



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104825417 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 12

-
- (21) 申请号 201510185377. 3 *A61P 9/10*(2006. 01)
- (22) 申请日 2010. 11. 12 *A61P 25/00*(2006. 01)
- (30) 优先权数据 *A61P 27/12*(2006. 01)
61/261, 173 2009. 11. 13 US *A61P 3/06*(2006. 01)
A61P 3/04(2006. 01)
- (62) 分案原申请数据 *A61P 17/02*(2006. 01)
201080061412. 6 2010. 11. 12 *A61P 9/12*(2006. 01)
- (71) 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司 *A61K 31/155*(2006. 01)
地址 瑞典南泰利耶 *A61K 31/70*(2006. 01)
申请人 阿斯利康英国有限公司
- (72) 发明人 A·哈尔格伦 R·M·W·斯湿森
- (74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事
务所(特殊普通合伙) 11484
代理人 陈静
- (51) Int. Cl.
A61K 9/36(2006. 01)
A61K 45/00(2006. 01)
A61J 3/00(2006. 01)
A61P 3/10(2006. 01)
A61P 5/50(2006. 01)
A61P 13/12(2006. 01)
A61P 27/02(2006. 01)

权利要求书8页 说明书38页 附图2页

(54) 发明名称

立即释放片剂

(57) 摘要

本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包括片剂或胶囊剂,其包含二甲双胍和钠依赖性葡萄糖转运蛋白(SGLT2)抑制剂达格列净或其丙二醇水合物。本发明还提供制备所述制剂的方法及使用这些制剂治疗与SGLT2活性相关的疾病或障碍的方法。

1. 一种药物制剂,其包含:(1)SGLT2抑制剂或其药用盐或溶剂化物;(2)二甲双胍或其药用盐或溶剂化物;及(3)任选的包衣;其中所述药物制剂为立即释放制剂且其中所述制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

2. 权利要求1的药物制剂,其中所述SGLT2抑制剂为达格列净、达格列净(S)丙二醇水合物或达格列净(R)丙二醇水合物。

3. 权利要求2的药物制剂,其还包含一种或多种粘合剂、一种或多种填充剂、一种或多种崩解剂及一种或多种润滑剂。

4. 权利要求3的药物制剂,其中所述SGLT2抑制剂为达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物;所述二甲双胍为盐酸二甲双胍;所述粘合剂为羟丙基纤维素;所述填充剂为微晶纤维素;所述崩解剂为羧甲基淀粉钠或低取代的羟丙基纤维素;且所述润滑剂为硬脂酸镁。

5. 权利要求4的药物制剂,其中所述制剂包含约0.1-2%的达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物;约55-85%的盐酸二甲双胍;约1-15%的羟丙基纤维素;约2-25%的微晶纤维素;约1-12%的羧甲基淀粉钠或约3-10%的低取代的羟丙基纤维素;及约0.25-5%的硬脂酸镁。

6. 权利要求4的药物制剂,其中所述制剂包含约0.1-1%的达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物;约60-80%的盐酸二甲双胍;约1-10%的羟丙基纤维素;约2-25%的微晶纤维素;约4-10%的羧甲基淀粉钠或约3-10%的低取代的羟丙基纤维素;及约0.25-2.5%的硬脂酸镁。

7. 权利要求4的药物制剂,其中所述制剂包含约0.25-0.8%的达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物;约62-77%的盐酸二甲双胍;约3-10%的羟丙基纤维素;约5-21%的微晶纤维素;约5-9%的羧甲基淀粉钠或约5-8%的低取代的羟丙基纤维素;及约0.6-1.4%的硬脂酸镁。

8. 权利要求6的药物制剂,其中所述制剂包含:

(A) 约0.5%的达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物;约70.5%的盐酸二甲双胍;约8%的羟丙基纤维素;约12.5%的微晶纤维素;约8%的羧甲基淀粉钠;及约0.6%的硬脂酸镁;

(B) 约0.25%的达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物;约71%的盐酸二甲双胍;约8%的羟丙基纤维素;约12.5%的微晶纤维素;约8%的羧甲基淀粉钠;及约0.6%的硬脂酸镁;

(C) 约0.4%的达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物;约61.5%的盐酸二甲双胍;约8%的羟丙基纤维素;约21%的微晶纤维素;约8.5%的羧甲基淀粉钠;及约1.4%的硬脂酸镁;

(D) 约0.4%的达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物;约72%的盐酸二甲双胍;约9%的羟丙基纤维素;约12.5%的微晶纤维素;约5%的羧甲基淀粉钠;及约1%的硬脂酸镁;

(E) 约0.5%的达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物;约70.5%的盐酸二甲双胍;约5.5%的羟丙基纤维素;约20.5%的微晶纤维素;约5%的羧甲基淀粉钠;及约1%的硬脂酸镁;

(F) 约 0.5% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物 ; 约 75.5% 的盐酸二甲双胍 ; 约 6% 的羟丙基纤维素 ; 约 12.5% 的微晶纤维素 ; 约 5% 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 0.6% 的硬脂酸镁 ;

(G) 约 0.5% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物 ; 约 77% 的盐酸二甲双胍 ; 约 10% 的羟丙基纤维素 ; 约 5% 的微晶纤维素 ; 约 7.5% 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 0.6% 的硬脂酸镁 ;

(H) 约 0.8% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物 ; 约 69% 的盐酸二甲双胍 ; 约 3% 的羟丙基纤维素 ; 约 20% 的微晶纤维素 ; 约 6.5% 的低取代的羟丙基纤维素 ; 及约 0.8% 的硬脂酸镁 ;

(I) 约 0.4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物 ; 约 68% 的盐酸二甲双胍 ; 约 2.6% 的羟丙基纤维素 ; 约 20% 的微晶纤维素 ; 约 8% 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 0.6% 的硬脂酸镁 ; 或

(J) 约 0.2% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物 ; 约 70.7% 的盐酸二甲双胍 ; 约 8% 的羟丙基纤维素 ; 约 12.5% 的微晶纤维素 ; 约 8% 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 0.6% 的硬脂酸镁。

9. 权利要求 8 的药物制剂, 其中所述制剂为片剂且存在包衣, 所述包衣选自白色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II 和黄色 Opadry[®] II。

10. 权利要求 1 的药物制剂, 其中所述 SGLT2 抑制剂为约 2.5mg 的达格列净或约 3.08mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物且所述二甲双胍为约 500mg 的盐酸二甲双胍。

11. 权利要求 10 的药物制剂, 其还包含约 19mg 的羟丙基纤维素 ; 约 150mg 的微晶纤维素 ; 约 60mg 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 4.5mg 的硬脂酸镁。

12. 权利要求 1 的药物制剂, 其中所述 SGLT2 抑制剂为约 2.5mg 的达格列净或约 3.08mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物且所述二甲双胍为约 850mg 的盐酸二甲双胍。

13. 权利要求 12 的药物制剂, 其还包含约 96mg 的羟丙基纤维素 ; 约 150mg 的微晶纤维素 ; 约 96mg 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 7mg 的硬脂酸镁。

14. 权利要求 13 的药物制剂, 其中所述形式为片剂且存在包衣, 所述包衣为白色 Opadry[®] II。

15. 权利要求 1 的药物制剂, 其中所述 SGLT2 抑制剂为约 5mg 的达格列净或约 6.15mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物且所述二甲双胍为约 850mg 的盐酸二甲双胍。

16. 权利要求 15 的药物制剂, 其还包含约 97mg 的羟丙基纤维素 ; 约 151mg 的微晶纤维素 ; 约 97mg 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 7mg 的硬脂酸镁。

17. 权利要求 16 的药物制剂, 其中所述形式为片剂且存在包衣, 所述包衣为棕色 Opadry[®] II。

18. 权利要求 1 的药物制剂, 其中所述 SGLT2 抑制剂为约 2.5mg 的达格列净或约 3.08mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物且所述二甲双胍为约 1000mg 的盐酸二甲双胍。

19. 权利要求 18 的药物制剂, 其还包含约 113mg 的羟丙基纤维素 ; 约 177mg 的微晶纤维素 ; 约 113mg 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 9mg 的硬脂酸镁。

20. 权利要求 19 的药物制剂, 其中所述形式为片剂且存在包衣, 所述包衣为橙色

Opadry® II。

21. 权利要求 1 的药物制剂,其中所述 SGLT2 抑制剂为约 5mg 的达格列净或约 6.15mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物且所述二甲双胍为约 1000mg 的盐酸二甲双胍。

22. 权利要求 21 的药物制剂,其还包含约 114mg 的羟丙基纤维素;约 177mg 的微晶纤维素;约 114mg 的羧甲基淀粉钠;及约 9mg 的硬脂酸镁。

23. 权利要求 22 的药物制剂,其中所述形式为片剂且存在包衣,所述包衣为黄色 Opadry® II。

24. 在哺乳动物中治疗与 SGLT2 活性相关的障碍或疾病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物给药药物制剂,所述药物制剂包含:(1) SGLT2 抑制剂;(2) 二甲双胍;和 (3) 任选的包衣;其中所述药物制剂为立即释放制剂且呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式,所述障碍或疾病为糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病)、葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗、肾病、视网膜病、神经病和白内障、高血糖症、高胰岛素血症、高胆固醇血症、血脂障碍、游离脂肪酸或甘油的血液水平升高、高脂血症、高甘油三酯血症、肥胖症、伤口愈合、组织缺血、动脉粥样硬化或高血压。

25. 权利要求 24 的方法,其中所述障碍为 II 型糖尿病且所述哺乳动物为人类。

26. 权利要求 25 的方法,其中所述药物制剂还包含一种或多种粘合剂;一种或多种填充剂;一种或多种崩解剂;及一种或多种润滑剂。

27. 权利要求 26 的方法,其中所述 SGLT2 抑制剂为达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;所述二甲双胍为盐酸二甲双胍;所述粘合剂为羟丙基纤维素;所述填充剂为微晶纤维素;所述崩解剂为羧甲基淀粉钠或低取代的羟丙基纤维素;且所述润滑剂为硬脂酸镁。

28. 权利要求 27 的方法,其中所述制剂包含约 0.1-2% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 55-85% 的盐酸二甲双胍;约 1-15% 的羟丙基纤维素;约 2-25% 的微晶纤维素;约 1-12% 的羧甲基淀粉钠或 3-10% 的低取代的羟丙基纤维素;及约 0.25-5% 的硬脂酸镁。

29. 权利要求 27 的方法,其中所述制剂包含约 0.1-1% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 60-80% 的盐酸二甲双胍;约 1-10% 的羟丙基纤维素;约 2-25% 的微晶纤维素;约 4-10% 的羧甲基淀粉钠或约 3-10% 的低取代的羟丙基纤维素;及约 0.25-2.5% 的硬脂酸镁。

30. 权利要求 27 的方法,其中所述制剂包含约 0.25-0.8% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 62-77% 的盐酸二甲双胍;约 3-10% 的羟丙基纤维素;约 5-21% 的微晶纤维素;约 5-9% 的羧甲基淀粉钠或 5-8% 的低取代的羟丙基纤维素;及约 0.6-1.4% 的硬脂酸镁。

31. 权利要求 27 的方法,其中所述制剂包含:

(A) 约 0.5% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 70.5% 的盐酸二甲双胍;约 8% 的羟丙基纤维素;约 12.5% 的微晶纤维素;约 8% 的羧甲基淀粉钠;及约 0.6% 的硬脂酸镁;

(B) 约 0.25% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 71% 的盐酸二甲双胍;约 8% 的羟丙基纤维素;约 12.5% 的微晶纤维素;约 8% 的羧甲基淀粉钠;及约 0.6% 的硬脂酸镁。

酸镁；

(C) 约 0.4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 61.5% 的盐酸二甲双胍；约 8% 的羟丙基纤维素；约 21% 的微晶纤维素；约 8.5% 的羧甲基淀粉钠；及约 1.4% 的硬脂酸镁；

(D) 约 0.4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 72% 的盐酸二甲双胍；约 9% 的羟丙基纤维素；约 12.5% 的微晶纤维素；约 5% 的羧甲基淀粉钠；及约 1% 的硬脂酸镁；

(E) 约 0.5% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 70.5% 的盐酸二甲双胍；约 5.5% 的羟丙基纤维素；约 20.5% 的微晶纤维素；约 5% 的羧甲基淀粉钠；及约 1% 的硬脂酸镁；

(F) 约 0.5% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 75.5% 的盐酸二甲双胍；约 6% 的羟丙基纤维素；约 12.5% 的微晶纤维素；约 5% 的羧甲基淀粉钠；及约 0.6% 的硬脂酸镁；

(G) 约 0.5% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 77% 的盐酸二甲双胍；约 10% 的羟丙基纤维素；约 5% 的微晶纤维素；约 7.5% 的羧甲基淀粉钠；及约 0.6% 的硬脂酸镁；

(H) 约 0.8% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 69% 的盐酸二甲双胍；约 3% 的羟丙基纤维素；约 20% 的微晶纤维素；约 6.5% 的低取代的羟丙基纤维素；及约 0.8% 的硬脂酸镁；

(I) 约 0.4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 68% 的盐酸二甲双胍；约 2.6% 的羟丙基纤维素；约 20% 的微晶纤维素；约 8% 的羧甲基淀粉钠；及约 0.6% 的硬脂酸镁；或

(J) 约 0.2% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 70.7% 的盐酸二甲双胍；约 8% 的羟丙基纤维素；约 12.5% 的微晶纤维素；约 8% 的羧甲基淀粉钠；及约 0.6% 的硬脂酸镁。

32. 权利要求 31 的方法，其中所述制剂为片剂且存在包衣，所述包衣选自白色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II 和黄色 Opadry[®] II。

33. 权利要求 27 的方法，其中在所述药物制剂中：

(A) 所述 SGLT2 抑制剂为约 2.5mg 的达格列净或约 3.08mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物；所述二甲双胍为约 500mg 的盐酸二甲双胍；所述粘合剂为约 19mg 的羟丙基纤维素；所述填充剂为约 150mg 的微晶纤维素；所述崩解剂为约 60mg 的羧甲基淀粉钠；且所述润滑剂为约 4.5mg 的硬脂酸镁；

(B) 所述 SGLT2 抑制剂为约 2.5mg 的达格列净或约 3.08mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物；所述二甲双胍为约 850mg 的盐酸二甲双胍；所述粘合剂为约 96mg 的羟丙基纤维素；所述填充剂为约 150mg 的微晶纤维素；所述崩解剂为约 96mg 的羧甲基淀粉钠；且所述润滑剂为约 7mg 的硬脂酸镁；

(C) 所述 SGLT2 抑制剂为约 5mg 的达格列净或约 6.15mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物；所述二甲双胍为约 850mg 的盐酸二甲双胍；所述粘合剂为约 97mg 的羟丙基纤维素；所述填充剂为约 151mg 的微晶纤维素；所述崩解剂为约 97mg 的羧甲基淀粉钠；且所述润滑剂

为约 7mg 的硬脂酸镁；

(D) 所述 SGLT2 抑制剂为约 2.5mg 的达格列净或约 3.08mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物；所述二甲双胍为约 1000mg 的盐酸二甲双胍；所述粘合剂为约 113mg 的羟丙基纤维素；所述填充剂为约 177mg 的微晶纤维素；所述崩解剂为约 113mg 的羧甲基淀粉钠；且所述润滑剂为约 9mg 的硬脂酸镁；或

(E) 所述 SGLT2 抑制剂为约 5mg 的达格列净或约 6.15mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物；所述二甲双胍为约 1000mg 的盐酸二甲双胍；所述粘合剂为约 114mg 的羟丙基纤维素；所述填充剂为约 177mg 的微晶纤维素；所述崩解剂为约 114mg 的羧甲基淀粉钠；且所述润滑剂为约 9mg 的硬脂酸镁。

34. 权利要求 33 的方法，其中所述药物制剂呈片剂形式且存在包衣，所述包衣选自白色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II 和黄色 Opadry[®] II。

35. 制备药物制剂的方法，所述药物制剂包含：(1) SGLT2 抑制剂或其药用盐或溶剂化物；(2) 二甲双胍或其药用盐或溶剂化物；及 (3) 任选的包衣；其中所述制剂为立即释放制剂；所述方法包括：

(a) 将粘合剂在水中溶解，得到粘合剂的溶液；

(b) 将 SGLT2 抑制剂加到粘合剂的溶液中，得到 SGLT2 抑制剂 - 粘合剂 - 水的溶液或 SGLT2 抑制剂 - 粘合剂 - 水的混悬液；

(c) 将 SGLT2 抑制剂 - 粘合剂 - 水的溶液或混悬液在流化床中喷雾到二甲双胍上，由此进行流化床制粒，得到颗粒；

(d) 对颗粒进行研磨；

(e) 使所述颗粒与填充剂和崩解剂混合；

(f) 进一步与润滑剂混合，得到最终混合物；

(g) 将最终混合物压制成片剂；及

(h) 任选地，对片剂进行包衣。

36. 权利要求 35 的方法，其中所述 SGLT2 抑制剂为达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物。

37. 权利要求 36 的方法，其中所述药物制剂包含约 0.25-0.8% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 62-77% 的盐酸二甲双胍；约 3-10% 的羟丙基纤维素；约 5-21% 的微晶纤维素；约 5-9% 的羧甲基淀粉钠；及约 0.6-1.4% 的硬脂酸镁。

38. 制备药物制剂的方法，所述药物制剂包含：(1) 达格列净或其药用盐或溶剂化物；(2) 二甲双胍或其药用盐或溶剂化物；及 (3) 任选的包衣；其中所述制剂为立即释放制剂；所述方法包括：

(a) 将羟丙基纤维素 SSL 在水中溶解，得到 HPC 的溶液；

(b) 将达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物加到 HPC 的溶液中，得到达格列净 - HPC SSL - 水的溶液或达格列净 - HPC SSL - 水的混悬液；

