



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I483943 B

(45) 公告日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 11 日

(21) 申請案號：099104827

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 12 日

(51) Int. Cl. : C07D473/04 (2006.01)

C07H7/04 (2006.01)

C07H7/06 (2006.01)

A61K31/522 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

(30) 優先權：2009/02/13 美國

61/152,306

(71) 申請人：百靈佳般格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72) 發明人：艾森雷奇 渥夫嵐 EISENREICH, WOLFRAM (DE)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

CN 101106977A

EP 1852108A1

WO 2008/055940A2

審查人員：陳成寶

申請專利範圍項數：32 項 圖式數：5 共 89 頁

(54) 名稱

醫藥組合物、醫藥劑型、其製備方法及其用途

PHARMACEUTICAL COMPOSITION, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM, PROCESS FOR  
THEIR PREPARATION AND USES THEREOF

(57) 摘要

本發明係關於一種利拉利汀(linagliptin)之醫藥組合物、醫藥劑型、其製備、其治療代謝障礙之用途及方法。

The present invention relates to pharmaceutical compositions of linagliptin, pharmaceutical dosage forms, their preparation, their use and methods for treating metabolic disorders.

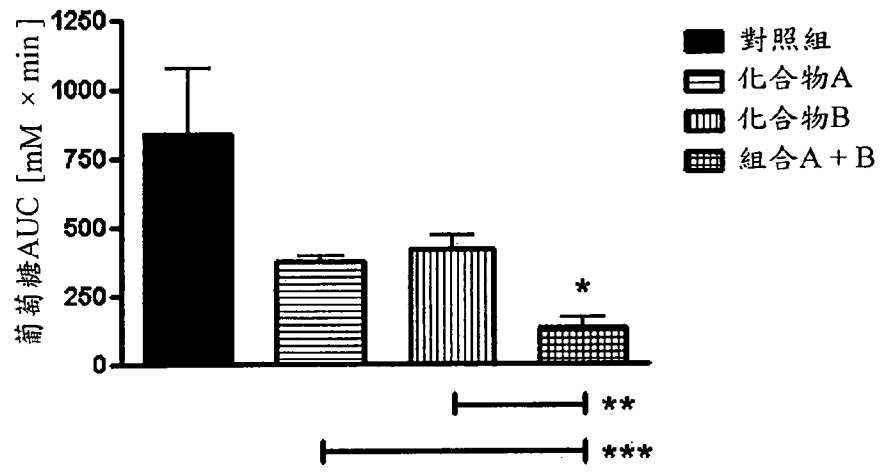


圖3

# 發明專利說明書

99年8月10日修正  
補充  
本  
合  
圖

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99104827

※申請日：99-2-12

※IPC 分類：A61K

C07D473/04

C07H7/04

C07H7/06

A61K31/522

A61P3/10

A61P3/04

## 一、發明名稱：(中文/英文)

醫藥組合物、醫藥劑型、其製備方法及其用途

PHARMACEUTICAL COMPOSITION, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND USES THEREOF

## 二、中文發明摘要：

本發明係關於一種利拉利汀(linagliptin)之醫藥組合物、醫藥劑型、其製備、其治療代謝障礙之用途及方法。

## 三、英文發明摘要：

The present invention relates to pharmaceutical compositions of linagliptin, pharmaceutical dosage forms, their preparation, their use and methods for treating metabolic disorders.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( 3 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含利拉利汀作為第一活性醫藥成份之醫藥組合物。此外，本發明係關於包含該醫藥組合物之醫藥劑型。此外，本發明係關於製備該醫藥劑型之方法。此外，本發明係關於醫藥組合物及醫藥劑型於治療及/或預防所選疾病及醫學病況中之用途，尤其一或多種特別選自第1型糖尿病、第2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常、空腹血液葡萄糖異常及高血糖症之病況。此外，本發明係關於治療及/或預防該等疾病及醫學病況之方法，其中向有需要之患者投與本發明之醫藥組合物或醫藥劑型。

### 【先前技術】

化合物利拉利汀為DPP-IV抑制劑。亦稱為CD26之酶DPP-IV(二肽基肽酶IV)為已知引起二肽自N末端具有脯胺酸或丙胺酸殘基之多種蛋白質的N末端裂解的絲胺酸蛋白酶。由於此特性，DPP-IV抑制劑干擾包括肽GLP-1之生物活性肽的血漿含量，且被視為治療糖尿病、尤其第2型糖尿病之有前景藥物。

在嘗試製備所選DPP-IV抑制劑(諸如利拉利汀)之醫藥組合物時，已觀察到具有一級或二級胺基之DPP-IV抑制劑顯示與多種慣用賦形劑(諸如微晶纖維素、羥乙酸澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、酒石酸、檸檬酸、葡萄糖、果糖、蔗糖、乳糖、麥芽糊精)之不相容性、降解問題或萃取問題。儘管化合物本身極穩定，但其與固體劑型中所使用之

許多賦形劑反應且與賦形劑之雜質反應，尤其在錠劑中緊密接觸時及在高賦形劑/藥物比下。胺基似乎與還原糖、及其他反應性羰基、及例如因氧化而在微晶纖維素表面形成之羧酸官能基反應。

未預知之困難主要見於歸因於所選抑制劑(諸如利拉利汀)之驚人效能而需要之低劑量範圍。因此，需要醫藥組合物來解決此等與所選DPP-IV抑制劑化合物之出乎意料之效能有關的技術問題。在WO 2007/128724中描述包含利拉利汀作為唯一活性醫藥成份之醫藥組合物。

第2型糖尿病為日益盛行之疾病，其因高頻率之併發症而導致預期壽命顯著縮短。因為糖尿病相關之微血管併發症，所以第2型糖尿病目前為成人發作之視力喪失、腎衰竭及工業世界中之截斷的最常見起因。此外，第2型糖尿病之存在與心血管疾病之風險增加2至5倍有關。

在疾病長期持續之後，大多數第2型糖尿病患者的口服療法最終將失敗，且變得具有胰島素依賴性，必需每天注射且每日進行多次葡萄糖量測。

療法(諸如第一線或第二線療法及/或單一療法或(初始或附加)組合療法)中慣常使用之口服抗糖尿病藥物包括(但不限於)二甲雙胍(metformin)、磺醯脲類、噻唑啉二酮類、格列奈類(glinides)及 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制劑。

治療失敗的高發生率為第2型糖尿病患者之高比率與長期高血糖症相關之併發症或慢性破壞(包括微血管及大血管併發症，諸如糖尿病性腎病變、視網膜病變或神經病

變、或心血管併發症)的主要原因。

因此，未能滿足對具有與血糖控制相關、與疾病改善特性相關及與降低心血管發病率及死亡率相關之良好功效同時顯示改善之安全性概況的方法、藥物及醫藥組合物的需要。

SGLT2抑制劑代表一類針對治療或改善第2型糖尿病患者之血糖控制所研發之新穎藥劑。哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物在先前技術中描述為SGLT2抑制劑，例如描述於WO 01/27128、WO 03/099836、WO 2005/092877、WO 2006/034489、WO 2006/064033、WO 2006/117359、WO 2006/117360、WO 2007/025943、WO 2007/028814、WO 2007/031548、WO 2007/093610、WO 2007/128749、WO 2008/049923、WO 2008/055870、WO 2008/055940中。提議哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物作為泌尿系統糖排泄誘導劑及作為治療糖尿病之藥物。

### 【發明內容】

#### 本發明之目的

本發明之目的為提供包含利拉利汀之醫藥組合物，該醫藥組合物不顯示或僅顯示最低限度的利拉利汀降解之跡象，且因此使得具有良好至極佳的存放期。

本發明之另一目的為提供包含利拉利汀之醫藥組合物，該醫藥組合物具有高裝量一致性及/或就時間及醫藥劑型成本而言允許有效生產。

本發明之另一目的為提供包含利拉利汀之醫藥劑型，該

醫藥劑型具有良好的存放期、短崩解時間、良好的溶解特性及/或使利拉利汀在患者中具有高生物可用性。

本發明之另一目的為提供包含DPPIV抑制劑與SGLT2抑制劑組合之醫藥組合物。

本發明之另一目的為提供包含利拉利汀組合SGLT2抑制劑之醫藥組合物，該醫藥組合物不顯示或僅顯示最低限度的利拉利汀降解之跡象，且因此能夠具有良好至極佳的存放期。

本發明之另一目的為提供包含利拉利汀組合SGLT2抑制劑之醫藥組合物，該醫藥組合物具有高裝量一致性及/或就時間及醫藥劑型成本而言允許有效生產。

本發明之另一目的為提供包含利拉利汀組合SGLT2抑制劑之醫藥劑型，其具有良好的存放期、短崩解時間、良好的溶解特性及/或使利拉利汀在患者中具有高生物可用性。

本發明之另一目的為提供各包含利拉利汀組合SGLT2抑制劑之醫藥組合物及醫藥劑型，及預防代謝障礙(尤其第2型糖尿病)、減緩該代謝障礙進展、延遲或治療該代謝障礙之方法。

本發明之另一目的為提供各包含利拉利汀組合SGLT2抑制劑之醫藥組合物及醫藥劑型，及改善有需要患者(尤其第2型糖尿病患者)之血糖控制的方法。

本發明之另一目的為提供各包含利拉利汀組合SGLT2抑制劑之醫藥組合物及醫藥劑型，及改善儘管已進行抗糖尿



病藥物(例如二甲雙胍或SGLT2抑制劑或DPPIV抑制劑)進行單一療法但血糖控制仍不充分的患者之血糖控制的方法。

本發明之另一目的為提供各包含利拉利汀組合SGLT2抑制劑之醫藥組合物及醫藥劑型，及預防、減緩或延遲葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群進展成第2型糖尿病之方法。

本發明之另一目的為提供各包含利拉利汀組合SGLT2抑制劑之醫藥組合物及醫藥劑型，及預防選自由糖尿病併發症組成之群的病況或病症、減緩該病況或病症進展、延遲或治療該病況或病症之方法。

本發明之另一目的為提供各包含利拉利汀組合SGLT2抑制劑之醫藥組合物及醫藥劑型，及減輕有需要患者之體重或預防體重增加之方法。

本發明之另一目的為提供各包含利拉利汀組合SGLT2抑制劑之新穎醫藥組合物及醫藥劑型，其具有治療代謝障礙(尤其糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)及/或高血糖症)之高功效，具有良好至極佳的藥理學及/或藥物動力學及/或物理化學特性。

本發明之另一目的為提供在成本及/或時間方面高度有效之製備本發明醫藥劑型之方法。

由上下文之描述及實例，熟習此項技術者將顯而易見本發明之其他目的。

發明內容

在第一態樣中，本發明提供包含利拉利汀作為第一活性醫藥成份及一或多種賦形劑(尤其一或多種稀釋劑、一或多種黏合劑及/或一或多種崩解劑)之醫藥組合物。本發明醫藥組合物較佳為固體醫藥組合物，例如用於經口投與之固體醫藥組合物。

在本發明範疇內，已發現包含粒徑分布為 $X90 < 200 \mu\text{m}$ 之利拉利汀作為活性醫藥成份的醫藥組合物顯示有利的溶解概況及/或良好的生物可用性，且具有高裝量一致性且就時間及醫藥劑型成本而言允許有效生產。

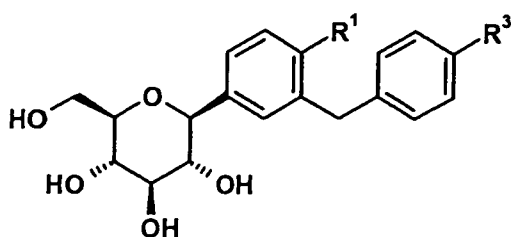
因此，在另一態樣中，本發明提供包含利拉利汀作為第一活性醫藥成份及一或多種賦形劑之醫藥組合物，其中第一活性成份之粒徑分布為 $X90 < 200 \mu\text{m}$ ，較佳由雷射繞射法根據體積確定。

此外，在本發明範疇內，已發現利拉利汀組合特定賦形劑不顯示或僅顯示最低限度的利拉利汀降解之跡象，且因此能夠具有良好至極佳的存放期。詳言之，已發現本發明之目的可用如上文所述僅包含一種稀釋劑之醫藥組合物實現。

此外，在本發明範疇內，已發現包含利拉利汀作為第一活性醫藥成份組合如下文所述之式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物作為SGLT2抑制劑之醫藥組合物不顯示或僅顯示最低限度的利拉利汀降解之跡象，且因此能夠具有良好至極佳的存放期。根據利拉利汀之化學特性及哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物的官能基(尤其哌喃葡糖苷基環及其中之

經基)，尚不能預測此結果。

因此，在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含利拉利汀作為活性醫藥成份；式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物



其中  $R^1$  表示氯或甲基且  $R^3$  表示乙基、乙炔基、乙氧基、(R)-四氫呋喃-3-基氧基或(S)-四氫呋喃-3-基氧基，或其前藥，作為第二活性醫藥成份；一或多種稀釋劑；一或多種黏合劑及一或多種崩解劑。

在本發明範疇內，已發現包含粒徑分布為  $1\ \mu\text{m} < X_{90} < 200\ \mu\text{m}$  之哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物作為活性醫藥成份的醫藥組合物顯示有利的溶解概況及/或良好的生物可用性，且具有高裝量一致性且就時間及醫藥劑型成本而言允許有效生產。

因此，在另一態樣中，本發明提供包含利拉利汀作為第一活性醫藥成份及如下文所述的式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物作為第二活性醫藥成份及一或多種賦形劑的醫藥組合物，其中第二活性成份之粒徑分布為  $1\ \mu\text{m} < X_{90} < 200\ \mu\text{m}$ ，較佳由雷射繞射法根據體積確定。

本發明醫藥組合物具有高裝量一致性且就時間及醫藥劑型(諸如錠劑及膠囊)成本而言允許有效生產。此外，此等

本發明醫藥劑型(尤其錠劑，諸如單層錠劑或雙層錠劑)不顯示或僅顯示最低限度的利拉利汀降解之跡象，且因此能夠具有長存放期。

因此，在另一態樣中，本發明提供包含本發明醫藥組合物之醫藥劑型。本發明醫藥劑型較佳為固體醫藥劑型，甚至更佳為用於經口投與之固體醫藥劑型。

在另一態樣中，本發明提供製備本發明醫藥劑型之方法，該方法包含一或多個粒化製程，其中一或兩種活性醫藥成份與一或多種賦形劑一起粒化。

此外，可發現包含利拉利汀組合如下文所述之式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物之醫藥組合物宜用於預防患者之代謝障礙、減緩該代謝障礙進展、延遲或治療該代謝障礙，尤其用於改善患者之血糖控制，例如含口服抗糖尿病藥物之現有療法的血糖控制不充分的患者。此開闢了治療及預防第2型糖尿病、過重、肥胖症、糖尿病併發症及相近疾病狀態之新穎治療可能性。

根據本發明之另一態樣，提供預防有需要患者之代謝障礙、減緩該代謝障礙進展、延遲或治療該代謝障礙之方法，該代謝障礙選自由以下組成之群：第1型糖尿病、第2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、高血糖症、餐後高血糖症、過重、肥胖症及代謝症候群，該方法之特徵在於向患者投與如上下文定義之醫藥組合物或醫藥劑型。

根據本發明之另一態樣，提供改善有需要患者之血糖控

制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血紅素HbA1c之方法，該方法之特徵在於向患者投與如上下文定義之醫藥組合物或醫藥劑型。

本發明之醫藥組合物及醫藥劑型亦可具有關於與葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群相關之疾病或病況的有價值疾病改善特性。

根據本發明之另一態樣，提供預防、減緩、延遲或逆轉有需要患者之葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群進展成第2型糖尿病之方法，該方法之特徵在於向患者投與如上下文定義之醫藥組合物或醫藥劑型。

藉由使用本發明之醫藥組合物及醫藥劑型，可改善有需要患者之血糖控制，亦可治療彼等與血液葡萄糖含量增加有關或由該增加引起之病況及/或疾病。

根據本發明之另一態樣，提供預防有需要患者之病況或病症、減緩該病況或病症進展、延遲或治療該病況或病症之方法，該病況或病症選自由以下組成之群：糖尿病併發症，諸如白內障及微血管及大血管疾病，諸如腎病變、視網膜病變、神經病變、組織缺血、糖尿病足、動脈硬化、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、穩定型心絞痛、中風、周邊動脈阻塞性疾病、心肌症、心臟衰竭、心律失常及血管再狹窄，該方法之特徵在於向患者投與如上下文定義之醫藥組合物或醫藥劑型。術語「組織缺

血」尤其包含糖尿病性大血管病變、糖尿病性微血管病變、傷口癒合異常及糖尿病性潰瘍。尤其可治療糖尿病性腎病變之一或多個態樣(諸如過度灌注、蛋白尿及白蛋白尿)、減緩其進展、或延遲或預防其發作。術語「微血管及大血管疾病」及「微血管及大血管併發症」在本申請案中可互換使用。

藉由投與本發明之醫藥組合物及醫藥劑型且歸因於SGLT2抑制劑之活性，過量血液葡萄糖含量不會轉化成不可溶儲存形式(如脂肪)，而是經由患者之尿排泄。因此，結果為體重不增加或甚至體重減輕。

根據本發明之另一態樣，提供在減輕需要患者之體重或預防體重增加或促進體重減輕之方法，該方法之特徵在於向患者投與如上下文定義之醫藥組合物或醫藥劑型。

本發明醫藥組合物中作為SGLT2抑制劑之哌喃葡萄糖苷基取代之苯衍生物之藥理學效應與胰島素無關。因此，有可能在不對胰腺 $\beta$ 細胞產生額外損傷下改善血糖控制。藉由投與本發明之醫藥組合物或醫藥劑型，可延遲或預防 $\beta$ 細胞退化及 $\beta$ 細胞功能降低，諸如胰腺 $\beta$ 細胞之細胞凋亡或壞死。此外，可改善或恢復胰腺細胞之功能，且增加胰腺 $\beta$ 細胞之數目及大小。可能顯示，可藉由用本發明醫藥組合物或醫藥劑型處理使高血糖症擾亂之胰腺 $\beta$ 細胞的分化狀態及增生正常化。

