩形成を通じてゾレドロン酸の新規な経口製剤を生成するための多くの努力がなされてきた。結晶性三水和物は、米国特許出願第2006/0178439A1号及び世界特許出願WO2007/032808号に開示されていた。Aronhimeは、WO2005/005447A2において、ゾレドロン酸の水和度(一、二、三、四、五、ヘミ及びセスキ水和物)が異なる、7種の水和型、非晶質型、3種の一ナトリウム塩、及び11種の二ナトリウム塩を開示していた。米国特許第7687636B2号の実施形態81において、Aronhimeは、塩基、好ましくは水酸化ナトリウムをゾレドロン酸水溶液に添加すること、及び得られた溶液を任意に有機溶媒(例えばイソプロパノール)で冷却してゾレドロン酸ナトリウム塩を沈殿させることにより、これらのゾレドロン酸ナトリウム塩及び異なる水和物を調製する方法を記載している。Na⁺、Mg²⁺、Zn²⁺を含むゾレドロン酸の金属塩は、Drugs of Futureの雑誌で報告された(Sorbera et al., Drugs of the Future, 2000, 25(3): 259-268)。ゾレドロン酸塩、ゾレドロン、またはゾレドロン塩は、ゾレドロン酸のイオン形態を表す。Novartisの特許出願WO2008/064849A1は、2つのCa²⁺塩、2つのZn²⁺塩、1つのMg²⁺塩、ならびに1水和物、3水和物、非晶質型、及び無水型を含む追加の金属塩を開示した。

【0006】

ゾレドロン酸の経口バイオアベイラビリティを改善するための上記の試みは全て、新規な固体型を生成することによって水溶性を改善することに焦点を当てるか、またはGI管透過性を強化した不活性成分と薬剤とを混合することによる。不溶性ゾレドロン酸カルシウム複合体の形成が防止される可能性が低いため、水溶性の改善ではゾレドロン酸のバイオアベイラビリティを改善できなかった。他方で、難透過性薬物と不活性な透過性エンハンサーとの粉末混合物は、薬物のバイオアベイラビリティを改善した。異なる材料を、異なる粒径及びサイズ分布で混合するこのアプローチによって、ブレンド/物理的混合物の均一性が乏しくなる場合がある。混合物の構成成分は、輸送中または振盪及び振動によって分離される場合もある。さらに、粉末ブレンドは、そのブレンドバッチの均一性を保証するために、厳密なバッチ間の一貫性を必要とする。

【0007】

経口薬の使用が増大する傾向は、特に、医療の全体的なコストを削減するという目標に照らして継続している。経口投与された薬物は、腫瘍学を含む様々な治療領域においてより好ましいものとなってきている。明らかに、低い水溶性及び/または低い透過性を有する経口剤形の薬物を作製する機会がある。このような例の1つはゾレドロン酸であり、これは、透過性が低いことから生じる、その経口バイオアベイラビリティの低さのために静

10

20

30

40

50

脈内投与が承認されているだけである。薬学的に許容される、かつ／または承認された配座異性体を用いて、A P Iと水素結合またはイオン結合することにより、改善された溶解性及び／または透過性を有する、新規の分子複合体（例えば、共結晶、塩、溶媒和物、及びそれらの混合物）を作製してもよい。これらの新規な分子複合体は、B C S クラス I I I 及び I V 薬物の新規経口剤形の開発に使用することができた。

【0008】

ゾレドロン酸についての米国食品医薬品局（F D A）承認基準要約（S B A）によれば、経口バイオアベイラビリティが不十分であること（1%未満）は、G I 管におけるその透過性の低さに部分的には起因する。また、不溶性の金属錯体が腸上部で、最も一般的にはカルシウムで形成されることも注目された。ゾレドロン酸はまた、重篤な胃及び腸の炎症として現れる有害事象を引き起こすことも示されている。

10

【0009】

胃に悪影響を及ぼすことが知られている薬物の場合、即時放出製剤は避けるべきである。代わりに、胃の薬物放出を遅らせる製剤がより好ましい。この場合、錠剤またはカプセルは、胃の環境（低pH）に不溶性である薬学的に許容されるpH感受性材料でコーティングされる。これによって、胃がその内容物を小腸に排出するまで、固体投与製剤がそのまま維持される。ゾレドロン酸は、カプセルで即時放出製剤として投与された場合、イヌに有害作用を引き起こすことが知られている。例えば、Z a n n o uは、米国特許第20070134319 A 1号に、イヌに投与した場合の10mg/kg/日の用量のカプセル中のゾレドロン酸の溶液が、1つの製剤で30%の死亡率をもたらし、別の製剤（25mg/kg）では100%の死亡率をもたらしたことを開示している。

20

【0010】

本開示はまた、薬学的な固体剤形で使用されるゾレドロン酸及びその分子複合体の安全マージンを増加させ、胃腸毒性を低減するための方法も提供する。

20

【発明の概要】

【0011】

本発明は、2つのアプローチを用いた低経口バイオアベイラビリティの問題に取り組む。第1のアプローチは、単結晶構造中に薬物及び特定の賦形剤（複数可）（配座異性体（複数可））を含む分子複合体の形態の意図的な分子設計に相当する。このような設計の利点は、粉末ブレンドでしばしば問題となるバッチ間のブレンド均一性及び粒子分離の問題を低減し得る。さらに、本発明は、最終固体剤形が、一実施形態では、分子複合体の粒子または粉末であるように、固体剤形（薬物及び賦形剤を含む）の製造を簡略化する。さらに、得られた分子複合体は、親薬物もしくは配座異性体またはそれらの物理的混合物と比較して、極めて異なる物理化学的特性を有する。これらの特性としては、限定するものではないが、融点、熱及び電気伝導度、水溶性、溶解速度及びG I 管膜を通過する透過性が挙げられる。第2のアプローチは、B C S クラス I I I 及び I V 薬剤の低透過性という問題を対象とする。このアプローチは、低透過性薬物を、透過性及びその後の経口バイオアベイラビリティを増大し得るアミノ酸と組み合わせることを包含する。

30

【0012】

本開示は、改善された物理化学的特性、例えば、改善された水溶性、溶解速度、及び特に、バイオアベイラビリティの向上をもたらす改善された透過性を有する、A P Iの形態、例えばゾレドロン酸を生成することに関する。これは、改善された安全性プロファイルを有するゾレドロン酸の形態に関する。

40

【0013】

本発明の1つの態様は、A P I（例えば、ゾレドロン酸）の新規な分子複合体を、その共結晶、塩、塩の共結晶及び溶媒和物（水和物及び混合溶媒和物を含む）の形態で含む。さらに、本開示は、分子錯体の製造プロセス及び使用方法をさらに含む。本発明はさらに、分子錯体及び追加のまたは過剰の配座異性体を含む組成物に関し、これには、製造プロセス及びその使用方法を含む。

【0014】

50

本発明はさらに、B C S クラス I I I 及び I V の薬物ならびに「追加の」または「過剰の」配座異性体を含む組成物に関する。この態様では、配座異性体の役割は、機能的賦形剤としてのものである。本発明のさらなる配座異性体は、特に、アミノ酸、さらに具体的にはリジンまたはグリシン、さらに具体的にはリジンであり、この場合、この配座異性体、具体的にはリジンまたはグリシン、さらに具体的にはリジンが、B C S クラス I I I 及び I V 薬物の経口バイオアベイラビリティを増大させる。

【 0 0 1 5 】

別の態様では、本発明は、分子複合体を含む組成物であって、この分子複合体が A P I 及び少なくとも 1 つの配座異性体を含む組成物を提供する。一実施形態では、この分子複合体は、塩である。一実施形態では、この塩は、結晶である。別の実施形態では、この分子複合体は共結晶である。別の実施形態では、この分子複合体は、塩の共結晶である。別の実施形態では、この分子複合体は、A P I と単一の配座異性体との間の結晶性二成分分子複合体である。別の実施形態では、この分子複合体は、A P I 及び少なくとも 1 つの配座異性体を含む結晶性三成分分子複合体である。さらなる実施形態では、結晶性三成分分子複合体は、A P I 、第 1 の配座異性体及び第 2 の（異なる）配座異性体からなる。さらなる実施形態では、この結晶性三成分分子複合体は、A P I 、配座異性体及び溶媒からなる。さらなる実施形態では、溶媒は水である。

10

【 0 0 1 6 】

一態様では、配座異性体対 A P I のモル比は約 1 : 1 である。別の態様では、この配座異性体は、A P I に対してモル過剰である。一実施形態では、配座異性体対 A P I のモル比は、約 2 : 1 ~ 1 0 : 1 である。一実施形態では、配座異性体対 A P I のモル比は約 1 : 1 ~ 4 : 1 である。一実施形態では、配座異性体対 A P I のモル比は、約 1 : 1 ~ 3 : 1 である。一実施形態では、配座異性体対 A P I のモル比は、約 1 : 1 ~ 2 : 1 である。別の実施形態では、この比は、約 2 : 1 ~ 約 5 : 1 である。別の実施形態では、この比は、約 1 . 5 : 1 である。別の実施形態では、この比は、約 2 : 1 である。別の実施形態では、この比は、約 3 : 1 である。別の実施形態では、この比は、約 4 : 1 である。別の実施形態では、この比は、約 5 : 1 である。

20

【 0 0 1 7 】

一態様では、A P I は、配座異性体に対してモル過剰である。一実施形態では、A P I 対配座異性体のモル比は、約 2 : 1 ~ 1 0 : 1 である。一実施形態では、配座異性体対 A P I のモル比は約 1 : 1 ~ 4 : 1 である。一実施形態では、配座異性体対 A P I のモル比は、約 1 : 1 ~ 3 : 1 である。一実施形態では、配座異性体対 A P I のモル比は、約 1 : 1 ~ 2 : 1 である。別の実施形態では、このモル比は、約 2 : 1 ~ 約 5 : 1 である。別の実施形態では、この比は、約 1 . 5 : 1 である。別の実施形態では、このモル比は、約 2 : 1 である。別の実施形態では、このモル比は、約 3 : 1 である。別の実施形態では、このモル比は、約 4 : 1 である。別の実施形態では、このモル比は、約 5 : 1 である。

30

【 0 0 1 8 】

別の態様では、本発明の組成物はさらに、A P I との分子複合体の形態ではない、「追加の配座異性体」を含む。一実施形態では、さらなる配座異性体及び A P I との分子複合体（すなわち、「分子複合体配座異性体」）を形成する配座異性体は同じである。別の実施形態では、追加の配座異性体及び分子複合体配座異性体は異なる。別の実施形態では、追加の配座異性体は結晶性である。別の実施形態では、追加の配座異性体は非晶質性である。一実施形態では、組成物中の追加の配座異性体の量は、分子複合体配座異性体の量より多い。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、約 2 : 1 ~ 約 5 0 0 0 : 1 である。別の実施形態では、この比は約 1 0 0 0 : 1 ~ 約 5 0 0 0 : 1 である。別の実施形態では、この比は、約 1 0 0 0 : 1 ~ 約 4 0 0 0 : 1 である。別の実施形態では、この比は、約 2 0 0 0 : 1 ~ 約 4 0 0 0 : 1 である。別の実施形態では、この比は約 1 0 0 0 : 1 ~ 約 2 0 0 0 : 1 である。別の実施形態では、この比は、約 1 0 0 : 1 ~ 約 2 0 0 0 : 1 である。別の実施形態では、この比は、約 1 0 0 : 1 ~ 約 1 0 0 0 : 1 である。別の実施形態では、この比は、約 1 0 0 : 1 ~ 約 7 5 0 : 1 である。別

40

50

【 0 0 1 9 】

とも 14 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 15 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 17.5 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 20 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 25 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 30 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 35 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 40 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 50 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 65 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 75 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 85 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 100 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 125 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 150 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 175 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 200 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 225 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 250 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 500 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 750 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 1000 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 2000 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 3000 : 1 である。別の実施形態では、この比は、少なくとも 4000 : 1 である。

10

20

30

40

50

【0020】

特定の実施形態において、本発明は、表 11 ~ 15 の組成物を提供する。

【0021】

別の態様において、本発明の配座異性体は、API の経口バイオアベイラビリティを増大する。一実施形態では、この配座異性体は、API の経口バイオアベイラビリティを少なくとも 10 % 増大する。一実施形態では、この配座異性体は、API の経口バイオアベイラビリティを少なくとも 25 % 増大する。一実施形態では、この配座異性体は、API の経口バイオアベイラビリティを少なくとも 75 % 增大する。一実施形態では、この配座異性体は、API の経口バイオアベイラビリティを少なくとも 2 倍増大する。一実施形態では、この配座異性体は、API の経口バイオアベイラビリティを少なくとも 3 倍増大する。一実施形態では、この配座異性体は、API の経口バイオアベイラビリティを少なくとも 5 倍増大する。

【0022】

別の態様において、この配座異性体は、API の C_{max} を増大する。一実施形態では、この配座異性体は、API の C_{max} を少なくとも 10 % 増大する。一実施形態では、この配座異性体は、API の C_{max} を少なくとも 25 % 増大する。一実施形態では、この配座異性体は、API の C_{max} を少なくとも 75 % 増大する。一実施形態では、この配座異性体は、API の C_{max} を少なくとも 2 倍増大する。一実施形態では、この配座異性体は、API の C_{max} を少なくとも 3 倍増大する。一実施形態では、この配座異性体は、API の C_{max} を少なくとも 5 倍増大する。

【0023】

別の態様において、この配座異性体は、API の T_{max} までの時間を短縮する。一実施形態では、この配座異性体は、API の T_{max} までの時間を少なくとも 10 % 短縮する。一実施形態では、この配座異性体は、API の T_{max} までの時間を少なくとも 25 % 短縮する。一実施形態では、この配座異性体は、API の T_{max} までの時間を少なくとも 75 % 短縮する。一実施形態では、この配座異性体は、API の T_{max} までの時間を少なくとも 2 倍短縮する。一実施形態では、この配座異性体は、API の T_{max} までの時間を少なくとも 3 倍短縮する。一実施形態では、この配座異性体は、API の T_{max} までの時間を少なくとも 5 倍短縮する。

【0024】

別の態様において、この配座異性体は、小腸における API の透過性を増大する。一実施形態では、この配座異性体は、API の透過性を少なくとも 10 % 増大する。一実施形

態では、この配座異性体は、A P Iの透過性を少なくとも25%増大する。一実施形態では、この配座異性体は、A P Iの透過性を少なくとも75%増大する。一実施形態では、この配座異性体は、A P Iの透過性を少なくとも2倍増大する。一実施形態では、この配座異性体は、A P Iの透過性を少なくとも3倍増大する。一実施形態では、この配座異性体は、A P Iの透過性を少なくとも5倍増大する。

【0025】

本発明の別の態様は、A P Iの透過性を向上する方法であって、A P Iと配座異性体とを接触させて、本発明の分子複合体を形成するステップを包含する方法を提供する。

【0026】

本発明の別の態様は、A P Iの経口バイオアベイラビリティを向上する方法であって、A P Iと配座異性体とを接触させて、本発明の分子複合体を形成するステップを包含する方法を提供する。

【0027】

本発明の別の態様は、A P Iの透過性を向上する方法であって、A P Iと配座異性体とを組み合わせて、本発明の薬学的組成物を形成するステップを包含する方法を提供する。

【0028】

本発明の別の態様は、A P Iの経口バイオアベイラビリティを向上する方法であって、A P Iと配座異性体とを組み合わせて、本発明の薬学的組成物を形成するステップを包含する方法を提供する。

【0029】

本発明の特定の実施形態では、A P Iは、アボカビル、アカルボース、アセタゾラミド、アシクロビル、アルブテロール(サルブタモール)、アロブリノール、アミロリド、アミスルプリド、アムロジピン、アモキシシリソ、アンフェタミン、アテノロール、アトロピン、アザチオプリン、ベンセラジド、ベンズイミダゾール、カモスタッフ、カプトブリル、セフジニル、セフオチアムヘキセチル塩酸塩、セフプロジル、セフロキシムアキセチル、クロラムフェニコール、シメチジン、シプロフロキサシン、コデイン、コルヒチン、シクロホスファミド、ダプソン、デキサメタゾン、ジダノシン、ジエチルカルバマジン、メチオニン、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドキシサイクリン、エルゴノビン、エチルコハク酸エリスロマイシン、エタンブトール、エトスクシミド、ファモチジン、フルコナゾール、葉酸、フロセミド、フルスルチアミン、ガバベンチン、グリピジド、グラニセトロン、グリセオフルビン、ヒドララジン、ヒドロクロロチアジド、イミダブリル、イソニアジド、ラミブジン、1-カルボシステイン、レベチラセタム、レボフロキサシン、リネゾリド、リシノブリル、ロサルタン、メトトレキサート、メチルドバ、s-メチルメチオニン、メトクロプラミド、メトロニダゾール、モキシフロキサシン、ナリジクス酸、ニコランジル、ニフルチモックス、ニトロフラントイン、ニザチジン、ナイスタチン、オンドンセトロン、オセルタミビル、オクスカルバゼピン、ペニシラミン、ペリンドブリル、フェノバルビタール、フェノキシメチルペニシリン、プラバスタチンナトリウム、ブレドニゾロン、ブリマキン、プロカテロール、プロピルチオウラシル、ブソイドエフェドリン、ピラジンアミド、臭化ピリドスチグミン、塩酸ピリドキシン、ラニチジン、リバビリン、リボフラビン、リザトリブタン、スタブジン、スルファジアジン、スルファメトキサゾール、スルタミシリン、スマトリブタン、タルチレリン、テガフル、テノホビルジソブロキシル、テオフィリン、チアミン、トリメタジジン、トリメトプリム、ボグリボーズ、ジドブジン、ゾルミトリブタン、アセチルカルニチン、カペシタビン、セファクロール、セフィキシム、セフメタゾール、セフポドキシムプロキセチル、セフロキサジン、アルホスセラート、シラザブリル、臭化シメトロピウム、ジアセレイン、エルドステイン、ファムシクロビル、ゲミフロキサシン、レボスルピリド、ナブメトン、オキシラセタム、フェンジメトラジン、ラベプラゾール、酢酸ロキサチジン、タムスロシン、テラゾシン、チオクト酸、トスフロキサシン、トリフルサル、ザルトプロフェン、エチドロン酸、ゾレドロン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、リセドロン酸またはイバンドロン酸である。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 0 】

本発明の一態様では、配座異性体は、ナトリウム、アンモニウム、アンモニア、L-リジン、DL-リジン、ニコチニアミド、アデニン、及びグリシンからなる群より選択される。

【 0 0 3 1 】

本発明の一態様では、この配座異性体はアミノ酸である。一実施形態では、この配座異性体はL-リジンである。別の実施形態では、この配座異性体はDL-リジンである。別の実施形態では、この配座異性体はD-リジンである。別の実施形態では、この配座異性体はグリシンである。

【 0 0 3 2 】

本発明の別の態様は、薬学的組成物であって、本発明の組成物を含む薬学的組成物を提供する。一態様では、この薬学的組成物は少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤をさらに含む。別の態様では、この薬学的組成物は本発明の分子複合体からなる。別の態様では、この薬学的組成物は本発明の分子複合体及び追加の配座異性体からなる。別の態様では、薬学的組成物は経口剤形である。別の態様では、この薬学的組成物は、単位用量である。

10

【 0 0 3 3 】

本開示の別の態様は、共結晶、塩、及び溶媒和物（例えば、水和物及び混合溶媒和物ならびに塩の溶媒和物）及びそのような物質を含む混合物から選択されるゾレドロン酸の分子複合体を含む腸溶性コーティング固体経口剤形を包含する。さらに、本開示は、このような複合体の調製のための方法をさらに含む。

20

【 0 0 3 4 】

薬学的な腸溶性コーティングの経口剤形に組み込むのに適したゾレドロン酸の分子複合体としては、限定するものではないが、ゾレドロン酸とナトリウム、ニナトリウム及びその水和物（例えば、四水和ニナトリウム）アンモニウム、アンモニア、L-リジン、DL-リジン、ニコチニアミド、アデニン及びグリシンとの複合体が挙げられる。

【 0 0 3 5 】

本発明の別の態様は、A P I が適応とされる疾患を処置または予防するための方法であって、A P I を必要とする患者に、治療上有効な量の本発明の薬学的組成物を投与するステップを包含する方法を提供する。一態様では、この方法は、そのような疾患を処置するためのものである。別の態様では、この方法は、そのような疾患を予防するためのものである。別の態様では、この方法は、疾患に関連する疼痛管理のためのものである。

30

【 0 0 3 6 】

本発明のさらに別の態様では、ゾレドロン酸または別のビスホスホネートを単独で、または過剰な配座異性体を伴うかまたは伴わない分子複合体として、筋骨格疼痛、関節炎痛及び複合性局所疼痛症候群を含む炎症性疼痛を緩和するために経口投与してもよい。いくつかの本発明の態様では、ゾレドロン酸またはゾレドロン酸及びナトリウムを例えば含有する分子複合体を含む剤形を投与することによって、これらの状態のうちの1つを処置することにおいて、ゾレドロン酸のバイオアベイラビリティの向上を達成し得る。筋骨格系疼痛の例としては、腰部疼痛；及び脊椎粉碎骨折、線維性異形成、骨形成不全、骨のパジエット病、一過性骨粗鬆症及び股関節の一過性骨粗鬆症に関連する疼痛が挙げられる。本発明の態様による、ゾレドロン酸などのビスホスホネートはまた、M R I または別の医療用画像装置によって検出可能な骨の変化を有する、腰痛または他の筋骨格または炎症状態を処置するためにも使用してもよい。

40

【 0 0 3 7 】

本発明の別の態様は、A P I が適応とされる疾患の処置または予防に使用するための、本発明の薬学的組成物を含む医薬を提供する。1つの態様において、医薬は、そのような疾患を処置する使用のためのものである。別の態様では、医薬は、そのような疾患を予防する使用のためのものである。

【 0 0 3 8 】

50

本発明の別の態様は、ビスホスホン酸、例えば、ゾレドロン酸分子複合体を含む錠剤を製造する方法を提供する。一実施形態では、この方法は、以下：(a)ビスホスホン酸、例えば、ゾレドロン酸分子複合体、リシン及び/またはグリシン、ならびに薬学的賦形剤を含む組成物を圧縮してコア錠剤を形成するステップと；(b)上記コア錠剤を腸溶性コーティングでコーティングするステップと、を包含する。別の実施形態では、本方法は、以下：(a)ビスホスホン酸、例えば、ゾレドロン酸分子複合体、リジン及び/またはグリシン、ならびに薬学的賦形剤を含む組成物を圧縮してコア錠剤を形成するステップと、(b)上記コア錠剤を、薬学的に許容されるポリマーを含む第1のコーティングでコーティングするステップと；(c)上記第1のコーティングを第2のコーティングでオーバーコーティングするステップであって、上記第2のコーティングが腸溶性コーティングであるステップと、を包含する。

10

【0039】

図面、表及び実施例によって記載されているものを含む、本開示の開示された形態の明らかな変形は、本開示を有する当業者には容易に明らかとなり、そのような変形は、本発明の一部であるものとみなされる。

【0040】

本発明の様々な態様及び実施形態は、全てのそのような組み合わせを示すことで本明細書が過度に長くなるので、任意の一貫した方法で組み合わせを明白に提供する。例えば、A P I または配座異性体の量について提供される範囲は、個々の A P I - 配座異性体の組み合わせのいずれか1つに適用され、したがって、そのそれぞれが本発明の特定の実施形態であると考えられるべきである。そのような各々の A P I または配座異性体の組み合わせを各範囲について列挙すると、本明細書が不必要に長くなろう。

20

【0041】

添付の図面及び表を参照して進行する実施例を含む以下の詳細な説明は、本発明の限定ではなく例示的なものであることを意味する。

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】以下の P X R D 回折図を示す：(A = ゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム塩及び水の複合体)、(B = N a C l)、(Z1 = ゾレドロン酸一水和物)、(Z3 = ゾレドロン酸三水和物)。

30

【図2】ゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム塩及び水を含む複合体の F T I R スペクトルである。

【図3】以下の P X R D 回折図を示す：(C = ゾレドロンアンモニウム塩及び水の複合体)、(Z1 = ゾレドロン酸一水和物)、及び(Z3 = ゾレドロン酸三水和物)。

30

【図4】ゾレドロンアンモニウム塩及び水の複合体の F T I R スペクトルである。

【図5】以下の P X R D 回折図を示す：(D = ゾレドロン、L - リジン、及び水の複合体)、(E = L - リジン)、(Z1 = ゾレドロン酸一水和物)及び(Z3 = ゾレドロン酸三水和物)。

40

【図6】ゾレドロン、L - リジン及び水の複合体の F T I R スペクトルである。

【図7】以下の P X R D 回折図を示す：(F = ゾレドロン、D L - リジン及び水の複合体)、(G = D L - リジン)、(Z1 = ゾレドロン酸一水和物)、及び(Z3 = ゾレドロン酸三水和物)。

40

【図8】ゾレドロン、D L - リジン及び水の複合体の F T I R スペクトルである。

【図9】以下の P X R D 回折図を示す：(H = ゾレドロン酸、ゾレドロン、D L - リジン、エタノール及び水の複合体)、(G = D L - リジン)、(Z1 = ゾレドロン酸一水和物)、(Z3 = ゾレドロン酸三水和物)。

40

【図10】ゾレドロン酸、ゾレドロン、D L - リジン、エタノール、及び水の複合体の F T I R スペクトルである。

【図11】以下の P X R D 回折図を示す：(I = ゾレドロン、ニコチニアミド及び水の複合体)、(J = ニコチニアミド)、(Z1 = ゾレドロン酸一水和物)及び(Z3 = ゾレド

50

ロン酸三水和物)。

【図12】ゾレドロン、ニコチニアミド及び水の複合体のFTIRスペクトルである。

【図13】以下のPXRD回折図を示す:(K=ゾレドロン、アデニン及び水の複合体)、(L=アデニン)、(Z1=ゾレドロン酸一水和物)、(Z3=ゾレドロン酸三水和物)。

【図14】ゾレドロン、アデニン及び水の複合体のFTIRスペクトルである。

【図15】以下のPXRD回折図を示す:(M=ゾレドロン及びグリシン複合体)、(N=グリシン)、(Z1=ゾレドロン酸一水和物)及び(Z3=ゾレドロン酸三水和物)。

【図16】ゾレドロン及びグリシン複合体のFTIRスペクトルである。

【図17】以下のPXRD回折図を示す:(O=ゾレドロンジアンモニア水複合体)、(Z1=ゾレドロン酸一水和物)及び(Z3=ゾレドロン酸三水和物)。 10

【図18】ゾレドロンジアンモニア水複合体のFTIRスペクトルである。

【図19】以下のPXRD回折図を示す:(P=ゾレドロン、DL-リジン及び水の複合体)、(G=DL-リジン)、(Z1=ゾレドロン酸一水和物)、及び(Z3=ゾレドロン酸三水和物)。

【図20】ゾレドロン、DL-リジン及び水の複合体のFTIRスペクトルである。

【図21】以下のPXRD回折図を示す:(R=ゾレドロン、DL-リジン及び水の複合体)、(G=DL-リジン)、(Z1=ゾレドロン酸一水和物)、及び(Z3=ゾレドロン酸三水和物)。

【図22】ゾレドロン、DL-リジン及び水の複合体のFTIRスペクトルである。

【図23】以下のPXRD回折図を示す:(R=ゾレドロン、DL-リジン及び水の複合体)、(G=DL-リジン)、(Z1=ゾレドロン酸一水和物)、及び(Z3=ゾレドロン酸三水和物)。

【図24】ゾレドロン、DL-リジン及び水の複合体のFTIRスペクトルである。

【図25】以下のPXRD回折図を示す:(Q=ゾレドロン、L-リジン、及び水の複合体)、(E=L-リジン)、(Z1=ゾレドロン酸一水和物)及び(Z3=ゾレドロン酸三水和物)。

【図26】ゾレドロン、L-リジン及び水の複合体のFTIRスペクトルである。

【図27】IV、経口及び十二指腸内(ID)の経路を介して送達された親のゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体の24時間のラット血漿PKプロファイルを示す。 30

【図28】経口的に送達された親のゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体の4時間のラット血漿PKプロファイルを示す。

【図29】IDで送達された親のゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体の4時間のラット血漿PKプロファイルを示す。

【図30】経口胃管によって送達された親のゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体の24時間のラット血漿PKプロファイルを示す。

【図31】経口的に送達された親のゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体の4時間のラット血漿PKプロファイルを示す。

【図32】経口的に送達された親のゾレドロン酸及び選択されたゾレドロン酸複合体の4時間のラット血漿PKプロファイルを示す。

【図33】IV及び経口的に送達された親のゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体のイヌの血清PKプロファイルを示す。

【図34】IV及び経口的に送達された親のゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体の4時間のイヌの血清PKプロファイルを示す。

【図35】腸溶性コーティング及び非腸溶性コーティングのカプセルを用いて、IV及び経口的に送達された親のゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体のイヌの血清PKプロファイルを示す。

【図36】腸溶性コーティング及び非腸溶性コーティングのカプセルを用いて、IV及び経口的に送達された親のゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体の6時間のイヌの血清PKプロファイルを示す。 50

【図 3 7】腸溶性コーティング及び非腸溶性コーティング硬性ゼラチンカプセルのためのイヌの血清 P K データを示す。

【図 3 8】I V 及び経口的に送達されたゾレドロン酸複合体の 24 時間のイヌの血清 P K プロファイルを示す。

【図 3 9】I V 及び経口的に送達されたゾレドロン酸複合体の 4 時間のイヌの血清 P K プロファイルを示す。

【図 4 0】経口的に送達されたゾレドロン酸複合体の 4 時間のイヌの血清 P K プロファイルを示す。

【図 4 1】経口的に送達されたゾレドロン酸複合体の 24 時間のイヌの血清 P K プロファイルを示す。

【図 4 2】経口的に送達されたゾレドロン酸複合体の 4 時間のイヌの血清 P K プロファイルを示す。

【図 4 3】経口的に送達されたゾレドロン酸複合体の 24 時間のイヌの血清 P K プロファイルを示す。

【図 4 4】経口的に送達された過剰の配座異性体とのゾレドロン酸複合体の 4 時間のイヌの血清 P K プロファイルを示す。

【図 4 5】経口的に送達された過剰の配座異性体とのゾレドロン酸複合体の 24 時間のイヌの血清 P K プロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0 0 4 3】

新規の A P I の形態及び製剤は、医薬品の性能特徴を改善する機会を提供する。本開示は、水溶性、溶解速度の改善、ならびに特に透過性及びバイオアベイラビリティの増大など、物理化学的特性を改善した活性医薬成分 (A P I) の新しい形態に関する。

【0 0 4 4】

「活性医薬成分 (複数可)」すなわち「A P I (複数可)」という用語は、生物学的に活性である医薬品中の物質を指す。

【0 0 4 5】

本明細書で用いる場合、「処置、治療する (t r e a t)」「処置、治療すること (t r e a t i n g)」または「処置、治療 (t r e a t m e n t)」という用語は、疾患の 1 つ以上の症状または特徴を緩和、軽減または抑止することを意味し、かつその疾患の進行を治癒、緩和、予防、または遅延させ得る。「治療有効量」という用語は、所望の生物学的または薬理反応を誘発する薬物の量、すなわち上記疾患を治療するのに十分な量を意味するものとする。

【0 0 4 6】

「患者」という用語は、哺乳類、特にヒトを包含する。一実施形態では、患者はヒトである。別の実施形態では、患者はヒトの男性である。別の実施形態では、患者はヒトの女性である。

【0 0 4 7】

「賦形剤」という用語は、医薬的に活性な成分 (複数可) の担体として使用される、薬学的に許容される不活性物質を指し、これには、粘着防止剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、充填剤、希釈剤、香料、膨張性物質、着色料、流動促進剤、分散剤、湿潤剤、潤滑剤、保存剤、吸収剤及び甘味料が挙げられる。賦形剤 (複数可) の選択は、特定の投与モード及び剤形の性質のような因子に依存する。「機能的賦形剤」という用語は、例えば、吸収性を向上させること、例えば傍細胞及び / もしくは経細胞透過性を向上させること、または水溶性を向上させることによって薬物の経口バイオアベイラビリティを改善する賦形剤を指す。

【0 0 4 8】

「経口バイオアベイラビリティ」という用語は、A U C _{o r a l} · 用量 _{i . v .} / A U C _{i . v .} · 用量 _{r a l} · 1 0 0 % と定義される。

【0 0 4 9】

10

20

30

40

50

「有意な」または「有意に」という用語は、*t*検定によって有意水準0.05で決定される。

【0050】

「分子複合体」という用語は、互いに結合されている2つ以上の固有の分子（共結晶の場合）またはイオン（塩の場合）で構成された材料であって、分子/イオンの一方はAPIであり、かつ別の分子/イオンは配座異性体である材料を指す。APIと配座異性体は、イオン結合（塩の場合）もしくは水素結合（共結晶の場合）、または塩の共結晶の場合はイオン結合と水素結合両方の組み合わせにより結合される。スタッキング、ゲスト-ホスト錯体形成及びファンデルワールス相互作用などの他の分子認識モードも存在し得る。この用語はまた、溶媒和物を含み、これにはその水和物も含む。

10

【0051】

「共結晶」という用語は、室温で固体である2つ以上の固有の分子で構成された結晶性材料であって、分子の一方はAPIであり、かつ分子のもう一方は配座異性体であり、API及び配座異性体は室温で両方とも固体であり、かつ水素結合によって互いに結合される、結晶性材料を指す。スタッキング、ゲスト-ホスト錯体形成及びファンデルワールス相互作用などの他の分子認識モードも存在し得る。この用語は、共結晶の溶媒和物、すなわち溶媒共結晶を包含し、これにはその水和物を包含する。

【0052】

「塩」という用語は、酸と塩基の中和反応に由来するイオン化合物であって、本発明の組成物の場合、イオンの一方はAPIであり、かつ電荷が反対のイオンの一方は配座異性体であり、それにより生成物は中性である（正味電荷がない）、イオン化合物を指す。

20

【0053】

「配座異性体」という用語は、「分子複合体配座異性体」または「追加の配座異性体」（「過剰配座異性体」）のいずれか（または両方）を指す。「分子複合体配座異性体」という用語は、APIとの分子複合体の成分である配座異性体を指す。「追加の配座異性体」または「過剰配座異性体」という用語は、分子錯体の一部としてAPIに結合されていない、すなわち「機能的賦形剤」である本発明の配座異性体を指す。「追加の配座異性体」または「過剰配座異性体」は、「分子複合体配座異性体」に追加して存在してもよいし、または「分子錯体配座異性体」がない状態で（例えばAPIが遊離酸または遊離塩基である場合に）存在してもよい。

30

【0054】

「単位用量」という用語は、患者に単回投与で投与されるAPIの量を指す。

【0055】

有害事象（AE）という用語は、患者における医薬品の使用に関連するあらゆる望ましくない経験を意味する。有害事象とは、患者の転帰が、死亡、生命を脅かす、入院（初期または長期）、障害または恒久的損傷、先天的異常/出生異常である場合、永続的障害または損傷を防止するための介入が必要な場合、あるいは別の深刻な医療事象である場合に、「重大な有害事象」である。

【0056】

本発明は、透過性が向上した薬学的組成物に部分的には関する。一態様では、透過性の増大は、APIを含む薬学的組成物に配座異性体を添加することによって達成され、この場合配座異性体はアミノ酸である。

40

【0057】

一態様では、APIはアミノ酸または他の配座異性体との分子複合体の形態である。別の態様では、アミノ酸の一部は（分子複合体配座異性体として）APIとの分子複合体の形態であり、一部は（追加の配座異性体として）APIに結合されない。一実施形態では、API-アミノ酸分子複合体は共結晶である。別の実施形態では、APIとアミノ酸の分子複合体は塩である。一実施形態では、この塩は、結晶性である。別の実施形態では、APIに結合しないアミノ酸は（追加の配座異性体としてのみ）結晶性である。

【0058】

50

別の態様では、本発明はアミノ酸及びA P Iを含む薬学的組成物であって、A P IがB C SのクラスI I IまたはI Vの薬物である薬学的組成物を提供する。一実施形態では、A P Iはアバカビルである。別の実施形態では、A P Iはアカルボースである。別の実施形態では、A P Iはアセタゾラミドである。別の実施形態では、A P Iはアシクロビルである。別の実施形態では、A P Iはアルブテロール(サルブタモール)である。別の実施形態では、A P Iはアロプリノールである。別の実施形態では、A P Iはアミロライドである。別の実施形態では、A P Iはアミスルブリドである。別の実施形態では、A P Iはアムロジピンである。別の実施形態では、A P Iはアモキシシリンである。別の実施形態では、A P Iはアンフェタミンである。別の実施形態では、A P Iはアテノロールである。別の実施形態では、A P Iはアトロピンである。別の実施形態では、A P Iはアザチオプリンである。別の実施形態では、A P Iはベンセラジドである。別の実施形態では、A P Iはベンズニダゾールである。別の実施形態では、A P Iは、カモスタットである。別の実施形態では、A P Iは、カプトブリルである。別の実施形態では、A P Iは、セフジニルである。別の実施形態では、A P Iは、セフオチアムヘキセチル塩酸塩である。別の実施形態では、A P Iは、セフプロジルである。別の実施形態では、A P Iは、セフロキシムアキセチルである。別の実施形態では、A P Iは、クロラムフェニコールである。別の実施形態では、A P Iは、シメチジンである。別の実施形態では、A P Iは、シプロフロキサシンである。別の実施形態では、A P Iは、コデインである。別の実施形態では、A P Iは、コルヒチンである。別の実施形態では、A P Iは、シクロホスファミドである。別の実施形態では、A P Iは、ダブソンである。別の実施形態では、A P Iは、デキサメタゾンである。別の実施形態では、A P Iは、ジダノシンである。別の実施形態では、A P Iは、ジエチルカルバマジンである。別の実施形態では、A P Iは、メチオニンである。別の実施形態では、A P Iは、ドラセトロンである。別の実施形態では、A P Iは、ドキシフルリジンである。別の実施形態では、A P Iは、ドキシサイクリンである。別の実施形態では、A P Iは、エルゴノビンである。別の実施形態では、A P Iは、エチルコハク酸エリスロマイシンである。別の実施形態では、A P Iは、エタンブトールである。別の実施形態では、A P Iは、エトスクシミドである。別の実施形態では、A P Iは、ファモチジンである。別の実施形態では、A P Iは、フルコナゾールである。別の実施形態では、A P Iは、葉酸である。別の実施形態では、A P Iは、フロセミドである。別の実施形態では、A P Iは、フルスルチアミンである。別の実施形態では、A P Iは、ガバベニンである。別の実施形態では、A P Iは、グリビジドである。別の実施形態では、A P Iは、グラニセトロンである。別の実施形態では、A P Iは、グリセオフルビンである。別の実施形態では、A P Iは、ヒドララジンである。別の実施形態では、A P Iは、ヒドロクロロチアジドである。別の実施形態では、A P Iは、イミダブリルである。別の実施形態では、A P Iは、イソニアジドである。別の実施形態では、A P Iは、ラミブジンである。別の実施形態では、A P Iは、1-カルボシステインである。別の実施形態では、A P Iは、レベチラセタムである。別の実施形態では、A P Iは、レボフロキサシンである。別の実施形態では、A P Iは、リネゾリドである。別の実施形態では、A P Iは、ロサルタンである。別の実施形態では、A P Iは、メトトレキサートである。別の実施形態では、A P Iは、メチルドバである。別の実施形態では、A P Iは、s-メチルメチオニンである。別の実施形態では、A P Iは、メトクロプラミドである。別の実施形態では、A P Iは、メトロニダゾールである。別の実施形態では、A P Iは、モキシフロキサシンである。別の実施形態では、A P Iは、ナリジクス酸である。別の実施形態では、A P Iは、ニコランジルである。別の実施形態では、A P Iは、ニフルチモックスである。別の実施形態では、A P Iは、ニトロフラントイインである。別の実施形態では、A P Iは、ニザチジンである。別の実施形態では、A P Iは、ナイスタチンである。別の実施形態では、A P Iは、オンダンセトロンである。別の実施形態では、A P Iは、オセルタミビルである。別の実施形態では、A P Iは、オクスカルバゼピンである。別の実施形態では、A P Iは、ペニシラミンである。別の実施形態では、A P Iは、ペリンドブリルである。別の実施形態では、A P Iは、フェ

10

20

30

40

50

ノバルビタールである。別の実施形態では、A P Iは、フェノキシメチルペニシリンである。別の実施形態では、A P Iは、プラバスタチンナトリウムである。別の実施形態では、A P Iは、プレドニゾロンである。別の実施形態では、A P Iは、プリマキンである。別の実施形態では、A P Iは、プロカテロールである。別の実施形態では、A P Iは、プロピルチオウラシルである。別の実施形態では、A P Iは、ブソイドエフェドリンである。別の実施形態では、A P Iは、ピラジンアミドである。別の実施形態では、A P Iは、臭化ピリドスチグミンである。別の実施形態では、A P Iは、塩酸ピリドキシンである。別の実施形態では、A P Iは、ラニチジンである。別の実施形態では、A P Iは、リバビリンである。別の実施形態では、A P Iは、リボフラビンである。別の実施形態では、A P Iは、リザトリプタンである。別の実施形態では、A P Iは、スタブジンである。別の実施形態では、A P Iは、スルファジアジンである。別の実施形態では、A P Iは、スルファメトキサゾールである。別の実施形態では、A P Iは、スルタミシリンである。別の実施形態では、A P Iは、スマトリプタンである。別の実施形態では、A P Iは、タルチレリンである。別の実施形態では、A P Iは、テガフールである。別の実施形態では、A P Iは、テノホビルジソプロキシルである。別の実施形態では、A P Iは、テオフィリンである。別の実施形態では、A P Iは、チアミンである。別の実施形態では、A P Iは、トリメタジジンである。別の実施形態では、A P Iは、トリメトプリムである。別の実施形態では、A P Iは、ボグリボーズである。別の実施形態では、A P Iは、ジドブジンである。別の実施形態では、A P Iは、ゾルミトリプタンである。別の実施形態では、A P Iは、アセチルカルニチンである。別の実施形態では、A P Iは、カペシタビンである。別の実施形態では、A P Iは、セファクロールである。別の実施形態では、A P Iは、セフィキシムである。別の実施形態では、A P Iは、セフメタゾールである。別の実施形態では、A P Iは、セフポドキシムプロキセチルである。別の実施形態では、A P Iは、セフロキサジンである。別の実施形態では、A P Iは、アルホスセラートである。別の実施形態では、A P Iは、シラザブリルである。別の実施形態では、A P Iは、臭化シメトロピウムである。別の実施形態では、A P Iは、ジアセレインである。別の実施形態では、A P Iは、エルドステインである。別の実施形態では、A P Iは、ファムシクロビルである。別の実施形態では、A P Iは、ゲミフロキサシンである。別の実施形態では、A P Iは、レボスルピリドである。別の実施形態では、A P Iは、ナブメトンである。別の実施形態では、A P Iは、オキシラセタムである。別の実施形態では、A P Iは、フェンジメトラジンである。別の実施形態では、A P Iは、ラベプラゾールである。別の実施形態では、A P Iは、酢酸ロキサチジンである。別の実施形態では、A P Iは、タムスロシンである。別の実施形態では、A P Iは、テラゾシンである。別の実施形態では、A P Iは、チオクト酸である。別の実施形態では、A P Iは、トスフロキサシンである。別の実施形態では、A P Iは、トリフルサルである。別の実施形態では、A P Iは、ザルトプロフェンである。別の実施形態では、A P Iは、エチドロン酸である。別の実施形態では、A P Iは、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、A P Iは、クロドロン酸である。別の実施形態では、A P Iは、チルドロン酸である。別の実施形態では、A P Iは、パミドロン酸である。別の実施形態では、A P Iは、アレンドロン酸である。別の実施形態では、A P Iは、リセドロン酸である。別の実施形態では、A P Iは、イバンドロン酸である。以上のA P Iの各々に関して、本発明と一致する場合、名称は遊離型、さらに塩、共結晶、及び/または溶媒和物を包含する。

【0059】

一様では、アミノ酸は標準アミノ酸である。特定の実施形態では、アミノ酸は、イソロイシン、アラニン、ロイシン、アスパラギン、リジン、アスパラギン酸、メチオニン、システイン、フェニルアラニン、グルタミン酸、トレオニン、グルタミン、トリプトファン、グリシン、バリン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニンまたはヒスチジンである。別の実施形態では、アミノ酸は、セレノシステイン、オルニチンまたはタウリンである。さらなる特定の実施形態では、アミノ酸はL形(例えば、L-リジン)である。他の特定の実施形態では、アミノ酸はD形(例えば、D-リジン)である。他の特定の実施形

10

20

30

40

50

態では、アミノ酸は D L 形（例えば、D L - リジン）である。

【0060】

一実施形態では、A P I は、B C S のクラス I I I または I V の薬物であり、かつアミノ酸はリジンまたはグリシンである。別の実施形態では、A P I は B C S のクラス I I I または I V の薬物であり、アミノ酸は L - リジンである。さらに他の特定の実施形態では、L - リジンは、L - リジン水和物である。さらに特定の実施形態では、L - リジンは、L - リジン塩である。さらなる特定の実施形態では、L - リジン塩は、L - リジン H C 1 塩である。別の実施形態では、A P I は、B C S のクラス I I I または I V の薬物であり、アミノ酸は D - リジンである。さらなる特定の実施形態では、D - リジンは、D - リジン水和物である。さらに特定の実施形態では、D - リジンは、D - リジン塩である。さらなる特定の実施形態では、D - リジン塩は、D - リジン H C 1 塩である。別の実施形態では、A P I は、B C S のクラス I I I または I V の薬物であり、アミノ酸は D L - リジンである。さらなる特定の実施形態では、D L - リジンは、D L - リジン水和物である。さらに特定の実施形態では、D L - リジンは、D L - リジン塩である。さらなる特定の実施形態では、D L - リジン塩は、D L - リジン H C 1 塩である。他の特定の実施形態において、この組成物は、表 11 ~ 15 の組成物である。

10

【0061】

一態様では、アミノ酸を含む本発明の組成物は、A P I の透過性を増大させている（アミノ酸なしの対応する組成物と比較して）。一実施形態では、アミノ酸を含むこの組成物は、A P I の傍細胞輸送を増大させている。別の実施形態では、アミノ酸を含むこの組成物は、A P I の経細胞輸送を増大させている。透過性が増大する結果、A P I のバイオアベイラビリティが増大する。したがって、本発明の組成物は、経口剤形にとって特に有利である。

20

【0062】

一態様では、アミノ酸を含む本発明の薬学的組成物は、（アミノ酸がない対応する組成物と比較して）A P I の経口バイオアベイラビリティを増大させている。一実施形態では、経口バイオアベイラビリティの増大は少なくとも 10 % である。別の実施形態では、経口バイオアベイラビリティの増大は少なくとも 25 % である。別の実施形態では、経口バイオアベイラビリティの増大は少なくとも 50 % である。別の実施形態では、経口バイオアベイラビリティの増大は少なくとも 75 % である。別の実施形態では、経口バイオアベイラビリティの増大は少なくとも 2 倍である。別の実施形態では、経口バイオアベイラビリティの増大は少なくとも 3 倍である。

30

【0063】

一態様では、経口バイオアベイラビリティの増大の大部分は、アミノ酸の存在に起因する。一実施形態では、アミノ酸は、分子複合体配座異性体として、及び / または追加の配座異性体として、A P I の経口バイオアベイラビリティを有意に増大させる薬学的組成物の唯一の成分である。一実施形態では、経口バイオアベイラビリティの増大は、追加の賦形剤、例えば、粒内の親水性ポリマーを必要とせずに達成される。

40

【0064】

本発明の別の態様は、A P I の透過性を向上させる方法であって、A P I をアミノ酸と化合させて本発明の薬学的組成物を形成するステップを包含する方法を提供する。別の態様では、A P I は B C S のクラス I I I または I V の薬物である。一実施形態では、A P I は B C S のクラス I I I または I V の薬物であり、アミノ酸は L - リジンである。さらなる特定の実施形態では、L - リジンは、L - リジン塩または水和物であり、これには L - リジン H C 1 を含む。別の実施形態では、A P I は、B C S のクラス I I I または I V の薬物であり、アミノ酸は D L - リジンである。さらなる特定の実施形態では、D L - リジンは、D L - リジン塩または水和物であり、これには D L - リジン水和物を含む。別の実施形態では、A P I は、B C S のクラス I I I または I V の薬物であり、アミノ酸は D - リジンである。別の実施形態では、A P I は、B C S のクラス I I I または I V の薬

50

物であり、アミノ酸はグリシンである。

【0065】

一態様では、この薬学的組成物は、API及びアミノ酸からなるか、または本質的になる。一実施形態では、この薬学的組成物は、BCSのクラスI IIまたはIVの薬物、及び1つ以上のアミノ酸からなるか、または本質的になる。一実施形態では、この薬学的組成物は、BCSのクラスI IIまたはIVの薬物、及びL-リジンからなるか、または本質的になる。別の実施形態では、この薬学的組成物は、BCSのクラスI IIまたはIVの薬物、及びDL-リジンからなるか、または本質的になる。さらなる態様では、この薬学的組成物は、BCSのクラスI IIまたはIVの薬物、及びD-リジンからなるか、または本質的になる。本発明の一実施形態では、この配座異性体はグリシンである。別の実施形態では、この薬学的組成物は、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤をさらに含む。

10

【0066】

一態様では、この薬学的組成物は経口剤形である。一実施形態では、この経口剤形は、固体の経口剤形である。一実施形態では、この経口剤形は、液体経口剤形である。一実施形態では、この液体経口剤形は、溶液である。別の実施形態では、この液体経口剤形は、懸濁物である。一実施形態では、この経口剤形は、半固体の経口剤形である。

【0067】

別の態様では、この薬学的組成物は、単位用量である。一実施形態では、この単位用量は、少なくとも100mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも250mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも500mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも750mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも800mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも900mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも1000mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも1100mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも1250mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも1750mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも2000mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも2250mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも2500mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも2750mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも3000mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも3250mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも3500mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも4000mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも4500mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも5000mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも6000mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも7000mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも8000mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも9000mgのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも10gのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも11gのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも12gのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも13gのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも14gのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも15gのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも16gのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも17gのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも18gのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも19gのアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、少なくとも20gのアミノ酸を含む。

20

30

40

50

む。別の実施形態では、この単位用量は、約1g～約2gのアミノ酸を含む。別の実施形態では、リジンは、リジン塩である。別の実施形態では、リジンは、リジン水和物である。別の実施形態では、リジン塩は、リジンHC1塩である。別の実施形態では、リジンHC1塩は、リジンニ塩酸塩である。別の実施形態では、リジン水和物は、リジン一水和物である。別の実施形態では、このアミノ酸はL-リジンである。別の実施形態では、L-リジンは、L-リジン塩である。別の実施形態では、L-リジンは、L-リジン水和物である。別の実施形態では、L-リジン塩は、L-リジンHC1塩である。別の実施形態では、L-リジンHC1塩は、L-リジンニ塩酸塩である。別の実施形態では、L-リジン水和物は、リジン一水和物である。別の実施形態では、このアミノ酸は、DL-リジンである。別の実施形態では、DL-リジンは、DL-リジン水和物である。別の実施形態では、DL-リジン塩は、DL-リジンHC1塩である。別の実施形態では、DL-リジンHC1塩は、DL-リジンニ塩酸塩である。別の実施形態では、DL-リジン水和物は、DL-リジン一水和物である。別の実施形態では、このアミノ酸は、D-リジンである。別の実施形態では、D-リジンは、D-リジン塩である。別の実施形態では、D-リジンは、D-リジン水和物である。別の実施形態では、D-リジン塩は、D-リジンHC1塩である。別の実施形態では、D-リジンHC1塩は、D-リジンニ塩酸塩である。別の実施形態では、D-リジン水和物は、D-リジン一水和物である。別の実施形態では、このアミノ酸は、グリシンである。別の実施形態では、APIは、BCSのクラスIIまたはIVの薬物である。一実施形態では、この薬物は、BCSのクラスIIまたはIVの薬物であり、アミノ酸はリジンまたはグリシンである。一実施形態では、この薬物は、BCSのクラスIIまたはIVの薬物であり、アミノ酸はL-リジンである。一実施形態では、この薬物は、BCSのクラスIIまたはIVの薬物であり、アミノ酸はDL-リジンである。一実施形態では、この薬物は、BCSのクラスIIまたはIVの薬物であり、アミノ酸はD-リジンである。一実施形態では、この薬物は、BCSのクラスIIまたはIVの薬物であり、アミノ酸はグリシンである。特定の個々の実施形態では、BCSのクラスIIまたはIVの薬物は、アボカビル、アカルボース、アセタゾラミド、アシクロビル、アルブテロール(サルブタモール)、アロブリノール、アミロリド、アミスルブリド、アムロジピン、アモキシシリン、アンフェタミン、アテノロール、アトロピン、アザチオプリン、ベンセラジド、ベンズイミダゾール、カモスタット、カプトプリル、セフジニル、セフォチアムヘキセチル塩酸塩、セフプロジル、セフロキシムアキセチル、クロラムフェニコール、シメチジン、シプロフロキサシン、コデイン、コルヒチン、シクロホスファミド、ダブソン、デキサメタゾン、ジダノシン、ジエチルカルバマジン、メチオニン、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドキシサイクリン、エルゴノビン、エチルコハク酸エリスロマイシン、エタンブトール、エトスクシミド、ファモチジン、フルコナゾール、葉酸、フロセミド、フルスルチアミン、ガバペンチン、グリビジド、グラニセトロン、グリセオフルビン、ヒドララジン、ヒドロクロロチアジド、イミダブリル、イソニアジド、ラミブジン、1-カルボシステイン、レベチラセタム、レボフロキサシン、リネゾリド、リシノブリル、ロサルタン、メトトレキサート、メチルドバ、s-メチルメチオニン、メトクロプラミド、メトロニダゾール、モキシフロキサシン、ナリジクス酸、ニコランジル、ニフルチモックス、ニトロフラントイン、ニザチジン、ナイスタチン、オンダンセトロン、オセルタミビル、オクスカルバゼピン、ペニシラミン、ペリンドブリル、フェノバルビタール、フェノキシメチルペニシリン、プラバスタチンナトリウム、プレドニゾロン、プリマキン、プロカテロール、プロピルチオウラシル、ソイドエフェドリン、ピラジンアミド、臭化ピリドスチグミン、塩酸ピリドキシン、ラニチジン、リバビリン、リボフラビン、リザトリプタン、スタブジン、スルファジアジン、スルファメトキサゾール、スルタミシリン、スマトリプタン、タルチレリン、テガフル、テノホビルジソプロキシル、

10

20

30

40

50

テオフィリン、チアミン、トリメタジジン、トリメトプリム、ボグリボーズ、ジドブジン、ゾルミトリプタン、アセチルカルニチン、カペシタビン、セファクロール、セフィキシム、セフメタゾール、セフボドキシムプロキセチル、セフロキサジン、アルホスセラート、シラザプリル、臭化シメトロピウム、ジアセレイン、エルドステイン、ファムシクロビル、ゲミフロキサシン、レボスルピリド、ナブメトン、オキシラセタム、フェンジメトラジン、ラベプラゾール、酢酸ロキサチジン、タムスロシン、テラゾシン、チオクト酸、トスフロキサシン、トリフルサル、ザルトプロフェン、エチドロン酸、ゾレドロン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、バミドロン酸、アレンドロン酸、リセドロン酸またはイバンドロン酸である。

