(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5784623号
(P5784623)

(45)発行日　平成27年9月24日(2015.9.24)　(24)登録日　平成27年7月31日(2015.7.31)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/70	(2006.01)	A61K	31/70
A61K 31/155	(2006.01)	A61K	31/155
A61K 31/403	(2006.01)	A61K	31/403
A61K 9/32	(2006.01)	A61K	9/32
A61K 47/38	(2006.01)	A61K	47/38

請求項の数 27　(全 51 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2012-539026 (P2012-539026)
(86)(22)出願日　平成22年11月12日 (2010.11.12)
(65)公表番号　特表2013-510875 (P2013-510875A)
(43)公表日　平成25年3月28日 (2013.3.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2010/056577
(87)国際公開番号　WO2011/060290
(87)国際公開日　平成23年5月19日 (2011.5.19)
審査請求日　平成25年11月8日 (2013.11.8)
(31)優先権主張番号　61/261,173
(32)優先日　平成21年11月13日 (2009.11.13)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　391008951
アストラゼネカ・アクチエボラーグ
ＡＳＴＲＡＺＥＮＥＣＡ　ＡＫＴＩＥＢＯＬＡＧ
スウェーデン国エスエー－１５１　８５セーデルテイエ
(73)特許権者　300022113
アストラゼネカ・ユーケイ・リミテッド
ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ　ＵＫ　Ｌｉｍｉｔｅｄ
イギリス国　ロンドン　ダブリュー２　６ビーディー，キングダム・ストリート　２
(74)代理人　100068526
弁理士　田村　恭生

最終頁に続く

(54)【発明の名称】速放性錠剤製剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（１）ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；メトホルミン塩酸塩；結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース；増量剤として微結晶セルロース；崩壊剤としてデンプングリコール酸ナトリウムまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを含む速放性医薬製剤を含む錠剤コア；（２）ポリビニルアルコール系ポリマーを含む第一コーティング；（３）サクサグリプチンおよびポリビニルアルコール系ポリマーを含む第二コーティング；ならびに（４）ポリビニルアルコール系ポリマーを含む第三コーティングを含むものである、コーティング錠。
【請求項２】
前記錠剤コアが、０．１～２％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；５５～８５％　メトホルミン塩酸塩；１～１５％　ヒドロキシプロピルセルロース；２～２５％　微結晶セルロース；１～１２％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは３～１０％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および０．２５～５％　ステアリン酸マグネシウムを含む速放性医薬製剤を含むものである、請求項１に記載のコーティング錠。
【請求項３】
前記錠剤コアが、０．１～１％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；６０～８０％　メトホルミン塩酸塩；１～１０％　ヒドロキシ

プロピルセルロース；２～２５％　微結晶セルロース；４～１０％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは３～１０％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および０．２５～２．５％　ステアリン酸マグネシウムを含む速放性医薬製剤を含むものである、請求項１に記載のコーティング錠。

【請求項４】

前記錠剤コアが、０．２５～０．８％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；６２～７７％　メトホルミン塩酸塩；３～１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；５～２１％　微結晶セルロース；５～９％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは５～８％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および０．６～１．４％　ステアリン酸マグネシウムを含む速放性医薬製剤を含むものである、請求項１に記載のコーティング錠。

【請求項５】

前記錠剤コアが、

（Ａ）０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；７０．５％　メトホルミン塩酸塩；８％　ヒドロキシプロピルセルロース；１２．５％　微結晶セルロース；８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および０．６％　ステアリン酸マグネシウム；

（Ｂ）０．２５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；７１％　メトホルミン塩酸塩；８％　ヒドロキシプロピルセルロース；１２．５％　微結晶セルロース；８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および０．６％　ステアリン酸マグネシウム；

（Ｃ）０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；６１．５％　メトホルミン塩酸塩；８％　ヒドロキシプロピルセルロース；２１％　微結晶セルロース；８．５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および１．４％　ステアリン酸マグネシウム；

（Ｄ）０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；７２％　メトホルミン塩酸塩；９％　ヒドロキシプロピルセルロース；１２．５％　微結晶セルロース；５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および１％　ステアリン酸マグネシウム；

（Ｅ）０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；７０．５％　メトホルミン塩酸塩；５．５％　ヒドロキシプロピルセルロース；２０．５％　微結晶セルロース；５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および１％　ステアリン酸マグネシウム；

（Ｆ）０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；７５．５％　メトホルミン塩酸塩；６％　ヒドロキシプロピルセルロース；１２．５％　微結晶セルロース；５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および０．６％　ステアリン酸マグネシウム；

（Ｇ）０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；７７％　メトホルミン塩酸塩；１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；５％　微結晶セルロース；７．５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および０．６％　ステアリン酸マグネシウム；

（Ｈ）０．８％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；６９％　メトホルミン塩酸塩；３％　ヒドロキシプロピルセルロース；２０％　微結晶セルロース；６．５％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および０．８％　ステアリン酸マグネシウム；

（Ｉ）０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；６８％　メトホルミン塩酸塩；２．６％　ヒドロキシプロピルセルロース；２０％　微結晶セルロース；８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および０．６％　ステアリン酸マグネシウム；または

（Ｊ）０．２％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコー

ル水和物；７０．７％　メトホルミン塩酸塩；８％　ヒドロキシプロピルセルロース；１２．５％　微結晶セルロース；８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および０．６％　ステアリン酸マグネシウム
を含む速放性医薬製剤を含むものである、請求項１に記載のコーティング錠。
【請求項６】
前記錠剤コアが、２．５ｍｇのダパグリフロジンまたは３．０８ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物を含み、前記メトホルミンが、５００ｍｇのメトホルミン塩酸塩である、請求項１に記載のコーティング錠。
【請求項７】
前記錠剤コアが、１９ｍｇ　ヒドロキシプロピルセルロース；１５０ｍｇ　微結晶セルロース；６０ｍｇ　デンプングリコール酸ナトリウム；および４．５ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムをさらに含むものである、請求項６に記載のコーティング錠。
【請求項８】
前記錠剤コアが、２．５ｍｇのダパグリフロジンまたは３．０８ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物を含み、前記メトホルミンが、８５０ｍｇのメトホルミン塩酸塩である、請求項１に記載のコーティング錠。
【請求項９】
前記錠剤コアが、９６ｍｇ　ヒドロキシプロピルセルロース；１５０ｍｇ　微結晶セルロース；９６ｍｇ　デンプングリコール酸ナトリウム；および７ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムをさらに含むものである、請求項８に記載のコーティング錠。
【請求項１０】
前記錠剤コアが、５ｍｇのダパグリフロジンまたは６．１５ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物を含み、前記メトホルミンが、８５０ｍｇのメトホルミン塩酸塩である、請求項１に記載のコーティング錠。
【請求項１１】
前記錠剤コアが、９７ｍｇ　ヒドロキシプロピルセルロース；１５１ｍｇ　微結晶セルロース；９７ｍｇ　デンプングリコール酸ナトリウム；および７ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムをさらに含むものである、請求項１０に記載のコーティング錠。
【請求項１２】
前記錠剤コアが、２．５ｍｇのダパグリフロジンまたは３．０８ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物を含み、前記メトホルミンが１０００ｍｇのメトホルミン塩酸塩である、請求項１に記載のコーティング錠。
【請求項１３】
前記錠剤コアが、１１３ｍｇ　ヒドロキシプロピルセルロース；１７７ｍｇ　微結晶セルロース；１１３ｍｇ　デンプングリコール酸ナトリウム；および９ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムをさらに含むものである、請求項１２に記載のコーティング錠。
【請求項１４】
前記錠剤コアが、５ｍｇのダパグリフロジンまたは６．１５ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物を含み、前記メトホルミンが、１０００ｍｇのメトホルミン塩酸塩である、請求項１に記載のコーティング錠。
【請求項１５】
前記錠剤コアが、１１４ｍｇ　ヒドロキシプロピルセルロース；１７７ｍｇ　微結晶セルロース；１１４ｍｇ　デンプングリコール酸ナトリウム；および９ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムをさらに含むものである、請求項１４に記載のコーティング錠。
【請求項１６】
（１）前記錠剤コアが、０．１～１％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；６０～８０％　メトホルミン塩酸塩；１～１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；２～２５％　微結晶セルロース；４～１０％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは３～１０％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および０．２５～２．５％　ステアリン酸マグネシウムを含み；

（２）第一コーティングが、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰを含み；
（３）第二コーティングが、サクサグリプチンおよびＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰを含み；ならびに
（４）第三コーティングが、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰを含むものである、請求項１に記載のコーティング錠。
【請求項１７】
（１）前記錠剤コアが、
（Ａ）０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；７０．５％　メトホルミン塩酸塩；８％　ヒドロキシプロピルセルロース；１２．５％　微結晶セルロース；８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および０．６％　ステアリン酸マグネシウム；
（Ｂ）０．２５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；７１％　メトホルミン塩酸塩；８％　ヒドロキシプロピルセルロース；１２．５％　微結晶セルロース；８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および０．６％　ステアリン酸マグネシウム；
（Ｃ）０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；６１．５％　メトホルミン塩酸塩；８％　ヒドロキシプロピルセルロース；２１％　微結晶セルロース；８．５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および１．４％　ステアリン酸マグネシウム；
（Ｄ）０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；７２％　メトホルミン塩酸塩；９％　ヒドロキシプロピルセルロース；１２．５％　微結晶セルロース；５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および１％　ステアリン酸マグネシウム；
（Ｅ）０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；７０．５％　メトホルミン塩酸塩；５．５％　ヒドロキシプロピルセルロース；２０．５％　微結晶セルロース；５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および１％　ステアリン酸マグネシウム；
（Ｆ）０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；７５．５％　メトホルミン塩酸塩；６％　ヒドロキシプロピルセルロース；１２．５％　微結晶セルロース；５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および０．６％　ステアリン酸マグネシウム；
（Ｇ）０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；７７％　メトホルミン塩酸塩；１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；５％　微結晶セルロース；７．５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および０．６％　ステアリン酸マグネシウム；
（Ｈ）０．８％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；６９％　メトホルミン塩酸塩；３％　ヒドロキシプロピルセルロース；２０％　微結晶セルロース；６．５％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および０．８％　ステアリン酸マグネシウム；
（Ｉ）０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；６８％　メトホルミン塩酸塩；２．６％　ヒドロキシプロピルセルロース；２０％　微結晶セルロース；８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および０．６％　ステアリン酸マグネシウム；または
（Ｊ）０．２％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；７０．７％　メトホルミン塩酸塩；８％　ヒドロキシプロピルセルロース；１２．５％　微結晶セルロース；８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含み；ならびに
（２）第一コーティングが、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰを含み；（３）第二コーティングがサクサグリプチンおよびＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰを含み；ならびに（４）第三コーティングがＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰを含むものである、請求項１６に記載

のコーティング錠。
【請求項１８】
請求項１～１７のいずれか１項に記載のコーティング錠の製造方法であって、前記錠剤コアが、
（ａ）ヒドロキシプロピルセルロースを水中に溶解し；
（ｂ）前記ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物を前記工程（ａ）で得られたヒドロキシプロピルセルロースおよび水に加えて、ダパグリフロジンもしくはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物－ヒドロキシプロピルセルロース－水溶液、またはダパグリフロジンもしくはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物－ヒドロキシプロピルセルロース－水の懸濁液を得て；
（ｃ）前記ダパグリフロジンもしくはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物－ヒドロキシプロピルセルロース水溶液または懸濁液を流動層中のメトホルミン上に噴霧し、これにより流動層造粒を行って造粒物を得て；
（ｄ）前記造粒物を粉砕し；
（ｅ）前記造粒物を微結晶セルロースおよびデンプングリコール酸ナトリウムまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと混合し；
（ｆ）ステアリン酸マグネシウムとさらに混合して最終混合物を得て；
（ｇ）前記最終混合物を錠剤に圧縮し；次いで
（ｈ）適宜、前記錠剤をコーティングすること
を特徴とする工程で製造されるものである方法。
【請求項１９】
前記ヒドロキシプロピルセルロースを水中に溶解してヒドロキシプロピルセルロース水溶液を得て、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）－プロピレングリコール水和物を前記ヒドロキシプロピルセルロース水溶液に加えて、ダパグリフロジンもしくはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物－ヒドロキシプロピルセルロース－水溶液またはダパグリフロジンもしくはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物－ヒドロキシプロピルセルロース－水の懸濁液を生成する、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
前記錠剤コアが、０．２５～０．８％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水酸化物；６２～７７％　メトホルミン塩酸塩；３～１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；５～２１％　微結晶セルロース；５～９％　デンプングリコール酸ナトリウム；および０．６～１．４％　ステアリン酸マグネシウムを含むものである、請求項１８または１９に記載の方法。
【請求項２１】
工程（ａ）において、前記ヒドロキシプロピルセルロースが、ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬであり；
工程（ｅ）において、前記デンプングリコール酸ナトリウムまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが、デンプングリコール酸ナトリウムである、請求項１８～２０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２】
前記錠剤コアが、０．１～１％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水酸化物；６０～８０％　メトホルミン塩酸塩；１～１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；２～２５％　微結晶セルロース；４～１０％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは３～１０％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および０．２５～２．５％　ステアリン酸マグネシウムを含むものである、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
工程（ａ）において、前記ヒドロキシプロピルセルロースが、ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬであり；
工程（ａ）および（ｂ）において、前記ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬおよびダ

パグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物の一部または全てを水に同時に加えるものである、請求項１８に記載の方法。

【請求項２４】

前記錠剤コアが、０．１～１％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水酸化物；６０～８０％　メトホルミン塩酸塩；１～１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；２～２５％　微結晶セルロース；４～１０％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは３～１０％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および０．２５～２．５％　ステアリン酸マグネシウムを含むものである、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】

２型糖尿病の治療のための請求項１～１７のいずれか１項に記載のコーティング錠。

【請求項２６】

請求項１～１７のいずれか１項に記載のコーティング錠および抗糖尿病薬を含む組み合わせ医薬であって、前記抗糖尿病薬が、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、アルファグルコシダーゼ阻害剤、メグリチニド、グルカゴン様ペプチド（ＧＬＰ）アゴニスト、インスリン、アミリンアゴニスト、フルクトース１，６－ビスホスファターゼ阻害剤、インスリン分泌促進物質、インスリン抵抗性改善薬、グルコキナーゼ活性化剤、グルココルチコイドアンタゴニスト、ＡＭＰキナーゼ活性化剤、インクレチン分泌促進物質のようなインクレチン経路の修飾因子、インクレチン模倣物質、インクレチン増強剤、胆汁酸金属イオン封鎖剤またはＴＧＲ５アゴニストのような胆汁酸受容体アゴニスト、ドーパミン受容体アゴニスト、アルドース還元酵素阻害剤、ＰＰＡＲγアゴニスト、ＰＰＡＲαアゴニスト、ＰＰＡＲδアンタゴニストもしくはアゴニスト、ＰＰＡＲα／γ二重アゴニスト、１１－β－ＨＳＤ－１阻害剤、サクサグリプチン以外のジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ４）阻害剤、ダパグリフロジン以外のＳＧＬＴ２阻害剤、グルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）、ＧＬＰ－１アゴニストまたはＰＴＰ－１Ｂ阻害剤である、組み合わせ医薬。

【請求項２７】

請求項１～１７のいずれか１項に記載のコーティング錠および体重減少薬を含む組み合わせ医薬であって、前記体重減少薬が、シブトラミン、ＣＢＩアンタゴニスト、５ＨＴ２Ｃアゴニスト、ＭＣＨＲ１アンタゴニスト、オルリスタット、甲状腺ホルモン類似物質、アミリン類似物質またはグレリンアンタゴニストである、組み合わせ医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、メトホルミン、ナトリウム依存性グルコース輸送体阻害剤（ＳＧＬＴ２）を含み、適宜コーティング剤を含んでいてもよい錠剤またはカプセル製剤を含む速放性医薬製剤を提供する。本発明はまた、前記製剤の製造方法およびこれらの製剤を用いるＳＧＬＴ２活性に関連する疾患または障害の治療方法を提供する。

【背景技術】

【０００２】

２型糖尿病は、糖尿病患者の９０％を占める最も一般的なタイプである。１億人を超える世界の人々が２型糖尿病（米国では１７００万人近い）にかかっており、その患者数は、先進国および発展途上国世界の両方で劇的に増加している。２型糖尿病は、生涯を通じた疾病であり、一般に、人生の中年期またはそれ以降で発病するが、いずれの年齢でも発病しうる。２型糖尿病にかかっている患者は、通常、体内で血中グルコースをエネルギーに変換するか、または後に使用されるために細胞中に貯蓄することを可能にするホルモンである、インスリンに対して適切に応答しない。２型糖尿病の問題は、インスリン耐性と呼ばれる状態にあり、この状態において、体はインスリンを正常にまたは高い量で産生するが、特定のメカニズムによって、インスリンがグルコールを細胞に運ぶことが妨げられる。体がインスリンを適切に使用しないことから、グルコースが血中で安全でないレベル

まで上昇し、高血糖として知られる状態を生じる。

【０００３】

長い期間にわたり継続する高血糖は、糖毒性（glucotoxicity）を引き起こし、このことがインスリン耐性を悪化させ、膵臓のベータ細胞における機能異常の原因となる。持続する高血糖の程度は、糖尿病性微小血管合併症に直接関連し、大血管合併症の原因ともなりうる。このようにして、高血糖は、２型糖尿病の制御を悪化させる有害事象および合併症のサイクルを存続させてしまう。