根據本發明之另一態樣，提供預防、減緩、延遲或治療有需要患者之胰腺 $\beta$ 細胞退化及/或胰腺 $\beta$ 細胞功能降低、

及/或改善及/或恢復胰腺 $\beta$ 細胞之功能、及/或恢復胰島素分泌功能之方法，該方法之特徵在於向患者投與如上下文定義之醫藥組合物或醫藥劑型。

藉由投與本發明之醫藥組合物及醫藥劑型，可降低或抑制脂肪在肝臟中之異常積聚。因此，根據本發明之另一態樣，提供預防、減緩、延遲或治療有需要患者之由肝臟脂肪異常積聚引起之疾病或病況的方法，該方法之特徵在於向患者投與如上下文定義之醫藥組合物或醫藥劑型。由肝臟脂肪異常積聚引起之疾病或病況尤其選自由以下組成之群：一般脂肪肝(general fatty liver)、非酒精性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、營養過度誘發之脂肪肝、糖尿病性脂肪肝、酒精誘發之脂肪肝或中毒性脂肪肝。

由此，本發明之另一態樣提供保持及/或提高有需要患者之胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性之方法，該方法之特徵在於向患者投與如上下文定義之醫藥組合物或醫藥劑型。

根據本發明之另一態樣，提供本發明醫藥組合物之用途，其用於製造在有需要患者中實現以下目的之藥物：

- 預防選自由以下組成之群的代謝障礙、減緩該代謝障礙進展、延遲或治療該代謝障礙：第1型糖尿病、第2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、高血糖症、餐後高血糖症、過重、肥胖症及代謝症候群；或

- 改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血紅素HbA1c；或
- 預防、減緩、延遲或逆轉葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群進展成第2型糖尿病；或
- 預防選自由以下組成之群的病況或病症、減緩該病況或病症進展、延遲或治療該病況或病症：糖尿病併發症，諸如白內障及微血管及大血管疾病，諸如腎病變、視網膜病變、神經病變、組織缺血、糖尿病足、動脈硬化、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、穩定型心絞痛、中風、周邊動脈阻塞性疾病、心肌症、心臟衰竭、心律失常及血管再狹窄；或
- 減輕體重或預防體重增加或促進體重減輕；或
- 預防、減緩、延遲或治療胰腺β細胞退化及/或胰腺β細胞功能之降低，及/或改善及/或恢復胰腺β細胞之功能及/或恢復胰島素分泌功能；或
- 預防、減緩、延遲或治療由肝臟脂肪異常積聚引起之疾病或病況；或
- 保持及/或提高胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性。

根據本發明之另一態樣，提供本發明之醫藥組合物或醫藥劑型之用途，其用於製造供如上下文所述之治療性及預防性方法用之藥物。

定義



本發明醫藥組合物或醫藥劑型之術語「活性成份」或「活性醫藥成份」意謂利拉利汀及視情況選用的本發明之式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物，尤其化合物(I.3)。

人類患者之術語「體重指數」或「BMI」定義為以公斤計之體重除以以公尺計之身高的平方，如此BMI的單位為 $\text{kg}/\text{m}^2$ 。

術語「過重」定義為個體之BMI大於或 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 且小於 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 之病況。術語「過重」及「肥胖前期」可互換使用。

術語「肥胖症」定義為個體之BMI等於或大於 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 之病況。根據WHO定義，術語肥胖症可如下分類：術語「I級肥胖症」為BMI等於或大於 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 但小於 $35 \text{ kg}/\text{m}^2$ 之病況；術語「II級肥胖症」為BMI等於或大於 $35 \text{ kg}/\text{m}^2$ 但小於 $40 \text{ kg}/\text{m}^2$ 之病況；術語「III級肥胖症」為BMI等於或大於 $40 \text{ kg}/\text{m}^2$ 之病況。

術語「內臟型肥胖症」定義為量測到男性腰臀比大於或等於1.0且女性腰臀比大於或等於0.8之病況。其定義胰島素抗性及發展前期糖尿病之風險。

術語「腹型肥胖症」一般定義為男性腰圍 $>40$ 吋或 $102 \text{ cm}$ 且女性腰圍 $>35$ 吋或 $94 \text{ cm}$ 之病況。就日本種族(Japanese ethnicity)或日本患者而言，腹型肥胖症可定義為男性腰圍 $\geq 85 \text{ cm}$ 且女性腰圍 $\geq 90 \text{ cm}$ (例如參看日本代謝症候群診斷調查委員會(investigating committee for the diagnosis of metabolic syndrome in Japan))。

術語「**血糖正常**」定義為個體空腹血液葡萄糖濃度在正常範圍，即大於 70 mg/dL(3.89 mmol/L)且小於 100 mg/dL(5.6 mmol/L)內之情況。「空腹」一詞具有醫學術語之一般含義。

術語「**高血糖症**」定義為個體空腹血液葡萄糖濃度高於正常範圍，即大於 100 mg/dL(5.6 mmol/L)之病況。「空腹」一詞具有醫學術語之一般含義。

術語「**低血糖症**」定義為個體血液葡萄糖濃度低於正常範圍，尤其小於 70 mg/dL(3.89 mmol/L)之病況。

術語「**餐後高血糖症**」定義為個體餐後 2 小時血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度大於 200 mg/dL(11.11 mmol/L)之病況。

術語「**空腹血液葡萄糖異常**」或「**IFG**」定義為個體空腹血液葡萄糖濃度或空腹血清葡萄糖濃度在 100 至 125 mg/dl(亦即 5.6 至 6.9 mmol/l)範圍內，尤其大於 110 mg/dL 且小於 126 mg/dl(7.00 mmol/L)之病況。「正常空腹葡萄糖」個體之空腹葡萄糖濃度小於 100 mg/dl，亦即小於 5.6 mmol/l。

術語「**葡萄糖耐受性異常**」或「**IGT**」定義為個體餐後 2 小時血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度大於 140 mg/dl(7.78 mmol/L)且小於 200 mg/dL(11.11 mmol/L)之病況。異常葡萄糖耐受性(亦即餐後 2 小時血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度)可以空腹後攝取 75 g 葡萄糖之後 2 小時，每分升血漿之葡萄糖毫克數的血糖含量量度。「正常葡萄糖耐受性」個體

的餐後2小時血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度小於140 mg/dl (7.78 mmol/L)。

術語「高胰島素血症」定義為具胰島素抗性且血糖正常或血糖不正常個體之空腹或餐後血清或血漿胰島素濃度高於無胰島素抗性且腰臀比 $<1.0$ (男性)或 $<0.8$ (女性)之正常瘦個體的病況。

術語「胰島素敏感」、「胰島素抗性改善」或「胰島素抗性降低」同義且可互換使用。

術語「胰島素抗性」定義為需要循環胰島素含量超過對葡萄糖負荷之正常反應以保持正常血糖狀態之狀態(Ford ES等人, *JAMA*. (2002) 287:356-9)。測定胰島素抗性之方法為正常血糖-高胰島素血症性鉗夾測試(euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp test)。在組合胰島素-葡萄糖輸注技術範疇內測定胰島素與葡萄糖之比率。若葡萄糖吸收低於所研究背景群體之25%，則認為具有胰島素抗性(WHO定義)。比鉗夾測試簡易得多的是所謂的迷你模型(minimal model)，其中在靜脈內葡萄糖耐受性測試期間，在固定時間間隔下量測血液中之胰島素及葡萄糖濃度，且由此計算胰島素抗性。以此方法不可能區別肝胰島素抗性與周邊胰島素抗性。

此外，可藉由評定「胰島素抗性之穩態模型評定(HOMA-IR)」計分(胰島素抗性之可靠指示)來定量胰島素抗性(即具胰島素抗性患者對療法之反應)、胰島素敏感性及高胰島素血症(Katsuki A等人, *Diabetes Care* 2001; 24:

362-5)。進一步參考測定胰島素敏感性之HOMA指數的方法(Matthews等人, *Diabetologia* 1985, 28:412-19)、測定完整胰島素原與胰島素之比率的方法(Forst等人, *Diabetes* 2003, 52(增刊1): A459)及正常血糖鉗夾研究。此外, 可以胰島素敏感性之潛在替代者來監測血漿脂聯素(adiponectin)含量。用下式計算穩態評定模型(HOMA)-IR計分對胰島素抗性之估算(Galvin P等人, *Diabet Med* 1992;9:921-8):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{空腹血清胰島素}(\mu\text{U/mL})] \times [\text{空腹血漿葡萄糖}(\text{mmol/L})/22.5]$$

通常, 在每日臨床實踐中使用其他參數評定胰島素抗性。較佳地, 使用例如患者之三酸甘油酯濃度, 因為三酸甘油酯含量之增加與胰島素抗性之存在具顯著相關性。

具發展IGT或IFG或第2型糖尿病傾向的患者為具有高胰島素血症且定義為胰島素抵抗之血糖正常者。具有胰島素抗性之典型患者一般過重或肥胖。若可偵測到胰島素抗性, 則此為出現前期糖尿病之強有力指示。因此, 為了保持葡萄糖穩態, 該個體可能需要健康個體2-3倍的胰島素, 否則將導致任何臨床症狀。

研究胰腺 $\beta$ 細胞功能之方法與上文關於胰島素敏感性、高胰島素血症或胰島素抗性之方法類似: 可例如藉由測定 $\beta$ 細胞功能之HOMA指數(Matthews等人, *Diabetologia* 1985, 28:412-19)、完整胰島素原與胰島素之比率(Forst等人, *Diabetes* 2003, 52(增刊1): A459)、口服葡萄糖耐受性測試或膳食耐受性測試後胰島素/C-肽分泌或藉由採用高血糖

症鉗夾研究及/或在頻繁取樣之靜脈內葡萄糖耐受性測試後建立迷你模型(*Stumvoll*等人, *Eur J Clin Invest* 2001, 31:380-81)來量測 $\beta$ 細胞功能之改善。

術語「前期糖尿病」為個體易發展第2型糖尿病之病況。前期糖尿病擴展了葡萄糖耐受性異常之定義，使其包括空腹血液葡萄糖在高正常範圍( $\geq 100$  mg/dL)內(*J. B. Meigs*等人, *Diabetes* 2003; 52:1475-1484)且具有空腹高胰島素血症(高血漿胰島素濃度)之個體。美國糖尿病協會(American Diabetes Association)及美國國立糖尿病、消化與腎病研究所(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)共同發布的題為「The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes」之狀況報告中闡述鑑別前期糖尿病為健康嚴重威脅之科學及醫學基礎(*Diabetes Care* 2002; 25:742-749)。

可能具有胰島素抗性之個體為具有兩個或兩個以上以下特徵之個體：1)過重或肥胖、2)高血壓、3)高脂質血症、4)一或多個一級親屬診斷患有IGT或IFG或第2型糖尿病。可藉由計算HOMA-IR計分確認此等個體之胰島素抗性。出於本發明之目的，胰島素抗性定義為個體之HOMA-IR計分 $>4.0$ 或HOMA-IR計分高於實驗室所進行葡萄糖及胰島素分析法所定義之正常值上限的臨床病況。

術語「第2型糖尿病」定義為個體空腹血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度大於125 mg/dL(6.94 mmol/L)之病況。血液葡萄糖值之量測為常規醫學分析中之標準程序。若進行葡

葡萄糖耐受性測試，則糖尿病患者之血糖含量將超過空腹時攝取 75 g 葡萄糖後 2 小時每分升血漿 200 mg 葡萄糖 (11.1 mmol/l) 之數值。在葡萄糖耐受性測試中，對空腹 10-12 小時後的測試患者經口投與 75 g 葡萄糖，且在即將攝取葡萄糖之前及攝取葡萄糖之後 1 小時及 2 小時記錄血糖含量。在健康個體中，攝取葡萄糖之前的血糖含量將為每分升血漿 60 至 110 mg，攝取葡萄糖後 1 小時，將小於 200 mg/dL，且攝取後 2 小時，將小於 140 mg/dL。若攝取後 2 小時，數值為 140 至 200 mg，則視其為異常葡萄糖耐受性。

術語「晚期第 2 型糖尿病」包括繼發性藥物失敗、具胰島素療法適應症且進展成微血管及大血管併發症，(例如糖尿病性腎病變或冠狀動脈心臟病(CHD)之患者。

術語「HbA1c」係指血紅素 B 鏈之非酶促糖化之產物。熟習此項技術者熟知其測定。在監測糖尿病之治療時，HbA1c 值尤其重要。因為 HbA1c 的產生基本上視血糖含量及紅血球壽命而定，所以 HbA1c 在「血糖記憶」意義上反映前 4-6 週的平均血糖含量。HbA1c 值始終由糖尿病積極治療良好調節(亦即樣品之總血紅素 < 6.5%) 之糖尿病患者顯然受到較佳保護，而避免糖尿病性微血管病變。舉例而言，二甲雙胍本身使糖尿病患者之 HbA1c 值平均改善約 1.0-1.5%。在所有糖尿病患者中，此 HbA1c 值降低不足以達到所需之 HbA1c < 6.5% 且較佳 < 6% 的目標範圍。

在本發明範疇中，術語「不充分血糖控制」或「不當血糖控制」意謂患者顯示 HbA1c 值高於 6.5%，尤其高於

7.0%，甚至更佳高於7.5%，尤其高於8%之情況。

「代謝症候群」，亦稱為「X症候群」（在代謝障礙情況下使用），亦稱為「代謝不良症候群」，為主要特徵為胰島素抗性之症候群(syndrome complex)(Laaksonen DE等人, *Am J Epidemiol* 2002;156:1070-7)。根據ATP III/NCEP指南(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)，當存在三個或三個以上以下風險因素時，診斷為代謝症候群：

- 1.腹型肥胖症，定義為男性腰圍>40吋或102 cm，且女性腰圍>35吋或94 cm；或就日本種族或日本患者而言，定義為男性腰圍 $\geq$ 85 cm且女性腰圍 $\geq$ 90 cm；
- 2.三酸甘油酯： $\geq$ 150 mg/dL
- 3.男性HDL-膽固醇<40 mg/dL
- 4.血壓 $\geq$ 130/85 mm Hg(SBP $\geq$ 130或DBP $\geq$ 85)
- 5.空腹血液葡萄糖 $\geq$ 100 mg/dL

已驗證NCEP定義(Laaksonen DE等人, *Am J Epidemiol.* (2002) 156:1070-7)。亦可由醫學分析中及例如Thomas L (編): 「Labor und Diagnose」, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000中描述之標準方法測定血液中之三酸甘油酯及HDL膽固醇。

根據常用定義，若收縮壓(SBP)超過140 mm Hg之值且舒張壓(DBP)超過90 mm Hg之值，則診斷為高血壓。若患者罹患明顯的糖尿病，則目前推薦收縮壓降至低於130 mm Hg的程度且舒張壓降至低於80 mm Hg。

術語「治療」包含治療性處理已發展該病況、尤其明顯形式之病況的患者。治療性處理可為減輕特定適應症之症狀的症狀治療，或逆轉或部分逆轉適應症之狀況或停止或減緩疾病進展的病因處理。因此，本發明組合物及劑型及方法可用作例如經一段時間的治療性處理以及長期療法。

術語「預防性處理」及「預防」可互換使用，且包含處理處於發展上文所述病況之風險中的患者，從而降低該風險。

如本文所用之術語「治療有效量」係指在哺乳動物個體或患者中實現所要治療反應(例如降低血液葡萄糖含量、降低HbA1c或減輕體重)之活性醫藥成份的量或劑量，但劑量較佳不在個體或患者中引起低血糖症。在醫藥組合物或醫藥劑型包含兩種活性醫藥成份之情形下，如本文所用之術語「治療有效量」係指在哺乳動物個體或患者中實現所要治療反應(例如降低血液葡萄糖含量、降低HbA1c或減輕體重)之各別活性醫藥成份組合另一活性醫藥成份的量或劑量，但劑量較佳不在個體或患者中引起低血糖症。

術語「錠劑」包含無包衣之錠劑及具有一或多層包衣之錠劑。此外，「術語」錠劑包含具有1、2、3層或甚至更多層之錠劑及壓製包衣錠劑，其中上述各類型之錠劑可無包



衣或具有一或多層包衣。術語「錠劑」亦包含微錠劑、熔融錠劑、咀嚼錠、發泡錠劑及口腔崩解錠。

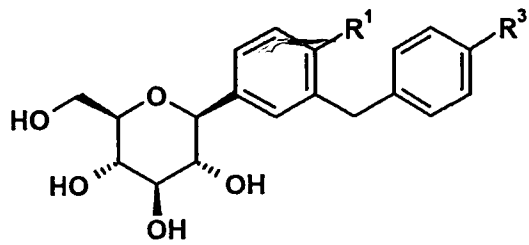
術語「藥典」係指標準藥典，諸如「USP 31-NF 26 through Second Supplement」(United States Pharmacopeial Convention)或「European Pharmacopoeia 6.3」(European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2000-2009)。

### 【實施方式】

本發明之態樣(尤其醫藥組合物、醫藥劑型、方法及用途)係指利拉利汀及如上下文定義之哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物。

如本文所用之術語「利拉利汀」係指利拉利汀及其醫藥學上可接受之鹽，包括其水合物及溶劑合物，及其結晶型。結晶型描述於WO 2007/128721中。較佳結晶型為其中所述之多晶型物A及B。製造利拉利汀之方法描述於例如專利申請案WO 2004/018468及WO 2006/048427中。利拉利汀與結構上相當之DPP IV抑制劑不同，因為當其與本發明之哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物組合使用時，其合併特殊效能及長效作用與有利的藥理學特性、受體選擇性及有利的副作用概況或產生出乎意料的治療優勢或改善。

哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物由式(I)定義，



其中  $R^1$  表示氯或甲基且  $R^3$  表示乙基、乙炔基、乙氧基、 $(R)$ -四氫呋喃-3-基氧基或  $(S)$ -四氫呋喃-3-基氧基；或其前藥。

式 (I) 化合物及其合成方法描述於例如以下專利申請案中：WO 2005/092877、WO 2006/117360、WO 2006/117359、WO 2006/120208、WO 2006/064033、WO 2007/028814、WO 2007/031548、WO 2008/049923。

