



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104873974 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 02

(21) 申请号 201510227017. 5

A61P 1/16(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 10. 01

(30) 优先权数据

09172081. 3 2009. 10. 02 EP

(62) 分案原申请数据

201080044077. 9 2010. 10. 01

(71) 申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司

地址 德国英格海姆

(72) 发明人 P·施耐德 W·艾森赖克

N·皮尔恩克布

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 张平元

(51) Int. Cl.

A61K 45/06(2006. 01)

A61K 31/155(2006. 01)

A61K 9/20(2006. 01)

A61P 3/00(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

A61P 3/04(2006. 01)

A61P 5/48(2006. 01)

权利要求书1页 说明书61页

(54) 发明名称

药物组合物、药物剂型、其制备方法、治疗方法及其用途

(57) 摘要

本发明涉及包含 SGLT-2 抑制剂药物与组合药物的固定剂量复合剂的药物组合物、其制备方法及其治疗某些疾病的用途。

1. 药物组合物,其包含 SGLT-2 抑制剂、组合药物,以及一种或多种药用赋形剂。
2. 如权利要求 1 的药物组合物,其中该组合药物选自双胍,包括二甲双胍,例如盐酸二甲双胍。
3. 如权利要求 1-2 中任一项的药物组合物,其呈片剂剂型。
4. 如权利要求 3 的药物组合物,其中该片剂包含薄膜包衣。
5. 药物剂型,其包含如权利要求 1-4 中任一项的药物组合物。
6. 在有此需要的患者中预防代谢病症、减缓其进展、延迟或治疗该代谢病症的方法,所述代谢病症选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖及代谢综合征,其特征向于向所述患者给予权利要求 1-4 中任一项的药物组合物或权利要求 5 的药物剂型。
7. SGLT2 抑制剂在制备用于如权利要求 6 所述的方法的药物中的用途。
8. 权利要求 1-4 中任一项的药物组合物在制备在有此需要的患者中达成以下目的的药物中的用途:
 - 预防选自以下的代谢病症、减缓其进展、延迟或治疗该代谢病症:I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖及代谢综合征;或
 - 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
 - 预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低、胰岛素抵抗和 / 或代谢综合征进展成 II 型糖尿病 ;或
 - 预防选自糖尿病并发症的疾病或病症、减缓其进展、延迟或治疗该疾病或病症,这些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、动脉硬化、心肌梗塞、中风及外周动脉闭塞性疾病 ;或
 - 减轻体重或预防体重增加或促进体重减轻 ;或
 - 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能衰退和 / 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
 - 预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常蓄积而引起的疾病或病症 ;或
 - 维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗。
9. 如权利要求 6 的方法或如权利要求 7-8 中任一项的用途,其中所述患者为经诊断患有选自超重、肥胖、内脏肥胖及腹部肥胖的一种或多种疾病的个体。
10. 如权利要求 6 的方法或如权利要求 7-8 中任一项的用途,其中所述患者尽管经饮食及运动或尽管经抗糖尿病药尤其是二甲双胍的单一疗法但血糖控制仍然不足。

药物组合物、药物剂型、其制备方法、治疗方法及其用途

[0001] 本申请是中国发明申请（发明名称：药物组合物、药物剂型、其制备方法、治疗方法及其用途；申请号：201080044077.9；申请日：20101001）的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及包含 SGLT-2 抑制剂药物与组合药物 (partner drug) 的固定剂量复合剂 (fixed dose combination) 的药物组合物、其制备方法及其治疗某些疾病的用途。

[0003] 在更详细方面中，本发明涉及所选 SGLT-2 抑制剂药物与具体组合药物的固定剂量复合剂 (FDC) 的口服固体剂型。另外，本发明涉及制备该药物剂型的方法。另外，本发明涉及药物组合物及药物剂型的用途，其用于治疗 and / 或预防所选疾病及医学疾病，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疾病。此外，本发明涉及治疗和 / 或预防这些疾病及医学疾病的方法，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

[0004] 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。

[0005] 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。

[0006] 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。

[0007] 疗法（例如一线或二线疗法和 / 或单一疗法或（初始 (initial) 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。

[0008] 治疗失败的高发生率为 II 型糖尿病患者中高比率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。

[0009] 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。

[0010] 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、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。

[0011] 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。已经发现 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。

[0012] 本发明目的

[0013] 本发明的目的在于提供包含 SGLT2 抑制剂及组合药物的药物组合物,其对该 SGLT2 抑制剂及组合药物具有高含量均一性。

[0014] 本发明的目的在于提供包含 SGLT2 抑制剂及组合药物的药物组合物,其对该组合药物具有极高的药物负载量且对 SGLT2 抑制剂具有极低的药物负载量。

[0015] 本发明的目的在于提供包含 SGLT2 抑制剂及组合药物的药物组合物,其可在时间及药物剂型的成本方面有效地生产。

[0016] 本发明的另一目的在于提供包含 SGLT-2 抑制剂及组合药物的药物组合物,其在组合物的生产过程中避免或减少粘附及顶裂 (capping)。

[0017] 本发明的另一目的在于提供包含 SGLT-2 抑制剂及组合药物的药物组合物,其在组合物的生产过程中避免或减少成膜。

[0018] 本发明的另一目的在于提供包含 SGLT-2 抑制剂及组合药物的药物剂型,其具有可接受的大小。

[0019] 本发明的另一目的在于提供包含 SGLT-2 抑制剂及组合药物的药物剂型,其具有短的崩解时限,其具有良好溶出特性和 / 或使得 SGLT-2 抑制剂能够在患者中具有高生物利用度。

[0020] 本发明的另一目的在于提供各自包含 SGLT2 抑制剂及组合药物的药物组合物及药物剂型,以及用于预防代谢病症 (尤其为 II 型糖尿病)、减缓其进展、延迟或治疗该代谢病症的方法。

[0021] 本发明的另一目的在于提供各自包含 SGLT2 抑制剂及组合药物的药物组合物及药物剂型,以及用于在有需要的患者 (尤其为患有 II 型糖尿病的患者) 中改善血糖控制的方法。

[0022] 本发明的另一目的在于提供各自包含 SGLT2 抑制剂及组合药物的药物组合物及药物剂型,以及在血糖控制不充分的患者中改善血糖控制的方法。

[0023] 本发明的另一目的在于提供各自包含 SGLT2 抑制剂及组合药物的药物组合物及

药物剂型,以及用于预防、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。

[0024] 本发明的另一目的在于提供各自包含 SGLT2 抑制剂及组合药物的药物组合物及药物剂型,以及用于预防糖尿病并发症的疾病或病症、减缓其进展、延迟或治疗该疾病或病症的方法。

[0025] 本发明的另一目的在于提供各自包含 SGLT2 抑制剂及组合药物的药物组合物及药物剂型,以及在有此需要的患者中减轻重量或防止重量增加的方法。

[0026] 本发明的另一目的在于提供各自包含 SGLT2 抑制剂及组合药物的药物组合物及药物剂型,其对于治疗代谢病症(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)具有高有效性,并具有良好至非常好的药理学和/或药代动力学和/或物理化学特性。

[0027] 本发明的另一目的在于提供用于制备本发明药物剂型的方法,其在成本和/或时间方面有效。

[0028] 本领域技术人员通过上下文说明以及通过实施例可明了本发明的其它目的。

[0029] 发明概述

[0030] 在一个方面中,本发明提供药物组合物,其包含 SGLT-2 抑制剂及组合药物作为活性药物成份及一种或多种赋形剂。在一个方面中,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。

[0031] 在一个方面中,本发明药物组合物内的与 SGLT-2 抑制剂组合的组合药物为双胍(例如,二甲双胍,例如盐酸二甲双胍)。

[0032] 在本发明含义内优选的组合药物为二甲双胍,尤其盐酸二甲双胍(1,1-二甲基双胍盐酸盐或二甲双胍 HCl)。

[0033] 一般而言,可使用的药用赋形剂可选自:一种或多种填充剂、一种或多种粘合剂或稀释剂、一种或多种润滑剂、一种或多种崩解剂,以及一种或多种助流剂、一种或多种薄膜包衣剂、一种或多种增塑剂、一种或多种色素等。

[0034] 本发明药物组合物(片剂)通常包含粘合剂。

[0035] 更详细而言,本发明药物组合物(片剂)通常包含一种或多种填充剂(例如 D-甘露醇、玉米淀粉和/或预胶化淀粉和/或微晶纤维素)、粘合剂(例如共聚维酮)、润滑剂(例如硬脂酸镁、硬脂酰基富马酸钠)及助流剂(例如无水胶体二氧化硅)。

[0036] 本发明中所用的合适的药用赋形剂为常用材料,例如 D-甘露醇、玉米淀粉、微晶纤维素、预胶化淀粉作为填充剂,共聚维酮作为粘合剂,硬脂酸镁或硬脂酰基富马酸钠作为润滑剂,无水胶体二氧化硅作为助流剂,羟丙甲纤维素作为薄膜包衣剂,丙二醇作为增塑剂,二氧化钛、氧化铁红/氧化铁黄/氧化铁黑或其混合物作为色素,以及滑石等等。

[0037] 本发明典型的组合物包含粘合剂共聚维酮(copolyvidone)(还已知为共聚维酮(copolyvidone)或 Kollidon VA64)。

[0038] 此外,本发明典型的组合物包含填充剂玉米淀粉、粘合剂共聚维酮、润滑剂硬脂酸镁,以及助流剂无水胶体二氧化硅。

[0039] 此外,本发明典型的组合物包含填充剂微晶纤维素、粘合剂共聚维酮、润滑剂硬脂酸镁或硬脂酰基富马酸钠,以及助流剂无水胶体二氧化硅及任选地崩解剂交联

羧甲基纤维素钠。

[0040] 因而,具体地,本发明涉及包含以下的药物组合物(尤其口服固体剂型,特别是片剂):SGLT-2 抑制剂、盐酸二甲双胍及一种或多种药用赋形剂,尤其一种或多种填充剂、一种或多种粘合剂、一种或多种助流剂、和/或一种或多种润滑剂。

[0041] 更具体地,本发明涉及包含以下的药物组合物(尤其口服固体剂型,特别是片剂):SGLT-2 抑制剂、盐酸二甲双胍、共聚维酮作为粘合剂及一种或多种其它药用赋形剂。

[0042] 本发明典型的药物组合物在 SGLT-2 抑制剂部分中可包含(以总 SGLT-2 抑制剂部分的重量%计):

[0043]

0.1-10% SGLT-2 抑制剂,
0.1-3% SGLT-2 抑制剂,
0.4-2.2% SGLT-2 抑制剂, 或
0.1-2.11% SGLT-2 抑制剂。

[0044] 本发明典型的药物组合物在 SGLT-2 抑制剂部分中还可包含(以总 SGLT-2 抑制剂部分的重量%计):

[0045]

0.1-10% SGLT-2 抑制剂,
0.1-3% SGLT-2 抑制剂,
0.4-2.2% SGLT-2 抑制剂, 或
0.1-2.12% SGLT-2 抑制剂。

[0046] 本发明典型的药物组合物可包含一种或多种以下量的物质(以包衣片剂总质量的重量%计):

[0047]

0.1-2.11% SGLT-2 抑制剂,
47-88% 盐酸二甲双胍,
3.9-8.3% 粘合剂(例如共聚维酮),

[0048]

2.3-8.0% 填充剂 1 (例如玉米淀粉),
0-4.4% 填充剂 2 (例如预胶化淀粉),
0-33% 填充剂 3 (例如 D-甘露醇),
0.7-1.5% 润滑剂(例如硬脂酸镁),
0.05-0.5% 助流剂(例如无水胶体二氧化硅),
0.00-3.0% 崩解剂(例如交聚维酮或交联羧甲基纤维素钠)。

[0049] 本发明典型的药物组合物可包含一种或多种以下量的物质(以包衣片剂总质量

的重量%计)：

[0050]

- 0.1-2.12% SGLT-2 抑制剂，
- 47-88% 盐酸二甲双胍，
- 3.9-8.3% 粘合剂(例如共聚维酮)，
- 2.3-8.0% 填充剂 1 (例如玉米淀粉)，
- 0-4.4% 填充剂 2 (例如预胶化淀粉)，
- 0-33% 填充剂 3 (例如 D-甘露醇)，
- 0.7-1.5% 润滑剂(例如硬脂酸镁)，
- 0.05-0.5% 助流剂(例如无水胶体二氧化硅)，
- 0.00-3.0% 崩解剂(例如交聚维酮或交联羧甲基纤维素钠)。

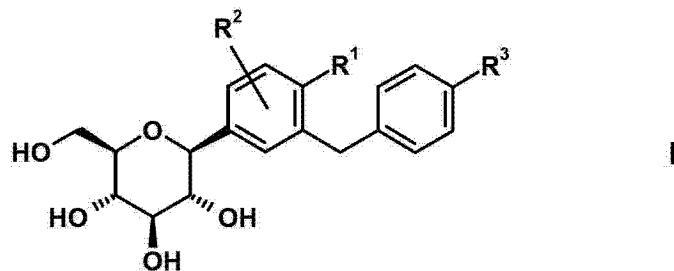
[0051] 在一个实施方式中，FDC 制剂在化学上稳定且 a) 显示出与自由组合相似的体外溶出特征曲线和 / 或与自由组合生物等效，或 b) 容许将体外及体内性能调节至期望程度。在一个优选实施方式中，本发明涉及化学上稳定的 FDC 制剂，其能在合理片剂尺寸下保持各单独实体的相应单一片剂的初始溶出特征曲线。

[0052] 在一个实施方式中，使用流化床制粒制备本发明药物组合物。

[0053] 本领域技术人员根据上下文的公开内容(包括作为实例的以下实施例)应明了关于本发明 FDC 制剂的其它详细内容(例如成份、成份比(例如，SGLT-2 抑制剂、盐酸二甲双胍、和 / 或赋形剂的比例))，尤其关于本发明中所用的特殊剂型(片剂)以及其制备的其它详细内容。

[0054] 优选地，SGLT2 抑制剂选自式 (I) 吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物

[0055]



[0056] 其中 R¹表示 Cl、甲基或氰基，R²表示 H、甲基、甲氧基或羟基且 R³表示乙基、环丙基、乙炔基、乙氧基、(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。

[0057] 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。

[0058] R¹优选表示氯或氰基，尤其氯。

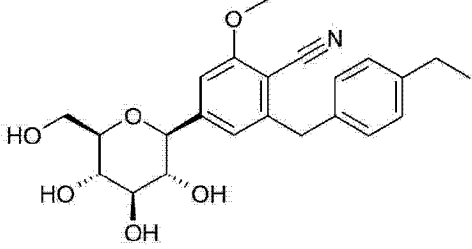
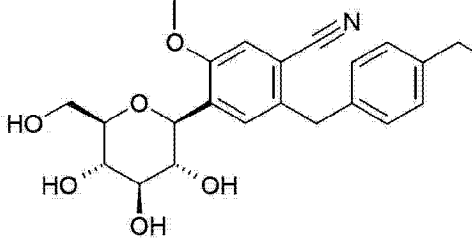
[0059] R²优选表示 H。

[0060] R³优选表示乙基、环丙基、乙炔基、(R)-四氢呋喃-3-基氧基或(S)-四氢呋喃-3-基氧基。R³甚至更优选表示环丙基、乙炔基、(R)-四氢呋喃-3-基氧基或(S)-四氢呋喃-3-基氧基。R³最优选表示乙炔基、(R)-四氢呋喃-3-基氧基或(S)-四氢呋喃-3-基

