



(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 I471320 B

(45) 公告日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 01 日

(21) 申請案號：099104921

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 12 日

(51) Int. Cl. : C07D407/12 (2006.01)

A61K31/351 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30) 優先權：2009/02/13 美國

61/152,317

2009/10/22 美國

61/254,033

(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)；拉狄茲史凱 納迪亞 S

LADYZHYNSKY, NADIA S. (US)；李丹平 LI, DANPING (US)；舒茲 李奧

SCHULTZ, LEON (US)；王澤人 WANG, ZEREN (US)；馬查 瑟瑞傑 MACHA,

SREERAJ (IN)；巴塔 艾伯特 BARTA, ALBERT (DE)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

TW 200538463A

TW 200716586A

TW 200904405A

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：3 共 106 頁

(54) 名稱

醫藥組合物、醫藥劑型、其製備方法、治療方法及其用途

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

(57) 摘要

本發明係關於一種包含 SGLT-2 抑制劑之醫藥組合物、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 comprising a SGLT-2 inhibitor, pharmaceutical dosage forms, their preparation, their use and methods for treating metabolic disorders.

(無元件符號說明)

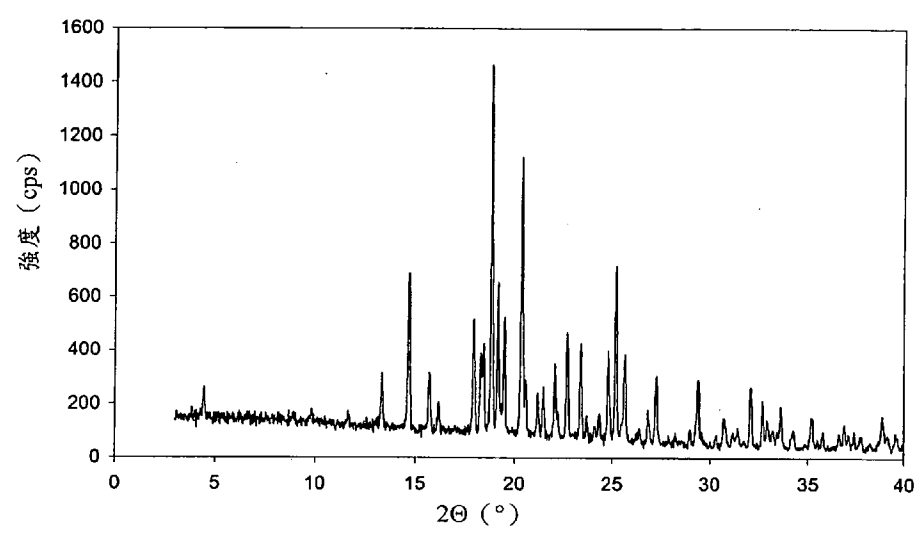
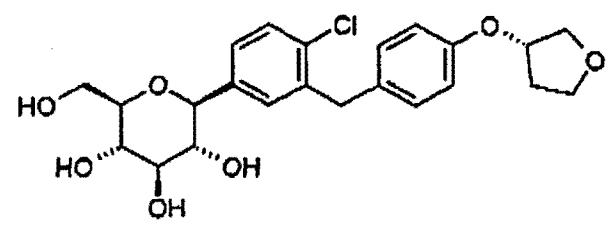


圖 1



發明專利說明書

(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：99104921

C07D 407/12 (2006.01)

※ 申請日：99.2.12

※IPC 分類：C07D; A61K 31/351 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 3/10 (2006.01)

醫藥組合物、醫藥劑型、其製備方法、治療方法及其用途

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

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種包含SGLT-2抑制劑之醫藥組合物、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：

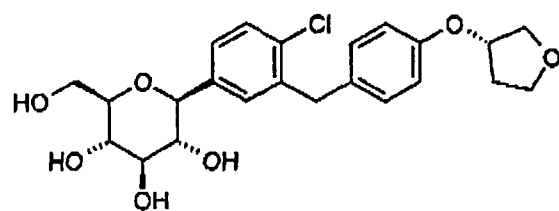
The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising a SGLT-2 inhibitor, pharmaceutical dosage forms, their preparation, their use and methods for treating metabolic disorders.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)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：

(I.9)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含SGLT-2抑制劑作為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】

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，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。

英國前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)證明以二甲雙胍(metformin)、磺醯脲類或胰島素強化治療僅產生有限的血糖控制改善(HbA1c差異為約0.9%)。此外，即使在強化治療組之患者中，血糖控制亦

隨時間顯著惡化，且此係由 β 細胞功能退化所造成。重要地，強化治療不與大血管併發症(亦即心血管事件)之顯著減少相關。因此，許多第2型糖尿病患者仍不能充分治療，此係部分由於現有抗高血糖療法之長期功效、耐受性及給藥便利性有限制。

治療(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 α -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，未滿足對具有與血糖控制、疾病改善特性及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。經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

議經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。

在其他機制中，葡萄糖的腎臟過濾及再吸收產生穩定狀態之血漿葡萄糖濃度，且因此可用作抗糖尿病標靶。穿過腎上皮細胞再吸收過濾之葡萄糖將經由位於小管之刷狀緣膜 (brush-border membrane) 中之鈉依賴性葡萄糖共轉運體 (SGLT) 沿鈉梯度繼續進行。存在至少三種表現模式以及物理化學特性不同之 SGLT 同功異型物。SGLT2 僅表現於腎臟中，而 SGLT1 另外表現於如腸、結腸、骨骼及心肌之其他組織中。已發現 SGLT3 為腸間質細胞中之葡萄糖感應器而不具有任何轉運功能。其他相關但尚未表徵之基因亦可能進一步促進腎臟葡萄糖再吸收。在血糖濃度正常之情形下，葡萄糖由腎臟中之 SGLT 完全再吸收，而腎臟之再吸收能力在葡萄糖濃度大於 10 mM 時飽和，從而導致糖尿 (「糖尿病」)。此臨限濃度可能因 SGLT2 受抑制而降低。在 SGLT 抑制劑根皮苷 (phlorizin) 之實驗中已顯示，抑制 SGLT 將部分抑制葡萄糖自腎小球濾液再吸收至血液中，從而導致血液葡萄糖濃度降低且導致糖尿。

【發明內容】

本發明之目的

本發明之目的為提供包含 SGLT-2 抑制劑之醫藥組合物，其消除或減少組合物生產過程期間之黏附。

本發明之另一目的為提供包含 SGLT-2 抑制劑之醫藥組合物，其消除或減少組合物生產過程期間之成膜。

本發明之另一目的為提供包含SGLT-2抑制劑之醫藥劑型，該醫藥劑型具有短崩解時間、良好的溶解特性及/或使得SGLT-2抑制劑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各包含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SGLT2抑制劑之醫藥組合物及醫藥劑型，及改善血糖控制不充分患者之血糖控制之方法。

本發明之另一目的為提供各包含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SGLT2抑制劑之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

在一態樣中，本發明提供包含SGLT-2抑制劑作為活性醫藥成份及一或多種賦形劑(尤其一或多種稀釋劑及/或一或多種崩解劑)之醫藥組合物。在另一態樣中，醫藥組合物進一步包含一或多種黏合劑。在一態樣中，本發明醫藥組合物為固體醫藥組合物，例如用於經口投與之固體醫藥組合物。

在一實施例中，活性成份佔醫藥組合物重量的25%或25%以下。活性成份較佳佔醫藥組合物重量的0.5%至25%。活性成份更佳佔醫藥組合物重量的1.0%至20%。活性成份甚至更佳佔醫藥組合物重量的2.0%至15%。

在本發明範疇中，已發現包含粒徑分布為 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ ，尤其粒徑分布為 $1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$ 之SGLT-2抑制劑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SGLT-2抑制劑作為活性醫藥成份及一或多種賦形劑之醫藥組合物，其中活性成份之粒徑分布為 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ ，尤其粒徑分布為 $1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$ ，較佳由雷射繞射法根據體積確定。

在一實施例中，本發明組合物中崩解劑與黏合劑之比率為1.5:3.5至1:1。在一實施例中，醫藥組合物中之崩解劑為交聯羧甲基纖維素鈉。在一實施例中，醫藥組合物中之黏合劑為羥丙基纖維素。在一實施例中，醫藥組合物中之稀釋劑為乳糖單水合物或微晶纖維素。在一實施例中，醫藥組合物包含乳糖單水合物及微晶纖維素。在一實施例中，醫藥組合物進一步包含滑動劑，例如膠態二氧化矽或滑石。在一實施例中，醫藥組合物進一步包含潤滑劑。

在一實施例中，本發明組合物中之黏合劑為細粒級黏合劑。在一實施例中，至少99%之黏合劑粒子為 $250 \mu\text{m}$ 或更小。在一實施例中，至少99.5%之黏合劑粒子為 $250 \mu\text{m}$ 或更小。

在另一實施例中，本發明提供包含本發明醫藥組合物之劑型，例如錠劑。在一實施例中，例如錠劑之劑型包含：

	量(重量%)
活性成份	0.5-25
一或多種稀釋劑	65-90
一或多種黏合劑	1-5
一或多種崩解劑	1-3
視情況選用之額外添加劑	補足100%

在另一實施例中，例如錠劑之劑型包含：

	量(重量%)
活性成份	0.5-25
一或多種稀釋劑	65-93
一或多種黏合劑	1-5
一或多種崩解劑	1-4
視情況選用之額外添加劑	補足100%

在一實施例中，例如錠劑之劑型，每毫克劑型包含：

	量(重量%)
活性成份	0.5-25
乳糖單水合物	35-90
微晶纖維素	0-30
羥丙基纖維素	1-5
交聯羧甲基纖維素鈉	1-3
視情況選用之額外添加劑	補足100%

在另一實施例中，例如錠劑之劑型，每毫克劑型包含：

	量(重量%)
活性成份	0.5-25
乳糖單水合物	28-70
微晶纖維素	20-50
羥丙基纖維素	1-5
交聯羧甲基纖維素鈉	1-4
視情況選用之額外添加劑	補足100%

在一實施例中，例如錠劑之劑型進一步包含例如0.25-2%濃度之潤滑劑，例如硬脂酸鎂。

在一實施例中，例如錠劑之劑型進一步包含例如0.25-2%濃度之滑動劑，例如膠態二氧化矽。

本發明之劑型(例如錠劑)可包覆膜衣。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。

在另一態樣中，本發明提供製造醫藥組合物之濕式粒化製程，其中該製程包含以下步驟：

- (1) 在混合機中預混合活性成份與包括黏合劑之大部分賦形劑，以獲得預混合物；
- (2) 藉由添加較佳為純水之粒化液體使步驟(1)之預混合物粒化；
- (3) 在流化床乾燥器或乾燥箱中乾燥步驟(2)之顆粒；
- (4) 視情況乾式篩分步驟(3)之經乾燥顆粒；
- (5) 在混合機中混合步驟(4)之經乾燥顆粒與剩餘賦形劑(如滑動劑及潤滑劑)，獲得最終混合物；
- (6) 藉由在適合製錠機上壓縮步驟(5)之最終混合物將其製錠，從而製得錠劑核心；
- (7) 視情況以非功能包衣給步驟(6)之錠劑核心包覆膜衣。

在另一態樣中，本發明提供可由上述製程獲得之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供製造醫藥組合物之直接壓縮製程，其中該製程包含以下步驟：

- (1) 在混合機中預混合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) 視情況以非功能包衣給步驟(4)之錠劑核心包覆膜衣。

在另一態樣中，本發明提供可由上述製程獲得之醫藥組合物。

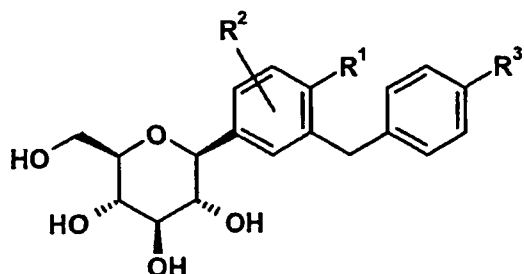
在另一態樣中，本發明提供製造醫藥組合物之乾式粒化製程，其中該製程包含以下步驟：

- (1) 在混合機中混合活性成份與所有或一部分賦形劑；
- (2) 在適合的輥壓機中壓實步驟(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縮步驟(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) 視情況以非功能包衣給步驟(5)之錠劑核心包覆膜衣。

在另一態樣中，本發明提供可由上述製程獲得之醫藥組合物。

在一實施例中，本發明醫藥組合物由高剪切濕式粒化獲得。

SGLT2抑制劑較佳選自式(I)經哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物



其中 R^1 表示Cl、甲基或氘基， R^2 表示H、甲基、甲氧基或羥基且 R^3 表示(*R*)-四氫呋喃-3-基氧基或(*S*)-四氫呋喃-3-基氧基；或一種上述SGLT2抑制劑之前藥。

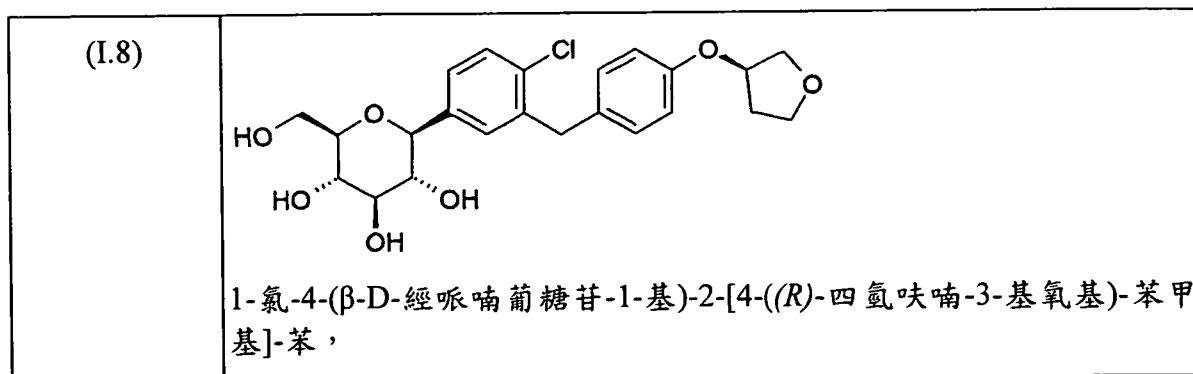
在上文式(I)經哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物中，以下取代基定義較佳。

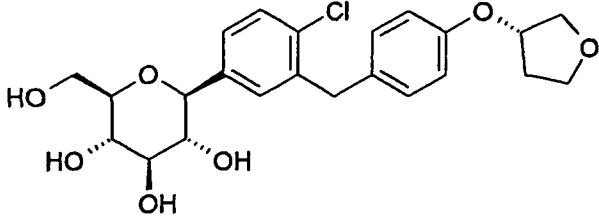
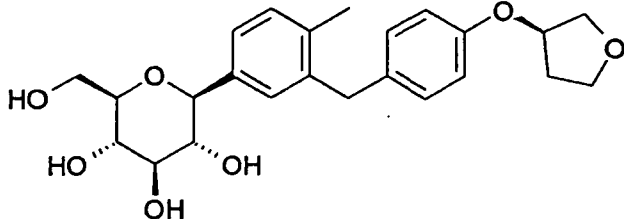
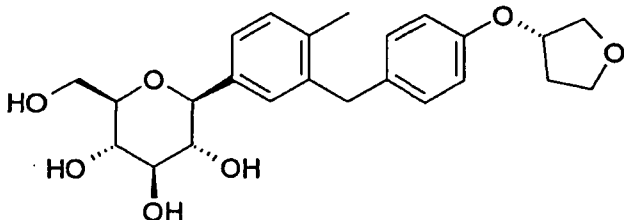
R^1 較佳表示氯或氘基，尤其氯。