(c) 在流化床中将达格列净 - HPC SSL - 水的混悬液喷雾到二甲双胍上，由此进行流化床制粒，得到颗粒；

(d) 对颗粒进行研磨；

- (e) 使所述颗粒与微晶纤维素和羧甲基淀粉钠混合；
- (f) 进一步与硬脂酸镁混合,得到最终混合物；
- (g) 将最终混合物压制成片剂及
- (h) 任选地,对片剂进行包衣。

39. 权利要求 38 的方法,其中所述药物制剂包含约 0.1-1% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 60-80% 的盐酸二甲双胍;约 1-10% 的羟丙基纤维素;约 2-25% 的微晶纤维素;约 4-10% 的羧甲基淀粉钠或约 3-10% 的低取代的羟丙基纤维素;及约 0.25-2.5% 的硬脂酸镁。

40. 制备药物制剂的方法,所述药物制剂包含:(1) 达格列净或其药用盐或溶剂化物;(2) 二甲双胍或其药用盐或溶剂化物;及(3) 任选的包衣;其中所述制剂为立即释放制剂;所述方法包括:

- (a) 将羟丙基纤维素 SSL 和达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物同时加到水中;
- (b) 使羟丙基纤维素 SSL 及部分或全部达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物溶解,得到达格列净-HPC-水的溶液或达格列净-HPC-水的混悬液;(c) 将达格列净-HPC-水的溶液或混悬液在流化床中喷雾到二甲双胍上,由此进行流化床制粒,得到颗粒;
- (d) 对颗粒进行研磨;
- (e) 使所述颗粒与填充剂和崩解剂混合;
- (f) 进一步与润滑剂混合,得到最终混合物;
- (g) 将最终混合物压制成片剂;及
- (h) 任选地,对片剂进行包衣。

41. 权利要求 36 的方法,其中所述药物制剂包含约 0.1-1% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 60-80% 的盐酸二甲双胍;约 1-10% 的羟丙基纤维素;约 2-25% 的微晶纤维素;约 4-10% 的羧甲基淀粉钠或约 3-10% 的低取代的羟丙基纤维素;及约 0.25-2.5% 的硬脂酸镁。

42. 一种包衣片,其包含(1) 片芯,所述片芯包含二甲双胍和 SGLT2 抑制剂;(2) 第一包衣层,所述第一包衣层任选包含沙格列汀;(3) 第二包衣层,所述第二包衣层任选包含沙格列汀;及(4) 任选的第三包衣层。

43. 权利要求 42 的包衣片芯,其中(1) 所述片芯包含达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;盐酸二甲双胍;羟丙基纤维素;微晶纤维素;羧甲基淀粉钠或低取代的羟丙基纤维素;及硬脂酸镁;(2) 所述第一包衣层包含基于聚乙烯醇的聚合物;(3) 所述第二包衣层包含沙格列汀和基于聚乙烯醇的聚合物;及(4) 所述第三包衣层包含基于聚乙烯醇的聚合物。

44. 权利要求 38 的包衣片芯,其中(1) 所述片芯包含约 0.1-1% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 60-80% 的盐酸二甲双胍;约 1-10% 的羟丙基纤维素;约 2-25% 的微晶纤维素;约 4-10% 的羧甲基淀粉钠或约 3-10% 的低取代的羟丙基纤维素;及约 0.25-2.5% 的硬脂酸镁;(2) 第一包衣层包含 Opadry[®]HP;(3) 第二包衣层包含沙格列汀和 Opadry[®]HP;且(4) 第三包衣层包含 Opadry[®]HP。

45. 权利要求 44 的包衣片芯,其中(1) 所述片芯包含:

(A) 约 0.5% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物 ; 约 70.5% 的盐酸二甲双胍 ; 约 8% 的羟丙基纤维素 ; 约 12.5% 的微晶纤维素 ; 约 8% 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 0.6% 的硬脂酸镁 ;

(B) 约 0.25% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物 ; 约 71% 的盐酸二甲双胍 ; 约 8% 的羟丙基纤维素 ; 约 12.5% 的微晶纤维素 ; 约 8% 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 0.6% 的硬脂酸镁 ;

(C) 约 0.4% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物 ; 约 61.5% 的盐酸二甲双胍 ; 约 8% 的羟丙基纤维素 ; 约 21% 的微晶纤维素 ; 约 8.5% 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 1.4% 的硬脂酸镁 ;

(D) 约 0.4% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物 ; 约 72% 的盐酸二甲双胍 ; 约 9% 的羟丙基纤维素 ; 约 12.5% 的微晶纤维素 ; 约 5% 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 1% 的硬脂酸镁 ;

(E) 约 0.5% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物 ; 约 70.5% 的盐酸二甲双胍 ; 约 5.5% 的羟丙基纤维素 ; 约 20.5% 的微晶纤维素 ; 约 5% 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 1% 的硬脂酸镁 ;

(F) 约 0.5% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物 ; 约 75.5% 的盐酸二甲双胍 ; 约 6% 的羟丙基纤维素 ; 约 12.5% 的微晶纤维素 ; 约 5% 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 0.6% 的硬脂酸镁 ;

(G) 约 0.5% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物 ; 约 77% 的盐酸二甲双胍 ; 约 10% 的羟丙基纤维素 ; 约 5% 的微晶纤维素 ; 约 7.5% 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 0.6% 的硬脂酸镁 ;

(H) 约 0.8% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物 ; 约 69% 的盐酸二甲双胍 ; 约 3% 的羟丙基纤维素 ; 约 20% 的微晶纤维素 ; 约 6.5% 的低取代的羟丙基纤维素 ; 及约 0.8% 的硬脂酸镁 ;

(I) 约 0.4% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物 ; 约 68% 的盐酸二甲双胍 ; 约 2.6% 的羟丙基纤维素 ; 约 20% 的微晶纤维素 ; 约 8% 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 0.6% 的硬脂酸镁 ; 或

(J) 约 0.2% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物 ; 约 70.7% 的盐酸二甲双胍 ; 约 8% 的羟丙基纤维素 ; 约 12.5% 的微晶纤维素 ; 约 8% 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 0.6% 的硬脂酸镁 ; 且

(2) 第一包衣层包含 Opadry[®]HP; (3) 第二包衣层包含沙格列汀和 Opadry[®]HP; 且
(4) 第三包衣层包含 Opadry[®]HP。

46. 一种药物组合产品, 其包含权利要求 4 的药物制剂及抗糖尿病药, 其中所述抗糖尿病药为磺酰脲类、噻唑烷二酮类、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、氯茴苯酸类、胰高血糖素样肽 (GLP) 激动剂、胰岛素、支链淀粉激动剂、果糖 -1, 6- 二磷酸酶抑制剂、胰岛素促分泌剂、胰岛素增敏剂、葡萄糖激酶活化剂、糖皮质激素拮抗剂、AMP 激酶活化剂、肠降血糖素途径调节剂诸如肠降血糖素促分泌剂、肠降血糖素模拟物、肠降血糖素增效剂、胆汁酸多价螯合剂或胆汁酸受体激动剂诸如 TGR5 激动剂、多巴胺受体激动剂、醛糖还原酶抑制剂、PPAR γ 激动

剂、PPAR α 激动剂、PPAR δ 拮抗剂或激动剂、PPAR α / γ 双重激动剂、11- β -HSD-1 抑制剂、除沙格列汀外的二肽基肽酶 IV (DPP4) 抑制剂、除达格列净外的 SGLT2 抑制剂、胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1)、GLP-1 激动剂或 PTP-1B 抑制剂。

47. 一种药物组合产品,其包含权利要求 4 的药物制剂及降体重药,其中所述降体重药为西布曲明、CB1 拮抗剂、5HT_{2C} 激动剂、MCHR1 拮抗剂、奥利司他、拟甲状腺素药、支链淀粉模拟物或生长激素释放激素拮抗剂。

立即释放片剂

[0001] 本申请是中国申请号为 201080061412.6、发明名称为“立即释放片剂”且申请日为 2010 年 11 月 12 日的专利申请 (PCT 申请号为 PCT/US2010/056577) 的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明提供立即释放药物制剂 (immediate release pharmaceutical formulation), 所述立即释放药物制剂包括片剂或胶囊剂, 其包含二甲双胍 (metformin)、钠依赖性葡萄糖转运蛋白 (sodium dependent glucose transporter) (SGLT2) 抑制剂及任选的包衣。本发明还提供制备所述制剂的方法及使用这些制剂治疗与 SGLT2 活性相关的疾病或障碍的方法。

背景技术

[0003] II 型糖尿病为糖尿病的最常见形式, 其占糖尿病病例中的 90%。在全世界有超过一亿人患有 II 型糖尿病 (在美国有约一千七百万人) 且发病率在发达国家和发展中国家均急剧增加。II 型糖尿病为一种终身疾病, 其通常始于中年或生命后期, 但可始于任何年龄。患有 II 型糖尿病的患者不能适当地响应于胰岛素, 而胰岛素作为一种激素通常允许身体将血糖转化成能量或将血糖贮存在细胞中以供以后使用。关于 II 型糖尿病的问题在于被称为胰岛素抵抗的状态, 其中身体产生正常量或甚至较高量的胰岛素, 但某些机制使胰岛素不能将葡萄糖转移到细胞中。由于身体不能适当地使用胰岛素, 因此血液中的葡萄糖升高至不安全的水平。

[0004] 随时间推移, 持续的高血糖症导致葡萄糖毒性, 其使胰岛素抵抗更加严重且促成胰腺 β 细胞功能障碍。持续的高血糖症的程度与糖尿病微血管并发症直接相关且还可促成大血管并发症。因此, 高血糖症使有害作用不断循环, 这加重了 II 型糖尿病的控制和并发症。

[0005] 目前广泛接受的是, 血糖控制在 II 型糖尿病患者中存在差异。目前糖尿病治疗的目标是实现和维持尽可能接近正常的血糖以预防与血糖升高相关的长期微血管和大血管并发症。用于治疗 II 型糖尿病的口服治疗选择包括以下已知的化合物: 磺酰脲类、双胍类 (二甲双胍 (metformin))、噻唑烷二酮类和 α -葡萄糖苷酶抑制剂。各类活性药物通常单独给药于患者。然而, 当单一治疗变得不适当时, 联合治疗就治疗高血糖症而言是引人注意且合理的作用过程。

[0006] 最近发现一类新的抗糖尿病药, 其被称为钠-葡萄糖转运蛋白-2 (sodium-glucose transporter-2, SGLT2) 抑制剂。SGLT2 抑制剂防止通过肾脏将葡萄糖重吸收到血液中。首先, 肾脏允许葡萄糖由血液进到膀胱中。然而, 处于尿液中后, 葡萄糖经由肾脏近端小管被重吸收到血液中。在肾脏中 90% 的葡萄糖重吸收发生在肾脏近端小管中。SGLT2 为主要表达在肾脏近端小管中的蛋白质且可能为负责该重吸收的主要转运蛋白。

[0007] 因此, 本发明提供用于在治疗与 SGLT2 活性相关的疾病或障碍中口服给药的药物

制剂,所述药物制剂包含二甲双胍和 SGLT2 抑制剂诸如达格列净 (dapagliflozin)。本发明二甲双胍 /SGLT2 抑制剂制剂为患者提供抗糖尿病治疗,其就控制血糖水平而言是方便和有效的。

[0008] 然而,包含达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物和二甲双胍的组的药物组合物由于几种原因而很难被成功地配制成颗粒剂或片剂。

[0009] 首先,在二甲双胍和 SGLT2 抑制剂之间大的药物 - 药物比例使达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物在最终制剂中的含量均匀性成为重要的问题。必须使该相对小量的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物均匀分布在最终颗粒剂或片剂中且由此避免含量的任何变化。

[0010] 另外,达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物与二甲双胍就物理性质而言有很大的差异且尤其是二甲双胍具有差的压缩性,这使具有可接受的机械强度的片剂的制备是有困难的。

[0011] 在几种不成功的尝试 (包括借助碾压的干法制粒及传统的湿法制粒) 后,目前已发现以上两个问题可如下解决:在流化床装置中将包含达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物及粘合剂的溶液或混悬液喷雾到二甲双胍颗粒上,由此产生达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物含量均匀且压缩性良好的颗粒。据信这些颗粒的良好压缩性是因为在喷雾制粒操作期间形成颗粒及与较早测试的制粒操作相比该操作可使用较大量的粘合剂。颗粒在喷雾制粒操作期间的积累方式使它们具有适当的密度 / 孔隙率及适当的粒度分布且在各个批次之间具有很小的变化。所述颗粒还具有优秀的流动性。

[0012] 还已发现尽管使用其中将至少一部分达格列净溶解在水中的操作,但可在实现这些有益制剂的同时保持达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物的化学稳定性。

发明内容

[0013] 在一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包括片剂、储备颗粒剂 (stock granulation) 或胶囊剂,其包含 (1) SGLT2 抑制剂或其药用盐或溶剂化物、(2) 二甲双胍或其药用盐或溶剂化物及 (3) 任选的包衣。盐酸二甲双胍 (HCl) 是优选的。优选的 SGLT2 抑制剂为达格列净、达格列净 (S) 丙二醇水合物 (1:1:1) 或达格列净 (R) 丙二醇水合物 (1:1:1)。最优选的 SGLT2 抑制剂为达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物 (1:1:1)。

[0014] 在另一个方面,本发明提供治疗与 SGLT2 活性相关的疾病或障碍的方法,所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物给药治疗有效量的本发明药物制剂。可将本发明药物制剂给药于哺乳动物 (优选为人类) 以治疗与 SGLT2 活性相关的多种病症和障碍,包括但不限于治疗或延缓以下疾病的进程或发作:糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病)、葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗及糖尿病并发症诸如肾病、视网膜病、神经病和白内障、高血糖症、高胰岛素血症、高胆固醇血症、血脂障碍、游离脂肪酸或甘油的血液水平升高、高脂血症、高甘油三酯血症、肥胖症、伤口愈合、组织缺血、动脉粥样硬化和高血压。本发明制剂还可用于提高高密度脂蛋白 (HDL) 的血液水平。另外,被统称为“X 综合征”或“代谢综合征”的病症、疾病和障碍可使用本发明制剂来治疗。

[0015] 在另一个方面,本发明提供制备立即释放药物制剂的方法,所述立即释放药物制

剂包括片剂、储备颗粒剂或胶囊剂,其包含二甲双胍或其药用盐或溶剂化物及钠依赖性葡萄糖转运蛋白(SGLT2)抑制剂或其药用盐或溶剂化物。

附图说明

[0016] 图1描述了包含达格列净和二甲双胍的实施例1和2的立即释放制剂(膜包衣的)的溶出分布。

[0017] 图2描述了实施例1-14的立即释放制剂的溶出分布。

[0018] 图3描述了制备本发明制剂的方法的流程图。

具体实施方式

[0019] 本发明提供立即释放制剂,所述立即释放制剂包含达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物和二甲双胍及其它赋形剂。所述制剂呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式,其中片剂是优选的。所述制剂含有赋形剂的组合且使用以下方法来制备,所述方法在组合有低剂量组分和高剂量组分的片剂中提供均匀的含量、所需要的抗拉强度及适当的崩解和溶出时间。优选的片剂性质包括抗拉强度为约2MPa(兆帕),崩解时间为约20分钟且30分钟后溶出超过80%。本发明制剂提供这些所需要的性质,尽管在二甲双胍(500-1000mg)和SGLT2抑制剂(1.25-5.0mg)之间存在大的药物-药物比例且含有高含量二甲双胍的片剂具有崩解缓慢的已知问题。

[0020] 因此,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含SGLT2抑制剂、二甲双胍、一种或多种粘合剂、一种或多种填充剂、一种或多种崩解剂、一种或多种润滑剂及任选的包衣。优选的SGLT2抑制剂为达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物(1:1:1)。达格列净的优选量为1至6mg或就达格列净(S)丙二醇水合物而言为1.2至7.4mg。达格列净的最优选量为2.5mg至5.0mg且达格列净(S)丙二醇水合物的最优选量为3.08mg至6.15mg。盐酸二甲双胍为二甲双胍的优选形式。二甲双胍的优选量为500mg、850mg和1000mg。优选的粘合剂为羟丙基纤维素。优选的填充剂为微晶纤维素且硬脂酸镁为优选的润滑剂。羧甲基淀粉钠或羟丙基纤维素为优选的崩解剂,其中最优选的崩解剂为羧甲基淀粉钠。所述制剂呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式,其中片剂为优选形式。任选的包衣选自白色Opadry[®] II、棕色Opadry[®] II、橙色Opadry[®] II或黄色Opadry[®] II。

[0021] 术语“含量均匀性(CU)”被定义为来自相同批次的各个片剂之间的含量变异性。测量CU以保证剂量单位的一致性,即一个批次中的每个单位所具有的活性物质含量应该在所需强度附近的狭窄范围内以使该批次在规格限度内。CU被报道为单位为百分比的相对标准偏差(%RSD)。

[0022] 片剂的机械强度通过被称为径向压缩试验(diametral compression testing)的方法来确定。其包括使盘状样品例如片剂接受两个径向相对的点荷载。力不断增加直到片剂破碎。抗碎强度(N)除以片剂的破碎面积(mm²)以补偿片剂的大小。所得结果在本申请中被称为片剂的抗拉强度(TS)且以MPa来测量。

[0023] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约0.1-2%的达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物;约55-85%的盐酸二甲双胍;约1-15%的羟丙基纤维素;约2-25%的微晶纤维素;约1-12%的羧甲基淀粉钠或约3-10%的低取

