

葡萄糖激酶激活剂的口服制剂及其制备方法

技术领域

5 本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，具体地口服调节释放制剂 (oral modified release formulation)，其制备方法及其治疗某些疾病的用途。

在更详细方面中，本发明涉及调节葡萄糖激酶激活剂的口服制剂在人体内的释放行为以达到发挥更好的疗效和降低副作用的目的。本发明的葡萄糖激酶激活剂的口服制剂在人体内的调节释放使疾病治疗的药物代谢动力学 (PK) 与药效动力学 (PD) 相适合和相匹配 (PK/PD Correlation)。所述调节释放包括葡萄糖激酶激活剂的口服制剂在人体胃肠道中的调节释放和包括葡萄糖激酶激活剂的口服制剂在人体小肠中的快速释放。本发明涉及在葡萄糖激酶激活剂的口服制剂中使用葡萄糖激酶激活剂的固体分散体，以及涉及葡萄糖激酶激活剂的固体分散体的组成和制备方法以及聚合物载体的种类。本发明还涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂的制备方法。

本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂、固体分散体和固体分散体组合物的用途，其用于治疗 and / 或预防所选疾病及医学病症，尤其一种或多种选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常以及高血糖症的疾病。此外，本发明涉及治疗和 / 或预防这些疾病及医学病症的方法，其中包括向有需要的患者给予治疗有效量的本发明的口服制剂，包括口服调节释放制剂。

背景技术

II 型糖尿病与葡萄糖激酶激活剂

25 糖尿病已成为世界范围的普遍性疾病，其全球患者数量现为 4.15 亿，而中国患者人数高达 1.1 亿 (International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 2015)。II 型糖尿病即非胰岛素依赖型糖尿病 (non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM)，占糖尿病患者的 90% 以上。这是一种由于胰岛素分泌障碍和胰岛素抵抗引起的人体血糖稳态平衡失调而导致的高血糖慢性代谢功能紊乱性疾病。人体血糖平衡主要是由胰岛素、胰高糖素两个控糖激素协调完成。GLP-1 (胰高血糖素样肽-1) 能够参与胰岛素的分泌调节，也是一

个在人体血糖平衡中起到重要作用的分子因子和糖尿病治疗药物。胰岛素和 GLP-1 类似物已经成为治疗糖尿病的重要药物。

葡萄糖激酶 (Glucokinase, 简称 GK) 是己糖激酶亚型 IV (Colowick, S.P., The hexokinase, in The Enzymes, 3rd ed., Boyer, P.D., Ed., Vol. 9, Academic Press, New York, 1973, chap. 1), 其活性变化受葡萄糖浓度调节, 可感应体内葡萄糖浓度的变化, 调节糖代谢激素, 包括胰岛素、胰高糖素和 GLP-1 的分泌, 同时在肝脏将餐后摄取的葡萄糖快速转变成肝糖原, 维护血糖平衡。葡萄糖激酶因此在稳定人体血糖平衡方面起到核心作用。青年的 II 型(青春发生型(maturity-onset))糖尿病(MODY-2)是由于葡萄糖激酶基因的功能变异引起的功能损伤, 使变异的葡萄糖激酶激活需要更高浓度的葡萄糖才能实现, 造成患者胰岛中葡萄糖刺激的胰岛素分泌功能受损, 肝糖原合成能力降低, 造成高血糖症。研究表明, II 型糖尿病患者的肝脏和胰岛中的葡萄糖激酶的表达和功能均比健康人群明显降低, 因此, 上调糖尿病患者葡萄糖激酶的活性有益于治疗糖耐量受损引起的高血糖症和 II 型糖尿病。

葡萄糖激酶主要分布在肝脏, 其应对血糖升高而快速地将葡萄糖转化为肝糖原进行储备, 同时降低血液中葡萄糖的水平。葡萄糖激酶同时在内分泌细胞、胰岛的 α 细胞、 β 细胞和肠道中的 L 细胞中有所表达, 是调控葡萄糖刺激的胰高糖素、胰岛素和 GLP-1 分泌的主要功能蛋白。葡萄糖激酶激活剂是针对这一靶点的特征进行开发的, 其能够通过提高 α 细胞、 β 细胞和 L 细胞对葡萄糖浓度变化的敏感性; 改善葡萄糖调控的胰岛素、胰高血糖素和 GLP-1 的分泌功能; 调节肝糖输出促进肝糖原合成等协同机制来系统性地稳定体内血糖水平, 已成为 2 型 II 型糖尿病新型药物研发的热门靶点之一 (Matschinsky FM, Nat Rev Drug Discov. 2009, 8(5): 399-416)。

葡萄糖激酶的表达和功能降低会造成胰岛素类早相分泌失调和肝糖原生成障碍。目前临床使用的糖尿病药品, 包括胰岛素都无法解决该问题, 这是糖尿病领域继续需要解决的临床需求。(S)-2-[4-(2-氯-苯氧基)-2-氧代-2,5-二氢-吡咯-1-基]-4-甲基-戊酸[1-((R)-2,3-二羟基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-酰胺(下文中称作 HMS5552)是目前最有希望解决以上临床需求的糖尿病治疗药物。口服降糖药物因服用和携带方便且安全易用是临床上的首选, 葡萄糖激酶激活剂的创新药也适用口服制剂, 尤其是口服固体制剂。口服制剂可分为口服固体制剂和口服液体制剂, 口服固体制剂有片剂, 胶囊剂, 颗粒剂, 散

剂，锭剂，丸剂等。

发明内容

5 本发明结合糖尿病病人的全天血糖波动特征，包括空腹和餐后的血糖调节、葡萄糖激酶的靶点与作用机制、在人体中的分布以及血糖调节敏感器的功能等，设计和发明了使药物代谢动力学（Pharmacokinetics, PK）与药效动力学（Pharmacodynamics, PD）相适合和相匹配（PK/PD Correlation）的、适合葡萄糖激酶激活剂的口服制剂。

10 鉴于葡萄糖激酶的主要靶向器官分布在肝脏、胰腺和肠道，本发明关注实现葡萄糖激酶激活剂在各个靶器官中及时或同时激活其靶标，从而保证药品有效性和安全性。

本发明葡萄糖激酶激活剂的口服制剂的设计思路为：1）适当减少胃中释放，在小肠中快速释放；2）利用小肠 pH 环境调节葡萄糖激酶激活剂的释放和吸收。葡萄糖激酶激活剂在人体小肠中快速释放，有益于药物及时或同时
15 到达在肠道，胰岛和肝脏靶点器官，实现一靶多点，协同降糖的临床优势，起到发挥更好的疗效和降低毒副作用的效果。

因此，本发明的一个目的是葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，具体地口服调节释放制剂及其制备方法，所述制剂包含所述葡萄糖激酶激活剂的固体分散体和赋形剂。

20 本发明的另一目的是含葡萄糖激酶激活剂的固体分散体，包括该固体分散体的组成、制备方法及聚合物载体的种类。

本发明的另一目的是含葡萄糖激酶激活剂的固体分散体组合物，包括本发明的固体分散体和赋形剂。

25 本发明的又一目的是用所述葡萄糖激酶激活剂的口服制剂包括口服调节释放制剂、固体分散体或固体分散体组合物治疗和/或预防一种或多种选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常以及高血糖症的疾病的方法和用途。

本领域技术人员通过上下文说明以及通过实施例可明了本发明的其他目的。

30

定义

如本文所用，术语“约”是指 $\pm 5\%$ 可修正的值。

重量%(wt%)表示为占固体分散体的总重量的百分比。

5 固体分散体(solid dispersion, SD)是指将一种或多种药物活性成分高度分散到无活性的辅料或载体所形成的固体分散体系。在固体分散体中，药物在载体中存在形式为分子、胶态、微晶、无定型或混合方式等(Naveen Dutt Dixit, Suneel Kumar Niranjana. A REVIEW: SOLID DISPERSION. WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES, 2014, Vol 3, Issue 9: 238-257.)。根据药物分子在固体载体中的分布，固体分散体的类型包括：共融混合物；固体溶液包括连续的固体溶液和不连续的固体溶液；
10 替位型结晶溶液；间隙型结晶溶液；无定形固体溶液；玻璃溶液和玻璃悬浮液等(Shrawan Baghel, Helen Cathcart, Niall J. O'Reilly. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. Journal of Pharmaceutical Sciences 105 (2016) 2527-2544.)。固体分散体可以通过固体热熔挤出，液体喷雾干燥，以及融化-溶剂法等方法进行制备(T. Vasconcelos, B. Sarmento, P. Costa, Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, Drug Disc.Today 12 (2007) 1068-1075.)。

20 EUDRAGIT(尤特奇)是合成药用辅料的商品名，它包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸酯共聚物，通称为聚丙烯酸树脂。聚丙烯酸树脂类辅料按其构成、比例及聚合度不同而分为不同的型号。其中，Eudragit E为甲基丙烯酸二甲胺基乙酯与甲基丙烯酸酯的聚合物；Eudragit L为甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的聚合物，游离羧基:酯=1:1，Eudragit S为甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的聚合物，游离羧基:酯=1:2。

25 术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以提供希望的生物结果的试剂的量。该结果可为疾病的征兆、症状或原因的减少和/或减轻，或任何其它希望的生物系统的变化。例如，治疗用途的“有效量”是指包含作为本发明活性成分的化合物的临床上显著减少疾病所需要的组合物的量。在任何个案中，适当的“有效”量可由本领域普通技术人员使用常规实验来测定。因此，表达方
30 式“有效量”通常是指活性物质具有治疗效果时的量。

本申请使用的术语“治疗(treat)”或“处置(treatment)”与术语“预防

(prevent)”同义，意在表示推迟疾病发展、防止疾病发展和/或降低将会发展或预期会发展的所述症状的严重性。因此，这些术语包括改善已有的疾病症状、预防另外的症状、改善或预防症状的潜在的代谢原因、抑制障碍或疾病，例如，阻止障碍或疾病的发展、减轻障碍或疾病、使障碍或疾病退行、减轻由疾病或障碍导致的病症，或使疾病或障碍的症状停止。

“药用的”或“药理上可接受的”是指并非在生物学上或其它方面实质上不希望的物质，即，可将所述物质给药于个体，而不会导致任何不希望的生物作用或不会以有害的方式与包含这种物质的组合物的任何组分相互作用。

本申请使用的术语“受试者”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员：人、非人灵长类如黑猩猩及其它猿类和猴类；农场动物如牛、马、绵羊、山羊、猪；家养动物如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿类动物如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟、鱼等。在本发明一个实施方案中，哺乳动物为人。

作为本发明的葡萄糖激酶激活剂固体分散体中的活性成分的化合物可形成盐。除非另有说明，当提及本申请中具有所述化合物时，应理解为其包括对其盐的提及。本申请使用的术语“盐(一种或多种)”是指与无机和/或有机酸形成的酸式盐及与无机和/或有机碱形成的碱式盐。另外，当具有所述化合物含有碱性部分(例如但不限于，吡啶或咪唑)和酸性部分(例如但不限于，羧酸)时，可形成两性离子(“内盐”)且所述两性离子(“内盐”)包含在本申请使用的术语“盐(一种或多种)”中。优选为药用(即，无毒的，生理学上可接受的)盐，但其它盐也是有用的。具有所述化合物的盐可例如通过以下方法形成：在介质中使具有所述化合物与一定量的(例如等量的)酸或碱反应，所述介质为例如盐在其中析出的介质或为含水介质(反应后冻干)。

不同化合物及不同化合物的盐、溶剂化物、酯和前药的多晶型形式意在包括在本发明中。

应当理解本文采用的术语用于描述具体实施方案的目的，而不意在进行限制。此外，尽管在本发明的实践或试验中可以使用与本文描述的那些类似或等价的任何方法、装置和材料，但是现在描述优选的方法、装置和材料。

如本文中使用的，术语“烷基”，单独或与其它基团组合地，是指 1 至 20 个碳原子，优选 1 至 16 个碳原子，更优选 1 至 10 个碳原子的支链或直链一价饱和脂族烷基。

术语“低级烷基”，单独或与其它基团组合地，是指 1 至 9 个碳原子，优选 1 至 6 个碳原子的支链或直链烷基。此术语进一步由基团如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，仲丁基，异丁基，叔丁基，正戊基，1-乙基丙基，3-甲基丁基，正己基，2-乙基丁基等示例。特别优选的是甲基和乙基。

- 5 如本文中使用的，术语“低级烯基”，单独或与其它基团组合地，是指具有烯键的 1 至 9 个碳原子，优选 1 至 6 个碳原子的直链或支链烃基。优选的低级烯基是 2-丙烯基。

- 术语“环烷基”是指 3 至 10 个碳原子，优选 3 至 7 个碳原子，更优选 4 至 6 个碳原子的一价单或多碳环基团。此术语进一步由基团如环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，冰片基，金刚烷基，双环[2.2.1]庚基，茛基等示例。在一个优选的实施方案中，“环烷基”是指环丁基，环戊基或环己基。

- 术语“杂环基”表示单或多环饱和环，其中碳环原子中的一、二或三个被杂原子如 N，O 或 S 代替。杂环基的实例包括但不限于，吗啉基，硫代吗啉基，哌嗪基，哌啶基，吡咯烷基，四氢吡喃基，四氢呋喃基，1,3-二烷基等。
- 15 优选的杂环基是吡咯烷基，哌啶基，吗啉基或四氢吡喃基。杂环基可以是未取代的或取代的，并且适宜时，连接可以通过它们的碳框架(frame)或通过它们的一个或多个杂原子，理解的是所述的取代基没有进而另外被取代，除非在下面的实施例或权利要求中另外指出。

- 术语“芳基”是指具有至少一个芳族环的 6 至 12 个碳原子的芳族单或多碳环基团。这样的基团的实例包括但不限于，苯基，萘基，1,2,3,4-四氢萘，1,2-二氢萘，2,3-二氢化茛基，1H-茛基等。优选的芳基是苯基或萘基，其中特别优选苯基。

- 术语“杂芳基”是指 5 至 12 个原子的芳族单或多环基团，其具有至少一个含有一、二或三个选自 N，O 和 S 中的环杂原子，并且余下的环原子是 C 的芳环。杂芳基中的一个或两个环碳原子可以被羰基代替。优选的杂芳基环选自：吡咯基，吡唑基，咪唑基，三唑基，四唑基，唑基，二唑基，异唑基，噻二唑基，噻唑基，呋喃基，噻吩基，吡喃基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，哒嗪基，吲哚基，异吲哚基，吲唑基，7-氮杂吲哚基，喹啉基，异喹啉基，噌啉基，吡唑并[1,5-a]吡啶基，咪唑并[1,2-a]吡啶基，喹喔啉基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，苯并噻唑基，苯并三唑基，苯并吡喃基，苯并二氢吡喃基，异色满基，香豆素基，异香豆素基和苯并吡喃基。优选的杂芳基选自：1H-
- 25
- 30

吡唑-3-基, 噻唑-2-基, [1,2,4]噻二唑-5-基, [1,3,4]噻二唑-2-基, 吡啶基, 吡嗪基和嘧啶基。

术语“杂芳基”是指 5 至 12 个原子的芳族单或多环基团, 其具有至少一个含有一、二或三个选自 N, O 和 S 中的环杂原子, 并且余下的环原子是 C 的芳环。杂芳基中的一个或两个环碳原子可以被羰基代替。

如本文中使用的, 术语“低级烷氧基”是指基团 $R'-O-$, 其中 R' 是低级烷基并且术语“低级烷基”具有上面给出的含义。低级烷氧基的实例是甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基和叔丁氧基, 优选甲氧基和乙氧基。

术语“低级烷氧基烷基”是指基团 $-R''-O-R'$, 其中 R' 表示如上定义的低级烷基, 并且 R'' 表示低级亚烷基如亚甲基, 亚乙基或亚丙基。低级烷氧基烷基的实例是甲氧基甲基或 2-甲氧基-乙基。

如本文中使用的, 术语“卤素”是指氟, 氯, 溴或碘基团, 优选氟, 氯或溴基团, 并且更优选氟或氯基团。

术语“低级卤代烷基”是指如上定义的低级烷基, 其中低级烷基的至少一个氢原子被卤素原子, 优选氟或氯, 最优选氟代替。优选的卤代低级烷基中有三氟甲基, 二氟甲基, 三氟乙基, 2,2-二氟乙基, 氟甲基和氯甲基, 其中特别优选三氟甲基。

术语“羧基”是指基团 $-COOH$, 而术语“氨基羰基”是指基团 $-CO-NH_2$ 。

术语“低级烷氧基羰基”是指基团 $-CO-OR'$, 其中 R' 是低级烷基, 并且术语“低级烷基”具有上面给出的含义。优选的低级烷氧基羰基是甲氧基羰基或乙氧基羰基。

