

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102387783 A

(43) 申请公布日 2012. 03. 21

(21) 申请号 201080015987. 4 *A61K 9/16* (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 02. 11 *A61K 9/20* (2006. 01)

(30) 优先权数据 *A61K 31/431* (2006. 01)

61/152, 317 2009. 02. 13 US *A61K 31/7004* (2006. 01)

61/254, 033 2009. 10. 22 US *A61P 3/04* (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日 *A61P 3/06* (2006. 01)

2011. 10. 10 *A61P 3/10* (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据
PCT/EP2010/051737 2010. 02. 11

(87) PCT申请的公布数据
W02010/092126 EN 2010. 08. 19

(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 W. 伊森里克 N. S. 拉迪齐恩斯基
D. 李 L. 舒尔兹 Z. 王 S. 马察
A. 巴塔

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
代理人 邹宗亮

(51) Int. Cl.
A61K 9/00 (2006. 01)

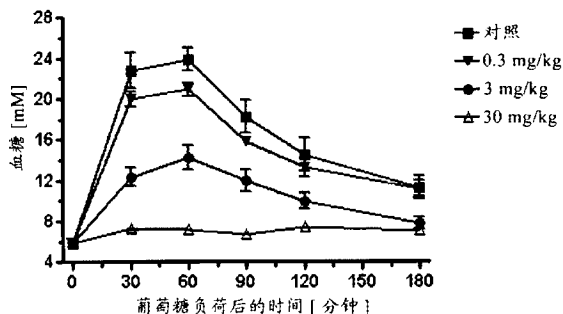
权利要求书 4 页 说明书 62 页 附图 2 页

(54) 发明名称

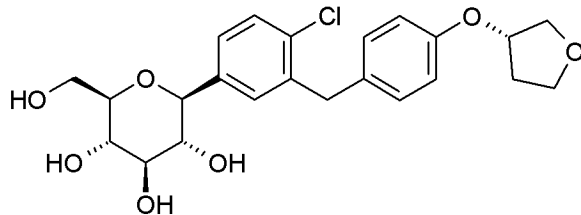
包含吡喃葡萄糖基二苯基甲烷衍生物的药物组合物、其药物剂型、其制备方法及其在患者中改善血糖控制的用途

(57) 摘要

本发明涉及包含 SGLT-2 抑制剂的药物组合物、药物剂型、其制备、其治疗代谢障碍的用途及方法。



1. 药物组合物,其包含式 (I.9) 化合物,



(I.9)

当向空腹患者给予时,其:

a) 在 2.5mg 的剂量下,显示:

i. 40.3 至 96.3nmol/L 的 C_{max} ;和

ii. 283 至 677nmol*h/L 的 AUC;或

b) 在 5.0mg 的剂量下,显示:

i. 123 至 230nmol/L 的 C_{max} ;和

ii. 1,000 至 1,310nmol*h/L 的 AUC;或

c) 在 10.0mg 的剂量下,显示:

i. 143 至 796nmol/L 的 C_{max} ;和

ii. 1,170 至 3,190nmol*h/L 的 AUC;或

d) 在 25.0mg 的剂量下,显示:

i. 334 至 1,030nmol/L 的 C_{max} ;和

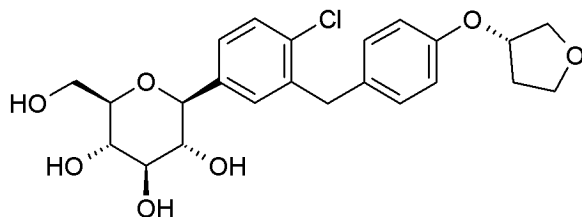
ii. 2,660 至 7,640nmol*h/L 的 AUC;或

e) 在 50.0mg 的剂量下,显示:

i. 722 至 2,020nmol/L 的 C_{max} ;和

ii. 6,450 至 14,100nmol*h/L 的 AUC。

2. 药物组合物,其包含式 (I.9) 化合物,



(I.9)

当向空腹患者给予时,其显示:

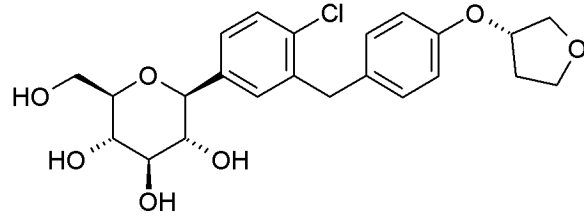
i. 13 至 80nmol/L/mg 的剂量标准化的 $C_{max, norm}$;和

ii. 106 至 306nmol*h/L/mg 的剂量标准化的 $AUC_{0-inf, norm}$ 。

3. 如权利要求 1 或 2 的药物组合物,其中所述组合物的粒径分布为 $X_{90} < 200 \mu m$ 。

4. 如权利要求 1-3 中任一项的药物组合物,其中所述式 (I.9) 化合物占所述组合物重量的 25%或 25%以下。

5. 药物组合物,其包含式 (I.9) 化合物,



(I.9)

其中所述组合物的粒径分布为 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$, 其中所述式 (I.9) 化合物占所述组合物重量的 25% 或 25% 以下。

6. 如权利要求 1-5 中任一项的药物组合物, 其中所述组合物包含所述式 (I.9) 化合物的晶型 (I.9X)。

7. 如权利要求 1-6 中任一项的药物组合物, 其中所述组合物包含崩解剂及粘合剂, 其中所述崩解剂与所述粘合剂的比例为 1.5 : 3.5 至 1 : 1 (重量 / 重量)。

8. 如权利要求 1-7 中任一项的药物组合物, 其中至少 99% (重量) 的所述粘合剂的颗粒为 $250 \mu\text{m}$ 或更小。

9. 如权利要求 1-8 中任一项的药物组合物, 其中所述组合物通过高剪切湿法制粒获得, 其中所述组合物还包含稀释剂, 其中 5-20% (重量) 的所述稀释剂在该湿法制粒后, 作为干添加料加入至所述组合物中。

10. 如权利要求 1-9 中任一项的药物组合物, 其中所述组合物包含:

	量 (%重量)
式(I.9)化合物	0.5 - 25
一种或多种稀释剂	65 - 93
一种或多种粘合剂	1 - 5
一种或多种崩解剂	1 - 4
任选的一种或多种其它添加剂	补足 100 %

11. 如权利要求 1-10 中任一项的组合物, 其还包含一种或多种润滑剂。

12. 如权利要求 1-11 中任一项的药物组合物, 其还包含一种或多种助流剂。

13. 如权利要求 1-12 中任一项的药物组合物, 其还包含一层或多层膜包衣。

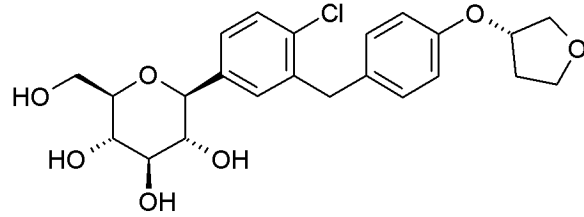
14. 药物剂型, 其包含权利要求 1 至 13 中任一项的药物组合物。

15. 如权利要求 14 的药物剂型, 其中该剂型为片剂。

16. 一种治疗患者的代谢障碍, 尤其改善患者的血糖控制的方法, 包括向患者给予权利要求 1 至 13 中任一项的药物组合物或权利要求 14 或 15 的药物剂型。

17. 如权利要求 16 的方法, 其中所述代谢障碍选自: I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症及代谢综合征。

18. 一种用于制备包含式 (I.9) 化合物及一种或多种赋形剂的药物剂型的湿法制粒方法,



(I.9)

其中所述方法包括以下步骤：

(1) 在混合机中预混合所述式 (I.9) 化合物与包括粘合剂的大部分赋形剂, 获得预混合物；

(2) 通过添加制粒液体, 优选为水, 将步骤 (1) 的预混合物制粒；

(3) 在流化床干燥器或干燥箱中干燥步骤 (2) 的颗粒；

(4) 任选地干法筛分步骤 (3) 的干燥的颗粒；

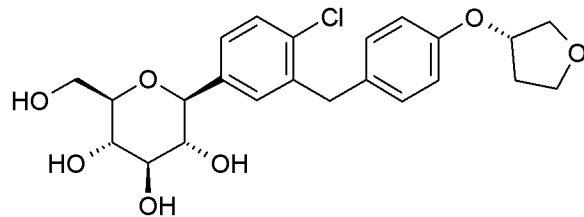
(5) 在混合机中混合步骤 (4) 的干燥的颗粒与剩余赋形剂, 获得最终混合物；

(6) 通过在合适的压片机上压制步骤 (5) 的最终混合物将其压片, 从而制得片芯；

(7) 任选地用膜包衣对步骤 (6) 的片芯进行薄膜包衣。

19. 药物组合物, 其可通过权利要求 18 的方法获得。

20. 一种用于制备包含式 (I.9) 化合物及一种或多种赋形剂的药物组合物的直接压制方法,



(I.9)

其中所述方法包括以下步骤：

(1) 在混合机中预混合所述式 (I.9) 化合物与大部分的所述赋形剂, 获得预混合物；

(2) 任选地经筛网干法筛分预混合物, 以分离凝聚颗粒且改善含量均一性；

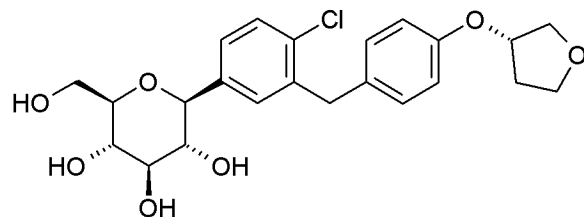
(3) 在混合机中混合步骤 (1) 或 (2) 的预混合物, 任选地向该混合物中添加剩余赋形剂且继续混合；

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

(5) 任选地用膜包衣对步骤 (4) 的片芯进行薄膜包衣。

21. 药物组合物, 其可通过权利要求 20 的方法获得。

22. 一种用于制备包含式 (I.9) 化合物及一种或多种赋形剂的药物组合物的干法制粒方法,



(I.9)

其中所述方法包括以下步骤：

(1) 在混合机中混合所述式 (I.9) 化合物与所有或一部分赋形剂；

- (2) 在合适的滚筒压制机中压实步骤 (1) 的混合物；
 - (3) 通过合适的研磨或筛分步骤将步骤 (2) 期间获得的带状物碎成颗粒；
 - (4) 任选地在混合机中混合步骤 (3) 的颗粒与剩余赋形剂, 获得最终混合物；
 - (5) 通过在合适的压片机上压制步骤 (3) 的颗粒或步骤 (4) 的最终混合物将其压片, 从而制得片芯；
 - (6) 任选地用膜包衣对步骤 (5) 的片芯进行薄膜包衣。
23. 药物组合物, 其可通过权利要求 22 的方法获得。

包含吡喃葡萄糖基二苯基甲烷衍生物的药物组合物、其药物剂型、其制备方法及其在患者中改善血糖控制的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及包含 SGLT-2 抑制剂作为活性药物成份的药物组合物。此外,本发明涉及包含该药物组合物的药物剂型。此外,本发明涉及制备该药物剂型的方法。此外,本发明涉及药物组合物和药物剂型在治疗和 / 或预防所选疾病及医学病症中的用途,尤其一种或多种选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常及高血糖症的病症。此外,本发明涉及治疗和 / 或预防这些疾病及医学病症的方法,其中向有需要的患者给予本发明的药物组合物或药物剂型。

现有技术

[0002] II 型糖尿病为日益流行的疾病,其因高频率的并发症而导致预期寿命显著缩短。因为糖尿病相关的微血管并发症,II 型糖尿病目前为工业世界中成人发作的目盲、肾衰竭及截肢的最常见起因。此外,II 型糖尿病的存在与心血管疾病的风险增加 2 至 5 倍有关。

[0003] 在疾病长期持续之后,大多数 II 型糖尿病患者的口服疗法最终失效,且变成胰岛素依赖性,必须每天注射胰岛素且每日进行多次葡萄糖测量。

[0004] 英国前瞻性糖尿病研究 (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) 证明以二甲双胍、磺酰脲或胰岛素强化治疗仅产生有限的血糖控制改善 (HbA1c 差异为约 0.9%)。此外,即使在强化治疗组的患者中,血糖控制还随时间显著恶化,这归因于 β 细胞功能退化所致。重要地,强化治疗不与大血管并发症 (即心血管事件) 的显著减少相关。因此,许多 II 型糖尿病患者仍不能充分治疗,部分是因为现有抗高血糖疗法的长期功效、耐受性及给药便利性的限制。

[0005] 疗法 (例如一线或二线疗法和 / 或单一疗法或 (初始或追加 (add-on)) 组合疗法) 中常用的口服抗糖尿病药物包括 (但不限于) 二甲双胍、磺酰脲、噻唑烷二酮、列奈 (glinides) 及 α -葡萄糖苷酶抑制剂。

[0006] 治疗失败的高发生率为 II 型糖尿病患者中高比例的与长期高血糖症相关的并发症或慢性损伤 (包括微血管及大血管并发症,例如糖尿病性肾病、视网膜病变或神经病变、或心血管并发症) 的主要原因。

[0007] 因此,存在对具有与血糖控制相关、与疾病改善特性相关及与降低心血管发病率及死亡率相关的良好功效同时显示改善的安全性状况的方法、药物及药物组合物的未满足的需要。

[0008] SGLT2 抑制剂代表一类用于治疗或改善 II 型糖尿病患者的血糖控制所研发的新药物。吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物在现有技术中公开为 SGLT2 抑制剂,例如公开于 WO 01/27128、WO 03/099836、WO 2005/092877、WO2006/034489、WO 2006/064033、WO 2006/117359、WO 2006/117360、WO2007/025943、WO 2007/028814、WO 2007/031548、WO 2007/093610、WO2007/128749、WO 2008/049923、WO 2008/055870、WO 2008/055940 中。提出吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物作为泌尿系统糖排泄诱导剂及作为治疗糖尿病的药物。

[0009] 在其它机理中,葡萄糖的肾脏过滤及再吸收有助于稳态血浆葡萄糖浓度,且因此可用作抗糖尿病靶点。穿过肾上皮细胞再吸收过滤的葡萄糖将经位于小管的刷状缘膜 (brush-border membrane) 中的钠依赖性葡萄糖共转运载体 (SGLT) 沿钠梯度进行。存在至少三种表达模式以及物理化学特性不同的 SGLT 亚型。SGLT2 仅表达于肾脏中,而 SGLT1 还表现于如肠、结肠、骨骼及心肌的其他组织中。已发现 SGLT3 为肠间质细胞中的葡萄糖感应器而不具有任何转运功能。其它相关但尚未表征的基因还可能进一步促进肾脏葡萄糖再吸收。在血糖浓度正常的情形下,葡萄糖完全由肾脏中的 SGLT 再吸收,而肾脏的再吸收能力在葡萄糖浓度大于 10mM 时饱和,从而导致糖尿 (“糖尿病”)。此阈浓度可能因 SGLT2 受抑制而降低。在 SGLT 抑制剂根皮苷 (phlorizin) 的实验中已显示,抑制 SGLT 将部分抑制葡萄糖自肾小球滤液再吸收至血液中,从而导致血糖浓度降低且导致糖尿。

[0010] 本发明的目的

[0011] 本发明的目的在于提供包含 SGLT-2 抑制剂的药物组合物,其避免或减少组合物生产过程期间的粘附。

[0012] 本发明的另一目的在于提供包含 SGLT-2 抑制剂的药物组合物,其避免或减少组合物生产过程期间的成膜 (filming)。

[0013] 本发明的另一目的在于提供包含 SGLT-2 抑制剂的药物剂型,该药物剂型具有短的崩解时限、良好的溶出性质和 / 或使得 SGLT-2 抑制剂在患者中具有高的生物利用度。

[0014] 本发明的另一目的在于提供包含 SGLT2 抑制剂的药物组合物,该药物组合物具有高含量均一性和 / 或允许在药物剂型的时间和成本方面的有效生产。

[0015] 本发明的另一目的在于提供包含 SGLT2 抑制剂的药物组合物和药物剂型,以及提供预防代谢障碍 (尤其 II 型糖尿病)、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍的方法。

[0016] 本发明的另一目的在于提供包含 SGLT2 抑制剂的药物组合物和药物剂型,以及提供改善有需要患者 (尤其 II 型糖尿病患者) 中的血糖控制的方法。

[0017] 本发明的另一目的在于提供包含 SGLT2 抑制剂的药物组合物和药物剂型,以及提供改善血糖控制不充分患者中的血糖控制的方法。

[0018] 本发明的另一目的在于提供包含 SGLT2 抑制剂的药物组合物和药物剂型,以及提供预防、减缓或延迟葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、胰岛素抵抗和 / 或代谢综合征进展成 II 型糖尿病的方法。

[0019] 本发明的另一目的在于提供包含 SGLT2 抑制剂的药物组合物和药物剂型,以及提供预防选自糖尿病并发症的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍的方法。

[0020] 本发明的另一目的在于提供包含 SGLT2 抑制剂的药物组合物和药物剂型,以及提供在有需要的患者中降低体重或预防体重增加的方法。

[0021] 本发明的另一目的在于提供具有高效的治疗代谢障碍的包含 SGLT2 抑制剂的药物组合物和药物剂型,这些代谢障碍尤其为糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG) 和 / 或高血糖症,其具有良好至极佳的药理学和 / 或药代动力学和 / 或物理化学特性。

[0022] 本发明的另一目的在于提供在成本和 / 或时间方面有效的制备本发明的药物剂

型的方法。

[0023] 由上下文的描述及实施例,本领域技术人员将明了本发明的其它目的。

[0024] 发明概述

[0025] 在一方面中,本发明提供包含 SGLT-2 抑制剂作为活性药物成份及一种或多种赋形剂(尤其一种或多种稀释剂和/或一种或多种崩解剂)的药物组合物。在另一方面中,药物组合物还包含一种或多种粘合剂。在一方面中,本发明的药物组合物为固体药物组合物,例如用于口服给药的固体药物组合物。

[0026] 在一个实施方式中,活性成份占药物组合物重量的 25% 或 25% 以下。活性成份优选占药物组合物重量的 0.5% 至 25%。活性成份更优选占药物组合物重量的 1.0% 至 20%。活性成份甚至更优选占药物组合物重量的 2.0% 至 15%。

[0027] 在本发明范围中,已发现包含粒径分布为 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$, 尤其粒径分布为 $1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$ 的 SGLT-2 抑制剂作为活性药物成份的药物组合物显示有利的溶解特性和/或良好的生物利用度,且具有高含量均一性且允许在药物剂型的时间和成本方面的有效生产。

[0028] 因此,在另一方面中,本发明提供包含 SGLT-2 抑制剂作为活性药物成份及一种或多种赋形剂的药物组合物,其中活性成份的粒径分布为 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$, 尤其粒径分布为 $1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$, 优选通过激光衍射法根据体积确定。

[0029] 在一个实施方式中,本发明组合物中崩解剂与粘合剂的比例为 1.5 : 3.5 至 1 : 1。在一个实施方式中,药物组合物中的崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。在一个实施方式中,药物组合物中的粘合剂为羟丙基纤维素。在一个实施方式中,药物组合物中的稀释剂为乳糖单水合物或微晶纤维素。在一个实施方式中,药物组合物包含乳糖单水合物及微晶纤维素。在一个实施方式中,药物组合物还包含助流剂,例如胶体二氧化硅或滑石。在一个实施方式中,药物组合物还包含润滑剂。

[0030] 在一个实施方式中,本发明组合物中的粘合剂为具有细粉粒度 (fineparticle size) 的粘合剂。在一个实施方式中,至少 99% (重量) 的粘合剂颗粒为 $250 \mu\text{m}$ 或更小。在一个实施方式中,至少 99.5% (重量) 的粘合剂颗粒为 $250 \mu\text{m}$ 或更小。在一个实施方式中,至少 99.9% (重量) 的粘合剂颗粒经过 60 目 (即 $250 \mu\text{m}$ 或更小) 筛号的筛网。

[0031] 在另一个实施方式中,本发明提供包含本发明的药物组合物的剂型,例如片剂。

[0032] 在一个实施方式中,例如片剂的剂型包含:

	量 (%重量)
[0033] 活性成分	0.5 - 25
一种或多种稀释剂	65 - 90
一种或多种粘合剂	1 - 5
一种或多种崩解剂	1 - 3
任选的其它添加剂	补足 100%

[0034] 在另一个实施方式中,例如片剂的剂型包含:

	量 (%重量)
[0035] 活性成分	0.5 - 25
一种或多种稀释剂	65 - 93
一种或多种粘合剂	1 - 5
一种或多种崩解剂	1 - 4
任选的其它添加剂	补足 100 %

[0036] 在一个实施方式中,例如片剂的剂型包含(每毫克剂型):

	量 (%重量)
[0037] 活性成分	0.5 - 25
乳糖单水合物	35 - 90
维晶纤维素	0 - 30
羟丙基纤维素	1 - 5
交联羧甲基纤维素钠	1 - 3
任选的其它添加剂	补足 100 %

[0038] 在另一个实施方式中,例如片剂的剂型包含(每毫克剂型):

	量 (%重量)
[0039] 活性成分	0.5 - 25
乳糖单水合物	28 - 70
维晶纤维素	20 - 50
羟丙基纤维素	1 - 5
交联羧甲基纤维素钠	1 - 4
任选的其它添加剂	补足 100 %

[0040] 在一个实施方式中,例如片剂的剂型还包含例如 0.25-2%浓度的润滑剂,例如硬脂酸镁。

[0041] 在一个实施方式中,例如片剂的剂型还包含例如 0.25-2%浓度的助流剂,例如胶体二氧化硅。

[0042] 本发明的剂型(例如片剂)可被薄膜包衣。膜包衣通常占总组合物的 2-5%重量,且优选包含成膜剂、增塑剂、助流剂及任选的一种或多种色素。示例性包衣组合物可包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙二醇(PEG)、滑石、二氧化钛及任选的氧化铁,包括氧化铁红和/或氧化铁黄。

[0043] 在另一方面中,本发明提供制备药物组合物的湿法制粒方法,其中所述方法包括以下步骤:

[0044] (1) 在混合机中预混合活性成份与包括粘合剂的大部分赋形剂,获得预混合物;

[0045] (2) 通过添加制粒液体(优选为纯净水)将步骤(1)的预混合物制粒;

[0046] (3) 在流化床干燥器或干燥箱中干燥步骤(2)的颗粒;

[0047] (4) 任选地干法筛分步骤(3)的干燥的颗粒;

[0048] (5) 在混合机中混合步骤(4)的干燥的颗粒与剩余赋形剂(如助流剂及润滑剂),

获得最终混合物；

[0049] (6) 通过在合适的压片机上压制步骤 (5) 的最终混合物将其压片, 从而制得片芯；

[0050] (7) 任选地用非功能包衣对步骤 (6) 的片芯进行薄膜包衣。

[0051] 在另一方面中, 本发明提供可通过上述方法获得的药物组合物。

[0052] 在另一方面中, 本发明提供制备药物组合物的直接压制方法, 其中该方法包括以下步骤：

[0053] (1) 在混合机中预混合活性成份与大部分赋形剂, 获得预混合物；

[0054] (2) 任选地经筛网干法筛分预混合物, 以分离凝聚颗粒且改善含量均一性；

[0055] (3) 在混合机中混合步骤 (1) 或 (2) 的预混合物, 任选地向混合物中添加剩余赋形剂且继续混合；

[0056] (4) 通过在合适的压片机上压制步骤 (3) 的最终混合物将其压片, 从而制得片芯；

[0057] (5) 任选地用非功能包衣对步骤 (4) 的片芯进行薄膜包衣。

[0058] 在另一方面中, 本发明提供可通过上述方法获得的药物组合物。

[0059] 在另一方面中, 本发明提供制备药物组合物的干法制粒方法, 其中该方法包括以下步骤：

[0060] (1) 在混合机中混合活性成份与所有或部分赋形剂；

[0061] (2) 在合适的滚筒压制机中压实步骤 (1) 的混合物；

[0062] (3) 由合适的研磨或筛分步骤将步骤 (2) 期间获得的带状物碎成小颗粒；

[0063] (4) 任选地在混合机中混合步骤 (3) 的颗粒与剩余赋形剂, 获得最终混合物；

[0064] (5) 通过在合适的压片机上压制步骤 (3) 的颗粒或步骤 (4) 的最终混合物将其压片, 从而制得片芯；

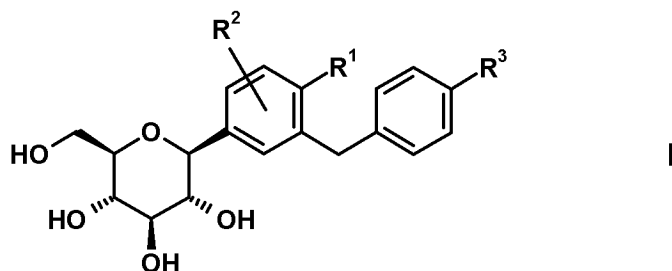
[0065] (6) 任选地用非功能包衣对步骤 (5) 的片芯进行薄膜包衣。

[0066] 在另一方面中, 本发明提供可通过上述方法获得的药物组合物。

[0067] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物通过高剪切湿法制粒获得。

[0068] SGLT2 抑制剂优选选自式 (I) 的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物