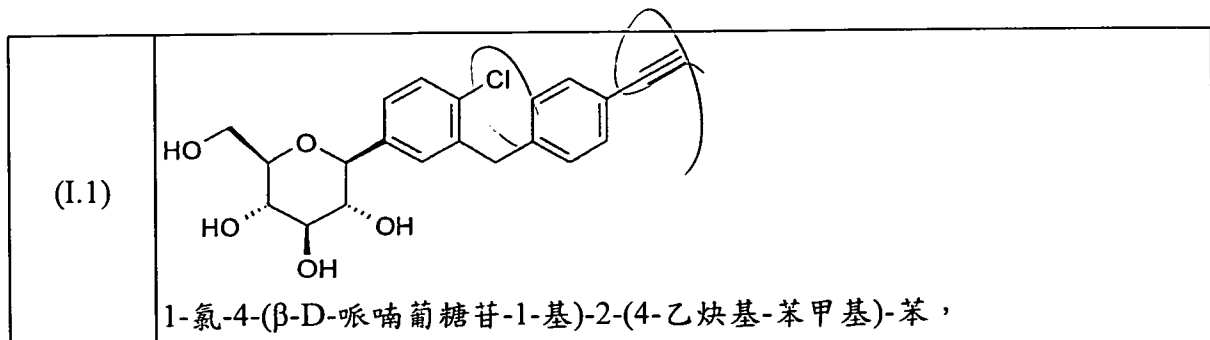
在上文式 (I) 呋喃葡糖苷基取代之苯衍生物中，以下取代基定義較佳。

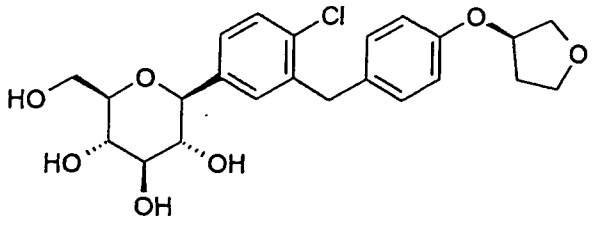
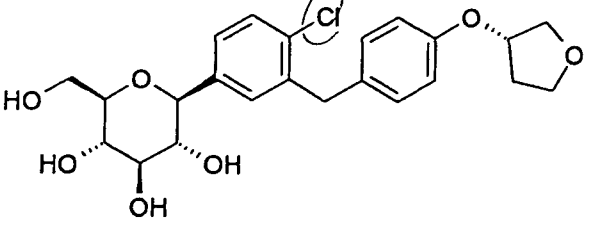
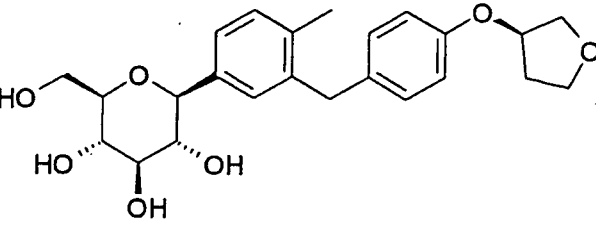
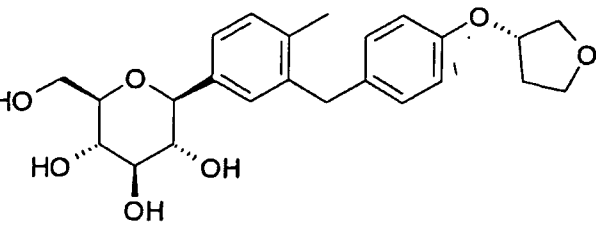
$R^1$  較佳表示氯。

$R^3$  較佳表示乙炔基、 $(R)$ -四氫呋喃-3-基氧基或  $(S)$ -四氫呋喃-3-基氧基。

$R^3$  最佳表示  $(R)$ -四氫呋喃-3-基氧基或  $(S)$ -四氫呋喃-3-基氧基。

較佳式 (I) 呋喃葡糖苷基取代之苯衍生物係選自化合物 (I.1) 至 (I.5) 之群：



(I.2)	 <p>1-氯-4-(β-D-吡喃葡糖苷-1-基)-2-[4-(<i>R</i>)-四氫呋喃-3-基氧基]-苯甲基]-苯，</p>
(I.3)	 <p>1-氯-4-(β-D-吡喃葡糖苷-1-基)-2-[4-(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基氧基]-苯甲基]-苯，</p>
(I.4)	 <p>1-甲基-2-[4-(<i>R</i>)-四氫呋喃-3-基氧基]-苯甲基]-4-(β-D-吡喃葡糖苷-1-基)-苯，</p>
(I.5)	 <p>1-甲基-2-[4-(<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基氧基]-苯甲基]-4-(β-D-吡喃葡糖苷-1-基)-苯。</p>

甚至更佳之式(I)吡喃葡糖苷基取代之苯衍生物係選自化合物(I.2)及(I.3)。

根據本發明，應理解，上文所列之式(I)吡喃葡糖苷基取代之苯衍生物的定義亦包含其水合物、溶劑合物及其多晶型、及其前藥。關於較佳化合物(I.1)，有利的結晶型描述於國際專利申請案WO 2007/028814中，該申請案以全文引用的方式併入本文中。關於較佳化合物(I.2)，有利的結晶

型描述於國際專利申請案 WO 2006/117360 中，該申請案以全文引用的方式併入本文中。關於較佳化合物 (I.3)，有利的結晶型描述於國際專利申請案 WO 2006/117359 中，該申請案以全文引用的方式併入本文中。關於較佳化合物 (I.5)，有利的結晶型描述於國際專利申請案 WO 2008/049923 中，該申請案以全文引用的方式併入本文中。此等結晶型具有良好的溶解度特性，其賦予哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物良好的生物可用性。此外，結晶型為物理化學穩定的，且因此提供醫藥組合物良好的存放期穩定性。

化合物 (I.3) 之較佳結晶型 (I.3X) 之特徵在於 X 射線粉末繞射圖在 18.84、20.36 及 25.21 度  $2\Theta$  ( $\pm 0.1$  度  $2\Theta$ ) 處包含峰值，其中該 X 射線粉末繞射圖 (XRPD) 使用  $\text{CuK}\alpha_1$  輻射製得。

詳言之，該 X 射線粉末繞射圖在 14.69、18.84、19.16、19.50、20.36 及 25.21 度  $2\Theta$  ( $\pm 0.1$  度  $2\Theta$ ) 處包含峰值，其中該 X 射線粉末繞射圖使用  $\text{CuK}\alpha_1$  輻射製得。

詳言之，該 X 射線粉末繞射圖在 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  $2\Theta$  ( $\pm 0.1$  度  $2\Theta$ ) 處包含峰值，其中該 X 射線粉末繞射圖使用  $\text{CuK}\alpha_1$  輻射製得。

更特定言之，結晶型 (I.3X) 之特徵在於使用  $\text{CuK}\alpha_1$  輻射製得之 X 射線粉末繞射圖，該 X 射線粉末繞射圖在表 1 所含之度數  $2\Theta$  ( $\pm 0.1$  度  $2\Theta$ ) 處包含峰值。

表 1： 結晶型 (I.3X) 之 X 射線粉末繞射圖 (僅列出  $2\theta$  至多為  $30^\circ$  之峰值)：

$2\theta$ [ $^\circ$ ]	d 值 [ $\text{\AA}$ ]	強度 $I/I_0$ [%]
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

甚至更特定言之，結晶型 (I.3X) 之特徵在於使用  $\text{CuK}\alpha_1$  輻射製得之 X 射線粉末繞射圖，該 X 射線粉末繞射圖在圖 1 所示之度數  $2\theta (\pm 0.1 \text{度 } 2\theta)$  處包含峰值。

此外，結晶型(I.3X)之特徵在於熔點為約 $149^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 的(經由DSC確定；以起始溫度評估；加熱速率為 $10\text{ K/min}$ )。圖2中顯示所獲得之DSC曲線。

在本發明範疇內，使用過渡模式之STOE-STADI P繞射儀記錄X射線粉末繞射圖，該繞射儀裝配有位置敏感偵測器(OED)及Cu陽極作為X射線源( $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 輻射， $\lambda=1.54056\text{ \AA}$ ， $40\text{ kV}$ ， $40\text{ mA}$ )。在上表1中，值「 $2\Theta[^{\circ}]$ 」表示以度計之繞射角，且值「 $d[\text{Å}]$ 」表示以 $\text{Å}$ 計之晶格面之間的指定距離。圖1所示之強度以單位cps(每秒鐘計數)表示。

為了允許實驗誤差，應認為上述 $2\Theta$ 值精確至 $\pm 0.1$ 度 $2\Theta$ ，尤其 $\pm 0.05$ 度 $2\Theta$ 。亦即，當評定化合物(I.3)之既定晶體樣品是否為本發明之結晶型時，若實驗上所觀察到之樣品之 $2\Theta$ 值在上文所述之特徵值 $\pm 0.1$ 度 $2\Theta$ 內，尤其若在該特徵值 $\pm 0.05$ 度 $2\Theta$ 內，則應認為其與該特徵值一致。

由DSC(差示掃描熱量測定)使用DSC 821(Mettler Toledo)確定熔點。

關於活性醫藥成份，可發現醫藥組合物及劑型之溶解特性及因此活性成份之生物可用性尤其受各別活性醫藥成份的粒徑及粒徑分布影響。在本發明之醫藥組合物及醫藥劑型中，活性醫藥成份之粒徑分布較佳使得就以體積計之分布而言，至少90%之各別活性醫藥成份粒子之粒徑小於 $200\text{ }\mu\text{m}$ ，亦即 $X_{90} < 200\text{ }\mu\text{m}$ 。

詳言之，在本發明之醫藥組合物及醫藥劑型中，利拉利汀(例如其結晶型)之粒徑分布(以體積計)較佳使得至少90%

之各別活性醫藥成份之粒徑小於 200  $\mu\text{m}$ ，亦即  $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ ，更佳  $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 。粒徑分布更佳使得  $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ ，甚至更佳  $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$ 。此外，粒徑分布較佳使得  $X_{90} > 0.1 \mu\text{m}$ ，更佳  $X_{90} \geq 1 \mu\text{m}$ ，最佳  $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$ 。因此，較佳粒徑分布使得  $0.1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$ ，尤其  $0.1 \mu\text{m} < X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ ，更佳  $1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ ，甚至更佳  $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 。利拉利汀之粒徑分布之較佳實例使得  $X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$  或  $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ 。

此外，在本發明之醫藥組合物及醫藥劑型中，利拉利汀(例如其結晶型)之粒徑分布(以體積計)較佳使得  $X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$ ，更佳  $X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ ，甚至更佳  $X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ ，最佳  $X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$ 。此外，粒徑分布較佳使得  $X_{50} \geq 0.1 \mu\text{m}$ ，更佳  $X_{50} \geq 0.5 \mu\text{m}$ ，甚至更佳  $X_{50} \geq 4 \mu\text{m}$ 。因此，較佳粒徑分布使得  $0.1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$ ，尤其  $0.5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ ，更佳  $4 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ ，甚至更佳  $4 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ 。較佳實例為  $8 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$ 。

此外，在本發明之醫藥組合物及醫藥劑型中，利拉利汀(例如其結晶型)之粒徑分布(以體積計)較佳使得  $X_{10} \geq 0.05 \mu\text{m}$ ，更佳  $X_{10} \geq 0.1 \mu\text{m}$ ，甚至更佳  $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$ 。

詳言之，關於式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物、尤其化合物(I.3)，令人驚奇地發現粒徑過小會影響例如藉由黏附或成膜之可製造性。另一方面，粒子過大會不利影響醫藥組合物及劑型之溶解特性且因此不利影響生物可用性。下文描述粒徑分布之較佳範圍。

在本發明之醫藥組合物及醫藥劑型中，式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物、尤其化合物(I.3)(例如其結晶型(I.3X))之粒徑分布(以體積計)較佳使得至少90%之各別活性醫藥成份的粒徑小於200  $\mu\text{m}$ ，亦即 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ ，較佳 $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 。粒徑分布更佳使得 $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ ，甚至更佳 $X_{90} \leq 90 \mu\text{m}$ 。此外，粒徑分布較佳使得 $X_{90} \geq 1 \mu\text{m}$ ，更佳 $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$ ，甚至更佳 $X_{90} \geq 10 \mu\text{m}$ 。因此，較佳粒徑分布使得 $1 \mu\text{m} \leq X_{90} < 200 \mu\text{m}$ ，尤其 $1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ ，更佳 $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ ，甚至更佳 $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ ，甚至更佳 $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 。較佳實例為 $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$ 。另一較佳實例為 $20 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ 。

此外，在本發明之醫藥組合物及醫藥劑型中，式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物、尤其化合物(I.3)(例如其結晶型(I.3X))之粒徑分布(以體積計)較佳使得 $X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$ ，更佳 $X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ ，甚至更佳 $X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ ，最佳 $X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$ 。此外，粒徑分布較佳使得 $X_{50} \geq 1 \mu\text{m}$ ，更佳 $X_{50} \geq 5 \mu\text{m}$ ，甚至更佳 $X_{50} \geq 8 \mu\text{m}$ 。因此，較佳粒徑分布使得 $1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$ ，尤其 $1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ ，更佳 $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ ，甚至更佳 $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ 。較佳實例為 $8 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$ 。

此外，在本發明之醫藥組合物及醫藥劑型中，式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物、尤其化合物(I.3)(例如其結晶型(I.3X))之粒徑分布(以體積計)較佳使得 $X_{10} \geq 0.1 \mu\text{m}$ ，更佳 $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$ ，甚至更佳 $X_{10} \geq 1 \mu\text{m}$ 。

因此，本發明之醫藥組合物或醫藥劑型之特徵較佳可為



上述特定粒徑分布 X90、X50及/或 X10或以下實施例中之一者：

實施例	利拉利汀	哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物，尤其化合物(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	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $4 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0.1 \mu\text{m}$	$X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$

值 X90 係指使用雷射繞射儀量測之體積分布的 90% 值。換言之，出於本發明之目的，X90 值表示根據體積分布，90% 之量的粒子所低於的粒徑。類似地，值 X50 係指使用雷射繞射儀量測之體積分布的 50% 值 (中值)。換言之，出於本發明之目的，X50 值表示根據體積分布，50% 之量的粒子所低於的粒徑。類似地，值 X10 係指使用雷射繞射儀

量測之體積分布的10%值。換言之，出於本發明之目的，X10值表示根據體積分布，10%之量的粒子所低於的粒徑。

較佳地，上下文所有X90、X50、X10值係以體積計且由雷射繞射法(尤其小角度雷射光散射，亦即Fraunhofer繞射)來測定。實驗部分中描述較佳測試。雷射繞射法對粒子體積敏感且提供體積平均粒徑，若密度恆定，則此等效於重量平均粒徑。熟習此項技術者已知一種技術所得之粒徑分布測定結果可與另一技術所得之結果相關，例如以經驗為基礎由常規實驗確定。或者，可由顯微法(尤其電子顯微法或掃描電子顯微法)測定醫藥組合物或劑型中之粒徑分布。

為了提供由活性醫藥成份組成之適合起始物質，研磨(例如噴射研磨或針磨)諸如利拉利汀或哌喃葡萄糖苷基取代之苯衍生物，尤其化合物(I.3)及其結晶型(I.3X)。

在下文中，進一步詳細描述本發明醫藥組合物中之較佳賦形劑及載劑。賦形劑較佳為醫藥學上可接受的。

較佳選擇賦形劑以使其與利拉利汀相容，亦即使得醫藥組合物中不存在或僅存在最低限度的利拉利汀降解。可在標準測試中測試降解，例如在40°C及75%相對濕度下儲存6個月之後測試。在此情形中，術語「最低限度的降解」應意謂利拉利汀之化學降解小於5重量%，較佳小於3重量%，甚至更佳小於2重量%的利拉利汀。可由熟知分析法，例如使用HPLC或UV法測定含量及因此降解。

在本發明醫藥組合物中，賦形劑較佳包含一或多種稀釋劑。

此外，在本發明醫藥組合物中，賦形劑較佳包含一或多種稀釋劑及一或多種黏合劑。

此外，在本發明醫藥組合物中，賦形劑較佳包含一或多種稀釋劑、及一或多種黏合劑、及一或多種崩解劑、及視情況選用之其他成份。

此外，在本發明醫藥組合物中，賦形劑甚至更佳包含一或多種稀釋劑、及一或多種黏合劑、及一或多種崩解劑、及一或多種潤滑劑、及視情況選用之其他成份。

一些賦形劑可同時具有兩種或兩種以上功能，例如可充當稀釋劑及黏合劑，或充當黏合劑及崩解劑，或充當稀釋劑、黏合劑及崩解劑。

當活性醫藥成份之量較小時，添加一或多種稀釋劑(另一術語為填充劑)，且因此實現根據藥典之最小錠劑重量(例如100 mg或100 mg以上)及令人滿意的裝量一致性(例如標準差<3%)。觀察到例如乳糖、蔗糖及微晶纖維素之常見稀釋劑與利拉利汀不相容。

適於本發明醫藥組合物之一或多種稀釋劑較佳選自由以下組成之群：纖維素(尤其纖維素粉末)、磷酸氫鈣(尤其無水磷酸氫鈣或二水合磷酸氫鈣)、赤藻糖醇、甘露糖醇、澱粉、預膠凝化澱粉及木糖醇，包括上述物質之衍生物及水合物。稀釋劑預膠凝化澱粉顯示額外的黏合劑特性。在上文所列之稀釋劑中，甘露糖醇及預膠凝化澱粉尤其較

佳。

在本發明醫藥組合物包含一種稀釋劑之情形中，則稀釋劑較佳為甘露糖醇或預膠凝化澱粉，最佳為甘露糖醇。

在本發明醫藥組合物包含兩種或兩種以上稀釋劑之情形中，則第一稀釋劑較佳為甘露糖醇且第二稀釋劑係選自如上文所述之稀釋劑之群，甚至更佳為顯示額外的黏合劑特性的預膠凝化澱粉。

如上下文所述之甘露糖醇較佳為適於粒化之小粒徑等級。實例為Pearlitol™ 50C(Roquette)。

如上下文所述之預膠凝化澱粉可為任何市售等級。實例為Starch 1500™(Colorcon)。

本發明醫藥組合物較佳不包含選自由以下組成之群的物質：葡萄糖、果糖、蔗糖、乳糖及麥芽糊精，尤其乳糖。較佳所包含之上述群之物質(尤其乳糖)之量不超過總組合物之2重量%，甚至更佳所含之量不超過總組合物之0.5重量%。