【０００４】

現在、血糖管理が２型糖尿病患者において差異を生じることが広く認識されている。今日の糖尿病治療の目標は、できる限り正常に近い血糖を達成し、これを維持することによって、血中グルコールの上昇に付随する長期間の微小血管性および大血管性合併症を予防することである。２型糖尿病の治療のための経口治療薬の選択肢としては、スルホニル尿素系、ビグアナイド系（メトホルミン）、チアゾリジンジオン系およびアルファグルコシダーゼ阻害剤として知られている化合物が挙げられる。各クラスに由来する活性化剤は、一般に、単独で患者に投与される。しかしながら、単剤療法が効かなくなると、併用療法は、スルホニル尿素およびチアゾリジンジオン療法に伴う体重増加の副作用が公知であるにもかかわらず、高血糖を治療するための魅力的で合理的な策である。

【０００５】

最近、ナトリウムグルコース輸送体２阻害剤（ＳＧＬＴ２）として知られる抗糖尿病薬の新規なクラスが発見された。ＳＧＬＴ２阻害剤は、腎臓によるグルコースの血中への再吸収を阻害する。腎臓は、最初に、グルコースを血流から膀胱へと通過させる。しかし、尿中において、グルコースは、腎近位尿細管により血液中に戻されて再吸収される。腎臓におけるグルコース再取り込みの９０％は、腎近位尿細管により生じる。ＳＧＬＴ２は、腎近位尿細管で優勢に発現され、この再取り込みに役割を果たす主要な輸送体でありうるタンパク質である。

【０００６】

よって、本発明は、ＳＧＬＴ２活性に関連する疾患または障害の治療における経口投与のためのメトホルミンおよびＳＧＬＴ２阻害剤、例えば、ダパグリフロジンを含む医薬製剤を提供する。本発明のメトホルミン／ＳＧＬＴ２製剤は、血中グルコースレベルを制御するのに簡便かつ有効である抗糖尿病治療を患者に提供する。

【０００７】

しかしながら、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物およびメトホルミンの組み合わせを含む医薬組成物を顆粒剤または錠剤中に製剤化させることには、いくつかの理由のため大きな課題が存在する。

【０００８】

第一に、メトホルミンおよびＳＧＬＴ２阻害剤の間の高い薬物比率（drug-to-drug ratio）は、重要な問題として、最終製剤中のダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物に関して含量均一性を生じる。この相対的に少ない量のダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物を最終的な顆粒剤または錠剤全体にわたって均一に分布させ、それにより含量のばらつきを回避することが必要である。

【０００９】

さらに、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物とメトホルミンとの物理的特性の大きな相違、特に、メトホルミンのコンパクト特性の欠乏は、許容範囲の機械的強度を有する錠剤を調製することを困難にしている。

【００１０】

ローラー圧縮による乾式造粒および従来の湿式造粒を含むいくつかの成功しなかった試みの後、上記の両要件は、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物および結合剤を含有する溶液または懸濁液を流動層装置（fluid bed equipment）中のメトホルミン粒子上に噴霧し、それにより均一なダパグリフロジンまたはダ

パグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物含量および優れたコンパクト特性を有する造粒物を生成することによって満たしうることを知見した。これらの造粒物の優れたコンパクト特性は、噴霧造粒工程間に造粒物が形成される方法とともに、初期に試験した造粒工程においてこの工程がより大量の結合剤を使用可能にするという知見から生じると考えられる。造粒物が噴霧造粒工程の間に製造される方法は、それらにバッチ間でほとんどばらつきのない適当な密度／多孔性および適当な粒径分布を生じる。前記造粒物はまた、優れた流動特性を有する。

【００１１】

さらに、これらの有用な製剤は、ダパグリフロジンの少なくとも一部が水中に溶解される工程を用いているにもかかわらず、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物の化学的安定性を維持しつつ調製することができることを知見した。

【発明の概要】

【００１２】

ある態様において、本発明は、（１）ＳＧＬＴ２阻害剤またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、（２）メトホルミンまたはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含み、（３）適宜コーティング剤を含んでもいてもよい錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル製剤を含む速放性医薬製剤を提供する。メトホルミン塩酸塩（ＨＣｌ）が好ましい。好ましいＳＧＬＴ２阻害剤は、ダパグリフロジン、ダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物（１：１：１）またはダパグリフロジン（Ｒ）プロピレングリコール水和物（１：１：１）である。最も好ましいＳＧＬＴ２阻害剤は、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物（１：１：１）である。

【００１３】

別の態様において、本発明は、ＳＧＬＴ２活性に関連する疾患または障害の治療方法であって、かかる治療を必要とする哺乳類に、治療上有効量の本発明の医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。本発明の医薬製剤は、以下に限定されないが、糖尿病（１型および２型糖尿病が含まれる）、耐糖能障害、インスリン耐性、ならびに糖尿病合併症、例えば、腎障害、網膜症、神経障害および白内障など、高血糖、高インスリン血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常症、遊離脂肪酸またはグリセロールの血中レベルの上昇、高脂血症、高トリグリセリド血症、肥満症、創傷治癒、組織虚血、アテローム性動脈硬化症および高血圧症の進行または発病を治療するか、またはこれらの進行もしくは発症を遅延させることが含まれる、ＳＧＬＴ２活性に関連する様々な状態および障害の治療のために哺乳類、好ましくはヒトに投与することができる。本発明の製剤はまた、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）の血中レベルを増加させるのに有用でありうる。さらに、「シンドロームＸ」またはメタボリック症候群と総称される状態、疾患および病弊は、本発明の製剤を用いて治療することができる。

【００１４】

別の態様において、本発明は、メトホルミンまたはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、およびナトリウム依存性グルコース輸送体（ＳＧＬＴ２）阻害剤またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含有する速放性医薬製剤（錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル製剤を含む）の製造方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【００１５】

【図１】図１は、ダパグリフロジンおよびメトホルミンを含有する実施例１および２の（フィルムコーティングされた）速放性製剤の溶解プロファイルを示す。

【図２】図２は、実施例１～１４の速放性製剤の溶解プロファイルを示す。

【図３】図３は、フローチャートで本発明の製剤の製造方法を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１６】

本発明は、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和

物およびメトホルミンを他の賦形剤と組み合わせて含有する速放性製剤を提供する。前記製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセルの形態であり、錠剤の形態が好ましい。前記製剤は、賦形剤の組み合わせを含有し、低用量の成分と高用量の成分を組み合わせた錠剤中で、含量均一性、所望の抗張力ならびに適当な崩壊および溶解時間を提供する方法を用いて製造される。好ましい錠剤の特性には、約２ＭＰａ（メガパスカル）の抗張力、約２０分の崩壊時間および３０分間で８０％を超える溶解性が挙げられる。本発明の製剤は、メトホルミン（５００～１０００ｍｇ）およびＳＧＬＴ２阻害剤（１．２５～５．０ｍｇ）間の高い薬物比率であり、高いメトホルミン含量である錠剤の崩壊の遅延という公知の課題があるにもかかわらず、これらの望まれている特性を提供する。

【００１７】

よって、本発明は、ＳＧＬＴ２阻害剤、メトホルミン、１つまたはそれ以上の結合剤、１つまたはそれ以上の増量剤、１つまたはそれ以上の崩壊剤、１つまたはそれ以上の滑沢剤を含み、および適宜コーティング剤を含んでいてもよい速放性医薬製剤を提供する。好ましいＳＧＬＴ２阻害剤は、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物（１：１：１）である。ダパグリフロジンの好ましい量は、ダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物について、１から６ｍｇの間または１．２から７．４ｍｇの間である。ダパグリフロジンの最も好ましい量は、２．５ｍｇから５．０ｍｇであり、ダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物の最も好ましい量は、３．０８ｍｇから６．１５ｍｇである。メトホルミン塩酸塩は、メトホルミンの好ましい形態である。メトホルミンの好ましい量は、５００ｍｇ、８５０ｍｇおよび１０００ｍｇである。好ましい結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロースである。好ましい増量剤は、微結晶セルロースであり、ステアリン酸マグネシウムは、好ましい滑沢剤である。デンプングリコール酸ナトリウムまたはヒドロキシプロピルセルロースは、好ましい崩壊剤であり、最も好ましい崩壊剤は、デンプングリコール酸ナトリウムである。前記製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態であり、錠剤が好ましい形態である。適宜含まれていてもよいコーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウン、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローから選択される。

【００１８】

含量均一性（ＣＵ）という用語は、同一バッチに由来する各錠剤間の含量の変動として定義される。ＣＵは、用量単位の一貫性を確認するために測定される。すなわち、用量単位は、バッチ中の各単位が目的とする強度付近の狭い範囲内で活性物質の含量を有し、その結果、バッチの特定の限度設定内にある必要がある。ＣＵは、パーセント相対標準偏差（％ＲＳＤ）として報告されている。

【００１９】

錠剤の機械的強度は、圧裂引張試験と呼ばれる方法によって決定される。これは、ディスク型の試料、例えば、錠剤を２つの正反対の点荷重にかけることで行われる。力は、錠剤が壊れるまで継続的に増加される。破砕強度（Ｎ）を錠剤の割れた面積（mm^2）で割ることによって、錠剤のサイズを補正する。得られた結果は、錠剤の抗張力（ＴＳ）と本明細書で記載され、ＭＰａで測定される。

【００２０】

別の態様において、本発明は、約０．１～２％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約５５～８５％　メトホルミン塩酸塩；約１～１５％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２～２５％　微結晶セルロース；約１～１２％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは約３～１０％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および約０．２５～５％　ステアリン酸マグネシウムを含む、速放性医薬製剤を提供する。適宜含まれていてもよいコーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００２１】
別の態様において、本発明は、約０．１～１％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６０～８０％　メトホルミン塩酸塩；約１～１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２～２５％　微結晶セルロース；約４～１０％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは約３～１０％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および約０．２５～２．５％　ステアリン酸マグネシウムを含む、速放性医薬製剤を提供する。適宜含まれていてもよいコーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００２２】
別の態様において、本発明は、約０．２５～０．８％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６２～７７％　メトホルミン塩酸塩；約３～１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；約５～２１％　微結晶セルロース；約５～９％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは約５～８％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および約０．６～１．４％　ステアリン酸マグネシウムを含む、速放性医薬製剤を提供する。適宜含まれていてもよいコーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００２３】
別の態様において、本発明は、約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７０．５％　メトホルミン塩酸塩；約８％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む、速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００２４】
別の態様において、本発明は、約０．２５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７１％　メトホルミン塩酸塩；約８％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む、速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００２５】
別の態様において、本発明は、約０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６１．５％　メトホルミン塩酸塩；約８％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２１％　微結晶セルロース；約８．５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約１．４％　ステアリン酸マグネシウムを含む、速放性医薬製剤を提供する。前記コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００２６】
別の態様において、本発明は、約０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７２％　メトホルミン塩酸塩；約９％　ヒドロキ

シプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約１％　ステアリン酸マグネシウムを含む、速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００２７】

別の態様において、本発明は、約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７０．５％　メトホルミン塩酸塩；約５．５％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２０．５％　微結晶セルロース；約５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約１％　ステアリン酸マグネシウムを含む、速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００２８】

別の態様において、本発明は、約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７５．５％　メトホルミン塩酸塩；約６％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む、速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００２９】

別の態様において、本発明は、約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７７％　メトホルミン塩酸塩；約１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；約５％　微結晶セルロース；約７．５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む、速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００３０】

別の態様において、本発明は、約０．８％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６９％　メトホルミン塩酸塩；約３％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２０％　微結晶セルロース；約６．５％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および約０．８％　ステアリン酸マグネシウムを含む、速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００３１】

別の態様において、本発明は、約０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６８％　メトホルミン塩酸塩；約２．６％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２０％　微結晶セルロース；約８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む、速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプ

セル剤の形態である。

【００３２】

別の態様において、本発明は、約０．２％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７０．７％　メトホルミン塩酸塩；約８％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００３３】

別の態様において、本発明は、約２．５ｍｇのダパグリフロジンまたは約３．０８ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約５００ｍｇのメトホルミン塩酸塩を含み；適宜、１つまたはそれ以上の結合剤、適宜、１つまたはそれ以上の増量剤、適宜、１つまたはそれ以上の崩壊剤、適宜、１つまたはそれ以上の滑沢剤、適宜コーティング剤を含んでいてもよい、速放性医薬製剤を提供する。

【００３４】

別の態様において、本発明は、約２．５ｍｇのダパグリフロジンまたは約３．０８ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約５００ｍｇのメトホルミン塩酸塩；約１９ｍｇ　ヒドロキシプロピルセルロース；約１５０ｍｇ　微結晶セルロース；約６０ｍｇ　デンプングリコール酸ナトリウム；および約４．５ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムを含む速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。好ましいコーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイトでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００３５】

別の態様において、本発明は、約２．５ｍｇのダパグリフロジンまたは約３．０８ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約８５０ｍｇのメトホルミン塩酸塩を含み；適宜、１つまたはそれ以上の結合剤、適宜、１つまたはそれ以上の増量剤、適宜、１つまたはそれ以上の崩壊剤、適宜、１つまたはそれ以上の滑沢剤および適宜コーティング剤を含んでいてもよい速放性医薬製剤を提供する。

【００３６】

別の態様において、本発明は、約２．５ｍｇのダパグリフロジンまたは約３．０８ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約８５０ｍｇのメトホルミン塩酸塩；約９６ｍｇ　ヒドロキシプロピルセルロース；約１５０ｍｇ　微結晶セルロース；約９６ｍｇ　デンプングリコール酸ナトリウム；および約７ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムを含む速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。好ましいコーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイトでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００３７】

別の態様において、本発明は、約５ｍｇのダパグリフロジンまたは約６．１５ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約８５０ｍｇのメトホルミン塩酸塩を含み；適宜、１つまたはそれ以上の結合剤、適宜、１つまあはそれ以上の増量剤、適宜、１つまたはそれ以上の崩壊剤、適宜、１つまたはそれ以上の滑沢剤、適宜コーティング剤を含んでいてもよい速放性医薬製剤を提供する。

【００３８】

別の態様において、本発明は、約５ｍｇのダパグリフロジンまたは約６．１５ｍｇのダ

パグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約８５０ｍｇのメトホルミン塩酸塩；約９７ｍｇ　ヒドロキシプロピルセルロース；約１５１ｍｇ　微結晶セルロース；約９７ｍｇ　デンプングリコール酸ナトリウム；および約７ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムを含む速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。好ましいコーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００３９】

別の態様において、本発明は、約２．５ｍｇのダパグリフロジンまたは約３．０８ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約１０００ｍｇのメトホルミン塩酸塩を含み；適宜、１つまたはそれ以上の結合剤、適宜、１つまたはそれ以上の増量剤、適宜、１つまたはそれ以上の崩壊剤、適宜、１つまたはそれ以上の滑沢剤、適宜コーティング剤を含んでいてもよい速放性医薬製剤を提供する。

【００４０】

別の態様において、本発明は、約２．５ｍｇのダパグリフロジンまたは約３．０８ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約１０００ｍｇのメトホルミン塩酸塩；約１１３ｍｇ　ヒドロキシプロピルセルロース；約１７７ｍｇ　微結晶セルロース；約１１３ｍｇ　デンプングリコール酸ナトリウム；および約９ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムを含む速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。好ましいコーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００４１】

別の態様において、本発明は、約５ｍｇのダパグリフロジンまたは約６．１５ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約１０００ｍｇのメトホルミン塩酸塩を含み；適宜、１つまたはそれ以上の結合剤、適宜、１つまたはそれ以上の増量剤、適宜、１つまたはそれ以上の崩壊剤、適宜、１つまたはそれ以上の滑沢剤、適宜、１つまたはそれ以上のコーティング剤を含んでいてもよい速放性医薬製剤を提供する。

【００４２】

別の態様において、本発明は、約５ｍｇのダパグリフロジンまたは約６．１５ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約１０００ｍｇのメトホルミン塩酸塩；約１１４ｍｇ　ヒドロキシプロピルセルロース；約１７７ｍｇ　微結晶セルロース；約１１４ｍｇ　デンプングリコール酸ナトリウム；および約９ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムを含む速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。好ましいコーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００４３】

本発明はまた、哺乳類における糖尿病（１型および２型糖尿病が含まれる）、耐糖能障害、インスリン耐性、ならびに糖尿病合併症、例えば、腎障害、網膜症、神経障害および白内障など、高血糖、高インスリン血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常症、遊離脂肪酸またはグリセロールの血中レベルの上昇、高脂血症、高トリグリセリド血症、肥満症、創傷治癒、組織虚血、アテローム性動脈硬化症および高血圧症が含まれるＳＧＬＴ２活性に関連する症状または疾患の治療方法であって、かかる治療を必要とする哺乳類に、（１）ＳＧＬＴ２阻害剤；（２）メトホルミンを含み；および（３）適宜コーティング剤を含んでいてもよく、；速放性であり、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。好ましい方法は、ヒトにおけ

る２型糖尿病を治療する。好ましいＳＧＬＴ２阻害剤は、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物である。

【００４４】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、ＳＧＬＴ２阻害剤；メトホルミン；１つまたはそれ以上の結合剤；１つまたはそれ以上の増量剤；１つまたはそれ以上の崩壊剤；および１つまたはそれ以上の滑沢剤を含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。好ましいＳＧＬＴ２阻害剤は、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物である。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤である。

【００４５】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；メトホルミン塩酸塩；ヒドロキシプロピルセルロース；微結晶セルロースを含み；崩壊剤がデンプングリコール酸ナトリウムまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースであり；滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤である。

【００４６】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、約０．１～２％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約５５～８５％　メトホルミン塩酸塩；約１～１５％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２～２５％　微結晶セルロース；約１～１２％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは３～１０％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および約０．２５～５％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤である。

