

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成25年12月26日(2013.12.26)

【公表番号】特表2013-510873(P2013-510873A)

【公表日】平成25年3月28日(2013.3.28)

【年通号数】公開・登録公報2013-015

【出願番号】特願2012-539017(P2012-539017)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/155 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/24 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/38 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/02 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/26 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/36 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/34 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/32 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 5/50 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/7056 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/7034 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/155  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 9/24  
 A 6 1 K 47/38  
 A 6 1 K 47/12  
 A 6 1 K 47/02  
 A 6 1 K 47/26  
 A 6 1 K 47/36  
 A 6 1 K 47/34  
 A 6 1 K 47/32  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 5/50  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 3/06  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 17/02  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 9/10 1 0 1  
 A 6 1 P 9/12  
 A 6 1 K 31/7056  
 A 6 1 K 31/7034

【手続補正書】

【提出日】平成25年11月8日(2013.11.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(1) メトホルミン塩酸塩、結合剤としてナトリウムカルボキシメチルセルロース、放出調整剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを含み、流動促進剤として二酸化ケイ素またはコロイド状二酸化ケイ素を適宜含んでいてもよい、メトホルミン徐放性製剤である第一層；(2) ダバグリフロジンまたはダバグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物、微結晶セルロースと乳糖無水物、アルファ化デンプン、マンニトールおよびヒドロキシプロピルセルロースから選択される1または2つのさらなる増量剤とを含む増量剤、崩壊剤としてクロスボイドンおよび滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを含む、SGLT2阻害剤製剤である第二層を含み、および(3) 適宜第一層および第二層を被覆するフィルムコーティングを含んでいてもよい、二層錠。

【請求項2】

前記第二層の総重量が、300mgから400mgである、請求項1に記載の二層錠。

【請求項3】

フィルムコーティングが施されている、請求項1または2に記載の二層錠。

【請求項4】

前記フィルムコーティング剤がOpadry(登録商標)IIである、請求項3に記載の二層錠。

【請求項5】

前記第二層の増量剤が、微結晶セルロースと、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースEXFまたはマンニトールとを含むものである、請求項1~4のいずれかに記載の二層錠。

【請求項6】

(1) 前記第一層が、64~82% メトホルミン塩酸塩、3~5% ナトリウムカルボキシメチルセルロース；15~30% ヒドロキシプロピルメチルセルロース；0.1~0.75% ステアリン酸マグネシウム；および0~2% 二酸化ケイ素または0~1.5% コロイド状二酸化ケイ素を含み；(2) 前記第二層が、0.5~4% ダバグリフロジンまたはダバグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；14~18% 乳糖無水物；50~80% 微結晶セルロース；0~20% アルファ化デンプン；0~20% マンニトール；0~15% ヒドロキシプロピルセルロース；2~6% クロスボイドン；0.5~2.5% 二酸化ケイ素；および0.5~2% ステアリン酸マグネシウムを含み；(3) 適宜含んでいてもよいフィルムコーティング剤がOpadry(登録商標)IIである、請求項1~4のいずれかに記載の二層錠。

## 【請求項 7】

(1) 前記第一層が、67～71% メトホルミン塩酸塩、3～5% ナトリウムカルボキシメチルセルロース、25～29% ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 および 0.1～0.75% ステアリン酸マグネシウムを含み；ならびに(2) 前記第二層が、300mg から 400mg である、請求項 6 に記載の二層錠。

## 【請求項 8】

前記第二層が、

(A) 0.5～4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；14～18% 乳糖無水物；72～80% 微結晶セルロース 302；2～6% クロスポビドン；0.5～2.5% 二酸化ケイ素；および 0.5～1.5% ステアリン酸マグネシウム；

(B) 0.5～4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；14～18% 乳糖無水物；50～70% 微結晶セルロース 302；10～22% アルファ化デンブ；2～6% クロスポビドン；0.5～2.5% 二酸化ケイ素；および 0.5～1.5% ステアリン酸マグネシウム；