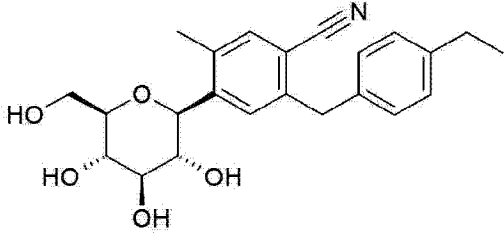
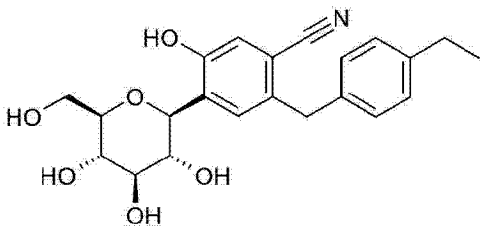
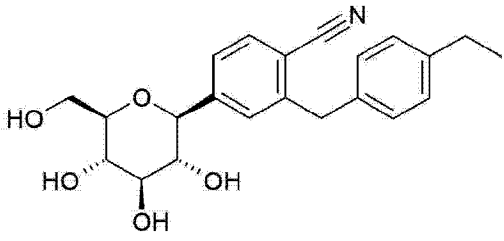
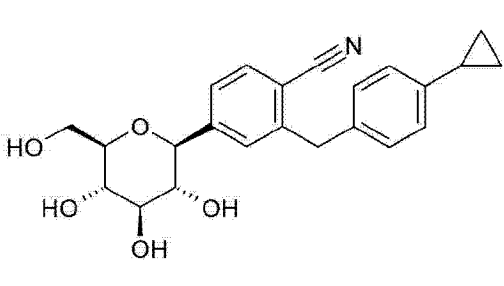
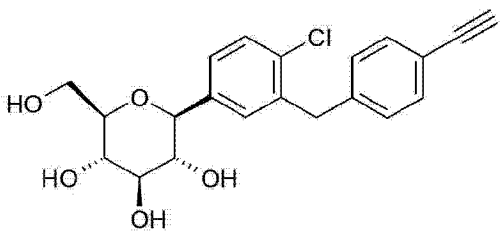
氧基。

[0061] 优选的式 (I) 吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物选自化合物 (I. 1) 至 (I. 11)：

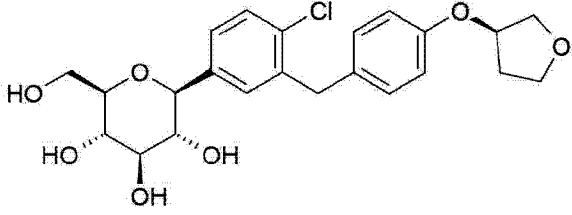
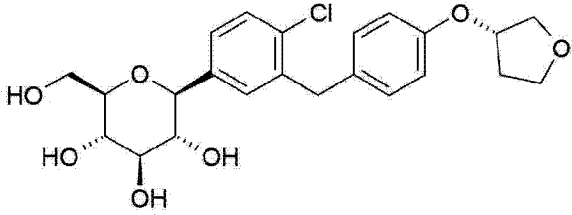
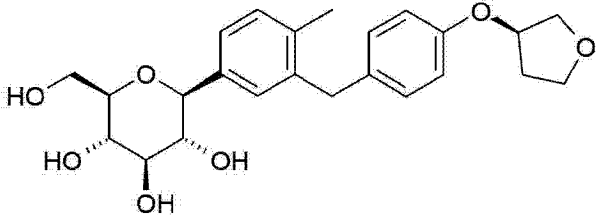
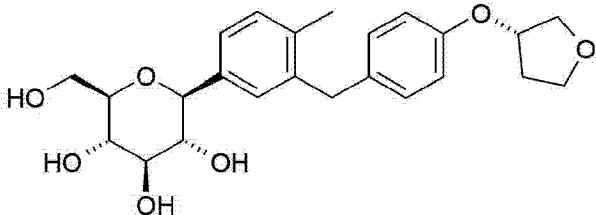
[0062]

(I.1)	 <p>6-(4-乙基苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-甲氧基-苄腈,</p>
(I.2)	 <p>2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-5-甲氧基-苄腈,</p>

[0063]

(I.3)	 <p>1-氰基-2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-5-甲基-苯,</p>
(I.4)	 <p>2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-5-羟基-苄腈,</p>
(I.5)	 <p>2-(4-乙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苄腈,</p>
(I.6)	 <p>2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苄腈,</p>
(I.7)	 <p>1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-乙炔基-苄基)-苯,</p>

[0064]

(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>
(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>

[0065] 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. 6)、(I. 7)、(I. 8)、(I. 9) 及 (I. 11)。

[0066] 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) 和化合物 (I. 9), 或化合物 (I. 9) 的晶型 (I. 9X)。

[0067] 本发明药物组合物容许高含量均一性及在时间及药物剂型 (例如片剂及胶囊) 的成本方面有效地生产。此外, 在一个实施方式中, 这些药物剂型具体地为片剂。

[0068] 因此, 在另一方面中, 本发明提供包含本发明药物组合物的药物剂型。在一个方面中, 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。

[0069] 在另一方面中, 本发明提供用于制备本发明药物剂型的方法, 其包含一个或多个制粒工艺, 其中将活性药物成份与一种或多种赋形剂一起制粒。

[0070] 可发现,包含如下文所定义的 SGLT2 抑制剂及组合药物的药物组合物可在患者中有利地用于预防代谢病症、减缓其进展、延迟或治疗该代谢病症,尤其用于改善血糖控制。此在 II 型糖尿病、超重、肥胖、糖尿病并发症及邻近疾病状态的治疗及预防中开创了新的治疗可能。

[0071] 因此,在第一方面中,本发明提供一种在有此需要的患者中预防选自以下的代谢病症、减缓其进展、延迟或治疗该代谢病症的方法: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、肥胖及代谢综合征,其特征在于向该患者给予本发明药物组合物或药物剂型。

[0072] 根据本发明的另一方面,提供一种在有此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,其特征在于向该患者给予本发明药物组合物或药物剂型。

[0073] 本发明药物组合物还可对于与葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、胰岛素抵抗和 / 或代谢综合征有关的疾病或病症具有有价值的疾病缓解特性。

[0074] 根据本发明的另一方面,提供一种在有此需要的患者中预防、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,其特征在于向该患者给予本发明药物组合物或药物剂型。

[0075] 由于通过使用本发明药物组合物可达成在有需要的患者中血糖控制的改善,因此其还可治疗与血糖浓度增加有关或由其引起的那些疾病和 / 或病症。

[0076] 根据本发明的另一方面,提供一种在有此需要的患者中预防选自糖尿病并发症的疾病或病症、减缓其进展、延迟或治疗该疾病或病症的方法,这些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、外周动脉闭塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律紊乱及血管再狭窄,其特征在于向该患者给予本发明药物组合物或药物剂型。具体地,可治疗例如过度灌注、蛋白尿及白蛋白尿的糖尿病性肾病的一个或多个方面,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、糖尿病性微血管病、伤口愈合不良及糖尿病性溃疡。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。

[0077] 通过给予本发明药物组合物,且由于 SGLT2 抑制剂的活性,过量的血糖浓度不会转化成不溶储存形式(如脂肪),而是经由患者的尿排泄。因此,结果为不出现体重增加或甚至出现体重减轻。

[0078] 根据本发明的另一方面,提供一种在有此需要的患者中减轻体重或预防体重增加或促进体重减轻的方法,其特征在于向该患者给予本发明药物组合物或药物剂型。

[0079] 本发明药物组合物中 SGLT2 抑制剂的药理学效果与胰岛素无关。因此,可能改善血糖控制而对胰腺 β 细胞无额外压力。通过给予本发明药物组合物可延迟或防止 β 细胞退化及 β 细胞功能衰退(例如胰腺 β 细胞凋亡或坏死)。此外,可改善或恢复胰腺细胞功能,并增加胰腺 β 细胞的数量及大小。可显示,由高血糖症所扰乱的胰腺 β 细胞的分化状况及增生可通过本发明药物组合物治疗而正常化。

[0080] 根据本发明的另一方面,提供一种在有此需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能衰退和 / 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,其特征在于向该患者给予本发明药物组合物或药物剂型。

[0081] 通过给予本发明药物组合物可减少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,提供一种在有此需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常蓄积而引起的疾病或病症的方法,其特征在于向该患者给予下文及下文所定义的 SGLT2 抑制剂。由肝脏脂肪异常蓄积而引起的疾病或病症具体选自:普通脂肪肝、非酒精性脂肪肝 (NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (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。

[0082] 因此,本发明的另一方面提供一种在有此需要的患者中维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗的方法,其特征在于向该患者给予本发明药物组合物或药物剂型。

[0083] 根据本发明的另一方面,提供本发明药物组合物或药物剂型在制备在有此需要的患者中达成以下目的的药物中的用途:

[0084] - 预防选自以下的代谢病症、减缓其进展、延迟或治疗该代谢病症: 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、肥胖及代谢综合征;或

[0085] - 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

[0086] - 预防、减缓、延迟或逆转从葡萄糖耐量降低 (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

[0087] - 预防选自糖尿病并发症的疾病或病症、减缓其进展、延迟或治疗该疾病或病症,这些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、外周动脉闭塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常及血管再狭窄;或

[0088] - 减轻体重或预防体重增加或促进体重减轻;或

[0089] - 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能衰退和 / 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

[0090] - 预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常蓄积而引起的疾病或病症;或

[0091] - 维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗;

[0092] 其特征在于给予如上下文所定义的 SGLT2 抑制剂。

[0093] 根据本发明的另一方面,提供本发明药物组合物或药物剂型在制备用于上下文所述治疗及预防方法的药物中的用途。

[0094] 定义

[0095] 本发明药物组合物的术语“活性成份”是指本发明的 SGLT2 抑制剂。“活性成份”在本文中有时还称作“活性物质”。

[0096] 人患者的术语“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 。

[0097] 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。

[0098] 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。

[0099] 术语“内脏肥胖”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。

[0100] 术语“腹部肥胖”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))。

[0101] 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 $70\text{mg}/\text{dL}$ ($3.89\text{mmol}/\text{L}$) 且小于 $110\text{mg}/\text{dL}$ ($6.11\text{mmol}/\text{L}$) 的情况。“空腹”一词具有医学术语的一般含义。

[0102] 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 $110\text{mg}/\text{dL}$ ($6.11\text{mmol}/\text{L}$) 的病症。“空腹”一词具有医学术语的一般含义。

[0103] 术语“低血糖症”定义为个体血糖浓度低于 $60\text{--}115\text{mg}/\text{dL}$ ($3.3\text{--}6.3\text{mmol}/\text{L}$) 的正常范围的病症。

[0104] 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 $200\text{mg}/\text{dL}$ ($11.11\text{mmol}/\text{L}$) 的病症。

[0105] 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 $125\text{mg}/\text{dl}$ (即 5.6 至 $6.9\text{mmol}/\text{l}$) 范围内,尤其大于 $110\text{mg}/\text{dL}$ 且小于 $126\text{mg}/\text{dl}$ ($7.00\text{mmol}/\text{L}$) 的病症。“正常空腹葡萄糖”个体的空腹葡萄糖浓度小于 $100\text{mg}/\text{dl}$, 即小于 $5.6\text{mmol}/\text{l}$ 。

[0106] 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 $140\text{mg}/\text{dl}$ ($7.78\text{mmol}/\text{L}$) 且小于 $200\text{mg}/\text{dL}$ ($11.11\text{mmol}/\text{L}$) 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量度。“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 $140\text{mg}/\text{dl}$ ($7.78\text{mmol}/\text{L}$)。

[0107] 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。

[0108] 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。

[0109] 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率。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

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。

[0110] 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率的方法(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):

[0111]
$$\text{HOMA-IR} = [\text{空腹血清胰岛素} (\mu\text{U/mL})] \times [\text{空腹血浆葡萄糖} (\text{mmol/L}) / 22.5]$$

[0112] 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。

[0113] 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。

[0114] 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率(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。

[0115] 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 2Diabetes”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)。

[0116] 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。

[0117] 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。

[0118] 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。

[0119] 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。

[0120] 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。

[0121] “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(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),当存在三个或多个以下风险因素时,诊断为代谢综合征:

[0122] 1. 腹部肥胖,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;

[0123] 2. 甘油三酯: \geq 150mg/dL

[0124] 3. 男性 HDL-胆固醇<40mg/dL

[0125] 4. 血压 \geq 130/85mm Hg(SBP \geq 130 或 DBP \geq 85)

[0126] 5. 空腹血糖 \geq 110mg/dL。

[0127] 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。

[0128] 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。

[0129] 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 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量度的对 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。

[0130] 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。

[0131] 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。

[0132] 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”包含具有一层、两层、三层或甚至更多层的片剂及压制包衣片剂,其中上文所提及类型的片剂的每一者均可无包衣或具有一层或多层包衣。术语“片剂”还包含小型、熔融、可咀嚼的泡腾剂及口服崩解片剂。

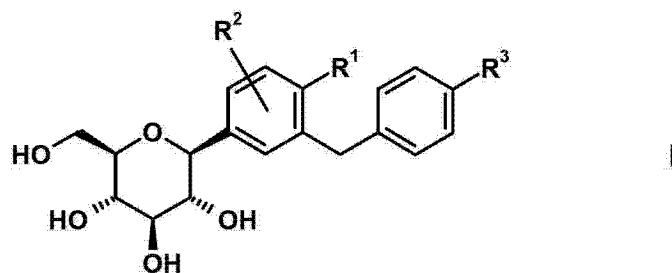
[0133] 术语“药典”(“pharmacopoe”及“pharmacopoeias”)是指标准药典,例如“USP 31-NF 26through Second Supplement”(美国药典委员会(United States Pharmacopoeial Convention))或“欧洲药典 6.3(European Pharmacopoeia6.3)”(European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2000-2009)。

[0134] 发明详述

[0135] 本发明的方面,尤其药物组合物、方法及用途涉及如上下文所定义的 SGLT2 抑制剂。

[0136] 优选地, SGLT2 抑制剂选自式 (I) 吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物

[0137]



[0138] 其中 R¹表示 Cl、甲基或氰基, R²表示 H、甲基、甲氧基或羟基且 R³表示乙基、环丙基、乙炔基、乙氧基、(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。

[0139] 式 (I) 化合物及其合成方法描述于例如以下专利申请中: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。

[0140] 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。

[0141] R¹优选表示氯或氰基,尤其氯。

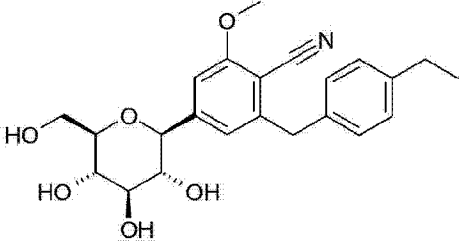
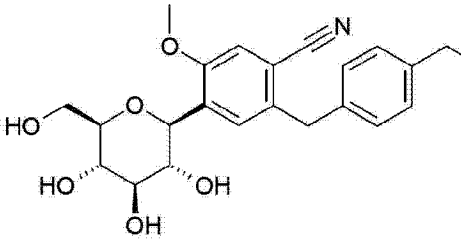
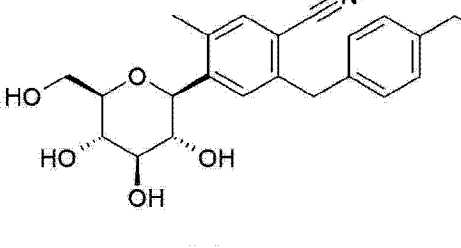
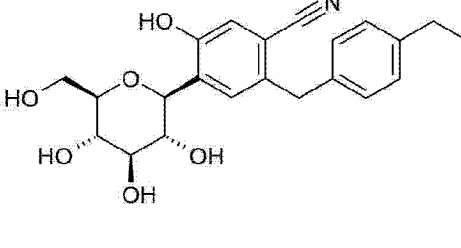
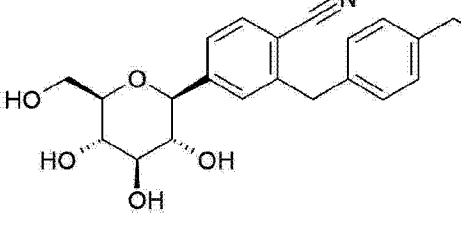
[0142] R²优选表示 H。