【００４７】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、約０．１～１％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６０～８０％　メトホルミン塩酸塩；約１～１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２～２５％　微結晶セルロース；約４～１０％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは約３～１０％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および約０．２５～２．５％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。適宜、コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００４８】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要するヒトに、約０．２５～０．８％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６２～７７％　メトホルミン塩酸塩；約３～１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；約５～２１％　微結晶セルロース；約５～９％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは５～８％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および約０．６～１．４％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤である。

【００４９】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プ

ロピレングリコール水和物；約７０．５％　メトホルミン塩酸塩；約８％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤であり、錠剤が好ましい。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウン、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。

【００５０】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、約０．２５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７１％　メトホルミン塩酸塩；約８％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤であり、錠剤が好ましい。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウン、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。

【００５１】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、約０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６１．５％　メトホルミン塩酸塩；約８％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２１％　微結晶セルロース；約８．５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約１．４％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤であり、錠剤が好ましい。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウン、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。

【００５２】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、約０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７２％　メトホルミン塩酸塩；約９％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約１％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤であり、錠剤が好ましい。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウン、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。

【００５３】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７０．５％　メトホルミン 塩酸塩；約５．５％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２０．５％　微結晶セルロース；約５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約１％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤であり、錠剤が好ましい。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウン、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。

【００５４】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プ

ロピレングリコール水和物；約７５．５％　メトホルミン塩酸塩；約６％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤であり、錠剤が好ましい。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウン、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。

【００５５】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７７％　メトホルミン塩酸塩；約１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；約５％　微結晶セルロース；約７．５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤であり、錠剤が好ましい。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウン、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。

【００５６】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、約０．８％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６９％　メトホルミン塩酸塩；約３％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２０％　微結晶セルロース；約６．５％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および約０．８％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤であり、錠剤が好ましい。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウン、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。

【００５７】

別の態様において、本発明は、約０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６８％　メトホルミン塩酸塩；約２．６％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２０％　微結晶セルロース；約８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００５８】

別の態様において、本発明は、約０．２％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７０．７％　メトホルミン塩酸塩；約８％　ヒドロキシプロピル セルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む速放性医薬製剤を提供する。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。前記医薬製剤は、錠剤、ストック顆粒剤またはカプセル剤の形態である。

【００５９】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、約２．５ｍｇのダパグリフロジンまたは約３．０８ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約５００ｍｇのメトホルミン塩酸塩；約１９ｍｇ　ヒドロキシプロピルセルロース；約１５０ｍｇ　微結晶セルロース；約６０ｍ

ｇ　デンプングリコール酸ナトリウム；および約４．５ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤であり、錠剤が好ましい。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウン、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。

【００６０】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、約２．５ｍｇのダパグリフロジンまたは約３．０８ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物、約８５０ｍｇのメトホルミン塩酸塩；約９６ｍｇ　ヒドロキシプロピルセルロース；約１５０ｍｇ　微結晶セルロース；約９６ｍｇ　デンプングリコール酸ナトリウム；および約７ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤であり、錠剤が好ましい。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウン、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。

【００６１】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、約５ｍｇのダパグリフロジンまたは約６．１５ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約８５０ｍｇのメトホルミン塩酸塩；約９７ｍｇ　ヒドロキシプロピルセルロース；約１５１ｍｇ　微結晶セルロース；約９７ｍｇ　デンプングリコール酸ナトリウム；および約７ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤であり、錠剤が好ましい。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウン、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。

【００６２】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、約２．５ｍｇのダパグリフロジンまたは約３．０８ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約１０００ｍｇのメトホルミン塩酸塩；約１１３ｍｇ　ヒドロキシプロピルセルロース；約１７７ｍｇ　微結晶セルロース；約１１３ｍｇ　デンプングリコール酸ナトリウム；約９ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤であり、錠剤が好ましい。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウン、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。

【００６３】

別の態様において、本発明は、ヒトにおける２型糖尿病の治療方法であって、かかる治療を必要とするヒトに、約５ｍｇのダパグリフロジンまたは約６．１５ｍｇのダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約１０００ｍｇのメトホルミン塩酸塩；約１１４ｍｇ　ヒドロキシプロピルセルロース；約１７７ｍｇ　微結晶セルロース；約１１４ｍｇ　デンプングリコール酸ナトリウム；約９ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤を投与することを特徴とする方法を提供する。前記医薬製剤は、錠剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態である速放性製剤であり、錠剤が好ましい。コーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウン、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローでありうる。

【００６４】
本発明の製剤を製造するために、ダパグリフロジンおよび／またはダパグリフロジンプロピレングリコール水和物の許容可能な化学的安定性および含量均一性を達成し、許容可能な錠剤の抗張力および所望される溶解および崩壊速度を得る方法を開発した。錠剤の機械的強度および含量の均一性に関するより詳細な説明は、出典明示によりその全体が目的に応じて本明細書に取り込まれる、"Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design," Second Edition, Ed. M. E. Aulton (2002) (Church Livingstone), pages 417-423中で見出すことができる。
【００６５】
よって、本発明は、（１）ＳＧＬＴ２阻害剤またはその医薬的に許容される塩、（２）メトホルミンまたはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含み、および（３）適宜コーティング剤を含んでいてもよい速放性製剤の製造方法を提供する。本発明の製剤の好ましい製造方法は、図３に記載される。ある方法は、（ａ）水中に結合剤を溶解して、結合剤－溶液を得て；（ｂ）ＳＧＬＴ２阻害剤を前記結合剤－溶液に加えて、ＳＧＬＴ２阻害剤－結合剤－水溶液またはＳＧＬＴ２阻害剤－結合剤－水の懸濁液を得て；（ｃ）前記ＳＧＬＴ２阻害剤－結合剤－水溶液または懸濁液を流動層中のメトホルミン上に噴霧し、これにより流動層造粒を行って、造粒物を得て；（ｄ）前記造粒物を粉砕し；（ｅ）前記造粒物を増量剤および崩壊剤と混合し；（ｆ）滑沢剤とさらに混合して、最終混合物を得て；（ｇ）前記最終混合物を錠剤に圧縮し；続いて（ｈ）適宜、前記錠剤をコーティングすることを特徴とする。別の方法は、（ａ）結合剤およびＳＧＬＴ２阻害剤を水に同時に加え；（ｂ）結合剤およびＳＧＬＴ２阻害剤の一部または全てを溶解して、ＳＧＬＴ２阻害剤－結合剤－水溶液またはＳＧＬＴ２阻害剤－結合剤－水の懸濁液を得て；（ｃ）前記ＳＧＬＴ２阻害剤－結合剤－水溶液または懸濁液を流動層中のメトホルミン上に噴霧し、これにより流動層造粒を行って、顆粒剤を得て；（ｄ）前記顆粒剤を粉砕し；（ｅ）前記顆粒剤を増量剤および崩壊剤と混合し；（ｆ）滑沢剤とさらに混合して、最終混合物を得て；（ｇ）前記最終混合物を錠剤に圧縮し；続いて（ｈ）適宜、前記錠剤をコーティングすることを特徴とする。
【００６６】
ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物を含む製剤は、この方法によって製造される好ましい製剤である。好ましい態様において、この方法は、０．２５～０．８％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６２～７７％　メトホルミン塩酸塩；約３～１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；約５～２１％　微結晶セルロース；約５～９％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６～１．４％　ステアリン酸マグネシウムを含む製剤を調製する。より好ましい実施態様において、本方法は、約０．１～１％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６０～８０％　メトホルミン塩酸塩；約１～１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２～２５％　微結晶セルロース；約４～１０％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは約３～１０％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および約０．２５～２．５％　ステアリン酸マグネシウム製剤を調製する。本明細書に記載の方法によって調製される製剤は、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物に関して優れた含量均一性、抗張力約２ＭＰａ（メガパスカル）、２０分の崩壊時間、３０分で８０％を超える溶解性および可能な限り最少の錠剤重量、所定の錠剤強度を有する。
【００６７】
別の態様において、本発明は、（１）ＳＧＬＴ２阻害剤またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、（２）メトホルミンまたはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含み、および（３）適宜、コーティング剤を含んでいてもよい速放性製剤の製造方法を提供する。ある方法は、（ａ）水中にヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬを溶解してＨＰＣ－溶液を得て；（ｂ）ＳＧＬＴ２阻害剤を前記ＨＰＣ－溶液に加えて、ＳＧＬＴ２阻害剤－ＨＰＣ－水溶液またはＳＧＬＴ２阻害剤－ＨＰＣ－水の懸濁液を得て；（ｃ）

前記ＳＧＬＴ２阻害剤－ＨＰＣ－水溶液または懸濁液を流動層中のメトホルミン上に噴霧し、これにより流動層造粒を行って造粒物を得て；（ｄ）前記造粒物を粉砕し；（ｅ）前記造粒物を微結晶セルロースおよびデンプングリコール酸ナトリウムと混合し；（ｆ）ステアリン酸マグネシウムとさらに混合して、最終混合物を得て；（ｇ）前記最終混合物を錠剤に圧縮し、（ｈ）適宜、前記錠剤をコーティングすることを特徴とする。

【００６８】

別の方法は、（ａ）ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬおよびＳＧＬＴ２阻害剤を水に同時に加え；（ｂ）前記ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬおよびＳＧＬＴ２阻害剤の全てまたは一部を溶解して、前記ＳＧＬＴ２阻害剤－ＨＰＣ－水溶液または前記ＳＧＬＴ２阻害剤－ＨＰＣ－水の懸濁液を得て；（ｃ）前記ＳＧＬＴ２阻害剤－ＨＰＣ－水溶液または懸濁液を流動層中のメトホルミン上に噴霧し、これにより流動層造粒を行って、造粒物を得て；（ｄ）前記造粒物を粉砕し；（ｅ）前記造粒物を増量剤および崩壊剤と混合し；（ｆ）滑沢剤とさらに混合して最終混合物を得て；（ｇ）前記最終混合物を錠剤に圧縮し；（ｈ）適宜、前記錠剤をコーティングすることを特徴とする。

【００６９】

別の態様において、本発明は、（１）ダパグリフロジンまたはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、（２）メトホルミンまたはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含み、および（３）適宜コーティング剤を含んでいてもよい速放性製剤の製造方法を提供する。ある方法は、（ａ）水中にヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬを溶解して、ＨＰＣ－溶液を得て；（ｂ）ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物を前記ＨＰＣ－溶液に加えて、ダパグリフロジン－ＨＰＣ　ＳＳＬ－水溶液またはダパグリフロジン－ＨＰＣ　ＳＳＬ－水の懸濁液を得て；（ｃ）前記ダパグリフロジン－ＨＰＣ　ＳＳＬ－水懸濁液を流動層中のメトホルミン上に噴霧し、これにより流動層造粒を行って、造粒物を得て；（ｄ）前記造粒物を粉砕し；（ｅ）前記造粒物を微結晶セルロースおよびデンプングリコール酸ナトリウムと混合し；（ｆ）ステアリン酸マグネシウムとさらに混合して、最終混合物を得て；（ｇ）前記最終混合物を錠剤に圧縮し、（ｈ）適宜、前記錠剤をコーティングすることを特徴とする。

【００７０】

別の方法は、（ａ）ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬおよびダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物を水に同時に加え；（ｂ）前記ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬおよびダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物の一部または全てを溶解して、ダパグリフロジン－ＨＰＣ－水溶液またはダパグリフロジン－ＨＰＣ－水の懸濁液を得て；（ｃ）前記ダパグリフロジン－ＨＰＣ－水溶液または懸濁液を流動層中のメトホルミン上に噴霧し、これにより流動層造粒を行って造粒物を得て；（ｄ）前記造粒物を粉砕し；（ｅ）前記造粒物を増量剤および崩壊剤と混合し；（ｆ）滑沢剤とさらに混合して、最終混合物を得て；（ｇ）前記最終混合物を錠剤に圧縮し；および（ｈ）適宜、前記錠剤をコーティングすることを特徴とする。

【００７１】

１の実施態様において、この方法によって製造された製剤は、約０．２５～０．８％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６２～７７％　メトホルミン塩酸塩；約３～１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；約５～２１％　微結晶セルロース；約５～９％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６～１．４％　ステアリン酸マグネシウムである。より好ましい実施態様において、この方法は、約０．１～１％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６０～８０％　メトホルミン塩酸塩；約１～１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２～２５％　微結晶セルロース；約４～１０％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは約３～１０％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および約０．２５～２．５％　ステアリン酸マグネシウムを含む製剤を調製する。

【００７２】

好ましい実施態様において、ＳＧＬＴ２阻害剤および結合剤は、５から６５℃の範囲内の温度で混合される。より好ましい実施態様において、前記ＳＧＬＴ２阻害剤および結合剤は、４０から６０℃の範囲内の温度で混合される。最も好ましい実施態様において、前記ＳＧＬＴ２阻害剤および結合剤は、４５から５５℃の範囲内の温度で混合される。

【００７３】

本明細書に記載の方法によって調製される製剤は、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物に関する優れた含量均一性、抗張力　約２ＭＰａ（メガパスカル）、２０分の崩壊時間、３０分間で８０％を超える溶解性および一定の錠剤強度でできる限り最少の錠剤重量を有する。

【００７４】

本発明で用いるのに適する充填剤または増量剤または圧縮剤（compression agent）としては、以下に限定されないが、セルロース誘導体、例えば、微結晶セルロースまたは木材セルロース（微結晶セルロース３０２を含む）、乳糖、乳糖無水物、ショ糖、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、トウモロコシデンプン、加工トウモロコシデンプン、無機塩、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、デキストリン／デキストレート、マルトデキストリン、圧縮糖（compressible sugar）およびその他の公知の充填剤または増量剤および／または２つまたはそれ以上のこれらの混合物が挙げられる。いくつかのタイプの微結晶セルロースは、本明細書に記載の製剤における使用に適当であり、例えば、Ａｖｉｃｅｌ（登録商標）タイプ：ＰＨ１０１、ＰＨ１０２、ＰＨ１０３、ＰＨ１０５、ＰＨ１１２、ＰＨ１１３、ＰＨ２００、ＰＨ３０１およびその他のタイプの微結晶セルロース、例えば、ケイ化微結晶セルロースからなる群から選択される微結晶セルロースである。いくつかのタイプの乳糖は、本明細書に記載の製剤における使用に適当であり、例えば、無水乳糖、乳糖一水和物、乳糖ファーストフロー（lactose fast flow）、直接圧縮無水乳糖（directly compressible anhydrous lactose）および加工乳糖一水和物からなる群から選択される乳糖である。本発明の好ましい増量剤または圧縮助剤は、微結晶セルロースＰＨ１０２である。

【００７５】

本発明の使用に適当な結合剤の例としては、以下に限定されないが、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース（ナトリウムカルボキシメチルセルロースを含む）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ　ＳＳＬ、ＨＰＣ－ＳＬ、ＨＰＣ－Ｌ、ＨＰＣ－ＥＸＦ、ＨＰＣ－ＥＬＦなどを含む）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トウモロコシデンプン、アルファ化デンプン、加工トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、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メチルセルロース２２０８を含む）、乳糖、アラビアゴム、アラビアゴム、ゼラチン、寒天、エチルセルロース、酢酸セルロース、トラガント、アルギン酸ナトリウム、プルラン、ならびにワックス結合剤、例えば、カルナウバロウ、パラフィン、鯨ろう、ポリエチレンまたは微結晶ろう、ならびにその他の従来の結合剤および／または２つもしくはそれ以上のこれらの混合物が挙げられる。本発明の好ましい結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬ、ヒドロキシプロピルセルロースＳＬ、ヒドロキシプロピルセルロースＥＬＦ、ポリビニルアルコール－ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンである。最も好ましい結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬである。

【００７６】

本発明中の結合剤としての使用に適当なＨＰＣポリマーには、１０００から４００，０００ｇ／モルの間、好ましくは１０００から３００，０００ｇ／モルの間、より好ましくは、１０００から２００，０００ｇ／モルの間の範囲であるモル質量分布を有するものが含まれる。さらに、上記に記載されるようなモル質量分布を有する本発明の結合剤としての使用に適当なＨＰＣポリマーは、好ましくは、９０，０００ｇ／モル未満、より好ましくは、７０，０００ｇ／モル未満、なおより好ましくは４０，０００ｇ／モル未満の重量

平均モル質量を有する。また、上記に記載されるようなモル質量分布を有する本発明の結合剤としての使用に適当なＨＰＣポリマーは、好ましくは、５０，０００ｇ／モル未満、より好ましくは、４５，０００ｇ／モル未満、なおより好ましくは、２５，０００ｇ／モル未満の平均モル質量を有する。

【００７７】

重量平均モル質量であるM_wは、

【表１】

$$M_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$$

［式中、Ｎｉは、モル質量M_iの分子数である］

として定義される。数平均モル質量であるM_nは、

【表２】

$$M_n = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i}$$

［式中、N_iは、モル質量M_iの分子数である］

として定義される。

【００７８】

本発明の使用に適当な崩壊剤の例としては、以下に限定されないが、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、ジャガイモデンプン、アルファ化デンプン、トウモロコシデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、微結晶セルロース、低置換度のヒドロキシプロピルセルロースＬＨ２１、架橋ポリビニルピロリドンおよびその他の公知の崩壊剤が挙げられる。崩壊剤のいくつかの特定のタイプは、本明細書に記載の製剤における利用に適当である。例えば、クロスポビドンＸＬ－１０を含むクロスポビドンのいずれかのグレードが用いられ、Ｋｏｌｌｉｄｏｎ　ＣＬ（登録商標）、Ｐｏｌｙｐｌａｓｄｏｎｅ　ＸＬ（登録商標）、Ｋｏｌｌｉｄｏｎ　ＣＬ－Ｍ（登録商標）、Ｐｏｌｙｐｌａｓｄｏｎｅ　ＸＬ－１０（登録商標）およびＰｏｌｙｐｌａｓｄｏｎｅ　ＩＮＦ－１０（登録商標）からなる群から選択される物質が含まれる。１の実施態様において、ストック顆粒の崩壊剤は、存在する場合、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウムおよび／またはクロスポビドンである。好ましい崩壊剤は、デンプングリコール酸ナトリウムおよび低置換度のヒドロキシプロピルセルロースＬＨ２１である。最も好ましい崩壊剤は、デンプングリコール酸ナトリウムである。

