



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102883711 A

(43) 申请公布日 2013. 01. 16

(21) 申请号 201180022242. 5 *A61K 31/4439* (2006. 01)
(22) 申请日 2011. 05. 04 *A61K 31/522* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61P 5/48* (2006. 01)
10162067. 2 2010. 05. 05 EP
11164203. 9 2011. 04. 28 EP
(85) PCT申请进入国家阶段日
2012. 11. 02
(86) PCT申请的申请数据
PCT/EP2011/057163 2011. 05. 04
(87) PCT申请的公布数据
W02011/138380 EN 2011. 11. 10
(71) 申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司
地址 德国英格海姆
(72) 发明人 P. 施奈德 T. 纽豪斯
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
代理人 张平元
(51) Int. Cl.
A61K 9/20 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 27 页

(54) 发明名称
包含吡格列酮和利格列汀的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含 DPP-4 抑制剂药物与吡格列酮的固定剂量复方制剂的药物组合物、其制备方法及其治疗具体疾病的用途。

1. 药物组合物,其包含
第一部分、组合物或层,其包含吡格列酮,尤其为盐酸吡格列酮,以及一种或多种赋形剂,及
第二部分、组合物或层,其包含利格列汀及一种或多种赋形剂。
2. 权利要求 1 的组合物,其中该第一部分、组合物或层包含盐酸吡格列酮、第一稀释剂甘露醇、第二稀释剂微晶纤维素、粘合剂共聚维酮、崩解剂交聚维酮,以及润滑剂硬脂酰富马酸钠。
3. 权利要求 1 或 2 的组合物,其中该第二部分、组合物或层包含利格列汀、第一稀释剂甘露醇、第二稀释剂预胶化淀粉、粘合剂共聚维酮、崩解剂玉米淀粉,以及润滑剂硬脂酸镁。
4. 权利要求 1、2 或 3 的组合物,其呈固体口服剂型,例如呈胶囊、片剂或薄膜包衣片剂形式。
5. 权利要求 1、2、3 或 4 的组合物,其呈双层片剂形式。
6. 权利要求 5 的组合物,其为薄膜包衣的双层片剂。
7. 权利要求 6 的组合物,其中该薄膜衣包含羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、聚丙二醇、滑石粉、二氧化钛及氧化铁。
8. 权利要求 1-7 中任一项的组合物,其中吡格列酮,任选地呈其盐酸盐的形式,以 15mg、30mg 或 45mg 的量存在,基于吡格列酮的重量计。
9. 权利要求 1-8 中任一项的组合物,其中利格列汀以 5mg 的量存在。
10. 权利要求 1-8 中任一项的组合物,其中利格列汀以 2.5mg 的量存在。
11. 权利要求 1-10 中任一项的组合物,其中该第一部分、组合物或层包含
粒内部分,其含有盐酸吡格列酮、第一稀释剂甘露醇、部分量的第二稀释剂微晶纤维素,以及粘合剂共聚维酮;及
粒外部分,其含有崩解剂交聚维酮、润滑剂硬脂酰富马酸钠及剩余部分量的第二稀释剂微晶纤维素。
12. 权利要求 11 的组合物,其中该粒内部分中所含有的微晶纤维素的量占该第一部分、组合物或层中所包含的微晶纤维素的总量的 10% 至 80%、更优选 20% 至 50%、最优选 30% 至 40%。
13. 权利要求 11 或 12 的组合物,其中该粒外部分中所含有的微晶纤维素的量占该第一部分、组合物或层中所包含的微晶纤维素的总量的 20% 至 90%、更优选 50% 至 80%、最优选 60% 至 70%。
14. 如权利要求 11、12 或 13 的组合物,其中微晶纤维素总量的 30% 至 40% 存在于粒内,且其中微晶纤维素总量的 60% 至 70% 存在于粒外。
15. 如权利要求 11、12、13 或 14 的组合物,其中粒内微晶纤维素与粒外微晶纤维素的比例约为 1:2。
16. 一种制备权利要求 1-15 中任一项的药物组合物的第一部分、组合物或层的方法,该方法包括
 - a. 将粘合剂溶解于溶剂中,产生制粒液体,
 - b. 混合盐酸吡格列酮、第一稀释剂及部分第二稀释剂,产生预混合物,
 - c. 用所述制粒液体润湿该预混合物并对其进行制粒,

d. 任选湿筛分、干燥及干筛分所获得的含有吡格列酮的颗粒，
e. 将该含有吡格列酮的颗粒与润滑剂、崩解剂，以及剩余部分的所述第二稀释剂混合，进行最终混合。

17. 一种制备权利要求 1-15 中任一项的药物组合物的第二部分、组合物或层的方法，该方法包括

- a. 将粘合剂溶解于溶剂中，产生制粒液体，
- b. 混合利格列汀、第一稀释剂、第二稀释剂，以及崩解剂，产生预混合物，
- c. 用所述制粒液体润湿该预混合物并对其进行制粒，
- d. 任选湿筛分、干燥及干筛分所获得的含有利格列汀的颗粒，
- e. 向该含有利格列汀的颗粒中添加润滑剂，进行最终混合。

18. 一种制备权利要求 1-15 中任一项的药物组合物的方法，该方法包括权利要求 16 的方法和 / 或权利要求 17 的方法，且进一步包括

混合权利要求 16 的步骤 e 获得的吡格列酮最终混合物以及权利要求 17 的步骤 e 获得的利格列汀最终混合物，并将这些混合物压制成双层片剂片芯，及任选地，

制备包衣悬浮液，及

用该包衣悬浮液包衣这些片剂片芯，产生薄膜包衣的双层片剂。

19. 权利要求 1-18 中任一项的组合物，其用于治疗 II 型糖尿病或肥胖。

20. 权利要求 1-19 中任一项的组合物，其用于治疗 II 型糖尿病的方法中，该方法包括每日一次或两次向患者口服给予该组合物。

包含吡格列酮和利格列汀的药物组合物

[0001] 本发明涉及包含 DPP-4 抑制剂药物与吡格列酮 (pioglitazone) (尤其为盐酸吡格列酮) 的固定剂量复方制剂 (FDC) 的药物组合物、其制备方法及其治疗具体疾病的用途。

[0002] 在更详细的方面中,本发明涉及所选的二肽基肽酶 -4 (DPP-4) 抑制剂 (具体为利格列汀 (linagliptin)) 及吡格列酮 (具体为盐酸吡格列酮) 的药物组合物、尤其为固体制剂 (例如,口服固体制剂)。

[0003] 在另一更详细的方面中,本发明涉及药物组合物、尤其为固体制剂 (例如,尤其用于立即药物释放的口服固体制剂,例如片剂),其包含:

[0004] 第一组合物,其包含吡格列酮 (具体为盐酸吡格列酮) 及一种或多种赋形剂,及

[0005] 第二组合物,其包含所选的二肽基肽酶 -4 (DPP-4) 抑制剂 (具体为利格列汀) 及一种或多种赋形剂。

[0006] 在另一更详细的方面中,本发明涉及药物组合物、具体为固体制剂 (例如,具体用于立即药物释放的口服固体制剂,例如片剂),其包含以下的第一及第二组份或部分:

[0007] 第一组份或部分,其包含吡格列酮 (具体为盐酸吡格列酮) 及一种或多种赋形剂,

[0008] 第二组份或部分,其包含所选的二肽基肽酶 -4 (DPP-4) 抑制剂 (具体为利格列汀) 及一种或多种赋形剂。

[0009] 本发明的目的在于提供包含所选的 DPP-4 抑制剂 (具体为利格列汀) 与吡格列酮 (具体为盐酸吡格列酮) 的组合物。

[0010] 本发明的另一目的在于提供包含所选的 DPP-4 抑制剂 (具体为利格列汀) 和 / 或盐酸吡格列酮的药物组合物,借此可克服任何组份之间不期望的相互作用或不相容性,例如,活性成份中的任一者与某些赋形剂的不相容性 (其可导致活性成份中的一者或两者显著降解和 / 或其可产生组合物的不充足的化学和 / 或物理稳定性,例如活性成份的时程分解、活性降低、储存或溶出稳定性下降,例如活性成份溶出的时程变化)。

[0011] 本发明的另一目的在于提供包含所选的 DPP-4 抑制剂 (具体为利格列汀) 和 / 或盐酸吡格列酮的药物组合物,借此可克服活性成份彼此的不相容性 (其可导致活性成份中的一者或两者显著降解和 / 或其可产生组合物的不充足的化学和 / 或物理稳定性,例如活性成份的时程分解、活性降低、储存或溶出稳定性下降,例如活性成份溶出的时程变化)。

[0012] 本发明的另一目的在于提供包含利格列汀及盐酸吡格列酮的药物组合物,其显示没有利格列汀和 / 或盐酸吡格列酮变化、不相容或降解的迹象或显示仅最低迹象且因此提供足够物理和 / 或化学稳定性、贮存期限和 / 或溶出特性。

[0013] 本发明的另一目的在于提供包含利格列汀及盐酸吡格列酮的药物组合物,其具有高含量均一性和 / 或其使得可在药物剂型的时间及成本方面进行有效制备。

[0014] 本发明的另一目的在于提供包含利格列汀及盐酸吡格列酮的药物剂型 (具体用于口服给予),其具有良好的化学和 / 或物理稳定性,具有良好的贮存期限,具有短崩解时间,具有良好的溶出特性和 / 或提供活性成份在患者中的高生物利用度。

[0015] 本发明的另一目的在于提供包含利格列汀及盐酸吡格列酮的药物剂型 (具体用于口服给予),其足够 (化学和 / 或物理) 稳定,其展示与自由组合相似的立即药物释放和

/或体外溶出特性和/或生物等效,和/或其维持各个实体药物产品(利格列汀及吡格列酮(例如 Actos)或吡格列酮单一或组合市售片剂)的相应单一片剂的初始溶出特性。

[0016] 本领域技术人员通过上文及下文说明(包括实施例)可明了本发明的其它目的。

[0017] 还称为 CD26 的酶 DPP-4 为丝氨酸蛋白酶,已知其可导致在 N- 末端具有脯氨酸或丙氨酸残基的许多蛋白质从其 N- 末端解离二肽。由于此性质,DPP-4 抑制剂会干扰生物活性肽(包括肽 GLP-1)的血浆含量并被认为改善血糖控制及治疗糖尿病、具体为 II 型糖尿病患者的有前景的药物。