代的羟丙基纤维素；及约 0.25-5% 的硬脂酸镁。任选的包衣可为白色 Opadry® II、橙色 Opadry® II、棕色 Opadry® II 或黄色 Opadry® II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0024] 在另一个方面，本发明提供立即释放药物制剂，所述立即释放药物制剂包含约 0.1-1% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 60-80% 的盐酸二甲双胍；约 1-10% 的羟丙基纤维素；约 2-25% 的微晶纤维素；约 4-10% 的羧甲基淀粉钠或约 3-10% 的低取代的羟丙基纤维素；及约 0.25-2.5% 的硬脂酸镁。任选的包衣可为白色 Opadry® II、橙色 Opadry® II、棕色 Opadry® II 或黄色 Opadry® II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0025] 在另一个方面，本发明提供立即释放药物制剂，所述立即释放药物制剂包含约 0.25-0.8% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 62-77% 的盐酸二甲双胍；约 3-10% 的羟丙基纤维素；约 5-21% 的微晶纤维素；约 5-9% 的羧甲基淀粉钠或约 5-8% 的低取代的羟丙基纤维素；及约 0.6-1.4% 的硬脂酸镁。任选的包衣可为白色 Opadry® II、橙色 Opadry® II、棕色 Opadry® II 或黄色 Opadry® II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0026] 在另一个方面，本发明提供立即释放药物制剂，所述立即释放药物制剂包含约 0.5% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 70.5% 的盐酸二甲双胍；约 8% 的羟丙基纤维素；约 12.5% 的微晶纤维素；约 8% 的羧甲基淀粉钠；及约 0.6% 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry® II、橙色 Opadry® II、棕色 Opadry® II 或黄色 Opadry® II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0027] 在另一个方面，本发明提供立即释放药物制剂，所述立即释放药物制剂包含约 0.25% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 71% 的盐酸二甲双胍；约 8% 的羟丙基纤维素；约 12.5% 的微晶纤维素；约 8% 的羧甲基淀粉钠；及约 0.6% 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry® II、橙色 Opadry® II、棕色 Opadry® II 或黄色 Opadry® II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0028] 在另一个方面，本发明提供立即释放药物制剂，所述立即释放药物制剂包含约 0.4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 61.5% 的盐酸二甲双胍；约 8% 的羟丙基纤维素；约 21% 的微晶纤维素；约 8.5% 的羧甲基淀粉钠；及约 1.4% 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry® II、橙色 Opadry® II、棕色 Opadry® II 或黄色 Opadry® II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0029] 在另一个方面，本发明提供立即释放药物制剂，所述立即释放药物制剂包含约 0.4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 72% 的盐酸二甲双胍；约 9% 的羟丙基纤维素；约 12.5% 的微晶纤维素；约 5% 的羧甲基淀粉钠；及约 1% 的硬脂酸镁。包衣可为

白色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0030] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 0.5% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 70.5% 的盐酸二甲双胍;约 5.5% 的羟丙基纤维素;约 20.5% 的微晶纤维素;约 5% 的羧甲基淀粉钠;及约 1% 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0031] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 0.5% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 75.5% 的盐酸二甲双胍;约 6% 的羟丙基纤维素;约 12.5% 的微晶纤维素;约 5% 的羧甲基淀粉钠;及约 0.6% 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0032] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 0.5% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 77% 的盐酸二甲双胍;约 10% 的羟丙基纤维素;约 5% 的微晶纤维素;约 7.5% 的羧甲基淀粉钠;及约 0.6% 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0033] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 0.8% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 69% 的盐酸二甲双胍;约 3% 的羟丙基纤维素;约 20% 的微晶纤维素;约 6.5% 的低取代的羟丙基纤维素;及约 0.8% 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0034] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 0.4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 68% 的盐酸二甲双胍;约 2.6% 的羟丙基纤维素;约 20% 的微晶纤维素;约 8% 的羧甲基淀粉钠;及约 0.6% 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0035] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 0.2% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 70.7% 的盐酸二甲双胍;约 8% 的羟丙基纤维素;约 12.5% 的微晶纤维素;约 8% 的羧甲基淀粉钠;及约 0.6% 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0036] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 2.5mg 的达格列净或约 3.08mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 500mg 的盐酸二甲双胍;任选的一种或多种粘合剂,任选的一种或多种填充剂,任选的一种或多种崩解剂,任选的一

种或多种润滑剂及任选的包衣。

[0037] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 2.5mg 的达格列净或约 3.08mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 500mg 的盐酸二甲双胍;约 19mg 的羟丙基纤维素;约 150mg 的微晶纤维素;约 60mg 的羧甲基淀粉钠;及约 4.5mg 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry® II、橙色 Opadry® II、棕色 Opadry® II 或黄色 Opadry® II。

优选的包衣可为白色 Opadry® II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0038] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 2.5mg 的达格列净或约 3.08mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 850mg 的盐酸二甲双胍;任选的一种或多种粘合剂,任选的一种或多种填充剂,任选的一种或多种崩解剂,任选的一种或多种润滑剂及任选的包衣。

[0039] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 2.5mg 的达格列净或约 3.08mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 850mg 的盐酸二甲双胍;约 96mg 的羟丙基纤维素;约 150mg 的微晶纤维素;约 96mg 的羧甲基淀粉钠;及约 7mg 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry® II、橙色 Opadry® II、棕色 Opadry® II 或黄色 Opadry® II。

优选的包衣可为白色 Opadry® II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0040] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 5mg 的达格列净或约 6.15mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 850mg 的盐酸二甲双胍;任选的一种或多种粘合剂,任选的一种或多种填充剂,任选的一种或多种崩解剂,任选的一种或多种润滑剂及任选的包衣。

[0041] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 5mg 的达格列净或约 6.15mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 850mg 的盐酸二甲双胍;约 97mg 的羟丙基纤维素;约 151mg 的微晶纤维素;约 97mg 的羧甲基淀粉钠;及约 7mg 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry® II、橙色 Opadry® II、棕色 Opadry® II 或黄色 Opadry® II。优选的包衣可为棕色 Opadry® II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0042] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 2.5mg 的达格列净或约 3.08mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 1000mg 的盐酸二甲双胍;任选的一种或多种粘合剂,任选的一种或多种填充剂,任选的一种或多种崩解剂,任选的一种或多种润滑剂及任选的包衣。

[0043] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 2.5mg 的达格列净或约 3.08mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 1000mg 的盐酸二甲双胍;约 113mg 的羟丙基纤维素;约 177mg 的微晶纤维素;约 113mg 的羧甲基淀粉钠;及约 9mg 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry® II、橙色 Opadry® II、棕色 Opadry® II 或黄色 Opadry® II。优选的包衣可为橙色 Opadry® II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0044] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 5mg

的达格列净或约 6.15mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物 ; 约 1000mg 的盐酸二甲双胍 ; 任选的一种或多种粘合剂, 任选的一种或多种填充剂, 任选的一种或多种崩解剂, 任选的一种或多种润滑剂及任选的包衣。

[0045] 在另一个方面, 本发明提供立即释放药物制剂, 所述立即释放药物制剂包含约 5mg 的达格列净或约 6.15mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物 ; 约 1000mg 的盐酸二甲双胍 ; 约 114mg 的羟丙基纤维素 ; 约 177mg 的微晶纤维素 ; 约 114mg 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 9mg 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。

优选的包衣可为黄色 Opadry[®] II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0046] 本发明还提供在哺乳动物中治疗与 SGLT2 活性相关的障碍或疾病的方法, 所述疾病包括糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病)、葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗、肾病、视网膜病、神经病和白内障、高血糖症、高胰岛素血症、高胆固醇血症、血脂障碍、游离脂肪酸或甘油的血液水平升高、高脂血症、高甘油三酯血症、肥胖症、伤口愈合、组织缺血、动脉粥样硬化或高血压, 所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物给药药物制剂, 所述药物制剂包含: (1) SGLT2 抑制剂; (2) 二甲双胍; 及 (3) 任选的包衣; 其中所述药物制剂为立即释放的且呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。优选的方法在人类中治疗 II 型糖尿病。优选的 SGLT2 抑制剂为达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物。

[0047] 在另一个方面, 本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法, 所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂, 所述药物制剂包含 SGLT2 抑制剂; 二甲双胍; 一种或多种粘合剂; 一种或多种填充剂; 一种或多种崩解剂; 及一种或多种润滑剂。优选的 SGLT2 抑制剂为达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂。

[0048] 在另一个方面, 本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法, 所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂, 所述药物制剂包含达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物; 盐酸二甲双胍; 羟丙基纤维素; 微晶纤维素; 崩解剂为羧甲基淀粉钠或低取代的羟丙基纤维素; 且润滑剂为硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂。

[0049] 在另一个方面, 本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法, 所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂, 所述药物制剂包含约 0.1-2% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物; 约 55-85% 的盐酸二甲双胍; 约 1-15% 的羟丙基纤维素; 约 2-25% 的微晶纤维素; 约 1-12% 的羧甲基淀粉钠或 3-10% 的低取代的羟丙基纤维素; 及约 0.25-5% 的硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂。

[0050] 在另一个方面, 本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法, 所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂, 所述药物制剂包含约 0.1-1% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物; 约 60-80% 的盐酸二甲双胍; 约 1-10% 的羟丙基纤维素; 约 2-25% 的微晶纤维素; 约 4-10% 的羧甲基淀粉钠或约 3-10% 的低取代的羟丙基纤维素; 及约 0.25-2.5% 的硬脂酸镁。任选的包衣可为白色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0051] 在另一个方面,本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂,所述药物制剂包含约 0.25-0.8%的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物;约 62-77%的盐酸二甲双胍;约 3-10%的羟丙基纤维素;约 5-21%的微晶纤维素;约 5-9%的羧甲基淀粉钠或 5-8%的低取代的羟丙基纤维素;及约 0.6-1.4%的硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂。

[0052] 在另一个方面,本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂,所述药物制剂包含约 0.5%的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物;约 70.5%的盐酸二甲双胍;约 8%的羟丙基纤维素;约 12.5%的微晶纤维素;约 8%的羧甲基淀粉钠;及约 0.6%的硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂,其中片剂是优选的。包衣可为白色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。

[0053] 在另一个方面,本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂,所述药物制剂包含约 0.25%的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物;约 71%的盐酸二甲双胍;约 8%的羟丙基纤维素;约 12.5%的微晶纤维素;约 8%的羧甲基淀粉钠;及约 0.6%的硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂,其中片剂是优选的。包衣可为白色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。

[0054] 在另一个方面,本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂,所述药物制剂包含约 0.4%的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物;约 61.5%的盐酸二甲双胍;约 8%的羟丙基纤维素;约 21%的微晶纤维素;约 8.5%的羧甲基淀粉钠;及约 1.4%的硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂,其中片剂是优选的。包衣可为白色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。

[0055] 在另一个方面,本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂,所述药物制剂包含约 0.4%的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物;约 72%的盐酸二甲双胍;约 9%的羟丙基纤维素;约 12.5%的微晶纤维素;约 5%的羧甲基淀粉钠;及约 1%的硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂,其中片剂是优选的。包衣可为白色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。

[0056] 在另一个方面,本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂,所述药物制剂包含约 0.5%的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物;约 70.5%的盐酸二甲双胍;约 5.5%的羟丙基纤维素;约 20.5%的微晶纤维素;约 5%的羧甲基淀粉钠;及约 1%的硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂,其中片剂是优选的。包衣可为白色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II、

橙色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。

[0057] 在另一个方面,本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂,所述药物制剂包含约 0.5% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物;约 75.5% 的盐酸二甲双胍;约 6% 的羟丙基纤维素;约 12.5% 的微晶纤维素;约 5% 的羧甲基淀粉钠;及约 0.6% 的硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂,其中片剂是优选的。包衣可为白色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。

[0058] 在另一个方面,本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂,所述药物制剂包含约 0.5% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物;约 77% 的盐酸二甲双胍;约 10% 的羟丙基纤维素;约 5% 的微晶纤维素;约 7.5% 的羧甲基淀粉钠;及约 0.6% 的硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂,其中片剂是优选的。包衣可为白色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。

[0059] 在另一个方面,本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂,所述药物制剂包含约 0.8% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物;约 69% 的盐酸二甲双胍;约 3% 的羟丙基纤维素;约 20% 的微晶纤维素;约 6.5% 的低取代的羟丙基纤维素;及约 0.8% 的硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂,其中片剂是优选的。包衣可为白色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。

[0060] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 0.4% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物;约 68% 的盐酸二甲双胍;约 2.6% 的羟丙基纤维素;约 20% 的微晶纤维素;约 8% 的羧甲基淀粉钠;及约 0.6% 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0061] 在另一个方面,本发明提供立即释放药物制剂,所述立即释放药物制剂包含约 0.2% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物;约 70.7% 的盐酸二甲双胍;约 8% 的羟丙基纤维素;约 12.5% 的微晶纤维素;约 8% 的羧甲基淀粉钠;及约 0.6% 的硬脂酸镁。包衣可为白色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。所述药物制剂呈片剂、储备颗粒剂或胶囊剂形式。

[0062] 在另一个方面,本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂,所述药物制剂包含约 2.5mg 的达格列嗪或约 3.08mg 的达格列嗪 (S) 丙二醇水合物;约 500mg 的盐酸二甲双胍;约 19mg 的羟丙基纤维素;约 150mg 的微晶纤维素;约 60mg 的羧甲基淀粉钠;及约 4.5mg 的硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂,其中片剂是优选的。包衣可为白色 Opadry[®] II、棕色

Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。

[0063] 在另一个方面,本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂,所述药物制剂包含约 2.5mg 的达格列净或约 3.08mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 850mg 的盐酸二甲双胍;约 96mg 的羟丙基纤维素;约 150mg 的微晶纤维素;约 96mg 的羧甲基淀粉钠;及约 7mg 的硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂,其中片剂是优选的。包衣可为白色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。

[0064] 在另一个方面,本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂,所述药物制剂包含约 5mg 的达格列净或约 6.15mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 850mg 的盐酸二甲双胍;约 97mg 的羟丙基纤维素;约 151mg 的微晶纤维素;约 97mg 的羧甲基淀粉钠;及约 7mg 的硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂,其中片剂是优选的。包衣可为白色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。

[0065] 在另一个方面,本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂,所述药物制剂包含约 2.5mg 的达格列净或约 3.08mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 1000mg 的盐酸二甲双胍;约 113mg 的羟丙基纤维素;约 177mg 的微晶纤维素;约 113mg 的羧甲基淀粉钠;及约 9mg 的硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂,其中片剂是优选的。包衣可为白色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。

[0066] 在另一个方面,本发明提供在人类中治疗 II 型糖尿病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的人类给药药物制剂,所述药物制剂包含约 5mg 的达格列净或约 6.15mg 的达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 1000mg 的盐酸二甲双胍;约 114mg 的羟丙基纤维素;约 177mg 的微晶纤维素;约 114mg 的羧甲基淀粉钠;及约 9mg 的硬脂酸镁。所述药物制剂为呈片剂、颗粒剂或胶囊剂形式的立即释放制剂,其中片剂是优选的。包衣可为白色 Opadry[®] II、棕色 Opadry[®] II、橙色 Opadry[®] II 或黄色 Opadry[®] II。

[0067] 为了制备本发明制剂,开发方法以实现达格列净和 / 或达格列净丙二醇水合物的可接受的化学稳定性和含量均匀性且得到可接受的片剂抗拉强度及所需要的溶出和崩解速率。关于片剂机械强度和含量均匀性的更深层次的讨论可参见“Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design”, 第二版, Ed. M. E. Aulton (2002) (Church Livingstone), 第 417-423 页,出于任何目的将其公开的内容引入到本申请中作为参考。

[0068] 因此,本发明提供制备立即释放制剂的方法,所述立即释放制剂包含:(1) SGLT2 抑制剂或其药用盐或溶剂化物,(2) 二甲双胍或其药用盐或溶剂化物及 (3) 任选的包衣。制备本发明制剂的优选方法参见图 3。一种方法包括:(a) 将粘合剂在水中溶解,得到粘合剂的溶液;(b) 将 SGLT2 抑制剂加到粘合剂的溶液中,得到 SGLT2 抑制剂-粘合剂-水的溶液

或 SGLT2 抑制剂 - 粘合剂 - 水的混悬液 ;(c) 将 SGLT2 抑制剂 - 粘合剂 - 水的溶液或混悬液在流化床中喷雾到二甲双胍上,由此进行流化床制粒,得到颗粒 ;(d) 对颗粒进行研磨 ;(e) 将颗粒与填充剂和崩解剂混合 ;(f) 进一步与润滑剂混合,得到最终混合物 ;(g) 将最终混合物压制成片剂 ;及 (h) 任选地,对片剂进行包衣。可选择的方法包括 : (a) 将粘合剂和 SGLT2 抑制剂同时加到水中 ;(b) 使粘合剂及部分或全部 SGLT2 抑制剂溶解,得到 SGLT2 抑制剂 - 粘合剂 - 水的溶液或 SGLT2 抑制剂 - 粘合剂 - 水的混悬液 ;(c) 将 SGLT2 抑制剂 - 粘合剂 - 水的溶液或混悬液在流化床中喷雾到二甲双胍上,由此进行流化床制粒,得到颗粒 ;(d) 对颗粒进行研磨 ;(e) 将颗粒与填充剂和崩解剂混合 ;(f) 进一步与润滑剂混合,得到最终混合物 ;(g) 将最终混合物压制成片剂 ;及 (h) 任选地,对片剂进行包衣。

