



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103751193 B

(45)授权公告日 2018.09.21

(21)申请号 201310655506.1	A61P 3/04(2006.01)
(22)申请日 2010.02.11	A61P 3/00(2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号	A61P 9/10(2006.01)
申请公布号 CN 103751193 A	A61P 25/00(2006.01)
(43)申请公布日 2014.04.30	A61P 9/04(2006.01)
(30)优先权数据	A61P 9/06(2006.01)
61/152,306 2009.02.13 US	A61P 27/12(2006.01)
(62)分案原申请数据	A61P 13/12(2006.01)
201080007663.6 2010.02.11	A61P 3/08(2006.01)
(73)专利权人 勃林格殷格翰国际有限公司	A61K 9/20(2006.01)
地址 德国殷格翰	A61K 9/28(2006.01)
(72)发明人 W.伊森里克	A61K 9/48(2006.01)
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494	A61K 31/351(2006.01)
代理人 张平元	(56)对比文件
(51)Int.Cl.	CN 1675212 A,2005.09.28,
A61K 31/522(2006.01)	WO 2007128724 A1,2007.11.15,
C07D 407/12(2006.01)	WO 2008055940 A2,2008.05.15,
A61P 3/10(2006.01)	WO 2008055940 A2,2008.05.15,
	审查员 马彦冬
	权利要求书1页 说明书44页 附图3页

(54)发明名称

包含利拉列汀和任选的SGLT2抑制剂的药物组合物及其用途

(57)摘要

本发明涉及利拉列汀的药物组合物、药物剂型、其制备及其治疗代谢障碍的用途和方法。

1. 固体药物剂型,其包含含量为5mg的利拉列汀作为第一活性药物成份和含量为10mg或25mg的1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯作为第二活性药物成份,

其中所述固体药物剂型包含

0.5-25%活性药物成份,

40-88%一种或多种稀释剂,

0.5-20%一种或多种粘合剂,及

0.5-20%一种或多种崩解剂,

其中百分比为总组合物的重量百分比,

其中所述一种或多种稀释剂选自甘露糖醇及预胶凝淀粉,

其中所述一种或多种粘合剂选自共聚维酮和/或预胶凝淀粉,

其中所述一种或多种崩解剂选自玉米淀粉、预胶凝淀粉及交聚维酮,

其中所述固体药物剂型为单层片剂,其中两种活性药物成份存在于该单层中,

其中该第二活性成份的粒度分布为 $1\mu\text{m}<X_{90}<200\mu\text{m}$,且

其中在溶出测试中,在45分钟后,至少75重量%的该第一活性药物成份和至少75重量%的该第二活性药物成份溶解,

其中所述“利拉列汀”是指利拉列汀及其药学上可接受的盐。

2. 权利要求1的固体药物剂型,其还包含

0.1-15%一种或多种润滑剂,

其中百分比为总组合物的重量百分比。

3. 权利要求2的固体药物剂型,其中所述一种或多种润滑剂选自:滑石粉;聚乙二醇,尤其是分子量在约4400至约9000范围内的聚乙二醇;氢化蓖麻油;脂肪酸及脂肪酸盐,尤其为其钙盐、镁盐、钠盐或钾盐,例如二十二烷酸钙、硬脂酸钙、硬脂酰富马酸钠或硬脂酸镁。

4. 权利要求3的固体药物剂型,其中所述一种或多种润滑剂选自硬脂酸镁及滑石粉。

5. 上述权利要求中任一项的固体药物剂型,其呈颗粒剂、胶囊、片剂或薄膜包衣片的形式。

6. 上述权利要求中任一项的固体药物剂型,其特征在于在崩解测试中,该药物剂型在30分钟内崩解。

包含利拉列汀和任选的SGLT2抑制剂的药物组合物及其用途

[0001] 本申请是申请日为2010年2月11日、申请号为201080007663.6 (国际申请号为PCT/EP2010/051735)、发明名称为“包含利拉列汀和任选的SGLT2抑制剂的药物组合物及其用途”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及包含利拉列汀 (linagliptin) 作为第一活性药物成份的药物组合物。此外,本发明涉及包含该药物组合物的药物剂型。此外,本发明涉及制备该药物剂型的方法。此外,本发明涉及药物组合物和药物剂型在治疗和/或预防所选疾病及医学病症中的用途,尤其是一种或多种选自I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (impaired glucose tolerance)、空腹血糖异常 (impaired fasting blood glucose) 及高血糖症的病症。此外,本发明涉及治疗和/或预防这些疾病及医学病症的方法,其中向有需要的患者给予本发明的药物组合物或药物剂型。

现有技术

[0003] 化合物利拉列汀为DPP-IV抑制剂。还称为CD26的酶DPP-IV (二肽基肽酶IV) 为已知导致在N末端具有脯氨酸或丙氨酸残基的多种蛋白质从N末端裂解二肽的丝氨酸蛋白酶。由于此性质,DPP-IV抑制剂干扰包括肽GLP-1的生物活性肽的血浆含量,且被视为治疗糖尿病 (尤其II型糖尿病) 的有前景的药物。

[0004] 在尝试制备所选DPP-IV抑制剂 (例如利拉列汀) 的药物组合物时,已经观察到具有伯氨基或仲氨基的DPP-IV抑制剂显示与多种常规赋形剂 (例如微晶纤维素、淀粉羟乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠、酒石酸、柠檬酸、葡萄糖、果糖、蔗糖、乳糖、麦芽糊精) 的不相容性、降解问题或提取问题。尽管化合物本身非常稳定,但其与固体剂型中所使用的许多赋形剂以及与赋形剂的杂质反应,尤其在片剂中提供紧密接触时及在高赋形剂/药物比例下。氨基似乎与还原糖,以及其它反应性羰基,以及例如因氧化而在微晶纤维素表面形成的羧酸官能团反应。

[0005] 这些未知的困难主要见于由于所选抑制剂 (例如利拉列汀) 的惊人效用所需的低剂量范围。因此,需要药物组合物来解决这些与所选DPP-IV抑制剂化合物的出乎意料的效用有关的技术问题。在W02007/128724中公开了包含利拉列汀作为唯一活性药物成份的药物组合物。

[0006] II型糖尿病为日益流行的疾病,其因高频率的并发症而导致预期寿命显著缩短。因为糖尿病相关的微血管并发症,II型糖尿病目前为工业世界中成人发作的目盲、肾衰竭及截肢的最常见起因。此外,II型糖尿病的存在与心血管疾病的风险增加2至5倍有关。

[0007] 在疾病长期持续之后,大多数II型糖尿病患者的口服疗法最终失效,且变成胰岛素依赖性,必须每天注射胰岛素且每日进行多次葡萄糖测量。

[0008] 疗法 (例如一线或二线疗法和/或单一疗法或 (初始或追加 (add-on)) 组合疗法) 中常用的口服抗糖尿病药物包括 (但不限于) 二甲双胍、磺酰脲、噻唑烷二酮、列奈 (glinides)

及 α -葡萄糖苷酶抑制剂。

[0009] 治疗失败的高发生率为II型糖尿病患者中高比率的与长期高血糖症相关的并发症或慢性损伤(包括微血管及大血管并发症,例如糖尿病性肾病、视网膜病变或神经病变、或心血管并发症)的主要原因。

[0010] 因此,存在对具有与血糖控制相关、与疾病改善特性相关及与降低心血管发病率及死亡率相关的良好功效同时显示改善的安全性状况的方法、药物及药物组合物的未满足的需要。

[0011] SGLT2抑制剂代表一类用于治疗或改善II型糖尿病患者的血糖控制所研发的新药物。吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物在现有技术中公开为SGLT2抑制剂,例如公开于W001/27128、W003/099836、W02005/092877、W02006/034489、W02006/064033、W02006/117359、W02006/117360、W02007/025943、W02007/028814、W02007/031548、W02007/093610、W02007/128749、W02008/049923、W02008/055870、W02008/055940中。提出吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物作为泌尿系统糖排泄诱导剂及作为治疗糖尿病的药物。

[0012] 发明目的

[0013] 本发明的目的在于提供包含利拉列汀的药物组合物,该药物组合物不显示或仅显示最低限度的利拉列汀降解的迹象,因此使其具有良好至极佳的贮存期。

[0014] 本发明的另一目的在于提供包含利拉列汀的药物组合物,该药物组合物具有高含量均一性和/或允许在药物剂型的时间和成本方面的有效生产。

[0015] 本发明的另一目的在于提供包含利拉列汀的药物剂型,该药物剂型具有良好的贮存期、短的崩解时限、良好的溶出性质和/或使利拉列汀在患者中具有高生物利用度。

[0016] 本发明的另一目的在于提供包含DPPIV抑制剂与SGLT2抑制剂的组合的药物组合物。

[0017] 本发明的另一目的在于提供包含利拉列汀组合SGLT2抑制剂的药物组合物,该药物组合物不显示或仅显示最低限度的利拉列汀降解的迹象,因此能够具有良好至极佳的贮存期。

[0018] 本发明的另一目的在于提供包含利拉列汀组合SGLT2抑制剂的药物组合物,该药物组合物具有高含量均一性和/或允许在药物剂型的时间和成本方面的有效生产。

[0019] 本发明的另一目的在于提供包含利拉列汀组合SGLT2抑制剂的药物剂型,其具有良好的贮存期、短的崩解时限、良好的溶出性质和/或使利拉列汀在患者中具有高生物利用度。

[0020] 本发明的另一目的在于提供包含利拉列汀组合SGLT2抑制剂的药物组合物和药物剂型,以及提供预防代谢障碍(尤其II型糖尿病)、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍的方法。

[0021] 本发明的另一目的在于提供包含利拉列汀组合SGLT2抑制剂的药物组合物和药物剂型,以及提供改善有需要的患者(尤其II型糖尿病患者)的血糖控制的方法。

[0022] 本发明的另一目的在于提供包含利拉列汀组合SGLT2抑制剂的药物组合物和药物剂型,以及提供改善尽管已经进行抗糖尿病药物(例如二甲双胍或SGLT2抑制剂或DPPIV抑制剂)单一疗法但血糖控制仍不充分的患者的血糖控制的方法。

[0023] 本发明的另一目的在于提供包含利拉列汀组合SGLT2抑制剂的药物组合物和药物

剂型,以及提供预防、减缓或延迟葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抗性和/或代谢综合征进展成II型糖尿病的方法。

[0024] 本发明的另一目的在于提供包含利拉列汀组合SGLT2抑制剂的药物组合物和药物剂型,以及提供预防选自糖尿病并发症的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍的方法。

[0025] 本发明的另一目的在于提供包含利拉列汀组合SGLT2抑制剂的药物组合物和药物剂型,以及提供在有需要的患者中降低体重或预防体重增加的方法。

[0026] 本发明的另一目的在于提供各自包含利拉列汀组合SGLT2抑制剂的新的药物组合物和药物剂型,其具有治疗代谢障碍(尤其糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)和/或高血糖症)的高有效性,其具有良好至极佳的药理学和/或药代动力学和/或物理化学性质。

[0027] 本发明的另一目的在于提供在成本和/或时间方面高度有效的制备本发明药物剂型的方法。

[0028] 由上文所述及下文的实施例,本领域技术人员将显而易见本发明的其它目的。

[0029] 发明概述

[0030] 在第一方面中,本发明提供包含利拉列汀作为第一活性药物成份及一种或多种赋形剂(尤其一种或多种稀释剂、一种或多种粘合剂和/或一种或多种崩解剂)的药物组合物。本发明的药物组合物优选为固体药物组合物,例如用于口服给药的固体药物组合物。

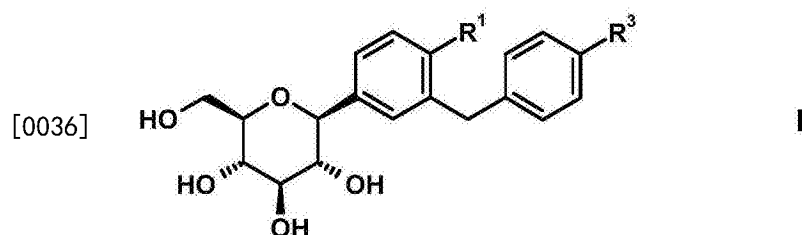
[0031] 在本发明范围内,已经发现包含粒度分布为 $X_{90} < 200\mu\text{m}$ 的利拉列汀作为活性药物成份的药物组合物显示有利的溶出特性(dissolution profile)和/或良好的生物利用度,且具有高含量均一性和允许在药物剂型的时间和成本方面的有效生产。

[0032] 因此,在另一方面中,本发明提供包含利拉列汀作为第一活性药物成份及一种或多种赋形剂的药物组合物,其中该第一活性成份的粒度分布为 $X_{90} < 200\mu\text{m}$,优选由激光衍射法根据体积确定。

[0033] 此外,在本发明范围内,已经发现利拉列汀组合一些赋形剂不显示或仅显示最低限度的利拉列汀降解的迹象,因此能够具有良好至极佳的贮存期。具体地,已经发现本发明的目的可通过上文所述的仅包含一种稀释剂的药物组合物实现。

[0034] 此外,在本发明范围内,已经发现包含利拉列汀作为第一活性药物成份组合下文所述的式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物作为SGLT2抑制剂的药物组合物不显示或仅显示最低限度的利拉列汀降解的迹象,因此能够具有良好至极佳的贮存期。鉴于利拉列汀的化学性质及吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物的官能团(尤其吡喃葡萄糖基环及其中的羟基),该结果在本发明之前是不能被预测的。

[0035] 因此,在另一方面中,本发明提供一种药物组合物,其包含利拉列汀作为活性药物成份;式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物



[0037] 其中 R^1 表示氯或甲基；且 R^3 表示乙基、乙炔基、乙氧基、(R)-四氢呋喃-3-基氧基或(S)-四氢呋喃-3-基氧基，或其前药，作为活性药物成份；一种或多种稀释剂；一种或多种粘合剂及一种或多种崩解剂。

[0038] 在本发明范围内，已经发现包含粒度分布为 $1\mu\text{m}<X_{90}<200\mu\text{m}$ 的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物作为活性药物成份的药物组合物显示有利的溶出特性和/或良好的生物利用度，且具有高含量均一性和允许在药物剂型的时间和成本方面的有效生产。

[0039] 因此，在另一方面中，本发明提供包含利拉列汀作为第一活性药物成份及下文所述的式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物作为第二活性药物成份及一种或多种赋形剂的药物组合物，其中该第二活性成份的粒度分布为 $1\mu\text{m}<X_{90}<200\mu\text{m}$ ，优选由激光衍射法根据体积确定。

[0040] 本发明的药物组合物具有高含量均一性和允许在药物剂型(例如片剂及胶囊)的时间和成本方面的有效生产。此外，这些药物剂型(尤其片剂，例如单层片剂或双层片剂)不显示或仅显示最低限度的利拉列汀降解的迹象，因此能够具有长的贮存期。

[0041] 因此，在另一方面中，本发明提供包含本发明的药物组合物的药物剂型。本发明药物剂型优选为固体药物剂型，甚至更优选为用于口服给药的固体药物剂型。

[0042] 在另一方面中，本发明提供制备本发明药物剂型的方法，该方法包括一个或多个制粒步骤，其中一种或两种活性药物成份与一种或多种赋形剂一起制粒。

[0043] 此外，发现包含利拉列汀组合下文所述的式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物的药物组合物可有利地用于预防患者的代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍，尤其用于改善患者的血糖控制，所述患者例如使用含口服抗糖尿病药物的现有疗法但血糖控制不充分的患者。这开辟了治疗及预防II型糖尿病、超重、肥胖症、糖尿病并发症及相关疾病状态的新的治疗可能。

[0044] 根据本发明的另一方面，提供在有需要的患者中预防代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍的方法，该代谢障碍选自：I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症及代谢综合征，其特征向患者给予上下文定义的药物组合物或药物剂型。

[0045] 根据本发明的另一方面，提供在有需要的患者中改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c的方法，其特征向患者给予上下文定义的药物组合物或药物剂型。

[0046] 本发明的药物组合物和药物剂型还可具有有价值的在葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抗性和/或代谢综合征相关的疾病或病症方面的疾病改善性质。

[0047] 根据本发明的另一方面，提供在有需要的患者中预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抗性和/或代谢综合征进展成II型糖尿病的方法，其特征向患者给予上下文定义的药物组合物或药物剂型。

[0048] 通过使用本发明的药物组合物和药物剂型，可改善有需要的患者的血糖控制，还可治疗那些与血糖含量增加有关或由该增加引起的病症和/或疾病。

[0049] 根据本发明的另一方面，提供在有需要的患者中预防病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍的方法，该病症或障碍选自：糖尿病并发症，例如白内障及微血管及大血管疾病，例如肾病变、视网膜病变、神经病变、组织缺血、糖尿病足、动脉

硬化、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉阻塞性疾病、心肌症、心力衰竭、心律失常及血管再狭窄,其特征在于向患者给予上下文定义的药物组合物或药物剂型。术语“组织缺血”尤其包含糖尿病性大血管病变、糖尿病性微血管病变、伤口愈合异常及糖尿病性溃疡。尤其可治疗糖尿病性肾病变(例如过度灌注、蛋白尿及白蛋白尿)的一个或多个方面、减缓其进展、或延迟或预防其发作。术语“微血管及大血管疾病”及“微血管及大血管并发症”在本申请中可互换使用。

[0050] 通过给予本发明的药物组合物和药物剂型且由于SGLT2抑制剂的活性,过高血糖含量不会转化成不可溶的储存形式(如脂肪),而是经患者的尿得以排泄。因此,结果为体重不增加或甚至体重降低。

[0051] 根据本发明的另一方面,提供在需要的患者中降低体重或预防体重增加或促进体重降低的方法,其特征在于向患者给予上下文定义的药物组合物或药物剂型。

[0052] 本发明的药物组合物中作为SGLT2抑制剂的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物的药理学作用与胰岛素无关。因此,有可能在不对胰腺β细胞产生额外损伤的情况下改善血糖控制。通过给予本发明的药物组合物或药物剂型,可延迟或预防β细胞退化及β细胞功能降低,例如胰腺β细胞的细胞凋亡或坏死。此外,可改善或恢复胰腺细胞的功能,且增加胰腺β细胞的数目及大小。可能显示,通过用本发明的药物组合物或药物剂型处理可使高血糖症干扰的胰腺β细胞的分化状态及增生正常化。