[0018] 例如,DPP-4 抑制剂及其用途、具体为其在代谢疾病(尤其糖尿病)中的用途公开在 WO 2002/068420、WO 2004/018467、WO 2004/018468、WO2004/018469、WO 2004/041820、WO 2004/046148、WO 2005/051950、WO2005/082906、WO 2005/063750、WO 2005/085246、WO 2006/027204、WO2006/029769 或 WO 2007/014886 中;或公开在 WO 2004/050658、WO2004/111051、WO 2005/058901 或 WO 2005/097798 中;或公开在 WO2006/068163、WO 2007/071738 或 WO 2008/017670 中;或公开在 WO2007/128721、WO 2007/128724、WO 2007/128761 或 WO 2009/121945 中。

[0019] 在本发明含义内的 DPP-4 抑制剂包括(但不限于)上文及下文所提及的那些 DPP-4 抑制剂中的任一种、优选口服活性的 DPP-4 抑制剂。

[0020] 在更具体的实施方式中,在本发明含义内的 DPP-4 抑制剂包括具有氨基、尤其游离或伯氨基的 DPP-4 抑制剂。

[0021] 在另一更具体的实施方式中,在本发明上下文中的 DPP-4 抑制剂为具有伯氨基、具体为具有游离伯氨基的 DPP-4 抑制剂。

[0022] 在本发明的特别优选的实施方式中,DPP-4 抑制剂为利格列汀(还称为 BI1356)。

[0023] 为制备所选的 DPP-4 抑制剂的药物组合物,已观察到具有伯氨基或仲氨基的 DPP-4 抑制剂显示与许多常规赋形剂(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、聚乙二醇 400)的不相容、降解问题或萃取问题。尽管这些化合物自身极其稳定,但其会与不相容组合药物(partner drug)、或其杂质产物反应、和/或与固体剂型中所使用的多种赋形剂及赋形剂的杂质反应,尤其在片剂中提供紧密接触及在高赋形剂/药物比的情况下。氨基表现为与还原糖及与其它反应性羰基及与(例如)因氧化在微晶纤维素表面上所形成的羧酸官能团反应。这些困难可能主要见于所使用的 DPP-4 抑制剂(其由于具有令人惊奇的效能而为人们所需)的低剂量范围和/或所使用的组合药物的高剂量范围。

[0024] 此外,具有伯氨基或仲氨基的 DPP-4 抑制剂可显示与盐酸吡格列酮(其可用作氨基的质子供体)不相容,尤其在片剂中提供紧密接触和/或在水存在下和/或在施加压力的情况下。当盐酸吡格列酮存在时,这些 DPP-4 抑制剂与盐酸吡格列酮的不相容性可导致化学不稳定、盐酸吡格列酮歧化作用和/或 DPP-4 抑制剂降解,结果为组合物的物理稳定性受损。

[0025] 这些组合物的一种稳定原理可以为稳定剂(例如 L-精氨酸)的使用。然而,包含利格列汀、盐酸吡格列酮及作为稳定剂的 L-精氨酸的原型片剂显示了对抗药物降解的确实良好的(化学)稳定性,但在较高水分条件(例如, r. h. >62%)下,这些片剂显示物理不稳定性及片剂片芯损害,推测是由于与赋形剂的相互作用导致。

[0026] 此外, 盐酸吡格列酮几乎不溶于水。具体地, 盐酸吡格列酮在弱酸性及中性至碱性介质中显示极差的溶解性, 而其在强酸性介质中显示略佳的溶解性。对于盐酸吡格列酮而言, 于 pH 1 下在水性介质中的固有溶出速率仅高于 $1000 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{分钟}$, 而对于酸性较弱的溶液 (例如, pH 2) 而言, 固有溶出速率低于 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{分钟}$ 。因此, 盐酸吡格列酮的固有溶出速率可对组合物的溶出 / 吸收的速率构成限制, 且更难以对组合物中的盐酸吡格列酮提供与初始单一片剂 (例如 Actos) 或组合市售片剂 (例如 Duetact、Competact) 的相类似的溶出特性, 和 / 或与初始单一或组合市售片剂相匹配的生物等效性。

[0027] 此外, 另一目的在于选择 (若可能) 与 DPP-4 抑制剂 (具体为利格列汀) 一起使用的赋形剂 (可能类似于与盐酸吡格列酮一起使用那些) 以使 (例如) 稳定性风险最小化和 / 或优化层或组份的粘附 (若活性成份存在于不同层或组份中)。

[0028] 因此, 本领域需要能克服及解决这些技术问题的药物组合物。

[0029] 现已发现, 本文更详细说明的药物组合物、制剂、制品及剂型具有令人惊奇且特别有利的性质, 其使得它们尤其适用于本发明的目的。

[0030] 因此, 本发明涉及药物组合物, 其包含以下物质或由以下物质制得:

[0031] a) 第一组合物、成份、组份或部分, 其包含吡格列酮或其药学上可接受的盐, 以及任选地一种或多种赋形剂, 或由上述物质制得;

[0032] b) 第二组合物、成份、组份或部分, 其包含 DPP-4 抑制剂或其药学上可接受的盐, 以及任选地一种或多种赋形剂, 或由上述物质制得;

[0033] 及任选地一种或多种赋形剂。

[0034] 在一个方面中, 已发现通过分别制备含有盐酸吡格列酮及一种或多种赋形剂的第一部分 (组合物) 及含有 DPP-4 抑制剂 (具体为利格列汀) 及一种或多种赋形剂的第二部分 (组合物), 并形成含有所述两个部分的组合物 (固体制剂), 可抑制由活性成份彼此相互作用和 / 或与其它部分的某些赋形剂的相互作用造成的不利影响 (例如, 降解、不充足的化学和 / 或物理稳定性, 例如活性成份的初始或时程分解、活性降低、储存或溶出稳定性下降, 例如活性成份溶出的时程变化) 且可优化每一活性成份的溶出速率。

[0035] 优选地, 在本发明的组合物内, 将盐酸吡格列酮与 DPP-4 抑制剂 (具体为利格列汀) 彼此分离 (优选物理分离) 和 / 或将两个部分的接触面积减小或最小化, 例如, 呈双层片剂形式 (例如, 其中第一层包含第一部分且第二层包含第二部分)。

[0036] 本发明还涉及药物组合物, 其包含:

[0037] (1) 第一部分或组合物, 其包含吡格列酮或其药学上可接受的盐及一种或多种赋形剂;

[0038] (2) 第二部分或组合物, 其包含 DPP-4 抑制剂或其药学上可接受的盐及一种或多种赋形剂。

[0039] 本发明还涉及尤其用于口服给予的药物组合物, 其包含以下的第一及第二部分:

[0040] (1) 第一部分, 其包含吡格列酮或其药学上可接受的盐及一种或多种赋形剂;

[0041] (2) 第二部分, 其包含 DPP-4 抑制剂 (具体为利格列汀) 或其药学上可接受的盐及一种或多种赋形剂。

[0042] 具体地, 本发明涉及药物组合物 (例如, 尤其用于立即释放的固体制剂或固体口服剂型, 例如片剂), 其包含以下的第一及第二部分:

[0043] (1) 第一部分,其包含盐酸吡格列酮及一种或多种赋形剂,或由上述物质制得;

[0044] (2) 第二部分,其包含利格列汀及一种或多种赋形剂,或由上述物质制得。

[0045] 一般而言,可使用的赋形剂通常可选自一种或多种稀释剂或填充剂、一种或多种粘合剂、一种或多种崩解剂、一种或多种润滑剂等。

[0046] 任选地,可使用的赋形剂可包含一种或多种常规用于医药制剂领域中的其它添加剂,例如上文所述之外的赋形剂,例如着色剂、pH 调节剂、稳定剂、表面活性剂、矫味剂、助流剂、包衣基质和 / 或包衣添加剂等。

[0047] 优选地,所用赋形剂在药学上可接受且可选自常规用于医药制剂领域中的那些。在下文中进一步详细说明本发明的药物组合物、制剂、制品、部分及剂型中的赋形剂及载体。

[0048] 本发明的固体组合物中的第一及第二部分是指组合物或构成组份,其各自能够以单独组合物形式存在。因此,每一部分可为本发明的单独方面。

[0049] (1) 第一部分:

[0050] 本发明中的第一部分为包含吡格列酮或其药学上可接受的盐(具体为盐酸吡格列酮)及一种或多种赋形剂的部分(组合物、具体为固体组合物,例如用于口服给予的固体药物组合物)。

[0051] 第一部分的赋形剂可包含一种或多种稀释剂。

[0052] 此外,第一部分的赋形剂可包含一种或多种稀释剂及一种或多种粘合剂。

[0053] 此外,第一部分的赋形剂可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。

[0054] 此外,第一部分的赋形剂可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。

[0055] 此外,第一部分的赋形剂可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、一种或多种润滑剂及任选的其它赋形剂。

[0056] 第一部分的赋形剂可尤其选自一种或多种稀释剂、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。

[0057] 第一部分的稀释剂的实例包括(但不限于)甘露醇、微晶纤维素和 / 或预胶化淀粉。其中,优选稀释剂为甘露醇。

[0058] 第一部分的粘合剂的实例包括(但不限于)共聚维酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和 / 或玉米淀粉。其中,优选共聚维酮。

[0059] 第一部分的崩解剂的实例包括(但不限于)交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、预胶化淀粉和 / 或淀粉羟乙酸钠。其中,优选交聚维酮。

[0060] 第一部分的润滑剂的实例包括(但不限于)硬脂酰富马酸钠和 / 或硬脂酸镁。其中,优选硬脂酰富马酸钠。

[0061] 已令人惊奇地观察到,与利用硬脂酸镁制造的片剂相比,在第一部分中使用硬脂酰富马酸钠作为润滑剂产生更快且更具再现性的溶出速率。

[0062] 更详细地,第一部分通常包含一种或多种稀释剂(例如,微晶纤维素、预胶化淀粉和 / 或尤其为甘露醇)、粘合剂(例如共聚维酮)、崩解剂(例如交聚维酮)及润滑剂(例如硬脂酰富马酸钠)。

[0063] 适宜地,本发明组合物的第一部分内所用的医药赋形剂为常规的物质,例如作为第一稀释剂的甘露醇(例如D-甘露醇)、作为第二稀释剂的微晶纤维素或预胶化淀粉、作为粘合剂的共聚维酮、作为崩解剂的交聚维酮、和/或作为润滑剂的硬脂酰富马酸钠。

[0064] 本发明中的第一部分可包含盐酸吡格列酮、第一稀释剂及第二稀释剂。

[0065] 此外,本发明中的第一部分可包含盐酸吡格列酮、第一稀释剂、第二稀释剂及粘合剂。

[0066] 此外,本发明中的第一部分可包含盐酸吡格列酮、第一稀释剂、第二稀释剂、粘合剂及崩解剂。

[0067] 此外,本发明中的第一部分可包含盐酸吡格列酮、第一稀释剂、第二稀释剂、粘合剂、崩解剂及润滑剂。

[0068] 此外,本发明中的第一部分可包含盐酸吡格列酮、第一稀释剂、第二稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂及任选的一种或多种其它成份。

