



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101277688 B

(45) 授权公告日 2011. 12. 14

(21) 申请号 200680036174. 7

A61P 3/10 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 09. 25

A61K 9/20 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/48 (2006. 01)

60/722, 624 2005. 09. 29 US

A61K 31/4439 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2008. 03. 28

CN 1400908 A, 2003. 03. 05, 说明书第 19 页第 5 段, 第 21 页最后一段, 第 27 页第 2-3 段.

(86) PCT申请的申请数据

审查员 曹维

PCT/US2006/037198 2006. 09. 25

(87) PCT申请的公布数据

W02007/041053 EN 2007. 04. 12

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 Y·乔希 J·科瓦尔斯基

J·P·拉卡什曼 A·E·罗伊斯

童伟勤 M·瓦桑塔瓦达

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 张朔

(51) Int. Cl.

A61K 31/155 (2006. 01)

A61K 31/40 (2006. 01)

权利要求书 5 页 说明书 34 页

(54) 发明名称

包含甲福明和维达列汀的配制物

(57) 摘要

本发明涉及包含二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制剂、优选维达列汀和甲福明的配制物、包含该配制物的片剂及其制备方法。

1. 组合物, 包含如下物质作为活性成分:
 - i) 1.5-20%的维达列汀或其可药用盐;
 - ii) 80-98.5%的甲福明或其可药用盐;并且其中甲福明为颗粒形式, 其中所述的颗粒包含以干重计 1-20%重量的可药用粘合剂。
2. 权利要求 1 的组合物, 其中所述的颗粒包含以干重计 3-13%重量的可药用粘合剂。
3. 权利要求 1 的组合物, 其中所述的颗粒包含以干重计 4.9-12%重量的可药用粘合剂。
4. 权利要求 1 的组合物, 其中所述的颗粒包含以干重计 7.5-10.5%重量的可药用粘合剂。
5. 权利要求 1 的组合物, 其中所述的颗粒包含以干重计 7.5-17.5%重量的可药用粘合剂。
6. 权利要求 1 的组合物, 其中所述的颗粒包含以干重计 12.5-17.5%重量的可药用粘合剂。
7. 权利要求 1 的组合物, 其中粘合剂选自淀粉; 纤维素及其衍生物; 蔗糖; 葡萄糖; 玉米糖浆; 多糖; 和明胶。
8. 权利要求 1 的组合物, 其中粘合剂为选自微晶纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的纤维素或其衍生物。
9. 权利要求 1 的组合物, 其中可以将至少一种常规的可药用赋形剂加入到组合物中。
10. 权利要求 9 的组合物, 其中可药用赋形剂选自粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂和载体。
11. 权利要求 9 的组合物, 其中该组合物不含有以干重计多于 25%重量的包括粘合剂在内的可药用赋形剂。
12. 权利要求 9 的组合物, 其中该组合物不含有以干重计多于 20%重量的包括粘合剂在内的可药用赋形剂。
13. 权利要求 9 的组合物, 其中该组合物不含有以干重计多于 17.5%重量的包括粘合剂在内的可药用赋形剂。
14. 权利要求 9 的组合物, 其中该组合物不含有以干重计多于 15%重量的包括粘合剂在内的可药用赋形剂。
15. 权利要求 9 的组合物, 其中该组合物不含有以干重计多于 11%重量的包括粘合剂在内的可药用赋形剂。
16. 权利要求 1 的组合物, 包含以干重计 1-12%重量的可药用粘合剂和任选的以干重计 0.1-10%重量的其它可药用赋形剂。
17. 权利要求 1 的组合物, 包含以干重计 2.9-11%重量的可药用粘合剂和任选的以干重计 0.1-10%重量的其它可药用赋形剂。
18. 权利要求 1 的组合物, 包含以干重计 7.5-17.5%重量的可药用粘合剂和任选的以干重计 0.1-10%重量的其它可药用赋形剂。
19. 权利要求 1 的组合物, 包含以干重计 12.5-17.5%重量的可药用粘合剂和任选的以干重计 0.1-10%重量的其它可药用赋形剂。

20. 权利要求 16 的组合物,其中所述的其它可药用赋形剂为润滑剂,所述的润滑剂占组合物重量的 0.1%至 5%重量。

21. 权利要求 20 的组合物,其中所述的润滑剂为硬脂酸镁。

22. 权利要求 16 的组合物,其中所述的其它可药用赋形剂为润滑剂,所述的润滑剂占组合物重量的 0.1%至 2%重量。

23. 权利要求 22 的组合物,其中所述的润滑剂为硬脂酸镁。

24. 权利要求 16 的组合物,其中所述的其它可药用赋形剂为润滑剂,所述的润滑剂占组合物重量的 0.5%至 1.5%重量。

25. 权利要求 24 的组合物,其中所述的润滑剂为硬脂酸镁。

26. 权利要求 18 的组合物,其中所述的其它可药用赋形剂为润滑剂,所述的润滑剂占组合物重量的 0.1%至 5%重量。

27. 权利要求 26 的组合物,其中所述的润滑剂为硬脂酸镁。

28. 权利要求 18 的组合物,其中所述的其它可药用赋形剂为润滑剂,所述的润滑剂占组合物重量的 0.1%至 2%重量。

29. 权利要求 28 的组合物,其中所述的润滑剂为硬脂酸镁。

30. 权利要求 18 的组合物,其中所述的其它可药用赋形剂为润滑剂,所述的润滑剂占组合物重量的 0.5%至 1.5%重量。

31. 权利要求 30 的组合物,其中所述的润滑剂为硬脂酸镁。

32. 权利要求 1 的组合物,其中甲福明颗粒通过湿法制粒或熔融制粒用粘合剂来生产。

33. 权利要求 1 的组合物,其中甲福明颗粒通过湿法制粒用水或选自乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃聚乙二醇醚或丙二醇的溶剂来生产。

34. 权利要求 1 的组合物,其中维达列汀为颗粒形式。

35. 权利要求 1 的组合物,其中维达列汀为颗粒形式,并且其中至少 40%的维达列汀具有低于 250 μm 的粒度分布。

36. 权利要求 1 的组合物,其中维达列汀为颗粒形式,并且其中至少 60%的维达列汀具有低于 250 μm 的粒度分布。

37. 权利要求 1 的组合物,其中维达列汀为颗粒形式,并且其中至少 80%的维达列汀具有低于 250 μm 的粒度分布。

38. 权利要求 1 的组合物,其中维达列汀为颗粒形式,并且其中至少 90%的维达列汀具有低于 250 μm 的粒度分布。

39. 权利要求 1 的组合物,其中维达列汀为颗粒形式,并且其中至少 40%的维达列汀具有 10-250 μm 的粒度分布。

40. 权利要求 1 的组合物,其中维达列汀为颗粒形式,并且其中至少 60%的维达列汀具有 10-250 μm 的粒度分布。

41. 权利要求 1 的组合物,其中维达列汀为颗粒形式,并且其中至少 80%的维达列汀具有 10-250 μm 的粒度分布。

42. 权利要求 1 的组合物,其中维达列汀为颗粒形式,并且其中至少 90%的维达列汀具有 10-250 μm 的粒度分布。

43. 权利要求 1 的组合物,其中维达列汀为颗粒形式,并且其中至少 25%的粒度分布在

50-150 μm 之间。

44. 权利要求 1 的组合物,其中维达列汀为颗粒形式,并且其中至少 35%的粒度分布在 50-150 μm 之间。

45. 权利要求 1-44 中任一项的组合物,其包含在胶囊剂中或者为片剂的形式。

46. 权利要求 45 的组合物,其为压制片的形式。

47. 权利要求 46 的组合物,其为直接压制片剂的形式。

48. 权利要求 45 的组合物,其通过将甲福明颗粒与维达列汀和任选的至少一种可药用赋形剂进行直接压片获得。

49. 权利要求 45 的组合物,其是另外包薄膜衣的。

50. 权利要求 49 的组合物,其是包欧巴代预混合料薄膜衣的。

51. 权利要求 1-44 中任一项的组合物,其中组合物为双层或三层片的层之一。

52. 权利要求 1 的组合物,包含 25mg-100mg 的维达列汀或其药用盐。

53. 权利要求 1 的组合物,包含 25mg 的维达列汀或其药用盐。

54. 权利要求 1 的组合物,包含 50mg 的维达列汀或其药用盐。

55. 权利要求 1 的组合物,包含 100mg 的维达列汀或其药用盐。

56. 权利要求 1 的组合物,包含 50-2000mg 的甲福明或其药用盐。

57. 权利要求 1 的组合物,包含 250-1000mg 的甲福明或其药用盐。

58. 权利要求 1 的组合物,包含 250mg 的甲福明或其药用盐。

59. 权利要求 1 的组合物,包含 500mg 的甲福明或其药用盐。

60. 权利要求 1 的组合物,包含 850mg 的甲福明或其药用盐。

61. 权利要求 1 的组合物,包含 1000mg 的甲福明或其药用盐。

62. 权利要求 1 的组合物,包含 25mg 维达列汀和 250mg 甲福明或其各自的药用盐。

63. 权利要求 1 的组合物,包含 25mg 维达列汀和 500mg 甲福明或其各自的药用盐。

64. 权利要求 1 的组合物,包含 25mg 维达列汀和 850mg 甲福明或其各自的药用盐。

65. 权利要求 1 的组合物,包含 25mg 维达列汀和 1000mg 甲福明或其各自的药用盐。

66. 权利要求 1 的组合物,包含 50mg 维达列汀和 500mg 甲福明或其各自的药用盐。

67. 权利要求 1 的组合物,包含 50mg 维达列汀和 850mg 甲福明或其各自的药用盐。

68. 权利要求 1 的组合物,包含 50mg 维达列汀和 1000mg 甲福明或其各自的药用盐。

69. 权利要求 1 的组合物,包含另外的活性成分,其为磺脲类或格列酮。

70. 权利要求 69 的组合物,包含另外的活性成分,其为吡格列酮或罗格列酮。

71. 制备药物组合物的方法,所述的药物组合物包含 DPP-IV 抑制剂维达列汀或其药用盐和甲福明或其各自的药用盐,该方法包括:

i) 将甲福明和粘合剂制粒;

ii) 干燥含有甲福明和粘合剂的颗粒;

iii) 将 DPP-IV 抑制剂药物物质维达列汀或其药用盐与含有甲福明和粘合剂的颗粒混合;

iv) 任选将润滑剂与步骤 iii) 所得的混合物混合。

72. 权利要求 71 的方法,其中润滑剂为硬脂酸镁。

73. 制备药片的方法,所述药片包含 DPP-IV 抑制剂维达列汀或其药用盐和甲福明或其

各自的药用盐,该方法包括:

- i) 将甲福明和粘合剂制粒;
- ii) 干燥含有甲福明和粘合剂的颗粒;
- iii) 将 DPP-IV 抑制剂药物物质维达列汀或其药用盐与含有甲福明和粘合剂的颗粒混合;
- iv) 任选将润滑剂与步骤 iii) 所得的混合物混合;
- v) 将所得混合物压制成单位剂量形式的片剂。

74. 权利要求 73 的方法,其中润滑剂为硬脂酸镁。

75. 权利要求 71-74 中任一项的方法,其中在步骤 ii) 过程中将颗粒干燥至 LOD 为 0.5-3.5%。

76. 权利要求 75 的方法,其中在步骤 ii) 过程中将颗粒干燥至 LOD 为 1.5-2.4%。

77. 权利要求 71-74 中任一项的方法,其中在步骤 ii) 结束时,甲福明或其药用盐为包含以干重计 1-25%重量的可药用粘合剂的颗粒形式。

78. 权利要求 71-74 中任一项的方法,其中在步骤 ii) 结束时,甲福明或其药用盐为包含以干重计 3-13%重量的可药用粘合剂的颗粒形式。

79. 权利要求 71-74 中任一项的方法,其中在步骤 ii) 结束时,甲福明或其药用盐为包含以干重计 4.9-12%重量的可药用粘合剂的颗粒形式。

80. 权利要求 71-74 中任一项的方法,其中在步骤 ii) 结束时,甲福明或其药用盐为包含以干重计 7.5-10.5%重量的可药用粘合剂的颗粒形式。

81. 权利要求 71-74 中任一项的方法,其中在步骤 ii) 结束时,甲福明或其药用盐为包含以干重计 7.5-17.5%重量的可药用粘合剂的颗粒形式。

82. 权利要求 71-74 中任一项的方法,其中在步骤 ii) 结束时,甲福明或其药用盐为包含以干重计 12.5-17.5%重量的可药用粘合剂的颗粒形式。

83. 权利要求 71-74 中任一项的方法,其中在步骤 i) 过程中或在步骤 iii) 过程中将至少一种其它可药用赋形剂加入到待混合的混合物中。

84. 权利要求 83 的方法,其中所述的其它可药用赋形剂为稀释剂或崩解剂。

85. 权利要求 73-74 中任一项的方法,其中将另外的包衣步骤应用于步骤 v) 所产生的片剂。

86. 权利要求 71-74 中任一项的方法,其中步骤 i) 中的制粒是熔融制粒或湿法制粒。

87. 权利要求 71-74 中任一项的方法,包含其中将甲福明与粘合剂混合并将混合物通过挤出机进行熔融制粒的制粒步骤 i)。

88. 权利要求 87 的方法,其中挤压机在混合区设定为 140-220℃。

89. 权利要求 87 的方法,其中挤压机在混合区设定为 155-205℃。

90. 权利要求 87 的方法,其中挤压机在混合区设定为 170-190℃。

91. 权利要求 71-74 中任一项的方法,其中粘合剂为选自微晶纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的纤维素或其衍生物。

92. 权利要求 1-44 中任一项的组合物,其中甲福明为盐酸甲福明的形式。

93. 权利要求 45 的组合物,其中甲福明为盐酸甲福明的形式。

94. 权利要求 51 的组合物,其中甲福明为盐酸甲福明的形式。

95. 权利要求 52-70 中任一项的组合物,其中甲福明为盐酸甲福明的形式。
96. 权利要求 71-74 中任一项的方法,其中甲福明为盐酸甲福明的形式。
97. 权利要求 45 的组合物,其中:
- 片剂硬度包括在 60 至 340N 之间;
 - 片剂脆碎度低于 0.8%;且
 - 片剂厚度包括在 4.5-8.3mm 之间。
98. 权利要求 94 的组合物,其中
- 片剂硬度包括在 60 至 340N 之间;
 - 片剂脆碎度低于 0.8%;
 - 片剂厚度包括在 4.5 至 8.3mm 之间;
 - 通过采用浆法测定有至少 70%的维达列汀在 30 分钟内溶出;和
 - 通过采用浆法测定有至少 80%的盐酸甲福明在 45 分钟内溶出。

包含甲福明和维达列汀的配制物

[0001] 本发明涉及包含二肽基肽酶 IV(dipeptidylpeptidase IV, DPP-IV) 抑制剂、优选维达列汀(vildagliptin) 和甲福明的配制物、包含该配制物的片剂及其制备方法。