R^2 較佳表示H。

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

較佳式(I)經哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物係選自由化合物(I.8)至(I.11)組成之群：



(I.9)	 <p>1-氯-4-(β-D-經脈喃葡糖苷-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苯甲基]-苯，</p>
(I.10)	 <p>1-甲基-2-[4-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)-苯甲基]-4-(β-D-經脈喃葡糖苷-1-基)-苯，</p>
(I.11)	 <p>1-甲基-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苯甲基]-4-(β-D-經脈喃葡糖苷-1-基)-苯。</p>

甚至更佳之式(I)經脈喃葡糖苷基取代之苯衍生物係選自化合物(I.8)、(I.9)及(I.11)。

甚至更佳之式(I)經脈喃葡糖苷基取代之苯衍生物係選自化合物(I.8)及(I.9)，或化合物(I.9)之結晶型(I.9X)。

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，在一實施例中，此等醫藥劑型尤其為錠劑。

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。在一態樣中，本發明醫藥劑型為固體醫藥

劑型，例如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，其中活性醫藥成份與一或多種賦形劑一起粒化。

在另一態樣中，本發明醫藥組合物或劑型在向個體投與後，尤其向人類投與後展現獨特藥物動力學概況，如例如下文所述。

可發現，包含如下文定義之SGLT2抑制劑的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，尤其改善患者之血糖控制。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。

因此，在第一態樣中，本發明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本發明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HbA_{1c}之方法，該方法之特徵在於向患者投與本發明醫藥組合物或醫藥劑型。

本發明之醫藥組合物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本發明醫藥組合物或醫藥劑型。

藉由使用本發明之醫藥組合物，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本發明醫藥組合物或醫藥劑型。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「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。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，提供減輕有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本發明醫藥組合物或醫藥劑型。

本發明醫藥組合物中之SGLT2抑制劑的藥理學效應與胰島素無關。因此，有可能在不對胰腺 β 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，可延遲或預防 β 細胞退化及 β 細胞功能降低，諸如胰腺 β 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 β 細胞之數目及大小。可能顯示，可藉由用本發明醫藥組合物處理使高血糖症擾亂之胰腺 β 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 β 細胞退化及/或胰腺 β 細胞功能降低、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之方法，該方法之特徵在於向患者投與本發明醫藥組合物或醫藥劑型。

藉由投與本發明之醫藥組合物，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SGLT2抑制劑。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本發明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或醫藥劑型之用途，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

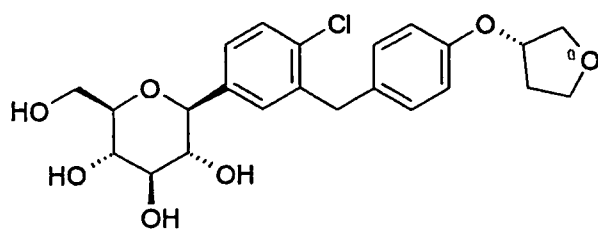
- 減輕體重或預防體重增加或促進體重減輕；或
- 預防、減緩、延遲或治療胰腺β細胞退化及/或胰腺β細胞功能降低，及/或改善及/或恢復胰腺β細胞之功能及/或恢復胰島素分泌功能；或
- 預防、減緩、延遲或治療由肝臟脂肪異常積聚引起之疾病或病況；或
- 保持及/或提高有需要患者之胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性；

該用途之特徵在於投與如上下文定義之SGLT2抑制劑。

根據本發明之另一態樣，提供根據本發明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之藥物。

因此，本發明提供：

一種包含式(I.9)化合物之醫藥組合物，



(I.9)

其在向空腹人類投與時：

- a. 在 2.5 mg 之劑量下，展現：
 - i. 40.3 至 96.3 nmol/L 之 C_{max} ；及
 - ii. 283 至 677 nmol*h/L 之 AUC；及/或
- b. 在 5.0 mg 之劑量下，展現：
 - i. 123 至 230 nmol/L 之 C_{max} ；及
 - ii. 1,000 至 1,310 nmol*h/L 之 AUC；及/或
- c. 在 10.0 mg 之劑量下，展現：
 - i. 143 至 796 nmol/L 之 C_{max} ；及
 - ii. 1,170 至 3,190 nmol*h/L 之 AUC；及/或
- d. 在 25.0 mg 之劑量下，展現：
 - i. 334 至 1,030 nmol/L 之 C_{max} ；及
 - ii. 2,660 至 7,640 nmol*h/L 之 AUC；及/或
- e. 在 50.0 mg 之劑量下，展現：
 - i. 722 至 2,020 nmol/L 之 C_{max} ；及
 - ii. 6,450 至 14,100 nmol*h/L 之 AUC。

一種包含式 (I.9) 化合物之醫藥組合物，其在向空腹人類投與時：

- a. 在 2.5 mg 之單次劑量下，展現：
 - i. 42.8 至 81.2 nmol/L 之 C_{max} ；及
 - ii. 326 至 631 nmol*h/L 之 AUC_{0-inf} ；及/或
- b. 在 5.0 mg 之單次劑量下，展現：
 - i. 123 至 230 nmol/L 之 C_{max} ；及
 - ii. 1,000 至 1,310 nmol*h/L 之 AUC_{0-inf} ；及/或

- c. 在 10.0 mg 之單次劑量下，展現：
- 143 至 796 nmol/L 之 C_{max} ；及
 - 1,170 至 3,190 nmol*h/L 之 AUC_{0-inf} ；及/或
- d. 在 25.0 mg 之單次劑量下，展現：
- 334 至 1,030 nmol/L 之 C_{max} ；及
 - 2,660 至 7,170 nmol*h/L 之 AUC_{0-inf} ；及/或
- e. 在 50.0 mg 之單次劑量下，展現：
- 722 至 2,020 nmol/L 之 C_{max} ；及
 - 6,450 至 14,100 nmol*h/L 之 AUC_{0-inf} 。

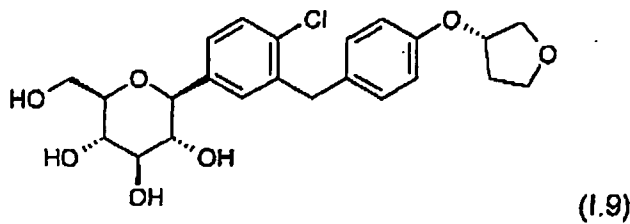
一種包含式 (I.9) 化合物之醫藥組合物，其在向空腹人類投與時：

- a. 在 2.5 mg 之多次劑量下，展現：
- 40.3 至 96.3 nmol/L 之 $C_{max,ss}$ ；及
 - 283 至 677 nmol*h/L 之 $AUC_{\tau,ss}$ ；或
- b. 在 10.0 mg 之多次劑量下，展現：
- 166 至 479 nmol/L 之 $C_{max,ss}$ ；及
 - 1,350 至 2,600 nmol*h/L 之 $AUC_{\tau,ss}$ ；或
- c. 在 25.0 mg 之多次劑量下，展現：
- 443 至 907 nmol/L 之 $C_{max,ss}$ ；及
 - 2,790 至 7,640 nmol*h/L 之 $AUC_{\tau,ss}$ 。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該組合物之粒徑分布為 $X_{90} < 200 \mu m$ 。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該式 (I.9) 化合物佔該組合物重量之 25% 或 25% 以下。

一種包含式(I.9)化合物之醫藥組合物，



其中該組合物之粒徑分布為 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ ，其中該式(I.9)化合物佔該組合物重量之25%或25%以下。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該組合物包含該式(I.9)化合物之結晶型(I.9X)。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該組合物之粒徑分布為 $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 、 $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 或 $X_{90} \leq 90 \mu\text{m}$ 。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該式(I.9)化合物佔該組合物重量之20%或20%以下，或該組合物重量之15%或15%以下。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該組合物之粒徑分布為 $X_{90} < 100 \mu\text{m}$ ，其中該式(I.9)化合物佔該組合物重量之20%或20%以下。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該組合物之粒徑分布為 $X_{90} < 90 \mu\text{m}$ ，其中該式(I.9)化合物佔該組合物重量之15%或15%以下。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該組合物包含崩解劑及黏合劑，其中該崩解劑與該黏合劑之比率為1.5:3.5至1:1。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中至少99%之該黏合

劑之粒子為 250 μm 或更小。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該黏合劑為羥丙基纖維素。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該組合物係藉由高剪切濕式粒化獲得，其中組合物進一步包含稀釋劑，其中 5-20% (以重量計) 之該稀釋劑在該濕式粒化後以乾添加料添加至該組合物中。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該稀釋劑為微晶纖維素。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該高剪切濕式粒化包含以下步驟：

- (1) 在混合機中預混合式 (I.9) 化合物與包括黏合劑之大部分賦形劑，以獲得預混合物；
- (2) 藉由添加較佳為水之粒化液體使步驟 (1) 之預混合物粒化；
- (3) 在流化床乾燥器或乾燥箱中乾燥步驟 (2) 之顆粒；
- (4) 視情況乾式篩分步驟 (3) 之經乾燥顆粒；
- (5) 在混合機中混合步驟 (4) 之經乾燥顆粒與剩餘賦形劑 (如滑動劑及潤滑劑)，獲得最終混合物；
- (6) 藉由在適合的製錠機上壓縮步驟 (5) 之最終混合物將其製錠，從而製得錠劑核心；
- (7) 視情況給步驟 (6) 之錠劑核心包覆膜衣。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該組合物包含：

	量(重量%)
式(I.9)化合物	0.5-25
一或多種稀釋劑	65-93
一或多種黏合劑	1-5
一或多種崩解劑	1-4
視情況選用之一或多種額外添加劑	補足100%

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該組合物包含：

	量(重量%)
式(I.9)化合物	0.5-25
乳糖單水合物	28-70
微晶纖維素	20-50
羥丙基纖維素	1-5
交聯羧甲基纖維素鈉	1-4
額外添加劑	補足100%

一種如上文提供之醫藥組合物，其進一步包含一或多種潤滑劑。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該潤滑劑為硬脂酸鎂。

一種如上文提供之醫藥組合物，其進一步包含一或多種滑動劑。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該滑動劑為膠態二氧化矽。

一種如上文提供之醫藥組合物，其進一步包含一或多層膜衣。

一種如上文提供之醫藥組合物，其中該膜衣以1-5%之濃度施加，且包含羥丙甲纖維素、聚乙二醇、滑石、二氧化

鈦、氧化鐵及視情況選用之著色劑。

一種包含任一種上文提供之醫藥組合物之醫藥劑型。舉例而言，醫藥劑型為錠劑。

一種治療如本文所述疾病之方法，該方法包含向患者投與任一種上文提供之醫藥組合物或醫藥劑型。

一種濕式粒化法，其用於製備包含式(I.9)化合物之醫藥劑型，其中該方法包含以下步驟：

- (1) 在混合機中預混合該式(I.9)化合物與包括黏合劑之大部分賦形劑，以獲得預混合物；
- (2) 藉由添加較佳為水之粒化液體使步驟(1)之預混合物粒化；
- (3) 在流化床乾燥器或乾燥箱中乾燥步驟(2)之顆粒；
- (4) 視情況乾式篩分步驟(3)之經乾燥顆粒；
- (5) 在混合機中混合步驟(4)之經乾燥顆粒與剩餘賦形劑，獲得最終混合物；
- (6) 藉由在適合的製錠機上壓縮步驟(5)之最終混合物將其製錠，從而製得錠劑核心；
- (7) 視情況給步驟(6)之錠劑核心包覆膜衣。

一種可由上文提供之方法獲得之醫藥組合物。

一種直接壓縮法，其用於製備包含式(I.9)化合物之醫藥組合物，其中該方法包含以下步驟：

- (1) 在混合機中預混合該式(I.9)化合物與大部分賦形劑，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)之錠劑核心包覆膜衣。

一種可由上文提供之方法獲得之醫藥組合物。

一種乾式粒化法，其用於製備包含式(I.9)化合物之醫藥組合物，其中該方法包含以下步驟：

(1) 在混合機中混合該式(I.9)化合物與所有或一部分賦形劑；

(2) 在適合的輥壓機中壓實步驟(1)之混合物；

(3) 藉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縮步驟(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)之錠劑核心包覆膜衣。

一種可由上述方法獲得之醫藥組合物。

定義

本發明醫藥組合物之術語「活性成份」意謂本發明之SGLT2抑制劑。在本文中，「活性成份」有時亦稱為「活性物質」。

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 kg/m^2 。

術語「過重」定義為個體之BMI大於 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 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 cm 且女性腰圍 >35 吋或 94 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 $70 \text{ mg}/\text{dL}$ ($3.89 \text{ mmol}/\text{L}$)且小於 $110 \text{ mg}/\text{dL}$ ($6.11 \text{ mmol}/\text{L}$)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110 mg/dL(6.11 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60至115 mg/dL(3.3至6.3 mmol/L)之正常範圍的病況。

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」定義為個體之餐後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，在每日臨床操作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 β 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 β 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 β 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(≥ 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計分高於依實驗室執行葡萄糖及胰島素檢定所定義之正常值之上限的臨床病況。

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)。在葡萄糖耐受性測試中，經口投與空腹10-12小時後測試的患者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，值為140至200 mg，則此被視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值始終由糖尿病強化治療良好調節(亦即小於樣品之總血紅素的6.5%)之糖尿病患者顯著經較佳保護而避免糖尿病性微血管病變。舉例而言，二甲雙胍本身對糖尿病患者之HbA1c值實現之平均改善為約1.0-1.5%。在所有糖尿病患者中，此HbA1c值降低不足以實現HbA1c<6.5%且較佳<6%的所要目標範圍。

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≥85 cm且女性腰圍≥90 cm；
2. 三酸甘油酯：≥150 mg/dL
3. 男性HDL-膽固醇<40 mg/dL
4. 血壓≥130/85 mm Hg(SBP ≥ 130或DBP ≥ 85)
5. 空腹血液葡萄糖≥110 mg/dL

NCEP定義已經驗證(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。

本發明範疇內之術語「SGLT2抑制劑」係指對鈉-葡萄糖轉運體2(SGLT2)，尤其人類SGLT2顯示抑制作用的化合物，尤其指經哌喃葡糖苷基衍生物，亦即具有經哌喃葡糖苷基部分之化合物。以IC50量度之對hSGLT2的抑制作用較佳低於1000 nM，甚至更佳低於100 nM，最佳低於50 nM。可由文獻中已知之方法測定對hSGLT2的抑制作用，尤其如申請案 WO 2005/092877 或 WO 2007/093610(第23/24頁)(以全文引用的方式併入本發明中)中所述之方法。術語「SGLT2抑制劑」亦包含任何其醫藥學上可接受之鹽、其水合物及溶劑合物，包括各別結晶型。