[0069] 例如,本发明中的第一部分包含盐酸吡格列酮、第一稀释剂、第二稀释剂、粘合剂、崩解剂及润滑剂。

[0070] 优选地,本发明中的第一部分为包含盐酸吡格列酮、一种第一稀释剂、一种第二稀释剂、一种粘合剂、一种崩解剂及一种润滑剂的部分(组合物)或由上述物质制得的部分(组合物)。

[0071] 上文所提及的第一部分(组合物)的赋形剂通常包含甘露醇(例如D-甘露醇)作为稀释剂或填充剂。

[0072] 此外,上文所提及的第一部分(组合物)的赋形剂通常包含甘露醇(例如D-甘露醇)作为第一稀释剂。

[0073] 此外,上文所提及的第一部分(组合物)的赋形剂通常包含第一稀释剂甘露醇及一种第二稀释剂(例如微晶纤维素或预胶化淀粉)。

[0074] 此外,上文所提及的第一部分(组合物)的赋形剂通常包含共聚维酮(还称作共聚维酮(copolyvidone)或Kollidon VA64)作为粘合剂。

[0075] 此外,上文所提及的第一部分(组合物)的赋形剂通常包含交聚维酮(还称作Kollidon CL-SF)作为崩解剂。

[0076] 此外,上文所提及的第一部分(组合物)的赋形剂通常包含硬脂酰富马酸钠作为润滑剂或抗粘着剂。

[0077] 本发明中的典型第一部分(组合物)含有盐酸吡格列酮、第一稀释剂甘露醇、第二稀释剂微晶纤维素或预胶化淀粉、粘合剂共聚维酮、崩解剂交聚维酮,以及润滑剂硬脂酰富马酸钠,或由上述物质制得。

[0078] 在一个实施方式[实施方式A]中,本发明中的第一部分(组合物)包含盐酸吡格列酮、第一稀释剂甘露醇、第二稀释剂微晶纤维素、粘合剂共聚维酮、崩解剂交聚维酮,以及润滑剂硬脂酰富马酸钠。

[0079] 在另一实施方式[实施方式B]中,本发明中的第一部分(组合物)包含盐酸吡格列酮、第一稀释剂甘露醇、第二稀释剂预胶化淀粉、粘合剂共聚维酮、崩解剂交聚维酮,以及润滑剂硬脂酰富马酸钠。

[0080] 在上文所提及实施方式A及B中,优选实施方式A。

[0081] 因此,在本发明的一个实施方式中,本发明中的第一部分(组合物)包含盐酸吡格列酮、第一稀释剂(其为甘露醇)、第二稀释剂(其为微晶纤维素)、粘合剂(其为共聚维酮)、崩解剂(其为交聚维酮)及润滑剂(其为硬脂酰富马酸钠)。

[0082] 在本发明的另一实施方式中,本发明中的第一部分(组合物)基本上由以下组成:盐酸吡格列酮、第一稀释剂(其为甘露醇)、第二稀释剂(其为微晶纤维素)、粘合剂(其为共聚维酮)、崩解剂(其为交聚维酮)及润滑剂(其为硬脂酰富马酸钠)。

[0083] 在本发明的另一实施方式中,本发明中的第一部分(组合物)基本上由以下组成:盐酸吡格列酮、第一稀释剂(其为甘露醇)、第二稀释剂(其为预胶化淀粉)、粘合剂(其为共聚维酮)、崩解剂(其为交聚维酮)及润滑剂(其为硬脂酰富马酸钠)。

[0084] 相对于 100 重量份上文所提及的第一部分,吡格列酮或其药学上可接受的盐(具体为盐酸吡格列酮)的含量可为 0.1 至 60 重量份、或 1 至 50 重量份、优选 2 至 40 重量份、更优选 5 至 30 重量份、或甚至更优选 5 至 20 重量份。

[0085] 本发明组合物可含有在 1mg 至 100mg、或 7.5mg 至 60mg、或 15mg 至 60mg、或 7.5mg 至 45mg 剂量范围内的活性成份吡格列酮或其药学上可接受的盐(具体为盐酸吡格列酮),其各自以活性部分吡格列酮(游离形式)计算。吡格列酮的优选剂量为 15mg、30mg 及 45mg 吡格列酮(分别对应于 16.53mg、33.06mg 及 49.59mg 盐酸吡格列酮)。优选地,组合物中使用与游离形式的吡格列酮等效量的盐酸吡格列酮,即分别 16.53mg、33.06mg 及 49.59mg 盐酸吡格列酮。

[0086] 相对于 100 重量份上文所提及的第一部分,第一稀释剂(具体为甘露醇)的含量可为 5 至 99 重量份、或 10 至 95 重量份、优选 20 至 90 重量份、更优选 40 至 80 重量份、或甚至更优选 50 至 70 重量份。

[0087] 相对于 100 重量份上文所提及的第一部分,第二稀释剂(例如微晶纤维素或预胶化淀粉)的含量可为 1 至 70 重量份、或 1 至 50 重量份、优选 5 至 40 重量份、更优选 10 至 30 重量份、或甚至更优选 20 至 25 重量份。

[0088] 相对于 100 重量份上文所提及的第一部分,粘合剂(例如共聚维酮)的含量可为 0.1 至 30 重量份、或 0.5 至 20 重量份、优选 1 至 10 重量份、更优选 1 至 5 重量份、或甚至更优选 1 至 3 重量份。

[0089] 相对于 100 重量份上文所提及的第一部分,崩解剂(例如交聚维酮)的含量可为 0.1 至 30 重量份、或 0.5 至 20 重量份、优选 1 至 10 重量份、更优选 1 至 5 重量份、或甚至更优选 1 至 3 重量份。

[0090] 相对于 100 重量份上文所提及的第一部分,润滑剂(例如硬脂酰富马酸钠)的含量可为 0.5 至 20 重量份、或 0.1 至 10 重量份、优选 0.1 至 4 重量份、更优选 0.5 至 3 重量份、或甚至更优选 1 至 3 重量份。

[0091] 在另一实施方式中,硬脂酰富马酸钠的量优选为上文所提及的第一部分的 ≥ 1 重量%,例如上文所提及第一部分的 1 重量%至 3 重量%或 1 重量%至 2 重量%、更优选 ≥ 1.2 重量%,例如 1.2 重量%至 2 重量%、更优选约 2 重量%。

[0092] 吡格列酮或其药学上可接受的盐(具体为盐酸吡格列酮)相对于第一稀释剂(具体为甘露醇)的重量比可为 0.001-30:1(吡格列酮或其盐:第一稀释剂)、优选 0.005-10:1、更优选 0.01-1:1;或甚至更优选盐酸吡格列酮:甘露醇为 0.1-0.5:1(例如,

约 0.14-0.15:1 或约 0.33:1)。

[0093] 吡格列酮或其药学上可接受的盐(具体为盐酸吡格列酮)相对于第一及第二稀释剂(具体为甘露醇及微晶纤维素或预胶化淀粉)的重量比可为 0.001-30:1(吡格列酮或其盐:第一及第二稀释剂)、优选 0.005-10:1、更优选 0.01-1:1;或甚至更优选盐酸吡格列酮:甘露醇与微晶纤维素或预胶化淀粉的总和为 0.05-0.5:1(例如,约 0.11:1 或约 0.24:1)。

[0094] 第一稀释剂(具体为甘露醇)相对于第二稀释剂(具体为微晶纤维素或预胶化淀粉)的重量比可优选为 2.22:1 至 4.33:1(第一稀释剂:第二稀释剂)、更优选约 2.78:1 或约 3.24:1。

[0095] 本发明的第一部分(组合物)可包含以下一或多种:

[0096] 2-40% 吡格列酮(具体为盐酸吡格列酮),

[0097] 40-90% 一种或多种稀释剂,

[0098] 0.5-20% 一种或多种粘合剂,

[0099] 0.5-20% 一种或多种崩解剂,及

[0100] 0.1-4% 一种或多种润滑剂,

[0101] 其中百分比以第一部分总重量计。

[0102] 优选以下范围:

[0103] 5-30% 吡格列酮(具体为盐酸吡格列酮),

[0104] 40-80% 稀释剂 1,

[0105] 5-40% 稀释剂 2,

[0106] 1-10% 粘合剂,

[0107] 1-10% 崩解剂,

[0108] 0.5-3% 润滑剂,

[0109] 其中百分比以第一部分总重量计。

[0110] 更优选以下范围:

[0111] 5-20% 吡格列酮(具体为盐酸吡格列酮),

[0112] 50-70% 稀释剂 1,

[0113] 10-30% 稀释剂 2,

[0114] 1-3% 粘合剂,

[0115] 1-3% 崩解剂,

[0116] 1-3% 润滑剂,

[0117] 其中百分比以第一部分总重量计。

[0118] 在具体实施方式中,第一部分(组合物)可包含:

[0119] 粒内部分,其含有盐酸吡格列酮、第一稀释剂(具体为甘露醇)、部分第二稀释剂(具体为微晶纤维素),以及粘合剂(具体为共聚维酮);及

[0120] 粒外部分,其包含崩解剂(具体为交聚维酮)、润滑剂(具体为硬脂酰富马酸钠)及部分第二稀释剂(具体为微晶纤维素)。

[0121] 在本发明的另一实施方式中,本发明的第一部分(组合物)基本由以下组成:

[0122] 粒内部分,其含有盐酸吡格列酮、第一稀释剂(其为甘露醇)、部分第二稀释剂(其

为微晶纤维素),以及粘合剂(其为共聚维酮);及

[0123] 粒外部分,其包含崩解剂(其为交聚维酮)、剩余部分第二稀释剂(其为微晶纤维素)及润滑剂(其为硬脂酰富马酸钠)。

[0124] 为制备本发明的含有吡格列酮的第一部分(组合物),可通过(例如)湿法制粒方法制备颗粒。用制粒液体将活性成份及赋形剂制粒的另一方法为流化床制粒或一罐式制粒。

[0125] 在湿法制粒方法中,制粒液体为例如水、乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮或其混合物、优选纯净水等溶剂,且含有例如共聚维酮等粘合剂。溶剂为挥发性组份,其并不保留于最终产物中。预混合活性成份吡格列酮 HCl 及除润滑剂(例如硬脂酰富马酸钠)及崩解剂(例如交聚维酮)以外的其它赋形剂(例如甘露醇及微晶纤维素),并用水性制粒液体使用(例如)高剪切制粒机制粒。湿法制粒步骤之后进行颗粒的任选湿筛分步骤、干燥及干筛分。例如,随后可使用流化床干燥器进行干燥。经合适的筛筛分干燥颗粒,得到吡格列酮颗粒。在干筛分后,任选于合适的混合器中混合颗粒。于合适的常规混合器(例如自由降落混合器)中混合润滑剂(例如硬脂酰富马酸钠)及崩解剂(例如交聚维酮),得到预混合物,筛分该预混合物,且最终在合适的常规混合器(例如自由降落混合器)中与吡格列酮颗粒混合,从而得到吡格列酮最终混合物。

