



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104586834 A

(43) 申请公布日 2015. 05. 06

(21) 申请号 201410767476. 8

(22) 申请日 2014. 12. 12

(71) 申请人 周连才

地址 276017 山东省临沂市罗庄区商业街路
31 号

(72) 发明人 孙忠国

(51) Int. Cl.

A61K 31/351(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

A61K 31/155(2006. 01)

权利要求书1页 说明书10页

(54) 发明名称

一种艾帕列净和二甲双胍的药物组合物及其
制备方法

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,具体涉及一种艾帕列净和二甲双胍的药物组合物与制备方法及其用途。该组合物包含以下组成:i.)艾帕列净;ii.)盐酸二甲双胍;以及一种或多种填充剂;一种或多种粘合剂;一种或多种助流剂和一种或多种润滑剂,其中艾帕列净小于200 μ m的粒径分布,可制成片剂。该组合物具有出乎意料的和尤其有利的性质,这使得它们适于II型糖尿病患者,用于改善血糖控制以及用于治疗和/或预防代谢疾病(包括减缓其进展或延迟其发作),尤其是糖尿病(特别是II型糖尿病)和与其相关的病症(例如糖尿病并发症)。

1. 一种药物组合物,其特征在于包含以下组成:
 - i.) 艾帕列净;
 - ii.) 盐酸二甲双胍;以及一种或多种填充剂;一种或多种粘合剂;一种或多种助流剂和一种或多种润滑剂,其中艾帕列净小于 200 μm 的粒径分布。
2. 如权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述艾帕列净以下列剂量规格存在:5mg 或 12.5mg。
3. 如权利要求 1 所述的药物组合物,其中盐酸二甲双胍以下列剂量规格存在:500mg 或 1000mg。
4. 如权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述赋形剂选自:一种或多种填充剂,包括 D-甘露醇、玉米淀粉和预胶化淀粉;粘合剂,包括共聚维酮;润滑剂,包括硬脂酸镁;和助流剂,包括无水胶体二氧化硅。
5. 如权利要求 1-4 任一项所述的药物组合物,其包含共聚维酮作为粘合剂。
6. 如权利要求 1-5 任一项所述的药物组合物,其为片剂的剂型。

一种艾帕列净和二甲双胍的药物组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种艾帕列净和二甲双胍的药物组合物的及其制备方法。

背景技术

[0002] 艾帕列净,英文名:Empagliflozin,化学名:(1S)-1,5-脱水-1-C-[4-氯-3-[[4-[[[(3S)-四氢-3-呋喃基]氧基]苯基]甲基]苯基]-D-葡萄糖醇,一种钠糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂,可阻断肾脏对葡萄糖的重吸收,增加葡萄糖排泄,降低血糖水平。批准用于治疗 II 型糖尿病,是勃林格殷格翰-礼来糖尿病联盟研发。

[0003] II 型糖尿病的治疗通常从饮食和运动开始,然后进行口服抗糖尿病药物单一疗法,常规疗法中使用的口服抗糖尿病药物包括二甲双胍、磺酰脲、噻唑烷二酮、格列美脲、格列本脲、格列齐特、格列喹酮、阿卡波糖和伏格列波糖等等。尽管常规单一疗法最初可在一些患者中控制血糖,但其具有高继发性失效率。至少在一些患者中,单一药物疗法在维持血糖控制方面的限制可以被克服,且在有限的时间内通过联合多种药物可以实现单一药物长期疗法所无法维持的血糖降低。现有数据证明,在多数 II 型糖尿病患者中目前的单一疗法将会失败,并且需要多种药物进行治疗。

[0004] 但由于 II 型糖尿病是一种进行性疾病,即使患者对常规组合疗法的初期反应良好,他们最终也需要增加剂量或使用胰岛素进一步治疗,这是因为血糖水平难以在长时间内保持稳定。尽管现有的组合疗法具有增强血糖控制的效力,但仍存在限制(特别是在长期有效性方面)。此外,传统的组合已经显示出副作用(例如低血糖症或体重增加)增加的风险。