“低级烷硫基烷基”是指基团 $-R''-S-R'$, 其中 R' 表示如上定义的低级烷基, 并且 R'' 表示低级亚烷基如亚甲基, 亚乙基或亚丙基。低级烷氧基烷基的实例是甲硫基甲基或 2-甲硫基-乙基。

“低级烷氧基羰基氨基”是指基团 $-NH-CO-OR'$, 其中 R' 是低级烷基。

术语“低级烯氧基羰基”是指基团 $-CO-OR^*$, 其中 R^* 是低级烯基。一种优选的“低级烯氧基羰基”是 2-丙烯-1-基氧基羰基或烯丙氧基羰基。

如本文中使用的, 术语“低级烷酰基”表示基团 $-CO-R'$, 其中 R' 是低级烷基, 并且术语“低级烷基”具有上面给出的含义。优选的低级烷酰基是乙酰基。

作为本发明的活性成分的 化合物可以含有一个或多个不对称碳原子,

并且其存在形式可以是旋光绝对映异构体、例如外消旋物的对映异构体混合物、旋光纯非对映异构体、非对映异构体混合物、非对映异构体的外消旋物或非对映异构体的外消旋物的混合物。可以通过例如外消旋物的拆分，通过不对称合成或不对称色谱法(使用手性吸附剂或洗脱剂的色谱法)，获得旋光活性形式。本发明包括所有这些形式。

作为本发明的活性成分的化合物的剂量取决于许多因素，例如给药方式、受试者的年龄和体重以及待治疗的患者的情况，并且最终将由主治医生或兽医确定。活性化合物由主治的医生或兽医确定的这样的量在本文中并且在权利要求书中称作“治疗有效量”。例如，所述化合物的剂量典型地在约 1 至约 1000mg/天的范围内。优选地，治疗有效量为约 1mg 至约 500mg/天的量。

固体分散体，制备常用的方法包含熔融法、溶剂法、溶剂-熔融法、喷雾干燥法、冷冻干燥法、研磨法等。熔融法系指将药物与载体材料混合熔融后迅速冷却成固体，再将该固体在一定温度下放置使成为易碎物，例如滴丸，该法适合对热稳定的药物和难溶于有机溶剂、熔点低的载体材料如 PEG、枸橼酸、糖等 溶剂法亦称为共沉淀法，系指将药物和载体共溶于有机溶剂中挥干溶剂，使药物与载体材料同时析出，经干燥即得到药物与载体材料混合成的固体分散体，该法适合于易挥发、热不稳定、易溶于有机溶剂的药物和载体材料。

喷雾干燥是流化技术应用于液态物料干燥的一种方法。基本原理通过气体于干燥塔(室)中将液态物料体系(溶液、混悬液、乳浊液，等)经雾化后，在与热空气的接触中，水分(溶剂)迅速汽化，即得到干燥粉末状产品。该法能直接使溶液、混悬液、乳浊液等快速干燥成粉状或颗粒状制品，可省去蒸发、粉碎等工序。

喷雾干燥方法包括压力喷雾干燥法、离心喷雾干燥法和气流式喷雾干燥法。

(1)压力喷雾干燥法:

① 原理: 利用高压泵，以 70~200 大气压的压力，将物料通过雾化器(喷枪)，聚化成 10~200 的雾状微粒与热空气直接接触，进行热交换，短时间完成干燥。

(2)离心喷雾干燥法:

① 原理：利用水平方向作高速旋转的圆盘给予溶液以离心力，使其以高速甩出，形成薄膜、细丝或液滴，由于空气的摩擦、阻碍、撕裂的作用，随圆盘旋转产生的切向加速度与离心力产生的径向加速度，结果以一合速度在圆盘上运动，其轨迹为一螺旋形，液体沿着此螺旋线自圆盘上抛出后，就分散成很微小的液滴以平均速度沿着圆盘切径方向运动，同时液滴又受到地心吸力而下落，由于喷洒出的微粒大小不同。因而它们飞行距离也就不同，因此在不同的距离落下的微粒形成一个以转轴中心对称的圆柱体。

(3)气流式喷雾干燥法：

① 原理：湿物料经输送机与加热后的自然空气同时进入干燥器，二者充分混合，由于热质交换面积大，从而在很短的时间内达到蒸发干燥的目的。

喷雾干燥方法广泛应用于食品工业（譬如奶粉）、制药行业（中药干燥、固体分散体制备、减小粒径等）、化工行业、塑料工业和陶瓷生产中。

附图说明

图 1 为葡萄糖激酶在体内的分布的图。

图 2 为 HMS5552 片剂在健康受试者（HV）和 2 型糖尿病患者（T2DM）中以 50 mg 单次口服给药后的血药浓度-时间曲线图（半对数）。

图 3 为模拟的 HMS5552 50 mg 片剂空腹时在人体肠道中的平均溶出和吸收曲线图。

图 4 为模拟的 HMS5552 50 mg 片剂空腹时在人体肠道中不同部位的吸收分布图。

图 5 为实施例 13、对比实施例 2 和对比实施例 4 制备的 75mg 片剂分别在 pH1.2、pH4.5 和 pH6.8 时的溶出曲线图。

图 6 为实施例 18 制备的 75mg 包衣片剂分别在 pH1.2、pH4.5 和 pH6.8 时的溶出曲线图。

图 7 为实施例 13、对比实施例 2 和对比实施例 4 制备的 75mg 片剂分别在 pH1.2 时，30 分钟的溶出结果柱状图。

图 8 为实施例 13、对比实施例 2 和对比实施例 4 制备的 75mg 片剂分别在 pH4.5 时，30 分钟的溶出结果柱状图。

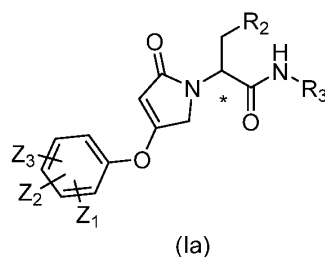
图 9 为实施例 13、对比实施例 2 和对比实施例 4 制备的 75mg 片剂分别在 pH6.8 时，30 分钟的溶出结果柱状图。

具体实施方式

本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的调节释放技术。具体地，本发明涉及设计和制备葡萄糖激酶激活剂的口服制剂。该口服制剂，优选为口服调节释放制剂，进一步优选为口服调节释放固体制剂，在胃液中少量释放，在肠道中快速释放，在肠道内逐步吸收，使得人体中的药动学-药效学相适合（PK/PD Correlation），体内血药浓度对时间曲线（C~t 曲线）呈现倒 U 字形。

在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其包含葡萄糖激酶激活剂或其同位素标记物，或其可药用盐和聚合物载体。

在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中所述的葡萄糖激酶激活剂为式(Ia)的化合物



其中：

Z_1 , Z_2 , Z_3 相互独立地是氢，低级烷基，低级烯基，羟基， $-NH_2$ ，卤素，低级烷氧基， $-CF_3$ ， $-OCF_3$ ， $-S(CH_3)$ ， $-S(O_2)CH_3$ ， $-CH_2$ -芳基，杂芳基，氰基，低级烷酰基， $-O$ -芳基， $-O-CH_2$ -芳基， $-N(CH_3)_2$ ，环烷基，杂环基， $-C(O)-$ 杂环基，或被羟基单-或二-取代的低级烷基；

R_2 选自：低级烷基，被羟基单-或二-取代的低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基烷基，低级烷硫基烷基，低级烷氧基，环烷基，所述环烷基是未取代的或是独立地被卤素或低级烷基单-或二-取代的，杂环基和芳基，所述芳基是未取代的或是独立地被卤素单-或二-取代的，并且

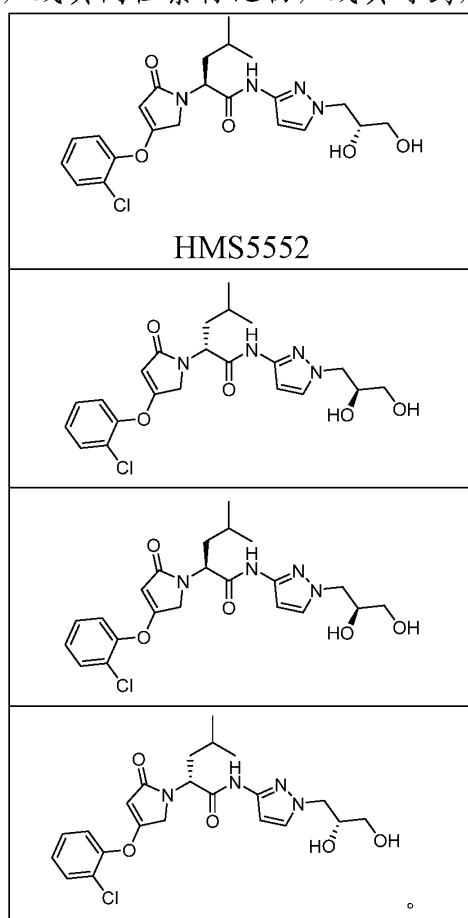
R_3 是-低级烷基-氨基甲酰基，或

通过环碳原子连接到所示的胺基上的未取代或取代的杂芳基，其中一个杂原子是氮，该氮与所述连接环碳原子相邻，所述取代的杂芳基在除了与所述连接碳原子相邻的位置之外的位置独立地被选自以下基团的基团所取代：

低级烷基，卤素，低级烷氧基羰基，氰基，羧基，环烷基，芳基，2-氧

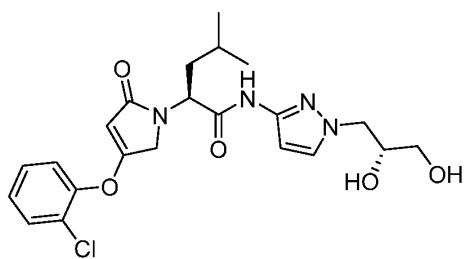
- 代-唑烷-5-基甲基, -N(低级烷基)2,2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基, -CH₂-二甲基-[1,3]二氧戊环, 叔丁基-二甲基-硅氧基乙基, 未取代的-CH₂-芳基, 被氰基或烷氧基取代的-CH₂-芳基, 杂环基, -CH₂-杂环基, -6-(CH₂)-2, 2-二甲基-[1,3]二烷-4-基-乙酸叔丁酯, 和独立地被以下基团单-、二-或三-取代的低级烷基: 羟基, 卤素, 烷氧基, -N(低级烷基)₂, -NH₂, 低级烷酰基, 低级烷氧基羰基, 低级烯氧基羰基, 羧基, 氨基羰基或低级烷氧基羰基氨基;
- 其同位素标记物或其可药用盐。

在一个实施方案中, 本发明涉及固体分散体, 其中所述的葡萄糖激酶激活剂选自以下化合物, 或其同位素标记物, 或其可药用盐:



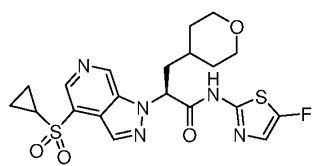
10

在一个实施方案中, 本发明涉及固体分散体, 其中葡萄糖激酶激活剂为化合物 HMS5552, 或其同位素标记物, 或其可药用盐。

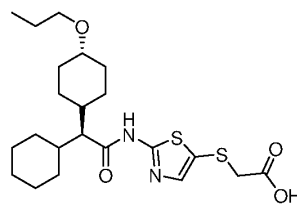


HMS5552

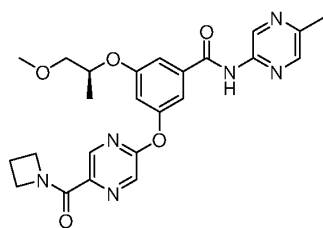
在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中所述的葡萄糖激酶激活剂选自：



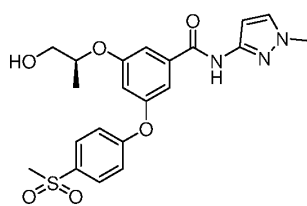
1 (Takeda)



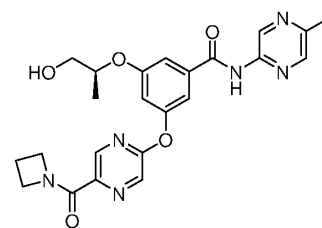
2 (TTP 399)



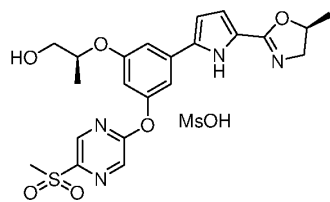
3 (AZD1656)



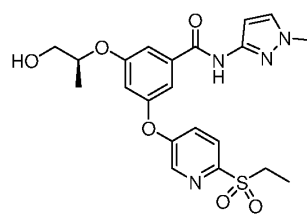
4 (AZD6370)



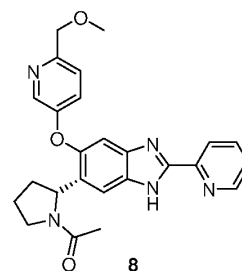
5



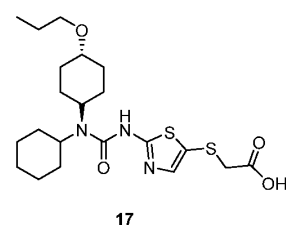
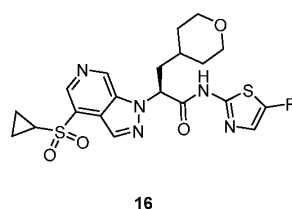
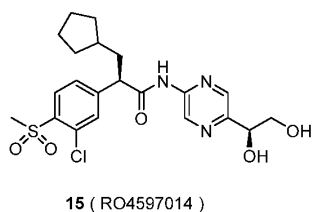
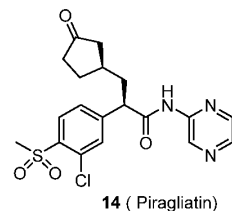
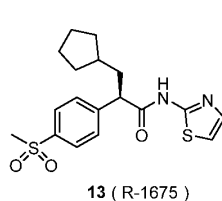
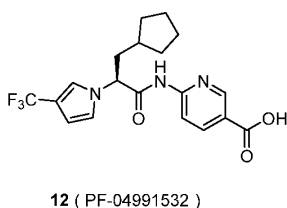
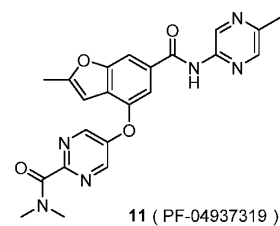
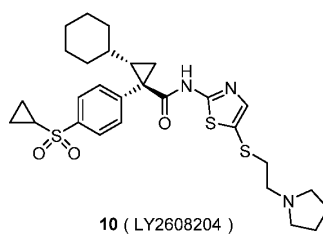
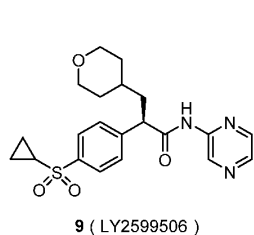
6



7 (MK-0941)



8



或其同位素标记物，或其可药用盐。

在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中所述的葡萄糖激酶激活剂选自 TTP399、PF-04937319、RO4597014 和 LY2608204，或其同位素标记物，或其可药用盐。

在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中所述聚合物载体为控释性载体。

在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中所述聚合物载体为聚丙烯酸树脂类聚合物。

10 在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中所述聚合物载体选自甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸酯共聚物。

15 在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中所述聚合物载体选自甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸二甲胺基乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物，甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物，甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物，丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯的共聚物，丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物，甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物，甲基丙烯酸与丙烯酸丁酯的共聚物。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述聚合物载体选自甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸二甲胺基乙酯和甲基丙烯酸甲酯(1:2:1)共聚物，甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯(1:1)共聚物，甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯(1:2)共聚物，丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯(1:2:0.2)共聚物，丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯(1:2:0.1)共聚物，丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯(2:1)共聚物，甲基丙烯酸与丙烯酸丁酯(35:65)共聚物，甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯(1:1)聚合物，甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯(1:1)聚合物，甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯(35:65)共聚物。

10 在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中所述聚合物载体选自 Eudragit。

在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中所述聚合物载体选自 Eudragit E、Eudragit L、Eudragit S。

15 在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中所述聚合物载体选自 Eudragit L100、Eudragit S 100、Eudragit E PO、Eudragit E 100、或 Eudragit L 100-55。

在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中所述聚合物载体为 Eudragit L100，是甲基丙烯酸共聚物 A 型，其为甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯(1:1)阴离子共聚物。

20 在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中葡萄糖激酶激活剂与聚合物载体的重量比为 1:10 至 10:1。