[0053] 根据本发明的另一方面,提供在有需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗胰腺β细胞退化和/或胰腺β细胞功能降低、和/或改善和/或恢复胰腺β细胞的功能、和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能的方法,其特征在于向患者给予上下文定义的药物组合物或药物剂型。

[0054] 通过给予本发明的药物组合物和药物剂型,可降低或抑制脂肪在肝脏中的异常蓄积。因此,根据本发明的另一方面,提供在有需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常蓄积引起的疾病或病症的方法,其特征在于向患者给予上下文定义的药物组合物或药物剂型。由肝脏脂肪异常蓄积引起的疾病或病症尤其选自:普通脂肪肝(general fatty liver)、非酒精性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、营养过度诱发的脂肪肝、糖尿病性脂肪肝、酒精诱发的脂肪肝或中毒性脂肪肝。

[0055] 由此,本发明的另一方面提供在有需要的患者中保持和/或提高胰岛素敏感性和/或治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抗性的方法,其特征在于向患者给予上下文定义的药物组合物或药物剂型。

[0056] 根据本发明的另一方面,提供本发明的药物组合物在制备用于在有需要的患者中实现以下目的的药物中的用途:

[0057] -预防选自以下的代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍:I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症及代谢综合征;或

[0058] -改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c;或

[0059] -预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抗性和/或代谢综合征进展成II型糖尿病;或

[0060] -预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障

碍：糖尿病并发症，例如白内障及微血管及大血管疾病，例如肾病变、视网膜病变、神经病变、组织缺血、糖尿病足、动脉硬化、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉阻塞性疾病、心肌症、心力衰竭、心律失常及血管再狭窄；或

[0061] -降低体重或预防体重增加或促进体重降低；或

[0062] -预防、减缓、延迟或治疗胰腺β细胞退化和/或胰腺β细胞功能的降低，和/或改善和/或恢复胰腺β细胞的功能和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能；或

[0063] -预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常蓄积引起的疾病或病症；或

[0064] -保持和/或提高胰岛素敏感性和/或治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抗性。

[0065] 根据本发明的另一方面，提供本发明的药物组合物或药物剂型在制备用于上下文所述的治疗性及预防性方法的药物中的用途。

[0066] 定义

[0067] 本发明的药物组合物或药物剂型的术语“活性成份”或“活性药物成份”是指利拉列汀及任选的本发明的式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物，尤其化合物(I.3)。

[0068] 人类患者的术语“体重指数”或“BMI”定义为以千克计的体重除以以米计的身高的平方，如此BMI的单位为 kg/m^2 。

[0069] 术语“超重”定义为个体的BMI大于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 且小于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。术语“超重”及“肥胖前期”可互换使用。

[0070] 术语“肥胖症”定义为个体的BMI等于或大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。根据WHO定义，术语肥胖症可如下分类：术语“I级肥胖症”为BMI等于或大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 但小于 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症；术语“II级肥胖症”为BMI等于或大于 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 但小于 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症；术语“III级肥胖症”为BMI等于或大于 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。

[0071] 术语“内脏肥胖症”定义为测量到男性腰臀比大于或等于1.0且女性腰臀比大于或等于0.8的病症。其定义胰岛素抗性及其前期糖尿病发展的风险。

[0072] 术语“腹部肥胖症”一般定义为男性腰围 >40 英寸或 102cm 和女性腰围 >35 英寸或 94cm 的病症。就日本种族(Japanese ethnicity)或日本患者而言，腹部肥胖症可定义为男性腰围 $\geq 85\text{cm}$ 且女性腰围 $\geq 90\text{cm}$ (例如参见日本代谢综合征诊断调查委员会(investigating committee for the diagnosis of metabolic syndrome in Japan))。

[0073] 术语“血糖正常”定义为个体空腹血糖浓度在正常范围，即大于 $70\text{mg}/\text{dL}$ ($3.89\text{mmol}/\text{L}$)且小于 $100\text{mg}/\text{dL}$ ($5.6\text{mmol}/\text{L}$)的情况。“空腹”一词具有医学术语的一般含义。

[0074] 术语“高血糖症”定义为个体空腹血糖浓度高于正常范围，即大于 $100\text{mg}/\text{dL}$ ($5.6\text{mmol}/\text{L}$)的病症。“空腹”一词具有医学术语的一般含义。

[0075] 术语“低血糖症”定义为个体血糖浓度低于正常范围，尤其小于 $70\text{mg}/\text{dL}$ ($3.89\text{mmol}/\text{L}$)的病症。

[0076] 术语“餐后高血糖症”定义为个体餐后2小时血糖或血清葡萄糖浓度大于 $200\text{mg}/\text{dL}$ ($11.11\text{mmol}/\text{L}$)的病症。

[0077] 术语“空腹血糖异常”或“IFG”定义为个体空腹血糖浓度或空腹血清葡萄糖浓度在 100 至 $125\text{mg}/\text{dL}$ (即 5.6 至 $6.9\text{mmol}/\text{L}$)范围内，尤其大于 $110\text{mg}/\text{dL}$ 且小于 $126\text{mg}/\text{dL}$ ($7.00\text{mmol}/\text{L}$)的病症。“正常空腹葡萄糖”个体的空腹葡萄糖浓度小于 $100\text{mg}/\text{dL}$ ，即小于 $5.6\text{mmol}/\text{L}$ 。

[0078] 术语“葡萄糖耐量降低”或“IGT”定义为个体餐后2小时血糖或血清葡萄糖浓度大于140mg/dl (7.78mmol/L) 且小于200mg/dL (11.11mmol/L) 的病症。异常的葡萄糖耐量(即餐后2小时血糖或血清葡萄糖浓度)可以以空腹后摄取75g葡萄糖之后2小时,每分升血浆的葡萄糖毫克数的血糖含量来度量。“正常葡萄糖耐受性”个体的餐后2小时血糖或血清葡萄糖浓度小于140mg/dl (7.78mmol/L)。

[0079] 术语“高胰岛素血症”定义为具有胰岛素抗性且血糖正常或血糖不正常个体的空腹或餐后血清或血浆胰岛素浓度高于无胰岛素抗性且腰臀比<1.0(男性)或<0.8(女性)的正常瘦个体的病症。

[0080] 术语“胰岛素敏感”、“胰岛素抗性改善”或“胰岛素抗性降低”同义且可互换使用。

[0081] 术语“胰岛素抗性”定义为其中需要循环胰岛素含量超过对葡萄糖刺激的正常反应以保持正常血糖状态的状态(Ford ES等人,JAMA. (2002) 287:356-9)。测定胰岛素抗性的方法为正常血糖-高胰岛素血症性钳夹试验(euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp test)。在组合胰岛素-葡萄糖输注技术范围内测定胰岛素与葡萄糖的比率。若葡萄糖吸收低于所研究背景群体的25%,则认为具有胰岛素抗性(WHO定义)。比钳夹试验简易得多的是所谓的迷你模型(minimal model),其中在静脉内葡萄糖耐量试验期间,在固定时间间隔下测量血液中的胰岛素及葡萄糖浓度,且由此计算胰岛素抗性。以此方法不可能区别肝胰岛素抗性与外周胰岛素抗性。

[0082] 此外,可通过评定“胰岛素抗性的稳态模型评定(HOMA-IR)”得分(胰岛素抗性的可靠指示)来定量胰岛素抗性(即具胰岛素抗性患者对疗法的反应)、胰岛素敏感性及高胰岛素血症(KatsukIA等人,Diabetes Care2001;24:362-5)。还参考了测定胰岛素敏感性的HOMA指数的方法(Matthews等人,Diabetologia1985,28:412-19)、测定完整胰岛素原与胰岛素的比率的方法(Forst等人,Diabetes2003,52(增刊1):A459)及正常血糖钳夹研究。此外,可以胰岛素敏感性的可能替代来监测血浆脂连蛋白(adiponectin)含量。用下式计算稳态评定模型(HOMA)-IR得分对胰岛素抗性的估算(Galvin P等人,Diabet Med1992;9:921-8):

[0083] $HOMA-IR = [\text{空腹血清胰岛素} (\mu\text{U/mL})] \times [\text{空腹血浆葡萄糖} (\text{mmol/L}) / 22.5]$

[0084] 通常,在每日临床实践中使用其它参数评定胰岛素抗性。优选地,使用例如患者的甘油三酯浓度,因为甘油三酯含量的增加与胰岛素抗性的存在具显著相关性。

[0085] 具发展IGT或IFG或II型糖尿病倾向的患者为那些具有高胰岛素血症且定义为胰岛素抵抗的血糖正常者。具有胰岛素抗性的典型患者一般超重或肥胖。若可检测到胰岛素抗性,则此为出现前期糖尿病的强力指示。因此,为了保持葡萄糖稳态,该个体可能需要健康个体2-3倍的胰岛素,否则将导致任何临床症状。

[0086] 研究胰腺β细胞功能的方法与上文关于胰岛素敏感性、高胰岛素血症或胰岛素抗性的方法类似:可例如通过测定β细胞功能的HOMA指数(Matthews等人,Diabetologia1985,28:412-19)、完整胰岛素原与胰岛素的比率(Forst等人,Diabetes2003,52(增刊1):A459)、口服葡萄糖耐量试验或膳食耐量试验后胰岛素/C-肽分泌,或通过采用高血糖症钳夹研究和/或在频繁取样的静脉内葡萄糖耐量试验后建立迷你模型(Stumvoll等人,Eur J Clin Invest2001,31:380-81)来测量β细胞功能的改善。

[0087] 术语“前期糖尿病”为个体倾向于发展II型糖尿病的病症。前期糖尿病扩展了葡萄

糖耐量降低的定义,使其包括具有空腹血糖在高正常范围($\geq 100\text{mg/dL}$)内(J.B.Meigs等人,Diabetes2003;52:1475-1484)且具有空腹高胰岛素血症(高血浆胰岛素浓度)的个体。美国糖尿病协会(American Diabetes Association)及美国国立糖尿病和消化与肾病研究所(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)在共同发布的题为“The Prevention or Delay of Type2Diabetes”的状况报告中阐述鉴别前期糖尿病为严重威胁健康的科学及医学基础(Diabetes Care2002;25:742-749)。

[0088] 可能具有胰岛素抗性的个体为具有两种或多种以下特征的个体:1) 超重或肥胖、2) 高血压、3) 高脂血症、4) 一个或多个一级亲属诊断患有IGT或IFG或II型糖尿病。可通过计算HOMA-IR得分确定这些个体的胰岛素抗性。出于本发明的目的,胰岛素抗性定义为个体的HOMA-IR得分 >4.0 或HOMA-IR得分高于实验室进行葡萄糖及胰岛素分析所定义的正常上限的临床病症。

[0089] 术语“II型糖尿病”定义为个体空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于 125mg/dL (6.94mmol/L)的病症。血糖值的测量为常规医学分析中的标准操作。若进行葡萄糖耐量试验,则糖尿病患者的血糖含量将超过空腹时摄取 75g 葡萄糖后2小时每分升血浆 200mg 葡萄糖(11.1mmol/L)。在葡萄糖耐量试验中,在空腹10-12小时后向待测患者口服给予 75g 葡萄糖,且在即将摄取葡萄糖之前及摄取葡萄糖之后1小时及2小时记录血糖含量。在健康个体中,摄取葡萄糖之前的血糖含量将为每分升血浆 60mg 至 110mg ,摄取葡萄糖后1小时,将小于 200mg/dL ,且摄取后2小时,将小于 140mg/dL 。若摄取后2小时,值为 140mg 至 200mg ,则此被视为异常葡萄糖耐量。

[0090] 术语“晚期II型糖尿病”包括继发性药物失效、具胰岛素疗法适应症且进展成微血管及大血管并发症(例如糖尿病性肾病或冠心病(CHD))的患者。

[0091] 术语“HbA1c”是指血红蛋白B链非酶促糖基化的产物。本领域技术人员熟知其测定。在监测糖尿病的治疗时,HbA1c值尤其重要。因为HbA1c的产生基本上取决于血糖含量及红细胞的寿命,所以HbA1c在“血糖记忆”意义上反映前4-6周的平均血糖含量。HbA1c值由糖尿病强化治疗始终良好调节(即小于样品的总血红蛋白的 6.5%)的糖尿病患者显著更好地受保护而避免糖尿病性微血管病变。例如,二甲双胍本身对糖尿病患者的HbA1c值达到的平均改善为约 $1.0-1.5\%$ 。在所有糖尿病患者中,此HbA1c值降低不足以达到HbA1c $<6.5\%$ 且优选 $<6\%$ 的所需目标范围。

[0092] 在本发明范围中,术语“不充分的血糖控制”或“不足的血糖控制”是指患者显示HbA1c值高于 6.5% 、尤其高于 7.0% 、甚至更高于 7.5% 、尤其高于 8% 的情况。

[0093] “代谢综合征”,还称为“X综合征”(在代谢障碍情况下使用),还称为“代谢不良综合征”,其主要特征为胰岛素抗性的综合征(Laaksonen DE等人,Am J Epidemiol2002;156:1070-7)。根据ATP III/NCEP指导方针(Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285:2486-2497),当存在三个或多个以下风险因素时,诊断为代谢综合征:

[0094] 1. 腹部肥胖症,其定义为男性腰围 >40 英寸或 102cm ,和女性腰围 >35 英寸或 94cm ;或就日本种族或日本患者而言,定义为男性腰围 $\geq 85\text{cm}$ 且女性腰围 $\geq 90\text{cm}$;

[0095] 2. 甘油三酯： $\geq 150\text{mg/dL}$

[0096] 3. 男性HDL-胆固醇 $< 40\text{mg/dL}$

[0097] 4. 血压 $\geq 130/85\text{mm Hg}$ (SBP ≥ 130 或DBP ≥ 85)

[0098] 5. 空腹血糖 $\geq 100\text{mg/dL}$

[0099] 已验证NCEP定义(Laaksonen DE等人, Am J Epidemiol. (2002) 156:1070-7)。还可由医学分析中及例如Thomas L(编): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000中描述的标准方法测定血液中的甘油三酯及HDL胆固醇。

[0100] 根据常用定义, 若收缩压(SBP) 超过 140mm Hg 且舒张压(DBP) 超过 90mm Hg , 则诊断为高血压。若患者患有显性糖尿病(manifest diabetes), 则目前推荐收缩压降至低于 130mm Hg 且舒张压降至低于 80mm Hg 的程度。

[0101] 术语“治疗”包含治疗性处理已发展该病症、尤其显性形式的病症的患者。治疗性处理可为减轻特定适应症的的症状的症状性治疗, 或逆转或部分逆转适应症的状况或停止或减缓疾病进展的病因性处理。因此, 本发明组合物及剂型及方法可用作例如经一段时间的治疗性处理以及长期疗法。

[0102] 术语“预防性处理”及“预防”可互换使用, 且包含处理处于发展上文所述病症的风险中的患者, 从而降低该风险。

[0103] 如本文所用的术语“治疗有效量”是指在哺乳动物个体或患者中实现所需治疗响应(例如降低血糖含量、降低HbA1c或降低体重)的活性药物成份的量或剂量, 但该剂量优选不在个体或患者中引起低血糖症。在药物组合物或药物剂型包含两种活性药物成份的情况下, 如本文所用的术语“治疗有效量”是指在哺乳动物个体或患者中实现所需治疗响应(例如降低血糖含量、降低HbA1c或降低体重)的各个活性药物成份组合另一活性药物成份的量或剂量, 但该剂量优选不在个体或患者中引起低血糖症。

[0104] 术语“片剂”包括无包衣的片剂及具有一层或多层包衣的片剂。此外, 术语“片剂”包含具有1、2、3层或甚至更多层的片剂及压制包衣片剂, 其中上述各类型的片剂可无包衣或具有一层或多层包衣。术语“片剂”还包含微片剂(mini)、熔融片(melt)、咀嚼片、泡腾片及口腔崩解片。

[0105] 术语“药典”是指标准药典, 例如“USP31-NF26 through Second Supplement”(United States Pharmacopeial Convention)或“European Pharmacopoeia 6.3”(European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2000-2009)。

附图说明

[0106] 图1显示化合物(I.3)的晶型(I.3X)的X射线粉末衍射图。

[0107] 图2显示化合物(I.3)的晶型(I.3X)的热分析及经DSC熔点的确定。

[0108] 图3显示在不同的四组ZDF大鼠中进行葡萄糖刺激后, 计算反应性葡萄糖AUC所定量的葡萄糖波动, 这些大鼠接受对照、利拉列汀(化合物A)、化合物(I.3)(化合物B)或利拉列汀与化合物(I.3)的组合(组合A+B)。

[0109] 图4显示其中API 1为化合物(I.3)且API 2为利拉列汀的实施例4及实施例6的片

剂的溶出特性。

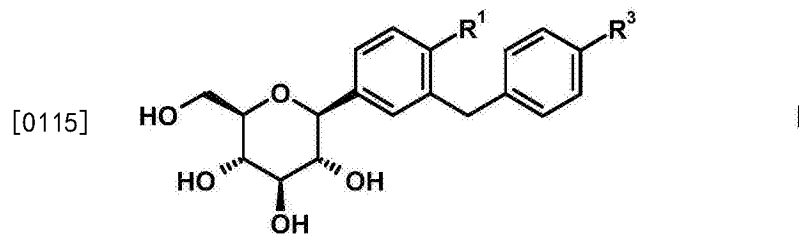
[0110] 图5显示其中API 1为化合物(I.3)且API 2为利拉列汀的实施例8的片剂的溶出特性。

[0111] 发明详述

[0112] 本发明的方面(尤其药物组合物、药物剂型、方法及用途)涉及利拉列汀及上下文定义的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物。

