



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110051638 B

(45) 授权公告日 2022. 02. 01

(21) 申请号 201910033955.X

(22) 申请日 2014.01.03

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110051638 A

(43) 申请公布日 2019.07.26

(30) 优先权数据
61/749307 2013.01.05 US

(62) 分案原申请数据
201480003932.X 2014.01.03

(73) 专利权人 安济药业(美国)有限责任公司
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 A.D.巴伦 M.S.菲内曼 T.金
S.K.多尔杜努

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 王媛媛 林毅斌

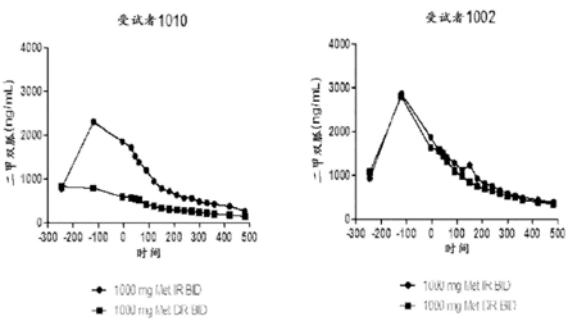
(51) Int.Cl.
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 1413582 A, 2003.04.30
US 2012177730 A1, 2012.07.12
审查员 马骥

权利要求书3页 说明书64页 附图22页

(54) 发明名称
包含双胍的延迟释放组合物

(57) 摘要
包含双胍的延迟释放组合物。本发明提供了用于改善药代动力学并减小由双胍化合物施用所引起的不良事件的风险的组合物和方法,其包括施用具有迟滞期释放的此类化合物的延迟释放制剂。



1. 一种用于双胍化合物递送的药物组合物,其包括具有肠溶包衣和包含双胍化合物的核心的口服剂型,其中所述肠溶包衣包含为Eudragit FS的第一聚合物和为Eudragit L的第二聚合物,其中所述肠溶包衣围绕在所述核心周围并且在摄取之后延迟所述双胍化合物的释放,直到到达十二指肠的肠下游的一个或多个区域为止,其中所述双胍化合物包括二甲双胍或其盐,其中所述肠溶包衣相对于所述核心以3%至8%wt/wt包被所述口服剂型的核心,并且其中所述口服剂型在所述组合物接触0.1N HCl的水性介质两小时后在体外释放少于15%的双胍,并且其中当随后将所述组合物转移到pH 6.8的水性介质中时,存在至少十分钟的迟滞期,并且在迟滞期之后和转移的60分钟内在pH 6.8在体外释放至少60%的双胍化合物,并且在转移的120分钟内在pH 6.8在体外释放至少90%的双胍化合物。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述Eudragit FS和所述Eudragit L以6:4至4:6的比例存在。

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣相对于所述核心以3%至7%wt/wt包被所述口服剂型的核心。

4. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣相对于所述核心以3%至6%wt/wt包被所述口服剂型的核心。

5. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣相对于所述核心以3%至5%wt/wt包被所述口服剂型的核心。

6. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣相对于所述核心以3.8%wt/wt包被所述口服剂型的核心。

7. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述口服剂型在所述迟滞期期间释放小于15%的所述双胍化合物。

8. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述口服剂型在所述迟滞期期间释放小于10%的所述双胍化合物。

9. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述口服剂型在所述迟滞期期间释放小于5%的所述双胍化合物。

10. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述口服剂型在接触6.8的pH之后的90分钟内释放75%至100%的所述双胍化合物。

11. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣的包衣重量为至少 $4.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 。

12. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣具有至少 $5.0\text{mg}/\text{cm}^2$ 的包衣重量。

13. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述Eudragit FS和所述Eudragit L以7:5至5:7的比率存在。

14. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其还在所述核心与所述肠溶包衣之间包含密封包衣,提供相对于所述核心4.5%至6%wt/wt的总包衣。

15. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣包含60%Eudragit FS和40%Eudragit L。

16. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其还在所述核心与所述肠溶包衣之间包含密封包衣,提供相对于所述核心4%至8%wt/wt的总包衣。

17. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其还在所述核心与所述肠溶包衣之间包含密封包衣,提供 $6.9\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $13.3\text{mg}/\text{cm}^2$ 的总包衣。

18. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述迟滞期为在接触6.8的pH之后的至少15分钟。

19. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣在摄取之后延迟所述双胍化合物的释放,直到到达空肠的肠下游的一个或多个区域为止。

20. 根据权利要求16所述的药物组合物,其中所述密封包衣包含羟丙甲纤维素、二氧化钛、聚乙二醇400、聚山梨醇酯80、三醋精、滑石或其组合。

21. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述二甲双胍或其盐包含1000mg的二甲双胍。

22. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述双胍化合物包括盐酸二甲双胍。

23. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述口服剂型包括肠溶包衣的片剂或胶囊。

24. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述组合物还包含抗肥胖症药或抗糖尿病药。

25. 根据权利要求24所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含选自噻唑烷二酮、磺脲类、氯茴苯酸、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、DPP-IV抑制剂、肠促胰岛素模拟物和SGLT抑制剂的抗糖尿病药。

26. 根据权利要求25所述的药物组合物,其中所述抗糖尿病药为DPP-IV抑制剂。

27. 根据权利要求26所述的药物组合物,其中所述DPP-IV抑制剂选自由以下组成的组:西他列汀、沙格列汀、黄连素、维达列汀、利拉利汀和阿格列汀。

28. 根据权利要求25所述的药物组合物,其中所述抗糖尿病药为SGLT抑制剂。

29. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣在0.1N HCl水性介质中两小时释放小于2%双胍化合物。

30. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣在0.1N HCl水性介质中两小时释放小于1%双胍化合物。

31. 双胍化合物或其盐在制备减小由双胍化合物给予至需要其的个体所引起的不良事件的风险的药物中的用途,其中所述药物包含根据权利要求1或2所述的药物组合物。

32. 根据权利要求31所述的用途,其中所述不良事件为乳酸酸中毒。

33. 根据权利要求31所述的用途,其中所述不良事件为胃肠道并发症,其选自由以下组成的组:恶心、腹泻、消化不良以及呕吐。

34. 双胍化合物或其盐在制备治疗需要其的患者的代谢性病症的药物中的用途,其中所述药物包含根据权利要求1或2所述的药物组合物。

35. 根据权利要求34所述的用途,其中所述患者患有所述双胍化合物的禁忌症。

36. 根据权利要求35所述的用途,其中所述患者患有禁忌症,其选自由以下组成的组:缺氧病状、乳酸清除率受损以及所述双胍化合物清除率受损。

37. 根据权利要求35或36所述的用途,其中所述患者患有引起所述双胍化合物清除率受损的中度肾损伤、重度肾损伤或晚期肾病。

38. 根据权利要求34所述的用途,其中所述需要其的患者患有高血糖症。

39. 根据权利要求38所述的用途,其中所述高血糖症为慢性的。
40. 根据权利要求38或39所述的用途,其中所述高血糖症由II型糖尿病引起。
41. 双胍化合物或其盐在制备减少患有前驱糖尿病的个体的糖尿病发作的药物中的用途,其中所述药物包含根据权利要求1或2所述的药物组合物。
42. 双胍化合物或其盐在制备诱导个体重量减轻的药物中的用途,其中所述药物包含根据权利要求1或2所述的药物组合物。
43. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其还在所述核心与所述肠溶包衣之间包含密封包衣,提供 $7.8\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $11.4\text{mg}/\text{cm}^2$ 的总包衣。
44. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述迟滞期为在接触6.8的pH之后的至少20分钟。
45. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述迟滞期为在接触6.8的pH之后的至少25分钟。
46. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述迟滞期为在接触6.8的pH之后的至少30分钟。
47. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣在摄取之后延迟所述双胍化合物的释放,直到到达回肠的肠下游的一个或多个区域为止。
48. 根据权利要求17所述的药物组合物,其中所述密封包衣包含羟丙甲纤维素、二氧化钛、聚乙二醇400、聚山梨醇酯80、三醋精、滑石或其组合。
49. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述二甲双胍或其盐包含1500mg的二甲双胍。
50. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述二甲双胍或其盐包含1mg至2000mg的二甲双胍。

包含双胍的延迟释放组合物

[0001] 本申请是国际申请日为2014年01月03日的发明名称为“包含双胍的延迟释放组合物”的PCT/US2014/010240号发明专利申请的分案申请,原申请进入中国国家阶段获得的国家申请号为201480003932.X。

发明领域

[0002] 本发明大体上涉及用双胍化合物治疗代谢性病症并且涉及通过使用改进的延迟释放制剂向患者施用双胍化合物来改善此类化合物的药代动力学和胃肠道耐受性。

[0003] 发明背景

[0004] 高血糖症(Hyperglycemia)、高血糖症(hyperglycæmia)或高血糖(high blood sugar)是其中过量葡萄糖(例如,大于125mg/dL)在血浆中循环的病状。在稍微大于正常的水平下的慢性高血糖症在几年内可产生多种严重并发症,包括肾损害、神经损害、心血管损害、视网膜损害或者脚部和腿部损害。糖尿病神经病变可为长期高血糖症的结果。

[0005] 高血糖症可由以下引起或者与以下有关:甲状腺、肾上腺和脑下垂体的功能障碍、胰腺疾病、严重脓毒症以及颅内疾病(如脑炎、脑肿瘤和脑膜炎)。到目前为止,慢性高血糖症的最常见原因为糖尿病,所述糖尿病被很多人广泛地认为是迫在眉睫的健康护理流行病。在糖尿病中,高血糖症通常由低胰岛素水平(I型糖尿病)和/或细胞水平下的胰岛素抗性(II型糖尿病)所引起。

[0006] 很多II型糖尿病药物被设计来降低血糖水平。用于治疗II型糖尿病的第一线首选药物和全世界最常见的处方抗糖尿病药物为二甲双胍。与大部分糖尿病药物相反,使用二甲双胍的低血糖症很罕见;它也能控制体重(weight neutral)并且与减少的心血管事件和减少的死亡率有关。

[0007] 二甲双胍(二甲基双胍)属于基于来自山羊豆(*Galega officinalis*)植物的含有胍类的降血糖提取物研发的一类双胍药物。(Bailey&Turner Metformin.N Engl J Med.1996 Feb 29;334(9):574-9;Bailey等.Metformin:its botanical background.Practical Diabetes Int.2004;21(3):115-7)。最初在1921年作为副产物合成,(Werner E,Bell J. The preparation of methylguanidine,and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide,and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively.J Chem Soc,Transactions.1921; 121: 1790-5),发现二甲双胍和其它双胍类降低动物体内的血糖。在20世纪50年代公布了对二甲双胍、苯乙双胍和丁双胍在人体内的降血糖作用的研究。起初,苯乙双胍和丁双胍的较大效力引起其更广泛的使用;然而,它们与乳酸酸中毒的关系最终导致在20世纪70年代在大多数国家停止使用。

[0008] 二甲双胍通过降低基础血糖和餐后血糖二者来改善患者的葡萄糖耐受性。二甲双胍单药治疗大体上将空腹血糖降低20%并且将HbA1c水平降低大约1.5%。(Bailey&Turner,同上;DeFronzo& Goodman Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.The Multicenter Metformin Study Group.N

Engl J Med. 1995年8月31;333(9):541-9)。二甲双胍已显示改善血清脂质,减少甘油三酸酯、游离脂肪酸和LDL-胆固醇并且适当增加HDL-胆固醇。(Bailey&Turner,同上)

[0009] 据推测,二甲双胍的抗高血糖作用由多种全身生物化学相互作用所引起,所述相互作用包括例如抑制肝脏产生葡萄糖、增加胰岛素敏感度、提高外周葡萄糖摄取(通过磷酸化GLUT-4增强因子)、增加脂肪酸氧化和/或减少来自胃肠道中的葡萄糖的吸收。(Hundal&Inzucchi Metformin:new understandings,new uses.Drugs. 2003;63(18):1879-94)。最近,研究者专注于其对胰高血糖素-样肽-1 (GLP-1)分泌的明显影响,显然确定二甲双胍不直接作用于肠内的L 细胞以诱导GLP-1分泌或者增强L细胞对若干已知促分泌素的敏感度。(Mulherin等,Mechanisms underlying metformin-induced secretion of glucagon-like peptide-1 from the intestinal L cell.Endocrinology 152:4610-19(2011年12月))。这些研究者提出,二甲双胍通过涉及独立于肠L细胞的毒蕈碱(M3)受体依赖路径和胃泌激素释放肽(GRP)路径的间接机制刺激GLP-1释放,以使得二甲双胍的全身生物利用度对于治疗效力为关键的。

[0010] 然而,不幸的是,二甲双胍的全身暴露对于若干患者群体仍具有严重的乳酸酸中毒风险。乳酸酸中毒为当血流中的乳酸水平增加时发生的可能致命的代谢性并发症。因此,二甲双胍在患有可增加乳酸酸中毒风险的任何病状的患者中是禁忌的,所述病状包括肾病症、肺疾病和肝疾病。根据处方信息,心力衰竭,特别是不稳定或急性充血性心力衰竭也增加了使用二甲双胍的乳酸酸中毒风险。因此,二甲双胍仍不可用于治疗患有这些禁忌症的患者的高血糖症。

[0011] 此外,常规二甲双胍制剂常常产生剂量限制的不良胃肠道(GI)并发症,包括腹泻、恶心、呕吐、头晕、头痛以及消化不良。因此,通常在一定时间内并非不重要的部分基于任何所得的患者特异性不良GI作用,将患者施用向上滴定至最大耐受剂量。怀着解决此问题的希望研发延长释放制剂,但是这并没有完全解决这些问题。

[0012] 清楚的是,仍存在对解决这些耐受性和安全性问题的更好和更安全的组合物和用于递送双胍化合物的方法的需要。理想地,这些还提供用于患有二甲双胍和/或其它双胍类禁忌症的患者代谢性病症的更有效治疗选择。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明通过延迟双胍化合物在上段胃肠道中的释放并确保其在分解之前通向并且优选通过十二指肠来解决关于所述化合物的常规递送的这些长期存在的问题。如本文所证明的,由于膳食和其它因素引起的胃pH短期波动可导致异常释放模式并且在双胍化合物的全身暴露中产生峰值,从而在其它禁忌症患者中增加不良事件的风险,包括胃肠道并发症以及更危险的乳酸酸中毒。

[0015] 具体地说,本发明提供了向肠的特定区段递送双胍化合物同时基本上避免双胍在胃和十二指肠内的吸收的药物组合物和制剂。在优选的实施方案中,本发明制剂被适配为包括用于在所需pH下递送,例如在远端小肠的pH下递送的延迟释放(DR),以及在接触所需pH之后的迟滞期(LP)二者,在所述迟滞期期间来自本发明制剂的药物释放最小化以便在胃内调节瞬时pH波动并且确保越过十二指肠的延迟释放。

[0016] 在一方面,所述制剂包括含有双胍化合物的口服剂型,其中所述口服剂型被适配为使双胍化合物的释放最小化,持续在接触6.0、6.5、6.8或7.0的pH之后至少约5或10分钟

的迟滞期,更优选地持续在接触所需pH之后至少约15或20分钟的迟滞期,还更优选地持续在接触远端小肠中的所需pH之后至少约25或30分钟的迟滞期。在一个特别优选的实施方案中,所述制剂确保双胍通过胃并且越过十二指肠释放,其中在至少约6.0,更优选至少约6.5,以及还更优选在6.8 或7.0的pH下开始迟滞期之后完全释放。

[0017] 在一个实施方案中,肠溶包衣以至少约4.5mg/cm²、5mg/cm²、5.5mg/cm²、6mg/cm²、6.5mg/cm²、7mg/cm²、7.5mg/cm²、8mg/cm²、9mg/cm²、10mg/cm²、11mg/cm²、12mg/cm²或15mg/cm²的增重应用于本发明化合物。在另一个实施方案中,所述肠溶包衣在所述制剂上包含至少约5mg/cm²至7mg/cm²,更优选至少约5.5mg/cm²至至少约6.5mg/cm²的外层。如本文所证明的,这确保了在所需肠位置处的适当释放,以便避免在全身双胍化合物暴露中的异常峰值。

[0018] 在替代性实施方案中,至少约2.5%或3% (wt/wt) 增重,还更优选至少约3.5%或4% (wt/wt) 增重的肠溶包衣被应用于本发明组合物,以产生所需的迟滞期。对于片剂和胶囊,肠溶包衣可以用于实现约2.5%至约5%、6%、7%、8%、9%或10% (wt/wt) 增重,更优选约3%至至少约6% (wt/wt) 增重。对于颗粒剂和其它多微粒剂型,可以应用多至 20%或30% (wt/wt) 增重或更大增重,优选约20%-50% (wt/wt),更优选约30%-50% (wt/wt)。

[0019] 在另一方面,提供了药物组合物,其包括含有双胍化合物的肠溶包衣口服剂型,其中所述剂型被适配为使双胍化合物的释放最小化,持续在接触6.0、6.5、6.8或7.0的pH之后至少约5或10分钟的迟滞期,更优选地持续在接触所需pH之后至少约15或20分钟的迟滞期,还更优选地持续在接触6.0、6.5、6.8或7.0的pH之后至少约25 或30分钟的迟滞期。在一个实施方案中,肠溶包衣以至少约4.5 mg/cm²、5mg/cm²、5.5mg/cm²、6mg/cm²、6.5mg/cm²、7mg/cm²、7.5mg/cm²、8mg/cm²、9mg/cm²、10mg/cm²、11mg/cm²、12mg/cm²或15mg/cm²的增重应用于药物组合物。在另一个实施方案中,所述肠溶包衣以至少约5mg/cm²至9.5mg/cm²,更优选至少约5.5mg/cm²至至少约7.6mg/cm²的增重应用。在替代性实施方案中,肠溶包衣被应用于药物组合物中,以实现至少约3.0%至至少约7.0% (wt/wt) 增重,更优选至少约4%至至少约6% (wt/wt) 增重。

[0020] 在具体实施方案中,提供药物组合物,其包括含有双胍化合物的肠溶包衣口服剂型,其中所述剂型被适配为在接触pH小于约2的水性介质(例如,浸没)约两小时,然后在接触pH等于或小于约5.5的水性介质至少30至45分钟之后释放小于约10%、5%、4%、3%、2%以及优选小于1%的双胍化合物。在一个优选的实施方案中,肠溶包衣剂型在0.1N HCl水性介质中两小时释放小于约5%、2%或1%双胍化合物并且当转移到pH 5.5的水性介质中至少30至45分钟时释放小于约5%、2%或1%双胍化合物。

[0021] 在另外的实施方案中,肠溶包衣剂型在剂型与pH为约6.5或6.8 的水性介质接触之后的迟滞期期间释放小于15%、10%、5%、3%、2%或小于1%的双胍化合物,其中所述迟滞期为至少十分钟、十五分钟或二十分钟。在一个优选的实施方案中,肠溶包衣剂型在所述剂型与pH为约6.5或6.8的水性介质接触至少十分钟的迟滞期时释放小于约15%的双胍化合物并且在与pH为约6.5或6.8的水性介质接触总计九十至120分钟之后释放约75%至约100%、以及更优选大于 90%、95%、98%或99%的双胍化合物。

[0022] 在两阶段分解实施方案中,提供药物组合物,其包括含有双胍化合物的肠溶包衣口服剂型,其中所述剂型被适配为在0.1N HCl水性介质中持续两小时释放小于5%、2%或1%的双胍化合物。在这些实施方案中,在接触0.1N HCl水性介质持续两小时之后释放小于

15%、10%、5%、3%、2%或优选1%的双胍化合物并且随后转移到pH为约 6.8的水性介质中,持续至少十分钟、十五分钟或二十分钟的迟滞期。在优选的实施方案中,在酸性pH下两小时和在pH 6.8的至少十分钟或十五分钟的迟滞期之后释放小于15%的双胍化合物,并且在迟滞期之后和在pH 6.8下60分钟内释放至少60%的双胍化合物,并且在pH 6.8下90至120分钟内释放至少90%的双胍化合物。

[0023] 在三阶段分解实施方案中,提供药物组合物,其包括含有双胍化合物的肠溶包衣口服剂型,其中所述剂型被适配为在0.1N HCl水性介质中持续两小时释放小于5%、2%或1%的双胍化合物,并且当转移到pH 5.5的水性介质中至少一小时时释放小于5%、2%或1%的双胍化合物。在这些实施方案中,在0.1N HCl水性介质中两小时之后、在pH 5.5的水性介质中30分钟之后以及在pH 6.8下至少十分钟或十五分钟的迟滞期期间释放小于25%、20%、15%、10%或5%的双胍化合物。在优选的实施方案中,在酸性pH下两小时、在pH 5.5下30分钟以及在pH 6.8的至少十分钟或十五分钟的迟滞期之后释放小于15%、10%或5%的双胍化合物,并且在迟滞期之后和在pH 6.8下60分钟内释放至少60%的双胍化合物,并且在pH 6.8下90至120分钟内释放至少90%的双胍化合物。

