(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119997931 A
(43)申请公布日 2025.05.13

(21)申请号 202280092802.2
(22)申请日 2022.12.28
(30)优先权数据
63/295,276 2021.12.30 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/054160 2022.12.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/129595 EN 2023.07.06
(71)申请人 纽阿姆斯特丹制药公司
地址 荷兰纳尔登
(72)发明人 M·H·戴维森 盛·崔
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 陈文平
(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 31/351(2006.01)
A61K 31/382(2006.01)
A61K 31/505(2006.01)
A61K 31/70(2006.01)
A61K 31/7034(2006.01)
A61K 31/7042(2006.01)
A61K 31/7048(2006.01)
A61K 31/7056(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 3/06(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)

权利要求书4页 说明书36页

(54)发明名称

Obicetrapib和SGLT2抑制剂组合

(57)摘要

本发明提供了一种药物组合物,其包含obicetrapib或其药学上可接受的盐,以及SGTL2抑制剂或其药学上可接受的盐。还提供了包含上述成分的剂型。在一些实施方案中,所述剂型为固体剂型,例如片剂。本发明还提供了制备固定剂量的obicetrapib和SGTL2抑制剂的制剂的方法,以及使用该制剂治疗代谢障碍(例如2型糖尿病)的方法。本发明还提供了在患有或有可能患代谢障碍的受试者中治疗或预防代谢障碍的方法,其包括:施用治疗有效量的obicetrapib或其药学上可接受的盐;和治疗有效量的至少一种SGLT2抑制剂或其药学上可接受的盐。

CN 119997931 A

1.一种药物组合物,其包含:

a)治疗有效量的obicetrapib或其药学上可接受的盐;和

b)治疗有效量的至少一种SGLT2抑制剂或其药学上可接受的盐。

2.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述obicetrapib为钙盐。

3.根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述SGLT2抑制剂选自卡格列净、达格列净、艾托格列净、恩格列净、贝格列净、托格列净、伊格列净、鲁格列净、依碳酸瑞格列净、依碳酸舍格列净和索格列净。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其中所述SGLT2抑制剂选自卡格列净、达格列净、艾托格列净和恩格列净。

5.根据权利要求3或4所述的药物组合物,其中所述SGLT2抑制剂为恩格列净。

6.根据权利要求3或4所述的药物组合物,其中所述SGLT2抑制剂为达格列净。

7.根据权利要求3或4所述的药物组合物,其中所述SGLT2抑制剂为卡格列净。

8.根据权利要求3或4所述的药物组合物,其中所述SGLT2抑制剂为艾托格列净。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的药物组合物,其还包含一种或多种另外的活性药物。

10.根据权利要求9所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的活性药物选自二甲双胍和DDP-4抑制剂或其药学上可接受的盐。

11.根据权利要求10所述的药物组合物,其中所述DDP-4抑制剂为利格列汀。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的药物组合物,其包含1%至25%w/w的obicetrapib。

13.根据权利要求12所述的药物组合物,其包含1%至10%w/w的obicetrapib。

14.根据权利要求13所述的药物组合物,其包含约5%w/w的obicetrapib。

15.根据权利要求13所述的药物组合物,其包含约10%w/w的obicetrapib。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的药物组合物,其包含5%至50%w/w的SGLT2抑制剂。

17.根据权利要求16所述的药物组合物,其包含5%至25%w/w的SGLT2抑制剂。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的药物组合物,其还包含稀释剂、崩解剂、助流剂、填充剂、润滑剂及其任何组合中的一种或多种。

19.根据权利要求18所述的药物组合物,其中所述稀释剂选自磷酸二钙、纤维素、微晶纤维素、可压缩糖、磷酸氢钙二水合物、乳糖、乳糖一水合物、无水乳糖、甘露糖醇、磷酸三钙及其组合。

20.根据权利要求18或19所述的药物组合物,其中所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、改良玉米淀粉、预胶化淀粉、羧甲基淀粉钠及其组合。

21.根据权利要求18至20中任一项的药物组合物,其中所述助流剂选自胶态二氧化硅、滑石及其组合。

22.根据权利要求18至21中任一项所述的药物组合物,其中所述润滑剂选自硬脂酸钙、硬脂酸镁、聚乙二醇、硬脂富马酸钠、硬脂酸及其组合。

23.根据权利要求1至22中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含:

	量(%按重量计)

Obicetrapib	1-10
SGTL2抑制剂	4-75
一种或多种稀释剂	5-85
一种或多种崩解剂	1-15
一种或多种另外的添加剂	直到100％

24.根据权利要求23所述的药物组合物,其还包含一种或多种润滑剂。

25.根据权利要求23或24所述的药物组合物,其还包含一种或多种助流剂。

26.一种药物剂型,其包含权利要求1至25中任一项所述的药物组合物。

27.根据权利要求26所述的药物剂型,其中所述obicetrapib以1至25mg的量存在。

28.根据权利要求27所述的药物剂型,其中所述obicetrapib以1至10mg的量存在。

29.根据权利要求27所述的药物剂型,其中所述obicetrapib以5mg的量存在。

30.根据权利要求27所述的药物剂型,其中所述obicetrapib以10mg的量存在。

31.根据权利要求26至30中任一项所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂以1至300mg的量存在。

32.根据权利要求31所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂以5至100mg的量存在。

33.根据权利要求31所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂以5至50mg的量存在。

34.根据权利要求31所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂以10至25mg的量存在。

35.根据权利要求34所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂为恩格列净。

36.根据权利要求31所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂以5至15mg的量存在。

37.根据权利要求36所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂为艾托格列净。

38.根据权利要求31所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂以5至10mg的量存在。

39.根据权利要求38所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂为达格列净。

40.根据权利要求31所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂以100至300mg的量存在。

41.根据权利要求40所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂为卡格列净。

42.根据权利要求31所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂以5mg的量存在。

43.根据权利要求31所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂以10mg的量存在。

44.根据权利要求31所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂以15mg的量存在。

45.根据权利要求31所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂以25mg的量存在。

46.根据权利要求31所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂以100mg的量存在。

47.根据权利要求31所述的药物剂型,其中所述SGLT2抑制剂以300mg的量存在。

48.根据权利要求26所述的药物剂型,其中所述obicetrapib以5至10mg的量存在;并且所述SGLT2抑制剂为恩格列净,以10至25mg的量存在。

49.根据权利要求26所述的药物剂型,其中所述obicetrapib以5至10mg的量存在;并且所述SGLT2抑制剂为艾托格列净,以5至15mg的量存在。

50.根据权利要求26所述的药物剂型,其中所述obicetrapib以5至10mg的量存在;并且所述SGLT2抑制剂为达格列净,以5至10mg的量存在。

51.根据权利要求26所述的药物剂型,其中所述obicetrapib以5至10mg的量存在;并且所述SGLT2抑制剂为卡格列净,以100至300mg的量存在。

52.根据权利要求26至51中任一项所述的药物剂型,其中所述剂型为固体剂型。

53.根据权利要求52所述的药物剂型,其中所述固体剂型为片剂。

54.根据权利要求53所述的药物剂型,其还包含薄膜包衣。

55.一种治疗或预防代谢障碍的方法,其包括向患有或有可能患代谢障碍的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至25中任一项所述的药物组合物或根据权利要求26至54中任一项所述的药物剂型。

56.根据权利要求55所述的方法,其中所述代谢障碍选自1型糖尿病、2型糖尿病、糖耐量受损(IGT)、空腹血糖受损(IFG)、高血糖、餐后高血糖、肥胖和代谢综合征。

57.一种治疗或预防患有或可能患有代谢障碍的受试者的代谢障碍的方法,其包括:

施用治疗有效量的obicetrapib或其药学上可接受的盐;和

治疗有效量的至少一种SGLT2抑制剂或其药学上可接受的盐。

58.根据权利要求57所述的方法,其中所述代谢障碍选自1型糖尿病、2型糖尿病、糖耐量受损(IGT)、空腹血糖受损(IFG)、高血糖、餐后高血糖、肥胖和代谢综合征。

59.根据权利要求57或58所述的方法,其中所述obicetrapib为钙盐。

60.根据权利要求57至59中任一项所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂选自卡格列净、达格列净、艾托格列净、恩格列净、贝格列净、托格列净、伊格列净、鲁格列净、依碳酸瑞格列净、依碳酸舍格列净和索格列净。

61.根据权利要求57至60中任一项所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂选自卡格列净、达格列净、艾托格列净和恩格列净。

62.根据权利要求60或61所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂为恩格列净。

63.根据权利要求60或61所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂为达格列净。

64.根据权利要求60或61所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂为卡格列净。

65.根据权利要求60或61所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂为艾托格列净。

66.根据权利要求57至65中任一项所述的方法,其中所述obicetrapib的治疗有效量为每天1至25mg。

67.根据权利要求66所述的方法,其中所述obicetrapib的治疗有效量为每天1至10mg。

68.根据权利要求66所述的方法,其中所述obicetrapib的治疗有效量为每天5mg。

69.根据权利要求66所述的方法,其中所述obicetrapib的治疗有效量为每天10mg。

70.根据权利要求57至61中任一项所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天1至300mg。

71.根据权利要求70所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天5至100mg。

72.根据权利要求70所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天5至50mg。

73.根据权利要求70所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天10至25mg。

74.根据权利要求70所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天5至15mg。

75.根据权利要求70所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天5至10mg。

76.根据权利要求70所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天100至300mg。

77.根据权利要求70所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天5mg。

78.根据权利要求70所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天10mg。

79.根据权利要求70所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天15mg。

80.根据权利要求70所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天25mg。

81.根据权利要求70所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天100mg。

82.根据权利要求70所述的方法,其中所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天300mg。

83.根据权利要求57所述的方法,其中所述obicetrapib的治疗有效量为每天5至10mg;所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天10至25mg;并且所述SGLT2抑制剂为恩格列净。

84.根据权利要求57所述的方法,其中所述obicetrapib的治疗有效量为每天5至10mg;所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天5至15mg;并且所述SGLT2抑制剂为艾托格列净。

85.根据权利要求57所述的方法,其中所述obicetrapib的治疗有效量为每天5至10mg;所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天5至10mg;并且所述SGLT2抑制剂为达格列净。

86.根据权利要求57所述的方法,其中所述obicetrapib的治疗有效量为每天5至10mg;所述SGLT2抑制剂的治疗有效量为每天100至300mg;并且所述SGLT2抑制剂为卡格列净。

Obicetrapib和SGLT2抑制剂组合

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年12月30日提交的美国临时专利第63/295,276号的权益和优先权,其公开内容通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] 2型糖尿病为日益流行的疾病。因高频率的并发症,2型糖尿病导致预期寿命显著缩短。2型糖尿病也会导致严重的发病。因为糖尿病相关的微血管并发症,2型糖尿病目前为工业世界中成人发作的目盲、肾衰竭及截肢的最常见起因。此外,2型糖尿病的存在与心血管疾病的风险增加2至5倍有关。

[0004] 现在,人们普遍认为血糖控制对II型糖尿病患者有所影响。当今糖尿病治疗的目标是实现并维持尽可能接近正常的血糖水平,以防止与血液中葡萄糖升高相关的长期微血管和大血管并发症。治疗II型糖尿病的口服治疗选择包括以下化合物:磺酰脲类、双胍类(二甲双胍)、噻唑烷二酮和α-葡萄糖苷酶抑制剂。每一类别的活性药物通常单独施用于患者。然而,尽管已知与磺酰脲类和噻唑烷酮治疗相关的体重增加的副作用,一旦单一治疗变得不充分,联合治疗是可行的。

[0005] 在漫长的病程后,大多数2型糖尿病患者的口服治疗最终会失败,并成为胰岛素依赖型,需要每日注射和每日多次血糖测量。

[0006] 因此,需要能够更好地治疗2型糖尿病并延缓2型糖尿病和类似代谢疾病进展为胰岛素依赖的替代疗法。

发明内容

[0007] 本公开提供了一种药物组合物,其包含obicetrapib或其药学上可接受的盐,以及SGTL2抑制剂或其药学上可接受的盐。还提供了包括上述成分的药物剂型。在一些实施方案中,所述剂型为固体剂型,例如片剂。本发明还提供了制备固定剂量的obicetrapib和SGTL2抑制剂的制剂的方法,以及使用该制剂治疗代谢障碍(例如2型糖尿病)的方法。本发明还提供了在患有或有可能患代谢障碍的受试者中治疗或预防代谢障碍的方法,其包括:施用包含obicetrapib或其药学上可接受的盐和SGTL2抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物或药物剂型。本发明还提供了在患有或有可能患代谢障碍的受试者中治疗或预防代谢障碍的方法,其包括:施用治疗有效量的obicetrapib或其药学上可接受的盐;和治疗有效量的至少一种SGLT2抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0008] 本公开的第一方面包括一种药物组合物,其包含:

[0009] a)治疗有效量的obicetrapib或其药学上可接受的盐;和

[0010] b)治疗有效量的至少一种SGLT2抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0011] 本公开的第二方面包括一种药物剂型,其包括一种药物组合物,其包含obicetrapib和SGLT2抑制剂(例如,如本文所述)。

[0012] 本公开的第三方面包括一种治疗或预防代谢障碍的方法,其包括向患有或有可能

患代谢障碍的受试者施用治疗有效量的药物组合物,其包含obicetrapib和SGLT2抑制剂(例如,如本文所述)。

[0013] 本公开的第四方面包括一种在患有或有可能患代谢障碍的受试者中治疗或预防代谢障碍的方法,其包括:施用治疗有效量的obicetrapib或其药学上可接受的盐;和治疗有效量的至少一种SGLT2抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0014] 在某些实施方案中,代谢障碍为1型糖尿病、2型糖尿病、糖耐量受损(IGT)、空腹血糖受损(IFG)、高血糖、餐后高血糖、肥胖或代谢综合征。