[0002] 甲福明已经被广泛地开给 NIDDM 患者用于降低血糖, 其以 500、750、850 和 1000mg 浓度销售。然而, 因为甲福明为短效药物, 所以需要每日给药两次或每日给药三次(500-850mg 片剂, 2-3 次/天, 或者 1000mg 每日两次, 随餐服用)。在美国专利 US 3, 174, 901 中公开的双胍类抗高血糖药甲福明目前在美国以其盐酸盐的形式销售(Glucophage®), 百时美施贵宝(Bristol-Myers Squibb) 公司)。甲福明(二甲双胍) 及其盐酸盐的制备属于本领域的现有技术, 其首先由 Emil A. Werner 和 James Bell 在 J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794 中公开。甲福明可以以例如在商标 GLUCOPHAGE™ 下销售的形式施用。

[0003] 甲福明增加宿主外周组织中对胰岛素的敏感性。甲福明还参与抑制从肠吸收葡萄糖、抑制肝糖原异生、抑制脂肪酸氧化。适宜的甲福明剂量方案包括每日 2-3 次 500mg 单位剂量, 甚至可以累加到每日 5 次或者每日一次或两次 850mg[Martindale, The Complete Drug Reference]。

[0004] 本文所用的术语“甲福明”指甲福明或其可药用盐, 例如盐酸盐、甲福明(2 : 1) 富马酸盐和甲福明(2 : 1) 琥珀酸盐(如 1999 年 3 月 4 日提交的美国申请顺序号 US 09/262, 526 中公开的那些); 氢溴酸盐、对氯苯氧基乙酸盐或双羟萘酸盐, 以及其它已知的甲福明一元和二元羧酸盐, 包括美国专利 US3, 174, 901 中公开的那些, 所有这些盐统称为甲福明。优选本文所用的甲福明为甲福明盐酸盐, 即作为 GLUCOPHAGE-D 或 GLUCOPHAGE XR(百时美施贵宝公司的商标) 销售的那些。

[0005] 在本文中, “DPP-IV 抑制剂”、“甲福明”、“格列酮”(glitazone) 或任意具体的格列酮如“吡格列酮”、“罗格列酮”还意欲包括其任意的可药用盐、结晶形式、水合物、溶剂化物、非对映异构体或其对映异构体。

[0006] 本发明主要涉及的优选的 DPP-IV 抑制剂化合物如下文所述:

[0007] 在本文中, “DPP-IV 抑制剂”还意欲包括其活性代谢物和前药, 例如 DPP-IV 抑制剂的活性代谢物和前药。“代谢物”是当 DPP-IV 抑制剂代谢时所产生的 DPP-IV 抑制剂的活性衍生物。“前药”是代谢为 DPP-IV 抑制剂或代谢为与 DPP-IV 抑制剂相同的代谢物的化合物。

[0008] DPP-IV 抑制剂是本领域已知的。例如, 如在 WO 98/19998、DE19616486A1、WO 00/34241、WO 95/15309、WO 01/72290、W001/52825、W09310127、WO 9925719、WO 9938501、WO 9946272、WO 9967278 和 WO 9967279 中, 各自概括地和具体地公开了 DPP-IV 抑制剂。

[0009] 优选的 DPP-IV 抑制剂在以下专利申请中有描述: WO 02053548, 尤其是化合物 1001 至 1293 和实施例 1 至 124; WO 02067918, 尤其是化合物 1000 至 1278 和 2001 至 2159; WO 02066627, 尤其是所述的实施例; WO 02/068420, 尤其是实施例 I 至 LXIII 中具体列出的所有化合物及所述的相应类似物, 甚至优选的化合物为报告 IC₅₀ 的表中所述的 2(28)、2(88)、2(119)、2(136); WO 02083128, 尤其是实施例 1 至 13; US 2003096846, 尤其是具体描述的化合物; WO 2004/037181, 尤其是实施例 1 至 33 和权利要求 3 至 5 的化合物; WO

0168603, 尤其是实施例 1 至 109 的化合物 ;EP1258480, 尤其是实施例 1 至 60 的化合物 ;WO 0181337, 尤其是实施例 1 至 118 ;WO 02083109, 尤其是实施例 1A 至 1D ;WO 030003250, 尤其是实施例 1 至 166 的化合物, 最优选 1 至 8 ;WO 03035067, 尤其是实施例中所所述的化合物 ;WO 03/035057, 尤其是实施例中所所述的化合物 ;US2003216450, 尤其是实施例 1 至 450 ;WO 99/46272, 尤其是权利要求 12、14、15 和 17 的化合物 ;WO 0197808, 尤其是权利要求 2 的化合物 ;W003002553, 尤其是实施例 1 至 33 的化合物 ;WO 01/34594, 尤其是实施例 1 至 4 中所所述的化合物 ;WO 02051836, 尤其是实施例 1 至 712 ;EP1245568, 尤其是实施例 1 至 7 ;EP1258476, 尤其是实施例 1 至 32 ;US 2003087950, 尤其是所述的实施例 ;WO 02/076450, 尤其是实施例 1 至 128 ;W003000180, 尤其是实施例 1 至 162 ;WO 03000181, 尤其是实施例 1 至 66 ;WO 03004498, 尤其是实施例 1 至 33 ;WO 0302942, 尤其是实施例 1 至 68 ;US 6482844, 尤其是所述的实施例 ;WO 0155105, 尤其是实施例 1 和 2 中所列的化合物 ;WO 0202560, 尤其是实施例 1 至 166 ;WO 03004496, 尤其是实施例 1 至 103 ;WO 03/024965, 尤其是实施例 1 至 54 ;W00303727, 尤其是实施例 1 至 209 ;WO 0368757, 尤其是实施例 1 至 88 ;WO 03074500, 尤其是实施例 1 至 72、实施例 4.1 至 4.23、实施例 5.1 至 5.10、实施例 6.1 至 6.30、实施例 7.1 至 7.23、实施例 8.1 至 8.10、实施例 9.1 至 9.30 ;WO 02038541, 尤其是实施例 1 至 53 ;WO 02062764, 尤其是实施例 1 至 293, 优选实施例 95 的化合物 (2-{{3-(氨基甲基)-4-丁氧基-2-新戊基-1-氧代-1,2-二氢-6-异喹啉基}氧基}盐酸乙酰胺) ;WO 02308090, 尤其是实施例 1-1 至 1-109、实施例 2-1 至 2-9、实施例 3、实施例 4-1 至 4-19、实施例 5-1 至 5-39、实施例 6-1 至 6-4、实施例 7-1 至 7-10、实施例 8-1 至 8-8、第 90 页的实施例 7-1 至 7-7, 第 91 至 95 页的实施例 8-1 至 8-59, 实施例 9-1 至 9-33, 实施例 10-1 至 10-20 ;US 2003225102, 尤其是化合物 1 至 115, 实施例 1 至 121 的化合物, 优选化合物 a) 至 z)、aa) 至 az)、ba) 至 bz)、ca) 至 cz) 和 da) 至 dk) ;WO 0214271, 尤其是实施例 1 至 320 及 US2003096857 ;WO 2004/052850, 尤其是具体描述的化合物, 例如实施例 1 至 42 和权利要求 1 的化合物 ;DE 102 56 264 A1, 尤其是所述的化合物, 例如实施例 1 至 181 和权利要求 5 的化合物 ;WO 04/076433, 尤其是具体描述的化合物, 例如表 A 中所列的化合物, 优选表 B 中所列的化合物, 优选化合物 I 至 XXXVII, 或者权利要求 6 至 49 的化合物 ;WO 04/071454, 尤其是具体描述的化合物, 例如化合物 1 至 53, 或者表 Ia 至 If 的化合物, 或者权利要求 2 至 55 的化合物 ;WO 02/068420, 尤其是具体描述的化合物, 例如化合物 I 至 LXIII, 或实施例 I 和类似物 1 至 140, 或实施例 2 和类似物 1 至 174, 或实施例 3 和类似物 1, 或实施例 4 至 5, 或实施例 6 和类似物 1 至 5, 或实施例 7 和类似物 1-3, 或实施例 8 和类似物 1, 或实施例 9, 或实施例 10 和类似物 1 至 531, 甚至优选权利要求 13 的化合物 ;WO 03/000250, 尤其是具体描述的化合物, 例如化合物 1 至 166, 优选实施例 1 至 9 的化合物 ;WO 03/024942, 尤其是具体描述的化合物, 例如化合物 1 至 59, 表 1 的化合物 (1 至 68), 权利要求 6、7、8、9 的化合物 ;WO 03024965, 尤其是具体描述的化合物, 例如化合物 1 至 54 ;W003002593, 尤其是具体描述的化合物, 例如表 1 或权利要求 2 至 15 的化合物 ;W003037327, 尤其是具体描述的化合物, 例如实施例 1 至 209 的化合物 ;WO 03/000250, 尤其是具体描述的化合物, 例如化合物 1 至 166, 优选实施例 1 至 9 的化合物 ;WO 03/024942, 尤其是具体描述的化合物, 例如化合物 1 至 59, 表 1 的化合物 (1 至 68), 权利要求 6、7、8、9 的化合物 ;WO 03024965, 尤其是具体描述的化合物, 例如化合物 1 至 54 ;W003002593, 尤其是具体描述的化合物, 例如表 1 或权利

要求 2 至 15 的化合物 ;W003037327, 尤其是具体描述的化合物, 例如实施例 1 至 209 的化合物 ;W00238541 ;W00230890 ;2001 年 2 月 16 日提交的美国申请序列号 09/788, 173 (代理人卷号 LA50), 尤其是实施例所述的化合物 ;W099/38501, 尤其是实施例所述的化合物 ;W099/46272, 尤其是实施例所述的化合物 ;和 DE19616 486 A1, 尤其是 val-pyr、val- 噻唑烷 (val-thiazolidide)、异亮氨酰基 - 噻唑烷、异亮氨酰基 - 吡咯烷 (pyrrolidide) 和异亮氨酰基 - 噻唑烷和异亮氨酰基 - 吡咯烷的富马酸盐 (fumar salts) ;W00238541, 尤其是具体描述的化合物, 例如实施例 1 至 53 的化合物 ;W003/002531, 尤其是具体描述的化合物, 优选第 9 至 13 页所列的化合物, 最优选实施例 1 至 46 的化合物, 甚至优选实施例 9 的化合物 ;美国专利 6, 395, 767, 优选实施例 1 至 109 的化合物, 最优选实施例 60 的化合物。

[0010] 另外优选的 DPP-IV 抑制剂包括美国专利 US 6124305 和 US 6107317、国际专利申请公开号 W0 9819998、W0 9515309 和 W0 9818763 中公开的具体实施例 ;例如 1-[2-[(5- 氰基吡啶 -2- 基) 氨基乙基氨基] 乙酰基 -2- 氰基 -(S)- 吡咯烷和 (2S)-I-[(2S)-2- 氨基 -3, 3- 二甲基丁酰基]-2- 吡咯烷甲腈。

[0011] W0 9819998 中公开了 N-(N' - 取代的甘氨酰基)-2- 氰基吡咯烷类, 尤其是 1-[2-[5- 氰基吡啶 -2- 基] 氨基]-乙基氨基] 乙酰基 -2- 氰基 -(S)- 吡咯烷。W003/002553 中所述的化合物在第 9-11 页列出, 该文献引入本申请作为参考。公开的专利申请 W0 0034241 和公开的专利 US 6110949 分别公开了 N- 取代的金刚烷基 - 氨基 - 乙酰基 -2- 氰基吡咯烷和 N-(取代的甘氨酰基)-4- 氰基吡咯烷。感兴趣的 DPP-IV 抑制剂特别是权利要求 1 至 4 中引用的那些。这些申请特别描述了化合物 1-[[(3- 羟基 -1- 金刚烷基) 氨基] 乙酰基]-2- 氰基 -(S)- 吡咯烷 (还称为 LAF237)。

[0012] W0 9515309 公开了氨基酸 2- 氰基吡咯烷酰胺作为 DPP-IV 抑制剂, W09529691 公开了 α - 氨基烷基膦酸二酯的肽基衍生物, 尤其是具有脯氨酸或相关结构的那些。感兴趣的 DPP-IV 抑制剂尤其是表 1 至 8 中引用的那些。在 W0 01/72290 中, 感兴趣的 DPP-IV 抑制剂尤其是实施例 1 和权利要求 1、4 和 6 中引用的那些。W0 9310127 公开了可用作 DPP-IV 抑制剂的脯氨酸硼酸酯。感兴趣的 DPP-IV 抑制剂尤其是实施例 1 至 19 中引用的那些。公开的专利申请 W0 9925719 公开了 sulphostin (硫磷汀), 它是一种通过培养链霉菌属 (Streptomyces) 微生物制备的 DPP-IV 抑制剂。W0 9938501 公开了 N- 取代的 4-8 元杂环。感兴趣的 DPP-IV 抑制剂尤其是权利要求 15 至 20 中引用的那些。

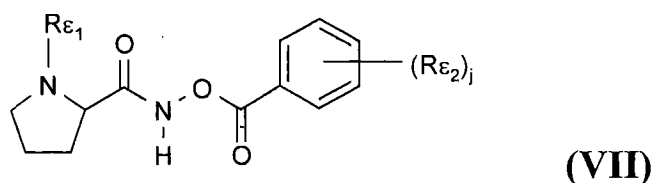
[0013] W0 9946272 公开了磷酸化合物作为 DPP-IV 抑制剂。感兴趣的 DPP-IV 抑制剂尤其是权利要求 1 至 23 中引用的那些。

[0014] 其它优选的 DPP-IV 抑制剂为专利申请 W0 03/057200 的第 14-27 页公开的式 I、II 或 III 化合物。最优选的 DPP-IV 抑制剂为第 28 和 29 页具体描述的化合物。

[0015] 公开的专利申请 W0 9967278 和 W0 9967279 公开了 DPP-IV 前药和 A-B-C 形式的抑制剂, 其中 C 是稳定或不稳定的 DPP-IV 抑制剂。

[0016] 优选 N- 肽基 -O- 芳酰基羟胺为式 VII 化合物或其可药用盐,

[0017]



[0018] 其中,

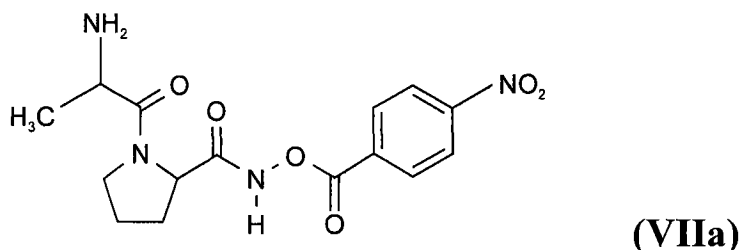
[0019] j 为 0、1 或 2 ;

[0020] R_{ϵ_1} 表示天然氨基酸的侧链 ;且

[0021] R_{ϵ_2} 表示低级烷氧基、低级烷基、卤素或硝基。

[0022] 在本发明的一项非常优选的实施方案中, N- 肽基 -O- 芳酰基羟胺为式 VIIa 化合物或其可药用盐。

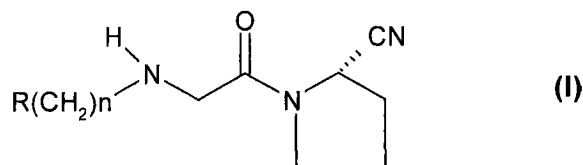
[0023]



[0024] 例如式 VII 或 VIIa 的 N- 肽基 -O- 芳酰基羟胺及其制备由 H. U. Demuth 等人在 J. Enzyme Inhibition 1988, 第 2 卷, 第 129-142 页、尤其是在第 130-132 页中述及。