[0069]



[0070] 其中 R^1 表示 Cl、甲基或氰基, R^2 表示 H、甲基、甲氧基或羟基且 R^3 表示 (R)-四氢呋喃-3-基氧基或 (S)-四氢呋喃-3-基氧基; 或一种上述 SGLT2 抑制剂的前药。

[0071] 在上文式 (I) 的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物中, 优选以下取代基定义。

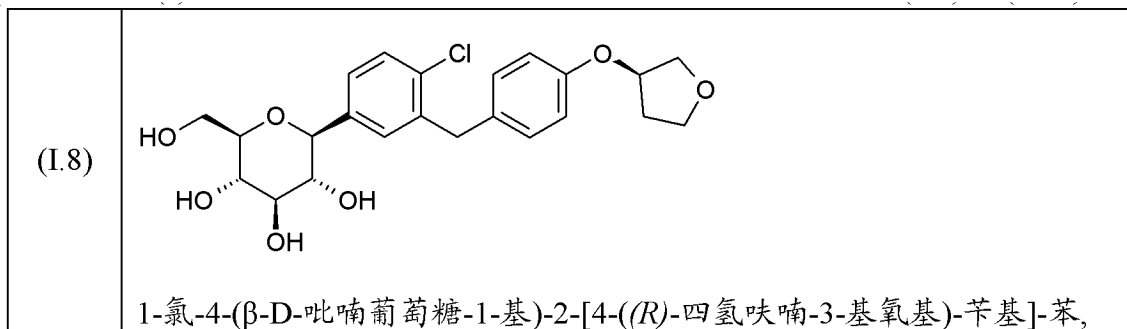
[0072] R^1 优选表示氯或氰基, 尤其表示氯。

[0073] R^2 优选表示 H。

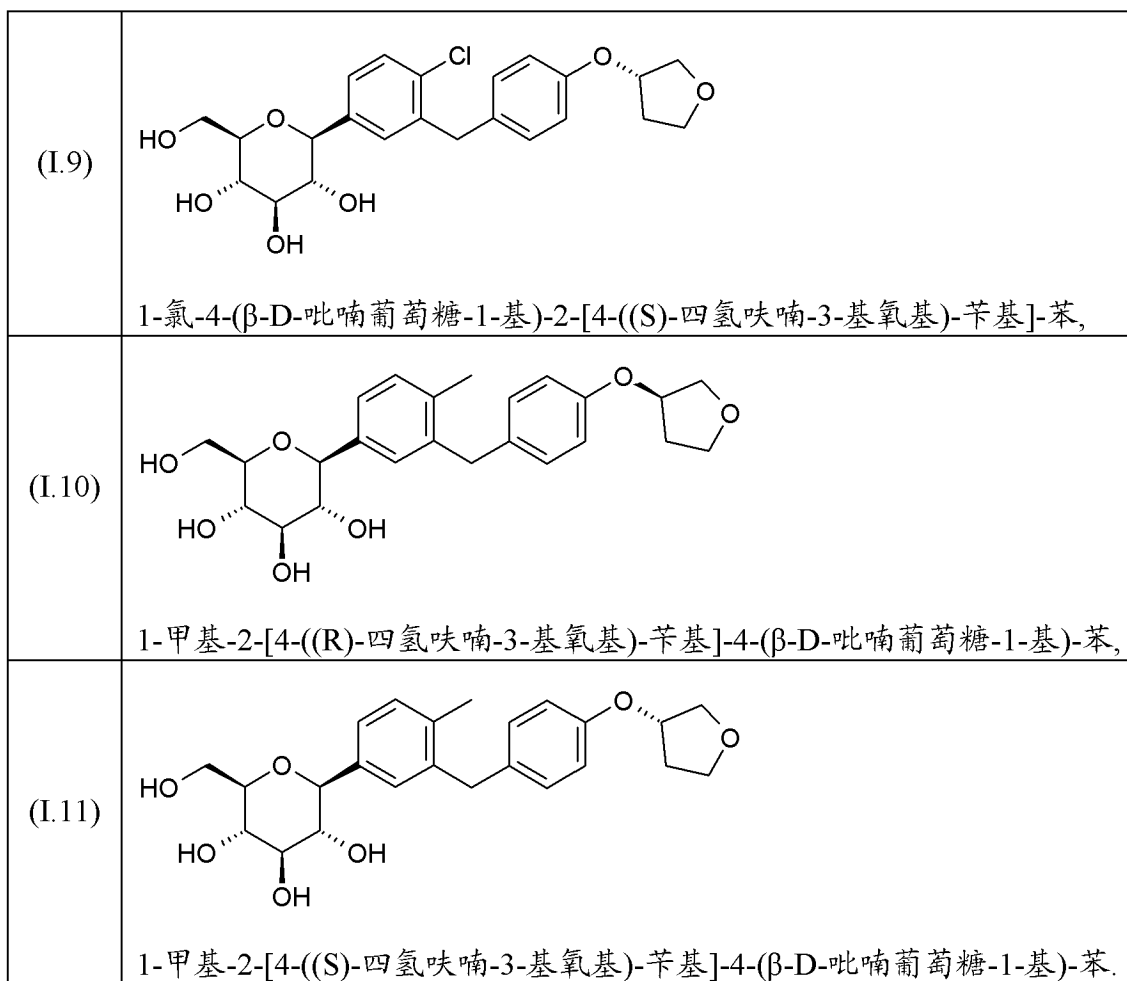
[0074] R^3 优选表示 (R)-四氢呋喃-3-基氧基或 (S)-四氢呋喃-3-基氧基。

[0075] 优选式 (I) 的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物选自化合物 (I. 8) 至 (I. 11)：

[0076]



[0077]



[0078] 甚至更优选的式 (I) 的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物选自化合物 (I.8)、(I.9) 及 (I.11)。

[0079] 甚至更优选的式 (I) 的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物选自化合物 (I.8) 及 (I.9)，或化合物 (I.9) 的晶型 (I.9X)。

[0080] 本发明的药物组合物具有高含量均一性且允许在药物剂型（例如片剂及胶囊）的时间和成本方面的有效生产。此外，在一个实施方式中，这些药物剂型尤其为片剂。

[0081] 因此，在另一方面中，本发明提供包含本发明的药物组合物的药物剂型。在一方面中，本发明的药物剂型为固体药物剂型，例如用于口服给药的固体药物剂型。

[0082] 在另一方面中，本发明提供制备本发明的药物剂型的方法，该方法包含一个或多个

个制粒步骤,其中活性药物成份与一种或多种赋形剂一起制粒。

[0083] 在另一方面中,本发明的药物组合物或剂型在向个体给药后,尤其向人给药后显示独特的药代动力学性质,如下文所述。

[0084] 可发现,包含如下文定义的 SGLT2 抑制剂的药物组合物可有利地用于预防患者的代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍,尤其改善患者的血糖控制。此开辟了治疗及预防 II 型糖尿病、超重、肥胖症、糖尿病并发症及相近疾病症状的新的治疗可能性。

[0085] 因此,在第一方面中,本发明提供在有需要的患者中预防代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍的方法,该代谢障碍选自:I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症及代谢综合征,其特征向患者给予本发明的药物组合物或药物剂型。

[0086] 根据本发明的另一方面,提供在有需要的患者中改善血糖控制和 / 或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c 的方法,其特征向患者给予本发明的药物组合物或药物剂型。

[0087] 本发明的药物组合物对于与葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、胰岛素抵抗和 / 或代谢综合征相关的疾病或病症还可具有有价值的疾病改善特性。

[0088] 根据本发明的另一方面,提供在有需要的患者中预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、胰岛素抵抗和 / 或代谢综合征进展成 II 型糖尿病的方法,其特征向患者给予本发明的药物组合物或药物剂型。

[0089] 通过使用本发明的药物组合物,可在有需要的患者中改善血糖控制,还可治疗与血糖水平增加有关或由该增加引起的那些病症和 / 或疾病。

[0090] 根据本发明的另一方面,提供在有需要的患者中预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍的方法:糖尿病并发症,例如白内障及微血管及大血管疾病,例如肾病、视网膜病变、神经病变、组织缺血、糖尿病足、动脉硬化、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉阻塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常及血管再狭窄,其特征向患者给予本发明的药物组合物或药物剂型。尤其可治疗糖尿病性肾病的一个或多个方面(例如过度灌注、蛋白尿及白蛋白尿)、减缓其进展、或延迟或预防其发作。术语“组织缺血”尤其包含糖尿病性大血管病变、糖尿病性微血管病变、伤口愈合异常及糖尿病性溃疡。术语“微血管及大血管疾病”及“微血管及大血管并发症”在本申请中可互换使用。

[0091] 通过给药本发明的药物组合物且由于 SGLT2 抑制剂的活性,过量水平的血糖不会转化成不溶的储存形式(如脂肪),而是经患者的尿排泄。因此,结果为体重不增加或甚至体重降低。

[0092] 根据本发明的另一方面,提供在有需要的患者中降低体重、或预防体重增加、或促进降低体重的方法,其特征向患者给予本发明的药物组合物或药物剂型。

[0093] 本发明的药物组合物中的 SGLT2 抑制剂的药理学效应与胰岛素无关。因此,有可能在不对胰腺 β 细胞产生额外损伤的情况下改善血糖控制。通过给药本发明的药物组合物,可延迟或预防 β 细胞退化及 β 细胞功能降低,例如胰腺 β 细胞的细胞凋亡或坏死。此外,可改善或恢复胰腺细胞的功能,且增加胰腺 β 细胞的数量及大小。其显示可通过用本

发明的药物组合物处理,使高血糖症扰乱的胰腺 β 细胞的分化状态及增生正常化。

[0094] 根据本发明的另一方面,提供在有需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能降低、和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞功能、和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能的方法,其特征在于向患者给予本发明的药物组合物或药物剂型。

[0095] 通过给药本发明的药物组合物,可降低或抑制肝脏中脂肪的异常蓄积。因此,根据本发明的另一方面,提供在有需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪的异常蓄积引起的疾病或病症的方法,其特征在于向患者给予本发明的药物组合物或药物剂型。由肝脏脂肪异常蓄积引起的疾病或病症尤其选自:普通脂肪肝 (general fatty liver)、非酒精性脂肪肝 (NAFL)、非酒精性脂肪变性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、营养过度诱发的脂肪肝、糖尿病性脂肪肝、酒精诱发的脂肪肝或中毒性脂肪肝。

[0096] 由此,本发明的另一方面提供在有需要的患者中保持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗的方法,其特征在于向患者给予本发明的药物组合物或药物剂型。

[0097] 根据本发明的另一方面,提供本发明的药物组合物或药物剂型的用途,其用于制备在有需要的患者中实现以下目的的药物:

[0098] - 预防选自以下的代谢障碍、减缓该代谢障碍的进展、延迟或治疗该代谢障碍: I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖症和代谢综合征;或

[0099] - 改善血糖控制和 / 或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c;或

[0100] - 预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、胰岛素抵抗和 / 或代谢综合征进展成 II 型糖尿病;或

[0101] - 预防选自以下的病症或障碍、减缓该病症或障碍进展、延迟或治疗该病症或障碍: 糖尿病并发症,例如白内障及微血管及大血管疾病,例如肾病、视网膜病变、神经病变、组织缺血、糖尿病足、动脉硬化、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉阻塞性疾病、心肌症、心力衰竭、心律失常及血管再狭窄;或

[0102] - 降低体重、或预防体重增加、或促进降低体重;或

[0103] - 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能降低,和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞功能和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能;或

[0104] - 预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常蓄积引起的疾病或病症;或

[0105] - 保持和 / 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;

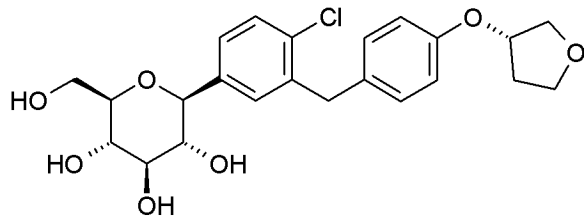
[0106] 该用途的特征在于给予如上下文定义的 SGLT2 抑制剂。

[0107] 根据本发明的另一方面,提供本发明的药物组合物或药物剂型在制备用于上下文所述的治疗性及预防性方法的药物中的用途。

[0108] 因此,本发明提供:

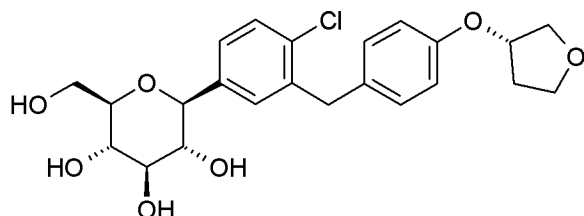
[0109] 包含式 (I. 9) 化合物的药物组合物,

[0110]



(I.9)

- [0111] 其在向空腹的人给予时：
- [0112] a. 在 2.5mg 的剂量下，显示：
- [0113] i. 40.3 至 96.3nmol/L 的 C_{max} ；和
- [0114] ii. 283 至 677nmol*h/L 的 AUC；和 / 或
- [0115] b. 在 5.0mg 的剂量下，显示：
- [0116] i. 123 至 230nmol/L 的 C_{max} ；和
- [0117] ii. 1,000 至 1,310nmol*h/L 的 AUC；和 / 或
- [0118] c. 在 10.0mg 的剂量下，显示：
- [0119] i. 143 至 796nmol/L 的 C_{max} ；和
- [0120] ii. 1,170 至 3,190nmol*h/L 的 AUC；和 / 或
- [0121] d. 在 25.0mg 的剂量下，显示：
- [0122] i. 334 至 1,030nmol/L 的 C_{max} ；和
- [0123] ii. 2,660 至 7,640nmol*h/L 的 AUC；和 / 或
- [0124] e. 在 50.0mg 的剂量下，显示：
- [0125] i. 722 至 2,020nmol/L 的 C_{max} ；和
- [0126] ii. 6,450 至 14,100nmol*h/L 的 AUC。
- [0127] 包含式 (I.9) 化合物的药物组合物，
- [0128]

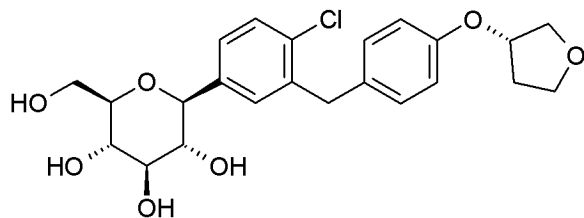


(I.9)

- [0129] 其在向空腹的人给予时：
- [0130] a. 在 2.5mg 的剂量下，显示：
- [0131] i. 52.9 至 66.6nmol/L 的几何平均 C_{max} ；和
- [0132] ii. 394 至 468nmol*h/L 的几何平均 AUC；和 / 或
- [0133] b. 在 10.0mg 的剂量下，显示：
- [0134] i. 221 至 372nmol/L 的几何平均 C_{max} ；和
- [0135] ii. 1,690 至 2,660nmol*h/L 的几何平均 AUC；和 / 或
- [0136] c. 在 25.0mg 的剂量下，显示：
- [0137] i. 490 至 709nmol/L 的几何平均 C_{max} ；和
- [0138] ii. 3,750 至 6,130nmol*h/L 的几何平均 AUC；和 / 或
- [0139] d. 在 50.0mg 的剂量下，显示：

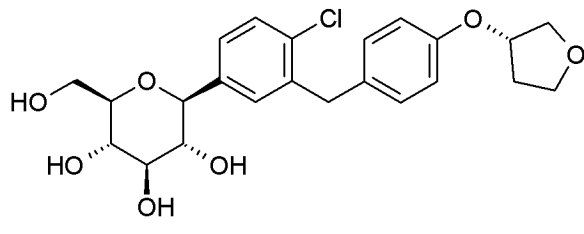
- [0140] i. 1, 080 至 1, 140nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和
- [0141] ii. 8, 310 至 8, 460nmol*h/L 的几何平均 AUC。
- [0142] 包含式 (I. 9) 化合物的药物组合物,其在向空腹的人给予时 :
- [0143] a. 在 2. 5mg 的单次剂量下,显示 :
- [0144] i. 42. 8 至 81. 2nmol/L 的 C_{max} ;和
- [0145] ii. 326 至 631nmol*h/L 的 AUC_{0-inf} ;和 / 或
- [0146] b. 在 5. 0mg 的单次剂量下,显示 :
- [0147] i. 123 至 230nmol/L 的 C_{max} ;和
- [0148] ii. 1, 000 至 1, 310nmol*h/L 的 AUC_{0-inf} ;和 / 或
- [0149] c. 在 10. 0mg 的单次剂量下,显示 :
- [0150] i. 143 至 796nmol/L 的 C_{max} ;和
- [0151] ii. 1, 170 至 3, 190nmol*h/L 的 AUC_{0-inf} ;和 / 或
- [0152] d. 在 25. 0mg 的单次剂量下,显示 :
- [0153] i. 334 至 1, 030nmol/L 的 C_{max} ;和
- [0154] ii. 2, 660 至 7, 170nmol*h/L 的 AUC_{0-inf} ;和 / 或
- [0155] e. 在 50. 0mg 的单次剂量下,显示 :
- [0156] i. 722 至 2, 020nmol/L 的 C_{max} ;和
- [0157] ii. 6, 450 至 14, 100nmol*h/L 的 AUC_{0-inf} 。
- [0158] 包含式 (I. 9) 化合物的药物组合物,其在向空腹的人给予时 :
- [0159] a. 在 2. 5mg 的单次剂量下,显示 :
- [0160] i. 52. 9 至 61. 3nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和
- [0161] ii. 394 至 468nmol*h/L 的几何平均 AUC_{0-inf} ;和 / 或
- [0162] b. 在 10. 0mg 的单次剂量下,显示 :
- [0163] i. 221 至 372nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和
- [0164] ii. 1, 690 至 2, 660nmol*h/L 的几何平均 AUC_{0-inf} ;和 / 或
- [0165] c. 在 25. 0mg 的单次剂量下,显示 :
- [0166] i. 490 至 709nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和
- [0167] ii. 3, 750 至 6, 130nmol*h/L 的几何平均 AUC_{0-inf} ;和 / 或
- [0168] d. 在 50. 0mg 的单次剂量下,显示 :
- [0169] i. 1, 080 至 1, 140nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和
- [0170] ii. 8, 310 至 8, 460nmol*h/L 的几何平均 AUC_{0-inf} 。
- [0171] 包含式 (I. 9) 化合物的药物组合物,其在向空腹的人给予时 :
- [0172] a. 在 2. 5mg 的多次剂量下,显示 :
- [0173] i. 40. 3 至 96. 3nmol/L 的 $C_{max, ss}$;和
- [0174] ii. 283 至 677nmol*h/L 的 $AUC_{\tau, ss}$;或
- [0175] b. 在 10. 0mg 的多次剂量下,显示 :
- [0176] i. 166 至 479nmol/L 的 $C_{max, ss}$;和
- [0177] ii. 1, 350 至 2, 600nmol*h/L 的 $AUC_{\tau, ss}$;或
- [0178] c. 在 25. 0mg 的多次剂量下,显示 :

- [0179] i. 443 至 907nmol/L 的 $C_{\max, ss}$;和
 [0180] ii. 2, 790 至 7, 640nmol*h/L 的 $AUC_{\tau, ss}$ 。
 [0181] 包含式 (I. 9) 化合物的药物组合物,其在向空腹的人给予时 :
 [0182] a. 在 10. 0mg 的多次剂量下,显示 :
 [0183] i. 252 至 272nmol/L 的几何平均 $C_{\max, ss}$;和
 [0184] ii. 1, 850 至 2, 000nmol*h/L 的几何平均 $AUC_{\tau, ss}$;和 / 或
 [0185] b. 在 25. 0mg 的多次剂量下,显示 :
 [0186] i. 622 至 676nmol/L 的几何平均 $C_{\max, ss}$;和
 [0187] ii. 4, 640 至 4, 890nmol*h/L 的几何平均 $AUC_{\tau, ss}$ 。
 [0188] 包含式 (I. 9) 化合物的药物组合物,
 [0189]



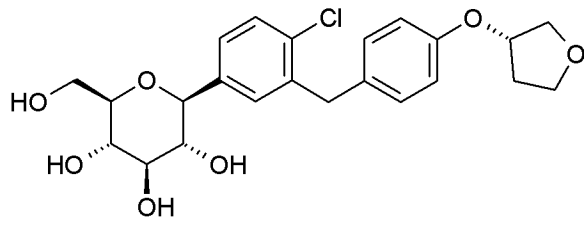
[0190] 其在向空腹的人给予时显示 13 至 80nmol/L/mg 的剂量标准化的 $C_{\max, norm}$;和 106 至 306nmol*h/L/mg 的剂量标准化的 $AUC_{0-inf, norm}$ 。在一个实施方式中,所述药物组合物在 2. 5mg 至 50mg 所述式 (I. 9) 化合物的剂量范围显示所述剂量标准化的 $C_{\max, norm}$ 和所述剂量标准化的 $AUC_{0-inf, norm}$ 。

- [0191] 包含式 (I. 9) 化合物的药物组合物,
 [0192]



[0193] 其在以 5mg 至 25mg 所述式 (I. 9) 化合物的剂量范围向空腹的人给予时显示 13 至 80nmol/L/mg 的剂量标准化的 $C_{\max, norm}$;和 106 至 306nmol*h/L/mg 的剂量标准化的 $AUC_{0-inf, norm}$ 。

- [0194] 包含式 (I. 9) 化合物的药物组合物,
 [0195]

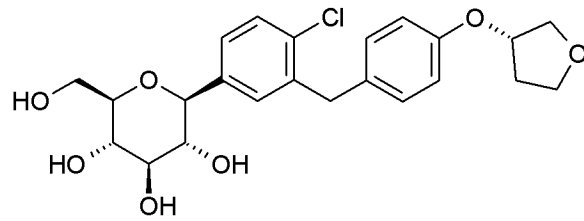


[0196] 其在向空腹的人给予时显示 20 至 37nmol/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $C_{\max, norm}$;和 150 至 266nmol*h/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $AUC_{0-inf, norm}$ 。在一个实施方式中,所述

药物组合物在 2.5mg 至 50mg 所述式 (I.9) 化合物的剂量范围显示所述剂量标准化的几何平均 $C_{\max, \text{norm}}$ 和所述剂量标准化的几何平均 $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ 。

[0197] 包含式 (I.9) 化合物的药物组合物,

[0198]

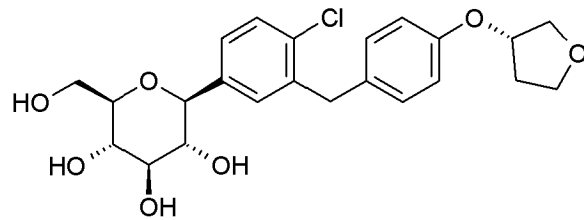


(I.9)

[0199] 其在以 5mg 至 25mg 所述式 (I.9) 化合物的剂量范围向空腹的人给予时显示 20 至 37nmol/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $C_{\max, \text{norm}}$; 和 150 至 266nmol*h/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ 。

[0200] 包含式 (I.9) 化合物的药物组合物,

[0201]