具体实施方式

[0015] 如上所概述,在一个方面,本公开提供了一种药物组合物,其包含obicetrapib或其药学上可接受的盐和SGTL2抑制剂或其药学上可接受的盐。还提供了包括上述成分的药物剂型。在一些实施方案中,所述剂型为固体剂型,例如片剂。本发明还提供了制备固定剂量组合的obicetrapib和SGTL2抑制剂的制剂的方法,以及使用该制剂治疗代谢障碍(例如2型糖尿病)的方法。本发明还提供了在患有或有可能患代谢障碍的受试者中治疗或预防代谢障碍的方法,其包括:施用治疗有效量的obicetrapib或其药学上可接受的盐;和治疗有效量的至少一种SGLT2抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0016] 下文更详细地描述了本公开的药物组合物。描述了obicetrapib活性化合物和SGLT2抑制剂。还描述了包括obcetrapib和SGTL2抑制剂的药物组合物,包含obcetrapib和SGLT2抑制剂的药物剂型,及其固定剂量制剂的方法。还描述了使用了本公开的药物组合物的方法。

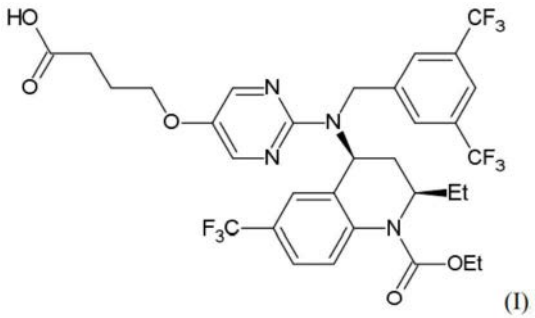
[0017] 4.1.药物组合物

[0018] 如上所概述,本公开提供了一种药物组合物,其包含obicetrapib或其药学上可接受的盐和SGTL2抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0019] 4.1.1.Obicetrapib化合物

[0020] 本文公开的药物组合物包括obicetrapib或其药学上可接受的盐。更具体而言,obicetrapib或(2R,4S)-4-{[3,5-双(三氟甲基)苄基]-[5-(3-羧基丙氧基)嘧啶-2-基]氨基}-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸乙酯是式(I)的胆固醇酯转运蛋白(CETP)抑制剂,其中Et代表乙基:

[0021]



(I)

[0022] 与其他已知的CETP抑制剂相比,仅需要相对低剂量的式(I)化合物即可达到接近完全的CETP抑制作用。通常,低至2.5mg的式(I)化合物的重复每日剂量(一天一次)已被证明足以达到接近完全的CETP抑制。这些剂量远低于用于其他CETP抑制剂的剂量。此外,临床研究还表明,式(I)化合物具有良好的耐受性,并且不会导致严重的副作用。

[0023] 抑制CETP可降低LDL-C并提高高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)水平。CETP是一种主要由肝脏和脂肪组织分泌的血浆蛋白。CETP介导胆固醇酯从HDL向含载脂蛋白B(Apo B)的颗粒(主要是LDL和极低密度脂蛋白VLDL)的转移,以交换甘油三酯,从而降低HDL中的胆固醇含量,使(V)LDL中的胆固醇含量增加。因此,假设抑制CETP可以将胆固醇酯保留在HDL-C中,并降低致动脉粥样化Apo B部分的胆固醇含量。

[0024] 在某些实施方案中,obicetrapib为药学上可接受的盐的形式。如本文所用,“药学上可接受的盐”包括保留活性药物的活性并可用于药物用途的任何盐。药学上可接受的盐还指通过施用酸、另一种盐或转化为酸或盐的前药而可以在体内形成的任何盐。可通过本领域技术人员熟知的方法制备所公开化合物的药学上可接受的盐。

[0025] 化合物(I)的药学上可接受的盐可以包括例如碱金属盐,例如锂、钠或钾盐;碱土金属盐,例如钙或镁盐;锌或铝盐;有机碱盐,例如铵、胆碱、二乙醇胺、赖氨酸、乙二胺、叔丁胺、叔辛胺、三(羟甲基)氨基甲烷、N-甲基葡糖胺、三乙醇胺或脱氢松香胺;无机酸盐,例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸或磷酸;有机酸盐,例如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸或甲苯磺酸;或衍生自酸性氨基酸(例如天冬氨酸或谷氨酸)的盐。

[0026] 此外,化合物(I)的药学上可接受的盐可包括例如式(I)化合物与烷基卤化物或苯烷基卤化物之间形成的季盐。

[0027] 此外,组合物可包含溶剂合物形式的obicetrapib,该溶剂合物包含药学上可接受的溶剂,例如水(“水合物”)、乙醇等。一般而言,为本公开之目的,溶剂化形式被认为等同于未溶剂化形式。

[0028] 在某些实施方案中,obicetrapib是钙盐。

[0029] Obcetrapib先前已被描述(参见,例如WO 2005/095409A2)。其可以通过其中所述的方法(参见,例如WO 2005/095409A2和美国专利第7,872,126和8,158,640号,实施例1和177-180),或通过WO 2007/116922A1和美国专利第8,084,611号中所述的方法,或通过WO 2016/024858和美国专利第10,112,904号中所述的方法制备,上述每一个文件的公开内容均通过引用整体并入本文。

[0030] Obcetrapib以治疗有效量存在于药物组合物中。就obicetrapib而言,“治疗有效量”指有效降低低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)的量。不受理论约束,据信低LDL-C降低了对胰腺β细胞的脂毒性。在一些实施方案中,obicetrapib的“治疗有效量”是当以一个或多个剂量施用于个体时,在联合治疗中(例如,如本文所述与SGLT2抑制剂组合),与个体在无联合治疗或联合治疗前的LDL-C水平相比,在受试者中有效降低LDL-C约5%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约80%、至少约90%或至少约95%的量。

[0031] 在一些实施方案中,药物组合物包含约1%至约25%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,组合物包含约1%至约20%w/w、或约1%至约15%w/w、或约1%至约10%w/w、或约5%至约15%w/w、或约5%至约12%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物组合物包含约1%w/w、约2%w/w、约3%w/w、约4%w/w、约5%w/w、约6%w/w、约7%w/w、约8%w/w、约9%w/w、约10%w/w、约11%w/w、约12%w/w、约13%w/w、约14%w/w或约15%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。

在一个具体实施方案中,药物组合物包含约5%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。在一个具体实施方案中,药物组合物包含约10%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。

[0032] 在一些实施方案中,药物组合物包含1%至25%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,组合物包含1%至20%w/w、或1%至15%w/w、或1%至10%w/w、或5%至15%w/w、或5%至12%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物组合物包含1%w/w、2%w/w、3%w/w、4%w/w、5%w/w、6%w/w、7%w/w、8%w/w、9%w/w、10%w/w、11%w/w、12%w/w、13%w/w、14%w/w或15%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。在一个具体实施方案中,药物组合物包含5%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。在一个具体实施方案中,药物组合物包含10%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。

[0033] 4.1.2.SGLT2抑制剂

[0034] 本文公开的药物组合物还包括SGTL2抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0035] 术语“SGLT2抑制剂”指对钠-葡萄糖转运体2(SGLT2),特别是人SGLT2具有抑制作用的化合物,特别是吡喃葡萄糖基-衍生物,即具有吡喃葡萄糖基部分的化合物。在一些实施方案中,SGLT2抑制剂的活性通过抑制试验来确定,例如,通过分别测量IC_{50}或EC_{50}值来确定无细胞系统中或用受试化合物处理后的细胞中的酶相对于对照的活性水平的试验。在某些实施方案中,SGLT2抑制剂的IC_{50}值(或EC_{50}值)为10μM或更小,例如3μM或更小、1μM或更小、500nM或更小、300nM或更小、100nM或更小、50nM或更小、30nM或更小、10nM或更小、5nM或更小、3nM或更小、1nM或更小,或者甚至更低。对人SGLT2的抑制作用可通过文献中已知的方法确定,特别是在申请WO 2005/092877或WO 2007/093610(第23/24页)中所述的方法,其通过引用整体并入本文。术语“SGLT2抑制剂”还包含其任何药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物,包括其各自的结晶形式。

[0036] 在某些实施方案中,SGLT2抑制剂选自卡格列净、达格列净、艾托格列净、恩格列净、贝格列净、托格列净、伊格列净、鲁格列净、瑞格列净、依碳酸瑞格列净、舍格列净、依碳酸舍格列净、atigliflozin和索格列净。

[0037] 在某些实施方案中,SGLT2抑制剂选自卡格列净、达格列净、艾托格列净、恩格列净、贝格列净、托格列净、伊格列净、鲁格列净、依碳酸瑞格列净、依碳酸舍格列净和索格列净。

[0038] 在某些实施方案中,SGLT2抑制剂选自卡格列净、达格列净、艾托格列净和恩格列净。

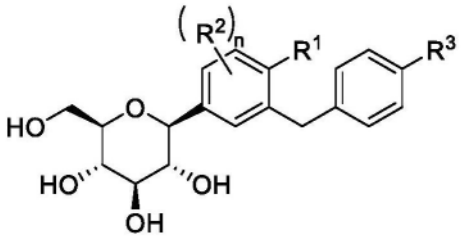
[0039] 在一些实施方案中,SGLT2抑制剂为恩格列净。

[0040] 在一些实施方案中,SGLT2抑制剂为达格列净。

[0041] 在一些实施方案中,SGLT2抑制剂为卡格列净。

[0042] 在一些实施方案中,SGLT2抑制剂为艾托格列净。

[0043] 在某些实施方案中,SGLT2抑制剂是式(II)的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物:

[0044] 

(II),

[0045] 或其水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，

[0046] 其中：

[0047] R^1是卤素(例如氯)、(C_{1-3})烷基或氰基；

[0048] 每个R^2独立地为H、(C_{1-3})烷基、(C_{1-3})烷氧基或羟基；

[0049] R^3是(C_{1-3})烷基、环烷基、炔基、(C_{1-3})烷氧基、(R)-四氢呋喃-3-基氧基或(S)-四氢呋喃-3-基氧基；和

[0050] n为0至3。

[0051] 在某些实施方案中，SGLT2抑制剂是任何前述SGLT2抑制剂的前药。

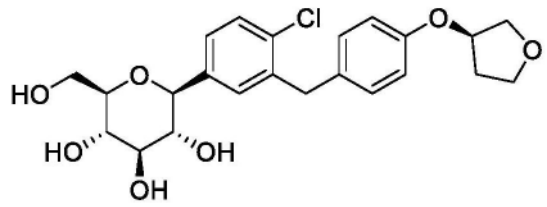
[0052] 在某些实施方案中，式(II)的SGLT2抑制剂及其合成方法描述于例如以下国际专利申请中：WO 2005/092877、WO 2006/117360、WO2006/117359、WO 2006/120208、WO 2006/064033、WO 2007/031548、WO 2007/093610、WO 2008/020011、WO 2008/055870，其公开内容通过引用整体并入本文。

[0053] 在式(II)的一些实施方案中，R^1是甲基。在一些情况下，R^1是卤素。在一些情况下，卤素是氯。在一些其他情况下，R^1是氰基。

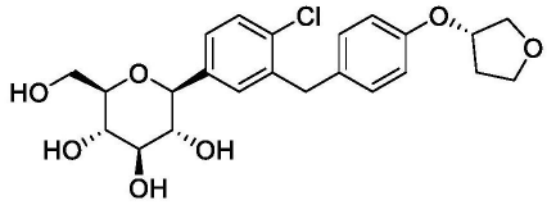
[0054] 在式(II)的一些实施方案中，每个R^2为H。在某些实施方案中，n为1，且R^2为甲基。在某些实施方案中，n为1，且R^2为甲氧基。在某些实施方案中，n为1，且R^2为羟基。

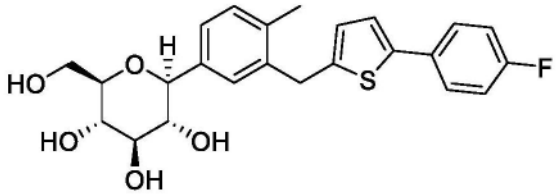
[0055] 在式(II)的某些实施方案中，R^3是乙基、环丙基、乙炔基、(R)-四氢呋喃-3-基氧基或(S)-四氢呋喃-3-基氧基。在一些情况下，R^3为环丙基、乙炔基、(R)-四氢呋喃-3-基氧基或(S)-四氢呋喃-3-基氧基。在一些情况下，R^3为乙炔基、(R)-四氢呋喃-3-基氧基或(S)-四氢呋喃-3-基氧基。

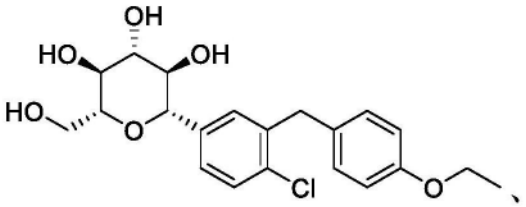
[0056] 在某些情况下，SGLT2抑制剂选自以下化合物中的任何一种：

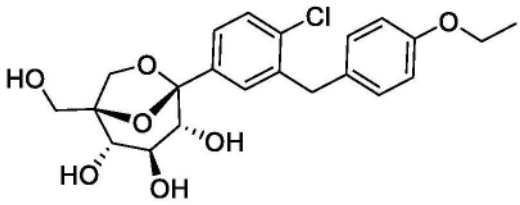


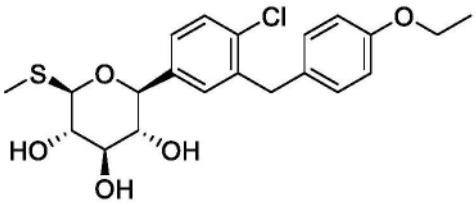
[0057]



