

(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2021-525739

(P2021-525739A)

(43) 公表日 令和3年9月27日(2021.9.27)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/4155 (2006.01)	A 61 K 31/4155	4 C 076
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
A61K 47/32 (2006.01)	A 61 K 47/32	4 C 086
A61K 47/38 (2006.01)	A 61 K 47/38	
A61K 47/26 (2006.01)	A 61 K 47/26	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-566710 (P2020-566710)	(71) 出願人	519217319 華領医薬技術(上海)有限公司 Hua Medicine (Shanghai) Ltd. 中華人民共和国201203上海市浦东区 愛迪生路275号 275 Ai Di Sheng Road, Pudong Shanghai 201203, China
(86) (22) 出願日	令和1年5月28日(2019.5.28)	(74) 代理人	110000914 特許業務法人 安富国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	令和3年1月26日(2021.1.26)	(72) 発明者	陳力 中華人民共和国 201612 上海市松 江区新橋鎮新車公路2号C-40室
(86) 國際出願番号	PCT/CN2019/088862		
(87) 國際公開番号	W02019/228363		
(87) 國際公開日	令和1年12月5日(2019.12.5)		
(31) 優先権主張番号	201810556685.6		
(32) 優先日	平成30年5月31日(2018.5.31)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】グルコキナーゼ活性化剤およびK-ATPチャネル遮断薬を含む医薬品の組合せ、組成物、配合剤、ならびにその調製方法および使用

(57) 【要約】

【課題】グルコキナーゼ活性化剤およびK-ATPチャネル遮断薬を含む医薬品の組合せ、組成物、配合剤、ならびにその調製方法および使用。

【解決手段】本発明は、グルコキナーゼ活性化剤、或いはその薬学的に許容される塩、その同位体標識体、その結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態と、K-ATPチャネル遮断薬とを含む医薬品の組合せに関する。さらに、本発明は、医薬組成物、固定用量配合剤、ならびに前記の医薬組成物および前記の固定用量配合剤の調製方法およびそれらの使用に関する。

【選択図】なし

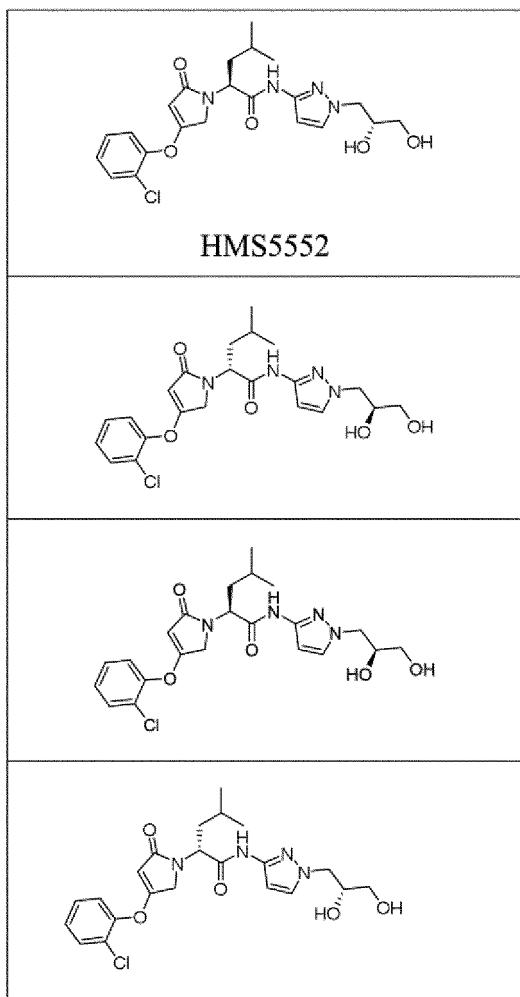
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の (a)、(b) を含む医薬品の組合せであって、

(a) 以下の式で表される化合物、或いはその薬学的に許容される塩、その同位体標識体、その結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態であるグルコキナーゼ活性化剤；

【化 1】



10

20

30

(b) K - A T P チャネル遮断薬；

ここで、前記の医薬品 (a) および (b) は、同時に、別々に、または順次に使用される、

医薬品の組合せ。

【請求項 2】

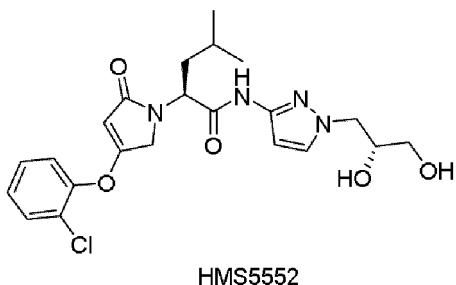
前記のグルコキナーゼ活性化剤と K - A T P チャネル遮断薬との重量比が、約 400 : 1 ~ 10 : 1、好ましくは約 100 : 1 ~ 25 : 2、より好ましくは約 25 : 2、約 25 : 1、約 50 : 1、約 75 : 2、約 75 : 1、または約 100 : 1 である、

請求項 1 に記載の医薬品の組合せ。

【請求項 3】

前記のグルコキナーゼ活性化剤が、以下の式で表される化合物 HMS5552、またはその同位体標識体またはその薬学的に許容される塩である、

【化2】



請求項1または2に記載の医薬品の組合せ。

10

【請求項4】

前記のグルコキナーゼ活性化剤が固体分散体の形態であり；好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤が、ポリマー担体を含む固体分散体の形態であり、ここで、前記のポリマー担体がメタクリル酸共重合体A型（メタクリル酸とメチルメタクリレート（1:1）のアニオン共重合体）であり、好ましくはEudragitであり、より好ましくはEudragit L100である、

請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ。

【請求項5】

前記のグルコキナーゼ活性化剤とポリマー担体との重量比が約1:10～10:1、好ましくは約1:9～9:1、約1:4～4:1、約3:7～7:3、約2:3～3:2、約3:4～4:3、約4:5～5:4または約5:6～6:5、より好ましくは約1:1、約2:3、約3:4、約4:5または約5:6である、

20

請求項4に記載の医薬品の組合せ。

【請求項6】

前記のK-ATPチャネル遮断薬が、グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、グリキドン、グリメピリドを含むスルホニル尿素系インスリン分泌促進薬、およびそれらの薬学的に許容される塩、ならびに、レバグリニド、ナテグリニドを含む非スルホニル尿素系インスリン分泌促進薬、およびそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、

30

請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ。

【請求項7】

前記のグルコキナーゼ活性化剤が約1mg～約200mg、好ましくは約25mg～約100mgの用量（好ましい単位用量）の範囲で存在し、好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤の用量（好ましい単位用量）が約25mg、約50mg、約75mgまたは約100mgである、

請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ。

【請求項8】

前記のK-ATPチャネル遮断薬が、約0.1mg～約10mg、好ましくは約1mg～約5mgの用量（好ましい単位用量）の範囲で存在し、好ましくは、前記のK-ATPチャネル遮断薬の用量（好ましい単位用量）が約0.1mg、約0.2mg、約0.5mg、約1mg、約1.5mg、約2mg、約4mgまたは約5mg、最も好ましくは約1mgまたは約2mgであり；好ましくは、前記のK-ATPチャネル遮断薬がグリメピリドまたはレバグリニドである、

40

請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ。

【請求項9】

医薬組成物の形態である、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ。

【請求項10】

グルコキナーゼ活性化剤の固体分散体およびK-ATPチャネル遮断薬を含み、好ましくは、グルコキナーゼ活性化剤の固体分散体とK-ATPチャネル遮断薬との重量比が約400:1～20:1、好ましくは約200:1～25:1、より好ましくは約25:1

50

、約50:1、約100:1、約75:1、約150:1、または約200:1である、
請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記のグルコキナーゼ活性化剤の固体分散体が重量で約1～99%であり；前記のK-ATPチャネル遮断薬が重量で約0.1～15%である、

請求項9または10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

1つ以上の賦形剤をさらに含み、好ましくは、前記の賦形剤が結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、流動化剤、界面活性剤、湿潤剤、抗酸化剤、着香剤、甘味剤、着色剤またはコーティング剤からなる群から選択される、

10

請求項9～11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

錠剤、カプセル、丸剤およびトローチ剤の形態から選択され、好ましくは錠剤であり、
より好ましくはコーティング錠剤である、

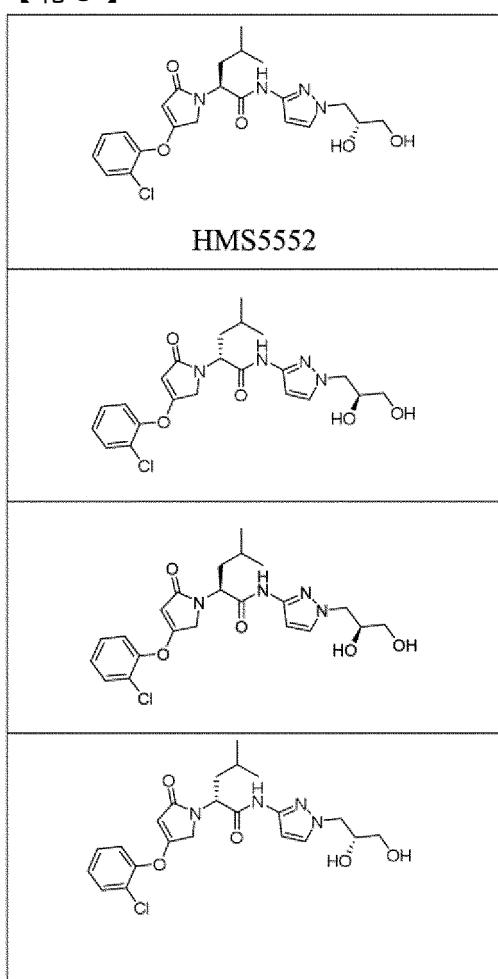
請求項9～12のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

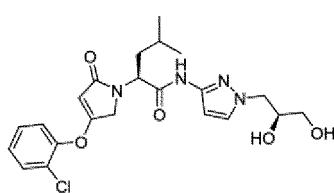
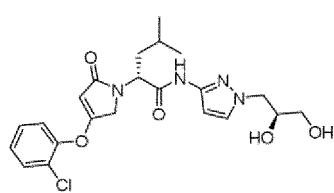
(a) 以下の式で表される化合物、或いはその薬学的に許容される塩、その同位体標識体、その結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態であるグルコキナーゼ活性化剤；

20

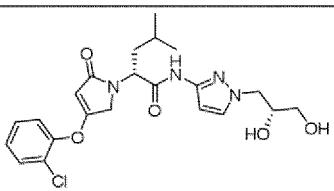
【化3】



30



40



(b) K-ATPチャネル遮断薬；及び

(c) 1つまたは複数の賦形剤；

を含む固定用量配合剤。

【請求項15】

50

前記のグルコキナーゼ活性化剤とK-ATPチャネル遮断薬との重量比が約200:1～10:1、好ましくは約100:1～25:2、より好ましくは約25:2、約25:1、約50:1、約75:2、約75:1、または約100:1である、

請求項14に記載の固定用量配合剤。

【請求項16】

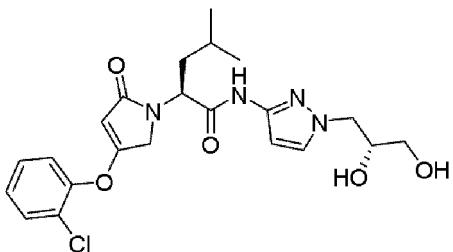
前記のグルコキナーゼ活性化剤が重量で約1～99%であり；前記のK-ATPチャネル遮断薬が重量で約0.1～15%である、

請求項14または15に記載の固定用量配合剤。

【請求項17】

前記のグルコキナーゼ活性化剤が以下の式で表される化合物HMS5552、またはその同位体標識体またはその薬学的に許容される塩である、

【化4】



HMS5552

10

20

請求項14～16のいずれか1項に記載の固定用量配合剤。

【請求項18】

前記のグルコキナーゼ活性化剤が固体分散体の形態であり；好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤が、ポリマー担体を含む固体分散体の形態であり、ここで、前記のポリマー担体がメタクリル酸共重合体A型（メタクリル酸とメチルメタクリレート（1:1）のアニオン共重合体）であり、好ましくはEudragitであり、より好ましくはEudragit L100である、

請求項14～17のいずれか1項に記載の固定用量配合剤。

【請求項19】

前記のグルコキナーゼ活性化剤とポリマー担体との重量比が約1:10～10:1、好ましくは約1:9～9:1、約1:4～4:1、約3:7～7:3、約2:3～3:2、約3:4～4:3、約4:5～5:4または約5:6～6:5であり、より好ましくは約1:1、約2:3、約3:4、約4:5または約5:6である、

30

請求項14～18のいずれか1項に記載の固定用量配合剤。

【請求項20】

前記のK-ATPチャネル遮断薬が、グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、グリキドン、グリメピリドを含むスルホニル尿素系インスリン分泌促進薬、およびそれらの薬学的に許容される塩、ならびに、レバグリニド、ナテグリニドを含む非スルホニル尿素系インスリン分泌促進薬、およびそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、

40

請求項14～19のいずれか1項に記載の固定用量配合剤。

【請求項21】

前記のグルコキナーゼ活性化剤が約1mg～約200mg、好ましくは約25mg～約100mgの用量（好ましい単位用量）の範囲で存在し、好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤の用量（好ましい単位用量）が約25mg、約50mg、約75mgまたは約100mgである、

請求項14～20のいずれか1項に記載の固定用量配合剤。

【請求項22】

前記のK-ATPチャネル遮断薬が、約0.1mg～約10mg、好ましくは約1mg～約5mgの用量（好ましい単位用量）の範囲で存在し、好ましくは、前記のK-ATP

50

チャネル遮断薬の用量（好ましい単位用量）が約0.1mg、約0.2mg、約0.5mg、約1mg、約1.5mg、約2mg、約4mgまたは約5mg、最も好ましくは約1mgまたは約2mgであり；好ましくは、前記のK-ATPチャネル遮断薬がグリメピリドまたはレバグリニドである。

請求項14～21のいずれか1項に記載の固定用量配合剤。

【請求項23】

グルコキナーゼ活性化剤の固体分散体とK-ATPチャネル遮断薬との重量比が約400：1～20：1、好ましくは約200：1～25：1、より好ましくは約25：1、約50：1、約100：1、約75：1、約150：1、または約200：1である。

請求項14～22のいずれか1項に記載の固定用量配合剤。

10

【請求項24】

前記のグルコキナーゼ活性化剤が重量で約1～99%であり；前記のK-ATPチャネル遮断薬が重量で約0.1～15%である。

請求項23に記載の固定用量配合剤。

【請求項25】

前記の賦形剤の1つ以上が、結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、流動化剤、界面活性剤、湿潤剤、抗酸化剤、着香剤、甘味剤、着色剤またはコーティング剤からなる群から選択される。

請求項14～24のいずれか1項に記載の固定用量配合剤。

20

【請求項26】

前記の結合剤がポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、またはヒプロメロースから選択され；充填剤が微結晶セルロース、ケイ素化微結晶セルロース、乳糖、リン酸二水素カルシウム、マンニトール、コーンスターク、またはアルファ化デンプンから選択され；崩壊剤がクロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、またはデンプングリコール酸ナトリウムから選択され；潤滑剤がステアリン酸マグネシウム、またはフル酸ステアリルナトリウムから選択され；流動化剤がコロイダルシリカ、またはタルクから選択される。

請求項25に記載の固定用量配合剤。

【請求項27】

錠剤である、請求項14～26のいずれか1項に記載の固定用量配合剤。

30

【請求項28】

コーティング錠剤である、請求項27に記載の固定用量配合剤。

【請求項29】

前記のコーティング錠剤がフィルムコーティング錠剤であり、ここで、フィルムコーティング剤が、フィルムコーティング基質（例えば、ヒプロメロース、ヒプロメロースまたはそれらの混合物）、任意添加の可塑剤（例えば、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリソルベートまたはそれらの混合物）、任意添加の着色剤（例えば、ベンガラ、黄酸化鉄またはそれらの混合物）、任意添加の不透明化剤（例えば、二酸化チタン）、および任意添加の流動化剤を含む、

請求項28に記載の固定用量配合剤。

40

【請求項30】

前記のコーティング錠剤がフィルムコーティング錠剤であり、前記のフィルムコーティング剤がオパドライである、

請求項29に記載の固定用量配合剤。

【請求項31】

重量で、

約1～99%のグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552、好ましくはHMS5552の固体分散体、好ましくはHMS5552およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約1：1でHMS5552およびEudragit L100を含む固体分散体）、

50

約0.1～15%のK-ATPチャネル遮断薬、
 約0～80%の充填剤、
 約1～25%の結合剤、
 約0～15%の崩壊剤、
 約0.1～10%の潤滑剤、
 約0～3%の流動化剤、および
 約0～5%のコーティング剤を含む、
 請求項14～30のいずれか1項に記載の固定用量配合剤。

【請求項32】

活性成分の用量(好ましい単位用量)が、重量で、
 約25mg、約50mg、約75mgまたは約100mgのグルコキナーゼ活性化剤(好ましくはHMS5552)、
 約1mg、約2mgおよび約4mgのグリメピリドである、
 請求項31に記載の固定用量配合剤。

【請求項33】

重量で、
 約50mgのHMS5552(好ましくはHMS5552の固体分散体、好ましくはHMS5552およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含む固体分散体)、
 約1mgのグリメピリド、
 約0～80%の充填剤、
 約2～8%の結合剤、
 約1～5%の崩壊剤、
 約0.5～3%の潤滑剤、
 約0～0.5%の流動化剤、および
 約0～5%のコーティング剤を含む50mgのHMS5552/1mgのグリメピリドの錠剤である、
 請求項32に記載の固定用量配合剤。

【請求項34】

重量で、
 約75mgのHMS5552(好ましくはHMS5552の固体分散体、好ましくはHMS5552およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含む固体分散体)、
 約1mgのグリメピリド、
 約0～80%の充填剤、
 約2～8%の結合剤、
 約1～5%の崩壊剤、
 約0.5～3%の潤滑剤、
 約0～0.5%の流動化剤、および
 約0～5%のコーティング剤を含む75mgのHMS5552/1mgのグリメピリドの錠剤である、

請求項32に記載の固定用量配合剤。

【請求項35】

重量で、
 約100mgのHMS5552(好ましくはHMS5552の固体分散体、好ましくはHMS5552およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含む固体分散体)、
 約1mgのグリメピリド、
 約0～80%の充填剤、
 約2～8%の結合剤、

10

20

30

40

50

約 1 ~ 5 % の崩壊剤、
 約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、
 約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および
 約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む 1 0 0 m g の H M S 5 5 5 2 / 1 m g のグリメピリドの錠剤である、

請求項 3 2 に記載の固定用量配合剤。

【請求項 3 6】

重量で、

約 2 5 m g の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体)、

10

約 2 m g のグリメピリド、

約 0 ~ 8 0 % の充填剤、

約 2 ~ 8 % の結合剤、

約 1 ~ 5 % の崩壊剤、

約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、

約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および

20

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む 2 5 m g の H M S 5 5 5 2 / 2 m g のグリメピリドの錠剤である、

請求項 3 2 に記載の固定用量配合剤。

【請求項 3 7】

重量で、

約 5 0 m g の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体)、

30

約 2 m g のグリメピリド、

約 0 ~ 8 0 % の充填剤、

約 2 ~ 8 % の結合剤、

約 1 ~ 5 % の崩壊剤、

約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、

30

約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む 5 0 m g の H M S 5 5 5 2 / 2 m g のグリメピリドの錠剤である、

請求項 3 2 に記載の固定用量配合剤。

【請求項 3 8】

重量で、

約 7 5 m g の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体)、

40

約 2 m g のグリメピリド、

約 0 ~ 8 0 % の充填剤、

約 2 ~ 8 % の結合剤、

約 1 ~ 5 % の崩壊剤、

約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、

約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む 7 5 m g の H M S 5 5 5 2 / 2 m g のグリメピリドの錠剤である、

請求項 3 2 に記載の固定用量配合剤。

【請求項 3 9】

約 1 0 0 m g の固体分散体、約 1 . 0 0 m g のグリメピリド、約 1 2 9 . 0 0 m g の微

50

結晶セルロース、約7.50mgのヒドロキシプロピルセルロース、約7.50mgのクロスカルメロースナトリウム、約2.50mgのドデシル硫酸ナトリウム、約2.50mgのステアリン酸マグネシウムおよび約7.50mgのオパドライを含み、

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約50mgのHMS5552を含む、

請求項32に記載の固定用量配合剤。

【請求項40】

約150mgの固体分散体、約1.00mgのグリメピリド、約79.00mgの微結晶セルロース、約7.50mgのヒドロキシプロピルセルロース、約7.50mgのクロスカルメロースナトリウム、約2.50mgのドデシル硫酸ナトリウム、約2.50mgのステアリン酸マグネシウムおよび約7.50mgのオパドライを含み、10

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約75mgのHMS5552を含む、

請求項32に記載の固定用量配合剤。

【請求項41】

約200mgの固体分散体、約1.00mgのグリメピリド、約29.00mgの微結晶セルロース、約7.50mgのヒドロキシプロピルセルロース、約7.50mgのクロスカルメロースナトリウム、約2.50mgのドデシル硫酸ナトリウム、約2.50mgのステアリン酸マグネシウムおよび約7.50mgのオパドライを含み、20

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約100mgのHMS5552を含む、

請求項32に記載の固定用量配合剤。

【請求項42】

約100mgの固体分散体、約2.00mgのグリメピリド、約128.00mgの微結晶セルロース、約7.50mgのヒドロキシプロピルセルロース、約7.50mgのクロスカルメロースナトリウム、約2.50mgのドデシル硫酸ナトリウム、約2.50mgのステアリン酸マグネシウムおよび約7.50mgのオパドライを含み、30

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約50mgのHMS5552を含む、

請求項32に記載の固定用量配合剤。

【請求項43】

約150mgの固体分散体、約2.00mgのグリメピリド、約78.00mgの微結晶セルロース、約7.50mgのヒドロキシプロピルセルロース、約7.50mgのクロスカルメロースナトリウム、約2.50mgのドデシル硫酸ナトリウム、約2.50mgのステアリン酸マグネシウムおよび約7.50mgのオパドライを含み、40

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約75mgのHMS5552を含む、

請求項32に記載の固定用量配合剤。

【請求項44】

約50mgの固体分散体、約2.00mgのグリメピリド、約136.00mgの微結晶セルロース、約4.00mgのヒドロキシプロピルセルロース、約4.00mgのクロスカルメロースナトリウム、約2.00mgのドデシル硫酸ナトリウム、約2.00mgのステアリン酸マグネシウムおよび約6.00mgのオパドライを含み、50

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約25mgのHMS5552を含む、

請求項32に記載の固定用量配合剤。

【請求項45】

活性成分の用量(好ましい単位用量)が、重量で、

約25mg、約50mg、約75mgまたは約100mgのグルコキナーゼ活性化剤(好ましくはHMS5552)、50

約0.5mg、約1mgおよび約2mgのレパグリニドである、
請求項31に記載の固定用量配合剤。

【請求項46】

重量で、

約75mgのHMS5552（好ましくはHMS5552の固体分散体、好ましくはHMS5552およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含む固体分散体）、

約1mgのレパグリニド、

約0~95%の充填剤、

約1~25%の結合剤、

約1~8%の崩壊剤、

約0.5~3%の潤滑剤、

約0~0.5%の流動化剤、および

約0~5%のコーティング剤を含む75mgのHMS5552/1mgのレパグリニドの錠剤である、

請求項45に記載の固定用量配合剤。

10

【請求項47】

重量で、

約50mgのHMS5552（好ましくはHMS5552の固体分散体、好ましくはHMS5552およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含む固体分散体）、

20

約2mgのレパグリニド、

約0~95%の充填剤、

約1~25%の結合剤、

約1~8%の崩壊剤、

約0.5~3%の潤滑剤、

約0~0.5%の流動化剤、および

約0~5%のコーティング剤を含む50mgのHMS5552/2mgのレパグリニドの錠剤である、

請求項45に記載の固定用量配合剤。

30

【請求項48】

重量で、

約25mgのHMS5552（好ましくはHMS5552の固体分散体、好ましくはHMS5552およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含む固体分散体）、

40

約2mgのレパグリニド、

約0~95%の充填剤、

約1~25%の結合剤、

約1~8%の崩壊剤、

約0.5~3%の潤滑剤、

約0~0.5%の流動化剤、および

約0~5%のコーティング剤を含む25mgのHMS5552/2mgのレパグリニドの錠剤である、

請求項45に記載の固定用量配合剤。

【請求項49】

約150mgの固体分散体、約1.00mgのレパグリニド、約79.00mgの微結晶セルロース、約7.50mgのヒドロキシプロピルセルロース、約7.50mgのクロスカルメロースナトリウム、約2.50mgのドデシル硫酸ナトリウム、約2.50mgのステアリン酸マグネシウムおよび約7.50mgのオパドライを含み、

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L1

50

0 0 を含み、且つ約 7 5 m g の H M S 5 5 5 2 を含む、

請求項 4 5 に記載の固定用量配合剤。

【請求項 5 0】

約 1 0 0 m g の固体分散体、約 2 . 0 0 m g のレパグリニド、約 1 2 8 . 0 0 m g の微結晶セルロース、約 7 . 5 0 m g のヒドロキシプロピルセルロース、約 7 . 5 0 m g のクロスカルメロースナトリウム、約 2 . 5 0 m g のドデシル硫酸ナトリウム、約 2 . 5 0 m g のステアリン酸マグネシウムおよび約 7 . 5 0 m g のオパドライを含み、

ここで、前記の固体分散体が約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含み、且つ約 5 0 m g の H M S 5 5 5 2 を含む、

