

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580014509.0

[51] Int. Cl.

C07C 231/24 (2006.01)

C07C 233/63 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007年4月18日

[11] 公开号 CN 1950331A

[22] 申请日 2005.5.9

[21] 申请号 200580014509.0

[30] 优先权

[32] 2004.5.7 [33] US [31] 60/569,047

[86] 国际申请 PCT/US2005/016343 2005.5.9

[87] 国际公布 WO2005/110972 英 2005.11.24

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.6

[71] 申请人 特瓦制药工业有限公司

地址 以色列佩塔提克瓦

[72] 发明人 S·维策尔 G·弗伦克尔

B·戈姆

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 赵苏林

权利要求书2页 说明书11页 附图2页

[54] 发明名称

那格列奈的多晶型物

[57] 摘要

本发明提供那格列奈的晶形及其制备方法。

1. 以在 4.2、4.9、12.7、13.4、14.8、15.8、17.5、 19.3 ± 0.2 度 2θ 有峰的粉末 XRD 图为特征的那格列奈铵盐的晶形 (ϕ 型)。

2. 权利要求 1 的晶形,其特征在于粉末 XRD 图基本上如图 1 中所示。

3. 制备权利要求 1 的晶形的方法,包括在氨的存在下在碱性条件下使所述晶形从水和甲醇的混合物沉淀并回收所述晶形。

4. 权利要求 3 的方法,其中该方法包括:

a) 制备那格列奈在水和甲醇的混合物中的酸性混合物;

b) 将混合物与碱和铵离子源合并以得到沉淀物;和

c) 回收那格列奈铵盐晶形。

5. 权利要求 4 的方法,其中碱选自:碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、碱金属氢化物、碱金属碳酸盐、碱土金属碳酸盐、碳酸氢盐、碱性氧化铝和氢氧化铵。

6. 权利要求 4 的方法,其中碱和铵离子源为氢氧化铵。

7. 权利要求 4 的方法,其中将步骤 a) 中的混合物加热到约 30°C 到约 50°C 的温度。

8. 权利要求 4 的方法,其中该方法在步骤 c) 之前另外包括冷却步骤。

9. 权利要求 8 的方法,其中冷却在约 -10°C 到约 10°C 的温度进行。

10. 权利要求 4 的方法,其中甲醇与水的体积比为约 1:1 到约 4:1。

11. 权利要求 4 的方法,其中酸性混合物的 pH 为约 4。

12. 权利要求 4 的方法,其中步骤 b) 中的 pH 为约 5 或更高。

13. 权利要求 3 的方法,其中该方法包括:

a) 制备那格列奈在水、甲醇、碱和铵离子源的混合物中的非均匀混合物;

b) 从混合物沉淀晶形;和

c) 回收晶形。

14. 权利要求 13 的方法,其中甲醇与水的体积比为约 8 到约 1。

15. 权利要求 13 的方法,其中碱选自:碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、碱金属氢化物、碱金属碳酸盐、碱土金属碳酸盐、碳酸氢盐、碱性氧化铝和氢氧化铵。

16. 权利要求 13 的方法，其中碱和铵离子源为氢氧化铵。
17. 权利要求 13 的方法，其中将步骤 a) 中的混合物加热到约 30℃到约 50℃的温度。
18. 权利要求 13 的方法，其中该方法在步骤 c) 之前另外包括冷却步骤。
19. 权利要求 18 的方法，其中冷却在约-10℃到约 10℃的温度进行。
20. 药用组合物，包括权利要求 1 的结晶那格列奈和可药用赋形剂。
21. 降低哺乳动物中的血糖水平的方法，包括对有需要的哺乳动物给药权利要求 20 的药用组合物。
22. 以在 3.9、4.8、8.8、14.5、17.8、19.1、 20.0 ± 0.2 度 2θ 有峰的粉末 XRD 图特征的那格列奈晶形 (λ 型)。
23. 权利要求 22 的晶形，其中晶形的特征在于粉末 XRD 图基本上如图 2 中所示。
24. 制备权利要求 23 的晶形的方法，包括使所述晶形从那格列奈在水和丙酮的混合物中的混合物结晶。
25. 权利要求 24 的方法，其中混合物为约 4:1 到约 1:1 的体积比的丙酮/水。
26. 权利要求 25 的方法，其中通过冷却混合物诱导结晶。
27. 权利要求 26 的方法，其中冷却在约-10℃到约 10℃的温度进行。
28. 药用组合物，包括权利要求 22 的结晶那格列奈和可药用赋形剂。
29. 降低哺乳动物中的血糖水平的方法，包括对有需要的哺乳动物给药权利要求 28 的药用组合物。