[0069] 包含达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物的制剂为通过该方法制备的优选制剂。在优选的实施方案中,该方法制备以下制剂,所述制剂包含 :0.25-0.8% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物 ;约 62-77% 的盐酸二甲双胍 ;约 3-10% 的羟丙基纤维素 ;约 5-21% 的微晶纤维素 ;约 5-9% 的羧甲基淀粉钠 ;及约 0.6-1.4% 的硬脂酸镁。在更优选的实施方案中,该方法制备以下制剂,所述制剂包含 :约 0.1-1% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物 ;约 60-80% 的盐酸二甲双胍 ;约 1-10% 的羟丙基纤维素 ;约 2-25% 的微晶纤维素 ;约 4-10% 的羧甲基淀粉钠或约 3-10% 的低取代的羟丙基纤维素 ;及约 0.25-2.5% 的硬脂酸镁。通过本申请所述方法制备的制剂就达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物而言具有良好的含量均匀性,抗拉强度为约 2MPa (兆帕),崩解时间为 20 分钟,30 分钟后溶出超过 80% 及具有在考虑到片剂强度的情况下可行的最小片剂重量。

[0070] 在另一个方面,本发明提供制备立即释放制剂的方法,所述立即释放制剂包含 : (1) SGLT2 抑制剂或其药用盐或溶剂化物, (2) 二甲双胍或其药用盐或溶剂化物及 (3) 任选的包衣。一种方法包括 : (a) 将羟丙基纤维素 SSL 溶解在水中,得到 HPC (羟丙基纤维素) 的溶液 ;(b) 将 SGLT2 抑制剂加到 HPC 的溶液中,得到 SGLT2 抑制剂 -HPC- 水的溶液或 SGLT2 抑制剂 -HPC- 水的混悬液 ;(c) 将 SGLT2 抑制剂 -HPC- 水的溶液或混悬液在流化床中喷雾到二甲双胍上,由此进行流化床制粒,得到颗粒 ;(d) 对颗粒进行研磨 ;(e) 将颗粒与微晶纤维素和羧甲基淀粉钠混合 ;(f) 进一步与硬脂酸镁混合,得到最终混合物 ;(g) 将最终混合物压制成片剂 ;及 (h) 任选地,对片剂进行包衣。

[0071] 可选择的方法包括 : (a) 将羟丙基纤维素 SSL 和 SGLT2 抑制剂同时加到水中 ;(b) 使羟丙基纤维素 SSL 及部分或全部 SGLT2 抑制剂溶解,得到 SGLT2 抑制剂 -HPC- 水的溶液或 SGLT2 抑制剂 -HPC- 水的混悬液 ;(c) 将 SGLT2 抑制剂 -HPC- 水的溶液或混悬液在流化床中喷雾到二甲双胍上,由此进行流化床制粒,得到颗粒 ;(d) 对颗粒进行研磨 ;(e) 将颗粒与填充剂和崩解剂混合 ;(f) 进一步与润滑剂混合,得到最终混合物 ;(g) 将最终混合物压制成片剂 ;及 (h) 任选地,对片剂进行包衣。

[0072] 在另一个方面,本发明提供制备立即释放制剂的方法,所述立即释放制剂包含 : (1) 达格列净或其药用盐或溶剂化物, (2) 二甲双胍或其药用盐或溶剂化物及 (3) 任选的包衣。一种方法包括 : (a) 将羟丙基纤维素 SSL 溶解在水中,得到 HPC 的溶液 ;(b) 将达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物加到 HPC 的溶液中,得到达格列净 -HPC SSL- 水的溶液或达格列净 -HPC SSL- 水的混悬液 ;(c) 将达格列净 -HPC SSL- 水的混悬液在流化床中喷雾到二甲双胍上,由此进行流化床制粒,得到颗粒 ;(d) 对颗粒进行研磨 ;(e) 将颗粒与微晶纤维

素和羧甲基淀粉钠混合；(f) 进一步与硬脂酸镁混合，得到最终混合物；(g) 将最终混合物压制成片剂；及 (h) 任选地，对片剂进行包衣。

[0073] 可选择的方法包括：(a) 将羟丙基纤维素 SSL 和达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物同时加到水中；(b) 使羟丙基纤维素 SSL 及部分或全部达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物溶解，得到达格列嗪-HPC-水的溶液或达格列嗪-HPC-水的混悬液；(c) 将达格列嗪-HPC-水的溶液或混悬液在流化床中喷雾到二甲双胍上，由此进行流化床制粒，得到颗粒；(d) 对颗粒进行研磨；(e) 将颗粒与填充剂和崩解剂混合；(f) 进一步与润滑剂混合，得到最终混合物；(g) 将最终混合物压制成片剂；及 (h) 任选地，对片剂进行包衣。

[0074] 在一个实施方案中，通过该方法制备的制剂包含约 0.25-0.8% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物；约 62-77% 的盐酸二甲双胍；约 3-10% 的羟丙基纤维素；约 5-21% 的微晶纤维素；约 5-9% 的羧甲基淀粉钠；及约 0.6-1.4% 的硬脂酸镁。在更优选的实施方案中，该方法制备以下制剂，所述制剂包含约 0.1-1% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物；约 60-80% 的盐酸二甲双胍；约 1-10% 的羟丙基纤维素；约 2-25% 的微晶纤维素；约 4-10% 的羧甲基淀粉钠或约 3-10% 的低取代的羟丙基纤维素；及约 0.25-2.5% 的硬脂酸镁。

[0075] 在优选的实施方案中，所述 SGLT2 抑制剂和粘合剂在范围为 5 至 65°C 的温度混合。在更优选的实施方案中，所述 SGLT2 抑制剂和粘合剂在范围为 40 至 60°C 的温度混合。在最优选的实施方案中，所述 SGLT2 抑制剂和粘合剂在范围为 45 至 55°C 的温度混合。

[0076] 通过本申请所述方法制备的制剂就达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物而言具有良好的含量均匀性，抗拉强度为约 2MPa (兆帕)，崩解时间为 20 分钟，30 分钟后溶出超过 80% 及具有在考虑到片剂强度的情况下可行的最小片剂重量。

[0077] 适用于本申请的增容剂或填充剂或压缩剂的实例包括但不限于纤维素衍生物诸如微晶纤维素或木纤维素（包括微晶纤维素 302）、乳糖、无水乳糖、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉、右旋糖、甘露醇（包括甘露醇 Pearlitol SD 200）、果糖、木糖醇、山梨醇、玉米淀粉、改性玉米淀粉、无机盐诸如碳酸钙、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、糊精 / 葡萄糖结合剂、麦芽糊精、可压缩糖及其它已知的增容剂或填充剂和 / 或它们中两种或更多种的混合物。几种类型的微晶纤维素适用于本申请所述制剂，例如选自以下的微晶纤维素：**Avicel**[®] PH101 型、PH102 型、PH103 型、PH105 型、PH112 型、PH113 型、PH200 型和 PH301 型及其它类型的微晶纤维素诸如硅化微晶纤维素。几种类型的乳糖适用于本申请所述制剂，例如选自以下的乳糖：无水乳糖、乳糖一水合物、可快速流动的乳糖、可直接压缩的无水乳糖及改性的乳糖一水合物。本发明优选的填充剂或压缩助剂为微晶纤维素 PH102。

[0078] 适用于本申请的粘合剂的实例包括但不限于甲基纤维素、羧甲基纤维素（包括羧甲基纤维素钠）、羟丙基纤维素（包括 HPC-SSL、HPC-SL、HPC-L、HPC-EXF、HPC-ELF 等）、羟丙基甲基纤维素、玉米淀粉、预胶化淀粉、改性玉米淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)（包括羟丙基甲基纤维素 2208）、乳糖、阿拉伯胶、阿拉伯胶、明胶、琼脂、乙基纤维素、乙酸纤维素、西黄蓍胶、海藻酸钠、支链淀粉及蜡粘合剂诸如巴西棕榈蜡、石蜡、鲸蜡、聚乙烯类或微晶蜡及其它常规粘合剂和 / 或它们中两种或更多种的混合物。本发明优选的粘合剂为羟丙基纤维素 SSL、羟丙基纤维素 SL、羟丙基纤维素 ELF、聚乙烯醇-聚乙二醇和聚乙烯基吡咯烷酮。最优选的粘合剂为羟丙基纤维素 SSL。

[0079] 适于在本发明中用作粘合剂的 HPC 聚合物包括摩尔质量分布在以下范围内的那些 HPC 聚合物：1000 至 400,000g/摩尔，优选为 1000 至 300,000g/摩尔且更优选为 1000 至 200,000g/摩尔。另外，适于在本发明中用作粘合剂的具有上述摩尔质量分布的 HPC 聚合物优选具有以下重均摩尔质量：小于 90,000g/摩尔，更优选小于 70,000g/摩尔且甚至更优选小于 40,000g/摩尔。另外，适于在本发明中用作粘合剂的具有上述摩尔质量分布的 HPC 聚合物优选具有以下数均摩尔质量：小于 50,000g/摩尔，更优选小于 45,000g/摩尔且甚至更优选地小于 25,000g/摩尔。

[0080] 重均摩尔质量 M_w 如下定义：

$$[0081] \quad M_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$$

[0082] 其中 N_i 为摩尔质量为 M_i 的分子数目。

[0083] 数均摩尔质量 M_n 如下定义：

$$[0084] \quad M_n = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i}$$

[0085] 其中 N_i 为摩尔质量为 M_i 的分子数目。

[0086] 适用于本申请的崩解剂的实例包括但不限于交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、淀粉、马铃薯淀粉、预胶化淀粉、玉米淀粉、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素、低取代的羟丙基纤维素 LH21、交联聚乙烯基吡咯烷酮及其它已知的崩解剂。几种具体类型的崩解剂适用于本申请所述制剂。例如，可使用任何级别的交聚维酮（包括例如交聚维酮 XL-10）且选自 Kollidon CL[®]、Polyplasdone XL[®]、Kollidon CL-M[®]、Polyplasdone XL-10[®] 和 Polyplasdone INF-10[®]。在一个实施方案中，若存在，则储备颗粒剂中的崩解剂为羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠和 / 或交聚维酮。优选的崩解剂为羧甲基淀粉钠和低取代的羟丙基纤维素 LH21。最优选的崩解剂为羧甲基淀粉钠。

[0087] 适用于本申请的润滑剂的实例包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸钙、滑石、巴西棕榈蜡、硬脂酸、棕榈酸、硬脂基富马酸钠、月桂基硫酸钠、棕榈酸硬脂酸甘油酯、棕榈酸、豆蔻酸及氢化植物油和脂肪及其它已知的润滑剂和 / 或它们中两种或更多种的混合物。本发明优选的润滑剂为硬脂酸镁。

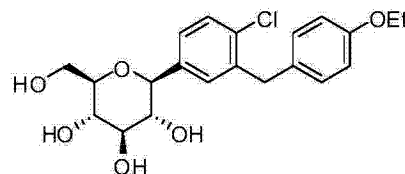
[0088] 适用于本申请的助流剂和 / 或抗粘附剂的实例包括但不限于二氧化硅、胶态二氧化硅、硅酸镁、三硅酸镁、滑石及其它形式的二氧化硅诸如聚集的硅酸盐和水化硅胶。

[0089] 若存在，则片剂或胶囊剂的包衣可包含约 10% 至约 95% 的聚合物（基于包衣层的重量）且可使用常规方法来制备。片剂或胶囊剂的膜包衣包含约 20% 至约 90% 的聚合物（基于包衣层的重量）。所述制剂可含有至少一种包衣层聚合物和包衣溶剂（例如水），所述包衣溶剂用于加工且通过干燥来除去。适于包衣层的聚合物的实例包括但不限于羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇 (PVA)、乙基纤维素、甲基丙烯酸（酯）聚合物、羟丙基纤维素和淀粉。包衣层聚合物可为 PVA。包衣层聚合物可为羟丙基纤维素。PVA 的使用使标志清晰度和膜粘附性得以提高且有助于对药物的较快包衣，而对药物的较快包衣就达格列净制剂而言应该

是重要的,这是因为所述化合物具有温度敏感性。包衣还可任选包含约 0wt% 至约 30wt% 的增塑剂(基于包衣层的重量);例如,增塑剂占包衣层的约 15wt% 至约 25wt%。适当的增塑剂包括但不限于例如三醋汀、酞酸二乙酯、癸二酸三丁酯、聚乙二醇(PEG)、甘油、三醋汀和枸橼酸三乙酯。增塑剂为具有以下分子量的聚乙二醇:200 至 20,000、400 至 4,000 或 400。

[0090] 包衣还可任选包含抗粘附剂或助流剂诸如滑石、烟雾硅胶或硬脂酸镁或遮光剂诸如二氧化钛。包衣层可任选包含一种或多种色素,例如基于氧化铁的色素。可商购的包衣材料的实例包括 Opadry[®]HP、白色 Opadry[®]II、黄色 Opadry[®]II、橙色 Opadry[®]II 和棕色 Opadry[®]II。白色 Opadry[®]II 85F18422 由聚乙烯醇、聚乙二醇、二氧化钛和滑石构成。Opadry[®]II PVA 还包括黄色 Opadry[®]II 85F92582,其由聚乙烯醇、聚乙二醇、二氧化钛、滑石和黄色氧化铁构成。本发明优选的包衣为白色 Opadry[®]II、棕色 Opadry[®]II、橙色 Opadry[®]II 和黄色 Opadry[®]II。

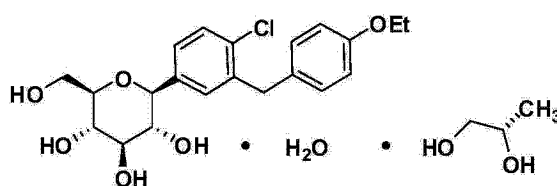
[0091]



[0092] 达格列净即 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇(达格列净)

[0093] 达格列净可使用与美国专利 6,515,117 或所公布的国际申请 W003/099836 和 W02008/116179 中所述类似的方法来制备,出于任何目的将其公开的内容引入到本申请中作为参考。SGLT2EC₅₀ = 1.1nM。

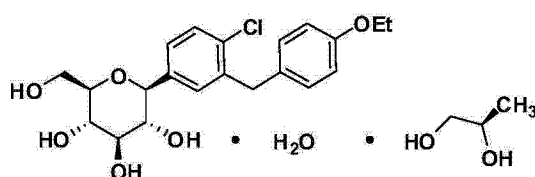
[0094]



[0095] 达格列净 (S)PGS 即 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇 (S)-丙-1, 2-二醇水合物 (1:1:1)

[0096] 达格列净 (S) 丙二醇水合物 (1:1:1) 可使用与所公布的申请 W008/002824 和 W02008/116179 中所述类似的方法来制备,出于任何目的将其公开的内容引入到本申请中作为参考。SGLT2EC₅₀ = 1.1nM。

[0097]



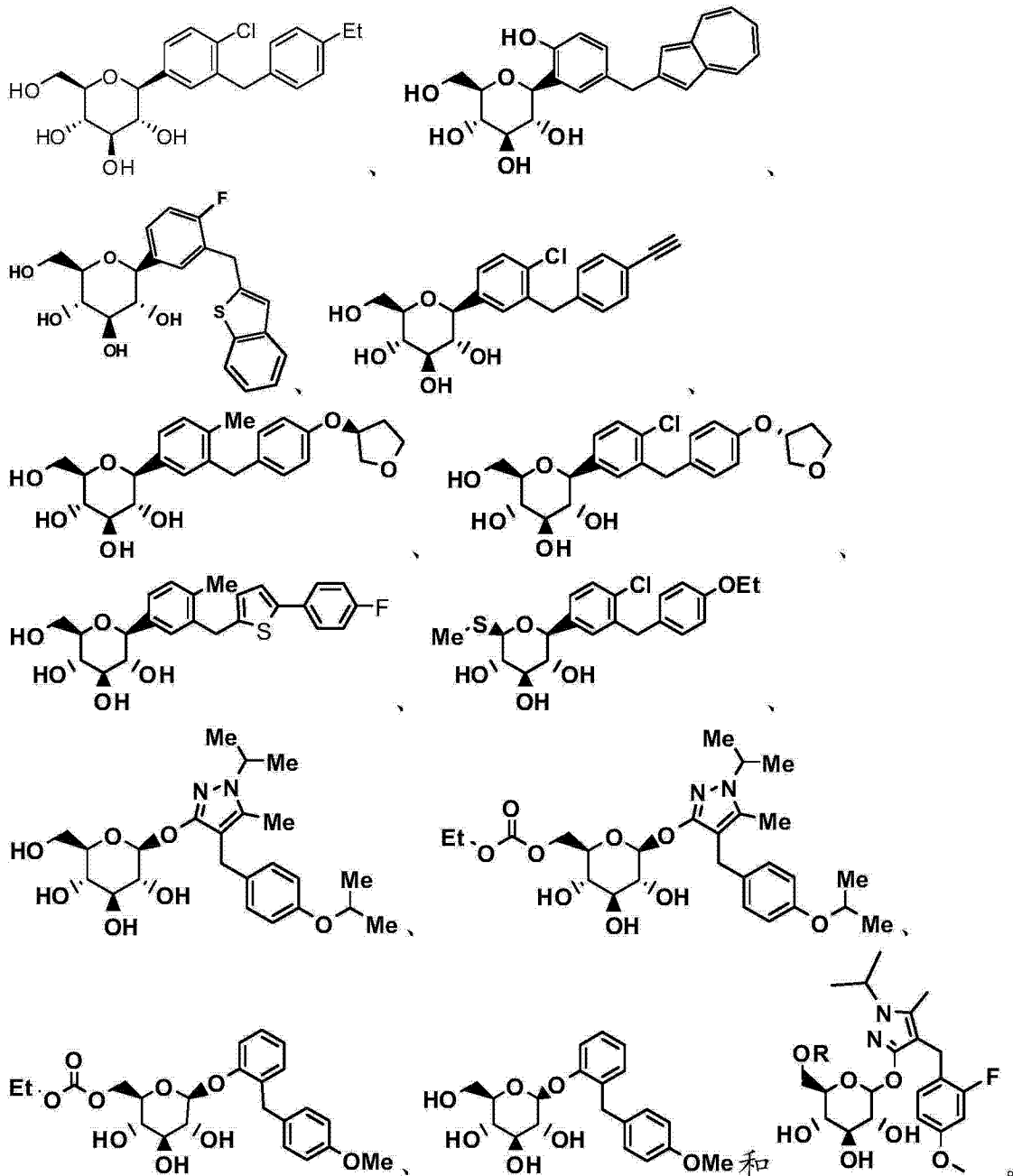
[0098] 达格列净 (R)PGS 即 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苄基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇 (R)-丙-1, 2-二醇水合物 (1:1:1)

