

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-21082

(P2018-21082A)

(43) 公開日 平成30年2月8日(2018.2.8)

(51) Int.Cl.	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 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
審査請求 有 請求項の数 20 O L (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-217311 (P2017-217311)	(71) 出願人	503385923
(22) 出願日	平成29年11月10日 (2017.11.10)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(62) 分割の表示	特願2016-33423 (P2016-33423) の分割		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
原出願日	平成19年4月30日 (2007.4.30)		シュレンクテル ハフツング
(31) 優先権主張番号	06009201.2		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(32) 優先日	平成18年5月4日 (2006.5.4)		ハイム アム ライン ビンガー シュト
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ラーセ 1 7 3
		(74) 代理人	100094569
			弁理士 田中 伸一郎
		(74) 代理人	100088694
			弁理士 弟子丸 健
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 DPP IVインヒビター製剤

(57) 【要約】

【課題】タイプ1又は2の糖尿病患者における血糖管理を達成する。

【解決手段】本発明は、アミノ基を有するDPP IVインヒビターの医薬組成物、その調製及び糖尿病を治療するためのその使用に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性成分としてアミノ基を有するDPP IVインヒビター化合物又はその塩、第一の希釈剤、第二の希釈剤、結合剤、錠剤分解物質及び滑剤を含む医薬組成物。

【請求項 2】

付加的な錠剤分解物質を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

付加的な流動促進剤を含む、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

希釈剤が、セルロースパウダー、第二カルシウムホスフェート無水物、第二カルシウムホスフェート二水和物、エリスリトール、置換度の低いヒドロキシプロピルセルロース、マンニトール、アルファ化したデンプン又はキシリトールである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 5】

滑剤がタルク、ポリエチレングリコール、ベヘン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、水素化したキャスター油又はステアリン酸マグネシウムである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

結合剤が、コポリドン（ビニルピロリドンと他のビニル誘導体のコポリマー）、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）又はポリビニルピロリドン（ポビドン）である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 7】

錠剤分解物質がトウモロコシデンプンである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

付加的な錠剤分解物質がクロスポビドンである、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

任意の流動促進剤がコロイダル二酸化ケイ素である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

第一の希釈剤がマンニトールであり、第二の希釈剤がアルファ化したデンプンであり、結合剤がコポリドンであり、錠剤分解物質がトウモロコシデンプンであり、及び滑剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 11】

0.5-20% 活性成分、
40-88% 希釈剤 1、
3-40% 希釈剤 2
1-5% 結合剤、
5-15% 錠剤分解物質、及び
0.1-4% 滑剤

を含んだ、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

0.5-7% 活性成分、
50-75% 希釈剤 1、
5-15% 希釈剤 2
2-4% 結合剤、
8-12% 錠剤分解物質、及び
0.5-2% 滑剤

を含んだ請求項 1 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 13】

カプセル、錠剤又はフィルム被覆錠剤の投与形態にある、請求項 1 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 14】

2-4%のフィルムコートを含む、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

フィルムコートが、フィルム形成剤、可塑剤、流動促進剤及び任意で 1 以上の顔料を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

フィルムコートが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ポリエチレングリコール (PEG)、タルク、二酸化チタン及び酸化鉄を含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

10

以下の工程を含んだ請求項 1 に記載の医薬組成物の調製方法：

- a. 結合剤を溶媒に溶解させて造粒液体を製造する工程；
- b. DPP IVインヒビター、希釈剤及び錠剤分解物質をブレンドして、プレミックスを製造する工程；
- c. プレミックスを造粒液体で湿らせ、次いで湿らせたプレミックスを造粒する工程；
- d. 少なくとも1.0mmのメッシュサイズを有するふるいを通して造粒したプレミックスをふるいにかけても良い任意の工程；
- e. 1-5%の範囲の乾燥値における所望の質量減少が得られるまで、約40-75 で粒を乾燥する工程；
- f. 少なくとも0.6mmのメッシュサイズを有するふるいを通して乾燥した粒をふるいにかける工程；
- g. 粒に滑剤を添加して最終ブレンドを行う工程。

20

【請求項 18】

更に以下を含む、請求項 17 に記載の方法：

- h. 最終ブレンドを錠剤コアに圧縮する行程；
- i. コーティング懸濁液を調製する工程；
- j. 錠剤コアをコーティング懸濁液を用いて約2-4%質量が増加するまでコーティングし、フィルム被覆錠剤を製造する工程。

【請求項 19】

賦形剤の一部を、工程 g の最終ブレンドの前に粒の外側に添加する、請求項 17 に記載の方法。

30

【請求項 20】

工程 a - e で製造された粒を、ワンボット高剪断力造粒法で生成し次いでワンボット造粒機中で乾燥する、請求項 17 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、選択されたDPP IVインヒビターの医薬組成物、その調製及び選択された病状を治療するためのその使用に関する。

【背景技術】

40

【0002】

CD26としても知られる酵素DPP IV (ジペプチジルペプチダーゼIV) は、N末端でプロリン又はアラニン残基を有する多くのタンパク質のN末端から、ジペプチドを開裂させる事で知られるセリンプロテアーゼである。この特性により、DPP IVインヒビターはペプチドGLP-1を含む生物活性ペプチドの血漿レベルに干渉し、糖尿病の治療に対する医薬品として有望であると考えられている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】特開2004 - 123738号公報

50

【特許文献2】特表2002-516318号公報
【特許文献3】国際公開第2004/018468号
【特許文献4】特表2006-503013号公報
【特許文献5】国際公開第2004/050658号
【特許文献6】国際公開第2005/085246号
【特許文献7】国際公開第2006/029769号
【特許文献8】特開2001-278812号公報
【特許文献9】特開2004-250336号公報
【特許文献10】国際公開第2005/023179号
【特許文献11】国際公開第2005/012288号

10

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】辰巳化学株式会社，レプリントン錠100mg添付文書，2003年3月

【非特許文献2】橋田充，経口投与製剤の設計と評価，株式会社薬業時報社，1995年，p.50-51

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

選択したDPP IVインヒビターの医薬組成物の調製を試みる場合、第1級アミノ基又は第2級アミノ基を有するDPP IVインヒビターが、多くの従来の賦形剤、例えば微結晶セルロース、ナトリウムデンプングリコレート、クロスカルメロースナトリウム、酒石酸、クエン酸、グルコース、フルクトース、サッカロース、ラクトース、マルトデキストリンとの不適合性、分解の問題又は抽出の問題を示すことが観察された。化合物自身は非常に安定であるが、これらは固体の投与形態で使用する多くの賦形剤、及び賦形剤の不純物と、とりわけ錠剤中での緊密な接触状態でかつ高い賦形剤/医薬品割合で反応する。アミノ基は還元糖及び他の反応性カルボニル基及び例えば微結晶セルロースの表面で形成したカルボン酸官能基と、酸化反応すると考えられる。これら予期しない問題は、選択したインヒビターの驚くべき効能の結果として要求される、低投与量の範囲で主に観察される。従って、医薬組成物は、選択したDPP IVインヒビター化合物の予期せぬ効能に係るこれらの技術的問題を解決することが要求される。