[0024] 在一些实施方案中,所述肠溶包衣包含第一聚合物,所述第一聚合物使双胍化合物的释放最小化,持续在接触6.0、6.5、6.8或7.0的 pH之后至少约5或10分钟,更优选至少约15或20分钟,还更优选在接触6.0、6.5、6.8或7.0的pH之后至少约25或30分钟。在优选的实施方案中,所述聚合物在酸性介质中不溶,但是在pH 7.0以上通过形成盐或类似方式溶解。在一个示例性优选实施方案中,所述聚合物选自自由以下组成的组:Eudragit FS、Eudragit S、虫胶和/或其组合。

[0025] 在其它实施方案中,所述肠溶包衣还包括在低于所述第一聚合物的pH下溶解的第二聚合物。在优选的实施方案中,所述第二聚合物在pH 5.5及以下不溶,但是在pH 5.5以上通过形成盐或类似方式溶解。在一个示例性优选实施方案中,所述第二聚合物选自自由以下组成的组:Eudragit L、乙酸琥珀酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙甲基纤维素(醋酸琥珀羟丙甲纤维素)、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)和海藻酸钠、硬脂酸和/或其组合。

[0026] 在一些实施方案中,肠溶包衣包含约90%Eudragit FS和约10%Eudragit L、约80%Eudragit FS和约20%Eudragit L、约70%Eudragit FS和约30%Eudragit L、约60%Eudragit FS和约40%Eudragit L、约50%Eudragit FS和约50%Eudragit L、约40%Eudragit FS和约60%Eudragit L、约30%Eudragit FS和约70%Eudragit L、约20%Eudragit FS和约80%Eudragit L或者约10%Eudragit FS和约90%Eudragit L。在优选的实施方案中,Eudragit FS和所述Eudragit L以约7:5至约5:7 比率、以及更优选约6:4至约4:6比率存在。在一个示例性优选的实施方案中,所述肠溶包衣包含约60%Eudragit FS和约40%Eudragit L。

[0027] 在一些实施方案中,可在包含双胍化合物的核心与肠溶包衣之间添加密封包衣。可选择所述密封包衣材料以便对药物释放不具有影响。适合的材料包括例如羟丙甲基纤维素(HPMC)。在其它实施方案中,可选择所述密封包衣以延长迟滞期,以便在肠溶包衣破坏之后进一步减慢药物释放。适合的材料包括例如在酸中溶解但是在较高pH 下膨胀的Eudragit E,并且可用于延长在肠溶包衣破坏之后的迟滞期。

[0028] 在一个示例性且优选的实施方案中,所述密封包衣包含羟丙甲纤维素、二氧化钛、聚乙二醇400(聚乙二醇)以及聚山梨醇酯80的混合物,例如,可从Colorcon Inc获得的Opadry® White YS-1-7003。在一个替代的示例性且优选的实施方案中,密封包衣包含羟丙甲纤维素、三醋精以及滑石,例如也可从Colorcon Inc获得的Opadry® 03K19229 Clear。

[0029] 因此,本发明制剂和组合物还可在双胍化合物与肠溶包衣之间包含密封包衣,从而提供与至少约4%至8% (wt./wt.) 增重,更优选至少约4.5%至6.0% (wt./wt.) 增重相对应的总包衣厚度。在一些实施方案中,外肠溶包衣和内密封包衣的组合包括至少约6.9mg/cm²至13.3 mg/cm²,更优选至少约7.8mg/cm²至至少约11.4mg/cm²。

[0030] 在替代性实施方案中,本发明制剂和组合物还包含一种或多种崩解剂,以在肠溶包衣破坏时加速核心的分解。在优选的实施方案中,所述崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠、羧基乙酸淀粉钠或其组合。

[0031] 在一个实施方案中,双胍化合物选自由以下组成的组:二甲双胍、苯乙双胍、丁双胍以及imeglimin。在一个优选的实施方案中,双胍化合物包括二甲双胍或其盐,优选盐酸二甲双胍。

[0032] 在另外的实施方案中,本文所公开的口服剂型还包含DPP-IV抑制剂。在另外的实施方案中,本文所公开的口服剂型还包含另外的抗肥胖症药和/或抗糖尿病药。

[0033] 本文所公开的口服剂型可优选采用片剂、胶囊或微球体的形式,所述剂型优选被肠溶包衣。优选地,所述片剂、胶囊或微球体为光滑的并且不包括凸出表面。然而,替代性实施方案涵盖了包括凸出表面的片剂、胶囊或微球体,其中所述肠溶包衣和/或密封包衣的包衣厚度因此被调整为提供本文所述的延迟释放和迟滞期释放曲线。

[0034] 对应地,提供了用于通治疗患者、包括其它禁忌症患者群体的代谢性病症的方法和组合物,它们是通过施用具有必要包衣的增加迟滞期的延迟释放制剂来实现的,以确保双胍化合物靶向递送到患者的小肠并且优选递送到远端小肠,并且因此使全身生物利用度最小化。可向有需要的受试者施用公开的双胍化合物以治疗各种代谢性病症(包括肥胖症、血脂异常或其它脂质代谢病症)以及高血糖病状和与高血糖症有关的组织病理学疾病(包括II型糖尿病、前驱糖尿病、妊娠期糖尿病和多囊卵巢综合症)。还明确涵盖了双胍化合物用于预防和防止此类疾病和病症以及用于超重或轻度肥胖至重度肥胖的个体中的更一般的体重减轻目的的有效用途。

[0035] 在一方面,提供了通过双胍施用减小不良事件的风险的方法,其包括以延迟释放制剂向有需要的受试者施用治疗有效量的双胍化合物,所述延迟释放制剂使双胍化合物的释放最小化,持续在接触6.0、6.5、6.8或7.0的pH之后至少约5或10分钟的迟滞期,更优选持续至少约15或20分钟的迟滞期,还更优选持续在接触6.0、6.5、6.8 或7.0的pH之后至少约25或30分钟的迟滞期。在一个实施方案中,不良事件为乳酸酸中毒。在另一个事件下,不良事件为选自由以下组成的组的胃肠道并发症:恶心、腹泻、消化不良以及呕吐。

[0036] 在另一方面,提供了通过双胍施用减小不良事件的风险的方法,其包括向有需要的患者施用含有双胍化合物的肠溶包衣口服剂型,其中所述剂型被适配为在接触pH小于约2的水性介质约两小时,然后接触pH等于或小于约5.5的水性介质至少30至45分钟之后释放小于约10%、5%、4%、3%、2%以及优选小于1%的双胍化合物。在一个优选的实施方案中,

肠溶包衣剂型在0.1N HCl水性介质中持续两小时释放小于约5%、2%或1%双胍化合物并且当转移到pH 5.5的水性介质中至少30至45分钟时释放小于约5%、2%或1%双胍化合物。

[0037] 在另外的实施方案中,肠溶包衣剂型在所述剂型与pH为约6.5 或6.8的水性介质接触之后的迟滞期期间释放小于15%、10%或5%的双胍化合物,其中所述迟滞期为至少十分钟、十五分钟或二十分钟。在一个优选的实施方案中,肠溶包衣剂型在所述剂型与pH为约6.5 或6.8的水性介质接触至少十分钟的迟滞期时释放小于约15%的双胍化合物并且在与pH为约6.5或6.8的水性介质接触总计九十至120 分钟之后释放约75%至约100%、以及更优选大于90%、95%、98%或99%的双胍化合物。

[0038] 本文还提供了治疗有需要的患者的代谢性病症的方法,其包括以延迟释放制剂向所述患者施用治疗有效量的双胍化合物,所述延迟释放制剂使双胍化合物的释放最小化,持续在接触6.0、6.5、6.8或7.0 的pH之后至少约5或10分钟的迟滞期,更优选持续至少约15或20 分钟的迟滞期,还更优选持续在接触6.0、6.5、6.8或7.0的pH之后至少约25或30分钟的迟滞期。在一些实施方案中,本发明方法包括向有需要的患者施用含有双胍化合物的肠溶包衣口服剂型,其中所述剂型被适配为在小于2的pH下持续至少两小时,然后在等于或小于约5.5的pH下持续至少30至45分钟释放小于约10%、5%、4%、3%、2%或1%的双胍化合物。在另外的实施方案中,所述剂型被适配为当所述剂型与pH为6.8或更小的水性介质接触至少约十分钟或十五分钟时释放小于15%、10%或5%的双胍化合物。

[0039] 本文还提供了减少患有前驱糖尿病的受试者的糖尿病发作的方法,其包括以延迟释放制剂向所述患者施用治疗有效量的双胍化合物,所述延迟释放制剂使双胍化合物的释放最小化,持续在接触6.0、6.5、6.8或7.0的pH之后至少约5或10分钟的迟滞期,更优选持续至少约15或20分钟的迟滞期,还更优选持续在接触6.0、6.5、6.8 或7.0的pH之后至少约25或30分钟的迟滞期。在一些实施方案中,本发明方法包括向有需要的患者施用含有双胍化合物的肠溶包衣口服剂型,其中所述剂型被适配为在小于2的pH下持续至少两小时,然后在等于或小于约5.5的pH下持续至少30至45分钟释放小于约 10%、5%、4%、3%、2%或1%的双胍化合物。在另外的实施方案中,所述剂型被适配为当所述剂型与pH为6.8或更小的水性介质接触至少约十分钟或十五分钟时释放小于15%、10%或5%的双胍化合物。

[0040] 本文还提供了诱导受试者重量减轻的方法,其包括以延迟释放制剂向所述患者施用治疗有效量的双胍化合物,所述延迟释放制剂使双胍化合物的释放最小化,持续在接触6.0、6.5、6.8或7.0的pH之后至少约5或10分钟的迟滞期,更优选持续至少约15或20分钟的迟滞期,还更优选持续在接触6.0、6.5、6.8或7.0的pH之后至少约25 或30分钟的迟滞期。在一些实施方案中,本发明方法包括向有需要的患者施用含有双胍化合物的肠溶包衣口服剂型,其中所述剂型被适配为在小于2的pH下持续至少两小时,然后在等于或小于约5.5的 pH下持续至少30至45分钟释放小于约10%、5%、4%、3%、2%或 1%的双胍化合物。在优选的实施方案中,所述剂型被适配为当所述剂型与pH为6.8或更小的水性介质接触至少约十分钟或十五分钟时释放小于15%、10%或5%的双胍化合物。

[0041] 在一些实施方案中,临床诱导的重量减轻引起受试者减轻超过5 磅,例如减轻超过10磅,优选减轻超过25磅,并且甚至更优选减轻超过50磅。在其它实施方案中,诱导的重量减轻引起受试者具有18.5 与24.9之间的身体质量指数。在另一个实施方案中,诱导的重量减轻引起腰围至少减小至少0.5英寸。

[0042] 本文所公开的方法和组合物还适合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。

[0043] 例如,在一个实施方案中,本文所公开的方法可用于治疗可患有缺氧病状的患者,所述缺氧病状例如但不限于呼吸衰竭和心力衰竭。在另一个实施方案中,患者可患有乳酸清除率受损。在另一个实施方案中,患者可罹患肝功能衰竭,这可导致乳酸清除率受损。在另一个实施方案中,患者可患有可由肾损害和/或肾疾病引起的双胍化合物清除率受损。因此,在一个实施方案中,患者可患有肾损害。此类肾损害可为中度或重度肾损害或晚期肾疾病。在另一个实施方案中,患者可患有肾疾病,所述肾疾病可为慢性的。在另一个实施方案中,患者可患有高血糖症,所述高血糖症可为慢性的并且可由II型糖尿病所引起。

[0044] 用于在本发明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。

[0045] 在优选实施方案中,在本发明制剂中的双胍化合物与具有等量双胍化合物的常规立即释放(IR)或延长释放(XR)组合物相比具有70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%的减小的相对生物利用度。因此,在特定实施方案中,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,使所述患者体内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,所述IR组合物为Glucophage®并且所述XR组合物为Glucophage®XR。

[0046] 在一个实施方案中,当以每天2000mg总剂量(TDD)或者1000mg 每天两次(每天两次(bis in die);缩写为“b.i.d”或者“BID”)施用时,双胍化合物的平均血浆 AUC_{0-36} 小于约15,000ng*h/mL或14,000 ng*h/mL,优选小于约12,000ng*h/mL,更优选小于约11,000 ng*h/mL,并且最优选小于约10,000ng*h/mL。在另一个实施方案中,当以1000mg TDD、500mg BID或更低有效剂量施用时,双胍化合物的平均血浆 AUC_{0-36} 小于约10,000ng*h/mL,优选小于约9,000 ng*h/mL,更优选小于约8,000ng*h/mL或7,000ng*h/mL,并且最优选小于约6,000ng*h/mL或5,000ng*h/mL。

[0047] 在一个实施方案中,当以2000mg TDD或1000mg BID施用时,双胍化合物的平均血浆 C_{\max} 小于约1100ng/mL,优选小于约1000 ng/mL,更优选小于约950ng/mL,并且最优选小于约900ng/mL。在另一个实施方案中,当以1000mg TDD、500mg BID或更低有效剂量施用时,双胍化合物的平均血浆 C_{\max} 小于约800ng/mL,优选小于约700ng/mL,更优选小于约600ng/mL,并且最优选小于约600ng/mL 或500ng/mL。

[0048] 在一个实施方案中,在患者中的所得双胍化合物循环血浆浓度低于约5μg/ml或4μg/ml,优选低于约3μg/ml或2.5μg/ml,更优选低于约2μg/ml、1μg/ml、0.5μg/ml或0.25μg/ml。

[0049] 本发明制剂的施用可为每天两次(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。

[0050] 本发明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,以口服剂型按大于500mg BID、例如600mg BID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、750mg OD、800mg OD或1000mg 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小于2000mg/天,优选小于1500mg/天,更优选小于1000 mg/天或750mg/天,最优选小于500mg/天、400mg/天、300mg/天或200mg/天。

[0051] 在另一个实施方案中,口服剂型还可包括用于双胍化合物的延迟释放制剂。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。

[0052] 在本文所公开的方法中,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、半马来酸盐、苯酸盐、琥珀酸盐、半琥珀酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、半延胡索酸盐、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、叶绿素盐(包括叶绿素锌盐)、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、半草酸盐、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。

[0053] 本文所公开的方法还可包括施用一种或多种另外的治疗剂的立即释放制剂、延长释放制剂或延迟释放制剂,所述治疗剂例如 DPP-IV抑制剂(例如,西他列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、黄连素、维达列汀(vildagliptin)、利拉利汀(linagliptin)、阿格列汀(alogliptin)等)、化学感应受体配体(例如,甜味受体配体、苦味受体配体、鲜味受体配体、酸味受体配体、脂肪受体配体或胆汁酸受体配体)、抗肥胖症药或抗糖尿病药或者化学感应受体拮抗剂(例如,拉克替醇(lactisole))。非限制性实例包括进一步包含以下的实施方案:施用100 mg西他列汀OD或50mg西他列汀BID。延迟释放制剂可为双层片剂或具有两种组分作为包囊化的微型片的胶囊。延迟释放制剂还可包括对于另一种治疗剂具有pH 5.0肠溶包衣的立即释放组分。

[0054] 附图简述

[0055] 图1示出了实施例1所述的研究的设计。

[0056] 图2示出了在实施例1所述的研究的治疗期期间的事件。

[0057] 图3示出了在 $t = -240$ 的摄取之后和 $t = 0$ 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)。

[0058] 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 $t = 0$ min的进餐之后在受试者体内作为时间(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 $t = 0$ min的进餐之后在受试者体内作为时间(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=0min的进餐之后在受试者体内作为时间(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。

[0059] 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=0min的进餐之后在受试者体内作为时间(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=0min的进餐之后在受试者体内作为时间(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。

[0060] 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($\text{ng/mL} \cdot \text{min}$)的函数的PYY曲线下面积(x-轴; 对数转换)的图表。

[0061] 图7A示出了在t=-240的摄取之后和t=0min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体内作为时间(y-轴; min)函数的PYY血浆浓度(x-轴; pg/mL)。

[0062] 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。

[0063] 图9示出了基于第5天的11小时血浆二甲双胍AUC(y-轴; % $\text{AUC}_{(0-11h)}$)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。

[0064] 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)。

[0065] 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。

[0066] 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)。

[0067] 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(▲)(y-轴)治疗的受试者体内作为从基线至第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)。

[0068] 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。

[0069] 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 AUC_{0-36} (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 $p < 0.0001$)

[0070] 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)

[0071] 图17示出了在左图所示 $t = -240$ 时的二甲双胍DR给药之后具有预期二甲双胍释放延迟和右图所示的无释放延迟的给药第5天的个别患者药代动力学曲线。

[0072] 图18示出了具有2.4% (批号K111511-89A)和3.8% (批号 K260512-127)标称肠溶包衣的示例性延迟释放制剂的分解性能。

[0073] 图19示出了具有3.0%至3.9%标称肠溶包衣的示例性延迟释放制剂的两阶段分解性能。第一阶段为在 $pH < 2$ 下的2小时并且第二阶段为在 $pH 6.8$ 下的2小时。

[0074] 图20示出了具有3.0%至3.9%标称肠溶包衣的示例性延迟释放制剂的三阶段分解性能。第一阶段为在 $pH < 2$ 下的2小时,并且第二阶段为在 $pH 5.5$ 下的1小时,并且第三阶段为在 $pH 6.8$ 下的3小时。

[0075] 详述

[0076] 本文涵盖了一致地使受试者体内的双胍化合物(如二甲双胍)全身生物利用度最小化但仍提供显著有益的代谢性作用(例如减轻高血糖症)的方法和组合物。与常规理解(参见,例如Mulherin等,同上)相反,公开的双胍化合物实际上通过可包括与肠内分泌细胞的腔或上皮方面(即,胃肠道侧)相互作用的作用机制引起GLP-1释放,并且全身生物利用度可因此最小化同时仍实现有意义的治疗效力。有利的是,本发明方法和组合物显著改善药物释放的药代动力学并且还显著减少副作用(如乳酸酸中毒)和胃肠道并发症的可能性。

[0077] 因此,提供了通过双胍施用减小不良事件的风险的方法,其包括以延迟释放制剂向有需要的受试者施用治疗有效量的双胍化合物;其中所述延迟释放制剂包括在到达远端小肠之后持续至少约5、10、12、15或20分钟使制剂分解最小化的迟滞期曲线。本文还提供了治疗受试者、包括患有双胍化合物的禁忌症的受试者的代谢性病症的方法,所述方法包括以延迟释放制剂向有需要的受试者施用治疗有效量的双胍化合物;其中所述延迟释放制剂包括在到达远端小肠之后持续至少约5、10、12、15或20分钟使制剂分解最小化的迟滞期曲线。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。

[0078] 定义

[0079] 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。

[0080] 如本文所用的,应用于由本发明制剂进行的双胍释放的术语“迟滞期”是指当肠溶包衣制剂首先接触肠溶包衣被设计溶解的 pH 时开始的时间段并且在此期间存在最小的初始释放速度,例如小于约20%或15%,更优选小于约10%或5%,还更优选小于约3%、2%或1%,在所需 pH 下持续至少前5、10、15或20分钟。

[0081] 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。在其它实施方案中，“治疗了”或“治疗”是指预防或延迟疾病、病症或病状的发作。

[0082] “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。

[0083] 如本文所用的术语“高血糖的”或“高血糖症”当用于患者的病状时意指存在于患者血液中的瞬时或慢性异常高葡萄糖水平。所述病状可通过葡萄糖代谢或吸收延迟所引起，以使得所述患者表现出通常在正常患者中(例如，在处于发展糖尿病的风险中的葡萄糖耐受不良亚糖尿病(subdiabetic)患者中或者在糖尿病患者中)不可见的葡萄糖耐受不良或提高的葡萄糖状态。空腹血糖(FPG)水平对于血糖量正常为小于约110mg/dl，对于葡萄糖代谢受损，为约110与126mg/dl之间，并且对于糖尿病为大于约126mg/dl。

[0084] 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。

[0085] 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。

[0086] 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。

[0087] 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。

[0088] “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。

[0089] “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。

[0090] “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。

[0091] “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、茛满基等。

[0092] “烷基环烷基”意指(亚烷基)-R基,其中R为如以上所定义的环境烷基;例如环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基乙基或环己基甲基等。

[0093] “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。

[0094] “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。

[0095] “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。

[0096] “氧代”或“羧基”分别意指=O基或C=O基。

[0097] 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、-OC(=O)N(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))、-NHC(=O)烷基、-N(取代或未取代的烷基)C(=O)(取代或未取代的烷基)、-NHC(=O)(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)(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)。

[0098] 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。

[0099] 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-蔡胺、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。

[0100] 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。

[0101] 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。

[0102] 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。

[0103] 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。

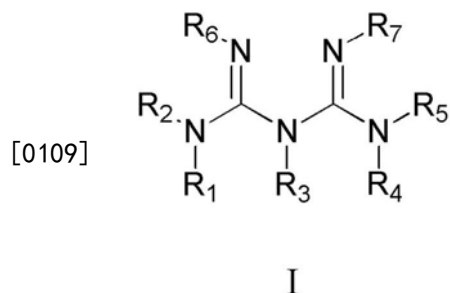
[0104] 在一些实施方案中,在本文公开的双胍化合物上的位点易于受到各种代谢性反应的影响。因此,在代谢性反应的位置上并入适当取代基将减少、最小化或消除代谢性途径。在特定实施方案中,仅作为实例,减少或消除芳族环对代谢性反应的敏感性的适当取代基为卤素、氘或烷基。

