



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104780915 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 15

(21) 申请号 201380046376. X *A61K 31/40*(2006. 01)
(22) 申请日 2013. 07. 11 *A61P 3/00*(2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61K 45/06*(2006. 01)
13/547022 2012. 07. 11 US *A61K 31/366*(2006. 01)
13/734966 2013. 01. 05 US *A61K 31/401*(2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 *A61K 31/4178*(2006. 01)
2015. 03. 05 *A61K 31/55*(2006. 01)
(86) PCT国际申请的申请数据 *A61K 31/60*(2006. 01)
PCT/US2013/050142 2013. 07. 11
(87) PCT国际申请的公布数据
W02014/011926 EN 2014. 01. 16
(71) 申请人 埃尔舍利克斯治疗公司
地址 美国加利福尼亚州
(72) 发明人 A. D. 贝伦 M. S. 法恩曼
N. R. A. 比利
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
代理人 关立新 石克虎
(51) Int. Cl.
A61K 31/155(2006. 01)

权利要求书2页 说明书61页 附图19页

(54) 发明名称

包含他汀、双胍和用于减小心脏代谢风险的
其它药剂的组合物

(57) 摘要

本发明提供包含在固定剂量的组合中与至少
一种另外的活性剂组合的至少一种双胍化合物和
至少一种他汀的组合物和方法,以用于减小心脏
代谢风险并且用于治疗心血管疾病,其中所述双
胍化合物被配制用于延迟释放。

1. 一种用于减小有需要的患者的心脏代谢风险的固定剂量的组合剂型,其包含至少一种双胍化合物、至少一种他汀以及至少一种另外的活性剂。

2. 根据权利要求 1 所述的组合剂型,其中所述至少一种另外的活性剂选自自由以下组成的组:抗高血压药、抗血小板药、利尿剂、胆汁酸螯合剂、肠降血糖素模拟物和增强剂、抗肥胖症药、口服抗糖尿病药、以及抗动脉粥样硬化药。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的组合剂型,其包含至少两种、三种或四种另外的活性剂。

4. 根据权利要求 1 所述的组合剂型,其包含少于 950、900 或 850mg 的二甲双胍或其它双胍

5. 根据权利要求 1 所述的组合剂型,其包含约 300mg 至约 900mg 的二甲双胍,更优选约 400mg 至约 800mg 的二甲双胍。

6. 根据权利要求 6 所述的组合剂型,其中所述口服抗糖尿病药选自自由以下组成的组:磺酰脲类、非磺酰脲类、噻唑烷二酮类、双重 PPAR 激动剂、二肽基肽酶 -4 抑制剂、SGLT1 或 SGLT2 抑制剂、氯茴苯酸类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GPR40、GRP120、GPR119、GPR41 以及 GPR43 的激动剂

7. 根据权利要求 2 所述的组合剂型,其中所述抗高血压药选自自由以下组成的组: β 阻断剂、 α 阻断剂、混合型 α/β 阻断剂、钙通道阻断剂如二氢吡啶和非二氢吡啶、肾素抑制剂、ACE 抑制剂以及血管紧张素 II 受体拮抗剂。

8. 根据权利要求 2 所述的组合剂型,其中所述抗血小板药选自自由以下组成的组:环氧合酶抑制剂、ADP 受体抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂、腺再摄取抑制剂、血栓素合成酶或受体抑制剂、阿那格雷、普拉格雷以及氯克罗孟。

9. 根据权利要求 2 所述的组合剂型,其中所述利尿剂选自自由以下组成的组:髓祥利尿剂、噻嗪利尿剂、噻嗪样利尿剂以及保钾利尿剂。

10. 根据权利要求 2 所述的组合剂型,其中所述二甲双胍或其它双胍化合物被靶向递送到小肠并且所述制剂包括在 pH 5.0 或 pH 5.5 或者大于 pH 5.0 或 pH 5.5 下肠溶包衣的口服剂型。

11. 根据权利要求 1 所述的组合剂型,其中所述双胍化合物被靶向递送到远端小肠并且所述制剂包括在 pH 6.0 或 pH 6.5 或者大于 pH 6.0 或 pH 6.5 下肠溶包衣的口服剂型。

12. 根据权利要求 1 所述的组合剂型,其中所述组合剂型包含二甲双胍、至少一种他汀、至少一种抗高血压药以及任选至少一种抗血小板药。

13. 根据权利要求 12 所述的组合剂型,其中所述抗高血压药包括 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂。

14. 根据权利要求 12 所述的组合剂型,其包含约 600-800mg 二甲双胍、约 20-40mg 辛伐他汀或阿托伐他汀、约 20-25mg 贝那普利、赖诺普利或氯沙坦以及约 75-90mg 阿司匹林。

15. 一种减小有需要的患者中的心脏代谢风险的方法,其包括向所述患者施用根据权利要求 1-13 中任一项所述的组合剂型。

16. 根据权利要求 15 所述的方法,其中减小心脏代谢风险包括治疗所述患者的潜在代谢性疾病。

17. 根据权利要求 15 所述的方法,其中减小心脏代谢风险包括治疗所述患者的心血管疾病。

18. 根据权利要求 15 所述的方法,其中所述组合剂型向所述患者每天施用一次。
19. 根据权利要求 18 所述的方法,其中所述组合剂型在早晨向所述患者每天施用一次。

包含他汀、双胍和用于减小心脏代谢风险的其它药剂的组合物

发明领域

[0001] 本发明大体上涉及以全面且一致的方式在有需要的患者中通过施用在单位剂型中包含至少一种双胍、至少一种他汀和至少一种另外的活性剂的固定剂量的组合疗法来减小心脏代谢风险。

[0002] 发明背景

[0003] 心血管疾病 (CVD) 大体上包括冠状动脉疾病、脑血管疾病以及外周动脉疾病并且为西方世界的发病率和死亡率的主要原因。(Brunzell 等, *Lipoprotein Management in Patients with Cardiometabolic Risk*, *Diabetes Care* 200831 :811-822)。虽然在最近几十年在治疗选项方面有显著的改进,但是冠状动脉疾病的首发症状特别表现为高达三分之一的患者的突然死亡。同前 (Id.)。因此,仍需要更好和更有效的干预选项来预防动脉粥样硬化和 / 或一旦开始疾病过程就减小其发展速率。

[0004] 为了更有效地解决此迅速增长的公共健康问题,美国糖尿病协会和美国心脏病学会基金会已开发并提出治疗称为高长寿风险的 CVD 的心脏代谢风险 (CMR)。(Eckel 等, *Preventing Cardiovascular Disease and Diabetes*, *Diabetes Care* 200629 :1697-1699)。值得注意的是,心血管疾病和 2 型糖尿病的风险因素常常聚集,包括肥胖、胰岛素抵抗、高血糖、异常脂蛋白血症以及高血压。当患者具有这些风险因素中的一种或多种并且是身体上不活动或抽烟时,他们的心脏代谢风险甚至进一步增加。

[0005] 包括高甘油三酯、低 HDL 胆固醇以及增加的 LDL 的脂蛋白异常在患有 CMR 的患者中是常见的发现。像这样,针对低 LDL 胆固醇施用治疗剂例如他汀类可以减小糖尿病患者和具有其它 CVD 风险因素的非糖尿病患者的 CVD 事件的风险。然而,甚至在足够胆固醇降低的情况下,用他汀类治疗的很多患者仍具有显著的 CVD 风险。(参见 Brunell, 同上)。因此,仍明确需要更有效的疗法来更好地解决此多变且复杂的系列病症。

[0006] 已评价某些降血糖药如吡格列酮和格列美脲对糖尿病患者中的动脉粥样硬化斑块形成的影响。潜望镜 (PERISCOPE) 研究在糖尿病中比较吡格列酮与格列美脲;测量动脉粥样硬化斑块体积并且随着时间进行测量。Nissen 等, *Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes* . *JAMA* 2008 299(13) :1561-73。格列美脲疗法随着时间具有 0.73% 的高度显著的斑块体积发展。在比较中,吡格列酮具有 -0.16% 斑块体积退化。然而,值得注意的是,到目前为止,没有口服抗糖尿病药物显示减小心血管并发症的风险。同前。

[0007] 二甲双胍是用于在患有 II 型糖尿病的患者中进行血糖控制的常见处方药并且也显示提高血清脂质,从而减少甘油三酯、游离脂肪酸、以及 LDL-胆固醇并且适当增加 HDL-胆固醇。(Bailey&Turner *Metformin*. *N Engl J Med*. 1996 Feb 29 ;334(9) 然而,不幸的是,二甲双胍也产生显著的胃肠道并发症,这限制它对糖尿病患者本身的用途,并且在患有由例如呼吸衰竭或心力衰竭引起的缺氧症状的患者中是另外禁忌的。此外,常规给药策略需要从 500mg bid 至 1000mg bid 逐渐增加剂量,每日最大剂量是 2000mg,其中进一步增

加至多达 3000mg/ 天, 以实现适当的血糖控制, 从而严格限制配方设计者将其与另外的活性剂组合在固定剂量的组合疗法中的能力。到目前为止, 已证明难以有效地将二甲双胍与多种活性剂组合在相同的单剂量制剂中。

[0008] 那么清楚的是, 仍需要通常减小心脏代谢风险并且特别用于治疗 and / 或预防心血管疾病的更综合的方法。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明提供用于减小有需要的患者的心脏代谢风险和用于治疗 and / 或预防心血管疾病、采用至少一种双胍、至少一种他汀和至少一种另外的活性剂的更综合和有效的组合疗法。如本文所证明的, 双胍如二甲双胍可使用延迟释放 (DR) 制剂施用来用于显著减少胃肠道并发症, 从而能够以单元药物组合物将双胍、他汀和其它活性剂的组合安全并有效地施用给更广泛的患者群体。此外, 并且明显地, 甚至以本文所述和所要求的减小的剂量对双胍进行每天一次的给药可获得全部治疗效力。

[0011] 涵盖用于本发明中的适合双胍包括例如二甲双胍、苯乙双胍、丁双胍以及本文所述的类似化合物。用于本发明的适合他汀或 HMG-CoA 还原酶抑制剂包括例如洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀等。涵盖用于主题组合物和方法的另外的活性剂包括例如抗高血压药和抗血小板剂以及利尿剂、胆汁酸螯合剂、肠降血糖素增强剂和模拟物、口服抗糖尿病药、抗肥胖症药以及抗动脉粥样硬化药。

[0012] 用于本发明的适合抗高血压药包括例如 β 阻断剂 (阿替洛尔、倍他洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、奈必洛尔、氧烯洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、噻吗洛尔等)、 α -1 阻断剂 (阿夫唑嗪、阿罗洛尔、多沙唑嗪、吲哚拉明、莫西赛利、酚苄明、酚妥拉明、哌唑嗪、西洛多辛、坦洛新、特拉唑嗪、妥拉唑林、曲马唑嗪)、 α -2 激动剂 (阿可乐定、溴莫尼定、可乐定、胍那苄、胍法辛、洛非西定、甲氯压定、混合的 α/β -阻断剂 (布新洛尔、卡维地洛、拉贝洛尔等)、钙通道阻滞剂如二氢吡啶 (氨氯地平、非洛地平、伊拉地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼群地平等) 和非二氢吡啶 (地尔硫卓、维拉帕米等)、肾素抑制剂 (阿利克仑)、ACE 抑制剂 (卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利、群多普利、贝那普利等)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、替米沙坦、缬沙坦等) 等。

[0013] 用于本发明的适合抗血小板药物包括例如环氧合酶抑制剂 (乙酰水杨酸 (阿司匹林)、阿洛普令、卡巴匹林钙、吲哚布芬、三氟柳等)、ADP 受体抑制剂 (氯吡格雷、噻氯匹定、替格瑞洛等)、磷酸二酯酶抑制剂 (西洛他唑等)、腺再摄取抑制剂 (双嘧达莫等)、血栓素合成酶或受体抑制剂 (毗考他胺, 雷马曲班、特波格雷等)、阿那格雷、普拉格雷、氯克罗孟等。

[0014] 用于本发明的适合利尿剂包括例如髓祥利尿药 (布美他尼、依他尼酸、呋塞米、托拉塞米等)、噻嗪类利尿剂 (依匹噻嗪、氢氯噻嗪、氯噻嗪、苄氟噻嗪等)、噻嗪样利尿剂 (呋达帕胺、氯噻酮、美托拉宗等)、保钾利尿剂 (阿米洛利、氨苯蝶啶、螺内酯等) 等。

[0015] 用于本发明的适合胆汁酸螯合剂包括例如考来烯胺、考来维仑、考来替泊等。

[0016] 用于本发明的适合肠降血糖素模拟物和增强剂包括例如肽类和非肽类 GLP-1 模拟物 (包括, 例如, GLP-1 受体的变构激活剂)、肽和非-肽 PYY 模拟物、肽和非肽类胃饥饿素拮抗剂等。

[0017] 用于在主题组合物和方法中与二甲双胍组合使用的适合口服抗糖尿病药包括例如磺酰脲类（格列本脲、格列美脲、格列吡嗪、格列齐特、格列吡脲、格列喹酮、甲苯磺丁脲、醋磺己脲、妥拉磺脲、氯磺丙脲、氨磺丁脲等）、非磺酰脲类（瑞格列奈、那格列奈等）、噻唑烷二酮类（罗格列酮、吡格列酮、来格列酮、曲格列酮、环格列酮、达格列酮、奈格列酮（netoglitazone）、恩格列酮等）、双 PPAR 激动剂（例如，阿格列扎、法格立他扎（farglitazar）、莫格他唑、替格列扎、替米沙坦等）、二肽基肽酶-4 抑制剂（维格列汀、西他列汀、沙格列汀、利格列汀、阿格列汀（alogliptin）、sempagliflozin、黄连素等）、钠-葡萄糖协同转运蛋白 1 或 2（SGLT1 或 2）抑制剂（坎格列净、empagliflozin、达格列净（dapagliflozin）、LX4211 等）、氯茴苯酸类（那格列奈、瑞格列奈等）、 α -葡萄糖苷酶抑制剂（阿卡波糖、米格列醇、伏格列波糖等）、GPR40、GRP120、GPR119、GPR41、GPR43 的激动剂等。

[0018] 用于本发明的适合抗肥胖症药包括例如奥利司他（Zenical）、氯卡色林（Belviq）、西布曲明（Meridia, 从大部分市场中退出）、利莫那班（Acomplia）、艾塞那肽（Byetta 和 Bydureon）、普兰林肽（Symlin）、Fen-Phen、Redux、ZGN-433、芬特明 / 托吡酯（Qsymia）、纳曲酮 / 安非他酮（Contrave）、以及替代医学选项，这些医学选项包括例如缀合亚油酸、绿茶提取物、阿拉伯茶、硫辛酸、麻黄素（ECA Stack）（Ephedrine Caffeine Stack）、覆盆子酮等。

[0019] 用于本发明的适合抗动脉粥样硬化药包括可减少依赖于其它风险因素改变的动脉粥样硬化的化合物，例如鱼油和前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 / kexin 9 型（PCSK9）的抑制剂（如 AMG145（Amgen）、1D05-IgG2（Merck&Co.）以及 SAR236553/REGN727（Aventis/Regeneron））、模拟结合 PCSK9 的 LDLR 的肽（例如，Shan 等（2008）*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 375 :69-73）以及靶向 PCSK9 的核酸治疗剂（例如 Graham 等（2007）*J. Lipid Res.* 48 :763-7 ;Lindholm 等（2012）*Mol. Ther.* :20 :376-81）。

[0020] 也作为另外的活性剂涵盖的是改变 HDL/LDL 比率的化合物，包括例如烟酸、阿西莫司（acipomox）、MK-0354、GPR81、GPR109A、GPR109B 的其它调节剂等。

[0021] 因此，一方面，本文提供用于减少有需要的患者中的心脏代谢风险的固定剂量的组合剂型，该剂型包含至少一种双胍、至少一种他汀以及至少一种选自以下组成的组的另外的活性剂：抗高血压药、抗血小板药、利尿剂、胆汁酸螯合剂、口服抗糖尿病药、肠降血糖素模拟物和增强剂、抗肥胖症药以及抗动脉粥样硬化药。主题组合剂型可包含至少一种另外的活性剂，更优选至少两种另外的活性剂，更优选至少三种另外的活性剂，更优选至少四种或五种另外的活性剂，其中二甲双胍或其它双胍化合物被配制用于延迟释放。他汀、抗高血压药和另外的活性剂可根据其对应的建立的给药方案常规地配制用于即时释放、延长释放和 / 或延迟释放。组合剂型可为多层片剂或具有封装在适当配制的小片剂中的三个或更多个组分的胶囊。

[0022] 在多个优选的实施方案中，固定剂量的组合剂型包含至少一种双胍、至少一种他汀、至少一种抗高血压药以及任选至少一种抗血小板药。在组合剂型的一个特别优选的实施方案中，该双胍包括二甲双胍并且抗高血压药包括 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂，并且抗血小板药包括阿司匹林。在一个示例性实施方案中，主题组合剂型包含约 600-800mg 二甲双胍、约 20-40mg 辛伐他汀或阿托伐他汀、约 20-25mg 贝那普利、赖诺普利或氯沙坦以及任选约 75-90mg 阿司匹林。

[0023] 任选地,组合剂型包含少于约 950 或 900mg 二甲双胍或其它双胍,更优选少于约 875 或 850mg,并且最优选少于约 825 或 800mg 双胍。在优选的实施方案中,组合剂型包含约 3 或 30 或 300 至约 9 或 90 或 900mg 二甲双胍或其它双胍,更优选为约 4 或 40 或 400 至约 8 或 80 或 800mg 双胍,最优选约 6 或 60 或 600 至约 8 或 80 或 800mg 双胍。用于在主题方法中使用的合适双胍化合物包括例如二甲双胍、苯乙双胍、丁双胍或 imeglimin,包括此类化合物的类似物、盐、溶剂合物、多晶型物、水合物、N-氧化物以及前药。

[0024] 可向有需要的受试者施用根据本教导的固定剂量的药物组合物以减小其心脏代谢风险。呈现可得益于主题疗法的施用的增加的心脏代谢风险的临床病状包括 II 型糖尿病、家族性混合型高脂血症,家族性低 α 脂蛋白血症、以及多囊性卵巢综合征,以及临床前病状,一般例如肥胖症、前驱糖尿病和高血糖中。本文所公开的方法和组合物特别适用于患有双胍化合物(例如,二甲双胍、苯乙双胍或丁双胍)的禁忌症的患者。此类禁忌症可为缺氧病状、乳酸清除率受损和/或双胍化合物清除率受损,例如二甲双胍清除率受损。

[0025] 在另一方面,本文还提供治疗有需要的患者的心血管疾病的方法,其包括以固定剂量的组合剂型向所述患者施用治疗有效量的至少一种双胍化合物、至少一种他汀和至少一种另外的活性剂,其中所述至少一种另外的活性剂选自以下组成的组:抗高血压药、抗血小板药、利尿剂、胆汁酸螯合剂、口服抗糖尿病药、肠降血糖素模拟物、抗肥胖症药、以及抗动脉粥样硬化药。在优选的实施方案中,该至少一种另外的活性剂为抗高血压药,例如 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂。在特别优选的实施方案中,固定剂量的组合剂型还包含抗血小板药,例如阿司匹林。

[0026] 有利地是,二甲双胍或其它双胍被配制用于延迟释放以便使双胍化合物在患者中的全身生物利用度最小化。在具体实施方案中,主题延迟释放制剂的施用与施用具有等量双胍化合物的 IR 或 XR 制剂的相同方案相比,使所述患者中的双胍化合物的平均血浆 AUC、平均血浆 C_{max} 和/或循环血浆浓度最小化。在优选实施方案中,所述双胍化合物为二甲双胍,IR 组合物为 **Glucophage®** 并且 XR 组合物为 **Glucophage® XR**。

[0027] 主题剂型的施用可为每天两次 (b. i. d.) (在早上和晚上) 或每天一次 (每天一次 (omni in die), 缩写为“OD”)。在某些优选实施方案中,施用可为在早上每天一次,例如 1pm 之前,优选在中午 12am 或 11am 之前,更优选在 10am 或 9am 之前,或者在早餐时。在其它优选实施方案中,施用可为在晚上每天一次,例如 5pm 之后,更优选在 6pm 或 7pm 之后,或者在晚餐时。在另一个优选实施方案中,施用可为在就寝时每天一次。

[0028] 主题方法施用治疗有效量的一种或多种双胍化合物。然而,值得注意的是,本文所提供的发明方法有利地允许比现有技术制剂更低的治疗剂量,二者均在每单位基础上和/或在每日剂量基础上。在本文公开的方法的某些实施方案中,以口服剂型按小于 1000mg BID、例如 600mg、700mg 或 800mg BID 的每单位剂量每天两次施用双胍化合物。在本文公开的方法的某些优选实施方案中,每天两次的口服剂量小于 500mg BID,例如,小于 400mg BID,例如小于 300mg BID,例如约 150mg BID、200mg BID 或 250mg BID。在替代的优选实施方案中,以 75mg OD、125mg OD、250mg OD、300mg OD、500mg OD、600mg OD、650mg OD、700mg OD、750mg OD、800mg OD 或 900mg OD 的每单位剂量每天一次施用双胍化合物。在另外的实施方案中,双胍化合物的总每日剂量 (TDD) 小于 2000mg/天,优选小于 1500mg/天,更优选小于 1000mg/天或 750mg/天,最优选小于 500mg/天、400mg/天、300mg/天或 200mg/天。

[0029] 在本文所公开的任何方法中,二甲双胍或其它双胍的延迟释放制剂可为肠溶包衣的。在一个实施方案中,双胍化合物被靶向用于递送至小肠,并且所述制剂包括在一个 pH 下、在 pH 5.0、pH 5.5 或 pH 6.0 或大于 pH 5.0、pH 5.5 或 pH 6.0 下肠溶包衣,例如 pH 5.0 肠溶包衣、pH 5.5 肠溶包衣、pH 6.0 肠溶包衣、pH 6.5 肠溶包衣或 pH 7.0 肠溶包衣或其组合的口服剂型。在另一个实施方案中,口服剂型可进一步包括用于双胍化合物的延迟释放组分。在优选实施方案中,双胍化合物被靶向用于递送至远端小肠,并且所述制剂包括在一个 pH 下、在 pH 6.0 或 pH 6.5 或者大于 pH 6.0 或 pH 6.5 下肠溶包衣的口服剂型。

[0030] 在本文所公开的组合物和方法中,双胍化合物可为或者可包括二甲双胍、二甲双胍盐、二甲双胍溶剂合物、二甲双胍多晶型物、二甲双胍水合物、二甲双胍 N-氧化物或二甲双胍前药。在优选实施方案中,双胍化合物为选自以下组成的组的二甲双胍盐:盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、水杨酸盐、马来酸盐、苯酸盐、琥珀酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、羟乙酸盐、双羟萘酸盐、乳清酸盐、乙酸盐、异丁酸盐、乙酰水杨酸盐、烟酸盐、金刚酸盐、叶绿素锌盐、羧酸盐、苯甲酸盐、二氯乙酸盐、茶碱-7-乙酸盐、安妥明(clofibrate)、酒石酸盐、草酸盐、丹宁酸盐以及羟基酸盐。在一个特别优选的实施方案中,双胍化合物为盐酸二甲双胍。

附图说明

[0031] 图 1 示出了实施例 1 所述的研究的设计。

[0032] 图 2 示出了在实施例 1 所述的研究的治疗期期间的事件。

[0033] 图 3 示出了在 $t = -240$ 的摄取之后和 $t = 0\text{min}$ 的进餐之后作为时间 (y -轴;min) 函数的二甲双胍立即释放(二甲双胍 IR)(●)和二甲双胍延迟释放(二甲双胍 DR)(■)的血浆浓度(x -轴;ng/mL)。

[0034] 图 4A 示出了在基线处(□,○)或在摄取二甲双胍 IR(●)或二甲双胍 DR(■)之后以及在 $t = 0\text{min}$ 的进餐之后在受试者中作为时间 (y -轴;min) 函数的 PYY 血浆浓度(x -轴;pg/mL)。图 4B 示出了在基线处(□,○)或在摄取二甲双胍 IR(●)或二甲双胍 DR(■)之后以及在 $t = 0\text{min}$ 的进餐之后在受试者中作为时间 (y -轴;min) 函数的活性 GLP-1 血浆浓度(x -轴;GLP-1A pmol/L)。图 4C 示出了在基线处(□,○)或在摄取二甲双胍 IR(●)或二甲双胍 DR(■)之后以及在 $t = 0\text{min}$ 的进餐之后在受试者中作为时间 (y -轴;min) 函数的总 GLP-1 血浆浓度(x -轴;GLP-1T pmol/L)。对于图 4A 至图 4C, Abs AUC 增加的百分比是相对于基线值。

[0035] 图 5A 示出了在基线处(□,○)或在摄取二甲双胍 IR(●)或二甲双胍 DR(■)之后以及在 $t = 0\text{min}$ 的进餐之后在受试者中作为时间 (y -轴;min) 函数的葡萄糖血浆浓度(x -轴;mg/dL)。图 5B 示出了在基线处(□,○)或在摄取二甲双胍 IR(●)或者二甲双胍 DR(■)之后以及在 $t = 0\text{min}$ 的进餐之后在受试者中作为时间 (y -轴;min) 函数的胰岛素血浆浓度(x -轴;pmol/L)。对于图 5A 至图 5B, Abs AUC 减小的百分比是相对于基线值。

[0036] 图 6 为示出在摄取二甲双胍 IR(●)和二甲双胍 DR(■)之后作为二甲双胍曲线下面积(ng/mL*min)的函数的 PYY 曲线下面积(x -轴;对数转换)的图表。

[0037] 图 7A 示出了在 $t = -240$ 的摄取之后和 $t = 0\text{min}$ 的进餐之后作为时间 (y -轴;

min) 的函数的二甲双胍 IR(●)和二甲双胍 DR(■)的血浆浓度(x-轴;ng/mL)。图 7B 示出了在基线处(□,○)或在摄取二甲双胍 IR(●)或二甲双胍 DR(■)之后以及在 t = 0min 的进餐之后在受试者中作为时间(y-轴;min)函数的 PYY 血浆浓度(x-轴;pg/mL)。

[0038] 图 8 示出了作为时间(y-轴;min)函数的在 500mg(◆)和 1000mg(■)二甲双胍 DR、1000mg 二甲双胍 IR(○)以及 500mg 二甲双胍 IR+1000mg 二甲双胍 DR(▲)的第 5 天的平均血浆二甲双胍浓度(x-轴;ng/mL)。在 t = -1 分钟时施用剂量。

[0039] 图 9 示出了基于第 5 天的 11 小时血浆二甲双胍 AUC(y-轴;% AUC_(0-11h))与 1000mg BID 二甲双胍 IR 相比 500mg BID 和 1000mg BID 二甲双胍 DR 在患有 2 型糖尿病的受试者体内的稳定状态相对生物利用度。500mg BID 和 1000mg BID 二甲双胍 DR 的这些水平与 1000mg BID 二甲双胍 IR 相比,构成总血浆二甲双胍暴露程度的 45%和 57%减小。

[0040] 图 10 示出了在基线(○)或指定治疗的第 5 天(●)受试者体内作为时间(y-轴;min)函数的平均血浆 PYY 总浓度(x-轴;pg/mL)。

[0041] 图 11 示出了在基线(○)或指定治疗的第 5 天(●)受试者体内作为时间(y-轴;min)函数的平均血浆活性 GLP-1 浓度(x-轴;pmol/L)。在 t = 0min 时施用早餐,在 t = -1min 时施用剂量,并且在 t = 300min 时施用午餐。

[0042] 图 12 示出了在基线(○)或指定治疗的第 5 天(●)受试者体内作为时间(y-轴;min)函数的平均血糖浓度(x-轴;mg/dL)。

[0043] 图 13 通过散点图示出了在用 500mg(◆)和 1000mg(■)二甲双胍 DR、1000mg 二甲双胍 IR(●)以及 500mg 二甲双胍 IR+1000mg 二甲双胍 DR(▲)治疗的受试者体内(y-轴)作为从基线至第 5 天的时间(y-轴;min)函数的空腹血糖浓度的个体变化(x-轴;mg/dL)图中的线标记每种治疗的葡萄糖 LS 平均变化(mg/dL)。

[0044] 图 14 示出了作为时间(y-轴;小时)函数的 500mg(◆)和 1000mg(■)二甲双胍 DR、1000mg 二甲双胍 IR(○)以及 2000mg 二甲双胍延长释放(二甲双胍 XR)的平均血浆二甲双胍浓度(x-轴;ng/mL)。在 t = 0 小时时施用剂量。在 t = 12 小时时施用 BID 方案的第二剂量。在 t = -.42 小时、2.08 小时、11.5 小时、18 小时和 24 小时时提供膳食/小吃。

[0045] 图 15 示出了一天给予 1000mg BID 二甲双胍 IR、500mg BID 和 1000mg BID 二甲双胍 DR 以及 2000mg QD 二甲双胍 XR 的 C_{max}(左图)和 AUC₀₋₃₆(右图)。*表示与二甲双胍 IR 和二甲双胍 XR 二者相比的暴露的统计上显著减少(全部 p < 0.0001)

[0046] 图 16 示出了与 1000mg BID 二甲双胍 IR 相比的一天给予 500mg 和 1000mg BID 二甲双胍 DR 的相对生物利用度(左图)和与 2000mg QD 二甲双胍 XR 相比的一天给予 500mg 和 1000mg BID 二甲双胍 DR 的相对生物利用度(右图)

[0047] 图 17 示出 1000mg QD AM、1000mg QD PM 以及 500mg BID 二甲双胍 DR 的血浆 AUC 水平(左图)和空腹葡萄糖的改变(右图)。

[0048] 详述

[0049] 本文涵盖用于使用固定剂量的组合疗法减小有需要的个体中的心脏代谢风险并且用于治疗 and / 或预防如本文所述的心血管疾病的方法和组合物,所述组合疗法包含至少一种双胍、至少一种他汀和至少一种另外的活性剂。所述至少一种另外的活性剂有利地选自以下:抗高血压药、抗血小板药、利尿剂、胆汁酸螯合剂、肠降血糖素模拟物和增强剂、口

服抗糖尿病药、抗肥胖症药、以及抗动脉粥样硬化药。优选地，主题组合物和方法采用至少一种双胍（例如，二甲双胍）、至少一种他汀以及至少一种抗高血压药（例如 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 拮抗剂），并且可任选地进一步包含至少一种抗血小板药。

[0050] 有利地是，如本文所证明的，以较低剂量每天一次或两次地施用来使用延迟释放制剂可获得二甲双胍全部治疗效力，从而获得二甲双胍与另外的活性剂在单元剂型中的更综合的组合。此外，主题方法和组合物还显著提高 GI 耐受性并且减小副作用如乳酸酸中毒的可能性，从而能够安全并有效地用于更广泛的患者类别，包括罹患心血管疾病或处于心血管疾病的风险下的那些患者。

[0051] 因此，本文提供用于减少心脏代谢风险并且治疗或预防心血管疾病、将配制用于 DR 的二甲双胍或另外的双胍化合物与至少一种他汀和至少一种另外的活性剂、更优选地至少两种另外的活性剂、更优选地至少三种或四种另外的活性剂组合的固定剂量的药物组合物，所述组合物可根据对应的常规给药方案例如 IR、XR 或 DR 来配制。在优选的实施方案中，固定剂量的药物组合物还包含至少一种抗高血压药和任选至少一种抗血小板药。

[0052] 在示例性实施方案中，药物组合物包括多层片剂或具有封装在适当配制的小片剂中的三个或更多个组分的胶囊。本文还提供治疗有需要的患者的高血糖症状的方法，其包括向所述患者每天一次或两次地施用主题组合物。在优选实施方案中，双胍化合物选自二甲双胍、丁双胍、苯乙双胍和 imeglimin 组成的组，并且以比目前指示的更低的剂量和/或更低的生物利用度施用所述双胍化合物同时仍实现所需的代谢改善。

[0053] 定义

[0054] 本文所用术语“胃肠道”和“肠”是指胃和肠。“小”肠或“上段”肠包括十二指肠、空肠以及回肠并且“大”肠或“下段”肠包括盲肠、结肠以及直肠。“远端”小肠包括空肠和回肠。

[0055] 在一些实施方案中，“治疗了”或“治疗”任何病状、疾病或病症是指改善疾病、病症或病状（即，使疾病、病症或病状或其至少一种临床症状的发展停止或减轻）。在其它实施方案中，“治疗了”或“治疗”是指改善至少一种可以或不可以由受试者辨别的物理参数，包括不希望的但临床上并不重要的物理参数。在其它实施方案中，“治疗了”或“治疗”是指抑制疾病、病症或病状，在身体上（例如，使可辨别症状稳定）、在生理上（例如，使物理参数稳定）或者二者。“预防了 (Preventing)”或“预防 (prevention)”任何病状、疾病或症状是指如果没有发生则预防或延迟疾病发展的发作、预防或延迟疾病或病症出现于预先有所述病症或疾病的倾向但是并未诊断为患有所述病症或疾病的受试者中、和/或如果已经存在则预防或延迟进一步疾病发展。

[0056] “治疗有效量”或“有效量”意指组合物、化合物、疗法或治疗过程在向受试者施用以用于治疗疾病、病症或病状时足以实现对疾病、病症或病状的此类治疗的量。“治疗有效量”将根据组合物、化合物、疗法、治疗过程、疾病、病症或病状、以及其严重程度、以及待治疗的受试者的年龄、重量等发生改变。

[0057] 当本文所述的双胍化合物包含一个或多个手性中心时，此类手性中心的立体化学可独立地处于 R 或 S 构型或者为二者的混合物。手性中心可进一步被指示为 R 或 S、或 R、S；或者 d、D、l、L 或 d、l、D、L。相应地，如果本发明的双胍化合物可以光学活性形式存在，则它们实际上可以对映体的外消旋混合物形式或者以基本上分离和纯化的形式中的单独

对映体之一的形式或作为包含任何相对比例的对映体的混合物存在。

[0058] 当本文所述的双胍化合物包含两个或更多个手性中心时,那么非对映体为可能的。此类非对映体可作为纯非对映对映体、非对映对映体的纯外消旋混合物、或者由于对映的非对映体在剩余混合物中的复杂排列而凭其本身可为外消旋的或者可具有光学活性的非对映体混合物而存在。

[0059] 如果本发明的双胍化合物可以围绕着(例如)胍键的几何异构体形式存在,那么它们实际上可以包含任何相对比例的异构体的几何异构体混合物形式或者在一些情况下以基本上分离和纯化形式中的单独几何异构体之一的形式存在。

[0060] 当本文所述的双胍化合物包含一个或多个分离或线性缀合的双键时,围绕着此类双键的几何结构可独立地为顺式/反式、E/Z 混合物或其 E 或 Z 几何异构体。

[0061] “烷基”意指直链或支链饱和一价烃基。作为实例,烃链可具有一个至二十个碳、一个至十六个碳、一个至十四个碳、一个至十二个碳、一个至十个碳、一个至八个碳、一个至六个碳、一个至四个碳等。“低级烷基”可以是指具有例如一个至六个碳、一个至四个碳等的烷基。在某些实例中,直链烷基可具有一个至六个碳原子并且支链烷基可具有三个至六个碳原子,例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基(包括所有同分异构形式)、戊基(包括所有同分异构形式)等。“Me”意指甲基,“Et”意指乙基,并且“iPr”意指异丙基。

[0062] “芳基”意指例如具有 6 个至 20 个或者 6 个至 10 个环原子的一价单环或双环芳族烃基,例如苯基或萘基。

[0063] “烷基芳基”意指(亚烷基)-R 基团,其中 R 为如以上所定义的芳基。

[0064] “环烷基”意指环饱和或部分饱和一价烃基(或脂环基)。作为实例,环烷基可具有三个至二十个碳原子、三个至十六个碳原子、三个至十四个碳原子、三个至十二个碳原子、三个至十个碳原子、三个至八个碳原子、三个至六个碳原子等,其中一个或两个碳原子可被氧基置换,例如,金刚烷基(admantanyl)、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、茚满基等。

[0065] “烷基环烷基”意指(亚烷基)-R 基,其中 R 为如以上所定义环烷基;例如环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基乙基或环己基甲基等。

[0066] “杂环基”或“杂环烷基”意指饱和或不饱和一价单环基,其中一个或两个环原子为选自 N、O 或 S 的杂原子,其余环原子为 C。杂环基环任选被稠合到如本文所定义的(一个)芳基或杂芳基环上。在本申请中,稠合到单环芳基或杂芳基环上的杂环基环被称为“双环杂环基”环。此外,在杂环基环中的一个或两个环碳原子可任选被 -CO- 基置换。更确切的说,术语杂环基包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代哌啶基、吗啉代、哌嗪基、四氢吡喃基、硫代吗啉代等。当杂环基环为不饱和的时,它可包含一个或两个环双键。当杂环基包含至少一个氮原子时,它在本文中也称为杂环氨基并且是杂环基的子集。当杂环基为饱和环并且未被稠合到如以上所说明的芳基或杂芳基环上时,它在本文中也称为饱和单环杂环基。

