

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

英 國 (地 區) 申請專利，申請日期： 案號： , ☐有 ☒無主張優先權

- | | |
|----------------|------------|
| ①西元1998年11月12日 | ①9824866.9 |
| ②西元1998年11月12日 | ②9824867.7 |
| ③西元1998年11月12日 | ③9824869.3 |
| ④西元1999年5月25日 | ④9912193.1 |
| ⑤西元1999年5月25日 | ⑤9912191.5 |
| ⑥西元1999年5月25日 | ⑥9912190.7 |

有關微生物已寄存於： , 寄存日期： , 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係關於一新穎組成物，特別是關於改變性釋放組成物及其於醫藥上的用途，尤其是用於治療糖尿病，宜為第 2 型糖尿病及伴隨著糖尿病之狀況。

α 糖甙酶抑制劑抗血糖過高藥劑(或 α 糖甙酶抑制劑)及雙胍抗血糖過高藥劑(或雙胍類)通常係用於治療第 2 型糖尿病。 α 糖甙酶抑制劑之例為阿卡波糖(Acarbose)，弗利糖(voglibose)，愛密利特(emiglitate)及米利醇(miglitol)。雙胍之特別例為 1,1-二甲基雙胍(或二甲雙胍)。

胰島素促泌素為可藉著胰臟之 β 細胞提昇胰島素增加分泌之化合物。磺醯尿素類為胰島素促泌素熟知之例。磺醯尿素類係作為抗血糖過少劑且用於治療第 2 型糖尿病。磺醯尿素類之例包括優降糖(或 glyburide)，吡磺環己脲，甲磺吡脲，米派脲(glimepiride)，甲苯磺吡脲(tolazamide)及甲苯磺丁脲。

歐洲專利案專刊 0,306,228 號中揭示關於某些噻唑烷二酮衍生物為具有抗血糖過高及血脂肪過少的活性。EP 0306228 號中揭示一特別的噻唑烷二酮為 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(於下文中為“化合物(I)”)。W094/05659 中揭示某些化合物(I)鹽類包括其實例 1 之順式丁烯二酸鹽。

化合物(I)為已知於“胰島素敏化物”抗血糖過高藥劑等級之例。特別是化合物(I)為噻唑烷二酮胰島素敏化物。

歐洲專利案專刊編號：0008203，0139421，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

0032128, 0428312, 0489663, 0155845, 0257781, 0208420, 0177353, 0319189, 0332331, 0332332, 0528734, 0508740; 國際專利案專刊編號: 92/18501, 93/02079, 93/22445 及美國專利 5104888 及 5478852 號, 中亦揭示某些噻唑烷二酮胰島素敏化物類。

另一系列之化合物一般被公認為具有胰島素敏化物活性者為彼等揭示於國際專利案專刊編號: W093/21166 及 W094/01420 中化合物之代表。此等化合物於文中係指“無環族胰島素敏化物”。無環族胰島素敏化物之其他實例為彼等揭示於美國專利 5232945 號及國際專利案專刊編號 W092/03425 及 W091/19702 中者。

其他胰島素敏化物之例為彼等揭示於歐洲專利案專刊編號 0533933, 日本專利案專刊編號 05271204 及美國專利 5264451 號中者。

上面提及之專刊係併入本文作為參考。

現今已指出某些含化合物(I)之改變性釋放醫藥組成物容許以一日單次劑量給藥, 其可在血糖之控制上保持持續性方便且有利的效應而沒有可觀察到之不利副作用。因此此等配方特別有用於治療糖尿病, 特別是第 2 型糖尿病及伴隨著糖尿病之狀況。

因此, 此等改變性釋放係考慮特別有用於胰島素敏化物與其他抗糖尿藥劑合併之傳送, 用於治療糖尿病, 特別是第 2 型糖尿病及伴隨著糖尿病之狀況。

因此, 本發明係提供一醫藥組成物適合治療哺乳動物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(3)