[0099] 达格列净 (R) 丙二醇水合物 (1:1:1) 可使用与 W008/002824 和 W02008/116179 中所述类似的方法来制备, 出于任何目的将其公开的内容引入到本申请中作为参考。SGLT2EC₅₀ = 1. 1nM。

[0100] 不同形式的抗糖尿病药二甲双胍适用于本发明双层片剂, 所述形式包括其药用盐, 诸如盐酸盐、氢溴酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、对氯苯氧基乙酸盐或双羟萘酸盐。富马酸盐和琥珀酸盐优选为二甲双胍 (2:1) 富马酸盐和二甲双胍 (2:1) 琥珀酸盐。盐酸二甲双胍是优选的。

[0101] 本发明还包括以下制剂, 其中 SGLT2 抑制剂为美国专利 6, 414, 126 中描述的式 (I) 化合物, 出于任何目的将其公开的内容引入到本申请中作为参考。本发明包括的其它 SGLT2 抑制剂包括舍格列净、瑞格列净、依碳酸瑞格列净、卡格列净 (canagliflozin)、BI-10773 和 BI-44847、ASP-1941、R-7201、LX-4211、YM-543、AVE 2268、TS-033 或 SGL-0100 及 US7, 589, 193、W02007007628、EP2009010、W0200903596、US2009030198、US7, 288, 528 和 US2007/0197623 中公开的化合物, 出于任何目的将其公开的内容引入到本申请中作为参考。除达格列净外, 以下 SGLT2 抑制剂也是优选的:

[0102]



[0103] 在另一个方面,本发明提供包含二甲双胍和 SGLT2 抑制剂的药物制剂在制备或制造用于治疗糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病)、葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗及糖尿病并发症诸如肾病、视网膜病、神经病和白内障、高血糖症、高胰岛素血症、高胆固醇血症、血脂障碍、游离脂肪酸或甘油的血液水平升高、高脂血症、高甘油三酯血症、肥胖症、伤口愈合、组织缺血、动脉粥样硬化和高血压的药物中的用途。

[0104] 在另一个方面,本发明提供包含二甲双胍、SGLT2 抑制剂、一种或多种粘合剂、一种或多种填充剂、一种或多种崩解剂、一种或多种润滑剂及任选的包衣的药物制剂在制备或制造用于治疗糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病)、葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗及糖尿病并发症诸如肾病、视网膜病、神经病和白内障、高血糖症、高胰岛素血症、高胆固醇血症、血脂障碍、游离脂肪酸或甘油的血液水平升高、高脂血症、高甘油三酯血症、肥胖症、伤口愈合、组织缺血、动脉粥样硬化和高血压的药物中的用途。

[0105] 在另一个方面,本发明提供包含二甲双胍、SGLT2 抑制剂、羟丙基纤维素、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠或低取代的羟丙基纤维素、硬脂酸镁及任选的包衣的药物制剂在制备或制造用于治疗糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病)、葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗及糖尿病并发症诸如肾病、视网膜病、神经病和白内障、高血糖症、高胰岛素血症、高胆固醇血症、血脂障碍、游离脂肪酸或甘油的血液水平升高、高脂血症、高甘油三酯血症、肥胖症、伤口愈合、组织缺血、动脉粥样硬化和高血压的药物中的用途。

[0106] 在另一个方面,本发明提供包含 0.25-0.8% 的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物、约 62-77% 的盐酸二甲双胍、约 3-10% 的羟丙基纤维素、约 5-21% 的微晶纤维素、约 5-9% 的羧甲基淀粉钠或约 5-8% 的低取代的羟丙基纤维素、约 0.6-1.4% 的硬脂酸镁及任选的包衣的药物制剂在制备或制造用于治疗糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病)、葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗及糖尿病并发症诸如肾病、视网膜病、神经病和白内障、高血糖症、高胰岛素血症、高胆固醇血症、血脂障碍、游离脂肪酸或甘油的血液水平升高、高脂血症、高甘油三酯血症、肥胖症、伤口愈合、组织缺血、动脉粥样硬化和高血压的药物中的用途。

[0107] 在另一个方面,本发明提供包含约 0.5% 的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物、约 70.5% 的盐酸二甲双胍、约 8% 的羟丙基纤维素、约 12.5% 的微晶纤维素、约 8% 的羧甲基淀粉钠及约 0.6% 的硬脂酸镁的药物制剂在制备或制造用于治疗 II 型糖尿病的药物中的用途。

[0108] 在另一个方面,本发明提供包含约 0.25% 的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物、约 71% 的盐酸二甲双胍、约 8% 的羟丙基纤维素、约 12.5% 的微晶纤维素、约 8% 的羧甲基淀粉钠及约 0.6% 的硬脂酸镁的药物制剂在制备或制造用于治疗 II 型糖尿病的药物中的用途。

[0109] 在另一个方面,本发明提供包含约 0.4% 的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物、约 61.5% 的盐酸二甲双胍、约 8% 的羟丙基纤维素、约 21% 的微晶纤维素、约 8.5% 的羧甲基淀粉钠及约 1.4% 的硬脂酸镁的药物制剂在制备或制造用于治疗 II 型糖尿病的药物中的用途。

[0110] 在另一个方面,本发明提供包含约 0.4% 的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物、约 72% 的盐酸二甲双胍、约 9% 的羟丙基纤维素、约 12.5% 的微晶纤维素、约 5% 的羧甲基淀粉钠及约 1% 的硬脂酸镁的药物制剂在制备或制造用于治疗 II 型糖尿病的药物中的用途。

[0111] 在另一个方面,本发明提供包含约 0.5% 的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物、约 70.5% 的盐酸二甲双胍、约 5.5% 的羟丙基纤维素、约 20.5% 的微晶纤维素、约 5% 的羧甲基淀粉钠及约 1% 的硬脂酸镁的药物制剂在制备或制造用于治疗 II 型糖尿病的药物中的用途。

[0112] 在另一个方面,本发明提供包含约 0.5% 的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物、约 75.5% 的盐酸二甲双胍、约 6% 的羟丙基纤维素、约 12.5% 的微晶纤维素、约 5% 的羧甲基淀粉钠及约 0.6% 的硬脂酸镁的药物制剂在制备或制造用于治疗 II 型糖尿病的药物中的用途。

[0113] 在另一个方面,本发明提供包含约 0.5% 的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物、约 77% 的盐酸二甲双胍、约 10% 的羟丙基纤维素、约 5% 的微晶纤维素、约 7.5% 的羧甲

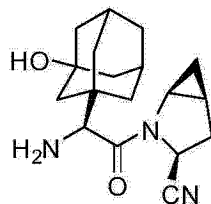
基淀粉钠及约 0.6% 的硬脂酸镁的药物制剂在制备或制造用于治疗 II 型糖尿病的药物中的用途。

[0114] 在另一个方面,本发明提供包含约 0.8% 的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物、约 69% 的盐酸二甲双胍、约 3% 的羟丙基纤维素、约 20% 的微晶纤维素、约 6.5% 的低取代的羟丙基纤维素及约 0.8% 的硬脂酸镁的药物制剂在制备或制造用于治疗 II 型糖尿病的药物中的用途。

[0115] 可将本发明药物制剂包装在任何有助于所述药物制剂稳定性的包装中。例如,可使用含有硅胶干燥剂的密封的高密度聚乙烯(HDPE)瓶或衬有 PVC 的铝泡罩。上述包装的使用有助于控制产品在室温的不良氧化。

[0116] 本发明还包括包衣片,其中包衣包含沙格列汀或其药用盐。呈游离碱形式、一水合物形式或盐酸盐形式的沙格列汀是优选的。包衣片包含片芯、第一包衣层、第二包衣层和任选的第三包衣层。片芯包含二甲双胍和 SGLT2 抑制剂。第一和第二包衣层任选含有沙格列汀,其中第一和第二包衣层中的至少一层含有沙格列汀。第三包衣层为任选的外部保护性包衣层。如下所示的沙格列汀可如美国专利 6,395,767 中所述那样来制备,出于任何目的将其公开的内容引入到本申请中作为参考。第一和第二包衣层以与 W02005/117841 中就制备内部密封包衣层或中间(药物)包衣层所述类似的方式来制备,出于任何目的将其公开的内容引入到本申请中作为参考。第三包衣层以与 W02005/117841 中就制备外部保护性包衣层所述类似的方式来制备。

[0117]



沙格列汀

[0118] 第一包衣层包含至多 95% 的聚合物(基于第一包衣层的重量)。所述制剂将含有至少一种包衣层聚合物和包衣溶剂,优选的溶剂为水,其用于加工且通过干燥来除去。第一包衣层聚合物可为羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇(PVA)、乙基纤维素、甲基丙烯酸(酯)聚合物或羟丙基纤维素,优选为 PVA。第一包衣层任选包含范围为约 0.5 至约 70% 且优选为约 30 至约 50% 的沙格列汀(基于第二包衣层的重量)。第一包衣层可包含:任选的增塑剂,诸如三醋汀、酞酸二乙酯、癸二酸三丁酯或聚乙二醇(PEG),优选为 PEG;抗粘附剂或助流剂,诸如滑石、烟雾硅胶或硬脂酸镁;及遮光剂,诸如二氧化钛。所述包衣层还可包含基于氧化铁的色素。一种包衣材料为可商购的,其商品名为 Opadry® HP 或白色 Opadry® II。

[0119] 第二包衣层具有与第一包衣层类似的组成且优选包含沙格列汀。

[0120] 第三包衣层具有与第一包衣层类似的组成,但不包含沙格列汀。

[0121] 因此,本发明提供包衣片,其包含(1)片芯,所述片芯包含二甲双胍和 SGLT2 抑制剂;(2)第一包衣层,所述第一包衣层任选包含沙格列汀;(3)第二包衣层,所述第二包衣层任选包含沙格列汀;及(4)任选的第三包衣层。盐酸二甲双胍是优选的且优选的 SGLT2 抑制剂为达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物。第一和第二包衣层中的至少一层含有沙格

列汀。第一和第二包衣层以与 W02005/117841 中就制备内部密封包衣层或中间（药物）包衣层所述类似的方式来制备。第三包衣层以与 W02005/117841 中就制备外部保护性包衣层所述类似的方式来制备。

[0122] 在另一个方面，本发明提供包衣片，其中 (1) 片芯包含达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；盐酸二甲双胍；羟丙基纤维素；微晶纤维素；羧甲基淀粉钠或低取代的羟丙基纤维素；及硬脂酸镁；(2) 第一包衣层包含基于聚乙烯醇的聚合物；(3) 第二包衣层包含沙格列汀和基于聚乙烯醇的聚合物；及 (4) 第三包衣层包含基于聚乙烯醇的聚合物。

[0123] 在另一个方面，本发明提供包衣片，其中 (1) 片芯包含约 0.25-0.8% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 62-77% 的盐酸二甲双胍；约 3-10% 的羟丙基纤维素；约 5-21% 的微晶纤维素；约 5-9% 的羧甲基淀粉钠或约 5-8% 的低取代的羟丙基纤维素；及约 0.6-1.4% 的硬脂酸镁；(2) 第一包衣层包含 Opadry® HP；(3) 第二包衣层包含沙格列汀和 Opadry® HP；及 (4) 第三包衣层包含 Opadry® HP。

[0124] 在另一个方面，本发明提供包衣片，其中 (1) 片芯包含约 0.1-1% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 60-80% 的盐酸二甲双胍；约 1-10% 的羟丙基纤维素；约 2-25% 的微晶纤维素；约 4-10% 的羧甲基淀粉钠或约 3-10% 的低取代的羟丙基纤维素；及约 0.25-2.5% 的硬脂酸镁；(2) 第一包衣层包含 Opadry® HP；(3) 第二包衣层包含沙格列汀和 Opadry® HP；及 (4) 第三包衣层包含 Opadry® HP。

[0125] 在另一个方面，本发明提供包衣片，其中 (1) 片芯包含：

[0126] (A) 约 0.5% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 70.5% 的盐酸二甲双胍；约 8% 的羟丙基纤维素；约 12.5% 的微晶纤维素；约 8% 的羧甲基淀粉钠；及约 0.6% 的硬脂酸镁；

[0127] (B) 约 0.25% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 71% 的盐酸二甲双胍；约 8% 的羟丙基纤维素；约 12.5% 的微晶纤维素；约 8% 的羧甲基淀粉钠；及约 0.6% 的硬脂酸镁；

[0128] (C) 约 0.4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 61.5% 的盐酸二甲双胍；约 8% 的羟丙基纤维素；约 21% 的微晶纤维素；约 8.5% 的羧甲基淀粉钠；及约 1.4% 的硬脂酸镁；

[0129] (D) 约 0.4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 72% 的盐酸二甲双胍；约 9% 的羟丙基纤维素；约 12.5% 的微晶纤维素；约 5% 的羧甲基淀粉钠；及约 1% 的硬脂酸镁；

[0130] (E) 约 0.5% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 70.5% 的盐酸二甲双胍；约 5.5% 的羟丙基纤维素；约 20.5% 的微晶纤维素；约 5% 的羧甲基淀粉钠；及约 1% 的硬脂酸镁；

[0131] (F) 约 0.5% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 75.5% 的盐酸二甲双胍；约 6% 的羟丙基纤维素；约 12.5% 的微晶纤维素；约 5% 的羧甲基淀粉钠；及约 0.6% 的硬脂酸镁；

[0132] (G) 约 0.5% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 77% 的盐酸二甲双胍；

约 10% 的羟丙基纤维素 ; 约 5% 的微晶纤维素 ; 约 7.5% 的羧甲基淀粉钠 ; 及约 0.6% 的硬脂酸镁 ; 或

[0133] (H) 约 0.8% 的达格列嗪或达格列嗪 (S) 丙二醇水合物 ; 约 69% 的盐酸二甲双胍 ; 约 3% 的羟丙基纤维素 ; 约 20% 的微晶纤维素 ; 约 6.5% 的低取代的羟丙基纤维素 ; 及约 0.8% 的硬脂酸镁 ;

[0134] (2) 第一包衣层包含 Opadry® HP;

[0135] (3) 第二包衣层包含沙格列汀和 Opadry® HP; 及

[0136] (4) 第三包衣层包含 Opadry® HP。

[0137] Opadry® HP 包含 40% 的聚乙烯醇、20% 的聚乙二醇、15% 的滑石和 25% 的二氧化钛。

[0138] 在另一个方面, 本发明提供联合治疗, 其包括本发明片剂与一种或多种以下药物的组合: 抗糖尿病药; 抗高血糖药; 降血脂药 / 降脂药; 抗肥胖症药; 抗高血压药; 食欲抑制剂; 胰岛素促分泌剂、胰岛素增敏剂、葡萄糖激酶活化剂、糖皮质激素拮抗剂、果糖 -1, 6- 二磷酸酶抑制剂、AMP 激酶活化剂、肠降血糖素途径调节剂诸如肠降血糖素促分泌剂诸如 GPR119 或 GPR40 激动剂、肠降血糖素模拟物诸如百泌达 (Byetta) 及肠降血糖素增效剂、胆汁酸多价螯合剂或胆汁酸受体激动剂诸如 TGR5 激动剂、多巴胺受体激动剂诸如 Cycloset、醛糖还原酶抑制剂、PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂、PPAR δ 拮抗剂或激动剂、PPAR α / γ 双重激动剂、11- β -HSD-1 抑制剂、除沙格列汀外的二肽基肽酶 IV (DPP4) 抑制剂、除达格列嗪外的 SGLT2 抑制剂、胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1)、GLP-1 激动剂及 PTP-1B 抑制剂。还包括发挥减少食物摄取作用的降体重药 (诸如西布曲明、CB1 拮抗剂、5HT2C 激动剂或 MCHR1 拮抗剂) 及减少营养物质吸收的药物 (诸如脂肪酶抑制剂 (奥利司他)) 及增加能量消耗的药物 (诸如拟甲状腺素药) 或减缓胃肠运动的药物 (诸如支链淀粉模拟物或生长激素释放激素拮抗剂)。

[0139] 适于与本发明制剂联用的抗糖尿病药的实例包括但不限于 α 葡萄糖苷酶抑制剂 (阿卡波糖或米格列醇)、胰岛素类 (包括胰岛素促分泌剂或胰岛素增敏剂)、氯茴苯酸类 (瑞格列奈)、磺酰脲类 (格列美脲、格列本脲、格列齐特、氯磺丙脲和格列吡嗪)、双胍 / 格列本脲组合 (Glucovance®)、噻唑烷二酮类 (例如曲格列酮、罗格列酮和吡格列酮)、PPAR α 激动剂、PPAR γ 激动剂、PPAR α / γ 双重激动剂、糖原磷酸化酶抑制剂、脂肪酸结合蛋白 (aP2) 抑制剂、GPR119 调节剂、GPR40 调节剂、葡萄糖激酶抑制剂、胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 和 GLP-1 受体的其它激动剂、除达格列嗪外的 SGLT2 抑制剂及除沙格列汀外的二肽基肽酶 IV (DPP4) 抑制剂。