[0105] 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。

[0106] 双胍

[0107] 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。

[0108] 在一个实施方案,本发明的双胍化合物包括以下:



[0110] 其中:

[0111] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 以及 R_7 独立地选自:

[0112] H、OH,

[0113] O- R_x , 其中 R_x 是烷基、环烷基、烷基环烷基、酰基、酯、硫酯;

[0114] 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);

[0115] 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、呋喃基、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,所有这些是任选取代的);任选取代的烷基杂芳基;以及

[0116] 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;

[0117] 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;

[0118] 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。

[0119] 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。

[0120] 在其它实施方案中,任选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。

[0121] 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:

[0122] H、甲基、乙基、丙基或异丙基;

[0123] 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:

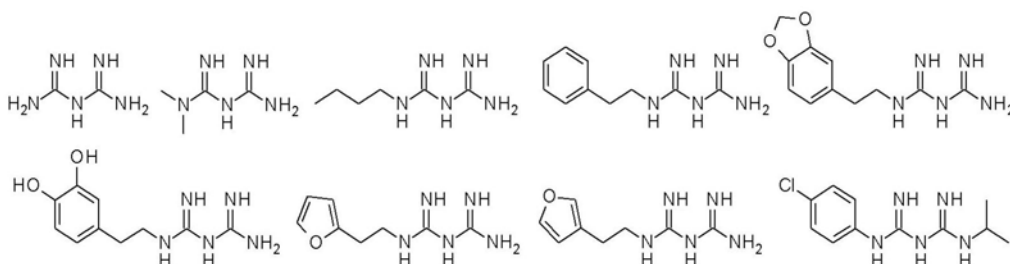
[0124] H;任选取代的烷基(例如,任选被氧、硅、硫杂取代的或任选被OH、 O -烷基、SH、 S -烷基、 NH_2 、 NH -烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烷基);任选取代的烯基(例如,任选被氧、硅、硫杂取代的或者任选被OH、 O -烷基、SH、 S -烷基、 NH_2 、 NH -烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链烯基);任选取代的炔基(例如,任选被氧、硅、硫杂取代的或者任选被OH、 O -烷基、SH、 S -烷基、 NH_2 、 NH -烷基取代的 C_1 至 C_{12} 直链或支链炔基);环烷基(例如, C_3 至 C_7 环烷基);烷基环烷基(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、呋喃基、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,所有这些是任选取代的);烷基杂芳基;

[0125] 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;

[0126] 或者 R_4 和 R_5 可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。

[0127] 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。

[0128]



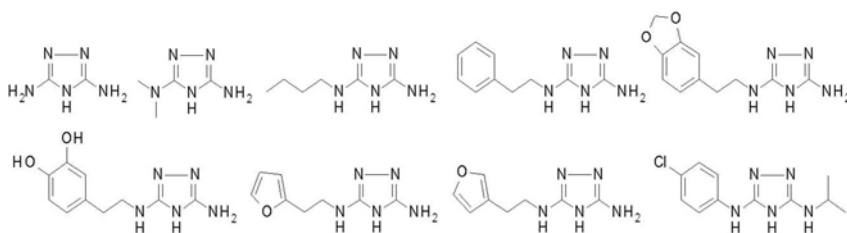
[0129] 在某些实施方案中,具有式I的双胍化合物可包含一个或多个不对称中心并且可为外消旋混合物、非对映异构体混合物、单一对映体、对映体的非对映异构体、内消旋化合物、纯差向异构体、或其差向异构体的混合物等等的组合物的形式。此外,双胍化合物可具有一个或多个双键并且可为顺式/反式、E/Z混合物或其E或Z几何异构体的形式。

[0130] 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。

[0131] 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:

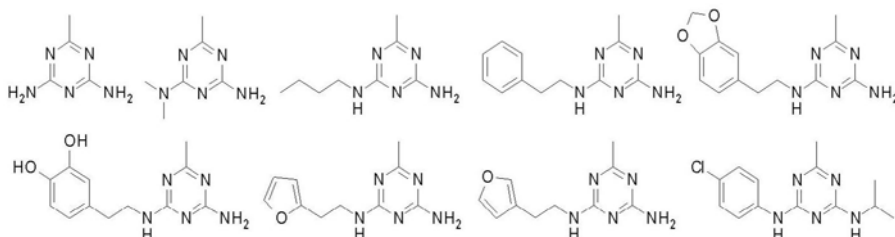
[0132] 三唑:

[0133]



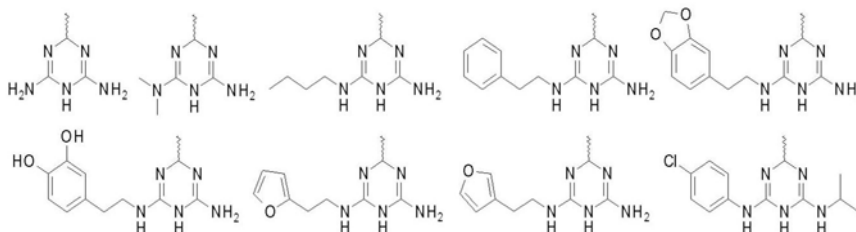
[0134] 三嗪:

[0135]



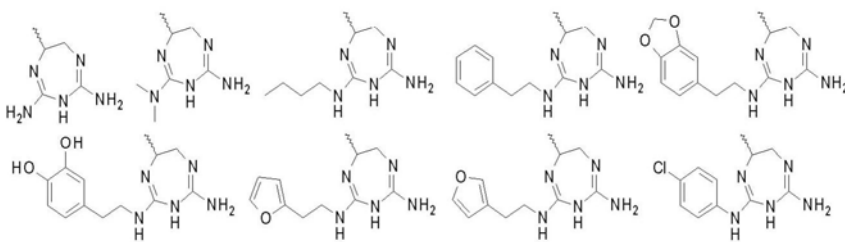
[0136] 双氢三嗪:

[0137]



[0138] 7-元环状双胍:

[0139]



[0140] 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:

[0141] A为天然或非天然氨基酸的质子化形式;

[0142] B为酸的二价阴离子;并且

[0143] C为具有式I的化合物的质子化形式。

[0144] 在某些方面,可包括化学计量的量的A、B、以及C,其中:

[0145] 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;

[0146] 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

[0147] C为具有式I的化合物的质子化形式。

[0148] 包括二甲双胍的双胍化合物的禁忌症

[0149] 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)的其它禁忌症包括乳酸清除率受损和缺氧病状。因此,患有这些禁忌症的患者目前不能用常规双胍化合物治疗。

[0150] 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不要求增大的二甲双胍全身水平,所述全身水平存在增大的乳酸酸中毒风险。因此,二甲双胍积累和乳酸酸中毒的风险显著降低,并且本文所提供的方法因此可用于治疗有需要的患者,甚至在所述患者患有二甲双胍禁忌症的情况下。例如,本文所提供的方法可用于治疗有需要的患者,其中所述患者患有缺氧病状(例如,呼吸衰竭和/或心力衰竭)、乳酸清除率受损(例如,由于肝衰竭)、二甲双胍清除率受损和/或肾损害,所述肾损害可为中度、重度或晚期损害并且可为慢性肾病的结果。

[0151] 代谢性病症

[0152] 本发明的组合物和方法有利地用于治疗 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。

[0153] 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。

[0154] 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。

[0155] 化合物的合成

[0156] 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。

[0157] 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。

[0158] 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WO 2008/000063); 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。

[0159] 施用和方法

[0160] 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-氧化物和前药)以治疗多种代谢性病症,包括肥胖症、血脂异常或其它脂质代谢的病症以及高血糖病状和与高血糖症有关的组织病理学疾病(包括II型糖尿病)。特别是鉴于本文所实现的全身生物利用度与治疗效力的惊人和意外的脱去联系以及之后的毒性和安全性改善,本文还明确涵盖了此类化合物用于预防和防止此类疾病和病症的有效用途以及用于更一般的重量减轻目的的用途。

[0161] 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。

[0162] 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,并且因此增加的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的高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)的组合物来进行。在优选实施方案中,本发明组合物和方法被配制使胃和/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。

[0163] 递送至特定肠位置

[0164] 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。

[0165] 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。

[0166] 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。

[0167] 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。

[0168] 使全身暴露最小化

[0169] 如以上所述的,本文所公开的方法使双胍化合物在患有禁忌症的患者体内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的双胍化合物的立即释放或延长释放制剂相比平均全身生物利用度小于30%、小于25%、小于15%、小于10%和小于5%的情况。在某些情况下,平均全身生物利用度小于15%。

[0170] 在一些实施方案中,本发明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。

[0171] 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。

[0172] 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，本发明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5μg/mL或4μg/mL，优选低于约3μg/mL或2.5 μg/mL，更优选低于约2μg/mL、1μg/mL、0.5μg/mL或0.25μg/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。

[0173] 制剂

[0174] 为了限制其全身生物利用度，包含双胍化合物的组合物适用于延迟释放，以便使血浆吸收最小化。双胍化合物如二甲双胍向肠内分泌细胞的递送是通过任何已知的方法，包括例如口服、直肠、鼻胃管、胃肠外注射（如管腔肠内注射）。在优选实施方案中，施用口服剂型。在延迟释放制剂部分描述了双胍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。在一些实施方案中，包含本文所述的化合物的组合物利用多组分系统，其中在施用之后双胍化合物被递送到胃肠道内的若干个位置，如十二指肠、空肠、回肠、下段肠或其组合。例如，包含双胍化合物的延迟释放制剂可通过使用定时或延迟（肠溶）释放组分来递送至下段肠。此类化合物的多组分系统可为单元剂型，如双层或三层或多层片剂或多颗粒形式，如包囊化微型片剂、颗粒剂或者单独的剂型，如一起服用或以周期性间隔服用的单独片剂。

[0175] 在一些实施方案中，延迟释放制剂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 6.0，更优选约pH 6.5 和约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5分钟、约10分钟、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片剂。在实施方案内涵盖三种、四种以及额外组分。

[0176] 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2000mg、约10mg至约1500mg、约50mg至约 1000mg或约100mg或约500mg。在一些情况下，所述化合物的剂量为每天约2000mg、约1500mg约1000mg、约800mg、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。

[0177] 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。

[0178] 本发明的双胍化合物可有利地与其它治疗剂(例如本文所述的抗肥胖剂和/或抗糖尿病剂)一起施用或组合。与本文所述的二甲双胍组合物组合的重要药剂包括DPP-IV抑制剂(例如,西他列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、黄连素、维达列汀(vildagliptin)、利拉利汀(linagliptin)、阿格列汀(alogliptin)等)、SGLT-2和/或SGLT-1抑制剂(例如,dapafloglizin、canafloglizin、LX4211)、GPR40、GPR120、GPR119、GPR41、GPR43等的激动剂、噻唑烷二酮(例如,吡格列酮(pioglitazone)、来格列酮(rivoglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)、曲格列酮(troglitazone)等)、磺脲类(例如,格列吡嗪(glipizide)、格列本脲(glibenclamide)(优降糖(glyburide))、格列喹酮(gliquidone)、格列吡脲(glyclopamide)、格列美脲(glimepiride)、格列齐特(gliclazide)、醋磺己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲等)、双PPAR 激动剂(阿格列扎(aleglitazar)、莫格他唑(muraglitazar)、替格列扎(tesaglitazar)等)、降脂药(例如,他汀类)以及抗高血压药。

[0179] 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,并且通过最适用路径的施周可取决于例如接受者的病状和病症。制剂可便利地以单位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。

[0180] 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。

[0181] 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。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。

[0182] 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。

[0183] 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。

[0184] 延迟释放制剂

[0185] 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。

[0186] 在某些优选的实施方案中,所述制剂包括含有双胍化合物并具有延迟释放系统的口服剂型,所述延迟释放系统被设计为包括在所需pH下和/或肠位置处释放药物之前至少约3、5、7或10分钟,更优选在释放药物之前至少约12、15或18分钟,还更优选在所需pH下和/或肠位置(例如,小肠并且优选为远端小肠)处释放药物之前至少约20、30或60分钟的迟滞期。

[0187] 在某些实施方案中,以在单元剂型中与双胍化合物和/或额外治疗剂的延长释放组分联合的延迟释放制剂形式提供双胍化合物。可通过任何已知方法配制延长释放组分,如包围延迟释放组分或类似物的一部分的层。延长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%XR比约90%DR、约15%XR比约85%DR、约20%XR比约80%DR、约25%XR比约75%DR、约30%XR比约70%DR、约35%XR比约65%DR、约40%XR比约60%DR、约45%XR比约55%DR或者约50%XR比约50%DR。在某些实施方案中,延长释放的活性剂与改进释放的活性剂之比为约25%XR比约75%DR。在某些实施方案中,延长释放的活性剂与改进释放的活性剂之比为约20%XR比约80%DR。具有XR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。

[0188] 在某些实施方案中,在单位剂型中以与额外治疗剂的立即释放组分联合的延迟释放制剂形式提供双胍化合物。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。

[0189] 肠溶包衣和pH依赖的系统

[0190] 还可使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、邻苯二甲酸聚乙二醇、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,肠溶包衣与替代性释放系统如定时释放系统组合来使用。

[0194] 在某些实施方案中,肠溶包衣以至少约4.5mg/cm²、5mg/cm²、5.5mg/cm²、6mg/cm²、6.5mg/cm²、7mg/cm²、7.5mg/cm²、8mg/cm²、9mg/cm²、10mg/cm²、11mg/cm²、12mg/cm²、15mg/cm²或20mg/cm²的厚度应用于所述口服剂型。对于片剂和胶囊,可应用所述肠溶包衣,以实现约2.5%至约5%、6%、7%、8%、9%、10%或12%(wt/wt)增重,更优选约3.0%至约6%(wt/wt)增重,还更优选至少约3.5%或4%(wt/wt)增重。对于颗粒剂和其它多微粒剂型,可应用多至20%或30%(wt/wt)增重或更大,优选约20%-50%(wt/wt),更优选约30%-50%(wt/wt)。如本文所证明的,这确保了在所需肠位置处的适当释放,以避免全身双胍化合物暴露的异常峰值。

[0195] 在其它实施方案中,提供了药物组合物,其包括含有双胍化合物的肠溶包衣口服剂型,其中所述剂型被适配为使双胍化合物的释放最小化,持续在接触6.0、6.5、6.8或7.0的pH之后至少约5或10分钟的迟滞期,更优选持续在与所需pH接触之后至少约15或20分钟的迟滞期,还更优选持续在接触6.0、6.5、6.8或7.0的pH之后至少约25或30分钟的迟滞期。

在一个实施方案中,肠溶包衣以至少约 4.5mg/cm²、5mg/cm²、5.5mg/cm²、6mg/cm²、6.5mg/cm²、7mg/cm²、7.5mg/cm²、8mg/cm²、9mg/cm²、10mg/cm²、11mg/cm²、12mg/cm²或15mg/cm²的增重应用于药物组合物。在另一个实施方案中,所述肠溶包衣以至少约5mg/cm²至9.5mg/cm²,更优选至少约5.5mg/cm²至至少约7.6mg/cm²的增重应用。在替代性实施方案中,肠溶包衣被应用于药物组合物中,以实现至少约3.0%至至少约7.0% (wt/wt) 增重,更优选至少约4%至至少约6% (wt/wt) 增重。

[0196] 在具体的实施方案中,提供药物组合物,其包括含有双胍化合物的肠溶口服剂型,其中所述剂型被适配为在接触pH小于约2的水性介质(例如,浸没)约两小时,然后接触pH等于或小于约5.5的水性介质至少30至45分钟之后释放小于约10%、5%、4%、3%、2%以及优选小于1%的双胍化合物。在一个优选的实施方案中,肠溶包衣剂型在0.1N HCl水性介质中持续两小时释放小于约5%、2%或1%双胍化合物并且当转移到pH 5.5的水性介质中至少30至45分钟时释放小于约5%、2%或1%双胍化合物。

[0197] 在另外的实施方案中,肠溶包衣剂型在所述剂型与pH为约6.5 或6.8的水性介质接触之后的迟滞期期间释放小于15%、10%、5%、3%、2%或小于1%的双胍化合物,其中所述迟滞期为至少十分钟、十五分钟或二十分钟。在一个优选的实施方案中,肠溶包衣剂型在所述剂型与pH为约6.5或6.8的水性介质接触至少十分钟的迟滞期时释放小于约15%的双胍化合物并且与pH为约6.5或6.8的水性介质接触总计九十至120分钟之后释放约75%至约100%,以及更优选大于90%、95%、98%或99%的双胍化合物。

[0198] 在两阶段分解实施方案中,提供了药物组合物,其包括含有双胍化合物的肠溶包衣口服剂型,其中所述剂型被适配为在0.1N HCl水性介质中持续两小时释放小于5%、2%或1%的双胍化合物。在这些实施方案中,在接触0.1N HCl水性介质之后持续两小时释放小于15%、10%、5%、3%、2%或优选1%的双胍化合物并且随后转移到 pH为约6.8的水性介质中,持续至少十分钟、十五分钟或二十分钟的迟滞期。在优选的实施方案中,在酸性pH下两小时和在pH 6.8下至少十分钟或十五分钟的迟滞期之后释放小于15%的双胍化合物,并且在迟滞期之后和在pH 6.8下60分钟内释放至少60%的双胍化合物,并且在pH 6.8下90至120分钟内释放至少90%的双胍化合物。

[0199] 在三阶段分解实施方案中,提供了药物组合物,其包括含有双胍化合物的肠溶包衣口服剂型,其中所述剂型被适配为在0.1N HCl水性介质中持续两小时释放小于5%、2%或1%的双胍化合物,并且当转移到pH5.5的水性介质中至少一小时时释放小于5%、2%或1%的双胍化合物。在这些实施方案中,在0.1N HCl水性介质中两小时之后、在pH 5.5的水性介质中30分钟之后以及在pH6.8下至少十分钟或十五分钟的迟滞期期间释放小于25%、20%、15%、10%或5%的双胍化合物。在优选的实施方案中,在酸性pH下两小时、在pH 5.5下30分钟以及在pH 6.8的至少十分钟或十五分钟的迟滞期之后释放小于15%、10%或5%的双胍化合物,并且在迟滞期之后和在pH 6.8下60分钟内释放至少60%的双胍化合物,并且在pH 6.8下90至120分钟内释放至少90%的双胍化合物。

[0200] 在替代性实施方案中,本发明制剂和组合物还包含一种或多种崩解剂,以在肠溶包衣破坏时加速核心的分解。在优选的实施方案中,所述崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠、羧基乙酸淀粉钠或其组合。

[0201] 在替代性实施方案中,本发明制剂和组合物还在双胍化合物与肠溶包衣之间包含

密封包衣,以提供与至少约4%至8% (wt./wt.) 增重、更优选至少约4.5%至6.0% (wt./wt.) 增重相对应的总包衣厚度。在一些实施方案中,外肠溶包衣和内密封包衣的组合包括至少约6.9 mg/cm²至13.3mg/cm²,更优选至少约7.8mg/cm²至至少约11.4 mg/cm²。

[0202] 在一些实施方案中,所述肠溶包衣包含第一聚合物,所述第一聚合物释放双胍化合物,在接触6.0、6.5、6.8或7.0的pH之后至少约 5或10分钟,更优选至少约15或20分钟,还更优选在接触6.0、6.5、6.8或7.0的pH之后至少约25、30、45或60分钟。在优选的实施方案中,所述聚合物在酸性介质中不溶,但是在pH 7.0以上通过形成盐或类似方式溶解。在一个示例性优选实施方案中,所述聚合物为 Eudragit FS或Eugragit S。

[0203] 在其它实施方案中,所述肠溶包衣还包括在低于所述第一聚合物的pH下溶解的第二聚合物。在优选的实施方案中,所述第二聚合物在pH 5.5及以下不溶,但是在pH 5.5以上通过形成盐或类似方式溶解。在一个示例性优选实施方案中,所述第二聚合物为Eudragit L。在一些实施方案中,Eudragit L用乙酸琥珀酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙甲基纤维素(醋酸琥珀羟丙甲纤维素)、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)和海藻酸钠、硬脂酸或其组合置换。

[0204] 在优选的实施方案中,肠溶包衣包含约90%Eudragit FS和约10% Eudragit L、约80%Eudragit FS和约20%Eudragit L、约70%Eudragit FS和约30%Eudragit L、约60%Eudragit FS和约40%Eudragit L、约 50%Eudragit FS和约50%Eudragit L、约40%Eudragit FS和约60% Eudragit L、约30%Eudragit FS和约70%Eudragit L、约20%Eudragit FS和约80%Eudragit L或者约10%Eudragit FS和约90%Eudragit L。在优选的实施方案中,Eudragit FS和所述Eudragit L以约7:5至约5:7 比率、以及更优选约6:4至约4:6比率存在。在一个示例性优选的实施方案中,所述肠溶包衣包含约60%Eudragit FS和约40%Eudragit L。