[0143] R³优选表示乙基、环丙基、乙炔基、(R)-四氢呋喃-3-基氧基或(S)-四氢呋喃

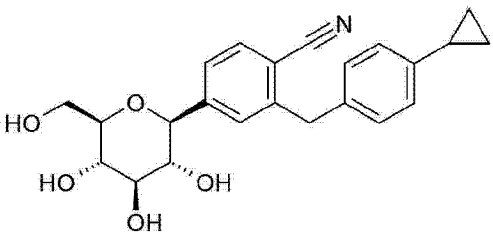
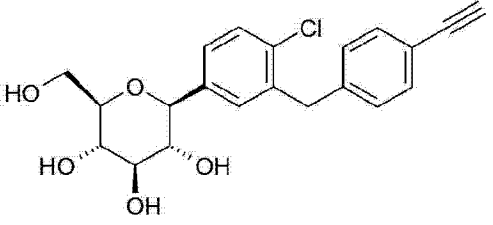
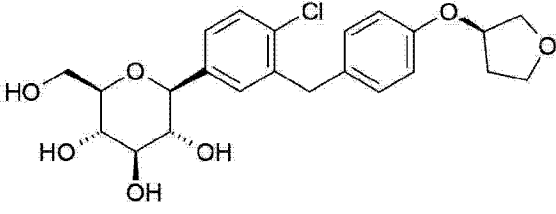
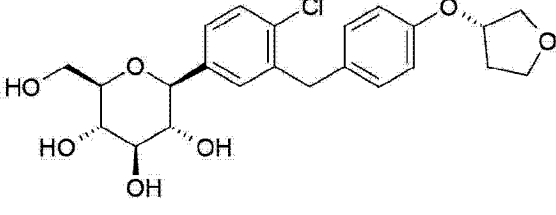
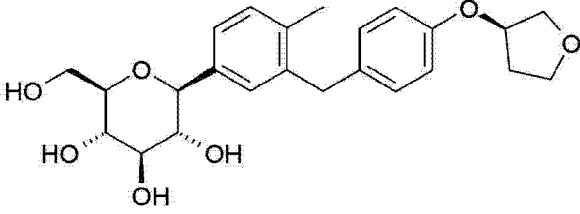
喃-3-基氧基。R³甚至更优选表示环丙基、乙炔基、(R)-四氢呋喃-3-基氧基或(S)-四氢呋喃-3-基氧基。R³最优选表示乙炔基、(R)-四氢呋喃-3-基氧基或(S)-四氢呋喃-3-基氧基。

[0144] 优选的式(I)吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物选自化合物(I.1)至(I.11)：

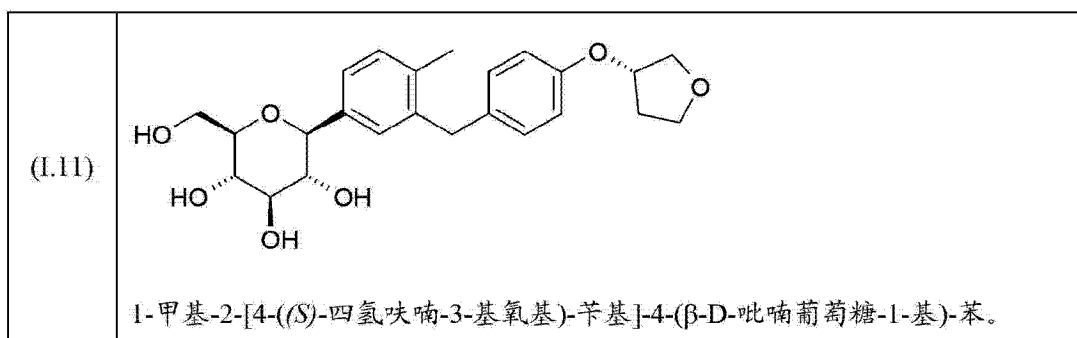
[0145]

(I.1)	 <p>6-(4-乙基苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-甲氧基-苄腈,</p>
(I.2)	 <p>2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-5-甲氧基-苄腈,</p>
(I.3)	 <p>1-氰基-2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-5-甲基-苯,</p>
(I.4)	 <p>2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-5-羟基-苄腈,</p>
(I.5)	 <p>2-(4-乙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苄腈,</p>

[0146]

(I.6)	 <p>2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苄腈,</p>
(I.7)	 <p>1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-乙炔基-苄基)-苯,</p>
(I.8)	 <p>1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((<i>R</i>)-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-((<i>S</i>)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯,</p>
(I.10)	 <p>1-甲基-2-[4-((<i>R</i>)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯,</p>

[0147]



[0148] 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. 6)、(I. 7)、(I. 8)、(I. 9) 及 (I. 11)。

[0149] 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) 和化合物 (I. 9)。

[0150] 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. 7),有利的结晶形式描述于国际专利申请 WO 2007/028814 中,将其全文引入本文作为参考。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。

[0151] 为避免任何疑问,上文引用的与特定 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。

[0152] 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。

[0153] 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。

[0154] 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。

[0155] 更具体地,晶型 (I. 9X) 的特征在于使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射制得的 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。

[0156] 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):

[0157]

2 θ [°]	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

[0158] 甚至更具体地,晶型 (I. 9X) 的特征在于使用 CuK_{α1} 辐射制得的 X 射线粉末衍射图, 该 X 射线粉末衍射图包括在 WO 2006/117359 的图 1 所示的度 2 θ (± 0.1 度 2 θ) 处的峰。

[0159] 此外,晶型 (I. 9X) 的特征在于熔点为约 151°C \pm 5°C (经 DSC 确定;以起始温度评估;加热速率为 10K/分钟)。WO 2006/117359 的图 2 中显示所获得的 DSC 曲线。

[0160] 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 (CuK_{α1} 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。WO 2006/117359 的图 1 所示的强度以单位 cps (每秒钟计数) 表示。

[0161] 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。

[0162] 由 DSC (差示扫描量热法) 使用 DSC 821 (Mettler Toledo) 确定熔点。

[0163] 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。

[0164] SGLT2 抑制剂的优选剂量范围在每天 0.5mg 至 200mg、甚至更优选 1mg 至 100mg、最优选 1mg 至 50mg 范围内。优选口服给予。因此, 本发明的药物组合物可包含上文所提及量, 具体地 0.5mg 至 50mg、优选 1mg 至 25mg、甚至更优选 2.5mg 至 12.5mg。本发明中所用具体剂量规格 (例如, 每片剂或胶囊) 为例如 0.5mg、1mg、1.25mg、2mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、20mg、25mg 或 50mg 的 SGLT2 抑制剂, 例如式 (I) 化合物, 尤其化合物 (I. 9) 或其结晶形式 (I. 9X)。特别优选的剂量规格 (例如, 每片剂或胶囊) 为例如 0.5mg、1mg、1.25mg、2.5mg、5mg、10mg、或 12.5mg 的 SGLT2 抑制剂, 例如式 (I) 化合物, 尤其化合物 (I. 9) 或其结晶形式 (I. 9X)。

[0165] 在一个方面中, 本发明药物组合物中的与 SGLT-2 组合的组合药物为双胍 (例如, 二甲双胍, 例如盐酸二甲双胍)。

[0166] 在本发明含义内优选的组合药物为二甲双胍, 尤其盐酸二甲双胍 (1, 1-二甲基双胍盐酸盐或二甲双胍 HCl)。

[0167] 双胍抗高血糖药物二甲双胍公开在美国专利 3, 174, 901 中。二甲双胍 (二甲基双胍) 及其盐酸盐的制备为现有技术且首先由 Emil A. Werner 及 James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794 公开。二甲双胍的其它药学上可接受的盐可参见 1999 年 3 月 4 日申请的美国申请 09/262, 526 或美国专利 3, 174, 901。优选地, 本文所用二甲双胍为二甲双胍盐酸盐。

[0168] 二甲双胍通常以在约 250mg 至 3000mg, 具体地 500mg 至 2000mg 高达 2500mg/天间的剂量, 使用不同剂量方案给予。

[0169] 组合药物二甲双胍的剂量范围通常为 100mg 至 500mg 或 200mg 至 850mg (一天 1-3 次)、或 300mg 至 1000mg (一天 1 次或 2 次)。

[0170] 用于本发明中的盐酸二甲双胍的单位剂量规格可为 100mg 至 2000mg 或 100mg 至 1500mg, 优选为 250mg 至 1000mg。具体剂量规格可为 250mg、500mg、625mg、750mg、850mg 及 1000mg 的盐酸二甲双胍。盐酸二甲双胍的这些单位剂量规格表示在美国批准用于销售以治疗 II 型糖尿病的剂量规格。用于掺入本发明固定剂量复合剂的药物组合物中的盐酸二甲双胍的更具体单位剂量规格为 500mg、850mg 及 1000mg 的盐酸二甲双胍。

[0171] 在本发明的另一方面中, 本发明提供基本上不含或仅包含微量杂质和 / 或降解产

物的本发明药物组合物、制剂、混合物或剂型；此意味着例如该组合物、制剂、混合物或剂型包括约 <5%、或约 <4%、或约 <3%、或低于约 2%，优选为低于约 1%、更优选地低于约 0.5%、甚至更优选地低于约 0.2% 的任何单一或总杂质或降解产物（以总重计）。

[0172] 本发明 FDC 制剂的剂型：

[0173] 本发明另一目的在于研发具有合理片剂尺寸，具有良好片剂特性（例如稳定性、硬度、脆碎度、崩解时限、溶出特性、含量均一性等）的本发明 FDC 制剂。

[0174] 因而，已经发现本发明 FDC 制剂的合适的剂型为薄膜包衣片剂（用于负载药物的薄膜包衣，例如具体地通过薄膜包衣将 SGLT-2 抑制剂药物负载至含有组合药物的片芯上）、单层片剂、双层片剂、三层片剂及压制包衣片剂（例如，具有 SGLT-2 抑制剂片芯的片中片 (tablet-in-tablet) 或牛眼片剂 (bull's eye tablet)），考虑到所使用 SGLT-2 抑制剂及组合药物的所期望药品性质及特征，这些剂型为实现目标的良好措施。

[0175] 已经发现这些剂型适用于 FDC 制剂，其容许保持各单一片剂的初始溶出特征曲线或将这些特征曲线调节至期望程度及合理的片剂尺寸。

[0176] 本发明典型的单层片剂包含 SGLT-2 抑制剂、盐酸二甲双胍、一种或多种填充剂（例如玉米淀粉）、一种或多种粘合剂（例如共聚维酮）、一种或多种助流剂（例如无水胶体二氧化硅）及一种或多种润滑剂（例如硬脂酸镁）。

[0177] 在本发明的一个实施方式中，本发明涉及口服固体药物组合物，优选为片剂，尤其单层片剂，其中符合以下的一种或多种：

[0178] - 盐酸二甲双胍的百分比为片芯总重量的约 84%，

[0179] - SGLT-2 抑制剂的百分比为片芯总重量的约 0.1% - 2.12%，例如 0.1% - 2.11%，

[0180] - 该片剂抗碎强度高于或等于 100N，

[0181] - 该片剂脆碎度低于或等于 0.5%，

[0182] - 该片芯重量为约 560mg 至约 1180mg，及

[0183] - 该片剂崩解时限小于或等于 15 分钟。

[0184] 在一个实施方式中，SGLT-2 抑制剂为式 (I) 化合物，具体地化合物 (I.9) 或其结晶形式 (I.9X)。

[0185] 在本发明的一个优选实施方式中，本发明涉及包含以下物质或由其制得的口服固体药物组合物，优选为片剂，尤其单层片剂：

[0186] 式 (I) 化合物，例如式 (I.9) 化合物或其结晶形式 (I.9X)，例如，其量为 0.5mg、1mg、1.25mg、2.5mg、5mg、10mg 或 12.5mg，

[0187] 二甲双胍，尤其盐酸二甲双胍，例如，其含量为 500mg、850mg 或 1000mg，

[0188] 以及一种或多种药用赋形剂，尤其一种或多种填充剂（例如玉米淀粉）、一种或多种粘合剂（例如共聚维酮）、一种或多种助流剂（例如无水胶体二氧化硅）和 / 或一种或多种润滑剂（例如硬脂酸镁），

[0189] 以及任选薄膜包衣，该薄膜包衣包含例如一种或多种薄膜包衣剂（例如羟丙甲纤维素）、一种或多种增塑剂（例如丙二醇、聚乙二醇或柠檬酸三乙酯）、一种或多种色素（例如二氧化钛、氧化铁红 / 氧化铁黄 / 氧化铁黑或其混合物）和 / 或一种或多种助流剂（例如滑石）。

[0190] 在本发明的另一方面中，本发明提供例如通过使用为本领域技术人员所熟知的方

法和 / 或以如本文所述的方式来制备本发明组合物、制剂、混合物或剂型的方法,例如,其可通过包含使用(例如混合、组合、掺和和 / 或组成)上下文所提及的组份和 / 或成份、或其预混合物的工艺获得,且本发明进一步提供可通过这些方法或工艺获得和 / 或可由上下文所提及的组份、成份、预混合物和 / 或混合物获得的组合物、制剂、混合物或剂型。

[0191] 制备本发明片剂的方法包括将一种或多种呈颗粒形式的最终混合物压片(例如压缩)。本发明(最终)混合物的颗粒可通过本领域技术人员所熟知的方法(例如高剪切湿法制粒或流化床制粒)来制备。本发明颗粒以及用来制备本发明颗粒的制粒方法的详细内容(包括其分离步骤)以例示方式阐述于以下实例中。

[0192] 用来制备包含单层组合物的颗粒的例示性制粒方法包括

[0193] i.) 将粘合剂(例如共聚维酮)及任选地 SGLT-2 抑制剂(例如,式(I)化合物,例如式(I.9)化合物或其结晶形式(I.9X))在溶剂(例如纯净水)或溶剂混合物中于环境温度组合(例如溶解或分散),得到制粒液体;

[0194] ii.) 在合适的混合器(例如,流化床制粒机)中掺和盐酸二甲双胍、填充剂(例如玉米淀粉)及任选地 SGLT-2 抑制剂,得到预混合物;

[0195] 其中 SGLT-2 抑制剂可掺入 i.) 中所获得的制粒液体中或 ii.) 中所获得的预混合物中,优选地将 SGLT-2 抑制剂分散于制粒液体中且不存在于预混合物中;

[0196] iii.) 将制粒液体喷雾至预混合物中,且在例如流化床制粒机中,优选在干燥条件下将混合物制粒;