[0067] “烷基杂环烷基”意指-(亚烷基)-R 基,其中 R 为如以上所定义的杂环基环,例如四氢呋喃基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基乙基等。

[0068] “杂芳基”意指一价单环或双环芳族基,其中一个或多个,优选一个、两个或三个环原子为选自 N、O 或 S 的杂原子,其余环原子为碳。代表性实例包括但不限于吡咯基、噻吩

基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、异吡啶基、噁唑基、异噁唑基、二唑基、吡唑基、三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、四唑基等。

[0069] “氧代”或“羧基”分别意指=O基或C=O基。

[0070] 术语“取代的”意指参考基团被一个或多个另外的基团单独地取代并且独立地选自本文所述的基团。在一些实施方案中,任选取代基选自:氧代、卤素、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、烷基(包括直链、支链和/或不饱和烷基)、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、氟烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的烷氧基、氟烷氧基、-S-烷基、-S(O)₂-烷基、-CONH((取代或未取代的烷基)或者(取代或未取代的苯基))、-CON(H或烷基)₂、-OCN(取代或未取代的烷基)₂、-NHCONH((取代或未取代的烷基)或者(取代或未取代的苯基))、-NHCO烷基、-N(取代或未取代的烷基)CO(取代或未取代的烷基)、-NHCOO(取代或未取代的烷基)、-C(OH)(取代或未取代的烷基)₂以及-C(NH₂)₂(取代或未取代的烷基)₂。在一些实施方案中,作为实例,任选取代基选自氧代、氟、氯、溴、碘、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-S(O)₂-CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-NHCONHCH₃、-COCH₃、-COOH等。在一些实施方案中,取代的基团被一个、两个或三个前述基团取代。在一些实施方案中,取代的基团被一个或两个前述基团取代。在一些实施方案中,取代的基团被一个前述基团取代。此外,除非相反地说明,否则具有仅作为实线而不作为实线或虚线显示的化学键的式涵盖了每种可能的异构体(例如每种对映体和非对映体)以及异构体的混合物(如外消旋和非外消旋混合物)。

[0071] 在一些实施方案中,公开的双胍化合物作为盐存在于组合物中。在一些实施方案中,通过将公开的化合物与酸反应来获得盐。在一些其它的实施方案中,通过将公开的化合物与碱反应来获得药学上可接受的盐。在其它实施方案中,将化合物作为游离酸或游离碱形式用于制造本文所述的组合物。盐的类型包括但不限于:(1)酸加成盐,其通过将化合物的游离碱形式与以下药学上可接受的酸反应来形成:无机酸,例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、偏磷酸等;或者有机酸,例如,乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、三氟乙酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基二环-[2.2.2]辛-2-烯基-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯基-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、丁酸、苯乙酸、苯基丁酸、丙戊酸等;(2)当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子例如碱金属离子(例如,锂、钠、钾)、碱土金属离子(例如,镁或钙)或铝离子置换时形成的盐。在一些情况下,将本文所述的双胍化合物与有机碱反应,所述有机碱例如但不限于乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺、二环己胺、三(羟基甲基)甲胺。在其它情况下,本文所述的化合物与氨基酸形成盐,所述氨基酸例如但不限于精氨酸、赖氨酸等。用于与化合物(包括酸性质子)形成盐的可接受无机碱包括但不限于氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。

[0072] 术语“氨基酸”包括二十种天然存在的氨基酸中的任一种或者任一种天然存在的氨基酸的D-形式。此外,术语“氨基酸”还包括除D-氨基酸之外的其它非天然存在的氨基酸,它们是天然存在的氨基酸的功能等效物。此类非天然存在的氨基酸包括例如正亮氨

酸 (“Nle”)、戊氨酸 (“Nva”)、L- 或 D- 萘胺、鸟氨酸 (“Orn”)、高精氨酸 (homoArg) 以及肽领域熟知的其它氨基酸,如以下所述的那些 ;M. Bodanzsky, “Principles of Peptide Synthesis,” 第 1 次和第 2 次修订版, Springer-Verlag, New York, N. Y., 1984 和 1993 以及 Stewart 和 Young, “Solid Phase Peptide Synthesis,” 第 2 版, Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984, 二者均以引用的方式并入本文。

[0073] 可商业购买 (Sigma Chemical Co.; Advanced Chemtech) 或使用本领域已知的方法合成氨基酸或氨基酸类似物。

[0074] 在实施方案的范围内, 本文所述的双胍化合物包括其它形式的化合物, 如药学上可接受的盐、溶剂合物 (包括水合物)、无定形相、部分结晶和结晶形式 (包括所有的多晶型物)、前药、代谢物、N- 氧化物、同位素标记的、差向异构体、纯差向异构体、差向异构体混合物、对映体 (包括但不限于单个对映体和对映体的非对映异构体)、内消旋化合物、立体异构体、外消旋混合物以及非对映异构体混合物。具有一个或多个双键的本文所述的双胍化合物包括顺式 / 反式异构体、E/Z 异构体以及立体异构体。本文所述的双胍化合物可被制备为药学上可接受的盐, 当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子置换 ; 或者与有机碱配位时形成所述盐。此外, 可使用起始材料或中间体的盐来制备公开的化合物的盐形式。

[0075] 在一些实施方案中, 本文所述的双胍化合物包括溶剂加成形式或其晶体形式、特别是溶剂合物或多晶型物。溶剂合物包含化学计量或者非化学计量的量的溶剂, 并且可在使用药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的结晶过程期间形成。当溶剂为水时形成水合物, 或者当溶剂为醇时形成醇化物。

[0076] 如以上所述的, 在一些实施方案中, 本文所述的双胍化合物具有一个或多个立体中心并且每个中心以 R 或 S 构型独立地存在。本文提供的双胍化合物包括所有的非对映体形式、对映体形式和差向异构体形式以及其适当的混合物。

[0077] 在一些实施方案中, 在本文公开的双胍化合物上的位点易于受到各种代谢性反应的影响。因此, 在代谢性反应的位置上并入适当取代基将减少、最小化或消除代谢性途径。在特定实施方案中, 仅作为实例, 减少或消除芳族环对代谢性反应的敏感性的适当取代基为卤素、氘或烷基。

[0078] 在一些实施方案中, 本文所述的双胍化合物为同位素标记的, 这与本文提供的各种式和结构中所述的那些相同, 但是事实是一个或多个原子被具有不同于自然界中通常发现的原子量或质量数的原子量或质量数的原子所置换。在一些实施方案, 一个或多个氢原子被氘置换。在一些实施方案中, 在本文所述的化合物上的代谢位点为氘化的。在一些实施方案中, 具有氘的取代基提供由较大代谢稳定性所引起的一些治疗优势, 例如, 体内半衰期的增大或剂量需要的减少。在整篇说明书中, 可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定部分和化合物。

[0079] 他汀

[0080] 用于本发明的适合 HMG-CoA 还原酶抑制剂或他汀包括例如洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀、美伐他汀等。能够降低甘油三酯和 / 或 LDL 水平的替代药剂包括但不限于抗坏血酸、天冬酰胺酶、安妥明、考来替泊、消胆胺 (cholestyrene)、非诺贝特、吉非贝齐、烟酸、洛伐他汀、普罗布考以及 ω -3 脂肪酸。这些药

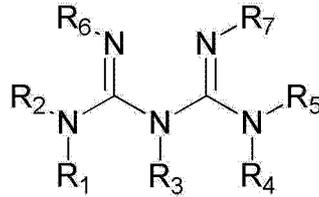
剂通常配制用于立即释放, 尽管也可使用延长和 / 或延迟释放。

[0081] 双胍

[0082] 本文公开的组合物和方法涉及二甲双胍和其它双胍类。作为背景技术, 二甲双胍是被称为双胍的一类化合物的最简单的结构变体之一。从结构透视图上, 二甲双胍类似于具有较大生物活性的化学结构的药效基团或片段。

[0083] 在一个实施方案, 本发明的双胍化合物包括以下:

[0084]



I

[0085] 其中:

[0086] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 以及 R_7 独立地选自:

[0087] H、OH;

[0088] O- R_x , 其中 R_x 是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯;

[0089] 任选取代的烷基 (例如, 任选被氧、硅、硫取代的或任选被 OH、O- 烷基、SH、S- 烷基、 NH_2 、NH- 烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烷基); 环烷基 (例如, C_3 至 C_7 环烷基); 烷基环烷基 (例如, C_4 至 C_{12} 烷基环烷基); 杂环烷基 (例如, 其中杂环包含一个或两个选自 O、S 或 N 的杂原子, 包括 C_2 至 C_6 杂环烷基); 烷基杂环烷基 (例如, 其中杂环包含一个或两个选自 O、S 或 N 的杂原子, 包括 C_3 至 C_{11} 烷基杂环烷基, 并且包括其中当 N 存在于杂环中时, 氮原子可为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式); 任选取代的烯基 (例如, 任选被氧、硅、硫取代的或者任选被 OH、O- 烷基、SH、S- 烷基、 NH_2 、NH- 烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烯基); 任选取代的炔基 (例如, 任选被氧、硅、硫取代的或者任选被 OH、O- 烷基、SH、S- 烷基、 NH_2 、NH- 烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链炔基);

[0090] 任选取代的芳基 (例如, 苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基); 任选取代的烷基芳基 (例如, 烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基); 任选取代的杂芳基 (例如, 吡啶基、咪唑基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基, 所有这些都是任选取代的); 任选取代的烷基杂芳基; 以及

[0091] 或者 R_6 和 R_7 可连接在一起形成一个键, 从而一起形成包含它们所连接的氮原子的环;

[0092] 或者 R_1 和 R_2 可以一起形成包含它们所连接的氮原子的 3 元至 8 元杂环;

[0093] 或者 R_4 和 R_5 可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环: 氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基。

[0094] 在某些实施方案中, O- R_x 可选自: O- C_1 至 C_8 直链或支链烷基; O- C_3 至 C_7 环烷基; O- C_4 至 C_8 烷基环烷基; O- 酰基; O- 酯; 以及 O- 硫酯。

[0095] 在其它实施方案中, 任选取代的取代基可包括例如 OH、O- 烷基、SH、S- 烷基、 NH_2 、NH- 烷基。此外, 烷基、烯基、炔基等可被氧、硅、硫等取代以形成杂烷基、杂烯基、杂炔基等。

[0096] 在某些实施方案中, R_3 、 R_6 和 R_7 ;或者 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_7 ;或者 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_7 ;或者 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 ;或者 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 中的每一个都独立地选自:

[0097] H、甲基、乙基、丙基或异丙基;

[0098] 并且其余取代基 R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 ;或者 R_1 、 R_2 和 R_6 ;或者 R_1 、 R_2 和 R_6 ;或者 R_1 和 R_2 ;或者 R_1 中的每一个分别独立地选自:

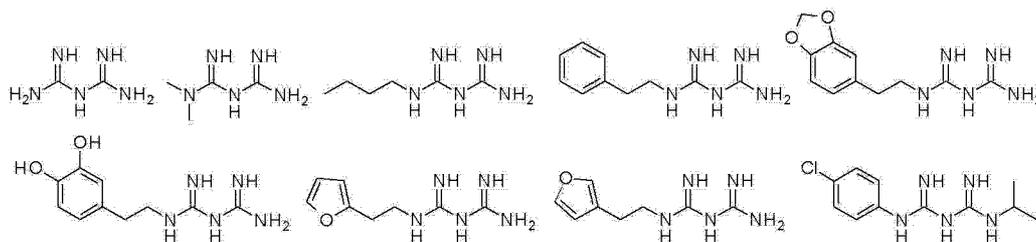
[0099] H;任选取代的烷基(例如,任选被氧、硅、硫杂取代的或任选被 OH、O- 烷基、SH、S- 烷基、 NH_2 、NH- 烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烷基);任选取代的烯基(例如,任选被氧、硅、硫杂取代的或者任选被 OH、O- 烷基、SH、S- 烷基、 NH_2 、NH- 烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烯基);任选取代的炔基(例如,任选被氧、硅、硫杂取代的或者任选被 OH、O- 烷基、SH、S- 烷基、 NH_2 、NH- 烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链炔基);环烷基(例如, C_3 至 C_7 环烷基);烷基环烷基(例如, C_4 至 C_{12} 烷基环烷基);杂环烷基(例如,其中杂环包含一个或两个选自 O、S、或 N 的杂原子,包括 C_2 至 C_6 杂环烷基);烷基杂环烷基(例如,其中杂环包含一个或两个选自 O、S、或 N 的杂原子,包括 C_3 至 C_{11} 烷基杂环烷基,并且包括其中当 N 存在于杂环中时,氮原子可为酰胺、氨基甲酸酯或尿素形式);芳基(例如,苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基);烷基芳基(例如,烷基苯基、烷基取代的苯基、烷基萘基、烷基取代的萘基);杂芳基(例如,吡啶基、咪唑基、苯硫基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、二唑基、吡唑基、三唑基,所有这些都是任选取代的);烷基杂芳基;

[0100] 或者 R_1 和 R_2 可以一起形成包含它们所连接的氮原子的 3 元至 8 元杂环;

[0101] 或者 R_4 和 R_5 可以一起形成包含它们所连接的氮原子的选自下组的环:氮丙啶、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基以及哌啶基。

[0102] 具有式 I 的示例性化合物和取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 以及 R_7 示出如下。可预见取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 以及 R_7 的选择的其它组合,并且其公开于共同待决的美国专利申请序列 No. 13/547,022 中,所述专利的公开内容以引用的方式明确并入本文。

[0103]



[0104] 在某些实施方案中,具有式 I 的双胍化合物可包含一个或多个不对称中心并且可为外消旋混合物、非对映异构体混合物、单一对映体、对映体的非对映异构体、内消旋化合物、纯差向异构体、或其差向异构体的混合物等等的组合物的形式。此外,双胍化合物可具有一个或多个双键并且可为顺式/反式、E/Z 混合物或其 E 或 Z 几何异构体的形式。

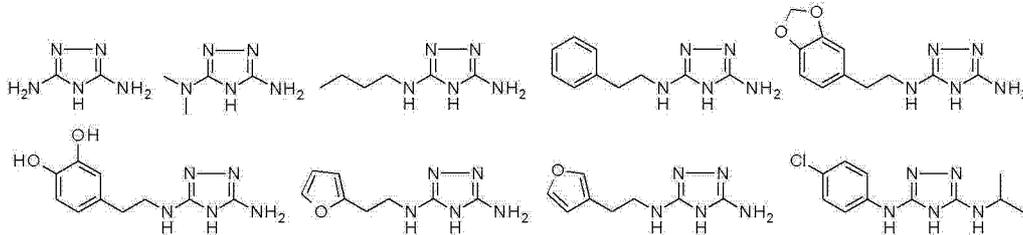
[0105] 具有式 I 的双胍化合物也可被制备成盐形式,例如药学上可接受的盐,包括合适酸形式,例如选自以下的盐形式:盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、亚磷酸盐、草酸盐、半-草酸盐、丙二酸盐、半-丙二酸盐、延胡索酸盐、半-延胡索酸盐、马来酸盐、半-马来酸盐、柠檬酸盐、半-柠檬酸盐、酒石酸盐、半-酒石酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等。

[0106] 特别涵盖用于在本发明中使用的双胍化合物的替代实施方案包括在共同待决的

美国专利申请序列 No. 13/547, 022 中所述的相关杂环化合物, 所述专利的公开内容以引用的方式明确并入本文。本文所用短语“双胍化合物”包括这些相关杂环化合物, 所述杂环化合物的示例性实施方案包括以下:

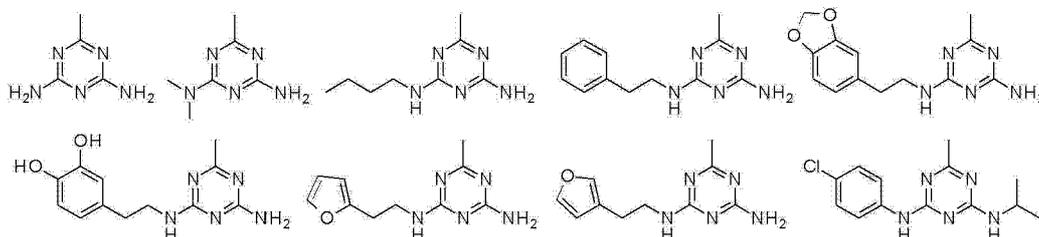
[0107] 三唑:

[0108]



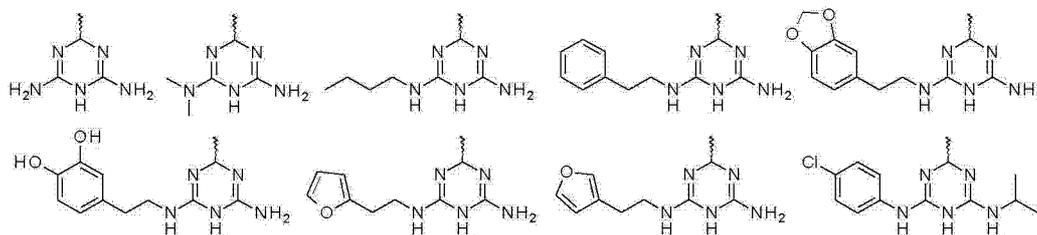
[0109] 三嗪:

[0110]



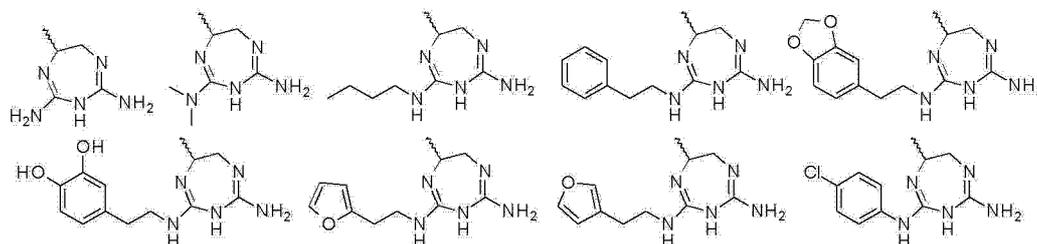
[0111] 双氢三嗪:

[0112]



[0113] 7-元环状双胍:

[0114]



[0115] 在一个实施方案中, 公开的化合物可被制备成包含组分 A、B 以及 C 的三种组分盐形式, 其中:

[0116] A 为天然或非天然氨基酸的质子化形式;

[0117] B 为酸的二价阴离子; 并且

[0118] C 为具有式 I 的化合物的质子化形式。

[0119] 在某些方面, 可包括化学计量的量的 A、B、以及 C, 其中:

[0120] A 为选自以下的天然氨基酸的质子化形式: 丙氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、精氨酸、

甘氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸赖氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、组氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、半胱氨酸、或胱氨酸；

[0121] B 为选自以下的酸的二价阴离子：草酸、丙二酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、酒石酸、天冬氨酸、以及谷氨酸等；并且

[0122] C 为具有式 I 的化合物的质子化形式。

[0123] 包括二甲双胍的双胍化合物的扩大的用途

[0124] 由于已报道包括二甲双胍的全身双胍基本上由肾脏排泄，所以双胍化合物积累和乳酸酸中毒的风险随着肾功能损害程度而增加。双胍化合物（如二甲双胍）的相关禁忌症包括乳酸清除率受损和由例如呼吸衰竭或心力衰竭所引起的缺氧病状。因此，患有这些禁忌症的患者目前不能用常规制剂治疗。此外，目前用常规二甲双胍制剂治疗的糖尿病患者群体通常经受一个范围的顽固性和最终剂量限制的胃肠道副作用，包括恶心、呕吐和腹泻，并且因此迄今为止避免这些化合物在更广泛的患者群体中的更广泛使用。

[0125] 然而，如本文所证明的，二甲双胍和其它双胍化合物的治疗效力实际上不要求二甲双胍全身暴露，所述全身暴露存在增大的乳酸酸中毒风险。此外，GI 副作用的发生也可通过采用延迟释放制剂来显著减少，并且因此本文所提供的方法和组合物可安全并有效地用于有需要的更广泛的患者群体中的更广泛范围的心脏代谢病状，一般包括减少心脏代谢风险，并且具体地包括治疗或预防心血管疾病。

[0126] 心血管疾病

[0127] 在本文中术语“心血管疾病”是指心脏或血管（即动脉和静脉）的任何疾病或病症或其任何症状、或引起或促成心血管疾病的任何疾病或病状。心血管疾病的非限制性实例包括急性心脏缺血事件、急性心肌梗塞、心绞痛 (angina)、心绞痛 (angina pectoris)、心律失常、心房纤维颤动、动脉粥样硬化、动脉纤维颤动、心功能不全、心血管疾病、慢性心力衰竭、慢性稳定型心绞痛、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、冠心病、深静脉血栓形成、糖尿病 (diabetes)、糖尿病 (diabetes mellitus)、糖尿病性神经病变、患有糖尿病的受试者中的舒张期功能障碍、水肿、原发性高血压、最终肺栓塞、脂肪肝疾病、心脏疾病、心力衰竭、纯合家族性高胆固醇血症 (HoFH)、纯合家族性谷固醇血症、高胆固醇血症、高脂血症、HIV 阳性受试者中的高脂血症、高血压、高甘油三酯血症、不稳定型心绞痛和心肌梗塞的缺血性并发症、低血压、代谢综合征、混合性血脂异常、中度到轻度心力衰竭、心肌梗塞、肥胖管理、阵发性心房 / 动脉纤维性颤动 (fibrillation) / 纤维性颤动 (fibrulation) / 扑动、阵发性室上性心动过速 (PSVT)、特别严重或快速发作的水肿、血小板聚集、原发性高胆固醇血症、原发性高脂血症、肺动脉高血压、肺高血压、复发性血液动力学不稳定复发室性心动过速 (VT)、复发性室性心律失常、复发室纤维性颤动 (VF)、破裂的动脉瘤、谷固醇血症、中风、室上性心动过速、有症状的心房纤颤 / 心房扑动、心动过速、II 型糖尿病、血管疾病、静脉血栓栓塞、室性心律失常以及其它心血管事件。

[0128] 代谢性病症

[0129] 本发明的组合物和方法也有利地用于治疗 and / 或预防代谢性病症，包括超重、肥胖、前驱糖尿病、多囊卵巢综合症、血脂异常或脂质代谢性病症、以及高血糖病状（如胰岛素依赖型糖尿病 (1 型) 或非胰岛素依赖型糖尿病 (2 型) 糖尿病）、以及生理病状或者与高血糖病状有关或由生理病状引起的病症。因此，可通过本发明的方法治疗的高血糖病状还

包括与慢性或急性高血糖症（例如，糖尿病）有关的组织病理学变化。具体实例包括胰岛变性（ β -细胞破坏）、肾小管钙化、肝脏变性、眼损害（糖尿病视网膜病变）、糖尿病足、粘膜（如嘴和牙龈）溃疡、过量出血、延迟的血凝固或伤口愈合以及增加的冠心病、中风、周围性血管疾病、血脂异常、高血压和肥胖症的风险。

[0130] 本文所用术语“高血糖的”或“高血糖症”当涉及患者的病状来使用时，意指存在于患者血液中的瞬时或慢性的异常高葡萄糖水平。所述病状可通过葡萄糖代谢或吸收的延迟引起，以使得所述患者显示葡萄糖耐受不良或者高葡萄糖状态通常不可见于正常患者（例如，在处于发展糖尿病风险下的葡萄糖耐受不良的亚糖尿病患者中或者在糖尿病患者中）。血糖量正常的空腹血糖 (FPG) 水平小于约 110mg/dl，葡萄糖代谢受损的 FPG 在约 110mg/dl 与 126mg/dl 之间，并且糖尿病的 FPG 大于约 126mg/dl。

[0131] 代谢性病症还包括肥胖症或不需要的身体质量。瘦素、缩胆囊素、PYY 和 GLP-1 减轻饥饿，增加能量消耗，诱导体重减轻或者提供正常葡萄糖体内平衡。因此，在各个实施方案中，一种用于治疗肥胖症或不需要的身体质量或高血糖症的本发明的方法涉及局部施用二甲双胍以激动肠内分泌细胞产生缩胆囊素、胃肠激素、GIP、GLP-2、PYY 或 GLP-1。可治疗的病症还包括通常与肥胖症有关的那些病症，例如，异常高的血清 / 血浆 LDL、VLDL、甘油三酸酯、胆固醇、导致血管变窄或阻滞的蚀斑形成、增加的高血压 / 中风、冠心病风险等。

[0132] 化合物的合成

[0133] 可使用本领域技术人员已知的标准合成技术或者使用本领域已知的方法组合本文所述的方法来合成本文所述的化合物。此外，本文提供的溶剂、温度以及其它反应条件可根据本领域技术人员的实践和知识发生改变。

[0134] 用于合成本文所述的化合物的起始材料可从商业来源获得，如 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)、Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)，或者可合成起始材料。本文所述化合物和具有不同取代基的其它相关化合物可使用本领域技术人员已知的技术和材料来合成，如在例如以下中所述的：March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第 4 版, (Wiley 1992)；Carey 和 Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第 4 版, A 卷和 B 卷 (Plenum 2000, 2001)；以及 Green 和 Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 第 3 版 (Wiley 1999)（所有这些文献以引用的方式整体并入本文）。用于制备如本文所公开的化合物的一般方法可源于本领域中的已知反应，并且所述反应可通过使用适当试剂和条件来修改，如技术人员所认知的，以用于引入本文所提供的式中出现各个部分。

[0135] 用于本文所述化合物的其它双胍合成方法和方案见于美国申请序列 No. 12/593, 479 (公布为 U. S. 2010/0130498)；美国申请序列 No. 12/593, 398 (公布为 U. S. 2010/0184796)；美国专利 No. 7, 829, 299；美国申请序列 No. 11/578, 013 (公布为 U. S. 2010/0056621)；美国专利 No. 7, 416, 867；美国申请序列 No. 11/455, 693 (公布为 U. S. 2007/0037212)；美国申请序列 No. 13/059, 730 (公布为 U. S. 2011/0143376)；美国申请序列 No. 12/996, 670 (公布为 U. S. 2011/0311991)；美国专利 No. 7, 811, 788；美国申请序列 No. 11/182, 942 (公布为 U. S. 2006/0019346)；美国申请序列 No. 12/993, 542 (公布为 U. S. 2011/0086138)；美国申请序列 No. 12/373, 235 (公布为 U. S. 2010/0055209)；国际申请序列 No. PCT/IL2007/000454 (公布为 WO 2007/116404)；美国申请序列 No. 10/472, 056 (公布为 U. S. 2004/0138189)；美国专利 No. 5, 891, 919；美国专利 No. 6, 376, 657；美国申请序

列 No. 11/554, 982(公布为 U. S. 2007/0104805);美国申请序列 No. 11/926, 745(公布为 U. S. 2008/0108604);国际申请序列 No. PCT/CA2009/001688(公布为 WO 2010/060198);美国申请序列 No. 12/735, 557(公布为 U. S. 2010/0330205);国际申请序列 No. PCT/CA2007/001066(公布为 WO2008/000063);美国申请序列 No. 11/438, 204(公布为 U. S. 2006/0269617);美国申请序列 No. 10/563, 713(公布为 U. S. 2006/0172020);美国申请序列 No. 10/902, 352(公布为 U. S. 2006/0024335);美国申请序列 No. 10/538, 038(公布为 U. S. 2006/0275765);美国申请序列 No. 11/555, 617(公布为 U. S. 2008/0187936);美国申请序列 No. 12/739, 264(公布为 U. S. 2010/0316736);美国申请序列 No. 12/215, 609(公布为 U. S. 2009/0042813);美国申请序列 No. 11/893, 088(公布为 U. S. 2008/0050499);美国专利 No. 7, 807, 204;美国申请序列 No. 11/811, 166(公布为 U. S. 2008/0003268);美国专利 No. 6, 376, 657;国际申请序列 No. PCT/US2011/041183(公布为 WO 2011/163183);国际申请序列 No. PCT/EP2011/059814(公布为 WO 2011/157692);美国申请序列 No. 12/790, 292(公布为 U. S. 2011/0293753);国际申请序列 No. PCT/JP2009/071700(公布为 WO 2010/076879);美国申请序列 No. 13/032, 530(公布为 U. S. 2011/0217394);国际申请序列 No. PCT/EP2011/000110(公布为 WO 2011/085979);国际申请序列 No. PCT/US2010/058467(公布为 WO 2011/068814);美国申请序列 No. 13/060, 996(公布为 U. S. 2011/0152361);美国申请序列 No. 12/09, 253(公布为 U. S. 2011/0124609);美国申请序列 No. 12/687, 962(公布为 U. S. 2011/0119499);以及国际申请序列 No. PCT/EP2010/004623(公布为 WO 2011/012298);这些中的每一份申请均以引用的方式整体并入本文。

[0136] 施用和方法

[0137] 可向有需要的受试者施用公开的双胍化合物,包括此类化合物的类似物、盐、溶剂合物、多晶型物、水合物、N-氧化物以及前药,以便大体上减小心脏代谢风险并且具体地治疗和/或预防心血管疾病。鉴于本文所实现的全身生物利用度与治疗效力的脱去联系以及相关 GI 毒性的惊人减小,现在可成功地并安全地实现此类化合物在表现一种或多种心脏代谢风险因素和/或罹患心血管疾病或处于心血管疾病的风险中的较广泛患者群体中的有效用途。

[0138] 在优选实施方案中,所述化合物为二甲双胍。二甲双胍的现有制剂被报道具有 30%至 60%的平均生物利用度,而很多可比较的小分子具有大于 60%的生物利用度。参见,例如,Tucker 等,“Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus”*Br. J. Clin. Pharmacol.* 1981, 12(2) 235-246。值得注意的是,二甲双胍施用增加了正常的、糖尿病的和 DPP-IV-缺陷的啮齿动物体内以及患有和未患有 II 型糖尿病的患者体内的 GLP-1 血浆浓度,但是据报道这种增加为间接并独立于对肠 L 细胞的直接影响来进行的。Mulherin 等,同上。

[0139] 然而,如本文所证明的并且与本领域已确立的惯例相反的,通过二甲双胍的肠内分泌细胞活化可通过肠的上皮方面上的内腔信号来触发,并且因此二甲双胍全身生物利用度实际上在口服摄取之后为不必要的,以便刺激胃肠道激素如 GLP-1 的释放。因此,患有其它禁忌症的患者有效治疗现在可通过施用包含适用于使所述化合物的全身生物利用度最小化的双胍化合物(包括其类似物、盐、溶剂合物、多晶型物、水合物、N-氧化物和前药)

的组合来进行。在优选实施方案中，主题组合物和方法被配制成使胃和 / 或近端小肠（具有最大吸收的区域）内的初始释放最小化并且最优选为避免所述初始释放，以便在口服施用减少全身生物利用度。

[0140] 递送至特定肠位置

[0141] 本文所述的实施方案提供了一种治疗方法，所述方法包括施用包含双胍化合物（包括其任何类似物、盐、溶剂合物、多晶型物、水合物、N-氧化物和前药）的被配制来递送至小肠和 / 或下段肠以及优选远端小肠的一个或多个位置的延迟释放组合物，以便通过避免胃部和近端小肠的吸收和对应的 C_{max} 快速增加来最小化全身生物利用度。

[0142] 所述双胍化合物被靶向越过胃部至小肠的一个或多个区域并且优选被靶向十二指肠的下游或远端。在优选实施方案中，所述化合物被递送至空肠、回肠、盲肠和结肠或其组合。在优选实施方案中，所述化合物被递送至空肠、回肠和盲肠或其组合。在优选实施方案中，所述化合物优选被递送至回肠。在另外的实施方案中，所述化合物被递送至空肠的下游或远端或者单独地被递送至下段肠。

[0143] 在其它实施方案中，双胍化合物（包括其类似物、盐、溶剂合物、多晶型物、水合物、N-氧化物和前药）被递送至上段肠的一个或多个区域和下段肠的一个或多个区域。例如，化合物可被递送至十二指肠和结肠。在另一个非限制性实例中，所述化合物可被递送至十二指肠、空肠、回肠以及结肠。

[0144] 双胍如二甲双胍向肠的优选区域或位置的施用可通过任何已知的方法来实现。在优选实施方案中，双胍化合物被配制在延迟释放的组合物中，以用于口服递送，所述口服递送将所述化合物递送至肠的靶向区域或位置。当双胍化合物的递送被靶向胃肠道的两个或更多个区域时，化合物可以任何比例和方式进行递送。

[0145] 使全身暴露最小化

[0146] 如以上所述的，本文所公开的方法使双胍化合物的全身生物利用度最小化。在一些实施方案中，双胍化合物具有减小的平均全身生物利用度。在一些实施方案中，与具有等效量双胍化合物的立即释放或延长释放制剂相比，减小的平均全身生物利用度为更低的平均全身生物利用度。在其它实施方案中，减小的平均全身生物利用度为与具有等效量双胍化合物的立即或延长释放制剂相比平均全身生物利用度多于 50% 减少、多于 40% 或 45% 减少、多于 30% 或 35% 减少、多于 20% 或 25% 减少、以及多于 10% 或 15% 减少的平均全身生物利用度。

[0147] 在一些实施方案中，主题方法使双胍化合物在患有禁忌症的患者体内的平均血浆 C_{max} 和 / 或平均 AUC 水平最小化。在一些实施方案中，施用方法引起双胍化合物在患者体内的最小血浆吸收、平均 C_{max} 和 / 或平均 AUC 水平。在其它实施方案中，双胍化合物的平均血浆 C_{max} 和 / 或平均 AUC 水平与具有等量二甲双胍的常规立即释放和延长释放制剂的报道 C_{max} 和 / 或 AUC 水平相比被视为所述组合物的亚治疗。例如，可忽略的或亚治疗的二甲双胍血浆 C_{max} 和 / 或 AUC 水平包括已知二甲双胍制剂（例如，GLUMETZA®、GLUCOPHAGE®、GLUCOPHAGE® XR、RIOMET®、FORTAMET®、OBIMET®、GLUFORMIN®、DIANBEN®、DIABEX®、DIAFORMIN®、Metformin IR®、

Metformin SR®等)的75%、60%、50%、40%以及30%的报道 C_{max} 和 / 或 AUC 水平。

[0148] 在特定实施方案中,涉及二甲双胍的发明组合物和方法在口服摄取之后产生不大于等剂量的立即释放二甲双胍制剂(例如, GLUCOPHAGE®)的75%或85%,优选不大于50%或60%,更优选不大于25%或30%或40%的 C_{max} 。在其它实施方案中,发明方法在最后一次口服摄取二甲双胍之后10至12小时提供不大于3x,更优选不大于2.5x或2x,还更优选不大于1.8x或1.5x初始最低血浆浓度的 C_{max} 。在其它实施方案中,发明组合物和方法在口服摄取之后在给药间隔内提供不大于等剂量的立即释放制剂(例如, GLUCOPHAGE®)的75%或80%,优选不大于50%或60%,更优选不大于25%、30%或40%的平均血浆 AUC。

[0149] 因此,在特定实施方案中,与施用具有等量双胍化合物的 IR 或 XR 制剂的相同方案相比,主题延迟释放制剂的施用使双胍化合物在患有禁忌症的患者体内的平均血浆 AUC、平均血浆 C_{max} 和 / 或循环血浆浓度最小化。在一个实施方案中,由施用引起的双胍化合物平均血浆 $AUC_{0-\infty}$ 小于约 15,000ng*h/mL 或者 14,000ng*h/mL,优选小于约 12,000ng*h/mL、11,000ng*h/mL 或 10,000ng*h/mL,更优选小于约 9,000ng*h/mL、8,000ng*h/mL 或 7,000ng*h/mL。在一个实施方案中,所得的双胍化合物平均血浆 C_{max} 小于约 1000ng/mL,优选小于约 900ng/mL 或 800ng/mL,更优选小于约 700ng/mL、600ng/mL 或 500ng/mL。在一个实施方案中,在患者体内所得的双胍化合物循环血浆浓度低于约 5 μ g/ml 或 4 μ g/ml,优选低于约 3 μ g/ml 或 2.5 μ g/ml,更优选低于约 2 μ g/ml、1 μ g/ml、0.5 μ g/ml 或 0.25 μ g/ml。在优选实施方案中,所述双胍化合物为二甲双胍,IR 组合物为 Glucophage® 并且 XR 组合物为 Glucophage® XR。

[0150] 另外的活性剂

[0151] 如上所述的,本发明涵盖固定剂量的口服固体剂型,所述剂型将二甲双胍或其它双胍化合物的延迟释放制剂与适当的至少一种他汀和至少一种另外的活性剂、更优选至少两种另外的活性剂、更优选至少三种或四种另外的活性剂的常规制剂组合,所述活性剂包括例如抗高血压药、抗血小板药、利尿剂、胆汁酸螯合剂、肠降血糖素模拟物、口服抗糖尿病药、抗肥胖症药、以及抗动脉粥样硬化药。这些组合剂型提供附加的和 / 或协同的作用,从而引起对较低剂量的已知治疗剂、本文所述的组合物或二者的需要。组合疗法的额外益处包括减小与任何已知疗法有关的毒性。