[0205] 在一些实施方案中,可在双胍化合物与肠溶包衣之间添加密封包衣。可选择所述密封包衣材料以便对药物释放不具有影响。适合的材料包括例如羟丙甲基纤维素(HPMC)。在其它实施方案中,可选择所述密封包衣以延长迟滞期,从而在肠溶包衣破坏之后减慢药物释放。适合的材料包括例如在酸中溶解但在较高pH下膨胀的Eudragit E,并且可用于在肠溶包衣破坏之后延长迟滞期。

[0206] 在一些实施方案中,所述密封包衣为羟丙甲纤维素、二氧化钛、聚乙二醇400(聚乙二醇)以及聚山梨醇酯80的混合物,其中所述羟丙甲纤维素为聚合物包衣,二氧化钛为着色剂,聚乙二醇400用作抗凝剂,并且聚山梨醇酯80作为分散剂(在水性悬浮液中)和增塑剂存在。在其它实施方案中,密封包衣为羟丙甲纤维素、三醋精和滑石的混合物,其中所述羟丙甲纤维素为聚合物包衣,三醋精作为增塑剂存在,并且滑石作为抗凝剂存在。在一些实施方案中,所述密封包衣为Opadry® White YS-1-7003(Colorcon)。在其它实施方案中,所述密封包衣为Opadry® 03K19229 Clear。

[0207] 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(gm)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。

[0208] 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、乙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。

[0209] 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%的药理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。

[0210] 在一个实施方案中,制剂包含选自以下组成的组的赋形剂:羟基乙酸淀粉钠、聚维酮、玉米淀粉、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、聚乙二醇及其组合。在一个实施方案中,制剂包含羟基乙酸淀粉钠、聚维酮、玉米淀粉、胶态二氧化硅以及硬脂酸镁作为赋形剂。在另一个实施方案中,制剂包含聚维酮、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素以及聚乙二醇作为赋形剂。

[0211] 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。

[0212] 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道中释放大量的活性成分(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糖甘露聚糖树胶来触发活性成分的释放。

[0213] 定时释放系统

[0214] 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-398-10NF)、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、聚酐(polyanhydride)、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、丙烯酸酯基衍生物(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。

[0215] 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。

[0216] 在一些实施方案中,定时释放系统被配制成在施用之后约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成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成在施用

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成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。

[0217] 改进释放制剂

[0218] 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)。

[0219] 在一些实施方案中,改进释放系统被配制成在开始释放之后约 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成在不同时间点在于多于一个持续时间内进行释放。

[0220] 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。

[0221] 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。

[0222] 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选地槐树豆胶);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。

[0223] 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、预胶凝白马铃薯淀粉)、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)。

[0224] 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。

[0225] 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。

[0226] 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。

[0227] 在某些实施方案中,双胍化合物处于在施用之后释放到空肠、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 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 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。

[0228] 口服剂型

[0229] 适用于本发明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、糖浆剂或酏剂。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。

[0230] 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。片剂可通过任选用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。

[0231] 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,活性化合物可溶解于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,可使用浓集的糖溶液,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。

[0232] 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。

[0233] 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成分或基底(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远端小肠和结肠的递送。

[0234] 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、黄蓍胶以及阿拉伯树胶;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,聚乙烯山梨聚糖单油酸酯)。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。

[0235] 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。

[0236] 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助悬剂通过以上已列出的那些来举例说明。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。

[0237] 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。

[0238] 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。

[0239] 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。

[0240] 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。它们还可包含其它药物或药剂、载体、佐剂等。

[0241] 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酞剂用于口服施用时,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。

[0242] 赋形剂

[0243] 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。

[0244] 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;黄蓍胶,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、黄蓍胶、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。

[0245] 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,**Avicel10**、**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、果胶或黄蓍胶;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。

[0246] 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®**));高级脂肪酸以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。

[0247] 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。

[0248] 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。

[0249] 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。

[0250] 组合治疗

[0251] 本文所述的实施方案的组合物可与已知治疗剂共同施用以用于治疗本文所述的任何病状。共同施用也可提供附加的或协同的作用,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。共同施用的额外益处包括减小与任何已知治疗剂有关的毒性。

[0252] 共同施用包括以单独的组合物同时施用、以单独的组合物在不同时间施用、或者以其中存在两种药剂的组合物施用。因此,在一些实施方案中,在单次治疗中施用本文所述的组合物和已知治疗剂。在一些实施方案中,在所得的组合物中混入本文所述的组合物和已知治疗剂。在一些实施方案中,在单独的组合物或施用中施用本文所述的组合物和已知治疗剂。

[0253] 可通过任何合适手段进行本文所述的组合物和本文所述的已知治疗剂的施用。可通过任何合适手段进行本文所述的组合物和第二化合物(例如,糖尿病药物或肥胖症药物)的施用。如果将本文所述的组合物和第二化合物作为单独的组合物施用,则可通过相同路径或通过不同路径施用它们。如果在单一组合物中施用本文所述的组合物和第二化合物,则可通过任何合适路径(例如,口服施用)来施用它们。在某些实施方案中,可将二甲双胍或其类似物(包括其盐、溶剂合物、多晶型物、水合物、N-氧化物或前药)和第二化合物的组合物施用到胃肠道的相同区域或不同区域。例如,可将二甲双胍或其类似物(包括其盐、溶剂合物、多晶型物、水合物、N-氧化物或前药)与待递送到十二指肠、空肠、回肠或结肠的抗糖尿病药物组合来施用。

[0254] 适用于治疗高血糖症和/或与其有关的疾病或病状(例如,糖尿病)治疗剂、药物和化合物可与本文所公开的组合物一起施用。糖尿病药物和化合物包括但不限于减小甘油三酸酯浓度、减小葡萄糖浓度、和/或调节胰岛素(例如,刺激胰岛素产生、模拟胰岛素、提高葡萄糖依赖的胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌或作用、增加胰岛素作用或胰岛素增敏

剂、或者为外源胰岛素形式)的那些药物和化合物。

[0255] 减小甘油三酸酯水平的药物包括但不限于抗坏血酸、天冬酰胺酶、安妥明、降胆宁(colestipol)、非诺贝特(fenofibrate)美伐他汀(mevastatin)、普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、或者 ω -3脂肪酸。减小LDL胆固醇水平的药物包括但不限于安妥明、吉非贝齐(gemfibrozil)和非诺贝特、烟酸、美维诺林、美伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、消胆胺(cholestyrene)、降胆宁或普罗布考。

[0256] 另一方面,本文所述的实施方案的组合物可与降血糖化合物组合来施用。

[0257] 噻唑烷二酮(也被称为格列酮)、磺脲、氯茴苯酸、双胍、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、DPP-IV抑制剂、以及肠促胰岛素模拟物的药物类别已用作高血糖症和糖尿病(2型)以及相关疾病的辅助治疗。

[0258] 降低葡萄糖水平的药物包括但不限于格列吡嗪、格列本脲、艾塞那肽(Byetta®)、肠促胰岛素、西他列汀(Januvia®)、匹格列酮(pioglitazone)、格列美脲、罗格列酮、二甲双胍、维达列汀、沙格列汀(Onglyza™)、磺脲类、氯茴苯酸(例如,Prandin®)、葡萄糖苷酶抑制剂、双胍类(例如,Glucophage®)、瑞格列奈、阿卡波糖、曲格列酮、那格列奈、天然、合成或重组的胰岛素及其衍生物、以及胰淀素和胰淀素衍生物。

[0259] 当依次施用时,可在两次或更多次施用中施用所述组合。在一个替代的实施方案中,可能通过不同路径施用一种或多种双胍化合物以及一种或多种另外的活性成分。熟练的技术人员也将认识到,多种活性成分可与一种或多种双胍化合物组合来施用,所述化合物可用于增大或协同地增强对肥胖症或饮食病症或病状的控制预防、改善、减轻或治疗。

[0260] 根据本文所提供的方法,当与至少一种其它减轻肥胖(或抗肥胖症)的或减轻重量的药物共同施用时,公开的化合物可为:(1)以组合制剂的形式共同配制并同时施用或递送;(2)作为单独的制剂交替地或并行地递送;或(3)通过本领域已知的任何其它组合治疗方案。当在交替治疗中递送时,所提供的方法可包括例如以单独的溶液、乳液、混悬液、片剂、丸剂或胶囊的形式或者通过单独注射器的不同注射来依次施用或递送活性成分。通常,在交替治疗期间,按顺序(即连续地)施用有效剂量的每种活性成分,而在同时治疗中,则一起施用有效剂量的两种或更多种活性成分。还可使用各种顺序的间歇性组合治疗。

[0261] 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、DPP-IV抑制剂、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。

[0262] 适用于本发明方法的其它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®** 知 **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。

[0263] 这样,在一方面,可将所述化合物作用于控制、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3-3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、植物甾烷醇类似物、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(trodesquamine)/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、苄甲曲秦、马吲哚、以及二乙胺苯酮。

[0264] 其它化合物包括依考匹洋(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(HM-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(flusterone);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 PharmaAG);胃肠激素,Thiakris;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;produlistan;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-HT2C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(Bioagency,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);抗肥胖症药剂(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-HT2C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肾上腺素受体激动剂;ob基因产物(Eli Lilly&Co.);SWR-0342-SA; β -3肾上腺素受体激动剂;SWR-0335;SP-18904;口服胰岛素模拟物; β 3肾上腺素受体激动剂;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肾上腺素受体激动剂;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(tubby-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-HT2C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;BIB0-3304;胆甾烯-3-酮;LY-362884;BRL-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(Ligand Pharmaceuticals 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-26830A;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 (Melacure Therapeutics AB);BRL-35135;SR-146131;P-57;AZM-140;CGP-71583A;RF-1051;BMS-196085;manifaxine; β -3 激动剂;DMNJ (Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology);BVT-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;苯甲曲秦;苄甲苯丙胺;amfebutmone;舍曲林;二甲双胍;AOD-9604;ATL-062;BVT-933;GT389-255;SLV319;HE-2500;PEG-axokine;L-796568;以及ABT-239。

[0265] 在一些实施方案中,用于与本文提供的包含双胍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30mg)、盐酸氟苯丙胺(20mg,每天三次)、以及芬特明树脂(在早晨为15mg)和氯卡色林(在晚餐之前为30mg)的组合、以及西布曲明(10mg-20 mg)。Weintraub等(1984)Arch.Intern.Med.144:1143-1148。

[0266] 在另外的实施方案中,用于与本文提供的组合物组合来使用的化合物包括GPR119激动剂(例如,花生四烯乙醇胺(anandamide);AR-231,453;MBX-2982;油酰乙醇胺;PSN-365,963;PSN-632,408;十六酰胺乙醇)、GPR120激动剂(例如, 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、二十四碳六烯酸以及二十四碳五烯酸)、以及GPR 40、GPR41 和GPR 43激动剂(例如,游离脂肪酸,包括短链、中链和长链饱和与不饱和脂肪酸)。

[0267] 在一些实施方案中,将本文提供的组合物用作肥胖治疗手术程序的辅助治疗。肥胖治疗手术是用于减轻重量的程序并且涉及胃肠道的改变,并且包括如以下的此类程序:胃囊带术、袖状胃减容术、GI 旁路程序(例如,鲁氏Y型(roux en Y)、胆十二指肠旁路、环形胃旁路)、胃内气囊、垂直束带、胃成形术、肠腔内套管置入术(endoluminal sleeve)、胰胆管转向等等。在某些情况下,本文所提供的组合物为胃囊带术的辅助剂。在某些情况下,组合物为GI旁路程序的辅助剂。在其它情况下,本文所提供的组合物是袖状胃减容术的辅助剂。在某些实施方案中,在肥胖治疗程序之前施用作为肥胖治疗手术的辅助治疗剂的本文所提供的组合物。在某些实施方案中,在肥胖治疗程序之后施用作为肥胖治疗手术的辅助治疗剂的本文所提供的组合物。在某些情况下,当用作辅助治疗剂时,可按照肥胖治疗程序的需要调整本文所提供的组合物的剂量和量。例如,作为肥胖治疗程序的辅助治疗剂施用的本文所提供的组合物的量可减少正常剂量的一半或者如药物专家所指导的。

[0268] 可以将组合治疗用于例如调节代谢性综合征(或治疗代谢性综合征及其相关症状、并发症和病症),其中本文提供的组合物可与例如以上讨论的活性药剂组合来有效地用于调节、预防或治疗糖尿病、肥胖症、高脂血症、动脉粥样硬化、和/或其对应相关的症状、并发症和病症。

[0269] 用于评价治疗的方法

[0270] 糖尿病治疗的评价

[0271] 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。

[0272] 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,肾功能的定量测定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酐水平;肌酐清除率;半胱氨酸蛋白酶抑制剂(cystatin)C清除率、24-小时尿肌酐清除、24-小时尿蛋白质分泌;肾小球滤过率(GFR);尿白蛋白肌酐比率(ACR);白蛋白排泄率(AER);以及肾活检。

[0273] 胰功能的定量测定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。

[0274] 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。

[0275] 重量减轻、肥胖症和饮食病症的治疗的评价

[0276] 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%。

[0277] 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。

[0278] 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。

[0279] 患者激素特性的预治疗评价

[0280] 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。

[0281] 激素测定

[0282] 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。

[0283] 例如,免疫荧光法可用于测定GLP-1。在12孔板中在37℃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℃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。

[0284] 可使用RT-PCR测定从细胞中分离的GLP-1RNA。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 Cyclers;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。

[0285] 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 Pharmaceutical,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。

[0286] 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。

[0287] 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 (3-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。

[0288] 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。

[0289] 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 Pharmaceuticals, 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)。通过可商购获得的辐射免疫测定(LINCO Research, Missouri, USA)、使用作为示踪物的¹²⁵I-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。

[0290] 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(pH 7.4)、0.1mM MgSO₄、0.02% (wt/vol) NaN₃以及0.1mM D-[U-¹⁴C]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) NaN₃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

[0291] 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

[0292] 实施例1.1材料与方法

[0293] 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。

[0294] 制剂

[0295] 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。密封包衣以核心片剂重量的2%的标称水平应用并且肠溶包衣以核心片剂重量的2.4%的标称水平应用。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 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。

[0296] 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。

[0297] 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。

[0298] 施用

[0299] 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)。

[0300] 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。

[0301] 在以下表1至表3中列出了在研究期间进行的程序。

[0302] 表1:研究计划(方案LCP0C6)

[0303]

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							
体重与生命体征	X	X		X	X		X	X
化学、血液学、尿分析	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

[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

[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。

[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。

[0304] 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。

[0305] 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

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	

[0307] [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。

[0308] [2]指示受试者在20分钟内消耗标准化早餐。

[0309] 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

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
-245			
-240			X
-120			
-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		
360			

420			
480			

[0311] [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

[0312] [2]指示受试者在20分钟内消耗标准化早餐。

[0313] [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。

[0314] 药效动力学评估

[0315] 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℃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。

[0316] 药代动力学评估

[0317] 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℃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。

[0318] 临床实验室评价

[0319] 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。

[0320] 化学

[0321] 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)。

[0322] 血液学

[0323] 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)。

[0324] 尿分析

[0325] 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)。

[0326] 妊娠测试

[0327] 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。

[0328] 生命体征和与安全性有关的其它观察

[0329] 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。

[0330] 生命体征

[0331] 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。

[0332] 实施例1.2:结果

[0333] 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)。

[0334] 表4: 受试者分布和群体

[0335]	参数	结果
	随机的	18
	完成	17
	退出(阳性药物测试)	1
[0336]	评价的群体	16

[0337] • 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

[0338] 表5: 人口统计和基线特征 (n=18)

[0339]	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

[0340] 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。

[0341] 表6: 二甲双胍血浆药代动力学

[0342]		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

[0343] 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。

[0344] 实施例2- 评定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

[0345] 此随机交叉研究评定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。

[0346] 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(基线评定)和第5天早上的相同特性(用药评定)。

[0347] 实施例2.1:材料与方法

[0348] 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 $t=0\text{min}$ 时约500千卡标准化早餐和在 $t=300\text{min}$ 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。

[0349] 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/m^2 。24位受试者中的十九位完成所述研究。

[0350] 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。

[0351] 制剂

[0352] 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。密封包衣以核心片剂重量的2%的标称水平应用并且肠溶包衣以核心片剂重量的3.8%的标称水平应用。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®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 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。

[0353] 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。

[0354] 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。

[0355] 施用

[0356] 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(500 mg/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。

[0357] 实施例2.2:结果

[0358] 药代动力学评价

[0359] 药代动力学特性

[0360] 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。

[0361] 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602 ng/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。

[0362] 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。

[0363] 药代动力学参数

[0364] 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; $p<0.0001$)。

[0365] 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%。

[0366] 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

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)
[0367]	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
	Cmax_{0-t} (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

[0368] 缩写:NA=不适用;t=在剂量施用之后的最后可定量的浓度。

[0369] 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。

[0370]

[0371] [1] (1000mg Met IR,1000mg Met DR或500mg Met DR)/1000mg Met IR。

[0372] 药效动力学评价

[0373] PYY总量

[0374] 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Cmax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。

[0375] 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

统计数据	1000mg Met IR (N = 19)	1000mg Met DR (N = 19)	500mgMet 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
Cmax_{0-t} (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

[0376]

[0377]

[0378] 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。

[0379] [1]每次治疗的EOT(第5天)/BL(第1天)

[0380] 表9.在基线和第5天的空腹血浆PYY总量(pg/mL)-可评价群体

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	<.0001	0.0057	0.0021	0.0033

[0382] 缩写:BL=基线(第1天);EOT=治疗结束(第5天)。

[0383] 活性GLP-1

[0384] 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。

[0385] 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

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
C_{max}_{0-t} (pmol/L)					
BL geo. LS 平均(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

[0387] 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。

[0388] [1] 每次治疗的EOT(第5天)/BL(第1天)。

[0389] 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

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(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

[0391] 缩写:BL=基线(第1天);EOT=治疗结束(第5天)。

[0392] 葡萄糖

[0393] 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。

[0394] 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 $p < 0.001$)。

[0395] 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

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				
AUC_{0-t295}(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
Cmax_{0-t295} (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_{t295-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_{t295-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)
[0397]	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

[0398] 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。

[0399] [1] 每次治疗的EOT(第5天)/BL(第1天)。

[0400] 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 C_{max} 的百分比(第5天/第1天)范围为0.84 至0.92。

[0401] 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

		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)
统计数据					
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)
[0402]	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
$C_{max_{0-t}}$ (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)

[0403]	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_{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, 1.03
	p 值	0.1462	0.2167	0.4649	0.1110

[0404] 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。

[0405] [1]每次治疗的EOT(第5天)/BL(第1天)。

[0406] 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。

[0407] 表14.在基线和第5天的空腹血糖(mg/dL)-可评价群体

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

[0409] 缩写:BL=基线(第1天);EOT=治疗结束(第5天)。

[0410] 胰岛素

[0411] 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。

[0412] 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

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)	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]					
[0413]	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_{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, 1.03
	p 值	0.1462	0.2167	0.4649	0.1110

[0414] 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。

[0415] [1]每次治疗的EOT(第5天)/BL(第1天)。

[0416] 表16.在基线和第5天的空腹胰岛素(pmol/L)-可评价群体

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)
[0417]	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)
[0418]	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

[0419] 缩写:BL=基线(第1天);EOT=治疗结束(第5天)。

[0420] 安全性评价

[0421] 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。

[0422] 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。

[0423] 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。

[0424] 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

SOC 优选项	1000 mg Met IR (N = 22) n (%)	1000 mg Met DR (N = 20) n (%)	500 mg Met DR (N = 20) n (%)	500 mg Met IR + 1000 mg Met DR (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)
	感染和侵染	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)
[0426]	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)

[0427] 实施例2.3:讨论

[0428] 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。

[0429] 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。

[0430] 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。

[0431] 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

[0432] 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。

[0433] 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。密封包衣以核心片剂重量的2%的标称水平应用并且肠溶包衣以核心片剂重量的3.8%的标称水平应用。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 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)。

[0434] 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。

[0435] 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。

[0436] 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。

[0437] 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

[0438]

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-∞} (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)

[0439] ^a中值 (min,max)[0440] ^b_n=18[0441] ^c_n=17

[0442] 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-∞}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-∞}) 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-∞}) 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)。

[0443] 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

PK 参数	几何学最小二乘平均值			LS 平均值的比率% (90% CI)		p-值	
	A	B	C	B/A	C/A	B/A	C/A
[0444] AUC_{0-t} (ng·h/mL)	18116	5816	8611	32.1 (29.30-35.18)	47.5 (43.38-52.09)	SS	SS
$AUC_{0-\infty}$ (ng·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

[0445] SS:统计上显著的 (p-值<0.0001)

[0446] 治疗A:1000mg二甲双胍IR BID (2 x 500mg盐酸二甲双胍片剂[立即释放])

[0447] 治疗B:500mg二甲双胍DR BID (1 x 500mg盐酸二甲双胍片剂 [延迟释放pH 6.5肠溶包衣])

[0448] 治疗C:1000mg二甲双胍DR BID (2 x 500mg盐酸二甲双胍片剂[延迟释放pH 6.5肠溶包衣])

[0449] 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

PK 参数	几何学最小二乘平均值			LS 平均值的比率% (90% CI)		p-值	
	B	C	D	B/D	C/D	B/D	C/D
[0450] AUC_{0-t} (ng·h/mL)	5816	8611	16450	35.4 (32.27-38.74)	52.3 (47.77-57.36)	SS	SS
$AUC_{0-\infty}$ (ng·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