在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中葡萄糖激酶激活剂与聚合物载体的重量比为 1:9 至 9:1、1:4 至 4:1、3:7 至 7:3、2:3 至 3:2、3:4 至 4:3、4:5 至 5:4 或 5:6 至 6:5。

25 在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中葡萄糖激酶激活剂与聚合物载体的重量比为 1:1。

在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中葡萄糖激酶激活剂的含量占所述固体分散体的 10 重量%至 90 重量%。

30 在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中葡萄糖激酶激活剂的含量占所述固体分散体的 30 重量%至 80 重量%。

在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中葡萄糖激酶激活剂的

含量占所述固体分散体的 40 重量%至 80 重量%。

在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中葡萄糖激酶激活剂的含量占所述固体分散体的 50 重量%至 80 重量%。

5 在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中葡萄糖激酶激活剂的含量占所述固体分散体的 50 重量%。

在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中聚合物载体的含量占所述固体分散体的 10 重量%至 90 重量%。

在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体，其中通过喷雾干燥获得该固体分散体。

10 在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体组合物，其包含本发明的固体分散体和赋形剂。

15 在一个实施方案中，本发明涉及固体分散体组合物，其中的赋形剂选自稀释剂；甜味剂或调味剂；表面活性剂；填充剂；粘合剂；崩解剂；润滑剂；助流剂/抗粘附剂；释放改性剂；稳定剂；包衣剂；乳化剂和/或增溶剂，和香料中的一种或多种。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其包含所述的固体分散体或固体分散体组合物。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其为葡萄糖激酶激活剂的口服调节释放制剂。

20 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其为葡萄糖激酶激活剂的口服调节释放固体制剂。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述葡萄糖激酶激活剂的口服调节释放固体制剂选自片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、锭剂和丸剂。

25 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述葡萄糖激酶激活剂的口服调节释放固体制剂为片剂。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述片剂包含本发明的固体分散体、填充剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂。

30 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中片剂中所述葡萄糖激酶激活剂的固体分散体的含量为 1 重量%至 90 重量%，填充剂的含量为 1 重量%至 95 重量%，粘合剂的含量为 0.5 重量%至 10 重量%，

崩解剂的含量为 0.5 重量%至 7.5 重量%，润滑剂的含量为 0.25 重量%至 5 重量%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中片剂中所述填充剂为硅化微晶纤维素或，微晶纤维素或，乳糖，所述粘合剂为羟丙基纤维素或，羟丙基甲基纤维素或，聚乙烯基吡咯烷酮，所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠或，羧甲基淀粉钠，和所述润滑剂为硬脂酸镁或硬脂酰富马酸钠。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中片剂所述填充剂为硅化微晶纤维素，所述粘合剂为羟丙基纤维素，所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠，和所述润滑剂为硬脂酸镁。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述片剂为包衣片剂。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述包衣片剂包含包衣剂，所述包衣剂选自：羧甲基纤维素钠、醋酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维素、明胶、药用黏料、羟丙纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、甲基纤维素、聚乙二醇、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、虫胶、蔗糖、二氧化钛、巴西棕榈蜡、微晶蜡、玉米醇溶蛋白和欧巴代。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述包衣片剂中的包衣剂为欧巴代。

在一个实施方案中，本发明的葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中包衣片剂中所述葡萄糖激酶激活剂的固体分散体的含量为 1 重量%至 90 重量%，填充剂的含量为 1 重量%至 95 重量%，粘合剂的含量为 0.5 重量%至 10 重量%，崩解剂的含量为 0.5 重量%至 7.5 重量%，润滑剂的含量为 0.25 重量%至 5 重量%，包衣剂的含量为 1 重量%至 10 重量%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述胶囊剂为明胶胶囊剂，植物来源的 HPMC 胶囊剂，肠溶胶囊剂或软胶囊剂。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述胶囊剂包含本发明的固体分散体、填充剂、和/或粘合剂、和/或崩解剂，和/或润滑剂。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中胶囊剂中制剂，所述固体分散体的含量为 1 重量%至 90 重量%，填充剂的含量为 5 重量%至 95 重量%，粘合剂的含量为 0 重量%至 10 重量%，崩解剂的含量为 0.5 重量%至 7.5 重量%，和润滑剂的含量为 0 重量%至 5 重量%。

- 5 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中胶囊剂中，所述固体分散体的含量为 1 重量%至 90 重量%，填充剂的含量为 5 重量%至 95 重量%，粘合剂的含量为 0.5 重量%至 10 重量%。

- 10 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中胶囊剂中所述固体分散体的含量为 1 重量%至 90 重量%，填充剂的含量为 5 重量%至 95 重量%，崩解剂的含量为 0.5 重量%至 7.5 重量%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中胶囊剂中所述填充剂为硅化微晶纤维素，所述粘合剂为羟丙基纤维素，所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠和所述润滑剂为硬脂酸镁。

- 15 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其在 pH1.2~4.5 时，30 分钟溶出<45%，其在 pH6.0~7.0 时，30 分钟溶出>85%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中片剂在 pH1.2~4.5 时，30 分钟溶出<40%，在 pH6.0~7.0 时，30 分钟溶出>85%。

- 20 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中片剂在 pH1.2 时，30 分钟溶出<30%，pH4.5 时，30 分钟溶出<40%，和 pH6.8 时，30 分钟溶出>85%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中片剂为包衣片剂时，在 pH1.2 时，30 分钟溶出<30%，pH4.5 时，30 分钟溶出<40%，和 pH6.8 时，30 分钟溶出>85%。

- 25 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中胶囊剂在 pH1.2 时，30 分钟溶出<45%，pH4.5 时，30 分钟溶出<45%，和 pH6.8 时，30 分钟溶出>85%。在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中单位制剂中所述葡萄糖激酶激活剂的含量为约 1mg 至约 200mg，在一个实施方案中为约 2mg 至约 150mg，在一个实施方案中为约 2.5mg 至约 150mg，在一个实施方案中为约 5mg 至约 150mg，和在一个实施方案中为约 5mg 至约 100mg。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中单

位片剂中所述葡萄糖激酶激活剂的含量为约 1mg 至约 200mg、约 2mg 至约 150mg、约 2.5mg 至约 150mg、约 5mg 至约 150mg 或约 5mg 至约 100mg。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中单位包衣片剂中所述葡萄糖激酶激活剂的含量为约 1mg 至约 200mg、约 2mg 至约 150mg、约 2.5mg 至约 150mg、约 5mg 至约 150mg 或约 5mg 至约 100mg。

在一个实施方案中，本发明涉及所述的固体分散体、固体分散体组合物或葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，在制备用于治疗 and / 或预防所选疾病及医学病症，尤其一种或多种选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常以及高血糖症的疾病的药物中的用途。

10 在一个实施方案中，本发明涉及所述的固体分散体、固体分散体组合物或葡萄糖激酶激活剂的口服制剂治疗和 / 或预防所选疾病及医学病症，尤其一种或多种选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常以及高血糖症的疾病的方法，包括向患者给予治疗有效量的本发明的固体分散体、固体分散体组合物或葡萄糖激酶激活剂的口服制剂。

15 在一个实施方案中，涉及一种制备本发明固体分散体的方法，包括熔融法、溶剂法、溶剂-熔融法、喷雾干燥法、冷冻干燥法、研磨法。

在一个实施方案中，涉及一种制备本发明固体分散体的方法，包括以下步骤：

20 (1) 配制喷雾干燥液，包括将聚合物载体和葡萄糖激酶激活剂溶于溶剂中；

(2) 喷雾干燥；

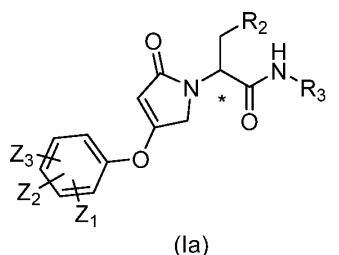
其中，所述溶剂为无水乙醇、甲醇、异丙醇、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、异丁醇、正己烷、苯和甲苯或它们的混合物或它们与水的混合物。

具体地，在一个实施方案中，所述制备固体分散体的方法中，喷雾干燥步骤的进风温度为 90-150°C，进风量范围为 0.3-0.5m³/min，雾化气流的流速为 10-30L/min，溶液喷液速度为 5-200mL/min。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其包含葡萄糖激酶激活剂固体分散体或固体分散体组合物和赋形剂。

30 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述的葡萄糖激酶激活剂固体分散体包含葡萄糖激酶激活剂，或其同位素标记物，或其可药用盐和聚合物载体。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述的葡萄糖激酶激活剂为式(Ia)的化合物



其中：

- 5 Z_1 , Z_2 , Z_3 相互独立地是氢，低级烷基，低级烯基，羟基， $-NH_2$ ，卤素，低级烷氧基， $-CF_3$ ， $-OCF_3$ ， $-S(CH_3)$ ， $-S(O_2)CH_3$ ， $-CH_2$ -芳基，杂芳基，氰基，低级烷酰基， $-O$ -芳基， $-O-CH_2$ -芳基， $-N(CH_3)_2$ ，环烷基，杂环基， $-C(O)-$ 杂环基，或被羟基单-或二-取代的低级烷基；

- R_2 选自：低级烷基，被羟基单-或二-取代的低级烷基，低级卤代烷基，
10 低级烷氧基烷基，低级烷硫基烷基，低级烷氧基，环烷基，所述环烷基是未取代的或是独立地被卤素或低级烷基单-或二-取代的，杂环基和芳基，所述芳基是未取代的或是独立地被卤素单-或二-取代的，并且

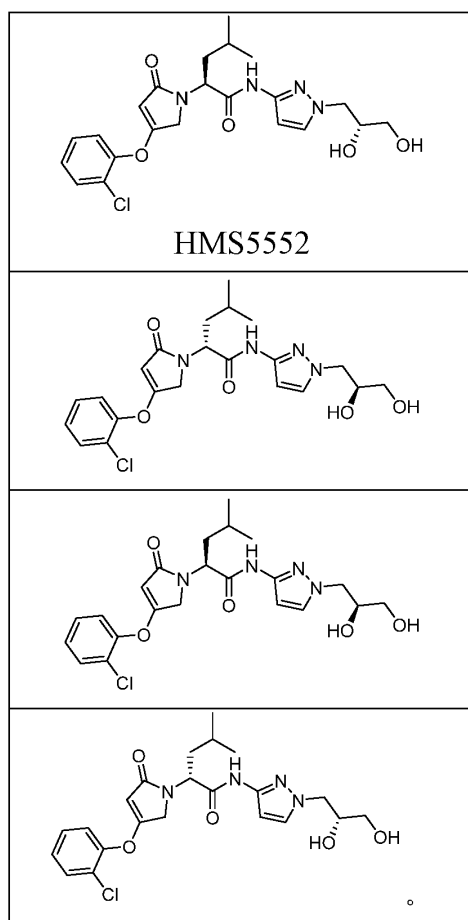
R_3 是-低级烷基-氨基甲酰基，或

- 通过环碳原子连接到所示的胺基上的未取代或取代的杂芳基，其中一个
15 杂原子是氮，该氮与所述连接环碳原子相邻，所述取代的杂芳基在除了与所述连接碳原子相邻的位置之外的位置独立地被选自以下基团的基团所取代：

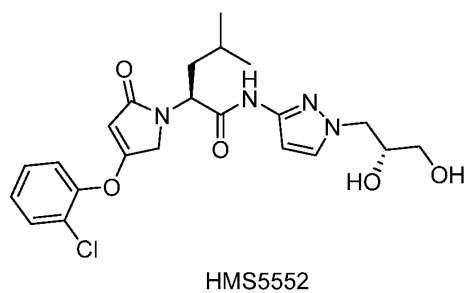
- 低级烷基，卤素，低级烷氧基羰基，氰基，羧基，环烷基，芳基，2-氧代-唑烷-5-基甲基， $-N(低级烷基)_2$ ，2,2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基， $-CH_2$ -二甲基-[1,3]二氧戊环，叔丁基-二甲基-硅氧基乙基，未取代的 $-CH_2$ -芳基，被氰基或烷氧基取代的 $-CH_2$ -芳基，杂环基， $-CH_2$ -杂环基， $-6-(CH_2)_2$ ，2-二甲基-[1,3]二氧-4-基-乙酸叔丁酯，和独立地被以下基团单-、二-或三-取代的低级烷基：羟基，卤素，烷氧基， $-N(低级烷基)_2$ ， $-NH_2$ ，低级烷酰基，低级烷氧基羰基，低级烯氧基羰基，羧基，氨基羰基或低级烷氧基羰基氨基；

或其同位素标记物，或其可药用盐。

- 25 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述的葡萄糖激酶激活剂选自以下化合物，或其同位素标记物，或其可药用盐：

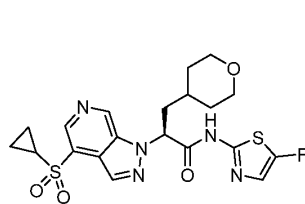


在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中葡萄糖激酶激活剂为化合物 HMS552，或其同位素标记物，或其可药用盐。

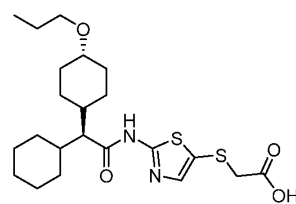


5

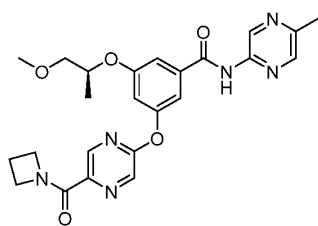
在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述的葡萄糖激酶激活剂选自：



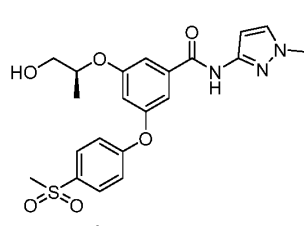
1 (Takeda)



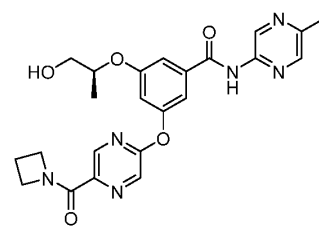
2 (TTP 399)



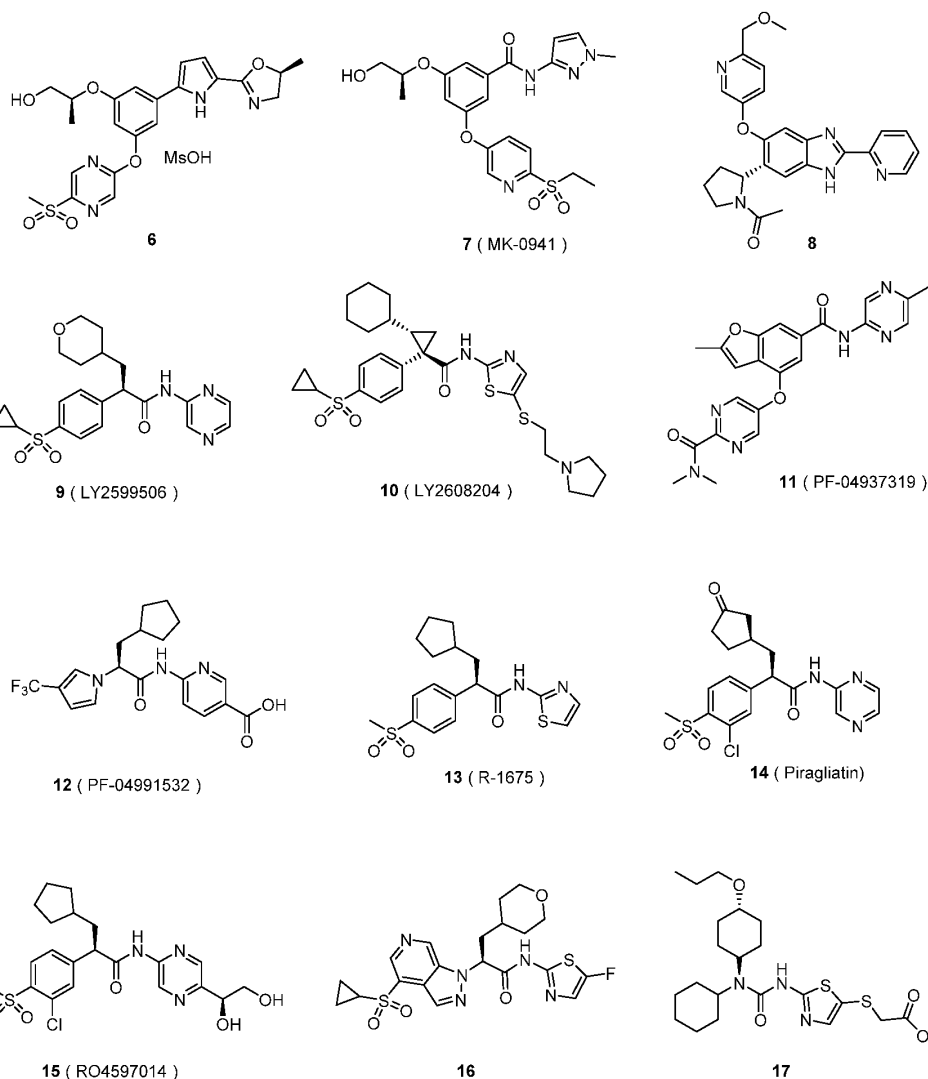
3 (AZD1656)