中，例如人類之糖尿病，特別是第2型糖尿病及伴隨著糖尿病之狀況，其組成物包括：胰島素敏化物，例如化合物(I)及另外的抗糖尿藥劑，例如， α 糖甙酶抑制劑，雙胍或胰島素促泌素及其製藥上可接受之載體，其中組成物係安排為提供至少一種胰島素敏化物及其他抗糖尿藥劑之改變性釋放。

另一觀點言，本發明提供一改變性釋放醫藥組成物適合治療哺乳動物中，例如人類之糖尿病，特別是第2型糖尿病及伴隨著糖尿病之狀況，其組成物包括：胰島素敏化物，例如化合物(I)及另外的抗糖尿藥劑，例如， α 糖甙酶抑制劑，雙胍或胰島素促泌素及其製藥上可接受之載體，其中載體係安排為提供至少一種胰島素敏化物及其他抗糖尿藥劑之改變性釋放。

胰島素敏化物及其他抗糖尿藥劑二者之釋放係經適當地改變。

然而，可期待只有胰島素敏化物之釋放係經改變的。亦可期待只有其他抗糖尿藥劑之釋放係經改變的。其餘的活性劑當然係為非改變性釋放。

適當的改變性釋放為延遲性，脈動性或持續性釋放。

在一方面，改變性釋放係為延遲性釋放。

延遲性釋放係藉著使用抗胃酸配方，例如，腸配方，例如，以抗胃酸聚合物包覆錠劑，例如優大吉(Eudragit) L100-55而習用地獲得。其他抗胃酸聚合物包括丙烯酸甲酯，纖維素醋酸酯酞酸酯，聚乙基醋酸酯酞酸酯，羥基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

丙基甲基纖維素聚酞酸酯，特別是阿瓜特利

(Aquateric)，舒特利(Sureteric)及HPMCP-HP-55S。

包覆腸衣的錠劑可為單層錠劑，其活性劑係於壓縮成錠劑形式前先摻合或為多層錠劑，例如，二-或三-層錠劑，其中，各活性劑係存在於壓縮錠劑形式內之不連續層中。該不連續錠劑層可依所需提供各活性劑之改變性或非改變性釋放而安排。

在進一步之觀點中，改變性釋放係為一持續性釋放，例如，可在至多 26 小時之期間內，典型地在 4 至 24 小時範圍內提供活性劑之有效性釋放。

持續性釋放係藉著使用持續性釋放基質，通常係以錠劑形式，例如，崩解性，非崩解性及侵蝕性基質典型地提供。

持續性釋放係藉著使用非崩解性基質錠劑配方，例如，將優大吉 RS 併入錠劑中而適當地獲得。或者非崩解性基質錠劑配方係藉著將丙烯酸甲酯，纖維素醋酸酯，羥基丙基甲基纖維素酞酸酯，特別是優大吉 L 及 RL，卡波普(Carbopol)971P，HPMCP-HP-55S 併入錠劑中而提供。

持續性釋放係藉著用崩解性基質錠劑配方，例如，將丙烯酸甲酯，甲基纖維素，特別是優大吉 L，甲基纖維素(Methocel)K4M 併至錠劑中進一步獲得。

持續性釋放亦可藉著半滲透膜包覆的錠劑，例如，將丙烯酸甲酯，乙基纖維素，纖維素醋酸酯，特別是優大吉 RS，舒利司(Surelease)應用至錠劑中而達成。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(5)

持續性釋放亦可藉著多層錠劑，其各活性劑係與其他層一起配製或作為分離層，例如，作為基質錠劑，於一或二種活性劑之持續性釋放上提供進一步控制。

還有在進一步之觀點中，改變性釋放係為一脈動性釋放，例如，每24小時可提供至多4，例如2小時活性劑之脈動。

脈動性釋放之一種形式為活性劑之非改變性釋放與延遲性釋放的組合型。

適當的改變性釋放包括控制性釋放。本發明之組成物亦可想像為脈動性，延遲性及/或持續性釋放的組合型用於活性劑上，因此能使例如，試藥在不同時間釋放。例如，組成物中含胰島素敏化物及雙胍，例如，二甲雙胍，可安排組成物釋放二甲雙胍過夜。

