

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6356660号
(P6356660)

(45) 発行日 平成30年7月11日(2018.7.11)

(24) 登録日 平成30年6月22日(2018.6.22)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K	9/16	(2006.01)	A 6 1 K	9/16	Z N A
A 6 1 K	47/16	(2006.01)	A 6 1 K	47/16	
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	38/26	(2006.01)	A 6 1 K	38/26	
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20	

請求項の数 20 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-500854 (P2015-500854)
(86) (22) 出願日	平成25年3月15日 (2013.3.15)
(65) 公表番号	特表2015-515459 (P2015-515459A)
(43) 公表日	平成27年5月28日 (2015.5.28)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/055363
(87) 国際公開番号	W02013/139695
(87) 国際公開日	平成25年9月26日 (2013.9.26)
審査請求日	平成28年3月7日 (2016.3.7)
(31) 優先権主張番号	12160742.8
(32) 優先日	平成24年3月22日 (2012.3.22)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	61/748,844
(32) 優先日	平成25年1月4日 (2013.1.4)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	509091848
	ノヴォ ノルディスク アー/エス
	デンマーク、ハウスヴェア ディーケー
	2880、ノヴォ アレー
(74) 代理人	100108453
	弁理士 村山 靖彦
(74) 代理人	100064908
	弁理士 志賀 正武
(74) 代理人	100089037
	弁理士 渡邊 隆
(74) 代理人	100110364
	弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 送達剤を含む組成物およびその調製

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩および潤滑剤を含む顆粒であって、当該顆粒が、当該N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩および潤滑剤を、造粒の前に、5分より長く、または少なくとも10、15、20、25、30、35、40、45もしくは50分間混合することによって得られ、薬学的に活性な成分を含まない、顆粒。

【請求項 2】

N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩および潤滑剤を含む顆粒であって、当該顆粒が、当該N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩および潤滑剤を、造粒の前に、5分より長く、または少なくとも10、15、20、25、30、35、40、45もしくは50分間混合することによって得られ、G L P - 1 ペプチドを含まない、顆粒。

【請求項 3】

当該潤滑剤の量が、当該顆粒の少なくとも0.25%(w/w)または少なくとも0.5%(w/w)、または少なくとも1 % (w/w)または少なくとも2%(w/w)である、請求項 1 または 2 に記載の顆粒。

【請求項 4】

当該N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩がSNACである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の顆粒。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に規定された当該顆粒を含む医薬組成物。

10

20

【請求項 6】

当該組成物がさらに、薬学的に活性な成分を含む、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記薬学的に活性な成分がGLP-1ペプチドである、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

当該GLP-1ペプチドは、アルブミン結合部分を含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

当該GLP-1ペプチドが、N-エプシロン26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ) プチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37)である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 10】

当該組成物は、ローラー圧縮により製造された顆粒を含む、請求項 5 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩と潤滑剤を含む顆粒を製造する方法であって、以下の工程：

a) 当該N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩と当該潤滑剤を5分より長く混合する工程；および

b) 任意選択的に工程a)の混合物をローラー圧縮する工程、
を含み、

20

前記顆粒が薬学的に活性な成分を含まない、方法。

【請求項 12】

N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩と潤滑剤を含む顆粒を製造する方法であって、以下の工程：

a) 当該N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩と当該潤滑剤を5分より長く混合する工程；および

b) 任意選択的に工程a)の混合物をローラー圧縮する工程、
を含み、

前記顆粒がGLP-1ペプチドを含まない、方法。

30

【請求項 13】

前記潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項 11 または 12 に記載の方法。

【請求項 14】

工程a)での当該混合の持続時間が少なくとも20分、少なくとも30分、少なくとも40分または少なくとも50分である、請求項 11 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記潤滑剤の量が、当該組成物の少なくとも0.25% (w/w) であるか、少なくとも0.5% (w/w)、少なくとも1% (w/w) または少なくとも2% (w/w) である、請求項 11 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

40

請求項 11 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法によって得られる、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の顆粒。

【請求項 17】

請求項 11 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法によって得られる、請求項 5 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

当該医薬組成物が、錠剤、カプセルおよび小袋から成る群から選択される固体剤形の形態である、請求項 5 ~ 10 および 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

糖尿病又は肥満の治療のためなどの医薬に使用するための、請求項 5 ~ 10、17 およ

50

び18のいずれか一項に規定された医薬組成物であって、当該組成物は経口投与され、且つ、GLP-1ペプチドを含む、医薬組成物。

【請求項20】

経口投与され、且つ、GLP-1ペプチドを含む、糖尿病又は肥満の治療に使用するための、請求項5～10、17および18のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、送達剤を含む組成物並びにそれらの調製方法および医薬におけるその使用に向けられている。

【背景技術】

【0002】

タンパク質およびペプチドを含む医薬製剤は、例えば錠剤に圧縮される顆粒や、錠剤に圧縮される顆粒と賦形剤のブレンドから製造することができる。造粒工程は、顆粒が賦形剤を含むブレンドまたは薬学的に活性な成分および一つ以上の賦形剤を含むブレンドから顆粒が形成される乾式造粒法として実施されてもよい。乾式造粒法はローラー圧縮機中で混合物をリボンに圧縮し、リボンをミリングすることによって実施されてもよい。乾式造粒法はまた、ブレンドを錠剤に圧縮し、錠剤をミリングすること、すなわちスラギングによって実施することもできる。

【0003】

乾式造粒において、乾式造粒に用いられるローラー圧縮機のローラー、または顆粒/錠剤を形成するために用いられる打錠機のダイおよびパンチへの、材料の付着が適切なプロセスを妨害し、許容できない製品品質、すなわち顆粒品質または錠剤品質、または許容できない低い歩留りまたは全く加工不能という結果になる。このような粘着を防止するために、潤滑剤が、しばしばブレンドに添加される。潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク等を含む。これは、乾式造粒のために使用されるブレンドの潤滑は最終圧縮錠剤の機械的強度の減少及び崩壊時間の延長の主な原因であることはよく知られている。同様に、錠剤圧縮のためのブレンドの潤滑が、錠剤の機械的強度を低下させ、錠剤の崩壊時間を延長し、錠剤からの医薬活性成分の放出を延長し、錠剤摩損度を高めることは良く知られている。この現象は、過潤滑として知られている。

【0004】

過剰の潤滑は、潤滑剤（単数または複数）の高い濃度によって、または乾式造粒または錠剤圧縮のいずれかに使用されるブレンドの残りの成分と潤滑剤（単数または複数）の長い混合時間によって引き起こされる。過潤滑は、錠剤を製造するために使用される粉末および/または顆粒の周りに疎水性層が形成されることによって引き起こされ得、例えば遅い溶解および/または貧弱な湿潤及び/又は結合特性の低減を導く。したがって、潤滑剤（単数または複数）の混合時間は、注意深く制御され、過剰な潤滑の望ましくない効果を防ぐためにできるだけ低い潤滑剤（単数又は複数）の濃度を維持しながら、最小限に保たなければならない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

いくつかの実施形態において、本発明は、N-（8-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノ）カプリル酸の塩と潤滑剤に関し、その組成物はN-（8-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノ）カプリル酸の塩と当該潤滑剤を顆粒化の前に5分より長く混合することによって得られる。

【0006】

いくつかの実施形態において、本発明は、N-（8-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノ）カプリル酸の塩と、例えばステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤を含む組成物の製造方法にも関し、当該方法は以下の工程：a）N-（8-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノ）カプ

10

20

30

40

50

リル酸の塩と潤滑剤を5分より長く混合する工程；およびb)任意選択的に、工程a)の混合物をローラー圧縮する工程、を含む。

【0007】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書で定義される方法により得られる医薬組成物に関する。いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書で定義される方法によって得られる顆粒にも関する。

【0008】

いくつかの実施形態において、本発明は、糖尿病や肥満の治療のため等の、医薬に使用するための、本明細書で定義される組成物または顆粒にも関する。いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書に定義される組成物または顆粒を投与することを含む、糖尿病または肥満の処置方法に関する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

いくつかの実施形態において、本発明は、顆粒と賦形剤のブレンドから調製された錠剤に関する。いくつかの実施形態において、用語「顆粒」は、より大きな粒子に集められた粒子を意味する。いくつかの実施形態では、「顆粒」は、大きな塊に小さな粒子が凝集することにより形成される。いくつかの実施形態では、「顆粒化物」という用語は、二つ以上の顆粒のような、いくつかの顆粒を意味する。薬物の吸収を促進する物質を含む顆粒は、潤滑剤のステアリン酸マグネシウムを高濃度で、すなわち2～5% (w/w) で、使用したローラー圧縮によって調製した。本発明者らは、驚くべきことに、乾式造粒法に使用される顆粒のための潤滑剤/賦形剤混合物の混合時間は、錠剤の機械的強度の低下、錠剤の崩壊時間の延長または錠剤摩損の増加の面で不利な影響を及ぼさないことを見出した。一般常識に反して、顆粒用の潤滑剤/賦形剤ブレンドの混合時間の、錠剤の製薬技術的特性に及ぼす影響は見られなかったか、または有益な影響さえ見られた、すなわち最終錠剤の不変の、またはより高い破砕強度および不変のまたはより低い破砕性が得られた。

【0010】

同様に、顆粒の大きさや造粒の程度は、顆粒用の潤滑/賦形剤ブレンドの混合時間の变化によって、驚くほど影響を受けなかった。

【0011】

したがって、いくつかの態様において、本発明は、機械的強度および/またはもろさのような錠剤の特性に有害な効果を及ぼすことなく、錠剤の製造において行うことができる、顆粒用の潤滑剤/賦形剤ブレンドの混合工程の時間のより大きなウィンドウを提供する。

【0012】

医薬組成物

いくつかの実施形態において、本発明は、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩と潤滑剤を含む顆粒に関し、その組成物はN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩と前記潤滑剤を顆粒化の前に5分より長く混合することによって得られる。いくつかの実施形態において、本発明は、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩と潤滑剤を含む医薬組成物に関し、その組成物はN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩と前記潤滑剤を顆粒化の前に5分より長く混合することによって得られる。

【0013】

いくつかの実施形態での当該混合の持続時間は、少なくとも6分、例えば少なくとも7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45または50分である。いくつかの実施形態での当該混合の持続時間は、少なくとも30分または少なくとも40分、例えば、少なくとも50分であることを特徴とする。いくつかの実施形態での当該混合の持続時間は、12時間以下、例えば10、8、6、4、または2時間以下であることを特徴とする。

【0014】

いくつかの実施形態では、潤滑剤の量は、当該組成物の少なくとも0.25% (w/w) であるか、少なくとも0.5% (w/w)、例えば少なくとも1% (w/w) または少なくとも2% (w/w) である。いくつかの実施形態では、潤滑剤の量は、当該組成物の10% 以下であり、例えば8、7、または6% 以下である。

【0015】

いくつかの実施形態において、潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。いくつかの実施形態において、組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、例えば、微結晶セルロースなどの充填剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、ポビドンなどの結合剤を含む。本明細書で使用される用語「組成物」とは、医薬組成物をいう。

10

【0016】

いくつかの実施形態において、組成物は、乾式造粒により製造された顆粒を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、ローラー圧縮により製造された顆粒を含む。いくつかの実施形態において、ローラー圧縮工程からの鑄造物は顆粒に粉碎される。

【0017】

いくつかの実施形態において、組成物は、固体剤形の形態である。いくつかの実施形態において、組成物は錠剤の形態である。いくつかの実施形態において、組成物はカプセルの形態である。いくつかの実施形態において、組成物は、小袋の形態である。

【0018】

いくつかの実施形態において、組成物または顆粒は、少なくとも一つの薬学的に許容される賦形剤を含む。本明細書で使用される用語「賦形剤」は、活性治療成分（単数または複数）以外の任意の成分を広く意味する。賦形剤は、実質的に任意の治療的効果および/または予防的効果自体を持たないという意味で不活性である不活性物質であってもよい。賦形剤は、例えば、送達剤、吸収促進剤、ビヒクル、充填剤（希釈剤としても知られる）、結合剤、潤滑剤、流動促進剤、崩壊剤、結晶化遅延剤、酸性化剤、アルカリ化剤、保存剤、抗酸化剤、緩衝剤として、キレート剤、錯化剤、界面活性剤、乳化剤、および/または、可溶化剤、甘味剤、着色剤、香味剤、安定化剤、湿潤剤、および/または投与を改善するために、および/または活性物質の吸収のため等、種々の目的に作用してもよい。当業者は、日常的な実験によって、任意の過度の負担なしに、固体経口剤形の特定の所望の特性に関して、前述の賦形剤の1つ以上を選択することができる。使用する各賦形剤の量は、当技術分野で慣用の範囲内で変動し得る。経口剤形を処方するために使用することができる技術および賦形剤は、Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009); および Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 21th edition, Genaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005) に記載されている。

20

30

【0019】

いくつかの実施形態において、組成物または顆粒剤は、充填剤を含み、例えば、ラクトース（例えば、噴霧乾燥ラクトース、 α -ラクトース、 β -ラクトース、Tabletose（登録商標）、Pharmatose（登録商標）、Microtose（登録商標）またはFast-FloC（登録商標）の種々のグレード）、微結晶性セルロース、(Avicel（登録商標）、Elcema（登録商標）、Vivacel（登録商標）、Ming Tai（登録商標）またはSolka-Floc（登録商標）の種々のグレード）、他のセルロース誘導体、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デキストリン、デキストラン、マルトデキストリン、デキストロース、フルクトース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、スクロース、糖、デンプンまたは加工デンプン（ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、米デンプンを含む）、リン酸カルシウム（例えば塩基性のリン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二カルシウム二水和物）、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、またはアルギン酸ナトリウムである。いくつかの実施形態において、充填剤は、アビセルPH 101のような微結晶性セルロースである。

40

【0020】

50

いくつかの実施形態において、組成物または顆粒は、結合剤を含み、例えば、ラクトース（例えば、噴霧乾燥ラクトース、 -ラクトース、 -ラクトース、Tabletose（登録商標）、Pharmatose（登録商標）、Microtose（登録商標）またはFast-FloC（登録商標）の種々のグレード）、微結晶性セルロース、(Avicel（登録商標）、Elcema（登録商標）、Vivacel（登録商標）、Ming Tai（登録商標）またはSolka-Floc（登録商標）の種々のグレード）、ヒドロキシプロピルセルロース、L-ヒドロキシプロピルセルロース（低置換）、ヒプロメロース（HPMC）いくつかの実施形態において、組成物または顆粒は、結合剤を含み、例えば、ラクトース（例えば、噴霧乾燥ラクトース、 -ラクトース、 -ラクトース、Tabletose（登録商標）、ファルマトース（登録商標）、Microtose（登録商標）または高速の種々のグレード-FloC（登録商標））、微結晶性セルロース、Elcema（登録商標）、Vivacel（登録商標）（アビセル（R種々のグレード）、タイミン（登録商標）またはソルカ - フロック（登録商標））、ヒドロキシプロピルセルロース、L-ヒドロキシプロピルセルロース（低置換）、ヒプロメロース（HPMC）（例えばメトセルE、FおよびK、のような、信越LtdのメトロースSH例えば、メトセルE、およびメトロース60 SHの4000 cpsグレード、メトセルFおよびメトロース65SH、4,000、15000および100000 cpsのグレードのメトセルK；および、4000、15000、39000、および100,000グレードのメトロース90 SH）、メチルセルロースポリマー（例えば、メトセルA、メトセル A4C、メトセル A15C、メトセルA4M）、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、他のセルロース誘導体、スクロース、デキストリン、マルトデキストリン、デンプンまたは加工デンプン（ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、米デンプンを含む）、乳酸カルシウム、炭酸カルシウム、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、寒天、カラギーナン、ゼラチン、グアーガム、ペクチン、PEG、またはポビドンである。いくつかの実施形態において、結合剤は、ポビドンK 90などのポビドンである。