(C) 0.5～4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；14～18% 乳糖無水物；60～70% 微結晶セルロース 302；5～15% ヒドロキシプロピルセルロース EXF；2～6% クロスポビドン；0.5～2.5% 二酸化ケイ素；および 0.5～1.5% ステアリン酸マグネシウム；または

(D) 0.5～4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；14～18% 乳糖無水物；55～65% 微結晶セルロース 302；10～20% マンニトール；2～6% クロスポビドン；0.5～2.5% 二酸化ケイ素；および 0.5～1.5% ステアリン酸マグネシウムを含む、請求項 7 に記載の二層錠。

## 【請求項 9】

(1) 前記第一層が、69% メトホルミン塩酸塩、3.5% ナトリウムカルボキシメチルセルロース、27% ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 および 0.48% ステアリン酸マグネシウムを含み；ならびに(2) 前記第二層が、300mg から 400mg である、請求項 1～4 のいずれかに記載の二層錠。

## 【請求項 10】

前記第二層が、

(A) 0.8% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；77% 微結晶セルロース 302；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および 1% ステアリン酸マグネシウム；

(B) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；76% 微結晶セルロース 302；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および 1% ステアリン酸マグネシウム；

(C) 3.4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；74% 微結晶セルロース 302；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および 1% ステアリン酸マグネシウム；

(D) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；64% 微結晶セルロース 302；13% アルファ化デンブ；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および 1% ステアリン酸マグネシウム；

(E) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；57% 微結晶セルロース 302；19% アルファ化デンブ；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および 1% ステアリン酸マグネシウム；

(F) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコー

ル水酸化物；16% 乳糖無水物；66% 微結晶セルロース302；10% ヒドロキシプロピルセルロースEXF；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および1% ステアリン酸マグネシウム；または

(G) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；61% 微結晶セルロース302；15% マンニトール；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および1% ステアリン酸マグネシウムを含む、請求項9に記載の二層錠。

【請求項11】

(1) 前記第一層が、72~82% メトホルミン塩酸塩；3~5% ナトリウムカルボキシメチルセルロース；15~22% ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208；0.75~1.25% 二酸化ケイ素または0.25~0.75% コロイド状二酸化ケイ素；および0.1~0.6% ステアリン酸マグネシウムを含み；ならびに(2)第二層が、300mg から400mg である、請求項1~4のいずれかに記載の二層錠。

【請求項12】

前記第二層が、

(A) 0.5~4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；14~18% 乳糖無水物；72~80% 微結晶セルロース302；2~6% クロスポビドン；0.5~2.5% 二酸化ケイ素；および0.5~1.5% ステアリン酸マグネシウム；

(B) 0.5~4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；14~18% 乳糖無水物；50~70% 微結晶セルロース302；10~22% アルファ化デンプン；2~6.00% クロスポビドン；0.5~2.5% 二酸化ケイ素；および0.5~1.5% ステアリン酸マグネシウム；

(C) 0.5~4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；14~18% 乳糖無水物；60~70% 微結晶セルロース302；5~15% ヒドロキシプロピルセルロースEXF；2~6% クロスポビドン；0.5~2.5% 二酸化ケイ素；および0.5~1.5% ステアリン酸マグネシウム；または

(D) 0.5~4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；14~18% 乳糖無水物；55~65% 微結晶セルロース302；10~20% マンニトール；2~6% クロスポビドン；0.5~2.5% 二酸化ケイ素；および0.5~1.5% ステアリン酸マグネシウムを含む、請求項11に記載の二層錠。

【請求項13】

前記第一層および第二層の間の重量比が、4.4:1 である、請求項12に記載の二層錠。

【請求項14】

(1) 前記第一層が、76.6% メトホルミン塩酸塩；3.84% ナトリウムカルボキシメチルセルロース；18% ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208；0.75~1.25% 二酸化ケイ素または0.25~0.75% コロイド状二酸化ケイ素；および0.53% ステアリン酸マグネシウムを含み；(2) 前記第二層が、300mg から400mg である、請求項1~4のいずれかに記載の二層錠。