[0451] SS:统计上显著的 (p-值<0.0001)

[0452] 治疗B:500mg二甲双胍DR BID (1 x 500mg盐酸二甲双胍片剂 [延迟释放pH 6.5肠溶包衣])

[0453] 治疗C:1000mg二甲双胍DR BID (2 x 500mg盐酸二甲双胍片剂[延迟释放pH 6.5肠溶包衣])

[0454] 治疗D:2000mg二甲双胍XR QD (4 x 500mg盐酸二甲双胍片剂[延长释放])

[0455] 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。

[0456] 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。

[0457] 实施例4:改变包衣百分比以改进药代动力学

[0458] 在实施例1中,平均药代动力学曲线表明与立即释放制剂相比,延迟释放二甲双胍制剂在给定剂量之后引起二甲双胍吸收的钝化和延迟。然而,个别PK曲线显示在一些情况下(3/16),给药第5天的PK曲线在1000mg BID二甲双胍DR与1000mg BID二甲双胍IR之间并没有不同。这表明在一些情况下,肠溶包衣(在核心片剂重量的2.4%的标称水平下)不足以防止二甲双胍在胃内释放。图17的左图示出了二甲双胍DR和IR PK曲线的典型实例,其中在 $t = -240\text{min}$ 时在二甲双胍DR给药之后二甲双胍PK曲线明显钝化且延迟。右图示出释放没有延迟的三个实例之一。

[0459] 为了开发对胃pH的瞬时增加(有时伴随着膳食)具有更大抗性的包衣,改进制剂以提供核心片剂重量的3.8%的标称肠溶包衣水平和相同标称2%密封包衣。使用USP装置2(桨叶以50或100rpm旋转)测试片剂的分解性能。所述片剂封闭在日本沉降器(Japanese Sinkers)中。对于测试的前2h,将0.1M HCl用作测试介质,其中桨叶速度为100rpm。在2h之后,将测试介质加入0.07M pH 6.8磷酸盐缓冲液中,其中桨叶速度为50rpm。以常规时间间隔从分解容器中抽取样品并且以分光光度法监控盐酸二甲双胍的外观。如图18所示的,2.4%和3.8%标称DR包衣制剂在酸中持续多至2小时时段抵抗药物释放。用DR包衣以2.4%水平(批号K111511-89A)包衣的片剂在pH 6.8缓冲液中在30分钟时显示约80%的药物释放并且在60分钟时显示100%的药物释放。用DR包衣以3.8%水平(批号K260512-127)包衣的片剂显示持续15分钟的药物释放迟滞期,其中在30分钟时释放 $<20\%$ 并且在60分钟时释放100%。

[0460] 改进的制剂(3.8%标称DR包衣)用于实施例2和实施例3二者。所有受试者($N=38$)均显示与延迟释放制剂一致的峰浓度特征性延迟。

[0461] 实施例5:根据本发明的示例性制剂的体外分解曲线

[0462] 对如表21所述的制剂进行两阶段和三阶段体外分解曲线并且根据实施例4所述的方案进行分析。

[0463] 表21:用于两阶段和三阶段体外分解分析中的示例性制剂

来自发展报告和 Halo 制造总结报告的原始数据				
	Kydes-127 500 mg	Halo-626 500 mg	Halo-625, 300 mg	Kydes -89A
[0464] 核心片剂重量 (mg/片剂)	530.25	580.3	545	527.4
密封包衣片剂 重量(mg/片剂)	536.06	592	556	537.4
肠溶包衣片剂 重量(mg/片剂)	556.55	609.7	572.6	550.35

[0465] Kydes-89A制剂用于以上实施例1,而Kydes-127制剂用于以上实施例2和3。肠溶包衣在Kydes与Halo-制造的组合物之间为相同的并且由两个丙烯酸酯包衣系统Eudragit® LC 30 D-55和Eudragit® FS 30D (Evonik) 加上包衣辅助材料 (PlasACRYL™, Emerson Resources) 和柠檬酸三乙酯组成。

[0466] Eudragit® L30D-55符合甲基丙酸共聚物分散液NF并且由聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯) 1:1在水中的30%分散液组成,其中在固体物质上的十二醇硫酸钠NF 0.7%和聚山梨醇酯80NF 2.3%作为乳化剂。此聚合物提供在酸中不溶并且被设计为在pH 5.5以上溶解的肠溶包衣。Eudragit® FS 30D为聚(丙烯酸甲酯共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸) 7:3:1在水中的30%分散液,其中固体物质上的十二醇硫酸钠NF 0.3%和聚山梨醇酯80NF 1.2%作为乳化剂。此聚合物提供在酸中不溶并且被设计为在pH 7以上溶解的肠溶包衣。两种Eudragit 的组合提供了在5.5与7.0之间的pH下的分解。早期工作指示Eudragit L30 D-55与FS 30D的60:40组合可提供在pH 6.5附近的片剂分解,这个pH与远端小肠中预期的pH相对应。

[0467] PlasACRYL™ T20为单硬脂酸甘油酯NF/聚山梨醇酯80NF/柠檬酸三乙酯NF在水中的20%乳液。它被设计为增塑剂/抗粘着剂,以有助于肠溶包衣如Eudragit的应用和功能化。制药工业通常在片剂包衣中将柠檬酸三乙酯用作增塑剂。在肠溶包衣系统中包含的柠檬酸三乙酯的量可基于经验和一般工业实践。肠溶包衣系统中包含的 PlasACRYL的量(大约10%)基于制造商的建议。

[0468] Halo制剂的密封包衣为Opadry® White YS-1-7003 (Colorcon),其为羟丙甲纤维素、二氧化钛、聚乙二醇400 (聚乙二醇) 以及聚山梨醇酯80的混合物。羟丙甲纤维素为聚合物包衣,二氧化钛为着色剂,聚乙二醇400用作抗凝剂,并且聚山梨醇酯80作为分散剂(在水性悬浮液中) 和增塑剂存在。片剂上的密封包衣由在Kydes制剂上使用的 Opadry® 03K19229 Clear变成不透明的白色包衣,以确保不同活性强度与安慰剂片剂之间不可见。在Kydes制剂中使用的Opadry® 03K19229 Clear (Colorcon) 为羟丙甲纤维素、三醋精和滑石的混合物。羟丙甲纤维素为聚合物包衣,三醋精作为增塑剂存在,并且滑石作为抗粘着剂存在。基于片剂密封包衣的经验和典型制药工业实践选择两个制剂的2.0%w/w的密封包衣(在商业片剂基础上)。

[0469] 肠溶包衣水平在Halo制造的片剂上由先前在Kydes中使用的 3.8%w/w水平减小至3.1%w/w(基于核心片剂重量),以使得来自两个制造商的延迟释放片剂的体外二甲双胍

HCl释放曲线彼此匹配。与 Kydes包衣的片剂上(即,在商业来源的核心片剂上)凹陷的字母数字字符的存在相比,对于包衣水平减小的这个需要归因于表面光滑的 Halo片剂。假设凹陷字符的边缘在肠溶包衣中形成较薄区域,从而引起更快的分解曲线。因此,需要考虑在应用肠溶包衣之前凹陷、标记或以其它方式雕刻核心片剂的表面,并且因此调整肠溶包衣的相对水平,如本文所证明的。

[0470] 体外靶向释放曲线由基本上完全防止在低pH(0.1N HCl)下的分解和在pH 6.5以上的分解组成。

[0471] 在表22中的数据显示在两阶段体外分解分析中按二甲双胍重量计的释放百分比,如在USPII型装置中在水性介质中在37℃下测量的,如实施例4所述的。第1批对应于Halo 626并且为包含500mg 二甲双胍的片剂并且第2批对应于Kydes 127,其也包含500mg二甲双胍(参见图20)。

[0472] 表22

时间(小时)	pH 1.2			pH 6.8					
	0	1	2	2.25	2.5	2.75	3	3.5	4
第1批	0	0	0	15	45	72	90	96	96
第2批	0	0	0	10	72	85	94	99	99

[0474] 在表23中的数据显示在三阶段体外分解分析中按二甲双胍重量计的释放百分比,如在USPII型装置中在水性介质中在37℃下测量的,如实施例4所述的。第1批对应于包含500mg二甲双胍的 Kydes-127,第2批对应于包含500mg二甲双胍的Halo-626,并且第3批对应于包含300mg二甲双胍的Halo-625(参见图19)。

[0475] 表23

[0476]

		pH 1.2		pH 5.5		pH 6.5						
时间(小时)	0	1	2	2.25	3	3.25	3.5	3.75	4	4.5	5	6
第 1 批	0	0	0	0	0	25	55	76	90	101	105	106
第 2 批	0	0	0	0	3	23	51	71	84	94	97	98
第 3 批	0	0	0	0.5	4	12	32	60	79	94	103	109

[0477] 计算重量增加百分比和以mg/cm²计的包衣厚度,如以下表24中举例的制剂所示的。

[0478] 表24:重量增加百分比和包衣厚度的样品计算

	Kydes-127 500 mg	Halo-626, 500 mg	Halo-625, 300 mg	Kydes -89A
片剂重量(mg)	530.25	580.3	545	527.4
起始片剂重量增加 %	3.86%	3.05%	3.05%	2.46%
重量增加(mg)	20.5	17.7	16.6	13.0
片剂面积(cm ²)	3.061	3.061	3.061	3.061
片剂面积(in ²)	0.474382	0.474382	0.474382	0.474382
mg/cm ²	6.694	5.783	5.424	4.231