那格列奈的多晶型物

相关申请的交叉引用

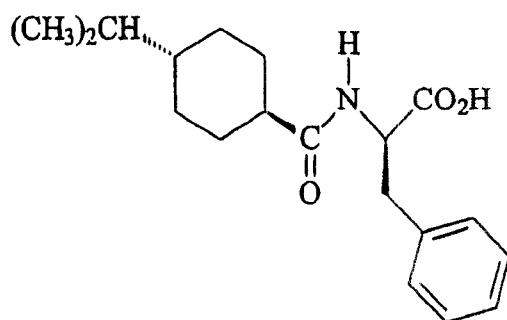
本申请要求 2005 年 5 月 7 日提交的美国临时申请 60/569,047 的优先权，所述申请的公开被全文并入本文作为参考。

技术领域

本发明涉及那格列奈的固态化学。

背景技术

那格列奈，已知为 (-)-N-(反式-4-异丙基环己烷羰基)-D-苯丙氨酸，其具有以下结构和特征：



化学式	C ₁₉ H ₂₇ NO ₃
分子量	317.42
精确质量	317.199093
组成	C 71.89% H 8.57% N 4.41% O 15.12%

那格列奈作为 STARLIX 销售，其作为 60mg 和 120mg 剂量的口服片剂处方药，用于治疗 II 型糖尿病。STARLIX 可单独或与二甲双胍 (metformin) 组合用于治疗，以促进胰腺分泌胰岛素。根据 STARLIX 的制造商，那格列奈为白色粉末，易溶解于甲醇、乙醇和氯仿，可溶于乙醚，微溶于乙腈和辛醇，并且几乎不溶于水。

本发明涉及那格列奈的固态物理性质。这些性质可通过控制获得

固体形式的那格列奈的条件改变。固态物理性质包括例如磨碎固体的流动性。流动性影响将材料加工成药学产品过程中处理的容易程度。当粉状化合物的粒子不能容易地流过彼此时，制剂专业人员必须考虑到在形成片剂或胶囊制剂时需要使用助流剂如胶态二氧化硅、滑石、淀粉或三碱式磷酸钙的事实。

药用化合物的另一个重要的固态性质是其在含水流体中的溶出速率。活性成分在患者胃液中的溶出速率可具有治疗学重要性，因为其作为口服的活性成分可到达患者血流的速率提出了上限。溶出速率也是配制糖浆剂、酏剂和其它液体药物时需要考虑的事项。化合物的固态形式还可以影响其压紧行为及其储存稳定性。

这些具有实用性的物理性质受到定义物质的具体多晶型物的晶胞中分子的形态和取向的影响。多晶型物可以产生不同于无定形物质或另一种多晶型物的热行为。热行为在实验室中通过各种技术如毛细管法熔点、热重分析 (TGA) 和差示扫描量热法 (DSC) 测量，并且可用于将其一些多晶型物与其它多晶型物区别开来。具体的多晶型物还可以产生可以通过粉末 X-射线晶体衍射法、固态 C NMR 谱和红外光谱法检测到的不同光谱学性质。

那格列奈存在有多种晶形。美国专利 5,463,116 和 5,488,150 公开了那格列奈的两种晶形 (称为 B 型和 H 型)，及其制备方法。这些专利因其公开的晶形被并入本文作为参考。两种晶形通过熔点、XRPD 图形、在 KBr 中的红外吸收光谱和 DSC 温度记录图加以表征。根据这些专利，B 型具有 129-130℃ 的熔点，而 H 型的熔点为 136-142℃。在这些专利中，H 型晶体通过具有 8.1、13.1、19.6 和 19.9 ± 0.2 度 2θ 峰的粉末 XRD 图和 15 到和 17 ± 0.2 度 2θ 的强反射表征。B 型晶体据报告没有这些峰，并且在 15 到 17 ± 0.2 度 2θ 之间有弱反射。据报告 H 型晶体的红外吸收光谱具有在约 1714、1649、1542 和 1214cm^{-1} 的特征吸收。据报告在 B 型晶体的光谱中不存在这些吸收。

根据美国专利 5,463,116，B 型晶体不稳定，并且通过 DSC 证明在研磨过程中容易发生变化。B 型的 DSC 温度记录图在研磨之前表现出在 131.4℃ 的尖锐的吸热，而 H 型在 140.3℃ 表现出尖锐的吸热。在研磨之后，B 型的 DSC 温度记录图表现出在 138.2℃ 的第二吸热，表明在研磨过程中发生固-固转化。

根据美国专利 5,463,116, 结晶和过滤过程中的温度决定晶形是否为 B 型或 H 型。超过 10℃, 更优选超过 15℃ 的温度引起 H 型的形成, 而 10℃ 以下的温度引起 B 型的形成。