20

30

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の医薬組成物は、タイプ1又は2の糖尿病患者における血糖管理を達成するための治療を意図しており、アミノ基、とりわけ遊離の又は1級アミノ基を有する活性物質としてのDPP IVインヒビター、第一及び第二の希釈剤、結合剤、錠剤分解物質及び滑剤を含む。付加的な錠剤分解物質及び付加的な流動促進剤を更に加えても良い。更に、組成物を使用して、関節リウマチ、肥満及び骨粗鬆症を治療でき、更に同種移植をサポートできる。

【発明を実施するための形態】

40

【0007】

本発明の医薬組成物に適した希釈剤は、セルロースパウダー、第二カルシウムホスフェート無水物、第二カルシウムホスフェート二水和物、エリスリトール、置換度の低いヒドロキシプロピルセルロース、マンニトール、アルファ化したデンプン又はキシリトールである。これら希釈剤のうち、マンニトール及びアルファ化したデンプンが好ましい。

第二の希釈剤として好ましい希釈剤は、上記希釈剤であるアルファ化したデンプン及び付加的な結合剤特性を示す置換度の低いヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）である。

【0008】

本発明の医薬組成物に適した滑剤は、タルク、ポリエチレングリコール、ペヘン酸カル

50

シウム、ステアリン酸カルシウム、水素化したキャスター油又はステアリン酸マグネシウムである。好ましい滑剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

本発明の医薬組成物に適した結合剤は、コポビドン（ビニルピロリドンと他のビニル誘導体のコポリマー）、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）、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、アルファ化したデンプン、置換度の低いヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）であり、コポビドン及びアルファ化したデンプンが好ましい。

上記結合剤であるアルファ化したデンプン及びL-HPCは、付加的な希釈剤及び錠剤分解特性を示し、及び第二の希釈剤又は錠剤分解物質として使用することもできる。

本発明の医薬組成物に適した錠剤分解物質は、トウモロコシデンプン、クロスボビドン（crospovidone）、置換度の低いヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）又はアルファ化したデンプンであり、トウモロコシデンプンが好ましい。

【0009】

任意の流動促進剤として、コロイダル二酸化ケイ素が使用できる。

本発明の例示的な組成物は、希釈剤としてマンニトール、付加的な結合剤特性を有する希釈剤としてアルファ化したデンプン、結合剤としてコポビドン、錠剤分解物質としてトウモロコシデンプン及び滑剤としてステアリン酸マグネシウムを含む。

本発明の医薬組成物を用いて調製される投与形態は、0.1-100mgの投与範囲の活性成分を含む。好ましい投与量は、0.5mg、1mg、2.5mg、5mg及び10mgである。

【0010】

典型的な医薬組成物は以下を含む（質量％）：

0.5-20%	活性成分、
40-88%	希釈剤 1、
3-40%	希釈剤 2
1-5%	結合剤、
5-15%	錠剤分解物質、及び
0.1-4%	滑剤。

好ましい医薬組成物は以下を含む（質量％）：

0.5-7%	活性成分、
50-75%	希釈剤 1、
5-15%	希釈剤 2
2-4%	結合剤、
8-12%	錠剤分解物質、及び
0.5-2%	滑剤。

【0011】

本発明の医薬組成物は経口での使用が意図され、及びカプセル、錠剤又はフィルム被覆錠剤の投与形態で使用できる。典型的には、フィルム被覆は、組成物の2 - 4％、好ましくは3％に相当し、フィルム形成剤、可塑剤、流動促進剤及び任意で1以上の顔料を含む。

例示の被覆組成物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリエチレングリコール（PEG）、タルク、二酸化チタン及び任意で酸化鉄を含んでも良い。

【0012】

本発明に関連して好ましい活性成分は、第一級アミノ基を有するDPP IVインヒビター及びその塩、例えば式（I）又は式（II）により定義される全てのDPP IVインヒビター及びその塩である：

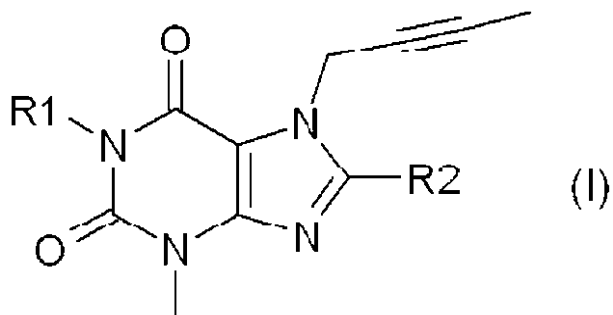
10

20

30

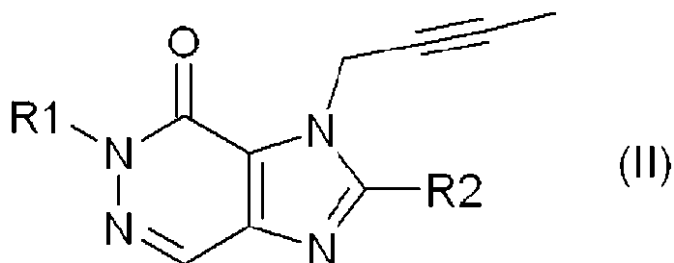
40

【化 1】



10

【化 2】



20

(式中、R1は〔1,5〕ナフチリジン-2-イル)メチル、(キナゾリン-2-イル)メチル、(キノキサリン-6-イル)メチル、(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル、2-シアノ-ベンジル、(3-シアノ-キノリン-2-イル)メチル、(3-シアノ-ピリジン-2-イル)メチル、(4-メチル-ピリミジン-2-イル)メチル又は(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)メチルを意味し、及びR2は3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル、(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-メチルアミノ又は(2-(S)-アミノ-プロピル)-メチルアミノを意味する)。

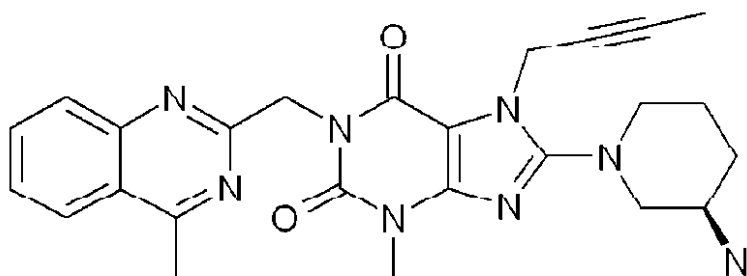
【0013】

好ましいDPP IVインヒビター化合物は、以下の化合物及びその塩である：

・1-〔(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル〕-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)キサンチン (cf. WO 2004/018468, Example 2(142))

30

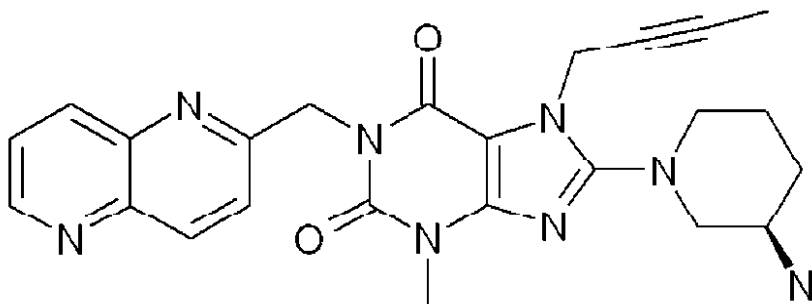
【化 3】



40

・1-〔〔1,5〕ナフチリジン-2-イル)メチル〕-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)キサンチン (cf. WO 2004/018468, Example 2(252))