[0480] 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。

[0481] 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

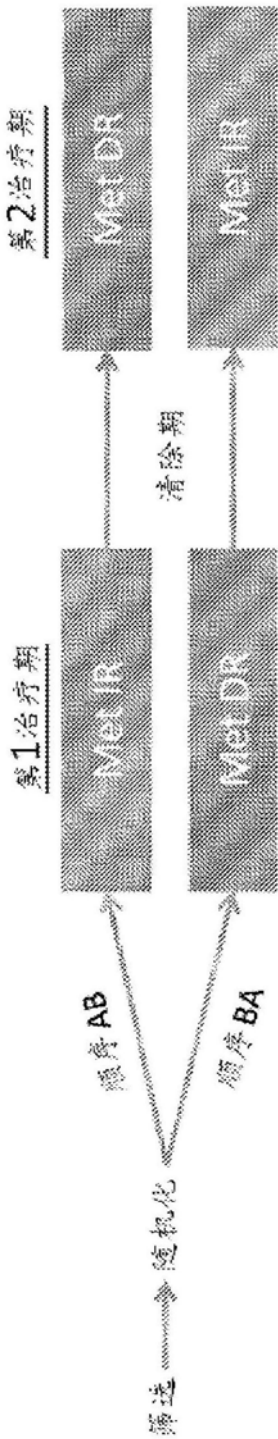


图1

治疗期事件

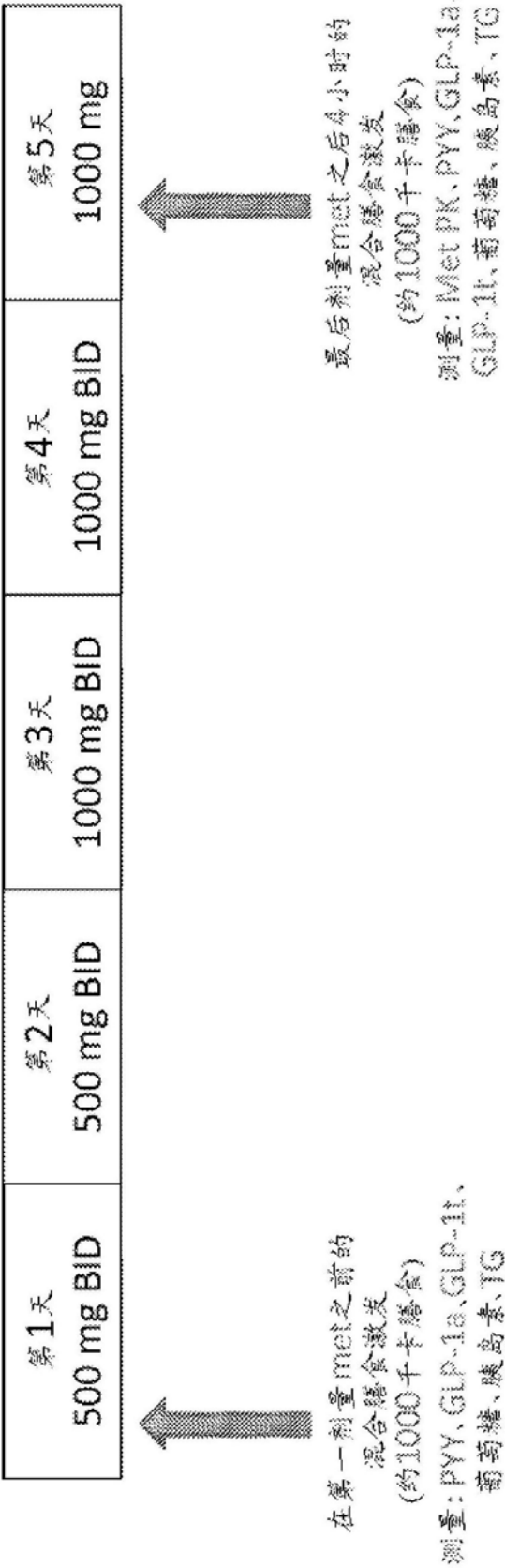


图2

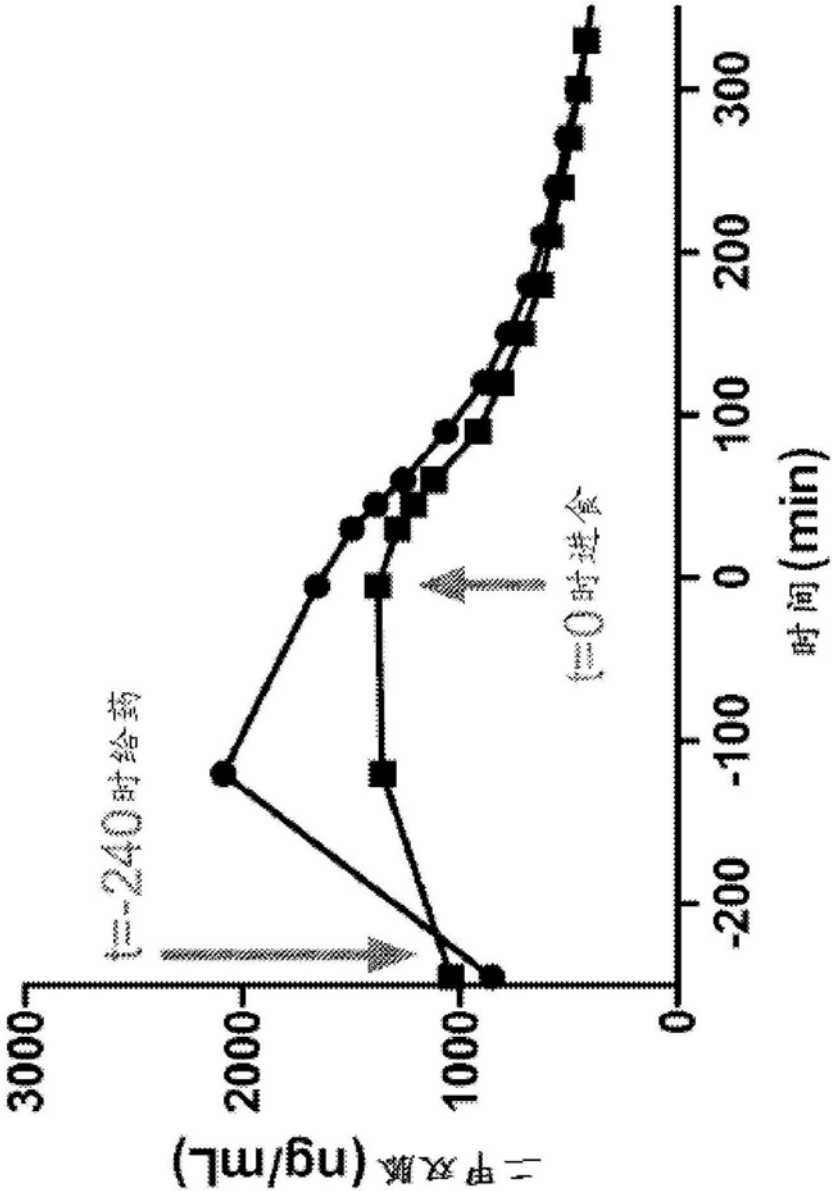


图3

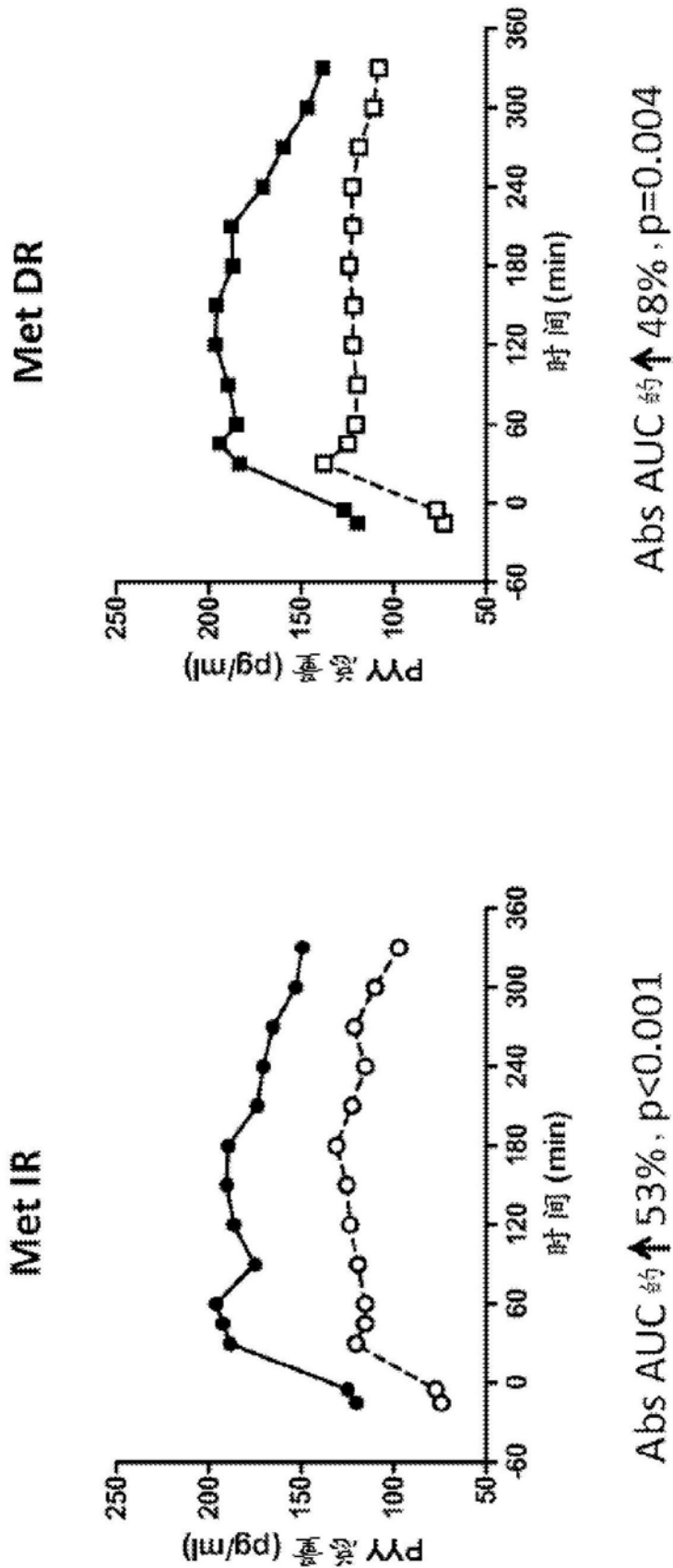


图4A

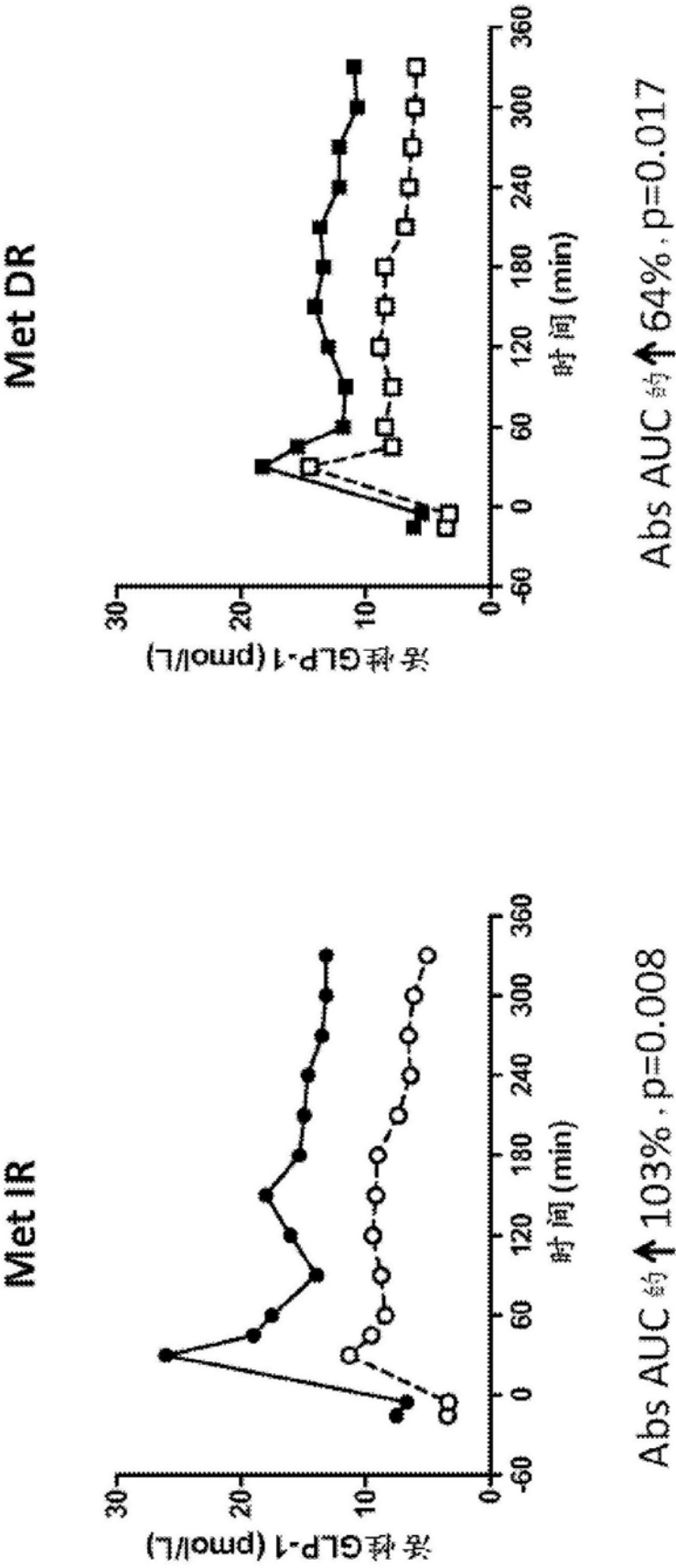


图4B

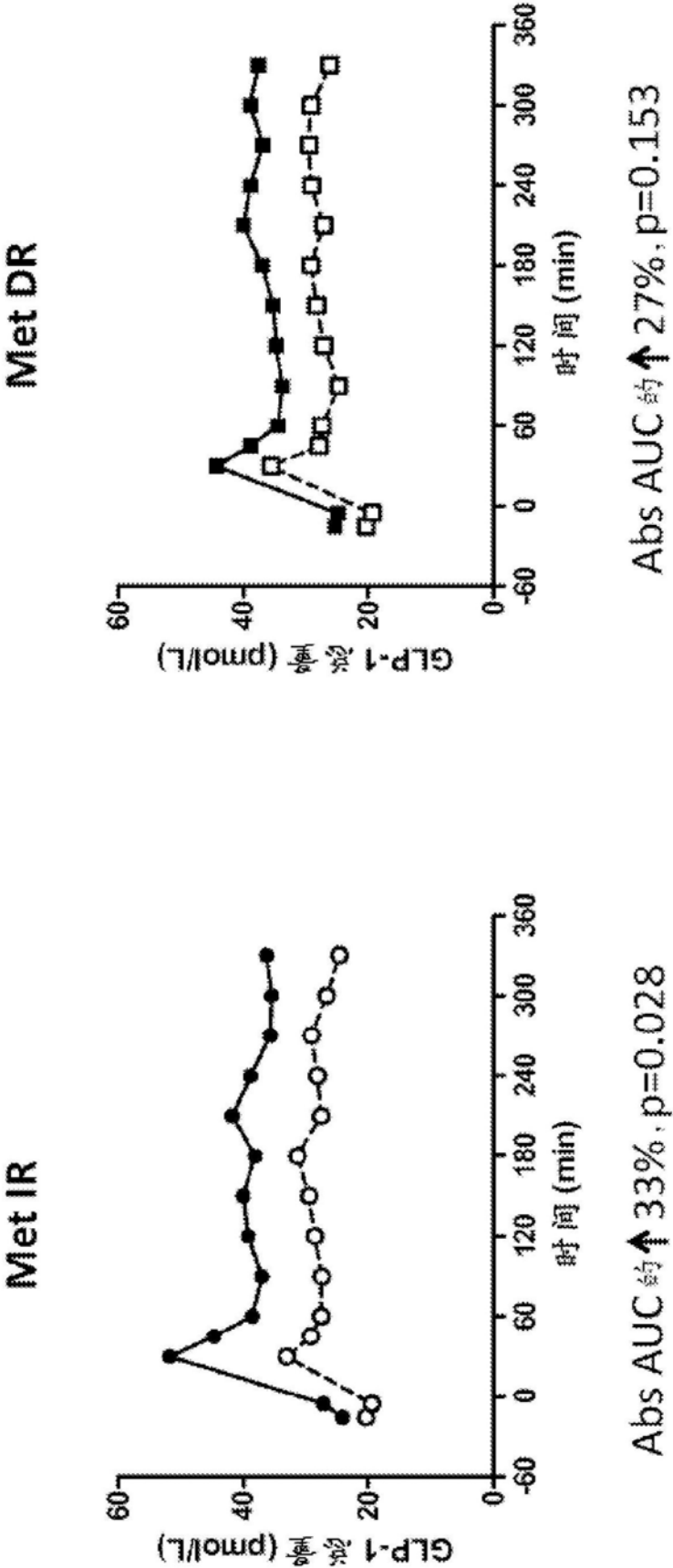


图4C

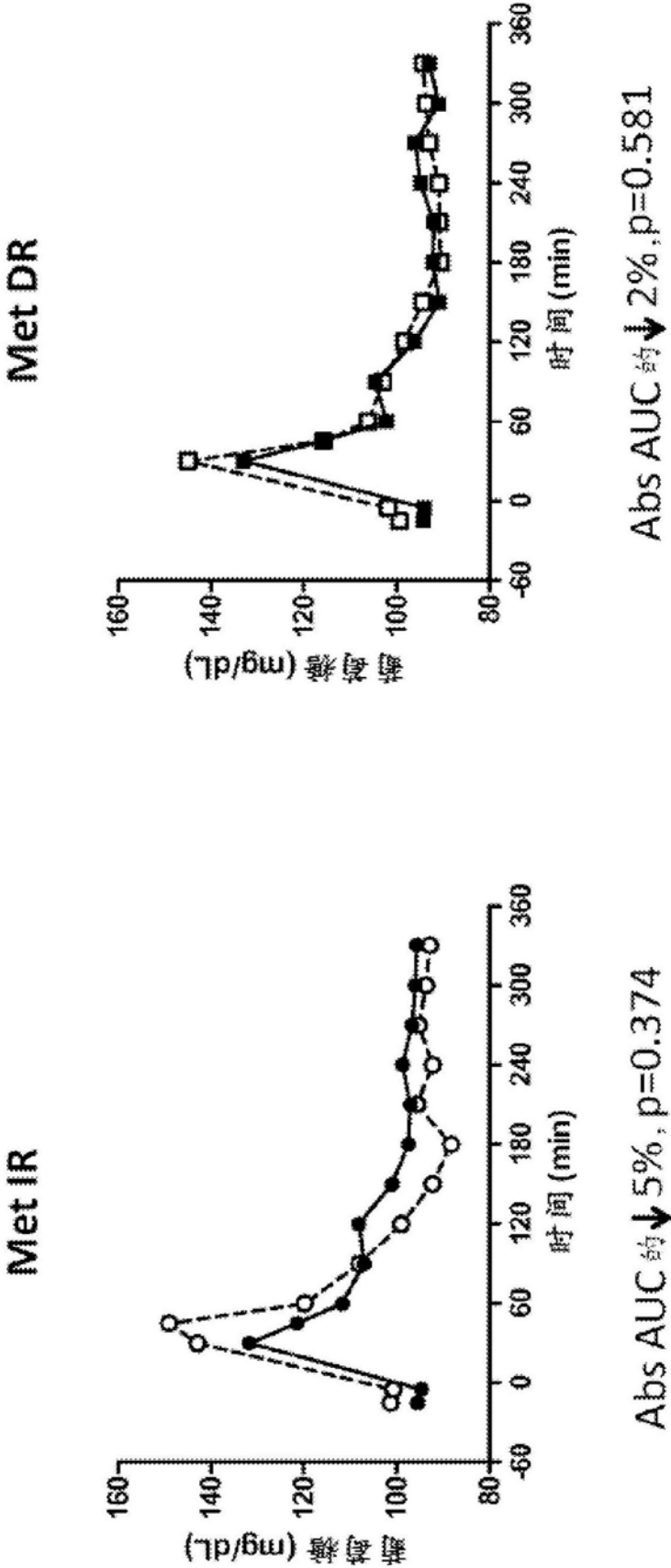


图5A

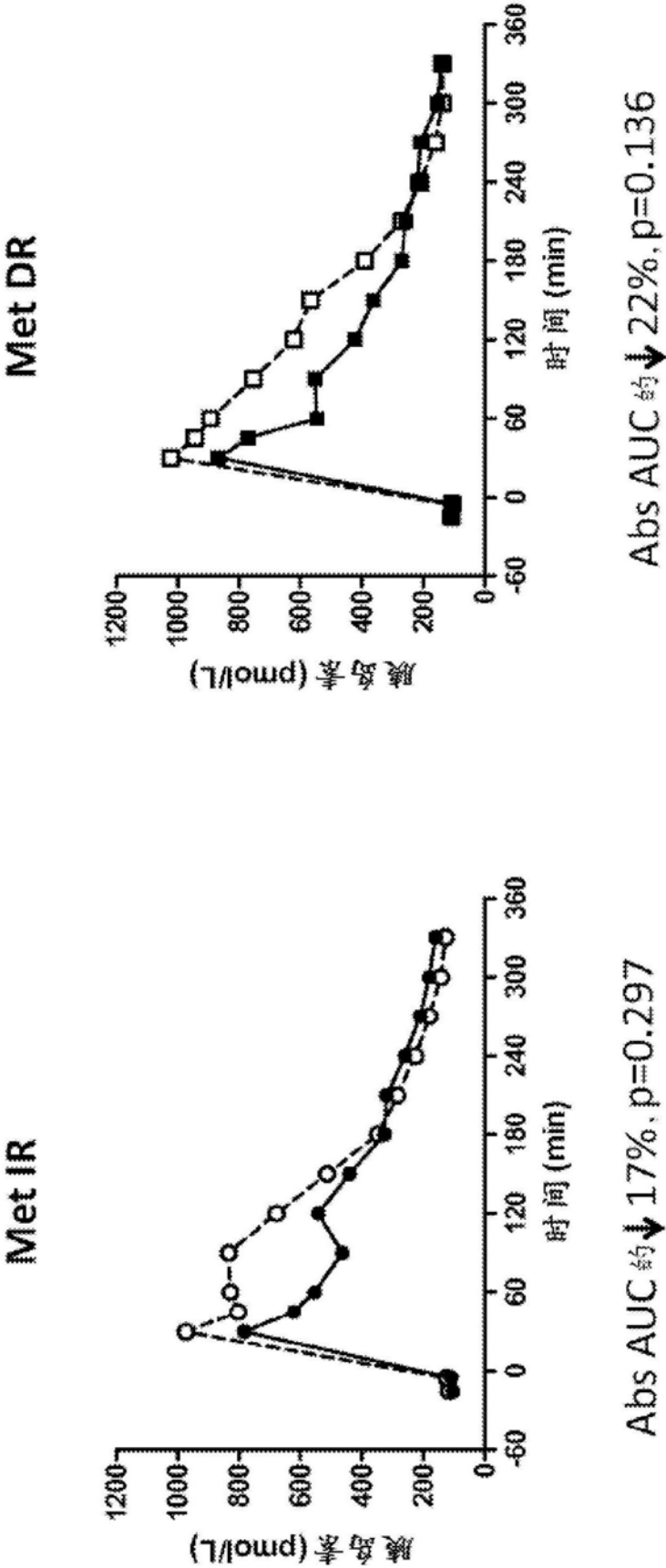
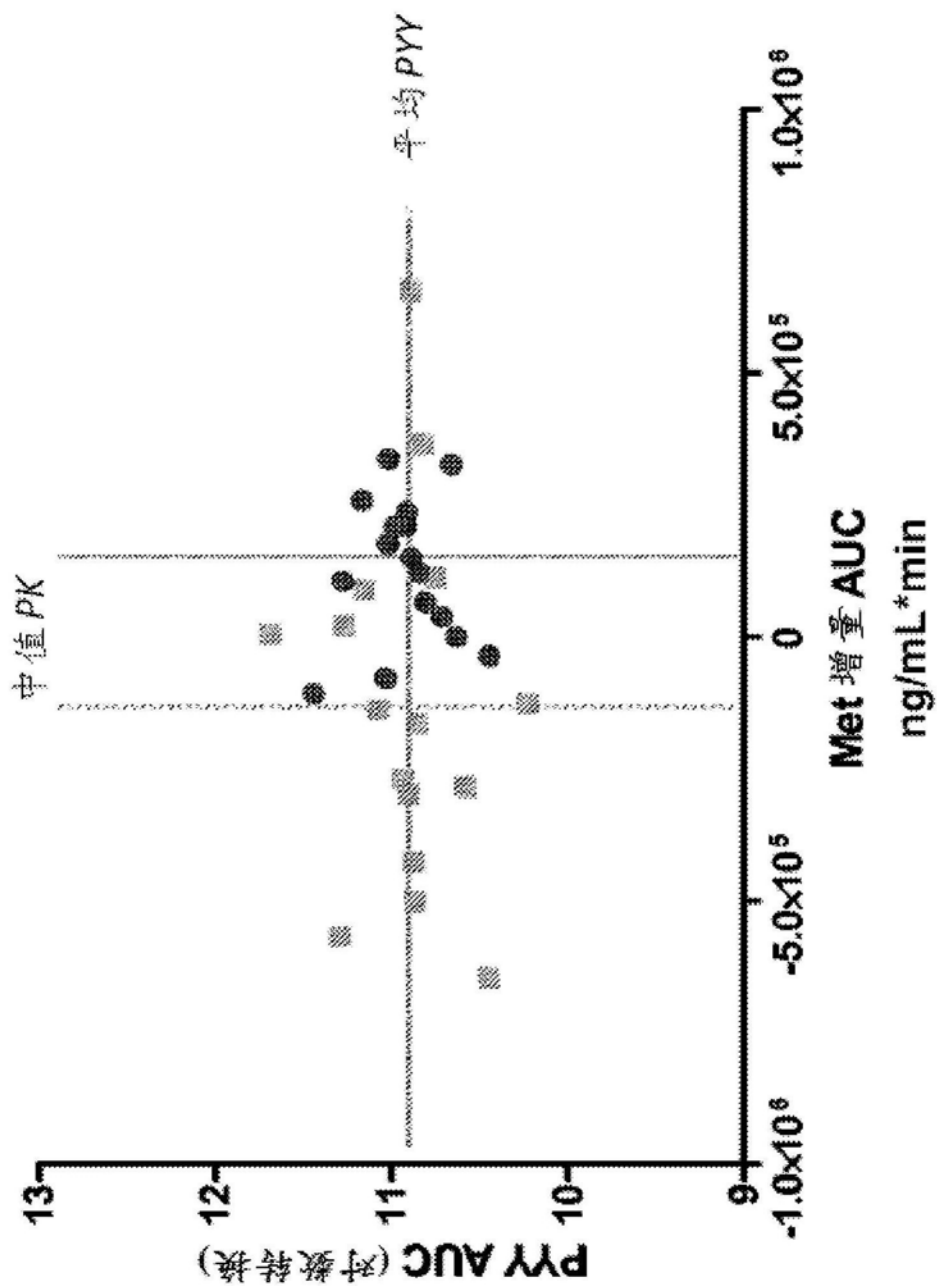