在两篇中文文章中公开了称为 S 型的那格列奈的另一个晶形: ACTA Pharm. Sinica 2001, 36 (7), 532-34 和 Yaowu Fenxi Zazhi, 2001, 21 (5), 342-44。据报告 S 型通过 172.0℃ 的熔点、在 3283cm^{-1} 的峰的傅里叶转换 IR (认为 B 型和 H 型分别为 3257cm^{-1} 和 3306cm^{-1}) 和在 3.78 ± 0.2 度 2θ 有强峰的 XRPD 图形与 B 型和 H 型区别开来。

WO03076393 公开了那格列奈的盐。

可药用化合物的新的多晶型物的发现为改善药学产品的性能特征提供了新的机会。其扩大了制剂科学家可用于设计例如具有目标释放特性或其它所需特征的药剂型的材料的全部特性 (repertoire)。现在已经发现了那格列奈的新的多晶型物。

发明内容

在一个方面中, 本发明提供以在 4.2、4.9、12.7、13.4、14.8、15.8、17.5、 19.3 ± 0.2 度 2θ 有峰的粉末 XRD 图为特征的那格列奈铵盐的晶形 (ϕ 型)。

在一个方面中, 本发明提供制备上述晶形的方法, 其包括在氨的存在下在碱性条件下使所述晶形从水和甲醇的混合物沉淀, 和回收该晶形。

在一个实施方案中, 这个方法包括:

- a) 制备那格列奈在水和甲醇的混合物中的酸性混合物;
- b) 将混合物与碱和铵离子源合并以得到沉淀物; 和
- c) 回收那格列奈铵盐晶形。

在另一个实施方案中, 该方法包括:

- a) 制备那格列奈在水、甲醇、碱和铵离子源的混合物中的非均匀混合物;
- b) 从混合物沉淀所述晶形; 和
- c) 回收所述晶形。

在另一个方面中, 本发明提供以在 3.9、4.8、8.8、14.5、17.8、19.1、 20.0 ± 0.2 度 2θ 有峰的粉末 XRD 图为特征的那格列奈的晶形 (λ 型)

在另一个方面中，本发明提供制备上述晶形的方法，包括使所述晶形从那格列奈在水和丙酮中的混合物中结晶。

本发明还提供了药用组合物和通过给药该药用组合物降低有需要的哺乳动物中的血糖水平的方法。

附图说明

图 1 为那格列奈铵 ϕ 型的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

图 2 为那格列奈铵 λ 型的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

发明的详细说明

本发明提供那格列奈的两种晶形，称为 ϕ 型和 λ 型。本发明延续 US2005/0014949、US2004/0181089、US2004/0116526 和 US2005/0014836 的命名系统。

本发明提供以在 4.2、4.9、12.7、13.4、14.8、15.8、17.5、19.3 \pm 0.2 度 2θ 有峰的粉末 XRD 图特征的那格列奈铵盐的晶形 (ϕ 型)。实际的粉末 XRD 图作为图 1 提供。 ϕ 型可通过在铵离子的存在下从甲醇和水的混合物制备。除了用于制剂之外，铵盐可用于那格列奈的纯化。

在一个实施方案中，通过从包含那格列奈、甲醇和水的酸性混合物沉淀制备 ϕ 型。优选混合物包含约 1:1 到约 4:1，更优选约 3:1 的甲醇和水的混合物 (v/v)。那格列奈易溶于甲醇但是不溶于水。优选选择水与甲醇的比例以形成溶液。酸性混合物优选的 pH 为约 4。可将水和甲醇的混合物加热以进一步增加那格列奈在混合物中的溶解度。适当的温度为约 30 $^{\circ}$ C 到约 50 $^{\circ}$ C。更优选地，温度为约 40 $^{\circ}$ C。

通过将那格列奈的酸性混合物碱化直到发生沉淀而进行 ϕ 型的结晶。优选地，使用既作为碱又作为铵离子源的碱性试剂。沉淀可通过混合物的混浊度或相对少的晶体形成而观察到。优选将混合物碱化到 pH 为约 5 或更高。为了进一步诱导结晶，可将反应混合物冷却，优选冷却到约 -10 $^{\circ}$ C 到约 10 $^{\circ}$ C 的温度。晶体可通过常规技术如过滤进行回收。