醫藥組合物中之一或多種黏合劑提供醫藥組合物(例如在粒化期間)及壓製錠劑黏附性。其增加稀釋劑中已存在之凝聚強度。常見黏合劑例如為蔗糖及微晶纖維素，觀察到其與利拉利汀不相容。

一或多種適於本發明醫藥組合物之黏合劑較佳選自由以下組成之群：共聚維酮(copovidone)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)及聚乙烯吡咯啉酮、預膠凝化澱粉及低取代羥丙基纖維素(L-HPC)，包括上文所述物

質之衍生物及水合物。甚至更佳之黏合劑為共聚維酮及/或預膠凝化澱粉。

如上下文所述之共聚維酮較佳為乙烯基吡咯啉酮與乙酸乙烯酯之共聚物，其分子量較佳為約45000至約70000。實例為Kollidon™ VA 64(BASF)。

如上下文所述之羥丙基甲基纖維素(亦稱為HPMC或羥丙甲纖維素)較佳為羥丙甲纖維素2910。羥丙基甲基纖維素之黏度較佳在約4 cps至約6 cps範圍內。實例為Methocel™ E5 Prem LV(Dow Chemicals)。

如上下文所述之羥丙基纖維素(亦稱為HPC)之黏度範圍較佳在約300 mPa·s至約600 mPa·s範圍內。羥丙基纖維素之分子量較佳為約60000至約100000，例如為約80000。實例為Klucel™ EF(Aqualon)。

如上下文所述之聚乙烯吡咯啉酮(亦稱為PVP、聚維酮(polyvidone或povidone))之分子量較佳為約28000至約54000。聚乙烯吡咯啉酮之黏度範圍較佳為約3.5 mPa·s至約8.5 mPa·s。實例為Kollidon™ 25或Kollidon™ 30(BASF)。

如上下文所述之低取代羥丙基纖維素(亦稱為L-HPC)的羥丙基含量較佳在約5重量%至約16重量%範圍內。

如上文所述之黏合劑預膠凝化澱粉及L-HPC顯示額外的稀釋劑及崩解劑特性，且亦可用作第二稀釋劑或崩解劑。

一或多種崩解劑用於幫助在投藥之後分裂醫藥組合物及劑型。常見崩解劑為例如觀察到與利拉利汀不相容之微晶

纖維素。

適於本發明醫藥組合物之一或多種崩解劑較佳選自由以下組成之群：交聯聚維酮、低取代羥丙基纖維素(L-HPC)及澱粉(諸如天然澱粉，尤其玉米澱粉及預膠凝化澱粉)，包括上述物質之衍生物及水合物。在上述崩解劑中，玉米澱粉、預膠凝化澱粉及交聯聚維酮甚至更佳。

令人驚奇地，已發現若利拉利汀與式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物組合於本發明醫藥組合物中(尤其組合於一個劑型中，例如錠劑或膠囊)，則至少兩種崩解劑較佳。較佳崩解劑為玉米澱粉及交聯聚維酮。

若利拉利汀與式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物抑制劑組合於本發明醫藥組合物中(尤其組合於一個劑型中，例如錠劑或膠囊)，則甚至更佳為至少三種崩解劑之組合。較佳崩解劑為玉米澱粉、預膠凝化澱粉及交聯聚維酮。

如上下文所述之交聯聚維酮較佳為不溶性聚維酮，亦即PVP之交聯形式。實例為Kollidon™ CL或Kollidon™ CL-SF(BASF)。

如上下文所述之玉米澱粉較佳為天然澱粉。實例為玉米澱粉(Maize starch)(特白)(Roquette)。

上述崩解劑澱粉及預膠凝化澱粉顯示額外的稀釋劑特性，且因此亦可用作例如第二稀釋劑。

醫藥組合物中之一或多種潤滑劑降低錠劑製備中(亦即在壓縮及脫模循環期間)之摩擦。此外，其幫助阻止錠劑材料黏附於沖模與衝壓機。

本發明醫藥組合物較佳另外包含一或多種潤滑劑。適於本發明醫藥組合物之一或多種潤滑劑較佳選自由以下組成之群：滑石(例如來自Luzenac)、聚乙二醇(尤其分子量在約4400至約9000範圍內之聚乙二醇)、氫化蓖麻油、脂肪酸及脂肪酸鹽(尤其其鈣鹽、鎂鹽、鈉鹽或鉀鹽，例如蓴樹酸鈣(calcium behenate)、硬脂酸鈣、硬脂醯反丁烯二酸鈉或硬脂酸鎂(例如(例如HyQual®, Mallinckrodt或Ligamed®, Peter Greven)。更佳潤滑劑為硬脂酸鎂及滑石。

令人驚奇地，已發現若利拉利汀與式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物組合於本發明醫藥組合物中(尤其組合於一個劑型中，例如錠劑或膠囊)，則至少兩種潤滑劑較佳。較佳潤滑劑為滑石及硬脂酸鎂。兩種或兩種以上潤滑劑之組合賦予低脫模力，且例如在錠劑製造中避免最終摻合物黏附。

一或多種滑動劑為改善醫藥組合物之粉末流動性的試劑。

本發明醫藥組合物可另外包含一或多種滑動劑。適於本發明醫藥組合物之一或多種滑動劑較佳選自由以下組成之群：滑石及膠態二氧化矽(例如Aerosil™ 200 Pharma (Evonik))。

賦形劑(尤其一或多種稀釋劑，諸如甘露糖醇)之粒徑較佳在1至500 μm範圍內。粒化製程中之粒徑較佳為25至160 μm。直接製錠製程中之粒徑較佳為180至500 μm。較佳經

由篩分分析粒徑。較佳至少 80 重量%、更佳至少 90 重量%、最佳至少 95 重量%之粒子在既定範圍內。

根據本發明之第一實施例，醫藥組合物僅包含一種活性醫藥成份，即利拉利汀。

本發明第一實施例之較佳組合物包含稀釋劑、黏合劑及崩解劑。該組合物較佳僅包含一種稀釋劑。該組合物甚至更佳包含僅一種稀釋劑及僅一種黏合劑。該組合物甚至更佳包含僅一種稀釋劑、僅一種黏合劑及僅一種崩解劑。組合物可另外包含至少一種潤滑劑。此外，組合物可另外包含至少一種滑動劑。

第一實施例之醫藥組合物較佳包含

- |         |               |
|---------|---------------|
| 0.5-20% | 活性醫藥成份，       |
| 40-88%  | 一或多種、較佳一種稀釋劑， |
| 0.5-20% | 一或多種黏合劑，      |
| 0.5-20% | 一或多種崩解劑，      |

其中百分比係以總組合物之重量計。

以下範圍甚至更佳：

- |         |               |
|---------|---------------|
| 0.5-10% | 活性醫藥成份，       |
| 50-75%  | 一或多種、較佳一種稀釋劑， |
| 1-15%   | 一或多種黏合劑，      |
| 1-15%   | 一或多種崩解劑，      |

其中百分比係以總組合物之重量計。

第一實施例之另一醫藥組合物較佳包含

- |         |         |
|---------|---------|
| 0.5-20% | 活性醫藥成份， |
|---------|---------|



- 40-88% 一或多種、較佳一種稀釋劑，  
 0.5-20% 一或多種黏合劑，  
 0.5-20% 一或多種崩解劑，及  
 0.1-4% 一或多種潤滑劑，

其中百分比係以總組合物之重量計。

以下範圍甚至更佳：

- 0.5-10% 活性醫藥成份，  
 50-75% 一或多種、較佳一種稀釋劑，  
 1-15% 一或多種黏合劑，  
 1-15% 一或多種崩解劑，及  
 0.5-3% 一或多種潤滑劑，

其中百分比係以總組合物之重量計。

在上述醫藥組合物中，較佳稀釋劑為甘露糖醇。較佳黏合劑為共聚維酮。較佳崩解劑為玉米澱粉。較佳潤滑劑為硬脂酸鎂。在醫藥組合物包含第二稀釋劑之情形中，預膠凝化澱粉將較佳。其具有額外的黏合劑特性。

以第一實施例之醫藥組合物製備的醫藥劑型(例如錠劑或膠囊)含有較佳治療有效量之利拉利汀作為活性成份。較佳劑量範圍為0.1至100 mg，更佳為0.5至20 mg，甚至更佳為1至10 mg。較佳劑量為例如0.5 mg、1 mg、2.5 mg、5 mg及10 mg。

根據本發明之第二實施例，醫藥組合物包含兩種活性醫藥成份，即利拉利汀及如上下文定義的式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物，尤其利拉利汀及化合物(I.3)。

令人驚奇地，可觀察到式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物(尤其化合物(I.3))儘管具有含游離羥基之哌喃葡糖苷基部分，但仍與利拉利汀相容，亦即利拉利汀組合哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物不顯示或僅顯示最低限度的降解。

第二實施例之較佳醫藥組合物包含利拉利汀及化合物(I.3)作為兩種活性醫藥成份。醫藥組合物或劑型較佳包含利拉利汀及化合物(I.3)，其中至少50重量%之化合物(I.3)呈如上文定義之其結晶型(I.3X)形式。在該醫藥組合物或劑型中，更佳至少80重量%、甚至更佳至少90重量%之化合物(I.3)呈如上文定義之其結晶型(I.3X)形式。如WO 2007/128721(以全文引用的方式併入本文中)所述，醫藥組合物或劑型較佳包含呈一或多種結晶型(尤其多晶型物A及B)之利拉利汀。

本發明第二實施例之較佳醫藥組合物包含一或多種稀釋劑、一或多種黏合劑及一或多種崩解劑。本發明第二實施例之甚至更佳的醫藥組合物包含一或多種稀釋劑、一或多種黏合劑、一或多種崩解劑及一或多種潤滑劑。該組合物較佳包含一或兩種稀釋劑。該組合物甚至更佳包含一或兩種稀釋劑及一種黏合劑。該組合物甚至更佳包含一或兩種稀釋劑、一種黏合劑及一種崩解劑。該組合物甚至更佳包含一或兩種稀釋劑、一種黏合劑及至少兩種崩解劑。該組合物甚至更佳包含一或兩種稀釋劑、一或兩種黏合劑及至少兩種崩解劑。該組合物甚至更佳包含一或兩種稀釋劑、一或兩種黏合劑、至少兩種崩解劑及一種潤滑劑。該組合

物甚至更佳包含一或兩種稀釋劑、一或兩種黏合劑、至少兩種崩解劑及一或兩種潤滑劑。該組合物甚至更佳包含一或兩種稀釋劑、一或兩種黏合劑、至少兩種崩解劑及兩種潤滑劑。該組合物甚至更佳包含一或兩種稀釋劑、一或兩種黏合劑、三種崩解劑及兩種潤滑劑。此外，組合物可另外包含至少一種滑動劑(glidant)。上下文中描述較佳稀釋劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑及滑動劑。

第二實施例之醫藥組合物較佳包含

- |         |          |
|---------|----------|
| 0.5-25% | 活性醫藥成份，  |
| 40-88%  | 一或多種稀釋劑， |
| 0.5-20% | 一或多種黏合劑， |
| 0.5-20% | 一或多種崩解劑， |

其中百分比係以總組合物之重量計。

以下範圍甚至更佳：

- |        |          |
|--------|----------|
| 1-20%  | 活性醫藥成份，  |
| 50-75% | 一或多種稀釋劑， |
| 1-15%  | 一或多種黏合劑， |
| 1-15%  | 一或多種崩解劑， |

其中百分比係以總組合物之重量計。

另外，該醫藥組合物可包含一或多種以總組合物之重量計0.1-15%範圍內之潤滑劑。

第二實施例之醫藥組合物較佳包含

- |         |          |
|---------|----------|
| 0.5-25% | 活性醫藥成份，  |
| 40-88%  | 一或多種稀釋劑， |

- 0.5-20%            一或多種黏合劑，  
 0.5-20%            一或多種崩解劑，  
 0.1-15%            一或多種潤滑劑

其中百分比係以總組合物之重量計。

在上述醫藥組合物中，較佳稀釋劑為甘露糖醇，較佳黏合劑為共聚維酮且較佳崩解劑係選自玉米澱粉及交聯聚維酮。較佳潤滑劑係選自硬脂酸鎂及滑石。在醫藥組合物包含第二稀釋劑之情形中，預膠凝化澱粉較佳。預膠凝化澱粉具有額外的黏合劑及崩解劑特性。

因此，第二實施例之較佳醫藥組合物之特徵在於以下組成：

- 1-20%            活性醫藥成份，  
 50-75%           甘露糖醇，  
 2-4%            共聚維酮，  
 8-12%           玉米澱粉，

其中百分比係以總組合物之重量計。

第二實施例之另一較佳醫藥組合物之特徵在於以下組成：

- 1-20%            活性醫藥成份，  
 50-75%           甘露糖醇，  
 0-15%            預膠凝化澱粉，  
 2-4%            共聚維酮，  
 8-12%           玉米澱粉，  
 0-2%            交聯聚維酮，

其中百分比係以總組合物之重量計。

上述醫藥組合物較佳另外包含潤滑劑。潤滑劑較佳為以總組合物之重量計0.5-2%之量的硬脂酸鎂。

上述醫藥組合物較佳另外包含至少兩種潤滑劑。第一潤滑劑較佳為以總組合物之重量計0.5-2%之量的硬脂酸鎂。第二潤滑劑較佳為以總組合物之重量計0.5-10%之量的滑石。

因此，第二實施例之較佳醫藥組合物之特徵在於以下組成：

1-20%	活性醫藥成份，
50-75%	甘露糖醇，
0-15%	預膠凝化澱粉，
2-4%	共聚維酮，
8-12%	玉米澱粉，
0-2%	交聯聚維酮，
0.5-2%	硬脂酸鎂，

其中百分比係以總組合物之重量計。

第二實施例之另一較佳醫藥組合物之特徵在於以下組成：

1-20%	活性醫藥成份，
50-75%	甘露糖醇，
0-15%	預膠凝化澱粉，
2-4%	共聚維酮，
8-12%	玉米澱粉，

0-2%	交聯聚維酮，
0.5-2%	硬脂酸鎂，
0.5-10%	滑石，

其中百分比係以總組合物之重量計。

本發明醫藥組合物可另外包含一或多種味覺掩蔽劑(例如甜味劑或調味劑)及顏料。

本發明醫藥組合物可另外包含一或多層包衣。較佳為非功能包衣。

本發明醫藥組合物較佳為固體醫藥組合物，尤其欲用於經口投與者。包含本發明醫藥組合物之本發明醫藥劑型較佳為固體醫藥劑型，尤其用於經口投與者。實例為膠囊、錠劑(例如膜衣錠劑)或顆粒劑。

本發明第一實施例之醫藥劑型(例如膠囊或錠劑)僅包含一種活性醫藥成份，即利拉利汀。

本發明第二實施例之醫藥劑型(例如膠囊或錠劑)包含兩種活性醫藥成份，即利拉利汀及如上下文定義的式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物，尤其利拉利汀及化合物(I.3)。錠劑可為單層錠劑，其中兩種活性醫藥成份存在於該單層中。或者，錠劑可為雙層錠劑，其中兩種活性醫藥成份中之一者存在於第一層中，且另一活性醫藥成份存在於第二層中。或者，調配物可為膜衣錠劑，其中兩種活性醫藥成份中之一者存在於核心錠劑中，且另一活性醫藥成份存在於膜衣層中。或者，錠劑可為三層錠劑，其中各僅含有一種活性醫藥成份的兩層由不含任何活性醫藥成份的第三層

隔開。或者，錠劑可為壓製包衣錠劑，亦即一種活性醫藥成份含於例如直徑為2-6 mm的小錠劑中且另一活性醫藥成份含於第二顆粒或摻合物中並與一小錠劑壓縮成一大壓製包衣錠劑的錠劑。所有類型之上述錠劑均可無包衣或可具有一或多層包衣，尤其膜衣。較佳為非功能包衣。

應瞭解，欲向患者投與且在本發明治療或預防中需要使用之一或多種本發明活性醫藥成份的量將隨投藥途徑、需要治療或預防之病況的性質及嚴重程度、患者年齡、體重及身體狀況、相伴藥物而變化，且最終將由巡診醫生決定。然而，較佳量一般使得藉由投與醫藥劑型能改善欲治療患者之血糖控制。

下文中描述本發明醫藥劑型中欲採用之利拉利汀及哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物之量的較佳範圍。此等範圍係指就成人患者(尤其例如體重為約70 kg之人類)而言每天投與之量且可根據每天投與2、3、4次或4次以上及其他投藥途徑及患者年齡相應加以調整。劑量及量之範圍係針對個別活性部分計算。

第二實施例之較佳醫藥劑型含有治療有效量之利拉利汀及治療有效量之哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物(尤其化合物(I.3))。利拉利汀之較佳量之範圍為0.1至30 mg，較佳0.5至20 mg，甚至更佳1至10 mg，最佳2至5 mg。較佳劑量為例如0.5 mg、1 mg、2.5 mg、5 mg及10 mg。哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物(尤其化合物(I.3))之較佳量之範圍為0.5至100 mg、較佳0.5至50 mg，甚至更佳1至25 mg，甚至

更佳5至25 mg，最佳10至25 mg。哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物的較佳劑量為例如1 mg、2 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg及50 mg。第二實施例之醫藥劑型含有例如選自下表所述實施例之劑量組合：

實施例	利拉利汀之量	哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物、尤其化合物(I.3)之量
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

本發明錠劑可為膜衣錠劑。膜衣通常佔總組合物之2-5重量%，且較佳包含成膜劑、增塑劑、滑動劑及視情況選用之一或多種顏料。例示性包衣組合物可包含羥丙基甲基纖維素(HPMC)、聚乙二醇(PEG)、滑石、二氧化鈦及視情況選用之氧化鐵，包括氧化鐵紅及/或氧化鐵黃。例示性包衣組合物可包含羥丙基甲基纖維素(HPMC)、聚乙二醇