[0113] 如本文所用的术语“利拉列汀”是指利拉列汀及其药学上可接受的盐,包括其水合物及溶剂合物,及其晶型。晶型公开于WO 2007/128721中。优选晶型为本文所述的多晶型A及B。制备利拉列汀的方法公开于例如专利申请WO 2004/018468及WO 2006/048427中。利拉列汀与结构上相当的DPP IV抑制剂不同,因为当其与本发明的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物组合使用时,其合并特殊效用及长效作用与有利的药理学性质、受体选择性及有利的副作用概况或产生出乎意料的治疗优势或改善。

[0114] 吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物由式(I)定义,



[0116] 其中R¹表示氯或甲基;且R³表示乙基、乙炔基、乙氧基、(R)-四氢呋喃-3-基氧基或(S)-四氢呋喃-3-基氧基;或其前药。

[0117] 式(I)化合物及其合成方法公开于例如以下专利申请中:WO2005/092877、WO 2006/117360、WO 2006/117359、WO 2006/120208、WO2006/064033、WO 2007/028814、WO 2007/031548、WO 2008/049923。

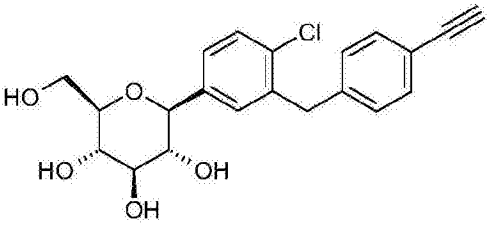
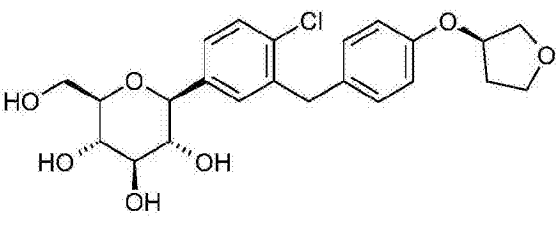
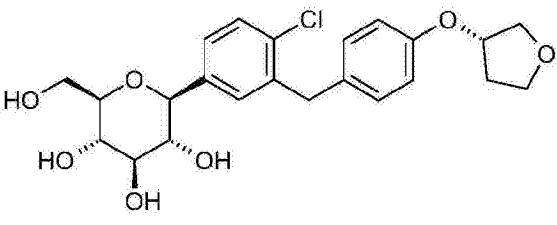
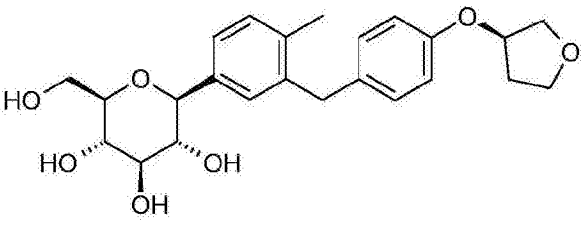
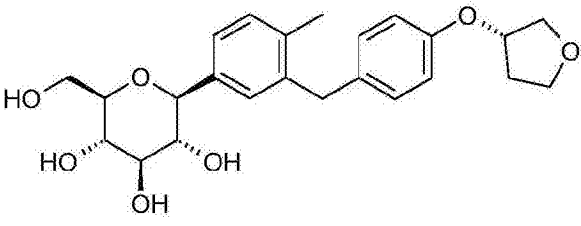
[0118] 在上文式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物中,优选以下取代基定义。

[0119] R¹优选表示氯。

[0120] R³优选表示乙炔基、(R)-四氢呋喃-3-基氧基或(S)-四氢呋喃-3-基氧基。

[0121] R³最优选表示(R)-四氢呋喃-3-基氧基或(S)-四氢呋喃-3-基氧基。

[0122] 优选的式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物选自化合物(I.1)至(I.5):

(I.1)	 <p>1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-乙炔基-苄基)-苯,</p>
(I.2)	 <p>1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯,</p>
[0123] (I.3)	 <p>1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯,</p>
(I.4)	 <p>1-甲基-2-[4-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯,</p>
(I.5)	 <p>1-甲基-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯。</p>

[0124] 甚至更优选的式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物选自化合物(I.2)及(I.3)。

[0125] 根据本发明,应当理解,上文所列的式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物的定义还包含其水合物、溶剂合物及其多晶型、及其前药。关于优选化合物(I.1),有利的晶型公开于

国际专利申请W02007/028814中,将其以全文引入本文作为参考。关于优选化合物(I.2),有利的晶型公开于国际专利申请W02006/117360中,将其以全文引入本文作为参考。关于优选化合物(I.3),有利的晶型公开于国际专利申请W02006/117359中,将其以全文引入本文作为参考。关于优选化合物(I.5),有利的晶型公开于国际专利申请W02008/049923中,将其以全文引入本文作为参考。这些晶型具有良好的溶解度性质,其赋予吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物良好的生物利用度。此外,该晶型是物理化学稳定的,因此提供药物组合物良好的贮存期稳定性。

[0126] 化合物(I.3)的优选晶型(I.3X)的特征在于包括在18.84、20.36及25.21度 2θ (± 0.1 度 2θ)处具有峰的X射线粉末衍射图,其中该X射线粉末衍射图(XRPD)使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 辐射得到。

[0127] 具体地,该X射线粉末衍射图包括在14.69、18.84、19.16、19.50、20.36及25.21度 2θ (± 0.1 度 2θ)处具有峰,其中该X射线粉末衍射图使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 辐射得到。

[0128] 具体地,该X射线粉末衍射图包括在14.69、17.95、18.43、18.84、19.16、19.50、20.36、22.71、23.44、24.81、25.21及25.65度 2θ (± 0.1 度 2θ)处具有峰,其中该X射线粉末衍射图使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 辐射得到。

[0129] 更具体地,晶型(I.3X)的特征在于使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 辐射得到的X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图包括在表1所含的度 2θ (± 0.1 度 2θ)处的峰。

[0130] 表1:晶型(I.3X)的X射线粉末衍射图(仅列出 2θ 至多为 30° 的峰):

[0131]

2θ [°]	d-值 [Å]	强度 I/I ₀ [%]
4.46	19.80	8
9.83	8.99	4
11.68	7.57	4
13.35	6.63	14
14.69	6.03	42
15.73	5.63	16
16.20	5.47	8
17.95	4.94	30
18.31	4.84	22
18.43	4.81	23
18.84	4.71	100
19.16	4.63	42
19.50	4.55	31
20.36	4.36	74
20.55	4.32	13
21.18	4.19	11
21.46	4.14	13
22.09	4.02	19
22.22	4.00	4
22.71	3.91	28
23.44	3.79	27
23.72	3.75	3
24.09	3.69	3
24.33	3.66	7
24.81	3.59	24
25.21	3.53	46
25.65	3.47	23
26.40	3.37	2
26.85	3.32	8
27.26	3.27	17
27.89	3.20	2
28.24	3.16	3
29.01	3.08	4
29.41	3.03	18

[0132] 甚至更具体地,晶型(I.3X)的特征在于使用CuK α_1 辐射得到的X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图包括在图1所示的度 2θ (± 0.1 度 2θ)处的峰。

[0133] 此外,晶型(I.3X)的特征在于熔点为约 $149^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ (经DSC确定;以起始温度评估;加热速率为10K/分钟)。图2中显示所获得的DSC曲线。

[0134] 在本发明范围内,使用传导模式的STOE-STADI P衍射仪记录X射线粉末衍射图,该衍射仪装配有位置敏感检测器(OED)及Cu阳极作为X射线源(CuK α_1 辐射, $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$,40kV,40mA)。在上表1中,值“ $2\theta[^\circ]$ ”表示以度计的衍射角,且值“ $d[\text{\AA}]$ ”表示以 \AA 计的晶面间距。图1所示的强度以单位cps(每秒计数)表示。

[0135] 为了允许实验误差,应认为上述 2θ 值精确至 ± 0.1 度 2θ ,尤其 ± 0.05 度 2θ 。即,当评定化合物(I.3)的给定晶体样品是否为本发明的晶型时,若实验上所观察到的样品的 2θ 值在上文所述的特征值的 ± 0.1 度 2θ 内,尤其若在该特征值的 ± 0.05 度 2θ 内,则应认为相同。

[0136] 由DSC(差示扫描量热法)使用DSC821(Mettler Toledo)确定熔点。

[0137] 关于活性药物成份,可发现药物组合物及剂型的溶出性质及因此活性成份的生物利用度尤其受各个活性药物成份的粒度及粒度分布影响。在本发明的药物组合物和药物剂型中,活性药物成份的粒度分布优选使得至少90%的各个活性药物成份颗粒的粒度小于 $200 \mu\text{m}$,即 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ (以体积分布计)。

[0138] 具体地,在本发明的药物组合物和药物剂型中,利拉列汀(例如其晶型)的粒度分布(以体积计)优选使得至少90%的各个活性药物成份的粒度小于 $200 \mu\text{m}$,即 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$,更优选 $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 。粒度分布更优选使得 $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$,甚至更优选 $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$ 。此外,粒度分布优选使得 $X_{90} > 0.1 \mu\text{m}$,更优选 $X_{90} \geq 1 \mu\text{m}$,最优选 $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$ 。因此,优选粒度分布使得 $0.1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$,尤其 $0.1 \mu\text{m} < X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$,更优选 $1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$,甚至更优选 $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 。利拉列汀的粒度分布的优选实例使得 $X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ 或 $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ 。

[0139] 此外,在本发明的药物组合物和药物剂型中,利拉列汀(例如其晶型)的粒度分布(以体积计)优选使得 $X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$,更优选 $X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$,甚至更优选 $X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$,最优选 $X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$ 。此外,粒度分布优选使得 $X_{50} \geq 0.1 \mu\text{m}$,更优选 $X_{50} \geq 0.5 \mu\text{m}$,甚至更优选 $X_{50} \geq 4 \mu\text{m}$ 。因此,优选粒度分布使得 $0.1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$,尤其 $0.5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$,更优选 $4 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$,甚至更优选 $4 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ 。优选实例为 $8 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$ 。

[0140] 此外,在本发明的药物组合物和药物剂型中,利拉列汀(例如其晶型)的粒度分布(以体积计)优选使得 $X_{10} \geq 0.05 \mu\text{m}$,更优选 $X_{10} \geq 0.1 \mu\text{m}$,甚至更优选 $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$ 。

[0141] 具体地,关于式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物、尤其化合物(I.3),令人惊奇地发现粒度过小会影响可生产性,例如通过粘附或成膜。另一方面,颗粒过大会不利地影响药物组合物及剂型的溶出性质因此不利地影响生物利用度。下文公开粒度分布的优选范围。

[0142] 在本发明的药物组合物和药物剂型中,式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物、尤其化合物(I.3)(例如其晶型(I.3X))的粒度分布(以体积计)优选使得至少90%的各个活性药物成份的粒度小于 $200 \mu\text{m}$,即 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$,优选 $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 。粒度分布更优选使得 $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$,甚至更优选 $X_{90} \leq 90 \mu\text{m}$ 。此外,粒度分布优选使得 $X_{90} \geq 1 \mu\text{m}$,更优选 $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$,甚至更优选 $X_{90} \geq 10 \mu\text{m}$ 。因此,优选粒度分布使得 $1 \mu\text{m} \leq X_{90} < 200 \mu\text{m}$,尤其 $1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$,更优选 $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$,甚至更优选 $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$,甚至更优选 $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 。优选实例为 $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$ 。另一优选实例为 $20 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ 。

[0143] 此外,在本发明的药物组合物和药物剂型中,式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物、尤其化合物(I.3)(例如其晶型(I.3X))的粒度分布(以体积计)优选使得 $X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$,更优选 $X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$,甚至更优选 $X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$,最优选 $X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$ 。此外,粒度分布优选使得 $X_{50} \geq 1 \mu\text{m}$,更优选 $X_{50} \geq 5 \mu\text{m}$,甚至更优选 $X_{50} \geq 8 \mu\text{m}$ 。因此,优选粒度分布使得 $1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$,尤其

$1\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75\mu\text{m}$, 更优选 $5\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75\mu\text{m}$, 甚至更优选 $5\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50\mu\text{m}$ 。优选实例为 $8\mu\text{m} \leq X_{50} \leq 40\mu\text{m}$ 。

[0144] 此外, 在本发明的药物组合物和药物剂型中, 式 (I) 吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物、尤其化合物 (I.3) (例如其晶型 (I.3X)) 的粒度分布 (以体积计) 优选使得 $X_{10} \geq 0.1\mu\text{m}$, 更优选 $X_{10} \geq 0.5\mu\text{m}$, 甚至更优选 $X_{10} \geq 1\mu\text{m}$ 。

[0145] 因此, 本发明的药物组合物或药物剂型的优选特征在于上述指定粒度分布 X_{90} 、 X_{50} 和/或 X_{10} 或以下实施方式中的一个:

实施方式	利拉列汀	吡喃葡萄糖基-取代的苯衍生物, 特别是化合物(I.3)
E.1	$X_{90} < 200 \mu\text{m}$	$X_{90} < 200 \mu\text{m}$
E.2	$0.1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$
E.3	$0.1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$
E.4	$0.1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$
E.5	$0.1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$
E.6	$0.1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$
E.7	$0.1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0.1 \mu\text{m}$
E.8	$0.1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$
E.9	$0.1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$
E.10	$5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$
E.11	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $4 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$
E.12	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $4 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0.05 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$
E.13	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $4 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0.1 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$

[0146]

[0147] 值 X_{90} 是指使用激光衍射仪测量的 90% 的体积分布值。换言之, 出于本发明的目的,

X90值表示根据体积分布,90%的量的颗粒所低于的粒度。类似地,值X50是指使用激光衍射仪测量的50%的体积分布值(中值)。换言之,出于本发明的目的,X50值表示根据体积分布,50%的量的颗粒所低于的粒度。类似地,值X10是指使用激光衍射仪测量的10%的体积分布值。换言之,出于本发明的目的,X10值表示根据体积分布,10%的量的颗粒所低于的粒度。

[0148] 优选地,上下文所有X90、X50、X10值均以体积计且由激光衍射法(尤其小角度激光散射,即Fraunhofer衍射)测定。实验部分中公开了优选的测试。激光衍射法对颗粒的体积灵敏且提供体积平均粒度,若密度恒定,则其等于重量平均粒度。本领域技术人员已知一种技术所得的粒度分布测定结果可与另一技术所得的结果相关,例如根据经验的常规实验。或者,可由显微法(尤其电子显微法或扫描电子显微法)测定药物组合物或剂型中的粒度分布。

[0149] 为了提供由活性药物成份组成的合适的起始物质,研磨(例如喷射研磨(jet-milled)或针磨(pin-milled))例如利拉列汀或吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物(尤其化合物(I.3)及其晶型(I.3X))。

[0150] 在下文中,进一步详细描述本发明的药物组合物中优选的赋形剂及载体。赋形剂优选为药学上可接受的。

[0151] 优选地,选择赋形剂以使其与利拉列汀相容,即使得药物组合物中不存在或仅存在最低限度的利拉列汀降解。可在标准测试中测试降解,例如在40°C及75%相对湿度下储存6个月之后测试。在此情况中,术语“最低限度的降解(marginal degradation)”应指利拉列汀的化学降解小于5重量%,优选小于3重量%,甚至更优选小于2重量%的利拉列汀。可由已知分析法(例如使用HPLC或UV法)测定含量及相应降解。

[0152] 在本发明的药物组合物中,赋形剂优选包含一种或多种稀释剂。

[0153] 此外,在本发明的药物组合物中,赋形剂优选包含一种或多种稀释剂及一种或多种粘合剂。

[0154] 此外,在本发明的药物组合物中,赋形剂优选包含一种或多种稀释剂、及一种或多种粘合剂、及一种或多种崩解剂、及任选的其它成份。

[0155] 此外,在本发明的药物组合物中,赋形剂甚至更优选包含一种或多种稀释剂、及一种或多种粘合剂、及一种或多种崩解剂、及一种或多种润滑剂、及任选的其它成份。

[0156] 一些赋形剂可同时具有两种或多种功能,例如可充当稀释剂及粘合剂,或充当粘合剂及崩解剂,或充当稀释剂、粘合剂及崩解剂。

[0157] 当活性药物成份的量较小时,添加一种或多种稀释剂(另一术语称为填充剂),因此实现根据药典的最小片剂重量(例如100mg或100mg以上)及令人满意的含量均一性(例如标准差<3%)。观察到例如乳糖、蔗糖及微晶纤维素的常见稀释剂与利拉列汀不相容。

[0158] 适于本发明的药物组合物的一种或多种稀释剂优选选自:纤维素(尤其纤维素粉末)、磷酸氢钙(尤其无水磷酸氢钙或二水合磷酸氢钙)、赤藻糖醇、甘露糖醇、淀粉、预胶凝淀粉及木糖醇,包括上述物质的衍生物及水合物。稀释剂预胶凝淀粉显示额外的粘合剂性质。在上文所列的稀释剂中,甘露糖醇及预胶凝淀粉尤其优选。

[0159] 在本发明的药物组合物包含一种稀释剂的情况中,则稀释剂优选为甘露糖醇或预胶凝淀粉,最优选为甘露糖醇。

[0160] 在本发明的药物组合物包含两种或多种稀释剂的情况中,则第一稀释剂优选为甘

露糖醇且第二稀释剂选自上文所述的稀释剂,甚至更优选为显示额外的粘合剂性质的预胶凝淀粉。

[0161] 上下文所述的甘露糖醇优选为适于制粒的小粒度等级。实例为Pearlitol™50C (Roquette)。

[0162] 上下文所述的预胶凝淀粉可为任何市售等级。实例为Starch1500™ (Colorcon)。

[0163] 本发明的药物组合物优选不包含选自以下的物质:葡萄糖、果糖、蔗糖、乳糖及麦芽糊精,尤其乳糖。优选所包含的上述物质(尤其乳糖)的量不超过总组合物的2重量%,甚至更优选所含的量不超过总组合物的0.5重量%。