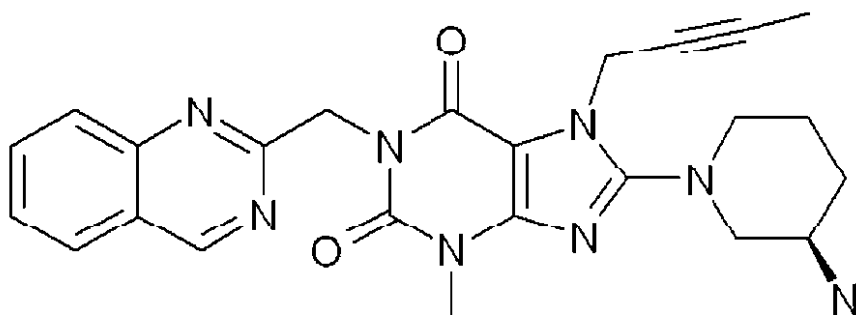
【化 4】



10

・1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (cf. WO 2004/018468, Example 2(80))

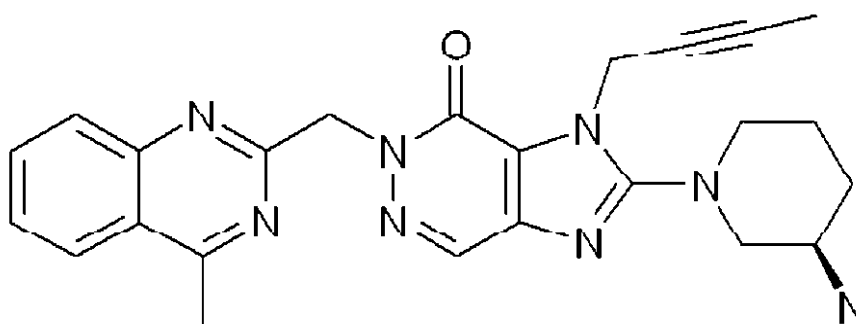
【化 5】



20

・2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-メチル-キナゾリン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン (cf. WO 2004/050658, Example 136)

【化 6】



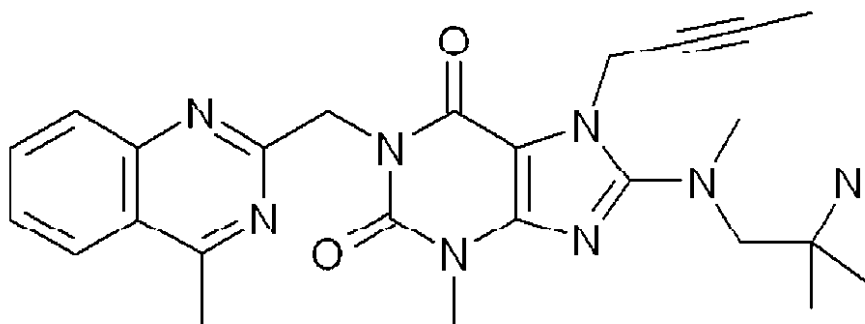
30

【0014】

・1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-[(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-メチルアミノ]-キサンチン (cf. WO 2006/029769, Example 2(1))

40

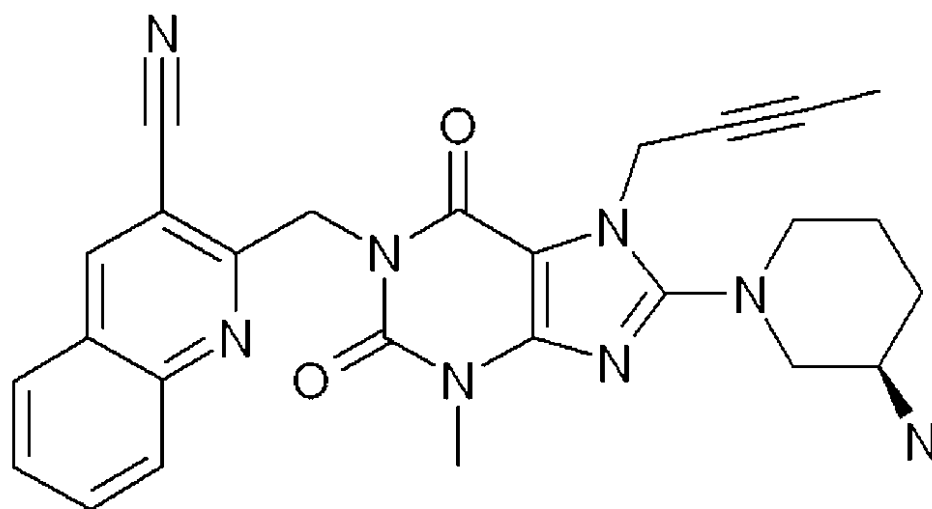
【化 7】



10

・1-[(3-シアノ-キノリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (cf. WO 2005/085246, Example 1(30))

【化 8】

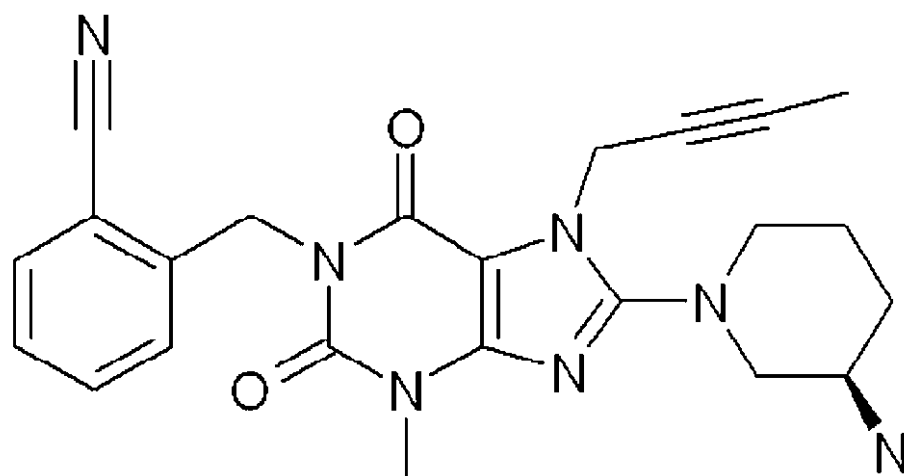


20

・1-(2-シアノ-ベンジル)-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (cf. WO 2005/085246, Example 1(39))

30

【化 9】

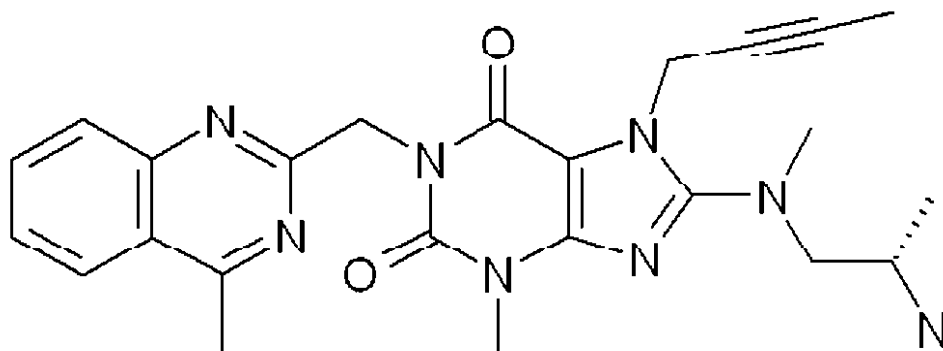


40

【0015】

・1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-[(S)-(2-アミノ-プロピル)-メチルアミノ]-キサンチン (cf. WO 2006/029769, Example 2(4))