在另一个实施方案中，可从那格列奈与甲醇、水和碱的混合物形成的非均匀混合物制备 ϕ 型。优选地，使用既作为碱又作为铵离子源

的碱性试剂。这种碱性试剂引起形成相对不溶性的铵盐，即 ϕ 型。优选 pH 为约 5 或更高。优选甲醇与水的比为约 8 到约 1 体积/体积的甲醇/水。优选地，将混合物搅拌足够的时间。可将得到的混合物加热，优选加热到约 30℃ 到约 50℃ 的温度。更优选地，可将混合物加热到约 40℃ 的温度。可将反应混合物冷却，优选冷却到约 -10℃ 到约 10℃ 的温度，以增加收率。晶体可通过常规技术如过滤进行回收。

将反应混合物碱化到大于 5 的 pH 以增加沉淀。

本发明还提供以在 3.9、4.8、8.8、14.5、17.8、19.1、 20.0 ± 0.2 度 2θ 有峰的粉末 XRD 图为特征的那格列奈晶形 (λ 型)。适当的粉末 XRD 图相应于图 2。 λ 型可通过从水和丙酮的混合物结晶制备。优选地，混合物为约 4:1 到约 1:1 的丙酮/水 (体积/体积)。在水和丙酮的混合物中制备那格列奈的混合物。可将混合物加热以帮助溶解。在一个实施方案中，可将混合物加热到约 30℃ 到约 40℃ 的温度。更优选地，温度为约 35℃。

在一个实施方案中，在溶解之后，通过将混合物冷却诱导结晶。优选地，冷却在约 -10℃ 到约 10℃ 的温度下进行。晶体可通过常规技术如过滤进行回收。

可将得到的晶形进行干燥。优选干燥在减压下进行 (低于 1 atm)，更优选低于约 100 mmHg。

可在本领域技术范围内用碱调节本发明的方法的 pH。碱的例子包括例如碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、碱金属氢化物、碱金属碳酸盐、碱土金属碳酸盐、碳酸氢盐、碱性氧化铝和氢氧化铵。碱的具体例子包括：氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾和碳酸钙。在形成铵盐时，可使用既形成碱又提供铵离子源的离子试剂。

用于本发明方法的起始原料可为任何结晶或非晶态的那格列奈，包括各种溶剂合物和水合物。对于结晶方法，起始原料的晶形通常不影响最终结果。本领域技术人员应该知道本领域内对原料的操作以使用研磨来获得所需晶形。

也可将本发明的方法作为合成那格列奈的现有技术方法的最后步骤进行实践。

本发明的许多方法包括从特定的溶剂结晶。本领域技术人员应该

知道，可对结晶的条件进行改进而不影响得到的多晶型物的晶形。例如，当将那格列奈混合在溶剂中以形成溶液时，可能需要为混合物加温以完全溶解起始原料。如果加温不能使混合物澄清，可将混合物稀释或过滤。为了进行过滤，可将热的混合物通过纸、玻璃纤维或其它膜材料、或澄清剂如硅藻土。根据使用的设备和溶液的浓度和温度，可将过滤仪器预热，以避免过早结晶。

也可改变条件以诱导沉淀。优选的诱导沉淀的方法是降低溶剂的溶解性。溶剂的溶解性可通过例如将溶剂冷却而降低。

在一个实施方案中，可向溶液中加入反溶剂，以降低溶液对特定化合物的溶解性，从而产生沉淀。促进结晶的另一个方法是用产物的晶体引晶，或用玻璃棒刮擦结晶容器的内表面。其它情况中，结晶可在没有任何诱因的情况下自发地发生。

可通过已知的降低粒度的方法从那格列奈的新晶形的晶体、粉末集料和过程粉末 (course powder) 开始产生具有指定粒度的那格列奈。常规的降低粒度的主要操作是研磨原料材料并将研磨的材料按大小分类。

流能磨或微粉磨机由于其产生狭窄粒径分布的小粒子的能力而成为特别优选的磨的类型。本领域技术人员知道，微粉磨机使用悬浮在迅速移动的流体流中的粒子之间碰撞的动能以使粒子裂开。喷气磨是优选的流能磨。在压力下将悬浮粒子注射到循环的粒子流中。较小的粒子被携带到磨内部的高处并被扫入连接于粒度分级器例如旋流器的出口中。首先应该将原料研磨到约 150 到 850 μm ，其可以使用常规的球磨、辊磨或锤磨机进行。本领域技术人员应该知道一些晶形可在粒度降低过程中进行到另一种晶形的转换。

药用组合物可制备为用于经口给药、肠胃外给药、直肠给药、透皮给药、经颊给药或经鼻给药的药物。用于经口给药的适当的剂型包括片剂、压缩的或包衣的丸剂、糖衣丸、小袋、硬或明胶胶囊、舌下片、糖浆剂和悬浮液。适当的肠胃外给药剂型包括含水的或非水的溶液或乳剂，而对于直肠给药，适当的给药剂型包括具有亲水性或疏水性介质的栓剂。对于局部给药，本发明提供本领域中已知的适当的透皮递送系统，对于经鼻递送，提供本领域中已知的气雾剂递送系统。