[0197] iv.) 例如在约 70°C 入口空气温度干燥颗粒,直至获得在 1-3%、例如 0.8-2% 范围内的期望干燥失重值;

[0198] v.) 例如通过筛选穿过筛孔大小为 0.5mm 至 1.0mm 的筛网而将干燥颗粒粉碎;

[0199] vi.) 在合适的混合机中掺和经筛选的颗粒及优选地经筛选的助流剂(例如无水胶体二氧化硅);

[0200] vii.) 例如在自由下落混合机中将优选地经筛选的润滑剂(例如硬脂酸镁)添加至颗粒中用于最终掺和。

[0201] 优先地,本发明的单层片剂包含含有 SGLT-2 抑制剂及二甲双胍的混合物或可自其获得。

[0202] 本发明典型的双层片剂包含:

[0203] SGLT-2 抑制剂部分,其包含 SGLT-2 抑制剂、一种或多种填充剂(例如,D-甘露醇、预胶化淀粉及玉米淀粉)、一种或多种粘合剂(例如,共聚维酮)及一种或多种润滑剂(例如,硬脂酸镁),

[0204] 及

[0205] 盐酸二甲双胍部分,其包含盐酸二甲双胍、一种或多种填充剂(例如,玉米淀粉)、一种或多种粘合剂(例如,共聚维酮)、一种或多种助流剂(例如,无水胶体二氧化硅)及一种或多种润滑剂(例如,硬脂酸镁)。

[0206] 本发明典型的压制包衣片剂(片中片或牛眼片剂)包含 SGLT-2 抑制剂片芯部分,其包括 SGLT-2 抑制剂、一种或多种填充剂(例如,D-甘露醇、预胶化淀粉及玉米淀粉)、一种或多种粘合剂(例如,共聚维酮)及一种或多种润滑剂(例如硬脂酸镁),

[0207] 及

[0208] 盐酸二甲双胍部分,其包含盐酸二甲双胍、一种或多种填充剂(例如,玉米淀粉)、一种或多种粘合剂(例如,共聚维酮)、一种或多种助流剂(例如,无水胶体二氧化硅)及一种或多种润滑剂(例如,硬脂酸镁)。

[0209] 本发明典型的薄膜包衣片剂(SGLT-2 抑制剂包覆于盐酸二甲双胍片剂上,即通过用于负载药物的薄膜包衣进行药物涂层)包含盐酸二甲双胍片芯部分,其包含盐酸二甲双胍、一种或多种填充剂(例如,玉米淀粉)、一种或多种粘合剂(例如,共聚维酮)、一种或多种助流剂(例如,无水胶体二氧化硅)及一种或多种润滑剂(例如,硬脂酸镁),

[0210] 其中该片芯部分用薄膜包衣进行密封包衣,该薄膜包衣包含一种或多种薄膜包衣剂(例如羟丙甲纤维素)、一种或多种增塑剂(例如丙二醇、聚乙二醇 400、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 8000)、一种或多种色素(例如二氧化钛、氧化铁红/氧化铁黄/氧化铁黑或其混合物)及一种或多种助流剂(例如滑石);

[0211] 及

[0212] SGLT-2 抑制剂层,其包含 SGLT-2 抑制剂、一种或多种薄膜包衣剂(例如羟丙甲纤维素)及一种或多种增塑剂(例如丙二醇、聚乙二醇 400、聚乙二醇 6000、或聚乙二醇 8000、柠檬酸三乙酯)。

[0213] 本发明的另一典型薄膜包衣片剂(SGLT-2 抑制剂包覆于盐酸二甲双胍片剂上,即通过用于负载药物的薄膜包衣进行药物涂层)包含盐酸二甲双胍片芯部分,其包含盐酸二甲双胍、一种或多种填充剂(例如,玉米淀粉)、一种或多种粘合剂(例如,共聚维酮)、一种或多种助流剂(例如,无水胶体二氧化硅)及一种或多种润滑剂(例如,硬脂酸镁),

[0214] 其中该片芯部分用薄膜包衣进行密封包衣,该薄膜包衣包含一种或多种薄膜包衣剂(例如羟丙甲纤维素)、一种或多种增塑剂(例如丙二醇、聚乙二醇 400、聚乙二醇 6000、或聚乙二醇 8000、柠檬酸三乙酯)、一种或多种色素(例如二氧化钛、氧化铁红/氧化铁黄/氧化铁黑或其混合物)及一种或多种助流剂(例如滑石);

[0215] 及

[0216] SGLT-2 抑制剂层,其包含 SGLT-2 抑制剂、一种或多种薄膜包衣剂(例如羟丙甲纤维素)及一种或多种增塑剂(例如丙二醇、聚乙二醇 400、聚乙二醇 6000、或聚乙二醇 8000、柠檬酸三乙酯)。

[0217] 优选地,这些上文所提及片剂(单层、双层、压制包衣片剂及经药物包衣片剂)进一步用最终薄膜包衣再包覆外包衣,该最终薄膜包衣包含薄膜包衣剂(例如羟丙甲纤维素)、增塑剂(例如丙二醇、聚乙二醇 400、聚乙二醇 6000 或聚乙二醇 8000、柠檬酸三乙酯)、色素(例如二氧化钛、氧化铁红/氧化铁黄/氧化铁黑或其混合物)及助流剂(例如滑石)。通常,此额外薄膜外包衣可占组合物总质量的 1-4%,优选为 1-2%。

[0218] 本发明的药物组合物或剂型可为速释药物组合物或剂型、或按时间释放药物组合物或剂型。

[0219] 本发明药物立即释放剂型优选地具有以下溶出特性:45 分钟后对于每一活性成份至少 75 重量%、甚至更优选地至少 90 重量%的各个活性成份溶解。在一具体实施方式中,30 分钟后,对于本发明尤其单层片剂(包括片芯及经薄膜包衣片剂)的每一活性成份,至少 70-75 重量%(优选地至少 80 重量%)的各个活性成份溶解。在另一实施方式中,15 分钟后对于本发明尤其单层片剂(包括片芯及经薄膜包衣片剂)的每一活性成份,至少

55-60 重量%的各个活性成份溶解。可在标准溶出测试中,例如根据标准药典(例如使用搅动速度为 50rpm 或 75rpm 或 100rpm、溶解介质 pH 6.8、37°C 的温度的浆法)测定溶出特性。

[0220] 按时间释放剂型是指非立即释放剂型的配方。在按时间释放剂型中,活性成份的释放缓慢且随时间进行。按时间释放剂型还称作缓释(SR)、持续作用(SA)、延长释放(ER、XR 或 XL)、按时间释放或定时释放、控制释放(CR)、改善释放(MR)、或连续释放(CR 或 Contin)。在一个方面中,按时间释放剂型可为双层片剂,其中缓慢地释放一种或多种活性成份。在一个方面中,在本发明的药物组合物及药物剂型中,SGLT-2 抑制剂,例如式(I)化合物,例如式(I.9)化合物或其结晶形式(I.9X)、或组合药物(例如,双胍,例如二甲双胍,例如盐酸二甲双胍)按时间释放。

[0221] 在另一方面中,在本发明的药物组合物及药物剂型中,SGLT-2 抑制剂,例如式(I)化合物,例如式(I.9)化合物或其结晶形式(I.9X)、以及组合药物(例如,双胍,例如二甲双胍,例如盐酸二甲双胍)均按时间释放。

[0222] 在本发明的药物组合物及药物剂型中,SGLT-2 抑制剂,例如式(I)化合物,例如式(I.9)化合物或其结晶形式(I.9X)优选地具有至少 90%的活性药物成份的粒径小于 200 μm 即 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ 、更优选地 $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 的粒径分布(优选地以体积计)。更优选地,粒径分布使得 $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 、更优选地 $X_{90} \leq 90 \mu\text{m}$ 、甚至更优选地 $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$ 。另外,粒径分布优选地使得 $X_{90} > 1 \mu\text{m}$ 、更优选地 $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$ 、最优选地 $X_{90} \geq 10 \mu\text{m}$ 。因此,优选的粒径分布使得 $1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$,具体地 $1 \mu\text{m} < X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 、更优选地 $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 、甚至更优选地 $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 、甚至更优选地 $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 。SGLT-2 抑制剂的粒径分布的优选实例为 $20 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ 。可发现,包含化合物(I.9)或化合物(I.9)的结晶形式(I.9X)且粒径分布如上文所指明的药物组合物表现出期望特性(例如,与溶解、含量均一性、产量等)。所指明粒径特性通过激光衍射方法,具体地小角度激光光散射即 Fraunhofer 衍射来测定。或者,粒径特性还可通过显微镜方法(例如电子显微镜方法或扫描电子显微镜方法)来测定。通过不同技术所测得的粒径分布的结果可彼此相关联。

[0223] 盐酸二甲双胍部分的最优化制剂:

[0224] 本发明另一目的在于提供本发明药物组合物的盐酸二甲双胍部分的经改良的制剂。

[0225] 对于盐酸二甲双胍部分而言,高药物负载量有利于达成合理的小片剂尺寸的前提条件。

[0226] 因此,已经发现,本发明片剂的盐酸二甲双胍的药物负载量及可压实性(压缩力-抗碎强度特性)可通过用水溶性聚合物,尤其共聚维酮表面处理盐酸二甲双胍而改良。

[0227] 可对包括聚乙烯醇(PVA)、羟丙甲纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素(MC)、聚维酮(PVP)及共聚维酮在内的数种水溶性聚合物进行测试以改良可压实性(压缩力-抗碎强度特性)。结果,PVA 在可压实性方面表现出最佳效果,但可制备性可能会由于流化床制粒期间的粘附问题而较差。更进一步地,由于 PVA 对本发明具体 SGLT-2 抑制剂的稳定性具有负面影响,因此最后可能不选择 PVA。

[0228] 制剂最优化研究已确定通过用水溶性聚合物共聚维酮表面处理盐酸二甲双胍使得盐酸二甲双胍的药物负载量超过 83% 且抗碎强度得到改良的组合物。

[0229] 因此,最后,选择共聚维酮且有利地得到稳定的制剂且制粒溶液的粘度足够低以

制备水溶液并通过流化床制粒机操作喷雾。

[0230] 当本发明涉及需要治疗或预防的患者时,其主要涉及人治疗及预防,但该药物组合物还可相应用于哺乳动物兽医学。在本发明范围中,成年患者优选年龄为 18 岁或更大的人。

[0231] 如上文所述,通过给予本发明药物组合物且具体地由于其中 SGLT2 抑制剂的 SGLT2 抑制活性,过量的血糖经由患者的尿排泄,因此不可能造成重量增加或甚至可能达成体重减轻。因此,本发明的治疗或预防优选适于那些需要该治疗或预防且经诊断患有一种或多种选自以下的疾病的患者:超重及肥胖,具体地 I 级肥胖、II 级肥胖、III 级肥胖、内脏肥胖及腹部肥胖。另外,本发明的治疗或预防优选适于那些禁忌重量增加的患者。与对应单一疗法或仅使用组合药物中的两者的疗法相比,对于更高数量的患者及更长治疗性处理的时间而言,本发明的药物组合物以及方法可将 HbA1c 值降至期望的目标范围内,例如 <7% 且优选 <6.5%。

[0232] 本发明的药物组合物及尤其其中的 SGLT2 抑制剂显示极佳的血糖控制功效,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,可达到的 HbA1c 降低等于或大于优选 0.5%,更优选等于或大于 1.0%,且降低尤其在 1.0% 至 2.0% 的范围内。

[0233] 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:

[0234] (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于 110mg/dL,尤其大于 125mg/dL;

[0235] (b) 餐后血浆葡萄糖等于或大于 140mg/dL;

[0236] (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%。

[0237] 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。

[0238] 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。

[0239] 因此,根据本发明的一个优选实施方式,在有需要的患者中提供改善血糖控制和 / 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,该方法的特征在于向患者给予上下文定义的 SGLT2 抑制剂。

[0240] 根据本发明的另一个优选实施方式,提供一种在患有 II 型糖尿病的患者 (具体地成年患者) 中改善血糖控制的方法作为饮食及运动的辅助。

[0241] 因此,本发明方法和 / 或用途优选适用于显示一种、两种或更多种以下疾病的那些患者:

[0242] (a) 仅用饮食及运动不能充分控制血糖;

[0243] (b) 尽管用二甲双胍的口服单一疗法,尤其尽管以最大耐受剂量的二甲双胍的口

服单一疗法仍不能充分控制血糖；

[0244] (c) 尽管用另一抗糖尿病药物的口服单一疗法, 尤其尽管以最大耐受剂量的其它抗糖尿病药物的口服单一疗法仍不能充分控制血糖；

[0245] 通过给予本发明的 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：

[0246] - 胰岛素抵抗,

[0247] - 高胰岛素血症,

[0248] - 前期糖尿病,

[0249] - II 型糖尿病, 尤其晚期 II 型糖尿病,

[0250] - I 型糖尿病。

[0251] 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：

[0252] (a) 肥胖症 (包括 I 级、II 级和 / 或 III 级肥胖症)、内脏肥胖和 / 或腹部肥胖,

[0253] (b) 甘油三酯血液含量 $\geq 150\text{mg/dL}$,

[0254] (c) 女性患者 HDL-胆固醇血液含量 $< 40\text{mg/dL}$ 和男性患者 $< 50\text{mg/dL}$,

[0255] (d) 收缩压 $\geq 130\text{mm Hg}$ 且舒张压 $\geq 85\text{mm Hg}$,

[0256] (e) 空腹血糖含量 $\geq 110\text{mg/dL}$ 。

[0257] 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。

[0258] 本发明的药物组合物显示良好的安全性性质。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。

[0259] 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。

[0260] 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文所述的疾病和 / 或病症, 尤其适于其长期血糖控制。

[0261] 如上文所用的术语“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。

[0262] 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)、内脏肥胖和 / 或腹部肥胖的患者的血糖控制的治疗方法 (优选口服疗法)。

[0263] 应当理解, 待给予患者及用于本发明治疗或预防所需要的本发明药物组合物的量将随给予途径、需要治疗或预防的疾病的性质及严重性、患者年龄、重量及疾病、伴随药物而有所变化, 且将最终由主治医师确定。然而, 一般而言, 药物组合物或剂型中所包括本发明的 SGLT2 抑制剂及组合药物的量足以通过其给药而改善待治疗患者的血糖控制。

[0264] 在下文中阐述待用于本发明药物组合物及方法及用途中的 SGLT2 抑制剂及组合药物的量的优选范围。这些范围是指就约 70kg 体重的成年患者,具体地人而言每天待给予的量,且可针对每天给予 2、3、4 或更多次及针对其它给药途径及针对患者年龄相应调整。

[0265] 在本发明范围内,该药物组合物优选口服给予。还可采用其它给药形式,且将这些给药形式阐述于下文中。优选地,包含 SGLT2 抑制剂及组合药物的一种或多种剂型为口服或通常已众所周知。

[0266] 以单独或多剂型、优选以含多个部分的试剂盒的形式存在的药物组合物可用于组合疗法,以灵活适应患者的个体治疗需要。

[0267] 根据第一实施方式中,优选的含多个部分的试剂盒包含含有剂型的容器,该剂型包含 SGLT2 抑制剂及组合药物及至少一种药学上可接受的载体。

[0268] 本发明的另一方面为制品,其包含以本发明单独剂型存在的药物组合物及包含这些单独剂型待组合或交替给药的说明书的标签或包装插页。

[0269] 根据第一实施方式,制品包含 (a) 本发明药物组合物及 (b) 标签或包装插页,其包含拟给予药物的说明书。

[0270] 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。

[0271] 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。若合适的,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,且接着在适当时使产品成形为所需制剂。

