



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I477509 B

(45) 公告日：中華民國 104 (2015) 年 03 月 21 日

(21) 申請案號：099133631

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 01 日

(51) Int. Cl. : C07H7/04 (2006.01)

A61K31/7012 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30) 優先權：2009/10/02 歐洲專利局 09172081.3

(71) 申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72) 發明人：舒尼德 彼得 SCHNEIDER, PETER (DE)；艾森雷奇 渥夫嵐 EISENREICH,
WOLFRAM (DE)；皮爾納齊伯 南薩瑞特 PEARNCHOB, NANTHARAT (TH)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

US 2005/0209166A1

WO 03/099836A1

WO 2008/055940A2

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 91 頁

(54) 名稱

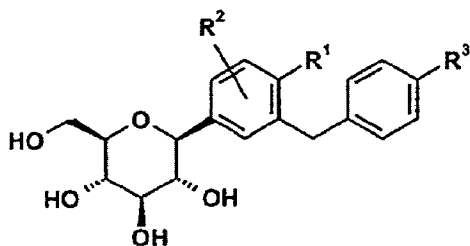
醫藥組合物、醫藥劑型、其製備方法、治療方法及其用途

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

(57) 摘要

本發明係關於包含 SGLT-2 抑制劑藥物與配藥之固定劑量組合的醫藥組合物、其製備方法及其治療某些疾病之用途。

The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising fixed dose combinations of a SGLT-2 inhibitor drug and a partner drug, processes for the preparation thereof, and their use to treat certain diseases.



1

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

99133631

C07H 7/04 (2006.01)

※ 申請日：

99.10.1

※IPC 分類：A61K³¹/7012 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 3/10 (2006.01)

醫藥組合物、醫藥劑型、其製備方法、治療方法及其用途

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

二、中文發明摘要：

本發明係關於包含 SGLT-2 抑制劑藥物與配藥之固定劑量組合的醫藥組合物、其製備方法及其治療某些疾病之用途。

三、英文發明摘要：

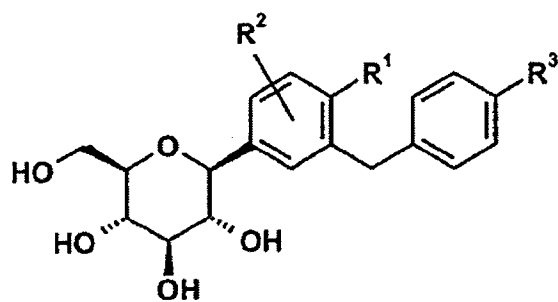
The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising fixed dose combinations of a SGLT-2 inhibitor drug and a partner drug, processes for the preparation thereof, and their use to treat certain diseases.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含SGLT-2抑制劑藥物與配藥之固定劑量組合的醫藥組合物、其製備方法及其治療某些疾病之用途。

在更詳細態樣中，本發明係關於所選SGLT-2抑制劑藥物與某種配藥之固定劑量組合(FDC)的經口固體劑型。

另外，本發明係關於製備該醫藥劑型之方法。另外，本發明係關於醫藥組合物及醫藥劑型之用途，其用於治療及/或預防所選疾病及醫學病況，具體而言一或多種尤其選自1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受不良、空腹血液葡萄糖異常及高血糖症之病況。此外，本發明係關於治療及/或預防該等疾病及醫學病況之方法，其中向有需要之患者投與本發明醫藥組合物或醫藥劑型。

【先前技術】

2型糖尿病係日益普遍之疾病，其由於高頻率併發症而導致預期壽命顯著縮短。由於糖尿病有關之微血管併發症，2型糖尿病因此係當前工業化世界中成人視力損失、腎臟衰竭及截肢術之最常見原因。另外，2型糖尿病之存在會使心血管疾病風險提高2至5倍。

在疾病持續較長時間後，大多數患有2型糖尿病之患者將最終在口服療法上失敗並變得胰島素依賴性而需要每天注射及每天多次葡萄糖量測。

UKPDS(英國前瞻性糖尿病研究(United Kingdom

Prospective Diabetes Study))證實，用二甲雙胍(metformin)、磺醯脲或胰島素之強化治療僅達成血糖控制之有限改善(HbA1c差異約0.9%)。另外，即使在強化治療期間之患者中，腎血糖控制仍隨時間推移而顯著惡化且此係由 β 細胞功能惡化引起。重要的是，強化治療並未伴隨微血管併發症(即，心血管事件)之顯著減少。因此，許多患有2型糖尿病之患者仍治療不適當，此部分係由於現有抗高血糖療法在長期功效、耐受性及投藥不方便方面之限制。

常用於療法(例如，一線或二線及/或單(初始或附加)組合療法)中之口服抗糖尿病藥物包括(但不限於)二甲雙胍、磺醯脲、噻唑啉二酮類、格列奈類(glinide)及 α -葡糖苷酶抑制劑。

治療失效之高發病率係患有2型糖尿病之患者的高比率長期高血糖症相關併發症或慢性損傷(包括微血管及大血管併發症，例如，糖尿病腎病、視網膜病變或神經病變、或心血管併發症)的主要貢獻者。

因此，人們對於在血糖控制、疾病減輕特性及心血管發病率及死亡率減少態樣具有較好功效而同時顯示改善安全性質的方法、藥劑及醫藥組合物之醫學需要仍未得到滿足。

SGLT2抑制劑代表經研發用於治療或改善患有2型糖尿病之患者之血糖控制的新藥劑種類。吡喃葡萄糖基取代之苯衍生物作為SGLT2抑制劑闡述於先前技術中，例如，闡述於WO 01/27128、WO 03/099836、WO 2005/092877、

WO 2006/034489、WO 2006/064033、WO 2006/117359、
WO 2006/117360、WO 2007/025943、WO 2007/028814、
WO 2007/031548、WO 2007/093610、WO 2007/128749、
WO 2008/049923、WO 2008/055870、WO 2008/055940
中。該等吡喃葡萄糖基取代之苯衍生物被建議作為泌尿器
官糖排泄之誘導劑且作為治療糖尿病之藥劑。

腎過濾及對葡萄糖之再攝取及其他機制可解釋血漿葡萄糖濃度穩定狀態且因此可作為抗糖尿病靶標。經過濾葡萄糖跨腎臟上皮細胞之再攝取係沿鈉梯度經由位於小管刷狀緣膜 (brush-border membrane) 上之鈉依賴性葡萄糖協同轉運蛋白 (SGLT) 進行。至少有3種表現型不同且理化性質不同之SGLT同型異構體。SGLT2僅在腎中表現，而SGLT1還在諸如腸、結腸、骨骼肌及心肌等其他組織中表現。已發現SGLT3在腸之間質細胞中為葡萄糖感測器而無任何轉運功能。此外，潛在地，其他相關但尚未經表徵之基因可能有助於腎臟葡萄糖重攝取。在正常血糖濃度下，葡萄糖藉由腎臟中之SGLT完全吸收，而在葡萄糖濃度高於10 mM時，腎臟之再攝取能力達到飽和，此導致葡萄糖尿(「糖尿病」)。該閾值濃度可藉由SGLT2抑制降低。已在用SGLT抑制劑根皮苷之實驗中顯示，SGLT抑制會部分抑制葡萄糖自腎小球濾液至血液中之重攝取而導致血液葡萄糖濃度降低並導致糖尿。

【發明內容】

本發明目的

本發明之目的係提供包含SGLT2抑制劑及配藥之醫藥組合物，其對SGLT2抑制劑及配藥具有高含量均勻性。

本發明之目的係提供包含SGLT2抑制劑及配藥之醫藥組合物，其對配藥具有極高藥物載量且對SGLT2抑制劑具有極低藥物載量。

本發明之目的係提供包含SGLT2抑制劑及配藥之醫藥組合物，就時間及醫藥劑型之成本而言，其可有效生產。

本發明之另一目的係提供包含SGLT-2抑制劑及配藥之醫藥組合物，其在組合物之生產過程中避免或減少黏附及封蓋。

本發明之另一目的係提供包含SGLT-2抑制劑及配藥之醫藥組合物，其在組合物之生產過程中避免或減少成膜。

本發明之另一目的係提供包含SGLT-2抑制劑及配藥的醫藥劑型，其具有可接受之大小。

本發明之另一目的係提供包含SGLT-2抑制劑及配藥之醫藥劑型，其具有短崩解時間，其具有良好溶解特性及/或使得SGLT-2抑制劑能夠在患者中具有高生物利用度。

本發明之另一目的係提供各自包含SGLT2抑制劑及配藥之醫藥組合物及醫藥劑型、及用於預防代謝失調，具體而言2型糖尿病、減緩其進展、延遲或治療該代謝失調之方法。

本發明之又一目的係提供各自包含SGLT2抑制劑及配藥之醫藥組合物及醫藥劑型、及用於改善有需要之患者，具體而言患有2型糖尿病之患者中的血糖控制之方法。

本發明之另一目的係提供各自包含SGLT2抑制劑及配藥之醫藥組合物及醫藥劑型、及用於改善血糖控制不充分之患者中的血糖控制的方法。

本發明之另一目的係提供各自包含SGLT2抑制劑及配藥之醫藥組合物及醫藥劑型、及用於預防、減緩或延遲自葡萄糖耐受不良(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群至2型糖尿病之進展的方法。

本發明之再一目的係提供各自包含SGLT2抑制劑及配藥之醫藥組合物及醫藥劑型、及用於預防來自由糖尿病併發症組成之群之病況或病症、減緩其進展、延遲或治療該病況或病症之方法。

本發明之又一目的係提供各自包含SGLT2抑制劑及配藥之醫藥組合物及醫藥劑型、及為有此需要之患者減輕重量或防止重量增加之方法。

本發明之另一目的係提供各自包含SGLT2抑制劑及配藥之醫藥組合物及醫藥劑型，其對於治療代謝失調，具體而言糖尿病、葡萄糖耐受不良(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、及/或高血糖症具有高功效並具有良好至非常好之藥理學及/或藥物代謝動力學及/或物理化學特性。

本發明之另一目的係提供用於製備本發明醫藥劑型之方法，其在成本及/或時間方面有效。

熟習此項技術者藉由上文及下文說明及藉由實例可易知本發明之其他目的。

發明內容

在一個態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含SGLT-2抑制劑及配藥作為活性醫藥成份及一或多種賦形劑。在一個態樣中，本發明之醫藥組合物係固體醫藥組合物，例如用於經口投與之固體醫藥組合物。

在一個態樣中，本發明醫藥組合物內欲與SGLT-2抑制劑組合之配藥係雙胍(例如，二甲雙胍，例如鹽酸二甲雙胍)。

在本發明含義內較佳之配藥係二甲雙胍，具體而言鹽酸二甲雙胍(1,1-二甲基二胍鹽酸鹽或二甲雙胍HCl)。

一般而言，可使用之醫藥賦形劑可選自由以下組成之群：一或多種填充劑、一或多種黏結劑或稀釋劑、一或多種潤滑劑、一或多種崩解劑、及一或多種助滑劑、一或多種包膜劑、一或多種增塑劑、一或多種顏料、及諸如此類。

本發明醫藥組合物(錠劑)通常包含黏結劑。

更詳細而言，本發明醫藥組合物(錠劑)通常包含一或多種填充劑(例如D-甘露醇、玉米澱粉及/或預糊化澱粉及/或微晶纖維素)、黏結劑(例如共聚維酮)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂、硬脂基富馬酸鈉)及助滑劑(例如膠態無水二氧化矽)。

本發明中所使用適宜醫藥賦形劑係慣用材料，例如D-甘露醇、玉米澱粉、微晶纖維素、預糊化澱粉作為填充劑，共聚維酮作為黏結劑，硬脂酸鎂或硬脂基富馬酸鈉作為潤滑劑，膠態無水二氧化矽作為助滑劑，羥丙基甲基纖維素

作為包膜劑，丙二醇作為增塑劑，二氧化鈦、氧化鐵紅/黃/黑或其混合物作為顏料、及滑石粉等等。

本發明典型組合物包含黏結劑共聚維酮(共聚維酮)(亦稱為共聚維酮(copolyvidone)或Kollidon VA64)。

此外，本發明典型組合物包含填充劑玉米澱粉、黏結劑共聚維酮、潤滑劑硬脂酸鎂、及助滑劑膠態無水二氧化矽。

此外，本發明典型組合物包含填充劑微晶纖維素、黏結劑共聚維酮、潤滑劑硬脂酸鎂或硬脂基富馬酸鈉、及助滑劑膠態無水二氧化矽及視情況選用之崩解劑交聯聚維酮或交聯羧甲基纖維素鈉。

因而，具體而言，本發明係關於包含以下之醫藥組合物(尤其經口固體劑型，具體而言錠劑)：SGLT-2抑制劑、鹽酸二甲雙胍及一或多種醫藥賦形劑，具體而言一或多種填充劑、一或多種黏結劑、一或多種助滑劑、及/或一或多種潤滑劑。

更具體而言，本發明係關於包含以下之醫藥組合物(尤其經口固體劑型，具體而言錠劑)：SGLT-2抑制劑、鹽酸二甲雙胍、共聚維酮作為黏結劑及一或多種其他醫藥賦形劑。

本發明典型醫藥組合物在SGLT-2抑制劑部分中可包含(以總SGLT-2抑制劑部分之重量%計)：

0.1-10% SGLT-2抑制劑，

0.1-3% SGLT-2抑制劑，

0.4-2.2% SGLT-2抑制劑，或

0.1-2.11% SGLT-2抑制劑。

本發明典型醫藥組合物在SGLT-2抑制劑部分中亦可包含
(以總SGLT-2抑制劑部分之重量%計)：

0.1-10% SGLT-2抑制劑，

0.1-3% SGLT-2抑制劑，

0.4-2.2% SGLT-2抑制劑，或

0.1-2.12% SGLT-2抑制劑。

本發明典型醫藥組合物可包含一或多種以下量的物質
(以總包衣錠劑質量之重量%計)：

0.1-2.11% SGLT-2抑制劑，

47-88% 二甲雙胍HCl，

3.9-8.3% 黏結劑(例如共聚維酮)，

2.3-8.0% 填充劑1(例如玉米澱粉)，

0-4.4% 填充劑2(例如預糊化澱粉)，

0-33% 填充劑3(例如D-甘露醇)，

0.7-1.5% 潤滑劑(例如硬脂酸鎂)，

0.05-0.5% 助滑劑(例如膠態無水二氧化矽)，

0.00-3.0% 崩解劑(例如交聯聚維酮或交聯羧甲基纖維素鈉)。

本發明典型醫藥組合物可包含一或多種以下量的物質
(以總包衣錠劑質量之重量%計)：

0.1-2.12% SGLT-2抑制劑，

47-88% 二甲雙胍HCl，

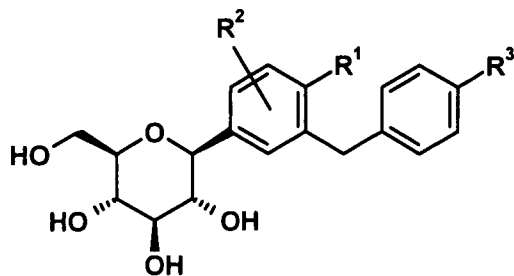
3.9-8.3%	黏結劑(例如共聚維酮),
2.3-8.0%	填充劑1(例如玉米澱粉),
0-4.4%	填充劑2(例如預糊化澱粉),
0-33%	填充劑3(例如D-甘露醇),
0.7-1.5%	潤滑劑(例如硬脂酸鎂),
0.05-0.5%	助滑劑(例如膠態無水二氧化矽),
0.00-3.0%	崩解劑(例如交聯聚維酮或交聯羧甲基纖維素鈉)。

在一個實施例中，FDC調配物在化學上穩定且a)顯示出與自由組合相似的活體外溶解特徵曲線及/或與其生物等價，或b)容許將活體外及活體內性能調節至期望程度。在一較佳實施例中，本發明係關於化學上穩定的FDC調配物，其能在合理錠劑大小下保持各單獨實體之相應單錠劑的初始溶解特徵曲線。

在一個實施例中，使用流化床製粒製造本發明醫藥組合物。

熟練技術人員根據上文及下文之揭示內容(包括作為實例之以下實例)應明瞭關於本發明FDC調配物之其他詳細內容(例如成份、成份比率(例如，SGLT-2抑制劑、鹽酸二甲雙胍、及/或賦形劑之比率))，具體而言關於本發明中所使用特殊劑型(錠劑)以及其製備之其他詳細內容。

較佳地，SGLT2抑制劑係選自式(I)之吡喃葡萄糖基取代之苯衍生物



其中 R^1 表示 Cl、甲基或氘基； R^2 表示 H、甲基、甲氧基或羥基且 R^3 表示乙基、環丙基、乙炔基、乙氧基、(R)-四氫呋喃-3-基氧基或 (S)-四氫呋喃-3-基氧基；或上文所提及 SGLT2 抑制劑中之一者的前藥。