【００７９】

本明細書の使用に適当な滑沢剤の例には、以下に限定されないが、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、滑石、カルナウバロウ、ステアリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、パルミトステアリン酸グリセリル、パルミチン酸、ミリスチン酸および水素化植物油脂、ならびにその他の公知の滑沢剤、および／または２つまたはそれ以上のこれらの混合物が含まれる。本発明の好ましい滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

【００８０】

本発明の使用に適した流動促進剤および／または抗粘着剤の例には、以下に限定されないが、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、ケイ酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、タルクおよび二酸化ケイ素のその他の形態、例えば、凝集シリケート（aggregated silicate）および水和シリカ（hydrated silica）が含まれる。

【００８１】

錠剤またはカプセル剤のコーティングには、存在する場合、コーティング層の重量に基

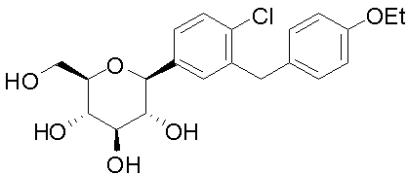
づいて約１０％から約９５％のポリマーが含まれ、従来の方法を用いて調製されうる。錠剤またはカプセル剤のフィルムコーティングには、コーティング層の重量に基づいて約２０％から約９０％のポリマーが含まれる。製剤は、少なくとも１つのコーティング層ポリマーおよびコーティング溶媒、例えば、水を含有することができ、これは加工に用いられ、乾燥させて取り除かれる。コーティング層のためのポリマーの適当な例としては、以下に限定されないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、エチルセルロース、メタクリル酸ポリマー、ヒドロキシプロピルセルロースおよびデンプンが挙げられる。コーティング層ポリマーは、ＰＶＡでありうる。コーティング層ポリマーは、ヒドロキシプロピルセルロースでありうる。ＰＶＡの使用によって、ロゴ定義（logo definition）、膜接着（film adhesion）を強めることができ、薬物のより迅速なコーティングを容易にし、後者は化合物の温度感受性のため、ダパグリフロジン製剤に重要でありうる。コーティングにはまた、コーティング層の重量に基づいて約０重量％～約３０重量％の可塑剤も適宜含まれていてもよく、例えば、可塑剤は、コーティング層の約１５重量％～約２５重量％である。適当な可塑剤には、以下に限定されないが、例えば、トリアセチン、フタル酸ジエチル、セバシン酸トリブチル、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、グリセリン、トリアセチンおよびクエン酸トリエチルが含まれる。可塑剤は、分子量２００～２０，０００、分子量４００～４，０００、分子量４００のポリエチレングリコールである。

【００８２】

コーティング剤には、例えば、滑石、ヒュームドシリカ、またはステアリン酸マグネシウムのような抗粘着剤または流動促進剤、二酸化チタンのような乳白剤もまた適宜含まれうる。コーティング層には、１つまたはそれ以上の着色料、例えば、酸化鉄を基にした着色料もまた適宜含まれうる。市販品として入手可能なコーティング物質の例には、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰ、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエロー、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジおよびＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウンが含まれる。Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト８５Ｆ１８４２２には、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、二酸化チタンおよび滑石が含まれる。Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩ　ＰＶＡとしてはまた、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、二酸化チタン、滑石および黄色の二酸化鉄が含まれるＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエロー８５Ｆ９２５８２が挙げられる。本発明の好ましいコーティング剤は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩブラウン、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジおよびＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩイエローである。

【００８３】

【化１】

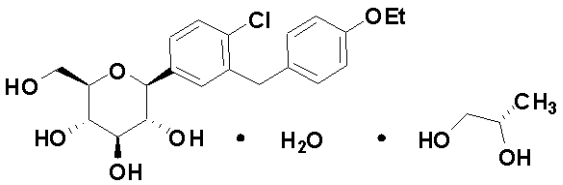


ダパグリフロジン－（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－２－（４－クロロ－３－（４－エトキシベンジル）フェニル）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリオール（ダパグリホジン）

ダパグリフロジンは、米国特許第６，５１５，１１７号または国際公開された出願番号第ＷＯ０３／０９９８３６号および第ＷＯ２００８／１１６１７９号に記載される手順と同様の手順を用いて製造することができ、これらの文献は、出典明示によりそれらの全体が目的に応じて本明細書に取り込まれるものである。ＳＧＬＴ２　EC_{50}＝１．１ｎＭ．

【００８４】

【化２】

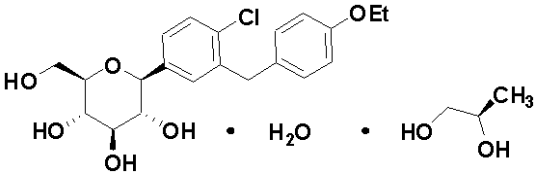


ダパグリフロジン（Ｓ）ＰＧＳ－（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－２－（４－クロロ－３－（４－エトキシベンジル）フェニル）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリオール（Ｓ）－プロパン－１，２－ジオール水和物（１：１：１）

ダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物（１：１：１）は、公開された出願第ＷＯ０８／００２８２４号および第ＷＯ２００８／１１６１７９号に記載される手順と同様の手順を用いて調製することができ、これらは、出典明示によりそれらの全体が目的に応じて本明細書に取り込まれるものである。ＳＧＬＴ２　ＥＣ$_{50}$＝１．１ｎＭ．

【００８５】

【化３】



ダパグリフロジン（Ｒ）ＰＧＳ－（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－２－（４－クロロ－３－（４－エトキシベンジル）フェニル）－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリオール（Ｒ）－プロパン－１，２－ジオール水和物（１：１：１）

ダパグリフロジン（Ｒ）プロピレングリコール水和物（１：１：１）は、ＷＯ０８／００２８２４およびＷＯ２００８／１１６１７９に記載の方法と同様の方法を用いて調製することができる。これらは、出典明示によりそれらの全体が目的に応じて本明細書に取り込まれるものである。ＳＧＬＴ２　ＥＣ$_{50}$＝１．１ｎＭ．

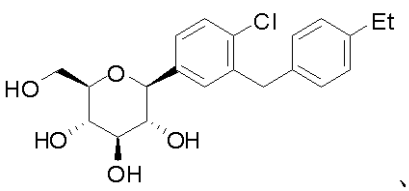
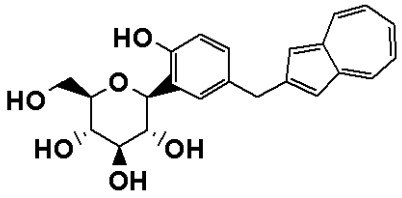
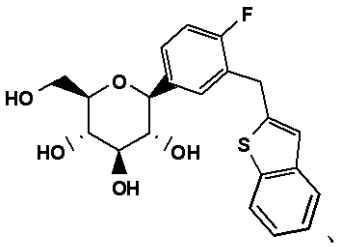
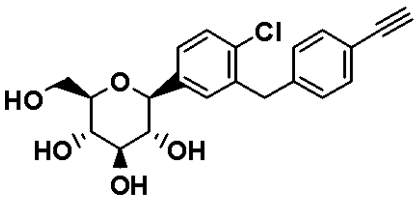
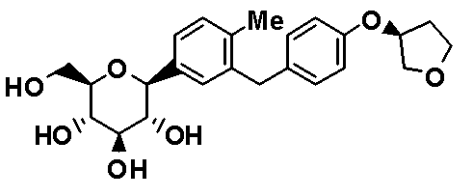
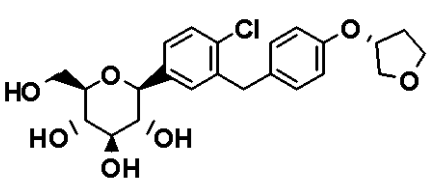
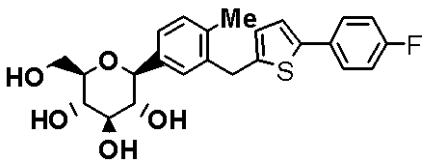
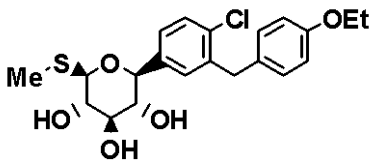
【００８６】

抗糖尿病薬メトホルミンの異なる形態（その医薬的に許容される塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、ｐ－クロロフェノキシ酢酸塩またはパモ酸塩を含む）は、本発明の二層錠の製剤における使用に適当である。フマル酸およびコハク酸塩は、好ましくは、メトホルミン（２：１）フマル酸塩およびメトホルミン（２：１）コハク酸塩である。メトホルミン塩酸塩が好ましい。

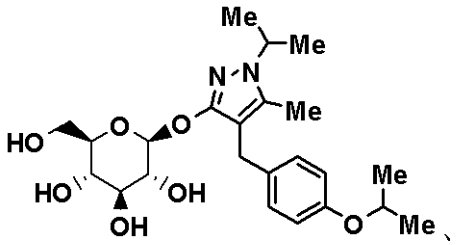
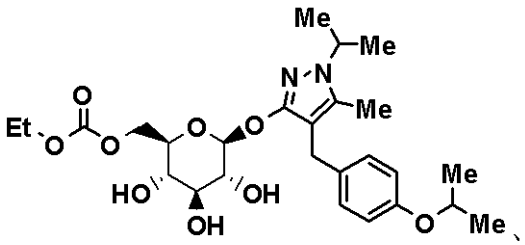
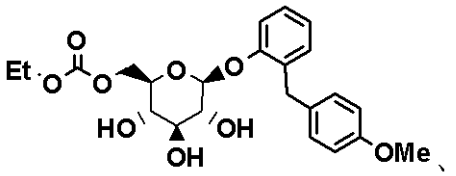
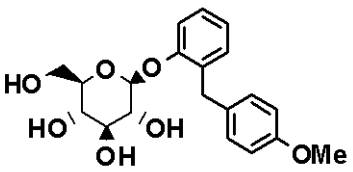
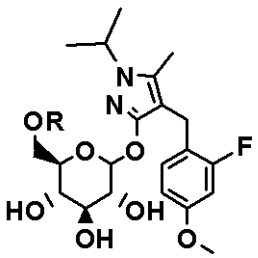
【００８７】

本発明はまた、ＳＧＬＴ２阻害剤が出典明示によりその全体が目的に応じて本明細書に取り込まれる米国特許第６，４１４，１２６号に記載されるような式（Ｉ）の化合物である製剤を包含する。本発明に包含されるその他のＳＧＬＴ２阻害剤には、セルグリフロジン、レモグリフロジン（remogliflozin）、パモ酸レモグリフロジン（remogliflozin etabonate）、カナグリフロジン、ＢＩ－１０７７３およびＢＩ－４４８４７、ＡＳＰ－１９４１、Ｒ－７２０１、ＬＸ－４２１１、ＹＭ－５４３、ＡＶＥ２２６８、ＴＳ－０３３またはＳＧＬ－０１００、ならびに出典明示により全体が目的に応じて本明細書に取り込まれるＵＳ７，５８９，１９３、ＷＯ２００７００７６２８、ＥＰ２００９０１０、ＷＯ２００９０３５９６、ＵＳ２００９０３０１９８、ＵＳ７，２８８，５２８およびＵＳ２００７／０１９７６２３に開示される化合物が含まれる。ダパグリフロジンに加えて下記のＳＧＬＴ２阻害剤が好ましい：

【化４】


、

、

、

、

、

、

、

、

【化５】


、

、

、

および

。

【００８８】

別の態様において、本発明は、糖尿病（１型および２型糖尿病を含む）、耐糖能障害、インスリン耐性、ならびに糖尿病性合併症、例えば、腎障害、網膜症、神経障害および白内障など、高血糖、高インスリン血症、高コレステロール血症、脂質異常症、遊離脂肪酸

またはグリセロールの血中レベルの上昇、高脂血症、高トリグリセリド血症、肥満症、創傷治癒、組織虚血、アテローム性動脈硬化症または高血圧症の治療剤の調製または製造のためのメトホルミンおよびＳＧＬＴ２阻害剤を含む医薬製剤の使用を提供する。

【００８９】

別の態様において、本発明は、メトホルミン；ＳＧＬＴ２阻害剤；１つまたはそれ以上の結合剤；１つまたはそれ以上の増量剤；１つまたはそれ以上の崩壊剤；１つまたはそれ以上の滑沢剤を含み；および適宜コーティング剤を含んでいてもよい医薬製剤の使用であって、糖尿病（１型および２型糖尿病を含む）、耐糖能障害、インスリン耐性、ならびに糖尿病性合併症、例えば、腎障害、網膜症、神経障害および白内障など、高血糖、高インスリン血症、高コレステロール血症、脂質異常症、遊離脂肪酸またはグリセロールの血中レベルの上昇、高脂血症、高トリグリセリド血症、肥満症、創傷治癒、組織虚血、アテローム性動脈硬化症または高血圧症の治療剤の調製または製造のための使用を提供する。

【００９０】

別の態様において、本発明は、メトホルミン；ＳＧＬＴ２阻害剤；ヒドロキシプロピルセルロース；微結晶セルロース；デンプングリコール酸ナトリウムまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；ステアリン酸マグネシウムを含み；および適宜コーティング剤を含んでいてもよい医薬製剤の使用であって、糖尿病（１型および２型糖尿病を含む）、耐糖能障害、インスリン耐性、ならびに糖尿病性合併症、例えば、腎障害、網膜症、神経障害および白内障など、高血糖、高インスリン血症、高コレステロール血症、脂質異常症、遊離脂肪酸またはグリセロールの血中レベルの上昇、高脂血症、高トリグリセリド血症、肥満症、創傷治癒、組織虚血、アテローム性動脈硬化症または高血圧症の治療剤の調製または製造のための使用を提供する。

【００９１】

別の態様において、本発明は、０．２５～０．８％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６２～７７％　メトホルミン塩酸塩；約３～１０％　ヒドロキシプロピル セルロース；約５～２１％　微結晶セルロース；約５～９％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは約５～８％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；約０．６～１．４％　ステアリン酸マグネシウムを含み；適宜コーティング剤を含んでいてもよい医薬製剤の使用であって、糖尿病（１型および２型糖尿病を含む）、耐糖能障害、インスリン耐性、ならびに糖尿病性合併症、例えば、腎障害、網膜症、神経障害および白内障など、高血糖、高インスリン血症、高コレステロール血症、脂質異常症、遊離脂肪酸またはグリセロールの血中レベルの上昇、高脂血症、高トリグリセリド血症、肥満症、創傷治癒、組織虚血、アテローム性動脈硬化症または高血圧症の治療剤の調製または製造のための使用を提供する。

【００９２】

別の態様において、本発明は、２型糖尿病の治療剤の調製または製造のための、約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７０．５％　メトホルミン塩酸塩；約８％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤の使用を提供する。

【００９３】

別の態様において、本発明は、２型糖尿病の治療剤の調製または製造のための、約０．２５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７１％　メトホルミン塩酸塩；約８％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤の使用を提供する。

【００９４】

別の態様において、本発明は、２型糖尿病の治療剤の調製または製造のための、約０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６１．５％　メトホルミン塩酸塩；約８％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２１％

微結晶セルロース；約８．５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約１．４％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤の使用を提供する。

【００９５】

別の態様において、本発明は、２型糖尿病の治療剤の調製または製造のための、約０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７２％　メトホルミン塩酸塩；約９％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約１％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤の使用を提供する。

【００９６】

別の態様において、本発明は、２型糖尿病の治療剤の調製または製造のための、約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７０．５％　メトホルミン塩酸塩；約５．５％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２０．５％　微結晶セルロース；約５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約１％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤の使用を提供する。

【００９７】

別の態様において、本発明は、２型糖尿病の治療剤の調製または製造のための、約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７５．５％　メトホルミン塩酸塩；約６％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤の使用を提供する。

【００９８】

別の態様において、本発明は、２型糖尿病の治療剤の調製または製造のための、約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７７％　メトホルミン塩酸塩；約１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；約５％　微結晶セルロース；約７．５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤の使用を提供する。

【００９９】

別の態様において、本発明は、２型糖尿病の治療剤の調製または製造のための、約０．８％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６９％　メトホルミン塩酸塩；約３％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２０％　微結晶セルロース；約６．５％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および約０．８％　ステアリン酸マグネシウムを含む医薬製剤の使用を提供する。

【０１００】

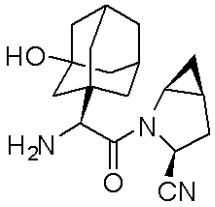
本発明の医薬製剤は、薬物製剤の安定性を促進するいずれかの容器中でパッケージ化することができる。例えば、ＰＶＣでラインされた、シリカゲル乾燥剤またはアルミニウムブリスターを含む密封した高密度ポリエチレン（ＨＤＰＥ）ボトルが用いられうる。このようなボトルの使用は、室温での生成物の望ましくない酸化を調節するのに役立つ。