[0272] 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。

[0273] 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。

[0274] 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、酞剂或自乳化传递系统(SEDSS)。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、糖浆或酞剂;或可呈在使用前以水或其它适合媒剂复原的干燥产品。这些液体制剂可含有熟知添加剂,例如悬浮剂、乳化剂、非水性媒剂(其可包括食用油)或防腐剂。

[0275] 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剂中的悬浮液、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,其在使用前以适合媒剂(例如无菌无热原水)重构。

[0276] 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。适合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。

[0277] 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。

[0278] 本领域技术人员已知制备本发明的 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。

[0279] 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。

[0280] 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 (alcohol adduct) 的溶剂合物形式。

[0281] 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:

[0282] 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 HanWistar 或 Sprague Dawley 大鼠的实验诱发糖尿病的动物中进行测试。

[0283] 本发明的血糖控制效果可在上述动物模型中单次给予后于口服葡萄糖耐量测试中予以测试。在禁食过夜动物中,于口服葡萄糖激发后对血糖时程进行追踪。例如,与另一单一疗法相比,本发明的药物组合物显著地改善了葡萄糖波动,表现为峰葡萄糖浓度降低或葡萄糖 AUC 降低。另外,在多次给药后于上述动物模型中,可通过测量血液中的 HbA1c 值测定血糖控制效果。例如,与另一单一疗法相比或与双重组合疗法相比,本发明药物组合物显著降低 HbA1c。

[0284] 本发明治疗对胰岛素改善的独立性可在单次给药后于上文所述动物模型的口服葡萄糖耐量测试中显示。在禁食过夜动物中,于葡萄糖激发后对血浆胰岛素时程进行追踪。

[0285] 单次或多次给药后通过本发明治疗增加的活性 GLP-1 浓度可通过测量上文所述空腹或餐后动物模型血浆中的那些浓度来测定。同样,血浆中胰高血糖素浓度的降低也可在相同条件下予以测量。

[0286] 本发明的 SGLT2 抑制剂及组合药物对 β 细胞再生及新生的效果可在上文所述动物模型中于多次给药后通过测量胰腺胰岛素含量增加、或通过对胰腺部分进行免疫组织化学染色后通过形态学分析测量所增加的 β 细胞量、或通过测量经分离的胰腺胰岛中增

加的葡萄糖刺激的胰岛素分泌予以测定。

[0287] 本发明的范围并不限于本文所述具体实施方式。除本文所述的那些以外,那些本领域技术人员根据本发明公开内容应可明了本发明各种修改。这些修改既定属于随附权利要求的范围。

[0288] 本文所引用的所有专利申请的全文均以引用方式并入本文中。

[0289] 由以下实施例可明了本发明其它实施方式、特征及优点。以下实施例以举例方式用来例示本发明原理而非对其进行限定。

实施例

[0290] 1. 单层片剂

[0291] 用于本发明的 SGLT-2 抑制剂 (化合物 (I.9)、或化合物 (I.9) 的结晶形式 (I.9X))+ 盐酸二甲双胍 FDC 的单层片剂 (薄膜包衣片剂) 的组成的实例示于表 1 中。

[0292] 表 1.1 :SGLT-2 抑制剂 + 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂的组成的实例

[0293]

成分	剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg					
	12.5/500		12.5/850		12.5/1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)	12.50	2.11	12.50	1.25	12.50	1.06
盐酸二甲双胍	500.0	84.76	850.0	85.0	1000.0	84.75
玉米淀粉	22.63	3.83	44.5	4.45	57.7	4.89
共聚维酮	47.2	8.0	80.0	8.0	94.4	8.0
无水胶体二氧化硅	2.95	0.5	5.0	0.5	5.9	0.5
硬脂酸镁	4.72	0.8	8.0	0.8	9.44	0.80
总质量(片芯)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羟丙甲纤维素 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
丙二醇	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
滑石	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化钛	2.76	23.00	3.68	24.00	4.14	24.00
氧化铁黑	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
氧化铁红	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
总质量(薄膜衣)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
总质量(包衣片剂)	602.00		1016.00		1198.00	

[0294] 表 1.2 :SGLT-2 抑制剂 + 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂的组成的实例

[0295]

成分	剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg					
	12.5/500		12.5/850		12.5/1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9), 或化合物(I.9) 的晶型(I.9X)	12.50	2.12	12.50	1.25	12.50	1.06
盐酸二甲双胍	500.0	84.75	850.0	85.0	1000.0	84.75
玉米淀粉	22.63	3.83	44.5	4.45	57.76	4.89
共聚维酮	47.2	8.0	80.0	8.0	94.4	8.0
无水胶体二氧化硅	2.95	0.5	5.0	0.5	5.9	0.5
硬脂酸镁	4.72	0.8	8.0	0.8	9.44	0.80
总质量(片芯)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羟丙甲纤维素 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
聚乙二醇 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
滑石	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化钛	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
氧化铁黑	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
氧化铁红	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
总质量(薄膜衣)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
总质量(包衣片剂)	602.00		1016.00		1198.00	

[0296] 表 1.3 :SGLT-2 抑制剂 + 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂的组成的实例

[0297]

成分	剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg					
	5/500		5/850		5/1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9), 或化合物(I.9) 的晶型(I.9X)	5.00	0.85	5.00	0.50	5.00	0.42
盐酸二甲双胍	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
玉米淀粉	30.13	5.09	52.00	5.20	65.26	5.53
共聚维酮	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
无水胶体二氧化硅	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
硬脂酸镁	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
总质量(片芯)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羟丙甲纤维素 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
丙二醇	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
滑石	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化钛	2.76	23.00	3.68	24.00	4.14	24.00
氧化铁黑	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
氧化铁红	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
总质量(薄膜衣)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
总质量(包衣片剂)	602.00		1016.00		1198.00	

[0298] 表 1.4 :SGLT-2 抑制剂 + 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂的组成的实例

[0299]

成分	剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg					
	5/500		5/850		5/1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9), 或化合物(I.9) 的晶型(I.9X)	5.00	0.85	5.00	0.50	5.00	0.42
盐酸二甲双胍	500.0	84.75	850.00	85.00	1000.00	84.75
玉米淀粉	30.13	5.10	52.00	5.20	65.26	5.53
共聚维酮	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
无水胶体二氧化硅	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
硬脂酸镁	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
总质量(片芯)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羟丙甲纤维素 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
聚乙二醇 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
滑石	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化钛	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
氧化铁黑	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
氧化铁红	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
总质量(薄膜衣)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
总质量(包衣片剂)	602.00		1016.00		1198.00	

[0300] 表 1.5 :SGLT-2 抑制剂 + 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂的组成的实例

[0301]

成分	剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg					
	12.5/500		12.5/850		12.5/1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9), 或化合物(I.9) 的晶型(I.9X)	12.50	2.12	12.50	1.25	12.50	1.06
盐酸二甲双胍	500.0	84.75	850.0	85.0	1000.0	84.75
玉米淀粉	22.63	3.83	44.5	4.45	57.76	4.89
共聚维酮	47.2	8.0	80.0	8.0	94.4	8.0
无水胶体二氧化硅	2.95	0.5	5.0	0.5	5.9	0.5
硬脂酸镁	4.72	0.8	8.0	0.8	9.44	0.80
总质量(片芯)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羟丙甲纤维素 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
聚乙二醇 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
滑石	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化钛	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
氧化铁黑	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
氧化铁红	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
总质量(薄膜衣)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
总质量(包衣片剂)	602.00		1016.00		1198.00	

[0302] 表 1.6 :SGLT-2 抑制剂 + 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂的组成的实例

[0303]

成分	剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg					
	5/500		5/850		5/1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9), 或化合物(I.9) 的晶型(I.9X)	5.00	0.85	5.00	0.50	5.00	0.42
盐酸二甲双胍	500.0	84.75	850.00	85.00	1000.00	84.75
玉米淀粉	30.13	5.10	52.00	5.20	65.26	5.53
共聚维酮	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
无水胶体二氧化硅	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
硬脂酸镁	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
总质量(片芯)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羟丙甲纤维素 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
聚乙二醇 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
滑石	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化钛	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
氧化铁黑	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
氧化铁红	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
总质量(薄膜衣)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
总质量(包衣片剂)	602.00		1016.00		1198.00	

[0304] 表 1.7 :SGLT-2 抑制剂 + 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂的组成的实例

[0305]

成分	剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg					
	1.25/500		1.25/850		1.25/1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9), 或化合物(I.9) 的晶型(I.9X)	1.25	0.21	1.25	0.125	1.25	0.10
盐酸二甲双胍	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
玉米淀粉	33.88	5.73	55.75	5.575	69.01	5.85
共聚维酮	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
无水胶体二氧化硅	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
硬脂酸镁	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
总质量(片芯)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羟丙甲纤维素 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
丙二醇	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
滑石	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化钛	2.76	23.00	3.68	24.00	4.14	24.00
氧化铁黑	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
氧化铁红	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
总质量(薄膜衣)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
总质量(包衣片剂)	602.00		1016.00		1198.00	

[0306] 表 1.8 :SGLT-2 抑制剂 + 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂的组成的实例

[0307]

成分	剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg					
	1.25/500		1.25/850		1.25/1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9), 或化合物(I.9) 的晶型(I.9X)	1.25	0.21	1.25	0.125	1.25	0.10
盐酸二甲双胍	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
玉米淀粉	33.88	5.73	55.75	5.575	69.01	5.85
共聚维酮	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
无水胶体二氧化硅	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
硬脂酸镁	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
总质量(片芯)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羟丙甲纤维素 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
丙二醇	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
滑石	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化钛	2.52	21.00	3.36	21.00	3.78	21.00
氧化铁黑	0.24	2.00	0.32	2.00	0.36	2.00
氧化铁红	0.24	2.00	0.32	2.00	0.36	2.00
总质量(薄膜衣)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
总质量(包衣片剂)	602.00		1016.00		1198.00	

[0308] 表 1.9 :含微晶纤维素 (MCC) 的 SGLT-2 抑制剂 + 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂的组成的实例

[0309]

成分	剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg					
	1.25/500		1.25/850		1.25/1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9), 或化合物(I.9) 的晶型(I.9X)	1.25	0.21	1.25	0.125	1.25	0.10
盐酸二甲双胍	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
微晶纤维素	33.88	5.73	55.75	5.575	69.01	5.85
共聚维酮	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
无水胶体二氧化硅	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
硬脂酸镁	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
总质量(片芯)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羟丙甲纤维素 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
丙二醇	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
滑石	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化钛	2.76	23.00	3.68	23.00	4.14	23.00
氧化铁黑	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
氧化铁红	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
总质量(薄膜衣)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
总质量(包衣片剂)	602.00		1016.00		1198.00	

[0310] 表 1.10 :含微晶纤维素的 SGLT-2 抑制剂 + 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂的组成的实例

[0311]

成分	剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg					
	12.5/500		12.5/850		12.5/1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9), 或化合物(I.9) 的晶型(I.9X)	12.50	2.11	12.50	1.25	12.50	1.06
盐酸二甲双胍	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
微晶纤维素	22.63	3.83	44.50	4.45	57.70	4.89
共聚维酮	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
无水胶体二氧化硅	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
硬脂酸镁	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
总质量(片芯)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羟丙甲纤维素 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
丙二醇	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
滑石	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化钛	2.76	23.00	3.68	23.00	4.14	23.00
氧化铁黑	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
氧化铁红	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
总质量(薄膜衣)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
总质量(包衣片剂)	602.00		1016.00		1198.00	

[0312] 表 1.11 :SGLT-2 抑制剂 + 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂的组成的实例

[0313]

剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg			
原料	mg/片 (总计)		
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)	5.000 mg	5.000 mg	5.000 mg
盐酸二甲双胍, 磨碎的	500.000 mg	850.000 mg	1000.000 mg
玉米淀粉, 未干燥的	30.130 mg	54.721 mg	65.260 mg
共聚维酮	47.200 mg	80.240 mg	94.400 mg
纯净水*	175.000 mg	297.500 mg	350.000 mg
无水胶体二氧化硅	2.950 mg	5.015 mg	5.900 mg
硬脂酸镁	4.720 mg	8.024 mg	9.440 mg
总计(片芯)	590.000 mg	1003.000 mg	1180.000 mg
羟丙甲纤维素 2910	6.000 mg	8.500 mg	9.500 mg
聚乙二醇 400	0.600 mg	0.850 mg	0.950 mg
二氧化钛	2.880 mg	4.216 mg	3.990 mg
滑石	2.400 mg	3.400 mg	3.800 mg
氧化铁黑	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
氧化铁红	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
纯净水 *	84.000 mg	119.000 mg	133.000 mg
总计(薄膜包衣片剂)	602.000 mg	1020.000 mg	1199.000 mg
*在加工中除去, 未出现在最终产品中。			
颜色名称: (或者剂量规格之间的颜色变化)	浅灰棕色至浅灰红色	粉白色	深灰棕色至深灰红色

[0314]

剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg			
原料	mg/片 (总计)		
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)	12.500 mg	12.500 mg	12.500 mg
盐酸二甲双胍, 磨碎的	500.000 mg	850.000 mg	1000.000 mg
玉米淀粉, 未干燥的	22.630 mg	47.221 mg	57.760 mg
共聚维酮	47.200 mg	80.240 mg	94.400 mg
纯净水*	175.000 mg	297.500 mg	350.000 mg
无水胶体二氧化硅	2.950 mg	5.015 mg	5.900 mg
硬脂酸镁	4.720 mg	8.024 mg	9.440 mg
总计(片芯)	590.000 mg	1003.000 mg	1180.000 mg
羟丙甲纤维素 2910	6.000 mg	8.500 mg	9.500 mg
聚乙二醇 400	0.600 mg	0.850 mg	0.950 mg
二氧化钛	2.880 mg	4.216 mg	3.990 mg
滑石	2.400 mg	3.400 mg	3.800 mg
氧化铁黑	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
氧化铁红	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
纯净水 *	84.000 mg	119.000 mg	133.000 mg
总计(薄膜包衣片剂)	602.000 mg	1020.000 mg	1199.000 mg
*在加工中除去, 未出现在最终产品中。			
颜色名称: (或者剂量规格之间的颜色变化)	浅灰棕色至浅灰红色	粉白色	深灰棕色至深灰红色

[0315]

剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg			
原料	5/500	5/850	5/1000
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)	0.85%	0.50%	0.42%
盐酸二甲双胍, 磨碎的	84.75%	84.75%	84.75%
玉米淀粉, 未干燥的	5.11%	5.46%	5.53%
共聚维酮	8.00%	8.00%	8.00%
纯净水*			
无水胶体二氧化硅	0.50%	0.50%	0.50%
硬脂酸镁	0.80%	0.80%	0.80%
总计(片芯)	100.00%	100.00%	100.00%
羟丙甲纤维素 2910	50.00%	50.00%	50.00%
聚乙二醇 400	5.00%	5.00%	5.00%
二氧化钛	24.00%	24.80%	21.00%
滑石	20.00%	20.00%	20.00%
氧化铁黑	0.50%	0.10%	2.00%
氧化铁红	0.50%	0.10%	2.00%
纯净水 *			
总计(薄膜包衣片剂)	100.00%	100.00%	100.00%
*在加工中除去, 未出现在最终产品中。			

[0316]

剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg			
原料	12.5/500	12.5/850	12.5/1000
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)	2.12%	1.25%	1.06%
盐酸二甲双胍, 磨碎的	84.75%	84.75%	84.75%
玉米淀粉, 未干燥的	3.84%	4.71%	4.89%
共聚维酮	8.00%	8.00%	8.00%
纯净水*			
无水胶体二氧化硅	0.50%	0.50%	0.50%
硬脂酸镁	0.80%	0.80%	0.80%
总计(片芯)	100.00%	100.00%	100.00%
羟丙甲纤维素 2910	50.00%	50.00%	50.00%
聚乙二醇 400	5.00%	5.00%	5.00%
二氧化钛	24.00%	24.80%	21.00%
滑石	20.00%	20.00%	20.00%
氧化铁黑	0.50%	0.10%	2.00%
氧化铁红	0.50%	0.10%	2.00%
纯净水 *			
总计(薄膜包衣片剂)	100.00%	100.00%	100.00%
*在加工中除去, 未出现在最终产品中。			

[0317] 可使用 SGLT-2 抑制剂的宽剂量范围, 例如, 1.25mg、5mg 或 12.5mg, 在此情形下调节粘合剂玉米淀粉或微晶纤维素的量。可使用微晶纤维素代替玉米淀粉。在制备操作的其它说明中, 仅阐述玉米淀粉。

[0318] 制备操作(单层片剂):

[0319] 本发明的 SGLT-2 抑制剂(例如化合物(I.9)或化合物(I.9)的结晶形式(I.9X))+ 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂通过流化床制粒工艺及常用压片工艺采用旋转压片机来产生。盐酸二甲双胍及玉米淀粉、SGLT-2 抑制剂可作为粉末添加并实施预混合、然后通过喷雾由共聚维酮(Kollidon VA64)和纯净水组成的“制粒液体”、或使其直接分散于“制粒液体”中来实施流化床制粒。或者, 将粉末形式的 SGLT-2 抑制剂与二甲双胍-HCl 及玉米淀粉一起添加至流化床制粒机中。在流化床制粒完成后, 用合适的筛网筛选颗粒。将经筛选的颗粒与无水胶体二氧化硅(Aerosil 200)及作为润滑剂的硬脂酸镁掺和。使用常用旋转压片机将最终混合物压缩成片剂。

[0320] 可通过含有作为薄膜包衣剂的羟丙甲纤维素、作为增塑剂的丙二醇、作为助流剂的滑石及色素氧化铁黑、氧化铁红、氧化铁黄及氧化铁红/氧化铁黄/氧化铁黑的混合物及二氧化钛的含水薄膜包衣悬浮液对片芯实施薄膜包衣。

[0321] 单层片剂的优选制备方法的更具体的叙述性说明如下:

[0322] a) 使用筛孔大小为 0.5mm 至 1mm 的筛网筛选盐酸二甲双胍及玉米淀粉, 然后过筛。

[0323] b) 在环境温度用螺旋式混合机将化合物(I.9)或化合物(I.9)的结晶形式(I.9X)及最后共聚维酮溶于或分散于纯净水中, 得到“制粒液体”。

[0324] c) 将盐酸二甲双胍及玉米淀粉吸入合适的流化床制粒机的室内并预热升高至约

36℃的目标产物温度。任选预加热。或者,将化合物(I.9)或化合物(I.9)的结晶形式(I.9X)及二甲双胍-HCl及玉米淀粉吸入合适的流化床制粒机的室内。

[0325] d) 在达到目标产物温度后,立即在干燥条件下将“制粒液体”喷雾至混合物用于流化床制粒,以避免在制粒期间堵塞。

[0326] e) 喷雾结束时,将所产生颗粒在约70℃入口空气温度干燥直至达到所期望LOD值(即1-3%,例如0.8-2%)。

[0327] f) 使用筛孔大小为0.5mm至1.0mm的筛网筛选颗粒。

[0328] g) 用合适的混合机掺和经筛选的颗粒及无水胶体二氧化硅(Aerosil 200)。在使用之前应预先筛选Aerosil 200,且一小部分筛选颗粒通过0.8mm筛。

[0329] h) 将硬脂酸镁穿过0.8mm筛网并添加至颗粒中。随后,通过在自由下落混合机中最终掺和来产生“最终混合物”。

[0330] i) 用旋转压片机将“最终混合物”压缩成片剂。

[0331] j) 用高剪切均匀混合器将二氧化钛、聚乙二醇或丙二醇及氧化铁(氧化铁黄、氧化铁红、氧化铁黑或其混合物)分散于纯净水中。随后,添加羟丙甲纤维素及滑石,并在环境温度用均匀混合器及螺旋式混合机分散,得到“包衣悬浮液”。

[0332] k) 用“包衣悬浮液”对片芯实施包衣至目标重量增加,得到“薄膜包衣片剂”。在使用之前应再次搅拌“包衣悬浮液”且在包衣(喷雾)工艺期间保持缓慢搅拌。

[0333] 单层片剂的其它制备方法的更具体的叙述性说明如下:

[0334] a) 在称重之前使用筛孔大小为0.5mm至1mm的筛网筛选盐酸二甲双胍。

[0335] b) 在环境温度采用螺旋式混合机将共聚维酮溶于纯净水中,得到“制粒液体”。

[0336] c) 添加至容器中,随后在流化床制粒机中与盐酸二甲双胍及玉米淀粉掺和。

[0337] d) 在干燥条件下将“制粒液体”喷雾至混合物用于流化床制粒,以避免在制粒期间堵塞。

[0338] e) 喷雾结束时,将所得颗粒在70℃至80℃下干燥直至达到所期望LOD值(即1-3%,例如0.8-2%),以防LOD大于2%。

[0339] f) 使用筛孔大小为0.5mm至1.0mm的筛网筛选颗粒。

[0340] g) 用合适的混合机掺和经筛选的颗粒及无水胶体二氧化硅(Aerosil 200)。在使用之前应使用0.5mm筛网筛选Aerosil 200。

[0341] h) 将硬脂酸镁穿过0.5mm筛网并添加至颗粒中。随后,通过在混合机中最终掺和来产生“最终混合物”。

[0342] i) 用旋转压片机将“最终混合物”压缩成片剂。

[0343] j) 用螺旋式混合机将羟丙甲纤维素及聚乙二醇或丙二醇溶于纯净水中。用均匀混合器将滑石、二氧化钛及氧化铁(氧化铁黄、氧化铁红和/或氧化铁黑及其混合物)分散于纯净水中。将悬浮液添加至羟丙甲纤维素溶液中,随后用螺旋式混合机在环境温度混合,得到“包衣悬浮液”。

[0344] k) 用“包衣悬浮液”对片芯实施包衣至目标重量增加,得到“薄膜包衣片剂”。在使用之前应再次搅拌“包衣悬浮液”且在包衣(喷雾)工艺期间保持缓慢搅拌。

[0345] 2. 双层片剂

[0346] 用于本发明的SGLT-2抑制剂(化合物(I.9)、或化合物(I.9)的结晶形式

(I. 9X))+ 盐酸二甲双胍 FDC 的双层片剂（薄膜包衣片剂）的组成的实例示于表 2 中。

[0347] 表 2 :SGLT-2 抑制剂 + 盐酸二甲双胍双层片剂的组成的实例

[0348]

成分	剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg			剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg		
	12.5/500	12.5/850	12.5/1000	5/500	5/850	5/1000
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
SGLT-2 抑制剂部分:	(300)	(300)	(400)	(325)	(325)	(425)
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)	12.50	12.50	12.50	5.00	5.00	5.00
乳糖一水合物	165.50	165.50	165.50	181.25	181.25	181.25
微晶纤维素	125.00	125.00	125.00	131.25	131.25	131.25
羟丙基纤维素	3.00	3.00	3.00	3.75	3.75	3.75
交联羧甲基纤维素钠	2.00	2.00	2.00	2.50	2.50	2.50
胶体二氧化硅	0.50	0.50	0.50	0.025	0.625	0.625
硬脂酸镁	0.50	0.50	0.50	0.625	0.625	0.625
盐酸二甲双胍部分:	(570)	(969)	(1140)	(570)	(969)	(1140)
盐酸二甲双胍	500.0	850.00	1000.00	500.0	850.00	1000.00
玉米淀粉	15.00	25.50	30.00	15.00	25.50	30.00
共聚维酮	47.50	80.57	95.00	47.50	80.57	95.00
无水胶体二氧化硅	2.50	4.25	5.00	2.50	4.25	5.00
硬脂酸镁	5.00	8.50	10.00	5.00	8.50	10.00
总质量(片芯)	870.0	1269.0	1540.0	895.0	1494.0	1565.0
羟丙甲纤维素 2910	7.00	9.00	10.00	7.00	9.00	10.00
丙二醇	0.70	0.90	1.00	0.70	0.90	1.00
滑石	2.80	3.60	4.00	2.80	3.60	4.00
二氧化钛	3.22	4.14	4.60	3.22	4.14	4.60
氧化铁黑	0.14	0.18	0.20	0.14	0.18	0.20
氧化铁红	0.14	0.18	0.20	0.14	0.18	0.20
总质量(薄膜衣)	14.00	18.000	20.000	14.00	18.000	20.000
总质量(包衣片剂)	684.00	1087.00	1260.00	709.00	1112.00	1285.00

[0349] 可使用 SGLT-2 抑制剂的宽剂量范围, 例如, 1.25mg、5mg 或 12.5mg, 在此情形下调节粘合剂玉米淀粉或微晶纤维素的量。可使用微晶纤维素代替玉米淀粉。在制备操作的其

它说明中,仅阐述玉米淀粉。

[0350] 制备操作(双层片剂):

[0351] 本发明的SGLT-2抑制剂(例如化合物(I.9)或化合物(I.9)的结晶形式(I.9X))+盐酸二甲双胍FDC双层片剂通过高剪切湿法制粒工艺(用于SGLT-2抑制剂-颗粒)、流化床制粒工艺(用于盐酸二甲双胍-颗粒)及双层压片工艺,采用多层旋转压片机来产生。

[0352] SGLT-2抑制剂-颗粒:活性SGLT-2抑制剂,通过使用高剪切制粒机。总体制备工艺由以下步骤组成:

[0353] 1) 筛选羟丙基纤维素(HPC)。

[0354] 2) 将颗粒内微晶纤维素部分、SGLT-2抑制剂、乳糖、HPC及交联甲基纤维素钠添加至制粒机。

[0355] 3) 将混合物与水一起制粒。

[0356] 4) 在流化床干燥器中干燥颗粒:小于1.5% LOD。

[0357] 5) 将颗粒于以下混合机容器中研磨:

[0358] • Quadro 研磨机

[0359] • Quadro 研磨机筛网-18目。

[0360] 6) 在翻滚式混合机的容器中将以下物质筛分于经研磨的颗粒上

[0361] • 胶体二氧化硅与筛选穿过20-25目的一部分颗粒外微晶纤维素的预混合物。

[0362] • 颗粒外微晶纤维素及混合物的其余部分。

[0363] 7) 预混合硬脂酸镁与一部分经掺和的颗粒,筛分(18目)于混合机中的颗粒的其余部分上。

[0364] 随后,通过在合适的混合机中最终掺和来产生“最终混合物A”。

[0365] 盐酸二甲双胍-颗粒:盐酸二甲双胍及玉米淀粉,通过喷雾由共聚维酮(Kollidon VA64)及纯净水组成的“制粒液体”来实施流化床制粒。或者,将粉末形式的SGLT-2抑制剂与二甲双胍-HCl及玉米淀粉一起添加至流化床制粒机中。在流化床制粒完成后,用合适的筛网筛选颗粒。将经筛选的颗粒与无水胶体二氧化硅(Aerosil 200)及作为润滑剂的硬脂酸镁掺和。

[0366] 盐酸二甲双胍-颗粒的制备方法的更具体的叙述性说明如下:

[0367] a) 在称重之前使用筛孔大小为0.5mm至1mm的筛网筛选盐酸二甲双胍。

[0368] b) 在环境温度采用螺旋式混合机将共聚维酮溶于纯净水中,得到“制粒液体”。

[0369] c) 在干燥条件下将“制粒液体”喷雾至混合物用于流化床制粒,以避免在制粒期间堵塞。

[0370] d) 喷雾结束时,将所得颗粒在70°C至80°C下干燥直至达到所期望LOD值(即0.8-2%,例如1-2%),以防LOD大于2%。

[0371] e) 使用筛孔大小为0.5mm至1.0mm的筛网筛选颗粒。

[0372] f) 用合适的混合机掺和经筛选的颗粒及无水胶体二氧化硅(Aerosil 200)。在使用之前应使用0.5mm筛网筛选Aerosil 200。

[0373] g) 将硬脂酸镁穿过0.5mm筛网并添加至颗粒中。随后,通过在混合机中最终掺和来产生“最终掺和物B”。

[0374] 使用多层旋转压片机将“最终掺和物A”及“最终掺和物B”压缩成双层片剂。可

通过含有作为薄膜包衣剂的羟丙甲纤维素、作为增塑剂的聚乙二醇或丙二醇、作为助流剂的滑石及色素氧化铁黄、氧化铁红、氧化铁黑及其混合物及二氧化钛的含水薄膜包衣悬浮液对片芯实施薄膜包衣。

[0375] 对薄膜包衣制备方法的更具体的叙述性说明如下：

[0376] a) 用螺旋式混合机将羟丙甲纤维素及聚乙二醇或丙二醇溶于纯净水中。用均匀混合器将滑石、二氧化钛及氧化铁（黄、红或黄及红）分散于纯净水中。将悬浮液添加至羟丙甲纤维素溶液中，随后用螺旋式混合机在环境温度混合，得到“包衣悬浮液”。

[0377] b) 用“包衣悬浮液”对片芯实施包衣至目标重量增加，得到“薄膜包衣片剂”。在使用之前应再次搅拌“包衣悬浮液”且在包衣（喷雾）工艺期间保持缓慢搅拌。

[0378] 3. 片中片或牛眼片剂

[0379] 用于本发明的 SGLT-2 抑制剂（化合物 (I.9)、或化合物 (I.9) 的结晶形式 (I.9X))+ 盐酸二甲双胍 FDC 的片中片或牛眼片剂（薄膜包衣片剂）的组成的实例示于表 3 中。

[0380] 表 3: 化合物 (I.9) 或化合物 (I.9) 的结晶形式 (I.9X)+ 盐酸二甲双胍 FDC 片中片或牛眼片剂的组成的实例

[0381]

成分	剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg			剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg		
	12.5/500	12.5/850	12.5/1000	5/500	5/850	5/1000
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
SGLT-2 抑制剂部分:	(100)	(100)	(100)	(125)	(125)	(125)
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X))	12.50	12.50	12.50	5.00	5.00	5.00
乳糖一水合物	65.50	65.50	65.50	81.25	81.25	81.25
微晶纤维素	25.00	25.00	25.00	31.25	31.25	31.25
羟丙基纤维素	3.00	3.00	3.00	3.75	3.75	3.75
交联羧甲基纤维素钠	2.00	2.00	2.00	2.50	2.50	2.50
胶体二氧化硅	0.50	0.50	0.50	0.025	0.625	0.625
硬脂酸镁	0.50	0.50	0.50	0.625	0.625	0.625
盐酸二甲双胍部分:	(570)	(969)	(1140)	(570)	(969)	(1140)
盐酸二甲双胍	500.0	850.00	1000.00	500.0	850.00	1000.00
玉米淀粉	15.00	25.50	30.00	15.00	25.50	30.00
共聚维酮	47.50	80.57	95.00	47.50	80.57	95.00
无水胶体二氧化硅	2.50	4.25	5.00	2.50	4.25	5.00
硬脂酸镁	5.00	8.50	10.00	5.00	8.50	10.00
总质量(片芯)	670	1069	1240	695	1094.00	1265.00
羟丙甲纤维素 2910	6.00	8.00	9.00	6.00	8.00	9.00
丙二醇	0.60	0.80	0.90	0.60	0.80	0.90
滑石	2.40	3.20	3.60	2.40	3.20	3.60
二氧化钛	2.76	3.68	4.14	2.76	3.68	4.14
氧化铁黑	0.12	0.16	0.18	0.12	0.16	0.18
氧化铁红	0.12	0.16	0.18	0.12	0.16	0.18
总质量(薄膜衣)	12.00	16.000	18.000	12.00	16.000	18.000
总质量(包衣片剂)	682.00	1085.00	1258.00	707.00	1110.00	1283.00