請求項 4 5 に記載の固定用量配合剤。

10

【請求項 5 1】

約 5 0 m g の固体分散体、約 2 . 0 0 m g のレパグリニド、約 1 3 2 . 0 m g の微結晶セルロース、約 6 . 0 0 m g のヒドロキシプロピルセルロース、約 6 . 0 0 m g のクロスカルメロースナトリウム、約 2 . 0 0 m g のドデシル硫酸ナトリウム、約 2 . 0 0 m g のステアリン酸マグネシウムおよび約 6 . 0 0 m g のオパドライを含み、

ここで、前記の固体分散体が約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含み、且つ約 2 5 m g の H M S 5 5 5 2 を含む、

請求項 4 5 に記載の固定用量配合剤。

【請求項 5 2】

活性成分を 1 つまたは複数の賦形剤に配合して造粒を行い；好ましくは、さらに、得られた粒子混合物をバイアル、小袋またはカプセルに充填するか、または所望の形状の錠剤に圧縮し；より好ましくは、さらに、得られた錠剤をフィルムコーティングすることを含む、

20

請求項 1 4 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の固定用量配合剤を調製する方法。

【請求項 5 3】

湿式造粒（高剪断および／または流動床）によって調製するか、または乾式処理（直接圧縮または乾式造粒）によって調製する、

請求項 5 2 に記載の固定用量配合剤を調製する方法。

【請求項 5 4】

前記のグルコキナーゼ活性化剤を固体分散体の形態で調製する、

30

請求項 5 2 または 5 3 に記載の固定用量配合剤を調製する方法。

【請求項 5 5】

前記のグルコキナーゼ活性化剤および第 2 またはそれ以上の活性成分をともに配合固体分散体の形態で調製する、

請求項 5 2 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の固定用量配合剤を調製する方法。

【請求項 5 6】

1 型糖尿病、2 型糖尿病、若年発症成人型糖尿病（M O D Y）、耐糖能異常、空腹時血糖障害、高血糖症、食後高血糖症、過体重、肥満症、高血圧症、インスリン抵抗、膵島機能障害に関連する疾患および／またはメタボリックシンドロームからなる群から選択される 1 種以上の代謝障害を予防、遅延、治療する、またはその進行を減速すること；或いは、血糖制御を改善すること、および／または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコースおよび／またはグリコシル化ヘモグロビン H b A 1 c を低減すること；或いは、糖尿病合併症を予防、減速、遅延または逆転することに用いられる、

40

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せまたは医薬組成物、或いは請求項 1 4 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の固定用量配合剤。

【請求項 5 7】

被験者に治療有効量で請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せまたは医薬組成物、或いは請求項 1 4 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の固定用量配合剤を投与することを含む、

1 型糖尿病、2 型糖尿病、若年発症成人型糖尿病（M O D Y）、耐糖能異常、空腹時血

50

糖障害、高血糖症、食後高血糖症、過体重、肥満症、高血圧症、インスリン抵抗、膵島機能障害に関する疾患および/またはメタボリックシンドロームからなる群から選択される1種以上の代謝障害を予防、遅延、治療する、またはその進行を減速する方法；或いは、血糖制御を改善する方法、および/または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコースおよび/またはグリコシル化ヘモグロビンHbA1cを低減する方法；或いは、糖尿病合併症を予防、減速、遅延または逆転する方法。

【請求項 5 8】

1型糖尿病、2型糖尿病、若年発症成人型糖尿病(MODY)、耐糖能異常、空腹時血糖障害、高血糖症、食後高血糖症、過体重、肥満症、高血圧症、インスリン抵抗、膵島機能障害に関する疾患および/またはメタボリックシンドロームからなる群から選択される1種以上の代謝障害を予防、遅延、治療する、またはその進行を減速すること；或いは、血糖制御を改善すること、および/または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコースおよび/またはグリコシル化ヘモグロビンHbA1cを低減すること；或いは、糖尿病合併症を予防、減速、遅延または逆転することに用いられる医薬品の調製における、

請求項1～13のいずれか1項に記載の医薬品の組合せまたは医薬組成物、或いは請求項14～51のいずれか1項に記載の固定用量配合剤の使用。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<関連出願への相互参照>

本出願は、2018年05月31日に出願された、中国発明特許出願番号が201810556685.6である特許出願の優先権を主張するものであり、その内容はここに参考として取り込まれる。

【0002】

<技術分野>

本発明は、グルコキナーゼ活性化剤(Glucokinase Activator, GKA)の薬物およびパートナー薬物(partner drug)を含む医薬品の組合せ、組成物、固定用量配合(fixed dose combination, FDC)剤、ならびにその調製方法および特定の疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

【0003】

より具体的には、本発明は、グルコキナーゼ活性化剤の薬物およびパートナー薬物を含む医薬品の組合せ、医薬組成物、または固定用量で配合された経口固形製剤、ならびにその調製方法に関する。また、本発明は、一種または複数の疾患および医学的障害の治療および/または予防におけるグルコキナーゼ活性化剤を含む医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤の使用に関し、ここで、上記の疾患および医学的障害は、1型糖尿病、2型糖尿病、若年発症成人型糖尿病(MODY)、膵島機能障害に関する疾患、耐糖能異常、空腹時血糖障害、肥満症および高血圧症を含むが、これらに限定されない。さらに、本発明は、必要とされる被験者に治療有効量の本発明における医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤を投与することを含む、一種または複数の疾患および医学的障害を治療および/または予防する方法に関する。

【背景技術】

【0004】

糖尿病は、世界的に蔓延している疾患になり、世界中で4億2500万人の患者、そして中国で1億2000万人の患者がいる(International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 2015)。2型糖尿病、即ちインスリン非依存性糖尿病(non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM)は、糖尿病患者の90%以上を占めている。2型糖尿病は、インスリン分泌障害およびインスリン抵抗性によって引き起こされる人

体の血糖恒常性のバランスの崩れに起因する高血糖性の慢性的な代謝機能障害である。人体の血糖恒常性は、主にインスリンおよびグルカゴンを含む血糖を制御する2つのホルモンによって維持される。

【0005】

グルコースセンサーであるグルコキナーゼ (Glucokinase, GK) は、血糖の変動を感じし、メッセンジャー・グルコース制御ホルモン (messenger glucose-controlling hormones)、インスリンおよびグルカゴン、ならびにGLP-1 (グルカゴン様ペプチド-1) の分泌を調節し、人体の血糖恒常性を調節するための感知システムを構成する。グルコース制御ホルモンは、グルコース摂取中のグルコース貯蔵および空腹時のグルコース供給を制御し、人体の血糖恒常性の調節を構成する。グルコースの貯蔵に関する器官は、主に肝臓、筋肉、脂肪であり、血糖とインスリンの作用により、グルコースを摂取し、肝臓グリコーゲン、筋肉グリコーゲンおよびトリグリセリドに変換する。グルコースの供給に関する主な器官は肝臓であり、血糖とグルカゴンの作用下で、肝臓のグリコーゲン合成および肝臓のグルコース放出により、人体にグルコースを供給する。インスリンは、ナトリウム・グルコース共輸送体SGLT-2の活性を効果的に調節することもできる。血糖値が上昇すると、腎臓から排泄されたグルコースを再吸収させて人体のグルコース貯蔵に用いる。グルコースの摂取や肝臓のグルコース放出、およびさまざまな器官によるグルコースの使用は、人体の血糖恒常性の運営管理システムを構成する。グルコースの感知システムと運営管理システムの協同動作は、人体の血糖恒常性のランダムな調節を構成する。

10

20

30

【0006】

糖尿病患者では、グルコキナーゼの機能および発現の障害によるセンサー機能不全が、グルコース制御ホルモンの早期相分泌の異常を引き起こし、グルコースの摂取と放出に影響を及ぼし、食後の高血糖および食前の低血糖に繋がる。グルコース制御ホルモンの異常なシグナル伝達は、グルコースの摂取と放出の実行システムにおける重要なタンパク質の機能や発現に異常が生じ、異常な動作状態になり、2型糖尿病を引き起こす。

【0007】

既存の糖尿病用経口血糖降下薬は、通常、単一のグルコース制御器官に作用し、血糖恒常性のバランスの崩れの問題を効果的に治療することはできない。グルコキナーゼ活性化剤は、2型糖尿病患者の病状を治療または改善するために開発された新薬の一部類を代表するものである。例えば、((S)-2-[4-((2-クロロ-フェノキシ)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル]-4-メチル-ペンタン酸 [1-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (以下、HMS5552と称する)は、糖尿病患者のグルコースセンサーの機能を効果的に改善することができ、現在、上記の臨床ニーズを解決するための最も有望な糖尿病治療薬である。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

糖尿病患者は、治療中に、K-ATPチャネル遮断薬のみでは良い効果が得られず、特に一定の使用期間が経過しても血糖を理想的なレベルに制御できないような状況に陥ることが多い。これに対して、本発明者らは、K-ATPチャネル遮断薬とグルコキナーゼ活性化剤を併用することにより、K-ATPチャネル遮断薬の血糖降下作用を有意に改善し、安全性リスクも低減することができることを見出し、したがって、本発明のグルコキナーゼ活性化剤およびK-ATPチャネル遮断薬を含む医薬品の組合せ、組成物および配合剤を得た。

【0009】

より具体的には、K-ATPチャネル遮断薬とグルコキナーゼ活性化剤との併用は、中・後期の患者の複数の器官の機能を改善することができ、さらに、糖尿病やそれに伴う疾患および合併症も良好に治療することができ；患者が服用する薬剤の量を減少し、患者の

50

コンプライアンスを向上させることができ；同じ治療効果を達成する薬剤の総投与量を減少し、最小の投与量で最大の効果を得ることができ；1型糖尿病、2型糖尿病、高血糖症、耐糖能異常、肥満症などの症状の1種または1種以上の治療または予防に対して、優れた効果を発揮し、実用的な意義がある。

[0 0 1 0]

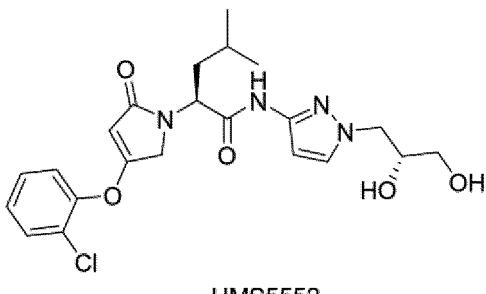
一方、本発明のグルコキナーゼ活性化剤およびパートナー薬物（第2またはそれ以上の活性医薬成分）を含む固定用量配合剤は、これらの2つ以上の薬物のそれぞれを単独で使用する場合に比べて、より優れた治療効果を示すだけではなく、配合剤に通常存在する技術的課題も解決することができる。本発明の固定用量配合剤は、均一な含有量を有する2種以上の有効成分の同時放出という課題を解決することができ、且つ製剤に含まれる有効成分の溶出速度を最適化することができ、特に製剤に含まれる有効成分を小腸のpH環境下で迅速に放出させるように最適化することができる。これは、薬物が腸、膵島および肝臓の標的器官へ適時または同時に到達させることに有利であり、多臓器への標的性および相乗的な血糖低下効果の臨床的利点を達成し、より優れた治療効果を発揮し、毒性または副作用を低減させる。さらに、本発明のグルコキナーゼ活性化剤およびパートナー薬物（第2またはそれ以上の活性医薬成分）を含む固定用量配合剤は、短い崩壊時間および良好な溶解特性を有し、および／または患者におけるグルコキナーゼ活性化剤の高いバイオアベイラビリティを有する。

【課題を解決するための手段】

(0 0 1 1)

本発明は、例えば以下の構造で表されるHMS5552のようなグルコキナーゼ活性化剤、またはその同位体標識体、またはその薬学的に許容される塩と、他の経口血糖降下薬とを含む医薬品の組合せ、医薬組成物、固定用量配合剤、特に固形製剤（例えば錠剤のような経口固形製剤）を提供する。

【化 1】



HMS5552

【 0 0 1 2 】

具体的には、本発明は、例えばHMS5552のようなグルコキナーゼ活性化剤またはその薬学的に許容される塩と、スルホニル尿素系および非スルホニル尿素系のインスリン分泌促進薬を含むK-ATPチャネル遮断薬とを含む医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤も提供する。さらに、スルホニル尿素系インスリン分泌促進薬の例としては、グリベンクラミド(glibenclamide)、グリビジド(glipizide)、グリクラジド(gliclazide)、グリキドン(gliquidone)、グリメピリド(glimepiride)、およびそれらの薬学的に許容される塩が含まれるが、これらに限定されない。非スルホニル尿素系インスリン分泌促進薬の例としては、レパグリニド(repaglinide)、ナテグリニド(nateglinide)、およびそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【 0 0 1 3 】

より具体的には、本発明は、例えばHMS5552またはその薬学的に許容される塩のようなグルコキナーゼ活性化剤と、例えばグリメピリドのようなパートナー薬物とを含む、固定用量で配合された固体製剤を提供する。上記の固体製剤は、錠剤であることが好ましく、コーティング錠剤であることがより好ましい。一実施形態では、上記のグルコキナーゼ活性化剤HMS5552は、ポリマー担体を含む固体分散体の形態である。

【0014】

より具体的には、本発明は、例えばHMS5552またはその薬学的に許容される塩のようなグルコキナーゼ活性化剤と、例えばレパグリニドのようなパートナー薬物とを含む、固定用量で配合された固形製剤を提供する。上記の固形製剤は、錠剤であることが好ましく、コーティング錠剤であることがより好ましい。一実施形態では、上記のグルコキナーゼ活性化剤HMS5552は、ポリマー担体を含む固体分散体の形態である。

【0015】

また、本発明は、乾式または湿式の処理法によって調製されたグルコキナーゼ活性化剤およびパートナー薬物（第2またはそれ以上の活性医薬成分）の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤を提供する。本発明の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤の放出方式は、2つ以上の活性医薬成分の迅速な放出である。

10

【0016】

また、本発明は、短い崩壊時間および良好な溶出特性を有し、および/または患者におけるグルコキナーゼ活性化剤の高いバイオアベイラビリティを有する、グルコキナーゼ活性化剤およびパートナー薬物（第2またはそれ以上の活性医薬成分）を含む医薬製剤を提供する。さらに、本発明は、乾式または湿式の処理法によって、グルコキナーゼ活性化剤とパートナー薬物（例えば、グリメピリドおよびレパグリニドを含む第2またはそれ以上の活性医薬成分）を固定用量で配合した医薬組成物または医薬製剤を調製する方法を提供する。乾式加工法は乾式圧縮（打錠）と乾式造粒を含み；湿式処理法は湿式造粒を含む。

20

【0017】

また、本発明は、グルコキナーゼ活性化剤およびパートナー薬物（第2またはそれ以上の活性医薬成分）を含む医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤、ならびに代謝障害（特に2型糖尿病）を予防、遅延（delaying）、治療する、またはその進行を減速（slowing down）するための方法を提供する。

【0018】

また、本発明は、グルコキナーゼ活性化剤およびパートナー薬物（第2またはそれ以上の活性医薬成分）を含む医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤、ならびに必要とされる患者（特に2型糖尿病の患者）における血糖制御の改善のための方法を提供する。

30

【0019】

また、本発明は、グルコキナーゼ活性化剤およびパートナー薬物を含む医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤、ならびに血糖制御が不十分な患者における血糖制御の改善のための方法を提供する。

【0020】

また、本発明は、グルコキナーゼ活性化剤およびパートナー薬物を含む医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤、ならびに若年発症成人型糖尿病（MODY）、膵島機能障害に関連する疾患、耐糖能異常（IGT）、空腹時血糖障害（IFG）、高血圧症、インスリン抵抗および/またはメタボリックシンドロームの2型糖尿病への進行を予防、減速または遅延させるための方法を提供する。

40

【0021】

また、本発明は、グルコキナーゼ活性化剤およびパートナー薬物を含む医薬品の組合せ、医薬組成物および医薬製剤、ならびに糖尿病合併症を含む疾患または病症を予防、遅延、治療する、またはその進行を減速するための方法を提供する。

【0022】

当業者は、本明細書の記載および実施例を通して、本発明の他の目的を明らかにすることができます。

【0023】

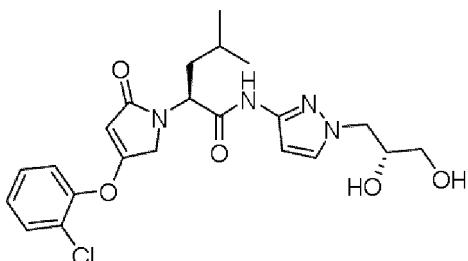
<発明の簡単な説明>

本発明の一側面は、以下の（a）、（b）、（c）を含む医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤、ならびにその調製方法、糖尿病およびその関連疾患を治療するためのそれらの使用を提供する。

50

(a) 以下の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、その同位体標識体、その結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態から選択されるグルコキナーゼ活性化剤（好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤がHMS5552であり；より好ましくは、HMS5552が固体分散体の形態で存在する）；

【化2】



HMS5552

(b) K-ATPチャネル遮断薬；および

(c) 1つまたは複数の賦形剤。

【0024】

本発明の別の方面は、以下の成分を含む医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤、ならびにその調製方法、糖尿病およびその関連疾患を治療するためのそれらの使用を提供する。

(a) 化合物HMS5552、或いはその薬学的に許容される塩、その同位体標識体、その結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態から選択されるグルコキナーゼ活性化剤（好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤がHMS5552であり；より好ましくは、HMS5552が固体分散体の形態で存在する）；

(b) グリメピリド、レバグリニド、或いはそれらの薬学的に許容される塩、それらの同位体標識体、それらの結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態；および

(c) 1つまたは複数の賦形剤。

【0025】

特に、本発明の一方面是、HMS5552固体分散体とパートナー薬物（例えば、グリメピリド、レバグリニド）との固定用量の組合せを含む医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤、ならびにその調製方法および使用にも関する。

【0026】

定義

特に明記しない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有するが、矛盾する場合、本明細書における定義が優先するものとする。

【0027】

明細書および特許請求の範囲で使用されるように、特に明記しない限り、単数形「1種」、「1つ」および「該（前記）」は、複数形を含む。

【0028】

特に明記しない限り、本明細書のパーセント（%）は、すべて重量パーセント（重量%）である。

【0029】

明細書および特許請求の範囲で使用される成分量、プロセス条件などに関連するすべての数値または表現は、すべての場合において「約」によって修飾されると理解されるべきである。数値の量または範囲を指す場合の「約」という用語は、所定の数値の量または範囲が、試験の変動性の範囲内（または統計的実験誤差の範囲内）の近似値であることを意味する。したがって、この数値の量または範囲は、例えば、上記の数値の量または範囲の±5パーセントの間で変動させることができる。

【0030】

10

20

30

40

50

同じ成分または特性に関するすべての範囲は、独立して組み合わせることができるエンドポイントを含む。これらの範囲は連続しているため、最小値と最大値の間のすべての値を含む。本願で引用されている数値範囲は、いずれもその範囲内のすべてのサブ範囲を含むことを意図していることも理解すべきである。

【0031】

本発明は、分子量のような物理的性質または化学的性質を範囲で定義する場合、範囲のすべての組み合わせおよびサブ組み合わせ、ならびにその中の特定の実施形態を含む。「含む」という用語（および「含有する」または「備える」または「有する」などの関連用語）は、例えば、物質、組成物、方法、またはプロセスなどの任意の組み合わせであり、且つ「記載された特徴からなる」または「本質的に記載された特徴からなる」実施形態を含む。

10

【0032】

本明細書および特許請求の範囲で使用される「および／または」は、関連する成分の「二者択一または二者」として理解されるべきである。すなわち、一部の場合では成分が共存し、他の場合では成分が別々に存在する。「および／または」で記載された複数の成分（即ち、「1種または複数の」関連する成分）は、同様に理解されるべきである。「および／または」で具体的に特定された成分を除いて、それらの具体的に特定された成分に関連するかどうかにかかわらず、他の成分は任意に存在してもよい。したがって、非限定的な例として、「Aおよび／またはB」について、「含む」のような開放式用語を接続する場合、一実施形態では、A（任意にB以外の成分を含む）のみを指してもよく、別の実施形態では、B（任意にA以外の成分を含む）のみを指してもよく、さらに別の実施形態では、AおよびB（任意に他の成分を含む）などを指してもよい。

20

【0033】

逆に明示的に指示されない限り、本明細書で請求される2つ以上の工程または1つの行為を含む任意の方法において、該方法における工程および行為の順序は、必ずしも記載された工程および行為の順序に限定されないことが理解されるべきである。

【0034】

本発明で使用される略語は、化学、生物学および製剤の分野における通常の意味を有する。

30

【0035】

特に明記しない限り、本発明における「K-ATPチャネル遮断薬」またはその任意添加の種類（例えば、「グリメピリド」、「レパグリニド」）は、それらの任意の薬学的に許容される塩、それらの結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーを含むことを意図している。

【0036】

HMS5552、旧名：RO5305552、英語名：ドルザグリアチン（Dorzagliatin）、化学名：(S)-2-[4-(2-クロロ-フェノキシ)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル]-4-メチル-ペンタン酸[1-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド

40

【0037】

特に明記しない限り、重量%（wt%）は、医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤の全重量に占めるパーセンテージを表す。

【0038】

固体分散体（solid dispersion, SD）とは、1種以上の薬物の活性成分を不活性な添加物または担体に高度に分散して形成された固体分散システムである。

【0039】

EUDRAGIT（オイドラギット）は、一般にポリアクリル樹脂として知られているメタクリル酸共重合体およびメタクリレート共重合体を含む合成医薬添加物の商品名である。ポリアクリル樹脂系添加物は、その組成、割合、および重合度によってさまざまな規格に分類される。そのうち、Eudragit Eは、ジメチルアミノエチルメタクリレ

50

ートとメタクリレートの重合体であり、Eudragit Lは、メタクリル酸とメチルメタクリレートの重合体（遊離カルボキシル基：エステル=1:1）であり、Eudragit Sは、メタクリル酸とメチルメタクリレートの重合体（遊離カルボキシル基：エステル=1:2）である。

【0040】

本明細書で使用される「錠剤」という用語は、コーティングされているかどうかにかかわらず、すべての形状およびサイズの圧縮された医薬製剤を含むことを意図している。

【0041】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、所望の生物学的結果を得るために十分な薬剤量を意味する。該結果は、疾患の徴候、症状または原因の減少および／または軽減、あるいは他の任意の所望の生物システムの変化であり得る。例えば、治療用途の「有効量」とは、本発明の活性成分とする化合物が臨床的に有意に疾患を減少させるために必要な組成物量を含む。いかなる場合にも、適切な「有効」量は、当業者が通常の実験で測定することができる。したがって、「有効量」という表現とは、通常、活性物質が治療効果を発揮する量を指す。

10

【0042】

本明細書で使用される用語「治療（treat）」または「治療（treatment）」は、「予防（prevent）」と同義であり、疾患の進行を遅らせること、疾患の進行を防ぐこと、および／または発症する病状または予想される病状の重症度を軽減することを意味する。したがって、これらの用語には、既存の疾患の病状を改善すること、別の病状を予防すること、病状の潜在的な代謝原因を改善または予防すること、例えば、障害や疾患の進行を抑制すること、障害や疾患を軽減すること、障害や疾患を退行させること、疾患や障害による病状を軽減すること、または疾患や障害の病状を停止させることなどの障害や疾患を抑制すること、を含む。

20

【0043】

「医薬用」または「薬学的に許容される」とは、生物学的あるいは他の面で実質的に望ましくないものではない物質を指す。即ち、この物質を個体に投与すると、望ましくない生物学的効果を起こすことがなく、または有害になるようにこの物質を含む組成物における任意の他の成分と相互作用することがない。

30

【0044】

本明細書で使用される「被験者」という用語は、哺乳動物および非哺乳動物を含む。哺乳動物の例として、ヒト、チンパンジーおよび他のエイプおよびサルなどの非ヒト霊長類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌおよびネコなどのペット；ラット、マウスおよびモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物などの哺乳綱の任意のメンバーを含むが、これらに限定されない。非哺乳動物の例として、鳥類及び魚などを含むが、これらに限定されない。本発明の一実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。

【0045】

本発明のグルコキナーゼ活性化剤を含む医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（例えば、固定用量配合剤）における活性成分とする化合物は、塩を形成しても良い。特に明記しない限り、本明細書に記載された化合物に言及すると、その塩を含むと理解されるべきである。本明細書で使用される「塩（一種類または複数種類）」という用語は、無機酸および／または有機酸と形成された酸性塩、ならびに無機塩基および／または有機塩基と形成された塩基性塩を指す。また、前記化合物が塩基性部分（例えば、ピリジンまたはイミダゾール）と酸性部分（例えば、カルボン酸）とを含む場合、双性イオン（「分子内塩」）が形成され、この双性イオン（「分子内塩」）が本明細書で用いる「塩（一種類または複数種類）」に含まれる。医薬用（即ち、無毒で、生理学的に許容される）塩が好ましいが、他の塩も有用である。前記化合物の塩は、例えば、塩を析出させる媒体または含水媒体（反応後に凍結乾燥させる）のような媒体中で、前記化合物を一定量（例えば等量）の酸または塩基と反応させることにより形成される。

40

【0046】

50

異なる化合物およびその塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグの結晶多形の形態は、本発明に含まれる。

【0047】

本明細書で使用される用語は、具体的な実施形態を説明する目的のためのものであり、それらを制限することを意図しないことが理解されるべきである。さらに、本明細書に記載されたものと類似または同等の任意の方法、装置、および材料が、本発明の実施または試験に使用されるが、以下、好ましい方法、装置、および材料を説明する。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】図1は、レパグリニド単独投与、およびHMS5552とレパグリニドとの併用投与による、正常マウスにおけるブドウ糖負荷後の血糖値への影響を示す