[0152] 用于本发明的适合抗高血压药包括例如 β 阻断剂(阿替洛尔、倍他洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、奈必洛尔、氧烯洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、噻吗洛尔等)、 α -1 阻断剂(阿夫唑嗪、阿罗洛尔、多沙唑嗪、吲哚拉明、莫西赛利、酚苄明、酚妥拉明、哌唑嗪、西洛多辛、坦洛新、特拉唑嗪、妥拉唑林、曲马唑嗪)、 α -2 激动剂(阿可乐定、溴莫尼定、可乐定、胍那苄、胍法辛、洛非西定、甲氯压定、混合的 α/β -阻断剂(布新洛尔、卡维地洛、拉贝洛尔等)、钙通道阻滞剂如二氢吡啶(氨氯地平、非洛地平、伊拉地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼群地平等)和非二氢吡啶(地尔硫卓、维拉帕米等)、肾素抑制剂(阿利克仑)、ACE 抑制剂(卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、培哌普利、喹那普利、雷米普利、群多普利、贝那普利等)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、替米沙坦、缬沙坦等)等。这些药剂通常配制用于立即释放,尽管也可使用延

长和 / 或延迟释放。

[0153] 用于本发明的适合抗血小板药物包括例如环氧合酶抑制剂（乙酰水杨酸（阿司匹林）、阿洛普令、卡巴匹林钙、吲哚布芬、三氟柳等）、ADP 受体抑制剂（氯吡格雷、噻氯匹定、替格瑞洛等）、磷酸二酯酶抑制剂（西洛他唑等）、腺再摄取抑制剂（双嘧达莫等）、血栓素合成酶或受体抑制剂（吡考他胺，雷马曲班、特波格雷等）、阿那格雷、普拉格雷、氯克罗孟等。这些药剂通常配制用于立即释放，尽管也可使用延长和 / 或延迟释放。

[0154] 用于本发明的适合利尿剂包括例如髓祥利尿药（布美他尼、依他尼酸、呋塞米、托拉塞米等）、噻嗪类利尿剂（依匹噻嗪、氢氯噻嗪、氯噻嗪、苄氟噻嗪等）、噻嗪样利尿剂（吲达帕胺、氯噻酮、美托拉宗等）、保钾利尿剂（阿米洛利、氨苯蝶啶、螺内酯等）等。这些药剂通常配制用于立即释放，尽管也可使用延长和 / 或延迟释放。

[0155] 用于本发明的适合胆酸螯合剂包括例如考来烯胺、考来维仑、考来替泊等。这些药剂通常配制用于立即释放，尽管也可使用延长和 / 或延迟释放。

[0156] 用于本发明的适合肠降血糖素模拟物和增强剂包括例如肽类和非肽类 GLP-1 模拟物（包括，例如，GLP-1 受体的变构激活剂）、肽和非 - 肽 PYY 模拟物、肽和非肽类胃饥饿素拮抗剂等。这些药剂通常配制用于立即释放，尽管也可使用延长和 / 或延迟释放。

[0157] 用于在本组合物和方法中与二甲双胍组合使用的适合口服抗糖尿病药包括例如磺酰脲类（格列本脲、格列美脲、格列吡嗪、格列齐特、格列吡脲、格列喹酮、甲苯磺丁脲、醋磺己脲、妥拉磺脲、氯磺丙脲、氨磺丁脲等）、非磺酰脲类（瑞格列奈、那格列奈等）、噻唑烷二酮类（罗格列酮、吡格列酮、来格列酮、曲格列酮、环格列酮、达格列酮、荼格列酮、恩格列酮等）、双 PPAR 激动剂（例如，阿格列扎、法格立他扎、莫格他唑、替格列扎、替米沙坦等）、二肽基肽酶 -4 抑制剂（维格列汀、西他列汀、沙格列汀、利格列汀、阿格列汀、septa gliptin、黄连素等）、钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 1 或 2 (SGLT1 或 SGLT2) 抑制剂（坎格列嗪、empagliflozin、达格列嗪、LX4211 等）、氯茴苯酸类（那格列奈、瑞格列奈等）、 α - 葡萄糖苷酶抑制剂（阿卡波糖、米格列醇、伏格列波糖等）、GPR119 激动剂（大麻素、AR-231、453、MBX-2982 ;油酰乙醇胺、PSN-365, 963、PSN-632, 408、棕榈酰乙醇胺等）、GPR120 激动剂（ ω -3 脂肪酸，包括但不限于， α - 亚麻酸、二十二碳五烯酸、二十二碳六烯酸、二十碳三烯酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十一碳五烯酸、十六碳三烯酸、十八碳四烯酸、二十四碳六烯酸、二十四碳五烯酸等）、以及 GPR40、GPR41 和 GPR43 激动剂（例如游离脂肪酸，包括短、中、长链饱和与不饱和脂肪酸）。这些药剂通常配制用于立即释放，尽管也可使用延长和 / 或延迟释放。

[0158] 在以下出版物和专利申请中也描述适合的 GPR40、GPR41 和 GPR43 激动剂：Stoddart LA、Smith NJ、Milligan G. International Union of Pharmacology. LXXI. Free fatty acid receptors FFA1, -2, and -3 :pharmacology and pathophysiological functttons Pharmacol Rev. (2008)Dec ;60(4) :405-417 ;Trond Ulven. Short-chain free fatty acid receptors FFA2/GPR43 and FFA3/GPR41 as new potential therapeutic targets Front Endocrinol (Lausanne) (2012) ;3 :111 ;WO/2012/147516- 环酰胺衍生物 ;WO/2012/147518- 新的 3- 羟基异噻唑 1- 氧化物衍生物 ;WO/2012/136221- 用于治疗代谢性疾病的邻位 - 氟取代的化合物 ;WO/2012/072691- 茚满基氧代二氢苯并呋喃乙酸 ;WO/2012/046869- 环酰胺衍生物 ;WO/2012/010413- 芳基氧基 - 亚烷基取代的羟基苯

基己炔酸、用于产生它的方法以及其作为药物的用途 ;WO/2012/011125-GPR40 的激动剂 ;WO/2012/004269-(2-芳基氧基-乙酰氨基)-苯基-丙酸衍生物、用于产生它的方法以及其作为药物的用途 ;WO/2011/161030-具有氧代基的杂环取代的甲氧基苯基衍生物、用于产生它的方法以及其作为 GPR40 受体调节剂的用途 ;WO/2011/078371-新的 3-羟基-5-芳基异噁唑衍生物 ;WO/2011/069958-低热量的脂肪替代品 ;WO/2011/052756-新的 3-羟基-5-芳基异噁唑衍生物 ;WO/2011/044073-吡咯烷 GPR40 调节剂 ;WO/2010/143733-新的稠合环化合物及其用途 ;WO/2010/123016-羧酸化合物 ;WO/2010/123017-四唑化合物 ;WO/2010/091176-含有酞嗪的抗糖尿病化合物 ;WO/2010/085522-含有五氟环丁砜的抗糖尿病化合物 ;WO/2010/085528-桥连和稠合的抗糖尿病化合物 ;WO/2010/085525-桥连和稠合的杂环抗糖尿病化合物 ;WO/2010/045258-螺环 GPR40 调节剂 ;WO/2010/012650-用于治疗代谢性疾病的化合物 ;WO/2009/058237-抗糖尿病的三环化合物 ;WO/2009/054423-噁二唑二酮化合物 (Oxadiazolidinedione compound) ;WO/2009/054423-噁二唑二酮化合物 ;WO/2009/054390-噁唑烷二酮化合物 ;WO/2009/048527-取代的联苯 GPR40 调节剂 ;WO/2009/038204-新的长链脂肪酸衍生物化合物和含有该化合物作为活性成分的 G-蛋白-偶联的受体激动剂 ;WO/2008/139987-G-蛋白缀合的受体激动剂 ;WO/2008/130514-取代的联苯苯氧基-;苯硫基-和氨基苯基丙酸 GPR40 调节剂 ;WO/2008/066097-羧酸衍生物 ;WO/2008/054675-抗糖尿病双环化合物 ;WO/2008/054674-抗糖尿病双环化合物 ;WO/2008/030520-杂环 GPR40 调节剂 ;WO/2008/001931-稠合环化合物 ;WO/2007/136572-抗糖尿病双环化合物 ;WO/2007/136573-抗糖尿病双环化合物 ;WO/2007/123225-噁二唑二酮化合物 ;WO/2007/049050-用于治疗糖尿病的 GPR40 调节剂 ;WO/2007/013689-环丙烷羧酸化合物 ;WO/2007/013689-环丙烷羧酸化合物 ;WO/2006/083781-抗糖尿病双环化合物 ;WO/2006/083612-抗糖尿病双环化合物 ;WO/2006/038738-受体功能调节剂 ;WO/2006/011615-用于糖尿病的治疗 ;WO/2005/095338-烷氧基丙酸衍生物 ;WO/2005/087710-氨基苯基丙酸衍生物 ;WO/2005/063729-3-(4-苄氧基苯基)丙酸衍生物 ;WO/2005/063725-苯基丙酸衍生物 ;WO/2005/051890-作为 GPR40 的激动剂的氨基苯基环丙基羧酸以及衍生物 ;WO/2004/106276-稠合环化合物 ;WO/2004/072650-用于与 G 蛋白偶联受体 40 (GPR40) 有关的疾病的诊断学和疗法 ;WO/2004/041266-受体功能控制剂 ;WO/2006/102653-用于治疗胰岛素抗性和肥胖诱导的疾病的方法和组合物 ;WO/2006/052566-用于治疗胰岛素相关病症的 GPR41 以及其调节剂 ;WO/2004/038421-用于与人 G 蛋白偶联受体 41 (GPR41) 有关的疾病的诊断学和疗法 ;WO/2001/061359-GPR41 或 GPR42 活性的调节剂的鉴别 ;WO/2011/151436-作为 G 蛋白偶联受体 (GPR43) 激动剂衍生物的氮杂衍生物 (Azepin-derivatives as derivatives as G-protein coupled receptor (GPR43) agonists) ;WO/2011/092284-新的氨基酸衍生物以及其作为 GPR43 受体调节剂的用途 ;WO/2011/073376-用于在治疗代谢性病症中作为 G 蛋白偶联受体 43 (GPR43) 的激动剂的吡咯烷或噁唑烷羧酸衍生物、药物组合物以及使用方法 ;WO/2006/102653-用于治疗胰岛素抗性和肥胖诱导的疾病的方法和组合物 ;WO/2006/036688-用于治疗代谢相关病症的 GPR43 以及其调节剂 ;WO/2004/038405-用于与 G 蛋白偶联受体 43 (GPR43) 有关的疾病的诊断学和疗法 ;WO/2003/057730-用于 g 蛋白偶联受体 GPR43 的配体及其用途 ;WO/2000/028083-小鼠 7-跨膜受体 GPR43 ;每一份

文献以引用的方式整体并入本文。这些药剂通常配制用于立即释放, 尽管也可使用延长和/或延迟释放。

[0159] 在以下专利申请中描述适合的 GPR119 激动剂: WO/2013/055910-GPR119 受体的调节剂以及与此相关的病症的治疗; WO/2013/011402-GPR119 调节剂; WO/2012/173174- 氮杂螺烷烃化合物; WO/2012/173174- 氮杂螺烷烃化合物; WO/2012/168315- 作为 GPR119 调节剂用于治疗代谢性病症的取代的哌啶; WO/2012/170702-GPR119 受体的调节剂以及与此相关的病症的治疗; WO/2012/154009- 噻吩并嘧啶衍生物; 其药学上可接受的盐; 用于制备噻吩并嘧啶衍生物的方法; 以及含有噻吩并嘧啶衍生物作为活性成分用于预防或治疗糖尿病相关疾病的药物组合物; WO/2012/145603-GPR119 受体的调节剂以及与此相关的病症的治疗; WO/2012/145361-GPR119 受体的调节剂以及与此相关的病症的治疗; WO/2012/145604-GPR119 受体的调节剂以及与此相关的病症的治疗; WO/2012/135570-GPR119 受体的调节剂以及与此相关的病症的治疗; WO/2012/123449- 作为 GPR119 调节剂的 N- 环丙基 -N- 哌啶基苯甲酰胺; WO/2012/111995- 作为 GPR119 激动剂的脲衍生物; WO/2012/103806- 作为 GPR119 受体激动剂的双环杂芳基化合物; WO/2012/098217- 作为 GPR119 调节剂用于治疗糖尿病、肥胖和相关病症的稠合二氢咪喃; WO/2012/093809- 用于调节 G 蛋白偶联受体的新的双环化合物调节 G 蛋白偶联受体; WO/2012/080476- 作为 GPR119 调节剂用于治疗糖尿病、肥胖和相关疾病的稠合二氢吡喃; WO/2012/077655- 具有 GPR119 激动剂活性的螺环衍生物; WO/2012/069948- 作为 GPR119 调节剂的 4-(5- 氰基 - 吡啶 -1- 基) - 哌啶衍生物; WO/2012/069917- 双环 GPR119 调节剂; WO/2012/046792-GPR119 激动剂; WO/2012/046249- 新的 GPR119 激动剂; WO/2012/041158- 三环化合物、其制备方法以及药物用途; WO/2012/040279-GPR119 受体的调节剂以及与此相关的病症的治疗; WO/2012/037393- 作为 GPR119 调节剂的哌啶基 - 取代的内酰胺; WO/2012/025811- 作为 GPR119 调节剂的吡啶基嘧啶; WO/2012/011707- 取代的吡啶酮衍生物以及用于制备它的方法; WO/2012/006955- 用于治疗代谢性病症的化合物; WO/2011/159657- 双环杂环衍生物以及其使用方法; WO/2011/148922- 新的喹啉啉化合物; WO/2011/147951- 作为 GPR119 激动剂的环氨基衍生物; WO/2011/146335- 作为 GPR119 调节剂的哌啶基取代的内酰胺; WO/2011/145718- 新的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶化合物; WO/2011/140160- 作为 GPR119 调节剂的双环杂芳基化合物; WO/2011/138427- 作为 GPR119 激动剂的哒嗪酮; WO/2011/140161- 作为 GPR119 调节剂的苯并咪喃基类似物; WO/2011/128394- 用于治疗代谢性病症的 3- 取代的 5-(吡咯烷 -1- 羰基) 吡咯烷及其衍生物; WO/2011/128395- 用于治疗代谢性病症的 N- 取代的 3- 氨基 4-(吡咯烷 -1- 羰基) 吡咯烷及其衍生物; WO/2011/127051- GPR119 受体的调节剂以及与此相关的病症的治疗; WO/2011/127106- 作为 GPR119 调节剂的嘧啶基哌啶基氧代吡啶酮类似物; WO/2011/113947- 用于治疗糖尿病和相关病状的 GPR119 激动剂与 dpp-iv 抑制剂利拉利汀的组合; WO/2011/093501-GPR119 激动剂; WO/2011/078306-GPR119 激动剂; WO/2011/066137- 取代的联芳基衍生物以及其使用方法; WO/2011/061679- 作为 GPR119 抑制剂的咪唑并吡啶; WO/2011/055770- 稠合杂环化合物; WO/2011/053688- 桥连双环哌啶衍生物以及其使用方法; WO/2011/044001- 作为 GPR119 活性调节剂的化合物和组合物; WO/2011/036576-GPR119 调节剂; WO/2011/030139- 作为 GPR119 调节剂

的 4-(咪啉-2-基)-哌嗪和 4-(咪啉-2-基)-哌啉衍生物;WO/2011/025006-GPR119 激动剂;WO/2011/014520- 作为 GPR119 活性的调节剂的化合物和组合物;WO/2011/008663-GPR119 激动剂;WO/2011/005929- 哌啉衍生物以及其用于治疗糖尿病和肥胖症的用途;WO/2010/140092- 作为 GPR119 调节剂的 1-(哌啉-4-基)-吡啶衍生物;WO/2010/128414-GPR119 调节剂;WO/2010/128425-GPR119 调节剂;WO/2010/123018- 二氮杂螺烷烃衍生物;WO/2010/106457-3-氧代-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷;WO/2010/103334- 用于治疗代谢性病症的化合物;WO/2010/103333- 用于治疗代谢性病症的化合物;WO/2010/103335- 用于治疗代谢性病症的化合物;WO/2010/095663- 稠合杂环化合物;WO/2010/088518- 用于治疗疾病的 GPR119 杂环调节剂;WO/2010/084944- 新的吡咯并[2,3-d]咪啉化合物;WO/2010/074271- 用于糖尿病的治疗剂;WO/2010/048149- 用于治疗疾病的 GPR119 杂环调节剂;WO/2010/029089- 用于治疗糖尿病和相关病状的组合法;WO/2010/013849-GPR119 激动剂;WO/2010/008739- 芳基 GPR119 激动剂以及其用途;WO/2010/009195- 双环杂环衍生物以及其作为 GPR119 调节剂的用途;WO/2010/009183- 作为 GPR119 调节剂的吡啶酮和哒酮类似物;WO/2010/006191- 作为 GPR119 活性调节剂的 4-苯氧基甲基哌啉;WO/2010/004348- 杂环 GPCR 激动剂;WO/2010/004347- 杂环 GPCR 激动剂;WO/2010/001166- 作为 GPR119 调节剂的三唑衍生物;WO/2009/150144- 新的 GPR119 调节剂;WO/2009/141238-GPR119 受体激动剂;WO/2009/143049- 双环杂环衍生物以及其作为 GPR119 调节剂的用途;WO/2009/126245- 使用 G 蛋白偶联受体鉴别适用于治疗由 PYY 调节的病状的肽 YY(PYY) 促分泌素和化合物的方法;WO/2009/126535- 作为 GPR119 活性调节剂的化合物和组合物;WO/2009/123992- 甲醛芳基化合物以及其用途;WO/2009/117421- 用于治疗疾病的 GPR119 杂环调节剂;WO/2009/106561- 用于治疗 GPR119 相关病症的吡嗪化合物;WO/2009/106565-GPR119 激动剂;WO/2009/105715- 作为 GPR119 活性调节剂的化合物和组合物;WO/2009/105722- 作为 GPR119 活性调节剂的化合物和组合物;WO/2009/105717- 作为 GPR119 活性调节剂的化合物和组合物;WO/2009/055331- 双环杂环衍生物以及其作为 GPR119 活性调节剂的用途;WO/2009/050522- 氮杂环丁烷基 G- 蛋白偶联受体激动剂;WO/2009/050523- 氮杂环丁烷基 G- 蛋白偶联受体激动剂;WO/2009/038974- 作为 GPR119 活性调节剂的化合物和组合物;WO/2009/034388- 用于治疗代谢性病症的化合物;WO/2009/014910- 作为 RUP3 或 GPR119 受体激动剂用于治疗糖尿病和代谢性病症的 N- 氮杂环取代的吡咯、吡啶、咪唑、三唑以及四唑衍生物;WO/2009/012277- 用于调节 GPR119G 蛋白偶联受体的方法以及所选择的化合物;WO/2009/012275- 吡啶酮 GP R119G 蛋白偶联受体激动剂;WO/2008/137436-[6,5]- 双环 GPR119G 蛋白偶联受体激动剂;WO/2008/137435-[6,6] 和 [6,7]- 双环 GPR119G 蛋白偶联受体激动剂;WO/2008/130584- 咪啉酮衍生物以及其使用方法;WO/2008/130581- 咪啉酮衍生物以及其使用方法;WO/2008/130615- 四氢吡啶并[4,3-d]咪啉酮衍生物以及其使用方法;WO/2008/109702- 作为 GPR119 活性调节剂的化合物和组合物;WO/2008/097428- 作为 GPR119 活性调节剂的化合物和组合物;WO/2008/025799- 用于治疗 GPR119 相关病症的哒嗪化合物;WO/2008/025798- 用于治疗 GPR119 相关病症的吡啶化合物;WO/2008/025800- 用于治疗 GPR119 相关病症的咪啉化合物;WO/2008/008887- 用于治疗代谢性病症的 GPR119 激动剂;WO/2008/008895- 用于治疗糖尿病和相关病症的 GPR119 激动剂;WO/2007/120702- 用于增加骨量并且用于治疗骨质

疏松症的 GPR119 受体激动剂的用途 ; 以及与其相关的组合疗法 ; WO/2007/120689- 使用 GPR119 受体鉴别适用于增加个体中的骨量的化合物的方法 ; WO/2007/116229- 杂环 GPCR 激动剂 ; WO/2007/116230- 作为 G 蛋白偶联受体 (GPR119) 激动剂的杂氮环丁烷衍生物 ; WO/2006/076231- 用于治疗糖尿病和与此相关的病状并且用于治疗通过增加血液 GLP-1 水平改善的病状的组合疗法 ; 每一份专利均以引用的方式整体并入本文。这些药剂通常配制用于立即释放, 尽管也可使用延长和 / 或延迟释放。

[0160] 在以下专利申请中描述适合的 GPR120 激动剂 : WO/2012/058649- 顺 3,4- 二羟基 -2-(3- 甲基丁酰基) -5-(-3- 甲基丁基) -4-(4- 甲基戊酰基) 环戊 -2- 烯 -1- 酮衍生物、基本上对映体纯的组合物以及方法 ; WO/2011/159297- GPR120 受体激动剂以及其用途 ; WO/2011/072132- 治疗炎症病状的方法 ; WO/2010/080537- GPR120 受体激动剂以及其用途 ; WO/2010/048207- 芳基 GPR120 受体激动剂以及其用途 ; WO/2009/147990- 新的异噁唑衍生物 ; WO/2009/125804- 筛选法 ; WO/2009/038204- 新的长链脂肪酸衍生物化合物和含有该化合物作为活性成分的 G- 蛋白偶联受体激动剂 ; WO/2008/139987- G- 蛋白缀合受体激动剂 ; WO/2008/103500- 作为 G 蛋白偶联受体调节剂的噁唑衍生物 ; WO/2008/066131- 新的苯基 - 异噁唑 -3- 醇衍生物 ; WO/2007/134613- 在脂肪细胞 / 脂肪组织中的 GPR120 活性调节 ; WO/2007/026874- 用于使用 GPR120 和磷脂酶筛选对疾病有效的物质的方法 ; WO/2007/014824- 脂肪味觉受体以及其使用方法 ; 每一份专利均以引用的方式整体并入本文。这些药剂通常配制用于立即释放, 尽管也可使用延长和 / 或延迟释放。

[0161] 用于本发明的适合抗肥胖症药包括例如奥利司他 (Zenical)、氯卡色林 (Belviq)、西布曲明 (Meridia)、利莫那班 (Acomplia)、艾塞那肽 (Byetta 和 Bydureon)、普兰林肽 (Symlin)、Fen-Phen、Redux、ZGN-433、芬特明 / 托吡酯 (Qsymia)、纳曲酮 / 安非他酮 (Contrave)、以及替代医学选项, 这些医学选项包括例如缀合亚油酸、绿茶提取物、阿拉伯茶、硫辛酸、麻黄素 (Ephedrine Caffeine Stack)、覆盆子酮等。这些药剂通常配制用于立即释放, 尽管也可使用延长或延迟释放。

[0162] 用于本发明的适合抗动脉粥样硬化药包括可减少依赖于其它风险因素改变的动脉粥样硬化的化合物, 例如鱼油和前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 / kexin 9 型 (PCSK9) 的抑制剂 (如 AMG145 (Amgen)、1D05-IgG2 (Merck&Co.) 以及 SAR236553/REGN727 (Aventis/Regeneron))、模拟结合 PCSK9 的 LDLR 的肽 (例如, Shan 等 (2008) Biochem. Biophys. Res. Commun. 375 :69-73) 以及靶向 PCSK9 的核酸治疗剂 (例如 Graham 等 (2007) J. Lipid Res. 48 :763-7 ; Lindholm 等 (2012) Mol. Ther. 20 :376-81)。

[0163] 也作为另外的活性剂涵盖的是改变 HDL/LDL 比率的化合物, 包括例如烟酸、阿西莫司、MK-0354、GPR81、GPR109A、GPR109B 的其它调节剂等。在以下论文和专利申请中描述 GPR81、GPR109A 和 GPR109B 的适合调节剂 : Offermanns S, Colletti SL, Lovenberg TW, Semple G, Wise A, IJzerman AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXII : Nomenclature and Classification of Hydroxy-carboxylic Acid Receptors (GPR81, GPR109A, and GPR109B) Pharmacol Rev. (2011) 6月 ; 63(2) :269-90. doi : 10.1124/pr.110.003301. Epub 2011 年 3 月 31 日 ; WO/2010/030360- 适用于治疗 GPR81 受体病症的 3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -5- 醇衍生物 ; WO/2008/063321- GPR81- 配体复合物及其制备和用途 ; WO/2011/057110- 用于治疗脑缺血的 GPR109A 激动剂 ; WO/2011/044136- 脂

肪酸阿西莫司衍生物以及其用途 ;WO/2011/044139- 脂肪酸阿昔呋喃衍生物以及其用途 ;WO/2011/028689- 脂肪酸烟酸缀合物以及其用途 ;WO/2009/033078- 用于控制胆固醇水平的组合物和方法 ;WO/2008/144423- 用于治疗消化道病症和 / 或癌症的包含 GPR109 配体的组合物 ;WO/2007/021744- 用于确定与烟酸受体激动剂的不利或有利反应的可能性的方法 ;WO/2009/151542- 烟酸受体配体 ;WO/2006/127595-5- 氨基吡唑羧酸衍生物以及其治疗代谢相关病症的方法 ;WO/2006/069242- 稠合吡唑衍生物以及其在治疗代谢相关病症的方法中的用途 ;WO/2005/051937-4- 氧代 -4,5- 二氢 - 咪唑 -2- 羧酸衍生物以及其治疗代谢相关病症的方法 ;WO/2005/044816- 四唑衍生物以及其治疗代谢相关病症的方法 ;WO/2005/028488- 用于调节葡萄糖、甘油三酸酯和 LDL/HDL 水平的杂环氧磷基和硫代氧磷基化合物 ;WO/2005/011677- 作为烟酸受体 RUP25 的激动剂用于治疗血脂异常和相关疾病的 5- 取代的 2h- 吡唑 -3- 羧酸衍生物 ;WO/2004/033431- 用于针对代谢相关病症的羟基吡唑 ;WO/2004/032928- 作为抗脂解剂用于治疗代谢相关病症如血脂异常的 5- 取代的 2H- 吡唑 (pyrazone)-3- 羧酸衍生物 ;每一份文献均以引用的方式整体并入本文。这些药剂通常配制用于立即释放, 尽管也可使用延长和 / 或延迟释放。

[0164] 在替代实施方案中, 主题组合物和方法与抗精神病药或具有诱导重量增加和 / 或前驱糖尿病和糖尿病的倾向的抗抑郁药结合来施用。用于与主题组合物和方法结合来使用的适合抗精神病药包括例如氟哌啶醇 (Haldo1, Serenace)、氟哌利多 (Droleptan, Inapsine)、氯丙嗪 (Thorazine, Largactil)、氟奋乃静 (Prolixin)、奋乃静 (Trilafon)、丙氯拉嗪 (Compazine)、硫利达嗪 (Mellaril)、三氟拉嗪 (Stelazine)、美索达嗪 (Serentil)、哌氰嗪、普马嗪、三氟丙嗪 (Vesprin)、甲氧异丁嗪 (Nozinan)、异丙嗪 (Phenergan)、匹莫齐特 (Orap)、氰美马嗪 (Tercian)、氯普噻吨 (Cloxan, Taractan, Truxal)、氯哌噻吨 (Sordinol)、氟哌噻吨 (Depixol, Fluanxol)、替沃噻吨 (Navane)、珠氯噻醇 (Cisordinol, Clopixol, Acuphase)、氯氮平 (Clozaril)、奥氮平 (Zyprexa)、利培酮 (Risperdal)、喹硫平 (Seroquel)、齐拉西酮 (Geodon)、氨磺必利 (Solian)、阿塞那平 (Saphris)、帕潘立酮 (Invega)、伊潘立酮 (Fanapt, Fanapta, 并且以前称为 Zomaril)、佐替平 (Nipolept, Losizopilon, Lodopin, Setous)、舍吩啉 (Serdolect 和 Serlect, Mexico)、鲁拉西酮 (Latuda)、阿立哌唑 (Abilify)、多巴胺受体的部分激动剂、大麻二酚、四苯喹嗪、代谢型谷氨酸盐受体 2 激动剂 (例如, LY2140023)、甘氨酸转运蛋白 1 抑制剂 (例如 RG1678)、L- 苏氨酸等。这些药剂通常配制用于立即释放, 尽管也可使用延长和 / 或延迟释放。

[0165] 具有诱导重量增加和 / 或前驱糖尿病和糖尿病的倾向的用于与主题组合物和方法结合的适合抗抑郁药包括例如西酞普兰 (Celexa)、依他普仑 (Lexapro, CipraleX)、帕罗西汀 (Paxil, Seroxat)、氟西汀 (Prozac)、氟伏沙明 (Luvox)、舍曲林 (Zoloft, Lustral)、阿托西汀 (Strattera)、瑞波西汀 (Edronax)、维洛沙秦 (Vivalan)、米安色林 (Tolvon)、米氮平 (Remeron, Avanza, Zispin)、去甲文拉法辛 (Pristiq)、度洛西汀 (Cymbalta)、米那普仑 (Ixel, Savella)、文拉法辛 (Effexor)、依托哌酮 (Axiomin, Etonin)、奈法唑酮 (Serzone, Nefadar)、曲唑酮 (Desyrel)、去甲肾上腺素 - 多巴胺再摄取抑制剂、丁氨苯丙酮 (Wellbutrin, Zyban)、噻奈普汀 (Stablon, Coaxil, Tatinol)、安咪奈丁、阿戈美拉汀 (Valdoxan, Melitor, Thymanax)、阿米替林 (Elavil, Endep)、氯丙咪嗪 (Anafranil)、多塞平 (Adapin, Sinequan)、丙咪嗪 (Tofranil)、三甲丙咪嗪 (Surmontil)、地昔帕明

(Norpramin)、去甲替林 (Pamelor、Aventyl、Noritren)、普罗替林 (Vivactil)、异卡波胍 (Marplan)、吗氯贝胺 (Aurorix、Manerix)、苯乙胍 (Nardil)、吡唑啉 (Pirazidol)、司来吉兰 (Eldepryl、Emsam)、反苯环丙胺 (Parnate) 等。这些药剂通常配制用于立即释放, 尽管也可使用延长和 / 或延迟释放。

[0166] 在某些实施方案中, 本文提供的组合物可与其它可商购获得的饮食助剂或其它重量减轻和 / 或抗肥胖症药一起使用, 所述助剂或药剂例如 (作为实例) PYY 和 PYY 激动剂、GLP-1 和 GLP-1 激动剂、CCK 和 CCK 激动剂、促胰岛素分泌肽 (exendin) 和促胰岛素分泌肽激动剂、GIP 和 GIP 激动剂、胰淀素和胰淀素激动剂、胃饥饿素调节剂 (例如, 抑制剂)、以及瘦素和瘦素激动剂。在某些情况下, 包含本文所提供的双胍化化合物的组合物与胰淀素、胰淀素激动剂或模拟物组合来使用。示例性胰淀素激动剂或模拟物包括普兰林肽和相关化合物。在某些情况下, 本文所提供的化合物和组合物与瘦素、瘦素激动剂或模拟物组合来使用。可使用以引用的方式并入本文的美国专利 No. 7, 247, 427 所述的方法鉴别另外的瘦素激动剂或模拟物。在其它情况下, 本文提供的化合物和组合物增加瘦素敏感度并且增加瘦素、瘦素激动剂或模拟物的效力。

[0167] 适用于主题方法的另外的抗肥胖症药包括目前开发的那些药剂。其它抗肥胖症药包括单独或组合的芬特明、氟苯丙胺、西布曲明、利莫那班、托吡酯、唑尼沙胺、丁氨苯丙酮、纳曲酮、氯卡色林 (lorcaserin) 或相关拟交感神经药以及奥利司他或其它肠脂肪酶抑制剂。适用于治疗重量减轻、暴食、食瘾以及嗜食的治疗剂、药物以及化合物可与本文所述的组合物一起施用。例如, 可对患者进一步施用至少一种已知抑制饥饿或控制食欲的其它药物。此类治疗药物和化合物包括但不限于酚妥拉明 (phenteramine), 如 **Meridia®** 和 **Xenical®**。另外的治疗剂、药物和化合物是本领域已知并且本文所涵盖的。

[0168] 这样, 在另一方面, 可将主题组合物和方法用作用于控制、预防或治疗肥胖症或饮食病症或病状的组合疗法的一部分。用作治疗肥胖症或减轻重量的组合治疗的一部分的化合物包括但不限于: 影响神经递质或神经离子通道的中枢神经系统药剂, 包括抗抑郁剂 (丁氨苯丙酮)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (GW320659)、选择性 5HT_{2c} 受体激动剂、抗癫痫剂 (托吡酯、唑尼沙胺)、一些多巴胺拮抗剂、以及大麻素-1 受体拮抗剂 (CB-1 受体拮抗剂) (利莫那班); 瘦素 / 胰岛素 / 中枢神经系统路径药剂, 包括瘦素类似物、瘦素转运和 / 或瘦素受体促进剂、睫状神经营养因子 (阿索开 (Axokine))、神经肽 Y 以及刺鼠相关肽拮抗剂、阿黑皮素原和可卡因与苯丙胺调控的转录促进剂、 α -黑素细胞-刺激的激素类似物、melanocortin-4 受体激动剂、以及影响胰岛素代谢 / 活性的药剂, 所述药剂包括蛋白质-酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、过氧化物酶体增生物活化的受体- γ 受体拮抗剂、作用时间短的溴麦角环肽 (ergoset)、促生长素抑制素激动剂 (奥曲肽)、以及脂联素 / Acrp30 (Famoxin 或脂肪酸代谢氧化诱导物); 胃肠道神经路径药剂, 包括增加肠促胰酶肽活性 (CCK)、PYY 活性、NPY 活性、以及 PP 活性、增加胰高血糖素样肽-1 活性 (促胰岛素分泌肽 4、利拉鲁肽、二肽基肽酶 IV 抑制剂) 的那些药剂、以及减小胃饥饿素活性的那些药剂、以及胰淀素类似物 (普兰林肽 (pramlintide)); 可增大静息代谢速率的药剂 (选择性 3- β 刺激剂 / 激动剂、未偶联蛋白质同系物、以及甲状腺受体激动剂); 其它更多不同的药剂, 包括黑色素浓集的激素拮抗剂、植物甾醇类似物、功能性油、P57、淀粉酶抑制剂、生长激素片段、硫酸脱氢表雄酮的合成类似物、脂肪细胞 11 β -羟化类固醇脱氢酶 1 型活性的拮抗剂、促肾上腺皮

质激素释放激素激动剂、脂肪酸合成的抑制剂（浅蓝菌素和 C75）、羧肽酶抑制剂、茛酮 / 茛醇、氨基甾醇（曲度奎明（trodusquemine）/trodulamine）、以及其它胃肠道脂肪酶抑制剂（ATL962）；安非他明，如右旋安非他明；其它拟交感肾上腺素，包括芬特明、苄甲苯丙胺、苯甲曲秦、马吲哚、以及二乙胺苯酮。

