



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102711739 B

(45) 授权公告日 2015. 12. 16

(21) 申请号 201080061414. 5
(22) 申请日 2010. 11. 12
(30) 优先权数据
61/261, 087 2009. 11. 13 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2012. 07. 13
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2010/056529 2010. 11. 12
(87) PCT国际申请的公布数据
W02011/060256 EN 2011. 05. 19
(73) 专利权人 阿斯利康 (瑞典) 有限公司
地址 瑞典南泰利耶
专利权人 阿斯利康英国有限公司
(72) 发明人 A. 阿贝贝 K. 马丁 J. M. 帕特尔
D. 德赛 P. 蒂明斯
(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 张永新
(51) Int. Cl.
A61K 9/20(2006. 01)

(56) 对比文件
CN 1805738 A, 2006. 07. 19,
WO 2008/116179 A1, 2008. 09. 25,
clinicaltrials.gov archive. “View
of NCT01002807 on 2009_10_26”.
《url:http://clinicaltrials.gov/archive/
nct01002807/2009_10_26》. 2009,
审查员 魏秀丽

权利要求书6页 说明书39页

(54) 发明名称

双层片剂

(57) 摘要

本发明涉及双层片剂,所述双层片剂包含作为第一层的二甲双胍延长释放 (XR) 制剂或质量得以减小的二甲双胍 XR 制剂、作为第二层的 SGLT2 抑制剂制剂及任选的膜包衣。本发明提供制备所述双层片剂的方法及使用所述双层片剂治疗与 SGLT2 活性相关的疾病或障碍的方法。

CN 102711739 B

1. 一种双层片剂,所述双层片剂包含:(1) 第一层,其中所述第一层为二甲双胍延长释放制剂,其包含基于所述第一层的总重量,40-82%的盐酸二甲双胍;3-5%的羧甲基纤维素钠;15-45%的羟丙基甲基纤维素;0.1-0.75%的硬脂酸镁;和0-2%的二氧化硅或0-1.5%的胶态二氧化硅;其中所述组分的百分比总和为100%;(2) 第二层,其中所述第二层为钠依赖性葡萄糖转运蛋白2(“SGLT2”)抑制剂制剂,其包含基于所述第二层的总重量,0.5-4%的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物;14-18%的无水乳糖;50-80%的微晶纤维素;0-20%的预胶化淀粉;0-20%的甘露醇;0-15%的羟丙基纤维素;2-6%的交聚维酮;0.5-2.5%的二氧化硅;和0.5-2%的硬脂酸镁;其中所述组分的百分比总和为100%;及(3) 任选的膜包衣,所述膜包衣覆盖所述第一层和第二层,其中所述第一层和所述第二层之间的重量比例为3.4:1至4.8:1;其中所述第二层的总重量为300mg至400mg。

2. 权利要求1的双层片剂,其中所述第一层和所述第二层之间的重量比例为3.4:1。

3. 权利要求1或2的双层片剂,其中所述双层片剂为膜包衣的。

4. 权利要求3的双层片剂,其中所述膜包衣为 Opadry® II。

5. 权利要求1的双层片剂,其中存在所述预胶化淀粉、所述羟丙基纤维素或所述甘露醇。

6. 权利要求1的双层片剂,其中(1) 所述第一层包含基于所述第一层的总重量,46-82%的盐酸二甲双胍、3-5%的羧甲基纤维素钠、15-40%的羟丙基甲基纤维素和0.1-0.75%的硬脂酸镁;其中所述组分的百分比总和为100%;且(2) 所述第二层为300mg至400mg。

7. 权利要求6的双层片剂,其中所述第二层包含:

基于所述第二层的总重量,0.5-4%的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物;14-18%的无水乳糖;72-80%的微晶纤维素;2-6%的交聚维酮;0.5-2.5%的二氧化硅;和0.5-1.5%的硬脂酸镁;其中所述组分的百分比总和为100%。

8. 权利要求6的双层片剂,其中所述第二层包含:

(A) 基于所述第二层的总重量,0.5-4%的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物;14-18%的无水乳糖;50-70%的微晶纤维素;10-22%的预胶化淀粉;2-6%的交聚维酮;0.5-2.5%的二氧化硅;和0.5-1.5%的硬脂酸镁;其中所述组分的百分比总和为100%;

(B) 基于所述第二层的总重量,0.5-4%的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物;14-18%的无水乳糖;60-70%的微晶纤维素;5-15%的羟丙基纤维素;2-6%的交聚维酮;0.5-2.5%的二氧化硅;和0.5-1.5%的硬脂酸镁;其中所述组分的百分比总和为100%;或

(C) 基于所述第二层的总重量,0.5-4%的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物;14-18%的无水乳糖;55-65%的微晶纤维素;10-20%的甘露醇;2-6%的交聚维酮;0.5-2.5%的二氧化硅;和0.5-1.5%的硬脂酸镁;其中所述组分的百分比总和为100%。

9. 权利要求1的双层片剂,其中(1) 所述第一层基于所述第一层的总重量,包含69%的盐酸二甲双胍、3.5%的羧甲基纤维素钠、27%的羟丙基甲基纤维素和0.48%的硬脂酸镁;其中所述组分的百分比总和为100%;且(2) 所述第二层为300mg至400mg。

10. 权利要求9的双层片剂,其中所述第二层包含:

(A) 基于所述第二层的总重量,0.8%的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物;16%

的无水乳糖 ;77% 的微晶纤维素 ;4% 的交聚维酮 ;1.5% 的二氧化硅 ;和 1% 的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;

(B) 基于所述第二层的总重量,1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;16% 的无水乳糖 ;76% 的微晶纤维素 ;4% 的交聚维酮 ;1.5% 的二氧化硅 ;和 1% 的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;

(C) 基于所述第二层的总重量,3.4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;16% 的无水乳糖 ;74% 的微晶纤维素 ;4% 的交聚维酮 ;1.5% 的二氧化硅 ;和 1% 的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;

(D) 基于所述第二层的总重量,1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;16% 的无水乳糖 ;64% 的微晶纤维素 ;13% 的预胶化淀粉 ;4% 的交聚维酮 ;1.5% 的二氧化硅 ;和 1% 的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;

(E) 基于所述第二层的总重量,1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;16% 的无水乳糖 ;57% 的微晶纤维素 ;19% 的预胶化淀粉 ;4% 的交聚维酮 ;1.5% 的二氧化硅 ;和 1% 的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;

(F) 基于所述第二层的总重量,1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;16% 的无水乳糖 ;66% 的微晶纤维素 ;10% 的羟丙基纤维素 ;4% 的交聚维酮 ;1.5% 的二氧化硅 ;和 1% 的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;或

(G) 基于所述第二层的总重量,1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;16% 的无水乳糖 ;61% 的微晶纤维素 ;15% 的甘露醇 ;4% 的交聚维酮 ;1.5% 的二氧化硅 ;和 1% 的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% 。

11. 权利要求 1 的双层片剂,其中 (1) 所述第一层基于所述第一层的总重量,包含 72-82% 的盐酸二甲双胍 ;3-5% 的羧甲基纤维素钠 ;15-22% 的羟丙基甲基纤维素 ;0.75-1.25% 的二氧化硅或 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅 ;和 0.1-0.75% 的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;且 (2) 所述第二层为 300mg 至 400mg。

12. 权利要求 11 的双层片剂,其中所述第二层包含 :

(A) 基于所述第二层的总重量,0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;14-18% 的无水乳糖 ;72-80% 的微晶纤维素 ;2-6% 的交聚维酮 ;0.5-2.5% 的二氧化硅 ;和 0.5-1.5% 的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;

(B) 基于所述第二层的总重量,0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;14-18% 的无水乳糖 ;50-70% 的微晶纤维素 ;10-22% 的预胶化淀粉 ;2-6.00% 的交聚维酮 ;0.5-2.5% 的二氧化硅 ;和 0.5-1.5% 的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;

(C) 基于所述第二层的总重量,0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;14-18% 的无水乳糖 ;60-70% 的微晶纤维素 ;5-15% 的羟丙基纤维素 ;2-6% 的交聚维酮 ;0.5-2.5% 的二氧化硅 ;和 0.5-1.5% 的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;或

(D) 基于所述第二层的总重量,0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;14-18% 的无水乳糖 ;55-65% 的微晶纤维素 ;10-20% 的甘露醇 ;2-6% 的交聚维酮 ;0.5-2.5% 的二氧化硅 ;和 0.5-1.5% 的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% 。

13. 权利要求 12 的双层片剂,其中在所述第一层和第二层之间的重量 比例为 4.4:1。

14. 权利要求 1 的双层片剂, 其中 (1) 所述第一层包含基于所述第一层的总重量, 76.6% 的盐酸二甲双胍; 3.84% 的羧甲基纤维素钠; 18% 的羟丙基甲基纤维素; 0.75-1.25% 的二氧化硅或 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅; 和 0.53% 的硬脂酸镁; 其中所述组分的百分比总和为 100%; 且 (2) 所述第二层为 300mg 至 400mg。

15. 权利要求 14 的双层片剂, 其中所述第二层包含:

(A) 基于所述第二层的总重量, 0.8% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物; 16% 的无水乳糖; 77% 的微晶纤维素; 4% 的交聚维酮; 1.5% 的二氧化硅; 和 1% 的硬脂酸镁; 其中所述组分的百分比总和为 100%;

(B) 基于所述第二层的总重量, 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物; 16% 的无水乳糖; 76% 的微晶纤维素; 4% 的交聚维酮; 1.5% 的二氧化硅; 和 1% 的硬脂酸镁; 其中所述组分的百分比总和为 100%;

(C) 基于所述第二层的总重量, 3.4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物; 16% 的无水乳糖; 74% 的微晶纤维素; 4% 的交聚维酮; 1.5% 的二氧化硅; 和 1% 的硬脂酸镁; 其中所述组分的百分比总和为 100%;

(D) 基于所述第二层的总重量, 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物; 16% 的无水乳糖; 64% 的微晶纤维素; 13% 的预胶化淀粉; 4% 的交聚维酮; 1.5% 的二氧化硅; 和 1% 的硬脂酸镁; 其中所述组分的百分比总和为 100%;

(E) 基于所述第二层的总重量, 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物; 16% 的无水乳糖; 57% 的微晶纤维素; 19% 的预胶化淀粉; 4% 的交聚维酮; 1.5% 的二氧化硅; 和 1% 的硬脂酸镁; 其中所述组分的百分比总和为 100%;

(F) 基于所述第二层的总重量, 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物; 16% 的无水乳糖; 66% 的微晶纤维素; 10% 的羟丙基纤维素; 4% 的交聚维酮; 1.5% 的二氧化硅; 和 1% 的硬脂酸镁; 其中所述组分的百分比总和为 100%; 或

(G) 基于所述第二层的总重量, 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物; 16% 的无水乳糖; 61% 的微晶纤维素; 15% 的甘露醇; 4% 的交聚维酮; 1.5% 的二氧化硅; 和 1% 的硬脂酸镁; 其中所述组分的百分比总和为 100%。

16. 权利要求 15 的双层片剂, 其中在所述第一层和第二层之间的重量比例为 4.4:1。

17. 一种包衣双层片剂, 所述包衣双层片剂包含: (1) 权利要求 1、2 和 5-16 中任一项的未包衣的双层片芯; (2) 第一包衣层, 所述第一包衣层包衣所述双层片芯且任选包含沙格列汀; (3) 第二包衣层, 所述第二包衣层包衣所述第一包衣层且任选包含沙格列汀; 及 (4) 任选的第三包衣层, 所述第三包衣层包衣所述第二包衣层; 其中所述第一包衣层和第二包衣层中的至少一层包含沙格列汀。

18. 一种包衣双层片剂, 所述包衣双层片剂包含: (1) 双层片芯, 所述双层片芯包含两层, 其中第一层包含基于所述第一层的总重量 40-82% 的盐酸二甲双胍; 3-5% 的羧甲基纤维素钠; 15-45% 的羟丙基甲基纤维素; 0.1-0.75% 的硬脂酸镁; 和 0-2% 的二氧化硅或 0-1.5% 的胶态二氧化硅; 其中所述组分的百分比总和为 100%; 且第二层包含基于所述第二层的总重量, 0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物; 14-18% 的无水乳糖; 50-80% 的微晶纤维素; 0-20% 的预胶化淀粉; 0-20% 的甘露醇; 0-15% 的羟丙基纤维素; 2-6% 的交聚维酮; 0.5-2.5% 的二氧化硅; 和 0.5-2% 的硬脂酸镁; 其中所述组分的百分比

总和为 100%；其中所述第二层为 300 至 400mg；(2) 第一包衣层，所述第一包衣层包衣所述双层片芯且任选包含沙格列汀；(3) 第二包衣层，所述第二包衣层包衣所述第一包衣层且任选包含沙格列汀；及(4) 任选的第三包衣层，所述第三包衣层包衣所述第二包衣层；其中所述第一包衣层和第二包衣层中的至少一层包含沙格列汀；其中所述第一层和所述第二层之间的重量比为 3.4:1 至 4.8:1。

19. 权利要求 18 的包衣双层片剂，其中一部分微晶纤维素用预胶化淀粉、羟丙基纤维素或甘露醇代替。

20. 权利要求 18 或 19 的包衣双层片剂，其中所述第一包衣层包含基于聚乙烯醇的聚合物；所述第二包衣层包含沙格列汀和基于聚乙烯醇的聚合物；且所述第三包衣层包含基于聚乙烯醇的聚合物。