[0126] 或者但较不优选地,在湿法制粒方法中,制粒液体为例如水、乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮或其混合物、优选纯净水等溶剂,且含有例如共聚维酮等粘合剂及部分第二稀释剂(例如微晶纤维素)。溶剂为挥发性组份,其并不保留于最终产物中。预混合活性成份吡格列酮 HCl 及除润滑剂(例如硬脂酰富马酸钠)及崩解剂(例如交聚维酮)以外的其它赋形剂(例如甘露醇、微晶纤维素的剩余部分),并用水性制粒液体使用(例如)高剪切制粒机制粒。湿法制粒步骤之后进行颗粒的任选湿筛分步骤、干燥及干筛分。例如,随后可使用流化床干燥器进行干燥。经合适的筛筛分干燥颗粒,得到吡格列酮颗粒。在干筛分后,任选于合适的混合器中混合颗粒。于合适的常规混合器(例如自由降落混合器)中混合润滑剂(例如硬脂酰富马酸钠)及崩解剂(例如交聚维酮),得到预混合物,筛分该预混合物,且最终在合适的常规混合器(例如自由降落混合器)中与吡格列酮颗粒混合,从而得到吡格列酮最终混合物。

[0127] 在一个实施方式中,可任选在粒内、粒外或以二者的组合使用第二稀释剂(例如微晶纤维素)。

[0128] 在具体的实施方式中,部分第二稀释剂(例如微晶纤维素)可存在于吡格列酮颗粒中且其剩余部分可存在于吡格列酮最终混合物的粒外部分中。例如,可在最终混合之前在粒外添加部分第二稀释剂(例如微晶纤维素)。

[0129] 存在于第一部分的粒内部分中的第二稀释剂(例如微晶纤维素)的量可占第一部分中的第二稀释剂总量的 0% 至 100%、优选 10% 至 80%、更优选 20% 至 50%、最优选 30% 至 40%(例如,约 34%)。

[0130] 存在于第一部分的粒外部分中的第二稀释剂(例如微晶纤维素)的量可占第一部分中的第二稀释剂总量的 0% 至 100%、优选 20% 至 90%、更优选 50% 至 80%、最优选 60% 至 70%(例如,约 66%)。

[0131] 在一个实施方式中,粒内第二稀释剂(例如部分微晶纤维素)与粒外第二稀释剂

(例如微晶纤维素的剩余部分)的比例可为约 1:9 至约 9:1、或约 1:4 至约 1:1、优选约 1:3 至约 1:1、更优选约 1:2.5 至约 1.15、甚至更优选约 3:7 至约 4:6、最优选约 1:2。

[0132] 优选地,如下所述制备吡格列酮最终混合物:在湿法制粒方法中,制粒液体为例如水、乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮或其混合物、优选纯净水等溶剂,且含有例如共聚维酮等粘合剂。溶剂为挥发性组份,其并不留在最终产物中。预混合活性成份吡格列酮 HCl 及除润滑剂(例如硬脂酰富马酸钠)及崩解剂(例如交聚维酮)以外的其它赋形剂(例如,甘露醇、部分第二稀释剂(例如,微晶纤维素,例如占第一部分的总微晶纤维素的约 20%至 50%、优选 30%至 40%、更优选约三分之一),并用水性制粒液体使用(例如)高剪切制粒机制粒。湿法制粒步骤之后进行颗粒的任选湿筛分步骤、干燥及干筛分。例如,随后可使用流化床干燥器进行干燥。经合适的筛筛分干燥颗粒,得到吡格列酮颗粒。在干筛分后,任选于合适的混合器中混合颗粒。混合第二稀释剂的剩余部分(例如,经预过筛或未经过筛的微晶纤维素,例如,占第一部分的总微晶纤维素的约 50%至 80%、优选 60%至 70%、更优选约三分之二)、润滑剂(例如经预过筛或未经过筛的硬脂酰富马酸钠)及崩解剂(例如经预过筛或未经过筛的交聚维酮)与吡格列酮颗粒(经过筛且任选经混合),以进行混合(例如,于合适的常规混合器(例如自由降落混合器)中)。过筛该混合物,得到吡格列酮最终混合物。

[0133] (2) 第二部分:

[0134] 本发明中的第二部分为包含利格列汀或其药学上可接受的盐(尤其为利格列汀)及一种或多种赋形剂的部分(组合物、具体为固体组合物,例如用于口服给予的固体药物组合物)。

[0135] 第二部分的赋形剂可包含一种或多种稀释剂。

[0136] 此外,第二部分的赋形剂可包含一种或多种稀释剂及一种或多种粘合剂。

[0137] 此外,第二部分的赋形剂可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。

[0138] 此外,第二部分的赋形剂可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。

[0139] 此外,第二部分的赋形剂可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、一种或多种润滑剂及任选的其它赋形剂。

[0140] 第二部分的赋形剂可尤其选自一种或多种稀释剂、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。

[0141] 第二部分的稀释剂的实例包括(但不限于)纤维素粉末、磷酸氢钙(具体为无水磷酸氢钙或磷酸氢钙二水合物)、赤藓醇、低取代的羟丙基纤维素、甘露醇、淀粉、预胶化淀粉及木糖醇。稀释剂预胶化淀粉及低取代的羟丙基纤维素显示额外的粘合剂性质。其中,优选稀释剂甘露醇和/或预胶化淀粉。

[0142] 在本发明的第二部分(组合物)包含一种稀释剂的情况下,则该稀释剂优选为甘露醇或预胶化淀粉、更优选甘露醇。

[0143] 优选地,在本发明的第二部分(组合物)包含两种或更多种稀释剂的情况下,则第一稀释剂优选为甘露醇且第二稀释剂选自上述稀释剂,更优选为预胶化淀粉,其显示额外的粘合剂性质。

[0144] 第二部分的粘合剂的实例包括(但不限于)共聚维酮、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、

羟丙基纤维素 (HPC)、聚乙烯吡咯烷酮 (聚维酮)、预胶化淀粉及低取代的羟丙基纤维素 (L-HPC)。其中,优选共聚维酮和 / 或预胶化淀粉。

[0145] 上文所提及的粘合剂预胶化淀粉及 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。

[0146] 第二部分的崩解剂的实例包括 (但不限于) 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,具体为玉米淀粉及预胶化淀粉。其中,优选玉米淀粉。

[0147] 第二部分的润滑剂的实例包括 (但不限于) 滑石粉、聚乙二醇 (具体为分子量在约 4400 至约 9000 范围内的聚乙二醇)、氢化蓖麻油、脂肪酸及脂肪酸的盐,具体为其钙盐、镁盐、钠盐或钾盐,例如山嵛酸钙、硬脂酸钙、硬脂酰富马酸钠或硬脂酸镁。其中,优选硬脂酸镁。

[0148] 更详细地,第二部分通常包含一种或多种稀释剂 (例如甘露醇和 / 或预胶化淀粉)、粘合剂 (例如共聚维酮)、崩解剂 (例如玉米淀粉) 及润滑剂 (例如硬脂酸镁)。

[0149] 适宜地,本发明组合物的第二部分内所用的医药赋形剂为常规的物质,例如作为第一稀释剂的甘露醇 (例如 D-甘露醇)、作为第二稀释剂的预胶化淀粉、作为粘合剂的共聚维酮、作为崩解剂的玉米淀粉、和 / 或作为润滑剂的硬脂酸镁。

[0150] 本发明中的第二部分可包含利格列汀、第一稀释剂及第二稀释剂。

[0151] 此外,本发明中的第二部分可包含利格列汀、第一稀释剂、第二稀释剂及粘合剂。

[0152] 此外,本发明中的第二部分可包含利格列汀、第一稀释剂、第二稀释剂、粘合剂及崩解剂。

[0153] 此外,本发明中的第二部分可包含利格列汀、第一稀释剂、第二稀释剂、粘合剂、崩解剂及润滑剂。

[0154] 此外,本发明中的第二部分可包含利格列汀、第一稀释剂、第二稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂及任选的一种或多种其它成份。

[0155] 例如,本发明中的第二部分包含利格列汀、第一稀释剂、第二稀释剂、粘合剂、崩解剂及润滑剂。

[0156] 优选地,本发明中的第二部分为包含利格列汀、一种第一稀释剂、一种第二稀释剂、一种粘合剂、一种崩解剂及一种润滑剂的部分 (组合物) 或由上述物质制得的部分 (组合物)。

[0157] 上文所提及的第二部分 (组合物) 的赋形剂通常包含甘露醇 (例如 D-甘露醇) 作为稀释剂或填充剂。

[0158] 此外,上文所提及的第二部分 (组合物) 的赋形剂通常包含甘露醇 (例如 D-甘露醇) 作为第一稀释剂。

[0159] 此外,上文所提及的第二部分 (组合物) 的赋形剂通常包含第一稀释剂甘露醇及一种第二稀释剂 (例如预胶化淀粉)。

[0160] 此外,上文所提及的第二部分 (组合物) 的赋形剂通常包含共聚维酮 (还称作共聚维酮 (copolyvidone) 或 Kollidon VA64) 作为粘合剂。

[0161] 此外,上文所提及的第二部分 (组合物) 的赋形剂通常包含玉米淀粉 (corn starch) (例如玉米淀粉 (maize starch)) 作为崩解剂。

[0162] 此外,上文所提及的第二部分 (组合物) 的赋形剂通常包含硬脂酸镁作为润滑剂

或抗粘着剂。

[0163] 本发明中的典型第二部分（组合物）含有利格列汀、第一稀释剂甘露醇、第二稀释剂预胶化淀粉、粘合剂共聚维酮、崩解剂玉米淀粉，以及润滑剂硬脂酸镁，或由上述物质制得。

[0164] 因此，在本发明的一个实施方式中，第二部分（组合物）包含利格列汀、第一稀释剂（其为甘露醇）、第二稀释剂（其为预胶化淀粉）、粘合剂（其为共聚维酮）、崩解剂（其为玉米淀粉）及润滑剂（其为硬脂酸镁）。