[0169] 其它感兴趣的活性剂包括依考匹洋（ecopipam）；胃肠激素（OM）；葡萄糖依赖的促胰岛素多肽（GIP）抑制剂；胃泌激素释放肽；神经介肽 B；肠抑素；安非他酮、SR-58611；CP-045598；AOD-0604；QC-BT16；rGLP-1；1426（HMR-1426）；N-5984；ISIS-113715；索拉贝隆（solabegron）；SR-147778；Org-34517；美拉诺坦（melanotan）-II；新利司他（cetilistat）；c-2735；c-5093；c-2624；APD-356；雷达法辛（radafaxine）；氟甾酮（fluasterone）；GP-389255；856464；S-2367；AVE-1625；T-71；油酰基 - 雌酮；鼻内肽 YY[3-36]；雄激素受体激动剂；PYY 3-36；DOV-102677；塔格糖；SLV-319；1954（Aventis Pharma AG）；胃肠激素，Thiakis；溴麦角环肽，PLIVA；糖尿病 / 高血脂治疗剂，Yissum；CKD-502；甲状腺受体 β 激动剂； β -3 肾上腺受体激动剂；CDK-A 激动剂；甘丙肽拮抗剂；多巴胺 D1/D2 激动剂；黑皮质素调节剂；verongamine；神经肽 Y 拮抗剂；黑色素浓集激素受体拮抗剂；双 PPAR α / γ 激动剂；CGEN-P-4；激酶抑制剂；人 MCH 受体拮抗剂；GHS-R 拮抗剂；胃饥饿素受体激动剂；DG70 抑制剂；可铁宁（cotinine）；CRF-BP 抑制剂；尿皮素激动剂；UCL-2000；依喷他明（impentamine）； β -3 肾上腺素受体；五肽 MC4 激动剂；曲度奎明（trodusquemine）；GT-2016；C-75；CPOP；MCH-1 受体拮抗剂；RED-103004；氨基甾醇；阿立新素（orexin）-1 拮抗剂；神经肽 Y5 受体拮抗剂；DRF-4158；PT-15；PTP 酶抑制剂；A37215；SA-0204；糖脂类代谢物；MC-4 激动剂；produlentan；PTP-1B 抑制剂；GT-2394；神经肽 Y5 拮抗剂；黑皮质素受体调节剂；MLN-4760；PPAR γ / δ 双激动剂；NPY5RA-972；5-HT_{2C} 受体激动剂；神经肽 Y5 受体拮抗剂（苯基脲类似物）；AGRP/MC4 拮抗剂；神经肽 Y5 拮抗剂（苯并咪唑）；糖皮质激素拮抗剂；MCHR1 拮抗剂；乙酰 -CoA 羧化酶抑制剂；R-1496；HOB1 调节剂；NOX-B11；肽 YY 3-36（eligen）；5-HT₁ 调节剂；胰脂肪酶抑制剂；GRC-1087；CB-1 拮抗剂；MCH-1 拮抗剂；LY-448100；蛙皮素 BRS3 激动剂；胃饥饿素拮抗剂；MC4 拮抗剂；硬脂酰 -CoA 去饱和酶调节剂；H3 组胺拮抗剂；PPAR 全激动剂；EP-01492；激素敏感的脂肪酶抑制剂；脂肪酸结合蛋白 4 抑制剂；硫代内酯衍生物；蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂；MCH-1 拮抗剂；P-64；PPAR γ 配体；黑色素浓集激素拮抗剂；噻唑类促胃肠动力药；PA-452；T-226296；A-331440；免疫药物疫苗；糖尿病 / 肥胖症治疗剂（Bioagen cy, Biofrontera Discovery GmbH）；P-7（Genfit）；DT-011M；PTP1B 抑制剂；抗糖尿病肽缀合物；KATP 激动剂；肥胖症治疗剂（Lexicon）；5-HT₂ 激动剂；MCH-1 受体拮抗剂；GMAD-1/GMAD-2；STG-a-MD；神经肽 Y 拮抗剂；血管生成抑制剂；G 蛋白偶联受体激动剂；烟碱治疗剂（ChemGenex）；抗肥胖症药（Abbott）；神经肽 Y 调节剂；黑色素浓集激素；GW-594884A；MC-4R 激动剂；组胺 H3 拮抗剂；孤独 GPCR 调节剂；MITO-3108；NLC-002；HE-2300；IGF/IBP-2-13；5-HT_{2C} 激动剂；ML-22952；神经肽 Y 受体拮抗剂；AZ-40140；抗肥胖症治疗剂（Nisshin Flour）；GNTI；黑皮质素受体调节剂； α -淀粉酶抑制剂；神经肽 Y1 拮抗剂； β -3 肾上腺受体激动剂；ob 基因产物（Eli Lilly&Co.）；SWR-0342-SA； β -3 肾上腺受体激动剂；SWR-0335；SP-18904；口服胰岛素模拟物； β 3 肾上腺受体激动剂；NPY-1 拮抗剂； β -3 拮抗剂；肥胖症治疗剂（7TM Pharma）；11 β -羟化类固醇脱氢酶（HSD）1 抑制剂；QRX-431；E-6776；RI-450；黑皮质素 -4

拮抗剂;黑皮质素-4受体激动剂;肥胖症治疗剂(CuraGen);瘦素模拟物;A-74498;第二代瘦素;NBI-103;CL-314698;CP-114271; β -3肾上腺受体激动剂;NMI 8739;UCL-1283;BMS-192548;CP-94253;PD-160170;烟碱激动剂;LG-100754;SB-226552;LY-355124;CKD-711;L-751250;PPAR抑制剂;G-蛋白治疗剂;肥胖症治疗剂(Amylin Pharmaceuticals Inc.);BW-1229;单克隆抗体(ObeSys/CAT);L-742791;(S)-西布曲明;MBU-23;YM-268;BTS-78050;桶状(tub by-like)蛋白基因;基因组(饮食病症;Allelix/Lilly);MS-706;GI-264879A;GW-409890;FR-79620类似物;肥胖症治疗剂(Hybrigenics SA);ICI-198157;ESP-A;5-HT_{2C}激动剂;PD-170292;AIT-202;LG-100641;GI-181771;抗肥胖症治疗剂(Genzyme);瘦素调节剂;GHRH模拟物;肥胖症治疗剂(Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.);SB-251023;CP-331684;BIBO-3304;胆甾烯-3-酮;LY-362884;BR L-48962;NPY-1拮抗剂;A-71378;. RTM.-二去甲基西布曲明;酰胺衍生物;肥胖症治疗剂(Bristol-Myers Squibb Co.);肥胖症治疗剂(LigandPharmaceuticals Inc.);LY-226936;NPY拮抗剂;CCK-A激动剂;FPL-14294;PD-145942;ZA-7114;CL-316243;SR-58878;R-1065;BIBP-3226;HP-228;他利贝隆(talibegron);FR-165914;AZM-008;AZM-016;AZM-120;AZM-090;犁骨信息素(vomeropherin);BMS-187257;D-3800;AZM-131;基因发现物(gene discovery)(Axys/Glaxo);**BRL-26,830A**;SX-013;ERR调节剂;抑渴蛋白(adipsin);AC-253;A-71623;A-68552;BMS-210285;TAK-677;MPV-1743;肥胖症治疗剂(Modex);GI-248573;AZM-134;AZM-127;AZM-083;AZM-132;AZM-115;exopipam;SSR-125180;肥胖症治疗剂(Mela cure Therapeutics AB);BRL-35135;SR-146131;P-57;AZM-140;CGP-71583A;RF-1051;BMS-196085;manifaxine; β -3激动剂;D MNJ(Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology);B VT-5182;LY-255582;SNX-024;甘丙肽拮抗剂;神经激肽-3激动剂;右芬氟拉明;马吲哚;二乙胺苯丙酮;苯甲酸秦;苄甲苯丙胺;amf ebutmone;舍曲林;二甲双胍;AOD-9604;ATL-062;**BVT-933**;G T389-255;SLV319;HE-2500;PEG-axokine;L-796568;以及ABT-239。

[0170]

~~在一些实施方案中,用于与本文提供的包含双胍化化合物的组合物组合来使用的化合物包括利莫那班(rimonabant)、西布曲明、奥利司他、PYY或其类似物、CB-1拮抗剂、瘦素、苯丁胺、以及促胰岛素分泌肽类似物。示例性剂量范围包括芬特明树脂(在早晨为30 mg)、盐酸氟苯丙胺(20 mg, 每天三次)、以及芬特明树脂(在早晨为15 mg)和氯卡色林(在晚餐之前为30 mg)的组合、以及西布曲明(10 mg-20 mg)。Nissen等(1984) Arch. Intern. Med. 144:1143-1148。~~

[0171] 制剂

[0172] 如上所述的,组合剂型的二甲双胍组分被调整用于延迟释放以便使血浆吸收最小化。递送可为任何已知的方法,包括例如口服、直肠、鼻胃管、胃肠外注射如管腔内肠内注射。在优选的实施方案中,主题组合剂型为口服施用的。在延迟释放制剂部分描述了双胍化化合物的口服递送并且所述口服递送包括定时释放系统、肠溶包衣和pH依赖系统等。在优选

的实施方案中,在两种或更多种另外的活性剂被配制用于立即和 / 或延长释放时,在施用之后将双胍化合物递送至胃肠道的若干位置如十二指肠、空肠、回肠、下段肠或其组合。例如,包含双胍化合物的组合剂型可通过定时或延迟(肠溶)释放组分递送至下段肠,同时另外的活性剂在摄取时立即释放。在优选的实施方案中,本发明的组合剂型为固定剂量的单元剂型如双层或三层或多层片剂或者多颗粒形式如胶囊化微片剂或颗粒剂。

[0173] 在一些实施方案中,延迟释放组分由于肠溶包衣而在所需 pH 开始之后释放双胍化合物。涵盖的 pH 包括约 pH 5.0 或约 pH 5.5,更优选约 pH 6.0、约 pH 6.5 以及约 pH 7.0。在所需 pH 开始之后,所述化合物开始释放。此类组合物可在所需 pH 开始之后约 15 分钟、约 20 分钟、约 25 分钟或约 30 分钟内释放双胍化合物和 / 或可具有在一段较长时间段内(如约 1 小时、约 2 小时、约 3 小时、约 4 小时、约 5 小时、约 6 小时、约 7 小时或约 8 小时)释放双胍化合物的定时、延长或缓慢释放方面。在一些实施方案中,示例性两种组分递送系统可为双层或三层片剂。在实施方案内涵盖三种、四种以及额外组分。

[0174] 对于包含双胍化合物的延迟释放制剂,化合物的剂量范围可为从每天约 1mg 至约 1000mg、约 10mg 至约 950mg、约 50mg 至约 900mg 或约 100mg 或约 800mg。在一些情况下,所述化合物的剂量为每天约 800mg、约 700mg、约 600mg、约 500mg、约 400mg、约 300mg、约 250mg、约 200mg、约 150mg、约 100mg、约 75mg、约 50mg、约 25mg、约 10mg 或约 1mg。在一些实施方案中,所述化合物的剂量小于 400mg。在一些实施方案中,所述化合物的剂量为 250mg。

[0175] 双胍化合物的盐包括但不限于、盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、水杨酸盐、马来酸盐、苯酸盐、琥珀酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、羟乙酸盐、双羟萘酸盐、乳清酸盐、乙酸盐、异丁酸盐、乙酰水杨酸盐、烟酸盐、金刚酸盐、叶绿素锌盐、羧酸盐、苯甲酸盐、二氯乙酸盐、茶碱-7-乙酸盐、安妥明(clofibrate)、酒石酸盐、草酸盐、丹宁酸盐以及羟基酸盐。在优选实施方案中,所述盐为盐酸二甲双胍。

[0176] 用于本文提供的组合物的制剂包括适用于口服或直肠施用的那些制剂,尽管最适用的路径可取决于例如接受者的病状和病症。所述组合物可优选地以单元固定剂量形式提供并且可通过药剂学领域已熟知的任何方法来制备。所有方法包括将活性成分与构成一种或多种必需成分的载体组合的步骤。

[0177] 适用于口服施用的制剂可作为各自含有预定量的活性成分的离散单元,所述离散单元如胶囊、扁囊剂或片剂;作为粉剂或颗粒剂;作为处于含水液体或无水液体中的溶液或混悬液;或者作为水包油液体乳液或油包水液体乳液而提供。

[0178] 可以口服使用的组合物制剂包括由明胶制成的片剂、套合(push-fit)胶囊以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨醇)制成的软密封胶囊。片剂可通过任选用一种或多种辅助成分进行压制或模塑来制备。

[0179] 压制的片剂可通过在适合的机器中对自由流动形式(如粉末或颗粒)的活性成分进行压制来制备,所述活性成分任选与粘合剂(例如,聚维酮、明胶、羟丙甲基纤维素)、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠)或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合。模塑的片剂可通过在适合的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物进行模塑来制备。片剂可为任选包衣或刻痕的并且可被配制以便在其中提供缓慢或受控释放的活性成分。片剂可任选被提供有肠溶包衣以在肠的部分而不是胃内提供释放。用于口服施用的所有制剂都应适用于此类施用的剂量。所述套合胶

囊可以含有与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和 / 或润滑剂如滑石或硬脂酸镁以及任选稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中, 活性化合物可溶解或悬浮于合适液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外, 可添加稳定剂。糖衣丸核芯提供有合适的包衣。出于此目的, 可使用浓集糖溶液, 所述糖溶液可任选含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇、和 / 或二氧化钛、漆溶液、以及适合的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中以用于鉴别或表征不同的活性化合物剂量组合。

[0180] 应理解, 除以上特别提到的成分之外, 本文所述的化合物和组合物可包含与所讨论制剂类型有关的本领域常见的其它药剂, 例如适用于口服施用的那些组合物可包含调味剂。

[0181] 本文所述的组合物还可包含处于适用于口服使用形式的双胍化合物, 所述形式例如片剂、锭剂、糖锭、水性或油性混悬液、可分散粉剂或颗粒剂、乳液、硬胶囊或软胶囊、或糖浆剂或酞剂。意图用于口服使用的组合物可根据本领域已知的用于制造药物组合物的任何方法来制备, 并且此类组合物可包含一种或多种选自作为非限制性实例的增甜剂、调味剂、着色剂以及防腐剂的试剂, 以便提供药学上优良且可口的制剂。

[0182] 延迟释放制剂

[0183] 可寻求很多策略来获得延迟释放, 其中释放的位置为受控的以便使全身吸收最小化。例如, 可通过适当选择制剂参数和成分 (例如, 适当的控制释放组合物和包衣) 来获得延迟释放。实例包括单个或多个单位片剂或胶囊组合物、油溶液、悬浮液、乳液、微胶囊、微球体、纳米粒子以及脂质体。当另一种组合治疗剂的提早释放优于另一种时, 可控制释放机制以使得以一定时间间隔释放双胍化合物或者控制释放位置, 组合药剂的释放可为同时的, 或者组合中的双胍化合物的延迟释放可受到影响。本文所述的不同递送系统也可与在多个时间间隔 (例如, 口服施用之后约 30 分钟、约 120 分钟、约 180 分钟以及约 240 分钟) 或不同位置 (例如, 在下段肠、上段肠、空肠、回肠、盲肠、结肠和 / 或直肠处释放) 或其组合下开始的释放组合。例如, pH 依赖的系统可与定时释放系统或本文所述的任何其它系统组合以实现所需的释放特性。

[0184] 在优选的实施方案中, 双胍化合物被配制为在单元剂型中与两种或更多种另外的活性剂中的立即和 / 或延长释放组分联合的延迟释放组分。可通过任何已知方法配制立即释放组分, 如包围延迟释放组分或类似物的一部分的层。立即释放的额外治疗剂与延迟释放的双胍化合物的示例性比率为约 10% IR 比约 90% DR、约 15% IR 比约 85% DR、约 20% IR 比约 80% DR、约 25% IR 比约 75% DR、约 30% IR 比约 70% DR、约 35% IR 比约 65% DR、约 40% IR 比约 60% DR、约 45% IR 比约 55% DR 或者约 50% IR 比约 50% DR。在某些实施方案中, 立即释放的活性剂与延迟释放的活性剂之比为约 25% IR 比约 75% DR。在某些实施方案中, 立即释放的活性剂与延迟释放的活性剂之比为约 20% IR 比约 80% DR。具有 IR 和 DR 组分的单元剂型包括任何已知的制剂, 包括双层片剂、包衣丸剂等。

[0185] 定时释放系统

[0186] 在一个实施方案中, 延迟释放机制为“定时”或暂时释放 (“TR”) 系统, 所述系统在施用之后的某些时间点释放活性剂, 例如双胍化合物。定时释放系统为本领域已熟知的并且适合的定时释放系统可包含任何已知的赋形剂和 / 或包衣。例如, 基质、层或包衣中的赋形剂可通过减慢活性剂到环境中的扩散来延迟活性剂的释放。适合的定时释放赋形

剂包括但不限于阿拉伯胶（阿拉伯树胶）、琼脂、硅酸镁铝、藻酸盐（藻酸钠）、硬脂酸钠、墨角藻、膨润土、卡波姆、角叉菜胶、卡波普、纤维素、微晶纤维素、角豆胶、角叉菜胶、右旋糖、红藻胶、明胶、印度树胶、瓜尔豆胶、半乳甘露聚糖、锂蒙脱石、乳糖、蔗糖、麦芽糖糊精、甘露醇、山梨醇、蜂蜜、玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、刺梧桐树胶、黄原胶、山嵛酸甘油酯（例如，Compritol 888 ato）、二硬脂酸甘油酯（例如，Precirol ato 5）、聚乙二醇（例如，PEG 200-4500）、聚环氧乙烷、己二酸、黄蓍胶、乙基纤维素（例如，乙基纤维素 100）、乙基羟乙基纤维素、乙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素（例如，K100LV、K4M、K15M）、羟丙基纤维素、聚（羟乙基甲基丙烯酸酯）、乙酸纤维素（例如，醋酸纤维素 CA-398-10 NF）、邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙酸丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸琥珀酸羟丙甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素、丁酸纤维素、硝酸纤维素、氧化聚明胶、果胶、聚明胶肽、聚维酮、碳酸丙烯酯、聚酞（polyandride）、甲基乙烯基醚 / 马来酸酐共聚物（PVM/MA）、聚（甲氧基乙基甲基丙烯酸酯）、聚（甲氧基乙氧基乙基甲基丙烯酸酯）、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠（CMC）、二氧化硅、乙烯基聚合物（例如，聚乙烯基吡咯烷酮（PVP：聚维酮））、聚乙酸乙烯酯、或者聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯和混合物、Kollidon SR、丙烯酰基衍生物（例如，聚丙烯酸酯，例如交联聚丙烯酸酯、甲基丙烯酸共聚物）、Splenda®（右旋糖、麦芽糖糊精以及三氯蔗糖）或其组合。定时释放赋形剂可处于具有活性剂的基质中、处于制剂的另一个隔室或层中，作为包衣的一部分、或其任何组合。可使用不同量的一种或多种定时释放赋形剂来实现指定的释放时间。

[0187] 一个非限制性实例包括 **TIMERx®** 系统的制剂。此控制释放的制剂系统提供了改变的暂时释放（SyncroDose™）以及双相释放（**Geminex®**）。（参见，例如，Staniforth 和 Baichwal, **TIMERx®**: novel polysaccharide composites for controlled/programmed release of active ingredients in the gastrointestinal tract, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2(3):587-89(2005)）。使用制剂，如本文所述的本发明的这些制剂，可形成靶向上段胃肠道、下段胃肠道或二者的组合物，除暂时控制此类化合物在任何这些位置的释放之外。

[0188] 在一些实施方案中，定时释放系统被配制在施用之后约 5 分钟、约 10 分钟、约 20 分钟、约 30 分钟、约 40 分钟、约 50 分钟、约 60 分钟、约 70 分钟、约 80 分钟、约 90 分钟、约 100 分钟、约 110 分钟、约 120 分钟、约 130 分钟、约 140 分钟、约 150 分钟、约 160 分钟、约 170 分钟、约 180 分钟、约 190 分钟、约 200 分钟、约 210 分钟、约 220 分钟、约 230 分钟、约 240 分钟、约 250 分钟、约 260 分钟、约 270 分钟、约 280 分钟、约 290 分钟、约 300 分钟、约 310 分钟、约 320 分钟、约 330 分钟、约 340 分钟、约 350 分钟、约 360 分钟、约 370 分钟、约 380 分钟、约 390 分钟、约 400、约 400、约 410 或约 420 分钟开始释放化合物。在具有多次释放的实施方案中，定时释放系统被配制在多于一个的时间点进行释放。在某些实施方案中，定时释放系统被配制在施用之后约 10 分钟、约 30 分钟、约 120 分钟、约 180 分钟以及约 240 分钟开始释放。在某些实施方案中，定时释放系统被配制在向患者施用之后约 5 分钟至约 45 分钟、约 105 分钟至约 135 分钟、约 165 分钟至约 195 分钟、约 225 分钟至约 255 分钟或其时间的组合开始释放。

[0189] 肠溶包衣和 pH 依赖的系统

[0190] 还可用肠溶包衣对制剂进行包衣,这可在酸性环境如胃中保护活性剂(例如双胍化合物)免于降解并且允许延迟释放到靶向区域(例如,回肠)内以进行摄取。

[0191] 肠溶包衣可为(作为非限制性实例)蜡或蜡样物质,如巴西棕榈蜡、脂肪醇、氢化植物油、玉米蛋白、虫胶、蔗糖、阿拉伯树胶、明胶、糊精、洋车前子壳粉、聚甲基丙烯酸酯、阴离子聚甲基丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯)的混合物、源于丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯的聚合物或共聚物、邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙酸苯三酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素(HPMCP)、丙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸马来酸纤维素、邻苯二甲酸聚乙烯醇、乙酸琥珀酸羟丙甲基纤维素(HPMCAS)、六氢化邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、聚(甲基丙烯酸、乙基丙烯酸)的混合物、乙基纤维素、甲基纤维素、丙基纤维素、壳聚糖琥珀酸酯、壳聚糖琥珀酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、聚乙酸乙烯酯聚合物羧甲基乙基纤维素以及其相容性混合物。此外,可在双胍化合物与肠溶包衣之间提供无活性中间膜以防止双胍化合物与肠溶包衣相互作用。

[0192] 在另一个非限制实例中,用于 pH 控制的胃肠道药物递送的硅氧烷微球体已由 Carelli 等, *Int. J. Pharmaceutics* 179 :73-83, 1999 进行描述。所述微球体为由不同比率的被包封到硅氧烷微球体中的聚(甲基丙烯酸-共-甲基甲基丙烯酸酯)(EUDRAGIT® L100 或 EUDRAGIT® S100) 和交联聚乙二醇 8000 制成的 pH 敏感型半互穿聚合物水凝胶。EUDRAGIT® 系列的甲基丙烯酸共聚物可从德国达姆施塔特市的 Evonik Industries 公司商购。

[0193] 肠溶包衣可使用肠溶聚合物的组合来配制成在所需 pH 下释放双胍化合物。已熟知的是,胃肠道系统的不同位置具有特定 pH。例如,十二指肠可与 pH 5.5 环境相对应并且空肠可与 pH 6.0 环境相对应。在优选实施方案中,肠溶包衣被配制成在所需 pH 下例如在远端小肠和下段肠内(即约 pH 6、约 pH 6.5 或约 pH 7) 开始释放所述化合物。在具有多次释放的实施方案中,肠溶包衣被配制成在两个或更多个 pH 值下开始进行释放。在某些实施方案中,肠溶包衣被配制成在 pH 6.0、pH 6.5 以及 pH 7.0 下开始进行释放。在某些实施方案中,肠溶包衣被配制成在 pH 6.5 和 pH 7.0 下开始进行释放。在某些实施方案中,肠溶包衣被配制成在空肠、回肠和下段肠内进行释放。在其它实施方案中,肠溶包衣与其它释放系统如定时释放系统组合来使用。

[0194] 在其它实施方案中,肠溶包衣与立即释放/延长释放的单元剂型组合来使用。例如,单元剂型如具有 20% IR/80% MR 组分的双胍化合物的双层片剂可用肠溶包衣进行包衣,所述肠溶包衣在例如 pH 5.5、pH 6.0、pH 6.5、pH 7.0 下进行释放以使得所述释放延迟直到剂型达到例如 pH 5.5、pH 6.0、pH 6.5、pH 7.0,从而立即释放 IR 组分并根据其 MR 释放性质释放 MR 组分。在某些情况中,肠溶包衣与立即释放/定时释放的单元剂型组合来使用。

[0195] 在美国专利 No. 6,022,562、5,846,566 和 5,603,957 中描述的微胶囊胃滞留系统可用于本文所述的延迟释放递送方法中。活性剂或药物的微粒通过用由成膜聚合物衍生物、疏水塑化剂、功能性试剂以及含氮聚合物的混合物组成的材料喷雾来进行包衣。所得的微胶囊的尺寸小于或等于 1000 微米 (µm) 并且在某些情况下此类微胶囊为 100 微米与 500 微米之间。这些微胶囊在小肠内保留至少 5 小时。

[0196] 在此类微胶囊中使用的成膜聚合物衍生物包括但不限于乙基纤维素、醋酸纤维素以及非水溶性纤维素衍生物。含氮聚合物包括但不限于聚丙烯酰胺、聚-N-乙烯基酰胺、聚-N-乙烯基-内酰胺以及聚乙烯吡咯烷酮。在此类微胶囊中使用的塑化剂包括但不限于甘油酯、邻苯二甲酸酯、柠檬酸酯、癸二酸酯、十六烷基醇酯、蓖麻油以及角质。在此类微胶囊中使用的表面活性剂和/或润滑剂包括但不限于阴离子型表面活性剂,例如脂肪酸、硬脂酸和/或油酸的碱金属或碱土金属盐;非离子型表面活性剂,例如山梨聚糖的聚氧乙烯酯和/或山梨聚糖的聚氧乙烯酯和/或蓖麻油的聚氧乙烯衍生物;和/或润滑剂,如硬脂酸酯,例如硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸铝、硬脂酸锌、硬脂酰富马酸盐、硬脂酰富马酸钠以及山嵛酸甘油酯。

[0197] 下段 GI 递送制剂的一个非限制性实例包括用于下段 GI 递送的片剂。片剂的内部组合物包含约 0.01 重量%至约 10.0 重量%的适合活性成分;约 50 重量%至约 98 重量%的水解胶体树胶,其可从高等植物中获得;以及约 2 重量%至约 50 重量%的药学上可接受的赋形剂,如粘合剂。可存在其它任选材料,所述材料将有助于建立所需的药物组合物特征。这些包括可增强活性成分在下段 GI 中的吸收、可保护活性成分使其免受降解、可防止溶解等的材料。任选围绕着片剂的内部组合物的是优选为肠溶聚合物材料的包衣。

[0198] 制剂被设计来利用:(1) 可从高等植物中获得的水解胶体在上段 GI 中的保护性特征以及(2) 水解胶体在下段 GI 中的崩解性特征。因此,片剂的内部组合物可为以下若干设计之一:(a) 它可为全部均匀分散的治疗有效量的活性成分与高百分比水解胶体和通常较少量的其它赋形剂组合的基质;(b) 它可具有核心,其中活性成分被浓集,由不含活性成分并具有高百分比水解胶体和通常较少量的其它赋形剂的材料层所包围;(c) 它可具有一个浓度梯度的活性成分,以使得在片剂核心中存在较大的量,在包围核心的多个层中具有较少的量并且在外层中具有极少或没有活性成分。无论片剂的设计是否为以上(a)、(b)或(c)的设计,对于局部递送到下段 GI 中的特异性通过用适当的肠溶包衣材料对片剂进行肠溶包衣来增强。

[0199] 适合的水解胶体为本领域已熟知的。参见,例如,Smith 和 Montgomery 的“The Chemistry of Plant Gums and Mucilages”,来自 A. C. S. Monograph 序列, #141, 1959, Reinhold Publishing Co. 并且为 The Merck Index 的第十八版。通常,可使用的水解胶体的量为允许组合物穿过上段 GI 道而不显著崩解并且不在上段 GI 道中释放大量活性成分(即,以便提供延迟释放特性)的量。通常,水解胶体的所述量将大于约 50%但小于约 98%。根据个体变异性(无论患者是进食还是空腹)和其它因素,片剂将在约 3 小时至 6 小时内穿过胃部和上段肠道。在此时间期间,从本发明的片剂中释放少量的活性成分(少于 20%,优选少于 10%)。一旦片剂到达下段 GI,则通过酶促降解半乳甘露聚糖树胶来触发活性成分的释放。

[0200] 改进释放制剂

[0201] 在其它实施方案中,涉及双胍化合物递送的方法和组合物可进一步采用受控释放、持续释放或延长释放制剂,这些制剂总体上被称为“改进释放”制剂。组合物可通过改进释放系统或者通过本领域普通技术人员已知的递送装置来施用。实例包括但不限于在美国专利 No. 3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;4,008,719;5,674,533;5,059,595;5,591,767;5,120,548;5,073,543;5,639,476;5,354,556;以及 5,733,566 中

描述的那些。此类剂型可用于使用例如不同比例的羟丙甲基纤维素、其它聚合物基质、凝胶、可渗透膜、渗透系统、多层包衣、微粒、脂质体、微球体或其组合来提供所需的释放特性，以提供一种或多种活性成分的改进释放。可容易选择本领域普通技术人员已知的适合的改进释放制剂（包括本文所述的那些）来与本发明的活性成分一起使用。本发明因此涵盖适用于口服施用的单个单元剂型，例如但不限于进一步适用于改进释放的片剂、胶囊、胶囊锭（gelcap）以及囊片（caplet）。

[0202] 在一些实施方案中，改进释放系统被配制在开始释放之后约 30 分钟、约 40 分钟、约 50 分钟、约 60 分钟、约 70 分钟、约 80 分钟、约 90 分钟、约 100 分钟、约 110 分钟、约 120 分钟、约 130 分钟、约 140 分钟、约 150 分钟、约 160 分钟、约 170 分钟、约 180 分钟、约 190 分钟、约 200 分钟、约 210 分钟、约 220 分钟、约 230 分钟、约 240 分钟、约 250 分钟、约 260 分钟、约 270 分钟、约 280 分钟、约 290 分钟、约 300 分钟、约 310 分钟、约 320 分钟、约 330 分钟、约 340 分钟、约 350 分钟、约 360 分钟、约 370 分钟、约 380 分钟、约 390 分钟、约 400、约 400、约 410 或约 420 分钟的持续时间内释放化合物。在具有多次释放的实施方案中，改进释放系统被配制在不同时间点多于一个持续时间内进行释放。

[0203] 在一个非限制性实例，壳聚糖和壳聚糖与羧甲基纤维素钠（CMC-Na）的混合物已用作用于持续释放活性成分的媒介物，如 Inouye 等，Drug Design and Delivery 1: 297-305, 1987 所述的。这些化合物与本发明的组合试剂的混合物当在 200kg/cm² 下进行压制时形成片剂，活性剂在施用给患者时从所述片剂中缓慢释放。可通过改变壳聚糖、CMC-Na 以及一种或多种活性剂的比率来改变释放特性。片剂还可包含其它添加剂，包括乳糖、CaHP04 二水合物、蔗糖、结晶纤维素或交联羧甲基纤维素钠。

[0204] 在另一个非限制实例中，Baichwal 在美国专利 No. 6, 245, 356 中描述了持续释放的口服固体剂型，所述固体剂型包括无定形的治疗活性的药物、胶凝剂、可电离凝胶强度增强剂以及惰性稀释剂的团聚粒子。胶凝剂可为黄原胶与当黄原胶暴露于环境流体时能够与黄原胶交联的槐树豆胶的混合物。优选地，可电离凝胶增强剂用于增强黄原胶与槐树豆胶之间的交联强度并因此延长制剂的药物组分的释放。除黄原胶与槐树豆胶之外，还可使用可接受的胶凝剂，包括本领域已熟知的那些胶凝剂。实例包括天然存在或修饰的天然存在的树胶，如藻酸酯、角叉菜胶、果胶、瓜尔豆胶、改性淀粉、羟丙甲基纤维素、甲基纤维素以及其它纤维素材料或聚合物，例如羧甲基纤维素钠和羟丙基纤维素以及前述的混合物。

[0205] 在适用于本发明的组合的另一种非限制性制剂中，Baichwal 和 Staniforth 在美国专利 No. 5, 135, 757 中描述了自由流动的缓慢释放颗粒，所述颗粒用作包含以下的药物赋形剂：约 20 重量%至约 70 重量%或更多的疏水性材料，所述材料包括杂多糖（例如，黄原胶或其衍生物）和在水溶液存在下能够与杂多糖交联的多糖材料（例如，半乳甘露聚糖和最优地槐树豆胶）；以及约 30 重量%至约 80 重量%的惰性药物填充剂（例如，乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、木糖醇、果糖或其混合物）。在将赋形剂与本发明的三环化合物 / 皮质类固醇组合或组合剂混合之后，将混合物直接压制成固体剂型如片剂。因此形成的片剂当摄取并暴露于胃液时能缓慢释放药物。通过相对于药物改变赋形剂的量，可实现缓慢释放特性。

[0206] 缓慢释放制剂还可包括不容易溶于水但被水缓慢侵袭并除去或者水可通过它缓慢渗透的包衣。因此，例如本发明的组合可在连续流化条件下用粘合剂溶液进行喷雾包衣，

如 Kitamori 等, 美国专利 No. 4, 036, 948 所述的。水溶性粘合剂的实例包括预胶凝淀粉(例如, 预胶凝玉米淀粉、预胶凝马铃薯淀粉)、预胶凝改性淀粉、水溶性纤维素(例如, 羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、糊精、阿拉伯树胶以及明胶、可溶于有机溶剂的粘合剂(如纤维素衍生物, 例如, 乙酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素、乙基纤维素)。

[0207] 在另一个非限制性实例中, Villa 等在美国专利 No. 6, 773, 720 中描述了含有内亲脂性基质(其中包有活性成分)和外亲水性基质(其中分散了亲脂性基质)的改进释放系统。首先将活性成分如双胍或相关杂环化合物包在低熔融亲脂性赋形剂或赋形剂混合物内, 同时加热以使赋形剂本身软化和/或熔融, 从而通过简单分散来掺入活性成分中。在室温下冷却之后, 形成惰性基质, 可减小所述基质的尺寸以获得含有活性成分粒子的基质颗粒。随后将惰性基质颗粒与一种或多种亲水性遇水可膨胀的赋形剂一起混合。在此方面, 当组合物与生物流体接触时, 形成高粘度膨胀层, 所述膨胀层与溶剂分子配位并且用作含水流体本身渗透到新结构内的屏障。所述屏障拮抗由包在惰性基质内的活性成分的溶解所引起的起始“突释效应”, 所述惰性基质进而处于亲水性基质内。这种类型的一种可商购获得的系统来自 Cosmo Technologies Limited(意大利), 其商品名为 **MMX®** technology。可进一步对亲脂性/亲水性基质进行肠溶包衣以进行 pH 特异性递送。

[0208] 用于上段肠递送、下段肠递送或二者的制剂为本领域已知的。例如以下描述活性成分向肠的不同区域的靶向: The Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, James Swarbrick 和 James Boylan, Informa Health Care, 1999, 第 287-308 页。用于位点特异性递送和/或特异性暂时递送(即, 延迟的、控制的、延长的或持续的释放)的胃肠道递送的任何适合制剂可用于本发明中并且被包括在本文中。

[0209] 本文所述的任何递送系统可与其它系统组合来使用以实现多次释放和/或特定释放特性。在一些实施方案中, 双胍化合物处于在施用之后实现在胃肠道位置的多次释放的制剂中。在某些实施方案中, 双胍化合物处于在施用之后约 10 分钟、约 30 分钟、约 120 分钟、约 180 分钟、约 240 分钟或其组合开始释放的多次释放制剂中。在某些实施方案中, 双胍化合物处于在施用之后约 5 分钟至约 45 分钟、约 105 分钟至约 135 分钟、约 165 分钟至约 195 分钟、约 225 分钟至约 255 分钟或其组合开始释放的多次释放制剂中。

[0210] 在某些实施方案中, 双胍化合物处于在施用之后释放到十二指肠、空肠、回肠、下段肠或其组合中的多次释放制剂中。在其它实施方案中, 双胍化合物处于在施用之后在约 pH 5.5、约 pH 6.0、约 pH 6.5、约 pH 7.0 或其组合下开始释放的多次释放制剂中。在其它实施方案中, 双胍化合物处于在施用之后在约 pH 5.0 至约 pH 6.0、约 pH 6.0 至约 pH 7.0、约 pH 7.0 至约 pH 8.0 或其组合的范围内进行释放的多次释放制剂中。在其它实施方案中, 双胍化合物处于作为立即释放来释放一小部分或一部分双胍并且通过本文所述的延迟方式释放其余化合物的多次释放制剂中。

[0211] 口服剂型

[0212] 适用于主题组合物和方法的口服剂型包括片剂、硬胶囊、由明胶制成的套合胶囊以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨醇)制成的软密封胶囊、以及锭剂、糖锭、水性或油性混悬液、可分散粉剂或颗粒剂、乳液、糖浆剂或酞剂。适合的口服剂型可根据本领域已知的用于制造药物组合物的任何方法来制备, 并且此类组合物可包含一种或多种选自(作为非

限制性实例)增甜剂、调味剂、着色剂以及防腐剂的试剂,以便提供药学上优良且可口的制剂。

[0213] 片剂包含与药学上可接受的赋形剂混合的活性成分,所述赋形剂适用于制造片剂。这些赋形剂可为例如惰性稀释剂,如碳酸钙、碳酸钠、乳酸、磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂,如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉、或藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可通过任选一种或多种辅助成分进行压制或模塑来制备。压制的片剂可通过在适合的机器中对自由流动形式(如粉末或颗粒)的活性成分进行压制来制备,所述活性成分任选与粘合剂(例如,聚维酮、明胶、羟丙甲基纤维素)、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠)或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合。模塑的片剂可通过在适合的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物进行模塑来制备。片剂通过已知技术进行包衣以延迟它在胃肠道内的崩解和吸收并因此使如本文更充分描述的全身生物利用度最小化。

[0214] 用于口服使用的制剂还可被提供为硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合;或者被提供为软明胶胶囊,其中活性成分与水溶性载体(如聚乙二醇)或油介质(例如,花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。可选地,所述套合胶囊可以含有与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁以及任选稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可溶解或悬浮于合适液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外,可添加稳定剂。糖衣丸核芯提供有合适的包衣。出于此目的,可使用浓集糖溶液,所述糖溶液可任选含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇、和/或二氧化钛、漆溶液、以及适合的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中以用于鉴别或表征不同的活性化合物剂量组合。