21. 权利要求 18 或 19 的包衣双层片剂，其中 (1) 所述第一层包含基于所述第一层的总重量，46-82% 的盐酸二甲双胍、3-5% 的羧甲基纤维素钠、15-40% 的羟丙基甲基纤维素和 0.1-0.75% 的硬脂酸镁；其中所述组分的百分比总和为 100%；且所述第二层包含：

(A) 基于所述第二层的总重量，0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物；14-18% 的无水乳糖；72-80% 的微晶纤维素；2-6% 的交聚维酮；0.5-2.5% 的二氧化硅；和 0.5-1.5% 的硬脂酸镁；其中所述组分的百分比总和为 100%；

(B) 基于所述第二层的总重量，0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物；14-18% 的无水乳糖；50-70% 的微晶纤维素；10-22% 的预胶化淀粉；2-6% 的交聚维酮；0.5-2.5% 的二氧化硅；和 0.5-1.5% 的硬脂酸镁；其中所述组分的百分比总和为 100%；

(C) 基于所述第二层的总重量，0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物；14-18% 的无水乳糖；60-70% 的微晶纤维素；5-15% 的羟丙基纤维素；2-6% 的交聚维酮；0.5-2.5% 的二氧化硅；和 0.5-1.5% 的硬脂酸镁；其中所述组分的百分比总和为 100%；或

(D) 基于所述第二层的总重量，0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物；14-18% 的无水乳糖；55-65% 的微晶纤维素 302；10-20% 的甘露醇；2-6% 的交聚维酮；0.5-2.5% 的二氧化硅；和 0.5-1.5% 的硬脂酸镁；其中所述组分的百分比总和为 100%；

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

22. 权利要求 18 或 19 的包衣双层片剂，其中 (1) 所述第一层包含基于所述第一层的总重量，69% 的盐酸二甲双胍、3.5% 的羧甲基纤维素钠、27% 的羟丙基甲基纤维素和 0.48% 的硬脂酸镁；其中所述组分的百分比总和为 100%；且所述第二层包含：

(A) 基于所述第二层的总重量，0.8% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物；16% 的无水乳糖；77% 的微晶纤维素；4% 的交聚维酮；1.5% 的二氧化硅；和 1% 的硬脂酸镁；其中所述组分的百分比总和为 100%；

(B) 基于所述第二层的总重量，1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物；16% 的无水乳糖；76% 的微晶纤维素；4% 的交聚维酮；1.5% 的二氧化硅；和 1% 的硬脂酸镁；其中所述组分的百分比总和为 100%；

(C) 基于所述第二层的总重量，3.4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物；16% 的无水乳糖；74% 的微晶纤维素；4% 的交聚维酮；1.5% 的二氧化硅；和 1% 的硬脂酸镁；

其中所述组分的百分比总和为 100%；

(D) 基于所述第二层的总重量, 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ; 16% 的无水乳糖 ; 64% 的微晶纤维素 ; 13% 的预胶化淀粉 ; 4% 的交聚维酮 ; 1.5% 的二氧化硅 ; 和 1% 的硬脂酸镁 ; 其中所述组分的百分比总和为 100% ；

(E) 基于所述第二层的总重量, 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ; 16% 的无水乳糖 ; 57% 的微晶纤维素 ; 19% 的预胶化淀粉 ; 4% 的交聚维酮 ; 1.5% 的二氧化硅 ; 和 1% 的硬脂酸镁 ; 其中所述组分的百分比总和为 100% ；

(F) 基于所述第二层的总重量, 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ; 16% 的无水乳糖 ; 66% 的微晶纤维素 ; 10% 的羟丙基纤维素 ; 4% 的交聚维酮 ; 1.5% 的二氧化硅 ; 和 1% 的硬脂酸镁 ; 其中所述组分的百分比总和为 100% ；或

(G) 基于所述第二层的总重量, 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ; 16% 的无水乳糖 ; 61% 的微晶纤维素 ; 15% 的甘露醇 ; 4% 的交聚维酮 ; 1.5% 的二氧化硅 ; 和 1% 的硬脂酸镁 ; 其中所述组分的百分比总和为 100% ；

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

23. 权利要求 18 或 19 的包衣双层片剂, 其中 (1) 所述第一层包含基于所述第一层的总重量, 72-82% 的盐酸二甲双胍 ; 3-5% 的羧甲基纤维素钠 ; 15-22% 的羟丙基甲基纤维素 ; 0.75-1.25% 的二氧化硅或 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅 ; 和 0.1-0.75% 的硬脂酸镁 ; 其中所述组分的百分比总和为 100% ; 所述第二层包含 :

(A) 基于所述第二层的总重量, 0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ; 14-18% 的无水乳糖 ; 72-80% 的微晶纤维素 ; 2-6% 的交聚维酮 ; 0.5-2.5% 的二氧化硅 ; 和 0.5-1.5% 的硬脂酸镁 ; 其中所述组分的百分比总和为 100% ；

(B) 基于所述第二层的总重量, 0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ; 14-18% 的无水乳糖 ; 50-70% 的微晶纤维素 ; 10-22% 的预胶化淀粉 ; 2-6.00% 的交聚维酮 ; 0.5-2.5% 的二氧化硅 ; 和 0.5-1.5% 的硬脂酸镁 ; 其中所述组分的百分比总和为 100% ；

(C) 基于所述第二层的总重量, 0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇 水合物 ; 14-18% 的无水乳糖 ; 60-70% 的微晶纤维素 ; 5-15% 的羟丙基纤维素 ; 2-6% 的交聚维酮 ; 0.5-2.5% 的二氧化硅 ; 和 0.5-1.5% 的硬脂酸镁 ; 其中所述组分的百分比总和为 100% ; 或

(D) 基于所述第二层的总重量, 0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ; 14-18% 的无水乳糖 ; 55-65% 的微晶纤维素 ; 10-20% 的甘露醇 ; 2-6% 的交聚维酮 ; 0.5-2.5% 的二氧化硅 ; 和 0.5-1.5% 的硬脂酸镁 ; 其中所述组分的百分比总和为 100% ；

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

24. 权利要求 18 或 19 的包衣双层片剂, 其中 (1) 所述第一层包含基于所述第一层的总重量, 76.6% 的盐酸二甲双胍 ; 3.84% 的羧甲基纤维素钠 ; 18% 的羟丙基甲基纤维素 ; 0.75-1.25% 的二氧化硅或 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅 ; 和 0.53% 的硬脂酸镁 ; 其中所述

组分的百分比总和为 100% ;所述第二层包含 :

(A) 基于所述第二层的总重量,0.8%的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;16% 的无水乳糖 ;77%的微晶纤维素 ;4%的交聚维酮 ;1.5%的二氧化硅 ;和 1%的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;

(B) 基于所述第二层的总重量,1.7%的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;16% 的无水乳糖 ;76%的微晶纤维素 ;4%的交聚维酮 ;1.5%的二氧化硅 ;和 1%的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;

(C) 基于所述第二层的总重量,3.4%的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ,16% 的无水乳糖 ;74%的微晶纤维素 ;4%的交聚维酮 ;1.5%的二氧化硅 ;和 1%的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;

(D) 基于所述第二层的总重量,1.7%的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;16% 的无水乳糖 ;64%的微晶纤维素 ;13%的预胶化淀粉 ;4%的交聚维酮 ;1.5%的二氧化硅 ;和 1%的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;

(E) 基于所述第二层的总重量,1.7%的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;16% 的无水乳糖 ;57%的微晶纤维素 ;19%的预胶化淀粉 ;4%的交聚维酮 ;1.5%的二氧化硅 ;和 1%的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;

(F) 基于所述第二层的总重量,1.7%的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;16% 的无水乳糖 ;66%的微晶纤维素 ;10%的羟丙基纤维素 ;4%的交聚维酮 ;1.5%的二氧化硅 ;和 1%的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;或

(G) 基于所述第二层的总重量,1.7%的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物 ;16% 的无水乳糖 ;61%的微晶纤维素 ;15%的甘露醇 ;4%的交聚维酮 ;1.5%的二氧化硅 ;和 1%的硬脂酸镁 ;其中所述组分的百分比总和为 100% ;

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

双层片剂

技术领域

[0001] 本发明涉及双层片剂,所述双层片剂包含作为第一层的二甲双胍延长释放(XR)制剂或质量得以减小的二甲双胍XR制剂(reduced mass metformin XR formulation)、作为第二层的钠依赖性葡萄糖转运蛋白(sodium dependent glucose transporter)(SGLT2)抑制剂制剂及任选的膜包衣。本发明提供制备所述双层片剂的方法及使用所述双层片剂治疗与SGLT2活性相关的疾病或障碍的方法。

背景技术

[0002] 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即被称为高血糖症的状态。

[0003] 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。

[0004] 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目且合理的作用过程,尽管存在与磺酰脲类和噻唑烷二酮类治疗相关的已知副作用即体重增加。

[0005] 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。肾脏持续将葡萄糖由肾小球过滤到膀胱中,然而,几乎所有所过滤的葡萄糖被重吸收。SGLT2为负责大部分葡萄糖重吸收的蛋白质且有助于身体保留葡萄糖以满足其能量需要。对于患有糖尿病的患者,通过该途径而保留的过量葡萄糖促成持续的高血糖症。对SGLT2活性的抑制在身体中抑制了肾脏葡萄糖重吸收,由此导致葡萄糖在尿中的排泄。

[0006] 因此,本发明提供用于口服给药以治疗与SGLT2活性相关的疾病或障碍而不出现与其它治疗相关的体重增加的双层片剂,所述双层片剂包含二甲双胍和SGLT2抑制剂。所述双层片剂的第一层为二甲双胍延长释放(XR)制剂或质量得以减小的二甲双胍XR制剂。

第二层为 SGLT2 抑制剂制剂。本发明二甲双胍 /SGLT2 抑制剂双层片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。

发明内容

[0007] 本发明提供双层片剂,所述双层片剂包含 (1) 作为第一层的二甲双胍 XR 制剂或质量得以减小的二甲双胍 XR 制剂, (2) 作为第二层的 SGLT2 抑制剂制剂,及 (3) 任选的膜包衣,其覆盖所述两层。二甲双胍可呈药用盐形式,其中盐酸 (HCl) 二甲双胍是优选的。优选的 SGLT2 抑制剂为达格列净 (dapagliflozin) 或其药用盐、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)。所述 SGLT2 抑制剂制剂为立即释放或延长释放制剂,其中立即释放制剂是优选的。

[0008] 所述二甲双胍 XR 层 (1000mg) 包含二甲双胍、粘合剂、释放改性剂 (release modifier)、润滑剂和任选的助流剂。优选的粘合剂为羧甲基纤维素钠。羟丙基甲基纤维素 2208 为优选的释放改性剂。硬脂酸镁为优选的润滑剂且二氧化硅或胶态二氧化硅为优选的助流剂。所述 SGLT2 抑制剂层包含 SGLT2 抑制剂、两种或三种填充剂、崩解剂、助流剂和润滑剂。优选的填充剂为无水乳糖、微晶纤维素 302、预胶化淀粉和甘露醇。优选的崩解剂为交聚维酮。二氧化硅为优选的助流剂且硬脂酸镁为优选的润滑剂。羟丙基纤维素 EXF 为优选的粘合剂。

[0009] 所述二甲双胍 XR 层 (500mg) 包含二甲双胍、粘合剂、至少一种释放改性剂、填充剂、润滑剂和任选的助流剂。优选的粘合剂为羧甲基纤维素钠。优选的释放改性剂为羟丙基甲基纤维素 2208 与羟丙基甲基纤维素 2910 的组合。微晶纤维素为优选的填充剂。硬脂酸镁为优选的润滑剂且二氧化硅或胶态二氧化硅为优选的助流剂。所述 SGLT2 抑制剂层包含 SGLT2 抑制剂、两种或三种填充剂、崩解剂、助流剂和润滑剂。优选的填充剂为无水乳糖、微晶纤维素 302、预胶化淀粉和甘露醇。优选的崩解剂为交聚维酮。二氧化硅为优选的助流剂且硬脂酸镁为优选的润滑剂。羟丙基纤维素 EXF 为优选的粘合剂。

[0010] 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双层片剂,所述双层片剂包含二甲双胍 XR 或质量得以减小的二甲双胍 XR、SGLT2 抑制剂和任选的膜包衣。可将本发明双层片剂给药于哺乳动物 (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 (参见 Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997)) 可使用本发明制剂来治疗。

[0011] 在另一个方面,本发明提供制备双层片剂的方法,所述双层片剂包含二甲双胍 XR 或质量得以减小的二甲双胍 XR、SGLT2 抑制剂和任选的膜包衣。

具体实施方式

[0012] 制备在两层之间具有显著不同的重量比例的双层片剂可导致在层界面处的破裂、各层的分离或甚至两层的交叉污染。在实施例 4-15 的二甲双胍层和 SGLT2 抑制剂层之间大的重量比例差异提供以下挑战：保持较低重量层即 SGLT2 抑制剂层的效力和含量均匀性。还发现多种试验制剂在 SGLT2 抑制剂层中在片剂表面上在与各层之间的界面邻近但与该界面隔开且平行于该界面的区域中显示出破裂。例如，具有增加的微晶纤维素水平的 SGLT2 抑制剂层制剂使两层的破裂、分离及交叉污染得以减小或消除同时保持第二层的效力和均匀性。另外，预胶化淀粉、羟丙基纤维素 EXF 或甘露醇可用作一部分微晶纤维素的代替品。最后，总重量为约 300mg 至约 400mg 的第二层有助于减小或消除两层的破裂、分离及交叉污染。第二层的优选重量为 300mg。因此，本发明提供双层片剂，其使二甲双胍层和 SGLT2 抑制剂层的破裂、分离及交叉污染得以减小或消除且保持或改善 SGLT2 抑制剂层的效力和均匀性。