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。

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、

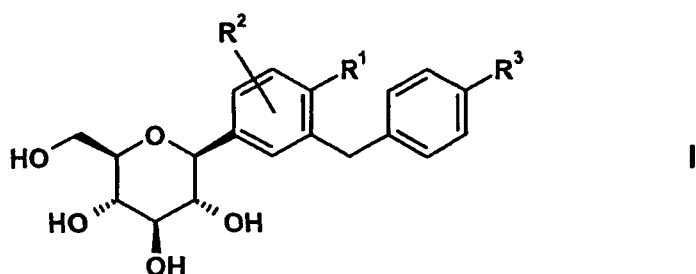
熔融錠劑、咀嚼錠、發泡錠劑及口腔崩解錠。

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、方法及用途)係指上下文定義之SGLT2抑制劑。

SGLT2抑制劑較佳選自式(I)經哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物



其中 R^1 表示Cl、甲基或氰基， R^2 表示H、甲基、甲氧基或羥基且 R^3 表示(*R*)-四氫呋喃-3-基氧基或(*S*)-四氫呋喃-3-基氧基；或一種上述SGLT2抑制劑之前藥。

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 2007/031548、WO 2007/093610、WO 2008/020011、WO 2008/055870。

在上文式(I)經哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物中，以下取

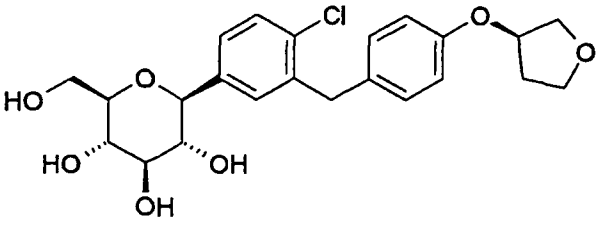
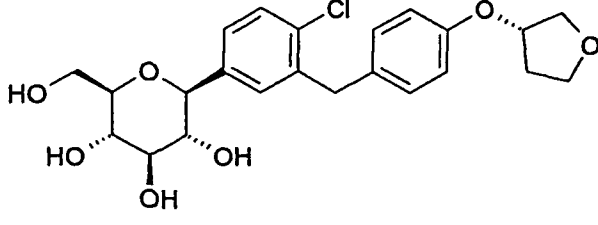
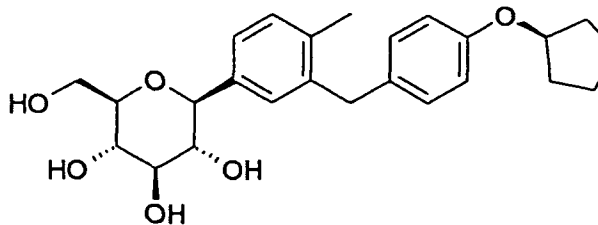
代基定義較佳。

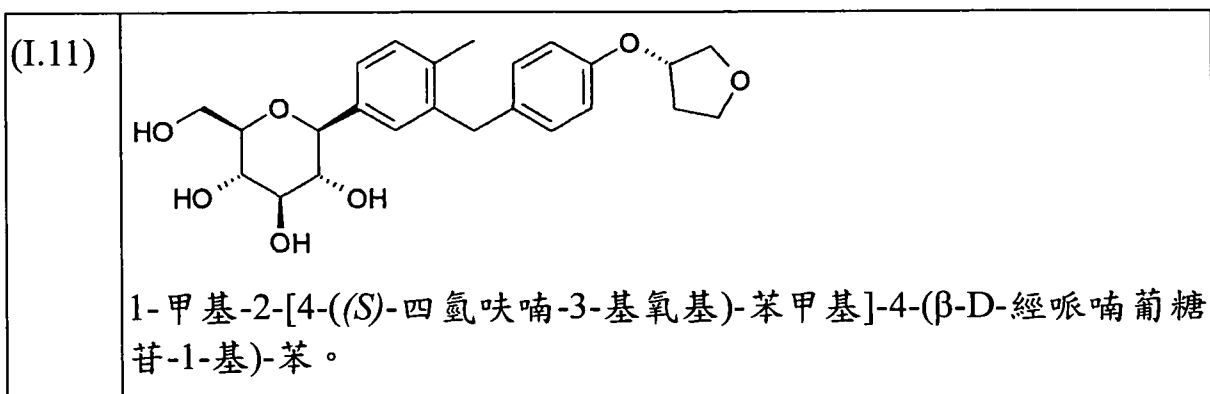
R^1 較佳表示氯或氰基，尤其氯。

R^2 較佳表示H。

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

較佳式(I)經呋喃葡糖苷基取代之苯衍生物係選自由化合物(I.8)至(I.11)組成之群：

(I.8)	 <p>1-氯-4-(β-D-經呋喃葡糖苷-1-基)-2-[4-((<i>R</i>)-四氫呋喃-3-基氧基)-苯甲基]-苯，</p>
(I.9)	 <p>1-氯-4-(β-D-經呋喃葡糖苷-1-基)-2-[4-((<i>S</i>)-四氫呋喃-3-基氧基)-苯甲基]-苯，</p>
(I.10)	 <p>1-甲基-2-[4-((<i>R</i>)-四氫呋喃-3-基氧基)-苯甲基]-4-(β-D-經呋喃葡糖苷-1-基)-苯，</p>



甚至更佳之式(I)經吡喃葡萄糖苷基取代之苯衍生物係選自化合物(I.8)、(I.9)及(I.11)。

甚至更佳之式(I)經吡喃葡萄糖苷基取代之苯衍生物係選自化合物(I.8)及(I.9)。

根據本發明，應理解，上文所列之式(I)經吡喃葡萄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.8)，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.9)，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.11)，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SGLT2抑制劑良好的生物可用性。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。

為避免任何疑問，上文與特定SGLT2抑制劑相關引用之前述各文獻之揭示內容以全文引用的方式特定地併入本文

中。

化合物(I.9)之較佳結晶型(I.9X)之特徵在於X射線粉末繞射圖在18.84、20.36及25.21度 2Θ (± 0.1 度 2Θ)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 2Θ (± 0.1 度 2Θ)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 2Θ (± 0.1 度 2Θ)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.9X)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 2Θ (± 0.1 度 2Θ)處包含峰值。特定言之，特徵為相對強度 I/I_0 大於20之峰值。

表1：結晶型(I.9X)之X射線粉末繞射圖(僅列出 2Θ 至多為 30° 之峰值)：

2Θ [°]	d值 [Å]	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.9X)之特徵在於使用CuK_{α1}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 Θ (± 0.1 度2 Θ)處包含峰值。

此外，結晶型(I.9X)之特徵在於熔點為約149°C \pm 5°C的(經由DSC確定；以起始溫度評估；加熱速率為10 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(CuK_{α1}輻射， $\lambda=1.54056$

Å, 40 kV, 40 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 2Θ 值精確至 ± 0.1 度 2Θ ，尤其 ± 0.05 度 2Θ 。亦即，當評定化合物(I.9)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 2Θ 值在上文所述之特徵值 ± 0.1 度 2Θ 內，尤其若在該特徵值 ± 0.05 度 2Θ 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。

在一實施例中，本發明醫藥組合物或劑型包含化合物(I.9)，其中至少50重量%化合物(I.9)呈如上文定義之結晶型(I.9X)形式。較佳地，在該組合物或劑型中，至少80重量%、更佳至少90重量%化合物(I.9)呈如上文定義之結晶型(I.9X)形式。

關於活性醫藥成份，可發現醫藥組合物及劑型之溶解特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 $200\ \mu\text{m}$ ，亦即 $X_{90} < 200\ \mu\text{m}$ 。

詳言之，關於式(I)經哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物，尤其化合物(I.9)或其結晶型(I.9X)，發現粒徑(尤其粒徑及粒徑分布)影響可製造性，詳言之，粒子過小，尤其小粒子(例如所謂的「細粒」，亦即小於 $63\ \mu\text{m}$ 之粒子)過多會因在

製錠期間黏附或成膜而影響可製造性。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。

因此，在一態樣中，在本發明之醫藥組合物及醫藥劑型中，式(I)經哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物，尤其化合物(I.9)、較佳其結晶型(I.9X)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 μm ，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 $20 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ 。本發明之另一粒徑為 $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$ 。本發明之另一粒徑為 $60 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 。

此外，在本發明之醫藥組合物及醫藥劑型中，式(I)經哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物，尤其化合物(I.9)、較佳其結晶型(I.9X)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)經哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物，尤其化合物(I.9)、較佳其結晶型(I.9X)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 $X_{10} \geq 1 \mu\text{m}$ ，尤其 $X_{10} \geq 2 \mu\text{m}$ 。此外，粒徑分布較佳使得 $X_{10} \leq 10 \mu\text{m}$ ，更佳 $X_{10} \leq 5 \mu\text{m}$ 。因此，較佳粒徑分布使得 $0.5 \mu\text{m} \leq X_{10} \leq 10 \mu\text{m}$ ，尤其 $1 \mu\text{m} \leq X_{10} \leq 5 \mu\text{m}$ 。

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 X_{90} 、 X_{50} 及/或 X_{10} 或以下實施例中之一者：

實施例	經哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物， 尤其化合物 (I.9)
1	$X_{90} < 200 \mu\text{m}$
2	$1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$
3	$5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$
4	$10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$
5	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$
6	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$
7	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0.1 \mu\text{m}$
8	$X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$

值 X_{90} 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， X_{90} 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 X_{50} 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。

在下文中，進一步詳細描述本發明醫藥組合物中之適合賦形劑及載劑。

本發明醫藥組合物通常包含一或多種稀釋劑、一或多種崩解劑及視情況選用之一或多種黏合劑。一些賦形劑可同時具有兩種或兩種以上功能，例如充當填充劑及黏合劑。

本發明之適合稀釋劑(亦稱為填充劑)為例如乳糖，尤其乳糖單水合物；纖維素及衍生物，諸如粉狀纖維素、微晶纖維素或矽化微晶纖維素、乙酸纖維素；澱粉及衍生物，諸如預膠凝化澱粉、玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、滅菌玉米澱粉；氯化鈉、碳酸鈣、磷酸鈣(尤其

磷酸氫鈣)、硫酸鈣、磷酸二鈣或磷酸三鈣、碳酸鎂、氧化鎂；糖及衍生物，諸如糖粉(confectioner's sugar)、果糖、蔗糖、葡萄糖結合劑(dextrates)、糊精、D-山梨糖醇、磺基丁醚 β -環糊精、右旋糖、聚右旋糖、海藻糖、麥芽糖、麥芽糖醇、甘露糖醇、麥芽糊精、山梨糖醇、菊糖、木糖醇、赤藻糖醇、異麥芽糖、高嶺土及乳糖醇。較佳稀釋劑為乳糖單水合物及微晶纖維素。

本發明之適合崩解劑為例如粉狀纖維素、交聯聚維酮、交聯羧甲基纖維素鈉、多庫酯鈉(docusate sodium)、低取代羥丙基纖維素、矽酸鎂鋁、微晶纖維素、波拉可林鉀(polacrillin potassium)、羥乙酸澱粉鈉、澱粉，尤其預膠凝化澱粉及玉米澱粉。較佳崩解劑為交聯羧甲基纖維素鈉。

在本發明之情況下，可使用醫藥組合物中一般採用之任何黏合劑。黏合劑為例如天然存在或部分或全部合成之聚合物，選自阿拉伯膠、瓊脂、海藻酸、卡波姆(carbomer)、羧甲基纖維素鈉、角叉菜膠、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、長角豆、聚葡萄糖胺糖、糖粉、共聚維酮、聚維酮、棉籽油、葡萄糖結合劑、糊精、右旋糖、聚右旋糖、麥芽糊精、麥芽糖、纖維素及其衍生物(諸如微晶纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、羥丙甲纖維素(纖維素羥丙基甲基醚))、澱粉及其衍生物(諸如預膠凝化澱粉、羥丙基澱粉、玉米澱粉)、明膠、箭樹酸甘油酯、黃耆膠、瓜爾膠(guar gum)、氫化植物油、菊糖、泊洛沙姆(poloxamer)、

聚卡波菲 (polycarbophil)、聚氧化乙烯、聚乙烯吡咯啉酮、N-乙烯基吡咯啉酮與乙酸乙烯酯之共聚物、聚甲基丙烯酸酯、聚乙二醇、海藻酸鹽(諸如海藻酸鈉)、明膠、蔗糖、向日葵油、玉米蛋白(zein)以及其衍生物及混合物。較佳黏合劑為微晶纖維素及羥丙基纖維素。

在一態樣中，藉由使用微小粒徑之黏合劑製備醫藥組合物或劑型來減少小粒子之量。因此，在一實施例中，本發明組合物中之黏合劑為微小粒徑之黏合劑，且本發明提供包含式(I)經哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物(尤其化合物(I.9)或其結晶型(I.9X))及微小粒徑之黏合劑之醫藥組合物。在一實施例中，至少99%之黏合劑粒子為250 μm或更小。在一實施例中，至少99.5%之黏合劑粒子為250 μm或更小。舉例而言，本發明組合物中之黏合劑為羥丙基纖維素Klucel EXF。小粒徑黏合劑之另一實例為Copovidone Kollidon VA 64 fine。

在一態樣中，本發明使用低黏度之羥丙基纖維素。可獲得若干等級具有不同分子量值(例如80,000、95,000、140,000、370,000、850,000及1,150,000)之羥丙基纖維素。低分子量羥丙基纖維素具有低黏度，高分子量羥丙基纖維素產生高黏度。對於本發明醫藥組合物或劑型，羥丙基纖維素之黏度值較佳較低。因此，在一實施例中，本發明醫藥組合物或劑型中使用分子量不超過370,000之羥丙基纖維素等級。在另一實施例中，本發明醫藥組合物或劑型中使用分子量不超過140,000之羥丙基纖維素等級。在

另一實施例中，本發明醫藥組合物或劑型中使用分子量值為80,000或95,000之羥丙基纖維素等級。

本發明醫藥組合物亦可包含一或多種潤滑劑。本發明之適合潤滑劑為硬脂酸以及其鹽，包括滑石、硬脂酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸鎂、硬脂基反丁烯二酸鈉、單硬脂酸甘油酯，尤其為硬脂酸鎂；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，例如反丁烯二酸；及脂肪酸鹽，尤其其鈣鹽、鎂鹽、鈉鹽或鉀鹽，例如蒼樹酸鈣、硬脂酸鈣、硬脂基反丁烯二酸鈉或硬脂酸鎂(例如(例如：HyQual®, Mallinckrodt))；甘油酯，諸如蒼樹酸甘油酯(Compritol® 888)、Dynasan® 118或Boeson® VP。