[0164] 药物组合物中的一种或多种粘合剂提供药物组合物(例如在制粒期间)及压制片剂的粘附性。其增加稀释剂中已有的凝聚强度。观察到例如为蔗糖及微晶纤维素的常见粘合剂与利拉列汀不相容。

[0165] 一种或多种适于本发明的药物组合物的粘合剂优选选自:共聚维酮(copovidone)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)及聚乙烯吡咯烷酮、预胶凝淀粉及低取代的羟丙基纤维素(L-HPC),包括上文所述物质的衍生物及水合物。甚至更优选的粘合剂为共聚维酮和/或预胶凝淀粉。

[0166] 上下文所述的共聚维酮优选为乙烯基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯的共聚物,其分子量优选为约45000至约70000。实例为Kollidon™VA64 (BASF)。

[0167] 上下文所述的羟丙基甲基纤维素(还称为HPMC或羟丙甲纤维素)优选为羟丙甲纤维素2910。羟丙基甲基纤维素的粘度优选在约4cps至约6cps范围内。实例为Methocel™E5Prem LV (Dow Chemicals)。

[0168] 上下文所述的羟丙基纤维素(还称为HPC)的粘度范围优选在约300mPa·s至约600mPa·s范围内。羟丙基纤维素的分子量优选为约60000至约100000,例如为约80000。实例为Klucel™EF (Aqualon)。

[0169] 上下文所述的聚乙烯吡咯烷酮(还称为PVP、聚维酮(polyvidone或povidone))的分子量优选为约28000至约54000。聚乙烯吡咯烷酮的粘度范围优选为约3.5mPa·s至约8.5mPa·s。实例为Kollidon™25或Kollidon™30 (BASF)。

[0170] 上下文所述的低取代的羟丙基纤维素(还称为L-HPC)的羟丙基含量优选在约5重量%至约16重量%范围内。

[0171] 上文所述的粘合剂预胶凝淀粉及L-HPC显示额外的稀释剂及崩解剂性质,且还可用作第二稀释剂或崩解剂。

[0172] 一种或多种崩解剂用于帮助在给药之后分裂药物组合物及剂型。观察到例如为微晶纤维素的常见崩解剂与利拉列汀不相容。

[0173] 适于本发明的药物组合物的一种或多种崩解剂优选选自:交聚维酮、低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)及淀粉(例如天然淀粉,尤其玉米淀粉及预胶凝淀粉),包括上述物质的衍生物及水合物。在上述崩解剂中,玉米淀粉、预胶凝淀粉及交聚维酮甚至更优选。

[0174] 令人惊奇地,已经发现若利拉列汀与式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物组合于本发明的药物组合物中(尤其组合于一个剂型中,例如片剂或胶囊),则优选至少两种崩解剂。优选崩解剂为玉米淀粉及交聚维酮。

[0175] 若利拉列汀与式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物抑制剂组合于本发明的药物组

合物中(尤其组合于一个剂型中,例如片剂或胶囊),则甚至更优选至少三种崩解剂的组合。优选崩解剂为玉米淀粉、预胶凝淀粉及交聚维酮。

[0176] 上下文所述的交聚维酮优选为不溶性聚维酮,即PVP的交联形式。实例为Kollidon™CL或Kollidon™CL-SF(BASF)。

[0177] 上下文所述的玉米淀粉优选为天然淀粉。实例为玉米淀粉(Maize starch)(特白)(Roquette)。

[0178] 上述崩解剂淀粉及预胶凝淀粉显示额外的稀释剂性质,因此还可用作例如第二稀释剂。

[0179] 药物组合物中的一种或多种润滑剂降低片剂制备中(即在压制及脱模循环期间)的摩擦。此外,其帮助阻止片剂材料粘附于冲模与冲压机。

[0180] 本发明的药物组合物优选还包含一种或多种润滑剂。适于本发明的药物组合物的一种或多种润滑剂优选选自:滑石粉(例如来自Luzenac)、聚乙二醇(尤其分子量在约4400至约9000范围内的聚乙二醇)、氢化蓖麻油、脂肪酸及脂肪酸盐(尤其为其钙盐、镁盐、钠盐或钾盐,例如二十二烷酸钙(calcium behenate)、硬脂酸钙、硬脂酰富马酸钠或硬脂酸镁(例如(例如HyQual®,Mallinckrodt或Ligamed®,Peter Greven)。更优选润滑剂为硬脂酸镁及滑石粉。

[0181] 令人惊奇地,已经发现若利拉列汀与式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物组合于本发明的药物组合物中(尤其组合于一个剂型中,例如片剂或胶囊),则优选至少两种润滑剂。优选润滑剂为滑石粉及硬脂酸镁。两种或多种润滑剂的组合赋予低脱模力,且例如在片剂制备中避免最终混合物粘附。

[0182] 一种或多种助流剂为改善药物组合物的粉末流动性的试剂。

[0183] 本发明的药物组合物还可包含一种或多种助流剂。适于本发明的药物组合物的一种或多种助流剂优选选自:滑石粉及胶体二氧化硅(例如Aerosil™200Pharma(Evonik))。

[0184] 赋形剂(尤其一种或多种稀释剂,例如甘露糖醇)的粒度优选在1至500μm范围内。制粒步骤中的粒度优选为25至160μm。直接压片工艺中的粒度优选为180至500μm。粒度优选通过筛分分析。优选至少80重量%、更优选至少90重量%、最优选至少95重量%的颗粒在既定范围内。

[0185] 根据本发明的第一实施方式,药物组合物仅包含一种活性药物成份,即利拉列汀。

[0186] 本发明第一实施方式的优选组合物包含稀释剂、粘合剂及崩解剂。该组合物优选仅包含一种稀释剂。该组合物甚至更优选包含仅一种稀释剂及仅一种粘合剂。该组合物甚至更优选包含仅一种稀释剂、仅一种粘合剂及仅一种崩解剂。组合物还可包含至少一种润滑剂。此外,组合物还可包含至少一种助流剂。

[0187] 第一实施方式的药物组合物优选包含

0.5-20% 活性药物成份,

[0188] 40-88% 一种或多种、优选一种稀释剂,

0.5-20% 一种或多种粘合剂,

[0189] 0.5-20% 一种或多种崩解剂,

- [0190] 其中百分比为总组合物的重量百分比。
- [0191] 以下范围甚至更优选：
- 0.5-10% 活性药物成份，
- [0192] 50-75% 一种或多种、优选一种稀释剂，
- 1-15% 一种或多种粘合剂，
- 1-15% 一种或多种崩解剂，
- [0193] 其中百分比为总组合物的重量百分比。
- [0194] 第一实施方式的另一药物组合物优选包含
- 0.5-20% 活性药物成份，
- 40-88% 一种或多种、优选一种稀释剂，
- [0195] 0.5-20% 一种或多种粘合剂，
- 0.5-20% 一种或多种崩解剂，及
- 0.1-4% 一种或多种润滑剂，
- [0196] 其中百分比为总组合物的重量百分比。
- [0197] 以下范围甚至更优选：
- 0.5-10% 活性药物成份，
- 50-75% 一种或多种、优选一种稀释剂，
- [0198] 1-15% 一种或多种粘合剂，
- 1-15% 一种或多种崩解剂，及
- 0.5-3% 一种或多种润滑剂，
- [0199] 其中百分比为总组合物的重量百分比。
- [0200] 在上述药物组合物中，优选稀释剂为甘露糖醇。优选粘合剂为共聚维酮。优选崩解剂为玉米淀粉。优选润滑剂为硬脂酸镁。在药物组合物包含第二稀释剂的情况中，优选预胶凝淀粉。其具有额外的粘合剂性质。
- [0201] 用第一实施方式的药物组合物制备的药物剂型（例如片剂或胶囊）含有优选治疗有效量的利拉列汀作为活性成份。优选剂量范围为0.1至100mg，更优选为0.5至20mg，甚至更优选为1至10mg。优选剂量为例如0.5mg、1mg、2.5mg、5mg及10mg。
- [0202] 根据本发明的第二实施方式，药物组合物包含两种活性药物成份，即利拉列汀及上下文定义的式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物，尤其利拉列汀及化合物(I.3)。
- [0203] 令人惊奇地，可观察到式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物（尤其化合物(I.3)）尽管具有含游离羟基的吡喃葡萄糖基部分，但仍与利拉列汀相容，即利拉列汀组合吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物不显示或仅显示最低限度的降解。
- [0204] 第二实施方式的优选药物组合物包含利拉列汀及化合物(I.3)作为两种活性药物成份。药物组合物或剂型优选包含利拉列汀及化合物(I.3)，其中至少50重量%的化合物(I.3)呈如上文定义的其晶型(I.3X)形式。在该药物组合物或剂型中，更优选至少80重量%、

甚至更优选至少90重量%的化合物(I.3)呈如上文定义的其晶型(I.3X)形式。药物组合物或剂型优选包含呈一种或多种晶型(尤其多晶型A及B)的利拉列汀(如W02007/128721(将其以全文引入作为参考)所述)。

[0205] 本发明第二实施方式的优选药物组合物包含一种或多种稀释剂、一种或多种粘合剂及一种或多种崩解剂。本发明第二实施方式的甚至更优选的药物组合物包含一种或多种稀释剂、一种或多种粘合剂、一种或多种崩解剂及一种或多种润滑剂。该组合物优选包含一种或两种稀释剂。该组合物甚至更优选包含一种或两种稀释剂及一种粘合剂。该组合物甚至更优选包含一种或两种稀释剂、一种粘合剂及一种崩解剂。该组合物甚至更优选包含一种或两种稀释剂、一种粘合剂及至少两种崩解剂。该组合物甚至更优选包含一种或两种稀释剂、一种或两种粘合剂及至少两种崩解剂。该组合物甚至更优选包含一种或两种稀释剂、一种或两种粘合剂、至少两种崩解剂及一种润滑剂。该组合物甚至更优选包含一种或两种稀释剂、一种或两种粘合剂、至少两种崩解剂及两种润滑剂。该组合物甚至更优选包含一种或两种稀释剂、一种或两种粘合剂、三种崩解剂及两种润滑剂。此外,组合物还可包含至少一种助流剂。上下文中公开优选的稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂及助流剂。

[0206] 第二实施方式的药物组合物优选包含

0.5-25% 活性药物成份,

40-88% 一种或多种稀释剂,

[0207] 0.5-20% 一种或多种粘合剂,

0.5-20% 一种或多种崩解剂,

[0208] 其中百分比为总组合物的重量百分比。

[0209] 以下范围甚至更优选:

1-20% 活性药物成份,

50-75% 一种或多种稀释剂,

[0210] 1-15% 一种或多种粘合剂,

1-15% 一种或多种崩解剂,

[0211] 其中百分比为总组合物的重量百分比。

[0212] 另外,该药物组合物可包含一种或多种以总组合物的重量计0.1-15%范围内的润滑剂。

[0213] 第二实施方式的药物组合物优选包含

0.5-25% 活性药物成份,

40-88% 一种或多种稀释剂,

[0214] 0.5-20% 一种或多种粘合剂,

0.5-20% 一种或多种崩解剂,

0.1-15% 一种或多种润滑剂

[0215] 其中百分比为总组合物的重量百分比。

[0216] 在上述药物组合物中,优选稀释剂为甘露糖醇,优选粘合剂为共聚维酮且优选崩解剂选自玉米淀粉及交聚维酮。优选润滑剂选自硬脂酸镁及滑石粉。在药物组合物包含第二稀释剂的情况下,优选预胶凝淀粉。预胶凝淀粉具有额外的粘合剂及崩解剂性质。

[0217] 因此,第二实施方式的优选药物组合物的特征在于以下组成:

[0218] 1-20% 活性药物成份,
 50-75% 甘露糖醇,
 2-4% 共聚维酮,
 8-12% 玉米淀粉,

[0219] 其中百分比为总组合物的重量百分比。

[0220] 第二实施方式的另一优选药物组合物的特征在于以下组成:

[0221] 1-20% 活性药物成份,
 50-75% 甘露糖醇,
 0-15% 预胶凝淀粉,
 2-4% 共聚维酮,
 8-12% 玉米淀粉,
[0222] 0-2% 交聚维酮,

[0223] 其中百分比为总组合物的重量百分比。

[0224] 上述药物组合物优选另外包含润滑剂。润滑剂优选为以总组合物的重量计0.5-2%的量的硬脂酸镁。

[0225] 上述药物组合物优选另外包含至少两种润滑剂。第一润滑剂优选为以总组合物的重量计0.5-2%的量的硬脂酸镁。第二润滑剂优选为以总组合物的重量计0.5-10%的量的滑石粉。

[0226] 因此,第二实施方式的优选药物组合物的特征在于以下组成:

[0227] 1-20% 活性药物成份,
 50-75% 甘露糖醇,
 0-15% 预胶凝淀粉,
 2-4% 共聚维酮,
 8-12% 玉米淀粉,
 0-2% 交聚维酮,
 0.5-2% 硬脂酸镁,

[0228] 其中百分比为总组合物的重量百分比。

[0229] 第二实施方式的另一优选药物组合物的特征在于以下组成:

	1-20%	活性药物成份,
	50-75%	甘露糖醇,
	0-15%	预胶凝淀粉,
[0230]	2-4%	共聚维酮,
	8-12%	玉米淀粉,
	0-2%	交聚维酮,
	0.5-2%	硬脂酸镁,
	0.5-10%	滑石粉,

[0231] 其中百分比为总组合物的重量百分比。

[0232] 本发明的药物组合物还可包含一种或多种味觉掩蔽剂 (taste masking agent) (例如甜味剂或调味剂) 及色素。

[0233] 本发明的药物组合物还可包含一层或多层包衣。优选为非功能性包衣。

[0234] 本发明的药物组合物优选为固体药物组合物, 尤其既定用于口服给药者。包含本发明的药物组合物的本发明药物剂型优选为固体药物剂型, 尤其用于口服给药者。实例为胶囊、片剂 (例如薄膜包衣片) 或颗粒剂。

[0235] 本发明第一实施方式的药物剂型 (例如胶囊或片剂) 仅包含一种活性药物成份, 即利拉列汀。

[0236] 本发明第二实施方式的药物剂型 (例如胶囊或片剂) 包含两种活性药物成份, 即利拉列汀及上下文定义的式 (I) 吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物, 尤其利拉列汀及化合物 (I.3)。片剂可为单层片剂, 其中两种活性药物成份存在于该单层中。或者, 片剂可为双层片剂, 其中两种活性药物成份中的一种存在于第一层中, 且另一活性药物成份存在于第二层中。或者, 制剂可为薄膜包衣片, 其中两种活性药物成份中的一种存在于片芯中, 且另一活性药物成份存在于薄膜包衣层中。或者, 片剂可为三层片剂, 其中各仅含有一种活性药物成份的两层由不含任何活性药物成份的第三层隔开。或者, 片剂可为压制包衣片剂, 即一种活性药物成份含于例如直径为2-6mm的小片剂中且另一活性药物成份含于第二颗粒或混合物中并与一小片剂压制成一大压制包衣片剂的片剂。所有类型的上述片剂均可无包衣或可具有一层或多层包衣, 尤其薄膜包衣。优选为非功能性包衣。

[0237] 应当理解, 欲向患者给予且在本发明治疗或预防中需要使用的一种或多种本发明活性药物成份的量将随给药途径、需要治疗或预防的病症的性质及严重程度、患者年龄、体重及身体状况、相伴药物而变化, 且最终将由主治医师决定。然而, 优选量一般使得通过给予药物剂型能改善欲治疗患者的血糖控制。

[0238] 下文中描述本发明药物剂型中欲采用的利拉列汀及吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物的量优选范围。这些范围是指就成人患者 (尤其例如体重为约70kg的人) 而言每天给予的量且可根据每天给予2、3、4次或4次以上及其它给药途径及患者年龄相应加以调整。剂量及量的范围针对分别的活性部分计算。

[0239] 第二实施方式的优选药物剂型含有治疗有效量的利拉列汀及治疗有效量的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物 (尤其化合物 (I.3))。利拉列汀的优选量的范围为0.1至30mg, 优

选0.5至20mg,甚至更优选1至10mg,最优选2至5mg。优选剂量为例如0.5mg、1mg、2.5mg、5mg及10mg。吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物(尤其化合物(I.3))的优选量的范围为0.5至100mg、优选0.5至50mg,甚至更优选1至25mg,甚至更优选5至25mg,最优选10至25mg。吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物的优选剂量为例如1mg、2mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、20mg、25mg及50mg。第二实施方式的药物剂型含有例如选自下表所述实施方式的剂量组合:

实施方式	利拉列汀的量	吡喃葡萄糖基-取代的苯衍生物, 特别是化合物(I.3)的量
E2.1	2 mg 至 5 mg	1 mg 至 25 mg
E2.2	2 mg 至 5 mg	5 mg 至 25 mg
E2.3	2 mg 至 5 mg	10 mg 至 25 mg
E2.4	5 mg	5 mg 至 25 mg
E2.5	2 mg 至 5 mg	5 mg
E2.6	2 mg 至 5 mg	7.5 mg
E2.7	2 mg 至 5 mg	10 mg
E2.8	2 mg 至 5 mg	12.5 mg
E2.9	2 mg 至 5 mg	15 mg
E2.10	2 mg 至 5 mg	20 mg
E2.11	2 mg 至 5 mg	25 mg
E2.12	5 mg	2.5 mg
E2.13	5 mg	5 mg
E2.14	5 mg	7.5 mg
E2.15	5 mg	10 mg
E2.16	5 mg	12.5 mg
E2.17	5 mg	15 mg
E2.18	5 mg	20 mg
E2.19	5 mg	25 mg
E2.20	5 mg	30 mg
E2.21	5 mg	50 mg