[0013] 本发明提供双层片剂，所述双层片剂包含二甲双胍 XR(1000mg) 制剂、SGLT2 抑制剂 (2.5、5.0 或 10.0mg) 制剂和任选的膜包衣。所述二甲双胍 XR 制剂包含盐酸 (HCl) 二甲双胍、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含 SGLT2 抑制剂、无水乳糖、微晶纤维素、交聚维酮、二氧化硅和硬脂酸镁。对于第二层，预胶化淀粉、羟丙基纤维素 EXF 或甘露醇 (甘露醇 SD 200) 可用于代替一部分微晶纤维素。另外，所述第二层的总重量为约 300mg 至约 400mg。所述第二层的优选重量为 300mg。所述任选的膜包衣可为 Opadry® II。在优选的实施方案中，所述 SGLT2 抑制剂为达格列净、达格列净 (S) PGS 或达格列净 (R) PGS。

[0014] 在另一个方面，本发明提供双层片剂，其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 50-87% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 1-10% 的羧甲基纤维素钠、约 10-40% 的羟丙基甲基纤维素、约 0.1-75% 的硬脂酸镁和约 0-2% 的二氧化硅或约 0-1.5% 的胶态二氧化硅。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.1-10% 的 SGLT2 抑制剂、约 5-30% 的无水乳糖、约 40-90% 的微晶纤维素、约 0-25% 的预胶化淀粉、约 0-20% 的羟丙基纤维素、约 0-25% 的甘露醇、约 1-10% 的交聚维酮、约 0.1-5% 的二氧化硅和约 0.1-5% 的硬脂酸镁。所述任选的膜包衣可为 Opadry® II。在优选的实施方案中，所述 SGLT2 抑制剂为达格列净或达格列净 (S) PGS。

[0015] 在另一个方面，本发明提供双层片剂，其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 64-82% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3-5% 的羧甲基纤维素钠、约 15-30% 的羟丙基甲基纤维素、约 0.1-75% 的硬脂酸镁和约 0-2% 的二氧化硅或约 0-1.5% 的胶态二氧化硅。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4% 的 SGLT2 抑制剂、约 14-18% 的无水乳糖、约 50-80% 的微晶纤维素、约 0-20% 的预胶化淀粉、约 0-15% 的羟丙基纤维素、约 0-20% 的甘露醇、约 2-6% 的交聚维酮、约 0.5-2.5% 的二氧化硅和约 0.49-2% 的硬脂酸镁。所述任选的膜包衣可为 Opadry® II。在优选的实施方案中，所述 SGLT2 抑制剂为达格列净或达格列净 (S) PGS。

[0016] 在另一个方面，本发明提供双层片剂，其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 67-71% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3-5% 的羧甲基纤维素钠、约 25-29% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.1-0.75% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4% 的达格列净或达格列净 (S) PGS、约 14-18% 的无水乳糖、约 72-80% 的微晶纤维素 302、约 2-6% 的交聚维酮、

约 0.5-2.5% 的二氧化硅和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry[®] II。

[0017] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂, 其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 67-71% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3-5% 的羧甲基纤维素钠、约 25-29% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.1-0.75% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物; 约 14-18% 的无水乳糖; 约 50-70% 的微晶纤维素 302; 约 10-22% 的预胶化淀粉; 约 2-6% 的交聚维酮; 约 0.5-2.5% 的二氧化硅; 和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。

[0018] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂, 其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 67-71% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3-5% 的羧甲基纤维素钠、约 25-29% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.1-0.75% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物; 约 14-18% 的无水乳糖; 约 60-70% 的微晶纤维素 302; 约 5-15% 的羟丙基纤维素 EXF; 约 2-6% 的交聚维酮; 约 0.5-2.5% 的二氧化硅; 和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。

[0019] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂, 其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 67-71% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3-5% 的羧甲基纤维素钠、约 25-29% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.1-0.75% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物; 约 14-18% 的无水乳糖; 约 55-65% 的微晶纤维素 302; 约 10-20% 的甘露醇; 约 2-6% 的交聚维酮; 约 0.5-2.5% 的二氧化硅; 和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。

[0020] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂, 其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 69% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3.5% 的羧甲基纤维素钠、约 27% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.49% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4% 的达格列净 (S) PGS、约 16% 的无水乳糖、约 57-77% 的微晶纤维素 302、约 0-19% 的预胶化淀粉、约 0-10% 的羟丙基纤维素 EXF、约 0-15% 的甘露醇、约 4% 的交聚维酮、约 1.5% 的二氧化硅和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry[®] II。

[0021] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂, 其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 69% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3.5% 的羧甲基纤维素钠、约 27% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.49% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.8% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物; 约 16% 的无水乳糖; 约 77% 的微晶纤维素 302; 约 4% 的交聚维酮; 约 1.5% 的二氧化硅; 和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry[®] II。

[0022] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂, 其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 69% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3.5% 的羧甲基纤维素钠、约 27% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.49% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 1.7% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物; 约 16% 的无水乳糖; 约 76% 的微晶纤维素 302; 约 4% 的交聚维酮; 约 1.5% 的二氧化硅; 和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其

中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为Opadry®II。

[0023] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 69% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3.5% 的羧甲基纤维素钠、约 27% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.49% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 3.4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 74% 的微晶纤维素 302;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg,其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为Opadry®II。

[0024] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 69% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3.5% 的羧甲基纤维素钠、约 27% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.49% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 1.7% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 64% 的微晶纤维素 302;约 13% 的预胶化淀粉;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg,其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为Opadry®II。

[0025] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 69% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3.5% 的羧甲基纤维素钠、约 27% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.49% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 1.7% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 57% 的微晶纤维素 302;约 19% 的预胶化淀粉;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg,其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为Opadry®II。

[0026] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 69% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3.5% 的羧甲基纤维素钠、约 27% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.49% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 1.7% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 66% 的微晶纤维素 302;约 10% 的羟丙基纤维素 EXF;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg,其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为Opadry®II。

[0027] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 69% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3.5% 的羧甲基纤维素钠、约 27% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.49% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 1.7% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 61% 的微晶纤维素 302;约 15% 的甘露醇;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg,其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为Opadry®II。

[0028] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 67-73% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3-5% 的羧甲基纤维素钠、约 25-30% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.08-0.2% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4% 的达格列净 (S) PGS、约 14-18% 的无水乳糖、约 55-70% 的微晶纤维素 302、约 10-25% 的预胶化淀粉、约 3-5% 的交聚维酮、约 0.5-2.5% 的二氧化硅和约 0.5-2% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg,其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为Opadry®II。

[0029] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 69% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3.5% 的羧甲基纤维素钠、约 27% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.49% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 1.7% 的达格列净 (S)PGS、约 16% 的无水乳糖、约 56-64% 的微晶纤维素 302、约 13-19% 的预胶化淀粉、约 4% 的交聚维酮、约 1.5% 的二氧化硅和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg,其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry® II。

[0030] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 67-73% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3-5% 的羧甲基纤维素钠、约 25-30% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.08-0.2% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4% 的达格列净 (S)PGS、约 14-18% 的无水乳糖、约 55-70% 的微晶纤维素 302、约 5-20% 的羟丙基纤维素 EXF、约 3-5% 的交聚维酮、约 0.5-2.5% 的二氧化硅和约 0.5-2% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg,其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry® II。

[0031] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 69% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3.5% 的羧甲基纤维素钠、约 27% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.49% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 1.7% 的达格列净 (S)PGS、约 16% 的无水乳糖、约 66% 的微晶纤维素 302、约 10% 的羟丙基纤维素 EXF、约 4% 的交聚维酮、约 1.5% 的二氧化硅和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg,其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry® II。

[0032] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 67-73% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3-5% 的羧甲基纤维素钠、约 25-30% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.08-0.2% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4% 的达格列净 (S)PGS、约 14-18% 的无水乳糖、约 55-70% 的微晶纤维素 302、约 5-25% 的甘露醇、约 3-5% 的交聚维酮、约 0.5-2.5% 的二氧化硅和约 0.5-2% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg,其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry® II。

[0033] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 69% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 3.5% 的羧甲基纤维素钠、约 27% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.49% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 1.7% 的达格列净 (S)PGS、约 16% 的无水乳糖、约 61% 的微晶纤维素 302、约 15% 的甘露醇、约 4% 的交聚维酮、约 1.5% 的二氧化硅和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg,其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry® II。

[0034] 本发明还提供双层片剂,所述双层片剂包含二甲双胍 XR(500mg) 制剂、SGLT2 抑制剂 (2.5、5.0 或 10.0mg) 制剂和任选的膜包衣。所述二甲双胍 XR 制剂包含盐酸 (HCl) 二甲双胍、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素和硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含 SGLT2 抑制剂、无水乳糖、微晶纤维素、交聚维酮、二氧化硅和硬脂酸镁。对于第二层,预胶化淀粉、羟丙基纤维素 EXF 或甘露醇 (甘露醇 SD 200) 可用于代替一部分微晶纤维素。另外,所述第二层的总重量为约 300mg 至约 400mg。所述第二层的优选重量为 300mg。所述任选的膜包衣可为 Opadry® II。在优选的实施方案中,所述 SGLT2 抑制剂为达格列净、达格列净 (S)PGS 或达格列净 (R)PGS。

[0035] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(500mg) 制剂包含约 40-60% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 1-10% 的羧甲基纤维素钠、约 20-45% 的羟丙基甲基纤维素、约 5-15% 的微晶纤维素、约 0.1-0.75% 的硬脂酸镁和约 0-2% 的二氧化硅或约 0-1.5% 的胶态二氧化硅。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.1-10% 的 SGLT2 抑制剂、约 5-30% 的无水乳糖、约 40-90% 的微晶纤维素、约 0-25% 的预胶化淀粉、约 0-20% 的羟丙基纤维素、约 0-25% 的甘露醇、约 1-10% 的交聚维酮、约 0.1-5% 的二氧化硅和约 0.1-5% 的硬脂酸镁。所述任选的膜包衣可为 Opadry® II。在优选的实施方案中,所述 SGLT2 抑制剂为达格列净或达格列净 (S) PGS。

[0036] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(500mg) 制剂包含约 42-55% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 4-6% 的羧甲基纤维素钠、约 30-40% 的羟丙基甲基纤维素、约 5-15% 的微晶纤维素、约 0.1-0.75% 的硬脂酸镁和约 0-2% 的二氧化硅或约 0-1.5% 的胶态二氧化硅。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4% 的 SGLT2 抑制剂、约 14-18% 的无水乳糖、约 65-80% 的微晶纤维素、约 0-20% 的预胶化淀粉、约 0-15% 的羟丙基纤维素、约 0-20% 的甘露醇、约 2-6% 的交聚维酮、约 0.5-2.5% 的二氧化硅和约 0.49-2% 的硬脂酸镁。所述任选的膜包衣可为 Opadry® II。在优选的实施方案中,所述 SGLT2 抑制剂为达格列净或达格列净 (S) PGS。

[0037] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(500mg) 制剂包含约 46-50% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 4-6% 的羧甲基纤维素钠、约 30-40% 的羟丙基甲基纤维素 2208、约 0.1-1.5% 的羟丙基甲基纤维素 2910、约 5-15% 的微晶纤维素和约 0.1-0.75% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4% 的达格列净或达格列净 (S) PGS、约 14-18% 的无水乳糖、约 72-80% 的微晶纤维素 302、约 2-6% 的交聚维酮、约 0.5-2.5% 的二氧化硅和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg,其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry® II。

[0038] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(500mg) 制剂包含约 46-50% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 4-6% 的羧甲基纤维素钠、约 30-40% 的羟丙基甲基纤维素 2208、约 0.1-1.5% 的羟丙基甲基纤维素 2910、约 5-15% 的微晶纤维素和约 0.1-0.75% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 14-18% 的无水乳糖;约 50-70% 的微晶纤维素 302;约 10-22% 的预胶化淀粉;约 2-6% 的交聚维酮;约 0.5-2.5% 的二氧化硅;和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg,其中优选的重量为约 300mg。

[0039] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(500mg) 制剂包含约 46-50% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 4-6% 的羧甲基纤维素钠、约 30-40% 的羟丙基甲基纤维素 2208、约 0.1-1.5% 的羟丙基甲基纤维素 2910、约 5-15% 的微晶纤维素和约 0.1-0.75% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物;约 14-18% 的无水乳糖;约 60-70% 的微晶纤维素 302;约 5-15% 的羟丙基纤维素 EXF;约 2-6% 的交聚维酮;约 0.5-2.5% 的二氧化硅;和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg,其中优选的重量为约 300mg。

[0040] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述二甲双胍 XR(500mg) 制剂包含约

46-50%的盐酸(HCl)二甲双胍、约4-6%的羧甲基纤维素钠、约30-40%的羟丙基甲基纤维素2208、约0.1-1.5%的羟丙基甲基纤维素2910、约5-15%的微晶纤维素和约0.1-0.75%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂制剂包含约0.5-4%的达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物；约14-18%的无水乳糖；约55-65%的微晶纤维素302；约10-20%的甘露醇；约2-6%的交聚维酮；约0.5-2.5%的二氧化硅；和约0.5-1.5%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂层的总重量为约300mg至约400mg，其中优选的重量为约300mg。