[0215] 应理解,除以上特别提到的成分之外,本文所述的化合物和组合物可包含与所讨论制剂类型有关的本领域常见的其它药剂,例如适用于口服施用的那些组合物可包含调味剂。

[0216] 在各个实施方案中,本文所提供的组合物呈液体形式。液体形式包括(作为非限制性实例)纯液体、溶液、悬浮液、分散液、胶质、泡沫体等。在某些情况下,液体形式也包含营养组分或基底(例如,源于牛奶、酸奶、奶昔或果汁)。在一些方面,所述化合物被微粉化或者作为液体形式的纳米粒子。在某些情况下,对所述化合物进行包衣以掩饰味觉特性。在其它情况下,对所述化合物进行包衣以改变向肠和结肠的递送。

[0217] 水性溶液或悬浮液包含与适用于制造水性悬浮液的赋形剂混合的一种或多种活性成分。此类赋形剂为悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶以及阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂可为天然存在的磷脂(例如,卵磷脂)、或者环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、或者环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七元环氧乙基十六醇)、或者环氧乙烷与源于脂肪酸和己糖醇的部分酯的缩合产物(如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯)、或者环氧乙烷与源于脂肪酸和己糖醇酐的部分酯的缩合产物(例如,聚乙烯山梨糖醇单油酸酯)。水性溶液或悬浮液也可包含一种或多种防腐剂(例如,对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂以及一种或多种增甜剂(如蔗糖、糖精或阿斯巴甜)。在某些

情况下,调味剂为所述化合物。

[0218] 含油悬浮液可通过使一种或多种活性成分悬浮于植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(如液体石蜡)中来配制。含油悬浮液可包含增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或十六醇。可添加增甜剂(如以上列出的那些)和调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可通过添加抗-氧化剂如丁羟茴香醚或 α -生育酚来保存。

[0219] 适用于通过添加水来制备水性溶液或悬浮液的可分散粉剂和颗粒剂提供与分散剂或润湿剂、助悬剂以及一种或多种防腐剂混合的活性成分。适合的分散剂或润湿剂和混悬剂通过已在以上提及的那些药剂来例证。还可存在另外的赋形剂,例如增甜剂、调味剂以及着色剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

[0220] 组合物还可呈水包油乳液形式。油相可为植物油(例如,橄榄油或花生油)或矿物油(例如,液体石蜡或这些的混合物)。适合的乳化剂可为天然存在的磷脂(例如,大豆卵磷脂)以及源于脂肪酸和己糖醇酐的酯或部分酯(例如,山梨聚糖单油酸酯)以及所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨聚糖单油酸酯)。乳液还可包含增甜剂、调味剂、防腐剂以及抗氧化剂。

[0221] 可用增甜剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制糖浆剂和酏剂。此类制剂还可包含缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂以及抗氧化剂。

[0222] 组合物还可被配制为(例如)含有常规栓剂基质如可可脂、聚乙二醇或其它甘油酯的直肠组合物,如栓剂或滞留灌肠剂。这些组合物可通过将抑制剂与适合的无刺激赋形剂混合来制备,所述赋形剂在常温下为固体但是在直肠温度下为液体并因此在直肠中熔融以释放药物。此类材料包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、不同分子量的聚乙二醇的混合物以及聚乙二醇的脂肪酸酯。

[0223] 因此,还提供在适用于口服施用的延迟释放制剂中包含双胍化合物的药物组合物,所述延迟释放制剂例如片剂、胶囊、扁囊剂、丸剂、糖锭、粉剂或颗粒剂、溶液、液体或悬浮液。所述药物组合物优选为适用于单次施用精确剂量(例如100mg、200mg、250mg、300mg、400mg、500mg、600mg、750mg、800mg或1000mg)的所需双胍化合物(特别是二甲双胍、苯乙双胍、丁双胍或imeglimin或其盐)的单位剂型。药物组合物可包含常规药物载体或赋形剂以及作物活性成分的根据本发明的双胍化合物。它们可进一步包含其它药物或药剂、载体、佐剂等。

[0224] 适合的载体可包括惰性稀释剂或填充剂、水以及不同有机溶剂。如果需要,组合物可包含另外的成分,如调味剂、粘合剂、赋形剂等。因此,对于口服施用,片剂含有的各种赋形剂如柠檬酸可与各种崩解剂(如淀粉或其它纤维材料、藻酸和某些复合硅酸盐)和粘合剂(如蔗糖、明胶和阿拉伯胶)一起使用。此外,润滑剂如硬脂酸镁、月桂醇硫酸酯钠盐和滑石通常适用于压片目的。还可添加其它试剂,如抑制剂、表面活性剂或增溶剂、塑化剂、稳定剂、增稠剂或成膜剂。相似类型的固体组合物可用于软填充和硬填充的明胶胶囊中。材料包括乳糖或奶糖和高分子量聚乙二醇。当需要水性悬浮液或酏剂用于口服施用时,其中的活性化合物可与各种增甜剂或调味剂、着色剂或染料以及(如果需要)乳化剂或助悬剂、连同稀释剂(如水、乙醇、丙二醇、甘油或其组合)一起组合。

[0225] 赋形剂

[0226] 本文所述的任何组合物或制剂包含制药学中的任何常用赋形剂,并且基于与一

种或多种活性剂的相容性和所需剂型的释放特性性能进行选择。赋形剂包括但不限于粘合剂、填充剂、流动性助剂 / 助流剂、崩解剂、润滑剂、稳定剂、表面活性剂等。本文所述的赋形剂概述可见于例如 Remington :The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, PA :Mack Publishing Company, 1995) ;Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, (Easton, PA :Mack Publishing Co 1975) ;Lieberman, H. A. 和 Lachman, L. 编辑, Pharmaceutical Dosage Forms (New York, NY :Marcel Decker 1980) ;以及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams&Wilkins 1999), 这些文献以引用的方式整体并入本文。

[0227] 粘合剂赋予粘合性质并且包括藻酸及其盐 ;纤维素衍生物, 如羧甲基纤维素、甲基纤维素 (例如, **Methocel®**)、羟丙甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素 (例如, **Klucel®**)、乙基纤维素 (例如, **Ethocel®**) 以及微晶纤维素 (例如, **Avicel®**) ;微晶右旋糖 ;直链淀粉 ;硅酸镁铝 ;多糖酸 ;膨润土 ;明胶 ;聚乙烯吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物 ;交联聚维酮 ;聚维酮 ;淀粉 ;预胶凝淀粉 ;黄耆胶, 糊精, 糖, 如蔗糖 (例如, **Dipac®**)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨醇、木糖醇 (例如, **Xylitab®**) 以及乳糖 ;天然或合成的树胶, 如阿拉伯胶、黄耆胶、印度树胶、isapol 皮的粘液、聚乙烯吡咯烷酮 (例如, **Polyvidone® CL**、**Kollidon® CL**、**Polyplasdone® XL-10**)、落叶松阿拉伯半乳糖、**Veegum®**、聚乙二醇、蜡、藻酸钠等。

[0228] 崩解剂有助于在施用之后分解或崩解口服固体剂型。崩解剂的实例包括淀粉, 例如天然淀粉 (如玉米淀粉或马铃薯淀粉)、预胶凝淀粉 (如 National 1551 或 **Amijel®**) 或者羟乙酸淀粉钠 (如 **Promogel®** 或 **Explotab®**) ;纤维素, 如木制品、甲基结晶纤维素 (例如, **Avicel®**、**Avicel® PH101**、**Avicel® PH102**、**Avicel® PH105**、**Elcema® P100**、**Emcocel®**、**Vivacel®**、**Ming Tia®**、以及 **Solka-Floc®**)、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素或交联纤维素 (如交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Solt)、交联羧甲基纤维素或交联的交联羧甲基纤维素) ;交联的淀粉, 如羟乙酸淀粉钠 ;交联的聚合物, 如交联聚维酮 ;交联的聚乙烯吡咯烷酮 ;藻酸盐, 如藻酸或藻酸盐, 如藻酸钠 ;粘土, 如 **Veegum® HV** (硅酸镁铝) ;树胶, 如琼脂、瓜尔豆、槐树豆胶、刺梧桐树胶、果胶或黄耆胶 ;羟乙酸淀粉钠 ;膨润土 ;天然海绵 ;树脂, 如阳离子交换树脂 ;柑橘渣 ;月桂基硫酸钠 ;与淀粉组合的月桂基硫酸钠 ;等。

[0229] 润滑剂为防止、减少或抑制材料粘附或摩擦的化合物。示例性润滑剂包括例如硬脂酸 ;氢氧化钙 ;滑石 ;硬脂酰富马酸钠 ;碳氢化合物, 如矿物油、氢化蓖麻油或氢化植物油 (如氢化大豆油 (**Sterotex®**)) ;高级脂肪酸及其碱金属盐和碱土金属盐, 如铝盐、钙盐、镁盐、锌盐 ;硬脂酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁、甘油、滑石、蜡、**Stearowet®** 硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇 (如 Carbowax™)、环氧乙烷聚合物、油酸钠、山嵛酸甘油酯 (例如, Compritol 888 Ato)、二硬脂酸甘油酯 (Precirol Ato 5)、聚乙二醇、月桂基硫酸镁或硫酸钠、硅胶 (如 Syloid™、Carb-O-Si10)、DL- 亮氨酸、淀粉 (如玉米淀粉)、硅油、表面活性剂等。

[0230] 流动性助剂或助流剂改善粉状混合物的流动特征。此类化合物包括例如胶体二氧化硅,如 Cab-o-sil®; 磷酸三钙、滑石、玉米淀粉、DL-亮氨酸、月桂基硫酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、高岭土以及微粒化无定形二氧化硅(Syloid®)等。

[0231] 塑化剂有助于口服固体剂型的包衣。示例性塑化剂包括但不限于柠檬酸三乙酯、三醋精(三乙酸甘油酯)、柠檬酸乙酰基三乙酯、聚乙二醇(PEG 4000、PEG 6000、PEG 8000)、Carbowax 400(聚乙二醇 400)、邻苯二甲酸二乙酯、癸二酸二乙酯、乙酰基三乙基柠檬酸酯、油酸、单硬脂酸甘油酯、柠檬酸三丁酯、乙酰化单甘油酯、甘油、脂肪酸酯、聚丙二醇以及邻苯二甲酸二丁酯等。

[0232] 上述赋形剂仅作为实例给出并且并不旨在包括所有可能的选择。其它适合的赋形剂类别包括着色剂、成粒剂、防腐剂、消泡剂、增溶剂等。另外,很多赋形剂可具有多于一种的作用或功能,或者可被分类为多于一个组;类别仅为描述性的并且并不意图限制特定赋形剂的任何使用。

[0233] 用于评价治疗的方法

[0234] 糖尿病治疗的评价

[0235] 可根据本领域已知的和医师一般实践的治疗糖尿病患者的方法评价本发明的双胍化合物治疗对糖尿病方面的作用。

[0236] 可使用本领域已知的测定和方法来评估使用本文所述的组合物和方法治疗糖尿病/代谢性综合征和糖尿病相关病状的效力。作为实例,肾功能的定量评估和肾功能障碍的参数为本领域已熟知的。用于确定肾功能/肾功能障碍的测定实例包括血清肌酸酐水平;肌酸酐清除率;半胱氨酸蛋白酶抑制剂(cystatin)C清除率、24-小时尿肌酸酐清除、24-小时尿蛋白质分泌;肾小球滤过率(GFR);尿白蛋白肌酸酐比率(ACR);白蛋白排泄率(AER);以及肾活检。

[0237] 胰功能的定量评估和胰功能障碍或胰功能不全的参数为本领域已熟知的。用于确定胰腺功能/胰腺功能障碍的测定的实例包括使用生物学和/或生理学参数评价胰腺功能,如评估郎格罕氏岛(islets of Langerhan)的尺寸、生长和/或分泌活性、 β -细胞尺寸、生长和/或分泌活性、胰岛素分泌和循环血液水平、血糖水平、胰腺成像、以及胰腺活检、通过口服葡萄糖激发的葡萄糖摄取研究、细胞因子特性的评估、血气分析、组织血液灌注范围以及组织内的血管新生。

[0238] 用于治疗糖尿病和糖尿病相关的病状的其它测定为本领域已知的并且被包括在本文中。

[0239] 重量减轻、肥胖症和饮食病症的治疗的评价

[0240] 在肥胖症治疗中,希望的是,患者的重量和/或脂肪有所减少。减轻重量意指在治疗过程中(无论治疗过程为天、周、月或年)患者减轻他/她的总体重的一部分。可选地,减轻重量可被定义为脂肪质量与瘦质量的比例减小(换言之,患者减轻了脂肪质量,但维持瘦质量不变或增加瘦质量,而无需对应地减轻总体重)。在此实施方案中施用的双胍化合物治疗的有效量为在治疗过程中有效于减轻患者体重的量或者可选地为在治疗过程中有效于减小患者脂肪质量百分比的量。在某些实施方案中,在治疗过程中,患者的体重减少了至少约 1%、至少约 5%、至少约 10%、至少约 15%或至少约 20%。可选地,在治疗过程中,

患者的脂肪质量百分比减少了至少 1%、至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20% 或至少 25%。

[0241] 可在膳食时间结束时测量总体重和脂肪含量。在大鼠中，频繁使用的确定总体脂肪的方法为手术移去腹膜后脂肪垫并称量腹膜后脂肪垫，所述脂肪垫为位于腹膜后腔的脂肪体，所述腹膜后腔为后腹壁与后腹膜壁层之间的区域。垫重量被认为与动物的体脂肪百分比直接相关。由于大鼠中的体重与体脂肪之间的关系为线性的，肥胖的动物具有相应较高的体脂肪百分比和腹膜后脂肪垫重量。

[0242] 在其中提供治疗、减轻或预防患者嗜食的方法的实施方案中，可通过使用本领域已知或由研究嗜食的人员建立的调查表测量嗜食。此调查表优选在数值刻度上对嗜食水平进行排名，其中如果患者没有嗜食，则排名为 0，并且如果患者患有严重的嗜食，则排名为 10（如果刻度为 1 至 10）。调查表还优选包括如患者所渴望的食物类型等问题。可通过使用调查表和暴食刻度表 (BES) 来确定或测量暴食。暴食严重程度基于总 BES 分数（通过对每个单个项目的分数求和来计算）可被分为三类（轻度、中度以及重度）。因此，提供用于减小患者 BES 分数的方法，所述方法包括以有效于减小患者 BES 分数的量向有需要的患者施用化合物治疗。在一些实施方案中，化合物治疗的施用改变了患者的 BES 类别，例如，从重度到中度、从重度到轻度或者从中度到轻度。

[0243] 患者激素特性的预治疗评价

[0244] 在一些实施方案中，使用本文所述的方法预先评价患者的代谢性激素的表达。因此，向个体提供的治疗剂可靶向他或她的特定需要。在实施方案中，预先评价患者的激素特性并且根据医师所希望实现的变化，施用某种确定量的化合物 / 代谢物组合。可重复评价过程并且因此在治疗期间或治疗之后的任何时间内调节治疗。

[0245] 激素测定

[0246] 在实施方案中，根据文献中所述的标准方法检测与本发明方法联合来测定的激素水平，所述激素包括但不限于 GLP-1、GLP-2、GIP、胃肠激素、PYY、CCK、活性肠高血糖素、胰岛素、胰高血糖素、胃饥饿素、胰淀素、尿鸟苷素、C-肽和 / 或其组合。例如，可通过免疫学测定测量蛋白质并通过核酸扩增技术测量转录产物。适当时也可使用本领域所述的功能性测定。在实施方案中，所测定的样品包括培养的细胞、患者细胞或组织样品、患者体液（例如，血液或血浆）等。类似地，根据任何已知方法检测与本发明方法联合来测定的分析物（例如，葡萄糖、甘油三酸酯、HDL、LDL、apoB 等）水平。

[0247] 例如，免疫荧光法可用于测定 GLP-1。在 12 孔板中在 37°C 下细胞可在基质胶覆盖的盖玻片上生长至融合单层，在 4% 低聚甲醛的磷酸盐缓冲液 (PBS) 中进行固定并且在 4°C 下用初级抗血清（例如，兔抗- α 味转导素，1:150 ;Santa Cruz Biotechnology, 以及兔抗 -GLP-1, Phoenix) 孵育过夜，随后用 PBS 中的 0.4% Triton-X 透化处理 10 分钟并且在室温下封闭 1 小时。随后用封闭缓冲液进行三次洗涤步骤，在室温下将适当第二抗体应用 (AlexaFluor 488 抗 - 兔免疫球蛋白，1:1000 ;Molecular Probes) 1 小时。在三次洗涤步骤之后，可将细胞固定在 Vectashield 培养基中并且可看见免疫荧光。

[0248] 可使用 RT-PCR 测定从细胞中分离的 GLP-1 RNA。可使用标准方法进行 RT-PCR RNA 从细胞中的分离。可在 Peltier 热循环仪 (PTC-225 DNA Engine Tetrad Cycler ;MJ Research) 中在 50 μ l 体积中使用公布的引物序列 (Integrated DNA Technologies) 进行

RT-PCR 反应。可在 50℃ 下进行 30 分钟的逆转录；在 95℃ 下进行 15 分钟的初始活性步骤之后。可通过 40 个循环的在 94℃ 变性 1 分钟、在 55℃ 退火 1 分钟并且在 72℃ 下延伸 1 分钟，随后在 72℃ 进行 10 分钟最后的延伸步骤来进行 PCR。适当时可包括阴性对照，例如通过用水替代省略的逆转录酶或模板。对照可为从例如大鼠舌上皮细胞中分离的 RNA。PCR 产物可在具有溴化乙锭的 2% 琼脂糖胶中分离并且在 UV 光下为可见的。

[0249] 在本领域中，可以如（例如）Laferrere 等，2007，“Incretin Levels and Effect are Markedly Enhanced 1 Month after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Patients with Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* 30(7):1709-1716（使用从 Phoenix Pharmaceuticai, Belmont, CA 获得的可商购获得的材料）所述地进行患者血液样品中的总 GLP-1 的放射免疫测定（RIA）。作者描述了通过测量响应于口服葡萄糖耐受性测试和异血糖静脉血糖测试的胰岛素分泌差异（曲线下面积或 AUC）来测量 GIP 和 GLP-1 对胰岛素分泌的作用。

[0250] 通过例如 Toft-Nielsen 等，2001，“Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetic Patients,” *J. Clin. End. Met.* 86(8):3717-3723 描述 GLP-1、GIP、胰高血糖素、胰岛素、C 肽、胰肽、未酯化脂肪酸、谷氨酸脱羧酶抗体、以及胰岛抗原抗体的血浆浓度测量。作者描述了对于 GLP-1 使用放射免疫测定来用抗体编号 89390 测量酰胺化 GLP-1-(7-36) 的血浆浓度。此测定测量了 GLP-1-(7-36) 的总量及其代谢物 GLP-1-(9-36)。作者描述了使用 C-末端定向的抗体编号 R65(RIA) 的 GIP 测量，所述抗体与人 GIP 100% 反应而不与 8-kDa GIP 100% 反应。

[0251] 可在来自静脉流出物的上清液中直接测定 GLP-1 和 PYY，如由（例如）Claustre 等（1999，“Stimulatory effect of α -adrenergic agonists on ileal L cell secretion and modulation by α -adrenergic activation, *J. Endocrin.* 162:271-8）所述的。（还参见，Plaisancie' 等，1994，“Regulation of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide secretion by intestinal neurotransmitters and hormones in the isolated vascularly perfused rat colon,” *Endocrinology* 135:2398-2403 以及 Plaisancie' 等，1995，“Release of peptide YY by neurotransmitters and gut hormones in the isolated, vascularly perfused rat colon,” *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 30:568-574。）在此方法中，使用在 1:250 000 稀释液中的 199D 抗-GLP-1 抗体。此抗体与 GLP-1-(7-36) 酰胺反应 100%，与 GLP-1-(1-36) 酰胺反应 84%，并且与 GLP-1-(1-37)、GLP-1-(7-37)、GLP-2、以及胰高血糖反应小于 0.1%。使用 1:800 000 稀释液中的 A4D 抗猪 PYY 抗血清来测定 PYY。

[0252] 用于测定 GLP-1 和 GIP 的方法还在本领域其它地方进行描述，例如通过 Jong 等，PNAS, 2007 等进行描述。

[0253] 还可使用放射免疫测定法测定血液中的 PYY，如通过（例如）Weickert 等，2006，“Soy isoflavones increase preprandial peptide YY(PYY), but have no effect on ghrelin and body weight in healthy postmenopausal women” *Journal of Negative Results in Biomedicine*, 5:11 所述的。将血液收集在冰冷的 EDTA 管中以用于分析葡萄糖、胃饥饿素以及 PYY。随后在 4℃ 下在 1600g 下进行 10 分钟离心作用，将等分试样立即冷冻在 -20℃ 下直到测定。在相同测定中测量来自个别患者的所有样品。通过可商购

获得的放射免疫测定 (Phoenix Pharm aceuticals, Mountain View, CA, USA) 测量作者所述的测量的免疫反应性胃饥饿素总量。(还参见, Weickert 等, 2006, " Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women, " *Diabetes Care* 29 :775-780)。通过可商购获得的放射免疫测定 (LINC O Research, Missouri, USA)、使用作为示踪物的 ^{125}I - 标记生物活性 PYY 以及 PYY 抗血清以经由双抗体 /PEG 技术确定活性 PYY 水平来测量免疫反应性人 PYY 总量。豚鼠中的 PYY 抗体升高并且识别 PYY 1-36 和 PYY 3-36 (活性) 两种形式的人 PYY。

[0254] SGLT-1 (肠内钠依赖型葡萄糖运转子 1) 是涉及向身体提供葡萄糖的蛋白质。已报道的是, 它通过涉及 T1R3 的路径响应于肠腔内的糖来表达 (Margolskee 等, 2007 " T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1, " *Proc Natl Acad Sci USA* 104, 15075-15080)。可如 (例如) 由 Margolskee 等所述地, 例如使用本领域已知的定量 PCR 和蛋白质印迹法检测 SGLT-1 的表达。葡萄糖转运的测量已描述于文献中, 例如 Dyer 等, 1997, *Gut* 41 :56-9 和 Dyer 等, 2003, *Eur. J. Biochem* 270 :3377-88。可以例如通过经由将含有 100mM NaSCN (或 KSCN)、100mM 甘露醇、20mM Hepes/Tris (pH7.4)、0.1mM MgSO₄、0.02% (wt/vol) Na₃N 以及 0.1mM D-[U14C] 葡萄糖的 100 μ l 孵育培养基添加到 BBMV (100 μ g 蛋白质) 来开始 D- 葡萄糖摄取, 以进行刷状缘膜囊中的葡萄糖转运测量。通过添加 1ml 含有以下的冰冷终止缓冲液在 3 秒之后停止反应: 150mM KSCN、20mM Hepes/Tris (pH 7.4)、0.1mM MgSO₄、0.02% (wt/vol) Na₃N 以及 0.1mM 根皮苷。在真空下通过 0.22- μ m 孔的乙酸 / 硝酸纤维素过滤器 (GSTF02500; Millipore, Bedford, MA) 来除去并过滤掉 0.9-ml 部分的反应混合物。用 1ml 终止缓冲液将过滤器洗涤五次, 并且通过液体闪烁计数测量在过滤器上保留的放射性。

实施例

[0255] 实施例 1 : PYY、GLP-1 (活性) 和 GLP-1 (总量) 的肠内分泌细胞产生以及葡萄糖和胰岛素的减少不依赖于二甲双胍的血浆吸收

[0256] 实施例 1.1 材料与amp;方法

[0257] 群体: 在此研究中随机选取大约 18 位合格的男性和女性受试者, 其年龄为 18 至 65 周岁, BMI 为 25.0kg/m² 至 35.0kg/m²。为了符合要求, 每位受试者还需满足以下标准: (a) 未母乳喂养; (b) 具有阴性妊娠测试结果 (人绒毛膜促性腺激素, β 亚基); (c) 手术绝育的、绝经后的或者如果具有生育能力, 则在整个研究持续时间内实行适当节育; (d) 进行身体检查以确定没有临床显著异常, 包括但不限于以下病状: (i) 肝病; (ii) 肾病; (iii) 胃肠道病; (iv) 内分泌病症, 包括糖尿病; (v) 心血管疾病; (vi) 癫痫病症; (vii) 器官移植; 以及 (viii) 慢性感染; 以及 (e) 理解和愿意遵循协议要求的的能力。

[0258] 制剂

[0259] 二甲双胍 DR 制剂为美国供应的可商购获得的薄膜包衣的含有 500mg 盐酸二甲双胍的立即释放片剂, 将另外的包衣 (密封包衣和肠溶包衣) 应用于所述片剂以便延迟药物在 GI 道内的释放, 直到片剂到达远端小肠的 pH6.5 区域。所述片剂为白色、双凸、圆形包衣片剂, 每片含有 500mg 盐酸二甲双胍。在可商购获得的片剂中的非活性成分包括聚维酮、硬脂酸镁、羟丙甲基纤维素以及聚乙二醇。在另外的包衣系统内的非活性成分包括羟

丙甲基纤维素、三醋精、滑石、甲基丙烯酸共聚物 (Eudragit® L30 D-55)、聚(甲基丙烯酸酯-共-甲基甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸)7:3:1(Eudragit® FS 30 D)、月桂基硫酸钠、聚山梨醇酯 80、单硬脂酸甘油酯以及柠檬酸三乙酯。

[0260] 二甲双胍 IR 制剂为同样美国供应的可商购获得的薄膜包衣的含有 500mg 盐酸二甲双胍的立即释放片剂, 仅将另外的密封包衣应用于所述片剂。未应用延迟释放(肠溶)包衣。在另外的密封包衣系统内的非活性成分包括羟丙甲基纤维素、三醋精和滑石。

[0261] 二甲双胍制剂作为装在标记有容器号和批号的螺帽容器中的散装片剂被供应到站点。所有的研究药物都如标签上所指示地储存在冷却且干燥的条件下并且仅如研究人员所指示地使用。根据随机化方案在每个治疗期开始时由非盲选的站点药剂师或研究人员分发研究药物。

[0262] 施药

[0263] 根据随机化方案在第 2 次和第 4 次就诊时由非盲选的站点药剂师或研究人员分发研究药物。在第 2 次和第 4 次就诊结束时, 受试者拿着分配的研究药物和用于自我施用的说明书离开诊所, 直到他们返回以进行下一次研究就诊(第 3 次或第 5 次就诊)。

[0264] 将研究药物作为完整片剂(整片吞下, 不用嚼碎或压碎)并用水口服施用。由合格的研究站点人员向受试者施用用于每个治疗期的第一个剂量和最后两个剂量(在第 2 次和第 4 次就诊时的第一个剂量以及第 3 次和第 5 次就诊时的最后两个剂量)的研究药物。受试者根据说明书自我施用分配的研究药物, 直到他们返回以进行下一次研究就诊(第 3 次或第 5 次就诊)。研究站点人员在每个治疗期的给药的第二天通过电话与受试者联系, 以通过非针对性提问来评估依从性和不良事件。如果受试者经历显著的胃肠道症状, 在研究者的判断下, 指示受试者不要逐步增大剂量。

[0265] 在以下表 1 至表 3 中列出了在研究期间进行的程序。

[0266] 表 1: 研究计划(方案 LCPOC6)

[0267]

评价	筛选	第 1 治疗期			第 2 治疗期			提前终止
		第 1 治疗期第 2 次就诊的基线	治疗期第 2 天电话呼叫[1]	第 1 治疗期第 3 次就诊结束	第 2 治疗期第 4 次就诊的基线	治疗期第 2 天电话呼叫[1]	第 2 治疗期结束/第 5 次就诊时研究终止	
空腹(≥8 小时整夜)	X	X		X	X		X	
知情同意	X							
完整病历	X							
身体检查和身高	X							
体重与生化、血液学、尿分析	X	X		X	X		X	X
妊娠测试(女性)[2]	X						X	X
随机化		X						
定时血液取样 [3]		X		X	X		X	
研究药物施用 [4]		X		X	X		X	
分发研究药物		X			X			
研究药物依从性评估和收集				X			X	
剂量递增电话			X			X		
伴随药物评估	X	X		X	X		X	X

[0268] [1] 电话呼叫以通过非针对性提问评估依从性和不良事件并提醒受试者逐渐增大剂量

[0269] [2] 除非受试者已切除子宫或者为绝经后的, 否则所有女性受试者都需要进行妊娠测试。

[0270] [3] 在第 2 次和第 4 次就诊时的 GLP-1、PYY、血糖、胰岛素以及甘油三酸酯; 在第 3 次和第 5 次就诊时的 GLP-1、PYY、血糖、胰岛素、甘油三酸酯以及二甲双胍。

[0271] 在第 2 次和第 4 次就诊的膳食激发之后。在第 3 次就诊和第 5 次就诊时, 在第 4 天的晚剂量和第 5 天的早剂量。

[0272] 表 2: 第 2 次就诊与第 4 次就诊的标准化早餐和血液取样特性的安排表

[0273]

时间(分钟)	收集6-mL 血液样品[1]	标准化 早餐施用[2]
-15	X	
-5	X	
0		X
30	X	
45	X	
60	X	
90	X	
120	X	
150	X	
180	X	
210	X	
240	X	
270	X	
300	X	
330	X	

[0274] [1] 每个取样时间点总计 6-mL 血液体积,以用于评估 PYY、GLP-1、血糖、胰岛素以及甘油三酸酯。

[0275] [2] 指示受试者在 20 分钟内消耗标准化早餐。

[0276] 表 3 :第 3 次就诊与第 5 次就诊的给药、标准化早餐以及血液取样特性的第 5 天安排表

[0277]

表 3: 第 3 次就诊与第 5 次就诊的给药、标准化早餐以及血液取样特性的第 5 天安排表

时间(分钟)	收集 6-mL 血液样品 [1]	标准化早餐施用 [2]	给予研究药物	收集 2-mL 血液样品 [3]
-245				X
-240			X	
-120				X
-15	X			
-5	X			X
0		X		
30	X			X
45	X			X
60	X			X
90	X			X
120	X			X
150	X			X
180	X			X
210	X			X
240	X			X
270	X			X
300	X			X
330	X			X
360				X
420				X
480				X

[1] 每个取样时间点总计 6-mL 血液体积, 以用于评估 PYY、GLP-1、血糖、胰岛素以及甘油三酸酯。

[2] 指示受试者在 20 分钟内消耗标准化早餐。

[3] 每个取样时间点总计 2-mL 血液体积以用于评估二甲双胍。

[0278] 药效动力学评估

[0279] 根据表 1、表 2 和表 3 中提供的以及如以上所述的安排表来收集血液样品。通过分析方法测量肠激素如 GLP-1 和 PYY 的空腹和餐后血浆浓度以及血糖、胰岛素和甘油三酸酯的浓度。在 -70°C 下对来自每次就诊的血液样品进行加工和储存以用于将来探索性分析另外的激素。

[0280] 药代动力学评估

[0281] 根据表 1、表 2 和表 3 中提供的以及如以上所述的安排表来收集血液样品。通过分析方法测量血浆二甲双胍浓度。在 -70°C 下对来自每次就诊的血液样品进行加工和储存以用于将来探索性分析另外的激素。

[0282] 临床实验室评价

[0283] 根据表 1、表 2 和表 3 以及前述部分中提供的安排表来收集样品。

[0284] 化学

[0285] 化学评估包括以下：尿素氮、肌酸酐、总蛋白质、白蛋白、尿酸、总胆红素、碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、 γ 谷氨酰转肽酶、肌酸磷酸激酶、葡萄糖、钠、钾、氯、碳酸氢盐、磷、乳酸以及钙（或其它批准的常规化学组合）。

[0286] 血液学

[0287] 血液学评估包括以下：红细胞计数、血红蛋白、血细胞比容、白细胞计数、血小板、分类计数、平均细胞体积、平均血球血红蛋白量以及平均血球血红蛋白浓度（或其它批准的常规血液学评估）。

[0288] 尿分析

[0289] 尿分析评估包括以下：pH、比重、葡萄糖、血液、酮以及蛋白质（或其它批准的常规尿分析）。

[0290] 妊娠测试

[0291] 所有女性受试者，不管是否为生育状态（除非受试者为绝经后的或者已切除子宫），都提供用于妊娠测试的血液或尿。除非获得阴性结果，否则不施用研究药物。

[0292] 生命体征和与安全性有关的其它观察

[0293] 由研究者追踪生命体征和与安全性有关的其它观察的临床显著异常并且如果需要，使用另外的测试进行评价，直到诊断出根本原因或者得到解决。

[0294] 生命体征

[0295] 生命体征测量包括坐位收缩和舒张血压、心率以及体温。在受试者静息大约 5 分钟之后并且在受试者处于静坐位置上的情况下测量生命体征。在至少 30 秒之后重复血压测量并且记录两次读数的平均值。

[0296] 实施例 1.2 :结果

[0297] 在图 1 至图 2 中示出了研究设计和事件时间线。在以下表 4 和表 5 中示出了所得受试者分布和群体（表 4）以及 18 位受试者的人口统计和基线特征（表 5）。

[0298] 表 4 :受试者分布和群体

[0299]

参数	结果
随机的	18
完成	17
退出（阳性药物测试）	1
评价的群体	16

[0300] • 2 位受试者从可评价群体中排除；1 位退出并且 1 位在第 2 治疗期结束时不能完成测试餐

[0301] 表 5 :人口统计和基线特征 (n = 18)

[0302]

参数	结果
性别 (M/F)	9/9
评价年龄 (yr) \pm SD	44 \pm 10
种族	9 位白人、7 位西班牙人、2 位黑人
平均 BMI (kg/m ²) \pm SD	29.3 \pm 2.8

[0303]

[0304] 图 3 表明与二甲双胍 IR 相比二甲双胍 DR 的摄取使二甲双胍在血浆中的吸收最小化。在以下表 6 中提供了二甲双胍 DR 和二甲双胍 IR 的曲线下面积 (AUC) 和 C_{max} 值。

[0305] 表 6 :二甲双胍血浆药代动力学

[0306]

	LS 平均比率 缓释二甲双胍/二甲双胍	P 值
Abs AUC	0.83	0.02
Abs C_{max}	0.73	0.003
增量 C_{max}	0.45	<0.001

[0307] 图 4A 至图 4C 示出了与二甲双胍 IR 治疗相比在二甲双胍 DR 治疗之后 16 位受试者体内的膳食增加的肠激素的增加, 尽管与二甲双胍 IR 相比使用二甲双胍 DR 的治疗使全身二甲双胍水平最小化 (图 3)。此外, 图 5A 至图 5B 示出了与二甲双胍 IR 治疗相比在用二甲双胍 DR 治疗之后 16 位受试者体内的膳食增加的葡萄糖和胰岛素的减少。图 6 示出了用二甲双胍 DR 治疗引起与二甲双胍 IR 相似的 PYY 响应, 但具有较低全身暴露。图 7A 至图 7B 示出了在至少一位患者体内的二甲双胍 PK/PD 关系为可分离的。

[0308] 实施例 2- 评估延迟释放和立即释放二甲双胍在患有 2 型糖尿病的受试者体内的稳定状态 PK 和 PD 的随机交叉研究

[0309] 此随机交叉研究评估 500mg 和 1000mg 二甲双胍延迟释放 (二甲双胍 DR)、1000mg 二甲双胍立即释放 (二甲双胍 IR) 以及 500mg 二甲双胍 IR+1000mg 二甲双胍 DR 在患有 2 型糖尿病的受试者体内的稳定状态药代动力学和药效动力学 (葡萄糖、胰岛素、胰高血糖素-样肽-1 [GLP-1] 和肽 YY [PYY])。用口服抗糖尿病治疗剂管理其糖尿病的受试者在紧接随机化之前至少十四天必须禁用那些药物。

[0310] 每个治疗期长为五天并且通过七天的清除期隔开。每个治疗期在施用研究药物之前第 1 天包括标准化早餐和午餐特性 (基线评估) 和第 5 天早上的相同特性 (用药评定)。

[0311] 实施例 2.1 :材料与方法

[0312] 使用标准方法针对每次治疗在大约 10 小时内响应于两次标准化膳食 (在 t = 0min 时约 500 千卡标准化早餐和在 t = 300min 时约 1000 千卡标准化午餐) 的对循环 PYY、GLP-1、葡萄糖和胰岛素浓度的作用来评价受试者。还评价在大约 11 小时取样时间段内的二甲双胍药代动力学。

[0313] 群体 :大多数随机化受试者为白人 (79.2%) 并且一半为女性 (50.0%)。评价年

龄为 51.3 周岁,平均体重为 93.4kg,并且在基线时平均 BMI 为 33.3kg/m²。24 位受试者中的十九位完成所述研究。

[0314] 药代动力学和药效动力学分析的主要群体为可评价的群体 (N = 19),所述群体被定义为完成与方案程序相一致的所有治疗期的所有受试者。安全性分析的主要群体为意向治疗 (ITT) 群体 (N = 24),所述群体被定义为接受至少一个剂量的研究药物的所有受试者。