【化3】

($\bar{X} \pm s$, n=10)。

【図2】図2は、レパグリニド単独投与、およびHMS5552とレパグリニドとの併用投与による、正常マウスにおけるブドウ糖負荷後のAUC_{0~120min}への影響を示す

【化4】

($\bar{X} \pm s$, n=10; ***, P<0.001)。

【発明を実施するための形態】

【0049】

本発明の一方面は、グルコキナーゼ活性化剤（好ましくは、HMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）とパートナー薬物（例えば、グリメピリド、レパグリニド）との医薬品の組合せ、医薬組成物、または固定用量配合剤のような医薬製剤に関する。前記の製剤は、粉剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、小袋（sachet）または他の固体形態であっても良い。具体的には、本発明の一方面は、グルコキナーゼ活性化剤とパートナー薬物（例えば、グリメピリド、レパグリニド）の固定用量の組合せを含む錠剤に関する。

【0050】

本発明の特定の一方面において、医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤は、以下のものを含む。

(1) グルコキナーゼ活性化剤、或いはその薬学的に許容される塩、またはその同位体標識体、その結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態（好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤がHMS5552であり；より好ましくは、HMS5552が、例えば、ポリマー担体を含む固体分散体の形態（例えば、噴霧乾燥粉末）のような固体分散体の形態で存在する）；

(2) K-ATPチャネル遮断薬（好ましくは、グリメピリド、レパグリニド、或いはそれらの薬学的に許容される塩、それらの同位体標識体、それらの結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態から選択される）；および/または

(3) 充填剤；および/または

(4) 結合剤；および/または

(5) 崩壊剤；および/または

(6) 潤滑剤または流動化剤；および/または

(7) コーティング剤。

【0051】

本発明の一実施形態において、医薬品の組合せ、医薬組成物、または医薬製剤は、さらに、1種または複数の結合剤、1種または複数の希釈剤（充填剤）、1種または複数の崩壊剤、1種または複数の潤滑剤、1種または複数の流動化剤、1種または複数の界面活性剤または湿潤剤；および1種または複数の抗酸化剤；および1種または複数のコーティン

10

20

30

40

50

グ剤からなる群から選択される 1 種または複数の賦形剤を含んでもよい。

【 0 0 5 2 】

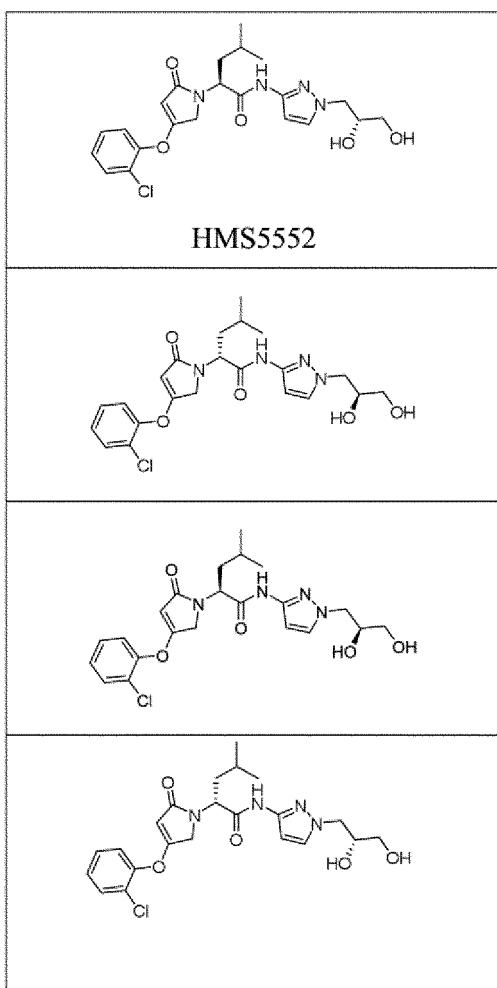
医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤

グルコキナーゼ活性化剤 + K - A T P チャネル遮断薬

一実施形態において、本発明は、以下のものを含む医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）に関する。

（ a ）以下の式で表される化合物、或いはその薬学的に許容される塩、またはその同位体標識体、またはその結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態であるグルコキナーゼ活性化剤；

【 化 5 】



10

20

30

（ b ） K - A T P チャネル遮断薬；

好ましくは、前記の K - A T P チャネル遮断薬がスルホニル尿素系インスリン分泌促進薬および非スルホニル尿素系インスリン分泌促進薬を含み；ここで、スルホニル尿素系インスリン分泌促進薬がグリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、グリキドンおよびグリメピリドを含み、非スルホニル尿素系インスリン分泌促進薬がレパグリニドおよびナテグリニドを含み；好ましくは、グリメピリドおよびレパグリニドであり；

（ c ） 1 つまたは複数の賦形剤；

ここで、上記の医薬品（ a ）および（ b ）は、同時に、別々に、または順次に使用される。

【 0 0 5 3 】

一実施形態では、上記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）において、前記のグルコキナーゼ活性化剤と K - A T P チャネル遮断薬との重量比は、約 400 : 1 ~ 10 : 1 である。好ましくは、約 100 : 1 ~ 25 : 2 であり、より好ましくは、約 25 : 2 、約 25 : 1 、約 50 : 1 、約 75 : 2 、約 75 : 1 、

40

50

または約 100 : 1 である。

〔 0 0 5 4 〕

一実施形態では、上記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）において前記のグルコキナーゼ活性化剤は、約1mg～約200mg、好ましくは約25mg～約100mgの範囲の用量（好ましい単位用量）で存在する。好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤の用量（好ましい単位用量）が約25mg、約50mg、約75mg、または約100mgである。

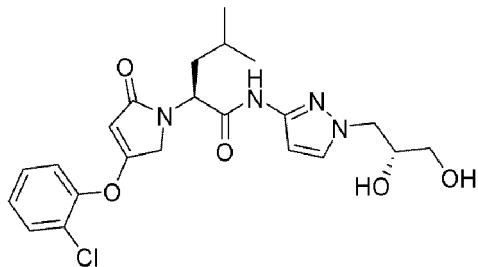
【 0 0 5 5 】

一実施形態では、上記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤において、前記のK-ATPチャネル遮断薬は、約0.1mg～約10mg、好ましくは約1mg～約5mgの用量（好ましい単位用量）の範囲で存在する。好ましくは、前記のK-ATPチャネル遮断薬の用量（好ましい単位用量）が約0.1mg、約0.2mg、約0.5mg、約1mg、約1.5mg、約2mg、約4mgまたは約5mgであり、最も好ましくは、約1mgまたは約2mgであり；好ましくは、前記のK-ATPチャネル遮断薬がグリメピリドまたはレパグリニドである。

【 0 0 5 6 】

一実施形態では、上記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）において前記のグルコキナーゼ活性化剤は、化合物HMS5552、或いはその同位体標識体、またはその薬学的に許容される塩である。

【化 6】



HMS5552

〔 0 0 5 7 〕

一実施形態では、上記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）においてグルコキナーゼ活性化剤は、固体分散体の形態で存在する。

〔 0 0 5 8 〕

一 実施形態において、前記の固体分散体は、グルコキナーゼ活性化剤、或いはその同位体標識体、またはその薬学的に許容される塩を、ポリマー担体とともに、噴霧乾燥、熱溶融または凍結乾燥などの方式によって得られる。

〔 0 0 5 9 〕

一実施形態において、固体分散体の全重量に基づいて、固体分散体中のグルコキナーゼ活性化剤の含有量は、約1重量%～約99重量%、好ましくは10重量%～90重量%の範囲で変動しても良い。一実施形態において、グルコキナーゼ活性化剤の含有量の範囲が約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、約15重量%、約16重量%、約17重量%、約18重量%、約19重量%、約20重量%、約21重量%、約22重量%、約23重量%、約24重量%、約25重量%、約26重量%、約27重量%、約28重量%、約29重量%、約30重量%、約31重量%、約32重量%、約33重量%、約34重量%、約35重量%、約36重量%、約37重量%、約38重量%、約39重量%、約40重量%、約41重量%、約42重量%、約43重量%、約44重量%、約45重量%、約46重量%、約47重量%、約48重量%、約49重量%、約50重量%、約51重量%、約52重量%、約53重量%、約54重量%、約55重量%、約56重量%、約57重量%、約58重量%、約59重量%、約60重量%、約61重量%、約62重量%、約63重量%、約64重量%、約65重量%、約66重量%、約67重量%、約68重量%、約69重量%、約70重量%、約71重量%、約72重量%、約73重量%、約74重量%、約75重量%、約76重量%、約77重量%、約78重量%、約79重量%、約80重量%、約81重量%、約82重量%、約83重量%、約84重量%、約85重量%、約86重量%、約87重量%、約88重量%、約89重量%、約90重量%、約91重量%、約92重量%、約93重量%、約94重量%、約95重量%、約96重量%、約97重量%、約98重量%、約99重量%である。

10

20

30

40

50

65重量%、約66重量%、約67重量%、約68重量%、約69重量%、約70重量%、約71重量%、約72重量%、約73重量%、約74重量%、約75重量%、約76重量%、約77重量%、約78重量%、約79重量%、約80重量%、約81重量%、約82重量%、約83重量%、約84重量%、約85重量%、約86重量%、約87重量%、約88重量%、約89重量%、約90重量%、約91重量%、約92重量%、約93重量%、約94重量%、約95重量%、約96重量%、約97重量%、約98重量%、または約99重量%、あるいはその間の任意の範囲である。

【0060】

一実施形態において、固体分散体におけるグルコキナーゼ活性化剤の含有量は、固体分散体の合計重量で約1重量%～約20重量%、約2重量%～約40重量%、約30重量%～約60重量%、約60重量%～約80重量%、約70重量%～約90重量%、または約80重量%～約100重量%である。

10

【0061】

一実施形態では、上記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）において、グルコキナーゼ活性化剤は、化合物HMS5552、その同位体標識体またはその薬学的に許容される塩、それとポリマー担体と共に噴霧乾燥、熱溶融または凍結乾燥などの方式によって得られた固体分散体である。

【0062】

一実施形態では、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）において、上記の固体分散体におけるポリマー担体は、ポリプロピレン樹脂系重合体である。このポリプロピレン樹脂系重合体は、アクリル酸（又はメタクリル酸およびそれらのエステル、例えばメチルエステル、エチルエステルなど）そのもの（1種類の単量体）で重合してなる高分子化合物であり、或いは、メタクリル酸（又はそのエステル、例えばメチルエステル、エチルエステル、ジメチルアミノエチルエステルなど）との2種類の単量体（二元重合）または3種類の単量体（三元重合）として一定の割合で共重合してなる高分子化合物である。

20

【0063】

一実施形態では、上記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）において、前記のグルコキナーゼ活性化剤は、固体分散体の形態で存在し、前記のグルコキナーゼ活性化剤の固体分散体とK-ATPチャネル遮断薬との重量比は約400：1～20：1、好ましくは約200：1～25：1、より好ましくは約25：1、約50：1、約100：1、約75：1、約150：1、または約200：1である。

30

【0064】

一実施形態では、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）において、固体分散体に使用される前記のポリマー担体は、ブチルメタクリレートとジメチルアミノエチルメタクリレートとメチルメタクリレートの共重合体、メタクリル酸とアクリル酸エチルの共重合体、メタクリル酸とメチルメタクリレートの共重合体、アクリル酸エチルとメチルメタクリレートとクロロトリメチルアミノエチルメタクリレートの共重合体、アクリル酸エチルとメチルメタクリレートの共重合体、メタクリル酸とアクリル酸メチルとメチルメタクリレートの共重合体、メタクリル酸とブチルアクリレートの共重合体からなる群から選択される。

40

【0065】

一実施形態において、前記のポリマー担体は、ブチルメタクリレートとジメチルアミノエチルメタクリレートとメチルメタクリレート（1：2：1）の共重合体、メタクリル酸とアクリル酸エチル（1：1）の共重合体、メタクリル酸とメチルメタクリレート（1：2）の共重合体、アクリル酸エチルとメチルメタクリレートとクロロトリメチルアミノエチルメタクリレート（1：2：0.2）の共重合体、アクリル酸エチルとメチルメタクリレートとクロロトリメチルアミノエチルメタクリレート（1：2：0.1）の共重合体、アクリル酸エチルとメチルメタクリレート（2：1）の共重合体、メタクリル酸とブチル

50

アクリレート(35:65)の共重合体、メタクリル酸とメチルメタクリレート(1:1)の重合体、メタクリル酸とメチルメタクリレート(35:65)の共重合体からなる群から選択される。

【0066】

一実施形態において、前記のポリマー担体は、Eudragit E、Eudragit L、Eudragit S、Eudragit RL、およびEudragit RSを含むEudragit(オイドラギット)である。ここで、Eudragit Eは、ジメチルアミノメタクリレートと他の中性メタクリレート類を共重合したものであり、ジメチルアミエチルメタクリレートとメタクリレートの重合体を含み；Eudragit LおよびEudragit Sは、メタクリル酸と異なる割合のメタクリレート類を共重合したものであり、メタクリル酸とメチルメタクリレートとの共重合体(遊離カルボキシル基：エステル=1:1)またはメタクリル酸とメチルメタクリレートとの共重合体(遊離カルボキシル基：エステル=1:2)を含み；Eudragit RLおよびEudragit RSは、4級アミン官能基を含むあるアクリル酸とメタクリレートとの共重合体であり、10%の4級アミン基を含むアクリル酸とメタクリレートとの共重合体、および5%の4級アミン基を含むアクリル酸とメタクリレートの共重合体を含む。

10

【0067】

一実施形態において、前記のポリマー担体は、オイドラギットEPOを含む、ブチルメタクリレートとジメチルアミノエチルメタクリレートとメチルメタクリレート(1:2:1)の共重合体であるEudragit E100(オイドラギットE100)、メタクリル酸共重合体A型であって、メタクリル酸とメチルメタクリレート(1:1)のアニオン共重合体であるEudragit L100(オイドラギットL100)、メタクリル酸とメチルメタクリレート(1:2)の共重合体であるEudragit S100(オイドラギットS100)、からなる群から選択される。

20

【0068】

一実施形態では、上記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤(好ましくは、固定用量配合剤)において、HMS5552固体分散体におけるポリマー担体は、メタクリル酸共重合体A型(メタクリル酸とメチルメタクリレート(1:1))のアニオン共重合体)であり、好ましくはEudragitであり、より好ましくはEudragit L100である。

30

【0069】

一実施形態では、上記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤(好ましくは、固定用量配合剤)において、HMS5552固体分散体におけるHMS5552とEudragit L100との重量比は、約1:10~10:1、約1:9~9:1、約2:3~9:1、約3:4~9:1、約4:5~9:1、約5:6~9:1または約1:1~9:1；約2:3~4:1、約3:4~4:1、約4:5~4:1、約5:6~4:1または約1:1~4:1；約2:3~7:3、約3:4~7:3、約4:5~7:3、約5:6~7:3または約1:1~7:3；約2:3~3:2、約3:4~4:3、約4:5~5:4または約5:6~6:5；約1:4~4:1、約3:7~7:3、約2:3~3:2、約3:4~4:3、約4:5~5:4または約5:6~6:5、或いはその間の任意の範囲である。

40

【0070】

一実施形態において、上記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤(好ましくは、固定用量配合剤)において、HMS5552固体分散体におけるHMS5552とEudragit L100との重量比は、約1:1、約2:3、約3:2、約1:4、約4:1、約3:4、約4:3、約4:5、約5:4、約5:6、約6:5、約7:3、約3:7、約1:9、約9:1、或いはその間の任意の範囲である。

50

【0071】

一実施形態では、上記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）において、第2の活性成分はグリメピリドである。前記のグルコキナーゼ活性化剤（HMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）およびグリメピリドの医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤は、重量で、約1～99%のグルコキナーゼ活性化剤（好ましくは、HMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）；約0.1～15%のグリメピリド；約0～85%の充填剤；約1～25%の結合剤；約0～15%の崩壊剤；約0.1～10%の潤滑剤；約0～3%の流動化剤；および約0～5%のコーティング剤を含む。前記の医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）は、湿式造粒法または乾式造粒法で調製され、好ましくは、湿式造粒法で調製される。

10

【0072】

一実施形態において、前記のグルコキナーゼ活性化剤（HMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）およびグリメピリドの医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）は、グルコキナーゼ活性化剤（好ましくは、HMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）の用量（好ましい単位用量）が約1mg～200mgである。好ましくは、グルコキナーゼ活性化剤の用量（好ましい単位用量）が約5mg～100mgである。好ましくは、グルコキナーゼ活性化剤（好ましい単位用量）が約5mg、約10mg、約20mg、約25mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約75mg、約80mg、約90mg、約100mg、或いはその間の任意の範囲である。より好ましくは、グルコキナーゼ活性化剤（好ましくは、HMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）の用量（好ましい単位用量）が約25mg、約50mg、約75mg、約100mgである。好ましくは、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）において、HMS5552は、固体分散体の形態で存在する。

20

【0073】

一実施形態において、前記のグルコキナーゼ活性化剤（HMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）およびグリメピリドの医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）は、グリメピリドの用量（好ましい単位用量）が約1mg～約4mgであり；好ましくは、グリメピリドの用量（好ましい単位用量）が約1mg、約2mg、および約4mgである。好ましくは、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）において、HMS5552は、固体分散体の形態で存在する。

30

【0074】

本発明の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤において、HMS5552（その同位体標識体または薬学的に許容される塩）およびグリメピリドの用量（好ましい単位用量）の具体的な実施形態は、以下の通りである。

- (1) 約25mgのHMS5552および約1mgのグリメピリド；
- (2) 約50mgのHMS5552および約1mgのグリメピリド；
- (3) 約75mgのHMS5552および約1mgのグリメピリド；
- (4) 約100mgのHMS5552および約1mgのグリメピリド；
- (5) 約25mgのHMS5552および約2mgのグリメピリド；
- (6) 約50mgのHMS5552および約2mgのグリメピリド；
- (7) 約75mgのHMS5552および約2mgのグリメピリド；および
- (8) 約100mgのHMS5552および約2mgのグリメピリド。

40

【0075】

好ましくは、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）において、HMS5552は、固体分散体の形態で存在する。

【0076】

一実施形態において、本発明の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）の剤形は、錠剤であることが好ましい。

50

【0077】

一実施形態において、前記の錠剤は、グルコキナーゼ活性化剤（HMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）およびグリメピリドの固定用量配合錠剤である。

【0078】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、25mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）/1mgのグリメピリドの錠剤である固定用量配合錠剤）は、重量で、約25mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）；約1mgのグリメピリド；約0～75%の任意添加の充填剤；約2～8%の結合剤；約1～5%の崩壊剤；約0.5～3%の潤滑剤；約0～0.5%の流動化剤および約0～5%のコーティング剤を含み；好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態であり、好ましくは、前記の固体分散体がグルコキナーゼ活性化剤およびポリマー担体を含み、好ましくは、約1：1でグルコキナーゼ活性化剤およびEudragit L100を含む。

10

【0079】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、50mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）/1mgのグリメピリドの錠剤である固定用量配合錠剤）は、重量で、約50mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）；約1mgのグリメピリド；約0～75%の任意添加の充填剤；約2～8%の結合剤；約1～5%の崩壊剤；約0.5～3%の潤滑剤；約0～0.5%の流動化剤および約0～5%のコーティング剤を含み；好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態であり、好ましくは、前記の固体分散体がグルコキナーゼ活性化剤およびポリマー担体を含み、好ましくは、約1：1でグルコキナーゼ活性化剤およびEudragit L100を含む。

20

【0080】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、75mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）/1mgのグリメピリドの錠剤である固定用量配合錠剤）は、重量で、約75mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）；約1mgのグリメピリド；約0～75%の任意添加の充填剤；約2～8%の結合剤；約1～5%の崩壊剤；約0.5～3%の潤滑剤；約0～0.5%の流動化剤および約0～5%のコーティング剤を含み；好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態であり、好ましくは、前記の固体分散体がグルコキナーゼ活性化剤およびポリマー担体を含み、好ましくは、約1：1でグルコキナーゼ活性化剤およびEudragit L100を含む。

30

【0081】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、100mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）/1mgのグリメピリドの錠剤である固定用量配合錠剤）は、重量で、約100mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）；約1mgのグリメピリド；約0～75%の任意添加の充填剤；約2～8%の結合剤；約1～5%の崩壊剤；約0.5～3%の潤滑剤；約0～0.5%の流動化剤および約0～5%のコーティング剤を含み；好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態であり、好ましくは、前記の固体分散体がグルコキナーゼ活性化剤およびポリマー担体を含み、好ましくは、約1：1でグルコキナーゼ活性化剤およびEudragit L100を含む。

40

【0082】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは

50

、25mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）/2mgのグリメピリドの錠剤である固定用量配合錠剤）は、重量で、約25mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）；約2mgのグリメピリド；約0～75%の任意添加の充填剤；約2～8%の結合剤；約1～5%の崩壊剤；約0.5～3%の潤滑剤；約0～0.5%の流動化剤および約0～5%のコーティング剤を含み；好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態であり、好ましくは、前記の固体分散体がグルコキナーゼ活性化剤およびポリマー担体を含み、好ましくは、約1：1でグルコキナーゼ活性化剤およびEudragit L100を含む。

【0083】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、50mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）/2mgのグリメピリドの錠剤である固定用量配合錠剤）は、重量で、約50mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）；約2mgのグリメピリド；約0～75%の任意添加の充填剤；約2～8%の結合剤；約1～5%の崩壊剤；約0.5～3%の潤滑剤；約0～0.5%の流動化剤および約0～5%のコーティング剤を含み；好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態であり、好ましくは、前記の固体分散体がグルコキナーゼ活性化剤およびポリマー担体を含み、好ましくは、約1：1でグルコキナーゼ活性化剤およびEudragit L100を含む。

10

【0084】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、75mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）/2mgのグリメピリドの錠剤である固定用量配合錠剤）は、重量で、約75mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）；約2mgのグリメピリド；約0～75%の任意添加の充填剤；約2～8%の結合剤；約1～5%の崩壊剤；約0.5～3%の潤滑剤；約0～0.5%の流動化剤および約0～5%のコーティング剤を含み；好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態であり、好ましくは、前記の固体分散体がグルコキナーゼ活性化剤およびポリマー担体を含み、好ましくは、約1：1でグルコキナーゼ活性化剤およびEudragit L100を含む。

20

【0085】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、100mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）/2mgのグリメピリドの錠剤である固定用量配合錠剤）は、重量で、約100mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）；約2mgのグリメピリド；約0～75%の任意添加の充填剤；約2～8%の結合剤；約1～5%の崩壊剤；約0.5～3%の潤滑剤；約0～0.5%の流動化剤および約0～5%のコーティング剤を含み；好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態であり、好ましくは、前記の固体分散体がグルコキナーゼ活性化剤およびポリマー担体を含み、好ましくは、約1：1でグルコキナーゼ活性化剤およびEudragit L100を含む。

30

【0086】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）は、第2活性成分がレバグリニドである。前記のグルコキナーゼ活性化剤（HMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）およびレバグリニドの医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤は、重量で、約1～99.5%のグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）；約0.05～8%のレバグリニド；約0～90%の充填剤；約1～25%の結合剤；約0～15%の崩壊剤；約0.1～10%の潤滑剤；約0～3%

40

50

の流動化剤；および約0～5%のコーティング剤を含む。前記の医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）は、湿式造粒法または乾式造粒法で調製され、好ましくは、湿式造粒法で調製される。

【0087】

一実施形態において、前記のグルコキナーゼ活性化剤（HMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）およびレパグリニドの医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）は、グルコキナーゼ活性化剤（好ましくは、HMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）の用量（好ましい単位用量）が約1mg～200mgである。好ましくは、グルコキナーゼ活性化剤の用量（好ましい単位用量）が約5mg～100mg。好ましくは、グルコキナーゼ活性化剤の用量（好ましい単位用量）が約5mg、約10mg、約20mg、約25mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約75mg、約80mg、約90mg、約100mg、或いはその間の任意の範囲である。より好ましくは、グルコキナーゼ活性化剤（好ましくは、HMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）の用量（好ましい単位用量）が約25mg、約50mg、約75mg、約100mgである。好ましくは、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）において、HMS5552は、固体分散体の形態で存在する。

10

【0088】

一実施形態において、前記のグルコキナーゼ活性化剤（HMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）およびレパグリニドの医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）は、レパグリニドの用量（好ましい単位用量）が約0.5mg～約2mgであり；好ましくは、レパグリニドの用量（好ましい単位用量）が約0.5mg、約1mg、約2mgである。好ましくは、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）において、HMS5552は、固体分散体の形態で存在する。

20

【0089】

本発明の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤組成物において、HMS552およびレパグリニドの用量（好ましい単位用量）の具体的な実施形態は、以下の通りである。

- (1) 約25mgのHMS5552および約1mgのレパグリニド；
- (2) 約50mgのHMS5552および約1mgのレパグリニド；
- (3) 約75mgのHMS5552および約1mgのレパグリニド；
- (4) 約100mgのHMS5552および約1mgのレパグリニド；
- (5) 約25mgのHMS5552および約2mgのレパグリニド；
- (6) 約50mgのHMS5552および約2mgのレパグリニド；
- (7) 約75mgのHMS5552および約2mgのレパグリニド；および
- (8) 約100mgのHMS5552および約2mgのレパグリニド。

30

【0090】

好ましくは、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）において、HMS5552は、固体分散体の形態で存在する。

40

【0091】

一実施形態において、本発明の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、固定用量配合剤）の剤形は、錠剤であることが好ましい。

【0092】

一実施形態において、前記の錠剤は、グルコキナーゼ活性化剤（HMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）およびレパグリニドの固定用量配合錠剤である。

【0093】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、25mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識