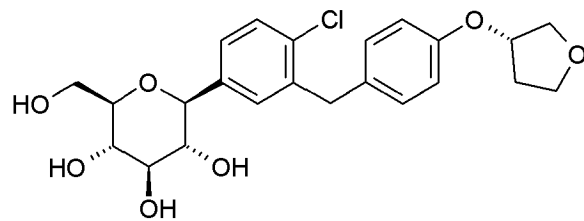


(I.9)

[0202] 其在以单次剂量向空腹的人给予时显示 13 至 80nmol/L/mg 的剂量标准化的 $C_{\max, \text{norm}}$; 和 106 至 287nmol*h/L/mg 的剂量标准化的 $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ 。在一个实施方式中, 当以 2.5mg 至 50mg 所述式 (I.9) 化合物的剂量范围以单次剂量向空腹的人给予时, 所述药物组合物显示所述剂量标准化的 $C_{\max, \text{norm}}$ 和所述剂量标准化的 $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ 。

[0203] 包含式 (I.9) 化合物的药物组合物,

[0204]

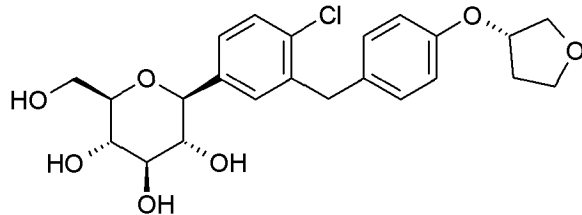


(I.9)

[0205] 其在以 5mg 至 25mg 所述式 (I.9) 化合物的剂量范围以单次剂量向空腹的人给予时显示 13 至 80nmol/L/mg 的剂量标准化的 $C_{\max, \text{norm}}$; 和 106 至 287nmol*h/L/mg 的剂量标准化的 $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ 。

[0206] 包含式 (I.9) 化合物的药物组合物,

[0207]

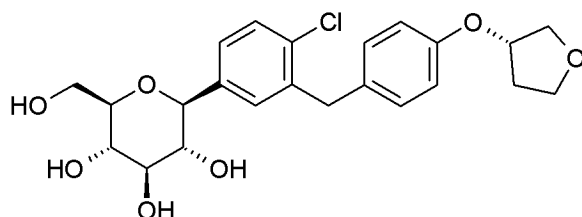


(I.9)

[0208] 其在以单次剂量向空腹的人给予时显示 20 至 37nmol/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $C_{\max, \text{norm}}$; 和 150 至 266nmol*h/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ 。在一个实施方式中, 当以 2.5mg 至 50mg 所述式 (I.9) 化合物的剂量范围以单次剂量向空腹的人给予时, 所述药物组合物显示所述剂量标准化的几何平均 $C_{\max, \text{norm}}$ 和所述剂量标准化的几何平均 $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ 。

[0209] 包含式 (I.9) 化合物的药物组合物,

[0210]

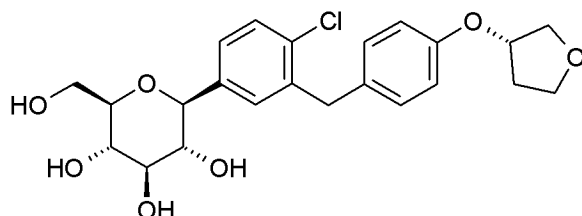


(I.9)

[0211] 其在以 5mg 至 25mg 所述式 (I.9) 化合物的剂量范围以单次剂量向空腹的人给予时显示 20 至 37nmol/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $C_{\max, \text{norm}}$; 和 150 至 266nmol*h/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $AUC_{0-\text{inf}, \text{norm}}$ 。

[0212] 包含式 (I.9) 化合物的药物组合物,

[0213]

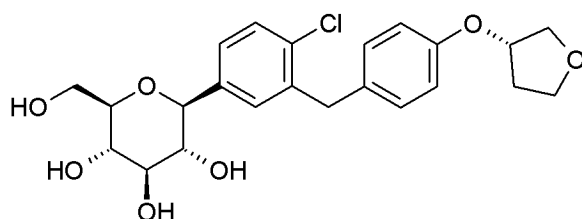


(I.9)

[0214] 其在以多次剂量向空腹的人给予时显示 16 至 48nmol/L/mg 的剂量标准化的 $C_{\max, \text{ss}, \text{norm}}$; 和 112 至 306nmol*h/L/mg 的剂量标准化的 $AUC_{\tau, \text{ss}, \text{norm}}$ 。在一个实施方式中, 当以 2.5mg 至 25mg 所述式 (I.9) 化合物的剂量范围以多次剂量向空腹的人给予时, 所述药物组合物显示所述剂量标准化的 $C_{\max, \text{ss}, \text{norm}}$ 和所述剂量标准化的 $AUC_{\tau, \text{ss}, \text{norm}}$ 。

[0215] 包含式 (I.9) 化合物的药物组合物,

[0216]



(I.9)

[0217] 其在以多次剂量向空腹的人给予时显示 25 至 27nmol/L/mg 的剂量标准化的几何

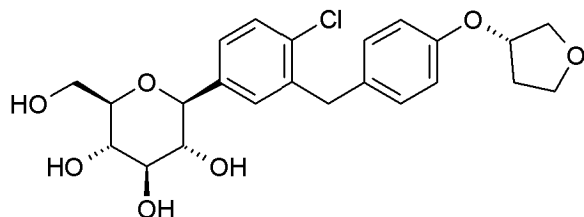
平均 $C_{\max, ss, norm}$; 和 184 至 200 nmol*h/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $AUC_{\tau, ss, norm}$ 。在一个实施方式中, 当以 2.5mg 至 25mg 所述式 (I. 9) 化合物的剂量范围以多次剂量向空腹的人给予时, 所述药物组合物显示所述剂量标准化的几何平均 $C_{\max, ss, norm}$ 和所述剂量标准化的几何平均 $AUC_{\tau, ss, norm}$ 。

[0218] 如上文提供的药物组合物, 其中所述组合物中的粒径分布为 $X_{90} < 200 \mu m$ 。

[0219] 如上文提供的药物组合物, 其中所述式 (I. 9) 化合物占所述组合物重量的 25% 或 25% 以下。

[0220] 包含式 (I. 9) 化合物的药物组合物,

[0221]



(I.9)

[0222] 其中所述组合物的粒径分布为 $X_{90} < 200 \mu m$, 其中所述式 (I. 9) 化合物占所述组合物重量的 25% 或 25% 以下。

[0223] 如上文提供的药物组合物, 其中所述组合物包含所述式 (I. 9) 化合物的晶型 (I. 9X)。

[0224] 如上文提供的药物组合物, 其中所述组合物的粒径分布为 $X_{90} \leq 150 \mu m$, $X_{90} \leq 100 \mu m$ 或 $X_{90} \leq 90 \mu m$ 。

[0225] 如上文提供的药物组合物, 其中所述式 (I. 9) 化合物占所述组合物重量的 20% 或 20% 以下, 或占所述组合物重量的 15% 或 15% 以下。

[0226] 如上文提供的药物组合物, 其中所述组合物的粒径分布为 $X_{90} < 100 \mu m$, 其中所述式 (I. 9) 化合物占所述组合物重量的 20% 或 20% 以下。

[0227] 如上文提供的药物组合物, 其中所述组合物的粒径分布为 $X_{90} < 90 \mu m$, 其中所述式 (I. 9) 化合物占所述组合物重量的 15% 或 15% 以下。

[0228] 如上文提供的药物组合物, 其中所述组合物包含崩解剂及粘合剂, 其中所述崩解剂与所述粘合剂的比例为 1.5 : 3.5 至 1 : 1 (重量 / 重量)。

[0229] 如上文提供的药物组合物, 其中至少 99% (重量) 的所述粘合剂的颗粒为 $250 \mu m$ 或更小。

[0230] 如上文提供的药物组合物, 其中所述粘合剂为羟丙基纤维素。

[0231] 如上文提供的药物组合物, 其中所述组合物通过高剪切湿法制粒获得, 其中组合物还包含稀释剂, 其中 5-20% (重量) 的所述稀释剂在所述湿法制粒后作为干添加料加入至所述组合物中。

[0232] 如上文提供的药物组合物, 其中所述稀释剂为微晶纤维素。

[0233] 如上文提供的药物组合物, 其中所述高剪切湿法制粒包括以下步骤:

[0234] (1) 在混合机中预混合式 (I. 9) 化合物与包括粘合剂的大部分赋形剂, 获得预混合物;

[0235] (2) 通过添加制粒液体 (优选为水) 将步骤 (1) 的预混合物制粒;

- [0236] (3) 在流化床干燥器或干燥箱中干燥步骤 (2) 的颗粒；
- [0237] (4) 任选地干法筛分步骤 (3) 的干燥的颗粒；
- [0238] (5) 在混合机中混合步骤 (4) 的干燥的颗粒与剩余赋形剂（如助流剂及润滑剂），获得最终混合物；
- [0239] (6) 通过在合适的压片机上压制步骤 (5) 的最终混合物将其压片，从而制得片芯；
- [0240] (7) 任选地用膜包衣对步骤 (6) 的片芯进行薄膜包衣。
- [0241] 如上文提供的药物组合物，其中所述组合物包含：

	量 (%重量)
[0242] 式(I.9)化合物	0.5 - 25
一种或多种稀释剂	65 - 93
一种或多种粘合剂	1 - 5
一种或多种崩解剂	1 - 4
任选的一种或多种其它添加剂	补足 100 %

- [0243] 如上文提供的药物组合物，其中所述组合物包含：

	量 (%重量)
[0244] 式(I.9)化合物	0.5 - 25
乳糖单水合物	28 - 70
维晶纤维素	20 - 50
羟丙基纤维素	1 - 5
交联羧甲基纤维素钠	1 - 4
其它添加剂	补足 100 %

- [0245] 如上文提供的药物组合物，其还包含一种或多种润滑剂。
- [0246] 如上文提供的药物组合物，其中所述润滑剂为硬脂酸镁。
- [0247] 如上文提供的药物组合物，其还包含一种或多种助流剂。
- [0248] 如上文提供的药物组合物，其中所述助流剂为胶体二氧化硅。
- [0249] 如上文提供的药物组合物，其还包含一层或多层膜包衣。
- [0250] 如上文提供的药物组合物，其中所述膜包衣以 1-5% 的浓度施用，且包含羟丙甲纤维素、聚乙二醇、滑石、二氧化钛、氧化铁及任选的其它着色剂。
- [0251] 包含任一种上文提供的药物组合物的药物剂型。例如，所述药物剂型为片剂。
- [0252] 一种治疗如本文所述疾病的方法，该方法包括向患者给予任一种上文提供的药物组合物或药物剂型。
- [0253] 一种用于制备包含式 (I. 9) 化合物和一种或多种赋形剂的药物剂型的湿法制粒方法，其中所述方法包括以下步骤：
- [0254] (1) 在混合机中预混合该式 (I. 9) 化合物与包括粘合剂的大部分赋形剂，获得预混合物；
- [0255] (2) 通过添加制粒液体（优选为水）将步骤 (1) 的预混合物制粒；
- [0256] (3) 在流化床干燥器或干燥箱中干燥步骤 (2) 的颗粒；

- [0257] (4) 任选地干法筛分步骤 (3) 的干燥的颗粒；
- [0258] (5) 在混合机中混合步骤 (4) 的干燥的颗粒与剩余赋形剂, 获得最终混合物；
- [0259] (6) 通过在合适的压片机上压制步骤 (5) 的最终混合物将其压片, 从而制得片芯；
- [0260] (7) 任选地用膜包衣对步骤 (6) 的片芯进行薄膜包衣。
- [0261] 在一个实施方式中, 至少 99% (重量) 的所述粘合剂的颗粒为 250 μm 或更小。在一个实施方式中, 所述步骤 (1) 中的赋形剂还包括稀释剂, 其中至少 80-95% (重量) 的稀释剂与步骤 (1) 中的式 (I. 9) 化合物预混合, 且 5-20% (重量) 的稀释剂作为干添加料加入至步骤 (5) 中的所述混合物中。
- [0262] 可通过上文提供的方法获得的药物组合物。
- [0263] 一种用于制备包含式 (I. 9) 化合物和一种或多种赋形剂的药物组合物的直接压制方法, 其中所述方法包括以下步骤：
- [0264] (1) 在混合机中预混合该式 (I. 9) 化合物与大部分赋形剂, 获得预混合物；
- [0265] (2) 任选地经筛网干法筛分预混合物, 以分离凝聚颗粒且改善含量均一性；
- [0266] (3) 在混合机中混合步骤 (1) 或 (2) 的预混合物, 任选地向混合物中添加剩余赋形剂且继续混合；
- [0267] (4) 通过在合适的压片机上压制步骤 (3) 的最终混合物将其压片, 从而制得片芯；
- [0268] (5) 任选地用膜包衣对步骤 (4) 的片芯进行薄膜包衣。
- [0269] 可通过上文提供的方法获得的药物组合物。
- [0270] 一种用于制备包含式 (I. 9) 化合物和一种或多种赋形剂的药物组合物的干法制粒方法, 其中所述方法包括以下步骤：
- [0271] (1) 在混合机中混合该式 (I. 9) 化合物与所有或部分赋形剂；
- [0272] (2) 在合适的滚筒压制机中压实步骤 (1) 的混合物；
- [0273] (3) 通过合适的研磨或筛分步骤将步骤 (2) 期间获得的带状物碎成小颗粒；
- [0274] (4) 任选地在混合机中混合步骤 (3) 的颗粒与剩余赋形剂, 获得最终混合物；
- [0275] (5) 通过在合适的压片机上压制步骤 (3) 的颗粒或步骤 (4) 的最终混合物将其压片, 从而制得片芯；
- [0276] (6) 任选地用膜包衣对步骤 (5) 的片芯进行薄膜包衣。
- [0277] 可通过上述方法获得的药物组合物。
- [0278] 定义
- [0279] 本发明的药物组合物的术语“活性成份”是指本发明的 SGLT2 抑制剂。在本文中, “活性成份”有时还称为“活性物质”。
- [0280] 人类患者的术语“体重指数”或“BMI”定义为以千克计的体重除以以米计的身高的平方, 如此 BMI 的单位为 kg/m^2 。
- [0281] 术语“超重”定义为个体的 BMI 大于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 且小于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。术语“超重”及“肥胖前期”可互换使用。
- [0282] 术语“肥胖症”定义为个体的 BMI 等于或大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。根据 WHO 定义, 术语肥胖症可如下分类: 术语“I 级肥胖症”为 BMI 等于或大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 但小于 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症; 术语“II 级肥胖症”为 BMI 等于或大于 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 但小于 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症; 术语“III 级肥胖症”为 BMI 等于或大于 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。

[0283] 术语“内脏肥胖症”定义为测量到男性腰臀比大于或等于 1.0 且女性腰臀比大于或等于 0.8 的病症。其定义胰岛素抵抗及前期糖尿病发展的风险。

[0284] 术语“腹部肥胖症”一般定义为男性腰围 > 40 英寸或 102cm 和女性腰围 > 35 英寸或 94cm 的病症。就日本种族 (Japanese ethnicity) 或日本患者而言,腹部肥胖症可定义为男性腰围 $\geq 85\text{cm}$ 且女性腰围 $\geq 90\text{cm}$ (例如参见日本代谢综合征诊断调查委员会 (investigating committee for the diagnosis of metabolic syndrome in Japan))。

[0285] 术语“血糖正常”定义为个体空腹血糖浓度在正常范围,即大于 70mg/dL (3.89mmol/L) 且小于 110mg/dL (6.11mmol/L) 的情况。“空腹”一词具有医学术语的一般含义。

[0286] 术语“高血糖症”定义为个体空腹血糖浓度高于正常范围,即大于 110mg/dL (6.11mmol/L) 的病症。“空腹”一词具有医学术语的一般含义。

[0287] 术语“低血糖症”定义为个体血糖浓度低于 60-115mg/dL (3.3-6.3mmol/L) 的正常范围的病症。

[0288] 术语“餐后高血糖症”定义为个体餐后 2 小时血糖或血清葡萄糖浓度大于 200mg/dL (11.11mmol/L) 的病症。

[0289] 术语“空腹血糖异常”或“IFG”定义为个体空腹血糖浓度或空腹血清葡萄糖浓度在 100 至 125mg/dl (即 5.6 至 6.9mmol/l) 范围内,尤其大于 110mg/dL 且小于 126mg/dl (7.00mmol/L) 的病症。“正常空腹葡萄糖”个体的空腹葡萄糖浓度小于 100mg/dl,即小于 5.6mmol/l。

[0290] 术语“葡萄糖耐量降低”或“IGT”定义为个体餐后 2 小时血糖或血清葡萄糖浓度大于 140mg/dl (7.78mmol/L) 且小于 200mg/dL (11.11mmol/L) 的病症。异常的葡萄糖耐量 (即餐后 2 小时血糖或血清葡萄糖浓度) 可以以空腹后摄取 75g 葡萄糖之后 2 小时,每分升血浆的葡萄糖毫克数的血糖含量来度量。“正常葡萄糖耐受性”个体的餐后 2 小时血糖或血清葡萄糖浓度小于 140mg/dl (7.78mmol/L)。

[0291] 术语“高胰岛素血症”定义为具有胰岛素抵抗且血糖正常或血糖不正常个体的空腹或餐后血清或血浆胰岛素浓度高于无胰岛素抵抗且腰臀比 < 1.0 (男性) 或 < 0.8 (女性) 的正常瘦个体的病症。

[0292] 术语“胰岛素敏感”、“胰岛素抵抗改善”或“胰岛素抵抗降低”同义且可互换使用。

[0293] 术语“胰岛素抵抗”定义为其中需要循环胰岛素含量超过对葡萄糖刺激的正常反应以保持正常血糖状态的状态 (Ford ES 等人, JAMA. (2002) 287 :356-9)。测定胰岛素抵抗的方法为正常血糖 - 高胰岛素血症性钳夹试验 (euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp test)。在组合胰岛素 - 葡萄糖输注技术范围内测定胰岛素与葡萄糖的比例。若葡萄糖吸收低于所研究背景群体的 25%, 则认为具有胰岛素抵抗 (WHO 定义)。比钳夹试验简易得多的是所谓的迷你模型 (minimal model), 其中在静脉内葡萄糖耐量试验期间, 在固定时间间隔下测量血液中的胰岛素及葡萄糖浓度, 且由此计算胰岛素抵抗。以此方法不可能区别肝胰岛素抵抗与外周胰岛素抵抗。

[0294] 此外, 可通过评定“胰岛素抵抗的稳态模型评定 (HOMA-IR)”得分 (胰岛素抵抗的可靠指示) 来定量胰岛素抵抗 (即具胰岛素抵抗患者对疗法的反应)、胰岛素敏感性及高胰岛素血症 (KatsukIA 等人, Diabetes Care 2001 ;24 :362-5)。还参考了测定胰岛素敏感性

的 HOMA 指数的方法 (Matthews 等人, Diabetologia 1985, 28 :412-19)、测定完整胰岛素原与胰岛素的比例的方法 (Forst 等人, Diabetes 2003, 52(增刊 1) :A459) 及正常血糖钳夹研究。此外,可以胰岛素敏感性的可能替代来监测血浆脂连蛋白 (adiponectin) 含量。用下式计算稳态评定模型 (HOMA)-IR 得分对胰岛素抵抗的估算 (Galvin P 等人, Diabet Med 1992 ;9 :921-8) :

[0295] $HOMA-IR = [空腹血清胰岛素 (\mu U/mL)] \times [空腹血浆葡萄糖 (mmol/L) / 22.5]$

[0296] 通常,在每日临床实践中使用其它参数评定胰岛素抵抗。优选地,使用例如患者的甘油三酯浓度,因为甘油三酯含量的增加与胰岛素抵抗的存在具显著相关性。

[0297] 具发展 IGT 或 IFG 或 II 型糖尿病倾向的患者为那些具有高胰岛素血症且定义为胰岛素抵抗的血糖正常者。具有胰岛素抵抗的典型患者一般超重或肥胖。若可检测到胰岛素抵抗,则此为出现前期糖尿病的强力指示。因此,为了保持葡萄糖稳态,该个体可能需要健康个体 2-3 倍的胰岛素,否则将导致任何临床症状。

[0298] 研究胰腺 β 细胞功能的方法与上文关于胰岛素敏感性、高胰岛素血症或胰岛素抵抗的方法类似:可例如通过测定 β 细胞功能的 HOMA 指数 (Matthews 等人, Diabetologia 1985, 28 :412-19)、完整胰岛素原与胰岛素的比例 (Forst 等人, Diabetes 2003, 52(增刊 1) :A459)、口服葡萄糖耐量试验或膳食耐量试验后胰岛素 /C-肽分泌,或通过采用高血糖症钳夹研究和 / 或在频繁取样的静脉内葡萄糖耐量试验后建立迷你模型 (Stumvoll 等人, Eur J Clin Invest 2001, 31 :380-81) 来测量 β 细胞功能的改善。

[0299] 术语“前期糖尿病”为个体倾向于发展 II 型糖尿病的病症。前期糖尿病扩展了葡萄糖耐量降低的定义,使其包括具有空腹血糖在高正常范围 ($\geq 100\text{mg/dL}$) 内 (J. B. Meigs 等人, Diabetes 2003 ;52 :1475-1484) 且具有空腹高胰岛素血症 (高血浆胰岛素浓度) 的个体。美国糖尿病协会 (American Diabetes Association) 及美国国立糖尿病和消化与肾病研究所 (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) 在共同发布的题为“*The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes*”的状况报告中阐述鉴别前期糖尿病为严重威胁健康的科学及医学基础 (Diabetes Care 2002 ;25 :742-749)。

[0300] 可能具有胰岛素抵抗的个体为具有两种或多种以下特征的个体:1) 超重或肥胖、2) 高血压、3) 高脂血症、4) 一个或多个一级亲属诊断患有 IGT 或 IFG 或 II 型糖尿病。可通过计算 HOMA-IR 得分确定这些个体的胰岛素抵抗。出于本发明的目的,胰岛素抵抗定义为个体的 HOMA-IR 得分 > 4.0 或 HOMA-IR 得分高于实验室进行葡萄糖及胰岛素分析所定义的正常上限的临床病症。

[0301] 术语“II 型糖尿病”定义为个体空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于 125mg/dL (6.94mmol/L) 的病症。血糖值的测量为常规医学分析中的标准操作。若进行葡萄糖耐量试验,则糖尿病患者的血糖含量将超过空腹时摄取 75g 葡萄糖后 2 小时每分升血浆 200mg 葡萄糖 (11.1mmol/l)。在葡萄糖耐量试验中,在空腹 10-12 小时后向待测患者口服给予 75g 葡萄糖,且在即将摄取葡萄糖之前及摄取葡萄糖之后 1 小时及 2 小时记录血糖含量。在健康个体中,摄取葡萄糖之前的血糖含量将为每分升血浆 60mg 至 110mg,摄取葡萄糖后 1 小时,将小于 200mg/dL ,且摄取后 2 小时,将小于 140mg/dL 。若摄取后 2 小时,值为 140mg 至 200mg ,则此被视为异常葡萄糖耐量。

[0302] 术语“晚期 II 型糖尿病”包括继发性药物失效、具胰岛素疗法适应症且进展成微

血管及大血管并发症（例如糖尿病性肾病或冠心病（CHD）的患者。

[0303] 术语“HbA1c”是指血红蛋白 B 链非酶促糖基化的产物。本领域技术人员熟知其测定。在监测糖尿病的治疗时，HbA1c 值尤其重要。因为 HbA1c 的产生基本上取决于血糖含量及红细胞的寿命，所以 HbA1c 在“血糖记忆”意义上反映前 4-6 周的平均血糖含量。HbA1c 值由糖尿病强化治疗始终良好调节（即小于样品的总血红蛋白的 6.5%）的糖尿病患者显著更好地受保护而避免糖尿病性微血管病变。例如，二甲双胍本身对糖尿病患者的 HbA1c 值达到的平均改善为约 1.0-1.5%。在所有糖尿病患者中，此 HbA1c 值降低不足以达到 HbA1c < 6.5% 且优选 < 6% 的所需目标范围。

