



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102292074 B

(45) 授权公告日 2013.08.21

(21) 申请号 201080005001.5 CN 1509173 A, 2004.06.30, 说明书实施例 11C, 实施例 A.
(22) 申请日 2010.01.13 WO 2008119070 A1, 2008.10.02, 权利要求 1-19.
(30) 优先权数据 US 2006270722 A1, 2006.11.30, 权利要求 1-12.
09151254.1 2009.01.23 EP US 2004073627 A2, 2004.09.02, 权利要求 1-21.
(85) PCT申请进入国家阶段日 WO 2007068577 A1, 2007.06.21, 权利要求 1-13.
2011.07.20
(86) PCT申请的申请数据
PCT/EP2010/050343 2010.01.13
(87) PCT申请的公布数据
W02010/084066 EN 2010.07.29
审查员 李友
(73) 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72) 发明人 亚历山大·格洛姆 保罗·沃伊泰拉
(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021
代理人 吴小明
(51) Int. Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
(56) 对比文件
CN 1509173 A, 2004.06.30, 说明书实施例 11C, 实施例 A.

权利要求书2页 说明书7页

(54) 发明名称
包含阿格列扎的药物组合物

(57) 摘要
本发明涉及一种包含阿格列扎的药物组合物, 并且涉及所述药物组合物的制备方法和用途。

1. 药物组合物,所述药物组合物包含 0.01mg 至 0.9mg 阿格列扎或其盐,可通过下列方法得到:

- (a) 将包含阿格列扎或其盐的溶液喷射到稀释剂和崩解剂上;
- (b) 将在步骤 (a) 中得到的组合物与润滑剂混合;和
- (c) 任选地,将在步骤 (b) 中得到的组合物压缩。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中步骤 (a) 的所述溶液是水溶液。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物,其中用磷酸盐缓冲剂缓冲步骤 (a) 的溶液。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物,其中所述稀释剂选自蔗糖,微晶纤维素,乳糖,淀粉和它们的混合物。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物,其中步骤 (a) 的溶液包含粘合剂,所述粘合剂选自聚维酮,HPMC 和预胶凝化的淀粉。

6. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其中所述粘合剂是聚维酮。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物,其中步骤 (a) 的溶液包含表面活性剂,所述表面活性剂选自吐温 80,聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和十二烷基硫酸钠。

8. 根据权利要求 7 所述的药物组合物,其中所述表面活性剂为十二烷基硫酸钠。

9. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物,其中所述崩解剂选自交联的聚乙烯基吡咯烷酮,淀粉,交联羧甲基纤维素钠,羧甲基纤维素钠和羟基乙酸淀粉钠。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物,其中所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

11. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物,其中所述润滑剂选自硬脂酸,硬脂酸镁,甘油二十二烷酸酯和硬脂富马酸钠。

12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物,其中所述润滑剂为硬脂酸镁。

13. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物,包含阿格列扎的钠盐。

14. 用于制造包含 0.01mg 至 0.9mg 阿格列扎或其盐的药物组合物的方法,所述方法包括:

- (a) 将包含阿格列扎或其盐的溶液喷射到稀释剂和崩解剂上;
- (b) 将在步骤 (a) 中得到的组合物与润滑剂混合;和
- (c) 任选地,将在步骤 (b) 中得到的组合物压缩。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,其中步骤 (a) 的所述溶液是水溶液。

16. 根据权利要求 14 或 15 所述的方法,其中用磷酸盐缓冲剂缓冲步骤 (a) 的溶液。

17. 根据权利要求 14 或 15 所述的方法,其中所述稀释剂选自蔗糖,微晶纤维素,乳糖,淀粉和它们的混合物。

18. 根据权利要求 14 或 15 所述的方法,其中步骤 (a) 的溶液包含粘合剂,所述粘合剂选自聚维酮,HPMC 和预胶凝化的淀粉。

19. 根据权利要求 18 所述的方法,其中所述粘合剂是聚维酮。

20. 根据权利要求 14 或 15 所述的方法,其中步骤 (a) 的溶液包含表面活性剂,所述表面活性剂选自吐温 80,聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和十二烷基硫酸钠。

21. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述表面活性剂为十二烷基硫酸钠。

22. 根据权利要求 14 或 15 所述的方法,其中所述崩解剂选自交联的聚乙烯基吡咯烷酮,淀粉,交联羧甲基纤维素钠,羧甲基纤维素钠和羟基乙酸淀粉钠。

23. 根据权利要求 22 所述的方法,其中所述崩解剂为交联羧甲纤维素钠。
24. 根据权利要求 14 或 15 所述的方法,其中所述润滑剂选自硬脂酸,硬脂酸镁,甘油二十二烷酸酯和硬脂富马酸钠。
25. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述润滑剂为硬脂酸镁。
26. 根据权利要求 14 或 15 所述的方法,包含阿格列扎的钠盐。
27. 药物组合物,所述药物组合物包含:
- | | |
|----------|---------------|
| 阿格列扎或其钠盐 | 0.01 - 0.9 mg |
| 磷酸氢二钠 | 1 - 1.5 mg |
| 磷酸二氢钠 | 0.01 - 0.3 mg |
| 十二烷基硫酸钠 | 0.1 - 2 mg |
| 聚维酮 | 0.1 - 20 mg |
| 乳糖 | 20 - 110 mg |
| 微晶纤维素 | 5 - 100 mg |
| 交联羧甲纤维素钠 | 0.5 - 20 mg |
| 硬脂酸镁 | 0.5 - 3 mg。 |
28. 以片剂形式的根据权利要求 1 至 13 和 27 中任一项所述的药物组合物。
29. 用作用于治疗或预防 II 型糖尿病或心血管疾病的药物的根据权利要求 1 至 13、27 和 28 中任一项所述的药物组合物。

包含阿格列扎的药物组合物

[0001] 本发明涉及一种药物组合物,并且具体地,涉及一种包含阿格列扎 (aleglitazar) 或其盐的药物组合物。更具体地,本发明涉及一种包含 0.01mg 至 0.9mg 阿格列扎或其盐的药物组合物,所述药物组合物可通过下列方法得到:

[0002] (a) 将包含阿格列扎或其盐的溶液喷射到稀释剂和崩解剂上;

[0003] (b) 将在步骤 (a) 中得到的组合物与润滑剂混合;和

[0004] (c) 任选地,将在步骤 (b) 中得到的组合物压缩。

[0005] 本发明还涉及一种用于制造药物组合物的方法,所述方法包括:

[0006] (a) 将包含阿格列扎或其盐的溶液喷射到稀释剂和崩解剂上;

[0007] (b) 将在步骤 (a) 中得到的组合物与润滑剂混合;和

[0008] (c) 任选地,将在步骤 (b) 中得到的组合物压缩。阿格列扎是 (S)-2-甲氧基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并[b]噻吩-7-基]-丙酸。它属于过氧化物酶体增植物激活性受体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) (PPAR) 激动剂的类别。阿格列扎描述在 WO 02/092084 中。阿格列扎的钠盐是 (S)-2-甲氧基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯并[b]噻吩-7-基]-丙酸钠。

[0009] 过氧化物酶体增植物激活性受体是核激素受体超家族的成员,这些成员是调节基因表达的配体活化性转录因子。已经鉴定并克隆了它们的不同亚型。这些包括 PPAR α , PPAR β (也称为 PPAR δ), 和 PPAR γ 。存在 PPAR γ 的至少两种主要同种型。尽管 PPAR γ 1 无所不在地表达于大多数组织中,但是更长的同种型 PPAR γ 2 几乎排他地被发现于脂肪细胞中。相对照地,PPAR α 占优势地在肝、肾和心脏中表达。PPAR 调节多种身体反应,包括葡萄糖稳态和脂质稳态,细胞分化,炎症反应和心血管事件。

[0010] 研究提供了证据证明 PPAR α 和 PPAR γ 的共同激动作用 (coagonism) 导致具有增强的治疗潜能的化合物,即除了使葡萄糖和胰岛素水平正常化以外,还具有改善的脂质分布作用的化合物 (Keller 和 Wahli :《内分泌与代谢趋向》(Trends Endocrin. Metab.) 1993 ; 4 :291-296, Macdonald 和 Lane :当代生物学 (Current Biology) 第 5 卷,第 618-621 页 (1995))。