[0005] 因此,对于许多患者而言,尽管进行了治疗,这些现有的药物疗法导致血糖控制的进行性恶化,并且特别是尽管经过长期治疗后不能充分地控制血糖,且因此不能实现和维持进展的或晚期的 II 型糖尿病(包括尽管使用常规口服或非口服抗糖尿病药物,血糖控制仍然不足的糖尿病)的代谢控制。

[0006] 然而,这些常规抗糖尿病药物或抗高血糖药物的使用可引起多种不良反应。例如二甲双胍可引起乳酸性酸中毒或胃肠副作用;磺酰脲、胰岛素或胰岛素类似物可引起低血糖症和体重增加;噻唑烷二酮可引起水肿、骨折、体重增加和心力衰竭/心脏作用;阿卡波糖可引起胃肠不良反应(例如消化不良、肠胃胀气或腹泻、或者恶心或呕吐)。

[0007] 因此,本领域仍然需要提供有效的、安全的和可耐受的抗糖尿病药物疗法。此外,在 II 型糖尿病的疗法中,需要有效地治疗病症,并避免病症本身所存在的并发症,以及延迟疾病进展;抗糖尿病药物治疗不仅需要预防在糖尿病进展阶段中常见的长期并发症,也需要成为患有并发症(例如肾损伤)的糖尿病患者的选择;需要防止或减少与常规抗糖尿病药物疗法相关的不良反应。

发明内容

[0008] 在本发明的范围内,已经发现如本文所定义的具体艾帕列净以及本发明的这些艾帕列净与二甲双胍的组合或药物组合物具有出乎意料的和尤其有利的性质,这使得它们适于 II 型糖尿病患者,用于改善血糖控制以及用于治疗 and / 或预防代谢疾病(包括减缓其进展或延迟其发作),尤其是糖尿病(特别是 II 型糖尿病)和与其相关的病症(例如糖尿病并发症)。

[0009] 作为一种药物组合物,其包含以下或由以下组成:艾帕列净和二甲双胍;

[0010] 其同时、分别或依次用于治疗 and / 或预防代谢疾病,包括减缓其进展和 / 或延迟其发作,特别是 II 型糖尿病和与其相关的病症,例如糖尿病并发症。

[0011] 这种药物组合物,其为固体药物组合物,例如口服片剂,其包含以下或由以下组成:

[0012] 艾帕列净,盐酸二甲双胍,以及一种或多种填充剂、一种或多种粘合剂、一种或多种助流剂和 / 或一种或多种润滑剂。

[0013] 该药物组合物,其中所述艾帕列净以下列剂量规格存在:

[0014] 5mg,优选用于每日两次口服给药;或 12.5mg,优选用于每日一次口服给药。

[0015] 其中盐酸二甲双胍以下列剂量规格存在:

[0016] 500mg、1000mg,优选以立即释放二甲双胍的形式,优选用于每日两次口服给药;或者 500mg、1000mg,优选以延长释放二甲双胍的形式,优选用于每日一次口服给药。

[0017] 该药物组合物,其中艾帕列净以 5mg 的剂量规格存在,且盐酸二甲双胍以 500mg、1000mg 的剂量规格存在。

[0018] 该药物组合物,其用于每日两次口服给药于患者。

[0019] 该药物组合物,其中赋形剂选自:一种或多种填充剂,包括 D-甘露醇、玉米淀粉和预胶化淀粉;粘合剂,包括共聚维酮;润滑剂,包括硬脂酸镁;和助流剂,包括无水胶体二氧化硅。

[0020] 该药物组合物,其包含共聚维酮作为粘合剂。

[0021] 该药物组合物,其还包含一种或多种以下成分:填充剂玉米淀粉、润滑剂硬脂酸镁和助流剂无水胶体二氧化硅。

[0022] 药物组合物的片剂,包含薄膜包衣。薄膜包衣包含:薄膜包衣剂,例如羟丙基甲基纤维素;增塑剂,例如丙二醇;任选地助流剂,例如滑石;和任选地一种或多种色素,例如氧化钛、氧化铁红和 / 或氧化铁黄。