【０１０１】

本発明にはまた、コーティングにサクサグリプチンまたはその医薬的に許容される塩が含まれる、コーティング錠が包含される。遊離塩基として、一水和物として、または塩酸塩としてのサクサグリプチンが好ましい。コーティング錠は、錠剤コア、第一コーティング、第二コーティングを含み、適宜、第三コーティングを含有する。錠剤コアは、メトホルミンおよびＳＧＬＴ２阻害剤を含有する。第一および第二コーティングは、第一および第二のコーティングの少なくとも１つがサクサグリプチンを含有するサクサグリプチンを適宜含有する。第三コーティングは、適宜、外部保護コーティングである。下記に示されるサクサグリプチンは、出典明示によりその全体が目的に応じて本明細書に取り込まれる、米国第６，３９５，７６７号に記載されるように調製することができる。第一および第二コーティングは、出典明示によりその全体が目的に応じて本明細書に取り込まれるＯ２００５／１１７８４１に記載される内部密封コーティング層または中間（薬物）コーティング層の調製方法と同一の方法で調製される。第三コーティングは、ＷＯ２００５／１１

７８４１に記載される外部保護コーティング層の調製方法と同一の方法で調製される。

【化６】



サクサグリプチン

【０１０２】

第一コーティングには、第一コーティング層の重量に基づいて９５％までのポリマーが含まれる。前記製剤は、少なくとも１つのコーティング層ポリマーおよびコーティング溶媒を含有し、好ましくは、前記溶媒は、加工に用いられ、乾燥によって取り除かれる水である。第一コーティング層ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、エチルセルロース、メタクリル酸ポリマーまたはヒドロキシプロピルセルロースであってもよく、好ましくはＰＶＡである。第一コーティングは、適宜、サクサグリプチンを第二コーティング層の重量に基づいて約０．５から約７０重量％、好ましくは約３０から約５０重量％の範囲で含んでいてもよい。第一コーティングには、適宜、可塑剤、例えば、トリアセチン、フタル酸ジエチル、セバシン酸トリブチルまたはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、好ましくはＰＥＧ；滑石、ヒュームドシリカまたはステアリン酸マグネシウムのような抗粘着剤または流動促進剤；二酸化チタンのような乳白剤が含まれていてもよい。前記コーティング層にはまた、酸化鉄をベースにした着色料が含まれる。あるコーティング物質は、商品名Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰまたはＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイトとして市販されている。

【０１０３】

第二コーティングは、第一コーティングと組成が同じであり、好ましくは、サクサグリプチンが含まれる。

【０１０４】

第三コーティングは、サクサグリプチンが存在しないこと以外に第一コーティングと組成が同じである。

【０１０５】

よって、本発明は、（１）メトホルミンおよびＳＧＬＴ２阻害剤を含む錠剤コア；（２）サクサグリプチンを適宜含有していてもよい第一コーティング；（３）サクサグリプチンを適宜含有していてもよい第二コーティング；および（３）適宜、第三コーティングを含んでいてもよいコーティング錠を提供する。メトホルミン塩酸塩が好ましく、好ましいＳＧＬＴ２阻害剤は、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物である。第一および第二コーティングのうちの少なくとも１つは、サクサグリプチンを含有する。第一および第二コーティングは、ＷＯ２００５／１１７８４１に記載される内部密封コーティング層または中間（薬物）コーティング層の調製方法と同一の方法で調製される。第三コーティングは、ＷＯ２００５／１１７８４１に記載される外部保護コーティング層の調製方法と同一の方法で調製される。

【０１０６】

別の態様において、本発明は、（１）錠剤コアがダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；メトホルミン塩酸塩；ヒドロキシプロピルセルロース；微結晶セルロース；デンプングリコール酸ナトリウムまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；およびステアリン酸マグネシウムを含み；（２）第一コーティングがポリビニルアルコール系ポリマーを含み；（３）第二コーティングがサクサグリプチンおよびポリビニルアルコール系ポリマーを含み；（４）第三コーティングがポリビニルアルコール系ポリマーを含む、コーティング錠を提供する。

【０１０７】

別の態様において、本発明は、（１）錠剤コアが、約０．２５～０．８％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６２～７７％　メトホルミン塩酸塩；約３～１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；約５～２１％　微結晶セルロース；約５～９％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは約５～８％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および約０．６～１．４％　ステアリン酸マグネシウムを含み；（２）第一コーティングがＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰを含み；（３）第二コーティングがサクサグリプチンおよびＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰを含み；ならびに（４）第三コーティングがＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰを含む、コーティング錠を提供する。

【０１０８】

別の態様において、本発明は、（１）錠剤コアが、約０．１～１％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６０～８０％　メトホルミン塩酸塩；約１～１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２～２５％　微結晶セルロース；約４～１０％　デンプングリコール酸ナトリウムまたは約３～１０％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および約０．２５～２．５％　ステアリン酸マグネシウムを含み；（２）第一コーティングがＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰを含み；（３）第二コーティングがサクサグリプチンおよびＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰを含み；ならびに（４）第三コーティングがＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰを含む、コーティング錠を提供する。

【０１０９】

別の態様において、本発明は、（１）錠剤コアが

（Ａ）約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７０．５％　メトホルミン塩酸塩；約８％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウム；

（Ｂ）約０．２５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７１％　メトホルミン塩酸塩；約８％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約８％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウム；

（Ｃ）約０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約６１．５％　メトホルミン塩酸塩；約８％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２１％　微結晶セルロース；約８．５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約１．４％　ステアリン酸マグネシウム；

（Ｄ）約０．４％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７２％　メトホルミン塩酸塩；約９％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約１％　ステアリン酸マグネシウム；

（Ｅ）約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７０．５％　メトホルミン塩酸塩；約５．５％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２０．５％　微結晶セルロース；約５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約１％　ステアリン酸マグネシウム；

（Ｆ）約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７５．５％　メトホルミン塩酸塩；約６％　ヒドロキシプロピルセルロース；約１２．５％　微結晶セルロース；約５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウム；

（Ｇ）約０．５％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物；約７７％　メトホルミン塩酸塩；約１０％　ヒドロキシプロピルセルロース；約５％　微結晶セルロース；約７．５％　デンプングリコール酸ナトリウム；および約０．６％　ステアリン酸マグネシウム；または

（Ｈ）約０．８％　ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコ

ール水和物；約６９％　メトホルミン塩酸塩；約３％　ヒドロキシプロピルセルロース；約２０％　微結晶セルロース；約６．５％　低置換度ヒドロキシプロピルセルロース；および約０．８％　ステアリン酸マグネシウム
を含み；（２）第一コーティングがＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰを含み；（３）第二コーティングがサクサグリプチンおよびＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰを含み；ならびに（４）第三コーティングがＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰを含む、コーティング錠を提供する。

【０１１０】

Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＨＰは、４０％　ポリビニルアルコール、２０％　ポリエチレングリコール、１５％　タルクおよび２５％　二酸化チタンを含有する。

【０１１１】

別の態様において、本発明は、本発明の錠剤を、１つまたはそれ以上の抗糖尿病薬；高血糖治療薬；脂質異常症薬もしくは高脂血症治療薬；抗肥満薬；降圧薬および食欲抑制薬；インスリン分泌促進物質、インスリン抵抗性改善薬、グルコキナーゼ活性化剤、グルココルチコイドアンタゴニスト、フルクトース１，６－ビスホスファターゼ阻害剤、ＡＭＰキナーゼ活性化剤、インクレチン分泌促進物質などのインクレチン経路の修飾因子、例えば、ＧＰＲ１１９またはＧＰＲ４０アゴニスト、インクレチン模倣物質、例えば、バイエッタ、およびインクレチン増強剤、胆汁酸金属イオン封鎖剤またはＴＧＲ５アゴニストなどの胆汁酸受容体アゴニスト、ドーパミン受容体アゴニスト、例えば、シクロセット（cycloset）、アルドース還元酵素阻害剤、ＰＰＡＲγアゴニスト、ＰＰＡＲαアゴニスト、ＰＰＡＲδアンタゴニストもしくはアゴニスト、ＰＰＡＲα／γ二重アゴニスト、１１－β－ＨＳＤ－１阻害剤、サクサグリプチン以外のジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ４）阻害剤、ダパグリフロジン以外のＳＧＬＴ２阻害剤、グルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）、ＧＬＰ－１アゴニストおよびＰＴＰ－１Ｂ阻害剤と組み合わせて含有する併用薬を提供する。食事摂取の減少に作用する体重減少薬（シブトラミン、ＣＢ１アンタゴニスト、５ＨＴ２Ｃアゴニスト、ＭＣＨＲ１アンタゴニストなど）および栄養吸収を減少させる薬物（リパーゼ阻害剤（オルリスタット）など）、エネルギー消費を増加させる薬物（甲状腺ホルモン類似物質）またはＧＩ移行を遅延させる薬物（アミリン模倣物質またはグレリンアンタゴニスト）もまたは含まれる。

【０１１２】

本発明の製剤と組み合わせて使用するのに適した抗糖尿病薬の例としては、以下に限定されないが、アルファグルコシダーゼ阻害剤（アカルボースまたはミグリトール）、インスリン類（インスリン分泌促進物質またはインスリン抵抗性改善薬を含む）、メグリチニド（例えば、レパグリニド）、スルホニル尿素（例えば、グリメピリド、グリブリド、グリクラジド、クロロプロパミドおよびグリピジド）、ビグアニド／グリブリドの組合せ（例えば、グルコバンス（登録商標））、チアゾリジンジオン（例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン）、ＰＰＡＲアルファアゴニスト、ＰＰＡＲガンマアゴニスト、ＰＰＡＲアルファ／ガンマ二重アゴニスト、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、脂肪酸結合タンパク質の阻害剤（ａＰ２）、ＧＰＲ－１１９修飾薬、ＧＰＲ４０修飾薬、グルコキナーゼ阻害剤、グルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）およびＧＬＰ－１受容体の他のアゴニスト、ダパグリフロジン以外のＳＧＬＴ２阻害剤、およびサクサグリプチン以外のジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ４）阻害剤が挙げられる。

【０１１３】

その他の適当なチアゾリジンジオン類には、以下に限定されないが、ＭＣＣ－５５５（米国特許第５，５９４，０１６号に開示，三菱）、ファルグリタザル（faraglitazar）（ＧＩ－２６２５７０，Ｇｌａｘｏ－Ｗｅｌｌｃｏｍｅ）、エングリタゾン（ＣＰ－６８７２２，Ｐｆｉｚｅｒ）もしくはダルグリタゾン（ＣＰ－８６３２５，Ｐｆｉｚｅｒ；イサグリタゾン、ＭＩＴ／Ｊｏｈｎｓｏｎ＆Ｊｏｈｎｓｏｎ）、レグリタザル（reglitazar）（ＪＴＴ－５０１，（ＪＰＮＴ／Ｐｈａｒｍａｃｉａ＆Ｕｐｊｏｈｎ）、リボグリタゾン（rivoglitazone）（Ｒ－１１９７０２、三共／ＷＬ）、リラグルチド（ＮＮ－２３４４

，Ｒｅｄｄｙ博士／ＮＮ）、および（Ｚ）－１，４－ビス－４－［（３，５－ジオキソ－１，２，４－オキサジアゾリジン－２－イル－メチル）］フェノキシブタ－２－エン（ＹＭ－４４０，山之内）が含まれる。

【０１１４】

ＰＰＡＲ－アルファアゴニスト類、ＰＰＡＲ－ガンマアゴニスト類およびＰＰＡＲアルファ／ガンマ二重アゴニスト類の例には、以下に限定されないが、マルグリタザル（muraglitazar）、ペリグリタザル（peliglitazar）、テサグリタザル（tesaglitazar）、ＡＲ－ＨＯ３９２４２（Ａｓｔｒａ／Ｚｅｎｅｃａ）、ＧＷ－５０１５１６（Ｇｌａｘｏ－Ｗｅｌｌｃｏｍｅ）、ＫＲＰ２９７（キョーリン　メルク）、ならびにMurakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998)；ＷＯ０１／２１６０２および米国特許第６，４１４，００２号および米国特許第６，６５３，３１４号によって開示される化合物が含まれ、出典明示により全体が本明細書に取り込まれ、その中で設定されるような投薬量で用いられる。１の実施態様において、引用文献において好ましいと記載された化合物は、本明細書で使用するのに好ましい。

【０１１５】

適当なａＰ２阻害剤には、以下に限定されないが、１９９９年９月７日に出願された米国特許出願第０９／３９１，０５３号に開示された化合物、および米国特許第６，５４８，５２９号に開示された化合物が含まれ、これらの文献は、出典明示によりその全体が本明細書に取り込まれ、その中で示される投薬量で用いられる。

【０１１６】

適当なＤＰＰ４阻害剤には、以下に限定されないが、シタグリプチンおよびビルダグリプチン、ならびにＷＯ９９／３８５０１、ＷＯ９９／４６２７２、ＷＯ９９／６７２７９（ＰＲＯＢＩＯＤＲＵＧ）、ＷＯ９９／６７２７８（ＰＲＯＢＩＯＤＲＵＧ）、ＷＯ９９／６１４３１（ＰＲＯＢＩＯＤＲＵＧ）に開示される化合物、Hughes et al., Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999に開示されるＮＶＰ－ＤＰＰ７２８Ａ（１－［［［２－［（５－シアノピリジン－２－イル）アミノ］エチル］アミノ］アセチル］－２－シアノ－（Ｓ）－ピロリジン）（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＴＳＬ－２２５（トリプトフィル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸（Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540に開示される））、Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. Vol.6, No.22, pp.1163-1166およびpp.2745-2748 (1996)に開示される２－シアノピロリジド類および４－シアノピロリジド類、米国特許出願第１０／８９９，６４１号に開示された化合物が含まれ、全ての文献は、出典明示により全体が本明細書に取り込まれ、上記の文献中で設定される投薬量で用いられる）。

【０１１７】

併用療法のために本発明に包含される適当なＳＧＬＴ２阻害剤は、本明細書に記載されるものである。

【０１１８】

適当なメグリチニド系には、ナテグリニド（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）またはＫＡＤ１２２９（ＰＦ／Ｋｉｓｓｅｉ）が含まれる。

【０１１９】

本発明の製剤と併用するための適当な高血糖治療薬の例には、以下に限定されないが、グルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）、例えば、ＧＬＰ－１（１－３６）アミド、ＧＬＰ－１（７－３６）アミド、ＧＬＰ－１（７－３７）（米国特許第５，６１４，４９２号に開示され、出典明示によりその全体が本明細書に取り込まれる）、ならびにエクセナチド（アミリン／Ｌｉｌｌｙ）、ＬＹ－３１５９０２（Ｌｉｌｌｙ）、ＭＫ－０４３１（Ｍｅｒｃｋ）、リラグルチド（ＮｏｖｏＮｏｒｄｉｓｋ）、ＺＰ－１０（Ｚｅａｌａｎｄ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ　Ａ／Ｓ）、ＣＪＣ－１１３１（Ｃｏｎｊｕｃｈｅｍ

Ｉｎｃ）ならびに出典明示により全体が本明細書に取り込まれるＷＯ０３／０３３６７１に開示される化合物が含まれる。

【０１２０】

本発明の製剤と併用するための適当な高脂血症治療薬／脂質低下薬の例としては、１つまたはそれ以上のＭＴＰ阻害剤、ＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、ＡＣＡＴ阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、回腸Na^+／胆汁酸共輸送体阻害剤、ＬＤＬ受容体活性の上方調節因子、胆汁酸金属イオン封鎖剤、コレステロールエステル転送タンパク質（例えば、トルセトラピブ（ＣＰ－５２９４１４，Ｐｆｉｚｅｒ）およびＪＴＴ－７０５（Ａｋｒｏｓ　Ｐｈａｒｍａ）などのＣＥＴＰ阻害剤）、ＰＰＡＲアゴニスト（上記に記載）および／またはニコチン酸およびその誘導体が含まれる。高脂血症治療薬は、ＬＤ２受容体活性の上方調節因子、例えば、１（３Ｈ）－イソベンゾフラノン，３－（１３－ヒドロキシ－１０－オキソテトラデシル）－５，７－ジメトキシ－（ＭＤ－７００，大正製薬会社）およびコレスタン－３－オール，４－（２－プロペニル）－（３ａ，４ａ，５ａ）－（ＬＹ２９５４２７，Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）でありうる。好ましい高脂血症治療薬としては、例えば、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アタバスタチン（atavastatin）およびロスバスタチン（ＺＤ－４５２２）が挙げられる。

【０１２１】

上記に記載されるように用いることができるＭＴＰ阻害剤の例には、以下に限定されないが、米国特許第５，５９５，８７２号、米国特許第５，７３９，１３５号、米国特許第５，７１２，２７９号、米国特許第５，７６０，２４６号、米国特許第５，８２７，８７５号、米国特許第５，８８５，９８３号、米国特許第５，９６２，４４０号に開示される化合物が含まれ、これらの全ての文献は、出典明示により全体が本明細書に取り込まれる。

【０１２２】

本発明の製剤と併用することができるＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤の例には、以下に限定されないが、米国特許第３，９８３，１４０号に開示されるようなメバスタチンおよびその関連化合物、米国特許第４，２３１，９３８号に開示されるようなロバスタチン（メビノリン）およびその関連化合物、米国特許第４，３４６，２２７号に開示されるようなプラバスタチンおよびその関連化合物、米国特許第４，４４８，７８４号および第４，４５０，１７１号に開示されるようなシンバスタチンおよびその関連化合物が含まれる。本明細書で用いることができるその他の適当なＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤としては、以下に限定されないが、米国特許第５，３５４，７７２号に開示されるようなフルバスタチン、米国特許第５，００６，５３０号および第５，１７７，０８０号に開示されるようなセリバスタチン、米国特許第４，６８１，８９３号、第５，２７３，９９５号、第５，３８５，９２９号および第５，６８６，１０４号に開示されるようなアトルバスタチン、米国特許第５，０１１，９３０号に開示されるようなアタバスチン（atavastatin）（日産／三共のニスバスタチン（ＮＫ－１０４））、米国特許第５，２６０，４４０号に開示されるようなロスバスタチン（塩野義－Ａｓｔｒａ／Ｚｅｎｅｃａ（ＺＤ－４５２２））、ならびに米国特許第５，７５３，６７５号に開示される関連するスタチン化合物、米国特許第４，６１３，６１０号に開示されるようなメバロノラクトン誘導体のピラゾール類似体、ＰＣＴ出願ＷＯ８６／０３４８８に開示されるようなメバロノラクトン誘導体のインデン類似体、米国特許第４，６４７，５７６号に開示されるような６－［２－（置換ピロール－１－イル）－アルキル）ピラン－２－オンおよびその誘導体、サール（Searle）のＳＣ－４５３５５（３－置換ペンタンジ酸誘導体）ジクロロアセテート、ＰＣＴ出願ＷＯ８６／０７０５４に開示されるようなメバロノラクトンのイミダゾール類似体、仏国特許第２，５９６，３９３号に開示されるような３－カルボキシ－２－ヒドロキシプロパンホスホン酸誘導体、欧州特許出願第０２２１０２５号に開示されるような２，３－二置換ピロール、フランおよびチオフェン誘導体、米国特許第４，６８６，２３７号に開示され