4 (AZD6370)



5



或其同位素标记物，或其可药用盐。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述的葡萄糖激酶激活剂选自 TTP399，PF-04937319，RO4597014 和 LY2608204，或其同位素标记物，或其可药用盐。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述聚合物载体为控释性载体。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述聚合物载体为聚丙烯酸树脂类聚合物。

10 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述聚合物载体选自甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸酯共聚物。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述聚合物载体选自甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸二甲胺基乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物，甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物，甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物，丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯的共聚物，丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物，甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物，甲基丙烯酸与丙烯酸丁酯的共聚物。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述聚合物载体选自甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸二甲胺基乙酯和甲基丙烯酸甲酯(1:2:1)共聚物，甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯(1:1)共聚物，甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯(1:2)共聚物，丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯(1:2:0.2)共聚物，丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯(1:2:0.1)共聚物，丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯(2:1)共聚物，甲基丙烯酸与丙烯酸丁酯(35:65)共聚物，甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯(1:1)聚合物，甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯(1:1)聚合物，甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯(35:65)共聚物。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述聚合物载体选自 Eudragit。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述聚合物载体选自 Eudragit E、Eudragit L、Eudragit S。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述聚合物载体选自 Eudragit L100、Eudragit S100、Eudragit E PO、Eudragit E 100、或 Eudragit L100-55。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述聚合物载体为 Eudragit L100，是甲基丙烯酸共聚物 A 型，其为甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯(1:1)阴离子共聚物。在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中葡萄糖激酶激活剂的含量占所述固体分散体的 10 重量%至 90 重量%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中葡萄糖激酶激活剂的含量占所述固体分散体的 30 重量%至 80 重量%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中葡萄糖激酶激活剂的含量占所述固体分散体的 40 重量%至 80 重量%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中葡萄糖激酶激活剂的含量占所述固体分散体的 50 重量%至 80 重量%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中葡萄糖激酶激活剂的含量占所述固体分散体的 50 重量%。

- 5 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中聚合物载体的含量占所述固体分散体的 10 重量%至 90 重量%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中通过喷雾干燥获得该固体分散体。

- 10 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中的赋形剂选自稀释剂；甜味剂或调味剂；表面活性剂；填充剂；粘合剂；崩解剂；润滑剂；助流剂/抗粘附剂；释放改性剂；稳定剂；包衣剂；乳化剂和/或增溶剂，和香料中的一种或多种。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其为葡萄糖激酶激活剂的口服调节释放制剂。

- 15 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其为葡萄糖激酶激活剂的口服调节释放固体制剂。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述葡萄糖激酶激活剂的口服调节释放固体制剂选自片剂，胶囊剂，颗粒剂，散剂，锭剂和丸剂。

- 20 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其包含本发明的固体分散体，和/或填充剂，和/或粘合剂，和/或崩解剂，和/或润滑剂。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述葡萄糖激酶激活剂的口服调节释放固体制剂为片剂。

- 25 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述片剂包含本发明的固体分散体、填充剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂。

- 30 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中片剂中所述葡萄糖激酶激活剂的固体分散体的含量为 1 重量%至 90 重量%，填充剂的含量为 1 重量%至 95 重量%，粘合剂的含量为 0.5 重量%至 10 重量%，崩解剂的含量为 0.5 重量%至 7.5 重量%，润滑剂的含量为 0.25 重量%至 5 重量%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中片剂中所述填充剂为硅化微晶纤维素或，微晶纤维素或，乳糖，所述粘合剂为羟丙基纤维素或，羟丙基甲基纤维素或，聚乙烯基吡咯烷酮，所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠或，羧甲基淀粉钠，和所述润滑剂为硬脂酸镁或硬脂酰富马酸钠。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中片剂中所述填充剂为硅化微晶纤维素，所述粘合剂为羟丙基纤维素，所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠，和所述润滑剂为硬脂酸镁。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中的片剂为包衣片剂。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述的包衣片剂包含包衣剂，所述包衣剂选自：羧甲基纤维素钠、醋酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维素、明胶、药用黏料、羟丙纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、甲基纤维素、聚乙二醇、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、虫胶、蔗糖、二氧化钛、巴西棕榈蜡、微晶蜡、玉米醇溶蛋白和欧巴代。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述包衣片剂中的包衣剂为欧巴代。

在一个实施方案中，本发明的葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中包衣片剂中所述葡萄糖激酶激活剂的固体分散体的含量为 1 重量%至 90 重量%，填充剂的含量为 1 重量%至 95 重量%，粘合剂的含量为 0.5 重量%至 10 重量%，崩解剂的含量为 0.5 重量%至 7.5 重量%，润滑剂的含量为 0.25 重量%至 5 重量%，包衣剂的含量为 1 重量%至 10 重量%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述胶囊剂为明胶胶囊剂，植物来源的 HPMC 胶囊剂，肠溶胶囊剂或软胶囊剂。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述胶囊剂包含本发明的固体分散体、填充剂和/或粘合剂和/或崩解剂和/或润滑剂。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中胶囊剂中所述固体分散体的含量为 1 重量%至 90 重量%，填充剂的含量为 5 重

量%至 95 重量%，和/或粘合剂的含量为 0 重量%至 10 重量%，和/或崩解剂的含量为 0.5 重量%至 7.5 重量%，和/或润滑剂的含量为 0 重量%至 5 重量%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中胶囊剂中所述填充剂为硅化微晶纤维素，所述粘合剂为羟丙基纤维素，所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠和所述润滑剂为硬脂酸镁。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其在 pH1.2~4.5 时，30 分钟溶出<45%，其在 pH6.0~7.0 时，30 分钟溶出>85%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中片剂在 pH1.2~4.5 时，30 分钟溶出<40%，在 pH6.0~7.0 时，30 分钟溶出>85%。

10 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中片剂在 pH1.2 时，30 分钟溶出<30%，pH4.5 时，30 分钟溶出<40%，和 pH6.8 时，30 分钟溶出>85%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中片剂为包衣片剂时，在 pH1.2 时，30 分钟溶出<30%，pH4.5 时，30 分钟溶出<40%，和 pH6.8 时，30 分钟溶出>85%。

15 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中胶囊剂在 pH1.2 时，30 分钟溶出<45%，pH4.5 时，30 分钟溶出<45%，和 pH6.8 时，30 分钟溶出>85%。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中单位制剂中所述葡萄糖激酶激活剂的含量为约 1mg 至约 200mg，在一个实施方案中为约 2mg 至约 150mg，在一个实施方案中为约 2.5mg 至约 150mg，在一个实施方案中为约 5mg 至约 150mg，和在一个实施方案中为约 5mg 至约 100mg。

20 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中单位片剂中所述葡萄糖激酶激活剂的含量为约 1mg 至约 200mg、约 2mg 至约 150mg、约 2.5mg 至约 150mg、约 5mg 至约 150mg 或约 5mg 至约 100mg。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中单位包衣片剂中所述葡萄糖激酶激活剂的含量为约 1mg 至约 200mg、约 2mg 至约 150mg、约 2.5mg 至约 150mg、约 5mg 至约 150mg 或约 5mg 至约 100mg。

30 在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，在制备用于治疗 and / 或预防所选疾病及医学病症，尤其一种或多种选自 I 型糖尿病、

II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常以及高血糖症的疾病的药物中的用途。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服制剂治疗和 / 或预防所选疾病及医学病症，尤其一种或多种选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、
5 葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常以及高血糖症的疾病的方法，包括向患者给予治疗有效量的本发明葡萄糖激酶激活剂的口服制剂。

在一个实施方案中，本发明涉及一种制备固体分散体的方法，包括以下步骤：

(1) 配制喷雾干燥液，包括将聚合物载体和葡萄糖激酶激活剂溶于溶剂
10 中；

(2) 喷雾干燥；

其中，所述溶剂为无水乙醇、甲醇、异丙醇、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、异丁醇、正己烷、苯和甲苯或它们的混合物或它们与水的混合物。

具体地，在喷雾干燥时，进风温度为例如 90-150°C，进风量范围为
15 例如 0.3-0.5m³/min，雾化气流的流速为例如 10-30L/min，溶液喷液速度为例如 5-200mL/min。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂的口服片剂的制备方法，其中包括以下步骤：

(1) 称量与过筛：称量处方量的各组分，其中润滑剂过筛备用；

20 (2) 制粒：a. 将内加的填充剂、固体分散体与粘合剂放入湿法制粒机，按设定参数预混合，加入称量好的纯水进行湿法制粒，出料后用磨粉机进行湿法整粒，然后干燥（箱式或者流化床干燥），再用磨粉机进行干法整粒；
或 b. 将内加的填充剂、固体分散体放入湿法制粒机，按设定参数预混合，加入配好的粘合剂溶液进行湿法制粒，出料后用磨粉机进行湿法整粒，然后
25 干燥（箱式或者流化床干燥），再用磨粉机进行干法整粒；

(3) 混合：称量实际得到的颗粒量，按比例称量外加的填充剂，崩解剂及润滑剂，混合；

(4) 压片：将混合的颗粒装入旋转压片机，开始压片。

在一个实施方案中，本发明涉及葡萄糖激酶激活剂包衣片剂的制备方法，
30 法，包括以下步骤：

(1) 制备葡萄糖激酶激活剂片剂；

(2) 配制包衣液：在均匀搅拌的条件下配制包衣混悬液；

(3) 包衣：称量葡萄糖激酶激活剂片剂，放入包衣锅内，喷包衣液进行包衣，出片。

5 本发明还包括包含同位素标记的所述葡萄糖激酶激活剂，所述同位素标记的葡萄糖激酶激活剂与本申请描述的那些葡萄糖激酶激活剂相同，除了以下事实：一个或多个原子被原子质量或质量数与通常在自然界中发现的原子质量或质量数不同的原子代替。可结合至所述化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，例如它们的同位素分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

10 一些同位素标记的不同化合物(例如用 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些化合物)用在化合物和/或底物组织分布测定中。由于氚代(即， ^3H) 和碳-14(即， ^{14}C)同位素易于制备和可检测性，因此它们是特别优选的。另外，用较重同位素如氙(即， H) 取代可得到由于较大代谢稳定性(例如提高的体内半衰期或降低的剂量要求)而带来的治疗优势并因此在一些情况中可为优选的。同位素标记
15 的不同化合物大体上可通过执行与本申请下文在方案中和/或在实施例中公开的操作相似的操作来制备，其中用适当同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

在一个实施方案中，本发明的口服调节释放制剂为口服固体制剂和口服液体制剂。

20 在一个实施方案中，所述口服固体制剂选自片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、锭剂和丸剂。

在另一个实施方案中，所述片剂为包衣片剂。

25 本发明又一个方面涉及葡萄糖激酶激活剂的固体分散体组合物，其中包括葡萄糖激酶激活剂的固体分散体和赋形剂，该赋形剂选自：稀释剂例如片剂和/或胶囊剂稀释剂；甜味剂或调味剂；抗氧化剂；表面活性剂；填充剂；粘合剂；崩解剂例如片剂崩解剂；润滑剂例如片剂和/或胶囊剂润滑剂；助流剂/抗粘附剂；释放改性剂；稳定剂；包衣剂；着色剂；络合剂；乳化剂和/或增溶剂；矫味剂和香料；聚合物载体。

30 本发明的葡萄糖激酶激活剂的固体分散体组合物可以直接使用，或者根据治疗或预防的需要制造成不同的剂型。

本发明的葡萄糖激酶激活剂的固体分散体组合物可以制成片剂、胶囊

剂、颗粒剂、散剂、锭剂和丸剂等各种剂型，可以采用公知方法制造。例如，可以经过混合、造粒加工、胶囊充填或压片和包衣等制剂步骤，来制备制剂。

本发明一个实施方案为一种制备本发明的葡萄糖激酶激活剂的固体分散体的方法，所述方法选自喷雾干燥法，流化床干燥法，溶剂法，熔融挤出法等。

本发明一个实施方案为通过喷雾干燥法制备葡萄糖激酶激活剂的固体分散体，步骤为：

(1) 配制喷雾干燥溶液，包括将聚合物载体和葡萄糖激酶激活剂溶于溶剂中；

(2) 喷雾干燥，控制进风温度，进风量，雾化气流的流速和压力，和溶液的喷液速度等。

本发明实施方案中葡萄糖激酶激活剂的固体分散体制备中所使用的溶剂包括但不限于链烷醇、酯、腈、环烷烃、芳烃、酮等。具体地，所述溶剂选自以下溶剂：无水乙醇，甲醇，异丙醇，乙酸乙酯，丙酮，乙腈，异丁醇，正己烷，苯和甲苯。可以是单一溶剂，也可以是混合溶剂，或者是有机溶剂和水的混合物。

本发明又一个实施方案涉及使用本发明的葡萄糖激酶激活剂的固体分散体或制剂治疗和/或预防所选疾病及医学病症，尤其一种或多种选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常以及高血糖症的疾病的方法，包括向患者给予治疗有效量的本发明的葡萄糖激酶激活剂的口服制剂。

本发明又一个实施方案涉及本发明的葡萄糖激酶激活剂的固体分散体或包含该组合物的制剂，其用于制备治疗和/或预防所选疾病及医学病症，尤其一种或多种选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常以及高血糖症的疾病的药物中的用途。

本发明中的葡萄糖激酶激活剂的固体分散体中使用的葡萄糖激酶激活剂的量，以固体分散体的总重量计，可以在约 1 重量%至约 99 重量%之间变化。在一个实施方案中，葡萄糖激酶激活剂的含量范围为约 1 重量%，约 2 重量%，约 3 重量%，约 4 重量%，约 5 重量%，约 6 重量%，约 7 重量%，约 8 重量%，约 9 重量%，约 10 重量%，约 11 重量%，约 12 重量%，约 13 重量%，约 14 重量%，约 15 重量%，约 16 重量%，约 17 重量%，约 18 重量%，

约 19 重量%，约 20 重量%，约 21 重量%，约 22 重量%，约 23 重量%，约 24 重量%，约 25 重量%，约 26 重量%，约 27 重量%，约 28 重量%，约 29 重量%，约 30 重量%，约 31 重量%，约 32 重量%，约 33 重量%，约 34 重量%，约 35 重量%，约 36 重量%，约 37 重量%，约 38 重量%，约 39 重量%，约 40 重量%，约 41 重量%，约 42 重量%，约 43 重量%，约 44 重量%，约 45 重量%，约 46 重量%，约 47 重量%，约 48 重量%，约 49 重量%，约 50 重量%，约 51 重量%，约 52 重量%，约 53 重量%，约 54 重量%，约 55 重量%，约 56 重量%，约 57 重量%，约 58 重量%，约 59 重量%，约 60 重量%，约 61 重量%，约 62 重量%，约 63 重量%，约 64 重量%，约 65 重量%，约 66 重量%，约 67 重量%，约 68 重量%，约 69 重量%，约 70 重量%，约 71 重量%，约 72 重量%，约 73 重量%，约 74 重量%，约 75 重量%，约 76 重量%，约 77 重量%，约 78 重量%，约 79 重量%，约 80 重量%，约 81 重量%，约 82 重量%，约 83 重量%，约 84 重量%，约 85 重量%，约 86 重量%，约 87 重量%，约 88 重量%，约 89 重量%，约 90 重量%，约 91 重量%，约 92 重量%，约 93 重量%，约 94 重量%，约 95 重量%，约 96 重量%，约 97 重量%，约 98 重量%，或约 99 重量%，或其间的任意范围。在一个实施方案中，葡萄糖激酶激活剂的含量范围为约 1 重量%至约 20 重量%。在另一个实施方案中，葡萄糖激酶激活剂的含量范围为约 2 重量%至约 40 重量%。在进一步的实施方案中，葡萄糖激酶激活剂的含量范围为约 30 重量%至约 60 重量%。在又一实施方案中，葡萄糖激酶激活剂的含量范围为约 60 重量%至约 80 重量%。在又一实施方案中，葡萄糖激酶激活剂的含量范围为约 70 重量%至约 90 重量%。在又一实施方案中，葡萄糖激酶激活剂的含量范围为约 80 重量%至约 100 重量%。