【請求項15】

前記第二層が、

(A) 0.8% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；77% 微結晶セルロース302；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および1% ステアリン酸マグネシウム；

(B) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；76% 微結晶セルロース302；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および1% ステアリン酸マグネシウム；

(C) 3 . 4 % ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン (S) プロピレングリコール水酸化物 ; 1 6 % 乳糖無水物 ; 7 4 % 微結晶セルロース 3 0 2 ; 4 % クロスポビドン ; 1 . 5 % 二酸化ケイ素 ; および 1 % ステアリン酸マグネシウム ;

(D) 1 . 7 % ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン (S) プロピレングリコール水酸化物 ; 1 6 % 乳糖無水物 ; 6 4 % 微結晶セルロース 3 0 2 ; 1 3 % アルファ化デンプン ; 4 % クロスポビドン ; 1 . 5 % 二酸化ケイ素 ; および 1 % ステアリン酸マグネシウム ;

(E) 1 . 7 % ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン (S) プロピレングリコール水酸化物 ; 1 6 % 乳糖無水物 ; 5 7 % 微結晶セルロース 3 0 2 ; 1 9 % アルファ化デンプン ; 4 % クロスポビドン ; 1 . 5 % 二酸化ケイ素 ; および 1 % ステアリン酸マグネシウム ;

(F) 1 . 7 % ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン (S) プロピレングリコール水酸化物 ; 1 6 % 乳糖無水物 ; 6 6 % 微結晶セルロース 3 0 2 ; 1 0 % ヒドロキシプロピルセルロース E X F ; 4 % クロスポビドン ; 1 . 5 % 二酸化ケイ素 ; および 1 % ステアリン酸マグネシウム ; または

(G) 1 . 7 % ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン (S) プロピレングリコール水酸化物 ; 1 6 % 乳糖無水物 ; 6 1 % 微結晶セルロース 3 0 2 ; 1 5 % マンニトール ; 4 % クロスポビドン ; 1 . 5 % 二酸化ケイ素 ; および 1 % ステアリン酸マグネシウムを含む、請求項 1 4 に記載の二層錠。

【請求項 16】

前記第一層および第二層の間の重量比が、4 . 4 : 1 である、請求項 1 5 に記載の二層錠。

【請求項 17】

哺乳類における糖尿病 (1 型および 2 型糖尿病を含む)、耐糖能障害、インスリン耐性、腎障害、網膜症、神経障害および白内障、高血糖、高インスリン血症、高コレステロール血症、脂質異常症、遊離脂肪酸またはグリセロールの血中レベルの上昇、高脂血症、高トリグリセリド血症、肥満症、創傷治癒、組織虚血、アテローム性動脈硬化症および高血圧症から選択される障害または疾患の治療のための請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の二層錠。

【請求項 18】

前記障害が 2 型糖尿病であり、前記哺乳類がヒトである、請求項 1 7 に記載の二層錠。

【請求項 19】

(1) 前記第一層が、6 9 % メトホルミン塩酸塩 ; 3 . 5 % ナトリウムカルボキシメチルセルロース ; 2 7 % ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 2 0 8 ; および 0 . 4 9 % ステアリン酸マグネシウムを含み ;

(2) 前記第二層が、3 0 0 から 4 0 0 m g であり、

(A) 0 . 8 % ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン (S) プロピレングリコール水酸化物 ; 1 6 % 乳糖無水物 ; 7 7 % 微結晶セルロース 3 0 2 ; 4 % クロスポビドン ; 1 . 5 % 二酸化ケイ素 ; および 1 % ステアリン酸マグネシウム ;

(B) 1 . 7 % ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン (S) プロピレングリコール水酸化物 ; 1 6 % 乳糖無水物 ; 7 6 % 微結晶セルロース 3 0 2 ; 4 % クロスポビドン ; 1 . 5 % 二酸化ケイ素 ; および 1 % ステアリン酸マグネシウム ;

