

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6736656号  
(P6736656)

(45) 発行日 令和2年8月5日(2020.8.5)

(24) 登録日 令和2年7月17日(2020.7.17)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18

請求項の数 10 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-503835 (P2018-503835)  
 (86) (22) 出願日 平成28年4月5日(2016.4.5)  
 (65) 公表番号 特表2018-510916 (P2018-510916A)  
 (43) 公表日 平成30年4月19日(2018.4.19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/051920  
 (87) 国際公開番号 W02016/162787  
 (87) 国際公開日 平成28年10月13日(2016.10.13)  
 審査請求日 平成31年2月15日(2019.2.15)  
 (31) 優先権主張番号 1475/MUM/2015  
 (32) 優先日 平成27年4月8日(2015.4.8)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 インド(IN)

(73) 特許権者 507032007  
 トレント・ファーマシューティカルズ・リ  
 ミテッド  
 TORRENT PHARMACEUTI  
 CALS LIMITED  
 インド380 009ステイト・オブ・グ  
 ジャラート、アーメダバード、オフ・アシ  
 ユラム・ロード、トレント・ハウス  
 (74) 代理人 100102842  
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

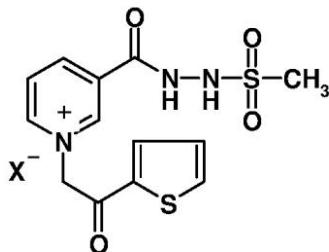
(54) 【発明の名称】 医薬処方物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



で表される化合物またはその共結晶；式中X<sup>-</sup>は、ハライドまたはカルボキシラートイオンから選択される薬学的に許容し得るアニオンであるか、または、X<sup>-</sup>は、存在しない；  
a) カプリル酸ナトリウム、カプリン酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、およびオレイン酸ナトリウムから選択される透過性促進剤、または  
b) 有機塩基および無機塩基から選択される塩基、または  
c) これらの混合物；

および、任意に、他の薬学的に許容し得る添加剤を含む、経口医薬処方物。

## 【請求項 2】

X が、クロライドである、請求項 1 に記載の処方物。

## 【請求項 3】

カルボキシラートイオンが、カプラートである、請求項 1 に記載の処方物。

## 【請求項 4】

透過性促進剤が、カプリン酸ナトリウムである、請求項 1 に記載の処方物。

## 【請求項 5】

透過性促進剤が、総処方物の約 0.02% から約 75% w/w までの量において；好ましくは総処方物の約 2.5% から約 60% w/w までの量において；最も好ましくは総処方物の約 5% から約 30% w/w までの量において存在する、請求項 1 に記載の処方物。

10

## 【請求項 6】

無機塩基が、炭酸マグネシウムおよび重炭酸ナトリウムから選択される、請求項 1 に記載の処方物。

## 【請求項 7】

有機塩基が、メグルミンおよびアルギニンから選択される、請求項 1 に記載の処方物。

## 【請求項 8】

塩基が、総処方物の約 0.002% から約 60% w/w までの量において、好ましくは総処方物の約 0.2% から約 25% w/w までの量において、より好ましくは総処方物の約 0.5% から 15.0% w/w までの量において、最も好ましくは総処方物の約 0.5% から約 5.0% w/w までの量において存在する、請求項 1 に記載の処方物。

20

## 【請求項 9】

処方物が、150 mg から 1500 mg までの式 (I) で表される化合物またはその共結晶を含む、請求項 1 に記載の処方物。

## 【請求項 10】

処方物が、250 mg から 750 mg までの式 (I) で表される化合物またはその共結晶を含む、請求項 9 に記載の処方物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンシルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウム、その薬学的に許容し得る塩、塩 - 共結晶および共結晶、特に 1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンシルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウムクロライド)を含む医薬処方物に関する。処方物は、経口投与に好適であり、透過性エンハンサーまたは好適な塩基またはそれらの混合物もまた含む。本発明の処方物は、心不全、腎臓障害、神経障害、アテローム硬化および網膜障害；皮膚科障害、内皮または他の器官の障害および発達障害を包含する、大血管および微小血管の合併症に関連する糖尿病性および加齢から選択される、糖化最終産物に関係する疾患を処置するためのものである。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

1912年において、Maillardは、グルコースおよびリボース等の還元糖が、タンパク質と反応し、茶色の顔料を生成することを、発見した更なる検討は、これが不可逆非酵素的な反応であり、それが、貯蔵された食品を包含するいくつかの天然系において生じることを示した。Maillard反応は、早期および後期の2つのステージにおいて生じる。最初に、タンパク質はブドウ糖と反応し、安定なアマドリ生成物を生成し、その後架橋して、糖化最終産物 (AGE) を生成する。ほとんどの場合、AGEの形成は、タンパク質の茶色化および蛍光の増加も伴う。

40

## 【0003】

血糖値が正常より著しく高い糖尿病において、いくつかのタンパク質 (例えばヘモグロビンおよびコラーゲン) とのグルコースの反応は、AGEの生成を引き起し、順番に、糖

50

尿病（例えば腎症、微小血管障害、内皮機能不全、および他の器官機能不全）に係る合併症の原因となる。加えて、いくつかの成長因子（例えば塩基性線維芽細胞成長因子）の活性も、損なわれる。AGE生成物は、組織の通常のタンパク質と異なり、回転および補充のより遅い速度を有する。AGE生成物が、RAGE（糖化最終産物のための受容体）を包含する複雑免疫反応およびいくつかの不完全に定義された免疫学的プロセスの活性化を事実上誘発し得ることが報告されてきた。（Stehouwer et al; Cardiovascular Research 1997; 34:55-68およびSmit et al.; Current Medicinal Chemistry 2004; 11:2767-84）。

#### 【0004】

AGE生成の臨床的重要性により、いくつかの成功した治療アプローチが、*in vivo*でのAGEの蓄積における介入に基づいて試みられた。アプローチの1つは、治療剤の投与によって、前駆体からのAGEの生成を阻害することである。組織中のAGEのレベルを制御するための別のアプローチにおいて、治療剤が投与され、それによって、とくにAGE架橋が亜臨床または臨床症状の原因となるレベルまで既に蓄積していた組織において、AGE架橋が拮抗または破壊され得る。

10

#### 【0005】

1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウムおよびその薬学的に許容し得る塩は、AGE破壊活性を有することを示した化合物のクラスの1つである（EP1222171；EP1243581）。