[0165] 在本发明的另一实施方式中，第二部分（组合物）基本上由以下组成：利格列汀、第一稀释剂（其为甘露醇）、第二稀释剂（其为预胶化淀粉）、粘合剂（其为共聚维酮）、崩解剂（其为玉米淀粉）及润滑剂（其为硬脂酸镁）。

[0166] 本发明组合物可含有 0.1mg 至 100mg 剂量范围内的活性成份利格列汀。利格列汀的具体口服剂量规格为 0.5mg、1mg、2.5mg、5mg 及 10mg。本发明内的利格列汀的更具体的剂量规格为 2.5mg 及 5mg。利格列汀的优选口服剂量规格为 5mg。

[0167] 本发明的第二部分（组合物）可包含以下一或多种：

[0168] 0.5-20% 活性医药成份（具体为利格列汀），

[0169] 40-90% 一种或多种稀释剂，

[0170] 0.5-20% 一种或多种粘合剂，

[0171] 0.5-20% 一种或多种崩解剂，及

[0172] 0.1-4% 一种或多种润滑剂，

[0173] 其中百分比以第二部分总重量计。

[0174] 优选以下范围：

[0175] 0.5-10% 活性医药成份（具体为利格列汀），

[0176] 50-75% 稀释剂 1，

[0177] 0-15% 稀释剂 2，

[0178] 1-15% 粘合剂，

[0179] 1-15% 崩解剂，

[0180] 0.5-3% 润滑剂，

[0181] 其中百分比以第二部分总重量计。

[0182] 更优选以下范围：

[0183] 0.5-7% 活性医药成份（具体为利格列汀），

[0184] 50-75% 稀释剂 1，

[0185] 5-15% 稀释剂 2，

[0186] 2-4% 粘合剂，

[0187] 8-12% 崩解剂，

[0188] 0.5-2% 润滑剂，

[0189] 其中百分比以第二部分总重量计。

[0190] 为制备本发明的含有利格列汀的第二部分（组合物），可通过（例如）湿法制粒方法制备颗粒。用制粒液体将活性成份及赋形剂制粒的另一方法为流化床制粒或一罐式制粒。

[0191] 在湿法制粒方法中,制粒液体为例如水、乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮或其混合物、优选纯净水等溶剂,且含有例如共聚维酮等粘合剂。溶剂为挥发性组份,其并不保留于最终产物中。预混合活性成份利格列汀及除润滑剂(例如硬脂酸镁)以外的其它赋形剂(例如甘露醇、预胶化淀粉及玉米淀粉),并用水性制粒液体使用(例如)高剪切制粒机制粒。湿法制粒步骤之后进行颗粒的任选湿筛分步骤、干燥及干筛分。例如,随后可使用流化床干燥器进行干燥。经合适的筛筛分干燥颗粒,得到利格列汀颗粒。在干筛分后,任选于合适的混合器中混合颗粒。将润滑剂(例如硬脂酸镁)与利格列汀颗粒在合适的常规混合器(例如自由降落混合器)中最终混合,得到利格列汀最终混合物。

[0192] 为制备片剂或片剂片芯,将最终混合物压制成片剂。

[0193] 为制备胶囊,将最终混合物填充于胶囊中。

[0194] 优选地,使用(例如)标准双层旋转压片机将吡格列酮最终混合物及利格列汀最终混合物一起压制成双层片剂片芯。

[0195] 因此,制备本发明的药物组合物的方法还包括混合最终混合物,并压制成双层片剂片芯。

[0196] 取决于双层片剂片芯的每一层分别的重量,优选地选择具有较大重量的层为第一层且选择具有较小重量的层为第二层。较不优选地,层的方向是相对的。在第一及第二层具有相同片剂层重量的情况下,优选较蓬松层为第一层且优选较不蓬松层为第二层。

[0197] 为制备薄膜包衣片剂,制备包衣悬浮液,并使用标准薄膜包衣机(例如,多孔式盘包衣机)用该包衣悬浮液包衣经压制的片剂片芯至重量增加约 2% 至 4%、优选约 3%。薄膜衣溶剂为挥发性组份,其并不保留于最终产物中。典型薄膜衣包含薄膜包衣剂、增塑剂、助流剂,以及任选的一种或多种颜料及染料。例如,薄膜衣可包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)、丙二醇、滑石粉、二氧化钛及任选的氧化铁(例如氧化铁黄和/或氧化铁红)。

[0198] 或者,为制备本发明的薄膜包衣片剂,通过使用市售薄膜衣预混合物(例如 Opadry™)(其在定性及定量组成上可能等同于使用单一膜赋形剂)制备薄膜衣悬浮液。于室温将薄膜衣或市售预混合物(例如 Opadry™)的单一成份悬浮或溶解于薄膜衣溶剂(优选纯净水)中,用于制备薄膜衣悬浮液。

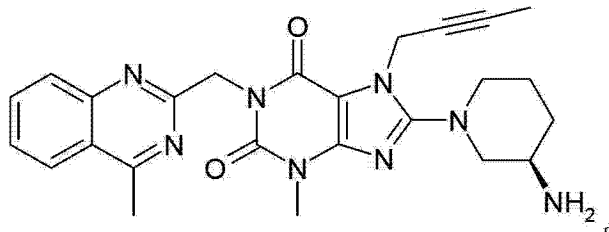
[0199] 为获得最优选物理及化学稳定性,实施薄膜包衣方法,以使最终利格列汀/吡格列酮薄膜包衣片剂的残余水分在 0.5 重量% 至 2.5 重量% 范围内、优选在 0.7 重量% 至 2.0 重量% 范围内、更优选在 0.8 重量% 至 1.5 重量% 范围内、且最优选在 0.9 重量% 至 1.4 重量% 范围内。

[0200] 本文所用术语“利格列汀”是指利格列汀、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂合物或其多晶型。结晶形式公开于 WO 2007/128721 中。优选的结晶形式为其中所公开的多晶形 A 及 B。具体为,利格列汀为游离碱 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤。就利格列汀或其药学上可接受的盐而言,优选利格列汀。例如,制备利格列汀的方法公开于专利申请 WO 2004/018468 及 WO 2006/048427 中。

[0201] 利格列汀不同于结构上相当的 DPP-4 抑制剂,因其兼有优越效能及长效作用以及有利的药理学性质、受体选择性及有利的副作用特性或当与本发明的吡格列酮组合使用时,可带来意想不到的治疗优势或改善。

[0202] 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(利格列汀)具有以下结构:

[0203]



[0204] 本文所用术语“吡格列酮”是指吡格列酮、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂合物或其多晶型。吡格列酮的盐的优选实例包括与氢氯酸形成的盐。就吡格列酮或其药学上可接受的盐而言,优选盐酸吡格列酮。盐酸吡格列酮的优选结晶形式为例如 WO 03/026586 中定义为形式 I 的结晶形式(多晶形)。

[0205] 在优选的实施方式中,本发明的药物组合物、剂型或片剂含有量为 5mg 的利格列汀及量为 15mg、30mg 或 45mg 的吡格列酮。

[0206] 在另一实施方式中,本发明的药物组合物、剂型或片剂含有量为 2.5mg 的利格列汀及量为 15mg、30mg 或 45mg 的吡格列酮。

[0207] 在本发明的药物组合物及药物剂型中,对于体积分布,活性医药成份的粒径分布优选可使至少 90% 的各个活性医药成份粒子具有小于 200 μm 的粒径,即 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ 。

[0208] 具体地,对于在本发明的药物组合物及药物剂型中的应用而言,利格列汀、例如其结晶形式的粒径分布(以体积计)优选使至少 90% 的各个活性医药成份的粒径小于 200 μm ,即 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ 、更优选地 $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 。更优选地,粒径分布使得 $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 、甚至更优选地 $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$ 。此外,粒径分布优选地使得 $X_{90} > 0.1 \mu\text{m}$ 、更优选地 $X_{90} \geq 1 \mu\text{m}$ 、最优选地 $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$ 。因此,优选的粒径分布使得 $0.1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$,具体为 $0.1 \mu\text{m} < X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 、更优选地 $1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 、甚至更优选地 $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 。利格列汀的粒径分布的优选实例使得 $X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ 或 $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ 。

[0209] 此外,对于在本发明的药物组合物及药物剂型中的应用而言,利格列汀、例如其结晶形式的粒径分布(以体积计)优选使 $X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$ 、更优选地 $X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ 、甚至更优选地 $X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ 、最优选地 $X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$ 。另外,粒径分布优选地使得 $X_{50} \geq 0.1 \mu\text{m}$ 、更优选地 $X_{50} \geq 0.5 \mu\text{m}$ 、甚至更优选地 $X_{50} \geq 4 \mu\text{m}$ 。因此,优选的粒径分布使得 $0.1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$ 、具体为 $0.5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ 、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 $8 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$ 。

[0210] 此外,对于在本发明的药物组合物及药物剂型中的应用而言,利格列汀、例如其结晶形式的粒径分布(以体积计)优选使 $X_{10} \geq 0.05 \mu\text{m}$ 、更优选地 $X_{10} \geq 0.1 \mu\text{m}$ 、甚至更优选地 $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$ 。

[0211] 对于在本发明的药物组合物及药物剂型的应用而言,吡格列酮(具体为盐酸吡格列酮)、例如其结晶形式可未经研磨、经研磨(例如,利用钉式磨(pegmill))或经微粉化。在一个实施方式中,研磨的盐酸吡格列酮的粒径分布(以体积计)可使至少 90% 的各个活性医药成份的粒径小于 100 μm ,即 $X_{90} < 100 \mu\text{m}$,且任选地 X_{50} 为 20 μm 至 60 μm ,且进一步

任选的 X10 为 $5\ \mu\text{m}$ 至 $10\ \mu\text{m}$ 。未经研磨的盐酸吡格列酮的粒径分布（以体积计）可使至少 98% 的各个活性医药成份的粒径小于 $250\ \mu\text{m}$ ，即 $X_{98} < 250\ \mu\text{m}$ ，且任选 $X_{90} < 200\ \mu\text{m}$ （例如 $150\ \mu\text{m}$ 至 $190\ \mu\text{m}$ ），且进一步任选地 $X_{50} < 100\ \mu\text{m}$ （例如 $70\ \mu\text{m}$ 至 $90\ \mu\text{m}$ ），且再进一步任选地 X10 为 $15\ \mu\text{m}$ 至 $20\ \mu\text{m}$ 。在另一实施方式中，盐酸吡格列酮的中值大小优选为 $1\ \mu\text{m}$ 至 $50\ \mu\text{m}$ 、更优选 $2\ \mu\text{m}$ 至 $30\ \mu\text{m}$ ，例如 $2\ \mu\text{m}$ 至 $25\ \mu\text{m}$ 或 $2\ \mu\text{m}$ 至 $15\ \mu\text{m}$ （例如，约 $13\ \mu\text{m}$ ）。