50

体または薬学的に許容される塩) / 1 mg のレパグリニドの錠剤である固定用量配合錠剤)は、重量で、約 25 mg のグルコキナーゼ活性化剤(好ましくは H M S 5 5 5 2 またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩) ; 約 1 mg のレパグリニド ; 約 0 ~ 90 %の任意添加の充填剤 ; 約 1 ~ 25 %の結合剤 ; 約 1 ~ 15 %の崩壊剤 ; 約 0 . 5 ~ 3 %の潤滑剤 ; 約 0 ~ 0 . 5 %の流動化剤および約 0 ~ 5 %のコーティング剤を含み ; ここで、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態である。

【 0 0 9 4 】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤(好ましくは、50 mg のグルコキナーゼ活性化剤(好ましくは H M S 5 5 5 2 またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩) / 1 mg のレパグリニドの錠剤である固定用量配合錠剤)は、重量で、約 50 mg のグルコキナーゼ活性化剤(好ましくは H M S 5 5 5 2 またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩) ; 約 1 mg のレパグリニド ; 約 0 ~ 90 %の任意添加の充填剤 ; 約 1 ~ 25 %の結合剤 ; 約 1 ~ 15 %の崩壊剤 ; 約 0 . 5 ~ 3 %の潤滑剤 ; 約 0 ~ 0 . 5 %の流動化剤および約 0 ~ 5 %のコーティング剤を含み ; ここで、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態である。

10

【 0 0 9 5 】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤(好ましくは、75 mg のグルコキナーゼ活性化剤(好ましくは H M S 5 5 5 2 またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩) / 1 mg のレパグリニドの錠剤である固定用量配合錠剤)は、重量で、約 75 mg のグルコキナーゼ活性化剤(好ましくは H M S 5 5 5 2 またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩) ; 約 1 mg のレパグリニド ; 約 0 ~ 90 %の任意添加の充填剤 ; 約 1 ~ 25 %の結合剤 ; 約 1 ~ 15 %の崩壊剤 ; 約 0 . 5 ~ 3 %の潤滑剤 ; 約 0 ~ 0 . 5 %の流動化剤および約 0 ~ 5 %のコーティング剤を含み ; ここで、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態である。

20

【 0 0 9 6 】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤(好ましくは、100 mg のグルコキナーゼ活性化剤(好ましくは H M S 5 5 5 2 またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩) / 1 mg のレパグリニドの錠剤である固定用量配合錠剤)は、重量で、約 100 mg のグルコキナーゼ活性化剤(好ましくは H M S 5 5 5 2 またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩) ; 約 1 mg のレパグリニド ; 約 0 ~ 90 %の任意添加の充填剤 ; 約 1 ~ 25 %の結合剤 ; 約 1 ~ 15 %の崩壊剤 ; 約 0 . 5 ~ 3 %の潤滑剤 ; 約 0 ~ 0 . 5 %の流動化剤および約 0 ~ 5 %のコーティング剤を含み ; ここで、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態である。

30

【 0 0 9 7 】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤(好ましくは、25 mg のグルコキナーゼ活性化剤(好ましくは H M S 5 5 5 2 またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩) / 2 mg のレパグリニドの錠剤である固定用量配合錠剤)は、重量で、約 25 mg のグルコキナーゼ活性化剤(好ましくは H M S 5 5 5 2 またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩) ; 約 2 mg のレパグリニド ; 約 0 ~ 90 %の任意添加の充填剤 ; 約 1 ~ 25 %の結合剤 ; 約 1 ~ 15 %の崩壊剤 ; 約 0 . 5 ~ 3 %の潤滑剤 ; 約 0 ~ 0 . 5 %の流動化剤および約 0 ~ 5 %のコーティング剤を含み ; ここで、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態である。

40

【 0 0 9 8 】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤(好ましくは、50 mg のグルコキナーゼ活性化剤(好ましくは H M S 5 5 5 2 またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩) / 2 mg のレパグリニドの錠剤である固定用量配合錠剤)は、重量で、約 50 mg のグルコキナーゼ活性化剤(好ましくは H M S 5 5 5 2 またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩) ; 約 2 mg のレパグリニド ; 約 0 ~ 90 %の任意添加の充填剤 ; 約 1 ~ 25 %の結合剤 ; 約 1 ~ 15 %の崩壊剤 ; 約 0 . 5 ~ 3 %の潤滑剤 ; 約 0 ~ 0 . 5 %の流動化剤および約 0 ~ 5 %のコーティング剤を含み ; ここで、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態である。

50

、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態である。

【0099】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、75mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）/2mgのレパグリニドの錠剤である固定用量配合錠剤）は、重量で、約75mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）；約2mgのレパグリニド；約0～90%の任意添加の充填剤；約1～25%の結合剤；約1～15%の崩壊剤；約0.5～3%の潤滑剤；約0～0.5%の流動化剤および約0～5%のコーティング剤を含み；ここで、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態である。

10

【0100】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは、100mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）/2mgのレパグリニドの錠剤である固定用量配合錠剤）は、重量で、約100mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）；約2mgのレパグリニド；約0～90%の任意添加の充填剤；約1～25%の結合剤；約1～15%の崩壊剤；約0.5～3%の潤滑剤；約0～0.5%の流動化剤および約0～5%のコーティング剤を含み；ここで、前記のグルコキナーゼ活性化剤が前記の固体分散体の形態である。

20

【0101】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは固定用量配合剤）は、他の賦形剤をさらに含む。前記の他の賦形剤は、希釈剤、着香剤（フレーバー）、甘味剤および着色剤のうちの1つ、またはそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

【0102】

一実施形態において、本発明の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは固定用量配合剤）は、1つまたは複数の任意の充填剤（希釈剤）を含んでも良い。充填剤の例として、微結晶セルロースまたはリグノセルロース（微結晶セルロースおよびケイ素化微結晶セルロースを含む）のようなセルロース誘導体、乳糖、無水乳糖または乳糖一水和物、スクロース、デンプン、アルファ化デンプン、デキストロース、マンニトール（マンニトールPearlitol SD 200を含む）、フルクトース、キシリトール、ソルビトール、コーンスター、変性コーンスター、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウムのような無機塩、デキストリン/グルコース結合剤、マルトデキストリン、圧縮性糖および他の既知の增量剤あるいは充填剤、および/またはそれらの2種以上の混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0103】

好ましい充填剤（希釈剤）の例として、微結晶セルロース（MCC）、ケイ素化微結晶セルロース（SMCC）、乳糖、マンニトール、ソルビトール、リン酸二水素カルシウム（二水和物）、コーンスター、アルファ化デンプンおよび粉末セルロースが挙げられる。より好ましい充填剤（希釈剤）は、微結晶セルロース、ケイ素化微結晶セルロースである。微結晶セルロースは、複数の供給者から入手することができ、FMC Corporation製のAvicel PH 101、Avicel PH 102、Avicel PH 103、Avicel PH 105およびAvicel PH 200が挙げられる。

40

【0104】

一実施形態において、本発明の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましくは固定用量配合剤）は、1つまたは複数の結合剤を含んでも良い。その例として、カルボキシメチルセルロース（カルボキシメチルセルロースナトリウムを含む）、ヒドロキシプロピルセルロース（ヒドロキシプロピルセルロースEXFを含む）、コーンスター、アルファ化デンプン、変性コーンスター、ポリビニルピロリドン（PVP）、ヒプロメロ

50

ース(HPMC) (ヒプロメロース 2208 を含む)、乳糖、スクロース、アラビアゴム、エチルセルロース、酢酸セルロース、およびカルナウバワックス、パラフィンワックス、セチルワックス、ポリエチレン系または微結晶ワックスのようなワック結合剤、ならびに他の一般的の結合剤および/またはそれらの 2 種以上の混合物が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、前記の結合剤に加えて、本発明に適用される結合剤として、アルギン酸、微結晶セルロース、デキストリン、ゼラチン、アミロペクチン、液体グルコース、ゲーガム、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、ポビドンおよびシロップ、ならびにそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0105】

結合剤の好ましい実施形態として、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒプロメロース(HMP)、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、ヒドロキシエチルセルロース、デンプン 1500 およびポリビドンが含まれる。より好ましい結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースおよびポリビニルピロリドンである。

10

【0106】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤(好ましいは固定用量配合剤)は、1つまたは複数の崩壊剤を含んでも良い。本発明に適用される崩壊剤の例として、クロスカルボキシメチルセルロースナトリウム、交ポビドン、乳糖、スクロース、デンプン、ポテトスター、アルファ化デンプン、コーンスター、カルボキシメチルスター、カルボキシメチルセルロースカルシウム(CMC Calcium)からなる群から選択される。一実施形態において、崩壊剤はクロスカルボビドンである。別の実施形態において、崩壊剤はデンプングリコール酸ナトリウムである。別の実施形態において、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。クロスカルメロースナトリウム NF の A 型は、「 A c - d i - s o l 」という商品名で市販されている。

20

【0107】

一実施形態において、崩壊剤は、変性デンプン、変性セルロースポリマーまたはポリカルボン酸から選択される 1 つ以上である。具体的に、クロスカルメロースナトリウム、クロスカルボビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ポラクリリンカリウム、およびカルボキシメチルセルロースカルシウム(CMC Calcium)からなる群から選択される。一実施形態において、崩壊剤はクロスカルボビドンである。別の実施形態において、崩壊剤はデンプングリコール酸ナトリウムである。別の実施形態において、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。クロスカルメロースナトリウム NF の A 型は、「 A c - d i - s o l 」という商品名で市販されている。

30

【0108】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤(好ましいは固定用量配合剤)は、1つまたは複数の潤滑剤を含む。本発明に適用される潤滑剤の例として、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、タルク、カルナウバワックス、ステアリン酸、パルミチン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、硫酸ラウリルナトリウム、グリセリルパルミトステアレート、パルミチン酸、ミリスチン酸及水添植物油脂(水添ヒマシ油を含む)、ならびに他の既知の滑剤および/またはそれらの 2 種以上の混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0109】

一実施形態において、潤滑剤の実施形態は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、水添ヒマシ油およびそれらの混合物が含まれる。より好ましい潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、またはフマル酸ステアリルナトリウム、またはそれらの混合物である。

40

【0110】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤(好ましいは固定用量配合剤)は、1つまたは複数の流動化剤および/またはブロッキング防止剤を含む。本発明に適用される流動化剤および/またはブロッキング防止剤の例として、シリカ、コロイダルシリカ、リン酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、タルク、ならびに凝集したケイ酸塩およびシリカヒドロゲルなどの他の形態のシリカが挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0111】

一実施形態において、流動化剤の実施形態は、コロイダルシリカ、リン酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムおよびタルク、またはそれらの混合物を含む。好ましい流動化剤はコロイダルシリカである。

【0112】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましいは固定用量配合剤）は、1つまたは複数の界面活性剤または湿潤剤をさらに含んでも良い。界面活性剤は、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、または中性界面活性剤であっても良い。アニオン性界面活性剤として、硫酸ラウリルナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイル硫酸ナトリウム、およびステアリン酸エステルとタルクと混合されたラウリン酸ナトリウムが挙げられる。カチオン性界面活性剤は、塩化ベンザルコニウムおよび臭化アルキルトリメチルアンモニウムを含む。中性界面活性剤は、モノオレイン酸グリセロール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコールおよびソルビタンエステルを含む。湿潤剤の実施形態は、ポロキサマー、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、およびポリオキシエチレンステアレートを含む。

10

【0113】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤（好ましいは固定用量配合剤）は、化学的安定性を付与するために、抗酸化剤をさらに含んでもよい。本発明に適用される抗酸化剤の例として、トコフェロール、アスコルビン酸、没食子酸エステル、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、チオグリセロール、ピロ亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0114】

一実施形態において、抗酸化剤は、-トコフェロール、-トコフェロール、-トコフェロール、トコフェロールが豊富な天然源由来の抽出物、L-アスコルビン酸およびそのナトリウム塩またはカルシウム塩、パルミチン酸アスコルビル、没食子酸プロピル、没食子酸オクチル、没食子酸ラウリル、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、およびブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）からなる群から選択される。一実施形態において、抗酸化剤はBHTまたはBHAである。

30

【0115】

一実施形態において、前記の固定用量配合剤の好ましい製剤は、圧縮法で調製された錠剤である。前記の錠剤は、コーティングされていてもよい。コーティング基質の好ましい例として、糖衣コーティング基質、水溶性フィルムコーティング基質、腸溶性フィルムコーティング基質などが挙げられる。

【0116】

糖衣コーティング基質とは、スクロースが使用される。また、タルク粉末、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、アミロペクチン、カルナウバワックスなどから選択される1種以上を組み合わせて使用してもよい。

40

【0117】

水溶性フィルムコーティング基質の例として、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系ポリマー；例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタクリレート共重合体E[Eudragit E（商品名称）]、ポリビニルピロリドン等の合成ポリマーが挙げられる。

【0118】

腸溶性フィルムコーティング基質の例として、例えば、ヒプロメロースフタレート、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、カルボキシメチルエチルセルロース、セル

50

ロースアセテートフタレートなどのセルロース系ポリマー；例えば、メタクリル酸共重合体L [Eudragit L (商品名称)]、メタクリル酸共重合体LD [Eudragit L-30D55 (商品名称)]、メタクリル酸共重合体S [Eudragit S (商品名称)]などのアクリル重合体が挙げられる。

【0119】

コーティング添加剤の好ましい例として、例えば、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリエチレングリコール(PEG)、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、ヒマシ油、ポリソルベート、またはそれらの2種以上の混合物などの可塑剤；例えば、二酸化チタンなどの不透明化剤；例えば、ベンガラ(酸化鉄)、黄酸化鉄などの着色剤、染料およびレーキ；例えば、タルクなどの流動化剤が挙げられる。

10

【0120】

一実施形態において、前記の錠剤は、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースとヒプロメロースとの混合物でコーティングすることができる。この混合物は、二酸化チタンおよび/または他の着色剤(例えば、酸化鉄、染料およびレーキ)；ポリビニルアルコール(PVA)とポリエチレングリコール(PEG)との混合物；または、他の任意添加の適切な即時放出性コーティング剤を含む。コーティングは、最終的な錠剤に、味のマスキングおよび追加の安定性を提供する。市販のコーティング材料は、Colorconによって提供される事前に調製された粉末混合物であるオパドライ(Opadry(登録商標)) (例えば、オパドライ03K12429)である。

【0121】

一実施形態において、前記の医薬品の組合せ、医薬組成物または医薬製剤(好ましいは固定用量配合剤)は、必要に応じて甘味剤および/または着香剤を添加しても良い。

20

【0122】

一実施形態において、前記の結合剤は、ポリビニルピロリドン、またはヒドロキシプロピルセルロース、またはヒプロメロースであり；前記の充填剤は、微結晶セルロース、またはケイ素化微結晶セルロース、または乳糖、またはリン酸二水素カルシウム、またはマンニトール、またはコーンスタークおよびアルファ化デンプンであり；前記の崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、またはクロスポビドン、またはデンブングリコール酸ナトリウムであり；前記の潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、またはフマル酸ステアリルナトリウムであり；前記の流動化剤はコロイダルシリカである。

30

【0123】

一実施形態において、前記の結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロースであり；前記の充填剤は、微結晶セルロース、またはケイ素化微結晶セルロース、または乳糖であり；前記の崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、またはクロスポビドン、またはデンブングリコール酸ナトリウムであり；前記の潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、またはフマル酸ステアリルナトリウムであり；前記の流動化剤はコロイダルシリカである。

【0124】

一実施形態において、前記の結合剤はポリビニルピロリドンであり；前記の充填剤は、微結晶セルロース、またはケイ素化微結晶セルロースであり；前記の崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、またはクロスポビドンであり；前記の潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、またはフマル酸ステアリルナトリウムであり；前記の流動化剤はコロイダルシリカである。

40

【0125】

一実施形態において、前記の結合剤はヒプロメロースであり；前記の充填剤は、微結晶セルロース、またはケイ素化微結晶セルロース、または乳糖であり；前記の崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、またはクロスポビドン、またはデンブングリコール酸ナトリウムであり；前記の潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、またはフマル酸ステアリルナトリウムであり；前記の流動化剤はコロイダルシリカである。

【0126】

一実施形態において、前記の結合剤はヒドロキシプロピルセルロースであり；前記の充

50

填剤は、微結晶セルロース、またはケイ素化微結晶セルロース、または乳糖であり；前記の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムであり；前記の潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、またはフマル酸ステアリルナトリウムである。

【0127】

一実施形態において、前記の結合剤はポリビニルピロリドンであり；前記の潤滑剤はステアリン酸マグネシウムであり；前記の流動化剤はコロイダルシリカである。

【0128】

調製方法

一実施形態において、湿式造粒（高剪断および／または流動床）によって本発明の医薬組成物または固定用量配合剤を調製する。造粒は、結合剤を溶媒に加えて、結合剤溶液を調製した後、造粒機に投入するか、または造粒機に直接投入して、湿粒子を調製する方法である。湿式造粒法は、以下の工程を含む。

（1）医薬有効成分であるグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552）およびパートナー薬物（好ましくは、グリメピリド又はレパグリニド）を造粒機に投入する。

（2）任意添加の充填剤（例えば、微結晶セルロース、ケイ素化微結晶セルロース、乳糖）を、工程（1）で得られた混合物に添加する。

（3）任意添加の崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム）を、工程（1）または（2）で得られた混合物に添加する。

（4）高剪断造粒において、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、またはポリビニルピロリドン、またはヒプロメロース）を純水に加えて結合剤溶液を調整した後、造粒機に投入し、攪拌しながら造粒を行う。流動床造粒において、2種の医薬有効成分を流動床に投入し、結合剤および純水で調製された水溶液である結合剤溶液を圧縮空気によって噴霧する。

（5）得られた湿粒子を適切な整粒機で整粒して、適切なサイズの湿粒子を得る。

（6）高剪断造粒で調製された粒子は、オープン内のトレイで乾燥され、または流動床乾燥機で乾燥される。流動床造粒で調製された粒子は、流動床で乾燥される。

（7）適切な研磨機で整粒して、適切なサイズの乾燥粒子を得る。

（8）適切なミキサーで、任意添加の充填剤（例えば、微結晶セルロースのような希釈剤）および任意添加の崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム）を乾燥粒子と混合する。

（9）潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムおよびフマル酸ステアリルナトリウム）を、工程（8）で得られた混合物に加える。

（10）任意添加の流動化剤（例えば、コロイダルシリカ）を工程（9）の混合物に加える。

（11）工程（9）または（10）で潤滑された粒子混合物を、バイアル、小袋またはカプセルに充填するか、または所望の形状の錠剤に圧縮する。

（12）必要に応じて、得られた錠剤をフィルムコーティングする。

【0129】

一実施形態において、湿式造粒（高剪断および／または流動床）によって本発明の医薬組成物を調製する。造粒は、結合剤および第2活性成分を溶媒に加えて、結合剤溶液（または懸濁液）を調製した後、造粒機に投入するか、または造粒機に直接投入して、湿粒子を調製する方法である。湿式造粒法は、以下の工程を含む。

（1）医薬有効成分であるグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552）を造粒機に投入する。

（2）任意添加の充填剤（例えば、微結晶セルロース、ケイ素化微結晶セルロース、乳糖）を、工程（1）で得られた混合物に添加する。

（3）任意添加の崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム）を、工程（1）または（2）で得られた混合物に添加する。

10

20

30

40

50

(4) 高剪断造粒において、溶媒に、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、またはポリビニルピロリドン、またはヒプロメロース）を均一に分散または溶解させた後、処方量の第2活性成分（好ましくは、グリメピリド又はレバグリニド）を加えて分散または溶解させ、均一の結合剤系混合物を調整した。この結合剤系混合物を造粒機に投入し、攪拌しながら造粒を行う。流動床造粒において、1種の医薬有効成分（例えばHMS5552）を流動床に投入し、結合剤系混合物を圧縮空気によって噴霧する。ここで、前記の結合剤溶液は、純水または有機溶媒（例えばエタノール）で調製された溶液または懸濁液である。

(5) 得られた湿粒子を適切な整粒機で整粒して、適切なサイズの湿粒子を得る。

(6) 高剪断造粒で調製された粒子は、オープン内のトレイで乾燥され、または流動床乾燥機で乾燥される。流動床造粒で調製された粒子は、流動床で乾燥される。

(7) 適切な研磨機で整粒して、適切なサイズの乾燥粒子を得る。

(8) 適切なミキサーで、任意添加の充填剤（例えば、微結晶セルロースのような希釈剤）および任意添加の崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム）を乾燥粒子と混合する。

(9) 潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムおよびフマル酸ステアリルナトリウム）を、工程(8)で得られた混合物に加える。

(10) 任意添加の流動化剤（例えば、コロイダルシリカ）を工程(9)の混合物に加える。

(11) 工程(9)または(10)で潤滑された粒子混合物を、バイアル、小袋またはカプセルに充填するか、または所望の形状の錠剤に圧縮する。

(12) 必要に応じて、得られた錠剤をフィルムコーティングする。

【0130】

乾式処理（直接圧縮または乾式造粒）法は、以下の工程を含む。

(1) 医薬有効成分であるグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552）およびパートナー薬物（好ましくはグリメピリド又はレバグリニド）をバレルミキサーに投入する。

(2) 任意添加の充填剤（例えば、微結晶セルロース、ケイ素化微結晶セルロース、乳糖）を、工程(1)に添加する。

(3) 任意添加の結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、またはポリビニルピロリドン、またはヒプロメロース）を、工程(1)または(2)で得られた混合物に添加する。

(4) 潤滑剤または流動化剤を工程(3)に添加し、混合する。

(5) 工程(4)で得られた混合物を、バイアル、小袋またはカプセルに充填するか、または所望の形状の錠剤に圧縮するか、またはローラーコンプレッサーで処理する。

(6) ローラーコンプレッサーで処理する場合、工程(3)の混合物を予め混合しておき、ローラーで圧延する。必要に応じて、適切な研磨機で整粒して、所望のサイズの粒子を得る。

(7) 適切なミキサーで、任意添加の希釈剤を工程(6)で得られた粒子に加えて、圧縮性能を改善する。

(8) 任意添加の崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム）を、工程(7)に加える。

(9) 任意添加の潤滑剤または流動化剤を、工程(8)の混合物に加える。

(10) 工程(9)または(10)で潤滑された粒子混合物を、バイアル、小袋またはカプセルに充填するか、または所望の形状の錠剤に圧縮する。

(11) 必要に応じて、工程(5)または(10)で得られた錠剤をフィルムコーティングする。

【0131】

本発明の一実施形態において、本発明の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤におけるグルコキナーゼ活性化剤は、固体分散体の形態であり、噴霧乾燥法、流動床

10

20

30

40

50

乾燥法、溶媒法、熔融押出法などの方法で調製することができる。

【0132】

本発明の一実施形態は、以下の工程を含む、噴霧乾燥法でグルコキナーゼ活性化剤の固体分散体を調製する方法である。

(1) ポリマー担体およびグルコキナーゼ活性化剤(好ましくはHMS5552)を溶媒に溶解することを含む、噴霧乾燥溶液を調製する工程

(2) 送風温度、送風量、霧化気流の流速と圧力、および溶液の噴出速度などを制御することを含む噴霧乾燥工程

【0133】

本発明の実施形態において、グルコキナーゼ活性化剤の固体分散体の調製に使用される溶媒は、アルカノール、エステル、ニトリル、シクロアルカン、芳香族炭化水素、ケトンなどが含まれるが、これらに限定されない。具体的には、溶媒は、無水エタノール、メタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、イソブタノール、n-ヘキサン、ベンゼンおよびトルエンからなる群から選択される。溶媒は、単一溶媒、混合溶媒、または有機溶媒と水との混合物であってもよい。

10

【0134】

疾患の治療および/または予防の方法および使用

本発明の別の実施形態は、本発明におけるグルコキナーゼ活性化剤を含む組成物または製剤(好ましくは、固定用量で組み合わせた医薬組成物または固定用量配合剤)によって、以下の疾患および医学的障害を治療および/または予防する方法または使用に関する。特に、被験者に治療有効量で本発明の組成物または製剤(好ましくは、固定用量で組み合わせた医薬組成物または固定用量配合剤)を投与することを含む、1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖障害および高血糖症からなる群から選択される1種以上の疾患の治療および/または予防の方法または使用に関する。

20

- ・1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖障害、高血糖症、食後高血糖症、過体重、肥満症及びメタボリックシンドロームからなる群から選択される代謝障害を予防、遅延、治療する、またはその進行を減速すること;または

- ・血糖制御を改善すること、および/または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコースおよび/またはグリコシル化ヘモグロビンHbA1cを低減すること;または

- ・耐糖能異常、インスリン抵抗および/またはメタボリックシンドロームの2型糖尿病への進行を予防、減速、遅延または逆転すること;または

30

- ・例えば、白内障や微小血管疾患および大血管疾患、例えば、腎臓病、網膜症、神経障害、学習および記憶機能障害、神経変性または認知障害、心血管疾患または脳血管疾患、組織虚血、糖尿病足病変または潰瘍、動脈硬化症、高血圧症、内皮機能障害、心筋梗塞、急性冠症候群、不安定狭心症、安定狭心症、脳卒中、末梢閉塞性動脈疾患、心筋症、心不全、不整脈および血管再狭窄などの糖尿病合併症からなる群から選択される病症または障害を予防、遅延、治療する、またはその進行を減速すること;または

- ・体重および/または体脂肪を低減すること、または体重および/または体脂肪の増加を防止すること、または体重および/または体脂肪の減少を促進すること;または

- ・臍臓細胞の退行変性および/または臍臓細胞の機能の低下を予防、減速、遅延または治療すること、および/または臍臓細胞の機能を改善および/または回復または保護すること、および/または臍臓のインスリン分泌機能を回復すること;または