[0304] 在本发明范围中，术语“不充分的血糖控制”或“不足的血糖控制”是指患者显示 HbA1c 值高于 6.5%、尤其高于 7.0%、甚至更高于 7.5%、尤其高于 8% 的情况。

[0305] “代谢综合征”，还称为“X 综合征”（在代谢障碍情况下使用），还称为“代谢不良综合征”，其主要特征为胰岛素抵抗的综合征 (Laaksonen DE 等人, Am J Epidemiol 2002 ;156 :1070-7)。根据 ATP III/NCEP 指导方针 (ExecutiveSummary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High BloodCholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA :Journal of the American Medical Association (2001) 285 : 2486-2497)，当存在三个或多个以下风险因素时，诊断为代谢综合征：

[0306] 1. 腹部肥胖症，其定义为男性腰围 > 40 英寸或 102cm，和女性腰围 > 35 英寸或 94cm；或就日本种族或日本患者而言，定义为男性腰围 \geq 85cm 且女性腰围 \geq 90cm；

[0307] 2 甘油三酯： \geq 150mg/dL

[0308] 3. 男性 HDL-胆固醇 < 40mg/dL

[0309] 4. 血压 \geq 130/85mm Hg (SBP \geq 130 或 DBP \geq 85)

[0310] 5. 空腹血糖 \geq 110mg/dL

[0311] 已验证 NCEP 定义 (Laaksonen DE 等人, Am J Epidemiol. (2002) 156 : 1070-7)。还可由医学分析中及例如 Thomas L (编)：“Labor und Diagnose”，TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000 中描述的标准方法测定血液中的甘油三酯及 HDL 胆固醇。

[0312] 根据常用定义，若收缩压 (SBP) 超过 140mm Hg 且舒张压 (DBP) 超过 90mm Hg，则诊断为高血压。若患者患有显性糖尿病 (manifest diabetes)，则目前推荐收缩压降至低于 130mm Hg 且舒张压降至低于 80mm Hg 的程度。

[0313] 本发明范围内的术语“SGLT2 抑制剂”是指对钠-葡萄糖转运载体 2 (SGLT2)，尤其人类 SGLT2 显示抑制作用的化合物，尤其指吡喃葡萄糖基衍生物，即具有吡喃葡萄糖基部分的化合物。以 IC50 度量的对 hSGLT2 的抑制作用优选低于 1000nM，甚至更优选低于 100nM，最优选低于 50nM。可由文献中已知的方法测定对 hSGLT2 的抑制作用，尤其如申请 WO 2005/092877 或 WO 2007/093610 (第 23/24 页) (将其全文引入本文作为参考) 中所述的方法。术语“SGLT2 抑制剂”还包含任何其药学上可接受的盐、其水合物及溶剂合物，包括各别结晶形式。

[0314] 术语“治疗”包含治疗性处理已出现该病症（尤其显性形式）的患者。治疗性处理可为减轻具体适应症的的症状的症状治疗，或逆转或部分逆转适应症的状况或停止或减缓

疾病进展的病因处理。因此,本发明组合物及方法可用作例如一段时间的治疗性处理以及长期疗法。

[0315] 术语“预防性处理”及“预防”可互换使用,且包含处理处于发展上文所述病症的风险中的患者,从而降低该风险。

[0316] 术语“片剂”包含无包衣的片剂及具有一层或多层包衣的片剂。此外,术语“片剂”包含具有 1、2、3 层或甚至更多层的片剂及压制包衣片剂,其中上述各类型的片剂可无包衣或具有一层或多层包衣。术语“片剂”还包含微片剂 (mini)、熔融片 (melt)、咀嚼片、泡腾片及口腔崩解片。

[0317] 术语“药典”是指标准药典,例如“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)。

附图说明

[0318] 图 1 显示化合物 (I. 9) 的晶型 (I. 9X) 的 X 射线粉末衍射图。

[0319] 图 2 显示化合物 (I. 9) 的晶型 (I. 9X) 的热分析及经 DSC 熔点的确定。

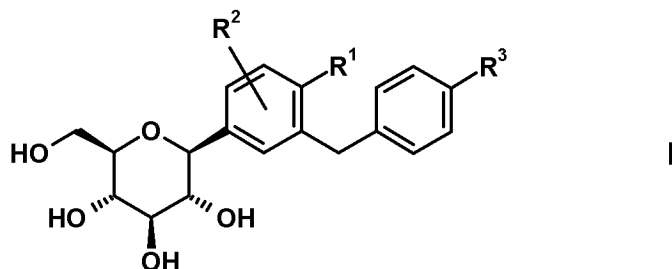
[0320] 图 3 显示对 ZDF 大鼠给药本发明化合物的结果。

[0321] 发明详述

[0322] 本发明的方面 (尤其药物组合物、方法及用途) 涉及上下文定义的 SGLT2 抑制剂。

[0323] SGLT2 抑制剂优选选自式 (I) 的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物

[0324]



[0325] 其中 R^1 表示 Cl、甲基或氰基, R^2 表示 H、甲基、甲氧基或羟基且 R^3 表示 (R)-四氢呋喃-3-基氧基或 (S)-四氢呋喃-3-基氧基;或上述一种 SGLT2 抑制剂的前药。

[0326] 式 (I) 化合物及其合成方法描述于例如以下专利申请中: W02005/092877、W02006/117360、W02006/117359、W02006/120208、W02006/064033、W02007/031548、W02007/093610、W02008/020011、W02008/055870。

[0327] 在上文式 (I) 吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物中,优选以下的取代基定义。

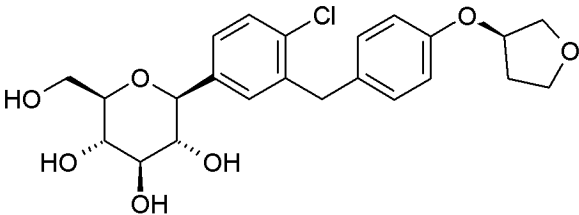
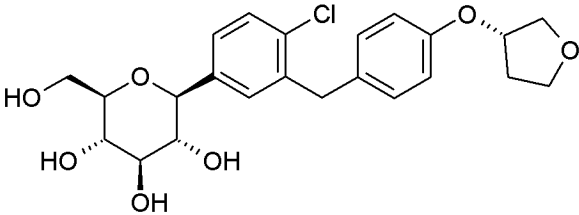
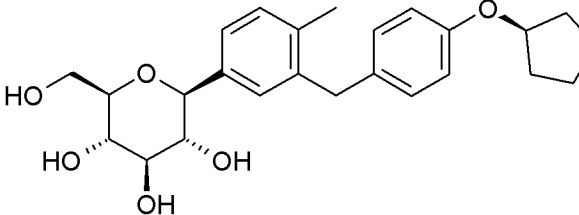
[0328] R^1 优选表示氯或氰基,尤其表示氯。

[0329] R^2 优选表示 H。

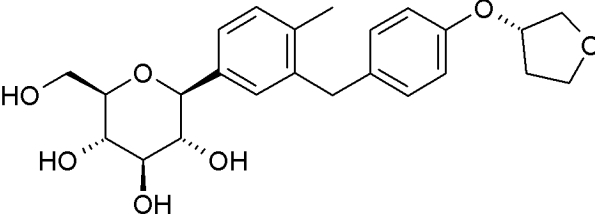
[0330] R^3 优选表示 (R)-四氢呋喃-3-基氧基或 (S)-四氢呋喃-3-基氧基。

[0331] 优选的式 (I) 吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物选自化合物 (I. 8) 至 (I. 11):

[0332]

(I.8)	 <p>1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯,</p>
(I.9)	 <p>1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯,</p>
(I.10)	 <p>1-甲基-2-[4-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯,</p>

[0333]

(I.11)	 <p>1-甲基-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯。</p>
--------	--

[0334] 甚至更优选的式 (I) 吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物选自化合物 (I. 8)、(I. 9) 及 (I. 11)。

[0335] 甚至更优选的式 (I) 的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物选自化合物 (I. 8) 及 (I. 9)。

[0336] 根据本发明,应当理解,上文所列的式 (I) 吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物的定义还包含其水合物、溶剂合物及其多晶型,及其前药。关于优选化合物 (I. 8),有利的结晶形式描述于国际专利申请 WO 2006/117360 中,将其全文引入本文作为参考。关于优选化合物 (I. 9),有利的结晶形式描述于国际专利申请 WO 2006/117359 中,将其全文引入本文作为参考。关于优选化合物 (I. 11),有利的结晶形式描述于国际专利申请 WO 2008/049923 中,将其全文引入本文作为参考。这些结晶形式具有良好的溶解度特性,其赋予 SGLT2 抑制剂良好的生物利用度。此外,结晶形式为物理化学稳定的,且因此提供药物组合物良好的存放

期稳定性。

[0337] 为避免任何疑问,上文引用的与具体 SGLT2 抑制剂相关的前述各文献的公开内容以其全文引入本文作为参考。

[0338] 化合物 (I. 9) 的优选晶型 (I. 9X) 的特征在于包括在 18.84、20.36 及 25.21 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 处具有峰的 X 射线粉末衍射图,其中该 X 射线粉末衍射图 (XRPD) 使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射得到。

[0339] 具体地,该 X 射线粉末衍射图包括在 14.69、18.84、19.16、19.50、20.36 及 25.21 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 处具有峰,其中该 X 射线粉末衍射图使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射得到。

[0340] 具体地,该 X 射线粉末衍射图包括在 14.69、17.95、18.43、18.84、19.16、19.50、20.36、22.71、23.44、24.81、25.21 及 25.65 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 处具有峰,其中该 X 射线粉末衍射图使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射得到。

[0341] 更具体地,晶型 (I. 9X) 的特征在于使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射得到的 X 射线粉末衍射图,该 X 射线粉末衍射图包括在表 1 所含的度 2θ (± 0.1 度 2θ) 处的峰。

[0342] 表 1:晶型 (I. 9X) 的 X 射线粉末衍射图 (仅列出 2θ 至多为 30° 的峰):

[0343]

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

[0344] 甚至更具体地,晶型 (I. 9X) 的特征在于使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射得到的 X 射线粉末衍射图,该 X 射线粉末衍射图在图 1 所示的度 2θ (± 0.1 度 2θ) 处包括峰。

[0345] 此外,晶型 (I. 9X) 的特征在于熔点为约 $149^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (经 DSC 确定;以起始温度评估;加热速率为 $10\text{K}/\text{分钟}$)。图 2 中显示所获得的 DSC 曲线。

[0346] 在本发明范围内,使用传导模式的 STOE-STADI P 衍射仪记录 X 射线粉末衍射图,该衍射仪装配有位置敏感检测器 (OED) 及 Cu 阳极作为 X 射线源 ($\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射,

$\lambda=1.54056 \text{ \AA}$, 40kV, 40mA)。在上表 1 中, 值“ $2\theta [^\circ]$ ”表示以度计的衍射角, 且值“ $d [\text{\AA}]$ ”表示以 \AA 计的晶面间距。图 1 所示的强度以单位 cps(每秒钟计数)表示。

[0347] 为了允许实验误差, 应认为上述 2θ 值精确至 ± 0.1 度 2θ , 尤其 ± 0.05 度 2θ 。即, 当评定化合物 (I. 9) 的给定晶体样品是否为本发明的晶型时, 若实验上所观察到的样品的 2θ 值在上文所述的特征值 ± 0.1 度 2θ 内, 尤其若在该特征值 ± 0.05 度 2θ 内, 则应认为相同。

[0348] 由 DSC(差示扫描量热法)使用 DSC 821(Mettler Toledo)确定熔点。

[0349] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物或剂型包含化合物 (I. 9), 其中至少 50%重量化合物 (I. 9) 呈上文定义的晶型 (I. 9X) 形式。优选地, 在该组合物或剂型中, 至少 80%重量、更优选至少 90%重量化合物 (I. 9) 呈上文定义的晶型 (I. 9X) 形式。

[0350] 关于活性药物成份, 可发现药物组合物和剂型的溶出性质尤其受活性药物成份的粒度及粒径分布影响。在本发明的药物组合物和药物剂型中, 活性药物成份的粒径分布优选使得至少 90%的活性药物成份颗粒的粒度小于 $200 \mu\text{m}$, 即 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ (以体积分布计)。

[0351] 具体地, 关于式 (I) 的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物(尤其化合物 (I. 9) 或其晶型 (I. 9X)), 发现粒度(尤其粒度和粒径分布)会影响可生产性, 具体地, 颗粒过小(尤其太多过小颗粒(例如称为“细粉”, 即颗粒小于 $63 \mu\text{m}$))会因粘附或成膜而影响压片期间的可生产性。另一方面, 颗粒过大会不利地影响药物组合物和剂型的溶出性质且因此不利地影响生物利用度。下文公开粒径分布的优选范围。

[0352] 因此, 在一方面中, 在本发明的药物组合物和药物剂型中, 式 (I) 的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物、尤其化合物 (I. 9)、优选其晶型 (I. 9X) 的粒径分布(以体积计)优选使得至少 90%的活性药物成份的粒度小于 $200 \mu\text{m}$, 即 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$, 优选 $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 。粒径分布更优选使得 $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, 甚至更优选 $X_{90} \leq 90 \mu\text{m}$ 。此外, 粒径分布优选使得 $X_{90} \geq 1 \mu\text{m}$, 更优选 $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$, 甚至更优选 $X_{90} \geq 10 \mu\text{m}$ 。因此, 优选粒径分布使得 $1 \mu\text{m} \leq X_{90} < 200 \mu\text{m}$, 尤其 $1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, 更优选 $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$, 甚至更优选 $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$, 甚至更优选 $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 。优选实例为 $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$ 。另一优选实例为 $20 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ 。本发明的另一粒度为 $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$ 。本发明的另一粒度为 $60 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 。

[0353] 此外, 在本发明的药物组合物和药物剂型中, 式 (I) 的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物、尤其化合物 (I. 9)、优选其晶型 (I. 9X) 的粒径分布(以体积计)优选使得 $X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$, 更优选 $X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$, 甚至更优选 $X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$, 最优选 $X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$ 。此外, 粒径分布优选使得 $X_{50} \geq 1 \mu\text{m}$, 更优选 $X_{50} \geq 5 \mu\text{m}$, 甚至更优选 $X_{50} \geq 8 \mu\text{m}$ 。因此, 优选粒径分布使得 $1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$, 尤其 $1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$, 更优选 $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$, 甚至更优选 $5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ 。优选实例为 $8 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$ 。

[0354] 此外, 在本发明的药物组合物和药物剂型中, 式 (I) 的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物、尤其化合物 (I. 9)、优选其晶型 (I. 9X) 的粒径分布(以体积计)优选使得 $X_{10} \geq 0.1 \mu\text{m}$, 更优选 $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$, 甚至更优选 $X_{10} \geq 1 \mu\text{m}$, 尤其 $X_{10} \geq 2 \mu\text{m}$ 。另外, 粒径分布优选 $X_{10} \leq 10 \mu\text{m}$, 更优选 $X_{10} \leq 5 \mu\text{m}$ 。因此, 优选的粒径分布为 $0.5 \mu\text{m} \leq X_{10} \leq 10 \mu\text{m}$, 尤其 $1 \mu\text{m} \leq X_{10} \leq 5 \mu\text{m}$ 。

[0355] 因此,本发明的药物组合物或药物剂型优选特征在于上述特定粒径分布 X90、X50 和 / 或 X10 或以下实施方式中的一个:

实施方式	吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物, 尤其化合物(I.9)
1	$X90 < 200 \mu\text{m}$
2	$1 \mu\text{m} \leq X90 \leq 150 \mu\text{m}$
3	$5 \mu\text{m} \leq X90 \leq 150 \mu\text{m}$
4	$10 \mu\text{m} \leq X90 \leq 100 \mu\text{m}$
5	$X90 \leq 150 \mu\text{m}$ $1 \mu\text{m} \leq X50 \leq 75 \mu\text{m}$
6	$X90 \leq 150 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X50 \leq 50 \mu\text{m}$
7	$X90 \leq 150 \mu\text{m}$ $1 \mu\text{m} \leq X50 \leq 75 \mu\text{m}$ $X10 \geq 0.1 \mu\text{m}$
8	$X90 \leq 150 \mu\text{m}$ $5 \mu\text{m} \leq X50 \leq 50 \mu\text{m}$ $X10 \geq 0.5 \mu\text{m}$

[0357] 值 X90 是指使用激光衍射仪测量的 90% 的体积分布值。换言之,出于本发明的目的, X90 值表示根据体积分布, 90% 的量的颗粒所低于的粒度。类似地, 值 X50 是指使用激光衍射仪测量的 50% 的体积分布值 (中值)。换言之, 出于本发明的目的, X50 值表示根据体积分布, 50% 的量的颗粒所低于的粒度。类似地, 值 X10 是指使用激光衍射仪测量的 10% 的体积分布值。换言之, 出于本发明的目的, X10 值表示根据体积分布, 10% 的量的颗粒所低于的粒度。

[0358] 优选地, 上下文所有 X90、X50、X10 值均以体积计且通过激光衍射法 (尤其小角度激光散射, 即 Fraunhofer 衍射) 测定。实验部分中公开优选测试。激光衍射法对颗粒的体积灵敏且提供体积平均粒度, 若密度恒定, 则其等于重量平均粒度。本领域技术人员已知一种技术所得的粒径分布测定结果可与另一技术所得的结果相关, 例如根据经验的常规实验。或者, 可由显微法 (尤其电子显微法或扫描电子显微法) 测定药物组合物或剂型中的粒径分布。

[0359] 在下文中, 进一步详细描述本发明的药物组合物中的合适的赋形剂及载体。

[0360] 本发明的药物组合物通常包含一种或多种稀释剂、一种或多种崩解剂及任选的一种或多种粘合剂。一些赋形剂可同时具有两种或多种功能, 例如充当填充剂及粘合剂。

[0361] 本发明的合适的稀释剂 (还称为填充剂) 为例如乳糖, 尤其乳糖单水合物; 纤维素及衍生物, 例如粉状纤维素、微晶纤维素或硅化微晶纤维素、乙酸纤维素; 淀粉及衍生物, 例如预胶凝淀粉、玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、灭菌玉米淀粉; 氯化钠、碳酸钙、磷酸钙 (尤其磷酸氢钙)、硫酸钙、磷酸二钙或磷酸三钙、碳酸镁、氧化镁; 糖及衍生物, 例如糖果剂的糖 (confectioner's sugar)、果糖、蔗糖、葡聚糖结合剂 (dextrates)、糊精、D-山梨糖醇磺基丁醚 β -环糊精、右旋糖、聚右旋糖、海藻糖、麦芽糖、麦芽糖醇、甘露糖醇、麦芽糊精、山梨糖醇、菊糖、木糖醇、赤藻糖醇、异麦芽糖、高岭土及乳糖醇。优选稀释剂为乳糖单水合物及微晶纤维素。

[0362] 本发明的合适的崩解剂为例如粉状纤维素、交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、多库酯钠 (docusate sodium)、低取代的羟丙基纤维素、硅酸镁铝、微晶纤维素、波拉可林钾 (polacrillin potassium)、淀粉羟乙酸钠、淀粉, 尤其预胶凝淀粉及玉米淀粉。优选崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

[0363] 在本发明的情况下, 可使用药物组合物中一般采用的任何粘合剂。粘合剂为例如天然存在或半合成或全合成的聚合物, 选自阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、卡波姆 (carbomer)、羧甲基纤维素钠、角叉藻聚糖 (carrageenan)、邻苯二甲酸乙酸纤维素、长角豆 (ceratonia)、壳聚糖 (chitosan)、糖果剂的糖、共聚维酮 (copovidone)、聚维酮、棉籽油、葡聚糖结合剂、糊精、右旋糖、聚右旋糖、麦芽糊精、麦芽糖、纤维素及其衍生物 (例如微晶纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲纤维素 (纤维素羟丙基甲基醚))、淀粉及其衍生物 (例如预胶凝淀粉、羟丙基淀粉、玉米淀粉)、明胶、甘油二十二烷酸酯 (glycerylbehenate)、黄蓍胶、瓜尔胶 (guar gum)、氢化植物油、菊糖、泊洛沙姆 (poloxamer)、聚卡波菲 (polycarbophil)、聚氧化乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、N- 乙烯基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯的共聚物、聚甲基丙烯酸酯、聚乙二醇、海藻酸盐 (例如海藻酸钠)、明胶、蔗糖、葵花子油、玉米蛋白 (zein) 以及其衍生物及混合物。优选粘合剂为微晶纤维素及羟丙基纤维素。

[0364] 在一方面中, 通过使用细粉级粒度的粘合剂制备药物组合物或剂型来减少小颗粒的量。因此, 在一个实施方式中, 本发明组合物中的粘合剂为细粉级粒度的粘合剂, 且本发明提供包含式 (I) 的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物 (尤其化合物 (I. 9) 或其晶型 (I. 9X)) 及细粉级粒度的粘合剂的药物组合物。在一个实施方式中, 至少 99% (重量) 的粘合剂颗粒为 250 μm 或更小。在一个实施方式中, 至少 99.5% (重量) 的粘合剂颗粒为 250 μm 或更小。例如, 本发明组合物中的粘合剂为羟丙基纤维素 Klucel EXF。小粒度粘合剂的另一实例为 Copovidone Kollidon VA 64 fine。

[0365] 在一方面中, 本发明使用低粘度的羟丙基纤维素。可获得多种级别的具有不同分子量值 (例如 80,000、95,000、140,000、370,000、850,000 和 1,150,000) 的羟丙基纤维素。低分子量羟丙基纤维素具有低粘度, 高分子量羟丙基纤维素产生高粘度。对于本发明的药物组合物或剂型, 优选低粘度值的羟丙基纤维素。因此, 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物或剂型中使用分子量不超过 370,000 的羟丙基纤维素级别。在另一个实施方式中, 本发明的药物组合物或剂型中使用分子量不超过 140,000 的羟丙基纤维素级别。在另一个实施方式中, 本发明的药物组合物或剂型中使用分子量值为 80,000 或 95,000 的羟丙基纤维素级别。

[0366] 本发明的药物组合物还可包含一种或多种润滑剂。本发明的合适的润滑剂为硬脂酸以及其盐, 包括滑石、硬脂酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸镁、硬脂基富马酸钠、单硬脂酸甘油酯, 尤其为硬脂酸镁; 聚乙二醇, 尤其分子量在约 4400 至约 9000 范围内的聚乙二醇; 氢化蓖麻油; 脂肪酸, 例如富马酸; 和脂肪酸盐, 尤其其钙盐、镁盐、钠盐或钾盐, 例如二十二烷酸钙、硬脂酸钙、硬脂基富马酸钠或硬脂酸镁 (例如 (例如 HyQual[®], Mallinckrodt)); 甘油酯, 例如甘油二十二烷酸酯 (Compritol[®] 888)、Dynasan[®] 118 或 Boeson[®] VP。

[0367] 本发明的药物组合物还可包含一种或多种助流剂。本发明的合适的助流剂为二氧

化硅,尤其胶体二氧化硅(例如Aerosil®、Cab-O-Sil®);硬脂酸以及其盐,包括硬脂酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸镁;硅酸镁、硅酸钙、三硅酸镁及滑石。优选助流剂为胶体二氧化硅及滑石。

[0368] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包含

	量 (%重量)
[0369] 活性成份	0.5-25
一种或多种稀释剂	65-93
一种或多种粘合剂	1-5
一种或多种崩解剂	1-4
任选的其它添加剂	补足 100%

[0370] 在一方面中,活性成份为式(I)化合物,例如式(I.9)化合物或其晶型(I.9X)。

[0371] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包含

	量 (%重量)
[0372] 活性成份	0.5-25
一种或多种稀释剂	65-90
一种或多种粘合剂	1-5
一种或多种崩解剂	1-3
任选的其它添加剂	补足 100%

[0373] 在一方面中,活性成份为式(I)化合物,例如式(I.9)化合物或其晶型(I.9X)。

[0374] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包含

	量 (%重量)
[0375] 活性成分	0.5 - 17
一种或多种稀释剂	70 - 90
一种或多种粘合剂	1 - 5
一种或多种崩解剂	1 - 4
任选的其它添加剂	补足 100 %

[0376] 在一方面中,活性成份为式(I)化合物,例如式(I.9)化合物或其晶型(I.9X)。

[0377] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包含

	量 (%重量)
[0378] 活性成分	1 - 25
一种或多种稀释剂	69 - 93
一种或多种粘合剂	1 - 3
一种或多种崩解剂	1 - 3
任选的其它添加剂	补足 100 %