[0041] 在另一个方面，本发明提供双层片剂，其中所述二甲双胍XR(500mg)制剂包含约48-49%的盐酸(HCl)二甲双胍、约4.5-5%的羧甲基纤维素钠、约34.5-35%的羟丙基甲基纤维素2208、约0.8-1.2%的羟丙基甲基纤维素2910、约9.75-10.25%的微晶纤维素和约0.34%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂制剂包含约0.5-4%的达格列净(S)PGS、约16%的无水乳糖、约72-77%的微晶纤维素302、约0-19%的预胶化淀粉、约0-10%的羟丙基纤维素EXF、约0-15%的甘露醇、约4%的交聚维酮、约0.5-1.5%的二氧化硅和约1%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂层的总重量为约300mg至约400mg，其中优选的重量为约300mg。所述膜包衣可为Opadry®II。

[0042] 在另一个方面，本发明提供双层片剂，其中所述二甲双胍XR(500mg)制剂包含约48-49%的盐酸(HCl)二甲双胍、约4.5-5%的羧甲基纤维素钠、约34.5-35%的羟丙基甲基纤维素2208、约0.8-1.2%的羟丙基甲基纤维素2910、约9.75-10.25%的微晶纤维素和约0.34%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂制剂包含约0.5-4%的达格列净(S)PGS、约16%的无水乳糖、约72-77%的微晶纤维素302、约4%的交聚维酮、约0.5-1.5%的二氧化硅和约1%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂层的总重量为约300mg至约400mg，其中优选的重量为约300mg。所述膜包衣可为Opadry®II。

[0043] 二甲双胍XR层的质量与已知或目前可得到的二甲双胍XR制剂相比得以减小而不影响活性成分量的制剂是所需要的，这是因为这些制剂使在两层之间的重量差异是较小的，由此减小或消除与制备双层片剂相关的问题（破裂、分离或交叉污染）。另外，双层片剂是较小的且较适于口服给药于患者。本发明提供质量得以减小的二甲双胍XR制剂，其包含二氧化硅或胶态二氧化硅及量得以减小的羟丙基甲基纤维素。羟丙基甲基纤维素由约27%减小至约18%。这些制剂使可压性得以改善且将层重量比例由约4.8:1减小至约4.4:1同时保持类似的二甲双胍释放速率。

[0044] 因此，本发明提供双层片剂，所述双层片剂包含质量得以减小的二甲双胍XR(1000mg)制剂、SGLT2抑制剂(2.5、5.0或10.0mg)制剂和任选的膜包衣。所述质量得以减小的二甲双胍XR制剂包含盐酸二甲双胍、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、二氧化硅或胶态二氧化硅和硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂制剂包含SGLT2抑制剂、无水乳糖、微晶纤维素、交聚维酮、二氧化硅和硬脂酸镁。对于第二层，预胶化淀粉、羟丙基纤维素或甘露醇可用于代替一部分微晶纤维素。所述SGLT2抑制剂层的总重量为约300mg至约400mg，其中优选的重量为约300mg。所述任选的膜包衣可为Opadry®II。在优选的实施方案中，所述SGLT2抑制剂为达格列净、达格列净(S)PGS或达格列净(R)PGS。

[0045] 在另一个方面，本发明提供双层片剂，其中所述质量得以减小的二甲双胍XR(1000mg)制剂包含约70-85%的盐酸(HCl)二甲双胍、约2-6%的羧甲基纤维素钠、约

15-27%的羟丙基甲基纤维素 2208、约 0.75-1.25%的二氧化硅或约 0.25%-0.75%的胶态二氧化硅和约 0.05-5%的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.1-10%的 SGLT2 抑制剂、约 5-30%的无水乳糖、约 40-90%的微晶纤维素 302、约 0-25%的预胶化淀粉、约 0-20%的羟丙基纤维素 EXF、约 0-25%的甘露醇（甘露醇 SD 200）、约 1-10%的交聚维酮、约 0.1-5%的二氧化硅和约 0.1-5%的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg，其中优选的重量为约 300mg。所述任选的膜包衣可为 Opadry® II。在优选的实施方案中，所述 SGLT2 抑制剂为达格列净或达格列净 (S) PGS。

[0046] 在另一个方面，本发明提供双层片剂，其中所述质量得以减小的二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 72-82%的盐酸 (HCl) 二甲双胍；约 3-5%的羧甲基纤维素钠；约 15-22%的羟丙基甲基纤维素 2208；约 0.75-1.25%的二氧化硅或约 0.25-0.75%的胶态二氧化硅；和约 0.1-0.6%的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.1-10%的 SGLT2 抑制剂、约 5-30%的无水乳糖、约 40-90%的微晶纤维素 302、约 0-25%的预胶化淀粉、约 0-20%的羟丙基纤维素 EXF、约 0-25%的甘露醇（甘露醇 SD 200）、约 1-10%的交聚维酮、约 0.1-5%的二氧化硅和约 0.1-5%的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg，其中优选的重量为约 300mg。所述任选的膜包衣可为 Opadry® II。在优选的实施方案中，所述 SGLT2 抑制剂为达格列净或达格列净 (S) PGS。

[0047] 在另一个方面，本发明提供双层片剂，其中所述质量得以减小的二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 72-82%的盐酸 (HCl) 二甲双胍；约 3-5%的羧甲基纤维素钠；约 15-22%的羟丙基甲基纤维素 2208；约 0.75-1.25%的二氧化硅或约 0.25-0.75%的胶态二氧化硅；和约 0.1-0.6%的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4%的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 14-18%的无水乳糖；约 72-80%的微晶纤维素 302；约 2-6%的交聚维酮；约 0.5-2.5%的二氧化硅；和约 0.5-1.5%的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg，其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry® II。

[0048] 在另一个方面，本发明提供双层片剂，其中所述质量得以减小的二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 72-82%的盐酸 (HCl) 二甲双胍；约 3-5%的羧甲基纤维素钠；约 15-22%的羟丙基甲基纤维素 2208；约 0.75-1.25%的二氧化硅或约 0.25-0.75%的胶态二氧化硅；和约 0.1-0.6%的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4%的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 14-18%的无水乳糖；约 50-70%的微晶纤维素 302；约 10-22%的预胶化淀粉；约 2-6%的交聚维酮；约 0.5-2.5%的二氧化硅；和约 0.5-1.5%的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg，其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry® II。

[0049] 在另一个方面，本发明提供双层片剂，其中所述质量得以减小的二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 72-82%的盐酸 (HCl) 二甲双胍；约 3-5%的羧甲基纤维素钠；约 15-22%的羟丙基甲基纤维素 2208；约 0.75-1.25%的二氧化硅或约 0.25-0.75%的胶态二氧化硅；和约 0.1-0.6%的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4%的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物；约 14-18%的无水乳糖；约 60-70%的微晶纤维素 302；约 5-15%的羟丙基纤维素 EXF；约 2-6%的交聚维酮；约 0.5-2.5%的二氧化硅；和约 0.5-1.5%的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg，其中优选的重量为约 300mg。

所述膜包衣可为Opadry® II。

[0050] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述质量得以减小的二甲双胍XR(1000mg)制剂包含约72-82%的盐酸(HCl)二甲双胍;约3-5%的羧甲基纤维素钠;约15-22%的羟丙基甲基纤维素2208;约0.75-1.25%的二氧化硅或约0.25-0.75%的胶态二氧化硅;和约0.1-0.6%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂制剂包含约0.5-4%的达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物;约14-18%的无水乳糖;约55-65%的微晶纤维素302;约10-20%的甘露醇;约2-6%的交聚维酮;约0.5-2.5%的二氧化硅;和约0.5-1.5%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂层的总重量为约300mg至约400mg,其中优选的重量为约300mg。所述膜包衣可为Opadry® II。

[0051] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述质量得以减小的二甲双胍XR(1000mg)制剂包含约72-82%的盐酸(HCl)二甲双胍;约3-5%的羧甲基纤维素钠;约15-22%的羟丙基甲基纤维素2208;约0.75-1.25%的二氧化硅或约0.25-0.75%的胶态二氧化硅;和约0.1-0.6%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂制剂包含约1.7%的达格列净(S)PGS、约16%的无水乳糖、约56-64%的微晶纤维素302、约13-19%的预胶化淀粉、约4%的交聚维酮、约1.5%的二氧化硅和约1%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂层的总重量为约300mg至约400mg,其中优选的重量为约300mg。所述膜包衣可为Opadry® II。

[0052] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述质量得以减小的二甲双胍XR(1000mg)制剂包含约72-82%的盐酸(HCl)二甲双胍;约3-5%的羧甲基纤维素钠;约15-22%的羟丙基甲基纤维素2208;约0.75-1.25%的二氧化硅或约0.25-0.75%的胶态二氧化硅;和约0.1-0.6%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂制剂包含约1.7%的达格列净(S)PGS、约16%的无水乳糖、约66%的微晶纤维素302、约10%的羟丙基纤维素、约4%的交聚维酮、约1.5%的二氧化硅和约1%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂层的总重量为约300mg至约400mg,其中优选的重量为约300mg。所述膜包衣可为Opadry® II。

[0053] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述质量得以减小的二甲双胍XR(1000mg)制剂包含约72-82%的盐酸(HCl)二甲双胍;约3-5%的羧甲基纤维素钠;约15-22%的羟丙基甲基纤维素2208;约0.75-1.25%的二氧化硅或约0.25-0.75%的胶态二氧化硅;和约0.1-0.6%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂制剂包含约1.7%的达格列净(S)PGS、约16%的无水乳糖、约61%的微晶纤维素302、约15%的甘露醇、约4%的交聚维酮、约1.5%的二氧化硅和约1%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂层的总重量为约300mg至约400mg,其中优选的重量为约300mg。所述膜包衣可为Opadry® II。

[0054] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述质量得以减小的二甲双胍XR(1000mg)制剂包含约76.6%的盐酸(HCl)二甲双胍;约3.84%的羧甲基纤维素钠;约18%的羟丙基甲基纤维素2208;约0.75-1.25%的二氧化硅或约0.25-0.75%的胶态二氧化硅;和约0.53%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂制剂包含约0.8%的达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物;约16%的无水乳糖;约77%的微晶纤维素302;约4%的交聚维酮;约1.5%的二氧化硅;和约1%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂层的总重量为约300mg至约400mg,其中优选的重量为约300mg。所述膜包衣可为Opadry® II。

[0055] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中所述质量得以减小的二甲双胍

XR(1000mg) 制剂包含约 76.6% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍 ;约 3.84% 的羧甲基纤维素钠 ;约 18% 的羟丙基甲基纤维素 2208 ;约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅 ;和约 0.53% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 1.7% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物 ;约 16% 的无水乳糖 ;约 76% 的微晶纤维素 302 ;约 4% 的交聚维酮 ;约 1.5% 的二氧化硅 ;和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry® II。

[0056] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂, 其中所述质量得以减小的二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 76.6% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍 ;约 3.84% 的羧甲基纤维素钠 ;约 18% 的羟丙基甲基纤维素 2208 ;约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅 ;和约 0.53% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 3.4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物、约 16% 的无水乳糖 ;约 74% 的微晶纤维素 302 ;约 4% 的交聚维酮 ;约 1.5% 的二氧化硅 ;和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry® II。

[0057] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂, 其中所述质量得以减小的二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 76.6% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍 ;约 3.84% 的羧甲基纤维素钠 ;约 18% 的羟丙基甲基纤维素 2208 ;约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅 ;和约 0.53% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 1.7% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物 ;约 16% 的无水乳糖 ;约 64% 的微晶纤维素 302 ;约 13% 的预胶化淀粉 ;约 4% 的交聚维酮 ;约 1.5% 的二氧化硅 ;和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry® II。

[0058] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂, 其中所述质量得以减小的二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 76.6% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍 ;约 3.84% 的羧甲基纤维素钠 ;约 18% 的羟丙基甲基纤维素 2208 ;约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅 ;和约 0.53% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 1.7% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物 ;约 16% 的无水乳糖 ;约 57% 的微晶纤维素 302 ;约 19% 的预胶化淀粉 ;约 4% 的交聚维酮 ;约 1.5% 的二氧化硅 ;和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry® II。

[0059] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂, 其中所述质量得以减小的二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 76.6% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍 ;约 3.84% 的羧甲基纤维素钠 ;约 18% 的羟丙基甲基纤维素 2208 ;约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅 ;和约 0.53% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 1.7% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物 ;约 16% 的无水乳糖 ;约 66% 的微晶纤维素 302 ;约 10% 的羟丙基纤维素 EXF ;约 4% 的交聚维酮 ;约 1.5% 的二氧化硅 ;和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry® II。

[0060] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂, 其中所述质量得以减小的二甲双胍 XR(1000mg) 制剂包含约 76.6% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍 ;约 3.84% 的羧甲基纤维素钠 ;约 18% 的羟丙基甲基纤维素 2208 ;约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅 ;和约 0.53% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 1.7% 的达格列净或达格列净 (S) 丙

二醇水合物 ;约 16% 的无水乳糖 ;约 61% 的微晶纤维素 302 ;约 15% 的甘露醇 ;约 4% 的交聚维酮 ;约 1.5% 的二氧化硅 ;和约 1% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry® II。