(C) 3 . 4 % ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン (S) プロピレングリコール水酸化物 ; 1 6 % 乳糖無水物 ; 7 4 % 微結晶セルロース 3 0 2 ; 4 % クロスポビドン ; 1 . 5 % 二酸化ケイ素 ; および 1 % ステアリン酸マグネシウム ;

(D) 1 . 7 % ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン (S) プロピレングリコール水酸化物 ; 1 6 % 乳糖無水物 ; 6 4 % 微結晶セルロース 3 0 2 ; 1 3 % アルファ化デンプン ; 4 % クロスポビドン ; 1 . 5 % 二酸化ケイ素 ; および 1 % ステアリン酸マグネシウム ;

(E) 1 . 7 % ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン (S) プロピレングリコ

ール水酸化物；16% 乳糖無水物；57% 微結晶セルロース302；19% アルファ化デンプン；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および1% ステアリン酸マグネシウム；

(F) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；66% 微結晶セルロース302；10% ヒドロキシプロピルセルロースEXF；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および1% ステアリン酸マグネシウム；または

(G) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；61% 微結晶セルロース302；15% マンニトール；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および1% ステアリン酸マグネシウムを含み；および

(3) コーティングが施されており、前記コーティング剤がOpadry(登録商標)IIである、請求項17または18に記載の二層錠。

【請求項20】

(1) 前記第一層が、76.6% メトホルミン塩酸塩、3.84% ナトリウムカルボキシメチルセルロース、18% ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、0.75~1.25% 二酸化ケイ素または0.25~0.75% コロイド状二酸化ケイ素および0.53% ステアリン酸マグネシウムを含み；

(2) 前記第二層が、300mg から400mg であり、

(A) 0.8% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；76.6% 微結晶セルロース302；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および1% ステアリン酸マグネシウム；

(B) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；76% 微結晶セルロース302；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および1% ステアリン酸マグネシウム；

(C) 3.4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；74% 微結晶セルロース302；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および1% ステアリン酸マグネシウム；

(D) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；64% 微結晶セルロース302；13% アルファ化デンプン；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および1% ステアリン酸マグネシウム；

(E) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；57% 微結晶セルロース302；19% アルファ化デンプン；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および1% ステアリン酸マグネシウム；

(F) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；66% 微結晶セルロース302；10% ヒドロキシプロピルセルロースEXF；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および1% ステアリン酸マグネシウム；あるいは

(G) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；16% 乳糖無水物；61% 微結晶セルロース302；15% マンニトール；4% クロスポビドン；1.5% 二酸化ケイ素；および1% ステアリン酸マグネシウム

を含み；ならびに

(3) コーティングが施されており、前記コーティング剤がOpadry(登録商標)IIである、請求項17または18に記載の二層錠。

【請求項21】

(1) 請求項1、2および5~16のいずれかに記載のコーティングが施されていない二層錠剤コア；(2) 前記二層錠剤コアを被覆し、サクサグリプチンを適宜含んでいても

よい、第一コーティング；(3)前記第一コーティングを被覆し、サクサグリブチンを適宜含んでいてもよい、第二コーティングを含み、ならびに(4)前記第二コーティングを被覆する第三コーティングを適宜含んでいてもよく、前記第一コーティングおよび第二コーティングのうちの少なくとも1つがサクサグリブチンを含むものである、コーティング二層錠。

【請求項22】

(1)2つの層を含む二層錠剤コア(ここで、第一層は、メトホルミン塩酸塩、結合剤としてナトリウムカルボキシメチルセルロース、放出調整剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを含み、適宜、流動促進剤として二酸化ケイ素またはコロイド状二酸化ケイ素を含んでいてもよく；第二層は、ダバグリフロジンまたはダバグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物、微結晶セルロースおよび乳糖無水物、アルファ化デンプン、マンニトールおよびヒドロキシプロピルセルロースから選択される1または2つのさらなる増量剤を含む増量剤、崩壊剤としてクロスポビドンおよび滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを含み；第二層は300から400mgである)；(2)前記二層錠剤コアを被覆し、サクサグリブチンを適宜含有していてもよい第一コーティング；(3)前記第一コーティングを被覆し、サクサグリブチンを適宜含有していてもよい第二コーティングを含み；および(4)前記第二コーティングを被覆する第三コーティングを適宜含んでいてもよい(ここで、第一コーティングおよび第二コーティングのうちの少なくとも1つは、サクサグリブチンを含む)、コーティング二層錠。