適當的 α 糖甙酶抑制劑為阿卡波糖(Acarbose)。

其他適當的 α 糖甙酶抑制劑為愛密利特(emiglitate)及米利醇(miglitol)。進一步適當的 α 糖甙酶抑制劑為弗利糖(voglibose)。

適當的雙胍類包括二甲雙胍，丁雙胍或苯乙雙胍，特別是二甲雙胍。

適當的胰島素促泌素包括磺醯尿素類。

適當的磺醯尿素類包括優降糖，吡磺環己脲，甲磺吡脲，米派脲(glimepiride)，甲苯磺吡脲(tolazamide)及甲苯磺丁脲。另一磺醯尿素類包括乙醯苯磺醯環己脲素，磺胺丁脲，氯磺丙脲，甲磺冰片脲，奎酮脲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6)

(gliquidone)，森肽脲(glisentide)，索胺脲(glisolamide)，唑磺草脲，吡胺降糖(glyclopamide)及甘胺醯基醯胺(glycylamide)。亦包括磺醯尿素五肽脲(glipentide)。

進一步適當的胰島素促泌素包括雷帕里奈(repaglinide)。另外的胰島素促泌素為拿鐵里奈(nateglinide)。

較佳的噻唑烷二酮胰島素敏化物為化合物(I)。

其他適當的噻唑烷二酮胰島素敏化物包括(+)-5-[[4-[(3,4-二氫-6-羥基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯並吡喃-2-基)甲氧基]苄基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(或特利塔唑(troglitazone))，5-[4-[(1-甲基環己基)甲氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(或西利塔唑(ciglitazone))，5-[4-[2-(5-乙基吡啶-2-基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(或皮歐利塔唑(pioglitazone))，或5-[(2-苄基-2,3-二氫乙基苯並吡喃)-5-基甲基]噻唑烷-2,4-二酮(或英利塔唑(englitazone))。

特別的噻唑烷二酮胰島素敏化物為5-[4-[2-(5-乙基吡啶-2-基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮(或皮歐利塔唑(pioglitazone))。

特別的噻唑烷二酮胰島素敏化物為(+)-5-[[4-[(3,4-二氫-6-羥基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯並吡喃-2-基)甲氧基]苄基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(或特利塔唑(troglitazone))。

五、發明說明(7)

胰島素敏化物及其他抗糖尿藥劑例如， α 糖甙酶抑制劑，雙胍或胰島素促泌素適當的劑量，宜為單位劑量，包括已知容許劑量用於如所述之此等化合物或參考教科書，例如，英國及美國藥典，雷明頓(Remington)之製藥科學(馬克出版公司)，馬汀達(Martindale)之附加藥典(倫敦，製藥出版社)(例如參閱第31版341頁及其中所引用的頁數)或上面提及之專刊中所提者。

於任何考慮給定組合物中各特別活性劑的劑量可依所需在已知需要用於該化合物可接受劑量之用量範圍內變化。各活性劑劑量亦可依考慮有利效應需要將文中提及之試劑合併而調整。

在一特別的觀點中，組合物包含2至12毫克化合物(I)。

適當的組合物包含2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 或 12 毫克化合物(I)。

特別的組合物包含2至4，4至8或8至12毫克化合物(I)。

特別的組合物包含2至4毫克化合物(I)。

特別的組合物包含4至8毫克化合物(I)。

特別的組合物包含8至12毫克化合物(I)。

以包含2毫克化合物(I)之組合物為較佳。

以包含4毫克化合物(I)之組合物為較佳。

以包含8毫克化合物(I)之組合物為較佳。

其他胰島素敏化物之適當單位用量包括自100至800

五、發明說明(8)

毫克特利塔唑(troglitazone)例如 200, 400, 600 或 800 毫克或自 5 至 50 毫克, 包括 10 至 40 毫克皮歐利塔唑(pioglitazone), 例如, 20, 30 或 40 毫克且亦包括 15, 30 及 45 毫克皮歐利塔唑(pioglitazone)。