【0068】

10

本発明の別の態様は、A P I が適応とされる疾患を処置または予防するための方法であって、A P I を必要とする患者に対して、A P I を含む本発明の薬学的組成物の治療上有効な量を投与するステップを包含する方法を提供する。一実施形態では、この方法は、そのような疾患を処置するためのものである。別の実施形態では、この方法は、そのような疾患を予防するためのものである。本発明の別の態様は、A P I が適応とされる疾患の処置または予防に使用するための、本発明の薬学的組成物を含む医薬を提供する。一実施形態では、医薬は、そのような疾患を治療するためのものである。別の実施形態では、医薬は、そのような疾患を予防する使用のためのものである。

【0069】

20

ビスホスホン酸

本発明の一態様は、新規な結晶型態及びビスホスホン酸の組成物に関する。本発明のビスホスホン酸としては、限定するものではないが、ゾレドロン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、バミドロン酸、アレンドロン酸、リセドロン酸またはイバンドロン酸が挙げられる。一態様において、本発明は、ゾレドロン酸に関する。別の態様では、本発明は、クロドロン酸に関する。別の態様では、本発明はチルドロン酸に関する。別の態様では、本発明はバミドロン酸に関する。別の態様では、本発明はアレンドロン酸に関する。別の態様では、本発明はリセドロン酸に関する。別の態様では、本発明はイバンドロン酸に関する。

【0070】

30

例えば、特性が改善された多数の新規のゾレドロン酸の形態及び組成物が、本明細書において合成され、特徴付けられ、開示されている。特に目的なのは、ゾレドロン酸の新規の結晶型、及びゾレドロン酸及び透過性が向上した標準アミノ酸を含む組成物である。

【0071】

40

ビスホスホン酸、例えばゾレドロン酸での結果は、驚きであるとともに予想外である。例えば、ビスホスホン酸は、 Ca^{2+} などの金属イオンと不溶性錯体を形成することが公知である。小腸内の Ca^{2+} を枯渇させる2つの手段は、ビスホスホン酸と結合し得る前に、この金属イオンをキレート化するか、または吸収されることである。しかし、リジン及びグリシンは、それらの構造に基づいて Ca^{2+} との配位共有結合を形成することができない。十二指腸では約6~6.5、空腸及び回腸では約7.5である、小腸の生理学的pHでは、リジンは正の正味電荷を有する。 10.5 以上のpHでさえ、-1という負の正味電荷しか有さない。同様に、グリシンは多くても-1という負の正味電荷しか有することができず、約9.7以上のpHで生じ、したがって Ca^{2+} との配位共有結合を形成し得ない。生理学的pHで、グリシンは中性である。あるいは、リジンまたはグリシンが腸内で Ca^{2+} の吸収を増大させるよう作用していた場合、G I 管内に存在する Ca^{2+} を小腸が吸収するのに十分な時間を提供するために、ビスホスホン酸のかなり前にアミノ酸を小腸内に放出しなければならないと予想される。P C T 公開 WO 03 / 007916号は、ビスホスホン酸の少なくとも1時間前に、 Ca^{2+} 吸収活性剤を小腸内に放出する必要があることを教示している。他方で、本発明の組成物にはさらに製剤化する必要性がない。この組成物では、ビスホスホン酸を遅延放出製剤として製剤化する必要がない。さらに、この組成物には特定の粒状化の必要性がない。例えば、この組成物は、P C T 公

50

開WO 0 6 / 0 3 9 4 9 9号の組成物と同様に、親水性ポリマーで粒状化する必要がない。

【0072】

さらに予想外であり、驚くべきことは、本発明の組成物が、ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティを改善する程度である。例えば、ゾレドロン酸で8%を超える経口バイオアベイラビリティが達成された(レッグ37参照)。このデータによって、アミノ酸の量の増大とともに経口バイオアベイラビリティがこれよりはるかに上回ることが予測される。このような高レベルの経口バイオアベイラビリティを達成する能力は、薬物の用量を低下させることが可能で、それにより患者に対する安全性を増大させるという顕著な利点を有する。ビスホスホン酸の場合、副作用は重度の食道及びG Iの刺激及び潰瘍に集中しており、これは厳格な投薬ガイドラインを遵守しない場合に悪化する。ビスホスホン酸の用量が低下するほど、食道及びG Iの刺激または潰瘍を低減し、したがって患者に対する安全性を高めるはずである。したがって、本発明の一態様は、ビスホスホン酸を含む本発明の薬学的組成物の経口剤形であり、上記薬学的組成物は、以下の対応する市販の製剤に対して改善された安全性プロファイルを有し：アレンドロン酸ナトリウムの場合(F O S A M A Xとして販売される)；エチドロン酸二ナトリウム(D I D R O N E Lとして販売される)；イバンドロン酸ナトリウム(B O N I V Aとして販売される)；パミドロン酸二ナトリウム(A R E D I Aとして販売される)；リセドロン酸ナトリウム(A C T O N E Lとして販売される)；チルドロン酸二ナトリウム(S K E L I Dとして販売される)；ゾレドロン酸(悪性腫瘍の高カルシウム血症、転移性骨疾患、骨粗鬆症、及びパジェット病には4mgの用量でZ O M E T Aとして販売され、及び閉経後骨粗鬆症には、年間用量5mgでR E C L A S Tとして販売されている)。本発明の別の態様は、ビスホスホン酸を含む本発明の薬学的組成物の経口剤形であり、上記薬学的組成物は、対応するビスホスホン酸または市販されている製剤に対して食道及びG Iの刺激または腫瘍を低減している。本発明の別の態様は、ビスホスホン酸を含む本発明の薬学的組成物の経口剤形であり、上記薬学的組成物の透過性は、食物による影響が少なく、すなわち、上記の薬学的組成物は、対応する市販の経口製剤のものと比較して、食物の影響が低減している。

【0073】

一態様では、この薬学的組成物はビスホスホン酸及びアミノ酸を含む。一実施形態では、この薬学的組成物はゾレドロン酸及びアミノ酸を含む。一実施形態では、アミノ酸はリジンまたはグリシンである。別の実施形態では、リジンは、リジン塩である。別の実施形態では、リジンは、リジン水和物である。別の実施形態では、リジン塩は、リジンH C 1塩である。別の実施形態では、リジンH C 1塩は、リジン-塩酸塩である。別の実施形態では、リジンH C 1塩は、リジン二塩酸塩である。別の実施形態では、リジン水和物は、リジン-水和物である。別の実施形態では、このアミノ酸はL-リジンである。別の実施形態では、L-リジンは、L-リジン塩である。別の実施形態では、L-リジンは、L-リジン水和物である。別の実施形態では、L-リジン塩は、L-リジンH C 1塩である。別の実施形態では、L-リジンH C 1塩は、L-リジン-塩酸塩である。別の実施形態では、L-リジン水和物は、L-リジン-水和物である。別の実施形態では、このアミノ酸は、D L -リジンである。別の実施形態では、D L -リジンは、D L -リジン塩である。別の実施形態では、D L -リジンは、D L -リジン水和物である。別の実施形態では、D L -リジン塩は、D L -リジンH C 1塩である。別の実施形態では、D L -リジンH C 1塩は、D L -リジン-塩酸塩である。別の実施形態では、D L -リジン水和物は、D L -リジン-水和物である。別の実施形態では、このアミノ酸は、D -リジンである。別の実施形態では、D -リジンは、D -リジン塩である。別の実施形態では、D -リジンは、D -リジン水和物である。別の実施形態では、D -リジン塩は、D -リジンH C 1塩である。別の実施形態では、D -リジンH C 1塩は、D -リジン-塩酸塩である。別の実施形態では、D -リジン水和物は、D -リジン-水和物である。別の実施形態では、D -リジン-塩酸塩である。別の実施形態では、D -リジンH C 1塩は、D -リジン-二塩酸塩である。

10

20

30

40

50

水和物である。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、パミドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、アレンドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。

【0074】

一態様は、ゾレドロン酸及びアミノ酸を含む薬学的組成物を提供する。一実施形態では、アミノ酸はリジンまたはグリシンである。別の実施形態では、リジンは、リジン塩である。別の実施形態では、リジンは、リジン水和物である。別の実施形態では、リジン塩は、リジンHC1塩である。別の実施形態では、リジンHC1塩は、リジン一塩酸塩である。別の実施形態では、リジンHC1塩は、リジン二塩酸塩である。別の実施形態では、リジン水和物は、リジン一水和物である。別の実施形態では、このアミノ酸はL-リジンである。別の実施形態では、L-リジンは、L-リジン塩である。別の実施形態では、L-リジンは、L-リジン水和物である。別の実施形態では、L-リジン塩は、L-リジンHC1塩である。別の実施形態では、L-リジンHC1塩は、L-リジン一塩酸塩である。別の実施形態では、L-リジン水和物は、L-リジン一水和物である。別の実施形態では、このアミノ酸は、DL-リジンである。別の実施形態では、DL-リジンは、DL-リジン塩である。別の実施形態では、DL-リジン塩は、DL-リジンHC1塩である。別の実施形態では、DL-リジンHC1塩は、DL-リジン一塩酸塩である。別の実施形態では、DL-リジン水和物は、DL-リジン一水和物である。別の実施形態では、このアミノ酸は、D-リジンである。別の実施形態では、D-リジンは、D-リジン塩である。別の実施形態では、D-リジン塩は、D-リジンHC1塩である。別の実施形態では、D-リジンHC1塩は、D-リジン一塩酸塩である。別の実施形態では、D-リジン水和物は、D-リジン一水和物である。別の実施形態では、このアミノ酸は、グリシンである。別の実施形態では、この薬学的組成物は、市販の形態よりも改善された安全性プロファイルを有する。別の実施形態では、薬学的組成物は、市販の形態に対して食道及びGIの刺激または腫瘍が低減している。別の実施形態では、薬学的組成物は、市販の形態に対して食物の影響が低減している。別の実施形態では、薬学的組成物は、アミノ酸がないことを除いて同じ薬学的組成物に対して食道及びGIの刺激または潰瘍が低減している。別の実施形態では、薬学的組成物は、アミノ酸がないことを除いて同じ薬学的組成物に対して食物の影響が低下している。

【0075】

ゾレドロン酸の略図：アミノ酸複合体（ゾレドロン酸：リジン複合体及びゾレドロン酸：グリシン複合体、本発明の2つの実施形態）を以下に示す。この図は、複合体の分子構造、及び構成要素の物理的混合物とは異なる、複合体の構成要素間に生じ得る、想定される相互作用を示す。

10

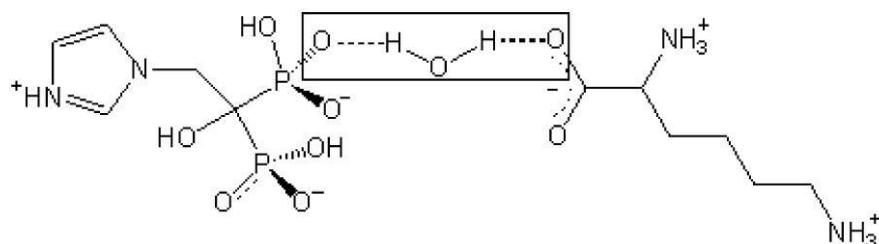
20

30

40

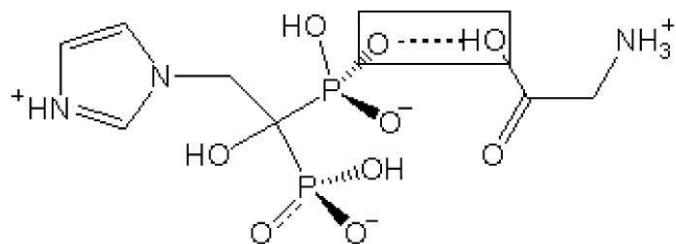
【化2】

ゾレドロン酸：リジン複合体



10

ゾレドロン酸：グリシン複合体



20

【0076】

これらは、薬物の分子と標準アミノ酸配座異性体とが相互作用して、高い相対湿度 (RH) 環境で熱応力を加えられても、元の成分がいかなる劣化または分解の徴候も示していない安定した錯体を形成する配置の1つを表す。このような安定性は、これらの分子複合体の水素結合 (ボックス内の点線) またはイオン相互作用に帰することができる。結晶構造内に詰め込まれると、これらの複合体は、それらの粉末X線回折 (PXRD) パターンで示されるとおり、その成分またはその物理的混合物と比較して、極めて異なる空間構成を示し、したがって異なる予測不可能な物理化学的特性を有することになる。

【0077】

本発明は、改善された安全性、安定性、水溶性、溶解速度、透過性、及び／またはバイオアベイラビリティの向上など、物理化学的特性が改善された、ゾレドロン酸を含むビスホスホン酸の新しい形態及び製剤を包含する。

30

【0078】

本発明の一態様は、共結晶、塩、混合された共結晶塩と溶媒和物 (例えば水和物)、ならびにこのような材料の組み合わせの形態で、ビスホスホン酸 (例えばゾレドロン酸) の新規の分子複合体を包含する。さらに、本開示は、このような分子複合体の調製のための方法をさらに包含する。

【0079】

別の態様では、本発明は分子複合体を含む組成物であって、この分子複合体が、ビスホスホン酸またはその塩及び少なくとも1つの配座異性体を含む、組成物を提供する。一実施形態では、この分子複合体は、塩である。別の実施形態では、この塩は、結晶性である。別の実施形態では、この分子複合体は共結晶である。別の実施形態では、この分子複合体はビスホスホン酸と単一の配座異性体との間の結晶性2成分分子複合体である。別の実施形態では、この分子複合体はビスホスホン酸及び少なくとも1つの配座異性体を含む結晶性3成分分子複合体である。さらなる実施形態では、結晶性3成分分子複合体は、ビスホスホン酸、第1の配座異性体及び第2の (異なる) 配座異性体からなる。さらなる実施形態では、結晶性3成分分子複合体は、ビスホスホン酸、配座異性体及び溶媒からなる。さらなる実施形態では、溶媒は水である。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、

40

50

パミドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、アレンドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。

【0080】

一態様では、この分子複合体中の配座異性体対ビスホスホン酸のモル比は、約1:1である。別の態様では、配座異性体は、ビスホスホン酸に対してモル過剰である。一実施形態では、配座異性体対ビスホスホン酸のモル比は、約1:1～約5:1である。一実施形態では、配座異性体対ビスホスホン酸のモル比は、約1:1～約4:1である。一実施形態では、配座異性体対ビスホスホン酸のモル比は、約1:1～約3:1である。一実施形態では、配座異性体対ビスホスホン酸のモル比は、約1:1～約2:1である。一実施形態では、配座異性体対ビスホスホン酸のモル比は、約2:1～約3:1である。一実施形態では、配座異性体対ビスホスホン酸のモル比は約2:1～約10:1である。さらなる実施形態では、このモル比は、約2:1～約5:1である。さらなる実施形態では、このモル比は、約2:1である。別の実施形態では、このモル比は、約3:1である。別の実施形態では、このモル比は、約4:1である。別の実施形態では、このモル比は、約5:1である。別の態様では、ビスホスホン酸は、配座異性体に対してモル過剰である。一実施形態では、このモル比は、約1:1～約5:1である。一実施形態では、このモル比は、約1:1～約4:1である。一実施形態では、このモル比は、約1:1～約3:1である。一実施形態では、このモル比は、約1:1～約2:1である。一実施形態では、このモル比は、約2:1～約3:1である。一実施形態では、このモル比は、約2:1～約11:1である。別の実施形態では、このモル比は、約2:1～5:1である。別の実施形態では、このモル比は、約2:1である。別の実施形態では、このモル比は、約3:1である。別の実施形態では、このモル比は、約4:1である。別の実施形態では、このモル比は、約5:1である。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、パミドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、アレンドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。

【0081】

一態様では、本発明の組成物はさらに、追加の配座異性体を含む。一実施形態では、さらなる配座異性体及びビスホスホン酸との分子複合体、すなわち、分子複合体配座異性体を形成する配座異性体は同じである。別の実施形態では、追加の配座異性体及び分子複合体配座異性体は異なる。別の実施形態では、追加の配座異性体は結晶性である。別の実施形態では、追加の配座異性体は非晶質性である。別の実施形態では、追加の配座異性体の量は、分子複合体配座異性体の量に対して過剰である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、約2:1～約5000:1である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、約1000:1～約5000:1である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、約1000:1～約4000:1である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、約2000:1～約4000:1である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、約1000:1～約2000:1である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、約1000:1～約20000:1である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、約1000:1～約2000:1である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、約1000:1～約10000:1である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、約1000:1～約4000:1である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、約1000:1～約2000:1である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、約1000:1～約750:1である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、約1000:1～約500:1である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、約1000:1～約275:1である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、約200:1～約275:1である。別の実施形

10

20

30

40

50

量比は、少なくとも 35 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 50 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 65 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 75 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 85 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 100 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 125 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 150 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 175 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 200 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 225 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 250 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 275 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 500 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 750 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 1000 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 2000 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 3000 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の質量比は、少なくとも 4000 : 1 である。
。

【 0082 】

本発明の別の態様では、ビスホスホン酸及び配座異性体を含む組成物であって、このビスホスホン酸及び配座異性体が分子複合体中で会合されていない組成物、すなわち、追加の配座異性体を含むが分子複合体配座異性体は含まない組成物を提供する。一実施形態では、組成物中に存在する追加の配座異性体の量は、この組成物中に存在するビスホスホン酸の量に対して過剰である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 2 : 1 ~ 約 5000 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 1000 : 1 ~ 約 5000 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 1000 : 1 ~ 約 4000 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 2000 : 1 ~ 約 4000 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 1000 : 1 ~ 約 2000 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 100 : 1 ~ 約 2000 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 1000 : 1 ~ 約 750 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 100 : 1 ~ 約 500 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 100 : 1 ~ 約 275 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 200 : 1 ~ 約 275 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 175 : 1 ~ 約 275 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 150 : 1 ~ 約 250 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 100 : 1 ~ 約 250 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 50 : 1 ~ 約 200 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 50 : 1 ~ 約 150 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、約 50 : 1 ~ 約 100 : 1 である。

10

20

30

40

50

配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、少なくとも 225 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、少なくとも 250 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、少なくとも 275 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、少なくとも 500 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、少なくとも 750 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、少なくとも 1000 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、少なくとも 2000 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、少なくとも 3000 : 1 である。別の実施形態では、追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比は、少なくとも 4000 : 1 である。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、パミドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、アレンドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。

10

【0083】

特定の実施形態において、本発明は、表12の組成物を提供する。

【0084】

他の特定の実施形態において、本発明は、表13の組成物を提供する。

20

【0085】

他の特定の実施形態において、本発明は、表14の組成物を提供する。

【0086】

他の特定の実施形態において、本発明は、表15の組成物を提供する。

【0087】

本発明の別の態様は、遊離酸と比較して、ビスホスホン酸（例えば、ゾレドロン酸）の水溶性を増大する方法であって、ビスホスホン酸と配座異性体とを組み合わせるステップと、本発明の組成物を形成するステップとを包含する方法を提供する。他の実施形態では、この方法は本発明の分子複合体を形成するステップを包含する。別の実施形態では、この方法は、ビスホスホン酸（塩、結晶、溶媒和物及びプロドラッグを含む）とアミノ酸とを組み合わせるステップを包含する。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、パミドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、アレンドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸はゾレドロン酸であり、かつアミノ酸は、リジンまたはグリシンである。別の実施形態では、ビスホスホン酸はゾレドロン酸であり、かつアミノ酸は、L-リジンである。別の実施形態では、ビスホスホン酸はゾレドロン酸であり、かつL-リジンは、L-リジン塩である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸であり、かつL-リジンは、L-リジン水和物である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸であり、かつL-リジン塩は、L-リジンHC1塩である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸であり、かつL-リジンは、L-リジン水和物である。別の実施形態では、ビスホスホン酸はゾレドロン酸であり、かつアミノ酸は、DL-リジンである。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸であり、かつDL-リジンは、DL-リジン塩である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸であり、かつDL-リジンは、DL-リジン水和物である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸であり、かつDL-リジン塩は、DL-リジンHC1塩である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸であり、かつDL-リジン水和物は、DL-リジン水和物である。別の実施形態では、ビスホスホン酸はゾレドロン酸であり、かつアミノ酸は、D-リジンである。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸であり、かつD-リジンは、D-

30

40

50

リジン塩である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸であり、かつD-リジンは、D-リジン水和物である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸であり、かつD-リジン塩は、D-リジンHCl塩である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸であり、かつD-リジン水和物は、D-リジン一水和物である。別の実施形態では、ゾレドロン酸を含む組成物の水溶性は、少なくとも5mg/mlである。別の実施形態では、ゾレドロン酸を含む組成物の水溶性は、少なくとも10mg/mlである。別の実施形態では、ゾレドロン酸を含む組成物の水溶性は、少なくとも13mg/mlである。

【0088】

別の態様において、本発明の配座異性体は、対応する市販型または配座異性体を含まない対応する組成物と比較して、ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティを有意に増大する。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、パミドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。一実施形態では、本発明の薬学的組成物中のビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティは、少なくとも3%である。別の実施形態では、ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティは、少なくとも4%である。別の実施形態では、ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティは、少なくとも5%である。別の実施形態では、ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティは、少なくとも6%である。別の実施形態では、ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティは、少なくとも7%である。別の実施形態では、ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティは、少なくとも8%である。別の実施形態では、ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティは、少なくとも9%である。別の実施形態では、ビスホスホン酸の経口バイオアベイラビリティは、少なくとも10%である。

【0089】

別の態様において、配座異性体は、対応する市販型または配座異性体を含まない対応する組成物と比較して、ビスホスホン酸のC_{max}を有意に増大する。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、パミドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、アレンドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。

【0090】

別の態様において、配座異性体は、対応する市販型または配座異性体を含まない対応する組成物と比較して、ビスホスホン酸の消化管透過性を有意に増大する。一実施形態では、この配座異性体は、腸管上皮を通過するビスホスホン酸の傍細胞輸送を有意に増大する。別の実施形態では、この配座異性体は、腸管上皮を通るビスホスホン酸の経細胞輸送を有意に増大する。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、パミドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、アレンドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。

【0091】

本発明の別の態様は、ビスホスホン酸のバイオアベイラビリティまたは透過性を有意に向上する方法であって、ビスホスホン酸と配座異性体とを組み合わせて、本発明の薬学的組成物を形成するステップを包含する方法を提供する。一実施形態では、この方法は、ビスホスホン酸と配座異性体とを接触させて、本発明の分子複合体を形成するステップを包含する。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、

10

20

30

40

50

ビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、パミドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、アレンドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。

【0092】

一態様では、この配座異性体はアミノ酸である。一実施形態では、この配座異性体はアミノ酸であり、かつビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、この配座異性体はアミノ酸であり、かつビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、この配座異性体はアミノ酸であり、かつビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、この配座異性体はアミノ酸であり、かつビスホスホン酸は、パミドロン酸である。別の実施形態では、この配座異性体はアミノ酸であり、かつビスホスホン酸は、アレンドロン酸である。別の実施形態では、この配座異性体はアミノ酸であり、かつビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、この配座異性体はアミノ酸であり、かつビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。特定の実施形態では、アミノ酸は、イソロイシン、アラニン、ロイシン、アスパラギン、リジン、アスパラギン酸、メチオニン、システイン、フェニルアラニン、グルタミン酸、トレオニン、グルタミン、トリプトファン、グリシン、バリン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、セレノシステイン、オルニチンまたはタウリンである。本発明の別の実施形態では、配座異性体は、ナトリウム、アンモニウム、アンモニア、L-リジン、DL-リジン、ニコチニアミド、アデニン、及びグリシンからなる群より選択される。一実施形態では、この配座異性体はL-リジンである。別の実施形態では、この配座異性体はDL-リジンである。別の実施形態では、この配座異性体はD-リジンである。別の実施形態では、この配座異性体はグリシンである。本発明の1つの特定の実施形態では、ビスホスホン酸はゾレドロン酸であり、かつ配座異性体は、リジンである。別の特定の実施形態では、本発明の分子複合体は、ゾレドロン酸、リジン及び水からなる。別の特定の実施形態では、本発明の分子複合体は、ゾレドロン酸及びリジンからなる。別の特定の実施形態では、本発明の分子複合体は、ゾレドロン酸及びL-リジンからなる。別の特定の実施形態では、本発明の分子複合体は、ゾレドロン酸及びDL-リジンからなる。別の特定の実施形態では、本発明の分子複合体は、ゾレドロン酸及びD-リジンからなる。別の特定の実施形態では、本発明の分子複合体は、ゾレドロン酸、水及びL-リジンからなる。別の特定の実施形態では、本発明の分子複合体は、ゾレドロン酸、水及びDL-リジンからなる。別の特定の実施形態では、本発明の分子複合体は、ゾレドロン酸、水及びD-リジンからなる。

【0093】

本発明の一態様は、ビスホスホン及びリジンを含む分子複合体を提供する。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、パミドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、アレンドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。一実施形態では、このビスホスホン酸及びリジンを含む分子複合体は、結晶性である。

【0094】

別の態様は、ビスホスホン酸、水、及びL-リジン；DL-リジン、ニコチニアミド、アデニンまたはグリシンから選択される化合物を含むビスホスホン酸の結晶型である分子複合体を提供する。一実施形態では、この化合物はL-リジンである。別の実施形態では、この化合物はDL-リジンである。別の実施形態では、この化合物はD-リジンである。別の実施形態では、この化合物はグリシンである。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、パミドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、アレンドロン

10

20

30

40

50

酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。

【0095】

一実施形態では、この分子複合体は、2で約8.1、13.3、21.5、24.6、及び25.6±0.2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体である。

【0096】

別の実施形態では、この分子複合体は、2で約11.0、14.6、15.4、19.9、及び29.4±0.2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体である。

10

【0097】

別の実施形態では、分子複合体は、2で約12.2、13.0、14.1、17.1、及び19.3±0.2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体である。

【0098】

別の実施形態では、この分子複合体は、2で約9.0、14.4、18.1、26.0、及び29.6±0.2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体である。

20

【0099】

別の実施形態では、この分子複合体は、2で約9.6、10.7、14.3、21.4、23.5±0.2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体である。

【0100】

別の実施形態では、この分子複合体は、2で約8.3、11.8、12.3、15.8、及び20.8±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体である。

30

【0101】

別の実施形態では、この分子複合体は、2で約9.1、14.7、18.0、21.2、及び26.0±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体である。

【0102】

別の実施形態では、この分子複合体は、2で約9.7、10.8、14.4、18.9、21.4±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体である。

30

【0103】

別の実施形態では、この分子複合体は、2で約8.8、9.7、17.6、23.1及び26.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、DL-リジン、エタノール及び水の複合体である。

【0104】

別の実施形態では、この分子複合体は、2で約13.6、15.9、19.7、27.9、及び29.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体である。

40

【0105】

別の実施形態では、この分子複合体は、2で約13.1、15.2、21.0、23.9、及び26.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性ゾレドロン酸、ニコチニアミド及び水の複合体である。

【0106】

別の実施形態では、ゾレドロン酸及びグリシンを含む分子複合体が提供される。一実施形態では、この分子複合体は、結晶性である。別の特定の実施形態では、ゾレドロン及びグリシンの結晶型は、2で約10.2、17.8、19.9、22.9及び28.1±

50

0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0107】

別の態様では、ゾレドロン酸；水；L-リジン；DL-リジン、ニコチニアミド、アデニンまたはグリシンから選択される化合物を含み；かつ任意にさらにゾレドロン酸塩を含む分子複合体が提供される。一実施形態では、この分子複合体は、ゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体である。別の実施形態では、分子複合体は、ゾレドロン酸、ゾレドロン酸二ナトリウム及び水の複合体である。別の実施形態では、この分子複合体は、ゾレドロン酸アンモニウム塩、及び水の複合体である。別の実施形態では、この分子複合体は、ゾレドロン酸ジアンモニア水複合体である。別の実施形態では、分子複合体は、ゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体である。別の実施形態では、この分子複合体は、ゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体である。別の実施形態では、分子複合体は、ゾレドロン酸、ゾレドロン酸、DL-リジン、エタノール及び水の複合体である。別の実施形態では、分子複合体は、ゾレドロン酸、アデニン、及び水の複合体である。別の実施形態では、分子複合体は、ゾレドロン酸、ニコチニアミド及び水の複合体である。別の実施形態では、この分子複合体は、ゾレドロン酸グリシン複合体である。

10

【0108】

別の態様では、ビスホスホン酸及び配座異性体を含む本発明の組成物は、薬学的組成物である。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、パミドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、アレンドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。一実施形態では、この薬学的組成物は、分子複合体を含む。別の実施形態では、この薬学的組成物は、分子複合体及び追加の配座異性体を含む。別の実施形態では、この薬学的組成物は、分子複合体からなるか、または本質的になる。別の実施形態では、この薬学的組成物は、分子複合体及び追加の配座異性体からなるか、または本質的になる。別の実施形態では、この薬学的組成物は、追加の配座異性体からなるか、または本質的になる。別の実施形態では、この薬学的組成物は、固体の経口剤形である。別の実施形態では、この薬学的組成物は、液体剤形である。別の実施形態では、この薬学的組成物は、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤をさらに含む。別の実施形態では、薬学的組成物は経口剤形である。別の実施形態では、この経口剤形は、カプレット（カプセル形状の橢円形の医薬錠剤）のような任意の形状で製造し得る錠剤である。別の実施形態では、この経口剤形は、腸溶性コーティング錠剤またはカプレットである。別の実施形態では、この液体経口剤形は、カプセルである。別の実施形態では、この経口剤形は、腸溶性コーティングカプセルである。別の実施形態では、この薬学的組成物は、単位用量である。別の実施形態では、この単位用量は、単一の錠剤、カプレットまたはカプセルである。別の実施形態では、この単位用量は、2つの錠剤またはカプセルである。別の実施形態では、この単位用量は、粒子状物質、例えば、顆粒の粒子状物質または粉末の形態である。別の実施形態では、この単位用量は、使い捨ての一回使用パッケージである小袋に封入される。別の実施形態では、この単位用量は、溶液の形態である。別の実施形態において、この単位用量は、懸濁物の形態である。別の実施形態では、この単位用量は、発泡性の製剤である。ビスホスホン酸及び追加の配座異性体を含む経口剤形の一態様では、このビスホスホン酸及び追加の配座異性体の両方とも、同じ放出プロファイルを有するように製剤化される。別の実施形態では、ビスホスホン酸及び追加の配座異性体の両方とも、腸放出プロファイルを有するように製剤化される。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、腸放出プロファイルを有するように製剤化される。別の実施形態では、ビスホスホン酸及び追加の配座異性体の両方とも、徐放性のプロファイルを有するように製剤化される。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、徐放性のプロファイルを有するように製剤化される。別の実施形態では、ビスホスホン酸及び追加の配座異性体の両方とも、徐放性のプロファイルを有するように製剤化される。別の実施

20

30

40

50

形態では、ビスホスホン酸及び追加の配座異性体の両方とも、遅延放出 + 徐放性のプロファイルを有するように製剤化される。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、遅延放出 + 徐放性のプロファイルを有するように製剤化される。別の実施形態では、追加の配座異性体は、遅延放出 + 徐放性のプロファイルを有するように製剤化される。一実施形態では、この徐放性は、一次放出である。別の実施形態では、この徐放性は、ゼロ次放出である。別の実施形態では、ビスホスホン酸及び追加の配座異性体は、二相性の放出に製剤化される。一実施形態では、ビスホスホン酸の T_{max} は、配座異性体の T_{max} の 1 時間内に到達される。別の実施形態では、ビスホスホン酸の T_{max} は、配座異性体の T_{max} の 45 分内に到達される。別の実施形態では、ビスホスホン酸の T_{max} は、配座異性体の T_{max} の 30 分内に到達される。別の実施形態では、ビスホスホン酸の C_{max} は、配座異性体の C_{max} の 1 時間内に到達される。別の実施形態では、ビスホスホン酸の C_{max} は、配座異性体の C_{max} の 45 分内に到達される。別の実施形態では、ビスホスホン酸の C_{max} は、配座異性体の C_{max} の 30 分内に到達される。別の実施形態では、配座異性体の C_{max} 及び T_{max} は、ビスホスホン酸の C_{max} 及び T_{max} の前 1 時間未満で生じる。別の実施形態では、配座異性体の C_{max} 及び T_{max} は、ビスホスホン酸の C_{max} 及び T_{max} の前 45 分未満で生じる。別の実施形態では、配座異性体の C_{max} 及び T_{max} は、ビスホスホン酸の C_{max} 及び T_{max} の前 30 分未満で生じる。別の実施形態では、ビスホスホン酸の C_{max} 及び T_{max} は、配座異性体の C_{max} 及び T_{max} の前に生じる。

【0109】

薬学的組成物は一般に、本発明のビスホスホン酸（例えば、ゾレドロン酸）の少なくとも 1 つの新規な分子複合体の約 1 重量% ~ 約 99 重量% を含み、残りは、99 重量% ~ 1 重量% の 1 つ以上の配座同位体、及び任意に 1 つ以上の適切な薬学的賦形剤を含む。過剰の配座異性体を含む薬学的組成物は、一般に、ビスホスホン酸（例えば、ゾレドロン酸）に対して配座異性体を 0.001 ~ 99.999 重量%、特に、0.01 ~ 99.99 重量%、さらに具体的には、0.1 ~ 99.9 重量% の範囲で過剰な配座異性体を含む。一実施形態では、この薬学的組成物は、約 50% ~ 約 99% の配座異性体を含む。別の実施形態では、この薬学的組成物は、約 60% ~ 約 98% の配座異性体を含む。別の実施形態では、この薬学的組成物は、約 70% ~ 約 95% の配座異性体を含む。別の実施形態では、この薬学的組成物は、約 80% ~ 約 95% の配座異性体を含む。別の実施形態では、この薬学的組成物は、約 85% ~ 約 95% の配座異性体を含む。別の実施形態では、この薬学的組成物は、約 90% ~ 約 98% の配座異性体を含む。別の実施形態では、この薬学的組成物は、約 90% ~ 約 95% の配座異性体を含む。

【0110】

一態様では、本発明の薬学的組成物はビスホスホン酸及びアミノ酸を含む単位用量である。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、パミドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、アレンドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。一実施形態では、アミノ酸は、イソロイシン、アラニン、ロイシン、アスパラギン、リジン、アスパラギン酸、メチオニン、システイン、フェニルアラニン、グルタミン酸、トレオニン、グルタミン、トリプトファン、グリシン、バリン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、セレノシステイン、オルニチンまたはタウリンから選択される。一実施形態では、ビスホスホン酸の単位用量は、少なくとも 100 mg のアミノ酸を含む。一実施形態では、アミノ酸は、ビスホスホン酸との分子複合体の構成要素として存在する。別の実施形態では、アミノ酸は、ビスホスホン酸との分子複合体の構成要素として、及び追加の配座異性体としての両方で存在する。別の実施形態では、アミノ酸は、追加の配座異性体としてのみ存在する。一実施形態では、この単位用量は、約 50 ~ 約 5000 mg のアミノ酸を含む。別の実施形態では、この単位用量は、約 100 ~ 約 1000

10

20

30

40

50

[0 1 1 1]

一様では、ゾレドロン酸及びアミノ酸を含むゾレドロン酸薬学的組成物の単位用量は

、少なくとも 3 % の経口バイオアベイラビリティを有する。別の実施形態では、この組成物は、少なくとも 5 % の経口バイオアベイラビリティを有する。別の実施形態では、この組成物は、少なくとも 8 % の経口バイオアベイラビリティを有する。一実施形態では、このアミノ酸は L - リジンであり、かつ経口バイオアベイラビリティは少なくとも 3 % である。一実施形態では、このアミノ酸は L - リジンであり、かつ経口バイオアベイラビリティは少なくとも 5 % である。一実施形態では、このアミノ酸は L - リジンであり、かつ経口バイオアベイラビリティは少なくとも 8 % である。一実施形態では、このアミノ酸は D L - リジンであり、かつ経口バイオアベイラビリティは少なくとも 3 % である。一実施形態では、このアミノ酸は D L - リジンであり、かつ経口バイオアベイラビリティは少なくとも 5 % である。一実施形態では、このアミノ酸は D L - リジンであり、かつ経口バイオアベイラビリティは少なくとも 8 % である。一実施形態では、このアミノ酸は D - リジンであり、かつ経口バイオアベイラビリティは少なくとも 3 % である。一実施形態では、このアミノ酸は D - リジンであり、かつ経口バイオアベイラビリティは少なくとも 5 % である。一実施形態では、このアミノ酸は D - リジンであり、かつ経口バイオアベイラビリティは少なくとも 8 % である。一実施形態では、このアミノ酸はグリシンであり、かつ経口バイオアベイラビリティは少なくとも 3 % である。一実施形態では、このアミノ酸はグリシンであり、かつ経口バイオアベイラビリティは少なくとも 5 % である。一実施形態では、このアミノ酸はグリシンであり、かつ経口バイオアベイラビリティは少なくとも 8 % である。

10

【 0 1 1 2 】

20

一態様では、経口バイオアベイラビリティの増大の大部分は、分子複合体の一部として、または追加の配座異性体のとしての配座異性体の存在に起因する。一実施形態では、この配座異性体は、分子複合体の経口バイオアベイラビリティを有意に増大させるビスホスホン酸 - 配座異性体分子複合体を含む薬学的組成物の唯一の成分である。一実施形態では、賦形剤として添加されたアミノ酸は、分子複合体の経口バイオアベイラビリティを増大させるビスホスホン酸を含む薬学的組成物の唯一の成分である。一実施形態では、経口バイオアベイラビリティの増大は、追加の賦形剤、例えば、粒内の親水性ポリマーを必要とせずに達成される。

【 0 1 1 3 】

30

一態様では、ゾレドロン酸及びアミノ酸を含むゾレドロン酸薬学的組成物の単位経口用量は、4 . 1 m g / k g (ゾレドロン酸質量 / 患者体重) 以下であり、かつ静脈内に投与される市販型の ZOME TA (またはその等価物) の 4 m g の単位用量と有効性が少なくとも等しい。一実施形態では、ゾレドロン酸及びアミノ酸を含むゾレドロン酸薬学的組成物の単位経口用量は、2 . 5 m g / k g 以下であり、かつ静脈内に投与される市販型の ZOME TA (またはその等価物) の 4 m g の単位用量と有効性が少なくとも等しい。一実施形態では、ゾレドロン酸及びアミノ酸を含むゾレドロン酸薬学的組成物の単位経口用量は、2 . 2 5 m g / k g 以下であり、かつ静脈内に投与される市販型の ZOME TA (またはその等価物) の 4 m g の単位用量と有効性が少なくとも等しい。一実施形態では、ゾレドロン酸及びアミノ酸を含むゾレドロン酸薬学的組成物の単位経口用量は、2 . 0 m g / k g 以下であり、かつ静脈内に投与される市販型の ZOME TA (またはその等価物) の 4 m g の単位用量と有効性が少なくとも等しい。一実施形態では、ゾレドロン酸及びアミノ酸を含むゾレドロン酸薬学的組成物の単位経口用量は、1 . 7 5 m g / k g 以下であり、かつ静脈内に投与される市販型の ZOME TA (またはその等価物) の 4 m g の単位用量と有効性が少なくとも等しい。別の一実施形態では、ゾレドロン酸及びアミノ酸を含むゾレドロン酸薬学的組成物の単位経口用量は、1 . 5 m g / k g 以下であり、かつ静脈内に投与される市販型の ZOME TA (またはその等価物) の 4 m g の単位用量と有効性が少なくとも等しい。一実施形態では、ゾレドロン酸及びアミノ酸を含むゾレドロン酸薬学的組成物の単位経口用量は、1 . 2 5 m g / k g 以下であり、かつ静脈内に投与される市販型の ZOME TA (またはその等価物) の 4 m g の単位用量と有効性が少なくとも等しい。別の一実施形態では、ゾレドロン酸及びアミノ酸を含むゾレドロン酸薬学的組

40

50

成物の単位経口用量は、0.75 mg / kg 以下であり、かつ静脈内に投与される市販型のZOMETA（またはその等価物）の4 mgの単位用量と有効性が少なくとも等しい。別の実施形態では、ゾレドロン酸及びグリシンを含むゾレドロン酸薬学的組成物の単位経口用量は、0.5 mg / kg 以下であり、かつ静脈内に投与される市販型のZOMETA（またはその等価物）の4 mgの単位用量と有効性が少なくとも等しい。別の実施形態では、ゾレドロン酸及びグリシンを含むゾレドロン酸薬学的組成物の単位経口用量は、0.3 mg / kg 以下であり、かつ静脈内に投与される市販型のZOMETA（またはその等価物）の4 mgの単位用量と有効性が少なくとも等しい。さらなる特定の実施形態では、この単位用量は、ゾレドロン酸及びグリシンからなるか、または本質的にそれらからなる。

10

【0114】

本発明の別の態様は、ビスホスホン酸が適応とされる疾患を処置または予防するための方法であって、ビスホスホン酸を必要とする患者に、治療上有効な量の本発明の薬学的組成物を投与するステップを包含する方法を提供する。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、パミドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、アレンドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。一実施形態では、この疾患は、骨粗鬆症、高カルシウム血症、癌誘発性骨転移、パジェット病、CRPSアジュバント癌療法またはネオアジュバント癌療法から選択される。1つの特定の実施形態では、この方法は、そのような疾患を処置するためのものである。別の特定の実施形態では、この方法は、そのような疾患を予防するためのものである。

20

【0115】

本発明の別の態様は、ビスホスホン酸が適応とされる疾患の処置または予防に使用するための、本発明の薬学的組成物を含む医薬を提供する。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、クロドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、チルドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、パミドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、アレンドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、リセドロン酸である。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。一実施形態では、この疾患は、骨粗鬆症、高カルシウム血症、癌誘発性骨転移、パジェット病、CRPSアジュバント癌療法またはネオアジュバント癌療法から選択される。一実施形態では、医薬は、そのような疾患を治療する使用のためのものである。別の実施形態では、医薬は、そのような疾患を予防する使用のためのものである。

30

【0116】

一態様では、本発明は、例えば、乾燥または溶媒滴粉碎（液体補助粉碎）、单一または混合溶剤系におけるそれらの溶液の加熱または溶媒エバポレーション、スラリー懸濁、超臨界流体または当業者に公知の他の技術によって、固体状態で錯化し得るナトリウム、二ナトリウム、アンモニウム、アンモニア、L-リジン、DL-リジン、ニコチンアミド、アデニン及びグリシンとのビスホスホン酸（例えば、ゾレドロン酸）の複合体を包含する。

40

【0117】

一実施形態では、本発明は、両方の化合物を水：酢酸エチル（1：1 v/v）混合物に溶解し、溶媒をエバポレートさせて結晶材料を形成することによって製造されるゾレドロン及びニコチンアミド複合体を提供する。

【0118】

別の実施形態では、本発明は、両方の化合物を水に溶解し、溶媒をエバポレートさせて結晶材料を形成することによって製造されるゾレドロン及びグリシン固体複合体を提供する。

50

【0119】

一態様では、本発明は、ヒトの身体へ経口送達され得る薬学的組成物に適切な、ナトリウム、ニナトリウム、アンモニウム、アンモニア、L-リジン、DL-リジン、ニコチンアミド、アデニンまたはグリシンから選択される、ゾレドロン酸及び配座異性体の分子複合体を提供する。一態様では、本発明の薬学的組成物は、本発明による新規な分子複合体の少なくとも1つの治療上有効量を含み、かつさらに少なくとも1つの追加の配座異性体、及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む。ゾレドロン酸の新規な分子複合体は、ビスホスホン酸が適応とされる疾患状態、例えば、骨粗鬆症、高カルシウム血症(TIH)、癌誘発性骨転移、CRPS、パジェット病、またはアジュバントもしくはネオアジュバント療法に関連する疾患状態の処置及び/または予防のために治療上有用である。

10

【0120】

薬学的組成物

本発明の薬学的組成物は、再構成、坐剤、局所用、または経皮的用法のために、例えば、錠剤、カプセル、粒子状物質、例えば、顆粒化した粒子状物質または粉末、経口懸濁液、経口溶液、注射可能な溶液、凍結乾燥物質などの任意の薬剤形態であってもよい。

【0121】

一態様では、本発明は、本発明の微粉碎した分子複合体を含む組成物を提供する。一実施形態では、微粉した分子複合体はゾレドロン、DL-リジン及び水の分子の複合体である。他の実施形態では、この組成物は、さらに、微粉碎した過剰な共結晶形成剤(例えば、DL-リジン)を含む。

20

【0122】

本発明の別の実施形態は、微粉碎した新規のゾレドロン酸複合体(ゾレドロン、DL-リジン及び水)を提供し、この場合この粒子の平均サイズ径は体積で5ミクロンである。

【0123】

本発明の別の態様は、微粉碎した過剰な配座異性体(例えばDL-リジン)を提供し、この場合この平均粒子サイズ径は体積で5ミクロンである。

【0124】

概して、本発明の経口剤形は、投与される特定のAPIに応じて、無水重量ベースで約1mg～約500mgのAPI(例えばビスホスホン酸)を含有することになる。一態様では、この経口剤形は、ビスホスホン酸の単位用量である。一実施形態では、ビスホスホン酸は、ゾレドロン酸である。一実施形態では、この単位用量は、約10mg～約500mgである。一実施形態では、この単位用量は、約10mg～約400mgである。一実施形態では、この単位用量は、約10～約300mgである。一実施形態では、この単位用量は、約10mg～約200mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約10mg～約100mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約10mg～約90mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約10mg～約80mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約10mg～約70mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約10mg～約60mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約10mg～約50mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約100mg～約500mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約100mg～約400mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約100mg～約300mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約100mg～約200mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約50mg～約150mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約50mg～約100mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約40mg～約120mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約50mg～約100mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約50mg～約60mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約60mg～約70mgである。別の実施形態では、この単位用量は、約70mg～約80mgであ

30

40

50

る。別の実施形態では、この単位用量は、約 80 mg ~ 約 90 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 90 mg ~ 約 100 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 100 mg ~ 約 110 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 110 mg ~ 約 120 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 100 mg ~ 約 200 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 150 mg ~ 約 250 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 200 mg ~ 約 300 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 250 mg ~ 約 350 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 300 mg ~ 約 400 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 350 mg ~ 約 450 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 400 mg ~ 約 500 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 50 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 60 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 70 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 80 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 100 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 110 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 120 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 130 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 140 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 150 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 160 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 170 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 180 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 190 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 200 mg である。別の実施形態では、この単位用量は、約 1 mg ~ 約 10 mg である。一実施形態では、ビスホスホン酸は毎日投与される。別の実施形態では、ビスホスホン酸は 1 週間に 2 回投与される。一実施形態では、ビスホスホン酸は 1 週間に 1 回投与される。一実施形態では、投与は 10 日間隔である。別の実施形態では、投与間隔は 2 週間である。別の実施形態では、投与間隔は 3 週間である。別の実施形態では、投与間隔は 4 週間である。別の実施形態では、投与間隔は 1 カ月である。別の実施形態では、投与間隔は 6 週間である。別の実施形態では、投与間隔は 8 週間である。別の実施形態では、投与間隔は 2 カ月である。一実施形態では、ビスホスホン酸は 3 カ月間に 1 回以下の頻度で投与される。一実施形態では、ビスホスホン酸は 6 カ月間に 1 回以下の頻度で投与される。一実施形態では、ビスホスホン酸は 1 年間に 1 回以下の頻度で投与される。一実施形態では、治療過程は、1 カ月 ~ 1 年である。別の実施形態では、治療過程は 1 カ月 ~ 6 カ月である。一実施形態では、治療過程は 1 カ月 ~ 3 カ月である。一実施形態では、治療過程は、3 カ月 ~ 6 カ月である。一実施形態では、治療過程は、1 カ月である。別の実施形態では、治療過程は 2 カ月である。別の実施形態では、治療過程は、3 カ月である。

【0125】

API (分子複合体の形態で、または遊離の酸もしくは塩基として) と本発明の追加の配座異性体 (例えば、ゾレドロン酸、L-リジン、及び水の複合体及び過剰リジン) の組み合わせは、一緒に投与してもよいし、または単回投与もしくは複数回の投与で順番に投与してもよい。

【0126】

一態様では、API 及び過剰の配座異性体は、固定用量の複合製品 (例えば、分子複合体と過剰の配座異性体の両方を含有する錠剤) として投与される。一実施形態では、固定用量の複合製品は錠剤またはカプセルである。別の実施形態では、固定用量の複合製品は溶液または懸濁液である。別の実施形態では、固定用量の複合製品は、粒子状物質、例えば粉末である。別の実施形態では、固定用量の複合製品は、粒子状物質であり、小袋に封入される。別の実施形態では、固定用量の複合製品は、治療の処置プログラムまたはレジメンの一部として単回投与で投与される。別の実施形態では、固定用量の複合製品は、治療の処置プログラムまたはレジメンの一部として複数回の投与で投与される。

【0127】

10

20

30

40

50

別の態様では、A P I 及び過剰配座異性体は、別個の単位用量（例えば2つの異なる錠剤）として、しかし同じ治療の処置プログラムまたはレジメンの一部として投与される。一実施形態では、A P I 及び過剰の配座異性体は、同時に投与される。別の実施形態では、A P I 及び過剰の配座異性体は連続して投与される。別の実施形態では、過剰の配座異性体はA P I の前に投与される。別の実施形態では、A P I 及び過剰の配座異性体は同じ治療の処置プログラムまたはレジメンの一部として単回投与で投与される。別の実施形態では、A P I 及び / または過剰の配座異性体は、同じ治療の処置プログラムまたはレジメンの一部として複数回の投与で投与される。

【0128】

本明細書で記載する組成物及び剤形は、任意の従来の投与経路を介して投与してもよい。
10
一実施形態では、投与経路は経口経路である。

【0129】

本発明の適切な経口組成物の例としては、錠剤、カプセル、トローチ剤、ロゼンジ、懸濁液、溶液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、シロップ及びエリキシル剤が挙げられる。

【0130】

本発明の充填剤及び希釈剤の例としては、例えば、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸ナトリウム及び植物セルロース（純粋な植物充填剤）が挙げられる。ある範囲の植物油脂を軟ゼラチンカプセル中で使用してもよい。本発明の充填剤の他の例としては、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、及びステアリン酸マグネシウムが挙げられる。
20

【0131】

本発明の顆粒形成及び錠剤分解物質の例としては、コーンスターク及びアルギン酸、架橋ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチセルロースナトリウム（クロスカルメロール）が挙げられる。

【0132】

本発明の結合剤の例としては、デンプン、ゼラチン、アカシア、セルロース、セルロース誘導体、例えば、メチルセルロース、微結晶セルロース及びヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、スクロース、ポリエチレングリコール、ラクトース、または糖アルコール、例としては、キシリトール、ソルビトール及びマルチトールが挙げられる。
30

【0133】

本発明の潤滑剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸及びタルクが挙げられる。

【0134】

本発明の錠剤もしくはカプセル、及び / またはそれらの中の薬物含有粒子は、コーティングされなくてもよく、または公知の技術によってコーティングされてもよい。このようなコーティングは分解を遅らせ、したがって胃腸管内での吸収を遅らせ、かつ / または持続作用をさらに長期にし得る。

【0135】

コーティング、例えば、腸溶性コーティングを、適切な水性溶媒または有機溶媒を使用して適用してもよい。本発明のコーティングの例としては、ポリビニルアルコール、レシチン、セルロースエーテル；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルエチセルロース、エチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ナトリウムカルボキシメチセルロース、キサンタン、ヒドロキシプロピルメチセルロース（H P M C）、混合アクリレート - アルキルアクリレートコポリマー、メタクリル酸及びエチルアクリレートコポリマー、アンモニオメタクリレートコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、エチルアクリレートメチルメタクリレートコポリマー、ブチル化メタクリレートコポリマー、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテート、トリメリテート、ヒドロキシプロピ

10

20

30

40

50

ルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルエチルセルロースフタレート、ヒドロキシルプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシルプロピルメチルセルロースアセテートスクシネット、ヒドロキシエチルセルロースフタレート、メチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ポリ酢酸ビニル水素フタレート、セルロースエステルフタレート、セルロースエーテルフタレート、ナトリウムセルロース、アセテートフタレート、デンプン酸フタレート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートマレエート、セルロースアセテートトリメリテート、セルロースアセテートプロピオネート、スチレンマレイン酸ジブチルフタレートコポリマー、スチレンマレイン酸ポリビニルアセテートフタレートコポリマー、シェラック、アルギン酸、アルギン酸金属及びゼラチンが挙げられる。

10

【0136】

本発明の錠剤は、公知の技術によってコーティングされてもよい。そのようなコーティングは、胃腸管における崩壊または崩壊及び吸収を遅延し得る。一態様では、本発明の薬学的組成物は、経口剤形が胃を通過するまでビスホスホン酸の放出を遅延させることを意図した製剤である「腸放出」製剤として製剤化される。一実施形態では、この経口剤形は、近位小腸でビスホスホン酸を放出する。腸放出プロファイルは、小袋、錠剤もしくはカプセル内の粒子または顆粒のコーティングによって、またはpH依存性ポリマーコーティング系を有する予め形成された錠剤もしくはカプセルのコーティングによって達成され得る。別の実施形態では、過剰の配座異性体は、腸放出製剤として製剤化される。別の実施形態では、ビスホスホン酸は、腸放出製剤として製剤化される。別の実施形態では、薬学的組成物は、腸溶性コーティングの経口剤形である。一実施形態では、この経口剤形は、腸溶性コーティングの硬質カプセルである。別の実施形態では、この剤形は、腸溶性コーティングの軟質ゼラチンカプセルである。別の実施形態では、この腸溶性コーティング剤形は、腸溶性コーティング錠剤である。別の実施形態では、この腸溶性コーティング剤形は、ゾレドロン酸分子複合体を含む腸溶性コーティング錠剤である。別の実施形態では、この腸溶性コーティング剤形は、ゾレドロン酸分子複合体及びリジンを含む腸溶性コーティング錠剤である。一実施形態では、この腸溶性コーティングは、混合アクリレート-アルキルアクリレートコポリマー、メタクリル酸及びエチルアクリレートコポリマー、アンモニオメタクリレートコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、エチルアクリレートメチルメタクリレートコポリマー、ブチル化メタクリレートコポリマー、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートスクシネット、セルロースアセテート、トリメリテート、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルエチルセルロースフタレート、ヒドロキシルプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシルプロピルメチルセルロースアセテートスクシネット、ヒドロキシエチルセルロースフタレート、メチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ポリ酢酸ビニル水素フタレート、セルロースエステルフタレート、セルロースエーテルフタレート、ナトリウムセルロース、アセテートフタレート、デンプン酸フタレート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートマレエート、セルロースアセテートトリメリテート、セルロースアセテートプロピオネート、スチレンマレイン酸ジブチルフタレートコポリマー、スチレンマレイン酸ポリビニルアセテートフタレートコポリマー、シェラック、アルギン酸、及びアルギン酸金属からなる群より選択されるポリマーを含む。一実施形態では、この腸溶性コーティングは、メタクリル酸及びエチルアクリレートコポリマーを含む。別の実施形態において、この腸溶性コーティングは、メタクリル酸及びエチルアクリレートコポリマー、タルク、緩衝化剤及び界面活性剤を含む。別の実施形態において、この腸溶性コーティングは、メタクリル酸及びエチルアクリレートコポリマー、タルク、NaHCO₃、シリカ及びラウリル硫酸ナトリウム(SLS)を含む。別の実施形態では、このメタクリル酸及びエチルアクリレートコポリマーは、EUDRAGIT L 100-55(Evonik Industries, Germany)である。別の実施形態において、このコーティングはさらに、ポリエチレングリコール(PEG)を含む。さらなる実施形態では、PEGは、5000~1500;別の実施形態では5000~1