[0061] 本发明还提供双层片剂, 所述双层片剂包含二甲双胍 XR(500mg) 制剂、SGLT2 抑制剂 (2.5、5.0 或 10.0mg) 制剂和任选的膜包衣。所述二甲双胍 XR500mg 制剂包含盐酸二甲双胍、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、硬脂酸镁和任选的二氧化硅或胶态二氧化硅。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含 SGLT2 抑制剂、无水乳糖、微晶纤维素、交聚维酮、二氧化硅和硬脂酸镁。对于第二层, 预胶化淀粉、羟丙基纤维素或甘露醇可用于代替一部分微晶纤维素。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。所述任选的膜包衣可为 Opadry® II。在优选的实施方案中, 所述 SGLT2 抑制剂为达格列净、达格列净 (S) PGS 或达格列净 (R) PGS。

[0062] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂, 其中所述二甲双胍 XR(500mg) 制剂包含约 40-60% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 4-6% 的羧甲基纤维素钠、约 30-40% 的羟丙基甲基纤维素 2208、约 0.1-1.5% 的羟丙基甲基纤维素 2910、约 5-15% 的微晶纤维素、约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25%-0.75% 的胶态二氧化硅和约 0.05-5% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.1-10% 的 SGLT2 抑制剂、约 5-30% 的无水乳糖、约 40-90% 的微晶纤维素 302、约 0-25% 的预胶化淀粉、约 0-20% 的羟丙基纤维素 EXF、约 0-25% 的甘露醇 (甘露醇 SD 200)、约 1-10% 的交聚维酮、约 0.1-5% 的二氧化硅和约 0.1-5% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。所述任选的膜包衣可为 Opadry® II。在优选的实施方案中, 所述 SGLT2 抑制剂为达格列净或达格列净 (S) PGS。

[0063] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂, 其中所述二甲双胍 XR(500mg) 制剂包含约 45-50% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 4-6% 的羧甲基纤维素钠、约 30-40% 的羟丙基甲基纤维素 2208、约 0.1-1.5% 的羟丙基甲基纤维素 2910、约 5-15% 的微晶纤维素、约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25%-0.75% 的胶态二氧化硅和约 0.05-5% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.1-10% 的 SGLT2 抑制剂、约 5-30% 的无水乳糖、约 40-90% 的微晶纤维素 302、约 0-25% 的预胶化淀粉、约 0-20% 的羟丙基纤维素 EXF、约 0-25% 的甘露醇 (甘露醇 SD 200)、约 1-10% 的交聚维酮、约 0.1-5% 的二氧化硅和约 0.1-5% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。所述任选的膜包衣可为 Opadry® II。在优选的实施方案中, 所述 SGLT2 抑制剂为达格列净或达格列净 (S) PGS。

[0064] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂, 其中所述二甲双胍 XR(500mg) 制剂包含约 45-50% 的盐酸 (HCl) 二甲双胍、约 4-6% 的羧甲基纤维素钠、约 30-40% 的羟丙基甲基纤维素 2208、约 0.1-1.5% 的羟丙基甲基纤维素 2910、约 5-15% 的微晶纤维素、约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25%-0.75% 的胶态二氧化硅和约 0.05-5% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂制剂包含约 0.5-4% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物 ;约 14-18% 的无水乳糖 ;约 72-80% 的微晶纤维素 302 ;约 2-6% 的交聚维酮 ;约 0.5-2.5% 的二氧化硅 ;和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁。所述 SGLT2 抑制剂层的总重量为约 300mg 至约 400mg, 其中优选的重量为约 300mg。所述膜包衣可为 Opadry® II。

[0065] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂, 其中所述二甲双胍 XR(500mg) 制剂包含约

45-50%的盐酸(HCl)二甲双胍、约4-6%的羧甲基纤维素钠、约30-40%的羟丙基甲基纤维素2208、约0.1-1.5%的羟丙基甲基纤维素2910、约5-15%的微晶纤维素、约0.75-1.25%的二氧化硅或约0.25%-0.75%的胶态二氧化硅和约0.05-5%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂制剂包含约0.5-4%的达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物；约14-18%的无水乳糖；约50-70%的微晶纤维素302；约10-22%的预胶化淀粉；约2-6%的交聚维酮；约0.5-2.5%的二氧化硅；和约0.5-1.5%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂层的总重量为约300mg至约400mg，其中优选的重量为约300mg。所述膜包衣可为Opadry® II。

[0066] 在另一个方面，本发明提供双层片剂，其中所述二甲双胍XR(500mg)制剂包含约45-50%的盐酸(HCl)二甲双胍、约4-6%的羧甲基纤维素钠、约30-40%的羟丙基甲基纤维素2208、约0.1-1.5%的羟丙基甲基纤维素2910、约5-15%的微晶纤维素、约0.75-1.25%的二氧化硅或约0.25%-0.75%的胶态二氧化硅和约0.05-5%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂制剂包含约0.5-4%的达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物；约14-18%的无水乳糖；约60-70%的微晶纤维素302；约5-15%的羟丙基纤维素EXF；约2-6%的交聚维酮；约0.5-2.5%的二氧化硅；和约0.5-1.5%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂层的总重量为约300mg至约400mg，其中优选的重量为约300mg。所述膜包衣可为Opadry® II。

[0067] 在另一个方面，本发明提供双层片剂，其中所述二甲双胍XR(500mg)制剂包含约45-50%的盐酸(HCl)二甲双胍、约4-6%的羧甲基纤维素钠、约30-40%的羟丙基甲基纤维素2208、约0.1-1.5%的羟丙基甲基纤维素2910、约5-15%的微晶纤维素、约0.75-1.25%的二氧化硅或约0.25%-0.75%的胶态二氧化硅和约0.05-5%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂制剂包含约0.5-4%的达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物；约14-18%的无水乳糖；约55-65%的微晶纤维素302；约10-20%的甘露醇；约2-6%的交聚维酮；约0.5-2.5%的二氧化硅；和约0.5-1.5%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂层的总重量为约300mg至约400mg，其中优选的重量为约300mg。所述膜包衣可为Opadry® II。

[0068] 在另一个方面，本发明提供双层片剂，其中所述二甲双胍XR(500mg)制剂包含约45-50%的盐酸(HCl)二甲双胍、约4-6%的羧甲基纤维素钠、约30-40%的羟丙基甲基纤维素2208、约0.1-1.5%的羟丙基甲基纤维素2910、约5-15%的微晶纤维素、约0.75-1.25%的二氧化硅或约0.25%-0.75%的胶态二氧化硅和约0.05-5%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂制剂包含约0.5-4%的达格列净(S)PGS、约16%的无水乳糖、约74-77%的微晶纤维素302、约4%的交聚维酮、约1.5%的二氧化硅和约1%的硬脂酸镁。所述SGLT2抑制剂层的总重量为约300mg至约400mg，其中优选的重量为约300mg。所述膜包衣可为Opadry® II。

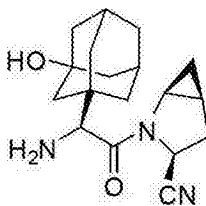
[0069] 上述SGLT2百分比对应于所述活性成分。优选的活性成分为达格列净或达格列净(S)丙二醇水合物。应该理解的是，与呈非溶剂化物/水合物形式的达格列净相比，上述百分比(量)就呈丙二醇水合物形式的达格列净而言将是较大的。

[0070] 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。

[0071] 本发明还包括包衣双层片剂，其中所述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,优选为盐酸二甲双胍。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。

[0072]



[0073] 沙格列汀

[0074] 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。包衣材料为可商购的,其商品名为 Opadry® HP 或白色 Opadry® II。

[0075] 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。

[0076] 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。

[0077] 因此,在一个方面,本发明提供包衣双层片剂,所述包衣双层片剂包含:(1) 双层片芯,所述双层片芯包含两层,其中第一层包含二甲双胍;且第二层包含 SGLT2 抑制剂;其中所述第二层为约 300 至约 400mg;(2) 第一包衣层,所述第一包衣层包衣所述双层片芯且任选包含沙格列汀;(3) 第二包衣层,所述第二包衣层包衣所述第一包衣层且任选包含沙格列汀;及(4) 任选的第三包衣层,所述第三包衣层包衣所述第二包衣层;其中所述第一包衣层和第二包衣层中的至少一层包含沙格列汀。

[0078] 在一个方面,本发明提供包衣双层片剂,所述包衣双层片剂包含:(1) 双层片芯,其中第一层包含约 64-82% 的盐酸二甲双胍、约 3-5% 的羧甲基纤维素钠;约 15-30% 的羟丙基甲基纤维素;约 0.1-0.75% 的硬脂酸镁;和约 0-2% 的二氧化硅或约 0-1.5% 的胶态二氧化硅;且第二层包含约 0.5-4% 的达格列净或达格列净(S) 丙二醇水合物;约 14-18% 的无水乳糖;约 50-80% 的微晶纤维素;约 0-20% 的预胶化淀粉;约 0-20% 的甘露醇;约 0-15% 羟丙基纤维素;约 2-6% 的交聚维酮;约 0.5-2.5% 的二氧化硅;和约 0.5-2% 的硬脂酸镁;其中所述第二层为约 300 至约 400mg;(2) 第一包衣层,所述第一包衣层包含基于聚乙烯醇的聚合物;(3) 第二包衣层,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) 第三包衣

层,所述第三包衣层包含基于聚乙烯醇的聚合物。

[0079] 在一个方面,本发明提供包衣双层片剂,所述包衣双层片剂包含:(1) 双层片芯,其中第一层包含约 67-71% 的盐酸二甲双胍、约 3-5% 的羧甲基纤维素钠、约 25-29% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.1-0.75% 的硬脂酸镁;且第二层包含:

[0080] (A) 约 0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 14-18% 的无水乳糖;约 72-80% 的微晶纤维素 302;约 2-6% 的交聚维酮;约 0.5-2.5% 的二氧化硅;和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁;

[0081] (B) 约 0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 14-18% 的无水乳糖;约 50-70% 的微晶纤维素 302;约 10-22% 的预胶化淀粉;约 2-6% 的交聚维酮;约 0.5-2.5% 的二氧化硅;和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁;

[0082] (C) 约 0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 14-18% 的无水乳糖;约 60-70% 的微晶纤维素 302;约 5-15% 的羟丙基纤维素 EXF;约 2-6% 的交聚维酮;约 0.5-2.5% 的二氧化硅;和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁;或

[0083] (D) 约 0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 14-18% 的无水乳糖;约 55-65% 的微晶纤维素 302;约 10-20% 的甘露醇;约 2-6% 的交聚维酮;约 0.5-2.5% 的二氧化硅;和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁;其中所述第二层为约 300 至约 400mg;

[0084] (2) 第一包衣层,所述第一包衣层包含 Opadry[®] HP; (3) 第二包衣层,所述第二包衣层包含沙格列汀和 Opadry[®] HP;及 (4) 第三包衣层,所述第三包衣层包含 Opadry[®] HP。

[0085] 在一个方面,本发明提供包衣双层片剂,所述包衣双层片剂包含:(1) 双层片芯,其中第一层包含约 69% 的盐酸二甲双胍、约 3.5% 的羧甲基纤维素钠、约 27% 的羟丙基甲基纤维素 2208 和约 0.48% 的硬脂酸镁;且第二层包含:

[0086] (A) 约 0.8% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 77% 的微晶纤维素 302;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁;

[0087] (B) 约 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 76% 的微晶纤维素 302;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁;

[0088] (C) 约 3.4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 74% 的微晶纤维素 302;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁;

[0089] (D) 约 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 64% 的微晶纤维素 302;约 13% 的预胶化淀粉;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁;

[0090] (E) 约 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 57% 的微晶纤维素 302;约 19% 的预胶化淀粉;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁;

[0091] (F) 约 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 66% 的微晶纤维素 302;约 10% 的羟丙基纤维素 EXF;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁;或

[0092] (G) 约 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 61% 的微晶纤维素 302;约 15% 的甘露醇;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁;其中所述第二层为约 300 至约 400mg;

[0093] (2) 第一包衣层,所述第一包衣层包含Opadry®HP; (3) 第二包衣层,所述第二包衣层包含沙格列汀和Opadry®HP;及 (4) 第三包衣层,所述第三包衣层包含Opadry®HP。

[0094] 在一个方面,本发明提供包衣双层片剂,所述包衣双层片剂包含:(1) 双层片芯,其中第一层包含约 72-82% 的盐酸二甲双胍;约 3-5% 的羧甲基纤维素钠;约 15-22% 的羟丙基甲基纤维素 2208;约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅;和约 0.1-0.6% 的硬脂酸镁;且第二层包含:

[0095] (A) 约 0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 14-18% 的无水乳糖;约 72-80% 的微晶纤维素 302;约 2-6% 的交聚维酮;约 0.5-2.5% 的二氧化硅;和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁;

[0096] (B) 约 0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 14-18% 的无水乳糖;约 50-70% 的微晶纤维素 302;约 10-22% 的预胶化淀粉;约 2-6.00% 的交聚维酮;约 0.5-2.5% 的二氧化硅;和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁;

[0097] (C) 约 0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 14-18% 的无水乳糖;约 60-70% 的微晶纤维素 302;约 5-15% 的羟丙基纤维素 EXF;约 2-6% 的交聚维酮;约 0.5-2.5% 的二氧化硅;和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁;或

[0098] (D) 约 0.5-4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 14-18% 的无水乳糖;约 55-65% 的微晶纤维素 302;约 10-20% 的甘露醇;约 2-6% 的交聚维酮;约 0.5-2.5% 的二氧化硅;和约 0.5-1.5% 的硬脂酸镁;其中所述第二层为约 300 至约 400mg;