如上所示另外的抗糖尿藥劑之單位劑量包括 α 糖甙酶抑制劑, 雙胍及胰島素促泌素包括彼等於本文中提及之參考教科書中所發現者且包括如下陳述之劑量。

對 α 糖甙酶抑制劑言, 阿卡波糖(Acarbose)之適當量係在自 25 至 600 毫克之範圍內, 包括 50 至 600 毫克, 例如, 100 毫克或 200 毫克。

對雙胍言, 二甲雙胍之適當量係在 100 至 3000 毫克間, 例如, 250, 500 毫克, 850 毫克或 1000 毫克。

對胰島素促泌素言, 優降糖之適當量係在自 2.5 至 20 毫克之範圍內, 例如 10 毫克或 20 毫克; 甲磺吡脲之適當量係在自 40 至 320 毫克之範圍內; 甲苯磺吡脲之適當量係在自 100 至 1000 毫克之範圍內; 甲苯磺丁脲之適當量係在自 1000 至 3000 毫克之範圍內; 氯磺丙脲之適當量係在自 100 至 500 毫克之範圍內; 且奎酮脲(gliquidone)之適當量係在自 15 至 180 毫克之範圍內。並且米派脲(glimepiride)之適當量為 1 至 6 毫克及五肽脲(glipentide)之適當量為 2.5 至 20 毫克。

雷帕里奈(repaglinide)之適當量係在自 0.5 毫克至 20 毫克之範圍內, 例如 16 毫克。並且拿鐵里奈(nateglinide)之適當量為 90 至 360 毫克, 例如 270 毫

五、發明說明(9)

克。

本文中所提之化合物類，特別是噻唑烷二酮，例如，化合物(I)，可以數種互變異構物形式之一存在，其個別互變異構物形式或其混合物皆涵蓋於本發明中。本文中所提之化合物類可包含一或多個具偏光力之碳原子且因此可以二或多種立體異構之形式存在，其為個別異構物形式或為異構體之混合物包括外消旋物，皆涵蓋於本發明中。

應了解的是胰島素敏化物，例如化合物(I)及其他抗糖尿藥劑係以製藥上可接受的形式，包括製藥上可接受的衍生物，例如，其製藥上可接受的鹽類，酯類及溶劑化物，適當的用於所選擇相關製藥的活性劑。在某些情況中，文中抗糖尿藥劑所用之名稱可與相關活性劑特別製藥上的形式有關：應了解的是活性劑本身其製藥上可接受的形式皆涵蓋於本發明中。

胰島素敏化物及其他抗糖尿藥劑適當之製藥上可接受的形式係依所用之特別試劑而定，且包括所選用特別試劑之已知製藥上可接受的形式。此等衍生物係已發現或於標準參考教科書，例如，英國及美國藥典，雷明頓之製藥科學(馬克出版公司)，馬汀達之附加藥典(倫敦，製藥出版社)(例如參閱第31版341頁及其中所引用的頁數)及上述專刊中所提及者。例如，二甲雙胍之特別形式為二甲雙胍氯化物，雷帕里奈(repaglinide)之特別形式為苯甲酸鹽形式且甲苯磺丁尿素之特別形式為鈉鹽形式。

化合物(I)其適當之製藥上可接受的型式包括彼等於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

EP0306228 及 W094/05659 中所述者，特別是其製藥上可接受的鹽類或溶劑化物形式。較佳之化合物(I)製藥上可接受的鹽形式為順式丁烯二酸鹽。化合物(I)其較佳之製藥上可接受的溶劑化物形式為水合物。皮歐利塔唑(pioglitazone)之較佳形式為氫氯化物鹽。

選擇的胰島素敏化物或 α 糖甙酶抑制劑抗血糖過高試劑係根據已知的方法製備，此等方法係已發現或係於標準參考教科書，例如，英國及美國藥典，雷明頓之製藥科學(馬克出版公司)，馬汀達之附加藥典(倫敦，製藥出版社)(例如參閱第31版341頁及其中所引用的頁數)或如上述專刊中所提及者。

化合物(I)或其製藥上可接受之鹽，或其製藥上可接受之溶劑化物可用已知的方法製備，例如，彼等揭示於EP0306228 及 W094/05659 中者。EP0306228 及 W094/05659 之揭示內容係併入本文作為參考。