1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウムクロライドは、タイプII糖尿病の動物モデルの心筋症および腎症を改善することを示した（Joshi et al.; J. Cardiovasc. Pharmacol.; 2009, 54(1): 72-81）。経口で投与される場合、臨床検討は、この化合物が安全であり、十分通用することを示した（Chandra et al.; Clin. Drug. Invest.; 2009, 29(9): 559-575）。

20

#### 【0006】

しかしながら、経口でネズミに投与されるときに、1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウム化合物、例えば1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウムプロミドの生物学的利用能が非常に低かったことが、注目された。（社内資料）

30

さらに1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウムクロライドの経口の生物学的利用能が非常に低く（Chandra et al.; Clin. Drug. Invest.; 2009, 29(9): 559-575）；それ故、治療上有効な応答をヒトにおいて達成するために、高用量（bidにて1000mg超）が必要であることを、第一相臨床検討は、明らかにした。

#### 【0007】

1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウム、その薬的に許容し得る塩、塩 - 共結晶および共結晶の医薬処方物を提供することは、本発明のある態様の目的である。1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウム、その薬的に許容し得る塩、塩 - 共結晶および共結晶の治療上の有効量を経口で送達する処方物を提供することは、本発明のある態様の目的である。従来技術処方物と比較して、1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウム化合物の、増強された経口生物学的利用能を呈する処方物を提供することは、本発明のある態様の目的である。本発明のある態様は、上記の目的のいくつかまたは全部を達成する。

40

#### 【発明の概要】

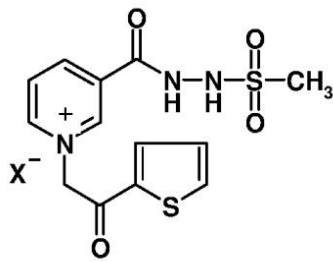
#### 【0008】

本発明の第一の側面において、以下を含む経口の医薬処方物が、提供される：

50

式 ( I ) :

【化 1】



(I)

10

で表される化合物またはその共結晶；式中、X<sup>-</sup>は薬学的に許容し得るアニオンであるか、または、X<sup>-</sup>は存在しない；

透過性促進剤または塩基またはそれらの混合物；

および、任意に、他の薬学的に許容し得る添加剤。

【0009】

式 ( I ) で表される化合物は、主に上部消化管を通して吸収されることを、発明者は、認識した。式 ( I ) で表される化合物の経口生物学的利用能は、非常に弱い、それが実質的に透過性エンハンサーまたは塩基の存在下で増強することが観察された。透過性促進剤と組み合わせて塩基または緩衝液を加えることが、式 ( I ) で表される化合物の経口生物学的利用能をさらに高めることを、発明者は、さらに発見した。

20

【0010】

式 ( I ) で表される化合物が、高 pH であるが低 pH、具体的には 2.0 を下回らない pH にて、透過性促進剤 (例えばカプリン酸ナトリウム) とよく結合することを、発明者は、示した。処方物中の塩基または緩衝液の存在が、式 ( I ) で表される化合物および透過性促進剤の近くにおいて、上部消化管内での好適な微小環境の生成を許すことが、それ故 (理論によって拘束されることを望まず) 示唆される。その微小環境において、pH は、十分に高いレベル、好ましくは 2 より大きく維持され、透過性促進剤が、式 ( I ) で表される化合物の吸収を助けることを許し、このように透過性エンハンサーまたは塩基のどちらかが使用される場合、生物学的利用能の高まりが、処方物に比較して観察される。

【0011】

X<sup>-</sup>は、ハライドイオンでもよい。X<sup>-</sup>は、クロライドおよびブロマイドから選択されてもよい。好ましくは、X<sup>-</sup>は、Cl<sup>-</sup>である。X<sup>-</sup>は、カルボキシラートアニオン、例えば C<sub>2</sub> ~ C<sub>20</sub> カルボキシラートアニオンでもよい。X<sup>-</sup>は、このようにカプラートでもよい。X<sup>-</sup>が、カルボキシラートアニオン (例えばカプラート) である場合、X<sup>-</sup>は、透過性促進剤であってもよい。本態様において、他の透過性促進剤は、なくてもよい。換言すれば、対イオンは、透過性促進剤として作用してもよく、そして、他の透過性促進剤は、必要とされない。しかし、追加のものは必要に応じて別に提供されてもよく、そして、この追加の透過性促進剤は、X<sup>-</sup>と同じアニオンを含んでもよいかまたは含まなくてもよい。

30

【0012】

式 ( I ) で表される化合物は、種々の対イオンを有してもよい。換言すれば、活性成分は、2 以上の対イオンの混合物によって表されてもよい。このように、式 ( I ) で表される化合物の一部が、一つの対イオンを有し、そして、式 ( I ) で表される残りの化合物が、異なる対イオンを有してもよい。このように、該処方物の式 ( I ) で表される化合物の一部において、X<sup>-</sup>がクロライドであり、そして、残りの式 ( I ) で表される化合物において、X<sup>-</sup>はカプリン酸塩であってもよい。X<sup>-</sup>が存在しない場合、式 ( I ) で表される化合物は、イリドの形態で存在してもよい。

40

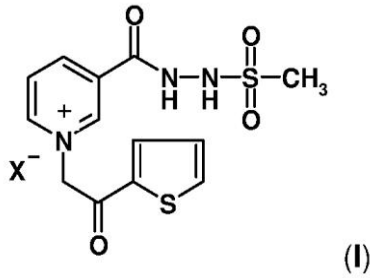
【0013】

ある好ましい態様において、処方物は、以下を含む：

式 ( I ) :

50

## 【化2】



10

で表される化合物またはその共結晶；式中、 $X^-$  は薬学的に許容し得るアニオンであるか、または、 $X^-$  は存在しない；

透過性促進剤および塩基；

および、任意に、他の薬学的に許容し得る添加剤。

## 【0014】

式(I)で表される化合物またはその共結晶は、総処方物の約0.1%から約80% w/wまで、好ましくは総処方物の約0.25%から約70% w/wまでの量において、および、最も好ましくは総処方物の約5%から約50% w/wまでの量において存在してもよい。