[0023] 该药物组合物,其中艾帕列净小于 200 μm 的粒径分布。

[0024] 制备前述任一药物组合物的方法,其包括将艾帕列净、二甲双胍加入至一种或多种药用赋形剂,所述药用赋形剂例如一种或多种选自以下的药用赋形剂:D-甘露醇、玉米淀粉、预胶化淀粉、共聚维酮、硬脂酸镁和无水胶体二氧化硅。

具体实施方式

[0025] 在一个具体的实施方式中,本发明涉及如本文所述的药物组合物,用于在尽管经二甲双胍单一疗法治疗血糖控制仍然不足的 II 型糖尿病患者中治疗和 / 或预防代谢疾病

[0026] 本发明还提供如本文所定义的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防代谢疾病,尤其是 II 型糖尿病和与其相关的病症(例如糖尿病并发症),例如

作为如本文所述的一线、二线或三线疗法。

[0027] 本发明的疗法适用的代谢疾病或病症的实例可包括但不限于 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、胰岛素抵抗、高血糖症、高脂血症、高胆固醇血症、血脂障碍、代谢综合征 X、肥胖、高血压、慢性全身性炎症、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、视网膜病变、神经病变、肾病、动脉粥样硬化、内皮功能障碍和骨质疏松。

[0028] 从上下文的评述中,本发明的其它目的对本领域技术人员而言将变得显而易见。已经发现在本文中尤为详述的药物组合物具有出乎意料的有利的性质。

[0029] 本发明涉及药物组合物(特别是一种口服固体剂型,尤其是片剂),其包含艾帕列净、盐酸二甲双胍和一种或多种药用赋形剂,尤其是一种或多种填充剂、一种或多种粘合剂、一种或多种助流剂和/或一种或多种润滑剂。

[0030] 更具体地,本发明涉及药物组合物(特别是一种口服固体剂型,尤其是片剂),其包含艾帕列净、盐酸二甲双胍、作为粘合剂的共聚维酮,以及一种或多种其它药用赋形剂。

[0031] 本发明典型的药物组合物可包含一种或多种以下量的物质(占总包衣片剂质量的百分比):

[0032] 0.1-0.5%艾帕列净,47-85%盐酸二甲双胍,3.9-8.1%粘合剂(例如共聚维酮),2.3-5.9%填充剂1(例如玉米淀粉),0-4.4%填充剂2(例如预胶化淀粉),0-33%填充剂3(例如D-甘露醇),0.7-1.5%润滑剂(例如硬脂酸镁),和0.1-0.5%助流剂(例如无水胶体二氧化硅)。

[0033] 在本发明的另一方面中,本发明提供制备本发明的组合物、制剂、混合物或剂型的方法,例如通过使用本领域技术人员已知的方法和/或以如本文所述的方式,例如它们可通过包括使用(例如混合、合并、掺合和/或组合)成分和/或在上下文中提及的其预混合物的方法得到,以及本发明还提供通过这些方法可得的和/或从所述组分、成分、预混合物和/或上下文中提及的混合物可得的组合物、制剂、混合物或剂型。

[0034] 在本发明的另一方面中,本发明提供本发明的组合物、制剂、混合物或剂型,其基本上没有或仅仅最低限度地包含杂质和/或降解化物;这是指,相比于总重量,所述组合物、制剂、混合物或剂型包括约小于5%、或约小于4%、或约小于3%、或小于约2%、优选小于约1%、更优选小于约0.5%、更优选小于约0.2%的单一或总杂质或降解化物,所述杂质或降解化物例如游离碱形式艾帕列净的N-乙酰基、N-甲酰基、N-甲基和/或N-氨基甲酰基衍生物。所述含量和/或降解可通过公知的分析方法,例如使用HPLC方法测定。