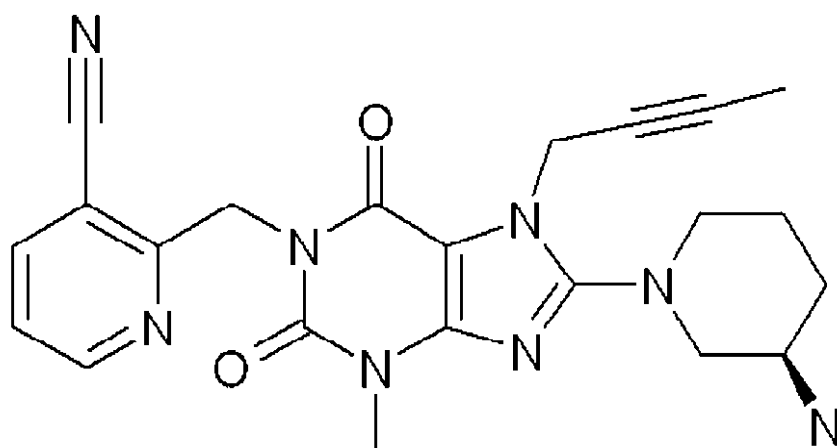
【化 1 0】



10

・1-[(3-シアノ-ピリジン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (cf. WO 2005/085246, Example 1(52))

【化 1 1】

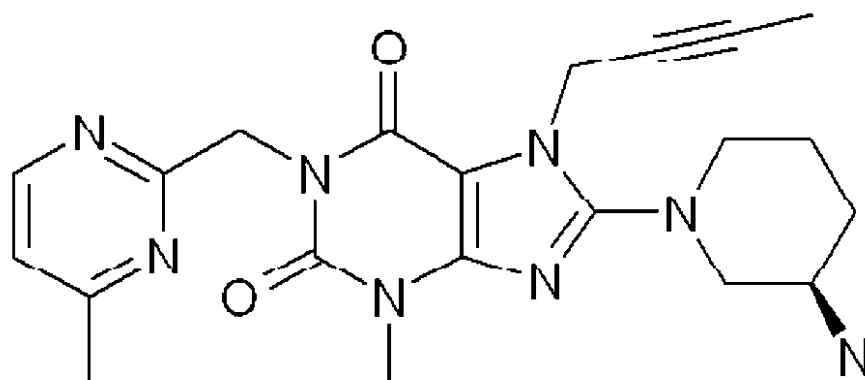


20

・1-[(4-メチル-ピリミジン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (cf. WO 2005/085246, Example 1(81))

30

【化 1 2】

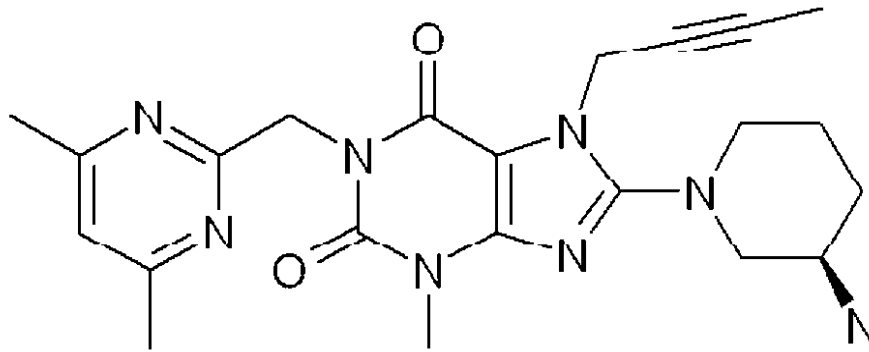


40

【0016】

・1-[(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イル)-メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (cf. WO 2005/085246, Example 1(82))

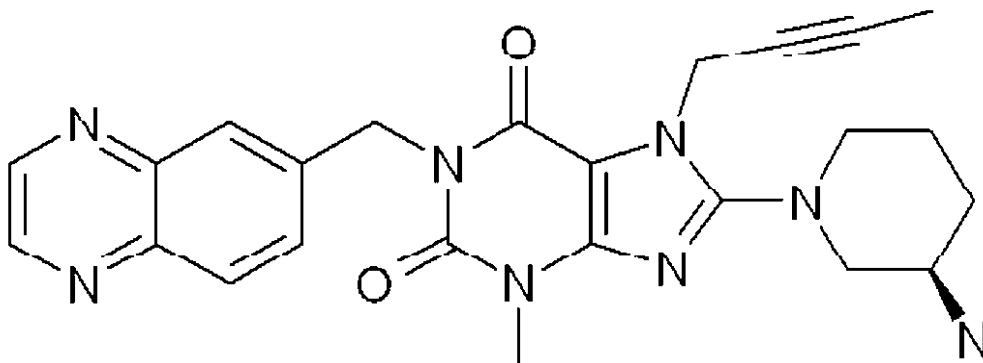
【化 1 3】



10

・1-[(キノキサリン-6-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン (cf. WO 2005/085246, Example 1(83))

【化 1 4】



20

【0017】

本発明の組成物を調製するため、粒を湿式造粒法で調製できる。活性成分及び賦形剤を造粒液体で造粒する代わりに方法は、流動床造粒又はワンポット造粒である。

湿式造粒法において、造粒液体は、溶媒、例えば水、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトン好ましくは精製水であり、結合剤、例えばコポリドンを含む。溶媒は、最終製品中に残らない揮発性成分である。活性成分及び滑剤を除いた他の賦形剤をブレミックスし、高い剪断力の造粒機を用いて水性造粒液体で造粒させる。湿式の造粒工程に続いて、任意で湿式ふるい工程、乾燥及び粒の乾式ふるいを行う。次いで、例えば流動床乾燥機を用いて乾燥できる。

30

乾燥した粒を、適切なふるいを通してふるいにかける。滑剤を除いた他の賦形剤を添加した後、混合物を適切な通常のブレンダー、例えばフリーフォールブレンダー中でブレンダーし、次いで滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムを添加して、ブレンダー中で最終のブレンドを行う。

【0018】

従って、本発明の医薬組成物を調製するための例示的な湿式造粒法は以下の工程を含む；

40

- 結合剤、例えばコポリドンを溶媒、例えば精製水に室温で溶解させて造粒液体を製造する工程；
- DPP IVインヒビター、希釈剤及び錠剤分解物質を適切なミキサー中でブレンドして、ブレミックスを製造する工程；
- ブレミックスを造粒液体で湿らせ、次いで湿らせたブレミックスを例えば高剪断力のミキサー中で造粒する工程；
- 少なくとも1.0mm及び好ましくは3mmのメッシュサイズを有するふるいを通して造粒したブレミックスをふるいにかけても良い任意の工程；
- 1-5%の範囲の乾燥値における所望の質量減少が得られるまで、例えば流動床乾燥機中