[0212] 在另一实施方式中，更优选吡格列酮 HCl 的以下粒径分布范围：

[0213] 未经研磨的盐酸吡格列酮的粒径分布（以体积计）可使至少 98% 的各个活性医药成份的粒径小于 $450\ \mu\text{m}$ ，即 $X_{98} < 450\ \mu\text{m}$ ，且任选地 $X_{90} < 300\ \mu\text{m}$ （例如 $1\ \mu\text{m} < X_{90} < 300\ \mu\text{m}$ ），且进一步任选地 $X_{50} < 120\ \mu\text{m}$ （例如 $1\ \mu\text{m} < X_{50} < 120\ \mu\text{m}$ ），且再进一步任选地 $X_{10} < 50\ \mu\text{m}$ （例如 $0.1\ \mu\text{m} < X_{10} < 50\ \mu\text{m}$ ，例如 $15\ \mu\text{m}$ 至 $20\ \mu\text{m}$ ）。

[0214] 上文及下文所提及的甘露醇优选为 D-甘露醇（优选为 β -多晶型）且优选具有适于（湿法）制粒的小粒径等级。优选地，上文及下文所提及的甘露醇经精细粉末化。在本发明的含有吡格列酮的第一部分（组合物）中，甘露醇可为经研磨（例如，利用钉式磨）的结晶粉末（例如 Pearlitol 25C™）或为可直接压缩等级（例如 Pearlitol SD200™）。第一部分的甘露醇的平均颗粒直径可为约 $10\ \mu\text{m}$ 至约 $180\ \mu\text{m}$ 、具体为约 $20\ \mu\text{m}$ 至约 $40\ \mu\text{m}$ 。

[0215] 上文及下文所提及的预胶化淀粉优选为经化学和 / 或机械处理以使淀粉颗粒全部或部分破裂的淀粉（例如，玉米（maize 或 corn）、马铃薯或大米淀粉）。具体地，必须提及部分预胶化淀粉。实例为淀粉 1500™（Colorcon）。

[0216] 上文及下文所提及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，优选分子量为约 45000 至约 70000。实例为 Polyvidon VA 64 或 Kollidon™ VA 64（BASF）。

[0217] 上文及下文所提及的交聚维酮优选为 PVP 的交联及水不溶性形式。实例为 Kollidon™ CL-SF（BASF）。

[0218] 上文及下文所提及的硬脂酰富马酸钠的实例为 PRUV™。

[0219] 上文及下文所提及的纤维素通常为结晶纤维素、优选微晶纤维素。实例为 MCC 101。

[0220] 上文及下文所提及的玉米淀粉优选为天然淀粉。实例为玉米淀粉（超白）（Roquette）。

[0221] 可以以多种方式包装药物组合物（或制剂）。通常，用于配售的对象包括以适当形式含有药物组合物的容器。片剂通常包装于合适的内包装中以易于操作、配售及储存且保证在储存期间与环境长期接触时组合物具有适当的稳定性。用于片剂的内容器可为瓶或泡罩包装。

[0222] 合适的瓶可由玻璃或聚合物（优选聚丙烯（PP）或高密度聚乙烯（HD-PE））制得并用螺旋盖密封。螺旋盖可提供防儿童开启安全封盖（例如，按压且扭转封盖）用于防止或阻碍儿童接触内容物。若需要（例如，在具有高湿度的区域中），通过额外使用干燥剂（例如，膨润土、分子筛或优选地硅胶）可延长包装的组合物的贮存期限。

[0223] 合适的泡罩包装包含顶箔（其可被片剂破裂）及底部部分（其包含片剂用袋）或由其形成。顶箔可含有在其内部侧（密封侧）经热密封聚合物层涂覆的金属箔、具体为铝箔或铝合金箔（例如，厚度为 $20\ \mu\text{m}$ 至 $45\ \mu\text{m}$ 、优选 $20\ \mu\text{m}$ 至 $25\ \mu\text{m}$ ）。底部部分可含有多层聚合物箔（例如，被聚（偏二氯乙烯）（PVDC）涂覆的聚（氯乙烯）（PVC）；或用聚（氯三氟

乙烯) (PCTFE) 层压的 PVC 箔) 或多层聚合物-金属-聚合物箔(例如,冷成型的层压 PVC/铝/聚酰胺组合物)。

[0224] 为确保尤其在热及湿气候条件下具有长储存时间,可对泡罩包装使用由多层聚合物-金属-聚合物箔(例如,层压聚乙烯/铝/聚酯组合物)制得的额外外包装或小包。此小包包装中的辅助干燥剂(例如,膨润土、分子筛或优选地硅胶)即使在这些苛刻条件下也可延长贮存期限。

[0225] 该对象可进一步包含标签或包装插页,其是指通常包括于治疗产品的商品包装内的说明书,其可含有有关适应症、用法、用量、给药、禁忌症和/或关于使用这些治疗产品的警告的信息。在一个实施方式中,这些标签或包装插页指示可以以本文所述的任一目的使用该组合物。

[0226] 本发明的吡格列酮及利格列汀的药物组合适用于(任选地与一种或多种其它活性物质组合)治疗和/或预防(包括减缓进展和/或延迟发作)以下患者的代谢疾病、尤其 II 型糖尿病、肥胖及与其有关的病症(例如糖尿病并发症):

[0227] 先前未接受抗高血糖药物治疗的 II 型糖尿病患者、

[0228] 或尽管使用一种或两种常规的抗高血糖药物疗法但仍无法充分控制血糖的 II 型糖尿病患者,这些常规的抗高血糖药物选自:二甲双胍、磺酰脲、噻唑烷二酮(例如吡格列酮)、列奈、 α -葡萄糖苷酶阻断剂、GLP-1 或 GLP-1 类似物,以及胰岛素或胰岛素类似物。

[0229] 在一实施方式中,本发明涉及本发明的吡格列酮与利格列汀的药物组合物或组合,其用于在尽管使用单独的吡格列酮疗法但仍无法充分控制血糖的 II 型糖尿病患者中治疗和/或预防(包括减缓进展和/或延迟发作)代谢疾病、尤其 II 型糖尿病、肥胖及与其有关的病症(例如糖尿病并发症)。

[0230] 在另一实施方式中,本发明涉及本发明的吡格列酮与利格列汀的药物组合物或组合,其与二甲双胍组合用于在尽管使用吡格列酮及二甲双胍的双重组合疗法但仍无法充分控制血糖的 II 型糖尿病患者中治疗和/或预防(包括减缓进展和/或延迟发作)代谢疾病、尤其 II 型糖尿病、肥胖及与其有关的病症(例如糖尿病并发症)。

[0231] 在另一实施方式中,本发明涉及本发明的吡格列酮与利格列汀的药物组合物或组合,其用于在从未使用药物的 II 型糖尿病患者中治疗和/或预防(包括减缓进展和/或延迟发作)代谢疾病、尤其 II 型糖尿病、肥胖及与其有关的病症(例如糖尿病并发症)。

[0232] 在另一实施方式中,本发明涉及本发明的吡格列酮与利格列汀的药物组合物或组合,其用于在 II 型糖尿病患者中治疗和/或预防(包括减缓进展和/或延迟发作)代谢疾病、尤其 II 型糖尿病、肥胖及与其有关的病症(例如糖尿病并发症),这些患者由于(例如)对二甲双胍的不耐受或禁忌而不适合二甲双胍疗法(例如,处于胃肠道不良事件或乳酸酸中毒风险的患者,例如肾损伤或老年患者)。

[0233] 此外,本发明还涉及本发明的吡格列酮与利格列汀的药物组合物或组合,其在需要其的患者(例如,如本文所述患者,尤其 II 型糖尿病患者)中,任选地与一种或多种其它治疗物质(例如,选自二甲双胍、磺酰脲、噻唑烷二酮、列奈、 α -葡萄糖苷酶阻断剂、GLP-1 或 GLP-1 类似物,以及胰岛素或胰岛素类似物)组合,用于以下方法的一或多种:

[0234] - 预防代谢病症或代谢疾病、减缓代谢病症或代谢疾病的进展、延迟代谢病症或代谢疾病的发作或治疗代谢病症或代谢疾病,所述代谢病症或代谢疾病例如 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、血脂障碍、高脂血症、高胆固醇血症、高血压、动脉粥样硬化、内皮功能障碍、骨质疏松、慢性全身性炎症、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD)、视网膜病变、神经病变、肾病、多囊卵巢综合征和 / 或代谢综合征 ;

[0235] - 改善和 / 或维持血糖控制和 / 或用于降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖、吸收后血浆葡萄糖 (postabsorptive plasma glucose) 和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c ;

[0236] - 预防、减缓、延迟以下病症进展成 II 型糖尿病的开始或逆转该进展 : 葡萄糖耐量降低 (IGT), 空腹血糖异常 (IFG), 胰岛素抵抗和 / 或代谢综合征 ;

[0237] - 预防糖尿病并发症、降低糖尿病并发症的风险、减缓糖尿病并发症的进展、延迟糖尿病并发症的发作或治疗糖尿病并发症, 所述糖尿病并发症例如微血管疾病和大血管疾病, 例如肾病、微量或大量白蛋白尿、蛋白尿、视网膜病变、白内障、神经病变、认知或记忆损伤、神经变性或认识障碍、心血管疾病或脑血管疾病、组织缺血、糖尿病足或溃疡、动脉粥样硬化、高血压、内皮功能障碍、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、外周动脉闭塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律紊乱、血管再狭窄和 / 或中风 ;

[0238] - 降低体重和 / 或身体脂肪或预防体重和 / 或身体脂肪增加或促进体重和 / 或身体脂肪降低 ;

[0239] - 预防以下病症、减缓以下病症的进展、延迟以下病症的发作或治疗以下病症 : 胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能减退, 和 / 或用于改善、保留和 / 或恢复胰腺 β 细胞的功能和 / 或刺激和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌的功能 ;

[0240] - 预防以下病症、减缓以下病症的进展、延迟以下病症的发作或治疗以下病症 : 非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD), 包括肝脏脂肪变性、非酒精性脂肪肝 (NASH) 和 / 或肝纤维化 (例如, 预防肝脏脂肪变性、(肝) 炎和 / 或肝脏脂肪异常蓄积、减缓其进展、延迟、减弱、治疗或逆转上述疾病) ;

[0241] - 预防以下病症、减缓以下病症的进展、延迟以下病症的发作或治疗以下病症 : 对于常规的抗高血糖药物单一或组合疗法失效的 II 型糖尿病 ;

[0242] - 实现使疗效充分所需的常规抗高血糖药物的剂量降低 ;