本發明醫藥組合物亦可包含一或多種滑動劑。本發明之適合滑動劑為二氧化矽，尤其膠態二氧化矽(例如Aerosil®、Cab-O-Sil®)；硬脂酸以及其鹽，包括硬脂酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸鎂；矽酸鎂、矽酸鈣、三矽酸鎂及滑石。較佳滑動劑為膠態二氧化矽及滑石。

在另一實施例中，本發明醫藥組合物包含

	量(重量%)
活性成份	0.5-25
一或多種稀釋劑	65-93
一或多種黏合劑	1-5
一或多種崩解劑	1-4
視情況選用之額外添加劑	補足100%

在一態樣中，活性成份為式(I)化合物，例如式(I.9)化合

物或其結晶型(I.9X)。

在另一實施例中，本發明醫藥組合物包含

	量(重量%)
活性成份	0.5-25
一或多種稀釋劑	65-90
一或多種黏合劑	1-5
一或多種崩解劑	1-3
視情況選用之額外添加劑	補足100%

在一態樣中，活性成份為式(I)化合物，例如式(I.9)化合物或其結晶型(I.9X)。

在另一實施例中，本發明醫藥組合物包含

	量(重量%)
活性成份	0.5-17
一或多種稀釋劑	70-90
一或多種黏合劑	1-5
一或多種崩解劑	1-4
視情況選用之額外添加劑	補足100%

活性成份為式(I)化合物，例如式(I.9)化合物或其結晶型(I.9X)。

在另一實施例中，本發明醫藥組合物包含

	量(重量%)
活性成份	1-25
一或多種稀釋劑	69-93
一或多種黏合劑	1-3
一或多種崩解劑	1-3
視情況選用之額外添加劑	補足100%

在一態樣中，活性成份為式(I)化合物，例如式(I.9)化合物或其結晶型(I.9X)。

在另一實施例中，本發明醫藥組合物包含

	量(重量%)
活性成份	0.5-25
乳糖單水合物	28-70
微晶纖維素	20-50
羥丙基纖維素	1-5
交聯羧甲基纖維素鈉	1-4
視情況選用之額外添加劑	補足100%

在一態樣中，活性成份為式(I)化合物，例如式(I.9)化合物或其結晶型(I.9X)。

在另一實施例中，本發明醫藥組合物包含

	量(重量%)
活性成份	0.5-25
乳糖單水合物	35-90
微晶纖維素	0-30
羥丙基纖維素	1-5
交聯羧甲基纖維素鈉	1-3
視情況選用之額外添加劑	補足100%

在一態樣中，活性成份為式(I)化合物，例如式(I.9)化合物或其結晶型(I.9X)。

在另一實施例中，本發明醫藥組合物包含

	量(重量%)
活性成份	0.5-25
乳糖單水合物	35-70
微晶纖維素	20-40
羥丙基纖維素	1-5
交聯羧甲基纖維素鈉	1-3
視情況選用之額外添加劑	補足100%

在一態樣中，活性成份為式(I)化合物，例如式(I.9)化合物或其結晶型(I.9X)。

在另一實施例中，本發明醫藥組合物包含

	量(重量%)
活性成份	0.5-17
乳糖單水合物	28-60
微晶纖維素	30-50
羥丙基纖維素	1-5
交聯羧甲基纖維素鈉	1-4
視情況選用之額外添加劑	補足100%

在一態樣中，活性成份為式(I)化合物，例如式(I.9)化合物或其結晶型(I.9X)。

在另一實施例中，本發明醫藥組合物包含

	量(重量%)
活性成份	1-25
乳糖單水合物	39-63
微晶纖維素	20-40
羥丙基纖維素	1-5
交聯羧甲基纖維素鈉	1-3
視情況選用之額外添加劑	補足100%

在一態樣中，活性成份為式(I)化合物，例如式(I.9)化合物或其結晶型(I.9X)。

在一實施例中，本發明醫藥組合物中該崩解劑與該黏合劑之比率為1.5:3.5至1:1。

在一態樣中，關於式(I)經哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物，尤其化合物(I.9)或其結晶型(I.9X)，發現活性成份之量影響醫藥組合物或劑型之可製造性，尤其高濃度之活性

成份因在製錠期間黏附或成膜而影響可製造性。因此，在一實施例中，活性成份佔醫藥組合物重量之25%或25%以下。在另一實施例中，活性成份佔醫藥組合物重量之20%或20%以下，較佳15%或15%以下。活性成份較佳佔醫藥組合物重量之0.5%至25%。活性成份更佳佔醫藥組合物重量之1.0%至20%。活性成份甚至更佳佔醫藥組合物重量之2.0%至15%。

下文中描述本發明醫藥劑型中欲採用之經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活性成份計算。

經哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物(尤其化合物(I.9)或其結晶型(I.9X))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。經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。

本發明醫藥組合物可包含於錠劑、膠囊或膜衣錠劑中。

在一實施例中，包含本發明醫藥組合物之錠劑包含潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。該潤滑劑於該錠劑中之存在濃度可為0.25-2%。

在一實施例中，包含本發明醫藥組合物之錠劑包含滑動

劑，諸如膠態二氧化矽。該滑動劑於該錠劑中之存在濃度可為0.25-2%。

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、抗黏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。舉例而言，本發明膜衣包含50%羥丙基纖維素、5%聚乙二醇(macrogol)、24.75%氧化鈦、20%滑石及0.25%氧化鐵黃(Opadry yellow 02B38190)。

在一態樣中，本發明膜衣包含

	量(重量%)
成膜劑	30-70
一或多種增塑劑	1-10
一或多種抗黏劑	5-30
一或多種著色劑	0-30
視情況選用之額外添加劑	補足100%

在一實施例中，本發明醫藥劑型之溶解特性使得在45分鐘後，至少75重量%、較佳至少80重量%、較佳至少90重量%之醫藥活性成份溶解。在另一實施例中，在30分鐘後，至少75重量%、較佳至少80重量%、較佳至少90重量%之醫藥活性成份溶解。在另一實施例中，在15分鐘後，至少65重量%、較佳至少75重量%、較佳至少80重量%、較佳至少90重量%之醫藥活性成份溶解。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。

在一實施例中，本發明醫藥劑型之崩解特性使得在40分鐘內、或者在30分鐘內、較佳在20分鐘內、更佳在15分鐘內、甚至更佳在10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。

在一實施例中，對於醫藥成份，本發明醫藥劑型之裝量一致性較高，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10種隨機選擇之醫藥劑型測定裝量一致性，例如如藥典中所述。

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。

製造錠劑之適合方法包括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(亦稱為輥壓)。

在濕式粒化製程中，粒化液體為單獨溶劑或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。實例為羥丙甲纖維素、羥丙基纖維素、聚維酮及共聚維酮。適合溶劑為例如純水、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及一或多種崩解劑，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。舉例而言，接著可使用乾燥箱或流化床乾燥器進行乾燥。

經適當篩子篩分乾燥之顆粒。在視情況添加其他賦形劑(尤其崩解劑、黏合劑、填充劑及/或滑動劑，排除潤滑劑)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。

用於製備本發明醫藥組合物之例示性濕式粒化製程包含以下步驟：

- (1) 在混合機中預混合活性成份與包括黏合劑之大部分賦形劑，以獲得預混合物；
- (2) 藉由添加較佳為純水之粒化液體使步驟(1)之預混合物粒化；
- (3) 在流化床乾燥器或乾燥箱中乾燥步驟(2)之顆粒；
- (4) 視情況乾式篩分步驟(3)之經乾燥顆粒；
- (5) 在混合機中混合步驟(4)之經乾燥顆粒與如填充劑(亦稱為稀釋劑)、黏合劑、崩解劑及/或滑動劑之剩餘賦形劑，獲得主要混合物；
- (6) 在混合機中混合步驟(5)之主要混合物與潤滑劑，以獲得最終混合物；

(7) 藉由在適合製錠機上壓縮步驟(6)之最終混合物將其製錠，從而製得錠劑核心；

(8) 視情況給步驟(7)之錠劑核心包覆非功能包衣。

在一態樣中，發現在濕式粒化後提供一部分稀釋劑(例如乾添加料)會減少醫藥組合物或劑型製造期間的黏附及/或成膜。在濕式粒化後添加額外稀釋劑亦可改善劑型之物理穩定性(錠劑硬度)。因此，在一實施例中，在本發明之濕式粒化製程中，在濕式粒化後添加例如呈乾添加料之稀釋劑，諸如上述步驟(5)中。在一實施例中，濕式粒化後諸如上述步驟(5)中添加之稀釋劑(例如乾添加料)之量佔錠劑(無膜衣)重量的1%至20%，較佳佔錠劑(無膜衣)重量的2.5%至10%。該稀釋劑為例如微晶纖維素。該稀釋劑可在上述步驟(1)及步驟(5)中添加。

在一態樣中，本發明醫藥組合物係由高剪切濕式粒化製造。

本發明亦提供可由上述製程獲得之醫藥組合物。

用於製備醫藥組合物之本發明之例示性直接壓縮製程包含以下步驟：

(1) 在混合機中預混合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。

本發明亦提供可由上述製程獲得之醫藥組合物。

用於製備醫藥組合物之本發明之例示性乾式粒化製程包含以下步驟：

(1) 在混合機中混合活性成份與所有或一部分賦形劑；

(2) 在適合輥壓機中壓實步驟(1)之混合物；

(3) 由適合研磨或篩選步驟將步驟(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) 藉由在適合製錠機上壓縮步驟(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。

在一實施例中，本發明顆粒之大小在25至800 μm 、例如40 μm 至500 μm 範圍內。可經由篩析(例如以音篩(sonic sifter))量測顆粒大小。在一實施例中，至少80重量%、至少90重量%或至少95重量%之顆粒在既定範圍內。

在一實施例中，本發明醫藥組合物或劑型在向個體投與後(尤其向人類投與後)展現獨特的藥物動力學概況，例如下文所述。

因此，在一實施例中，本發明醫藥組合物在以2.5 mg之劑量向空腹人類投與時，展現40.3至96.3 nmol/L之 C_{max} ；

及 283 至 677 nmol*h/L 之 AUC。

在一實施例中，本發明醫藥組合物在以 5.0 mg 之劑量向空腹人類投與時，展現 123 至 230 nmol/L 之 C_{max} ；及 1,000 至 1,310 nmol*h/L 之 AUC。

在一實施例中，本發明醫藥組合物在以 10.0 mg 之劑量向空腹人類投與時，展現 143 至 796 nmol/L 之 C_{max} ；及 1,170 至 3,190 nmol*h/L 之 AUC。

在一實施例中，本發明醫藥組合物在以 25.0 mg 之劑量向空腹人類投與時，展現 334 至 1,030 nmol/L 之 C_{max} ；及 2,660 至 7,640 nmol*h/L 之 AUC。

在一實施例中，本發明醫藥組合物在以 50.0 mg 之劑量向空腹人類投與時，展現 722 至 2,020 nmol/L 之 C_{max} ；及 6,450 至 14,100 nmol*h/L 之 AUC。

在一實施例中，本發明醫藥組合物在向空腹人類投與時：

a) 在 2.5 mg 之劑量下，展現：

- i. 40.3 至 96.3 nmol/L 之 C_{max} ；及
- ii. 283 至 677 nmol*h/L 之 AUC；及 / 或

b) 在 5.0 mg 之劑量下，展現：

- i. 123 至 230 nmol/L 之 C_{max} ；及
- ii. 1,000 至 1,310 nmol*h/L 之 AUC；及 / 或

c) 在 10.0 mg 之劑量下，展現：

- i. 143 至 796 nmol/L 之 C_{max} ；及
- ii. 1,170 至 3,190 nmol*h/L 之 AUC；及 / 或

d) 在 25.0 mg 之劑量下，展現：

- i. 334 至 1,030 nmol/L 之 C_{max} ；及
- ii. 2,660 至 7,640 nmol*h/L 之 AUC；及 / 或

e) 在 50.0 mg 之劑量下，展現：

- i. 722 至 2,020 nmol/L 之 C_{max} ；及
- ii. 6,450 至 14,100 nmol*h/L 之 AUC。

在一實施例中，本發明醫藥組合物在以 2.5 mg 之單次劑量向空腹人類投與時，展現 42.8 至 81.2 nmol/L 之 C_{max} ；及 326 至 631 nmol*h/L 之 AUC_{0-inf} 。

在一實施例中，本發明醫藥組合物在以 5.0 mg 之單次劑量向空腹人類投與時，展現 123 至 230 nmol/L 之 C_{max} ；及 1,000 至 1,310 nmol*h/L 之 AUC_{0-inf} 。

在一實施例中，本發明醫藥組合物在以 10.0 mg 之單次劑量向空腹人類投與時，展現 143 至 796 nmol/L 之 C_{max} ；及 1,170 至 3,190 nmol*h/L 之 AUC_{0-inf} 。

在一實施例中，本發明醫藥組合物在以 25.0 mg 之單次劑量向空腹人類投與時，展現 334 至 1,030 nmol/L 之 C_{max} ；及 2,660 至 7,170 nmol*h/L 之 AUC_{0-inf} 。

在一實施例中，本發明醫藥組合物在以 50.0 mg 之單次劑量向空腹人類投與時，展現 722 至 2,020 nmol/L 之 C_{max} ；及 6,450 至 14,100 nmol*h/L 之 AUC_{0-inf} 。

在一實施例中，本發明醫藥組合物在向空腹人類投與時：

a) 在 2.5 mg 之單次劑量下，展現：

- i. 42.8至81.2 nmol/L之 C_{max} ；及
 - ii. 326至631 nmol*h/L之 AUC_{0-inf} ；及/或
- b) 在5.0 mg之單次劑量下，展現：
- i. 123至230 nmol/L之 C_{max} ；及
 - ii. 1,000至1,310 nmol*h/L之 AUC_{0-inf} ；或
- c) 在10.0 mg之單次劑量下，展現：
- i. 143至796 nmol/L之 C_{max} ；及
 - ii. 1,170至3,190 nmol*h/L之 AUC_{0-inf} ；及/或
- d) 在25.0 mg之單次劑量下，展現：
- i. 334至1,030 nmol/L之 C_{max} ；及
 - ii. 2,660至7,170 nmol*h/L之 AUC_{0-inf} ；及/或
- e) 在50.0 mg之單次劑量下，展現：
- i. 722至2,020 nmol/L之 C_{max} ；及
 - ii. 6,450至14,100 nmol*h/L之 AUC_{0-inf} 。

在一實施例中，本發明醫藥組合物在以2.5 mg之多次劑量向空腹人類投與時，展現40.3至96.3 nmol/L之 $C_{max,ss}$ ；及283至677 nmol*h/L之 $AUC_{\tau,ss}$ 。

在一實施例中，本發明醫藥組合物在以10.0 mg之多次劑量向空腹人類投與時，展現166至479 nmol/L之 $C_{max,ss}$ ；及1,350至2,600 nmol*h/L之 $AUC_{\tau,ss}$ 。

在一實施例中，本發明醫藥組合物在以25.0 mg之多次劑量向空腹人類投與時，展現443至907 nmol/L之 $C_{max,ss}$ ；及2,790至7,640 nmol*h/L之 $AUC_{\tau,ss}$ 。