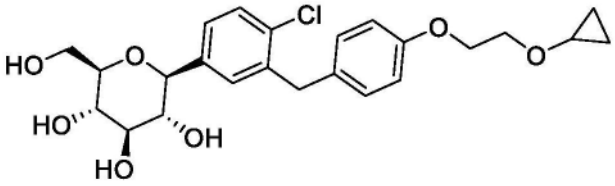


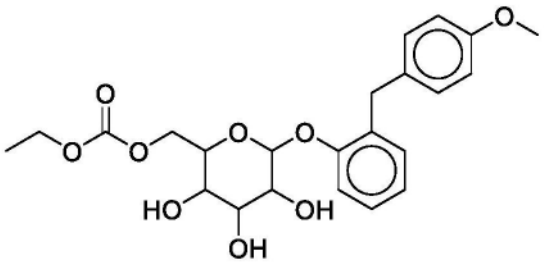


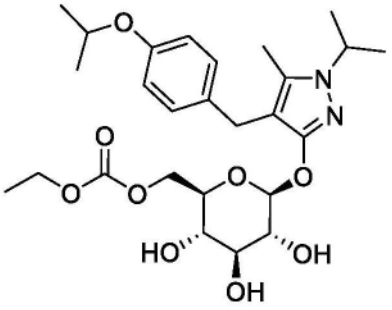


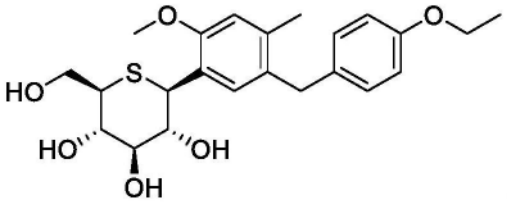


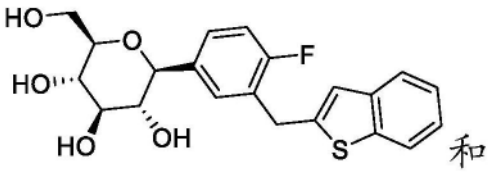
[0058]



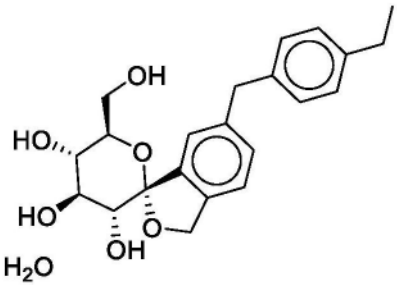








[0059] 和



[0060] 应当理解,上述列出的SGLT2抑制剂(包括式(II)的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物)的定义也包含其水合物、溶剂合物、多晶型物及其前药。本文中使用的术语“恩格列净”指恩格列净,包括其水合物、溶剂合物和结晶形式。在一个实施方案中,SGLT2抑制剂为如国际专利申请WO 2006/117360中所述的结晶形式,该申请通过引用整体并入本文。在某些实施方案中,SGLT2抑制剂为如国际专利申请WO 2006/117359中所述的结晶形式,该申请通过引用整体并入本文。在某些实施方案中,SGLT2抑制剂为如国际专利申请WO 2008/049923中所述的结晶形式,该申请通过引用整体并入本文。这些结晶形式具有良好的溶解性能,可以使SGLT2抑制剂具有良好的生物利用度。此外,结晶形式是物理化学稳定的,因此提供了药物组合物的良好保质期稳定性。

[0061] 本文中使用的术语“达格列净”指达格列净,包括其水合物、溶剂合物和结晶形式。例如,WO 03/099836中描述了该化合物及其合成方法。例如,专利申请WO 2008/116179和WO 2008/002824中描述了水合物、溶剂合物和结晶形式。

[0062] 本文中使用的术语“卡格列净”指卡格列净,包括其水合物、溶剂合物和结晶形式。例如,WO 2005/012326和WO 2009/035969中描述了该化合物及其合成方法。例如,专利申请WO 2008/069327中描述了某些水合物、溶剂合物和结晶形式。

[0063] 本文中使用的术语“atigliflozin”指atigliflozin,包括其水合物、溶剂合物和结晶形式。例如,WO 2004/007517中描述了该化合物及其合成方法。

[0064] 本文中使用的术语“伊格列净”指伊格列净,包括其水合物、溶剂合物和结晶形式。例如,WO 2004/080990、WO 2005/012326和WO 2007/114475中描述了该化合物及其合成方法。

[0065] 本文中使用的术语“托格列净”指托格列净,包括其水合物、溶剂合物和结晶形式。例如,WO 2007/140191和WO 2008/013280中描述了该化合物及其合成方法。

[0066] 本文中使用的术语“瑞格列净”指瑞格列净和瑞格列净的前药,特别是依碳酸瑞格列净,包括其水合物、溶剂合物和结晶形式。例如,专利申请EP 1213296和EP 1354888中描述了其合成方法。

[0067] 本文中使用的术语“舍格列净”指舍格列净和舍格列净的前药,特别是依碳酸舍格列净,包括其水合物、溶剂合物和结晶形式。例如,专利申请EP 1344780和EP 1489089中描述了其制造方法。

[0068] 上文引用的与特定SGLT2抑制剂相关的每一份前述文件的公开内容均通过引用整体并入本文。

[0069] 在一些实施方案中,药物组合物包含治疗有效量的SGLT2抑制剂(例如,如本文所述)。就SGLT2抑制剂而言,“治疗有效量”指有效抑制SGLT2和/或降低葡萄糖重吸收的量。不受理论约束,据信降低葡萄糖吸收会降低血糖水平,从而降低胰腺β细胞的葡萄糖毒性。在一些实施方案中,SGLT2抑制剂的“治疗有效量”是当以一个或多个剂量施用于个体时,在联合治疗(例如,如本文所述与obicetrapib组合)中,与无联合治疗的个体的葡萄糖重吸收水平相比,或者与联合治疗之前或之后的受试者的葡萄糖水平相比,在受试者中有效降低葡萄糖重吸收约5%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约80%、至少约90%或至少约95%的量。

[0070] 在一些实施方案中,药物组合物包含约1%至约75%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物组合物包含约1%至约50%w/w,或约1%至约40%w/w,约1%至约30%w/w,约1%至约20%,约1%至10%,或约5%至约15%w/w,或约10%至约25%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物组合物包含约5%w/w、约10%w/w、约15%w/w、约20%w/w、约25%w/w、约30%w/w、约35%w/w、约40%w/w、约45%w/w、约50%w/w、约55%w/w、约60%w/w、约65%w/w、约70%w/w、约75%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物组合物包含约5%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物组合物包含约10%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物组合物包含约15%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物组合物包含约25%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物组合物包含约50%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物组合物包含约75%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。

[0071] 在一些实施方案中,药物组合物包含1%至75%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物组合物包含1%至50%w/w,或1%至40%w/w,1%至30%w/w,1%至20%,1%至10%,或5%至15%w/w,或10%至25%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物组合物包含5%w/w、10%w/w、15%w/w、20%w/w、25%w/w、30%w/w、35%w/w、40%w/w、45%w/w、50%w/w、55%w/w、60%w/w、65%w/w、70%w/w、75%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物组合物包含5%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物组合物包含10%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物组合物包含15%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物组合物包含25%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物组合物包

含50％w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物组合物包含75％w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。

[0072] 4.1.3.另外的活性药物

[0073] 本文公开的药物组合物可任选地包含一种或多种另外的活性药物。在一些实施方案中,一种或多种另外的活性药物中的至少一种是抗糖尿病药物。在某些实施方案中,一种或多种另外的活性药物中的至少一种是选自双胍类、噻唑烷二酮类、磺酰脲类、格列奈类、α-葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素、DPP-4抑制剂和胰淀素类似物,包括前述药物的药学上可接受的盐的抗糖尿病药物。

[0074] 在一些实施方案中,根据本公开的obcetrapib、SGLT2抑制剂和一种或多种另外的活性药物的组合可以使obcetrapib或SGLT2的剂量降低。

[0075] 降低剂量可有益于在使用更高剂量的一种或多种活性成分的治疗中可能遭受副作用的患者。因此,根据本公开的药物组合物和方法相对于任何活性药物(例如,obicetrapib或SGLT2抑制剂)的相应单一治疗可表现出较少的副作用,从而使治疗更加可耐受并改善个体对治疗的依从性。

[0076] 在某些实施方案中,另外的活性药物是双胍类。双胍类的示例包括二甲双胍、苯乙双胍和丁双胍。在某些情况下,另外的活性药物为二甲双胍。本文中使用的术语“二甲双胍”指二甲双胍或其药学上可接受的盐,例如盐酸盐、二甲双胍(2:1)富马酸盐和二甲双胍(2:1)琥珀酸盐、氢溴酸盐、对氯苯氧乙酸盐或双羟萘酸盐,以及其他已知的单羧酸和二元羧酸的二甲双胍盐。在一个实施方案中,本文使用的二甲双胍是盐酸二甲双胍盐。

[0077] 在某些实施方案中,药物组合物包含1至50％w/w的盐酸二甲双胍盐,例如1至45％w/w、1至40％w/w、1至35％w/w、1至30％w/w、1至25％w/w、1至20％w/w、1至15％w/w、1至10％w/w或1至5％w/w的盐酸二甲双胍盐。

[0078] 在某些实施方案中,另外的活性药物是DPP-4抑制剂。DPP-4抑制剂的示例为利拉列汀、西他列汀、维格列汀、萨格列汀、地那列汀、阿格列汀、卡格列汀、美格列汀、度格列汀,包括其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物。在某些实施方案中,DPP-4抑制剂为利拉列汀。

[0079] 在某些实施方案中,药物组合物包含1至10％w/w的利拉列汀,例如1至9％w/w、1至8％w/w、1至7％w/w、1至6％w/w、1至5％w/w、2至5％w/w、2至4％w/w的利拉列汀或其盐、溶剂合物或水合物。在某些情况下,药物组合物包含2.5％w/w的利拉列汀或其盐、溶剂合物或水合物。在某些情况下,药物组合物包含5％w/w的利拉列汀或其盐、溶剂合物或水合物。

[0080] 在某些实施方案中,另外的活性药物是噻唑烷二酮。噻唑烷二酮(TZD)的例子包括吡格列酮和罗格列酮。本文使用的术语“吡格列酮”指吡格列酮,包括其对映异构体、其混合物和其外消旋体,或其药学上可接受的盐,例如盐酸盐。本文使用的术语“罗格列酮”指罗格列酮,包括其对映异构体、其混合物和其外消旋体,或其药学上可接受的盐,例如马来酸盐。

[0081] 在某些实施方案中,另外的活性药物是磺酰脲。磺酰脲类药物的示例为格列本脲(glibenclamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列喹酮(gliquidone)、格列波脲(glibornuride)、格列本脲(glyburide)、格列派特(glisoxepide)及格列齐特(gliclazide)。在某些情况下,磺酰脲选自甲苯磺丁脲、格列喹酮、格列本脲、格列吡嗪和格列美脲。在某些情况下,磺酰脲选自格列本脲、格列

吡嗪和格列美脲。本文使用的组“格列本脲”、“格列美脲”、“格列喹酮”、“格列波脲”、“格列齐特”、“格列派特”、“甲苯磺丁脲”和“格列吡嗪”的各术语均指各自的活性药物或其药学上可接受的盐。

[0082] 在某些实施方案中,另外的活性药物是格列奈类。格列奈类的示例为那格列奈(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide)及米格列奈(mitiglinide)。本文使用的术语“那格列奈”指那格列奈,包括其对映异构体、其混合物及其外消旋体或其药学上可接受的盐和酯。本文中使用的术语“瑞格列奈”指瑞格列奈,包括其对映异构体、其混合物及其外消旋体或其药学上可接受的盐和酯。

[0083] 在某些实施方案中,另外的活性药物是α-葡萄糖苷酶的抑制剂。α-葡萄糖苷酶抑制剂的示例为阿卡波糖(acarbose)、伏格列波糖(voglibose)及米格列醇(miglitol)。本文使用的组“阿卡波糖”、“伏格列波糖”和“米格列醇”的各术语均指各自的活性药物或其药学上可接受的盐。

[0084] 在某些实施方案中,另外的活性药物是胰淀素类似物。胰淀素类似物的示例为普兰林肽(pramlintide),包括其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物。例如,普兰林肽乙酸盐,以商品名Symlin销售。

[0085] 因此,根据另一个实施方案,本文公开的药物组合物包括obicetrapib、SGLT2抑制剂和一种或多种其他抗糖尿病药物的组合。在某些实施方案中,其他抗糖尿病药物为二甲双胍、利拉列汀或其组合。

[0086] 4.1.4.赋形剂

[0087] 根据本公开提供的药物组合物可以口服给药。因此,在某些实施方案中,本公开提供药物组合物,其包含如本文所述的obicetrapib和SGLT2抑制剂,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,包括但不限于惰性固体稀释剂和填充剂、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透增强剂、增溶剂、表面活性剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂、助流剂、佐剂及其组合。这种组合物以制药领域众所周知的方式制备(参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Remington:The Science and Practice of Pharmacy,23rd Edition,ISBN-13:978-0128200070);和Modern Pharmaceutics,Marcel Dekker,Inc.,4th Ed.(G.S.Banker&C.T.Rhodes,Eds.))。

[0088] 药物组合物可以以固定剂量组合口服给药。可以通过胶囊、片剂等给药。在一个实施方案中,obicetrapib和SGLT2抑制剂组合为片剂形式。在另一个实施方案中,片剂为压缩片剂。在制备包含本文所述固体的药物组合物时,活性成分通常被赋形剂稀释和/或被包裹在载体内,该载体可以是胶囊、片剂、小袋或其他容器的形式。当赋形剂用作稀释剂时,其可以是固体、半固体或液体材料(如上所述)的形式,作为活性成分的载剂、载体或介质。

[0089] 药物组合物可配制成速释或缓释制剂。“缓释制剂”是设计用于在较长时间内在体内缓慢释放治疗药物的制剂,而“速释制剂”是设计用于在较短时间内在体内快速释放治疗药物的制剂。在某些情况下,速释制剂可被包衣,使得治疗药物仅在到达体内期望靶标(例如胃)时才被释放。在一个具体实施方案中,药物组合物被配制成缓释制剂。