20

30

40

50

0 0 0 0 ; 別の実施形態では約 8 0 0 0 の平均 MW を有する。別の実施形態では、この腸溶性コーティングは、A c r y l E Z E 9 3 A 1 8 5 9 7 (C o l o r c o n , U S A) を含む。別の実施形態において、この腸溶性コーティングは、メタクリル酸及びエチルアクリレートコポリマー、タルク、N a H C O₃、シリカ及びラウリル硫酸ナトリウム (S L S) 及び P E G を含む。

【 0 1 3 7 】

別の実施形態では、この経口剤形は、少なくとも 2 つの異なるコーティングを含み、この場合このコーティングのうち少なくとも 1 つは、腸放出のコーティングである。別の実施形態では、このコーティングの少なくとも 1 つは、腸放出のコーティングではない。別の実施形態では、この経口剤形は、第 1 のコーティング及び第 2 のコーティングを含む。別の実施形態では、この経口剤形は、第 1 のコーティング及び第 2 のコーティングを含み、この場合第 1 のコーティングは、ポリビニルアルコール、レシチン、セルロースエーテル；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、エチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及びキサンタン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) からなる群より選択されるポリマーを含む。

【 0 1 3 8 】

別の実施形態では、この経口剤形は、錠剤であり、以下を含む：(a) 上記ゾレドロン酸分子複合体及び上記リジンを含むコア；(b) 薬学的に許容されるポリマーを含む第 1 のコーティング；ならびに(c) 腸溶性コーティングである第 2 のコーティング。別の実施形態では、この経口剤形は、錠剤であり、以下を含む：(a) 上記ゾレドロン酸分子複合体及び上記リジンを含むコア；(b) 上記コアを直接覆う第 1 のコーティングであって、薬学的に許容されるポリマーを含む、第 1 のコーティング；ならびに(c) 上記第 1 のコーティングを覆う第 2 のコーティングであって、腸溶性コーティングである、第 2 のコーティング。一実施形態において、この第 1 のコーティングは、即時放出コーティングである。さらなる実施形態において、腸溶性コーティングの溶解は、p H 感受性であり、胃液に実質的に不溶性であり、腸液に可溶である。別の実施形態では、第 1 のコーティングは、以下からなる群より選択されるポリマーを含む：ポリビニルアルコール、レシチン、セルロースエーテル；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、エチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及びキサンタン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) 。さらなる実施形態では、上記第 1 のコーティングのポリマーは H P M C を含む。さらなる実施形態では、H P M C は、H P M C 置換タイプ 2 9 1 0 (H P M C 2 9 1 0) である。さらなる実施形態では、第 1 のコーティングはタルクを含む。さらなる実施形態では、この第 1 のコーティングは P E G を含む。一実施形態では、P E G は、約 5 0 ~ 1 0 0 0 の MW を有する。別の実施形態では、この P E G は、約 2 0 0 ~ 6 0 0 の平均 MW を有する。別の実施形態では、この P E G は、約 4 0 0 の平均 MW を有する。さらなる実施形態では、上記第 1 のコーティングは、H P M C 、タルク及び P E G を含む。さらなる実施形態では、上記第 1 のコーティングは、H P M C 2 9 1 0 、タルク及び P E G 4 0 0 を含む。

【 0 1 3 9 】

別の実施形態では、第 2 のコーティングは、以下からなる群より選択されるポリマーを含む腸溶性コーティングである：混合アクリレート - アルキルアクリレートコポリマー、メタクリル酸及びエチルアクリレートコポリマー、アンモニオメタクリレートコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、エチルアクリレートメチルメタクリレートコポリマー、ブチル化メタクリレートコポリマー、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートスクシネット、セルロースアセテート、トリメリテート、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルエチルセルロースフタレート、ヒドロキシルプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシルプロピルメチルセルロースアセテートスクシネット、ヒドロキシエチルセルロースフタレート、メチルセルロースフ

10

20

30

40

50

タレート、ポリビニルアセテートフタレート、ポリ酢酸ビニル水素フタレート、セルロースエステルフタレート、セルロースエーテルフタレート、ナトリウムセルロース、アセテートフタレート、デンプン酸フタレート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートマレエート、セルロースアセテートトリメリテート、セルロースアセテートプロピオネート、スチレンマレイン酸ジブチルフタレートコポリマー、スチレンマレイン酸ポリビニルアセテートフタレートコポリマー、シェラック、アルギン酸、及びアルギン酸金属。一実施形態では、この腸溶性コーティングは、メタクリル酸及びエチルアクリレートコポリマーを含む。別の実施形態において、この腸溶性コーティングは、メタクリル酸及びエチルアクリレートコポリマー、タルク、緩衝化剤及び界面活性剤を含む。別の実施形態において、この腸溶性コーティングは、メタクリル酸及びエチルアクリレートコポリマー、タルク、 NaHCO_3 、シリカ及びラウリル硫酸ナトリウム(SLS)を含む。別の実施形態では、このメタクリル酸及びエチルアクリレートコポリマーは、EUDRAGIT L 100-55(Evonik Industries, Germany)を含む。別の実施形態において、この腸溶性コーティングはさらに、ポリエチレングリコール(PEG)を含む。さらなる実施形態では、PEGは、5000~15000；別の実施形態では5000~10000；別の実施形態では約8000の平均MWを有する。別の実施形態では、この腸溶性コーティングは、Acryl EZE 93A 18597(Colortec, USA)を含む。別の実施形態において、この腸溶性コーティングは、メタクリル酸及びエチルアクリレートコポリマー、タルク、 NaHCO_3 、シリカ及びラウリル硫酸ナトリウム(SLS)及びPEGを含む。

10

20

30

【0140】

さらなる実施形態では、この第1のコーティングは以下を含む：約75~90%のHPMC、約8~14%のタルク及び約3~8%のPEG400(各重量による)；約80~87%のHPMC、約10~12%のタルク及び約4.5~6.5%のPEG400；または約83.3%のHPMC、約11.1%のタルク及び約5.6%のPEG400；かつ第2のコーティングは以下を含む：約60~70%のメタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー、約14~19%のタルク、約10~20%のTiO2、約0.5~1.5%のコロイド状シリカ、約0.5~1.5%の NaHCO_3 及び約0.25~0.75%のSLS；約64~68%のメタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー、約15~18%のタルク、約12.5~17.5%のTiO2、約0.75~1.25%のコロイダルシリカ、約0.75~1.25%の NaHCO_3 及び約0.4~0.6%のSLS；または約66%のメタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー、約16.5%のタルク、約15%のTiO2、約1%のコロイダルシリカ、約1%の NaHCO_3 及び約0.5%のSLS。さらなる実施形態では、このメタクリル酸-エチルアクリレートコポリマーは、Eudragit L 100-55である。

40

【0141】

本発明の薬学的組成物は、ビスホスホン酸、例えば、ゾレドロン酸分子複合体、及び過剰な配座異性体、例えば、リジンが同じ放出プロファイルまたは異なる放出プロファイルを有するように処方してもよい。一実施形態では、ビスホスホン酸、例えば、ゾレドロン酸分子複合体、及び過剰な配座異性体、例えば、リジンは、同じ放出プロファイルを有する。この薬学的組成物は、ビスホスホン酸、例えば、ゾレドロン酸分子複合体、及び過剰な配座異性体、例えば、リジンが、即時放出製剤として製剤化された場合よりも長期間にわたって放出されるように、徐放性製剤として製剤化してもよい。一実施形態では、過剰の配座異性体、例えば、リジンは、徐放性製剤として製剤化される。別の実施形態では、ビスホスホン酸、例えば、ゾレドロン酸分子複合体は、徐放性製剤として製剤化される。別の実施形態では、ビスホスホン酸、例えば、ゾレドロン酸分子複合体、及び過剰な配座異性体、例えば、リジンは、徐放性製剤として製剤化される。

50

【0142】

この薬学的組成物はさらに、ビスホスホン酸、例えばゾレドロン酸分子複合体の放出を、その剤形が胃を通過するまで遅延させること、その後のビスホスホン酸、例えば、ゾレ

50

ドロン酸分子複合体の小腸での徐放性を意図した製剤である、「腸溶性 + 持続放出」製剤として、製剤化してもよい。このような放出プロファイルは、例えば、多粒子または親水性マトリックス錠剤を腸溶性コーティングでコーティングすることによって、または腸溶性コーティングと持続放出性バリア膜システムとの組み合わせでコーティングすることによって達成し得る。一実施形態では、薬学的組成物は、腸溶性 + 徐放性の製剤として製剤化される。別の実施形態では、過剰の配座異性体は、腸溶性 + 徐放性の製剤として製剤化される。別の実施形態では、薬学的組成物は、腸溶性 + 徐放性の製剤として製剤化される。別の実施形態では、ビスホスホン酸及び過剰の配座異性体を、二重層に製剤化し、それによってビスホスホン酸及びマトリックス形成材料を混合し、圧縮して持続放出層を形成し、過剰の配座異性体を1つ以上の薬剤と混合し、第2層を形成する。一実施形態では、過剰の配座異性体層は、即時放出製剤である。別の実施形態では、上記二層剤形を、腸溶性コーティングする。別の実施形態では、過剰の配座異性体層及び/またはビスホスホン酸層は、腸放出製剤である。

10

20

30

40

50

【0143】

薬物の放出プロファイルを改変するのに有用な化合物は、当該技術分野では周知である。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を使用してもよい。この剤形はまた、技術（例えば、各々その全体が参照によって援用される、米国特許第4,256,108号；同第4,166,452号及び同第4,265,874号に記載の技術）によってコーティングして、徐放性のために浸透圧性治療用錠剤を形成してもよい。他の徐放性の放出技術も利用可能であり、かつ本明細書に包含される。徐放性錠剤中の薬物の放出を遅らせるのに有用な典型的な成分としては、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微晶質セルロース、デンプンなどの様々な種々のセルロース化合物が挙げられる。様々な天然及び合成の材料もまた、徐放性製剤に使用されている。例としては、アルギン酸及び様々なアルギン酸塩、ポリビニルピロリドン、トラガント、ローカストビーンガム、グアーガム、ゼラチン、様々な長鎖アルコール、例えば、セチルアルコール及び蜜ろうが挙げられる。本発明の一実施形態は、ビスホスホン酸を上記のセルロース系化合物の1つ以上と組み合わせて含む徐放性錠剤であって、持続放出錠剤に圧縮されてポリマーマトリックスを形成する徐放性錠剤を包含する。別の実施形態では、ビスホスホン酸及びマトリックス形成材料を組み合わせて、圧縮し、徐放性のコアを形成し、過剰の配座異性体を、1つ以上のコーティング剤と混合し、コアの外面上にコーティングする。本発明による徐放性錠剤の典型的な放出時間フレームは、約1～約48時間程度、好ましくは約4～約24時間、より好ましくは約8～約16時間の範囲である。

【0144】

「改変腸放出」という用語は、ある薬剤用量の小部分を胃内に放出可能であり、放出の残りはその剤形が小腸に通過すると迅速に生じる製剤を指す。このような放出プロファイルは、pH依存腸溶性コーティング内で親水性細孔形成剤を使用することによって達成され得る。一実施形態では、過剰の配座異性体は、改変腸放出製剤として製剤化される。別の実施形態では、APIは、改変腸放出製剤として製剤化される。別の実施形態では、過剰の配座異性体とAPIが両方とも改変腸放出製剤として製剤化される。

【0145】

「二相性放出」という用語は、ある薬物が単相ではなく二相で放出される製剤を指す。これはまた、2つの異なる成分、例えば本発明の過剰な配座異性体とAPIが単相ではなく二相で放出される製剤も指す。例えば、第1の用量は即時放出用量画分として放出されてもよく、一方で、第2の用量が徐放相として放出される。このようなシステムの例は、二相錠剤、薬物が層状である基質、または放出プロファイルが異なる多粒子の組み合わせとして見られ得る。一実施形態では、過剰配座異性体は、二相性放出製剤として製剤化される。別の実施形態では、分子複合体は二相性放出製薬として製剤化される。

【0146】

別の実施形態では、過剰配座異性体及び分子複合体は二相製剤として製剤化され、この場合上記の過剰配座異性体及び上記A P Iは、異なる相で放出され、それにより二相性放出プロファイルを形成するように製剤化される。別の実施形態では、過剰配座異性体及びA P Iは二相性放出製剤として製剤化され、この場合上記過剰配座異性体は第1の相として放出されるように製剤化され、上記A P Iは第2の相として放出されるように製剤化される。別の実施形態では、本発明の薬学的組成物は、第1の層及び第2の層を含む2層錠剤として製剤化され、この場合上記第1の層は、過剰配座異性体及び賦形剤を含み、かつ上記第2の層はA P I及び賦形剤を含む。

【0147】

別の実施形態では、本発明の薬学的組成物は、多粒子状製剤、すなわち複数の粒子を含む製剤として製剤化される。一実施形態では、A P I及び過剰配座異性体は、同じ粒子内にある。

10

【0148】

別の実施形態では、本発明の薬学的組成物は、多粒子の組み合わせを含む錠剤またはカプセルとして製剤化され、上記多粒子の組み合わせは、第1の多粒子状製剤及び第2の多粒子状製剤を含み、この場合上記第1の多粒子状製剤は、過剰配座異性体及び任意に1つ以上の賦形剤を含み、かつ上記第2の多粒子状製剤は、A P I及び任意に1つ以上の賦形剤を含む。

【0149】

硬ゼラチンカプセルは、経口使用のための別の固体剤形を構成する。このようなカプセルは同様に、上述したようなキャリア材料と混合された活性成分を含む。軟ゼラチンカプセルは、プロピレングリコール、P E G及びエタノールなどの水溶性溶媒、またはピーナツ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油などの油と混合した活性成分を含む。

20

【0150】

水性懸濁液はまた、水性懸濁液の製造に適切な賦形剤と混合された活性材料を含むものと想定される。このような賦形剤としては、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカント及びアカシア；分散または湿潤剤、例えば、レシチン；保存剤、例えば、エチルまたはパラオキシ安息香酸n-プロピル、着色剤、香料、甘味料などが挙げられる。水の添加によって水性懸濁液の調製に適した分散性粉末及び顆粒では、分散もしくは湿潤剤、懸濁剤、及び1つ以上の保存剤と混合された活性成分が得られる。好適な分散もしくは湿潤剤、及び懸濁剤は、既に上で言及されたものによって例証される。水溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルもまた製剤化してもよい。

30

【0151】

一実施形態では、A P I、過剰配座異性体、またはA P I及び配座異性体の両方を含む粒子は、約1～約1000ミクロンの体積平均粒径を有する。一実施形態では、この粒子は、約1～約10ミクロンの平均寸法を有する。一実施形態では、この粒子は、約1～約5ミクロンの平均寸法を有する。一実施形態では、この粒子は、約100～約1000ミクロンの平均寸法を有する。一実施形態では、この粒子は、約100～約500ミクロンの平均寸法を有する。一実施形態では、この粒子は、約200～約400ミクロンの平均寸法を有する。一実施形態では、この粒子は、約300～約500ミクロンの平均寸法を有する。

40

【0152】

「C_{m a x}」という用語は、投与後の薬物の最大血漿濃度を指す。

【0153】

一実施形態では、過剰配座異性体及びA P Iは、二相性放出製剤として製剤化され、この場合上記過剰配座異性体は、第1の相として放出されるように製剤化されて、上記A P Iは、第2の相として放出されるように製剤化され、この場合上記過剰配座異性体のC_{m a x}は、上記A P IのC_{m a x}の60分未満前に生じる。別の実施形態では、上記過剰配座異性体のC_{m a x}は、上記A P IのC_{m a x}の45分未満前に生じる。別の実施形態で

50

は、上記過剰配座異性体の C_{max} は、上記 A P I の C_{max} の 30 分未満前に生じる。別の実施形態では、上記過剰配座異性体の C_{max} は、上記 A P I の C_{max} の前に生じる。別の実施形態では、上記 A P I の C_{max} は、上記過剰配座異性体の C_{max} の前に生じる。薬学的組成物が、ビスホスホン酸、例えばゾレドロン酸及びアミノ酸、例えばリジンを含む特定の実施形態では、上記アミノ酸の C_{max} は上記ビスホスホン酸の C_{max} の 60 分未満前に生じる。別の実施形態では、アミノ酸の C_{max} は、ビスホスホン酸の C_{max} の 45 分未満前に生じる。別の実施形態では、アミノ酸の C_{max} は、ビスホスホン酸の C_{max} の 30 分未満前に生じる。別の実施形態では、ビスホスホン酸の C_{max} は、アミノ酸の C_{max} の前に生じる。一実施形態では、過剰配座異性体及び A P I は、二相性放出製剤として製剤化され、この場合上記過剰配座異性体は、第 1 の相として放出されるように製剤化されて、上記 A P I は、第 2 の相として放出されるように製剤化され、この場合上記過剰配座異性体の T_{max} は、上記 A P I の T_{max} の 60 分未満前に生じる。別の実施形態では、上記過剰配座異性体の T_{max} は、上記 A P I の T_{max} の 45 分未満前に生じる。別の実施形態では、上記過剰配座異性体の T_{max} は、上記 A P I の T_{max} の 30 分未満前に生じる。別の実施形態では、上記過剰配座異性体の T_{max} は、上記 A P I の T_{max} の前に生じる。別の実施形態では、上記 A P I の T_{max} は、上記過剰配座異性体の T_{max} の前に生じる。薬学的組成物がビスホスホン酸、例えばゾレドロン酸及びアミノ酸、例えばリジンを含む特定の実施形態では、上記アミノ酸の T_{max} は上記ビスホスホン酸の T_{max} の 60 分未満前に生じる。別の実施形態では、アミノ酸の T_{max} は、ビスホスホン酸の T_{max} の 45 分未満前に生じる。別の実施形態では、アミノ酸の T_{max} は、ビスホスホン酸の T_{max} の 30 分未満前に生じる。別の実施形態では、ビスホスホン酸の T_{max} は、アミノ酸の T_{max} の前に生じる。

【 0 1 5 4 】

一実施形態では、過剰配座異性体及び A P I は、二相性放出製剤として製剤化され、この場合上記過剰配座異性体は、第 1 の相として放出されるように製剤化され、かつ上記 A P I は、第 2 の相として放出されるように製剤化され、この場合上記過剰配座異性体の C_{max} 及び T_{max} は、上記 A P I の C_{max} 及び T_{max} の前 60 分未満前に生じる。別の実施形態では、上記過剰配座異性体の C_{max} 及び T_{max} は、上記 A P I の C_{max} 及び T_{max} の前 45 分未満前に生じる。別の実施形態では、上記過剰配座異性体の C_{max} 及び T_{max} は、上記 A P I の C_{max} 及び T_{max} の前 30 分未満前に生じる。別の実施形態では、上記過剰配座異性体の C_{max} 及び T_{max} は、上記 A P I の C_{max} 及び T_{max} の前に生じる。別の実施形態では、上記 A P I の C_{max} 及び T_{max} は、上記過剰配座異性体の C_{max} 及び T_{max} の前に生じる。薬学的組成物がビスホスホン酸、例えばゾレドロン酸及びアミノ酸、例えばリジンを含む特定の実施形態では、上記アミノ酸の C_{max} 及び T_{max} は、上記ビスホスホン酸の C_{max} 及び T_{max} の 60 分未満前に生じる。別の実施形態では、アミノ酸の C_{max} 及び T_{max} は、ビスホスホン酸の C_{max} 及び T_{max} の前 45 分未満前に生じる。別の実施形態では、アミノ酸の C_{max} 及び T_{max} は、ビスホスホン酸の C_{max} 及び T_{max} の前 30 分未満前に生じる。別の実施形態では、ビスホスホン酸の C_{max} 及び T_{max} は、アミノ酸の C_{max} 及び T_{max} の前に生じる。

【 0 1 5 5 】

一実施形態では、過剰配座異性体及び A P I は、固定用量の組み合わせ製品（例えば、单一錠剤中）中の二相性放出製剤として製剤化される。一実施形態では、過剰配座異性体及び A P I は、それぞれ、多粒子製剤として製剤化され、組み合わせられて、固定用量の組み合わせ製品を形成する。一実施形態では、剤形は、上記過剰配座異性体の第 1 多粒子製剤と、上記 A P I の第 2 多粒子製剤とを固定用量組み合わせ製品として含むカプセルである。別の実施形態では、この固定用量組み合わせ製品は、第 1 の層及び第 2 の層を含む 2 層錠剤であり、上記第 1 の層は、過剰配座異性体を含み、上記第 2 の層は A P I を含む。

【 0 1 5 6 】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、A P I 及び過剰の配座異性体を、二重層に製剤化し、それによってA P I 及びマトリックス形成材料を混合し、圧縮して持続放出層を形成し、過剰の配座異性体を1つ以上の薬剤と混合し、第2層を形成する。一実施形態では、過剰の配座異性体層は、即時放出製剤である。別の実施形態では、上記二層剤形を、腸溶性コーティングする。別の実施形態では、過剰の配座異性体層及び/またはA P I層は、腸放出製剤である。

【0157】

「一次放出」という用語は、血漿から薬物が排出される速度が薬物の血漿濃度に比例する場合を指す。一実施形態では、過剰配座異性体は一次放出として薬学的組成物から放出される。一実施形態では、A P Iは一次放出として薬学的組成物から放出される。一実施形態では、過剰配座異性体及びA P Iは両方とも一次放出として薬学的組成物から放出される。

10

【0158】

「ゼロ次放出」という用語は、薬剤剤形内の薬物の時間及び濃度に依存しない速度で、ある薬物を送達する能力を指す。ゼロ次の機構は、安定した量の薬物が経時的に放出されて、潜在的なピーク/トラフの変動及び副作用を最小化させながら、薬物濃度が治療ウインドウ(効力)内に留まる時間を確実に最大化するようにさせる。例えば浸透圧錠剤製剤、コーティングした錠剤基質、及び親水性基質内のポリマー化合物の使用などをを利用して、ゼロ次薬物放出プロファイルを提供してもよい。一実施形態では、過剰配座異性体はゼロ次放出として薬学的組成物から放出される。一実施形態では、A P Iはゼロ次放出として薬学的組成物から放出される。一実施形態では、過剰配座異性体及びA P Iは両方とも、ゼロ次放出として薬学的組成物から放出される。

20

【0159】

一実施形態では、過剰の配座異性体は、組み合わされた第1の即時放出用量及び第2の徐放性用量として提供される。徐放性用量は、例えば、ゼロ次であっても、または一次であってもよい。特定の実施形態では、第2の用量は遅延時間有し、薬物は、投与後に第2の用量から約30分で、別の実施形態では1時間で、別の実施形態では1.5時間で、別の実施形態では2時間で、別の実施形態では2.5時間で、別の実施形態では3時間で、別の実施形態では3.5時間で、別の実施形態では4時間で放出される。初期用量は、第2の用量と同じ量であってもまたは異なる量であってもよい。

30

【0160】

一態様では、A P Iは、組み合わせた第1の即時放出性用量と第2の徐放性用量として提供される。徐放性用量は、例えば、ゼロ次であっても、または一次であってもよい。特定の実施形態では、第2の用量は遅延時間有し、薬物は、投与後に第2の用量から約30分で、別の実施形態では1時間で、別の実施形態では1.5時間で、別の実施形態では2時間で、別の実施形態では2.5時間で、別の実施形態では3時間で、別の実施形態では3.5時間で、別の実施形態では4時間で放出される。初期用量は、第2の用量と同じであってもまたは異なってもよい。

【0161】

一態様では、過剰配座異性体及びA P Iは、組み合わせた単一の単位用量で提供され、それにより過剰配座異性体は即時放出性用量として、A P Iは徐放性用量として提供される。A P Iの徐放性用量は、例えば、ゼロ次であっても、または一次であってもよい。一実施形態では、A P Iの第2の用量は遅延時間有し、薬物は、投与後に約30分で、別の実施形態では1時間で、別の実施形態では1.5時間で、別の実施形態では2時間で、別の実施形態では2.5時間で、別の実施形態では3時間で、別の実施形態では3.5時間で、別の実施形態では4時間で放出される。

40

【0162】

別の態様では、腸溶性コーティング固体経口剤形は、腸溶性コーティングなしの対応する固体経口剤形よりも、遊離酸よりも、または市販製剤よりも、改善された安全性プロファイルを有する。一実施形態では、ビスホスホン酸及び市販型はそれぞれ、以下からなる

50

群より選択される： F O S A M A X として販売されるアレンドロン酸ナトリウム； D I D R O N E L として販売されるエチドロン酸二ナトリウム； B O N I V A として販売されるイバンドロン酸ナトリウム； A R E D I A として販売されるパミドロン酸二ナトリウム； A C T O N E L として販売されるリセドロン酸ナトリウム； S K E L I D として販売されるチルドロン酸二ナトリウム； Z O M E T A として販売されるゾレドロン酸； 及び R E C L A S T として販売されるゾレドロン酸。一実施形態では、本発明の経口剤形は、対応するビスホスホン酸遊離酸または市販されている製剤に対して食道及び G I の刺激または潰瘍を低減している。

【 0 1 6 3 】

本発明の腸溶性コーティングの経口剤形について改善された安全性プロファイルは予想外である。例えば、高用量で投与された場合、高用量の処置由来の未吸収薬物の残留に起因して、 G I 管に対する損傷が予想される。本発明の薬学的組成物は、 1 つ以上の有害事象 (A E) の予想される率または重篤度が有意に低い。一実施形態では、ゾレドロン酸分子複合体の腸溶性コーティング経口剤形は、予想よりも A E の率または重症度が有意に低い。一実施形態では、腸溶性コーティング経口剤形は、以下からなる障害の群から選択される A E の率または重症度が有意に低い：腹痛、下痢、軟便、及び恶心。

【 0 1 6 4 】

一実施形態では、本発明のゾレドロン酸の腸溶性コーティング経口剤形の A E の率を、腸溶性コーティングのない同等の経口剤形と比較する。

【 0 1 6 5 】

一実施形態では、ビスホスホン酸、例えばゾレドロン酸の経口単位用量は、対応する静脈内投与量よりも約 2 5 ~ 約 8 5 倍、約 5 0 ~ 約 8 5 倍、約 6 0 ~ 約 7 0 倍、または約 6 3 ~ 約 6 6 倍多い。

【 0 1 6 6 】

本開示に記載の技術及びアプローチを当業者が使用して、その変化形を調製してもよく、このような変化形は、本発明の開示の一部であるとみなされる。

【 実施例 】

【 0 1 6 7 】

以下の実施例は、本発明を例示するものであって、本発明の範囲を限定する意図はない。

【 0 1 6 8 】

ゾレドロン酸と、ナトリウム、二ナトリウム、アンモニウム、アンモニア、 L - リジン、 D L - リジン、ニコチンアミド、アデニン、及びグリシンとの分子複合体を作製し、本明細書で開示したそれらの P X R D パターン及び F T I R スペクトルで特徴付ける。さらに、経口、静脈内、及び十二指腸内に送達されたゾレドロン酸の経口バイオアベイラビリティに関するラットでのインビボデータを作成し、同様に親化合物の P K プロファイルも作成した。

本開示の全実験で使用した開始材料としてのゾレドロン酸は、中国の F a r m k e m i L i m i t e d (W u h a n P h a r m a C h e m i c a l C o .) から約 9 8 % の純度で供給されたものであり、水からの再結晶化によりさらに精製した。他の純粋な化学物質（分析等級）は全て S i g m a - A l d r i c h から供給され、さらに精製することなく使用した。

【 0 1 6 9 】

ゼラチンカプセルの腸溶性コーティングは、 A z o P h a r m a 、 F L 、 U S A で行い、錠剤に関しては、 E m e r s o n R e s o u r c e , P A , U S A で行った。この手順は、胃を迂回するために設計されている経口剤形を生成するために製薬業界で通常使用されており、かつ当業者には公知である。要するに、 E u d r a g i t L 1 0 0 - 5 5 の 1 0 % (w / w) コーティング溶液と、純水及びアセトン中のそれぞれ 9 . 0 9 w / w % 及び 0 . 9 1 w / w % のクエン酸トリエチルとを、ベクトル L D C S パンコーダ内で使用して、カプセル上に均一なコーティング層を得た。錠剤をまずサブコート（例えば、オ

10

20

30

40

50

パドライ)でコーティングし、乾燥させた。次いで、乾燥した錠剤を腸溶性コーティング層(例えば、Acryl EZE; Eudragit L100-55、タルク、TiO₂ NaHCO₃シリカ及びSLSの混合物)を用いてコーティングした。十二指腸送達のためのコーティングの均一性及び機能性を、75 rpm及び37で攪拌した模擬胃液中の2時間の溶解によって、両方のカプセル及び錠剤について試験した。全てのカプセル及び錠剤が、この試験後、完全なままであった。

【0170】

微粉碎は、直径3インチのミルを使用して、Jet Pulverizer Company (NJ, USA)で実行した。

【0171】

10 固相の特徴付け

結晶型の観察に使用した分析技術には、粉末X線回折(PXRD)及びフーリエ変換赤外分光法(FTIR)を含む。このような分析技術に使用する特定の方法は、例示としてのものとみなされ、データ収集に関連して限られたものではない。例えばデータ収集に使用する特定の計器は変更されてもよく；慣用的な操作者の誤差または較正基準は変更されてもよく；サンプル調製法は変更されてもよい(例えば、FTIR分析のためのKBrディスクまたはNujolムル技術の使用)。

【0172】

フーリエ変換FTIR分光法(FTIR)：FTIR分析は、固体状態ATRアクセサリを装備したPerkinElmer Spectrum 100 FTIR分光計で行った。

粉末X線回折(PXRD)：全てのゾレドロン酸分子複合体の生成物を、CuK(λ=1.540562)、40kV、40mAを使用してD-8 Bruker X線粉末回折計で観察した。データは、0.05°2のステップサイズ及び6.17°/分のスキャン速度を使用して、室温で連続スキャンモードにて3°~40°2の角度範囲にわたって収集した。

【0173】

レーザ散乱粒子サイズ分析：全ての微粉碎したサンプルを、Horiba LA950レーザ散乱粒子サイズ分析器と、0.3MPAの圧力の空気を使用する乾燥法とを使用して試験し、レーザビームの経路に流れる前に微粉碎したサンプルを流動化させた。微粉碎したサンプルは、Horibaの結果を検証するために光学顕微鏡を使用してさらに試験した。

【0174】

実施例1：ゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム塩及び水の複合体の調製。
200mgのゾレドロン酸を、1mLの1:1のエタノール：水の中で180mgの塩化ナトリウムと一緒に一晩スラリー化した。材料を濾過し、すすぎ洗いした。粒子状材料を採集し、その後の分析のためにねじ蓋のバイアル中で保管した。材料は、それぞれ図1及び図2に対応するPXRD及びFTIRで特徴付けられた。

【0175】

実施例2：ゾレドロンアンモニウム塩と水の複合体の調製。
300mgのゾレドロン酸をメタノールに含まれる7Nのアンモニア中で一晩スラリー化した。材料を濾過して、すすぎ洗いした。粒子状材料を水中に溶解させ、環境条件でエバボレートさせて、1週間後に無色のプレートを得た。材料は、それぞれ図3及び図4に対応するPXRD及びFTIRで特徴付けられた。

【0176】

実施例3：ゾレドロン、L-リジン、及び水の複合体の調製。
200mgのゾレドロン酸と54mgのL-リジンとを2mLのテトラヒドロフランと200μLの水との中で一晩スラリー化した。濾過後に採集した固体を乾燥させ、その後の分析のためにねじ蓋のバイアル中で保管した。材料は、それぞれ図5及び図6に対応するPXRD及びFTIRで特徴付けられた。

10

20

30

40

50

【0177】

実施例4：ゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体の調製。

204mgのゾレドロン酸と59mgのDL-リジンとを2mLのテトラヒドロフランと200μLの水との中で一晩スラリー化した。濾過後に採集した固体を乾燥させ、その後の分析のためにねじ蓋のバイアル中で保管した。材料は、それぞれ図7及び図8に対応するPXRD及びFTIRで特徴付けられた。

【0178】

実施例5：ゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体の調製。

103mgのゾレドロン酸と54mgのDL-リジンとを400μlの水の中で溶解し、蓋をして、一晩攪拌した。翌日、0.25mLのエタノールを滴加した。バイアルにねじ蓋をして、1日後に結晶が出現し、濾過して除去した。材料はその後の分析のために保管した。材料は、それぞれ図9及び図10に対応するPXRD及びFTIRで特徴付けられた。

10

【0179】

実施例6：溶媒滴粉碎によるゾレドロン、ニコチニアミド、及び水の複合体の調製。

99mgのゾレドロン酸を44mgのニコチニアミドとともに粉碎し、固体混合物に40μLの水を添加した。粉碎後に採集した固体は、その後の分析のためにねじ蓋のバイアル中で保管した。材料は、それぞれ図11及び図12に対応するPXRD及びFTIRで特徴付けられた。

20

【0180】

実施例7：溶液結晶化からのゾレドロン、ニコチニアミド、及び水の複合体の調製。

25mgのゾレドロン酸と138mgのニコチニアミドを、2mLの水：酢酸エチルの混合物(1:1v/v)に溶解させた。次に、溶液を数時間放置して、溶媒をゆっくりエバボレーションさせた。採集した固体を特徴付けると、実施例6の生成物と極めて類似したPXRD及びFTIRパターンが生じた。

30

【0181】

実施例8：溶媒滴粉碎によるゾレドロン、アデニン、及び水の複合体の調製。

96mgのゾレドロン酸を65mgのアデニンと一緒に粉碎し、固体混合物に60μLの水を添加した。粉碎後に採集した固体は、その後の分析のためにねじ蓋のバイアル中で保管した。材料は、それぞれ図13及び図14に対応するPXRD及びFTIRによって特徴付けられた。

30

【0182】

実施例9：溶液スラリーからのゾレドロン、アデニン、及び水の複合体の調製。

99mgのゾレドロン酸と54mgのアデニンを2mLの水：エタノールの混合物(1:1v/v)中で一晩スラリー化した。濾過後に採集した固体を乾燥し、特徴付けると、実施例8の生成物と極めて類似したPXRD及びFTIRパターンが生じた。

40

【0183】

実施例10：ゾレドロン、及びグリシンの複合体の調製。

178mgのゾレドロン酸と45mgのグリシンとを2mLの水中で一晩スラリー化した。濾過後に採集した固体を乾燥させ、その後の分析のためにねじ蓋のバイアル中で保管した。材料は、それぞれ図15及び図16に対応するPXRD及びFTIRによって特徴付けられた。

40

【0184】

実施例11：ゾレドロンジアンモニア水複合体の調製。

1.5gのゾレドロン酸をメタノール中の7Nのアンモニア中で一晩スラリー化した。材料を濾過し、すすぎ洗いした。粒子状材料を中程度の熱で水中に溶解させ、周囲条件でエバボレートさせて、1日後に無色のブロックを得た。材料は、それぞれ図17及び図18に対応するPXRD及びFTIRによって特徴付けられた。

50

【0185】

実施例 12：ゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体の調製。

200 mg のゾレドロン酸と 102 mg の DL-リジンとを、2 mL のテトラヒドロフランと 400 μ L の水との中で一晩スラリー化した。濾過後に採集した固体を乾燥させ、その後の分析のためにねじ蓋のバイアル中で保管した。材料は、それぞれ図 19 及び図 20 に対応する P X R D 及び F T I R によって特徴付けられた。

【0186】

実施例 13：ゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体の調製。

1 g のゾレドロン酸と 283 mg の DL-リジンとを、80 mL のテトラヒドロフランと 8 mL の水との中で一晩スラリー化した。濾過後に採集した固体を乾燥させ、その後の分析のためにねじ蓋のバイアル中で保管した。材料は、それぞれ図 21 及び図 22 に対応する P X R D 及び F T I R によって特徴付けられた。

10

【0187】

実施例 14：貧溶媒法によるゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体の調製。

この複合体はまた、1 g のゾレドロン酸及び 283 mg の DL-リジンを 5 mL の温水に溶解させ、貧溶媒として 40 mL のエタノールを添加して一晩攪拌することにより、貧溶媒法で調製してもよい。図 23 及び図 24 でそれぞれ示すように、同様の P X R D 及び F T I R のプロファイルが得られた。

【0188】

実施例 15：ゾレドロン、L-リジン、及び水の複合体の調製。

1 g のゾレドロン酸及び 255 mg の L-リジンを 60 mL の温水に溶解させた。次に、100 mL のエタノールを貧溶媒として添加した。濾過後に採集した固体を乾燥させ、その後の分析のためにねじ蓋のバイアル中で保管した。材料は、それぞれ図 25 及び図 26 に対応する P X R D 及び F T I R によって特徴付けられた。

20

【0189】

実施例 16：動物の P K の研究

これらの研究は、ゾレドロン酸の適切な動物モデルであったため、ラット及びイヌで実施した。このことは、この動物が両方とも従来安全評価及び P K スクリーニング研究に使用されており、適切な規制当局に推奨されているという事実に帰することができる。さらに、ラット及びイヌは、ゾレドロン酸を含むビスホスホネート薬の吸収を評価するために適切な種として証明されている。

30

【0190】

本発明の方法により調製された純粋なゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体を、I V 経路または経口経路でラット及びイヌに送達した。追加の試験には、ラットの I D 投与及びイヌの腸溶性コーティングカプセルの投与を含んだ。送達された全化合物に対して、動物には十分耐性があり、有害事象または身体異常は認められなかった。

【0191】

試験対象：H i l l t o p L a b A n i m a l s , S c o t t d a l e , P A U S A から 8 週齢の雄性 S p r a g u e - D a w l e y ラット (217 ~ 259 グラム) を入手した。研究前に一部の動物に外科用カテーテル（頸静脈及び十二指腸内）が埋め込まれた。本明細書で提示する研究には、M a r s h a l l F a r m s , N Y , U S A からの、秤量した (9 ~ 12 kg) ビーグル犬を使用した。研究前に外科用カテーテル（頸静脈）を埋め込んだ。

40

【0192】

飼育：カテーテルの体外露出を防止するために、ラットは個々にステンレス鋼のケージに収容した。順化（投与前期）は 1 日であった。イヌは既に試験施設 (A b s o r p t i o n S y s t e m s I n c .) 内におり、順化は不要であった。

【0193】

環境：動物の部屋の環境制御は、18 ~ 26 、30 ~ 70 % の相対湿度、最低 10 回 / 時の換気、及び 12 時間 / 12 時間の明暗サイクルを維持するように設定した。明暗サイクルは、研究関連の活動のために中断することができた。

50

【0194】

食餌：ラットには、水及び認可された Rodent Diet # 8728C (Harlan Teklad) を提供した。イヌには、水及び標準的なイヌ用固形飼料を 1 日 2 回 (12 時間毎に) 与えた。

【0195】

絶食：全ての試験動物は、ゾレドロン酸またはゾレドロン酸複合体を IV、経口、または ID 投与する前に一晩絶食させた。

【0196】

ラットの投薬経路：ゾレドロン酸及びその複合体製剤を IV、経口及び ID により投与した。これらの研究で全ラットに投与した用量は、懸濁液に含まれる複合体型ではなく、ゾレドロン酸として測定した：

i. IV 投与：IV 投与用のゾレドロン酸の用量は、0.5 mg / kg であった。各ラットの用量は (ロット中の全ラットの平均体重ではなく) ラット 1 匹毎に計算した。

ii. 経口胃管投与：固体懸濁物を投与した。各ラットの用量は (ロット中の全ラットの平均体重ではなく) ラット 1 匹毎に計算した。固体懸濁物については、5 mg / kg のゾレドロン酸、または PEG 400 の懸濁液に含まれるゾレドロン酸複合体中の 5 mg / kg のゾレドロン酸を動物に投与した。

iii. 十二指腸内カニューレ投与：固体懸濁物を投与した。各ラットの用量は (ロット中の全ラットの平均体重ではなく) ラット 1 匹毎に計算した。固体懸濁物については、5 mg / kg のゾレドロン酸、または PEG 400 の懸濁液に含まれるゾレドロン酸複合体中の 5 mg / kg のゾレドロン酸を動物に投与した。

【0197】

イヌの投薬経路：ゾレドロン酸及びその複合体製剤を IV 投与及び経口投与した。これらの研究で全イヌに投与した用量は、ゼラチンカプセル内の粉末または IV 用の溶液に含有される複合体型ではなく、各複合体中のゾレドロン酸として測定した。

i. IV 投与：各イヌの投与容積はイヌの平均体重に基づいて調節した。

ii. 経口投与：ゾレドロン酸及びその当量のゾレドロン酸複合体製剤を、イヌの平均体重に基づいてサイズ 0 または 00 のゼラチンカプセルにより投与した。

iii. 腸溶性コーティングカプセルでの経口投与：ゾレドロン酸及びその当量のゾレドロン酸複合体製剤を、イヌの平均体重に基づいてサイズ 0 の腸溶性コーティングゼラチンカプセルにより投与した。

iv. 追加の配座異性体との分子複合体の経口投与：ゾレドロン酸複合体と追加の配座異性体との物理的混合物を、イヌの平均体重に基づいてサイズ 0 または 00 または 000 または 13 のゼラチンカプセルにより投与した。

【0198】

群：研究用に 2 つの主要動物群を選択した。

第 1 群はラット研究からなる。ラット研究は 4 つのサブグループ (I ~ IV) に分割され、PK プロファイル上の各データ点の結果は、ラット 3 匹の平均薬物血漿濃度であった。

第 2 群はイヌ研究からなる。イヌ研究は、サブグループ (A、B、C、D、E、F、G、H、J、K、L、M) を含む 5 つの群に分割され、PK プロファイル上の各データ点の結果は、主にイヌ 5 匹の平均薬物血漿濃度であった。サブグループ N の PK プロファイルは、イヌ 4 匹の平均プロファイルであった。

【0199】

第 1 群のラット投薬の詳細

第 I 群 (IV 投与)。IV 投与を指定された群のメンバーを以下に列挙する。

【表1】

第I群	指定	ラットの 数	用量*	投与容積
G1	ゾレドロン酸	3	0.5 mg/kg	1 mL

I V 群比較を実施して、経口群に関してM A T (平均吸収時間)及びk a (吸収速度定数)を計算した。

第II群(経口胃管法)：群の指定及び経口用量を以下に列挙する：

【表2】

第II群	指定	ラットの 数	用量*	投与容積 (mL/kg)	化合物
G2	PEG400中の ゾレドロン酸	3	5mg/kg	1 mL	ゾレドロン酸
G3	PEG400中の 固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	ゾレドロン及びグリシン 複合体
G4	PEG400中の 固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	ゾレドロン、ニコチンアミド 及び水の複合体
G5	PEG400中の 固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	ゾレドロン酸、ゾレドロン酸 ナトリウム塩及び水の 複合体
G6	PEG400中の 固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	ゾレドロン、L-アーリジン、 及び水の複合体
G7	PEG400中の 固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	ゾレドロン、DL-アーリジン、 及び水の複合体

【0200】

第III群(I D投与)：群の指定及び経口用量を以下に列挙する：

【表3】

第III群	指定	ラットの 数	用量*	投与容積 (mL/kg)	化合物
G8	PEG400中の ゾレドロン酸	3	5mg/kg	1 mL	ゾレドロン酸
G9	PEG400中の 固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	ゾレドロン及びグリシン 複合体
G10	PEG400中の 固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	ゾレドロン、ニコチンアミ 及び水の複合体
G11	PEG400中の 固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	ゾレドロン酸、ゾレドロン酸 ナトリウム塩及び水の複合体
G12	PEG400中の 固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	ゾレドロン、L-アーリジン、 及び水の複合体
G13	PEG400中の 固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	ゾレドロン、DL-アーリジン 及び水の複合体

【0201】

10

20

30

40

50

第ⅠV群(経口胃管)：群の指定及び経口用量を以下に列挙する：
 【表4】

第IV群	化合物	ラットの数	用量	用量容積/kg	過剰な配座異性体	過剰配座異性体量(mg/kg)
G14	PEG400中のゾレドロン、及びグリシンの複合体、固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	グリシン	45
G15	PEG400中のゾレドロン、及びグリシンの複合体、固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	グリシン	25
G16	PEG400中のゾレドロン、及びグリシンの複合体、固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	グリシン	5
G17	PEG400中のゾレドロン、DL-リジン及び水の複合体、固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	DL-リジン 一水和物	39.32
G18	PEG400中のゾレドロン、DL-リジン及び水の複合体、固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	DL-リジン 一水和物	28.08
G19	PEG400中のゾレドロン、DL-リジン及び水の複合体、固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	DL-リジン 一水和物	5.62
G20	PEG400中のゾレドロン、DL-リジン及び水の複合体、固体懸濁物	3	5mg/kg 当量	1 mL	該当せず	該当せず

【0202】

ラットの血液サンプル採集、取り扱い及び分析：血液(サンプル毎に約300μL)サンプルを、ゾレドロン酸またはその複合体をEDTA血漿管に最初に投与してから8時点：すなわち5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、8時間、及び24時間後にⅠ群(ⅠV投与)の動物3匹それぞれから抜き取った。4で5分間、13,000rpmで遠心分離した後、血漿を採取し、即座に凍結して、分析するまで-60~-80で保管した。分析日にサンプルを解凍し、LC/MS/MS法で分析することにより、サンプル中のゾレドロン酸の量を定量した。

【0203】

第2群のイヌの投薬の詳細：投薬前に、全てのイヌに、胃のpHを低下させるために20mL用量のクエン酸(水中に24mg/mL)を与えた。カプセルまたはⅠV投薬後、全てのイヌに洗浄液として追加の6.25mLのクエン酸溶液(水中に24mg/mL)を与えた。

【0204】

A群(ⅠV投与)。群のメンバー、指定されたⅠV用量を以下に列挙する：

【表5】

A群	指定	絶食したイヌの数	用量*	投与容積
レッグ 1	ゾレドロン酸	5	0.05mg/kg	1mL/kg

10

20

30

40

50

【0205】

I V 群比較を実施して、経口群に関して M A T (平均吸収時間) 及び k_a (吸収速度定数) を計算した。

【0206】

B 群 (経口投与) : 群の指定及び経口用量を以下に列挙する :

【表 6】

B群	化合物	投与経路	ゼラチンカプセル中の化合物の用量	絶食したイヌ(9~12kg)の数	投与溶液濃度(mg/mL)
レッグ2	ゾレドロン酸	経口	5mg/kg 当量	5	該当せず
レッグ3	ゾレドロン及びグリシン複合体	経口	5mg/kg 当量	5	該当せず
レッグ4	ゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体	経口	5mg/kg 当量	5	該当せず
レッグ5	ゾレドロン、L-リジン、及び水の複合体	経口	5mg/kg 当量	5	該当せず
レッグ6	ゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体	経口	5mg/kg 当量	5	該当せず

【0207】

C 群 (経口投与) : 群の指定及び経口用量を以下に列挙する :

10

20

【表7】

C群	化合物	絶食したイヌ (9~12kg) の数	投与 経路	ゼラチンカプセル 中の化合物の 用量	過剰な配座 異性体	過剰配座 異性体量
レッグ 7	ゾレドロン酸 一水和物	5	経口	56.0mg; 腸溶性 コーティング カプセル	該当せず	該当せず
レッグ 8	ゾレドロン 及びグリシン 複合体	5	経口	67.0mg; 腸溶性 コーティング カプセル	該当せず	該当せず
レッグ 9	ゾレドロン、 DL-リジン、 及び水の 複合体	5	経口	87.7 mg	DL-リジン 一水和物	294.8 mg
レッグ 10	ゾレドロン、 DL-リジン、 及び水の 複合体	5	経口	87.7mg; 腸溶性 コーティング カプセル	DL-リジン 一水和物	294.8 mg
レッグ 11	ゾレドロン、 DL-リジン、 及び水の 複合体	5	経口	84.2 mg	DL-リジン 一水和物	294.8 mg
レッグ 12	ゾレドロン、 DL-リジン、 及び水の 複合体	5	経口	87.7mg; 腸溶性 コーティング カプセル	該当せず	該当せず

【0208】

D群、(15分のIV注入)：群のメンバー、指定されたIV用量を以下に列挙する：
【表8】

D群	指定	絶食したイヌ (9~12kg)の数	用量*	投与溶液濃度
レッグ 13	ゾレドロン酸	5	0.183 mg/kg IV	0.1 mg/mL

【0209】

E群(経口投与)：群のメンバー、指定されたIV用量を以下に列挙する：

10

20

30

40

【表9】

E群	化合物	絶食したイヌ (9~12kg) の数	投与 経路	ゼラチンカプセル 中の化合物の 用量	過剰な配座 異性体	過剰配座 異性体量
レッグ 14	ゾレドロン、 DL-リジン、 及び水の複合体	5	経口	35.4 mg	DL-リジン 一水和物	123.8 mg
レッグ 15	ゾレドロン及び グリシン複合体	5	経口	67.0 mg	DL-リジン 一水和物	294.8 mg
レッグ 16	ゾレドロン、 L-リジン、 及び水の複合体	5	経口	87.7 mg	DL-リジン 一水和物	294.8 mg
レッグ 17	ゾレドロン、 DL-リジン、 及び水の複合体	5	経口	35.4 mg	DL-リジン 一水和物	294.8 mg

10

20

【0210】

F群、(15分のIV注入)：群のメンバー、指定されたIV用量を以下に列挙する：

【表10】

F群	指定	絶食したイヌ (9~12kg)の数	用量*	投与溶液濃度
レッグ 18	ゾレドロン酸	5	0.12 mg/kg IV 注入	0.1 mg/mL

【0211】

G群(経口投与)：群の指定及び経口用量を以下に列挙する：

【表11】

30

G群	化合物	絶食したイヌ (10~13kg) の数	投与 経路	ゼラチンカプセル 中の化合物の 用量	過剰な配座 異性体	過剰配座 異性体量
レッグ 19	ゾレドロン酸	5	PO	61.3 mg	DL-リジン 一水和物	322.9 mg
レッグ 20	ゾレドロン、 L-リジン、及び 水の複合体	5	PO	76.8 mg	L-リジン HCl	359.2 mg

40

【0212】

H群(経口投与)：群の指定及び経口用量を以下に列挙する：

【表12】

H群	化合物	絶食したイヌ (9~12kg) の数	投与 経路	ゼラチンカプセル 中の化合物の 用量	過剰な配座 異性体	過剰配座 異性体量
レッグ 21	ゾレドロン、 DL-リジン、 及び水の複合体	5	PO	84.2 mg	L-リジンH Cl	328.0 mg
レッグ 22	ゾレドロン、 DL-リジン、 及び水の複合体	5	PO	69.0 mg	DL-リジン 一水和物	241.8 mg
レッグ 23	ゾレドロン、 L-リジン、及び 水の複合体	5	PO	70.1 mg	DL-リジン 一水和物	294.9 mg

【0213】

J群（経口投与）：群の指定及び経口用量を以下に列挙する：

【表13】

J群	化合物	絶食したイヌ (10.5~13.5 kg)の数	投与 経路	ゼラチンカプセル 中の化合物の 用量	過剰な配座 異性体	過剰配座 異性体量
レッグ 24	ゾレドロン酸	5	PO	64.0 mg	L-リジン HCl	374.8 mg
レッグ 25	ゾレドロン、 L-リジン、及び 水の複合体	5	PO	80.1 mg	該当なし	該当なし
レッグ 26	ゾレドロン及び グリシン複合体	5	PO	76.5 mg	L-リジン HCl	374.8 mg

【0214】

K群（経口投与）：群の指定及び経口用量を以下に列挙する：

【表14】

K群	化合物	絶食したイヌ (8~11kg) の数	投与 経路	ゼラチンカプセル 中の化合物の 用量	過剰な配座 異性体	過剰配座 異性体量
レッグ 27	ゾレドロン、 DL-リジン、 及び水の複合体	5	PO	32.0 mg	DL-リジン 一水和物	266.8 mg
レッグ 28	ゾレドロン、 DL-リジン、 及び水の複合体	5	PO	76.2 mg	DL-リジン 一水和物	266.8 mg

【0215】

L群（経口投与）：群の指定及び経口用量を以下に列挙する：

10

20

30

40

【表15】

L群	化合物	絶食したイヌ (8.3-11.3 kg) の数	投与 経路	ゼラチンカプセル 中の化合物の 用量	過剰な配座 異性体	過剰配座 異性体量
レッグ 29	ゾレドロン、 DL-リジン、 及び水の複合体	5	PO	64.4 mg	DL-リジン 一水和物	275.2 mg
レッグ 30	微粉化ゾレドロン、 DL-リジン、 及び水の複合体	5	PO	64.4 mg	微粉化DL -リジン 一水和物	275.2 mg

【0216】

M群（経口投与）：群の指定及び経口用量を以下に列挙する：

【表16】

M群	化合物	絶食したイヌ (8.4-11.4 kg) の数	投与 経路	ゼラチンカプセル 中の化合物の 用量	過剰な配座 異性体	過剰配座 異性体量
レッグ 31	ゾレドロン、 DL-リジン、 及び水の複合体	4	PO	50.8 mg	DL-リジン 一水和物	278.0 mg
レッグ 32	微粉化ゾレドロン、 DL-リジン、 及び水の複合体	5	PO	50.8 mg	微粉化 DL-リジン 一水和物	278.0 mg

【0217】

N群（経口投与）：群の指定及び経口用量を以下に列挙する：

【表17】

N群	化合物	絶食した イヌの数	投与 経路	化合物の用量	過剰な配座 異性体	過剰配座 異性体量
レッグ 33	ゾレドロン、DL ーリジン、及び 水の複合体	4 (7.5~10.5 kg)	PO	ゼラチンカプセル 中に 59.2mg	DL-リジン 一水和物	112.3 mg
レッグ 34	ゾレドロン、DL ーリジン、及び 水の複合体	4 (8.1~11.1 kg)	PO	ゼラチンカプセル 中に 63.1mg	DL-リジン 一水和物	280.8 mg
レッグ 35	ゾレドロン、DL ーリジン、及び 水の複合体	4 (10.1~13.1 kg)	PO	ゼラチンカプセル 中に 76.3mg	DL-リジン 一水和物	561.6 mg
レッグ 36	ゾレドロン、DL ーリジン、及び 水の複合体	4 (7.5~10.5 kg)	PO	ゼラチンカプセル 中に 59.2mg	DL-リジン 一水和物	1123.3 mg
レッグ 37	ゾレドロン、DL ーリジン、及び 水の複合体	4 (8.1~11.1 kg)	PO	ゼラチンカプセル 中に 63.1mg	DL-リジン 一水和物	1965.7 mg
レッグ 38	ゾレドロン酸	4 (10.1~13.1 kg)	IV	0.12 mg/kg、 15 分の IV 注入	該当なし	該当なし