[0025] 最优选所述的抑制剂为游离形式或酸加成盐形式的式 (I) 的 N-(取代的甘氨酰基)-2- 氰基吡咯烷 :

[0026]



[0027] 其中

[0028] R 为取代的金刚烷基 ;且

[0029] n 为 0-3。

[0030] 术语“取代的金刚烷基”指被一个或多个、例如两个取代基取代的金刚烷基、即 1- 或 2- 金刚烷基,所述的取代基选自烷基、-OR₁ 或 -NR₂R₃, 其中 R₁、R₂ 和 R₃ 独立地为氢、烷基、(C₁-C₈ 烷酰基)、氨甲酰基或 -CO-NR₄R₅, 其中 R₄ 和 R₅ 独立地为烷基、未取代或取代的芳基,并且其中 R₄ 和 R₅ 之一另外地为氢或者 R₄ 和 R₅ 一起表示 C₂-C₇ 亚烷基。

[0031] 术语“芳基”优选表示苯基。取代的苯基优选为被一个或多个、例如两个取代基取代的苯基,所述的取代基选自例如烷基、烷氧基、卤素和三氟甲基。

[0032] 术语“烷氧基”指烷基 -O-。

[0033] 术语“卤素”或“卤代”指氟、氯、溴和碘。

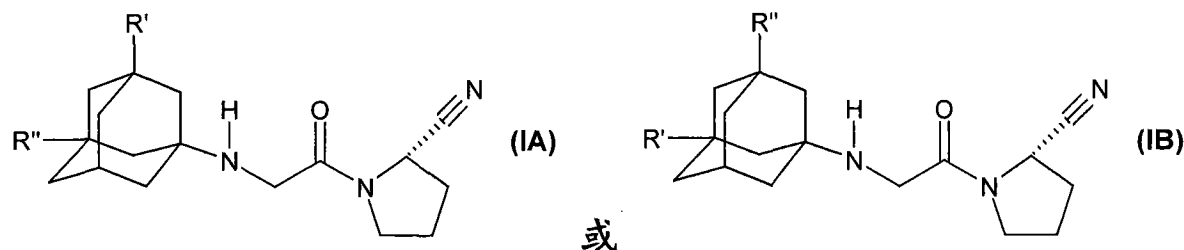
[0034] 术语“亚烷基”指 2-7 个碳原子、优选 3-6 个碳原子、最优选 5 个碳原子的直链桥。

[0035] 本发明优选的化合物集合为如下定义的式 (I) 化合物 :其中金刚烷基上的取代基键合在桥端或与桥端相邻的亚甲基上。其中甘氨酰基 -2- 氰基吡咯烷部分与桥端键合的式

(I) 化合物中, 金刚烷基上的 R' 取代基优选为 3- 羟基。其中甘氨酸基 -2- 氰基吡咯烷部分键合在与桥端相邻的亚甲基上的式 (I) 化合物中, 金刚烷基上的 R' 取代基优选为 5- 羟基。

[0036] 本发明尤其涉及游离形式或可药用酸加成盐形式的式 (IA) 或 (IB) 化合物:

[0037]



[0038] 其中

[0039] R' 表示羟基、C₁-C₇ 烷氧基、C₁-C₈ 烷酰氧基或 R₅R₄N-CO-O-, 其中 R₄ 和 R₅ 独立地为 C₁-C₇ 烷基或苯基, 其未被取代或被选自 C₁-C₇ 烷基、C₁-C₇ 烷氧基、卤素和三氟甲基的取代基取代, 其中 R₄ 另外地为氢; 或者 R₄ 和 R₅ 一起表示 C₃-C₆ 亚烷基; 且

[0040] R'' 表示氢; 或

[0041] R' 和 R'' 独立地表示 C₁-C₇ 烷基。

[0042] 这些式 (I)、(IA) 或 (IB) 的 DPP-IV 抑制剂化合物是已知的, 在于 2000 年 12 月 26 日授权的美国专利 US 6, 166, 063 和 WO 01/52825 中有述及。具体公开的是 (S)-1-{2-[5- 氰基吡啶 -2- 基] 氨基} 乙基 - 氨基乙酰基 -2- 氰基 - 吡咯烷或 (S)-1-[(3- 羟基 -1 金刚烷基) 氨基] 乙酰基 -2- 氰基 - 吡咯烷 (LAF237)。它们可以以游离形式或酸加成盐形式存在。优选可药用盐, 即无毒和生理学上可接受的盐, 但是其它盐也可用于例如分离或纯化本发明的化合物。尽管优选的酸加成盐为盐酸盐, 但是也可以使用甲磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐和乙酸盐。

[0043] 优选的 DPP-IV 抑制剂是由 Mona Patel and col. (Expert Opinion Investig Drugs. 2003 年 4 月; 12(4): 623-33) 在第 5 段中所述的那些, 尤其是 P32/98、K-364、FE-999011、BDPX、NVP-DDP-728 及其它, 其公开内容引入本文作为参考, 尤其是所述的 DPP-IV 抑制剂。

[0044] FE-999011 在专利申请 WO 95/15309 的第 14 页中作为第 18 号化合物述及。

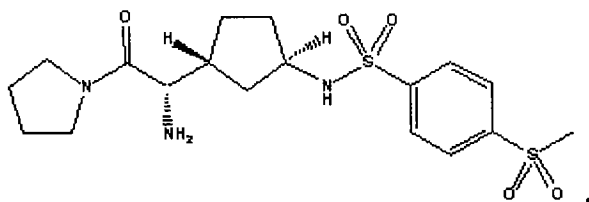
[0045] 其它优选的抑制剂是美国专利 6, 395, 767 号中公开的化合物 BMS-477118 (实施例 60 的化合物), 其还称为如在专利申请 WO2004/052850 的第 2 页的式 M 中所述的 (1S, 3S, 5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羟基三环 [3. 3. 1. 1^{3,7}] 癸-1-基)-1-氧代乙基]-2-氮杂二环 [3. 1. 0] 己烷-3-甲腈苯甲酸盐 (1 : 1) 及相应的游离碱、如在专利申请 WO 2004/052850 的第 3 页的式 M 中所述的 (1S, 3S, 5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羟基-三环 [3. 3. 1. 1^{3,7}] 癸-1-基)-1-氧代乙基]-2-氮杂二环-[3. 1. 0] 己烷-3-甲腈 (M') 及其一水合物 (M'')。化合物 BMS-477118 也称作沙可列汀 (saxagliptin)。

[0046] 其它优选的抑制剂是 WO 03/002531 (实施例 9) 中公开的化合物 GSK23A, 其还称为 (2S, 4S)-1-((2R)-2-氨基-3-[(4-甲氧基苄基) 磺酰基]-3-甲基丁酰基)-4-氟吡咯烷-2-甲腈盐酸盐。

[0047] 本发明的其它非常优选的 DPP-IV 抑制剂在国际专利申请 WO02/076450 (尤其是

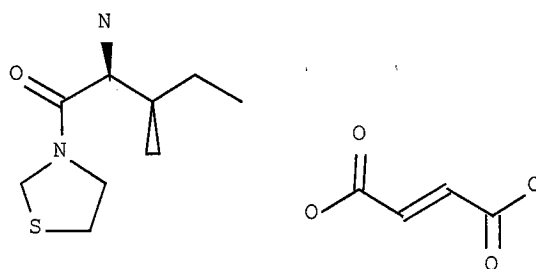
实施例 1 至 128) 中和由 Wallace T. Ashton (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 859-863) 所描述, 尤其是化合物 1 和表 1 和 2 中所列的化合物。优选的化合物为下式化合物 21e (表 1):

[0048]



[0049] P32/98 或 P3298 (CAS 号: 251572-86-8), 还称为 3-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-1-氧代戊基]噻唑烷, 可以用作 3-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-1-氧代戊基]噻唑烷和 (2E)-2-丁烯二酸盐 (2:1) 的混合物, 例如以下表明的:

[0050]



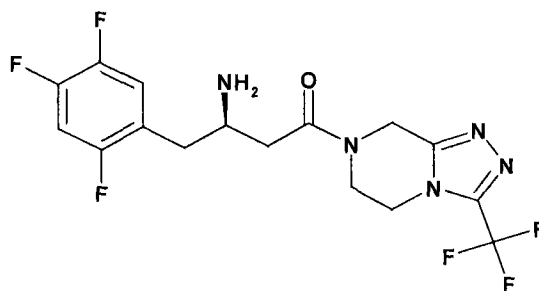
[0051] 并且在 WO 99/61431 中和在 Diabetes 1998, 47, 1253-1258 中以生物前药公司 (Probiobdrug) 的名义述及, 以及同一公司所描述的化合物 P 93/01。

[0052] 其它优选的 DPP-IV 抑制剂是专利申请 WO 02/083128、例如权利要求 1 至 5 中公开的化合物。最优选的 DPP-IV 抑制剂是由实施例 1 至 13 和权利要求 6 至 10 所具体描述的化合物。

[0053] 其它优选的 DPP-IV 抑制剂在专利申请 WO 2004/037169、尤其是实施例 1 至 48 中和在 WO 02/062764、尤其是所述的实施例 1 至 293 中有描述, 甚至优选的 DPP-IV 抑制剂为其第 7 页中和专利申请 WO2004/024184、尤其是参考实施例 1 至 4 中所述的化合物 3-(氨基甲基)-2-异丁基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢-6-异喹啉甲酰胺和 2-[[3-(氨基甲基)-2-异丁基-4-苯基-1-氧代-1,2-二氢-6-异喹啉基]氧基]乙酰胺。

[0054] 其它优选的 DPP-IV 抑制剂在专利申请 WO 03/004498、尤其是实施例 1 至 33 中有描述, 并且最优选为由实施例 7 所述的下式化合物

[0055]



MK-0431

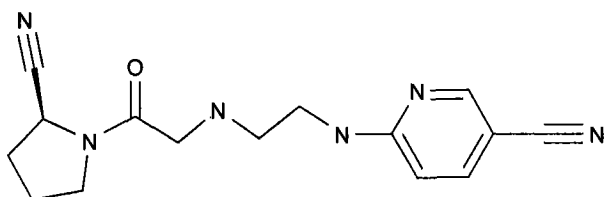
[0056] 其还称为 MK-0431 或西他列汀 (sitagliptin)。

[0057] 优选的 DPP-IV 抑制剂还在专利申请 WO 2004/037181、尤其是实施例 1 至 33 中有描述,最优选为权利要求 3 至 5 中所述的化合物。

[0058] 优选的 DPP-IV 抑制剂为 N-取代的金刚烷基-氨基-乙酰基-2-氰基吡咯烷、N(取代的甘氨酸基)-4-氰基吡咯烷、N-(N'-取代的甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷、N-氨酰基噻唑烷、N-氨酰基吡咯烷、L-别-异亮氨酰基噻唑烷、L-苏-异亮氨酰基吡咯烷和 L-别-异亮氨酰基吡咯烷、1-[2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基氨基]乙酰基-2-氰基-(S)-吡咯烷及它们的药用盐。

[0059] 特别优选的 DPP-IV 抑制剂为下式的 1-{2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基氨基}乙酰基-2(S)-氰基-吡咯烷二盐酸盐 (DPP728)

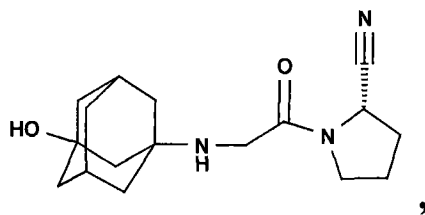
[0060]



[0061] 尤其是其二盐酸盐,

[0062] 和下式的 (S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷 (LAF237)

[0063]



[0064] 及 L-苏-异亮氨酰基噻唑烷（生物前药公司 (Probiodrugs) 的化合物代码:如上所述的 P32/98)、MK-0431、GSK23A、BMS-477118、3-(氨甲基)-2-异丁基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢-6-异喹啉甲酰胺和 2-{[3-(氨甲基)-2-异丁基-4-苯基-1-氧代-1,2-二氢-6-异喹啉基]氧基}乙酰胺,以及任选其各自的药用盐。

[0065] DPP728 和 LAF237 是特别优选的化合物,并且分别在 WO 98/19998 的实施例 3 和 WO 00/34241 的实施例 1 中被具体公开。DPP-IV 抑制剂 P32/98(见上文)在 Diabetes 1998, 47, 1253-1258 中有具体描述。DPP728 和 LAF237 可以按照 WO 98/19998 的第 20 页或 WO 00/34241 中所述的方法来配制。用于施用 LAF237 的优选的配制物在美国临时申请 60/604274 号中有描述。

[0066] 尤其优选为口服具有活性的 DPP-IV 抑制剂。

[0067] 在每篇本文提及的公开文献或专利申请中,尤其是在各自的化合物权利要求和实施例的终产物中,终产物的主题、药物配制物和权利要求在此处引入本申请作为这些公开内容的参考。

[0068] DPP-IV 抑制剂化合物、例如具有式 (I) 的那些及它们相应的可药用酸加成盐可以与一种或多种可药用载体和任选的一种或多种其它常规药用佐剂合并,并且经肠内、例如通过口服以片剂、胶囊剂、胶囊形片剂等形式施用,或者经胃肠道外、例如通过静脉内以无

菌可注射溶液或混悬液的形式施用。经肠内和胃肠道外施用的组合物可以通过常规方式来制备。

[0069] DPP-IV 抑制剂化合物、例如具有式 (I) 的那些及它们相应的可药用酸加成盐可以配制成经肠内和胃肠道外施用的药物组合物,它们包含有效治疗由 DPP-IV 抑制介导的疾病的量的活性物质,这类组合物为单位剂型,并且这类组合物包含可药用载体。

[0070] DPP-IV 抑制剂化合物、例如具有式 (I) 的那些、包括其亚范围各自的那些以及各实施例的那些可以以对映异构纯的形式施用,例如 > 98%, 优选 > 99%; 或与 R 对映异构体一起施用,例如以外消旋形式施用。上述剂量范围基于式 (I) 化合物,不包括 R 对映异构体的量。

[0071] 鉴于其抑制 DPP-IV 的能力, DPP-IV 抑制剂化合物、例如具有式 (I) 的那些及它们相应的可药用酸加成盐可用于治疗由 DPP-IV 抑制介导的病症。基于上文和文献检索结果,预计本文公开的化合物可用于治疗诸如非胰岛素依赖性糖尿病、关节炎、肥胖、同种异体移植和降钙素 - 骨质疏松症的病症。此外,基于胰高血糖素样肽如 GLP-1 和 GLP-2 的作用以及它们与 DPP-IV 抑制的相关性,预计本文公开的化合物可用于例如产生镇静或抗焦虑作用或者可用于减弱术后分解代谢改变和针对应激的激素响应或者可用于降低心肌梗塞后的死亡率和发病率或者可用于治疗与上述可以通过 GLP-1 和 / 或 GLP-2 水平介导的作用相关的病症。

[0072] 更具体而言,例如, DPP-IV 抑制剂化合物、例如具有式 (I) 的那些及它们相应的可药用酸加成盐改善对口服葡萄糖攻击的早期胰岛素响应,因而可用于治疗非胰岛素依赖性糖尿病。

