

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-541928
(P2023-541928A)

(43)公表日 令和5年10月4日(2023.10.4)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K	31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/155	4 C 0 8 4
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C 0 8 6
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 2 0 6
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全44頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2023-516800(P2023-516800)	(71)出願人	523090641
(86)(22)出願日	令和3年8月27日(2021.8.27)		エリート ファーマスーティカル ソリュ ーション インク .
(85)翻訳文提出日	令和5年4月28日(2023.4.28)		アメリカ合衆国、0 8 5 4 0 ニュージ ャージー州、プリンストン、1 0 6 ワ シントン ロード
(86)国際出願番号	PCT/US2021/048104	(74)代理人	100104411
(87)国際公開番号	WO2022/066363		弁理士 矢口 太郎
(87)国際公開日	令和4年3月31日(2022.3.31)	(72)発明者	ティアン、ウー
(31)優先権主張番号	17/028,403		アメリカ合衆国、ニュージャージー州、 プリンストン
(32)優先日	令和2年9月22日(2020.9.22)	(72)発明者	ワン、ヤン
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国、ニュージャージー州、 プリンストン
(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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	F ターム(参考)	4C076 AA36 AA38 BB01 CC21 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗糖尿病医薬組成物およびその調製方法

(57)【要約】

【要約】

【解決手段】 抗糖尿病医薬組成物の経口剤形は、コア部分、外側部分、およびその間に挟まれた制御膜フィルムを含む。コア部分および外側部分はそれぞれ、治療上有効な量のメトホルミン塩酸塩およびシタグリブチンリン酸塩などの第1の抗糖尿病薬および第2の抗糖尿病薬を含む。制御膜フィルムは、コア部分をカプセル化し、経口剤形が対象の胃腸(GI)管内などの水性環境にあるときに第1の抗糖尿病薬が放出されるようにするための少なくとも1つの通路を備える。経口剤形は、単回経口投与時に、投与後約7.5時間から15時間後に被験者の第1の抗糖尿病薬の最大血漿濃度を提供するように構成される。抗糖尿病医薬組成物の経口剤形を製造する方法も提供される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における糖尿病または糖尿病予備軍を管理するための医薬組成物の経口剤形であって、

治療上有効な量で少なくとも1つの第1の抗糖尿病剤をそれぞれ含むコア部分と、

治療上有効な量で少なくとも1つの第2の抗糖尿病剤をそれぞれ含む外側部分と、および

前記コア部分を内包し、前記コア部分と前記外側部分との間に挟まれた制御膜フィルムであって、前記制御膜フィルムは、前記経口剤形が水性環境にある場合に、前記少なくとも1つの第1の抗糖尿病剤が前記コア部分からそれを通して放出されるように構成される少なくとも1つの通路と備える、前記制御膜フィルムと、を含み、

10

経口剤形は、単回経口投与時に、投与後約7.5時間～15時間の間に前記対象に少なくとも1つの第1の抗糖尿病剤の最大血漿濃度を提供するように、少なくとも1つの第1の抗糖尿病剤の制御放出を実現する、経口剤形。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の経口剤形において、前記少なくとも1つの第1の抗糖尿病剤が、メトホルミンまたはその薬学的に許容される塩を含む、経口剤形。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の経口剤形において、前記少なくとも1つの第1の抗糖尿病剤が、メトホルミン塩酸塩（メトホルミンHCl）を含む、経口剤形。

20

【請求項 4】

請求項 3 に記載の経口剤形において、前記メトホルミンHClが、約250～1000mgの剤形を有する、経口剤形。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の経口剤形において、前記経口剤形をUSPタイプII装置で、約6.8のpHを有する900mlの培地中、約37℃で約50rpmで試験すると、前記メトホルミン塩酸塩が、前記経口剤形を前記培地に接触させると、

前記メトホルミン塩酸塩の30%未満が、約2時間で放出され、

前記メトホルミン塩酸塩の10～60%が、約4時間で放出され、

前記メトホルミン塩酸塩の30～92%が、約8時間で放出され、

30

前記メトホルミン塩酸塩の55%以上が、約16時間後に放出されるような溶解プロファイルを示す、経口剤形。

【請求項 6】

請求項 4 に記載の経口剤形において、前記経口剤形が、XmgのメトホルミンHClを含む前記経口剤形の投与に基づいて、約 0.5^*X ng/ml ～約 1.6^*X ng/ml のメトホルミンの平均最大血漿濃度（ C_{max} ）を提供し、ここで、Xは、約250～1000の範囲にある、経口剤形。

【請求項 7】

請求項 4 に記載の経口剤形において、前記経口剤形が、YmgのメトホルミンHClを含む前記経口剤形の投与に基づいて、約 $7^*Y\text{ hr}^*\text{ ng/mL}$ ～約 $16^*Y\text{ hr}^*\text{ ng/mL}$ の平均最大AUC_{0-t}を提供し、ここで、Yは、約250～1000の範囲にある、経口剤形。

40

【請求項 8】

請求項 1 に記載の経口剤形において、前記少なくとも1つの第2の抗糖尿病剤が、少なくとも1つのDDP-4阻害剤、またはその薬学的に許容される塩を含む、経口剤形。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の口腔剤形において、前記少なくとも1つのDDP-4阻害剤が、シタグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、アログリブチン、ビルダグリブチン、ゲミグリブチン、アナグリブチン、テネルグリブチン、トレラグリブチン、オマリグリブチン、エボグリブチン、ゴソグリブチン、デュトグリブチン、またはベルベリンを含む、

50

1 またはそれ以上を含む、口腔剤形。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の経口剤形において、少なくとも 1 つの第 2 の抗糖尿病剤が、約 25 ~ 100 mg の剤形を有し、即時放出製剤を有するシタグリブチンリン酸塩を含む、経口剤形。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の経口剤形において、前記経口剤形を USP タイプ I 装置で、900 ml の 0.025 mol/L 塩化ナトリウム溶液中で、約 37 で約 75 rpm で試験すると、

前記シタグリブチンリン酸塩が、前記経口剤形を前記培地と接触させると、

10

15 分後に前記シタグリブチンリン酸塩の 25% 以上が放出されるような溶解プロファイルを示す、経口剤形。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の経口剤形において、前記シタグリブチンリン酸塩が、前記経口剤形を媒体と接触させると、

60 分後に前記シタグリブチンリン酸塩の 80% 以上が放出されるような溶解プロファイルを示す、経口剤形。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の経口剤形において、

前記少なくとも 1 つの第 2 の抗糖尿病剤が、1 つまたはそれ以上の

20

スルホニル尿素またはその薬学的に許容される塩、

メグリチニドまたはその薬学的に許容される塩、

チアゾリジンジオンまたはその薬学的に許容される塩、

ナトリウムグルコーストランスポーター 2 (SGLT2) 阻害剤またはその薬学的に許容される塩、若しくは

- グルコシダーゼ阻害剤またはその薬学的に許容される塩、
を含む、経口剤形。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の経口剤形において、

前記少なくとも 1 つの第 2 の抗糖尿病剤が、即時放出製剤を有し、

30

約 2.5 ~ 10 mg の投薬強度を有するダパグリフロジン、

約 2.5 ~ 25 mg の投薬強度を有するエンパグリフロジン、

約 1.25 ~ 10 mg の投薬強度を有するグリピジド、

約 1.25 ~ 10 mg の投与強度を有するグリブリド、

約 0.5 ~ 5 mg の投薬強度を有するレパグリニド、

約 30 ~ 60 mg の投与強度を有するナテオグリニド、

約 15 ~ 45 mg の投与強度を有するピオグリタゾン、

約 1 ~ 4 mg の投与強度を有するロシグリタゾン、

約 12.5 ~ 100 mg の投薬強度を有するアカルボース、または

約 12.5 ~ 100 mg の投薬強度を有するミグリトール、

40

の 1 つを含む、経口剤形。

【請求項 15】

請求項 1 に記載の経口剤形において、

前記コア部分と前記制御膜フィルムとの間に挟まれた内側シールフィルムであって、その中に封入された前記コア部分の前記保護コーティングを提供するように構成される、前記内側シールフィルムと、および

前記外側部分の外面をコーティングする外側シールフィルムであって、その中に封入された前記外側部分に保護コーティングを提供するように構成される、前記外側シールフィルムと、

をさらに含む、経口剤形。

50

【請求項 16】

請求項 15 の経口剤形において、前記内側シールフィルムまたは前記外側シールフィルムの少なくとも一方が、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン (PVP)、およびポリビニルアルコールとポリエチレングリコール (PEG) からなる群からそれぞれ選択される少なくとも 1 つのフィルム形成ポリマーを含む、経口剤形。

【請求項 17】

請求項 16 に記載の経口剤形において、前記内側シールフィルムまたは前記外側シールフィルムが、前記経口剤形の重量に対して約 0.4% ~ 40% の比率を有する、経口剤形

10

【請求項 18】

請求項 17 に記載の経口剤形において、前記比率が、前記経口剤形の重量に対して約 2% ~ 10% である、経口剤形。

【請求項 19】

請求項 16 に記載の経口剤形において、前記内側シールフィルムまたは前記外側シールフィルムの少なくとも一方が、可塑剤、または顔料、または分散剤、または酸化防止剤の少なくとも 1 つをさらに含む、経口剤形。

【請求項 20】

請求項 1 に記載の経口剤形において、前記少なくとも 1 つの通路の数が 2 つである、経口剤形。

20

【請求項 21】

請求項 20 に記載の経口剤形において、前記少なくとも 1 つの通路の各々が、前記制御膜フィルムの各側面に配置される、経口剤形。

【請求項 22】

請求項 21 に記載の経口剤形において、前記少なくとも 1 つの通路の各々が、前記制御膜フィルムの各側面の中心から ± 5 mm 以内に配置される、経口剤形。

【請求項 23】

請求項 22 に記載の経口剤形において、前記少なくとも 1 つの通路の各々が、前記制御膜フィルムの各側面の中心から ± 2 mm 以内に配置される、経口剤形。

30

【請求項 24】

請求項 1 に記載の経口剤形において、前記少なくとも 1 つの通路の各々が、約 0.30 ~ 2.00 mm の直径を有する、経口剤形。

【請求項 25】

請求項 24 に記載の経口剤形において、前記直径が、0.40 ~ 0.60 mm の範囲である、経口剤形。

【請求項 26】

請求項 1 に記載の経口剤形において、前記少なくとも 1 つの通路の各々が、約 0.10 ~ 2.00 mm の深さを有する、経口剤形。

【請求項 27】

請求項 26 に記載の経口剤形において、前記深さが、0.30 ~ 1.40 mm の範囲である、経口剤形。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

2020年9月22日に出願された米国特許出願第 17 / 028, 403 号の優先権を主張し、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるものとする。

【0002】

本開示は、一般に、2型糖尿病を治療するための医薬組成物を対象としており、具体的には、DPP-4 阻害剤シタグリプチンまたはその薬学的に許容できる塩の即時放出形態

50

でさらにコーティングされたコアに、制御放出形態のメトホルミンまたはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を対象とする。本開示は、さらに、そのような医薬組成物を調製するためのプロセス、およびそのような医薬組成物を用いて2型糖尿病を治療するための方法を対象とする。

【背景技術】

【0003】

高血糖症としても知られる2型糖尿病は、世界人口の約9%に影響を及ぼす世界的な流行病として確認されている慢性かつ進行性の疾患である。2型糖尿病は、主に、インスリン抵抗性およびインスリン分泌障害などの内分泌の欠陥または欠乏によって引き起こされる。

10

【0004】

2型糖尿病の治療は、通常、食事療法と運動療法から始まり、その後、経口抗糖尿病薬単剤療法が行われる。現在、経口抗糖尿病薬単剤療法に投与できる抗糖尿病薬の種類/クラスは様々であり、ピグアナイド、ジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP-4) 阻害剤、スルホニルウレア、メグリチニド、チアゾリジン、ナトリウム-グルコーストランスポーター2 (SGLT2) 阻害剤、および -グルコシダーゼ阻害剤、等が挙げられる。

【0005】

抗糖尿病薬の第一選択薬として承認されているメトホルミンは、2型糖尿病患者の耐糖能を改善し、基礎血糖と食後血糖の両方を低下させるピグアナイドである。メトホルミンは、肝グルコース産生を減少させ、グルコースの腸管吸収を減少させ、末梢グルコースの取り込みと利用を増加させることによりインスリン感受性を向上させる。メトホルミンは、特別な状況を除き、2型糖尿病患者や健康な被験者において低血糖を起こさず、高インスリン血症も引き起こさない。メトホルミン治療により、インスリン分泌は変化しないが、空腹時インスリン値および日中血漿インスリン応答は低下することがある。

20

【0006】

DPP-4 阻害剤は、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) という酵素を阻害する経口血糖降下剤の一種で、その作用機序は、インクレチンホルモン (GLP-1 や GIP など) の不活性化を遅らせてそのレベルを上昇させて、グルカゴン放出を抑制してインスリン分泌を高め、結果として血糖値を減少させることにある。シタグリブチンは、2006年にFDAの承認を取得したDPP-4 阻害剤の最初の薬剤である。このクラスの他の薬剤は、サキサグリブチン (2009年承認)、リナグリブチン (2011年承認)、およびアログリブチン (2013年承認) などがFDAの承認を得ている。さらに、以下のDPP-4 阻害剤も、他の国または地域から承認を得ているか、または他の国または地域で臨床試験中であり、ビルダグリブチン (EUによる)、ジェミグリブチンおよびエボグリブチン (いずれも韓国による)、アナグリブチン、テネリグリブチン、トレラグリブチン、およびオマリグリブチン (いずれも日本による)、ゴソグリブチン (ロシアによる)、デュトグリブチン、およびベルベリン (臨床試験中) を含む。明細書において、本開示全体を通じて、用語「DPP-4 阻害剤」、は、ビルダグリブチン (LAF-237)、シタグリブチン (MK-0431)、シタグリブチンリン酸塩、サキサグリブチン (BMS-477118)、GSK-823093、PSN-9301、SYR-322、SYR-619、TA-6666、TS-021、GRC-8200、GW-825964X、KRP-104、DP-893、ABT-341、ABT-279、またはそれらの別の塩、またはW02003074500、W02003106456、W02004037169、W0200450658、W02005058901、W02005012312、W02005/012308、W02006039325、W02006058064、PCT/EP2005/007821、PCT/EP2005/008005、PCT/EP2005/008002、PCT/EP2005/008004、PCT/EP2005/008283、DE10 2005 012874.2、DE10 2005 012873.4、JP2006160733、W02006071752、W02006065826、W02006078676、W02006073167、W

30

40

50

02006068163、W02006090915、W02006104356、W02006127530、W02006111261、W02007015767、W02007024993、およびW02007029086に記載のそれらの化合物を含み得る。

【0007】

スルホニル尿素は、膵臓の細胞からのインスリン放出を増加させることにより作用する。主に膵臓細胞の細胞膜上のATP感受性K⁺チャネルを閉じることにより、細胞が脱分極し、細胞内カルシウムの上昇とインスリン顆粒と細胞膜の融合の増加が起こり、その結果成熟インスリンの分泌を増加させることにつながる。この薬物クラスの薬剤には、グリベンクラミド（グリブライド）、グリボムライド、グリクラジド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピドおよびグリクロピラミド、ならびに以前の世代の他のスルホニル尿素（例えばアセトヘキサミド、カルブタミド、クロプロパミド、グリシクラミド（トルヘキサミド）等）。上記のスルホニル尿素のいずれかを含む医薬組成物は、米国特許第4,696,815号、4,346,709号、5,518,730号、5,100,669号、6,875,793号、5,091,190号、および5,024,843号などに記載のものがある。

10

【0008】

メグリチニドは、スルホニル尿素と同様の作用機序を有するが、結合親和性が弱く、解離速度が速い、別のクラスの抗糖尿病薬である。このクラスには、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドが含まれ、その説明は、例えば、EP0147850A2、EP0207331A1、EP1962、EP526171、US5,488,510等に記載される。副作用として、体重増加、低血糖がある。

20

【0009】

チアゾリジン系化合物（しばしばTZDと略される）は、複素環式化合物のクラスであり、主にペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（PPAR）を活性化することによって、インスリン抵抗性を下げることによって働き、特定の遺伝子セットの転写を変調させ、脂肪細胞における脂肪酸の貯蔵が増加し、それによって体がインスリンとグルコースをよりよく使用できるようになることができる。このクラスには、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、およびロベグリタゾンが含まれ、これらは、特許出願公開公報EP0306228、EP0008203、EP0508740、WO92/18501、WO93/02079、および米国特許第5,104,888号および5,478,852号である。TZDに関連する一般的な副作用には、浮腫、体重増加、黄斑浮腫および心不全がある。さらに、他の抗糖尿病薬と併用した場合、低血糖を引き起こす可能性があり、ヘマトクリット値やヘモグロビン値を低下させる。骨折リスクの増加もTZDに関連する副作用の1つである。