40

- ・肝臓または異所性脂肪の異常な蓄積に起因する疾患または病症を予防、減速、遅延または治療すること;または

- ・インスリン敏感性を保持および/または改善すること、および/または高インスリン血症および/またはインスリン抵抗性を治療または予防すること;または

- ・移植後新規発症糖尿病(NODAT)および/または移植後メタボリックシンドローム(PTMS)を予防、遅延、治療する、またはその進行を減速すること;または

- ・微小血管疾患および大血管疾患および事象、移植片拒絶、感染および死亡を含むNODATおよび/またはPTMSに関連する合併症を予防、遅延または減軽すること;また

50

は

- ・高尿酸血症および高尿酸血症に関連する病症を治療すること；または
- ・若年発症成人型糖尿病（MODY）、膵島機能障害に関連する疾患を予防、減速、遅延または治療すること。

【0135】

また、本発明は、前記の治療を必要とする被験者に、本発明におけるグルコキナーゼ活性化剤およびパートナー薬物を含む医薬組成物または製剤（好ましくは固定用量で組み合わせた医薬組成物または固定用量配合剤）を治療有効量で経口投与して、2型糖尿病を治療する方法を提供する。一実施形態において、前記の治療を必要とする被験者はヒトである。他の一実施形態において、医薬組成物は錠剤の形態である。本発明におけるグルコキナーゼ活性化剤を含む組成物または製剤（好ましくは固定用量で組み合わせた医薬組成物または固定用量配合剤）は、1日1回（QD）、1日2回（BID）または1日3回（TID）で投与しても良い。

10

【0136】

具体的に、本発明は、以下の具体的な実施形態に関する。

実施形態I - グルコキナーゼ活性化剤 + K - ATPチャネル遮断薬（例えば、グリメピリド）

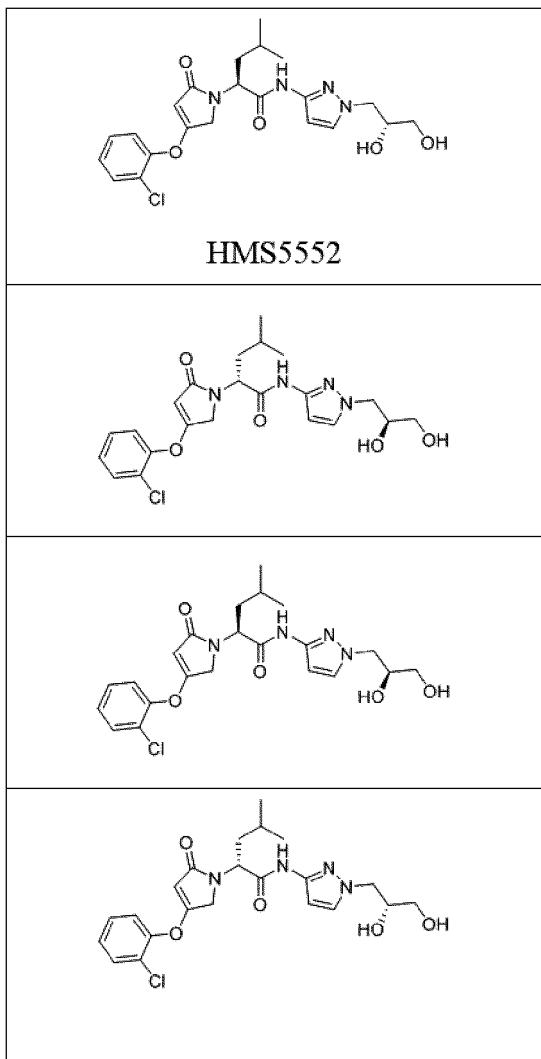
【0137】

形態1.以下の（a）、（b）、（c）を含む医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤であって、

20

（a）以下の式で表される化合物、或いはその薬学的に許容される塩、その同位体標識体、その結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態であるグルコキナーゼ活性化剤；

【化7】



10

20

30

40

(b) K-ATPチャネル遮断薬；

(c) 1つまたは複数の賦形剤；

ここで、上記の薬物(a)および(b)は、同時に、別々に、または順次に使用される

、医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0138】

形態2. 前記のグルコキナーゼ活性化剤とK-ATPチャネル遮断薬との重量比が、約400:1～10:1、好ましくは約100:1～25:2、より好ましくは約25:2、約25:1、約50:1、約75:2、約75:1、または約100:1である、形態1に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

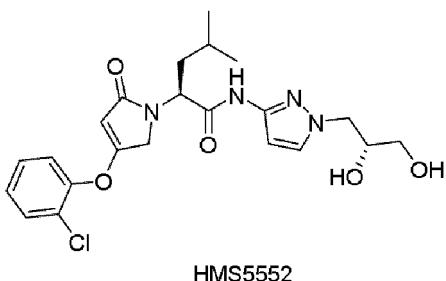
【0139】

形態3. 前記のグルコキナーゼ活性化剤が重量で約1～99%、前記のK-ATPチャネル遮断薬が重量で約0.1～15%である、形態1または2に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0140】

形態4. 前記のグルコキナーゼ活性化剤が以下の式で表される化合物HMS5552、またはその薬学的に許容される塩、その同位体標識体、結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態である、形態1～3のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【化8】



【0141】

10

形態5. 前記のグルコキナーゼ活性化剤が固体分散体の形態である、形態1～4のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0142】

形態6. 前記のグルコキナーゼ活性化剤が、ポリマー担体を含む固体分散体の形態であり、前記のポリマー担体がメタクリル酸共重合体A型（メタクリル酸とメチルメタクリレート（1：1）のアニオン共重合体）、好ましくはEudragit、より好ましくはEudragit L100である、形態5に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0143】

20

形態7. 前記のグルコキナーゼ活性化剤とポリマー担体との重量比が約1：10～10：1、好ましくは約1：9～9：1、約1：4～4：1、約3：7～7：3、約2：3～3：2、約3：4～4：3、約4：5～5：4または約5：6～6：5、より好ましくは約1：1、約2：3、約3：4、約4：5または約5：6、或いはその間の任意の範囲である、形態6に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0144】

30

形態8. 前記のK-ATPチャネル遮断薬が、グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、グリキドン、グリメピリドを含むスルホニル尿素系インスリン分泌促進薬、およびそれらの薬学的に許容される塩、ならびに、レパグリニド、ナテグリニドを含む非スルホニル尿素系インスリン分泌促進薬、およびそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、形態1～7のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0145】

形態9. 前記のグルコキナーゼ活性化剤が約1mg～約200mg、好ましくは約25mg～約100mgの用量（好ましい単位用量）の範囲で存在し、好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤の用量（好ましい単位用量）が約25mg、約50mg、約75mgまたは約100mgである、形態1～8のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0146】

40

形態10. 前記のK-ATPチャネル遮断薬が約0.1mg～約10mg、好ましくは約1mg～約5mgの用量（好ましい単位用量）の範囲で存在し、好ましくは、前記のK-ATPチャネル遮断薬の用量（好ましい単位用量）が約0.1mg、約0.2mg、約0.5mg、約1mg、約1.5mg、約2mg、約4mgまたは約5mg、最も好ましくは約1mgまたは約2mgであり；好ましくは、前記のK-ATPチャネル遮断薬がグリメピリドまたはレパグリニドである、形態1～9のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0147】

50

形態11. 前記の賦形剤の1つ以上が、結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、流動化剤、界面活性剤、湿潤剤、抗酸化剤、着香剤、甘味剤、着色剤またはコーティング剤からなる群から選択される、形態1～10のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0148】

形態12.錠剤である、形態1～11のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0149】

形態13.コーティング錠剤である、形態12に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0150】

形態14.前記のコーティング錠剤がフィルムコーティング錠剤であり、前記のフィルムコーティング剤が、フィルムコーティング基質（例えば、ヒプロメロース、ヒプロメロースまたはそれらの混合物）、任意添加の可塑剤（例えば、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリソルベートまたはそれらの混合物）、任意添加の着色剤（例えば、ベンガラ、黄酸化鉄またはそれらの混合物）、任意添加の不透明化剤（例えば、二酸化チタン）、および任意添加の流動化剤を含む、形態13に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

10

【0151】

形態15.前記のコーティング錠剤がフィルムコーティング錠剤であり、前記のフィルムコーティング剤がオパドライである、形態14に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0152】

形態16.重量で、

約1～99%のグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）、好ましくはHMS5552、好ましくはHMS5552の固体分散体、好ましくはHMS5552およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約1：1でHMS5552およびEudragit L100を含む固体分散体、

20

約0.1～15%のグリメピリド、

約0～85%の充填剤、

約1～25%の結合剤、

約0～15%の崩壊剤、

約0.1～10%の潤滑剤、

30

約0～3%の流動化剤、および

約0～3%のコーティング剤を含む、

形態1～15のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0153】

形態17.重量で、

約1～50%のグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）、好ましくはHMS5552、好ましくはHMS5552の固体分散体、好ましくはHMS5552およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約1：1でHMS5552およびEudragit L100を含む固体分散体、

40

約0.1～8%のグリメピリド、

約0～90%の充填剤、

約1～10%の結合剤、

約1～10%の崩壊剤、

約0.1～5%の潤滑剤、

約0～3%の流動化剤、および

約0～3%のコーティング剤を含む、

形態16に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0154】

50

形態 18 . 活性成分の用量 (好ましい単位用量) が、重量で、
約 25 mg 、約 50 mg 、約 75 mg または約 100 mg のグルコキナーゼ活性化剤 (好ましくは H M S 5552) 、

約 1 mg 、約 2 mg および約 4 mg のグリメピリド、

約 0 ~ 8.5 % の充填剤、

約 1 ~ 2.5 % の結合剤、

約 0 ~ 1.5 % の崩壊剤、

約 0.1 ~ 1.0 % の潤滑剤、

約 0 ~ 3 % の流動化剤、および

約 0 ~ 3 % のコーティング剤である、

形態 16 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

10

【 0155 】

形態 19 . 重量で、

約 50 mg の H M S 5552 (好ましくは H M S 5552 の固体分散体、好ましくは H M S 5552 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5552 および E u d r a g i t L 100 を含む固体分散体) 、

約 1 mg のグリメピリド、

約 0 ~ 8.0 % の充填剤、

約 2 ~ 8 % の結合剤、

約 1 ~ 5 % の崩壊剤、

約 0.5 ~ 3 % の潤滑剤、

約 0 ~ 0.5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む、

20

形態 18 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤 (好ましくは、前記の固定用量配合剤が 50 mg の H M S 5552 / 1 mg のグリメピリドの錠剤) 。

【 0156 】

形態 20 . 重量で、

約 75 mg の H M S 5552 (好ましくは H M S 5552 の固体分散体、好ましくは H M S 5552 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5552 および E u d r a g i t L 100 を含む固体分散体) 、

30

約 1 mg のグリメピリド、

約 0 ~ 8.0 % の充填剤、

約 2 ~ 8 % の結合剤、

約 1 ~ 5 % の崩壊剤、

約 0.5 ~ 3 % の潤滑剤、

約 0 ~ 0.5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む、

形態 18 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤 (好ましくは、前記の固定用量配合剤が 75 mg の H M S 5552 / 1 mg のグリメピリドの錠剤) 。

40

【 0157 】

形態 21 . 重量で、

約 100 mg の H M S 5552 (好ましくは H M S 5552 の固体分散体、好ましくは H M S 5552 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5552 および E u d r a g i t L 100 を含む固体分散体) 、

約 1 mg のグリメピリド、

約 0 ~ 8.0 % の充填剤、

約 2 ~ 8 % の結合剤、

約 1 ~ 5 % の崩壊剤、

約 0.5 ~ 3 % の潤滑剤、

約 0 ~ 0.5 % の流動化剤、および

50

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む、

形態 18 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤（好ましくは、前記の固定用量配合剤が 100 mg の H M S 5 5 5 2 / 1 mg のグリメピリドの錠剤）。

【 0 1 5 8 】

形態 22 . 重量で、

約 25 mg の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体)、

約 2 mg のグリメピリド、

約 0 ~ 8 0 % の充填剤、

約 2 ~ 8 % の結合剤、

約 1 ~ 5 % の崩壊剤、

約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、

約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む、

形態 18 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤（好ましくは、前記の固定用量配合剤が 25 mg の H M S 5 5 5 2 / 2 mg のグリメピリドの錠剤）。

【 0 1 5 9 】

形態 23 . 重量で、

約 50 mg の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体)、

約 2 mg のグリメピリド、

約 0 ~ 8 0 % の充填剤、

約 2 ~ 8 % の結合剤、

約 1 ~ 5 % の崩壊剤、

約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、

約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む、

形態 18 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤（好ましくは、前記の固定用量配合剤が 50 mg の H M S 5 5 5 2 / 2 mg のグリメピリドの錠剤）。

【 0 1 6 0 】

形態 24 . 重量で、

約 75 mg の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体)、

約 2 mg のグリメピリド、

約 0 ~ 8 0 % の充填剤、

約 2 ~ 8 % の結合剤、

約 1 ~ 5 % の崩壊剤、

約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、

約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む、

形態 18 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤（好ましくは、前記の固定用量配合剤が 75 mg の H M S 5 5 5 2 / 2 mg のグリメピリドの錠剤）。

【 0 1 6 1 】

形態 25 . 約 100 mg の固体分散体、約 1 . 00 mg のグリメピリド、約 129 . 0 0 mg の微結晶セルロース、約 7 . 50 mg のヒドロキシプロピルセルロース、約 7 . 5 0 mg のクロスカルメロースナトリウム、約 2 . 50 mg のドデシル硫酸ナトリウム、約 2 . 50 mg のステアリン酸マグネシウムおよび約 7 . 50 mg のオパドライを含む、医

10

20

30

40

50

薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤であって、

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約50mgのHMS5552を含む、

形態18に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0162】

形態26. 約150mgの固体分散体、約1.00mgのグリメピリド、約79.00mgの微結晶セルロース、約7.50mgのヒドロキシプロピルセルロース、約7.50mgのクロスカルメロースナトリウム、約2.50mgのドデシル硫酸ナトリウム、約2.50mgのステアリン酸マグネシウムおよび約7.50mgのオパドライを含む、医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤であって、

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約75mgのHMS5552を含む、

形態18に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0163】

形態27. 約200mgの固体分散体、約1.00mgのグリメピリド、約29.00mgの微結晶セルロース、約7.50mgのヒドロキシプロピルセルロース、約7.50mgのクロスカルメロースナトリウム、約2.50mgのドデシル硫酸ナトリウム、約2.50mgのステアリン酸マグネシウムおよび約7.50mgのオパドライを含む、医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤であって、

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約100mgのHMS5552を含む、

形態18に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0164】

形態28. 約100mgの固体分散体、約2.00mgのグリメピリド、約128.00mgの微結晶セルロース、約7.50mgのヒドロキシプロピルセルロース、約7.50mgのクロスカルメロースナトリウム、約2.50mgのドデシル硫酸ナトリウム、約2.50mgのステアリン酸マグネシウムおよび約7.50mgのオパドライを含む、医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤であって、

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約50mgのHMS5552を含む、

形態18に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0165】

形態29. 約150mgの固体分散体、約2.00mgのグリメピリド、約78.00mgの微結晶セルロース、約7.50mgのヒドロキシプロピルセルロース、約7.50mgのクロスカルメロースナトリウム、約2.50mgのドデシル硫酸ナトリウム、約2.50mgのステアリン酸マグネシウムおよび約7.50mgのオパドライを含む、医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤であって、

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約75mgのHMS5552を含む、

形態18に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0166】

形態30. 約50mgの固体分散体、約2.00mgのグリメピリド、約136.00mgの微結晶セルロース、約4.00mgのヒドロキシプロピルセルロース、約4.00mgのクロスカルメロースナトリウム、約2.00mgのドデシル硫酸ナトリウム、約2.00mgのステアリン酸マグネシウムおよび約6.00mgのオパドライを含む、医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤であって、

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約25mgのHMS5552を含む、

形態18に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0167】

10

20

30

40

50

形態 3 1 . 活性成分を 1 つまたは複数の賦形剤に配合して造粒を行い ; 好ましくは、さらに、得られた粒子混合物をバイアル、小袋またはカプセルに充填するか、または所望の形状の錠剤に圧縮し ; より好ましくは、さらに、得られた錠剤をフィルムコーティングすることを含む、形態 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤を調製する方法。

【 0 1 6 8 】

形態 3 2 . 湿式造粒（高剪断および / または流動床）によって調製するか、または乾式処理（直接圧縮または乾式造粒）によって調製する、

形態 3 1 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤を調製する方法。

【 0 1 6 9 】

形態 3 3 . 前記のグルコキナーゼ活性化剤を固体分散体の形態で調製する、

形態 3 0 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤を調製する方法。

【 0 1 7 0 】

形態 3 4 . 前記のグルコキナーゼ活性化剤および第 2 またはそれ以上の活性成分とともに配合固体分散体の形態（即ち、2 つ以上の活性成分を含む固体分散体）で調製する、

形態 3 0 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤を調製する方法。

【 0 1 7 1 】

形態 3 5 . 1 型糖尿病、2 型糖尿病、若年発症成人型糖尿病（M O D Y ）、耐糖能異常、空腹時血糖障害、高血糖症、食後高血糖症、過体重、肥満症、高血圧症、インスリン抵抗、膵島機能障害に関連する疾患および / またはメタボリックシンドロームからなる群から選択される 1 種以上の代謝障害を予防、遅延、治療する、またはその進行を減速すること；或いは、血糖制御を改善すること、および / または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコースおよび / またはグリコシル化ヘモグロビン H b A 1 c を低減すること；或いは、糖尿病合併症を予防、減速、遅延または逆転することに用いられる、形態 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【 0 1 7 2 】

形態 3 6 . 被験者に治療有効量で形態 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤を投与することを含む、1 型糖尿病、2 型糖尿病、若年発症成人型糖尿病（M O D Y ）、耐糖能異常、空腹時血糖障害、高血糖症、食後高血糖症、過体重、肥満症、高血圧症、インスリン抵抗、膵島機能障害に関連する疾患および / またはメタボリックシンドロームからなる群から選択される 1 種以上の代謝障害を予防、遅延、治療する、またはその進行を減速する方法；或いは、血糖制御を改善する方法、および / または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコースおよび / またはグリコシル化ヘモグロビン H b A 1 c を低減する方法；或いは、糖尿病合併症を予防、減速、遅延または逆転する方法。

【 0 1 7 3 】

形態 3 7 . 1 型糖尿病、2 型糖尿病、若年発症成人型糖尿病（M O D Y ）、耐糖能異常、空腹時血糖障害、高血糖症、食後高血糖症、過体重、肥満症、高血圧症、インスリン抵抗、膵島機能障害に関連する疾患および / またはメタボリックシンドロームからなる群から選択される 1 種以上の代謝障害を予防、遅延、治療する、またはその進行を減速すること；或いは、血糖制御を改善すること、および / または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコースおよび / またはグリコシル化ヘモグロビン H b A 1 c を低減すること；或いは、糖尿病合併症を予防、減速、遅延または逆転することに用いられる医薬品の調製における、形態 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤の使用。

【 0 1 7 4 】

実施形態 I I - グルコキナーゼ活性化剤 + K - A T P チャネル遮断薬（例えば、レバグリニド）

10

20

30

40

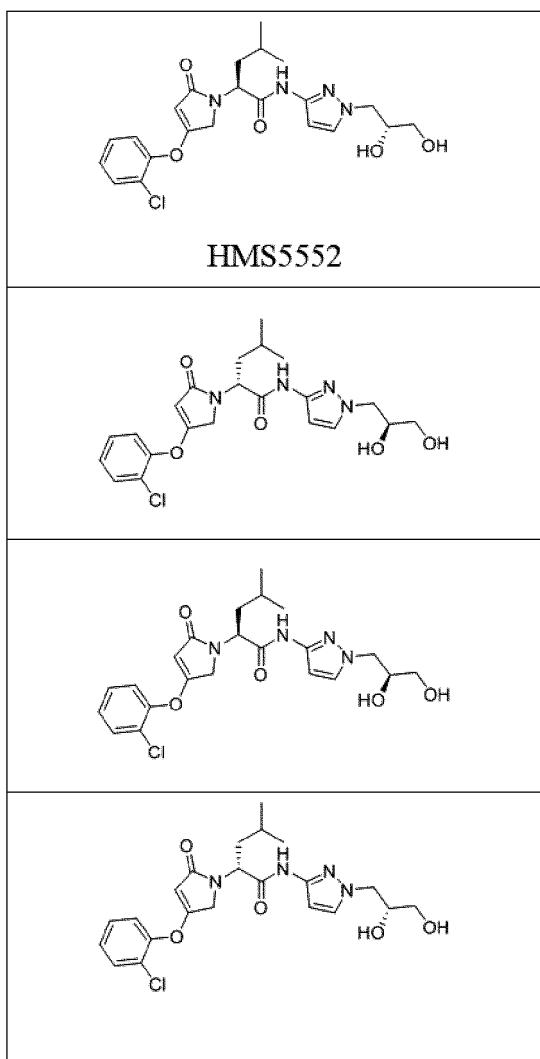
50

【0175】

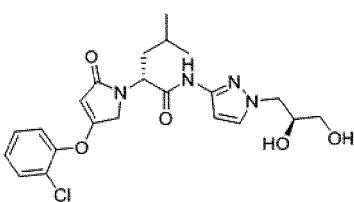
形態1. 以下の(a)、(b)、(c)を含む医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤であって、

(a) 以下の式で表される化合物、或いはその薬学的に許容される塩、その同位体標識体、結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態である、グルコキナーゼ活性化剤；

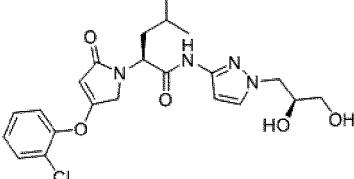
【化9】



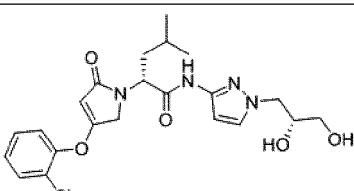
10



20



30



(b) K-ATPチャネル遮断薬；

(c) 1つまたは複数の賦形剤；

ここで、上記の薬物(a)および(b)は、同時に、別々に、または順次に使用される

、医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0176】

形態2. 前記のグルコキナーゼ活性化剤とK-ATPチャネル遮断薬との重量比が、約400:1～10:1、好ましくは約100:1～25:2、より好ましくは約25:2、約25:1、約50:1、約75:2、約75:1、または約100:1である、形態1に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0177】

形態3. 前記のグルコキナーゼ活性化剤が重量で約1～99%、前記のK-ATPチャネル遮断薬が重量で約0.1～8%である、形態1または2に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

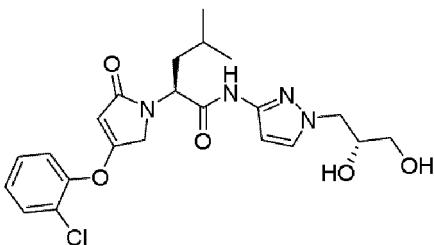
【0178】

40

50

形態 4 . 前記のグルコキナーゼ活性化剤が以下の式で表される化合物 H M S 5 5 5 2 、またはその薬学的に許容される塩、その同位体標識体、結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態である、形態 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【化 1 0】



HMS5552

10

【0 1 7 9】

形態 5 . 前記のグルコキナーゼ活性化剤が固体分散体の形態である、形態 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0 1 8 0】

形態 6 . 前記のグルコキナーゼ活性化剤が、ポリマー担体を含む固体分散体の形態であり、前記のポリマー担体がメタクリル酸共重合体 A 型（メタクリル酸とメチルメタクリレート（1 : 1）のアニオン共重合体）、好ましくは E u d r a g i t 、より好ましくは E u d r a g i t L 1 0 0 である、形態 5 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

20

【0 1 8 1】

形態 7 . 前記のグルコキナーゼ活性化剤とポリマー担体との重量比が約 1 : 1 0 ~ 1 0 : 1 、好ましくは約 1 : 9 ~ 9 : 1 、約 1 : 4 ~ 4 : 1 、約 3 : 7 ~ 7 : 3 、約 2 : 3 ~ 3 : 2 、約 3 : 4 ~ 4 : 3 、約 4 : 5 ~ 5 : 4 または約 5 : 6 ~ 6 : 5 、より好ましくは約 1 : 1 、約 2 : 3 、約 3 : 4 、約 4 : 5 または約 5 : 6 、或いはその間の任意の範囲である、形態 6 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0 1 8 2】

形態 8 . 前記の K - A T P チャネル遮断薬が、グリベンクラミド、グリビジド、グリクラジド、グリキドン、グリメピリドを含むスルホニル尿素系インスリン分泌促進薬、およびそれらの薬学的に許容される塩、ならびに、レパグリニド、ナテグリニドを含む非スルホニル尿素系インスリン分泌促進薬、およびそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、形態 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

30

【0 1 8 3】

形態 9 . 前記のグルコキナーゼ活性化剤が約 1 m g ~ 約 2 0 0 m g 、好ましくは約 2 5 m g ~ 約 1 0 0 m g の用量（好ましい単位用量）の範囲で存在し、好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤の用量（好ましい単位用量）が約 2 5 m g 、約 5 0 m g 、約 7 5 m g または約 1 0 0 m g である、形態 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

40

【0 1 8 4】

形態 1 0 . 前記の K - A T P チャネル遮断薬が約 0 . 1 m g ~ 約 1 0 m g 、好ましくは約 1 m g ~ 約 5 m g の用量（好ましい単位用量）の範囲で存在し、好ましくは、前記の K - A T P チャネル遮断薬の用量（好ましい単位用量）が約 0 . 1 m g 、約 0 . 2 m g 、約 0 . 5 m g 、約 1 m g 、約 1 . 5 m g 、約 2 m g 、約 4 m g または約 5 m g 、最も好ましくは約 1 m g または約 2 m g であり；好ましくは、前記の K - A T P チャネル遮断薬がグリメピリドまたはレパグリニドである、形態 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0 1 8 5】