[0379] 在一方面中,活性成份为式(I)化合物,例如式(I.9)化合物或其晶型(I.9X)。

[0380] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包含

	量 (%重量)
活性成分	0.5 - 25
[0381] 乳糖单水合物	28 - 70
维晶纤维素	20 - 50
羟丙基纤维素	1 - 5
交联羧甲基纤维素钠	1 - 4
任选的其它添加剂	补足 100 %

[0382] 在一方面中,活性成份为式 (I) 化合物,例如式 (I. 9) 化合物或其晶型 (I. 9X)。

[0383] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包含

	量 (%重量)
活性成分	0.5 - 25
[0384] 乳糖单水合物	35 - 90
维晶纤维素	0 - 30
羟丙基纤维素	1 - 5
交联羧甲基纤维素钠	1 - 3
任选的其它添加剂	补足 100 %

[0385] 在一方面中,活性成份为式 (I) 化合物,例如式 (I. 9) 化合物或其晶型 (I. 9X)。

[0386] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包含

	量 (%重量)
活性成分	0.5 - 25
[0387] 乳糖单水合物	35 - 70
维晶纤维素	20 - 40
羟丙基纤维素	1 - 5
交联羧甲基纤维素钠	1 - 3
任选的其它添加剂	补足 100 %

[0388] 在一方面中,活性成份为式 (I) 化合物,例如式 (I. 9) 化合物或其晶型 (I. 9X)。

[0389] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包含

	量 (%重量)
活性成分	0.5 - 17
[0390] 乳糖单水合物	28 - 60
维晶纤维素	30 - 50
羟丙基纤维素	1 - 5
交联羧甲基纤维素钠	1 - 4
任选的其它添加剂	补足 100 %

[0391] 在一方面中,活性成份为式 (I) 化合物,例如式 (I. 9) 化合物或其晶型 (I. 9X)。

[0392] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物包含

	量 (%重量)
[0393] 活性成分	1 - 25
乳糖单水合物	39 - 63
维晶纤维素	20 - 40
羟丙基纤维素	1 - 5
交联羧甲基纤维素钠	1 - 3
任选的其它添加剂	补足 100 %

[0394] 在一方面中,活性成份为式 (I) 化合物,例如式 (I. 9) 化合物或其晶型 (I. 9X)。

[0395] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物中所述崩解剂与所述粘合剂的比例为 1.5 : 3.5 至 1 : 1 (重量 / 重量)。

[0396] 在一方面中,关于式 (I) 的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物,尤其化合物 (I. 9) 或其晶型 (I. 9X),发现活性成份的量影响药物组合物或剂型的可制造性,尤其高浓度的活性成份因在压片期间粘附或成膜而影响可制造性。因此,在一个实施方式中,活性成份占药物组合物重量的 25% 或 25% 以下。在另一个实施方式中,活性成份占药物组合物重量的 20% 或 20% 以下,优选 15% 或 15% 以下。活性成份优选占药物组合物重量的 0.5% 至 25%。活性成份更优选占药物组合物重量的 1.0% 至 20%。活性成份甚至更优选占药物组合物重量的 2.0% 至 15%。

[0397] 下文中描述本发明的药物剂型中欲采用的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物的量优选范围。这些范围是指就成人患者 (尤其例如体重为约 70kg 的人) 而言每天给予的量且可根据每天给予 2、3、4 次或 4 次以上及其它给药途径及患者年龄相应加以调整。剂量及量的范围针对活性成份计算。

[0398] 吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物 (尤其化合物 (I. 9) 或其晶型 (I. 9X)) 的优选量的范围为 0.5 至 100mg, 优选 0.5 至 50mg, 甚至更优选 1 至 25mg, 甚至更优选 5 至 25mg。吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物的优选剂量为例如 1mg、2mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、20mg、25mg 及 50mg。

[0399] 本发明的药物组合物可包含于片剂、胶囊或薄膜包衣片中。

[0400] 在一个实施方式中,包含本发明的药物组合物的片剂包含润滑剂,例如硬脂酸镁。该润滑剂在该片剂中的存在浓度可为 0.25-2%。

[0401] 在一个实施方式中,包含本发明的药物组合物的片剂包含助流剂,例如胶体二氧化硅。该助流剂在该片剂中的存在浓度可为 0.25-2%。

[0402] 本发明片剂可为薄膜包衣片。膜包衣通常占总组合物的 2-5% 重量,且优选包含成膜剂、增塑剂、抗粘着剂及任选的一种或多种色素。例示性包衣组合物可包含羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、聚乙二醇 (PEG)、滑石、二氧化钛及任选的氧化铁,包括氧化铁红和 / 或氧化铁黄。例如,本发明膜包衣包含 50% 羟丙甲纤维素、5% 聚乙二醇、24.75% 氧化钛、20% 滑石及 0.25% 氧化铁黄 (Opadry yellow 02B38190)。

[0403] 在一方面中,本发明膜包衣包含

	量 (%重量)
[0404] 成膜剂	30 - 70
一种或多种增塑剂	1 - 10
一种或多种抗粘着剂	5 - 30
一种或多种着色剂	0 - 30
任选的其它添加剂	补足 100 %

[0405] 在一个实施方式中,本发明的药物剂型的溶出性质使得在 45 分钟后,至少 75%重量、优选至少 80%重量、优选至少 90%重量的药物活性成份溶解。在另一个实施方式中,在 30 分钟后,至少 75%重量、优选至少 80%重量、优选至少 90%重量的药物活性成份溶解。在另一个实施方式中,在 15 分钟后,至少 65%重量、优选至少 75%重量、优选至少 80%重量、优选至少 90%重量的药物活性成份溶解。可在标准溶出度测试中测定溶出性质,例如 USP31-NF26S2,第 711 章(溶出度)的药典中所述。

[0406] 在一个实施方式中,本发明的药物剂型的崩解性质使得在 40 分钟内、或者在 30 分钟内、优选在 20 分钟内、更优选在 15 分钟内,甚至优选在 10 分钟内,药物剂型崩解。可在标准崩解测试中测定崩解性质,例如 USP31-NF26S2,第 701 章(崩解)的药典中所述。

[0407] 在一个实施方式中,对于药物成份,本发明的药物剂型的含量均一性较高,优选在 85 至 115%重量、更优选在 90 至 110%重量、甚至更优选在 95 至 105%重量范围内。可在标准测试中使用例如 10 种随机选择的药物剂型测定含量均一性,如药典中所述。

[0408] 可利用本领域技术人员熟知的方法制备例如片剂、胶囊或薄膜包衣片的本发明剂型。

[0409] 制备片剂的合适的方法包括压制呈粉末形式的药物组合物(即直接压制)或压制呈颗粒形式的药物组合物,且需要时,与额外的赋形剂一起压制。

[0410] 可利用本领域技术人员熟知的方法制备本发明的药物组合物的颗粒。使活性成份与赋形剂一起制粒的优选方法包括湿法制粒(例如高剪切湿法制粒或流化床湿法制粒)及干法制粒(还称为滚筒压制)。

[0411] 在湿法制粒步骤中,制粒液体为单独溶剂或一种或多种粘合剂于溶剂或溶剂混合物中的制剂。合适的粘合剂描述于上文中。实例为羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮及共聚维酮。合适的溶剂例如纯净水、乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮,优选为纯净水,包括其混合物。溶剂为不会残留于最终产物中的挥发性组份。预混合一种或多种活性成份与其它赋形剂(尤其一种或多种稀释剂及一种或多种崩解剂,一般不为润滑剂),且例如使用高剪切制粒机与制粒液体一起制粒。湿法制粒步骤之后一般为一个或多个干燥及筛分步骤。例如,接着可使用干燥箱或流化床干燥器进行干燥。

[0412] 经合适的筛网筛分干燥的颗粒。在任选添加其它赋形剂(尤其崩解剂、粘合剂、填充剂和/或助流剂,而非润滑剂)之后,在例如自由下落混合机(freefall blender)的合适的混合机中将混合物混合,随后添加一种或多种润滑剂(例如硬脂酸镁),且在混合机中最终混合。

[0413] 用于制备本发明的药物组合物的例示性湿法制粒步骤包括以下步骤:

[0414] (1) 在混合机中预混合活性成份与包括粘合剂的大部分赋形剂,获得预混合物;

- [0415] (2) 通过添加制粒液体（优选为纯净水）将步骤（1）的预混合物制粒；
- [0416] (3) 在流化床干燥器或干燥箱中干燥步骤（2）的颗粒；
- [0417] (4) 任选地干法筛分步骤（3）的干燥的颗粒；
- [0418] (5) 在混合机中混合步骤（4）的干燥的颗粒与如填充剂（还称为稀释剂）、粘合剂、崩解剂和 / 或助流剂的剩余赋形剂，获得主要混合物；
- [0419] (6) 在混合机中混合步骤（5）的主要混合物与润滑剂，获得最终混合物；
- [0420] (7) 通过在合适的压片机上压制步骤（6）的最终混合物将其压片，从而制得片芯；
- [0421] (8) 任选地用非功能性包衣对步骤（7）的片芯进行薄膜包衣。
- [0422] 在一方面中，发现在湿法制粒后提供一部分稀释剂（例如干添加料）会减少药物组合物或剂型制备期间的粘附和 / 或成膜。在湿法制粒后添加额外稀释剂还可改善剂型的物理稳定性（片剂硬度）。因此，在一个实施方式中，在本发明的湿法制粒步骤中，在湿法制粒后添加例如呈干添加料的稀释剂，例如在上述步骤（5）中。在一个实施方式中，湿法制粒后例如在上述步骤（5）中添加的稀释剂（例如干添加料）的量占片剂（不含膜包衣）重量的 1% 至 20%，优选占片剂（不含膜包衣）重量的 2.5% 至 10%。该稀释剂为例如微晶纤维素。该稀释剂可在上述步骤（1）及步骤（5）中添加。
- [0423] 在一方面中，本发明的药物组合物通过高剪切湿法制粒制备。
- [0424] 本发明还提供可通过上述方法获得的药物组合物。
- [0425] 用于制备药物组合物的本发明的例示性直接压制方法包括以下步骤：
- [0426] (1) 在混合机中预混合活性成份与大部分赋形剂，获得预混合物；
- [0427] (2) 任选地经筛网干法筛分预混合物，以分离凝聚颗粒且改善含量均一性；
- [0428] (3) 在混合机中混合步骤（1）或（2）的预混合物，任选地向混合物中添加剩余赋形剂且继续混合；
- [0429] (4) 通过在合适的压片机上压制步骤（3）的最终混合物将其压片，从而制得片芯；
- [0430] (5) 任选地用非功能性包衣对步骤（4）的片芯进行薄膜包衣。
- [0431] 本发明还提供可通过上述方法获得的药物组合物。
- [0432] 用于制备药物组合物的本发明的例示性干法制粒方法包括以下步骤：
- [0433] (1) 在混合机中混合活性成份与所有或部分赋形剂；
- [0434] (2) 在合适的滚筒压制机中压实步骤（1）的混合物；
- [0435] (3) 由合适的研磨或筛分步骤将步骤（2）期间获得的带状物碎成颗粒，优选为小颗粒；
- [0436] (4) 任选地在混合机中混合步骤（3）的颗粒与剩余赋形剂，获得最终混合物；
- [0437] (5) 通过在合适的压片机上压制步骤（3）的颗粒或步骤（4）的最终混合物将其压片，从而制得片芯；
- [0438] (6) 任选地用非功能性包衣对步骤（5）的片芯进行薄膜包衣。
- [0439] 在一个实施方式中，本发明颗粒的大小在 25 至 800 μm 、例如 40 μm 至 500 μm 范围内。可经由筛析（例如以音筛 (sonic sifter)）测量颗粒大小。在一个实施方式中，至少 80% 重量、至少 90% 重量或至少 95% 重量的颗粒在给定范围内。
- [0440] 在一个实施方式中，本发明的药物组合物或剂型在向受试者给予后（尤其向人给予后）显示独特的药代动力学性质，例如下文所述。

[0441] 因此,在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以 2.5mg 的剂量向空腹的人给予时,显示 40.3 至 96.3nmol/L 的 C_{max} ;和 283 至 677nmol*h/L 的 AUC。

[0442] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以 2.5mg 的剂量向空腹的人给予时,显示 52.9 至 66.6nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和 394 至 468nmol*h/L 的几何平均 AUC。

[0443] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以 5.0mg 的剂量向空腹的人给予时,显示 123 至 230nmol/L 的 C_{max} ;和 1,000 至 1,310nmol*h/L 的 AUC。

[0444] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以 10.0mg 的剂量向空腹的人给予时,显示 143 至 796nmol/L 的 C_{max} ;和 1,170 至 3,190nmol*h/L 的 AUC。

[0445] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以 10.0mg 的剂量向空腹的人给予时,显示 221 至 372nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和 1,690 至 2,660nmol*h/L 的几何平均 AUC。

[0446] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以 25.0mg 的剂量向空腹的人给予时,显示 334 至 1,030nmol/L 的 C_{max} ;和 2,660 至 7,640nmol*h/L 的 AUC。

[0447] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以 25.0mg 的剂量向空腹的人给予时,显示 490 至 709nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和 3,750 至 6,130nmol*h/L 的几何平均 AUC。

[0448] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以 50.0mg 的剂量向空腹的人给予时,显示 722 至 2,020nmol/L 的 C_{max} ;和 6,450 至 14,100nmol*h/L 的 AUC。

[0449] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以 50.0mg 的剂量向空腹的人给予时,显示 1,080 至 1,140nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和 8,310 至 8,460nmol*h/L 的几何平均 AUC_{0-inf} 。

[0450] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在向空腹的人给予时:

[0451] a) 在 2.5mg 的剂量下,显示:

[0452] i. 40.3 至 96.3nmol/L 的 C_{max} ;和

[0453] ii. 283 至 677nmol*h/L 的 AUC;和 / 或

[0454] b) 在 5.0mg 的剂量下,显示:

[0455] i. 123 至 230nmol/L 的 C_{max} ;和

[0456] ii. 1,000 至 1,310nmol*h/L 的 AUC;和 / 或

[0457] c) 在 10.0mg 的剂量下,显示:

[0458] i. 143 至 796nmol/L 的 C_{max} ;和

[0459] ii. 1,170 至 3,190nmol*h/L 的 AUC;和 / 或

[0460] d) 在 25.0mg 的剂量下,显示:

[0461] i. 334 至 1,030nmol/L 的 C_{max} ;和

[0462] ii. 2,660 至 7,640nmol*h/L 的 AUC;和 / 或

[0463] e) 在 50.0mg 的剂量下,显示:

[0464] i. 722 至 2,020nmol/L 的 C_{max} ;和

[0465] ii. 6,450 至 14,100nmol*h/L 的 AUC。

[0466] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在向空腹的人给予时:

[0467] a. 在 2.5mg 的剂量下,显示:

[0468] i. 52.9 至 66.6nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和

[0469] ii. 394 至 468nmol*h/L 的几何平均 AUC;和 / 或

[0470] b. 在 10.0mg 的剂量下,显示:

- [0471] i. 221 至 372nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和
- [0472] ii. 1, 690 至 2, 660nmol*h/L 的几何平均 AUC ;和 / 或
- [0473] c. 在 25. 0mg 的剂量下, 显示 :
- [0474] i. 490 至 709nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和
- [0475] ii. 3, 750 至 6, 130nmol*h/L 的几何平均 AUC ;和 / 或
- [0476] d. 在 50. 0mg 的剂量下, 显示 :
- [0477] i. 1, 080 至 1, 140nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和
- [0478] ii. 8, 310 至 8, 460nmol*h/L 的几何平均 AUC。
- [0479] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在以 2. 5mg 的单次剂量向空腹的人给予时, 显示 42. 8 至 81. 2nmol/L 的 C_{max} ;和 326 至 631nmol*h/L 的 AUC_{0-inf} 。
- [0480] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在以 2. 5mg 的单次剂量向空腹的人给予时, 显示 52. 9 至 61. 3nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和 394 至 468nmol*h/L 的几何平均 AUC_{0-inf} 。
- [0481] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在以 5. 0mg 的单次剂量向空腹的人给予时, 显示 123 至 230nmol/L 的 C_{max} ;和 1, 000 至 1, 310nmol*h/L 的 AUC_{0-inf} 。
- [0482] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在以 10. 0mg 的单次剂量向空腹的人给予时, 显示 143 至 796nmol/L 的 C_{max} ;和 1, 170 至 3, 190nmol*h/L 的 AUC_{0-inf} 。
- [0483] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在以 10. 0mg 的单次剂量向空腹的人给予时, 显示 221 至 372nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和 1, 690 至 2, 660nmol*h/L 的几何平均 AUC_{0-inf} 。
- [0484] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在以 25. 0mg 的单次剂量向空腹的人给予时, 显示 334 至 1, 030nmol/L 的 C_{max} ;和 2, 660 至 7, 170nmol*h/L 的 AUC_{0-inf} 。
- [0485] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在以 25. 0mg 的单次剂量向空腹的人给予时, 显示 490 至 709nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和 3, 750 至 6, 130nmol*h/L 的几何平均 AUC_{0-inf} 。
- [0486] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在以 50. 0mg 的单次剂量向空腹的人给予时, 显示 722 至 2, 020nmol/L 的 C_{max} ;和 6, 450 至 14, 100nmol*h/L 的 AUC_{0-inf} 。
- [0487] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在以 50. 0mg 的单次剂量向空腹的人给予时, 显示 1, 080 至 1, 140nmol/L 的几何平均 C_{max} ;和 8, 310 至 8, 460nmol*h/L 的几何平均 AUC_{0-inf} 。
- [0488] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在向空腹的人给予时 :
- [0489] a) 在 2. 5mg 的单次剂量下, 显示 :
- [0490] i. 42. 8 至 81. 2nmol/L 的 C_{max} ;和
- [0491] ii. 326 至 631nmol*h/L 的 AUC_{0-inf} ;和 / 或
- [0492] b) 在 5. 0mg 的单次剂量下, 显示 :
- [0493] i. 123 至 230nmol/L 的 C_{max} ;和
- [0494] ii. 1, 000 至 1, 310nmol*h/L 的 AUC_{0-inf} ;或
- [0495] c) 在 10. 0mg 的单次剂量下, 显示 :
- [0496] i. 143 至 796nmol/L 的 C_{max} ;和
- [0497] ii. 1, 170 至 3, 190nmol*h/L 的 AUC_{0-inf} ;和 / 或

- [0498] d) 在 25.0mg 的单次剂量下, 显示:
- [0499] i. 334 至 1,030nmol/L 的 C_{max} ; 和
- [0500] ii. 2,660 至 7,170nmol*h/L 的 AUC_{0-inf} ; 和 / 或
- [0501] e) 在 50.0mg 的单次剂量下, 显示:
- [0502] i. 722 至 2,020nmol/L 的 C_{max} ; 和
- [0503] ii. 6,450 至 14,100nmol*h/L 的 AUC_{0-inf} 。
- [0504] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在向空腹的人给予时:
- [0505] a. 在 2.5mg 的单次剂量下, 显示:
- [0506] i. 52.9 至 61.3nmol/L 的几何平均 C_{max} ; 和
- [0507] ii. 394 至 468nmol*h/L 的几何平均 AUC_{0-inf} ; 和 / 或
- [0508] b. 在 10.0mg 的单次剂量下, 显示:
- [0509] i. 221 至 372nmol/L 的几何平均 C_{max} ; 和
- [0510] ii. 1,690 至 2,660nmol*h/L 的几何平均 AUC_{0-inf} ; 和 / 或
- [0511] c. 在 25.0mg 的单次剂量下, 显示:
- [0512] i. 490 至 709nmol/L 的几何平均 C_{max} ; 和
- [0513] ii. 3,750 至 6,130nmol*h/L 的几何平均 AUC_{0-inf} ; 和 / 或
- [0514] d. 在 50.0mg 的单次剂量下, 显示:
- [0515] i. 1,080 至 1,140nmol/L 的几何平均 C_{max} ; 和
- [0516] ii. 8,310 至 8,460nmol*h/L 的几何平均 AUC_{0-inf} 。
- [0517] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在以 2.5mg 的多次剂量向空腹的人给予时, 显示 40.3 至 96.3nmol/L 的 $C_{max,ss}$; 和 283 至 677nmol*h/L 的 $AUC_{\tau,ss}$ 。
- [0518] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在以 10.0mg 的多次剂量向空腹的人给予时, 显示 166 至 479nmol/L 的 $C_{max,ss}$; 和 1,350 至 2,600nmol*h/L 的 $AUC_{\tau,ss}$ 。
- [0519] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在以 10.0mg 的多次剂量向空腹的人给予时, 显示 252 至 272nmol/L 的几何平均 $C_{max,ss}$; 和 1,850 至 2,000nmol*h/L 的几何平均 $AUC_{\tau,ss}$ 。
- [0520] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在以 25.0mg 的多次剂量向空腹的人给予时, 显示 443 至 907nmol/L 的 $C_{max,ss}$; 和 2,790 至 7,640nmol*h/L 的 $AUC_{\tau,ss}$ 。
- [0521] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在以 25.0mg 的多次剂量向空腹的人给予时, 显示 622 至 676nmol/L 的几何平均 $C_{max,ss}$; 和 4,640 至 4,890nmol*h/L 的几何平均 $AUC_{\tau,ss}$ 。
- [0522] 在一个实施方式中, 本发明的药物组合物在向空腹的人给予时:
- [0523] a) 在 2.5mg 的多次剂量下, 显示:
- [0524] i. 40.3 至 96.3nmol/L 的 $C_{max,ss}$; 和
- [0525] ii. 283 至 677nmol*h/L 的 $AUC_{\tau,ss}$; 和 / 或
- [0526] b) 在 10.0mg 的多次剂量下, 显示:
- [0527] i. 166 至 479nmol/L 的 $C_{max,ss}$; 和
- [0528] ii. 1,350 至 2,600nmol*h/L 的 $AUC_{\tau,ss}$; 和 / 或
- [0529] c) 在 25.0mg 的多次剂量下, 显示:

- [0530] i. 443 至 907nmol/L 的 $C_{\max, ss}$;和
- [0531] ii. 2,790 至 7,640nmol*h/L 的 $AUC_{\tau, ss}$ 。
- [0532] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在向空腹的人给予时:
- [0533] a. 在 10.0mg 的多次剂量下,显示:
- [0534] i. 252 至 272nmol/L 的几何平均 $C_{\max, ss}$;和
- [0535] ii. 1,850 至 2,000nmol*h/L 的几何平均 $AUC_{\tau, ss}$;和 / 或
- [0536] b. 在 25.0mg 的多次剂量下,显示:
- [0537] i. 622 至 676nmol/L 的几何平均 $C_{\max, ss}$;和
- [0538] ii. 4,640 至 4,890nmol*h/L 的几何平均 $AUC_{\tau, ss}$ 。
- [0539] 在另一实施方式中,本发明的药物组合物给予空腹的人时,显示 13 至 80nmol/L/mg 的剂量标准化的 $C_{\max, norm}$;和 106 至 306nmol*h/L/mg 的剂量标准化的 $AUC_{0-inf, norm}$ 。在一个实施方式中,所述药物组合物在 2.5mg 至 50mg 的活性物质的剂量范围显示所述剂量标准化的 $C_{\max, norm}$ 和所述剂量标准化的 $AUC_{0-inf, norm}$ 。
- [0540] 在另一实施方式中,本发明的药物组合物在以 5mg 至 25mg 的活性成分的范围给予空腹的人时,显示 13 至 80nmol/L/mg 的剂量标准化的 $C_{\max, norm}$;和 106 至 306nmol*h/L/mg 的剂量标准化的 $AUC_{0-inf, norm}$ 。
- [0541] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物给予空腹的人时,显示 20 至 37nmol/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $C_{\max, norm}$;和 150 至 266nmol*h/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $AUC_{0-inf, norm}$ 。在一个实施方式中,所述药物组合物在 2.5mg 至 50mg 的活性物质的剂量范围显示所述剂量标准化的几何平均 $C_{\max, norm}$ 和所述剂量标准化的几何平均 $AUC_{0-inf, norm}$ 。
- [0542] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以 5mg 至 25mg 的活性成分的范围给予空腹的人时,显示 20 至 37nmol/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $C_{\max, norm}$;和 150 至 266nmol*h/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $AUC_{0-inf, norm}$ 。
- [0543] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以单次剂量给予空腹的人时,显示 13 至 80nmol/L/mg 的剂量标准化的 $C_{\max, norm}$;和 106 至 287nmol*h/L/mg 的剂量标准化的 $AUC_{0-inf, norm}$ 。在一个实施方式中,所述药物组合物在 2.5mg 至 50mg 的活性物质的剂量范围以单次剂量给予空腹的人时显示所述剂量标准化的 $C_{\max, norm}$ 和所述剂量标准化的 $AUC_{0-inf, norm}$ 。
- [0544] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以 5mg 至 25mg 的活性成分的范围以单次剂量给予空腹的人时,显示 13 至 80nmol/L/mg 的剂量标准化的 $C_{\max, norm}$;和 106 至 287nmol*h/L/mg 的剂量标准化的 $AUC_{0-inf, norm}$ 。
- [0545] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以单次剂量给予空腹的人时,显示 20 至 37nmol/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $C_{\max, norm}$;和 150 至 266nmol*h/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $AUC_{0-inf, norm}$ 。在一个实施方式中,所述药物组合物在 2.5mg 至 50mg 的活性物质的剂量范围以单次剂量给予空腹的人时显示所述剂量标准化的几何平均 $C_{\max, norm}$ 和所述剂量标准化的几何平均 $AUC_{0-inf, norm}$ 。
- [0546] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以 5mg 至 25mg 的活性成分的范围以单次剂量给予空腹的人时,显示 20 至 37nmol/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $C_{\max, norm}$;和 150 至 266nmol*h/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $AUC_{0-inf, norm}$ 。
- [0547] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以多次剂量给予空腹的人时,显示 16