[0035] 本发明的另一目的在于研发具有合理的片剂尺寸、良好的片剂性质(例如稳定性,硬度,脆碎度,崩解性,含量均一性等)的本发明的制剂,并且在优选的实施方式中,对各单一片剂的原始溶出性质不存在干扰,以便证明生物等效性具有最小的失败风险。

[0036] 剂型的设计不仅对于优化所述片剂尺寸和溶出性质是重要的,而且对于最小化稳定剂的量也是重要的,这是因为缓冲剂溶解造成的pH改变可影响所述艾帕列净或组合药物的溶出性质。剂型的选择取决于所用活性成分的剂量规格及其物理化学性质和固体特征。

[0037] 在本发明优选的实施方式中,本发明涉及口服固体药物组合物,优选片剂,尤其是单层片剂,其包含以下或由以下组成:

[0038] 艾帕列净以5mg的量,

[0039] 二甲双胍（尤其是盐酸二甲双胍，例如以 500mg、1000mg 的量），

[0040] 以及一种或多种药用赋形剂，尤其是一种或多种填充剂（例如玉米淀粉）、一种或多种粘合剂（例如共聚维酮）、一种或多种助流剂（例如无水胶体二氧化硅）和 / 或一种或多种润滑剂（例如硬脂酸镁），

[0041] 本发明制备片剂的方法包括将一种或多种颗粒形式的最终混合物压片（例如压制）。根据本发明的（最终）混合物的颗粒可通过本领域技术人员公知的方法（例如高剪切湿法制粒或流化床制粒）制备。用于本发明颗粒制备的根据本发明的颗粒以及制粒方法的细节（包括其分别的步骤）通过下列实施例例示。

[0042] 制备包含单层组合物颗粒的例示性制粒方法包括：

[0043] i.) 在环境温度将粘合剂（例如共聚维酮）和任选地所述艾帕列净混合（例如溶解或分散）于溶剂或溶剂混合物（例如纯净水）中，制备制粒液体；

[0044] ii.) 在合适的混合机（例如流化床制粒机）中将盐酸二甲双胍、填充剂（例如玉米淀粉）和任选地所述艾帕列净混合，制备预混合物；

[0045] 其中所述艾帕列净既可包含在 i.) 中得到的制粒液体中，也可包含在 ii.) 中得到的预混合物中，优选地，艾帕列净分散于制粒液体中并且不存在于所述预混合物中；

[0046] iii.) 将所述制粒液体喷洒在所述预混合物中，并例如在流化床制粒机中、优选在干燥条件下将所述混合物制粒；

[0047] iv.) 例如在约 70°C 的进气口空气温度干燥所述颗粒，直至达到所需 1-2% 范围内的干燥失重值；

[0048] v.) 例如通过筛孔尺寸为 0.5 至 1.0mm 的筛，将所述干燥的颗粒去结块；

[0049] vi.) 在合适的混合器中将所述过筛的颗粒和优选过筛的助流剂（例如无水胶体二氧化硅）混合；

[0050] vii.) 例如在自由下落式混合器中，向所述颗粒中加入优选过筛的润滑剂（例如硬脂酸镁），进行最终混合。

[0051] 优选地，根据本发明的单层片剂包含含有任一下列量 (1) 或 (2) 的活性成分的混合物，或从所述混合物可得：

[0052] (1) 5mg 的艾帕列净，500mg 的盐酸二甲双胍；

[0053] (2) 12.5mg 的艾帕列净，1000mg 的盐酸二甲双胍；

[0054] 本发明典型的双层片剂包含：

[0055] 艾帕列净部分，其包含艾帕列净、一种或多种填充剂（例如 D-甘露醇、预胶化淀粉和玉米淀粉）、一种或多种粘合剂（例如共聚维酮）和一种或多种润滑剂（例如硬脂酸镁），和

[0056] 盐酸二甲双胍部分，其包含盐酸二甲双胍、一种或多种填充剂（例如玉米淀粉）、一种或多种粘合剂（例如共聚维酮）、一种或多种助流剂（例如无水胶体二氧化硅）和一种或多种润滑剂（例如硬脂酸镁）。