[0140] 其它适当的噻唑烷二酮类包括但不限于 MCC-555 (参见美国专利 5, 594, 016, Mitsubishi)、法格列扎 (GI-262570, Glaxo-Wellcome)、恩格列酮 (CP-68722, Pfizer) 或达格列酮 (CP-86325, Pfizer; 伊格列酮, MIT/Johnson&Johnson)、瑞格列扎 (JTT-501, JPNT/Pharmacia&Upjohn)、来格列酮 (R-119702, Sankyo/WL)、利拉鲁肽 (NN-2344, Dr. Reddy/NN) 和 (Z)-1, 4-二-4-[(3, 5- 二氧代 -1, 2, 4- 噁二唑烷 -2- 基 - 甲

基)] 苯氧基丁-2-烯 (YM-440, Yamanouchi)。

[0141] PPAR α 激动剂、PPAR γ 激动剂和 PPAR α/γ 双重激动剂的实例包括但不限于莫格他唑、培利格列扎、泰沙格列赛、AR-H039242 (Astra/Zeneca)、GW-501516 (Glaxo-Wellcome)、KRP297 (Kyorin Merck) 及 Murakami 等人, “A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor A (PPAR α) and PPAR γ . Effect on PPAR α Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats”, *Diabetes* 47, 1841-1847 (1998)、W001/21602 及美国专利 6, 414, 002 和美国专利 6, 653, 314 中公开的那些物质, 将其公开的内容引入到本申请中作为参考且使用其中描述的剂量。在一个实施方案中, 在所引用的参考文献中优选指定的化合物优选用于本申请。

[0142] 适当的 aP2 抑制剂包括但不限于 1999 年 9 月 7 日提交的美国申请 09/391, 053 和美国专利 6, 548, 529 中公开的那些物质, 将其公开的内容引入到本申请中作为参考且使用其中描述的剂量。

[0143] 适当的 DPP4 抑制剂包括但不限于西他列汀和维格列汀及 W099/38501、W099/46272、W099/67279 (PROBIODRUG)、W099/67278 (PROBIODRUG) 和 W099/61431 (PROBIODRUG) 中公开的那些物质、Hughes 等人, *Biochemistry*, 38(36), 11597-11603, 1999 中公开的 NVP-DPP728A(1-[[[2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基]氨基]乙酰基]-2-氰基-(S)-吡咯烷) (Novartis)、TSL-225 (色氨酸酰基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-3-羧酸 (参见 Yamada 等人, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 8(1998) 1537-1540)、Ashworth 等人, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 第 6 卷, No. 22, 第 1163-1166 和 2745-2748 页 (1996) 中公开的 2-氰基吡咯烷类和 4-氰基吡咯烷类及美国申请 10/899, 641 中公开的化合物, 将上述所有文献公开的内容引入到本申请中作为参考且使用其中描述的剂量。

[0144] 适于在本发明中用于联合治疗的 SGLT2 抑制剂描述在本申请中。

[0145] 适当的氯茴苯酸类包括那格列奈 (Novartis) 或 KAD1229 (PF/Kissei)。

[0146] 适于与本发明制剂联用的抗高血糖药的实例包括但不限于胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 诸如 GLP-1 (1-36) 酰胺、GLP-1 (7-36) 酰胺、GLP-1 (7-37) (参见美国专利 5, 614, 492 且将其引入到本申请中作为参考) 及艾塞那肽 (Amylin/Lilly)、LY-315902 (Lilly)、MK-0431 (Merck)、利拉鲁肽 (NovoNordisk)、ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals A/S)、CJC-1131 (Conjuchem Inc) 及 W003/033671 中公开的化合物, 将其引入到本申请中作为参考。

[0147] 适于与本发明制剂联用的降血脂药/降脂药的实例包括一种或多种 MTP 抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、纤维酸衍生物、ACAT 抑制剂、脂肪氧化酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、回肠 Na⁺/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、LDL 受体活性上调剂、胆汁酸多价螯合剂、胆固醇酯转移蛋白 (例如 CETP 抑制剂诸如托彻普 (CP-529414, Pfizer) 和 JTT-705 (Akros Pharma))、PPAR 激动剂 (如上所述) 和 / 或烟酸及其衍生物。降血脂药可为 LD2 受体活性上调剂, 诸如 3-(13-羟基-10-氧代十四烷基)-5, 7-二甲氨基-异苯并呋喃-1(3H)-酮 (MD-700, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) 和 4-(2-丙烯基)-(3a, 4a, 5a)-胆甾烷-3-醇 (LY295427, Eli Lilly)。优选的降血脂药包括例如普

伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、阿伐他汀和罗苏伐他汀 (ZD-4522)。

[0148] 可如上所述使用的 MTP 抑制剂的实例包括但不限于美国专利 5, 595, 872、美国专利 5, 739, 135、美国专利 5, 712, 279、美国专利 5, 760, 246、美国专利 5, 827, 875、美国专利 5, 885, 983 和美国专利 5, 962, 440 中公开的那些物质, 将上述所有文献公开的内容引入到本申请中作为参考。

[0149] 可与本发明制剂联用的 HMG CoA 还原酶抑制剂的实例包括但不限于美国专利 3, 983, 140 中公开的美伐他汀及相关化合物、美国专利 4, 231, 938 中公开的洛伐他汀 (美维诺林) 及相关化合物、诸如美国专利 4, 346, 227 中公开的普伐他汀及相关化合物和美国专利 4, 448, 784 和 4, 450, 171 中公开的辛伐他汀及相关化合物。可适用于本申请的其它 HMG CoA 还原酶抑制剂包括但不限于美国专利 5, 354, 772 中公开的氟伐他汀、美国专利 5, 006, 530 和 5, 177, 080 中公开的西立伐他汀、美国专利 4, 681, 893、5, 273, 995、5, 385, 929 和 5, 686, 104 中公开的阿托伐他汀、美国专利 5, 011, 930 中公开的阿伐他汀 (Nissan/Sankyo 的尼伐他汀 (NK-104))、美国专利 5, 260, 440 中公开的罗苏伐他汀 (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)) 及美国专利 5, 753, 675 中公开的相关抑制素化合物、美国专利 4, 613, 610 中公开的甲羟戊酸内酯衍生物的吡啶类似物、PCT 申请 W086/03488 中公开的甲羟戊酸内酯衍生物的茛类似物、美国专利 4, 647, 576 中公开的 6-[2-(取代的吡咯-1-基)-烷基]吡喃-2-酮及其衍生物、Searle 的 SC-45355 (3-取代的戊二酸衍生物) 二氯乙酸酯 / 盐、PCT 申请 W086/07054 中公开的甲羟戊酸内酯的咪唑类似物、法国专利 2, 596, 393 中公开的 3-羧基-2-羟基-丙烷-膦酸衍生物、欧洲专利申请 0221025 中公开的 2, 3-二取代的吡咯、咪唑和噻吩衍生物、美国专利 4, 686, 237 中公开的甲羟戊酸内酯的萘基类似物、诸如美国专利 4, 499, 289 中公开的八氢萘类、欧洲专利申请 0142146A2 中公开的美维诺林 (洛伐他汀) 的酮基类似物及美国专利 5, 506, 219 和 5, 691, 322 中公开的喹啉和吡啶衍生物。将上述所有文献公开的内容引入到本申请中作为参考。另外, 可用于抑制 HMG CoA 还原酶的次膦酸化合物诸如 GB2205837 中公开的那些物质适于与本发明制剂联用。

[0150] 适用于本申请的角鲨烯合成酶抑制剂的实例包括但不限于美国专利 5, 712, 396 中公开的 α -膦酰基-磺酸酯 / 盐、Biller 等人, J. Med. Chem., 1988, 第 31 卷, No. 10, 第 1869-1871 页中公开的那些物质 (包括类异戊二烯 (氧膦基-甲基) 膦酸酯 / 盐) 及其它已知的角鲨烯合成酶抑制剂 (例如美国专利 4, 871, 721 和 4, 924, 024 及 Biller, S. A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M. M. 和 Poulter, C. D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996) 中公开的角鲨烯合成酶抑制剂)。适用于本申请的其它角鲨烯合成酶抑制剂包括 P. Ortiz de Montellano 等人, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249 中公开的茛类焦膦酸酯 / 盐; Corey 和 Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293 中公开的法尼基二膦酸酯 / 盐类似物 A 和前角鲨烯焦膦酸酯 / 盐 (PSQ-PP) 类似物; McClard, R. W. 等人, J. A. C. S., 1987, 109, 5544 中公开的氧膦基膦酸酯 / 盐; 及 Capson, T. L., 博士论文, 1987 年 6 月, Dept. Med. Chem. U of Utah, 摘要, 目录表格, 第 16, 17, 40-43 和 48-51 页及总结中公开的环丙烷类。将所引用的所有参考文献引入到本申请中作为参考。

[0151] 可与本发明制剂联用的纤维酸衍生物的实例包括但不限于非诺贝特、吉非贝

齐、氯贝丁酯、苯扎贝特、环丙贝特、克利贝特等、美国专利 3,674,836 中公开的普罗布考及相关化合物、胆汁酸多价螯合剂诸如考来烯胺、考来替泊和 DEAE-葡聚糖凝胶 (Secholex[®], Policexide[®]) 及保脂妥 (Rhone-Poulenc)、Eisai E-5050 (N 经取代的乙醇胺衍生物)、伊马昔尔 (HOE-402)、四氢抑脂素 (THL)、istigmastanylphos-phorylcholine (SPC, Roche)、氨基环糊精 (Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ-814 (萘衍生物)、甲亚油酰胺 (Sumitomo)、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277,082 和 CL-283,546 (二取代的脲衍生物)、烟酸、阿昔莫司、阿昔吠喃、新霉素、对氨基水杨酸、阿司匹林、诸如美国专利 4,759,923 中公开的聚(二烯丙基甲基胺)衍生物、诸如美国专利 4,027,009 中公开的季胺聚(二烯丙基二甲基氯化铵)和紫罗烯类及其它已知的降血清胆固醇药。在一个实施方案中,纤维酸衍生物为普罗布考或吉非贝齐。将所引用的所有参考文献引入到本申请中作为参考。

[0152] 可与本发明制剂联用的 ACAT 抑制剂的实例包括但不限于以下文献中公开的那些物质或 TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd): 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 等人, 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 secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause 等人, 编辑: Ruffolo, Robert R., Jr., Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, 出版商: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic 等人, 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 等人, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62。将所引用的所有参考文献引入到本申请中作为参考。

[0153] 适于与本发明制剂联用的胆固醇吸收抑制剂的实例包括但不限于 SCH48461 (Schering-Plough) 及 Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) 和 J. Med. Chem. 41, 973 (1998) 中公开的那些物质, 将其引入到本申请中作为参考。

[0154] 适于与本发明制剂联用的回肠 Na⁺/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂的实例包括但不限于 Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999) 中公开的化合物, 将其引入到本申请中作为参考。

[0155] 可与本发明制剂联用的脂肪氧化酶抑制剂的实例包括但不限于 15-脂肪氧化

酶 (15-LO) 抑制剂诸如 W097/12615 中公开的苯并咪唑衍生物、W097/12613 中公开的 15-LO 抑制剂、W096/38144 中公开的异噻唑酮类及 Sendobry 等人, “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 和 Cornicelli 等人, “15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease”, Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20 中公开的 15-LO 抑制剂。将所引用的所有参考文献引入到本申请中作为参考。

[0156] 适于与本发明制剂联用的抗高血压药的实例包括但不限于 β 肾上腺素能阻断药、钙通道阻断药 (L-型和 T-型; 例如地尔硫草、维拉帕米、硝苯地平、氨氯地平和米贝拉地尔)、利尿药 (例如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯噻嗪、泊利噻嗪、苄噻嗪、依他尼酸、替尼酸、氯噻酮、呋塞米、莫唑胺、布美他尼、氨苯喋啶、阿米洛利和螺内酯)、肾素抑制剂、ACE 抑制剂 (例如卡托普利、佐芬普利、福辛普利、依那普利、西纳普利、西拉普利、地拉普利、喷托普利、喹那普利、雷米普利和赖诺普利)、AT-1 受体拮抗剂 (例如氯沙坦、厄贝沙坦和缬沙坦)、ET 受体拮抗剂 (例如西他生坦、阿曲生坦及美国专利 5, 612, 359 和 6, 043, 265 中公开的化合物)、双重 ET/AII 拮抗剂 (例如 W000/01389 中公开的化合物)、中性肽链内切酶 (NEP) 抑制剂、血管肽酶抑制剂 (双重 NEP-ACE 抑制剂) (例如奥马曲拉和格莫曲拉) 和硝酸酯 / 盐类。将所引用的所有参考文献引入到本申请中作为参考。

[0157] 适于与本发明制剂联用的抗肥胖症药的实例包括但不限于 $\beta 3$ 肾上腺素能激动剂、脂肪酶抑制剂、5-羟色胺 (和多巴胺) 再摄取抑制剂、甲状腺受体 β 药物、5HT_{2C} 激动剂 (诸如 Arena APD-356)、MCHR1 拮抗剂诸如 Synaptic SNAP-7941 和 Takeda T-226926、黑皮质素受体 (MC4R) 激动剂、黑色素浓集激素受体 (MCHR) 拮抗剂 (诸如 Synaptic SNAP-7941 和 Takeda T-226926)、甘丙肽受体调节剂、食欲肽拮抗剂、CCK 激动剂、NPY1 或 NPY5 拮抗剂、NPY2 和 NPY4 调节剂、促皮质素释放因子激动剂、组胺受体 -3 (H3) 调节剂、11- β -HSD-1 抑制剂、脂连蛋白受体调节剂、单胺再摄取抑制剂或释放剂、睫状神经营养因子 (CNTF, 诸如 AXOKINE[®], Regeneron)、BDNF (脑源性神经营养因子)、瘦蛋白和瘦蛋白受体调节剂、大麻素 -1 受体拮抗剂 (诸如 SR-141716 (Sanofi) 或 SLV-319 (Solvay)) 及厌食药。

[0158] 可任选与本发明制剂联用的 $\beta 3$ 肾上腺素能激动剂包括但不限于 AJ9677 (Takeda/Dainippon)、L750355 (Merck)、CP331648 (Pfizer) 或其它已知的 $\beta 3$ 激动剂 (参见美国专利 5, 541, 204、5, 770, 615、5, 491, 134、5, 776, 983 和 5, 488, 064 且将所有参考文献引入到本申请中作为参考)。

[0159] 可与本发明制剂联用的脂肪酶抑制剂的实例包括但不限于奥利司他和 ATL-962 (Alizyme)。

[0160] 可与本发明制剂联用的 5-羟色胺 (和多巴胺) 再摄取抑制剂 (或 5-羟色胺受体激动剂) 包括但不限于 BVT-933 (Biovitrum)、西布曲明、托吡酯 (Johnson & Johnson) 和睫状神经营养因子 (Regeneron)。

[0161] 可与本发明制剂联用的甲状腺受体 β 化合物的实例包括但不限于甲状腺受体配

体,诸如 W097/21993 (U. Cal SF)、W099/00353 (KaroBio) 和 W000/039077 (KaroBio) 中公开的那些物质,将其引入到本申请中作为参考。

[0162] 可与本发明制剂联用的单胺再摄取抑制剂的实例包括但不限于芬氟拉明、右芬氟拉明、氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、对氯苯丁胺、氯氟雷司、氯特胺、匹西雷司、西布曲明、右安非他命、芬特明、苯丙醇胺和马吲哚。

[0163] 可与本发明制剂联用的厌食药包括但不限于托吡酯 (Johnson&Johnson)、右安非他命、芬特明、苯丙醇胺和马吲哚。

[0164] 将上述专利和专利申请引入到本申请中作为参考。

[0165] 当本发明任何制剂与其它治疗剂联用时,所述其它治疗剂可例如以在 Physician's Desk Reference 中说明的量、以在所引用的专利和专利申请中描述的量或以本领域技术人员所已知和使用的量来使用

[0166] 人类研究

[0167] 在为期 24 周的 III 期临床研究中,二甲双胍和 SGLT2 抑制剂达格列净的组合在 II 型糖尿病患者中降低了糖基化血红蛋白水平 (HbA1c) 和空腹血浆葡萄糖 (FPG) 水平。与安慰剂 + 二甲双胍相比,单独的二甲双胍不能适当地控制糖基化血红蛋白和空腹血浆葡萄糖水平。该研究还显示,与接受安慰剂的个体相比,接受达格列净的个体具有统计学上较大的平均体重降低。

[0168] 该研究被设计成历时 24 周对达格列净与二甲双胍的组合在 II 型糖尿病没有得到适当控制的患者中的有效性和安全性进行评价。数据所表示的结果来自对 546 位患有 II 型糖尿病的个体进行的随机双盲安慰剂对照研究,所述个体的 HbA1c 在基线处大于或等于 7.0% 且小于或等于 10%。两周引入期后,将个体随机分到以下四个不同的治疗组中的一个中:2.5mg 达格列净 (n = 137)、5mg 达格列净 (n = 137)、10mg 达格列净 (n = 135) 或安慰剂 (n = 137)。所有组中的患者还接受二甲双胍 (大于或等于 1500mg/d)。研究的主要终点为在 24 周后对每个达格列净治疗组中 HbA1c 相对于基线的平均变化与安慰剂组进行比较。次要终点包括在第 24 周对 FPG 和体重相对于基线的变化与安慰剂组进行比较及在第 24 周对用达格列净治疗且实现 HbA1c 小于 7% 的个体百分比进行校正。探查终点包括大于或等于 5% 或大于或等于 10% 的体重降低及体重相对于基线的变化百分比。