[0382] 可使用 SGLT-2 抑制剂的宽剂量范围, 例如, 1.25mg、5mg 或 12.5mg, 在此情形下调节粘合剂玉米淀粉或微晶纤维素的量。可使用微晶纤维素代替玉米淀粉。在制备操作的其它说明中, 仅阐述玉米淀粉。

[0383] 制备操作 (片中片或牛眼片剂):

[0384] 本发明的 SGLT-2 抑制剂 (例如化合物 (I.9) 或化合物 (I.9) 的结晶形式 (I.9X)) + 盐酸二甲双胍 FDC 片中片或牛眼片剂通过高剪切湿法制粒工艺 (用于 SGLT-2 抑制剂 - 颗粒)、旋转压片机 (用于 SGLT-2 抑制剂片芯)、流化床制粒工艺 (用于盐酸二甲双胍 - 颗粒), 以及压制包衣工艺采用压式包衣机来生产。

[0385] SGLT-2 抑制剂 - 颗粒: 活性 SGLT-2 抑制剂, 通过使用高剪切制粒机。总体制备工艺由以下步骤组成:

[0386] 1) 筛选羟丙基纤维素 (HPC)。

[0387] 2) 将颗粒内微晶纤维素部分、SGLT-2 抑制剂、乳糖、HPC 及交联甲基纤维素钠添加至制粒机。

[0388] 3) 将混合物与水一起制粒。

[0389] 4) 在流化床干燥器中干燥颗粒 : 小于 1.5% LOD。

[0390] 5) 将颗粒于以下混合机容器中研磨 :

[0391] • Quadro 研磨机, 其中筛网 -18 目。

[0392] 6) 在翻滚式混合机的容器中将以下物质筛分于经研磨的颗粒上

[0393] • 胶体二氧化硅与筛选穿过 20-25 目的一部分颗粒外微晶纤维素的预混合物。

[0394] • 颗粒外微晶纤维素及混合物的其余部分。

[0395] 7) 预混合硬脂酸镁与一部分经掺和的颗粒, 筛分 (18 目) 于混合机中的颗粒的其余部分上。

[0396] 随后, 通过在自由下落混合机中最终掺和来产生“最终混合物”。

[0397] 8) 用旋转压片机将 SGLT-2 抑制剂的“最终混合物”压缩成片剂。

[0398] 盐酸二甲双胍 - 颗粒 : 盐酸二甲双胍及玉米淀粉, 通过喷雾由共聚维酮 (Kollidon VA64) 及纯净水组成的“制粒液体”来实施流化床制粒。或者, 将粉末形式的 SGLT-2 抑制剂与二甲双胍 -HCl 及玉米淀粉一起添加至流化床制粒机中。在流化床制粒完成后, 用合适的筛网筛选颗粒。将经筛选的颗粒与无水胶体二氧化硅 (Aerosil 200) 及作为润滑剂的硬脂酸镁掺和。

[0399] 盐酸二甲双胍 - 颗粒的制备方法的更具体的叙述性说明如下 :

[0400] a) 在称重之前使用筛孔大小为 0.5mm 至 1mm 的筛网筛选盐酸二甲双胍。

[0401] b) 在环境温度用螺旋式混合机将共聚维酮溶于纯净水中, 得到“制粒液体”。

[0402] d) 在干燥条件下将“制粒液体”喷雾至混合物用于流化床制粒, 以避免在制粒期间堵塞。

[0403] e) 喷雾结束时, 将所得颗粒在 70°C 至 80°C 干燥直至达到所期望 LOD 值 (即 0.8-2%, 例如 1-2%), 以防 LOD 大于 2%。

[0404] f) 使用筛孔大小为 0.5mm 至 1.0mm 的筛网筛选颗粒。

[0405] g) 用合适的混合机掺和经筛选的颗粒及无水胶体二氧化硅 (Aerosil 200)。在使用之前应使用 0.5mm 筛网筛选 Aerosil 200。

[0406] h) 将硬脂酸镁穿过 0.5mm 筛网并添加至颗粒中。随后, 通过在混合机中最终掺和来产生“盐酸二甲双胍 - 颗粒” (最终掺和物)。

[0407] 使用压式包衣机将“SGLT-2 抑制剂片芯”及“盐酸二甲双胍 - 颗粒”压缩成片中片或牛眼片剂。片中片与牛眼片剂之间的区别在于片芯片剂的位置。

[0408] 片中片的制备方法的更具体的叙述性说明如下 :

[0409] a) 将一半盐酸二甲双胍 - 颗粒装入模具中。

[0410] b) 将化合物 (I.9) 或化合物 (I.9) 的结晶形式 (I.9X) 片芯放置于盐酸二甲双胍 - 颗粒表面上。

[0411] c) 用另一半盐酸二甲双胍 - 颗粒覆盖片芯, 随后压缩成片剂 (片中片)。

[0412] 牛眼片剂的制备方法的更具体的叙述性说明如下 :

[0413] a) 将盐酸二甲双胍 - 颗粒装入模具中。

[0414] b) 将化合物 (I. 9) 或化合物 (I. 9) 的结晶形式 (I. 9X) 片芯放置于模具中的盐酸二甲双胍 - 颗粒上, 随后压缩成片剂 (牛眼片剂)。

[0415] 可通过含有作为薄膜包衣剂的羟丙甲纤维素、作为增塑剂的聚乙二醇或丙二醇、作为助流剂的滑石及色素氧化铁黄、氧化铁红、氧化铁黑及其混合物及二氧化钛的含水薄膜包衣悬浮液对片剂实施薄膜包衣。

[0416] 对薄膜包衣制备方法的更具体的叙述性说明如下:

[0417] a) 用螺旋式混合机将羟丙甲纤维素及聚乙二醇或丙二醇溶于纯净水中。用均匀混合器将滑石、二氧化钛及氧化铁 (氧化铁黄、氧化铁红、氧化铁黑或其混合物) 分散于纯净水中。将悬浮液添加至羟丙甲纤维素溶液中, 随后用螺旋式混合机在环境温度混合, 得到“包衣悬浮液”。

[0418] b) 用“包衣悬浮液”对片芯实施包衣至目标重量增加, 得到“薄膜包衣片剂”。在使用之前应再次搅拌“包衣悬浮液”且在包衣 (喷雾) 工艺期间保持缓慢搅拌。

[0419] 4. 在盐酸二甲双胍片剂上进行 SGLT-2 抑制剂 - 药物涂层 (用于负载药物的薄膜包衣)

[0420] 本发明的 SGLT-2 抑制剂 (化合物 (I. 9) 或化合物 (I. 9) 的结晶形式 (I. 9X)) + 盐酸二甲双胍 FDC (薄膜包衣片剂) 的组成的实例示于表 4 中, 该薄膜包衣片剂通过薄膜包衣而将药物负载至盐酸二甲双胍片剂上来制备。

[0421] 表 4: 盐酸二甲双胍片剂上的化合物 (I. 9) 或化合物 (I. 9) 的结晶形式 (I. 9X) + 盐酸二甲双胍 FDC SGLT-2 抑制剂 - 包衣的组成的实例

[0422]

成分	剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg		
	12.5/500	12.5/850	12.5/1000
	[mg]	[mg]	[mg]
盐酸二甲双胍部分:	(570)	(969)	(1140)
盐酸二甲双胍	500.0	850.0	1000.0
玉米淀粉	15.0	25.5	30.0
共聚维酮	47.5	80.57	95.0
无水胶体二氧化硅	2.5	4.25	5.0
硬脂酸镁	5.0	8.5	10.0
总质量(片芯)	570	969	1140
密封包衣(密封衣):	(12)	(16)	(18)
羟丙甲纤维素 2910	6.00	8.00	9.00
丙二醇	0.60	0.80	0.90
滑石	2.22	2.96	3.33
二氧化钛	3.00	4.00	4.50
氧化铁黑	0.15	0.20	0.225
氧化铁红	0.03	0.04	0.045
药物层(药物负载):	(32.5)	(32.5)	(32.5)
化合物(I.9), 或化合物(I.9) 的晶型(I.9X))	12.50	12.50	12.50
羟丙甲纤维素 2910	18.00	18.00	18.00
丙二醇	2.00	2.00	2.00
外包衣(包衣):	(12)	(16)	(18)
羟丙甲纤维素 2910	6.00	8.00	9.00
丙二醇	0.60	0.80	0.90
滑石	2.22	2.96	3.33
二氧化钛	3.00	4.00	4.50
氧化铁黑	0.15	0.20	0.225
氧化铁红	0.03	0.04	0.045
总质量(薄膜衣)	44.5	48.5	50.5
总质量(包衣片剂)	614.5	1017.5	1190.5

[0423] 可使用 SGLT-2 抑制剂的宽剂量范围,例如,1.25mg、5mg 或 12.5mg,在此情形下调节粘合剂玉米淀粉或微晶纤维素的量。可使用微晶纤维素代替玉米淀粉。在制备操作的其它说明中,仅阐述玉米淀粉。

[0424] 制备操作(通过在盐酸二甲双胍片剂上薄膜包衣而进行 SGLT-2 抑制剂-药物涂层):

[0425] 经药物包衣的 SGLT-2 抑制剂(例如,化合物(I.9)或化合物(I.9)的结晶形式(I.9X)+盐酸二甲双胍 FDC 通过流化床制粒工艺、常用压片工艺及采用以下三个步骤的薄膜包衣工艺来生产:密封包衣、药物负载及外包衣。若稳定性是可接受的,则通过与药物负

载组合略过外包衣。

[0426] 盐酸二甲双胍-片剂：盐酸二甲双胍及玉米淀粉，通过喷雾由共聚维酮 (Kollidon VA64) 及纯净水组成的“制粒液体”来实施流化床制粒。或者，将粉末形式的 SGLT-2 抑制剂与二甲双胍-HCl 及玉米淀粉一起添加至流化床制粒机中。在流化床制粒完成后，用合适的筛网筛选颗粒。将经筛选的颗粒与无水胶体二氧化硅 (Aerosil 200) 及作为润滑剂的硬脂酸镁掺和。采用常用旋转压片机将最终掺和物压缩成片剂。

[0427] 盐酸二甲双胍-颗粒的制备方法的更具体的叙述性说明如下：

[0428] a) 在称重之前使用筛孔大小为 0.5mm 至 1mm 的筛网筛选盐酸二甲双胍。

[0429] b) 在环境温度用螺旋式混合机将共聚维酮溶于纯净水中，得到“制粒液体”。

[0430] d) 在干燥条件下将“制粒液体”喷雾至混合物用于流化床制粒，以避免在制粒期间堵塞。

[0431] e) 喷雾结束时，将所得颗粒在 70℃ 至 80℃ 干燥直至达到所期望 LOD 值（即 0.8-2%，例如 1-2%），以防 LOD 大于 2%。

[0432] f) 使用筛孔大小为 0.5mm 至 1.0mm 的筛网筛选颗粒。

[0433] g) 用合适的混合机掺和经筛选的颗粒及无水胶体二氧化硅 (Aerosil 200)。在使用之前应使用 0.5mm 筛网筛选 Aerosil 200。

[0434] h) 将硬脂酸镁穿过 0.5mm 筛网并添加至颗粒中。随后通过在混合机中最终掺和来产生“最终混合物”。

[0435] i) 采用常用旋转压片机将“最终混合物”压缩成片剂。

[0436] 薄膜包衣：通过以下对片剂实施薄膜包衣：(1) 密封包衣：通过含水悬浮液，其含有作为薄膜包衣剂的羟丙甲纤维素、作为增塑剂的聚乙二醇（聚乙二醇，尤其聚乙二醇 400、6000 或 8000）、作为替代增塑剂的丙二醇、作为助流剂的滑石及色素氧化铁黄和 / 或氧化铁红或与氧化铁黑的混合物及二氧化钛，(2) 药物负载：通过含水薄膜包衣悬浮液，其含有作为薄膜包衣剂的羟丙甲纤维素、作为增塑剂的聚乙二醇或丙二醇、作为药物物质的化合物 (I.9) 或化合物 (I.9) 的结晶形式 (I.9X)，及 (3) 外包衣：通过含水薄膜包衣悬浮液，其含有作为薄膜包衣剂的羟丙甲纤维素、作为增塑剂的聚乙二醇或丙二醇、作为助流剂的滑石及色素氧化铁黄和 / 或氧化铁红和 / 或氧化铁黑及二氧化钛。

[0437] 采用包衣机用于薄膜包衣的制备方法的更具体的叙述性说明如下：

[0438] a) 用螺旋式混合机将羟丙甲纤维素及聚乙二醇或丙二醇溶于纯净水中。用均匀混合器将滑石、二氧化钛及氧化铁（氧化铁黄、氧化铁红、氧化铁黑或氧化铁黄及氧化铁红及氧化铁黑及其混合物）分散于纯净水中。将悬浮液添加至羟丙甲纤维素溶液中，随后在环境温度用螺旋式混合机混合，得到“包衣悬浮液”用于“密封包衣”及“外包衣”。

[0439] b) 用螺旋式混合机将羟丙甲纤维素、聚乙二醇或丙二醇溶于纯净水中。将化合物 (I.9) 或化合物 (I.9) 的结晶形式 (I.9X)（活性药物）添加至羟丙甲纤维素溶液中，随后用螺旋式混合机在环境温度分散，得到“药物悬浮液”用于“负载药物”。

[0440] c) 用“包衣悬浮液”对盐酸二甲双胍片剂实施包衣至目标重量增加以形成“密封包衣”。在使用之前应再次搅拌“包衣悬浮液”且在包衣（喷雾）工艺期间保持缓慢搅拌。

[0441] d) 于密封包衣后，将“药物悬浮液”施加至盐酸二甲双胍片剂的表面以形成“药物层”（负载药物）。在使用之前应再次搅拌“药物悬浮液”且在包衣（喷雾）工艺期间保持

缓慢搅拌。包衣终点可由可利用的PAT(工艺分析技术,Process Analysis Technology)来确定。

[0442] e) 负载药物后,将“包衣悬浮液”施加至化合物(I.9)或化合物(I.9)的结晶形式(I.9X)负载药物的片剂以形成“外包衣”且,得到“薄膜包衣片剂”。在使用之前应再次搅拌“包衣悬浮液”且在包衣(喷雾)工艺期间保持缓慢搅拌。

[0443] 产品说明:

[0444] 化合物(I.9)或化合物(I.9)的结晶形式(I.9X)+盐酸二甲双胍FDC单层片剂(片芯及薄膜包衣片剂)的产品说明分别示于表8及表9中。

[0445] 表8a:化合物(I.9)或化合物(I.9)的结晶形式(I.9X)+盐酸二甲双胍FDC单层片剂(片芯)的产品说明

[0446]