【0021】

いくつかの実施形態において、組成物または顆粒は、アルギン酸、アルギン酸塩、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、他のセルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、デンプン、 化デンプン、またはカルボキシメチルデンプンなどの崩壊剤を含む（例えばブリモゲル（R）およびエキスポタブ（R）である）。

【0022】

いくつかの実施形態において、組成物または顆粒は、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは他の金属ステアリン酸、タルク、ワックス、グリセリド、軽鉱油、ペヘン酸グリセリル、水素化植物油、ステアリルフマル酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、アルキル硫酸塩、またはナトリウムベンゾナイトなどの潤滑剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物または顆粒は、ケイ酸マグネシウム、タルク、またはコロイド状シリカなどの潤滑剤を含む。いくつかの実施形態において、潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。

【0023】

いくつかの実施形態において、組成物または顆粒は、ポビドン等のような結晶化遅延剤、（例えば、プルロニックまたはポビドのような）アニオン性界面活性剤のような（また界面活性剤としても知られている）可溶化剤、カチオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、及び/又は双性イオン性界面活性剤；酸化鉄レッドまたはイエローのような染料および顔料を含む着色剤、二酸化チタン、および/またはタルクおよび/またはクエン酸、酒石酸、フマル酸、クエン酸ナトリウム、二塩基性リン酸カルシウムおよび/または二塩基性リン酸ナトリウムのようなpH制御剤から選択される1つまたは複数の賦形剤を含む。

【0024】

いくつかの実施形態において、組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、充填剤および/または結合剤を含む。いくつかの実施形態では、フィラーは結晶セルロースである。いくつかの実施形態において、結合剤はポビドンである。いくつかの実施形態において、組成物は潤滑剤を含む。い

10

20

30

40

50

くつかの実施形態では、潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。

【0025】

いくつかの実施形態において、組成物は少なくとも60% (w/w) の送達剤、10% (w/w) 未満の結合剤、5~40% (w/w) の充填剤、および10% (w/w) 未満潤滑剤を含む。

【0026】

いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも60% (w/w)、例えば65~75% (w/w)、60~80% (w/w)、または50~90% (w/w) の送達剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも70% (w/w)、例えば60~80% (w/w) の送達剤を含む。

【0027】

いくつかの実施形態では、組成物は0.1~10% (w/w) の、例えば0.2~4% (w/w) の、又は0.5~3% (w/w) の、結合剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、1.5~2.5% (w/w)、例えば1.7~2.3% (w/w) で、1.8~2.2% (w/w)、あるいは1.9~2.1% (w/w) の、結合剤を含む。

10

【0028】

いくつかの実施形態において、組成物は、5~40% (w/w) の、例えば10~30% (w/w) または5~25% (w/w) の充填剤を含む。いくつかの実施形態では、組成物は10~25% (w/w) の、例えば17~23% (w/w)、18~22% (w/w)、または19~21 (w/w) %の、充填剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、10.9% (w/w) もしくは18% (w/w) の充填剤、または20.5% (w/w) もしくは19.5% (w/w) の充填剤を含む。

【0029】

20

いくつかの実施形態において、組成物は0.1~10% (w/w) または0.5~5% (w/w)、例えば1~3.5% (w/w) または1% (w/w) の潤滑剤を含む。いくつかの実施形態において、組成物は1.5~3% (w/w)、例えば2.1~2.7% (w/w)、2.2~2.6% (w/w) または2.3~2.5% (w/w) の潤滑剤を含む。

【0030】

なお、さらに、本発明の組成物または顆粒は、インスリン分泌性化合物の経口製剤の分野で知られているように製剤される。

【発明を実施するための形態】

【0031】

いくつかの実施形態において、本発明は、第一及び第二のタイプの顆粒を含む医薬組成物に関する。いくつかの実施形態において、医薬組成物はさらに、ステアリン酸マグネシウムなどの顆粒外滑沢剤を含む。

30

【0032】

いくつかの実施形態において、本発明は、少なくとも75% (w/w) の送達剤、10% (w/w) 未満の潤滑剤、および必要に応じて20%未満の充填剤を含み、かつGLP-1ペプチドを含まない、第1の顆粒に関する。いくつかの実施形態において、本発明は、少なくとも80% (w/w) の送達剤、10% (w/w) 未満の潤滑剤、および必要に応じて20%未満の充填剤を含み、かつGLP-1ペプチドを含まない、第1の顆粒に関する。いくつかの実施形態では前記第1の顆粒は、75%~90% (w/w) の、例えば78~88% (w/w) の、80~86% (w/w) の、または82~84% (w/w) の送達剤を含む。いくつかの実施形態では、前記第1顆粒は、10%未満 (w/w) の、例えば、1~3% (w/w) の、1.5~2.5% (w/w) の、または1.9~2.3% (w/w) の潤滑剤を含む。いくつかの実施形態では、前記第1の顆粒は、20%未満、例えば10~20% (w/w)、12~18%、または14%~17% (w/w) の充填剤を含む。いくつかの実施形態では前記第1の顆粒はGLP-1ペプチドを含まない。いくつかの実施形態では、顆粒は、少なくとも80%の送達剤 (w/w)、10%未満 (w/w) の潤滑剤、および必要に応じて20%未満の充填剤を含む。

40

【0033】

いくつかの実施形態において、本発明は、GLP-1ペプチド、少なくとも15%の充填剤と、40%未満 (w/w) の結合剤を含有し、NACの塩を含有しない第2の顆粒に関する。いくつかの実施形態では第2の顆粒は、少なくとも1%、例えば1~70%、2~40%、または4~30

50

% (w/w) の、GLP-1ペプチドを含む。いくつかの実施形態では第2の顆粒は、少なくとも20% (w/w)、例えば40~80% (w/w)、または50~75% (w/w) の、充填剤を含む。いくつかの実施形態では、第2の顆粒は、30%未満、例えば5~30% (w/w)、10~28% (w/w) または15~25% (w/w) のバインダを含む。いくつかの実施形態では第2の顆粒は、NACの塩を含まない。いくつかの実施形態では、顆粒は、GLP-1ペプチド、の少なくとも15% (w/w) の充填剤および40% (w/w) 未満の結合剤を含む。いくつかの実施形態では、顆粒は、少なくとも60 (w/w) %の充填剤および40%未満 (w/w) の結合剤を含む。組成物または顆粒は、例えば錠剤、硬質カプセル等のカプセル、小袋または粉末等のいくつかの剤形で投与することができる。組成物または顆粒は、例えば、安定性および/または溶解性を改善し、またはさらに生物学的利用能を向上するため、薬物担体または薬物送達系に配合することができる。いくつかの実施形態において、組成物は、固体剤形の形態である。いくつかの実施形態において、固体剤形は錠剤である。いくつかの実施形態では、組成物はカプセルの形態である。いくつかの実施形態において、組成物は、小袋の形態である。

【0034】

いくつかの実施形態では、錠剤の重量は、1000mgの150ミリグラムの範囲、例えば300~600 mgまたは350~1000mgの範囲内である。

【0035】

医薬組成物の製造方法

本発明の組成物は当技術分野で知られているように調製することができる。いくつかの実施形態において、組成物または顆粒は、本明細書の実施例に記載されるように調製することができる。いくつかの実施形態において、組成物は、錠剤に圧縮する前に造粒されてもよい。いくつかの実施形態では、本発明の顆粒は、例えばローラー圧縮機などによって、乾式造粒によって製造される。いくつかの実施形態では、ローラーコンパクションプロセスからの成形品は顆粒に微粉碎される。組成物は、前記一つ以上の顆粒内部分および顆粒外部分を含んでいてもよく、顆粒内部分は造粒されており、顆粒外部分は造粒後に追加されたものである。第1の顆粒内部分は、GLP-1ペプチドおよび1以上の賦形剤を含むことができ、第2の顆粒内部分は、送達剤および任意選択で1以上の賦形剤を含んでもよい。第1の顆粒内部分は、GLP-1ペプチド、充填剤および/または結合剤を含んでもよく、第2の第2の顆粒内部分は送達剤、潤滑剤および/または充填剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、第1の顆粒内部分はGLP-1アゴニスト（すなわち、GLP-1ペプチド）、微結晶性セルロースおよび/またはポビドンを含み、第2の顆粒内部分は、送達剤、ステアリン酸マグネシウムおよび/または結晶セルロースを含む。顆粒外部分は、潤滑剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、顆粒外部分は、ステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの実施形態では、充填剤および/または結合剤は、充填剤であるか、又は充填剤と結合剤である。

【0036】

錠剤材料のドライブレンドを調製するために、様々な構成要素は、計量し、必要に応じて塊を除去した後、合わされる。均質なブレンドが得られるまで成分の混合を行ってもよい。

【0037】

錠剤材料に顆粒が使用する場合には、顆粒は当業者に公知の方法で製造することができ、例えば、医薬活性剤および/または送達剤は、比較的大きな成形品、例えばスラグまたはリボンを形成するために賦形剤と一緒に圧縮する乾式造粒技術によって製造され、それらは粉碎により微粉碎され、粉碎物は、後に錠剤に圧縮する錠剤化材料として機能する。乾式造粒のために適した装置は、限定されるものではないが、Gerteis MINI-PACTOR等の、Gerteis社からのローラー圧縮装置を含む。

【0038】

例えば、固体経口剤形に錠剤材料を圧縮するために、錠剤プレスを使用してもよい。打錠プレスでは、錠剤材料は、ダイキャピティ内にが充填されている（例えば力または重力が供給されている）。錠剤材料は、圧力パンチによって圧縮される。次いで、得られたコ

10

20

30

40

50

ンパクト、または錠剤は、打錠機から排出される。上述した圧縮処理は、以降、「圧縮工程」と呼ぶことにする。適切な錠剤プレスは、限定されるものではないが、回転式錠剤プレスおよび偏心錠剤プレスである。錠剤プレスの例としては、これらに限定されないが、Fette 102i (Fette GmbH)、Korsch XL100、Korsch PH 106回転式錠剤プレス (Korsch AG、Germany)、Korsch EK-0偏心錠剤プレス (Korsch AG、ドイツ) およびManesty F-Press (Manesty Machines Ltd.、イギリス)である。

【0039】

いくつかの実施形態では、錠剤の製造方法は、i) GLP-1アゴニスト (すなわち、GLP-1ペプチド)、充填剤および結合剤を含む混合物の乾式造粒；ii) 送達剤、潤滑剤および/または充填剤を含む混合物の乾式造粒；iii) 顆粒と潤滑剤の混合、およびその後iv) プレンドの錠剤への圧縮、を含む。

10

【0040】

いくつかの実施形態において、本発明はN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩およびステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤を含む顆粒を含む医薬組成物の製造方法に関し、当該方法は以下の工程：a) 当該 N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩および当該潤滑剤を5分より長く混合する工程およびb) 任意選択で、工程a)の混合物をローラー圧縮する工程、を含む。いくつかの実施形態において、本発明はN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩およびステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤を含む顆粒を含む医薬組成物の製造方法に関し、当該方法は以下の工程：a) 当該 N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩および当該潤滑剤を5分より長く混合する工程およびb) 任意選択で、工程a)の混合物をローラー圧縮する工程、を含む。いくつかの実施形態において、工程a)における混合は少なくとも6分であり、例えば少なくとも7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45または50分である。いくつかの実施形態において、ステップaの混合は、少なくとも10分または少なくとも20分である。いくつかの実施形態において、ステップaの混合は、少なくとも30分または少なくとも40分であり、例えば、少なくとも50分である。いくつかの実施形態では、工程a)における混合は、6分～12時間の範囲であり、例えば10分～10時間または15分～8時間である。いくつかの実施形態での持続時間は、工程(a)における混合は12時間以下であり、例えば10時間以下、8、6、4、または2時間以下である。いくつかの実施形態では、潤滑剤の量は、当該組成物の少なくとも0.25% (w/w) であるか、少なくとも0.5% (w/w) であるか、少なくとも1% (w/w) 又は少なくとも2% (w/w) である。いくつかの実施形態では、潤滑剤の量は、当該組成物の10% (w/w) 以下、例えば8、7、6% (w/w) 以下である。

20

30

【0041】

いくつかの実施形態において、本発明は、組成物または本明細書で定義される方法によって得られる顆粒にも関する。

【0042】

いくつかの実施形態では、乾式造粒はローラー圧縮によって行われる。

【0043】

いくつかの実施形態において、用語「錠剤の破碎に対する抵抗性」は、欧州薬局方7.5、第7版2012年、セクション2.9.8で定義された意味を有する；破碎に対する耐性は20 N / 秒 (1 kPaは9.807 Nに等しい) のジョー速度を用いて、ニュートン (N) またはキロポンド (kPa) でとりわけ測定することができる。

40

【0044】

いくつかの実施形態において、用語「破碎性」とは、欧州薬局方7.5、第7版2012年、セクション2.9.7で定義された意味を有する。

【0045】

いくつかの実施形態において、用語「粒子サイズ」とは、汎用高感度 (Mie近似) と、1.65の屈折率を使用して、マルバーンマスターサイザー2000のScirocco 2000 (ドライモード) で、3バールの分散圧力で0.05～8%の範囲内のオブスキュレーションでのレーザー回

50

折によって決定される等価球径の体積分布を意味する。

【0046】

いくつかの実施形態において、用語「崩壊時間」とは、欧州薬局方7.5、第7版2012年、セクション2.9.1で定義された意味を有し、崩壊試験に使用される液体媒体は、欧州薬局方7.5、第7版2012年に定義されている水-Rである。

【0047】

いくつかの実施形態において、用語「圧縮力」とは、歪みゲージを用いて電気信号に力を変換するロードセルトランスデューサによって決定されるように、材料を錠剤に圧縮するときに上下パンチの間で作用する力を意味し、圧縮力はとりわけニュートン(N)またはキロボンド(kP)で測定されてもよい(1 kPは9.807 Nに等しい)。

10

【0048】

いくつかの実施形態において、用語「ローラー圧縮力」とは、力油圧を電気信号に変換に変換する圧力変換器によって決定される、材料を、圧縮された材料の連続ストリップに圧縮する場合に、ローラー圧縮機のロール間に作用する力を意味し、ローラー圧縮力はキロニュートン(kNの)またはロール幅当たりのキロニュートン(kNの/cm)で測定することができる。

【0049】

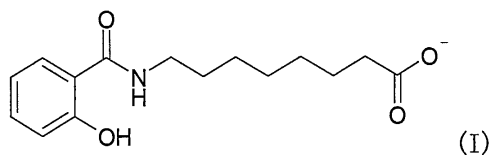
N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩

本発明で使用される送達剤は、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩である。いくつかの実施形態において、送達剤は、吸収促進剤である。N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の構造式は、式(I)で示される。

20

【0050】

【化1】



【0051】

いくつかの実施形態においてN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、カプリル酸形態(caprylic acid form)および/またはカプリレート形態(caprylate form)である。いくつかの実施形態においてN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、1個の1価の陽イオン、2価の陽イオンまたは1価の陽イオンを含む。いくつかの実施形態では、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩からなる群から選択される。

30

【0052】

N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、例えば、W096/030036、W000/046182、W001/092206またはW02008/028859に記載された方法を用いて調製することができる。

40

【0053】

N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、結晶および/または非晶質であってもよい。いくつかの実施形態において、送達剤は、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の無水物、一水和物、二水和物、三水和物、溶媒和物、又はそれらの三分の一水和物ならびにそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、送達剤は、W02007/121318に記載されているN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩である。N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩は、任意の多形体であってもよい。

【0054】

50

いくつかの実施形態では、送達剤はまた、ナトリウム8-(サリチロイルアミノ)オクタノ酸としても知られている、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸ナトリウム(本明細書では「SNAC」という。)である。