[0169] 24 周后,接受 2.5mg、5mg 和 10mg 达格列净 + 二甲双胍的个体显示出 HbA1c 相对于基线的统计学上显著的校正平均变化百分比,其分别为 -0.67%、-0.70% 和 -0.84%,而在安慰剂组中为 -0.30%。用达格列净治疗的个体在第 24 周显示出 FPG 即次要终点相对于基线的统计学上显著的校正平均变化:在 2.5mg 达格列净组中为 -17.8mg/dL、在 5mg 达格列净组中为 -21.5mg/dL 及在 10mg 达格列净组中为 -23.5mg/dL,而在安慰剂组中为 -6.0mg/dL。

[0170] 该研究还评价了达格列净对体重减轻的潜在影响。这些结果包括在为期 24 周的研究期间对总体体重的变化进行测量的数据。在第 24 周,以 kg 计的总体体重变化即次要终点在 2.5mg 达格列净组中为 -2.21kg、在 5mg 达格列净组中为 -3.04kg 及在 10mg 达格列净组中为 -2.86kg,而在安慰剂组中为 -0.89kg。总的来说,与安慰剂相比,较多的接受达格列净的患者所实现的体重减轻大于或等于 5% (探查终点)。

[0171] 这些结果表明,SGLT2 抑制剂特别是达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物与二

甲双胍的组合在 II 型糖尿病患者中可有效治疗高血糖症而不引起体重增加。

[0172] 实施例

[0173] 本发明通过以下实施例来进一步说明,而实施例的提供是出于说明目的,而不应该被理解为将本发明范围或主旨限制为本申请描述的具体制剂。

[0174] 实施例 1

[0175] 将羟丙基纤维素 SSL (HPC SSL ;229.10g) 在 673.07g 水中溶解,得到浓度为 25.4% 的 HPC 的溶液。使用顶置混合器将达格列嗪 (14.53g) 在上述溶液中溶解过夜。在 Glatt GPCG3 流化床中将达格列嗪-HPC SSL-水的溶液在顶部喷雾到 2026.10g 盐酸二甲双胍(包括 0.5% 的硬脂酸镁)上。将颗粒 (2090.0g) 与微晶纤维素 (MCC PH102 ;329.65g) 和羧甲基淀粉钠 (SSG ;210.96g) 混合 5 分钟。最后将初级共混物与硬脂酸镁 (6.59g) 混合 2 分钟。

[0176] 使用 Fette 1090 旋转式压片机将片剂压制成片剂重量为约 1208mg(工具为 9.6×21mm)。在 Bohle BFC5 穿孔片包衣锅中对片剂 (1000g) 进行包衣。膜包衣溶液由白色 Opadry® II、二氧化钛、黄色氧化铁、红褐色氧化铁和水构成,其中干燥含量为 21.6%。使用 165g 包衣溶液且增重为 3.1%。

[0177] 每个片剂的组成如下:

[0178]

原料	作用	mg/片	组成百分比(%)
盐酸二甲双胍	活性药物成分	850	70.39
达格列嗪(S)PGS	活性药物成分	6.15	0.51
HPC SSL	粘合剂	96.6	8.0
MCC PH102	压缩助剂	150.9	12.5
羧甲基淀粉钠	崩解剂	96.6	8.0
硬脂酸镁	润滑剂	7.3	0.60

[0179] 实施例 1 的达格列嗪和盐酸二甲双胍片剂的溶出分布示于图 1 中。

[0180] 实施例 2

[0181] 将羟丙基纤维素 SSL (HPC SSL ;5.049kg) 在 16.9kg 水中溶解,得到浓度为 23.0% 的 HPC 的溶液。使用顶置混合器将达格列嗪 (0.3204kg) 在上述溶液中溶解至少 8 小时。在 Glatt GPCG30 流化床中将达格列嗪-HPC SSL-水的溶液 (11.134kg) 在顶部喷雾到 22.313kg 盐酸二甲双胍(包括 0.5% 的硬脂酸镁)上。以 1.14mm 筛目尺寸对颗粒进行研磨。将颗粒 (23.6kg) 与微晶纤维素 (MCC PH102 ;3.722kg) 和羧甲基淀粉钠 (SSG ;2.383kg) 混合 5 分钟。最后将初级共混物与硬脂酸镁 (0.075kg) 混合 2 分钟。

[0182] 使用 Fette 1200 旋转式压片机将片剂压制成片剂重量为 1208mg(工具为 9.5×20mm)。在 Glatt Coater 穿孔片包衣锅中对片剂 (24.7kg) 进行包衣。膜包衣溶液由白色 Opadry® II 和水构成,其中干燥含量为 20%。使用 4.323kg 包衣溶液且增重为 3.4%。

[0183] 每个片剂的组成示于实施例 1 中。实施例 2 的达格列嗪和盐酸二甲双胍片剂的溶出分布示于图 1 中。

[0184] 实施例 3

[0185] 将羟丙基纤维素 SSL (HPC SSL ;228.15g) 在 677.15g 水中溶解, 得到浓度为 25.2% 的 HPC 的溶液。使用顶置混合器将达格列嗪 (7.28g) 在上述溶液中溶解过夜。在 Glatt GPCG3 流化床中将达格列嗪-HPC SSL-水的溶液在顶部喷雾到 2026.20g 盐酸二甲双胍 (包括 0.5% 的硬脂酸镁) 上。将颗粒 (2142.17g) 与微晶纤维素 (MCC PH102 ;337.88g) 和羧甲基淀粉钠 (SSG ;216.36g) 混合 5 分钟。最后将初级共混物与硬脂酸镁 (6.74g) 混合 2 分钟。

[0186] 使用 Fette 1090 旋转式压片机将片剂压制成片剂重量为约 1203mg (工具为 9.6×21mm)。

[0187] 每个片剂的组成如下:

[0188]

原料	作用	mg/片	组成百分比(%)
盐酸二甲双胍	活性药物成分	850	70.65
达格列嗪(S)PGS	活性药物成分	3.075	0.25
HPC SSL	粘合剂	96.2	8.0
MCC PH102	压缩助剂	150.4	12.5
羧甲基淀粉钠	崩解剂	96.3	8.0
硬脂酸镁	润滑剂	7.3	0.60

[0189] 实施例 1-3 的加工参数如下:

[0190]

加工参数	实施例 1	实施例 2	实施例 3
流化床制粒			
进口空气温度(°C)	65	65	65
喷雾率(g/ml)	20	110-137	20
喷雾器气压(巴)	2.5	3.7	3.0
喷雾器气流(Nm ³ /h)	11.2-11.4	14	13.2-13.4
流体气流(m ³ /h)	74-98	400-600	49-95
压制			
工具活性	2/20	20/20	2/20
压制速度(rpm)	55	45	66
填料速度(rpm)	10	36	40
压制力(kN)	32-38	39	38
预压制力(kN)	9.4-10.2	8	13
包衣			
进口空气体积(Nm ³ /h)	150	500	N/A
进口空气温度(°C)	65	60	N/A
滚筒速度(rpm)	15	11	N/A
喷雾速率(g/min)	7	50	N/A
喷雾器气压(巴)	2.2	2.4-2.5	N/A

[0191] 实施例 4-8

[0192] 一般操作：

[0193] 将羟丙基纤维素 SSL (HPC SSL) 溶解, 得到 HPC 的溶液。使用顶置混合器将达格列嗪在上述溶液中溶解 / 混悬过夜。在 Glatt GPCG3 流化床中将达格列嗪-HPC SSL- 水的溶液在顶部喷雾到盐酸二甲双胍 (包括 0.5% 的硬脂酸镁) 上。将颗粒与微晶纤维素 (MCC PH102) 和羧甲基淀粉钠 (SSG) 混合 5 分钟。最后将初级共混物与硬脂酸镁混合 2 分钟。片剂使用 Korsch XL 100 旋转式压片机来压制 (工具为 8.5×17mm)。

[0194] 实施例 4-8 的加工参数如下：

[0195]

加工参数	实施例 4-8
流化床制粒	
进口空气温度(°C)	60
喷雾速率(g/min)	20
喷雾器气压(巴)	2.5
压制	
工具活性	3/10
压制速度(rpm)	20
压制力(kN)	约 23

[0196] 实施例 4

[0197] 每个片剂的组成如下：

[0198]

原料	作用	mg/片	组成百分比(%)
盐酸二甲双胍	活性药物成分	500	61.2
达格列净(S)PGS	活性药物成分	3.075	0.4
HPC SSL	粘合剂	62.9	7.7
MCC PH102	压缩助剂	170.8	20.9
羧甲基淀粉钠	崩解剂	67.8	8.3
硬脂酸镁	润滑剂	11.4	1.4

[0199] 实施例 5

[0200] 每个片剂的组成如下：

[0201]

原料	作用	mg/片	组成百分比(%)
盐酸二甲双胍	活性药物成分	500	72.0
达格列净(S)PGS	活性药物成分	3.075	0.4
HPC SSL	粘合剂	63.2	9.1
MCC PH102	压缩助剂	86.1	12.4
羧甲基淀粉钠	崩解剂	34.7	5.0
硬脂酸镁	润滑剂	6.9	1.0

[0202] 实施例 6

[0203] 每个片剂的组成如下：

[0204]

原料	作用	mg/片	组成百分比(%)
盐酸二甲双胍	活性药物成分	500	70.39
达格列嗪(S)PGS	活性药物成分	3.075	0.51
HPC SSL	粘合剂	40.0	5.4
MCC PH102	压缩助剂	151.7	20.5
羧甲基淀粉钠	崩解剂	37.7	5.1
硬脂酸镁	润滑剂	7.4	1.0

[0205] 实施例 7

[0206] 每个片剂的组成如下：

[0207]

原料	作用	mg/片	组成百分比(%)
盐酸二甲双胍	活性药物成分	500	75.4
达格列嗪(S)PGS	活性药物成分	3.075	0.5
HPC SSL	粘合剂	39.8	6.0
MCC PH102	压缩助剂	82.9	12.5
羧甲基淀粉钠	崩解剂	33.2	5.0
硬脂酸镁	润滑剂	4.0	0.6

[0208] 实施例 8

[0209] 每个片剂的组成如下：

[0210]

原料	作用	mg/片	组成百分比(%)
盐酸二甲双胍	活性药物成分	500	76.9
达格列嗪(S)PGS	活性药物成分	3.075	0.5
HPC SSL	粘合剂	63.1	9.7
MCC PH102	压缩助剂	30.6	4.7
羧甲基淀粉钠	崩解剂	49.4	7.6
硬脂酸镁	润滑剂	3.9	0.6

[0211] 实施例 9

[0212] 将羟丙基纤维素 SSL (HPC SSL) 溶解, 得到 HPC 的溶液。使用顶置混合器将达格列嗪在上述溶液中溶解 / 混悬过夜。在 Glatt GPCG1 流化床中将达格列嗪-HPC SSL- 水的溶液 / 混悬液在顶部喷雾到盐酸二甲双胍 (包括 0.5% 的硬脂酸镁) 和 L-HPC (低取代的羟丙基纤维素) 上。将颗粒与微晶纤维素 (MCC PH102) 和 L-HPC 混合 6 分钟。最后将初级共混物与硬脂酸镁混合 2 分钟。片剂使用 Korsch XL 100 旋转式压片机来压制 (工具为 8.5×17mm)。

[0213] 加工参数如下：

[0214]

加工参数	实施例 9
流化床制粒	
进口空气温度(°C)	70
喷雾器气压(巴)	2.5
压制	
工具活性	3/10
压制速度(rpm)	20
压制力(kN)	约 22

[0215] 每个片剂的组成如下：

[0216]

原料	作用	mg/片	组成百分比(%)
盐酸二甲双胍	活性药物成分	500	68.9
达格列嗪(S)PGS	活性药物成分	6.15	0.8
HPC SSL	粘合剂	21.8	3.0
MCC PH102	压缩助剂	145.2	20.0
L-HPC LH21	崩解剂	47.2	6.5
硬脂酸镁	润滑剂	5.4	0.8

[0217] 实施例 10(比较例)

[0218] 组成如下：

[0219]

原料	作用	mg/片	组成百分比(%)
盐酸二甲双胍	活性药物成分	500	72.0
达格列嗪(PG 溶剂化物)	活性药物成分	1.5	0.2
HPC SSL	粘合剂	15.6	2.2
MCC PH102	压缩助剂	138.8	20.0
L-HPC LH21	崩解剂	31.2	4.5
硬脂酸镁	润滑剂	7.1	1.0

[0220] 批次规模：273 片。

[0221] 二甲双胍颗粒：

[0222] 将 53.56g HPC SSL 在 125ml 水中溶解，得到 HPC 的溶液。将 781.55g 盐酸二甲双胍和 24.29g L-HPC 在 Diosna P-1/6 高剪切力混合器中干燥混合。将 82.33g 上述 HPC 溶液加到 805.84g 上述干燥混合物中且湿法成团。将湿的团块在 Termaks TS8265 烘箱中在托盘上干燥过夜。将干燥颗粒在 Freund TFC-Labo 振荡研磨机中研磨。

[0223] 达格列嗪颗粒：

[0224] 共混物 1- 将 296.8g 达格列嗪和 361.6g MCC(微晶纤维素)在 Turbula 混合器中混合 5 分钟。

- [0225] 共混物 2- 将 296.36g L-HPC 和 362.94g MCC 在 Turbula 混合器中混合 3 分钟。
- [0226] 共混物 3- 将 658.4g 共混物 1 和 658.8g 共混物 2 在 Turbula 混合器中混合 3 分钟。
- [0227] 共混物 4- 将 1317.2g 共混物 3 与剩余的 1637.8g MCC 在 Turbula 混合器中混合 5 分钟。
- [0228] 最终混合 - 将 2050g 共混物 4 与 12.3g 硬脂酸镁（经由 0.5mm 筛子加料）在 Turbula 混合器中混合 2 分钟。最终混合的颗粒使用 Alexanderwerk WP 120V Pharma 滚筒压制装置来压制且研磨成颗粒。
- [0229] 最终混合和压制
- [0230] 共混物 1- 将 11.58g 达格列腺颗粒与 15.44g 二甲双胍颗粒在 Turbula 混合器中混合 3 分钟。
- [0231] 共混物 2- 将 27.02g 共混物 1 与 38.60g 二甲双胍颗粒在 Turbula 混合器中混合 3 分钟。
- [0232] 共混物 3- 将 65.62g 共混物 2 与 96.80g 二甲双胍颗粒在 Turbula 混合器中混合 3 分钟。
- [0233] 共混物 4- 将 162.41g 共混物 3 与 249.20g 二甲双胍颗粒在 Turbula 混合器中混合 3 分钟。
- [0234] 共混物 5- 将 94.79g MCC 和 10.55g L-HPC 与 409.68g 共混物 4 在 Turbula 混合器中混合 5 分钟。
- [0235] 共混物 6- 最终混合即将 515.02g 共混物 5 与 3.24g 硬脂酸镁（经由 0.5mm 筛子加料）在 Turbula 混合器中混合 2 分钟。
- [0236] 片剂使用 Korsch XL 100 旋转式压片机来压制（工具为 8.5×17mm）、
- [0237] 加工参数如下：
- [0238]

加工参数	实施例 10
湿法制粒	Diosna P-1/6
碗大小(升)	4
混合器速度(rpm)	600
切碎机速度(rpm)	1500
液体加入速率(ml/min)	25
干燥混合时间(min)	1
湿法成团时间(min)	3
干燥	Termaks TS8265
干燥温度(°C)	55
干燥时间(h)	16
研磨	Freund TFC-Labo
筛子尺寸(μm)	965
研磨速度(rpm)	143
混合	Turbula T10B
混合器速度(rpm)	32
滚筒压制	Alexanderwerk WP120 V Pharma

[0239]

滚筒直径(mm)	120
滚筒宽度(mm)	25
滚筒类型	Knurled
填料转动速度(rpm)	40
滚筒速度(rpm)	5
滚筒压力(巴)	40
制粒机速度(rpm)	50
上筛(mm)	3.15
下筛(mm)	1.00
最终混合	Turbula T10B
混合器速度(rpm)	30-34
压制	Korsch XL100
工具活性	3/10
压制速度(rpm)	20
压制力(kN)	约 23
压制工具(mm)	8.5×17

[0240] 实施例 11

[0241] 组成如下：

[0242]

原料	作用	mg/片	组成百分比(%)
盐酸二甲双胍	活性药物成分	500	68.0
达格列嗪(PG 溶剂化物)	活性药物成分	3.075	0.4
HPC SSL	粘合剂	19.4	2.6
MCC PH102	压缩助剂	149.0	20.3
羧甲基淀粉钠	崩解剂	59.6	8.1
硬脂酸镁	润滑剂	4.4	0.6

[0243] 批次规模 :700 片。

[0244] 将 HPC SSL 在水中溶解,得到 HPC 的溶液。使用顶置混合器将达格列嗪在上述溶液中溶解 / 混悬过夜。在 Glatt GPCG3 流化床中将达格列嗪-HPC SSL-水的溶液 / 混悬液在顶部喷雾到盐酸二甲双胍(包括 0.5% 的硬脂酸镁)上。将颗粒与微晶纤维素和羧甲基淀粉钠(SSG)混合 5 分钟。最后将初级共混物与硬脂酸镁混合 2 分钟。片剂使用 Korsch XL 100 旋转式压片机来压制(工具为 8.5×17mm)。

[0245] 加工参数如下:

[0246]

加工参数	实施例 11
流化床制粒	GPCG3
进口空气温度(°C)	60
喷雾率(g/ml)	20
喷雾器气压(巴)	2.5
压制	Korsch XL 100
工具活性	3/10
压制速度(rpm)	20
压制力(kN)	约 23

[0247] 实施例 12

[0248] 组成如下:

[0249]