30

【0010】

SGLT2阻害剤は、腎臓におけるグルコースの再吸収を阻害し、したがって血糖を低下させる一群の薬剤である。SGLT2阻害剤は、主にナトリウムグルコース輸送タンパク質2（SGLT2）を阻害することによって作用する。この薬物クラスの薬剤としては、カナグリフロジン、エルツグリフロジン、エンパグリフロジン、アチグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、およびダパグリフロジン、ルソグリフロジン、レモグリフロジン、セルグリフロジン等、およびその薬学的に許容できる塩が挙げられる。これらの上記SGLT2阻害化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩、結晶形、または製剤などは、WO2007128749、WO2011117295、WO2005012326、WO2009035969、WO2005092877、WO2006120208、WO2011039108、WO2003099836、WO2007140191、WO2008013280、WO2004080990、WO2004007517、WO2005012326、およびWO2007114475等に記載されています。これらは、単剤とメトホルミンなど他の抗糖尿病剤との併用が可能である。副作用として、尿路感染症、低血圧などがある。

40

50

【 0 0 1 1 】

- グルコシダーゼ阻害剤は、炭水化物の消化を阻止することにより作用し、食事時の炭水化物が血糖値に与える影響を軽減する抗糖尿病薬の1種である。これらの薬剤は、実質的に糖質であり、小腸の膜結合型 - グルコシダーゼ酵素の競合阻害剤として作用し、糖質の消化に必要である。この薬物クラスの薬剤には、アカルボース、ミグリトール、ボグリボースがあり、これらの化学物質、およびその薬学的に許容される塩、製剤、結晶形態に関する記述は、例えば、E P 0 6 3 8 3 1 7 A 1、C N 1 0 2 8 7 2 0 6 2 Aに見出すことができる、W 0 2 0 0 5 / 0 3 0 6 9 8 など。主な副作用として、鼓腸、下痢などの消化器系の副作用がある。

【 0 0 1 2 】

上述した抗糖尿病薬クラスのいずれについても、目的の医薬が患者に投与されたときに、その理想的な薬学的効果をもたらす上で、製剤は極めて重要である。これらの理想的な医薬効果は、人体における対象医薬の医薬動態 (P K) および医薬力学 (P D) プロファイルを考慮し得る。

【 0 0 1 3 】

1つの顕著な例において、メトホルミン塩、特にメトホルミン塩酸塩は、典型的には高度に水溶性であり、制御されない方法で投与された場合、下痢、吐き気、嘔吐などの胃腸 (G I) 副作用を頻繁に引き起こし、他のすべての経口抗糖尿病薬よりも多く発生し、しかもその P K および P D プロファイルから、薬効期間が限られている場合がある。これらの G I 副作用は、時間の経過とともに減少し、メトホルミンを食事時に服用したり、慎重に用量を調整することで最小限に抑えることができるが、患者によっては服薬コンプライアンスを損ない、治療の中断につながる可能性もある。

【 0 0 1 4 】

これらの問題に鑑み、いくつかの特許文献があり、米国特許第 4 , 9 1 5 , 9 5 2 号、5 , 3 2 8 , 9 4 2 号、5 , 4 5 1 , 4 0 9 号、5 , 9 4 5 , 1 2 5 号、6 , 0 9 0 , 4 1 1 号、6 , 2 1 0 , 7 1 0 号、6 , 2 1 7 , 9 0 3 号、および 6 , 4 8 8 , 9 6 2 号、および 6 , 7 2 3 , 3 4 0 号、6 , 8 6 6 , 8 6 6 号および 8 , 3 2 3 , 6 9 2 号、および国際出願公開公報 W O 1 9 9 6 0 2 6 7 1 8 A 2 および W O 1 9 9 7 0 1 8 8 1 4 A 1 には、メトホルミン塩酸塩の制御放出型、徐放型、または長期放出型の薬物投与形態が開示されている。このような徐放性または制御放出は、周囲の胃液がマトリックスを通して拡散して薬物に到達し、薬物を溶解し、溶解した薬物とともに再び拡散する速度を制限することによって、またはゆっくりと浸食するマトリックスを使用し、それによって周囲の流体に新鮮な薬物を絶えずさらすことによって、実現される。このように、本医薬品は、胃と上部消化管 (G I) により規定される体内の少なくとも一部への制御放出を実現し、それにより、12時間から24時間にわたって、そのような治療を必要とするヒト被験者に、連続的かつ非脈動性の治療レベルのメトホルミン塩酸塩が提供される。

【 0 0 1 5 】

同様に、米国特許第 6 , 6 9 9 , 8 7 1 号、7 , 8 7 9 , 8 4 8 号、8 , 0 9 3 , 2 3 6 号、8 , 4 0 4 , 7 2 7 号、8 , 6 2 8 , 7 9 9 号、9 , 1 8 1 , 2 5 6 号、および国際特許出願公開公報 W O 2 0 1 2 1 3 1 0 0 5 A 1 および W O 2 0 1 5 1 2 8 8 7 7 A 1 には、シタグリブチン、サキサグリブチン、メログリブチンなどの D D P - 4 阻害剤の医薬製剤が開示されているが、これらの D D P - 4 阻害剤のヒト体内での P K および P D プロファイルも典型的に考慮される。

【 0 0 1 6 】

S G L T 2 阻害剤に関しても同様に、特許出願公開公報 U S 2 0 1 5 0 2 7 2 9 7 7 A 1 がある、U S 2 0 1 7 0 2 5 8 7 6 1 A 1、U S 2 0 1 7 0 0 5 6 3 6 5 A 1、C N 1 0 6 6 0 6 4 8 9 A、U S 2 0 2 0 0 1 7 9 3 2 8 A 1、K R 2 0 2 0 0 0 4 7 4 6 6 A などでは、カナグリフロジン、ダパグリフロジンまたはエンパグリフロジンなどの特定の S G L T 2 阻害剤の医薬製剤が開示されているが、ヒトまたは他の動物におけるそれらの P K / P D プロファイルも検討することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 7 】

上記のような他のタイプ/クラスの抗糖尿病薬（例えば、スルホニル尿素、 α -グルコシダーゼ阻害剤、メグリチニド、およびチアゾリジン）のための異なる製剤は、これらの薬剤のPK/PDプロファイルと同様に考慮してもよく、そのリストは、本明細書でスキップされる特許文献に記述される。

【 0 0 1 8 】

多くの2型糖尿病患者にとって、これらのレジメンを抗糖尿病療法として個別に投与した場合、長期治療中の血糖値を十分にコントロールできないことが観察されている。したがって、これらの2型糖尿病患者に対して、より良好な血糖コントロールのために、相加的、相補的、および/または相乗的な抗糖尿病効果を発揮し得る、2種類以上の経口抗糖尿病薬を含む併用療法が求められてきた。しかし、2種類以上の経口抗糖尿病薬を併用すると、治療方針が複雑になり、多くの患者にとって治療が困難となる可能性がある。

10

【 0 0 1 9 】

このように、2つ以上の経口抗糖尿病薬を1つの錠剤に組み合わせることにより、患者の毎日のレジメンの複雑さを増すことなく、併用療法を提供する潜在的な手段が得られる。いくつかの特許または特許出願がそのようなことを文書化している。

【 0 0 2 0 】

米国特許第7,785,627号は、ピグアニド（例えば、メトホルミン塩酸塩または他のメトホルミン塩）またはその薬学的に許容できる塩とチアゾリジン（TZD）誘導体を組み合わせて含む医薬剤形を開示している。米国特許第9,616,028号は、第1層としてメトホルミン製剤を、第2層としてSGLT2阻害剤製剤を含む二層錠剤を開示する。国際特許出願公開公報WO2013131967A1は、徐放性コアに存在するメトホルミン塩酸塩と、即時放出コーティングに存在するDPP-4阻害剤またはSGLT-2阻害剤の少なくとも1つとの組み合わせを開示している。

20

【 0 0 2 1 】

2型糖尿病を治療するための医薬組成物のためのメトホルミンおよび/またはその塩製剤とDPP-4阻害剤（例えばシタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、デナグリプチンなど）およびその塩製剤との組み合わせは、広く研究されていて、米国特許第9,155,705号、米国特許出願公開公報20100330177A1および国際特許出願公開公報WO2007078726A2、WO2009099734A1、WO2009111200A1、WO2011098483A1、WO2013110085A1、WO2014167437A1、およびWO214170770A1に開示されている。

30

【 0 0 2 2 】

臨床面では、これらの上記の抗糖尿病薬のいずれか2つを使用する併用療法が世界中で薬事承認を経ていることに注目される。例えば、シタグリプチンは、メトホルミン、スルホニルウレア、チアゾリジン系薬剤との併用、あるいはメトホルミンとスルホニルウレア、メトホルミンとチアゾリジン系薬剤との3剤併用が米国と欧州で行われてきた。近年、シタグリプチン/メトホルミンの併用療法も可能になった。2010年、FDAおよびEMAは、シタグリプチンとインスリンの併用投与を承認した。サキサグリプチンは、2007年に米国および欧州で、メトホルミン、スルホニルウレア、チアゾリジンなどの他の経口抗糖尿病剤と併用することが可能である。

40

【 0 0 2 3 】

しかしながら、併用療法のための多くの既存の医薬組成物に関連する1つの問題は、医薬製剤に含まれる2つ以上の経口抗糖尿病剤のそれぞれが、しばしば異なる医薬動態（PK）および医薬動態（PD）プロファイルを有し、これらの異なる医薬剤に対する処方、それらの異なるPK/PDプロファイルに基づいて最適化されていないことである。その結果、これらの既存の製剤は、最適化された薬効を生み出さないことが多い。

【 0 0 2 4 】

一方、第1有効成分および第2有効成分を含む医薬組成物を人体に経口投与した場合、

50

第 1 有効成分は第 2 有効成分よりも早く代謝され、その結果、これら 2 つの薬剤は抗糖尿病効果を最大化するための相乗効果を発揮することができない。

【 0 0 2 5 】

一方、異なるクラスの抗糖尿病薬には、それぞれの P D プロファイルに起因する有害な薬物 - 薬物相互作用が存在する場合がある。例えば、シタグリブチン（ジャヌビア）とスルホニルウレア薬の併用は低血糖のリスクを高めるが、メトホルミンはインスリン分泌を直接刺激しないため、低血糖のリスクは他の経口抗糖尿病薬のそれよりも低いかもしれない。

【 0 0 2 6 】

先行技術では、医薬品の治療的血清レベルを維持し、患者のコンプライアンスの欠如によって引き起こされる医薬品の投与漏れの影響を最小限に抑え、胃腸 G I 系における薬物のダンピングの可能性を低減し、または胃腸 G I 系の表面における薬物の過剰露出を低減して副作用を低減するために、制御および徐放性の医薬剤形を提供する多くの技術が使用されてきた。

10

【 0 0 2 7 】

放出制御または徐放性組成物、特に浸透圧剤形については膨大な量の研究が行われているが、抗高血糖薬の分野、特に 2 つの薬剤の組み合わせについては、ほとんど研究が行われていない。抗高血糖薬は、改善された臨床結果をもたらすことができ、抗高血糖薬の少なくとも 1 つは、可能な臨床効果を高め、副作用を低減するために、制御放出または持続放出組成物、特に浸透圧投与形態にすることができる。

20

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 2 8 】

第 1 の態様において、本開示は、対象における糖尿病を管理するための医薬組成物の経口剤形を提供する。

【 0 0 2 9 】

経口剤形は、コア部分と、外側部分と、制御膜フィルムと、を含む。コア部分は、少なくとも 1 つの第 1 の抗糖尿病剤を含み、および外側部分は、少なくとも 1 つの第 2 の抗糖尿病剤を含む。各第 1 および第 2 の抗糖尿病剤は、治療上有効な量である。制御膜フィルムは、コア部分をカプセル化し、コア部分と外側部分との間に挟まれる。制御膜フィルムは、経口剤形が被験者の胃腸（G I）管のような水性環境にあるときに、少なくとも 1 つの第 1 の抗糖尿病剤がそこを通過してコア部分から放出されるように構成される少なくとも 1 つの通路を備える。経口剤形は、単回投与の経口投与時に、経口剤形が投与後約 7 . 5 時間から 1 5 時間の間、対象において少なくとも 1 つの第 1 の抗糖尿病薬の最大血漿濃度を提供するように、少なくとも 1 つの第 1 の抗糖尿病薬の制御放出を実現するように構成される。

30

【 0 0 3 0 】

医薬組成物の経口剤形の特定の実施形態では、第 1 の抗糖尿病剤は、任意に、コア部分の約 7 0 ~ 9 0 重量%の相対量を有することができる。明細書において、コア部分の少なくとも 1 つの第 1 の抗糖尿病剤は、ビッグアニド（メトホルミンなど）またはその薬学的に許容される塩を含む。このように、コアは、少なくとも 1 つの造粒結合性ポリマーをさらに含む。少なくとも 1 つの結合ポリマーのそれぞれは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）、ヒドロキシプロピルセルロース（H P C）、ヒドロキシエチルセルロース（H E C）、ポリ（エチレン）オキシド（P E O）、ポリビニルアルコール（P V A）、ポビドン（P V P）、およびコ - ポビドンから選択され得る。また、上記の結合剤の混合物も使用することができる。好ましい結合剤は、2 5 , 0 0 0 ~ 3 , 0 0 0 , 0 0 0 の重量平均分子量を有するポリビニルピロリドンなどの水溶性である。結合剤は、コアの総重量の約 0 ~ 約 4 0 %、好ましくはコアの総重量の約 3 ~ 約 1 5 %を含む。コアは、少なくとも 1 つの浸透 / 吸収促進剤を含むことが好ましい。吸収促進剤は、脂肪酸、界面活性剤、キレート剤、胆汁酸塩、またはそれらの混合物などの当該技術分野で一般的

40

50

に知られている任意のタイプの吸収促進剤であり得る。いくつかの好ましい吸収促進剤の実施例は、カプリン酸、オレイン酸およびそれらのモノグリセリドなどの脂肪酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウムおよびポリソルベート 80 などの界面活性剤、クエン酸、フィチン酸、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) およびエチレングリコール-ピグ (B-アミノエチルエーテル-N, N, N-四酢酸 (EGTA)) などのキレート剤) のような脂肪酸である。コアは、コアの総重量に基づいて約 0 ~ 約 20 % の吸収促進剤を含み、最も好ましくはコアの総重量に基づいて約 2 % ~ 約 10 % の吸収促進剤を含む。この実施形態では、抗高血糖薬、好ましくは薬学的に許容される水溶性ポリマーである結合剤および吸収促進剤からなるコアは、好ましくは、コア成分を湿式造粒し、潤滑剤を加えて顆粒を回転プレスで錠剤に圧縮することによって形成する。また、コアは、

10

【0031】

好ましくは、コア部分の少なくとも 1 つの第 1 の抗糖尿病剤は、メトホルミンまたはその薬学的に許容される塩を含んでよい。第 1 の抗糖尿病剤の好ましい一実施例は、メトホルミン塩酸塩 (メトホルミン HCl) であり、これは、約 250 ~ 2000 mg の剤形を有することができる。例えば、経口投与形態で提供されるものは、250 mg、500 mg、750 mg、1000 mg または 2000 mg、好ましくは 500 mg、750 mg および 1000 mg のメトホルミン HCl を含み得る。

20

【0032】

任意に、コア部分の少なくとも 1 つの第 1 の抗糖尿病剤がメトホルミン HCl を含む経口剤形において、経口剤形を USP タイプ II 装置で、約 37 で約 50 rpm で、約 6 . 8 の pH を有する媒体 900 ml 中で試験する場合、メトホルミン塩酸塩は、以下のような溶解プロファイルを示すように構成され、メトホルミン塩酸塩は、経口剤形と培地との接触時に、約 2 時間でメトホルミン塩酸塩の 30 % 未満が放出され、約 4 時間でメトホルミン塩酸塩の 10 ~ 60 % が放出され、約 8 時間でメトホルミン塩酸塩の 30 ~ 92 % が放出され、約 16 時間でメトホルミン塩酸塩の 55 % を下らないように溶解プロファイルを呈するように構成される。

【0033】

任意に、コア部分の少なくとも 1 つの第 1 の抗糖尿病薬がメトホルミン HCl を含む経口剤形において、経口剤形は、X mg のメトホルミン HCl からなる経口剤形の投与に基づいて、約 $0.5 * X \text{ ng/ml}$ ~ 約 $1.6 * X \text{ ng/ml}$ のメトホルミンの平均最大血漿濃度 (C_{max}) を提供し、ここで、X は、約 250 ~ 1000 の範囲であると構成される。特定の実施形態では、制御放出経口剤形は、1000 mg のメトホルミン HCl を含み、そのような経口剤形は、1000 mg の 1 日 1 回用量のメトホルミンの投与に基づいて、約 $500 \sim 1600 \text{ ng/ml}$ である薬物の平均最大血漿濃度 (C_{max}) をもたらすよう構成される。別の実施形態では、制御放出経口剤形は、500 mg のメトホルミン HCl を含み、そのような経口剤形は、500 mg のメトホルミンの 1 日 1 回用量の投与に基づいて、約 $250 \sim 800 \text{ ng/ml}$ の薬物の平均最大血漿濃度 (C_{max}) を与