(PEG)、滑石、二氧化鈦、甘露糖醇及視情況選用之氧化鐵，包括氧化鐵紅及/或氧化鐵黃。

本發明醫藥劑型之溶解特性較佳使得在45分鐘後，對於一或兩種醫藥活性成份中之每一者，至少75重量%、甚至更佳至少90重量%之各別醫藥活性成份溶解。在一更佳實施例中，在30分鐘後，對於一或兩種醫藥活性成份中之每一者，至少75重量%、甚至更佳至少90重量%之各別醫藥活性成份溶解。在一最佳實施例中，在15分鐘後，對於一或兩種醫藥活性成份中之每一者，至少75重量%、甚至更佳至少90重量%之各別醫藥活性成份溶解。可在標準溶解測試中測定溶解特性，例如如諸如USP31-NF26 S2，第711章(溶解)之藥典中所述。實驗部分中描述一較佳測試。

本發明醫藥劑型之崩解特性較佳使得在40分鐘內、更佳在30分鐘內、甚至更佳在20分鐘內、最佳在15分鐘內，醫藥劑型崩解。可在標準崩解測試中測定崩解特性，例如如諸如USP31-NF26 S2，第701章(崩解)之藥典中所述。實驗部分中描述一較佳測試。

對於一或兩種活性醫藥成份中之每一者，本發明醫藥劑型之裝量一致性較佳較高，較佳在85至115重量%、更佳在90至110重量%、甚至更佳在95至105重量%範圍內。可在標準測試中使用例如30種隨機選擇之醫藥劑型中測定裝量一致性，例如如諸如USP31-NF26 S2，第905章(劑量單位一致性)之藥典中所述。

可利用熟習此項技術者熟知的方法製備諸如錠劑、膠囊

或膜衣錠劑之本發明劑型。

製造錠劑之較佳方法為壓縮呈粉末形式之醫藥組合物(亦即直接壓縮)或壓縮呈顆粒形式之醫藥組合物，且需要時，與額外的賦形劑一起壓縮。

可利用熟習此項技術者熟知之方法製備本發明醫藥組合物之顆粒。使一或多種活性成份與賦形劑一起粒化之較佳方法包括濕式粒化(例如高剪切濕式粒化或流化床濕式粒化)及乾式粒化(亦稱為碾壓)。

在一較佳濕式粒化製程中，粒化液體僅為溶劑或溶劑混合物，或為一或多種黏合劑於溶劑或溶劑混合物中之製劑。適合黏合劑描述於上文中。實例為共聚維酮。適合溶劑為例如水、乙醇、甲醇、異丙醇、丙酮，較佳為純水，包括其混合物。溶劑為不會餘留於最終產物中之揮發性組份。預混合一或多種活性成份與其他賦形劑(尤其一或多種稀釋劑、視情況選用之一或多種黏合劑及視情況選用之一或多種崩解劑，一般排除潤滑劑)，且例如使用高剪切粒化機與粒化液體一起粒化。濕式粒化步驟之後一般為一或多個乾燥及篩分步驟。視情況插入濕式篩分步驟，隨後乾燥顆粒並進行乾式篩分。舉例而言，接著可使用流化床乾燥器進行乾燥。

本發明之製備方法之特徵較佳在於以下粒化製程，其中第一及第二活性醫藥成份與一或多種稀釋劑、一或多種黏合劑及一或多種崩解劑一起粒化。

本發明之製備方法之特徵較佳在於以下至少兩個粒化製

程：其中在一個粒化製程中，第一活性醫藥成份與一或多種稀釋劑、一或多種黏合劑及一或多種崩解劑一起粒化，且在另一粒化製程中，第二活性醫藥成份與一或多種稀釋劑、一或多種黏合劑及一或多種崩解劑一起粒化。

較佳地，在上述方法中，由一或多個粒化製程獲得之顆粒視情況與一或多種額外的崩解劑摻合，且與一或多種潤滑劑摻合。

經適當篩子篩分乾燥之顆粒。在添加其他賦形劑(尤其一或多種崩解劑、及滑動劑、及視情況選用之潤滑劑滑石，排除尤其為硬脂酸鎂的潤滑劑)之後，在例如自由下落摻合機之適合摻合機中摻合混合物，隨後添加一或多種潤滑劑(例如硬脂酸鎂)，且在摻合機中最終摻合。

因此，用於製備包含本發明醫藥組合物之顆粒的例示性濕式粒化製程包含

- a. 視情況在環境溫度下將一或多種黏合劑溶解於諸如純水之溶劑或溶劑混合物中以製得粒化液體；
- b. 在適合混合機中摻合一或多種活性醫藥成份、一或多種稀釋劑、視情況選用之一或多種黏合劑及視情況選用之一或多種崩解劑以製得預混合物；
- c. 以粒化液體潤濕預混合物，且隨後在例如高剪切混合機中使潤濕之預混合物粒化；
- d. 視情況經篩子篩分粒化之預混合物，其中篩子的篩孔尺寸為至少 1.0 mm 且較佳為 3 mm；
- e. 在約 40-75°C 且較佳 55-65°C 之入口空氣溫度下，在例如

流化床乾燥器中乾燥顆粒直至所獲得之所要乾燥損失值在1-5%範圍內；

- f. 例如藉由經篩孔尺寸為0.6 mm-1.6 mm、較佳1.0 mm之篩子篩分，將乾燥之顆粒去塊；及
- g. 較佳向顆粒中添加經篩分潤滑劑，以在立方形混合機中最終摻合。

在替代方法中，可在步驟g之最終摻合之前，粒外添加一部分賦形劑(諸如一或多種例如玉米澱粉之崩解劑之一部分)或額外的崩解劑(例如交聯聚維酮)及/或一或多種稀釋劑(例如預膠凝化澱粉)。

在方法之另一替代方案中，以單釜式高剪切粒化製程中製造步驟a至e中所製得之顆粒，且隨後在單釜式粒化機中乾燥。因此，本發明之一態樣係關於包含本發明醫藥組合物之顆粒。

用於製備包含本發明醫藥組合物之顆粒的例示性乾式粒化製程包含

- (1)在混合機中混合一或兩種活性醫藥成份與所有或一部分賦形劑；
- (2)在適合的碾壓機中壓實步驟(1)之混合物；
- (3)由適合的研磨或篩分步驟將步驟(2)期間獲得之帶狀物碎成小顆粒；
- (4)視情況在混合機中混合步驟(3)之顆粒與剩餘賦形劑，獲得最終混合物；
- (5)藉由在適合的製錠機上壓實步驟(3)之顆粒或步驟(4)之

最終混合物將其製錠，從而製得錠劑核心；

(6)視情況給步驟(5)之錠劑核心包覆非功能包衣。

本發明第一實施例之顆粒僅包含一種活性醫藥成份(藥物)，即利拉利汀。

本發明第二實施例之顆粒包含兩種活性醫藥成份，即利拉利汀及如上下文定義的式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物，尤其利拉利汀及化合物(I.3)。

顆粒之較佳尺寸在25至800  $\mu\text{m}$ 範圍內，甚至更佳在40  $\mu\text{m}$ 至500  $\mu\text{m}$ 範圍內。較佳經由篩析(例如以音篩(sonic sifter))量測尺寸。較佳至少80重量%、更佳至少90重量%、最佳至少95重量%之顆粒在既定範圍中。

在製備膠囊時，進一步將例如上文步驟(f.)及(g.)中所述之顆粒或最終摻合物填充至膠囊中。

在製備本發明第二實施例之膠囊時，可使用本發明第二實施例之顆粒，亦即包含兩種活性醫藥成份之顆粒。或者，可使用本發明第一實施例之顆粒，亦即包含利拉利汀作為一種活性醫藥成份之顆粒，及包含如上下文定義的式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物、尤其化合物(I.3)的顆粒。

在製備錠劑或錠劑核心時，使用適當製錠機將例如上文步驟(g.)之顆粒或最終摻合物進一步壓縮成具有目標錠劑核心重量及適當尺寸及抗壓強度之錠劑。最終摻合物包含本發明顆粒、及一或多種潤滑劑、及視情況選用之一或多種崩解劑、及可選之一或多種滑動劑。該額外的崩解劑為

例如交聯聚維酮。

在製備本發明第二實施例之單層錠劑時，可使用本發明第二實施例之顆粒，亦即包含兩種活性醫藥成份之顆粒。或者，可使用本發明第一實施例之顆粒，亦即包含利拉利汀作為一種活性醫藥成份之顆粒，及包含如上下文定義的式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物、尤其化合物(I.3)的顆粒。

在製備本發明第二實施例之雙層錠劑時，第一層中可使用本發明第一實施例之顆粒，亦即包含利拉利汀作為一種活性醫藥成份之顆粒，且第二層中可使用包含上下文定義的式(I)哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物、尤其化合物(I.3)之顆粒。

本發明第二實施例之錠劑(例如單層錠劑)較佳包含

0.5-25%	活性醫藥成份，
40-88%	一或多種稀釋劑，
0.5-20%	一或多種黏合劑，
0.5-20%	一或多種崩解劑，
0.1-15%	一或多種潤滑劑，

其中百分比係以總組合物之重量計。

以下範圍甚至更佳：

0.5-20%	活性醫藥成份，
50-75%	一或多種稀釋劑，
1-15%	一或多種黏合劑，
1-15%	一或多種崩解劑，

0.5-10% 一或多種潤滑劑，  
其中百分比係以總組合物之重量計。

此外，以下賦形劑及範圍較佳：

0.5-20% 活性醫藥成份，  
50-75% 甘露糖醇(例如 Pearlitol 50C，Roquette)

0-15% 預膠凝化澱粉(例如 Maize starch 1500  
INT(Colorcon))，

2-4% 共聚維酮(例如 Polyvidone VA 64  
INT(BASF))，

8-12% 玉米澱粉(例如未乾燥之玉米澱粉  
(Roquette))，

0.5-2% 硬脂酸鎂(例如 HyQual(Mallinckrodt))，  
其中百分比係以總組合物之重量計。尤其在實現較高錠劑  
重量之情形中，諸如上文所述之由兩種顆粒製成之單層錠  
劑(每層各具有一種活性成份)或雙層錠劑之情形中，可使  
用以總組合物之重量計0至2%之量的額外崩解劑(例如交聯  
聚維酮)。

此外，以下賦形劑及範圍更佳：

0.5-20% 活性醫藥成份，  
50-75% 甘露糖醇(例如 Pearlitol 50C，Roquette)

0-15% 預膠凝化澱粉(例如 Maize starch 1500  
INT(Colorcon))，

2-4% 共聚維酮(例如 Polyvidone VA 64  
INT(BASF))，

8-12%	玉米澱粉(例如未乾燥之玉米澱粉 (Roquette))，
0-2%	交聯聚維酮(Kollidon™ CL-SF(BASF))
0.5-2%	硬脂酸鎂(例如HyQual(Mallinckrodt))，
0-10%	滑石(Talc(Luzenac))

其中百分比係以總組合物之重量計。

為降低錠劑中的潤滑劑所要量，可選擇使用外部潤滑系統。

在製備膜衣錠劑時，製備包衣懸浮液且使用標準膜包衣機以包衣懸浮液給壓縮錠劑核心包覆包衣直至重量增加為約2-5%，較佳約3%。膜衣溶劑為不會餘留於最終產物中之揮發性組份。在一替代實施例中，膜衣可包含兩種活性醫藥成份中之一者。

或者，本發明錠劑可藉由直接壓縮製備。適合的直接壓縮製程包含以下步驟：

- (1)在混合機中預混合一或兩種活性成份與大部分賦形劑以獲得預混合物；
- (2)視情況經篩子乾式篩選預混合物，從而分離凝聚粒子且改善裝量一致性；
- (3)在混合機中混合步驟(1)或(2)之預混合物，視情況向混合物中添加剩餘賦形劑且繼續混合；
- (4)藉由在適合的製錠機上壓縮步驟(3)之最終混合物將其製錠，從而製得錠劑核心；
- (5)視情況給步驟(4)之錠劑核心包覆非功能包衣。



本發明醫藥組合物及醫藥劑型相較於抗糖尿病單一療法顯示治療及預防上文所述之疾病及病況的有利作用。可發現例如關於功效、劑量濃度、劑量頻率、藥效學特性、藥物動力學特性、較少不良效應、便利性、順應性等之有利作用。

相較於使用單獨SGLT2抑制劑或DPP IV抑制劑的單一療法或二甲雙胍單一療法，本發明醫藥組合物及醫藥劑型顯著改善血糖控制，尤其在如下文所述之患者中。血糖控制改善既定為血液葡萄糖降低增加及HbA1c降低增加。對於患者(尤其如下文所述之患者)中之單一療法，藉由投與高於特定最高劑量之藥物一般不能進一步顯著改善血糖控制。此外，鑒於潛在的副作用，可能不期望長期使用最高劑量治療。因此，經由使用單獨SGLT2抑制劑或DPP IV抑制劑或使用諸如二甲雙胍之另一抗糖尿病藥物的單一療法不能在所有患者中實現令人滿意之血糖控制。在該等患者中，糖尿病可能繼續進展且可能出現與糖尿病有關的併發症，諸如大血管併發症。相較於抗糖尿病單一療法，本發明醫藥組合物及醫藥劑型以及本發明方法使更多患者之HbA1c值降低至所要目標範圍，例如<7%且較佳<6.5%，且治療性處理時間更長。

本發明醫藥組合物及醫藥劑型提供患者良好耐受之療法且改善患者順應性。

使用DPP IV抑制劑之單一療法與患者之胰島素分泌能力或胰島素敏感性有關。另一方面，藉由投與SGLT2抑制劑

治療與患者之胰島素分泌能力或胰島素敏感性無關。因此，任何患者均可在與高胰島素含量或胰島素抗性及/或高胰島素血症無關之情況下受益於使用本發明醫藥組合物及醫藥劑量組合之療法。因為組合或替代投與SGLT2抑制劑，所以此等患者仍可在與高胰島素含量或胰島素抗性或高胰島素血症無關之情況下用醫藥組合物及醫藥劑量治療。

經由提高活性GLP-1含量，本發明之利拉利汀能夠降低患者之升糖素分泌。因此，此將限制肝葡萄糖產生。此外，利拉利汀產生之高活性GLP-1含量將對 $\beta$ 細胞再生及新產生有益作用。所有此等特徵使醫藥組合物及醫藥劑量相當適用且在治療上具重大意義。

當本發明提及需要治療或預防之患者時，其主要指人類之治療及預防，但醫藥組合物亦可相應用於哺乳動物之獸醫學中。在本發明範疇中，成人患者較佳為年齡為18歲或更大之人類。同樣在本發明範疇中，患者為青春期的類，亦即年齡為10至17歲、較佳年齡為13至17歲之人類。認為在青春期的群體中，投與本發明醫藥組合物，可發現極佳HbA1c降低及極佳空腹血漿葡萄糖降低。此外，認為在青春期的群體中，尤其在過重及/或肥胖患者中，可觀察到顯著體重減輕。

如上文所述，藉由投與醫藥組合物及醫藥劑量，且尤其鑒於其中哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物的高SGLT2抑制活性，過量血液葡萄糖經由患者之尿液排出，使得可能體重

不增加或甚至體重減輕。因此，本發明之治療或預防宜適於需要該治療或預防之患者，該等患者經診斷具有一或多種選自由以下組成之群的病況：過重及肥胖症，尤其I級肥胖症、II級肥胖症、III級肥胖症、內臟型肥胖症及腹型肥胖症。此外，本發明之治療或預防宜適於禁忌體重增加之患者。

本發明醫藥組合物及醫藥劑型關於血糖控制展現極佳功效，尤其在降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血色素(HbA1c)方面。藉由投與本發明醫藥組合物或醫藥劑型，可實現之HbA1c降低等於或大於較佳1.0%，更佳等於或大於2.0%，甚至更佳等於或大於3.0%，且降低尤其在1.0%至3.0%範圍內。

此外，本發明之方法及/或用途宜用於顯示一種、兩種或兩種以上以下病況之患者：

- (a) 空腹血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度大於100 mg/dL，尤其大於125 mg/dL；
- (b) 餐後血漿葡萄糖等於或大於140 mg/dL；
- (c) HbA1c值等於或大於6.5%，尤其等於或大於7.0%，尤其等於或大於7.5%，甚至更尤其等於或大於8.0%。

本發明亦揭示醫藥組合物或醫藥劑型之用途，其用於改善患第2型糖尿病或顯示前期糖尿病之第一病徵的患者之血糖控制。因此，本發明亦包括糖尿病預防。若因此在一種上述前期糖尿病病徵出現後即使用本發明醫藥組合物或醫藥劑型改善血糖控制，則可延遲或預防明顯的第2型糖

尿病發作。

此外，本發明醫藥組合物及醫藥劑型尤其適於治療具有胰島素依賴性之患者，亦即經胰島素或胰島素衍生物或胰島素替代物或包含胰島素或其衍生物或替代物之調配物治療或將經其治療或需要其治療之患者。此等患者包括第2型糖尿病患者及第1型糖尿病患者。

因此，根據本發明之一較佳實施例，提供改善有需要患者之血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血色素HbA1c之方法，該患者經診斷患有葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性、代謝症候群及/或第2型或第1型糖尿病，該方法之特徵在於向患者投與上下文定義之醫藥組合物或醫藥劑型。

根據本發明之另一較佳實施例，提供作為飲食及運動之輔助手段改善第2型糖尿病患者、尤其成人患者之血糖控制的方法。

可發現，藉由使用本發明醫藥組合物或醫藥劑型，即使在血糖控制不充分之患者中，尤其儘管經抗糖尿病藥物治療、例如儘管經最大推薦或耐受劑量之二甲雙胍、SGLT2抑制劑或DPPIV抑制劑口服單一療法治療但血糖控制仍不充分之患者中，亦能實現血糖控制之改善。二甲雙胍之最大推薦劑量為例如每天2000 mg或每天三次850 mg或其任何等效量。本發明SGLT2抑制劑、尤其化合物(I.3)之最大推薦劑量為例如每天一次100 mg、較佳50 mg或甚至25 mg