[0073] 可用于本发明的 DPP-IV 抑制剂化合物、尤其是式 I、IA 或 IB 化合物为吸湿性的,存在稳定性问题,并且本身不可压制。因此,需要提供一种自由流动的粘合组合物,其能够被压制成其中活性成分具有可接受的体外溶出性质和良好稳定性的坚固片剂 (strong tablets)。片剂可以定义为包含药物物质和含有或不含适宜填充剂的固体药物剂型。其可以通过压制或压紧包含活性成分和某些为有助于加工和改善产品性质而选择的赋形剂的配制物来生产。片剂可以包衣或不包衣,由粉状结晶物质制成。它们可以包括各种稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂,在许多情况中还包括着色剂。所用赋形剂按照它们所执行的功能进行分类。例如,助流剂可用于改善粉末混合物在饲料斗中和进入片剂冲模的流动性。

[0074] 自从 19 世纪晚期以来片剂已经被广泛地使用,大多数药物剂型作为片剂销售。片剂作为剂型被普及的主要原因在于简单、成本低和生产速率。其它原因包括药物产品的稳定性以及在包装、运输和分配方面的便利性。对患者或消费者而言,片剂便于施用、容易精确剂量并提供了可压性、便携性、温和味道和施用容易性以及雅致的特征性外观。

[0075] 片剂可以是平的、包薄膜衣或糖衣、对分的、具脐状突起的、分层的或缓释的。可以将它们制成各种大小、形状和颜色。片剂可吞咽、咀嚼或在口腔或舌下溶解。可以将它们溶于水以便局部施用。无菌片剂通常用于胃肠道外溶液和植入皮下。

[0076] 除活性成分或治疗成分外,片剂可以含有大量称作赋形剂的惰性物质。它们可以按照在最终片剂中所起的作用进行分类。基础的组合物包含填充剂、粘合剂、润滑剂和助流剂。其它给片剂成品提供物理性质的赋形剂有着色剂,就咀嚼片而言还有矫味剂。如果没

有赋形剂,大多数药物和药物成分将不能直接压制成片剂。这主要是因为大多数药物的流动性和粘合性差。通常而言,将赋形剂加入到配制物中以便给所压制的物质赋予良好的流动性和可压性。通过预处理步骤如湿法制粒、压缩块法、喷雾干燥滚圆或结晶来赋予这类性质。

[0077] 通常加入润滑剂以防止压片物质粘冲、将片剂压制过程中的摩擦减至最低、允许从冲模中移出压制片。这类润滑剂通常包括在最终的片剂混合物中,其用量通常为约1%重量。

[0078] 赋形剂的其它理想性质包括如下特征:

[0079] ●高度可压性以允许在低压制力下制成坚固片剂 (strong tablets);

[0080] ●给粉状物质赋予粘合性质;

[0081] ●可接受的崩解速率;

[0082] ●可改善配制物中其它赋形剂流动性的良好流动性质;和

[0083] ●粘着性(以防止片剂在加工、运输和操作过程中碎裂)。

[0084] 对于制备压制片有三种在商业上具有重要性的方法:湿法制粒、直接压片法和干法制粒(压缩块法或滚压法)。选择制备方法和赋形剂类型以使片剂配制物获得允许快速压制片剂的所需物理性质。在压制后,片剂必须具有许多另外的属性,例如外观、硬度、崩解能力和可接受的溶出性质。填充剂和其它赋形剂的选择将取决于药物的理化性质、加工过程中混合物的性质以及最终片剂的性质。进行处方前研究以确定活性组分与所提出的赋形剂之间的理化配伍性。

[0085] 药物性质、其剂型和操作经济性将决定对最佳压片工艺的选择。通常而言,湿法制粒和直接压片法均用于研发片剂。

[0086] 当成分之一(药物或稀释剂)具有足以被压片的粘合性质时,可以采用干法制粒方法。该方法包括将成分混合、进行压缩块法(slugging)、干燥过筛、润滑和压制。

[0087] 湿法制粒方法用于将粉末混合物转化为具有适于压片的流动性和粘合性的颗粒。该工艺包括将粉末在适宜混合器中混合、随后在剪切力下将制粒溶液加入到混合的粉末中以制备颗粒。然后将湿润的团块过适宜的筛,通过托盘干燥或流化床干燥进行干燥。或者,将湿团块进行干燥,穿过研磨机。整个过程包括称重、干燥粉末混合、湿法制粒、干燥、研磨、混合润滑和压制。

[0088] 通常而言,粉末不具有足以形成硬的坚固(strong)颗粒的粘连性或粘合性。由于大多数粉末的粘合性差,所以通常需要粘合剂使得粉末颗粒相互结合。通常对热和湿气敏感的药物不能采用湿法制粒进行生产。大量加工步骤和加工时间由于高水平的生产成本而成为问题。还已知湿法制粒降低了某些药物赋形剂如微晶纤维素的可压性。

[0089] 直接压片法被视为相对快速的方法,其中在不改变药物理化性质的情况下直接压制粉状物质。活性成分、直接压片用赋形剂和其它辅助物质如助流剂和润滑剂在双壳混合器或类似的低剪切设备中混合,然后压制成片剂。这种类型的混合据信是必不可少的,以便制备“可药用的”剂型。一些制药科学家认为其中向配制物中添加润滑剂的方式必须被小心控制。因此,通常通过缓慢混合将润滑剂加入到颗粒中。还据信延长润滑剂与颗粒的混合实际上可影响所得片剂的硬度和崩解时限。润滑剂与颗粒成分的过度混合可导致颗粒不透水,并降低压制片的片剂硬度或强度。出于这些原因,高剪切混合条件已经不用于制备直

接压制剂型。

[0090] 直接压片法的优点包括：混合物的均一性；所涉及的生产步骤较少，即整个过程包括粉末称重、混合和压制，由此导致成本较低；避免了热和湿气，基本的颗粒分离 (prime particle dissociation)，和物理稳定性。

[0091] 制药生产者将因为较快的加工时间和成本优点而优先使用直接压片技术胜于湿法制粒或干法制粒。然而，直接压片法通常限于其中药物或活性成分具有形成可药用片剂所需的物理性质的那些情况。但是，在应用直接压片法之前通常必须将一种或多种赋形剂与活性成分合并，因为很多成分不具有必需的性质。因为加入到配制物中的每种赋形剂增加了最终产品的片剂大小，所以在含有低剂量活性成分 / 片压制片的配制物中，生产者通常在采用直接压片法方面受到限制。

[0092] 含有高剂量药物的固体剂型，即药物本身占压制片总重较大比例的剂型，可以仅进行直接压片法，如果药物本身具有对用于直接压片的成分而言足够的物理性质如粘合性、并且如果药物被适当地配制的话。

[0093] 就实例而言，DPP-IV 抑制剂、例如具有式 (I) 的那些被认为是高剂量药物。大部分片剂配制物包括 70-85% 重量的 DPP-IV 抑制剂 / 片。具有对直接压片而言差的物理性质的高剂量药物不允许采用直接压片法来制备最终片剂。另外，活性成分在水的存在下具有差的稳定性，这是对湿法制粒方法的使用产生影响的另一个因素。

[0094] 采用直接压片法作为片剂生产方法的另一个限制是压制片可能的大小。如果活性成分的用量高，那么药物配制者可以选择将活性成分与其它赋形剂一起进行湿法制粒，以获得含有所需量活性成分的、具有可接受大小的片剂。湿法制粒中所需的填充剂、粘合剂或其它赋形剂的量低于直接压片法中所需的量，因为湿法制粒方法对片剂的所需物理性质做出了贡献。

[0095] 尽管直接压片法具有诸如减少加工时间和降低成本的优点，但是在工业中广泛采用湿法制粒来制备固体剂型。通常优先选用湿法制粒胜于直接压片法，因为湿法制粒具有克服与配制物中各成分的物理性质相关的任何问题的较大机会。这提供了这样一种物质，其具有对获得可接受的固体剂型而言所必不可少的所需流动性和粘合性。

[0096] 湿法制粒比直接压片法普及是基于至少三个优点。第一，湿法制粒给待压制物质提供了较好的可湿性，尤其是就疏水性药物物质而言。添加亲水性赋形剂使疏水性药物的表面更具亲水性，从而减少了崩解和溶出问题。第二，使用湿法制粒通常使固体剂型的含量均一性得到改善，因为所有颗粒通常含有相同量的药物。最后，避免了药物与赋形剂的分离。

[0097] 采用直接压片法可能存在分离的问题。通过湿制粒过程使得包含待压制颗粒的粒子的大小和形状最优化。这是因为当对固体进行湿法制粒时，粘合剂将颗粒“胶粘”在一起，使得它们聚集成球形颗粒。

[0098] 当本发明的配制物中存在大量甲福明时，所得片剂的大小和形状对患者口服施用的容易性和满足本文全部所述要求的片剂生产方法的容易性而言产生了问题。因此，在工业中需要将允许生产者制备高剂量 DPP-IV 抑制剂和甲福明组合片剂（高药物负荷）的技术和药物配制物。高剂量 DPP-IV 抑制剂和甲福明片剂必须满足本文所列的全部要求，优选含有有限数量和用量的药物赋形剂以减小片剂大小。

[0099] 本发明的目的是提供自由流动的粘合性压片粉末形式的配制物,其包含 DPP-IV 抑制剂和甲福明,能够被容易地制粒或压制成片剂。

[0100] 本发明的另一目的是提供单位剂量形式的高药物负荷片剂,其包含 DPP-IV 抑制剂和甲福明,具有可接受的溶出性质和可接受程度的硬度、脆碎度和耐切削性以及适当的崩解时限和活性成分在片剂中的高稳定性。

[0101] 维达列汀对湿气敏感,因而产生了产品稳定性问题,即活性成分降解。为了克服这一问题,申请人已经研发了一种配制物(使用所选择的赋形剂)和直接压片法(以避免湿法制粒)以获得具有良好性质的片剂,例如硬度、脆碎度并具有改善的活性成分稳定性,但药物负荷仅为 25%。

[0102] 甲福明通常以高药物负荷通过湿法制粒来生产,其已知非常难以加工。还已知滚压法由于可压性差而是不可接受的,并且不推荐采用直接压片法用于这类高药物负荷配制物。可压性和片剂脆碎度差是已知的问题,因此在研发过程中是另外的主要重点。其它所确定的挑战如下所述:

[0103] ● 甲福明的量大,因此片剂较大且 LAF237 药物负荷低。

[0104] ● 甲福明的加工性能差。

[0105] ● 甲福明进行湿法制粒,但湿气已知对 LAF 有害。

[0106] 因此,为糖尿病患者提供如下压制片的需求未被满足:所述压制片包含 25-100mg 维达列汀(vilaglipitin)和至多 1000mg 甲福明,具有可接受的片剂大小、良好的片剂性质如硬度、脆碎度和活性成分稳定性。

[0107] 本发明的另一个目的是提供单位剂量形式的包含 DPP-IV 抑制剂和甲福明的片剂,其具有高药物负荷以便减小片剂大小,其中活性成分保持稳定。

[0108] 本发明的另一个目的是提供制备包含 DPP-IV 抑制剂和甲福明或其各自的盐的配制物或片剂的方法。

[0109] 本发明提供了压片粉末形式的包含 DPP-IV 抑制剂和甲福明的配制物,其能够被压制成具有适当大小、硬度、稳定性、快速崩解时限和可接受的溶出模式的片剂。

[0110] 除了活性成分外,压片粉末含有大量称作赋形剂的惰性物质。它们可以按照在最终产品中所起的作用进行分类。基础的组合物包括填充剂、粘合剂或稀释剂、润滑剂、崩解剂和助流剂。其它给片剂成品提供物理性质的赋形剂有着色剂,就咀嚼片而言还有矫味剂。通常而言,将赋形剂加入到配制物中以便给所压制的物质赋予良好的流动性和可压性。

[0111] 本发明优选的配制物包含如下成分:活性成分,为 DPP-IV 抑制剂化合物和甲福明,以及粘合剂。

[0112] 可药用粘合剂的实例包括但不限于:淀粉;纤维素及其衍生物,如微晶纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素;蔗糖;葡萄糖;玉米糖浆;多糖类;和明胶。例如,粘合剂的存在量可以占组合物重量的约 1%至约 40%,优选 1%至 30%或 1%至 25%或 1%至 20%。

[0113] 可以任选将一种、两种、三种或三种以上的稀释剂加入到本发明的配制物中。可药用填充剂和可药用稀释剂的实例包括但不限于糖粉(confectioner's sugar)、可压糖、葡萄糖结合剂、糊精、葡萄糖、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、山梨醇、蔗糖和滑石粉。例如,填充剂和/或稀释剂的存在量可以占组合物重量的约 15%至约 40%。优选的稀

释剂包括微晶纤维素,其通过用稀的矿物酸溶液使 α -纤维素(作为浆状物从纤维性植物材料获得)进行受控的水解而生产。在水解后,通过过滤纯化水解纤维素,将含水浆状液喷雾干燥成具有宽粒径分布的干燥多孔颗粒。适宜的微晶纤维素将具有约 20nm 至约 200nm 的平均粒度。微晶纤维素可获自若干供应商。适宜的微晶纤维素包括由富美公司(FMC Corporation)生产的 Avicel PH 101、Avicel PH 102、Avicel PH 103、Avicel PH 105 和 Avicel PH200。在实施本发明中特别优选 Avicel PH 102,它具有最小的表面积和孔结构。优选微晶纤维素在片剂配制物中的存在量为约 25%至约 70%重量。该物质的另一优选范围为约 30%至约 35%重量;另一优选范围为约 30%至约 32%重量。另一种稀释剂为乳糖。优选乳糖在压片前被研磨,以具有约 50 μ m 至约 500 μ m 的平均粒度。乳糖在片剂配制物中的存在量为约 5%至约 40%重量,可以为约 18%至约 35%重量,最优选可以为约 20%至约 25%重量。

[0114] 可以任选将一种、两种、三种或三种以上的崩解剂加入到本发明的配制物中。可药用崩解剂的实例包括但不限于:淀粉;粘土;纤维素;海藻酸盐;树胶;交联聚合物,如交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钙和交联羧甲基纤维素钠;大豆多糖类;和瓜尔胶。例如,崩解剂的存在量可以占组合物重量的约 2%至约 20%、例如约 5%至约 10%、例如约 7%。崩解剂还可以是任选的、但有用的片剂配制物组分。崩解剂被包括在内以确保片剂具有可接受的崩解速率。典型的崩解剂包括淀粉衍生物和羧甲基纤维素盐。淀粉羟乙酸钠是该配制物优选的崩解剂。崩解剂在片剂配制物中的存在量优选为约 0%至约 10%重量,可以为约 1%至约 4%重量,最优选可以为约 1.5%至约 2.5%重量。