50

形態 1 1 . 前記の賦形剤の 1 つ以上が、結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、流動化剤、界面活性剤、湿潤剤、抗酸化剤、着香剤、甘味剤、着色剤またはコーティング剤からなる群から選択される、形態 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【 0 1 8 6 】

形態 1 2 . 錠剤である、形態 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【 0 1 8 7 】

形態 1 3 . コーティング錠剤である、形態 1 2 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

10

【 0 1 8 8 】

形態 1 4 . 前記のコーティング錠剤がフィルムコーティング錠剤であり、前記のフィルムコーティング剤が、フィルムコーティング基質（例えば、ヒプロメロース、ヒプロメロースまたはそれらの混合物）、任意添加の可塑剤（例えば、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリソルベートまたはそれらの混合物）、任意添加の着色剤（例えば、ベンガラ、黄酸化鉄またはそれらの混合物）、任意添加の不透明化剤（例えば、二酸化チタン）、および任意添加の流動化剤を含む、形態 1 3 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【 0 1 8 9 】

形態 1 5 . 前記のコーティング錠剤がフィルムコーティング錠剤であり、前記のフィルムコーティング剤がオパドライである、形態 1 4 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

20

【 0 1 9 0 】

形態 1 6 . 重量で、
約 1 ~ 9 9 % のグルコキナーゼ活性化剤（好ましくは H M S 5 5 5 2 またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）、好ましくは H M S 5 5 5 2 、好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体、

30

約 0 . 1 ~ 8 % のレバグリニド、

約 0 ~ 9 0 % の充填剤、

約 1 ~ 2 5 % の結合剤、

約 0 ~ 1 5 % の崩壊剤、

約 0 . 1 ~ 1 0 % の潤滑剤、

約 0 ~ 3 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む、

形態 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【 0 1 9 1 】

形態 1 7 . 重量で、
約 1 ~ 5 0 % のグルコキナーゼ活性化剤（好ましくは H M S 5 5 5 2 またはその同位体標識体または薬学的に許容される塩）、好ましくは H M S 5 5 5 2 、好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体、

40

約 0 . 1 ~ 5 % のレバグリニド、

約 0 ~ 9 0 % の充填剤、

約 1 ~ 1 0 % の結合剤、

約 0 ~ 1 0 % の崩壊剤、

約 0 . 1 ~ 5 % の潤滑剤、

50

約 0 ~ 3 % の流動化剤、および
約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む、
形態 15 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0192】

形態 18 . 活性成分の用量（好ましい単位用量）が、重量で、
約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、または約 100 mg のグルコキナーゼ活性化剤
(好ましくは H M S 5 5 5 2)、
約 0 . 5 mg、約 1 mg および約 2 mg のレバグリニド、
約 0 ~ 90 % の充填剤、
約 1 ~ 25 % の結合剤、
約 1 ~ 15 % の崩壊剤、
約 0 . 1 ~ 10 % の潤滑剤、
約 0 ~ 3 % の流動化剤、および
約 0 ~ 5 % のコーティング剤である、
形態 15 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【0193】

形態 19 . 重量で、
約 75 mg の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H
M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5
2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体)、
約 1 mg のレバグリニド、
約 0 ~ 95 % の充填剤、
約 1 ~ 25 % の結合剤、
約 1 ~ 8 % の崩壊剤、
約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、
約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および
約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む、
形態 18 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤（好ましくは、前
記の固定用量配合剤が 75 mg の H M S 5 5 5 2 / 1 mg のレバグリニドの錠剤）。

【0194】

形態 20 . 重量で、
約 50 mg の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H
M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5
2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体)、
約 2 mg のレバグリニド、
約 0 ~ 95 % の充填剤、
約 1 ~ 25 % の結合剤、
約 1 ~ 8 % の崩壊剤、
約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、
約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および
約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む、

形態 18 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤（好ましくは、前
記の固定用量配合剤が 50 mg の H M S 5 5 5 2 / 2 mg のレバグリニドの錠剤）。

【0195】

形態 21 . 重量で、
約 25 mg の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H
M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5
2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体)、
約 2 mg のレバグリニド、
約 0 ~ 95 % の充填剤、

10

20

30

40

50

約 1 ~ 2 5 % の結合剤、

約 1 ~ 8 % の崩壊剤、

約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、

約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む、

形態 1 8 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤（好ましくは、前記の固定用量配合剤が 2 5 m g の H M S 5 5 5 2 / 2 m g のレパグリニドの錠剤）。

【 0 1 9 6 】

形態 2 2 . 約 1 5 0 m g の固体分散体、約 1 . 0 0 m g のレパグリニド、約 7 9 . 0 0 m g の微結晶セルロース、約 7 . 5 0 m g のヒドロキシプロピルセルロース、約 7 . 5 0 m g のクロスカルメロースナトリウム、約 2 . 5 0 m g のドデシル硫酸ナトリウム、約 2 . 5 0 m g のステアリン酸マグネシウムおよび約 7 . 5 0 m g のオパドライを含む、医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤であって、

ここで、前記の固体分散体が約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含み、且つ約 7 5 m g の H M S 5 5 5 2 を含む、

形態 1 8 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【 0 1 9 7 】

形態 2 3 . 約 1 0 0 m g の固体分散体、約 2 . 0 0 m g のレパグリニド、約 1 2 8 . 0 0 m g の微結晶セルロース、約 7 . 5 0 m g のヒドロキシプロピルセルロース、約 7 . 5 0 m g のクロスカルメロースナトリウム、約 2 . 5 0 m g のドデシル硫酸ナトリウム、約 2 . 5 0 m g のステアリン酸マグネシウムおよび約 7 . 5 0 m g のオパドライを含む、医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤であって、

ここで、前記の固体分散体が約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含み、且つ約 5 0 m g の H M S 5 5 5 2 を含む、

形態 1 8 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【 0 1 9 8 】

形態 2 4 . 約 5 0 m g の固体分散体、約 2 . 0 0 m g のレパグリニド、約 1 3 2 . 0 m g の微結晶セルロース、約 6 . 0 0 m g のヒドロキシプロピルセルロース、約 6 . 0 0 m g のクロスカルメロースナトリウム、約 2 . 0 0 m g のドデシル硫酸ナトリウム、約 2 . 0 0 m g のステアリン酸マグネシウムおよび約 6 . 0 0 m g のオパドライを含む、医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤であって、

ここで、前記の固体分散体が約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含み、且つ約 2 5 m g の H M S 5 5 5 2 を含む、

形態 1 8 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【 0 1 9 9 】

形態 2 5 . 活性成分を 1 つまたは複数の賦形剤に配合して造粒を行い；好ましくは、さらに、得られた粒子混合物をバイアル、小袋またはカプセルに充填するか、または所望の形状の錠剤に圧縮し；より好ましくは、さらに、得られた錠剤をフィルムコーティングすることを含む、形態 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤を調製する方法。

【 0 2 0 0 】

形態 2 6 . 湿式造粒（高剪断および / または流動床）によって調製するか、または乾式処理（直接圧縮または乾式造粒）によって調製する、

形態 2 5 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤を調製する方法。

【 0 2 0 1 】

形態 2 7 . 前記のグルコキナーゼ活性化剤を固体分散体の形態で調製する、

形態 2 5 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤を調製する方法。

【 0 2 0 2 】

形態 2 8 . 前記のグルコキナーゼ活性化剤および第 2 またはそれ以上の活性成分をとも

10

20

30

40

50

に配合固体分散体の形態（即ち、2つ以上の活性成分を含む固体分散体）で調製する、

形態25～27のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤を調製する方法。

【0203】

形態29. 1型糖尿病、2型糖尿病、若年発症成人型糖尿病（MODY）、耐糖能異常、空腹時血糖障害、高血糖症、食後高血糖症、過体重、肥満症、高血圧症、インスリン抵抗、膵島機能障害に関連する疾患および／またはメタボリックシンドロームからなる群から選択される1種以上の代謝障害を予防、遅延、治療する、またはその進行を減速すること；或いは、血糖制御を改善すること、および／または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコースおよび／またはグリコシル化ヘモグロビンHbA1cを低減すること；或いは、糖尿病合併症を予防、減速、遅延または逆転することに用いられる、形態1～24のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

10

【0204】

形態30. 被験者に治療有効量で形態1～24のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤を投与することを含む、1型糖尿病、2型糖尿病、若年発症成人型糖尿病（MODY）、耐糖能異常、空腹時血糖障害、高血糖症、食後高血糖症、過体重、肥満症、高血圧症、インスリン抵抗、膵島機能障害に関連する疾患および／またはメタボリックシンドロームからなる群から選択される1種以上の代謝障害を予防、遅延、治療する、またはその進行を減速する方法；或いは、血糖制御を改善する方法、および／または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコースおよび／またはグリコシル化ヘモグロビンHbA1cを低減する方法；或いは、糖尿病合併症を予防、減速、遅延または逆転する方法。

20

【0205】

形態31. 1型糖尿病、2型糖尿病、若年発症成人型糖尿病（MODY）、耐糖能異常、空腹時血糖障害、高血糖症、食後高血糖症、過体重、肥満症、高血圧症、インスリン抵抗、膵島機能障害に関連する疾患および／またはメタボリックシンドロームからなる群から選択される1種以上の代謝障害を予防、遅延、治療する、またはその進行を減速すること；或いは、血糖制御を改善すること、および／または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコースおよび／またはグリコシル化ヘモグロビンHbA1cを低減すること；或いは、糖尿病合併症を予防、減速、遅延または逆転することに用いられる医薬品の調製における、形態1～24のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤の使用。

30

【0206】

以下、実施例によって本発明の範囲内の実施形態をさらに説明および例示するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。本発明の技術に基づいてなされる様々な修正および置換は本発明の範囲内に含まれる。

【0207】

実施例

グルコキナーゼ活性化剤の配合錠剤の調製

本発明で使用される化学薬品は、Shin-Etsu Japan、Evonik Germany、J.T.Baker US、SCR China、Ashland US、FMC US、JRS Germany、Colorcon US、Capsugel、BASF、Zhenxing Chinaなどの会社から市販されている。製造装置および分析試験装置は、Sartorius、Nikon、Sympatec、Bruker、Gea Niro、Korsch、Erweka、Agilent、Quadro Engineering, Canada; Warters, US; TA, US; SOTA X, Switzerland; Mettler Toledo Instrument Newark, DEなどの会社から市販されている。

40

【0208】

I. グルコキナーゼ活性化剤の固体分散体の調製

50

1.1 固体分散体の噴霧乾燥前の溶液の調製

実施例 1 A (活性成分とポリマーとの重量比は 1 : 9)

Eudragit L 100 (オイドラギット L 100, Evonik Germany) 6.75 g を秤量し、攪拌しながら無水エタノール (J.T. Baker) に加え、完全に溶解した後、0.75 g の化合物 HMS 5552 を添加し、十分な量の無水エタノールを加えた後、引き続き攪拌して 50 ml の溶液を得た。

【0209】

実施例 2 A (活性成分とポリマーの重量比は 3 : 7)

Eudragit L 100 (オイドラギット L 100, Evonik Germany) 5.25 g を秤量し、攪拌しながら無水エタノール (J.T. Baker) に加え、完全に溶解した後、2.25 g の化合物 HMS 5552 を添加し、十分な量の無水エタノールを加えた後、引き続き攪拌して 50 ml の溶液を得た。

【0210】

実施例 3 A (活性成分とポリマーの重量比は 5 : 5)

Eudragit L 100 (オイドラギット L 100, Evonik Germany) 3.75 g を秤量し、攪拌しながら無水エタノール (J.T. Baker) に加え、完全に溶解した後、3.75 g の化合物 HMS 5552 を添加し、十分な量の無水エタノールを加えた後、引き続き攪拌して 50 ml の溶液を得た。

【0211】

実施例 4 A (活性成分とポリマーの重量比は 7 : 3)

Eudragit L 100 (オイドラギット L 100, Evonik Germany) 2.25 g を秤量し、攪拌しながら無水エタノール (J.T. Baker) に加え、完全に溶解した後、5.25 g の化合物 HMS 5552 を添加し、十分な量の無水エタノールを加えた後、引き続き攪拌して 50 ml の溶液を得た。

【0212】

実施例 5 A (活性成分とポリマーの重量比は 8 : 2)

Eudragit L 100 (オイドラギット L 100, Evonik Germany) 1.5 g を秤量し、攪拌しながら無水エタノール (J.T. Baker) に加え、完全に溶解した後、6 g の化合物 HMS 5552 を添加し、十分な量の無水エタノールを加えた後、引き続き攪拌して 50 ml の溶液を得た。

【0213】

実施例 6 A (活性成分とポリマーの重量比は 9 : 1)

Eudragit L 100 (オイドラギット L 100, Evonik Germany) 0.75 g を秤量し、攪拌しながら無水エタノール (J.T. Baker) に加え、完全に溶解した後、6.75 g の化合物 HMS 5552 を添加し、十分な量の無水エタノールを加えた後、引き続き攪拌して 50 ml の溶液を得た。

【0214】

実施例 7 A (活性成分とポリマーの重量比は 6 : 4)

Eudragit L 100 (オイドラギット L 100, Evonik Germany) 3.0 g を秤量し、攪拌しながら無水エタノール (J.T. Baker) に加え、完全に溶解した後、4.5 g の化合物 HMS 5552 を添加し、十分な量の無水エタノールを加えた後、引き続き攪拌して 50 ml の溶液を得た。

【0215】

実施例 8 A (活性成分とポリマーの重量比は 4 : 6)

Eudragit L 100 (オイドラギット L 100, Evonik Germany) 4.5 g を秤量し、攪拌しながら無水エタノール (J.T. Baker) に加え、完全に溶解した後、3.0 g の化合物 HMS 5552 を添加し、十分な量の無水エタノールを加えた後、引き続き攪拌して 50 ml の溶液を得た。

【0216】

実施例 9 A (活性成分とポリマーの重量比は 5 : 5)

10

20

30

40

50

Eudragit L 100 (オイドラギット L 100, Evonik Germany) 187.5を秤量し、攪拌しながら無水エタノール (Zhenxing China) に加え、完全に溶解した後、187.5 g の化合物 HMS 5552 を添加し、引き続き攪拌して 2500 ml の溶液を得た。

【0217】

1.2 グルコキナーゼ活性化剤の固体分散体の調製

グルコキナーゼ活性化剤の固体分散体は、上記で調製した溶液を噴霧乾燥することにより調製した。得られた固体分散体の番号は上記実施例の番号に対応する。本発明に適用される噴霧乾燥装置として、Niro GEA Process Engineering Inc.、Buchi Labor technik AG、ProCept および SPX ANHYDROUS 社によって製造された噴霧乾燥装置が挙げられるが、これらに限

10

定されない。噴霧乾燥は、液滴が装置壁に到達するときに十分に乾燥されるように、乾燥ガスの適切な送風温度、送風量、給液速度、および霧化圧力を選択することによって行われる。これは、乾燥した液滴が基本的に固体になることを確保するのに役立ち、微粉末を形成することができ、壁にくっつかず、サイクロンでの捕集が困難になることもない。製品が品質要求を確実に満たすために、得られた粉末を二次乾燥する。

【0218】

噴霧乾燥法によるグルコキナーゼ活性化剤の固体分散体の調製の製造プロセスの説明

前記実施例 1 A ~ 8 A で調製した溶液を噴霧乾燥して固体分散体を調製した。この際、噴霧乾燥機の送風温度を 90 ~ 150 、送風速度を 0.3 ~ 0.5 m³ / min 、気流の流速を 15 ~ 30 L / min 、前記溶液の噴霧速度を 5 ~ 7 mL / min に設定し、噴霧乾燥して、固体分散体 1 ~ 8 を得た。

20

【0219】

前記実施例 9 A で調製した溶液を噴霧乾燥して固体分散体を調製した。この際、噴霧乾燥機の送風温度を 90 ~ 150 、送風速度を 20 ~ 30 kg / h 、気流の流速を 3 ~ 30 kg / h 、前記溶液の噴霧速度を 5 ~ 200 mL / min に設定し、噴霧乾燥して、固体分散体 9 を得た。

30

【0220】

以上のように、固体分散体 1 ~ 9 をそれぞれ調製した。固体分散体 1 中の化合物 HMS 5552 の質量分率は 10 % ; 固体分散体 2 中の化合物 HMS 5552 の質量分率は 30 % ; 固体分散体 3 中の化合物 HMS 5552 の質量分率は 50 % ; 固体分散体 4 中の化合物 HMS 5552 の質量分率は 70 % ; 固体分散体 5 中の化合物 HMS 5552 の質量分率は 80 % ; 固体分散体 6 中の化合物 HMS 5552 の質量分率は 90 % ; 固体分散体 7 中の化合物 HMS 5552 の質量分率は 60 % ; 固体分散体 8 中化合物 HMS 5552 の質量分率は 40 % ; 固体分散体 9 中の化合物 HMS 5552 の質量分率は 50 % であった。

【0221】

II. 配合錠剤の調製

2.1 高剪断湿式造粒による配合錠剤の調製

前記のグルコキナーゼ活性化剤の固体分散体の調製実施例で調製された HMS 5552 固体分散体およびパートナー薬物を、高剪断湿式造粒機に投入し、充填剤 (例えは、微結晶セルロース、またはケイ素化微結晶セルロース、または乳糖) および崩壊剤 (例えは、クロスカルメロースナトリウム、またはクロスポビドン、またはデンプングリコール酸ナトリウム) を加え、結合剤粉末の一部を添加し、高剪断攪拌しながら 5 min 混合した。配合された結合剤 (例えは、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはヒプロメロース) 溶液を、1 ~ 6 分間内で高剪断攪拌しながら前記の乾燥混合物に加え、造粒を行った。Comil 整粒機で湿粒子を整粒して、適切なサイズの湿粒子を得た。約 60 のオーブン内のトレイまたは流動床乾燥機 (送風温度 40 ~ 60) で湿粒子を 20 ~ 40 分間乾燥した。その後、乾燥された材料を研磨機で研磨し、適切なサイズの粒子を得た。研磨した後、微結晶セルロースまたはケイ素化微結晶セルロース (顆粒外部分)

40

50

(extra granular part)を有する充填剤の場合)および崩壊剤(例えば、クロスカルメロースナトリウム、またはクロスボビドン、またはデンプングリコール酸ナトリウム)を、粒子に添加し、パレルミキサーで混合した。次に、潤滑剤(ステアリン酸マグネシウム、またはフマル酸ステアリルナトリウム)および/または任意添加の流動化剤(微粉末シリカゲル)を加え、さらによく混合した。潤滑された混合物を回転式打錠機で打錠して、異なる仕様に対応する異なる重量および形状の錠剤(素錠、コーティングされていない錠剤コア)を得た。必要に応じて、得られた錠剤をOpadry(登録商標)IIでフィルムコーティングし、重量を約3%増加させることで、フィルムコーティング錠を得た。

【0222】

10

実施例1B HMS5552+グリメピリド配合錠剤(用量規格50mg/1mg)

【表1】

処方組成	単位処方量/mg	% (w/w)
グリメピリド	1.00	0.40
HMS5552固体分散体*	100.00	40.00
微結晶セルロース	129.00	51.60
ヒドロキシプロピルセルロース	7.50	3.00
クロスカルメロースナトリウム	7.50	3.00
デシル硫酸ナトリウム	2.50	1.00
ステアリン酸マグネシウム	2.50	1.00
錠剤コアの総重量	250.00	100.00
オパドライ	7.50	3.00
コーティング錠の総重量	257.50	--

*100.00mgのHMS5552固体分散体は50mgのHMS5552に相当する。

【0223】

30

実施例2B HMS5552+グリメピリド配合錠剤(用量規格75mg/1mg)

【表2】

処方組成	単位処方量/mg	% (w/w)
グリメピリド	1.00	0.40
HMS5552固体分散体*	150.00	60.00
微結晶セルロース	79.00	31.60
ヒドロキシプロピルセルロース	7.50	3.00
クロスカルメロースナトリウム	7.50	3.00
デシル硫酸ナトリウム	2.50	1.00
ステアリン酸マグネシウム	2.50	1.00
錠剤コアの総重量	250.00	100.00
オパドライ	7.50	3.00
コーティング錠の総重量	257.50	--

*150.00mgのHMS5552固体分散体は75mgのHMS5552に相当する。

【0224】

50

実施例 3 B H M S 5 5 5 2 + グリメピリド配合錠剤 (用量規格 1 0 0 m g / 1 m g)
 【表 3】

処方組成	単位処方量 / m g	% (w/w)
グリメピリド	1. 00	0. 40
H M S 5 5 5 2 固体分散体 *	2 0 0. 0 0	8 0. 0 0
微結晶セルロース	2 9. 0 0	1 1. 6 0
ヒドロキシプロピルセルロース	7. 5 0	3. 0 0
クロスカルメロースナトリウム	7. 5 0	3. 0 0
デシル硫酸ナトリウム	2. 5 0	1. 0 0
ステアリン酸マグネシウム	2. 5 0	1. 0 0
錠剤コアの総重量	2 5 0. 0 0	1 0 0. 0 0
オパドライ	7. 5 0	3. 0 0
コーティング錠の総重量	2 5 7. 5 0	—

* 2 0 0. 0 0 m g の H M S 5 5 5 2 固体分散体は 1 0 0 m g の H M S 5 5 5 2 に相当する。

【0225】

実施例 4 B H M S 5 5 5 2 + グリメピリド配合錠剤 (用量規格 5 0 m g / 2 m g)

【表 4】

処方組成	単位処方量 / m g	% (w/w)
グリメピリド	2. 00	0. 80
H M S 5 5 5 2 固体分散体 *	1 0 0. 0 0	4 0. 0 0
微結晶セルロース	1 2 8. 0 0	5 1. 2 0
ヒドロキシプロピルセルロース	7. 5 0	3. 0 0
クロスカルメロースナトリウム	7. 5 0	3. 0 0
デシル硫酸ナトリウム	2. 5 0	1. 0 0
ステアリン酸マグネシウム	2. 5 0	1. 0 0
錠剤コアの総重量	2 5 0. 0 0	1 0 0. 0 0
オパドライ	7. 5 0	3. 0 0
コーティング錠の総重量	2 5 7. 5 0	—

* 1 0 0. 0 0 m g の H M S 5 5 5 2 固体分散体は 5 0 m g の H M S 5 5 5 2 に相当する。

【0226】

実施例 5 B H M S 5 5 5 2 + グリメピリド配合錠剤 (用量規格 7 5 m g / 2 m g)

10

20

30

40

【表5】

処方組成	単位処方量／m g	% (w/w)
グリメピリド	2.00	0.80
HMS5552固体分散体*	150.00	60.00
微結晶セルロース	78.00	31.20
ヒドロキシプロピルセルロース	7.50	3.00
クロスカルメロースナトリウム	7.50	3.00
デシル硫酸ナトリウム	2.50	1.00
ステアリン酸マグネシウム	2.50	1.00
錠剤コアの総重量	250.00	100.00
オパドライ	7.50	3.00
コーティング錠の総重量	257.50	--

* 150.00m g のHMS5552固体分散体は75m g のHMS5552に相当する。

【0227】

実施例6B HMS5552 + レパグリニド配合錠剤（用量規格75m g / 1m g）

【表6】

処方組成	単位処方量／m g	% (w/w)
レパグリニド	1.00	0.40
HMS5552固体分散体*	150.00	60.00
微結晶セルロース	79.00	31.60
ヒドロキシプロピルセルロース	7.50	3.00
クロスカルメロースナトリウム	7.50	3.00
デシル硫酸ナトリウム	2.50	1.00
ステアリン酸マグネシウム	2.50	1.00
錠剤コアの総重量	250.00	100.00
オパドライ	7.50	3.00
コーティング錠の総重量	257.50	--

* 150.00m g のHMS5552固体分散体は75m g のHMS5552に相当する。

【0228】

実施例7B HMS5552 + レパグリニド配合錠剤（用量規格50m g / 2m g）

10

20

30

40

【表7】

処方組成	単位処方量／m g	% (w/w)
レパグリニド	2.00	0.80
HMS5552固体分散体*	100.00	40.00
微結晶セルロース	128.00	51.20
ヒドロキシプロピルセルロース	7.50	3.00
クロスカルメロースナトリウム	7.50	3.00
デシル硫酸ナトリウム	2.50	1.00
ステアリン酸マグネシウム	2.50	1.00
錠剤コアの総重量	250.00	100.00
オパドライ	7.50	3.00
コーティング錠の総重量	257.50	--

* 100.00m g のHMS5552固体分散体は50m g のHMS5552に相当する。

10

20

30

40

【0229】

2.2 流動床湿式造粒による配合錠剤の調製

前記のグルコキナーゼ活性化剤の固体分散体の調製実施例で調製されたHMS5552固体分散体およびパートナー薬物を、流動床造粒機に投入し、必要に応じて、充填剤（例えば、微結晶セルロース）を加えた。調製された結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）溶液を、20～60分間内で流動床中の混合物に噴霧して造粒した後、流動床乾燥機（送風温度40～60）で乾燥した。次に、乾燥された材料を研磨機で研磨し、適切なサイズの粒子を得た。研磨した後、微結晶セルロースまたはケイ素化微結晶セルロース（顆粒外部分を有する充填剤の処方）を、粒子に添加し、バレルミキサーで混合した。さらに、潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム）および/または任意添加の流動化剤（微粉末シリカゲル）を加え、よく混合した。潤滑された混合物を回転式打錠機で打錠して、異なる仕様に対応する異なる重量および形状の錠剤（素錠、コーティングされていない錠剤コア）を得た。必要に応じて、得られた錠剤を、前記のグルコキナーゼ活性化剤の固体分散体の調製方法でフィルムコーティングし、重量を約3%増加させることで、フィルムコーティング錠を得た。