30

40

【0034】

任意に、コア部分の少なくとも 1 つの第 1 の抗糖尿病薬がメトホルミン HCl を含む経口剤形において、経口剤形は、Y mg のメトホルミン HCl を含む経口剤形の投与に基づいて、約 $7 * Y \text{ hr} * \text{ng/ml}$ ~ 約 $16 * Y \text{ hr} * \text{ng/ml}$ の平均最大 AUC_{0-t} を提供し、Y は約 250 ~ 1000 の範囲であるよう構成される。特定の実施形態では、制御放出経口剤形は、1000 mg のメトホルミン HCl を含み、制御放出剤形は、1000 mg の 1 日 1 回用量のメトホルミンの投与に基づいて、約 $7000 \sim 16000 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$ である平均 $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ を与える。別の実施形態では、制御放出経口剤形は、500 mg のメトホルミン HCl を含み、制御放出剤形は、500 mg のメトホ

50

ルミンの1日1回用量の投与に基づいて、約3500~8000 ng・hr/mlである平均AUC_{0-24hr}を提供する。

【0035】

上記のような経口剤形の実施形態のいずれかにおいて、制御膜フィルムは、少なくとも1つの制御ポリマーを含んでよい。少なくとも1つの制御ポリマーの各々は、セルロースアセテート、またはセルロースアセテートフタレートから選択される。いくつかの実施形態によれば、医薬組成物の経口剤形の制御膜フィルムにおける少なくとも1つの制御ポリマーは、セルロースエステル、セルロースジエステル、セルローストリエステル、セルロースエーテル、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテート、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、プロピオン酸セルロース、およびブチル酸セルロースであり得る。他の好適なポリマーは、米国特許第3,845,770号、3,916,899号、4,008,719号、4,036,228号、および4,112,10号に記載されており、これらは参照によりここに組み込まれる。最も好ましい膜材料は、CA-320S、CA-398-3、CA398-6、CA398-10、CA398-30、CA398-60Sから選択される。いくつかの具体的な実施形態において、少なくとも1つの制御ポリマーは、セルロースアセテート-398-10を含む。医薬組成物の経口剤形のいくつかの実施形態によれば、経口剤形の制御膜フィルム中の少なくとも1つの制御ポリマーの相対量は、以下の通りである。医薬組成物は、制御膜フィルムの約1重量%~100重量%とすることができる。明細書において、任意に、少なくとも1つの制御ポリマーの相対量は、錠剤の約1.5重量%~5.0重量%であり得る。医薬組成物の経口剤形のいくつかの実施形態によれば、制御膜フィルムは、ポリエチレングリコールなどの少なくとも1つの可塑化剤をさらに含み、その相対量は、制御膜フィルムの約0.1~40重量%である。明細書において、任意に、少なくとも1つのポリグリコールは、ポリエチレングリコール(PEG)3350を含むことができ、これは、制御された膜フィルムの約0.1~40重量%の相対量を有するように構成される。

10

20

【0036】

上記のような経口剤形の実施形態のいずれかにおいて、経口剤形の外側部分に含まれる少なくとも1つの第2の抗糖尿病剤は、少なくとも1つのDDP-4阻害剤、またはその薬学的に許容できる塩を含み得る。

【0037】

特定の実施形態によれば、少なくとも1つのDDP-4阻害剤は、シタグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、アログリブチン、ビルダグリブチン、ゲミグリブチン、アナグリブチン、テネルグリブチン、トレラグリブチン、オマリグリブチン、エボグリブチン、ゴソグリブチン、デュトグリブチン、またはベルベリンの1またはそれ以上を含む。

30

【0038】

明細書において、好ましくは、少なくとも1つの第2の抗糖尿病剤は、シタグリブチンリン酸塩からなり、約25~200mgの剤形を有し、即時放出型製剤を有する。例えば、経口剤形で提供されるものは、25mg、50mg、100mg、または200mg、好ましくは50mgまたは100mgのシタグリブチンリン酸塩を含み得る。

40

【0039】

任意に、外側部分の少なくとも1つの第2の抗糖尿病剤がシタグリブチンリン酸塩を含む経口剤形において、経口剤形がUSPタイプI装置で900mlの0.025mol/ml塩化ナトリウム溶液中で約75rpm、約37にて試験されると、シタグリブチンリン酸塩が、経口剤形を媒体と接触すると10分で25%を超えるリン酸シタグリブチンが放出するように溶存プロファイルを呈するよう構成される。

【0040】

さらに好ましくは、シタグリブチンリン酸塩は、経口剤形を媒体と接触させると、シタグリブチンリン酸塩の80%以上が60分で放出されるような溶解プロファイルを示す。

【0041】

50

- 経口剤形の特定の実施形態によれば、少なくとも1つの第2の抗糖尿病剤は、
- 【0042】
スルホニルウレアまたはその薬学的に許容される塩であるか、
- 【0043】
メグリチニドまたはその薬学的に許容される塩であるか、
- 【0044】
チアゾリジンジオンまたはその薬学的に許容される塩であるか、
- 【0045】
ナトリウム - グルコーストランスポーター2 (SGLT2) 阻害剤またはその薬学的に許容される塩か、または
- 【0046】
- グルコシダーゼ阻害剤またはその薬学的に許容される塩であるか、の1つまたはそれ以上を含む
- 【0047】
好ましくは、少なくとも1つの第2の抗糖尿病剤は、即時放出型製剤を有し、
- 【0048】
約2.5 ~ 10 mgの投薬強度を有するダパグリフロジン、
- 【0049】
約2.5 ~ 25 mgの投薬強度を有するエンパグリフロジン、
- 【0050】
約1.25 ~ 10 mgの投薬強度を有するグリピジド、
- 【0051】
約1.25 ~ 10 mgの投薬強度を有するグリブリド、
- 【0052】
約0.5 ~ 5 mgの投薬強度を有するレパグリニド、
- 【0053】
約30 ~ 60 mgの投薬強度を有するナテオグリニド、
- 【0054】
約15 ~ 45 mgの投薬強度を有するピオグリタゾン、
- 【0055】
約1 ~ 4 mgの投薬強度を有するロシグリタゾン、
- 【0056】
約12.5 ~ 100 mgの投薬強度を有するアカルボース、または
- 【0057】
約12.5 ~ 100 mgの投薬強度を有するミグリトール、の1つを含む。
- 【0058】
特定の実施形態によれば、経口剤形は、コア部分と制御膜フィルムとの間に挟まれ、ここにカプセル化されたコア部分に保護コーティングを提供するように構成される、内側シールフィルムをさらに含む。
- 【0059】
特定の実施形態によれば、経口剤形は、外側部分の外面をコーティングする外側シールフィルムをさらに含み、これは、その中に封入された外側部分の保護コーティングを提供するように構成される。
- 【0060】
特定の実施形態によれば、経口剤形は、コア部分と制御膜フィルムとの間に挟まれた内側シールフィルムと、外側部分の外面をコーティングする外側シールフィルムの両方をさらに含む。
- 【0061】
上記実施形態の経口投与剤において、内側シールフィルムまたは外側シールフィルムの少なくとも一方は、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)

10

20

30

40

50

、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン（PVP）、およびポリビニルアルコールとポリエチレングリコール（PEG）からなる群からそれぞれ選択される少なくとも1つのフィルム形成ポリマーを含む。

【0062】

上記実施形態の経口剤において、内側シールフィルムまたは外側シールフィルムは、経口剤の重量に対して、約0.4%~40%、好ましくは2%~10%の割合を有する。

【0063】

上記実施形態の経口投与剤において、内側シールフィルム、外側シールフィルム、またはその両方は、可塑剤、または顔料、または分散剤、または酸化防止剤のうちの少なくとも1つをさらに含み得る。

【0064】

医薬組成物の経口剤形のいくつかの実施形態によれば、少なくとも1つの通路は、膜被覆錠剤の中央部に機械的または光学的に作成される。

【0065】

本明細書で使用されるように、通路という用語は、開口部、オリフィス、ポア、穴、弱化領域、または剤形からの抗高血糖薬の放出のための浸透圧通路を形成するために浸食するゼラチンプラグなどの浸食性要素を含む。通路の詳細な説明は、米国特許第3,845,770号、3,916,899号、4,034,758号、4,063,064号、4,077,407号、4,088,864号、4,783,337号、および5,071,607号などに記載される（これらの開示は参照により本書に組み込まれる）。特定の

【0066】

実施形態では、通路は、レーザー穿孔によって形成される。本発明の好ましい実施形態では、剤形は、製剤の所望の薬物動態パラメータを提供するために、各錠剤の各側面に1つの通路を含む。

上記のような経口剤形の実施形態のいずれにおいても、2つの通路が存在し得、これらの通路は、制御膜フィルムの各側面に配置されてもよい。好ましくは、2つの通路の各々は、制御膜フィルムの各側面の中心から±5mm以内、好ましくは±2mm以内に配置されてもよい。各通路は、約0.30~2.00mm、好ましくは0.40~0.60mmの直径を有してもよい。各通路は、約0.10~2.00mm、好ましくは0.30~1.40mmの深さを有し得る。

【0067】

上記のような医薬組成物の経口剤形の実施形態のいずれかにおいて、対象は、ヒト、または糖尿病に罹患している哺乳類生物であり得る。

【0068】

第2の側面において、本開示は、医薬組成物の経口剤形を製造するための方法をさらに提供する。経口剤形は、第1の側面で上述したような実施形態のいずれか1つに従った組成物の経口剤形であり得る。

【0069】

本方法は、以下の工程（A-C）：

【0070】

（A）少なくとも1つの第1の抗糖尿病剤を含むコア部分調整する工程と、

【0071】

（B）制御膜フィルムを有するコア部分をコーティングする工程であって、前記制御膜フィルムは、少なくとも1つの第1の抗糖尿病剤がそこを通過して前記コア部分から放出可能なように構成される少なくとも1つの通路を備える、前記コーティングする工程と、

【0072】

（C）前記制御膜フィルムを、少なくとも1つの第2の抗糖尿病剤を含む外側部分でコーティングする工程と、を含み得る

【0073】

任意選択で、本方法は、工程（A）と工程（B）の間の工程を含み、

10

20

30

40

50

【0074】

前記コア部分を内側シールフィルムでコーティングする工程であって、前記内側シールフィルムが、その中に封入された前記コア部分に保護コーティングを提供するように構成される。

【0075】

任意選択で、本方法は、工程(C)の後に、前記外側部分を外側シールフィルムでコーティングする工程を含み、前記外側シールフィルムは、そこに封入された前記外側部分の保護コーティングを提供するように構成される。

【0076】

方法の工程(A)において、少なくとも1つの第1の抗糖尿病剤を含むコア部分は、以下のサブ工程：(1)乾式造粒、湿式造粒または流動床造粒による造粒、(2)粉碎、(3)混合、および(4)圧縮によって処方しうる。

【0077】

任意に、コア部分を得るサブ工程(4)の後、工程(A)は、コア部分をシールコーティング溶液でコーティングするサブ工程(5)をさらに含み、明細書において、前記シールコーティング溶液は、最初に溶解しているヒプロメロースまたはヒドロキシプロピルセルロースおよびポリエチレングリコールによって、ヒプロメロースまたはヒドロキシプロピルセルロースおよびポリエチレングリコールまたは他の適切な水溶性材料から作ることができる。次に、このコーティング溶液をパンコーターを用いて芯錠に噴霧した。シールフィルムは、経口剤形の約2%~10重量%を構成する。方法の工程(B)において、制御膜フィルムは、セルロースアセテートまたはセルロースアセテートフタレートポリマーからそれぞれ任意に選択され、少なくとも1つの制御ポリマーを含むことができ、そして少なくとも1つの通路は、次に制御膜フィルムに生成することができる。

【0078】

本方法のいくつかの実施形態によれば、コア部分を制御膜フィルムでコーティングする工程(B)は、以下のサブ工程：(1)スプレー懸濁液を調整する工程であって、明細書において、前記スプレー懸濁液はCA-398-10およびPEG3350を含む、前記調整する工程と、および(2)前記コア部分を前記スプレー懸濁液でコーティングし、それによってコーティングされたコアを得る工程と、および(3)前記コーティングされたコアを硬化させる工程と、を含む。

【0079】

方法の上記実施形態において、コーティングされたコアを硬化させる上記サブ工程(3)は、コーティングされたコアを50 で少なくとも約1時間硬化させる工程を含む。

【0080】

特定の実施形態では、少なくとも1つの通路のそれぞれは、レーザー穿孔によって形成される。本発明の好ましい実施形態では、経口剤形は、製剤の所望の薬物動態パラメータを提供するために、各錠剤の各側に1つの通路を含み、オリフィスは錠剤の中央から±2mm以内にあるべきで、オリフィスの直径は0.40~0.60mmであり、オリフィスの深さは0.30~1.40mmであるべきである。

【0081】

方法の特定の実施形態では、工程(C)における外側部分の少なくとも1つの第2の抗糖尿病剤は、少なくとも1つの第2の抗糖尿病剤のための懸濁液を、すべての賦形剤(カオリンを除く)および少なくとも1つの第2の抗糖尿病剤を必要量の精製水中で固体が溶けるまで適当な均質機を使用して混合することにより調製できるようにすることができる。次に、予めスクリーニングした(メッシュ#60)カオリン粉末を少なくとも1つの第2の抗糖尿病剤コーティング懸濁液に加え、適切なミキサーおよびブレードを用いて、粉末がコーティング懸濁液に均一に分散されるまで混合することができる。

【0082】

方法の特定の実施形態では、工程(C)における外側部分の少なくとも1つの第2の抗糖尿病剤は、少なくとも1つの第2の抗糖尿病剤のための溶液が、すべての賦形剤および

10

20

30

40

50

第2の抗糖尿病剤を必要量の精製水中で、固体が溶解するまで適切なホモジナイザーを使用して混合することによって調製され得るようにする。次に、膜コーティングされた錠剤を、錠剤床の全幅をカバーするスプレーを生成するための単一または複数のスプレーガンを用意したパッフルを備えた適切な穴あき横穴付きコーティングパンに装填することができる；温められた非コーティング錠剤の平均重量を最初の開始重量として決定する；第2の糖尿病コーティングサスペンションまたは溶液を適切なスプレー速度および霧化圧で錠剤床にスプレーする；スプレーを、必要な重量増加を得るまで錠剤重量を監視しながら継続することができる。

【0083】

経口投与物からの外側部分が外側シールフィルムでさらにコーティングされる方法の特定の実施形態では、外側シールフィルムは、以下の手順によって作製することができる。簡単に言えば、外シールコーティング溶液は、固形物が溶解するまで適切なホモジナイザーを用いて必要量の精製水中に全ての賦形剤を混合することによって調製することができる。少なくとも1つの第2の抗糖尿病剤でコーティングされた錠剤（すなわち外側部分）を、錠剤床の全幅を覆うスプレーを生成するための単一または複数のスプレーガンを取り付けたパッフルを有する適切な穴あきサイドベント付きコーティングパンに装填することができる；温められた非被覆錠剤の平均重量を最初の開始重量として決定する；シールコーティング溶液を適切なスプレー速度および霧化圧で錠剤床にスプレーする；スプレーを、必要な重量増加を得るまで錠剤重量を監視しながら継続する。

10

【0084】

本開示全体を通じて、用語「錠剤」は、コーティングされているか否かにかかわらず、あらゆる形状およびサイズの圧縮された医薬用投与剤形を包含することが意図される。

20

【0085】

本明細書で使用する「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学の範囲内で、化合物、材料、組成物、および/または剤形を意味するものであり、ヒトや動物の組織と接触して使用するのに適し、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、その他の問題や合併症がなく、妥当な利益とリスクの比率に適した健全な医学的判断の範囲内である。

【0086】

本明細書で使用される「医薬組成物」または「剤形」という用語は、互換的に使用され、医薬または活性薬剤の用量が含まれる医薬組成物、調剤または系を意味すると定義される。医薬組成物または剤形は、経口、非経口、肺、直腸、膺、鼻、および局所を含むがこれらに限定されない、当業者に知られている任意の投与経路によって投与され得る。

30

【0087】

本明細書で使用される用語「剤形」は、本発明の少なくとも1つの単位剤形を意味する（例えば、抗高血糖薬の1日投与量は、1日1回投与のために本発明の2つの単位剤形に含まれ得る）。