【0055】

いくつかの実施形態において、組成物中の N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量は、0.6~3.5 mmolの範囲である。いくつかの実施形態において、組成物中の N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量は、少なくとも0.6 mmol、例えば selected from the group 少なくとも0.8 mmolまたは少なくとも0.9 mmolである。いくつかの実施形態において、いくつかの実施形態において、組成物中の N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量は、2.5 mmolまでである。いくつかの実施形態において、いくつかの実施形態において、組成物中の N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量は、0.6~2.0 mmolである。いくつかの実施形態において、いくつかの実施形態において、N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩の量は、1 mmol例えば1.08 mmolである。

10

【0056】

いくつかの実施形態において、組成物中のSNACの量は100~1000 mgの範囲内である。いくつかの実施形態において、組成物中のSNACの量は、少なくとも150 mgまたは少なくとも250 mgである。いくつかの実施形態において、組成物中のSNACの量は800 mgまでであり、例えば700 mgまでまたは600 mgまでである。いくつかの実施形態において、組成物中のSNACの量は300 mgである。

20

【0057】

いくつかの実施形態において、組成物中のGLP-1 アゴニスト(すなわちGLP-1ペプチド)と送達剤のモル比は10より小さく、例えば5より小さい、または1より小さい。いくつかの実施形態において、組成物中のGLP-1 アゴニスト(すなわちGLP-1ペプチド)と送達剤のモル比は1/10より小さく、例えば1/100より小さくまたは5/1000より小さい。

【0058】

薬学的に活性な薬剤

いくつかの実施形態では、本発明の組成物はペプチドまたはタンパク質のような、薬学的に活性な薬剤を含む。いくつかの実施形態では、薬学的に活性な薬剤は、GLP-1ペプチドである。いくつかの実施形態ではGLP-1ペプチドは、GLP-1アゴニストと呼ばれる。

30

【0059】

本明細書で用いられる用語「GLP-1ペプチド」は、完全にまたは部分的にヒトGLP-1受容体を活性化する化合物をいう。いくつかの実施形態では、「GLP-1ペプチド」は、例えば、当該分野で公知の方法によって測定された、1 μ Mより低い、例えば100 nMの親和定数(K_D)または効力(EC₅₀)で、GLP-1受容体に結合し(WO 98/08871参照)、インスリン分泌活性を示し、ここで、インスリン分泌活性は、当業者に公知のインビボまたはインビトロアッセイで測定することができる。例えば、GLP-1ペプチドは、血中グルコース(例えば静脈内グルコース負荷試験(IVGTT))を使用して得られた)および経時的に測定した血漿インスリン濃度が増加した動物に投与することができ、例えば動物の種類に応じて、当業者は適切なグルコース投与量および適切な血液サンプリングレジームを決定することができるであろう。

40

【0060】

いくつかの実施形態ではGLP-1ペプチドは、GLP-1アナログであり、必要に応じて、一つの置換基を含有する。GLP-1ペプチド(以下「ペプチド」)を参照して本明細書で用いられる用語「類似体」は、ペプチドの少なくとも1つのアミノ酸残基が他のアミノ酸残基で置換されている、および/または少なくとも一つのアミノ酸残基がペプチドから欠失している、および/または少なくとも一つのアミノ酸残基がペプチドに付加されている、および/または少なくとも一つのアミノ酸残基が改変されている、ペプチドをいう。アミノ酸残基のかかる付加又は欠失及び/又はペプチドのN末端および/またはペプチドのC末端で起こり得る。いくつかの実施形態では、GLP-1ペプチドを記述するために簡単な命名法が使

50

用され、例えば、[Aib8] GLP-1 (7-37) は、天然に存在する8位のAlaがAibで置換されているGLP-1 (7-37) の類似体であることをいう。いくつかの実施形態ではGLP-1ペプチドは、例えばGLP-1 (7-37) などと比較して置換、欠失、挿入、および/または改変によって変化した、最大12、例えば、最大10、8又は6つのアミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、類似体は、例えばGLP-1 (7-37) と比較して最大10の置換、欠失、付加および/または挿入、例えば最大9の置換、欠失、付加および/または挿入、最大8個までの置換、欠失、付加および/または挿入、最大7個までの置換、欠失、付加および/または挿入、最大6個までの置換、欠失、付加および/または挿入、最大5個の置換、欠失、付加および/または挿入、最大4個の置換、欠失、付加および/または挿入、または最大3個の置換、欠失、付加および/または挿入を含む。特に明記しない限り、GLP-1は、L-アミノ酸のみを含む。

10

【0061】

いくつかの実施形態において、本明細書で用いられる用語「GLP-1類似体」または「GLP-1の類似体」は、ヒトグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1 (7-37)) の変異体であるペプチド、または化合物である。GLP-1 (7-37) は配列HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG (配列番号1) を有する。いくつかの実施形態において、用語「変異体」は、1つまたは複数のアミノ酸の置換、欠失、付加および/または挿入を含む化合物を指す。

【0062】

いくつかの実施形態では、GLP-1ペプチドは、GLP-1の全長 (7-37) に渡って少なくとも60%、65%、70%、80%または90%の配列同一性を有する。2つの[Aib8] GLP-1 (7-37) のGLP-1 (7-37) に対する配列同一性は、整列同一残基の数からGLP-1 (7-37) 中の異なる残基の数を引いたものを残基の総数で割ることによって与えられる。類似体間の配列同一性を決定するための方法の一例として、二つのペプチドは、[Aib8] GLP-1 (7-37) およびGLP-1 (7-37) が整列している。従って、例では、配列同一性は (31-1) / 31である。

20

【0063】

いくつかの実施形態ではGLP-1ペプチドのC末端はアミドである。

【0064】

いくつかの実施形態ではGLP-1ペプチドは、GLP-1 (7-37) またはGLP-1 (7-36) アミドである。いくつかの実施形態ではGLP-1ペプチドは、エキセンディン-4であり、配列はHGETFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS (配列番号2) である。

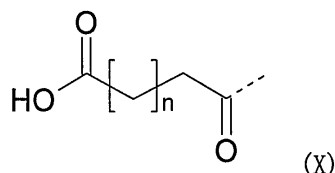
【0065】

30

いくつかの実施形態ではGLP-1ペプチドは、ペプチドに共有結合している置換基を含んでいる。いくつかの実施形態において、置換基は、脂肪酸又は脂肪二酸を含む。いくつかの実施形態において、置換基は、C16、C18またはC20脂肪酸を含む。いくつかの実施形態では、置換基は、C16、C18またはC20脂肪二酸を含む。いくつかの実施形態において、置換基は、式 (X) :

【0066】

【化2】



40

【0067】

を含み、nは少なくとも13であり、例えばnは13、14、15、16、17、18または19である。いくつかの実施形態において、置換基は、式 (X) を含み、nは13~19の範囲であり、例えば13~17の範囲である。いくつかの実施形態において、置換基は、式 (X) を含み、nは13、15または17である。いくつかの実施形態において、置換基は式 (X) を含み、nは13である。いくつかの実施形態において、置換基は式 (X) を含み、nは15である。いくつかの実施形態において、置換基は式 (X) を含み、nは17である。いくつかの実施形態において、

50

置換基は、1以上の8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸 (OEG)、例えば2 OEGを含む。

【0068】

いくつかの実施形態において、置換基は、[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル]である。

【0069】

いくつかの実施形態において、置換基は、[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボニル-4-(トランス 4 [(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル]である。

10

【0070】

いくつかの実施形態において、GLP-1ペプチドは、also known as N-エプシロン26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37)としても知られているセマグルチド (semaglutide) であり、WO2006/097537の実施例4に記載されているように調製することができる。

【0071】

いくつかの実施形態において、組成物は、GLP-1ペプチドまたはその薬学的に許容される塩、アミド、またはそのエステルを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、GLP-1ペプチドの1つまたは複数の薬学的に許容される対イオンを含む。

20

【0072】

いくつかの実施形態ではGLP-1ペプチドの投与量は、0.01 mg ~ 100mgの範囲にある。いくつかの実施形態において、組成物は1 ~ 80 mgまたは5 ~ 60 mgの範囲のGLP-1ペプチドの量を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、5mg、10mgまたは60 mgなどのGLP-1ペプチドの量を含む。

【0073】

いくつかの実施形態では、組成物は、0.05 ~ 25 μmol、例えば0.5 ~ 20 μmolの範囲のGLP-1ペプチドの量を含む。

【0074】

いくつかの実施形態において、GLP-1 ペプチドはWO93/19175、WO96/29342、WO98/08871、WO99/43707、WO99/43706、WO99/43341、WO99/43708、WO2005/027978、WO2005/058954、WO2005/058958、WO2006/005667、WO2006/037810、WO2006/037811、WO2006/097537、WO2006/097538、WO2008/023050、WO2009/030738、WO2009/030771 and WO2009/030774に言及されているGLP-1 ペプチドの一つ以上から選択される。

30

【0075】

いくつかの実施形態において、the GLP-1 ペプチドは、N-エプシロン37{2-[2-(2-{2-[2-(R)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ]エトキシ]エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチル [desアミノHis7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)アミド; N-エプシロン26{2-[2-(2-{2-[2-(R)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ]エトキシ]エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチル [desアミノHis7, Arg34] GLP-1-(7-37); N-エプシロン37{2-[2-(2-{2-[2-(S)-3-カルボキシ-3-{[1-(19-カルボキシノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ}プロピオニルアミノ]エトキシ]エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチル[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)アミド; N-エプシロン37-[2-(2-[2-(2-[2-(R)-3-[1-(17-カルボキシヘプタデカノイル)ピペリジン-4-イルカルボニルアミノ]3-カルボキシプロピオニルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチル[,DesアミノHis7, Glu22 Arg26, Arg 34, Phe(m-CF3)28]GLP-1-(7-37)アミド; N-エプシロン26-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル}アミノ)ブチリル][Aib8,Arg34]

40

50

50

50

50

[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-({トランス-4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサノールアミノ)ブチリル-アミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37); N-エプシロン37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチル]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Aib35,Lys37]GLP-1-(7-37); N-エプシロン37-[(S)-4-カルボキシ-4-(2-{2-[2-(2-{2-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ}アセチルアミノ)ブチリル][Aib8,Glu22,Arg26,34,Lys37]GLP-1(7-37); N-エプシロン37-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][ImPr7,Glu22,Arg26,34,Lys37],GLP-1-(7-37); N-エプシロン26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-[10-(4-カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ]ブチリルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチル},N-エプシロン37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-[10-(4-カルボキシ-フェノキシ)デカノイルアミノ]ブチリルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ}エトキシ)エトキシ]アセチル}-[Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-OH; N-エプシロン26(17-カルボキシヘプタデカノイル)-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)-ペプチド; N-エプシロン26-(19-カルボキシノナデカノイル)-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-エプシロン26-(4-{[N-(2-カルボキシエチル)-N-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)メチル}ベンゾイル[Arg34]GLP-1-(7-37); N-エプシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-エプシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-エプシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][3-(4-イミダゾリル)プロピオニル7,Arg34]GLP-1-(7-37); N-エプシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-(カルボキシメチル-アミノ)アセチルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-エプシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-3(S)-スルホプロピオニルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-エプシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Gly8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-エプシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)-アミド; N-エプシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34,Pro37]GLP-1-(7-37)アミド; Aib8,Lys26(N-エプシロン26-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(ペンタデカノイルアミノ)-4-カルボキシブチリルアミノ)エトキシ)エトキシ]アセチル)エトキシ)エトキシ)アセチル})),Arg34]GLP-1H(7-37)-OH; N-エプシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-カルボキシエチル)-N-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)メチル}ベンゾイルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); N-アルファ7-ホルミル, N-エプシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイル-アミノ)-4(S)-カルボキシ-ブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Arg34]GLP-1-(7-37); N-エプシロン2626-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシ-ブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ)アセチル][Aib8,Glu22,Arg34]GLP-1-(7-37); N-エプシロン26{3-[2-(2-{2-[2-(2-{

10

20

30

40

50

2-[2-(2-[4-(15-(N-((S)-1,3-diカルボキシプロピル)カルバモイル)ペンタデカノイルアミノ)-(S)-4-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]プロピオニル}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-エプシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-カルボキシエチル)-N-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイル)アミノ]メチル}ベンゾイル)アミノ](4(S)-カルボキシブチリル-アミノ)エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ]アセチル}[Aib8,Arg34]GLP-1(7-37); N-エプシロン26-{(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)ブチリルアミノ)ブチリルアミノ)ブチリルアミノ} [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-エプシロン26-4-(17-カルボキシヘプタデカノイル-アミノ)-4(S)-カルボキシブチリル-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-エプシロン26-{3-[2-(2-{2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ]プロピオニル}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); N-エプシロン26-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-4-カルボキシブチリルアミノ)エトキシ)エトキシ]アセチル)エトキシ)エトキシ]アセチル)}-[Aib8,22,27,30,35,Arg34,Pro37, Lys26]GLP-1(7-37)アミド; N-エプシロン26-[2-(2-[2-[4-(21-カルボキシウンエイコサノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37); および N-エプシロン26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-カルボキシウンエイコサノイルアミノ)-4(S)-カルボキシブチリルアミノ]エトキシ)エトキシ]アセチルアミノ)エトキシ]エトキシ]アセチル}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)からなる群より選択される。

【0076】

一実施形態では、GLP-1ペプチドは、組換えDNA技術によって、またはペプチド合成およびペプチド化学の技術分野で知られているようなペプチド合成（例えば、メリフィールド型固相合成）によって生成された適切なペプチド骨格の適切な誘導体化によって製造することができる。

【0077】

一実施形態では、GLP-1(7-37)およびGLP-1類似体のようなペプチドの生産は、当該技術分野において周知である。本発明のGLP-1ペプチドのGLP-1部分（またはその断片）は、例えば古典的なペプチド合成、例えば、t-ブチルBocまたはFmoc化学を用いた固相ペプチド合成を使用して、または他の確立された技術によって製造することができる、例えば、GreeneおよびWutsの「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ、1999、フロレンシオ サラゴサドーワールド、「固相上での有機合成(Organic Synthesis on solid Phase)」、ワイリー-VCH Verlag社GmbH、2000年、および「Fmoc固相ペプチド合成(Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis)」、WCチャンおよびPDホワイト編、オックスフォード大学出版局、2000年を参照。

【0078】

一実施形態では、GLP-1ペプチドは、組換え方法、すなわち、GLP-1ペプチドおよびペプチドの発現を可能にする条件下で適切な栄養培地中でペプチドを発現可能にコードするDNA配列を含む宿主細胞を培養することによって製造することができる。これらのペプチドの発現に適した宿主細胞の非限定的な例は：大腸菌 (*Escherichia coli*)、サッカロミセス・セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*)、ならびに哺乳類BHK又はCHO細胞系である。

【0079】

一実施形態では、非天然アミノ酸および/または共有結合したN末端モノまたはジペプチド模倣物を含む本発明のGLP-1ペプチドは、例えば実験の部に記載されているように製造することができる。または、例えばHodgson et al、ケミカル・ソサエティーのレビュー、VOL「非天然アミノ酸を含有するペプチドおよびタンパク質の合成(The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids)」Chemical Society Reviews, vol. 33, no. 7 (2004), p. 422-430、および「GLP-1アナログのセミ組換え調製(S

emi-recombinant preparation of GLP-1 analogues)」と題するW02009/083549 A1を参照されたい。

【0080】

薬学的指示

本発明はまた、医薬として使用するための本発明の組成物に関する。

特定の態様において、本発明の組成物は、好ましくはそのすべてが何らかの形で糖尿病に関する以下の治療に用いられる。

(i) 高血糖症型等の糖尿病の全ての形態の予防及び/又は治療

(ii) 2型糖尿病の進行、インスリン要求2型糖尿病に対して耐糖能障害(IGT)の進行を遅らせること、および/またはインスリン要求2型糖尿病に対して非インスリン要求2型糖尿病の進行を遅延させること；