本文中所用之“伴隨著糖尿病之狀況”一詞包括彼等伴隨著前-糖尿病狀態之狀況，伴隨著糖尿病本身之狀況及伴隨著糖尿病之併發症。

本文中所用之“伴隨著前-糖尿病狀態之狀況”一詞包括例如胰島素抵抗力，包括遺傳性胰島素抵抗力，葡萄糖耐力減弱及血胰島素過高症之狀況。

“伴隨著糖尿病本身之狀況”一詞包括血糖過高症，胰島素抵抗力，包括後天性胰島素抵抗力及肥胖病。進一步伴隨著糖尿病本身之狀況包括高血壓及心血管疾病，特

五、發明說明(11)

別是動脈硬化及伴隨著胰島素抵抗力之狀況。伴隨著胰島素抵抗力之狀況包括多囊卵巢徵候群及類固醇誘發的胰島素抵抗力及妊娠糖尿病。

“伴隨著糖尿病之併發症”包括腎臟病，特別是伴隨著第2型糖尿病，神經病變及視網膜病之腎臟病。

伴隨著第2型糖尿病之腎臟病包括神經病變，腎絲球腎炎，腎小球硬化，腎變病徵候群，高血壓性腎硬化及末期腎臟病。

本文中所用“製藥上可接受的”一詞包括用於人類及獸醫上者：例如“製藥上可接受的”一詞包括獸醫上可接受的化合物。

為避免重複，除非特別說明，本文中所作之參考數量包括活性化合物，例如，化合物(I)製藥上可接受形式之毫克量，所指的係就活性化合物本身而論的量：例如，2毫克順式丁烯二酸鹽形式之化合物(I)係為提供2毫克化合物(I)之順式丁烯二酸鹽的量。

糖尿病宜為第2型糖尿病。

血糖過多控制之特性係可用習用的方法，例如藉著測量典型使用之血糖過多控制指數，例如，抗血漿葡萄糖性或糖化血紅素(Hb A1c)。此等指數係用標準方法，例如，彼等敘述於：Tuescher A, Richterich, P., Schweiz. med. Wschr. 101(1971), 345 及 390 及 Frank P., “以尿糖的血紅肌測量法監測糖尿病人”臨床產物 1988 中者所測定。

五、發明說明(12)

於一較佳之觀點中，用根據本發明之治療法時，各活性劑之用量標準將低於純為添加效應至血糖過多控制上所需之用量。

亦有一端倪顯示本發明之治療法將改善相關個別試劑之非改變性釋放於尖端醣化作用最終產物(AGEs)，萊普亭(leptin)及血清脂質包括總膽固醇，HDL-膽固醇，LDL-膽固醇上包括其比例上之改良，特別是在包括總膽固醇，HDL-膽固醇，LDL-膽固醇之血清脂質的改良包括其比例上的改良。

該組成物通常係適當用於口服給藥。然而，其亦適合其他給藥型式，例如，非經腸胃的給藥，舌下的或經皮的給藥。

組成物係根據所需的適當方法配製，以提供活性劑之改變性釋放，該方法係例如，彼等揭示於裘R魯賓遜主筆之持續性及控制性釋放藥物傳輸系統第七卷，由馬歇爾達克發行，標題為藥物及製藥科學，控制性藥物傳輸第2版由裘R魯賓遜及文生李，馬歇爾達克於1987年編輯及“藥物傳輸至胃腸的管道”編輯者為：J G 哈迪，S S. 大衛及C G 威爾遜，亦參考於教科書，例如，英國及美國藥典，雷明頓之製藥科學(馬克出版公司)，馬汀達之附加藥典(倫敦，製藥出版社)(例如參閱第31版341頁及其中所引用的頁數)及哈利之攝生學(里奧納德希爾圖書)中者。

組成物宜為單位劑量形式。用於口服給藥之單位劑量出現形式可為錠劑或膠囊形式且如需要可包含習用之賦形

五、發明說明(13)