或其任何等效量。利拉利汀之最大推薦劑量為例如每天一次10 mg、較佳5 mg或其任何等效量。

因此，本發明之方法及/或用途宜用於顯示一種、兩種或兩種以上以下狀況之患者：

- (a) 使用單獨飲食及運動而血糖控制不充分；
- (b) 儘管已進行二甲雙胍之口服單一療法，尤其儘管已進行最大推薦或耐受劑量之二甲雙胍的口服單一療法，但血糖控制仍不充分；
- (c) 儘管已進行另一抗糖尿病劑之口服單一療法，尤其儘管已進行最大推薦或耐受劑量之另一抗糖尿病劑的口服單一療法，但血糖控制仍不充分；
- (d) 儘管已進行SGLT2抑制劑之口服單一療法，尤其儘管已進行最大推薦或耐受劑量之SGLT2抑制劑的口服單一療法，但血糖控制仍不充分；
- (e) 儘管已進行DPPIV抑制劑之口服單一療法，尤其儘管已進行最大推薦或耐受劑量之DPPIV抑制劑的口服單一療法，但血糖控制仍不充分。

藉由投與本發明之哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物所致之血液葡萄糖含量降低與胰島素無關。因此，本發明醫藥組合物尤其適於治療經診斷患有一或多種以下病況之患者

- 胰島素抗性，
- 高胰島素血症，
- 前期糖尿病，
- 第2型糖尿病，尤其晚期第2型糖尿病，

- 第1型糖尿病。

此外，本發明醫藥組合物及醫藥劑型尤其適於治療經診斷患有一或多種以下病況之患者

(a) 肥胖症(包括I級、II級及/或III級肥胖症)、內臟型肥胖症及/或腹型肥胖症，

(b) 三酸甘油酯血液含量 $\geq 150$  mg/dL，

(c) 女性患者HDL-膽固醇血液含量 $< 40$  mg/dL且男性患者 $< 50$  mg/dL，

(d) 收縮壓 $\geq 130$  mm Hg且舒張壓 $\geq 85$  mm Hg，

(e) 空腹血液葡萄糖含量 $\geq 100$  mg/dL。

認為經診斷患有葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群之患者發展心血管疾病(諸如心肌梗塞、冠狀動脈心臟病、心臟機能不全、血栓栓塞事件)之風險增加。本發明之血糖控制可使得心血管風險降低。

本發明醫藥組合物及醫藥劑型展現良好的安全性概況。因此，本發明之治療或預防對禁忌使用另一抗糖尿病藥(諸如二甲雙胍)之單一療法及/或對治療劑量之該等藥物不耐受的患者可能有利。本發明之治療或預防尤其對顯示一或多種以下病症或患一或多種以下病症之風險增加之患者可能有利：腎機能不全或腎病、心臟病、心臟衰竭、肝病、肺病、乳酸性酸中毒之分解代謝狀態(catabolytic state)及/或危險、或懷孕期或哺乳期女性患者。

此外，可發現投與本發明醫藥組合物或醫藥劑型無低血

糖症風險或低血糖症風險低。因此，本發明之治療或預防對顯示低血糖症或患低血糖症之風險增加的患者亦可能有利。

本發明醫藥組合物或醫藥劑型尤其適於在第2型糖尿病患者中長期治療或預防上下文所述之疾病及/或病況，尤其適於其長期血糖控制。

如上下文所用之術語「長期」表示對患者之治療或向患者投藥之時間長於12週，較佳長於25週，甚至更佳長於1年。

因此，本發明之一尤其較佳實施例提供改善(尤其長期改善)第2型糖尿病患者、尤其晚期第2型糖尿病患者、尤其另外經診斷患有過重、肥胖症(包括I級、II級及/或III級肥胖症)、內臟型肥胖症及/或腹型肥胖症之患者之血糖控制的療法(較佳口服療法)之方法。

在所有上下文所述之方法及用途中，尤其治療、預防等方法中，較佳每天一次向患者投與本發明醫藥組合物或醫藥劑型。

可由此項技術中已知之動物模型以及在臨床研究中測試本發明範疇內之任何上述組合物及劑型。在下文中，描述適於評估本發明醫藥組合物及劑型之藥理學相關特性的活體內實驗：

在如db/db小鼠、ob/ob小鼠、Zucker Fatty(fa/fa)大鼠或Zucker Diabetic Fatty(ZDF)大鼠之遺傳高胰島素血性或糖尿病性動物中測試本發明醫藥組合物、劑型及方法。此

外，其可在如經鏈佐黴素 (streptozotocin) 預處理之 HanWistar 或 Sprague Dawley 大鼠的實驗誘發糖尿病之動物中加以測試。

可在上文所述之動物模型中，在口服葡萄糖耐受性測試中測試本發明醫藥組合物及劑型對血糖控制之影響。在禁食一夜之動物中進行口服葡萄糖激發之後，追蹤血液葡萄糖隨時間之變化。由所測得之峰值葡萄糖濃度降低或葡萄糖 AUC 減小，顯示本發明組合物及劑型比各單一療法顯著改善葡萄糖波動 (glucose excursion)。此外，在上文所述動物模型中多次給予單獨活性醫藥成份及醫藥組合物或劑型之後，可藉由量測血液中之 HbA1c 值，確定對血糖控制之效果。相較於各單一療法，本發明組合物及劑型顯著降低 HbA1c。

在上文所述動物模型中，在口服葡萄糖耐受性測試中單次給藥後，顯示本發明之治療可改善免用胰島素之效果。在禁食一夜動物中進行葡萄糖激發之後，追蹤血漿胰島素隨時間之變化。與單獨利拉利汀相比，本發明組合物及劑型將在較低血液葡萄糖波動下展現較低胰島素峰值濃度或胰島素 AUC。

可藉由在空腹或餐後狀態下量測上文所述動物模型之血漿中之活性 GLP-1 含量，來確定單次或多次給藥後本發明之治療所致之該等含量的增加。同樣，可在相同條件下量測血漿中升糖素含量之降低。相較於單獨使用經哌喃葡萄糖苷基取代之苯衍生物，本發明組合物及劑型將展現較高活



性 GLP-1 濃度及較低升糖素濃度。

可在上文所述動物模型中多次給藥後量測胰島素含量增加、或在胰腺切片經過免疫組織化學染色後藉由形態量測分析法量測所增加之 $\beta$ 細胞質量、或量測所單離胰島中葡萄糖所刺激之胰島素分泌增加來確定本發明組合物及劑型對 $\beta$ 細胞再生及新生的優良作用。

### 藥理學實例

以下實例顯示本發明組合對血糖控制之有益作用。

#### 實例 I：

根據第一實例，在禁食隔夜之9週大雄性 Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 大鼠 (ZDF/Crl-Lepr<sup>fa</sup>) 中進行口服葡萄糖耐受性測試。藉由尾部取血獲得給藥前血液樣品。以血糖儀量測血液葡萄糖，且按血液葡萄糖將動物隨機分組 (每組  $n=5$ )。隨後，各組接受單次經口投與之單獨媒劑 (含有 3 mM HCl 及 0.015% Polysorbate 80 之 0.5% 羥乙基纖維素水溶液) 或含有 SGLT2 抑制劑、或 DPP-IV 抑制劑、或 SGLT2 抑制劑加 DPP-IV 抑制劑之組合的媒劑。在投與化合物之後 30 分鐘，動物接受口服葡萄糖負荷 (2 g/kg)。葡萄糖激發後 30 分鐘、60 分鐘、90 分鐘、120 分鐘及 180 分鐘，量測尾部血液中之血液葡萄糖。藉由計算反應性葡萄糖 AUC 來定量葡萄糖波動。數據以平均值  $\pm$  SEM 表示。使用雙向非配對史都登氏 (Student's)  $t$  試驗法來統計比較對照組與活性組。

結果顯示於圖 3 中。「化合物 A」為 1 mg/kg 劑量之利拉利汀。化合物 B 為 3 mg/kg 劑量之化合物 (I.3)，亦即 1-氯-4-( $\beta$ -

D-哌喃葡糖苷-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苯甲基]-苯。組合A+B為相同劑量之利拉利汀與化合物(I.3)的組合。相對於對照組之P值由條形物上方之符號表示。組合相對於單一療法之P值表示於圖下方(\*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*\*\*,  $p < 0.001$ )。利拉利汀使葡萄糖波動減少了56%，化合物(I.3)使葡萄糖波動減少了51%。在口服葡萄糖耐受性測試中，組合使葡萄糖波動減少了84%，且該葡萄糖AUC減小相對於各單一療法在統計上為顯著的。

#### 實例 II：

根據第二實例，在體重為約200 g之禁食隔夜之雄性Sprague Dawley大鼠(Crl:CD(SD))中進行口服葡萄糖耐受性測試。藉由尾部取血獲得給藥前血液樣品。以血糖儀量測血液葡萄糖，且按血液葡萄糖將動物隨機分組(每組 $n=5$ )。隨後，各組接受單次經口投與之單獨媒劑(含有0.015% Polysorbat 80之0.5%羥乙基纖維素水溶液)或含有SGLT2抑制劑、或DPPIV抑制劑、或第三抗糖尿病劑、或SGLT2抑制劑加DPP IV抑制劑加第三抗糖尿病劑之組合的媒劑。或者，各組接受單次經口投與之單獨媒劑或含有SGLT2抑制劑、或DPPIV抑制劑加第三抗糖尿病劑、或第三抗糖尿病劑、或SGLT2抑制劑加DPP IV抑制劑加第三抗糖尿病劑的媒劑。在投與化合物之後30分鐘，動物接受口服葡萄糖負荷(2 g/kg)。葡萄糖激發之後30分鐘、60分鐘、90分鐘及120分鐘，量測尾部血液中之血液葡萄糖。藉由計算反應性葡萄糖AUC來定量葡萄糖波動。數據以平

均值±S.E.M表示。由史都登氏(Student's)*t*試驗法進行統計比較。

### 實例 III：治療前期糖尿病

可使用臨床研究測試本發明醫藥組合物或醫藥劑型在治療以病理性空腹葡萄糖及/或葡萄糖耐受性異常為特徵的前期糖尿病中之功效。在較短時期(例如2-4週)之研究中，藉由在研究之治療時期結束後測定空腹葡萄糖值及/或餐後或負荷測試(在既定進餐後之口服葡萄糖耐受性測試或食物耐受性測試)後之葡萄糖值，且將其與研究開始之前的該等值及/或安慰劑組的該等值比較來檢驗治療成功性。此外，可在治療之前及之後測定果糖胺值，且與初始值及/或安慰劑值比較。空腹或非空腹葡萄糖含量之顯著降低證實治療功效。在較長時期(12週或12週以上)研究中，藉由測定HbA1c值、與初始值及/或安慰劑組值比較來測試治療成功性。HbA1c值相較於初始值及/或安慰劑值的顯著改變證實本發明組合物或劑型用於治療前期糖尿病的功效。

### 實例 IV：預防明顯的第2型糖尿病

治療病理性空腹葡萄糖及/或葡萄糖耐受性異常(前期糖尿病)患者亦追求預防轉變成明顯的第2型糖尿病的目標。可在比較性臨床研究中調查治療功效，其中以本發明醫藥組合物或安慰劑或非藥物療法或其他藥物經超長時期(例如1-5年)治療前期糖尿病患者。在治療期間及治療結束時，藉由測定空腹葡萄糖及/或負荷測試(例如oGTT)進行

檢驗，以確定多少患者展現明顯的第2型糖尿病，例如空腹葡萄糖含量 $>125$  mg/dl及/或根據oGTT之2小時值 $>199$  mg/dl。相較於一種其他形式之治療，以本發明醫藥組合物或劑型治療時，展現明顯的第2型糖尿病患者之數目顯著減少，證實預防自前期糖尿病轉變成明顯的糖尿病之功效。

#### 實例V：治療第2型糖尿病

以本發明醫藥組合物或劑型治療第2型糖尿病患者，除了對葡萄糖代謝狀況產生急性改善外，亦長期預防代謝狀況惡化。可在以本發明醫藥組合物或劑型治療較長時期(例如3個月至1年或甚至1至6年)且與以安慰劑或其他抗糖尿病藥物治療之患者比較的患者中觀察到此結果。若觀察到空腹葡萄糖及/或HbA1c值未增加或僅略有增加，則證據表明相較於以安慰劑或其他抗糖尿病藥物治療之患者，治療成功。若相較於以其他藥物治療之患者，顯著較小百分比的以本發明醫藥組合物或劑型治療之患者的葡萄糖代謝狀況惡化(例如HbA1c值增至 $>6.5\%$ 或 $>7\%$ )至指示以額外的口服抗糖尿病藥物或胰島素或胰島素類似物治療的程度，則進一步獲得證據表明治療成功。

#### 實例VI：治療胰島素抗性

在歷時不同時間長度(例如2週至12個月)之臨床研究中，使用高胰島素血性-正常血糖鉗夾研究來檢驗治療成功性。相較於初始值或相較於安慰劑組、或給予不同療法之組，在研究結束時葡萄糖輸注速率顯著升高，證實本發

明醫藥組合物或劑型治療胰島素抗性之功效。

#### 實例 VII：治療高血糖症

在歷時不同時間長度(例如1天至24個月)的臨床研究中，藉由測定空腹葡萄糖或非空腹葡萄糖(例如餐後或oGTT負荷測試後或既定進餐後)檢驗在高血糖症患者中之治療成功性。相較於初始值或相較於安慰劑組、或給予不同療法之組，在研究期間或研究結束時此等葡萄糖值顯著降低，證實本發明醫藥組合物或劑型治療高血糖症之功效。

#### 實例 VIII：預防微血管或大血管併發症

以本發明醫藥組合物或劑型治療第2型糖尿病或前期糖尿病患者，預防或減少微血管併發症(例如糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性腎病變、糖尿病足、糖尿病性潰瘍)或大血管併發症(例如心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、穩定型心絞痛、中風、周邊動脈阻塞性疾病、心肌症、心臟衰竭、心律失常、血管再狹窄)或降低發展該等併發症之風險。以本發明醫藥組合物或劑型或本發明活性成份之組合長期(例如1-6年)治療第2型糖尿病或前期糖尿病患者，且與已以其他抗糖尿病藥物或安慰劑治療之患者比較。相較於以其他抗糖尿病藥物或安慰劑治療之患者，單發性或多發性併發症之數目較少可提供表明治療成功的證據。在大血管事件、糖尿病足及/或糖尿病性潰瘍的情形中，藉由既往病史及多種測試方法計數數目。在糖尿病性視網膜病變的情形

中，藉由對眼睛進行電腦控制之背景照明及評估或其他眼科方法來確定治療成功性。在糖尿病性神經病變的情形中，除了既往病史及臨床檢驗之外，亦可使用例如校準音叉量測神經傳導速率。關於糖尿病性腎病變，可在研究開始之前、研究期間及研究結束時研究以下參數：白蛋白分泌、肌酸酐清除率、血清肌酸酐值、血清肌酸酐值加倍所用的時間、直至必需透析所用的時間。

#### 實例 IX：治療代謝症候群

可在不同運作時間的臨床研究(例如12週至6年)中藉由測定空腹葡萄糖或非空腹葡萄糖(例如餐後或oGTT負荷測試後或既定進餐後)或HbA1c值來測試本發明醫藥組合物或劑型之功效。相較於初始值或相較於安慰劑組、或給予不同療法之組，在研究期間或研究結束時此等葡萄糖值或HbA1c值顯著降低，證實本發明醫藥組合物或劑型治療代謝症候群之功效。其實例為相較於研究開始時的初始值或相較於以安慰劑或不同療法治療之患者組，收縮壓及/或舒張壓降低、血漿三酸甘油酯降低、總膽固醇或LDL膽固醇降低、HDL膽固醇增加或體重減輕。

#### 醫藥組合物及醫藥劑型之實例

在下文中，術語「API 1」表示式(I)哌喃葡萄糖苷基取代之苯衍生物，尤其化合物(I.3)，較佳為其結晶型(I.3X)，且術語「API 2」表示利拉利汀。

用如針磨機(pin-mill)或噴射研磨機(jet-mill)之適合研磨機研磨活性醫藥成份，亦即利拉利汀及化合物(I.3)，較佳

為結晶型(I.3X)，以在製造醫藥組合物或劑型之前獲得所要的粒徑分布。

下表顯示本發明之較佳活性醫藥成份的典型粒徑分布值X90、X50及X10之實例。

	API 1 第1批	API 1 第2批	API 2 第1批	API 2 第2批
X10	1.8 $\mu\text{m}$	1.7 $\mu\text{m}$	2.1 $\mu\text{m}$	2.0 $\mu\text{m}$
X50	18.9 $\mu\text{m}$	12.1 $\mu\text{m}$	13.5 $\mu\text{m}$	17.3 $\mu\text{m}$
X90	45.3 $\mu\text{m}$	25.9 $\mu\text{m}$	31.8 $\mu\text{m}$	36.8 $\mu\text{m}$

#### 實例 1：經一次粒化之單層錠劑

在環境溫度(約20°C)下將共聚維酮溶解於純水中以製得粒化液體。在適合混合機中摻合 API 2及 API 1、甘露糖醇、預膠凝化澱粉及玉米澱粉以製得預混合物。以粒化液體潤濕預混合物，且隨後粒化。經適合篩子篩分潮濕顆粒。在約60°C入口空氣溫度下在流化床乾燥器中乾燥顆粒直至乾燥損失值為1-4%。經篩孔尺寸為1.0 mm之篩子篩分乾燥之顆粒。

使硬脂酸鎂穿過篩子以去塊且添加至顆粒中。隨後，藉由在適合摻合機中最終摻合3分鐘製得最終摻合物，且以15 kN之壓縮力壓縮成8 mm圓錠劑核心。

在適合混合機中在環境溫度下將羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、滑石、二氧化鈦及氧化鐵懸浮於純水中以製得包衣懸浮液(coating suspension)。以包衣懸浮液包覆錠劑核心直至重量增加為約3%，以製得膜衣錠劑。可獲得以下調配物變體：

成份	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑
API 1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
API 2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	128.4	125.9	120.9	105.9	80.9
預膠凝化澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
共聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
硬脂酸鎂	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
膜衣	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總計	185.0	185.0	185.0	185.0	185.0

所得錠劑之錠劑硬度為約 85 N，脆度低於 0.5%。裝量一致性符合 USP 之要求。崩解時間為約 7 分鐘，且 API 1 與 API 2 在 15 分鐘後之溶解均大於 85%，例如 API 1 為 97% 且 API 2 為 101%。