原料	作用	mg/片	组成百分比(%)
盐酸二甲双胍	活性药物成分	1000	70.7
达格列嗪(PG 溶剂化物)	活性药物成分	3.075	0.2
HPC SSL	粘合剂	113	8.0
MCC PH102	压缩助剂	177	12.5
羧甲基淀粉钠	崩解剂	113	8.0
硬脂酸镁	润滑剂	9	0.6

[0250] 批次规模 :27.4kg

[0251] 在 50℃将羟丙基纤维素 SSL(HPC SSL) (6.861kg) 在水 (23.0kg) 中分散。当温度降低至低于浊点时,HPC 溶解 (时间为约 3 小时)。在 30℃将达格列嗪 (0.186kg) 加到 HPC 溶液中且历时约 2.5 小时溶解。将液体在加套容器中制备且总制备时间小于 6 小时。将液体静置过夜且在第二天用作制粒液体。在 Glatt GPCG30 流化床中将达格列嗪-HPC SSL-水的溶液 (12.16kg) 在顶部喷雾到盐酸二甲双胍 (包括 0.5%的硬脂酸镁) (24.571kg) 上。对颗粒进行研磨 (1.14mm) (25.0kg) 且与微晶纤维素 (MCC PH102) (3.944kg) 和羧甲基淀粉钠 (SSG) (2.525kg) 混合 5 分钟。最后将初级共混物与硬脂酸镁 (0.079kg) 混合 2 分钟。片剂使用 Fette 1200 旋转式压片机来压制 (工具为 10.5×21.5mm)。一些片剂 (1.201kg) 在穿孔片包衣锅中包衣。膜包衣溶液由橙色 Opadry® II 和水构成,其中干燥含量为 20.0%。使用 216g 包衣溶液且增重为 3.5%。

[0252] 加工参数如下:

[0253]

加工参数	实施例 12
流化床制粒	GPCG30
进口空气温度(°C)	65

[0254]

喷雾速率(g/min)	160
喷雾器气压(巴)	3.7
压制	Fette 1200
工具活性	20/20
压制速度(rpm)	45
预压制力(kN)	约 9
压制力(kN)	约 42

[0255] 达格列嗪和二甲双胍的溶出分布如下 (n = 6):

[0256]

	溶出百分比(%) 10 分钟	溶出百分比(%) 20 分钟	溶出百分比(%) 30 分钟	溶出百分比(%) 45 分钟	溶出百分比(%) 75 分钟
达格列嗪	38	78	96	99	99
二甲双胍	41	80	97	100	100

[0257] 实施例 13

[0258] 批次规模 :27.4kg。

[0259] 在 55℃将羟丙基纤维素 SSL(HPC SSL) (6.861kg) 在水 (23.0kg) 中分散。当温度降低至低于浊点时,HPC 溶解 (时间为约 1 小时)。在 40℃将达格列嗪 (0.186kg) 加到 HPC 溶液中且历时约 3.5 小时溶解。将液体在加套容器中制备且总制备时间小于 5 小时。将液体静置过夜且在第二天用作制粒液体。在 Glatt GPCG30 流化床中将达格列嗪-HPC SSL-水的溶液 (12.2kg) 在顶部喷雾到盐酸二甲双胍 (包括 0.5%的硬脂酸镁) (24.571kg) 上。对颗粒进行研磨 (1.14mm) (25.0kg) 且与微晶纤维素 (MCC PH102) (3.944kg) 和羧甲基淀粉粉

(SSG) (2.524kg) 混合 5 分钟。最后将初级共混物与硬脂酸镁 (0.079kg) 混合 2 分钟。片剂使用 Fette 1200 旋转式压片机来压制 (工具为 10.5×21.5mm)。一些片剂 (1.201kg) 在穿孔片包衣锅中包衣。膜包衣溶液由橙色 Opadry® II 和水构成, 其中干燥含量为 20.0%。使用 216g 包衣溶液且增重为 3.2%。

[0260] 组成如下:

[0261]

原料	作用	mg/片	组成百分比(%)
盐酸二甲双胍	活性药物成分	1000	70.7
达格列嗪(PG 溶剂化物)	活性药物成分	3.075	0.2
HPC SSL	粘合剂	113	8.0
MCC PH102	压缩助剂	177	12.5
羧甲基淀粉钠	崩解剂	113	8.0
硬脂酸镁	润滑剂	9	0.6

[0262] 加工参数如下:

[0263]

加工参数	实施例 13
------	--------

[0264]

流化床制粒	GPCG30
进口空气温度(°C)	65
喷雾速率(g/min)	160-170
喷雾器气压(巴)	3.7
压制	Fette 1200
工具活性	20/20
压制速度(rpm)	45
预压制力(kN)	约 9
压制力(kN)	约 42

[0265] 达格列嗪和二甲双胍的溶出分布如下 (n = 6):

[0266]

	溶出百分比(%) 10 分钟	溶出百分比(%) 20 分钟	溶出百分比(%) 30 分钟	溶出百分比(%) 45 分钟	溶出百分比(%) 75 分钟
达格列嗪	37	77	95	97	97
二甲双胍	41	81	98	100	100

[0267] 实施例 14

[0268] 批次规模: 2.2kg。

[0269] 在 46°C 将达格列嗪 (12.07g) 在水 (1487.19g) 中分散, 然后立即加入羟丙基纤维素 SSL (HPC SSL) (444.20g)。通过快速混合器将混合物搅拌 30 分钟。将温度保持在 46°C。

30 分钟后, 停止加热且减慢搅拌且在几分钟内停止。将混合物在水浴中冷却且当温度降低至低于浊点时, HPC 溶解。总制备时间小于 3 小时且制粒液体立即用于制粒。在 Glatt GPCG3 流化床中将达格列嗪-HPC SSL- 水的溶液 (971.83g) 在顶部喷雾到盐酸二甲双胍 (包括 0.5% 的硬脂酸镁) (1971.9g) 上。将颗粒 (770.03g) 与微晶纤维素 (MCC PH102) (121.43g) 和羧甲基淀粉钠 (SSG) (77.28g) 混合 5 分钟。最后将初级共混物与硬脂酸镁 (2.43g) 混合 2 分钟。片剂使用 Korsch XL 100 旋转式压片机来压制 (工具为 10.5×21.5mm)。

[0270] 组成如下:

[0271]

原料	作用	mg/片	组成百分比(%)
盐酸二甲双胍	活性药物成分	1000	70.7
达格列嗪(PG 溶剂化物)	活性药物成分	3.075	0.2
HPC SSL	粘合剂	113	8.0
MCC PH102	压缩助剂	177	12.5
羧甲基淀粉钠	崩解剂	113	8.0
硬脂酸镁	润滑剂	9	0.6

[0272] 加工参数如下:

[0273]

加工参数	实施例 14
流化床制粒	GPCG3
进口空气温度(°C)	65
喷雾速率(g/min)	20
喷雾器气压(巴)	2.5
压制	Korsch XL100
工具活性	2/8
压制速度(rpm)	20
压制力(kN)	约 36

[0274] 实施例 1 至 14 的达格列嗪的溶出分布示于图 2 中。

[0275] 含量均匀性 (CU) 测量:

[0276] CU 通过以下就表 1 中的每个实施例所说明的两种方法中的一种来测量, 其中指出使用无穷测试 (2) 的实施例:

[0277] 1. 将多个片剂 (6-10 个单元) 中的每个在不同的烧瓶中溶解且使用 HPLC (高效液相色谱) 来分析。相对标准偏差 (以百分比计) (% RSD) 根据所得到的结果来计算; 或

[0278] 2. 在已完成下述溶出测量 (3-6 个单元) 后, 将每个容器中的浆搅拌速度增加至 250rpm 且保持 15 分钟 (无穷测试)。15 分钟后, 将样品从每个容器中取出且通过 HPLC 来分析。相对标准偏差 (以百分比计) (% RSD) 根据所得到的结果来计算。

[0279] 验收标准被设定为 % RSD 小于或等于每片目标活性成分量的 6%。

[0280] 抗拉强度 (TS) 测量: 片剂的抗碎强度通过径向压缩法使用 Holland C50 装置来确

定。然后将抗碎强度除以片剂的破碎面积以得到 TS 值。

[0281] 崩解测量：片剂的崩解根据 USP（美国药典）来进行。将每个片剂置于转篮的管中。在 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 使用含有水的 1000ml 烧杯。

[0282] 溶出测量：活性药物成分的溶出通过 USP II（浆）法来分析。在 37°C 和 75rpm 浆速下将每个片剂置于 1000ml 磷酸盐缓冲液（pH 6.8）中。

[0283] 表 1. 实施例 1-14 的含量均匀性、抗拉强度和崩解

[0284]

实施例	达格列嗪的含量均匀性 (%RSD, n=所测试的片数)	抗拉强度 (MPa, CP ^a)	崩解时间 (分钟, n=所测试的片数)
1	NA	2.03, 255	约 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

[0285]

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	约 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	约 17 ^c , n=3
13	0.6, n=10	1.87, 231	约 16 ^c , n=3
14	0.5, n=5 ^b	2.18, 200	约 17, n=6

[0286] ^a CP = 压制压力 (MPa) ;

[0287] ^b 无穷测试 ;

[0288] ^c 包衣片。

[0289] 这些结果表明与比较例 10 相比, 实施例 1-9 和 11-14 的含量均匀性和抗拉强度得以改善。

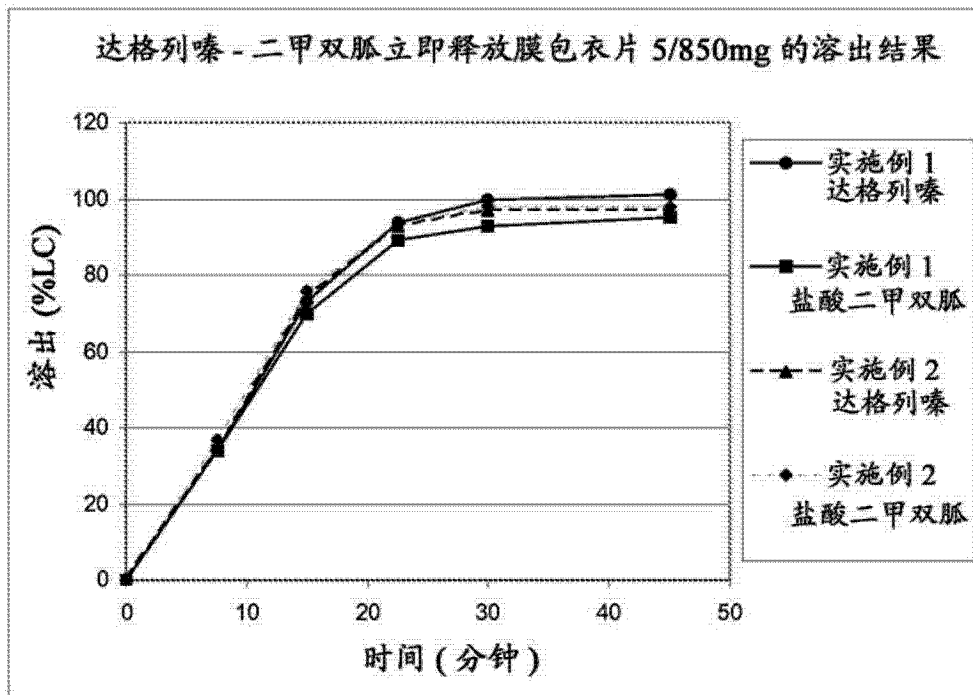


图 1

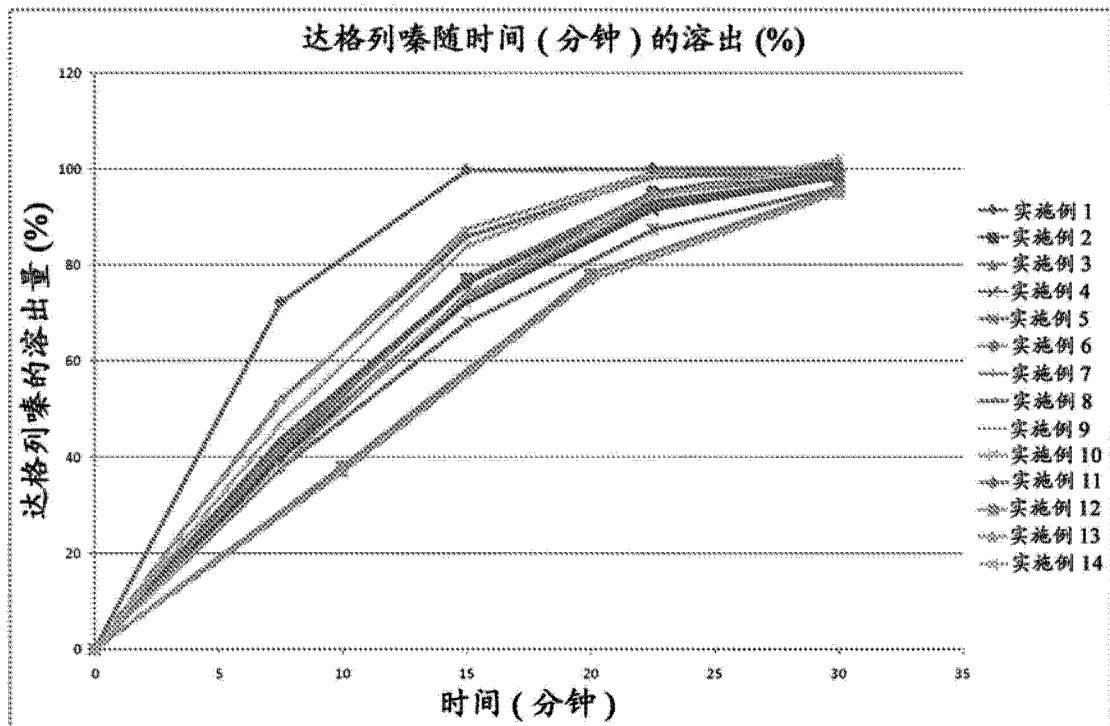


图 2

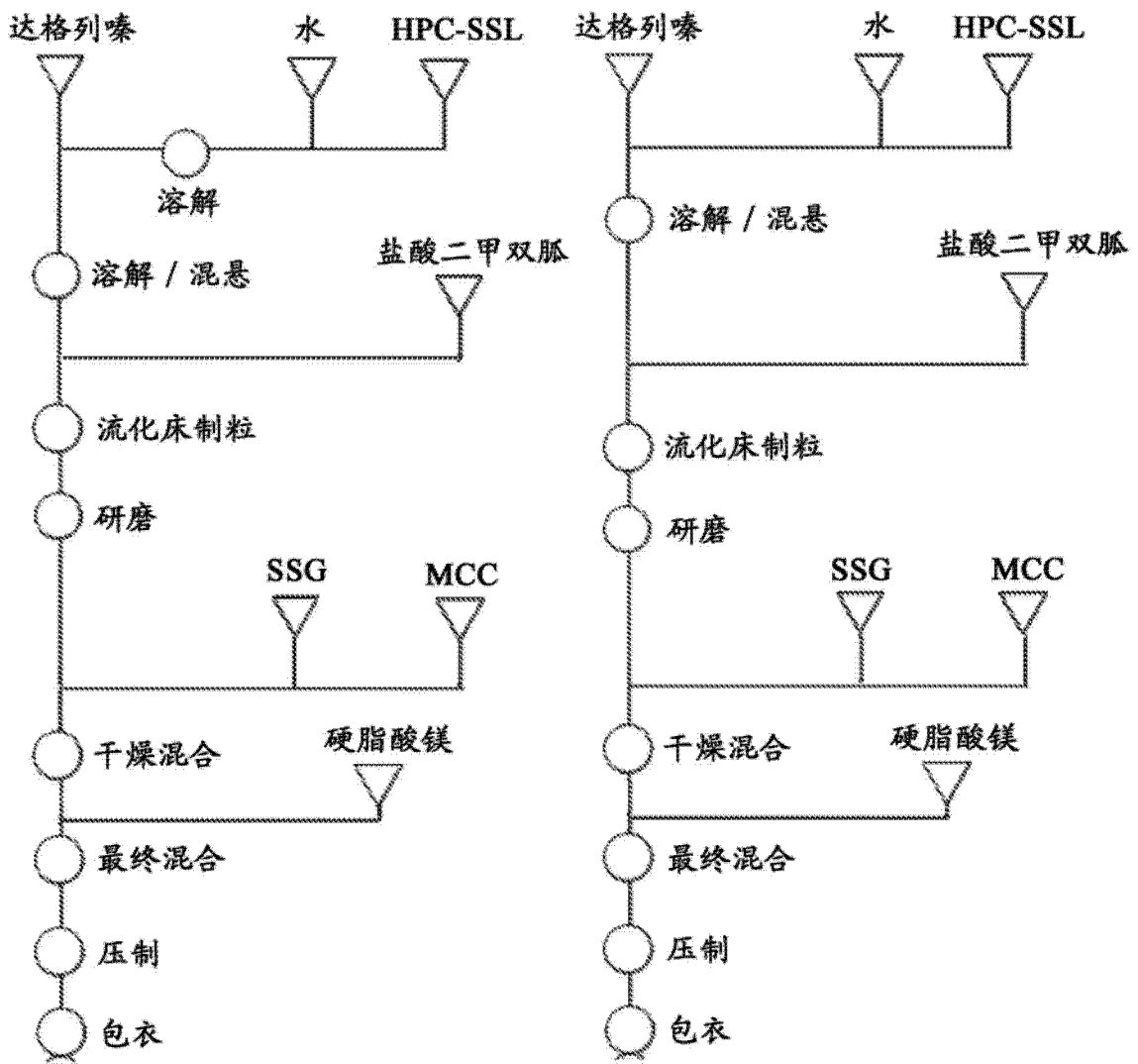


图 3