「透過性促進剤」または「透過性エンハンサー」は、生体膜全体の薬の輸送の速度を上げる化合物である。本発明に従う透過性促進剤は、薬学的に許容し得る。

20

## 【0015】

本発明に従う透過性促進剤は、以下から選択されてもよい：

1) 界面活性剤。例は、ポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレンエステル、ポリオキシエチレンソルビタンエステル、ドデシルマルチド等を包含する；

2) 脂肪酸。例は、コール酸(CA)、ヘキサン酸(HA)、およびヘプタン酸(HPA)、リポ酸、カプリル酸、パルミチン酸、リノール酸、テトラデカン酸(ミリスチン酸)等を包含する；

3) 脂肪酸の塩。例は、カプリル酸ナトリウム、カプリン酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、およびオレイン酸ナトリウム(SOA)等を包含する；

30

## 【0016】

4) Nアシル化 アミノ酸およびNアシル化非 アミノ酸。例は、N-シクロヘキサノイルロイシン、N-(フェニルスルホニル)ロイシンなどを含む；

5) サポニン。例は、グリシルリジナートを含む；

6) 胆汁酸塩。例は、ケノデオキシコラート(ウルソデオキシコラート)を含む；

7) 中鎖トリグリセリド。例は、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、グリセリルトリカプリラート/カプリラートなどを包含する；

8) ポリマー。例は、ポリオキシレンアルキルエーテル、ポリカルボフィル(アクリル酸ポリマー)、キトサン、カルボポール、ピロリジンなどを包含する；

9) アシルカルニチンおよびアルカノイルコリン。例は、パルミトイル-DL-カルニチンクロライド(PCC)を包含する；

40

## 【0017】

10) 分泌輸送インヒビター。例は、Polysorbate 80、ポリオキシエチレンアルキルエーテル(例えばCremophor EL(商標))、ポロキサマー(例えばPluronic(商標)、Lutrol(商標))を包含する；

11) チオール化ポリマー-チオマー：例は、システイン(PCP-Cys)、カルボキシメチルセルロースナトリウム-システイン、キトサン-システイン、キトサン-4-チオ-ブチルアミジンなどと共有結合したポリカルボフィルポリマーを包含する；

12) 複合体形成剤：例は、エチレンジアミンテトラアセタート、ヒドロキシプロピルベータデックス、シクロデキストリンなど、またはそれらの組み合わせを包含する。

50

## 【0018】

金属カチオンおよび有機アニオンを含む塩であるそれらの透過性促進剤から、各透過性促進剤は、選択されてもよい。

透過性促進剤は、 $C_2 \sim C_{20}$ カルボン酸または $C_2 \sim C_{20}$ カルボン酸の金属塩またはアンモニウム塩またはエステルであってもよい。それは、 $C_8 \sim C_{12}$ カルボン酸または $C_8 \sim C_{12}$ カルボン酸の金属塩またはアンモニウム塩またはエステルであってもよい。それは、 $C_{10}$ カルボン酸または $C_{10}$ カルボン酸の金属塩またはアンモニウム塩またはエステルであってもよい。カルボン酸は飽和していてもよく、または、カルボン酸は飽和していなくてもよい。好ましくは、透過性促進剤は、カプリン酸の金属塩である。カルボン酸の金属塩は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩またはそれらの組み合わせでもよい。金属塩は、アルカリ金属塩（例えばカリウム塩またはナトリウム塩）でもよい。好ましくは、それは、ナトリウム塩である。

10

## 【0019】

好ましくは、透過性促進剤は、カプリン酸ナトリウムである。

式(I)で表される化合物および透過性促進剤（例えばカプリン酸ナトリウム）は、結合体の形態であってもよい。それらが、接合体の形態でもなく、処方物中に存在する両方以外と何らかの形で結び付けられてもないことも、等しく本発明の範囲内である。

透過性促進剤は、存在する場合、それは、総処方物の約0.02%から約75% w/wまでの量において、好ましくは総処方物の約2.5%から約60% w/wまでの量において、および、最も好ましくは総処方物の約5%から約30% w/wまでの量において存在してもよい。

20

## 【0020】

本発明に従う塩基または緩衝液は、交換可能であり、いずれかの水性媒体のpHを2超に増加させるいかなる剤でもあってもよく、それは水性媒体に加えられる。本発明に従い、塩基または緩衝液は、薬学的に許容し得る。

塩基は、有機塩基でもよい。有機塩基は、通常、遊離の孤立対を有する少なくとも一つの窒素原子を包含する有機化合物である。通常、塩基性官能基は、アミン（一級アミン、二級アミン、および三級アミンを包含する）、グアニジン、ピリジン、イミダゾールなどを包含する。経口の医薬処方物における使用のために好適な有機塩基は、しばしば塩基性アミノ酸および炭水化物である。塩基性アミノ酸の例は、アルギニン、リジン、およびヒスチジンを包含する。塩基性炭水化物の例は、メグルミンおよびグルコサミンを包含する。

30

## 【0021】

塩基は、カルボン酸の塩、例えばカルボン酸の金属塩またはアンモニウム塩でもよい。カルボン酸は、単一のカルボキシラート基または二つのカルボキシラート基を含んでもよい。カルボン酸（それがカルボキシラート基を1個または2個有しても）は、5個未満の炭素原子を含んでもよい。アンモニウム塩の例は、酢酸アンモニウムおよび蟻酸アンモニウムを包含する。塩基は、金属酢酸塩でもよい。金属は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属でもよい。金属は、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、およびカリウムから選択されてもよい。カルボン酸の金属塩の例は、酢酸ナトリウムおよびプロパン酸カリウムを包含する。カルボン酸が二つのカルボキシラート基を含む場合、両方のカルボキシラート基が金属塩の形態であってもよく、または、一つのカルボキシラート基が、金属塩の形態であり、もう一つがカルボン酸の形態であってもよい。

40

## 【0022】

塩基がカルボン酸の塩である場合、カルボン酸は、処方物中に存在してもよい。

あるいは、塩基は、無機塩基でもよい。好適な無機塩基は、アンモニウムの金属水酸化物、炭酸塩、および重炭酸塩を含む。アンモニウム塩の例は、水酸化アンモニウムを含む。金属は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属でもよい。このように、塩基は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩または重炭酸塩でもよい。金属は、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、およびカリウムから選択されてもよい。塩基は、アルカリ土

50



障害；これを必要とする対象へ、上記の式（I）、I a、またはI a'で表される化合物またはそれらの共結晶を含む経口医薬処方物を治療有効量において、投与することを含む方法。