【請求項23】

(1)前記第一層が、64~82% メトホルミン塩酸塩、3~5% ナトリウムカルボキシメチルセルロース；15~30% ヒドロキシプロピルメチルセルロース；0.1~0.75% ステアリン酸マグネシウム；および0~2% 二酸化ケイ素または0~1.5% コロイド状二酸化ケイ素を含み；ならびに前記第二層が、0.5~4% ダバグリフロジンまたはダバグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；14~18% 乳糖無水物；50~80% 微結晶セルロース；0~20% アルファ化デンプン；0~20% マンニトール；0~15% ヒドロキシプロピルセルロース；2~6% クロスポビドン；0.5~2.5% 二酸化ケイ素；および0.5~2% ステアリン酸マグネシウムを含み；(2)第一コーティングが、ポリビニルアルコール系ポリマーを含み；(3)第二コーティングが、サクサグリブチンおよびポリビニルアルコール系ポリマーを含み；ならびに(4)第三コーティングが、ポリビニルアルコール系ポリマーを含む、請求項22に記載のコーティング二層錠。

【請求項24】

(1)前記第一層が、67~71% メトホルミン塩酸塩、3~5% ナトリウムカルボキシメチルセルロース、25~29% ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、および0.1~0.75% ステアリン酸マグネシウムを含み；および前記第二層が、  
(A)0.5~4% ダバグリフロジンまたはダバグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；14~18% 乳糖無水物；72~80% 微結晶セルロース302；2~6% クロスポビドン；0.5~2.5% 二酸化ケイ素；および0.5~1.5% ステアリン酸マグネシウム；

(B)0.5~4% ダバグリフロジンまたはダバグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；14~18% 乳糖無水物；50~70% 微結晶セルロース302；10~22% アルファ化デンプン；2~6% クロスポビドン；0.5~2.5% 二酸化ケイ素；および0.5~1.5% ステアリン酸マグネシウム；

(C)0.5~4% ダバグリフロジンまたはダバグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物；14~18% 乳糖無水物；60~70% 微結晶セルロース302；5~15% ヒドロキシプロピルセルロースEXF；2~6% クロスポビドン；0.5~2.5% 二酸化ケイ素；および0.5~1.5% ステアリン酸マグネシウム；または

(D) 0.5 ~ 4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 14 ~ 18% 乳糖無水物; 55 ~ 65% 微結晶セルロース302; 10 ~ 20% マンニトール; 2 ~ 6% クロスボビドン; 0.5 ~ 2.5% 二酸化ケイ素; および 0.5 ~ 1.5% ステアリン酸マグネシウムを含み;

(2) 第一コーティングが、Opadry (登録商標) HPを含み; (3) 第二コーティングが、サクサグリブチンおよびOpadry (登録商標) HPを含み; ならびに(4) 第三コーティングが、Opadry (登録商標) HPを含む、請求項2.2に記載のコーティング二層錠。

【請求項25】

(1) 前記第一層が、69% メトホルミン塩酸塩、3.5% ナトリウムカルボキシメチルセルロース、27% ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208および0.48% ステアリン酸マグネシウムを含み、前記第二層が、

(A) 0.8% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 16% 乳糖無水物; 77% 微結晶セルロース302; 4% クロスボビドン; 1.5% 二酸化ケイ素; および 1% ステアリン酸マグネシウム;

(B) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 16% 乳糖無水物; 76% 微結晶セルロース302; 4% クロスボビドン; 1.5% 二酸化ケイ素; および 1% ステアリン酸マグネシウム;