至 48nmol/L/mg 的剂量标准化的 $C_{\max, ss, norm}$;和 112 至 306nmol*h/L/mg 的剂量标准化的 $AUC_{\tau, ss, norm}$ 。在一个实施方式中,所述药物组合物在 2.5mg 至 25mg 的活性物质的剂量范围以多次剂量给予空腹的人时显示所述剂量标准化的 $C_{\max, ss, norm}$ 和所述剂量标准化的 $AUC_{\tau, ss, norm}$ 。

[0548] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物在以多次剂量给予空腹的人时,显示 25 至 27nmol/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $C_{\max, ss, norm}$;和 184 至 200nmol*h/L/mg 的剂量标准化的几何平均 $AUC_{\tau, ss, norm}$ 。在一个实施方式中,所述药物组合物在 2.5mg 至 25mg 的活性物质的剂量范围以多次剂量给予空腹的人时显示所述剂量标准化的几何平均 $C_{\max, ss, norm}$ 和所述剂量标准化的几何平均 $AUC_{\tau, ss, norm}$ 。

[0549] 当本发明涉及需要治疗或预防的患者时,其主要指人的治疗及预防,但药物组合物还可相应用于哺乳动物的兽医学中。在本发明范围中,成人患者优选为年龄为 18 岁及以上的人。

[0550] 如上文所述,通过给予本发明的药物组合物,且尤其鉴于其中 SGLT2 抑制剂的高 SGLT2 抑制活性,过量血糖经患者的尿液排出,使得体重可能不增加或甚至体重降低。因此,本发明的治疗或预防有利地适于需要该治疗或预防的患者,这些患者经诊断具有一种或多种选自以下的病症:超重及肥胖症,尤其 I 级肥胖症、II 级肥胖症、III 级肥胖症、内脏肥胖症及腹部肥胖症。此外,本发明的治疗或预防有利地适于禁忌体重增加的患者。与相应单一疗法或仅使用两种组合药物 (combination partner) 的疗法相比,本发明的药物组合物以及本发明方法使更多患者的 HbA1c 值降低至所需目标范围,例如 < 7% 且优选 < 6.5%,且治疗性处理时间更长。

[0551] 本发明的药物组合物及尤其其中的 SGLT2 抑制剂显示极佳血糖控制功效,尤其在降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和 / 或糖基化血红蛋白 (HbA1c) 方面。通过给予本发明的药物组合物,可实现 HbA1c 的降低等于或大于优选 0.5%,甚至更优选等于或大于 1.0%,且降低尤其在 1.0% 至 2.0% 范围内。

[0552] 此外,本发明的方法和 / 或用途有利地用于显示一种、两种或多种以下病症的患者:

[0553] (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于 110mg/dL,尤其大于 125mg/dL ;

[0554] (b) 餐后血浆葡萄糖等于或大于 140mg/dL ;

[0555] (c) HbA1c 值等于或大于 6.5%,尤其等于或大于 7.0%,尤其等于或大于 7.5%,甚至更尤其等于或大于 8.0%。

[0556] 本发明还公开药物组合物在用于改善患 II 型糖尿病或显示前期糖尿病的第一病征的患者的血糖控制中的用途。因此,本发明还包括糖尿病预防。因此,若在上述一种前期糖尿病病征出现后即使用本发明的药物组合物改善血糖控制,则可延迟或预防显性 II 型糖尿病发作。

[0557] 此外,本发明的药物组合物尤其适于治疗具有胰岛素依赖性的患者,即经胰岛素或胰岛素衍生物或胰岛素替代物或包含胰岛素或其衍生物或替代物的制剂治疗或将经其治疗或需要其治疗的患者。这些患者包括 II 型糖尿病患者及 I 型糖尿病患者。

[0558] 因此,根据本发明的一个优选实施方式,提供在有需要的患者中改善血糖控制和 / 或降低空腹血浆葡萄糖、餐后血浆葡萄糖和 / 或糖基化血色素 HbA1c 的方法,该患者经诊断患有葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、胰岛素抵抗、代谢综合征和 / 或 II 型或

I 型糖尿病,其特征在于向患者给予本发明的药物组合物或药物剂型。

[0559] 根据本发明的另一优选实施方式,提供作为饮食及运动的辅助手段的改善 II 型糖尿病患者、尤其成人患者的血糖控制的方法。

[0560] 可发现,通过使用本发明的药物组合物,即使在血糖控制不充分的患者中,尤其在尽管已进行抗糖尿病药治疗、例如尽管已进行最大推荐或耐受剂量的二甲双胍剂口服单一疗法治疗但血糖控制仍不充分的患者中,还能实现血糖控制的改善。二甲双胍的最大推荐剂量为例如每天 2000mg 或每天三次 850mg 或其任何等效量。

[0561] 因此,本发明的方法和 / 或用途有利地用于显示一种、两种或多种以下病症的患者:

[0562] (a) 使用单独饮食及运动但血糖控制仍不充分;

[0563] (b) 尽管已进行二甲双胍的口服单一疗法,尤其尽管已进行最大耐受剂量的二甲双胍的口服单一疗法,但血糖控制仍不充分;

[0564] (c) 尽管已进行另一抗糖尿病药的口服单一疗法,尤其尽管已进行最大耐受剂量的另一抗糖尿病药的口服单一疗法,但血糖控制仍不充分。

[0565] 通过给予本发明 SGLT2 抑制剂所致的血糖含量降低与胰岛素无关。因此,本发明的药物组合物尤其适于治疗经诊断患有的一种或多种以下病症的患者:

[0566] - 胰岛素抵抗,

[0567] - 高胰岛素血症,

[0568] - 前期糖尿病,

[0569] -II 型糖尿病,尤其晚期 II 型糖尿病,

[0570] -I 型糖尿病。

[0571] 此外,本发明的药物组合物尤其适于治疗经诊断患有的一种或多种以下病症的患者:

[0572] (a) 肥胖症(包括 I 级、II 级和 / 或 III 级肥胖症)、内脏肥胖症和 / 或腹部肥胖症,

[0573] (b) 甘油三酯血液含量 $\geq 150\text{mg/dL}$,

[0574] (c) 女性患者 HDL-胆固醇血液含量 $< 40\text{mg/dL}$ 和男性患者 $< 50\text{mg/dL}$,

[0575] (d) 收缩压 $\geq 130\text{mm Hg}$ 且舒张压 $\geq 85\text{mm Hg}$,

[0576] (e) 空腹血糖含量 $\geq 110\text{mg/dL}$ 。

[0577] 认为经诊断患有葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖异常(IFG)、胰岛素抵抗和 / 或代谢综合征的患者发展心血管疾病(例如心肌梗塞、冠心病、心脏功能不全、血栓栓塞事件)的风险增加。本发明的血糖控制可使得心血管风险降低。

[0578] 本发明的药物组合物显示良好的安全性状况。因此,本发明的治疗或预防对禁忌使用另一抗糖尿病药(例如二甲双胍)的单一疗法和 / 或对治疗剂量的这些药物不耐受的患者可能有利。本发明的治疗或预防尤其对显示一种或多种以下病症或具有风险增加的一种或多种以下病症的患者可能有利:肾功能不全或肾病、心脏病、心力衰竭、肝病、肺病、乳酸性酸中毒的分解代谢状态(catabolytic state)和 / 或危险、或怀孕期或哺乳期女性患者。

[0579] 此外,发现给予本发明的药物组合物无低血糖症风险或低血糖症风险低。因此,本

发明的治疗或预防对显示低血糖症或患低血糖症的风险增加的患者还可能有利。

[0580] 本发明的药物组合物尤其适于在 II 型糖尿病患者中长期治疗或预防上下文所述的疾病和 / 或病症, 尤其适于其长期血糖控制。

[0581] 如上下文所用的术语“长期”表示对患者的治疗或向患者给药的时间长于 12 周, 优选长于 25 周, 甚至更优选长于 1 年。

[0582] 因此, 本发明的一个尤其优选实施方式提供改善 (尤其长期改善) II 型糖尿病患者、尤其晚期 II 型糖尿病患者、尤其还经诊断患有超重、肥胖症 (包括 I 级、II 级和 / 或 III 级肥胖症)、内脏肥胖症和 / 或腹部肥胖症的患者们的血糖控制的治疗方法 (优选口服疗法)。

[0583] 应当理解, 欲向患者给予且在本发明治疗或预防中需要使用的本发明的药物组合物的量将随给药途径、需要治疗或预防的病症的性质及严重程度、患者年龄、体重及身体状况、伴随药物而变化, 且最终将由住院医师 (attendant physician) 决定。然而, 一般而言, 药物组合物或剂型中所包括的本发明 SGLT2 抑制剂的量足以在其给予时改善待治疗患者的血糖控制。

[0584] 下文中描述本发明的药物组合物及本发明方法及用途中欲采用的 SGLT2 抑制剂的量的优选范围。这些范围是指就成人患者 (尤其例如体重为约 70kg 的人) 而言每天给予的量且可根据每天给予 2、3、4 次或 4 次以上及其它给药途径及患者年龄相应加以调整。在本发明范围内, 药物组合物优选口服给予。其它给药形式也可能且描述于下文中。一种或多种包含 SGLT2 抑制剂的剂型优选为口服剂型或一般熟知的剂型。

[0585] 一般而言, 本发明的药物组合物及方法的 SGLT2 抑制剂的量优选在一般针对使用该 SGLT2 抑制剂的单一疗法推荐的量。

[0586] SGLT2 抑制剂的优选剂量范围为每天 0.5mg 至 200mg, 甚至更优选每天 1 至 100mg, 最优选每天 1 至 50mg。优选口服给药。因此, 药物组合物可包含上文所述的量, 尤其 1 至 50mg 或 1 至 25mg, 甚至更优选 5 至 25mg。具体剂量规格 (例如每片剂或胶囊) 为例如 1、2、2.5、5、7.5、10、12.5、15、20、25 或 50mg 的 SGLT2 抑制剂, 例如式 (I) 化合物, 尤其化合物 (I.9) 或其晶型 (I.9X)。活性成份的施用可每天进行多达 3 次, 优选每天 1 或 2 次。

[0587] 呈各别或多个剂型、优选呈试剂盒的药物组合物适用于组合疗法中, 以灵活地满足患者的个别治疗需要。

[0588] 根据第一实施方式, 优选的试剂盒包含第一容器, 该容器含有包含 SGLT2 抑制剂及至少一种药学上可接受的载体的剂型。

[0589] 本发明的另一方面为一种制品, 其包含本发明的呈独立剂型的药物组合物及标签或药品说明书, 该标签或药品说明书包含独立剂型以组合或交替给予的说明。

[0590] 根据第一实施方式, 制品包含 (a) 包含本发明 SGLT2 抑制剂的药物组合物; 和 (b) 标签或药品说明书, 其包含给药的说明。

[0591] 本发明的药物组合物的所需剂量方便地以每天一次提供或以适当间隔给予的分次剂量 (例如每天两次、三次或三次以上剂量) 提供。

[0592] 药物组合物可经配方以用于呈液体或固体形式或呈适于通过吸入或吹入给予的形式口服、经直肠、经鼻、局部 (包括含服及舌下)、经皮、经阴道或肠胃外 (包括肌肉内、皮下及静脉内) 给予。优选口服给予。若适宜, 则制剂宜呈不连续剂量单元, 且可由药物领域

中熟知的任何方法制备。所有方法均包括以下步骤：使活性成份与一种或多种药学上可接受的载体（如液体载体或细粉状固体载体或两者）结合，且接着在适当时候使产品成形为所需制剂。

[0593] 药物组合物可经配方呈以下形式：片剂、颗粒剂、细颗粒剂、散剂、胶囊、小胶囊、软胶囊、丸剂、口服溶液、糖浆、干糖浆、咀嚼片、糖衣片、泡腾片、滴剂、悬浮液、速溶片、口服快速分散片等。

[0594] 本发明的药物组合物和剂型可使用 PVC- 泡罩、PVDC- 泡罩、PVC/PVDC- 泡罩或防潮包装材料（例如铝箔泡罩包装、铝 / 铝泡罩、透明或不透明的具有药袋的聚合物泡罩、聚丙烯管、玻璃瓶、PP 瓶和 HDPE 瓶，其任选含有防儿童开启特征 (child-resistant feature) 或显窃起 (tamper evident)) 进行包装。内包装材料可包括干燥剂（例如分子筛或硅胶）以提高活性药物成分的化学稳定性。不透明包装（例如着色泡罩材料、管、棕色玻璃瓶等）可通过降低光降解用于延长活性药物成分的贮存期。

[0595] 药物组合物及剂型优选包含一种或多种药学上可接受的载体。其必须“可接受”，意思是指与制剂的其它成份相容且对其接受者无害。药学上可接受的载体的实例为本领域技术人员所知。

[0596] 适于口服给予的药物组合物宜呈不连续单元形式，例如胶囊，包括各含有预定量的活性成份的软明胶胶囊、扁囊剂或片剂；散剂或颗粒剂；溶液、悬浮液或乳液，例如糖浆、酏剂或自乳化传递系统 (SEDDS)。活性成份还可呈大丸剂 (bolus)、药糖剂 (electuary) 或糊剂形式。用于口服给予的片剂及胶囊可含有熟知赋形剂，例如粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂或润湿剂。可根据此项技术中熟知的方法包衣片剂。口服液体制剂可呈以下形式，例如水性或油性悬浮液、溶液、乳液、糖浆或酏剂；或可呈在使用前以水或其它合适的媒介复原的干燥产品。这些液体制剂可含有熟知添加剂，例如悬浮剂、乳化剂、非水性媒介（其可包括食用油）或防腐剂。

[0597] 本发明的药物组合物还可配方用于肠胃外给药（例如通过注射，例如快速静脉注射或连续输注），且可呈添加防腐剂的安瓿、预填充注射器、小体积输注或多剂量容器中的单位剂型。组合物可采用例如于油性或水性媒介中的悬浮液、溶液或乳液的形式且可含有例如悬浮剂、稳定剂和 / 或分散剂的配方剂。或者，活性成份可呈通过无菌分离无菌固体或通过自溶液冻干获得的散剂形式，其在使用前以合适的媒介（例如无菌无热原水）重构。

[0598] 载体为固体的适于直肠给药的药物组合物最优选呈单位剂量的栓剂形式。合适的载体包括可可脂及本领域中通常使用的其它材料，且栓剂宜通过混合活性化合物与软化或熔融载体，随后冷却且在模具中成形形成。

[0599] 本发明的药物组合物及方法显示治疗及预防上文所述的那些疾病及病症的有利作用。可发现例如关于功效、剂量规格、剂量频率、药效学特性、药代动力学特性、较少不良反应、便利性、顺应性等的有利作用。

[0600] 本领域技术人员已知制备本发明 SGLT2 抑制剂及其前药的方法。有利地，本发明化合物使用包括上文引用的专利申请文献中所述的合成方法制备。优选制备方法描述于 WO2006/120208 及 WO 2007/031548 中。关于化合物 (I.9)，有利的结晶形式描述于国际专利申请 WO 2006/117359 中，将其全文引入本文作为参考。

[0601] 活性成份可呈药学上可接受的盐形式。药学上可接受的盐包括（但不限于）例如

无机酸的盐,该无机酸如盐酸、硫酸及磷酸;有机羧酸的盐,该有机羧酸如草酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、苯甲酸、马来酸、富马酸、酒石酸、琥珀酸及谷氨酸,及有机磺酸的盐,该有机磺酸如甲烷磺酸及对甲苯磺酸。可通过在溶剂及分解剂中混合适当量及比例的化合物与酸形成盐。其还可通过与其它盐形式进行阳离子或阴离子交换获得。

[0602] 活性成份或其药学上可接受的盐可呈例如水合物或醇加合物 (alcoholadduct) 的溶剂合物形式。

[0603] 可由本领域中已知的动物模型测试本发明范围内的任何上述药物组合物及方法。在下文中,描述适于评估本发明的药物组合物及方法的药理学相关特性的体内实验:

[0604] 在如 db/db 小鼠、ob/ob 小鼠、Zucker Fatty (fa/fa) 大鼠 或 Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 大鼠的遗传高胰岛素血症性或糖尿病性动物中测试本发明的药物组合物及方法。此外,其可在如经链脲霉素 (streptozotocin) 预处理的 Han Wistar 或 Sprague Dawley 大鼠的实验诱发糖尿病的动物中进行测试。

[0605] 可在上文所述动物模型中的口服葡萄糖耐量试验中,在单次给予 SGLT2 抑制剂后测试本发明的对血糖控制的作用。在禁食过夜动物中进行口服葡萄糖刺激 (challenge) 之后,跟踪调查血糖的时程。例如与另一单一疗法相比,如峰葡萄糖浓度降低或葡萄糖 AUC 降低所测量,本发明的药物组合物显著改善了葡萄糖波动。此外,在上述动物模型中多次给予 SGLT2 抑制剂之后,可通过测量血液中的 HbA1c 值测定对血糖控制的作用。例如与另一单一疗法或双重组合疗法相比,本发明的药物组合物显著降低了 HbA1c。

[0606] 在上文所述动物模型中的口服葡萄糖耐量试验中单次给药后,可显示本发明的治疗可改善对胰岛素的依赖。在禁食过夜动物中进行葡萄糖刺激之后,跟踪调查血浆胰岛素的时程。

[0607] 可通过在空腹或餐后状态下测量上文所述动物模型的血浆中的活性 GLP-1 含量,以确定单次或多次给药后本发明的治疗导致的这些含量的增加。同样,可在相同条件下测量血浆中高血糖素含量的降低。

[0608] 可在上文所述动物模型中多次给药后,通过测量胰岛素含量增加、或通过胰腺切片的免疫组织化学染色后通过形态学分析测量增加的 β 细胞质量、或通过测量经分离胰岛中增加的葡萄糖刺激的胰岛素分泌来确定本发明 SGLT2 抑制剂对 β 细胞再生及新生的作用。

实施例

[0609] 药理学实施例

[0610] 以下实施例显示本发明的药物组合物对血糖控制的有益作用。

[0611] 实施例 1:

[0612] 根据第一实施例,在禁食过夜的 9 周龄雄性 Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 大鼠 (ZDF/Cr1-Lepr^{fa}) 中进行口服葡萄糖耐量试验。通过尾部取血获得给药前血液样品。用血糖仪测量血糖,且将动物随机分组用于血糖测试 (每组 n = 5)。随后,各组接受单次口服给予的单独媒介 (含有 3mM HCl 及 0.015% Polysorbat 80 的 0.5% 羟乙基纤维素水溶液) 或含有 SGLT2 抑制剂的媒介。在给予化合物之后 30 分钟,动物接受口服葡萄糖负荷 (2g/kg)。葡萄糖刺激后 30 分钟、60 分钟、90 分钟、120 分钟及 180 分钟,测量尾部血液中的血糖。通

过计算反应性葡萄糖 AUC 来定量葡萄糖波动。数据以平均值 \pm SEM 表示。使用双向非配对学生 t 检验 (Student's t test) 来统计比较对照组与活性组。

[0613] 代表性实验显示于图 3A 及 3B 中。以每千克体重 0.3mg、3mg 或 30mg 的剂量向 ZDF 大鼠口服给予化合物 (I.9) (1-氯-4-(β -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯)。动物接着接受口服葡萄糖推注 (bolus) 且所得葡萄糖-时间曲线显示于图 3A 中。经基线校正的葡萄糖-时间曲线的曲线下面积显示于图 3B 中。化合物 (I.9) 在 0.3mg/kg 下使葡萄糖波动减少了 15% (不显著), 在 3mg/kg 下减少了 62% ($p < 0.001$) 且在 30mg/kg 下减少了 89% ($p < 0.001$)。

[0614] 实施例 2:

[0615] 根据第二个实施例, 在体重为约 200g 的禁食过夜雄性 Sprague Dawley 大鼠 (Cr1:CD(SD)) 中进行口服葡萄糖耐量试验。通过尾部取血获得给药前血液样品。以血糖仪测量血糖, 且将动物随机分组用于血糖测试 (每组 $n = 5$)。随后, 各组接受单次口服给予的单独媒介 (含有 0.015% Polysorbate 80 的 0.5% 羟乙基纤维素水溶液) 或含有 SGLT2 抑制剂的媒介。在给药化合物之后 30 分钟, 动物接受口服葡萄糖负荷 (2g/kg)。葡萄糖刺激之后 30 分钟、60 分钟、90 分钟及 120 分钟, 测量尾部血液中的血糖。通过计算反应性葡萄糖 AUC 来定量葡萄糖波动。数据以平均值 \pm S.E.M 表示。由学生 t 检验法进行统计比较。

[0616] 实施例 3: 治疗前期糖尿病

[0617] 可使用临床研究测试本发明的药物组合物在治疗以病理性空腹葡萄糖和 / 或葡萄糖耐量降低为特征的前期糖尿病中的功效。在较短时期 (例如 2-4 周) 的研究中, 通过在研究的治疗时期结束后测定空腹葡萄糖值和 / 或餐后或负荷测试 (在既定进餐后的口服葡萄糖耐量试验或食物耐受性测试) 后的葡萄糖值, 且将其与研究开始之前的这些值和 / 或安慰剂组的这些值比较来检验治疗成功性。此外, 可在治疗之前及之后测定果糖胺 (fructosamine) 值, 且与初始值和 / 或安慰剂值比较。空腹或非空腹葡萄糖含量的显著降低证实治疗功效。在较长时期 (12 周或 12 周以上) 的研究中, 通过测定 HbA1c 值、与初始值和 / 或安慰剂组值比较来测试治疗成功性。与初始值和 / 或安慰剂值相比, HbA1c 值的显著改变证明了本发明组合物用于治疗前期糖尿病的功效。

[0618] 实施例 4: 预防显性 II 型糖尿病

[0619] 治疗病理性空腹葡萄糖和 / 或葡萄糖耐量降低 (前期糖尿病) 患者还追求预防转变成显性 II 型糖尿病的目标。可在比较性临床研究中调查治疗功效, 其中以本发明的药物组合物或安慰剂或非药物疗法或其它药物经超长时期 (例如 1-5 年) 的治疗前期糖尿病患者。在治疗期间及治疗结束时, 通过测定空腹葡萄糖和 / 或负荷测试 (例如 oGTT) 进行检验, 以确定多少患者显示显性 II 型糖尿病, 即空腹葡萄糖含量 $> 125\text{mg/dl}$ 和 / 或根据 oGTT 的 2 小时值 $> 199\text{mg/dl}$ 。与一种其它形式的治疗相比, 以本发明的药物组合物治疗时, 显示显性 II 型糖尿病患者数量的显著减少, 证明了预防自前期糖尿病转变成显性糖尿病的功效。