【0028】

第二の側面において、式（I）で表される化合物と透過性促進剤との結合体が、提供される。適切な場合（すなわち、それらが、透過性促進剤と式（I）で表される化合物との独自性(the identity)に関係する場合）、第一の側面の処方物のための上記の態様は、等しく第二の側面の結合体にも適用される。したがって、結合体は、化合物I aまたはI a'とカプリン酸ナトリウムとの結合体でもよい。好ましくは、式（I）、I a、またはI a'で表される化合物と透過性促進剤との結合体を含む処方物は、さらに透過性エンハンサーまたは塩基またはその混合物、および、任意に他の薬学的に許容し得る添加剤を含む。

10

【発明を実施するための形態】

【0029】

本発明の詳細な記載

本発明の処方物は、それらの最も単純な形態で、式（I）、I a、またはI a'で表される化合物のみを含むか、または、これを透過性エンハンサーまたは塩基またはこれらの混合物に関連付けて含む。しかしながら、本発明の処方物は、少なくとも1つの他の薬学的に許容し得る添加剤（例えば少なくとも1つの他の補助剤、希釈液、または担体）も一般に含むであろう。好適な医薬処方物の選択および調製のための通常の手順は、例えば、「Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs」, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988、またはHandbook of pharmaceutical excipients（第六版, 2009）中に記載されている。

20

【0030】

本願明細書において記載されている経口医薬処方物は、制限せずに、錠剤、カプセル、粉末、顆粒、ペレット、ビーズ、液体（例えば溶液、懸濁液など）などの、いかなる好適な形態でも得られてよい。粉末、顆粒、ペレット、またはビーズは、小さい袋または堅いゼラチンカプセルを包含する好適な容器中に満たされてもよい。好ましくは、処方物は、小さい袋中に満たされることができるか、錠剤を形成するために圧縮されることができる顆粒の形態で、存在する。最も好ましくは、処方物は、小さい袋中に満たされる顆粒の形態で存在する。篩を通す方法で測定される場合に、前記顆粒の平均粒径は、好ましくは75~850ミクロン、より好ましくは平均粒径が、150~425ミクロンである。好ましくは、顆粒の大きさは、処方物からの顆粒の溶解/拡散を促進するために、1000ミクロンより大きくない。顆粒の大きさは、その処方物の間の物質の流動性に、重大な影響を及ぼす。

30

【0031】

本発明の処方物は、顆粒として調製される場合、例えば水、柔らかい食品、凝乳、アップルソースなどの担体中にそれを混合したあと、哺乳動物に投与されることができ、好ましくはそれは、十分な量の水によって、投与される。このような顆粒は、追加の懸濁剤、好ましくはポビドンを含んでもよい。

40

本発明に従う医薬処方物は、即時放出または徐放の処方物の形態で存在することができる。徐放処方物は、遅延放出、長期放出処方物または粘膜附着性処方物を含んでもよい。あるいは、処方物は、即時放出または徐放処方物の混合物を有することができる。

【0032】

本発明に従う医薬処方物は、式（I）、I a、またはI a'で表される化合物を薬学的に許容し得る添加剤と混合することによってなど、当該技術分野において知られているいずれかの方法によって、調製されることができる。あるいは、湿式造粒または乾式造粒の技術は、本発明に従う処方物の調製のために用いられてもよい。本発明に従う処方物の調製のプロセスの選択は、式（I）、I a、またはI a'で表される化合物の安定性への影響を有する。好ましくは、安定な処方物は、乾式造粒、コンパクション、または直接の圧

50

縮プロセスによって調製され、ここで、水または水性溶媒は、使われない。あるいは、式 (I)、I a、または I a' で表される化合物が、処方物のマトリックスの中に分散されている、マトリックスをベースとした処方物として、本発明の処方物は、調製されることができる。あるいは、式 (I)、I a、または I a' で表される化合物含有粒子は、好適な薬学的に許容し得る担体によってコーティングされてもよい。粒子のタイプは、顆粒、ペレット、ミニ錠剤、微小粒子、ビーズ、または錠剤を包含する。

#### 【0033】

また、本発明の処方物は、補助剤または担体または添加剤、例えば、希釈剤（例えば粉末セルロース、微結晶性セルロース、ケイ化微結晶性セルロース、デンプン、化デンプン、二塩基性リン酸カルシウム、二塩基性リン酸ナトリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、ケイ酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム）；糖（例えばデキストロース、ラクトース、またはスクロース）；糖アルコール（例えばマンニトール、ソルビトール、キシリトール、イソマルト、またはエリスリトール等またはその混合物）；結合剤（例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、デンプン、化デンプン）；セルロース誘導體（例えばセルロース粉末、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ゼラチン、ゼイン、ポリメタクリレート、アルギン酸ナトリウム、ゴム、合成樹脂またはそれらの混合物）；崩壊剤（例えばカルシウムカルボキシメチルセルロース、およびナトリウムまたはカルシウム塩を包含するそれらの塩、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロースナトリウム）、架橋カルボキシメチルセルロースカルシウム、架橋ポリビニルピロリドン、ナトリウムデンプングリコラート、化デンプン、低置換ヒドロキシプロピルセルロースなどまたはその混合物および/または滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Neusilin（登録商標））、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィンなど、またはそれらの混合物を包含する。

#### 【0034】

希釈液が存在する場合、総処方物の20～90% w/wの量において；崩壊剤が存在する場合、総処方物の0.1～20% w/wの量において；滑沢剤が存在する場合、総処方物の0.1～20% w/wの量において；結合剤が存在する場合、総処方物の0.1～20% w/wの量において存在する。前記処方物は、好適な機能的なまたは機能的でないコーティングによって、任意にコーティングされることができる。

#### 【0035】

態様のいずれかに従う本発明の処方物、ここで、Malvern Mastersizer（登録商標）など、レーザー回折法で測定される場合、式 (I)、I a、または I a' で表される化合物またはそれらの共結晶の粒子の90%は、50ミクロンから1000ミクロンまでの、好ましくは50ミクロン～700ミクロンの、最も好ましくは350ミクロン～600ミクロンの範囲である。式 (I)、I a、または I a' で表される化合物、またはこれらの共結晶のより粗い粒子は、流動特性を改善させるのに役立ち、およびその内容物の添加剤との均一性増大させる。