【0218】

最初にゾレドロン酸またはその複合体を投与した後、A群(IV投与)では15時点:すなわち投薬前(0)分、2分、5分、10分、15分、30分、45分、1時間、1.5時間、2時間、4時間、6時間、8時間、24時間及び48時間で、B群(経口投与)では13時点:すなわち投薬前(0)分、5分、10分、15分、30分、45分、1時間、1.5時間、2時間、4時間、6時間、8時間、及び24時間で5匹それぞれから血液(サンプル毎に約2.5mL)を抜き取った。血液サンプルは抗凝血剤を使用せずに置いて、室温で約30分間放置させた。次にサンプルを4の温度、13,000 rpmの速度で5分間、遠心分離した。血清を採取して、2つのアリコートに分割し、分析するまで凍結保存した(-80)。サンプルを分析日に解凍し、LC/MS/MS分析法などのゾレドロン酸の分析手順を使用して処理した。

【0219】

動物のPKの研究

ラットの研究: 第1のラット研究の結果を表1に要約し; その血漿サンプル中のゾレドロン酸の濃度(ng/mL)は、ラット3匹の分析結果の平均値である。さらに、IV、経口及びID群のPKプロファイルを、図27に示す。経口及びID群のプロファイルを図28及び図29に示す。これによって、一部のゾレドロン酸複合体が、親ゾレドロン酸のものと比較して経口バイオアベイラビリティを改善したことが示唆される。バイオアベイラビリティが改善した複合体を、第2のラットPK研究でさらに試験し、ここでは、過剰配座異性体をゾレドロン酸複合体に添加し、次いで経口胃管法でラットに投与した。この第2の研究の結果を表2に要約し、そのPKプロファイルを図30、図31及び図32に示す。これらの図によって、過剰配座異性体を含むいくつかのゾレドロン酸複合体のバイオアベイラビリティが改善されたことが示される。バイオアベイラビリティを改善する上で過剰配座異性体とゾレドロン酸複合体との効果は、十分には分かっていない。

【0220】

イヌの研究: 第1のイヌ研究の結果(レッグ1~6)を表3に要約する。ゾレドロン酸

10

20

30

40

50

の濃度 (ng / mL) は、イヌ 5 匹の分析結果の平均値である。IV 群及び経口群の PK プロファイルを、48 時間の PK プロファイルのうち最初の 4 時間に相当する図 33 及び図 34 に示す。これらの結果及び図 34 によって、全部ではないまでも大部分のゾレドロン酸複合体が、経口的に送達された親ゾレドロン酸のものと比較して経口バイオアベイラビリティを改善したことが示唆される。

【0221】

別のイヌの研究の結果 (レッグ 7 ~ 13) を表 4 に要約しており；示したゾレドロン酸の濃度 (ng / mL) はイヌ 5 匹の分析結果の平均値である。IV 群及び経口群の PK プロファイルを図 35 及び図 36 に示す。図 36 は、24 時間の PK プロファイルのうち最初の 6 時間を表す。これらの結果及び図 35 によって、全部ではないまでも大部分のゾレドロン酸複合体が、経口的に送達された親ゾレドロン酸のものと比較して経口バイオアベイラビリティの改善を達成したことが示唆される。特に、過剰アミノ酸配座異性体との新規のゾレドロン酸複合体 (レッグ 11、図 37) は親薬物のものと比較してゾレドロン酸のバイオアベイラビリティが有意に改善されていた。その結果によって、腸溶性コーティングカプセルのバイオアベイラビリティが腸溶性コーティングのないカプセルと比較して改善していた (図 37、レッグ 7 及び 2、レッグ 8 及び 3、レッグ 12 及び 4) が、過剰アミノ酸配座異性体を添加して腸溶性コーティングカプセル内で物理的混合物を形成した場合、驚くべきことにバイオアベイラビリティが有意に変化していること (図 37、レッグ 9 及び 10) も示されている。その理由は十分には分かっていない。

10

【0222】

その結果は、ニートの (すなわち過剰配座異性体がない) ゾレドロン酸とアミノ酸の複合体が充填された腸溶性コーティングカプセルによるゾレドロン酸の経口アベイラビリティの向上はわずかであることを示している。したがって、過剰配座異性体と新規のゾレドロン酸複合体はまた、腸溶性コーティングカプセルで送達される場合、バイオアベイラビリティの増大にもつながることが予想される。驚くべきことに、過剰配座異性体をゾレドロン酸に添加した場合、腸溶性コーティングカプセルのバイオアベイラビリティは、非腸溶性コーティングカプセルのものより低かった。これによって、分子複合体と過剰配座異性体との物理的粉末混合物は、十二指腸内に送達される場合、バイオアベイラビリティを低下し得ることが示唆される。この驚くべき知見の背景のメカニズムは未だ分かっていない。

20

【0223】

さらに別のイヌの研究の分析結果 (レッグ 14 ~ 18) を表 5 に示しており、これはイヌ 5 匹の平均的データを含む。IV 群及び経口群の PK プロファイルを図 38 及び図 39 に示す。図 39 は、24 時間の PK プロファイルのうち最初の 4 時間を表す。

30

【0224】

別のイヌの研究の分析結果 (レッグ 19 ~ 26) を表 6 に示しており、これにはイヌ 5 匹の平均的データを含む。IV 群及び経口群の PK プロファイルを、図 40 及び図 41 に示す。図 40 は、24 時間の PK プロファイルのうち最初の 4 時間を表す。

40

【0225】

別のイヌの研究の分析結果 (レッグ 27 ~ 32) を表 7 に示しており、これにはイヌ 5 匹の平均的データを含むが、ただしレッグ 31 はイヌ 4 匹の平均である。この研究では、サイズ平均直径が体積で 5 ミクロンの微粉碎した材料 (ゾレドロン : DL - リジン : 水の複合体及び純粋な DL - リジン) を、一部のレッグで使用した。本発明者らの研究においては、表面積を増大させることにより薬物の C_{max} を増大させ、その後に溶解速度を改善する (それにより GI 管を通る吸収に利用可能な薬物の濃度が上昇するはずである) 可能性を研究するために、微粉碎した材料を採用した。結果を表 7 のレッグ 30 及び 32 に要約する。両レッグの微粉碎材料の結果によって、薬物のバイオアベイラビリティのわずかな増大が示された。経口群の PK プロファイルを、図 42 及び図 43 に示す。図 42 は、24 時間の PK プロファイルのうち最初の 4 時間を表す。

【0226】

50

さらに別のイヌの研究の分析結果(レッグ33～38)を表8及び表9に示しており、これにはイヌ4匹の平均データを含む。この研究では、粒子状材料(ゾレドロン：DL-リジン：水の複合体及び過剰の純粋なDL-リジン)のカプセル。投薬前に、イヌには全て、胃のpHを低下させるために20mlの用量のクエン酸(水中に24mg/mL)を与えた。カプセルまたはIV投薬後、全てのイヌに洗浄液として追加の6.25mLのクエン酸溶液(水中に24mg/mL)を与えた。

【0227】

研究中に、血清と尿のサンプル両方を動物から採取した。尿サンプルは、5つの間隔、すなわち0～4時間、4～8時間、8～12時間、12～24時間及び24～96時間の間隔にわたって採取した(N=4)。投薬後の尿排泄物サンプルの生物学的分析を実行した。確証されているLC/MS/MS法を使用し、ゾレドロン酸についてサンプルをアッセイした。

レッグ33～38の結果を、表8(血清)及び表9(尿)に要約する。この結果は、特にリジンのレベルが高い場合、ビスホスホン酸のバイオアベイラビリティが有意に増大することを示す。PKプロファイルを、図44及び図45に示す。図44は、24時間のPKプロファイルのうち最初の4時間を表す。

【0228】

イヌの毒性研究及び結果

各用量について、2匹の雄及び2匹の雌を採用した。各イヌに、投与後の洗浄液として5mlの脱イオン水を与えた。

【0229】

イヌの毒性研究の結果を表Tに示す。驚くべきことに、ゾレドロン酸複合体及び過剰配座異性体の安全性マージンは、即時放出製剤のものと比較して腸溶性コーティング製剤について8倍増大した。

【0230】

Zannuは、米国特許出願第20070134319号において、10mg/kg用量のゾレドロン酸を胃に直接投与したところ、AUCの0～24hrが1254ng·hr/mLでは1/3匹のイヌが死亡し(表5)、同じ製剤に関して25mg/kgで、AUCの0～24が7319ng·hr/mLでは3/3匹のイヌが死亡した(表11)ことを開示している。一方、米国特許第8,802658号は、それぞれ、ゾレドロン酸二ナトリウム塩及びゾレドロン酸について4073及び2217ng·hr/mLのAUC(72時間のイヌ試験に関して)を開示している(実施例7)。この特許では、犬の死亡の言及はないが、AUCの結果とZannuの研究の結果を比較した場合、死亡が予想される。本発明における安全マージンの向上は、経口で投与した場合の安全性プロフィールを改善するために、純粋なゾレドロン酸及びその塩、例えば、ゾレドロン酸二ナトリウムの両方に有益であろう。言い換えれば、ゾレドロン酸複合体またはゾレドロン酸二ナトリウムなどのその塩の即時放出錠剤またはカプセル製剤が、何らかの胃腸毒性の問題を生じるならば、そのような製剤の腸溶性コーティングによって、温血の哺乳動物に投与する用量でのこれらの問題を排除することが期待される。

【表18】

製剤	ゾレドロン酸用量(mg/kg)	イヌの雌雄及び匹数	死亡
I R カプセル	5	雄2匹/雌2匹	有
E C カプセル	10	雄2匹/雌2匹	無
E C カプセル	30	雄2匹/雌2匹	無
E C 錠剤	30	雄2匹/雌2匹	無
E C 錠剤	40	雄2匹/雌2匹	無
E C カプセル	45	雄2匹/雌2匹	有

表T。イヌの毒性研究のまとめ。I R =即時放出、E C =腸溶性コーティング。

【表19-1】

群番号	複合体	投与経路	ビヒクル	時間(時間)	3匹のラットの平均血漿濃度(ng/mL)
G1	ゾレドロン酸	IV	水	0.083333	3254.05
				0.25	1950.62
				0.5	1128.75
				1	404.28
				2	112.68
				4	30.46
				8	10.66
				24	2.98
G2	ゾレドロン酸	PO	PEG 400	0.25	330.06
				0.5	267.45
				1	138.91
				2	47.72
				4	11.78
				8	2.00
				24	0.00
G3	ゾレドロン及びグリシン複合体	PO	PEG 400	0.25	648.01
				0.5	435.38
				1	200.88
				4	12.78
				8	1.46
				24	0.00
G4	ゾレドロン、ニコチンアミド及び水の複合体	PO	PEG 400	0.25	434.61
				0.5	304.94
				1	122.35
				4	7.68
				8	1.82
				24	0.00
G5	ゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム塩及び水の複合体	PO	PEG 400	0.25	278.47
				0.5	280.20
				1	171.59
				4	13.42
				8	1.78
				24	0.00
G6	ゾレドロン、L-リジン、及び水の複合体	PO	PEG 400	0.25	258.43
				0.5	249.82
				1	184.95
				4	28.70
				8	3.27
				24	0.00

表1. 種々の経路によって送達された純粋なゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体由来のゾレドロン酸のラット血漿濃度。

【表 19 - 2】

G7	ゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体	PO	PEG 400	0.25	494.31	10
				0.5	379.27	
				1	213.48	
				4	14.57	
				8	3.42	
				24	0.00	
G8	ゾレドロン酸	ID	PEG 400	0.25	145.67	20
				0.5	109.92	
				1	47.36	
				2	12.94	
				4	3.85	
				8	0.97	
G9	ゾレドロン及びグリシン複合体	ID	PEG 400	0.25	86.51	30
				1	33.93	
				4	1.75	
				8	1.55	
				24	0.00	
				0.25	69.71	
G10	ゾレドロン、ニコチンアミド及び水の複合体	ID	PEG 400	1	21.03	40
				4	0.86	
				8	0.00	
				24	0.00	
				0.25	39.99	
G11	ゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム塩及び水の複合体	ID	PEG 400	1	18.50	30
				4	0.71	
				8	0.00	
				24	0.00	
				0.25	91.21	
G12	ゾレドロン、L-リジン、及び水の複合体	ID	PEG 400	1	26.53	40
				4	0.74	
				8	0.00	
				24	0.00	
				0.25	98.25	
G13	ゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体	ID	PEG 400	1	34.61	40
				4	2.65	
				8	1.02	
				24	0.80	

表 1. 続く

【表 20 - 1】

群番号	複合体	投与経路	ビヒクル	時間(時間)	3匹のラットの平均血漿濃度(ng/mL)
G14	ゾレドロン及び グリシン複合体及び 45mg/kgのグリシン	PO	PEG 400	0.0333333	14.61
				0.0833333	206.26
				0.1666667	340.19
				0.25	375.99
				0.5	321.36
				1	197.01
				4	17.35
				24	0.00
G15	ゾレドロン及び グリシン複合体及び 25mg/kgのグリシン	PO	PEG 400	0.0333333	24.48
				0.0833333	281.08
				0.1666667	502.20
				0.25	516.58
				0.5	430.10
				1	203.48
				2	73.27
				4	14.70
G16	ゾレドロン及び グリシン複合体及び 5mg/kgのグリシン	PO	PEG 400	0.0333333	60.03
				0.0833333	365.23
				0.1666667	563.83
				0.25	625.05
				0.5	464.34
				1	209.65
				2	74.28
				4	12.17
G17	ゾレドロン、DL-アリジン、 及び水の複合体、 ならびに39.32mg/kg のDL-アリジン-水和物	PO	PEG 400	0.0333333	168.19
				0.0833333	263.28
				0.1666667	440.26
				0.25	456.18
				0.5	385.57
				1	209.26
				2	85.65
				4	14.58
				24	0.71

10

20

30

40

【表 2 0 - 2】

G18	ゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体、ならびに28.08mg/kgのDL-リジン-水和物	PO	PEG 400	0.0333333	219.95
				0.0833333	427.02
				0.1666667	729.65
				0.25	777.54
				0.5	632.07
				1	300.86
				2	100.59
				4	21.14
				24	0.00
G19	ゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体、ならびに5.62mg/kgのDL-リジン-水和物	PO	PEG 400	0.0333333	53.78
				0.0833333	394.73
				0.1666667	649.52
				0.25	669.20
				0.5	530.00
				1	265.20
				2	73.31
				4	15.41
				24	0.00
G20	ゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体	PO	PEG 400	0.0333333	103.13
				0.0833333	352.18
				0.1666667	475.33
				0.25	505.48
				0.5	431.41
				1	224.56
				2	69.95
				4	14.96
				24	0.00

表2。経口胃管によって送達された、過剰の配座異性体とのゾレドロン酸複合体由来のゾレドロン酸のラット血漿濃度。

10

20

30

【表 2 1 - 1】

レッグ番号	複合体	投与経路	ビヒクル	時間(時間)	5匹のイヌの平均血清濃度(ng/mL)
1	0.05 mg/kg のゾレドロン酸	IV	生理食塩水溶液	0	0.00
				0.0333	413.44
				0.0833	311.68
				0.1667	228.97
				0.25	178.63
				0.5	111.11
				0.75	75.91
				1	56.07
				1.5	30.35
				2	17.61
				4	4.29
				8	1.13
				24	0.00
				48	0.00
2	56.0mg のゾレドロン酸一水和物カプセル	PO	該当せず	0	0.00
				0.0833	0.00
				0.1667	0.00
				0.25	0.31
				0.5	110.73
				0.75	97.98
				1	103.60
				1.5	80.57
				2	75.16
				4	17.86
				8	2.71
				24	0.56
3	67.0mg のゾレドロン酸及びグリシン複合体のカプセル	PO	該当せず	0	0.00
				0.0833	2.45
				0.1667	12.75
				0.25	37.07
				0.5	149.20
				0.75	206.14
				1	254.20
				1.5	176.11
				2	109.25
				4	20.43
				8	3.96
				24	0.97

【表 2 1 - 2】

4	87.7mg のゾレドロン、 DL-リジン、及び 水の複合体のカプセル	PO	該当せず	0	0.00	10
				0.0833	3.11	
				0.1667	6.49	
				0.25	22.55	
				0.5	68.28	
				0.75	162.72	
				1	206.14	
				1.5	149.92	
				2	105.81	
				4	25.51	
				8	4.22	
				24	0.56	
5	87.7mg のゾレドロン、 L-リジン、及び 水の複合体のカプセル	PO	該当せず	0	0.00	20
				0.0833	0.00	
				0.1667	3.13	
				0.25	10.06	
				0.5	188.52	
				0.75	345.28	
				1	318.97	
				1.5	180.77	
				2	109.23	
				4	23.11	
				8	9.73	
				24	1.93	
6	84.2mg のゾレドロン、 DL-リジン、及び 水の複合体のカプセル	PO	該当せず	0	0.00	30
				0.0833	0.00	
				0.1667	0.20	
				0.25	1.92	
				0.5	106.47	
				0.75	120.13	
				1	108.13	
				1.5	90.45	
				2	54.48	
				4	18.14	
				8	4.35	
				24	1.06	

表3. 種々の経路によって送達された純粋なゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体由来のゾレドロン酸のイヌの血清濃度。

【表22-1】

レッグ番号	複合体	投与経路	ビヒクル	時間(時間)	5匹のイスの平均血清濃度(ng/mL)	
7	56.0mg のゾレドロン酸一水和物腸溶性コーティングカプセル	PO	該当せず	0	0.00	10
				0.1667	0.00	
				0.25	0.00	
				0.5	0.00	
				0.75	0.00	
				1	9.84	
				1.5	86.13	
				2	109.37	
				4	107.64	
				6	14.15	
				8	4.57	
				24	0.50	
8	67.0mg のゾレドロン酸及びグリシン複合体の腸溶性コーティングカプセル	PO	該当せず	0	0.00	20
				0.1667	0.00	
				0.25	0.00	
				0.5	0.00	
				0.75	0.00	
				1	4.42	
				1.5	208.97	
				2	274.53	
				4	101.20	
				6	16.71	
				8	7.14	
				24	2.17	
9	87.7mg のゾレドロン、DL-アーリジン、及び水の複合体と294.8mg のDL-アーリジン一水和物のカプセル	PO	該当せず	0	0.00	30
				0.0833	13.31	
				0.1667	39.76	
				0.25	120.41	
				0.5	364.68	
				0.75	487.59	
				1	499.60	
				1.5	362.16	
				2	254.72	
				4	52.22	
				6	16.61	
				8	8.93	
				24	2.92	

【表 2 2 - 2】

10	87.7mg のゾレドロン、 DL-リジン、及び 水の複合体と 294.8mg の DL-リジン-水和物の 腸溶性コーティングの カプセル	PO	該当せず	0	0.00	10
				0.1667	0.00	
				0.25	0.00	
				0.5	0.00	
				0.75	3.71	
				1	51.32	
				1.5	403.15	
				2	309.08	
				4	44.83	
				6	13.15	
				8	7.09	
				24	2.66	
				0	0.22	
11	84.2mg のゾレドロン、 DL-リジン、及び 水の複合体と 294.8mg の DL-リジン-水和物の カプセル	PO	該当せず	0.1667	167.03	20
				0.25	533.96	
				0.5	878.63	
				0.75	838.82	
				1	633.50	
				1.5	326.63	
				2	185.44	
				4	46.86	
				6	20.26	
				8	11.49	
				24	5.95	
				0	0.57	
				0.1667	0.60	
12	87.7mg のゾレドロン、 DL-リジン、及び 水の複合体の腸溶性 コーティングカプセル	PO	該当せず	0.25	0.59	30
				0.5	0.61	
				0.75	0.40	
				1	132.15	
				1.5	566.18	
				2	402.12	
				4	65.35	
				6	21.02	
				8	12.18	
				24	4.33	
				0	0.57	
				0.1667	0.60	
				0.25	0.59	

【表 2 2 - 3】

13	0.183 mg/kg の ゾレドロン酸	IV	生理食塩 水溶液	0	0.64
				0.0833	476.79
				0.1667	755.68
				0.25	1057.75
				0.3333	745.67
				0.4167	629.22
				0.5	522.78
				0.75	342.58
				1	245.36
				1.25	182.59
				1.5	139.77
				2	80.87
				4	23.40
				8	8.78
				24	3.84

表4. 腸溶性または非腸溶性コーティングのゼラチンカプセルを用いて、種々の経路によって送達された純粋なゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体由来のゾレドロン酸のイヌの血清濃度。

【表 2 3 - 1】

レッグ番号	複合体	投与経路	ビヒクル	時間(時間)	5匹のイヌの平均血清濃度(ng/mL)
14	35.4mg のゾレドロン、DL-アーリジン、及び水の複合体と 123.8mg のDL-アーリジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00
				0.0833	0.00
				0.1667	0.72
				0.25	11.40
				0.5	78.95
				0.75	126.46
				1	137.38
				1.5	64.73
				2	33.38
				4	6.14
				8	0.89
				24	0.00
15	67.0mg のゾレドロン及びグリシンの複合体と 294.8mg のDL-アーリジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00
				0.0833	2.58
				0.1667	26.13
				0.25	55.58
				0.5	225.41
				0.75	234.95
				1	221.91
				1.5	204.90
				2	117.22
				4	17.79
				8	3.34
				24	0.77
16	87.7mg のゾレドロン、L-アーリジン、及び水の複合体と 294.8mg のDL-アーリジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00
				0.0833	3.26
				0.1667	17.21
				0.25	213.77
				0.5	504.17
				0.75	436.00
				1	325.21
				1.5	171.42
				2	100.81
				4	23.38
				8	4.65
				24	1.48

【表23-2】

17	35.4mg のゾレドロン、 DL-リジン、及び 水の複合体と 294.8mg の DL-リジン-水和物の ゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00
				0.0833	0.00
				0.1667	13.47
				0.25	50.04
				0.5	146.68
				0.75	137.24
				1	116.38
				1.5	66.70
				2	44.94
				4	8.87
				8	1.58
				24	0.21
				0	0.00
18	0.12 mg/kg の ゾレドロン酸	IV	生理食塩 水溶液	0.0833	309.13
				0.1667	524.58
				0.25	717.15
				0.3333	501.70
				0.4167	392.35
				0.5	322.84
				0.75	201.78
				1	132.86
				1.25	93.22
				1.5	69.06
				2	38.38
				4	9.14
				8	3.24
				24	1.21

表5. 種々の経路によって送達された純粋なゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体由来のゾレドロン酸のイヌの血清濃度。

10

20

30

【表24-1】

レッグ番号	複合体	投与経路	ビヒクル	時間(時間)	5匹のイスの平均血清濃度(ng/mL)
19	61.3mg のゾレドロン酸と322.9mg のDL-アーリジン一水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00
				0.0833	34.10
				0.1667	42.74
				0.25	219.76
				0.5	659.25
				0.75	478.77
				1	383.80
				1.5	209.87
				2	135.97
				4	34.22
				8	8.53
				24	2.07
20	76.8mg のゾレドロン、L-アーリジン、及び水の複合体と359.2mg のL-アーリジンHClゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.20
				0.0833	0.21
				0.1667	4.10
				0.25	12.03
				0.5	156.89
				0.75	263.80
				1	265.48
				1.5	178.89
				2	118.73
				4	36.12
				8	12.32
				24	2.56
21	84.2mg のゾレドロン、DL-アーリジン、及び水の複合体と328.0mg のL-アーリジンHClゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00
				0.0833	0.20
				0.1667	5.77
				0.25	32.62
				0.5	273.09
				0.75	373.00
				1	314.46
				1.5	214.18
				2	128.08
				4	30.87
				8	6.80
				24	2.12

10

20

30

40

【表24-2】

22	69.0mg のゾレドロン、 DL-リジン、及び 水の複合体と 241.8mg の DL-リジン-水和物の ゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00	10
				0.0833	7.35	
				0.1667	48.84	
				0.25	204.61	
				0.5	398.98	
				0.75	465.56	
				1	406.10	
				1.5	265.75	
				2	161.63	
				4	36.68	
				8	9.66	
				24	3.45	
23	70.1mg のゾレドロン、 L-リジン、及び 水の複合体と 294.9mg の DL-リジン-水和物の ゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.52	20
				0.0833	1.99	
				0.1667	31.45	
				0.25	135.92	
				0.5	449.28	
				0.75	474.97	
				1	442.86	
				1.5	290.01	
				2	162.59	
				4	42.25	
				8	10.77	
				24	3.28	
24	64.0mg のゾレドロン酸と 374.8mg のL-リジンHCl ゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00	30
				0.0833	0.00	
				0.1667	1.20	
				0.25	14.11	
				0.5	171.59	
				0.75	340.09	
				1	283.01	
				1.5	162.59	
				2	99.96	
				4	26.27	
				8	4.56	
				24	0.89	

【表24-3】

25	80.1mg のゾレドロン、 L-リジン、及び 水の複合体の ゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00
				0.0833	0.00
				0.1667	0.32
				0.25	2.16
				0.5	47.70
				0.75	181.00
				1	224.61
				1.5	142.02
				2	95.10
				4	23.06
				8	3.97
				24	1.20
26	76.5mg のゾレドロン酸 及びグリシンの複合体と 374.8mg のL-リジン HClゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00
				0.0833	0.00
				0.1667	0.85
				0.25	3.18
				0.5	169.29
				0.75	397.95
				1	352.39
				1.5	200.22
				2	109.96
				4	25.15
				8	4.34
				24	1.66

表6. 経口的に送達された純粋なゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体由来のゾレドロン酸のイヌの血清濃度。

【表 2 5 - 1】

レッグ番号	複合体	投与経路	ビヒクル	時間(時間)	5匹のイスの平均血清濃度(ng/mL)
27	32.0mg のゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体と 266.8mg のDL-リジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00
				0.0833	0.00
				0.1667	0.52
				0.25	4.25
				0.5	43.64
				0.75	91.85
				1	148.71
				1.5	71.25
				2	46.68
				4	8.83
				8	1.02
				24	0.00
28	76.2mg のゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体と 266.8mg のDL-リジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00
				0.0833	0.37
				0.1667	3.48
				0.25	12.59
				0.5	162.37
				0.75	244.28
				1	295.79
				1.5	202.36
				2	110.16
				4	21.43
				8	3.16
				24	0.81
29	64.4mg のゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体と 275.2mg のDL-リジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00
				0.0833	0.00
				0.1667	2.10
				0.25	23.08
				0.5	197.71
				0.75	361.80
				1	264.70
				1.5	173.72
				2	93.35
				4	15.54
				8	2.97
				24	0.71

【表 25 - 2】

30	64.4mg の微粉化ゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体と275.2mg の微粉化DL-リジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00	10
				0.0833	2.95	
				0.1667	13.08	
				0.25	61.19	
				0.5	383.13	
				0.75	377.27	
				1	305.30	
				1.5	172.67	
				2	86.54	
				4	13.56	
				8	3.52	
				24	0.87	
				0	0.00	
31	50.8mg のゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体と278.0mg のDL-リジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0.0833	0.00	20
				0.1667	0.00	
				0.25	1.50	
				0.5	116.12	
				0.75	105.85	
				1	214.29	
				1.5	193.10	
				2	103.50	
				4	18.42	
				8	2.57	
				24	0.31	
				0	0.00	
				0.0833	2.42	
32	50.8mg の微粉化ゾレドロン、DL-リジン、及び水の複合体と278.0mg の微粉化DL-リジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0.1667	33.98	30
				0.25	121.95	
				0.5	212.75	
				0.75	242.80	
				1	221.71	
				1.5	212.75	
				2	126.93	
				4	23.77	
				8	3.64	
				24	0.80	
				0	0.00	
				0.0833	2.42	
				0.1667	33.98	

表7. 経口的に送達された純粹なゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体由来のゾレドロン酸のイヌの血清濃度。

【表26-1】

レッグ番号	複合体	投与経路	ビヒクル	時間(時間)	4匹のイヌの平均血清濃度(ng/mL)	
33	59.2mg のゾレドロン、DL-アリジン、及び水の複合体と 112.3mg のDL-アリジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00	10
				0.0833	0.00	
				0.1667	0.00	
				0.25	0.00	
				0.5	66.80	
				0.75	139.37	
				1	161.23	
				1.5	124.08	
				2	72.53	
				4	16.99	
				8	2.30	
				24	0.00	
34	63.1mg のゾレドロン、DL-アリジン、及び水の複合体と 280.8mg のDL-アリジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00	20
				0.0833	0.00	
				0.1667	0.00	
				0.25	0.00	
				0.5	206.30	
				0.75	577.25	
				1	449.00	
				1.5	226.50	
				2	125.33	
				4	23.45	
				8	6.00	
				24	1.37	
35	76.3mg のゾレドロン、DL-アリジン、及び水の複合体と 561.6mg のDL-アリジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00	30
				0.0833	0.00	
				0.1667	24.88	
				0.25	38.21	
				0.5	338.33	
				0.75	429.38	
				1	456.23	
				1.5	304.78	
				2	186.70	
				4	41.48	
				8	11.11	
				24	2.35	

【表26-2】

36	59.2mg のゾレドロン、 DL-アーリジン、及び 水の複合体と 1123.3mg の DL-アーリジン一水和物の ゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00	10			
				0.0833	0.00				
				0.1667	0.31				
				0.25	29.50				
				0.5	192.57				
				0.75	517.75				
				1	688.50				
				1.5	451.50				
				2	259.75				
				4	37.05				
				8	6.95				
				24	2.62				
37	63.1mg のゾレドロン、 DL-アーリジン、及び 水の複合体と 1965.7mg の DL-アーリジン一水和物の ゼラチンカプセル	PO	該当せず	0	0.00	20			
				0.0833	0.00				
				0.1667	0.00				
				0.25	5.55				
				0.5	200.00				
				0.75	504.73				
				1	683.50				
				1.5	606.00				
				2	488.03				
				4	81.28				
				8	12.34				
				24	4.07				
38	0.12 mg/kg のゾレドロン酸	IV	生理食塩 水溶液	0	0.00	30			
				0.0833	287.75				
				0.1667	541.50				
				0.25	710.75				
				0.3333	528.75				
				0.4167	405.50				
				0.5	358.25				
				0.75	239.50				
				1	174.00				
				1.25	121.38				
				1.5	90.58				
				2	55.68				
40				4	15.13				
				8	5.74				
				24	2.49				

表8. 種々の経路によって送達された純粋なゾレドロン酸及びゾレドロン酸複合体由来のゾレドロン酸のイヌの血清濃度。

【表27】

レッグ番号	複合体	投与経路	ビヒクル	時間間隔(時間)	4匹のイヌの尿排泄中のゾレドロン酸の平均量(ng)
33	59.2mg のゾレドロン、DL-アーリジン、及び水の複合体と 112.3mg のDL-アーリジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0~4	43251
				4~8	548
				8~12	102750
				12~24	147710
				24~96	20571
34	63.1mg のゾレドロン、DL-アーリジン、及び水の複合体と 280.8mg のDL-アーリジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0~4	121045
				4~8	1393
				8~12	228375
				12~24	204485
				24~96	98205
35	76.3mg のゾレドロン、DL-アーリジン、及び水の複合体と 561.6mg のDL-アーリジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0~4	440062
				4~8	16970
				8~12	285490
				12~24	287863
				24~96	97306
36	59.2mg のゾレドロン、DL-アーリジン、及び水の複合体と 1123.3mg のDL-アーリジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0~4	311764
				4~8	24
				8~12	385625
				12~24	456538
				24~96	105767
37	63.1mg のゾレドロン、DL-アーリジン、及び水の複合体と 1965.7mg のDL-アーリジン-水和物のゼラチンカプセル	PO	該当せず	0~4	234333
				4~8	178950
				8~12	888750
				12~24	117100
				24~96	186090
38	0.12 mg/kg のゾレドロン酸	IV	生理食塩水溶液	0~4	242050
				4~8	21165
				8~12	10925
				12~24	43700
				24~96	263151

表9. 種々の用量で種々の経路によって送達されたゾレドロン酸、DL-アーリジン及び水の複合体、ならびに過剰の配座異性体由来のイヌの尿中のゾレドロン酸の量。研究中、尿サンプルは、5つの間隔、すなわち0~4時間、4~8時間、8~12時間、12~24時間及び24~96時間の間隔にわたって動物(N=4)から採取した。投薬後の尿排泄物サンプルの生物学的分析を実行した。確証されているLC/MS/MS法を使用し、ゾレドロン酸についてサンプルをアッセイした。

10

20

30

40

【表28】

化合物	濃度(mg/mL)	mmol/L (複合体)
ZA一水和物	1.57	5.41
ZA : グリシン	11.89	34.25
ZA : L-リジン二水和物	8.22	18.09
ZA : DL-リジン二水和物	6.85	15.08
ZA : DL-リジン一水和物	13.9	31.86

10

表10. 室温でのゾレドロン酸(ZA)及び新規なゾレドロン酸複合体の水溶性。

【表29-1】

API	アミノ酸	APIの1単位用量あたりアミノ酸の量	API	アミノ酸	APIの1単位用量あたりアミノ酸の量
アバカビル	リジン	≥100mg	アバカビル	リジン	≥3g
アカルボース	リジン	≥100mg	アカルボース	リジン	≥3g
アセタゾラミド	リジン	≥100mg	アセタゾラミド	リジン	≥3g
アシクロビル	リジン	≥100mg	アシクロビル	リジン	≥3g
アルブテロール (サルブタモール)	リジン	≥100mg	アルブテロール (サルブタモール)	リジン	≥3g
アロプリノール	リジン	≥100mg	アロプリノール	リジン	≥3g
アミロリド	リジン	≥100mg	アミロリド	リジン	≥3g
アミスルプリド	リジン	≥100mg	アミスルプリド	リジン	≥3g
アムロジピン	リジン	≥100mg	アムロジピン	リジン	≥3g
アモキシシリン	リジン	≥100mg	アモキシシリン	リジン	≥3g
アンフェタミン	リジン	≥100mg	アンフェタミン	リジン	≥3g
アテノロール	リジン	≥100mg	アテノロール	リジン	≥3g
アトロビン	リジン	≥100mg	アトロビン	リジン	≥3g
アザチオプリン	リジン	≥100mg	アザチオプリン	リジン	≥3g
ベンセラジド	リジン	≥100mg	ベンセラジド	リジン	≥3g
ベンズニダゾール	リジン	≥100mg	ベンズニダゾール	リジン	≥3g
カモスタット	リジン	≥100mg	カモスタット	リジン	≥3g
カプトプリル	リジン	≥100mg	カプトプリル	リジン	≥3g
セフジニル	リジン	≥100mg	セフジニル	リジン	≥3g
セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	リジン	≥100mg	セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	リジン	≥3g
セフプロジル	リジン	≥100mg	セフプロジル	リジン	≥3g

20

30

40

【表 29 - 2】

セフロキシムアキセチル	リジン	≥100mg	セフロキシムアキセチル	リジン	≥3g
クロラムフェニコール	リジン	≥100mg	クロラムフェニコール	リジン	≥3g
シメチジン	リジン	≥100mg	シメチジン	リジン	≥3g
シプロフロキサシン	リジン	≥100mg	シプロフロキサシン	リジン	≥3g
コデイン	リジン	≥100mg	コデイン	リジン	≥3g
コルヒチン	リジン	≥100mg	コルヒチン	リジン	≥3g
シクロホスファミド	リジン	≥100mg	シクロホスファミド	リジン	≥3g
ダプソン	リジン	≥100mg	ダプソン	リジン	≥3g
デキサメタゾン	リジン	≥100mg	デキサメタゾン	リジン	≥3g
ジダノシン	リジン	≥100mg	ジダノシン	リジン	≥3g
ジエチルカルバマジン	リジン	≥100mg	ジエチルカルバマジン	リジン	≥3g
メチオニン	リジン	≥100mg	メチオニン	リジン	≥3g
ドラセトロン	リジン	≥100mg	ドラセトロン	リジン	≥3g
ドキシフルリジン	リジン	≥100mg	ドキシフルリジン	リジン	≥3g
ドキシサイクリン	リジン	≥100mg	ドキシサイクリン	リジン	≥3g
エルゴノビン	リジン	≥100mg	エルゴノビン	リジン	≥3g
エチルコハク酸エリスロ マイシン	リジン	≥100mg	エチルコハク酸エリスロ マイシン	リジン	≥3g
エタンブトール	リジン	≥100mg	エタンブトール	リジン	≥3g
エトスクシミド	リジン	≥100mg	エトスクシミド	リジン	≥3g
ファモチジン	リジン	≥100mg	ファモチジン	リジン	≥3g
フルコナゾール	リジン	≥100mg	フルコナゾール	リジン	≥3g
葉酸	リジン	≥100mg	葉酸	リジン	≥3g
フロセミド	リジン	≥100mg	フロセミド	リジン	≥3g
フルスルチアミン	リジン	≥100mg	フルスルチアミン	リジン	≥3g
ガバペンチン	リジン	≥100mg	ガバペンチン	リジン	≥3g
グリピジド	リジン	≥100mg	グリピジド	リジン	≥3g
グラニセトロン	リジン	≥100mg	グラニセトロン	リジン	≥3g
グリセオフルビン	リジン	≥100mg	グリセオフルビン	リジン	≥3g
ヒドララジン	リジン	≥100mg	ヒドララジン	リジン	≥3g
ヒドロクロロチアジド	リジン	≥100mg	ヒドロクロロチアジド	リジン	≥3g
イミダプリル	リジン	≥100mg	イミダプリル	リジン	≥3g
イソニアジド	リジン	≥100mg	イソニアジド	リジン	≥3g
ラミブジン	リジン	≥100mg	ラミブジン	リジン	≥3g
l-カルボシステイン	リジン	≥100mg	l-カルボシステイン	リジン	≥3g
レベチラセタム	リジン	≥100mg	レベチラセタム	リジン	≥3g
レボフロキサシン	リジン	≥100mg	レボフロキサシン	リジン	≥3g
リネゾリド	リジン	≥100mg	リネゾリド	リジン	≥3g
リシノプリル	リジン	≥100mg	リシノプリル	リジン	≥3g
ロサルタン	リジン	≥100mg	ロサルタン	リジン	≥3g

10

20

30

40

【表 29 - 3】

メトレキサート	リジン	≥100mg	メトレキサート	リジン	≥3g
メチルドーパ	リジン	≥100mg	メチルドーパ	リジン	≥3g
s-メチルメチオニン	リジン	≥100mg	s-メチルメチオニン	リジン	≥3g
メクロプラミド	リジン	≥100mg	メクロプラミド	リジン	≥3g
メトロニダゾール	リジン	≥100mg	メトロニダゾール	リジン	≥3g
モキシフロキサシン	リジン	≥100mg	モキシフロキサシン	リジン	≥3g
ナリジクス酸	リジン	≥100mg	ナリジクス酸	リジン	≥3g
ニコランジル	リジン	≥100mg	ニコランジル	リジン	≥3g
ニフルチモックス	リジン	≥100mg	ニフルチモックス	リジン	≥3g
ニトロフラントイン	リジン	≥100mg	ニトロフラントイン	リジン	≥3g
ニザチジン	リジン	≥100mg	ニザチジン	リジン	≥3g
ナイスタチン	リジン	≥100mg	ナイスタチン	リジン	≥3g
オンダンセトロン	リジン	≥100mg	オンダンセトロン	リジン	≥3g
オセルタミビル	リジン	≥100mg	オセルタミビル	リジン	≥3g
オクスカルバゼピン	リジン	≥100mg	オクスカルバゼピン	リジン	≥3g
ペニシラミン	リジン	≥100mg	ペニシラミン	リジン	≥3g
ペリンドプリル	リジン	≥100mg	ペリンドプリル	リジン	≥3g
フェノバルビタール	リジン	≥100mg	フェノバルビタール	リジン	≥3g
フェノキシメチル			フェノキシメチル		
ペニシリン	リジン	≥100mg	ペニシリン	リジン	≥3g
プラバスタチンナトリウム	リジン	≥100mg	プラバスタチンナトリウム	リジン	≥3g
プレドニゾロン	リジン	≥100mg	プレドニゾロン	リジン	≥3g
プリマキン	リジン	≥100mg	プリマキン	リジン	≥3g
プロカテロール	リジン	≥100mg	プロカテロール	リジン	≥3g
プロピルチオウラシル	リジン	≥100mg	プロピルチオウラシル	リジン	≥3g
プソイドエフェドリン	リジン	≥100mg	プソイドエフェドリン	リジン	≥3g
ピラジンアミド	リジン	≥100mg	ピラジンアミド	リジン	≥3g
臭化ピリドスチグミン	リジン	≥100mg	臭化ピリドスチグミン	リジン	≥3g
塩酸ピリドキシン	リジン	≥100mg	塩酸ピリドキシン	リジン	≥3g
ラニチジン	リジン	≥100mg	ラニチジン	リジン	≥3g
リバビリン	リジン	≥100mg	リバビリン	リジン	≥3g
リボフラビン	リジン	≥100mg	リボフラビン	リジン	≥3g
リザトリプタン	リジン	≥100mg	リザトリプタン	リジン	≥3g
スタブジン	リジン	≥100mg	スタブジン	リジン	≥3g
スルファジアジン	リジン	≥100mg	スルファジアジン	リジン	≥3g
スルファメトキサゾール	リジン	≥100mg	スルファメトキサゾール	リジン	≥3g
スルタミシリン	リジン	≥100mg	スルタミシリン	リジン	≥3g
スマトリプタン	リジン	≥100mg	スマトリプタン	リジン	≥3g
タルチレリン	リジン	≥100mg	タルチレリン	リジン	≥3g
テガフル	リジン	≥100mg	テガフル	リジン	≥3g

10

20

30

40

【表 29 - 4】

テノホビルジソプロキシル	リジン	≥100mg	テノホビルジソプロキシル	リジン	≥3g
テオフィリン	リジン	≥100mg	テオフィリン	リジン	≥3g
チアミン	リジン	≥100mg	チアミン	リジン	≥3g
トリメタジジン	リジン	≥100mg	トリメタジジン	リジン	≥3g
トリメトプリム	リジン	≥100mg	トリメトプリム	リジン	≥3g
ボグリボーズ	リジン	≥100mg	ボグリボーズ	リジン	≥3g
ジドブジン	リジン	≥100mg	ジドブジン	リジン	≥3g
ゾルミトリプタン	リジン	≥100mg	ゾルミトリプタン	リジン	≥3g
アセチルカルニチン	リジン	≥100mg	アセチルカルニチン	リジン	≥3g
カペシタビン	リジン	≥100mg	カペシタビン	リジン	≥3g
セファクロール	リジン	≥100mg	セファクロール	リジン	≥3g
セフィキシム	リジン	≥100mg	セフィキシム	リジン	≥3g
セフメタゾール	リジン	≥100mg	セフメタゾール	リジン	≥3g
セフポドキシム			セフポドキシム		
プロキセチル	リジン	≥100mg	プロキセチル	リジン	≥3g
セフロキサジン	リジン	≥100mg	セフロキサジン	リジン	≥3g
アルホスセラート	リジン	≥100mg	アルホスセラート	リジン	≥3g
シラザプリル	リジン	≥100mg	シラザプリル	リジン	≥3g
臭化シメトロピウム	リジン	≥100mg	臭化シメトロピウム	リジン	≥3g
ジアセレイン	リジン	≥100mg	ジアセレイン	リジン	≥3g
エルドステイン	リジン	≥100mg	エルドステイン	リジン	≥3g
ファムシクロビル	リジン	≥100mg	ファムシクロビル	リジン	≥3g
ゲミフロキサシン	リジン	≥100mg	ゲミフロキサシン	リジン	≥3g
レボスルピリド	リジン	≥100mg	レボスルピリド	リジン	≥3g
ナブメトン	リジン	≥100mg	ナブメトン	リジン	≥3g
オキシラセタム	リジン	≥100mg	オキシラセタム	リジン	≥3g
フェンジメトラジン	リジン	≥100mg	フェンジメトラジン	リジン	≥3g
ラベプラゾール	リジン	≥100mg	ラベプラゾール	リジン	≥3g
酢酸ロキサチジン	リジン	≥100mg	酢酸ロキサチジン	リジン	≥3g
タムスロシン	リジン	≥100mg	タムスロシン	リジン	≥3g
テラゾシン	リジン	≥100mg	テラゾシン	リジン	≥3g
チオクト酸	リジン	≥100mg	チオクト酸	リジン	≥3g
トスフロキサシン	リジン	≥100mg	トスフロキサシン	リジン	≥3g
トリフルサル	リジン	≥100mg	トリフルサル	リジン	≥3g
ザルトプロフェン	リジン	≥100mg	ザルトプロフェン	リジン	≥3g
エチドロン酸	リジン	≥100mg	エチドロン酸	リジン	≥3g
ゾレドロン酸	リジン	≥100mg	ゾレドロン酸	リジン	≥3g
クロドロン酸	リジン	≥100mg	クロドロン酸	リジン	≥3g
チルドロン酸	リジン	≥100mg	チルドロン酸	リジン	≥3g
パミドロン酸	リジン	≥100mg	パミドロン酸	リジン	≥3g

10

20

30

40

【表 29 - 5】

アレンドロン酸	リジン	≥100mg	アレンドロン酸	リジン	≥3g
リセドロン酸	リジン	≥100mg	リセドロン酸	リジン	≥3g
イバンドロン酸	リジン	≥100mg	イバンドロン酸	リジン	≥3g
アバカビル	グリシン	≥100mg	アバカビル	グリシン	≥3g
アカルボース	グリシン	≥100mg	アカルボース	グリシン	≥3g
アセタゾラミド	グリシン	≥100mg	アセタゾラミド	グリシン	≥3g
アシクロビル	グリシン	≥100mg	アシクロビル	グリシン	≥3g
アルブテロール (サルブタモール)	グリシン	≥100mg	アルブテロール (サルブタモール)	グリシン	≥3g
アロプリノール	グリシン	≥100mg	アロプリノール	グリシン	≥3g
アミロリド	グリシン	≥100mg	アミロリド	グリシン	≥3g
アミスルプリド	グリシン	≥100mg	アミスルプリド	グリシン	≥3g
アムロジピン	グリシン	≥100mg	アムロジピン	グリシン	≥3g
アモキシシリン	グリシン	≥100mg	アモキシシリン	グリシン	≥3g
アンフェタミン	グリシン	≥100mg	アンフェタミン	グリシン	≥3g
アテノロール	グリシン	≥100mg	アテノロール	グリシン	≥3g
アトロビン	グリシン	≥100mg	アトロビン	グリシン	≥3g
アザチオプリン	グリシン	≥100mg	アザチオプリン	グリシン	≥3g
ベンセラジド	グリシン	≥100mg	ベンセラジド	グリシン	≥3g
ベンズニダゾール	グリシン	≥100mg	ベンズニダゾール	グリシン	≥3g
カモスタット	グリシン	≥100mg	カモスタット	グリシン	≥3g
カプトプリル	グリシン	≥100mg	カプトプリル	グリシン	≥3g
セフジニル	グリシン	≥100mg	セフジニル	グリシン	≥3g
セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	グリシン	≥100mg	セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	グリシン	≥3g
セフプロジル	グリシン	≥100mg	セフプロジル	グリシン	≥3g
セフロキシムアキセチル	グリシン	≥100mg	セフロキシムアキセチル	グリシン	≥3g
クロラムフェニコール	グリシン	≥100mg	クロラムフェニコール	グリシン	≥3g
シメチジン	グリシン	≥100mg	シメチジン	グリシン	≥3g
シプロフロキサシン	グリシン	≥100mg	シプロフロキサシン	グリシン	≥3g
コデイン	グリシン	≥100mg	コデイン	グリシン	≥3g
コルヒチン	グリシン	≥100mg	コルヒチン	グリシン	≥3g
シクロホスファミド	グリシン	≥100mg	シクロホスファミド	グリシン	≥3g
ダプソン	グリシン	≥100mg	ダプソン	グリシン	≥3g
デキサメタゾン	グリシン	≥100mg	デキサメタゾン	グリシン	≥3g
ジダノシン	グリシン	≥100mg	ジダノシン	グリシン	≥3g
ジエチルカルバマジン	グリシン	≥100mg	ジエチルカルバマジン	グリシン	≥3g
メチオニン	グリシン	≥100mg	メチオニン	グリシン	≥3g
ドラセトロン	グリシン	≥100mg	ドラセトロン	グリシン	≥3g
ドキシフルリジン	グリシン	≥100mg	ドキシフルリジン	グリシン	≥3g

10

20

30

40

【表 29 - 6】

ドキシサイクリン	グリシン	≥100mg	ドキシサイクリン	グリシン	≥3g
エルゴノビン	グリシン	≥100mg	エルゴノビン	グリシン	≥3g
エチルコハク酸			エチルコハク酸		
エリスロマイシン	グリシン	≥100mg	エリスロマイシン	グリシン	≥3g
エタンブトール	グリシン	≥100mg	エタンブトール	グリシン	≥3g
エトスクシミド	グリシン	≥100mg	エトスクシミド	グリシン	≥3g
ファモチジン	グリシン	≥100mg	ファモチジン	グリシン	≥3g
フルコナゾール	グリシン	≥100mg	フルコナゾール	グリシン	≥3g
葉酸	グリシン	≥100mg	葉酸	グリシン	≥3g
フロセミド	グリシン	≥100mg	フロセミド	グリシン	≥3g
フルスルチアミン	グリシン	≥100mg	フルスルチアミン	グリシン	≥3g
ガバペンチン	グリシン	≥100mg	ガバペンチン	グリシン	≥3g
グリピジド	グリシン	≥100mg	グリピジド	グリシン	≥3g
グラニセトロン	グリシン	≥100mg	グラニセトロン	グリシン	≥3g
グリセオフルビン	グリシン	≥100mg	グリセオフルビン	グリシン	≥3g
ヒドララジン	グリシン	≥100mg	ヒドララジン	グリシン	≥3g
ヒドロクロロチアジド	グリシン	≥100mg	ヒドロクロロチアジド	グリシン	≥3g
イミダプリル	グリシン	≥100mg	イミダプリル	グリシン	≥3g
イソニアジド	グリシン	≥100mg	イソニアジド	グリシン	≥3g
ラミブジン	グリシン	≥100mg	ラミブジン	グリシン	≥3g
l-カルボシスチイン	グリシン	≥100mg	l-カルボシスチイン	グリシン	≥3g
レベチラセタム	グリシン	≥100mg	レベチラセタム	グリシン	≥3g
レボフロキサシン	グリシン	≥100mg	レボフロキサシン	グリシン	≥3g
リネゾリド	グリシン	≥100mg	リネゾリド	グリシン	≥3g
リシノプリル	グリシン	≥100mg	リシノプリル	グリシン	≥3g
ロサルタン	グリシン	≥100mg	ロサルタン	グリシン	≥3g
メトレキサート	グリシン	≥100mg	メトレキサート	グリシン	≥3g
メチルドーパ	グリシン	≥100mg	メチルドーパ	グリシン	≥3g
s-メチルメチオニン	グリシン	≥100mg	s-メチルメチオニン	グリシン	≥3g
メクロプラミド	グリシン	≥100mg	メクロプラミド	グリシン	≥3g
メトロニダゾール	グリシン	≥100mg	メトロニダゾール	グリシン	≥3g
モキシフロキサシン	グリシン	≥100mg	モキシフロキサシン	グリシン	≥3g
ナリジクス酸	グリシン	≥100mg	ナリジクス酸	グリシン	≥3g
ニコランジル	グリシン	≥100mg	ニコランジル	グリシン	≥3g
ニフルチモックス	グリシン	≥100mg	ニフルチモックス	グリシン	≥3g
ニトロフラントイン	グリシン	≥100mg	ニトロフラントイン	グリシン	≥3g
ニザチジン	グリシン	≥100mg	ニザチジン	グリシン	≥3g
ナイスタチン	グリシン	≥100mg	ナイスタチン	グリシン	≥3g
オンダンセトロン	グリシン	≥100mg	オンダンセトロン	グリシン	≥3g
オセルタミビル	グリシン	≥100mg	オセルタミビル	グリシン	≥3g

10

20

30

40

【表 29 - 7】

オクスカルバゼピン	グリシン	≥100mg	オクスカルバゼピン	グリシン	≥3g
ペニシラミン	グリシン	≥100mg	ペニシラミン	グリシン	≥3g
ペリンドプリル	グリシン	≥100mg	ペリンドプリル	グリシン	≥3g
フェノバルビタール	グリシン	≥100mg	フェノバルビタール	グリシン	≥3g
フェノキシメチル			フェノキシメチル		
ペニシリン	グリシン	≥100mg	ペニシリン	グリシン	≥3g
プラバスタチンナトリウム	グリシン	≥100mg	プラバスタチンナトリウム	グリシン	≥3g
プレドニゾロン	グリシン	≥100mg	プレドニゾロン	グリシン	≥3g
プリマキン	グリシン	≥100mg	プリマキン	グリシン	≥3g
プロカテロール	グリシン	≥100mg	プロカテロール	グリシン	≥3g
プロピルチオウラシル	グリシン	≥100mg	プロピルチオウラシル	グリシン	≥3g
プソイドエフェドリン	グリシン	≥100mg	プソイドエフェドリン	グリシン	≥3g
ピラジンアミド	グリシン	≥100mg	ピラジンアミド	グリシン	≥3g
臭化ピリドスチグミン	グリシン	≥100mg	臭化ピリドスチグミン	グリシン	≥3g
塩酸ピリドキシン	グリシン	≥100mg	塩酸ピリドキシン	グリシン	≥3g
ラニチジン	グリシン	≥100mg	ラニチジン	グリシン	≥3g
リバビリン	グリシン	≥100mg	リバビリン	グリシン	≥3g
リボフラビン	グリシン	≥100mg	リボフラビン	グリシン	≥3g
リザトリプタン	グリシン	≥100mg	リザトリプタン	グリシン	≥3g
スタブジン	グリシン	≥100mg	スタブジン	グリシン	≥3g
スルファジアジン	グリシン	≥100mg	スルファジアジン	グリシン	≥3g
スルファメトキサゾール	グリシン	≥100mg	スルファメトキサゾール	グリシン	≥3g
スルタミシン	グリシン	≥100mg	スルタミシン	グリシン	≥3g
スマトリプタン	グリシン	≥100mg	スマトリプタン	グリシン	≥3g
タルチレリン	グリシン	≥100mg	タルチレリン	グリシン	≥3g
テガフル	グリシン	≥100mg	テガフル	グリシン	≥3g
テノホビルジソ			テノホビルジソ		
プロキシル	グリシン	≥100mg	プロキシル	グリシン	≥3g
テオフィリン	グリシン	≥100mg	テオフィリン	グリシン	≥3g
チアミン	グリシン	≥100mg	チアミン	グリシン	≥3g
トリメタジジン	グリシン	≥100mg	トリメタジジン	グリシン	≥3g
トリメトプリム	グリシン	≥100mg	トリメトプリム	グリシン	≥3g
ボグリボーズ	グリシン	≥100mg	ボグリボーズ	グリシン	≥3g
ジドブジン	グリシン	≥100mg	ジドブジン	グリシン	≥3g
ゾルミトリプタン	グリシン	≥100mg	ゾルミトリプタン	グリシン	≥3g
アセチルカルニチン	グリシン	≥100mg	アセチルカルニチン	グリシン	≥3g
カペシタビン	グリシン	≥100mg	カペシタビン	グリシン	≥3g
セファクロール	グリシン	≥100mg	セファクロール	グリシン	≥3g
セフィキシム	グリシン	≥100mg	セフィキシム	グリシン	≥3g
セフメタゾール	グリシン	≥100mg	セフメタゾール	グリシン	≥3g