[0090] 药物组合物还可以包含药物赋形剂,例如稀释剂、粘合剂、填充剂、助流剂、崩解剂、润滑剂、增溶剂及其组合。本文描述了合适的赋形剂的一些示例。当药物组合物被配制成片剂时,片剂可以不包衣,或者可以通过已知技术(包括微囊化)进行包衣,以延迟在胃肠

道中的分解和吸收,从而提供更长时间的持续作用。例如,可以单独使用或与蜡一起使用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0091] 在一些实施方案中,药物组合物包含选自磷酸二钙、纤维素、微晶纤维素、可压缩糖、磷酸氢钙二水合物、乳糖、乳糖一水合物、甘露糖醇、磷酸三钙及其组合的稀释剂。在某些情况下,稀释剂包含微晶纤维素。在某些情况下,稀释剂包含甘露糖醇。在某些情况下,稀释剂包含无水乳糖或乳糖一水合物。

[0092] 在一些实施方案中,药物组合物包含控释基质。在某些情况下,稀释剂为聚氧化乙烯和羟丙甲纤维素。

[0093] 在其他实施方案中,药物组合物包含量为约1至约100%w/w、或约1至约80%w/w、或约1%至约75%w/w、或约5至约75%w/w、或约10至约70%w/w、或约15至约70%w/w的微晶纤维素。在具体实施方案中,微晶纤维素以约5%、或约10%、或约15%、或约20%、或约25%、或约30%、或约35%、或约40%、或约45%、或约50%、或约55%、或约60%、或约65%、或约70%、或约75%w/w的量存在。在另一个具体实施方案中,微晶纤维素的量为约60%w/w。在另一个具体实施方案中,微晶纤维素的量为约65%w/w。

[0094] 在其他实施方案中,药物组合物包含量为1至100%w/w、或1至80%w/w、或1至75%w/w、或5至75%w/w、或10至70%w/w、或15至70%w/w的微晶纤维素。在具体实施方案中,微晶纤维素以5%、或10%、或15%、或20%、或25%、或30%、或35%、或40%、或45%、或50%、或55%、或60%、或65%、或70%、或75%w/w的量存在。在另一个具体实施方案中,微晶纤维素的量为60%w/w。在另一个具体实施方案中,微晶纤维素的量为65%w/w。

[0095] 在更进一步的实施方案中,药物组合物包含量为约1至约40%w/w、或约1至约35%w/w、或约1%至约25%w/w、或约5至约35%w/w、或约10至约30%w/w、或约15至约25%w/w的甘露糖醇。在具体实施方案中,甘露糖醇以约5%,或约20%,或约15%,或约30%,或约22%,或约23%,或约24%,或约25%w/w的量存在。在另一个具体实施方案中,微晶纤维素的量为约20%w/w。

[0096] 在更进一步的实施方案中,药物组合物包含量为1至40%w/w、或1至35%w/w、或1至25%w/w、或5至35%w/w、或10至30%w/w、或15至25%w/w的甘露糖醇。在具体实施方案中,甘露糖醇以5%、或20%、或15%、或30%、或22%、或23%、或24%、或25%w/w的量存在。在另一个具体实施方案中,微晶纤维素的量为20%w/w。

[0097] 在一些实施方案中,药物组合物包含选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、改良玉米淀粉、预胶化淀粉、羟基乙酸淀粉钠及其组合的崩解剂。

[0098] 在某些实施方案中,药物组合物包含量为约1至约20%w/w、或约1至约15%w/w、或约1至约10%w/w、或约1至约8%w/w、或约2至约8%w/w的羟基乙酸淀粉钠。在具体实施方案中,交联羧甲基纤维素钠以约1%、或约3%、或约4%、或约5%、或约6%、或约7%,或约10%w/w的量存在。在另一个具体实施方案中,交联羧甲基纤维素钠的量为约5%w/w。

[0099] 在某些实施方案中,药物组合物包含量为1至20%w/w、或1至15%w/w、或1至10%w/w、或1至8%w/w、或2至8%w/w的羟基乙酸淀粉钠。在具体实施方案中,交联羧甲基纤维素钠以1%、或3%、或4%、或5%、或6%、或7%、或10%的量存在。在另一个具体实施方案中,交联羧甲基纤维素钠的量为5%w/w。

[0100] 在一些实施方案中,药物组合物包含选自胶态二氧化硅、滑石及其组合的助流剂。

[0101] 在其他实施方案中,药物组合物包含量为约0.1至约5%w/w,或约0.1至约4.5%w/w,或约0.1至约4%w/w,或约0.5至约5.0%w/w,或约0.5至约3%w/w,或约0.5至约2%w/w,或约0.5至约1.5%w/w的胶态二氧化硅。在具体实施方案中,胶态二氧化硅以约0.1%w/w、0.5%w/w、0.75%w/w、0.95%w/w、1.0%w/w或1.2%w/w的量存在。在另一个具体实施方案中,胶态二氧化硅以约1%w/w的量存在。

[0102] 在其他实施方案中,药物组合物包含量为0.1至5%w/w、或0.1至4.5%w/w、或0.1至4%w/w、或0.5至5.0%w/w、或0.5至3%w/w、或0.5至2%w/w、或0.5至1.5%w/w的胶态二氧化硅。在具体实施方案中,胶态二氧化硅以0.1%w/w、0.5%w/w、0.75%w/w、0.95%w/w、1.0%w/w或1.2%w/w的量存在。在另一个具体实施方案中,胶态二氧化硅以1%w/w的量存在。

[0103] 在一些实施方案中,药物组合物包含选自硬脂酸钙、硬脂酸镁、聚乙二醇、硬脂富马酸钠、硬脂酸及其组合的润滑剂。

[0104] 在其他实施方案中,药物组合物包含量为约0.1至约3%w/w、或约0.1至约2.5%w/w、或约0.5至约3%w/w、或约0.5至约2.5%w/w、或约0.5至约2%w/w、或约1至约3%w/w、或约1至约2%w/w的硬脂酸镁。在具体实施方案中,硬脂酸镁以约0.1%,或约0.5%,或约0.7%,或约0.9%,或约1.0%,或约1.2%w/w的量存在。在另一个具体实施方案中,硬脂酸镁以约1%w/w的量存在。

[0105] 在其他实施方案中,药物组合物包含量为0.1至3%w/w、或0.1至2.5%w/w、或0.5至3%w/w、或0.5至2.5%w/w、或0.5至2%w/w、或1至3%w/w、或1至2%w/w的硬脂酸镁。在具体实施方案中,硬脂酸镁以0.1%,或0.5%,或0.7%,或0.9%,或1.0%,或1.2%w/w的量存在。在另一个具体实施方案中,硬脂酸镁以1%w/w的量存在。

[0106] 在一个实施方案中,药物组合物包含a)约1至约10%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物,和b)约5至约20%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,组合物包含a)约5%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物,和b)约5-20%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在另一个实施方案中,组合物包含a)约10%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物,和b)约5-25%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在更进一步的相关实施方案中,组合物进一步包含a)约40%至约65%w/w的微晶纤维素,b)约5%至约23%w/w的甘露糖醇,c)约1%至约10%w/w的羟基乙酸淀粉钠,d)约0.5%至约3%w/w的胶态二氧化硅,和e)约0.1%至约3%w/w的硬脂酸镁。在另一实施方案中,组合物包含a)约10%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物,和b)约5-25%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物,c)约40至约65%w/w的微晶纤维素,d)约5至约23%w/w的甘露糖醇,e)约1至约10%w/w的羟基乙酸淀粉钠,f)约0.5至约3%w/w的胶态二氧化硅,和g)约0.1至约3%w/w的硬脂酸镁。

[0107] 在一个实施方案中,药物组合物包含a)1至10%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物,和b)5至20%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,组合物包含a)5%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物,和b)5-20%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在另一实施方案中,组合物包含a)10%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物,和b)5-25%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在更进一步的相关实施方案中,组合物进一步包含a)40至65%w/w的微晶纤维

素,b)5至23%w/w的甘露糖醇,c)1至10%w/w的羟基乙酸淀粉钠,d)0.5至3%w/w的胶态二氧化硅,和e)0.1至3%w/w的硬脂酸镁。在另一实施方案中,组合物包含a)10%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物,和b)5-25%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物,c)40至65%w/w的微晶纤维素,d)5至23%w/w的甘露糖醇,e)1-10%w/w的羟基乙酸淀粉钠,f)0.5至3%w/w的胶态二氧化硅,和g)0.1至3%w/w的硬脂酸镁。

[0108] 在某些实施方案中,药物组合物包含:

[0109]

	量(%按重量计)
Obicetrapib	1-10
SGTL2抑制剂	4-75
一种或多种稀释剂	5-85
一种或多种崩解剂	1-15
一种或多种另外的添加剂	直到100%

[0110] 在某些实施方案中,药物组合物包含:

[0111]

	量(%按重量计)
Obicetrapib	3-10
SGTL2抑制剂	7-20
一种或多种稀释剂	65-85
一种或多种崩解剂	1-5
一种或多种另外的添加剂	直到100%

[0112] 在某些实施方案中,SGLT2抑制剂为恩格列净,其量为7-9%w/w或18-20%w/w;并且obicetrapib的量为3.5-5%w/w或7-10%w/w。

[0113] 在某些实施方案中,药物组合物包含:

[0114]

	量(%按重量计)
Obicetrapib	4-10
SGTL2抑制剂	4-10
一种或多种稀释剂	65-85
一种或多种崩解剂	1-5
一种或多种另外的添加剂	直到100%

[0115] 在某些实施方案中,SGLT2抑制剂为达格列净,其量为4-5%w/w或8-10%w/w;并且obicetrapib的量为4-5%w/w或8-10%w/w。

[0116] 在某些实施方案中,药物组合物包含:

[0117]

	量(%按重量计)
Obicetrapib	4-10
SGTL2抑制剂	4-15
一种或多种稀释剂	70-85
一种或多种崩解剂	1-5
一种或多种另外的添加剂	直到100%

[0118] 在某些实施方案中,SGLT2抑制剂为艾托格列净,其用量为4-5%w/w或11-13%w/

w;并且obicetrapib的量为4-5%w/w或8-10%w/w。

[0119] 在某些实施方案中,药物组合物包含:

[0120]

	量(%按重量计)

[0121]

Obicetrapib	1-5
SGTL2 抑制剂	40-75
一种或多种稀释剂	20-45
一种或多种崩解剂	1-5
一种或多种另外的添加剂	直到 100%

[0122] 在某些实施方案中,SGLT2抑制剂为卡格列净,其量为45-50%w/w或70-75%w/w;并且obicetrapib的量为1-3%w/w或3-5%w/w。

[0123] 本文所述的药物组合物可与作为组合物中两种唯一的药物活性成分的obicetrapib和SGLT2抑制剂一起配制,或可与其他活性成分(例如,如本文所述)组合。

[0124] 在某些实施方案中,药物组合物被配制成一种或多种合适的药物制剂,例如溶液、悬浮液、粉末、缓释制剂或用于胃肠外给药的无菌溶液或悬浮液中的酏剂,或作为透皮贴剂制剂和干粉吸入剂。

[0125] 在本文提供的组合物中,本文所述的obicetrapib和SGLT2抑制剂可与合适的药物载体混合。组合物中每一种活性成分的浓度可以例如在给药后有效递送治疗、预防或改善本文所述疾病或病症或其症状的量。

[0126] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物被配制用于单剂量给药。为了配制组合物,将每种活性物质的重量分数以有效浓度溶解、悬浮、分散或以其他方式混合在选定的载体中,从而缓解、预防治疗的病症或改善一种或多种症状。

[0127] 在本文提供的药物组合物中,obcetrapib和SGLT2抑制剂的浓度将取决于例如化合物的物理化学特性、给药时间表和给药量以及本领域技术人员已知的其他因素。例如,如果组合物包含obcetrapib的盐,则需要考虑游离碱和盐形式之间的分子量差异来调整所述盐的给药量和/或加入到药物组合物(即药物剂型)中的量。例如,在授权药品(其包括也可以以游离碱形式使用的活性化合物的盐形式)的标签和/或产品信息中表达剂量时,通常的做法是规定游离碱的剂量与所用盐的剂量相等。

[0128] 本文所述的药物组合物以单位剂型(例如含有适当量的化合物或其药学上可接受的衍生物的无菌胃肠外(例如,静脉内)溶液或悬浮液)施用于受试者,例如人或动物(例如,哺乳动物)。还提供了用于以单位剂型施用于人和动物的药物组合物,其包括含有适当量的其缀合物或药学上可接受的衍生物的口服或鼻用溶液或悬浮液以及油-水乳剂。在某些实施方案中,缀合物以单位剂型或多剂型进行配制和给药。本文中使用的单位剂型指适用于人或动物(例如哺乳动物)受试者并单独包装的物理上不连续的单位,如本领域已知的。每一单位剂量包含足以产生所需治疗效果的预定量的obicetrapib和SGLT2抑制剂,以及所需的药物载体、载剂或稀释剂。单位剂型的示例包括安瓿和注射器以及单独包装的片剂。单位剂型可按其分数或倍数给药。多剂型是包装在单个容器中的多个相同的单位剂型,以隔离的单位剂型给药。多剂型的示例包括小瓶、胶囊瓶或瓶。因此,在特定方面,多剂型是包装中

未隔离的单位剂量的倍数。

[0129] 在某些实施方案中,本文所述的obicetrapib和SGLT2抑制剂在液体药物制剂中。液体药学上可施用的制剂可以例如通过将活性化合物和任选的药用佐剂溶解、分散或以其他方式混合在载体(例如水、盐水、右旋葡萄糖水溶液、甘油、乙二醇等)中,从而形成溶液或悬浮液而制备。在某些实施方案中,本文提供的待给药的药物组合物还可包含少量无毒的辅助物质,例如湿润剂、乳化剂、增溶剂和pH缓冲剂等。