[0620] 实施例 5: 治疗 II 型糖尿病

[0621] 以本发明的药物组合物治疗 II 型糖尿病患者, 除了对葡萄糖代谢状况产生快速改善外, 还长期预防代谢状况恶化。可在以本发明的药物组合物治疗较长时期 (例如 3 个月至 1 年或甚至 1 至 6 年) 以及与其它抗糖尿病药物治疗的患者比较的患者中观察到此

结果。若观察到空腹葡萄糖和 / 或 HbA1c 值未增加或仅略有增加,则证据表明与以其它抗糖尿病药物治疗的患者相比,治疗成功。若与以其它药物治疗的患者相比,显著较小百分比的以本发明的药物组合物治疗的患者的葡萄糖代谢状况恶化(例如 HbA1c 值增至 > 6.5% 或 > 7%) 至指示需要以额外的口服抗糖尿病药物或胰岛素或胰岛素类似物治疗的程度,则进一步获得证据表明治疗成功。

[0622] 实施例 6 :治疗胰岛素抵抗

[0623] 在不同时间长度(例如 2 周至 12 个月)的临床研究中,使用高胰岛素血症性 - 正常血糖钳夹研究来检验治疗成功性。与初始值或安慰剂组、或给予不同疗法的组相比,在研究结束时葡萄糖输注速率显著升高,证明了本发明的药物组合物治疗胰岛素抵抗的功效。

[0624] 实施例 7 :治疗高血糖症

[0625] 在不同时间长度(例如 1 天至 24 个月)的临床研究中,通过测定空腹葡萄糖或非空腹葡萄糖(例如餐后或 oGTT 负荷测试后或限定进餐后)检验在高血糖症患者中的治疗成功性。与初始值或安慰剂组、或给予不同疗法的组相比,在研究期间或研究结束时这些葡萄糖值显著降低,证明了本发明的药物组合物治疗高血糖症的功效。

[0626] 实施例 8 :预防微血管或大血管并发症

[0627] 以本发明的药物组合物治疗 II 型糖尿病或前期糖尿病患者,预防或减少了微血管并发症(例如糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性肾病、糖尿病足、糖尿病性溃疡)或大血管并发症(例如心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉阻塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常、血管再狭窄)或降低了发展这些并发症的风险。以本发明的药物组合物长期(例如 1-6 年)治疗 II 型糖尿病或前期糖尿病患者,且与已经以其它抗糖尿病药物或安慰剂治疗的患者比较。与以其它抗糖尿病药物或安慰剂治疗的患者相比,单发性或多发性并发症的数量较少,表明治疗成功。在大血管事件、糖尿病足和 / 或糖尿病性溃疡的情形中,通过既往病史及多种测试方法计算数量。在糖尿病性视网膜病变的情形中,通过对眼底进行电脑控制的照明及评估或其它眼科方法来确定治疗成功性。在糖尿病性神经病变的情形中,除了既往病史及临床检验之外,还可使用例如校准的音叉测量神经传导速率。关于糖尿病性肾病,可在研究开始之前、研究期间及研究结束时研究以下参数:白蛋白分泌、肌酸酐清除率、血清肌酸酐值、血清肌酸酐值加倍所用的时间、直至必须透析所用的时间。

[0628] 实施例 9 :治疗代谢综合征

[0629] 可在不同时间长度(例如 12 周至 6 年)的临床研究中通过测定空腹葡萄糖或非空腹葡萄糖(例如餐后或 oGTT 负荷测试后或限定进餐后)或 HbA1c 值来测试本发明的药物组合物的功效。与初始值或安慰剂组、或给予不同疗法的组相比,在研究期间或研究结束时这些葡萄糖值或 HbA1c 值显著降低,证明了活性物质治疗代谢综合征的功效。其实例为与研究开始时的初始值或以安慰剂或不同疗法治疗的患者组相比,收缩压和 / 或舒张压降低、血浆甘油三酯降低、总胆固醇或 LDL 胆固醇降低、HDL 胆固醇升高或体重降低。

[0630] 制剂实施例

[0631] 以下可类似本领域中已知的方法获得的制剂实施例用于更详细地例示本发明,而非将本发明局限制于这些实施例的内容。术语“活性物质”是指本发明的 SGLT-2 抑制剂,尤其是式 (I) 化合物,例如式 (I.9) 化合物或其晶型 (I.9X)。

[0632] 用如针磨机 (pin-mill) 或喷射研磨机 (jet-mill) 的合适的研磨机研磨活性药物成份或活性物质, 即化合物 (I. 9), 优选为晶型 (I. 9X), 以在制备药物组合物或剂型之前获得所需粒径分布。

[0633] 下表显示本发明的优选活性药物成份的典型粒径分布值 X90、X50 及 X10 的实施例。

[0634] 典型粒径分布结果

	活性物质 第 1 批	活性物质 第 2 批
[0635] X10	1.8 μm	1.7 μm
X50	18.9 μm	12.1 μm
X90	45.3 μm	25.9 μm

[0636] 实施例 1 : 每 10ml 含有 50mg 活性物质的干燥安瓿

[0637] 组成 :

[0638] 活性物质 50.0mg

[0639] 甘露糖醇 50.0mg

[0640] 注射用水 补足 10.0ml

[0641] 制备 :

[0642] 将活性物质及甘露糖醇溶解于水中。封装后, 将溶液冷冻干燥。为了制得即用型溶液, 将产物溶解于注射用水中。

[0643] 实施例 2 : 每 2ml 含有 25mg 活性物质的干燥安瓿

[0644] 组成 :

[0645] 活性物质 25.0mg

[0646] 甘露糖醇 100.0mg

[0647] 注射用水 补足 2.0ml

[0648] 制备 :

[0649] 将活性物质及甘露糖醇溶解于水中。封装后, 将溶液冷冻干燥。为了制得即用型溶液, 将产物溶解于注射用水中。

[0650] 实施例 3 : 含有 50mg 活性物质的片剂

[0651] 组成 :

[0652] (1) 活性物质 50.0mg

[0653] (2) 甘露糖醇 98.0mg

[0654] (3) 玉米淀粉 50.0mg

[0655] (4) 聚乙烯吡咯烷酮 15.0mg

[0656] (5) 硬脂酸镁 2.0mg

[0657] 215.0mg

[0658] 制备 :

[0659] 将 (1)、(2) 及 (3) 与 (4) 的水溶液混合在一起并制粒。向干燥的制粒材料中添加 (5)。由此混合物压制片剂, 这些片剂为双平面的、双侧有刻面且在一侧上有分割凹痕。

[0660] 片剂直径 : 9mm。

[0661] 实施例 4 :含有 50mg 活性物质的胶囊

[0662] 组成 :

[0663] (1) 活性物质 50.0mg

[0664] (2) 干燥玉米淀粉 58.0mg

[0665] (3) 甘露糖醇 50.0mg

[0666] (4) 硬脂酸镁 2.0mg

[0667] 160.0mg

[0668] 制备 :

[0669] 将 (3) 与 (1) 研磨。在剧烈混合下,将此研磨物添加至 (2) 与 (4) 的混合物中。在胶囊填充机中将此粉末混合物封装至 3 号硬明胶胶囊中。

[0670] 实施例 5 :含有 2.5mg、5mg、10mg、25mg、50mg 活性物质的片剂

[0671]

活性物质	2.5 mg 毫克/片	5 mg 毫克/片	10 mg 毫克/片	25 mg 毫克/片	50 mg 毫克/片
湿法制粒					
活性物质	2.5000	5.0000	10.00	25.00	50.00
乳糖单水合物	40.6250	81.2500	162.50	113.00	226.00
微晶纤维素	12.5000	25.0000	50.00	40.00	80.00
羟丙基纤维素	1.8750	3.7500	7.50	6.00	12.00
交联羧甲基纤维素钠	1.2500	2.5000	5.00	4.00	8.00
纯净水	适量	适量	适量	适量	适量
干添加料					
微晶纤维素	3.1250	6.2500	12.50	10.00	20.00
胶体二氧化硅	0.3125	0.6250	1.25	1.00	2.00
硬脂酸镁	0.3125	0.6250	1.25	1.00	2.00
总核心	62.5000	125.0000	250.00	200.00	400.00
膜包衣					
膜包衣预混合物	2.5000	4.0000	7.00	6.00	9.00
纯净水	适量	适量	适量	适量	适量
总计	65.000	129.000	257.00	206.00	409.00

[0672] 实施例 6 :(a) 片剂制备步骤

[0673] 上述实施例 5 的片剂例如按照下述进行制备。

[0674]

步骤	设备	原料	操作	步骤中控制
1	筛网、混合机及高剪切制粒机	活性物质	混合	
		羟丙基纤维素(经筛分)		
		交联羧甲基纤维素钠		
		一部分微晶纤维素(PH102)		
		乳糖单水合物		
2	高剪切制粒机	纯净水	制粒	
3	流化床干燥器		排放至干燥器上且干燥	在 100°C, LOD ≤ 2.0%, 优选 ≤ 1.5%
4	研磨机		干法研磨	
5	研磨机、混合机	胶体二氧化硅+微晶纤维素(PH102)	混合	
6	研磨机、混合机	硬脂酸镁	混合	
			最终片剂混合物	
7	压片机		压制成片剂	片剂重量、高度、抗压强度、脆碎度、崩解
			片芯	
8	浆法搅拌器 转鼓包衣机	于水中的悬浮膜包衣系统及混合物	薄膜包衣	
			最终薄膜包衣片	片剂重量、高度、抗压强度、崩解

[0675] 实施例 6 : (b) 片剂制备步骤

[0676] 上述实施例 5 的片剂例如按照下述进行制备。

[0677]

步骤	设备	原料	操作	步骤中控制
1	筛网、混合机及高剪切制粒机	乳糖单水合物	混合	
		活性物质		
		交联羧甲基纤维素钠		
		羟丙基纤维素		
		一部分微晶纤维素 (PH102)		
2	高剪切制粒机	纯净水	制粒	
3	流化床干燥器		排放至干燥器上且干燥	在 100℃, LOD ≤ 2.0%, 优选 ≤ 1.5%
4	研磨机		干法研磨	
5	研磨机、混合机	胶体二氧化硅+微晶纤维素 (PH102)	混合	
6	研磨机、混合机	硬脂酸镁	混合	
			最终片剂混合物	
7	压片机		压制成片剂	外观、片剂重量、高度、抗压强度、脆碎度、崩解
			片芯	
8	浆法搅拌器 转鼓包衣机	于水中的悬浮膜包衣预混合物及混合物	薄膜包衣	
			最终薄膜包衣片	外观, 片剂重量、高度、抗压强度、崩解

[0678] 活性物质颗粒

[0679] 筛分活性物质 (例如化合物 (I. 9), 优选晶型 (I. 9X))、乳糖单水合物、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素及微晶纤维素, 且随后在合适的高剪切混合机中预混合。

[0680] 用纯净水润湿预混合物并使用合适的高剪切混合机制粒。在流化床干燥器中干燥

颗粒。随后,经合适的筛网筛分颗粒。

[0681] 最终掺合物

[0682] 向颗粒中添加经预先筛分的无水胶体二氧化硅及微晶纤维素,且在合适的自由下落掺合机 (free-fall blender) 中掺合。

[0683] 向掺合物中添加经预先筛分的硬脂酸镁,且随后在合适的自由下落掺合机中进行最终掺合。

[0684] 片芯

[0685] 使用标准旋转压片机将最终掺合物压制成片芯。

[0686] 膜包衣悬浮液

[0687] 将 opadry yellow 02B38190 的水性悬浮液 (染料悬浮液) 分散于纯净水中。

[0688] 膜包衣片剂

[0689] 在转鼓包衣机中用膜包衣悬浮液包覆片芯,制得膜包衣片剂。

[0690] 制备步骤:

[0691] 1. 制粒

[0692] 1.1. 湿法制粒

[0693] 分散后,使用合适的筛分机将以下原材料预先筛分至合适的高剪切混合机 / 制粒机或扩散混合机中,并进行预混合直至均匀:

[0694] - 约 20-80% (例如 50%) 总量的乳糖

[0695] - 活性物质

[0696] -50-90% (例如 80%) 总量的微晶纤维素

[0697] - 羟丙基纤维素

[0698] - 交联羧甲基纤维素钠

[0699] - 剩余总量的乳糖

[0700] - 微晶纤维素。

[0701] 或者,上述赋形剂不经预先筛分即转移至合适的高剪切混合机 / 制粒机或扩散混合机中。

[0702] 或者,上述赋形剂不经预先筛分即分别地转移至合适的高剪切混合机 / 制粒机或扩散混合机中,且上述赋形剂经预先筛分分别地转移至合适的高剪切混合机 / 制粒机或扩散混合机中。

[0703] 对于在扩散混合机中进行混合的情况,在湿法制粒之前,将预混合的产物转移至高剪切混合机 / 制粒机中。

[0704] 在预先筛分赋形剂时,可使用具有 0.5mm 至 1.5mm (例如 0.8mm) 筛网的在 50rpm 至 2500rpm (例如 970rpm) 下的筛分研磨机。

[0705] 或者,使用具有 0.5mm 至 1.5mm (例如 0.8mm) 筛网的手动筛。

[0706] 接着,用纯净水润湿混合物,其中纯净水占预混合赋形剂总重量的范围为 26 至 35% (w/w) (例如纯净水占 28% (w/w))。

[0707] 在高剪切混合机 / 制粒机中预混合时,可应用以下步骤参数:

[0708] 持续时间: 3-12.5 分钟 (例如 5 分钟)

[0709] 转子速度设定: 100-600rpm (例如 114rpm)

- [0710] 切碎机速度设定 :0 至 3000rpm(例如 1450rpm)
- [0711] 或者,在扩散混合机中预混合时,可应用以下步骤参数 :
- [0712] 持续时间 : 5-30 分钟
- [0713] 旋转速度 : 5-30rpm
- [0714] 在高剪切混合机 / 制粒机中润湿时,可应用以下步骤参数 :
- [0715] 润湿 :持续时间 : 2 至 5 分钟 (例如 2.5 分钟)
- [0716] 转子速度设定 : 50-600rpm(例如 114rpm)
- [0717] 切碎机速度设定 : 1500 至 3000rpm(例如 2900rpm)
- [0718] 制粒 :持续时间 : 2 至 5 分钟 (例如 2.5 分钟)
- [0719] 转子速度设定 : 100-600rpm(例如 114rpm)
- [0720] 切碎机速度设定 : 1500 至 3000rpm(例如 2900rpm)
- [0721] 使用喷洒角为 45-90° (例如 60°) 的喷嘴将纯净水喷洒至高剪切混合机 / 制粒机中,或者将纯净水倒入高剪切混合机 / 制粒机中。
- [0722] 1. 2. 干燥
- [0723] 在合适的流化床干燥器中干燥湿颗粒。在预加热或不预加热流化床干燥器的情况下进行干燥。
- [0724] 在流化床干燥器中干燥时,可应用以下步骤参数 :
- [0725] 空气体积 : 100-5000m³/h
- [0726] 入口空气温度 : 50-75°C (例如 70°C)
- [0727] 步骤终点 :当产物温度在 40 至 50°C 范围内时
- [0728] 由干燥失重的步骤控制监测终点 :
- [0729] 合适的干燥失重值 :0.5-5.0% (例如 ≤ 1.5%)。
- [0730] 1. 3. 干法筛分
- [0731] 使用具有 0.5mm 至 2.0mm(例如 1.0mm) 筛网的在 50rpm 至 2500rpm(例如 970rpm) 下的合适的筛分研磨机或使用具有 0.5mm 至 1.5mm(例如 0.8mm) 筛网的手动筛筛分干燥颗粒。
- [0732] 2. 制备最终混合物
- [0733] 2. 1. 主要混合步骤
- [0734] 在合适的扩散混合机中,混合经筛分的干燥颗粒与无水胶体二氧化硅 (使用筛分研磨机或手动筛分机预先筛分) 及微晶纤维素 (其余量) (使用筛分研磨机或手动筛分机预先筛分)。
- [0735] 可使用具有 0.5mm 至 1.5mm(例如 0.8mm) 筛网的在 50rpm 至 2500rpm(例如 970rpm) 下的筛分研磨机,筛分无水胶体二氧化硅及微晶纤维素。或者,使用具有 0.5mm 至 1.5mm(例如 0.8mm) 筛网的手动筛。
- [0736] 对于扩散混合机混合时,可应用以下步骤参数 :
- [0737] 持续时间 : 5-30 分钟 (例如 15 分钟)
- [0738] 旋转速度 : 5-30rpm(例如 10rpm)
- [0739] 或者,对于高剪切混合机 / 制粒机混合时,可应用以下步骤参数 :
- [0740] 持续时间 : 3-30 分钟

[0741] 转子速度设定： 50-600rpm

[0742] 切碎机速度设定 :0 至 3000rpm

[0743] 2. 2. 最终混合步骤

[0744] 将主要混合物置于合适的扩散混合机中。向主要混合物中添加硬脂酸镁（使用 0.5mm 手动筛预先筛分或不预先筛分）。

[0745] 对于扩散混合机最终混合时,可应用以下步骤参数：

[0746] 持续时间： 5-30 分钟（例如 10 分钟）

[0747] 旋转速度： 5-30rpm（例如 10rpm）

[0748] 3. 片芯

[0749] 在合适的旋转压片机上,将最终混合物压制成片芯。

[0750] 对于压片时,可应用以下步骤参数：

[0751] 压片速度： 根据压片机输出每小时 20,000-300,000 粒片剂。

[0752] 搅拌浆速度： 10-50rpm（例如 40rpm）

[0753] 压制力： 5-26KN（例如 8-20KN,根据片剂大小）

[0754] 4. 膜包衣悬浮液

[0755] 将纯净水置于合适的混合容器中,添加 OPADRY YELLOW 02B38190 并使用桨式搅拌器搅拌直至完全溶解。

[0756] 5. 薄膜包衣

[0757] 在合适的圆盘包衣机中,用膜包衣悬浮液包覆片芯。使用合适的型号的圆盘包衣机对片芯薄膜进行包衣。在四步步骤中进行包衣：预加热片剂、薄膜包衣、干燥及冷却。

[0758] 根据设备型号,对于薄膜包衣时,可应用以下步骤参数：

[0759] 转鼓速度： 6-18rpm

[0760] 入口空气流速率 :50-2000m³/h

[0761] 排放空气温度： 40-54℃

[0762] 喷洒速率： 3-500g/min。

[0763] 实施例 7 :含有其它填充剂的药物组合物

[0764] 在环境温度将共聚维酮溶解于纯净水中以制得制粒液体。在合适的混合机中混合本发明的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物、甘露糖醇、预胶凝淀粉及玉米淀粉以制得预混合物。用制粒液体润湿预混合物,且随后制粒。经合适的筛网筛分润湿的颗粒。在约 60℃ 入口空气温度在流化床干燥器中干燥颗粒直至干燥失重值为 1-4%。经筛孔尺寸为 1.0mm 的筛网筛分干燥的颗粒。

[0765] 将硬脂酸镁穿过筛网以去块且添加至颗粒中。随后,通过在合适的混合机中最终混合 3 分钟制得最终混合物且压制成片芯。

[0766] 在合适的混合机中在环境温度将羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、滑石、二氧化钛及氧化铁悬浮于纯净水中以制得包衣悬浮液。用包衣悬浮液包覆片芯直至重量增加为约 3%,以制得薄膜包衣片。可获得以下制剂：

[0767]

成份	毫克 / 片	毫克 / 片	毫克 / 片	毫克 / 片	毫克 / 片
活性物质	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
甘露糖醇	133.4	130.9	125.9	110.9	221.8
预胶凝淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	36.0
玉米淀粉	18.0	18.0	18.0	18.0	36.0
共聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	10.8
硬脂酸镁	2.7	2.7	2.7	2.7	5.4
膜包衣	5.0	5.0	5.0	5.0	10.0
总计	185.0	185.0	185.0	185.0	370.0

[0768] 实施例 8 :含有其它崩解剂的药物组合物

[0769] 在环境温度将共聚维酮溶解于纯净水中以制得制粒液体。在合适的混合机中混合本发明的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物、甘露糖醇、预胶凝淀粉及玉米淀粉以制得预混合物。用制粒液体润湿预混合物,且随后制粒。经合适的筛网筛分润湿的颗粒。在约 60°C 入口空气温度在流化床干燥器中干燥颗粒直至干燥失重值为 1-4%。经筛孔尺寸为 1.0mm 的筛网筛分干燥的颗粒。

[0770] 向干燥的颗粒中添加交聚维酮并混合 5 分钟以制得主要混合物。将硬脂酸镁穿过筛网以去块且添加至主要混合物中。随后,通过在合适的混合机中最终混合 3 分钟制得最终混合物,且以 16kN 的压制力压制成 8mm 圆形片芯。

[0771] 在合适的混合机中在环境温度将羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、滑石、二氧化钛及氧化铁悬浮于纯净水中以制得包衣悬浮液。用包衣悬浮液包覆片芯直至重量增加为约 3%,以制得薄膜包衣片。可获得以下制剂:

[0772]

成份	毫克 / 片	毫克 / 片	毫克 / 片	毫克 / 片	毫克 / 片
活性物质	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0
甘露糖醇	127.5	125.0	120.0	105.0	210.0
微晶纤维素	39.0	39.0	39.0	39.0	78.0
交聚维酮	2.0	2.0	2.0	2.0	4.0
共聚维酮	5.4	5.4	5.4	5.4	10.8
硬脂酸镁	3.6	3.6	3.6	3.6	7.2

膜包衣	5.0	5.0	5.0	5.0	10.0
总计	185.0	185.0	185.0	185.0	370.0

[0773] 按照上文所述测定片剂硬度、脆碎度、含量均一性、崩解时限及溶出性质。

[0774] 实施例 9 :直接压制制剂

[0775] 1. 经 20 目手动筛网筛分活性成份、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠及羟丙基纤维素或聚乙二醇粉末。

[0776] 2. 将上述物质添加至高剪切混合机中并混合 2 分钟。

[0777] 3. 制备乳糖与胶体二氧化硅的预混合物 (约 1/1)。

[0778] 4. 经 20 目手动筛网筛分预混合物并添加至混合机中。

[0779] 5. 经 20 目手动筛网筛分其余乳糖并添加至混合机中。

[0780] 6. 在混合机中混合各组份 2 分钟。

[0781] 7. 经 30 目手动筛网筛分硬脂酸镁并添加至混合机中。

[0782] 8. 混合 1 分 30 秒,获得最终混合物。

[0783] 9. 在合适的压片机上将最终混合物压片。

[0784] 10. 任选对片芯进行薄膜包衣。

[0785]

成份	毫克 / 片	毫克 / 片	毫克 / 片	毫克 / 片	毫克 / 片
活性物质	2.5000	5.000	10.00	25.0	50.0
乳糖单水合物	43.7500	87.500	175.00	74.0	148.0
微晶纤维素	12.5000	25.000	50.00	80.0	160.0
聚乙二醇	-	-	-	10.0	20.0
交联羧甲基纤维素钠	1.2500	2.500	5.00	8.0	16.0
羟丙基纤维素	1.8750	3.750	7.50	-	-
胶体二氧化硅	0.3125	0.625	1.25	1.0	2.0
硬脂酸镁	0.3125	0.625	1.25	2.0	4.0
膜包衣	2.5000	4.000	7.00	6.00	9.00
纯净水	适量	适量	适量	适量	适量
总计	65.000	129.000	257.00	206.00	409.00

[0786] 实施例 10 :含有 0.5mg、5mg、25mg、100mg 活性物质的片剂

[0787]

活性物质	0.5 mg 毫克/片	5 mg 毫克/片	25 mg 毫克/片	100 mg 毫克/片
湿法制粒				
活性物质	2.5000	5.000	25.00	100.00
乳糖单水合物	60.00	55.00	42.00	168.00
微晶纤维素	20.00	20.00	38.00	152.00
羟丙基纤维素	5.00	5.00	7.50	30.00
交联羧甲基纤维素钠	4.00	4.00	6.00	24.00
纯净水	适量	适量	适量	适量
干添加料				
微晶纤维素	10.00	10.00	30.00	120.00
胶体二氧化硅	--	0.50	0.75	3.00
硬脂酸镁	0.50	0.50	0.75	3.00
总计	100.00	100.00	150.00	600.00