10

20

30

40

【表 29-8】

セフポドキシム プロキセチル	グリシン	≥100mg	セフポドキシム プロキセチル	グリシン	≥3g
セフロキサジン	グリシン	≥100mg	セフロキサジン	グリシン	≥3g
アルホスセラート	グリシン	≥100mg	アルホスセラート	グリシン	≥3g
シラザプリル	グリシン	≥100mg	シラザプリル	グリシン	≥3g
臭化シメトロピウム	グリシン	≥100mg	臭化シメトロピウム	グリシン	≥3g
ジアセレイン	グリシン	≥100mg	ジアセレイン	グリシン	≥3g
エルドステイン	グリシン	≥100mg	エルドステイン	グリシン	≥3g
ファムシクロビル	グリシン	≥100mg	ファムシクロビル	グリシン	≥3g
ゲミフロキサシン	グリシン	≥100mg	ゲミフロキサシン	グリシン	≥3g
レボスルピリド	グリシン	≥100mg	レボスルピリド	グリシン	≥3g
ナブメトン	グリシン	≥100mg	ナブメトン	グリシン	≥3g
オキシラセタム	グリシン	≥100mg	オキシラセタム	グリシン	≥3g
フェンジメトラジン	グリシン	≥100mg	フェンジメトラジン	グリシン	≥3g
ラベプラゾール	グリシン	≥100mg	ラベプラゾール	グリシン	≥3g
酢酸ロキサチジン	グリシン	≥100mg	酢酸ロキサチジン	グリシン	≥3g
タムスロシン	グリシン	≥100mg	タムスロシン	グリシン	≥3g
テラゾシン	グリシン	≥100mg	テラゾシン	グリシン	≥3g
チオクト酸	グリシン	≥100mg	チオクト酸	グリシン	≥3g
トスフロキサシン	グリシン	≥100mg	トスフロキサシン	グリシン	≥3g
トリフルサル	グリシン	≥100mg	トリフルサル	グリシン	≥3g
ザルトプロフェン	グリシン	≥100mg	ザルトプロフェン	グリシン	≥3g
エチドロン酸	グリシン	≥100mg	エチドロン酸	グリシン	≥3g
ゾレドロン酸	グリシン	≥100mg	ゾレドロン酸	グリシン	≥3g
クロドロン酸	グリシン	≥100mg	クロドロン酸	グリシン	≥3g
チルドロン酸	グリシン	≥100mg	チルドロン酸	グリシン	≥3g
パミドロン酸	グリシン	≥100mg	パミドロン酸	グリシン	≥3g
アレンドロン酸	グリシン	≥100mg	アレンドロン酸	グリシン	≥3g
リセドロン酸	グリシン	≥100mg	リセドロン酸	グリシン	≥3g
イバンドロン酸	グリシン	≥100mg	イバンドロン酸	グリシン	≥3g
イバンドロン酸	グリシン	≥100mg	アバカビル	リジン	≥5g
アバカビル	リジン	≥500mg	アカルボース	リジン	≥5g
アカルボース	リジン	≥500mg	アセタゾラミド	リジン	≥5g
アセタゾラミド	リジン	≥500mg	アシクロビル	リジン	≥5g
アシクロビル	リジン	≥500mg	アルブテロール (サルブタモール)	リジン	≥5g
アルブテロール (サルブタモール)	リジン	≥500mg	アロプリノール	リジン	≥5g
アロプリノール	リジン	≥500mg	アミロリド	リジン	≥5g
アミロリド	リジン	≥500mg	アミスルピリド	リジン	≥5g

10

20

30

40

【表 29 - 9】

アミスルプリド	リジン	≥500mg	アムロジピン	リジン	≥5g
アムロジピン	リジン	≥500mg	アモキシシリン	リジン	≥5g
アモキシシリン	リジン	≥500mg	アンフェタミン	リジン	≥5g
アンフェタミン	リジン	≥500mg	アテノロール	リジン	≥5g
アテノロール	リジン	≥500mg	アトロピン	リジン	≥5g
アトロピン	リジン	≥500mg	アザチオプリン	リジン	≥5g
アザチオプリン	リジン	≥500mg	ベンセラジド	リジン	≥5g
ベンセラジド	リジン	≥500mg	ベンズニダゾール	リジン	≥5g
ベンズニダゾール	リジン	≥500mg	カモスタッフ	リジン	≥5g
カモスタッフ	リジン	≥500mg	カプトプリル	リジン	≥5g
カプトプリル	リジン	≥500mg	セフジニル	リジン	≥5g
セフジニル	リジン	≥500mg	セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	リジン	≥5g
セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	リジン	≥500mg	セフプロジル	リジン	≥5g
セフプロジル	リジン	≥500mg	セフロキシムアキセチル	リジン	≥5g
セフロキシムアキセチル	リジン	≥500mg	クロラムフェニコール	リジン	≥5g
クロラムフェニコール	リジン	≥500mg	シメチジン	リジン	≥5g
シメチジン	リジン	≥500mg	シプロフロキサシン	リジン	≥5g
シプロフロキサシン	リジン	≥500mg	コデイン	リジン	≥5g
コデイン	リジン	≥500mg	コルヒチン	リジン	≥5g
コルヒチン	リジン	≥500mg	シクロホスファミド	リジン	≥5g
シクロホスファミド	リジン	≥500mg	ダブソン	リジン	≥5g
ダブソン	リジン	≥500mg	デキサメタゾン	リジン	≥5g
デキサメタゾン	リジン	≥500mg	ジダノシン	リジン	≥5g
ジダノシン	リジン	≥500mg	ジエチルカルバマジン	リジン	≥5g
ジエチルカルバマジン	リジン	≥500mg	メチオニン	リジン	≥5g
メチオニン	リジン	≥500mg	ドラセトロン	リジン	≥5g
ドラセトロン	リジン	≥500mg	ドキシフルリジン	リジン	≥5g
ドキシフルリジン	リジン	≥500mg	ドキシサイクリン	リジン	≥5g
ドキシサイクリン	リジン	≥500mg	エルゴノビン	リジン	≥5g
エルゴノビン	リジン	≥500mg	エチルコハク酸 エリスロマイシン	リジン	≥5g
エチルコハク酸 エリスロマイシン	リジン	≥500mg	エタンブトール	リジン	≥5g
エタンブトール	リジン	≥500mg	エトスクシミド	リジン	≥5g
エトスクシミド	リジン	≥500mg	ファモチジン	リジン	≥5g
ファモチジン	リジン	≥500mg	フルコナゾール	リジン	≥5g
フルコナゾール	リジン	≥500mg	葉酸	リジン	≥5g
葉酸	リジン	≥500mg	プロセミド	リジン	≥5g

10

20

30

40

【表 29 - 10】

プロセミド	リジン	≥500mg	フルスルチアミン	リジン	≥5g
フルスルチアミン	リジン	≥500mg	ガバペンチン	リジン	≥5g
ガバペンチン	リジン	≥500mg	グリビジド	リジン	≥5g
グリビジド	リジン	≥500mg	グラニセトロン	リジン	≥5g
グラニセトロン	リジン	≥500mg	グリセオフルビン	リジン	≥5g
グリセオフルビン	リジン	≥500mg	ヒドララジン	リジン	≥5g
ヒドララジン	リジン	≥500mg	ヒドロクロロチアジド	リジン	≥5g
ヒドロクロロチアジド	リジン	≥500mg	イミダブリル	リジン	≥5g
イミダブリル	リジン	≥500mg	イソニアジド	リジン	≥5g
イソニアジド	リジン	≥500mg	ラミブジン	リジン	≥5g
ラミブジン	リジン	≥500mg	l-カルボシステイン	リジン	≥5g
l-カルボシステイン	リジン	≥500mg	レベチラセタム	リジン	≥5g
レベチラセタム	リジン	≥500mg	レボフロキサシン	リジン	≥5g
レボフロキサシン	リジン	≥500mg	リネゾリド	リジン	≥5g
リネゾリド	リジン	≥500mg	リシノブリル	リジン	≥5g
リシノブリル	リジン	≥500mg	ロサルタン	リジン	≥5g
ロサルタン	リジン	≥500mg	メトレキサート	リジン	≥5g
メトレキサート	リジン	≥500mg	メチルドーパ	リジン	≥5g
メチルドーパ	リジン	≥500mg	s-メチルメチオニン	リジン	≥5g
s-メチルメチオニン	リジン	≥500mg	メクロプロラミド	リジン	≥5g
メクロプロラミド	リジン	≥500mg	メトロニダゾール	リジン	≥5g
メトロニダゾール	リジン	≥500mg	モキシプロキサシン	リジン	≥5g
モキシプロキサシン	リジン	≥500mg	ナリジクス酸	リジン	≥5g
ナリジクス酸	リジン	≥500mg	ニコランジル	リジン	≥5g
ニコランジル	リジン	≥500mg	ニフルチモックス	リジン	≥5g
ニフルチモックス	リジン	≥500mg	ニトロフラントイ	リジン	≥5g
ニトロフラントイ	リジン	≥500mg	ニザチジン	リジン	≥5g
ニザチジン	リジン	≥500mg	ナイスタチン	リジン	≥5g
ナイスタチン	リジン	≥500mg	オンダンセトロン	リジン	≥5g
オンダンセトロン	リジン	≥500mg	オセルタミビル	リジン	≥5g
オセルタミビル	リジン	≥500mg	オクスカルバゼピン	リジン	≥5g
オクスカルバゼピン	リジン	≥500mg	ペニシラミン	リジン	≥5g
ペニシラミン	リジン	≥500mg	ペリンドブリル	リジン	≥5g
ペリンドブリル	リジン	≥500mg	フェノバルビタール	リジン	≥5g
フェノバルビタール	リジン	≥500mg	フェノキシメチル ペニシリン	リジン	≥5g
フェノキシメチル ペニシリン	リジン	≥500mg	プラバスタチンナトリウム	リジン	≥5g
プラバスタチンナトリウム	リジン	≥500mg	プレドニゾロン	リジン	≥5g
プレドニゾロン	リジン	≥500mg	プリマキン	リジン	≥5g

10

20

30

40

【表 29-11】

プリマキン	リジン	≥500mg	プロカテロール	リジン	≥5g
プロカテロール	リジン	≥500mg	プロピルチオウラシル	リジン	≥5g
プロピルチオウラシル	リジン	≥500mg	プソイドエフェドリン	リジン	≥5g
プソイドエフェドリン	リジン	≥500mg	ピラジンアミド	リジン	≥5g
ピラジンアミド	リジン	≥500mg	臭化ピリドスチグミン	リジン	≥5g
臭化ピリドスチグミン	リジン	≥500mg	塩酸ピリドキシン	リジン	≥5g
塩酸ピリドキシン	リジン	≥500mg	ラニチジン	リジン	≥5g
ラニチジン	リジン	≥500mg	リバビリン	リジン	≥5g
リバビリン	リジン	≥500mg	リボフラビン	リジン	≥5g
リボフラビン	リジン	≥500mg	リザトリプタン	リジン	≥5g
リザトリプタン	リジン	≥500mg	スタブジン	リジン	≥5g
スタブジン	リジン	≥500mg	スルファジアジン	リジン	≥5g
スルファジアジン	リジン	≥500mg	スルファメトキサゾール	リジン	≥5g
スルファメトキサゾール	リジン	≥500mg	スルタミシリン	リジン	≥5g
スルタミシリン	リジン	≥500mg	スマトリプタン	リジン	≥5g
スマトリプタン	リジン	≥500mg	タルチレリン	リジン	≥5g
タルチレリン	リジン	≥500mg	テガフル	リジン	≥5g
テガフル	リジン	≥500mg	テノホビルジソプロキシル	リジン	≥5g
テノホビルジソプロキシル	リジン	≥500mg	テオフィリン	リジン	≥5g
テオフィリン	リジン	≥500mg	チアミン	リジン	≥5g
チアミン	リジン	≥500mg	トリメタジジン	リジン	≥5g
トリメタジジン	リジン	≥500mg	トリメトプリム	リジン	≥5g
トリメトプリム	リジン	≥500mg	ボグリボーズ	リジン	≥5g
ボグリボーズ	リジン	≥500mg	ジドブジン	リジン	≥5g
ジドブジン	リジン	≥500mg	ゾルミトリプタン	リジン	≥5g
ゾルミトリプタン	リジン	≥500mg	アセチルカルニチン	リジン	≥5g
アセチルカルニチン	リジン	≥500mg	カペシタビン	リジン	≥5g
カペシタビン	リジン	≥500mg	セファクロール	リジン	≥5g
セファクロール	リジン	≥500mg	セフィキシム	リジン	≥5g
セフィキシム	リジン	≥500mg	セフメタゾール	リジン	≥5g
セフメタゾール	リジン	≥500mg	セフポドキシム プロキセチル	リジン	≥5g
セフポドキシム プロキセチル	リジン	≥500mg	セフロキサジン	リジン	≥5g
セフロキサジン	リジン	≥500mg	アルホスセラート	リジン	≥5g
アルホスセラート	リジン	≥500mg	シラザプリル	リジン	≥5g
シラザプリル	リジン	≥500mg	臭化シメトロピウム	リジン	≥5g
臭化シメトロピウム	リジン	≥500mg	ジアセレイン	リジン	≥5g
ジアセレイン	リジン	≥500mg	エルドステイン	リジン	≥5g
エルドステイン	リジン	≥500mg	ファムシクロビル	リジン	≥5g

10

20

30

40

【表 29-12】

ファムシクロビル	リジン	≥500mg	ゲミフロキサシン	リジン	≥5g
ゲミフロキサシン	リジン	≥500mg	レボスルピリド	リジン	≥5g
レボスルピリド	リジン	≥500mg	ナブメトン	リジン	≥5g
ナブメトン	リジン	≥500mg	オキシラセタム	リジン	≥5g
オキシラセタム	リジン	≥500mg	フェンジメトラジン	リジン	≥5g
フェンジメトラジン	リジン	≥500mg	ラベプラゾール	リジン	≥5g
ラベプラゾール	リジン	≥500mg	酢酸ロキサチジン	リジン	≥5g
酢酸ロキサチジン	リジン	≥500mg	タムスロシン	リジン	≥5g
タムスロシン	リジン	≥500mg	テラゾシン	リジン	≥5g
テラゾシン	リジン	≥500mg	チオクト酸	リジン	≥5g
チオクト酸	リジン	≥500mg	トスフロキサシン	リジン	≥5g
トスフロキサシン	リジン	≥500mg	トリフルサル	リジン	≥5g
トリフルサル	リジン	≥500mg	ザルトプロフェン	リジン	≥5g
ザルトプロフェン	リジン	≥500mg	エチドロン酸	リジン	≥5g
エチドロン酸	リジン	≥500mg	ゾレドロン酸	リジン	≥5g
ゾレドロン酸	リジン	≥500mg	クロドロン酸	リジン	≥5g
ゾレドロン酸	リジン	≥600mg	ゾレドロン酸	リジン	≥900mg
ゾレドロン酸	リジン	≥700mg	ゾレドロン酸	リジン	≥1000mg
ゾレドロン酸	リジン	≥800mg	ゾレドロン酸	リジン	≥1100mg
クロドロン酸	リジン	≥500mg	チルドロン酸	リジン	≥5g
チルドロン酸	リジン	≥500mg	パミドロン酸	リジン	≥5g
パミドロン酸	リジン	≥500mg	アレンドロン酸	リジン	≥5g
アレンドロン酸	リジン	≥500mg	リセドロン酸	リジン	≥5g
リセドロン酸	リジン	≥500mg	イバンドロン酸	リジン	≥5g
イバンドロン酸	リジン	≥500mg	アバカビル	グリシン	≥5g
アバカビル	グリシン	≥500mg	アカルボース	グリシン	≥5g
アカルボース	グリシン	≥500mg	アセタゾラミド	グリシン	≥5g
アセタゾラミド	グリシン	≥500mg	アシクロビル	グリシン	≥5g
アシクロビル	グリシン	≥500mg	アルブテロール (サルブタモール)	グリシン	≥5g
アルブテロール (サルブタモール)	グリシン	≥500mg	アロプリノール	グリシン	≥5g
アロプリノール	グリシン	≥500mg	アミロリド	グリシン	≥5g
アミロリド	グリシン	≥500mg	アミスルプリド	グリシン	≥5g
アミスルプリド	グリシン	≥500mg	アムロジピン	グリシン	≥5g
アムロジピン	グリシン	≥500mg	アモキシシリソ	グリシン	≥5g
アモキシシリソ	グリシン	≥500mg	アンフェタミン	グリシン	≥5g
アンフェタミン	グリシン	≥500mg	アテノロール	グリシン	≥5g
アテノロール	グリシン	≥500mg	アトロビン	グリシン	≥5g
アトロビン	グリシン	≥500mg	アザチオプリン	グリシン	≥5g

10

20

30

40

【表 29-13】

アザチオプリン	グリシン	≥500mg	ベンセラジド	グリシン	≥5g
ベンセラジド	グリシン	≥500mg	ベンズニダゾール	グリシン	≥5g
ベンズニダゾール	グリシン	≥500mg	カモスタッフ	グリシン	≥5g
カモスタッフ	グリシン	≥500mg	カプトプリル	グリシン	≥5g
カプトプリル	グリシン	≥500mg	セフジニル	グリシン	≥5g
セフジニル	グリシン	≥500mg	セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	グリシン	≥5g
セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	グリシン	≥500mg	セフプロジル	グリシン	≥5g
セフプロジル	グリシン	≥500mg	セフロキシムアキセチル	グリシン	≥5g
セフロキシムアキセチル	グリシン	≥500mg	クロラムフェニコール	グリシン	≥5g
クロラムフェニコール	グリシン	≥500mg	シメチジン	グリシン	≥5g
シメチジン	グリシン	≥500mg	シプロフロキサシン	グリシン	≥5g
シプロフロキサシン	グリシン	≥500mg	コデイン	グリシン	≥5g
コデイン	グリシン	≥500mg	コルヒチン	グリシン	≥5g
コルヒチン	グリシン	≥500mg	シクロホスファミド	グリシン	≥5g
シクロホスファミド	グリシン	≥500mg	ダブソン	グリシン	≥5g
ダブソン	グリシン	≥500mg	デキサメタゾン	グリシン	≥5g
デキサメタゾン	グリシン	≥500mg	ジダノシン	グリシン	≥5g
ジダノシン	グリシン	≥500mg	ジエチルカルバマジン	グリシン	≥5g
ジエチルカルバマジン	グリシン	≥500mg	メチオニン	グリシン	≥5g
メチオニン	グリシン	≥500mg	ドラセトロン	グリシン	≥5g
ドラセトロン	グリシン	≥500mg	ドキシフルリジン	グリシン	≥5g
ドキシフルリジン	グリシン	≥500mg	ドキシサイクリン	グリシン	≥5g
ドキシサイクリン	グリシン	≥500mg	エルゴノビン	グリシン	≥5g
エルゴノビン	グリシン	≥500mg	エチルコハク酸 エリスロマイシン	グリシン	≥5g
エチルコハク酸 エリスロマイシン	グリシン	≥500mg	エタンプトール	グリシン	≥5g
エタンプトール	グリシン	≥500mg	エトスクシミド	グリシン	≥5g
エトスクシミド	グリシン	≥500mg	ファモチジン	グリシン	≥5g
ファモチジン	グリシン	≥500mg	フルコナゾール	グリシン	≥5g
フルコナゾール	グリシン	≥500mg	葉酸	グリシン	≥5g
葉酸	グリシン	≥500mg	フロセミド	グリシン	≥5g
フロセミド	グリシン	≥500mg	フルスルチアミン	グリシン	≥5g
フルスルチアミン	グリシン	≥500mg	ガバペンチン	グリシン	≥5g
ガバペンチン	グリシン	≥500mg	グリピジド	グリシン	≥5g
グリピジド	グリシン	≥500mg	グラニセトロン	グリシン	≥5g
グラニセトロン	グリシン	≥500mg	グリセオフルビン	グリシン	≥5g
グリセオフルビン	グリシン	≥500mg	ヒドララジン	グリシン	≥5g

10

20

30

40

【表 29-14】

ヒドララジン	グリシン	≥500mg	ヒドロクロロチアジド	グリシン	≥5g
ヒドロクロロチアジド	グリシン	≥500mg	イミダプリル	グリシン	≥5g
イミダプリル	グリシン	≥500mg	イソニアジド	グリシン	≥5g
イソニアジド	グリシン	≥500mg	ラミブジン	グリシン	≥5g
ラミブジン	グリシン	≥500mg	1-カルボシステイン	グリシン	≥5g
1-カルボシステイン	グリシン	≥500mg	レベチラセタム	グリシン	≥5g
レベチラセタム	グリシン	≥500mg	レボフロキサシン	グリシン	≥5g
レボフロキサシン	グリシン	≥500mg	リネゾリド	グリシン	≥5g
リネゾリド	グリシン	≥500mg	リシノプリル	グリシン	≥5g
リシノプリル	グリシン	≥500mg	ロサルタン	グリシン	≥5g
ロサルタン	グリシン	≥500mg	メトレキサート	グリシン	≥5g
メトレキサート	グリシン	≥500mg	メチルドーパ	グリシン	≥5g
メチルドーパ	グリシン	≥500mg	s-メチルメチオニン	グリシン	≥5g
s-メチルメチオニン	グリシン	≥500mg	メクロプラミド	グリシン	≥5g
メクロプラミド	グリシン	≥500mg	メトロニダゾール	グリシン	≥5g
メトロニダゾール	グリシン	≥500mg	モキシフロキサシン	グリシン	≥5g
モキシフロキサシン	グリシン	≥500mg	ナリジクス酸	グリシン	≥5g
ナリジクス酸	グリシン	≥500mg	ニコランジル	グリシン	≥5g
ニコランジル	グリシン	≥500mg	ニフルチモックス	グリシン	≥5g
ニフルチモックス	グリシン	≥500mg	ニトロフラントイン	グリシン	≥5g
ニトロフラントイン	グリシン	≥500mg	ニザチジン	グリシン	≥5g
ニザチジン	グリシン	≥500mg	ナイスタチン	グリシン	≥5g
ナイスタチン	グリシン	≥500mg	オンダンセトロン	グリシン	≥5g
オンダンセトロン	グリシン	≥500mg	オセルタミビル	グリシン	≥5g
オセルタミビル	グリシン	≥500mg	オクスカルバゼピン	グリシン	≥5g
オクスカルバゼピン	グリシン	≥500mg	ペニシラミン	グリシン	≥5g
ペニシラミン	グリシン	≥500mg	ペリンドプリル	グリシン	≥5g
ペリンドプリル	グリシン	≥500mg	フェノバルビタール	グリシン	≥5g
フェノバルビタール	グリシン	≥500mg	フェノキシメチル ペニシリン	グリシン	≥5g
フェノキシメチル ペニシリン	グリシン	≥500mg	プラバスタチンナトリウム	グリシン	≥5g
プラバスタチンナトリウム	グリシン	≥500mg	プレドニゾロン	グリシン	≥5g
プレドニゾロン	グリシン	≥500mg	プリマキン	グリシン	≥5g
プリマキン	グリシン	≥500mg	プロカテロール	グリシン	≥5g
プロカテロール	グリシン	≥500mg	プロピルチオウラシル	グリシン	≥5g
プロピルチオウラシル	グリシン	≥500mg	プロソイドエフェドリン	グリシン	≥5g
プロソイドエフェドリン	グリシン	≥500mg	ピラジンアミド	グリシン	≥5g
ピラジンアミド	グリシン	≥500mg	臭化ピリドスチグミン	グリシン	≥5g

10

20

30

40

【表 29-15】

臭化ピリドスチグミン	グリシン	≥500mg	塩酸ピリドキシン	グリシン	≥5g
塩酸ピリドキシン	グリシン	≥500mg	ラニチジン	グリシン	≥5g
ラニチジン	グリシン	≥500mg	リバビリン	グリシン	≥5g
リバビリン	グリシン	≥500mg	リボフラビン	グリシン	≥5g
リボフラビン	グリシン	≥500mg	リザトリプタン	グリシン	≥5g
リザトリプタン	グリシン	≥500mg	スタブジン	グリシン	≥5g
スタブジン	グリシン	≥500mg	スルファジアジン	グリシン	≥5g
スルファジアジン	グリシン	≥500mg	スルファメトキサゾール	グリシン	≥5g
スルファメトキサゾール	グリシン	≥500mg	スルタミシリン	グリシン	≥5g
スルタミシリン	グリシン	≥500mg	スマトリプタン	グリシン	≥5g
スマトリプタン	グリシン	≥500mg	タルチレリン	グリシン	≥5g
タルチレリン	グリシン	≥500mg	テガフル	グリシン	≥5g
テガフル	グリシン	≥500mg	テノホビルジソプロキシル	グリシン	≥5g
テノホビルジソプロキシル	グリシン	≥500mg	テオフィリン	グリシン	≥5g
テオフィリン	グリシン	≥500mg	チアミン	グリシン	≥5g
チアミン	グリシン	≥500mg	トリメタジジン	グリシン	≥5g
トリメタジジン	グリシン	≥500mg	トリメトリム	グリシン	≥5g
トリメトリム	グリシン	≥500mg	ボグリボーズ	グリシン	≥5g
ボグリボーズ	グリシン	≥500mg	ジドブジン	グリシン	≥5g
ジドブジン	グリシン	≥500mg	ゾルミトリプタン	グリシン	≥5g
ゾルミトリプタン	グリシン	≥500mg	アセチルカルニチン	グリシン	≥5g
アセチルカルニチン	グリシン	≥500mg	カペシタビン	グリシン	≥5g
カペシタビン	グリシン	≥500mg	セファクロール	グリシン	≥5g
セファクロール	グリシン	≥500mg	セフィキシム	グリシン	≥5g
セフィキシム	グリシン	≥500mg	セフメタゾール	グリシン	≥5g
セフメタゾール	グリシン	≥500mg	セフポドキシム プロキセチル	グリシン	≥5g
セフポドキシム					
プロキセチル	グリシン	≥500mg	セフロキサジン	グリシン	≥5g
セフロキサジン	グリシン	≥500mg	アルホスセラート	グリシン	≥5g
アルホスセラート	グリシン	≥500mg	シラザブリル	グリシン	≥5g
シラザブリル	グリシン	≥500mg	臭化シメトロピウム	グリシン	≥5g
臭化シメトロピウム	グリシン	≥500mg	ジアセレイン	グリシン	≥5g
ジアセレイン	グリシン	≥500mg	エルドステイン	グリシン	≥5g
エルドステイン	グリシン	≥500mg	ファムシクロビル	グリシン	≥5g
ファムシクロビル	グリシン	≥500mg	ゲミフロキサシン	グリシン	≥5g
ゲミフロキサシン	グリシン	≥500mg	レボスルピリド	グリシン	≥5g
レボスルピリド	グリシン	≥500mg	ナブメトン	グリシン	≥5g

10

20

30

40

【表 29-16】

ナブメトン	グリシン	≥500mg	オキシラセタム	グリシン	≥5g
オキシラセタム	グリシン	≥500mg	フェンジメトラジン	グリシン	≥5g
フェンジメトラジン	グリシン	≥500mg	ラベプラゾール	グリシン	≥5g
ラベプラゾール	グリシン	≥500mg	酢酸ロキサチジン	グリシン	≥5g
酢酸ロキサチジン	グリシン	≥500mg	タムスロシン	グリシン	≥5g
タムスロシン	グリシン	≥500mg	テラゾシン	グリシン	≥5g
テラゾシン	グリシン	≥500mg	チオクト酸	グリシン	≥5g
チオクト酸	グリシン	≥500mg	トスフロキサシン	グリシン	≥5g
トスフロキサシン	グリシン	≥500mg	トリフルサル	グリシン	≥5g
トリフルサル	グリシン	≥500mg	ザルトプロフェン	グリシン	≥5g
ザルトプロフェン	グリシン	≥500mg	エチドロン酸	グリシン	≥5g
エチドロン酸	グリシン	≥500mg	ゾレドロン酸	グリシン	≥5g
ゾレドロン酸	グリシン	≥500mg	クロドロン酸	グリシン	≥5g
クロドロン酸	グリシン	≥500mg	チルドロン酸	グリシン	≥5g
チルドロン酸	グリシン	≥500mg	パミドロン酸	グリシン	≥5g
パミドロン酸	グリシン	≥500mg	アレンドロン酸	グリシン	≥5g
アレンドロン酸	グリシン	≥500mg	リセドロン酸	グリシン	≥5g
リセドロン酸	グリシン	≥500mg	イバンドロン酸	グリシン	≥5g
イバンドロン酸	グリシン	≥500mg	アバカビル	リジン	≥7.5g
イバンドロン酸	グリシン	≥500mg	アカルボース	リジン	≥7.5g
アバカビル	リジン	≥1.25g	アセタゾラミド	リジン	≥7.5g
アカルボース	リジン	≥1.25g	アシクロビル	リジン	≥7.5g
アセタゾラミド	リジン	≥1.25g	アルブテロール (サルブタモール)	リジン	≥7.5g
アシクロビル	リジン	≥1.25g	アロプリノール	リジン	≥7.5g
アルブテロール (サルブタモール)	リジン	≥1.25g	アミロリド	リジン	≥7.5g
アロプリノール	リジン	≥1.25g	アミスルプリド	リジン	≥7.5g
アミロリド	リジン	≥1.25g	アムロジピン	リジン	≥7.5g
アミスルプリド	リジン	≥1.25g	アモキシシリン	リジン	≥7.5g
アムロジピン	リジン	≥1.25g	アンフェタミン	リジン	≥7.5g
アモキシシリン	リジン	≥1.25g	アテノロール	リジン	≥7.5g
アンフェタミン	リジン	≥1.25g	アトロビン	リジン	≥7.5g
アテノロール	リジン	≥1.25g	アザチオプリン	リジン	≥7.5g
アトロビン	リジン	≥1.25g	ベンセラジド	リジン	≥7.5g
アザチオプリン	リジン	≥1.25g	ベンズニダゾール	リジン	≥7.5g
ベンセラジド	リジン	≥1.25g	カモスタット	リジン	≥7.5g
ベンズニダゾール	リジン	≥1.25g	カプトプリル	リジン	≥7.5g
カモスタット	リジン	≥1.25g	セフジニル	リジン	≥7.5g

10

20

30

40

【表 29-17】

カプトプリル	リジン	≥1.25g	セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	リジン	≥7.5g
セフジニル	リジン	≥1.25g	セフプロジル	リジン	≥7.5g
セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	リジン	≥1.25g	セフロキシムアキセチル	リジン	≥7.5g
セフプロジル	リジン	≥1.25g	クロラムフェニコール	リジン	≥7.5g
セフロキシムアキセチル	リジン	≥1.25g	シメチジン	リジン	≥7.5g
クロラムフェニコール	リジン	≥1.25g	シプロフロキサシン	リジン	≥7.5g
シメチジン	リジン	≥1.25g	コデイン	リジン	≥7.5g
シプロフロキサシン	リジン	≥1.25g	コルヒチン	リジン	≥7.5g
コデイン	リジン	≥1.25g	シクロホスファミド	リジン	≥7.5g
コルヒチン	リジン	≥1.25g	ダプソン	リジン	≥7.5g
シクロホスファミド	リジン	≥1.25g	デキサメタゾン	リジン	≥7.5g
ダプソン	リジン	≥1.25g	ジダノシン	リジン	≥7.5g
デキサメタゾン	リジン	≥1.25g	ジエチルカルバマジン	リジン	≥7.5g
ジダノシン	リジン	≥1.25g	メチオニン	リジン	≥7.5g
ジエチルカルバマジン	リジン	≥1.25g	ドラセトロン	リジン	≥7.5g
メチオニン	リジン	≥1.25g	ドキシフルリジン	リジン	≥7.5g
ドラセトロン	リジン	≥1.25g	ドキシサイクリン	リジン	≥7.5g
ドキシフルリジン	リジン	≥1.25g	エルゴノビン	リジン	≥7.5g
ドキシサイクリン	リジン	≥1.25g	エチルコハク酸 エリスロマイシン	リジン	≥7.5g
エルゴノビン	リジン	≥1.25g	エタンプトール	リジン	≥7.5g
エチルコハク酸 エリスロマイシン	リジン	≥1.25g	エトスクシミド	リジン	≥7.5g
エタンプトール	リジン	≥1.25g	ファモチジン	リジン	≥7.5g
エトスクシミド	リジン	≥1.25g	フルコナゾール	リジン	≥7.5g
ファモチジン	リジン	≥1.25g	葉酸	リジン	≥7.5g
フルコナゾール	リジン	≥1.25g	フロセミド	リジン	≥7.5g
葉酸	リジン	≥1.25g	フルスルチアミン	リジン	≥7.5g
フロセミド	リジン	≥1.25g	ガバペンチン	リジン	≥7.5g
フルスルチアミン	リジン	≥1.25g	グリピジド	リジン	≥7.5g
ガバペンチン	リジン	≥1.25g	グラニセトロン	リジン	≥7.5g
グリピジド	リジン	≥1.25g	グリセオフルビン	リジン	≥7.5g
グラニセトロン	リジン	≥1.25g	ヒドララジン	リジン	≥7.5g
グリセオフルビン	リジン	≥1.25g	ヒドロクロロチアジド	リジン	≥7.5g
ヒドララジン	リジン	≥1.25g	イミダプリル	リジン	≥7.5g
ヒドロクロロチアジド	リジン	≥1.25g	イソニアジド	リジン	≥7.5g
イミダプリル	リジン	≥1.25g	ラミブジン	リジン	≥7.5g
イソニアジド	リジン	≥1.25g	1-カルボシステイン	リジン	≥7.5g

10

20

30

40

【表 29-18】

ラミブジン	リジン	≥1.25g	レベチラセタム	リジン	≥7.5g
l-カルボシステイン	リジン	≥1.25g	レボフロキサシン	リジン	≥7.5g
レベチラセタム	リジン	≥1.25g	リネゾリド	リジン	≥7.5g
レボフロキサシン	リジン	≥1.25g	リシノプリル	リジン	≥7.5g
リネゾリド	リジン	≥1.25g	ロサルタン	リジン	≥7.5g
リシノプリル	リジン	≥1.25g	メトレキサート	リジン	≥7.5g
ロサルタン	リジン	≥1.25g	メチルドーパ	リジン	≥7.5g
メトレキサート	リジン	≥1.25g	s-メチルメチオニン	リジン	≥7.5g
メチルドーパ	リジン	≥1.25g	メクロプロラミド	リジン	≥7.5g
s-メチルメチオニン	リジン	≥1.25g	メトロニダゾール	リジン	≥7.5g
メクロプロラミド	リジン	≥1.25g	モキシフロキサシン	リジン	≥7.5g
メトロニダゾール	リジン	≥1.25g	ナリジクス酸	リジン	≥7.5g
モキシフロキサシン	リジン	≥1.25g	ニコランジル	リジン	≥7.5g
ナリジクス酸	リジン	≥1.25g	ニフルチモックス	リジン	≥7.5g
ニコランジル	リジン	≥1.25g	ニトロフラントイン	リジン	≥7.5g
ニフルチモックス	リジン	≥1.25g	ニザチジン	リジン	≥7.5g
ニトロフラントイン	リジン	≥1.25g	ナイスタチン	リジン	≥7.5g
ニザチジン	リジン	≥1.25g	オンダンセトロン	リジン	≥7.5g
ナイスタチン	リジン	≥1.25g	オセルタミビル	リジン	≥7.5g
オンダンセトロン	リジン	≥1.25g	オクスカルバゼピン	リジン	≥7.5g
オセルタミビル	リジン	≥1.25g	ペニシラミン	リジン	≥7.5g
オクスカルバゼピン	リジン	≥1.25g	ペリンドプリル	リジン	≥7.5g
ペニシラミン	リジン	≥1.25g	フェノバルビタール	リジン	≥7.5g
ペリンドプリル	リジン	≥1.25g	フェノキシメチル ペニシリン	リジン	≥7.5g
フェノバルビタール	リジン	≥1.25g	プラバスタチンナトリウム	リジン	≥7.5g
フェノキシメチル ペニシリン	リジン	≥1.25g	プレドニゾロン	リジン	≥7.5g
プラバスタチンナトリウム	リジン	≥1.25g	プリマキン	リジン	≥7.5g
プレドニゾロン	リジン	≥1.25g	プロカテロール	リジン	≥7.5g
プリマキン	リジン	≥1.25g	プロピルチオウラシル	リジン	≥7.5g
プロカテロール	リジン	≥1.25g	プロソイドエフェドリン	リジン	≥7.5g
プロピルチオウラシル	リジン	≥1.25g	ピラジンアミド	リジン	≥7.5g
プロソイドエフェドリン	リジン	≥1.25g	臭化ピリドスチグミン	リジン	≥7.5g
ピラジンアミド	リジン	≥1.25g	塩酸ピリドキシン	リジン	≥7.5g
臭化ピリドスチグミン	リジン	≥1.25g	ラニチジン	リジン	≥7.5g
塩酸ピリドキシン	リジン	≥1.25g	リバビリン	リジン	≥7.5g
ラニチジン	リジン	≥1.25g	リボフラビン	リジン	≥7.5g
リバビリン	リジン	≥1.25g	リザトリップタン	リジン	≥7.5g
リボフラビン	リジン	≥1.25g	スタブジン	リジン	≥7.5g

10

20

30

40

【表 29 - 19】

リザトリップタン	リジン	≥1.25g	スルファジアジン	リジン	≥7.5g
スタブジン	リジン	≥1.25g	スルファメトキサゾール	リジン	≥7.5g
スルファジアジン	リジン	≥1.25g	スルタミシリン	リジン	≥7.5g
スルファメトキサゾール	リジン	≥1.25g	スマトリップタン	リジン	≥7.5g
スルタミシリン	リジン	≥1.25g	タルチレリン	リジン	≥7.5g
スマトリップタン	リジン	≥1.25g	テガフル	リジン	≥7.5g
タルチレリン	リジン	≥1.25g	テノホビルジソ プロキシル	リジン	≥7.5g
テガフル	リジン	≥1.25g	テオフィリン	リジン	≥7.5g
テノホビルジソ プロキシル	リジン	≥1.25g	チアミン	リジン	≥7.5g
テオフィリン	リジン	≥1.25g	トリメタジジン	リジン	≥7.5g
チアミン	リジン	≥1.25g	トリメトプリム	リジン	≥7.5g
トリメタジジン	リジン	≥1.25g	ボグリボーズ	リジン	≥7.5g
トリメトプリム	リジン	≥1.25g	ジドブジン	リジン	≥7.5g
ボグリボーズ	リジン	≥1.25g	ゾルミトリップタン	リジン	≥7.5g
ジドブジン	リジン	≥1.25g	アセチルカルニチン	リジン	≥7.5g
ゾルミトリップタン	リジン	≥1.25g	カペシタビン	リジン	≥7.5g
アセチルカルニチン	リジン	≥1.25g	セファクロール	リジン	≥7.5g
カペシタビン	リジン	≥1.25g	セフィキシム	リジン	≥7.5g
セファクロール	リジン	≥1.25g	セフメタゾール	リジン	≥7.5g
セフィキシム	リジン	≥1.25g	セフポドキシム プロキセチル	リジン	≥7.5g
セフメタゾール	リジン	≥1.25g	セフロキサジン	リジン	≥7.5g
セフポドキシム プロキセチル	リジン	≥1.25g	アルホスセラート	リジン	≥7.5g
セフロキサジン	リジン	≥1.25g	シラザブリル	リジン	≥7.5g
アルホスセラート	リジン	≥1.25g	臭化シメトロピウム	リジン	≥7.5g
シラザブリル	リジン	≥1.25g	ジアセレイン	リジン	≥7.5g
臭化シメトロピウム	リジン	≥1.25g	エルドステイン	リジン	≥7.5g
ジアセレイン	リジン	≥1.25g	ファムシクロビル	リジン	≥7.5g
エルドステイン	リジン	≥1.25g	ゲミフロキサシン	リジン	≥7.5g
ファムシクロビル	リジン	≥1.25g	レボスルピリド	リジン	≥7.5g
ゲミフロキサシン	リジン	≥1.25g	ナブメトン	リジン	≥7.5g
レボスルピリド	リジン	≥1.25g	オキシラセタム	リジン	≥7.5g
ナブメトン	リジン	≥1.25g	フェンジメトラジン	リジン	≥7.5g
オキシラセタム	リジン	≥1.25g	ラベプラゾール	リジン	≥7.5g
フェンジメトラジン	リジン	≥1.25g	酢酸ロキサチジン	リジン	≥7.5g
ラベプラゾール	リジン	≥1.25g	タムスロシン	リジン	≥7.5g
酢酸ロキサチジン	リジン	≥1.25g	テラゾシン	リジン	≥7.5g

10

20

30

40

【表 29 - 20】

タムスロシン	リジン	≥1.25g	チオクト酸	リジン	≥7.5g
テラゾシン	リジン	≥1.25g	トスフロキサシン	リジン	≥7.5g
チオクト酸	リジン	≥1.25g	トリフルサル	リジン	≥7.5g
トスフロキサシン	リジン	≥1.25g	ザルトプロフェン	リジン	≥7.5g
トリフルサル	リジン	≥1.25g	エチドロン酸	リジン	≥7.5g
ザルトプロフェン	リジン	≥1.25g	ゾレドロン酸	リジン	≥7.5g
エチドロン酸	リジン	≥1.25g	クロドロン酸	リジン	≥7.5g
ゾレドロン酸	リジン	≥1.25g	チルドロン酸	リジン	≥7.5g
ゾレドロン酸	リジン	≥1.3g	ゾレドロン酸	リジン	≥1.6g
ゾレドロン酸	リジン	≥1.4g	ゾレドロン酸	リジン	≥1.7g
ゾレドロン酸	リジン	≥1.8g	ゾレドロン酸	リジン	≥1.9g
クロドロン酸	リジン	≥1.25g	パミドロン酸	リジン	≥7.5g
チルドロン酸	リジン	≥1.25g	アレンドロン酸	リジン	≥7.5g
パミドロン酸	リジン	≥1.25g	リセドロン酸	リジン	≥7.5g
アレンドロン酸	リジン	≥1.25g	イバンドロン酸	リジン	≥7.5g
リセドロン酸	リジン	≥1.25g	アバカビル	グリシン	≥7.5g
イバンドロン酸	リジン	≥1.25g	アカルボース	グリシン	≥7.5g
アバカビル	グリシン	≥1.25g	アセタゾラミド	グリシン	≥7.5g
アカルボース	グリシン	≥1.25g	アシクロビル	グリシン	≥7.5g
アセタゾラミド	グリシン	≥1.25g	アルブテロール (サルブタモール)	グリシン	≥7.5g
アシクロビル	グリシン	≥1.25g	アロプリノール	グリシン	≥7.5g
アルブテロール (サルブタモール)	グリシン	≥1.25g	アミロリド	グリシン	≥7.5g
アロプリノール	グリシン	≥1.25g	アミスルブリド	グリシン	≥7.5g
アミロリド	グリシン	≥1.25g	アムロジピン	グリシン	≥7.5g
アミスルブリド	グリシン	≥1.25g	アモキシシリン	グリシン	≥7.5g
アムロジピン	グリシン	≥1.25g	アンフェタミン	グリシン	≥7.5g
アモキシシリン	グリシン	≥1.25g	アテノロール	グリシン	≥7.5g
アンフェタミン	グリシン	≥1.25g	アトロビン	グリシン	≥7.5g
アテノロール	グリシン	≥1.25g	アザチオプリン	グリシン	≥7.5g
アトロビン	グリシン	≥1.25g	ベンセラジド	グリシン	≥7.5g
アザチオプリン	グリシン	≥1.25g	ベンズニダゾール	グリシン	≥7.5g
ベンセラジド	グリシン	≥1.25g	カモスタット	グリシン	≥7.5g
ベンズニダゾール	グリシン	≥1.25g	カプトプリル	グリシン	≥7.5g
カモスタット	グリシン	≥1.25g	セフジニル	グリシン	≥7.5g
カプトプリル	グリシン	≥1.25g	セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	グリシン	≥7.5g
セフジニル	グリシン	≥1.25g	セフプロジル	グリシン	≥7.5g

10

20

30

40

【表 29 - 21】

セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	グリシン	≥1.25g	セフロキシムアキセチル	グリシン	≥7.5g
セフプロジル	グリシン	≥1.25g	クロラムフェニコール	グリシン	≥7.5g
セフロキシムアキセチル	グリシン	≥1.25g	シメチジン	グリシン	≥7.5g
クロラムフェニコール	グリシン	≥1.25g	シプロフロキサシン	グリシン	≥7.5g
シメチジン	グリシン	≥1.25g	コデイン	グリシン	≥7.5g
シプロフロキサシン	グリシン	≥1.25g	コルヒチン	グリシン	≥7.5g
コデイン	グリシン	≥1.25g	シクロホスファミド	グリシン	≥7.5g
コルヒチン	グリシン	≥1.25g	ダプソン	グリシン	≥7.5g
シクロホスファミド	グリシン	≥1.25g	デキサメタゾン	グリシン	≥7.5g
ダプソン	グリシン	≥1.25g	ジダノシン	グリシン	≥7.5g
デキサメタゾン	グリシン	≥1.25g	ジエチルカルバマジン	グリシン	≥7.5g
ジダノシン	グリシン	≥1.25g	メチオニン	グリシン	≥7.5g
ジエチルカルバマジン	グリシン	≥1.25g	ドラセトロン	グリシン	≥7.5g
メチオニン	グリシン	≥1.25g	ドキシフルリジン	グリシン	≥7.5g
ドラセトロン	グリシン	≥1.25g	ドキシサイクリン	グリシン	≥7.5g
ドキシフルリジン	グリシン	≥1.25g	エルゴノビン	グリシン	≥7.5g
ドキシサイクリン	グリシン	≥1.25g	エチルコハク酸 エリスロマイシン	グリシン	≥7.5g
エルゴノビン	グリシン	≥1.25g	エタンブトール	グリシン	≥7.5g
エチルコハク酸 エリスロマイシン	グリシン	≥1.25g	エトスクシミド	グリシン	≥7.5g
エタンブトール	グリシン	≥1.25g	ファモチジン	グリシン	≥7.5g
エトスクシミド	グリシン	≥1.25g	フルコナゾール	グリシン	≥7.5g
ファモチジン	グリシン	≥1.25g	葉酸	グリシン	≥7.5g
フルコナゾール	グリシン	≥1.25g	フロセミド	グリシン	≥7.5g
葉酸	グリシン	≥1.25g	フルスルチアミン	グリシン	≥7.5g
フロセミド	グリシン	≥1.25g	ガバペンチン	グリシン	≥7.5g
フルスルチアミン	グリシン	≥1.25g	グリピジド	グリシン	≥7.5g
ガバペンチン	グリシン	≥1.25g	グラニセトロン	グリシン	≥7.5g
グリピジド	グリシン	≥1.25g	グリセオフルビン	グリシン	≥7.5g
グラニセトロン	グリシン	≥1.25g	ヒドララジン	グリシン	≥7.5g
グリセオフルビン	グリシン	≥1.25g	ヒドロクロロチアジド	グリシン	≥7.5g
ヒドララジン	グリシン	≥1.25g	イミダブリル	グリシン	≥7.5g
ヒドロクロロチアジド	グリシン	≥1.25g	イソニアジド	グリシン	≥7.5g
イミダブリル	グリシン	≥1.25g	ラミブジン	グリシン	≥7.5g
イソニアジド	グリシン	≥1.25g	1-カルボシステイン	グリシン	≥7.5g
ラミブジン	グリシン	≥1.25g	レベチラセタム	グリシン	≥7.5g
1-カルボシステイン	グリシン	≥1.25g	レボフロキサシン	グリシン	≥7.5g
レベチラセタム	グリシン	≥1.25g	リネゾリド	グリシン	≥7.5g

10

20

30

40

【表 29 - 22】

レボプロキサシン	グリシン	≥1.25g	リシノブリル	グリシン	≥7.5g
リネゾリド	グリシン	≥1.25g	ロサルタン	グリシン	≥7.5g
リシノブリル	グリシン	≥1.25g	メトレキサート	グリシン	≥7.5g
ロサルタン	グリシン	≥1.25g	メチルドーパ	グリシン	≥7.5g
メトレキサート	グリシン	≥1.25g	s-メチルメチオニン	グリシン	≥7.5g
メチルドーパ	グリシン	≥1.25g	メクロプロラミド	グリシン	≥7.5g
s-メチルメチオニン	グリシン	≥1.25g	メトロニダゾール	グリシン	≥7.5g
メクロプロラミド	グリシン	≥1.25g	モキシフロキサシン	グリシン	≥7.5g
メトロニダゾール	グリシン	≥1.25g	ナリジクス酸	グリシン	≥7.5g
モキシフロキサシン	グリシン	≥1.25g	ニコランジル	グリシン	≥7.5g
ナリジクス酸	グリシン	≥1.25g	ニフルチモックス	グリシン	≥7.5g
ニコランジル	グリシン	≥1.25g	ニトロフラントイン	グリシン	≥7.5g
ニフルチモックス	グリシン	≥1.25g	ニザチジン	グリシン	≥7.5g
ニトロフラントイン	グリシン	≥1.25g	ナイスタチン	グリシン	≥7.5g
ニザチジン	グリシン	≥1.25g	オンダンセトロン	グリシン	≥7.5g
ナイスタチン	グリシン	≥1.25g	オセルタミビル	グリシン	≥7.5g
オンダンセトロン	グリシン	≥1.25g	オクスカルバゼピン	グリシン	≥7.5g
オセルタミビル	グリシン	≥1.25g	ペニシラミン	グリシン	≥7.5g
オクスカルバゼピン	グリシン	≥1.25g	ペリンドブリル	グリシン	≥7.5g
ペニシラミン	グリシン	≥1.25g	フェノバルビタール	グリシン	≥7.5g
ペリンドブリル	グリシン	≥1.25g	フェノキシメチル ペニシリン	グリシン	≥7.5g
フェノバルビタール	グリシン	≥1.25g	プラバスタチンナトリウム	グリシン	≥7.5g
フェノキシメチル ペニシリン	グリシン	≥1.25g	プレドニゾロン	グリシン	≥7.5g
プラバスタチンナトリウム	グリシン	≥1.25g	プリマキン	グリシン	≥7.5g
プレドニゾロン	グリシン	≥1.25g	プロカテロール	グリシン	≥7.5g
プリマキン	グリシン	≥1.25g	プロピルチオウラシル	グリシン	≥7.5g
プロカテロール	グリシン	≥1.25g	プロソイドエフェドリン	グリシン	≥7.5g
プロピルチオウラシル	グリシン	≥1.25g	ピラジンアミド	グリシン	≥7.5g
プロソイドエフェドリン	グリシン	≥1.25g	臭化ピリドスチグミン	グリシン	≥7.5g
ピラジンアミド	グリシン	≥1.25g	塩酸ピリドキシン	グリシン	≥7.5g
臭化ピリドスチグミン	グリシン	≥1.25g	ラニチジン	グリシン	≥7.5g
塩酸ピリドキシン	グリシン	≥1.25g	リバビリン	グリシン	≥7.5g
ラニチジン	グリシン	≥1.25g	リボフラビン	グリシン	≥7.5g
リバビリン	グリシン	≥1.25g	リザトリプタン	グリシン	≥7.5g
リボフラビン	グリシン	≥1.25g	スタブジン	グリシン	≥7.5g
リザトリプタン	グリシン	≥1.25g	スルファジアジン	グリシン	≥7.5g
スタブジン	グリシン	≥1.25g	スルファメトキサゾール	グリシン	≥7.5g
スルファジアジン	グリシン	≥1.25g	スルタミシリン	グリシン	≥7.5g

10

20

30

40

【表 29 - 23】

スルファメキサゾール	グリシン	≥1.25g	スマトリプタン	グリシン	≥7.5g
スルタミシン	グリシン	≥1.25g	タルチレリン	グリシン	≥7.5g
スマトリプタン	グリシン	≥1.25g	テガフル	グリシン	≥7.5g
タルチレリン	グリシン	≥1.25g	テノホビルジソプロキシル	グリシン	≥7.5g
テガフル	グリシン	≥1.25g	テオフィリン	グリシン	≥7.5g
テノホビルジソプロキシル	グリシン	≥1.25g	チアミン	グリシン	≥7.5g
テオフィリン	グリシン	≥1.25g	トリメタジジン	グリシン	≥7.5g
チアミン	グリシン	≥1.25g	トリメトプリム	グリシン	≥7.5g
トリメタジジン	グリシン	≥1.25g	ボグリボーズ	グリシン	≥7.5g
トリメトプリム	グリシン	≥1.25g	ジドブジン	グリシン	≥7.5g
ボグリボーズ	グリシン	≥1.25g	ゾルミトリプタン	グリシン	≥7.5g
ジドブジン	グリシン	≥1.25g	アセチルカルニチン	グリシン	≥7.5g
ゾルミトリプタン	グリシン	≥1.25g	カペシタビン	グリシン	≥7.5g
アセチルカルニチン	グリシン	≥1.25g	セファクロール	グリシン	≥7.5g
カペシタビン	グリシン	≥1.25g	セフィキシム	グリシン	≥7.5g
セファクロール	グリシン	≥1.25g	セフメタゾール	グリシン	≥7.5g
セフィキシム	グリシン	≥1.25g	セフポドキシム プロキセチル	グリシン	≥7.5g
セフメタゾール	グリシン	≥1.25g	セフロキサジン	グリシン	≥7.5g
セフポドキシム プロキセチル	グリシン	≥1.25g	アルホスセラート	グリシン	≥7.5g
セフロキサジン	グリシン	≥1.25g	シラザプリル	グリシン	≥7.5g
アルホスセラート	グリシン	≥1.25g	臭化シメトロピウム	グリシン	≥7.5g
シラザプリル	グリシン	≥1.25g	ジアセレイン	グリシン	≥7.5g
臭化シメトロピウム	グリシン	≥1.25g	エルドステイン	グリシン	≥7.5g
ジアセレイン	グリシン	≥1.25g	ファムシクロビル	グリシン	≥7.5g
エルドステイン	グリシン	≥1.25g	ゲミフロキサシン	グリシン	≥7.5g
ファムシクロビル	グリシン	≥1.25g	レボスルピリド	グリシン	≥7.5g
ゲミフロキサシン	グリシン	≥1.25g	ナブメン	グリシン	≥7.5g
レボスルピリド	グリシン	≥1.25g	オキシラセタム	グリシン	≥7.5g
ナブメン	グリシン	≥1.25g	フェンジメトラジン	グリシン	≥7.5g
オキシラセタム	グリシン	≥1.25g	ラベプラゾール	グリシン	≥7.5g
フェンジメトラジン	グリシン	≥1.25g	酢酸ロキサチジン	グリシン	≥7.5g
ラベプラゾール	グリシン	≥1.25g	タムスロシン	グリシン	≥7.5g
酢酸ロキサチジン	グリシン	≥1.25g	テラゾシン	グリシン	≥7.5g
タムスロシン	グリシン	≥1.25g	チオクト酸	グリシン	≥7.5g
テラゾシン	グリシン	≥1.25g	トスフロキサシン	グリシン	≥7.5g
チオクト酸	グリシン	≥1.25g	トリフルサル	グリシン	≥7.5g
トスフロキサシン	グリシン	≥1.25g	ザルトプロフェン	グリシン	≥7.5g
トリフルサル	グリシン	≥1.25g	エチドロン酸	グリシン	≥7.5g