(iii) 細胞のアポトーシスの減少、細胞機能および/または細胞マス(mass)の増加、ならびに/またはグルコース感受性の回復などの、細胞機能の改善；

(iv) 認知障害の予防および/または治療；

(v) 食物摂取の減少、体重の減少、食欲の抑制、満腹感の誘導等による肥満などの摂食障害の予防および/または治療；気晴らし食い症候群、神経性過食症および/または抗精神病薬やステロイドの投与による肥満の治療又は予防；胃の運動性の減少および/または胃内容物排出の遅延の治療又は予防；

(vi) 末梢神経障害、腎症、または網膜症を含む、神経障害などの糖尿病合併症の予防および/または治療

【0081】

(v) 食物摂取の減少、体重の減少、食欲の抑制、満腹感の誘導等による肥満などの摂食障害の予防および/または治療；気晴らし食い症候群、神経性過食症および/または抗精神病薬やステロイドの投与による肥満の治療又は予防；胃の運動性の減少および/または胃内容物排出の遅延の治療又は予防；

(vi) 末梢神経障害、腎症、または網膜症を含む、神経障害などの糖尿病合併症の予防および/または治療

【0082】

(v) 食物摂取の減少、体重の減少、食欲の抑制、満腹感の誘導等による肥満などの摂食障害の予防および/または治療；気晴らし食い症候群、神経性過食症および/または抗精神病薬やステロイドの投与による肥満の治療又は予防；胃の運動性の減少および/または胃内容物排出の遅延の治療又は予防；

(vi) 末梢神経障害、腎症、または網膜症を含む、神経障害などの糖尿病合併症の予防および/または治療

【0083】

(iix) Xシンドローム、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、冠状動脈性心臓病、脳卒中、脳虚血などの心血管疾患、左心室肥大などの早期の心臓または早期心血管疾患；冠動脈疾患；本態性高血圧、急性高血圧緊急症、心筋症、心不全、運動耐容能、慢性心不全；不整脈(arrhythmia)；不整脈(cardiac dysrhythmia)； 卒倒(syncopy)；アテローム性動脈硬化症、軽度の慢性心不全；狭心症；心臓バイパス再閉塞；間欠性跛行(atherosclerosis obliterans)；拡張機能障害。および/または収縮期機能不全の予防および/または治療；

【0084】

(ix) 炎症性腸症候群、小腸症候群、またはクローン病などの消化器疾患；消化不良および/または胃潰瘍の予防および/または治療。

(x) 危篤患者、重症疾患ポリ腎症(CIPNP)患者、および/または潜在的CIPNP患者の予防及び治療；重大な病気の予防またはCIPNPの発症の予防；患者における全身性炎症反応症候群(SIRS)の予防および/または治療；および/または菌血症、敗血症および/または敗血症性ショックに罹患している患者の予防または可能性を減少させること；

【0085】

10

20

30

40

50

(xi) 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の予防および/または治療。

特定の実施形態では、指示は、(i) - (iii) および (v) - (ix) からなる群より選択され、このような指示は、(i)、(ii) 及び/又は (iii) あるいは表示 (v)、表示 (ix) または、表示 (ix) の、および/または表示 (ix)。

【0086】

別の特定の実施形態では、指示は、(i) である。さらなる特定の実施形態では指示は (v) である。さらに別の特定の実施形態では指示は (ix) である。

【0087】

以下の兆候が特に好ましい：2型糖尿病、および/または肥満。

【0088】

特定の実施態様

1. N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩および潤滑剤を含む顆粒であって、前記顆粒が当該N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩および潤滑剤を5分より長く、例えば少なくとも10、15、20、25、30、35、40、45または50分間混合することによって得られる、顆粒。

【0089】

2. 当該混合の継続が少なくとも6分、例えば少なくとも7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45または50分、例えば少なくとも10、20、30、40または50分である、実施態様1に記載の顆粒。

【0090】

3. 当該潤滑剤の量が、当該顆粒の少なくとも0.25%(w/w)または少なくとも0.5%(w/w)、例えば少なくとも1 % (w/w)または少なくとも2%(w/w)である、先の実施態様のいずれか一つに記載の顆粒。

【0091】

4. 当該潤滑剤の量が当該顆粒の10 % (w/w)以下、例えば8、7、または6 % (w/w)以下である、先の実施態様のいずれか一つに記載の顆粒。

【0092】

5. 当該N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩がSNACである、先の実施態様のいずれか一つに記載の顆粒。

【0093】

6. 当該潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、先の実施態様のいずれか一つに記載の顆粒。

【0094】

7. 当該顆粒が、例えばローラー圧縮機等の乾式造粒法で製造された顆粒を含む、先の実施態様のいずれか一つに記載の顆粒。

【0095】

8. 当該混合の継続が、少なくとも10、20、30、40または50分、例えば少なくとも30分または少なくとも40分、例えば少なくとも50分である、先の実施態様のいずれか一つに記載の顆粒。

【0096】

9. 当該混合の継続が、12時間以下例えば10、8、6、4、または2時間以下である、先の実施態様のいずれか一つに記載の顆粒。

【0097】

10. 先の実施態様のいずれか一つに記載に記載の前記顆粒を含む組成物。

【0098】

11. 前記組成物がさらに薬学的に活性な成分を含む、先行する実施形態のいずれか一つに記載の医薬組成物。

【0099】

12. 当該組成物が、さらに、GLP-1ペプチドを含むことを特徴とする、先行する実施形態のいずれか一つに記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 0 】

13. 当該GLP-1ペプチドは、アルブミン結合部分を含む、実施態様4に記載の医薬組成物。

【 0 1 0 1 】

14. 当該 GLP-1 ペプチドが、N-エプシロン26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37)である、実施態様4に記載の医薬組成物。

【 0 1 0 2 】

15. 当該組成物はさらに1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、実施態様4に記載の医薬組成物。

10

【 0 1 0 3 】

16. 当該組成物はさらに、微結晶性セルロースなどの充填剤およびポビドンのような結合剤からなる群から選択される1つ以上の成分を含む、先行する実施形態のいずれか一項に記載の組成物。

【 0 1 0 4 】

17. 当該組成物はさらにステアリン酸マグネシウム等の顆粒外潤滑剤を含む、先行する実施形態のいずれか一項に記載の組成物。

【 0 1 0 5 】

18. 当該組成物は乾式造粒により製造された顆粒を含むことを特徴とする、先行する実施形態のいずれか一項に記載の組成物。

20

【 0 1 0 6 】

19. 当該組成物は、ローラー圧縮により製造された顆粒を含む、実施形態13に記載の組成物。

【 0 1 0 7 】

20. 当該組成物が固体剤形の形態である、先行する実施形態のいずれか一項に記載の組成物。

【 0 1 0 8 】

21. 前記固体剤形が錠剤である、実施形態20に記載の組成物。

【 0 1 0 9 】

30

22. 組成物がカプセルの形態である、実施態様20に記載の組成物。

【 0 1 1 0 】

23. 組成物が小袋の形態である、実施態様20に記載の組成物。

【 0 1 1 1 】

24. N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩とステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤を含む顆粒を含む医薬組成物を製造する方法であって、以下の工程：

a) 当該N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩と当該潤滑剤を5分より長く混合する工程；および

b) 任意選択的に工程a)の混合物をローラー圧縮する工程、を含む方法。

40

【 0 1 1 2 】

25. 工程a)での前記混合の持続時間は、少なくとも6分、例えば少なくとも7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45または50分であることを特徴とする実施形態24に記載の方法。

【 0 1 1 3 】

26. 工程a)での当該混合の持続時間が少なくとも20分、例えば、少なくとも30分、少なくとも40分または少なくとも50分である、実施形態24または25に記載の方法。

【 0 1 1 4 】

27. 潤滑剤の量が、当該組成物の少なくとも0.25% (w/w) であるか、少なくとも0.5% (w/w) 例えば少なくとも1% (w/w) または少なくとも2% (w/w) である、実施態様24

50

～26のいずれか一つに記載の方法。

【0115】

28．工程a)での前記混合の持続時間は、少なくとも10、20、30、40または50分、例えば30分または少なくとも40分、例えば少なくとも50分である、実施態様24～27のいずれか一つに記載の方法。

【0116】

29．当該潤滑剤の量が、当該組成物の少なくとも1% (w/w)、例えば少なくとも2% (w/w) である、実施態様24～28のいずれか一つに記載の方法。

【0117】

30．当該潤滑剤の量が、前記組成物の10% (w/w) 以下、例えば8、7、または6% (w/w) 以下である実施形態24～29のいずれか一つに記載の方法。 10

【0118】

31．当該潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、実施形態24～30のいずれか一つに記載の方法。

【0119】

32．当該N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩が、S N A Cである、実施形態24～31のいずれか一つに記載の方法。

【0120】

33．当該組成物が、さらに一以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む、実施形態24～32のいずれか一つに記載の方法。 20

【0121】

34．当該組成物が、さらに微結晶性セルロースなどの充填剤を含む、実施形態24～33のいずれか一つに記載の方法。

【0122】

35．当該組成物が、さらにポビドンなどの結合剤を含む、実施形態24～34のいずれか一つに記載の方法。

【0123】

36．当該組成物が固体剤形の形態である、実施態様24～35のいずれか一つに記載の方法。

【0124】

37．当該組成物が錠剤である、実施態様36に記載の方法。 30

【0125】

38．当該組成物がカプセルの形態である、実施態様36に記載の方法。

【0126】

39．当該組成物が小袋の形態である、実施態様36に記載の方法。

【0127】

40．工程a)での当該混合の持続時間が12時間以下、例えば10、8、6、4、または2時間以下である、実施態様24～39のいずれか一つに記載の方法。

【0128】

41．実施態様24～40のいずれか一つに記載の方法で得られる顆粒。 40

【0129】

42．実施態様24～40のいずれか一つに記載の方法で得られる医薬組成物。

【0130】

43．医薬に使用するための、実施態様1～9または41のいずれか一つに記載の方法で得られる顆粒あるいは実施態様10～23または42のいずれか一つに記載の方法で得られる医薬組成物。

【0131】

44．糖尿病又は肥満の治療のための、実施態様1～9または41のいずれか一つに記載の方法で得られる顆粒あるいは実施態様10～23または42のいずれか一つに記載の方法で得られる医薬組成物。 50

【 0 1 3 2 】

45．当該組成物または顆粒が経口投与される、実施態様43または44に記載の顆粒または組成物。

【 0 1 3 3 】

46．実施態様1～9または41のいずれか一つに記載の方法で得られる顆粒あるいは実施態様10～23または42のいずれか一つに記載の方法で得られる医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、糖尿病又は肥満の治療方法。

【 0 1 3 4 】

47．当該組成物または顆粒が経口投与される、実施態様46に記載の方法。

【 0 1 3 5 】

48．任意選択的に経口投与される、糖尿病又は肥満の治療等に用いられる医薬に使用するための、実施態様1～9または41のいずれか一つに記載の方法で得られる顆粒あるいは実施態様10～23または42のいずれか一つに記載の方法で得られる医薬組成物。

【 0 1 3 6 】

さらなる特定の態様

本発明のさらなる特定の態様は、次のとおりである。

【 0 1 3 7 】

1．N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩と潤滑剤を含む医薬組成物であって、当該組成物が、当該N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩および潤滑剤を5分より長く混合することによって得られる、医薬組成物。

【 0 1 3 8 】

2．当該混合の継続が少なくとも6分、例えば少なくとも7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45または50分、例えば少なくとも10、20、30、40または50分である、実施態様1に記載の組成物。

【 0 1 3 9 】

3．当該潤滑剤の量が、当該組成物の少なくとも0.25%(w/w)または少なくとも0.5%(w/w)、例えば少なくとも1 % (w/w)または少なくとも2%(w/w)である、実施態様1または2に記載の組成物。

【 0 1 4 0 】

4．当該潤滑剤の量が当該組成物の10 % (w/w)以下、例えば8、7、または6 % (w/w)以下である、先の実施態様のいずれか一つに記載の組成物。

【 0 1 4 1 】

5．当該N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩がSNACである、先の実施態様のいずれか一つに記載の組成物。

【 0 1 4 2 】

6．当該組成物がさらに薬学的に活性な成分を含む、先の実施態様のいずれか一つに記載の組成物。

【 0 1 4 3 】

7．当該組成物が、さらに、GLP-1ペプチドを含むことを特徴とする、先の実施態様のいずれか一つに記載の組成物。

【 0 1 4 4 】

8．当該GLP-1ペプチドは、アルブミン結合部分を含む、実施態様7に記載の組成物。

【 0 1 4 5 】

9．当該 GLP-1 ペプチドが、N-エプシロン26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブチリルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ}エトキシ)アセチル][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37)である、実施態様7または8に記載の組成物。

10．当該潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、先の実施態様のいずれか一つに記載の組成物。

【 0 1 4 6 】

10

20

30

40

50

11．当該組成物はさらに、微結晶性セルロースなどの充填剤およびポビドンのような結合剤からなる群から選択される1つ以上の成分を含む、先行する実施形態のいずれか一項に記載の組成物。

【0147】

12．当該組成物が、さらに一以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む、先行する実施形態のいずれか一項に記載の組成物。

【0148】

13．当該組成物は乾式造粒により製造された顆粒を含むことを特徴とする、先行する実施形態のいずれか一項に記載の組成物。

【0149】

14．当該組成物は、ローラー圧縮により製造された顆粒を含む、実施形態13に記載の組成物。

15．当該組成物が固体剤形の形態である、先行する実施形態のいずれか一項に記載の組成物。

【0150】

16．前記固体剤形が錠剤である、実施形態15に記載の組成物。

【0151】

17．組成物がカプセルの形態である、実施態様15に記載の組成物。

【0152】

18．組成物が小袋の形態である、実施態様20に記載の組成物。

【0153】

19．当該混合の継続が、少なくとも10、20、30、40または50分、例えば 少なくとも30分または少なくとも40分、例えば少なくとも50分である、実施態様1～18のいずれか一つに記載の組成物。

【0154】

20．当該混合の持続時間が12時間以下、例えば10、8、6、4、または2時間以下である、実施態様1～19のいずれか一つに記載の組成物。

【0155】

21．N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩とステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤を含む顆粒を含む医薬組成物を製造する方法であって、以下の工程：

a) 当該N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩と当該潤滑剤を5分より長く混合する工程；および

b) 任意選択的に工程a)の混合物をローラー圧縮する工程、を含む方法。

【0156】

22．工程a)での前記混合の持続時間は、少なくとも6分、例えば少なくとも7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45または50分であることを特徴とする実施形態21に記載の方法。

【0157】

23．工程a)での前記混合の持続時間は、少なくとも10、20、30、40または50分、例えば30分または少なくとも40分、例えば少なくとも50分である、実施態様21または22に記載の方法。

【0158】

24．当該潤滑剤の量が、当該組成物の少なくとも1% (w/w)、例えば少なくとも2% (w/w) である、実施態様21～23のいずれか一つに記載の方法。

【0159】

25．当該潤滑剤の量が、前記組成物の10% (w/w) 以下、例えば8、7、または6% (w/w) 以下である実施形態21～24のいずれか一つに記載の方法。

【0160】

26．当該潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、実施形態21～25のいずれか一つに

10

20

30

40

50

記載の方法。

【0161】

27．当該N-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリル酸の塩が、S N A Cである、実施形態21～26のいずれか一つに記載の方法。

【0162】

28．当該組成物が、さらに一以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む、実施形態21～27のいずれか一つに記載の方法。