(C) 3.4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 16% 乳糖無水物; 74% 微結晶セルロース302; 4% クロスボビドン; 1.5% 二酸化ケイ素; および 1% ステアリン酸マグネシウム;

(D) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 16% 乳糖無水物; 64% 微結晶セルロース302; 13% アルファ化デンブン; 4% クロスボビドン; 1.5% 二酸化ケイ素; および 1% ステアリン酸マグネシウム;

(E) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 16% 乳糖無水物; 57% 微結晶セルロース302; 19% アルファ化デンブン; 4% クロスボビドン; 1.5% 二酸化ケイ素; および 1% ステアリン酸マグネシウム;

(F) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 16% 乳糖無水物; 66% 微結晶セルロース302; 10% ヒドロキシプロピルセルロースEXF; 4% クロスボビドン; 1.5% 二酸化ケイ素; および 1% ステアリン酸マグネシウム; または

(G) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 16% 乳糖無水物; 61% 微結晶セルロース302; 15% マンニトール; 4% クロスボビドン; 1.5% 二酸化ケイ素; および 1% ステアリン酸マグネシウムを含み;

(2) 第一コーティングが、Opadry (登録商標) HPを含み; (3) 第二コーティングが、サクサグリブチンおよびOpadry (登録商標) HPを含み; ならびに(4) 第三コーティングが、Opadry (登録商標) HPを含む、請求項2.2に記載のコーティング二層錠。

【請求項26】

(1) 前記第一層が、72 ~ 82% メトホルミン塩酸塩; 3 ~ 5% ナトリウムカルボキシメチルセルロース; 15 ~ 22% ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208; 0.75 ~ 1.25% 二酸化ケイ素または 0.25 ~ 0.75% コロイド状二酸化ケイ素; および 0.1 ~ 0.6% ステアリン酸マグネシウムを含み; 前記第二層が、

(A) 0.5 ~ 4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 14 ~ 18% 乳糖無水物; 72 ~ 80% 微結晶セルロース302; 2 ~ 6% クロスボビドン; 0.5 ~ 2.5% 二酸化ケイ素; および 0.5 ~ 1.5% ステアリン酸マグネシウム;

(B) 0.5 ~ 4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 14 ~ 18% 乳糖無水物; 50 ~ 70% 微結晶セルロース302; 10 ~ 22% アルファ化デンプン; 2 ~ 6.00% クロスボビドン; 0.5 ~ 2.5% 二酸化ケイ素; および 0.5 ~ 1.5% ステアリン酸マグネシウム;

(C) 0.5 ~ 4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 14 ~ 18% 乳糖無水物; 60 ~ 70% 微結晶セルロース302; 5 ~ 15% ヒドロキシプロピルセルロースEXF; 2 ~ 6% クロスボビドン; 0.5 ~ 2.5% 二酸化ケイ素; および 0.5 ~ 1.5% ステアリン酸マグネシウム; または

(D) 0.5 ~ 4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 14 ~ 18% 乳糖無水物; 55 ~ 65% 微結晶セルロース302; 10 ~ 20% マンニトール; 2 ~ 6% クロスボビドン; 0.5 ~ 2.5% 二酸化ケイ素; および 0.5 ~ 1.5% ステアリン酸マグネシウムを含み;

(2) 第一コーティングが、Opadry (登録商標) HPを含み; (3) 第二コーティングが、サクサグリプチンおよびOpadry (登録商標) HPを含み; ならびに(4) 第三コーティングがOpadry (登録商標) HPを含む、請求項22に記載のコーティング二層錠。

【請求項27】

(1) 前記第一層が、76.6% メトホルミン塩酸塩; 3.84% ナトリウムカルボキシメチルセルロース; 18% ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208; 0.75 ~ 1.25% 二酸化ケイ素または0.25 ~ 0.75% コロイド状二酸化ケイ素; および 0.53% ステアリン酸マグネシウムを含み; 前記第二層が、