るようなメバロノラクトンのナフチル類似体、米国特許第４，４９９，２８９号に開示されるようなオクタヒドロナフタレン、欧州特許出願第０１４２１４６　Ａ２号に開示されるようなメビノリン（ロバスタチン）のケト類似体、ならびに米国特許第５，５０６，２１９号および第５，６９１，３２２号に開示されるようなキノリンおよびピリジン誘導体が挙げられる。引用文献の全ては、出典明示によりその全体が本明細書に取り込まれる。さらに、ＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素を阻害するのに有用なホスフィン酸化合物、例えば、ＧＢ２２０５８３７に開示される化合物は、本発明の製剤と併用することに適当である。

【０１２３】

本発明における使用に適当なスクアレン合成酵素阻害剤の例には、以下に限定されないが、米国特許第５，７１２，３９６号に開示されるα－ホスホノ－スルホネート、Biller et al., J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp. 1869-1871により開示される化合物（イソプレノイド（ホスフィニル－メチル）ホスホネートを含む）、ならびに例えば、米国特許第４，８７１，７２１号および第４，９２４，０２４号ならびにBiller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M.,and Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996)に開示されるようなその他の公知のスクアレン合成酵素阻害剤が含まれる。本発明における使用に適当なその他のスクアレン合成酵素阻害剤には、P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249により開示されるテルペノイドピロホスフェート；Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293により開示されるようなファルネシルジホスフェート類似体Ａおよびプレスクアレンピロホスフェート（ＰＳＱ－ＰＰ）類似体；McClard, R.W. et al, J.A.C.S., 1987, 109, 5544により開示されるホスフィニルホスホネート；ならびにCapson, T.L., Ph Dの学位論文, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summaryにより報告されたシクロプロパンが含まれる。全ての引用文献は、出典明示によりそれらの全体が本明細書に取り込まれる。

【０１２４】

本発明の製剤と併用することができるフィブリン酸誘導体の例としては、以下に限定されないが、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラートおよびその類似物質、プロブコール、および米国特許第３，６７４，８３６号に開示されるような関連化合物、胆汁酸金属イオン封鎖剤、例えば、コレスチラミン、コレスチポールおよびＤＥＡＥ－セファデックス（セコレックス（登録商標）、ポリセキシブ（登録商標））、ならびにリポスタビル（ローヌ・プーラン社）、エイザイＥ－５０５０（Ｎ－置換エタノールアミン誘導体）、イマニキシル（ＨＯＥ－４０２）、テトラヒドロリプスタチン（ＴＨＬ）、イスチグマスタニルホスホリルコリン（istigmastanylphosphorylcholine）（ＳＰＣ，Ｒｏｃｈｅ）、アミノシクロデキストリン（田辺製薬）、味の素ＡＪ－８１４（アズレン誘導体）、メリナミド（住友）、Ｓａｎｄｏｚ　５８－０３５、アメリカンシアナミドＣＬ－２７７，０８２およびＣＬ－２８３，５４６（二置換ウレア誘導体）、ニコチン酸、アシピモックス、アシフラン、ネオマイシン、ｐ－アミノサリチル酸、アスピリン、米国特許第４，７５９，９２３号に開示されるようなポリ（ジアリルメチルアミン）誘導体、米国特許第４，０２７，００９号に開示されるような第四級アミンポリ（ジアリルジメチル塩化アンモニウム）およびイオネン、ならびにその他の公知の血清コレステロール降下薬が挙げられる。１の実施態様において、フィブリン酸誘導体は、プロブコールまたはゲムフィブロジルである。全ての引用文献は、出典明示によりそれらの全体が本明細書に取り込まれる。

【０１２５】

本発明の製剤と併用することができるＡＣＡＴ阻害剤の例としては、以下に限定されないが、Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters"、Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secre

tion of ApoB100-containing lipoprotein"、Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor"、Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals"、Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents"、Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity"、Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62に開示の化合物、またはＴＳ－９６２（大正製薬）が含まれる。全ての引用文献は、出典明示によりそれらの全体が本明細書に取り込まれる。

【０１２６】

本発明の製剤と併用するための適当なコレステロール吸収阻害剤の例には、以下に限定されないが、ＳＣＨ４８４６１（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－Ｐｌｏｕｇｈ）、ならびに出典明示によりその全体が本明細書に取り込まれるAtherosclerosis 115, 45-63 (1995)およびJ. Med. Chem. 41, 973 (1998)に開示の化合物が含まれる。

【０１２７】

本発明の製剤と併用するための適当な回腸Na^+／胆汁酸共輸送体阻害剤には、以下に限定されないが、出典明示によりその全体が本明細書に取り込まれるDrugs of the Future, 24, 425-430 (1999)に開示されるような化合物が含まれる。

【０１２８】

本発明の製剤と併用することができるリポキシゲナーゼ阻害剤の例としては、以下に限定されないが、ＷＯ９７／１２６１５に開示されるような１５－リポキシゲナーゼ（１５－ＬＯ）阻害剤、例えばベンゾイミダゾール誘導体、ＷＯ９７／１２６１３に開示されるような１５－ＬＯ阻害剤、ＷＯ９６／３８１４４に開示されるようなイソチアゾロン、ならびにSendobry et al "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties"、Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206、およびCornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease"、Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20により開示される１５－ＬＯ阻害剤が挙げられる。全ての引用文献は、出典明示によりそれらの全体が本明細書に取り込まれる。

【０１２９】

本発明の製剤と併用するための適当な降圧薬の例には、以下に限定されないが、ベータアドレナリン作動性阻害剤カルシウムチャンネルブロッカー（Ｌ型およびＴ型；例えば、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピンおよびミベフラジル（mybefradil））、利尿薬（例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェン、クロルタリドン、フロセミド、ムソリミン（musolimine）、ブメタニド、トリアムテレン（triamtrenene）、アミロライド、スピロノラクトン）、レニン阻害剤、ＡＣＥ阻害剤（例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル、ホシノプリル、エナラプリル、セラノプリル（ceranopril）、シラザプリル、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リジノプリル）、ＡＴ－１受容体アンタゴニスト（例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン）、ＥＴ受容体アンタゴニスト（例えば、シタクスセンタン、アトラセンタン（atrsentan）ならびに米国特許第５，６１２，３５９号および第６，０４３，２６５号に開示され

る化合物）、二重ＥＴ／ＡＩＩアンタゴニスト（例えば、ＷＯ００／０１３８９に開示される化合物）、中性エンドペプチダーゼ（ＮＥＰ）阻害剤、バソペプチダーゼ（vasopeptidase）阻害剤（二重ＮＥＰ－ＡＣＥ阻害剤）（例えば、オマパトリラトおよびゲモパトリラト（gemopatrilat））および硝酸塩が含まれる。全ての引用文献は、出典明示によりそれらの全体が本明細書に取り込まれる。

【０１３０】

本発明の製剤と併用するための適当な抗肥満薬の例としては、以下に限定されないが、ベータ３アドレナリン作動性アゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン（およびドーパミン）再取り込み阻害剤、甲状腺受容体ベータ薬、５ＨＴ２Ｃアゴニスト（例えば、Ａｒｅｎａ　ＡＰＤ－３５６）；ＭＣＨＲ１アンタゴニスト（例えば、Ｓｙｎａｐｔｉｃ　ＳＮＡＰ－７９４１および武田　Ｔ－２２６９２６）、メラノコルチン受容体（ＭＣ４Ｒ）アゴニスト、メラニン凝集ホルモン受容体（ＭＣＨＲ）アンタゴニスト（例えば、Ｓｙｎａｐｔｉｃ　ＳＮＡＰ－７９４１および武田　Ｔ－２２６９２６）、ガラニン受容体修飾因子、オレキシンアンタゴニスト、ＣＣＫアゴニスト、ＮＰＹ１またはＮＰＹ５アンタゴニスト、ＮＰＹ２およびＮＰＹ４修飾因子、副腎皮質刺激ホルモン放出因子アゴニスト、ヒスタミン受容体－３（Ｈ３）修飾因子、１１－ベーター－ＨＳＤ－１阻害剤、アディポネクチン受容体修飾因子、モノアミン再取り込み阻害剤または放出剤、毛様体神経栄養因子（ＣＮＴＦ，Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎによるアキソキン（登録商標）など）、ＢＤＮＦ（脳由来神経栄養因子）、レプチンおよびレプチン受容体修飾因子、カンナビノイド－１受容体アンタゴニスト（例えば、ＳＲ－１４１７１６（Ｓａｎｏｆｉ）またはＳＬＶ－３１９（Ｓｏｌｖａｙ））ならびに食欲抑制薬が挙げられる。

【０１３１】

本発明の製剤と適宜併用することができる適当なベータ３アドレナリン作動性アゴニストには、以下に限定されないが、ＡＪ９６７７（武田／大日本）、Ｌ７５０３５５（Ｍｅｒｃｋ）、ＣＰ３３１６４８（Ｐｆｉｚｅｒ）または米国特許第５，５４１，２０４号、第５，７７０，６１５号、第５，４９１，１３４号、第５，７７６，９８３号および第５，４８８，０６４号に開示されるようなその他の公知のベータ３アゴニストが含まれ、全ての引用文献は、出典明示によりそれらの全体が本明細書に取り込まれる。

【０１３２】

本発明の製剤と併用することができるリパーゼ阻害剤の例としては、以下に限定されないが、オルリスタットおよびＡＴＬ－９６２（Ａｌｉｚｙｍｅ）が挙げられる。

【０１３３】

本発明の製剤と併用することができるセロトニン（およびドーパミン）再取り込み阻害剤（またはセロトニン受容体アゴニスト）には、以下に限定されないが、ＢＶＴ－９３３（Ｂｉｏｖｉｔｒｕｍ）、シブトラミン、トピラメート（Ｊｏｈｎｓｏｎ＆Ｊｏｈｎｓｏｎ）およびアキソキン（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ）が含まれる。

【０１３４】

本発明の製剤と併用することができる甲状腺受容体ベータ化合物の例としては、以下に限定されないが、甲状腺受容体リガンド、例えば、出典明示によりそれらの全体が本明細書に取り込まれる、ＷＯ９７／２１９９３（U.Cal SF）、ＷＯ９９／００３５３（ＫａｒｏＢｉｏ）およびＷＯ００／０３９０７７（ＫａｒｏＢｉｏ）に開示される化合物が挙げられる。

【０１３５】

本発明の製剤と併用することができるモノアミン再取り込み阻害剤の例には、以下に限定されないが、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フルボキサミン、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、クロロフェンテルミン、クロホレックス、クロルテルミン、ピシロレクス、シブトラミン、デキサアンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンおよびマジンドールが含まれる。

【０１３６】

本発明の製剤と併用することができる食欲抑制薬の例には、以下に限定されないが、ト

ピラメート（Ｊｏｈｎｓｏｎ＆Ｊｏｈｎｓｏｎ）、デキサアンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンおよびマジンドールが含まれる。

【０１３７】

前記の特許および特許出願は、出典明示によりそれらの全体が本明細書に取り込まれる。

【０１３８】

本発明の製剤のいずれかがその他の治療剤と併用される場合、その他の治療剤は、例えば、医師用添付文書集で指示される量で、上記で引用する特許および特許出願で設定されるように、あるいは当業者によって特に知られ、用いられるとおりに使用することができる。

【０１３９】

ヒト研究

２４週間の第三相臨床試験において、メトホルミンとＳＧＬＴ２阻害剤ダパグリフロジンとの組み合わせは、糖化ヘモグロビンレベル（ＨｂＡ１ｃ）および空腹時血糖（ＦＰＧ）レベルを下げた。糖化ヘモグロビンおよび空腹時血糖レベルは、プラセボとメトホルミンと比較して、メトホルミン単独でコントロール不十分であった。また、試験により、ダパグリフロジンを摂取した患者は、プラセボを摂取した患者と比較して体重の統計学的により顕著な平均減少が示された。

【０１４０】

試験は、２型糖尿病のコントロール不十分な患者において２４週間にわたりメトホルミンに対する追加の薬剤としてのダパグリフロジンの有効性および安全性を測定するために設計した。このデータは、ＨｂＡ１ｃが基準値の７．０パーセントまたはそれ以上であり、１０パーセントまたはそれ以下である５４６人の２型糖尿病患者の無作為化した二重盲検プラセボ比較対照実験からの知見を示す。２週間の先行投与（lead-in phase）後、患者を４つの別々の治療群：ダパグリフロジン　２．５ｍｇ（ｎ＝１３７）、ダパグリフロジン　５ｍｇ（ｎ＝１３７）、ダパグリフロジン　１０ｍｇ（ｎ＝１３５）またはプラセボ（ｎ＝１３７）のうちの１つの群に無作為に分けた。全ての群の患者にメトホルミン（１５００ｍｇ／ｄ以上）も投与した。２４時間後にプラセボと比較した各ダパグリフロジン治療群について、実験の第一エンドポイントで基準値からの平均ＨｂＡ１ｃ変化を比較した。第二エンドポイントには、プラセボと比較したＦＰＧおよび体重の基準値からの変化が含まれ、２４週間で７パーセント未満のＨｂＡ１ｃに達したダパグリフロジンで治療した患者のパーセンテージを調整した。探索エンドポイントには、５％またはそれ以上あるいは１０％またはそれ以上の体重減少ならびに基準値からの体重パーセント変化が含まれる。

【０１４１】

２４週間後、ダパグリフロジンの２．５ｍｇ、５ｍｇおよび１０ｍｇとメトホルミンを受容した患者は、プラセボについての－０．３０パーセントと比較して、それぞれ－０．６７パーセント、－０．７０パーセントおよび－０．８４パーセントの統計的に顕著に調整された基準値からのＨｂＡ１ｃの平均変化を示した。ダパグリフロジンで治療した患者は、２４週間後に第二エンドポイントで統計的に顕著に調整された基準値からのＦＰＧの平均変化：プラセボについての－６．０ｍｇ／ｄＬと比較して、ダパグリフロジン　２．５ｍｇについて－１７．８ｍｇ／ｄＬ、ダパグリフロジン　５ｍｇについて－２１．５ｍｇ／ｄＬおよびダパグリフロジン　１０ｍｇについて－２３．５ｍｇ／ｄＬ／ｄｌを示した。

【０１４２】

実験はまた、体重減少についてのダパグリフロジンの影響を評価した。これらの知見には、２４週間の試験期間中にわたる総体重を測定したデータが含まれた。２４週間後、第二エンドポイントでの総体重ｋｇの変化は、プラセボに関する－０．８９ｋｇと比較して、ダパグリフロジン　２．５ｍｇについて－２．２１ｋｇ、ダパグリフロジン　５ｍｇについて－３．０４ｋｇおよびダパグリフロジン　１０ｍｇについて－２．８６ｋｇであっ

た。概して、ダパグリフロジンを摂取したより多くの患者は、探索エンドポイントでプラセボと比較して５パーセントまたはそれ以上の体重減少を達成した。

【０１４３】

これらの結果は、ＳＧＬＴ２阻害剤、特に、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン（Ｓ）プロピレングリコール水和物と、メトホルミンとの組み合わせが、体重増加を引き起こすことなく２型糖尿病患者の高血糖を有効に治療することを示す。

【０１４４】

実施例

本発明は、例示のために提供される下記の実施例によってさらに示されており、実施例に記載の具体的な製剤の範囲または精神に本発明を限定するものと解釈されるべきものではない。

【０１４５】

実施例１

ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬ（ＨＰＣ　ＳＳＬ；２２９．１０ｇ）を６７３．０７ｇの水に溶解して、２５．４％のＨＰＣ溶液を得た。ダパグリフロジン（１４．５３ｇ）は、オーバーヘッド混合機を用いて、前記溶液中に終夜溶解させた。ダパグリフロジン－ＨＰＣ　ＳＳＬ－水溶液を、Ｇｌａｔｔ　ＧＰＣＧ３流動層中の２０２６．１０ｇのメトホルミンＨＣｌ（０．５％　ステアリン酸マグネシウムを含む）上の上部に噴霧した。造粒物（２０９０．０ｇ）を微結晶セルロース（ＭＣＣ　ＰＨ１０２；３２９．６５ｇ）およびデンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ；２１０．９６ｇ）と５分間混合した。一次混合物を、最終的にステアリン酸マグネシウム（６．５９ｇ）と２分間混合した。

【０１４６】

錠剤は、Ｆｅｔｔｅ　１０９０ロータリー式錠剤機を用いて、錠剤重量約１２０８ｍｇ（ツール　９．６ｘ２１ｍｍ）に打錠した。錠剤（１０００ｇ）をＢｏｈｌｅ　ＢＦＣ５穿孔錠剤コーティングパンでコーティングした。フィルムコーティング溶液は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイト、二酸化チタン、酸化鉄イエロー、酸化鉄ラディッシュブラウンおよび水を２１．６％の乾燥含量で含有した。１６５ｇのコーティング溶液を用い、その重量増加は３．１％であった。