[0788] 在混合机中混合活性物质（例如化合物 (I. 9), 优选晶型 (I. 9X))、羟丙基纤维素及交联羧甲基纤维素钠。将此预混合物与乳糖单水合物及一部分微晶纤维素混合。用纯净水将所得混合物制粒。需要时, 根据批量规模及所用设备, 可制备用于分别的片剂批量的多个制颗粒部分。

[0789] 将颗粒排放至干燥器托盘上且干燥。接着研磨颗粒。向经研磨颗粒中添加剩余微晶纤维素（对于除 0.5mg 之外的所有规格, 以胶体二氧化硅的预混合物形式添加）, 并混合。将硬脂酸镁与一部分混合物预混合, 筛分至剩余颗粒中, 并混合。

[0790] 使用压片机将最终片剂混合物压制成片剂。使用合适的容器密封系统封装成品片剂。

[0791] 实施例 11 : 含有 1mg、5mg、25mg 活性物质的片剂

[0792]

活性物质	1 mg 毫克/片	5 mg 毫克/片	25 mg 毫克/片
湿法制粒			
活性物质	1.00	5.00	25.00
乳糖单水合物	63.00	59.00	39.00
微晶纤维素	20.00	20.00	20.00
羟丙基纤维素	3.00	3.00	3.00
交联羧甲基纤维素钠	2.00	2.00	2.00
纯净水	适量	适量	适量
干添加料			
微晶纤维素	10.00	10.00	10.00
胶体二氧化硅	0.50	0.50	0.50
硬脂酸镁	0.50	0.50	0.50
总计	100.00	100.00	100.00

[0793] 将活性物质（例如化合物 (I. 9), 优选为晶型 (I. 9X)) 穿过筛网且添加至混合机或高剪切制粒机中。将羟丙基纤维素及交联羧甲基纤维素钠穿过筛网, 添加至药物物质中并

混合。将微晶纤维素的颗粒内 (intra-granular) 部分穿过筛网, 进入高剪切制粒机中且与药物物质预混合物混合。接着通过将乳糖穿过筛网将该材料添加至制粒机中并混合。用纯净水制粒所得混合物。对于较大批量, 需要时, 根据批量规模及所用设备, 可制备用于分别的片剂批量的多个制颗粒部分。

[0794] 将颗粒排放至干燥器托盘上且干燥。接着使颗粒穿过研磨机, 进入混合机中。预混合胶体二氧化硅与一部分粒外微晶纤维素。依次将此预混合物及剩余粒外微晶纤维素穿过研磨机进入混合机中, 且与经研磨颗粒混合。预混合硬脂酸镁与一部分混合物, 穿过研磨机进入剩余颗粒中, 并混合。使用压片机将最终片剂混合物压制成片剂。使用合适的容器密封系统封装成品片剂。

[0795] 关于药物组合物和药物剂型的性质的测试实施例

[0796] 1. 崩解测试

[0797] 如 USP31-NF26S2, 第 701 章 (崩解) 中所述进行崩解测试。下表指出在片剂生产运行的开始、中间及结束时生产的片剂的平均崩解时限 (以分钟计)。片剂中的活性物质为化合物 (I. 9), 优选为晶型 (I. 9X)。

[0798] 1. 1. 实施例 10 (制剂实施例章节) 的片剂的崩解

mg 活性物质/片	崩解 平均(分钟)	
	开始	结束
0.5	开始	1:33
	中间	1:23
	结束	1:20
5	开始	1:38
	中间	1:50
	结束	1:09
25	开始	0:45
	中间	0:53
	结束	0:45
100	开始	1:15
	中间	1:15
	结束	1:06

[0800] 1. 2. 实施例 11 (制剂实施例章节) 的片剂的崩解

[0801]

mg 活性物质/片	崩解 平均(分钟)	
	1	开始
	中间	2:58
	结束	2:45
5	开始	2:49
	中间	2:34
	结束	2:36
5	开始	2:18
	中间	2:16
	结束	1:55
25	开始	2:11
	中间	2:22
	结束	1:55
5	开始	3:33
	中间	4:02
	结束	3:56
5	开始	2:35
	中间	2:30
	结束	2:30
25	开始	1:29
	中间	1:36
	结束	1:48

[0802]

[0803]

5	开始	3:18
	中间	2:57
	结束	3:01
5	开始	1:35
	中间	2:28
	结束	2:13
5	开始	2:16
	中间	2:07
	结束	2:12
25	开始	2:03
	中间	1:57
	结束	2:00

[0804] 2. 溶出测试

[0805] 标准溶出测试描述于 USP31-NF26S2, 第 711 章 (溶出度) 中。使用搅拌速度为 50rpm 的桨法 (装置 2)。溶出介质为 900mL 温度为 37°C 的 0.05M 磷酸钾或磷酸钠缓冲液 (pH 6.8)。在长达 45 分钟内取样。通过 HPLC 分析样品。片剂中的活性物质为化合物 (I.9), 优选为晶型 (I.9X)。

[0806] 使用与 2.3 章节的实施例相同的方法, 但搅拌速度为 75rpm。

[0807] 2.1. 实施例 10 (制剂实施例章节) 的片剂的溶出

[0808]

mg/片	在时间点(分钟)的平均%溶解	
0.5	10 分钟	74
	20 分钟	83
	30 分钟	87
	45 分钟	91
5	10 分钟	79
	20 分钟	85
	30 分钟	88
	45 分钟	91
25	10 分钟	60
	20 分钟	73
	30 分钟	81
	45 分钟	92
100	15 分钟	68
	30 分钟	76
	45 分钟	79

[0809] 2.2. 实施例 11(制剂实施例章节)的片剂的溶出

mg/片	在时间点(分钟)的平均%溶解	
	15 分钟	30 分钟
1	15 分钟	80
	30 分钟	91
	45 分钟	96
5	15 分钟	92
	30 分钟	102
	45 分钟	102
5	15 分钟	92
	30 分钟	102
	45 分钟	106
25	15 分钟	66
	30 分钟	83
	45 分钟	91
5	15 分钟	90
	30 分钟	100
	45 分钟	102

[0810]

[0811]

5	15 分钟	91
	30 分钟	101
	45 分钟	103
25	15 分钟	78
	30 分钟	92
	45 分钟	96
5	15 分钟	97
	30 分钟	103
	45 分钟	102
5	15 分钟	91
	30 分钟	99
	45 分钟	99
5	15 分钟	100
	30 分钟	101
	45 分钟	102
25	15 分钟	86
	30 分钟	94
	45 分钟	97

[0812] 2.3. 实施例 5(制剂实施例章节)的片剂的溶出

[0813]

mg/片	在时间点(分钟)的平均%溶解	
2.5mg	15 分钟	100
	30 分钟	100
	45 分钟	101
5mg	15 分钟	98
	30 分钟	99
	45 分钟	99
10mg	15 分钟	98
	30 分钟	99
	45 分钟	99
25mg	15 分钟	100
	30 分钟	101
	45 分钟	101
50mg	15 分钟	99
	30 分钟	101
	45 分钟	101

[0814] 3. 由激光衍射测量粒径分布

[0815] 例如通过光散射或激光衍射技术进行粒径分布测量。为了测定粒度,例如通过分散单元将粉末装入激光衍射分光仪中。测试方法详细描述如下:

- [0816] 设备: Laser Diffraction Spectrometer Sympatec HELOS 粒度
[0817] 分析仪。
[0818] 透镜: R31 (0.5/0.9 μm -175 μm)
[0819] 样品分散单元: 干法分散器 RODOS/M
[0820] 真空器: Nilfisk
[0821] 进料器: ASPIROS
[0822] 进料速度: 60.00mm/s
[0823] 初始压力: 2.00 巴
[0824] 进样器压力: 最大 2 毫巴
[0825] 参考测量: 10 秒
[0826] 循环时间: 100 毫秒
[0827] 触发条件: 总在光浓度 $\geq 1\%$ 有效之后 0.0 秒开始, 立即在光浓度
[0828] $\leq 1\%$ 5.0 秒后或在 30 秒实际时间后停止
[0829] 光浓度: 大致范围为 3-12%
[0830] 评估: HRLD
[0831] 样品量: 约 100mg
[0832] 测量次数: 2 (一式双份)

[0833] 根据制备商的推荐且使用制备商提供的软件设定仪器。在移出一部分样品之前彻底混合及滚转样品容器以确保测试到代表性样品。通过使用刮勺将约 100mg 样品转移至 ASPIROS 玻璃小瓶中且给小瓶盖上盖子来制备双份样品。将盖上盖子的小瓶置于进料器中。

[0834] 4. 片剂硬度及脆碎度

[0835] 按照 USP31-NF26 S2, 第 1217 章 (片剂断裂力) 中所述进行片剂硬度及脆碎度测试。

[0836] 5. 药代动力学参数

[0837] 在健康志愿者及患者群体中评价药物组合物和药物剂型的药代动力学参数。在下文所示研究中, 除非另外说明 (例如参见研究 .3), 否则参与者在取样当天禁食。下文研究中的活性物质为化合物 (I.9), 优选为晶型 (I.9X), 且活性成份的剂量以 mg 表示。为了定量活性成份的血浆浓度, 收集 2.7mL 血液且转移至 EDTA (乙二胺四乙酸)-抗凝血剂抽血管中。在收集 EDTA-抗凝血的血液样品后立即离心。离心在 4-8°C 持续约 10 分钟 (在约 2,000 \times gf 至 4,000 \times gf 下) 或当储存于冰上时持续 30 分钟。使用 HPLC/MS/MS 法定量 EDTA 人血浆样品中活性物质的浓度。测定方法包含人血浆的固相支撑的液-液萃取以及萃取的样品的 HPLC/MS/MS 测定。对人血浆而言, HPLC/MS/MS 测定的有效范围为 1.11 至 1110nM。

[0838] 研究 .1: 在 N = 72 的健康志愿者群体中进行单次剂量研究。向健康志愿者给予如实施例 10 (制剂实施例章节) 所述的片剂。

[0839] 研究 .2: 在 N = 48 的糖尿病患者群体中进行多次递增剂量试验 (multiplerising dose trial), 每天给药一次, 历时 8 天。向患者给予如实施例 10 (制剂实施例章节) 所述

的片剂。

[0840] 研究.3:在N=14的健康志愿者群体中进行单次剂量的交叉的食物影响研究。向健康志愿者给予如实施例10(制剂实施例章节)所述的片剂。

[0841] 研究.4:对N=78的糖尿病患者群体进行4周治疗,每天给药一次,历时4周。向患者给予如实施例10(制剂实施例章节)所述的片剂。

[0842] 研究.5:在N=48的健康志愿者群体(日本志愿者)中进行单次剂量研究。向健康志愿者给予如实施例11(制剂实施例章节)所述的片剂。

[0843] AUC_{0-inf} :从0外推至无限时间区间内血浆中的分析物的浓度-时间曲线下面积。

[0844] C_{max} :血浆中的分析物的最大浓度。

[0845] T_{max} :从给药至最大浓度的时间。

[0846] $AUC_{\tau,ss}$:在稳态下,从0至24小时时间区间内血浆中的分析物的浓度-时间曲线下面积。

[0847] $C_{max,ss}$:在稳态下,在均匀给药区间内血浆中的分析物的最大浓度。

[0848] $t_{max,ss}$:在稳态下,从给药至最大浓度的时间。

[0849] 5.1. 药代动力学参数,单次给药

[0850] 表:药代动力学参数:0小时至无限的血浆浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-inf})

[0851]

剂量 (mg)	研究	AUC_{0-inf} (nmol*h/L)							
		平均	SD	%CV	gMean	%gCV	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/空腹	8510	2060	24.2	8310	22.1	6450	7930	14100
	.3/进食	7590	1450	19.1	7460	19.3	5060	7490	10800

[0852] 表:药代动力学参数:最大血浆浓度(C_{max})

[0853]

剂量 (mg)	研究	C _{max} (nmol/L)							
		平均	SD	%CV	gMean	%gCV	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/空腹	1180	340	28.9	1140	26.1	878	1010	2020
	.3/进食	824	167	20.3	806	23.3	436	830	1070

[0854] 表 :药代动力学参数 :达到最大血浆浓度的时间 (t_{max})

[0855]

剂量 (mg)	研究	t _{max} (h)							
		平均	SD	%CV	gMean	%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/空腹	1.53	1.00	65.8	1.29	62.2	0.750	1.02	4.07
	.3/进食	2.46	1.18	48.0	2.18	57.4	1.00	2.48	4.00

[0856] 5.2. 药代动力学参数, 稳态

[0857] 表 :药代动力学参数 :稳态下给药区间内血浆浓度 - 时间曲线下面积 (AUC_{τ, ss})

[0858]

剂量 (mg)	研究	AUC _{τ,ss} (nmol*h/L)							
		平均	SD	%CV	gMean	%gCV	最小值	中值	最大值
2.5	.2	471	108	23	460	24.3	283	458	677
	.4	1870	298	15.9	1850	15.8	1350	1840	2600
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

[0859] 表 :药代动力学参数 :稳态下最大血浆浓度 (C_{max,ss})

[0860]

剂量 (mg)	研究	C _{max,ss} (nmol/L)							
		平均	SD	%CV	gMean	%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
	.4	259	64.3	24.8	252	25.7	166	251	367
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

[0861] 表 :药代动力学参数 :稳态下达到最大血浆浓度的时间 (t_{max,ss})

[0862]

剂量 (mg)	研究	t _{max,ss} (h)							
		平均	SD	%CV	gMean	%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
	.4	1.72	0.731	42.5	1.61	36.7	0.983	1.50	4.00
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

[0863] 5.3. 药代动力学参数,单次给药,剂量标准化的

[0864] 表 :药代动力学参数 :从0小时至无限的剂量标准化的血浆浓度 - 时间曲线下面积 (AUC_{0-inf,norm}) 和剂量标准化的最大血浆浓度 (C_{max,norm})

[0865]

剂量 (mg)	研究	AUC _{0-inf, norm} (nmol*h/L/mg)				C _{max, norm} (nmol/L/mg)			
		gMean	最小值	中值	最大值	gMean	最小值	中值	最大值
2.5	.1	158	134	159	179	21	17	22	24
	.2	187	130	200	252	25	17	25	32
5	.5	228	200	230	262	32	25	31	46
10	.1	169	117	178	218	22	14	24	27
	.5	266	234	264	319	37	24	40	45
	.2	189	160	183	240	24	16	23	34
	.4	172	139	173	241	29	21	27	80
25	.1	150	106	159	196	20	13	21	27
	.5	245	202	254	286	26	24	26	32
	.2	191	148	186	277	24	17	23	36
	.4	170	114	171	287	28	20	28	41
50	.1	169	145	166	230	22	14	22	29
	.3/空腹	166	129	159	282	23	18	20	40
	.3/进食	149	101	150	216	16	9	17	21

[0866] 5.4. 药代动力学参数, 稳态

[0867] 表: 药代动力学参数: 在给药区间期间, 稳态时的剂量标准化的血浆浓度-时间曲线的曲线下面积 (AUC_{τ, ss, norm}) 和稳态时的剂量标准化的最大血浆浓度 (C_{max, ss, norm})

[0868]

剂量 (mg)	研究	AUC _{τ, ss, norm} (nmol*h/L/mg)				C _{max, ss, norm} (nmol/L/mg)			
		gMean	最小值	中值	最大值	gMean	最小值	中值	最大值
2.5	.2	184	113	183	271	27	16	29	39
10	.2	200	164	194	258	27	17	28	48
	.4	185	135	184	260	25	17	25	37
25	.2	196	138	182	266	25	18	24	32
	.4	186	112	179	306	27	19	27	36

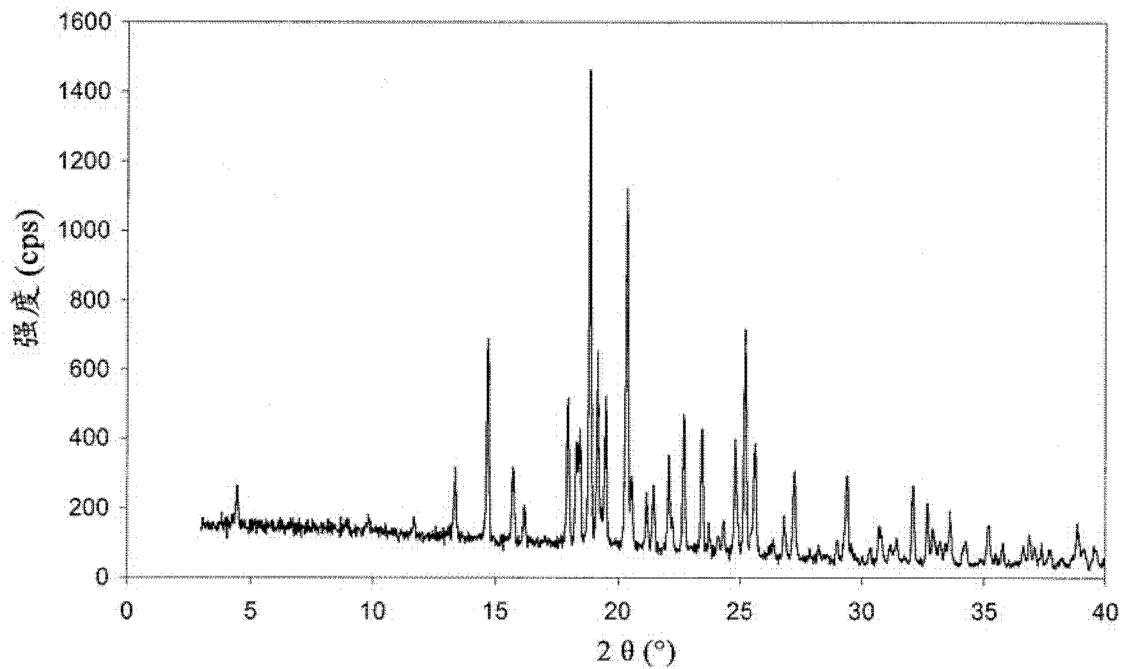


图 1 :晶型 (I.9X) 的 X 射线粉末衍射

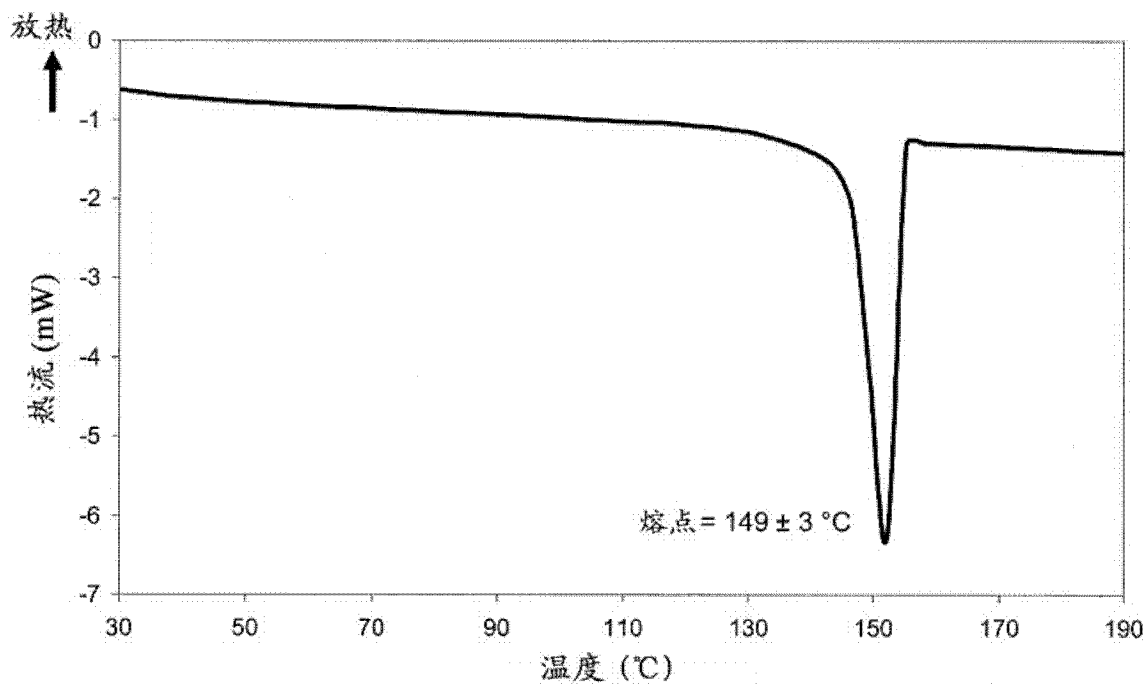


图 2 :晶型 (I.9X) 的 DSC 和 TG 图

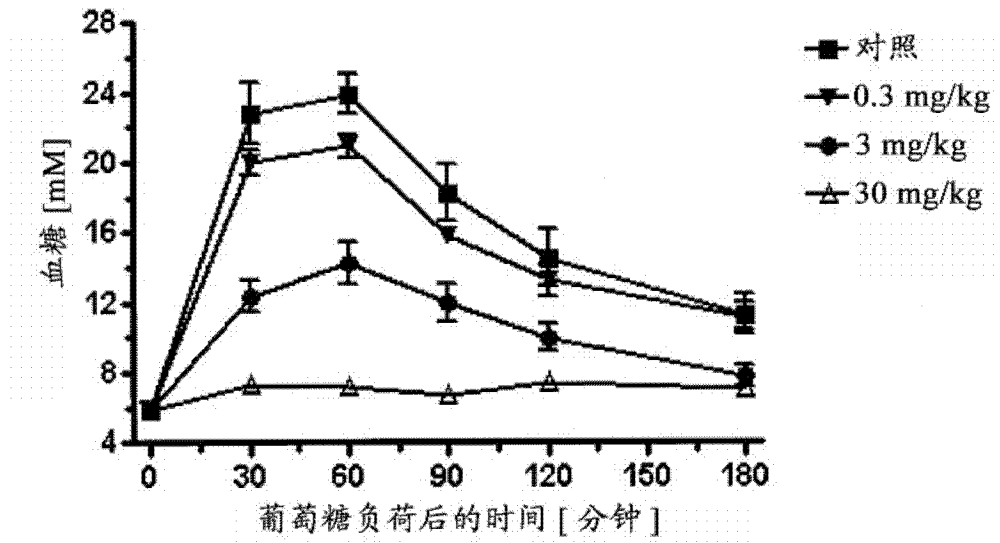


图 3A

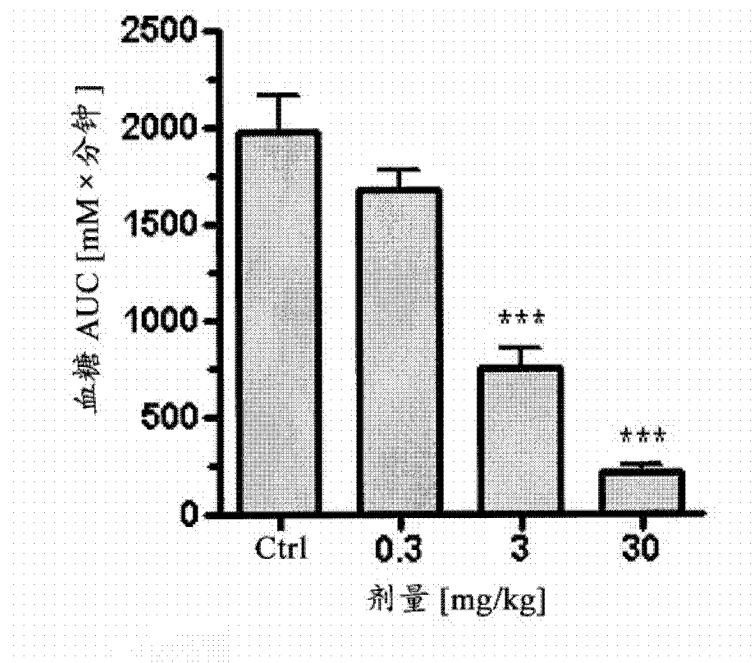


图 3B