#### 實例 2：經一次粒化之單層錠劑

在環境溫度下將共聚維酮溶解於純水中以製得粒化液體。在適合混合機中摻合 API 1、API 2、甘露糖醇、預膠凝化澱粉及玉米澱粉以製得預混合物。以粒化液體潤濕預混合物，且隨後粒化。經適合篩子篩分潮濕顆粒。在約 60°C 入口空氣溫度下在流化床乾燥器中乾燥顆粒直至乾燥損失值為 1-4%。經篩孔尺寸為 1.0 mm 之篩子篩分乾燥之顆粒。

使硬脂酸鎂穿過篩子以去塊且添加至顆粒中。隨後，藉由在適合摻合機中最終摻合 3 分鐘製得最終摻合物，且以 17 kN 之壓縮力壓縮成 8 mm 圓錠劑核心。

在適合混合機中在環境溫度下將羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、滑石、二氧化鈦及氧化鐵懸浮於純水中以製得包衣懸浮液。以包衣懸浮液包覆錠劑核心直至重量增加為約



3%，以製得膜衣錠劑。可獲得以下調配物變體：

成份	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑
API 1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
API 2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	127.5	125.0	120.0	105.0	80.0
預膠凝化澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
共聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
硬脂酸鎂	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
膜衣	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總計	185.0	185.0	185.0	185.0	185.0

如上文所述測定錠劑硬度、脆度、裝量一致性、崩解時間及溶解特性。

### 實例3：經一次粒化之單層錠劑

在環境溫度下將共聚維酮溶解於純水中以製得粒化液體。在適合混合機中摻合API 1、API 2、甘露糖醇、預膠凝化澱粉及玉米澱粉以製得預混合物。以粒化液體潤濕預混合物，且隨後粒化。經適合篩子篩分潮濕顆粒。在約60°C入口空氣溫度下在流化床乾燥器中乾燥顆粒直至乾燥損失值為1-4%。經篩孔尺寸為1.0 mm之篩子篩分乾燥之顆粒。

向乾燥之顆粒中添加交聯聚維酮且混合5分鐘以製得主要摻合物。使硬脂酸鎂穿過篩子以去塊且添加至主要摻合物中。隨後，藉由在適合摻合機中最終摻合3分鐘製得最終摻合物，且以16 kN之壓縮力壓縮成8 mm圓錠劑核心。

在適合混合機中在環境溫度下將羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、滑石、二氧化鈦及氧化鐵懸浮於純水中以製得包衣懸浮液。以包衣懸浮液包覆錠劑核心直至重量增加為約

3%，以製得膜衣錠劑。可獲得以下調配物變體：

成份	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑
API 1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
API 2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	127.5	125.0	120.0	105.0	80.0
預膠凝化澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
交聯聚維酮	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
共聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
硬脂酸鎂	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
膜衣	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
總計	187.0	187.0	187.0	187.0	187.0

如上文所述測定錠劑硬度、脆度、裝量一致性、崩解時間及溶解特性。

#### 實例 4：經兩次粒化之單層錠劑

進行兩次各僅含有一種活性醫藥成份之各別粒化。在該兩次粒化時，在環境溫度下將共聚維酮溶解於純水中以製得粒化液體。

在適合混合機中摻合 API 2、甘露糖醇、預膠凝化澱粉及玉米澱粉以製得預混合物。以粒化液體潤濕預混合物，且隨後粒化。經適合篩子篩分潮濕顆粒。在約 60°C 入口空氣溫度下在流化床乾燥器中乾燥顆粒直至乾燥損失值為 1-4%。經篩孔尺寸為 1.0 mm 之篩子篩分乾燥之顆粒。

在適合混合機中摻合 API 1、甘露糖醇、預膠凝化澱粉、玉米澱粉及視情況選用之顏料(如氧化鐵紅)以製得預混合物。以粒化液體潤濕預混合物，且隨後粒化。經適合篩子篩分潮濕顆粒。在約 60°C 入口空氣溫度下在流化床乾燥器中乾燥顆粒直至乾燥損失值為 1-4%。經篩孔尺寸為

1.0 mm之篩子篩分乾燥之顆粒。

合併兩種顆粒，添加交聯聚維酮且在適合混合機中混合所有組份5分鐘，以製得主要摻合物。使硬脂酸鎂穿過篩子以去塊且添加至主要摻合物中。隨後，藉由在適合摻合機中最終摻合3分鐘製得最終摻合物，且以17 kN之壓縮力壓縮成15×6 mm橢圓形錠劑核心。可獲得以下調配物變體：

成份	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑
第1次粒化					
API 1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
甘露糖醇	123.5	121.0	116.0	101.0	76.0
預膠凝化澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
氧化鐵紅	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
共聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
第2次粒化					
API 2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	130.9	130.9	130.9	130.9	130.9
預膠凝化澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
共聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
最終摻合物					
硬脂酸鎂	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
交聯聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
總計	360.0	360.0	360.0	360.0	360.0

所得錠劑之錠劑硬度為約105 N。裝量一致性符合USP之要求。脆度低於0.5%。崩解時間為約5分鐘，且該兩種API在15分鐘後之溶解均大於85%。

#### 實例5：經兩次粒化之單層錠劑

進行兩次各僅含有一種活性醫藥成份之各別粒化。

在環境溫度下將共聚維酮溶解於純水中以製得粒化液

體。在適合混合機中摻合 API 2、甘露糖醇、預膠凝化澱粉及玉米澱粉以製得預混合物。以粒化液體潤濕預混合物，且隨後粒化。經適合篩子篩分潮濕顆粒。在約 60°C 入口空氣溫度下在流化床乾燥器中乾燥顆粒直至乾燥損失值為 1-4%。經篩孔尺寸為 1.0 mm 之篩子篩分乾燥之顆粒。

在適合混合機中摻合 API 1、甘露糖醇、微晶纖維素、羥丙基纖維素及視情況選用之顏料(如氧化鐵紅)以製得預混合物。以純水潤濕預混合物，且隨後粒化。經適合篩子篩分潮濕顆粒。在約 60°C 入口空氣溫度下在流化床乾燥器中乾燥顆粒直至乾燥損失值為 1-4%。經篩孔尺寸為 1.0 mm 之篩子篩分乾燥之顆粒。

合併兩種顆粒，添加交聯聚維酮且在適合混合機中混合所有組份 5 分鐘，以製得主要摻合物。使硬脂酸鎂穿過篩子以去塊且添加至主要摻合物中。隨後，藉由在適合摻合機中最終摻合 3 分鐘製得最終摻合物，且以 15 kN 之壓縮力壓縮成 15×6 mm 橢圓形錠劑核心。可獲得以下調配物變體：

成份	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑
第1次粒化					
API 1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
甘露糖醇	123.5	121.0	116.0	101.0	76.0
微晶纖維素	36.0	36.0	36.0	36.0	36.0
氧化鐵紅	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
羥丙基纖維素	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
第2次粒化					
API 2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	130.9	130.9	130.9	130.9	130.9
預膠凝化澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0

玉米澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
共聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
最終摻合物					
硬脂酸鎂	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
交聯聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
總計	360.0	360.0	360.0	360.0	360.0

如上文所述測定錠劑硬度、脆度、裝量一致性、崩解時間及溶解特性。

#### 實例 6：經兩次粒化之雙層錠劑

進行兩次各僅含有一種活性醫藥成份之各別粒化。在該兩次粒化時，在環境溫度下將共聚維酮溶解於純水中以製得粒化液體。

在適合混合機中摻合 API 2、甘露糖醇、預膠凝化澱粉及玉米澱粉以製得預混合物。以粒化液體潤濕預混合物，且隨後粒化。經適合篩子篩分潮濕顆粒。在約 60°C 入口空氣溫度下在流化床乾燥器中乾燥顆粒直至乾燥損失值為 1-4%。經篩孔尺寸為 1.0 mm 之篩子篩分乾燥之顆粒。

在適合混合機中摻合 API 1、甘露糖醇、預膠凝化澱粉、玉米澱粉及視情況選用之顏料(如氧化鐵紅)以製得預混合物。以粒化液體潤濕預混合物，且隨後粒化。經適合篩子篩分潮濕顆粒。在約 60°C 入口空氣溫度下在流化床乾燥器中乾燥顆粒直至乾燥損失值為 1-4%。經篩孔尺寸為 1.0 mm 之篩子篩分乾燥之顆粒，添加交聯聚維酮且在適合混合機中混合各組份 5 分鐘。

使硬脂酸鎂穿過篩子以去塊且分別添加至兩次粒化中。隨後，藉由在適合摻合機中最終摻合 3 分鐘製得兩種最終

摻合物。雙層錠劑之第一層使用含有 API 1 之最終摻合物，且第二層使用含有 API 2 之最終摻合物。在適合製錠機上製造雙層錠劑，其中用於第一層之第一壓縮力為 2 kN，且製造 10 mm 圓錠劑核心之主要壓縮力為 12 kN。可獲得以下調配物變體：

成份	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑
第1層					
API 1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
甘露糖醇	123.5	121.0	116.0	101.0	76.0
預膠凝化澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
氧化鐵紅	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
共聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
硬脂酸鎂	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
交聯聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
第2層					
API 2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	130.9	130.9	130.9	130.9	130.9
預膠凝化澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
共聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
硬脂酸鎂	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
總計	<b>360.0</b>	<b>360.0</b>	<b>360.0</b>	<b>360.0</b>	<b>360.0</b>

所得錠劑之錠劑硬度為約 120 N，脆度低於 0.5%。裝量一致性符合 USP 之要求。崩解時間為約 6 分鐘，且該兩種 API 在 15 分鐘後之溶解均大於 85%。

#### 實例 7：經兩次粒化之雙層錠劑

進行兩次各僅含有一種活性醫藥成份之各別粒化。

在環境溫度下將共聚維酮溶解於純水中以製得粒化液體。在適合混合機中摻合 API 2、甘露糖醇、預膠凝化澱粉及玉米澱粉以製得預混合物。以粒化液體潤濕預混合

物，且隨後粒化。經適合篩子篩分潮濕顆粒。在約60°C入口空氣溫度下在流化床乾燥器中乾燥顆粒直至乾燥損失值為1-4%。經篩孔尺寸為1.0 mm之篩子篩分乾燥之顆粒。

在適合混合機中摻合API 1、甘露糖醇、微晶纖維素、羥丙基纖維素及視情況選用之顏料(如氧化鐵紅)以製得預混合物。以純水潤濕預混合物，且隨後粒化。經適合篩子篩分潮濕顆粒。在約60°C入口空氣溫度下在流化床乾燥器中乾燥顆粒直至乾燥損失值為1-4%。經篩孔尺寸為1.0 mm之篩子篩分乾燥之顆粒，添加交聯聚維酮且在適合混合機中混合各組份5分鐘。

使硬脂酸鎂穿過篩子以去塊且分別添加至兩次粒化中。隨後，藉由在適合摻合機中最終摻合3分鐘製得兩種最終摻合物。雙層錠劑之第一層使用含有API 1之最終摻合物，且第二層使用含有API 2之最終摻合物。在適合製錠機上製造雙層錠劑，其中用於第一層之第一壓縮力為2 kN，且製造10 mm圓錠劑核心之主要壓縮力為12 kN。可獲得以下調配物變體：

成份	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑
第1層					
API 1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
甘露糖醇	123.5	121.0	116.0	101.0	76.0
微晶纖維素	36.0	36.0	36.0	36.0	36.0
氧化鐵紅	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
羥丙基纖維素	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
硬脂酸鎂	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
交聯聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
第2層					
API 2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

甘露糖醇	130.9	130.9	130.9	130.9	130.9
預膠凝化澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
共聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
硬脂酸鎂	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
總計	<b>360.0</b>	<b>360.0</b>	<b>360.0</b>	<b>360.0</b>	<b>360.0</b>

如上文所述測定錠劑硬度、脆度、裝量一致性、崩解時間及溶解特性。

#### 實例 8：經一次粒化之單層錠劑

在環境溫度(約 20°C)下將共聚維酮溶解於純水中以製得粒化液體。在適合混合機中摻合 API 1、API 2、甘露糖醇、預膠凝化澱粉及玉米澱粉以製得預混合物。以粒化液體潤濕預混合物，且隨後粒化。經適合篩子篩分潮濕顆粒。在約 60°C 入口空氣溫度下在流化床乾燥器中乾燥顆粒直至乾燥損失值為 1-4%。經篩孔尺寸為 1.0 mm 之篩子篩分乾燥之顆粒。

向乾燥之顆粒中添加交聯聚維酮及滑石且混合 5 分鐘以製得主要摻合物。使硬脂酸鎂穿過篩子以去塊且添加至主要摻合物中。隨後，藉由在適合摻合機中最終摻合 3 分鐘製得最終摻合物，且以 16 kN 之壓縮力壓縮成 8 mm 圓錠劑核心。當 API 1 與 API 2 在一次粒化中合併且隨後合併於一個錠劑中時，發現兩種潤滑劑滑石與硬脂酸鎂之組合因賦予低脫模力且避免最終摻合物黏附於錠劑衝壓機上而尤其適用。

在適合混合機中在環境溫度下將羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、滑石、二氧化鈦、甘露糖醇及氧化鐵懸浮於純水



中以製得包衣懸浮液。以包衣懸浮液包覆錠劑核心直至重量增加為約3%，以製得膜衣錠劑。可獲得以下調配物變體：

成份	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑
API 1	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
API 2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	114.0	111.5	106.5	91.5	66.5
預膠凝化澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
玉米澱粉	19.8	19.8	19.8	19.8	19.8
交聯聚維酮	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
共聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
滑石	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
硬脂酸鎂	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
羥丙基甲基纖維素	1.7500	1.7500	1.7500	1.7500	1.7500
聚乙二醇	0.6000	0.6000	0.6000	0.6000	0.6000
氧化鐵	0.0125	0.0125	0.0125	0.0125	0.0125
二氧化鈦	0.7375	0.7375	0.7375	0.7375	0.7375
滑石	0.9000	0.9000	0.9000	0.9000	0.9000
甘露糖醇	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
總計	185.0	185.0	185.0	185.0	185.0

如上文所述測定錠劑硬度、脆度、裝量一致性、崩解時間及溶解特性。

## 關於醫藥組合物及醫藥劑型之特性的測試實例

### 1. 崩解測試

如 USP31-NF26 S2，第 701 章(崩解)中所述進行崩解測試。

### 2. 溶解測試

標準溶解測試描述於 USP31-NF26 S2，第 711 章(溶解)中。使用攪拌速度為 50 rpm 之槳法(裝置 2)。溶解介質為 900 mL 溫度為 37°C 之 0.05 M 磷酸鉀緩衝液(pH 6.8)。在 10、15、20、30 及 45 分鐘後取樣。經由 HPLC 分析樣品。

圖 4 描繪實例 4 及實例 6 之錠劑的溶解概況，其中 API 1 為化合物 (I.3) 且 API 2 為利拉利汀。

圖 5 描繪實例 8 之錠劑的溶解概況，其中 API 1 為化合物 (I.3) 且 API 2 為利拉利汀。

### 3. 由雷射繞射量測粒徑分布

例如經由光散射或雷射繞射技術進行粒徑分布量測。為了測定粒徑，例如藉助於分散單元將粉末饋入雷射繞射分光計中。測試方法詳細描述如下：

設備：	雷射繞射分光計 Sympatec HELOS 粒徑分析儀。
透鏡：	R31(0.5/0.9 $\mu\text{m}$ -175 $\mu\text{m}$ )
樣品分散單元：	乾式分散器 RODOS/M
真空：	Nilfisk
進料器：	ASPIROS
進料速度：	60.00 mm/s
初始壓力：	2.00 巴
進樣器壓力：	最大 2 毫巴
參考量測：	10 秒
循環時間：	100 毫秒
觸發條件：	總在光濃度 $\geq 1\%$ 有效之後 0.0 秒開始，即時在光濃度 $\leq 1\%$ 5.0 秒後或在 30 秒後停止
光濃度：	大致範圍為 3-12%
評估：	HRLD
樣品大小：	約 100 mg

量測次數： 2(一式雙份)

根據製造商之推薦且使用製造商提供之軟體設定儀器。在移出一部分樣品之前澈底混合及滾轉樣品容器以確保測試到代表性樣品。藉由使用刮勺將約100 mg樣品轉移至ASPIROS玻璃小瓶中且給小瓶蓋上蓋子來製備雙份樣品。將蓋上蓋子之小瓶置於進料器中。

#### 4.錠劑硬度及脆度

如USP31-NF26 S2，第1217章(錠劑裂斷力)中所述進行錠劑硬度及脆度測試。

#### 【圖式簡單說明】

圖1顯示化合物(I.3)之結晶型(I.3X)的X射線粉末繞射圖。

圖2顯示化合物(I.3)之結晶型(I.3X)之熱分析及經由DSC之熔點確定。

圖3顯示在四組不同ZDF大鼠中進行葡萄糖攻毒後，計算反應性葡萄糖AUC所定量的葡萄糖波動，該等大鼠接受對照組、利拉利汀(化合物A)、化合物(I.3)(化合物B)或利拉利汀與化合物(I.3)之組合(組合A+B)。

圖4顯示實例4及實例6含有25 mg API 1+5 mg API 2之錠劑的溶解概況，其中API 1為化合物(I.3)且API 2為利拉利汀。

圖5顯示實例8含有25 mg API 1+5 mg API 2之錠劑的溶解概況，其中API 1為化合物(I.3)且API 2為利拉利汀。

## 七、申請專利範圍：

103.9.24

1. 一種固體醫藥劑型，其包含含量為 5 mg 之利拉利汀 (linagliptin) 作為第一活性醫藥成份及含量為 5 mg 至 25 mg 之 1-氯-4-(β-D-哌喃葡糖苷-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苯甲基]-苯作為第二活性醫藥成份及一或多種賦形劑。
2. 如請求項 1 之固體醫藥劑型，其中該第一活性醫藥成份之含量為 5 mg 且該第二活性醫藥成份之含量為 10 mg 至 25 mg。
3. 如請求項 1 之固體醫藥劑型，其中該第一活性醫藥成份之含量為 5 mg 且該第二活性醫藥成份之含量為 10 mg。
4. 如請求項 1 之固體醫藥劑型，其中該第一活性醫藥成份之含量為 5 mg 且該第二活性醫藥成份之含量為 25 mg。
5. 如請求項 1 至 4 中任一項之固體醫藥劑型，其中該第一活性醫藥成份之粒徑分布為  $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ 。
6. 如請求項 1 至 4 中任一項之固體醫藥劑型，其中該第二活性成份之粒徑分布為  $1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$ 。
7. 如請求項 1 至 4 中任一項之固體醫藥劑型，其中該一或多種賦形劑包含一或多種稀釋劑。
8. 如請求項 1 至 4 中任一項之固體醫藥劑型，其中該一或多種賦形劑包含一或多種稀釋劑及一或多種黏合劑。
9. 如請求項 1 至 4 中任一項之固體醫藥劑型，其中該一或多種賦形劑包含一或多種稀釋劑、一或多種黏合劑及一或多種崩解劑。
10. 如請求項 1 至 4 中任一項之固體醫藥劑型，其包含