[0099] (2) 第一包衣层,所述第一包衣层包含Opadry®HP; (3) 第二包衣层,所述第二包衣层包含沙格列汀和Opadry®HP;及 (4) 第三包衣层,所述第三包衣层包含Opadry®HP。

[0100] 在一个方面,本发明提供包衣双层片剂,所述包衣双层片剂包含:(1) 双层片芯,其中第一层包含约 76.6% 的盐酸二甲双胍;约 3.84% 的羧甲基纤维素钠;约 18% 的羟丙基甲基纤维素 2208;约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅;和约 0.53% 的硬脂酸镁;且第二层包含:

[0101] (A) 约 0.8% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 77% 的微晶纤维素 302;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁;

[0102] (B) 约 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 76% 的微晶纤维素 302;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁;

[0103] (C) 约 3.4% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物、约 16% 的无水乳糖;约 74% 的微晶纤维素 302;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁;

[0104] (D) 约 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 64% 的微晶纤维素 302;约 13% 的预胶化淀粉;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁;

[0105] (E) 约 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 57% 的微晶纤维素 302;约 19% 的预胶化淀粉;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和约 1% 的硬脂酸镁;

[0106] (F) 约 1.7% 的达格列酮或达格列酮 (S) 丙二醇水合物;约 16% 的无水乳糖;约 66% 的微晶纤维素 302;约 10% 的羟丙基纤维素 EXF;约 4% 的交聚维酮;约 1.5% 的二氧化硅;和

约 1% 的硬脂酸镁 ;或

[0107] (G) 约 1.7% 的达格列净或达格列净 (S) 丙二醇水合物 ;约 16% 的无水乳糖 ;约 61% 的微晶纤维素 302 ;约 15% 的甘露醇 ;约 4% 的交聚维酮 ;约 1.5% 的二氧化硅 ;和约 1% 的硬脂酸镁 ;其中所述第二层为约 300 至约 400mg ;

[0108] (2) 第一包衣层,所述第一包衣层包含 Opadry® HP; (3) 第二包衣层,所述第二包衣层包含沙格列汀和 Opadry® HP;及 (4) 第三包衣层,所述第三包衣层包含 Opadry® HP。

[0109] 在一个方面,本发明提供包衣片,所述包衣片包含用第一包衣层、第二包衣层及任选的第三包衣层包衣的片芯,所述第一包衣层任选含有沙格列汀,所述第二包衣层任选含有沙格列汀。所述片芯包含二甲双胍,其中盐酸二甲双胍是优选的。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。

[0110] 在另一个方面,本发明提供包衣片,所述包衣片包含 : (1) 片芯,所述片芯包含二甲双胍 ; (2) 第一包衣层,所述第一包衣层包衣所述片芯且任选包含沙格列汀 ; (3) 第二包衣层,所述第二包衣层包衣所述第一包衣层且任选包含沙格列汀 ;及 (4) 任选的第三包衣层,所述第三包衣层包衣所述第二包衣层 ;其中所述第一包衣层和第二包衣层中的至少一层包含沙格列汀。

[0111] 在另一个方面,本发明提供包衣片,所述包衣片包含 : (1) 片芯,所述片芯包含约 72-82% 的盐酸二甲双胍 ;约 3-5% 的羧甲基纤维素钠 ;约 15-22% 的羟丙基甲基纤维素 2208 ;约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅 ;和约 0.1-0.6% 的硬脂酸镁 ; (2) 第一包衣层,所述第一包衣层包含基于聚乙烯醇的聚合物 ; (3) 第二包衣层,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) 第三包衣层,所述第三包衣层包含基于聚乙烯醇的聚合物。

[0112] 在另一个方面,本发明提供包衣片,所述包衣片包含 : (1) 片芯,所述片芯包含约 76.6% 的盐酸二甲双胍 ;约 3.84% 的羧甲基纤维素钠 ;约 18% 的羟丙基甲基纤维素 2208 ;约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅 ;和约 0.53% 的硬脂酸镁 ; (2) 第一包衣层,所述第一包衣层包含 Opadry® HP; (3) 第二包衣层,所述第二包衣层包含沙格列汀和 Opadry® HP;及 (4) 第三包衣层,所述第三包衣层包含 Opadry® HP。

[0113] 在另一个方面,本发明提供包衣片,所述包衣片包含 : (1) 片芯,所述片芯包含约 76.6% 的盐酸二甲双胍 ;约 3.84% 的羧甲基纤维素钠 ;约 18% 的羟丙基甲基纤维素 2208 ;约 1% 的二氧化硅 ;和约 0.53% 的硬脂酸镁 ; (2) 第一包衣层,所述第一包衣层包含 Opadry® HP; (3) 第二包衣层,所述第二包衣层包含沙格列汀和 Opadry® HP;及 (4) 第三包衣层,所述第三包衣层包含 Opadry® HP。

[0114] 在另一个方面,本发明提供包衣片,所述包衣片包含 : (1) 片芯,所述片芯包含约 76.6% 的盐酸二甲双胍 ;约 3.84% 的羧甲基纤维素钠 ;约 18% 的羟丙基甲基纤维素 2208 ;约 1% 的二氧化硅 ;和约 0.53% 的硬脂酸镁 ; (2) 第一包衣层,所述第一包衣层包含约 2% 的 Opadry® HP; (3) 第二包衣层,所述第二包衣层包含约 1.25% 的沙格列汀和约

10%Opadry® HP;及(4)第三包衣层,所述第三包衣层包含约2%的Opadry® HP。

[0115] 在另一个方面,本发明提供联合治疗,其包括本发明双层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、除达格列酮外的 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、5HT_{2C} 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)。

[0116] 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、除达格列酮外的 SGLT2 抑制剂及除沙格列汀外的二肽基肽酶 IV(DPP4) 抑制剂。

[0117] 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)。

[0118] 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。

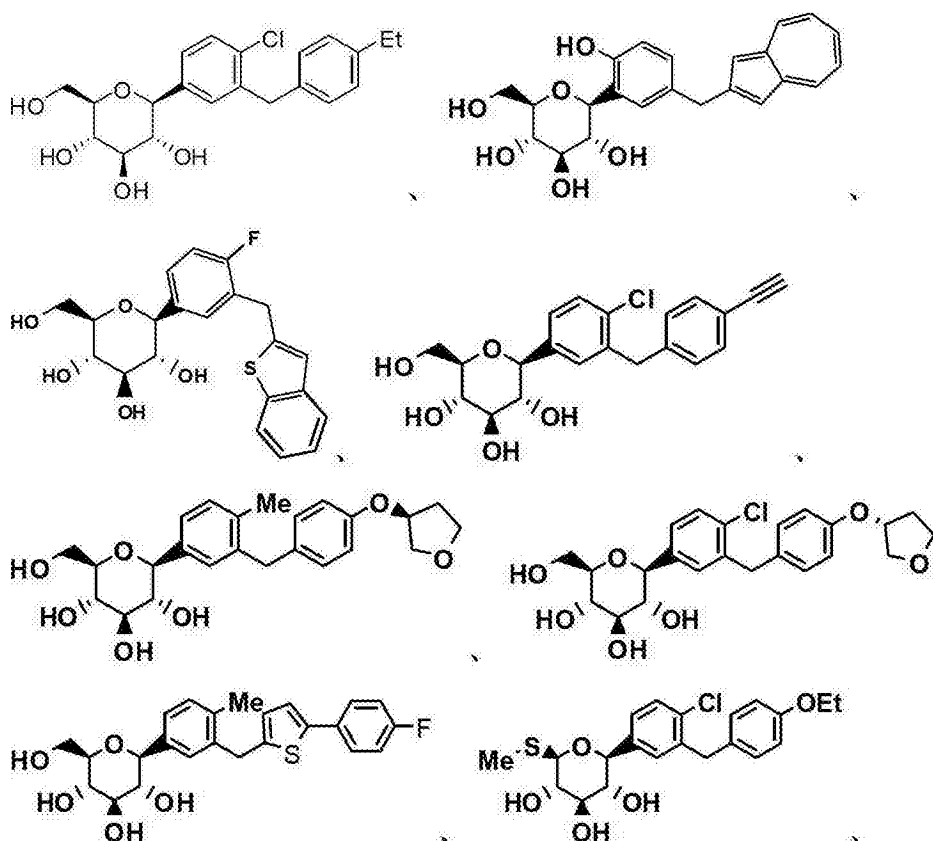
[0119] 适当的 aP2 抑制剂包括但不限于 1999 年 9 月 7 日提交的美国申请 09/391,053 和美国专利 6,548,529 中公开的那些物质,将其公开的内容引入到本申请中作为参考且使用

其中描述的剂量。

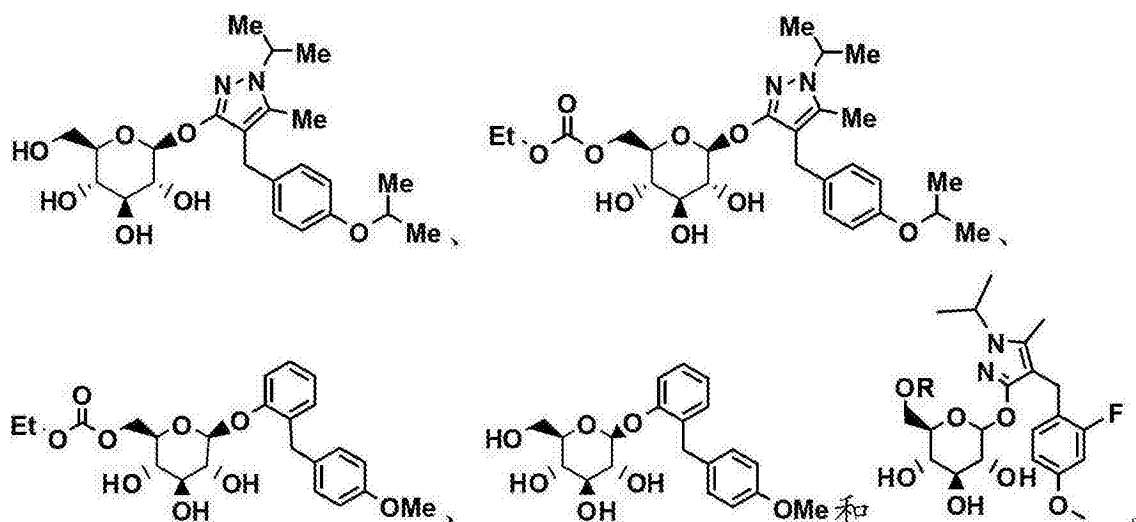
[0120] 适当的 DPP4 抑制剂包括但不限于西他列汀和维格列汀及 W099/38501、W099/46272、W099/67279 (PROBIODRUG)、W099/67278 (PROBIODRUG) 和 W099/61431 (PROBIODRUG) 中公开的那些物质、Hughes 等人, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999 中公开的 NVP-DPP728A(1-[[[2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基]氨基]乙酰基]-2-氰基-(S)-吡咯烷) (Novartis)、TSL-225(色氨酸基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸(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。

[0121] 适于包含在本发明双层包衣片及用本发明双层片剂进行的联合治疗中的 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。以下 SGLT2 抑制剂是优选的:

[0122]



[0123]



[0124] 适当的氯茴苯酸类包括那格列奈 (Novartis) 或 KAD1229 (PF/Kissei)。

[0125] 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。

[0126] 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)-5,7-二甲氧基-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)。

[0127] 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。

[0128] 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唑类似物、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、呋喃和噻吩衍生物、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。

[0129] 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 中公开的萘类焦磷酸酯/盐; Corey 和 Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293 中公开的法尼基二磷酸酯/盐类似物 A 和前角鲨烯焦磷酸酯/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。

[0130] 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)、istigmastanylphosphorylcholine (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、阿昔呋喃、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。

[0131] 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。

[0132] 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。

[0133] 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。

[0134] 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。

[0135] 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; 例如地尔硫卓、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。

[0136] 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 β 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 ArenaAPD-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。

[0137] 可任选与本发明制剂联用的 β 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 β 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)。

[0138] 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)。

[0139] 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)。

[0140] 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。

[0141] 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。

[0142] 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。

[0143] 将上述专利和专利申请引入到本申请中作为参考。

[0144] 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

[0145] 本发明包括双层片剂,所述双层片剂包含(1)质量得以减小的二甲双胍制剂;(2)含有卡格列净(canagliflozin)的制剂;和(3)任选的包衣。因此,在一个方面,本发明提供双层片剂,其中(1)第一层包含约 72-82% 的盐酸二甲双胍;约 3-5% 的羧甲基纤维素钠;

约 15-22% 的羟丙基甲基纤维素 2208 ;约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅 ;和约 0.1-0.6% 的硬脂酸镁 ;(2) 第二层包含卡格列净 ;及 (3) 任选的包衣包含 Opadry® II。

[0146] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中 (1) 第一层包含约 76.6% 的盐酸二甲双胍 ;约 3.84% 的羧甲基纤维素钠 ;约 18% 的羟丙基甲基纤维素 2208 ;约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅 ;和约 0.53% 的硬脂酸镁 ;(2) 第二层包含卡格列净 ;及 (3) 任选的包衣包含 Opadry® II。