[0011] 阿格列扎能够同时并且非常有效地结合并活化 PPAR α 和 PPAR γ 。因此,阿格列扎结合了 PPAR γ 活化的降血糖 (anti-glycemic) 作用和 PPAR α 活化的抗脂血异常 (anti-dyslipidemic) 作用。因此,血糖和胰岛素减少 (=胰岛素致敏),甘油三酯降低,而 HDL 胆固醇增加 (=改善的脂质分布)。此外,它降低 LDL 胆固醇,降血压并且对抗炎性动脉粥样硬化。由于通过 PPAR α 和 PPAR γ 共激动剂 (coagonists) 致力于 II 型糖尿病疾病综合征的多个方面,所以阿格列扎与本领域中已知的化合物相比具有增强的治疗效果。

[0012] 令人惊讶地发现的是,以 0.01 至 0.9mg 的剂量范围包含阿格列扎的药物组合物在治疗或预防 II 型糖尿病方面特别有效。归因于特别低的溶解度和高的活性,阿格列扎还从未被成功地包含在适用于商业和工业方法的均匀的低剂量固体制剂中。

[0013] 在本说明书中,术语“稀释剂”是指这样的赋形剂,所述赋形剂填充成为片剂或胶

囊的尺寸,使得其具有生产实际性并且便于消费者使用。合适的稀释剂包括例如药用惰性填料,例如微晶纤维素,乳糖,二代磷酸钙糖,糖醇,谷物淀粉(corn starch),蔗糖,硅酸酐,多糖,N-甲基吡咯烷酮(Pharmasolve(ISP))和它们的混合物。术语糖和糖醇包括甘露醇,乳糖,果糖,山梨醇,木糖醇,麦芽糖糊精,葡萄糖结合剂,糊精,乳糖醇和它们的混合物。

[0014] 将粘合剂加入到片剂制剂中以对粉末增加粘结性,从而提供用于形成颗粒的必需粘合,所述颗粒在紧压下形成作为片剂的致密物质。甲基纤维素,羧甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟甲基丙基纤维素,聚乙烯基吡咯烷酮,聚乙烯醇,淀粉和预胶凝化的淀粉是粘合剂的合适实例。可以将两种,三种或多种粘合剂的混合物用于制剂中。

[0015] 包含阿格列扎的溶液可以是水溶液或有机溶液。优选的有机溶剂是乙醇。

[0016] 将缓冲溶液用作用于将 pH 保持在近似不变的值的手段。缓冲溶液通常是由弱酸及其共轭碱或弱碱及其共轭酸的混合物组成的水溶液。其具有下列性质:当向其中加入少量酸或碱时,溶液的 pH 变化非常小。缓冲剂的实例为乙酸/乙酸钠缓冲剂,磷酸二氢钾或磷酸二氢钠/磷酸氢二钾或磷酸氢二钠缓冲剂,硼酸/氢氧化钠缓冲剂,三(三-(羟甲基)-氨基甲烷)-缓冲剂,碳酸盐/碳酸氢盐和 EDTA-缓冲剂。

[0017] 包含阿格列扎的溶液优选是缓冲水溶液,优选用磷酸盐缓冲剂进行缓冲。磷酸盐缓冲剂优选是包含磷酸氢二钠和磷酸二氢钠的缓冲剂。

[0018] 术语“表面活性剂”是指降低液体的表面张力的赋形剂。表面活性剂的实例包括吐温 80,聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和十二烷基硫酸钠。

[0019] 术语“崩解剂”是指这样的赋形剂:当消化道中的潮湿致使片剂破裂时,所述赋形剂膨胀并溶解,从而释放用于吸收的活性成分。合适的崩解剂包括例如轻度交联的聚乙烯基吡咯烷酮,谷物淀粉,马铃薯淀粉,玉米淀粉(maize starch)和改性淀粉,交联羧甲基纤维素钠,羧甲基纤维素钙,羧甲基纤维素钠, crossprovidone, 羟基乙酸淀粉钠和它们的混合物。

[0020] 合适的润滑剂,包括通过减小粒子间摩擦和被压缩的内聚而作用于粉末的流动性的试剂,是胶态二氧化硅,例如二氧化硅气凝胶,滑石,硬脂酸,硬脂酸镁,硬脂酸钙,甘油二十二烷酸酯,硬脂富马酸钠和二氧化硅凝胶。

[0021] 术语“包衣”是指这样的赋形剂,其被涂敷到片剂的表面上并且其保护片剂成分免受空气中的水分所致的劣化,并且使得大的或味道令人不悦的片剂更易于吞咽。包衣试剂的实例包括 PVA(聚乙烯醇), HPMC(羟丙基甲基纤维素)和 PEG(聚乙二醇)。