10

20

30

40

【表 29 - 24】

ザルトプロフェン	グリシン	≥1.25g	ゾレドロン酸	グリシン	≥7.5g
エチドロン酸	グリシン	≥1.25g	クロドロン酸	グリシン	≥7.5g
ゾレドロン酸	グリシン	≥1.25g	チルドロン酸	グリシン	≥7.5g
クロドロン酸	グリシン	≥1.25g	パミドロン酸	グリシン	≥7.5g
チルドロン酸	グリシン	≥1.25g	アレンドロン酸	グリシン	≥7.5g
パミドロン酸	グリシン	≥1.25g	リセドロン酸	グリシン	≥7.5g
アレンドロン酸	グリシン	≥1.25g	イバンドロン酸	グリシン	≥7.5g
リセドロン酸	グリシン	≥1.25g	アバカビル	リジン	≥10g
イバンドロン酸	グリシン	≥1.25g	アカルボース	リジン	≥10g
アバカビル	リジン	≥1.5g	アセタゾラミド	リジン	≥10g
アカルボース	リジン	≥1.5g	アシクロビル	リジン	≥10g
アセタゾラミド	リジン	≥1.5g	アルブテロール (サルブタモール)	リジン	≥10g
アシクロビル	リジン	≥1.5g	アロプリノール	リジン	≥10g
アルブテロール (サルブタモール)	リジン	≥1.5g	アミロリド	リジン	≥10g
アロプリノール	リジン	≥1.5g	アミスルプリド	リジン	≥10g
アミロリド	リジン	≥1.5g	アムロジピン	リジン	≥10g
アミスルプリド	リジン	≥1.5g	アモキシシリン	リジン	≥10g
アムロジピン	リジン	≥1.5g	アンフェタミン	リジン	≥10g
アモキシシリン	リジン	≥1.5g	アテノロール	リジン	≥10g
アンフェタミン	リジン	≥1.5g	アトロビン	リジン	≥10g
アテノロール	リジン	≥1.5g	アザチオプリン	リジン	≥10g
アトロビン	リジン	≥1.5g	ベンセラジド	リジン	≥10g
アザチオプリン	リジン	≥1.5g	ベンズニダゾール	リジン	≥10g
ベンセラジド	リジン	≥1.5g	カモスタット	リジン	≥10g
ベンズニダゾール	リジン	≥1.5g	カプトプリル	リジン	≥10g
カモスタット	リジン	≥1.5g	セフジニル	リジン	≥10g
カプトプリル	リジン	≥1.5g	セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	リジン	≥10g
セフジニル	リジン	≥1.5g	セフプロジル	リジン	≥10g
セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	リジン	≥1.5g	セフロキシムアキセチル	リジン	≥10g
セフプロジル	リジン	≥1.5g	クロラムフェニコール	リジン	≥10g
セフロキシムアキセチル	リジン	≥1.5g	シメチジン	リジン	≥10g
クロラムフェニコール	リジン	≥1.5g	シプロフロキサシン	リジン	≥10g
シメチジン	リジン	≥1.5g	コデイン	リジン	≥10g
シプロフロキサシン	リジン	≥1.5g	コルヒチン	リジン	≥10g
コデイン	リジン	≥1.5g	シクロホスファミド	リジン	≥10g
コルヒチン	リジン	≥1.5g	ダプソン	リジン	≥10g

10

20

30

40

【表 29 - 25】

シクロホスファミド	リジン	≥1.5g	デキサメタゾン	リジン	≥10g
ダプソン	リジン	≥1.5g	ジダノシン	リジン	≥10g
デキサメタゾン	リジン	≥1.5g	ジエチルカルバマジン	リジン	≥10g
ジダノシン	リジン	≥1.5g	メチオニン	リジン	≥10g
ジエチルカルバマジン	リジン	≥1.5g	ドラセトロン	リジン	≥10g
メチオニン	リジン	≥1.5g	ドキシフルリジン	リジン	≥10g
ドラセトロン	リジン	≥1.5g	ドキシサイクリン	リジン	≥10g
ドキシフルリジン	リジン	≥1.5g	エルゴノビン	リジン	≥10g
ドキシサイクリン	リジン	≥1.5g	エチルコハク酸 エリスロマイシン	リジン	≥10g
エルゴノビン	リジン	≥1.5g	エタンブトール	リジン	≥10g
エチルコハク酸 エリスロマイシン	リジン	≥1.5g	エトスクシミド	リジン	≥10g
エタンブトール	リジン	≥1.5g	ファモチジン	リジン	≥10g
エトスクシミド	リジン	≥1.5g	フルコナゾール	リジン	≥10g
ファモチジン	リジン	≥1.5g	葉酸	リジン	≥10g
フルコナゾール	リジン	≥1.5g	フロセミド	リジン	≥10g
葉酸	リジン	≥1.5g	フルスルチアミン	リジン	≥10g
フロセミド	リジン	≥1.5g	ガバベンチン	リジン	≥10g
フルスルチアミン	リジン	≥1.5g	グリピジド	リジン	≥10g
ガバベンチン	リジン	≥1.5g	グラニセトロン	リジン	≥10g
グリピジド	リジン	≥1.5g	グリセオフルビン	リジン	≥10g
グラニセトロン	リジン	≥1.5g	ヒドララジン	リジン	≥10g
グリセオフルビン	リジン	≥1.5g	ヒドロクロロチアジド	リジン	≥10g
ヒドララジン	リジン	≥1.5g	イミダブリル	リジン	≥10g
ヒドロクロロチアジド	リジン	≥1.5g	イソニアジド	リジン	≥10g
イミダブリル	リジン	≥1.5g	ラミブジン	リジン	≥10g
イソニアジド	リジン	≥1.5g	l-カルボシステイン	リジン	≥10g
ラミブジン	リジン	≥1.5g	レベチラセタム	リジン	≥10g
l-カルボシステイン	リジン	≥1.5g	レボフロキサシン	リジン	≥10g
レベチラセタム	リジン	≥1.5g	リネゾリド	リジン	≥10g
レボフロキサシン	リジン	≥1.5g	リシノプリル	リジン	≥10g
リネゾリド	リジン	≥1.5g	ロサルタン	リジン	≥10g
リシノプリル	リジン	≥1.5g	メトレキサート	リジン	≥10g
ロサルタン	リジン	≥1.5g	メチルドーパ	リジン	≥10g
メトレキサート	リジン	≥1.5g	s-メチルメチオニン	リジン	≥10g
メチルドーパ	リジン	≥1.5g	メクロプラミド	リジン	≥10g
s-メチルメチオニン	リジン	≥1.5g	メトロニダゾール	リジン	≥10g
メクロプラミド	リジン	≥1.5g	モキシフロキサシン	リジン	≥10g
メトロニダゾール	リジン	≥1.5g	ナリジクス酸	リジン	≥10g

10

20

30

40

【表 29 - 26】

モキシプロキサシン	リジン	≥1.5g	ニコランジル	リジン	≥10g
ナリジクス酸	リジン	≥1.5g	ニフルチモックス	リジン	≥10g
ニコランジル	リジン	≥1.5g	ニトロフラントイ	リジン	≥10g
ニフルチモックス	リジン	≥1.5g	ニザチジン	リジン	≥10g
ニトロフラントイ	リジン	≥1.5g	ナイスタチン	リジン	≥10g
ニザチジン	リジン	≥1.5g	オンダンセトロン	リジン	≥10g
ナイスタチン	リジン	≥1.5g	オセルタミビル	リジン	≥10g
オンダンセトロン	リジン	≥1.5g	オクスカルバゼピン	リジン	≥10g
オセルタミビル	リジン	≥1.5g	ペニシラミン	リジン	≥10g
オクスカルバゼピン	リジン	≥1.5g	ペリンドプリル	リジン	≥10g
ペニシラミン	リジン	≥1.5g	フェノバルビタール	リジン	≥10g
ペリンドプリル	リジン	≥1.5g	フェノキシメチル ペニシリン	リジン	≥10g
フェノバルビタール	リジン	≥1.5g	プラバスタチンナトリウム	リジン	≥10g
フェノキシメチル ペニシリン	リジン	≥1.5g	プレドニゾロン	リジン	≥10g
プラバスタチンナトリウム	リジン	≥1.5g	プリマキン	リジン	≥10g
プレドニゾロン	リジン	≥1.5g	プロカテロール	リジン	≥10g
プリマキン	リジン	≥1.5g	プロピルチオウラシル	リジン	≥10g
プロカテロール	リジン	≥1.5g	プロソイドエフェドリン	リジン	≥10g
プロピルチオウラシル	リジン	≥1.5g	ピラジンアミド	リジン	≥10g
プロソイドエフェドリン	リジン	≥1.5g	臭化ピリドスチグミン	リジン	≥10g
ピラジンアミド	リジン	≥1.5g	塩酸ピリドキシン	リジン	≥10g
臭化ピリドスチグミン	リジン	≥1.5g	ラニチジン	リジン	≥10g
塩酸ピリドキシン	リジン	≥1.5g	リバビリン	リジン	≥10g
ラニチジン	リジン	≥1.5g	リボフラビン	リジン	≥10g
リバビリン	リジン	≥1.5g	リザトリプタン	リジン	≥10g
リボフラビン	リジン	≥1.5g	スタブジン	リジン	≥10g
リザトリプタン	リジン	≥1.5g	スルファジアジン	リジン	≥10g
スタブジン	リジン	≥1.5g	スルファメトキサゾール	リジン	≥10g
スルファジアジン	リジン	≥1.5g	スルタミシリン	リジン	≥10g
スルファメトキサゾール	リジン	≥1.5g	スマトリプタン	リジン	≥10g
スルタミシリン	リジン	≥1.5g	タルチレリン	リジン	≥10g
スマトリプタン	リジン	≥1.5g	テガフル	リジン	≥10g
タルチレリン	リジン	≥1.5g	テノホビルジソプロキシル	リジン	≥10g
テガフル	リジン	≥1.5g	テオフィリン	リジン	≥10g
テノホビルジソプロキシル	リジン	≥1.5g	チアミン	リジン	≥10g
テオフィリン	リジン	≥1.5g	トリメタジジン	リジン	≥10g
チアミン	リジン	≥1.5g	トリメトプリム	リジン	≥10g
トリメタジジン	リジン	≥1.5g	ボグリボーズ	リジン	≥10g

10

20

30

40

【表 29 - 27】

トリメトプリム	リジン	≥1.5g	ジドブジン	リジン	≥10g
ボグリボーズ	リジン	≥1.5g	ゾルミトリプタン	リジン	≥10g
ジドブジン	リジン	≥1.5g	アセチルカルニチン	リジン	≥10g
ゾルミトリプタン	リジン	≥1.5g	カペシタビン	リジン	≥10g
アセチルカルニチン	リジン	≥1.5g	セファクロール	リジン	≥10g
カペシタビン	リジン	≥1.5g	セフィキシム	リジン	≥10g
セファクロール	リジン	≥1.5g	セフメタゾール	リジン	≥10g
			セフポドキシム		
セフィキシム	リジン	≥1.5g	プロキセチル	リジン	≥10g
セフメタゾール	リジン	≥1.5g	セフロキサジン	リジン	≥10g
セフポドキシム					
プロキセチル	リジン	≥1.5g	アルホスセラート	リジン	≥10g
セフロキサジン	リジン	≥1.5g	シラザプリル	リジン	≥10g
アルホスセラート	リジン	≥1.5g	臭化シメトロピウム	リジン	≥10g
シラザプリル	リジン	≥1.5g	ジアセレイン	リジン	≥10g
臭化シメトロピウム	リジン	≥1.5g	エルドステイン	リジン	≥10g
ジアセレイン	リジン	≥1.5g	ファムシクロビル	リジン	≥10g
エルドステイン	リジン	≥1.5g	ゲミフロキサシン	リジン	≥10g
ファムシクロビル	リジン	≥1.5g	レボスルピリド	リジン	≥10g
ゲミフロキサシン	リジン	≥1.5g	ナブメタン	リジン	≥10g
レボスルピリド	リジン	≥1.5g	オキシラセタム	リジン	≥10g
ナブメタン	リジン	≥1.5g	フェンジメトラジン	リジン	≥10g
オキシラセタム	リジン	≥1.5g	ラベプラゾール	リジン	≥10g
フェンジメトラジン	リジン	≥1.5g	酢酸ロキサチジン	リジン	≥10g
ラベプラゾール	リジン	≥1.5g	タムスロシン	リジン	≥10g
酢酸ロキサチジン	リジン	≥1.5g	テラゾシン	リジン	≥10g
タムスロシン	リジン	≥1.5g	チオクト酸	リジン	≥10g
テラゾシン	リジン	≥1.5g	トスフロキサシン	リジン	≥10g
チオクト酸	リジン	≥1.5g	トリフルサル	リジン	≥10g
トスフロキサシン	リジン	≥1.5g	ザルトプロフェン	リジン	≥10g
トリフルサル	リジン	≥1.5g	エチドロン酸	リジン	≥10g
ザルトプロフェン	リジン	≥1.5g	ゾレドロン酸	リジン	≥10g
エチドロン酸	リジン	≥1.5g	クロドロン酸	リジン	≥10g
ゾレドロン酸	リジン	≥1.5g	チルドロン酸	リジン	≥10g
クロドロン酸	リジン	≥1.5g	パミドロン酸	リジン	≥10g
チルドロン酸	リジン	≥1.5g	アレンドロン酸	リジン	≥10g
パミドロン酸	リジン	≥1.5g	リセドロン酸	リジン	≥10g
アレンドロン酸	リジン	≥1.5g	イバンドロン酸	リジン	≥10g
リセドロン酸	リジン	≥1.5g	アバカビル	グリシン	≥10g
イバンドロン酸	リジン	≥1.5g	アカルボース	グリシン	≥10g

10

20

30

40

【表 29 - 28】

アバカビル	グリシン	≥1.5g	アセタゾラミド	グリシン	≥10g
アカルボース	グリシン	≥1.5g	アシクロビル	グリシン	≥10g
アセタゾラミド	グリシン	≥1.5g	アルブテロール (サルブタモール)	グリシン	≥10g
アシクロビル	グリシン	≥1.5g	アロプリノール	グリシン	≥10g
アルブテロール (サルブタモール)	グリシン	≥1.5g	アミロリド	グリシン	≥10g
アロプリノール	グリシン	≥1.5g	アミスルプリド	グリシン	≥10g
アミロリド	グリシン	≥1.5g	アムロジピン	グリシン	≥10g
アミスルプリド	グリシン	≥1.5g	アモキシシリン	グリシン	≥10g
アムロジピン	グリシン	≥1.5g	アンフェタミン	グリシン	≥10g
アモキシシリン	グリシン	≥1.5g	アテノロール	グリシン	≥10g
アンフェタミン	グリシン	≥1.5g	アトロピン	グリシン	≥10g
アテノロール	グリシン	≥1.5g	アザチオプリン	グリシン	≥10g
アトロピン	グリシン	≥1.5g	ベンセラジド	グリシン	≥10g
アザチオプリン	グリシン	≥1.5g	ベンズニダゾール	グリシン	≥10g
ベンセラジド	グリシン	≥1.5g	カモスタッフ	グリシン	≥10g
ベンズニダゾール	グリシン	≥1.5g	カプトプリル	グリシン	≥10g
カモスタッフ	グリシン	≥1.5g	セフジニル	グリシン	≥10g
カプトプリル	グリシン	≥1.5g	セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	グリシン	≥10g
セフジニル	グリシン	≥1.5g	セフプロジル	グリシン	≥10g
セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	グリシン	≥1.5g	セフロキシムアキセチル	グリシン	≥10g
セフプロジル	グリシン	≥1.5g	クロラムフェニコール	グリシン	≥10g
セフロキシムアキセチル	グリシン	≥1.5g	シメチジン	グリシン	≥10g
クロラムフェニコール	グリシン	≥1.5g	シプロフロキサシン	グリシン	≥10g
シメチジン	グリシン	≥1.5g	コデイン	グリシン	≥10g
シプロフロキサシン	グリシン	≥1.5g	コルヒチン	グリシン	≥10g
コデイン	グリシン	≥1.5g	シクロホスファミド	グリシン	≥10g
コルヒチン	グリシン	≥1.5g	ダブソン	グリシン	≥10g
シクロホスファミド	グリシン	≥1.5g	デキサメタゾン	グリシン	≥10g
ダブソン	グリシン	≥1.5g	ジダノシン	グリシン	≥10g
デキサメタゾン	グリシン	≥1.5g	ジエチルカルバマジン	グリシン	≥10g
ジダノシン	グリシン	≥1.5g	メチオニン	グリシン	≥10g
ジエチルカルバマジン	グリシン	≥1.5g	ドラセトロン	グリシン	≥10g
メチオニン	グリシン	≥1.5g	ドキシフルリジン	グリシン	≥10g
ドラセトロン	グリシン	≥1.5g	ドキシサイクリン	グリシン	≥10g
ドキシフルリジン	グリシン	≥1.5g	エルゴノビン	グリシン	≥10g
ドキシサイクリン	グリシン	≥1.5g	エチルコハク酸 エリスロマイシン	グリシン	≥10g

10

20

30

40

【表 29 - 29】

エルゴノビン	グリシン	≥1.5g	エタンブトール	グリシン	≥10g
エチルコハク酸	グリシン	≥1.5g	エトスクシミド	グリシン	≥10g
エリスロマイシン	グリシン	≥1.5g	ファモチジン	グリシン	≥10g
エタンブトール	グリシン	≥1.5g	フルコナゾール	グリシン	≥10g
エトスクシミド	グリシン	≥1.5g	葉酸	グリシン	≥10g
ファモチジン	グリシン	≥1.5g	フロセミド	グリシン	≥10g
フルコナゾール	グリシン	≥1.5g	フルスルチアミン	グリシン	≥10g
葉酸	グリシン	≥1.5g	ガバペンチン	グリシン	≥10g
フロセミド	グリシン	≥1.5g	グリピジド	グリシン	≥10g
フルスルチアミン	グリシン	≥1.5g	グラニセトロン	グリシン	≥10g
ガバペンチン	グリシン	≥1.5g	グリセオフルビン	グリシン	≥10g
グリピジド	グリシン	≥1.5g	ヒドララジン	グリシン	≥10g
グラニセトロン	グリシン	≥1.5g	ヒドロクロロチアジド	グリシン	≥10g
グリセオフルビン	グリシン	≥1.5g	ヒミダプリル	グリシン	≥10g
ヒドララジン	グリシン	≥1.5g	イソニアジド	グリシン	≥10g
ヒドロクロロチアジド	グリシン	≥1.5g	ラミブジン	グリシン	≥10g
イミダプリル	グリシン	≥1.5g	l-カルボシステイン	グリシン	≥10g
イソニアジド	グリシン	≥1.5g	レベチラセタム	グリシン	≥10g
ラミブジン	グリシン	≥1.5g	l-カルボシステイン	グリシン	≥10g
レベチラセタム	グリシン	≥1.5g	レボフロキサシン	グリシン	≥10g
レボフロキサシン	グリシン	≥1.5g	リネゾリド	グリシン	≥10g
リネゾリド	グリシン	≥1.5g	リシノプリル	グリシン	≥10g
リシノプリル	グリシン	≥1.5g	ロサルタン	グリシン	≥10g
ロサルタン	グリシン	≥1.5g	メトレキサート	グリシン	≥10g
メトレキサート	グリシン	≥1.5g	メチルドーパ	グリシン	≥10g
メチルドーパ	グリシン	≥1.5g	s-メチルメチオニン	グリシン	≥10g
s-メチルメチオニン	グリシン	≥1.5g	メトクロプラミド	グリシン	≥10g
メトクロプラミド	グリシン	≥1.5g	メトロニダゾール	グリシン	≥10g
メトロニダゾール	グリシン	≥1.5g	モキシフロキサシン	グリシン	≥10g
モキシフロキサシン	グリシン	≥1.5g	ナリジクス酸	グリシン	≥10g
ナリジクス酸	グリシン	≥1.5g	ニコランジル	グリシン	≥10g
ニコランジル	グリシン	≥1.5g	ニフルチモックス	グリシン	≥10g
ニフルチモックス	グリシン	≥1.5g	ニトロフラントイン	グリシン	≥10g
ニトロフラントイン	グリシン	≥1.5g	ニザチジン	グリシン	≥10g
ニザチジン	グリシン	≥1.5g	ナイスタチン	グリシン	≥10g
ナイスタチン	グリシン	≥1.5g	オンダンセトロン	グリシン	≥10g
オンダンセトロン	グリシン	≥1.5g	オセルタミビル	グリシン	≥10g
オセルタミビル	グリシン	≥1.5g	オクスカルバゼピン	グリシン	≥10g
オクスカルバゼピン	グリシン	≥1.5g	ペニシラミン	グリシン	≥10g
			ペリンドプリル	グリシン	≥10g

10

20

30

40

【表 29 - 30】

ペニシラミン	グリシン	≥1.5g	フェノバルビタール	グリシン	≥10g
ペリンドプリル	グリシン	≥1.5g	フェノキシメチル ペニシリン	グリシン	≥10g
フェノバルビタール	グリシン	≥1.5g	プラバスタチンナトリウム	グリシン	≥10g
フェノキシメチル ペニシリン	グリシン	≥1.5g	プレドニゾロン	グリシン	≥10g
プラバスタチンナトリウム	グリシン	≥1.5g	プリマキン	グリシン	≥10g
プレドニゾロン	グリシン	≥1.5g	プロカテロール	グリシン	≥10g
プリマキン	グリシン	≥1.5g	プロピルチオウラシル	グリシン	≥10g
プロカテロール	グリシン	≥1.5g	プソイドエフェドリン	グリシン	≥10g
プロピルチオウラシル	グリシン	≥1.5g	ピラジンアミド	グリシン	≥10g
プソイドエフェドリン	グリシン	≥1.5g	臭化ピリドスチグミン	グリシン	≥10g
ピラジンアミド	グリシン	≥1.5g	塩酸ピリドキシン	グリシン	≥10g
臭化ピリドスチグミン	グリシン	≥1.5g	ラニチジン	グリシン	≥10g
塩酸ピリドキシン	グリシン	≥1.5g	リバビリン	グリシン	≥10g
ラニチジン	グリシン	≥1.5g	リボフラビン	グリシン	≥10g
リバビリン	グリシン	≥1.5g	リザトリプタン	グリシン	≥10g
リボフラビン	グリシン	≥1.5g	スタブジン	グリシン	≥10g
リザトリプタン	グリシン	≥1.5g	スルファジアジン	グリシン	≥10g
スタブジン	グリシン	≥1.5g	スルファメトキサゾール	グリシン	≥10g
スルファジアジン	グリシン	≥1.5g	スルタミシリン	グリシン	≥10g
スルファメトキサゾール	グリシン	≥1.5g	スマトリプタン	グリシン	≥10g
スルタミシリン	グリシン	≥1.5g	タルチレリン	グリシン	≥10g
スマトリプタン	グリシン	≥1.5g	テガフル	グリシン	≥10g
タルチレリン	グリシン	≥1.5g	テノホビルジソプロキシル	グリシン	≥10g
テガフル	グリシン	≥1.5g	テオフィリン	グリシン	≥10g
テノホビルジソプロキシル	グリシン	≥1.5g	チアミン	グリシン	≥10g
テオフィリン	グリシン	≥1.5g	トリメタジジン	グリシン	≥10g
チアミン	グリシン	≥1.5g	トリメトプリム	グリシン	≥10g
トリメタジジン	グリシン	≥1.5g	ボグリボーズ	グリシン	≥10g
トリメトプリム	グリシン	≥1.5g	ジドブジン	グリシン	≥10g
ボグリボーズ	グリシン	≥1.5g	ゾルミトリプタン	グリシン	≥10g
ジドブジン	グリシン	≥1.5g	アセチルカルニチン	グリシン	≥10g
ゾルミトリプタン	グリシン	≥1.5g	カペシタビン	グリシン	≥10g
アセチルカルニチン	グリシン	≥1.5g	セファクロール	グリシン	≥10g
カペシタビン	グリシン	≥1.5g	セフィキシム	グリシン	≥10g
セファクロール	グリシン	≥1.5g	セフメタゾール	グリシン	≥10g
セフィキシム	グリシン	≥1.5g	セフボドキシム プロキセチル	グリシン	≥10g
セフメタゾール	グリシン	≥1.5g	セフロキサジン	グリシン	≥10g

10

20

30

40

【表 29 - 31】

セフポドキシム プロキセチル	グリシン	≥1.5g	アルホスセラート	グリシン	≥10g
セフロキサジン	グリシン	≥1.5g	シラザブリル	グリシン	≥10g
アルホスセラート	グリシン	≥1.5g	臭化シメトロピウム	グリシン	≥10g
シラザブリル	グリシン	≥1.5g	ジアセレイン	グリシン	≥10g
臭化シメトロピウム	グリシン	≥1.5g	エルドステイン	グリシン	≥10g
ジアセレイン	グリシン	≥1.5g	ファムシクロビル	グリシン	≥10g
エルドステイン	グリシン	≥1.5g	ゲミフロキサシン	グリシン	≥10g
ファムシクロビル	グリシン	≥1.5g	レボスルピリド	グリシン	≥10g
ゲミフロキサシン	グリシン	≥1.5g	ナブメトン	グリシン	≥10g
レボスルピリド	グリシン	≥1.5g	オキシラセタム	グリシン	≥10g
ナブメトン	グリシン	≥1.5g	フェンジメトラジン	グリシン	≥10g
オキシラセタム	グリシン	≥1.5g	ラベプラゾール	グリシン	≥10g
フェンジメトラジン	グリシン	≥1.5g	酢酸ロキサチジン	グリシン	≥10g
ラベプラゾール	グリシン	≥1.5g	タムスロシン	グリシン	≥10g
酢酸ロキサチジン	グリシン	≥1.5g	テラゾシン	グリシン	≥10g
タムスロシン	グリシン	≥1.5g	チオクト酸	グリシン	≥10g
テラゾシン	グリシン	≥1.5g	トスフロキサシン	グリシン	≥10g
チオクト酸	グリシン	≥1.5g	トリフルサル	グリシン	≥10g
トスフロキサシン	グリシン	≥1.5g	ザルトプロフェン	グリシン	≥10g
トリフルサル	グリシン	≥1.5g	エチドロン酸	グリシン	≥10g
ザルトプロフェン	グリシン	≥1.5g	ゾレドロン酸	グリシン	≥10g
エチドロン酸	グリシン	≥1.5g	クロドロン酸	グリシン	≥10g
ゾレドロン酸	グリシン	≥1.5g	チルドロン酸	グリシン	≥10g
クロドロン酸	グリシン	≥1.5g	パミドロン酸	グリシン	≥10g
チルドロン酸	グリシン	≥1.5g	アレンドロン酸	グリシン	≥10g
パミドロン酸	グリシン	≥1.5g	リセドロン酸	グリシン	≥10g
アレンドロン酸	グリシン	≥1.5g	イバンドロン酸	グリシン	≥10g
リセドロン酸	グリシン	≥1.5g	アバカビル	リジン	≥15g
イバンドロン酸	グリシン	≥1.5g	アカルボース	リジン	≥15g
アバカビル	リジン	≥1.75g	アセタゾラミド	リジン	≥15g
アカルボース	リジン	≥1.75g	アシクロビル	リジン	≥15g
アセタゾラミド	リジン	≥1.75g	アルブテロール (サルブタモール)	リジン	≥15g
アシクロビル	リジン	≥1.75g	アロプリノール	リジン	≥15g
アルブテロール (サルブタモール)	リジン	≥1.75g	アミロリド	リジン	≥15g
アロプリノール	リジン	≥1.75g	アミスルブリド	リジン	≥15g
アミロリド	リジン	≥1.75g	アムロジピン	リジン	≥15g
アミスルブリド	リジン	≥1.75g	アモキシシリソ	リジン	≥15g

10

20

30

40

【表 29 - 32】

アムロジピン	リジン	≥1.75g	アンフェタミン	リジン	≥15g
アモキシシリン	リジン	≥1.75g	アテノロール	リジン	≥15g
アンフェタミン	リジン	≥1.75g	アトロピン	リジン	≥15g
アテノロール	リジン	≥1.75g	アザチオプリン	リジン	≥15g
アトロピン	リジン	≥1.75g	ベンセラジド	リジン	≥15g
アザチオプリン	リジン	≥1.75g	ベンズニダゾール	リジン	≥15g
ベンセラジド	リジン	≥1.75g	カモスタット	リジン	≥15g
ベンズニダゾール	リジン	≥1.75g	カプトプリル	リジン	≥15g
カモスタット	リジン	≥1.75g	セフジニル	リジン	≥15g
カプトプリル	リジン	≥1.75g	セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	リジン	≥15g
セフジニル	リジン	≥1.75g	セフプロジェクト	リジン	≥15g
セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	リジン	≥1.75g	セフロキシムアキセチル	リジン	≥15g
セフプロジェクト	リジン	≥1.75g	クロラムフェニコール	リジン	≥15g
セフロキシムアキセチル	リジン	≥1.75g	シメチジン	リジン	≥15g
クロラムフェニコール	リジン	≥1.75g	シプロフロキサシン	リジン	≥15g
シメチジン	リジン	≥1.75g	コデイン	リジン	≥15g
シプロフロキサシン	リジン	≥1.75g	コルヒチン	リジン	≥15g
コデイン	リジン	≥1.75g	シクロホスファミド	リジン	≥15g
コルヒチン	リジン	≥1.75g	ダブソン	リジン	≥15g
シクロホスファミド	リジン	≥1.75g	デキサメタゾン	リジン	≥15g
ダブソン	リジン	≥1.75g	ジダノシン	リジン	≥15g
デキサメタゾン	リジン	≥1.75g	ジェチルカルバマジン	リジン	≥15g
ジダノシン	リジン	≥1.75g	メチオニン	リジン	≥15g
ジェチルカルバマジン	リジン	≥1.75g	ドラセトロン	リジン	≥15g
メチオニン	リジン	≥1.75g	ドキシフルリジン	リジン	≥15g
ドラセトロン	リジン	≥1.75g	ドキシサイクリン	リジン	≥15g
ドキシフルリジン	リジン	≥1.75g	エルゴノビン	リジン	≥15g
ドキシサイクリン	リジン	≥1.75g	エチルコハク酸 エリスロマイシン	リジン	≥15g
エルゴノビン	リジン	≥1.75g	エタンブトール	リジン	≥15g
エチルコハク酸 エリスロマイシン	リジン	≥1.75g	エトスクシミド	リジン	≥15g
エタンブトール	リジン	≥1.75g	ファモチジン	リジン	≥15g
エトスクシミド	リジン	≥1.75g	フルコナゾール	リジン	≥15g
ファモチジン	リジン	≥1.75g	葉酸	リジン	≥15g
フルコナゾール	リジン	≥1.75g	フロセミド	リジン	≥15g
葉酸	リジン	≥1.75g	フルスルチアミン	リジン	≥15g
フロセミド	リジン	≥1.75g	ガバペンチン	リジン	≥15g

10

20

30

40

【表 29 - 33】

フルスルチアミン	リジン	≥1.75g	グリピジド	リジン	≥15g
ガバペンチン	リジン	≥1.75g	グラニセトロン	リジン	≥15g
グリピジド	リジン	≥1.75g	グリセオフルビン	リジン	≥15g
グラニセトロン	リジン	≥1.75g	ヒドララジン	リジン	≥15g
グリセオフルビン	リジン	≥1.75g	ヒドロクロロチアジド	リジン	≥15g
ヒドララジン	リジン	≥1.75g	イミダプリル	リジン	≥15g
ヒドロクロロチアジド	リジン	≥1.75g	イソニアジド	リジン	≥15g
イミダプリル	リジン	≥1.75g	ラミブジン	リジン	≥15g
イソニアジド	リジン	≥1.75g	l-カルボシスチイン	リジン	≥15g
ラミブジン	リジン	≥1.75g	レベチラセタム	リジン	≥15g
l-カルボシスチイン	リジン	≥1.75g	レボフロキサシン	リジン	≥15g
レベチラセタム	リジン	≥1.75g	リネゾリド	リジン	≥15g
レボフロキサシン	リジン	≥1.75g	リシノプリル	リジン	≥15g
リネゾリド	リジン	≥1.75g	ロサルタン	リジン	≥15g
リシノプリル	リジン	≥1.75g	メトレキサート	リジン	≥15g
ロサルタン	リジン	≥1.75g	メチルドーパ	リジン	≥15g
メトレキサート	リジン	≥1.75g	s-メチルメチオニン	リジン	≥15g
メチルドーパ	リジン	≥1.75g	メクロプラミド	リジン	≥15g
s-メチルメチオニン	リジン	≥1.75g	メトロニダゾール	リジン	≥15g
メクロプラミド	リジン	≥1.75g	モキシフロキサシン	リジン	≥15g
メトロニダゾール	リジン	≥1.75g	ナリジクス酸	リジン	≥15g
モキシフロキサシン	リジン	≥1.75g	ニコランジル	リジン	≥15g
ナリジクス酸	リジン	≥1.75g	ニフルチモックス	リジン	≥15g
ニコランジル	リジン	≥1.75g	ニトロフラントイン	リジン	≥15g
ニフルチモックス	リジン	≥1.75g	ニザチジン	リジン	≥15g
ニトロフラントイン	リジン	≥1.75g	ナイスタチン	リジン	≥15g
ニザチジン	リジン	≥1.75g	オンダンセトロン	リジン	≥15g
ナイスタチン	リジン	≥1.75g	オセルタミビル	リジン	≥15g
オンダンセトロン	リジン	≥1.75g	オクスカルバゼピン	リジン	≥15g
オセルタミビル	リジン	≥1.75g	ペニシラミン	リジン	≥15g
オクスカルバゼピン	リジン	≥1.75g	ペリンドプリル	リジン	≥15g
ペニシラミン	リジン	≥1.75g	フェノバルビタール	リジン	≥15g
ペリンドプリル	リジン	≥1.75g	フェノキシメチル ペニシリン	リジン	≥15g
フェノバルビタール	リジン	≥1.75g	プラバスタチンナトリウム	リジン	≥15g
フェノキシメチル ペニシリン	リジン	≥1.75g	プレドニゾロン	リジン	≥15g
プラバスタチンナトリウム	リジン	≥1.75g	プリマキン	リジン	≥15g
プレドニゾロン	リジン	≥1.75g	プロカテロール	リジン	≥15g
プリマキン	リジン	≥1.75g	プロピルチオウラシル	リジン	≥15g

10

20

30

40

【表 29 - 34】

プロカテロール	リジン	≥1.75g	プソイドエフェドリン	リジン	≥15g
プロピルチオウラシル	リジン	≥1.75g	ピラジンアミド	リジン	≥15g
プソイドエフェドリン	リジン	≥1.75g	臭化ピリドスチグミン	リジン	≥15g
ピラジンアミド	リジン	≥1.75g	塩酸ピリドキシン	リジン	≥15g
臭化ピリドスチグミン	リジン	≥1.75g	ラニチジン	リジン	≥15g
塩酸ピリドキシン	リジン	≥1.75g	リバビリン	リジン	≥15g
ラニチジン	リジン	≥1.75g	リボフラビン	リジン	≥15g
リバビリン	リジン	≥1.75g	リザトリプタン	リジン	≥15g
リボフラビン	リジン	≥1.75g	スタブジン	リジン	≥15g
リザトリプタン	リジン	≥1.75g	スルファジアジン	リジン	≥15g
スタブジン	リジン	≥1.75g	スルファメトキサゾール	リジン	≥15g
スルファジアジン	リジン	≥1.75g	スルタミシリン	リジン	≥15g
スルファメトキサゾール	リジン	≥1.75g	スマトリプタン	リジン	≥15g
スルタミシリン	リジン	≥1.75g	タルチレリン	リジン	≥15g
スマトリプタン	リジン	≥1.75g	テガフル	リジン	≥15g
タルチレリン	リジン	≥1.75g	テノホビルジソプロキシル	リジン	≥15g
テガフル	リジン	≥1.75g	テオフィリン	リジン	≥15g
テノホビルジソプロキシル	リジン	≥1.75g	チアミン	リジン	≥15g
テオフィリン	リジン	≥1.75g	トリメタジジン	リジン	≥15g
チアミン	リジン	≥1.75g	トリメトリム	リジン	≥15g
トリメタジジン	リジン	≥1.75g	ボグリボーズ	リジン	≥15g
トリメトリム	リジン	≥1.75g	ジドブジン	リジン	≥15g
ボグリボーズ	リジン	≥1.75g	ゾルミトリプタン	リジン	≥15g
ジドブジン	リジン	≥1.75g	アセチルカルニチン	リジン	≥15g
ゾルミトリプタン	リジン	≥1.75g	カペシタビン	リジン	≥15g
アセチルカルニチン	リジン	≥1.75g	セファクロール	リジン	≥15g
カペシタビン	リジン	≥1.75g	セフィキシム	リジン	≥15g
セファクロール	リジン	≥1.75g	セフメタゾール	リジン	≥15g
セフィキシム	リジン	≥1.75g	セフポドキシム プロキセチル	リジン	≥15g
セフメタゾール	リジン	≥1.75g	セフロキサジン	リジン	≥15g
セフポドキシム					
プロキセチル	リジン	≥1.75g	アルホスセラート	リジン	≥15g
セフロキサジン	リジン	≥1.75g	シラザプリル	リジン	≥15g
アルホスセラート	リジン	≥1.75g	臭化シメトロピウム	リジン	≥15g
シラザプリル	リジン	≥1.75g	ジアセレイン	リジン	≥15g

10

20

30

40

【表 29 - 35】

臭化シメトロピウム	リジン	≥1.75g	エルドステイン	リジン	≥15g
ジアセレイン	リジン	≥1.75g	ファムシクロビル	リジン	≥15g
エルドステイン	リジン	≥1.75g	ゲミフロキサシン	リジン	≥15g
ファムシクロビル	リジン	≥1.75g	レボスルピリド	リジン	≥15g
ゲミフロキサシン	リジン	≥1.75g	ナブメン	リジン	≥15g
レボスルピリド	リジン	≥1.75g	オキシラセタム	リジン	≥15g
ナブメン	リジン	≥1.75g	フェンジメトラジン	リジン	≥15g
オキシラセタム	リジン	≥1.75g	ラベプラゾール	リジン	≥15g
フェンジメトラジン	リジン	≥1.75g	酢酸ロキサチジン	リジン	≥15g
ラベプラゾール	リジン	≥1.75g	タムスロシン	リジン	≥15g
酢酸ロキサチジン	リジン	≥1.75g	テラゾシン	リジン	≥15g
タムスロシン	リジン	≥1.75g	チオクト酸	リジン	≥15g
テラゾシン	リジン	≥1.75g	トスフロキサシン	リジン	≥15g
チオクト酸	リジン	≥1.75g	トリフルサル	リジン	≥15g
トスフロキサシン	リジン	≥1.75g	ザルトプロフェン	リジン	≥15g
トリフルサル	リジン	≥1.75g	エチドロン酸	リジン	≥15g
ザルトプロフェン	リジン	≥1.75g	ゾレドロン酸	リジン	≥15g
エチドロン酸	リジン	≥1.75g	クロドロン酸	リジン	≥15g
ゾレドロン酸	リジン	≥1.75g	チルドロン酸	リジン	≥15g
クロドロン酸	リジン	≥1.75g	パミドロン酸	リジン	≥15g
チルドロン酸	リジン	≥1.75g	アレンドロン酸	リジン	≥15g
パミドロン酸	リジン	≥1.75g	リセドロン酸	リジン	≥15g
アレンドロン酸	リジン	≥1.75g	イバンドロン酸	リジン	≥15g
リセドロン酸	リジン	≥1.75g	アバカビル	グリシン	≥15g
イバンドロン酸	リジン	≥1.75g	アカルボース	グリシン	≥15g
アバカビル	グリシン	≥1.75g	アセタゾラミド	グリシン	≥15g
アカルボース	グリシン	≥1.75g	アシクロビル	グリシン	≥15g
アセタゾラミド	グリシン	≥1.75g	アルブテロール (サルブタモール)	グリシン	≥15g
アシクロビル	グリシン	≥1.75g	アロプリノール	グリシン	≥15g
アルブテロール (サルブタモール)	グリシン	≥1.75g	アミロリド	グリシン	≥15g
アロプリノール	グリシン	≥1.75g	アミスルペリド	グリシン	≥15g
アミロリド	グリシン	≥1.75g	アムロジピン	グリシン	≥15g
アミスルペリド	グリシン	≥1.75g	アモキシシリソ	グリシン	≥15g
アムロジピン	グリシン	≥1.75g	アンフェタミン	グリシン	≥15g
アモキシシリソ	グリシン	≥1.75g	アテノロール	グリシン	≥15g
アンフェタミン	グリシン	≥1.75g	アトロビン	グリシン	≥15g
アテノロール	グリシン	≥1.75g	アザチオプリン	グリシン	≥15g
アトロビン	グリシン	≥1.75g	ベンセラジド	グリシン	≥15g

10

20

30

40

【表 29 - 36】

アザチオプリン	グリシン	≥1.75g	ベンズニダゾール	グリシン	≥15g
ベンセラジド	グリシン	≥1.75g	カモスタット	グリシン	≥15g
ベンズニダゾール	グリシン	≥1.75g	カプトプリル	グリシン	≥15g
カモスタット	グリシン	≥1.75g	セフジニル	グリシン	≥15g
カプトプリル	グリシン	≥1.75g	セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	グリシン	≥15g
セフジニル	グリシン	≥1.75g	セフプロジル	グリシン	≥15g
セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	グリシン	≥1.75g	セフロキシムアキセチル	グリシン	≥15g
セフプロジル	グリシン	≥1.75g	クロラムフェニコール	グリシン	≥15g
セフロキシムアキセチル	グリシン	≥1.75g	シメチジン	グリシン	≥15g
クロラムフェニコール	グリシン	≥1.75g	シプロフロキサシン	グリシン	≥15g
シメチジン	グリシン	≥1.75g	コデイン	グリシン	≥15g
シプロフロキサシン	グリシン	≥1.75g	コルヒチン	グリシン	≥15g
コデイン	グリシン	≥1.75g	シクロホスファミド	グリシン	≥15g
コルヒチン	グリシン	≥1.75g	ダプソン	グリシン	≥15g
シクロホスファミド	グリシン	≥1.75g	デキサメタゾン	グリシン	≥15g
ダプソン	グリシン	≥1.75g	ジダノシン	グリシン	≥15g
デキサメタゾン	グリシン	≥1.75g	ジェチルカルバマジン	グリシン	≥15g
ジダノシン	グリシン	≥1.75g	メチオニン	グリシン	≥15g
ジェチルカルバマジン	グリシン	≥1.75g	ドラセトロン	グリシン	≥15g
メチオニン	グリシン	≥1.75g	ドキシフルリジン	グリシン	≥15g
ドラセトロン	グリシン	≥1.75g	ドキシサイクリン	グリシン	≥15g
ドキシフルリジン	グリシン	≥1.75g	エルゴノビン	グリシン	≥15g
ドキシサイクリン	グリシン	≥1.75g	エチルコハク酸 エリスロマイシン	グリシン	≥15g
エルゴノビン	グリシン	≥1.75g	エタンプトール	グリシン	≥15g
エチルコハク酸 エリスロマイシン	グリシン	≥1.75g	エトスクシミド	グリシン	≥15g
エタンプトール	グリシン	≥1.75g	ファモチジン	グリシン	≥15g
エトスクシミド	グリシン	≥1.75g	フルコナゾール	グリシン	≥15g
ファモチジン	グリシン	≥1.75g	葉酸	グリシン	≥15g
フルコナゾール	グリシン	≥1.75g	フロセミド	グリシン	≥15g
葉酸	グリシン	≥1.75g	フルスルチアミン	グリシン	≥15g
フロセミド	グリシン	≥1.75g	ガバペンチン	グリシン	≥15g
フルスルチアミン	グリシン	≥1.75g	グリピジド	グリシン	≥15g
ガバペンチン	グリシン	≥1.75g	グラニセトロン	グリシン	≥15g
グリピジド	グリシン	≥1.75g	グリセオフルビン	グリシン	≥15g
グラニセトロン	グリシン	≥1.75g	ヒドララジン	グリシン	≥15g
グリセオフルビン	グリシン	≥1.75g	ヒドロクロロチアジド	グリシン	≥15g

10

20

30

40

【表 29 - 37】

ヒドララジン	グリシン	≥1.75g	イミダブリル	グリシン	≥15g
ヒドロクロロチアジド	グリシン	≥1.75g	イソニアジド	グリシン	≥15g
イミダブリル	グリシン	≥1.75g	ラミブジン	グリシン	≥15g
イソニアジド	グリシン	≥1.75g	1-カルボシステイン	グリシン	≥15g
ラミブジン	グリシン	≥1.75g	レベチラセタム	グリシン	≥15g
1-カルボシステイン	グリシン	≥1.75g	レボフロキサシン	グリシン	≥15g
レベチラセタム	グリシン	≥1.75g	リネゾリド	グリシン	≥15g
レボフロキサシン	グリシン	≥1.75g	リシノブリル	グリシン	≥15g
リネゾリド	グリシン	≥1.75g	ロサルタン	グリシン	≥15g
リシノブリル	グリシン	≥1.75g	メトレキサート	グリシン	≥15g
ロサルタン	グリシン	≥1.75g	メチルドーパ	グリシン	≥15g
メトレキサート	グリシン	≥1.75g	s-メチルメチオニン	グリシン	≥15g
メチルドーパ	グリシン	≥1.75g	メクロプラミド	グリシン	≥15g
s-メチルメチオニン	グリシン	≥1.75g	メトロニダゾール	グリシン	≥15g
メクロプラミド	グリシン	≥1.75g	モキシフロキサシン	グリシン	≥15g
メトロニダゾール	グリシン	≥1.75g	ナリジクス酸	グリシン	≥15g
モキシフロキサシン	グリシン	≥1.75g	ニコランジル	グリシン	≥15g
ナリジクス酸	グリシン	≥1.75g	ニフルチモックス	グリシン	≥15g
ニコランジル	グリシン	≥1.75g	ニトロフラントイ	グリシン	≥15g
ニフルチモックス	グリシン	≥1.75g	ニザチジン	グリシン	≥15g
ニトロフラントイ	グリシン	≥1.75g	ナイスタチ	グリシン	≥15g
ニザチジン	グリシン	≥1.75g	オンダンセトロン	グリシン	≥15g
ナイスタチ	グリシン	≥1.75g	オセルタミビル	グリシン	≥15g
オンダンセトロン	グリシン	≥1.75g	オクスカルバゼピン	グリシン	≥15g
オセルタミビル	グリシン	≥1.75g	ペニシラミン	グリシン	≥15g
オクスカルバゼピン	グリシン	≥1.75g	ペリンドブリル	グリシン	≥15g
ペニシラミン	グリシン	≥1.75g	フェノバルビタール	グリシン	≥15g
ペリンドブリル	グリシン	≥1.75g	フェノキシメチル ペニシリ	グリシン	≥15g
フェノバルビタール	グリシン	≥1.75g	プラバスタチンナトリウム	グリシン	≥15g
フェノキシメチル ペニシリ	グリシン	≥1.75g	プレドニゾロン	グリシン	≥15g
プラバスタチンナトリウム	グリシン	≥1.75g	プリマキン	グリシン	≥15g
プレドニゾロン	グリシン	≥1.75g	プロカテロール	グリシン	≥15g
プリマキン	グリシン	≥1.75g	プロピルチオウラシル	グリシン	≥15g
プロカテロール	グリシン	≥1.75g	プロソイドエフェドリン	グリシン	≥15g
プロピルチオウラシル	グリシン	≥1.75g	ピラジンアミド	グリシン	≥15g
プロソイドエフェドリン	グリシン	≥1.75g	臭化ピリドスチグミン	グリシン	≥15g
ピラジンアミド	グリシン	≥1.75g	塩酸ピリドキシン	グリシン	≥15g
臭化ピリドスチグミン	グリシン	≥1.75g	ラニチジン	グリシン	≥15g

10

20

30

40

【表 29 - 38】

塩酸ピリドキシン	グリシン	≥1.75g	リバビリン	グリシン	≥15g
ラニチジン	グリシン	≥1.75g	リボフラビン	グリシン	≥15g
リバビリン	グリシン	≥1.75g	リザトリプタン	グリシン	≥15g
リボフラビン	グリシン	≥1.75g	スタブジン	グリシン	≥15g
リザトリプタン	グリシン	≥1.75g	スルファジアジン	グリシン	≥15g
スタブジン	グリシン	≥1.75g	スルファメトキサゾール	グリシン	≥15g
スルファジアジン	グリシン	≥1.75g	スルタミシリン	グリシン	≥15g
スルファメトキサゾール	グリシン	≥1.75g	スマトリプタン	グリシン	≥15g
スルタミシリン	グリシン	≥1.75g	タルチレリン	グリシン	≥15g
スマトリプタン	グリシン	≥1.75g	テガフル	グリシン	≥15g
タルチレリン	グリシン	≥1.75g	テノホビルジソプロキシル	グリシン	≥15g
テガフル	グリシン	≥1.75g	テオフィリン	グリシン	≥15g
テノホビルジソプロキシル	グリシン	≥1.75g	チアミン	グリシン	≥15g
テオフィリン	グリシン	≥1.75g	トリメタジジン	グリシン	≥15g
チアミン	グリシン	≥1.75g	トリメトプリム	グリシン	≥15g
トリメタジジン	グリシン	≥1.75g	ボグリボーズ	グリシン	≥15g
トリメトプリム	グリシン	≥1.75g	ジドブジン	グリシン	≥15g
ボグリボーズ	グリシン	≥1.75g	ゾルミトリプタン	グリシン	≥15g
ジドブジン	グリシン	≥1.75g	アセチルカルニチン	グリシン	≥15g
ゾルミトリプタン	グリシン	≥1.75g	カペシタビン	グリシン	≥15g
アセチルカルニチン	グリシン	≥1.75g	セファクロール	グリシン	≥15g
カペシタビン	グリシン	≥1.75g	セフィキシム	グリシン	≥15g
セファクロール	グリシン	≥1.75g	セフメタゾール	グリシン	≥15g
セフィキシム	グリシン	≥1.75g	セフポドキシム		
セフメタゾール	グリシン	≥1.75g	プロキセチル	グリシン	≥15g
セフポドキシム			セフロキサジン		
プロキセチル	グリシン	≥1.75g	アルホスセラート	グリシン	≥15g
セフロキサジン	グリシン	≥1.75g	シラザプリル	グリシン	≥15g
アルホスセラート	グリシン	≥1.75g	臭化シメトロピウム	グリシン	≥15g
シラザプリル	グリシン	≥1.75g	ジアセレイン	グリシン	≥15g
臭化シメトロピウム	グリシン	≥1.75g	エルドステイン	グリシン	≥15g
ジアセレイン	グリシン	≥1.75g	ファムシクロビル	グリシン	≥15g
エルドステイン	グリシン	≥1.75g	ゲミフロキサシン	グリシン	≥15g
ファムシクロビル	グリシン	≥1.75g	レボスルピリド	グリシン	≥15g
ゲミフロキサシン	グリシン	≥1.75g	ナブメン	グリシン	≥15g
レボスルピリド	グリシン	≥1.75g	オキシラセタム	グリシン	≥15g
ナブメン	グリシン	≥1.75g	フェンジメトラジン	グリシン	≥15g
オキシラセタム	グリシン	≥1.75g	ラベプラゾール	グリシン	≥15g
フェンジメトラジン	グリシン	≥1.75g	酢酸ロキサチジン	グリシン	≥15g

10

20

30

40

【表 29 - 39】

ラベプラゾール	グリシン	≥1.75g	タムスロシン	グリシン	≥15g
酢酸ロキサチジン	グリシン	≥1.75g	テラゾシン	グリシン	≥15g
タムスロシン	グリシン	≥1.75g	チオクト酸	グリシン	≥15g
テラゾシン	グリシン	≥1.75g	トスフロキサシン	グリシン	≥15g
チオクト酸	グリシン	≥1.75g	トリフルサル	グリシン	≥15g
トスフロキサシン	グリシン	≥1.75g	ザルトプロフェン	グリシン	≥15g
トリフルサル	グリシン	≥1.75g	エチドロン酸	グリシン	≥15g
ザルトプロフェン	グリシン	≥1.75g	ゾレドロン酸	グリシン	≥15g
エチドロン酸	グリシン	≥1.75g	クロドロン酸	グリシン	≥15g
ゾレドロン酸	グリシン	≥1.75g	チルドロン酸	グリシン	≥15g
クロドロン酸	グリシン	≥1.75g	パミドロン酸	グリシン	≥15g
チルドロン酸	グリシン	≥1.75g	アレンドロン酸	グリシン	≥15g
パミドロン酸	グリシン	≥1.75g	リセドロン酸	グリシン	≥15g
アレンドロン酸	グリシン	≥1.75g	イバンドロン酸	グリシン	≥15g
リセドロン酸	グリシン	≥1.75g	アバカビル	リジン	5g~20g
イバンドロン酸	グリシン	≥1.75g	アカルボース	リジン	5g~20g
アバカビル	リジン	≥2g	アセタゾラミド	リジン	5g~20g
アカルボース	リジン	≥2g	アシクロビル	リジン	5g~20g
			アルブテロール (サルブタモール)		
アセタゾラミド	リジン	≥2g		リジン	5g~20g
アシクロビル	リジン	≥2g	アロプリノール	リジン	5g~20g
アルブテロール (サルブタモール)	リジン	≥2g	アミロリド	リジン	5g~20g
アロプリノール	リジン	≥2g	アミスルプリド	リジン	5g~20g
アミロリド	リジン	≥2g	アムロジピン	リジン	5g~20g
アミスルプリド	リジン	≥2g	アモキシシリソ	リジン	5g~20g
アムロジピン	リジン	≥2g	アンフェタミン	リジン	5g~20g
アモキシシリソ	リジン	≥2g	アテノロール	リジン	5g~20g
アンフェタミン	リジン	≥2g	アトロビン	リジン	5g~20g
アテノロール	リジン	≥2g	アザチオプリン	リジン	5g~20g
アトロビン	リジン	≥2g	ベンセラジド	リジン	5g~20g
アザチオプリン	リジン	≥2g	ベンズニダゾール	リジン	5g~20g
ベンセラジド	リジン	≥2g	カモスタット	リジン	5g~20g
ベンズニダゾール	リジン	≥2g	カプトプリル	リジン	5g~20g
カモスタット	リジン	≥2g	セフジニル	リジン	5g~20g
カプトプリル	リジン	≥2g	セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	リジン	5g~20g
セフジニル	リジン	≥2g	セフプロジル	リジン	5g~20g
セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	リジン	≥2g	セフロキシムアキセチル	リジン	5g~20g