本发明中的葡萄糖激酶激活剂的固体分散体中使用的聚合物载体的量，以固体分散体的总重量计，可以在约 1 重量%至约 99 重量%之间变化。在一个实施方案中，聚合物载体的含量范围为约 1 重量%，约 2 重量%，约 3 重量%，约 4 重量%，约 5 重量%，约 6 重量%，约 7 重量%，约 8 重量%，约 9 重量%，约 10 重量%，约 11 重量%，约 12 重量%，约 13 重量%，约 14 重量%，约 15 重量%，约 16 重量%，约 17 重量%，约 18 重量%，约 19 重量%，约 20 重量%，约 21 重量%，约 22 重量%，约 23 重量%，约 24 重量%，约 25 重量%，约 26 重量%，约 27 重量%，约 28 重量%，约 29 重量%，

约 30 重量%，约 31 重量%，约 32 重量%，约 33 重量%，约 34 重量%，约 35 重量%，约 36 重量%，约 37 重量%，约 38 重量%，约 39 重量%，约 40 重量%，约 41 重量%，约 42 重量%，约 43 重量%，约 44 重量%，约 45 重量%，约 46 重量%，约 47 重量%，约 48 重量%，约 49 重量%，约 50 重量%，约 51 重量%，约 52 重量%，约 53 重量%，约 54 重量%，约 55 重量%，约 56 重量%，约 57 重量%，约 58 重量%，约 59 重量%，约 60 重量%，约 61 重量%，约 62 重量%，约 63 重量%，约 64 重量%，约 65 重量%，约 66 重量%，约 67 重量%，约 68 重量%，约 69 重量%，约 70 重量%，约 71 重量%，约 72 重量%，约 73 重量%，约 74 重量%，约 75 重量%，约 76 重量%，约 77 重量%，约 78 重量%，约 79 重量%，约 80 重量%，约 81 重量%，约 82 重量%，约 83 重量%，约 84 重量%，约 85 重量%，约 86 重量%，约 87 重量%，约 88 重量%，约 89 重量%，约 90 重量%，约 91 重量%，约 92 重量%，约 93 重量%，约 94 重量%，约 95 重量%，约 96 重量%，约 97 重量%，约 98 重量%，或约 99 重量%，或其间的任意范围。在一个实施方案中，聚合物载体的含量范围为约 1 重量%至约 20 重量%。在另一个实施方案中，含量范围为约 2 重量%至约 40 重量%。在进一步的实施方案中，含量范围为约 30 重量%至约 60 重量%。在又一实施方案中，含量范围为约 60 重量%至约 80 重量%。在又一实施方案中，含量范围为约 70 重量%至约 90 重量%。在又一实施方案中，含量范围为约 80 重量%至约 100 重量%。

优选的，本发明的葡萄糖激酶激活剂固体分散体中，以固体分散体的总重量计，葡萄糖激酶激活剂的含量范围为 30-60 重量%，聚合物载体的含量范围为 40-70 重量%。

更优选的，本发明的葡萄糖激酶激活剂固体分散体中，以固体分散体的总重量计，葡萄糖激酶激活剂的含量范围为 40-60 重量%，聚合物载体的含量范围为 40-60 重量%。

在一个实施方案中，本发明的固体分散体中的聚合物载体选自聚丙烯树脂类聚合物，其是由丙烯酸(或甲基丙烯酸及它们的酯如：甲酯、乙酯等)以本体(一种单体)聚合，或者与甲基丙烯酸(或它的酯如：甲酯、乙酯、二甲胺基乙酯等)以二种单体(二元)或以三种单体(三元)按一定比例共聚而形成的高分子化合物。

在本发明固体分散体中使用的所述聚合物载体选自甲基丙烯酸丁酯、甲

基丙烯酸二甲胺基乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物, 甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物, 甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物, 丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯的共聚物, 丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物, 甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物, 甲基丙烯酸与丙烯酸丁酯的共聚物。

进一步, 所述聚合物载体选自甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸二甲胺基乙酯和甲基丙烯酸甲酯(1:2:1)共聚物, 甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯(1:1)共聚物, 甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯(1:2)共聚物, 丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯(1:2:0.2)共聚物, 丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯(1:2:0.1)共聚物, 丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯(2:1)共聚物, 甲基丙烯酸与丙烯酸丁酯(35:65)共聚物, 甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯(1:1)聚合物, 甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯(35:65)共聚物。

进一步, 所述聚合物载体为 Eudragit (尤特奇), 包括 Eudragit E、Eudragit L、Eudragit S、Eudragit RL 和 Eudragit RS, 其中 Eudragit E 是以二甲胺基甲基丙烯酸酯和其他中性甲基丙烯酸酯类共聚而成, 包括甲基丙烯酸二甲胺基乙酯与甲基丙烯酸酯的聚合物; Eudragit L 和 Eudragit S 是以甲基丙烯酸与不同比例甲基丙烯酸酯类共聚而成, 包括甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯, 游离羧基: 酯=1:1 或甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯, 游离羧基: 酯=1:2; Eudragit RL 和 Eudragit RS 型为含有某些季胺基因的丙烯酸和甲基丙烯酸酯的共聚物, 包括含有 10% 季胺基因的丙烯酸与甲基丙烯酸酯的共聚物和含有 5% 季胺基因的丙烯酸与甲基丙烯酸酯的共聚物。

进一步, 所述聚合物载体选自:

Eudragit E100 (尤特奇 E 100), 其为甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸二甲胺基乙酯和甲基丙烯酸甲酯(1:2:1)共聚物, 包括尤特奇 E PO;

Eudragit L100 (尤特奇 L100), 是甲基丙烯酸共聚物 A 型, 其为甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯(1:1)阴离子共聚物;

Eudragit S100 (尤特奇 S 100), 其为甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯(1:2)共聚物;

另外, 可理解的是, 本发明的葡萄糖激酶激活剂的固体分散体组合物和制剂中使用的其他赋形剂的实例包括但不限于: 稀释剂例如片剂和/或胶囊剂

稀释剂；甜味剂或调味剂；抗氧化剂；表面活性剂；填充剂；粘合剂；崩解剂例如片剂崩解剂；润滑剂例如片剂和/或胶囊剂润滑剂；助流剂/抗粘附剂；释放改性剂；稳定剂；包衣剂；着色剂；络合剂；乳化剂和/或增溶剂；矫味剂和香料。

- 5 适用于本发明的稀释剂的实例包括但不限于 ω -3 脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素包括硅化微晶纤维素、糖精钠、葡萄糖和/或甘氨酸。进一步，适用本于发明的片剂和/或胶囊剂稀释剂除上述稀释剂外还包括但不限于碳酸钙、磷酸氢钙、磷酸钙、硫酸钙、纤维素粉、葡聚糖结合剂、果糖、高岭土、淀粉、预胶化淀粉、可压缩糖和糖果用的糖
- 10 以及它们的组合。

- 适用于本发明的甜味剂或调味剂的实例包括但不限于香精油、水溶性提取物、糖、单糖、低聚糖、醛糖、酮糖、右旋糖、麦芽糖、乳糖、葡萄糖、果糖、蔗糖、甘露糖醇、木糖醇、D-山梨醇、赤藓醇、戊糖醇、己糖醇、麦芽糖醇、丁磺氨钾、甜蛋白、甘草素、三氯蔗糖、天冬甜素、糖精、糖精钠、
- 15 环己氨基磺酸钠、甲酸丁香酯醛调味剂以及它们的组合。

- 适用于本发明的抗氧化剂的实例包括但不限于 α 生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠和亚硫酸钠以及它们的组合。

- 20 适用于本发明的表面活性剂的实例包括但不限于但不限于硫酸烷基酯的盐，例如硫酸月桂基酯二乙醇铵盐；烷基芳基磺酸盐，例如十二烷基苯磺酸钙；烷基苯酚-氧化烯加合产物，例如壬基苯酚-C18 乙氧基化物；醇-氧化烯加合产物，例如十三烷基醇-C16 乙氧基化物；皂类，例如硬脂酸钠；烷基萘-磺酸盐，例如二丁基萘磺酸钠；磺基琥珀酸盐的二烷基酯，例如二(2-乙
- 25 基己基)磺基琥珀酸钠；山梨糖醇酯，例如山梨糖醇油酸酯；季铵，如月桂基甲基-氯化铵；脂肪酸的聚乙二醇酯，如聚乙二醇硬脂酸酯；环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物；磷酸单烷基酯的盐和磷酸二烷基酯的盐；植物油，如大豆油、菜籽油、橄榄油、蓖麻油、葵花子油、椰子油、玉米油、棉籽油、亚麻子油、棕榈油、花生油、红花油、麻油、桐油等；以及上述植物油的酯
- 30 以及它们的组合。

适用于本发明的填充剂的实例包括但不限于纤维素衍生物诸如微晶纤

纤维素或木纤维素(包括微晶纤维素和硅化微晶纤维素)、乳糖、无水或一水乳糖、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉、右旋糖、甘露醇(包括甘露醇 Pearlitol SD 200)、果糖、木糖醇、山梨醇、玉米淀粉、改性玉米淀粉、无机盐诸如碳酸钙、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、糊精/葡萄糖结合剂、麦芽糊精、可压缩糖及其它

5 已知的增容剂或填充剂和/或它们中两种或更多种的混合物。

适用于本发明的粘合剂的实例包括但不限于羧甲基纤维素(包括羧甲基纤维素钠)、羟丙基纤维素(包括羟丙基纤维素 EXF)、玉米淀粉、预胶化淀粉、改性玉米淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)(包括羟丙基甲基纤维素 2208)、乳糖、阿拉伯胶、乙基纤维素、乙酸纤维素及蜡

10 粘合剂诸如巴西棕榈蜡、石蜡、鲸蜡、聚乙烯类或微晶蜡及其它常规粘合剂和/或它们中两种或更多种的混合物。进一步,除了上述粘合剂外,适用于本发明的片剂粘合剂还包括但不限于海藻酸、微晶纤维素、糊精、明胶、液体葡萄糖、瓜尔胶、甲基纤维素、聚氧化乙烯、聚维酮和糖浆以及它们的组合。

适用于本发明的崩解剂的实例包括但不限于交联羧甲基纤维素钠、交聚

15 维酮、淀粉、马铃薯淀粉、预胶化淀粉、玉米淀粉、羧甲基淀粉钠、羟基乙酸淀粉钠、微晶纤维素、低取代的羟丙基纤维素及其它已知的崩解剂。几种具体类型的崩解剂适用于本申请所述制剂。例如,可使用任何级别的交聚维酮包括例如交聚维酮 XL-10)且选自 Kollidon CL[®]、Polyplasdone XL[®]、Kollidon CL-M[®]、Polyplasdone XL-10[®]和 Polyplasdone INF-10[®]。进一步,适

20 用于本发明的片剂崩解剂除了上述崩解剂外还包括但不限于海藻酸、波拉克林钾、淀粉羟乙酸钠和预胶化淀粉以及它们的组合。

适用于本发明的润滑剂的实例包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸钙、滑石、巴西棕榈蜡、硬脂酸、棕榈酸、硬脂基富马酸钠、月桂基硫酸钠、棕榈酸硬脂酸甘油酯、棕榈酸、豆蔻酸及氢化植物油和脂肪及其它已知

25 的润滑剂和/或它们中两种或更多种的混合物。进一步,适用于本发明的片剂和/或胶囊剂润滑剂除了上述润滑剂外还包括但不限于甘油二十二烷酸酯、轻质矿物油、聚乙二醇、硬纯化硬脂酸以及它们的组合。

适用于本发明的助流剂和/或抗粘附剂的实例包括但不限于二氧化硅、胶态二氧化硅、硅酸镁、三硅酸镁、滑石及其它形式的二氧化硅诸如聚集的硅

30 酸盐和水化硅胶。

适用于本发明的释放改性剂的实例包括但不限于羟丙基甲基纤维素、聚

乙烯醇(PVA)、乙基纤维素、甲基丙烯酸(酯)聚合物、羟丙基纤维素、淀粉、树胶、纤维素醚、源于蛋白质的物质、尼龙、丙烯酸树脂、聚乳酸、聚氯乙烯、聚乙烯基吡咯烷酮和乙酸邻苯二甲酸纤维素以及它们的组合。

适用于本发明的稳定剂包括,但不限于,脂肪酸如油酸和它的钠盐,胆
5 酸及脱氧胆酸,阳离子脂质如硬脂酰胺,和阴离子稳定剂如磷脂酰乙醇胺,磷脂酰丝氨酸,磷脂酸和磷脂酰甘油以及它们的组合。在一个实施方案中,稳定剂是油酸。

适用于本发明的包衣剂包括但不限于羧甲基纤维素钠、醋酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维素、明胶、药用黏料、羟丙纤维素、羟丙基
10 甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、甲基纤维素、聚乙二醇、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、虫胶、蔗糖、二氧化钛、巴西棕榈蜡、微晶蜡、玉米醇溶蛋白和欧巴代例如欧巴代 03K12429 以及它们的组合。

适用于本发明的着色剂包括但不限于焦糖、红着色剂、黄着色剂、黑着
15 色剂或共混物、氧化铁以及它们的组合。

适用于本发明的络合剂的实例包括但不限于乙二胺四乙酸和盐(EDTA)、依地酸、龙胆酸乙醇酰胺、硫酸羟喹啉以及它们的组合。

适用于本发明的乳化剂和/或增溶剂包括但不限于阿拉伯胶、胆固醇、二乙醇胺、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂醇、卵磷脂、单-和二-甘油酯、单乙醇胺、
20 油酸、油醇、泊洛沙姆、聚氧乙烯 50 硬脂酸酯、聚氧乙烯(35)蓖麻油、聚氧乙烯(40)氢化蓖麻油、聚乙二醇 10 油醚、聚氧乙烯(20)十六烷基-十八烷基醚、聚氧乙烯(40)单硬脂酸酯、聚山梨酯 20(polysorbate 20)、聚山梨酯 40、聚山梨酯 60、聚山梨酯 80、丙二醇二乙酸酯、丙二醇单硬脂酸酯、月桂基硫酸钠、硬脂酸钠、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山
25 梨糖醇单棕酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、硬脂酸、三乙醇胺、乳化蜡以及它们的组合。

适用于本发明的矫味剂和香料包括但不限于茴香脑、苯甲醛、乙基香草醛、薄荷脑、水杨酸甲酯、谷氨酸一钠、橙花油、薄荷、薄荷油、欧薄荷酊
(peppermint spirit)、玫瑰花油、浓玫瑰水、麝香草酚、妥卢香脂酊、香草、
30 香草酊、香草醛以及它们的组合。

适用于本发明的溶剂包括但不限于丙酮、醇、无水乙醇、稀醇、水合戊

烯、苯甲酸苄酯、丁醇、四氯化碳、氯仿、玉米油、棉籽油、乙酸乙酯、甘油、己二醇、异丙醇、甲醇、二氯甲烷、甲基异丁基酮、矿物油、花生油、聚乙二醇、碳酸丙烯酯、丙二醇、芝麻油、注射用水、无菌注射用水、无菌冲洗用水、纯净水以及它们的组合。

- 5 根据具体应用，单位剂量制剂中的活性化合物的量可在从约 1mg 至约 200mg 内变化或调整，优选在从约 2mg 至约 150mg 内变化或调整，更优选在从约 2.5mg 至约 150mg 内变化或调整，更加优选在从约 5mg 至约 150mg 内变化或调整。

具体地，本发明单位片剂中葡萄糖激酶激活剂的含量为约 1mg 至约 10 200mg，优选为约 2mg 至约 150mg，更优选为约 5mg 至约 100mg。

下面结合附图和具体实施例对本发明作进一步说明，但本发明并不局限于实施例，在本发明的技术基础上做出的若干修改和替换均属于本发明的保护范围。

15 实施例

葡萄糖激酶激活剂的固体分散体的制备

本发明使用的化学品可以购自公司如 Shin-Etsu Japan, Evonik Germany, J.T.Baker US, SCR China, Ashland US, FMC US, JRS Germany, Colorcon US, Capsugel, BASF, 振兴试剂等。生产设备和分析测试仪器等可以购自这样的 20 公司如 Sartorius, Nikon, Sympatec, Bruker, Gea Niro, Korsch, Erweka, Agilent, Quadro Engineering, Canada; Warters, US; TA, US; SOTAX, Switzerland; Mettler Toledo Instrument Newark, DE。