[0022] 术语“阿格列扎或其盐”是指阿格列扎,或是指阿格列扎与碱的反应产物,其中阿格列扎的羧酸氢原子已经被金属原子代替。阿格列扎的优选的盐是阿格列扎的钠盐。

[0023] 除非另外指出,所有的百分数都以组合物的总重量的重量%给出。

[0024] 阿格列扎或其盐的重量范围是指以游离酸形式的阿格列扎的重量,或在盐的情况下,是指以游离酸形式的阿格列扎的相同摩尔量的重量。

[0025] 在药物组合物或该方法中的阿格列扎或其盐的量优选介于 0.01 至 0.9mg 之间,优选介于 0.01 至 0.6mg 之间,更优选介于 0.15 至 0.6mg 之间。阿格列扎的进一步优选的量为 0.15 或 0.3mg。

[0026] 优选的是其中步骤 (a) 中的包含阿格列扎或其盐的溶液是水溶液的药物组合物或方法。

[0027] 进一步优选的是其中步骤 (a) 中的包含阿格列扎或其盐的溶液是有机溶液, 优选乙醇溶液的 药物组合物或方法。

[0028] 优选的是这样的根据本发明的药物组合物或方法, 其中步骤 (a) 中的溶液是水溶液, 优选被磷酸盐缓冲剂缓冲。缓冲剂优选选自上述缓冲剂, 并且更优选为磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。

[0029] 当缓冲剂是 Na_2HPO_4 和 NaH_2PO_4 时, 缓冲剂体系的摩尔浓度优选在 0.05 至 0.4mM, 优选 0.1 至 0.2mM 的范围内。缓冲溶液的 pH 优选在 6.0 至 12 之间的范围内。

[0030] 进一步优选的是这样的根据本发明的药物组合物或方法, 其中稀释剂选自糖, 微晶纤维素, 乳糖, 淀粉和它们的混合物, 并且优选是乳糖和微晶纤维素的混合物。

[0031] 还优选的是这样的根据本发明的药物组合物或方法, 其中步骤 (a) 的水溶液包含选自聚维酮, HPMC 和预胶凝化的淀粉的粘合剂。

[0032] 粘合剂的量优选是组合物的总重量的 1 至 15% 之间, 更优选 2 至 10% 之间, 更优选 4 至 6% 之间。

[0033] 粘合剂优选是聚维酮。进一步优选预胶凝化的淀粉。

[0034] 优选的是这样的根据本发明的药物组合物或方法, 其中步骤 (a) 的溶液包含选自吐温 80, 聚氧乙烯 - 聚氧丙烯共聚物和十二烷基硫酸钠的表面活性剂。

[0035] 表面活性剂的量优选是组合物的总重量的 0.1 至 2% 之间, 更优选 0.25 至 1% 之间, 更优选 0.4 至 0.6% 之间。

[0036] 表面活性剂优选为十二烷基硫酸钠。

[0037] 崩解剂优选选自交联的聚乙烯基吡咯烷酮, 淀粉, 交联羧甲基纤维素钠, 羧甲基纤维素钠, 和羟基乙酸淀粉钠。

[0038] 崩解剂的量优选为组合物的总重量的 0.5 至 15% 之间, 更优选 1 至 10% 之间, 更优选 2 至 3% 之间。

[0039] 崩解剂优选为交联羧甲基纤维素钠。

[0040] 还优选的是这样的根据本发明的药物组合物或方法, 其中润滑剂选自硬脂酸, 硬脂酸镁, 甘油二十二烷酸酯和硬脂富马酸钠。

[0041] 润滑剂的量优选为组合物的总重量的 0.2 至 3% 之间, 更优选 0.5 至 1.0% 之间。

[0042] 润滑剂优选为硬脂酸镁。

[0043] 组合物优选包含阿格列扎的钠盐。

[0044] 本发明还优选涉及一种药物组合物, 所述药物组合物包含:

[0045]

阿格列扎或其钠盐	0.01 - 2 %
磷酸氢二钠	0.5 - 1.5 %
磷酸二氢钠	0.005 - 0.25 %
十二烷基硫酸钠	0.1 - 2 %
聚维酮或 HPMC	1 - 15 %
乳糖	15 - 85 %
微晶纤维素	3 - 85 %
交联羧甲纤维素钠	0.5 - 15 %
硬脂酸镁	0.2 - 3 %。