[0115] 可以任选将一种、两种、三种或三种以上的润滑剂加入到本发明的配制物中。可药用润滑剂和可药用助流剂的实例包括但不限于胶体二氧化硅、三硅酸镁、淀粉、滑石粉、磷酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸铝、硬脂酸钙、碳酸镁、氧化镁、聚乙二醇、粉状纤维素和微晶纤维素。润滑剂的存在量例如可以占组合物重量的约 0.1%至约 5%;而助流剂的存在量例如可以为约 0.1%至约 10%重量。通常加入润滑剂以防止压片物质粘冲、将片剂压制过程中的摩擦减至最低和允许从冲模中移出压制片。这类润滑剂通常包括在最终的片剂混合物中,其用量通常小于 1%重量。润滑剂组分可以为疏水性的或亲水性的。这类润滑剂的实例包括硬脂酸、滑石粉和硬脂酸镁。硬脂酸镁减小片剂压制和顶出过程中冲模壁与片剂混合物之间的摩擦力。这有助于防止片剂粘冲。硬脂酸镁还有助于粉末在饲料斗中和进入冲模的流动性。它具有 450-550 微米的粒度范围和 1.00-1.80g/mL 的密度范围。它是稳定的,在压片混合物内不会聚合。优选的润滑剂硬脂酸镁也用于配制物中。润滑剂在片剂配制物中的存在量优选为约 0.25%至约 6%;还优选约 0.5%至约 4%重量的水平;最优选约 0.1%至约 2%重量。其它可能的润滑剂包括滑石粉、聚乙二醇、二氧化硅和硬化植物油。在本发明的任选实施方案中,润滑剂不存在于配制物中,但是将其喷在冲模或冲头上而不是直接加入配制物中。

[0116] 可以任选地采用其它常规的固体填充剂或载体,例如玉米淀粉、磷酸钙、硫酸钙、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸、单-和二-硬脂酸甘油酯、山梨醇、甘露醇、明胶、天然或合成树胶如羧甲基纤维素、甲基纤维素、海藻酸盐、葡聚糖、阿拉伯胶、刺梧桐树胶、豆角胶、西黄蓍胶等;稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂和矫味剂。

[0117] 可任选加入本发明的组合物中的有用赋形剂的另外实例在由 A. H. Kibbe 编辑、

由美国药学会 (American Pharmaceutical Association, 华盛顿 DC) 出版的《药用辅料手册》(Handbook of pharmaceutical excipients, 第 3 版, ISBN:0-917330-96-X) 或由 Raymond C Rowe 编辑、由科学与实践出版商 (Science and Practice) 出版的《药用辅料手册》(Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第 4 版) 中有述及, 这些文献引入本文作为参考。

[0118] 因此, 在第一项实施方案中, 本发明涉及高药物负荷药物组合物, 其包含以干重计 50% 至 98%、50% 至 96%、60% 至 98%、60% 至 96% 或 70% 至 98%、70% 至 96%、80% 至 98% 或 80% 至 96% 重量的活性成分, 其中活性成分由 DPP-IV 抑制剂、优选维达列汀和甲福明或其各自的可药用盐组成。

[0119] 在第二项实施方案中, 本发明涉及高药物负荷片剂或直接压制片, 其包含以干重计 50% 至 98%、50% 至 96%、60% 至 98%、60% 至 96% 或 70% 至 98%、70% 至 96%、优选 80% 至 98% 或 80% 至 96% 重量的活性成分, 其中活性成分由 DPP-IV 抑制剂、优选维达列汀和甲福明或其各自的可药用盐组成。

[0120] 如上文所述的组合物或片剂, 其中甲福明为颗粒形式。

[0121] 如上文所述的组合物或片剂, 其中甲福明为颗粒形式且其中颗粒包含至少一种可药用赋形剂。

[0122] 如上文所述的组合物或片剂, 其中甲福明为颗粒形式且其中颗粒包含粘合剂。

[0123] 如上文所述的组合物或片剂, 其中甲福明为包含 1% 至 25% 粘合剂 (以干重计占颗粒重量的 1-25%) 的颗粒形式。

[0124] 如本文所述的片剂, 其通过将甲福明颗粒与维达列汀和任选的至少一种可药用赋形剂进行直接压片获得。

[0125] 如上文所述的组合物或片剂, 包含以干重计 1 至 25% 的粘合剂, 优选以干重计 1% 至 20%、优选 1% 至 12%、2.9% 至 11% 或 6.5% 至 9.5% 或 7.5% 至 17.5% 或 12.5% 至 17.5% 重量的可药用粘合剂。

[0126] 如上文所述的组合物或片剂, 包含至少一种另外的可药用赋形剂, 其为润滑剂, 优选占组合物或片剂重量的 0.1% 至 5%、0.1% 至 2% 或 0.1% 至 1.5%, 或者占组合物或片剂重量的 0.1% 至 1%。如上文所述的药物组合物或片剂, 其中润滑剂为硬脂酸镁。

[0127] 如上文所述的药物组合物或片剂, 其中粘合剂选自淀粉; 纤维素及其衍生物, 如微晶纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素; 蔗糖; 葡萄糖; 玉米糖浆; 多糖类; 和明胶。

[0128] 如上文所述的药物组合物或片剂, 其中粘合剂选自纤维素及其衍生物, 优选羟丙基纤维素 (HPC)。

[0129] 本文所述的比例基于 DPP-IV 抑制剂、甲福明和赋形剂如粘合剂的干重获得。

[0130] 如本文所述的药物组合物, 其为单位剂型的形式。单位剂型为任意类型的药物剂型, 例如胶囊剂、片剂 (优选直接压制片)、颗粒、咀嚼片等。

[0131] 在另一项实施方案中, 本发明涉及包含如下物质作为活性成分的片剂或药物组合物:

[0132] i) 0.5-35% 或 1.5-35%、优选 0.5-20% 或 1.5-20% 的 DPP-IV 抑制剂、优选维达列汀或其可药用盐;

[0133] ii) 65-98.5%、优选 80-98.5% 的甲福明或其可药用盐；

[0134] 并且其中甲福明为包含 1-25% 粘合剂（以干重计占颗粒重量的 1-25%）的颗粒形式；或者

[0135] 如本文所述的高负荷片剂或高药物负荷药物组合物，其包含如下物质作为活性成分：

[0136] i) 0.5-35% 或 1.5-35%、优选 0.5-20% 或 1.5-20% 的 DPP-IV 抑制剂、优选维达列汀或其可药用盐；

[0137] ii) 65-98.5%、优选 80-98.5% 的甲福明或其可药用盐；

[0138] 并且其中甲福明为包含 1-25% 粘合剂（以干重计占颗粒重量的 1-25%）的颗粒形式。

[0139] 如本文所述的片剂或药物组合物，其中所述的颗粒包含以干重计 1-20%、优选 3-13%、4.9-12% 或 7.5-10.5% 或 7.5-17.5% 或 12.5-17.5% 重量的可药用粘合剂。

[0140] 如本文所述的片剂或药物组合物，其中粘合剂选自淀粉；纤维素及其衍生物，如微晶纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素；蔗糖；葡萄糖；玉米糖浆；多糖类；和明胶。

[0141] 如本文所述的片剂或药物组合物，其中粘合剂选自纤维素及其衍生物，优选羟丙基纤维素（HPC）。

[0142] 本文所请求保护的组合物和片剂优选含有至少一种可药用赋形剂。

[0143] 可以任选将另外的常规可药用赋形剂（至少一种，如 1、2、3 或 4 种）加入到本文所述的配制物中，例如本文所述的常规粘合剂、稀释剂、崩解剂、固体填充剂或载体。优选配制物不含有以干重计多于 25% 或 20% 或优选 17.5% 或 15% 或 11% 重量的包括粘合剂在内的可药用赋形剂。

[0144] 如本文所述的片剂或药物组合物，包含以干重计占组合物 / 片剂重量的 1-12%、优选 2.9-11% 或 6.5-9.5% 或 7.5-17.5% 或 12.5-17.5% 重量的可药用粘合剂和任选的以干重计占组合物 / 片剂重量的 0.1-10% 重量的另外可药用赋形剂（一种、两种或两种以上）、例如占组合物 / 片剂重量的 0.1% 至 2% 的润滑剂（例如硬脂酸镁）。优选颗粒包含以干重计 3-13%、4.9-12% 或 7.5-10.5% 或 7.5-17.5% 或 12.5-17.5% 重量的可药用粘合剂。

[0145] 如本文所述的片剂或药物组合物，包含以干重计 50-98%、70-98% 或优选 80-98% 或 80-96% 的活性成分，其中活性成分优选由维达列汀和甲福明或其各自的可药用盐组成。

[0146] 如本文所述的片剂或药物组合物，包含至少一种另外的可药用赋形剂。

[0147] 如本文所述的片剂或药物组合物，其中另外的可药用赋形剂可以为填充剂、粘合剂或稀释剂、润滑剂、崩解剂和助流剂。其它给片剂成品提供物理性质的赋形剂有着色剂，就咀嚼片而言还有矫味剂。

[0148] 如本文所述的片剂或药物组合物，包含至少一种另外的可药用赋形剂，其为润滑剂，优选占组合物重量的 0.1% 至 5% 或 0.1% 至 2%、最优选占组合物 / 片剂重量的 0.5% 至 1.5%。

[0149] 如本文所述的片剂或药物组合物，包含 0.1-5%、优选 0.1-2% 或 0.5-1.5% 的硬

脂酸镁。

[0150] 如本文所述的片剂或药物组合物,其中润滑剂为硬脂酸镁。

[0151] 如本文所述的片剂或药物组合物,其中甲福明颗粒通过湿法或熔融制粒用粘合剂来生产。

[0152] 如本文所述的片剂或药物组合物,其中甲福明颗粒通过湿法制粒用水或选自有机溶剂如乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃聚乙二醇醚 (glycofurol)、丙二醇的溶剂来生产。

[0153] 如本文所述的片剂或药物组合物,其中甲福明颗粒通过熔融制粒来生产。熔融制粒方法在很多公开文献中有述及,例如综述“热熔挤出技术”(“Hot-melt extrusion Technique”;Iranian Journal of Pharmaceutical Research (2004) 3:3-16;Rina Chokshi 等人,或 Jörg Breitenbach 的综述文章“熔融挤出:来自药物递送技术的方法”(“Melt extrusion: from process-drug delivery technology”;European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54(2002) 107-117,这两篇文献引入本文作为参考。

[0154] 如本文所述的片剂或药物组合物,其中维达列汀以药物物质的形式存在。

[0155] 如本文所述的片剂或配制物,其中 DPP-IV 抑制剂、优选维达列汀占活性成分、即 DPP-IV 抑制剂 + 甲福明的 0.5-35% 或 1.5-35%。

[0156] 如本文所述的片剂或药物组合物,其中维达列汀为颗粒形式,并且其中至少 40%、优选 60%、最优选 80%、甚至更优选 90% 的维达列汀具有低于 250 μm 或优选 10-250 μm 的粒度分布或者其中至少 25% 或至少 35% 的粒度分布在 50-150 μm 之间。

[0157] 如本文所述的片剂或药物组合物,其中维达列汀为颗粒形式。

[0158] 如本文所述的片剂或药物组合物,其中维达列汀颗粒通过溶剂制粒来生产。

[0159] 如本文所述的片剂或药物组合物,其中用于制粒方法的溶剂优选选自乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃聚乙二醇醚或丙二醇。

[0160] 如本文所述的药物组合物,其包含在胶囊剂中或者为片剂形式、优选压制片或直接压制片剂形式。片剂还可以是另外包薄膜衣的,例如欧巴代预混合料薄膜包衣。

[0161] 如本文所述的药物组合物,其中配制物为双层或三层片的层之一。本发明优选的双层片可包含含有本发明的配制物的第一层和作为第二层的另外的甲福明或格列酮(例如吡格列酮或罗格列酮或其各自的可药用盐)配制物。

[0162] 本发明的配制物包含其它活性成分,所述其它活性成分为格列酮,例如吡格列酮或罗格列酮,或胰岛素促分泌素,例如磺脲类,例如格列吡嗪、格列本脲和亚莫利阿玛尔;促胰岛素磺酰脲受体配体,例如氯茴苯酸类 (meglitinides),例如那格列胺和瑞格列奈。甲福明颗粒中可以包含格列酮或磺脲类(甲福明 + 粘合剂 + 格列酮或者甲福明 + 粘合剂 + 磺脲类);或与 LAF237 药物物质一起包含在内。

[0163] 双层或三层片,其中本发明的配制物占一层,且格列酮如吡格列酮、罗格列酮或磺脲类存在于第二层中。

[0164] 可以任选将另外的常规可药用赋形剂(至少一种,如 1、2、3 或 4 种赋形剂)加入到本文所述的配制物中,例如本文所述的常规稀释剂、崩解剂、固体填充剂或载体。优选配制物不含有以干重计多于 25%、20%、17.5 或 13% 重量的包括粘合剂(即甲福明颗粒中存在的粘合剂)在内的可药用赋形剂。

[0165] 最优选药物组合物包含 0.1-5%、优选 0.5-3% 或 0.5-1.5% 的可药用润滑剂、优

选硬脂酸镁。

[0166] 上述组合物可以包含一种或两种选自微晶纤维素如Avicel PH 102和乳糖的稀释剂。

[0167] 在本申请中,对可药用崩解剂的称谓指至少一种崩解剂,也包括例如 2 或 3 种崩解剂的混合物。

[0168] 在本申请中,对可药用润滑剂的称谓指至少一种润滑剂,也包括例如 2 或 3 种润滑剂的混合物。

[0169] 优选的 DPP-IV 抑制剂为 LAF237,优选的稀释剂为微晶纤维素或乳糖或者优选微晶纤维素与乳糖的组合,优选的崩解剂为淀粉羟乙酸钠,优选的粘合剂为纤维素类粘合剂(纤维素及其衍生物)如 HPC,且优选的润滑剂为硬脂酸镁。

[0170] 上述配制物特别适于生产药片,例如压制片或直接压制片、胶囊形片剂或胶囊剂,提供了必要的物理性质、本领域技术人员所请求保护的溶出和药物释放性质。因此,在另一项实施方案中,本发明涉及任意上述配制物在生产药片、胶囊形片剂或胶囊剂中的用途,特别是制粒、直接压片和干法制粒(压缩块法或滚压法)中的用途。

[0171] 上述配制物还特别可用于生产片剂、尤其是压制片或直接压制片。

[0172] 特别而言,采用上述配制物获得的片剂具有非常低的脆碎度问题、非常好的断裂强度、改善的生产稳固性(robustness)、最佳的片剂厚度与片重的比例(直接压制片)、配制物且尤其是直接压制片中低的含水量、良好的分散崩解时限 DT(按照英国药典(1988)的良好分散质量中所述)。

[0173] 本发明包括混合、制粒和压片。对赋形剂等级的选择还考虑了在允许粉末混合物均一性和活性成分含量均一性的范围内维持的粒度。这防止了在压制过程中粉末在饲料斗中分离。使用本发明的配制物的优点在于它给粉末混合物赋予了可压性、粘着性和流动性。此外,压制提供了有竞争力的单位生产成本、贮存期限,避免了热和湿气,允许了基本的颗粒分离、物理稳定性,并确保粒度均一性。

[0174] 所请求保护的组合物的所述优点对于例如滚压法或湿法制粒、压制法和直接压制法或填充入胶囊剂而言也是非常有用的。

[0175] 在本文所述的药物组合物的研发中,申请人已经发现压制片、尤其是直接压制片是特别有利的,如果:

[0176] i) 包含 DPP-IV 抑制剂的颗粒具有低于 250 μm 、优选在 10 至 250 μm 之间的粒度分布;和/或

[0177] ii) 在 25°C 和 60% 室内湿度(RH)下 1 周后片剂的含水量低于 10%。

[0178] 因而,在另一项实施方案(a)中,本发明涉及如本文所述的药物配制物或压制片,其中该分散体含有包含游离形式或酸加成盐形式的 DPP-IV 抑制剂、优选 LAF237 的颗粒,并且其中在片剂中至少 60%、优选 80%、最优选 90% 的粒度分布低于 250 μm 或优选在 10 至 250 μm 之间。