[0130] 制备这种剂型的实际方法为本领域技术人员所知或显而易见;例如,参见,例如,Remington:The Science and Practice ofPharmacy(Remington:The Science and Practice of Pharmacy,23rd Edition,ISBN-13:978-0128200070)。可以制备包含本文所公开范围内的obicetrapib和SGLT2抑制剂,其余由无毒载体组成的剂型或组合物。

[0131] 在某些实施方案中,胃肠外给药的特点是注射,皮下注射、肌肉注射或静脉注射也在此考虑之列。注射剂可以以常规形式制备,既可以是液体溶液或悬浮剂,也可以是适于注射前在液体中的溶液或悬浮剂的固体形式,或者作为乳剂。注射剂、溶液和乳剂还含有一种或多种赋形剂。合适的赋形剂为例如水、盐水、右旋葡萄糖、甘油或乙醇。其他给药途径可包括肠内给药、脑内给药、鼻内给药、动脉内给药、心内给药、骨内输液、鞘内给药和腹膜内给药。

[0132] 胃肠外给药的制剂包括随时可注射的无菌溶液、随时可在使用前与溶剂混合的无菌干燥可溶产品(例如冷冻干燥粉末)(包括皮下注射用片)、随时可注射的无菌悬浮液、随时可在使用前与载剂组合的无菌干燥不溶产品和无菌乳剂。溶液可以是水性或非水性的。

[0133] 如果通过静脉给药,合适的载体包括生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)以及含有增稠剂和增溶剂(例如葡萄糖、聚乙二醇和聚丙二醇及其混合物)的溶液。

[0134] 用于胃肠外制剂的药学上可接受的载体包括水性载剂、非水性载剂、抗微生物剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、乳化剂、隔离剂或螯合剂以及其他药学上可接受的物质。

[0135] 药物载体还包括用于水混溶性载剂的乙醇、聚乙二醇和丙二醇;和用于pH调节的氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸。

[0136] 在某些实施方案中,包含本文所述组合的无菌水溶液的静脉内或动脉内输液是有效的给药方式。另一个实施方案是在必要时注射含有本文所述缀合物的无菌水性或油性溶液或悬浮液,以产生所需的药理作用。

[0137] 在某些实施方案中,药物制剂是冷冻干燥的粉末,其可以被重构,作为溶液、乳剂和其他混合物给药。它们也可以被重构并配制成固体或凝胶。

[0138] 通过将本文提供的化合物溶解在合适的溶剂中来制备冻干粉。在一些实施方案中,冷冻干燥粉末是无菌的。合适的溶剂可包含提高粉末稳定性的赋形剂或由粉末制备的粉末或重组溶液的其他药物成分。可使用的赋形剂包括但不限于右旋葡萄糖、山梨醇、果糖、玉米糖浆、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他合适的试剂。合适的溶剂还可以包含缓冲液,例如柠檬酸盐、磷酸纳或磷酸钾或本领域技术人员已知的其他缓冲液,在某些实施方案中,约为中性pH。随后对溶液进行无菌过滤,然后在本领域技术人员已知的标准条件下冷冻干燥,提供了制剂的一个示例。在某些实施方案中,所得溶液将被分配到小瓶中进行冷冻干燥。冷冻干燥的粉末可以在适当的条件下储存,例如在约4℃至室温下。

[0139] 用注射用水重构该冷冻干燥粉末,提供了一种用于肠胃外给药的制剂。为了重构,将冷冻干燥粉末加入到无菌水中或其他合适的载体中。

[0140] 在某些实施方案中,药物组合物被配制成固体剂型,例如片剂或胶囊(例如,如下文所述)。

[0141] 4.2.药物剂型

[0142] 如上所述,本公开提供了包含本文所述药物组合物的药物剂型。本公开提供了包含本文所述药物组合物或剂型的片剂、丸剂等。本公开的片剂或丸剂可被包衣以提供具有延长作用的优点的剂型或以保护其免受胃的酸性条件的影响。片剂也可按前述方式配制成速释制剂。在某些实施方案中,片剂包含薄膜包衣。薄膜包衣可用于限制光解降解。通过常规筛选商业上可获得的制剂来选择合适的薄膜包衣。在一个实施方案中,薄膜包衣是基于羟丙甲纤维素的包衣。在某些实施方案中,包衣占片剂组合物总重量的2-5%,并包含成膜剂、增塑剂、助流剂和任选的一种或多种染料。在某些情况下,包衣占总片剂组合物的3%。示例性薄膜包衣组合物可包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乳糖一水合物、二氧化钛和甘油三酯1,2,3-三乙酰氧基丙烷(三乙酸甘油酯)。在某些情况下,薄膜包衣组合物可包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙二醇(PEG)、滑石、二氧化钛和任选的铁氧化物,包括氧化铁红和/或氧化铁黄。

[0143] 片剂可配制成单层或双层片剂。通常,单分子层片剂包含在单一均匀层中共同混合的活性成分(即,obicetrapib和SGLT2抑制剂)。为了制备单层片剂,示例性方法包括直接压制、湿法制粒和干法制粒。直接压片工艺采用两个主要工艺步骤:将活性成分与赋形剂混合,并压制成品片剂。

[0144] 在一个实施方案中,本公开提供了用于制备本发明药物剂型的湿法制粒方法,其中所述方法包括以下步骤:

[0145] (1)在混合器中预混合活性成分和包括粘合剂在内的大部分赋形剂,以获得预混合物;

[0146] (2)通过加入制粒液体(例如纯水)使步骤(1)的预混合物颗粒化;

[0147] (3)将步骤(2)的颗粒在流化床干燥器或干燥箱中干燥;

[0148] (4)可选地对步骤(3)的干燥颗粒进行干筛分;

[0149] (5)将步骤(4)的干燥颗粒与剩余的赋形剂(例如助流剂和润滑剂)在混合器中混合,以得到最终混合物;

[0150] (6)将步骤(5)的最终混合物在合适的压片机上压制成片剂,以产生片芯;

[0151] (7)可选地,用非功能性包衣对步骤(6)的片芯进行薄膜包衣。

[0152] 在某些实施方案中,本发明提供了可通过湿法制粒工艺获得的药物剂型(例如,如本文所述)。

[0153] 在另一个实施方案中,本公开提供了用于制备本发明药物剂型的直接压片方法,其中所述方法包括以下步骤:

[0154] (1)在混合器中预混合活性成分和大部分赋形剂,以获得预混合物;

[0155] (2)可选地通过筛网对预混合物进行干筛分,以分离粘性颗粒并提高含量均匀性;

[0156] (3)在混合器中混合步骤(1)或(2)的预混合物,可选地通过向混合物中加入剩余的赋形剂并继续混合;

[0157] (4)将步骤(3)的最终混合物在合适的压片机上压制成片剂,以产生片芯;

[0158] (5)可选地,用非功能性包衣对步骤(4)的片芯进行薄膜包衣。

[0159] 在某些实施方案中,本发明提供了可通过直接压片方法获得的药物剂型(例如,如本文所述)。

[0160] 在另一个实施方案中,本公开提供了用于制备本发明药物剂型的干法制粒方法,其中所述方法包括以下步骤:

[0161] (1)在混合器中混合活性成分与全部或部分赋形剂;

[0162] (2)在合适的碾压机上压实步骤(1)的混合物;

[0163] (3)通过适当的研磨或筛分步骤将步骤(2)中获得的带状物还原成颗粒,优选小颗粒;

[0164] (4)任选地在混合器中混合步骤(3)的颗粒与剩余的赋形剂,以获得最终混合物;

[0165] (5)将步骤(3)的颗粒或步骤(4)的最终混合物在合适的压片机上压制成片剂,以产生片芯;

[0166] (6)可选地,用非功能性包衣对步骤(5)的片芯进行薄膜包衣。

[0167] 在某些实施方案中,本发明提供了可通过干法制粒方法获得的药物剂型(例如,如本文所述)。

[0168] 双层片剂在单独的层中包含活性成分(即obcetrapib和SGLT2抑制剂),并且可以通过制备包含赋形剂和一种活性成分(即obcetrapib)的混合物并制备包含第二活性成分(即SGLT2抑制剂)和赋形剂的单独混合物来制备。然后可以预压缩一种混合物,然后可以将第二混合物添加到第一预压缩混合物的顶部。所得片剂包含两个独立的层,每一层包含不同的活性成分。

[0169] 在某些实施方案中,药物剂型包含治疗有效量的obcetrapib(例如,如本文针对obcetrapib所述)。

[0170] 在某些实施方案中,药物剂型包含约1%至约25%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物剂型包含约1%至约20%w/w、或约1%至约15%w/w、或约1%至约10%w/w、或约5%至约15%w/w、或约5%至约12%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物剂型包含约1%w/w、约2%w/w、约3%w/w、约4%w/w、约5%w/w、约6%w/w、约7%w/w、约8%w/w、约9%w/w、约10%w/w、约11%w/w、约12%w/w、约13%w/w、约14%w/w或约15%w/w的obicetrapib。在具体实施方案中,药物剂型包含约3-5%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含约7-10%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。

[0171] 在某些实施方案中,药物剂型包含1%至25%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物剂型包含1%至20%w/w、或1%至15%w/w、或1%至10%w/w、或5%至15%w/w、或5%至12%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物剂型包含1%w/w、2%w/w、3%w/w、4%w/w、5%w/w、6%w/w、7%w/w、8%w/w、9%w/w、10%w/w、11%w/w、12%w/w、13%w/w、14%w/w或15%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。在一个具体实施方案中,药物剂型包含3-5%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。在一个具体实施方案中,药物剂型包含7-10%w/w的obicetrapib或其盐、溶剂合物或水合物。

[0172] 在一些实施方案中,药物剂型包含约1mg至约25mg的obicetrapib,或其同等剂量的盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物剂型包含约1mg至约20mg的obcetrapib,或约1mg至约15mg的obcetrapib,或约1mg至约10mg的obcetrapib,或约5mg至约15mg的obcetrapib,或约5mg至约12mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物剂型包含约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg或约15mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含约5mg的obcetrapib或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含约10mg的obcetrapib或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物。在另一实施方案中,药物剂型包含5mg作为钙盐的obicetrapib。在具体实施方案中,药物剂型包含10mg作为钙盐的obicetrapib。

[0173] 在一些实施方案中,药物剂型包含1mg至25mg的obcetrapib或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物剂型包含1mg至20mg的obcetrapib,或1mg至15mg的obcetrapib,或1mg至10mg的obcetrapib,或5mg至15mg的obcetrapib,或5mg至12mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物剂型包含1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg或15mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含5mg的obcetrapib或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含10mg的obcetrapib或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物。在另一实施方案中,药物剂型包含5mg作为钙盐的obicetrapib。在具体实施方案中,药物剂型包含10mg作为钙盐的obicetrapib。

[0174] 在某些实施方案中,药物剂型包含治疗有效量的SGLT2抑制剂(例如,如本文针对受试SGLT2抑制剂所述)。

[0175] 在一些实施方案中,药物剂型包含约1%至约75%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物剂型包含约1%至约40%w/w、或约1%至约30%w/w、约1%至约20%w/w、约1%至约10%、或约5%至约15%w/w、或约10%至约25%w/w、或约45%至约75%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物剂型包含约5%w/w、约10%w/w、约15%w/w、约20%w/w、约25%w/w、约30%w/w、约35%w/w、约40%w/w、约45%w/w、约50%w/w、约55%w/w、约60%w/w、约65%w/w、约70%w/w或约75%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含约5%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含约10%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含约15%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含约25%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含约50%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含约75%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。

[0176] 在一些实施方案中,药物剂型包含1%至75%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物剂型包含1%至40%w/w,或1%至30%w/w,1%至20%w/w,1%至10%,或5%至15%w/w,或10%至25%w/w,或45%至75%w/w的SGLT2抑制剂或其

盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物剂型包含5%w/w、10%w/w、15%w/w、20%w/w、25%w/w、30%w/w、35%w/w、40%w/w、45%w/w、50%w/w、55%w/w、60%w/w、65%w/w、70%w/w或75%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含5%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含10%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含15%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含25%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含50%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含75%w/w的SGLT2抑制剂或其盐、溶剂合物或水合物。

[0177] 在一些实施方案中,药物剂型包含约1mg至约300mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物剂型包含约5mg至约100mg的SGLT2抑制剂,或约5mg至约50mg的SGLT2抑制剂,或约10mg至约25mg的SGLT2抑制剂,或约5mg至约15mg的SGLT2抑制剂,或约5mg至约10mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物组合物包含约100mg、约300mg、约150mg至250mg或约100mg至200mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在某些实施方案中,药物剂型包含约5mg、约7mg、约8mg、约10mg、约12mg、约15mg、约18mg、约20mg、约22mg、约25mg、约30mg、约40mg或约50mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含约5mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含约10mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含约15mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含约25mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含约100mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含约300mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在某些实施方案中,任何上述量均为SGLT2抑制剂的游离自由碱形式,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在某些实施方案中,量为SGLT2抑制剂的盐形式,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。

[0178] 在一些实施方案中,药物剂型包含1mg至300mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物剂型包含5mg至100mg的SGLT2抑制剂,或5mg至50mg的SGLT2抑制剂,或10mg至25mg的SGLT2抑制剂,或5mg至15mg的SGLT2抑制剂,或5mg至10mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在其他实施方案中,药物组合物包含100mg、300mg、150mg至250mg或100mg至200mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在某些实施方案中,药物剂型包含5mg、7mg、8mg、10mg、12mg、15mg、18mg、20mg、22mg、25mg、30mg、40mg或50mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含5mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含10mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含15mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合

物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含25mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含100mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在具体实施方案中,药物剂型包含300mg的SGLT2抑制剂或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在某些实施方案中,任何上述量均为SGLT2抑制剂的游离碱形式,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在某些实施方案中,所述量为SGLT2抑制剂的盐形式,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。