图5B



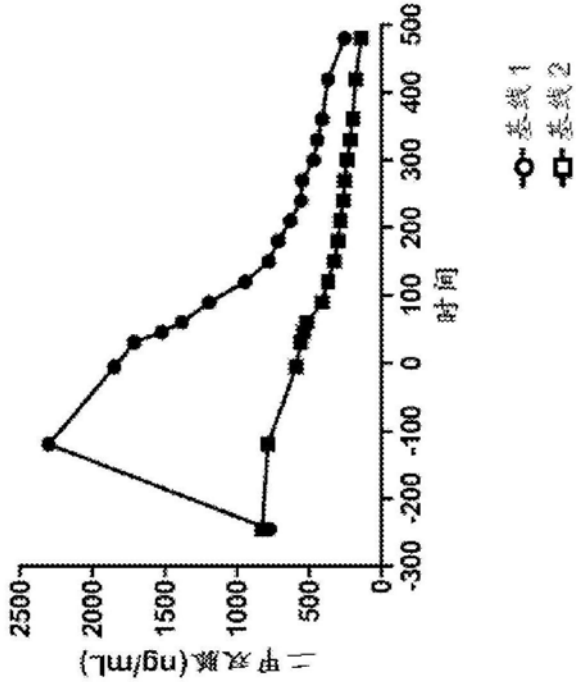


图7A

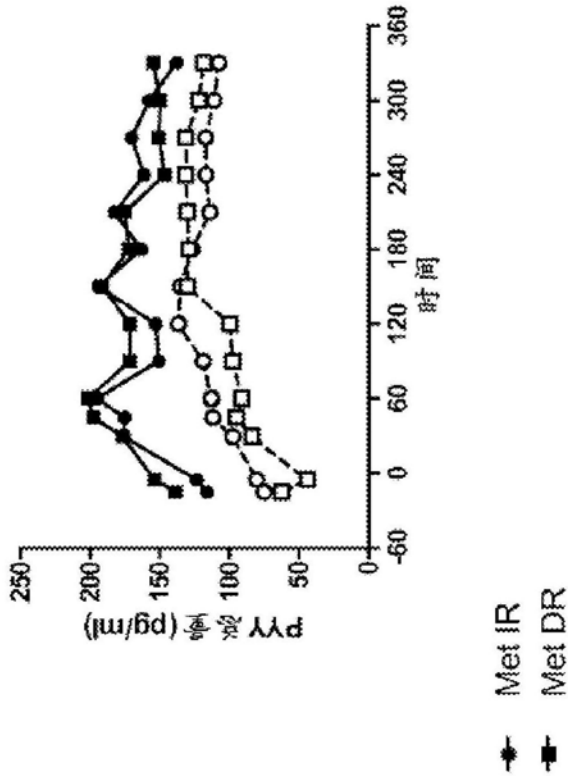


图7B

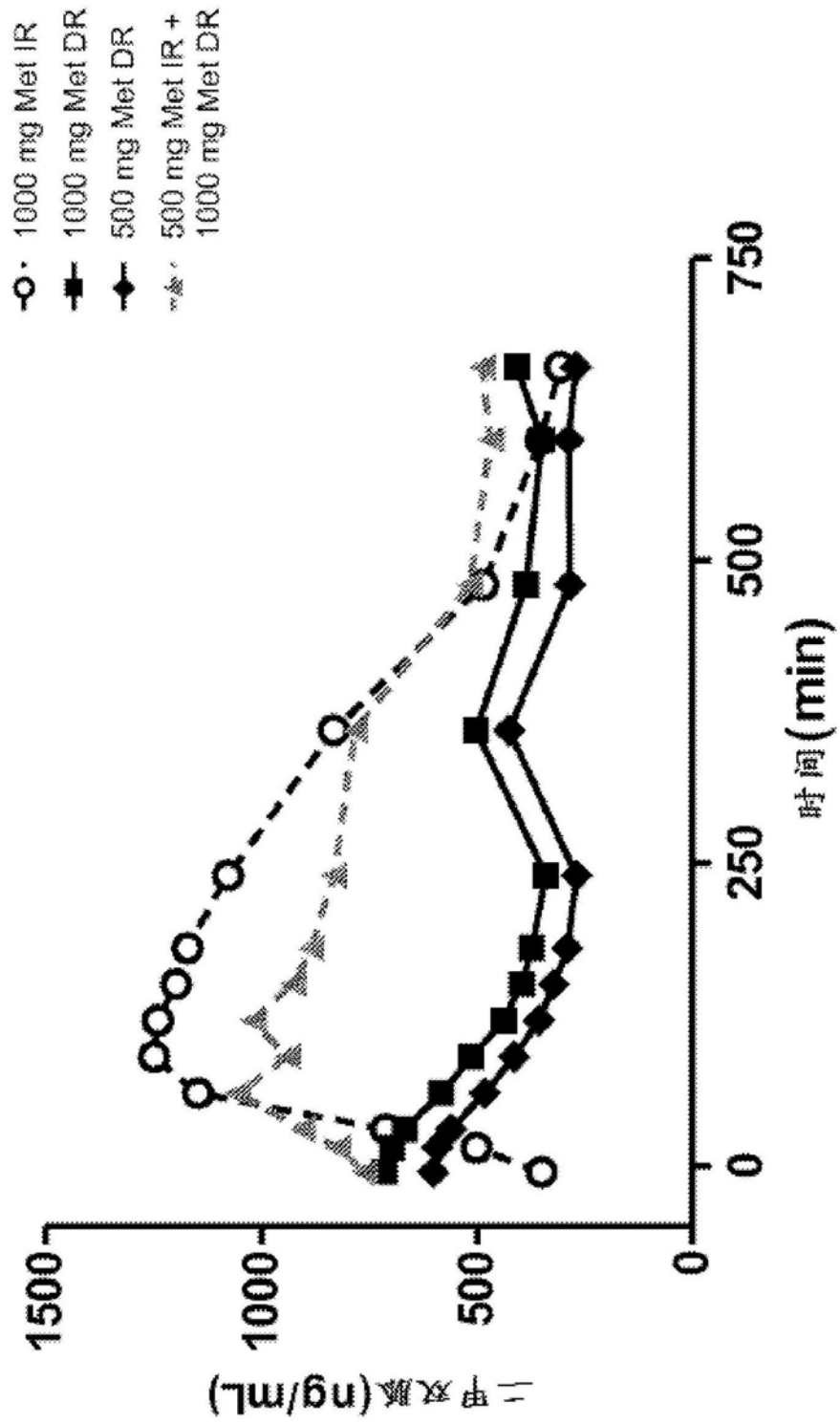


图8

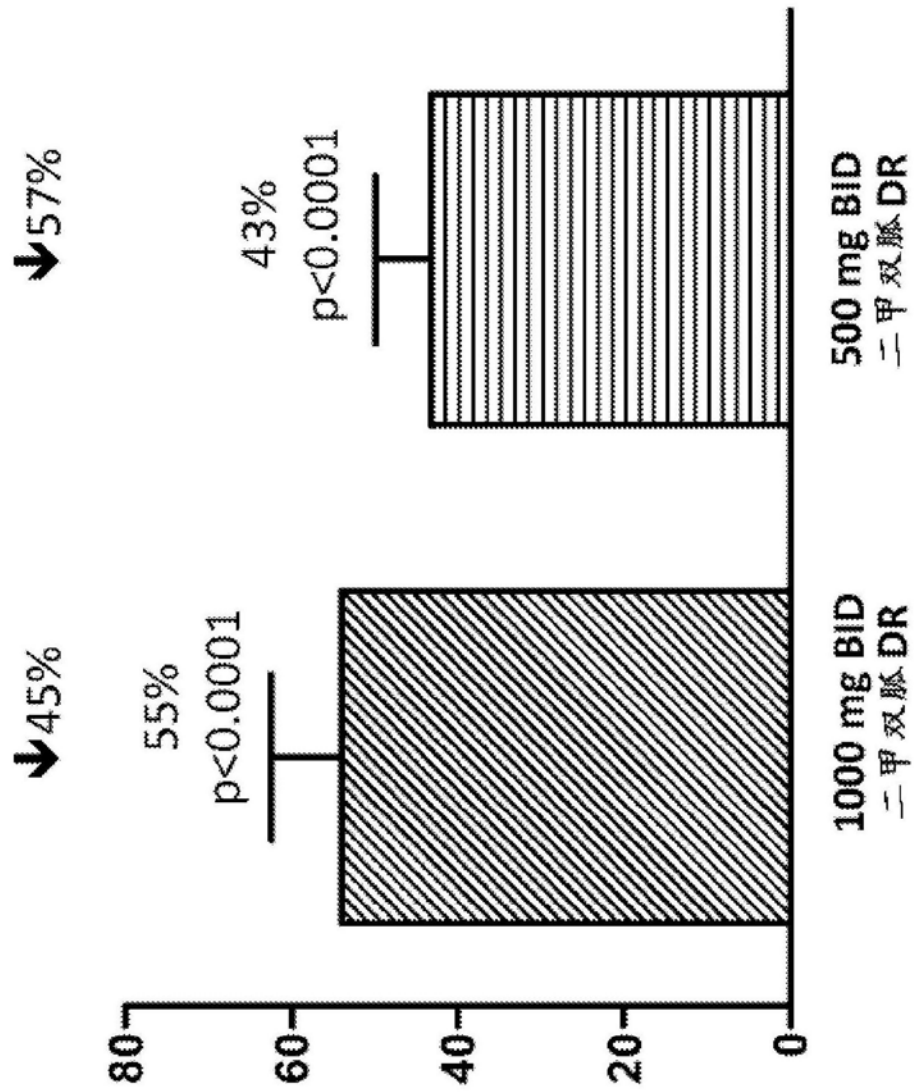


图9

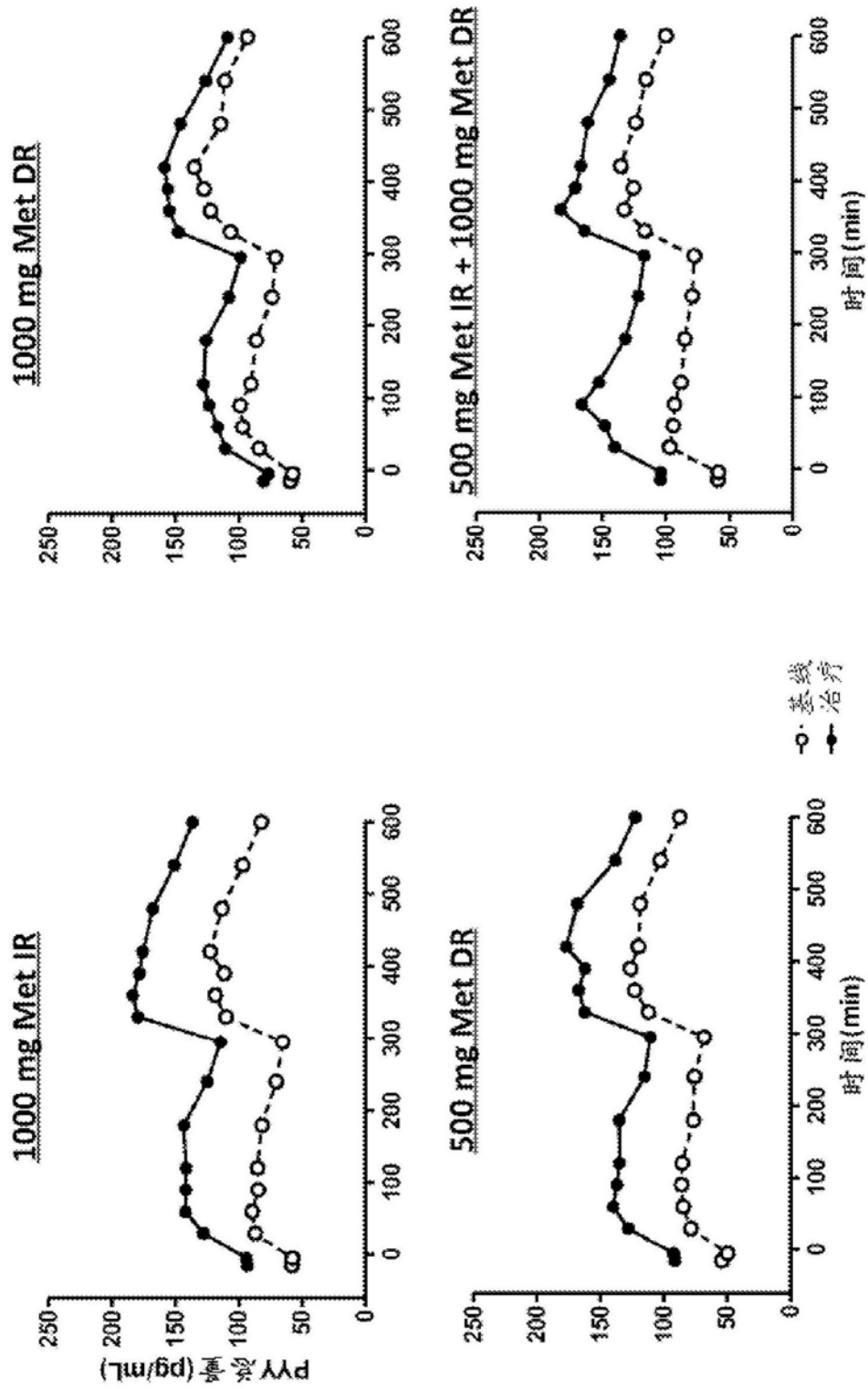


图10

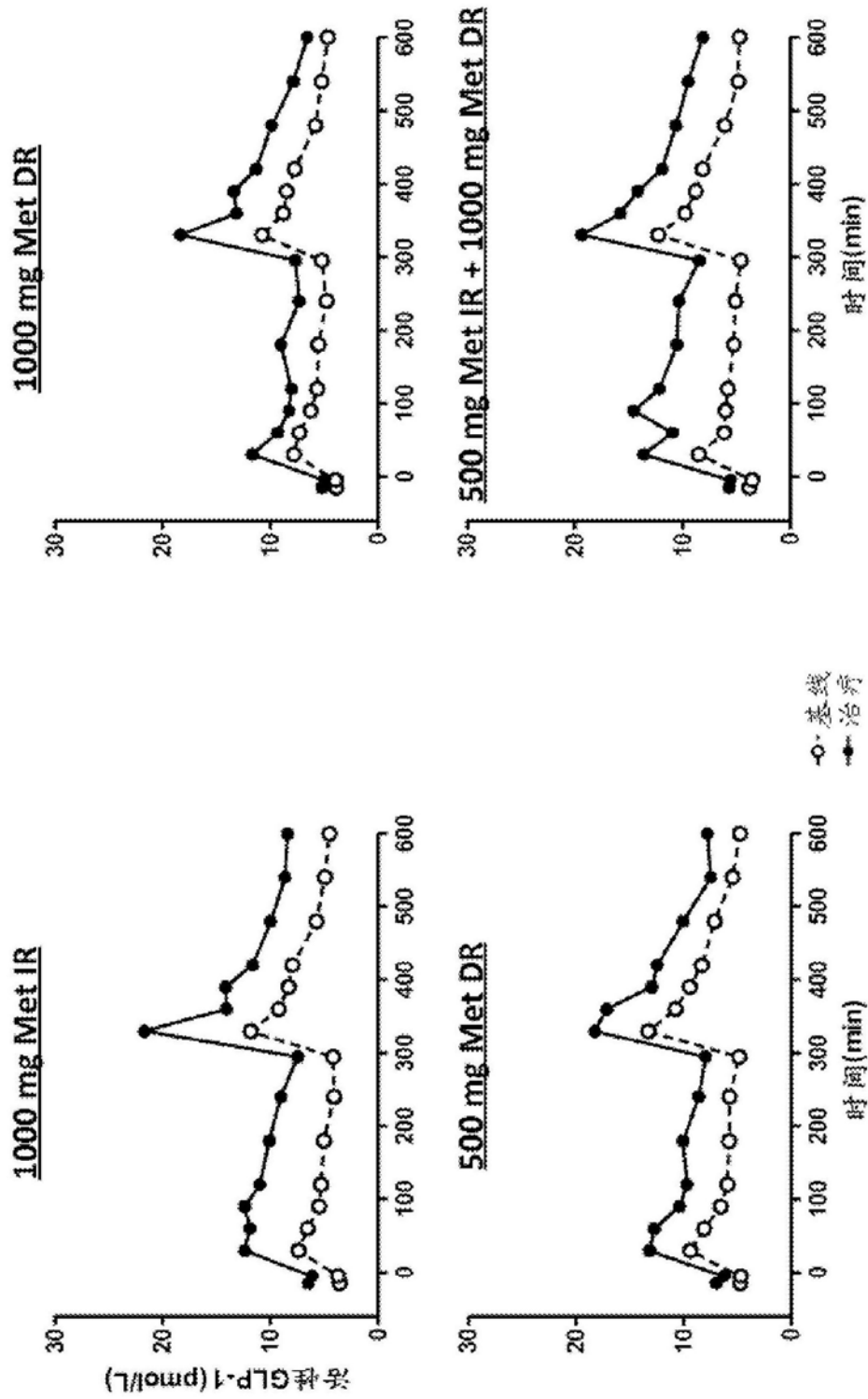


图11

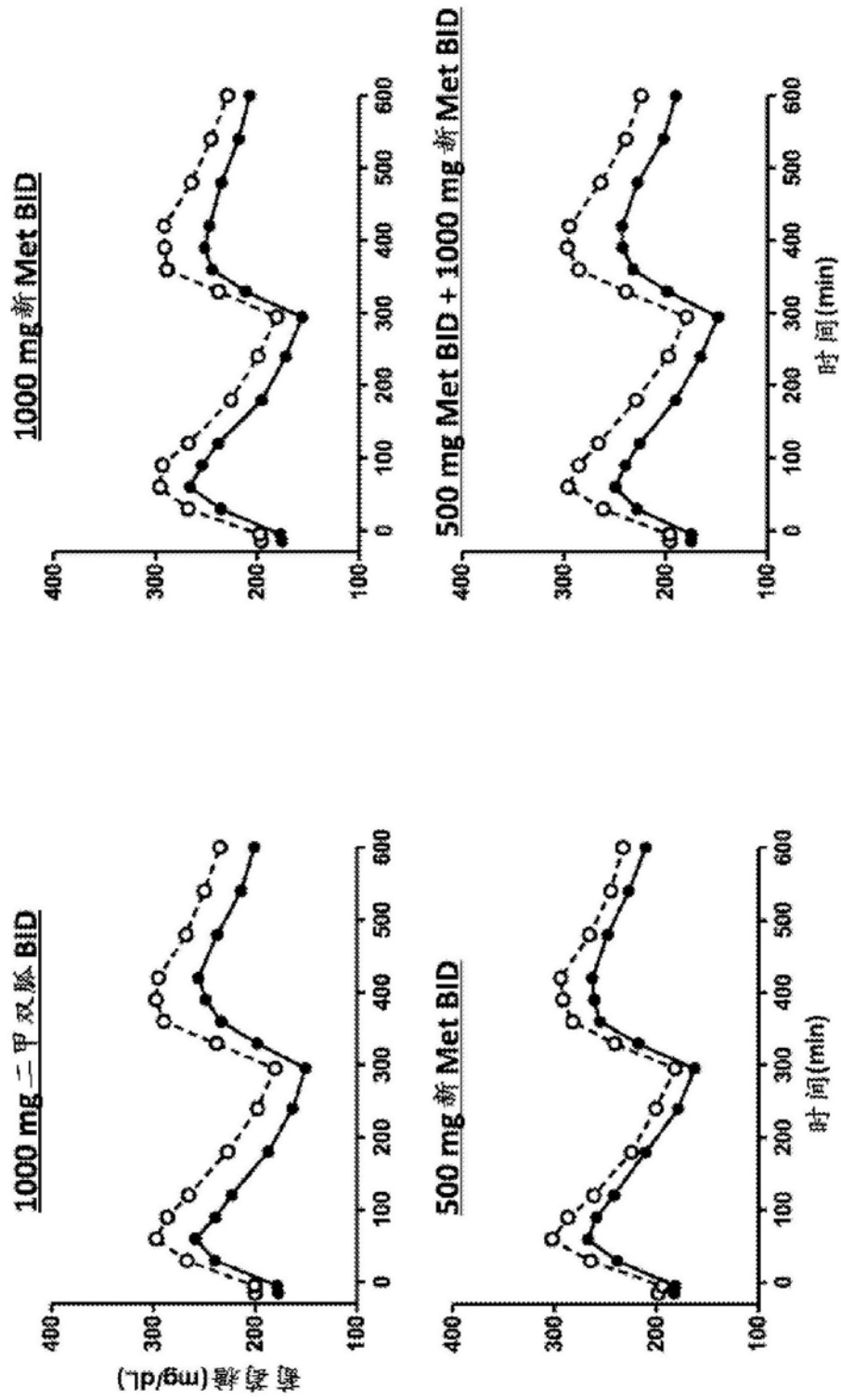


图12