[0241] 本发明片剂可为薄膜包衣片。薄膜包衣通常占总组合物的2-5重量%,且优选包含成膜剂、增塑剂、助流剂及任选的一种或多种色素。例示性包衣组合物可包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙二醇(PEG)、滑石粉、二氧化钛及任选的氧化铁,包括氧化铁红和/或氧化铁黄。例示性包衣组合物可包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙二醇(PEG)、滑石粉、二氧化钛、甘露糖醇及任选的氧化铁,包括氧化铁红和/或氧化铁黄。

[0242] 本发明药物剂型的溶出性质优选使得在45分钟后,对于一种或两种药物活性成份

中的每一者,至少75重量%、甚至更优选至少90重量%的各个药物活性成份溶解。在一更优选实施方式中,在30分钟后,对于一种或两种药物活性成份中的每一者,至少75重量%、甚至更优选至少90重量%的各个药物活性成份溶解。在一最优选实施方式中,在15分钟后,对于一种或两种药物活性成份中的每一者,至少75重量%、甚至更优选至少90重量%的各个药物活性成份溶解。可在标准溶出测试中测定溶出性质,例如USP31-NF26S2,第711章(溶出度)的药典中所述。实验部分中公开了优选的测试。

[0243] 本发明药物剂型的崩解性质优选使得在40分钟内、更优选在30分钟内、甚至更优选在20分钟内、最优选在15分钟内,药物剂型崩解。可在标准崩解测试中测定崩解性质,例如USP31-NF26S2,第701章(崩解)的药典中所述。实验部分中公开了优选的测试。

[0244] 对于一种或两种活性药物成份中的每一者,本发明药物剂型的含量均一性优选较高,优选在85至115重量%、更优选在90至110重量%、甚至更优选在95至105重量%范围内。可在标准测试中使用例如30种随机选择的药物剂型测定含量均一性,例如USP31-NF26S2,第905章(剂量单位均一性)的药典中所述。

[0245] 可利用本领域技术人员熟知的方法制备例如片剂、胶囊或薄膜包衣片的本发明剂型。

[0246] 制备片剂的优选方法为压制呈粉末形式的药物组合物(即直接压制)或压制呈颗粒形式的药物组合物,且需要时,与额外的赋形剂一起压制。

[0247] 可利用本领域技术人员熟知的方法制备本发明的药物组合物的颗粒。使一种或多种活性成份与赋形剂一起制粒的优选方法包括湿法制粒(例如高剪切湿法制粒或流化床湿法制粒)及干法制粒(还称为滚筒压制)。

[0248] 在一优选湿法制粒步骤中,制粒液体仅为溶剂或溶剂混合物,或为一种或多种粘合剂于溶剂或溶剂混合物中的制剂。合适的粘合剂公开于上文中。实例为共聚维酮。合适的溶剂为例如水、乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮,优选为纯净水,包括其混合物。溶剂为不会残留于最终产物中的挥发性组份。预混合一种或多种活性成份与其它赋形剂(尤其一种或多种稀释剂、任选的一种或多种粘合剂及任选的一种或多种崩解剂,通常排除润滑剂),且例如使用高剪切制粒机与制粒液体一起制粒。湿法制粒步骤之后一般为一个或多个干燥及筛分步骤。任选插入湿法筛分步骤,随后干燥颗粒并进行干法筛分。例如,接着可使用流化床干燥器进行干燥。

[0249] 本发明的制备方法优选特征在于以下制粒步骤,其中第一及第二活性药物成份与一种或多种稀释剂、一种或多种粘合剂及一种或多种崩解剂一起制粒。

[0250] 本发明的制备方法优选特征在于以下至少两个制粒步骤:其中在一个制粒步骤中,第一活性药物成份与一种或多种稀释剂、一种或多种粘合剂及一种或多种崩解剂一起制粒,且在另一制粒步骤中,第二活性药物成份与一种或多种稀释剂、一种或多种粘合剂及一种或多种崩解剂一起制粒。

[0251] 优选地,在上述方法中,由一个或多个制粒步骤获得的颗粒任选与一种或多种额外的崩解剂混合,且与一种或多种润滑剂混合。

[0252] 经适当筛网筛分干燥的颗粒。在添加其它赋形剂(尤其一种或多种崩解剂、及助流剂、及任选的润滑剂滑石粉,排除尤其为硬脂酸镁的润滑剂)之后,在例如自由下落混合机(free fall blender)的合适的混合机中将混合物混合,随后添加一种或多种润滑剂(例如

硬脂酸镁),且在混合机中最终混合。

[0253] 因此,用于制备包含本发明的药物组合物的颗粒的例示性湿法制粒步骤包括

[0254] a. 任选在环境温度将一种或多种粘合剂溶解于例如纯净水的溶剂或溶剂混合物中以制得制粒液体;

[0255] b. 在合适的混合机中混合一种或多种活性药物成份、一种或多种稀释剂、任选的一种或多种粘合剂及任选的一种或多种崩解剂以制得预混合物;

[0256] c. 用制粒液体润湿预混合物,且随后在例如高剪切混合机中将润湿的预混合物制粒;

[0257] d. 任选经筛网筛分制粒的预混合物,其中筛网的筛孔尺寸为至少1.0mm且优选为3mm;

[0258] e. 在约40-75°C且优选55-65°C的入口空气温度,在例如流化床干燥器中干燥颗粒直至所获得的所需干燥失重值在1-5%范围内;

[0259] f. 例如通过经筛孔尺寸为0.6mm-1.6mm、优选1.0mm的筛网筛分,将干燥的颗粒去块;及

[0260] g. 优选向颗粒中添加经筛分的润滑剂,以在立方形混合机(cube mixer)中最终混合。

[0261] 在另一方法中,可在步骤g的最终混合之前,以颗粒的方式添加一部分赋形剂(例如一部分的一种或多种例如玉米淀粉的崩解剂)或额外的崩解剂(例如交聚维酮)和/或一种或多种稀释剂(例如预胶凝淀粉)。

[0262] 在方法的另一方案中,以单釜式高剪切制粒步骤中制备步骤a至e中所制得的颗粒,且随后在单釜式制粒机中干燥。因此,本发明的一方面涉及包含本发明的药物组合物的颗粒。

[0263] 用于制备包含本发明的药物组合物的颗粒的例示性干法制粒步骤包括

[0264] (1) 在混合机中混合一种或两种活性药物成份与所有或部分赋形剂;

[0265] (2) 在合适的滚筒压制机中压实步骤(1)的混合物;

[0266] (3) 由合适的研磨或筛分步骤将步骤(2)期间获得的带状物碎成小颗粒;

[0267] (4) 任选在混合机中混合步骤(3)的颗粒与剩余赋形剂,获得最终混合物;

[0268] (5) 通过在合适的压片机上压实步骤(3)的颗粒或步骤(4)的最终混合物将其压片,从而制得片芯;

[0269] (6) 任选对步骤(5)的片芯包覆非功能性包衣。

[0270] 本发明第一实施方式的颗粒仅包含一种活性药物成份(药物),即利拉列汀。

[0271] 本发明第二实施方式的颗粒包含两种活性药物成份,即利拉列汀及上下文定义的式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物,尤其利拉列汀及化合物(I.3)。

[0272] 颗粒的优选尺寸在25至800 μm 范围内,甚至更优选在40 μm 至500 μm 范围内。优选经筛析(例如以音筛(sonic sifter))测量尺寸。优选至少80重量%、更优选至少90重量%、最优选至少95重量%的颗粒在给定范围中。

[0273] 在制备胶囊时,进一步将例如上文步骤(f.)及(g.)中所述的颗粒或最终混合物填充至胶囊中。

[0274] 在制备本发明第二实施方式的胶囊时,可使用本发明第二实施方式的颗粒,即包

含两种活性药物成份的颗粒。或者,可使用本发明第一实施方式的颗粒,即包含利拉列汀作为一种活性药物成份的颗粒,及包含上下文定义的式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物、尤其化合物(I.3)的颗粒。

[0275] 在制备片剂或片芯时,使用适当压片机将例如上文步骤(g.)的颗粒或最终混合物进一步压制成具有目标片芯重量及适当尺寸及抗压强度的片剂。最终混合物包含本发明颗粒、及一种或多种润滑剂、及任选的一种或多种崩解剂、及可选的一种或多种助流剂。该额外的崩解剂为例如交聚维酮。

[0276] 在制备本发明第二实施方式的单层片剂时,可使用本发明第二实施方式的颗粒,即包含两种活性药物成份的颗粒。或者,可使用本发明第一实施方式的颗粒,即包含利拉列汀作为一种活性药物成份的颗粒,及包含上下文定义的式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物、尤其化合物(I.3)的颗粒。

[0277] 在制备本发明第二实施方式的双层片剂时,第一层中可使用本发明第一实施方式的颗粒,即包含利拉列汀作为一种活性药物成份的颗粒,且第二层中可使用包含上下文定义的式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物、尤其化合物(I.3)的颗粒。

[0278] 本发明第二实施方式的片剂(例如单层片剂)优选包含

0.5-25% 活性药物成份,
40-88% 一种或多种稀释剂,

[0279] 0.5-20% 一种或多种粘合剂,
0.5-20% 一种或多种崩解剂,
0.1-15% 一种或多种润滑剂,

[0280] 其中百分比为总组合物的重量百分比。

[0281] 以下范围甚至更优选:

0.5-20% 活性药物成份,
50-75% 一种或多种稀释剂,

[0282] 1-15% 一种或多种粘合剂,
1-15% 一种或多种崩解剂,
0.5-10% 一种或多种润滑剂,

[0283] 其中百分比为总组合物的重量百分比。

[0284] 此外,以下赋形剂及范围优选:

- [0285]
- 0.5-20% 活性药物成份,
 - 50-75% 甘露糖醇(例如 Pearlitol 50C, Roquette)
 - 0-15% 预胶凝淀粉(例如 Maize starch 1500 INT (Colorcon)),
 - 2-4% 共聚维酮(例如 Polyvidone VA 64 INT (BASF)),
 - 8-12% 玉米淀粉(例如未干燥的玉米淀粉(Roquette)),
 - 0.5-2% 硬脂酸镁(例如 HyQuaL (Mallinckrodt)),

[0286] 其中百分比为总组合物的重量百分比。尤其在实现较高片剂重量的情况中,例如上文所述的由两种颗粒制成的单层片剂(每层各具有一种活性成份)或双层片剂的情况中,可使用以总组合物的重量计0至2%的量的额外崩解剂(例如交聚维酮)。

[0287] 此外,以下赋形剂及范围更优选:

- [0288]
- 0.5-20% 活性药物成份,
 - 50-75% 甘露糖醇(例如 Pearlitol 50C, Roquette)
 - 0-15% 预胶凝淀粉(例如 Maize starch 1500 INT (Colorcon)),
 - 2-4% 共聚维酮(例如 Polyvidone VA 64 INT (BASF)),
 - 8-12% 玉米淀粉(例如未干燥的玉米淀粉(Roquette)),
 - 0-2% 交聚维酮(KollidonTM CL-SF (BASF))
 - 0.5-2% 硬脂酸镁(例如 HyQuaL (Mallinckrodt)),
 - 0-10% 滑石粉(Talc (Luzenac))

[0289] 其中百分比为总组合物的重量百分比。

[0290] 为降低片剂中的润滑剂所需量,可选择使用外部润滑系统。

[0291] 在制备薄膜包衣片时,制备包衣悬浮液且使用标准膜包衣机用包衣悬浮液对压制片芯包覆包衣直至重量增加为约2-5%,优选约3%。薄膜包衣溶剂为不会残留于最终产物中的挥发性组份。在另一实施方式中,薄膜包衣可包含两种活性药物成份中的一种。

[0292] 或者,本发明片剂可通过直接压制制备。合适的直接压制方法包括以下步骤:

[0293] (1) 在混合机中预混合一种或两种活性成份与大部分赋形剂以获得预混合物;

[0294] (2) 任选经筛网以干法筛选预混合物,从而分离凝聚颗粒且改善含量均一性;

[0295] (3) 在混合机中混合步骤(1)或(2)的预混合物,任选向混合物中添加剩余赋形剂且继续混合;

[0296] (4) 通过在合适的压片机上压制步骤(3)的最终混合物将其压片,从而制得片芯;

[0297] (5) 任选给步骤(4)的片芯包覆非功能性包衣。

[0298] 本发明的药物组合物和剂型(特别是片剂或胶囊)可使用已知包装材料(例如PVC-泡罩、PVDC-泡罩、PVC/PVDC-泡罩)或防潮包装材料(例如铝箔泡罩包装、铝/铝泡罩、透明或不透明的具有药袋的聚合物泡罩、聚丙烯管、玻璃瓶、PP瓶和HDPE瓶,其任选含有防儿童开启特征(child-resistant feature)(例如按压封口(press-and-twist closure)或显窃起(tamper evident))进行包装。内包装材料可包括干燥剂(例如分子筛或硅胶)以提高活性

药物成分的化学稳定性。不透明包装(例如着色泡罩材料、管、棕色玻璃瓶等)可通过降低光降解用于延长活性药物成分的贮存期。用于分配的物件可包括包装在如上所述的包装材料中的药物组合物或剂型和标签或包装说明书,其参考通常包括在治疗产品的市售包装中的说明书(其可包含有关适应症、用法、用量、给药、禁忌症和/或使用该治疗产品的注意事项)。在一个实施方式中,标签或包装说明书指出该组合物可用于本文所述的任何目的。

[0299] 本发明的药物组合物和药物剂型相对于抗糖尿病单一疗法显示出治疗及预防上文所述的疾病及病症的有利作用。可发现例如关于有效性、剂量规格、剂量频率、药效学性质、药代动力学性质、较少不良反应、便利性、顺应性等的有利作用。

[0300] 与使用单独SGLT2抑制剂或DPP IV抑制剂的单一疗法或二甲双胍单一疗法相比,本发明的药物组合物和药物剂型尤其在下文所述的患者中显著改善血糖控制。血糖控制改善确定为血糖降低的增加及HbA1c降低的增加。对于患者(尤其下文所述的)中的单一疗法,通过给予高于特定最高剂量的药物一般不能进一步显著改善血糖控制。此外,鉴于潜在的副作用,可能不期望长期使用最高剂量进行治疗。因此,通过使用单独SGLT2抑制剂或DPP IV抑制剂或使用另一抗糖尿病药物(例如二甲双胍)的单一疗法不能在所有患者中实现令人满意的血糖控制。在这些患者中,糖尿病可能继续进展且可能出现与糖尿病有关的并发症,例如大血管并发症。与抗糖尿病单一疗法相比,本发明的药物组合物和药物剂型以及本发明方法使更多患者的HbA1c值降低至所需目标范围,例如<7%且优选<6.5%,且治疗性处理时间更长。

[0301] 本发明的药物组合物和药物剂型为患者提供良好耐受的疗法且改善患者顺应性。

[0302] 使用DPP IV抑制剂的单一疗法与患者的胰岛素分泌能力或胰岛素敏感性有关。另一方面,通过给予SGLT2抑制剂治疗与患者的胰岛素分泌能力或胰岛素敏感性无关。因此,任何患者均可在与高胰岛素含量或胰岛素抗性和/或高胰岛素血症无关的情况下受益于使用本发明的药物组合物及药物剂型组合的疗法。因为组合或替代给予SGLT2抑制剂,所以这些患者仍可在与高胰岛素含量或胰岛素抗性或高胰岛素血症无关的情况下用药物组合物及药物剂型治疗。

[0303] 通过提高活性GLP-1含量,本发明的利拉列汀能够降低患者的高血糖素分泌。因此,这将限制肝葡萄糖产生。此外,利拉列汀产生的高活性GLP-1含量将对 β 细胞再生及新生产生有益作用。所有这些特征使药物组合物及药物剂型相当适用且在治疗上具重大意义。

[0304] 当本发明提及需要治疗或预防的患者时,其主要指人的治疗及预防,但药物组合物还可相应用于哺乳动物的兽医学中。在本发明范围中,成人患者优选年龄为18岁或以上的人。同样在本发明范围中,患者为青少年,即年龄为10至17岁、优选年龄为13至17岁的人。认为在青少年群体中,给予本发明的药物组合物,可发现极佳的HbA1c降低及极佳的空腹血浆葡萄糖降低。此外,认为在青少年群体中,尤其在超重和/或肥胖患者中,可观察到显著体重降低。

[0305] 如上文所述,通过给予本发明的药物组合物和药物制剂,且尤其由于其中吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物的高SGLT2抑制活性,过量血糖经患者的尿液排出,使得体重可能不增加或甚至体重降低。因此,本发明的治疗或预防有利地适于需要该治疗或预防的患者,这些患者经诊断具有一种或多种选自以下的病症:超重及肥胖症,尤其I级肥胖症、II级肥胖症、III级肥胖症、内脏肥胖症及腹部肥胖症。此外,本发明的治疗或预防有利地适于禁忌体

重增加的患者。

[0306] 本发明的药物组合物和药物剂型显示极佳的血糖控制功效,尤其在降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白(HbA1c)方面。通过给予本发明的药物组合物或药物剂型,可达到的HbA1c降低等于或大于优选1.0%,更优选等于或大于2.0%,甚至更优选等于或大于3.0%,且降低尤其在1.0%至3.0%的范围内。

[0307] 此外,本发明的方法和/或用途有利地用于显示一种、两种或多种以下病症的患者:

[0308] (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于100mg/dL,尤其大于125mg/dL;

[0309] (b) 餐后血浆葡萄糖等于或大于140mg/dL;

[0310] (c) HbA1c值等于或大于6.5%,尤其等于或大于7.0%,尤其等于或大于7.5%,甚至更尤其等于或大于8.0%。

[0311] 本发明还公开药物组合物或药物剂型在用于改善患II型糖尿病或显示前期糖尿病的第一病征的患者的血糖控制中的用途。因此,本发明还包括糖尿病预防。因此,若在上述一种前期糖尿病病征出现后即使用本发明的药物组合物或药物剂型改善血糖控制,则可延迟或预防显性II型糖尿病发作。

[0312] 此外,本发明的药物组合物和药物剂型尤其适于治疗具有胰岛素依赖性的患者,即经胰岛素或胰岛素衍生物或胰岛素替代物或包含胰岛素或其衍生物或替代物的制剂治疗或将经其治疗或需要其治疗的患者。这些患者包括II型糖尿病患者及I型糖尿病患者。