[0179] 在一个实施方案中,药物剂型包含a)约5mg至约10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约10mg至约25mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在一个相关实施方案中,剂型包含a)约5mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约10mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,剂型包含a)约5mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约25mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在另一个实施方案中,片剂包含a)约10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约10mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,剂型包含a)约10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约25mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在某些实施方案中,SGLT2抑制剂为恩格列净。

[0180] 在一个实施方案中,药物剂型包含a)5mg至10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)10mg至25mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,剂型包含a)5mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)10mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,剂型包含a)5mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)25mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在另一实施方案中,片剂包含a)10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)10mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,剂型包含a)10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)25mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在某些实施方案中,SGLT2抑制剂为恩格列净。

[0181] 在另一个实施方案中,药物剂型包含a)约5mg至约10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约5mg至约15mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,剂型包含a)约5mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约5mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,剂型包含a)约5mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约15mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在另一实施方案中,片剂包含a)约10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约5mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在另一实施方案中,片

剂包含a)约10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约15mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在某些实施方案中,SGLT2抑制剂为艾托格列净。

[0182] 在另一个实施方案中,药物剂型包含a)5mg至10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)5mg至15mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,剂型包含a)5mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)5mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,剂型包含a)5mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)15mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在另一实施方案中,片剂包含a)10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)5mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在另一实施方案中,片剂包含a)10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)15mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在某些实施方案中,SGLT2抑制剂为艾托格列净。

[0183] 在另一实施方案中,药物剂型包含a)约5mg至约10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约5mg至约10mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在某些实施方案中,SGLT2抑制剂为达格列净。

[0184] 在另一实施方案中,药物剂型包含a)5mg至10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)5mg至10mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在某些实施方案中,SGLT2抑制剂为达格列净。

[0185] 在另一实施方案中,药物剂型包含a)约5mg至约10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约100mg至约300mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,剂型包含a)约5mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约100mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,剂型包含a)约5mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约300mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,该剂型包含a)约10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约100mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在另一实施方案中,片剂包含a)约10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)约300mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在某些实施方案中,SGLT2抑制剂为卡格列净。

[0186] 在另一实施方案中,药物剂型包含a)5mg至10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)100mg至300mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,剂型包含a)5mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)100mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,剂型包含a)5mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)300mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在相关实施方案中,剂型包含a)

10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)100mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在另一实施方案中,片剂包含a)10mg的obcetrapib,或同等剂量的obcetrapib的盐、溶剂合物或水合物,和b)300mg的SGLT2抑制剂,或同等剂量的SGLT2抑制剂的盐、溶剂合物或水合物。在某些实施方案中,SGLT2抑制剂为卡格列净。

[0187] 如本文所用,术语"同等剂量"指给定化合物的量与参考化合物(例如,化合物的游离碱形式)的特定量"等同"。例如,如果剂型包含obcetrapib的盐,则需要考虑作为游离碱形式和盐形式的obcetrapib之间的分子量差异来调整药物剂型中加入的盐的量。

[0188] 在某些实施方案中,药物剂型包含一种或多种另外的活性化合物(例如,如本文所述)。在某些实施方案中,药物剂型还包含治疗有效量的二甲双胍(例如盐酸二甲双胍)。在某些实施方案中,药物剂型包含500mg至1000mg的二甲双胍,例如500mg至900mg、500mg至800mg、500mg至700mg或500mg至600mg的二甲双胍(例如盐酸二甲双胍)。

[0189] 在某些实施方案中,药物形式还包含治疗有效量的利拉列汀。在某些实施方案中,药物剂型包含1mg至10mg的利拉列汀,例如1mg至9mg、1mg至8mg、1mg至7mg、1mg至6mg、1mg至5mg、2mg至5mg、2mg至4mg的利拉列汀或同等剂量的利拉列汀的盐、溶剂合物或水合物。在某些情况下,药物组合物包含2.5mg的利拉列汀或同等剂量的利拉列汀的盐、溶剂合物或水合物。在某些情况下,药物组合物包含5mg的利拉列汀,或同等剂量的利拉列汀的盐、溶剂合物或水合物。

[0190] 在某些实施方案中,药物剂型包含一种或多种赋形剂(例如,如本文所述)。在某些实施方案中,药物剂型包含一种或多种稀释剂。在某些实施方案中,药物剂型包含微晶纤维素、甘露糖醇或两者的组合。

[0191] 在某些实施方案中,药物剂型包含量为约40mg至80mg的微晶纤维素,例如45mg至75mg、45mg至70mg、45mg至65mg或50mg至65mg。在具体实施方案中,微晶纤维素的量为约60mg。在另一个具体实施方案中,微晶纤维素的量为约65mg。

[0192] 在某些实施方案中,药物剂型包含量为40mg至80mg的微晶纤维素,例如45mg至75mg、45mg至70mg、45mg至65mg或50mg至65mg。在具体实施方案中,微晶纤维素的量为60mg。在另一个具体实施方案中,微晶纤维素的量为65mg。

[0193] 在某些实施方案中,药物剂型包含量为约1mg至35mg的甘露糖醇,例如1mg至30mg、1mg至30mg、1mg至25mg或10至25mg。在具体实施方案中,微晶纤维素的量为约23mg。

[0194] 在实施方案中,药物剂型包含1mg至35mg的甘露糖醇,例如1mg至30mg、1mg至30mg、1mg至25mg或10至25mg。在具体实施方案中,微晶纤维素的量为23mg。

[0195] 在某些实施方案中,药物剂型包含一种或多种崩解剂。在某些情况下,崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。在某些实施方案中,药物剂型包含量为约1mg至15mg,例如1mg至10mg、1mg至8mg、2mg至7mg或4至6mg的羟基乙酸淀粉钠。在具体实施方案中,羟基乙酸淀粉钠的量为约5mg。

[0196] 在某些实施方案中,药物剂型包含量为1mg至15mg,例如1mg至10mg、1mg至8mg、2mg至7mg或4mg至6mg的羟基乙酸淀粉钠。在一个具体实施方案中,羟基乙酸淀粉钠的量为5mg。

[0197] 在某些实施方案中,药物剂型包含一种或多种助流剂。在某些情况下,助流剂为胶态二氧化硅。在某些实施方案中,药物剂型包含量为约0.1mg至5mg的胶态二氧化硅,例如

0.1mg至4mg、0.5mg至5mg、0.5mg至3mg或0.5mg至2mg。在具体实施方案中,胶态二氧化硅的量为约1mg。

[0198] 在某些实施方案中,药物剂型包含量为0.1mg至5mg的胶态二氧化硅,例如0.1mg至4mg、0.5mg至5mg、0.5mg至3mg或0.5mg至2mg。在具体实施方案中,胶态二氧化硅的量为1mg。

[0199] 在某些实施方案中,药物剂型包含一种或多种润滑剂。在某些情况下,润滑剂为硬脂酸镁。在某些实施方案中,药物剂型包含量为约0.1mg至5mg的硬脂酸镁,例如0.1mg至4mg、0.5mg至5mg、0.5mg至3mg或0.5mg至2mg。在具体实施方案中,胶态二氧化硅的量为约1mg。

[0200] 在某些实施方案中,药物剂型包含量为0.1mg至5mg的硬脂酸镁,例如0.1mg至4mg、0.5mg至5mg、0.5mg至3mg或0.5mg至2mg。在具体实施方案中,胶态二氧化硅的量为1mg。

[0201] 在其他实施方案中,本文所述的药物组合物、药物剂型或片剂不存在负药物-药物相互作用。在相关实施方案中,药物组合物、药物剂型或片剂不存在与其他抗糖尿病药物的负药物-药物相互作用。在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物、药物剂型或片剂可在不考虑食物的情况下给药,并考虑或不考虑患者是否正在使用另一种抗糖尿病药物。

[0202] 4.3.使用方法

[0203] 如上所述,本文还提供了治疗或预防代谢障碍的方法,该方法包括向患有或有可能患代谢障碍的受试者施用治疗有效量的药物组合物或包含药物组合物的药物剂型,该药物组合物包含如本文所述的obicetrapib和SGLT2抑制剂的组合。

[0204] 在另一方面,提供了用于治疗或预防代谢障碍的方法,该方法包括向患有或有可能患代谢障碍的受试者施用治疗有效量的obicetrapib和施用治疗有效量的SGLT2抑制剂。

[0205] 不受任何特定理论的限制,施用药物组合物或包含药物组合物(其包含本文所定义的obicetrapib和SGLT2抑制剂的组合)的剂型或单独施用obicetrapib和SGLT2抑制剂两者可用于预防、减慢其发展、延缓或治疗代谢障碍,尤其是延缓向胰岛素依赖的进展。这为治疗和预防2型糖尿病、肥胖症、糖尿病并发症和邻近疾病状态开辟了新的治疗可能性。

[0206] 因此,本公开内容提供了一种通过向患者施用治疗有效量的本公开的药物组合物或药物剂型,或单独施用obicetrapib和SGLT2抑制剂两者,以在需要的受试者中预防、减慢其发展、延缓或治疗选自1型糖尿病、2型糖尿病、糖耐量受损(IGT)、空腹血糖受损(IFG)、高血糖、餐后高血糖、肥胖和代谢综合征的代谢障碍的方法。

[0207] 就与糖耐量受损(IGT)、空腹血糖受损(IFG)、胰岛素抵抗和/或代谢综合征相关的疾病或状况而言,根据本公开的药物组合物,或单独施用obicetrapib和SGLT2抑制剂两者,也可能具有有价值的疾病改善性质。

[0208] 本发明还提供了一种通过向患者施用治疗有效量的本发明的药物组合物或药物剂型,或通过单独施用obicetrapib和SGLT2抑制剂两者,在有此需要的受试者中预防、减慢、延缓或逆转糖耐量受损(IGT)、空腹血糖受损(IFG)、胰岛素抵抗的进展和/或从代谢综合征进展为2型糖尿病的方法。

[0209] 因此,本文所述的药物组合物和剂型可有效治疗与血糖水平升高相关或由其引起的疾病和/或病症。

[0210] 在各种实施方案中,提供了一种通过向患者施用治疗有效量的本公开的药物组合物或药物剂型,或通过单独施用obicetrapib和SGLT2抑制剂两者,来预防、减慢其发展、延

缓或治疗选自糖尿病并发症(例如白内障)和微大血管疾病(例如肾病、视网膜病、神经病变、组织局部缺血、糖尿病足、动脉硬化、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、中风、外周动脉闭塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常和血管再狭窄)的疾病或病症的方法。具体而言,可以治疗糖尿病性肾病的一个或多个方面,例如过度灌注、蛋白尿和白蛋白尿,减慢其进展或延缓或预防其发作。术语"组织局部缺血"特别包括糖尿病性大血管病、糖尿病性微血管病、伤口愈合受损和糖尿病性溃疡。

[0211] 通过施用根据本公开的药物组合物,或通过单独施用obicetrapib和SGLT2抑制剂两者,并且由于obicetrapib和SGLT2抑制剂的活性,过高的血糖水平可能不会转化为不可溶解的储存形式,例如脂肪,而是通过患者的尿排出,并且LDL胆固醇水平降低。因此,本文所述的药物组合物和剂型不会导致体重增加,在某些情况下甚至会导致体重减轻。

[0212] 因此,在本发明方法的一些实施方案中,提供了一种通过向患者施用治疗有效量的本公开的药物组合物或药物剂型,或通过单独施用obicetrapib和SGLT2抑制剂两者,以在有此需要的受试者中减轻其体重或预防其体重升高或促进其体重减轻的方法。

[0213] 根据本公开,药物组合物中的obicetrapib和SGLT2抑制剂的组合或通过单独给药的obicetrapib和SGLT2抑制剂的药理作用独立于胰岛素。因此,可以在不增加胰腺β细胞负担的情况下改善血糖控制,并且可以通过降低脂质诱导的毒性改善β细胞的健康和功能。通过施用根据本公开的药物组合物,或单独施用obicetrapib和SGLT2抑制剂,可以延缓或预防β细胞退化和β细胞功能下降,例如胰腺β细胞的凋亡或坏死。此外,可以改善或恢复胰腺细胞的功能,并增加胰腺β细胞的数量和大小。可以表明,通过使用根据本发明的药物组合物或剂型进行治疗,可以使受高血糖和高脂血症或血脂异常干扰的胰腺β细胞的分化状态和增生正常化。

[0214] 因此,本发明还提供了一种通过向患者施用治疗有效量的本发明的药物组合物或药物剂型,或通过单独施用obicetrapib和SGLT2抑制剂两者,在有此需要的受试者中预防、减慢、延缓或治疗胰腺β细胞退化和/或胰腺β细胞功能下降和/或用于改善和/或恢复胰腺β细胞功能和/或恢复胰腺胰岛素分泌功能的方法。

[0215] 通过施用根据本公开的药物组合物,或单独施用obcetrapib和SGLT2抑制剂两者,并且由于obcetrapib和SGLT2抑制剂的活性,可以减少或抑制脂肪在肝脏中的异常积累。因此,根据本公开,还提供了一种在有此需要的受试者中预防、减慢、延缓或治疗因肝脂肪异常积累而导致的疾病或病症的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的本公开的药物组合物或药物剂型,或通过单独施用obcetrapib和SGLT2抑制剂两者。归因于肝脂肪异常积累的疾病或病症特别选自普通脂肪肝、非酒精性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、高营养诱导的脂肪肝、糖尿病性脂肪肝、酒精诱导的脂肪肝或中毒性脂肪肝。

[0216] 因此,本发明还提供了一种通过向患者施用治疗有效量的本公开的药物组合物或药物剂型,或通过单独施用obicetrapib和SGLT2抑制剂两者,以在有此需要的患者中维持和/或改善胰岛素敏感性和/或治疗或预防其高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗的方法。