【0163】

29．当該組成物が、さらに微結晶性セルロースなどの充填剤を含む、実施形態21～28のいずれか一つに記載の方法。

【0164】

30．当該組成物が、さらにポビドンなどの結合剤を含む、実施形態21～29のいずれか一つに記載の方法。

【0165】

31．当該組成物が固体剤形の形態である、実施態様21～30のいずれか一つに記載の方法。

【0166】

32．当該組成物が錠剤である、実施態様31に記載の方法。

【0167】

33．当該組成物がカプセルの形態である、実施態様31に記載の方法。

【0168】

34．当該組成物が小袋の形態である、実施態様31に記載の方法。

【0169】

35．工程 a での当該混合の持続時間が12時間以下、例えば10、8、6、4、または2時間以下である、実施態様21～34のいずれか一つに記載の方法。

【0170】

36．実施態様21～35のいずれか一つに記載の方法で得られる組成物。

【0171】

37．実施態様21～35のいずれか一つに記載の方法で得られる顆粒。

【0172】

38．医薬に使用するための、実施態様1～20または36のいずれか一つに記載の組成物あるいは実施態様37に記載の顆粒。

【0173】

39．糖尿病又は肥満の治療のための、実施態様1～20または36のいずれか一つに記載の組成物あるいは実施態様37に記載の顆粒。

【0174】

40．当該組成物または顆粒が経口投与される、実施態様38または39に記載の顆粒または組成物。

【0175】

41．実施態様1～20または36のいずれか一つに記載の組成物あるいは実施態様37に記載の顆粒を、それを必要とする患者に投与することを含む、糖尿病又は肥満の治療方法。

【0176】

42．当該組成物または顆粒が経口投与される、実施態様41に記載の方法。

【実施例】

【0177】

材料及び方法

調製の一般的方法

乾式造粒

乾式造粒は、滑らかなロール、0.63ミリメートルのワイヤメッシュスクリーン、および60rpmでの造粒機速度を用いてGerteisMINI-PACTORにローラー圧縮により行った。ロール

10

20

30

40

50

速度は、1.5または3.0 rpmに設定し、1～13 kN/cmのローラー圧縮力を1.0mmのギャップに適用した。続いて、成形品を顆粒にする乾燥造粒粉碎を行った。

【0178】

錠剤調製

錠剤を、それぞれ、重力フィーダーおよび一つまたは4つのパンチを搭載したKorsch PH 106またはFette 102i上で作製し、凸楕円形の13mm x 7.5mmのスコアを有していない錠剤が得られた。コルシュPH106用のプレス速度は25rpm付近に設定し、カウンター圧力を40 kNに調整した。フェッテ102iのプレス速度は20rpmに設定した。充填容積は、ターゲット重み404～414 mgの錠剤が得られるように調整し、約2～17 kNの圧縮力を適用した。

【0179】

検出および特徴付けの一般的方法

タブレットの破砕に対する抵抗

錠剤の破砕に対する耐性は、ヨーロッパ薬局方7.5、第7版2012年、セクション2.9.8、にしたがい、および20 N/sの顎速度で決定した。

【0180】

摩損度

摩損度は、ヨーロッパ薬局方7.5、第7版2012年、セクション2.9.7にしたがって測定した。

【0181】

粒度

粒子サイズ、すなわち球相当直径の体積分布は、3パールの分散圧力で、汎用高感度（三重近似）および1.65の屈折率を使用して、マルバーンマスターサイザー2000のScirocco 2000（ドライモード）で0.05～8%の範囲内のオプスキュレーションでのレーザー回折によって測定した。

【0182】

崩壊時間

崩壊時間は、ヨーロッパ薬局方7.5、第7版2012年、セクション2.9.1に従って測定した、崩壊試験に使用される液体媒体は、ヨーロッパ薬局方7.5、第7版2012年に定義されている水-Rであった。

【0183】

圧縮力

圧縮力、すなわち、材料を錠剤に圧縮するときに力が上側および下パンチとの間に作用する力は、力を歪みゲージを用いて電気信号に変換するロードセル変換器によって測定した。

【0184】

ローラー圧縮力

ローラー圧縮力、すなわち、材料を連続ストリップに圧縮する際のローラー圧縮機のロール間に作用する力は、油圧力を電気信号に変換する圧力変換機によって測定され、ローラー圧縮力はキロニュートン（kN）またはロール幅当たりキロニュートン（kN/cm）で測定してもよい。

【0185】

実施例1：異なる量の潤滑剤を含む組成物の調製および特性評価

ステアリン酸マグネシウムをそれぞれ2、2.5、または5重量%（w/w）含む三つの顆粒組成物を三つの異なる錠剤組成物に製造した。それらの組成は、表1に記載されている。

【0186】

10

20

30

40

【表 1】

表1. 錠剤の組成

成分	顆粒画分/ 顆粒外	組成物のタイプ		
		A	B	C
SNAC	第1顆粒画分	300 mg/錠	300 mg/錠	300 mg/錠
ステアリン酸マグネシウム	第1顆粒画分	2 % (w/w)	2.5 % (w/w)	5 % (w/w)
		6 mg/錠	8 mg/錠	16 mg/錠
微結晶性セルロース (Avicel PH 101)	第2顆粒画分	90 mg/錠	90 mg/錠	90 mg/錠
ポピドン K 90 (コリドン 90F)	顆粒外	8 mg/錠	8 mg/錠	8 mg/錠
錠剤重量		404 mg	406 mg	414 mg

10

20

【0187】

錠剤組成物は、造粒乾燥する前に、送達剤SNACおよびステアリン酸マグネシウムを25 rpmで混合することにより調製した。各実験の顆粒化の前のエンハンサー及び潤滑剤の混合時間を表2に示す。

【0188】

【表 2】

表 2. 錠剤の調製

	実験1	実験2	実験3	実験4	実験5
組成物のタイプ	A	C	A	C	B
ステアリン酸マグネシウムの量 (% (w/w))	2.0	5.0	2.0	5.0	2.5
第1顆粒画分(すなわち送達剤及び潤滑剤の混合時間(分))	40	40	4	4	20

30

40

【0189】

調製の一般的な方法のセクションに記載のように、乾式造粒を行った。180 μmより小さい粒子は錠剤化工程のための計量及びブレンドする前に、両方の顆粒画分から除去した。錠剤化工程前のブレンドは、32 rpmで5分間行った。調製の一般的な方法のセクションに記載のように打錠を行った。

【0190】

検出および特徴付けの一般的な方法のセクションに記載のように、錠剤組成物の第1の顆

50

粒画分の粒径は、レーザー回折によって特徴付けられた。

【 0 1 9 1 】

【表 3 - 1】

表 3. レーザー回折によって測定された顆粒の粒子サイズ

サイズ (μm)	体積 %(v/v)				
	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 4	Exp. 5
0.011	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.013	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.015	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.017	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.020	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.023	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.026	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.030	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.035	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.040	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.046	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.052	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.060	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.069	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.079	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.091	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.105	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.120	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.138	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

10

20

30

40

【表 3 - 2】

(表 3 のつづき)

サイズ (μm)	体積 %(v/v)				
	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 4	Exp. 5
0.158	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.182	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.209	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.240	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.275	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.316	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.363	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.417	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.479	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.550	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.631	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00
0.724	0.05	0.05	0.10	0.05	0.04
0.832	0.13	0.12	0.17	0.12	0.10
0.955	0.23	0.22	0.29	0.22	0.19
1.096	0.35	0.32	0.41	0.32	0.28
1.259	0.49	0.45	0.56	0.45	0.40
1.445	0.66	0.59	0.75	0.60	0.54
1.660	0.86	0.74	0.97	0.76	0.70
1.905	1.10	0.91	1.23	0.94	0.87
2.188	1.35	1.09	1.52	1.13	1.05
2.512	1.62	1.27	1.83	1.32	1.23
2.884	1.90	1.44	2.16	1.50	1.40

10

20

30

40

【表 3 - 3】

(表 3 のつづき)

サイズ (μm)	体積 %(v/v)				
	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 4	Exp. 5
3.311	2.16	1.59	2.47	1.67	1.55
3.802	2.40	1.71	2.74	1.80	1.68
4.365	2.58	1.79	2.96	1.90	1.77
5.012	2.70	1.84	3.10	1.95	1.81
5.754	2.73	1.83	3.13	1.95	1.80
6.607	2.68	1.77	3.05	1.89	1.74
7.586	2.53	1.66	2.87	1.77	1.63
8.710	2.30	1.51	2.59	1.62	1.47
10.000	2.00	1.34	2.24	1.43	1.29
11.482	1.67	1.16	1.85	1.23	1.09
13.183	1.34	0.98	1.46	1.03	0.90
15.136	1.03	0.82	1.10	0.86	0.73
17.378	0.78	0.70	0.80	0.72	0.59
19.953	0.59	0.63	0.58	0.62	0.51
22.909	0.48	0.60	0.44	0.57	0.47
26.303	0.44	0.62	0.38	0.57	0.48
30.200	0.46	0.67	0.38	0.60	0.52
34.674	0.52	0.74	0.41	0.67	0.59
39.811	0.60	0.82	0.47	0.75	0.68
45.709	0.70	0.92	0.55	0.85	0.78
52.481	0.80	1.03	0.65	0.97	0.89
60.256	0.92	1.15	0.75	1.10	1.03

10

20

30

40

【表 3 - 4】

(表 3 のつづき)

サイズ (μm)	体積 %(v/v)				
	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 4	Exp. 5
69.183	1.06	1.30	0.88	1.26	1.18
79.433	1.22	1.48	1.03	1.44	1.36
91.201	1.40	1.69	1.21	1.64	1.56
104.713	1.61	1.93	1.41	1.87	1.80
120.226	1.86	2.20	1.64	2.12	2.07
138.038	2.13	2.51	1.89	2.40	2.37
158.489	2.45	2.86	2.17	2.71	2.73
181.970	2.80	3.25	2.46	3.05	3.14
208.930	3.19	3.69	2.79	3.44	3.62
239.883	3.59	4.16	3.12	3.86	4.15
275.423	4.01	4.65	3.46	4.32	4.71
316.228	4.39	5.10	3.79	4.75	5.24
363.078	4.69	5.45	4.06	5.12	5.67
416.869	4.85	5.62	4.24	5.34	5.91
478.630	4.81	5.52	4.28	5.34	5.87
549.541	4.51	5.10	4.13	5.05	5.48
630.957	3.94	4.34	3.77	4.46	4.74
724.436	3.10	3.27	3.20	3.59	3.70
831.764	2.14	2.07	2.49	2.53	2.50
954.993	0.98	0.73	1.71	1.40	1.24
1096.478	0.12	0.00	0.94	0.38	0.17
1258.925	0.00	0.00	0.26	0.00	0.00

10

20

30

40

【表 3 - 5】

(表 3 のつづき)

サイズ (μm)	体積 %(v/v)				
	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 4	Exp. 5
1445.440	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00
1659.570	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1905.461	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2187.762	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2511.886	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2884.032	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3311.311	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3801.894	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4365.158	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5011.872	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5754.399	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6606.934	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7585.776	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8709.636	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10000.000	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

10

20

30

【 0 1 9 2 】

錠剤の破碎および圧縮力に対する抵抗は、検出および特徴付けの一般的方法のセクションに記載のように測定した。結果を表4に示す。

【 0 1 9 3 】

【表 4】

表 4. 圧縮力の関数としての錠剤の破砕に対する抵抗

実験1		実験2		実験3		実験4		実験5	
CF ¹ (kN)	TRC ² (N)	CF (kN)	TRC (N)	CF (kN)	TRC (N)	CF (kN)	TRC (N)	CF (kN)	TRC (N)
3.4	48.6	2.3	25.4	3.4	53.1	2.3	24.5	2.6	31.1
4.8	85.4	3.6	47.2	5.5	94.6	3.5	43.3	3.6	49.8
8.2	139.0	5.9	81.8	8.5	142.7	5.9	78.5	5.7	87.2
11.3	180.6	9.2	122.6	9.6	164.1	9.6	123.6	7.7	116.9
14.8	208.8	14.3	153.6	12.4	185.6	13.9	148.3	10.5	160.2
17.1	226.8	16.6	168.3	15.1	210.6	16.6	161.2	12.6	180.9
—	—	—	—	—	—	—	—	15.3	189.4
—	—	—	—	—	—	—	—	17.0	195.3

1) CF: 圧縮力. 2) TRC: 錠剤の破砕抵抗.

【 0 1 9 4 】

錠剤の崩壊時間および圧縮力を、検出および特徴付けの一般的方法のセクションに記載のように測定した。結果を表5に示す。

【 0 1 9 5 】

【表 5】

表5. 実験の圧縮力の関数としての錠剤の崩壊時間

実験1		実験2		実験3		実験4		実験5	
CF ¹ (kN)	TDT ² (min)	CF (kN)	TDT (min)	CF (kN)	TDT (min)	CF (kN)	TDT (min)	CF (kN)	TDT (min)
3.4	4.8	2.3	5.1	3.4	5.7	2.3	3.9	2.6	3.5
4.8	6.7	3.6	7.4	5.5	7.2	3.5	5.9	3.6	5.1
8.2	8.1	5.9	9.4	8.5	8.1	5.9	7.9	5.7	6.6
11.3	7.8	9.2	9.2	9.6	7.4	9.6	8.7	7.7	7.4
14.8	8.1	14.3	10.2	12.4	8.8	13.9	10.2	10.5	8.6
17.1	8.7	16.6	10.8	15.1	8.0	16.6	11.4	12.6	8.7
—	—	—	—	—	—	—	—	15.3	8.8
—	—	—	—	—	—	—	—	17.0	8.0

1) CF: 圧縮力 2) TDT: 錠剤の崩壊時間.

【0196】

錠剤の摩損度を、検出および特徴付けの一般的方法のセクションに記載のように測定した。実験1-5の錠剤の摩損度は<0.2% (w/w) であることが判明した。

【0197】

これらの結果は、3つの組成物A、B及びCについて、ステアリン酸マグネシウムおよびSNACのブレンドを混合するために使用される時間（4, 20、または40分）は、顆粒のサイズに影響を及ぼさなかった（表3参照）が、顆粒化の程度は、混合時間の増加と共に増加したことを示す。また、実験1-5からの錠剤の破碎強度（表4参照）、崩壊時間（表5参照）、および摩損度(<0.2% (w/w))は、造粒に先立つステアリン酸マグネシウムおよびSNACの混合に使用される混合時間の影響を受けなかった。

【0198】

実施例2：異なる造粒法を用いて調製される組成物の調製および特性

表6に示す成分を含有する錠剤組成物は異なる調製方法を用いて調製した。

【0199】

【表 6】

表6. 錠剤の組成

成分	顆粒画分/ 顆粒外	組成物タイプ D	組成物タイプ E
SNAC		300 mg/錠	300 mg/錠
ステアリン酸マグネシウム	第1顆粒画分	7.7 mg/錠	7.7 mg/錠
微結晶性セルロース (Avicel PH 101)		None	57 mg/錠
微結晶性セルロース (Avicel PH 101)	第2顆粒画分	90 mg/錠	33 mg/錠
ポピドン K 90 (コリドン 90F)		8 mg/錠	8 mg/錠
ステアリン酸マグネシウム	顆粒外	2 mg/錠	2 mg/錠
錠剤重量		407.7 mg	407.7 mg

【0200】

組成物タイプEの錠剤は2つの顆粒画分を乾式造粒で調製することによって作られた。第1の顆粒画分は、送達剤SNAC、微結晶性セルロースおよび2.1%のステアリン酸マグネシウムを含み、第2の顆粒画分は微結晶性セルロースおよびポピドンを含んでいた。第1の顆粒画分（すなわちSNACを含有する）については乾式造粒工程の前に二段階混合手順が行われた：第1混合工程ではSNACおよびステアリン酸マグネシウムを25 rpmで50分間混合し、及び第2の混合工程では微結晶性セルロースをSNAC/ステアリン酸マグネシウム混合物に添加し、別に25 rpmで5、20、または25分間混合した；したがって、乾式造粒の前に、25 rpmで、潤滑処理は、合計でそれぞれ55、70、または75分行った。第2の顆粒画分（すなわち微結晶性セルロースとポピドンを含む）については、乾式造粒の前に、混合は25rpmで40分間行った。乾式造粒は、検出および特徴付けの一般的な方法のセクションに記載のように行った。90 μmより小さい粒子は計量して第2顆粒画分及び顆粒外ステアリン酸マグネシウムとブレンドする前に第1顆粒画分から除去した。二つの顆粒画分は、顆粒外ステアリン酸マグネシウムが前記二つの顆粒画分と混合されて打錠工程の前に25rpmで追加的に2分間混合される前に、25rpmで10分間混合した。錠剤は、検出および特徴付けの一般的な方法のセクションに記載のように調製した。