[0315] 制剂

[0316] 二甲双胍 DR 制剂为美国供应的可商购获得的薄膜包衣的含有 500mg 盐酸二甲双胍的立即释放片剂,将另外的包衣(密封包衣和肠溶包衣)应用于所述片剂以便延迟药物在 GI 道内的释放,直到片剂到达远端小肠的 pH 6.5 区域。所述片剂为白色、双凸、圆形包衣片剂,每片含有 500mg 盐酸二甲双胍。在可商购获得的片剂中的非活性成分包括聚维酮、硬脂酸镁、羟丙甲基纤维素以及聚乙二醇。在另外的 Elcelyx 包衣系统内的非活性成分包括羟丙甲基纤维素、三醋精、滑石、甲基丙烯酸共聚物 (Eudragit® L30D-55)、聚(甲基丙烯酸酯-共-甲基甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸)7:3:1 (Eudragit® FS 30D)、月桂基硫酸钠、聚山梨醇酯 80、单硬脂酸甘油酯以及柠檬酸三乙酯。

[0317] 二甲双胍 IR 制剂为同样美国供应的可商购获得的薄膜包衣的含有 500mg 盐酸二甲双胍的立即释放片剂,仅将另外的密封包衣应用于所述片剂。未应用延迟释放(肠溶)包衣。在另外的密封包衣系统内的非活性成分包括羟丙甲基纤维素、三醋精和滑石。

[0318] + 二甲双胍制剂作为装在标记有容器号和批号的螺帽容器中的散装片剂被供应到站点。所有的研究药物都如标签上所指示地储存在冷却且干燥的条件下并且仅如研究人员所指示地使用。根据随机化方案在每个治疗期开始时由非盲选的站点药剂师或研究人员分发研究药物。

[0319] 施药

[0320] 在早餐和晚餐开始时用水口服施用作为完整片剂的研究药物(整片吞下)。根据研究站点工作人员在第 1 天提供的说明书,受试者在第 1 天晚上至第 4 天早上自我施用分发的研究药物。通过定量研究站点人员向受试者施用每个治疗期的最后两个剂量的研究药物(第 4 天晚上和第 5 天早上)。为了减少胃肠道副作用,所有治疗方案以 500mg/剂量开始起始的 3 个剂量,随后增加其余研究期的随机化剂量(500mg/剂量、1000mg 或 1500mg/剂量)。研究站点人员在每个治疗期的给药的第二天通过电话与受试者联系,以通过非针对性提问来评估依从性和不良事件并且如果合适的话提醒他们逐渐增大剂量。

[0321] 实施例 2.2:结果

[0322] 药代动力学评价

[0323] 药代动力学特性

[0324] 图 8 表示治疗第 5 天的平均血浆二甲双胍浓度和时间点。在第 5 天,在 t = 0 时,二甲双胍 IR 的给药前(pre-dose)平均浓度为 350ng/mL,这个浓度与文献中公布的稳定状态最低浓度相一致。在 t = -1 分钟时施用二甲双胍 IR 之后,二甲双胍浓度存在迅速增加,所述浓度在给药之后 90min 到达峰值 1249ng/mL,随后在其余取样时间段内稳定地下降。

[0325] 两个剂量的二甲双胍 DR 的给药前浓度比二甲双胍 IR 的给药前浓度高大约 2 倍(1000mg DR 为 716ng/mL 并且 500ng/mL DR 为 602ng/mL 对比 1000mg IR 为 350ng/dL)。在

t = -1 分钟施用两个剂量的二甲双胍 DR 之后,在起始 240 分钟内二甲双胍浓度有所减小,随后在标准化午餐之后二甲双胍浓度小幅上升,然后在其余取样时间段内达到稳定。整个 11- 小时二甲双胍曲线保持在 t = 0 测量的给药前浓度下方。伴随晚餐给予的二甲双胍 DR 的吸收曲线相对于伴随早餐施用的剂量有所减慢,这与睡眠时间内减慢的肠道转运相一致。500-mg 剂量的二甲双胍 DR 浓度在所有时间点都低于 1000-mg 剂量,尽管所述减少少于剂量比例。此观察与报道的二甲双胍 IR 缺乏与剂量的比例相一致并且可归因于肠内的可饱和吸收过程。

[0326] 二甲双胍 DR+ 二甲双胍 IR 治疗组具有四个治疗组中最高的给药前浓度 (761ng/mL)。在 t = -1 分钟时施用研究药物之后,二甲双胍浓度以与二甲双胍 IR 相似的方式迅速增加但是通常在起始 500 分钟内保持低于二甲双胍 IR 浓度曲线。对于其余取样时间段,浓度达到稳定但是其中高于用其它治疗所观察到的那些浓度。

[0327] 药代动力学参数

[0328] 表 7 和图 9 表示在第 5 天治疗对比二甲双胍 IR 的二甲双胍相对生物利用度。与二甲双胍 IR 制剂相比,从 t = 0 至研究药物施用之后的最后浓度的时间,二甲双胍暴露 (AUC_{0-t}) 统计上显著减少了 45.2% (使用 1000mg 二甲双胍 DR) (平均比率%为 54.8 ;p < 0.0001) 和 56.6% (使用 500mg 二甲双胍 DR) (平均比率%为 43.4 ;p < 0.0001)。与二甲双胍 IR 相比, C_{max} 也统计上显著减少了 34.9% (使用 1000mg 二甲双胍 DR) (平均比率%为 65.1 ;p < 0.0001) 和 47.7% (使用 500mg 二甲双胍 DR) (平均比率%为 52.3 ;p < 0.0001)。

[0329] 二甲双胍 DR+IR 治疗引起与 1000mg 二甲双胍 IR 的暴露相似的暴露 (平均比率%为 90.9 ;p = 0.2271),尽管每日剂量增加 50%。

[0330] 表 7. 在第 5 天治疗对比二甲双胍 IR 的二甲双胍相对生物利用度 - 可评价群体
[0331]

统计数据	1000 mg Met IR (N = 19)	1000 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met IR + 1000 mg Met DR (N = 19)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)				
几何学 LS 平均值	8325	4559	3614	7567
比率% [1]				
几何学 LS 平均值	NA	54.8	43.4	90.9
90% CI	NA	48.1, 62.4	38.1, 49.5	79.8, 103.6
p 值	NA	<0.0001	<0.0001	0.2271
C_{max} (ng/mL)				
几何学 LS 平均值	1283	836	671	1150
比率% [1]				
几何学 LS 平均值	NA	65.1	52.3	89.6
90% CI 的比率%	NA	56.5, 75.0	45.4, 60.3	77.8, 103.3
p 值的比率%	NA	<0.0001	<0.0001	0.2016

[0332] 缩写 :NA = 不连用 ;t = 在剂量施用之后的最后可定量的浓度。

[0333] 注意 :受试者体内 CV% 对于 AUC_{0-t} 为 24.2 并且对于 C_{max} 为 26.3。

[0334] [1] (1000mg Met IR, 1000mg Met DR 或 500mg Met DR) / 1000mg Met IR。

[0335] 药效动力学评价

[0336] PYY 总量

[0337] 图 10 和表 8 分别表示在基线和治疗第 5 天的平均血浆 PYY 总浓度曲线和时间点

以及药效动力学参数的对应分析。在大多数时间点的治疗之间的基线血浆 PYY 总浓度为相似的。另外,所有二甲双胍治疗统计上显著减小 PYY 总暴露和峰值浓度(所有的值的 $p < 0.01$),其中 AUC_{0-t} 和 C_{max} 的百分比(第 5 天/第 1 天)范围为 1.26 至 1.55。对于每次治疗,在第 5 天空腹血浆 PYY 总浓度也统计上从基线显著增加(表 9,所有的值的 $p < 0.01$)。这些结果表明研究的所有治疗都引出对两次标准化膳食的相似 PYY 总响应。

[0338] 表 8. 血浆 PYY 总量 (pg/mL) 的药效动力学分析 - 在基于比率的治疗比较内 - 可评价群体

[0339]

统计数据	1000 mg Met IR (N = 19)	1000 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met IR + 1000 mg Met DR (N = 19)
AUC_{0-t} (pg/mL*min)				
BL geo. LS 平均值(SE)	51487 (5104)	51518 (5579)	50932 (5587)	51985 (5614)
EOT geo. LS 平均值(SE)	79654 (7897)	71218 (7712)	74546 (8178)	77270 (8344)
比率%[1]				
Geo. LS 平均值(SE)	1.55 (0.09)	1.38 (0.09)	1.46 (0.06)	1.49 (0.06)
95% CI	1.36, 1.75	1.22, 1.57	1.34, 1.59	1.36, 1.62
p 值	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
C_{max} (pg/mL)				
BL geo. LS 平均值(SE)	124 (13)	135 (16)	122 (13)	129 (15)
EOT geo. LS 平均值(SE)	190 (19)	169 (20)	169 (18)	184 (21)
比率%[1]				
Geo. LS 平均值(SE)	1.53 (0.10)	1.26 (0.09)	1.38 (0.08)	1.43 (0.06)
95% CI	1.34, 1.75	1.08, 1.47	1.23, 1.55	1.31, 1.56
p 值	<0.0001	0.0056	<0.0001	<0.0001

[0340] 缩写:BL = 基线(第 1 天);EOT = 治疗结束(第 5 天);geo. = 几何学;t = 剂量施用之后的最后可定量浓度。

[0341] [1] 每次治疗的 EOT(第 5 天)/BL(第 1 天)

[0342] 表 9. 在基线和第 5 天的空腹血浆 PYY 总量 (pg/mL) - 可评价群体

[0343]

统计数据	1000 mg Met IR (N = 19)	1000 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met IR + 1000 mg Met DR (N = 19)
BL LS 平均值 (SE)	59.47 (10.22)	56.26 (8.32)	53.39 (11.42)	59.11 (12.90)
EOT LS 平均值(SE)	94.75 (10.22)	75.80 (8.32)	91.13 (11.42)	92.92 (12.90)
LS 平均值差(SE)	35.28 (6.64)	19.53 (6.17)	37.73 (10.41)	33.81 (9.91)
95% CI	21.28, 49.28	6.51, 32.56	15.77, 59.69	12.90, 54.71
p 值	<0.001	0.0057	0.0021	0.0033

[0344] 缩写:BL = 基线(第 1 天);EOT = 治疗结束(第 5 天)。

[0345] 活性 GLP-1

[0346] 图 11 和表 10 分别表示在基线和治疗第 5 天的平均血浆活性 GLP-1 浓度曲线和时间点以及药效动力学参数的对应分析。在大多数时间点的治疗之间的基线血浆活性 GLP-1 浓度为相似的。另外,所有二甲双胍治疗统计上显著减小活性 GLP-1 暴露和峰值浓度(所有的值的 $p < 0.01$),其中 AUC_{0-t} 和 C_{max} 的百分比(第 5 天/第 1 天)范围为 1.42 至 1.88。对于每次治疗,在第 5 天空腹血浆 GLP-1 总浓度还统计上从基线显著增加(表 11,所有的值的 $p < 0.05$)。这些结果表明研究的所有治疗都引出对两次标准化膳食的相似活性 GLP-1

响应。

[0347] 表 10 血浆活性 GLP-1 (pmol/L) 的药效动力学分析 - 在基于比率的治疗比较内 - 可评价群体

[0348]

统计数据	1000 mg Met IR (N = 19)	1000 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met IR + 1000 mg Met DR (N = 19)
AUC_{0-t} (pmol/L*min)				
BL _{geo} LS 平均值 (SE)	3031 (386)	3059 (405)	3547 (447)	3277 (380)
EOT _{geo} LS 平均值 (SE)	5655 (719)	4953 (655)	5993 (755)	6158 (714)
比率% [1]				
Geo. LS 平均值 (SE)	1.87 (0.18)	1.62 (0.11)	1.69 (0.15)	1.88 (0.19)
95% CI	1.52, 2.29	1.40, 1.87	1.41, 2.03	1.52, 2.33
p 值	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Cmax_{0-t} (pmol/L)				
BL _{geo} LS 平均值 (SE)	11.3 (1.4)	10.6 (1.3)	13.9 (1.5)	12.0 (1.3)
EOT _{geo} LS 平均值 (SE)	19.2 (2.3)	17.3 (2.1)	19.7 (2.1)	21.1 (2.3)
比率% [1]				
Geo. LS 平均值 (SE)	1.70 (0.16)	1.64 (0.17)	1.42 (0.14)	1.76 (0.19)
95% CI	1.40, 2.07	1.32, 2.03	1.15, 1.76	1.40, 2.21
p 值	<0.0001	0.0001	0.0025	<0.0001

[0349] 缩写:BL = 基线 (第 1 天);EOT = 治疗结束 (第 5 天);geo = 几何学;t = 剂量施用之后的最后可定量浓度。

[0350] [1] 每次治疗的 EOT (第 5 天)/BL (第 1 天)。

[0351] 表 11. 在基线和第 5 天的空腹血浆活性 GLP-1 (pmol/L) - 可评价群体

[0352]

统计数据	1000 mg Met IR (N = 19)	1000 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met IR + 1000 mg Met DR (N = 19)
BL LS 平均值 (SE)	3.79 (1.16)	3.93 (1.19)	4.73 (1.31)	3.69 (1.04)
EOT LS 平均值 (SE)	6.32 (1.16)	5.10 (1.19)	6.62 (1.31)	5.64 (1.04)
LS 平均值差 (SE)	2.53 (0.83)	1.17 (0.54)	1.89 (0.45)	1.95 (0.91)
95% CI	0.80, 4.26	0.03, 2.31	0.96, 2.83	0.03, 3.87
p 值	0.0067	0.0444	0.0005	0.0466

[0353] 缩写:BL = 基线 (第 1 天);EOT = 治疗结束 (第 5 天)。

[0354] 葡萄糖

[0355] 图 12 和表 12 分别表示在基线和治疗第 5 天的平均血糖浓度曲线和时间点以及经由膳食的对应药效动力学参数。

[0356] 在治疗之间大多数时间点的基线血糖浓度为相似的。另外,所有二甲双胍治疗统计上将两个膳食间隔的葡萄糖暴露和峰值浓度显著减小至相似程度 (所有的值的 p < 0.01)。

[0357] 表 12 膳食间隔的血糖 (mg/dL) 的药效动力学分析 - 在基于比率的治疗比较内 - 可评价群体

[0358]

统计数据	1000 mg Met IR (N = 19)	1000 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met IR + 1000 mg Met DR (N = 19)
早餐间隔				
AUC₀₋₂₉₅ (mg/dL·min)				
BL geo. LS 平均值 (SE)	66642 (5480)	66257 (5815)	65755 (5906)	66507 (5617)
EOT geo. LS 平均值 (SE)	57007 (4688)	59269 (5201)	60346 (5420)	56658 (4785)
比率 % [1]				
Geo. LS 平均值 (SE)	0.86 (0.02)	0.90 (0.02)	0.92 (0.01)	0.85 (0.02)
95% CI	0.81, 0.91	0.86, 0.93	0.89, 0.95	0.81, 0.90
p 值	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Cmax₀₋₂₉₅ (mg/dL)				
BL geo. LS 平均值 (SE)	291 (21)	290 (22)	292 (24)	290 (20)
EOT geo. LS 平均值 (SE)	255 (19)	261 (20)	263 (21)	248 (17)
比率 % [1]				
Geo. LS 平均值 (SE)	0.88 (0.02)	0.90 (0.02)	0.90 (0.01)	0.85 (0.02)
95% CI	0.83, 0.92	0.86, 0.95	0.88, 0.93	0.81, 0.90
p 值	<0.0001	0.0004	<0.0001	<0.0001
午餐间隔				
AUC_{0-295-t} (pg/mL·min)				
BL geo. LS 平均值 (SE)	76286 (6051)	75132 (6199)	74566 (6634)	74799 (5972)
EOT geo. LS 平均值 (SE)	65558 (5200)	66330 (5473)	68480 (6093)	63495 (5070)
比率 % [1]				
Geo. LS 平均值 (SE)	0.86 (0.02)	0.88 (0.02)	0.92 (0.02)	0.85 (0.03)
95% CI	0.82, 0.91	0.85, 0.92	0.88, 0.95	0.79, 0.91
p 值	<0.0001	<0.0001	0.0002	0.0001
Cmax_{0-295-t} (pg/mL)				
BL geo. LS 平均值 (SE)	295 (22)	288 (21)	287 (23)	293 (22)
EOT geo. LS 平均值 (SE)	250 (19)	255 (19)	265 (22)	245 (19)
比率 % [1]				
Geo. LS 平均值 (SE)	0.85 (0.03)	0.89 (0.02)	0.93 (0.02)	0.84 (0.03)
95% CI	0.80, 0.90	0.85, 0.92	0.89, 0.96	0.78, 0.90
p 值	<0.0001	<0.0001	0.0002	<0.0001

[0359] 缩写:BL = 基线 (第 1 天);EOT = 治疗结束 (第 5 天);t = 剂量施用之后的最后可定量浓度。

[0360] [1] 每次治疗的 EOT (第 5 天)/BL (第 1 天)。

[0361] 表 13 表示葡萄糖从 t = 0 至研究药物施用之后最后浓度的时间的药效动力学参数。与早餐和午餐间隔的药效动力学参数相一致,所有二甲双胍治疗统计上显著减小葡萄糖暴露和峰值浓度 (所有的值的 p < 0.001),其中 AUC_{0-t}和 Cmax 的百分比 (第 5 天 / 第 1 天) 范围为 0.84 至 0.92。

[0362] 表 13 血糖 (mg/dL) 和胰岛素 (pmol/L) 的药效动力学分析 - 在基于比率的治疗比较内 - 可评价群体

[0363]

数据统计	1000 mg Met IR (N = 19)	1000 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met IR + 1000 mg Met DR (N = 19)
葡萄糖				
AUC _{0-t} (mg/dL*min)				
BL geo. LS 平均值(SE)	143041 (11408)	141572 (11884)	140503 (12403)	141502 (11477)
EOT geo. LS 平均值(SE)	122748 (9789)	125742 (10556)	129029 (11390)	120255 (9754)
比率% [1]				
Geo. LS 平均值(SE)	0.86 (0.02)	0.89 (0.01)	0.92 (0.01)	0.85 (0.02)
95% CI	0.82, 0.90	0.86, 0.92	0.89, 0.95	0.80, 0.90
P 值	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Cmax _{0-t} (mg/dL)				
BL geo. LS 平均值(SE)	301 (22)	301 (22)	301 (24)	304 (22)
EOT geo. LS 平均值(SE)	265 (19)	269 (19)	277 (22)	256 (19)
比率% [1]				
Geo. LS 平均值(SE)	0.88 (0.03)	0.89 (0.02)	0.92 (0.01)	0.84 (0.02)
95% CI	0.83, 0.93	0.86, 0.93	0.90, 0.95	0.79, 0.90
P 值	0.0002	<0.0001	<0.0001	<0.0001
胰岛素				
AUC _{0-t} (pmol/L*min)				
BL geo. LS 平均值(SE)	191826 (26987)	176384 (30776)	199339 (28758)	191204 (26683)
EOT geo. LS 平均值(SE)	186379 (26145)	175190 (30567)	194650 (28049)	184925 (25814)
比率% [1]				
Geo. LS 平均值(SE)	0.97 (0.03)	0.99 (0.04)	0.98 (0.03)	0.97 (0.04)
95% CI	0.88, 1.08	0.92, 1.08	0.91, 1.04	0.89, 1.05
P 值	0.5587	0.8622	0.4551	0.4070
Cmax _{0-t} (pmol/L)				
BL geo. LS 平均值(SE)	594 (88)	664 (112)	604 (96)	598 (92)
EOT geo. LS 平均值(SE)	539 (80)	586 (99)	578 (92)	539 (83)
比率% [1]				
Geo. LS 平均值(SE)	0.91 (0.06)	0.88 (0.09)	0.96 (0.06)	0.90 (0.06)
95% CI	0.79, 1.04	0.72, 1.08	0.85, 1.08	0.79, 1.05
P 值	0.1462	0.2167	0.4649	0.1110

[0364] 缩写:BL = 基线 (第 1 天);EOT = 治疗结束 (第 5 天);t = 剂量施用之后的最后可定量浓度。

[0365] [1] 每次治疗的 EOT (第 5 天)/BL (第 1 天)。

[0366] 表 14 表示 LS 平均值 (SE) 并且图 13 表示从基线至治疗第 5 天的空腹血糖浓度的个体改变。治疗组内的基线空腹葡萄糖浓度为相似的并且范围为 196mg/dL 至 200mg/dL。所有治疗组在治疗 5 天之后实现空腹血糖的统计上显著的减小 (所有值的 p < 0.01)。如图 13 所示,单个响应的 LSM 和分布在治疗组之间为相似的。

[0367] 表 14. 在基线和第 5 天的空腹血糖 (mg/dL) - 可评价群体

[0368]

统计数据	1000 mg Met IR (N = 19)	1000 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met IR + 1000 mg Met DR (N = 19)
BL LS 平均值 (SE)	200.3 (16.2)	197.0 (16.7)	198.7 (17.4)	195.9 (15.4)
EOT LS 平均值 (SE)	177.8 (16.2)	177.1 (16.7)	182.2 (17.4)	174.7 (15.4)
LS 平均值差 (SE)	-22.5 (6.8)	-19.9 (5.0)	-16.4 (3.8)	-21.2 (4.7)
95% CI	-36.8, -8.16	-30.5, -9.3	-24.5, -8.4	-31.1, -11.2
P 值	0.0040	0.0009	0.0004	0.0003

[0369] 缩写:BL = 基线 (第 1 天);EOT = 治疗结束 (第 5 天)。

[0370] 胰岛素

[0371] 表 15 和表 16 分别表示胰岛素药效动力学参数和基线与第 5 天的空腹血浆胰岛素浓度。任何治疗的胰岛素暴露、峰值浓度或空腹浓度不存在统计上显著的改变（所有的值的 $p > 0.05$ ）。尽管循环葡萄糖浓度较低，胰岛素浓度的维持指示肠促胰岛素作用。

[0372] 表 15 胰岛素 (pmol/L) 的药效动力学分析 – 在基于比率的治疗比较内 – 可评价群体

[0373]

统计数据	1000 mg Met IR (N = 19)	1000 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met IR + 1000 mg Met DR (N = 19)
AUC₀₋₄ (pmol/L*min)				
BL geo. LS 平均值(SE)	191826 (26987)	176384 (30776)	199339 (28758)	191204 (26683)
EOT geo. LS 平均值(SE)	186379 (26145)	175190 (30567)	194650 (28049)	184975 (25814)
比率 % [1]				
Geo. LS 平均值(SE)	0.97 (0.05)	0.99 (0.04)	0.98 (0.03)	0.97 (0.04)
95% CI	0.88, 1.08	0.92, 1.08	0.91, 1.04	0.89, 1.05
p 值	0.5587	0.8622	0.4551	0.4070
Cmax_{4h} (pmol/L)				
BL geo. LS 平均值(SE)	594 (88)	664 (112)	604 (96)	598 (92)
EOT geo. LS 平均值(SE)	539 (80)	586 (99)	578 (92)	539 (83)
比率 % [1]				
Geo. LS 平均值(SE)	0.91 (0.06)	0.88 (0.09)	0.96 (0.06)	0.90 (0.06)
95% CI	0.79, 1.04	0.72, 1.08	0.85, 1.08	0.79, 1.03
p 值	0.1462	0.2167	0.4649	0.1110

[0374] 缩写: BL = 基线 (第 1 天); EOT = 治疗结束 (第 5 天); t = 剂量施用之后的最后可定量浓度。

[0375] [1] 每次治疗的 EOT (第 5 天) / BL (第 1 天)。

[0376] 表 16. 在基线和第 5 天的空腹胰岛素 (pmol/L) – 可评价群体

[0377]

统计数据	1000 mg Met IR (N = 19)	1000 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met DR (N = 19)	500 mg Met IR + 1000 mg Met DR (N = 19)
BL LS 平均值(SE)	183.8 (42.3)	187.7 (29.0)	166.7 (34.5)	169.8 (29.9)
EOT LS 平均值(SE)	151.9 (42.3)	138.1 (29.0)	157.8 (34.5)	147.0 (29.9)
LS 平均值差(SE)	-31.8 (30.8)	-49.6 (18.1)	-8.8 (13.2)	-22.8 (8.6)
95% CI	-96.5, 32.8	-87.7, -11.6	-36.6, 18.9	-40.8, -4.8
p 值	0.3146	0.0135	0.5109	0.0160

[0378] 缩写: BL = 基线 (第 1 天); EOT = 治疗结束 (第 5 天)。

[0379] 安全性评价

[0380] 表 17 总结了通过 SOC、优选项 (preferred term) 和发作时的最近治疗的治疗突发不良事件。

[0381] 与二甲双胍处方信息相一致的, 不良事件实际上主要为胃肠的, 其中恶心、呕吐和干呕仅发生在接受二甲双胍 IR 和接受或未接受二甲双胍 DR 的治疗组中。所有治疗组都报道了腹泻并且腹泻似乎为剂量依赖的, 其中最大发生率为二甲双胍 IR+ 二甲双胍 DR (7 位受试者, 33.3%) 并且最低发生率为最低剂量的二甲双胍 DR (2 位受试者, 10.0%)。注意, 在 500mg 二甲双胍 DR 组中的所有胃肠事件都发生在不使用研究药物的治疗后的清除期。

[0382] 神经系统病症如头晕和头痛也更频繁,其中二甲双胍 IR 比 DR 剂量更频繁。总之,使用二甲双胍 DR 比使用二甲双胍 IR 报道更少胃肠和神经系统病症不良事件,这指示通过绕过近端小肠来实现对二甲双胍的减小的全身暴露改善了耐受性。

[0383] 表 17 通过 SOC 和优选项和发作治疗的治疗突发不良事件的总结 -ITT 群体
[0384]

SOC 有选项	1000 mg Met IR	1000 mg Met DR	500 mg Met DR	500 mg Met IR + 1000 mg Met DR
	(N = 22) n (%)	(N = 20) n (%)	(N = 20) n (%)	(N = 21) n (%)
任何TEAE	6 (27.3)	5 (25.0)	4 (20.0)	10 (47.6)
胃肠病症	5 (22.7)	3 (15.0)	2 (10.0)	8 (38.1)
腹部不适	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)
腹胀	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)
腹痛	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	1 (4.8)
腹泻	3 (13.6)	3 (15.0)	2 (10.0)	7 (33.3)
消化不良	1 (4.5)	0 (0)	1 (5.0)	1 (4.8)
频繁肠蠕动	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)
恶心	2 (9.1)	0 (0)	0 (0)	3 (14.3)
干呕	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呕吐	2 (9.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
一般病症和 施用位点 条件	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	0 (0)
疲劳	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	0 (0)
感染和侵袭	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)
口腔疱疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)
调查	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)
减小的体重	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)
肌骨骼与结缔 组织病症	0 (0)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)
剧痛	0 (0)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)
良性、恶性 和未指定肿瘤 (包括囊肿和息肉)	0 (0)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)
胃肠道间质肿瘤	0 (0)	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)
神经系统病症	5 (22.7)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0)
头晕	3 (13.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
头痛	2 (9.1)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0)
窦性头痛	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肾脏和泌尿 病症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)
尿频	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)
皮肤和皮下 组织病症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)
多汗症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)

[0385] 实施例 2.3 :讨论

[0386] 在此研究中,在 BID 给予 (早餐前和晚餐前)1000mg 立即释放二甲双胍 (二甲双胍 IR)、500mg 二甲双胍 DR 和 1000mg 二甲双胍 DR 或者 500mg 二甲双胍 IR 与 1000mg 二甲

双胍 DR 组合的第 5 天在稳定状态下在 11 小时内测量二甲双胍血浆浓度（图 1）。所有受试者均患有 2 型糖尿病并且在随机化交叉设计中接受每次治疗，其中治疗之间具有一周清除期。

[0387] 观察的曲线表明在使用二甲双胍 DR 与二甲双胍 IR 相比时的更低循环二甲双胍量。使用二甲双胍 IR 的在第 5 天早上的二甲双胍第 5 天给药前浓度为 350ng/mL，所述浓度与文献中公布的稳定状态最低浓度相一致。在第 5 天早上施用二甲双胍 IR 之后，二甲双胍浓度存在迅速增加，所述浓度在给药之后 90min 到达峰值，随后在其余取样时间段内稳定地下降。

[0388] 在给予二甲双胍 DR 的情况下，在第 5 天早上给药之前观察到二甲双胍的最高浓度，所述浓度大约比二甲双胍 IR 在该时间点的浓度高 2 倍。在施用两个剂量之一的二甲双胍 DR 之后，起始 240 分钟的二甲双胍浓度有所减小，然后在 360 分钟时二甲双胍浓度小幅升高，它在其余取样时间段内达到稳定。整个 11- 小时二甲双胍 DR PK 曲线保持在 $t = 0$ 测量的给药前浓度下方。这些结果表明，伴随晚餐给予的二甲双胍 DR 的吸收曲线相对于伴随早餐施用的剂量有所减慢，这与睡眠时间内减慢的肠道转运相一致。因此，贯穿第 5 天的起始 240 分钟的浓度曲线主要为从第 4 天晚剂量吸收的结果并且从 240 分钟至 660min 的浓度主要为从第 5 天早剂量吸收的结果。

[0389] 实施例 3：早晨给药与晚上给药之间的药代动力学差异的分析

[0390] 为了更好地表征早晨给药与晚上给药之间的药代动力学差异，实施例 3 的研究被设计来获得在早餐和晚餐给予 500mg 和 1000mg 剂量下在健康受试者体内的二甲双胍 DR 36- 小时 PK 曲线。在单独的治疗期间，受试者也在早餐和晚餐时接受 1000mg 二甲双胍 IR 并且在晚餐时接受 2000mg 二甲双胍延长释放（二甲双胍 XR）。所有受试者均在随机化交叉设计中接受每次治疗，其中治疗之间具有一周清除期。

[0391] 二甲双胍 DR 制剂为美国供应的可商购获得的薄膜包衣的含有 500mg 盐酸二甲双胍的立即释放片剂，将另外的包衣（密封包衣和肠溶包衣）应用于所述片剂以便延迟药物在 GI 道内的释放，直到片剂到达远端小肠的 pH 6.5 区域。所述片剂为白色、双凸、圆形包衣片剂，每片含有 500mg 盐酸二甲双胍。在可商购获得的片剂中的非活性成分包括聚维酮、硬脂酸镁、羟丙甲基纤维素以及聚乙二醇。在另外的包衣系统内的非活性成分包括羟丙甲基纤维素、三醋精、滑石、甲基丙烯酸共聚物（Eudragit® L30D-55）、聚（甲基丙烯酸酯-共-甲基甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸）7：3：1（Eudragit® FS 30D）、月桂基硫酸钠、聚山梨醇酯 80、单硬脂酸甘油酯以及柠檬酸三乙酯。二甲双胍 IR 和二甲双胍 XR 制剂为没有任何修饰的可商购获得的制剂（分别为 Aurobindo Pharma Limited 和 Bristol-Myers Squibb）。

[0392] 如图 14 所示，两个剂量的二甲双胍 DR 均引起基本上比使用二甲双胍 IR 或二甲双胍 XR 所观察到的更少的全身二甲双胍。注意，如通过 1000mg 二甲双胍 IR BID 和 2000mg 二甲双胍 XR QD（每日 2000mg 总剂量）的 AUC 所测量的总血浆二甲双胍暴露非常相似，这与两种制剂之间先前建立的生物等效性相一致。在起始 12 小时内的二甲双胍 DR 曲线显示，二甲双胍 DR 的全身吸收存在延迟，其中起始可定量血浆浓度发生在给药之后大约 6 至 7 个小时。在晚剂量之后大约 11 小时实现最高浓度。在早上二甲双胍 DR 的第二剂量之后，二甲双胍血浆浓度减小直到第一剂量之后大约 15h，随后小幅上升，这与第二剂量之后大约 3

小时相对应。

[0393] 如以上所述,数据指示二甲双胍 IR 和两个剂量的二甲双胍 DR 在晚剂量之后具有比早剂量稍微更大的生物利用度,可能是因为在睡觉期间肠转运变慢。

[0394] 表 18 示出了在口服施用每次治疗之后二甲双胍平均 (CV%) 血浆药代动力学参数并且图 15 比较 C_{max} (左图) 和 AUC_{0-36h} (右图) 的平均 (SEM) 值。两个剂量的二甲双胍 DR 引起暴露的大量减少以及 6 至 7 小时的吸收延迟。

[0395] 表 18 口服施用治疗 A、B、C 和 D 之后二甲双胍的平均 (CV%) 血浆药代动力学参数 - 可评价群体

[0396]

PK 参数	1000 mg Met IR BID (治疗 A)	500 mg Met DR BID (治疗 B)	1000 mg Met DR BID (治疗 C)	2000 mg Met XR QD (治疗 D)
N	19	19	19	19
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	17361 (24.3)	5541 (31.9)	7634 (31.9)	16406 (24.5)
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	18709 (24.3)	6164 (32.9)	9014 (29.5)	16989 (24.8)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	19423 (23.6)	6690 (30.4) ^b	10277 (25.6) ^b	17398 (24.7)
C_{max} (ng/mL)	1328 (20.6)	607 (24.0)	905 (26.8)	1688 (25.0)
t_{max}^a (h)	15.0 (4.00, 16.0)	11.0 (6.02, 19.0)	11.0 (7.00, 19.0)	7.05 (6.00, 11.0)
t_{lag}^a (h)	0.00 (0.00, 0.500)	6.02 (1.50, 10.0)	7.00 (3.00, 8.00)	0.00 (0.00, 2.00)
$t_{1/2}$ (h)	8.26 (31.0)	6.19 (49.4) ^b	11.2 (39.9) ^b	6.09 (45.5)

[0397] ^a中值 (min, max)

[0398] ^b $n = 18$

[0399] ^c $n = 17$

[0400] 表 19 示出了相对于二甲双胍 IR (1000mg BID [治疗 A]) 从二甲双胍 DR 治疗 (500mg BID [治疗 B] 和 1000mg BID [治疗 C]) 1n- 转化的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何学 LSM 比率和 90% 置信区间并且在图 16 的左图中标绘了相对生物利用度。这些结果指示来自 500mg BID 二甲双胍 DR 的暴露比率和程度 (C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$) 分别比来自 1000mg BID 二甲双胍 IR 暴露比率和程度低大约 55%、68% 和 67%。在 1000mg BID 二甲双胍 DR (治疗 C, 每日 2000mg 二甲双胍总剂量) 时,暴露比率和程度 (C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$) 分别比来自 1000mg BID 二甲双胍 IR (治疗 A, 每日 2000mg 二甲双胍总剂量) 的暴露比率和程度低大约 33%、52% 和 47%。当 500mg BID 和 1000mg BID 二甲双胍 DR 与 2000mg QD 二甲双胍 XR 相比时观察到暴露比率和程度的相似减小 (表 20; 图 16, 右图)。

[0401] 表 19 口服施用 500mg BID 和 1000mg BID 二甲双胍 DR 治疗之后与 1000mg BID 二甲双胍 IR 相比的二甲双胍相对生物利用度 - 可评价群体

[0402]

PK 参数	几何学最小二乘 平均值			LS平均值比率% (90% CI)		P值	
	A	B	C	B/A	C/A	B/A	C/A
AUC _{0-t} (ng ² h/mL)	18116	5816	8611	32.1 (29.30-35.18)	47.5 (43.38-52.09)	SS	SS
AUC _{0-∞} (ng ² h/mL)	19981	6644	10586	33.3 (30.37-36.40)	53.0 (48.36-58.05)	SS	SS
C _{max} (ng/mL)	1294	586	865	45.3 (40.88-50.13)	66.8 (60.34-74.00)	SS	SS

[0403] SS :统计上显著的 (p- 值 < 0.0001)

[0404] 治疗 A :1000mg 二甲双胍 IR BID(2x 500mg 盐酸二甲双胍片剂 [立即释放])

[0405] 治疗 B :500mg 二甲双胍 DR BID(1x 500mg 盐酸二甲双胍片剂 [延迟释放 pH6.5 肠溶包衣])

[0406] 治疗 C :1,000mg 二甲双胍 DR BID(2x 500mg 盐酸二甲双胍片剂 [延迟释放 pH6.5 肠溶包衣])

[0407] 表 20 口服施用 500mg BID 和 1000mg BID 二甲双胍 DR 治疗之后与 2000mg QD 二甲双胍 XR 相比的二甲双胍相对生物利用度 - 可评价群体

[0408]

PK 参数	几何学最小二乘 平均值			LS平均值比率% (90% CI)		P值	
	B	C	D	B/D	C/D	B/D	C/D
AUC _{0-t} (ng ² h/mL)	5816	8611	16450	35.4 (32.27-38.74)	52.3 (47.77-57.36)	SS	SS
AUC _{0-∞} (ng ² h/mL)	6644	10586	17873	37.2 (33.93-40.73)	59.2 (54.10-64.84)	SS	SS
C _{max} (ng/mL)	586	865	1631	35.9 (32.43-39.77)	53.0 (47.88-58.71)	SS	SS

[0409] SS :统计上显著的 (p- 值 < 0.0001)