[0046] 本发明还优选涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含:

[0047]

阿格列扎或其钠盐	0.01 - 0.9 mg
磷酸氢二钠	1 - 1.5 mg
磷酸二氢钠	0.01 - 0.3 mg
十二烷基硫酸钠	0.1 - 2 mg
聚维酮或 HPMC	0.1 - 20 mg
乳糖	20 - 110 mg
微晶纤维素	5 - 100 mg
交联羧甲纤维素钠	0.5 - 20 mg
硬脂酸镁	0.5 - 3 mg。

[0048] 必要时,本发明的药物组合物还可以含有一种或多种抗氧化剂以例如防止药物化合物的任何氧化。在本文中使用的合适的抗氧化剂包括但不限于,丁基化羟基茴香醚,抗坏血酸钠,丁基化羟基甲苯,偏亚硫酸钠,苹果酸,柠檬酸,抗坏血酸和它们的混合物。优选的抗氧化剂是以 1 : 1 的混合物形式的丁基化羟基茴香醚和丁基化羟基甲苯。

[0049] 此外,本发明还涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含:

[0050]

阿格列扎	0.01 - 2 %
丁基化羟基茴香醚	0.01 - 0.5 %
丁基化羟基甲苯	0.01 - 0.5 %
十二烷基硫酸钠	0.1 - 2 %
聚维酮	1 - 15 %
乳糖	15 - 85 %
微晶纤维素	3 - 85 %
交联羧甲纤维素钠	0.5 - 15 %
硬脂酸镁	0.2 - 3 %。

[0051] 本发明还涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含:

[0052]

阿格列扎	0.01 - 0.9 mg
丁基化羟基茴香醚	0.01 - 0.5 mg
丁基化羟基甲苯	0.01 - 0.5 mg
十二烷基硫酸钠	0.1 - 2 mg
聚维酮	0.1 - 20 mg
乳糖	20 - 110 mg
微晶纤维素	5 - 100 mg
交联羧甲纤维素钠	0.5 - 20 mg
硬脂酸镁	0.5 - 3 mg。

[0053] 当在步骤 (a) 中使用乙醇溶液时,优选包含抗氧化剂的以上组合物。

[0054] 本发明的药物组合物可以是片剂或胶囊的形式,并且优选是片剂的形式。

[0055] 片剂的优选重量介于 50 至 250mg 之间,优选介于 60 至 200mg 之间,更优选介于 70 至 150mg 之间。特别优选的重量为 130mg。