#### 【0036】

徐放として処方物化される場合に、本処方物は、式 (I)、I a、または I a' で表される化合物の放出を制御するのに好適な添加剤を含むことができる。このような徐放添加剤は、マトリックスの形で存在してもよく、粒子、顆粒、ペレット、ビーズ、錠剤、またはカプセル上にコーティングされることもできる。

#### 【0037】

処方物は、薬学的に許容し得る添加剤、例えばグリダント、結晶成長阻害剤、膜形成ポリマー、可塑剤、安定剤、溶解剤、抗酸化剤、共溶剤、錯化剤、着色剤、香料、甘味料、粘膜付着剤、および張力調節剤を含んでもよい。好適な例およびその量は、当業者に、または、Handbook of pharmaceutical excipients（第六版，2009）中に与えられるように、知られている。好ましくは、処方物は、式 (I) で表される化合物の苦味を覆うために

10

20

30

40

50

、甘味料、例えばスクラロースおよび香料（例えばレモンフレーバー、ペパーミントフレーバー、マンゴーフレーバー）、または他のいずれかの苦味調節剤を含む。

【0038】

本発明に従う処方物は、以下から選択される1以上の追加の治療剤と組み合わせて、投与されてもよい：a) 降圧剤；b) 脂質低下剤；c) 抗糖尿病剤；d) 抗血小板剤；e) 抗血栓剤；f) 抗肥満剤；g) 心不全の処置のための剤；および、h) 糖尿病性血管合併症のための薬；i) 心血管リスク低減のための剤；または、以下から選択される疾患を処置し、予防し、管理するための、それらの薬学的に許容し得る塩：心不全、腎障害、神経疾患、アテローム硬化および網膜障害を包含する、糖尿病および加齢に関連する大血管および微小血管性合併症；皮膚障害、内皮または他の器官機能不全および発達障害。

10

【0039】

あるいは、本発明に従う医薬処方物は、以下の1以上の追加の治療剤を含んでもよい：a) 降圧剤；b) 脂質低下剤；c) 抗糖尿病剤；d) 抗血小板剤；e) 抗血栓剤；f) 抗肥満剤；g) 心不全の処置のための剤；および、h) 糖尿病性血管合併症のための薬；i) 心血管リスク低減のための剤；またはそれらの薬学的に許容し得る塩。

【0040】

本明細書において言及される降圧剤は、以下を包含するがこれらに限定されない：アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、レニン阻害剤、ベータアドレナリン受容体遮断剤、アルファアドレナリン受容体遮断剤、カルシウムアンタゴニスト、カリウムチャンネルアクティベーター、アルドステロンシンターゼ阻害剤、中性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害剤、アンギオテンシン変換酵素/中性エンドペプチダーゼ（ACE/NEP）二重阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、アンギオテンシンおよびエンドセリン二重受容体アンタゴニスト（DARA）、利尿剤、またはそれらの薬学的に許容し得る塩；本明細書において言及される脂質低下剤(hypolipidemic agent)または脂質を低下させる剤(lipid-lowering agent)は、以下を包含するがこれに限定されない：MTP阻害剤、HMG Co A還元酵素阻害剤、スクワレンシンセターゼ阻害剤、フィブリン酸誘導体、ACAT阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、回腸Na<sup>+</sup>/胆汁酸共トランスポーター阻害剤、LDL受容体活性のアップレギュレーター、コレステロールエステル転移タンパク質（CEPT）阻害剤、胆汁酸捕捉剤、および/またはニコチン酸および誘導体、またはそれらの薬学的に許容し得る塩；本明細書において言及される抗糖尿病性剤は以下を包含するが、これに限定されない：PPARアゴニスト、ビッグアニド、チロシンホスファターゼ-1B（PTP-1B）阻害剤、スルホニル尿素、メグリチニド、アルファグルコシドヒドロラーゼ阻害剤、PPARアゴニスト、PPARアゴニストまたはアンタゴニスト、アルファ-アミラーゼ阻害剤、脂肪酸酸化阻害剤、A2アンタゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼIV（DP4）阻害剤、aP2阻害剤、SGLT2阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）、インシュリンまたは疑似インシュリン、PPARアルファ/ガンマ二重アゴニスト、11β-HSD1（11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1）阻害剤、他のインシュリン増感薬、グルコキナーゼアクティベーター、VPAC2受容体作用薬、またはそれらの薬学的に許容し得る塩；本願明細書において言及される抗血小板剤は、以下を包含するがこれに限定されない：シクロオキシゲナーゼ阻害剤、アデノシンジホスファート（ADP）受容体阻害剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロテアーゼ活性受容体-1（PAR-1）アンタゴニスト、グリコプロテインIIb/IIIa阻害剤、アデノシン再取り込み阻害剤、スロンボキサラン阻害剤；本願明細書において言及される抗血栓剤は、以下を包含するがこれに限定されない：メラガトランおよびキシメラガトラン、ワーファリンおよび第Xa因子阻害剤（例えばリバロキサパン、アピキサパン、エドキサパン、ラザキサパン）、または各々の場合において、それらの薬学的に許容し得る塩；本発明の糖尿病性血管合併症に有用な剤は、アルドースレダクターゼ阻害剤、AGE阻害剤、またはAGEブレイカーを、これに限定することなく包含する。