【0088】

本明細書で使用する「経口剤形」という用語は、口の粘膜から吸収され、および/または嚥下後、胃腸管を通して吸収されるために、口から投与される剤形を意味すると定義される。このような経口剤形には、溶液、シロップ、懸濁液、乳剤、ゲル、粉末、顆粒、カプセル、錠剤、頬剤および舌下剤が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0089】

本明細書で使用する場合、「治療上有効な」という用語は、制御放出剤形を1日1回ペースでヒト患者に経口投与する場合に、即時放出参照標準（例えば、Janumet（登録））とほぼ同量以上、血糖値を低減できる抗糖尿病剤の量を意味することを意味する。

【0090】

用語「即時放出」（略称「IR」）は、本開示の目的のために、投与後短時間で経口剤形から胃腸管に活性薬物含有物を放出し、典型的には血漿薬物レベルも投与後間もなくピークに達すると定義する。したがって、「即時放出剤形」という用語は、活性薬剤の「即時放出」を示し、したがって活性薬剤の実質的に即時の放出速度を提供する剤形と称され

50

る。

【0091】

本開示全体で言及される用語「制御放出」（略称「CR」）は、用語「延長放出」（略称「ER」）、「延長放出」（略称「PR」）、「持続放出」（略称「SR」）と互換性があると考えられ、本開示の目的のために、延長した期間（*e.g.* 例えば、約12時間から約24時間）、即時放出剤形と比較して、活性薬剤の血漿濃度が治療レベルでより長い時間維持され、治療効果が長期にわたって維持されるようなものである。したがって、用語「放出制御型剤形」、「即時放出型剤形」、「延長型剤形」、および/または「持続型剤形」とは、活性薬剤の「放出制御」、「即時放出」、「延長放出」、および/または「持続放出」を示す剤形のことである。

10

【0092】

本開示を通じて、Fortametの異なる製剤は、Andrx Labsおよび他の企業で商標登録されているメトホルミンHClの徐放剤形と呼ばれ、米国特許第6,866,866号に記載される。Janumet XRは、SitagliptinとMetforminの剤形と呼ばれ、Merck社でブランド化されており、米国特許第7,759,366号に記載される。

【0093】

本開示を通じて、数字の後ろにある相対的な用語「およそ（approximately）」、「約（about）」、「辺り（around）」、または同様の用語は、示された数字の5%以内にある実際の数字の説明として言及される。1つの例示的な実施例では、「約1.00」は、実際の数値が0.95と1.05の間であると解釈することができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0094】

【図1】図1は、本開示のいくつかの実施形態による医薬組成物の剤形の模式図である。

【図2A】図2Aおよび2Bはそれぞれ、サンプル経口剤形（すなわち、本開示の実施形態1で提供されるメトホルミンHCl/シタグリブチンリン酸塩CR1000/100mg錠剤製剤）のメトホルミンHClおよびシタグリブチンリン酸塩の溶解プロファイルである。

【図2B】図2Aおよび2Bはそれぞれ、サンプル経口剤形（すなわち、本開示の実施形態1で提供されるメトホルミンHCl/シタグリブチンリン酸塩CR1000/100mg錠剤製剤）のメトホルミンHClおよびシタグリブチンリン酸塩の溶解プロファイルである。

30

【図3A】図3Aおよび3Bはそれぞれ、空腹状態の被験者における、参照製剤（「参照」）および試験製剤（「試験」、すなわち、本開示の実施形態1で提供されるメトホルミン塩酸塩/シタグリブチンリン酸塩CR1000/100mg錠剤製剤）の時間に対する平均血漿濃度の線形および準対数プロットであり、並びに、

【図3B】図3Aおよび3Bはそれぞれ、空腹状態の被験者における、参照製剤（「参照」）および試験製剤（「試験」、すなわち、本開示の実施形態1で提供されるメトホルミン塩酸塩/シタグリブチンリン酸塩CR1000/100mg錠剤製剤）の時間に対する平均血漿濃度の線形および準対数プロットであり、並びに、

40

【図4A】図4Aおよび図4Bはそれぞれ、摂食状態の被験者における、参照製剤（「参照」）および試験製剤（「試験」、すなわち本開示の実施形態1で提供するメトホルミン塩酸塩/シタグリブチンリン酸塩CR1000/100mg錠剤製剤）の時間に対する平均血漿濃度の線形および半対数プロットである。

【図4B】図4Aおよび図4Bはそれぞれ、摂食状態の被験者における、参照製剤（「参照」）および試験製剤（「試験」、すなわち本開示の実施形態1で提供するメトホルミン塩酸塩/シタグリブチンリン酸塩CR1000/100mg錠剤製剤）の時間に対する平均血漿濃度の線形および半対数プロットである。

【発明を実施するための形態】

50

【0095】

以下では、本明細書に開示された様々な実施形態の上述の図面を参照しながら、本開示の様々な実施形態の技術的解決策を、明確かつ十分に理解できるように説明することにする。ことに留意されたい。記載された実施形態は、本開示の実施形態の単なる一部であり、全てではない。本開示の記載された実施形態に基づいて、当業者は、本開示によって保護が求められる範囲に入るものとする他の実施形態（複数可）を得ることができる。

【0096】

第1の態様において、本開示は、糖尿病または糖尿病予備軍を有する対象を処置するために特に使用される、医薬組成物の剤形を提供する。

【0097】

明細書において、剤形は、好ましくは、被験者が経口摂取する経口剤形であり、被験者は、ヒトであり得るが、これに限定されず、さらに別のインスリン産生哺乳動物、例えば、サル、チンパンジー、犬、猫などでもあり得る。

【0098】

本明細書に開示される剤形において、医薬組成物は、それぞれが異なるメカニズムの作用を有し、一緒になって血糖コントロールにおいて相加的、相補的、および/または相乗的な効果を有する、2つ以上の抗糖尿病剤を含む。いくつかの実施形態によれば、2つ以上の抗糖尿病剤のうちの一つは、ピグアニドまたはその薬学的に許容される塩を含む。好ましくは、ピグアニドは、メトホルミン、またはその薬学的に許容される塩（例えば、塩酸メトホルミン）であり得る。医薬組成物の経口投与形態における2つ以上の抗糖尿病薬は、ピグアニドの他に、スルホニル尿素、メグリチニド、チアゾリジン、DPP-4阻害剤、ナトリウム-グルコーストランスポーター2（SGLT2）阻害剤、または-グルコシダーゼ阻害剤などの他の1つ以上の抗糖尿病薬から更になる。

【0099】

医薬組成物の剤形において、2つ以上の抗糖尿病剤の各々は、剤形が被験者に経口投与されたときに、2つ以上の抗糖尿病剤がそれぞれの抗血糖作用を補完的かつ相乗的に発揮し、それによって被験者に最適化された治療効果を実現できるように、最適化される用量および/または剤形を有するようにさらに構成され得る。言い換えれば、2つ以上の抗糖尿病剤の用量（複数可）および/または剤形（複数可）は、医薬組成物の剤形が対象者に取り込まれると、それぞれのメカニズムの作用が最大限に相乗的に補完されるように、剤形においてそれぞれ最適化される。剤形のいくつかの実施形態によれば、そこに含まれる2つ以上の抗糖尿病薬のための用量および/または剤形は、対象におけるそれぞれのPK/PDプロファイルに基づいて最適化されるように設計または構成される。

【0100】

本明細書で提供される医薬組成物の剤形において、2つ以上の抗糖尿病剤のいずれか一つは、確立されているそれぞれのPK/PDプロファイルに従って、即時放出型製剤であるように、または代替的に制御放出型製剤であるように構成され得る。

【0101】

医薬組成物の経口剤形における抗糖尿病剤の即時放出型製剤について、抗糖尿病剤は、顆粒、スフェロイド、ビーズ、粒子、ペレット（以下、まとめて「多粒子」と称する）等として提供することができる。経時的に所望の薬物量を提供するために治療上有効な多粒子体の量は、カプセルに入れることができ、または他の任意の適切な経口形態に組み込むことができる。

【0102】

医薬組成物の経口剤形における抗糖尿病薬の放出制御製剤については、剤形のコアに抗糖尿病薬を配置し、さらにコアを制御膜でコーティングすることにより実現でき、コアに留まる抗糖尿病薬の放出制御を実現するように構成される。

【0103】

図1は、本開示の特定の実施形態による医薬組成物の経口剤形の構造図である。図に示されるように、医薬組成物の経口剤形001は、少なくとも1つの第1の抗糖尿病剤を含

10

20

30

40

50

むコア部分 100 と、少なくとも 1 つの第 2 の抗糖尿病剤を含む外側部分 200 とから実質的になる。

【0104】

制御膜フィルム 150 は、コア部分 100 とアウト部分 200 との間に挟まれる。制御された膜フィルム 150 上には、1 つ以上の送達通路（例えば、オリフィス、孔、穴、または類似物）151 が配置されており、これらは、制御された放出またはその延長放出を実現するように、コア部分 100 内の少なくとも 1 つの第 2 の抗糖尿病剤が制御された膜フィルム 150 から出たための送達通路となるように構成される。図 1 では、2 つの送達通路 151 のみが示されているが、しかし、それは説明のためだけであり、制御膜フィルム 150 に配置される送達通路の数には制限がないことに留意されたい。任意に、送達通路の各々は、水溶性材料（例えばゼラチン）または腸溶性材料などの可溶性プラグ（図示せず）をさらに備えることができ、これは、通路を封止するように構成されているが、水溶液（例えば GI 液）中で溶解または溶出し、それによって送達通路を開いてコア部分 100 内の少なくとも 1 つの第 1 の抗糖尿病薬を放出させることができる。明細書において、制御膜フィルム 150 は、質量重量で経口剤形全体の約 1% ~ 約 7%、好ましくは約 1.5% ~ 約 4% を構成することができる。本開示の特定の好ましい実施形態では、剤形は、製剤の所望の薬物動態パラメータを提供するように構成された 2 つの通路を含む。

10

【0105】

明細書において、制御膜フィルム 150 は、半透膜であることによって、半透膜とすることができ、水や生体液などの外部流体の通過に対して透過性であり、コア内の抗糖尿病薬の通過に対して不透過性である。このように、制御膜フィルム 150 は、少なくとも 1 つの不溶性ポリマーを含み得る。制御膜フィルム 150 の形成に使用できる不溶性高分子の非限定的な実施例としては、セルロースエステル、セルロースジエステル、セルローストリエステル、セルロースエーテル、セルロースエステルエーテル、セルロースアシレート、セルロースジアシレート、セルローストリアシレート、セルロースアセテート、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、セルロースアセテートプロピオネート、またはセルロースアセテートブチレートなどが挙げられる。他の好適なポリマーは、米国特許第 3,845,770 号、第 3,916,899 号、第 4,008,719 号、第 4,036,228 号、および第 4,112,100 号に記載されており、これらは参照によりここに組み込まれる。例えば、そのようなものとして 1 つの膜材料は、39.3% ~ 40.3% のアセチル含有量を含み、Eastman Fine Chemicals から市販されているセルロースアセテート CA-398-10 であり得る。

20

30

【0106】

明細書において、任意に、制御膜フィルム 150 は、互いに混合される少なくとも 1 つの不溶性ポリマーと少なくとも 1 つの可溶性賦形剤（すなわち、細孔形成剤）とから構成され得る。少なくとも 1 つの可溶性賦形剤は、任意に、少なくとも 1 つの細孔形成剤およびまたは少なくとも 1 つの可塑剤を含み得る。制御膜フィルム 150 における主要な組成物およびそれらの比率は、表 1 に要約される。

【表 1】

表1 経口剤系における制御膜フィルムの主成分

40

成分	好ましい	より好ましい
ポリマー	50-99%	75-95%
細孔形成剤	0-40%	2-20%
可塑剤	0-25% or 0-30%	0-15%

【0107】

任意に、制御膜フィルム 150 は、上記のような 1 つ以上の不溶性ポリマーと、少なくとも 1 つの孔形成剤とを含み得る。少なくとも 1 つの孔形成剤は、コアに浸透する流体（水および生物学的流体）の体積を増加させ、医薬組成物の剤形が通路および/または多孔質膜を通して抗高血糖薬の実質的にすべてを吐出することを可能にする。孔形成剤は、水

50

溶性材料または腸溶性材料であり得る。細孔形成剤として有用な好ましい材料のいくつかの実施例には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロース、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール (P E G)、プロピレングリコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアシテートフタレート、ポリビニールアルコール、メタクリル酸コポリマー、およびこれらの混合物などがある。好ましい細孔形成剤は、 P E G 4 0 0、 P E G 3 3 5 0、 P E G 6 0 0 0、および P E G 8 0 0 0 である。細孔形成剤は、全重量の約 0 ~ 約 4 0 % を構成する。の、最も好ましくはコーティングの総重量の約 2 % ~ 約 2 0 % である。孔形成剤は、膜フィルムから溶解または溶出し、流体がコアに入り有効成分を溶解させるための経路を膜フィルムに形成する。孔形成剤は、メトホルミンまたはその薬学的に許容される塩のような水溶性の薬物、または腸の条件下で溶解する薬物であってもよい。気孔形成剤が薬物である場合、本発明の剤形は、気孔形成剤として選択される薬物の即時放出を提供するという利点を有する。

10

【 0 1 0 8 】

任意にかつ好ましくは、制御膜フィルム 1 5 0 は、可塑剤のような特定の賦形剤で形成されることもできる。一般的に知られている可塑剤としては、アジペート、アゼレート、エンゾエート、クエン酸塩、ステアレート、イソブカート、セバケート、クエン酸トリエチル、クエン酸トリ - n - ブチル、クエン酸アセチル、クエン酸エステル、および J o h n W i l e y & S o n s 社発行の E n c y c l o p e d i a o f P o l y m e r S c i e n c e a n d T e c h n o l o g y , V o l . 1 0 (1 9 6 9) に記載される。好ましい可塑剤は、トリアセチン、アセチル化モノグリセリド、ブドウ種子油、オリーブ油、ゴマ油、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、グリセリンソルビトール、シュウ酸ジエチル、ジエチルマレート、ジエチルフマレート、コハク酸ジブチル、ジエチルマロネート、ジオクチルフタレート、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、グリセルトリブチレート、などがある。特定の可塑剤に応じて、コーティングの総重量に基づいて、 0 ~ 約 2 5 %、好ましくは約 2 ~ 約 1 5 % の可塑剤の量を使用することができる。

20

【 0 1 0 9 】

本明細書で使用する場合、「通路」という用語は、コア部分 1 0 0 にカプセル化されている少なくとも 1 つの抗糖尿病剤のそこからの放出を可能にする制御膜フィルム 1 5 0 の開口 (例えば開口、オリフィス、孔、穴など) を指し、また弱められた領域または侵食可能な領域 (例えば、また、制御膜フィルム 1 5 0 の弱体化した領域または侵食可能な領域 (例えば、水性環境で侵食する侵食可能なプラグ) を指し、その中に開口を形成するように誘導して、それによって少なくとも 1 つの抗糖尿病剤のそこからの放出を可能にすることができる。「通路」の詳細な説明は、米国特許第 3, 8 4 5, 7 7 0 号、 3, 9 1 6, 8 9 9 号、 4, 0 3 4, 7 5 8 号、 4, 0 6 3, 0 6 4 号、 4, 0 7 7, 4 0 7 号、 4, 0 8 8, 8 6 4 号、 4, 7 8 3, 3 3 7 号、および 5, 0 7 1, 6 0 7 号などの番号の開示があり、それらの開示を参照によってここに組み込むものとする。特定の実施形態では、経口剤形 0 0 1 の制御膜フィルム 1 5 0 の通路は、機械的またはレーザー穿孔によって形成される。他の実施形態では、通路は、膜コーティングの前にコアに圧痕を作り、圧痕の点で膜の弱体化領域を形成することによって形成される。

30

40

【 0 1 1 0 】

任意に、医薬組成物の経口剤形は、内側シールフィルム (図 1 に図示せず) をさらに含むことができ、これは、コアの間に挟まれる。部分 1 0 0 および制御膜フィルム 1 5 0 を含む。インナーシールフィルムは、コア部分 1 0 0 を実質的に封入し、本開示で提供される医薬組成物の経口投与形態のコア部分に含まれる医薬有効成分の特性がコーティングプロセス中に影響を受けないように、コア部分 1 0 0 が制御膜フィルム 1 5 0 でコーティングされる前にそのための密閉手段を提供するように構成される。