10

20

30

40

【表 29 - 40】

セフプロジル	リジン	≥2g	クロラムフェニコール	リジン	5g～20g
セフロキシムアキセチル	リジン	≥2g	シメチジン	リジン	5g～20g
クロラムフェニコール	リジン	≥2g	シプロフロキサシン	リジン	5g～20g
シメチジン	リジン	≥2g	コデイン	リジン	5g～20g
シプロフロキサシン	リジン	≥2g	コルヒチン	リジン	5g～20g
コデイン	リジン	≥2g	シクロホスファミド	リジン	5g～20g
コルヒチン	リジン	≥2g	ダプソン	リジン	5g～20g
シクロホスファミド	リジン	≥2g	デキサメタゾン	リジン	5g～20g
ダプソン	リジン	≥2g	ジダノシン	リジン	5g～20g
デキサメタゾン	リジン	≥2g	ジエチルカルバマジン	リジン	5g～20g
ジダノシン	リジン	≥2g	メチオニン	リジン	5g～20g
ジエチルカルバマジン	リジン	≥2g	ドラセトロン	リジン	5g～20g
メチオニン	リジン	≥2g	ドキシフルリジン	リジン	5g～20g
ドラセトロン	リジン	≥2g	ドキシサイクリン	リジン	5g～20g
ドキシフルリジン	リジン	≥2g	エルゴノビン	リジン	5g～20g
ドキシサイクリン	リジン	≥2g	エチルコハク酸 エリスロマイシン	リジン	5g～20g
エルゴノビン	リジン	≥2g	エタンブトール	リジン	5g～20g
エチルコハク酸 エリスロマイシン	リジン	≥2g	エトスクシミド	リジン	5g～20g
エタンブトール	リジン	≥2g	ファモチジン	リジン	5g～20g
エトスクシミド	リジン	≥2g	フルコナゾール	リジン	5g～20g
ファモチジン	リジン	≥2g	葉酸	リジン	5g～20g
フルコナゾール	リジン	≥2g	フロセミド	リジン	5g～20g
葉酸	リジン	≥2g	フルスルチアミン	リジン	5g～20g
フロセミド	リジン	≥2g	ガバペンチン	リジン	5g～20g
フルスルチアミン	リジン	≥2g	グリビジド	リジン	5g～20g
ガバペンチン	リジン	≥2g	グラニセトロン	リジン	5g～20g
グリビジド	リジン	≥2g	グリセオフルビン	リジン	5g～20g
グラニセトロン	リジン	≥2g	ヒドララジン	リジン	5g～20g
グリセオフルビン	リジン	≥2g	ヒドロクロロチアジド	リジン	5g～20g
ヒドララジン	リジン	≥2g	イミダブリル	リジン	5g～20g
ヒドロクロロチアジド	リジン	≥2g	イソニアジド	リジン	5g～20g
イミダブリル	リジン	≥2g	ラミブジン	リジン	5g～20g
イソニアジド	リジン	≥2g	l-カルボシスチイン	リジン	5g～20g
ラミブジン	リジン	≥2g	レベチラセタム	リジン	5g～20g
l-カルボシスチイン	リジン	≥2g	レボフロキサシン	リジン	5g～20g
レベチラセタム	リジン	≥2g	リネゾリド	リジン	5g～20g
レボフロキサシン	リジン	≥2g	リシノブリル	リジン	5g～20g
リネゾリド	リジン	≥2g	ロサルタン	リジン	5g～20g

10

20

30

40

【表 29-41】

リシノブリル	リジン	≥2g	メトレキサート	リジン	5g～20g
ロサルタン	リジン	≥2g	メチルドーパ	リジン	5g～20g
メトレキサート	リジン	≥2g	s-メチルメチオニン	リジン	5g～20g
メチルドーパ	リジン	≥2g	メクロプラミド	リジン	5g～20g
s-メチルメチオニン	リジン	≥2g	メトロニダゾール	リジン	5g～20g
メクロプラミド	リジン	≥2g	モキシフロキサシン	リジン	5g～20g
メトロニダゾール	リジン	≥2g	ナリジクス酸	リジン	5g～20g
モキシフロキサシン	リジン	≥2g	ニコランジル	リジン	5g～20g
ナリジクス酸	リジン	≥2g	ニフルチモックス	リジン	5g～20g
ニコランジル	リジン	≥2g	ニトロフラントイ	リジン	5g～20g
ニフルチモックス	リジン	≥2g	ニザチジン	リジン	5g～20g
ニトロフラントイ	リジン	≥2g	ナイスタチ	リジン	5g～20g
ニザチジン	リジン	≥2g	オンドンセトロン	リジン	5g～20g
ナイスタチ	リジン	≥2g	オセルタミビル	リジン	5g～20g
オンドンセトロン	リジン	≥2g	オクスカルバゼビン	リジン	5g～20g
オセルタミビル	リジン	≥2g	ペニシラミン	リジン	5g～20g
オクスカルバゼビン	リジン	≥2g	ペリンドブリル	リジン	5g～20g
ペニシラミン	リジン	≥2g	フェノバルビタール	リジン	5g～20g
ペリンドブリル	リジン	≥2g	フェノキシメチル		
フェノバルビタール	リジン	≥2g	ペニシリ	リジン	5g～20g
フェノキシメチル					
ペニシリ	リジン	≥2g	プレドニゾロン	リジン	5g～20g
プラバスタチナトリウム	リジン	≥2g	プリマキン	リジン	5g～20g
プレドニゾロン	リジン	≥2g	プロカテロール	リジン	5g～20g
プリマキン	リジン	≥2g	プロピルチオウラシル	リジン	5g～20g
プロカテロール	リジン	≥2g	プロソイドエフェドリン	リジン	5g～20g
プロピルチオウラシル	リジン	≥2g	ピラジンアミド	リジン	5g～20g
プロソイドエフェドリン	リジン	≥2g	臭化ビリドスチグミン	リジン	5g～20g
ピラジンアミド	リジン	≥2g	塩酸ピリドキシン	リジン	5g～20g
臭化ビリドスチグミン	リジン	≥2g	ラニチジン	リジン	5g～20g
塩酸ピリドキシン	リジン	≥2g	リバビリン	リジン	5g～20g
ラニチジン	リジン	≥2g	リボフラビン	リジン	5g～20g
リバビリン	リジン	≥2g	リザトリプタン	リジン	5g～20g
リボフラビン	リジン	≥2g	スタブジン	リジン	5g～20g
リザトリプタン	リジン	≥2g	スルファジアジン	リジン	5g～20g
スタブジン	リジン	≥2g	スルファメトキサゾール	リジン	5g～20g
スルファジアジン	リジン	≥2g	スルタミシリ	リジン	5g～20g
スルファメトキサゾール	リジン	≥2g	スマトリプタン	リジン	5g～20g
スルタミシリ	リジン	≥2g	タルチレリン	リジン	5g～20g

10

20

30

40

【表 29 - 42】

スマトリプタン	リジン	≥2g	テガフル	リジン	5g～20g
タルチレリン	リジン	≥2g	テノホビルジソプロキシル	リジン	5g～20g
テガフル	リジン	≥2g	テオフィリン	リジン	5g～20g
テノホビルジソプロキシル	リジン	≥2g	チアミン	リジン	5g～20g
テオフィリン	リジン	≥2g	トリメタジジン	リジン	5g～20g
チアミン	リジン	≥2g	トリメトプリム	リジン	5g～20g
トリメタジジン	リジン	≥2g	ボグリボーズ	リジン	5g～20g
トリメトプリム	リジン	≥2g	ジドブジン	リジン	5g～20g
ボグリボーズ	リジン	≥2g	ゾルミトリプタン	リジン	5g～20g
ジドブジン	リジン	≥2g	アセチルカルニチン	リジン	5g～20g
ゾルミトリプタン	リジン	≥2g	カペシタビン	リジン	5g～20g
アセチルカルニチン	リジン	≥2g	セファクロール	リジン	5g～20g
カペシタビン	リジン	≥2g	セフィキシム	リジン	5g～20g
セファクロール	リジン	≥2g	セフメタゾール	リジン	5g～20g
セフィキシム	リジン	≥2g	セフポドキシム プロキセチル	リジン	5g～20g
セフメタゾール	リジン	≥2g	セフロキサジン	リジン	5g～20g
セフポドキシム プロキセチル	リジン	≥2g	アルホスセラート	リジン	5g～20g
セフロキサジン	リジン	≥2g	シラザプリル	リジン	5g～20g
アルホスセラート	リジン	≥2g	臭化シメトロピウム	リジン	5g～20g
シラザプリル	リジン	≥2g	ジアセレイン	リジン	5g～20g
臭化シメトロピウム	リジン	≥2g	エルドステイン	リジン	5g～20g
ジアセレイン	リジン	≥2g	ファムシクロビル	リジン	5g～20g
エルドステイン	リジン	≥2g	ゲミフロキサシン	リジン	5g～20g
ファムシクロビル	リジン	≥2g	レボスルピリド	リジン	5g～20g
ゲミフロキサシン	リジン	≥2g	ナブメト	リジン	5g～20g
レボスルピリド	リジン	≥2g	オキシラセタム	リジン	5g～20g
ナブメト	リジン	≥2g	フェンジメトラジン	リジン	5g～20g
オキシラセタム	リジン	≥2g	ラベプラゾール	リジン	5g～20g
フェンジメトラジン	リジン	≥2g	酢酸ロキサチジン	リジン	5g～20g
ラベプラゾール	リジン	≥2g	タムスロシン	リジン	5g～20g
酢酸ロキサチジン	リジン	≥2g	テラゾシン	リジン	5g～20g
タムスロシン	リジン	≥2g	チオクト酸	リジン	5g～20g
テラゾシン	リジン	≥2g	トスフロキサシン	リジン	5g～20g
チオクト酸	リジン	≥2g	トリフルサル	リジン	5g～20g
トスフロキサシン	リジン	≥2g	ザルトプロフェン	リジン	5g～20g
トリフルサル	リジン	≥2g	エチドロン酸	リジン	5g～20g
ザルトプロフェン	リジン	≥2g	ゾレドロン酸	リジン	5g～20g
エチドロン酸	リジン	≥2g	クロドロン酸	リジン	5g～20g

10

20

30

40

【表 29-43】

ゾレドロン酸	リジン	≥2g	チルドロン酸	リジン	5g～20g
クロドロン酸	リジン	≥2g	パミドロン酸	リジン	5g～20g
チルドロン酸	リジン	≥2g	アレンドロン酸	リジン	5g～20g
パミドロン酸	リジン	≥2g	リセドロン酸	リジン	5g～20g
アレンドロン酸	リジン	≥2g	イバンドロン酸	リジン	5g～20g
リセドロン酸	リジン	≥2g	アバカビル	グリシン	5g～20g
イバンドロン酸	リジン	≥2g	アカルボース	グリシン	5g～20g
アバカビル	グリシン	≥2g	アセタゾラミド	グリシン	5g～20g
アカルボース	グリシン	≥2g	アシクロビル	グリシン	5g～20g
アセタゾラミド	グリシン	≥2g	アルブテロール (サルブタモール)	グリシン	5g～20g
アシクロビル	グリシン	≥2g	アロプリノール	グリシン	5g～20g
アルブテロール (サルブタモール)	グリシン	≥2g	アミロリド	グリシン	5g～20g
アロプリノール	グリシン	≥2g	アミスルブリド	グリシン	5g～20g
アミロリド	グリシン	≥2g	アムロジピン	グリシン	5g～20g
アミスルブリド	グリシン	≥2g	アモキシシリン	グリシン	5g～20g
アムロジピン	グリシン	≥2g	アンフェタミン	グリシン	5g～20g
アモキシシリン	グリシン	≥2g	アテノロール	グリシン	5g～20g
アンフェタミン	グリシン	≥2g	アトロビン	グリシン	5g～20g
アテノロール	グリシン	≥2g	アザチオプリン	グリシン	5g～20g
アトロビン	グリシン	≥2g	ベンセラジド	グリシン	5g～20g
アザチオプリン	グリシン	≥2g	ベンズニダゾール	グリシン	5g～20g
ベンセラジド	グリシン	≥2g	カモスタット	グリシン	5g～20g
ベンズニダゾール	グリシン	≥2g	カプトプリル	グリシン	5g～20g
カモスタット	グリシン	≥2g	セフジニル	グリシン	5g～20g
カプトプリル	グリシン	≥2g	セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	グリシン	5g～20g
セフジニル	グリシン	≥2g	セフプロジル	グリシン	5g～20g
セフォチアムヘキセチル 塩酸塩	グリシン	≥2g	セフロキシムアキセチル	グリシン	5g～20g
セフプロジル	グリシン	≥2g	クロラムフェニコール	グリシン	5g～20g
セフロキシムアキセチル	グリシン	≥2g	シメチジン	グリシン	5g～20g
クロラムフェニコール	グリシン	≥2g	シプロフロキサシン	グリシン	5g～20g
シメチジン	グリシン	≥2g	コデイン	グリシン	5g～20g
シプロフロキサシン	グリシン	≥2g	コルヒチン	グリシン	5g～20g
コデイン	グリシン	≥2g	シクロホスファミド	グリシン	5g～20g
コルヒチン	グリシン	≥2g	ダブソン	グリシン	5g～20g
シクロホスファミド	グリシン	≥2g	デキサメタゾン	グリシン	5g～20g
ダブソン	グリシン	≥2g	ジダノシン	グリシン	5g～20g

10

20

30

40

【表 29-44】

デキサメタゾン	グリシン	≥2g	ジエチルカルバマジン	グリシン	5g～20g
ジダノシン	グリシン	≥2g	メチオニン	グリシン	5g～20g
ジエチルカルバマジン	グリシン	≥2g	ドラセトロン	グリシン	5g～20g
メチオニン	グリシン	≥2g	ドキシフルリジン	グリシン	5g～20g
ドラセトロン	グリシン	≥2g	ドキシサイクリン	グリシン	5g～20g
ドキシフルリジン	グリシン	≥2g	エルゴノビン	グリシン	5g～20g
ドキシサイクリン	グリシン	≥2g	エチルコハク酸 エリスロマイシン	グリシン	5g～20g
エルゴノビン	グリシン	≥2g	エタンブトール	グリシン	5g～20g
エチルコハク酸 エリスロマイシン	グリシン	≥2g	エトスクシミド	グリシン	5g～20g
エタンブトール	グリシン	≥2g	ファモチジン	グリシン	5g～20g
エトスクシミド	グリシン	≥2g	フルコナゾール	グリシン	5g～20g
ファモチジン	グリシン	≥2g	葉酸	グリシン	5g～20g
フルコナゾール	グリシン	≥2g	フロセミド	グリシン	5g～20g
葉酸	グリシン	≥2g	フルスルチアミン	グリシン	5g～20g
フロセミド	グリシン	≥2g	ガバペンチン	グリシン	5g～20g
フルスルチアミン	グリシン	≥2g	グリピジド	グリシン	5g～20g
ガバペンチン	グリシン	≥2g	グラニセトロン	グリシン	5g～20g
グリピジド	グリシン	≥2g	グリセオフルビン	グリシン	5g～20g
グラニセトロン	グリシン	≥2g	ヒドララジン	グリシン	5g～20g
グリセオフルビン	グリシン	≥2g	ヒドロクロロチアジド	グリシン	5g～20g
ヒドララジン	グリシン	≥2g	イミダブリル	グリシン	5g～20g
ヒドロクロロチアジド	グリシン	≥2g	イソニアジド	グリシン	5g～20g
イミダブリル	グリシン	≥2g	ラミブジン	グリシン	5g～20g
イソニアジド	グリシン	≥2g	l-カルボシステイン	グリシン	5g～20g
ラミブジン	グリシン	≥2g	レベチラセタム	グリシン	5g～20g
l-カルボシステイン	グリシン	≥2g	レボフロキサシン	グリシン	5g～20g
レベチラセタム	グリシン	≥2g	リネゾリド	グリシン	5g～20g
レボフロキサシン	グリシン	≥2g	リシノブリル	グリシン	5g～20g
リネゾリド	グリシン	≥2g	ロサルタン	グリシン	5g～20g
リシノブリル	グリシン	≥2g	メトレキサート	グリシン	5g～20g
ロサルタン	グリシン	≥2g	メチルドーパ	グリシン	5g～20g
メトレキサート	グリシン	≥2g	s-メチルメチオニン	グリシン	5g～20g
メチルドーパ	グリシン	≥2g	メクロプラミド	グリシン	5g～20g
s-メチルメチオニン	グリシン	≥2g	メトロニダゾール	グリシン	5g～20g
メクロプラミド	グリシン	≥2g	モキシフロキサシン	グリシン	5g～20g
メトロニダゾール	グリシン	≥2g	ナリジクス酸	グリシン	5g～20g
モキシフロキサシン	グリシン	≥2g	ニコランジル	グリシン	5g～20g
ナリジクス酸	グリシン	≥2g	ニフルチモックス	グリシン	5g～20g

10

20

30

40

【表 29 - 45】

ニコランジル	グリシン	≥2g	ニトロフラントイ	グリシン	5g~20g
ニフルチモックス	グリシン	≥2g	ニザチジン	グリシン	5g~20g
ニトロフラントイ	グリシン	≥2g	ナイスタチ	グリシン	5g~20g
ニザチジン	グリシン	≥2g	オンダンセトロン	グリシン	5g~20g
ナイスタチ	グリシン	≥2g	オセルタミビル	グリシン	5g~20g
オンダンセトロン	グリシン	≥2g	オクスカルバゼビン	グリシン	5g~20g
オセルタミビル	グリシン	≥2g	ペニシラミン	グリシン	5g~20g
オクスカルバゼビン	グリシン	≥2g	ペリンドプリル	グリシン	5g~20g
ペニシラミン	グリシン	≥2g	フェノバルビタール	グリシン	5g~20g
ペリンドプリル	グリシン	≥2g	フェノキシメチル ペニシリ	グリシン	5g~20g
フェノバルビタール	グリシン	≥2g	プラバスタチ	グリシン	5g~20g
フェノキシメチル ペニシリ	グリシン	≥2g	プレドニゾロン	グリシン	5g~20g
プラバスタチ	グリシン	≥2g	プリマキン	グリシン	5g~20g
プレドニゾロン	グリシン	≥2g	プロカテロール	グリシン	5g~20g
プリマキン	グリシン	≥2g	プロピルチオウラシル	グリシン	5g~20g
プロカテロール	グリシン	≥2g	プソイドエフェドリン	グリシン	5g~20g
プロピルチオウラシル	グリシン	≥2g	ピラジンアミド	グリシン	5g~20g
プソイドエフェドリン	グリシン	≥2g	臭化ピリドスチグミ	グリシン	5g~20g
ピラジンアミド	グリシン	≥2g	塩酸ピリドキシ	グリシン	5g~20g
臭化ピリドスチグミ	グリシン	≥2g	ラニチジン	グリシン	5g~20g
塩酸ピリドキシ	グリシン	≥2g	リバビリ	グリシン	5g~20g
ラニチジン	グリシン	≥2g	リボフラビ	グリシン	5g~20g
リバビリ	グリシン	≥2g	リザトリ	グリシン	5g~20g
リボフラビ	グリシン	≥2g	スタブジ	グリシン	5g~20g
リザトリ	グリシン	≥2g	スルファジ	グリシン	5g~20g
スタブジ	グリシン	≥2g	スルファメ	グリシン	5g~20g
スルファジ	グリシン	≥2g	スルタミシ	グリシン	5g~20g
スルファメ	グリシン	≥2g	スマトリ	グリシン	5g~20g
スルタミシ	グリシン	≥2g	タルチレ	グリシン	5g~20g
スマトリ	グリシン	≥2g	テガフ	グリシン	5g~20g
タルチレ	グリシン	≥2g	テノホビ	グリシン	5g~20g
テガフ	グリシン	≥2g	テオフィ	グリシン	5g~20g
テノホビ	グリシン	≥2g	チアミ	グリシン	5g~20g
テオフィ	グリシン	≥2g	トリメタジ	グリシン	5g~20g
チアミ	グリシン	≥2g	トリメト	グリシン	5g~20g
トリメタジ	グリシン	≥2g	ボグリボ	グリシン	5g~20g
トリメト	グリシン	≥2g	ジドブジ	グリシン	5g~20g
ボグリボ	グリシン	≥2g	ゾルミトリ	グリシン	5g~20g

10

20

30

40

【表 29-46】

ジドブジン	グリシン	≥2g	アセチルカルニチン	グリシン	5g~20g
ゾルミトリプタン	グリシン	≥2g	カペシタビン	グリシン	5g~20g
アセチルカルニチン	グリシン	≥2g	セファクロール	グリシン	5g~20g
カペシタビン	グリシン	≥2g	セフィキシム	グリシン	5g~20g
セファクロール	グリシン	≥2g	セフメタゾール	グリシン	5g~20g
			セフポドキシム		
セフィキシム	グリシン	≥2g	プロキセチル	グリシン	5g~20g
セフメタゾール	グリシン	≥2g	セフロキサジン	グリシン	5g~20g
セフポドキシム					
プロキセチル	グリシン	≥2g	アルホスセラート	グリシン	5g~20g
セフロキサジン	グリシン	≥2g	シラザブリル	グリシン	5g~20g
アルホスセラート	グリシン	≥2g	臭化シメトロピウム	グリシン	5g~20g
シラザブリル	グリシン	≥2g	ジアセレイン	グリシン	5g~20g
臭化シメトロピウム	グリシン	≥2g	エルドステイン	グリシン	5g~20g
ジアセレイン	グリシン	≥2g	ファムシクロビル	グリシン	5g~20g
エルドステイン	グリシン	≥2g	ゲミフロキサシン	グリシン	5g~20g
ファムシクロビル	グリシン	≥2g	レボスルピリド	グリシン	5g~20g
ゲミフロキサシン	グリシン	≥2g	ナブメト	グリシン	5g~20g
レボスルピリド	グリシン	≥2g	オキシラセタム	グリシン	5g~20g
ナブメト	グリシン	≥2g	フェンジメトラジン	グリシン	5g~20g
オキシラセタム	グリシン	≥2g	ラベプラゾール	グリシン	5g~20g
フェンジメトラジン	グリシン	≥2g	酢酸ロキサチジン	グリシン	5g~20g
ラベプラゾール	グリシン	≥2g	タムスロシン	グリシン	5g~20g
酢酸ロキサチジン	グリシン	≥2g	テラゾシン	グリシン	5g~20g
タムスロシン	グリシン	≥2g	チオクト酸	グリシン	5g~20g
テラゾシン	グリシン	≥2g	トスフロキサシン	グリシン	5g~20g
チオクト酸	グリシン	≥2g	トリフルサル	グリシン	5g~20g
トスフロキサシン	グリシン	≥2g	ザルトプロフェン	グリシン	5g~20g
トリフルサル	グリシン	≥2g	エチドロン酸	グリシン	5g~20g
ザルトプロフェン	グリシン	≥2g	ゾレドロン酸	グリシン	5g~20g
エチドロン酸	グリシン	≥2g	クロドロン酸	グリシン	5g~20g
ゾレドロン酸	グリシン	≥2g	チルドロン酸	グリシン	5g~20g
クロドロン酸	グリシン	≥2g	パミドロン酸	グリシン	5g~20g
チルドロン酸	グリシン	≥2g	アレンドロン酸	グリシン	5g~20g
パミドロン酸	グリシン	≥2g	リセドロン酸	グリシン	5g~20g
アレンドロン酸	グリシン	≥2g	イバンドロン酸	グリシン	5g~20g
リセドロン酸	グリシン	≥2g	ゾレドロン酸	リジン	≥2.5g
イバンドロン酸	グリシン	≥2g	ゾレドロン酸	リジン	≥2.6g
ゾレドロン酸	リジン	≥2.1g	ゾレドロン酸	リジン	≥2.7g
ゾレドロン酸	リジン	≥2.2g	ゾレドロン酸	リジン	≥2.8g

10

20

30

40

【表 29 - 47】

ゾレドロン酸	リジン	≥2.3g	ゾレドロン酸	リジン	≥2.9g
ゾレドロン酸	リジン	≥2.4g	ゾレドロン酸	リジン	≥3.5g

表11. 本発明の単位用量の医薬組成物の特定の実施形態。上記の1～3列及び4～6列に示すように、組成物はAPI及び配座異性体を含み、この配座異性体は、分子複合配座異性体、追加配座異性体または分子複合配座異性体及び追加配座異性体の両方として存在し、配座異性体の総量が、示した単位用量中に存在する。API、配座異性体及び配座異性体の量という各々3つのセルの組み合わせは、本発明の個々の実施形態を表す。

10

【表 30 - 1】

ビスホスホン酸	分子複合体配座異性体	賦形剤としての追加の配座異性体
ゾレドロン酸	ナトリウム	L-リジン
アレンドロン酸	ナトリウム	L-リジン
イバンドロン酸	ナトリウム	L-リジン
リセドロン酸	ナトリウム	L-リジン
チルドロン酸	ナトリウム	L-リジン
ゾレドロン酸	ナトリウム	DL-リジン
アレンドロン酸	ナトリウム	DL-リジン
イバンドロン酸	ナトリウム	DL-リジン
リセドロン酸	ナトリウム	DL-リジン
チルドロン酸	ナトリウム	DL-リジン
ゾレドロン酸	ナトリウム	グリシン
アレンドロン酸	ナトリウム	グリシン
イバンドロン酸	ナトリウム	グリシン
リセドロン酸	ナトリウム	グリシン
チルドロン酸	ナトリウム	グリシン
ゾレドロン酸	アンモニウム	L-リジン
アレンドロン酸	アンモニウム	L-リジン
イバンドロン酸	アンモニウム	L-リジン
リセドロン酸	アンモニウム	L-リジン
チルドロン酸	アンモニウム	L-リジン
ゾレドロン酸	アンモニウム	DL-リジン
アレンドロン酸	アンモニウム	DL-リジン
イバンドロン酸	アンモニウム	DL-リジン
リセドロン酸	アンモニウム	DL-リジン
チルドロン酸	アンモニウム	DL-リジン
ゾレドロン酸	アンモニウム	グリシン
アレンドロン酸	アンモニウム	グリシン
イバンドロン酸	アンモニウム	グリシン
リセドロン酸	アンモニウム	グリシン
チルドロン酸	アンモニウム	グリシン

20

30

40

【表 30 - 2】

ゾレドロン酸	アンモニア	L-リジン
アレンドロン酸	アンモニア	L-リジン
イバンドロン酸	アンモニア	L-リジン
リセドロン酸	アンモニア	L-リジン
チルドロン酸	アンモニア	L-リジン
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン
アレンドロン酸	アンモニア	DL-リジン
イバンドロン酸	アンモニア	DL-リジン
リセドロン酸	アンモニア	DL-リジン
チルドロン酸	アンモニア	DL-リジン
ゾレドロン酸	アンモニア	グリシン
アレンドロン酸	アンモニア	グリシン
イバンドロン酸	アンモニア	グリシン
リセドロン酸	アンモニア	グリシン
チルドロン酸	アンモニア	グリシン
ゾレドロン酸	L-リジン	L-リジン
アレンドロン酸	L-リジン	L-リジン
イバンドロン酸	L-リジン	L-リジン
リセドロン酸	L-リジン	L-リジン
チルドロン酸	L-リジン	L-リジン
ゾレドロン酸	L-リジン	DL-リジン
アレンドロン酸	L-リジン	DL-リジン
イバンドロン酸	L-リジン	DL-リジン
リセドロン酸	L-リジン	DL-リジン
チルドロン酸	L-リジン	DL-リジン
ゾレドロン酸	L-リジン	グリシン
アレンドロン酸	L-リジン	グリシン
イバンドロン酸	L-リジン	グリシン
リセドロン酸	L-リジン	グリシン
チルドロン酸	L-リジン	グリシン
ゾレドロン酸	DL-リジン	L-リジン
アレンドロン酸	DL-リジン	L-リジン
イバンドロン酸	DL-リジン	L-リジン
リセドロン酸	DL-リジン	L-リジン
チルドロン酸	DL-リジン	L-リジン
ゾレドロン酸	DL-リジン	DL-リジン
アレンドロン酸	DL-リジン	DL-リジン
イバンドロン酸	DL-リジン	DL-リジン
リセドロン酸	DL-リジン	DL-リジン
チルドロン酸	DL-リジン	DL-リジン
ゾレドロン酸	DL-リジン	グリシン
アレンドロン酸	DL-リジン	グリシン
イバンドロン酸	DL-リジン	グリシン

10

20

30

40

【表 30 - 3】

リセドロン酸	DL-リジン	グリシン
チルドロン酸	DL-リジン	グリシン
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	L-リジン
アレンドロン酸	ニコチンアミド	L-リジン
イバンドロン酸	ニコチンアミド	L-リジン
リセドロン酸	ニコチンアミド	L-リジン
チルドロン酸	ニコチンアミド	L-リジン
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	DL-リジン
アレンドロン酸	ニコチンアミド	DL-リジン
イバンドロン酸	ニコチンアミド	DL-リジン
リセドロン酸	ニコチンアミド	DL-リジン
チルドロン酸	ニコチンアミド	DL-リジン
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	グリシン
アレンドロン酸	ニコチンアミド	グリシン
イバンドロン酸	ニコチンアミド	グリシン
リセドロン酸	ニコチンアミド	グリシン
チルドロン酸	ニコチンアミド	グリシン
ゾレドロン酸	アデニン	L-リジン
アレンドロン酸	アデニン	L-リジン
イバンドロン酸	アデニン	L-リジン
リセドロン酸	アデニン	L-リジン
チルドロン酸	アデニン	L-リジン
ゾレドロン酸	アデニン	DL-リジン
アレンドロン酸	アデニン	DL-リジン
イバンドロン酸	アデニン	DL-リジン
リセドロン酸	アデニン	DL-リジン
チルドロン酸	アデニン	DL-リジン
ゾレドロン酸	アデニン	グリシン
アレンドロン酸	アデニン	グリシン
イバンドロン酸	アデニン	グリシン
リセドロン酸	アデニン	グリシン
チルドロン酸	アデニン	グリシン
ゾレドロン酸	グリシン	L-リジン
アレンドロン酸	グリシン	L-リジン
イバンドロン酸	グリシン	L-リジン
リセドロン酸	グリシン	L-リジン
チルドロン酸	グリシン	L-リジン
ゾレドロン酸	グリシン	DL-リジン
アレンドロン酸	グリシン	DL-リジン
イバンドロン酸	グリシン	DL-リジン
リセドロン酸	グリシン	DL-リジン
チルドロン酸	グリシン	DL-リジン
ゾレドロン酸	グリシン	グリシン

10

20

30

40

【表30-4】

アレンドロン酸	グリシン	グリシン
イバンドロン酸	グリシン	グリシン
リセドロン酸	グリシン	グリシン
チルドロン酸	グリシン	グリシン
ゾレドロン酸	遊離酸	L-リジン
アレンドロン酸	遊離酸	L-リジン
イバンドロン酸	遊離酸	L-リジン
リセドロン酸	遊離酸	L-リジン
チルドロン酸	遊離酸	L-リジン
ゾレドロン酸	遊離酸	DL-リジン
アレンドロン酸	遊離酸	DL-リジン
イバンドロン酸	遊離酸	DL-リジン
リセドロン酸	遊離酸	DL-リジン
チルドロン酸	遊離酸	DL-リジン
ゾレドロン酸	遊離酸	グリシン
アレンドロン酸	遊離酸	グリシン
イバンドロン酸	遊離酸	グリシン
リセドロン酸	遊離酸	グリシン
チルドロン酸	遊離酸	グリシン

10

20

表12. 以下を含む、本発明の組成物の特定の実施形態:ビスホスホン酸(左列)であって、結晶性分子複合体(例えば、塩または結晶)で配座異性体を伴う形態か、または遊離酸(中央の列)、及び追加の配座異性体(右列)の形態のいずれか。上記表の各行は、本発明の個々の実施形態を表す。

【表31-1】

ビスホスホン酸	分子複合体配座異性体	追加の配座異性体	追加の配座異性体: ビスホスホン酸の質量比
ゾレドロン酸	ナトリウム	L-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	ナトリウム	L-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	ナトリウム	L-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	ナトリウム	L-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	ナトリウム	L-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	ナトリウム	DL-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	ナトリウム	DL-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	ナトリウム	DL-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	ナトリウム	DL-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	ナトリウム	DL-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	ナトリウム	グリシン	≥5:1
ゾレドロン酸	ナトリウム	グリシン	≥50:1
ゾレドロン酸	ナトリウム	グリシン	≥750:1
ゾレドロン酸	ナトリウム	グリシン	≥2500:1

30

40

【表 31 - 2】

ゾレドロン酸	ナトリウム	グリシン	≥5000:1
ゾレドロン酸	アンモニウム	L-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	アンモニウム	L-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	アンモニウム	L-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	アンモニウム	L-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	アンモニウム	L-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	アンモニウム	DL-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	アンモニウム	DL-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	アンモニウム	DL-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	アンモニウム	DL-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	アンモニウム	DL-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	アンモニウム	グリシン	≥5:1
ゾレドロン酸	アンモニウム	グリシン	≥50:1
ゾレドロン酸	アンモニウム	グリシン	≥750:1
ゾレドロン酸	アンモニウム	グリシン	≥2500:1
ゾレドロン酸	アンモニウム	グリシン	≥5000:1
ゾレドロン酸	アンモニア	L-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	アンモニア	L-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	アンモニア	L-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	アンモニア	L-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	アンモニア	L-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	アンモニア	グリシン	≥5:1
ゾレドロン酸	アンモニア	グリシン	≥50:1
ゾレドロン酸	アンモニア	グリシン	≥750:1
ゾレドロン酸	アンモニア	グリシン	≥2500:1
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	アンモニア	グリシン	≥5:1
ゾレドロン酸	アンモニア	グリシン	≥50:1
ゾレドロン酸	アンモニア	グリシン	≥750:1
ゾレドロン酸	アンモニア	グリシン	≥2500:1
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	アンモニア	DL-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	L-リジン	L-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	L-リジン	L-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	L-リジン	L-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	L-リジン	L-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	L-リジン	L-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	L-リジン	DL-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	L-リジン	DL-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	L-リジン	DL-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	L-リジン	DL-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	L-リジン	DL-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	L-リジン	グリシン	≥5:1
ゾレドロン酸	L-リジン	グリシン	≥50:1

10

20

30

40

【表 3 1 - 3】

ゾレドロン酸	L-リジン	グリシン	≥750:1
ゾレドロン酸	L-リジン	グリシン	≥2500:1
ゾレドロン酸	L-リジン	グリシン	≥5000:1
ゾレドロン酸	DL-リジン	L-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	DL-リジン	L-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	DL-リジン	L-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	DL-リジン	L-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	DL-リジン	L-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	DL-リジン	DL-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	DL-リジン	DL-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	DL-リジン	DL-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	DL-リジン	DL-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	DL-リジン	DL-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	DL-リジン	グリシン	≥5:1
ゾレドロン酸	DL-リジン	グリシン	≥50:1
ゾレドロン酸	DL-リジン	グリシン	≥750:1
ゾレドロン酸	DL-リジン	グリシン	≥2500:1
ゾレドロン酸	DL-リジン	グリシン	≥5000:1
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	L-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	L-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	L-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	L-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	L-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	DL-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	DL-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	DL-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	DL-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	DL-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	グリシン	≥5:1
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	グリシン	≥50:1
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	グリシン	≥750:1
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	グリシン	≥2500:1
ゾレドロン酸	ニコチンアミド	グリシン	≥5000:1
ゾレドロン酸	アデニン	L-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	アデニン	L-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	アデニン	L-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	アデニン	L-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	アデニン	L-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	アデニン	DL-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	アデニン	DL-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	アデニン	DL-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	アデニン	DL-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	アデニン	DL-リジン	≥5000:1

10

20

30

40

【表31-4】

ゾレドロン酸	アデニン	グリシン	≥5:1
ゾレドロン酸	アデニン	グリシン	≥50:1
ゾレドロン酸	アデニン	グリシン	≥750:1
ゾレドロン酸	アデニン	グリシン	≥2500:1
ゾレドロン酸	アデニン	グリシン	≥5000:1
ゾレドロン酸	グリシン	L-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	グリシン	L-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	グリシン	L-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	グリシン	L-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	グリシン	L-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	グリシン	DL-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	グリシン	DL-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	グリシン	DL-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	グリシン	DL-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	グリシン	DL-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	グリシン	グリシン	≥5:1
ゾレドロン酸	グリシン	グリシン	≥50:1
ゾレドロン酸	グリシン	グリシン	≥750:1
ゾレドロン酸	グリシン	グリシン	≥2500:1
ゾレドロン酸	グリシン	グリシン	≥5000:1
ゾレドロン酸	遊離酸	L-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	遊離酸	L-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	遊離酸	L-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	遊離酸	L-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	遊離酸	L-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	遊離酸	DL-リジン	≥5:1
ゾレドロン酸	遊離酸	DL-リジン	≥50:1
ゾレドロン酸	遊離酸	DL-リジン	≥750:1
ゾレドロン酸	遊離酸	DL-リジン	≥2500:1
ゾレドロン酸	遊離酸	DL-リジン	≥5000:1
ゾレドロン酸	遊離酸	グリシン	≥5:1
ゾレドロン酸	遊離酸	グリシン	≥50:1
ゾレドロン酸	遊離酸	グリシン	≥750:1
ゾレドロン酸	遊離酸	グリシン	≥2500:1
ゾレドロン酸	遊離酸	グリシン	≥5000:1

10

20

30

40

表13. 以下を含む、本発明の組成物の特定の実施形態:(左から右へ)ビスホスホン酸(結晶分子複合体(例えば、塩または共結晶)の形態で配座異性体を有する形態か、または遊離酸の形態のいずれか)、追加的な配座異性体、及び追加の配座異性体対ビスホスホン酸の質量比(質量)。上記表の各行は、本発明の個々の実施形態を表す。

【表32-1】

分子複合体	追加の配座異性体	追加の配座異性体:分子複合体配座異性体の質量比
2θで約8.1、13.3、21.5、24.6、及び25.6±0.2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体	L-リジン	≥5:1
2θで約11.0、14.6、15.4、19.9、及び29.4±0.2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体	L-リジン	≥5:1
2θで約12.2、13.0、14.1、17.1、及び19.3±0.2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体	L-リジン	≥5:1
2θで約9.0、14.4、18.1、26.0、及び29.6±0.2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥5:1
2θで約9.6、10.7、14.3、21.4、23.5±0.2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥5:1
2θで約8.3、11.8、12.3、15.8、及び20.8±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥5:1
2θで約9.1、14.7、18.0、21.2、及び26.0±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥5:1
2θで約9.7、10.8、14.4、18.9、21.4±0.2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥5:1
2θで約8.8、9.7、17.6、23.1及び26.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体	L-リジン	≥5:1
2θで約13.6、15.9、19.7、27.9、及び29.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体	L-リジン	≥5:1
2θで約13.1、15.2、21.0、23.9、及び26.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水の複合体	L-リジン	≥5:1

10

20

30

40

【表 3 2 - 2】

2θで約10. 2、17. 8、19. 9、22. 9及び28. 1±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸及びグリシンの複合体	L-リジン	≥5:1
2θで約8. 1、13. 3、21. 5、24. 6、及び25. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体	L-リジン	≥40:1
2θで約11. 0、14. 6、15. 4、19. 9、及び29. 4±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体	L-リジン	≥40:1
2θで約12. 2、13. 0、14. 1、17. 1、及び19. 3±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体	L-リジン	≥40:1
2θで約9. 0、14. 4、18. 1、26. 0、及び29. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥40:1
2θで約9. 6、10. 7、14. 3、21. 4、23. 5±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥40:1
2θで約8. 3、11. 8、12. 3、15. 8、及び20. 8±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥40:1
2θで約9. 1、14. 7、18. 0、21. 2、及び26. 0±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥40:1
2θで約9. 7、10. 8、14. 4、18. 9、21. 4±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥40:1
2θで約8. 8、9. 7、17. 6、23. 1及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体	L-リジン	≥40:1
2θで約13. 6、15. 9、19. 7、27. 9、及び29. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体	L-リジン	≥40:1
2θで約13. 1、15. 2、21. 0、23. 9、及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水の複合体	L-リジン	≥40:1

10

20

30

40

【表 3 2 - 3】

2θで約10. 2、17. 8、19. 9、22. 9及び28. 1±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸及びグリシンの複合体	L-リジン	≥40:1
2θで約8. 1、13. 3、21. 5、24. 6、及び25. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体	L-リジン	≥750:1
2θで約11. 0、14. 6、15. 4、19. 9、及び29. 4±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体	L-リジン	≥750:1
2θで約12. 2、13. 0、14. 1、17. 1、及び19. 3±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体	L-リジン	≥750:1
2θで約9. 0、14. 4、18. 1、26. 0、及び29. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥750:1
2θで約9. 6、10. 7、14. 3、21. 4、23. 5±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥750:1
2θで約8. 3、11. 8、12. 3、15. 8、及び20. 8±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥750:1
2θで約9. 1、14. 7、18. 0、21. 2、及び26. 0±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥750:1
2θで約9. 7、10. 8、14. 4、18. 9、21. 4±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥750:1
2θで約8. 8、9. 7、17. 6、23. 1及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体	L-リジン	≥750:1
2θで約13. 6、15. 9、19. 7、27. 9、及び29. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体	L-リジン	≥750:1
2θで約13. 1、15. 2、21. 0、23. 9、及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水の複合体	L-リジン	≥750:1

10

20

30

40

【表 3 2 - 4】

2θで約10. 2、17. 8、19. 9、22. 9及び28. 1±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸及びグリシンの複合体	L-リジン	≥750:1
2θで約8. 1、13. 3、21. 5、24. 6、及び25. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体	L-リジン	≥1000:1
2θで約11. 0、14. 6、15. 4、19. 9、及び29. 4±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体	L-リジン	≥1000:1
2θで約12. 2、13. 0、14. 1、17. 1、及び19. 3±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体	L-リジン	≥1000:1
2θで約9. 0、14. 4、18. 1、26. 0、及び29. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥1000:1
2θで約9. 6、10. 7、14. 3、21. 4、23. 5±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥1000:1
2θで約8. 3、11. 8、12. 3、15. 8、及び20. 8±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥1000:1
2θで約9. 1、14. 7、18. 0、21. 2、及び26. 0±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥1000:1
2θで約9. 7、10. 8、14. 4、18. 9、21. 4±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥1000:1
2θで約8. 8、9. 7、17. 6、23. 1及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体	L-リジン	≥1000:1
2θで約13. 6、15. 9、19. 7、27. 9、及び29. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体	L-リジン	≥1000:1
2θで約13. 1、15. 2、21. 0、23. 9、及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水の複合体	L-リジン	≥1000:1

10

20

30

40

【表32-5】

2θで約10. 2、17. 8、19. 9、22. 9及び28. 1±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸及びグリシンの複合体	L-リジン	≥1000:1
2θで約8. 1、13. 3、21. 5、24. 6、及び25. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体	L-リジン	≥1000≥5000:1
2θで約11. 0、14. 6、15. 4、19. 9、及び29. 4±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体	L-リジン	≥1000≥5000:1
2θで約12. 2、13. 0、14. 1、17. 1、及び19. 3±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体	L-リジン	≥1000≥5000:1
2θで約9. 0、14. 4、18. 1、26. 0、及び29. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥1000≥5000:1
2θで約9. 6、10. 7、14. 3、21. 4、23. 5±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥1000≥5000:1
2θで約8. 3、11. 8、12. 3、15. 8、及び20. 8±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥1000≥5000:1
2θで約9. 1、14. 7、18. 0、21. 2、及び26. 0±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥1000≥5000:1
2θで約9. 7、10. 8、14. 4、18. 9、21. 4±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	L-リジン	≥1000≥5000:1
2θで約8. 8、9. 7、17. 6、23. 1及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体	L-リジン	≥1000≥5000:1
2θで約13. 6、15. 9、19. 7、27. 9、及び29. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体	L-リジン	≥1000≥5000:1
2θで約13. 1、15. 2、21. 0、23. 9、及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水の複合体	L-リジン	≥1000≥5000:1

10

20

30

40

【表32-6】

2θで約10.2、17.8、19.9、22.9及び28.1±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸及びグリシンの複合体	L-リジン	≥1000≥5000:1
2θで約8.1、13.3、21.5、24.6、及び25.6±0.2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体	D, L-リジン	≥5:1
2θで約11.0、14.6、15.4、19.9、及び29.4±0.2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体	D, L-リジン	≥5:1
2θで約12.2、13.0、14.1、17.1、及び19.3±0.2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体	D, L-リジン	≥5:1
2θで約9.0、14.4、18.1、26.0、及び29.6±0.2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	D, L-リジン	≥5:1
2θで約9.6、10.7、14.3、21.4、23.5±0.2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥5:1
2θで約8.3、11.8、12.3、15.8、及び20.8±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥5:1
2θで約9.1、14.7、18.0、21.2、及び26.0±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥5:1
2θで約9.7、10.8、14.4、18.9、21.4±0.2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥5:1
2θで約8.8、9.7、17.6、23.1及び26.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体	DL-リジン	≥5:1
2θで約13.6、15.9、19.7、27.9、及び29.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体	DL-リジン	≥5:1
2θで約13.1、15.2、21.0、23.9、及び26.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水の複合体	DL-リジン	≥5:1

10

20

30

40

【表 3 2 - 7】

2θで約10. 2、17. 8、19. 9、22. 9及び28. 1±0. 2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸及びグリシンの複合体	DL-リジン	≥5:1
2θで約8. 1、13. 3、21. 5、24. 6、及び25. 6±0. 2度のピーカーを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体	DL-リジン	≥40:1
2θで約11. 0、14. 6、15. 4、19. 9、及び29. 4±0. 2度の強力なピーカーを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体	DL-リジン	≥40:1
2θで約12. 2、13. 0、14. 1、17. 1、及び19. 3±0. 2度の強力なピーカーを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体	DL-リジン	≥40:1
2θで約9. 0、14. 4、18. 1、26. 0、及び29. 6±0. 2度のピーカーを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥40:1
2θで約9. 6、10. 7、14. 3、21. 4、23. 5±0. 2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥40:1
2θで約8. 3、11. 8、12. 3、15. 8、及び20. 8±0. 2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥40:1
2θで約9. 1、14. 7、18. 0、21. 2、及び26. 0±0. 2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥40:1
2θで約9. 7、10. 8、14. 4、18. 9、21. 4±0. 2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥40:1
2θで約8. 8、9. 7、17. 6、23. 1及び26. 5±0. 2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体	DL-リジン	≥40:1
2θで約13. 6、15. 9、19. 7、27. 9、及び29. 5±0. 2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体	DL-リジン	≥40:1
2θで約13. 1、15. 2、21. 0、23. 9、及び26. 5±0. 2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水の複合体	DL-リジン	≥40:1

10

20

30

40

【表 3 2 - 8】

2θで約10. 2、17. 8、19. 9、22. 9及び28. 1±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸及びグリシンの複合体	DL-リジン	≥40:1
2θで約8. 1、13. 3、21. 5、24. 6、及び25. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体	DL-リジン	≥750:1
2θで約11. 0、14. 6、15. 4、19. 9、及び29. 4±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体	DL-リジン	≥750:1
2θで約12. 2、13. 0、14. 1、17. 1、及び19. 3±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体	DL-リジン	≥750:1
2θで約9. 0、14. 4、18. 1、26. 0、及び29. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥750:1
2θで約9. 6、10. 7、14. 3、21. 4、23. 5±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥750:1
2θで約8. 3、11. 8、12. 3、15. 8、及び20. 8±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥750:1
2θで約9. 1、14. 7、18. 0、21. 2、及び26. 0±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥750:1
2θで約9. 7、10. 8、14. 4、18. 9、21. 4±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥750:1
2θで約8. 8、9. 7、17. 6、23. 1及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体	DL-リジン	≥750:1
2θで約13. 6、15. 9、19. 7、27. 9、及び29. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体	DL-リジン	≥750:1
2θで約13. 1、15. 2、21. 0、23. 9、及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水の複合体	DL-リジン	≥750:1

10

20

30

40

【表 3 2 - 9】

2θで約10. 2、17. 8、19. 9、22. 9及び28. 1±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸及びグリシンの複合体	DL-リジン	≥750:1
2θで約8. 1、13. 3、21. 5、24. 6、及び25. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体	DL-リジン	≥1000:1
2θで約11. 0、14. 6、15. 4、19. 9、及び29. 4±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体	DL-リジン	≥1000:1
2θで約12. 2、13. 0、14. 1、17. 1、及び19. 3±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体	DL-リジン	≥1000:1
2θで約9. 0、14. 4、18. 1、26. 0、及び29. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥1000:1
2θで約9. 6、10. 7、14. 3、21. 4、23. 5±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥1000:1
2θで約8. 3、11. 8、12. 3、15. 8、及び20. 8±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥1000:1
2θで約9. 1、14. 7、18. 0、21. 2、及び26. 0±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥1000:1
2θで約9. 7、10. 8、14. 4、18. 9、21. 4±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥1000:1
2θで約8. 8、9. 7、17. 6、23. 1及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体	DL-リジン	≥1000:1
2θで約13. 6、15. 9、19. 7、27. 9、及び29. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体	DL-リジン	≥1000:1
2θで約13. 1、15. 2、21. 0、23. 9、及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水の複合体	DL-リジン	≥1000:1

10

20

30

40

【表32-10】

2θで約10. 2、17. 8、19. 9、22. 9及び28. 1±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸及びグリシンの複合体	DL-リジン	≥1000:1
2θで約8. 1、13. 3、21. 5、24. 6、及び25. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体	DL-リジン	≥5000:1
2θで約11. 0、14. 6、15. 4、19. 9、及び29. 4±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体	DL-リジン	≥5000:1
2θで約12. 2、13. 0、14. 1、17. 1、及び19. 3±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体	DL-リジン	≥5000:1
2θで約9. 0、14. 4、18. 1、26. 0、及び29. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥5000:1
2θで約9. 6、10. 7、14. 3、21. 4、23. 5±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥5000:1
2θで約8. 3、11. 8、12. 3、15. 8、及び20. 8±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥5000:1
2θで約9. 1、14. 7、18. 0、21. 2、及び26. 0±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥5000:1
2θで約9. 7、10. 8、14. 4、18. 9、21. 4±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	DL-リジン	≥5000:1
2θで約8. 8、9. 7、17. 6、23. 1及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体	DL-リジン	≥5000:1
2θで約13. 6、15. 9、19. 7、27. 9、及び29. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体	DL-リジン	≥5000:1
2θで約13. 1、15. 2、21. 0、23. 9、及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水の複合体	DL-リジン	≥5000:1

10

20

30

40

【表32-11】

2θで約10. 2、17. 8、19. 9、22. 9及び28. 1±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸及びグリシンの複合体	DL-リジン	≥5000:1
2θで約8. 1、13. 3、21. 5、24. 6、及び25. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体	グリシン	≥5:1
2θで約11. 0、14. 6、15. 4、19. 9、及び29. 4±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体	グリシン	≥5:1
2θで約12. 2、13. 0、14. 1、17. 1、及び19. 3±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体	グリシン	≥5:1
2θで約9. 0、14. 4、18. 1、26. 0、及び29. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	グリシン	≥5:1
2θで約9. 6、10. 7、14. 3、21. 4、23. 5±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	グリシン	≥5:1
2θで約8. 3、11. 8、12. 3、15. 8、及び20. 8±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	グリシン	≥5:1
2θで約9. 1、14. 7、18. 0、21. 2、及び26. 0±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	グリシン	≥5:1
2θで約9. 7、10. 8、14. 4、18. 9、21. 4±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	グリシン	≥5:1
2θで約8. 8、9. 7、17. 6、23. 1及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体	グリシン	≥5:1
2θで約13. 6、15. 9、19. 7、27. 9、及び29. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体	グリシン	≥5:1
2θで約13. 1、15. 2、21. 0、23. 9、及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水の複合体	グリシン	≥5:1

10

20

30

40

【表32-12】

2θで約10.2、17.8、19.9、22.9及び28.1±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸及びグリシンの複合体	グリシン	≥5:1
2θで約8.1、13.3、21.5、24.6、及び25.6±0.2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体	グリシン	≥40:1
2θで約11.0、14.6、15.4、19.9、及び29.4±0.2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体	グリシン	≥40:1
2θで約12.2、13.0、14.1、17.1、及び19.3±0.2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体	グリシン	≥40:1
2θで約9.0、14.4、18.1、26.0、及び29.6±0.2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	グリシン	≥40:1
2θで約9.6、10.7、14.3、21.4、23.5±0.2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	グリシン	≥40:1
2θで約8.3、11.8、12.3、15.8、及び20.8±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	グリシン	≥40:1
2θで約9.1、14.7、18.0、21.2、及び26.0±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	グリシン	≥40:1
2θで約9.7、10.8、14.4、18.9、21.4±0.2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	グリシン	≥40:1
2θで約8.8、9.7、17.6、23.1及び26.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体	グリシン	≥40:1
2θで約13.6、15.9、19.7、27.9、及び29.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体	グリシン	≥40:1
2θで約13.1、15.2、21.0、23.9、及び26.5±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水の複合体	グリシン	≥40:1

10

20

30

40

【表32-13】

2θで約10.2、17.8、19.9、22.9及び28.1±0.2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸及びグリシンの複合体	グリシン	≥40:1
2θで約8.1、13.3、21.5、24.6、及び25.6±0.2度のピーカーを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体	グリシン	≥750:1
2θで約11.0、14.6、15.4、19.9、及び29.4±0.2度の強力なピーカーを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体	グリシン	≥750:1
2θで約12.2、13.0、14.1、17.1、及び19.3±0.2度の強力なピーカーを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体	グリシン	≥750:1
2θで約9.0、14.4、18.1、26.0、及び29.6±0.2度のピーカーを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	グリシン	≥750:1
2θで約9.6、10.7、14.3、21.4、23.5±0.2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	グリシン	≥750:1
2θで約8.3、11.8、12.3、15.8、及び20.8±0.2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	グリシン	≥750:1
2θで約9.1、14.7、18.0、21.2、及び26.0±0.2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	グリシン	≥750:1
2θで約9.7、10.8、14.4、18.9、21.4±0.2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	グリシン	≥750:1
2θで約8.8、9.7、17.6、23.1及び26.5±0.2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体	グリシン	≥750:1
2θで約13.6、15.9、19.7、27.9、及び29.5±0.2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体	グリシン	≥750:1
2θで約13.1、15.2、21.0、23.9、及び26.5±0.2度のピーカーを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水の複合体	グリシン	≥750:1

10

20

30

40

【表32-14】

2θで約10. 2、17. 8、19. 9、22. 9及び28. 1±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸及びグリシンの複合体	グリシン	≥750:1
2θで約8. 1、13. 3、21. 5、24. 6、及び25. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体	グリシン	≥1000:1
2θで約11. 0、14. 6、15. 4、19. 9、及び29. 4±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体	グリシン	≥1000:1
2θで約12. 2、13. 0、14. 1、17. 1、及び19. 3±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体	グリシン	≥1000:1
2θで約9. 0、14. 4、18. 1、26. 0、及び29. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	グリシン	≥1000:1
2θで約9. 6、10. 7、14. 3、21. 4、23. 5±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	グリシン	≥1000:1
2θで約8. 3、11. 8、12. 3、15. 8、及び20. 8±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	グリシン	≥1000:1
2θで約9. 1、14. 7、18. 0、21. 2、及び26. 0±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	グリシン	≥1000:1
2θで約9. 7、10. 8、14. 4、18. 9、21. 4±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	グリシン	≥1000:1
2θで約8. 8、9. 7、17. 6、23. 1及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体	グリシン	≥1000:1
2θで約13. 6、15. 9、19. 7、27. 9、及び29. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体	グリシン	≥1000:1
2θで約13. 1、15. 2、21. 0、23. 9、及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水の複合体	グリシン	≥1000:1