50

で、内部大気温度約40-75℃、及び好ましくは55-65℃で粒を乾燥する工程；

f．例えば0.6mm-1.6mm、好ましくは1.0mmのメッシュサイズを有するふるいを通してふるいにかけることにより、乾燥した粒を細かくする（delumping）工程；

g．例えばキューブミキサーでの最終のブレンドのために、好ましくはふるいにかけた滑剤を粒に添加する工程。

【0019】

代替りの方法において、賦形剤の一部、例えば錠剤分解物質（例えばトウモロコシデンプン）又は希釈剤（例えばアルファ化したデンプン）又は付加的な錠剤分解物質（クロスボイドン）の一部を、工程gの最終のブレンド工程の前に、粒の外側（extragranular）に添加できる。

前記方法の他の代替りのバージョンにおいて、工程aからeで製造された粒は、ワンポット高剪断造粒法（one pot high shear granulation process）で生成し、及び次いでワンポット造粒機中で乾燥する。

カプセルを調製するため、最終ブレンドを更にカプセルに充填する。

錠剤又は錠剤コアを調製するため、最終ブレンドを更に、適切な打錠機を用いて、適切なサイズ及び破碎強度を有する、目標とする錠剤コア質量の錠剤に圧縮する。

フィルム被覆錠剤を調製するため、コーティング懸濁液を調製し、圧縮された錠剤コアを、標準的なフィルムコーターを用いて約2-4%、好ましくは約3%質量が増加するまで、コーティング懸濁液で被覆する。フィルムコーティング溶媒は、最終製品中に残らない揮発性成分である。錠剤中の滑剤の要求される量を削減するため、外側の潤滑システムを使用することができる。

【実施例】

【0020】

実施例

実施例1 直接圧縮のための製剤

第一級アミノ基を有する活性DPP IVインヒビター成分及びステアリン酸マグネシウムを除いた他の全ての賦形剤を高剪断力のブレンダー中でブレンドする。このプレミックスを1mmふるいを通してふるいにかける。ステアリン酸マグネシウムを添加した後、プレミックスをフリーフォールブレンダー中でブレンドし、最終ブレンドを製造する。最終ブレンドを適切な打錠機を用いて錠剤に圧縮する。以下の組成物を得ることができる。

【0021】

【表1】

成分	mg/錠剤	%/錠剤	mg/錠剤	%/錠剤
活性成分	1.000	2.000	2.500	2.000
マンニトール	43.250	86.500	108.125	86.500
アルファ化したデンプン	5.000	10.000	12.500	10.000
ステアリン酸マグネシウム	0.750	1.500	1.875	1.500
合計	50.000	100.000	125.000	100.000

【0022】

【表2】

成分	mg/錠剤	%/錠剤	mg/錠剤	%/錠剤
活性成分	5.000	2.000	10.000	2.000
マンニトール	216.250	86.500	432.500	86.500
アルファ化したデンプン	25.000	10.000	50.000	10.000
ステアリン酸マグネシウム	3.750	1.500	7.500	1.500
合計	250.000	100.000	500.000	100.000

10

20

30

40

50

【 0 0 2 3 】

実施例 2： 直接圧縮のための他の製剤

第一級アミノ基を有する活性DPP IVインヒビター成分とステアリン酸マグネシウムを除く他の全ての賦形剤を、高剪断力のブレンダー中でブレンドする。このプレミックスを1mmふるいを通してふるいにかける。ステアリン酸マグネシウムを添加した後、プレミックスをフリーフォールブレンダー中でブレンドして、最終ブレンドを製造する。最終ブレンドを、適切な打錠機を用いて錠剤に圧縮する。以下の組成を得ることができる：

【 0 0 2 4 】

【表 3】

成分	mg/錠剤	%/錠剤	mg/錠剤	%/錠剤
活性成分	1.000	1.667	0.500	0.833
第二カルシウムホスフェート 無水物	46.400	77.333	46.900	78.177
置換度の低いヒドロキシプロ ピルセルロース	12.000	20.000	12.000	20.000
ステアリン酸マグネシウム	0.600	1.000	0.600	1.000
合計	60.000	100.000	60.000	100.000

10

【 0 0 2 5 】

【表 4】

成分	mg/錠剤	%/錠剤	mg/錠剤	%/錠剤
活性成分	10.000	1.667	10.000	2.222
第二カルシウムホスフェート 無水物	464.000	77.333	344.000	76.788
置換度の低いヒドロキシプロ ピルセルロース	120.000	20.000	90.000	20.000
ステアリン酸マグネシウム	6.000	1.000	6.000	1.000
合計	600.000	100.000	450.000	100.000

20

30

【 0 0 2 6 】

実施例 3 - 錠剤

コポリドンを室温で精製水中に溶解させ、造粒液体を製造する。第一級アミノ基を有する活性DPP IVインヒビター成分、マンニトール及びアルファ化したデンプンの一部を、適切なミキサー中でブレンドし、プレミックスを製造する。プレミックスを造粒液体で湿らせ、次いで造粒する。湿った粒を任意で1.6-3.0mmのメッシュサイズを有するふるいを通してふるいにかけても良い。乾燥における2-5%の質量減少に対応する残留水分含量になるまで粒を55 の適切な乾燥機中で乾燥する。乾燥した粒を、1.0mmのメッシュサイズを有するふるいをとおしてふるいにかける。粒を適切なミキサー中でアルファ化したデンプンの一部とブレンドする。細かくするために1.0mmふるいを通した後に、ステアリン酸マグネシウムをこのブレンドに添加する。次いで、最終ブレンドを適切なミキサー中で最終ブレンドすることにより製造し、錠剤に圧縮する。以下の錠剤組成物を得ることができる：

40

【 0 0 2 7 】

【表 5】

成分	mg/錠剤	%/錠剤
活性成分	10.000	1.667
アルファ化したデンプン	210.000	35.000
マンニトール	236.000	39.333
コポリドン	18.000	3.000
合計(粒)	474.000	79.000
アルファ化したデンプン	120.000	20.000
ステアリン酸マグネシウム	6.000	1.000
合計	600.000	100.000

10

【0028】

実施例 4 - 被覆錠剤

コポリドンを室温で精製水中に溶解させ、造粒液体を製造する。第一級アミノ基を有する活性DPP IVインヒビター成分、マンニトール、アルファ化したデンプン及びトウモロコシデンプンを適切なミキサー中でブレンドし、プレミックスを製造する。プレミックスを造粒液体で湿らせて、次いで高剪断力のミキサーを用いて造粒する。湿った粒を任意で、1.6-3.0mmのメッシュサイズを有するふるいを通してふるいにかける。粒を約60 の流動床乾燥機中で、2-4%の乾燥値の質量減少が得られるまで乾燥する。最終ブレンドを錠剤コアに圧縮する。

20

ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、タルク、二酸化チタン及び酸化鉄を、室温で適切なミキサー中で精製水中で懸濁し、コーティング懸濁液を製造する。錠剤コアをコーティング懸濁液を用いて、約3%質量が増加するまで被覆して、フィルム被覆錠剤を製造する。以下の錠剤組成物を得ることができる：