[0217] 4.4.试剂盒

[0218] 本文还提供了一种药物试剂盒,其包含含有多种单位药物剂型(例如,如本文所述)和使用说明的包装。

[0219] 根据本发明的实施方案,药物试剂盒包含容器,例如高密度聚乙烯(HDPE)瓶,或包

括一个或多个泡罩包装的盒子,其中所述瓶或泡罩包装可包含有多种如本文所述的固体单位药物剂型。在某些实施方案中,容器或包装包含至少15种所述单位药物剂型中的至少5种、至少8种、至少10种、至少12种,例如4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20种所述单位药物剂型。

[0220] 根据本发明,药物试剂盒包含插入容器或盒中的说明(例如,说明书),通常是包含印刷信息的患者信息说明书,该信息可包括试剂盒中包含的单位药物剂型的形式和组成的描述、产品拟用于的治疗适应症的指示、关于如何使用产品的说明以及关于与使用相关的不良反应和禁忌症的信息和警告。根据本公开,说明书通常包含关于治疗适应证、用途、治疗方案等的信息,如本文中关于本发明的治疗方法所述。在某些情况下,说明书包含重复(自行)施用药物单位剂型以治疗和/或预防代谢障碍,特别是2型糖尿病的印刷说明。

[0221] 4.5.定义

[0222] 术语“受试者”和“患者”可互换使用。受试者可以是哺乳动物,例如非灵长目动物(例如牛、猪、马、猫、狗、羊、兔、大鼠、小鼠等)或灵长目动物(例如,猴子和人类),例如人类。在某些实施方案中,受试者是被诊断患有本文所述疾病或障碍的哺乳动物,例如人类。在另一实施方案中,受试者是具有患本文所述疾病或障碍风险的哺乳动物,例如人类。在具体实施方案中,受试者是人。

[0223] 术语“治疗(therapies)”和“治疗(therapy)”在临床领域中以其最广义的理解使用。

[0224] 术语“药学上可接受的”指考虑到待治疗的疾病或病症以及各自的给药途径,材料不具有导致合理谨慎的医生避免对患者给药的性质。例如,通常要求这种材料基本上是无菌的,例如对于注射剂而言。

[0225] 术语“载体”指与化合物一起给药的助流剂、稀释剂、佐剂、赋形剂或载剂等,但不限于此。本文以及Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Remington:The Science and Practice of Pharmacy,23rd Edition,ISBN-13:978-0128200070)中描述了载体的示例。

[0226] 术语“稀释剂”指用于在递送前稀释目标化合物的化合物。稀释剂也可用于稳定化合物。稀释剂的非限制性示例包括淀粉、糖、二糖、蔗糖、乳糖、多糖、纤维素、纤维素醚、羟丙基纤维素、糖醇、木糖醇、山梨醇、麦芽糖醇、微晶纤维素、碳酸钙或钠、乳糖、乳糖一水合物、磷酸二钙、纤维素、可压缩糖、磷酸氢钙二水合物、甘露糖醇和磷酸三钙。

[0227] 本申请中使用的术语“粘合剂”指可用于将载体的活性成分和惰性成分结合在一起以保持有粘着性和离散部分的任何药学上可接受的薄膜。粘合剂的非限制性示例包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮、共聚维酮和乙基纤维素。

[0228] 术语“崩解剂”指一种物质,其在加入到固体制剂后,促进其在给药后的分解或崩解,并允许活性成分尽可能有效地释放,以使其快速溶解。崩解剂的非限制性示例包括玉米淀粉、羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、改良玉米淀粉、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉和海藻酸。

[0229] 术语“润滑剂”指添加到粉末混合物中以防止压实的粉末物质在制片或胶囊化过程中粘在设备上的赋形剂。它有助于片剂从模具中排出,并能改善粉末流动。润滑剂的非限制性示例包括硬脂酸镁、硬脂酸、二氧化硅、脂肪、硬脂酸钙、聚乙二醇、硬脂富马酸钠或滑

石;和增溶剂,例如脂肪酸,包括月桂酸、油酸和C8/C10脂肪酸。

[0230] 术语“薄膜包衣”指在基质(例如片剂)表面上的薄而均匀的膜。薄膜包衣对于保护活性成分免于光解降解特别有用。薄膜包衣的非限制性示例包括聚乙烯醇基、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和醋酸邻苯二甲酸纤维素薄膜包衣。

[0231] 本文中使用的术语“助流剂”旨在指用于片剂和胶囊制剂中的试剂,以改善片剂压制过程中的流动性并产生抗结块效果。助流剂的非限制性示例包括胶态二氧化硅、滑石、气相二氧化硅、淀粉、淀粉衍生物和膨润土。

[0232] 术语“有效量”或“治疗有效量”指当施用于需要这种治疗的哺乳动物时,足以实现如本文所定义的治疗的量。治疗有效量将根据接受治疗的患者、患者的体重和年龄、疾病状况的严重程度、给药方式等而变化,这可由本领域普通技术人员容易地确定。

[0233] 术语“单位剂型”或“药物剂型”指适合作为人类患者和其他哺乳动物的单位剂量的物理上不连续的单位,每个单位包含预定量的经计算产生所需治疗效果的活性物质,以及合适的药物赋形剂(例如片剂)。

[0234] 术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”,在与疾病或病症有关的情况下,包括预防疾病或病症的发生、抑制疾病或病症、消除疾病或病症和/或减轻疾病或病症的一种或多种症状。

[0235] 本文中使用的术语“%w/w”指基于包含组分的组合物总重量的组分重量。例如,如果组分A在100mg组合物中以50%w/w的量存在,则组分A以50mg的量存在。

[0236] 除非另有明确说明,当化合物可以呈现替代的互变异构、位置异构和/或立体异构形式时,所有替代的异构体都应包含在要求保护的主题的范围内。例如,当一种化合物被描述为特定的光学异构体D-或L-时,这两种光学异构体均包含在本文中。例如,当一种化合物被描述为具有两种互变异构形式中的一种时,这两种互变异构形式均包含在本文中。因此,本文提供的化合物可以是对映异构体纯的,或者是立体异构或非对映异构混合物。本文提供的化合物可包含手性中心。该手性中心可以是(R)或(S)构型,也可以是其混合物。本文提供的化合物的手性中心可在体内发生差向异构化。因此,本领域技术人员将认识到,对于在体内发生差向异构化的化合物,施用其(R)形式的化合物等同于施用其(S)形式的化合物。

[0237] 本公开还包括根据本公开的化合物的所有合适的同位素变体,无论是否具有放射性。根据本公开的化合物的同位素变体被理解为指其中根据本公开的化合物中的至少一个原子已被交换为具有相同原子序数但具有不同于通常或主要存在于自然界中的原子质量的原子质量的另一个原子的化合物。根据本公开,可被结合到化合物中的同位素的示例为氢、碳、氮、氧、氟、氯、溴和碘,例如^{2}H(氘)、^{3}H(氚)、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{36}Cl、^{82}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I和^{131}I。根据本公开的化合物的特定同位素变体,特别是其中已引入一种或多种放射性同位素的那些,可能有利于例如研究作用机制或体内活性化合物分布。被^{3}H、^{14}C和/或^{18}F同位素标记的化合物适用于此目的。此外,由于化合物具有更高的代谢稳定性,例如延长了体内的半衰期或减少了所需的活性剂量,因此引入同位素(例如氘)可带来特殊的治疗益处。在一些实施方案中,本文所述化合物的氢原子可被氘原子取代。在某些实施方案中,除非另有说明,应用于化学基团的“氘化”指同位素富氘的化学基团,其氘含量明显高于其天然丰度。可以通过各种方法制备根据本公开的化合物的同位素变体,包括例如下述方

法和工作实施例中所述的方法,通过使用其中特定试剂和/或起始化合物的相应同位素修饰。

[0238] 因此,本文所述的任何实施方案均意味着包括盐、单一立体异构体、立体异构体的混合物和/或化合物的同位素形式。

[0239] 除非另有说明,术语“约”或“近似”指由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差,其部分取决于该值的测量或确定方式。在某些实施方案中,术语“约”或“近似”指在1、2或3个标准偏差内。在某些实施方案中,术语“约”或“近似”指在给定值或范围的10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.25%、0.2%、0.1%或0.05%之内。除非另有规定,术语“约”指在明确列举的值的正或负10%范围内,向上或向下四舍五入至最接近的整数。

[0240] 5.实施例

[0241] 本节中的实施例仅为举例说明而非限制。实施例仅代表一些实施方案,并且应当理解,以下实施例是说明性的而非限制性的。除非另有规定,所有取代基均如前所定义。本领域普通技术人员可容易地获得试剂和起始材料。所述每条路线的具体合成步骤可通过不同方式组合,或与不同方案的步骤组合,以制备本文所述的化合物。5.1.实施例1:UK Biobank中SGLT2和CETP联合遗传变异对糖尿病发病率影响的2×2因子孟德尔随机化分析

[0242] 介绍

[0243] 对从CETP抑制剂的临床试验中收集的数据进行的事后meta-分析表明,单独使用或与其他降脂药物联合使用CETP抑制剂均与降低糖尿病发病率相关(参见,例如,W.Masson等人,Therapy with cholesteryl ester transfer protein(CETP)inhibitors and diabetes risk,Diabetes&Metabolism,Volume 44,Issue 6,2018,Pages 508-513)。在下文所述的当前研究中,通过2×2因子孟德尔随机化(MR)设计,使用来自UK Biobank的233,765名个体,研究了与SGLT2抑制剂单一治疗相比,联合使用CETP抑制剂和SGLT2抑制剂是否会降低糖尿病的发病率。

[0244] 方法

[0245] 构建CETP遗传评分:为了构建模拟CETP抑制物作用的遗传评分,构建了与HDL密切相关的4个CETP区域中的单核苷酸多态性(SNP)评分。遗传评分使用UK Biobank基因分型信息中所有可用的SNP,该信息包含在Ference等人(Ference BA,Kastelein JJP,Ginsberg HN,et al.Association of Genetic Variants Related to CETP Inhibitors and Statins With Lipoprotein Levels and Cardiovascular Risk.JAMA.2017;318(10):947-956)中描述的CETP评分中。较高的CETP遗传分数模拟了较高程度的药物CETP抑制。

[0246] 构建SGLT2遗传评分:为了构建模拟SGLT2抑制剂作用的遗传评分,构建了与SGLT2表达密切相关的2个SGLT2区域中的单核苷酸多态性(SNP)评分。遗传评分使用UK Biobank基因分型信息中所有可用的SNP,该信息包含在Katzmann等人(Katzmann,J.L.,Mason,A.M.,März,W.,Kleber,M.E.,Niessner,A.,Blüher,M.,Speer,T.and Laufs,U.(2021),Genetic Variation in Sodium-glucose Cotransporter 2and Heart Failure.Clin.Pharmacol.Ther.,110:149-158)中描述的SGLT2评分中。较高的SGLT2遗传评分模拟了较高程度的药物SGLT2抑制。

[0247] 纳入个体:对于2×2因子MR分析,UK Biobank中所有具有基因分型信息的个体(包

含构建遗传评分所需的所有SNP)以及所有生物标志物值均被纳入。此外,只有英国血统的个体被纳入控制人口分层偏差的分析。共有233,765人符合所有入选标准。

[0248] 分组:根据个体的CETP遗传评分是否高于或低于CETP评分中位数,将个体分为两组。在每组中,根据个体的SGLT2遗传评分是否高于或低于SGLT2遗传评分中位数,将个体分为另外两组。总共成立了四个小组,每个小组的详细情况见下表1。

[0249]

表1:研究组

组1:对照 **低CETP&低SGLT2** *n = 57114*	**组2:SGLT2抑制剂单一治疗** **低CETP&高SGLT2** *n = 45491*
糖化血红蛋白= 35.07464(3.577379) HDL = 1.394616(0.356581) 年龄= 56.84405(8.016776) BMI = 27.35826(4.703198) BP = 140.0006(19.5886) ApoB = 1.042628(0.2396645) 体重= 78.1888(15.75372) TG = 1.726181(0.9076712) LDL = 3.596809(0.8646178) 糖尿病= 0.06663865 男性= 0.4607627	糖化血红蛋白= 35.03245(3.528246) HDL = 1.398347(0.3583918) 年龄= 56.90734(7.97928) BMI = 27.42289(4.699067) BP = 140.3652(19.71686) ApoB = 1.044162(0.23833) 体重= 78.23467(15.73402) TG = 1.729812(0.9107276) LDL = 3.604041(0.863603) 糖尿病= 0.06625486 男性= 0.4586841
组3:CETP抑制剂单一治疗 **高CETP&低SGLT2** *n = 72986*	**组4:联合治疗** **高CETP&高SGLT2** *n = 58174*
糖化血红蛋白= 35.05359(3.542238) HDL = 1.501572(0.3913476) 年龄= 56.85901(7.993711) BMI = 27.36337(4.703893) BP = 139.9734(19.61371) ApoB = 1.03136(0.2363253) 体重= 78.16706(15.75968) TG = 1.6939(0.8923357) LDL = 3.572271(0.8543885) 糖尿病= 0.06512208 男性= 0.4603212	糖化血红蛋白= 34.92626(2.379608) HDL = 1.504738(0.391744) 年龄= 56.8183(8.020908) BMI = 27.33449(4.707718) BP = 140.0963(19.6231) ApoB = 1.028937(0.2367295) 体重= 78.02971(15.77483) TG = 1.689387(0.8897538) LDL = 3.563981(0.8545262) 糖尿病= 0.06251934 男性= 0.4599477

[0250] 如本文所用,组1称为“对照组”,组2称为“SGLT2单一治疗组”,组3称为“CETP单一治疗组”,组4称为“联合治疗组”。之所以采用这一命名法,是因为这是每一组所代表的治疗方法,但请注意,基于遗传评分分组所导致的HDL和糖化血红蛋白的变化,与它们旨在帮助研究的实际药物治疗相比,在幅度上有所不同。