【 0 1 1 1 】

明細書において、インナーシールフィルムは、少なくとも 1 つのフィルム形成ポリマー

50

と、薬学的に許容される1つまたはそれ以上の賦形剤と、を含み得る。フィルム形成ポリマーの実施例としては、ヒドロキシプロピルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニールアルコール、ポリエチレングリコール（PEG）、ヒプロメロース、または他の適当な水溶性ポリマー材料が挙げられる。外側シールフィルムに含まれる賦形剤は、同様に、可塑剤（複数可）、顔料（複数可）（すなわち、染料（複数可）または着色剤（複数可））、分散剤（複数可）、および酸化防止剤（複数可）を含み得る。可塑剤、顔料、分散剤、および酸化防止剤の組成は、当分野で殺された人々に知られている。可塑剤の実施例は、ポリエチレングリコールグレード400～3350およびクエン酸トリエチルを含む。分散剤の実施例は、含水ケイ酸アルミニウム（カオリン）を含む。酸化防止剤の実施例は、 α -トコフェロール、 γ -トコフェロール、6-トコフェロール、トコフェロールに富む天然由来の抽出物、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、没食子酸ドデシル、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、またはブチルヒドロキシアニソール（BHA）等を含む。好ましい酸化防止剤は、没食子酸プロピルである。明細書において、酸化防止剤は、本開示で提供される医薬組成物の経口剤形のコア部分の酸化的劣化を防止する役割を果たす。

10

【0112】

明細書において、錠剤全体に対する内側シールフィルムの相対量は、本発明の範囲内で変化し得、望ましい薬物負荷に依存し、錠剤剤形の約0.5%～40%、好ましくは2%～10%の範囲の重量であり得る。

20

【0113】

特定の実施形態によれば、医薬組成物の経口剤形001のコア部分100における少なくとも1つの第1の抗糖尿病剤は、ピグアニドまたはその薬学的に許容される塩を含む。経口剤形のいくつかの実施形態によれば、ピグアニドはメトホルミンであり得、さらに任意に、経口剤形のコア部分100における少なくとも1つの第1の抗糖尿病剤は、500～1000mgの投与量を有し得るメトホルミン塩酸塩からなる。このように、本明細書で提供される経口剤形によって提供されるこの実質的な浸透圧ポンプ処方により、ピグアニドまたはその薬学的に許容される塩は、被験者が経口剤形を服用した後に制御または持続放出を実現し、しかも膨張ポリマーを採用することなく実現できる。

30

【0114】

特定の実施形態において、本発明におけるメトホルミン塩酸塩の制御放出経口剤形のコア部分は、少なくとも1つの抗糖尿病薬（すなわち、抗高血糖薬または活性薬、例えば、メトホルミン塩酸塩）の他に、任意で少なくとも1つの結合剤（「バインダー」としても知られる）、および/または任意で少なくとも1つの吸収促進剤、および/または任意で少なくとも1つの潤滑剤、表2に記載のものをさらに含む。

【表2】

表2. 経口剤形のコア部分の主成分(有効成分、賦形剤)

成分	好ましい	より好ましい
抗糖尿病剤(複数可)	50-98%	75-95%
バインダー(複数可)	0-40%	3-15%
吸収促進剤(複数可)	0-20%	2-10%
潤滑剤(複数可)	0-10%	1-3%

40

【0115】

明細書において、結合剤は、ポリビニルピロリドン（「プロビドン」または「ポリビドン」とも呼ばれ、「PVP」と略される）、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース、ポリメタクリレート、ワックス、および類似物などの従来公知の薬学的に許容できる結合剤なら何でもよい。また、前記の結合剤の混合物

50

も使用できる。好ましい結合剤は、重量平均分子量 25,000 ~ 3,000,000 のポリビニルピロリドンなどの水溶性である。結合剤は、経口剤形のコア部分の総重量に対して、約 0 ~ 約 40%、好ましくは約 3 ~ 約 15% を構成することができる。

【0116】

コア部分は、任意に、吸収促進剤を含み得る。吸収促進剤は、脂肪酸、界面活性剤、キレート剤、胆汁酸塩またはそれらの混合物など、当技術分野で一般的に知られている任意の種類吸収促進剤であり得る。いくつかの好ましい吸収促進剤の実施例は、カプリン酸、オレイン酸、およびそれらのモノグリセリドなどの脂肪酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウムおよびポリソルベート 80 などの界面活性剤、クエン酸、フィチン酸、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) およびエチレングリコール-ビッグ (B-アミノエチルエーテル-N, N, N 四酢酸 (EGTA)) といったキレート剤である。コア部分は、コア部分の総重量に基づいて約 0 ~ 約 20% の吸収促進剤を含むことができ、最も好ましくはコア部分の総重量に基づいて約 2 ~ 約 10% の吸収促進剤を含む。

10

【0117】

本明細書で提供される経口剤形のコア部分に使用できる潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ナトリウム、ペヘン酸グリセリルなどの当該技術分野で一般的に知られている任意の種類潤滑剤であり得、最も好ましくは、コア部分の総重量の約 0.2% ~ 約 2% である。

【0118】

上記の結合剤 (複数可)、吸収促進剤 (複数可)、および滑沢剤 (複数可) に加えて、任意に経口剤形のコア部分に含まれ得る他の賦形剤は、顔料または染料を含み得る。

20

【0119】

経口剤形の 1 つの特定の実施形態では、コアタブレット (すなわちコア部分) は、メトホルミン塩酸塩 (すなわち活性薬物)、ポビドン (ポリビニルピロリドン、または PVP)、USP (United State Pharmacopeia) グレード (すなわち、バインダー)、ラウリルナトリウム (すなわち、吸収促進剤)、およびステアリン酸マグネシウム (すなわち潤滑剤) を含み得る。

【0120】

特定の実施形態によれば、メトホルミン塩酸塩は、様々な条件下で投与後 7.5 時間から 15 時間のピーク血漿濃度を得ることができる。さらに、メトホルミンの制御放出は、薬剤によって頻繁に引き起こされる胃腸 (GI) 副作用 (例えば、下痢、吐き気、および嘔吐など) を効果的に低減することができる。空腹時および摂食状態におけるメトホルミン/シタグリプチン徐放錠の血漿濃度数値の図 3 および 4 に基づいて、7.5 ~ 15 時間の間に血漿濃度のピークを持つような効果を実現する。

30

【0121】

コア部分 100 における少なくとも 1 つの第 1 の抗糖尿病薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容される塩である実施形態では、制御放出経口剤形は、1000 mg / 100 mg の 1 日 1 回用量のメトホルミン/シタグリプチンを提供する制御放出経口剤形の投与に基づいて、約 700 ~ 1500 ng / ml、好ましくは約 900 ~ 1250 ng / ml である薬剤の平均最高血漿濃度 (C_{max}) を与える。

40

【0122】

コア部分 100 中の少なくとも 1 つの第 1 の抗糖尿病薬がメトホルミンまたはその薬学的に許容される塩である実施形態では、制御放出剤形は、1000 mg / 100 mg の 1 日 1 回用量のメトホルミン/シタグリプチンを提供する制御放出経口剤形の投与に基づいて、約 7000 ~ 16000 ng · hr / ml であり、好ましくは約 9000 ~ 14000 ng · hr / ml の平均 AUC_{0-24hr} を与える。

【0123】

上記構成のため、ビッグアニドを含む医薬組成物の制御放出剤形について (例えば、非インスリン依存性糖尿病 (NIDDM) または糖尿病予備軍のヒト被験者への 1 日 1 回の投与に適しているメトホルミン) は、投与形態が最大約 24 時間血糖値を制御でき、投与後

50

7 時間半 ~ 15 時間の薬物の平均最大血漿濃度までの時間 (T_{max}) と約 6 ~ 15 時間の薬物の平均血漿濃度 / 時間曲線の高さの 50 % の幅で薬物の制御放出を提供でき、この投与形態は最大約 24 時間、血糖値を制御できる。

【 0 1 2 4 】

いくつかの実施形態によれば、コア部分 100 における少なくとも 1 つの第 1 の抗糖尿病剤は、ピグアニドまたはその薬学的に許容される塩に加えて、1 つまたはそれ以上の他のタイプの抗糖尿病剤をさらに含んでもよく、これらは、医薬組成物の口腔用剤形における制御膜 150 のために、口腔投与後に口腔用剤形からの制御放出を実現し得る。

【 0 1 2 5 】

いくつかの他の実施形態によれば、コア部分 100 の少なくとも 1 つの第 1 の抗糖尿病剤は、ピグアニドを含まず、1 つまたはそれ以上の他の種類の抗糖尿病剤からなることができ、経口投与後に経口剤形から制御された放出を実現することができる。

【 0 1 2 6 】

本明細書で提供される医薬組成物の経口剤形 001 の特定の実施形態によれば、外側部分 200 の少なくとも 1 つの第 2 の抗糖尿病剤は、DPP-4 阻害剤 (例えば、シタグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、またはアログリブチンなど)、スルホニル尿素 (例えばグリピジド、またはグリブリド等)、メグリチニド (例えば、レパグリニド、ナテグリニド、またはミチグリニド等)、チアゾリジン (例えば、ピオグリタゾン、またはロシグリタゾンなど)、SGLT2 阻害剤 (例えば、カナグリフロジン、エルトゥグリフロジン、エンバグリフロジン、またはダバグリフロジンなど)、または - グルコシダーゼ阻害剤の少なくとも 1 つを含み得る。本明細書で提供される医薬組成物の経口投与形態では、経口投与形態の外側部分 200 に存在する少なくとも 1 つの第 2 の抗糖尿病剤は、経口投与形態の服用直後に放出される制御膜フィルム 150 の外面に実質的にコーティングされているので、少なくとも 1 つの第 2 の抗糖尿病剤は、経口投与形態のコア部分 100 からの少なくとも 1 つの第 1 の抗糖尿病剤 (例えば、メトフォルミン HCl) の制御放出に対してほとんど影響しない。

【 0 1 2 7 】

本明細書で提供される医薬組成物の経口剤形において、少なくとも 1 つの第 2 の糖尿病薬の各々は、少なくとも 1 つの第 1 の糖尿病薬 (例えば、メトホルミン) の用量および剤形と対応して一致する用量および剤形を有するように構成されて、それによって補完的および相乗的効果を実現することができる。例えば、少なくとも 1 つの第 2 の抗糖尿病薬の各々の用量および製剤は、メトホルミンの用量および製剤、並びに少なくとも 1 つの第 2 の抗糖尿病薬の各々の PK / PD プロファイルに基づいて設定され得る。

【 0 1 2 8 】

1 つの特定の実施形態において、医薬組成物の経口剤形は、約 500 ~ 1000 mg の投与量を有するメトホルミンの徐放形態と、約 25 ~ 100 mg の投与量を有する DPP-4 阻害剤のシタグリブチンの即時放出形態とを含み、これらはそれぞれ経口剤形のコア部分 100 および外側部分 200 に存する。

【 0 1 2 9 】

別の特定の実施形態では、医薬組成物の経口剤形は、約 500 ~ 1000 mg の投与量を有するメトホルミンの制御放出形態と、約 2.5 ~ 10 mg の投与量を有する SGLT-2 阻害剤ダバグリフロジンの即時放出形態を含み、これらはそれぞれ経口剤形のコア部分 100 および外側部分 200 に存在する。

【 0 1 3 0 】

本明細書で提供される医薬組成物の経口剤形の特定の実施形態によれば、図 1 にも示されるように、外側シールフィルム 250 が外側部分 200 の外側表面をコーティングするように配置される。外側シールフィルム 250 は、経口剤形に保護コーティングを提供するように構成され、経口剤形に含まれる医薬活性成分の特性が環境によって影響されないようにする。

【 0 1 3 1 】

明細書において、経口剤形の外側シールフィルム250は、上述の内側シールフィルムと同様の組成を有することができる。簡潔には、外側シールフィルムは、少なくとも1つの薬学的に許容されるフィルム形成ポリマーと、1つまたはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含み得る。

【0132】

フィルム形成ポリマーの実施例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニールアルコール、ポリエチレングリコール（PEG）、ヒプロメロース、または他の適切な水溶性ポリマー物質を含む。フィルム形成ポリマーとして使用するためのHPMCの特定の形態は、HPMC2910である

10

【0133】

外側のシールフィルムに含まれる賦形剤は、同様に、可塑剤（複数可）、顔料（複数可）（すなわち、染料（複数可）または着色剤（複数可））、分散剤（複数可）、および酸化剤（複数可）を含み得る。可塑剤の実施例は、ポリエチレングリコールグレード400～3350およびクエン酸トリエチルを含む。分散剤の実施例は、含水ケイ酸アルミニウム（カオリン）を含む。酸化防止剤の実施例は、 α -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、トコフェロールに富む天然由来の抽出物、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、没食子酸ドデシル、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、またはブチルヒドロキシアニソール（BHA）等を含む。好ましい酸化防止剤は、没食子酸プロピルである。明細書において、酸化防止剤は、本開示で提供される医薬組成物の経口剤形のコア部分の酸化的劣化を防止する役割を果たす。

20

【0134】

明細書において、錠剤全体に対する外側シールフィルムの相対量は、本発明の範囲内で変化し得、望ましい薬物負荷に依存し、錠剤剤形の約0.5%～40%、好ましくは2%～10%の範囲の重量であり得る。

【0135】

明細書において、フィルム形成ポリマー（複数可）および可塑剤の相対量は、本発明の範囲内で変化し得る。可塑剤は、独立して、または様々な比率で組み合わせとして使用されるかもしれない。錠剤全体に対する可塑剤の相対量は、本発明の範囲内で変化し得、望ましい薬物負荷に依存する。ほとんどの場合、可塑剤は、錠剤剤形の約0.1重量%～10重量%、好ましくは1%～8重量%を構成することができる。さらに、酸化防止剤のレベルは、約0.03%から0.05%を構成することができる。分散剤として含水ケイ酸アルミニウムを使用する場合、錠剤剤形の約0.2重量%から5重量%、好ましくは0.5重量%から2重量%を構成することができる。

30

【0136】

以下の実施例は、本発明の範囲内の実施形態をさらに説明し、実証するものである。これらの実施形態は、単に例示の目的で与えられ、本発明の精神および範囲から逸脱することなくその多くの変形が可能であるため、本発明の制限として解釈されることを意図していない。

40

【0137】

いくつかの好ましい実施形態によれば、医薬組成物の経口剤形は、制御放出形態のメトホルミンまたはその薬学的に許容できる塩と、即時放出形態のシタグリブチンまたはその薬学的に許容できる塩との固定用量の組み合わせを含むものである。明細書において、より具体的には、メトホルミンまたはその薬学的に許容される塩は、図1に例示するような経口投与形態001のコア部100に配置される少なくとも1つの第1抗糖尿病薬に対応し、シタグリブチンまたはその薬学的に許容される塩は、図1に例示する経口投与形態001の外側部200に配置される第2抗糖尿病薬に対応する。これらの実施形態の経口投与剤では、これら上記2つの抗糖尿病剤は、実質的に同時投与に適した剤形に製剤化され

50

ている。

【0138】

このような1つの特定の固体投与形態は、シタグリブチンリン酸塩の即時放出形態でコーティングされた制御放出形態のメトホルミン塩酸塩の固定用量組合せを含む錠剤に関するものである。任意選択で、本開示の固定用量組合せに組み込むためのメトホルミン塩酸塩の単位投薬量は、500、750、または1000ミリグラムであり得る。さらに任意に、本開示の固定用量組み合わせ医薬組成物に組み込むためのシタグリブチン遊離塩基無水物（活性部分）の単位投与強度は、25、50、または100ミリグラムであり得る。医薬組成物に使用されるシタグリブチン遊離塩基無水物に対するシタグリブチンリン酸一水和物の当量は、対応して、32.125、64.25、または128.5ミリグラムであり得る。 10

【0139】

いくつかの他の実施形態によれば、医薬組成物の経口剤形は、制御放出形態のメトホルミンまたはその薬学的に許容できる塩と、即時放出形態のSGLT-2阻害剤（例えば、ダパグリフロジン）またはその薬学的に許容できる塩との固定用量組み合わせを含む。このような1つの特定の固体投与形態は、即時放出形態のダパグリフロジンでコーティングされた制御放出形態のメトホルミン塩酸塩の固定投与量の組み合わせを含む錠剤に関するものである。任意選択で、本開示の固定用量組合せに組み込むためのメトホルミン塩酸塩の単位投薬強度は、500、750、または1000ミリグラムであり得、本開示の固定用量組合せに組み込むためのダパグリフロジンの単位投薬強度は、2.5~10mgであり得る。 20

【0140】

さらにいくつかの他の実施形態によれば、医薬組成物の経口剤形は、制御放出形態のメトホルミンまたはその薬学的に許容される塩と、即時放出形態のスルホニル尿素（例えばグリピジドまたはグリブリド）またはその薬学的に許容される塩、例えばグリピジドまたはグリブリドとの固定用量組み合わせを含み、本開示の固定用量組み合わせへの組み込みに対するグリピジドまたはグリブリドの単位投薬強度は1.25~10mgであり得る。

【0141】

さらにいくつかの他の実施形態によれば、医薬組成物の経口剤形は、制御放出形態のメトホルミンまたはその薬学的に許容できる塩と、即時放出形態のメグリチニド（例えば、レパグリニドまたはナテオグリニド）またはその薬学的に許容される塩などであり、本開示の固定用量組合せに組み込むためのレパグリニドの単位用量強度は0.5~5mgであり得、本開示の固定用量組合せに組み込むためのナテオグリニドの単位用量強度は30~60mgであり得る。 30