【0029】

【表 6】

成分	mg	mg	mg	mg	mg
活性成分	0.500	1.000	2.500	5.000	10.000
マンニトール	67.450	66.950	65.450	130.900	125.900
アルファ化したデンプン	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
トウモロコシデンプン	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
コポリドン	2.700	2.700	2.700	5.400	5.400
ステアリン酸マグネシウム	1.350	1.350	1.350	2.700	2.700
合計質量 (錠剤コア)	90.000	90.000	90.000	180.000	180.000
HPMC	1.500	1.500	1.500	2.500	2.500
PEG	0.150	0.150	0.150	0.250	0.250
二酸化チタン	0.750	0.750	0.750	1.250	1.250
タルク	0.525	0.525	0.525	0.875	0.875
酸化鉄、黄	0.075	0.075	0.075	0.125	0.125
合計質量 (被覆錠剤)	93.000	93.000	93.000	185.000	185.000

30

40

【0030】

実施例 5 - 錠剤

50

コポビドンを室温で精製水中に溶解させ、造粒液体を製造する。第一級アミノ基を有する活性DPP IVインヒビター成分、マンニトール及びアルファ化したデンプンを適切なミキサー中でブレンドし、プレミックスを製造する。プレミックスを造粒液体で湿らせて、次いで造粒する。湿った粒を任意で適切なふるいを通してふるいにかけても良い。粒を約50の適切な乾燥機中で3-5%の乾燥値の質量減少が得られるまで乾燥する。乾燥した粒を、1.0mmのメッシュサイズを有するふるいを通してふるいにかける。

ステアリン酸マグネシウムを1.0mmふるいに通し、粒に添加する。次いで、最終ブレンドを、適切なブレンダー中で最終ブレンドする事により製造し、最終ブレンドを錠剤に圧縮する。以下の錠剤組成物を得ることができる：

【0031】

10

【表7】

成分	mg	mg	mg	mg	mg
活性成分	0.500	1.000	2.500	5.000	10.000
マンニトール	27.500	27.000	67.500	135.000	130.000
アルファ化したデンプン	20.000	20.000	50.000	100.000	100.000
コポビドン	1.500	1.500	3.750	7.500	7.500
ステアリン酸マグネシウム	0.500	0.500	1.250	2.500	2.500
合計錠剤質量	50.000	50.000	125.000	250.000	250.000

20

【0032】

実施例6 - 錠剤のバリエーション

コポビドンを室温で精製水中に溶解させ、造粒液体を製造する。第一級アミノ基を有する活性DPP IVインヒビター成分、マンニトールの一部、アルファ化したデンプン及びトウモロコシデンプンを、適切なミキサー中でブレンドし、プレミックスを製造する。プレミックスを造粒液体で湿らせ次いで造粒する。湿った粒を適切なふるいを通してふるいにかける。1-4%の乾燥値の質量減少が得られるまで、粒を約60の内部大気温度の流動床乾燥機中で乾燥する。乾燥した粒を、1.0mmメッシュサイズを有するふるいを通してふるいにかける。

30

ステアリン酸マグネシウムを細かくするためにふるいに押し通して、粒に添加する。更に、賦形剤の残りの部分をこの工程で錠剤の外側に添加する。次いで、最終ブレンドを、適切なブレンダー中で最終ブレンドすることにより製造し、錠剤コアに圧縮する。

ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、タルク、二酸化チタン及び酸化鉄を、室温で適切なミキサー中で精製水中で懸濁し、コーティング懸濁液を製造する。錠剤コアをコーティング懸濁液を用いて、約3%質量が増加するまで被覆して、フィルム被覆錠剤を製造する。以下の錠剤組成物のバリエーションを得ることができる：

【0033】

実施例6.1- 錠剤の外側に賦形剤を有する製剤のバリエーション

40

【表 8】

成分	処方E		処方F	
	mg/錠剤	%/錠剤	mg/錠剤	%/錠剤
活性成分	1.000	1.111	1.000	1.111
マンニトール	23.300	25.889	66.950	74.389
アルファ化したデンプン	4.500	5.000	4.500	5.000
トウモロコシデンプン	4.500	5.000	4.500	5.000
コポリドン	1.350	1.500	2.700	3.000
合計(粒)	34.650	38.500	79.650	88.500
トウモロコシデンプン	4.500	5.000	4.500	5.000
アルファ化したデンプン	4.500	5.000	4.500	5.000
マンニトール	45.000	50.000		
ステアリン酸マグネシウム	1.350	1.500	1.350	1.500
合計(錠剤コア)	90.000	100.000	90.000	100.000

10

【0034】

実施例6.2 - 付加的な錠剤の外側の錠剤分解物質を有する製剤のバリエーション

20

成分	mg	mg	mg	mg	mg
活性成分	0.500	1.000	2.500	5.000	10.000
マンニトール	67.450	66.950	65.450	130.900	125.900
アルファ化したデンプン	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
トウモロコシデンプン	9.000	9.000	9.000	18.000	18.000
コポリドン	2.700	2.700	2.700	5.400	5.400
合計質量 (粒)	88.650	88.650	88.650	177.300	177.300
ステアリン酸マグネシウム	1.350	1.350	1.350	2.700	2.700
クロスポリドン	2.000	2.000	2.000	4.000	4.000
合計質量 (錠剤コア)	92.000	92.000	92.000	184.000	184.000
HPMC	1.500	1.500	1.500	2.500	2.500
PEG	0.150	0.150	0.150	0.250	0.250
二酸化チタン	0.750	0.750	0.750	1.250	1.250
タルク	0.525	0.525	0.525	0.875	0.875
酸化鉄、黄	0.075	0.075	0.075	0.125	0.125
合計質量 (被覆錠剤)	95.000	95.000	95.000	189.000	189.000

30

40

【0035】

実施例6.3 - 高投与量の製剤D

【表 9】

成分	mg/錠剤	%/錠剤	mg/錠剤	%/錠剤
活性成分	25.000	27.778	50.000	27.778
マンニトール	40.700	45.222	81.400	45.222
アルファ化したデンプン	9.000	10.000	18.000	10.000
トウモロコシデンプン	9.000	10.000	18.000	10.000
コポビドン	2.700	3.000	5.400	3.000
合計（粒）	86.400	96.000	172.800	96.000
クロスボビドン	2.700	3.000	5.400	3.000
ステアリン酸マグネシウム	0.900	1.000	1.800	1.000
合計（錠剤コア）	90.000	100.000	180.000	100.000
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.500	1.667	2.500	1.389
ポリエチレングリコール	0.150	0.167	0.250	0.139
二酸化チタン	0.750	0.833	1.250	0.694
タルク	0.525	0.583	0.875	0.486
酸化鉄黄	0.075	0.083	0.125	0.069
合計（フィルム被覆錠剤）	93.000	103.333	185.000	102.778

10

20

【0036】

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕

活性成分としてアミノ基を有するDPP-IVインヒビター化合物又はその塩、第一の希釈剤、第二の希釈剤、結合剤、錠剤分解物質及び滑剤を含む医薬組成物。

〔2〕

付加的な錠剤分解物質を含む、〔1〕に記載の医薬組成物。

30

〔3〕

付加的な流動促進剤を含む、〔1〕又は〔2〕に記載の医薬組成物。

〔4〕

希釈剤が、セルロースパウダー、第二カルシウムホスフェート無水物、第二カルシウムホスフェート二水和物、エリスリトール、置換度の低いヒドロキシプロピルセルロース、マンニトール、アルファ化したデンプン又はキシリトールである、〔1〕に記載の医薬組成物。