[0057] 优选地，根据本发明的双层片剂包含含有任一下列量 (1) 或 (2) 的活性成分的混合物，或从所述混合物可得：

[0058] (1) 5mg 的艾帕列净，500mg 的盐酸二甲双胍；

[0059] (2) 12.5mg 的艾帕列净，1000mg 的盐酸二甲双胍；

[0060] 优选地,上述这些片剂(单层、双层)还经最终薄膜包衣进行包衣,所述薄膜包衣包含薄膜包衣剂(例如羟丙基甲基纤维素)、增塑剂(例如丙二醇)、色素(例如二氧化钛,氧化铁红和/或氧化铁黄)和助流剂(例如滑石)。通常这种额外的薄膜包衣可占所述组合物总质量的1-4%、优选1-2%。

[0061] 薄膜包衣片剂(通过药物负载的薄膜包衣形成药物层)

[0062] 抑制剂原料药在盐酸二甲双胍片剂上的包衣显示了可接受的溶出度结果和有前景的稳定性数据。需这一方法的优势在于,即使所述剂型为调节/控释制剂,该方法也可能将艾帕列净部分原样地整合入组合药物部分中。在薄膜包衣方法中,需要经过分析确定包衣终点。

[0063] 本发明的范围并不限于本文所述的具体实施方式。除本文所述的那些以外,本领域技术人员由本发明公开内容应可明了本发明的各种修改。这些修改意欲包括于随附的权利要求的范围内。

[0064] 本文所引用的所有专利申请的全文均在此引入作为参考。

[0065] 由以下实施例可明了本发明其它实施方式、特征及优点。以下实施例用于以实施例方式例示性地说明本发明的原理,而非对其加以限制。

[0066] 实施例 1. 单层片剂

[0067] 本发明艾帕列净 + 盐酸二甲双胍(薄膜包衣片剂)的单层片剂,组分如下:

[0068]

[0069]

成分	剂量 (g)
艾帕列净	5
盐酸二甲双胍	500
玉米淀粉	20
共聚维酮	47.50
硬脂酸镁	5
无水胶体二氧化硅	2.5
羟丙基甲基纤维素	6
丙二醇	0.60
滑石	2.88
二氧化钛	2.40
氧化铁黄	0.12

	1000 片
--	--------

[0070] 制备操作（单层片剂）：

[0071] 本发明的艾帕列净 + 盐酸二甲双胍单层片剂通过流化床制粒方法和用旋转压片机的常规压片方法制备。任选地，在与艾帕列净活性成分混合之前，可通过在流化床制粒机的室中加热对盐酸二甲双胍和玉米淀粉进行预处理，除去过量的 HCl 和 / 或杂质产物。在任选地对盐酸二甲双胍和玉米淀粉预处理之后，将所述艾帕列净或者以粉末形式加入并预混合然后通过喷洒“制粒液体”（由共聚维酮（KollidonVA64）和纯净水组成）进行流化床制粒，或者直接分散于“制粒液体”中。流化床制粒结束后，用合适的筛将所述颗粒过筛。将所述过筛的颗粒与无水胶体二氧化硅（Aerosil200）和作为润滑剂的硬脂酸镁混合。使用常规的旋转压片机将所述最终混合物压制成片剂。

[0072] 所述片芯可经水性薄膜包衣混悬液进行薄膜包衣，所述混悬液含羟丙基甲基纤维素作为薄膜形成剂、丙二醇作为增塑剂、滑石作为助流剂和氧化铁黄和 / 或氧化铁红和二氧化钛作为色素。

[0073] 实施例 2. 单层片剂

[0074] 本发明艾帕列净 + 盐酸二甲双胍（薄膜包衣片剂）的单层片剂，组分如下：

[0075]

[0076]