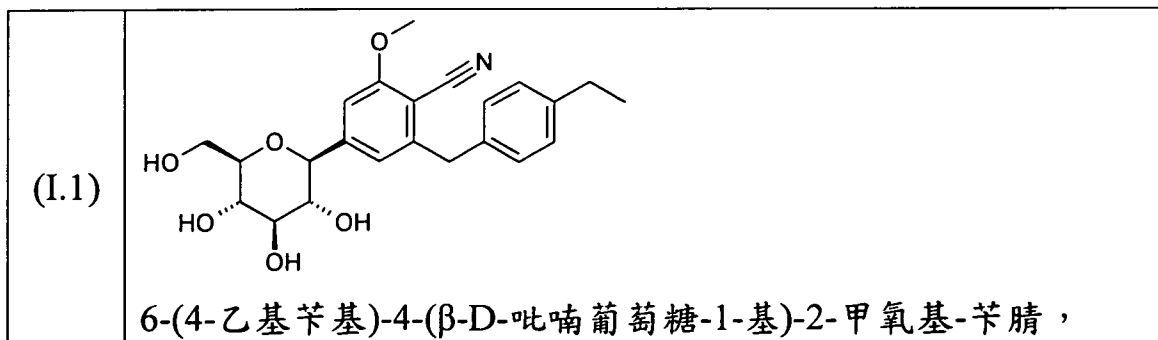
在上述式 (I) 吡喃葡萄糖基取代之苯衍生物中，取代基之以下定義較佳。

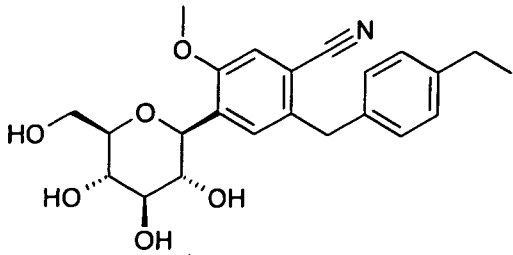
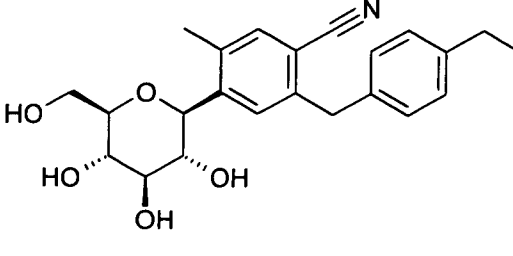
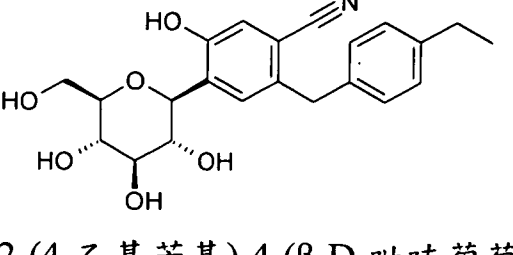
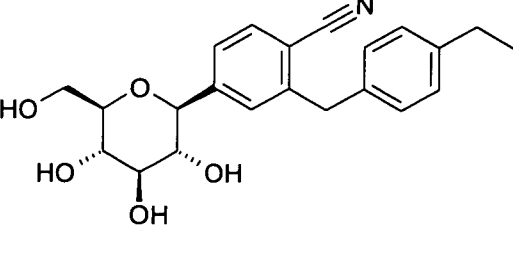
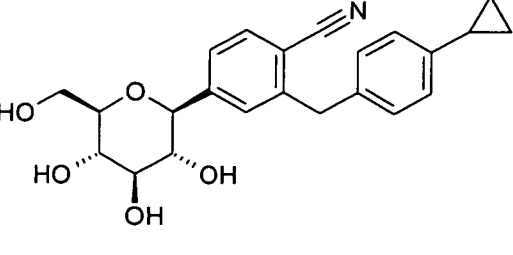
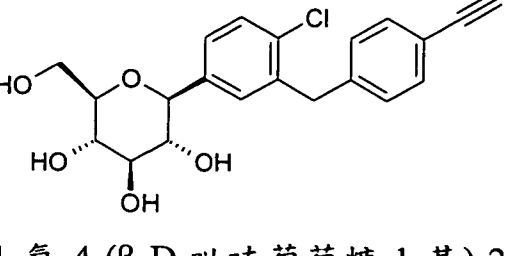
較佳地， R^1 表示氯或氘基；具體而言氯。

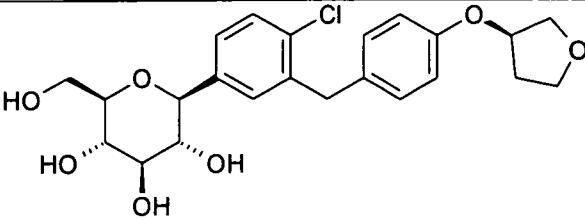
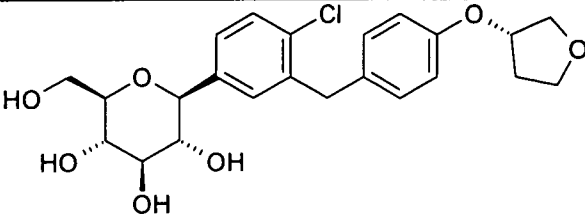
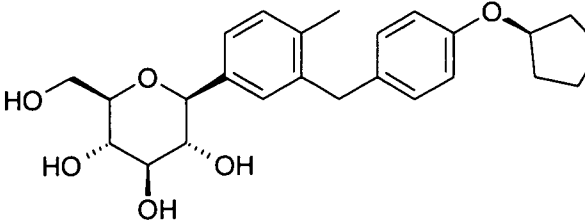
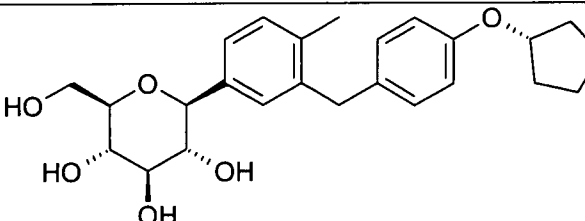
較佳地， R^2 表示 H。

較佳地， R^3 表示乙基、環丙基、乙炔基、(R)-四氫呋喃-3-基氧基或 (S)-四氫呋喃-3-基氧基。甚至更佳地， R^3 表示環丙基、乙炔基、(R)-四氫呋喃-3-基氧基或 (S)-四氫呋喃-3-基氧基。最佳地， R^3 表示乙炔基、(R)-四氫呋喃-3-基氧基或 (S)-四氫呋喃-3-基氧基。

較佳之式 (I) 之吡喃葡萄糖基取代之苯衍生物係選自化合物 (I.1) 至 (I.11) 之群：



(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>
(I.6)	 <p>2-(4-環丙基-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-((R)-四氫呋喃-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)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯，</p>
(I.10)	 <p>1-甲基-2-[4-((R)-四氫呋喃-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)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯。</p>

甚至更佳之式(I)之吡喃葡萄糖基取代之苯衍生物係選自化合物(I.6)、(I.7)、(I.8)、(I.9)及(I.11)。

甚至更佳之式(I)之吡喃葡萄糖基取代之苯衍生物係選自化合物(I.8)及(I.9)、或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)。

本發明醫藥組合物容許高含量均勻性及就時間及醫藥劑

型(例如錠劑及膠囊)之成本而言可有效生產。此外，在一個實施例中，該等醫藥劑型具體而言係錠劑。

因此，在另一態樣中，本發明提供包含本發明醫藥組合物之醫藥劑型。在一個態樣中，本發明之醫藥劑型係固體醫藥劑型，例如用於經口投與之固體醫藥劑型。

在另一態樣中，本發明提供用於製備本發明醫藥劑型之方法，其包含一或多個製粒過程，其中將活性醫藥成份與一或多種賦形劑一起製粒。

可發現，包含如下文所定義SGLT2抑制劑及配藥之醫藥組合物可在患者中有利地用於預防代謝失調、減緩其進展、延遲或治療該代謝失調，具體而言用於改善血糖控制。此在2型糖尿病、超重、肥胖症、糖尿病併發症及鄰近疾病況態之治療及預防中開創了新的治療可能。

因此，在第一態樣中，本發明提供一種為有此需要之患者預防選自由以下組成之群之代謝失調、減緩其進展、延遲或治療該代謝失調之方法：1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受不良(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、高血糖症、餐後高血糖症、超重、肥胖症及代謝症候群，其特徵在於向該患者投與本發明醫藥組合物或醫藥劑型。

根據本發明之另一態樣，提供一種為有此需要之患者改善血糖控制及/或減少空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血紅素HbA1c的方法，其特徵在於向該患者投與本發明醫藥組合物或醫藥劑型。

本發明醫藥組合物亦可對於與葡萄糖耐受不良(IGT)、

空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群有關之疾病或病況具有有價值的疾病減輕特性。

根據本發明之另一態樣，提供一種為有此需要之患者預防、減緩、延遲或逆轉自葡萄糖耐受不良(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或自代謝症候群至2型糖尿病之進展的方法，其特徵在於向該患者投與本發明醫藥組合物或醫藥劑型。

由於藉由使用本發明醫藥組合物可達成有需要之患者血糖控制之改善，因此其亦可治療彼等與血液葡萄糖濃度增加有關或由其引起之病況及/或疾病。

根據本發明之另一態樣，提供一種為有此需要之患者預防選自由糖尿病併發症組成之群之病況或病症、減緩其進展、延遲或治療該病況或病症之方法，該等糖尿病併發症係例如白內障及微血管及大血管疾病，例如腎病、視網膜病變、神經病變、組織缺血、糖尿病足、動脈硬化、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、穩定型心絞痛、中風、外周動脈閉塞性疾病、心肌病症、心臟衰竭、心律紊亂及血管再狹窄，其特徵在於向該患者投與本發明醫藥組合物或醫藥劑型。具體而言，可治療諸如過度灌注、蛋白尿及白蛋白尿等糖尿病性腎病，減緩其進展或延遲或預防其發作。術語「組織缺血」尤其包含糖尿病性大血管病、糖尿病性微血管病、傷口治癒不良及糖尿病性潰瘍。術語「微血管及大血管疾病」及「微血管及大血管併發症」在本申請案中可互換使用。

藉由投與本發明醫藥組合物且由於SGLT2抑制劑之活性，過量之血液葡萄糖濃度不會轉化成不溶儲存形式(如脂肪)而是經由患者之尿排泄。因此，結果為無體重增加或甚至體重減輕。

根據本發明之另一態樣，提供一種為有此需要之患者減輕體重或防止體重增加或促進體重減輕之方法，其特徵在於向該患者投與本發明醫藥組合物或醫藥劑型。

本發明醫藥組合物中SGLT2抑制劑之藥理學效果與胰島素無關。因此，可能改善血糖控制而對胰腺 β 細胞無額外壓力。藉由投與本發明醫藥組合物可延遲或防止 β 細胞變性及 β 細胞功能衰退(例如胰腺 β 細胞凋亡或壞死)。此外，可改善或恢復胰腺細胞功能，並增加胰腺 β 細胞之數量及大小。可顯示，由高血糖症所擾亂之胰腺 β 細胞的分化狀況及增生可藉由本發明醫藥組合物治療而正常化。

根據本發明之另一態樣，提供一種為有此需要之患者預防、減緩、延遲或治療胰腺 β 細胞變性及/或胰腺 β 細胞功能衰退及/或改善及/或恢復胰腺 β 細胞功能及/或恢復胰腺胰島素分泌功能之方法，其特徵在於向該患者投與本發明醫藥組合物或醫藥劑型。

藉由投與本發明醫藥組合物可減少或抑制肝中脂肪之異常堆積。因此，根據本發明之另一態樣，提供一種為有此需要之患者預防、減緩、延遲或治療由肝脂異常堆積而引起之疾病或病況之方法，其特徵在於向該患者投與下文及下文所定義SGLT2抑制劑。由肝脂異常堆積而引起之疾病

或病況尤其選自由以下組成之群：一般脂肪肝、非酒精性脂肪肝 (NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、營養過度誘發之脂肪肝、糖尿病性脂肪肝、酒精誘發之脂肪肝或中毒性脂肪肝。

因此，本發明之另一態樣提供一種為有此需要之患者維持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性之方法，其特徵在於向該患者投與本發明醫藥組合物或醫藥劑型。

根據本發明之另一態樣，提供本發明醫藥組合物或醫藥劑型之用途，其用於製造為有此需要之患者達成以下之藥劑：

- 預防選自由以下組成之群之代謝失調、減緩其進展、延遲或治療該代謝失調：1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受不良 (IGT)、空腹血液葡萄糖異常 (IFG)、高血糖症、餐後高血糖症、超重、肥胖症及代謝症候群；或
- 改善血糖控制及/或減少空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血紅素 HbA1c；或
- 預防、減緩、延遲或逆轉自葡萄糖耐受不良 (IGT)、空腹血液葡萄糖異常 (IFG)、胰島素抗性及/或自代謝症候群至2型糖尿病之進展；或
- 預防選自由糖尿病併發症組成之群之病況或病症、減緩其進展、延遲或治療該病狀或病症，該等糖尿病併發症係例如白內障及微血管及大血管疾病，例如腎病、視網膜病變、神經病變、組織缺血、糖尿病足、動脈硬化、

心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛、穩定型心絞痛、中風、外周動脈閉塞性疾病、心肌病症、心臟衰竭、心律紊亂及血管再狹窄；或

- 減輕體重或防止體重增加或促進體重減輕；或
- 預防、減緩、延遲或治療胰腺β細胞變性及/或胰腺β細胞功能衰退及/或改善及/或恢復胰腺β細胞功能及/或恢復胰腺胰島素分泌功能；或
- 預防、減緩、延遲或治療由肝脂異常堆積而引起之疾病或病況；或
- 維持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性；

其特徵在於投與如上文及下文所定義SGLT2抑制劑。

根據本發明之另一態樣，提供本發明醫藥組合物或醫藥劑型之用途，其用於製造用於上文及下文所述治療及預防方法之藥劑。

定義

術語本發明醫藥組合物之「活性成份」意指本發明SGLT2抑制劑。「活性成份」在本文中有時亦稱作「活性物質」。

術語人類患者之「體重指數」或「BMI」定義為以公斤計之重量除以以米計身高之平方，如此BMI之單位為 kg/m^2 。

術語「超重」定義為其中個體具有大於或 25 kg/m^2 且小於 30 kg/m^2 之BMI的病況。術語「超重」與「前期肥胖」

可互換使用。

術語「肥胖症」定義為其中個體具有等於或大於30 kg/m²之BMI的病況。根據WHO定義，術語肥胖症可如下分類：術語「I級肥胖症」係其中BMI等於或大於30 kg/m²但小於35 kg/m²之病況；術語「II級肥胖症」係其中BMI等於或大於35 kg/m²但小於40 kg/m²之病況；術語「III級肥胖症」係其中BMI等於或大於40 kg/m²之病況。

術語「內臟性肥胖症」定義為其中量測到男性腰臀比大於或等於1.0且女性腰臀比大於或等於0.8之病況。其反映胰島素抗性及形成前期糖尿病之風險。

術語「腹型肥胖症」通常定義為其中男性腰圍> 40英吋或102 cm且女性腰圍> 35英吋或94 cm之病況。對於日本種族或日本患者，腹型肥胖症可定義為男性腰圍≥ 85 cm且女性腰圍≥ 90 cm(參見，例如，日本代謝症候群診斷調查委員會 (investigating committee for the diagnosis of metabolic syndrome in Japan))。

術語「血糖正常」定義為其中個體具有在正常範圍內(大於70 mg/dL (3.89 mmol/L)且小於110 mg/dL (6.11 mmol/L))之空腹血液葡萄糖濃度的狀況。詞語「空腹」具有醫學術語之通常含義。

術語「高血糖症」定義為其中個體具有超過正常範圍(大於110 mg/dL (6.11 mmol/L))之空腹血液葡萄糖濃度的病況。詞語「空腹」具有醫學術語之通常含義。

術語「低血糖症」定義為其中個體具有低於60至115

mg/dL(3.3至6.3 mmol/L)正常範圍之血液葡萄糖濃度的病況。

術語「餐後高血糖症」定義為其中個體具有大於200 mg/dL (11.11 mmol/L)之餐後2小時血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度的病況。

術語「空腹血液葡萄糖異常」或「IFG」定義為其中個體具有在100 mg/dl至125 mg/dl(即5.6 mg/dl至6.9 mmol/l)範圍內之空腹血液葡萄糖濃度或空腹血清葡萄糖濃度的病況，具體而言大於110 mg/dL且小於126 mg/dl (7.00 mmol/L)。具有「正常空腹葡萄糖」之個體具有小於100 mg/dl(即小於5.6 mmol/l)之空腹葡萄糖濃度。

術語「葡萄糖耐受不良」或「IGT」定義為其中個體具有大於140 mg/dl (7.78 mmol/L)且小於200 mg/dL (11.11 mmol/L)之餐後2小時血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度的病況。異常葡萄糖耐量(即餐後2小時血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度)可以在於空腹後攝取75 g葡萄糖後2小時以mg葡萄糖/dL血漿計之血糖濃度來量測。具有「正常葡萄糖耐量」之個體具有小於140 mg/dl (7.78 mmol/L)之餐後2小時血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度。

術語「高胰島素血症」定義為其中個體具有胰島素抗性、血糖正常或血糖不正常、空腹或餐後血清或血漿胰島素濃度高於正常消瘦、無胰島素抗性且具有 < 1.0 (男性)或 < 0.8 (女性)之腰臀比之個體的病況。

術語「胰島素敏感化」、「胰島素抗性改善」或「胰島素

抗性降低」係同義的且可互換使用。

術語「胰島素抗性」定義為其中需要超過正常葡萄糖載量回應之迴圈胰島素濃度來維持正常血糖狀況的狀況 (Ford ES, 等人。JAMA. (2002) 287:356-9)。測定胰島素抗性之方法係正常血糖-高胰島素鉗夾試驗。在組合胰島素-葡萄糖輸注技術範疇內量測胰島素與葡萄糖之比。若葡萄糖吸收低於所調查背景群體25個百分點則認為是胰島素抗性 (WHO定義)。比鉗夾試驗較少費力者係所謂最小模型，其中在靜脈內葡萄糖耐量測試期間，以固定時間間隔量測血液中之胰島素及葡萄糖濃度並由此計算胰島素抗性。用該方法不能區別肝臟與外周胰島素抗性。