〔5〕

滑剤がタルク、ポリエチレングリコール、ベヘン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、水素化したキャスター油又はステアリン酸マグネシウムである、〔1〕に記載の医薬組成物。

40

〔6〕

結合剤が、コポビドン（ビニルピロリドンと他のビニル誘導体のコポリマー）、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）又はポリビニルピロリドン（ポビドン）である、〔2〕に記載の医薬組成物。

〔7〕

錠剤分解物質がトウモロコシデンプンである、〔1〕に記載の医薬組成物。

〔8〕

付加的な錠剤分解物質がクロスボビドンである、〔2〕に記載の医薬組成物。

〔9〕

50

任意の流動促進剤がコロイダル二酸化ケイ素である、〔 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 1 0 〕

第一の希釈剤がマンニトールであり、第二の希釈剤がアルファ化したデンプンであり、結合剤がコポリドンであり、錠剤分解物質がトウモロコシデンプンであり、及び滑剤がステアリン酸マグネシウムである、〔 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 1 1 〕

0.5-20% 活性成分、
40-88% 希釈剤 1、
3-40% 希釈剤 2
1-5% 結合剤、
5-15% 錠剤分解物質、及び
0.1-4% 滑剤

10

を含んだ、〔 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 1 2 〕

0.5-7% 活性成分、
50-75% 希釈剤 1、
5-15% 希釈剤 2
2-4% 結合剤、
8-12% 錠剤分解物質、及び
0.5-2% 滑剤

20

を含んだ〔 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 1 3 〕

カプセル、錠剤又はフィルム被覆錠剤の投与形態にある、〔 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 1 4 〕

2-4%のフィルムコートを含む、〔 1 3 〕に記載の医薬組成物。

〔 1 5 〕

フィルムコートが、フィルム形成剤、可塑剤、流動促進剤及び任意で 1 以上の顔料を含む、〔 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 1 6 〕

フィルムコートが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ポリエチレングリコール (PEG)、タルク、二酸化チタン及び酸化鉄を含む、〔 1 5 〕に記載の医薬組成物。

30

〔 1 7 〕

以下の工程を含んだ〔 1 〕に記載の医薬組成物の調製方法：

- a．結合剤を溶媒に溶解させて造粒液体を製造する工程；
- b．DPP IVインヒビター、希釈剤及び錠剤分解物質をブレンドして、プレミックスを製造する工程；
- c．プレミックスを造粒液体で湿らせ、次いで湿らせたプレミックスを造粒する工程；
- d．少なくとも1.0mmのメッシュサイズを有するふるいを通して造粒したプレミックスをふるいにかけても良い任意の工程；
- e．1-5%の範囲の乾燥値における所望の質量減少が得られるまで、約40-75 で粒を乾燥する工程；
- f．少なくとも0.6mmのメッシュサイズを有するふるいを通して乾燥した粒をふるいにかける工程；
- g．粒に滑剤を添加して最終ブレンドを行う工程。

40

〔 1 8 〕

更に以下を含む、〔 1 7 〕に記載の方法：

- h．最終ブレンドを錠剤コアに圧縮する行程；
- i．コーティング懸濁液を調製する工程；
- j．錠剤コアをコーティング懸濁液を用いて約2-4%質量が増加するまでコーティングし、

50

フィルム被覆錠剤を製造する工程。

〔 1 9 〕

賦形剤の一部を、工程 g の最終ブレンドの前に錠剤の外側に添加する、〔 1 7 〕に記載の方法。

〔 2 0 〕

工程 a - e で製造された粒を、ワンボット高剪断力造粒法で生成し次いでワンボット造粒機中で乾燥する、〔 1 7 〕に記載の方法。

【 0 0 3 7 】

本発明のさらなる別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔 1 〕 活性成分として、

- ・ 1- [(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル] -3-メチル-7- (2-ブチン-1-イル) -8- (3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル) キサンチン、
- ・ 1- [([1,5] ナフチリジン-2-イル)メチル] -3-メチル-7- (2-ブチン-1-イル) -8- ((R) -3-アミノ-ピペリジン-1-イル) -キサンチン、
- ・ 1- [(キナゾリン-2-イル)メチル] -3-メチル-7- (2-ブチン-1-イル) -8- ((R) -3-アミノ-ピペリジン-1-イル) -キサンチン、
- ・ 2- ((R) -3-アミノ-ピペリジン-1-イル) -3- (ブタ-2-イニル) -5- (4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル) -3,5-ジヒドロ-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン、
- ・ 1- [(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル] -3-メチル-7- (2-ブチン-1-イル) -8- [(2-アミノ-2-メチル-プロピル) -メチルアミノ] -キサンチン、
- ・ 1- [(3-シアノ-キノリン-2-イル)メチル] -3-メチル-7- (2-ブチン-1-イル) -8- ((R) -3-アミノ-ピペリジン-1-イル) -キサンチン、
- ・ 1- (2-シアノ-ベンジル) -3-メチル-7- (2-ブチン-1-イル) -8- ((R) -3-アミノ-ピペリジン-1-イル) -キサンチン、
- ・ 1- [(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル] -3-メチル-7- (2-ブチン-1-イル) -8- [(S) - (2-アミノ-プロピル) -メチルアミノ] -キサンチン、
- ・ 1- [(3-シアノ-ピリジン-2-イル)メチル] -3-メチル-7- (2-ブチン-1-イル) -8- ((R) -3-アミノ-ピペリジン-1-イル) -キサンチン、
- ・ 1- [(4-メチル-ピリミジン-2-イル)メチル] -3-メチル-7- (2-ブチン-1-イル) -8- ((R) -3-アミノ-ピペリジン-1-イル) -キサンチン、
- ・ 1- [(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イル) -メチル] -3-メチル-7- (2-ブチン-1-イル) -8- ((R) -3-アミノ-ピペリジン-1-イル) -キサンチン、及び
- ・ 1- [(キノキサリン-6-イル)メチル] -3-メチル-7- (2-ブチン-1-イル) -8- ((R) -3-アミノ-ピペリジン-1-イル) -キサンチン、

から選択されるDPP IVインヒビター化合物又はその塩、第一の希釈剤、第二の希釈剤、結合剤、錠剤分解物質及び滑剤を含む医薬組成物であって、前記DPP IVインヒビターが 0 . 5 m g ~ 1 0 m g の量で存在し、及び、前記希釈剤が、セルロースパウダー、第二カルシウムホスフェート無水物、第二カルシウムホスフェート二水和物、エリスリトール、置換度の低いヒドロキシプロピルセルロース、マンニトール、アルファ化したデンプン及びキシリトールから選択され、但し前記医薬組成物は、DPP IVインヒビター化合物又はその塩と、マンニトールである第一の希釈剤、アルファ化したデンプンである第二の希釈剤、コポビドンである結合剤、トウモロコシデンプンである錠剤分解物質及びステアリン酸マグネシウムである滑剤とを共に含むものではない、医薬組成物。

〔 2 〕 付加的な錠剤分解物質を含む、前記〔 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 3 〕 付加的な流動促進剤を含む、前記〔 1 〕又は〔 2 〕に記載の医薬組成物。