[0243] - 降低与常规抗高血糖药物相关的不良反应的风险 (例如低血糖) ; 和 / 或

[0244] - 维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗。

[0245] 此外, 本发明还涉及本发明的药物组合物或组合, 其用于如下 II 型糖尿病患者中 : 诊断有肾损伤 (例如, 通过受损的 eGFR 和 / 或受损的肌酐清除率诊断, 例如轻度、中度或严重肾损伤或末期肾疾病) 和 / 或处于发生肾并发症风险, 例如具有或处于糖尿病性肾病 (例如, 包括慢性及进展性肾功能不全、白蛋白尿和 / 或蛋白尿) 风险的患者。

[0246] 利格列汀在口服给予时的剂量为 0.5mg 至 10mg/ 患者 / 天、优选 2.5mg 至 10mg 或 1mg 至 5mg/ 患者 / 天。

[0247] 例如, 每日口服量 5mg 利格列汀可以以每日一次给药方案 (即 5mg 利格列汀, 每日一次) 或以每日两次给药方案 (即 2.5mg 利格列汀, 每日两次) 给予。

[0248] 此外, 本发明涉及本发明的药物组合物, 其用于治疗 II 型糖尿病的方法中, 该方法包括对需要其的患者优选每日一次口服给予含有有效量的活性成份 (例如 5mg/15mg、

5mg/30mg 或 5mg/45mg 利格列汀 / 吡格列酮) 的该组合物。

[0249] 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,本领域技术人员根据本发明公开内容应可明了本发明的各种修改。这些修改意欲属于随附权利要求的范畴。

[0250] 本文所引用的所有专利申请的全文均以引用方式并入本文中。

[0251] 由以下实施例可明了本发明的其它实施方式、特征及优点。以下实施例以例示方式阐释本发明的原理而非对其进行限定。

实施例

[0252] 1a. BI 1356+ 吡格列酮 HCl FDC 5/15mg 双层片剂的组成

[0253]

原料	相对质量 %	mg/ 单位剂量
吡格列酮 HCl	4.5917	16.530
甘露醇	32.4083	116.670
微晶纤维素	10.0000	36.000
共聚维酮	1.0000	3.600
交聚维酮	1.0000	3.600
硬脂酰富马酸钠	1.0000	3.600
总吡格列酮层		180.000
利格列汀	1.3889	5.000
甘露醇	36.3611	130.900
预胶化淀粉	5.0000	18.000
玉米淀粉	5.0000	18.000
共聚维酮	1.5000	5.400
硬脂酸镁	0.7500	2.700
总利格列汀层		180.000
总片剂片芯	100.000	360.000
羟丙基甲基纤维素	50.000	5.000

丙二醇	5.000	0.500
二氧化钛	24.000	2.400
滑石粉	20.000	2.000
氧化铁黄	1.000	0.100
氧化铁红	-	-
纯净水		
总包衣	100.000	10.000
总薄膜片剂		370.0

[0254] 1b. BI 1356+ 吡格列酮 HCl FDC 5/30mg 双层片剂的组成

[0255]

原料	相对质量 %	mg/ 单位剂量
吡格列酮 HCl	9.1833	33.0600
甘露醇	27.8167	100.1400
微晶纤维素	10.0000	36.0000
共聚维酮	1.0000	3.6000
交聚维酮	1.5000	5.4000
硬脂酰富马酸钠	1.5000	5.4000
总吡格列酮层		180.0000
利格列汀	1.3889	5.0000
甘露醇	36.3611	130.9000
预胶化淀粉	5.0000	18.0000
玉米淀粉	5.0000	18.0000
共聚维酮	1.5000	5.4000
硬脂酸镁	0.7500	2.7000

总利格列汀层		180.0000
总片剂片芯	100.0000	360.0000
羟丙基甲基纤维素	50.0000	5.0000
丙二醇	5.0000	0.5000
二氧化钛	21.0000	2.1000
滑石粉	20.0000	2.0000
氧化铁黄	3.7500	0.3750
氧化铁红	0.2500	0.0250
纯净水		
总包衣	100.0000	10.0000
总薄膜片剂		370.0000

[0256] 1c. BI 1356+ 吡格列酮 HCl FDC 5/45mg 双层片剂的组成

[0257]

原料	相对质量 %	mg/ 单位剂量
吡格列酮 HCl	11.0200	49.5900
甘露醇	33.3800	150.2100
微晶纤维素	12.0000	54.0000
共聚维酮	1.2000	5.4000
交聚维酮	1.2000	5.4000
硬脂酰富马酸钠	1.2000	5.4000
总吡格列酮层		270.0000
利格列汀	1.1111	5.0000
甘露醇	29.0889	130.9000
预胶化淀粉	4.0000	18.0000

玉米淀粉	4.0000	18.0000
共聚维酮	1.2000	5.4000
硬脂酸镁	0.6000	2.7000
总利格列汀层		180.0000
总片剂片芯	100.0000	450.0000
羟丙基甲基纤维素	50.0000	6.0000
丙二醇	5.0000	0.6000
二氧化钛	21.0000	2.5200
滑石粉	20.0000	2.4000
氧化铁黄	2.0000	0.2400
氧化铁红	2.0000	0.2400
纯净水		
总包衣	100.0000	12.0000
总薄膜片剂		462.0000

[0258] 1a'. BI 1356+ 吡格列酮 HCl FDC 5/15mg 双层片剂的另一组成

[0259]

原料	mg/单位剂量 5/15 mg片剂
吡格列酮HCl	16.53
甘露醇	50.07
微晶纤维素	18.00
共聚维酮	1.80
交聚维酮	1.80
硬脂酰富马酸钠	1.80
总吡格列酮层	90.00
利格列汀	5.00
甘露醇	130.90
预胶化淀粉	18.00
玉米淀粉	18.00
共聚维酮	5.40
硬脂酸镁	2.70
总利格列汀层	180.00
总片剂片芯	270.00
羟丙基甲基纤维素	4.00
丙二醇	0.40
二氧化钛	1.99
滑石粉	1.60
氧化铁黄	0.01
氧化铁红	-
纯净水	
总包衣	8.00
总薄膜片剂	278.0

[0260] 1" .BI 1356+ 吡格列酮 FDC 双层片剂的另一组成

[0261] 定性及定量组成：

[0262]

剂量规格 利格列汀/吡格列酮	5 mg/15 mg		5 mg/30 mg		5 mg/45 mg	
成份	[mg/ 薄膜包衣片]	(%)	[mg/ 薄膜包衣片]	(%)	[mg/ 薄膜包衣片]	(%)
利格列汀	5.0000	2.7778	5.0000	2.7778	5.0000	2.7778
甘露醇	130.9000	72.7222	130.9000	72.7222	130.9000	72.7222
预胶化淀粉	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000
玉米淀粉	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000
共聚维酮	5.4000	3.0000	5.4000	3.0000	5.4000	3.0000
硬脂酸镁	2.7000	1.5000	2.7000	1.5000	2.7000	1.5000
利格列汀层小计	180.0000	100.0000	180.0000	100.0000	180.0000	100.0000
盐酸吡格列酮	16.5300	18.3667	33.0600	18.3667	49.5900	18.3667
甘露醇	50.0700	55.6333	100.1400	55.6333	150.2100	55.6333
微晶纤维素	18.0000	20.0000	36.0000	20.0000	54.0000	20.0000
共聚维酮	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
交聚维酮	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
硬脂酰富马酸钠	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
吡格列酮层小计	90.0000	100.0000	180.0000	100.0000	270.0000	100.0000
黄色欧巴代(Opadry)	8.0000	100.0000	-	-	-	-
橙色欧巴代	-	-	10.0000	100.0000	-	-
粉色欧巴代	-	-	-	-	12.0000	100.0000
薄膜衣小计	8.0000	100.0000	10.0000	100.0000	12.0000	100.0000
薄膜包衣片剂总重量	278.0000	100.0000	370.0000	100.0000	462.0000	100.0000

[0263] 利格列汀 / 吡格列酮薄膜包衣片剂的黄色 Opadry[®]、橙色 Opadry[®] 及粉色 Opadry[®] 薄膜衣的定性及定量组成：

[0264]

成份	量 [% w/w]			功能
	黄色 Opadry [®]	橙色 Opadry [®]	粉色 Opadry [®]	
羟丙甲纤维素2910	50.0000	50.0000	50.0000	成膜剂
二氧化钛	24.8500	21.0000	21.0000	颜料
滑石粉	20.0000	20.0000	20.0000	抗粘着剂
丙二醇	5.0000	5.0000	5.0000	增塑剂
氧化铁黄	0.1500	3.7500	2.0000	颜料
氧化铁红	- - -	0.2500	2.0000	颜料
总量	100.0000	100.0000	100.0000	- - -

[0265] 例示性组合物的制备方法：

[0266] a) 利格列汀最终混合物：

[0267] i.) 利格列汀最终混合物的制粒液体（步骤 1）：

[0268] 将共聚维酮分配于纯净水中。

[0269] ii.) 利格列汀最终混合物的颗粒（步骤 2）：

[0270] 将甘露醇、淀粉、预胶化淀粉及玉米淀粉经合适的筛过筛并在合适的高剪切混合器中与利格列汀一起预混合，该利格列汀已经任选经合适的筛过筛。

[0271] 或者，将甘露醇、预胶化淀粉、玉米淀粉及利格列汀经合适的筛过筛，并在合适的高剪切混合器中预混合。

[0272] 优选地，直接连接过筛机器与制粒机，并将原料直接过筛至制粒机中。任选地，组合原料转移至制粒机的步骤与过筛步骤，使用真空转移法过筛至制粒机中。在任一情况下，利格列汀优选为在其它赋形剂之间过筛，较不优选在赋形剂之前或之后过筛。

[0273] 将预混合物用制粒液体润湿并使用合适的高剪切混合机制粒。任选经合适的筛过筛湿颗粒。随后，在流化床干燥器中干燥湿颗粒并经合适的筛连续过筛；任选地，可在合适的自由降落混合器中混合经过筛的颗粒。

[0274] 或者，在干燥期间进行过筛步骤，对此暂停干燥过程，并在过筛后继续干燥。随后，任选第二次过筛干燥颗粒，之后可任选在合适的混合器（例如自由降落混合器）中进行混合步骤。