I. 葡萄糖激酶激活剂的固体分散体的制备

25 1.1 固体分散体喷雾干燥前溶液的制备

实施例 1（活性成分与聚合物的重量比为 1:9）

称取 Eudragit L100（优特奇 L100, Evonik Germany）6.75 克，在搅拌条件下加入无水乙醇（J.T.Baker）中，至完全溶解后加入 0.75 克化合物 HMS5552，加足量无水乙醇后继续搅拌得到 50ml 黄色至橙色溶液。

30

实施例 2（活性成分与聚合物的重量比为 3:7）

称取 Eudragit L100 (优特奇 L100, Evonik Germany) 5.25 克, 在搅拌条件下加入无水乙醇 (J.T.Baker) 中, 至完全溶解后加入 2.25 克化合物 HMS5552, 加足量无水乙醇后继续搅拌得到 50ml 黄色至橙色溶液。

5 **实施例 3 (活性成分与聚合物的重量比为 5:5)**

称取 Eudragit L100 (优特奇 L100, Evonik Germany) 3.75 克, 在搅拌条件下加入无水乙醇 (J.T.Baker/) 中, 至完全溶解后加入 3.75 克化合物 HMS5552, 加足量无水乙醇后继续搅拌得到 50ml 黄色至橙色溶液。

10 **实施例 4 (活性成分与聚合物的重量比为 7:3)**

称取 Eudragit L100 (优特奇 L100, Evonik Germany) 2.25 克, 在搅拌条件下加入无水乙醇 (J.T.Baker) 中, 至完全溶解后加入 5.25 克化合物 HMS5552, 加足量无水乙醇后继续搅拌得到 50ml 黄色至橙色溶液。

15 **实施例 5 (活性成分与聚合物的重量比为 8:2)**

称取 Eudragit L100 (优特奇 L100, Evonik Germany) 1.5 克, 在搅拌条件下加入无水乙醇 (J.T.Baker) 中, 至完全溶解后加入 6 克化合物 HMS5552, 加足量无水乙醇后继续搅拌得到 50ml 黄色至橙色溶液。

20 **实施例 6 (活性成分与聚合物的重量比为 9:1)**

称取 Eudragit L100 (优特奇 L100, Evonik Germany) 0.75 克, 在搅拌条件下加入无水乙醇 (J.T.Baker) 中, 至完全溶解后加入 6.75 克化合物 HMS5552, 加足量无水乙醇后继续搅拌得到 50ml 黄色至橙色溶液。

25 **实施例 7 (活性成分与聚合物的重量比为 6:4)**

称取 Eudragit L100 (优特奇 L100, Evonik Germany) 3.0 克, 在搅拌条件下加入无水乙醇 (J.T.Baker) 中, 至完全溶解后加入 4.5 克化合物 HMS5552, 加足量无水乙醇后继续搅拌得到 50ml 黄色至橙色溶液。

30 **实施例 8 (活性成分与聚合物的重量比为 4:6)**

称取 Eudragit L100 (优特奇 L100, Evonik Germany) 4.5 克, 在搅拌条

件下加入无水乙醇(J.T.Baker)中,至完全溶解后加入 3.0 克化合物 HMS5552,加足量无水乙醇后继续搅拌得到 50ml 黄色至橙色溶液。

实施例 9 (活性成分与聚合物的重量比为 5:5)

- 5 称取 Eudragit L100 (优特奇 L100, Evonik Germany) 187.5 克,在搅拌条件下加入无水乙醇(振兴试剂)中,至完全溶解后加入 187.5 克化合物 HMS5552,继续搅拌得到 2500ml 黄色至橙色溶液。

1.2 葡萄糖激酶激活剂的固体分散体的制备

- 10 针对上述制备的溶液进行喷雾干燥,来制备葡萄糖激酶激活剂固体分散体。所得固体分散体的编号与上面实施例的编号对应。适用于本发明喷雾干燥设备包括但不限于 Niro GEA Process Engineering Inc., Buchi Labortechnik AG, ProCept 和 SPX ANHYDROUS 公司制作的喷雾干燥设备。可以通过选择合适的干燥气体进风温度、进风量、进液速度和雾化压力进行喷雾干燥,
- 15 以便液滴在其到达装置壁时被充分干燥。这有助于确保干燥的液滴基本上是固体,可以形成细粉末,并且不会粘壁,也不至于难以在旋风器中收集。所得粉末进行二次干燥,确保产品符合质量要求。

喷雾干燥法制备葡萄糖激酶激活剂固体分散体生产工艺流程描述

- 20 对上述实施例 1-8 中制备的溶液通过喷雾干燥来制备固体分散体,其中喷雾干燥机设置的进风温度为 90-150°C,进风流速设置为 0.3-0.5m³/min,气流的流速为 15-30L/min,上述溶液的喷液速度为 5-7mL/min,喷雾干燥得到固体分散体 1-8。

- 25 对上述实施例 9 中制备的溶液通过喷雾干燥来制备固体分散体,其中喷雾干燥机设置的进风温度为 90-150°C,进风流速设置为 20-30 kg/h,气流的流速为 3-30 kg/h,上述溶液的喷液速度为 5-200 mL/min,喷雾干燥得到固体分散体 9。

按照上述方式,分别制备了固体分散体 1-9,其中:

- 30 固体分散体 1 中化合物 HMS5552 的质量分数为 10%;固体分散体 2 中化合物 HMS5552 的质量分数为 30%;固体分散体 3 中化合物 HMS5552 的质量分数为 50%;固体分散体 4 中化合物 HMS5552 的质量分数为 70%;固

体分散体 5 中化合物 HMS5552 的质量分数为 80%；固体分散体 6 中化合物 HMS5552 的质量分数为 90%；固体分散体 7 中化合物 HMS5552 的质量分数为 60%；固体分散体 8 中化合物 HMS5552 的质量分数为 40%；固体分散体 9 中化合物 HMS5552 的质量分数为 50%。

5 **II. 葡萄糖激酶激活剂片剂的制备**

包衣片可以用上面“葡萄糖激酶激活剂片剂的制备”中所述的处方，或者单独的处方。包衣膜的功能，主要有增加硬度，便于防潮，增加外观美感，便于吞咽，等等。葡萄糖激酶激活剂包衣片剂的制备步骤：

- 10 (1) 制备葡萄糖激酶激活剂片剂，片剂的处方和制备工艺同上。
- (2) 包衣液的配制：在搅拌条件下配制含固量为 15 重量%的包衣混悬液，并搅拌均匀。
- (3) 包衣：取片芯称重，放入包衣锅内，待片床温度达到 30-60℃后开始包衣，目标包衣增重为 2 重量%-4 重量%，达到增重目标后停止喷包衣液，冷却片床至 25-30℃后出片。
- 15 按照该方法制备了以下剂量的葡萄糖激酶激活剂包衣片剂。这些包衣片剂的处方见下列表。

实施例 10 5mg 片剂处方（按 1000 片计），即其中活性成分的量 为 5mg。

处方组成	单位处方/g	% (w/w)
固体分散体 9	10.0	3.1
硅化微晶纤维素	297.5	93.0
羟丙基纤维素	7.5	2.3
交联羧甲基纤维素钠	2.5	0.78
硬脂酸镁	2.5	0.78
总计	320.0	100

20

实施例 11 100mg 片剂处方（按 1000 片计），即其中活性成分的量 为 100mg。

处方组成	单位处方/g	% (w/w)
------	--------	---------

固体分散体 9	200.0	81.6
硅化微晶纤维素	32.5	13.3
羟丙基纤维素	7.5	3.1
交联羧甲基纤维素钠	2.5	1.02
硬脂酸镁	2.5	1.02
总计	245.0	100

实施例 12 25mg 片剂处方(按 1000 片计),即其中活性成分的量 为 25mg。

<u>处方组成</u>	单位处方/g	% (w/w)
固体分散体 9	50.0	15.6
硅化微晶纤维素	257.5	80.5
羟丙基纤维素	7.5	2.3
交联羧甲基纤维素钠	2.5	0.78
硬脂酸镁	2.5	0.78
总计	<u>320.0</u>	100

实施例 13 75mg 片剂处方(按 1000 片计),即其中活性成分的量 为 75mg。

<u>处方组成</u>	单位处方/g	% (w/w)
固体分散体 9	150.0	54.5
硅化微晶纤维素	112.5	40.9
羟丙基纤维素	7.5	2.7
交联羧甲基纤维素钠	2.5	0.91
硬脂酸镁	2.5	0.91
总计	<u>275.0</u>	100

5

实施例 14 25mg 片剂处方(按 1000 片计),即其中活性成分的量 为 25mg。

<u>处方组成</u>	单位处方/g	% (w/w)
固体分散体 9	50.0	15.6
硅化微晶纤维素	239.6	74.9
羟丙基甲基纤维素	16.0	5.0

羟基乙酸淀粉钠	11.2	3.5
硬脂酸镁	3.2	1.0
总计	320.0	100

实施例 15 50mg 片剂处方(按 1000 片计),即其中活性成分的量 为 50mg。

处方组成	单位处方/g	% (w/w)
固体分散体 9	100.0	33.3
微晶纤维素	183.5	61.2
羟丙基纤维素	7.5	2.5
交联羧甲基纤维素钠	6.0	2.0
硬脂酸镁	3.0	1.0
总计	300.0	100

实施例 16 100mg 片剂处方(按 1000 片计),即其中活性成分的量 为 100mg。

处方组成	单位处方/g	% (w/w)
固体分散体 9	200.0	80.0
一水乳糖	27.5	11.0
聚乙烯吡咯烷酮	12.5	5.0
交联羧甲基纤维素钠	5.0	2.0
硬脂酰富马酸钠	5.0	2.0
总计	250.0	100

5

III. 葡萄糖激酶激活剂包衣片剂的制备

包衣片可以用上面“葡萄糖激酶激活剂片剂的制备”中所述的处方,或者单独的处方。包衣膜的功能,主要有增加硬度,便于防潮,增加外观美感,便于吞咽,等等。葡萄糖激酶激活剂包衣片剂的制备步骤:

10

(1) 制备葡萄糖激酶激活剂片剂,片剂的处方和制备工艺同上。

(2) 包衣液的配制:在搅拌条件下配制含固量为 15 重量%的包衣混悬液,并搅拌均匀。

(3) 包衣:取片芯称重,放入包衣锅内,待片床温度达到 30-60℃后开始

包衣, 目标包衣增重为 2 重量%-4 重量%, 达到增重目标后停止喷包衣液, 冷却片床至 25-30℃后出片。

按照该方法制备了以下剂量的葡萄糖激酶激活剂包衣片剂。这些包衣片剂的处方见下列表。

5

实施例 17 50mg 包衣片剂处方 (按 1000 片计), 即其中活性成分的量 为 50mg。

<u>处方组成</u>	单位处方/g	% (w/w)
固体分散体 9	100.0	33.3
硅化微晶纤维素	187.5	62.5
羟丙基纤维素	7.5	2.5
交联羧甲基纤维素钠	2.5	0.83
硬脂酸镁	2.5	0.83
总计	300.0	100
欧巴代	9.0	3.0

实施例 18 75mg 包衣片剂处方 (按 1000 片计), 即其中活性成分的量 10 为 75mg。

<u>处方组成</u>	单位处方/g	% (w/w)
固体分散体 9	150.0	54.5
硅化微晶纤维素	112.5	40.9
羟丙基纤维素	7.5	2.7
交联羧甲基纤维素钠	2.5	0.91
硬脂酸镁	2.5	0.91
总计	275.0	100
欧巴代	8.25	3.0

IV. 葡萄糖激酶激活剂胶囊的制备

胶囊制备方法一:

(1)称量与过筛: 称量处方量的各组分, 过筛备用。

- (2)制粒：将内加的微晶纤维素、固体分散体（上述制备得到的固体分散体 9）与羟丙基纤维素放入湿法制粒机，按设定好参数预混合，加入称量好的纯水进行湿法制粒，出料后用磨粉机进行湿法整粒，干燥至颗粒的 LOD 为 2-3 重量%，再用磨粉机进行干法整粒。
- 5 (3) 胶囊灌装：将颗粒囊灌胶囊。适用于本发明的胶囊壳类型有：动物来源的明胶胶囊，植物来源的 HPMC 胶囊，肠溶胶囊，软胶囊，等。

实施例 19 50mg 胶囊处方（按 1000 粒计），即其中活性成分的量
为 50mg

处方组成	单位处方/g	% (w/w)
固体分散体 9	100.0	36.04
硅化微晶纤维素	170.0	61.26
羟丙基纤维素	7.5	2.70
总计	<u>277.5</u>	100.0

10

胶囊制备方法二：

- (1) 称量与混合：称量处方量的各组分，混合备用。
- (2) 胶囊灌装：将混好的粉末直接灌装胶囊。适用于本发明的胶囊壳类型有，动物来源的明胶胶囊，植物来源的 HPMC 胶囊，肠溶胶囊，等。

15

实施例 20 50mg 胶囊处方(按 1000 粒计),即其中活性成分量为 50mg。

处方组成	单位处方/g	% (w/w)
固体分散体 9	100.0	33.33
硅化微晶纤维素	192.5	64.17
交联羧甲基纤维素钠	7.5	2.50
总计	<u>300.0</u>	100

实施例 21 25mg 胶囊处方(按 1000 粒计),即其中活性成分量为 25mg。

处方组成	单位处方/g	% (w/w)
固体分散体 9	50	16.67

硅化微晶纤维素	247.5	82.5
交联羧甲基纤维素钠	2.5	0.83
总计	<u>300.0</u>	100

V. 对比实施例

- 分别将实施例 12 和实施例 13 中的固体分散体 9 替换为化合物 HMS5552 的原料药粉末, 调整处方中微晶纤维素的量, 并保持其它的组成和配比不变, 采用上述葡萄糖激酶激活剂片剂制备工艺, 制备得到对比实施例 1 和对比实施例 2。

对比实施例 1 25mg 片剂处方 (按 1000 片计), 即其中活性成分的量 为 25mg。

<u>处方组成</u>	<u>单位处方/g</u>	<u>% (w/w)</u>
化合物 HMS5552 原料药粉末	25	7.8
硅化微晶纤维素	282.5	88.3
羟丙基纤维素	7.5	2.3
交联羧甲基纤维素钠	2.5	0.78
硬脂酸镁	2.5	0.78
总计	<u>320.0</u>	100

10

对比实施例 2 75mg 片剂处方 (按 1000 片计), 即其中活性成分的量 为 75mg。

<u>处方组成</u>	<u>单位处方/g</u>	<u>% (w/w)</u>
化合物 HMS5552 原料药粉末	75.0	27.3
硅化微晶纤维素	187.5	68.2
羟丙基纤维素	7.5	2.7
交联羧甲基纤维素钠	2.5	0.91
硬脂酸镁	2.5	0.91
总计	<u>275.0</u>	100

分别将实施例 12 和实施例 13 中的固体分散体 9 替换为化合物 HMS5552 原料药粉末和 Eudragit L100 (尤特奇 L100), 保持其它组成和配比不变, 采用上述葡萄糖激酶激活剂片剂制备工艺, 制备得到对比实施例 3 和对比实施例 4。

5

对比实施例 3 25mg 片剂处方 (按 1000 片计), 即其中活性成分的量
为 25mg。

<u>处方组成</u>	<u>单位处方/g</u>	<u>% (w/w)</u>
化合物 HMS5552 原料药粉末	25.0	7.8
Eudragit L100 (尤特奇 L100)	25.0	7.8
硅化微晶纤维素	257.5	80.5
羟丙基纤维素	7.5	2.3
交联羧甲基纤维素钠	2.5	0.78
硬脂酸镁	2.5	0.78
总计	<u>320.0</u>	100

对比实施例 4 75mg 片剂处方 (按 1000 片计), 即其中活性成分的量
10 为 75mg。

<u>处方组成</u>	<u>单位处方/g</u>	<u>% (w/w)</u>
化合物 HMS5552 原料药粉末	75.0	27.3
Eudragit L100 (尤特奇 L100)	75.0	27.3
硅化微晶纤维素	112.5	40.9
羟丙基纤维素	7.5	2.7
交联羧甲基纤维素钠	2.5	0.91
硬脂酸镁	2.5	0.91
总计	<u>275.0</u>	100

可以按照相同的方式制备其它剂量或规格的葡萄糖激酶激活剂片剂。

VI. 测试

1. 葡萄糖激酶激活剂的口服制剂在人体内的药代动力学

使用上述实施例制备的片剂或者按照与上述制备实施例相同的方式制备片剂。在单剂量爬坡 (SAD) 试验中, 健康受试者分别以活性成分规格为 5 mg、10 mg、15 mg、25 mg、35 mg 和 50 mg 单次口服给药后, 血浆浓度迅速上升, 平均达峰时间为 1.25-2.5 小时, 随后平稳下降, 末端消除半衰期约为 4.5-7.5 小时。