[0147] 在另一个方面,本发明提供双层片剂,其中 (1) 第一层包含约 76.6% 的盐酸二甲双胍 ;约 3.84% 的羧甲基纤维素钠 ;约 18% 的羟丙基甲基纤维素 2208 ;约 0.75-1.25% 的二氧化硅或约 0.25-0.75% 的胶态二氧化硅 ;和约 0.53% 的硬脂酸镁 ;(2) 第二层包含卡格列净 ;及 (3) 任选的包衣包含 Opadry® II。

[0148] 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。

[0149] 适用于本申请的粘合剂的实例包括但不限于羧甲基纤维素 (包括羧甲基纤维素钠)、羟丙基纤维素 (包括羟丙基纤维素 EXF)、玉米淀粉、预胶化淀粉、改性玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮 (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、乙基纤维素、乙酸纤维素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。

[0150] 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。

[0151] 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。

[0152] 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。

[0153] 适当的释放改性剂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、淀粉、树胶、纤维素醚、源于蛋白质的物质、尼龙、丙烯酸树脂、聚乳酸、聚氯乙烯、聚乙烯基吡咯烷酮和乙酸邻苯二甲酸纤维素。

[0154] 在一个方面, 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 (优选为人类) 给药治疗有效量的双层片剂, 所述双层片剂包含二甲双胍 XR 制剂或质量得以减小的二甲双胍 XR 制剂、SGLT2 抑制剂制剂和任选的膜包衣。可将本申请描述的本发明双层片剂给药于哺乳动物 (优选为人类) 以治疗糖尿病 (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。在优选的实施方案中, 将本发明双层片剂给药于人类以治疗 II 型糖尿病。

[0155] 在另一个方面, 本发明提供双层片剂在制备用于治疗糖尿病 (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, 所述双层片剂包含二甲双胍 XR 制剂或质量得以减小的二甲双胍 XR 制剂、SGLT2 抑制剂制剂和任选的膜包衣。

[0156] 定义

[0157] 本申请使用的术语“约”表示在所述数值的 10% 内的偏差, 更优选为在所述数值的 5% 内的偏差且甚至更优选为在所述数值的 2% 内的偏差。

[0158] 本申请使用的术语“达格列净”表示实施例 1 的化合物及其药用盐。

[0159] 本申请使用的术语“达格列净 (S) PGS”表示实施例 2 的化合物即达格列净 (S) 丙二醇水合物 (1:1 : 1)。

[0160] 本申请使用的术语“达格列净 (R) PGS”表示实施例 3 的化合物即达格列净 (R) 丙二醇水合物 (1:1 : 1)。

[0161] 本申请使用的术语“二甲双胍延长释放”或“二甲双胍 XR”是指盐酸二甲双胍在允许口服控制释放递送的剂型中的存在量, 所述量如下发挥作用: 在给药后的延长时段内释放所负载的药物 (盐酸二甲双胍) 同时保持所需要的药物血浆水平。

[0162] 本申请使用的术语“Opadry® II”表示片剂 (包括双层片剂) 的膜包衣, 其包含聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇 (PEG) 和滑石。白色 Opadry® II 85F18422 由聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇和滑石构成。黄色 Opadry® II 85F92582 由聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇、滑石和黄色氧化铁构成。

[0163] 本申请使用的术语“Opadry® HP”表示片剂的膜包衣, 其包含 40% 的聚乙烯醇、20% 的聚乙二醇、15% 的滑石和 25% 的二氧化钛。

[0164] 人类研究

[0165] 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。

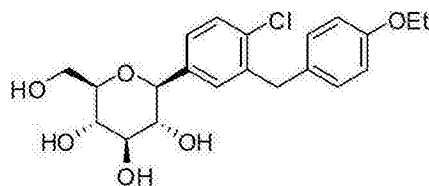
[0166] 该研究被设计成历时 24 周对达格列净与二甲双胍的组合在 II 型糖尿病没有得到适当控制的患者中的有效性和安全性进行评价。数据所表示的结果来自对 546 位患有 II 型糖尿病的个体进行的随机双盲安慰剂对照研究, 所述个体的 HbA1c 在基线处大于或等于 7.0% 且小于或等于 10%。两周引入期后, 将个体随机分到以下四个不同的治疗组中的一个中: 2.5mg 达格列净 (n=137)、5mg 达格列净 (n=137)、10mg 达格列净 (n=135) 或安慰剂 (n=137)。所有组中的患者还接受二甲双胍 (大于或等于 1500mg/d)。研究的主要终点为在 24 周后对每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。

[0167] 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。

[0168] 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)。

[0169] 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。

[0170]

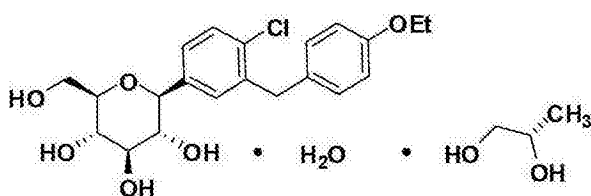


[0171] 实施例 1

[0172] 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

[0173] 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。

[0174]

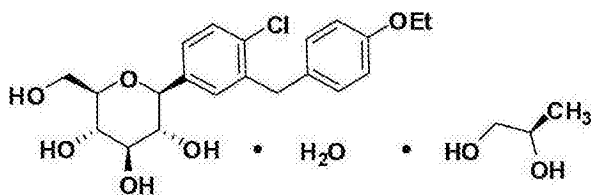


[0175] 实施例 2

[0176] 达格列净 (S)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 (S)-丙-1, 2-二醇水合物 (1:1:1)

[0177] 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。

[0178]



[0179] 实施例 3

[0180] 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)

[0181] 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。

[0182] 实施例 4

[0183] 含有二甲双胍(1000mg) 延长释放制剂和达格列净(S)PGS(5.00mg) 立即释放制剂的双层片剂如下制备。

[0184]	第一层	%W/W	量(mg)
--------	-----	------	-------

	盐酸二甲双胍	68.97	1000
	羧甲基纤维素钠	3.45	50.01
	纯净水或注射用水	-	q.s. ^(a)
	羟丙基甲基纤维素 2208	27.10	393
	硬脂酸镁	0.48	7.00
	总二甲双胍 XR	100	1450
	<u>第二层</u>		
	达格列净	1.67	5.00
	无水乳糖	16.00	48.00
[0185]	微晶纤维素 302	75.83	227.5
	交聚维酮	4.00	12.00
	二氧化硅	1.50	4.50
	硬脂酸镁	1.00	3.00
	总达格列净 IR	100	300
	总双层片芯		1750
	<u>膜包衣</u>		
	Opadry [®] II(2.5%增重)		43.75
	总膜包衣片		1793.75
	<u>二甲双胍制粒(1000mg)</u>		

[0186] 将盐酸二甲双胍、0.5%的硬脂酸镁和羧甲基纤维素钠合并并且在高剪切力制粒机中混合一分钟。使用喷嘴加入纯净水同时搅拌一分钟。使湿法制粒的物质通过研磨机,然后干燥直到含湿量为1.0%或更小。使含有盐酸二甲双胍、0.5%的硬脂酸镁和羧甲基纤维素钠的干燥物质通过研磨机且排出到衬有聚乙烯的筒中,得到经研磨的二甲双胍 1g 团块颗粒。

[0187] 将羟丙基甲基纤维素 2208USP(100,000 厘泊)(Methocel K100M Premium) 加到箱式共混器中且混合 60 转。使物质通过研磨机且排出,得到经研磨的羟丙基甲基纤维素 2208USP。

[0188] 将二甲双胍(经研磨的 1g 团块颗粒)、羟丙基甲基纤维素 2208USP(经研磨的)、羟丙基甲基纤维素 2208USP(未经研磨的)和硬脂酸镁加到箱式共混器中且混合 60 转。将混合的物质排出到衬有聚乙烯的筒中,得到二甲双胍延长释放 1g 团块颗粒。

[0189] 达格列净制粒(2.5、5.0 或 10.0mg)

[0190] 将达格列净(S)PGS 与微晶纤维素、无水乳糖、一部分交聚维酮和一部分二氧化硅在适当的转筒混合器中共混且通过适当的圆锥形研磨机。将一部分硬脂酸镁(经筛分的)共混到混合物中,然后使用适当的滚筒压缩机进行压缩。使压缩的混合物减小以形成颗粒。将颗粒与剩余量的交聚维酮和二氧化硅在适当的转筒混合器中共混。然后将颗粒与剩余量

的硬脂酸镁在适当的转筒混合器中共混。

[0191] 双层压制

[0192] 在双层片剂压片机中将二甲双胍 XR 制剂或质量得以减小的二甲双胍 XR 制剂置于第一加料漏斗中且将 SGLT2 抑制剂制剂（其为达格列净 (S)PGS 颗粒（强度为 2.5mg、5mg 或 10mg）置于第二加料漏斗中。设置压片机以得到第一层（二甲双胍 XR 或质量得以减小的二甲双胍 XR）的目标重量。打开第二加料漏斗且调节压片机以得到达格列净和二甲双胍 XR 或达格列净和质量得以减小的二甲双胍 XR 双层片剂的目标片剂重量。得到目标重量后，调节压片机以得到目标硬度。得到所述硬度后，就第一层的重量及整个片剂的重量、硬度、规格和脆碎度对所制备的片剂进行周期性监测。所收集的双层片剂用 Opadry® II PVA（聚乙烯醇）进行膜包衣。

[0193] 实施例 5

[0194] 含有二甲双胍（1000mg）延长释放制剂和达格列净 (S)PGS（2.5mg）立即释放制剂的双层片剂以与实施例 4 中所述类似的方式来制备。

	<u>第一层</u>	<u>%w/w</u>	<u>量(mg)</u>
	盐酸二甲双胍	68.97	1000
	羧甲基纤维素钠	3.45	5001
	纯净水或注射用水	-	q.s. ^(a)
	羟丙基甲基纤维素 2208	27.10	393
[0195]	硬脂酸镁	0.48	7
	总二甲双胍 XR	100	1450
	<u>第二层</u>		
	达格列净	0.83	2.50
	无水乳糖	16.00	48.00
	微晶纤维素 302	76.67	230.00
	交聚维酮	4.00	12.00
	二氧化硅	1.50	4.50
[0196]	硬脂酸镁	1.00	3.00
	总达格列净 IR	100	300
	总双层片芯		1750

[0197] 实施例 6

[0198] 含有二甲双胍（1000mg）延长释放制剂和达格列净 (S)PGS（10.00mg）立即释放制剂的双层片剂以与实施例 4 中所述类似的方式来制备。

[0199]	<u>第一层</u>	<u>%w/w</u>	<u>量(mg)</u>
	盐酸二甲双胍	68.97	1000
	羧甲基纤维素钠	3.45	50.01
	纯净水或注射用水	-	q.s. ^(a)
	羟丙基甲基纤维素 2208	27.10	393
	硬脂酸镁	0.48	7
	总二甲双胍 XR	100	1450
	<u>第二层</u>		
	达格列净	3.33	10.00
	无水乳糖	16.00	48.00
	微晶纤维素 302	74.17	222.50
	交聚维酮	4.00	12.00
	二氧化硅	1.50	4.50
	硬脂酸镁	1.00	3.00
	总达格列净 IR	100	300
	总双层片芯		1750

[0200] 实施例 7

[0201] 含有质量得以减小的二甲双胍 (1000mg) 延长释放制剂和达格列净 (S) PGS (5.00mg) 立即释放制剂的双层片剂如下制备。

[0202]	<u>第一层</u>	<u>%w/w</u>	<u>量(mg)</u>
	盐酸二甲双胍	76.62	1000
	羧甲基纤维素钠	3.84	50.01
	纯净水或注射用水	-	q.s. ^(a)

	羟丙基甲基纤维素 2208	18.01 ^(b)	235
	二氧化硅	1.00 ^(c)	13
	硬脂酸镁	0.53	7
	总二甲双胍 XR	100	1305
	<u>第二层</u>		
	达格列嗪	1.67	5
	无水乳糖	16	48
[0203]	微晶纤维素 302	75.83	227.5
	交聚维酮	4	12
	二氧化硅	1.5	4.5
	硬脂酸镁	1	3
	总达格列嗪 IR	100	300
	总双层片芯		1605
	<u>膜包衣</u>		
	Opadry® II(2.5%增重)		40.13
	总膜包衣片		1645.13

[0204] ^(a)是指足以使制粒组合物达到 100%w/w 的量；

[0205] ^(b)范围为 15%-27%；

[0206] ^(c)范围为 0.75%-1.25%。

[0207] 将盐酸二甲双胍、0.5%的硬脂酸镁和羧甲基纤维素钠合并并且在高剪切力制粒机中混合一分钟。使用喷嘴加入纯净水同时搅拌一分钟。使湿法制粒的物质通过研磨机，然后干燥直到含湿量为 1.0%或更小。使含有盐酸二甲双胍、0.5%的硬脂酸镁和羧甲基纤维素钠的干燥物质通过研磨机且排出到衬有聚乙烯的筒中，得到经研磨的二甲双胍 1g 团块颗粒。

[0208] 将二甲双胍（经研磨的 1g 团块颗粒）、羟丙基甲基纤维素 2208USP (100,000 厘泊) (Methocel K100M Premium) 和二氧化硅加到箱式共混器中且混合 120 转。加入硬脂酸镁且在 60 转后，将物质排出到衬有聚乙烯的筒中，得到质量得以减小的二甲双胍延长释放 1g 团块颗粒。

[0209] 达格列嗪 (S) PGS 制粒和双层压制操作如实施例 4 中所述那样来进行。

[0210] 实施例 8

[0211] 含有质量得以减小的二甲双胍 (1000mg) 延长释放制剂和达格列嗪 (S) PGS (2.5mg) 立即释放制剂的双层片剂以与实施例 7 中所述类似的方式来制备。