20

30

40

【0041】

50

アルドースリダクターゼ阻害剤は、糖尿病合併症の処置に好適なものの中で、アルドースリダクターゼを阻害することによって、細胞内ソルビトールを減少させるものを表し、前記ソルビトールは、糖尿病合併症を呈する組織に見られる持続高血糖によって誘発されるポリオール代謝過程の亢進によって、過度に蓄積する；本明細書において言及される抗肥満剤は、以下を包含するがこれらに限定されない：5HT（セロトニン）トランスポーター阻害剤、NE（ノルエピネフリン）トランスポーター阻害剤、CB-1（カンナビノイド-1受容体）アンタゴニスト/インバースアゴニスト、グレリン抗体、グレリンアンタゴニスト、H3（ヒスタミンH3）アンタゴニスト/逆アゴニスト、NPY1（ニューロペプチドY Y1）アンタゴニスト、NPY2（ニューロペプチドY Y2）アゴニスト、NPY5（ニューロペプチドY Y5）アンタゴニスト、レプチンまたはそれらの誘導体、オピオイドアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、BRS3（ボンベシン受容体サブタイプ3）アゴニスト、CCK-A（コレシストキニン-A）アゴニスト、CNTF（毛様体神経栄養因子）、CNTF誘導体、GHS（成長ホルモン分泌促進物質受容体）アゴニスト、5HT2c（セロトニン受容体2c）アゴニスト、Mc3r（メラノコルチン3受容体）アゴニスト、Mc4r（メラノコルチン4受容体）アゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤、 $\beta$ 3（ベータアドレナリン受容体3）アゴニスト、DGAT1（ジアシルグリセロールアシル転移酵素1）阻害剤、DGAT2（ジアシルグリセロールアシル転移酵素2）阻害剤、FAS（脂肪酸合成酵素）阻害剤、PDE（ホスホジエステラーゼ）阻害剤、甲状腺ホルモンアゴニスト、UCP-1（脱共役タンパク質1）、2、または3アクティベーター、アシル-エストロゲン、糖質コルチコイドアンタゴニスト、SCD-1（ステアロイルCoAデサチュラーゼ-1）阻害剤、リパーゼ阻害剤、脂肪酸トランスポーター阻害剤、ジカルボン酸トランスポーター阻害剤；本明細書において言及される心血管リスク減少剤は、参照として本明細書において引用されるW02007100295中に開示される化合物を包含するが、これに限定されない；またはそれらの薬学的に許容し得る塩。

#### 【0042】

好ましくは、該追加の治療剤は、以下から選択される：メトホルミン、グリブライド、グリピジド、グリクラジド、アカルボース、脂肪サイン、カミグリボース、エミグリタート、ミグリトール、ボグリボース、グリメピリド、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、ダバグリフロジン、エンパゴリフロジン、カナグリフロジン、アログリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アムロジピン、フェロジピン、ニカルジピン、ジルチアゼム、レルカニジピン、カプトプリル、ベナゼプリル、キナプリル、フォシノプリル、ラミプリル、エナラプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、アリスキレン、カルベジロール、メトプロロール、ピソプロロール、アトルバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、フェノフィブレート、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、プロブコール、エゼチミブ、アリスキレン、ニコランジル、クロピドグレル、プラスグレル、アスピリン、チクロピジン、ヒドロクロロチアジド、リバロキサバン、インダパミド、トリクロルメチアジド、アルチジド、クロロサリドン、フロセミド、ジギトキシン、ジゴキシン、スピロノレクトン、またはそれらの薬学的に許容し得る塩。

#### 【0043】

本明細書本の記載およびクレームの全体にわたって、語「含む(comprise)」、「包含する(include)」、「および「含有する(contain)」、およびそれらのバリエーションは、「包含するが、これらに限定されない」ことを意味し、それらは、他の部分、添加剤、構成成分、完全体または工程を排除し（および排除しない）ことは、意図されない。本明細書の記載およびクレームの全体にわたって、単数は、文脈が、別のものを要求しない場合、複数を包含する。とりわけ、不定冠詞が使われるところでは、文脈が別のものを要求しない場合、複数ならびに単数を意図するとして、明細書は理解されるべきである。

#### 【0044】

10

20

30

40

50

本明細書全体にわたって使用される語「結合体」は、式(I)、I a、またはI a'で表される化合物が、少なくとも一つの透過性エンハンサーの近くにあることを意味する。透過性エンハンサーは、化合物を有する複合体を式(I)またはI aまたはI a'と複合体を形成することができ、または、同じ結晶格子中に存在し、共結晶を形成することができる。結合体は、式(I)またはI aまたはI a'で表される化合物の塩と共結晶との混合物、および透過性エンハンサーも包含する。透過性エンハンサーが式(I)、I a、またはI a'で表される化合物のごく近くに残っているように、式(I)、I a、またはI a'で表される化合物を透過性エンハンサーと混合することによって、前記結合体は、任意には塩基の存在下において調製される。式(I)、I a、またはI a'で表される化合物の処方物、およびこれらの化合物を使用する処置の方法に係る態様は、本発明に従い調製される結合体に、等しく適用される。

10

**【0045】**

本明細書で使用される用語「共結晶」は、式(I)またはI aまたはI a'で表される化合物、および、共形成剤としての少なくとも一つの透過性エンハンサーが同じ結晶格子中に存在することを意味する。

句「治療有効量」は、疾患を処置し、予防し、または管理するために患者に投与される場合に、疾患のためのこのような処置、予防、または管理に効果を及ぼすのに十分である、本発明の処方物中の化合物量を意味する。

**【0046】**

本発明の特定の側面、態様、または例と連動して記載される特徴、完全体、特性、化合物、化学部分または基は、それらと両立できない場合でなければ、それとともに、本願明細書において記載される他のいかなる側面、態様、または例にも適用できると理解されるべきである。このような特徴および/またはステップの少なくともいくつかは互いに相いれない組合せを除いて、本明細書(あらゆる添付のクレーム、要約、および図面も包含する)において開示される全ての特徴、および/または、このように開示されるすべての、いかなる方法またはプロセスのステップも、いかなる組合せにおいても組み込まれ得る。本発明は、いかなる前述の態様の詳細にも制限されない。本発明は、本明細書(あらゆる添付のクレーム、要約、および図面も包含する)中に開示される特徴の中で、いかなる新規なもの、または、いかなる新規な組合せ、または、このように開示されるいかなる方法またはプロセスのステップの中で、いかなる新規なもの、または、いかなる新規な組合せにも、達する。

20

30

**【0047】**

読者の注意は、本出願についての本明細書と同時に、または前もって出願され、そして本明細書と共に公衆の閲覧に供されるすべての書類および文書に向けられ、そして、すべてのこのような書類および文書の内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。

**【0048】**

例

例1：処方物

【表 1】

表 1

	F1	F2	F3
	%w/w	%w/w	%w/w
1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソ-エチル)-3-(メタンシルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウムクロライド	25	25	39.74
軽質炭酸マグネシウム	2.5	2.5	--
カプリン酸ナトリウム	25	25	20.52
三ケイ酸Mgアルミニウム (Neusilin (登録商標) UFL2)	1.0	1.0	--
マンニトール200	--	46.5	--
微結晶性セルロース (Avicel 112)	46.5	--	39.74
メタノール	--	--	Q.S
総計	100.0	100.0	100.0