[0410] 治疗 B :500mg 二甲双胍 DR BID(1x 500mg 盐酸二甲双胍片剂 [延迟释放 pH6.5 肠溶包衣])

[0411] 治疗 C :1,000mg 二甲双胍 DR BID(2x 500mg 盐酸二甲双胍片剂 [延迟释放 pH6.5 肠溶包衣])

[0412] 治疗 D :2000mg 二甲双胍 XR QD(4x 500mg 盐酸二甲双胍片剂 [延长释放])

[0413] 总而言之,实施例 2 和实施例 3 的药代动力学结果指示,相对于相同每日剂量的二甲双胍 IR 和二甲双胍 XR,通过施用二甲双胍 DR 来向下段肠递送二甲双胍将 24 小时生物利用度减小大约 50%。当二甲双胍 DR 剂量从每日总剂量 2000mg 减少至 1000mg 时观察到更大暴露减小,而效力不会减小。此外,二甲双胍 DR 给药时间(伴随早餐或晚餐)有意义地影响二甲双胍在肠内的定时释放(分别为给药后 3 小时对比 6 至 7 小时)并且提供了对来自实施例 2 的研究观察的说明,即在早剂量之前观察的二甲双胍 DR 最低值高于在早剂量之后 12 小时观察到的最低值。在随后的研究中证明 QD am 给药的重要性,所述研究使用早餐和晚餐在十二位 II 型糖尿病患者中评价与 500mg 二甲双胍 DR bid 相比的 1000mg 二甲双胍 DR QD。如图 17A 和图 17B 中所示的,QD am 给药显示与 QD pm 和 bid 给药相比具有针对空腹血糖的最大作用的倾向的最低总体二甲双胍暴露。

[0414] 在实施例 2 研究中,虽然关于二甲双胍 DR 对二甲双胍的全身暴露基本上减小(对于 2000mg/天为 45%并且对于 1000mg/天为约 60%,相对于 2000mg/天的二甲双胍 IR),二

甲双胍 IR(2000mg/天)的全部降血糖作用被保持。考虑到在 2000mg 和 1000mg 每日二甲双胍 DR 下观察到全部降血糖作用,较低剂量为可行的,以允许比通常可用的现有产品(二甲双胍 IR 和二甲双胍 XR(即,小片剂,充分有效的固定剂量组合,每日给药一次)更好的剂型。此外,与二甲双胍 IR 不同,任一剂量的二甲双胍 DR 与任何恶心和呕吐无关。

[0415] 实施例 4:评估延迟释放的二甲双胍在患有 2 型糖尿病的受试者中的效力、安全性以及耐受性的 12 周、随机、双盲、安慰剂对照、平行组、多中心研究

[0416] 此研究将比较延迟释放二甲双胍 (Met DR) 与安慰剂对血糖控制的作用,如通过在患有 2 型糖尿病 (T2DM) 的受试者中施用 4 周时的空腹血浆葡萄糖来评估的,并且将进一步评估在患有 T2DM 的受试者中施用 4 周的一个范围的剂量的 Met DR 的安全性和耐受性。

[0417] 所述研究还将比较 Met DR 与安慰剂对血糖控制的作用,如通过在患有 T2DM 的受试者中施用 12 周时的 HbA1c 和空腹血浆葡萄糖来评估的。评估当在患有 T2DM 的受试者中施用 12 周时的一个范围的剂量的 Met DR 的安全性和耐受性。还将评估当在患有 T2DM 的受试者中施用 4 周和 12 周时 Met DR 对 HbA1c 和空腹血浆葡萄糖的剂量依赖性作用,并且比较在患有 T2DM 的受试者中施用 4 周和 12 周的 Met DR、延长释放二甲双胍 (Met XR) 和安慰剂对以下的作用:

[0418] - 空腹血浆葡萄糖随着时间从基线的变化

[0419] -HbA1c 随着时间从基线的变化

[0420] - 体重随着时间从基线的变化

[0421] 研究设计

[0422] 方案 LCRM105 为阶段 2、随机化、双盲、多中心、安慰剂对照、六组研究。存在 8 次研究就诊;一次筛选就诊(第 1 次就诊),之后为 7 次随机化治疗期就诊(第 2 次就诊至第 8 次就诊)。服用二甲双胍和/或二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂的受试者在第 2 次就诊的随机化之前停止至少 14 天并且不超过 17 天使用这些药物。在第 2 次就诊时,将大约 240 位受试者中的每一位以 1:1:1:1:1:1 的比例随机分入 6 个治疗组之一。将在早上 (AM) 每天施用一次 (QD) 治疗 A、B、C 以及 D 并且这将为盲选的。将在晚上 (PM) QD 施用治疗 E 和 F,并且这将是盲选的。通过第 1 次就诊(筛选)HbA1c (< 8%对比 ≥ 8%) 对随机化进行分组。

[0423] 在以下表 21 中示出研究的治疗组:

[0424] 表 21:研究 LCRM105 的治疗组

[0425]

组	N	治疗
A	40	安慰剂 QD AM
B	40	Met DR 600mg QD AM
C	40	Met DR 800mg QD AM
D	40	Met DR 1000mg QD AM

E	40	Met XR 1000mg QD PM
F	40	Met XR 2000mg QD PM*

[0426] *Met XR 2000mg QD PM 组将以 Met XR 1000mg QD 开始,持续 1 周,然后持续 1 周滴定至 1500mg QD,之后在剩余研究中增加至 2000mg QD

[0427] 在随机治疗期就诊(第 2 次、第 3 次、第 4 次、第 5 次、第 6 次、第 7 次以及第 8 次就诊)时,指示受试者在已空腹整晚至少 10 小时之后到达研究诊所。指示随机分到 QD AM 给药方案中的受试者在研究就诊的这几天停用早剂量的研究药物,直到完成空腹血液抽取之后为止。早剂量将在研究就诊(仅第 2 次至第 7 次就诊)的这几天在研究站点处施用。在第 8 次就诊评估身体检查和心电图(ECG)。在第 2 次至第 8 次就诊测量体重和生命体征。在第 2 次、第 4 次、第 6 次、第 7 次以及第 8 次就诊时收集用于临床化学、血液学和尿分析的样品。在第 2 次、第 6 次、第 7 次以及第 8 次就诊时测量 HbA1c。将在第 2 次至第 8 次就诊时收集用于测量血浆葡萄糖、二甲双胍药代动力学(PK)、胰岛素、PYY 以及 GLP-1 的空腹血液样品。在第 2 次至第 8 次就诊时评估不良事件。在第 3 次至第 8 次就诊时对研究药物给药依从性进行检查

[0428] 如果受试者的潜在糖尿病在研究期间受到不适当的控制并且如果受试者经历从基线条件显著变差的高血糖症,则基于研究者的临床判断、通过适当标准指导来使受试者从研究中退出。研究者可接触医疗监视器,以讨论适当的临床管理以及经历高血糖症的受试者的继续参与。

[0429] 研究持续时间

[0430] • 根据研究就诊之间的间隔天数,总研究持续时间可为 83 天至 107 天之间。

[0431] 研究群体

[0432] 男性和女性,在第 1 次就诊(筛选)时为 18 岁至 65 岁,身体质量指数为 25.0 至 45.0kg/m²(包括端点)。患有 2 型糖尿病的大约 240 位受试者,在第 1 次就诊(筛选)时使用单独的膳食和运动、单独的二甲双胍、单独的 DPP-4 抑制剂或者仅二甲双胍与 DPP-4 抑制剂的组合方案治疗。使用 DPP-4 抑制剂或二甲双胍治疗的受试者在登记之前持续 14 至 17 天并且贯穿所述研究停止使用任何 DPP-4 抑制剂或处方药二甲双胍。如果使用单独的膳食和运动治疗,在第 1 次就诊(筛选)时 HbA1c 为 7.0%至 9.5%(包括端点),或者如果使用单独的二甲双胍、单独的 DPP-4 抑制剂或二甲双胍与 DPP-4 抑制剂的组合方案治疗则在第 1 次就诊(筛选)时 HbA1c 为 6.0%至 9.5%(包括端点)。在随机化之前,血清肌酐酞 < 1.5mg/dL(男性)或者 < 1.4mg/dL(女性)并且评估的肾小球滤过率(eGFR) ≥ 60mL/min/1.73m²。

[0433] 研究药物

[0434] • 安慰剂(EFP0079)

[0435] • Met DR(EFB0080):500mg 盐酸二甲双胍延迟释放片剂(使用 pH6.5 肠溶包衣)

[0436] • Met DR(EFB0081):300mg 盐酸二甲双胍延迟释放片剂(使用 pH6.5 肠溶包衣)

[0437] • Met XR:500mg 盐酸二甲双胍延长释放片剂(Glucoophage® XR)

[0438] 研究方法

[0439] 在早餐之前 QD 施用随机治疗（治疗 A、B、C 以及 D）或者在晚餐之前 QD 施用治疗（治疗 E 和 F），持续 84 天。在安排的时间点收集空腹血浆葡萄糖、HbA1c、体重、二甲双胍 PK、胰岛素、PYY 以及 GLP-1

[0440] 效力评估

[0441] • 空腹血浆葡萄糖

[0442] • HbA1c

[0443] • 体重

[0444] 药代动力学评估

[0445] • 血浆二甲双胍

[0446] 药效动力学评估

[0447] • 胰岛素

[0448] • PYY

[0449] • GLP-1

[0450] 安全性评估

[0451] • 不良事件

[0452] • 心电图

[0453] • 身体检查

[0454] • 生命体征

[0455] • 临床化学、血液学以及尿分析

[0456] 本文所提及的任何专利和专利公布均以引用的方式并入本文。

[0457] 本领域技术人员在阅读前述描述之后将做出某些改变和改进。应理解，为了简洁和可读，所有此类改变和改进已在本文中删除，但是它们适当地处于以下权利要求书的范围内。

随机、双盲、第2期交叉研究
N = 18

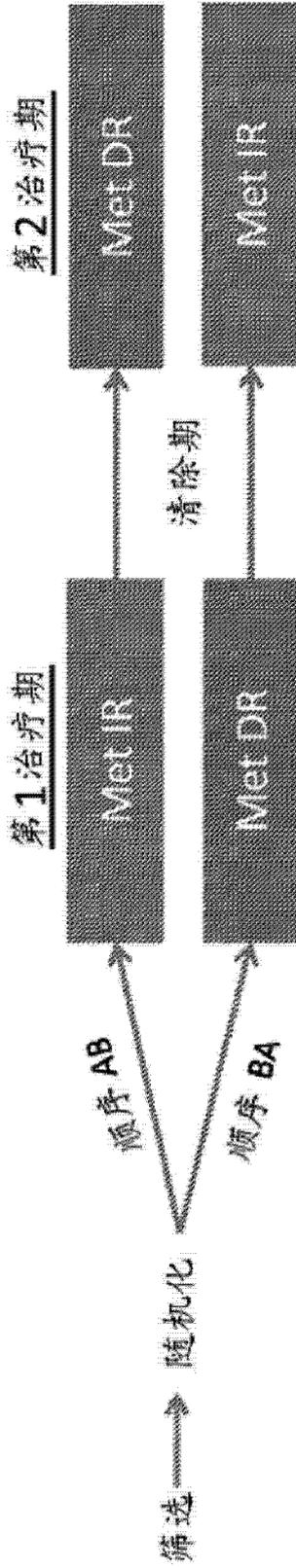
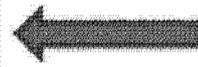


图 1

治疗期事件

第1天 500 mg BID	第2天 500 mg BID	第3天 1000 mg BID	第4天 1000 mg BID	第5天 1000 mg
-------------------	-------------------	--------------------	--------------------	----------------