10

20

30

40

【表32-15】

2θで約10. 2、17. 8、19. 9、22. 9及び28. 1±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸及びグリシンの複合体	グリシン	≥1000:1
2θで約8. 1、13. 3、21. 5、24. 6、及び25. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン酸ナトリウム及び水の複合体	グリシン	≥5000:1
2θで約11. 0、14. 6、15. 4、19. 9、及び29. 4±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、ゾレドロン酸アンモニウム塩及び水の複合体	グリシン	≥5000:1
2θで約12. 2、13. 0、14. 1、17. 1、及び19. 3±0. 2度の強力なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロンジアンモニア水複合体	グリシン	≥5000:1
2θで約9. 0、14. 4、18. 1、26. 0、及び29. 6±0. 2度のピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	グリシン	≥5000:1
2θで約9. 6、10. 7、14. 3、21. 4、23. 5±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、L-リジン及び水の複合体	グリシン	≥5000:1
2θで約8. 3、11. 8、12. 3、15. 8、及び20. 8±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	グリシン	≥5000:1
2θで約9. 1、14. 7、18. 0、21. 2、及び26. 0±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	グリシン	≥5000:1
2θで約9. 7、10. 8、14. 4、18. 9、21. 4±0. 2度のピーク含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、DL-リジン及び水の複合体	グリシン	≥5000:1
2θで約8. 8、9. 7、17. 6、23. 1及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ゾレドロン、DL-リジン、エタノール及び水の複合体	グリシン	≥5000:1
2θで約13. 6、15. 9、19. 7、27. 9、及び29. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、アデニン及び水の複合体	グリシン	≥5000:1
2θで約13. 1、15. 2、21. 0、23. 9、及び26. 5±0. 2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸、ニコチンアミド及び水の複合体	グリシン	≥5000:1

10

20

30

40

【表32-16】

2θで約10.2、17.8、19.9、22.9及び28.1±0.2度のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられるゾレドロン酸及びグリシンの複合体	グリシン	≥5000:1
--	------	---------

表14. 以下を含む、本発明の組成物の特定の実施形態:結晶分子複合体(左の列)、追加の配座異性体(真ん中の列)、追加の配座異性体対分子複合体配座異性体の比(質量比)を、右端の列に示す。上記表の各行は、本発明の個々の実施形態を表す。

10

【表33】

ビスホスホン酸	アミノ酸	ビスホスホン酸の1単位用量あたりアミノ酸の量
ゾレドロン酸	L-リジン	≥100mg
ゾレドロン酸	L-リジン	≥1250mg
ゾレドロン酸	L-リジン	≥1750mg
ゾレドロン酸	L-リジン	≥5g
ゾレドロン酸	L-リジン	≥10g
ゾレドロン酸	DL-リジン	≥100mg
ゾレドロン酸	DL-リジン	≥1250mg
ゾレドロン酸	DL-リジン	≥1750mg
ゾレドロン酸	DL-リジン	≥5g
ゾレドロン酸	DL-リジン	≥10g
ゾレドロン酸	グリシン	≥100mg
ゾレドロン酸	グリシン	≥1250mg
ゾレドロン酸	グリシン	≥1750mg
ゾレドロン酸	グリシン	≥5g
ゾレドロン酸	グリシン	≥10g

20

30

表15. 以下を含む、本発明の薬学的組成物の単位用量の特定の実施形態:ビスホスホン酸(左列)、アミノ酸(分子複合体配座異性体、追加の配座異性体として、または分子複合体配座異性体及び追加の配座異性体の両方として(中央の列)存在する)、及び単位用量のビスホスホン酸中のアミノ酸量(右の列)。上記表の各行は、本発明の個々の実施形態を表す。

【図1】

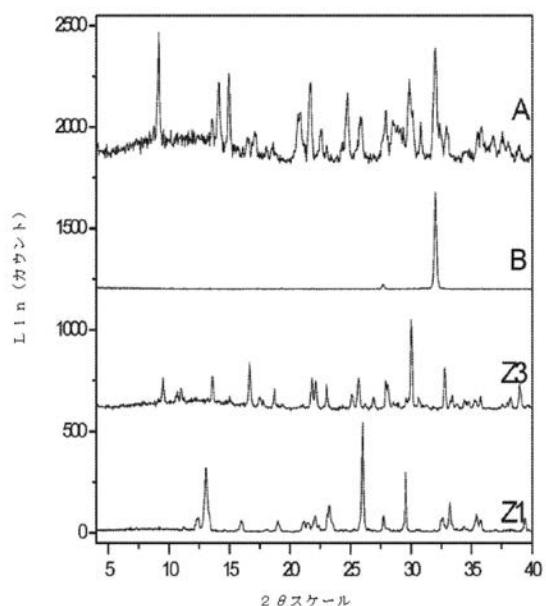


図1

【図2】

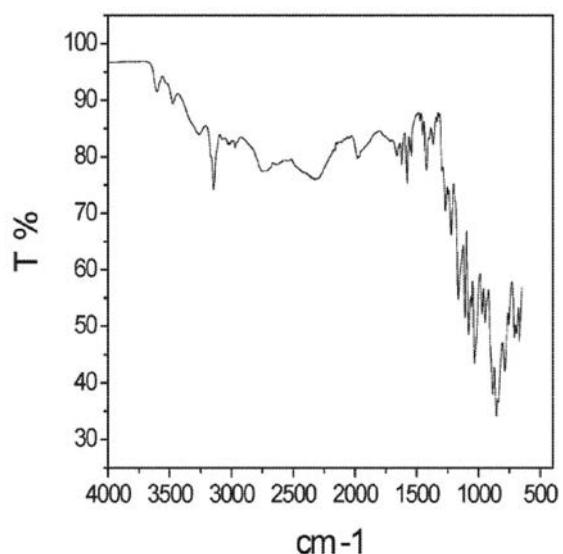


図2

【図3】

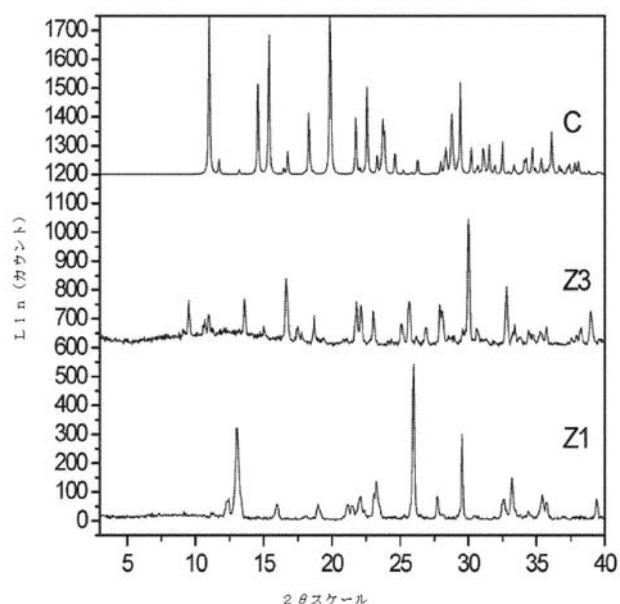


図3

【図4】

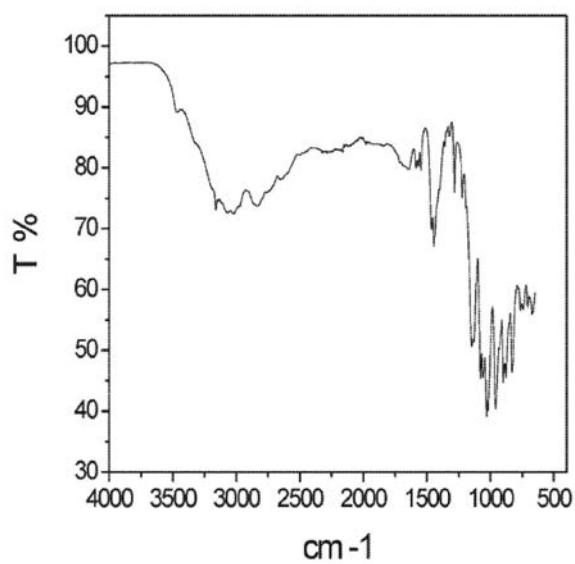


図4

【図5】

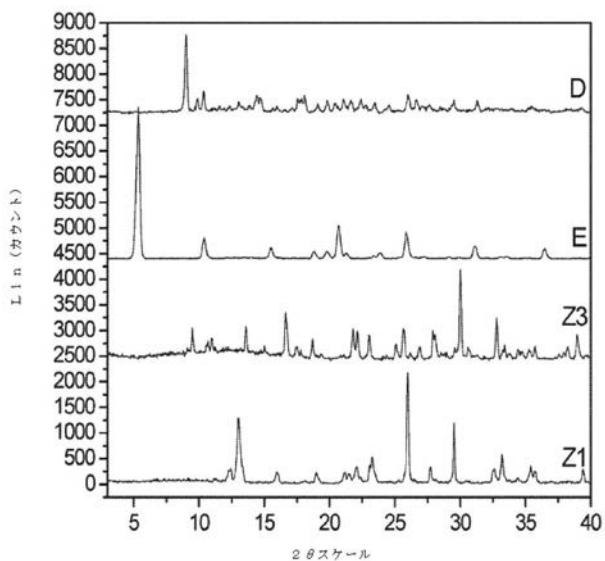


図5

【図6】

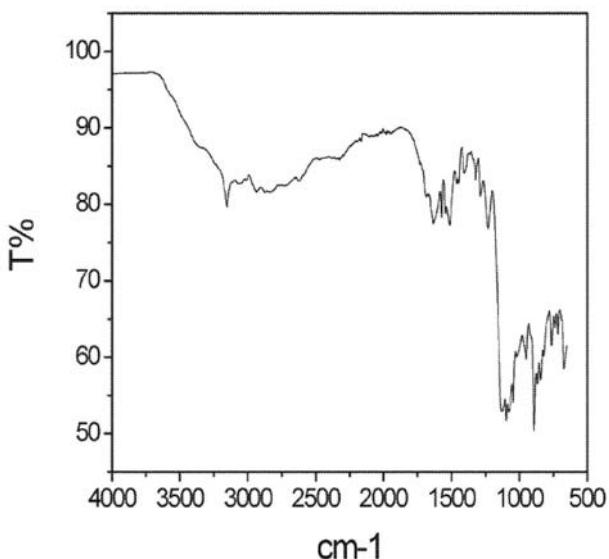


図6

【図7】

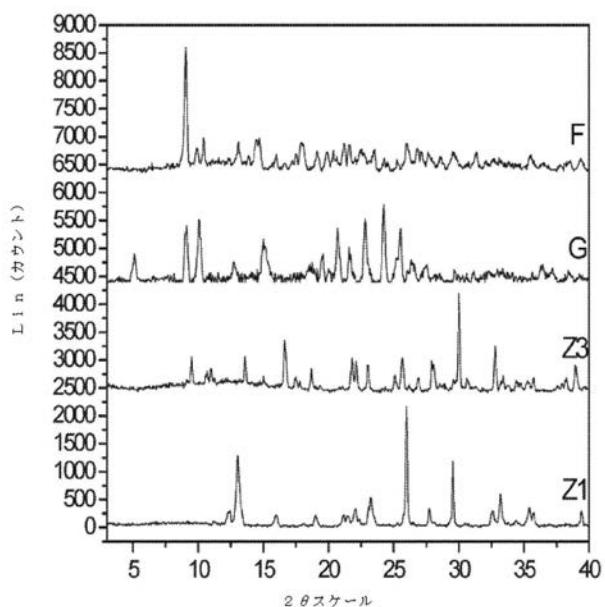


図7

【図8】

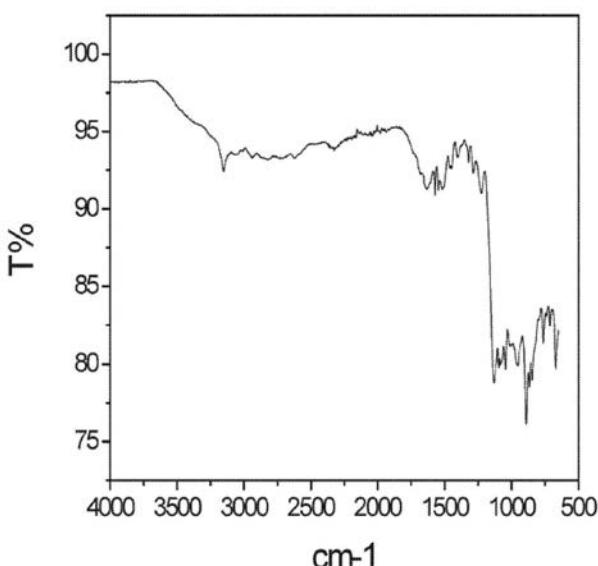


図8

【図9】

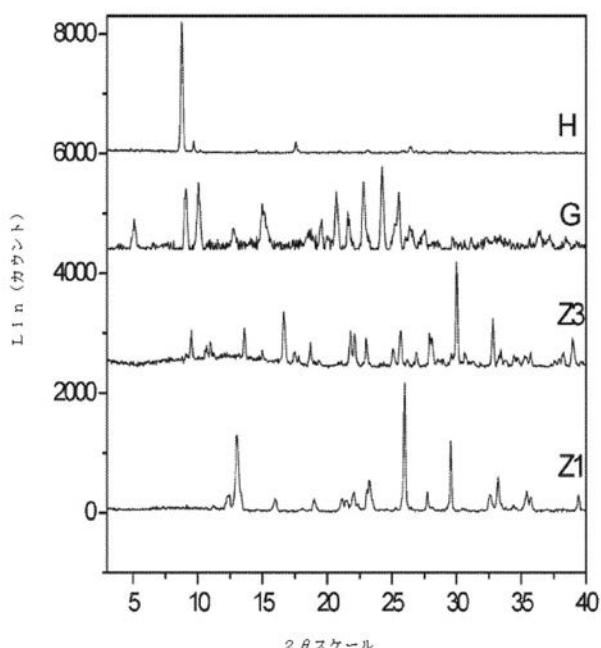


図9

【図10】

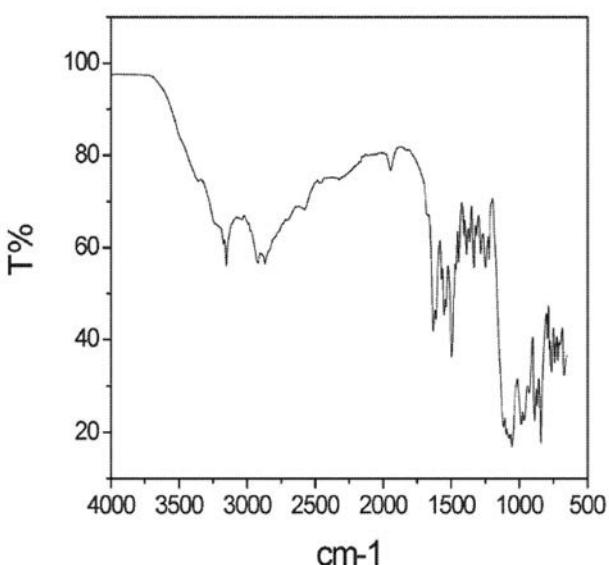


図10

【図11】

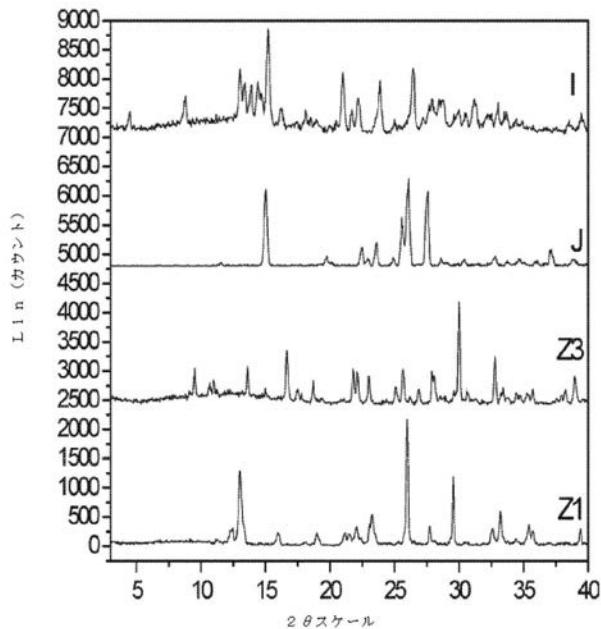


図11

【図12】

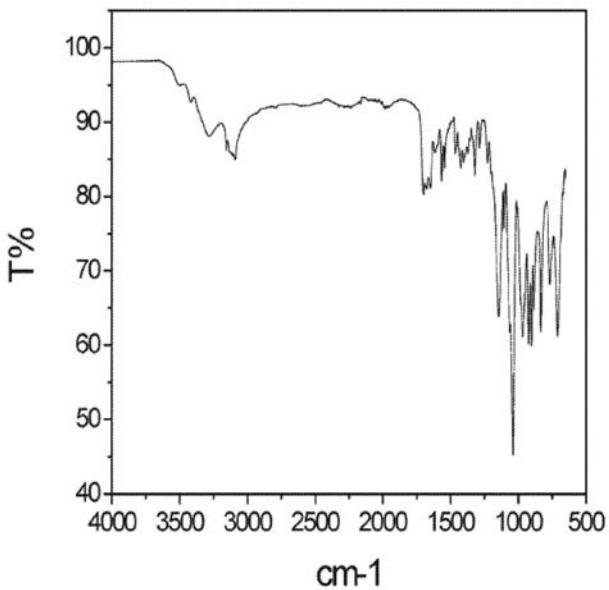


図12

【図 13】

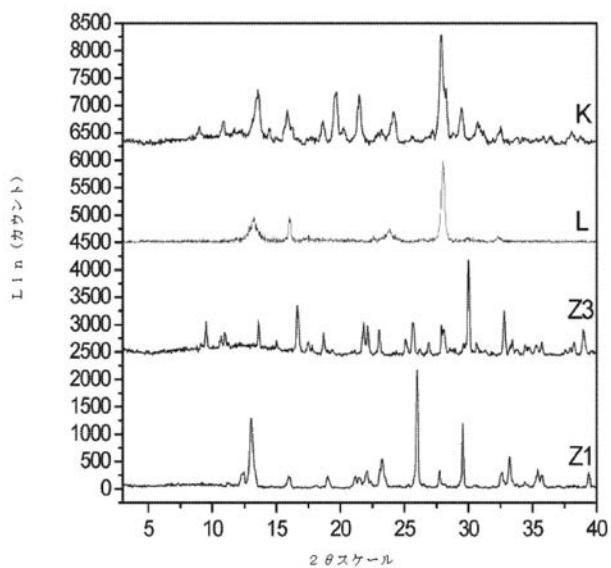


図 13

【図 14】

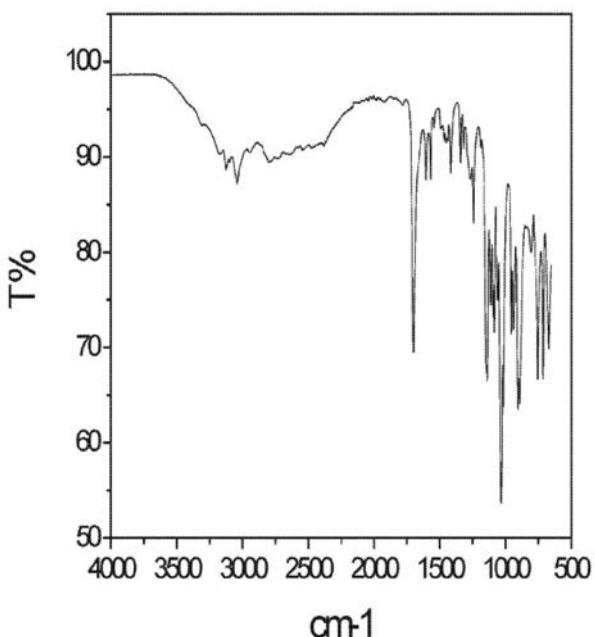


図 14

【図 15】

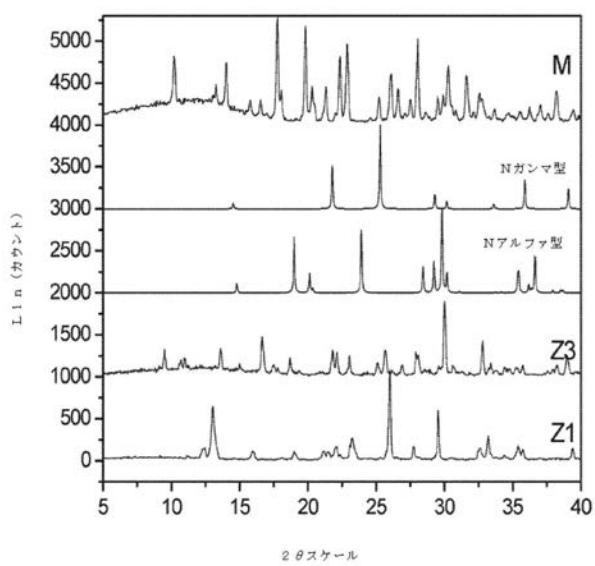


図 15

【図 16】

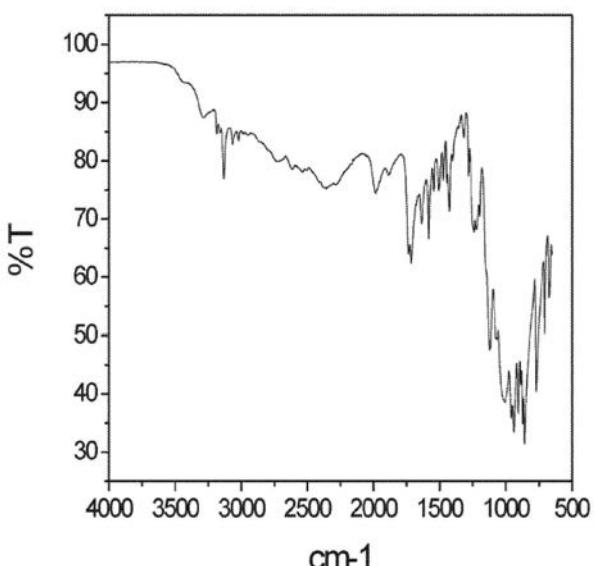


図 16

【図 17】

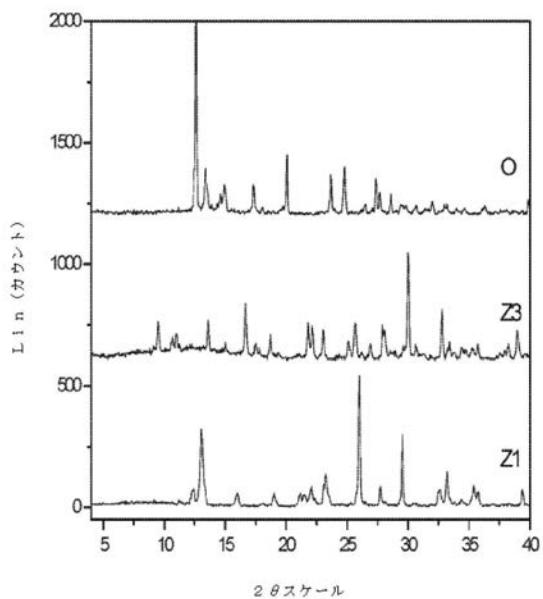


図 17

【図 18】

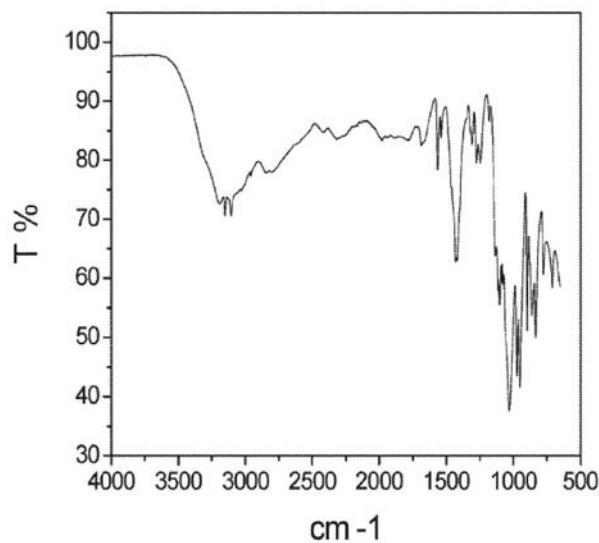


図 18

【図 19】

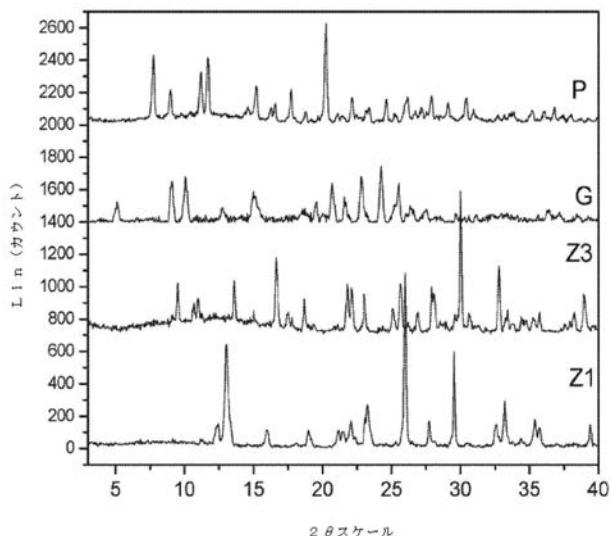


図 19

【図 20】

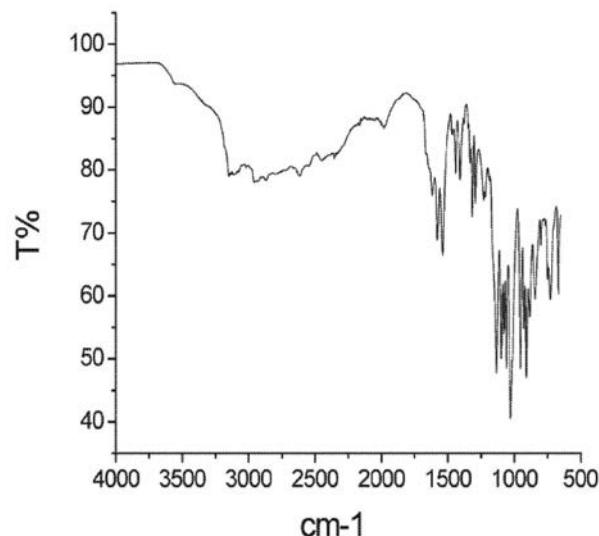


図 20

【図 2 1】

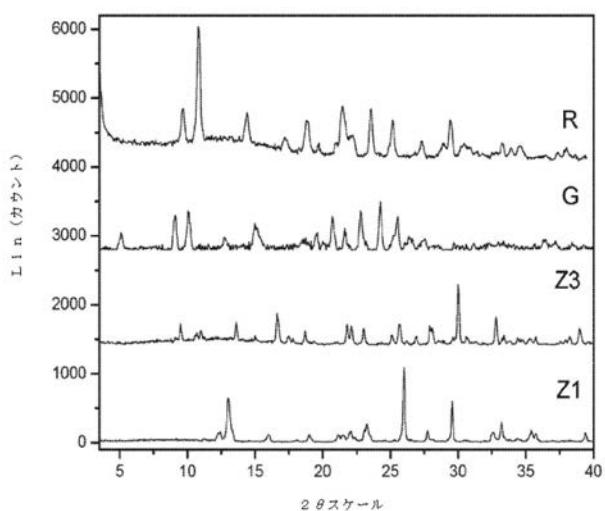


図 21

【図 2 2】

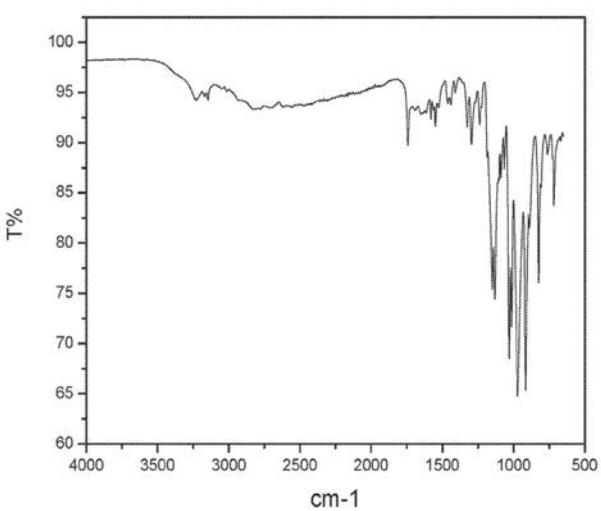


図 22

【図 2 3】

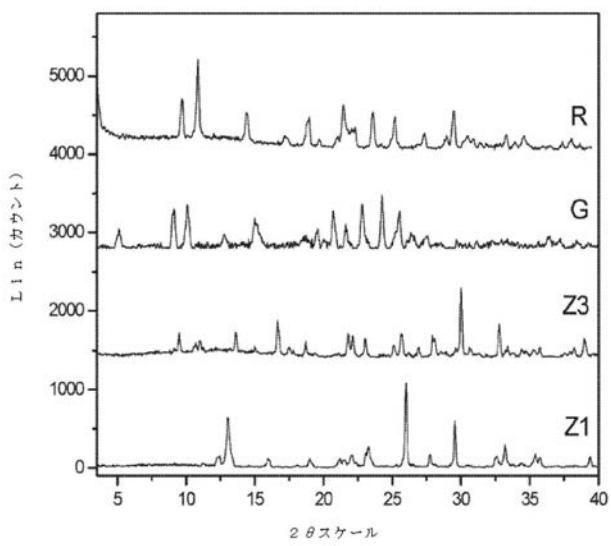


図 23

【図 2 4】

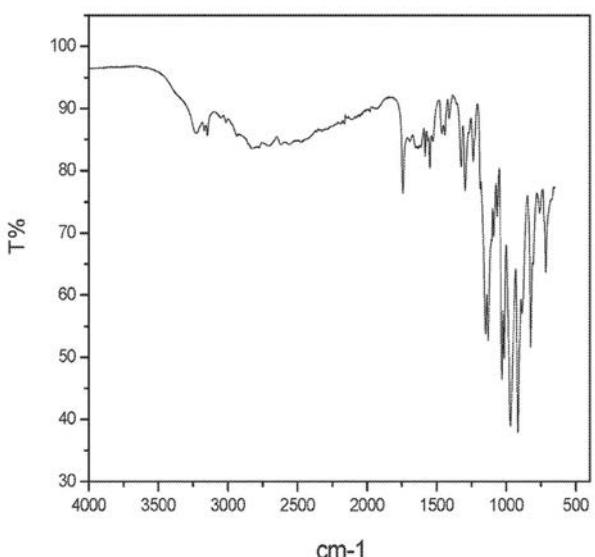


図 24

【図 25】

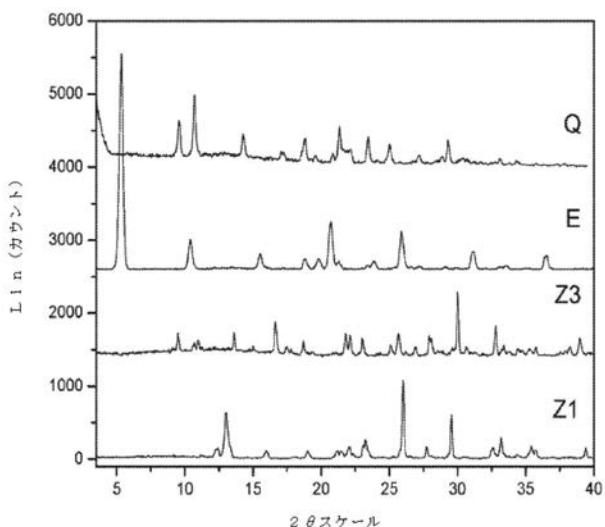


図 25

【図 26】

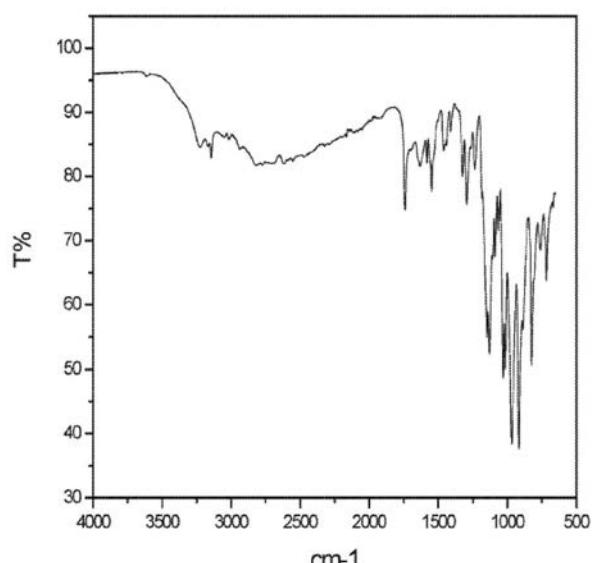


図 26

【図 27】

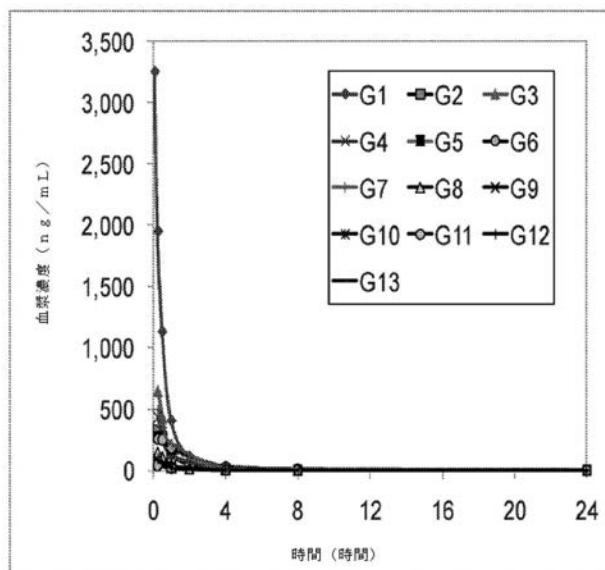


図 27

【図 28】

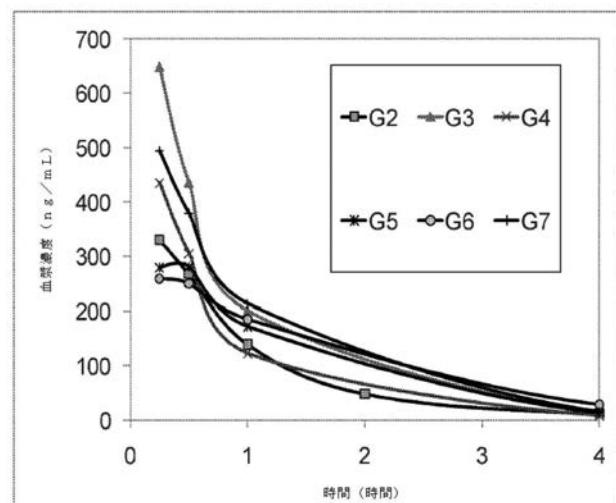
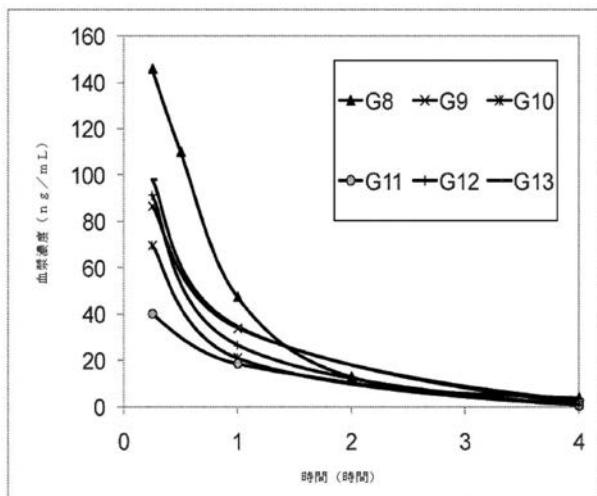


図 28

【図 29】



【図 30】

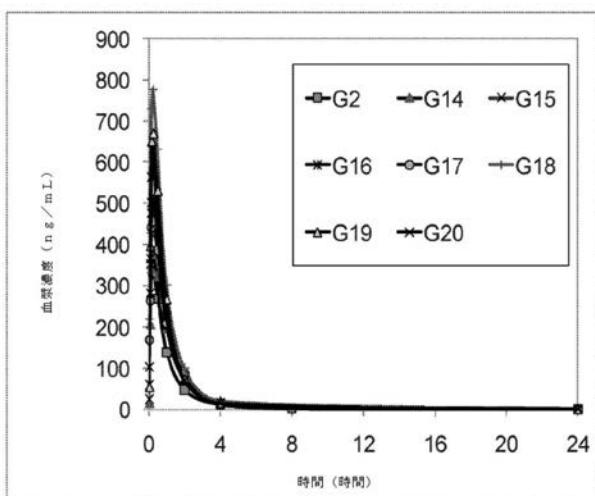
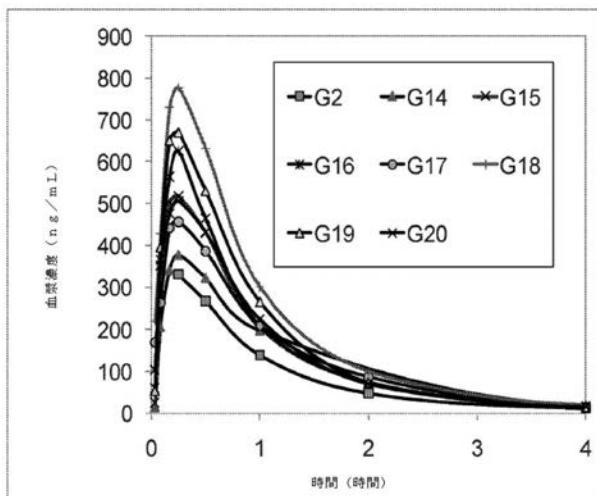


図 29

図 30

【図 31】



【図 32】

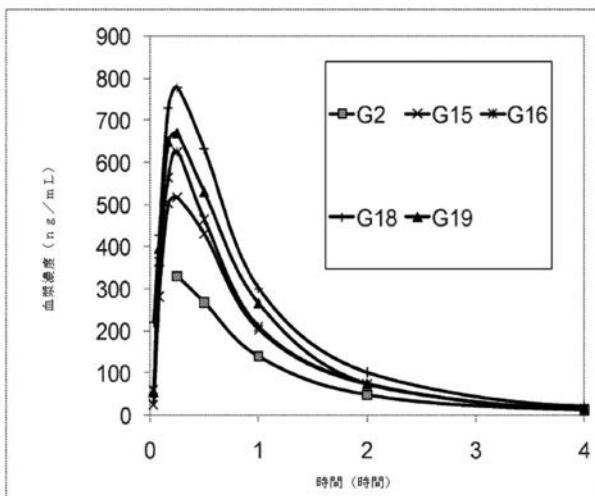


図 31

図 32

【図33】

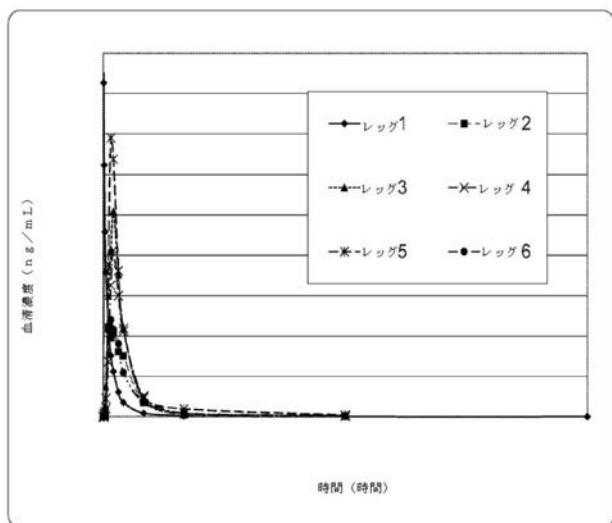


図33

【図34】

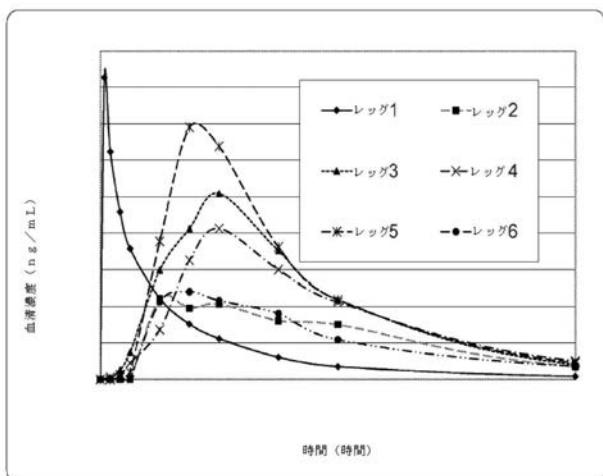


図34

【図35】

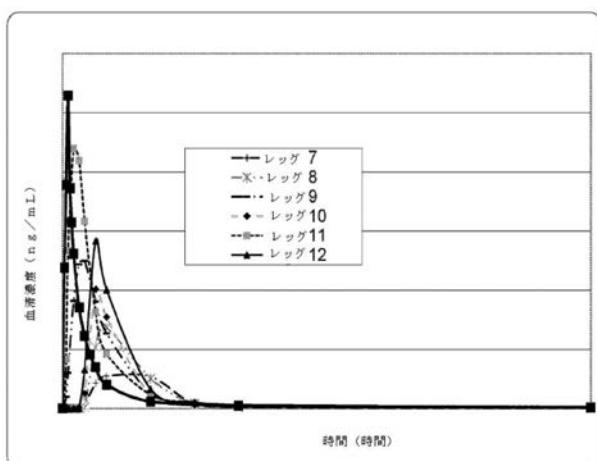


図35

【図36】

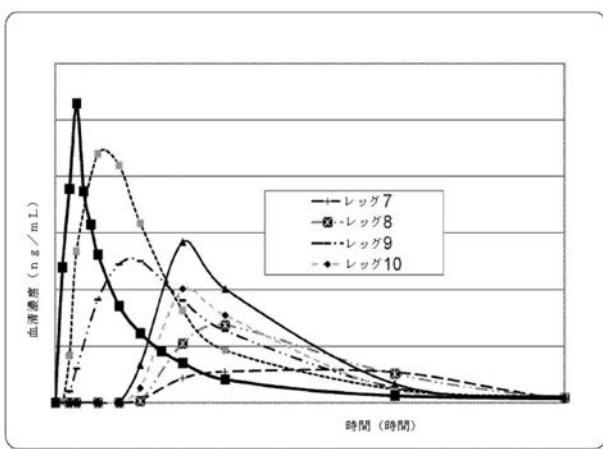


図36

【図37】

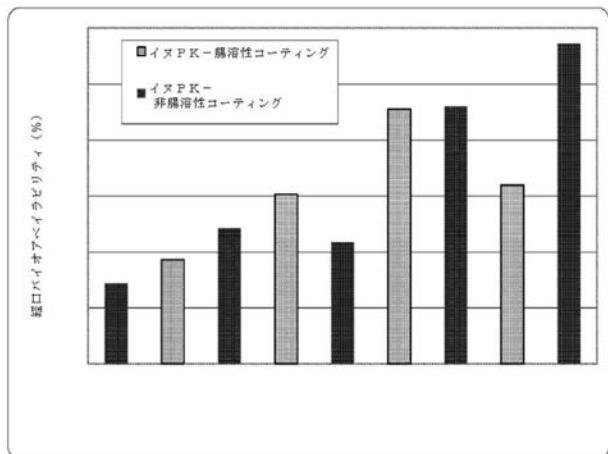


図37

【図38】

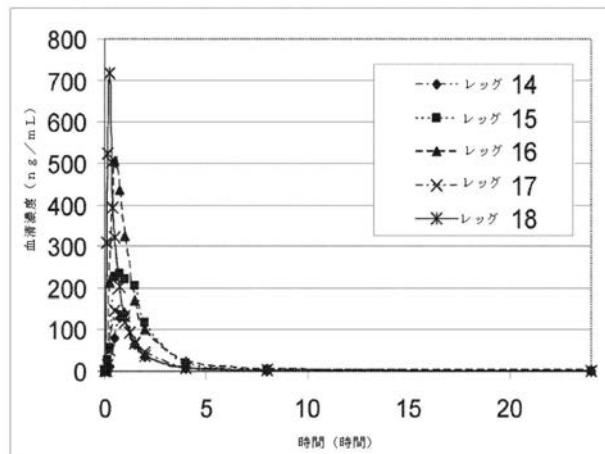


図38

【図39】

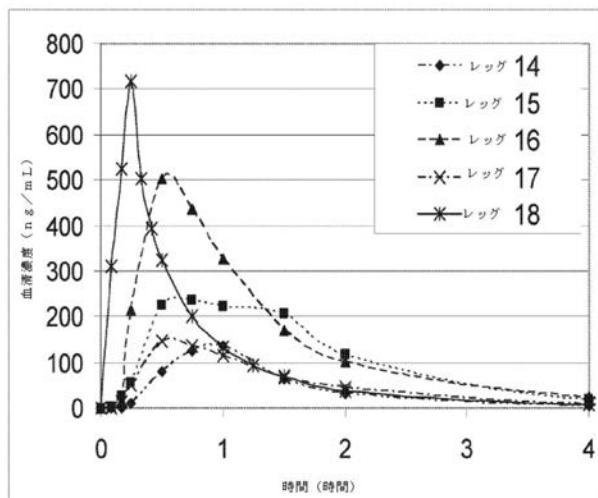


図39

【図40】

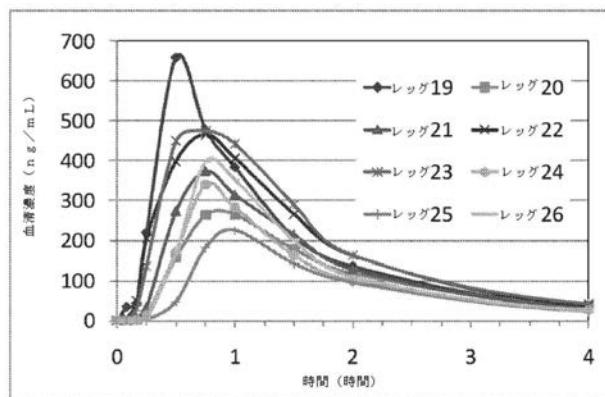


図40

【図41】

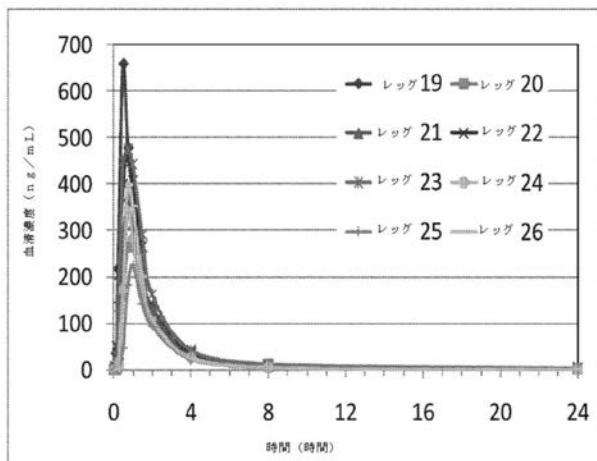


図41

【図42】

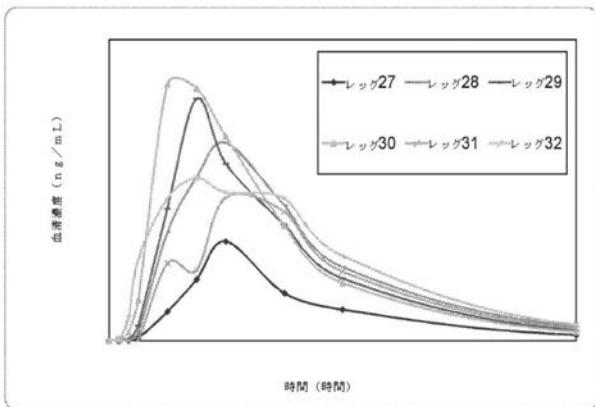


図42

【図43】

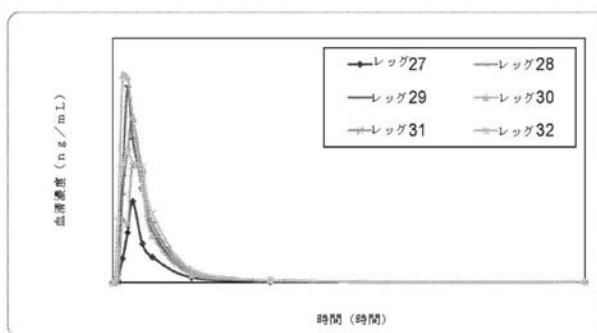


図43

【図44】

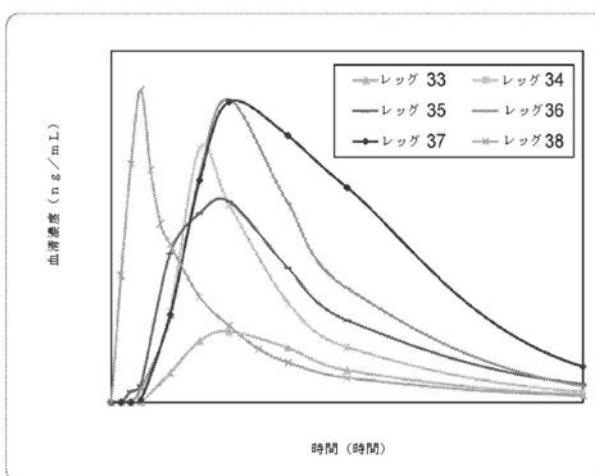


図44

【図45】

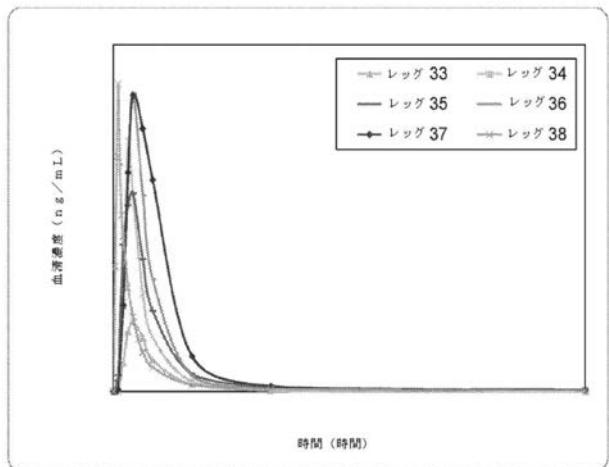


図45

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月17日(2018.5.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも1つのAPI及び少なくとも1つの配座異性体を含む組成物。

【請求項2】

前記少なくとも1つの配座異性体の少なくとも1つが分子複合体配座異性体であり、かつ前記APIと分子複合体配座異性体が分子複合体を形成する、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記分子複合体が、ゾレドロン酸、DL-リジン及び水からなる、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物、及び配座異性体ではない薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項5】

前記配座異性体が、前記APIの経口バイオアベイラビリティを増大する、請求項4に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

請求項4又は5に記載の薬学的組成物の単位用量。

【請求項 7】

前記単位用量が経口剤形である、請求項6に記載の単位用量。

【請求項 8】

前記経口剤形が錠剤またはカプセルである、請求項7に記載の単位用量。

【請求項 9】

前記錠剤またはカプセルが腸溶性コーティングされている、請求項8に記載の単位用量。

。

【請求項 10】

前記単位用量が2.5mg/kg(ゾレドロン酸mg/患者kg)以下であり、かつ前記単位用量が、静脈内に投与される市販型のZOMETA(またはその等価物)の4mgの単位用量と有効性が少なくとも等しい、請求項7~9のいずれか一項に記載の単位用量。

【請求項 11】

薬学的な腸溶性コーティング経口剤形であって、以下：

- a. ゾレドロン酸分子複合体、及び
- b. 薬学的に許容される賦形剤、を含み、

前記薬学的な腸溶性コーティング経口剤形が、経口投与に適切であり、かつ腸溶性コーティングなしの対応する経口剤形よりも改善された安全性プロファイルを有する、前記経口剤形。

【請求項 12】

前記薬学的な腸溶性コーティング経口剤形が、グリシンまたはリジンから選択されるアミノ酸を含む、請求項11に記載の腸溶性コーティング経口剤形。

【請求項 13】

前記ゾレドロン酸分子複合体が、ゾレドロン酸のナトリウム塩である、請求項11又は12に記載の腸溶性コーティング経口剤形。

【請求項 14】

前記ゾレドロン酸のナトリウム塩が、ゾレドロン酸二ナトリウムである、請求項13に記載の腸溶性コーティング経口剤形。

【請求項 15】

前記ゾレドロン酸のナトリウム塩が、ゾレドロン酸二ナトリウム四水和物である、請求項13に記載の腸溶性コーティング経口剤形。

【請求項 16】

前記薬学的経口剤形が、以下：

- a. 前記ゾレドロン酸分子複合体及び前記アミノ酸を含むコア；
- b. 薬学的に許容されるポリマーを含む第1のコーティング；ならびに
- c. 腸溶性コーティングである、第2のコーティング

を含む錠剤である、請求項12~15のいずれか一項に記載の薬学的腸溶性コーティング経口剤形。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 16/52492
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/875, A61K 31/197 (2016.01) CPC - A61K 2300/00, A61K 31/198 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) IPC(8) - A61K 31/875, A61K 31/197 (2016.01) CPC - A61K 2300/00, A61K 31/198		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Patents and non-patent literature (classification, keyword; search terms below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Scholar (non-patent literature), Google Patents; search terms: API, drug, coformer, molecular complex, crystalline, amorphous, cocrystal, enteric coated, oral dosage, zoledronic acid, zoledronate, amino acid		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.†
X — Y	WO 2011/097269 A9 (Ther Pharmaceuticals, Inc.) 11 August 2011 (11.08.2011), entire document, especially abstract, pg 5 para 3, pg 5 para 5, pg 6 para 3, pg 11 para 4, pg 20 para 3, pg 26 para 3, pg 28 para 2, pg 28 para 4, pg 39 para 3, pg 55 para 3, pg 59 para 2, pg 63 para 4, Table 11, Table 12, Table 13, Table 14, Table 15	1-13, 370-378, 382-390, and 392-398 379-381 and 391
Y	US 2013/0303488 A1 (Tabuteau) 14 November 2013 (14.11.2013), entire document, especially abstract, para [0006], [0041], [0084]	379-381 and 391
A	US 2007/0021618 A1 (Aronhime et al.) 25 January 2007 (25.01.2007), entire document	1-13 and 370-398
A	US 2012/0190647 A1 (Hanna et al.) 28 July 2012 (26.07.2012), entire document	1-13 and 370-398
A	US 2004/0220264 A1 (Yu et al.) 4 November 2004 (04.11.2004), entire document	1-13 and 370-398
A	US 2014/0349974 A1 (Tabuteau) 27 November 2014 (27.11.2014), entire document	1-13 and 370-398
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 application or patent 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 9 November 2016	Date of mailing of the international search report 16 DEC 2016	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 16/52492						
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)								
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:								
1.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:							
2.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:							
3.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 14-369 and 399-400 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).							
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)								
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:								
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.							
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.							
3.	<input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:							
4.	<input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:							
Remark on Protest <table> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.							
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.							
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.							

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 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/28	
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, H, N, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG

F ターム(参考) 4C084 AA17 MA35 MA37 MA52 NA02 NA11
 4C086 AA10 DA38 GA14 MA02 MA05 MA52 NA02 NA11 ZA51 ZA97
 ZB26