此外，胰島素抗性、患有胰島素抗性之患者對療法之響應、胰島素敏感性及高胰島素血症可藉由評估「胰島素抗性之內環境穩定模型評估(HOMA-IR)」分值(胰島素抗性之可靠指標)予以量化(Katsuki A, 等人。Diabetes Care 2001; 24: 362-5)。另外可參照用於測定胰島素敏感性之HOMA指數(Matthews等人，Diabetologia 1985, 28: 412-19)、測定完整胰島素原與胰島素之比(Forst等人，Diabetes 2003, 52(增刊1): A459)之方法及正常血糖鉗夾研究。另外，血漿脂聯素濃度可作為胰島素敏感性之潛在替代予以監測。用下式計算藉助內環境穩定評估模型之胰島素抗性(HOMA)-IR分值估計(Galvin P, 等人。Diabet Med 1992; 9: 921-8)：

$$\text{HOMA-IR} = [\text{空腹血清胰島素} (\mu\text{U/mL})] \times [\text{空腹血漿葡萄糖} (\text{mmol/L}) / 22.5]$$

通常，在日常臨床實踐中使用其他參數來評估胰島素抗性。較佳地，例如使用患者之甘油三酸酯濃度，因為增加之甘油三酸酯濃度與存在胰島素抗性顯著相關。

具有發生IGT或IFG或2型糖尿病之誘因的患者係彼等血糖正常而患有高胰島素血症者且根據定義為胰島素抗性的。患有胰島素抗性之典型患者通常超重或肥胖。若能檢測到胰島素抗性，則此係出現前期糖尿病之尤其強烈之跡象。因而，可能為了維持葡萄糖體內平衡，一人需要2-3倍於健康人之胰島素，此並不導致任何臨床症狀。

研究胰腺 β 細胞功能之方法與關於胰島素敏感性、高胰島素血症或胰島素抗性之上述方法類似： β 細胞功能之改善可藉由以下量測：例如，測定 β 細胞功能之HOMA指數(Matthews等人，*Diabetologia* 1985, 28: 412-19)、完整胰島素原與胰島素之比(Forst等人，*Diabetes* 2003, 52(增刊1): A459)、口服葡萄糖耐量測試或膳食耐量測試後之胰島素/C-肽分泌，或在頻繁取樣靜脈內葡萄糖耐量測試後利用高血糖鉗夾研究及/或最小模型(Stumvoll等人，*Eur J Clin Invest* 2001, 31: 380-81)。

術語「前期糖尿病」係其中使個體易於發生2型糖尿病之病況。前期糖尿病將葡萄糖耐受不良之定義擴展至包括具有在高正常範圍 ≥ 100 mg/dL內之空腹血液葡萄糖(J. B. Meigs, 等人。 *Diabetes* 2003; 52: 1475-1484)及空腹高胰島素血症(升高之血漿胰島素濃度)之個體。確定前期糖尿病為嚴重健康威脅之科學及醫學基礎在由美國糖尿病協會

(American Diabetes Association)及國立糖尿病及消化及腎臟疾病研究所(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)共同出版之標題為「The Prevention or Delay of Type 2 Diabete」之立場聲明(Position Statement)中提出(Diabetes Care 2002; 25:742-749)。

可能具有胰島素抗性之個體係彼等具有兩種或更多種以下屬性者：1) 超重或肥胖；2) 高血壓；3) 高脂血症；4) 一或多個直系親屬被診斷為IGT或IFG或2型糖尿病。該等個體之胰島素抗性可藉由計算HOMA-IR分值證實。出於本發明之目的，胰島素抗性定義為其中個體具有 > 4.0 之HOMA-IR分值或HOMA-IR分值超過對實驗室實施葡萄糖及胰島素分析所定義之正常值之上限的臨床病況。

術語「2型糖尿病」定義為其中個體具有大於 125 mg/dL (6.94 mmol/L)之空腹血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度的病況。在常規醫學分析中，血液葡萄糖值之量測係標準程式。若實施葡萄糖耐量測試，則在空腹進食 75 g 葡萄糖後2小時糖尿病患者之血糖濃度會超過 200 mg 葡萄糖/dL (11.1 mmol/l)血漿。在葡萄糖耐量測試中，於空腹10-12小時後將 75 g 葡萄糖經口投與給所測試之患者並在進食葡萄糖之前即刻及進食後1及2小時記錄血糖濃度。在健康個體中，進食葡萄糖前之血糖濃度將介於 60 與 110 mg/dL 血漿之間，進食葡萄糖後1小時將小於 200 mg/dL 且2小時後將小於 140 mg/dL 。若在2小時後該值介於 140 mg 與 200 mg 之間，則視此為異常葡萄糖耐量。

術語「晚期2型糖尿病」包括患有繼發性藥物失效、需要胰島素治療及進展至微血管及大血管併發症(例如糖尿病性腎病、或冠心病(CHD))之患者。

術語「HbA1c」係指血紅蛋白B鏈非酶促糖化作用之產物。熟習此項技術者已熟知其測定。在糖尿病治療之監測中HbA1c值具有特殊重要性。因為其產生基本上依賴於血糖濃度及紅細胞壽命，因此HbA1c在「血糖記憶」意義上反映前4至6周之平均血糖濃度。HbA1c值藉由強化糖尿病治療調節為持續良好之糖尿病患者(即佔樣品中總血紅蛋白之<6.5%)可顯著較好地防止糖尿病性微血管病。舉例而言，二甲雙胍自身在糖尿病患者中達成約1.0-1.5%之HbA1c值平均改善。該HbA1c值減少並不足以在所有糖尿病患者中達成<6.5%且較佳<6% HbA1c之期望目標範圍。

術語「不充分血糖控制」或「不適當血糖控制」在本發明範疇內意指其中患者顯示HbA1c值高於6.5%，具體而言高於7.0%、甚至更佳高於7.5%、尤其高於8%之病況。

「代謝症候群」，亦稱為「X症候群」(當用於代謝失調語境中時)，亦稱為「代謝障礙症候群」，其係以胰島素抗性為主要特徵之複雜症候群(Laaksonen DE, 等人 Am J Epidemiol 2002; 156:1070-7)。按照ATP III/NCEP指導原則(Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA:

Journal of the American Medical Association (2001) 285:2486-2497)，當存在三種或更多種以下風險因素時則診斷為代謝症候群：

1. 腹型肥胖症，定義為男性腰圍 > 40英吋或102 cm且女性腰圍 >35英吋或94 cm；或對於日本種族或日本患者，定義為男性腰圍 \geq 85 cm且女性腰圍 \geq 90 cm；
2. 甘油三酸酯： \geq 150 mg/dL
3. 男性HDL-膽固醇 <40 mg/dL
4. 血壓 \geq 130/85 mm Hg(SBP \geq 130或DBP \geq 85)
5. 空腹血液葡萄糖 \geq 110 mg/dL

該等NCEP定義已予以證實(Laaksonen DE, 等人。Am J Epidemiol.(2002) 156:1070-7)。血液中之甘油三酸酯及HDL膽固醇在醫學分析中亦可藉由標準方法來測定且例如闡述於Thomas L(編者)：「Labor und Diagnose」，TH-Books Verlagsgesellschaft mbH，Frankfurt/Main，2000中。

根據常用定義，若收縮血壓(SBP)超過140 mm Hg之值且舒張血壓(DBP)超過90 mm Hg之值則診斷為高血壓。若患者患有明顯糖尿病，則通常建議將收縮血壓降低至低於130 mm Hg之量且舒張血壓降低至低於80 mm Hg。

術語「SGLT2抑制劑」在本發明範疇內係關於化合物，具體而言吡喃葡萄糖基衍生物，即具有吡喃葡萄糖基部分之化合物，其對鈉葡萄糖轉運2 (SGLT2)，具體而言人類SGLT2顯示抑制作用。以IC₅₀量測之對hSGLT2的抑制作用較佳低於1000 nM、甚至更佳低於100 nM、最佳低於50 nM。

對hSGLT2之抑制作用可藉由文獻中已知之方法來測定，具體而言如申請案WO 2005/092877或WO 2007/093610(第23/24頁)中所述，該等案件之全文皆以引用方式併入本文中。術語「SGLT2抑制劑」亦包含其任一醫藥上可接受之鹽、其水合物及溶劑化物，包括各自結晶形式。

術語「治療(treatment及treating)」包含對已患有該病況(具體而言為明顯形式)之患者實施治療性治療。治療性治療可為減輕特定跡象症狀之症狀性治療或逆轉或部分逆轉跡象病況或終止或減緩疾病進展之病因治療。因而，本發明組合物及方法可用作(例如)一段時間之治療性治療以及用於慢性療法。

術語「預防性治療(prophylactically treating及preventively treating)」及「預防」可互換使用且包含對具有發生上文所提及病況之風險的患者實施治療由此降低該風險。

術語「錠劑」包含無包衣之錠劑及具有一或多個包衣之錠劑。此外，術語「錠劑」包含具有一個、兩個、三個或甚至更多層之錠劑及壓製包衣錠劑，其中上文所提及類型之錠劑的每一者均可無包衣或具有一或多個包衣。術語「錠劑」亦包含小型、熔融、可咀嚼之泡騰劑及經口崩解錠劑。

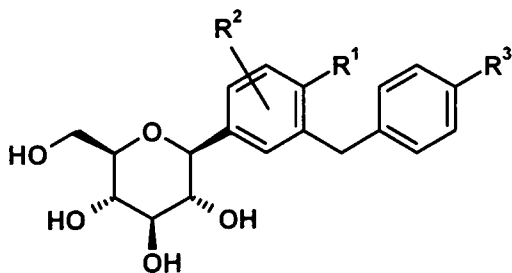
術語「藥典」(「*pharmacopoe*」及「*pharmacopoeias*」)係指標準藥典，例如「USP 31-NF 26 through Second Supplement」(美國藥典委員會(United States Pharmacopeial Convention))或「歐洲藥典 6.3(European

Pharmacopoeia 6.3)」（European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2000-2009）。

【實施方式】

本發明之態樣，具體而言醫藥組合物、方法及用途係指如上文及下文所定義SGLT2抑制劑。

較佳地，SGLT2抑制劑係選自式(I)之吡喃葡萄糖基取代之苯衍生物



其中 R^1 表示Cl、甲基或氬基； R^2 表示H、甲基、甲氧基或羥基且 R^3 表示乙基、環丙基、乙炔基、乙氧基、(R)-四氫呋喃-3-基氧基或(S)-四氫呋喃-3-基氧基；或上文所提及SGLT2抑制劑中之一者的前藥。

式(I)化合物及其合成方法闡述於(例如)以下專利申請案中：WO 2005/092877、WO 2006/117360、WO 2006/117359、WO 2006/120208、WO 2006/064033、WO 2007/031548、WO 2007/093610、WO 2008/020011、WO 2008/055870。

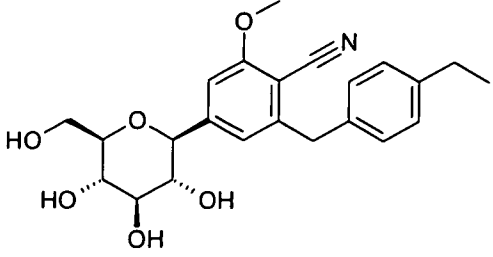
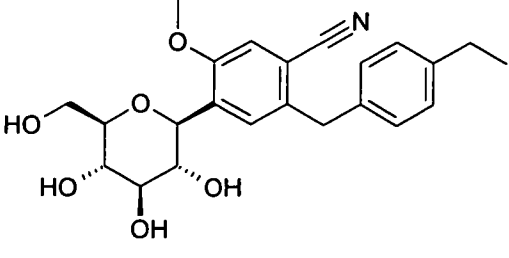
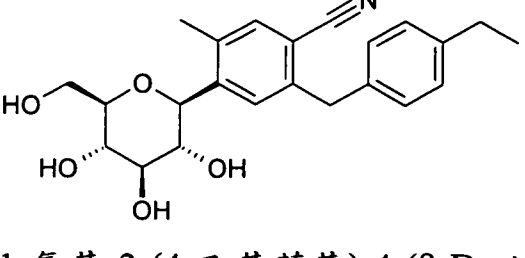
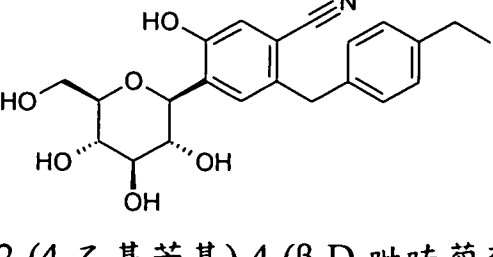
在上述式(I)吡喃葡萄糖基取代之苯衍生物中，取代基之以下定義較佳。

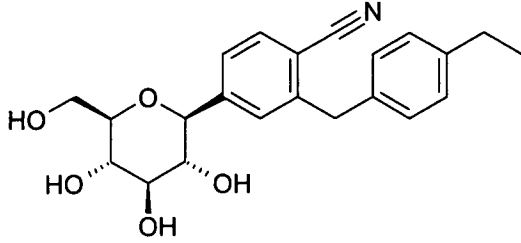
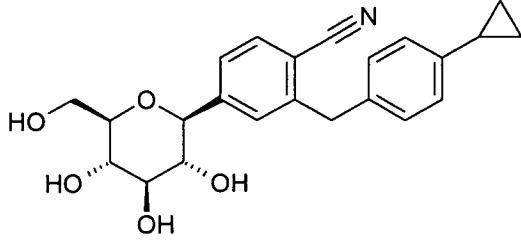
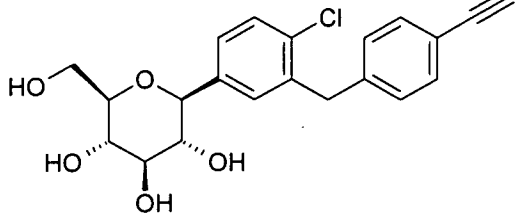
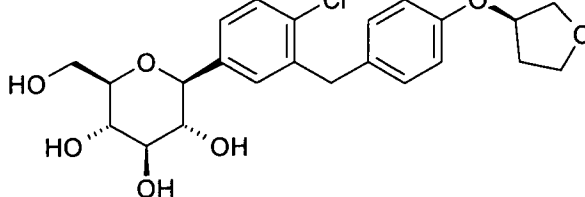
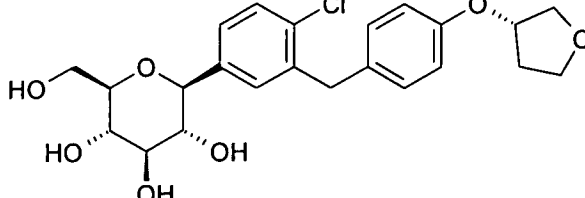
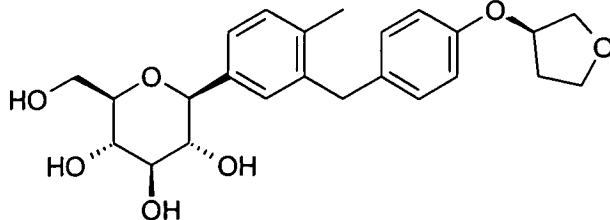
較佳地， R^1 表示氯或氬基；具體而言氯。

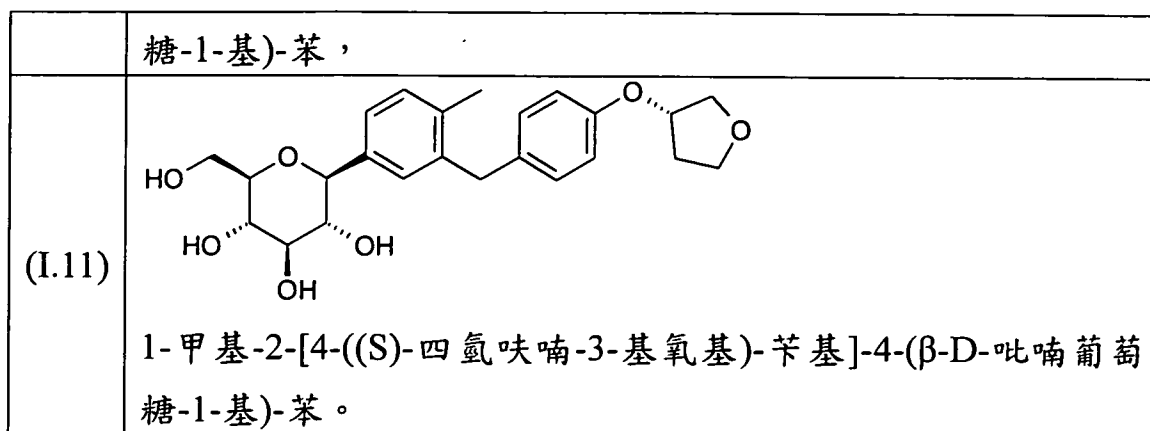
較佳地， R^2 表示H。

較佳地， R^3 表示乙基、環丙基、乙炔基、(R)-四氫呋喃-3-基氧基或(S)-四氫呋喃-3-基氧基。甚至更佳地， R^3 表示環丙基、乙炔基、(R)-四氫呋喃-3-基氧基或(S)-四氫呋喃-3-基氧基。最佳地， R^3 表示乙炔基、(R)-四氫呋喃-3-基氧基或(S)-四氫呋喃-3-基氧基。

較佳之式(I)之吡喃葡萄糖基取代之苯衍生物係選自化合物(I.1)至(I.11)之群：

(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-羥基-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-環丙基-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-((R)-四氫呋喃-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)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯，</p>
(I.10)	 <p>1-甲基-2-[4-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-4-(β-D-吡喃葡萄糖</p>



甚至更佳之式(I)之吡喃葡萄糖基取代之苯衍生物係選自化合物(I.6)、(I.7)、(I.8)、(I.9)及(I.11)。

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

根據本發明，應瞭解，上文所列舉式(I)之吡喃葡萄糖基取代之苯衍生物的定義亦包含其水合物、溶劑化物及其多晶形式、及其前藥。對於較佳之化合物(I.7)，有利之結晶形式闡述於國際專利申請案WO 2007/028814中，其全文併入本文中。對於較佳之化合物(I.8)，有利之結晶形式闡述於國際專利申請案WO 2006/117360中，其全文併入本文中。對於較佳之化合物(I.9)，有利之結晶形式闡述於國際專利申請案WO 2006/117359中，其全文併入本文中。對於較佳之化合物(I.11)，有利之結晶形式闡述於國際專利申請案WO 2008/049923中，其全文併入本文中。該等結晶形式具有良好溶解特性，使SGLT2抑制劑具有良好生物利用度。此外，該等結晶形式在物理化學上係穩定的且因而為醫藥組合物提供良好存架穩定性。