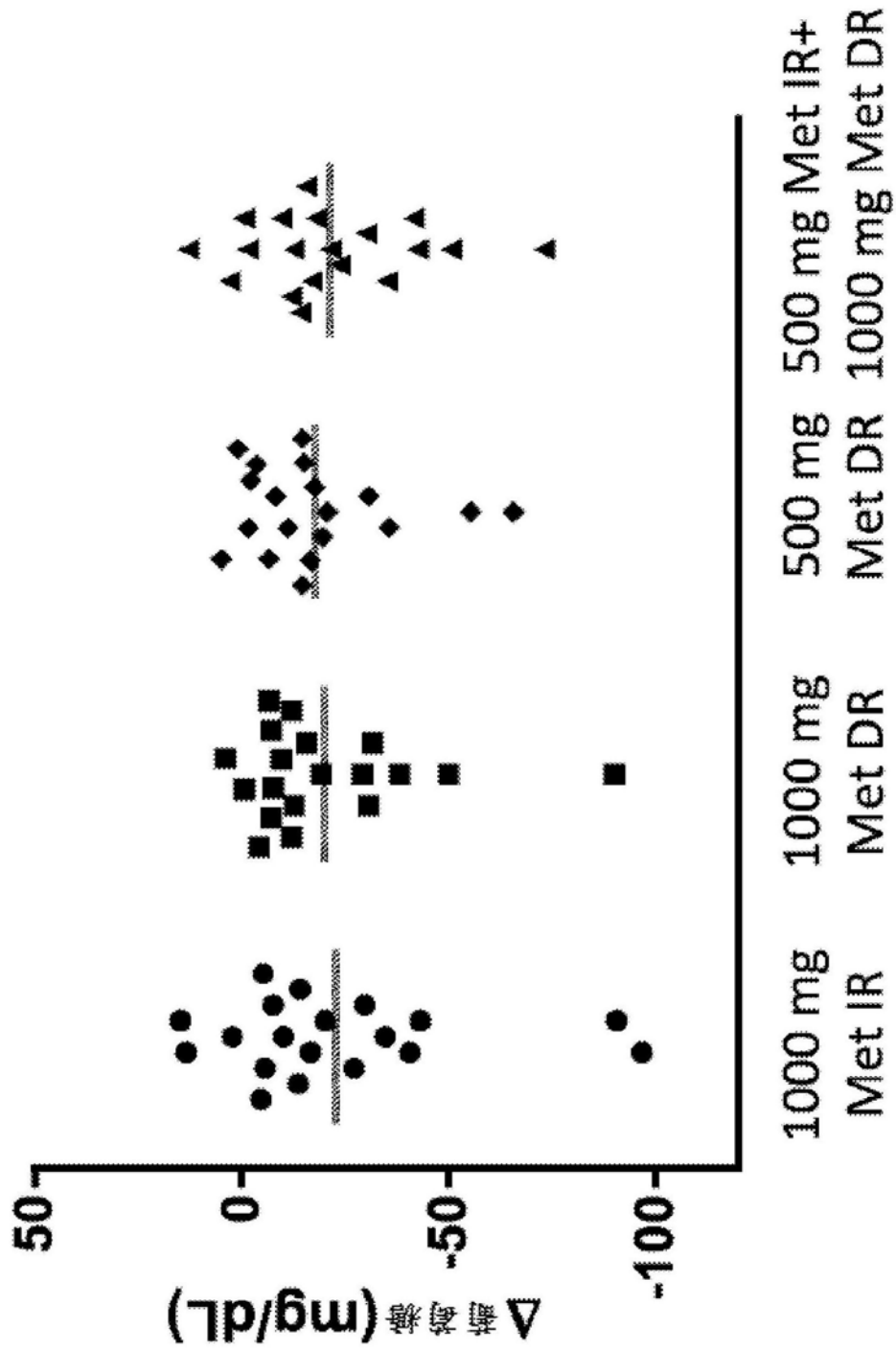


图13

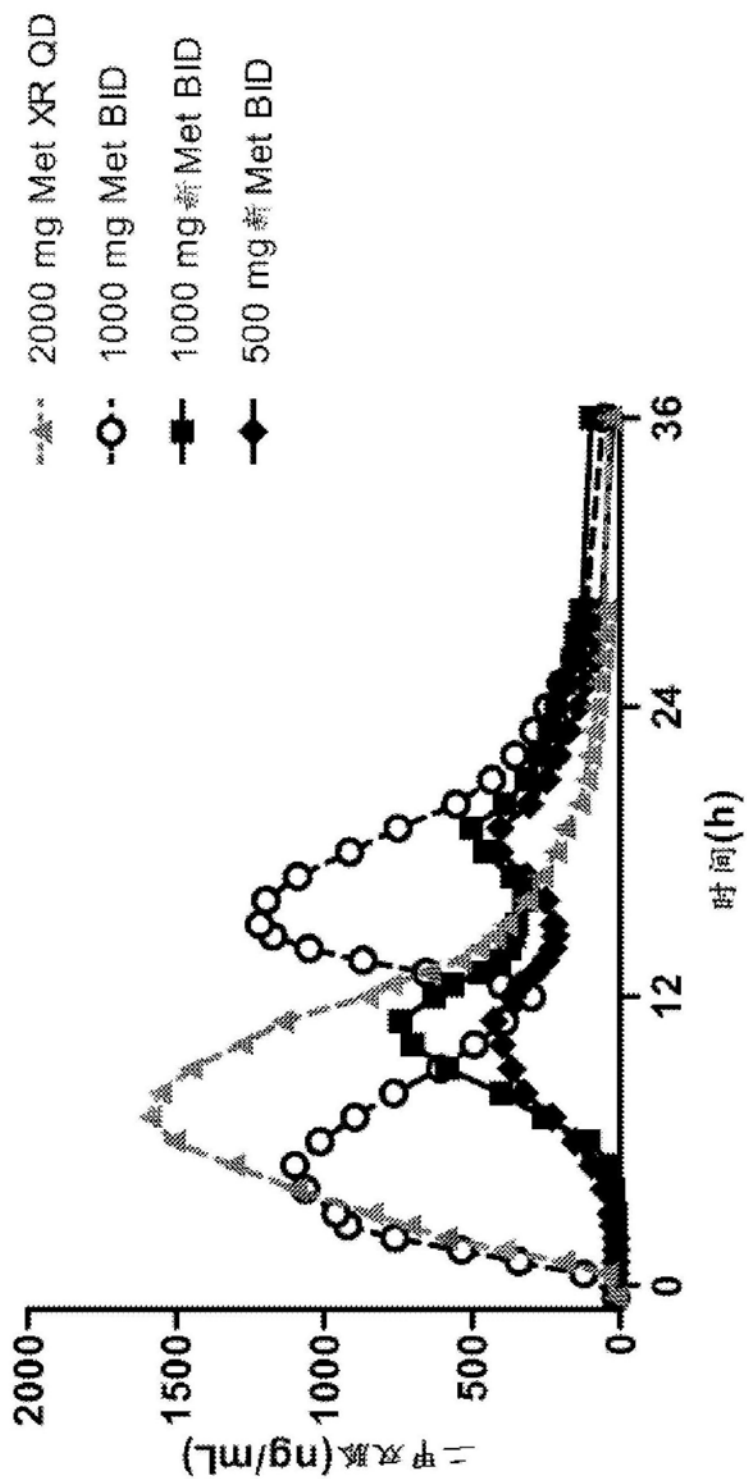


图14

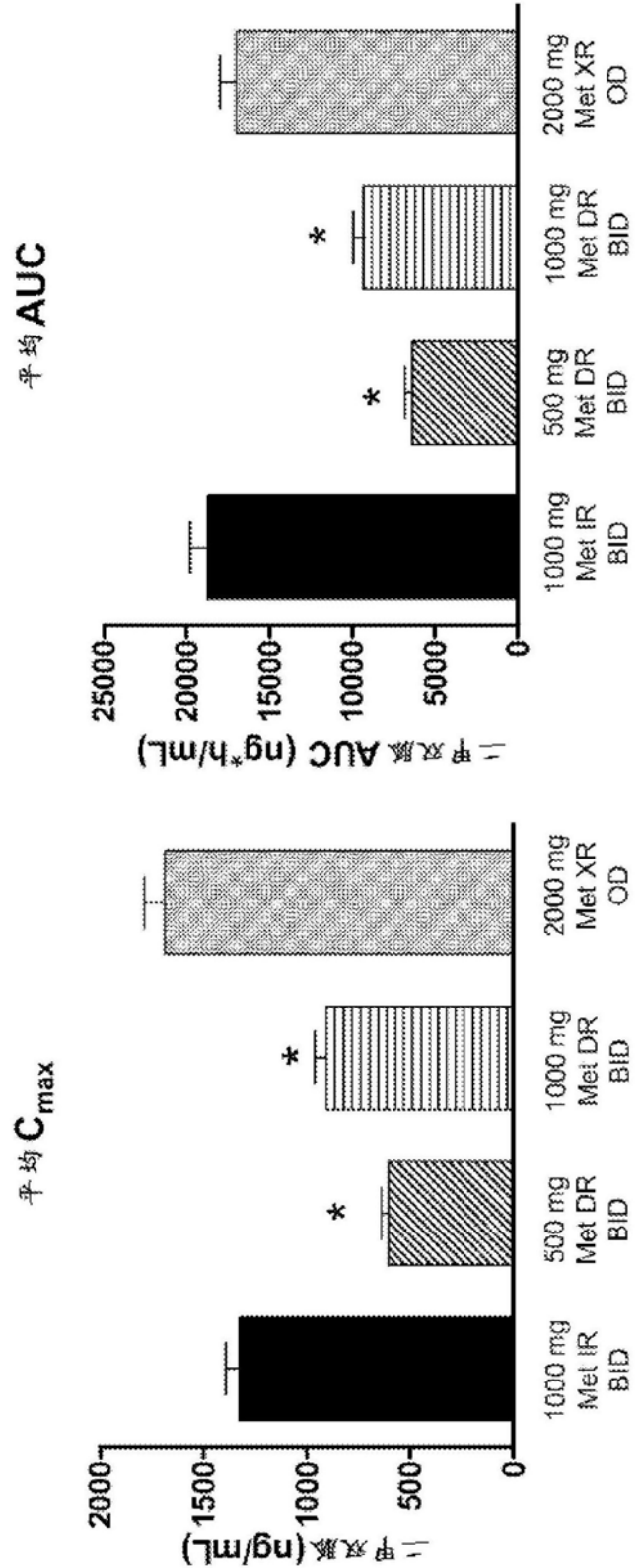


图15

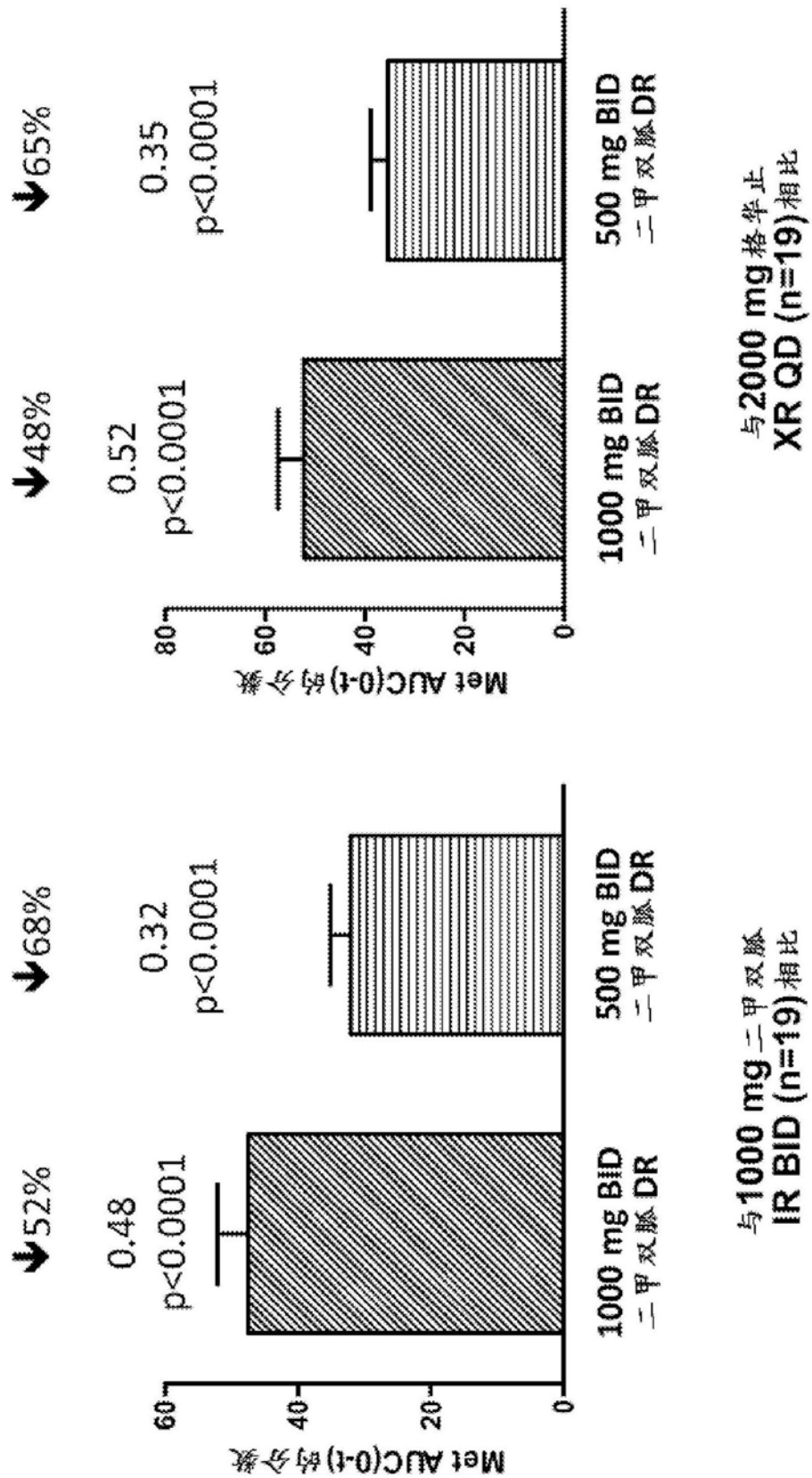


图16

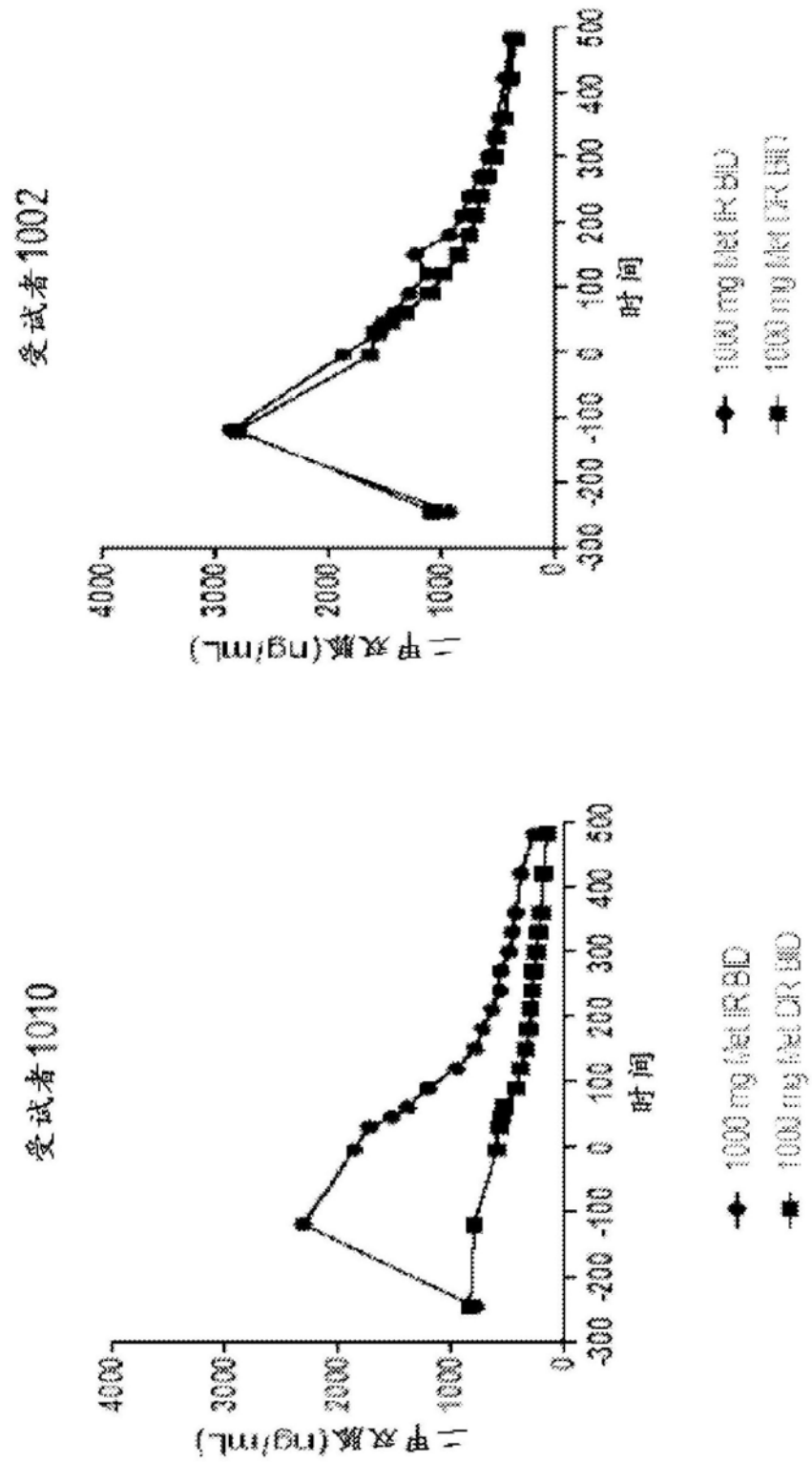
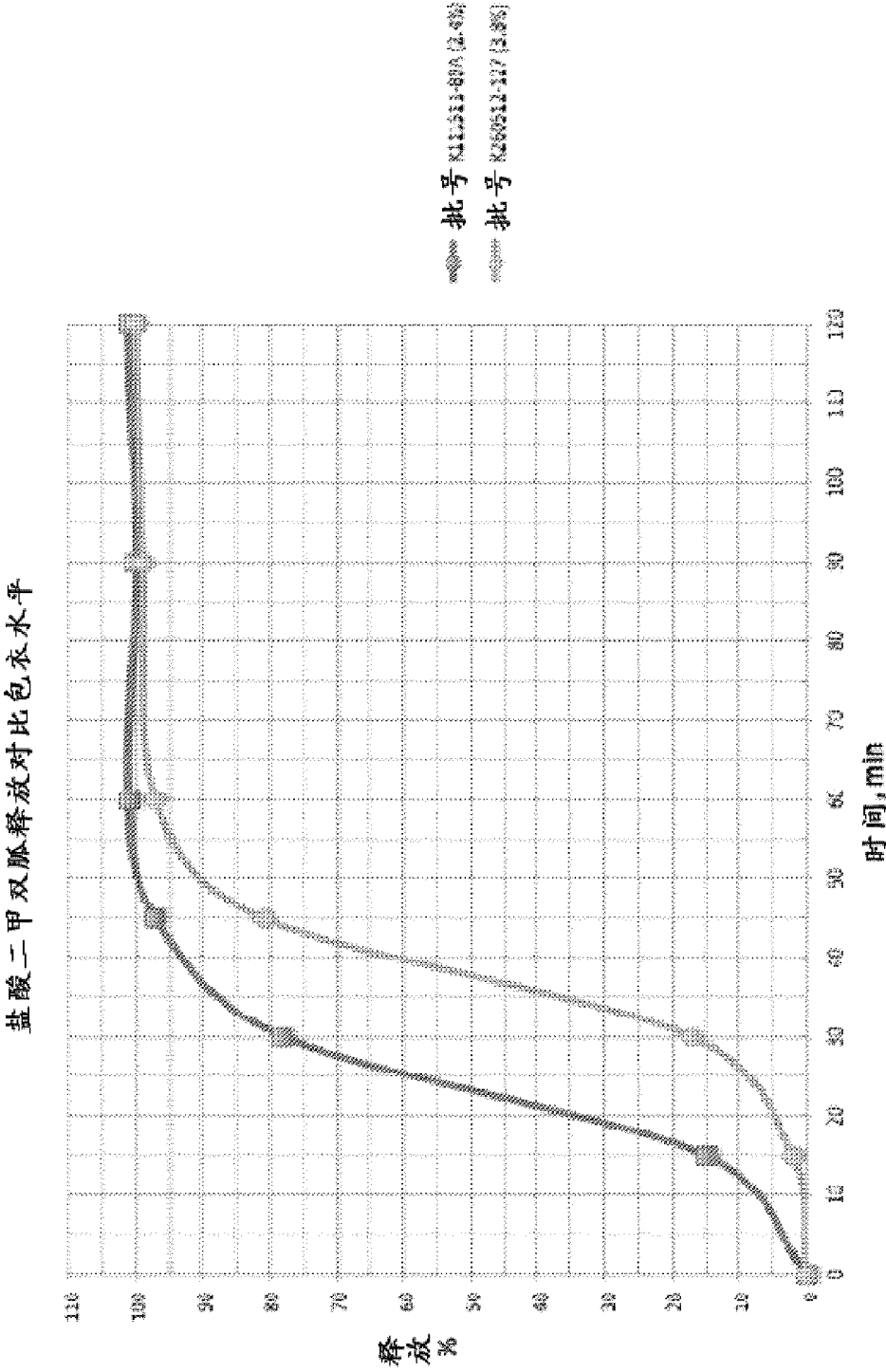


图17



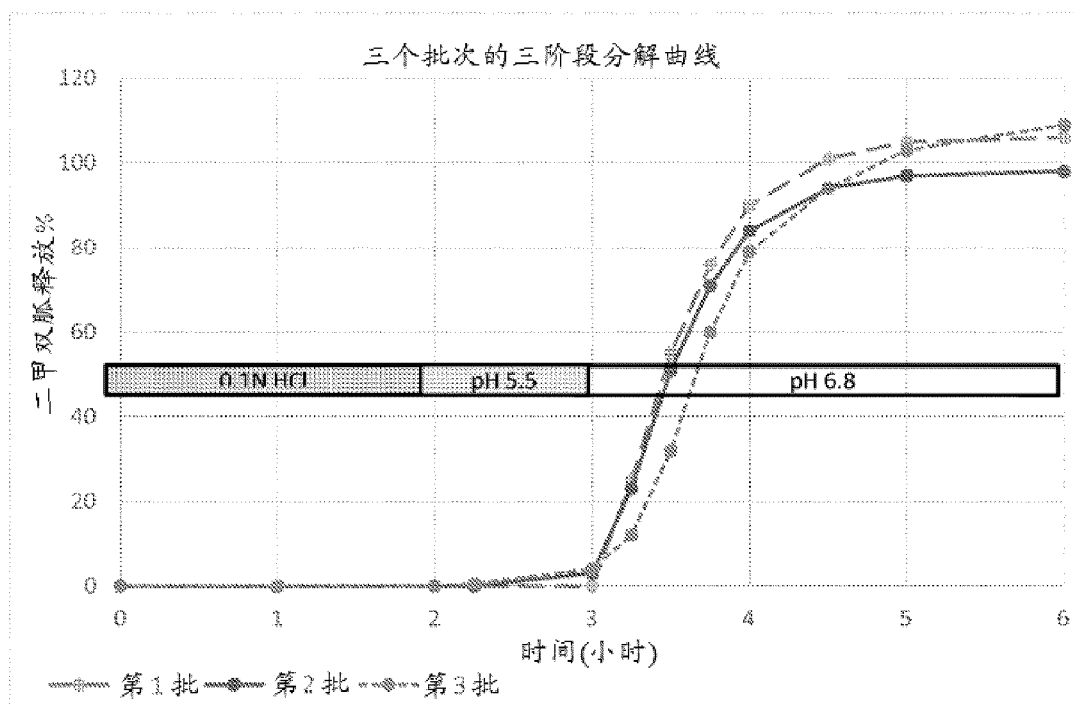


图19

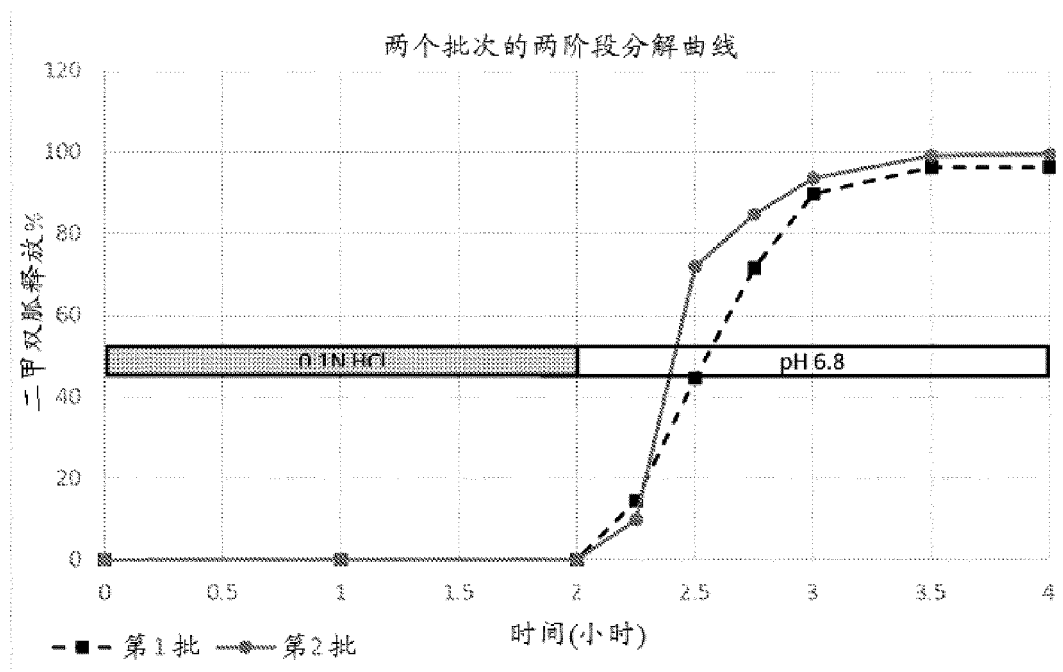


图20