成分	剂量 (g)
艾帕列净	12.50
盐酸二甲双胍	1000
玉米淀粉	25
共聚维酮	95
硬脂酸镁	10
无水胶体二氧化硅	2
羟丙基甲基纤维素	9
丙二醇	0.90
滑石	4.455
二氧化钛	3.60
氧化铁黄	0.045
	1000 片

[0077] 具体制备过程同实施例 1。

[0078] 实施例 3. 双层片剂

[0079] 本发明艾帕列净 + 盐酸二甲双胍（薄膜包衣片剂）的双层片剂的组成如下：

[0080] 艾帕列净部分

[0081]

成分	剂量 (g)
艾帕列净	5
D- 甘露醇	334.75
预胶化淀粉	45
玉米淀粉	45
共聚维酮	13.50
硬脂酸镁	6.75
	1000 片

[0082] 盐酸二甲双胍部分

[0083]

成分	剂量 (g)
盐酸二甲双胍	500
玉米淀粉	15
共聚维酮	47.50
无水胶体二氧化硅	2.50
	1000 片

[0084] 包衣组分：

[0085]

羟丙基甲基纤维素	8
丙二醇	0.81
滑石	2.96
二氧化钛	4

氧化铁黄	0.20
氧化铁	0.04

[0086] 制备操作（双层片剂）：

[0087] 本发明的艾帕列净 + 盐酸二甲双胍双层片剂通过以下方法制备：高剪切湿法制粒方法（用于艾帕列净 - 颗粒），流化床制粒方法（用于盐酸二甲双胍 - 颗粒），以及使用多层旋转压片机进行的双层压片方法。

[0088] 艾帕列净 - 颗粒：通过使用高剪切制粒机将艾帕列净活性成分与稀释剂D-甘露醇和预胶化淀粉预混合。用制粒液体将所述混合物润湿，所述制粒液体含纯净水和共聚维酮作为粘合剂。进一步混合后干燥并过筛，将所述干燥的颗粒与作为润滑剂的硬脂酸镁混合。

[0089] 使用多层旋转压片机将所述“最终混合物A”和“最终混合物B”压制成双层片剂。

[0090] 所述片芯可使用水性薄膜包衣混悬液进行薄膜包衣，所述混悬液含羟丙基甲基纤维素作为薄膜形成剂、丙二醇作为增塑剂、滑石作为助流剂，以及氧化铁黄和 / 或氧化铁红和二氧化钛作为色素。

[0091] 实施例 4. 双层片剂

[0092] 本发明艾帕列净 + 盐酸二甲双胍（薄膜包衣片剂）的双层片剂的组成如下：

[0093] 艾帕列净部分

[0094]

成分	剂量 (g)
艾帕列净	12.50
D-甘露醇	334.75
预胶化淀粉	45
玉米淀粉	45
共聚维酮	13.50
硬脂酸镁	6.75
	1000 片

[0095] 盐酸二甲双胍部分

[0096]

成分	剂量 (g)
盐酸二甲双胍	1000
玉米淀粉	30

共聚维酮	95
无水胶体二氧化硅	5
	1000 片

[0097] 包衣组分：

[0098]

羟丙基甲基纤维素	11
丙二醇	1.10
滑石	4.07
二氧化钛	5.50
氧化铁黄	0.275
氧化铁	0.055

[0099]

[0100] 具体制备方法同实施例 3。

[0101] 实施例 5. 通过一项多中心研究发现艾帕列净 \ 二甲双胍有助于控制血糖水平, 对 28 例使用磺酰脲类药物无效的 II 型糖尿病患者加用本品, 初始剂量为每天艾帕列净 5 ~ 12.5mg \ 二甲双胍 500 ~ 1000mg, 以后根据血糖和尿糖浓度调整剂量, 连续 3 个月。结果联合本品治疗后疗效满意, 空腹及餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白、24h 尿糖水平均明显下降, 空腹血糖由平均 (11.4 ± 3.6) mmol/L 降至 (8.2 ± 2.4) mmol/L; 餐后 2h 血糖由平均 (14.4 ± 4.8) mmol/L 降至 (9.9 ± 4.3) mmol/L ($P < 0.01$), 对空腹及餐后 2h 血糖控制的有效率为 89%, 体重与治疗前相比, 均下降 1.4%。具有较好的降糖效果, 能控制餐后血糖, 与其他类降糖药物联合应用也可获得很好疗效。