使用上述实施例制备的片剂或者按照与上述制备实施例相同的方式制备片剂。在多剂量爬坡 (MAD) 试验中, 2 型糖尿病 (T2DM) 患者以活性成分规格为 25 mg、50 mg、100 mg、150 mg 和 200 mg 单次口服给药后, 血浆浓度迅速上升, 平均达峰时间为 1.5-2 小时, 随后平稳下降, 末端消除半衰期约为 6.8-8.6 小时, 与健康受试者相比无显著差别; 以 25 mg、50 mg、100 mg、150 mg、200 mg 每天两次、连续口服给药 5.5 天达稳态后, 血浆浓度平均达峰时间为 1.5-3 小时, 末端消除半衰期约为 7.7-10.3 小时, 血浆暴露量与 T2DM 患者单次给药相比基本无蓄积 (蓄积比范围为 1-1.8)。

使用实施例 12 制备的化合物 HMS5552 片剂在健康受试者 (HV) 和 T2DM 患者 (T2DM) 中以活性成分规格为 50 mg, 即两片、活性成分规格为 25 mg 的片剂, 单次口服给药后的血药浓度-时间曲线见图 2。

2. PBPK 模型法模拟葡萄糖激酶激活剂口服制剂在人体肠道中的吸收

采用 Simcyp 软件建立了 PBPK 模型, 模拟空腹状态下健康人单剂量口服 50 mg 的 HMS5552 片剂后, 化合物 HMS5552 在人体肠道内的吸收程度及主要吸收部位。

图 3 为 PBPK 模型模拟的健康人 50 mg 单剂量空腹给药时葡萄糖激酶激活剂口服制剂在肠道中的平均溶出和吸收曲线图。从图中可以看出, 葡萄糖激酶激活剂的口服制剂在肠道中迅速溶出, 在 30 分钟内容出率达 90% 以上; 与溶出相比, 葡萄糖激酶激活剂吸收完全, 但吸收速度略慢, 约在给药后 2-3 小时达到吸收平台期, 这与临床观察到的葡萄糖激酶激活剂在人体中的血浆达峰时间一致, 表明模型可以很好的预测葡萄糖激酶激活剂在人体内的溶出和吸收。

图 4 显示的是 PBPK 模型模拟的健康人 50 mg 单剂量空腹给药时葡萄糖

激酶激活剂在人体肠道中不同部位的吸收分数，可以看出 HMS5552 片剂在人体中单次给药后，主要吸收部位位于肠道前端的十二指肠、空肠 I 段和空肠 II 段，三者的吸收分数总和为 0.8，占总吸收率（0.92）的 87%。

5 **3. 体外溶出度测试**

片剂和胶囊的溶出度是采用《中国药典》(2010 年版)的桨法，分别测试在 pH1.2 和/或 pH4.5 和/或 pH6.8 三种不同溶出介质中的溶出，在 5 分钟，10 分钟，20 分钟，30 分钟，45 分钟和 60 分钟时，分别取样 5ml，进行 HPLC 分析。

10 按照上述测试方法，测量上述 5 种剂量规格的片剂和胶囊，其溶出度结果如下。

表 1: 实施例 12 制备的 25mg 片剂溶出结果

pH 值/时间点	5	10	20	30	45	60
pH6.8	57	83	92	95	96	97
pH4.5	8.7	13.7	18.6	21.6	24.8	27.3
pH1.2	8.4	12.8	16.6	18.7	20.6	22.0

表 2: 实施例 10 制备的 5 mg 片剂溶出结果

pH 值/时间点	5	10	20	30	45	60
pH6.8	57.8	81	91.1	94.1	95.9	96.7
pH4.5	17.1	25.1	32.4	36.8	41.6	45.3
pH1.2	13.4	18.4	22.1	24.0	25.9	27.3

15

表 3: 实施例 17 制备的 50 mg 包衣片剂溶出结果

pH 值/时间点	5	10	20	30	45	60
pH6.8	51.3	73.4	85.6	92.1	97.2	99.8
pH4.5	8.2	11.7	15.7	18.1	20.8	22.8
pH1.2	7.1	9.8	12.7	14.5	16.1	17.2

表 4: 实施例 18 制备的 75 mg 包衣片剂溶出结果

pH 值/时间点	5	10	20	30	45	60
pH6.8	96.9	100	100.1	100.8	101.0	101.0
pH4.5	10.0	15.7	20.3	23.6	26.8	28.9
pH1.2	8.1	11.7	14.7	16.5	18.0	19.1

表 5: 实施例 11 制备的 100 mg 片剂溶出结果

pH 值/时间点	5	10	20	30	45	60
pH6.8	60	85.2	95.2	99.3	100.7	101.2
pH4.5	6.0	9.5	14.1	17.2	20.5	23.8
pH1.2	4.9	7.6	10.6	12.3	14.4	15.8

5

表 6: 实施例 21 制备的 25mg 胶囊溶出结果

pH 值/时间点	5	10	20	30	45	60
pH6.8	65.83	89.35	95.24	95.97	96.89	97.64
pH4.5	25.9	37.24	40.6	43.96	46.38	47.65
pH1.2	31.8	36.43	39.37	40.69	42.81	44.29

表 7: 实施例 13 制备的 75mg 片剂溶出结果

pH 值/时间点	5	10	20	30	45	60
pH6.8	64.5	79.7	86.3	88.6	90.8	92.0
pH4.5	13.4	16.9	21.5	24.6	28.4	31.3
pH1.2	8.4	11.5	14.3	16.2	18.1	19.4

表 8: 实施例 14 制备的 25mg 片剂溶出结果

pH 值/时间点	5	10	20	30	45	60
pH6.8	41.7	71.6	88.9	95.8	99.3	103.1
pH4.5	18.7	24.0	29.1	33.2	38.1	41.6

pH1.2	9.1	13.4	17.6	20.1	22.3	23.5
-------	-----	------	------	------	------	------

表 9: 实施例 15 制备的 50mg 片剂溶出结果

pH 值/时间点	5	10	20	30	45	60
pH6.8	81.3	92.4	95.1	95.8	96.1	96.3
pH4.5	16.6	22.9	29.1	32.9	36.9	40.0
pH1.2	14.4	19.3	22.6	24.7	26.7	27.9

表 10: 实施例 16 制备的 100mg 片剂溶出结果

pH 值/时间点	5	10	20	30	45	60
pH6.8	49.4	74.7	88.7	93.6	96.4	97.3
pH4.5	7.9	12.8	18.3	21.9	25.8	28.3
pH1.2	1.5	3.3	8.1	11.3	14.9	16.8

5

表 11: 对比实施例 1 制备的 25mg 片剂溶出结果

pH 值/时间点	5	10	20	30	45	60
pH6.8	43.1	61.9	83.2	91.4	97.4	99.9
pH4.5	38.5	57.5	77.8	84.7	92.9	96.8
pH1.2	41.3	60.9	79.8	87.9	94.0	97.1

表 12: 对比实施例 2 制备的 75mg 片剂溶出结果

pH 值/时间点	5	10	20	30	45	60
pH6.8	25.6	40.8	56.9	65.3	73.6	79.8
pH4.5	24.4	40.7	57.8	67.2	76.3	82.0
pH1.2	36.5	46.9	58.9	68.5	80.2	85.7

10

表 13: 对比实施例 3 制备的 25mg 片剂溶出结果

pH 值/时间点	5	10	20	30	45	60
----------	---	----	----	----	----	----

pH6.8	53.3	73.9	89.9	95.4	98.6	99.3
pH4.5	50.9	68.4	84.7	91.1	95.0	96.3
pH1.2	43.8	66.0	83.9	91.1	95.4	97.5

表 14: 对比实施例 4 制备的 75mg 片剂溶出结果

pH 值/时间点	5	10	20	30	45	60
pH6.8	24.7	40.4	58.6	68.7	78.7	85.2
pH4.5	30.9	41.7	58.8	68.1	77.0	82.6
pH1.2	30.6	46.6	62.5	72.3	80.9	85.8

结论:

- 5 采用本发明固体分散体技术制备的口服制剂在不同 pH 条件下, 溶出度具有显著的差异; 而采用常规手段制备的片剂, 不具有该特征。如图 5 所示, 尽管片剂制备工艺及处方组成相同或相似, 化合物 HMS5552 的不同存在形式导致口服制剂中的有效成分化合物 HMS5552 有不同的溶出特征, 即纯 HMS5552 粉末 (对比实施例 2)、HMS5552+Eudragit L100 简单混合物 (对比实施例 4) 或固体分散体形式 (实施例 13)。

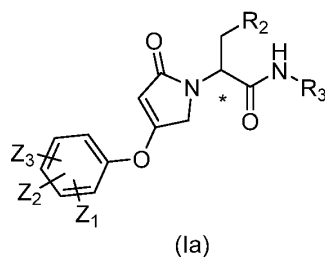
上述差异表明, 采用本发明固体分散体技术制备的片剂的溶出为 pH 依赖型, 即在 pH1.2~4.5 时, 30 分钟溶出度不高于 45%, 在 pH6.0~7.0 时, 30 分钟溶出度不低于 85% (表 1-10)。

- 15 更进一步, 如图 7-9 所示, 对比实施例 2 和对比实施例 4 制备的片剂在 pH1.2、pH4.5 和 pH6.8 时, 30 分钟溶出结果相近。而采用本发明的固体分散体技术制备的片剂实施例 13, 30 分钟溶出比例在 pH1.2、pH4.5、和 pH6.8 时分别为 16.2%、24.6%、和 88.6%。

权 利 要 求 书

1. 固体分散体，其包含葡萄糖激酶激活剂，或其同位素标记物，或其可药用盐和聚合物载体。

- 5 2. 如权利要求1的固体分散体，其中所述的葡萄糖激酶激活剂为式(Ia)的化合物



其中：

- Z_1 , Z_2 , Z_3 相互独立地是氢，低级烷基，低级烯基，羟基， $-NH_2$ ，卤素，
10 低级烷氧基， $-CF_3$ ， $-OCF_3$ ， $-S(CH_3)$ ， $-S(O_2)CH_3$ ， $-CH_2$ -芳基，杂芳基，氰基，低级烷酰基， $-O$ -芳基， $-O-CH_2$ -芳基， $-N(CH_3)_2$ ，环烷基，杂环基， $-C(O)$ -杂环基，或被羟基单-或二-取代的低级烷基；

- R_2 选自：低级烷基，被羟基单-或二-取代的低级烷基，低级卤代烷基，
15 低级烷氧基烷基，低级烷硫基烷基，低级烷氧基，环烷基，所述环烷基是未取代的或是独立地被卤素或低级烷基单-或二-取代的，杂环基和芳基，所述芳基是未取代的或是独立地被卤素单-或二-取代的，并且

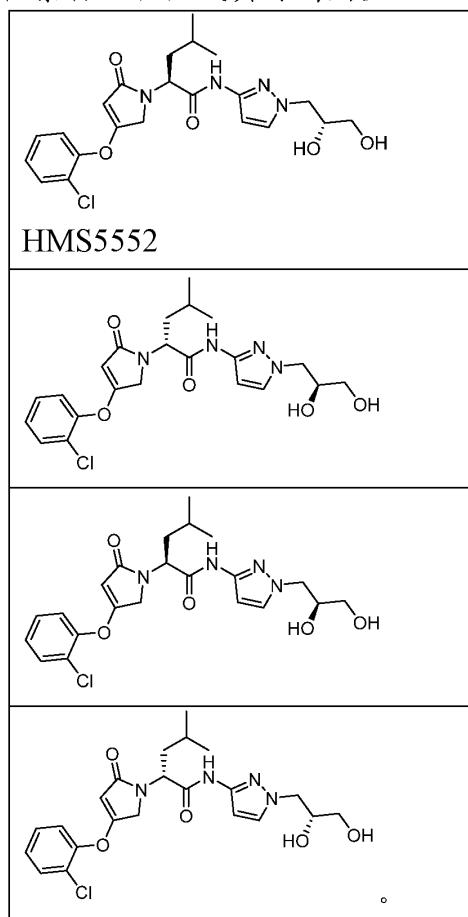
R_3 是-低级烷基-氨基甲酰基，或

- 通过环碳原子连接到所示的胺基上的未取代或取代的杂芳基，其中一个杂原子是氮，该氮与所述连接环碳原子相邻，所述取代的杂芳基在除了与所
20 述连接碳原子相邻的位置之外的位置独立地被选自以下基团的基团所取代：

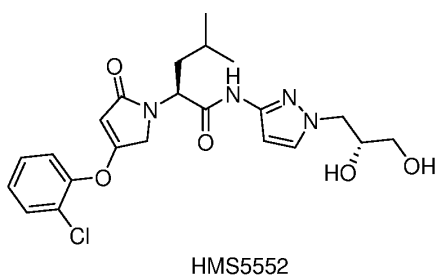
- 低级烷基，卤素，低级烷氧基羰基，氰基，羧基，环烷基，芳基，2-氧代-唑烷-5-基甲基， $-N$ (低级烷基)2,2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基， $-CH_2$ -二甲基-[1,3]二氧戊环，叔丁基-二甲基-硅氧基乙基，未取代的 $-CH_2$ -芳基，被氰基或烷氧基取代的 $-CH_2$ -芳基，杂环基， $-CH_2$ -杂环基， $-6-(CH_2)-2,2$ -二甲
25 基-[1,3]二氧-4-基-乙酸叔丁酯，和独立地被以下基团单-、二-或三-取代的低级烷基：羟基，卤素，烷氧基， $-N$ (低级烷基) $_2$ ， $-NH_2$ ，低级烷酰基，低级烷

氧基羰基, 低级烯氧基羰基, 羧基, 氨基羰基或低级烷氧基羰基氨基;
或其同位素标记物, 或其可药用盐。

3. 如权利要求1或2的固体分散体, 其中所述的葡萄糖激酶激活剂选自以下化合物, 或其同位素标记物, 或其可药用盐:



5 4. 如权利要求1-3中任意一项的固体分散体, 其中葡萄糖激酶激活剂为化合物HMS5552, 或其同位素标记物, 或其可药用盐,



5. 如权利要求1-4中任意一项的固体分散体, 其中所述聚合物载体为控释性载体。

6. 如权利要求1-4中任意一项的固体分散体, 其中所述聚合物载体为聚丙烯酸树脂类聚合物。

7. 如权利要求1-4中任意一项的固体分散体, 其中所述聚合物载体选自甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸酯共聚物。

5 8. 如权利要求1-4中任意一项的固体分散体, 其中所述聚合物载体选自甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸二甲胺基乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物, 甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物, 甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物, 丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯的共聚物, 丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物, 甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物, 甲基丙烯酸与丙烯酸丁酯的共聚物。

9. 如权利要求1-4中任意一项的固体分散体, 其中所述聚合物载体选自甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸二甲胺基乙酯和甲基丙烯酸甲酯(1:2:1)共聚物, 甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯(1:1)共聚物, 甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯(1:2)共聚物, 丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯(1:2:0.2)共聚物, 丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯(1:2:0.1)共聚物, 丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯(2:1)共聚物, 甲基丙烯酸与丙烯酸丁酯(35:65)共聚物, 甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯(1:1)聚合物, 甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯(35:65)共聚物。

10 10. 如权利要求1-4中任意一项的固体分散体, 其中所述聚合物载体为Eudragit。

11. 如权利要求1-4中任意一项的固体分散体, 其中所述聚合物载体选自Eudragit E、Eudragit L、Eudragit S。

12. 如权利要求1-4中任意一项的固体分散体, 其中所述聚合物载体选自Eudragit L100、Eudragit S 100、Eudragit E PO、Eudragit E 100、或Eudragit L 100-55。

13. 如权利要求1-4中任意一项的固体分散体, 其中所述聚合物载体为甲基丙烯酸共聚物A型(甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯(1:1)的阴离子共聚物)。

14. 如权利要求1-4中任一项的固体分散体, 其中所述聚合物载体为Eudragit L100。

15. 如权利要求1-14中任意一项的固体分散体, 其中所述葡萄糖激酶激活剂与聚合物载体的重量比为1:10至10:1。

16. 如权利要求1-14中任意一项的固体分散体，其中所述葡萄糖激酶激活剂与聚合物载体的重量比为1:9至9:1、1:4至4:1、3:7至7:3、2:3至3:2、3:4至4:3、4:5至5:4或5:6至6:5。