在一實施例中，本發明醫藥組合物在向空腹人類投與

時：

- a) 在 2.5 mg 之多次劑量下，展現：
 - i. 40.3 至 96.3 nmol/L 之 $C_{\max,ss}$ ；及
 - ii. 283 至 677 nmol*h/L 之 $AUC_{\tau,ss}$ ；及 / 或
- b) 在 10.0 mg 之多次劑量下，展現：
 - i. 166 至 479 nmol/L 之 $C_{\max,ss}$ ；及
 - ii. 1,350 至 2,600 nmol*h/L 之 $AUC_{\tau,ss}$ ；及 / 或
- c) 在 25.0 mg 之多次劑量下，展現：
 - i. 443 至 907 nmol/L 之 $C_{\max,ss}$ ；及
 - ii. 2,790 至 7,640 nmol*h/L 之 $AUC_{\tau,ss}$ 。

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。

如上文所述，藉由投與本發明醫藥組合物，且尤其鑒於其中 SGLT2 抑制劑之高 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經診斷具有一或多種選自由以下組成之群的病況而需要該治療或預防之患者：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。相較於相應單一療法或僅使用兩種組合搭配物之療法，本發明醫藥組合物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尤其其中之 SGLT2 抑制劑在血糖控制，尤其在降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血紅素 (HbA1c) 方面展現極佳功效。藉由投與本發明醫藥組合物，可使 HbA1c 降低等於或大於較佳 0.5%，甚至更佳等於或大於 1.0%，且尤其降低 1.0% 至 2.0% 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 110 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之用途，其用於改善罹患第 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。若因此在出現上述一種前期糖尿病病徵即使用本發明醫藥組合物改善血糖控制時，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SGLT2抑制劑。

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，即使在血糖控制不充分之患者中，尤其在儘管經抗糖尿病藥治療、例如儘管經最大推薦或耐受劑量之二甲雙胍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。

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。

藉由投與本發明SGLT2抑制劑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 ≥ 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 ≥ 130 mm Hg且舒張壓 ≥ 85 mm Hg，
- (e) 空腹血液葡萄糖含量 ≥ 110 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

脈)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。

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本發明醫藥組合物的量將隨投藥途徑、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，

一般而言，醫藥組合物或劑型中所包括之本發明SGLT2抑制劑之量足以在其投與時改善待治療患者之血糖控制。

下文中描述本發明醫藥組合物及本發明方法及用途中欲採用之SGLT2抑制劑之量的較佳範圍。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。在本發明範疇內，醫藥組合物較佳經口投與。其他投與形式亦為可能的且描述於下文中。一或多種包含SGLT2抑制劑之劑型較佳為口服劑型或一般熟知之劑型。

一般而言，本發明醫藥組合物及方法之SGLT2抑制劑的量較佳為一般針對使用該SGLT2抑制劑之單一療法推薦之量。

SGLT2抑制劑之較佳劑量範圍為每天0.5 mg至200 mg，甚至更佳每天1至100 mg，最佳每天1至50 mg。經口投與較佳。因此，醫藥組合物可包含上文所述之量，尤其1至50 mg或1至25 mg，甚至更佳5至25 mg。特定劑量濃度(例如每錠劑或膠囊)為例如1、2、2.5、5、7.5、10、12.5、15、20、25或50 mg SGLT2抑制劑，諸如式(I)化合物，尤其化合物(I.9)或其結晶型(I.9X)。活性成份之施用可每天發生多達3次，較佳每天1或2次，最佳每天1次。

呈各別或多個劑型、較佳呈分裝部分之套組的醫藥組合物適用於組合療法中，以靈活地滿足患者之個別治療需要。

根據第一實施例，較佳分裝部分之套組包含一容器，該容器含有包含SGLT2抑制劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑的劑型。

本發明之另一態樣為一種製品，其包含本發明之呈各別劑型之醫藥組合物及標籤或藥品說明書，該標籤或藥品說明書包含各別劑型組合或交替投與之說明。

根據第一實施例，製品包含(a)包含本發明SGLT2抑制劑之醫藥組合物，及(b)標籤或藥品說明書，其包含藥物投與之說明。

本發明醫藥組合物之所要劑量宜以每天一次提供或以適當間隔投與之分次劑量(例如每天兩次、三次或三次以上劑量)提供。

醫藥組合物可經調配以用於呈液體或固體形式或呈適於藉由吸入或吹入投與之形式經口、經直腸、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經皮、經陰道或非經腸(包括肌肉內、皮下及靜脈內)投與。經口投與較佳。若適宜，則調配物宜呈不連續劑量單元，且可由藥劑技術中熟知之任何方法製備。所有方法均包括以下步驟：使活性成份與一或多種醫藥學上可接受之載劑(如液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者)締合，且接著在適當時使產品成形為所要調配物。

醫藥組合物可經調配呈以下形式：錠劑、顆粒劑、細顆粒劑、散劑、膠囊、囊片、軟膠囊、丸劑、口服溶液、糖漿、乾糖漿、咀嚼錠、糖衣錠、發泡錠、滴劑、懸浮液、

速溶錠、口服快速分散錠等。

醫藥組合物及劑型較佳包含一或多種醫藥學上可接受之載劑，其必需「可接受」，意思即與調配物之其他成份相容且對其接受者無害。醫藥學上可接受之載劑的實例為熟習此項技術者所知。

適於經口投與之醫藥組合物宜呈不連續單元形式，諸如膠囊，包括各含有預定量之活性成份的軟明膠膠囊、扁膠劑或錠劑；散劑或顆粒劑；溶液、懸浮液或乳液，例如糖漿、醃劑或自乳化傳遞系統(SEDDES)。活性成份亦可呈大丸劑(bolus)、舐劑(electuary)或糊劑形式。用於經口投與之錠劑及膠囊可含有習知賦形劑，諸如黏合劑、填充劑、潤滑劑、崩解劑或潤濕劑。可根據此項技術中熟知之方法包覆錠劑。口服液體製劑可呈以下形式，例如水性或油性懸浮液、溶液、乳液、糖漿或醃劑；或可呈在使用前以水或其他適合媒劑復原之乾燥產物。該等液體製劑可含有習知添加劑，諸如懸浮劑、乳化劑、非水性媒劑(其可包括食用油)或防腐劑。

本發明醫藥組合物亦可經調配以用於非經腸投與(例如藉由注射，例如快速注射或連續輸注)且可呈於含添加之防腐劑之安瓿、預填充注射器、小體積輸注或多劑量容器中之單位劑型。組合物可採用諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。或者，活性成份可呈藉由無菌分離無菌固體或藉由自溶液凍乾獲得之散劑形式，其在使用

前以適合媒劑(例如無菌無熱原質水)復原。

載劑為固體的適於直腸投與之醫藥組合物最佳呈單位劑量栓劑形式。適合載劑包括可可脂及此項技術中通常所用之其他物質，且栓劑宜藉由混合活性化合物與軟或熔融載劑，隨後冷卻且在模具中成形形成。

本發明醫藥組合物及方法顯示治療及預防上文所述之彼等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。

熟習此項技術者已知製造本發明SGLT2抑制劑及其前藥之方法。本發明化合物宜使用包括上文引用之專利申請案的文獻中所述之合成方法製備。較佳製造方法描述於WO 2006/120208及WO 2007/031548中。關於化合物(I.9)，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。

活性成份可呈醫藥學上可接受之鹽形式。醫藥學上可接受之鹽包括(但不限於)諸如無機酸之鹽，該無機酸如鹽酸、硫酸及磷酸；有機羧酸之鹽，該有機羧酸如乙二酸、乙酸、檸檬酸、蘋果酸、苯甲酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、丁二酸及麩胺酸，及有機磺酸之鹽，該有機磺酸如甲烷磺酸及對甲苯磺酸。可藉由在溶劑及分解劑中合併適當量及比率之化合物及酸形成鹽。其亦可藉由與其他鹽形式進行陽離子或陰離子交換獲得。

活性成份或其醫藥學上可接受之鹽可呈諸如水合物或醇

加合物之溶劑合物形式。

可由此項技術中已知之動物模型測試本發明範疇內之任何上述醫藥組合物及方法。在下文中，描述適於評估本發明醫藥組合物及方法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症或糖尿病性動物中測試本發明醫藥組合物及方法。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。

可在上文所述動物模型中在口服葡萄糖耐受性測試中在單次給予 SGLT2 抑制劑後測試本發明之對血糖控制的作用。在禁食隔夜動物中進行口服葡萄糖激發之後，跟蹤調查血液葡萄糖之時程。如峰值葡萄糖濃度降低或葡萄糖 AUC 降低所量測，例如相較於另一單一療法，本發明醫藥組合物顯著改善葡萄糖波動。此外，在上述動物模型中多次給予 SGLT2 抑制劑之後，可藉由量測血液中之 HbA1c 值測定對血糖控制之作用。例如相較於另一單一療法或相較於雙重組合療法，本發明醫藥組合物顯著降低 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，可顯示本發明之治療可改善免用胰島素之效果。在禁食隔夜動物中進行葡萄糖激發之後，跟蹤調查血漿胰島素之時程。

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。

可在上文所述動物模型中多次給藥後，藉由量測胰島素含量增加、或藉由在胰腺部分免疫組織化學染色後藉由形態量測分析量測增加之 β 細胞質量、或藉由量測經分離胰島中增加之葡萄糖刺激之胰島素分泌來確定本發明SGLT2抑制劑對 β 細胞再生及新生的作用。

實例

藥理學實例

以下實例顯示本發明醫藥組合物對血糖控制之有益作用。

實例1：

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^{fa})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。

代表性實驗顯示於圖3A及3B中。以每公斤體重0.3 mg、3 mg或30 mg之劑量向ZDF大鼠經口投與化合物(I.9)(1-氯-4-(β -D-經吡喃葡糖苷-1-基)-2-[4-((*S*)-四氫呋喃-3-基氧基)-苯甲基]-苯)。動物接著接受口服葡萄糖大丸劑且所得葡萄糖-時間概況顯示於圖3A中。經基線修正之葡萄糖-時間曲線下面積顯示於圖3B中。化合物(I.9)在0.3 mg/kg下使葡萄糖波動減少了15%(不顯著)，在3 mg/kg下減少了62%($p < 0.001$)且在30 mg/kg下減少了89%($p < 0.001$)。

實例 2：

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

實例 3：治療前期糖尿病

可使用臨床研究測試本發明醫藥組合物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醫藥組合物用於治療前期糖尿病的功效。

實例4：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，亦即空腹葡萄糖含量 >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5：治療第2型糖尿病

以本發明醫藥組合物治療第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治療較長時期(例如3個月至1年或甚至1至6年)且與以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6：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治療胰島素抗性之功效。

實例7：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治療高血糖症之功效。

實例8：預防微血管或大血管併發症

以本發明醫藥組合物治療第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9：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，證實活性物質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。

調配物實例

以下可類似於此項技術中已知之方法獲得之調配物實例用於更詳細地說明本發明，而非將本發明侷限制於此等實例之內容。術語「活性物質」表示本發明之SGLT-2抑制劑，尤其式(I)化合物，例如式(I.9)化合物或其結晶型(I.9X)。

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或活性物質，亦即化合物(I.9)，較佳為結晶型(I.9X)，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。

典型粒徑分布結果

	活性物質 第1批	活性物質 第2批
X10	1.8 μm	1.7 μm
X50	18.9 μm	12.1 μm
X90	45.3 μm	25.9 μm

實例 1：每 10 ml 含有 50 mg 活性物質之乾燥安瓿

組成：

活性物質 50.0 mg

甘露糖醇 50.0 mg

注射用水 補足 10.0 ml

製備：

將活性物質及甘露糖醇溶解於水中。封裝後，將溶液冷凍乾燥。為了製得即用型溶液，將產物溶解於注射用水中。

實例 2：每 2 ml 含有 25 mg 活性物質之乾燥安瓿

組成：

活性物質 25.0 mg

甘露糖醇 100.0 mg

注射用水 補足 2.0 ml

製備：

將活性物質及甘露糖醇溶解於水中。封裝後，將溶液冷凍乾燥。

為了製得即用型溶液，將產物溶解於注射用水中。

實例 3：含有 50 mg 活性物質之錠劑

組成：

(1) 活性物質	50.0 mg
(2) 甘露糖醇	98.0 mg
(3) 玉米澱粉	50.0 mg
(4) 聚乙烯吡咯啉酮	15.0 mg
(5) 硬脂酸鎂	<u>2.0 mg</u>
	215.0 mg

製備：

將(1)、(2)及(3)與(4)之水溶液混合在一起且粒化。向經乾燥粒化材料中添加(5)。由此混合物壓製錠劑，該等錠劑為雙平面的、雙側有刻面且在一側上有分割凹痕。

錠劑直徑：9 mm。

實例 4：含有 50 mg 活性物質之膠囊

組成：

(1) 活性物質	50.0 mg
(2) 乾燥玉米澱粉	58.0 mg
(3) 甘露糖醇	50.0 mg
(4) 硬脂酸鎂	<u>2.0 mg</u>
	160.0 mg