【0201】

組成物タイプDの錠剤は2つの顆粒画分を乾式造粒で調製することによって作られた。第1の顆粒画分は、送達剤SNACおよび2.5%のステアリン酸マグネシウムを含み、第2の顆粒画分は微結晶性セルロースおよびポピドンを含んでいた。SNACとステアリン酸マグネシウムを乾式造粒工程の前に25 rpmでそれぞれ20、50、または75分間混合した。第2の顆

粒画分（すなわち微結晶性セルロースおよびポビドンを含む）については乾式造粒工程の前に25 rpmで20分間の混合が行われた。乾式造粒は、検出および特徴付けの一般的方法のセクションに記載のように行った。90 μm より小さい粒子は計量して第2顆粒画分及び顆粒外ステアリン酸マグネシウムとブレンドする前に第1顆粒画分から除去した。二つの顆粒画分は、顆粒外ステアリン酸マグネシウムが前記二つの顆粒画分と混合されて打錠工程の前に25rpmで追加的に2分間混合される前に、25rpmで10分間混合した。錠剤は、検出および特徴付けの一般的方法のセクションに記載のよう調製した。

【0202】

各実験の第1顆粒画分の造粒前の混合時間を表7に示す。

【0203】

【表7】

表7. 第1顆粒画分の調製

	実験V	実験VI	実験VII	実験VIII	実験IX	実験X
組成物タイプ	D	D	D	E	E	E
第1混合時間 ¹ (分)	75	20	50	50	50	50
第2混合時間 ² (分)				25	5	20
顆粒内潤滑剤の合計混合時間(分)	75	20	50	75	55	70

1) 第1混合時間はエンハンサーと潤滑剤のみの混合時間である 2) 第2混合時間はエンハンサー/潤滑剤ブレンドと微結晶性セルロースの混合時間である。

【0204】

第1顆粒画分は、検出および特徴付けの一般的方法のセクションに記載のよう、レーザー回折によって特徴づけられた。結果を、第1顆粒画分を調製するために用いられたローラー圧縮力の関数として、表8～13に示す。

【0205】

10

20

30

【表 8 - 1】

表8. レーザー回折により測定し、ローラー圧縮力の関数として示した、実験V の第1の顆
粒画分の粒子サイズ(造粒の前の混合時間75分)

サイズ (μm)	体積 % (v/v)			
	実験 V			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.011	0.00	0.00	0.00	0.00
0.013	0.00	0.00	0.00	0.00
0.015	0.00	0.00	0.00	0.00
0.017	0.00	0.00	0.00	0.00
0.020	0.00	0.00	0.00	0.00
0.023	0.00	0.00	0.00	0.00
0.026	0.00	0.00	0.00	0.00
0.030	0.00	0.00	0.00	0.00
0.035	0.00	0.00	0.00	0.00
0.040	0.00	0.00	0.00	0.00
0.046	0.00	0.00	0.00	0.00
0.052	0.00	0.00	0.00	0.00
0.060	0.00	0.00	0.00	0.00
0.069	0.00	0.00	0.00	0.00
0.079	0.00	0.00	0.00	0.00
0.091	0.00	0.00	0.00	0.00
0.105	0.00	0.00	0.00	0.00

10

20

30

40

【表 8 - 2】

(表 8 のつづき)

サイズ (μm)	体積 % (v/v)			
	実験 V			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.120	0.00	0.00	0.00	0.00
0.138	0.00	0.00	0.00	0.00
0.158	0.00	0.00	0.00	0.00
0.182	0.00	0.00	0.00	0.00
0.209	0.00	0.00	0.00	0.00
0.240	0.00	0.00	0.00	0.00
0.275	0.00	0.00	0.00	0.00
0.316	0.00	0.00	0.00	0.00
0.363	0.00	0.00	0.00	0.00
0.417	0.00	0.00	0.00	0.00
0.479	0.00	0.00	0.00	0.00
0.550	0.02	0.00	0.00	0.00
0.631	0.09	0.05	0.00	0.05
0.724	0.15	0.12	0.02	0.13
0.832	0.24	0.23	0.07	0.23
0.955	0.34	0.33	0.11	0.33
1.096	0.47	0.46	0.16	0.45
1.259	0.63	0.60	0.19	0.59
1.445	0.81	0.76	0.25	0.73
1.660	1.03	0.93	0.41	0.90
1.905	1.27	1.11	0.54	1.07

10

20

30

40

【表 8 - 3】

(表 8 のつづき)

サイズ (μm)	体積 % (v/v)			
	実験 V			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
2.188	1.53	1.30	0.66	1.24
2.512	1.80	1.47	0.76	1.40
2.884	2.07	1.63	0.84	1.55
3.311	2.31	1.76	0.89	1.68
3.802	2.51	1.86	0.92	1.77
4.365	2.65	1.91	0.93	1.83
5.012	2.71	1.91	0.92	1.84
5.754	2.67	1.86	0.89	1.80
6.607	2.56	1.77	0.84	1.72
7.586	2.35	1.63	0.79	1.60
8.710	2.09	1.46	0.74	1.45
10.000	1.78	1.27	0.68	1.28
11.482	1.47	1.08	0.63	1.11
13.183	1.16	0.90	0.59	0.95
15.136	0.89	0.76	0.57	0.82
17.378	0.68	0.66	0.56	0.73
19.953	0.55	0.61	0.57	0.68
22.909	0.48	0.61	0.61	0.69
26.303	0.47	0.65	0.68	0.73
30.200	0.50	0.73	0.76	0.80
34.674	0.55	0.82	0.85	0.89

10

20

30

40

【表 8 - 4】

(表 8 のつづき)

サイズ (μm)	体積 % (v/v)			
	実験 V			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
39.811	0.62	0.93	0.96	0.98
45.709	0.69	1.05	1.08	1.06
52.481	0.76	1.18	1.20	1.15
60.256	0.84	1.33	1.35	1.24
69.183	0.94	1.49	1.52	1.34
79.433	1.06	1.68	1.71	1.48
91.201	1.23	1.91	1.95	1.66
104.713	1.44	2.18	2.24	1.87
120.226	1.69	2.48	2.57	2.12
138.038	1.99	2.84	2.97	2.39
158.489	2.31	3.24	3.42	2.67
181.970	2.63	3.69	3.92	2.96
208.930	2.92	4.16	4.44	3.23
239.883	3.15	4.63	4.95	3.50
275.423	3.30	5.03	5.37	3.74
316.228	3.36	5.31	5.67	3.93
363.078	3.32	5.37	5.75	4.05
416.869	3.20	5.16	5.60	4.06
478.630	3.04	4.63	5.21	3.96
549.541	2.90	3.80	4.62	3.75
630.957	2.81	2.76	3.92	3.45

10

20

30

40

【表 8 - 5】

(表 8 のつづき)

サイズ (μm)	体積 % (v/v)			
	実験 V			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
724.436	2.80	1.63	3.21	3.11
831.764	2.83	0.80	2.57	2.75
954.993	2.84	0.60	2.04	2.39
1096.478	2.74	0.40	1.61	2.02
1258.925	2.44	0.25	1.24	1.73
1445.440	1.94	0.14	0.88	1.39
1659.570	1.14	0.07	0.49	0.82
1905.461	0.28	0.01	0.12	0.20
2187.762	0.00	0.00	0.00	0.00
2511.886	0.00	0.00	0.00	0.00
2884.032	0.00	0.00	0.00	0.00
3311.311	0.00	0.00	0.00	0.00
3801.894	0.00	0.00	0.00	0.00
4365.158	0.00	0.00	0.00	0.00
5011.872	0.00	0.00	0.00	0.00
5754.399	0.00	0.00	0.00	0.00
6606.934	0.00	0.00	0.00	0.00
7585.776	0.00	0.00	0.00	0.00
8709.636	0.00	0.00	0.00	0.00
10000.000	0.00	0.00	0.00	0.00

10

20

30

40

【 0 2 0 6 】

【表 9 - 1】

表9. レーザー回折により測定し、ローラー圧縮力の関数として示した、実験VIの第1の顆粒画分の粒子サイズ(造粒の前の混合時間20分)

サイズ (μm)	体積% (v/v)			
	実験 VI			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.011	0.00	0.00	0.00	0.00
0.013	0.00	0.00	0.00	0.00
0.015	0.00	0.00	0.00	0.00
0.017	0.00	0.00	0.00	0.00
0.020	0.00	0.00	0.00	0.00
0.023	0.00	0.00	0.00	0.00
0.026	0.00	0.00	0.00	0.00
0.030	0.00	0.00	0.00	0.00
0.035	0.00	0.00	0.00	0.00
0.040	0.00	0.00	0.00	0.00
0.046	0.00	0.00	0.00	0.00
0.052	0.00	0.00	0.00	0.00
0.060	0.00	0.00	0.00	0.00
0.069	0.00	0.00	0.00	0.00
0.079	0.00	0.00	0.00	0.00
0.091	0.00	0.00	0.00	0.00
0.105	0.00	0.00	0.00	0.00

10

20

30

40

【表 9 - 2】

(表 9 のつづき)

サイズ (μm)	体積% (v/v)			
	実験 VI			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.120	0.00	0.00	0.00	0.00
0.138	0.00	0.00	0.00	0.00
0.158	0.00	0.00	0.00	0.00
0.182	0.00	0.00	0.00	0.00
0.209	0.00	0.00	0.00	0.00
0.240	0.00	0.00	0.00	0.00
0.275	0.00	0.00	0.00	0.00
0.316	0.00	0.00	0.00	0.00
0.363	0.00	0.00	0.00	0.00
0.417	0.00	0.00	0.00	0.00
0.479	0.00	0.00	0.00	0.00
0.550	0.00	0.00	0.00	0.00
0.631	0.07	0.05	0.00	0.00
0.724	0.17	0.12	0.02	0.02
0.832	0.30	0.22	0.07	0.06
0.955	0.43	0.30	0.10	0.10
1.096	0.59	0.39	0.15	0.14
1.259	0.77	0.49	0.18	0.17
1.445	0.97	0.59	0.23	0.21
1.660	1.19	0.69	0.37	0.33
1.905	1.43	0.80	0.50	0.44

10

20

30

40

【表 9 - 3】

(表 9 のつづき)

サイズ (μm)	体積% (v/v)			
	実験 VI			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
2.188	1.67	0.90	0.61	0.53
2.512	1.92	1.00	0.70	0.61
2.884	2.14	1.08	0.77	0.68
3.311	2.33	1.15	0.82	0.73
3.802	2.48	1.20	0.85	0.76
4.365	2.55	1.23	0.85	0.77
5.012	2.55	1.23	0.84	0.77
5.754	2.47	1.20	0.82	0.76
6.607	2.32	1.15	0.79	0.74
7.586	2.10	1.07	0.75	0.71
8.710	1.84	0.98	0.70	0.68
10.000	1.55	0.87	0.67	0.65
11.482	1.27	0.77	0.63	0.62
13.183	1.01	0.67	0.61	0.61
15.136	0.80	0.60	0.60	0.60
17.378	0.66	0.56	0.61	0.62
19.953	0.58	0.55	0.64	0.65
22.909	0.56	0.58	0.69	0.70
26.303	0.59	0.63	0.76	0.78
30.200	0.65	0.71	0.85	0.87
34.674	0.73	0.81	0.95	0.98

10

20

30

40

【表 9 - 4】

(表 9 のつづき)

サイズ (μm)	体積% (v/v)			
	実験 VI			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
39.811	0.82	0.92	1.07	1.10
45.709	0.92	1.03	1.21	1.24
52.481	1.03	1.16	1.36	1.39
60.256	1.15	1.30	1.54	1.55
69.183	1.30	1.46	1.73	1.74
79.433	1.49	1.65	1.96	1.95
91.201	1.71	1.88	2.21	2.18
104.713	1.98	2.17	2.51	2.46
120.226	2.30	2.51	2.86	2.77
138.038	2.65	2.93	3.26	3.13
158.489	3.03	3.42	3.70	3.54
181.970	3.42	3.96	4.22	4.01
208.930	3.80	4.52	4.76	4.50
239.883	4.14	5.06	5.32	5.01
275.423	4.38	5.51	5.82	5.47
316.228	4.49	5.80	6.20	5.81
363.078	4.43	5.85	6.35	5.95
416.869	4.16	5.63	6.21	5.83
478.630	3.70	5.14	5.74	5.43
549.541	3.09	4.42	4.96	4.78
630.957	2.40	3.57	3.96	3.96

10

20

30

40

【表 9 - 5】

(表 9 のつづき)

サイズ (μm)	体積% (v/v)			
	実験 VI			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
724.436	1.70	2.70	2.86	3.10
831.764	1.08	1.91	1.81	2.31
954.993	0.66	1.28	0.92	1.66
1096.478	0.54	0.80	0.26	1.16
1258.925	0.42	0.47	0.08	0.79
1445.440	0.31	0.24	0.01	0.52
1659.570	0.16	0.11	0.00	0.27
1905.461	0.04	0.03	0.00	0.06
2187.762	0.00	0.00	0.00	0.00
2511.886	0.00	0.00	0.00	0.00
2884.032	0.00	0.00	0.00	0.00
3311.311	0.00	0.00	0.00	0.00
3801.894	0.00	0.00	0.00	0.00
4365.158	0.00	0.00	0.00	0.00
5011.872	0.00	0.00	0.00	0.00
5754.399	0.00	0.00	0.00	0.00
6606.934	0.00	0.00	0.00	0.00
7585.776	0.00	0.00	0.00	0.00
8709.636	0.00	0.00	0.00	0.00
10000.000	0.00	0.00	0.00	0.00

10

20

30

40

【 0 2 0 7 】

【表 10 - 1】

表10. レーザー回折により測定し、ローラー圧縮力の関数として示した、実験VIIの第1の

顆粒画分の粒子サイズ(造粒の前の混合時間50分)

サイズ (μm)	体積% (v/v)		
	実験 VII		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
0.011	0.00	0.00	0.00
0.013	0.00	0.00	0.00
0.015	0.00	0.00	0.00
0.017	0.00	0.00	0.00
0.020	0.00	0.00	0.00
0.023	0.00	0.00	0.00
0.026	0.00	0.00	0.00
0.030	0.00	0.00	0.00
0.035	0.00	0.00	0.00
0.040	0.00	0.00	0.00
0.046	0.00	0.00	0.00
0.052	0.00	0.00	0.00
0.060	0.00	0.00	0.00
0.069	0.00	0.00	0.00
0.079	0.00	0.00	0.00
0.091	0.00	0.00	0.00
0.105	0.00	0.00	0.00

10

20

30

40

【表 10 - 2】

(表 10 のつづき)

サイズ (μm)	体積% (v/v)		
	実験 VII		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
0.120	0.00	0.00	0.00
0.138	0.00	0.00	0.00
0.158	0.00	0.00	0.00
0.182	0.00	0.00	0.00
0.209	0.00	0.00	0.00
0.240	0.00	0.00	0.00
0.275	0.00	0.00	0.00
0.316	0.00	0.00	0.00
0.363	0.00	0.00	0.00
0.417	0.00	0.00	0.00
0.479	0.00	0.00	0.00
0.550	0.00	0.00	0.00
0.631	0.07	0.03	0.00
0.724	0.17	0.10	0.02
0.832	0.30	0.22	0.07
0.955	0.43	0.32	0.10
1.096	0.59	0.43	0.15
1.259	0.76	0.54	0.18
1.445	0.95	0.66	0.23
1.660	1.16	0.78	0.38
1.905	1.39	0.89	0.51

10

20

30

40

【表 10 - 3】

(表 10 のつづき)