药用组合物可只含单一晶形的那格列奈，或多种晶形的那格列奈的混合物，有或者没有非晶态。除活性成分之外，本发明的药用组合物可包含一种或多种赋形剂或助剂。赋形剂和使用量的选择可由制剂科学家根据经验并且考虑到本领域中的标准方法和相关操作容易地决定。

稀释剂增加固体药用组合物的体积，并且可产生患者和护理人员更容易处置的包含组合物的药物剂型。用于固体组合物的稀释剂包括例如微晶纤维素（如，Avicel®）、微细纤维素、乳糖、淀粉、预胶凝淀粉、碳酸钙、硫酸钙、糖、葡萄糖结合剂、糊精、右旋糖、磷酸氢钙二水合物、三碱式磷酸钙、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、甘露醇、聚甲基丙烯酸酯（如，Eudragit®）、氯化钾、粉末纤维素、氯化钠、山梨醇和滑石。

压缩为例如片剂的剂型的固体药用组合物可包括功能如下的赋形剂：促进活性成分和其它赋形剂在压缩之后结合在一起。用于固体药用组合物的粘合剂包括阿拉伯胶、海藻酸、卡波姆（如，卡巴浦尔（carbopol））、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、瓜耳胶、氢化植物油、羟乙基纤维素、羟基丙基纤维素（如，Klucel®）、羟丙基甲基纤维素（如，Methocel®）、液体葡萄糖、硅酸镁铝、麦芽糖糊精、甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮（如，Kollidon®、Plasdone®）、预胶凝淀粉、海藻酸钠和淀粉。

可通过向组合物中加入崩解剂以增加压紧的固体药用组合物在患者胃中的溶解速率。崩解剂包括海藻酸、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠（如，Ac-Di-Sol®、Primellose®）、胶态二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮（如，Kollidon®、Polyplasdone®）、瓜耳胶、硅酸镁铝、甲基纤维素、微晶纤维素、波尔阿克林钾盐、粉末纤维素、预胶凝淀粉、海藻酸钠、淀粉羟基乙酸钠（如，Explotab®）和淀粉。

可以加入助流剂以改善未压紧的固体组合物的流动性和改善剂量给药的精确性。可以起助流剂作用的赋形剂包括胶态二氧化硅、三硅酸镁、粉末纤维素、淀粉、滑石和三碱式磷酸钙。

当通过将粉状组合物压紧而生产如片剂的剂型时，使组合物经受来自冲压机和模头的压力。一些赋形剂和活性成分有附着于冲压机和模头表面的倾向，其可以引起产品形成凹痕和其它表面不规则形状。

可以向组合物中加入润滑剂，以减少粘着和易于从模头释放产品。润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、甘油单硬脂酸酯、甘油棕榈硬脂酸酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、滑石和硬脂酸锌。

调味剂和增香剂可使得剂型对于患者而言更具适口性。可以包括在本发明组合物中的用于药物产品中的常见的调味剂和增香剂包括麦芽酚、香草醛、乙基香草醛、薄荷醇、柠檬酸、富马酸、乙基麦芽酚和酒石酸。

也可使用任何可药用的着色剂将固体和液体组合物染色，以改善它们的外观和/或便于患者辨认产品和单元剂量水平。

在本发明的液体药用组合物中，可以将那格列奈和任何其它固体赋形剂溶解或悬浮在液体载体中，如水、植物油、醇、聚乙二醇、丙二醇、或甘油。

液体药用组合物可包含乳化剂以将不溶于液体载体的活性成分或其它赋形剂均匀地分散在组合物中。可用于本发明的液体组合物中的乳化剂包括例如明胶、蛋黄、酪蛋白、胆固醇、阿拉伯胶、黄芪胶、角叉菜属(chondrus)、果胶、甲基纤维素、卡波姆、硬脂酸十六醇和鲸蜡醇。

本发明的液体药用组合物也可包含粘度增强剂以改善产品的口感和/或涂布胃肠道的内表面。这种试剂包括阿拉伯胶、海藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钙或羧甲基纤维素钠、硬脂酸十六醇、甲基纤维素、乙基纤维素、明胶、瓜耳胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、麦芽糖糊精、聚乙烯醇、聚维酮、丙烯酸酯、丙二醇海藻酸酯、海藻酸钠、淀粉羟基乙酸钠、淀粉、黄芪胶和黄原胶。