処方物 1 (F1) および 2 (F2) : 2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンシルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウムクロライドおよびカプリン酸ナトリウムを、水酸化ナトリウム溶液中で混合し、乾燥した。得られた乾燥混合物を、マンニトール (処方物 1) または微結晶セルロース (処方物 2) と軽質炭酸マグネシウムとの混合物と一緒に篩にかけ (cosifted)、そして、軽質炭酸マグネシウムおよび混合物は 5 分間混ぜ合わせた。Neusilin (登録商標) を、得られた混合物に加え、続いて共に篩にかけ、5 分間混ぜ合わせた。得られた混合物を、乾燥顆粒化し (スラッキング)、そして、調製されたスラッグは、#20メッシュに通してサイズ分類することで (size)、顆粒が得られた。顆粒は、小袋中に充填した。

## 【0049】

処方物 3 (F3) : 2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンシルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウムクロライドおよびカプリン酸ナトリウムを、水中に溶解し混合し、分散系を形成させた。得られた分散系に、メタノールを加えた。得られた溶液を、Glattマシンを使用して、微結晶性セルロースの上に噴霧した。得られた顆粒を、圧縮することで、錠剤が形成された。

## 【0050】

例 2 : 生物学的利用率の評価

1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンシルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウム化合物の生物学的利用率は、表 2 において与えられる処方物を使用して調べた。

## 【表 2】

表 2

Ingredient	F4 Qty (mg/ml)	F5 Qty (mg/ml)	F6 Qty (mg/ml)	F7 Qty (mg/ml)	F8 Qty (mg/ml)	F9 Qty (mg/ml)	F10 Qty (mg/ml)
1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソ-エチル)-3-(メタンスルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウムクロライド	4.0	4.0	4.0				
1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソ-エチル)-3-(メタンスルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウムクロライドとカプリン酸ナトリウムとの結合体				7.3	7.9	7.9	7.9
カプリン酸ナトリウム	4.0	4.0					
軽質炭酸マグネシウム		0.05	0.3			0.05	
(MgCO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> *Mg(OH) <sub>2</sub> *3H <sub>2</sub> O							
NaHCO <sub>3</sub> (重炭酸ナトリウム)				4.0			
メグルミン					4.4		
L-アルギニン							0.2
ヒドロキシプロピルセルロース(klucel-LF)				50.0		50.0	50.0
精製水	最大1ml	最大1ml	最大1ml	最大1ml	最大1ml	最大1ml	最大1ml

10

20

30

40

処方物 4 ( F 4 ) は、1 - ( 2 - チエン - 2 ' - イル - 2 - オキソ - エチル ) - 3 - ( メタンスルホニルヒドラジンカルボニル ) ピリジニウムクロライドをカプリン酸ナトリウムと調合することによって調製した。精製水を加え、超音波処理し、懸濁液を調製した。最終的な量は、精製水によって整えた。処方物 4 に類似して、処方物 5 ( F 5 ) を調製した。

## 【 0 0 5 1 】

処方物 6 ( F 6 ) は、精製水中に炭酸少量のマグネシウムを溶解し、続いて 1 - ( 2 - チエン - 2 ' - イル - 2 - オキソ - エチル ) - 3 - ( メタンスルホニルヒドラジンカルボニル ) ピリジニウムクロライドを分散させ、そして超音波処理により調製した。

処方物 7 ( F 7 ) は、水酸化ナトリウム溶液を使用して、1 - ( 2 - チエン - 2 ' - イ

50

ル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル) ピリジニウムクロライドとカプリン酸ナトリウムとを溶解し、結合体を調製するための溶液を乾燥することにより、1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル) ピリジニウムとカプリン酸ナトリウムの結合体を調製することによって調製した。該乾燥結合体を  $\text{NaHCO}_3$  とヒドロキシプロピルセルロースとの aq 溶液に加えた。処方物 7 に類似して、処方物 8 ~ 10 (F8 ~ F10) を調製した。

【0052】

経口の薬動学的の評価を行った。処方物 F4 ~ F10 を、経口で、頸静脈カニューレを挿入した Wistar ラット (n = 5) に投与した。血液サンプルは、所定の時点 ; 投与前 (0 . 0 時間)、投与後 0 . 25、0 . 5、1、2、4、6、8、12、および 24 時間に回収した。各時点にて得られた血漿は、1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル) ピリジニウム化合物の定量化に供した。内部標準を使用して、1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル) ピリジニウム化合物の定量化のために、LC - MS / MS 法を用いた。血漿サンプルは、0 . 500 ng / mL ~ 1000 . 000 ng / mL の校正範囲において、固相抽出技術を使用して分析した。

【0053】

$C_{max}$  および AUC などの薬動学 (PK) パラメータを、PK 分析ソフトウェア Phoenix WinNonlin ソフトウェア (バージョン 6 . 3、Pharsight Corporation、USA) によるノンコンパートメント PK 法を使用して、1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル) ピリジニウム化合物の濃度対時間データから算出した。データは、平均 ± SD (標準偏差) で表し、そして、類似の条件の下での水中の 1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル) ピリジニウムクロライドの溶液の経口投与の後得られた 1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル) ピリジニウム化合物の PK データと比較した。

【0054】

データを、表 3 および 4 において提供する。

【表 3】

表 3

処方物	用量	Cmax		最終AUC
			ng/ml	hr*ng/ml
1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソ-エチル)-3-(メタンスルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウムクロライド	10 mg/kg	平均	85.764	222.86
		SD	14.252	66.44
F4		平均	139.885	265.98
		SD	32.028	35.89
F5		平均	110.632	341.73
		SD	21.008	96.28
F6		平均	119.649	308.56
		SD	43.155	132.22

このように、1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル) ピリジニウムクロライドに伴う、透過性促進剤 (この場合カプリン酸ナトリウム)、および、塩基 (この場合  $\text{MgCO}_3$ ) の使用は、生物学的利用率を増加させる。加えて、透過性促進剤と塩基との組合せは、透過性促進剤または塩基のいずれかそれ自体より大きな向上を、1 - (2 - チエン - 2' - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - (メタンスルホニルヒドラジンカルボニル) ピリジニウム化合物の生物学的