[0313] 因此,根据本发明的一个优选实施方式,提供在有需要的患者中改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化色素HbA1c的方法,该患者经诊断患有葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抗性、代谢综合征和/或II型或I型糖尿病,其特征向患者给予上下文定义的药物组合物或药物剂型。

[0314] 根据本发明的另一优选实施方式,提供作为饮食及运动的辅助手段的改善II型糖尿病患者、尤其成人患者的血糖控制的方法。

[0315] 可发现,通过使用本发明的药物组合物或药物剂型,即使在血糖控制不充分的患者(尤其尽管经抗糖尿病药物治疗、例如尽管经最大推荐或耐受剂量的二甲双胍、SGLT2抑制剂或DPPIV抑制剂口服单一疗法治疗但血糖控制仍不充分的患者)中也能实现血糖控制的改善。二甲双胍的最大推荐剂量为例如每天2000mg或每天三次850mg或其任何等效量。本发明SGLT2抑制剂、尤其化合物(I.3)的最大推荐剂量为例如每天一次100mg、优选50mg或甚至25mg或其任何等效量。利拉列汀的最大推荐剂量为例如每天一次10mg、优选5mg或其任何等效量。

[0316] 因此,本发明的方法和/或用途有利地用于显示一种、两种或多种以下病症的患者:

[0317] (a) 使用单独饮食及运动而血糖控制不充分;

[0318] (b) 尽管已进行二甲双胍的口服单一疗法,尤其尽管已进行最大推荐或耐受剂量的二甲双胍的口服单一疗法,但血糖控制仍不充分;

[0319] (c) 尽管已进行另一种抗糖尿病药的口服单一疗法,尤其尽管已进行最大推荐或耐受剂量的其它抗糖尿病药的口服单一疗法,但血糖控制仍不充分;

[0320] (d) 尽管已进行SGLT2抑制剂的口服单一疗法,尤其尽管已进行最大推荐或耐受剂

量的SGLT2抑制剂的口服单一疗法,但血糖控制仍不充分;

[0321] (e) 尽管已进行DPPIV抑制剂的口服单一疗法,尤其尽管已进行最大推荐或耐受剂量的DPPIV抑制剂的口服单一疗法,但血糖控制仍不充分。

[0322] 通过给予本发明的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物导致的血糖含量降低与胰岛素无关。因此,本发明的药物组合物尤其适于治疗经诊断患有的一种或多种以下病症的患者:

[0323] -胰岛素抗性,

[0324] -高胰岛素血症,

[0325] -前期糖尿病,

[0326] -II型糖尿病,尤其晚期II型糖尿病,

[0327] -I型糖尿病。

[0328] 此外,本发明的药物组合物和药物剂型尤其适于治疗经诊断患有的一种或多种以下病症的患者:

[0329] (a) 肥胖症(包括I级、II级和/或III级肥胖症)、内脏肥胖症和/或腹部肥胖症,

[0330] (b) 甘油三酯血液含量 $\geq 150\text{mg/dL}$,

[0331] (c) 女性患者HDL-胆固醇血液含量 $< 40\text{mg/dL}$ 和男性患者 $< 50\text{mg/dL}$,

[0332] (d) 收缩压 $\geq 130\text{mm Hg}$ 且舒张压 $\geq 85\text{mm Hg}$,

[0333] (e) 空腹血糖含量 $\geq 100\text{mg/dL}$ 。

[0334] 认为经诊断患有葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抗性和/或代谢综合征的患者发展心血管疾病(例如心肌梗塞、冠心病、心脏功能不全、血栓栓塞事件)的风险增加。本发明的血糖控制可使得心血管风险降低。

[0335] 本发明的药物组合物和药物剂型显示良好的安全性状况。因此,本发明的治疗或预防对禁忌使用另一抗糖尿病药(例如二甲双胍)的单一疗法和/或对治疗剂量的这些药物不耐受的患者可能有利。本发明的治疗或预防尤其对显示一种或多种以下病症或具有风险增加的一种或多种以下病症的患者可能有利:肾功能不全或肾病、心脏病、心力衰竭、肝病、肺病、乳酸性酸中毒的分解代谢状态(catabolytic state)和/或危险、或怀孕期或哺乳期女性患者。

[0336] 此外,发现给予本发明的药物组合物或药物剂型无低血糖症风险或低血糖症风险低。因此,本发明的治疗或预防对显示低血糖症或患低血糖症的风险增加的患者还可能有利。

[0337] 本发明的药物组合物或药物剂型尤其适于在II型糖尿病患者中长期治疗或预防上下文所述的疾病和/或病症,尤其适于其长期血糖控制。

[0338] 如上下文所用的术语“长期”表示对患者的治疗或向患者给药的时间长于12周,优选长于25周,甚至更优选长于1年。

[0339] 因此,本发明的一个尤其优选实施方式提供改善(尤其长期改善)II型糖尿病患者、尤其晚期II型糖尿病患者、尤其还经诊断患有超重、肥胖症(包括I级、II级和/或III级肥胖症)、内脏肥胖症和/或腹部肥胖症的患者们的血糖控制的治疗方法(优选口服疗法)。

[0340] 在所有上下文所述的方法及用途中,尤其在治疗、预防等方法中,优选每天一次向患者给予本发明的药物组合物或药物剂型。

[0341] 可由本领域中已知的动物模型以及在临床研究中测试本发明范围内的任何上述

组合物及剂型。在下文中,描述适于评估本发明的药物组合物及剂型的药理学相关性质的体内实验:

[0342] 在如db/db小鼠、ob/ob小鼠、Zucker Fatty (fa/fa) 大鼠或Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 大鼠的遗传高胰岛素血性或糖尿病性动物中测试本发明的药物组合物、剂型及方法。此外,其可在如经链佐霉素(streptozotocin) 预处理的HanWistar或Sprague Dawley大鼠的实验诱发糖尿病的动物中加以测试。

[0343] 可在上文所述的动物模型中,在口服葡萄糖耐量试验中测试本发明的药物组合物及剂型对血糖控制的影响。在禁食一夜的动物中进行口服葡萄糖刺激(challenge) 之后,追踪血糖随时间的变化。由所测得的峰葡萄糖浓度降低或葡萄糖AUC减小,显示本发明组合物及剂型比各个单一疗法显著改善葡萄糖波动(glucose excursion)。此外,在上文所述动物模型中多次给予单独活性药物成份及药物组合物或剂型之后,可通过测量血液中的HbA1c值,确定对血糖控制的效果。与各单一疗法相比,本发明组合物及剂型显著降低HbA1c。

[0344] 在上文所述动物模型中,在口服葡萄糖耐量试验中单次给药后,显示本发明的治疗可改善对胰岛素的依赖。在禁食一夜动物中进行葡萄糖刺激之后,追踪血浆胰岛素随时间的变化。与单独利拉列汀相比,本发明组合物及剂型将在较低血糖波动下显示较低胰岛素峰浓度或胰岛素AUC。

[0345] 可通过在空腹或餐后状态下测量上文所述动物模型的血浆中的活性GLP-1含量,来确定单次或多次给药后本发明的治疗所致的这些含量的增加。同样,可在相同条件下测量血浆中高血糖素含量的降低。与单独使用吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物相比,本发明组合物及剂型将显示较高活性GLP-1浓度及较低高血糖素浓度。

[0346] 可在上文所述动物模型中多次给药后测量胰岛素含量增加、或在胰腺切片经过免疫组织化学染色后通过形态测量分析法测量所增加的 β 细胞质量、或测量所分离的胰岛中葡萄糖所刺激的胰岛素分泌增加来确定本发明组合物及剂型对 β 细胞再生及新生的优异的作用。

[0347] 药理学实施例

[0348] 以下实施例显示本发明组合对血糖控制的有益作用。

[0349] 实施例I:

[0350] 根据第一实施例,在禁食过夜的9周龄雄性Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 大鼠(ZDF/Cr1-Lepr^{fa}) 中进行口服葡萄糖耐量试验。通过尾部取血获得给药前血液样品。用血糖仪测量血糖,且将动物随机分组用于血糖测试(每组n=5)。随后,各组接受单次口服给药的单独媒介(含有3mM HCl及0.015%Polysorbat80的0.5%羟乙基纤维素水溶液)或含有SGLT2抑制剂、或DPPIV抑制剂、或SGLT2抑制剂加DPP IV抑制剂的组合的媒介。在给予化合物之后30分钟,动物接受口服葡萄糖负荷(2g/kg)。葡萄糖刺激后30分钟、60分钟、90分钟、120分钟及180分钟,测量尾部血液中的血糖。通过计算反应性葡萄糖AUC来定量葡萄糖波动。数据以平均值 \pm SEM表示。使用双向非配对学生t检验(Student's t test)来统计比较对照组与活性组。

[0351] 结果显示于图3中。“化合物A”为1mg/kg剂量的利拉列汀。化合物B为3mg/kg剂量的化合物(I.3),即1-氯-4-(β -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯。组合A+B为相同剂量的利拉列汀与化合物(I.3)的组合。相对于对照组的P值由柱状

图上方的符号表示。组合相对于单一疗法的P值表示于图下方(*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$)。利拉列汀使葡萄糖波动减少了56%, 化合物(I.3)使葡萄糖波动减少了51%。在口服葡萄糖耐量试验中, 组合使葡萄糖波动减少了84%, 且该葡萄糖AUC减小相对于各单一疗法在统计上是显著的。

[0352] 实施例II:

[0353] 根据第二个实施例, 在体重为约200g的禁食过夜雄性Sprague Dawley大鼠(Cr1: CD(SD))中进行口服葡萄糖耐量试验。通过尾部取血获得给药前血液样品。以血糖仪测量血糖, 且将动物随机分组用于血糖测试(每组 $n=5$)。随后, 各组接受单次口服给予的单独媒介(含有0.015%Polysorbat80的0.5%羟乙基纤维素水溶液)或含有SGLT2抑制剂、或DPPIV抑制剂、或第三种抗糖尿病药、或SGLT2抑制剂加DPP IV抑制剂加第三种抗糖尿病药的组合的媒介。或者, 各组接受单次口服给予的单独媒介或含有SGLT2抑制剂、或DPPIV抑制剂加第三种抗糖尿病药、或第三种抗糖尿病药、或SGLT2抑制剂加DPP IV抑制剂加第三种抗糖尿病药的组合的媒介。在给药化合物之后30分钟, 动物接受口服葡萄糖负荷(2g/kg)。葡萄糖刺激之后30分钟、60分钟、90分钟及120分钟, 测量尾部血液中的血糖。通过计算反应性葡萄糖AUC来定量葡萄糖波动。数据以平均值 \pm S.E.M表示。由学生t检验法进行统计比较。

[0354] 实施例III: 治疗前期糖尿病

[0355] 可使用临床研究测试本发明的药物组合物或药物剂型在治疗以病理性空腹葡萄糖和/或葡萄糖耐量降低为特征的前期糖尿病中的功效。在较短时期(例如2-4周)的研究中, 通过在研究的治疗时期结束后测定空腹葡萄糖值和/或餐后或负荷测试(在既定进餐后的口服葡萄糖耐量试验或食物耐受性测试)后的葡萄糖值, 且将其与研究开始之前的这些值和/或安慰剂组的这些值比较来检验治疗成功性。此外, 可在治疗之前及之后测定果糖胺(fructosamine)值, 且与初始值和/或安慰剂值比较。空腹或非空腹葡萄糖含量的显著降低证实治疗功效。在较长时期(12周或12周以上)的研究中, 通过测定HbA1c值、与初始值和/或安慰剂组值比较来测试治疗成功性。与初始值和/或安慰剂值相比, HbA1c值的显著改变证明了本发明的组合物或剂型用于治疗前期糖尿病的功效。

[0356] 实施例IV: 预防显性II型糖尿病

[0357] 治疗病理性空腹葡萄糖和/或葡萄糖耐量降低(前期糖尿病)患者还追求预防转变成显性II型糖尿病的目标。可在比较性临床研究中调查治疗功效, 其中以本发明的药物组合物或安慰剂或非药物治疗或其它药物经超长时期(例如1-5年)的治疗前期糖尿病患者。在治疗期间及治疗结束时, 通过测定空腹葡萄糖和/或负荷测试(例如oGTT)进行检验, 以确定多少患者显示显性II型糖尿病, 例如空腹葡萄糖含量 $>125\text{mg/dl}$ 和/或根据oGTT的2小时值 $>199\text{mg/dl}$ 。与一种其它形式的治疗相比, 以本发明的药物组合物或剂型治疗时, 显示显性II型糖尿病患者数量的显著减少, 证明了预防自前期糖尿病转变成显性糖尿病的功效。

[0358] 实施例V: 治疗II型糖尿病

[0359] 以本发明的药物组合物或剂型治疗II型糖尿病患者, 除了对葡萄糖代谢状况产生快速改善外, 还长期预防代谢状况恶化。可在以本发明的药物组合物或剂型治疗较长时期(例如3个月至1年或甚至1至6年)以及与以安慰剂或其它抗糖尿病药物治疗的患者比较的患者中观察到此结果。若观察到空腹葡萄糖和/或HbA1c值未增加或仅略有增加, 则证据表明与以安慰剂或其它抗糖尿病药物治疗的患者相比, 治疗成功。若与以其它药物治疗的患

者相比,显著较小百分比的以本发明的药物组合物或剂型治疗的患者的葡萄糖代谢状况恶化(例如HbA1c值增至>6.5%或>7%)至指示需要以额外的口服抗糖尿病药物或胰岛素或胰岛素类似物治疗的程度,则进一步获得证据表明治疗成功。

[0360] 实施例VI:治疗胰岛素抗性

[0361] 在不同时间长度(例如2周至12个月)的临床研究中,使用高胰岛素血症性-正常血糖钳夹研究来检验治疗成功性。与初始值或安慰剂组、或给予不同疗法的组相比,在研究结束时葡萄糖输注速率显著升高,证明了本发明的药物组合物或剂型治疗胰岛素抗性的功效。

[0362] 实施例VII:治疗高血糖症

[0363] 在不同时间长度(例如1天至24个月)的临床研究中,通过测定空腹葡萄糖或非空腹葡萄糖(例如餐后或oGTT负荷测试后或限定进餐后)检验在高血糖症患者中的治疗成功性。与初始值或安慰剂组、或给予不同疗法的组相比,在研究期间或研究结束时这些葡萄糖值显著降低,证明了本发明的药物组合物或剂型治疗高血糖症的功效。

[0364] 实施例VIII:预防微血管或大血管并发症

[0365] 以本发明的药物组合物或剂型治疗II型糖尿病或前期糖尿病患者,预防或减少了微血管并发症(例如糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性肾病、糖尿病足、糖尿病性溃疡)或大血管并发症(例如心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉阻塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常、血管再狭窄)或降低了发展这些并发症的风险。以本发明的药物组合物或剂型或本发明的活性成份的组合长期(例如1-6年)治疗II型糖尿病或前期糖尿病患者,且与已经以其它抗糖尿病药物或安慰剂治疗的患者比较。与以其它抗糖尿病药物或安慰剂治疗的患者相比,单发性或多发性并发症的数量较少,表明治疗成功。在大血管事件、糖尿病足和/或糖尿病性溃疡的情形中,通过既往病史及多种测试方法计算数量。在糖尿病性视网膜病变的情形中,通过对眼底进行电脑控制的照明及评估或其它眼科方法来确定治疗成功性。在糖尿病性神经病变的情形中,除了既往病史及临床检验之外,还可使用例如校准的音叉测量神经传导速率。关于糖尿病性肾病,可在研究开始之前、研究期间及研究结束时研究以下参数:白蛋白分泌、肌酐清除率、血清肌酐值、血清肌酐值加倍所用的时间、直至必须透析所用的时间。

[0366] 实施例IX:治疗代谢综合征

[0367] 可在不同时间长度(例如12周至6年)的临床研究中通过测定空腹葡萄糖或非空腹葡萄糖(例如餐后或oGTT负荷测试后或限定进餐后)或HbA1c值来测试本发明的药物组合物或剂型的功效。与初始值或安慰剂组、或给予不同疗法的组相比,在研究期间或研究结束时这些葡萄糖值或HbA1c值显著降低,证明了本发明的药物组合物或剂型治疗代谢综合征的功效。其实例为与研究开始时的初始值或以安慰剂或不同疗法治疗的患者组相比,收缩压和/或舒张压降低、血浆甘油三酯降低、总胆固醇或LDL胆固醇降低、HDL胆固醇升高或体重降低。

[0368] 药物组合物和药物剂型的实施例

[0369] 在下文中,术语“API 1”表示式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物,尤其化合物(I.3),优选为其晶型(I.3X),且术语“API 2”表示利拉列汀。

[0370] 用如针磨机(pin-mill)或喷射研磨机(jet-mill)的合适的研磨机研磨活性药物

成份,即利拉列汀及化合物(I.3),优选为晶型(I.3X),以在制备药物组合物或剂型之前获得所需的粒度分布。

[0371] 下表显示本发明的优选活性药物成份的典型粒度分布值X90、X50及X10的实例。

	API 1 批次 1	API 1 批次 2	API 2 批次 1	API 2 批次 2
[0372] X10	1.8 μm	1.7 μm	2.1 μm	2.0 μm
X50	18.9 μm	12.1 μm	13.5 μm	17.3 μm
X90	45.3 μm	25.9 μm	31.8 μm	36.8 μm

[0373] 实施例1:经一次制粒的单层片剂

[0374] 在环境温度(约20℃)下将共聚维酮溶解于纯净水中以制得制粒液体。在合适的混合机中混合API 2及API 1、甘露糖醇、预胶凝淀粉及玉米淀粉以制得预混合物。用制粒液体润湿预混合物,且随后制粒。经合适的筛网筛分润湿的颗粒。在约60℃入口空气温度在流化床干燥器中干燥颗粒直至干燥失重值为1-4%。经筛孔尺寸为1.0 mm的筛网筛分干燥的颗粒。