〔 4 〕 希釈剤が、エリスリトール、置換度の低いヒドロキシプロピルセルロース、マンニトール、アルファ化したデンプン及びキシリトールから選択される、前記〔 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 5 〕 滑剤がタルク、ポリエチレングリコール、ベヘン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、水素化したキャスター油又はステアリン酸マグネシウムである、前記〔 1 〕に記

10

20

30

40

50

載の医薬組成物。

〔 6 〕 結合剤が、コポビドン（ビニルピロリドンと他のビニル誘導体のコポリマー）、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）又はポリビニルピロリドン（ポビドン）である、前記〔 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 7 〕 錠剤分解物質がトウモロコシデンプンである、前記〔 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 8 〕 付加的な錠剤分解物質がクロスボビドンである、前記〔 2 〕に記載の医薬組成物。

〔 9 〕 任意の流動促進剤がコロイダル二酸化ケイ素である、前記〔 3 〕に記載の医薬組成物。

〔 10 〕 第一の希釈剤がマンニトールであり、及び第二の希釈剤がアルファ化したデンプンである、前記〔 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 11 〕

0.5-20% 活性成分、
40-88% 希釈剤 1、
3-40% 希釈剤 2
1-5% 結合剤、
5-15% 錠剤分解物質、及び
0.1-4% 滑剤

を含む、前記〔 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 12 〕

0.5-7% 活性成分、
50-75% 希釈剤 1、
5-15% 希釈剤 2
2-4% 結合剤、
8-12% 錠剤分解物質、及び
0.5-2% 滑剤

を含む、前記〔 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 13 〕 カプセル、錠剤又はフィルム被覆錠剤の投与形態にある、前記〔 1 〕に記載の医薬組成物。

〔 14 〕 2-4%のフィルムコートを含む、前記〔 13 〕に記載の医薬組成物。

〔 15 〕 フィルムコートが、フィルム形成剤、可塑剤、流動促進剤及び任意で 1 以上の顔料を含む、前記〔 14 〕に記載の医薬組成物。

〔 16 〕 フィルムコートが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリエチレングリコール（PEG）、タルク、二酸化チタン及び酸化鉄を含む、前記〔 15 〕に記載の医薬組成物。

〔 17 〕 以下の工程を含んだ前記〔 1 〕に記載の医薬組成物の調製方法：

- a．結合剤を溶媒に溶解させて造粒液体を製造する工程；
- b．DPP IVインヒビター、希釈剤及び錠剤分解物質をブレンドして、プレミックスを製造する工程；
- c．プレミックスを造粒液体で湿らせ、次いで湿らせたプレミックスを造粒する工程；
- d．少なくとも1.0mmのメッシュサイズを有するふるいを通して造粒したプレミックスをふるいにかけても良い任意の工程；
- e．1-5%の範囲の乾燥値における所望の質量減少が得られるまで、約40-75 で粒を乾燥する工程；
- f．少なくとも0.6mmのメッシュサイズを有するふるいを通して乾燥した粒をふるいにかける工程；
- g．粒に滑剤を添加して最終ブレンドを行う工程。

〔 18 〕 更に以下を含む、前記〔 17 〕に記載の方法：

- h．最終ブレンドを錠剤コアに圧縮する行程；
- i．コーティング懸濁液を調製する工程；
- j．錠剤コアをコーティング懸濁液を用いて約2-4%質量が増加するまでコーティングし、

10

20

30

40

50

フィルム被覆錠剤を製造する工程。

〔 1 9 〕 賦形剤の一部を、工程 g の最終ブレンドの前に錠剤の外側に添加する、前記〔 1 7 〕に記載の方法。

〔 2 0 〕 工程 a - e で製造された粒を、ワンポット高剪断力造粒法で生成し次いでワンポット造粒機中で乾燥する、前記〔 1 7 〕に記載の方法。

〔 2 1 〕 前記結合剤が、コポビドン（ビニルピロリドンと他のビニル誘導体のコポリマー）、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）、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、アルファ化したデンプン、及び置換度の低いヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）から選択され、前記錠剤分解物質が、トウモロコシデンプン、クロスポビドン、置換度の低いヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）及びアルファ化したデンプンから選択され、及び / 又は、前記滑剤が、タルク、ポリエチレングリコール、ベヘン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、水素化したキャスター油及びステアリン酸マグネシウムから選択される、前記〔 1 〕～〔 1 6 〕のいずれかに記載の医薬組成物。

10

〔 2 2 〕 前記DPP IVインヒビターが、1-〔（4-メチル-キナゾリン-2-イル）メチル〕-3-メチル-7-（2-ブチン-1-イル）-8-（3-（R）-アミノ-ピペリジン-1-イル）キサンチンである、前記〔 1 〕～〔 1 6 〕及び〔 2 1 〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔 2 3 〕 前記結合剤が、コポビドン（ビニルピロリドンと他のビニル誘導体のコポリマー）、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）、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、アルファ化したデンプン、及び置換度の低いヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）から選択され、前記錠剤分解物質が、トウモロコシデンプン、クロスポビドン、置換度の低いヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）及びアルファ化したデンプンから選択され、及び / 又は、前記滑剤が、タルク、ポリエチレングリコール、ベヘン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、水素化したキャスター油及びステアリン酸マグネシウムから選択される、前記〔 1 7 〕～〔 2 0 〕のいずれかに記載の方法。

20

〔 2 4 〕 前記DPP IVインヒビターが、1-〔（4-メチル-キナゾリン-2-イル）メチル〕-3-メチル-7-（2-ブチン-1-イル）-8-（3-（R）-アミノ-ピペリジン-1-イル）キサンチンである、前記〔 1 7 〕～〔 2 0 〕及び〔 2 3 〕のいずれかに記載の方法。

〔 2 5 〕 前記DPP IVインヒビターが、0 . 5 m g 、 1 m g 、 2 . 5 m g 、 5 m g 又は 1 0 m g の量で存在する、前記〔 1 〕～〔 1 6 〕、〔 2 1 〕及び〔 2 2 〕のいずれかに記載の医薬組成物。

30

〔 2 6 〕 前記DPP IVインヒビターが、0 . 5 m g 、 1 m g 、 2 . 5 m g 、 5 m g 又は 1 0 m g の量で存在する、前記〔 1 7 〕～〔 2 0 〕、〔 2 3 〕及び〔 2 4 〕のいずれかに記載の方法。

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 47/36	(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 47/44	(2017.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/30	(2006.01)	A 6 1 K 9/30	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 31/522	(2006.01)	A 6 1 K 31/522	

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 コールラウシュ アーニャ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ フュンフ リンデン 3 1

(72)発明者 ローマー パトリック

ドイツ連邦共和国 8 8 4 1 6 オッホゼンハウゼン ヒュルブラーシュトラッセ 4 1

(72)発明者 ザイフェルト ゲルト

ドイツ連邦共和国 8 8 4 7 1 ラウプハイム ナイトハルトシュトラッセ 5 0

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA44 AA53 BB01 CC21 DD26A DD28C DD28H DD29 DD29H

DD38A DD41C EE16 EE16B EE23C EE23H EE31A EE32 EE32A EE32H

EE38A EE38B EE53C FF04 FF05 FF06 FF09 FF65 GG16

4C084 AA17 MA35 MA37 MA52 NA03 ZC20 ZC35

4C086 AA01 AA10 CB07 MA03 MA05 MA35 MA37 MA52 NA03 ZC20

ZC35