[0275] iii.) 利格列汀最终混合物（步骤 3）：

[0276] 对于利格列汀最终混合物而言，在不影响药物产品的质量及可制造性的情况下，任选地组合整个利格列汀颗粒批次的数份或多个部分。

[0277] 向过筛及任选经混合的颗粒中添加预过筛的硬脂酸镁并随后在合适的自由降落混合器中实施最终混合。

[0278] b) 吡格列酮最终混合物：

[0279] i.) 吡格列酮最终混合物的制粒液体（步骤 4）：

[0280] 将共聚维酮分配于纯净水中。

[0281] ii.) 吡格列酮最终混合物的颗粒（步骤 5）：

[0282] 将盐酸吡格列酮、甘露醇及纤维素（微晶纤维素；例如，其部分或全部量）经合适的筛过筛并在合适的高剪切混合机中预混合。将预混合物用制粒液体润湿并使用合适的高剪切混合机制粒。任选经合适的筛过筛湿颗粒。随后，在流化床干燥器中干燥湿颗粒并经合适的筛连续过筛；随后，可在合适的自由降落混合器中混合经过筛的颗粒。

[0283] iii.) 吡格列酮最终混合物（步骤 6）：

[0284] 对于吡格列酮最终混合物而言，在不影响药物产品的质量及可制造性的情况下，任选地组合整个吡格列酮颗粒批次的数份或多个部分；

[0285] 为获得吡格列酮最终混合物：

[0286] 变化 1：将交聚维酮及硬脂酰富马酸钠预混合并过筛，并连续与经过筛的吡格列酮颗粒混合，实施最终混合；或

[0287] 变化 2：将纤维素（微晶纤维素；例如，其剩余部分）、交聚维酮及硬脂酰富马酸钠预混合并过筛，并连续与经过筛的吡格列酮颗粒混合，实施最终混合；或

[0288] 变化 3：将纤维素（微晶纤维素；例如，其剩余部分）、交聚维酮及硬脂酰富马酸钠

与经过筛及任选经混合的吡格列酮颗粒混合,实施混合步骤。因此,将混合物过筛和最终混合。

[0289] 分别使用合适的筛及合适的自由降落混合器实施所有过筛及预混合 / 最终混合过程步骤;

[0290] 任选地,部分微晶纤维素(例如,其总量的30%至40%,例如约34%)可存在于吡格列酮颗粒中,且其剩余部分(例如其总量的60%至70%,例如约66%)可存在于最终混合物的粒外部分中。粒内微晶纤维素与粒外微晶纤维素的比可为约1:4至约1:1、优选约1:3至约1:1、更优选约1:2.5至约1.15、甚至更优选约3:7至约4:6、最优选约1:2。

[0291] c) 利格列汀 / 吡格列酮双层片剂片芯(步骤7):

[0292] 使用标准双层旋转压片机将吡格列酮最终混合物及利格列汀最终混合物压制成立双层片剂片芯。

[0293] d) 薄膜衣悬浮液(步骤8):

[0294] 将羟丙甲纤维素(HPMC)、滑石粉、丙二醇、二氧化钛、氧化铁黄和 / 或氧化铁红(取决于视剂量规格)分散于纯净水中,获得水性薄膜衣悬浮液,或者使用具有相同定性及定量组成的市售预混合物(例如Opadry[®])替代单一膜成份。取决于视剂量规格,将黄色Opadry[®]、橙色Opadry[®]或粉色Opadry[®]分散于纯净水中,获得水性薄膜衣悬浮液。

[0295] e) 利格列汀 / 吡格列酮薄膜包衣片剂(步骤9):

[0296] 在滚筒包衣机中用薄膜衣悬浮液包衣利格列汀 / 吡格列酮双层片剂片芯,得到利格列汀 / 吡格列酮薄膜包衣片剂。优选地,使用穿孔滚筒包衣机。

[0297] 1. " / 在含有吡格列酮的部分或层中具有粒外赋形剂的制剂变化形式

[0298] 定性及定量组成:

[0299]

剂量规格 吡格列酮	15 mg		30 mg		45 mg	
	[mg/薄膜包衣片]	(%)	[mg/薄膜包衣片]	(%)	[mg/薄膜包衣片]	(%)
盐酸吡格列酮	16.5300	18.3667	33.0600	18.3667	49.5900	18.3667
甘露醇	50.0700	55.6333	100.1400	55.6333	150.2100	55.6333
微晶纤维素	6.0000	6.6667	12.0000	6.6667	18.0000	6.6667
共聚维酮	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
颗粒小计	74.4000	82.6667	148.8000	82.6667	223.2000	82.6667
微晶纤维素	12.0000	13.3333	24.0000	13.3333	36.0000	13.3333
交聚维酮	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
硬脂酰富马酸钠	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
吡格列酮部分总量	90.0000	100.0000	180.0000	100.0000	270.0000	100.0000

[0300] 将共聚维酮溶解于纯净水中,得到制粒液体。经合适的筛过筛盐酸吡格列酮、甘露醇及部分微晶纤维素并在合适的混合器(例如,高剪切混合器)中混合,得到预混合物。将

预混合物用制粒液体润湿并随后制粒（例如，使用适宜高剪切混合机）。任选地经合适的筛筛分湿颗粒。随后，在流化床干燥器中干燥湿颗粒并经合适的筛连续过筛；随后，可在合适的自由降落混合器中混合经过筛的颗粒。

[0301] 向经过筛及任选经混合的颗粒中以粒外方式添加微晶纤维素的剩余部分、交聚维酮及硬脂酰富马酸钠，实施混合步骤。连续过筛混合物并在合适的混合器中进行最终混合，得到最终混合物。

[0302] 2. BI 1356+吡格列酮HCl FDC 双层片剂的组成（具有使用预胶化淀粉作为第二稀释剂的变化）

[0303]

原料	mg/单位剂量 5/15 mg	mg/单位剂量 5/30 mg	mg/单位剂量 5/45 mg
吡格列酮HCl	16.53	33.06	49.59
甘露醇	109.47	101.94	152.91
预胶化淀粉	45.00	36.00	54.00
共聚维酮	3.60	3.60	5.40
交聚维酮	1.80	1.80	2.70
硬脂酰富马酸钠	3.60	3.60	5.40
总吡格列酮层	180.00	180.00	270.00
利格列汀	5.00	5.00	5.00
甘露醇	130.90	130.90	130.90
预胶化淀粉	18.00	18.00	18.00
玉米淀粉	18.00	18.00	18.00
共聚维酮	5.40	5.40	5.40
硬脂酸镁	2.70	2.70	2.70
总利格列汀层	180.00	180.00	180.00
总片剂片芯	360.00	360.00	450.00
羟丙基甲基纤维素	5.00	5.00	6.00
丙二醇	0.50	0.50	0.60
二氧化钛	2.40	2.10	2.52
滑石粉	2.00	2.00	2.40
氧化铁黄	0.10	0.375	0.24
氧化铁红	-	0.025	0.24
纯净水			
总包衣	10.000	10.000	12.000
总薄膜片剂	370.0	370.0	462.0

[0304] 此组合物和片剂通过与本文所述相似或类似的方法制得，其变化为使用微晶纤维素作为第二稀释剂。

[0305] 3. 最优化的润滑剂选择：

[0306] 作为润滑剂,硬脂酰富马酸钠优于硬脂酸镁,例如,因为其并不显示硬脂酸镁发现的关于过度混合和/或降低活性成份(API)的溶出的一些缺点。相反,硬脂酰富马酸钠显示在吡格列酮颗粒及润滑剂的筛分步骤及较长混合时间的情况下,增加吡格列酮的溶出速率。

[0307] 例如,在使用硬脂酸镁的情况下(与使用硬脂酰富马酸钠相比),发现在pH 2下利用50UpM,5分钟后吡格列酮的溶出减少高达25%,10分钟后吡格列酮的溶出减少19%,15分钟时吡格列酮的溶出减少15%,和/或在45分钟时吡格列酮的溶出并非应达到的100%。

[0308] 溶出介质:pH 2.0:0.01M HCl/0.3M KCl;浆法,900mL,50rpm,37.0°C。

[0309] 对于另一实施例而言,将硬脂酰富马酸钠从占吡格列酮层的2重量%减少至(例如)1重量%的情况下,发现在pH 2及50Upm下在体外,吡格列酮的溶出减少10%至20%(及更多)。硬脂酰富马酸钠的量优选占吡格列酮层的 ≥ 1 重量%,例如吡格列酮层的1重量%至3重量%或1重量%至2重量%、更优选 ≥ 1.2 重量%,例如1.2重量%至2重量%、最优选约2重量%。

[0310] 4. 关于稳定性结果的双层片剂及单层片剂的比较:

[0311] a) 单层片剂的组成:

[0312]

原料:	mg/单位剂量
利格列汀	5
吡格列酮HCl, 未经研磨	49.59
甘露醇粉末	40
甘露醇M 200	165.96
交聚维酮	5.4
硬脂酸镁	4.05

[0313] b) 双层片剂的组成:

[0314]

原料层1:	mg/单位剂量
吡格列酮HCl	49.59
甘露醇粉末	22.7
甘露醇M 200	188.26
交聚维酮	5.4
硬脂酸镁	4.05

原料层2:	mg/单位剂量
利格列汀	5

[0315]

甘露醇粉末	62.95
预胶化淀粉	9
未干燥的玉米淀粉	9
共聚维酮	2.7
硬脂酸镁	1.35

- [0316] 稳定性结果 (40°C, 75%rh, 开口, 4 至 6 周后) :
- [0317] 形式 a) 单层片剂 (薄膜包衣片, 5/45mg) :
- [0318] -4 周后降解 :利格列汀约 11%, 吡格列酮 <0.2%
- [0319] 形式 b) 双层片剂 (薄膜包衣片, 5/45mg, 具有吡格列酮的压缩层) :
- [0320] -6 周后降解 :利格列汀 <0.2%, 吡格列酮 <0.2%
- [0321] 5. 实施例 1c (5/45mg 薄膜包衣片剂) 的稳定性 / 分析结果 :
- [0322] 分析结果 :在开始时利格列汀 102.1%, 吡格列酮 99.2%
- [0323] 溶出结果 (在 15 分钟时的 Q, pH 2.0) :利格列汀 102%, 吡格列酮 95%
- [0324] 吡格列酮溶出特性 :
- [0325] 10 分钟 :92%, 15 分钟 :95%, 30 分钟 :97%, 45 分钟 :97%
- [0326] 利格列汀溶出特性 :
- [0327] 10 分钟 :100%, 15 分钟 :102%, 30 分钟 :103%, 45 分钟 :103%
- [0328] 稳定性结果 (40°C, 75%rh, 开口, 4 周后) :
- [0329] - 降解 :利格列汀约 0.1%, 吡格列酮 <0.1%,
- [0330] - 分析 :利格列汀 101.2%, 吡格列酮 99.5%
- [0331] 稳定性结果 (40°C, 75%rh, 开口, 9 周后) :
- [0332] - 降解 :利格列汀约 0.4%, 吡格列酮 <0.1%,
- [0333] - 分析 :利格列汀 99.5%, 吡格列酮 99.0%