【0230】

2.3 乾式圧片造粒による配合錠剤の調製

前記のグルコキナーゼ活性化剤の固体分散体の調製実施例で調製されたHMS5552固体分散体およびパートナー薬物をバレルミキサーに投入し、充填剤（例えば、微結晶セルロース）および結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース）加えて均一に混合した。その後、圧片造粒機（r o l l e r c o m p a c t i o n g r a n u l a t o r）で圧延し、得られたストランドを破碎機で破碎し、整粒して適切なサイズの粒子を得た。研磨した後、必要に応じて微結晶セルロースまたはケイ素化微結晶セルロース（顆粒外部分を有する充填剤の場合）および崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム）を、粒子に添加し、バレルミキサーで混合した。次に、潤滑剤（ステアリン酸マグネシウムまたはフマル酸ステアリルナトリウム）および/または任意添加の流動化剤（微粉末シリカゲル）を加え、さらによく混合した。潤滑された混合物を回転式打錠機で打錠して、異なる仕様に対応する異なる重量および形状の錠剤（素錠、コーティングされていない錠剤コア）を得た。必要に応じて、得られた錠剤をO p a d r y（登録商標）IIでフィルムコーティングし、重量を約3%増加させることで、フィルムコーティング錠を得た。

【0231】

実施例8B HMS5552 + レパグリニド配合錠剤（用量規格25m g / 2m g）

50

【表8】

処方組成	単位処方量／m g	% (w/w)
レパグリニド	2.00	1.00
HMS5552固体分散体*	50.00	25.0
微結晶セルロース	132.00	66.0
ヒドロキシプロピルセルロース	6.00	3.00
クロスカルメロースナトリウム	6.00	3.00
デシル硫酸ナトリウム	2.00	1.00
ステアリン酸マグネシウム	2.00	1.00
錠剤コアの総重量	200	100.00
オパドライ	6.00	3.00
コーティング錠の総重量	206.00	--

* 50.00m g のHMS5552固体分散体は25m g のHMS5552に相当する。

【0232】

2.4 粉末混合物の直接打錠による配合錠剤の調製

前記のグルコキナーゼ活性化剤の固体分散体の調製実施例で調製されたHMS5552固体分散体およびパートナー薬物を、等比級数的に増加するように、均一に予備混合し、バレルミキサーに投入し、充填剤（例えば、微結晶セルロース）、崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム）および任意添加の流動化剤（微粉末シリカゲル）を、粒子に添加し、バレルミキサーで混合した。次に、潤滑剤（ステアリン酸マグネシウムまたはフル酸ステアリルナトリウム）を加え、さらによく混合した。潤滑された混合物を回転式打錠機で打錠して、異なる仕様に対応する異なる重量および形状の錠剤（素錠、コーティングされていない錠剤コア）を得た。必要に応じて、得られた錠剤をOpadry（登録商標）IIでフィルムコーティングし、重量を約3%増加させることで、フィルムコーティング錠を得た。

上記の調製プロセスに記載された配合錠剤の処方組成は、以下のとおりである。

【0233】

実施例9B HMS5552+グリメピリド配合錠剤（用量規格25m g / 2m g）

【表9】

処方組成	単位処方量／m g	% (w/w)
グリメピリド	2.00	1.00
HMS5552固体分散体*	50.00	25.00
微結晶セルロース	136.00	68.00
ヒドロキシプロピルセルロース	4.00	2.00
クロスカルメロースナトリウム	4.00	2.00
デシル硫酸ナトリウム	2.00	1.00
ステアリン酸マグネシウム	2.00	1.00
錠剤コアの総重量	200.00	100.00
オパドライ	6.00	3.00
コーティング錠の総重量	206.00	--

* 50.00m g のHMS5552固体分散体は25m g のHMS5552に相当する。

【0234】

III. グルコキナーゼ活性化剤を含む配合剤のインピトロ溶出試験

錠剤の溶出度は、「中国薬局方」(2015年版)のパドル法によって試験された。pH 6.8の媒介で、5分、15分、30分、45分および60分の時点にそれぞれ5mlのサンプルを採取し、HPLC分析を行うことで、HMS5552と別のパートナー薬との溶解度を測定した。

【0235】

前記の測定方法に従って、前記の固定用量規格の錠剤およびそれらに対応する単一の錠剤を測定した。その溶出度の結果を以下に示す。

【0236】

表1 実施例7Bで調製された固定用量配合錠剤の溶出結果

10

【表10】

時点	溶出度 (%)				
	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min
実施例7B-HMS5552, 50mg	68.4	88.6	93.8	95.4	97.4
実施例7B-レパグリニド, 2mg	53.7	73.9	82.4	86.9	90.0

【0237】

表2 実施例8Bで調製された固定用量配合錠剤の溶出結果

20

【表11】

時点	溶出度 (%)				
	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min
実施例8B-HMS5552, 25mg	32.7	77.6	86.6	89.1	91.5
実施例8B-レパグリニド, 2mg	25.7	62.4	74.3	79.9	83.9

【0238】

前記の固定用量配合剤の溶出結果から、本発明の固定用量配合剤の溶出は、速放性製剤の要件を満たすことが分かる。

【0239】

30

IV. グルコキナーゼ活性化剤を含む配合剤の物理的性質

薬局方に記載されている関連する機器および方法に従って、前記の固定用量規格の錠剤の物理的性質を試験した。結果は、以下の通りである。

【0240】

表3 異なる実施例で調製された固定用量配合錠剤コアの物理的性質

【表12】

項目	HMS5552／グリメピリド配合錠剤, mg					
用量規格	50/1	75/1	100/1	50/2	75/2	25/2
対応する実施例	1B	2B	3B	4B	5B	9B
錠剤の形状	円形、両凸面状	円形、両凸面状	円形、両凸面状	円形、両凸面状	円形、両凸面状	円形、両凸面状
錠剤コアのサイズ/mm	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00
色	白色	白色	白色	白色	白色	白色
重量/mg	250	250	250	250	250	200
硬度/kp (平均値)	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7
崩壊時間/分	≤10	≤10	≤10	≤10	≤10	≤10
脆碎性/%	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5

【0241】

表4 異なる実施例で調製された固定用量配合錠剤コアの物理的性質

【表13】

成分	HMS5552／レパグリニド配合錠剤, mg		
用量規格	75/1	50/2	25/2
対応する実施例	6B	7B	8B
錠剤の形状	円形、両凸面状	円形、両凸面状	円形、両凸面状
錠剤コアのサイズ/mm	9.00	9.00	9.00
色	白色	白色	白色
重量/mg	300	300	300
硬度/kp (平均値)	≥10	≥10	≥10
崩壊時間/分	≤10	≤10	≤10
脆碎性/%	≤0.5	≤0.5	≤0.5

【0242】

V. グルコキナーゼ活性化剤を含む配合剤の薬力学研究

実施例1C

正常マウスにおけるグルコキナーゼ活性化剤およびパートナー薬物の併用が正常マウスのブドウ糖／ショ糖耐性に及ぼす影響に関する研究

正常なC57BL/6Jマウス（雄）は、6時間絶食させた後、溶媒対照、1mg/kgのレパグリニド、または10mg/kgのHMS5552と1mg/kgのレパグリニドとの組み合わせを経口投与した。そして、1時間後、2g/kgのブドウ糖を経口投与した。薬物投与前（-60分）、糖投与前（0分）、糖投与後15、30、60、120分に、尾静脈から採血し、全血中のブドウ糖含有量を測定した。0～120分の血糖値の曲線下面積（AUC 0～120 min, mmol/L × min）を分析し、溶媒対照と比較した。その結果、10mg/kgのHMS5552と1mg/kgのレパグリニドとの併用による血糖降下作用が、1mg/kgのレパグリニドの単剤療法よりも有意に優れており、統計的に有意な差（P < 0.001）があることを示す。

【0243】

スルホニル尿素系血糖降下薬およびグリニド系血糖降下薬は、膵島細胞によるインス

10

20

30

40

50

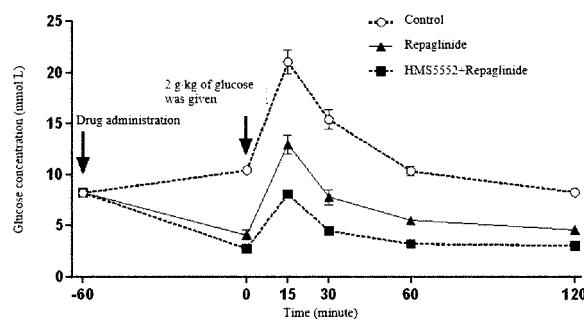
リンの分泌を促進することによって血糖値を低下させるK-ATPチャネル遮断薬であり、2型糖尿病の治療に臨床的に広く使用されている。また、新規グルコキナーゼ活性化剤であるHMS5552は、2型糖尿病患者の膵島機能を改善し、インクレチンの分泌を促進し、インスリン抵抗を低下させることができ、空腹時血糖値と食後血糖値を低下させるという二重の治療効果がある。スルホニル尿素系およびグリニド系の血糖降下薬で血糖制御が失敗する2型糖尿病患者について、スルホニル尿素系およびグリニド系の血糖降下薬とHMS5552との併用は、より優れた血糖制御効果および糖尿病合併症のリスク低下効果を有する。

【0244】

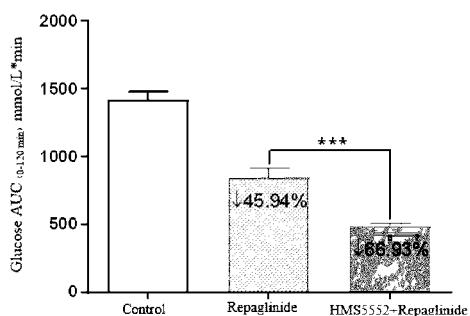
前記のHMS5552と既存の経口糖尿病薬との併用の有効性に関する研究によれば、併用がHMS5552または既存の血糖降下薬の有効性を高め、安全性リスクを低減し、医療効果を向上させることができることが明らかになった。HMS5552と既存の経口糖尿病薬で開発された経口固定用量配合剤は、現在、上記の臨床ニーズを解決するための最も有望な糖尿病治療用配合剤である。

10

【図1】



【図2】



【手続補正書】

【提出日】令和3年3月19日(2021.3.19)

【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】

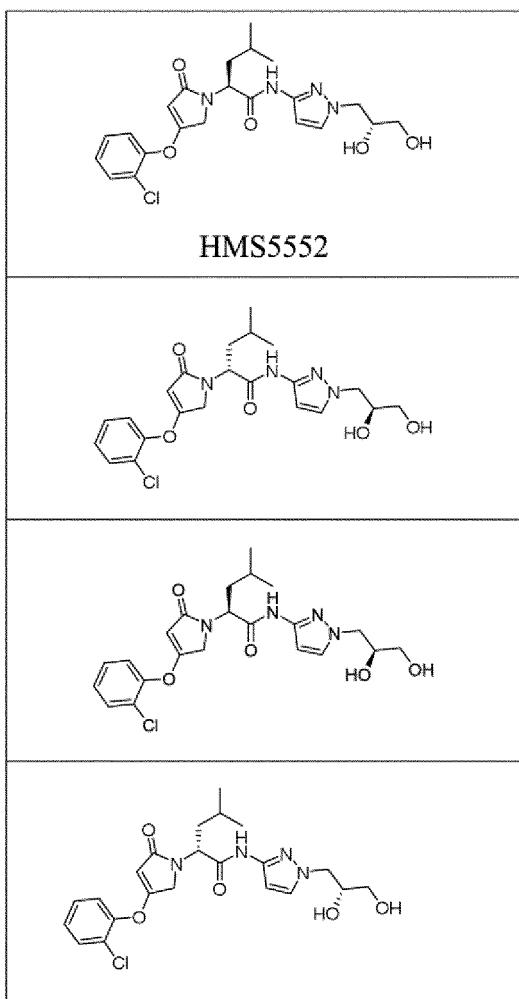
【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の(a)、(b)を含む医薬品の組合せであって、

(a)以下の式で表される化合物、或いはその薬学的に許容される塩、その同位体標識体、その結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態であるグルコキナーゼ活性化剤；

【化1】



(b)K-ATPチャネル遮断薬；

ここで、前記の医薬品(a)および(b)は、同時に、別々に、または順次に使用される、

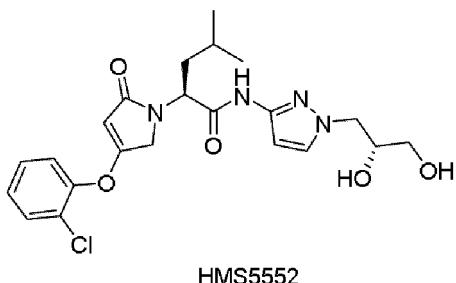
医薬品の組合せ。

【請求項2】

前記のグルコキナーゼ活性化剤とK-ATPチャネル遮断薬との重量比が、約400:1~10:1、好ましくは約100:1~25:2、より好ましくは約25:2、約25:1、約50:1、約75:2、約75:1、または約100:1であり；

好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤が、以下の式で表される化合物HMS5552、またはその同位体標識体またはその薬学的に許容される塩である、

【化2】



請求項1に記載の医薬品の組合せ。

【請求項3】

前記のグルコキナーゼ活性化剤が固体分散体の形態であり；好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤が、ポリマー担体を含む固体分散体の形態であり、ここで、前記のポリマー担体がメタクリル酸共重合体A型（メタクリル酸とメチルメタクリレート（1:1）のアニオン共重合体）であり、好ましくはEudragitであり、より好ましくはEudragit L100である。

請求項1または2に記載の医薬品の組合せ。

【請求項4】

前記のグルコキナーゼ活性化剤とポリマー担体との重量比が約1:10~10:1、好ましくは約1:9~9:1、約1:4~4:1、約3:7~7:3、約2:3~3:2、約3:4~4:3、約4:5~5:4または約5:6~6:5、より好ましくは約1:1、約2:3、約3:4、約4:5または約5:6である。

請求項3に記載の医薬品の組合せ。

【請求項5】

前記のK-ATPチャネル遮断薬が、グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、グリキドン、グリメピリドを含むスルホニル尿素系インスリン分泌促進薬、およびそれらの薬学的に許容される塩、ならびに、レバグリニド、ナテグリニドを含む非スルホニル尿素系インスリン分泌促進薬、およびそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

請求項1~4のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ。

【請求項6】

前記のグルコキナーゼ活性化剤が約1mg~約200mg、好ましくは約25mg~約100mgの用量（好ましい単位用量）の範囲で存在し、好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤の用量（好ましい単位用量）が約25mg、約50mg、約75mgまたは約100mgであり；

好ましくは、前記のK-ATPチャネル遮断薬が、約0.1mg~約10mg、好ましくは約1mg~約5mgの用量（好ましい単位用量）の範囲で存在し、好ましくは、前記のK-ATPチャネル遮断薬の用量（好ましい単位用量）が約0.1mg、約0.2mg、約0.5mg、約1mg、約1.5mg、約2mg、約4mgまたは約5mg、最も好ましくは約1mgまたは約2mgであり；好ましくは、前記のK-ATPチャネル遮断薬がグリメピリドまたはレバグリニドである。

請求項1~5のいずれか1項に記載の医薬品の組合せ。

【請求項7】

請求項1~6のいずれか1項に記載の医薬品の組合せを含む医薬組成物。

【請求項8】

グルコキナーゼ活性化剤の固体分散体およびK-ATPチャネル遮断薬を含み、好ましくは、グルコキナーゼ活性化剤の固体分散体とK-ATPチャネル遮断薬との重量比が約400:1~20:1、好ましくは約200:1~25:1、より好ましくは約25:1、約50:1、約100:1、約75:1、約150:1、または約200:1である、

請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記のグルコキナーゼ活性化剤の固体分散体が重量で約 1 ~ 9 9 % であり；前記の K - A T P チャネル遮断薬が重量で約 0 . 1 ~ 1 5 % であり；

好ましくは、前記医薬組成物が 1 つ以上の賦形剤をさらに含み、好ましくは、前記の賦形剤が結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、流動化剤、界面活性剤、湿潤剤、抗酸化剤、着香剤、甘味剤、着色剤またはコーティング剤からなる群から選択され；

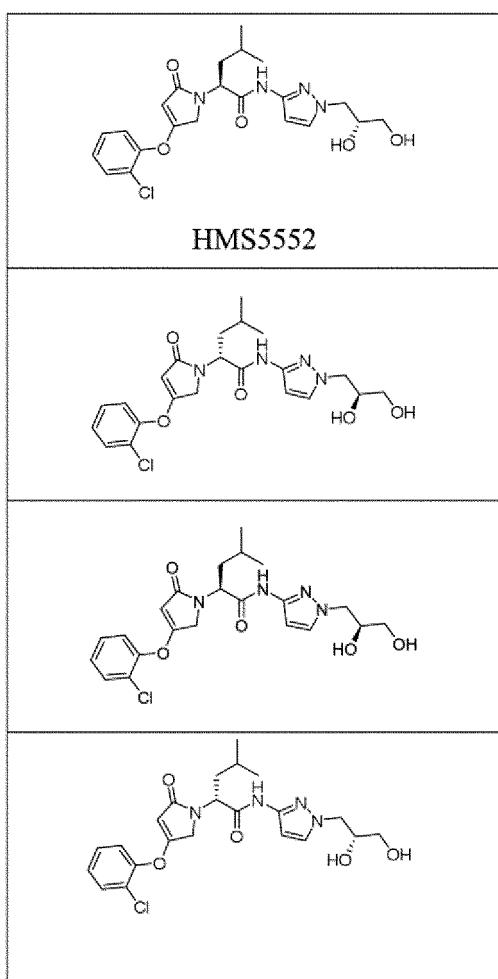
好ましくは、前記医薬組成物が錠剤、カプセル、丸剤およびトローチ剤の形態から選択され、好ましくは錠剤であり、より好ましくはコーティング錠剤である、

請求項 7 または 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

(a) 以下の式で表される化合物、或いはその薬学的に許容される塩、その同位体標識体、その結晶形、水和物、溶媒和物、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態であるグルコキナーゼ活性化剤；

【化 3】



(b) K - A T P チャネル遮断薬；及び

(c) 1 つまたは複数の賦形剤；
を含む固定用量配合剤。

【請求項 11】

前記のグルコキナーゼ活性化剤と K - A T P チャネル遮断薬との重量比が約 2 0 0 : 1 ~ 1 0 : 1 、好ましくは約 1 0 0 : 1 ~ 2 5 : 2 、より好ましくは約 2 5 : 2 、約 2 5 : 1 、約 5 0 : 1 、約 7 5 : 2 、約 7 5 : 1 、または約 1 0 0 : 1 である、

請求項 1 0 に記載の固定用量配合剤。

【請求項 12】

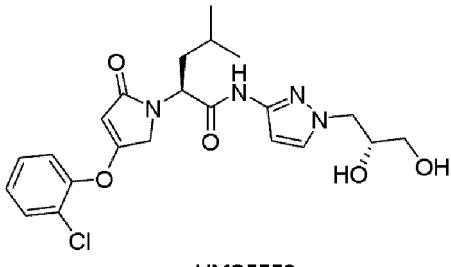
前記のグルコキナーゼ活性化剤が重量で約 1 ~ 9 9 % であり；前記の K - A T P チャネ

ル遮断薬が重量で約 0.1 ~ 1.5 % であり；

好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤が以下の式で表される化合物 H M S 5 5 5 2

、またはその同位体標識体またはその薬学的に許容される塩である、

【化 4】



HMS5552

請求項 10 または 11 に記載の固定用量配合剤。

【請求項 13】

前記のグルコキナーゼ活性化剤が固体分散体の形態であり；好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤が、ポリマー担体を含む固体分散体の形態であり、ここで、前記のポリマー担体がメタクリル酸共重合体 A 型（メタクリル酸とメチルメタクリレート（1:1）のアニオン共重合体）であり、好ましくは E u d r a g i t であり、より好ましくは E u d r a g i t L 100 である、

請求項 10 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の固定用量配合剤。

【請求項 14】

前記のグルコキナーゼ活性化剤とポリマー担体との重量比が約 1:10 ~ 10:1、好ましくは約 1:9 ~ 9:1、約 1:4 ~ 4:1、約 3:7 ~ 7:3、約 2:3 ~ 3:2、約 3:4 ~ 4:3、約 4:5 ~ 5:4 または約 5:6 ~ 6:5 であり、より好ましくは約 1:1、約 2:3、約 3:4、約 4:5 または約 5:6 である、

請求項 10 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の固定用量配合剤。

【請求項 15】

前記の K - A T P チャネル遮断薬が、グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、グリキドン、グリメピリドを含むスルホニル尿素系インスリン分泌促進薬、およびそれらの薬学的に許容される塩、ならびに、レバグリニド、ナテグリニドを含む非スルホニル尿素系インスリン分泌促進薬、およびそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、

請求項 10 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の固定用量配合剤。

【請求項 16】

前記のグルコキナーゼ活性化剤が約 1 mg ~ 約 200 mg、好ましくは約 25 mg ~ 約 100 mg の用量（好ましい単位用量）の範囲で存在し、好ましくは、前記のグルコキナーゼ活性化剤の用量（好ましい単位用量）が約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg または約 100 mg であり；

好ましくは、前記の K - A T P チャネル遮断薬が、約 0.1 mg ~ 約 10 mg、好ましくは約 1 mg ~ 約 5 mg の用量（好ましい単位用量）の範囲で存在し、好ましくは、前記の K - A T P チャネル遮断薬の用量（好ましい単位用量）が約 0.1 mg、約 0.2 mg、約 0.5 mg、約 1 mg、約 1.5 mg、約 2 mg、約 4 mg または約 5 mg、最も好ましくは約 1 mg または約 2 mg であり；好ましくは、前記の K - A T P チャネル遮断薬がグリメピリドまたはレバグリニドである、

請求項 10 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の固定用量配合剤。

【請求項 17】

グルコキナーゼ活性化剤の固体分散体と K - A T P チャネル遮断薬との重量比が約 400:1 ~ 20:1、好ましくは約 200:1 ~ 25:1、より好ましくは約 25:1、約 50:1、約 100:1、約 75:1、約 150:1、または約 200:1 である、

請求項 10 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の固定用量配合剤。

【請求項 1 8】

前記のグルコキナーゼ活性化剤が重量で約 1 ~ 9 9 % であり；前記の K - A T P チャネル遮断薬が重量で約 0 . 1 ~ 1 5 % である、

請求項 1 7 に記載の固定用量配合剤。

【請求項 1 9】

前記の賦形剤の 1 つ以上が、結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、流動化剤、界面活性剤、湿潤剤、抗酸化剤、着香剤、甘味剤、着色剤またはコーティング剤からなる群から選択され；

好ましくは、前記の結合剤がポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、またはヒプロメロースから選択され；充填剤が微結晶セルロース、ケイ素化微結晶セルロース、乳糖、リン酸二水素カルシウム、マンニトール、コーンスターク、またはアルファ化デンプンから選択され；崩壊剤がクロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、またはデンブングリコール酸ナトリウムから選択され；潤滑剤がステアリン酸マグネシウム、またはフマル酸ステアリルナトリウムから選択され；流動化剤がコロイダルシリカ、またはタルクから選択される。

請求項 1 0 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の固定用量配合剤。

【請求項 2 0】

錠剤であり；

好ましくは、コーティング錠剤であり；

好ましくは、前記のコーティング錠剤がフィルムコーティング錠剤であり、前記のフィルムコーティング剤が、フィルムコーティング基質（例えば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはそれらの混合物）、任意添加の可塑剤（例えば、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリソルベートまたはそれらの混合物）、任意添加の着色剤（例えば、ベンガラ、黄酸化鉄またはそれらの混合物）、任意添加の不透明化剤（例えば、二酸化チタン）、および任意添加の流動化剤を含む、

請求項 1 0 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の固定用量配合剤。

【請求項 2 1】

前記のコーティング錠剤がフィルムコーティング錠剤であり、前記のフィルムコーティング剤がオパドライである、

請求項 2 0 に記載の固定用量配合剤。

【請求項 2 2】

重量で、

約 1 ~ 9 9 % のグルコキナーゼ活性化剤（好ましくは H M S 5 5 5 2 、好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体）、

約 0 . 1 ~ 1 5 % の K - A T P チャネル遮断薬、

約 0 ~ 8 0 % の充填剤、

約 1 ~ 2 5 % の結合剤、

約 0 ~ 1 5 % の崩壊剤、

約 0 . 1 ~ 1 0 % の潤滑剤、

約 0 ~ 3 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む、

請求項 1 0 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の固定用量配合剤。

【請求項 2 3】

活性成分の用量（好ましい単位用量）が、重量で、

約 2 5 m g 、約 5 0 m g 、約 7 5 m g または約 1 0 0 m g のグルコキナーゼ活性化剤（好ましくは H M S 5 5 5 2 ）、

約 1 m g 、約 2 m g および約 4 m g のグリメピリドである、

請求項 2 2 に記載の固定用量配合剤。

【請求項 2 4】

(1)

重量で、

約 5 0 m g の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体)、

約 1 m g のグリメピリド、約 0 ~ 8 0 % の充填剤、約 2 ~ 8 % の結合剤、約 1 ~ 5 % の崩壊剤、約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む 5 0 m g の H M S 5 5 5 2 / 1 m g のグリメピリドの錠剤であるか；あるいは

(2)

重量で、

約 7 5 m g の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体)、

約 1 m g のグリメピリド、約 0 ~ 8 0 % の充填剤、約 2 ~ 8 % の結合剤、約 1 ~ 5 % の崩壊剤、約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む 7 5 m g の H M S 5 5 5 2 / 1 m g のグリメピリドの錠剤であるか；あるいは

(3)

重量で、

約 1 0 0 m g の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体)、

約 1 m g のグリメピリド、約 0 ~ 8 0 % の充填剤、約 2 ~ 8 % の結合剤、約 1 ~ 5 % の崩壊剤、約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む 1 0 0 m g の H M S 5 5 5 2 / 1 m g のグリメピリドの錠剤であるか；あるいは