為避免任何疑問，上文所引用之每一前述檔的揭示內容

(連同明確說明之SGLT2抑制劑)之全文皆以引用方式明確併入本文中。

化合物(I.9)之較佳結晶形式(I.9X)可由包含18.84、20.36及 $25.21^{\circ}2\Theta(\pm 0.1^{\circ}2\Theta)$ 處之峰的X射線粉末繞射圖案表徵，其中該X射線粉末繞射圖案(XRPD)係使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 輻射製得。

具體而言，該X射線粉末繞射圖案包含14.69、18.84、19.16、19.50、20.36及 $25.21^{\circ}2\Theta(\pm 0.1^{\circ}2\Theta)$ 處之峰，其中該X射線粉末繞射圖案係使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 輻射製得。

具體而言，該X射線粉末繞射圖案包含14.69、17.95、18.43、18.84、19.16、19.50、20.36、22.71、23.44、24.81、25.21及 $25.65^{\circ}2\Theta(\pm 0.1^{\circ}2\Theta)$ 處之峰，其中該X射線粉末繞射圖案係使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 輻射製得。

更具體而言，結晶形式(I.9X)係由X射線粉末繞射圖案表徵，該圖案係使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 輻射製得且包含如表1中所包含度數之 $2\Theta(\pm 0.1^{\circ}2\Theta)$ 處之峰。

表1：結晶形式(I.9X)之X射線粉末繞射圖案(僅列舉 2Θ 高達 30° 之峰)：

2Θ [$^{\circ}$]	d-值 [\AA]	強度 I/I_0 [%]
4.46	19.80	8
9.83	8.99	4
11.68	7.57	4
13.35	6.63	14
14.69	6.03	42

15.73	5.63	16
16.20	5.47	8
17.95	4.94	30
18.31	4.84	22
18.43	4.81	23
18.84	4.71	100
19.16	4.63	42
19.50	4.55	31
20.36	4.36	74
20.55	4.32	13
21.18	4.19	11
21.46	4.14	13
22.09	4.02	19
22.22	4.00	4
22.71	3.91	28
23.44	3.79	27
23.72	3.75	3
24.09	3.69	3
24.33	3.66	7
24.81	3.59	24
25.21	3.53	46
25.65	3.47	23
26.40	3.37	2
26.85	3.32	8
27.26	3.27	17
27.89	3.20	2
28.24	3.16	3
29.01	3.08	4
29.41	3.03	18

甚至更具體而言，結晶形式(I.9X)係由X射線粉末繞射圖案表徵，該圖案係使用CuK_{α1}輻射製得且包含如WO 2006/117359之圖1中所示度數之 $2\Theta(\pm 0.1^\circ 2\Theta)$ 處之峰。

此外，結晶形式(I.9X)係由約 $151^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 之熔點(經由DSC測定；以起始溫度評價；加熱速率10 K/min)表徵。所得DSC曲線示於WO 2006/117359之圖2中。

在本發明範疇內使用STOE-STADI P-繞射儀以配備有位置敏感檢測器(OED)及Cu-陽極作為X射線來源(CuK_{α1}輻射， $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$ ，40 kV，40 mA)之傳輸模式記錄X射線粉末繞射圖案。在上表1中，值「 $2\Theta [^\circ]$ 」表示繞射角(度)且值「 $d [\text{\AA}]$ 」表示晶格面之間之指定距離(\AA)。WO 2006/117359之圖1中所示強度係以cps(每秒之計數)之單位給出。

為容許實驗誤差，上述 2Θ 值應視為精確至 $0.1^\circ 2\Theta$ ，具體而言 $\pm 0.05^\circ 2\Theta$ 。亦即，當評定化合物(I.9)之結晶之給定樣品是否是本發明之結晶形式時，若針對樣品實驗觀察之 2Θ 值屬於特徵值之 $\pm 0.1^\circ 2\Theta$ 之範圍，具體而言若其屬於特徵值之 $\pm 0.05^\circ 2\Theta$ 之範圍，則其應視為與上述特徵值相同。

藉由DSC(差示掃描量熱法)使用DSC 821 (Mettler Toledo)測定熔點。

在一個實施例中，本發明之醫藥組合物或劑型包含化合物(I.9)，其中至少50重量%之化合物(I.9)係呈上文所定義其結晶形式(I.9X)之形式。較佳地，在該組合物或劑型中，至少80重量%、更佳至少90重量%之化合物(I.9)係呈

上文所定義其結晶形式(I.9X)之形式。

SGLT2抑制劑之較佳劑量範圍在每天0.5 mg至200 mg、甚至更佳1 mg至100 mg、最佳1 mg至50 mg範圍內。經口投與較佳。因此，本發明之醫藥組合物可包含上文所提及量，具體而言0.5 mg至50 mg、較佳1 mg至25 mg、甚至更佳2.5 mg至12.5 mg。本發明中所用特定劑量濃度(例如，每錠劑或膠囊)係(例如)0.5 mg、1 mg、1.25 mg、2 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、20 mg、25 mg或50 mg SGLT2抑制劑，例如式(I)化合物，具體而言化合物(I.9)或其結晶形式(I.9X)。尤佳之劑量濃度(例如，每錠劑或膠囊)係(例如)0.5 mg、1 mg、1.25 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg、或12.5 mg SGLT2抑制劑，例如式(I)化合物，具體而言化合物(I.9)或其結晶形式(I.9X)。

在一個態樣中，本發明醫藥組合物中欲與SGLT-2組合之配藥係雙胍(例如，二甲雙胍，例如鹽酸二甲雙胍)。

在本發明含義內較佳之配藥係二甲雙胍，具體而言鹽酸二甲雙胍(1,1-二甲基二胍鹽酸鹽或二甲雙胍HCl)。

雙胍抗高血糖藥劑二甲雙胍揭示於美國專利第3,174,901號中。二甲雙胍(二甲基二胍)及其鹽酸鹽之製備係最新式的且首先由Emil A. Werner及James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794揭示。二甲雙胍之其他醫藥上可接受之鹽可參見1999年3月4日申請之美國申請案第09/262,526號或美國專利第3,174,901號。較佳地，本文所用二甲雙胍為二甲雙胍鹽酸鹽。

二甲雙胍通常以在約 250 mg 至 3000 mg，具體而言 500 mg 至 2000 mg 高達 2500 mg / 日間變化之劑量使用不同劑量方案給出。

配藥二甲雙胍之劑量範圍通常為 100 mg 至 500 mg 或 200 mg 至 850 mg (一天 1-3 次)、或 300 mg 至 1000 mg (一天 1 次或 2 次)。

用於本發明中之鹽酸二甲雙胍的單位劑量濃度可為 100 mg 至 2000 mg 或 100 mg 至 1500 mg，較佳為 250 mg 至 1000 mg。具體劑量濃度可係 250 mg、500 mg、625 mg、750 mg、850 mg 及 1000 mg 的鹽酸二甲雙胍。鹽酸二甲雙胍之該等單位劑量濃度表示在美國批准用於銷售以治療 2 型糖尿病的劑量濃度。用於納入本發明固定劑量組合的醫藥組合物中之鹽酸二甲雙胍的更具體單位劑量濃度係 500 mg、850 mg 及 1000 mg 的鹽酸二甲雙胍。

在本發明之又一態樣中，本發明提供實質上不含或僅包含微量雜質及 / 或降解產物之本發明醫藥組合物、調配物、摻合物或劑型；此意味著(例如)該組合物、調配物、摻合物或劑型包括約 < 5%、或約 < 4%、或約 < 3%、或低於約 2%，較佳為低於約 1%、更佳地低於約 0.5%、甚至更佳地低於約 0.2% 的任何單獨或總雜質或降解產物(以總重計)。

本發明 FDC 調配物之劑型：

本發明另一目的係形成具有合理錠劑大小，具有良好錠劑特性(例如穩定性、硬度、脆度、崩解時限、含量均勻

性及諸如此類)之本發明FDC調配物。

因而，已發現本發明FDC調配物之適宜劑型係經包膜錠劑(用於裝載藥物之包膜，例如具體而言藉由包膜將SGLT-2抑制劑藥物裝載至含有配藥之錠劑核上)、單層錠劑、雙層錠劑、三層錠劑及壓製包衣錠劑(例如，具有SGLT-2抑制劑核之錠包錠(tablet-in-tablet)或靶心錠劑(bull's eye tablet))，考慮到所使用SGLT-2抑制劑及配藥之所期望藥品性質及特徵，該等劑型係實現目標的良好措施。

已發現該等劑型適用於FDC調配物，其容許保持各單錠劑之初始溶解特徵曲線或將該等特徵曲線調節至期望程度及合理的錠劑大小。

本發明典型單層錠劑包含SGLT-2抑制劑、鹽酸二甲雙胍、一或多種填充劑(例如玉米澱粉)、一或多種黏結劑(例如共聚維酮)、一或多種助滑劑(例如膠態無水二氧化矽)及一或多種潤滑劑(例如硬脂酸鎂)。

在本發明之一個實施例中，本發明係關於經口固體醫藥組合物，較佳為錠劑，具體而言單層錠劑，其中以下之一或多種適用：

- 鹽酸二甲雙胍之百分比為佔整個錠劑核之約84重量%，
- SGLT-2抑制劑之百分比為佔整個錠劑核之約0.1重量%-2.11重量%，
- 該錠劑抗碎強度高於或等於100 N，
- 該錠劑脆度低於或等於0.5%，

- 該錠劑核重量為約560 mg至約1180 mg，及
- 該錠劑崩解時間小於或等於15 min。

在一個實施例中，SGLT-2抑制劑係式(I)化合物，具體而言化合物(I.9)或其結晶形式(I.9X)。

在本發明之一較佳實施例中，本發明係關於包含以下物質或由其製得之經口固體醫藥組合物，較佳為錠劑，具體而言單層錠劑：

式(I)化合物，例如式(I.9)化合物或其結晶形式(I.9X)，
例如，其之量為0.5 mg、1 mg、1.25 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg或12.5 mg，

二甲雙胍，具體而言鹽酸二甲雙胍，例如，其含量為500 mg、850 mg或1000 mg，

及一或多種醫藥賦形劑，具體而言一或多種填充劑(例如玉米澱粉)、一或多種黏結劑(例如共聚維酮)、一或多種助滑劑(例如膠態無水二氧化矽)及/或一或多種潤滑劑(例如硬脂酸鎂)、以及視情況包膜，該包膜包含(例如)一或多種包膜劑(例如羥丙基甲基纖維素)、一或多種增塑劑(例如丙二醇)、一或多種顏料(例如二氧化鈦、氧化鐵紅/黃/黑或其混合物)及/或一或多種助滑劑(例如滑石粉)。

在本發明之又一態樣中，本發明提供(例如)藉由使用為熟習此項技術者所習知之方法及/或以如本文所述之方式來製造本發明組合物、調配物、摻合物或劑型之方法，舉例而言，其可藉由包含使用(例如混合、組合、摻和及/或組成)上文及下文所提及之組份及/或成份、或其預混合物

之製程獲得，且本發明進一步提供可藉由該等方法或製程獲得及/或可由上文及下文所提及之組份、成份、預混合物及/或混合物獲得之組合物、調配物、摻合物或劑型。

製造本發明錠劑之方法包含將一或多種呈顆粒形式之最終摻合物製錠(例如壓縮)。本發明(最終)摻合物之顆粒可藉由熟習此項技術者所熟知之方法(例如高剪切濕法製粒或流化床製粒)來製備。本發明顆粒以及用來製備本發明顆粒之製粒方法的詳細內容(包括其分離步驟)以實例方式闡述於以下實例中。

用來製備包含單層組合物之顆粒的闡釋性製粒方法包含

i.) 使黏結劑(例如共聚維酮)及視情況選用之SGLT-2抑制劑(例如，式(I)化合物，例如式(I.9)化合物或其結晶形式(I.9X))在溶劑或溶劑(例如純化水)混合物中於環境溫度下組合(例如溶解或分散)以產生製粒液體；

ii.) 在適宜混合器(例如，流化床製粒機)中摻和二甲雙胍HCl、填充劑(例如玉米澱粉)及視情況選用之SGLT-2抑制劑以產生預混合物；

其中SGLT-2抑制劑可納入i.)中所獲得之製粒液體中或ii.)中所獲得之預混合物中，較佳地將SGLT-2抑制劑分散於製粒液體中且預混合物中不存在；

iii.) 將製粒液體噴霧至預混合物中且在(例如)流化床製粒機中，較佳為在乾燥條件下將混合物製粒；

iv.) (例如)在約70°C入口空氣溫度下乾燥顆粒，直至獲得在1-3%、例如0.8-2%範圍內之期望乾燥損失值為止；

v.) (例如)藉由篩選穿過網眼大小為0.5 mm至1.0 mm米之篩網而將乾燥顆粒粉碎；

vi.)在適宜摻和機中摻和經篩選顆粒及較佳地經篩選助滑劑(例如膠態無水二氧化矽)；

vii.) (例如)在自由降落摻和機中將較佳地經篩選潤滑劑(例如硬脂酸鎂)添加至顆粒中供最終摻和。

優先地，本發明之單層錠劑包含含有SGLT-2抑制劑及二甲雙胍之混合物或可自其獲得。

本發明典型雙層錠劑包含

SGLT-2抑制劑部分，其包含SGLT-2抑制劑、一或多種填充劑(例如，D-甘露醇、預糊化澱粉及玉米澱粉)、一或多種黏結劑(例如，共聚維酮)及一或多種潤滑劑(例如，硬脂酸鎂)，

及

二甲雙胍HCl部分，其包含鹽酸二甲雙胍、一或多種填充劑(例如，玉米澱粉)、一或多種黏結劑(例如，共聚維酮)、一或多種助滑劑(例如，膠態無水二氧化矽)及一或多種潤滑劑(例如，硬脂酸鎂)。

本發明典型壓製包衣錠劑(錠包錠或靶心錠劑)包含

SGLT-2抑制劑核部分，其包括SGLT-2抑制劑、一或多種填充劑(例如，D-甘露醇、預糊化澱粉及玉米澱粉)、一或多種黏結劑(例如，共聚維酮)及一或多種潤滑劑(例如硬脂酸鎂)，

及

二甲雙胍HCl部分，其包含鹽酸二甲雙胍、一或多種填充劑(例如，玉米澱粉)、一或多種黏結劑(例如，共聚維酮)、一或多種助滑劑(例如，膠態無水二氧化矽)及一或多種潤滑劑(例如，硬脂酸鎂)。

本發明典型包膜錠劑(SGLT-2抑制劑包覆於二甲雙胍HCl錠劑上，即藉由用於裝載藥物之包膜進行藥物塗層)包含

二甲雙胍HCl核部分，其包含鹽酸二甲雙胍、一或多種填充劑(例如，玉米澱粉)、一或多種黏結劑(例如，共聚維酮)、一或多種助滑劑(例如，膠態無水二氧化矽)及一或多種潤滑劑(例如，硬脂酸鎂)，

其中該核部分係用包膜密封包衣，該包膜包含一或多種包膜劑(例如羥丙基甲基纖維素)、一或多種增塑劑(例如丙二醇、Macrogol 400、Macrogol 6000、Macrogol 8000)、一或多種顏料(例如二氧化鈦、氧化鐵紅/黃/黑或其混合物)及一或多種助滑劑(例如滑石粉)；

及

SGLT-2抑制劑層，其包含SGLT-2抑制劑、一或多種包膜劑(例如羥丙基甲基纖維素)及一或多種增塑劑(例如丙二醇、Macrogol 400、Macrogol 6000、或Macrogol 8000)。

本發明之另一典型包膜錠劑(SGLT-2抑制劑包覆於二甲雙胍HCl錠劑上，即藉由用於裝載藥物之包膜進行藥物塗層)包含

二甲雙胍HCl核部分，其包含鹽酸二甲雙胍、一或多種填充劑(例如，玉米澱粉)、一或多種黏結劑(例如，共聚維

酮)、一或多種助滑劑(例如,膠態無水二氧化矽)及一或多種潤滑劑(例如,硬脂酸鎂),

其中該核部分係用包膜密封包衣,該包膜包含一或多種包膜劑(例如羥丙基甲基纖維素)、一或多種增塑劑(例如丙二醇、Macrogol 400、Macrogol 6000、或Macrogol 8000)、一或多種顏料(例如二氧化鈦、氧化鐵紅/黃/黑或其混合物)及一或多種助滑劑(例如滑石粉);

及

SGLT-2抑制劑層,其包含SGLT-2抑制劑、一或多種包膜劑(例如羥丙基甲基纖維素)及一或多種增塑劑(例如丙二醇、Macrogol 400、Macrogol 6000、或Macrogol 8000)。

較佳地,該等上文所提及錠劑(單層、雙層、壓製包衣錠劑及經藥物包衣錠劑)進一步用最終包膜再包覆外包衣,該最終包膜包含包膜劑(例如羥丙基甲基纖維素)、增塑劑(例如丙二醇、Macrogol 400、Macrogol 6000或Macrogol 8000)、顏料(例如二氧化鈦、氧化鐵紅/黃/黑或其混合物)及助滑劑(例如滑石粉)。通常,此額外薄膜外包衣可佔組合物總質量之1-4%,較佳為1-2%。

本發明之醫藥組合物或劑型可為即刻釋放醫藥組合物或劑型、或按時間釋放醫藥組合物或劑型。

本發明醫藥即刻釋放劑型較佳地具有以下溶解特性:45分鐘後對於每一活性成份至少75重量%、甚至更佳地至少90重量%的各個活性成份溶解。在一特定實施例中,30分鐘後,對於本發明尤其單層錠劑(包括錠劑核及經包膜錠