项目	剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg		
	5 或 12.5/500	5 或 12.5/850	5 或 12.5/1000
片剂形状	椭圆两面凸的	椭圆两面凸的	椭圆两面凸的
片芯片剂尺寸[mm]	16.2 x 8.5	19.1 x 9.3	21.0 x 9.6
颜色	白色		
重量	590	1000	1180
抗碎强度[N], (平均值)	≥ 100	≥ 150	≥ 150
崩解时限[分钟]	≤ 15	≤ 15	≤ 15
脆碎度[%]	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5

[0447] 表8b:化合物(I.9)或化合物(I.9)的结晶形式(I.9X)+盐酸二甲双胍FDC单层片剂(片芯)的产品说明

[0448]

项目	剂量规格(SGLT-2 抑制剂/盐酸二甲双胍), mg		
	5 或 12.5/500	5 或 12.5/850	5 或 12.5/1000
片剂形状	椭圆两面凸的	椭圆两面凸的	椭圆两面凸的
片芯片剂尺寸[mm]	16.2 x 8.5	19.1 x 9.3	21.0 x 9.6
颜色	白色		
重量	590	1003	1180
抗碎强度[N], (平均值)	≥ 100	≥ 150	≥ 150
崩解时限[分钟]	≤ 15	≤ 15	≤ 15
脆碎度[%]	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5

[0449] 表 9a: 化合物 (I. 9) 或化合物 (I. 9) 的结晶形式 (I. 9X) + 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂 (包衣片) 的产品说明

[0450]

项目	剂量规格(SGLT-2/盐酸二甲双胍), mg		
	5 或 12.5/500	5 或 12.5/850	5 或 12.5/1000
颜色	黄色/红色/黑色混合或红色/黑色混合	黄色/红色/黑色混合或红色/黑色混合	黄色/红色/黑色混合或红色/黑色混合
重量	602	1016	1198
抗碎强度[N] (平均值)	≥ 120	≥ 160	≥ 160
崩解时限[分钟]	≤ 15	≤ 15	≤ 15

[0451] 表 9b: 化合物 (I. 9) 或化合物 (I. 9) 的结晶形式 (I. 9X) + 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂 (包衣片) 的产品说明

[0452]

项目	剂量规格(SGLT-2/盐酸二甲双胍), mg		
	5 或 12.5/500	5 或 12.5/850	5 或 12.5/1000
颜色	红色/黑色混合物	红色/黑色混合物	红色/黑色混合物
重量	602	1020	1199
抗碎强度[N] (平均值)	≥ 120	≥ 160	≥ 160
崩解时限[分钟]	≤ 15	≤ 15	≤ 15

[0453] 稳定性数据:

[0454] 化合物 (I. 9) 或化合物 (I. 9) 的结晶形式 (I. 9X) + 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂 (表 1. 1 和 1. 7) 的稳定性数据示于下表中。

[0455] 12. 5+500mg 片剂

[0456]

测试参数	开始值	60°C 玻璃瓶
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)的降解(%)		< 0.2
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计		< 0.2

[0457] 12.5+500mg 片剂

[0458]

测试参数	开始值	40°C 玻璃瓶
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9) 的晶型(I.9X)的降解(%)		< 0.2
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计	< 0.2	< 0.2

[0459] 12.5+500mg 片剂

[0460]

测试参数	开始值	40°C 玻璃瓶, 开口
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9) 的晶型(I.9X)的降解(%)		< 0.2
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计	< 0.2	< 0.2

[0461] 12.5+500mg 片剂

[0462]

测试参数	开始值	60°C 玻璃瓶, 含 NaCL
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9) 的晶型(I.9X)的降解(%)		1.0
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计	< 0.2	1.0

[0463] 1.25+500mg 片剂

[0464]

测试参数	开始值	60°C 玻璃瓶
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9) 的晶型(I.9X)的降解(%)		< 0.2
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计		< 0.2

[0465] 1.25+500mg 片剂

[0466]

测试参数	开始值	40°C 玻璃瓶
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)的降解(%)		< 0.2
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计	< 0.2	< 0.2

[0467] 1. 25+500mg 片剂

[0468]

测试参数	开始值	40°C 玻璃瓶, 开口
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)的降解(%)		< 0.2
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计	< 0.2	< 0.2

[0469] 1. 25+500mg 片剂

[0470]

测试参数	开始值	60°C 玻璃瓶, 含 NaCL
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)的降解(%)		1.0
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计	< 0.2	1.0

[0471] 稳定性数据:

[0472] 化合物 (I. 9), 或化合物 (I. 9) 的晶型 (I. 9X) + 盐酸二甲双胍 FDC 单层片剂的稳定性数据 (表 1. 9 和 1. 10) 示于下表中。

[0473] 12. 5+500mg 片剂

[0474]

测试参数	开始值	60°C 玻璃瓶
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)的降解(%)		< 0.2
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计		< 0.2

[0475] 12. 5+500mg 片剂

[0476]

测试参数	开始值	40°C 玻璃瓶
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)的降解(%)		< 0.2
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计	< 0.2	< 0.2

[0477] 12.5+500mg 片剂

[0478]

测试参数	开始值	40°C 玻璃瓶, 开口
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)的降解(%)		< 0.2
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计	< 0.2	< 0.2

[0479] 12.5+500mg 片剂

[0480]

测试参数	开始值	60°C 玻璃瓶, 含 NaCL
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)的降解(%)		1.3
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计	< 0.2	1.3

[0481] 1.25+500mg 片剂

[0482]

测试参数	开始值	60°C 玻璃瓶
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)的降解(%)		< 0.2
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计		< 0.2

[0483] 1.25+500mg 片剂

[0484]

测试参数	开始值	40°C 玻璃瓶
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)的降解(%)		< 0.2
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计	< 0.2	< 0.2

[0485] 1. 25+500mg 片剂

[0486]

测试参数	开始值	40°C 玻璃瓶, 开口
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)的降解(%)		< 0.2
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计	< 0.2	< 0.2

[0487] 1. 25+500mg 片剂

[0488]

测试参数	开始值	60°C 玻璃瓶, 含 NaCL
		8 W
化合物(I.9), 或化合物(I.9)的晶型(I.9X)的降解(%)		1.6
二甲双胍的降解(%)	< 0.2	< 0.2
总计	< 0.2	1.6

[0489] 综上所述, 本发明涉及以下技术项:

[0490] 1. 药物组合物, 其包含 SGLT-2 抑制剂、组合药物, 以及一种或多种药用赋形剂。

[0491] 2. 如项 1 的药物组合物, 其中该组合药物选自双胍, 包括二甲双胍, 例如盐酸二甲双胍。

[0492] 3. 如项 1 或 2 的药物组合物, 其中该 SGLT-2 抑制剂以约 0.5mg 至约 50mg, 尤其约 1mg 至约 25mg 的剂量范围存在。

[0493] 4. 如项 3 的药物组合物, 其中该 SGLT-2 抑制剂以 0.5mg、1mg、1.25mg、2.5mg、5mg、10mg 或 12.5mg 的剂量规格存在。

[0494] 5. 如项 3 的药物组合物, 其中该 SGLT-2 抑制剂以 5mg 或 12.5mg 的剂量规格存在。

[0495] 6. 如项 1-5 中任一项的药物组合物, 其中该组合药物为盐酸二甲双胍。

[0496] 7. 如项 6 的药物组合物, 其中盐酸二甲双胍以约 100mg 至约 1500mg 的剂量范围存在。

[0497] 8. 如项 7 的药物组合物, 其中盐酸二甲双胍以 500mg、850mg 或 1000mg 的剂量规格存在。

[0498] 9. 如项 1-8 中任一项的药物组合物, 其中所述赋形剂选自: 一种或多种填充剂, 包

括微晶纤维素 (MCC)、D-甘露醇、玉米淀粉及预胶化淀粉 ;粘合剂,包括共聚维酮 ;润滑剂,包括硬脂酸镁或硬脂酰基富马酸钠 ;及助流剂,包括无水胶体二氧化硅。

[0499] 10. 如项 1-9 中任一项的药物组合物,其包含共聚维酮作为粘合剂。

[0500] 11. 如项 10 的药物组合物,其还包含以下一种或多种 :填充剂玉米淀粉、润滑剂硬脂酸镁或硬脂酰基富马酸钠及助流剂无水胶体二氧化硅。

[0501] 12. 如项 10 的药物组合物,其还包含以下一种或多种 :填充剂微晶纤维素、润滑剂硬脂酸镁或硬脂酰基富马酸钠及助流剂无水胶体二氧化硅。

[0502] 13. 如项 10 的药物组合物,其还包含以下一种或多种 :填充剂微晶纤维素、润滑剂硬脂酰基富马酸钠及助流剂无水胶体二氧化硅。

[0503] 14. 如项 1-13 中任一项的药物组合物,其呈片剂剂型。

[0504] 15. 如项 14 的药物组合物,其中该片剂选自单层片剂、双层片剂、压制包衣片剂 (包括片中片及牛眼片剂),以及经薄膜包衣用于负载药物的片剂。

[0505] 16. 如项 14 或 15 的药物组合物,其中该片剂包含薄膜包衣。

[0506] 17. 如项 16 的药物组合物,其中该薄膜包衣包含薄膜包衣剂,例如 :羟丙甲纤维素 ;增塑剂,例如丙二醇或聚乙二醇 ;任选地助流剂,例如滑石 ;及任选地一种或多种色素,例如二氧化钛、氧化铁红和 / 或氧化铁黄和 / 或氧化铁黑及其混合物。

[0507] 18. 如上述项中任一项的药物组合物,其中该药物组合物为单层片剂,其符合以下一点或多点 :

[0508] - 盐酸二甲双胍的百分比为片芯总重量的约 84%,

[0509] -SGLT-2 抑制剂的百分比为片芯总重量的约 0.1%至 2.5%,

[0510] - 该片剂抗碎强度高于或等于 100N,

[0511] - 该片剂脆碎度低于或等于 0.5%,

[0512] - 该片芯重量为约 550mg 至约 1180mg,及

[0513] - 该片剂崩解时间小于或等于 15 分钟。

[0514] 19. 如项 14-18 中任一项的药物组合物,其为立即释放剂型,其特征在于在溶出测试中 45 分钟后,SGLT-2 抑制剂及组合药物分别溶解至少 75 重量%。

[0515] 20. 药物剂型,其包含如项 1-19 中任一项的药物组合物。

[0516] 21. 如项 20 的药物剂型,其特征在于其为固体药物剂型胶囊或片剂。

[0517] 22. 如项 20 或 21 的药物剂型,其包含约 0.5mg 至约 50mg,尤其约 1mg 至约 25mg 的量的 SGLT-2 抑制剂。

[0518] 23. 如项 20、21 或 22 的药物剂型,其包含约 100mg 至约 1500mg 的量的盐酸二甲双胍。

[0519] 24. 在有此需要的患者中预防代谢病症、减缓其进展、延迟或治疗该代谢病症的方法,所述代谢病症选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖及代谢综合征,其特征在于向所述患者给予项 1-19 中任一项的药物组合物或项 20-23 中任一项的药物剂型。

[0520] 25. 在有此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,其特征在于向所述患者给予项 1-19 中任一项的药物组合物或项 20-23 中任一项的药物剂型。

[0521] 26. 在有此需要的患者中预防、减缓、延迟或逆转从葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、胰岛素抵抗和 / 或代谢综合征进展成 II 型糖尿病的方法,其特征在于向所述患者给予项 1-19 中任一项的药物组合物或项 20-23 中任一项的药物剂型。

[0522] 27. 在有此需要的患者中预防选自糖尿病并发症的疾病或病症、减缓其进展、延迟或治疗该疾病或病症的方法,其特征在于向所述患者给予项 1-19 中任一项的药物组合物或项 20-23 中任一项的药物剂型,所述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、外周动脉闭塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常及血管再狭窄。

[0523] 28. 在有此需要的患者中减轻体重或预防体重增加或促进体重减轻的方法,其特征在于向所述患者给予项 1-19 中任一项的药物组合物或项 20-23 中任一项的药物剂型。

[0524] 29. 在有此需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能衰退和 / 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,其特征在于向所述患者给予项 1-19 中任一项的药物组合物或项 20-23 中任一项的药物剂型。

[0525] 30. 在有此需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常蓄积而引起的疾病或病症的方法,其特征在于向所述患者给予项 1-19 中任一项的药物组合物或项 20-23 中任一项的药物剂型。

[0526] 31. 在有此需要的患者中维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗的方法,其特征在于向所述患者给予项 1-19 中任一项的药物组合物或项 20-23 中任一项的药物剂型。

[0527] 32. SGLT2 抑制剂在制备用于如项 24-31 中任一项所述的方法的药物中的用途。

[0528] 33. 双胍在制备用于如项 24-31 中任一项所述的方法的药物中的用途,所述双胍包括二甲双胍或盐酸二甲双胍。

[0529] 34. 项 1-19 中任一项的药物组合物在制备在有此需要的患者中达成以下目的的药物中的用途:

[0530] - 预防选自以下的代谢病症、减缓其进展、延迟或治疗该代谢病症: I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖及代谢综合征;或

[0531] - 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

[0532] - 预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低、胰岛素抵抗和 / 或代谢综合征进展成 II 型糖尿病;或

[0533] - 预防选自糖尿病并发症的疾病或病症、减缓其进展、延迟或治疗该疾病或病症,这些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、动脉硬化、心肌梗塞、中风及外周动脉闭塞性疾病;或

[0534] - 减轻体重或预防体重增加或促进体重减轻;或

[0535] - 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能衰退和 / 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

- [0536] - 预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常蓄积而引起的疾病或病症 ;或
- [0537] - 维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗。
- [0538] 35. 如项 24-31 中任一项的方法或如项 32-34 中任一项的用途,其中所述患者为经诊断患有选自超重、肥胖、内脏肥胖及腹部肥胖的一种或多种疾病的个体。
- [0539] 36. 如项 24-31 中任一项的方法或如项 32-34 中任一项的用途,其中所述患者其为显示一种、两种或多种以下疾病的个体 :
- [0540] (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于 110mg/dL, 尤其大于 125mg/dL ;
- [0541] (b) 餐后血浆葡萄糖等于或大于 140mg/dL ;
- [0542] (c) HbA1c 值等于或大于 6.5%, 尤其等于或大于 7.0%。
- [0543] 37. 如项 24-31 中任一项的方法或如项 32-34 中任一项的用途,其中所述患者为其中出现一种、两种、三种或多种以下疾病的个体 :
- [0544] (a) 肥胖、内脏肥胖和 / 或腹部肥胖,
- [0545] (b) 甘油三酯血液浓度 $\geq 150\text{mg/dL}$,
- [0546] (c) HDL-胆固醇血液浓度在女性患者中 $<40\text{mg/dL}$ 和在男性患者中 $<50\text{mg/dL}$,
- [0547] (d) 收缩压 $\geq 130\text{mm Hg}$ 且舒张压 $\geq 85\text{mm Hg}$,
- [0548] (e) 空腹血糖浓度 $\geq 110\text{mg/dL}$ 。
- [0549] 38. 如项 24-31 中任一项的方法或如项 32-34 中任一项的用途,其中所述患者尽管经饮食及运动或尽管经抗糖尿病药尤其是二甲双胍的单一疗法但血糖控制仍然不足。