[0375] 将硬脂酸镁穿过筛网以去块且添加至颗粒中。随后,通过在合适的混合机中最终混合3分钟制得最终混合物,且以15 kN的压制力压制成8 mm圆片芯。

[0376] 在合适的混合机中在环境温度将羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、滑石粉、二氧化钛及氧化铁悬浮于纯净水中以制得包衣悬浮液(coating suspension)。用包衣悬浮液包覆片芯直至重量增加为约3%,以制得薄膜包衣片。可获得以下制剂:

[0377]

成分	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片
API1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
API2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	128.4	125.9	120.9	105.9	80.9
预胶凝淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
共聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
硬脂酸镁	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
薄膜包衣	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
总计	185.0	185.0	185.0	185.0	185.0

[0378] 所得片剂的片剂硬度为约85N,脆碎度低于0.5%。含量均一性符合USP的要求。崩解时限为约7分钟,且API1与API2在15分钟后的溶出度均大于85%,例如API1为97%和API2为101%。

[0379] 实施例2:经一次制粒的单层片剂

[0380] 在环境温度将共聚维酮溶解于纯净水中以制得制粒液体。在合适的混合机中混合API1、API2、甘露糖醇、预胶凝淀粉及玉米淀粉以制得预混合物。用制粒液体润湿预混合物,且随后制粒。经合适的筛网筛分润湿的颗粒。在约60℃入口空气温度在流化床干燥器中干燥颗粒直至干燥失重值为1-4%。经筛孔尺寸为1.0mm的筛网筛分干燥的颗粒。

[0381] 将硬脂酸镁穿过筛网以去块且添加至颗粒中。随后,通过在合适的混合机中最终混合3分钟制得最终混合物,且以17kN的压制力压制成8mm圆片芯。

[0382] 在合适的混合机中在环境温度将羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、滑石粉、二氧化钛及氧化铁悬浮于纯净水中以制得包衣悬浮液。用包衣悬浮液包覆片芯直至重量增加为约3%,以制得薄膜包衣片。可获得以下制剂:

[0383]

成分	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片
API1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
API2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	127.5	125.0	120.0	105.0	80.0
预胶凝淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
共聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
硬脂酸镁	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
薄膜包衣	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
总计	185.0	185.0	185.0	185.0	185.0

[0384] 按照上文所述测定片剂硬度、脆碎度、含量均一性、崩解时限及溶出性质。

[0385] 实施例3:经一次制粒的单层片剂

[0386] 在环境温度将共聚维酮溶解于纯净水中以制得制粒液体。在合适的混合机中混合API1、API2、甘露糖醇、预胶凝淀粉及玉米淀粉以制得预混合物。用制粒液体润湿预混合物,且随后制粒。经合适的筛网筛分润湿的颗粒。在约60℃入口空气温度在流化床干燥器中干燥颗粒直至干燥失重值为1-4%。经筛孔尺寸为1.0mm的筛网筛分干燥的颗粒。向干燥的颗粒中添加交聚维酮且混合5分钟以制得主要混合物。将硬脂酸镁穿过筛网以去块且添加至主要混合物中。随后,通过在合适的混合机中最终混合3分钟制得最终混合物,且以16kN的压制力压制成8mm圆片芯。

[0387] 在合适的混合机中在环境温度将羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、滑石粉、二氧化钛及氧化铁悬浮于纯净水中以制得包衣悬浮液。用包衣悬浮液包覆片芯直至重量增加为约3%,以制得薄膜包衣片。可获得以下制剂:

[0388]

成分	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片
API1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
API2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	127.5	125.0	120.0	105.0	80.0
预胶凝淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
交聚维酮	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
共聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
硬脂酸镁	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
薄膜包衣	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

总计	187.0	187.0	187.0	187.0	187.0
----	-------	-------	-------	-------	-------

[0389] 按照上文所述测定片剂硬度、脆碎度、含量均一性、崩解时限及溶出性质。

[0390] 实施例4:经两次制粒的单层片剂

[0391] 进行两次各仅含有一种活性药物成份的分别制粒。在该两次制粒时,在环境温度将共聚维酮溶解于纯净水中以制得制粒液体。

[0392] 在合适的混合机中混合API2、甘露糖醇、预胶凝淀粉及玉米淀粉以制得预混合物。用制粒液体润湿预混合物,且随后制粒。经合适的筛网筛分润湿的颗粒。在约60℃入口空气温度在流化床干燥器中干燥颗粒直至干燥失重值为1-4%。经筛孔尺寸为1.0mm的筛网筛分干燥的颗粒。

[0393] 在合适的混合机中混合API1、甘露糖醇、预胶凝淀粉、玉米淀粉及任选的色素(如氧化铁红)以制得预混合物。用制粒液体润湿预混合物,且随后制粒。经合适的筛网筛分润湿的颗粒。在约60℃入口空气温度在流化床干燥器中干燥颗粒直至干燥失重值为1-4%。经筛孔尺寸为1.0mm的筛网筛分干燥的颗粒。

[0394] 合并两种颗粒,添加交聚维酮且在合适的混合机中混合所有组份5分钟,以制得主要混合物。将硬脂酸镁穿过筛网以去块且添加至主要混合物中。随后,通过在合适的混合机中最终混合3分钟制得最终混合物,且以17kN的压制力压制成15×6mm椭圆形片芯。可获得以下制剂:

[0395]

成分	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片
第一次制粒					
API1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
甘露糖醇	123.5	121.0	116.0	101.0	76.0
预胶凝淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
氧化铁红	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
共聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
第二次制粒					
API2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	130.9	130.9	130.9	130.9	130.9
预胶凝淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
共聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
最终混合					
硬脂酸镁	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
交聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
总计	360.0	360.0	360.0	360.0	360.0

[0396] 所得片剂的片剂硬度为约105N。含量均一性符合USP的要求。脆碎度低于0.5%。崩解时限为约5分钟,且该两种API在15分钟后的溶出度均大于85%。

[0397] 实施例5:经两次制粒的单层片剂

[0398] 进行两次各仅含有一种活性药物成份的分别制粒。

[0399] 在环境温度将共聚维酮溶解于纯净水中以制得制粒液体。在合适的混合机中混合API2、甘露糖醇、预胶凝淀粉及玉米淀粉以制得预混合物。用制粒液体润湿预混合物，且随后制粒。经合适的筛网筛分润湿的颗粒。在约60℃入口空气温度在流化床干燥器中干燥颗粒直至干燥失重值为1-4%。经筛孔尺寸为1.0mm的筛网筛分干燥的颗粒。

[0400] 在合适的混合机中混合API1、甘露糖醇、微晶纤维素、羟丙基纤维素及任选的色素(如氧化铁红)以制得预混合物。以纯净水润湿预混合物，且随后制粒。经合适的筛网筛分润湿的颗粒。在约60℃入口空气温度在流化床干燥器中干燥颗粒直至干燥失重值为1-4%。经筛孔尺寸为1.0mm的筛网筛分干燥的颗粒。

[0401] 合并两种颗粒，添加交聚维酮且在合适的混合机中混合所有组份5分钟，以制得主要混合物。将硬脂酸镁穿过筛网以去块且添加至主要混合物中。随后，通过在合适的混合机中最终混合3分钟制得最终混合物，且以15kN的压制力压制成15×6mm椭圆形片芯。可获得以下制剂：

[0402]

成分	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片
第一次制粒					
API1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
甘露糖醇	123.5	121.0	116.0	101.0	76.0
微晶纤维素	36.0	36.0	36.0	36.0	36.0
氧化铁红	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
羟丙基纤维素	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
第二次制粒					
API2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	130.9	130.9	130.9	130.9	130.9
预胶凝淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
共聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
最终混合					
硬脂酸镁	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
交聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
总计	360.0	360.0	360.0	360.0	360.0

[0403] 按照上文所述测定片剂硬度、脆碎度、含量均一性、崩解时限及溶出性质。

[0404] 实施例6:经两次制粒的双层片剂

[0405] 进行两次各仅含有一种活性药物成份的分别制粒。在该两次制粒时，在环境温度将共聚维酮溶解于纯净水中以制得制粒液体。

[0406] 在合适的混合机中混合API2、甘露糖醇、预胶凝淀粉及玉米淀粉以制得预混合物。用制粒液体润湿预混合物，且随后制粒。经合适的筛网筛分润湿的颗粒。在约60℃入口空气温度在流化床干燥器中干燥颗粒直至干燥失重值为1-4%。经筛孔尺寸为1.0mm的筛网筛分干燥的颗粒。

[0407] 在合适的混合机中混合API1、甘露糖醇、预胶凝淀粉、玉米淀粉及任选的色素(如氧化铁红)以制得预混合物。用制粒液体润湿预混合物,且随后制粒。经合适的筛网筛分润湿的颗粒。在约60℃入口空气温度在流化床干燥器中干燥颗粒直至干燥失重值为1-4%。经筛孔尺寸为1.0mm的筛网筛分干燥的颗粒,添加交聚维酮且在合适的混合机中混合各组份5分钟。

[0408] 将硬脂酸镁穿过筛网以去块且分别添加至两次制粒中。随后,通过在合适的混合机中最终混合3分钟制得两种最终混合物。双层片剂的第一层使用含有API1的最终混合物,且第二层使用含有API2的最终混合物。在合适的压片机上制备双层片剂,其中用于第一层的第一压制力为2kN,且制备10mm圆形片芯的主要压制力为12kN。可获得以下制剂:

[0409]

成分	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片
第一层					
API1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
甘露糖醇	123.5	121.0	116.0	101.0	76.0
预胶凝淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
氧化铁红	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
共聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
硬脂酸镁	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
交聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
第二层					
API2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	130.9	130.9	130.9	130.9	130.9
预胶凝淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
共聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
硬脂酸镁	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
总计	360.0	360.0	360.0	360.0	360.0

[0410] 所得片剂的片剂硬度为约120N,脆碎度低于0.5%。含量均一性符合USP的要求。崩解时限为约6分钟,且该两种API在15分钟后的溶出度均大于85%。

[0411] 实施例7:经两次制粒的双层片剂

[0412] 进行两次各仅含有一种活性药物成份的分别制粒。

[0413] 在环境温度将共聚维酮溶解于纯净水中以制得制粒液体。在合适的混合机中混合API2、甘露糖醇、预胶凝淀粉及玉米淀粉以制得预混合物。用制粒液体润湿预混合物,且随后制粒。经合适的筛网筛分润湿的颗粒。在约60℃入口空气温度在流化床干燥器中干燥颗粒直至干燥失重值为1-4%。经筛孔尺寸为1.0mm的筛网筛分干燥的颗粒。

[0414] 在合适的混合机中混合API1、甘露糖醇、微晶纤维素、羟丙基纤维素及任选的色素(如氧化铁红)以制得预混合物。以纯净水润湿预混合物,且随后制粒。经合适的筛网筛分润湿的颗粒。在约60℃入口空气温度在流化床干燥器中干燥颗粒直至干燥失重值为1-4%。经

筛孔尺寸为1.0mm的筛网筛分干燥的颗粒,添加交聚维酮且在合适的混合机中混合各组份5分钟。

[0415] 将硬脂酸镁穿过筛网以去块且分别添加至两次制粒中。随后,通过在合适的混合机中最终混合3分钟制得两种最终混合物。双层片剂的第一层使用含有API1的最终混合物,且第二层使用含有API2的最终混合物。在合适的压片机上制备双层片剂,其中用于第一层的第一压制力为2kN,且制备10mm圆形片芯的主要压制力为12kN。可获得以下制剂:

[0416]

成分	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片
第一层					
API1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
甘露糖醇	123.5	121.0	116.0	101.0	76.0
微晶纤维素	36.0	36.0	36.0	36.0	36.0
氧化铁红	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
羟丙基纤维素	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
硬脂酸镁	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
交聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
第二层					
API2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	130.9	130.9	130.9	130.9	130.9
预胶凝淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
共聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
硬脂酸镁	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
总计	360.0	360.0	360.0	360.0	360.0

[0417] 按照上文所述测定片剂硬度、脆碎度、含量均一性、崩解时限及溶出性质。

[0418] 实施例8:经一次制粒的单层片剂

[0419] 在环境温度(约20℃)下将共聚维酮溶解于纯净水中以制得制粒液体。在合适的混合机中混合API1、API2、甘露糖醇、预胶凝淀粉及玉米淀粉以制得预混合物。用制粒液体润湿预混合物,且随后制粒。经合适的筛网筛分润湿的颗粒。在约60℃入口空气温度在流化床干燥器中干燥颗粒直至干燥失重值为1-4%。经筛孔尺寸为1.0mm的筛网筛分干燥的颗粒。

[0420] 向干燥的颗粒中添加交聚维酮及滑石粉且混合5分钟以制得主要混合物。将硬脂酸镁穿过筛网以去块且添加至主要混合物中。随后,通过在合适的混合机中最终混合3分钟制得最终混合物,且以16kN的压制力压制成8mm圆形片芯。当API1与API2在一次制粒中合并且随后合并于一个片剂中时,发现两种润滑剂滑石粉与硬脂酸镁的组合因赋予低脱模力且避免最终混合物粘附于片剂冲压机上而尤其适用。

[0421] 在合适的混合机中在环境温度将羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、滑石粉、二氧化钛、甘露糖醇及氧化铁悬浮于纯净水中以制得包衣悬浮液。用包衣悬浮液包覆片芯直至重量增加为约3%,以制得薄膜包衣片。可获得以下制剂:

[0422]

成分	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片
API1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
API2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	114.0	111.5	106.5	91.5	66.5
预胶凝淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米淀粉	19.8	19.8	19.8	19.8	19.8
交聚维酮	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
共聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
滑石粉	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
硬脂酸镁	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
羟丙基甲基纤维素	1.7500	1.7500	1.7500	1.7500	1.7500
聚乙二醇	0.6000	0.6000	0.6000	0.6000	0.6000
氧化铁	0.0125	0.0125	0.0125	0.0125	0.0125
二氧化钛	0.7375	0.7375	0.7375	0.7375	0.7375
滑石粉	0.9000	0.9000	0.9000	0.9000	0.9000
甘露糖醇	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
总计	185.0	185.0	185.0	185.0	185.0

[0423] 按照上文所述测定片剂硬度、脆碎度、含量均一性、崩解时限及溶出性质。

[0424] 关于药物组合物和药物剂型的性质的测试实施例

[0425] 1. 崩解测试

[0426] 按照USP31-NF26S2, 第701章(崩解)中所述进行崩解测试。

[0427] 2. 溶出测试

[0428] 标准溶出测试公开于USP31-NF26S2, 第711章(溶出度)中。使用搅拌速度为50rpm的浆法(装置2)。溶解介质为温度为37℃的900mL的0.05M磷酸钾缓冲液(pH6.8)。在10、15、20、30及45分钟后取样。通过HPLC分析样品。

[0429] 图4描绘实施例4及实施例6的片剂的溶出特性, 其中API1为化合物(I.3)且API2为利拉列汀。

[0430] 图5描绘实施例8的片剂的溶出特性, 其中API1为化合物(I.3)且API2为利拉列汀。

[0431] 3. 由激光衍射测量粒度分布

[0432] 例如通过光散射或激光衍射技术进行粒度分布测量。为了测定粒度, 例如通过分散单元将粉末装入激光衍射分光仪中。测试方法详细描述如下:

设备:	Laser Diffraction Spectrometer Sympatec HELOS 粒度分析仪。
透镜:	R31 (0.5/0.9 μm -175 μm)
样品分散单元:	干法分散器 RODOS/M
真空器:	Nilfisk
进料器:	ASPIROS
进料速度:	60.00 mm/s
初始压力:	2.00 巴
[0433] 进样器压力:	最大 2 毫巴
参考测量:	10 秒
循环时间:	100 毫秒
触发条件:	总在光浓度 $\geq 1\%$ 有效之后 0.0 秒开始, 立即在光浓度 $\leq 1\%$ 5.0 秒后或在 30 秒实际时间后停止
光浓度:	大致范围为 3-12%
评估:	HRLD
样品量:	约 100 mg
测量次数:	2 (一式双份)

[0434] 根据制备商的推荐且使用制备商提供的软件设定仪器。在移出一部分样品之前彻底混合及滚转样品容器以确保测试到代表性样品。通过使用刮勺将约100mg样品转移至ASPIROS玻璃小瓶中且给小瓶盖上盖子来制备双份样品。将盖上盖子的小瓶置于进料器中。

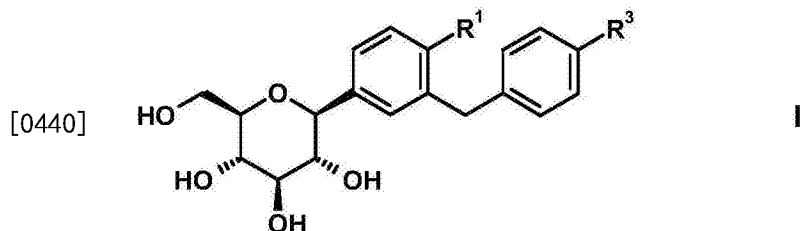
[0435] 4. 片剂硬度及脆碎度

[0436] 按照USP31-NF26S2, 第1217章(片剂裂断力)中所述进行片剂硬度及脆碎度测试。

[0437] 综上所述, 本发明涉及以下技术方案:

[0438] 1. 药物组合物, 其包含利拉列汀作为第一活性药物成份及一种或多种赋形剂。

[0439] 2. 技术方案1的药物组合物, 其还包含式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物



[0441] 其中 R^1 表示氯或甲基; 且 R^3 表示乙基、乙炔基、乙氧基、(R)-四氢呋喃-3-基氧基或(S)-四氢呋喃-3-基氧基, 或其前药, 作为第二活性药物成份。

[0442] 3. 技术方案1的药物组合物, 其中该第一活性成份的粒度分布为 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ 。

[0443] 4. 技术方案2或3的药物组合物, 其中该第二活性成份的粒度分布为 $1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$ 。