【0142】

さらにいくつかの他の実施形態によれば、医薬組成物の経口剤形は、制御放出形態のメトホルミンまたはその薬学的に許容される塩と、即時放出形態のチアゾリジン（例えば、ピオグリタゾンまたはロシグリタゾン）またはその薬学的に許容される塩との固定用量組み合わせを含んで成る。明細書において、本開示の固定用量組み合わせに組み込むためのピオグリタゾンの単位投薬強度は15~45mgであり得、一方、本開示の固定用量組み合わせに組み込むためのロシグリタゾンの単位投薬強度は、1~4mgであり得る。 40

【0143】

さらにいくつかの他の実施形態によれば、医薬品の経口剤形が組成物は、制御放出形態のメトホルミンまたはその薬学的に許容される塩と、即時放出形態のアルファグルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボースまたはミグリトール）またはその薬学的に許容される塩との固定用量組合せを含んでなる。例えば、本開示の固定用量組み合わせに組み込むためのアカルボースの単位投薬強度は12.5~100mgであり得、本開示の固定用量組み合わせに組み込むためのミグリトールの単位投薬強度は12.5~100mgであり得る。

【0144】

以下の実施例は、本発明の範囲内の実施形態をさらに説明し、実証するものである。これらの実施形態は、単に例示の目的で与えられ、本発明の精神および範囲から逸脱することなくその多くの変形が可能であるため、本開示の制限として解釈されることを意図していない。

【実施例 1】

【0145】

この実施形態は、実質的に、即時放出（IR）シタグリブチンリン酸塩フィルム（すなわち外側部分、100mg組成物）でコーティングされた浸透圧ポンプ制御放出メトホルミン塩酸塩（HCl）コアタブレット（すなわち、コア部分、1000mg組成物）を含む医薬組成物の経口剤形の調製を例示する。

10

【0146】

より具体的に説明すると、放出制御型メトホルミンHCl膜コーティング錠のコアは、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-EF）を水に溶かして固形分約5%w/wのHPC-EF溶液とし、これをデランプしたメトホルミンHClとソルビトールとラウリル硫酸ナトリウムに吹き付ける流動床造粒によって処方した。

【0147】

乾燥した顆粒を、コミル0.8mmで粉砕した。粉砕した顆粒をステアリン酸マグネシウムと一緒にV-ブレンダーにて25RPMで約5分間ブレンドした。経口剤形のコア部分、すなわちメトホルミンコア錠（「メトホルミンCR（放出制御）」と表示）の造粒条件は、表3に要約される。

20

【表3】

表3. メトホルミンER顆粒条件

顆粒温度(°C)	45-55
空気量(HZ)	25-45
自動化空気圧(Bar)	2-3
流動層噴霧量(g/分)	5-10

注) 乾燥後の顆粒のLOD%は、水分バランスから判断してNMT3%であった。なお、LODとは「Loss On Dry」の略であり、NMTとは「No More Than」の略である。

30

【0148】

最終ブレンドは、自動錠剤プレス機で、10.0×20.5mmの長さの金型を使用して錠剤に圧縮した。

【0149】

次に、コア錠を、アセトン溶液中のCA-398-10（すなわち制御膜用ポリマー材料）およびPEG6000（すなわち制御膜用フラックス増強剤）を含む溶液でコーティングし、その後50で60分間硬化させることにより制御膜でコーティングした。制御膜の塗布条件を表4にまとめた。

【表4】

表4.制御膜のコーティング条件

製品温度(°C)	15-30
空気量(HZ)	35
自動化空気圧(Bar)	0.9
スプレー速度(g/分)	10-20
パン速度(rpm)	17-18
入口温度(°C)	20-30

40

【0150】

コーティングされた錠剤は、レーザーで2つの穴（例えば、図1に示されるように、錠

50

剤の両側に1つの穴を開け、各穴は錠剤の中央から±5mm以内であり、オリフィスの直径は0.40~0.60mmの間であり、オリフィスの深さは0.10~2.00mmの間でなければならなかった。

【0151】

シタグリブチンリン酸塩コーティング溶液は、すべての賦形剤とシタグリブチンリン酸塩を必要量の精製水中で適切なホモジナイザーを用いて固形物が溶解するまで混合することにより調製した。シタグリブチンリン酸塩コーティング溶液は、合計約18.0%固形分w/wに調製し、これをメトホルミンコーティング錠剤に適用し、活性医薬成分(「API」)フィルム層(すなわち経口投与剤の外側部分)に堆積する固形分の量を制御して、望ましいシタグリブチン用量を達成した。

10

【0152】

膜コーティングされたメトホルミンHCl制御放出コア錠を、錠剤床の全幅をカバーするスプレーファンを生成するために単一のスプレーガンを取り付けたバッフルを有する適切な穴あきサイドベント付きコーティングパンに装填した、温められた非コーティング錠の平均重量を初期開始重量として決定した；シタグリブチンリン酸塩コーティングサスペンションを適切なスプレー速度および霧化圧で錠剤床にスプレーし、シタグリブチンリン酸塩コーティング懸濁液の噴霧を、錠剤重量をモニターしながら、必要な重量増加が得られるまで継続し、シタグリブチン(フリーベースとして)50mgに相当する130mgまたはシタグリブチン(フリーベースとして)100mgに相当する260mgの近似乾燥コート重量が、錠芯上に堆積し、スプレーを止め、錠剤を乾燥させてコーティングパンから排出された。シタグリブチンフィルムコーティングの条件を表5にまとめた。

20

【表5】

表5. シタグリブチンフィルムコーティング条件

製品温度(°C)	35-45
空気量(HZ)	35/45
自動化空気圧(Bar)	1.0
スプレー速度(g/分)	9-10
パン速度(rpm)	15
入口温度(°C)	55-65

30

【0153】

次に、シタグリブチンコーティング錠を、まずヒプロメロースとポリエチレングリコールをオパドライ材料または他の適当な水溶性材料、好ましくはヒプロメロースとポリエチレングリコールとの混合コーティング材料であるオパドライクリア(YS-1-7006)を精製水に溶解させたシールコーティング溶液でコーティングした。次に、このオパドライコーティング液を、パンコーターを用いて、排気温度38~42、霧化圧力28~40psi、スプレー速度10~15ml/minの条件で芯錠に噴霧した。コーティングのOpadry Clearは、約20~25mg/錠を構成する。

【0154】

上記のような調製方法(すなわち、実施形態1)によって得られた経口剤形(すなわち、即時放出シタグリブチンリン酸塩外膜(100mg)でコーティングされたメトホルミンHCl制御放出コア錠(1000mg))において、コア部分(すなわちメトホルミンHCl制御放出錠、1000mg組成)および外層部分(すなわちシタグリブチンリン酸塩膜、100mg組成)の種々の組成はそれぞれ表6および表7にまとめられる。

40

50

【表 6】

表6. メトホルミンHCl徐放錠剤 1000mg の組成

材料	% w/w
メトホルミンHCl	83.3
ラウリル硫酸ナトリウム	3.8
ソルビトール	5.2
HPC EF	5.1
ステアリン酸マグネシウム	0.8
セルロースアセテート	1.7
ポリエチレングリコール	0.25
合計	100.0

10

【表 7】

表7. シタグリプチンリン酸塩フィルム100mg の組成

材料	% w/w
シタグリプチンリン酸塩(100 mg フリーベース)	52.05
HPMC E5	47.95
合計	100.0

20

【実施例 2】

【0155】

この実施形態は、即時放出 (IR) シタグリプチンリン酸塩フィルム (すなわち外側部分、100mg 組成物) でコーティングされた浸透圧ポンプ制御放出メトホルミン塩酸塩 (HCl) コア錠 (すなわちコア部分、1000mg 組成物) を実質的に含む医薬組成物の経口剤形の調製を例示する。

【0156】

より具体的に説明すると、放出制御型メトホルミンHCl膜コーティング錠のコアは、流動層造粒により製剤化され、ポビドン (PVP-K90) を水に溶解して固形分 w/w 約 7% の PVP 溶液とし、これをデランプしたメトホルミンHClとラウリル硫酸ナトリウムに噴霧した。

30

【0157】

乾燥した顆粒を、コミル 0.8mm で粉砕した。粉砕した顆粒をステアリン酸マグネシウムと一緒に V-ブレンダーにて 25RPM で約 5 分間ブレンドした。経口剤形のコア部分、すなわちメトホルミンコア錠 (「メトホルミンCR (放出制御)」と表示) の造粒条件を表 8 に要約する。

【表 8】

表8. メトホルミンER顆粒条件

顆粒温度(°C)	33-45
空気量(HZ)	25-45
自動化空気圧(Bar)	2-2.5
流動層噴霧量(g/分)	5-10

40

注) 乾燥後の顆粒の LOD% は、水分バランスから判断して NMT 3% であった。なお、LODとは「Loss On Dry」の略であり、NMTとは「No More Than」の略である。

【0158】

最終ブレンドを自動錠剤プレス機で圧縮し、500mg 製剤の場合は 12.0 × 12.0

50

0 mmの丸型、1000 mg 錠剤の場合は10.0 × 20.5 mmの長さまたは10.3 × 21.2 mmの楕円形の金型を用いて錠剤にした。次いで、これにより得られたコア錠（すなわち、経口剤形のコア部分）を、まず、ヒプロメロースとポリエチレングリコール、好ましくはヒプロメロースとポリエチレングリコールとの混合コーティング材であるオパドライクリア（Opadry Clear）（YS-1-7006）を精製水に溶解させた、ヒプロメロースとポリエチレングリコールまたは他の適当な水溶性物質からなるシールコーティング溶液でコーティングした。次に、このコーティング液を、パンコーターを用いて、排気温度38～42、霧化圧力28～40 psi、スプレー速度10～15 ml/minの条件で芯錠に噴霧した。コーティングのオパドライクリアは、約10～15 mg/錠を構成する。

10

【0159】

次に、シール膜被覆錠剤を、CA-398-10（すなわち、制御膜用ポリマー材料）およびPEG3350（すなわち、制御膜用孔形成剤/可塑剤）をアセトン溶液中に含む溶液でコーティングした後、50で60分間硬化させることによって制御膜でコーティングした。制御膜のコーティング条件を表9にまとめた。

【表9】

表9.制御膜のコーティング条件

製品温度(°C)	18.4-24.8
空気量(HZ)	35
自動化空気圧(Bar)	0.9
スプレー速度(g/分)	14.4-15.9
パン速度(rpm)	17-18
入口温度(°C)	24.3-30

20

【0160】

コーティングされた錠剤は、レーザーで2つの穴（例えば、図1に示されるように、錠剤の両側に1つの穴）を開け、各穴は錠剤の中央から±5 mm以内であり、オリフィスの直径は0.30～0.80 mmの間であり、オリフィスの深さは0.10～2.00 mmの間でなければならなかった。

30

【0161】

シタグリブチンリン酸塩コーティング溶液は、すべての賦形剤とシタグリブチンリン酸塩を必要量の精製水中で、固形物が溶解するまで適当なホモジナイザーを用いて混合することにより調製された。シタグリブチンリン酸塩コーティング溶液は、合計約18.0% 固形分 w/w に調製し、これをメトホルミンコーティング錠剤に適用し、活性医薬成分（「API」）フィルム層（すなわち経口投与剤の外側部分）に堆積する固形分の量を制御して、望ましいシタグリブチン用量を達成した。

【0162】

膜被覆メトホルミンHCl制御放出コア錠を、錠剤床の全幅を覆うスプレーファンを生成するために単一のスプレーガンを取り付けたパッフルを有する適切な穴あきサイドベント付きコーティングパンに装填した；温められた非被覆錠の平均重量を初期開始重量として決定し、シタグリブチンリン酸塩コーティングサスペンションを適切なスプレー速度および霧化圧で錠剤床に噴射し、シタグリブチンリン酸塩コーティング懸濁液の噴霧を、錠剤重量をモニターしながら、必要な重量増加が得られるまで継続し、シタグリブチン（フリーベースとして）50 mg に相当する130 mg またはシタグリブチン（フリーベースとして）100 mg に相当する260 mg の近似乾燥コート重量が、錠芯上に堆積し、スプレーを止め、錠剤を乾燥させてコーティングパンから排出された。シタグリブチンフィルムコーティングの条件を表10にまとめた。

40

50

【表 1 0】

表10 シタグリプチンフィルムコーティング条件

製品温度(°C)	37.4-45.0
空気量(HZ)	35/45
自動化空気圧(Bar)	1.0
スプレー速度(g/分)	9-10
パン速度(rpm)	15
入口温度(°C)	58.6-65.6

10

【0 1 6 3】

次に、シタグリプチンコーティング錠を、まず、ヒプロメロースとポリエチレングリコールとを精製水に溶解させたオパドライ材料または他の適当な水溶性材料からなるシールコーティング液、好ましくはヒプロメロースとポリエチレングリコールとの混合コーティング材料であるオパドライクリア (Opadry Clear) (YS-1~7006) でコーティングした。次に、このオパドライコーティング液を、パンコーターを用いて、排気温度38~42、霧化圧力28~40 psi、スプレー速度10~15 ml/minの条件で芯錠に噴霧した。コーティングのオパドライクリアは、約20~25 mg/錠を構成する。

20

【0 1 6 4】

上記のような調製方法(すなわち、実施形態2)によって得られた経口剤形(すなわち、即時放出シタグリプチンリン酸塩外膜(100 mg)でコーティングしたメトホルミンHCl制御放出コア錠(1000 mg))において、コア部分(すなわち、メトホルミンHCl制御放出錠、1000 mg組成)および外層部分(すなわちシタグリプチンリン酸塩、100 mg組成)の種々の組成はそれぞれ表11および表12にまとめられる。

【表 1 1】

表11メトホルミンHCl徐放錠剤1000mgの組成

材料	% w/w
メトホルミンHCl	84.7
ラウリル硫酸ナトリウム	4.2
プロビドンK90	6.8
ステアリン酸マグネシウム	0.4
ヒプロメロース	1.4
ポリエチレングリコール	0.6
セルロースアセテート	1.7
ポリエチレングリコール	0.2
合計	100.0

30

【表 1 2】

表12シタグリプチンリン酸塩フィルム100mgの組成

材料	% w/w
シタグリプチンリン酸塩(100 mg フリーベース)	52.05
HPMC E5	47.95
合計	100.0

40

50

【実施例 3】

【0165】

本実施形態は、即時放出（IR）シタグリブチンリン酸塩フィルム（50mg組成）でコーティングされた浸透圧ポンプ制御放出（CR）メトホルミンHClコア錠（1000mg組成）の調製を例示する。

【0166】

使用された手順は、特定の変形を伴って、上述の実施形態2と同様であり、したがって参照することができる。より具体的には、メトホルミンCR造粒条件、制御膜コーティング条件、およびシタグリブチン膜コーティング条件は、それぞれ表13、表14、および表15に要約される。

【表13】

表13メトホルミンCR顆粒条件

顆粒温度(°C)	33-45
空気量(HZ)	25-45
自動化空気圧(Bar)	2-2.5
流動層噴霧量(g/分)	5-10

注) 乾燥後の顆粒のLOD%は、水分バランスから判断してNMT3%であった。なお、LODとは「Loss On Dry」の略であり、NMTとは「No More Than」の略である。

【表14】

表14.制御膜のコーティング条件

製品温度(°C)	18.4-24.8
空気量(HZ)	35
自動化空気圧(Bar) (Bar)	0.9
スプレー速度(g/分)	14.4-15.9
パン速度(rpm)	17-18
入口温度(°C)	24.3-30

【表15】

表15.シタグリブチンフィルムコーティング条件

製品温度(°C)	37.6-42.0
空気量(HZ)	25/40
自動化空気圧(Bar)	1.0
スプレー速度(g/分)	7-8.8
パン速度(rpm)	15
入口温度(°C)	64.4-65.2

【0167】

上記のような調製方法（すなわち、実施形態3）によって得られた経口剤形（すなわち、即時放出シタグリブチンリン酸塩外膜（50mg）でコーティングしたメトホルミンHCl制御放出コア錠（1000mg））において、コア部分（すなわちメトホルミンHCl制御放出錠、1000mg組成）および外膜部分（すなわちシタグリブチンリン酸膜、50mg組成）に関する種々の組成はそれぞれ表16および表17にまとめられる。

10

20

30

40

50

【表 16】

表16メトホルミンHCl ER徐放錠剤1000mgの組成

材料	% w/w
メトホルミンHCl	84.7
ラウリル硫酸ナトリウム	4.2
プロビドンK90	6.8
ステアリン酸マグネシウム	0.4
ヒプロメロース	1.4
ポリエチレングリコール	0.6
セルロースアセテート	1.7
ポリエチレングリコール	0.2
合計	100.0