(4)

重量で、

約 2 5 m g の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体)、

約 2 m g のグリメピリド、約 0 ~ 8 0 % の充填剤、約 2 ~ 8 % の結合剤、約 1 ~ 5 % の崩壊剤、約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、

約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む 25 mg の H M S 5 5 5 2 / 2 mg のグリメピリドの錠剤であるか；あるいは

(5)

重量で、

約 50 mg の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体) 、

約 2 mg のグリメピリド、

約 0 ~ 8 0 % の充填剤、

約 2 ~ 8 % の結合剤、

約 1 ~ 5 % の崩壊剤、

約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、

約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む 50 mg の H M S 5 5 5 2 / 2 mg のグリメピリドの錠剤であるか；あるいは

(6)

重量で、

約 75 mg の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体) 、

約 2 mg のグリメピリド、

約 0 ~ 8 0 % の充填剤、

約 2 ~ 8 % の結合剤、

約 1 ~ 5 % の崩壊剤、

約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、

約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む 75 mg の H M S 5 5 5 2 / 2 mg のグリメピリドの錠剤である、

請求項 2 3 に記載の固定用量配合剤。

【請求項 2 5 】

(1)

約 100 mg の固体分散体、約 1 . 0 0 mg のグリメピリド、約 129 . 0 0 mg の微結晶セルロース、約 7 . 5 0 mg のヒドロキシプロピルセルロース、約 7 . 5 0 mg のクロスカルメロースナトリウム、約 2 . 5 0 mg のドデシル硫酸ナトリウム、約 2 . 5 0 mg のステアリン酸マグネシウムおよび約 7 . 5 0 mg のオパドライを含み、

ここで、前記の固体分散体が約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含み、且つ約 50 mg の H M S 5 5 5 2 を含むか；あるいは

(2)

約 150 mg の固体分散体、約 1 . 0 0 mg のグリメピリド、約 79 . 0 0 mg の微結晶セルロース、約 7 . 5 0 mg のヒドロキシプロピルセルロース、約 7 . 5 0 mg のクロスカルメロースナトリウム、約 2 . 5 0 mg のドデシル硫酸ナトリウム、約 2 . 5 0 mg のステアリン酸マグネシウムおよび約 7 . 5 0 mg のオパドライを含み、

ここで、前記の固体分散体が約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含み、且つ約 75 mg の H M S 5 5 5 2 を含むか；あるいは

(3)

約 200 mg の固体分散体、約 1 . 0 0 mg のグリメピリド、約 29 . 0 0 mg の微結晶セルロース、約 7 . 5 0 mg のヒドロキシプロピルセルロース、約 7 . 5 0 mg のクロスカルメロースナトリウム、約 2 . 5 0 mg のドデシル硫酸ナトリウム、約 2 . 5 0 mg のステアリン酸マグネシウムおよび約 7 . 5 0 mg のオパドライを含み、

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約100mgのHMS5552を含むか；あるいは

(4)

約100mgの固体分散体、約2.00mgのグリメピリド、約128.00mgの微結晶セルロース、約7.50mgのヒドロキシプロピルセルロース、約7.50mgのクロスカルメロースナトリウム、約2.50mgのドデシル硫酸ナトリウム、約2.50mgのステアリン酸マグネシウムおよび約7.50mgのオパドライを含み、

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約50mgのHMS5552を含むか；あるいは

(5)

約150mgの固体分散体、約2.00mgのグリメピリド、約78.00mgの微結晶セルロース、約7.50mgのヒドロキシプロピルセルロース、約7.50mgのクロスカルメロースナトリウム、約2.50mgのドデシル硫酸ナトリウム、約2.50mgのステアリン酸マグネシウムおよび約7.50mgのオパドライを含み、

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約75mgのHMS5552を含むか；あるいは

(6)

約50mgの固体分散体、約2.00mgのグリメピリド、約136.00mgの微結晶セルロース、約4.00mgのヒドロキシプロピルセルロース、約4.00mgのクロスカルメロースナトリウム、約2.00mgのドデシル硫酸ナトリウム、約2.00mgのステアリン酸マグネシウムおよび約6.00mgのオパドライを含み、

ここで、前記の固体分散体が約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含み、且つ約25mgのHMS5552を含む、

請求項23に記載の固定用量配合剤。

【請求項26】

活性成分の用量（好ましい単位用量）が、重量で、

約25mg、約50mg、約75mgまたは約100mgのグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552）、

約0.5mg、約1mgおよび約2mgのレパグリニドである、

請求項22に記載の固定用量配合剤。

【請求項27】

(1)

重量で、

約75mgのHMS5552（好ましくはHMS5552の固体分散体、好ましくはHMS5552およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含む固体分散体）、

約1mgのレパグリニド、

約0~95%の充填剤、

約1~25%の結合剤、

約1~8%の崩壊剤、

約0.5~3%の潤滑剤、

約0~0.5%の流動化剤、および

約0~5%のコーティング剤を含む75mgのHMS5552/1mgのレパグリニドの錠剤であるか；あるいは

(2)

重量で、

約50mgのHMS5552（好ましくはHMS5552の固体分散体、好ましくはHMS5552およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約1:1でHMS5552およびEudragit L100を含む固体分散体）、

約2mgのレパグリニド、

約 0 ~ 9 5 % の充填剤、

約 1 ~ 2 5 % の結合剤、

約 1 ~ 8 % の崩壊剤、

約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、

約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む 5 0 m g の H M S 5 5 5 2 / 2 m g のレパグリニドの錠剤であるか；あるいは

(3)

重量で、

約 2 5 m g の H M S 5 5 5 2 (好ましくは H M S 5 5 5 2 の固体分散体、好ましくは H M S 5 5 5 2 およびポリマー担体を含む固体分散体、好ましくは約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含む固体分散体) 、

約 2 m g のレパグリニド、

約 0 ~ 9 5 % の充填剤、

約 1 ~ 2 5 % の結合剤、

約 1 ~ 8 % の崩壊剤、

約 0 . 5 ~ 3 % の潤滑剤、

約 0 ~ 0 . 5 % の流動化剤、および

約 0 ~ 5 % のコーティング剤を含む 2 5 m g の H M S 5 5 5 2 / 2 m g のレパグリニドの錠剤である、

請求項 2 6 に記載の固定用量配合剤。

【請求項 2 8 】

(1)

約 1 5 0 m g の固体分散体、約 1 . 0 0 m g のレパグリニド、約 7 9 . 0 0 m g の微結晶セルロース、約 7 . 5 0 m g のヒドロキシプロピルセルロース、約 7 . 5 0 m g のクロスカルメロースナトリウム、約 2 . 5 0 m g のドデシル硫酸ナトリウム、約 2 . 5 0 m g のステアリン酸マグネシウムおよび約 7 . 5 0 m g のオパドライを含み、

ここで、前記の固体分散体が約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含み、且つ約 7 5 m g の H M S 5 5 5 2 を含むか；あるいは

(2)

約 1 0 0 m g の固体分散体、約 2 . 0 0 m g のレパグリニド、約 1 2 8 . 0 0 m g の微結晶セルロース、約 7 . 5 0 m g のヒドロキシプロピルセルロース、約 7 . 5 0 m g のクロスカルメロースナトリウム、約 2 . 5 0 m g のドデシル硫酸ナトリウム、約 2 . 5 0 m g のステアリン酸マグネシウムおよび約 7 . 5 0 m g のオパドライを含み、

ここで、前記の固体分散体が約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含み、且つ約 5 0 m g の H M S 5 5 5 2 を含むか；あるいは

(3)

約 5 0 m g の固体分散体、約 2 . 0 0 m g のレパグリニド、約 1 3 2 . 0 m g の微結晶セルロース、約 6 . 0 0 m g のヒドロキシプロピルセルロース、約 6 . 0 0 m g のクロスカルメロースナトリウム、約 2 . 0 0 m g のドデシル硫酸ナトリウム、約 2 . 0 0 m g のステアリン酸マグネシウムおよび約 6 . 0 0 m g のオパドライを含み、

ここで、前記の固体分散体が約 1 : 1 で H M S 5 5 5 2 および E u d r a g i t L 1 0 0 を含み、且つ約 2 5 m g の H M S 5 5 5 2 を含む、

請求項 2 6 に記載の固定用量配合剤。

【請求項 2 9 】

活性成分を 1 つまたは複数の賦形剤に配合して造粒を行い；好ましくは、さらに、得られた粒子混合物をバイアル、小袋またはカプセルに充填するか、または所望の形状の錠剤に圧縮し；より好ましくは、さらに、得られた錠剤をフィルムコーティングすることを含む、

請求項 1 0 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の固定用量配合剤を調製する方法。

【請求項 30】

湿式造粒（高剪断および／または流動床）によって調製するか、または乾式処理（直接圧縮または乾式造粒）によって調製する、

請求項29に記載の固定用量配合剤を調製する方法。

【請求項 31】

前記のグルコキナーゼ活性化剤を固体分散体の形態で調製する、

請求項29または30に記載の固定用量配合剤を調製する方法。

【請求項 32】

前記のグルコキナーゼ活性化剤および第2またはそれ以上の活性成分とともに配合固体分散体の形態で調製する、

請求項29～31のいずれか1項に記載の固定用量配合剤を調製する方法。

【請求項 33】

1型糖尿病、2型糖尿病、若年発症成人型糖尿病（MODY）、耐糖能異常、空腹時血糖障害、高血糖症、食後高血糖症、過体重、肥満症、高血圧症、インスリン抵抗、膵島機能障害に関連する疾患および／またはメタボリックシンドロームからなる群から選択される1種以上の代謝障害を予防、遅延、治療する、またはその進行を減速すること；或いは、血糖制御を改善すること、および／または空腹時血漿グルコース、食後血漿グルコースおよび／またはグリコシル化ヘモグロビンHbA1cを低減すること；或いは、糖尿病合併症を予防、減速、遅延または逆転することに用いられる医薬品の調製における、

請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬品の組合せまたは医薬組成物、或いは請求項10～28のいずれか1項に記載の固定用量配合剤の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0130

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0130】

乾式処理（直接圧縮または乾式造粒）法は、以下の工程を含む。

（1）医薬有効成分であるグルコキナーゼ活性化剤（好ましくはHMS5552）およびパートナー薬物（好ましくはグリメピリド又はレバグリニド）をバレルミキサーに投入する。

（2）任意添加の充填剤（例えば、微結晶セルロース、ケイ素化微結晶セルロース、乳糖）を、工程（1）に添加する。

（3）任意添加の結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、またはポリビニルピロリドン、またはヒプロメロース）を、工程（1）または（2）で得られた混合物に添加する。

（4）潤滑剤または流動化剤を工程（3）に添加し、混合する。

（5）工程（4）で得られた混合物を、バイアル、小袋またはカプセルに充填するか、または所望の形状の錠剤に圧縮するか、またはローラーコンプレッサーで処理する。

（6）ローラーコンプレッサーで処理する場合、工程（3）の混合物を予め混合しておき、ローラーで圧延する。必要に応じて、適切な研磨機で整粒して、所望のサイズの粒子を得る。

（7）適切なミキサーで、任意添加の希釈剤を工程（6）で得られた粒子に加えて、圧縮性能を改善する。

（8）任意添加の崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム）を、工程（7）に加える。

（9）任意添加の潤滑剤または流動化剤を、工程（8）の混合物に加える。

（10）工程（9）で潤滑された粒子混合物を、バイアル、小袋またはカプセルに充填するか、または所望の形状の錠剤に圧縮する。

（11）必要に応じて、工程（5）または（10）で得られた錠剤をフィルムコーティ

ングする。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0150

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0150】

形態14. 前記のコーティング錠剤がフィルムコーティング錠剤であり、前記のフィルムコーティング剤が、フィルムコーティング基質（例えば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはそれらの混合物）、任意添加の可塑剤（例えば、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリソルベートまたはそれらの混合物）、任意添加の着色剤（例えば、ベンガラ、黄酸化鉄またはそれらの混合物）、任意添加の不透明化剤（例えば、二酸化チタン）、および任意添加の流動化剤を含む、形態13に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0154

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0154】

形態18. 成分の用量（好ましい単位用量）が、重量で、
約25mg、約50mg、約75mgまたは約100mgのグルコキナーゼ活性化剤（
好ましくはHMS5552）、

約1mg、約2mgおよび約4mgのグリメピリド、

約0～85%の充填剤、

約1～25%の結合剤、

約0～15%の崩壊剤、

約0.1～10%の潤滑剤、

約0～3%の流動化剤、および

約0～3%のコーティング剤である、

形態16に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0188

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0188】

形態14. 前記のコーティング錠剤がフィルムコーティング錠剤であり、前記のフィルムコーティング剤が、フィルムコーティング基質（例えば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはそれらの混合物）、任意添加の可塑剤（例えば、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリソルベートまたはそれらの混合物）、任意添加の着色剤（例えば、ベンガラ、黄酸化鉄またはそれらの混合物）、任意添加の不透明化剤（例えば、二酸化チタン）、および任意添加の流動化剤を含む、形態13に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0192

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0192】

形態 18. 成分の用量（好ましい単位用量）が、重量で、約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、または約 100 mg のグルコキナーゼ活性化剤（好ましくは HMS 5552）、約 0.5 mg、約 1 mg および約 2 mg のレパグリニド、約 0 ~ 90 % の充填剤、約 1 ~ 25 % の結合剤、約 1 ~ 15 % の崩壊剤、約 0.1 ~ 10 % の潤滑剤、約 0 ~ 3 % の流動化剤、および約 0 ~ 5 % のコーティング剤である、形態 15 に記載の医薬品の組合せ、医薬組成物または固定用量配合剤。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0207

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0207】

実施例

グルコキナーゼ活性化剤の配合錠剤の調製

本発明で使用される化学薬品は、Shin-Etsu Japan、Evonik Germany、J.T. Baker US、SCR China、Ashland US、FMC US、JRS Germany、Colorcon US、Capsugel、BASF、Zhenxing Chinaなどの会社から市販されている。製造装置および分析試験装置は、Sartorius、Nikon、Sympatec、Brucker、Gea Niro、Korsch、Erweka、Agilent、Quadro Engineering, Canada; Waters, US; TA, US; SOTAX, Switzerland; Mettler Toledo Instrument Newark, DEなどの会社から市販されている。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0229

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0229】

2.2 流動床湿式造粒による配合錠剤の調製

前記のグルコキナーゼ活性化剤の固体分散体の調製実施例で調製された HMS 5552 固体分散体およびパートナー薬物を、流動床造粒機に投入し、必要に応じて、充填剤（例えば、微結晶セルロース）を加えた。調製された結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）溶液を、20 ~ 60 分間内で流動床中の混合物に噴霧して造粒した後、流動床乾燥机（送風温度 40 ~ 60 ）で乾燥した。次に、乾燥された材料を研磨機で研磨し、適切なサイズの粒子を得た。研磨した後、微結晶セルロースまたはケイ素化微結晶セルロース（顆粒外部分を有する充填剤の処方）を、粒子に添加し、バレルミキサーで混合した。さらに、潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム）および / または任意添加の流動化剤（微粉末シリカゲル）を加え、よく混合した。潤滑された混合物を回転式打錠機で打錠して、異なる仕様に対応する異なる重量および形状の錠剤（素錠、コーティングされていない錠剤コア）を得た。必要に応じて、得られた錠剤をフィルムコーティングし、重量を約 3 % 増加させることで、フィルムコーティング錠を得た。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2019/088862												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/4155(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/426(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61K 31/415(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/427(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/4965(2006.01)i; A61K 31/17(2006.01)i; A61K 31/451(2006.01)i; A61K 31/381(2006.01)i; A61K 31/351(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61K 9/14(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K, A61P														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNMED, CNTXT, TWTXT, DWPI, SIPOABS, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 中国药物专利数据库, CTCMPD, 中国药学文摘, Chinese Pharmaceutical Abstracts, 百度学术搜索, Baidu XUESHU SEARCH, ISI-WEB OF SCIENCE, STN: HMS5552, RO5305552, KATP, 磺脲, 格列本脲, 优降糖, 格列吡嗪, 格列齐特, 格列喹酮, 格列美脲, 瑞格列奈, 那格列奈, 糖尿病, dorzagliatin, sulfonamide, glibenclamide, glyburide, glipizide, gliclazide, glpidone, glimepiride, repaglinide, nateglinide, diabetes														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">CN 107854435 A (HUA MEDICINE (SHANGHAI) LTD.) 30 March 2018 (2018-03-30) entire document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-58</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">CN 106474480 A (SHENZHEN AUSA PHARMED LTD. SHENZHEN TAILEDE NUTRITION AND HEALTH CO., LTD.) 08 March 2017 (2017-03-08) entire document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-58</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">王晔等 (WANG, Ye et al.). "2型糖尿病治疗药物应用进展 (Recent Progress in Application of Therapeutic Drugs for Type2 Diabetes Mellitus)" <i>药学进展 (Progress in Pharmaceutical Sciences)</i>, Vol. 41, No. 6, 30 June 2017 (2017-06-30), pp. 434-443</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-58</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	CN 107854435 A (HUA MEDICINE (SHANGHAI) LTD.) 30 March 2018 (2018-03-30) entire document	1-58	A	CN 106474480 A (SHENZHEN AUSA PHARMED LTD. SHENZHEN TAILEDE NUTRITION AND HEALTH CO., LTD.) 08 March 2017 (2017-03-08) entire document	1-58	A	王晔等 (WANG, Ye et al.). "2型糖尿病治疗药物应用进展 (Recent Progress in Application of Therapeutic Drugs for Type2 Diabetes Mellitus)" <i>药学进展 (Progress in Pharmaceutical Sciences)</i> , Vol. 41, No. 6, 30 June 2017 (2017-06-30), pp. 434-443	1-58
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	CN 107854435 A (HUA MEDICINE (SHANGHAI) LTD.) 30 March 2018 (2018-03-30) entire document	1-58												
A	CN 106474480 A (SHENZHEN AUSA PHARMED LTD. SHENZHEN TAILEDE NUTRITION AND HEALTH CO., LTD.) 08 March 2017 (2017-03-08) entire document	1-58												
A	王晔等 (WANG, Ye et al.). "2型糖尿病治疗药物应用进展 (Recent Progress in Application of Therapeutic Drugs for Type2 Diabetes Mellitus)" <i>药学进展 (Progress in Pharmaceutical Sciences)</i> , Vol. 41, No. 6, 30 June 2017 (2017-06-30), pp. 434-443	1-58												
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.														
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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														
Date of the actual completion of the international search 19 August 2019		Date of mailing of the international search report 09 September 2019												
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer												
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2019/088862
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	余刚 (YU, Gang). "葡萄糖激酶激活剂研究进展 (Research Progress in Glucokinase Activators)" <i>药学进展 (Progress in Pharmaceutical Sciences)</i> , Vol. 40, No. 3, 31 March 2016 (2016-03-31), pp. 168-177	1-58

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/088862

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. Claims Nos.: **56-57**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claim 56 and 57 relate to a method for preventing, delaying or treating metabolic disorders with the drug combination or formulation, which is a method for the treatment of a human body and animal body by therapy (PCT Rule 39.1(iv)), however, the examiner still searched on the basis of the reasonably expected subject matter, that is, the application of the formulation in the preparation of the corresponding drug.
2. 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. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members				International application No. PCT/CN2019/088862			
Patent document cited in search report		Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
CN	107854435	A	30 March 2018	TW	201827041	A	01 August 2018
				CN	107854435	B	22 January 2019
				CN	109646404	A	19 April 2019
				CA	3046861	A1	21 June 2018
				WO	2018108128	A1	21 June 2018
				CN	109674752	A	26 April 2019
				AU	2017376544	A1	18 July 2019
CN		106474480	A	08 March 2017		None	

国际检索报告	国际申请号 PCT/CN2019/088862															
A. 主题的分类 A61K 31/4155 (2006.01)i; A61K 31/437 (2006.01)i; A61K 31/426 (2006.01)i; A61K 31/497 (2006.01)i; A61K 31/415 (2006.01)i; A61K 31/4439 (2006.01)i; A61K 31/427 (2006.01)i; A61K 31/444 (2006.01)i; A61K 31/506 (2006.01)i; A61K 31/4965 (2006.01)i; A61K 31/17 (2006.01)i; A61K 31/451 (2006.01)i; A61K 31/381 (2006.01)i; A61K 31/351 (2006.01)i; A61P 3/10 (2006.01)i; A61K 9/14 (2006.01)i; A61K 9/20 (2006.01)i; A61K 9/48 (2006.01)i																
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K, A61P																
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献																
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNMED, CNTXT, TWXT, DWPI, SIPOABS, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 中国药物专利数据库CTOMPTD, 中国药学会摘要, 百度学术搜索, IST-WEB OF SCIENCE, STN: HMS552, R05305552, KATP, 磷酸, 格列本脲, 优降糖, 格列吡嗪, 格列齐特, 格列喹酮, 格列美脲, 瑞格列奈, 那格列奈, 糖尿病, dorzagliatin, sulfonamide, glibenclamide, glyburide, glipizide, gliclazide, gliquidone, glimepiride, repaglinide, nateglinide, diabetes																
C. 相关文件 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">类型*</th> <th style="width: 70%;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="width: 15%;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 107854435 A (华领医药技术上海有限公司) 2018年 3月 30日 (2018 - 03 - 30) 全文</td> <td>1-58</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106474480 A (深圳奥萨医疗有限公司 深圳泰乐德营养与健康有限公司) 2017年 3月 8日 (2017 - 03 - 08) 全文</td> <td>1-58</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>王晔等, “2型糖尿病治疗药物应用进展” 药学进展, 第41卷, 第6期, 2017年 6月 30日 (2017 - 06 - 30), 第434-443页</td> <td>1-58</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>余刚, “葡萄糖激酶激活剂研究进展” 药学进展, 第40卷, 第3期, 2016年 3月 31日 (2016 - 03 - 31), 第168-177页</td> <td>1-58</td> </tr> </tbody> </table>		类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 107854435 A (华领医药技术上海有限公司) 2018年 3月 30日 (2018 - 03 - 30) 全文	1-58	A	CN 106474480 A (深圳奥萨医疗有限公司 深圳泰乐德营养与健康有限公司) 2017年 3月 8日 (2017 - 03 - 08) 全文	1-58	A	王晔等, “2型糖尿病治疗药物应用进展” 药学进展, 第41卷, 第6期, 2017年 6月 30日 (2017 - 06 - 30), 第434-443页	1-58	A	余刚, “葡萄糖激酶激活剂研究进展” 药学进展, 第40卷, 第3期, 2016年 3月 31日 (2016 - 03 - 31), 第168-177页	1-58
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求														
A	CN 107854435 A (华领医药技术上海有限公司) 2018年 3月 30日 (2018 - 03 - 30) 全文	1-58														
A	CN 106474480 A (深圳奥萨医疗有限公司 深圳泰乐德营养与健康有限公司) 2017年 3月 8日 (2017 - 03 - 08) 全文	1-58														
A	王晔等, “2型糖尿病治疗药物应用进展” 药学进展, 第41卷, 第6期, 2017年 6月 30日 (2017 - 06 - 30), 第434-443页	1-58														
A	余刚, “葡萄糖激酶激活剂研究进展” 药学进展, 第40卷, 第3期, 2016年 3月 31日 (2016 - 03 - 31), 第168-177页	1-58														
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。																
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件																
“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																
国际检索实际完成的日期 2019年 8月 19日																
国际检索报告邮寄日期 2019年 9月 9日																
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451																
受权官员 樊婵娟 电话号码 86-010-62411209																

国际检索报告	国际申请号 PCT/CN2019/088862
第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)	
根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：	
1. <input checked="" type="checkbox"/> 权利要求： 56-57 因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即： [1] 权利要求56-57涉及所述药物组合或制剂用于预防、延迟或治疗代谢障碍的方法，属于人体和动物体的治疗方法（PCT细则第39.1(iv)），但审查员还是基于合理预期的主题即所述制剂在制备相应药物中的应用进行检索。	
2. <input type="checkbox"/> 权利要求： 因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：	
3. <input type="checkbox"/> 权利要求： 因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。	

表 PCT/ISA/210 (第1页续页) (2015年1月)

国际检索报告 关于同族专利的信息				国际申请号 PCT/CN2019/088862			
检索报告引用的专利文件		公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)		
CN	107854435	A	2018年 3月 30日	TW	201827041	A	2018年 8月 1日
				CN	107854435	B	2019年 1月 22日
				CN	109646404	A	2019年 4月 19日
				CA	3046861	A1	2018年 6月 21日
				WO	2018108128	A1	2018年 6月 21日
				CN	109674752	A	2019年 4月 26日
				AU	2017376544	A1	2019年 7月 18日
CN		106474480	A	2017年 3月 8日		无	

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 5/50	(2006.01)	A 6 1 P 5/50
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10

(81)指定国・地域 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,R0,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,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

(72)発明者 李 永国

中華人民共和国 2 0 0 0 3 0 上海市徐匯区南丹東路3 0 0 弄3 号楼2 0 3 室

(72)発明者 王 高森

中華人民共和国 2 0 0 0 5 1 上海市長寧区安順路2 4 0 弄1 0 号6 0 3 室

(72)発明者 高 慧升

中華人民共和国 2 0 1 3 1 8 上海市浦東新区周浦鎮關岳路2 2 9 弄1 4 3 号3 0 1 室

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA43 AA44 AA53 BB01 CC21 CC30 DD29 DD38 DD67
 EE16 EE32 EE38 FF04 FF05 FF06 FF09 FF27 FF43 FF51
 FF53
 4C086 AA01 AA02 BC36 GA07 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA34
 MA35 MA37 MA52 NA14 ZC03 ZC21 ZC35 ZC41 ZC42