也可加入甜味剂如山梨醇、糖精、糖精钠、蔗糖、天冬甜素、果糖、甘露醇和转化糖，以改善味道。

也可加入对于摄入而言为安全量的防腐剂 and 螯合剂如醇、苯甲酸钠、丁基化羟基甲苯、丁羟茴醚和乙二胺四乙酸，以改善储存稳定性。

根据本发明，液体组合物也可包含缓冲剂如葡糖酸、乳酸、柠檬酸或乙酸、葡糖酸钠、乳酸钠、柠檬酸钠或乙酸钠。

赋形剂和使用量的选择可由制剂科学家根据经验并且考虑到本领域中的标准方法和相关操作容易地决定。

本发明的固体组合物包括粉末、颗粒、凝集物和压缩的组合物。剂量包括适合于口服、经颊给药、直肠给药、肠胃外给药（包括皮下、肌肉内和静脉内）、吸入给药和经眼给药的剂量。虽然在任何已知情况下的最适当的给药途径取决于要治疗的病症的性质和严重程度，但是本发明最优的给药途径是口服。剂量可方便地作为单位剂型存在并且通过药学领域中公知的任何方法制备。

剂型包括固体剂型如片剂、粉末、胶囊、栓剂、小袋、锭剂和菱形片，以及液体的糖浆剂、悬浮液和酞剂。

本发明的剂型可为在硬或软壳内包含组合物的胶囊，优选包含本发明的粉末或颗粒状的固体组合物。胶囊壳可由明胶制成并且任选包含增塑剂如甘油和山梨醇和遮光剂或着色剂。

可以根据本领域中已知的方法将活性成分和赋形剂配制为组合物和剂型。

用于制片或胶囊填充的组合物可通过湿法造粒制备。在湿法造粒时，将一些或所有的粉末形式的活性成分和赋形剂混合，然后在液体（典型地为水）的存在下进一步混合，这引起粉末结团形成颗粒。将颗粒过筛和/或磨细，干燥，然后过筛或磨细到所需粒度。然后可将颗粒压片，或者在压片之前加入其它赋形剂如助流剂和/或润滑剂。

片剂组合物通常通过干混合制备。例如，可将活性剂和赋形剂的混合物压紧为条或片状物，然后粉碎形成压紧的颗粒。随后可将压紧的颗粒压缩为片剂。

作为干法成粒的替代方法，可使用直接压缩技术将混合的组合物直接压缩为压紧剂型。直接压缩产生没有颗粒的更均匀的片剂。特别适合于直接压缩压片的赋形剂包括微晶纤维素、喷雾干燥的乳糖、二水合磷酸二钙和胶态二氧化硅。这些和其它赋形剂在直接压缩压片中的适当使用是具有有关直接压缩压片经验和技术的本领域技术人员已知的。

本发明的胶囊填充可包括在提及压片时描述的任何上述的混合物和颗粒，然而它们不经过最终的压片步骤。

可将 STARLIX 的剂量和制剂用作指导。优选使用的剂量为约 30 到约 240 mg 那格列奈，更优选为约 60 到约 120 mg 那格列奈。本发明的药用组合物，优选为包衣片形式，在进餐前的约 10 分钟到约 1 小时

给药，更优选地，在每次进餐之前的约 15 分钟给药。如果没有进餐，可以不服药。药用组合物也可与二甲双胍组合使用。

X 射线粉末衍射:

X 射线衍射在 X 射线粉末衍射仪 Scintag, 可变测角仪, Cu-管, 固态探测器上进行。样品支架: 具有圆形零背景石英片的圆形标准铝样品支架。将样品置于支架上并且立即直接分析。扫描参数: 范围: 2-40 度 2θ , 连续扫描, 速率: 3 度/分钟。

实施例

1. ϕ 型 (Phi) 的制备

将甲醇 (280ml) 和水 (120ml) 的混合物加热到 39℃。加入那格列奈 (20 克) 并搅拌 30 分钟以在 pH=4 下溶解。将 5 克的 24% 氢氧化铵溶液滴加到混合物中直到达到 pH=5。这时出现小粒子。在 5 小时过程中将混合物冷却到 0℃, 在这个温度下搅拌 1 小时, 然后在真空下过滤。得到 30.69 克的湿那格列奈。将湿产物在真空下在 90℃ 干燥过夜 (~12 小时)。得到 12.4 克干的那格列奈。

2. ϕ 型 (Phi) 的制备

将甲醇 (280 ml) 和水 (60ml) 和 4 克的 24% NH_4OH 溶液的混合物加热到 40℃。加入 20 克那格列奈并搅拌 30 分钟, 但是没有发生溶解。在 5 小时过程中将混合物冷却到 0℃, 在这个温度下搅拌 1 小时, 然后在真空下过滤。得到 16.41 克的湿那格列奈。将湿产物在真空下干燥过夜 (~12 小时)。得到 7.54 克的干那格列奈。