製備：

以(3)濕磨(1)。在劇烈混合下，將此濕磨物添加至(2)與(4)之混合物中。在膠囊填充機中將此粉末混合物封裝至3

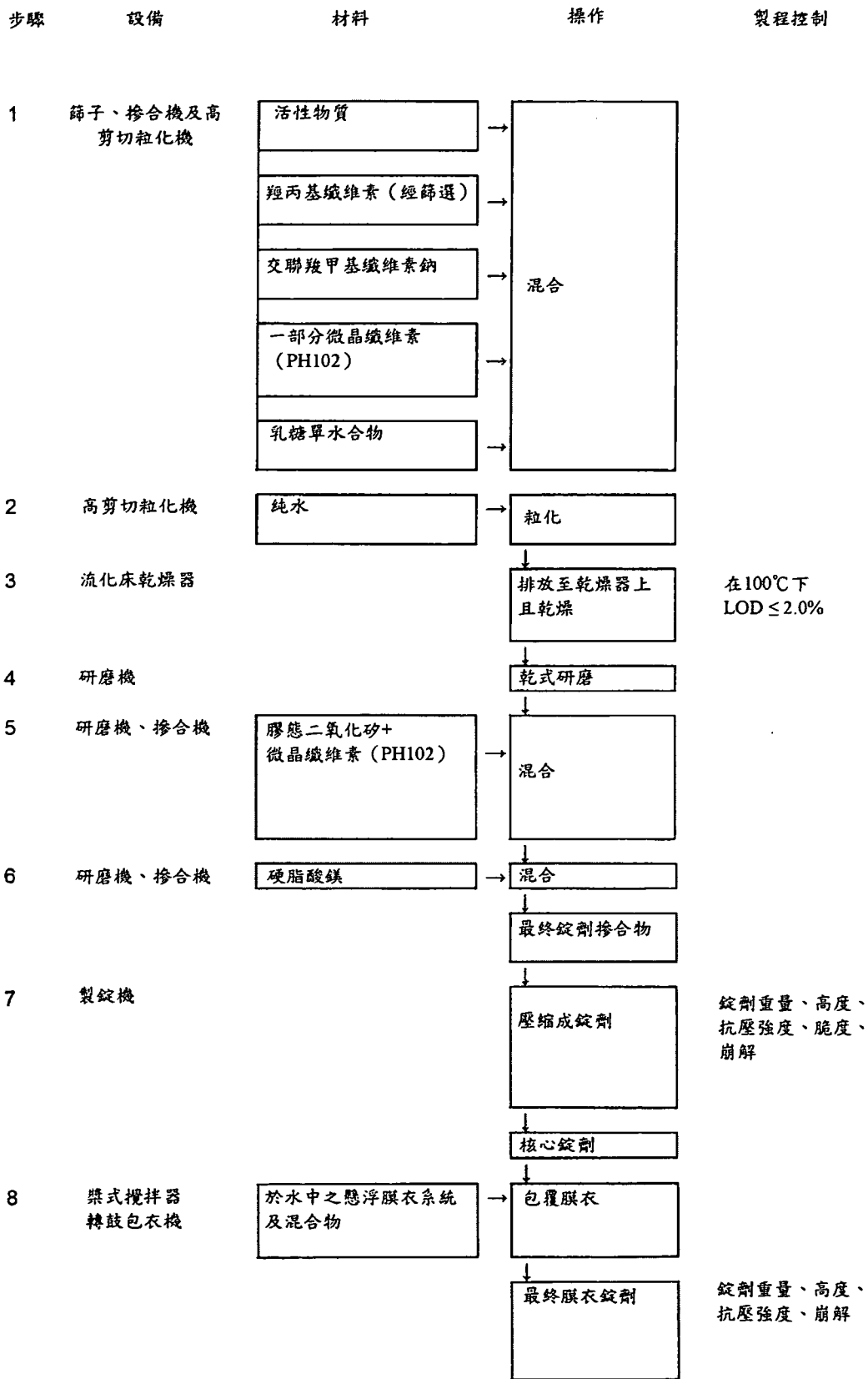
號硬明膠膠囊中。

實例 5：含有 2.5 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg 活性物質之錠劑

活性物質	2.5 mg 毫克/ 錠劑	5 mg 毫克/ 錠劑	10 mg 毫克/ 錠劑	25 mg 毫克/ 錠劑	50 mg 毫克/ 錠劑
濕式粒化					
活性物質	2.5000	5.000	10.00	25.00	50.00
乳糖單水合物	40.6250	81.250	162.50	113.00	226.00
微晶纖維素	12.5000	25.000	50.00	40.00	80.00
羥丙基纖維素	1.8750	3.750	7.50	6.00	12.00
交聯羧甲基纖維素鈉	1.2500	2.500	5.00	4.00	8.00
純水	適量	適量	適量	適量	適量
乾添加料					
微晶纖維素	3.1250	6.250	12.50	10.00	20.00
膠態二氧化矽	0.3125	0.625	1.25	1.00	2.00
硬脂酸鎂	0.3125	0.625	1.25	1.00	2.00
總核心	62.5000	125.000	250.00	200.00	400.00
膜衣					
膜衣預混合物	2.5000	4.000	7.00	6.00	9.00
純水	適量	適量	適量	適量	適量
總計	65.000	129.000	257.00	206.00	409.00

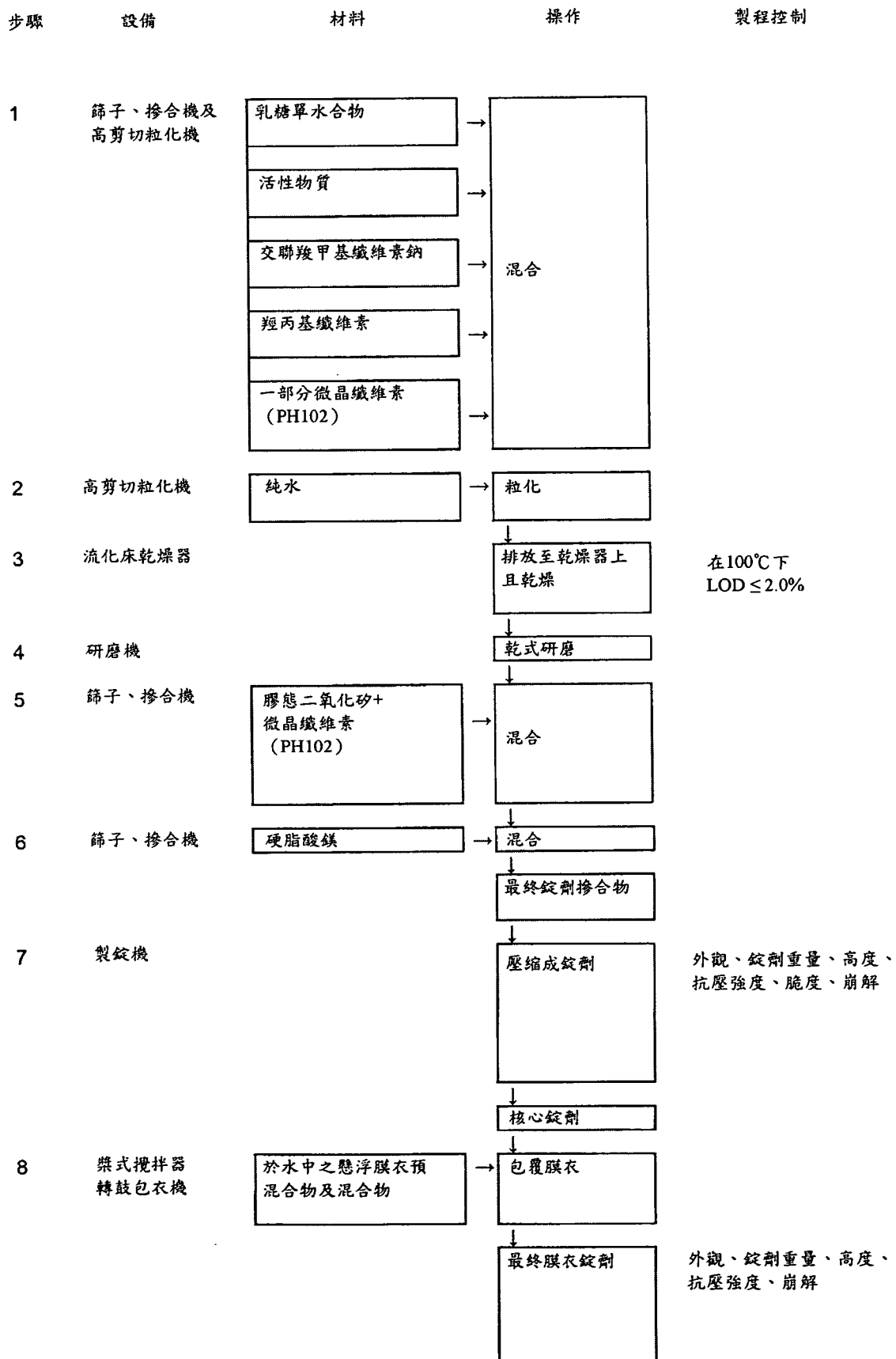
實例 6：(a) 錠劑製造製程

例如如下文所述製造上述實例 5 之錠劑。



實例 6：(b) 錠劑製造製程

例如如下文所述製造上述實例 5 之錠劑。



活性物質顆粒

篩選活性物質(例如化合物(I.9)，較佳結晶型(I.9X))、乳糖單水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素及微晶纖維素，且隨後在適當高剪切混合機中預混合。

以純水潤濕預混合物且使用適當高剪切混合機粒化。在流化床乾燥器中乾燥顆粒。隨後，經適合篩子篩選顆粒。

最終摻合物

向顆粒中添加經預先篩選之無水膠態二氧化矽及微晶纖維素，且在適當自由下落摻合機中摻合。

向摻合物中添加經預先篩選之硬脂酸鎂，且隨後在適當自由下落摻合機中進行最終摻合。

錠劑核心

使用標準旋轉製錠機將最終摻合物壓縮成錠劑核心。

膜衣懸浮液

將 opadry yellow 02B38190 之水性懸浮液(染料懸浮液)分散於純水中。

膜衣錠劑

在轉鼓包衣機中以膜衣懸浮液包覆錠劑核心，以製得膜衣錠劑。

製造製程：

1. 粒化

1.1. 濕式粒化

分散後，使用適合的篩選機將以下原材料預先篩選至適合的高剪切混合機/粒化機或擴散摻合機中且預混合直至

均勻：

- 約 20-80%(例如 50%)總量之乳糖
- 活性物質
- 50-90%(例如 80%)總量之微晶纖維素
- 羥丙基纖維素
- 交聯羧甲基纖維素鈉
- 剩餘總量之乳糖。

或者，上述賦形劑不經預先篩分即轉移至適合的高剪切混合機/粒化機或擴散摻合機中。

或者，上述賦形劑不經預先篩分即個別地轉移至適合的高剪切混合機/粒化機或擴散摻合機中，且上述賦形劑經預先篩分個別地轉移至適合的高剪切混合機/粒化機或擴散摻合機中。

對於在擴散摻合機中進行摻合之情形，在濕式粒化之前，將預摻合之產物轉移至高剪切混合機/粒化機中。

在預先篩選賦形劑時，可使用具有 0.5 mm 至 1.5 mm(例如 0.8 mm)篩子之在 50 rpm 至 2500 rpm(例如 970 rpm)下之篩選研磨機。

或者，使用具有 0.5 mm 至 1.5mm(例如 0.8 mm)篩子之手動篩。

接著，以純水潤濕混合物，其中純水佔預混合賦形劑總重量之範圍為 26 至 35% (w/w)(例如純水佔 28% (w/w))。

在高剪切混合機/粒化機中預混合時，以下製程參數可適用：

持續時間：3-12.5 min(例如 5 min)

轉子速度設定：100-600 rpm(例如 114 rpm)

切碎機速度設定：0至3000 rpm(例如 1450 rpm)

或者，在擴散摻合機中預混合時，以下製程參數可適用：

持續時間：5-30 min

旋轉速度：5-30 rpm

在高剪切混合機/粒化機中潤濕時，以下製程參數可適用：

潤濕：持續時間：2至5 min(例如 2.5 min)

轉子速度設定：50-600 rpm(例如 114 rpm)

切碎機速度設定：1500至3000 rpm(例如 2900 rpm)

粒化：持續時間：2至5 min(例如 2.5 min)

轉子速度設定：100-600 rpm(例如 114 rpm)

切碎機速度設定：1500至3000 rpm(例如 2900 rpm)

使用噴灑角為45-90°(例如 60°)之噴嘴將純水噴灑至高剪切混合機/粒化機中，或者將純水倒入高剪切混合機/粒化機中。

1.2. 乾燥

在適合的流化床乾燥器中乾燥濕顆粒。在預加熱或不預加熱流化床乾燥器之情況下進行乾燥。

在流化床乾燥器中乾燥時，以下製程參數可適用：

空氣體積：100-5000 m³/h

入口空氣溫度：50-75°C(例如 70°C)

製程終點：當產物溫度在40至50°C範圍內時

由乾燥損失之製程控制監測終點：

適合的乾燥損失值：0.5-5.0%(例如 $\leq 1.5\%$)。

1.3. 乾式篩選

使用具有0.5 mm至2.0 mm(例如1.0 mm)篩子的在50 rpm至2500 rpm(例如970 rpm)下之適合篩選研磨機或使用具有0.5 mm至1.5 mm(例如0.8 mm)篩子之手動篩篩選乾燥顆粒。

2. 製備最終混合物

2.1. 主要混合步驟

在適合的擴散摻合機中，混合經篩選之乾燥顆粒與無水膠態二氧化矽(使用篩選研磨機或手動篩選機預先篩選)及微晶纖維素(其餘量)(使用篩選研磨機或手動篩選機預先篩選)。

可使用具有0.5 mm至1.5 mm(例如0.8 mm)篩子的在50 rpm至2500 rpm(例如970 rpm)下之篩選研磨機篩選無水膠態二氧化矽及微晶纖維素。或者，使用具有0.5 mm至1.5mm(例如0.8 mm)篩子之手動篩。

擴散摻合機摻合時，以下製程參數可適用：

持續時間：5-30 min(例如15 min)

旋轉速度：5-30 rpm(例如10 rpm)

或者，高剪切混合機/粒化機摻合時，以下製程參數可適用：

持續時間：3-30 min

轉子速度設定：50-600 rpm

切碎機速度設定：0至3000 rpm

2.2. 最終混合步驟

將主要摻合物置於適合的擴散摻合機中。向主要摻合物中添加硬脂酸鎂(使用0.5 mm手動篩預先篩選或不預先篩選)。

擴散摻合機最終摻合時，以下製程參數可適用：

持續時間：5-30 min(例如10 min)

旋轉速度：5-30 rpm(例如10 rpm)

3. 錠劑核心

在適合的旋轉製錠機上，將最終摻合物壓縮成錠劑核心。

製錠時，以下製程參數可適用：

製錠速度：視製錠機輸出而定，每小時20,000-300,000粒錠劑。

攪拌槳速度：10-50 rpm(例如40 rpm)

壓縮力：5-26 KN(例如8-20 KN，視錠劑大小而定)

4. 膜衣懸浮液

將純水置於適合的混合容器中，添加OPADRY YELLOW 02B38190且使用槳式攪拌器攪拌直至完全溶解。

5. 包覆膜衣

在適合的圓盤包衣機中，以膜衣懸浮液包覆錠劑核心。使用適合型號之圓盤包衣機給核心錠劑包覆膜衣。以四步製程進行包覆：預加熱錠劑、包覆膜衣、乾燥及冷卻。

視設備型號而定，包覆膜衣時，以下製程參數可適用：

轉鼓速度：6-18 rpm

入口空氣流速率：50-2000 m³/h

排放空氣溫度：40-54°C

噴灑速率：3-500 g/min。

實例 7：含有其他填充劑之醫藥組合物

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本發明之經哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物、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。經適合的篩子篩分潮濕顆粒。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壓縮成錠劑核心。

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
活性物質	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
甘露糖醇	133.4	130.9	125.9	110.9	221.8
預膠凝化澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	36.0
玉米澱粉	18.0	18.0	18.0	18.0	36.0
共聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	10.8
硬脂酸鎂	2.7	2.7	2.7	2.7	5.4
膜衣	5.0	5.0	5.0	5.0	10.0
總計	185.0	185.0	185.0	185.0	370.0

實例 8：含有其他崩解劑之醫藥組合物

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本發明之經哌喃葡糖苷基取代之苯衍生物、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
活性物質	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
甘露糖醇	127.5	125.0	120.0	105.0	210.0
微晶纖維素	39.0	39.0	39.0	39.0	78.0
交聯聚維酮	2.0	2.0	2.0	2.0	4.0
共聚維酮	5.4	5.4	5.4	5.4	10.8
硬脂酸鎂	3.6	3.6	3.6	3.6	7.2
膜衣	5.0	5.0	5.0	5.0	10.0
總計	185.0	185.0	185.0	185.0	370.0