[0102] 强效且选择艾帕列净对尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍然不足的 II 型糖尿病患者是安全和有效的评价。

[0103] 在经二甲双胍单独治疗但血糖控制仍然不足的 II 型糖尿病患者中, 将艾帕列净加入二甲双胍中, 可使 HbA1c 达到具临床相关性和统计学显著性的降低。使用 5mg 及 12.5mg 的与二甲双胍的组合治疗具有良好耐受性且不出现低血糖。AE 发生率与 BI 1356 及 PBO 相当。

[0104] 在血糖控制不足 (对于仅经二甲双胍预先治疗的患者 $7 \leq \text{HbA1c} \leq 10.0\%$, 或对于经其它口服抗高血糖药物预先治疗的患者 $6.5 \leq \text{HbA1c} \leq 9.0\%$) 的 II 型糖尿病 (T2DM) 高血糖患者中, 用为期 24 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的平行组研究检验了艾帕列净 (LI) (作为二甲双胍 (MET) 的追加疗法给药) 的有效性和安全性。对于进入筛选阶段的受试者, 将先前的除 MET ($\geq 1500\text{mg/天}$) 以外的抗糖尿病药物停药 6 周 (包括在最后 2 周内给药安慰剂 (PBO) 的期间), 然后随机分为 LI ($n = 524$) 组或 PBO ($n = 177$) 组。

[0105] 平均基线的特征和人口统计数据 (HbA1c, 8.1% ;空腹血糖 [FPG], 68.8mg/dL ;年龄, 56.5岁 ;BMI, 29.9kg/m₂) 在各组之间相似。主要终点为治疗 24 周后基线 HbA1c 的变化 (经协变量分析 (ANCOVA) 评价, 根据基线 HbA1c 和先前抗糖尿病药物进行调整)。治疗 24 周后, LI+MET 组和 PBO+MET 组之间经校正的平均治疗差异为 -0.64% ($p < 0.0001$), LI+MET 组在 HbA1c (%) 变化上更有利。接受 LI+MET 治疗的基线 HbA1c $\geq 7.0\%$ 的患者与接受安慰剂 +MET 治疗的患者相比更倾向于达到 HbA1c $\leq 7.0\%$ (两组分别为 26.2% 和 9.2%; 优势比为 4.4 ; $p = 0.0001$)。在第 24 周, 在平均空腹血浆葡萄糖 (FPG) 从基线降低方面, LI+MET 优于 PBO+MET (-21.1mg/dL, $p < 0.0001$)。研究结束时, 膳食耐量试验中的 2 小时餐后葡萄糖 (PPG) 分析显示, LI+MET 治疗组从基线的平均降低 (-67.1mg/dL) 显著高于 PBO+MET 组 ($p < 0.0001$)。报道了至少一种不良事件 (AE) 的患者比例在 LI+MET 和 PBO+MET 两组中相当 (分别为 52.8% 和 55.4%)。低血糖症较少, 出现在 5 名 PBO+MET 患者 (2.8%) 和 3 名 LI+MET 患者 (0.6%) 中, 其发作的强度均较轻。至 24 周, 两个治疗组之间体重从基线的变化相当 (-0.5kgPBO+MET ; -0.4kgLI+MET)。

[0106] 总之, 在二甲双胍控制不足的 T2DM 患者中, 作为追加疗法的艾帕列净 (5mg, qd) 耐受性好, 并且在血糖控制方面产生了显著的和有临床意义的改善 (降低 HbA1c、FPG 和 2 小时 PPG, 而不增加体重)。在 T2DM 和血糖控制不足的患者中, 用作二甲双胍追加疗法的艾帕列净耐受良好, 其不良事件发生率与安慰剂相当。