10

【表 17】

表17シタグリプチンリン酸塩フィルム50mgの組成

材料	% w/w
シタグリプチンリン酸塩(50 mgフリーベース)	52.05
HPMC E5	47.95
合計	100.0

20

【実施例 4】

【0168】

本実施形態は、即時放出（IR）シタグリプチンリン酸塩フィルム（50 mg 組成）でコーティングされた浸透圧ポンプ制御放出（CR）メトホルミンHCl錠（500 mg 組成）の調製を例示するものである。）

【0169】

使用された手順は、特定の変形を伴って、上述の実施形態2と同様であり、したがって、参照することができる。より具体的には、メトホルミンCR造粒条件、制御膜コーティング条件、およびシタグリプチン膜コーティング条件は、それぞれ表18、表19、および表20に要約される。

30

【表 18】

表18メトホルミンCR顆粒条件

顆粒温度(°C)	33.7-45.4
空気量(HZ)	25-35
自動化空気圧(Bar)	2-2.5
流動層噴霧量(g/分)	7.54

40

注) 乾燥後の顆粒のLOD%は、水分バランスから判断してNMT3%であった。なお、LODとは「Loss On Dry」の略であり、NMTとは「No More Than」の略である。

50

【表 19】

表19.制御膜のコーティング条件

製品温度(°C)	17.8-23.4
空気量(HZ)	35
自動化空気圧(Bar)	0.9
スプレー速度(g/分)	14.5
パン速度(rpm)	19
入口温度(°C)	22.1-38.0

10

【表 20】

表20.シタグリプチンのコーティング条件

製品温度(°C)	36.8-46.5
空気量(HZ)	35/43
自動化空気圧(Bar)	0.9
スプレー速度(g/分)	9.51
パン速度(rpm)	15
入口温度(°C)	64.6-65.9

20

【0170】

上記のような調製方法(すなわち、実施形態4)によって得られた経口剤形(すなわち、即時放出シタグリプチンリン酸塩外膜(50mg)でコーティングしたメトホルミンHCl制御放出コア錠(500mg))において、コア部分(すなわち、メトホルミンHCl制御放出錠、500mg組成)および外膜部分(すなわち、シタグリプチンリン酸膜、50mg組成)に関する種々の組成はそれぞれ表21および表22にまとめられる。

【表 21】

表21メトホルミンHClCR徐放錠剤 500mgの組成

材料	% w/w
メトホルミンHCl	82.5
ラウリル硫酸ナトリウム	4.1
プロビドンK90	6.6
ステアリン酸マグネシウム	0.4
ヒプロメロース	1.3
ポリエチレングリコール	0.6
セルロースアセテート	4.0
ポリエチレングリコール	0.5
合計	100.0

30

【表 22】

表22.シタグリプチンリン酸塩フィルム 50mgの組成

材料	% w/w
シタグリプチンリン酸塩(50mgフリーベース)	52.05
HPMC E5	47.95
合計	100.0

40

【実施例 5】

50

【 0 1 7 1 】

本実施形態は、即時放出（ I R ）シタグリブチンリン酸塩フィルム（ 1 0 0 m g 組成 ）でコーティングされた浸透圧ポンプ制御放出（ C R ）メトホルミン H C l 錠（ 1 0 0 0 m g 組成 ）の調製を例示する。

【 0 1 7 2 】

使用された手順は、特定の変形を伴って、上述の実施形態 1 と同様であり、したがって参照することができる。より具体的には、メトホルミン C R 造粒条件、制御膜コーティング条件、およびシタグリブチンリン酸塩フィルムコーティング条件は、それぞれ表 2 3、表 2 4、および表 2 5 に要約される。

【表 2 3】

表23メトホルミンCR顆粒条件

顆粒温度(°C)	33-45
空気量(HZ)	25-45
自動化空気圧(Bar)	2-2.5
流動層噴霧量(g/分)	5-10

10

注) 乾燥後の顆粒の L O D % は、水分バランスから判断して N M T 3 % であった。なお、L O D とは「 L o s s O n D r y 」の略であり、N M T とは「 N o M o r e T h a n 」の略である。

【表 2 4】

表24.制御膜のコーティング条件

製品温度(°C)	18.4-24.8
空気量(HZ)	35
自動化空気圧(Bar)	0.9
スプレー速度(g/分)	14.4-15.9
パン速度(rpm)	17-18
入口温度(°C)	24.3-30

20

【表 2 5】

表25. シタグリブチンフィルムコーティング条件

製品温度(°C)	39.2-49.2
空気量(HZ)	25/40
自動化空気圧(Bar)	1.0
スプレー速度(g/分)	4.64
パン速度(rpm)	15
入口温度(°C)	64.8-65.2

30

【 0 1 7 3 】

上記のような調製方法（すなわち、実施形態 5 ）によって得られた経口剤形（すなわち、即時放出シタグリブチンリン酸塩外膜（ 1 0 0 m g ）でコーティングされたメトホルミン H C l 制御放出コア錠（ 1 0 0 0 m g ））において、コア部分（すなわち、メトホルミン H C l 制御放出錠、 1 0 0 0 m g 組成）および外層部分（すなわち、シタグリブチンリン酸膜、 1 0 0 m g 組成）の種々の組成はそれぞれ表 2 6 および表 2 7 にまとめられる。

40

50

【表 2 6】

表26.メトホルミンHCl CR徐放錠剤 1000mg の組成

材料	% w/w
メトホルミンHCl	84.7
ラウリル硫酸ナトリウム	4.2
プロピドンK90	6.8
ステアリン酸マグネシウム	0.4
ヒプロメロース	1.4
ポリエチレングリコール	0.6
セルロースアセテート	1.7
ポリエチレングリコール	0.2
合計	100.0

10

【表 2 7】

表27.シタグリプチンリン酸塩フィルム100mg の組成

材料	% w/w
シタグリプチンリン酸塩(100 mg フリーベース)	61.19
HPMC E5	31.19
PEG 3350	7.62
合計	100.0

20

【実施例 6】

【0174】

本実施形態は、即時放出（IR）シタグリプチンリン酸塩フィルム（100mg組成）でコーティングされた浸透圧ポンプ制御放出（CR）メトホルミンHCl錠（1000mg組成）の調製を例示するものである。

【0175】

使用された手順は、特定の変形を伴って、上述の実施形態1と同様であり、したがって、参照することができる。より具体的には、メトホルミンCR造粒条件、制御膜コーティング条件、およびシタグリプチンリン酸塩フィルムコーティング条件は、それぞれ表28、表29、および表30にまとめられる。

30

【表 2 8】

表28メトホルミンCR顆粒条件

顆粒温度(°C)	33-45
空気量(HZ)	25-45
自動化空気圧(Bar)	2-2.5
流動層噴霧量(g/分)	5-10

40

注) 乾燥後の顆粒のLOD%は、水分バランスから判断してNMT3%であった。なお、LODとは「Loss On Dry」の略であり、NMTとは「No More Than」の略である。

50

【表 29】

表29.制御膜のコーティング条件

製品温度(°C)	18.4-24.8
空気量(HZ)	35
自動化空気圧(Bar)	0.9
スプレー速度(g/分)	14.4-15.9
パン速度(rpm)	17-18
入口温度(°C)	24.3-30

10

【表 30】

表30. シタグリブチンフィルムコーティング条件

製品温度(°C)	40.8-47.4
空気量(rpm)	25/40HZ
自動化空気圧(Bar)	1.2
スプレー速度(g/分)	2.82-5.20
パン速度(rpm)	19
入口温度(°C)	64.8-68.0

20

【0176】

上記のような調製方法(すなわち、実施形態6)によって得られた経口剤形(すなわち、即時放出シタグリブチンリン酸塩外膜(100mg)でコーティングされたメトホルミンHCl制御放出コア錠(1000mg))において、コア部分(すなわち、メトホルミンHCl制御放出錠、1000mg組成)および外膜部分(すなわち、シタグリブチンリン酸膜、100mg組成)に関する種々の組成はそれぞれ表31および表32にまとめられる。

【表 31】

表31.メトホルミンHClCR徐放錠剤1000mgの組成

材料	% w/w
メトホルミンHCl	84.7
ラウリル硫酸ナトリウム	4.2
プロビドンK90	6.8
ステアリン酸マグネシウム	0.4
ヒプロメロース	1.4
ポリエチレングリコール	0.6
セルロースアセテート	1.7
ポリエチレングリコール	0.2
合計	100.0

30

40

【表 32】

表32. シタグリブチンリン酸塩フィルム100mgの組成

材料	% w/w
シタグリブチンリン酸塩(100mgフリーベース)	61.19
プロビドンK90	20.24
PEG 3350	18.57
合計	100.0

50

【0177】

以下では、抗糖尿病医薬組成物の経口剤形の特定の実施形態のメトホルミンHClおよびシタグリブチンリン酸塩に関するインビトロ溶解プロファイルおよびメトホルミンに関するインビボ血漿バイオアベイラビリティを検討する。

【0178】

図2Aおよび図2Bはそれぞれ、本開示の実施形態1で提供されるメトホルミンHCl / シタグリブチンリン酸塩CR1000 / 100mg錠剤の製剤におけるメトホルミンHClおよびシタグリブチンリン酸塩のインビトロ溶解プロファイルを示す。メトホルミンHClの体外溶解試験は、USP装置タイプIIで測定したpH6.8緩衝液中、37、50rpmで行い、シタグリブチンリン酸塩の体外溶解試験は、USP装置タイプIで、37、75rpmで測定した0.025mol/mL塩化ナトリウム水溶液で行った。図2Bに示すように、シタグリブチンリン酸塩はNaCl溶液に非常に早く溶解し、約10分で29%が溶解し、60分後にはほぼ完全に溶解するため、経口剤において即時放出が実現する。図2Aに示すように、メトホルミンHClはシタグリブチンリン酸塩と比較して溶解速度が遅く、約4時間で30~40%、約8時間で55~85%、約16時間でほぼ完全に溶解する。

10

【0179】

さらに、医薬組成物の経口剤形の上述の各実施形態におけるメトホルミンHClおよびシタグリブチンリン酸塩のインビトロ溶解プロファイルをそれぞれ決定し、さらに、参照として特定の公知の抗糖尿病処方薬(Januset XR1000mg、フォルタメット(Fortamet)500mgおよびフォルタメット1000mg)の溶解プロファイルと比較する。

20

【0180】

明細書において、Janumet XRは、シタグリブチンリン酸塩およびメトホルミン塩酸塩徐放錠の商品名であり、シタグリブチンリン酸塩(JANUVIA(登録商標))と徐放性メトホルミンHClとを含む抗糖尿病剤処方薬である。フォルタメット(Fortamet)は、メトホルミンHCl錠の商品名で、メトホルミンHClを500mgまたは1000mg含有する抗糖尿病処方箋薬である。

【0181】

溶解プロファイルは、以下の条件下で測定する：

30

【0182】

溶解液：900mL、米国薬局方リン酸緩衝液pH6.8、調製の詳細な手順については米国薬局方を参照する。

【0183】

溶解方法：米国薬局方溶出試験装置タイプ1装置(バスケット方法)、37で100rpm

【0184】

検出方法：高速液体クロマトグラフィー法を開発し、試験された時点の採取されたサンプル中の溶解したメトホルミンHClおよびシタグリブチンリン酸塩を測定するために使用する。

40

【0185】

以下の表(すなわち、表33および表34)はそれぞれ、上述の6つの実施形態の経口剤形および3つの公知の抗糖尿病処方薬(Janumet XR 1000mg、フォルタメット(Fortamet)500mgおよびフォルタメット(Fortamet)1000mg)におけるシタグリブチンリン酸およびメトホルミンHClの溶出結果を示す。)

50

【表 3 3】

表33. シタグリブチンリン酸塩溶解の結果

時間 (分)	実施形態 1 (100 mg)*	実施形態 2 (100 mg)*	実施形態 3 (50 mg) *	実施形態 4 (50 mg) *	実施形態 5 (100 mg) *	実施形態 6 (100 mg)*	Janumet XR 1000 mg
10	29	28	60	39	32	64	26
15	39	38	78	51	49	90	55
30	64	62	98	73	92	97	81
60	91	89	100	96	103	98	96

10

注) シタグリブチンリン酸塩のフリーベース重量である。

【表 3 4】

表34. メトホルミンHCl CR錠剤溶解の結果

時間 (時)	実施 形態 1 (1000 mg)	実施 形態 2 (1000 mg)	実施 形態 3 (1000 mg)	実施 形態 4 (500 mg)	実施 形態 5 (1000 mg)	実施 形態 6 (1000 mg)	Janumet XR 1000 mg	フォルタメット 500 mg	フォルタメット 1000 mg
1	6	6	13	4	5	12	25	7	8
2	16	19	27	16	23	25	46	19	18
4	34	41	54	31	50	55	68	36	38
6	50	N/A	81	55	N/A	N/A	83	51	66
8	63	75	92	75	73	84	94	73	85
10	75	N/A	97	96	N/A	N/A	101	86	91
12	84	90	99	99	92	93	104	94	96
16	92	98	101	99	96	96	104	99	99

20

注) メトホルミンのフリーベース重量である。

【0186】

30

本開示の実施形態1で提供される一実施形態(本開示の実施形態1で提供されるメトホルミン塩酸塩/シタグリブチンリン酸塩CR1000/100mg錠剤製剤、すなわち、「試験製剤」)のメトホルミンに対するインビボ血漿バイオアベイラビリティは、の抗糖尿病医薬組成物の経口剤形について、空腹時または摂食条件下の被験者における生体内血漿バイオアベイラビリティも調べ、参照対照として使用する1つの既知の抗糖尿病処方薬(Fortamet 1000mg、すなわち、「参照製剤」)の生体内バイオアベイラビリティと比較する。

【0187】

具体的には、EMBODIMENT 1に提供されるメトホルミン(製剤T)および公知の抗糖尿病処方薬(製剤R)の血漿中濃度を、異なる時点(0、2.0、3.0、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、14.0、16.0、20.0、24.0、28.0、および36.0時間)後、複数の被験者の経口に投与される。空腹時のメトホルミン血漿濃度結果をそれぞれ表35および表36にまとめられる。

40

【0188】

メトホルミンの血漿濃度はng/mlの単位であることに留意されるものとし、2つの表におけるハイライトされた値(すなわち、太字および下線付きのフォントによる値)のそれぞれは、処方Tまたは処方Rの経口剤形の単回投与後の各被験者のメトホルミンの最大血漿濃度(T_{max})を示し、および時点0は、投与前濃度を示す。

50

【表 3 5】

表35. 参照製剤の単回投与が空腹状態で異なる対象に経口投与された後、異なる時点で測定されたメトホルミンの血漿濃度(ng/ml)プロファイル

時間 (時)	標的 ID 番号:											平均	CV %	
	2	4	6	7	8	9	10	11	12	13	14			
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
2.0	88.7	231.3	142.7	65.2	43.4	106.4	92.0	64.7	36.3	94.0	63.3	93.5	58.5	
3.0	254.0	220.7	309.6	146.0	136.3	286.2	117.1	193.2	81.6	216.7	175.7	194.3	36.8	
4.0	445.0	242.3	589.9	179.7	215.0	333.7	224.4	476.6	129.3	354.2	271.4	314.7	44.8	
4.5	393.1	254.4	934.5	203.7	350.1	470.4	227.1	591.8	145.2	470.6	312.3	395.7	56.3	
5.0	428.2	364.4	1222.5	211.5	437.6	640.3	242.4	709.2	154.7	1064.2	300.3	525.0	66.9	
5.5	413.4	355.0	1473.6	263.7	441.0	715.3	234.6	732.5	209.0	1063.1	379.5	571.0	69.3	
6.0	599.1	407.1	1742.1	292.6	477.3	702.8	259.1	752.2	215.9	1309.4	404.7	651.1	73.0	
6.5	781.8	481.4	1647.4	334.3	574.2	734.0	324.9	840.5	277.0	1496.6	486.0	725.3	63.4	
7.0	793.3	540.9	1713.5	333.6	626.0	731.5	378.1	1018.2	318.1	1612.0	508.1	779.4	62.2	
7.5	966.5	574.1	1687.3	384.3	635.5	834.0	415.7	1106.8	561.7	1623.1	624.0	855.7	52.8	
8.0	943.5	608.7	1482.2	512.1	697.6	841.2	489.7	1167.1	683.7	1555.8	650.0	875.6	42.6	
8.5	1088.7	642.4	1479.4	557.1	724.2	785.5	516.3	1276.4	741.7	1383.5	725.2	901.9	38.1	
9.0	1070.0	584.1	1354.2	588.5	679.1	763.4	484.2	1331.2	700.6	1251.2	781.8	871.7	36.8	
9.5	1021.5	559.3	1267.3	598.0	772.1	813.7	468.3	1227.5	833.2	1158.0	821.0	867.3	31.4	
10.0	1168.7	585.5	1106.7	720.5	752.8	807.7	527.7	1174.8	827.6	1246.8	881.1	890.9	27.8	
10.5	1199.8	643.0	1118.9	989.0	803.0	859.0	522.7	1214.6	845.7	1247.9	940.2	944.0	25.3	
11.0	1235.8	689.8	911.2	1137.8	750.3	895.4	565.9	1279.5	846.3	1244.2	1055.0	964.7	25.2	
11.5	1257.6	866.8	861.8	1161.4	769.6	972.0	596.6	1252.5	827.3	1151.6	1097.5	983.1	22.0	
12.0	1275.7	886.4	811.5	1282.6	775.4	897.9	587.1	1222.9	752.2	1093.1	1180.9	978.7	24.7	
14.0	1183.2	627.1	484.5	1343.0	646.9	547.0	646.0	616.9	492.0	603.6	912.3	736.6	38.8	
16.0	911.3	377.3	302.2	1118.5	548.9	446.1	626.8	337.6	402.5	371.0	634.4	552.4	46.8	
20.0	402.9	166.4	146.6	686.9	346.8	188.8	692.1	202.2	180.0	186.3	421.0	329.1	61.7	
24.0	164.5	86.6	81.0	281.7	240.0	71.6	442.7	88.0	119.6	89.7	189.8	168.6	68.2	
28.0	69.2	43.2	36.3	133.5	108.9	37.0	209.0	44.2	103.4	58.4	76.7	83.6	63.0	
36.0	0.0	21.1	0.0	29.1	22.7	0.0	46.9	0.0	29.6	29.0	28.8	18.8	86.5	