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9：直接壓縮調配物

1. 經 20 目手動篩子篩選活性成份、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉及羥丙基纖維素或聚乙二醇粉末。
2. 將上述物品添加至高剪切混合機中且混合 2 分鐘。
3. 製備乳糖與膠態二氧化矽之預混合物(約 1/1)。
4. 經 20 目手動篩子篩選預混合物且添加至混合機中。
5. 經 20 目手動篩子篩選其餘乳糖且添加至混合機中。
6. 在混合機中混合各組份 2 分鐘。
7. 經 30 目手動篩子篩選硬脂酸鎂且添加至混合機中。
8. 混合 1 分 30 秒，獲得最終摻合物。
9. 在適合製錠機上將最終摻合物製錠。
10. 視情況給錠劑核心包覆膜衣。

成份	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑	毫克/錠劑
活性物質	2.5000	5.000	10.00	25.0	50.0
乳糖單水合物	43.7500	87.500	175.00	74.0	148.0
微晶纖維素	12.5000	25.000	50.00	80.0	160.0
聚乙二醇	-	-	-	10.0	20.0
交聯羧甲基纖維素鈉	1.2500	2.500	5.00	8.0	16.0
羥丙基纖維素	1.8750	3.750	7.50	-	-
膠態二氧化矽	0.3125	0.625	1.25	1.0	2.0
硬脂酸鎂	0.3125	0.625	1.25	2.0	4.0
膜衣	2.5000	4.000	7.00	6.00	9.00
純水	適量	適量	適量	適量	適量
總計	65.000	129.000	257.00	206.00	409.00

實例 10：含有 0.5 mg、5 mg、25 mg、100 mg 活性物質之錠劑

活性物質	0.5 mg 毫克/錠劑	5 mg 毫克/錠劑	25 mg 毫克/錠劑	100 mg 毫克/錠劑
濕式粒化				
活性物質	2.5000	5.000	25.00	100.00
乳糖單水合物	60.00	55.00	42.00	168.00

微晶纖維素	20.00	20.00	38.00	152.00
羥丙基纖維素	5.00	5.00	7.50	30.00
交聯羧甲基纖維素鈉	4.00	4.00	6.00	24.00
純水	適量	適量	適量	適量
乾添加料				
微晶纖維素	10.00	10.00	30.00	120.00
膠態二氧化矽	--	0.50	0.75	3.00
硬脂酸鎂	0.50	0.50	0.75	3.00
總計	100.00	100.00	150.00	600.00

在摻合機中混合活性物質(例如化合物(I.9))，較佳結晶型(I.9X))、羥丙基纖維素及交聯羧甲基纖維素鈉。混合此預混合物與乳糖單水合物及一部分微晶纖維素。以純水粒化所得摻合物。需要時，視批量規模及所用設備而定，可製造用於個別錠劑批量之多個粒化子部分。

將顆粒排放至乾燥器托盤上且乾燥。接著研磨顆粒。向經研磨顆粒中添加剩餘微晶纖維素(對於除0.5 mg之外的所有濃度，以與膠態二氧化矽之預混合物形式添加)，且混合。將硬脂酸鎂與一部分摻合物預混合，篩選至剩餘顆粒中，且混合。

使用製錠機將最終錠劑摻合物壓縮成錠劑。使用適合容器封閉系統封裝成品錠劑。

實例 11：含有 1 mg、5 mg、25 mg 活性物質之錠劑

活性物質	1 mg 毫克/錠劑	5 mg 毫克/錠劑	25 mg 毫克/錠劑
濕式粒化			
活性物質	1.00	5.00	25.00
乳糖單水合物	63.00	59.00	39.00
微晶纖維素	20.00	20.00	20.00
羥丙基纖維素	3.00	3.00	3.00
交聯羧甲基纖維素鈉	2.00	2.00	2.00
純水	適量	適量	適量

乾添加料			
微晶纖維素	10.00	10.00	10.00
膠態二氧化矽	0.50	0.50	0.50
硬脂酸鎂	0.50	0.50	0.50
總計	100.00	100.00	100.00

使活性物質(例如化合物(I.9)，較佳為結晶型(I.9X))穿過篩子且添加至摻合機或高剪切粒化機中。使羥丙基纖維素及交聯羧甲基纖維素鈉穿過篩子，添加至藥物物質中且混合。使微晶纖維素之粒內部分穿過篩子，進入高剪切粒化機中且與藥物物質預混合物混合。接著藉由使乳糖穿過篩子將該材料添加至粒化機中且混合。以純水粒化所得摻合物。對於較大批量，需要時，視批量規模及所用設備而定，可製造用於個別錠劑批量之多個粒化子部分。

將顆粒排放至乾燥器托盤上且乾燥。接著使顆粒穿過研磨機，進入摻合機中。預混合膠態二氧化矽與一部分粒外微晶纖維素。依序使此預混合物及剩餘粒外微晶纖維素穿過研磨機進入摻合機中，且與經研磨顆粒混合。預混合硬脂酸鎂與一部分摻合物，穿過研磨機進入剩餘顆粒中，且混合。使用製錠機將最終錠劑摻合物壓縮成錠劑。使用適合容器封閉系統封裝成品錠劑。

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。下表指出在錠劑生產運行開始、中間及結束時生產之錠劑的平均崩解時間(以分鐘計)。錠劑中之活性物質為化合物(I.9)，較佳為結晶型(I.9X)。

1.1. 實例10(調配物實例章節)之錠劑的崩解

每錠劑之活性物質(毫克)	平均崩解時間(分鐘)	
0.5	開始	1:33
	中間	1:23
	結束	1:20
5	開始	1:38
	中間	1:50
	結束	1:09
25	開始	0:45
	中間	0:53
	結束	0:45
100	開始	1:15
	中間	1:15
	結束	1:06

1.2. 實例11(調配物實例章節)之錠劑的崩解

每錠劑之活性物質(毫克)	平均崩解時間(分鐘)	
1	開始	3:21
	中間	2:58
	結束	2:45
5	開始	2:49
	中間	2:34
	結束	2:36
5	開始	2:18
	中間	2:16
	結束	1:55
25	開始	2:11
	中間	2:22
	結束	1:55

5	開始	3:33
	中間	4:02
	結束	3:56
5	開始	2:35
	中間	2:30
	結束	2:30
25	開始	1:29
	中間	1:36
	結束	1:48
5	開始	3:18
	中間	2:57
	結束	3:01
5	開始	1:35
	中間	2:28
	結束	2:13
5	開始	2:16
	中間	2:07
	結束	2:12
25	開始	2:03
	中間	1:57
	結束	2:00

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 磷酸鉀或磷酸鈉緩衝液 (pH 6.8)。在 10、15、20、30 及 45 分鐘後取樣。經由 HPLC 分析樣品。錠劑中之活性物質為化合物 (I.9)，較佳為結晶型 (I.9X)。

使用與 2.3 章節之實例相同之方法，但攪拌速度為 75 rpm。

2.1. 實例 10(調配物實例章節)之錠劑的溶解

毫克/錠劑	某時間點(分鐘)之平均溶解%	
0.5	10 min.	74
	20 min.	83
	30 min.	87
	45 min.	91
5	10 min.	79
	20 min.	85
	30 min.	88
	45 min.	91
25	10 min.	60
	20 min.	73
	30 min.	81
	45 min.	92
100	15 min.	68
	30 min.	76
	45 min.	79

2.2. 實例 11(調配物實例章節)之錠劑的溶解

毫克/錠劑	某時間點(分鐘)之平均溶解%	
1	15 min.	80
	30 min.	91
	45 min.	96
5	15 min.	92
	30 min.	102
	45 min.	102
5	15 min.	92
	30 min.	102
	45 min.	106

25	15 min.	66
	30 min.	83
	45 min.	91
5	15 min.	90
	30 min.	100
	45 min.	102
5	15 min.	91
	30 min.	101
	45 min.	103
25	15 min.	78
	30 min.	92
	45 min.	96
5	15 min.	97
	30 min.	103
	45 min.	102
5	15 min.	91
	30 min.	99
	45 min.	99
5	15 min.	100
	30 min.	101
	45 min.	102
25	15 min.	86
	30 min.	94
	45 min.	97

2.3. 實例 5(調配物實例章節)之錠劑的溶解

毫克/錠劑	某時間點(分鐘)之平均溶解%	
2.5 mg	15 min	100
	30 min	100
	45 min	101
5 mg	15 min	98
	30 min	99

	45 min	99
10 mg	15 min	98
	30 min	99
	45 min	99
25 mg	15 min	100
	30 min	101
	45 min	101
50 mg	15 min	99
	30 min	101
	45 min	101

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 μm -175 μm)

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。

5. 藥物動力學參數

在健康志願者及患者群體中評定醫藥組合物及醫藥劑型之藥物動力學參數。在下文所示研究中，除非另外說明(例如參看研究.3)，否則參與者在取樣當天禁食。下文研究中之活性物質為化合物(I.9)，較佳為結晶型(I.9X)，且活性成份之劑量以mg表示。為了定量活性成份之血漿濃度，收集2.7 mL血液且轉移至EDTA(乙二胺四乙酸)-抗凝血劑抽血管中。在收集EDTA抗凝血之血液樣品後立即離心。離心在4-8°C下持續約10分鐘(在約2,000×gf至4,000×gf下)或當儲存於冰上時持續30分鐘。使用HPLC/MS/MS法定量EDTA人類血漿樣品中活性物質之濃度。檢定法包含人

類血漿之固相支撐之液-液萃取以及萃取樣品之HPLC/MS/MS測定。對人類血漿而言，HPLC/MS/MS檢定之生效範圍為1.11至1110 nM。

研究.1：在N=72之健康志願者群體中進行單次劑量研究。向健康志願者投與如實例10(調配物實例章節)所述之錠劑。

研究.2：在N=48之糖尿病患者群體中進行多次遞增劑量試驗(multiple rising dose trial)，每天一次投藥，歷時8天。向患者投與如實例10(調配物實例章節)所述之錠劑。

研究.3：在N=14之健康志願者群體中進行單次劑量之交叉的食物作用研究。向健康志願者投與如實例10(調配物實例章節)所述之錠劑。

研究.4：對N=78之糖尿病患者群體進行4週治療，每天一次投藥，歷時4週。向患者投與如實例10(調配物實例章節)所述之錠劑。

研究.5：在N=48之健康志願者群體(日本志願者)中進行單次劑量研究。向健康志願者投與如實例11(調配物實例章節)所述之錠劑。

AUC_{0-inf} ：在0外推至無窮大的時間間隔內血漿中之分析物之濃度-時間曲線下面積。

C_{max} ：血漿中之分析物之最大濃度。

T_{max} ：自給藥至最大濃度之時間。

$AUC_{\tau,ss}$ ：穩定狀態下，在0至24小時時間間隔內血漿中之分析物的濃度-時間曲線下面積。

$C_{max,ss}$ ：穩定狀態下，在均勻給藥間隔內血漿中之分析物之最大濃度。

$t_{max,ss}$ ：穩定狀態下，自給藥至最大濃度之時間。

5.1. 單次給藥之藥物動力學參數

表：藥物動力學參數：0小時至無窮大之血漿濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-inf})

劑量 (mg)	研究	AUC_{0-inf} (nmol*h/L)							
		平均值	SD	%CV	幾何 平均值	%g CV	最小值	中值	最大值
2.5	.1	396	43.4	11.0	394	11.2	336	398	448
	.2	476	89.4	18.8	468	19.6	326	501	631
5	.5	1140	117	10.2	1140	10.2	1000	1150	1310
10	.1	1730	377	21.8	1690	23.5	1170	1780	2180
	.5	2670	284	10.6	2660	10.3	2340	2640	3190
	.2	1910	290	15.1	1890	14.7	1600	1830	2400
	.4	1740	284	16.4	1720	15.9	1390	1730	2410
25	.1	3830	825	21.5	3750	23.0	2660	3980	4910
	.5	6180	825	13.4	6130	13.8	5040	6340	7150
	.2	4900	1190	24.3	4780	23.7	3690	4640	6920
	.4	4340	1000	23.1	4240	22.0	2840	4270	7170
50	.1	8580	1680	19.6	8460	18.2	7270	8290	11500
	.3/禁食	8510	2060	24.2	8310	22.1	6450	7930	14100
	.3/進食	7590	1450	19.1	7460	19.3	5060	7490	10800

表：藥物動力學參數：最大血漿濃度 (C_{max})

劑量 (mg)	研究	C_{max} (nmol/L)							
		平均值	SD	%CV	幾何 平均值	%g CV	最小值	中值	最大值
2.5	.1	53.2	6.23	11.7	52.9	12.3	42.8	55	60.8
	.2	62.4	12.3	19.8	61.3	20.5	43.3	62.6	81.2
5	.5	166	44.2	26.6	161	26.4	123	153	230
10	.1	226	46.0	20.4	221	23.6	143	239	268
	.5	379	73.5	19.4	372	22.6	242	398	454
	.2	245	51.5	21.0	240	21.2	163	233	344
	.4	309	140	45.2	291	33.4	205	271	796
25	.1	505	130	25.9	490	27.7	334	520	678
	.5	661	68.8	10.4	658	9.93	605	643	790
	.2	606	147	24.2	592	23.7	420	569	905
	.4	722	144	20.0	709	19.9	496	697	1030
50	.1	1110	274	24.6	1080	26.9	722	1100	1450
	.3/禁食	1180	340	28.9	1140	26.1	878	1010	2020
	.3/進食	824	167	20.3	806	23.3	436	830	1070

表：藥物動力學參數：達到最大血漿濃度之時間(t_{max})

劑量 (mg)	研究	$t_{max}(h)$							
		平均值	SD	%CV	幾何 平均值	%gCV	最小值	中值	最大值
2.5	.1	1.83	0.684	37.4	1.72	38.9	0.983	1.75	2.98
	.2	1.41	0.278	19.7	1.37	27.5	0.667	1.50	1.50
5	.5	1.63	0.586	36.1	1.51	46.4	0.750	2.00	2.00
10	.1	1.42	0.387	27.2	1.38	28.1	0.983	1.50	2.03
	.5	1.67	0.753	45.2	1.54	44.1	1.00	1.50	3.00
	.2	1.50	0.254	17.0	1.48	18.2	0.983	1.50	2.00
	.4	1.50	0.447	29.8	1.44	30.2	1.00	1.50	2.50
25	.1	2.19	0.747	34.1	2.06	41.8	1.00	2.05	3.02
	.5	2.33	1.03	44.3	2.14	49.6	1.00	2.00	4.00
	.2	1.72	0.872	50.7	1.60	38.5	0.983	1.50	4.00
	.4	1.39	0.399	28.7	1.33	30.6	0.750	1.50	2.00
50	.1	1.75	0.832	47.5	1.59	54.3	0.750	1.50	3.00
	.3/禁食	1.53	1.00	65.8	1.29	62.2	0.750	1.02	4.07
	.3/進食	2.46	1.18	48.0	2.18	57.4	1.00	2.48	4.00

5.2. 穩定狀態之藥物動力學參數

表：藥物動力學參數：穩定狀態下給藥間隔內血漿濃度-時間
曲線下面積($AUC_{\tau,ss}$)