[0179] 本发明涉及如本文所述的药物配制物或压制片,其中该分散体含有包含游离形式或酸加成盐形式的 DPP-IV 抑制剂、优选 LAF237 的颗粒,并且其中在片剂中至少 60%、优选 80%、最优选 90% 的粒度分布大于 10 μm 。

[0180] 术语“其中甲福明为颗粒形式”指 DPP-IV 抑制剂不存在于含有甲福明的颗粒中。

[0181] 术语“其中至少 60%、优选 80%、最优选 90%”指至少 60%、优选至少 80%、最优选至少 90%。

[0182] 术语“其中至少 25%、优选 35%、最优选 45%”指至少 25%、优选至少 35%、最优选至少 45%。

[0183] 特别而言,本发明涉及如本文所述的药物配制物或压制片,其中该分散体含有包含游离形式或酸加成盐形式的 DPP-IV 抑制剂、优选 LAF237 的颗粒,并且其中在片剂中至少 25%、优选 35%、最优选 45%的粒度分布在 50 至 150 μm 之间。

[0184] 在第二项实施方案中,本发明涉及如本文所述的药物配制物或压制片,其中该分散体含有包含游离形式或酸加成盐形式的 DPP-IV 抑制剂、优选 LAF237 的颗粒,并且其中:

[0185] i) 在片剂中至少 60%、优选 80%、最优选 90%的粒度分布低于 250 μm ,优选在 10 至 250 μm 之间;

[0186] ii) 在 25°C 和 60% RH 下 1 周后片剂中的含水量低于 10%。

[0187] 优选本发明涉及如本文所述的药物配制物或压制片,其中该分散体含有包含游离形式或酸加成盐形式的 DPP-IV 抑制剂、优选 LAF237 的颗粒,并且其中:

[0188] i) 在片剂中至少 25%、优选 35%、最优选 45%的粒度分布在 50 至 150 μm 之间;

[0189] ii) 在 25°C 和 60% RH 下 1 周后片剂中的含水量低于 10%,优选在 25°C 和 60% RH 下 1 周后片剂中的含水量低于 5%。

[0190] 优选 DPPIV 颗粒、尤其是 LAF237 颗粒包含 70%以上的 DPPIV 抑制剂,最优选 90%或 95%以上的 DPPIV 抑制剂,甚至更优选 98%以上的 DPPIV 抑制剂。

[0191] 优选 LAF237 颗粒包含 70%以上的 LAF237,最优选 90%或 95%以上的 LAF237,甚至更优选 98%以上的 LAF237。

[0192] 已经发现,DPPIV 抑制剂、尤其是 LAF237 的所选择粒度分布对于给片剂提供最佳可压性而言特别重要。

[0193] 具有适合粒度分布的优选赋形剂可以选自例如由 Raymond C Rowe 编辑、由科学与实践出版商 (Science and Practice) 出版的《药用辅料手册》(Handbook of Pharmaceutical Excipients,第 4 版)。

[0194] 药物粒度、例如 LAF237 粒度受结晶、干燥和 / 或研磨 / 过筛的控制 (非限制性的实例如下文所述)。还可以采用滚压法和研磨 / 过筛来研细粒度。生产所需粒度是众所周知的,在本领域中有述及,例如在《药物剂型》(“Pharmaceutical dosage forms”,第 2 卷,第 2 版,编者: H. A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz (第 3 章:减小粒度)) 中。

[0195] 获得适当 LAF237 粒度的方法还在专利申请 WO 2005/067976 中有述及,该文献引入本文作为参考。

[0196] 已经研究了多种粒度,发现本文所述的特定粒度范围提供了良好的可压效果。

[0197] 通过分析过筛评估粒度分布:采用筛析、光子相关光谱法或激光衍射 (国际标准 ISO 13320-1) 或电感应区 (Electronic sensing zone)、光阻塞、沉降或显微镜检查来测定粒度分布,这些方法是本领域技术人员众所周知的操作步骤。过筛是最古老的根据粒度分布对粉末进行分类的方法。这类方法是本领域众所周知和充分描述的,例如在任意的分析化学教科书或描述美国食品与药品监督管理局 (FDA) 强制执行标准的美国药典 (USP) 出版物 USP-NF (2004- 第 786 章 -(美国药典委员会, Rockville, MD)) 中。所用技术例如在

《药物剂型》(“Pharmaceutical dosage forms”,第2卷,第2版,编者:H. A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz 中有述及,它是一个好的实例。它(第187页)还提及了另外的方法:电感应区、光阻塞、空气渗透、气体或液体沉降。

[0198] 在粒度的空气喷射过筛测定中,通过筛从旋转狭缝向上吹空气,使得筛上的物质流化。同时给筛底部施加负压,使细颗粒移动至收集装置。尺寸分析和平均粒度测定通过连续采用单个筛从粒度分布的下限移出颗粒来进行。更详细的细节另外参见“粒度测定”(“Particle Size Measurement”,第5版,第178页,第1卷;T. Allen, Chapman & Hall, 伦敦, UK, 1997)。对本领域技术人员而言,这样的粒度测定是常规的。

[0199] 片剂的含水量可以采用本领域技术人员众所周知的干燥失重法或卡尔-费休(Karl-Fischer)法来测定(例如含水量可以通过热重分析法(thermogravimetry)通过干燥失重测定)。这类方法是本领域众所周知的和有描述的,例如在任意的分析化学教科书(J. A. Dean, “分析化学手册”(Analytical Chemistry Handbook),第19部分, McGraw-Hill, 纽约, 1995)或描述美国食品与药品监督管理局(FDA)强制执行标准的美国药典(USP)出版物 USP-NF (2004) (2004-USP-第921章)中。

[0200] 本发明特别提供了压制片或直接压制片,它能够在15-50分钟或20-45分钟内分散于水中,以提供按照本文确定的英国药典分散片试验能够穿过筛孔口径为710 μm 的筛的分散体。

[0201] 本发明的片剂以及可快速分散于水中的片剂具有符合英国药典(B. P.)有关分散片在分散时间和分散液质量方面的试验的另外优点。

[0202] 优选本发明的片剂的分散时间低于15分钟,更优选低于12分钟,最优选低于10分钟。

[0203] 本发明的片剂的另一个优点是:因为形成相对细的分散体,所以该片剂将具有较短的溶出时间,因而药物可以更快速地被吸收入血流中。此外,使用本发明的片剂获得的快速分散时间和相对细的分散体对咀嚼片而言也是有利的。因此,可以呈现本发明的片剂用于在水中的分散液,也可以用于直接吞咽。用于吞咽的本发明的那些片剂优选被薄膜包衣以有助于吞咽。

[0204] 本发明的另一项实施方案涉及如本文所述的药物配制物或压制片,其中:

[0205] i) 在0-45分钟释放90-99.5%的LAF237;和

[0206] ii) 在10-45分钟释放70-99%的甲福明。

[0207] 采用使用1000ml 0.01N HCl的测定药物溶出速率(释放%)的桨法。这类方法是本领域众所周知的和有描述的,例如在任意的分析化学教科书或描述美国食品与药品监督管理局(FDA)强制执行标准的美国药典(USP)出版物 USP-NF (2004-第711章)中。

[0208] 本发明还提供了制备药物配制物的方法,所述的配制物包含DPP-IV抑制剂、优选LAF237或其药用盐和甲福明或其药用盐,该方法包括:

[0209] i) 将甲福明和粘合剂制粒;

[0210] ii) 干燥含有甲福明和粘合剂的颗粒;

[0211] iii) 将DPP-IV抑制剂、优选LAF237药物物质与含有甲福明和粘合剂的颗粒混合;

[0212] iv) 任选将润滑剂如硬脂酸镁与步骤iii)所得的混合物混合。

[0213] 本发明还提供了制备药片的方法,所述药片包含 DPP-IV 抑制剂、优选 LAF237 或其药用盐和甲福明或其药用盐,该方法包括:

[0214] i) 将甲福明和粘合剂制粒;

[0215] ii) 干燥含有甲福明和粘合剂的颗粒;

[0216] iii) 将 DPP-IV 抑制剂、优选 LAF237 药物物质与含有甲福明和粘合剂的颗粒混合;

[0217] iv) 任选将润滑剂如硬脂酸镁与步骤 iii) 所得的混合物混合;

[0218] v) 将所得混合物压制成单位剂量形式的片剂。

[0219] 所得混合物为能够压制成片剂的压片粉末形式。

[0220] 干燥后制粒的最终含水量水平 (LOD) 在获得足够的甲福明湿法制粒的可压性和流动性方面也是关键的 (如果 LOD 过低,则可压性和片剂脆碎度差;而如果 LOD 过高,则制粒将导致明显的堆积 (picking) 和 / 或将开始形成聚集物并限制粉末流动)。所提出的目标 LOD 为 ~ 2% (0.5 至 3.5% 的范围,优选 1.5 至 2.4% 的范围)。

[0221] 因此,在优选的实施方案中,在步骤 ii) 过程中将颗粒干燥至 LOD 为 0.5-3.5%、优选 1.5-2.4% (LOD:干燥失重 (USP 中定义的方法))。

[0222] 步骤 i) 中的制粒优选是湿法制粒或熔融制粒。

[0223] 如果甲福明和粘合剂通过熔融制粒法进行制粒 (步骤 i),则已经观察到出人意料的良好结果。所得的最终配制物或片剂显示出本文所述的优点,例如改善的硬度、低脆碎度、良好的可压性、溶出性和稳定性。

[0224] 因而在优选的方面,将甲福明和粘合剂混合并将混合物通过挤压机进行熔融制粒。

[0225] 优选挤压机在混合区设定为 140-220°C 或 155-205°C 或 170-190°C。

[0226] 优选压制步骤 v) 是对步骤 iii) 或 iv) 所得的混合物进行的直接压制。

[0227] 在另一项实施方案中,上述方法可以包括:

[0228] - 步骤 i),目的是为了在步骤 ii) 结束时,甲福明为包含以干重计 1-25% 或 1-20%、优选 1-20%、最优选 3-13%、4.9-12% 或 7.5-10.5% 或 7.5-17.5% 或 12.5-17.5% 重量的可药用粘合剂的颗粒形式。

[0229] - 步骤 i),其中至少一种另外的可药用赋形剂如稀释剂或崩解剂被加入到待混合的混合物中。优选另外的可药用赋形剂的量以颗粒干重计不超过 25%、优选低于 17.5% 或 15% 重量。

[0230] - 步骤 iii),其中至少一种另外的可药用赋形剂如稀释剂或崩解剂被加入到待混合的混合物中。

[0231] - 将另外的包衣步骤应用于所得的压制片芯 (片)。

[0232] - 任选将压制片芯干燥至 LOD < 1%、优选 < 0.5%,然后进行片剂包衣。

[0233] 优选的 DPP-IV 抑制剂为 LAF237,优选的稀释剂为微晶纤维素或乳糖或优选为微晶纤维素和乳糖的组合,优选的崩解剂为淀粉羟乙酸钠,且优选的润滑剂为硬脂酸镁。

[0234] 在步骤 (1) 之前,优选将过筛步骤应用于配制物以进行基础的去结块,即去除任意团聚物 / 饼。在步骤 (3) 之前,优选在将 LAF237 加入甲福明颗粒中之前将过筛步骤应用于 LAF237。

[0235] 在另一项实施方案中,本发明涉及包含上述药物组合物的胶囊剂。

[0236] 通过应用常规压片机或类似机器将最终产物制成片剂、胶囊剂等。

[0237] 通过本文所述方法之一获得的片剂在 15kN 的压制力下具有包括在 14kp-30kp 之间的硬度和 / 或在 15-20kN 的压制力下包括在 0.5% 至 0.18% 之间的脆碎度。

[0238] 最优选用于本文所述的配制物、压制片或方法的 DPP-IV 抑制剂选自 1-{2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基氨基}乙酰基-2(S)-氰基-吡咯烷二盐酸盐、(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷、L-苏-异亮氨酰基噻唑烷、MK-0431、GSK23A、BMS-477118、3-(氨基甲基)-2-异丁基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢-6-异喹啉甲酰胺和 2-{[3-(氨基甲基)-2-异丁基-4-苯基-1-氧代-1,2-二氢-6-异喹啉基]氧基}乙酰胺和任选的其各自的药用盐。

[0239] 最优选 DPP-IV 抑制剂为 1-[3-羟基-金刚烷-1-基氨基]-乙酰基]-吡咯烷-2(S)-甲腈(LAF237 或维达列汀)或其药用盐。

[0240] (S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷(维达列汀)的剂量优选每日 10-150mg,最优选每日 25-150mg 或 50-100mg 或 25-100mg。日口服剂量的优选实例为 25、30、35、45、50、55、60、70、80、90 或 100mg。活性成分的应用可以每日进行达三次,优选每日一次或两次。

[0241] 可以与本发明的配制物合并成三联组合形式的格列酮类是众所周知和,并且在很多出版物中有描述。

[0242] 处于研发中的格列酮类有 2 期的 AZ242(阿斯利康(AstraZeneca)公司);1-2 期的 KRP-297(杏林(Kyorin)制药公司,许可给默克(Merck)公司);2 期的 MCC-555(三菱化学公司(Mitsubishi Chemicals),许可给 J&J);2 期的 JTT-501(日本烟草公司(Japan Tobacco),许可给法玛西亚(Pharmacia)公司)。

[0243] 格列酮类 5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}噻唑烷-2,4-二酮(吡格列酮,EP 0 193 256 A1)、5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑烷-2,4-二酮(罗格列酮,EP 0 306 228 A1)、5-{[4-((3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基)-苯基]-甲基}噻唑烷-2,4-二酮(曲格列酮,EP 0 139 421)、(S)-((3,4-二氢-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑烷-2,4-二酮(恩格列酮,EP 0 207 605 B1)、5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯甲酰胺(KRP297,JP10087641-A)、5-[6-(2-氟-苄氧基)萘-2-基甲基]噻唑烷-2,4-二酮(MCC555,EP 0 604 983 B1)、5-{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-1-氧代丙基)-苯基]-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮(达格列酮,EP 0 332 332)、5-(2-萘基磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮(AY-31637,US 4,997,948)、5-{[4-(1-甲基-环己基)甲氧基]-苯基}甲基}-噻唑烷-2,4-二酮(环格列酮,US 4,287,200)各自概括地和具体地公开在各物质后括号内所引用的文献中,特别是在其各自的化合物权利要求和实施例的终产物中,终产物、药物制剂和权利要求的主题在此引入本申请作为这些出版物的参考。DRF2189 和 5-{[4-(2-(2,3-二氧吡啶-1-基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑烷-2,4-二酮的制备在 B. B. Lohray 等人, J. Med. Chem. 1998, 41, 1619-1630;1627 和 1628 页上的实施例 2d 和 3g 中有描述。5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-苯基磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮和本文提及的其中 A 为苯基乙炔基的其它化合物的制备可以按照 J. Wrobel