劑)之每一活性成份，至少70-75重量%(較佳地至少80重量%)的各個活性成份溶解。在又一實施例中，15分鐘後對於本發明尤其單層錠劑(包括錠劑核及經包膜錠劑)之每一活性成份，至少55-60重量%的各個活性成份溶解。可在標準溶解測試中(例如)根據標準藥典(例如使用攪動速度為50 rpm或75 rpm或100 rpm之攪拌方法、在37°C之溫度下溶解介質pH 6.8)測定溶解特性。

按時間釋放劑型係指非即刻釋放劑型之配方。在按時間釋放劑型中，活性成份之釋放緩慢且隨時間進行。按時間釋放劑型亦稱作持續釋放(SR)、持續作用(SA)、延長釋放(ER、XR或XL)、按時間釋放或定時釋放、控制釋放(CR)、改善釋放(MR)、或連續釋放(CR或Contin)。在一個態樣中，限時釋放劑型可為雙層錠劑，其中緩慢地釋放一或多種活性成份。在一個態樣中，在本發明之醫藥組合物及醫藥劑型中，SGLT-2抑制劑，例如式(I)化合物，例如式(I.9)化合物或其結晶形式(I.9X)、或配藥(例如，雙胍，例如二甲雙胍，例如鹽酸二甲雙胍)係按時間釋放。

在另一態樣中，在本發明之醫藥組合物及醫藥劑型中，SGLT-2抑制劑，例如式(I)化合物，例如式(I.9)化合物或其結晶形式(I.9X)、及配藥(例如，雙胍，例如二甲雙胍，例如鹽酸二甲雙胍)係按時間釋放。

在本發明之醫藥組合物及醫藥劑型中，SGLT-2抑制劑，例如式(I)化合物，例如式(I.9)化合物或其結晶形式(I.9X)較佳地具有至少90%的各個活性醫藥成份之粒徑小於200

μm 即 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ 、更佳地 $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 之粒徑分佈(較佳地以體積計)。更佳地，粒徑分佈使得 $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 、更佳地 $X_{90} \leq 90 \mu\text{m}$ 、甚至更佳地 $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$ 。另外，粒徑分佈較佳地使得 $X_{90} > 1 \mu\text{m}$ 、更佳地 $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$ 、最佳地 $X_{90} \geq 10 \mu\text{m}$ 。因此，較佳之粒徑分佈使得 $1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$ ，具體而言 $1 \mu\text{m} < X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 、更佳地 $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 、甚至更佳地 $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 、甚至更佳地 $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 。SGLT-2抑制劑之粒徑分佈的較佳實例係 $20 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ 。可發現，包含化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)且粒徑分佈如上文所指明之醫藥組合物表現出期望特性(例如，與溶解、含量均勻性、產量或諸如此類有關)。所指明粒徑特性係藉由雷射繞射方法，具體而言小角雷射光散射即Fraunhofer繞射來測定。或者，粒徑特性亦可藉由顯微鏡方法(例如電子顯微鏡方法或掃描電子顯微鏡方法)來測定。藉由不同技術所測定之粒徑分佈的結果可彼此相關聯。

二甲雙胍HCl部分之最優化調配物：

本發明另一目的係提供本發明醫藥組合物之二甲雙胍HCl部分的經改良調配物。

對於二甲雙胍HCl部分而言，高藥物載量作為首要因素對於達成合理的小錠劑大小係有利的。

因而，已發現，本發明錠劑之二甲雙胍HCl的藥物載量及可壓實性(壓縮力-抗碎強度特性)可藉由用水溶性聚合物，具體而言共聚維酮表面處理二甲雙胍HCl而改良。

可對包括聚乙烯醇(PVA)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、聚維酮(PVP)及共聚維酮在內之數種水溶性聚合物進行測試以改良可壓實性(壓縮力-抗碎強度特性)。結果，PVA在可壓實性方面表現出最佳效果，但可製造性可能會由於流化床製粒期間之黏附問題而較差。更進一步而言，由於PVA對本發明某些SGLT-2抑制劑之穩定性具有負面影響，因此最後可能不選擇PVA。

調配物最優化研究已確定藉由用水溶性聚合物共聚維酮表面處理二甲雙胍HCl使得二甲雙胍HCl之藥物載量超過83%且抗碎強度得到改良之組合物。

因此，最後，選擇共聚維酮且有利地產生穩定的調配物且製粒溶液之黏度足夠低以製備水溶液並藉由流化床製粒機操作噴霧。

當本發明涉及需要治療或預防之患者時，其主要係關於人類治療及預防，但該醫藥組合物亦可相應用於哺乳動物獸醫學。在本發明範疇中，成年患者較佳係年齡為18歲或更大之人類。

如上文所述，藉由投與本發明醫藥組合物且具體而言鑒於其中SGLT2抑制劑之SGLT2抑制活性，過量之血液葡萄糖經由患者之尿排泄，因此不可能造成重量增加或甚至可能達成體重減輕。因此，本發明之治療或預防較佳適於彼等需要該治療或預防且經診斷患有一種或多種選自由以下組成之群之病況的患者：超重及肥胖症，具體而言I級肥

胖症、II級肥胖症、III級肥胖症、內臟性肥胖症及腹型肥胖症。另外，本發明之治療或預防較佳適於彼等禁忌重量增加之患者。與對應單一療法或僅使用組合配藥中之兩者的療法相比，對於更高數量之患者及更長治療性治療之時間而言，本發明之醫藥組合物以及方法可將HbA1c值降至期望目標範圍內，例如<7%且較佳<6.5%。

本發明醫藥組合物且具體而言其中之SGLT2抑制劑展示極佳之血糖控制功效，具體而言鑒於減少空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血紅素(HbA1c)。藉由投與本發明醫藥組合物，可達成等於或大於較佳0.5%、甚至更佳等於或大於1.0%之HbA1c減少且該減少尤佳在1.0%至2.0%範圍內。

此外，本發明方法及/或用途較佳適用於彼等顯示一種、兩種或更多種以下病況之患者：

- (a) 空腹血液葡萄糖或血清葡萄糖濃度大於110 mg/dL，具體而言大於125 mg/dL；
- (b) 餐後血漿葡萄糖等於或大於140 mg/dL；
- (c) HbA1c值等於或大於6.5%，具體而言等於或大於7.0%，尤其等於或大於7.5%，甚至更具體而言等於或大於8.0%。

本發明亦揭示該醫藥組合物之用途，其用於改善患有2型糖尿病或顯示前期糖尿病最初病徵之患者之血糖控制。因此，本發明亦包括糖尿病預防。因此，若一出現上文所提及前期糖尿病病徵之一即使用本發明醫藥組合物來改善

血糖控制，則可延遲或防止明顯2型糖尿病發作。

此外，本發明醫藥組合物尤其適於治療具有胰島素依賴性之患者，即經胰島素或胰島素衍生物或胰島素替代物或包含胰島素或其衍生物或替代物之調配物治療或原本欲經該等治療或需要使用該等治療之患者。該等患者包括患有2型糖尿病之患者及患有1型糖尿病之患者。

因此，根據本發明之一較佳實施例，提供一種為有此需要之患者改善血糖控制及/或減少空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血紅素HbA1c之方法，該患者經診斷患有葡萄糖耐受不良(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、患有胰島素抗性、患有代謝症候群及/或患有2型或1型糖尿病，該方法之特徵在於向該患者投與上文及下文所定義SGLT2抑制劑。

根據本發明之另一較佳實施例，提供一種改善患有2型糖尿病之患者，具體而言成年患者之血糖控制的方法作為飲食及運動之輔助。

因此，本發明方法及/或用途較佳適用於彼等顯示一種、兩種或更多種以下病況之患者：

- (a) 僅用飲食及運動不能充分控制血糖；
- (b) 儘管用二甲雙胍之經口單一療法，具體而言儘管以最大耐受劑量之二甲雙胍的經口單一療法仍不能充分控制血糖；
- (c) 儘管用另一抗糖尿病藥劑之經口單一療法，具體而言儘管以最大耐受劑量之其他抗糖尿病藥劑的經口單一

療法仍不能充分控制血糖；

藉由投與本發明 SGLT2 抑制劑來降低血液葡萄糖濃度係非胰島素依賴性的。因此，本發明醫藥組合物尤其適於治療經診斷患有一或多種以下病況之患者：

- 胰島素抗性、
- 高胰島素血症、
- 前期糖尿病、
- 2 型糖尿病，尤其患有晚期 2 型糖尿病、
- 1 型糖尿病。

此外，本發明醫藥組合物尤其適於治療經診斷患有一種或多種以下病況之患者：

- (a) 肥胖症(包括 I、II 及 / 或 III 級肥胖症)、內臟性肥胖症及 / 或腹型肥胖症，
- (b) 甘油三酸酯血液濃度 ≥ 150 mg/dL，
- (c) 在女性患者中 HDL-膽固醇血液濃度 < 40 mg/dL 且在男性患者中 < 50 mg/dL，
- (d) 收縮血壓 ≥ 130 mm Hg 且舒張血壓 ≥ 85 mm Hg，
- (e) 空腹血液葡萄糖濃度 ≥ 110 mg/dL。

假定經診斷患有葡萄糖耐受不良(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、患有胰島素抗性及 / 或患有代謝症候群之患者經受發生諸如心肌梗塞、冠心病、心功能不全、血栓栓塞事件等心血管疾病之風險增加。本發明血糖控制可使得心血管風險降低。

本發明之醫藥組合物呈現良好安全特性。因此，本發明

之治療或預防在彼等禁忌用諸如二甲雙胍等另一抗糖尿病藥物之單方療法及/或對治療劑量之該等藥物具有不耐性之患者中係較佳可行的。具體而言，本發明之治療或預防在彼等顯示或具有較高之一或多種以下病症風險之患者中係較佳可行的：腎功能不全或腎疾病、心臟病、心臟衰竭、肝臟疾病、肺疾病、分解代謝狀況(catabolytic state)及/或乳酸酸中毒危險，或妊娠或哺乳期間之女性患者。

此外，可以發現投與本發明醫藥組合物可造成無風險或低風險低血糖症。因此，本發明之治療或預防在彼等顯示或具有較高之低血糖症風險之患者中亦是較佳可行的。

本發明醫藥組合物尤其適於上文及下文所述疾病及/或病況之長期治療或預防，具體而言適於患有2型糖尿病之患者之長期血糖控制。

上文及下文所用之術語「長期的」表示患者之治療或投與在長於12週、較佳長於25週，甚至更佳長於1年之時間段內。

因此，本發明之尤佳實施例提供一種在患有2型糖尿病之患者中，尤其在患有晚期2型糖尿病之患者中，具體而言在另外經診斷患有超重、肥胖症(包括I級、II級及/或III級肥胖症)、內臟性肥胖症及/或腹型肥胖症之患者中治療(較佳口服治療)以改善(尤其長期改善)血糖控制之方法。

應瞭解，擬投與至患者及用於本發明治療或預防所需要之本發明醫藥組合物的量將隨投與途徑、需要治療或預防

之病況的性質及嚴重性、患者年齡、重量及病況、伴隨藥物而有所變化且將最終由主治醫師確定。然而，一般而言，醫藥組合物或劑型中所包括本發明之SGLT2抑制劑及配藥的量足以藉由其投而可改善欲治療患者之血糖控制。

在下文中闡述欲用於本發明醫藥組合物及方法及用途中之SGLT2抑制劑及配藥之量的較佳範圍。該等範圍係指就約70 kg體重之成年患者，具體而言人類而言每天擬投與之量且可針對每天投與2、3、4或更多次及針對其他投與途徑及針對患者年齡相應調整。

在本發明範疇內，該醫藥組合物較佳經口投與。亦可採用其他投與形式且將該等投與形式闡述於下文中。較佳地，包含SGLT2抑制劑及配藥之一或多種劑型係口服或通常已眾所周知。

以單獨或多劑型、較佳以含多個部分的套組之形式存在的醫藥組合物可用於組合療法以靈活適應患者之個體治療需要。

根據第一實施例中，較佳之含多個部分之套組包含含有劑型之容器，該劑型包含SGLT2抑制劑及配藥及至少一種醫藥上可接受之載劑。

本發明之又一態樣係製造品，其包含以本發明單獨劑型存在之醫藥組合物及包含該等單獨劑型擬組合或交替投與之說明書的標籤或包裝插頁。

根據第一實施例，製造品包含(a) 本發明醫藥組合物及(b) 標籤或包裝插頁，其包含擬投與藥劑之說明書。

本發明醫藥組合物之期望劑量可方便地以每天一次或以適當間隔投與之分開劑量(例如每天兩次、三次或更多次劑量)形式提供。

該醫藥組合物可調配成供經口、經直腸、經鼻、局部(包括含服及經舌下)、經皮、經陰道或非經腸(包括肌內、皮下及靜脈內)投與之液體或固體形式或適於藉由吸入或吹入投與之形式。經口投與較佳。該等調配物可(若合適)方便地以離散劑型提供且可藉由製藥技術中所熟知之任何方法製備。所有方法包括使活性成份與一或多種醫藥上可接受之載劑(如液體載劑或微細固體載劑或二者)結合，且隨後(若需要)使產物成形為期望調配物之步驟。

該醫藥組合物可調配成以下形式：錠劑、顆粒、細顆粒、粉劑、膠囊、膜衣錠、軟膠囊、丸劑、口服溶液、糖漿、無水糖漿、咀嚼錠劑、口含錠、泡騰錠劑、滴劑、懸浮液、即溶錠劑、口服快速分散錠劑等。

該醫藥組合物及劑型較佳包含一種或多種醫藥上可接受之載劑，該等載劑必須在與調配物其他成份相容意義上為「可接受的」且對其接受者無害。醫藥上可接受之載劑之實例已為熟習此項技術者所熟知。

適於經口投與之醫藥組合物可方便地以如下形式提供：離散單位，例如各自含有預定量活性成份之膠囊(包括軟明膠膠囊)、藥丸或錠劑；粉劑或顆粒；溶液、懸浮液或乳液，例如糖漿、醃劑或自乳化遞送系統(SEDDS)。該等活性成份亦可以大丸劑、藥糖劑或膏糊形式存在。適於經

口投與之錠劑及膠囊可含有諸如結合劑、填充劑、潤滑劑、崩解劑或潤濕劑等慣用賦形劑。錠劑可按照業內熟知方法加以包膜。口服液體製劑可呈(例如)水性或油性懸浮液、溶液、乳液、糖漿或酏劑形式，或可以乾燥產品提供以在使用前與水或其他適宜媒劑配合。該等液體製劑可含有諸如懸浮劑、乳化劑、非水性媒劑(其可包括食用油)或防腐劑等慣用添加劑。

本發明醫藥組合物亦可經調配用於非經腸投與(例如，藉由注射，例如濃注或連續輸注)，且可以單位劑型提供於安瓿瓶、預填充注射器、小容量輸液管中或於含有所添加防腐劑之多劑量容器中。該等組合物可呈諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液等形式，且可含有諸如懸乳劑、穩定劑及/或分散劑等調配劑。或者，該等活性成份可為藉由無菌固體無菌分離或藉由自溶液凍乾所獲得之粉末形式，以在使用前與適宜媒劑(例如無菌無熱原水)配合。

適於經直腸投與之醫藥組合物(其中載劑為固體載劑)最佳以單位劑量栓劑形式提供。適宜載劑包括可哥脂及其他業內常用物質，且栓劑可方便地藉由將該(等)活性化合物與經軟化或熔融載劑混合繼而在模具中冷卻且成形來製備。

本發明之醫藥組合物及方法在治療及預防上文所述彼等疾病及病況中顯示有利效果。有利效果可見於(例如)功效、劑量濃度、劑量頻率、藥物效應動力學特性、藥物代謝動力學特性、較少不利效果、方便性、順從性等態樣。

製造本發明SGLT2抑制劑及其前藥之方法已為熟習此項

技術者所知。有利地，本發明化合物可使用包括上文所引用專利申請案在內之文獻中所述合成方法製備。較佳製造方法闡述於WO 2006/120208及WO 2007/031548中。就化合物(I.9)而言，有利結晶形式闡述於國際專利申請案WO 2006/117359中，其全文以引用方式併入本文中。

活性成份可以醫藥上可接受之鹽形式存在。醫藥上可接受之鹽包括(但不限於，例如)諸如鹽酸、硫酸及磷酸等無機酸鹽；諸如草酸、乙酸、檸檬酸、蘋果酸、苯甲酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、琥珀酸及麩胺酸等有機羧酸鹽及諸如甲烷磺酸及對甲苯磺酸等有機磺酸鹽。該等鹽可藉由在溶劑及分解劑中以適當量及比率將該化合物與酸組合形成。其亦可藉由自其他鹽形式陽離子或陰離子交換獲得。

活性成份或其醫藥上可接受之鹽可以溶劑化物(例如水合物或醇加合物)形式存在。

在本發明範疇內之任何上文所提及之醫藥組合物及方法可藉由業內已知動物模型予以測試。在下文中闡述適於評價本發明醫藥組合物及方法之藥理學相關特性之活體內實驗。

可在患有遺傳性高胰島素血症或糖尿病之動物(如db/db小鼠、ob/ob小鼠、Zucker Fatty (fa/fa)大鼠或Zucker Diabetic Fatty (ZDF)大鼠)中對本發明醫藥組合物及方法予以測試。另外，其可在患有用實驗方法誘導之糖尿病動物(如預先經鏈尿黴素處理之HanWistar或Sprague Dawley大鼠)中予以測試。

本發明之血糖控制效果可在上述動物模型中單次投與後於口服葡萄糖耐量測試中予以測試。在禁食過夜動物中，於口服葡萄糖激發後對血液葡萄糖時程進行追蹤。例如，與另一單一療法相比，本發明之醫藥組合物可顯著改善葡萄糖漂移，表現為峰葡萄糖濃度降低或葡萄糖AUC降低。另外，在多次給藥後於上述動物模型中，可藉由量測血液中之HbA1c值測定血糖控制效果。例如，與另一單一療法相比或與雙組合療法相比，本發明醫藥組合物顯著降低HbA1c。