劑量 (mg)	研究	$AUC_{\tau,ss}(nmol*h/L)$							
		平均值	SD	%CV	幾何 平均值	%gCV	最小值	中值	最大值
2.5	.2	471	108	23	460	24.3	283	458	677
10	.2	2030	362	17.8	2000	17.4	1640	1940	2580
	.4	1870	298	15.9	1850	15.8	1350	1840	2600
25	.2	4990	1080	21.5	4890	21.5	3440	4560	6650
	.4	4740	1000	21.2	4640	20.8	2790	4480	7640

表：藥物動力學參數：穩定狀態下最大血漿濃度($C_{max,ss}$)

劑量 (mg)	研究	$C_{max,ss}(nmol/L)$							
		平均值	SD	%CV	幾何 平均值	%gCV	最小值	中值	最大值
2.5	.2	68.5	16.8	24.5	66.6	26.7	40.3	72	96.3
10	.2	283	90.1	31.9	272	30.1	172	279	479
	.4	259	64.3	24.8	252	25.7	166	251	367
25	.2	630	106	16.8	622	17.4	443	603	793
	.4	687	126	18.4	676	18.7	481	671	907

表：藥物動力學參數：穩定狀態下達到最大血漿濃度之時間
($t_{max,ss}$)

劑量 (mg)	研究	$t_{max,ss}$ (h)							
		平均值	SD	%CV	幾何 平均值	%gCV	最小值	中值	最大值
2.5	.2	1.33	0.362	27.3	1.28	27.4	0.983	1.50	2.00
10	.2	1.43	0.327	22.8	1.40	24.3	0.983	1.50	2.00
	.4	1.72	0.731	42.5	1.61	36.7	0.983	1.50	4.00
25	.2	2.26	1.21	53.5	1.97	62.6	0.667	2.00	4.20
	.4	1.55	0.771	49.9	1.40	46.3	0.750	1.50	3.02

【圖式簡單說明】

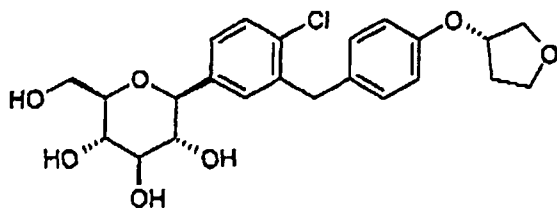
圖 1 顯示化合物 (I.9) 之結晶型 (I.9X) 的 X 射線粉末繞射圖；

圖 2 顯示化合物 (I.9) 之結晶型 (I.9X) 之熱分析及經由 DSC 之熔點確定；及

圖 3A 及 3B 顯示向 ZDF 大鼠投與本發明化合物之結果。

七、申請專利範圍：

1. 一種固體醫藥劑型，其包含式(I.9)化合物之醫藥組合物，



(I.9)

其中該式(I.9)化合物之粒徑分布為 $1\ \mu\text{m} \leq X_{90} < 200\ \mu\text{m}$ ，
且

其中該式(I.9)化合物佔該組合物重量之2.0%至15%，且
其中該式(I.9)化合物在該醫藥劑型中之量係自5至25
mg。

2. 如請求項1之醫藥劑型，其中在該醫藥組合物中之該式(I.9)化合物之粒徑分布為 $5\ \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150\ \mu\text{m}$ 。
3. 如請求項1之醫藥劑型，其中在該醫藥組合物中之該式(I.9)化合物之粒徑分布為 $X_{90} \leq 150\ \mu\text{m}$ 、 $5\ \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50\ \mu\text{m}$ 及 $X_{10} \geq 0.5\ \mu\text{m}$ 。
4. 如請求項1之醫藥劑型，其中該醫藥組合物包含該式(I.9)化合物之結晶型(I.9X)，其中該結晶型之特徵在於X射線粉末繞射圖包含在18.84、20.36及25.21度 2Θ (± 0.1 度 2Θ)處之峰值，其中該X射線粉末繞射圖(XRPD)使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 輻射製得。
5. 如請求項1之醫藥劑型，其中該醫藥組合物包含崩解劑及黏合劑，其中該崩解劑與該黏合劑之比率為1.5:3.5至

1:1(重量/重量)。

6. 如請求項5之醫藥劑型，其中至少99%(以重量計)之該黏合劑之粒子為250 μm或更小。
7. 如請求項5之醫藥劑型，其中該黏合劑為羥丙基纖維素及/或微晶纖維素。
8. 如請求項5之醫藥劑型，其中該崩解劑為交聯羧甲基纖維素鈉。
9. 如請求項1之醫藥劑型，其中該醫藥組合物係藉由高剪切濕式粒化獲得，其中該組合物進一步包含稀釋劑，其中5-20%(以重量計)該稀釋劑係在該濕式粒化後，呈乾添加料添加至該組合物中。
10. 如請求項1之醫藥劑型，其中該醫藥組合物包含：

	含量(重量%)
式(I.9)化合物	0.5-25
一或多種稀釋劑	65-93
一或多種黏合劑	1-5
一或多種崩解劑	1-4
視情況選用之一或多種額外添加劑	補足100%

11. 如請求項9或10之醫藥劑型，其中該稀釋劑為乳糖單水合物及/或微晶纖維素。
12. 如請求項1之醫藥劑型，其進一步包含一或多種潤滑劑。
13. 如請求項12之醫藥劑型，其中該潤滑劑為硬脂酸鎂。
14. 如請求項1之醫藥劑型，其進一步包含一或多種滑動劑。

15. 如請求項14之醫藥劑型，其中該滑動劑為膠態二氧化矽或滑石。
16. 如請求項1之醫藥劑型，其進一步包含一或多層膜衣。
17. 如請求項1之醫藥劑型，其中該醫藥組合物包含：

	量(重量%)
活性成份	0.5-25
乳糖單水合物	35-70
微晶纖維素	20-40
羥丙基纖維素	1-5
交聯羧甲基纖維素鈉	1-3
視情況選用之額外添加劑	補足100%

18. 如請求項1之醫藥劑型，其中該劑型為錠劑。
19. 如請求項1之醫藥劑型，其包含10至25 mg如請求項1所界定之式(I.9)化合物。

八、圖式：

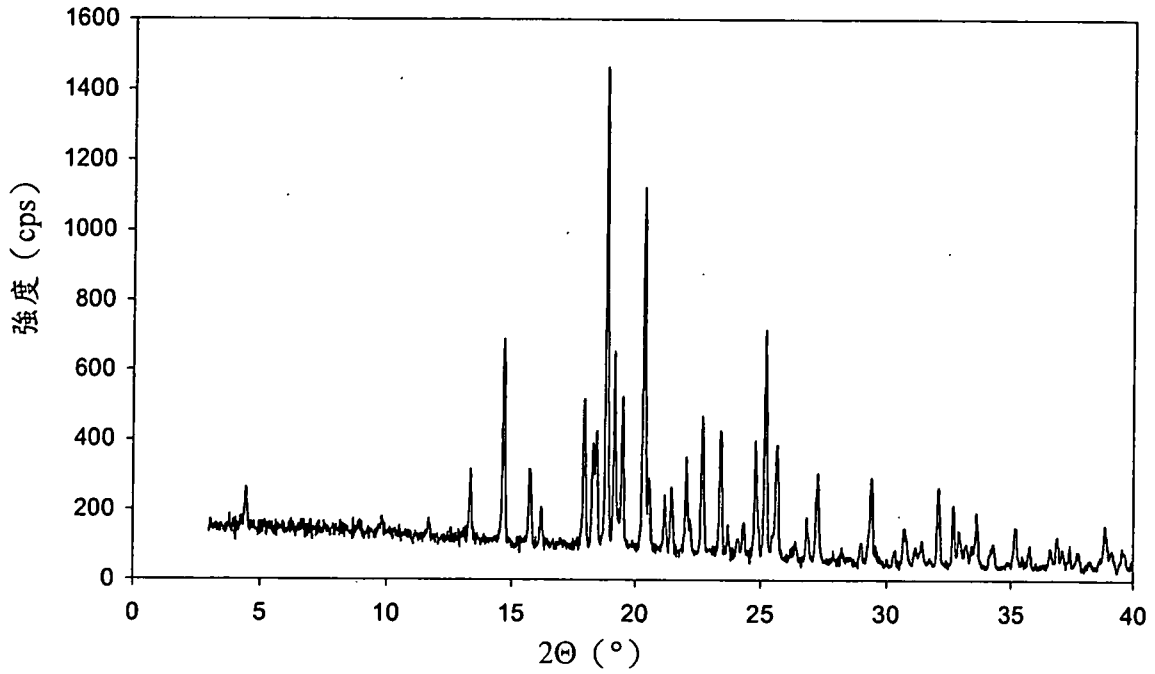


圖 1

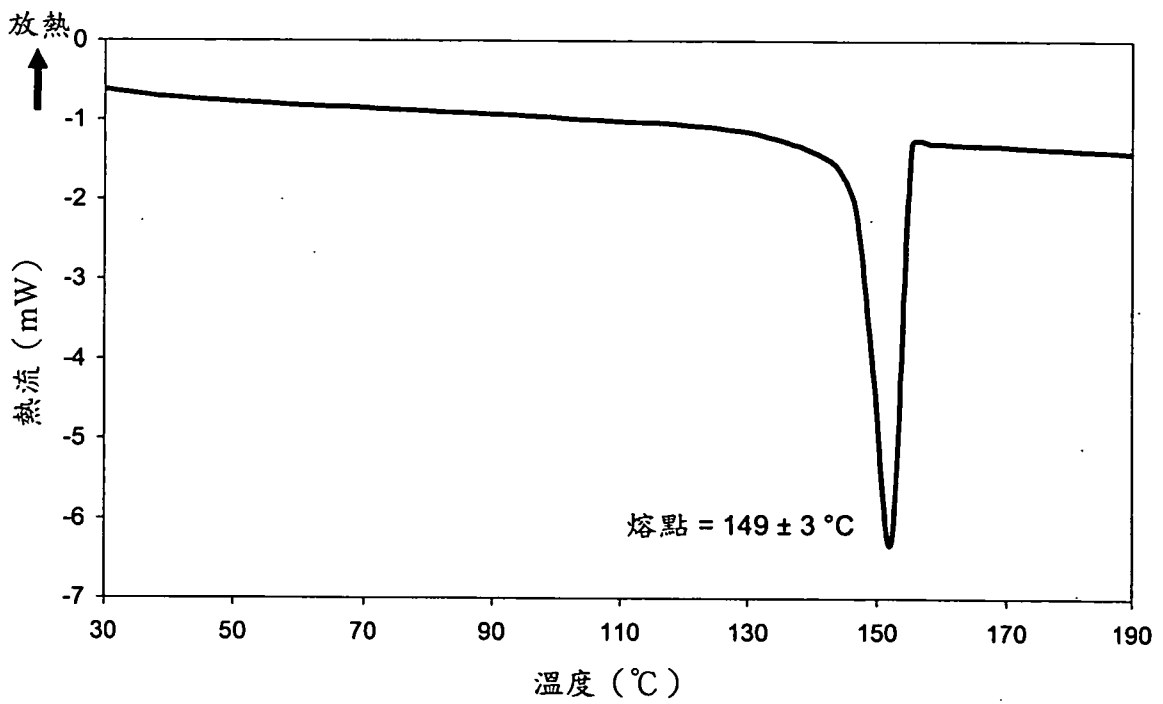


圖 2

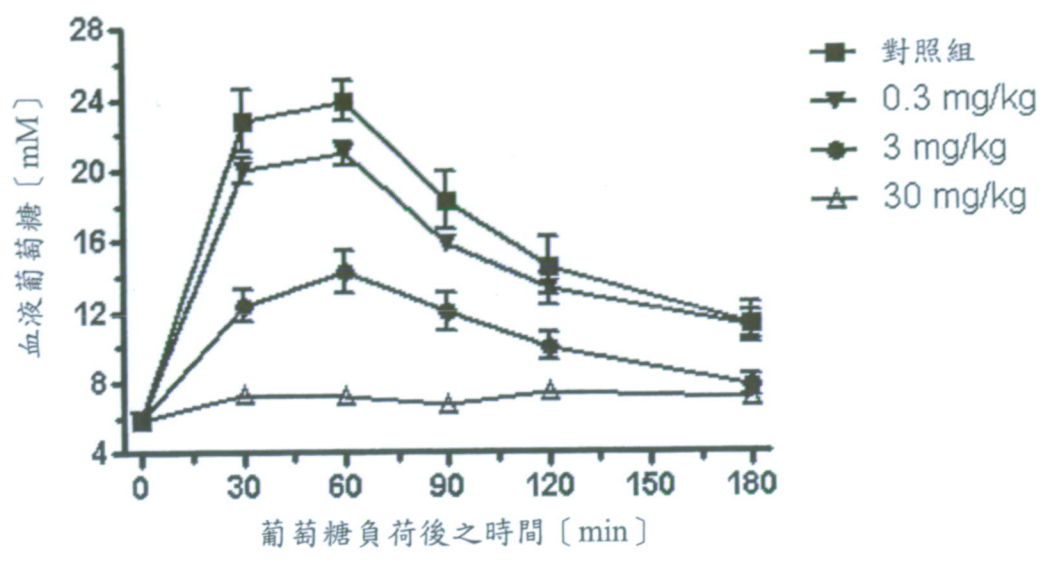


圖 3A

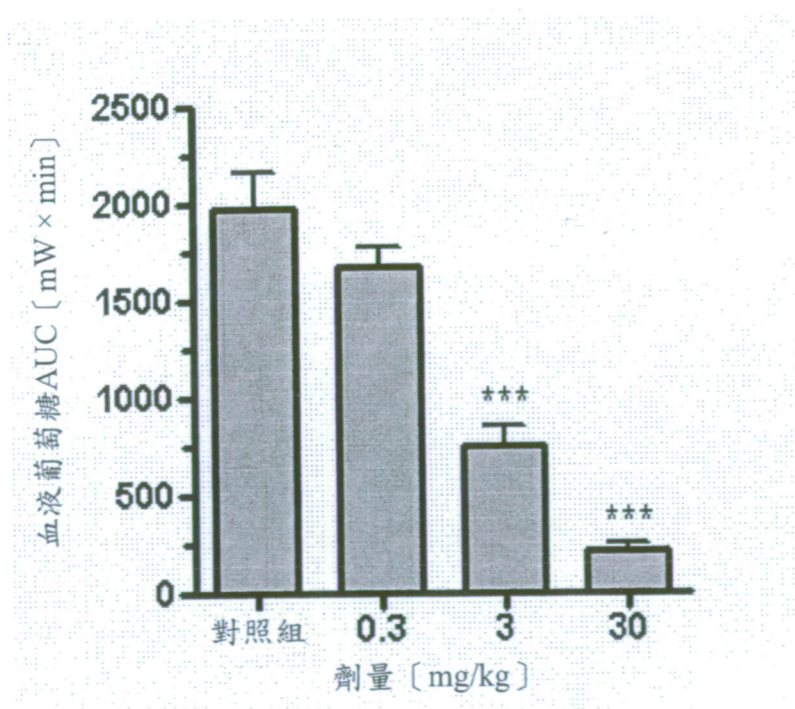


圖 3B