等人, J. Med. Chem. 1998, 41, 1084-1091 中所述的方法进行。

[0244] 具体而言, MCC555 可以如 EP 0 604 983 B1 的第 49 页第 30-45 行公开的内容来配制; 恩格列酮可以如 EP 0 207 605 B1 的第 6 页第 52 行到第 7 页第 6 行公开的内容或者类似于第 24 页的实施例 27 或 28 来配制; 达格列酮和 5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基]} 苄基}-噻唑烷-2,4-二酮 (BM-13.1246) 可以如 EP 0 332 332 B1 的第 8 页第 42 行到 54 行公开的内容来配制。AY-31637 可以如 US 4,997,948 的第 4 栏第 32-51 行公开的内容来施用, 罗格列酮可以如 EP 0 306 228 A1 的第 9 页第 32-40 行公开的内容来施用, 后者优选作为其马来酸盐施用。罗格列酮可以以市售形式、例如在商标 AVANDIA™ 下的市售形式施用。曲格列酮可以以市售形式、例如在商标 ReZulin™、PRELAY™、ROMOZIN™ (在英国) 或 NOSCAL™ (在日本) 下的市售形式施用。吡格列酮可以如 EP 0 193 256 A1 的实施例 2 公开的内容施用, 优选以单盐酸盐的形式施用。根据单一患者的要求, 能够以市售形式、例如在商标 ACTOS™ 下的市售形式施用吡格列酮。环格列酮例如可以如 US 4,287,200 的实施例 13 公开的内容来配制。

[0245] 对于格列酮对成年糖尿病患者 (体重 50kg) 的施用, 例如日剂量通常为 0.01-1000mg、优选 0.1-500mg。可以将该剂量每日给予一次到数次。尤其是当盐酸吡格列酮用作胰岛素敏化剂时, 盐酸吡格列酮的日剂量通常为 7.5-60mg、优选 15-45mg。当曲格列酮用作胰岛素敏化剂时, 曲格列酮的日剂量通常为 100-1000mg、优选 200-600mg。当罗格列酮 (或其马来酸盐) 用作胰岛素敏化剂时, 罗格列酮的日剂量通常为 1-12mg、优选 2-12mg。

[0246] 格列酮优选为吡格列酮、盐酸吡格列酮、曲格列酮或罗格列酮 (或其马来酸盐), 尤其优选是盐酸吡格列酮。

[0247] ACTOS® (吡格列酮) 的剂量在单一疗法或与磺脲类、甲福明或胰岛素组合时不应超过每日一次 45mg。ACTOS 与甲福明的组合可以以每日一次 15mg 或 30mg 开始。在开始 ACTOS 治疗时可以继续当前的甲福明剂量。不太可能在与 ACTOS 的组合治疗中由于低血糖而将调节甲福明的剂量。可获得 15mg、30mg 和 45mg ACTOS 片剂。

[0248] AVANDIA® (罗格列酮) 可以以 4mg 的起始剂量作为单一日剂量或分次剂量在晨间和晚间施用。对于在 8-12 周治疗后响应不充分的患者 (正如通过 FPG 的降低所确定的那样) 而言, 可以将剂量增加至每日 8mg 作为单一疗法或与甲福明的组合。AVANDIA 的剂量作为单剂量或每日两次分次剂量不应超过每日 8mg。可获得 2mg、4mg 和 8mg 的 AVANDIA 片剂。

[0249] 采用甲福明的抗糖尿病疗法的剂量应基于有效性和耐受性适应个体的需求, 同时不应超过推荐的甲福明最大日剂量 2,000mg。甲福明已经被广泛地开给 NIDDM 患者用于降低血糖, 其以 500、750、850 和 1000mg 浓度销售。然而, 因为甲福明为短效药物, 所以需要每日给药两次或每日给药三次 (500-850mg 片剂, 2-3 次/天, 或者 1000mg 每日两次, 随餐服用)。优选本发明所用的剂量为 250-2000mg, 优选 250-1000mg。本文所述的本发明的药物组合物、片剂或胶囊剂包含 250mg、500mg、850mg 或 1000mg 甲福明或其药用盐。

[0250] 因此, 在另一项实施方案中, 本发明涉及本发明的片剂或配制物, 其中活性成分由如下物质组成:

[0251] i) 50-2000mg 甲福明、优选 250-1000mg 甲福明;

[0252] ii) 25-100mg DPP-4 抑制剂、优选维达列汀。

[0253] 本发明还涉及药物单位剂型、优选片剂或胶囊剂, 包含本发明的配制物, 并且其中活性成分由如下物质组成:

[0254] i) 50-2000mg 甲福明、优选 250-1000mg 甲福明;

[0255] ii) 25-100mg DPP-4 抑制剂、优选维达列汀, 优选 25-50mg 维达列汀。

[0256] 本发明还涉及药物单位剂型、优选片剂或胶囊剂, 包含本发明的配制物, 并且其中活性成分由如下物质组成:

[0257] i) 25mg 维达列汀和 250mg 甲福明或其各自的药用盐;

[0258] ii) 25mg 维达列汀和 500mg 甲福明或其各自的药用盐;

[0259] iii) 25mg 维达列汀和 850mg 甲福明或其各自的药用盐;

[0260] iv) 25mg 维达列汀和 1000mg 甲福明或其各自的药用盐;

[0261] v) 50mg 维达列汀和 500mg 甲福明或其各自的药用盐;

[0262] vi) 50mg 维达列汀和 850mg 甲福明或其各自的药用盐; 或

[0263] vii) 50mg 维达列汀和 1000mg 甲福明或其各自的药用盐。

[0264] 本发明还涉及本发明的配制物或片剂, 其中

[0265] a) 活性成分由如下物质组成:

[0266] i) 25mg 维达列汀和 250mg 甲福明或其各自的药用盐;

[0267] ii) 25mg 维达列汀和 500mg 甲福明或其各自的药用盐;

[0268] iii) 25mg 维达列汀和 850mg 甲福明或其各自的药用盐,

[0269] iv) 25mg 维达列汀和 1000mg 甲福明或其各自的药用盐;

[0270] v) 50mg 维达列汀和 500mg 甲福明或其各自的药用盐;

[0271] vi) 50mg 维达列汀和 850mg 甲福明或其各自的药用盐; 或

[0272] vii) 50mg 维达列汀和 1000mg 甲福明或其各自的药用盐; 和

[0273] b) 甲福明为包含 1-25% 粘合剂 (以干重计占颗粒重量的 1-25%)、1-20% 粘合剂或 7.5-17.5% 粘合剂的颗粒形式;

[0274] c) 该组合物或片剂包含以干重计 50% 至 98%、50% 至 96%、60% 至 98%、60% 至 96% 或 70% 至 98%、70% 至 96%、80-98% 或 80% 至 96% 重量的活性成分;

[0275] d) 该组合物任选包含至少一种另外的赋形剂, 例如 0.1% 至 2% 硬脂酸镁。

[0276] 本发明还涉及药物单位剂型、优选片剂或胶囊剂, 包含本发明的配制物, 并且其中活性成分由如下物质组成:

[0277] i) 50-2000mg 甲福明、优选 250-1000mg 甲福明;

[0278] ii) 25-100mg DPP-4 抑制剂、优选维达列汀, 优选 25-50mg 维达列汀; 和

[0279] iii) 2-50mg 格列酮, 优选 2-8mg 罗格列酮或 15-45mg 吡格列酮。

[0280] 因此, 在另一项实施方案中, 本发明涉及本发明的片剂, 其中:

[0281] - 片剂硬度包括在 60 至 340N 之间;

[0282] - 片剂脆碎度低于 0.8%; 且

[0283] - 片剂厚度包括在 4.5-8.3mm 之间。

[0284] 因此, 在另一项实施方案中, 本发明涉及本发明的片剂, 其中:

[0285] - 片剂硬度包括在 60 至 340N 之间;

[0286] - 片剂脆碎度低于 0.8% ;

[0287] - 片剂厚度包括在 4.5 至 8.3mm 之间 ;且通过采用浆法测定,

[0288] - 至少 70%的维达列汀在 30 分钟内溶出 ;

[0289] - 至少 80%的盐酸甲福明在 45 分钟内溶出。

[0290] 在另一项实施方案中,本发明涉及本发明的片剂或配制物,其中甲福明为其盐酸盐形式。

[0291] 本文所述的任意组合物或片剂包含以干重计 50%至 98%、50%至 96%、60%至 98%、60%至 96%或 70%至 98%、70%至 96%或 80%至 98%或 80%至 96%重量的活性成分,其中活性成分由维达列汀和甲福明或其各自的可药用盐组成。

[0292] 在另一个方面中,本发明涉及本文所述的配制物、胶囊剂、片剂、压制片、直接压制片的用途,用于治疗病症如非胰岛素依赖性糖尿病、关节炎、肥胖、同种异体移植、降钙素-骨质疏松症、心力衰竭、葡萄糖代谢受损)、IGT(葡萄糖耐量降低)、神经变性疾病如阿尔茨海默病和帕金森病;调节血脂过多;调节与血脂过多相关的疾病或降低 VLDL、LDL 和 Lp(a) 水平;心血管疾病或肾疾病如糖尿病性心肌病、左或右心室肥大、动脉和 / 或大血管中肥大性中层增厚、肠系膜脉管系统肥大、mesangialhypertrophy(肾小球系膜肥大)、神经变性疾病和认识紊乱;产生镇静或抗焦虑作用,减弱术后分解代谢改变和针对应激的激素响应,降低心肌梗塞后的死亡率和发病率,或者治疗与上述可以通过 GLP-1 和 / 或 GLP-2 水平介导的作用相关的病症。

[0293] 在每种情况下,特别是在化合物权利要求、实施例的终产物中,终产物的主题、分析和测定方法(例如 USP 文件)、获得适当粒度的方法、药物配制物、赋形剂和权利要求在此处引入本申请作为上述出版物或专利申请的参考。

[0294] 通过下列实施例进一步解释本发明:

[0295] 实施例 1:生产方法

[0296] 由于甲福明药物物质在储存过程中硬化,因此需要采用装配有 1.68mm 筛的振荡研磨机(Frewitt)的脱紧密态方法。然后将甲福明与 HPC-EXF(EXF:制造商(亚夸龙(Aqualon)公司)对粘度和粒度的等级指定, x = xtrafine(超细), HF = 无含义但可以与其它 HPC 等级 HF、GF、LF、EF 相比的粘度指定)在高剪切混合器中预混合 1-2 分钟。将 9% HPC 溶液(w/w)以固定速率泵入高剪切制粒机(4 分钟)中,直到形成足够的颗粒(水总量为~7%)。然后在流化床干燥器中干燥颗粒至最终 LOD(干燥失重)为~2%(范围 1.5-2.4%)。使干燥的颗粒穿过 Fitzmill(装配有 0.078"或 2mm 筛)或 Frewitt 振荡器(装配有 1.68mm 筛)。使 LAF237 药物物质通过 1mm 手动筛,与研磨的甲福明颗粒在箱式混合机中混合 300 转。硬脂酸镁也通过 1mm 手动筛并与 Met/LAF 混合物混合 60 转。然后在旋转式压片机上压制该混合物。将压制的片芯干燥至 LOD < 0.5%,此后进行片剂包衣。在包衣程中应用约 5mg/cm² 包衣重量。

[0297] 生产本文所述的包含 5 : 1、10 : 1、20 : 1 和 40 : 1 比例的甲福明:LAF237 片芯批次的配制物批次的方法参数

[0298]

生产方法步骤	方法参数	设定点(范围)
预混合	时间	2 分钟
研磨	筛目	1.68 或 2.0mm
制粒+(甲福明+粘合剂)	水量	颗粒量的 7%
	添加速率	4 分钟(~200ml/分钟)
	捏合时间	添加水后 2 分钟
	刨削机/切碎机速率	低(设定为 1)
混合(LAF237+ (甲福明+粘合剂)颗粒)	时间(转数)	15 分钟(300 转)
过筛	筛目	1mm
最终混合	时间(转数)	3 分钟(60 转)
(最终混合物, 包括例如任选的润滑剂)		
压制	压制速率	40 rpm
	压制力	10-23kN

[0299] 用于研发本文所述的配制物的生产设备描述

	设备	尺寸/型号	单元操作
	振荡器	Frewitt	过筛/脱紧密态
	高剪切混合器	25 升 Collette Gral	制粒
	对流干燥机	GPCG5 流化床	干燥
[0300]	常规锤磨机	Fitzmill	过筛
	箱式或容器混合器	10 和 25 升容器	混合
	压片机	Manesty Beta	压片
	多孔包衣锅	Compulab	包衣

[0301] 测试批次量

[0302] 用于考察批次的批次量通常 < 1.0kg。在配制物研发过程中, 采用 3.0-6.0kg 范围的批次量在 25L Collette Gral 混合器中完成湿法制粒。

[0303] 有关最终方法按比例放大的可能性和稳固性的陈述

[0304] 包括甲福明湿法制粒和干燥方法以及混合、压制和包衣生产的所有方法为标准方法并使用标准设备。FBD(流化床干燥器)干燥处理终点(1.5-2.4%) LOD。

[0305] 由于干颗粒的湿度水平可以对压片性质产生显著影响, 因此所有颗粒优选采用 KG5 混合器制备并在烘箱内干燥至 LOD 为约 2% (优选范围 1.5-2.4%)。

[0306] 生产方法: 供选

[0307] 步骤 1: 将甲福明和 HPC 过 1700 μ m 筛。将过筛的成分置入扩散混合机中, 于 20rpm 预混合 200 转。

[0308] 步骤 2: 使混合物通过设定为 180°C (在混合区) 的双螺杆挤出机—熔融制粒。

[0309] 步骤 3: 采用 Frewitt 使颗粒通过 500 μ m 筛 (研磨步骤)。

[0310] 步骤 4: 使 LAF237 过 500 μ m 筛, 与步骤 3 的颗粒于 20rpm 混合 300 转。

[0311] 步骤 5:使硬脂酸镁过 1000 μm 筛,以 20rpm 混合 60 转。

[0312] 步骤 6:压制所得组合物。

[0313] 步骤 7:薄膜包衣。

[0314] 实施例 1B:采用熔融制粒法制备甲福明颗粒

[0315]

<u>成分</u>	<u>百分比(w/w)</u>	<u>量/片(mg)</u>
内相		
盐酸甲福明		1000
羟丙基纤维素		99
外相		
硬脂酸镁		11
维达列汀		50
总计		1160

[0316] 将内相成分(即盐酸甲福明和作为 KLUCEL EXF 购自赫克力士(Hercules)化学公司(威尔明顿,美国德拉华州)的羟丙基纤维素)合并,在箱式混合机中混合约 200 转。将混合物引入双螺杆挤出机的进料区或饲料斗。适宜的双螺杆挤出机为购自美国热电基团(Thermo Electron Corp.)(Waltham,麻萨诸塞州)的 PRISM 16mm 药用双螺杆挤出机。

[0317] 位于双螺杆挤出机末端的是内径约 3mm 的冲模。双螺杆挤出机由 5 个单独的桶区或部分构成,它们可以独立地调节至不同的参数。从饲料斗开始至冲模,各区分别加热至下列温度:40℃、110℃、130℃、170℃和 185℃。加热区的温度不超过盐酸甲福明熔化温度约 232℃。将螺杆速率设定至 150rpm,但可以高至 400rpm,调整容量饲料速率以便每分钟递送约 30-45 克物质。通过量可以从 4g/min 调整至 80g/min。