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表36. 試験製剤の単回投与が空腹状態で異なる対象に経口投与された後、異なる時点で決定されたメトホルミンの血漿濃度(ng/ml)プロファイル

Time (hr)	Subject ID No.											Mean	CV %		
	2	4	6	7	8	9	10	11	12	13	14				
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
2.0	132.3	143.0	127.0	83.5	87.0	82.9	105.1	93.4	52.4	89.7	103.4	100.0	26.1		
3.0	310.2	227.7	237.4	119.0	166.0	182.3	185.7	234.3	101.1	175.5	208.2	195.2	29.8		
4.0	429.4	222.4	331.0	169.6	226.2	212.0	236.9	330.7	162.8	270.6	412.1	273.1	33.4		
4.5	460.0	193.2	369.5	185.9	265.6	244.7	301.1	355.5	183.1	327.2	374.2	296.4	30.6		
5.0	633.4	197.4	417.8	214.7	327.9	305.8	348.1	372.0	274.4	489.0	342.6	356.6	34.8		10
5.5	769.6	241.8	512.3	290.2	353.8	325.6	503.7	478.5	273.1	668.0	373.4	435.4	38.8		
6.0	844.7	273.9	588.8	377.0	390.9	383.3	537.2	513.9	306.9	800.2	446.0	496.6	37.7		
6.5	872.2	271.4	733.3	475.8	413.1	449.3	639.7	563.7	480.2	890.6	479.4	569.9	34.2		
7.0	933.6	290.3	838.0	487.4	391.7	488.1	670.0	630.5	604.6	882.3	580.9	617.9	33.0		
7.5	895.6	309.9	907.3	537.5	410.9	462.1	725.3	789.2	716.1	817.1	635.6	655.2	30.7		
8.0	938.1	340.2	922.0	597.6	430.4	507.4	744.4	990.0	692.4	917.4	701.1	707.4	31.3		
8.5	983.4	354.4	1103.0	651.8	452.0	568.2	751.1	<u>1075.0</u>	782.8	662.7	746.4	739.2	32.6		
9.0	920.7	367.9	1083.3	591.2	509.2	584.1	674.5	1034.8	1112.9	<u>680.5</u>	818.8	761.6	32.8		
9.5	960.0	355.4	1152.4	648.7	510.6	587.4	723.6	1001.0	<u>1152.1</u>	663.7	885.6	785.5	33.5		
10.0	905.4	422.3	1151.2	661.9	478.6	665.7	715.8	935.8	633.3	578.0	975.0	738.5	30.6		
10.5	1033.8	547.9	1173.0	852.5	514.8	827.8	720.4	903.1	712.7	496.9	924.7	791.6	27.5		
11.0	1153.0	543.0	<u>1325.6</u>	884.3	530.8	958.2	741.8	800.5	810.4	541.8	957.1	840.6	30.3		20
11.5	1044.4	<u>568.5</u>	1310.8	959.6	537.1	1007.6	884.5	760.6	875.3	411.3	986.1	849.6	30.8		
12.0	<u>1126.6</u>	566.1	1260.8	1051.8	<u>631.7</u>	<u>1031.7</u>	882.7	728.5	962.5	438.3	<u>1029.5</u>	<u>882.8</u>	29.2		
14.0	1000.9	404.4	896.8	<u>1125.5</u>	619.3	803.8	<u>955.7</u>	388.7	696.1	250.2	777.7	719.9	38.8		
16.0	713.3	256.2	593.1	1032.5	537.2	627.3	842.8	240.1	541.5	184.8	619.3	562.6	46.1		
20.0	314.8	113.8	271.6	603.8	485.9	290.3	392.5	133.9	308.2	140.2	372.5	311.6	48.5		
24.0	173.0	69.1	117.9	299.9	310.0	112.1	240.3	68.5	203.5	93.0	229.7	174.3	50.8		
28.0	78.0	31.4	52.4	191.3	107.5	42.8	112.3	29.6	123.9	53.1	106.4	84.4	58.5		
36.0	24.2	0.0	0.0	44.3	25.8	0.0	26.0	0.0	39.0	20.6	27.7	18.9	86.8		

【 0 1 8 9 】

表 3 6 に示すように、製剤 T の経口剤形の単回投与後の各被験者のメトホルミンの最大血漿濃度 (T_{max}) は、経口投与後の異なる被験者間で約 8 . 5 ~ 1 4 時間におよび、平均血漿濃度は経口投与後 1 2 時間にピークを示す。 30

【 0 1 9 0 】

さらに、経口投与後の製剤 T の主要な薬物動態 (P K) パラメータを、表 3 7 にさらに要約する。

【表 3 7】

表37. 製剤Tの薬物動態(PK)パラメータ

PK パラメーター(単位)	試験製品 (T)
C_{max} (ng/mL)	996.888 ± 225.0124 (22.57%)
# T_{max} (hr)	12.0 (8.5 - 14.0)
AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	12070.934 ± 3098.2367 (25.67%)
$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	12262.470 ± 3115.0755 (25.40%)
$t_{1/2}$ (hr)	4.087 ± 0.8083 (19.78%)
K_{el} (1/hr)	0.1753 ± 0.03237 (18.47%)
$AUC_{\%Extrap_obs}$ (%)	1.643 ± 0.5687 (34.61%)

注) # T_{max} 中央値 (最小値 - 最大値)

10

20

30

40

50

【0191】

試験製剤と参照製剤との間のメトホルミンの平均血漿中濃度は、さらに比較される。

【0192】

図3Aおよび図3Bはそれぞれ、空腹状態の被験者における、参照製剤（「参照」）および試験製剤（「試験」、すなわち本開示の実施形態1で提供されるメトホルミン塩酸塩/シタグリプチンリン酸塩CR1000/100mg錠剤の製剤）の時間に対する平均血漿濃度の線形および準対数プロットである。

【0193】

図4Aおよび4Bはそれぞれ、摂食状態の被験者における、参照製剤（「参照」）および試験製剤（「試験」、すなわち本開示の実施形態1で提供されるメトホルミン塩酸塩/シタグリプチンリン酸塩CR1000/100mg錠剤製剤）の、時間に対する平均血漿濃度の線形および準対数プロットである。

10

【0194】

メトホルミンHClおよびシタグリプチンリン酸塩を含む医薬組成物のこれらの上記の実施形態および例は、例示としてのみ役立ち、範囲の限定として解釈されないことに留意されたい。

【0195】

本開示で引用されたすべての文献は、その全体が参照により組み込まれる。特定の実施形態が上記で詳細に説明されているが、その説明は単に説明のためのものである。したがって、上記で説明した多くの態様は、明示的に別段の記載がない限り、必須要素または必須要素として意図されていないことを理解されたい。

20

【0196】

上述したものに加えて、例示的な実施形態の開示された態様の様々な修正、および同等の行為は、本開示の利益を有する当業者によって、以下の請求項に定義された開示の精神および範囲から逸脱することなく行うことができ、その範囲は、そのような修正および同等の構造を包含するように最も広い解釈が与えられる。

【図面】

【図1】

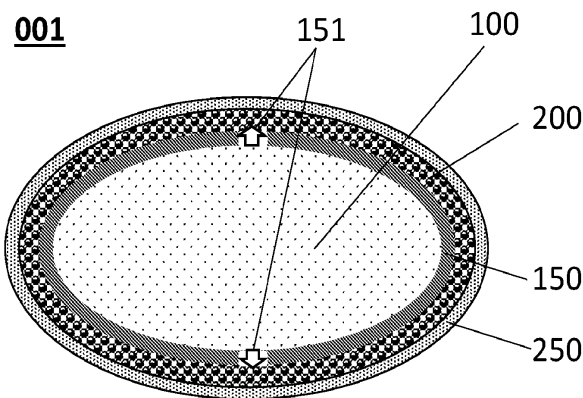


FIG. 1

【図2A】

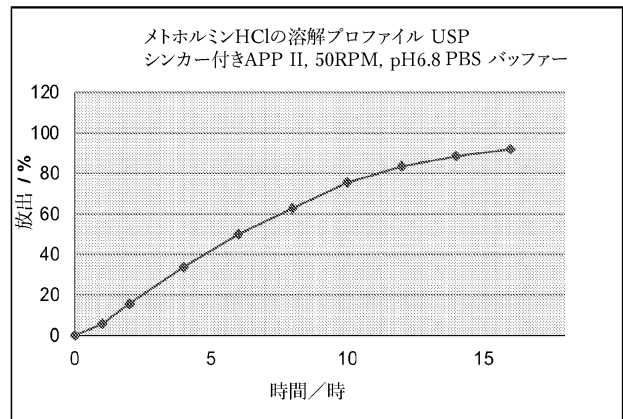


FIG. 2A

30

40

50

【 図 2 B 】

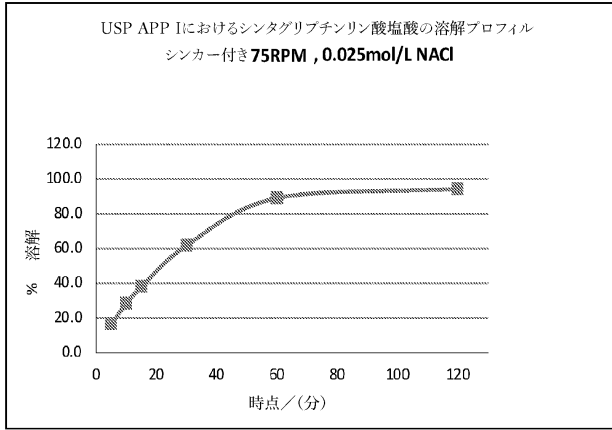


FIG. 2B

【 図 3 A 】

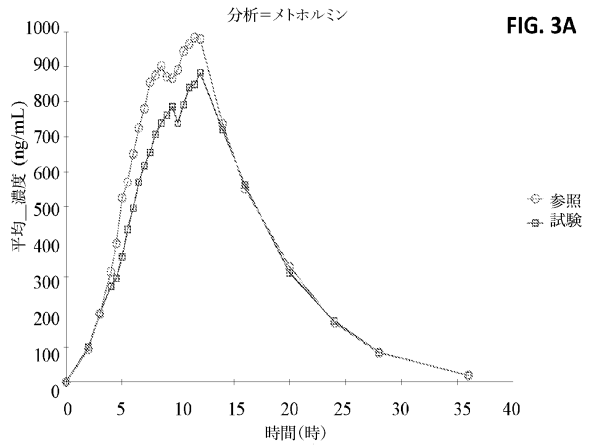


FIG. 3A

10

【 図 3 B 】

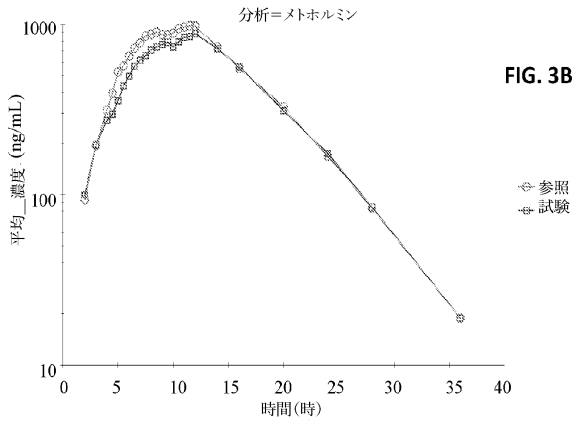


FIG. 3B

20

【 図 4 A 】

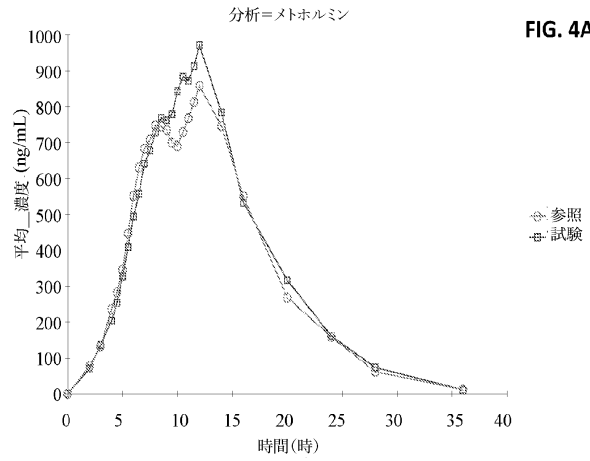


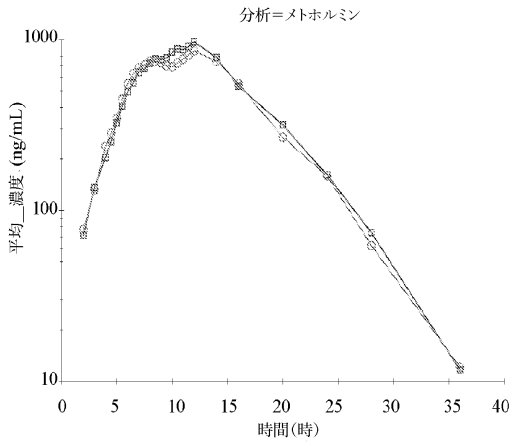
FIG. 4A

30

40

50

【 図 4 B 】



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/48104

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC - A61K 31/18; A61K 31/47; A61K 9/16 (2021.01)
 CPC - A61K 31/18; A61K 31/47; A61K 9/1623

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)
 See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2020/0289420 A1 (Elite Pharmaceutical Solution Inc.) 17 September 2020 (17.09.2020), abstract, para[0085]-para[0087], para[0067], para[0116], para[0036], para[0055], para[0157]-para[0158], Table 12, para[0060]-para[0062], Table 11, para[0099], para[0118], para[0040], para[0102]	1-27
A	US 2005/0089570 A1 (Cruz et al.) 28 April 2005 (28.04.2005), entire document	1-27
A	US 6,342,249 B1 (Wong et al.) 29 January 2002 (29.01.2002), entire document	1-27
A	US 2019/0374473 A1 (Kashiv BioSciences, LLC) 12 December 2019 (12.12.2019), entire document	1-27
A	US 2008/0299196 A1 (Nilsson et al.) 4 December 2008 (04.12.2008), entire document	1-27

Further documents are listed in the continuation of Box C. 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
 "D" document cited by the applicant in the international application
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
1 October 2021

Date of mailing of the international search report
DEC 09 2021

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer
Kari Rodriguez
Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/4035(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/426(2006.01)	A 6 1 K 31/4035	
A 6 1 K 31/7034(2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/7048(2006.01)	A 6 1 K 31/7034	
A 6 1 K 31/4965(2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 31/64 (2006.01)	A 6 1 K 31/4965	
A 6 1 K 31/4453(2006.01)	A 6 1 K 31/64	
A 6 1 K 31/198(2006.01)	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 K 31/7036(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/445(2006.01)	A 6 1 K 31/7036	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/10 (2017.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/14 (2017.01)	A 6 1 K 47/20	
	A 6 1 K 47/14	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,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,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,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,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

F ターム (参考) DD38 DD41 DD55 EE06H EE16H EE23H EE32H EE33
4C084 AA17 AA20 MA35 MA52 NA05 NA10 NA12 ZC201 ZC351 ZC751
4C086 AA01 BC10 BC17 BC21 BC48 BC82 CB05 DA21 EA04 EA08
EA09 GA08 GA10 MA03 MA05 MA35 MA52 NA06 NA10 NA12 ZC20
ZC35 ZC75
4C206 AA01 GA06 GA37 HA31 MA02 MA05 MA55 MA72 NA10 NA12
ZC35