サイズ (μm)	体積% (v/v)		
	実験 VII		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
2.188	1.63	1.00	0.63
2.512	1.86	1.10	0.72
2.884	2.07	1.19	0.79
3.311	2.25	1.26	0.84
3.802	2.39	1.30	0.87
4.365	2.46	1.32	0.88
5.012	2.46	1.32	0.87
5.754	2.38	1.28	0.84
6.607	2.24	1.22	0.81
7.586	2.02	1.14	0.77
8.710	1.77	1.05	0.74
10.000	1.49	0.95	0.70
11.482	1.22	0.85	0.67
13.183	0.96	0.76	0.65
15.136	0.76	0.70	0.64
17.378	0.62	0.66	0.65
19.953	0.54	0.66	0.69
22.909	0.52	0.69	0.74
26.303	0.55	0.75	0.82
30.200	0.62	0.84	0.92
34.674	0.70	0.95	1.03

10

20

30

40

【表 10 - 4】

(表 10 のつづき)

サイズ (μm)	体積% (v/v)		
	実験 VII		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
39.811	0.79	1.07	1.16
45.709	0.88	1.21	1.30
52.481	0.99	1.36	1.46
60.256	1.10	1.53	1.64
69.183	1.24	1.72	1.84
79.433	1.41	1.94	2.08
91.201	1.63	2.20	2.36
104.713	1.90	2.51	2.69
120.226	2.21	2.86	3.07
138.038	2.57	3.26	3.50
158.489	2.94	3.71	3.97
181.970	3.33	4.21	4.46
208.930	3.69	4.71	4.95
239.883	3.98	5.20	5.39
275.423	4.17	5.60	5.73
316.228	4.22	5.84	5.90
363.078	4.10	5.85	5.85
416.869	3.82	5.56	5.55
478.630	3.40	4.95	5.00
549.541	2.91	4.06	4.25
630.957	2.41	2.98	3.39

10

20

30

40

【表 10 - 5】

(表 10 のつづき)

サイズ (μm)	体積% (v/v)		
	実験 VII		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
724.436	1.98	1.86	2.51
831.764	1.64	0.75	1.72
954.993	1.39	0.10	1.07
1096.478	1.23	0.00	0.59
1258.925	1.12	0.00	0.32
1445.440	0.91	0.00	0.20
1659.570	0.54	0.00	0.10
1905.461	0.13	0.00	0.03
2187.762	0.00	0.00	0.00
2511.886	0.00	0.00	0.00
2884.032	0.00	0.00	0.00
3311.311	0.00	0.00	0.00
3801.894	0.00	0.00	0.00
4365.158	0.00	0.00	0.00
5011.872	0.00	0.00	0.00
5754.399	0.00	0.00	0.00
6606.934	0.00	0.00	0.00
7585.776	0.00	0.00	0.00
8709.636	0.00	0.00	0.00
10000.000	0.00	0.00	0.00

10

20

30

40

【 0 2 0 8 】

【表 1 1 - 1】

表11. レーザー回折により測定し、ローラー圧縮力の関数として示した、実験VIIIの第1の
 顆粒画分の粒子サイズ(造粒の前の混合時間75分)

サイズ (μm)	体積% (v/v)			
	実験VIII			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.011	0.00	0.00	0.00	0.00
0.013	0.00	0.00	0.00	0.00
0.015	0.00	0.00	0.00	0.00
0.017	0.00	0.00	0.00	0.00
0.020	0.00	0.00	0.00	0.00
0.023	0.00	0.00	0.00	0.00
0.026	0.00	0.00	0.00	0.00
0.030	0.00	0.00	0.00	0.00
0.035	0.00	0.00	0.00	0.00
0.040	0.00	0.00	0.00	0.00
0.046	0.00	0.00	0.00	0.00
0.052	0.00	0.00	0.00	0.00
0.060	0.00	0.00	0.00	0.00
0.069	0.00	0.00	0.00	0.00
0.079	0.00	0.00	0.00	0.00
0.091	0.00	0.00	0.00	0.00
0.105	0.00	0.00	0.00	0.00

10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

(表 1 1 のつづき)

サイズ (μm)	体積% (v/v)			
	実験VIII			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.120	0.00	0.00	0.00	0.00
0.138	0.00	0.00	0.00	0.00
0.158	0.00	0.00	0.00	0.00
0.182	0.00	0.00	0.00	0.00
0.209	0.00	0.00	0.00	0.00
0.240	0.00	0.00	0.00	0.00
0.275	0.00	0.00	0.00	0.00
0.316	0.00	0.00	0.00	0.00
0.363	0.00	0.00	0.00	0.00
0.417	0.00	0.00	0.00	0.00
0.479	0.00	0.00	0.00	0.00
0.550	0.00	0.00	0.00	0.00
0.631	0.07	0.06	0.02	0.01
0.724	0.18	0.13	0.06	0.08
0.832	0.31	0.23	0.09	0.14
0.955	0.44	0.32	0.13	0.23
1.096	0.59	0.43	0.16	0.30
1.259	0.75	0.54	0.20	0.39
1.445	0.93	0.65	0.25	0.47
1.660	1.13	0.77	0.40	0.56
1.905	1.33	0.89	0.53	0.65

10

20

30

40

【表 1 1 - 3】

(表 1 1 のつづき)

サイズ (μm)	体積% (v/v)			
	実験VIII			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
2.188	1.54	1.01	0.65	0.73
2.512	1.75	1.12	0.75	0.81
2.884	1.93	1.22	0.83	0.89
3.311	2.09	1.30	0.89	0.95
3.802	2.20	1.35	0.92	0.99
4.365	2.26	1.38	0.93	1.02
5.012	2.25	1.38	0.92	1.04
5.754	2.18	1.35	0.89	1.03
6.607	2.06	1.30	0.86	1.00
7.586	1.88	1.22	0.81	0.96
8.710	1.67	1.13	0.77	0.90
10.000	1.45	1.04	0.73	0.84
11.482	1.25	0.96	0.71	0.78
13.183	1.07	0.89	0.69	0.74
15.136	0.94	0.86	0.70	0.72
17.378	0.88	0.87	0.73	0.74
19.953	0.88	0.92	0.79	0.78
22.909	0.95	1.02	0.87	0.86
26.303	1.08	1.15	0.97	0.97
30.200	1.23	1.31	1.10	1.10
34.674	1.41	1.47	1.24	1.23

10

20

30

40

【表 1 1 - 4】

(表 1 1 のつづき)

サイズ (μm)	体積% (v/v)			
	実験VIII			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
39.811	1.57	1.63	1.38	1.36
45.709	1.73	1.77	1.53	1.48
52.481	1.86	1.90	1.67	1.59
60.256	1.96	2.00	1.81	1.69
69.183	2.04	2.10	1.93	1.78
79.433	2.10	2.18	2.05	1.87
91.201	2.16	2.28	2.18	1.96
104.713	2.23	2.39	2.31	2.06
120.226	2.32	2.55	2.48	2.20
138.038	2.45	2.75	2.70	2.39
158.489	2.62	3.02	3.00	2.65
181.970	2.85	3.35	3.42	3.02
208.930	3.11	3.74	3.94	3.50
239.883	3.41	4.18	4.57	4.09
275.423	3.69	4.60	5.22	4.73
316.228	3.91	4.95	5.82	5.34
363.078	4.00	5.13	6.23	5.80
416.869	3.91	5.07	6.33	6.00
478.630	3.60	4.72	6.02	5.85
549.541	3.09	4.08	5.28	5.33
630.957	2.43	3.21	4.20	4.50

10

20

30

40

【表 1 1 - 5】

(表 1 1 のつづき)

サイズ (μm)	体積% (v/v)			
	実験VIII			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
724.436	1.68	2.24	2.87	3.49
831.764	0.98	1.28	1.60	2.45
954.993	0.58	0.47	0.90	1.52
1096.478	0.44	0.13	0.53	0.80
1258.925	0.31	0.00	0.28	0.35
1445.440	0.21	0.00	0.11	0.19
1659.570	0.10	0.00	0.01	0.08
1905.461	0.03	0.00	0.00	0.02
2187.762	0.00	0.00	0.00	0.00
2511.886	0.00	0.00	0.00	0.00
2884.032	0.00	0.00	0.00	0.00
3311.311	0.00	0.00	0.00	0.00
3801.894	0.00	0.00	0.00	0.00
4365.158	0.00	0.00	0.00	0.00
5011.872	0.00	0.00	0.00	0.00
5754.399	0.00	0.00	0.00	0.00
6606.934	0.00	0.00	0.00	0.00
7585.776	0.00	0.00	0.00	0.00
8709.636	0.00	0.00	0.00	0.00
10000.000	0.00	0.00	0.00	0.00

10

20

30

40

【表 1 2 - 1】

表12. レーザー回折により測定し、ローラー圧縮力の関数として示した、実験IXの第1の顆
粒画分の粒子サイズ(造粒の前の混合時間55分)

サイズ (μm)	体積 % (v/v)			
	実験. IX			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.011	0.00	0.00	0.00	0.00
0.013	0.00	0.00	0.00	0.00
0.015	0.00	0.00	0.00	0.00
0.017	0.00	0.00	0.00	0.00
0.020	0.00	0.00	0.00	0.00
0.023	0.00	0.00	0.00	0.00
0.026	0.00	0.00	0.00	0.00
0.030	0.00	0.00	0.00	0.00
0.035	0.00	0.00	0.00	0.00
0.040	0.00	0.00	0.00	0.00
0.046	0.00	0.00	0.00	0.00
0.052	0.00	0.00	0.00	0.00
0.060	0.00	0.00	0.00	0.00
0.069	0.00	0.00	0.00	0.00
0.079	0.00	0.00	0.00	0.00
0.091	0.00	0.00	0.00	0.00
0.105	0.00	0.00	0.00	0.00

10

20

30

40

【表 1 2 - 2】

(表 1 2 のつづき)

サイズ (μm)	体積 % (v/v)			
	実験. IX			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.120	0.00	0.00	0.00	0.00
0.138	0.00	0.00	0.00	0.00
0.158	0.00	0.00	0.00	0.00
0.182	0.00	0.00	0.00	0.00
0.209	0.00	0.00	0.00	0.00
0.240	0.00	0.00	0.00	0.00
0.275	0.00	0.00	0.00	0.00
0.316	0.00	0.00	0.00	0.00
0.363	0.00	0.00	0.00	0.00
0.417	0.00	0.00	0.00	0.00
0.479	0.00	0.00	0.00	0.00
0.550	0.00	0.00	0.00	0.00
0.631	0.06	0.05	0.00	0.00
0.724	0.15	0.12	0.05	0.02
0.832	0.27	0.21	0.13	0.06
0.955	0.38	0.29	0.23	0.09
1.096	0.53	0.37	0.31	0.13
1.259	0.69	0.47	0.40	0.15
1.445	0.86	0.56	0.48	0.20
1.660	1.06	0.65	0.56	0.33
1.905	1.26	0.75	0.63	0.44

10

20

30

40

【表 1 2 - 3】

(表 1 2 のつづき)

サイズ (μm)	体積 % (v/v)			
	実験. IX			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
2.188	1.47	0.84	0.70	0.54
2.512	1.67	0.93	0.76	0.63
2.884	1.86	1.00	0.81	0.70
3.311	2.01	1.06	0.85	0.75
3.802	2.12	1.10	0.89	0.78
4.365	2.18	1.13	0.90	0.79
5.012	2.18	1.13	0.91	0.79
5.754	2.11	1.11	0.90	0.78
6.607	1.98	1.07	0.88	0.76
7.586	1.81	1.02	0.85	0.73
8.710	1.60	0.95	0.81	0.69
10.000	1.38	0.89	0.77	0.66
11.482	1.18	0.83	0.74	0.64
13.183	1.01	0.78	0.71	0.63
15.136	0.89	0.76	0.71	0.63
17.378	0.83	0.77	0.73	0.66
19.953	0.84	0.82	0.78	0.70
22.909	0.92	0.90	0.86	0.78
26.303	1.05	1.02	0.96	0.87
30.200	1.21	1.16	1.09	0.98
34.674	1.39	1.31	1.22	1.11

10

20

30

40

【表 1 2 - 4】

(表 1 2 のつづき)

サイズ (μm)	体積 % (v/v)			
	実験. IX			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
39.811	1.56	1.47	1.36	1.25
45.709	1.72	1.63	1.50	1.39
52.481	1.86	1.77	1.64	1.54
60.256	1.98	1.91	1.77	1.69
69.183	2.07	2.04	1.88	1.83
79.433	2.15	2.16	2.00	1.98
91.201	2.22	2.28	2.11	2.12
104.713	2.32	2.43	2.24	2.27
120.226	2.44	2.60	2.39	2.44
138.038	2.60	2.83	2.60	2.66
158.489	2.80	3.13	2.90	2.94
181.970	3.05	3.52	3.31	3.33
208.930	3.33	4.01	3.84	3.82
239.883	3.62	4.58	4.48	4.44
275.423	3.87	5.16	5.16	5.12
316.228	4.03	5.67	5.80	5.78
363.078	4.05	5.98	6.24	6.29
416.869	3.90	5.98	6.38	6.53
478.630	3.56	5.57	6.11	6.39
549.541	3.06	4.75	5.41	5.83
630.957	2.44	3.56	4.38	4.90

10

20

30

40

【表 1 2 - 5】

(表 1 2 のつづき)

サイズ (μm)	体積 % (v/v)			
	実験. IX			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
724.436	1.79	2.19	3.13	3.74
831.764	1.18	0.73	1.87	2.52
954.993	0.66	0.00	0.75	1.42
1096.478	0.33	0.00	0.12	0.56
1258.925	0.22	0.00	0.00	0.19
1445.440	0.14	0.00	0.00	0.02
1659.570	0.07	0.00	0.00	0.00
1905.461	0.02	0.00	0.00	0.00
2187.762	0.00	0.00	0.00	0.00
2511.886	0.00	0.00	0.00	0.00
2884.032	0.00	0.00	0.00	0.00
3311.311	0.00	0.00	0.00	0.00
3801.894	0.00	0.00	0.00	0.00
4365.158	0.00	0.00	0.00	0.00
5011.872	0.00	0.00	0.00	0.00
5754.399	0.00	0.00	0.00	0.00
6606.934	0.00	0.00	0.00	0.00
7585.776	0.00	0.00	0.00	0.00
8709.636	0.00	0.00	0.00	0.00
10000.000	0.00	0.00	0.00	0.00

10

20

30

40

【 0 2 1 0 】

【表 1 3 - 1】

表13. レーザー回折により測定し、ローラー圧縮力の関数として示した、実験Xの第1の顆

粒画分の粒子サイズ(造粒の前の混合時間70分)

サイズ (μm)	体積 % (v/v)		
	実験 X		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
0.011	0.00	0.00	0.00
0.013	0.00	0.00	0.00
0.015	0.00	0.00	0.00
0.017	0.00	0.00	0.00
0.020	0.00	0.00	0.00
0.023	0.00	0.00	0.00
0.026	0.00	0.00	0.00
0.030	0.00	0.00	0.00
0.035	0.00	0.00	0.00
0.040	0.00	0.00	0.00
0.046	0.00	0.00	0.00
0.052	0.00	0.00	0.00
0.060	0.00	0.00	0.00
0.069	0.00	0.00	0.00
0.079	0.00	0.00	0.00
0.091	0.00	0.00	0.00
0.105	0.00	0.00	0.00

10

20

30

40

【表 1 3 - 2】

(表 1 3 のつづき)

サイズ (μm)	体積 % (v/v)		
	実験 X		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
0.120	0.00	0.00	0.00
0.138	0.00	0.00	0.00
0.158	0.00	0.00	0.00
0.182	0.00	0.00	0.00
0.209	0.00	0.00	0.00
0.240	0.00	0.00	0.00
0.275	0.00	0.00	0.00
0.316	0.00	0.00	0.00
0.363	0.00	0.00	0.00
0.417	0.00	0.00	0.00
0.479	0.00	0.00	0.00
0.550	0.00	0.00	0.00
0.631	0.07	0.05	0.00
0.724	0.16	0.11	0.00
0.832	0.28	0.19	0.00
0.955	0.40	0.26	0.00
1.096	0.54	0.34	0.00
1.259	0.70	0.43	0.00
1.445	0.88	0.52	0.01
1.660	1.06	0.61	0.12
1.905	1.26	0.69	0.30