【０１４７】

各錠剤の組成は以下のとおりであった：

【表３】

物質	目的	ｍｇ／錠剤	組成％
メトホルミンＨＣｌ	ＡＰＩ	850	70.39
ダパグリフロジン（Ｓ）ＰＧＳ	ＡＰＩ	6.15	0.51
ＨＰＣ　ＳＳＬ	結合剤	96.6	8.0
ＭＣＣ　ＰＨ１０２	圧縮助剤	150.9	12.5
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤	96.6	8.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	7.3	0.60

【０１４８】

実施例１のダパグリフロジンおよびメトホルミンＨＣｌ錠剤の溶解プロファイルを図１に示す。

【０１４９】

実施例２

ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬ（ＨＰＣ　ＳＳＬ；５．０４９ｋｇ）を１６．９ｋｇの水中に溶解して、２３．０％のＨＰＣ溶液を得た。ダパグリフロジン（０．３２０

４ｋｇ）は、オーバーヘッド混合機を用いて溶液に少なくとも８時間溶解させた。ダパグリフロジン－ＨＰＣ　ＳＳＬ－水溶液（１１．１３４ｋｇ）を、Ｇｌａｔｔ　ＧＰＣＧ３０流動層中の２２．３１３ｋｇのメトホルミンＨＣｌ（０．５％　ステアリン酸マグネシウムを含む）上の上部に噴霧した。造粒物を１．１４ｍｍのメッシュサイズに粉砕した。前記造粒物（２３．６ｋｇ）を微結晶セルロース（ＭＣＣ　ＰＨ１０２；３．７２２ｋｇ）およびデンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ；２．３８３ｋｇ）と５分間混合した。一次混合物を最終的にステアリン酸マグネシウム（０．０７５ｋｇ）と２分間混合した。

【０１５０】

錠剤は、Ｆｅｔｔｅ　１２００ロータリー式打錠機を用いて１２０８ｍｇ（ｔｏｏｌｓ　９．５ｘ２０ｍｍ）に打錠した。錠剤（２４．７ｋｇ）をＧｌａｔｔ　Ｃｏａｔｅｒ穿孔錠剤コーティングパンでコーティングした。フィルムコーティング溶液は、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩホワイトおよび水を２０％の乾燥含量で含有した。４．３２３ｋｇのコーティング溶液を用い、その重量増加は３．４％であった。

【０１５１】

各錠剤の組成を実施例１に示した。実施例２のダパグリフロジンおよびメトホルミンＨＣｌ錠剤の溶解プロファイルを図１に示す。

【０１５２】

実施例３

ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬ（ＨＰＣ　ＳＳＬ；２２８．１５ｇ）を６７７．１５ｇの水中に溶解させて、２５．２％のＨＰＣ溶液を得た。ダパグリフロジン（７．２８ｇ）は、オーバーヘッド混合機を用いて終夜溶解させた。ダパグリフロジン－ＨＰＣ　ＳＳＬ－水溶液を、Ｇｌａｔｔ　ＧＰＣＧ３流動層中の２０２６．２０ｇのメトホルミンＨＣｌ（０．５％　ステアリン酸マグネシウムを含む）の上部に噴霧した。造粒物（２１４２．１７ｇ）を微結晶セルロース（ＭＣＣ　ＰＨ１０２；３３７．８８ｇ）およびデンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ；２１６．３６ｇ）と５分間混合した。一次混合物を最終的にステアリン酸マグネシウム（６．７４ｇ）と２分間混合した。

【０１５３】

錠剤は、Ｆｅｔｔｅ　１０９０ロータリー式打錠機を用いて、錠剤重量約１２０３ｍｇ（ｔｏｏｌｓ　９．６ｘ２１ｍｍ）に打錠した。

【０１５４】

各錠剤の組成は、以下のとおりであった：

【表４】

物質	目的	ｍｇ／錠剤	組成％
メトホルミンＨＣｌ	ＡＰＩ	850	70.65
ダパグリフロジン（Ｓ）ＰＧＳ	ＡＰＩ	3.075	0.25
ＨＰＣ　ＳＳＬ	結合剤	96.2	8.0
ＭＣＣ　ＰＨ１０２	圧縮助剤	150.4	12.5
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤	96.3	8.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	7.3	0.60

【０１５５】

実施例１～３の加工パラメーターは、以下のとおりであった。

【表５】

加工パラメーター	実施例１	実施例２	実施例３
流動層造粒			
吸気温（℃）	65	65	65
噴霧速度（ｇ／ｍｌ）	20	110-137	20
噴霧器の空気圧（バール）	2.5	3.7	3.0
噴霧器の気流（Nm^3／ｈ）	11.2-11.4	14	13.2-13.4
流体気流（m^3／ｈ）	74-98	400-600	49-95
打錠			
ツールアクティブ	2/20	20/20	2/20
圧縮速度（ｒｐｍ）	55	45	66
フィーダー（feeder）速度（ｒｐｍ）	10	36	40
圧縮力（ｋＮ）	32-38	39	38
プレ圧縮力（ｋＮ）	9.4-10.2	8	13
コーティング			
吸気体積（Nm^3／ｈ）	150	500	Ｎ／Ａ
吸気温（℃）	65	60	Ｎ／Ａ
ドラム速度（ｒｐｍ）	15	11	Ｎ／Ａ
噴霧速度	7	50	Ｎ／Ａ
噴霧器の空気圧（バール）	2.2	2.4-2.5	Ｎ／Ａ

【０１５６】

実施例４－８

一般的な方法：

ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬ（ＨＰＣ　ＳＳＬ）を溶解させて、ＨＰＣ溶液を得た。ダパグリフロジンを、オーバーヘッド混合機を用いて溶液中に終夜溶解／懸濁させた。ダパグリフロジン－ＨＰＣ　ＳＳＬ－水溶液を、Ｇｌａｔｔ　ＧＰＣＧ３流動層中のメトホルミンＨＣｌ（０．５％　ステアリン酸マグネシウムを含む）上の上部に噴霧した。造粒物を微結晶セルロース（ＭＣＣ　ＰＨ１０２）およびデンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ）と５分間混合した。一次混合物を最終的にステアリン酸マグネシウムと２分間混合した。錠剤を、Ｋｏｒｓｃｈ　ＸＬ　１００ロータリー式打錠機を用いて打錠した（ツール　８．５ｘ１７ｍｍ）。

【０１５７】

実施例４～８の加工パラメーターは、以下のとおりであった：

【表６】

加工パラメーター	実施例４－８
流動層造粒	
吸気温（℃）	60
噴霧速度（ｇ／分）	20
噴霧器の空気圧（バール）	2.5
打錠	
ツールアクティブ	3/10
圧縮速度（ｒｐｍ）	20
圧縮力（ｋＮ）	約23

【０１５８】

実施例４

各錠剤の組成物は以下のとおりであった：

【表７】

物質	目的	ｍｇ／錠剤	組成％
メトホルミンＨＣｌ	ＡＰＩ	500	61.2
ダパグリフロジン（Ｓ）ＰＧＳ	ＡＰＩ	3.075	0.4
ＨＰＣ　ＳＳＬ	結合剤	62.9	7.7
ＭＣＣ　ＰＨ１０２	圧縮助剤	170.8	20.9
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤	67.8	8.3
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	11.4	1.4

【０１５９】

実施例５

各錠剤の組成物は以下のとおりであった：

【表８】

物質	目的	ｍｇ／錠剤	組成％
メトホルミンＨＣｌ	ＡＰＩ	500	72.0
ダパグリフロジン（Ｓ）ＰＧＳ	ＡＰＩ	3.075	0.4
ＨＰＣ　ＳＳＬ	結合剤	63.2	9.1
ＭＣＣ　ＰＨ１０２	圧縮助剤	86.1	12.4
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤	34.7	5.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	6.9	1.0

【０１６０】

実施例６

各錠剤の組成は以下のとおりであった：

【表９】

物質	目的	ｍｇ／錠剤	組成物％
メトホルミンＨＣｌ	ＡＰＩ	500	70.39
ダパグリフロジン（Ｓ）ＰＧＳ	ＡＰＩ	3.075	0.51
ＨＰＣ　ＳＳＬ	結合剤	40.0	5.4
ＭＣＣ　ＰＨ１０２	圧縮助剤	151.7	20.5
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤	37.7	5.1
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	7.4	1.0

【０１６１】

実施例７

各錠剤の組成は以下のとおりであった：

【表１０】

物質	目的	ｍｇ／錠剤	組成％
メトホルミンＨＣｌ	ＡＰＩ	500	75.4
ダパグリフロジン（Ｓ）ＰＧＳ	ＡＰＩ	3.075	0.5
ＨＰＣ　ＳＳＬ	結合剤	39.8	6.0
ＭＣＣ　ＰＨ１０２	圧縮助剤	82.9	12.5
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤	33.2	5.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	4.0	0.6

【０１６２】

実施例８

各錠剤の組成は以下のとおりであった：

【表１１】

物質	目的	ｍｇ／錠剤	組成％
メトホルミンＨＣｌ	ＡＰＩ	500	76.9
ダパグリフロジン（Ｓ）ＰＧＳ	ＡＰＩ	3.075	0.5
ＨＰＣ　ＳＳＬ	結合剤	63.1	9.7
ＭＣＣ　ＰＨ１０２	圧縮助剤	30.6	4.7
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤	49.4	7.6
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	3.9	0.6

【０１６３】

実施例９

ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬ（ＨＰＣ　ＳＳＬ）を溶解させて、ＨＰＣ溶液を得た。ダパグリフロジンは、終夜オーバーヘッド混合機を用いて前記溶液中に溶解／懸濁させた。前記ダパグリフロジン－ＨＰＣ　ＳＳＬ－水溶液／懸濁液を、Ｇｌａｔｔ　ＧＰ

ＣＧ１流動層中のメトホルミンＨＣｌ（０．５％　ステアリン酸マグネシウムを含む）およびＬ－ＨＰＣ上の上部に噴霧した。前記顆粒剤を微結晶セルロース（ＭＣＣ　ＰＨ１０２）およびＬ－ＨＰＣと６分間混合した。一次混合物を最終的にステアリン酸マグネシウムと２分間混合した。錠剤をＫｏｒｓｃｈ　ＸＬ　１００ロータリー式打錠機を用いて打錠した（ツール　８．５ｘ１７ｍｍ）。

【０１６４】

加工パラメーターは以下のとおりであった：

【表１２】

加工パラメーター	実施例９
流動層造粒	
吸気温（％）	70
噴霧器の空気圧（バール）	2.5
打錠	
ツールアクティブ	3/10
圧縮速度（ｒｐｍ）	20
圧縮力（ｋＮ）	約22

【０１６５】

各錠剤の組成は以下のとおりであった：

【表１３】

物質	目的	ｍｇ／錠剤	組成％
メトホルミンＨＣｌ	ＡＰＩ	500	68.9
ダパグリフロジン（Ｓ）ＰＧＳ	ＡＰＩ	6.15	0.8
ＨＰＣ　ＳＳＬ	結合剤	21.8	3.0
ＭＣＣ　ＰＨ１０２	圧縮助剤	145.2	20.0
Ｌ－ＨＰＣ　ＬＨ２１	崩壊剤	47.2	6.5
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	5.4	0.8

【０１６６】

実施例１０（比較例）

組成は以下のとおりであった。

【表１４】

物質	目的	Ｍｇ／錠剤	組成％
メトホルミンＨＣｌ	ＡＰＩ	500	72.0
ダパグリフロジン（ＰＧ溶媒和物）	ＡＰＩ	1.5	0.2
ＨＰＣ　ＳＳＬ	結合剤	15.6	2.2
ＭＣＣ　ＰＨ１０２	圧縮助剤	138.8	20.0
Ｌ－ＨＰＣ　ＬＨ２１	崩壊剤	31.2	4.5
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	7.1	1.0

バッチサイズ：２７３錠

【０１６７】

メトホルミン造粒物：

５３．５６ｇのＨＰＣ　ＳＳＬを１２５ｍＬの水中に溶解して、ＨＰＣ溶液を得た。７８１．５５ｇのメトホルミンＨＣｌおよび２４．２９ｇのＬ－ＨＰＣをＤｉｏｓｎａ　Ｐ－１／６高剪断混合機中で乾燥混合した。８２．３３ｇのＨＰＣ溶液を８０５．８４ｇの乾燥混合物に加え、湿塊（wet massed）にした。前記湿塊を乾燥させ、Ｔｅｒｍａｋｓ　ＴＳ８２６５オーブン中のトレイ上で終夜乾燥させた。乾燥させた造粒物をＦｒｅｕｎｄ　ＴＦＣ－ラボ振動粉砕機中で粉砕した。

【０１６８】

ダパグリフロジン造粒物：

混合物１－２９６．８ｇのダパグリフロジンおよび３６１．６ｇのＭＣＣをＴｕｒｂｕｌａ混合機中で５分間混合した。

混合物２－２９６．３６ｇのＬ－ＨＰＣおよび３６２．９４ｇのＭＣＣをＴｕｒｂｕｌａ混合機中で３分間混合した。

混合物３－６５８．４ｇの混合物１および６５８．８ｇの混合物２をＴｕｒｂｕｌａ混合機中で３分間混合した。

混合物４－１３１７．２ｇの混合物３をＭＣＣの残量である１６３７．８ｇとＴｕｒｂｕｌａ混合機中で５分間混合した。

最終混合物－２０５０ｇの混合物４を１２．３ｇのステアリン酸Ｍｇ（０．５ｍｍのふるいに通して入れた）とＴｕｒｂｕｌａ混合機中で２分間混合した。最終的に混合した造粒物を、Ａｌｅｘａｎｄｅｒｗｅｒｋ　ＷＰ１２０Ｖ　Ｐｈａｒｍａローラー式打錠装置を用いて、造粒物に圧縮し、粉砕した。

【０１６９】

最終混合および圧縮

混合物１－１１．５８ｇのダパグリフロジン造粒物を１５．４４ｇのメトホルミン造粒物とＴｕｒｂｕｌａ混合機中で３分間混合した。

混合物２－２７．０２ｇの混合物１を３８．６０ｇのメトホルミン造粒物とＴｕｒｂｕｌａ混合機中で３分間混合した。

混合物３－６５．６２ｇの混合物２を９６．８０ｇのメトホルミン造粒物とＴｕｒｂｕｌａ混合機中で３分間混合した。

混合物４－１６２．４１ｇの混合物３を２４９．２０ｇのメトホルミン造粒物とＴｕｒｂｕｌａ混合機中で３分間混合した。

混合物５－９４．７９ｇのＭＣＣおよび１０．５５ｇのＬ－ＨＰＣを４０９．６８ｇの混合物４とＴｕｒｂｕｌａ混合機中で５分間混合した。

混合物６－最終混合，５１５．０２ｇの混合物５を３．２４ｇのステアリン酸Ｍｇ（０．５ｍｍのふるいに通して入れた）とＴｕｒｂｕｌａ混合機中で２分間混合した。

錠剤をＫｏｒｓｃｈ　ＸＬ　１００ロータリー式打錠機を用いて打錠した（ツール　８．５ｘ１７ｍｍ）。

【０１７０】

加工パラメーターは以下のとおりであった。

【表１５】

加工パラメーター	実施例１０
湿式造粒	Diosna P-1/6
ボウルの大きさ（リットル）	4
混合速度（ｒｐｍ）	600
チョッパー速度（ｒｐｍ）	1500
液体添加速度（ｍｌ／分）	25
乾燥混合時間（分）	1
湿塊(wet massing)時間（分）	3
乾燥	Termaks TS8265
乾燥温度（℃）	55
乾燥時間（ｈ）	16
粉砕	Freund TFC-Labo
ふるいの大きさ（μｍ）	965
粉砕速度（ｒｐｍ）	143
混合	Turbula T10B
混合機の速度（ｒｐｍ）	32
ローラー式打錠	Alexanderwerk WP120 V Pharma
回転直径（ｍｍ）	120
回転の幅（ｍｍ）	25
回転タイプ	ローレット切り
フィードスクリュー速度（ｒｐｍ）	40
回転速度（ｒｐｍ）	5
ロール圧（バール）	40
造粒機速度（ｒｐｍ）	50
上限ふるい（ｍｍ）	3.15
下限（ｍｍ）	1.00
最終混合	Turbula T10B
混合機の速度（ｒｐｍ）	30-34
打錠	Korsch XL100
ツールアクティブ	3/10
圧縮速度（ｒｐｍ）	20
圧縮力（ｋＮ）	約 23
打錠ツール（ｍｍ）	8.5 x 17

【０１７１】

実施例１１

組成は以下のとおりであった。

【表１６】

物質	目的	Ｍｇ／錠剤	組成％
メトホルミンＨＣｌ	ＡＰＩ	500	68.0
ダパグリフロジン（ＰＧ溶媒和物）	ＡＰＩ	3.075	0.4
ＨＰＣ　ＳＳＬ	結合剤	19.4	2.6
ＭＣＣ　ＰＨ１０２	圧縮助剤	149.0	20.3
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤	59.6	8.1
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	4.4	0.6

バッチサイズ：７００個の錠剤

【０１７２】

ＨＰＣ　ＳＳＬを水に溶解させてＨＰＣ－溶液を得た。ダパグリフロジンをオーバーヘッド混合機を終夜用いて、前記溶液中に溶解／懸濁させた。ダパグリフロジン－ＨＰＣ　ＳＳＬ－水溶液／懸濁液を、Ｇｌａｔｔ　ＧＰＣＧ３流動層中のメトホルミンＨＣｌ（０．５％　ステアリン酸マグネシウムを含む）上の上部に噴霧した。