在第一剂量met之前的
混合膳食激发
(约1000千卡膳食)
测量: PYY, GLP-1a, GLP-1t,
葡萄糖、胰岛素、TG



最后剂量met之后4小时的
混合膳食激发
(约1000千卡膳食)
测量: Met PK, PYY, GLP-1a,
GLP-1t, 葡萄糖、胰岛素、TG

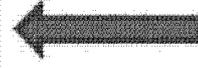


图 2

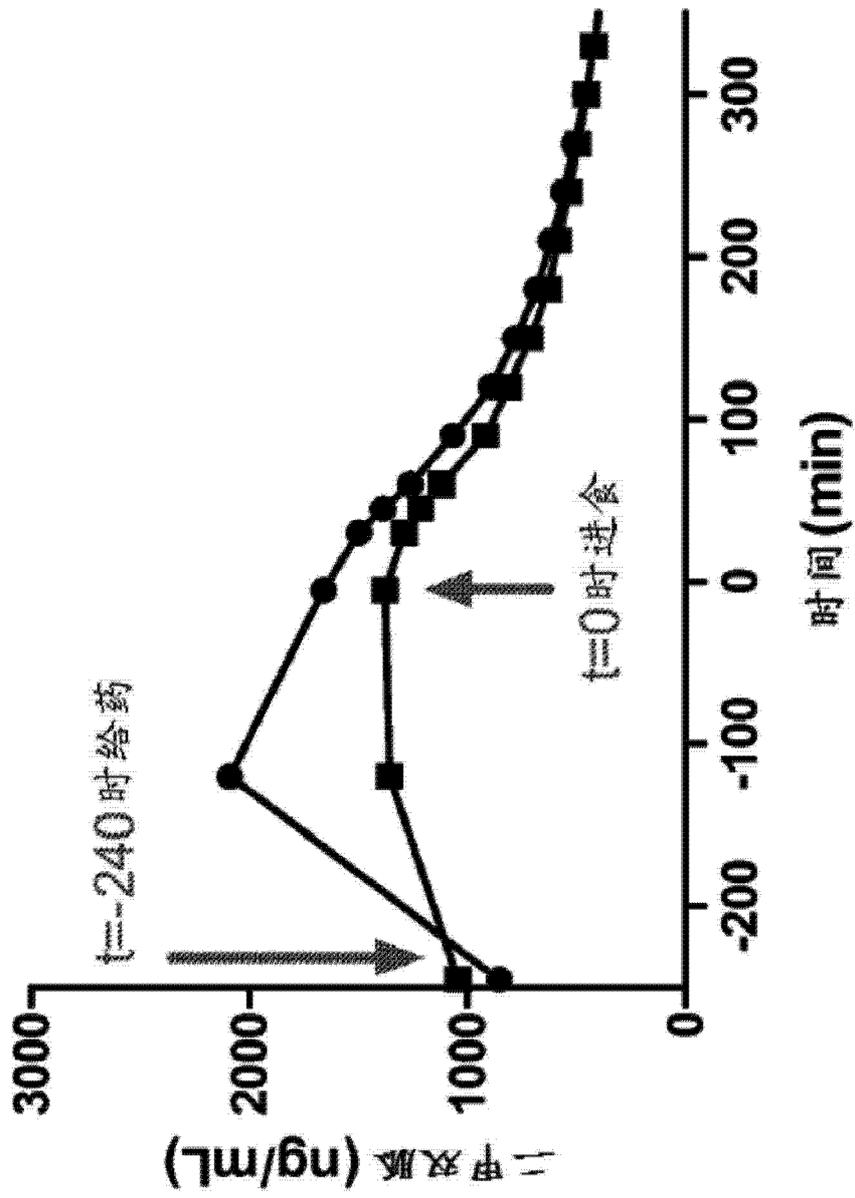


图 3

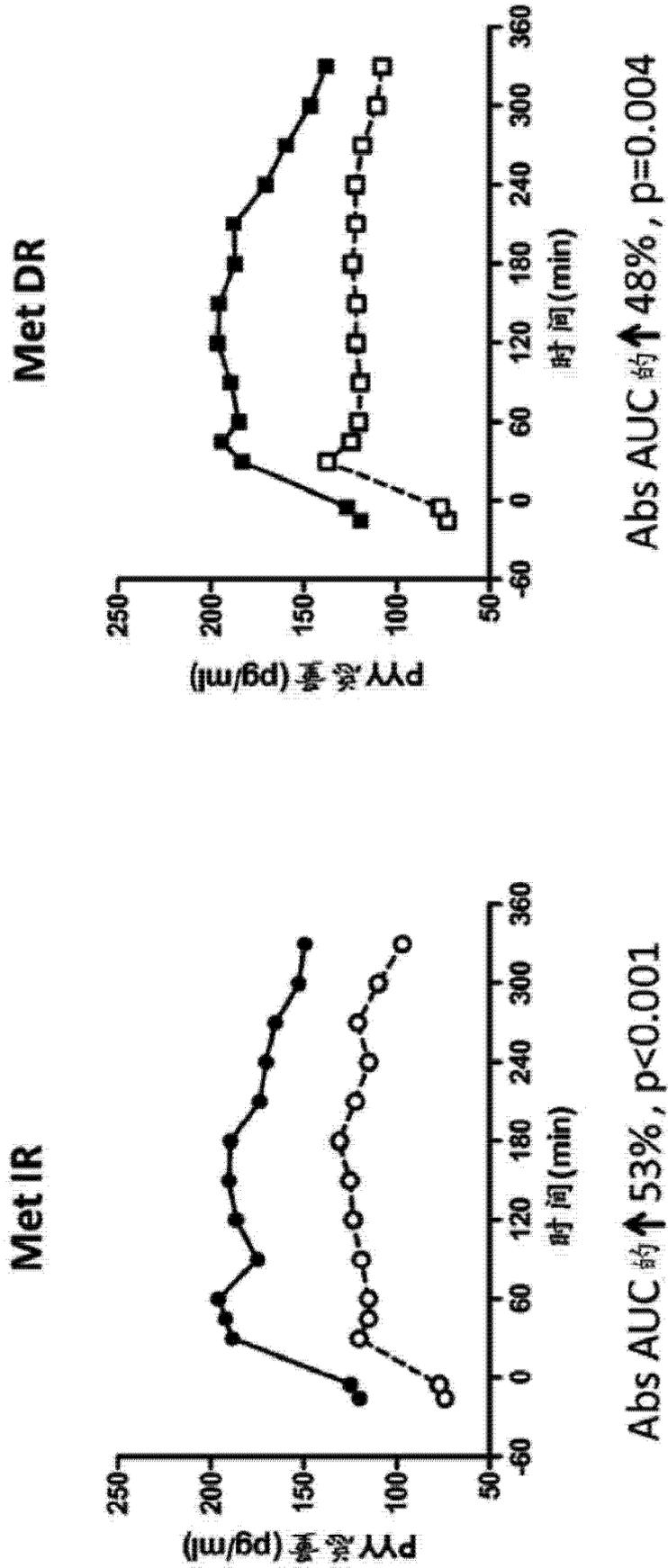


图 4A

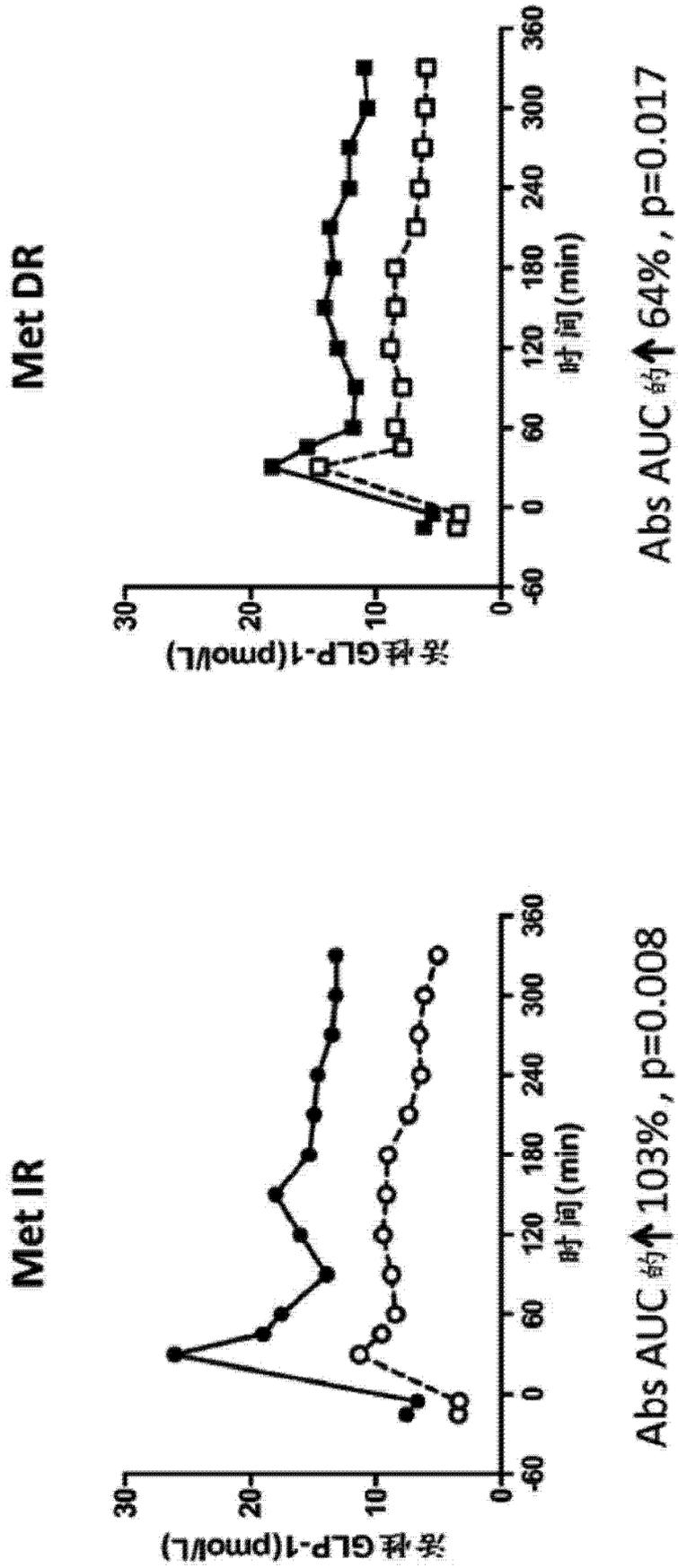


图 4B

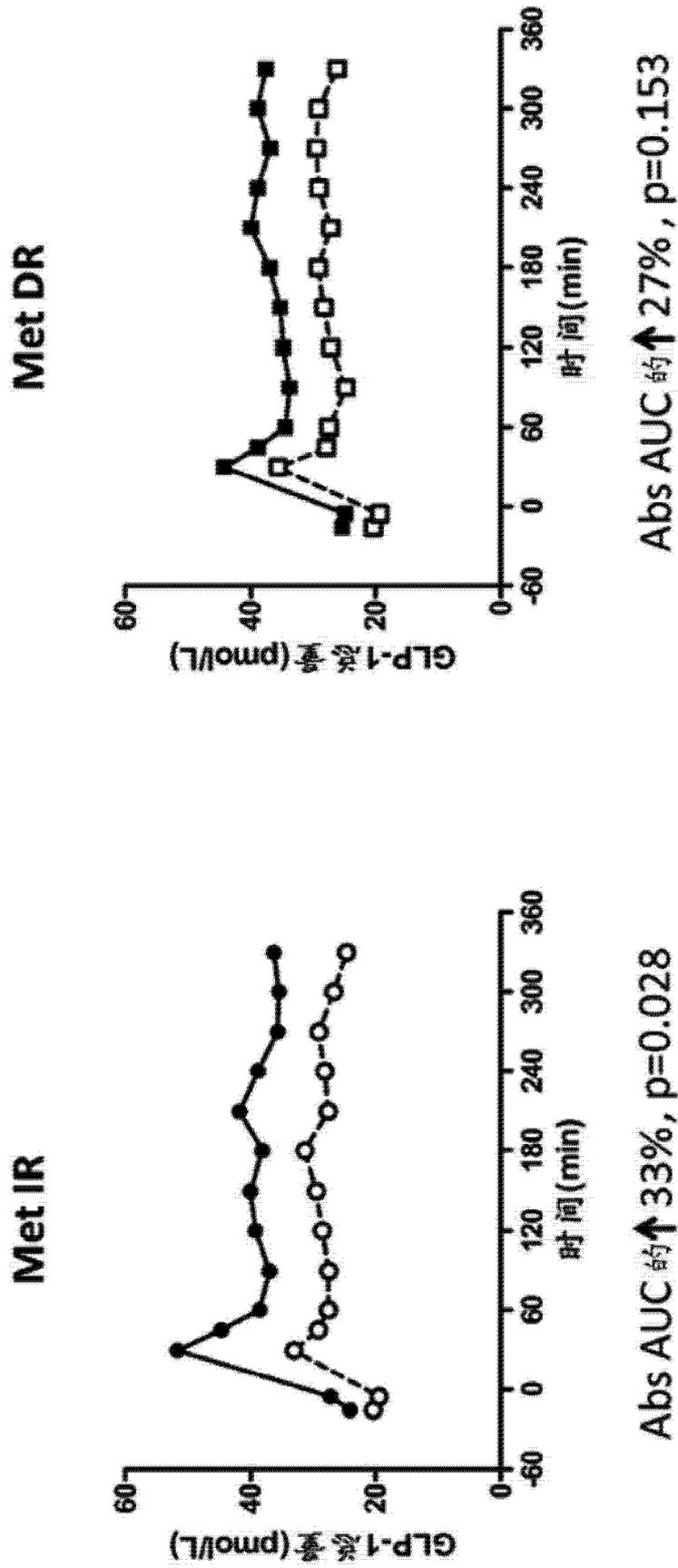


图 4C

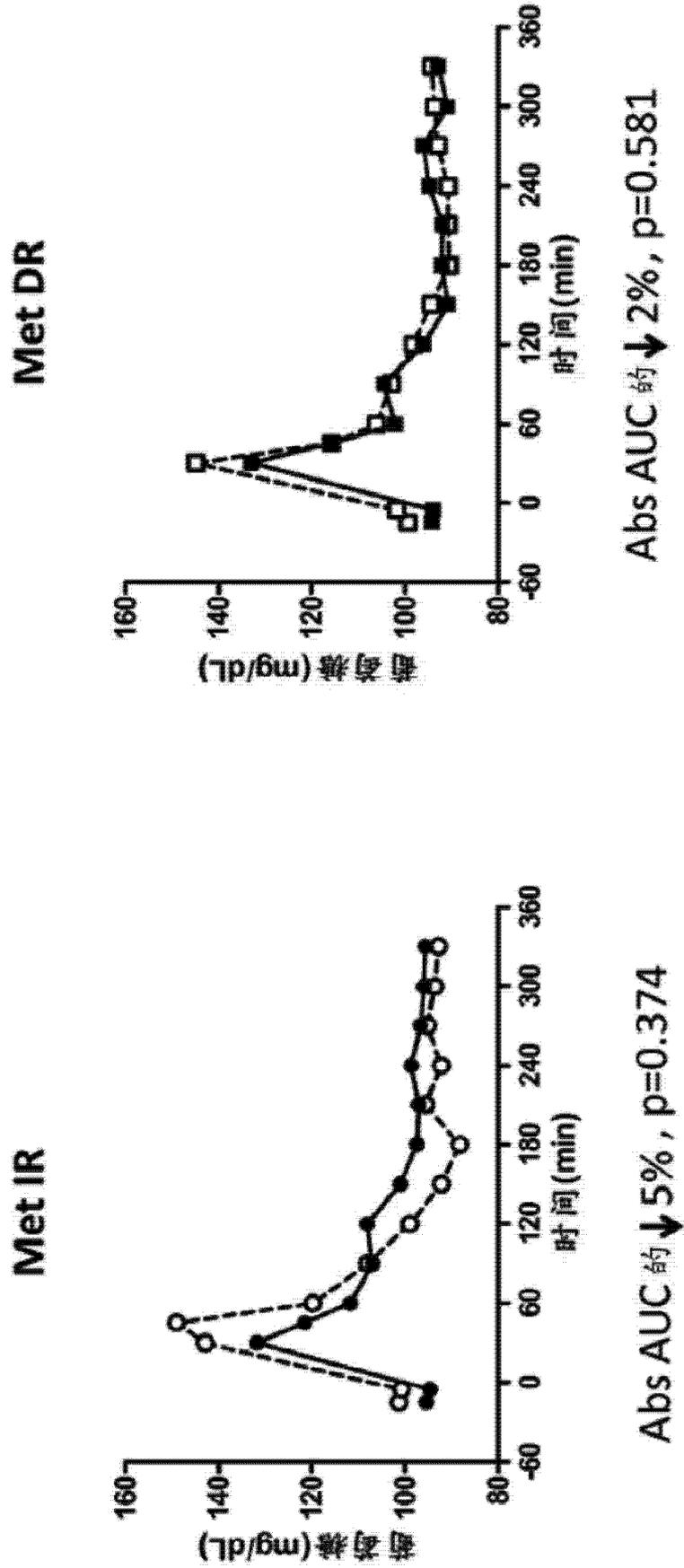


图 5A

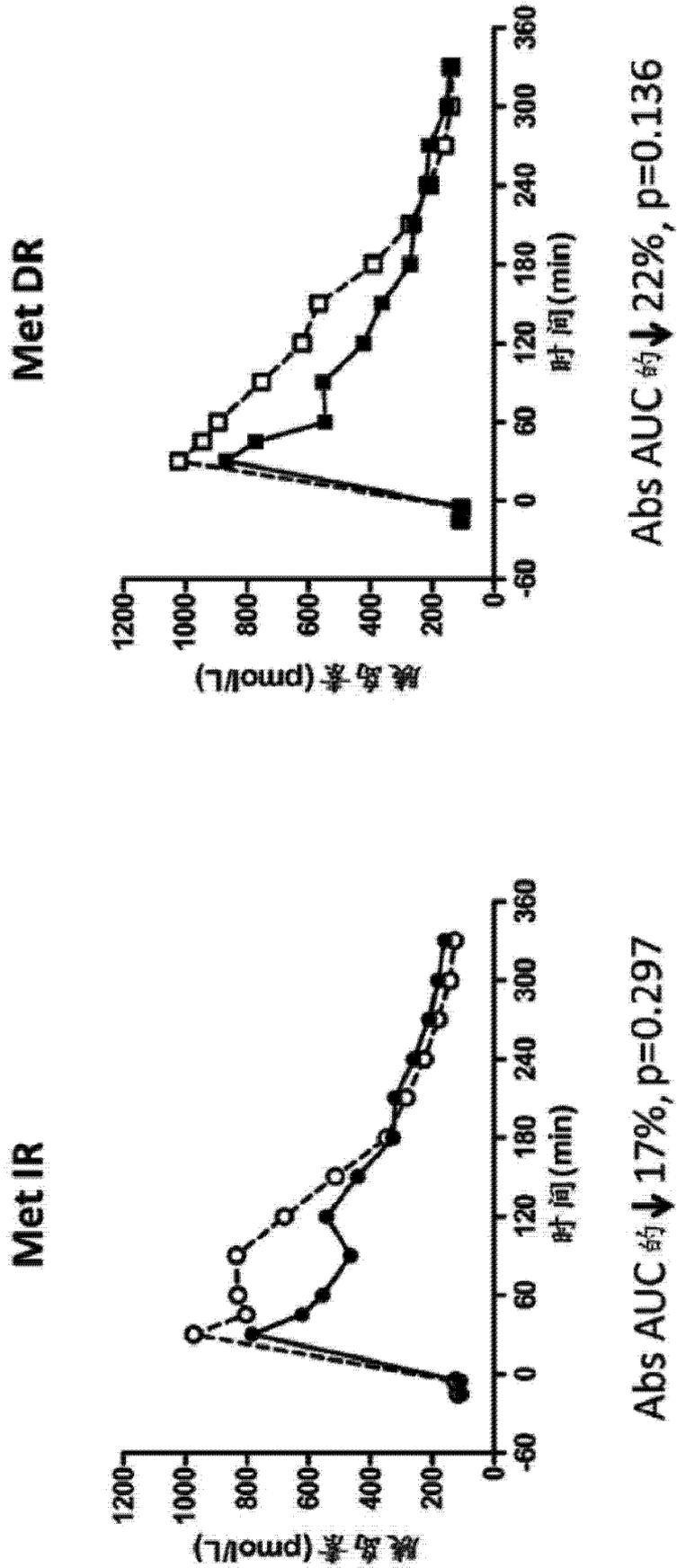


图 5B

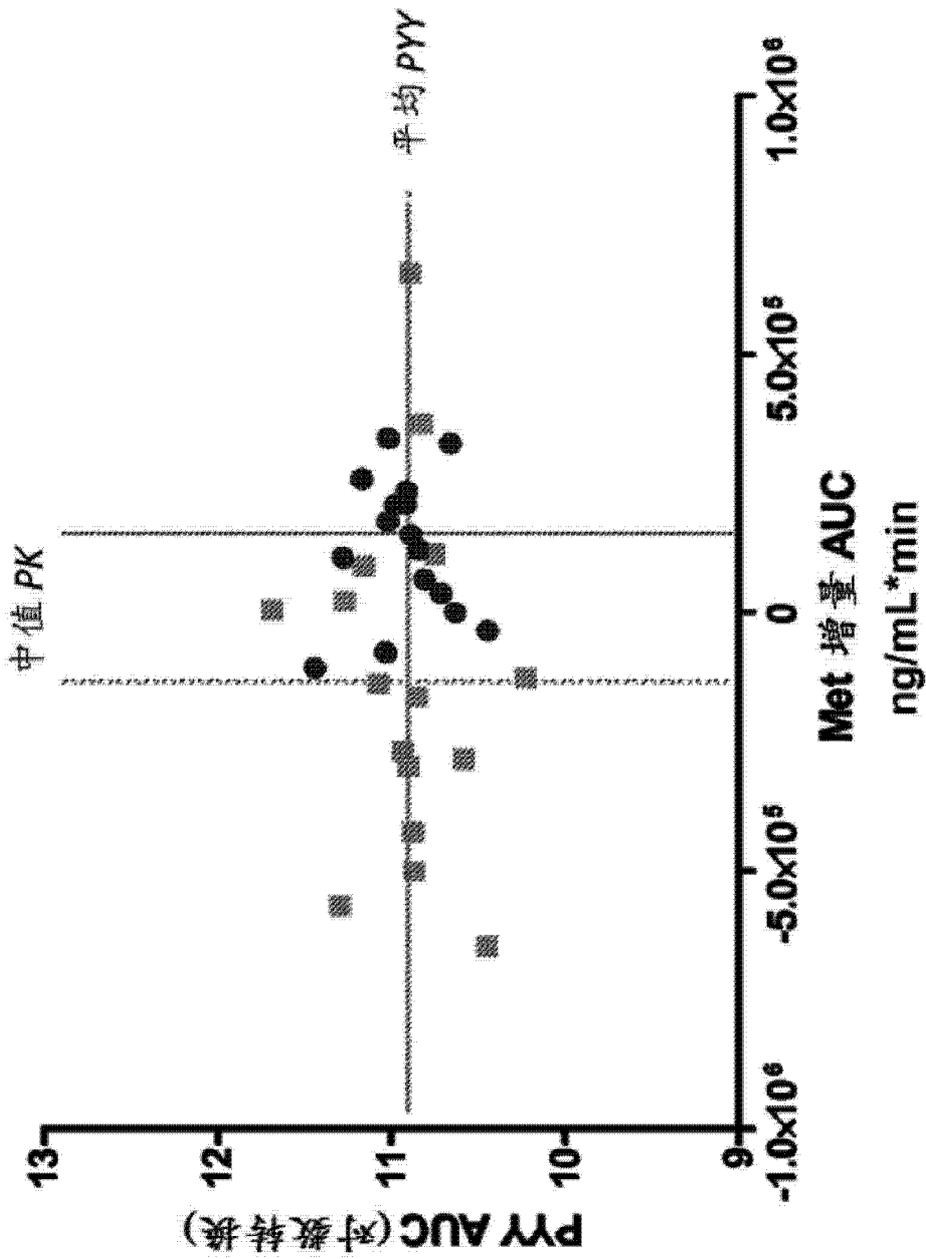


图 6

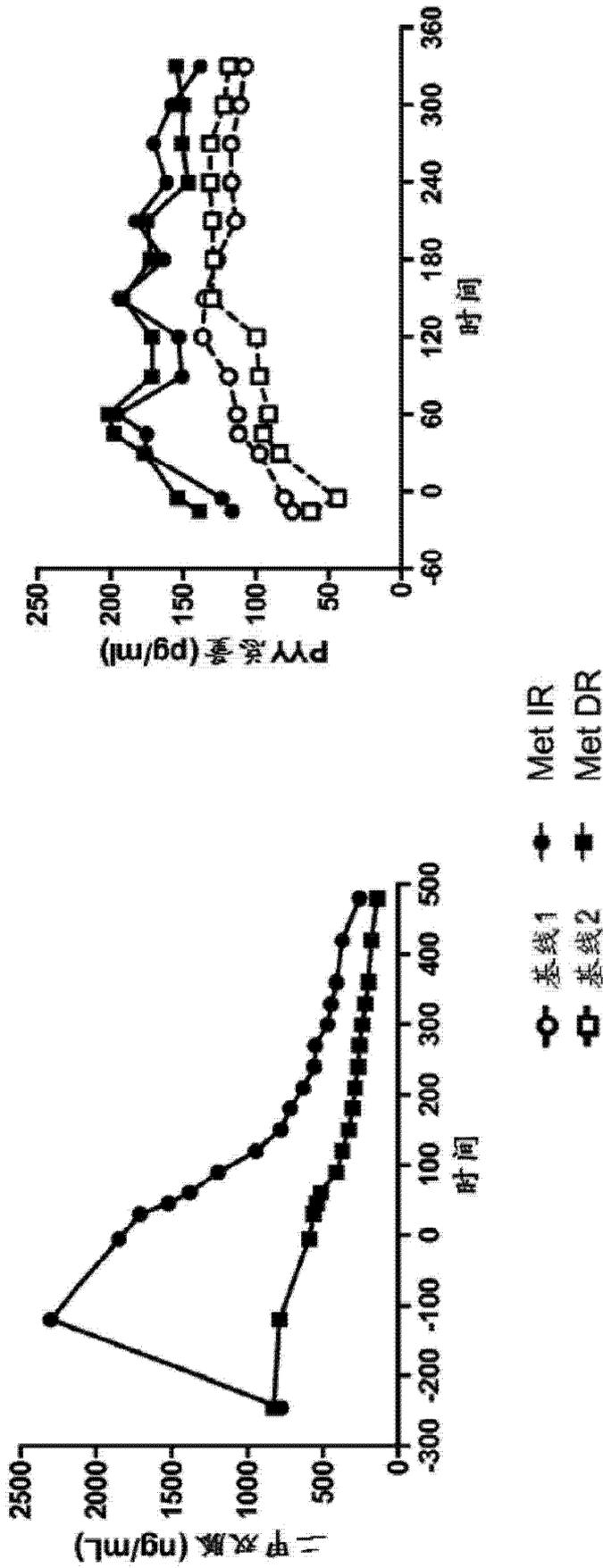


图 7B

图 7A

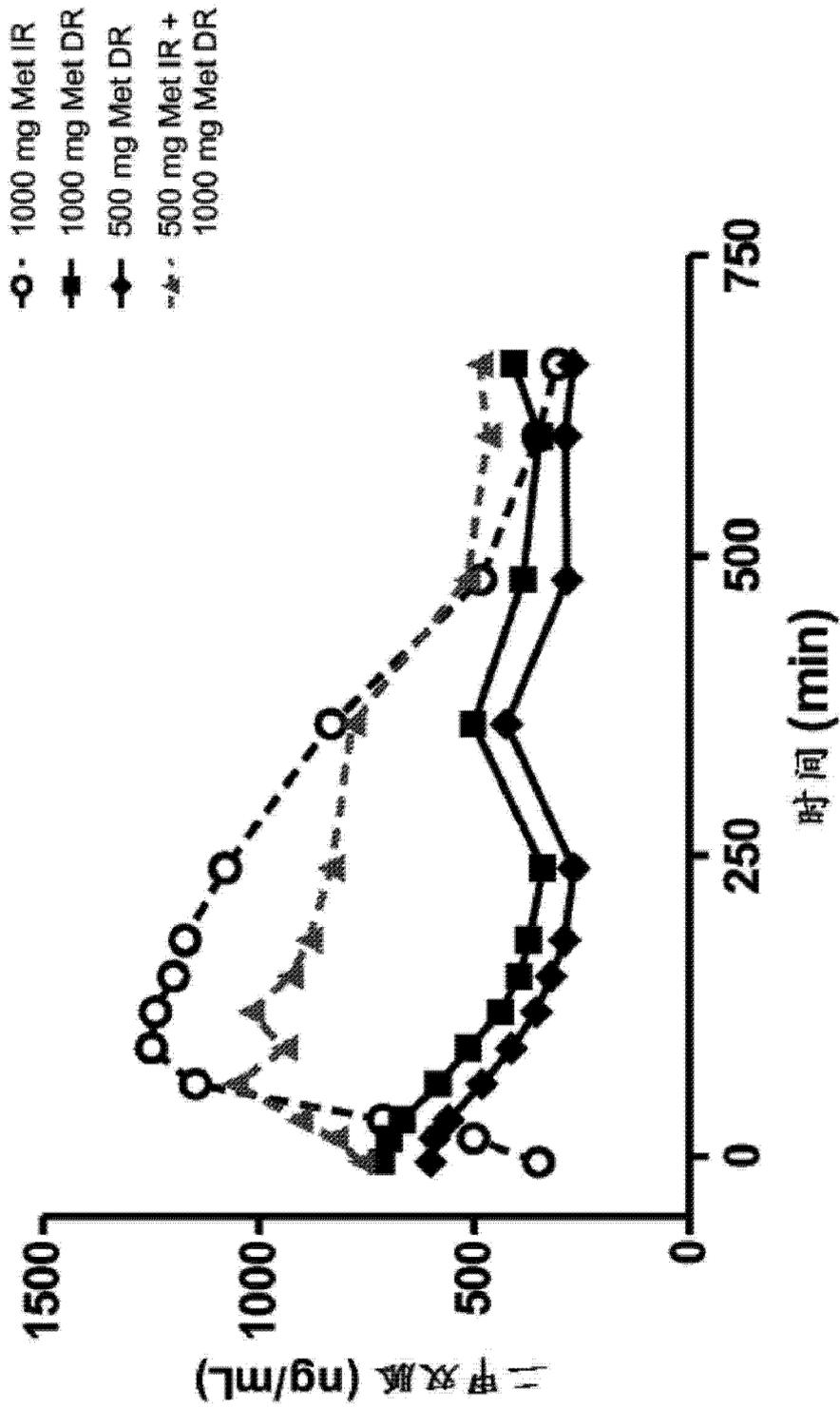


图 8

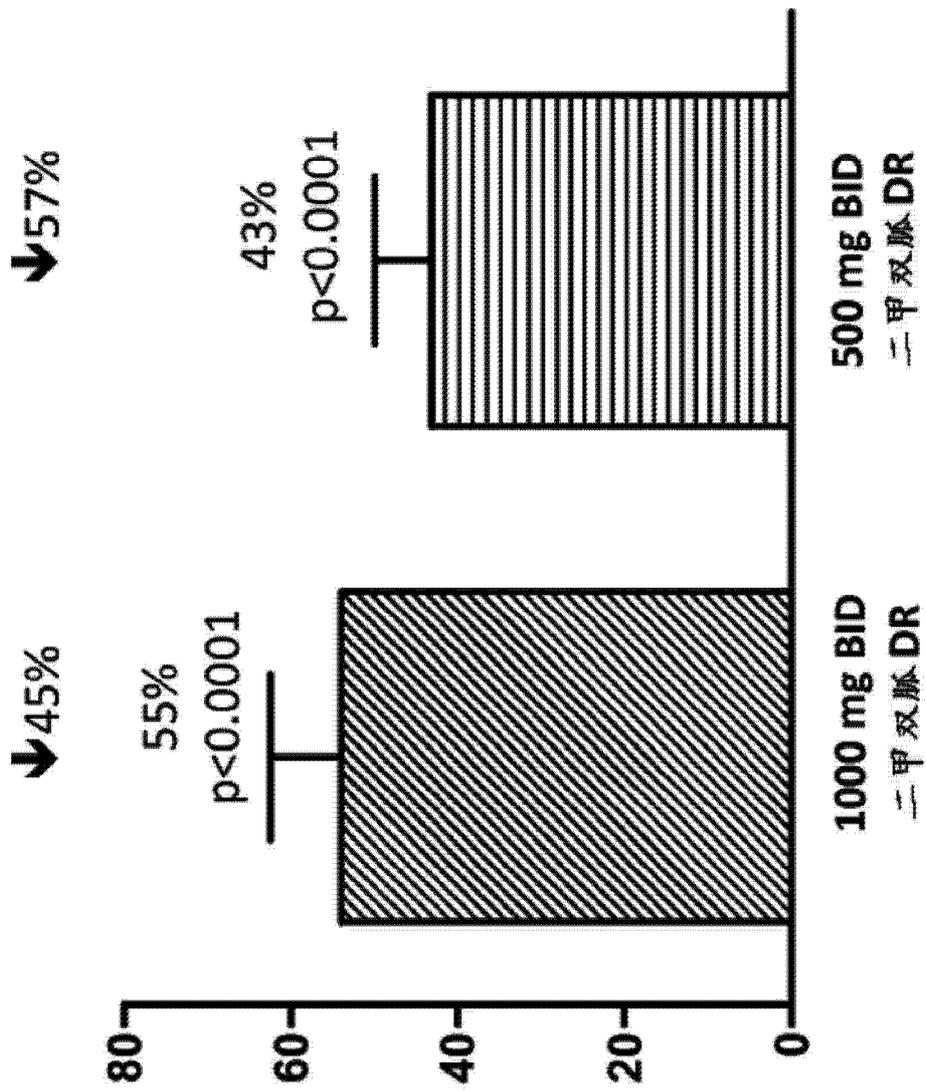


图 9

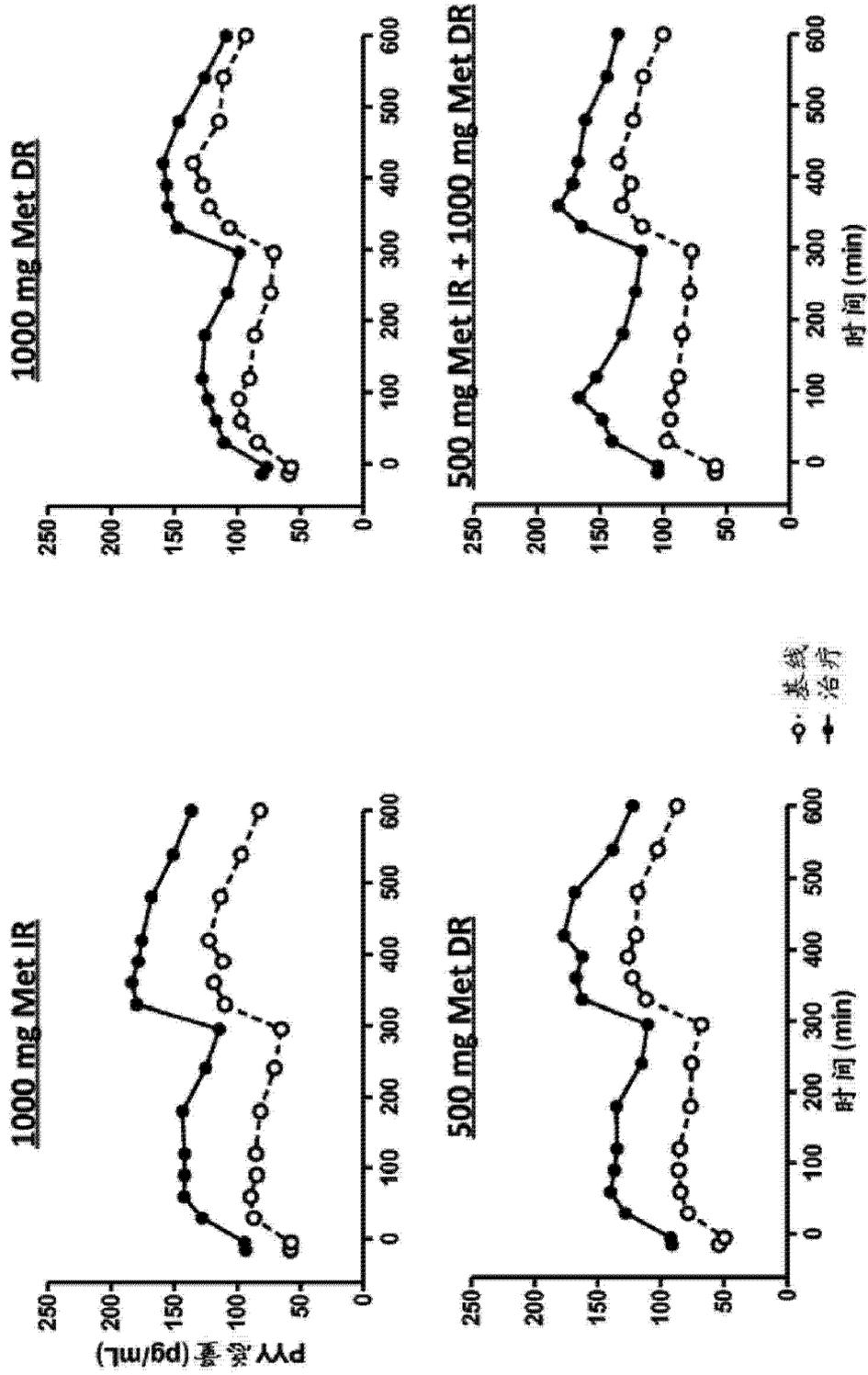


图 10

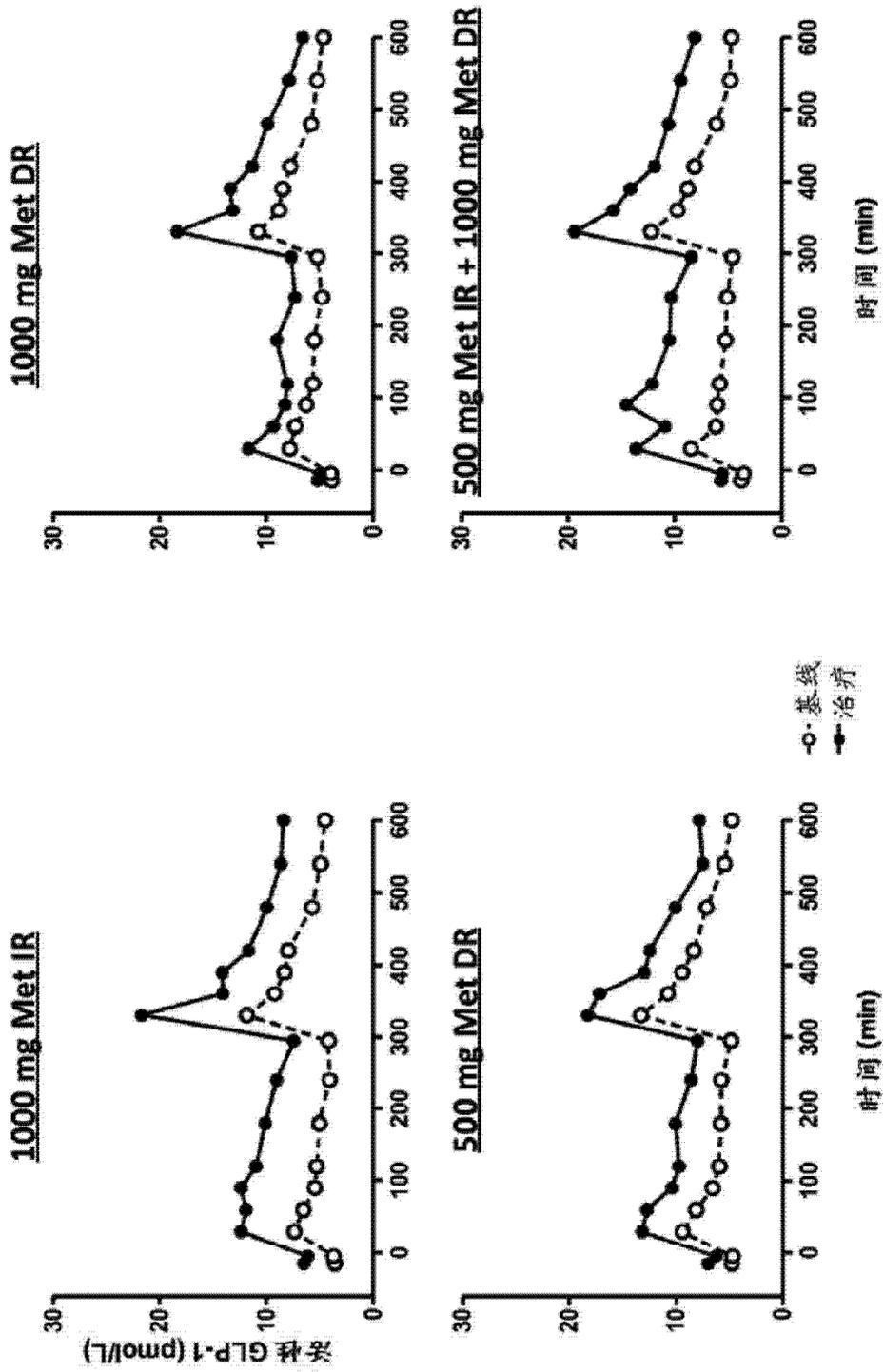


图 11

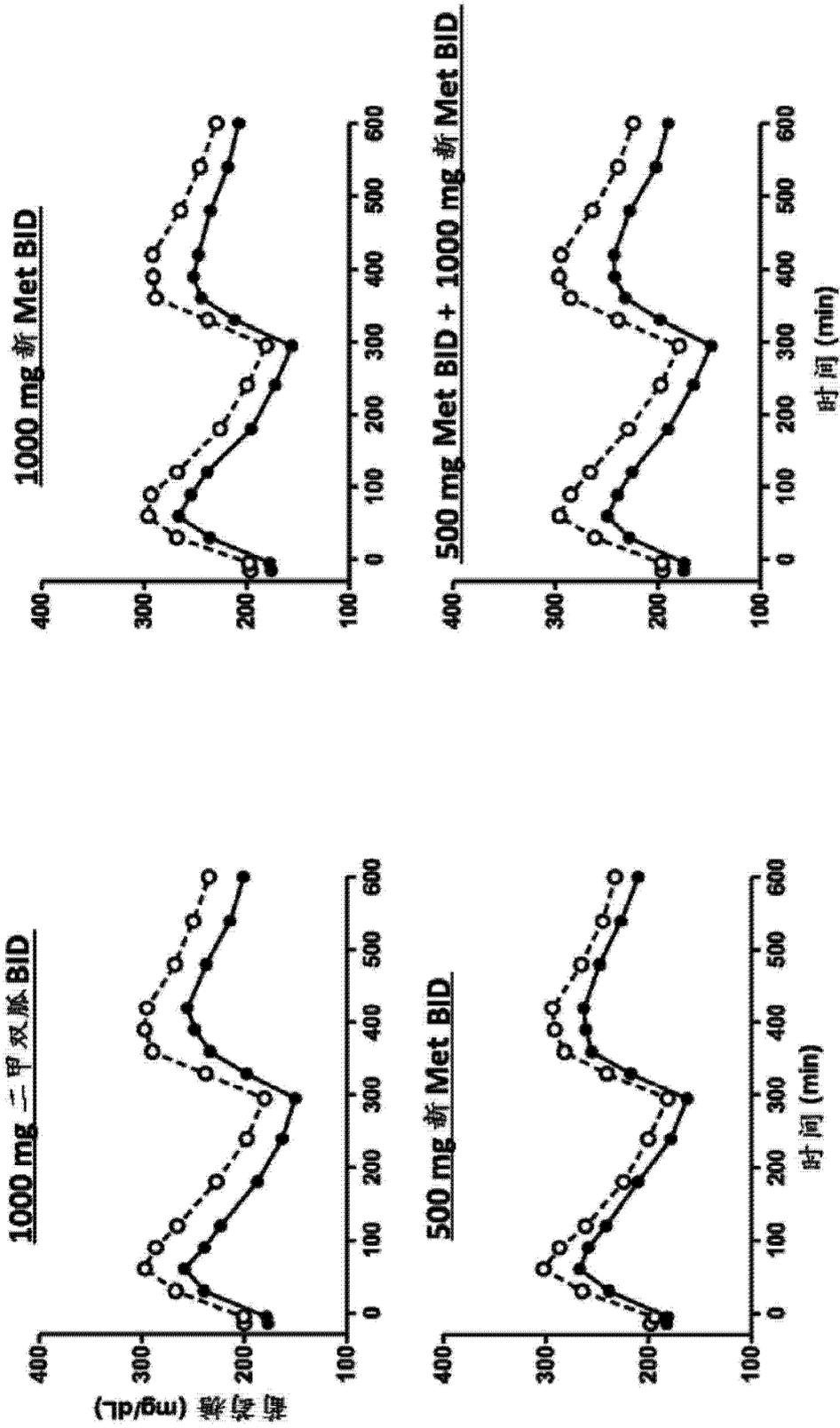


图 12

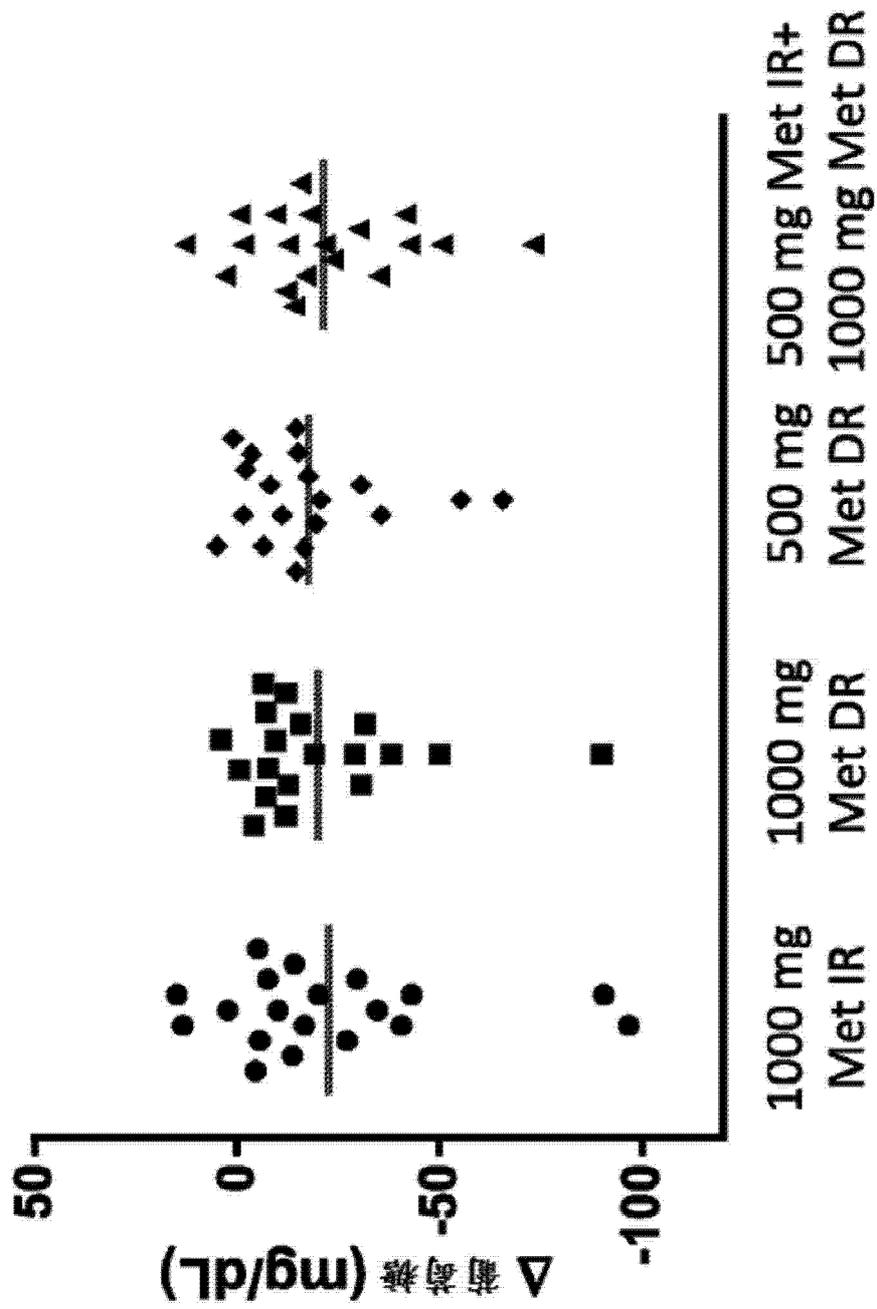


图 13

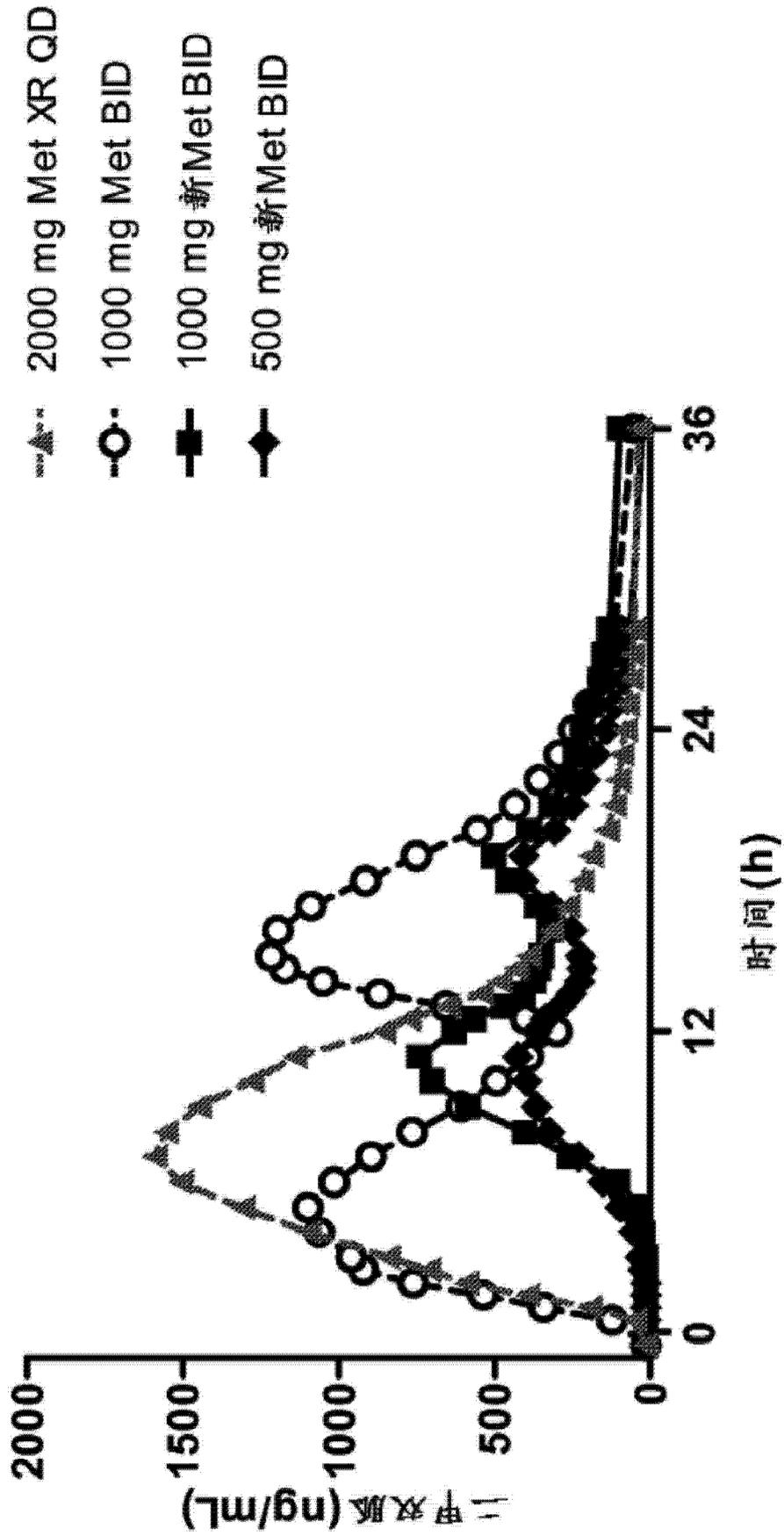


图 14

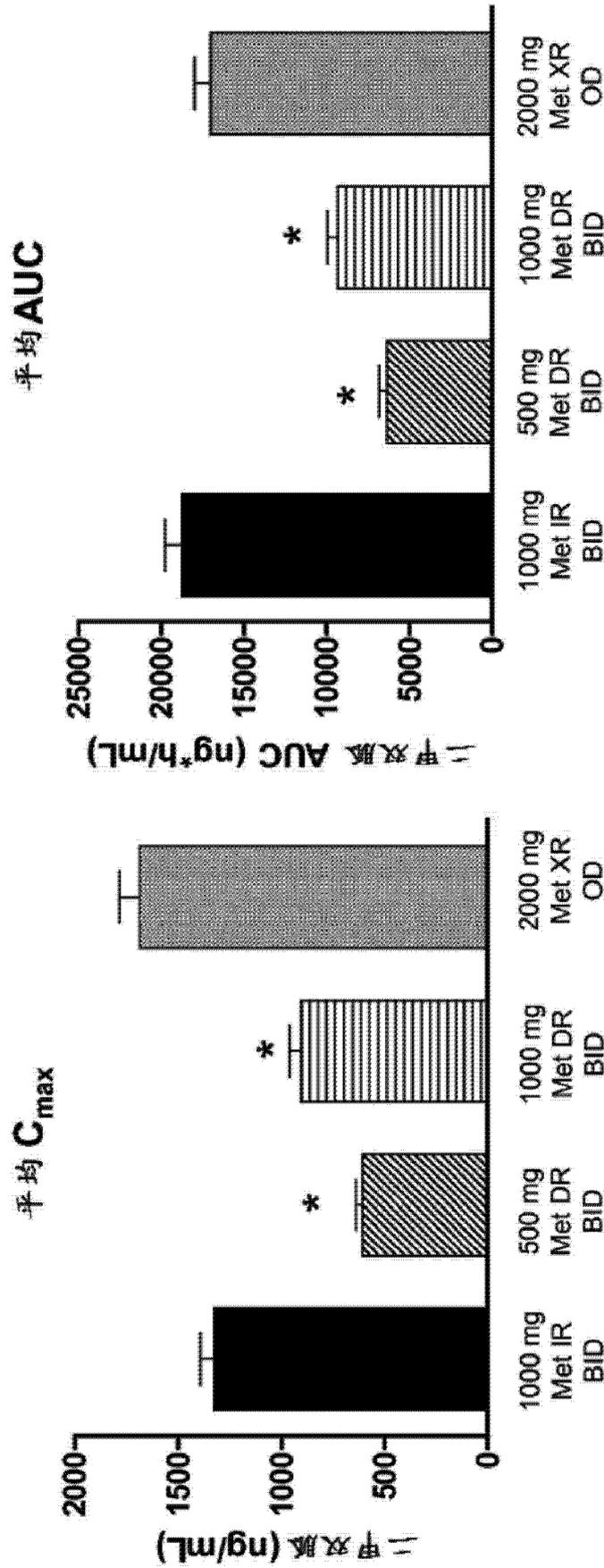


图 15

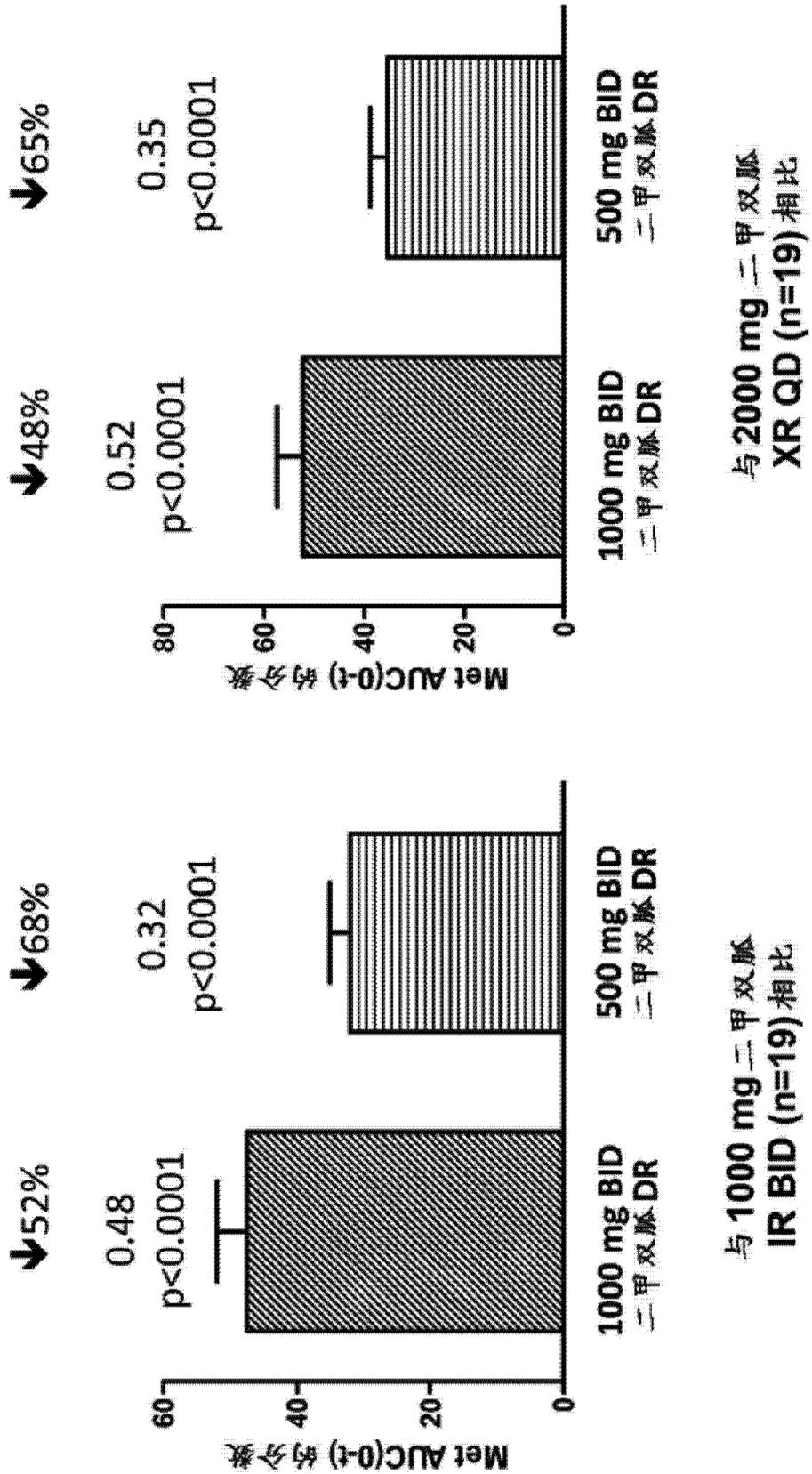


图 16

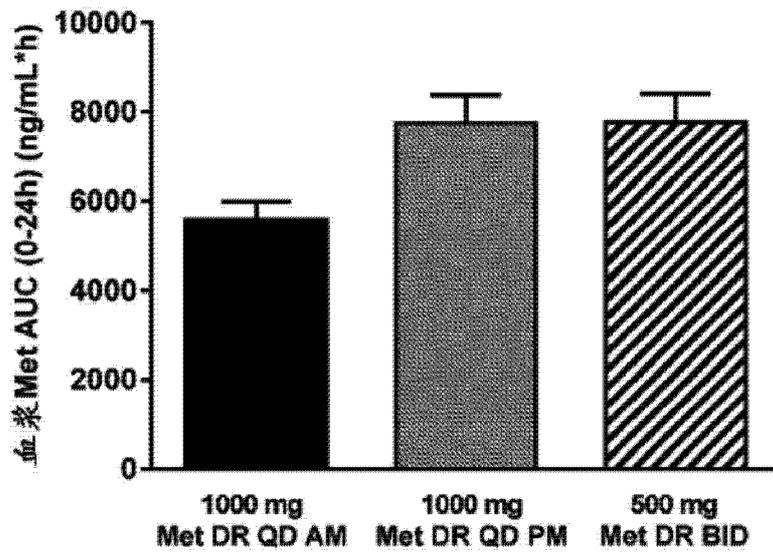


图 17a

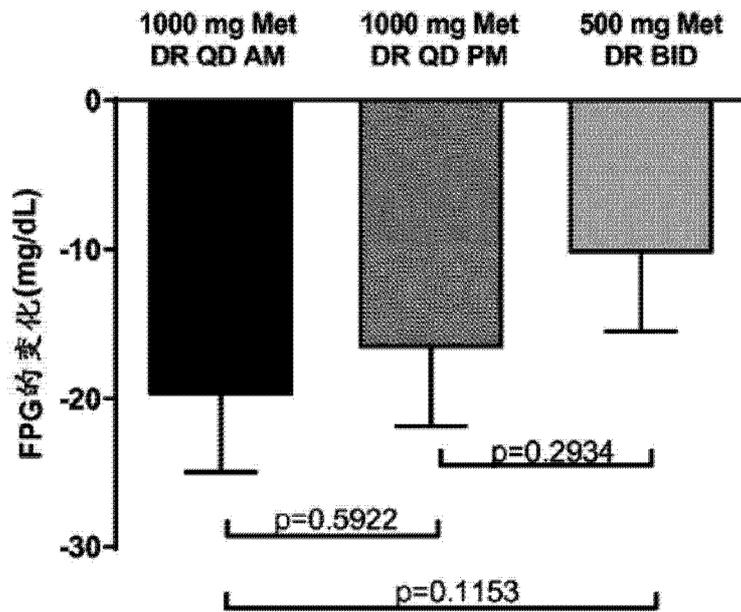


图 17b