[0056] 本发明的药物组合物可以涂布有本领域中已知的任何合适的包衣,优选例如涂布有欧巴代 II 白 (Opadry II white)。

[0057] 本发明还涉及用作药物,并且优选用于治疗或预防 II 型糖尿病或心血管疾病的药物的如上所述的药物组合物。

[0058] 此外,本发明还涉及如上所述的药物组合物用于治疗或预防 II 型糖尿病或心血管疾病的用途。

[0059] 本发明还涉及一种治疗或预防 II 型糖尿病或心血管疾病的方法,所述方法包括将如上所述的药物组合物对需要其的患者进行给药步骤。

[0060] 阿格列扎特别指示用于心血管死亡率的减少,非致命性心肌梗死或中风,特别是在具有稳定的冠心病和 II 型糖尿病的患者中。

[0061] 为了制备组合物,可以遵循下列程序。

[0062] 制备包含水,阿格列扎,缓冲剂盐,粘合剂和表面活性剂的缓冲溶液。阿格列扎优选处于 0.2 至 0.8% (m/v) 的量。优选将活性物完全溶解在颗粒状液体中。将稀释剂和崩解剂加入到流化床成粒机中。将溶液均匀喷射到赋形剂上,以获得对于这些低剂量强度具有优异的内容物均匀性和适当的粒度分布 (d63.2 优选在 0.15 至 0.8mm 的范围内 (63.2% 的颗粒通过其的筛目尺寸)) 的颗粒,以避免高潜在性的粉尘暴露并且获得良好的流动性性质。然后优选将颗粒在流化床干燥器中干燥。在此之后优选将得到的颗粒通过网筛筛选,以得到流化床颗粒 (FBG)。将干燥的颗粒优选与润滑剂共混,然后使用常规片剂压制设备压制成片剂。本发明的片剂可以采取任何适当的形状,例如盘状、圆形、椭圆形、长方形、圆柱形、三角形、六角形等。在核心的药物负载量 (load) 在 0.01 至 0.3% 的范围内,优选在 0.05 至 0.15% 的范围内。片剂硬度优选高于 60N 以保证良好的涂布和包装性质。片剂优选具有椭圆形形状以允许良好的吞咽和操作性质。所有的片剂显示出快速的分解 (少于 300 秒,水性介质,标准篮方法 (standard basket method) 和设备)。压制的片剂可以是涂布有导致 4% 重量增加的包衣的膜。

[0063] 以下通过实施例示例本发明,所述实施例不具有限制性特征。

实施例

[0064] 实施例 1:片剂

[0065]

阿格列扎或其钠盐	0.3 mg
磷酸氢二钠	1.106 mg
磷酸二氢钠	0.037 mg

[0066]

十二烷基硫酸钠	0.625 mg
HPMC	6.25 mg
乳糖	100.43 mg
微晶纤维素	12.5 mg
交联羧甲纤维素钠	2.5 mg
硬脂酸镁	1.25 mg
欧巴代 II 白	5.00 mg.

[0067] 制备包含阿格列扎 (alglitazar) (0.3% (w/v))、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、HPMC 和十二烷基硫酸钠的缓冲水溶液。将活性物完全溶解在颗粒液体中。需要搅动以实现完全溶解。向流化床成粒机中加入乳糖,微晶纤维素和交联羧甲纤维素钠。将溶液均匀喷射 (喷射速率介于 180-220g/min 之间;入口空气温度 60 至 80°C,空气压力 2 至 4 巴,产物温度 22°C 至 35°C) 到固体赋形剂上以获得颗粒。所得到的颗粒对于此低剂量强度具有 (hd) 优异的内容物均匀性和适当的粒度分布 (d63.2 为 250 μm),从而避免高潜在性的粉尘暴露。而且,颗粒具有良好的流动性性质。之后将颗粒在流化床干燥器中干燥。在此之后将得到

的颗粒通过网筛（2mm 筛尺寸，1000rpm 转速）筛选，以得到流化床颗粒（FBG）。将干燥的颗粒与润滑剂共混，然后使用常规片剂压制设备压制成片剂。

[0068] 实施例 2：片剂

[0069]

阿格列扎或其钠盐	0.3 mg
磷酸氢二钠	1.106 mg
磷酸二氢钠	0.037 mg
十二烷基硫酸钠	0.625 mg
聚维酮	6.25 mg
乳糖	100.43 mg
微晶纤维素	12.5 mg
交联羧甲纤维素钠	2.5 mg
硬脂酸镁	1.25 mg
欧巴代 II 白	5.00 mg.

[0070] 此处在用聚维酮代替 HPMC 的情况下重复实施例 1 中所述的程序。颗粒所具有的内容物均匀性，尺寸分布和流动性性质与实施例 1 的颗粒的那些类似。将干燥的颗粒与润滑剂共混，然后使用常规片剂压制设备压制成片剂。

[0071] 实施例 3：片剂

[0072]

阿格列扎	0.15 mg
丁基化羟基茴香醚	0.0125 mg
丁基化羟基甲苯	0.0125 mg
十二烷基硫酸钠	0.625 mg
聚维酮	6.25 mg
乳糖	101.7 mg
微晶纤维素	12.5 mg
交联羧甲纤维素钠	2.5 mg
硬脂酸镁	1.25 mg
欧巴代 II 白	5.00 mg.

[0073] 制备包含阿格列扎，丁基化羟基茴香醚，丁基化羟基甲苯，聚维酮和十二烷基硫酸钠的乙醇溶液。将活性物完全溶解在颗粒液体中。向流化床成粒机中加入乳糖，微晶纤维素和交联羧甲纤维素钠。将溶液均匀喷射（200-400g/min）到固体赋形剂上以获得颗粒。颗粒所具有的内容物均匀性，尺寸分布和流动性性质与实施例 1 和 2 的颗粒的那些类似。将干燥的颗粒与润滑剂共混，然后使用常规片剂压制设备压制成片剂。