本發明治療對胰島素改善之獨立性可在單次給藥後於上文所述動物模型之口服葡萄糖耐量測試中顯示。在禁食過夜動物中，於葡萄糖激發後對血漿胰島素時程進行追蹤。

單次或多次給藥後藉由本發明治療增加之活性GLP-1濃度可藉由量測上文所述禁食中或餐後動物模型血漿中之彼等濃度來測定。同樣，血漿中胰高血糖素濃度之降低亦可在相同條件下予以量測。

本發明SGLT2抑制劑及配藥對 β 細胞再生及新生之效果可在上文所述動物模型中於多次給藥後藉由量測胰腺胰島素含量增加、或藉由在對胰腺部分進行免疫組織化學染色後藉由形態學分析量測所增加之 β 細胞量、或藉由量測經分離胰島中增加之葡萄糖刺激的胰島素分泌予以測定。

本發明之範疇並不限於本文所述具體實施例。除本文所述之彼等以外，彼等熟習此項技術者根據本發明揭示內容應可明瞭本發明各種修改。該等修改意欲屬於隨附權利要

求的範疇。

本文所引用之所有專利申請案之全文皆以引用方式併入本文中。

由以下實例可明瞭本發明其他實施例、特徵及優點。以下實例以舉例方式用來闡釋本發明原理而非對其進行限定。

實例

1. 單層錠劑

用於本發明 SGLT-2 抑制劑 (化合物 (I.9)、或化合物 (I.9) 之結晶形式 (I.9X)) + 二甲雙胍 HCl FDC (經包膜錠劑) 之單層錠劑之組成的實例示於表 1 中。

表 1：SGLT-2 抑制劑 + 二甲雙胍 HCl FDC 單層錠劑之組成的實例

成份	劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl), mg					
	12.5 / 500		12.5 / 850		12.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)	12.50	2.11	12.50	1.25	12.50	1.06
鹽酸二甲雙胍	500.0	84.76	850.0	85.0	1000.0	84.75
玉米澱粉	22.63	3.83	44.5	4.45	57.7	4.89
共聚維酮	47.2	8.0	80.0	8.0	94.4	8.0
膠態無水二氧化矽	2.95	0.5	5.0	0.5	5.9	0.5
硬脂酸鎂	4.72	0.8	8.0	0.8	9.44	0.80
總質量(錠劑核)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羥丙基甲基纖維素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
滑石粉	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化鈦	2.76	23.00	3.68	24.00	4.14	24.00
氧化鐵黑	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
氧化鐵紅	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
總質量(包膜)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
總質量(包衣錠劑)	602.00		1016.00		1198.00	

表1雙：SGLT-2抑制劑+二甲雙胍HCl FDC單層錠劑之組成的實例

成份	劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl)，mg					
	12.5 / 500		12.5 / 850		12.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9)或化合物(I.9) 之結晶形式(I.9X)	12.50	2.12	12.50	1.25	12.50	1.06
鹽酸二甲雙胍	500.0	84.75	850.0	85.0	1000.0	84.75
玉米澱粉	22.63	3.83	44.5	4.45	57.76	4.89
共聚維酮	47.2	8.0	80.0	8.0	94.4	8.0
膠態無水二氧化矽	2.95	0.5	5.0	0.5	5.9	0.5
硬脂酸鎂	4.72	0.8	8.0	0.8	9.44	0.80
總質量(錠劑核)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羥丙基甲基纖維素2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
Macrogol 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
滑石粉	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化鈦	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
氧化鐵黑	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
氧化鐵紅	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
總質量(包膜)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
總質量(包衣錠劑)	602.00		1016.00		1198.00	

表1a：SGLT-2抑制劑+二甲雙胍HCl FDC單層錠劑之組成的實例

成份	劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl)，mg					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9)或化合物(I.9) 之結晶形式(I.9X)	5.00	0.85	5.00	0.50	5.00	0.42
鹽酸二甲雙胍	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
玉米澱粉	30.13	5.09	52.00	5.20	65.26	5.53
共聚維酮	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
膠態無水二氧化矽	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
硬脂酸鎂	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
總質量(錠劑核)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羥丙基甲基纖維素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
滑石粉	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00

二氧化鈦	2.76	23.00	3.68	24.00	4.14	24.00
氧化鐵黑	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
氧化鐵紅	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
總質量(包膜)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
總質量(包衣錠劑)	602.00		1016.00		1198.00	

表 1a 雙：SGLT-2 抑制劑 + 二甲雙胍 HCl FDC 單層錠劑之組成的實例

成份	劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl), mg					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9)或化合物(I.9) 之結晶形式(I.9X)	5.00	0.85	5.00	0.50	5.00	0.42
鹽酸二甲雙胍	500.0	84.75	850.00	85.00	1000.00	84.75
玉米澱粉	30.13	5.10	52.00	5.20	65.26	5.53
共聚維酮	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
膠態無水二氧化矽	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
硬脂酸鎂	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
總質量(錠劑核)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羥丙基甲基纖維素2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
Macrogol 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
滑石粉	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化鈦	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
氧化鐵黑	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
氧化鐵紅	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
總質量(包膜)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
總質量(包衣錠劑)	602.00		1016.00		1198.00	

表 1aa：SGLT-2 抑制劑 + 二甲雙胍 HCl FDC 單層錠劑之組成的實例

成份	劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl), mg					
	12.5 / 500		12.5 / 850		12.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9)或化合物(I.9) 之結晶形式(I.9X)	12.50	2.12	12.50	1.25	12.50	1.06
鹽酸二甲雙胍	500.0	84.75	850.0	85.0	1000.0	84.75
玉米澱粉	22.63	3.83	44.5	4.45	57.76	4.89
共聚維酮	47.2	8.0	80.0	8.0	94.4	8.0

膠態無水二氧化矽	2.95	0.5	5.0	0.5	5.9	0.5
硬脂酸鎂	4.72	0.8	8.0	0.8	9.44	0.80
總質量(錠劑核)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羥丙基甲基纖維素2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
Macrogol 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
滑石粉	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化鈦	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
氧化鐵黑	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
氧化鐵紅	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
總質量(包膜)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
總質量(包衣錠劑)	602.00		1016.00		1198.00	

表 1ab：SGLT-2抑制劑+ 二甲雙胍HCl FDC單層錠劑之組成的實例

成份	劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl), mg					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9)或化合物(I.9)之 結晶形式(I.9X)	5.00	0.85	5.00	0.50	5.00	0.42
鹽酸二甲雙胍	500.0	84.75	850.00	85.00	1000.00	84.75
玉米澱粉	30.13	5.10	52.00	5.20	65.26	5.53
共聚維酮	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
膠態無水二氧化矽	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
硬脂酸鎂	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
總質量(錠劑核)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羥丙基甲基纖維素2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
Macrogol 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
滑石粉	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化鈦	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
氧化鐵黑	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
氧化鐵紅	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
總質量(包膜)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
總質量(包衣錠劑)	602.00		1016.00		1198.00	

表 1b：SGLT-2抑制劑+ 二甲雙胍HCl FDC單層錠劑之組成的實例

成份	劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl) , mg					
	1.25 / 500		1.25 / 850		1.25 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9)或化合物(I.9)之 結晶形式(I.9X)	1.25	0.21	1.25	0.125	1.25	0.10
鹽酸二甲雙胍	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
玉米澱粉	33.88	5.73	55.75	5.575	69.01	5.85
共聚維酮	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
膠態無水二氧化矽	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
硬脂酸鎂	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
總質量(錠劑核)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羥丙基甲基纖維素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
滑石粉	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化鈦	2.76	23.00	3.68	24.00	4.14	24.00
氧化鐵黑	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
氧化鐵紅	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
總質量(包膜)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
總質量(包衣錠劑)	602.00		1016.00		1198.00	

表 1b雙：SGLT-2抑制劑+ 二甲雙胍HCl FDC單層錠劑之組成的實例

成份	劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl) , mg					
	1.25 / 500		1.25 / 850		1.25 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9)或化合物(I.9)之 結晶形式(I.9X)	1.25	0.21	1.25	0.125	1.25	0.10
鹽酸二甲雙胍	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
玉米澱粉	33.88	5.73	55.75	5.575	69.01	5.85
共聚維酮	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
膠態無水二氧化矽	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
硬脂酸鎂	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
總質量(錠劑核)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羥丙基甲基纖維素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
滑石粉	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化鈦	2.52	21.00	3.36	21.00	3.78	21.00
氧化鐵黑	0.24	2.00	0.32	2.00	0.36	2.00

氧化鐵紅	0.24	2.00	0.32	2.00	0.36	2.00
總質量(包膜)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
總質量(包衣錠劑)	602.00		1016.00		1198.00	

表 1c：具有 MCC 之 SGLT-2 抑制劑 + 二甲雙胍 HCl FDC 單層錠劑之組成的實例

成份	劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl), mg					
	1.25 / 500		1.25 / 850		1.25 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9)或化合物(I.9)之 結晶形式(I.9X)	1.25	0.21	1.25	0.125	1.25	0.10
鹽酸二甲雙胍	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
微晶纖維素	33.88	5.73	55.75	5.575	69.01	5.85
共聚維酮	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
膠態無水二氧化矽	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
硬脂酸鎂	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
總質量(錠劑核)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羥丙基甲基纖維素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
滑石粉	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化鈦	2.76	23.00	3.68	23.00	4.14	23.00
氧化鐵黑	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
氧化鐵紅	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
總質量(包膜)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
總質量(包衣錠劑)	602.00		1016.00		1198.00	

表 1d：具有 MCC 之 SGLT-2 抑制劑 + 二甲雙胍 HCl FDC 單層錠劑之組成的實例

成份	劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl), mg					
	12.5 / 500		12.5 / 850		12.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
化合物(I.9)或化合物(I.9)之 結晶形式(I.9X)	12.50	2.11	12.50	1.25	12.50	1.06
鹽酸二甲雙胍	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
微晶纖維素	22.63	3.83	44.50	4.45	57.70	4.89
共聚維酮	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
膠態無水二氧化矽	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
硬脂酸鎂	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80

總質量(錠劑核)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
羥丙基甲基纖維素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
滑石粉	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
二氧化鈦	2.76	23.00	3.68	23.00	4.14	23.00
氧化鐵黑	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
氧化鐵紅	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
總質量(包膜)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
總質量(包衣錠劑)	602.00		1016.00		1198.00	

表 1e：SGLT-2 抑制劑 + 二甲雙胍 HCl FDC 單層錠劑之組成的實例

劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl)，mg			
材料	mg/錠劑 (和)		
化合物(I.9)或化合物(I.9)之 結晶形式(I.9X)	5.000 mg	5.000 mg	5.000 mg
經研磨之二甲雙胍HCl	500.000 mg	850.000 mg	1000.000 mg
未經乾燥之玉米澱粉	30.130 mg	54.721 mg	65.260 mg
共聚維酮	47.200 mg	80.240 mg	94.400 mg
水，經純化*	175.000 mg	297.500 mg	350.000 mg
膠態無水二氧化矽	2.950 mg	5.015 mg	5.900 mg
硬脂酸鎂	4.720 mg	8.024 mg	9.440 mg
總量(核)	590.000 mg	1003.000 mg	1180.000 mg
羥丙基甲基纖維素2910	6.000 mg	8.500 mg	9.500 mg
Macrogol 400	0.600 mg	0.850 mg	0.950 mg
二氧化鈦	2.880 mg	4.216 mg	3.990 mg
滑石粉	2.400 mg	3.400 mg	3.800 mg
氧化鐵黑	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
氧化鐵紅	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
水，經純化*	84.000 mg	119.000 mg	133.000 mg
總量(經包膜錠劑)	602.000 mg	1020.000 mg	1199.000 mg
* 在處理期間去除，在最終產物中不出現。			
顏色名稱(或劑量濃度 之間之變色)	淺灰褐色至淺灰 紅寶石色	粉白色	深灰褐色至深灰 紅寶石色

劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl), mg			
材料	mg/錠劑 (和)		
	化合物(I.9)或化合物(I.9) 之結晶形式(I.9X)	12.500 mg	12.500 mg
經研磨之二甲雙胍HCl	500.000 mg	850.000 mg	1000.000 mg
未經乾燥之玉米澱粉	22.630 mg	47.221 mg	57.760 mg
共聚維酮	47.200 mg	80.240 mg	94.400 mg
水, 經純化*	175.000 mg	297.500 mg	350.000 mg
膠態無水二氧化矽	2.950 mg	5.015 mg	5.900 mg
硬脂酸鎂	4.720 mg	8.024 mg	9.440 mg
總量(核)	590.000 mg	1003.000 mg	1180.000 mg
羥丙基甲基纖維素2910	6.000 mg	8.500 mg	9.500 mg
Macrogol 400	0.600 mg	0.850 mg	0.950 mg
二氧化鈦	2.880 mg	4.216 mg	3.990 mg
滑石粉	2.400 mg	3.400 mg	3.800 mg
氧化鐵黑	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
氧化鐵紅	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
水, 經純化*	84.000 mg	119.000 mg	133.000 mg
總量(經包膜錠劑)	602.000 mg	1020.000 mg	1199.000 mg
* 在處理期間去除, 在最終產物中不出現。			
顏色名稱(或劑量濃度 之間之變色)	淺灰褐色至淺灰 紅寶石色	粉白色	深灰褐色至深灰 紅寶石色

劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl), mg			
材料	5/500	5/850	5/1000
化合物(I.9)或化合物(I.9)之結 晶形式(I.9X)	0.85%	0.50%	0.42%
經研磨之二甲雙胍HCl	84.75%	84.75%	84.75%
未經乾燥之玉米澱粉	5.11%	5.46%	5.53%
共聚維酮	8.00%	8.00%	8.00%
水, 經純化*			
膠態無水二氧化矽	0.50%	0.50%	0.50%
硬脂酸鎂	0.80%	0.80%	0.80%
總量(核)	100.00%	100.00%	100.00%
羥丙基甲基纖維素2910	50.00%	50.00%	50.00%
Macrogol 400	5.00%	5.00%	5.00%
二氧化鈦	24.00%	24.80%	21.00%

滑石粉	20.00%	20.00%	20.00%
氧化鐵黑	0.50%	0.10%	2.00%
氧化鐵紅	0.50%	0.10%	2.00%
水，經純化*			
總量(經包膜錠劑)	100.00%	100.00%	100.00%
* 在處理期間去除，在最終產物中不出現。			

劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl)，mg			
材料	12.5/500	12.5/850	12.5/1000
化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)	2.12%	1.25%	1.06%
經研磨之二甲雙胍HCl	84.75%	84.75%	84.75%
未經乾燥之玉米澱粉	3.84%	4.71%	4.89%
共聚維酮	8.00%	8.00%	8.00%
水，經純化*			
膠態無水二氧化矽	0.50%	0.50%	0.50%
硬脂酸鎂	0.80%	0.80%	0.80%
總量(核)	100.00%	100.00%	100.00%
羥丙基甲基纖維素2910	50.00%	50.00%	50.00%
Macrogol 400	5.00%	5.00%	5.00%
二氧化鈦	24.00%	24.80%	21.00%
滑石粉	20.00%	20.00%	20.00%
氧化鐵黑	0.50%	0.10%	2.00%
氧化鐵紅	0.50%	0.10%	2.00%
水，經純化*			
總量(經包膜錠劑)	100.00%	100.00%	100.00%
* 在處理期間去除，在最終產物中不出現。			

可使用 SGLT-2 抑制劑之寬劑量範圍，例如，1.25 mg、5 mg 或 12.5 mg，在此情形下調節黏結劑玉米澱粉或微晶纖維素之量。可使用微晶纖維素代替玉米澱粉。在製造程式之其他說明中，僅闡述玉米澱粉。

製造程式(單層錠劑)：

本發明 SGLT-2 抑制劑(例如化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)) + 二甲雙胍 HCl FDC 單層錠劑係藉由流化床製粒過程及慣用製錠過程採用旋轉壓製機來產生。二甲

雙胍HCl及玉米澱粉、SGLT-2抑制劑可作為粉末添加並實施預混合、然後藉由對由共聚維酮(Kollidon VA64)、及純水構成之「製粒液體」噴霧、或使其直接分散於「製粒液體」中來實施流化床製粒。或者，將粉末形式之SGLT-2抑制劑與二甲雙胍-HCl及玉米澱粉一起添加至流化床製粒機中。在流化床製粒完成後，用適宜篩網篩選顆粒。將經篩選顆粒與膠態無水二氧化矽(Aerosil 200)及作為潤滑劑之硬脂酸鎂摻和。使用慣用旋轉壓錠機將最終混合物壓縮成錠劑。

可藉由含有作為成膜劑之羥丙基甲基纖維素、作為增塑劑之丙二醇、作為助滑劑之滑石粉及顏料氧化鐵黑、紅、黃及紅/黃/黑之混合物及二氧化鈦之含水包膜懸浮液對錠劑核實施包膜。