10

20

30

40

【表 1 3 - 3】

(表 1 3 のつづき)

サイズ (μm)	体積 % (v/v)		
	実験 X		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
2.188	1.46	0.78	0.45
2.512	1.65	0.86	0.58
2.884	1.82	0.94	0.67
3.311	1.96	1.00	0.74
3.802	2.06	1.04	0.77
4.365	2.10	1.07	0.77
5.012	2.09	1.08	0.75
5.754	2.02	1.06	0.71
6.607	1.89	1.03	0.66
7.586	1.73	0.99	0.62
8.710	1.54	0.93	0.58
10.000	1.35	0.87	0.55
11.482	1.18	0.81	0.54
13.183	1.03	0.77	0.54
15.136	0.93	0.74	0.56
17.378	0.89	0.75	0.60
19.953	0.92	0.78	0.65
22.909	1.00	0.85	0.71
26.303	1.12	0.95	0.79
30.200	1.28	1.08	0.89
34.674	1.46	1.22	1.00

10

20

30

40

【表 1 3 - 4】

(表 1 3 のつづき)

サイズ (μm)	体積 % (v/v)		
	実験 X		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
39.811	1.63	1.37	1.13
45.709	1.78	1.52	1.26
52.481	1.91	1.67	1.39
60.256	2.02	1.80	1.52
69.183	2.09	1.92	1.64
79.433	2.15	2.03	1.76
91.201	2.20	2.14	1.87
104.713	2.27	2.26	2.01
120.226	2.36	2.43	2.18
138.038	2.49	2.65	2.42
158.489	2.66	2.96	2.74
181.970	2.87	3.36	3.20
208.930	3.10	3.84	3.77
239.883	3.31	4.36	4.45
275.423	3.47	4.86	5.18
316.228	3.54	5.24	5.87
363.078	3.46	5.42	6.40
416.869	3.25	5.34	6.66
478.630	2.91	4.97	6.55
549.541	2.50	4.35	6.07
630.957	2.10	3.58	5.27

10

20

30

40

【表 1 3 - 5】

(表 1 3 のつづき)

サイズ (μm)	体積 % (v/v)		
	実験 X		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
724.436	1.77	2.78	4.26
831.764	1.54	2.07	3.19
954.993	1.39	1.50	2.18
1096.478	1.39	1.08	1.32
1258.925	1.26	0.78	0.68
1445.440	1.01	0.54	0.33
1659.570	0.60	0.29	0.13
1905.461	0.14	0.07	0.03
2187.762	0.00	0.00	0.00
2511.886	0.00	0.00	0.00
2884.032	0.00	0.00	0.00
3311.311	0.00	0.00	0.00
3801.894	0.00	0.00	0.00
4365.158	0.00	0.00	0.00
5011.872	0.00	0.00	0.00
5754.399	0.00	0.00	0.00
6606.934	0.00	0.00	0.00
7585.776	0.00	0.00	0.00
8709.636	0.00	0.00	0.00
10000.000	0.00	0.00	0.00

10

20

30

40

【0 2 1 1】

粉碎に対する錠剤の抵抗は、検出および特徴付けの一般的方法のセクションに記載のように測定した。結果を、錠剤を調製するために用いられた圧縮力の関数として、および第1の顆粒画分を調製するために用いられたローラー圧縮力の関数として、表 1 4 ~ 1 7 に示す。

50

【 0 2 1 2 】

【表 1 4】

表14. 実験Vの圧縮力および第1の顆粒画分のために適用されたローラー圧縮力の関数とし

ての、粉碎に対する錠剤の抵抗（組成物タイプD、造粒の前の混合時間75分）.

実験V - 4 kN/cm		実験V - 7 kN/cm		実験V - 13 kN/cm	
圧縮力 (kN)	粉碎に対する 錠剤の抵抗 (N)	圧縮力 (kN)	粉碎に対する 錠剤の抵抗 (N)	圧縮力 (kN)	粉碎に対する 錠剤の抵抗 (N)
2.7	32	2.5	27	2.3	18
3.6	44	4.4	48	3.4	28
5.5	72	6.1	68	5.2	45
7.8	100	8.4	89	6.9	64
9.3	118	10.2	107	8.9	84
10.2	128	11.7	120	10.7	94
10.8	132	13.2	135	11.7	99
11.8	143	—	—	13.6	108
12.9	149	—	—	—	—

【 0 2 1 3 】

10

20

30

【表 15】

表15. 実験VIの圧縮力および第1の顆粒画分のために適用されたローラー圧縮力の関数と

しての、粉砕に対する錠剤の抵抗（組成物タイプD、造粒の前の混合時間20分）

実験VI - 4 kN/cm		実験VI - 7 kN/cm		実験VI - 13 kN/cm	
圧縮力 (kN)	粉砕に対する 錠剤の抵抗 (N)	圧縮力 (kN)	粉砕に対する 錠剤の抵抗 (N)	圧縮力 (kN)	粉砕に対する 錠剤の抵抗 (N)
3.0	41	2.8	27	3.0	16
4.2	56	3.4	36	4.3	25
5.3	72	4.7	54	5.9	34
6.6	90	5.8	63	8.2	49
8.2	106	7.1	83	9.8	57
10.6	134	9.1	102	11.6	64
12.0	146	10.3	113	12.8	70
13.3	152	11.5	125	13.5	72
—	—	13.4	134	—	—

【 0 2 1 4 】

10

20

30

【表 16】

表16. 実験VIIIの圧縮力および第1の顆粒画分のために適用されたローラー圧縮力の関数

としての、粉碎に対する錠剤の抵抗（組成物タイプE、造粒の前の混合時間75分）

実験VIII - 4 kN/cm		実験VIII - 7 kN/cm		実験VIII - 13 kN/cm	
圧縮力 (kN)	粉碎に対する 錠剤の抵抗 (N)	圧縮力 (kN)	粉碎に対す る錠剤の抵 抗 (N)	圧縮力 (kN)	粉碎に対す る錠剤の抵 抗 (N)
2.9	43	2.4	26	2.7	21
3.8	54	3.4	37	3.9	32
4.6	70	4.4	51	5.2	47
5.5	83	5.8	67	7.5	67
7.0	105	7.9	94	10.2	86
8.2	123	10.4	117	12.2	96
10.2	145	12.2	124	13.4	103
11.8	158	12.9	132	-	-
13.4	165	14.0	138	-	-

【 0 2 1 5 】

10

20

30

【表 17】

表17. 実験IXの圧縮力および第1の顆粒画分のために適用されたローラー圧縮力の関数と

しての、粉碎に対する錠剤の抵抗（組成物タイプE、造粒の前の混合時間55分）

実験IX - 4 kN/cm		実験IX - 7 kN/cm		実験IX - 13 kN/cm	
圧縮力 (kN)	粉碎に対する錠剤の抵抗 (N)	圧縮力 (kN)	粉碎に対する錠剤の抵抗 (N)	圧縮力 (kN)	粉碎に対する錠剤の抵抗 (N)
2.9	41	3.0	31	3.0	18
4.0	59	4.0	41	4.0	27
5.2	80	4.9	51	5.6	41
6.6	99	6.9	79	7.6	55
8.5	126	9.4	94	10.4	74
10.5	146	11.2	119	11.9	81
12.2	163	13.1	135	14.1	91
14.0	172	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

【0216】

錠剤摩損性を、検出および特徴付けの一般的方法のセクションに記載のように測定した。結果を、錠剤を調製するために用いられた圧縮力の関数として、および第1の顆粒画分を調製するために用いられたローラー圧縮力の関数として、表 18 ~ 21 に示す。

【0217】

【表 18】

表18. 実験Vの圧縮力および第1の顆粒画分のために適用されたローラー圧縮力の関数としての錠剤摩損性（組成物タイプD、造粒の前の混合時間75分）

実験V - 4 kN/cm		実験V - 7 kN/cm		実験V - 13 kN/cm	
圧縮力 (kN)	錠剤摩損性 (% (w/w))	圧縮力 (kN)	錠剤摩損性 (% (w/w))	圧縮力 (kN)	錠剤摩損性 (% (w/w))
2.7	0.82	2.5	1.73	2.3	100.0
3.6	0.39	3.4	0.56	3.4	1.67
5.5	0.14	4.4	0.32	5.2	0.30
7.8	0.18	6.1	0.16	6.9	0.23
—	—	—	—	8.9	0.14
—	—	—	—	11.7	0.15

【 0 2 1 8 】

【表 19】

表19. 実験VIの圧縮力および第1の顆粒画分のために適用されたローラー圧縮力の関数としての錠剤摩損性（組成物タイプD、造粒の前の混合時間20分）

Exp. VI - 4 kN/cm		Exp. VI - 13 kN/cm	
圧縮力 (kN)	錠剤摩損性 (%) (w/w))	圧縮力 (kN)	錠剤摩損性 (%) (w/w))
3.0	0.46	3.0	100.0
4.2	0.26	4.3	8.91
5.3	0.16	5.9	0.62
6.6	0.12	8.2	0.36
—	—	9.8	0.24
—	—	11.6	0.21

【 0 2 1 9 】

【表 2 0】

表20. 実験VIIIの圧縮力および第1の顆粒画分のために適用されたローラー圧縮力の関数

としての錠剤摩損性（組成物タイプE、造粒の前の混合時間75分）

実験VIII - 4 kN/cm		実験VIII - 7 kN/cm		実験VIII - 13 kN/cm	
圧縮力(kN)	錠剤摩損性 (% (w/w))	圧縮力(kN)	錠剤摩損性 (% (w/w))	圧縮力(kN)	錠剤摩損性 (% (w/w))
2.9	0.23	2.4	1.25	2.7	3.10
3.8	0.17	3.4	0.45	3.9	0.54
4.6	0.11	4.4	0.25	5.2	0.11
5.5	—	5.8	0.17	7.5	0.05
7.0	—	7.9	—	10.2	—

10

20

【 0 2 2 0】

【表 2 1】

表21. 実験IXの圧縮力および第1の顆粒画分のために適用されたローラー圧縮力の関数と

としての錠剤摩損性（組成物タイプE、造粒の前の混合時間55分）

実験IX - 4 kN/cm		実験IX - 7 kN/cm		実験IX - 13 kN/cm	
圧縮力(kN)	錠剤摩損性 (% (w/w))	圧縮力(kN)	錠剤摩損性 (% (w/w))	圧縮力(kN)	錠剤摩損性 (% (w/w))
2.9	0.15	3.0	0.70	3.0	12.00
4.0	0.06	4.0	0.29	4.0	1.41
5.2	—	4.9	—	5.6	0.29
6.6	—	6.9	—	7.6	0.20
8.5	—	9.4	—	10.4	0.14

30

40

【 0 2 2 1】

錠剤崩壊時間を、検出および特徴付けの一般的方法のセクションに記載のように測定した。結果を、錠剤を調製するために用いられた圧縮力の関数として、および第1の顆粒画分を調製するために用いられたローラー圧縮力の関数として、表 2 2 ~ 2 3 に示す。

【 0 2 2 2】

【表 2 2】

表22. 実験VIIIの圧縮力および第1の顆粒画分のために適用されたローラー圧縮力の関数

としての錠剤崩壊時間（組成物タイプE、造粒の前の混合時間75分）

実験VIII - 4 kN/cm		実験VIII - 7 kN/cm		実験VIII - 13 kN/cm	
圧縮力 (kN)	錠剤崩壊時間 (分)	圧縮力 (kN)	錠剤崩壊時間 (分)	圧縮力 (kN)	錠剤崩壊時間 (分)
2.9	9.4	2.4	7.4	2.7	7.2
3.8	9.9	3.4	7.6	3.9	8.5
4.6	10.6	4.4	8.9	5.2	9.4
5.5	11.0	5.8	9.6	7.5	10.3
7.0	8.7	7.9	10.3	10.2	10.4
8.2	9.1	10.4	11.2	12.2	11.7
10.2	9.3	12.2	11.8	13.4	10.9
11.8	9.6	12.9	11.2	—	—
13.4	9.6	14.0	11.2	—	—

【 0 2 2 3】

【表 2 3】

表23. 実験IXの圧縮力および第1の顆粒画分のために適用されたローラー圧縮力の関数と

しての錠剤崩壊時間（組成物タイプE、造粒の前の混合時間55分）

実験IX - 4 kN/cm		実験IX - 7 kN/cm		実験IX - 13 kN/cm	
圧縮力 (kN)	錠剤崩壊時間 (分)	圧縮力 (kN)	錠剤崩壊時間 (分)	圧縮力 (kN)	錠剤崩壊時間 (分)
2.9	6.9	3.0	8.9	3.0	10.0
4.0	8.7	4.0	10.9	4.0	9.4
5.2	8.6	6.9	9.3	5.6	10.0
6.6	10.0	9.4	12.6	7.6	10.7
8.5	9.9	11.2	13.2	10.4	11.1
10.5	9.4	13.1	9.0	11.9	11.6
12.2	9.2	—	—	14.1	11.6
14.0	8.5	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—

【 0 2 2 4 】

結果は、ステアリン酸マグネシウムおよびSNACを混合するための、造粒の前のより長い混合時間によって、組成物のタイプDから調製された錠剤の製薬技術的特性は、改変されなかったか、または改善されたかのいずれかであった、すなわち、錠剤の破砕強さは増強されたか未改変であり、錠剤摩損性は未改変であったか減少されたことを示す。また、造粒の前に、ステアリン酸マグネシウム、SNACおよびのブレンドの混合のために使用した時間は、顆粒のサイズまたは程度に影響を与えなかった。

【 0 2 2 5 】

結果は、造粒の前の、ステアリン酸マグネシウム、SNACおよび微結晶性セルロースを混合するために使用される混合時間がより長いと、組成物のタイプEから調製された錠剤の製薬技術的特性は未改変であったか改善されたこと、すなわち、錠剤の破砕強さは増強されたか未改変であり、錠剤摩損性は未改変であったか減少されたことを示す。また、造粒の前に、ステアリン酸マグネシウム、SNACおよび微結晶性セルロースのブレンドの混合のために使用した時間は、顆粒のサイズまたは程度に影響を与えなかった。

【 0 2 2 6 】

本発明の特定の特徴を図示し説明したが、多くの修正、置換、変更、および均等物が当業者に想起されるであろう。それゆえ、特許請求の範囲は本発明の真の精神内に入るこのようなすべての修正および変更を包含するものであることを理解されたい。

【配列表】

0006356660000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/04 (2006.01)		A 6 1 P 3/04
C 0 7 K 14/605 (2006.01)		C 0 7 K 14/605

(31)優先権主張番号 13153422.4

(32)優先日 平成25年1月31日(2013.1.31)

(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(72)発明者 トマス・ヴィルヘルムセン

デンマーク・バウスヴェア・ディーケー - 2 8 8 0・ノヴォ・アレー・ノヴォ・ノルディスク・アーノエス

審査官 今村 明子

(56)参考文献 特表2011-509077(JP,A)
 特表2008-509933(JP,A)
 米国特許出願公開第2009/0124639(US,A1)
 特表2014-503526(JP,A)
 特表2009-542711(JP,A)
 特表2007-536268(JP,A)
 特表2012-500254(JP,A)
 特開2004-131398(JP,A)
 造粒便覧, 1975年 5月30日, 第1版第1刷, p.173-197
 経口投与製剤の設計と評価, 1995年 2月10日, p.264-279
 Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007年 5月, Vol.96, No.5, p.1342-1355
 Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2009年12月, Vol.86, No.6, p.644-650

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9/00 - 9/72
 A 6 1 K 31/00 - 31/80
 A 6 1 K 33/00 - 33/44
 A 6 1 K 47/00 - 47/69
 A 6 1 P 1/00 - 43/00
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)