17. 如权利要求1-14中任意一项的固体分散体，其中所述葡萄糖激酶激活剂与聚合物载体的重量比为1:1。

18. 如权利要求1-17中任意一项的固体分散体，其为通过熔融法，或溶剂法，或溶剂-熔融法，或喷雾干燥法，或冷冻干燥法，或研磨法，或热熔挤出法制备的混合物。

19. 如权利要求1-18中任意一项的固体分散体，其为通过喷雾干燥制备获得的混合物。

20. 固体分散体组合物，其包含如权利要求1-19中任意一项所述的固体分散体和赋形剂。

21. 如权利要求20的固体分散体组合物，其中所述的赋形剂选自稀释剂；甜味剂或调味剂；表面活性剂；填充剂；粘合剂；崩解剂；润滑剂；助流剂/抗粘附剂；释放改性剂；稳定剂；包衣剂；乳化剂和/或增溶剂，和香料中的一种或多种。

22. 葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其包含权利要求1-19中任意一项的固体分散体或权利要求20或21的固体分散体组合物，所述葡萄糖激酶激活剂的口服制剂为葡萄糖激酶激活剂的口服调节释放制剂。

23. 如权利要求22的葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其为葡萄糖激酶激活剂的口服调节释放固体制剂。

24. 如权利要求23的葡萄糖激酶激活剂的口服制剂，其中所述葡萄糖激酶激活剂的口服调节释放固体制剂选自片剂，胶囊剂，颗粒剂，散剂，锭剂和丸剂。

25. 葡萄糖激酶激活剂的片剂，其中所述片剂包含权利要求1-19中任意一项的固体分散体和选自以下的一种或多种：填充剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂。

26. 如权利要求25所述的葡萄糖激酶激活剂的片剂，其中所述片剂中所述固体分散体的含量为1重量%至90重量%，填充剂的含量为1重量%至95重量%，粘合剂的含量为0.5重量%至10重量%，崩解剂的含量为0.5重量%至7.5重量%，和润滑剂的含量为0.25重量%至5重量%。

27. 如权利要求25或26所述的葡萄糖激酶激活剂的片剂, 所述片剂中所述填充剂为硅化微晶纤维素、微晶纤维素或乳糖, 所述粘合剂为羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或聚乙烯基吡咯烷酮, 所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠或羧甲基淀粉钠, 和所述润滑剂为硬脂酸镁或硬脂酰富马酸钠。

28. 如权利要求27所述的葡萄糖激酶激活剂的片剂, 其中所述片剂中所述填充剂为硅化微晶纤维素, 所述粘合剂为羟丙基纤维素, 所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠, 和所述润滑剂为硬脂酸镁。

29. 如权利要求25-28中任意一项所述的葡萄糖激酶激活剂的片剂, 其中单位片剂中葡萄糖激酶激活剂的含量为约1mg至约200mg、约2mg至约150mg、约2.5mg至约150mg、约5mg至约150mg或约5mg至约100mg。

30. 如权利要求25所述的葡萄糖激酶激活剂的片剂, 所述片剂包含120mg至180mg的化合物HMS5552固体分散体, 33.1mg至151.6mg硅化微晶纤维素, 1.4mg至27.5mg羟丙基纤维素, 1.4mg至20.6mg交联羧甲基纤维素钠和0.7mg至13.8mg硬脂酸镁, 其中在所述固体分散体中, 所述化合物HMS5552与聚合物载体的比例为1:1。

31. 如权利要求30所述的葡萄糖激酶激活剂的片剂, 其包含150mg的化合物HMS5552固体分散体, 112.5mg硅化微晶纤维素, 7.5mg羟丙基纤维素, 2.5mg交联羧甲基纤维素钠和2.5mg硬脂酸镁, 其中所述化合物HMS5552固体分散体包含75mg的化合物HMS5552。

32. 如权利要求25所述的葡萄糖激酶激活剂的片剂, 所述片剂包含170mg至230mg的化合物HMS5552固体分散体, 2.5mg至71.9mg硅化微晶纤维素, 1.2mg至24.5mg羟丙基纤维素, 1.2mg至18.4mg交联羧甲基纤维素钠和0.6mg至12.3mg硬脂酸镁, 其中在所述固体分散体中, 所述化合物HMS5552与聚合物载体的比例为1:1。

33. 如权利要求32所述的葡萄糖激酶激活剂的片剂, 其包含200mg的化合物HMS5552固体分散体, 32.5mg硅化微晶纤维素, 7.5mg羟丙基纤维素, 2.5mg交联羧甲基纤维素钠和2.5mg硬脂酸镁, 其中所述化合物HMS5552固体分散体包含100mg的化合物HMS5552。

34. 如权利要求25所述的葡萄糖激酶激活剂的片剂, 所述片剂包含40mg至60mg的化合物HMS5552固体分散体, 188.0mg至276.0mg硅化微晶纤维素,

1.6mg至32.0mg 羟丙基纤维素, 1.6mg至24.0mg交联羧甲基纤维素钠和0.8mg至16.0mg硬脂酸镁, 其中在所述固体分散体中, 所述化合物HMS5552与聚合物载体的比例为1:1。

35. 如权利要求34所述的葡萄糖糖激酶激活剂的片剂, 其包含50mg的化合物HMS5552固体分散体, 257.5mg硅化微晶纤维素, 7.5mg羟丙基纤维素, 2.5mg交联羧甲基纤维素钠和2.5mg硬脂酸镁, 其中所述化合物HMS5552固体分散体包含25mg的化合物HMS5552。

36. 如权利要求25所述的葡萄糖糖激酶激活剂的片剂, 所述片剂包含40mg至60mg的化合物 HMS5552固体分散体, 188.0mg至276.0mg硅化微晶纤维素, 1.6mg至32.0mg 羟丙基甲基纤维素, 1.6mg 至24.0mg羟基乙酸淀粉钠和0.8mg至16.0mg硬脂酸镁, 其中在所述固体分散体中, 所述化合物HMS5552与聚合物载体的比例为1:1。

37. 如权利要求36所述的葡萄糖糖激酶激活剂的口服制剂, 所述片剂包含50mg 的化合物HMS5552固体分散体, 239.6mg硅化微晶纤维素, 16.0mg羟丙基甲基纤维素, 11.2mg羟基乙酸淀粉钠和3.2mg硬脂酸镁, 其中所述化合物HMS5552固体分散体包含25mg的化合物HMS5552。

38. 如权利要求25所述的葡萄糖糖激酶激活剂的片剂, 所述片剂包含170mg至230mg的化合物HMS5552固体分散体, 2.5mg至71.9mg一水乳糖, 1.2mg至24.5mg聚乙烯吡咯烷酮, 1.2mg至18.4mg交联羧甲基纤维素钠和0.6mg至12.3mg硬脂酰富马酸钠, 其中在所述固体分散体中, 所述化合物HMS5552与聚合物载体的比例为1:1。

39. 如权利要求38所述的葡萄糖糖激酶激活剂的片剂, 所述片剂包含200mg的化合物HMS5552固体分散体, 27.5mg一水乳糖, 12.5mg聚乙烯吡咯烷酮, 5.0mg交联羧甲基纤维素钠和5.0mg硬脂酰富马酸钠, 其中所述化合物HMS5552固体分散体包含100mg的化合物HMS5552。

40. 如权利要求25所述的葡萄糖糖激酶激活剂的片剂, 其为包衣片剂。

41. 如权利要求40的葡萄糖糖激酶激活剂的片剂, 其中所述的包衣片剂包含包衣剂, 所述包衣剂选自: 羧甲基纤维素钠、醋酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维素、明胶、药用黏料、羟丙纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、甲基纤维素、聚乙二

醇、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、虫胶、蔗糖、二氧化钛、巴西棕榈蜡、微晶蜡、玉米醇溶蛋白和欧巴代。

42. 如权利要求41的葡萄糖激酶激活剂的片剂，其中的包衣剂为欧巴代。

5 43. 如权利要求40所述的葡萄糖激酶激活剂的片剂，所述包衣片剂包含80mg至120mg的化合物HMS5552的固体分散体，112.5mg至216.3mg硅化微晶纤维素，1.5mg至30.0mg羟丙基纤维素，1.5mg至22.5mg交联羧甲基纤维素钠，0.8mg至15.0mg硬脂酸镁和3.0mg至30.0mg欧巴代，其中在所述固体分散体中，所述化合物HMS5552与聚合物载体的比例为1:1。

10 44. 如权利要求43所述的葡萄糖激酶激活剂的片剂，其包含100mg的化合物HMS5552的固体分散体，187.5mg硅化微晶纤维素，7.5mg羟丙基纤维素，2.5mg交联羧甲基纤维素钠，2.5mg硬脂酸镁和9mg欧巴代，其中所述化合物HMS5552固体分散体包含50mg的化合物HMS5552。

15 45. 如权利要求40所述的葡萄糖激酶激活剂的片剂，所述包衣片剂包含120mg至180mg的化合物HMS5552的固体分散体，33.1mg至151.6mg硅化微晶纤维素，1.4mg至27.5mg羟丙基纤维素，1.4mg至20.6mg交联羧甲基纤维素钠，0.7mg至13.8mg硬脂酸镁和2.75mg至27.5mg欧巴代，其中在所述固体分散体中，所述化合物HMS5552与聚合物载体的比例为1:1。

20 46. 如权利要求45所述的葡萄糖激酶激活剂的片剂，其包含150mg的化合物HMS5552的固体分散体，112.5mg硅化微晶纤维素，7.5mg羟丙基纤维素，2.5mg交联羧甲基纤维素钠，2.5mg硬脂酸镁和8.25mg欧巴代，其中所述化合物HMS5552固体分散体包含75mg的化合物HMS5552。

25 47. 葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂，其中所述胶囊剂包含权利要求1-19中任一项的固体分散体和选自以下的一种或多种：填充剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂。

48. 如权利要求47所述的葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂，其中所述固体分散体的含量为1重量%至90重量%，填充剂的含量为5重量%至95重量%，粘合剂的含量为0重量%至10重量%，崩解剂的含量为0.5重量%至7.5重量%，和润滑剂的含量为0重量%至5重量%。

30 49. 如权利要求47所述的葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂，其中所述胶囊剂包含固体分散体、填充剂和粘合剂。

50. 如权利要求49所述的葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂，其中所述固体分散体的含量为1重量%至90重量%，填充剂的含量为5重量%至95重量%，粘合剂的含量为0.5重量%至10重量%。

51. 如权利要求49或50所述的葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂，其中所述固体分散体为化合物HMS5552的固体分散体，所述填充剂为硅化微晶纤维素、微晶纤维素或乳糖，所述粘合剂为羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或聚乙烯基吡咯烷酮。

52. 如权利要求47所述的葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂，其中所述胶囊剂包含固体分散体、填充剂和崩解剂。

53. 如权利要求52所述的葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂，其中所述固体分散体的含量为1重量%至90重量%，填充剂的含量为5重量%至95重量%，和崩解剂的含量为0.5重量%至7.5重量%。

54. 如权利要求52或53所述的葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂，其中所述固体分散体为化合物HMS5552的固体分散体，填充剂为硅化微晶纤维素、微晶纤维素或乳糖，和所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠或羧甲基淀粉钠。

55. 如权利要求54所述的葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂，其中所述填充剂为硅化微晶纤维素，和所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

56. 如权利要求47-55中任意一项所述的葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂，其中单位制剂中葡萄糖激酶激活剂的含量为约1mg至约200mg、约2mg至约150mg、约2.5mg至约150mg、约5mg至约150mg或约5mg至约100mg。

57. 如权利要求47所述的葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂，所述胶囊剂包含80mg至120mg的化合物HMS5552固体分散体，150.0mg至218.5mg 硅化微晶纤维素，1.5mg至22.5mg交联羧甲基纤维素钠，其中在所述固体分散体中，所述化合物HMS5552与聚合物载体的比例为1:1。

58. 如权利要求57所述的葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂，其包含100mg的化合物HMS5552固体分散体，150mg硅化微晶纤维素，7.5mg羟丙基纤维素，其中所述化合物HMS5552固体分散体包含50mg的化合物HMS5552。

59. 如权利要求47所述的葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂，所述胶囊剂包含80mg至120mg的HMS5552固体分散体，129.8mg至196.1mg硅化微晶纤维素，1.4mg至27.8mg羟丙基纤维素，其中在所述固体分散体中，所述化合物HMS5552与聚合物载体的比例为1:1。

60. 如权利要求59所述的葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂, 所述胶囊剂包含100mg的化合物HMS5552固体分散体, 192.5mg硅化微晶纤维素, 7.5mg交联羧甲基纤维素钠, 其中所述化合物HMS5552固体分散体包含50mg的化合物HMS5552。

5 61. 如权利要求47所述的葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂, 所述胶囊剂包含40mg至60mg的化合物HMS5552固体分散体, 217.5mg至258.5mg硅化微晶纤维素, 1.5mg至22.5mg交联羧甲基纤维素钠, 其中在所述固体分散体中, 所述化合物HMS5552与聚合物载体的比例为1:1。

10 62. 如权利要求61所述的葡萄糖激酶激活剂的胶囊剂, 其包含50mg的化合物HMS5552固体分散体, 247.5mg硅化微晶纤维素, 2.5mg交联羧甲基纤维素钠, 其中所述化合物HMS5552固体分散体包含25mg的化合物HMS5552。

15 63. 权利要求22-24中任意一项所述的葡萄糖激酶激活剂的口服制剂、权利要求25-46中任意一项所述的片剂或权利要求47-62中任意一项所述的胶囊剂, 其在pH1.2~4.5时, 30分钟溶出<45%, 其在pH6.0~7.0时, 30分钟溶出

15 >85%。

64. 如权利要求63所述的葡萄糖激酶激活剂的口服制剂、片剂或胶囊剂, 其中片剂在pH1.2~4.5时, 30分钟溶出<40%, 在pH6.0~7.0时, 30分钟溶出>85%。

20 65. 如权利要求63所述的葡萄糖激酶激活剂的口服制剂、片剂或胶囊剂, 其中片剂在pH1.2时, 30分钟溶出<30%, pH4.5时, 30分钟溶出<40%, 和pH6.8时, 30分钟溶出>85%。

66. 如权利要求63所述的葡萄糖激酶激活剂的口服制剂、片剂或胶囊剂, 其中片剂为包衣片剂时, 在pH1.2时, 30分钟溶出<30%, pH4.5时, 30分钟溶出<40%, 和pH6.8时, 30分钟溶出>85%。

25 67. 如权利要求63所述的葡萄糖激酶激活剂的口服制剂、片剂或胶囊剂, 其中胶囊剂在pH1.2时, 30分钟溶出<45%, pH4.5时, 30分钟溶出<45%, 和pH6.8时, 30分钟溶出>85%。

30 68. 权利要求1-19中任意一项所述的固体分散体、如权利要求20或21所述的固体分散体组合物、如权利要求22-24中任意一项所述的葡萄糖激酶激活剂的口服制剂、如权利要求25-46中任意一项所述的片剂或如权利要求47-62中任意一项所述的胶囊剂在制备用于治疗或预防一种或多种选自I型糖

尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常以及高血糖症的药物中的用途。

69. 治疗或预防一种或多种选自I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常以及高血糖症的疾病的方法，包括向患者给予治疗有效量的权利要求1-19中任意一项所述的固体分散体、如权利要求20或21所述的固体分散体组合物、如权利要求22-24中任意一项所述的葡萄糖激酶激活剂的口服制剂、如权利要求25-46中任意一项所述的片剂或如权利要求47-62中任意一项所述的胶囊剂。

70. 如权利要求1-19中任意一项所述的固体分散体、如权利要求20或21所述的固体分散体组合物、如权利要求22-24中任意一项所述的葡萄糖激酶激活剂的口服制剂、如权利要求25-46中任意一项所述的片剂或如权利要求47-62中任意一项所述的胶囊剂，其用于治疗或预防一种或多种选自I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常和高血糖症的疾病。

71. 一种制备如权利要求1-19中任意一项的固体分散体的方法，包括熔融法、溶剂法、溶剂-熔融法、喷雾干燥法、冷冻干燥法、研磨法。

72. 一种制备如权利要求1-19中任意一项所述的固体分散体的方法，包括以下步骤：

(1) 配制喷雾干燥液，包括将所述聚合物载体和葡萄糖激酶激活剂溶于溶剂中；

(2) 喷雾干燥，

其中，所述溶剂为无水乙醇、甲醇、异丙醇、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、异丁醇、正己烷、苯和甲苯或它们的混合物或它们与水的混合物。

73. 一种制备权利要求22-24中任意一项的葡萄糖激酶激活剂的口服制剂的方法，包括通过湿法制粒或干法制粒。

74. 如权利要求73所述的方法，其中通过湿法制粒制备所述口服制剂。

75. 一种制备如权利要求40-46任意一项所述的葡萄糖激酶激活剂片剂的方法，包括以下步骤：

(1) 制备葡萄糖激酶激活剂的片剂；

(2) 配制包衣液；

(3) 包衣。