單層錠劑之較佳製造方法的更具體的敘述性說明：

a) 在配藥之前使用網眼大小為0.5 mm至1 mm之篩網篩選二甲雙胍HCl及玉米澱粉。

b) 在環境溫度下用推進式混合器將化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)及最後共聚維酮分別溶於、分散於純水中以產生「製粒液體」。

c) 將二甲雙胍HCl及玉米澱粉吸入適宜流化床製粒機之室內並預熱升高至約36°C之目標產物溫度。視情況預加熱。或者，將化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)及二甲雙胍-HCl及玉米澱粉吸入適宜流化床製粒機之室內。

d) 在達到目標產物溫度後，立即在乾燥條件下將「製粒液體」噴霧成混合物供流化床製粒以避免在製粒期間阻塞。

e) 噴霧結束時，將所產生顆粒在約70°C入口空氣溫度下乾燥直至達到所期望LOD值(即1-3%，例如0.8-2%)。

f) 使用網眼大小為0.5 mm至1.0 mm之篩網篩選顆粒。

g) 用適宜摻和機摻和經篩選顆粒及膠態無水二氧化矽(Aerosil 200)。在使用之前應預先篩選Aerosil 200，且一小部分篩選顆粒通過0.8毫米篩。

h) 使硬脂酸鎂穿過0.8 mm篩網並添加至顆粒中。隨後，藉由在自由降落摻和機中最後摻和來產生「最後摻合物」。

i) 用旋轉壓製機將「最後摻合物」壓縮成錠劑。

j) 用高剪切均勻混合器將二氧化鈦、聚乙二醇或丙二醇及氧化鐵(黃、紅、黑或其混合物)分散於純水中。隨後，添加羥丙基甲基纖維素及滑石粉並在環境溫度下用均勻混合器及推進式混合器分散以產生「包衣懸浮液」。

k) 用「包衣懸浮液」對錠劑核實施包衣至目標重量增加以產生「經包膜錠劑」。在使用之前應再次攪拌「包衣懸浮液」且在包衣(噴霧)過程期間保持緩慢攪拌。

單層錠劑之替代性製造方法的更具體的敘述性說明：

a) 在稱重之前使用網眼大小為0.5 mm至1 mm之篩網篩選二甲雙胍HCl。

b) 在環境溫度下採用推進式混合器將共聚維酮溶於純水

中以產生「製粒液體」。

- c) 添加至容器中，隨後在流化床製粒機中與二甲雙胍HCl及玉米澱粉摻和。
- d) 在乾燥條件下將「製粒液體」噴霧成混合物供流化床製粒以避免在製粒期間黏附。
- e) 噴霧結束時，將所得顆粒在70°C至80°C下乾燥直至達到所期望LOD值(即1-3%，例如0.8-2%)，以防LOD大於2%。
- f) 使用網眼大小為0.5 mm至1.0 mm之篩網篩選顆粒。
- g) 用適宜摻和機摻和經篩選顆粒及膠態無水二氧化矽(Aerosil 200)。在使用之前應使用0.5 mm篩網篩選Aerosil 200。
- h) 使硬脂酸鎂穿過0.5 mm篩網並添加至顆粒中。隨後，藉由在摻和機中最後摻和來產生「最後摻合物」。
- i) 用旋轉壓製機將「最後摻合物」壓縮成錠劑。
- j) 用推進式混合器將羥丙基甲基纖維素及聚乙二醇或丙二醇溶於純水中。用均勻混合器將滑石粉、二氧化鈦及氧化鐵(黃、紅及/或黑及其混合物)分散於純水中。將懸浮液添加至羥丙基甲基纖維素溶液中，隨後用推進式混合器在環境溫度下混合以產生「包衣懸浮液」。
- k) 用「包衣懸浮液」對錠劑核實施包衣至目標重量增加以產生「經包膜錠劑」。在使用之前應再次攪拌「包衣懸浮液」且在包衣(噴霧)過程期間保持緩慢攪拌。

2. 雙層錠劑

用於本發明 SGLT-2 抑制劑(化合物(I.9)、或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X))+ 二甲雙胍 HCl FDC(經包膜錠劑)之雙層錠劑之組成的實例示於表 2 中。

表 2：SGLT-2 抑制劑+二甲雙胍 HCl 雙層錠劑之組成的實例

成份	劑量濃度(SGLT-2抑制劑/ 二甲雙胍HCl), mg			劑量濃度(SGLT-2抑制劑/ 二甲雙胍HCl), mg		
	12.5 / 500	12.5 / 850	12.5 / 1000	5 / 500	5 / 850	5 / 1000
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
SGLT-2抑制劑部分：	(300)	(300)	(400)	(325)	(325)	(425)
化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X))	12.50	12.50	12.50	5.00	5.00	5.00
乳糖單水合物	165.50	165.50	165.50	181.25	181.25	181.25
微晶纖維素	125.00	125.00	125.00	131.25	131.25	131.25
羥丙基纖維素	3.00	3.00	3.00	3.75	3.75	3.75
交聯羧甲基纖維素鈉	2.00	2.00	2.00	2.50	2.50	2.50
膠態二氧化矽	0.50	0.50	0.50	0.025	0.625	0.625
硬脂酸鎂	0.50	0.50	0.50	0.625	0.625	0.625
二甲雙胍HCl部分：	(570)	(969)	(1140)	(570)	(969)	(1140)
鹽酸二甲雙胍	500.0	850.00	1000.00	500.0	850.00	1000.00
玉米澱粉	15.00	25.50	30.00	15.00	25.50	30.00
共聚維酮	47.50	80.57	95.00	47.50	80.57	95.00
膠態無水氧化矽	2.50	4.25	5.00	2.50	4.25	5.00
硬脂酸鎂	5.00	8.50	10.00	5.00	8.50	10.00
總質量(錠劑核)	870.0	1269.0	1540.0	895.0	1494.0	1565.0
羥丙基甲基纖維素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
滑石粉	2.80	3.60	4.00	2.80	3.60	4.00
二氧化鈦	3.22	4.14	4.60	3.22	4.14	4.60
氧化鐵黑	0.14	0.18	0.20	0.14	0.18	0.20
氧化鐵紅	0.14	0.18	0.20	0.14	0.18	0.20
總質量(包膜)	14.00	18.000	20.000	14.00	18.000	20.000
總質量(包衣錠劑)	684.00	1087.00	1260.00	709.00	1112.00	1285.00

可使用 SGLT-2 抑制劑之寬劑量範圍，例如，1.25 mg、5 mg 或 12.5 mg，在此情形下調節黏結劑玉米澱粉或微晶纖維素之量。可使用微晶纖維素代替玉米澱粉。在製造程式之其他說明中，僅闡述玉米澱粉。

製造程式(雙層錠劑)：

本發明 SGLT-2 抑制劑 (例如化合物 (I.9) 或化合物 (I.9) 之結晶形式 (I.9X)) + 二甲雙胍 HCl FDC 雙層錠劑係藉由高剪切濕法製粒過程 (用於 SGLT-2 抑制劑-顆粒)、流化床製粒過程 (用於二甲雙胍 HCl-顆粒) 及雙層製錠過程採用多層旋轉壓製機來產生。

SGLT-2 抑制劑-顆粒： 活性 SGLT-2 抑制劑，藉由使用高剪切製粒機。總體製造過程由以下步驟組成：

- 1) 篩選羥丙基纖維素 (HPC)。
 - 2) 將顆粒內微晶纖維素部分、SGLT-2 抑制劑、乳糖、HPC 及交聯甲基纖維素鈉添加至製粒機。
 - 3) 將摻合物與水一起製粒。
 - 4) 在流化床乾燥器中乾燥顆粒：小於 1.5% LOD。
 - 5) 將顆粒於摻和機容器中碾磨
 - Quadro 磨機
 - Quadro 磨機篩網-18 目。
 - 6) 在翻滾式摻和機之容器中將以下物質篩分於經研磨製粒上
 - 膠態二氧化矽與篩選穿過 20-25 目之一部分顆粒外微晶纖維素的預混合物。
 - 顆粒外微晶纖維素及摻合物之其餘部分。
 - 7) 預混合硬脂酸鎂與一部分經摻和顆粒，篩分 (18 目) 於摻和機中之顆粒的其餘部分上。
- 隨後，藉由在適宜摻和機中最後摻和來產生「最後摻合

物 A」。

二甲雙胍 HCl-顆粒：二甲雙胍 HCl 及玉米澱粉，藉由使由共聚維酮 (Kollidon VA64) 及純水構成之「製粒液體」噴霧來實施流化床製粒。或者，將粉末形式之 SGLT-2 抑制劑與二甲雙胍-HCl 及玉米澱粉一起添加至流化床製粒機中。在流化床製粒完成後，用適宜篩網篩選顆粒。將經篩選顆粒與膠態無水二氧化矽 (Aerosil 200) 及作為潤滑劑之硬脂酸鎂摻和。

二甲雙胍 HCl-顆粒之製造方法的更具體的敘述性說明：

a) 在稱重之前使用網眼大小為 0.5 mm 至 1 mm 之篩網篩選二甲雙胍 HCl。

b) 在環境溫度下採用推進式混合器將共聚維酮溶於純水中以產生「製粒液體」。

c) 在乾燥條件下將「製粒液體」噴霧成混合物供流化床製粒以避免在製粒期間黏附。

d) 噴霧結束時，將所得顆粒在 70°C 至 80°C 下乾燥直至達到所期望 LOD 值 (即 0.8-2%，例如 1-2%)，以防 LOD 大於 2%。

e) 使用網眼大小為 0.5 mm 至 1.0 mm 之篩網篩選顆粒。

f) 用適宜摻和機摻和經篩選顆粒及膠態無水二氧化矽 (Aerosil 200)。在使用之前應使用 0.5 mm 篩網篩選 Aerosil 200。

g) 使硬脂酸鎂穿過 0.5 mm 篩網並添加至顆粒中。隨後，藉由在摻和機中最後摻和來產生「最後摻和物 B」。

使用多層旋轉壓製機將「最後摻和物A」及「最後摻和物B」壓縮成雙層錠劑。可藉由含有作為成膜劑之羥丙基甲基纖維素、作為增塑劑之聚乙二醇或丙二醇、作為助滑劑之滑石粉及顏料氧化鐵黃、紅、黑及其混合物及二氧化鈦之含水包膜懸浮液對錠劑核實施包膜。

對包膜製造方法的更具體的敘述性說明：

a) 用推進式混合器將羥丙基甲基纖維素及聚乙二醇或丙二醇溶於純水中。用均勻混合器將滑石粉、二氧化鈦及氧化鐵(黃、紅或黃及紅)分散於純水中。將懸浮液添加至羥丙基甲基纖維素溶液中，隨後用推進式混合器在環境溫度下混合以產生「包衣懸浮液」。

b) 用「包衣懸浮液」對錠劑核實施包衣至目標重量增加以產生「經包膜錠劑」。在使用之前應再次攪拌「包衣懸浮液」且在包衣(噴霧)過程期間保持緩慢攪拌。

3. 錠包錠或靶心錠劑

用於本發明 SGLT-2 抑制劑(化合物(I.9)、或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X))+二甲雙胍 HCl FDC(經包膜錠劑)之錠包錠或靶心錠劑之組成的實例示於表3中。

表3：化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)) + 二甲雙胍 HCl FDC錠包錠或靶心錠劑之組成的實例

成份	劑量濃度(SGLT-2抑制劑/ 二甲雙胍HCl), mg			劑量濃度(SGLT-2抑制劑/ 二甲雙胍HCl), mg		
	12.5 / 500	12.5 / 850	12.5 / 1000	5 / 500	5 / 850	5 / 1000
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
<i>SGLT-2</i> 抑制劑部分： 化合物(I.9)或化合物(I.9) 之結晶形式(I.9X))	(100)	(100)	(100)	(125)	(125)	(125)
	12.50	12.50	12.50	5.00	5.00	5.00

乳糖單水合物	65.50	65.50	65.50	81.25	81.25	81.25
微晶纖維素	25.00	25.00	25.00	31.25	31.25	31.25
羥丙基纖維素	3.00	3.00	3.00	3.75	3.75	3.75
交聯羧甲基纖維素鈉	2.00	2.00	2.00	2.50	2.50	2.50
膠態二氧化矽	0.50	0.50	0.50	0.025	0.625	0.625
硬脂酸鎂	0.50	0.50	0.50	0.625	0.625	0.625
二甲雙胍HCl部分：	(570)	(969)	(1140)	(570)	(969)	(1140)
鹽酸二甲雙胍	500.0	850.00	1000.00	500.0	850.00	1000.00
玉米澱粉	15.00	25.50	30.00	15.00	25.50	30.00
共聚維酮	47.50	80.57	95.00	47.50	80.57	95.00
膠態無水氧化矽	2.50	4.25	5.00	2.50	4.25	5.00
硬脂酸鎂	5.00	8.50	10.00	5.00	8.50	10.00
總質量(錠劑核)	670	1069	1240	695	1094.00	1265.00
羥丙基甲基纖維素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
滑石粉	2.40	3.20	3.60	2.40	3.20	3.60
二氧化鈦	2.76	3.68	4.14	2.76	3.68	4.14
氧化鐵黑	0.12	0.16	0.18	0.12	0.16	0.18
氧化鐵紅	0.12	0.16	0.18	0.12	0.16	0.18
總質量(包膜)	12.00	16.000	18.000	12.00	16.000	18.000
總質量(包衣錠劑)	682.00	1085.00	1258.00	707.00	1110.00	1283.00

可使用SGLT-2抑制劑之寬劑量範圍，例如，1.25 mg、5 mg或12.5 mg，在此情形下調節黏結劑玉米澱粉或微晶纖維素之量。可使用微晶纖維素代替玉米澱粉。在製造程式之其他說明中，僅闡述玉米澱粉。

製造程式(錠包錠或靶心錠劑)：

本發明SGLT-2抑制劑(例如化合物(I.9)或化合物(I.9之結晶形式(I.9X))+二甲雙胍HCl FDC錠包錠或靶心錠劑係藉由高剪切濕法製粒過程(用於SGLT-2抑制劑-顆粒)、旋轉壓製機(用於SGLT-2抑制劑核-錠劑)、流化床製粒過程(用於二甲雙胍HCl-顆粒)、及壓製包衣過程採用壓式包衣機來產生。

SGLT-2抑制劑-顆粒：活性SGLT-2抑制劑，藉由使用高剪

切製粒機。總體製造過程由以下步驟組成：

- 1) 篩選羥丙基纖維素(HPC)。
- 2) 將顆粒內微晶纖維素部分、SGLT-2抑制劑、乳糖、HPC及交聯甲基纖維素鈉添加至製粒機。
- 3) 將摻合物與水一起製粒。
- 4) 在流化床乾燥器中乾燥顆粒：小於1.5% LOD。
- 5) 將顆粒於摻和機容器中碾磨
 - Quadro磨機，其中篩網-18目。
- 6) 在翻滾式摻和機之容器中將以下物質篩分於經研磨製粒上
 - 膠態二氧化矽與篩選穿過20-25目之一部分顆粒外微晶纖維素的預混合物。
 - 顆粒外微晶纖維素及摻合物之其餘部分。
- 7) 預混合硬脂酸鎂與一部分經摻和顆粒，篩分(18目)於摻和機中之顆粒的其餘部分上。

隨後，藉由在自由降落摻和機中最後摻和來產生「最後摻合物」。
- 8) 用旋轉壓製機將SGLT-2抑制劑之「最後摻合物」壓縮成錠劑。

二甲雙胍HCl-顆粒：二甲雙胍HCl及玉米澱粉，藉由使由共聚維酮(Kollidon VA64)及純水構成之「製粒液體」噴霧來實施流化床製粒。或者，將粉末形式之SGLT-2抑制劑與二甲雙胍-HCl及玉米澱粉一起添加至流化床製粒機中。在流化床製粒完成後，用適宜篩網篩選顆粒。將經篩選顆粒

與膠態無水二氧化矽(Aerosil 200)及作為潤滑劑之硬脂酸鎂摻和。

二甲雙胍HCl-顆粒之製造方法的更具體的敘述性說明：

a) 在稱重之前使用網眼大小為0.5 mm至1 mm之篩網篩選二甲雙胍HCl。

b) 在環境溫度下用推進式混合器將共聚維酮溶於純水中以產生「製粒液體」。

d) 在乾燥條件下將「製粒液體」噴霧成混合物供流化床製粒以避免在製粒期間黏附。

e) 噴霧結束時，將所得顆粒在70°C至80°C下乾燥直至達到所期望LOD值(即0.8-2%，例如1-2%)，以防LOD大於2%。

f) 使用網眼大小為0.5 mm至1.0 mm之篩網篩選顆粒。

g) 用適宜摻和機摻和經篩選顆粒及膠態無水二氧化矽(Aerosil 200)。在使用之前應使用0.5 mm篩網篩選Aerosil 200。

h) 使硬脂酸鎂穿過0.5 mm篩網並添加至顆粒中。隨後，藉由在摻和機中最後摻和來產生「二甲雙胍HCl-顆粒」(最後摻和物)。

使用壓式包衣機將「SGLT-2抑制劑核-錠劑」及「二甲雙胍HCl-顆粒」壓縮成錠包錠或靶心錠劑。錠包錠與靶心錠劑之間的區別在於核錠劑的位置。

錠包錠之製造方法的更具體的敘述性說明：

a) 將一半二甲雙胍HCl-顆粒裝入模具中。

b) 將化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)核-錠劑放置於二甲雙胍HCl-顆粒表面上。

c) 用另一半二甲雙胍HCl-顆粒覆蓋核-錠劑，隨後壓縮成錠劑(錠包錠)。

靶心錠劑之製造方法的更具體的敘述性說明：

a) 將二甲雙胍HCl-顆粒裝入模具中。

b) 將化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)核-錠劑放置於模具中之二甲雙胍HCl-顆粒上，隨後壓縮成錠劑(靶心錠劑)。

可藉由含有作為成膜劑之羥丙基甲基纖維素、作為增塑劑之聚乙二醇或丙二醇、作為助滑劑之滑石粉及顏料氧化鐵黃、紅、黑及其混合物及二氧化鈦之含水包膜懸浮液對錠劑實施包膜。

對包膜製造方法的更具體的敘述性說明：

a) 用推進式混合器將羥丙基甲基纖維素及聚乙二醇或丙二醇溶於純水中。用均勻混合器將滑石粉、二氧化鈦及氧化鐵(黃、紅、黑或其混合物)分散於純水中。將懸浮液添加至羥丙基甲基纖維素溶液中，隨後用推進式混合器在環境溫度下混合以產生「包衣懸浮液」。

b) 用「包衣懸浮液」對錠劑核實施包衣至目標重量增加以產生「經包膜錠劑」。在使用之前應再次攪拌「包衣懸浮液」且在包衣(噴霧)過程期間保持緩慢攪拌。

4. 在二甲雙胍HCl錠劑上進行SGLT-2抑制劑—藥物塗層(用於裝載藥物之包膜)