利用率に提供する。それ故、本発明に従う処方物も同様にして、式（I）で表される化合物の治療有効性を増加させる。

【表4】

表4

処方物	用量		Cmax	AUClast
			ng/ml	hr*ng/ml
1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソ-エチル)-3-(メタンシルホニル)ヒドラジンカルボニル)ピリジニウムクロライド	10 mg/kg	平均	85.764	222.86
		SD	14.252	66.44
F7	1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソ-エチル)-3-(メタンシルホニル)ヒドラジンカルボニル)ピリジニウムクロライド 10.0mg/kgの等価量	平均	148.301	305.01
		SD	42.203	30.34
F8		平均	138.356	397.01
		SD	47.667	222.36
F9		平均	135.957	421.14
		SD	28.779	144.07
F10		平均	146.610	324.55
		SD	47.939	67.44

表4は、透過性促進剤と1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソ-エチル)-3-(メタンシルホニル)ヒドラジンカルボニル)ピリジニウムクロライドとが結合体として処方される時に、改善された生物学的利用率がまだ観察されることを示す。

【0055】

例3：  
処方物

10

20

30

【表 5】

成分	F11	F12	F13
	%w/w	%w/w	%w/w
1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソ-エチル)-3-(メタンシルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウムクロライドとカプリン酸ナトリウムの結合体	41.67	41.67	42.37
軽質炭酸マグネシウム (MgCO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> *Mg(OH) <sub>2</sub> *3H <sub>2</sub> O	2.08	2.08	2.12
三ケイ酸Mgアルミニウム (Neusilin(登録商標)UFL2)	0.83	0.83	0.85
マンニトール	38.75	38.75	39.41
スクラロース	6.67	6.67	6.78
ポビドンK30	3.33	3.33	3.39
レモンフレーバー	2.08	2.08	2.12
ペパーミントフレーバー	4.17	4.17	2.12
マンゴー パッションフルーツ	--	0.42	0.42
IFFからの苦味調節剤	0.42	--	0.42
総計	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

10

20

マンニトール、軽質炭酸マグネシウムを共に、#20メッシュで篩にかけた。1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソ-エチル)-3-(メタンシルホニルヒドラジンカルボニル)ピリジニウムクロライドとカプリン酸ナトリウムとの結合体は、#20メッシュで三ケイ酸Mgアルミニウムとは別々に篩にかけ、そして、篩にかけられたマンニトールおよび軽質炭酸マグネシウムと混合した。得られた混合物は、Contaブレンダー中10分間混合し、その後ローラーコンパクションに供して顆粒を調製し、その後quadroミルを使用してサイズ分類した。得られた顆粒を、ポビドン、スクラロース、レモンフレーバー、ペパーミントフレーバー、マンゴー パッションフルーツ(Mango Maracuja)(F12およびF13中の)およびContaブレンダー中の苦味調節剤(F11およびF13中の)と混合し、そして、得られた材料を、小袋中に充填した。

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 K	47/46 (2006.01)	A 6 1 K	47/46
A 6 1 K	47/44 (2017.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 K	47/30 (2006.01)	A 6 1 K	47/30
A 6 1 K	47/54 (2017.01)	A 6 1 K	47/54

- (72)発明者 ダット, チャイタニヤ  
インド共和国、バット 3 8 2 4 2 8、グジャラート州、タール アンド ディストリクト ガ  
ーンディーナガル、ニア インディラブリッジ、トレント リサーチ センター
- (72)発明者 エイブラハム, ジャヤ  
インド共和国、バット 3 8 2 4 2 8、グジャラート州、タール アンド ディストリクト ガ  
ーンディーナガル、ニア インディラブリッジ、トレント リサーチ センター
- (72)発明者 ミシュラ, ヴィヴェック  
インド共和国、バット 3 8 2 4 2 8、グジャラート州、タール アンド ディストリクト ガ  
ーンディーナガル、ニア インディラブリッジ、トレント リサーチ センター
- (72)発明者 ケーサルワニ, アミット  
インド共和国、バット 3 8 2 4 2 8、グジャラート州、タール アンド ディストリクト ガ  
ーンディーナガル、ニア インディラブリッジ、トレント リサーチ センター
- (72)発明者 グブタ, ラメーシュ, チャンドラ  
インド共和国、バット 3 8 2 4 2 8、グジャラート州、タール アンド ディストリクト ガ  
ーンディーナガル、ニア インディラブリッジ、トレント リサーチ センター
- (72)発明者 デーシュパンデー, シャイレーシュ  
インド共和国、バット 3 8 2 4 2 8、グジャラート州、タール アンド ディストリクト ガ  
ーンディーナガル、ニア インディラブリッジ、トレント リサーチ センター
- (72)発明者 ザンバード, シタール, クマール  
インド共和国、バット 3 8 2 4 2 8、グジャラート州、タール アンド ディストリクト ガ  
ーンディーナガル、ニア インディラブリッジ、トレント リサーチ センター
- (72)発明者 マトゥル, アヌーブ  
インド共和国、バット 3 8 2 4 2 8、グジャラート州、タール アンド ディストリクト ガ  
ーンディーナガル、ニア インディラブリッジ、トレント リサーチ センター
- (72)発明者 コテチャ, ジグネーシュ  
インド共和国、バット 3 8 2 4 2 8、グジャラート州、タール アンド ディストリクト ガ  
ーンディーナガル、ニア インディラブリッジ、トレント リサーチ センター
- (72)発明者 ラタッド, サチン  
インド共和国、バット 3 8 2 4 2 8、グジャラート州、タール アンド ディストリクト ガ  
ーンディーナガル、ニア インディラブリッジ、トレント リサーチ センター
- (72)発明者 パテル, マニシュ  
インド共和国、バット 3 8 2 4 2 8、グジャラート州、タール アンド ディストリクト ガ  
ーンディーナガル、ニア インディラブリッジ、トレント リサーチ センター
- (72)発明者 チョーダリー, アニタ  
インド共和国、バット 3 8 2 4 2 8、グジャラート州、タール アンド ディストリクト ガ  
ーンディーナガル、ニア インディラブリッジ、トレント リサーチ センター

審査官 深草 亜子

- (56)参考文献 特表2003-511369(JP,A)  
特表2013-514976(JP,A)  
特開2009-023932(JP,A)  
特表2012-526103(JP,A)  
特開2012-067115(JP,A)  
YAKUGAKU ZASSHI, 2010年, Vol.130, p.1123-1127  
Biomaterials, 2013年, Vol.34, p.275-282

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-31/80  
CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)