[0251] 统计分析:采用单因素方差分析对每组的数量特征进行比较。当ANOVA检测到各组之间的差异时,使用单因素方差分析将每组与其他每组进行配对比较,以表征各组之间的差异。使用卡方检验比较性别构成。使用逻辑回归分析比较各组之间的糖尿病发病率。

[0252] 结果和讨论

[0253] 在四组之间进行的关于HDL的方差分析得出了总体p-值($p<0.00001$),表明各组的平均HDL值存在显著差异。我们使用配对ANOVA对每组之间的具体差异进行了表征。结果见

下表2：

[0254]

表2：HDL的组间ANOVA分析	
HDL: p<0.00001:	
组1和2: p=0.096833717	组2和3: p=0
组1和3: p=0	组2和4: p=0
组1和4: p=0	组3和4: p=0.145723031

[0255] 如果CETP评分按预期发挥作用，预计对照和观察到的CETP单一治疗之间会有显著差异(组1和组3；p＝0)。观察到组1和组3(对照与CETP抑制剂单一治疗)、组1和组4(对照与联合治疗)、组2和组3(SGLT2抑制剂单一治疗与CETP抑制剂单一治疗)以及组2和组4(SGLT2抑制剂单一治疗与联合治疗)之间的HDL存在显著差异。这些结果表明，各组间HDL的分离是以符合CETP抑制剂治疗的模式实现的，并且SGLT2基因评分按预期发挥作用。这些结果也表明SGLT2抑制剂对HDL水平没有影响。在ApoB、LDL和TG(其为已知与CETP遗传评分相关的其他生物标志物)中观察到相同的统计显著性模式和相反的效应方向(参见，例如下文“其他回归数据”下的表9-11)。

[0256] 在四组之间进行的关于糖化血红蛋白的ANOVA同样得出了总体p-值(p<0.00001)，表明各组之间存在显著差异。结果见下表3：

[0257]

表 3：糖化血红蛋白的组间ANOVA分析	
糖化血红蛋白： p<0.00001:	
组1和2: p=0.0359155	组2和3: p=0.4574384

[0258]

组1和3: p=0.02759712	组2和4: p=0.002838989
组1和4: p=5.486184e-07	组3和4: p=0.0005814967

[0259] 如果SGLT2评分按预期发挥作用，预计对照和观察到的SGLT2单一治疗之间存在显著差异(组1和组2；p＝0.035)。然而，在组1和组3、组1和组4、组2和组4以及组3和组4之间也观察到了糖化血红蛋白水平的显著差异。CETP基因评分也与糖化血红蛋白相关，CETP抑制剂单一治疗导致显著降低。值得注意的是，组2和组4(SGLT2抑制剂单一治疗和联合治疗)之间的糖化血红蛋白水平显著降低。这些结果表明，与单独使用SGLT2抑制剂相比，SGLT2和CETP抑制剂的联合治疗可能有助于降低糖化血红蛋白水平。

[0260] 当比较四组之间的糖尿病发病率时，发现组4(联合治疗)是唯一一组与对照相比糖尿病发病率显著降低的组(OR＝0.934；p＝0.00222)。还发现组4的糖尿病发病率明显低于组3(OR＝0.969；p＝0.00745)和组2(OR＝0.957；p＝0.02785)。与所有其他组相比，组4的糖尿病发病率有所下降，这表明基因介导的CETP抑制和SGLT2抑制比基因介导的每一单独抑制对糖尿病的发展具有更强的保护作用。下表4-6总结了这些结果：

表4：组1的回归			
	组2	组3	组4
LOR	-0.006187	-0.024645	-0.068213
p-值	0.40316	0.13676	0.00222

[0261]

表5：组2和4的比较	
	组4
LOR	-0.03101
p-值	0.00745

[0262]

表6：组3和4的比较	
	组4
LOR	-0.04357
p-值	0.02785

[0263] 联合治疗组和所有其他治疗组对降低糖化血红蛋白和降低糖尿病发病率的综合观察表明,与单独靶向CETP或SGLT2相比,同时靶向CETP和SGLT2进行药物干预将实现更高的血糖控制。

[0264] 其他回归数据

[0265] 其他回归的p-值如下表7-11所示:

[0266] 年龄:p＝0.3485

[0267] 性别:p＝0.922937

[0268] 重量:p＝0.1622;不显著。

表7：BMI的组间ANOVA分析	
BMI: p = 0.0240	
组1和2: p=0.02868823	组2和3: p=0.03404580
组1和3: p=0.84580846	组2和4: p=0.002671235
组1和4: p=0.39112817	组3和4: p=0.26953163

[0269]

表8：BP的组间ANOVA分析	
BP: p = 0.0053	
组1和2: p=0.003170139	组2和3: p=0.0008574715
组1和3: p=0.80322876	组2和4: p=0.02901528
组1和4: p=0.40729672	组3和4: p=0.2593790

表9：ApoB的组间ANOVA分析	
ApoB: p<0.00001	
组1和2: p=0.306662195	组2和3: p=1.892183e-19
组1和3: p=2.549734e-17	组2和4: p=1.386075e-24
组1和4: p=1.759157e-22	组3和4: p=0.065251383

[0270]

表10：TG的组间ANOVA分析	
TG: p <0.00001	
组1和2: p=0.590532109	组2和3: p=1.465046e-10
组1和3: p=3.928793e-10	组2和4: p=2.006882e-11
组1和4: p=5.390325e-11	组3和4: p=0.509293479

表11：LDL的组间ANOVA分析	
LDL: p<0.00001	
组1和2: p=0.182860661	组2和3: p=6.286311e-10
组1和3: p=3.288490e-07	组2和4: p=9.713143e-14
组1和4: p=9.032990e-11	组3和4: p=0.080882956

[0271] 灵敏度分析

[0272] 如上所述,SGLT2评分按照预期对糖化血红蛋白发挥作用,与降低的糖化血红蛋白相关,正如SGLT2抑制与降低的糖化血红蛋白相关。然而,SGLT2评分与组1和组2之间的BMI和血压的提高相关,这与观察到的SGLT2抑制剂在实践中的作用相反。

[0273] 为了进一步调查这一现象,我们使用线性回归(针对糖化血红蛋白)和逻辑回归(针对糖尿病)进行了灵敏性分析,并将BMI、血压、体重、年龄和性别作为协变量,以分离独立于这些变量的遗传评分的影响。在该分析方法下,对组2和组4与组3和组4之间在糖化血红蛋白和糖尿病方面的差异进行了重新评估。结果见下表12和13:

表12: 糖化血红蛋白的灵敏性分析	
组2&4	p = 0.0393
组3&4	p = 0.0016

[0274]

表13: 糖尿病发病率的灵敏性分析		
	组2&4	**组3&4**
OR	0.946	0.958
p-值	0.01905	0.03525

[0275] 综上所述,表12和表13所示的灵敏性分析结果与上述(例如,结果和讨论部分中所述)分析结果一致。关于糖化血红蛋白和糖尿病发病率测试的显著性不受BMI、BP、体重、年龄或性别的影响。

[0276] 5.2.实施例2:固定剂量片剂的制备

[0277] 以下实施例是如何制备和测试本文所述的obicetrapib和SGLT2固定剂量组合片剂的说明性程序。

[0278] 5.2.1.实施例2A:组成

[0279] 示例性药物剂型(例如,如本文所公开的)被配制成直径为6mm、白色、薄膜包衣、圆形、双凸片剂,没有识别标记。片剂可按下表14-17所示的剂量强度(以钙盐表示的obicetrapib的剂量)生产。

[0280] 表14-17提供了固定剂量片剂(其包括5mg或10mg的obicetrapib和SGLT2抑制剂(以%w/w表示数量))的成分和定量组成的完整描述

[0281]

表 14: obicetrapib 和恩格列净的固定剂量制剂					
成分	**数量(% w/w)**	**数量(% w/w)**	**数量(% w/w)**	**数量(% w/w)**	
Obicetrapib [1]	4.42	3.91	8.85	7.81	活性物质(a)
恩格列净[2]	8.85	19.53	8.85	19.53	活性物质(b)

微晶纤维素	57.52	50.78	53.10	46.88	稀释剂
甘露糖醇	20.35	18.00	20.35	18.00	稀释剂
羟基乙酸淀粉钠	4.42	3.91	4.42	3.91	崩解剂
胶态二氧化硅	0.88	0.78	0.88	0.78	助流剂
硬脂酸镁	0.88	0.78	0.88	0.78	润滑剂
Opadry® II 白色 32K280000，其含有[3]: 羟丙甲纤维素(HPMC 2910) 乳糖一水合物 二氧化钛 三乙酸甘油酯	2.65	2.34	2.65	2.34	包衣

1. obicetrapib 以钙盐的形式表达。可根据每批药物的纯度调整使用的 obicetrapib 的实际数量(相应调整微晶纤维素的载量)。
2. 可根据每批药物的纯度调整所使用的恩格列净的实际数量(相应调整微晶纤维素的载量)。
3. 应用于片芯上的薄膜包衣的目标重量，量将根据片芯的总重量而变化。

[0282]

表 15: obicetrapib 和艾托格列净的固定剂量制剂

成分	**数量(% w/w)**	**数量(% w/w)**	**数量(% w/w)**	**数量(% w/w)**	
Obicetrapib [1]	4.63	4.24	9.26	8.45	活性物质(a)
艾托格列净[2]	4.63	12.71	4.63	12.71	活性物质(b)
微晶纤维素	60.19	55.08	55.56	50.85	稀释剂
甘露糖醇	21.30	19.49	21.30	19.49	稀释剂
羟基乙酸淀粉钠	4.63	4.24	4.63	4.24	崩解剂
胶态二氧化硅	0.93	0.85	0.93	0.85	助流剂
硬脂酸镁	0.93	0.85	0.93	0.85	润滑剂
Opadry® II 白色 32K280000，其含有[3]: 羟丙甲纤维素(HPMC 2910) 乳糖一水合物 二氧化钛 三乙酸甘油酯	2.78	2.54	2.78	2.54	包衣

1. obicetrapib 以钙盐的形式表达。可根据每批药物的纯度调整使用的 obicetrapib 的实际数量(相应调整微晶纤维素的载量)。
2. 可根据每批药物的纯度调整所使用的恩格列净的实际数量(相应调整微晶纤维素的载量)。
3. 应用于片芯上的薄膜包衣的目标重量，量将根据片芯的总重量而变化。

表 16: obicetrapib 和达格列净的固定剂量制剂

成分	**数量(% w/w)**	**数量(% w/w)**	**数量(% w/w)**	**数量(% w/w)**	

Obicetrapib [1]	4.63	4.42	9.26	8.85	活性物质(a)
达格列净[2]	4.63	8.85	4.63	8.85	活性物质(b)
微晶纤维素	60.19	57.52	55.56	53.10	稀释剂
甘露糖醇	21.30	20.35	21.30	20.35	稀释剂
羟基乙酸淀粉钠	4.63	4.42	4.63	4.42	崩解剂
胶态二氧化硅	0.93	0.88	0.93	0.88	助流剂
硬脂酸镁	0.93	0.88	0.93	0.88	润滑剂
Opadry® II 白色 32K280000，其含有[3]: 羟丙甲纤维素(HPMC 2910) 乳糖一水合物 二氧化钛 三乙酸甘油酯	2.78	2.65	2.78	2.65	包衣

1.obicetrapib 以钙盐的形式表达。可根据每批药物的纯度调整使用的 obicetrapib 的实际数量(相应调整微晶纤维素的载量)。
2.可根据每批药物的纯度调整所使用的恩格列净的实际数量(相应调整微晶纤维素的载量)。
3.应用于片芯上的薄膜包衣的目标重量，量将根据片芯的总重量而变化。

[0283]

表 17：obicetrapib 和卡格列净的固定剂量制剂

成分	**数量(% w/w)**	**数量(% w/w)**	**数量(% w/w)**	**数量(% w/w)**	
Obicetrapib [1]	2.46	1.24	4.92	2.48	活性物质(a)
卡格列净[2]	49.26	74.44	49.26	74.44	活性物质(b)
微晶纤维素	32.02	16.13	29.56	14.89	稀释剂
甘露糖醇	11.33	5.71	11.33	5.71	稀释剂
羟基乙酸淀粉钠	2.46	1.24	2.46	1.24	崩解剂
胶态二氧化硅	0.49	0.25	0.49	0.25	助流剂
硬脂酸镁	0.49	0.25	0.49	0.25	润滑剂
Opadry® II 白色 32K280000，其含有: 羟丙甲纤维素(HPMC 2910) 乳糖一水合物 二氧化钛 三乙酸甘油酯	1.48	0.74	1.48	0.74	包衣

1.obicetrapib 以钙盐的形式表达。可根据每批药物的纯度调整使用的 obicetrapib 的实际数量(相应调整微晶纤维素的载量)。
2.可根据每批药物的纯度调整所使用的恩格列净的实际数量(相应调整微晶纤维素的载量)。
3.应用于片芯上的薄膜包衣的目标重量，量将根据片芯的总重量而变化。

[0284] 5.2.1.实施例2B:制备

[0285] 通过直接压片制备上述固定剂量片剂的一般制造工艺描述如下：

[0286] (1)在混合器中混合obicetrapib和SGLT2抑制剂与微晶纤维素、甘露糖醇、羟基乙酸淀粉钠和胶态二氧化硅,得到预混合物；

[0287] (2)将硬脂酸镁加入步骤(1)的预混合物中,继续混合；

[0288] (3)在合适的压片机上将步骤(1)的最终混合物压制成6mm双凸片芯；

[0289] (4)用专用的美学薄膜包衣对6mm双凸片芯进行薄膜包衣。

[0290] 6.等同物和通过引用并入

[0291] 尽管已经根据优选实施方案和各种替代实施方案具体示出和描述了本发明,但是相关领域的技术人员应当理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以在形式和细节上进行各种改变。

[0292] 出于所有目的,在本说明书正文中引用的所有参考文献、已发布专利和专利申请在此通过引用整体并入本文。