(A) 0.8% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 16% 乳糖無水物; 77% 微結晶セルロース302; 4% クロスボビドン; 1.5% 二酸化ケイ素; および 1% ステアリン酸マグネシウム;

(B) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 16% 乳糖無水物; 76% 微結晶セルロース302; 4% クロスボビドン; 1.5% 二酸化ケイ素; および 1% ステアリン酸マグネシウム;

(C) 3.4% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 16% 乳糖無水物; 74% 微結晶セルロース302; 4% クロスボビドン; 1.5% 二酸化ケイ素; および 1% ステアリン酸マグネシウム;

(D) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 16% 乳糖無水物; 64% 微結晶セルロース302; 13% アルファ化デンプン; 4% クロスボビドン; 1.5% 二酸化ケイ素; および 1% ステアリン酸マグネシウム;

(E) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 16% 乳糖無水物; 57% 微結晶セルロース302; 19% アルファ化デンプン; 4% クロスボビドン; 1.5% 二酸化ケイ素; および 1% ステアリン酸マグネシウム;

(F) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 16% 乳糖無水物; 66% 微結晶セルロース302; 10% ヒドロキシプロピルセルロースEXF; 4% クロスボビドン; 1.5% 二酸化ケイ素; および 1% ステアリン酸マグネシウム; または

(G) 1.7% ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン(S)プロピレングリコール水酸化物; 16% 乳糖無水物; 61% 微結晶セルロース302; 15% マンニトール; 4% クロスボビドン; 1.5% 二酸化ケイ素; および 1% ステアリン酸マグネシウム;

(2) 第一コーティングが、Opadry (登録商標) HPを含み; (3) 第二コーティングが、サクサグリプチンおよびOpadry (登録商標) HPを含み; (4) 第三コーティングが、Opadry (登録商標) HPを含む、請求項22に記載のコーティング

二層錠。

【請求項 28】

(1) 7.2 ~ 8.2% メトホルミン塩酸塩; 3 ~ 5% ナトリウムカルボキシメチルセルロース; 1.5 ~ 2.2% ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208; 0.75 ~ 1.25% 二酸化ケイ素または0.25 ~ 0.75% コロイド状二酸化ケイ素; および0.1 ~ 0.6% ステアリン酸マグネシウムを含む錠剤コア; (2) 前記錠剤コアを被覆し、サクサグリブチンを適宜含んでいてもよい第一コーティング; (3) 前記第一コーティングを被覆し、サクサグリブチンを適宜含んでいてもよい第二コーティングを含み; および(4) 前記第二コーティングを被覆する第三コーティングを適宜含んでいてもよく; 第一コーティングおよび第二コーティングのうち少なくとも1つがサクサグリブチンを含む、コーティング錠。

【請求項 29】

前記第一コーティングが、ポリビニルアルコール系ポリマーを含み; 前記第二コーティングが、サクサグリブチンおよびポリビニルアルコール系ポリマーを含み; ならびに前記第三コーティングが、ポリビニルアルコール系ポリマーを含む、請求項 28 に記載のコーティング錠。

【請求項 30】

(1) 前記錠剤コアが、76.6% メトホルミン塩酸塩; 3.84% ナトリウムカルボキシメチルセルロース; 1.8% ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208; 0.75 ~ 1.25% 二酸化ケイ素または0.25 ~ 0.75% コロイド状二酸化ケイ素; および0.53% ステアリン酸マグネシウムを含み; (2) 前記第一コーティングが、Opadry (登録商標) HP を含み; (3) 前記第二コーティングが、サクサグリブチンおよびOpadry (登録商標) HP を含み; ならびに(4) 前記第三コーティングが、Opadry (登録商標) HP を含む、請求項 28 に記載のコーティング錠。