[0318] 然后将来自挤出机的挤出物或颗粒通过放置约 15 至 20 分钟使它们冷却至室温。随后将冷却的颗粒过 500 微米筛(即 1mm 筛)。

[0319] 就外相而言,将硬脂酸镁过 1000 微米筛,维达列汀药物物质首先过 500 微米筛。然后采用适宜的箱式混合机将维达列汀与所得颗粒混合约 150 或 300 转。将硬脂酸镁与所得混合物混合 50 或 70 转。使用常规旋转式压片机(Manesty Beta 压片机)、应用 6kN-25kN 范围的压制力将所得最终混合物压制成片剂。所得片剂为整体式片剂,具有 5kP-35kP 范围的硬度。具有 15kP-35kP 范围硬度的片剂在 500 次下落后具有低于 1.0% w/w 的可接受的脆碎度。此外,这些片剂在 37℃和 0.1N HCl 中和使用转盘情况下具有低于等于 20 分钟的崩解时限。

[0320] 实施例 2:

[0321] A. 扩展的配伍性测试概述

[0322] 在 50℃ /75% (开放)下进行本文所述的配制物与标准赋形剂的 4 周赋形剂配伍性研究。根据配伍性结果,数据显示本文所述的配制物和片剂提供了降解较低的甲福明或 LAF237。

[0323] B. 稳定性方案

[0324] 在具有干燥剂的诱导(induction)密封的HDPE(高密度聚乙烯)瓶中在25℃/60% RH、30/65% RH和40℃/75% RH下以及在40℃/75% RH开放并不具有干燥剂下(开放)进行稳定性研究。使用本文所述的配制物和片剂已经显示在不同时间点的稳定性条件下获得了较好的结果。

[0325] RH = 相对湿度

[0326] (a) 表 i) 考察的配制物稳定储存条件

[0327]

间隔	储存条件			
	25℃/60%RH	30℃/65%RH	40℃/75%RH	40℃/75%RH,开放
3W				X
6W			X	X
3M	X		X	
6M	X			

[0328] (b) 表 ii) 熔融制粒和低湿度系列稳定性储存条件

[0329]

间隔	储存条件			
	25℃/60%RH	30℃/65%RH	40℃/75%RH	40℃/75%RH,开放
3W				X
6W			X	X
3M	X	[X]	X	
6M	X	[X]		
12M	X	[X]		

[] = 任选试验

[0330] 稳定性结果:使用本文所述的配制物和片剂已经获得了良好的稳定性。

[0331] 低湿度系列配制物 Met : LAF = 40 : 1 的稳定性

[0332] (甲福明直接压制)(作为“新等级”销售的用于直接压制成片剂的预制粒物质)+LAF237(溶剂制粒)导致LAF237总降解在40℃/75% RH+6周密闭储存条件下为2.9%。

[0333] (使用6.6% HPC进行的甲福明水制粒)+LAF237(溶剂制粒)(所请求保护的配制物)导致LAF237总降解在40℃/75% RH+6周密闭储存条件下为0.9%。

[0334] (甲福明+LAF237)用6.6% HPC共同制粒导致LAF237总降解在40℃/75% RH+6周密闭储存条件下为6.6%。

[0335] 此外,申请人已经测试了多种其它配制物,发现包含DPP-IV抑制剂和甲福明的、具有高药物负荷的配制物(例如单位剂型的片剂)提供了较好的稳定性结果,尤其是如果存在粘合剂的话,优选如果存在HPC的话。

[0336] C. 溶出速率测试条件

[0337] 所选择的方法基于来自早先方法研发研究的结果,其显示出甲福明和 LAF237 在不同 pH(0.01N HCl, pH 4.5 和 pH 6.8 缓冲液)下以及由桨法或篮法(50 和 100rpm)的类似释放性质。

[0338] USP 仪:I(篮式)

[0339] 转速:100rpm

[0340] 溶出介质:0.01N HCl,脱气

[0341] 体积:900ml

[0342] 对最初样品仅进行溶出试验($n = 3$)。对使用本文所述的配制物和片剂的稳定性样品进行的溶出试验已经显示出良好的结果。已经满足了溶出速率的要求。

[0343] 3. 组合物:

[0344] 所有剂量浓度的组合物实例列于表 3-1 至表 3-6 中。

[0345] 表 3-1 5 : 1 比例的 250/50mg Met/LAF 薄膜包衣片组合物

[0346]

成分	量/片(mg)	重量/重量(%)
LAF237	50.0	15.3
盐酸甲福明	250.0	76.3
羟丙基纤维素(Klucel [®] EXF)	24.7*	7.6
硬脂酸镁	2.9	0.9
片芯总重	328.0	100.0
薄膜包衣:		
欧巴代预混合料**	13.1	4.0
纯水, USP	适量 ^a	
薄膜包衣片总重	341.0	
LAF237	50.0	15.24
盐酸甲福明	250.0	76.22
羟丙基纤维素(Klucel [®] EXF)	24.75*	7.6
硬脂酸镁	3.25	0.99
片芯总重	328.0	100.0
薄膜包衣		
欧巴代预混合料**	12.0	3.53
纯水, USP	适量 ^a	
薄膜包衣片总重	340.0	

[0347] ^a 在加工过程中除去。

[0348] * 基于盐酸甲福明和 HPC 的总量计算为 9% (w/w)。

[0349] 表 3-2 10 : 1 比例的 250/25mg 和 500/50mg Met/LAF 薄膜包衣片组合物

[0350]

成分	250/50mg 量/片(mg)	250/50mg 重量/重量(%)	500/50mg 量/片(mg)	500/50mg 重量/重量(%)
LAF237	50.0	8.3	50.0	8.2
盐酸甲福明	250.0	82.7	500.0	82.7
羟丙基纤维素 (Klucel® EXF)	24.7*	8.2	49.5*	8.2
硬脂酸镁	2.7	0.9	5.4	0.9
片芯总重	302.0	100.0	605.0	100.0
薄膜包衣				
欧巴代预混合物**	12.1	4.0	24.2	4.0
纯水, USP	适量 ^a		适量 ^a	
薄膜包衣片总重	315.0		629.0	
LAF237	50.0	15.24	50.0	8.25
盐酸甲福明	250.0	76.22	500.0	82.51
羟丙基纤维素 (Klucel® EXF)	24.75*	7.55	49.5*	8.17
硬脂酸镁	3.25	0.99	6.5	1.07
片芯总重	328.0	100.0	606.0	100.0
薄膜包衣				
欧巴代预混合物**	12	3.52	18	2.89
纯水, USP	适量 ^a		适量 ^a	
薄膜包衣片总重	340.0		624.0	

[0351] ^a 在加工过程中除去。

[0352] * 基于盐酸甲福明和 HPC 的总量计算为 9% (w/w)。

[0353] 表 3-3 17 : 1 比例的 Met/LAF 850/50mg 薄膜包衣片组合物

	成分	量/片(mg)	重量/重量(%)
	LAF237	50.0	5.0
	盐酸甲福明	850.0	85.6
	羟丙基纤维素(Klucel® EXF)	84.1*	8.5
	硬脂酸镁	8.9	0.9
	片芯总重	993.0	100.0
	薄膜包衣		
	欧巴代预混合料**	39.7	4.0
	纯水, USP	适量 ^a	
[0354]	薄膜包衣片总重	1033.0	
	LAF237	50.0	5.03
	盐酸甲福明	850.0	85.51
	羟丙基纤维素(Klucel® EXF)	84.15*	8.47
	硬脂酸镁	8.85	0.99
	片芯总重	994.0	100.0
	薄膜包衣		
	欧巴代预混合料**	26	
	纯水, USP	适量 ^a	
	薄膜包衣片总重	1020.0	

[0355] ^a 在加工过程中除去。

[0356] * 基于盐酸甲福明和 HPC 的总量计算为 9% (w/w)。

[0357] 表 3-4 20 : 1 比例的 Met/LAF 500/25mg 和 1000/50mg 薄膜包衣片组合物

[0358]

成分	500/25mg 量/片 (mg)	500/25mg 重量/重量(%)	1000/50mg 量/片 (mg)	1000/50mg 重量/重量(%)
LAF237	25.0	4.3	50.0	4.3
盐酸甲福明	500.0	86.3	1000.0	86.3
羟丙基纤维素 (Klucel® EXF)	49.5*	8.5	98.9*	8.5
硬脂酸镁	5.2	0.9	10.4	0.9
片芯总重	580.0	100.0	1159.0	100.0
薄膜包衣				
欧巴代预混合料**	23.2	4.0	46.4	4.0
纯水, USP	适量 ^a		适量 ^a	
薄膜包衣片总重	603.0		1206.0	
LAF237	25.0	4.31	50.0	4.31
盐酸甲福明	500.0	86.21	1000.0	86.21
羟丙基纤维素 (Klucel® EXF)	49.5*	8.53	99*	8.53
硬脂酸镁	5.5	0.95	11	0.95
片芯总重	580.0	100.0	1160.0	100.0
薄膜包衣				
欧巴代预混合料**	18		28	2.36
纯水, USP	适量 ^a		适量 ^a	
薄膜包衣片总重	598		1188	

[0359] ^a 在加工过程中除去。

[0360] * 基于盐酸甲福明和 HPC 的总量计算为 9% (w/w)。

[0361] 表 3-5 34 : 1 比例的 Met/LAF 850/25mg 薄膜包衣片组合物

	成分	量/片 (mg)	重量/重量(%)
	LAF237	25.0	2.6
	盐酸甲福明	850.0	87.8
	羟丙基纤维素(Klucel® EXF)	84.1*	8.7
	硬脂酸镁	8.7	0.9
[0362]	片芯总重	968.0	100.0
	薄膜包衣		
	欧巴代预混合料**	38.7	4.0
	纯水, USP	适量 ^a	
	薄膜包衣片总重	1006.0	

[0363] ^a 在加工过程中除去。

[0364] * 基于盐酸甲福明和 HPC 的总量计算为 9% (w/w)。

[0365] 表 3-6 40 : 1 比例的 Met/LAF 1000/25mg 薄膜包衣片组合物

	成分	量/片 (mg)	重量/重量(%)
	LAF237	25.0	2.2
	盐酸甲福明	1000.0	88.2
	羟丙基纤维素(Klucel® EXF)	98.9*	8.7
	硬脂酸镁	10.2	0.9
[0366]	片芯总重	1134.0	100.0
	薄膜包衣		
	欧巴代预混合料**	45.4	4.0
	纯水, USP	适量 ^a	
	薄膜包衣片总重	1179.0	

[0367] ^a 在加工过程中除去。

[0368] * 基于盐酸甲福明和 HPC 的总量计算为 9% (w/w)。

[0369] 实施例 4 : 可以如下测试按照上述描述和实施例制备的片剂。

[0370] 片剂评价方法

[0371] 1. 平均片重 : 使用分析天平将 20 片片剂称重, 计算平均片重。

[0372] 2. 片剂断裂强度 (千磅 -kp) : 使用 Schleuniger 抗碎强度测试仪单独地测试片剂, 计算平均断裂强度。

[0373] 3. 脆碎度 (损失%) : 使用 Roche 脆碎度测定器将精确称重的 10 片片剂进行 10 分钟脆碎度测试。将片剂除尘并重新称重, 将由于脆碎导致的重量损失计算为占起始重量的百分比。

[0374] 4. 分散崩解时限 DT (英国药典 1988, 第 II 卷, 第 895 页 -BP 1988 中定义的分散片测试):按照上述定义的用于分散片的 BP 试验 (不使用转盘) 测试片剂。该试验使用 19-21°C 的水。

[0375] 5. 分散质量:根据用于分散片的分散试验的 BP 均一性 (BP 1988, 第 II 卷, 第 895 页), 将 2 片片剂放入 19-21°C 的 100ml 水中, 使其分散。

[0376] 颗粒评价方法

[0377] 1. 干燥失重 (LOD):可以使用设定在 90°C 的 Computrac 湿度分析仪, 按照制造商的操作步骤对 3-4g 样品测定颗粒的残留水分 (LOD)。

[0378] 2. 重量中间粒径 (Weight Median Diameter, WMD):用 Allen Bradley 声波筛按照制造商的说明将 10g 颗粒样品以适宜脉冲和筛振幅进行筛析 2 分钟。使用 300 μm 、250 μm 、200 μm 、150 μm 、100 μm 、53 μm 和 40 μm 的筛。采用计算机程序, 由粒度分布以下的积累百分比计算 WMD。

[0379] 实施例 5:

[0380] 改善的生产稳固性

[0381] 采用不同配制物在 Carver 压片机上进行初步可压性评价。

[0382] 数据证实, 我们所请求保护的组合当使用增加水平的压力 (压制力) 进行压制时表现出充分适当的片剂强度。具体而言, 例如, 本文所述的配制物已经表现出良好的片剂强度和可压性。随压力 (压制力) 增加, 我们所请求保护的配制物和所选择的范围在片剂强度方面显示出重要的有用增加。

[0383] 可压性研究 (D. Becker, 个人交流) 使用在上下冲上具有压力和移位感应器的 Korsch 单站压片机上进行。

[0384] 从这些数据得到清楚的指示: LAF237 片剂非常可能具有差的片剂硬度 / 破碎强度, 除非采用具有优良可压性的足够填充剂进行稀释。然而, 我们所请求保护的配制物和所选择的范围特别适合于提供所需的可压性, 尤其是对于 1 : 5 比例的 LAF237 : 甲福明而言。

[0385] 所得结果显示, 如果甲福明颗粒含有例如 1-20%、优选 3-13%、3-17.5% 的粘合剂如 HPC, 那么可以获得合宜的片剂硬度。

[0386] 实施例 6: 脆碎度

[0387] 使用 Manesty Beta 压片机以 6 种不同设定进行评价: 应变率设定 66-90rpm (63,000-86,000TPH) 和压力 7.5-15kN。对 250mg 片剂而言, 试验使用 9mm 直径的平面斜边 (Flat-faced Beveled-edge, FFBE) 器具, 而对 310mg 片剂而言直径为 10mm (根据测试片重使用其它参数)。脆碎度、可压性质、应变率性质和重量差异为测定的结果。研究设计和由研究所得的脆碎度结果用于测定影响硬度结果的变量 (配制物的粒度分布、片重、片剂厚度和重量、片剂中的含水量等)。我们所请求保护的配制物和所选择的范围特别适合于提供所需的脆碎度。

[0388] 实施例一具有 20 : 1 比例的甲福明 : LAF237 的片剂:结果显示, 包含 LAF237+ (不含粘合剂的甲福明颗粒) 的片剂具有约 0.8% 的脆碎度, 而包含 LAF237+ (包含 12% HPC 的甲福明颗粒) 的片剂具有低于 0.2% 的脆碎度 (在 15kN 压制力下)。

[0389] 实施例 7: 机械应力 (粒度分布)

[0390] 可以通过机械应力由任意形式的维达列汀、例如无定形维达列汀生产出所需粒度范围的物质。该应力可以通过冲击、剪切或压制来介导。在大多数市售研磨设备中,这些原理组合发生。就维达列汀而言,优选使用机械冲击或气流粉碎机。最优选的机械冲击机可以安装有不同类的破碎器、筛、衬管 (liners) 或针板 (pin plates)。就我们的方法而言,优选使用具有板破碎器和 $5 \times 2.5\text{cm}$ 狭缝筛的冲击研磨机。冲击速率应在 $20\text{--}100\text{m/s}$ (作为圆周速率) 之间改变以适应批次间的任意差异。就我们的情况而言,使用约 $40\text{--}50\text{m/s}$ 的破碎器圆周速率。