[0212]	<u>第一层</u>	%w/w	量(mg)
	盐酸二甲双胍	76.62	1000
	羧甲基纤维素钠	3.84	50.01
	纯净水或注射用水	-	q.s. ^(a)
	羟丙基甲基纤维素 2208	18.01 ^(b)	235
	二氧化硅	1.00 ^(c)	13
	硬脂酸镁	0.53	7
	总二甲双胍 XR	100	1305
	<u>第二层</u>		
	达格列酮	0.83	2.50
	无水乳糖	16.00	48.00
	微晶纤维素 302	76.67	230.00
	交聚维酮	4.00	12.00
[0213]	二氧化硅	1.50	4.50
	硬脂酸镁	1.00	3.00
	总达格列酮 IR	100	300
	总双层片芯		1605
	总双层片芯		1605

[0213] 实施例 9

[0214] 含有质量得以减小的二甲双胍 (1000mg) 延长释放制剂和达格列酮 (S) PGS (10.00mg) 立即释放制剂的双层片剂以与实施例 7 中所述类似的方式来制备。

[0215]	<u>第一层</u>	%w/w	量(mg)
	盐酸二甲双胍	76.62	1000
	羧甲基纤维素钠	3.84	50.01
	纯净水或注射用水	-	q.s. ^(a)
	羟丙基甲基纤维素 2208	18.01 ^(b)	235
	二氧化硅	1.00 ^(c)	13
	硬脂酸镁	0.53	7
	总二甲双胍 XR	100	1305

第二层

[0216]	达格列嗪	0.83	2.50
	无水乳糖	16.00	48.00
	微晶纤维素 302	76.67	230.00
	交聚维酮	4.00	12.00
	二氧化硅	1.50	4.50
	硬脂酸镁	1.00	3.00
	总达格列嗪 IR	100	300
	总双层片芯		1605

[0217] 表 2 中描述的其它 SGLT2 抑制剂 IR 制剂可用于制备本发明双层片剂。表 2 中的制剂与本申请描述的二甲双胍 XR 制剂或质量得以减小的二甲双胍 XR 制剂是相容的。由表 2 中的 SGLT2 抑制剂 IR 制剂制备的双层片剂减小或消除了与二甲双胍 XR 层和与质量得以减小的二甲双胍 XR 层的破裂、分离和 / 或交叉污染。

[0218] 表 2

[0219]

	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
达格列嗪 (S)PGS	1.66	1.66	1.66	1.66	1.66
微晶纤维素 302	59.83	63.83	56.83	65.83	60.83
无水乳糖	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00
预胶化淀粉	16.00	13.00	19.00	—	—
羟丙基纤维素 EXF	—	—	—	10.00	—
甘露醇	—	—	—	—	15.00
交聚维酮	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
二氧化硅	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
硬脂酸镁	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

[0220] 实施例 10

[0221] 含有二甲双胍 (500mg) 延长释放制剂和达格列嗪 (S)PGS (5.00mg) 立即释放制剂的双层片剂以与实施例 13 中所述类似的方式来制备,不同的是,不将二氧化硅加到二甲双胍层中。

[0222]

组分	作用	%w/w/层	量/层(mg)
盐酸二甲双胍 XR 层(第一层)			
盐酸二甲双胍	活性剂	48.85	500.00
羧甲基纤维素钠	粘合剂	4.89	50.03
纯净水或注射用水	制粒流体	-	q.s. ⁽¹⁾

[0223]

羟丙基甲基纤维素 2208	释放改性剂	34.98	357.98
羟丙基甲基纤维素 2910	释放改性剂	0.97	9.92
微晶纤维素	填充剂	9.97	102.03
硬脂酸镁	润滑剂	0.34	3.53
总盐酸二甲双胍 XR 层		100.00	1023.49
达格列净层(第二层)			
达格列净	活性剂	1.67	5.00
无水乳糖	填充剂	16.00	48.00
微晶纤维素 302	填充剂	75.83	227.50
交聚维酮	崩解剂	4.00	12.00
二氧化硅	助流剂	1.50 ²	4.50
硬脂酸镁	润滑剂	1.00	3.00
总达格列净层	-	100.00	300.00
总双层片芯	-	-	1323.49
膜包衣组分 Opadry®II(2.5%增重)	包衣材料	-	33.09
总膜包衣片	-	-	1356.58

[0224] ¹纯净水仅用于加工且通过干燥来除去；[0225] ²范围为 0.5%-1.5%。

[0226] 实施例 11

[0227] 含有二甲双胍(500mg) 延长释放制剂和达格列净(S)PGS(10.0mg) 立即释放制剂的双层片剂以与实施例 13 中所述类似的方式来制备,不同的是,不将二氧化硅加到二甲双胍层中。

[0228]

组分	作用	%w/w/层	量/层(mg)
二甲双胍 XR 层(第一层)			
盐酸二甲双胍	活性剂	48.85	500.00
羧甲基纤维素钠	粘合剂	4.89	50.03
纯净水或注射用水	制粒流体	-	q.s. ⁽¹⁾
羟丙基甲基纤维素 2208	释放改性剂	34.98	357.98
羟丙基甲基纤维素 2910	释放改性剂	0.97	9.92
微晶纤维素	填充剂	9.97	102.03
硬脂酸镁	润滑剂	0.34	3.53
总二甲双胍 XR 层		100.00	1023.49
达格列净层(第二层)			
达格列净	活性剂	3.33	10.00
无水乳糖	填充剂	16.00	48.00
微晶纤维素 302	填充剂	74.17	222.50

[0229]

交聚维酮	崩解剂	4.00	12.00
二氧化硅	助流剂	1.50 ⁽²⁾	4.50
硬脂酸镁	润滑剂	1.00	3.00
总达格列净层	-	100.00	300.00
总双层片芯	-	-	1323.49
膜包衣组分 Opadry® II(2.5%增重)	包衣材料	-	33.09
总膜包衣片	-	-	1356.58

[0230] ¹纯净水仅用于加工且通过干燥来除去；[0231] ²范围为 0.5%-1.5%。

[0232] 实施例 12

[0233] 含有二甲双胍 (500mg) 延长释放制剂和达格列净 (S) PGS (2.50mg) 立即释放制剂的双层片剂以与实施例 13 中所述类似的方式来制备, 不同的是, 不将二氧化硅加到二甲双胍层中。

[0234]

组分	作用	%w/w/层	量/层(mg)
二甲双胍 XR 层(第一层)			
盐酸二甲双胍	活性剂	48.85	500.00
羧甲基纤维素钠	粘合剂	4.89	50.03
纯净水或注射用水	制粒流体	-	q.s. ⁽¹⁾
羟丙基甲基纤维素 2208	释放改性剂	34.98	357.98
羟丙基甲基纤维素 2910	释放改性剂	0.97	9.92
微晶纤维素	填充剂	9.97	102.03
硬脂酸镁	润滑剂	0.34	3.53
总二甲双胍 XR 层		100.00	1023.49
达格列净层(第二层)			
达格列净	活性剂	0.83	2.50
无水乳糖	填充剂	16.00	48.00
微晶纤维素 302	填充剂	76.67	230.00
交聚维酮	崩解剂	4.00	12.00
二氧化硅	助流剂	1.50 ⁽²⁾	4.50
硬脂酸镁	润滑剂	1.00	3.00
总达格列净层	-	100.00	300.00
总双层片芯	-	-	1323.49
膜包衣组分 Opadry®II(2.5%增重)	包衣材料	-	33.09
总膜包衣片	-	-	1356.58

[0235] ¹纯净水仅用于加工且通过干燥来除去；

[0236] ²范围为 0.5%-1.5%。

[0237] 实施例 13

[0238] 含有二甲双胍 (500mg) 延长释放制剂和达格列净 (S) PGS (5.0mg) 立即释放制剂的双层片剂如下制备。

[0239]

组分	作用	%w/w/层	量/层(mg)
二甲双胍 XR 层(第一层)			
盐酸二甲双胍	活性剂	48.37	500.00
羧甲基纤维素钠	粘合剂	4.84	50.03
纯净水或注射用水	制粒流体	-	q.s. ⁽¹⁾
羟丙基甲基纤维素 2208	释放改性剂	34.63	357.98
羟丙基甲基纤维素 2910	释放改性剂	0.96	9.92
微晶纤维素	填充剂	9.87	102.03
二氧化硅	压缩助剂	0.99	10.24
硬脂酸镁	润滑剂	0.34	3.53
总二甲双胍 XR 层		100.00	1033.73
达格列净层(第二层)			
达格列净	活性剂	1.67	5.00
无水乳糖	填充剂	16.00	48.00
微晶纤维素 302	填充剂	75.83	227.50
交聚维酮	崩解剂	4.00	12.00
二氧化硅	助流剂	1.50 ²	4.50
硬脂酸镁	润滑剂	1.00	3.00
总达格列净层	-	100.00	300.00
总双层片芯	-	-	1333.73
膜包衣组分 Opadry® II(2.5%增重)	包衣材料	-	33.34
总膜包衣片	-	-	1367.07

[0240] ¹纯净水仅用于加工且通过干燥来除去；

[0241] ²范围为 0.5%-1.5%。

[0242] 将盐酸二甲双胍、0.5%的硬脂酸镁和羧甲基纤维素钠合并并且在高剪切力制粒机中混合一分钟。使用喷嘴加入纯净水同时搅拌一分钟。使湿法制粒的物质通过研磨机，然后干燥直到含湿量为 1.0%或更小。使含有盐酸二甲双胍、0.5%的硬脂酸镁和羧甲基纤维素钠的干燥物质通过研磨机且排出到衬有聚乙烯的筒中，得到经研磨的二甲双胍 500mg 团块颗粒。

[0243] 将经研磨的二甲双胍 500mg 团块颗粒、羟丙基甲基纤维素 2208、羟丙基甲基纤维素 2910、微晶纤维素和二氧化硅加到箱式共混器中且混合 240 转。加入硬脂酸镁且在 60 转后，将物质排出到衬有聚乙烯的筒中，得到二甲双胍延长释放 500mg 团块颗粒。

[0244] 达格列净 (S) PGS 制粒和双层压制操作如实施例 4 中所述那样来进行。

[0245] 实施例 14

[0246] 含有二甲双胍 (500mg) 延长释放制剂和达格列净 (S) PGS (10.0mg) 立即释放制剂的双层片剂以与实施例 13 中所述类似的方式来制备。

[0247]

组分	作用	%w/w/层	量/层(mg)
二甲双胍 XR 层(第一层)			
盐酸二甲双胍	活性剂	48.37	500.00
羧甲基纤维素钠	粘合剂	4.84	50.03
纯净水或注射用水	制粒流体	-	q.s. ⁽¹⁾
羟丙基甲基纤维素 2208	释放改性剂	34.63	357.98
羟丙基甲基纤维素 2910	释放改性剂	0.96	9.92
微晶纤维素	填充剂	9.87	102.03
二氧化硅	压缩助剂	0.99	10.24
硬脂酸镁	润滑剂	0.34	3.53
总二甲双胍 XR 层		100.00	1033.73
达格列净层(第二层)			
达格列净	活性剂	3.33	10.00
无水乳糖	填充剂	16.00	48.00
微晶纤维素 302	填充剂	74.17	222.50
交聚维酮	崩解剂	4.00	12.00
二氧化硅	助流剂	1.50 ⁽²⁾	4.50
硬脂酸镁	润滑剂	1.00	3.00
总达格列净层	-	100.00	300.00
总双层片芯	-	-	1333.73
膜包衣组分 Opadry® II(2.5%增重)	包衣材料	-	33.34
总膜包衣片	-	-	1367.07

[0248] ¹纯净水仅用于加工且通过干燥来除去；

[0249] ²范围为 0.5%-1.5%。

[0250] 实施例 15

[0251] 含有二甲双胍 (500mg) 延长释放制剂和达格列净 (S) PGS (2.50mg) 立即释放制剂的双层片剂以与实施例 13 中所述类似的方式来制备。

[0252]

组分	作用	%w/w/层	量/层(mg)
二甲双胍 XR 层(第一层)			
盐酸二甲双胍	活性剂	48.37	500.00

[0253]

羧甲基纤维素钠	粘合剂	4.84	50.03
纯净水或注射用水	制粒流体	-	q.s. ⁽¹⁾
羟丙基甲基纤维素 2208	释放改性剂	34.63	357.98
羟丙基甲基纤维素 2910	释放改性剂	0.96	9.92
微晶纤维素	填充剂	9.87	102.03
二氧化硅	压缩助剂	0.99	10.24
硬脂酸镁	润滑剂	0.34	3.53
总二甲双胍 XR 层		100.00	1033.73
达格列净层(第二层)			
达格列净	活性剂	0.83	2.50
无水乳糖	填充剂	16.00	48.00
微晶纤维素 302	填充剂	76.67	230.00
交聚维酮	崩解剂	4.00	12.00
二氧化硅	助流剂	1.50 ⁽²⁾	4.50
硬脂酸镁	润滑剂	1.00	3.00
总达格列净层	-	100.00	300.00
总双层片芯	-	-	1333.73
膜包衣组分 Opadry® II(2.5%增重)	包衣材料	-	33.34
总膜包衣片	-	-	1367.07

[0254] ¹纯净水仅用于加工且通过干燥来除去；

[0255] ²范围为 0.5%–1.5%。