【０１７３】

前記造粒物を微結晶セルロースおよびデンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ）と５分間混合した。一次混合物を最終的にステアリン酸マグネシウムと２分間混合した。錠剤をＫｏｒｓｃｈ　ＸＬ　１００ロータリー式打錠機を用いて打錠した（ツール　８．５ｘ１７ｍｍ）。

【０１７４】

加工パラメーターは以下のとおりであった：

【表１７】

加工パラメーター	実施例１１
流動層造粒	GPCG3
吸気温（℃）	60
噴霧速度（ｇ／ｍｌ）	20
噴霧器の空気圧（バール）	2.5
打錠	Korsch XL 100
ツールアクティブ	3/10
圧縮速度（ｒｐｍ）	20
圧縮力（ｋＮ）	約23

【０１７５】

実施例１２

組成は以下のとおりであった。

【表１８】

物質	目的	Ｍｇ／錠剤	組成％
メトホルミンＨＣｌ	ＡＰＩ	1000	70.7
ダパグリフロジン（ＰＧ溶媒和物）	ＡＰＩ	3.075	0.2
ＨＰＣ　ＳＳＬ	結合剤	113	8.0
ＭＣＣ　ＰＨ１０２	圧縮助剤	177	12.5
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤	113	8.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	9	0.6

バッチサイズ　２７．４ｋｇ

【０１７６】

ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬ（ＨＰＣ　ＳＳＬ）（６．８６１ｋｇ）を水（２３．０ｋｇ）中に５０℃で分散させた。温度が曇り点より低くなると、ＨＰＣが溶解した（約３時間）。ダパグリフロジン（０．１８６ｋｇ）をＨＰＣ溶液に３０℃で加え、約２．５時間溶解させた。前記液体を、被覆した管中で製造し、製造時間は合計で６時間未満であった。前記液体を終夜静置し、翌日に造粒液体として用いた。ダパグリフロジン－ＨＰＣ　ＳＳＬ－水溶液（１２．１６ｋｇ）を、Ｇｌａｔｔ　ＧＰＣＧ３０流動層中のメトホルミンＨＣｌ（０．５％　ステアリン酸マグネシウムを含む）（２４．５７１ｋｇ）上の上部に噴霧した。この造粒物を粉砕し（１．１４ｍｍ）（２５．０ｋｇ）、微結晶セルロース（ＭＣＣ　ＰＨ１０２）（３．９４４ｋｇ）およびデンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ）（２．５２５ｋｇ）と５分間混合した。一次混合物を最終的にステアリン酸マグネシウム（０．０７９ｋｇ）と２分間混合した。錠剤は、Ｆｅｔｔｅ　１２００ロータリー式打錠機を用いて打錠した（ツール　１０．５ｘ２１．５ｍｍ）。いくつかの錠剤（１．２０１ｋｇ）を穿孔錠剤コーティングパンでコーティングした。フィルムコーティング溶液は、２０．０％の乾燥含量を含むＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジおよび水から構成された。２１６ｇのコーティング溶液を用い、その重量増加は３．５％であった。

【０１７７】

加工パラメーターは以下のとおりであった：

【表１９】

加工パラメーター	実施例１２
流動層造粒	GPCG30
吸気温（℃）	65
噴霧速度（ｇ／分）	160
噴霧器の空気圧（バール）	3.7
打錠	Fette 1200
ツールアクティブ	20/20
圧縮速度（ｒｐｍ）	45
プレ圧縮力（ｋＮ）	約9
圧縮力（ｋＮ）	約42

【０１７８】

ダパグリフロジンおよびメトホルミンの溶解プロファイルは以下のとおりであった（ｎ＝６）：

【表２０】

	溶解％ １０分	溶解％ ２０分	溶解％ ３０分	溶解％ ４５分	溶解％ ７５分
ダパグリフロジン	38	78	96	99	99
メトホルミン	41	80	97	100	100

【０１７９】

実施例１３

バッチサイズ：２７．４ｋｇ

ヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬ（ＨＰＣ　ＳＳＬ）（６．８６１ｋｇ）を水（２３．０ｋｇ）中に５５℃で分散させた。温度が曇り点より低くなると、ＨＰＣが溶解した（約１時間）。ダパグリフロジン（０．１８６ｋｇ）をＨＰＣ溶液に４０℃で加え、約３．５時間溶解させた。前記液体を、被覆した管中で製造し、製造時間は合計で５時間未満であった。前記液体を終夜静置させ、翌日に造粒液体として用いた。ダパグリフロジン－ＨＰＣ　ＳＳＬ－水溶液（１２．２ｋｇ）を、Ｇｌａｔｔ　ＧＰＣＧ３０流動層中のメトホルミンＨＣｌ（０．５％　ステアリン酸マグネシウムを含む）（２４．５７１ｋｇ）上の上部に噴霧した。前記造粒物を粉砕し（１．１４ｍｍ）（２５．０ｋｇ）、微結晶セルロース（ＭＣＣ　ＰＨ１０２）（３．９４４ｋｇ）およびデンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ）（２．５２４ｋｇ）と５分間混合した。一次混合物を最終的にステアリン酸マグネシウム（０．０７９ｋｇ）と２分間混合した。錠剤をＦｅｔｔｅ　１２００ロータリー式打錠機を用いて打錠した（ツール　１０．５ｘ２１．５ｍｍ）。いくつかの錠剤（１．２０１ｋｇ）を穿孔錠剤コーティングパンでコーティングした。フィルムコーティング溶液は、２０．０％の乾燥含量であるＯｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩオレンジおよび水を含有した。２１６ｇのコーティング溶液を用い、重量増加は、３．２％であった。

【０１８０】

組成は以下のとおりであった：

【表２１】

物質	目的	Ｍｇ／錠剤	組成％
メトホルミンＨＣｌ	ＡＰＩ	1000	70.7
ダパグリフロジン（ＰＧ溶媒和物）	ＡＰＩ	3.075	0.2
ＨＰＣ　ＳＳＬ	結合剤	113	8.0
ＭＣＣ　ＰＨ１０２	圧縮助剤	177	12.5
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤	113	8.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	9	0.6

【０１８１】

加工パラメーターは以下のとおりであった。

【表２２】

加工パラメーター	実施例１３
流動層造粒	GPCG30
吸気温（℃）	65
噴霧速度（ｇ／分）	160 - 170
噴霧器の空気圧（バール）	3.7
打錠	Fette 1200
ツールアクティブ	20/20
圧縮速度（ｒｐｍ）	45
プレ圧縮力（ｋＮ）	約9
圧縮力（ｋＮ）	約42

【０１８２】

ダパグリフロジンおよびメトホルミンの溶解プロファイルは以下のとおりであった（ｎ＝６）：

【表２３】

	溶解％ １０分	溶解％ ２０分	溶解％ ３０分	溶解％ ４５分	溶解％ ７５分
ダパグリフロジン	37	77	95	97	97
メトホルミン	41	81	98	100	100

【０１８３】

実施例１４

バッチサイズ：２．２ｋｇ

ダパグリフロジン（１２．０７ｇ）を水（１４８７．１９ｇ）中に４６℃で分散させ、直後にヒドロキシプロピルセルロースＳＳＬ（ＨＰＣ　ＳＳＬ）（４４４．２０ｇ）を加えた。前記混合物をライトニングミキサー（lightning mixer）により３０分間攪拌した。温度を４６℃で維持した。３０分後、加熱を止め、攪拌を弱め、数分後に止めた。前記混合物を水浴内で冷まし、温度が曇り点より低くなると、ＨＰＣが溶解した。製造時間は、合計で3時間未満であり、造粒液体をすぐに造粒に用いた。ダパグリフロジン－ＨＰＣ　ＳＳＬ－水溶液（９７１．８３ｇ）を、Ｇｌａｔｔ　ＧＰＣＧ３流動層中のメトホルミンＨＣｌ（０．５％　ステアリン酸マグネシウムを含む）（１９７１．９ｇ）上の上部に噴霧した。前記造粒物（７７０．０３ｇ）を微結晶セルロース（ＭＣＣ　ＰＨ１０２）（１２１．４３ｇ）およびデンプングリコール酸ナトリウム（ＳＳＧ）（７７．２８ｇ）と５分間混合した。一次混合物を最終的にステアリン酸マグネシウム（２．４３ｇ）と２分間混合した。錠剤をＫｏｒｓｃｈ　ＸＬ　１００ロータリー式打錠機を用いて打錠した（ツール　１０．５ｘ２１．５ｍｍ）。

【０１８４】

組成は以下のとおりであった。

【表２４】

物質	目的	Ｍｇ／錠剤	組成％
メトホルミンＨＣｌ	ＡＰＩ	1000	70.7
ダパグリフロジン（ＰＧ溶媒和物）	ＡＰＩ	3.075	0.2
ＨＰＣ　ＳＳＬ	結合剤	113	8.0
ＭＣＣ　ＰＨ１０２	圧縮助剤	177	12.5
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤	113	8.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	9	0.6

【０１８５】

加工パラメーターは以下のとおりであった。

【表２５】

加工パラメーター	実施例１４
流動層造粒	GPCG3
吸気温（℃）	65
噴霧速度（g／分）	20
噴霧器の空気圧（バール）	2.5
打錠	Korsch XL100
ツールアクティブ	2/8
圧縮速度（ｒｐｍ）	20
圧縮力（ｋＮ）	約36

【０１８６】

実施例１から１４におけるダパグリフロジンの溶解プロファイルを図２に示す。

【０１８７】

含量均一性（ＣＵ）測定：

ＣＵは、インフィニティ試験（infinity testing）（２）を用いた方法を示すことによって表１の各実施例について特定されるような下記の２つの方法のうちの１つによって測定した：

１．多数の錠剤（６～１０単位）の各々を別々のフラスコに溶解し、ＨＰＬＣ（高速液体クロマトグラフィー）を用いて分析した。得られた結果についてパーセント相対標準偏差（％ＲＳＤ）を算出した。あるいは

２．下記に記載されるように溶解測定（３～６単位）の完了後、各管中のパドル攪拌速度を１５分間で２５０ｒｐｍに上げた（インフィニティ試験）。１５分後、各管に由来する試料を回収し、ＨＰＬＣにより分析した。得られた結果についてパーセント相対標準偏差（％ＲＳＤ）を算出した。

許容基準は、１錠あたりの目的とする活性量の６％以下の％ＲＳＤに設定した。

【０１８８】

抗張力（ＴＳ）測定：錠剤の破砕強度をＨｏｌｌａｎｄ　Ｃ５０装置を用いて圧裂試験によって調べた。次いで、破砕強度を崩壊部分により分けてＴＳ値を得た。

【０１８９】

崩壊測定：錠剤の崩壊をＵＳＰに従って行った。

各錠剤をバスケットのチューブに入れた。３７±２℃で水を入れた１０００ｍＬのビーカーを使用した。

【０１９０】

溶解測定：ＡＰＩの溶解をＵＳＰＩＩ（パドル）法で分析した。各錠剤を１０００ｍＬのリン酸緩衝液中でｐＨ６．８、３７℃および７５ｒｐｍパドル速度で処理した。

【表２６】

実施例	Dapaの含量均一性（％ＲＳＤ，ｎ＝試験錠剤）	抗張力（ＭＰａ、ＣＰ[a]）	崩壊時間（分、ｎ＝試験錠剤）
１	NA	2.03, 255	約15[c], n=3
２	1.0, n=10	1.92, 246	15-16, n=3
３	0.6, n=3[b]	1.96, 204	16, n=3
４	0.5, n=3[b]	2.31, 204	17-18, n=6
５	0.8, n=3[b]	2.13, 204	15-17, n=6
６	1.6, n=3[b]	2.27, 199	13-15, n=6
７	0.5, n=3[b]	2.02, 201	10-11, n=6
８	0.6, n=3[b]	1.96, 209	12-13, n=6
９	0.5, n=3[b]	1.87, 193	約12, n=3
１０	7.6, n=6[b]	1.44, 202	11-12, n=3
１１	0.7, n=3[b]	1.80, 205	7-8, n=6
１２	0.7, n=10	1.97, 231	約17[c], n=3
１３	0.6, n=10	1.87, 231	約16[c], n=3
１４	0.5, n=5[b]	2.18, 200	約17, n=6

[a]ＣＰ＝圧密圧力（ＭＰａ）；[b]インフィニティ試験；[c]コーティング錠

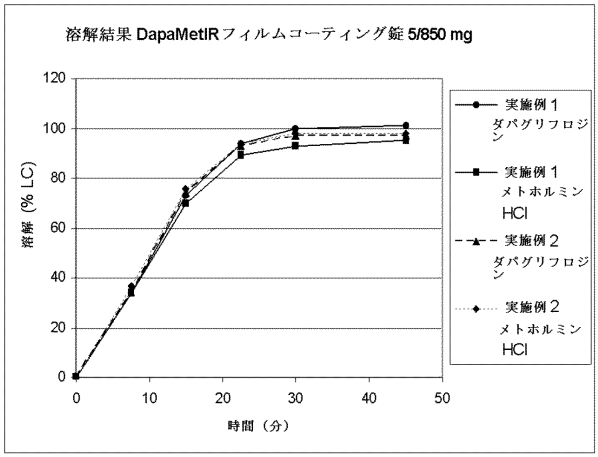
表１．

実施例１～１４の含量均一性、抗張力および崩壊

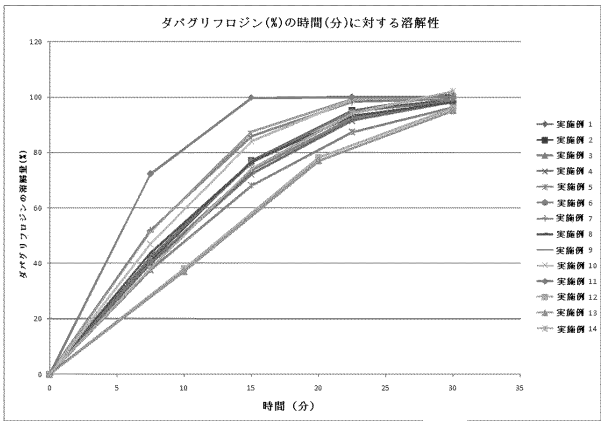
【０１９１】

これらの結果は、比較実施例１０に関して、実施例１～９および１１～１４の含量均一性および抗張力の向上を示す。

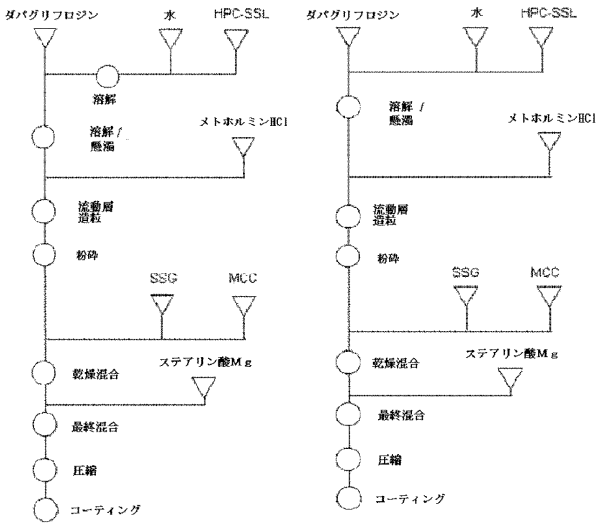
【図１】


溶解結果 DapaMetIRフィルムコーティング錠 5/850 mg
溶解（% LC）
時間（分）
実施例１ ダパグリフロジン
実施例１ メトホルミン HCl
実施例２ ダパグリフロジン
実施例２ メトホルミン HCl

【図２】


ダパグリフロジン(%)の時間(分)に対する溶解性
時間（分）

【図３】


ダパグリフロジン
水
HPC-SSL
溶解
溶解 / 懸濁
メトホルミンHCl
流動層造粒
粉砕
SSG
MCC
乾燥混合
ステアリン酸Mg
最終混合
圧縮
コーティング

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K	***47/36***	***(2006.01)***	A61K	47/36	
A61K	***47/12***	***(2006.01)***	A61K	47/12	
A61K	***47/32***	***(2006.01)***	A61K	47/32	
A61P	***3/10***	***(2006.01)***	A61P	3/10	
A61P	***43/00***	***(2006.01)***	A61P	43/00	１２１
A61K	***45/00***	***(2006.01)***	A61K	45/00	
A61K	***31/137***	***(2006.01)***	A61K	31/137	
A61K	***31/337***	***(2006.01)***	A61K	31/337	

(74)代理人　100100158
弁理士　鮫島　睦
(74)代理人　100126778
弁理士　品川　永敏
(74)代理人　100150500
弁理士　森本　靖
(72)発明者　アグネタ・ハルグレン
スウェーデン、エス－４３１　８３メールンダール、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・メールンダール内
(72)発明者　ラルフ・マグヌス・ヴェルナー・スヴェンソン
スウェーデン、エス－４３１　８３メールンダール、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・メールンダール内

審査官　長岡　真

(56)参考文献　国際公開第２００９／１２１９４５（WO，Ａ１）
特表２００９－５１９９３４（ＪＰ，Ａ）
特表２００９－５３７４７８（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５１０８７３（ＪＰ，Ａ）
C. J. Bailey et al., Diabetologia, ２００９年１０月, vol.52, No.S1, p.S76

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３１／７０
Ａ６１Ｋ　３１／１３７
Ａ６１Ｋ　３１／１５５
Ａ６１Ｋ　３１／３３７
Ａ６１Ｋ　３１／４０３
Ａ６１Ｋ　　９／００
Ａ６１Ｋ　４５／００
Ａ６１Ｋ　４７／００
Ａ６１Ｐ　　３／１０
Ａ６１Ｐ　４３／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）