- 0.5-25% 第一及第二活性醫藥成份，
- 40-88% 一或多種稀釋劑，
- 0.5-20% 一或多種黏合劑，及
- 0.5-20% 一或多種崩解劑，

其中百分比係以總組合物之重量計。

11. 如請求項1至4中任一項之固體醫藥劑型，其包含

- 0.5-25% 第一及第二活性醫藥成份，
- 40-88% 一或多種稀釋劑，
- 0.5-20% 一或多種黏合劑，
- 0.5-20% 一或多種崩解劑，及
- 0.1-15% 一或多種潤滑劑，

其中百分比係以總組合物之重量計。

12. 如請求項7之固體醫藥劑型，其中該一或多種稀釋劑係選自由以下組成之群：纖維素、磷酸氫鈣、赤藻糖醇、甘露糖醇、澱粉、預膠凝化澱粉及木糖醇，以及上述物質之衍生物及上述物質之水合物。

13. 如請求項12之固體醫藥劑型，其中該一或多種稀釋劑係選自甘露糖醇及預膠凝化澱粉。

14. 如請求項8之固體醫藥劑型，其中該一或多種黏合劑係選自由以下組成之群：共聚維酮(copovidone)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、聚乙烯吡咯啉酮、預膠凝化澱粉及低取代羥丙基纖維素(L-HPC)，以及上述物質之衍生物及上述物質之水合物。

15. 如請求項14之固體醫藥劑型，其中該一或多種黏合劑係

選自共聚維酮及/或預膠凝化澱粉。

16. 如請求項9之固體醫藥劑型，其中該一或多種崩解劑係選自由以下組成之群：交聯聚維酮、低取代羥丙基纖維素(L-HPC)及澱粉與預膠凝化澱粉，以及上述物質之衍生物及上述物質之水合物。
17. 如請求項16之固體醫藥劑型，其中該一或多種崩解劑係選自玉米澱粉、預膠凝化澱粉及交聯聚維酮。
18. 如請求項11之固體醫藥劑型，其中該一或多種潤滑劑係選自由以下組成之群：滑石、聚乙二醇、氫化蓖麻油、脂肪酸及脂肪酸鹽。
19. 如請求項18之固體醫藥劑型，其中該一或多種潤滑劑係選自硬脂酸鎂及滑石。
20. 如請求項1至4中任一項之固體醫藥劑型，特徵在於其係膠囊、錠劑或膜衣錠劑。
21. 如請求項1至4中任一項之固體醫藥劑型，其特徵在於在溶解測試中，在45分鐘後，至少75重量%之該第一活性醫藥成份及至少75重量%之該第二活性醫藥成份溶解。
22. 如請求項1至4中任一項之固體醫藥劑型，其特徵在於在崩解測試中，該醫藥劑型在30分鐘內崩解。
23. 如請求項1至4中任一項之固體醫藥劑型，其特徵在於其係單層錠劑，其中兩種活性醫藥成份存在於該單層中。
24. 如請求項1至4中任一項之固體醫藥劑型，其特徵在於其係雙層錠劑，其中兩種活性醫藥成份中之一者存在於第一層中，且另一活性醫藥成份存在於第二層中。

25. 如請求項1至4中任一項之固體醫藥劑型，其特徵在於其係膜衣錠劑，其中兩種活性醫藥成份中之一者存在於核心錠劑中，且另一活性醫藥成份存在於膜衣層中。
26. 一種製備如請求項1至25中任一項之固體醫藥劑型的方法，其包括一或多個粒化製程，其中該一或兩種活性醫藥成份與一或多種賦形劑一起粒化。
27. 一種如請求項1至25中任一項之固體醫藥劑型之用途，係用於製造在有需要患者中實現以下目的之藥物：

預防選自由以下組成之群的代謝障礙、減緩該代謝障礙進展、延遲或治療該代謝障礙：第1型糖尿病、第2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常、空腹血液葡萄糖異常、高血糖症、餐後高血糖症、過重、肥胖症及代謝症候群；或改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血紅素HbA1c；或

預防、減緩、延遲或逆轉葡萄糖耐受性異常、胰島素抗性及/或代謝症候群進展成第2型糖尿病；或

預防選自糖尿病併發症組成之群的病況或病症、減緩該病況或病症進展、延遲或治療該病況或病症；或

減輕體重或預防體重增加或促進體重減輕；或

預防、減緩、延遲或治療胰腺 $\beta$ 細胞退化及/或胰腺 $\beta$ 細胞功能降低，及/或改善及/或恢復胰腺 $\beta$ 細胞之功能及/或恢復胰島素分泌功能；或

預防、減緩、延遲或治療由肝臟脂肪異常積聚引起之疾病或病況；或

保持及/或提高胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性。

28. 如請求項27之用途，其中

該患者為經診斷患有一或多種選自由過重、肥胖症、內臟型肥胖症及腹型肥胖症組成之群的病況之個體。

29. 如請求項27之用途，其中

該患者為顯示一種、兩種或兩種以上以下病況之個體：

- (a) 空腹血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度大於100 mg/dL；
- (b) 餐後血漿葡萄糖等於或大於140 mg/dL；
- (c) HbA1c值等於或大於6.5%。

30. 如請求項27之用途，其中

該患者為出現一種、兩種、三種或三種以上以下病況之個體：

- (a) 肥胖症、內臟型肥胖症及/或腹型肥胖症，
- (b) 三酸甘油酯血液含量 $\geq 150$  mg/dL，
- (c) 女性患者HDL-膽固醇血液含量 $< 40$  mg/dL且男性患者 $< 50$  mg/dL，
- (d) 收縮壓 $\geq 130$  mm Hg且舒張壓 $\geq 85$  mm Hg，
- (e) 空腹血液葡萄糖含量 $\geq 100$  mg/dL。

31. 如請求項27之用途，其中

該患者儘管已進行飲食及運動治療或儘管已進行抗糖尿病劑之單一療法，但血糖控制仍不充分。

32. 如請求項27之用途，其中該糖尿病併發症為白內障或微血管或大血管疾病。



## 八、圖式：

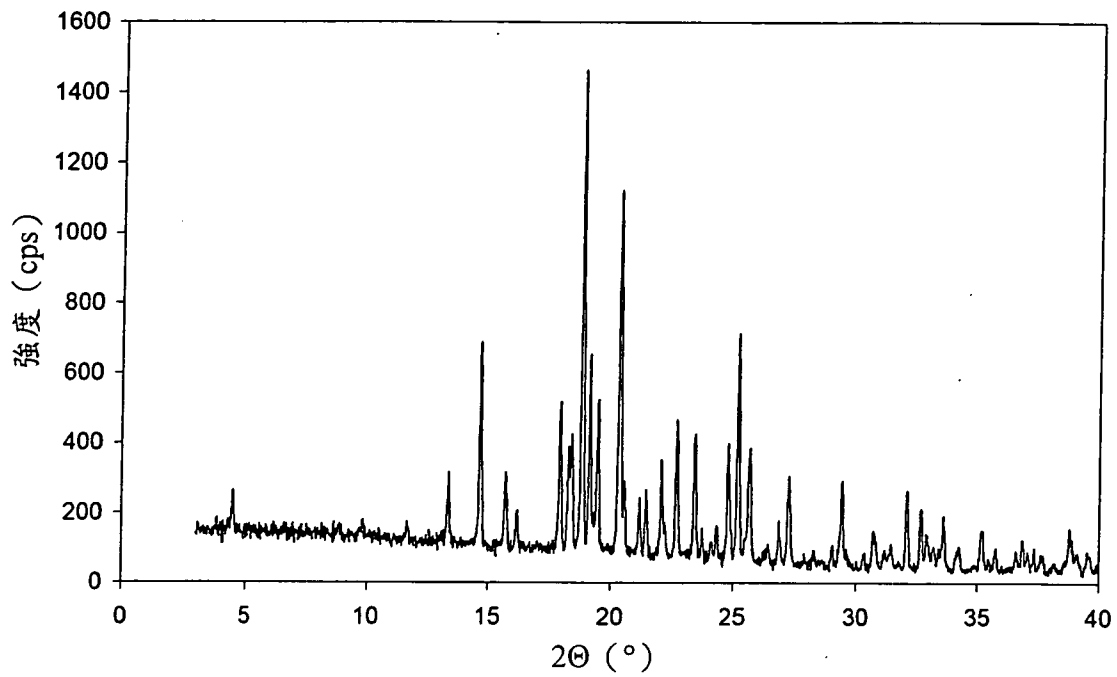


圖 1

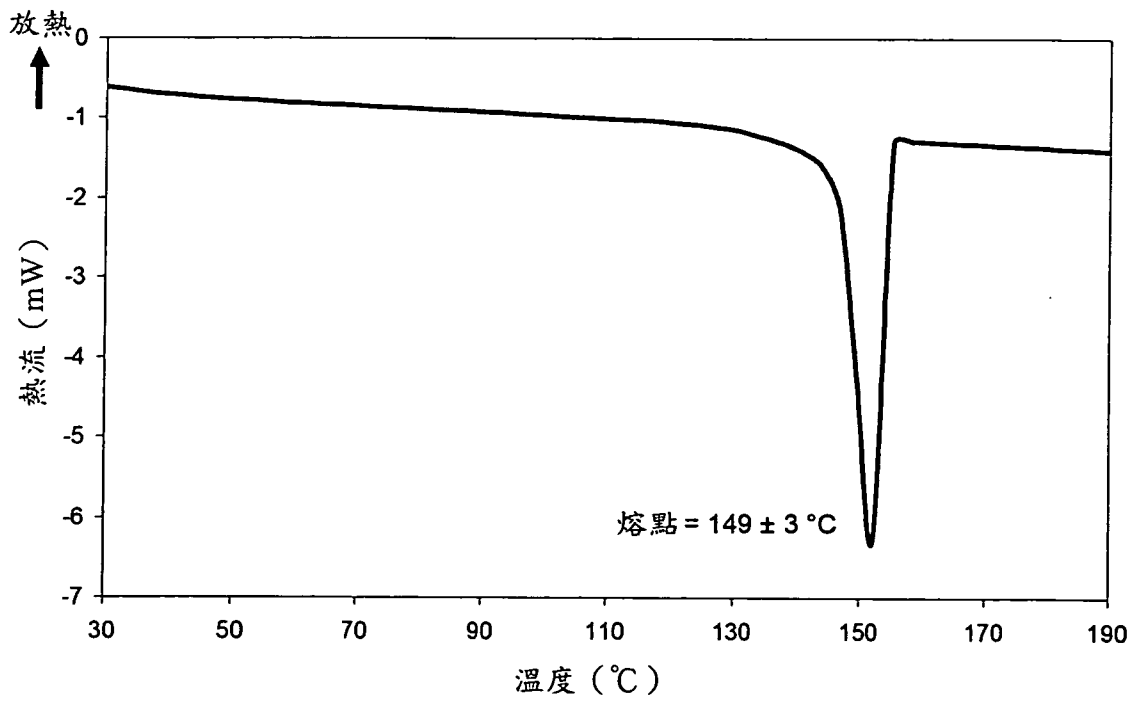


圖 2

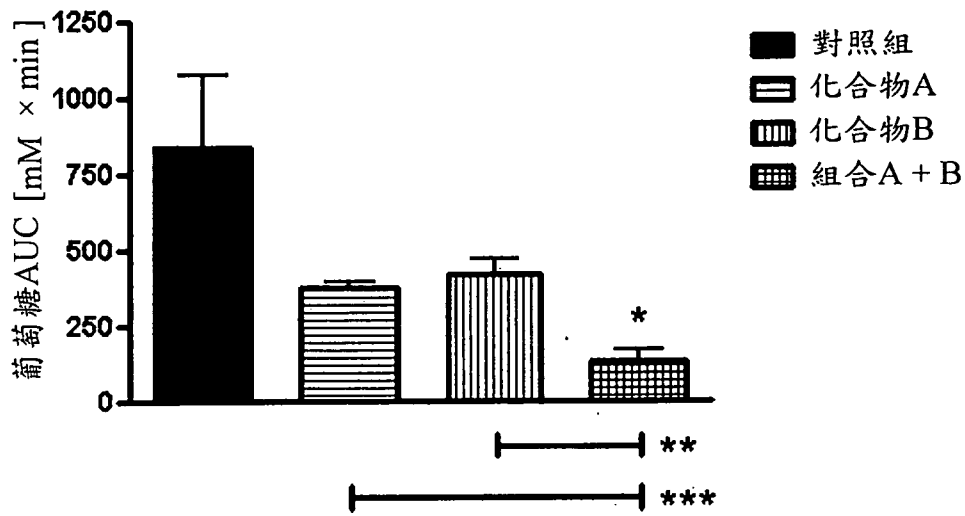


圖3

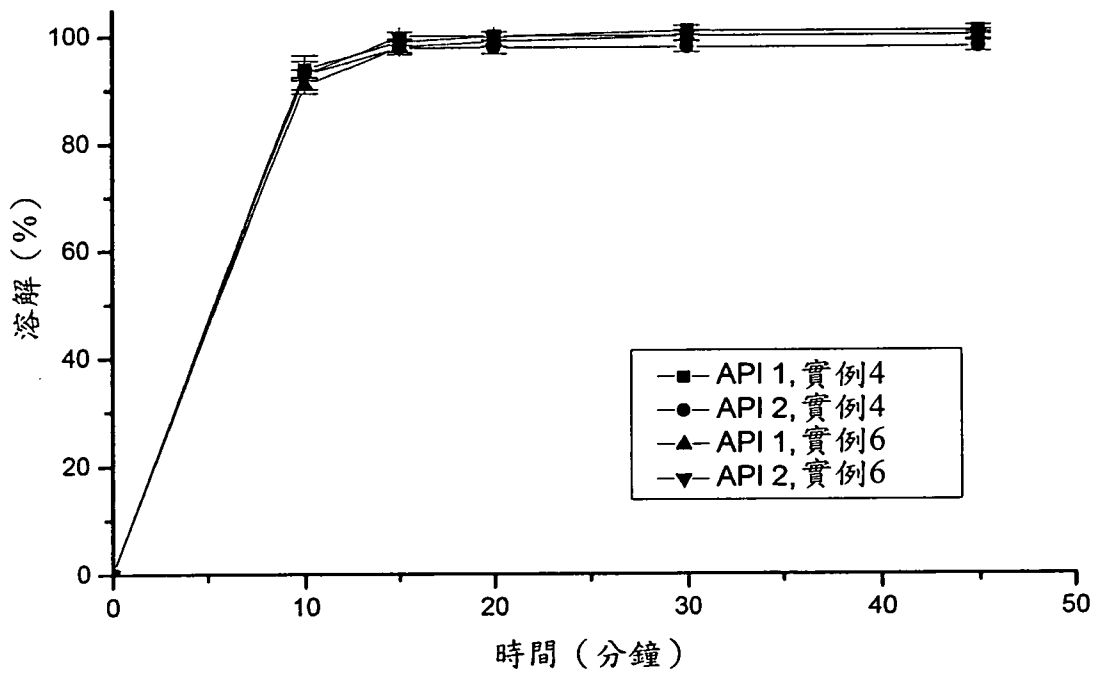


圖4

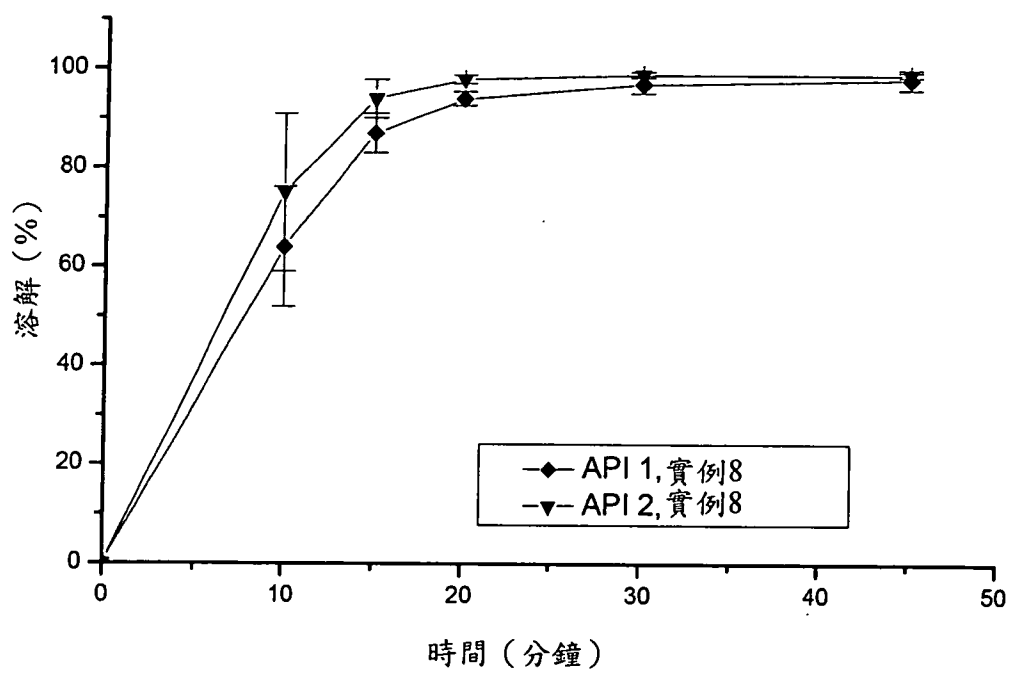


圖5