3. λ 型 (Lambda) 的制备

将 4050 ml 丙酮、2700 ml 水和 450 克那格列奈的混合物混合并加热到 35℃。在这个温度下溶解几乎是完全的。将混合物过滤以除去不溶性物质。将溶液冷却到 20℃。在 10 小时过程中将溶液冷却到 -10℃。在 8℃ 时出现沉淀。将混合物在 -10℃ 搅拌 3 小时, 然后真空过滤。得到 747.4 克的湿那格列奈。将湿产物在真空下干燥过夜 (~12 小时)。得到 392.4 克的干 λ 型那格列奈。

已经参考特别优选的实施方案和说明性实施例如此描述了本发明, 本领域技术人员可以认识到对描述和说明的本发明的改进而不脱离本说明书公开的本发明的精神实质和范围。提出实施例是用于帮助

理解本发明，但是不意在，也不应该被看作是，以任何方式限制其范围。实施例没有包括对常规方法的详细说明。这种方法是本领域技术人员公知的，并且在许多公开中有所描述。可将 **Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Volume 95** 用作指导。本文中提及的所有参考文献都被全文并入本文作为参考。

晶形 ϕ 的XRD衍射图

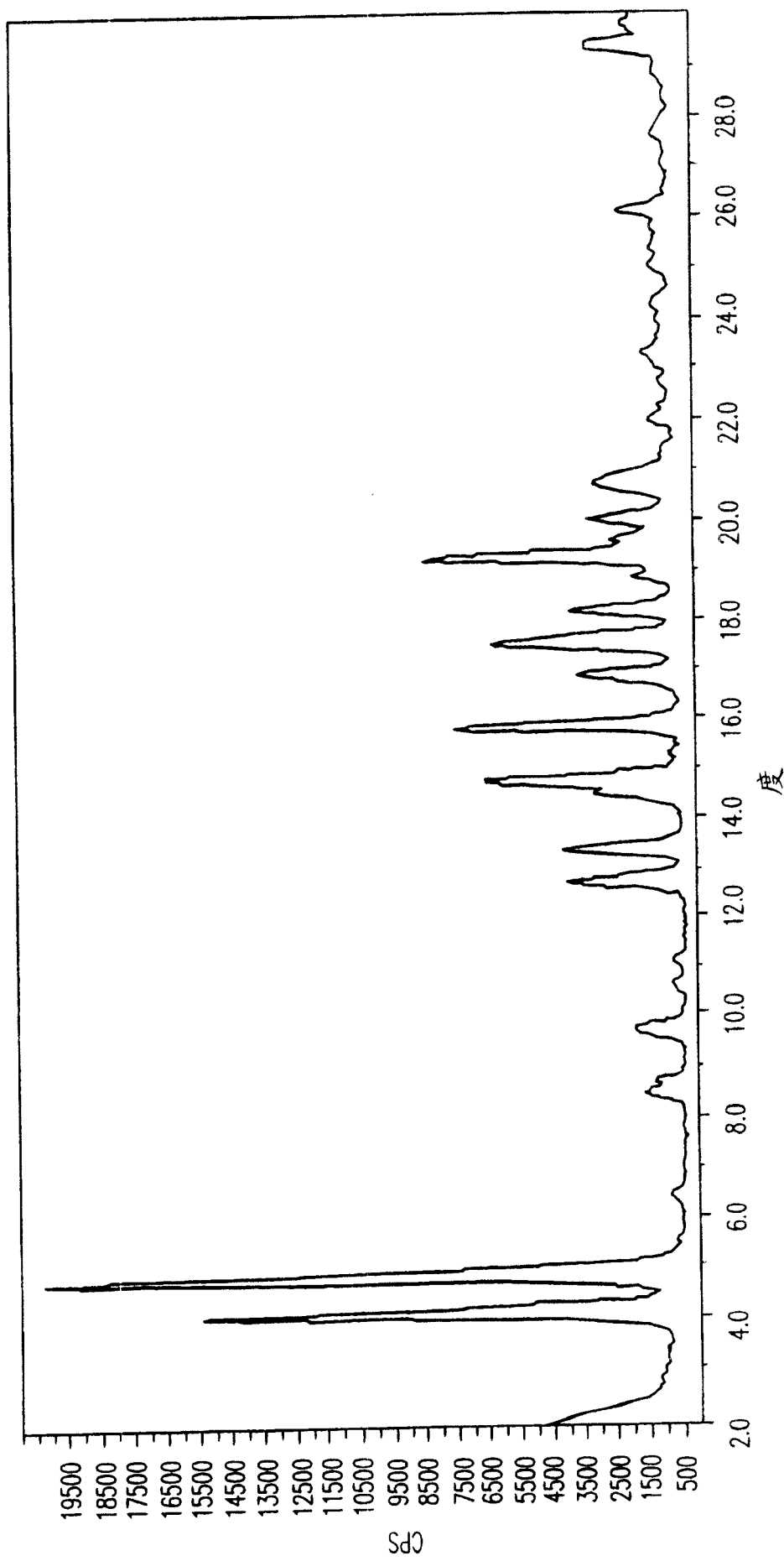


图 1

晶形入的XRD衍射图

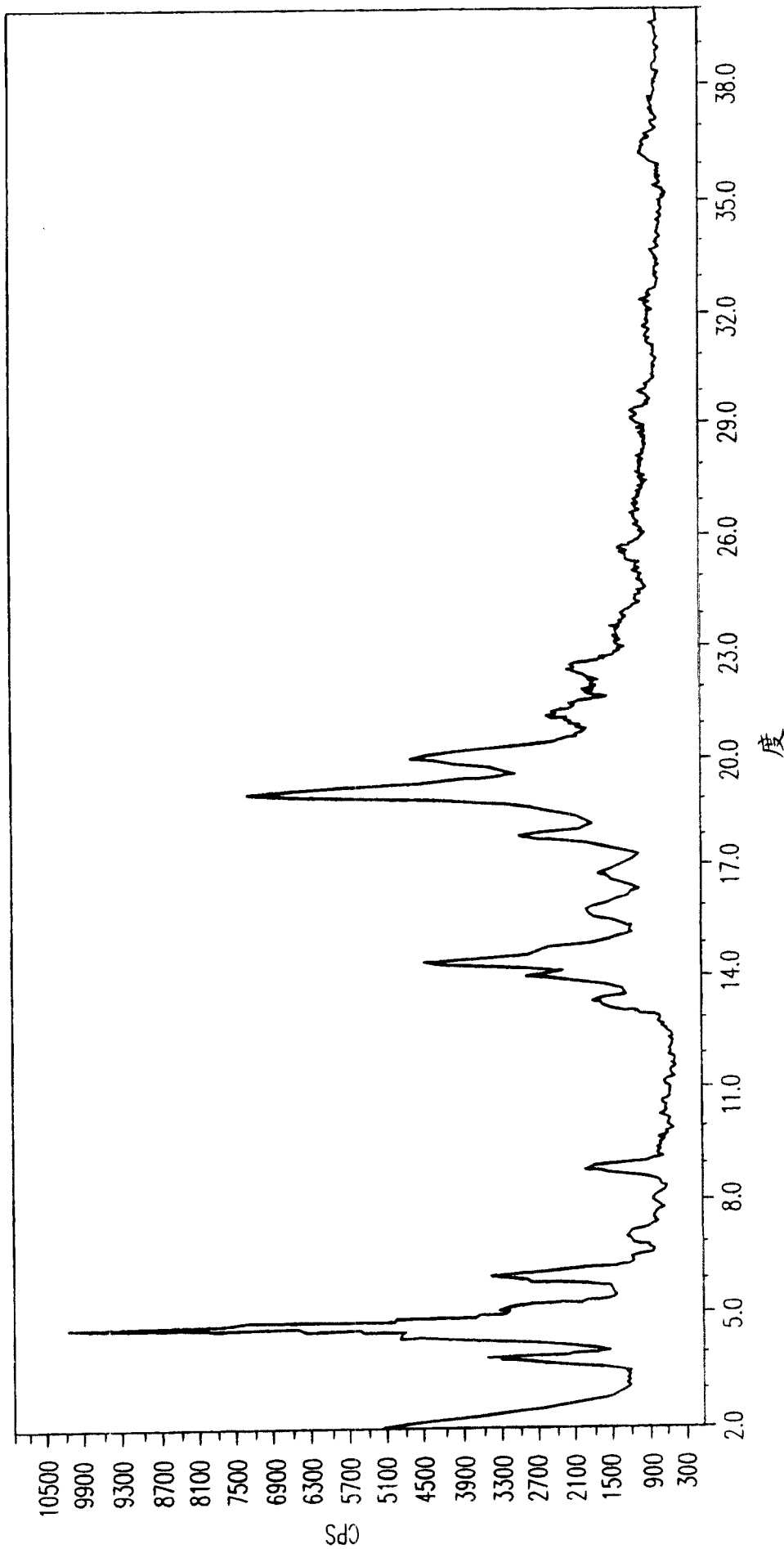


图 2