- [0444] 5. 技术方案1、2、3或4中任一项的药物组合物,其中该一种或多种赋形剂包含一种或多种稀释剂。
- [0445] 6. 技术方案1、2、3或4中任一项的药物组合物,其中该一种或多种赋形剂包含一种或多种稀释剂及一种或多种粘合剂。
- [0446] 7. 技术方案1、2、3或4中任一项的药物组合物,其中该一种或多种赋形剂包含一种或多种稀释剂、一种或多种粘合剂及一种或多种崩解剂。
- [0447] 8. 上述技术方案中任一项的药物组合物,其包含
- [0448] 0.5-25%一种或两种活性成份,
- [0449] 40-88%一种或多种稀释剂,
- [0450] 0.5-20%一种或多种粘合剂,及
- [0451] 0.5-20%一种或多种崩解剂,
- [0452] 其中百分比为总组合物的重量百分比。
- [0453] 9. 技术方案1-8中任一项的药物组合物,其呈颗粒剂、胶囊、片剂或薄膜包衣片的形式。
- [0454] 10. 药物剂型,其包含技术方案1至9中任一项的药物组合物。
- [0455] 11. 技术方案10的药物剂型,其特征在于其为固体药物剂型,尤其为胶囊或片剂。
- [0456] 12. 技术方案10或11的药物剂型,其包含0.1至30mg的量的利拉列汀作为第一活性药物成份。
- [0457] 13. 技术方案10、11或12中任一项的药物剂型,其还包含0.5至100mg的量的技术方案2中所定义的式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物作为第二活性药物成份。
- [0458] 14. 技术方案10、11、12或13中任一项的药物剂型,其特征在于在溶出测试中,在45分钟后,至少75重量%的该第一活性药物成份或至少75重量%的该第一活性药物成份和至少75重量%的该第二活性药物成份溶解。
- [0459] 15. 技术方案10、11、12、13或14中任一项的药物剂型,其特征在于在崩解测试中,该药物剂型在30分钟内崩解。
- [0460] 16. 一种制备技术方案10-15中任一项的药物剂型的方法,其包括一个或多个制粒步骤,其中该一种或两种活性药物成份与一种或多种赋形剂一起制粒。
- [0461] 17. 在需要的患者中预防代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍的方法,该代谢障碍选自:I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症和代谢综合征,其特征在于向患者给药技术方案1-9中任一项的药物组合物或技术方案10-15中任一项的药物剂型。
- [0462] 18. 在有需要的患者中改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c的方法,其特征在于向患者给药技术方案1-9中任一项的药物组合物或技术方案10-15中任一项的药物剂型。
- [0463] 19. 在有需要的患者中预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、胰岛素抗性和/或代谢综合征进展成II型糖尿病的方法,其特征在于向患者给药技术方案1-9中任一项的药物组合物或技术方案10-15中任一项的药物剂型。
- [0464] 20. 在有需要的患者中预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍的进展、延迟或治疗该病症或障碍的方法:糖尿病并发症,例如白内障和微血管及大血管疾病,例如肾

病、视网膜病变、神经病变、组织缺血、糖尿病足、动脉硬化、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉阻塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常和血管再狭窄,其特征在于向患者给药技术方案1-9中任一项的药物组合物或技术方案10-15中任一项的药物剂型。

[0465] 21. 在有需要的患者中降低体重或预防体重增加或促进降低体重的方法,其特征在于向患者给药技术方案1-9中任一项的药物组合物或技术方案10-15中任一项的药物剂型。

[0466] 22. 技术方案1-9中任一项的药物组合物在制备在有需要的患者中用于实现以下目的的药物中的用途:

[0467] -预防选自以下的代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍:I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症及代谢综合征;或

[0468] -改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c;或

[0469] -预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低、胰岛素抗性和/或代谢综合征进展成II型糖尿病;或

[0470] -预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍:糖尿病并发症,例如白内障及微血管及大血管疾病,例如肾病变、视网膜病变、神经病变、组织缺血、动脉硬化、心肌梗塞、中风和外周动脉阻塞性疾病;或

[0471] -降低体重或预防体重增加或促进体重降低;或

[0472] -预防、减缓、延迟或治疗胰腺β细胞退化和/或胰腺β细胞功能降低,和/或改善和/或恢复胰腺β细胞的功能和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能;或

[0473] -预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常蓄积引起的疾病或病症;或

[0474] -保持和/或提高胰岛素敏感性和/或治疗或预防高胰岛素血症和/或胰岛素抗性。

[0475] 23. 技术方案17-21中任一项的方法或技术方案22的用途,其中该患者为经诊断患有的一种或多种选自超重、肥胖症、内脏肥胖症及腹部肥胖症的病症的个体。

[0476] 24. 技术方案17-21中任一项的方法或技术方案22的用途,其中该患者为显示一种、两种或多种以下病症的个体:

[0477] (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于100mg/dL,尤其大于125mg/dL;

[0478] (b) 餐后血浆葡萄糖等于或大于140mg/dL;

[0479] (c) HbA1c值等于或大于6.5%,尤其等于或大于7.0%。

[0480] 25. 技术方案17-21中任一项的方法或技术方案22的用途,其中该患者为出现一种、两种、三种或多种以下病症的个体:

[0481] (a) 肥胖症、内脏肥胖症和/或腹部肥胖症,

[0482] (b) 甘油三酯血液含量 ≥ 150 mg/dL,

[0483] (c) 女性患者HDL-胆固醇血液含量 < 40 mg/dL和男性患者 < 50 mg/dL,

[0484] (d) 收缩压 ≥ 130 mm Hg且舒张压 ≥ 85 mm Hg,

[0485] (e) 空腹血糖含量 ≥ 100 mg/dL。

[0486] 26. 技术方案17-21中任一项的方法或技术方案22的用途,其中该患者尽管已经进

行饮食及运动治疗或尽管已经进行抗糖尿病药的单一疗法但血糖控制仍不充分。

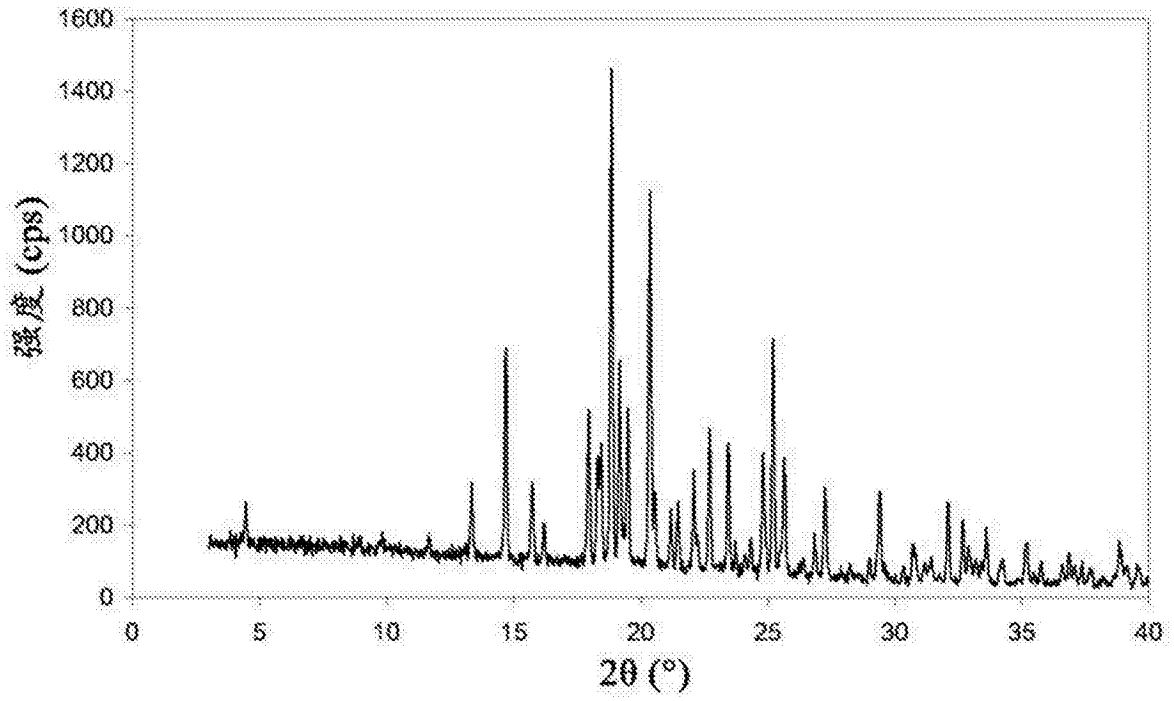


图1

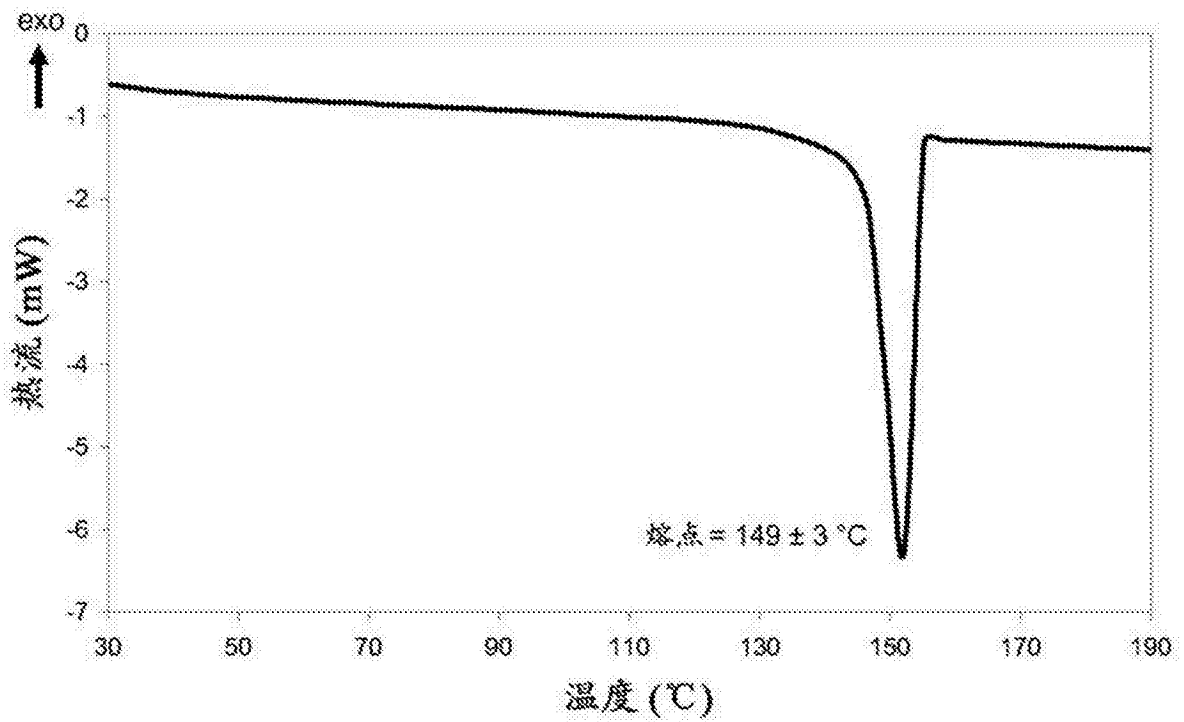


图2

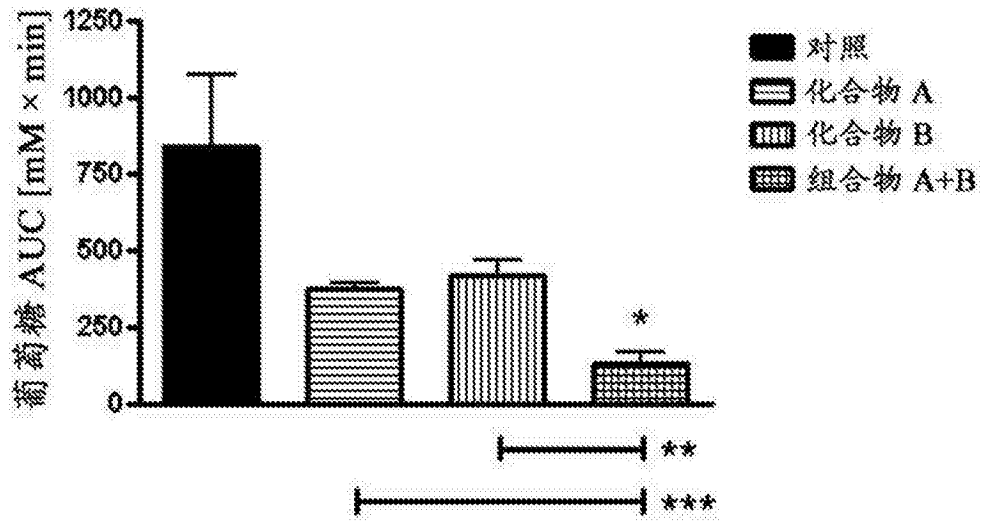


图3

含 25mg API 1 + 5mg API 2 的片剂的溶出

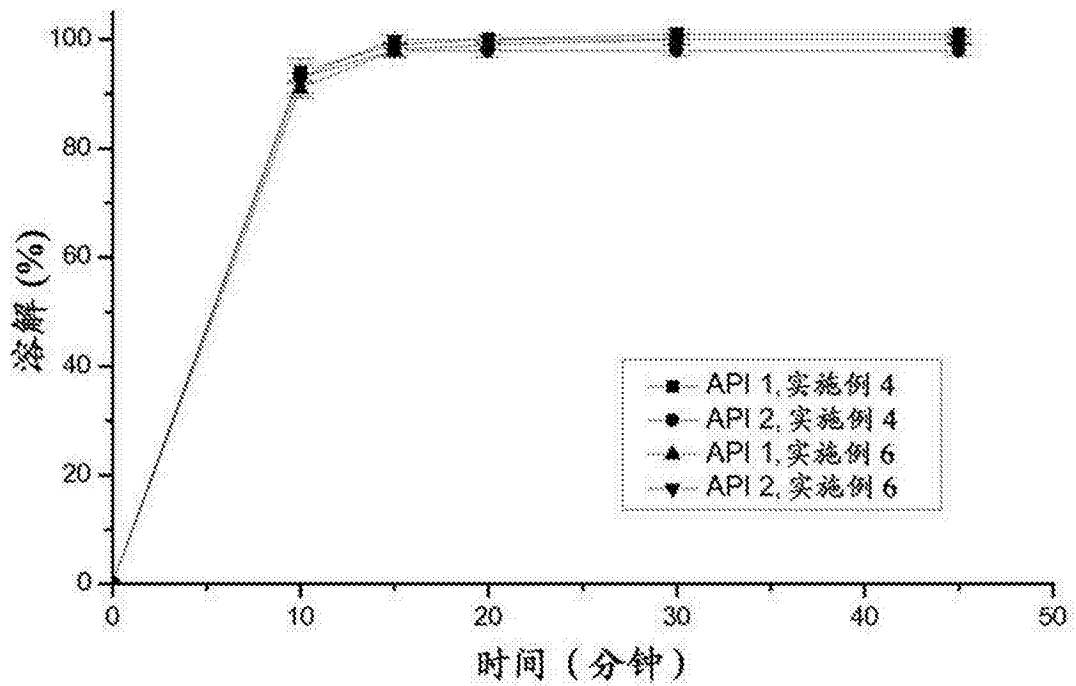


图4

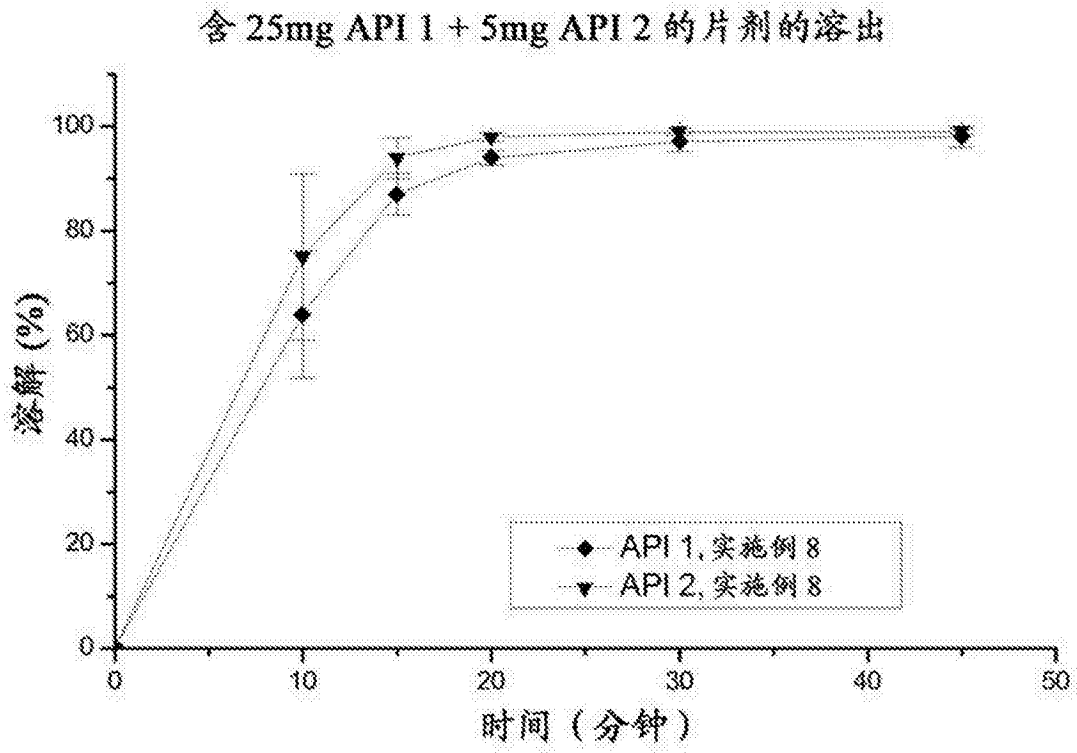


图5