【請求項 31】

(1) 前記錠剤コアが、76.6% メトホルミン塩酸塩; 3.84% ナトリウムカルボキシメチルセルロース; 1.8% ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208; 1% 二酸化ケイ素; および0.53% ステアリン酸マグネシウムを含み; (2) 前記第一コーティングが、Opadry (登録商標) HP を含み; (3) 前記第二コーティングが、サクサグリブチンおよびOpadry (登録商標) HP を含み; ならびに(4) 前記第三コーティングが、Opadry (登録商標) HP を含む、請求項 28 に記載のコーティング錠。

【請求項 32】

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の二層錠および抗糖尿病薬を含む組み合わせ医薬であって、前記抗糖尿病薬が、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、アルファグルコシダーゼ阻害剤、メグリチニド、グルカゴン様ペプチド (GLP) アゴニスト、インスリン、アミリンアゴニスト、フルクトース 1, 6 - ビスホスファターゼ阻害剤、インスリン分泌促進物質、インスリン抵抗性改善薬、グルコキナーゼ活性化剤、グルココルチコイドアンタゴニスト、AMP キナーゼ活性化剤、インクレチン分泌促進物質のようなインクレチン経路の修飾因子、インクレチン模倣物質、インクレチン増強剤、胆汁酸金属イオン封鎖剤または TGR5 アゴニストのような胆汁酸受容体アゴニスト、ドーパミン受容体アゴニスト、アルドース還元酵素阻害剤、PPAR アゴニスト、PPAR アゴニスト、PPAR アンタゴニストもしくはアゴニスト、PPAR / 二重アゴニスト、11 - HSD - 1 阻害剤、サクサグリブチン以外のジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP4) 阻害剤、ダバグリフロジン以外の SGLT2 阻害剤、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、GLP - 1 アゴニストまたは PTP - 1 B 阻害剤である、組み合わせ医薬。

【請求項 33】

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の二層錠および体重減少薬を含む組み合わせ医薬であって、前記体重減少薬が、シブトラミン、CB1 アンタゴニスト、5HT2C アゴニスト、MCHR1 アンタゴニスト、オルリスタット、甲状腺ホルモン類似物質、アミリン類似

物質またはグレリンアンタゴニストである、組み合わせ医薬。

【請求項 34】

(1) 72 ~ 82 % メトホルミン塩酸塩; 3 ~ 5 % ナトリウムカルボキシメチルセルロース; 15 ~ 22 % ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208; 0.75 ~ 1.25 % 二酸化ケイ素または 0.25 ~ 0.75 % コロイド状二酸化ケイ素; および 0.1 ~ 0.6 % ステアリン酸マグネシウムを含むメトホルミン徐放性製剤である第一層; (2) SGLT2 阻害剤製剤である第二層を含み、(3) 第一層および第二層を被覆するフィルムコーティングを適宜含んでいてもよい二層錠。

【請求項 35】

前記第二層が、カナグリフロジンを含むものである、請求項 34 に記載の二層錠。

【請求項 36】

前記第二層が、ダバグリフロジンまたはダバグリフロジン (S) プロピレングリコール水和物を含むものである、請求項 34 に記載の二層錠。

【請求項 37】

前記第一層が、76.6 % メトホルミン塩酸塩; 3.84 % ナトリウムカルボキシメチルセルロース; 18 % ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208; 0.75 ~ 1.25 % 二酸化ケイ素または 0.25 ~ 0.75 % コロイド状二酸化ケイ素; および 0.53 % ステアリン酸マグネシウムを含む、請求項 34 ~ 36 のいずれかに記載の二層錠。

【請求項 38】

(1) 前記第一層が、76.6 % メトホルミン塩酸塩; 3.84 % ナトリウムカルボキシメチルセルロース; 18 % ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208; 0.75 ~ 1.25 % 二酸化ケイ素または 0.25 ~ 0.75 % コロイド状二酸化ケイ素; および 0.53 % ステアリン酸マグネシウムを含む、請求項 34 ~ 36 のいずれかに記載の二層錠。

【請求項 39】

フィルムコーティングが施されており、前記フィルムコーティング剤が Opadry (登録商標) II である、請求項 34 ~ 38 のいずれかに記載の二層錠。