本發明SGLT-2抑制劑(化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)) + 二甲雙胍HCl FDC(經包膜錠劑)之組成的實

例示於表4中，該經包膜錠劑係藉由包膜而將藥物裝載至二甲雙胍HCl錠劑上來製備。

表4：二甲雙胍HCl錠劑上化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) + 二甲雙胍HCl FDC SGLT-2抑制劑-包衣之組成的實例

成份	劑量濃度(SGLT-2抑制劑/ 二甲雙胍HCl), mg		
	12.5 / 500	12.5 / 850	12.5 / 1000
	[mg]	[mg]	[mg]
二甲雙胍HCl部分：	(570)	(969)	(1140)
鹽酸二甲雙胍	500.0	850.0	1000.0
玉米澱粉	15.0	25.5	30.0
共聚維酮	47.5	80.57	95.0
膠態無水氧化矽	2.5	4.25	5.0
硬脂酸鎂	5.0	8.5	10.0
總質量(錠劑核)	570	969	1140
密封包衣：	(12)	(16)	(18)
羥丙基甲基纖維素2910	6.00	8.00	9.00
丙二醇	0.60	0.80	0.90
滑石粉	2.22	2.96	3.33
二氧化鈦	3.00	4.00	4.50
氧化鐵黑	0.15	0.20	0.225
氧化鐵紅	0.03	0.04	0.045
藥物層(藥物載量)：	(32.5)	(32.5)	(32.5)
化合物(I.9)或化合物(I.9)之 結晶形式(I.9X))	12.50	12.50	12.50
羥丙基甲基纖維素2910	18.00	18.00	18.00
丙二醇	2.00	2.00	2.00
外包衣：	(12)	(16)	(18)
羥丙基甲基纖維素2910	6.00	8.00	9.00
丙二醇	0.60	0.80	0.90
滑石粉	2.22	2.96	3.33
二氧化鈦	3.00	4.00	4.50
氧化鐵黑	0.15	0.20	0.225
氧化鐵紅	0.03	0.04	0.045
總質量(包膜)	44.5	48.5	50.5
總質量(包衣錠劑)	614.5	1017.5	1190.5

可使用SGLT-2抑制劑之寬劑量範圍，例如，1.25 mg、5

mg或12.5 mg，在此情形下調節黏結劑玉米澱粉或微晶纖維素之量。可使用微晶纖維素代替玉米澱粉。在製造程式之其他說明中，僅闡述玉米澱粉。

製造程式(藉由在二甲雙胍HCl錠劑上包膜而進行SGLT-2抑制劑-藥物塗層)：

採用藥物包衣之SGLT-2抑制劑(例如，化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X))+二甲雙胍HCl FDC係藉由流化床製粒過程、慣用製錠過程及採用以下三個步驟之包膜過程來產生：密封包衣、藥物裝載及外包衣。若穩定性係可接受的，則藉由與藥物裝載組合可略過外包衣。

二甲雙胍HCl-錠劑：二甲雙胍HCl及玉米澱粉，藉由使由共聚維酮(Kollidon VA64)及純水構成之「製粒液體」噴霧來實施流化床製粒。或者，將粉末形式之SGLT-2抑制劑與二甲雙胍-HCl及玉米澱粉一起添加至流化床製粒機中。在流化床製粒完成後，用適宜篩網篩選顆粒。將經篩選顆粒與膠態無水二氧化矽(Aerosil 200)及作為潤滑劑之硬脂酸鎂摻和。採用慣用旋轉壓製機將最後摻和物壓縮成錠劑。

二甲雙胍HCl-顆粒之製造方法的更具體的敘述性說明：

a) 在稱重之前使用網眼大小為0.5 mm至1 mm之篩網篩選二甲雙胍HCl。

b) 在環境溫度下用推進式混合器將共聚維酮溶於純水中以產生「製粒液體」。

d) 在乾燥條件下將「製粒液體」噴霧成混合物供流化床製粒以避免在製粒期間黏附。

e) 噴霧結束時，將所得顆粒在70°C至80°C下乾燥直至達到所期望LOD值(即0.8-2%，例如1-2%)，以防LOD大於2%。

f) 使用網眼大小為0.5 mm至1.0 mm之篩網篩選顆粒。

g) 用適宜摻和機摻和經篩選顆粒及膠態無水二氧化矽(Aerosil 200)。在使用之前應使用0.5 mm篩網篩選Aerosil 200。

h) 使硬脂酸鎂穿過0.5 mm篩網並添加至顆粒中。隨後藉由在摻和機中最後摻和來產生「最後摻合物」。

i) 採用慣用旋轉壓製機將「最後摻合物」壓縮成錠劑。

包膜：藉由以下對錠劑實施包膜：(1)密封包衣：藉由含水包膜懸浮液，其含有作為成膜劑之羥丙基甲基纖維素、作為增塑劑之聚乙二醇(Macrogol，尤其Macrogol 400、6000或8000)、作為替代增塑劑之丙二醇、作為助滑劑之滑石粉及顏料氧化鐵黃及/或氧化鐵紅或與氧化鐵黑之混合物及二氧化鈦，(2)藥物裝載：藉由含水包膜懸浮液，其含有作為成膜劑之羥丙基甲基纖維素、作為增塑劑之聚乙二醇或丙二醇、作為藥物物質之化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)，及(3)外包衣：藉由含水包膜懸浮液，其含有作為成膜劑之羥丙基甲基纖維素、作為增塑劑之聚乙二醇或丙二醇、作為助滑劑之滑石粉及顏料氧化鐵黃及/或氧化鐵紅及/或氧化鐵黑及二氧化鈦。

採用包衣機用於包膜之製造方法的更具體的敘述性說明：

a) 用推進式混合器將羥丙基甲基纖維素及聚乙二醇或丙二醇溶於純水中。用均勻混合器將滑石粉、二氧化鈦及氧化鐵(黃、紅、黑或黃及紅及黑及其混合物)分散於純水中。將懸浮液添加至羥丙基甲基纖維素溶液中，隨後在環境溫度下用推進式混合器混合以產生「包衣懸浮液」用於「密封包衣」及「外包衣」。

b) 用推進式混合器將羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇或丙二醇溶於純水中。將化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)(活性藥物)添加至羥丙基甲基纖維素溶液中，隨後用推進式混合器在環境溫度下分散以產生「藥物懸浮液」用於「裝載藥物」。

c) 用「包衣懸浮液」對二甲雙胍HCl錠劑實施包衣至目標重量增加以形成「密封包衣」。在使用之前應再次攪拌「包衣懸浮液」且在包衣(噴霧)過程期間保持緩慢攪拌。

d) 於密封包衣後，將「藥物懸浮液」施加至二甲雙胍HCl錠劑之表面以形成「藥物層」(裝載藥物)。在使用之前應再次攪拌「藥物懸浮液」且在包衣(噴霧)過程期間保持緩慢攪拌。包衣終點可由可利用的PAT (Process Analysis Technology)來確定。

e) 裝載藥物後，將「包衣懸浮液」施加至化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)裝載藥物之錠劑以形成「外包衣」且以產生「經包膜錠劑」。在使用之前應再次攪拌「包衣懸浮液」且在包衣(噴霧)過程期間保持緩慢攪拌。

產品說明：

化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)+二甲雙胍HCl FDC單層錠劑(錠劑核及經包膜錠劑)之產品說明分別示於表8及表9中。

表8a：化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)+二甲雙胍HCl FDC單層錠劑(錠劑核)之產品說明

項目	劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl)，mg		
	5或12.5 / 500	5或12.5 / 850	5或12.5 / 1000
錠劑形狀	橢圓形，兩面凸的	橢圓形，兩面凸的	橢圓形，兩面凸的
核心錠劑大小[mm]	16.2 × 8.5	19.1 × 9.3	21.0 × 9.6
顏色	白色		
重量	590	1000	1180
抗碎強度[N]，(平均值)	≥ 100	≥ 150	≥ 150
崩解時間[min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15
脆度[%]	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5

表8b：化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)+二甲雙胍HCl FDC單層錠劑(錠劑核)之產品說明

項目	劑量濃度(SGLT-2抑制劑/二甲雙胍HCl)，mg		
	5或12.5 / 500	5或12.5 / 850	5或12.5 / 1000
錠劑形狀	橢圓形，兩面凸的	橢圓形，兩面凸的	橢圓形，兩面凸的
核心錠劑大小[mm]	16.2 × 8.5	19.1 × 9.3	21.0 × 9.6
顏色	白色		
重量	590	1003	1180
抗碎強度[N](平均值)	≥ 100	≥ 150	≥ 150
崩解時間[min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15
脆度[%]	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5

表 9a：化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)+二甲雙胍HCl
FDC單層錠劑(經包衣)之產品說明

項目	劑量濃度(SGLT-2 /二甲雙胍HCl) , mg		
	5或12.5 / 500	5或12.5 / 850	5或12.5 / 1000
顏色	黃色/紅色/黑色混 合物或紅色/黑色 混合物	黃色/紅色/黑色混 合物或紅色/黑色 混合物	黃色/紅色/黑色混 合物或紅色/黑色 混合物
重量	602	1016	1198
抗碎強度[N](平均值)	≥ 120	≥ 160	≥ 160
崩解時間 [min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15

表 9b：化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)+二甲雙胍HCl
FDC單層錠劑(經包衣)之產品說明

項目	劑量濃度(SGLT-2 /二甲雙胍HCl) , mg		
	5或12.5 / 500	5或12.5 / 850	5或12.5 / 1000
顏色	紅色/黑色混合物	紅色/黑色混合物	紅色/黑色混合物
重量	602	1020	1199
抗碎強度[N](平均值)	≥ 120	≥ 160	≥ 160
崩解時間 [min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15

穩定性資料：

化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X)+二甲雙胍
HCl FDC單層錠劑(表 1及 1b)之穩定性資料示於下表中。

12.5+500 mg錠劑

測試參數	初始	60°C玻璃瓶
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物 (I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		< 0.2
降解二甲雙胍(%) 總量	< 0.2	< 0.2
		< 0.2

12.5+500 mg 錠劑

測試參數	初始	40°C 玻璃瓶
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		< 0.2
降解二甲雙胍(%)	< 0.2	< 0.2
總量	< 0.2	< 0.2

12.5+500 mg 錠劑

測試參數	初始	40°C 玻璃瓶，敞開
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		< 0.2
降解二甲雙胍(%)	< 0.2	< 0.2
總量	< 0.2	< 0.2

12.5+500 mg 錠劑

測試參數	初始	60°C 玻璃瓶，具有NaCl
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		1.0
降解二甲雙胍(%)	< 0.2	< 0.2
總量	< 0.2	1.0

1.25+500 mg 錠劑

測試參數	初始	60°C 玻璃瓶
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		< 0.2
降解二甲雙胍(%)	< 0.2	< 0.2
總量		< 0.2

1.25+500 mg 錠劑

測試參數	初始	40°C 玻璃瓶
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		< 0.2
降解二甲雙胍(%)	< 0.2	< 0.2
總量	< 0.2	< 0.2

1.25+500 mg 錠劑

測試參數	初始	40°C 玻璃瓶，敞開
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		< 0.2
降解二甲雙胍(%)	< 0.2	< 0.2
總量	< 0.2	< 0.2

1.25+500 mg 錠劑

測試參數	初始	60°C 玻璃瓶，具有NaCL
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		1.0
降解二甲雙胍(%)	< 0.2	< 0.2
總量	< 0.2	1.0

穩定性資料：

化合物 (I.9) 或化合物 (I.9) 之結晶形式 (I.9X) + 二甲雙胍 HCl FDC 單層錠劑 (表 1c 及 1d) 之穩定性資料示於下表中。

12.5+500 mg 錠劑

測試參數	初始	60°C 玻璃瓶
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		< 0.2
降解二甲雙胍(%)	< 0.2	< 0.2
總量		< 0.2

12.5+500 mg 錠劑

測試參數	初始	40°C 玻璃瓶
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		< 0.2
降解二甲雙胍(%)	< 0.2	< 0.2
總量	< 0.2	< 0.2

12.5+500 mg 錠劑

測試參數	初始	40°C 玻璃瓶，敞開
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		< 0.2
降解二甲雙胍(%)	< 0.2	< 0.2
總量	< 0.2	< 0.2

12.5+500 mg 錠劑

測試參數	初始	60°C 玻璃瓶，具有NaCl
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		1.3
降解二甲雙胍(%)	< 0.2	< 0.2
總量	< 0.2	1.3

1.25+500 mg 錠劑

測試參數	初始	60°C 玻璃瓶
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		< 0.2
降解二甲雙胍 (%)	< 0.2	< 0.2
總量		< 0.2

1.25+500 mg 錠劑

測試參數	初始	40°C 玻璃瓶
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		< 0.2
降解二甲雙胍(%)	< 0.2	< 0.2
總量	< 0.2	< 0.2

1.25+500 mg 錠劑

測試參數	初始	40°C 玻璃瓶，敞開
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		< 0.2
降解二甲雙胍(%)	< 0.2	< 0.2
總量	< 0.2	< 0.2

1.25+500 mg錠劑

測試參數	初始	60°C 玻璃瓶，具有NaCL
		8 W
降解化合物(I.9)或化合物(I.9)之結晶形式(I.9X) (%)		1.6
降解二甲雙胍(%)	< 0.2	< 0.2
總量	< 0.2	1.6

103年9月10日修正本

第 099133631 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本(103 年 9 月)

七、申請專利範圍：

1. 一種固體醫藥劑型，其包含 SGLT-2 抑制劑 1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯、配藥鹽酸二甲雙胍(metformin hydrochloride)及一或多種醫藥賦形劑，

其中該 SGLT-2 抑制劑係以 1 mg 至 25 mg 之劑量範圍存在，及

其中鹽酸二甲雙胍係以 100 mg 至 1500 mg 之劑量範圍存在，及

其中該等醫藥賦形劑係選自由以下組成之群：一或多種填充劑，其選自由以下組成之群：微晶纖維素(MCC)；D-甘露醇、玉米澱粉及預糊化澱粉；黏結劑，其選自由聚維酮及共聚維酮(copovidone)組成之群。

2. 如請求項 1 之固體醫藥劑型，其中該 SGLT-2 抑制劑係以 0.5 mg、1 mg、1.25 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 或 12.5 mg 之劑量濃度存在。
3. 如請求項 2 之固體醫藥劑型，其中該 SGLT-2 抑制劑係以 5 mg 或 12.5 mg 之劑量濃度存在。
4. 如請求項 1 至 3 中任一項之固體醫藥劑型，其中鹽酸二甲雙胍係以 500 mg、850 mg 或 1000 mg 之劑量濃度存在。
5. 如請求項 1 至 3 中任一項之固體醫藥劑型，其中該 SGLT-2 抑制劑之粒徑分佈為 $1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$ 。
6. 如請求項 5 之固體醫藥劑型，其中該粒徑分佈係以體積計。

7. 如請求項5之固體醫藥劑型，其中該粒徑分佈係藉由雷射繞射方法測定。
8. 如請求項1至3中任一項之固體醫藥劑型，其中該黏結劑係共聚維酮。
9. 如請求項1至3中任一項之固體醫藥劑型，其包含填充劑玉米澱粉或微晶纖維素。
10. 如請求項1至3中任一項之固體醫藥劑型，其進一步包含潤滑劑硬脂酸鎂或硬脂基富馬酸鈉。
11. 如請求項1至3中任一項之固體醫藥劑型，其進一步包含助滑劑膠態無水二氧化矽。
12. 如請求項1至3中任一項之固體醫藥劑型，其包含填充劑微晶纖維素、潤滑劑硬脂基富馬酸鈉及助滑劑膠態無水二氧化矽。
13. 如請求項1至3中任一項之固體醫藥劑型，其包含一或多種以下之量(以總包衣錠劑質量之重量%計):

0.1-2.12%	SGLT-2抑制劑，
47-88%	二甲雙胍HCl，
3.9-8.3%	黏結劑，
2.3-8.0%	填充劑1，
0-4.4%	填充劑2，
0-33%	填充劑3，
0.7-1.5%	潤滑劑，
0.05-0.5%	助滑劑，
0.00-3.0%	崩解劑。

14. 如請求項13之固體醫藥劑型，其中黏結劑為共聚維酮，填充劑1為玉米澱粉，填充劑2為預糊化澱粉，填充劑3為D-甘露醇，潤滑劑為硬脂酸鎂，助滑劑為膠態無水二氧化矽，崩解劑為交聯聚維酮或交聯羧甲基纖維素鈉。
15. 如請求項1至3中任一項之固體醫藥劑型，其呈錠劑劑型。
16. 如請求項15之固體醫藥劑型，其中該錠劑係選自單層錠劑、雙層錠劑、壓製包衣錠劑及及包膜錠劑。
17. 如請求項15之固體醫藥劑型，其中該錠劑包含包膜。
18. 如請求項17之固體醫藥劑型，其中該包膜包含包膜劑羥丙基甲基纖維素；增塑劑丙二醇及/或聚乙二醇；視情況選用之助滑劑滑石粉；及視情況選用之一或多種顏料，其選自由二氧化鈦、氧化鐵紅及/或氧化鐵黃及/或氧化鐵黑及其混合物組成之群。
19. 如請求項1至3中任一項之固體醫藥劑型，其呈單層錠劑形式，其中：
 - 鹽酸二甲雙胍之百分比為佔整個錠劑核之84重量%，
 - SGLT-2抑制劑之百分比為佔整個錠劑核之0.1重量%至2.5重量%，
 - 該錠劑抗碎強度高於或等於100 N，
 - 該錠劑核重量為約550 mg至約1180 mg。
20. 如請求項1至3中任一項之固體醫藥劑型，其係即刻釋放劑型，其特徵在於在溶解測試中45分鐘後，各該SGLT-2抑制劑及配藥分別溶解至少75重量%。