劑，例如，粘合劑，填充劑，潤滑劑，助流劑，崩解劑及潤濕劑。

粘合劑之例包括金合歡膠，藻朊酸，羧基甲基纖維素鈣，羧基甲基纖維素鈉，葡萄糖結合劑，糊精，右旋糖，乙基纖維素，明膠，液態葡萄糖，瓜拉膠，羥基乙基纖維素，羥基丙基纖維素，羥基丙基甲基纖維素，矽酸鎂鋁，麥芽糖糊精，甲基纖維素，聚丙烯酸甲酯，聚乙基吡咯烷酮，預膠凝澱粉，藻酸鈉，山梨糖醇，澱粉，糖漿，西黃蓍膠。

填充劑之例包括碳酸鈣，磷酸鈣，硫酸鈣，羧基甲基纖維素鈣，羧基甲基纖維素鈉，可壓縮糖，糖果的糖，葡萄糖結合劑，糊精，右旋糖，磷酸氫鈣二水合物，磷酸氫鈣，果糖，棕櫚醯硬脂酸甘油酯，甘胺酸，經氫化之植物油-第1型，高嶺土，乳糖，玉米澱粉，碳酸鎂，氧化鎂，麥芽糖糊精，甘露醇，微晶纖維素，聚丙烯酸甲酯，氯化鉀，粉末纖維素，預膠凝澱粉，氯化鈉，山梨糖醇，澱粉，蔗糖，糖球，滑石，磷酸鈣，木糖醇。

潤滑劑之例包括硬脂酸鈣，單硬脂酸甘油酯，棕櫚醯硬脂酸甘油酯，硬脂酸鎂，微晶纖維素，苯甲酸鈉，氯化鈉，月桂基硫酸鈉，硬脂酸，硬脂醯丁烯二酸鈉，滑石，硬脂酸鋅。

助流劑之例包括膠體二氧化矽，粉末纖維素，三矽酸鎂，二氧化矽，滑石。

崩解劑之例包括藻朊酸，羧基甲基纖維素鈣，羧基甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(14)

基纖維素鈉，膠體二氧化矽，克斯卡美鈉
(croscarmellose sodium)，克斯波維酮
(crospovidone)，瓜拉膠，矽酸鎂鋁，微晶纖維素，甲基
纖維素，聚乙烷基吡咯烷酮，波拉克淋鉀(polacrillin
potassium)，預膠凝澱粉，藻朊鈉，月桂基硫酸鈉，澱粉
乙醇鹽鈉。

製藥上可接受的潤濕劑之例為月桂基硫酸鈉。

固態口服組成物可依需要藉習用之摻合，填充，壓片
的方法製備。可用重覆的摻合操作使活性劑分配遍及彼等
使用大量填充劑之組成物中。此等操作當然係習用地於技
藝中。錠劑可根據熟知於正常製藥作業中的方法包覆。

如有需要，組成物可為內附書寫或印製的使用說明書
之包裝形式。

本發明之組成物在上述用量範圍內沒有不利之毒性效
應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(15)

含胰島素敏化物及雙胍之例實例 1，延遲性釋放組成物

延遲性釋放係藉著將含 4 毫克或 8 毫克化合物(I)作為純游離鹼(pfb)及宜為 500 或 1000 或 1500 毫克具有優大吉 L100-55 之二甲雙胍 HCl，抗胃酸聚合物的單或雙層錠劑包覆而形成。

腸衣包覆包括：

	重量/重量%
優大吉(Eudragit)L30 D-55(30%水分散體)	76.8
檸檬酸三乙酯	7.7
滑石 Alphafil 500	15.5

實例 2，使用半滲透膜之持續性釋放

半滲透膜包括：

	重量/重量%
優大吉(Eudragit)RS30D(30%水分散體)	90
檸檬酸三乙酯	1
滑石	9

該薄膜係應用至一含 4 毫克或 8 毫克化合物(I)及宜為 500 或 1000 或 1500 毫克二甲雙胍 HCl 之單或雙層錠劑。

實例 3，使用非崩解基質錠劑之持續性釋放

基質錠劑係將下列混合物壓片而形成：

(a) 單層錠劑

	毫克/錠
化合物(I)	4 (pfb)

A7

B7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(16)

二甲雙胍 HCl	500
優大吉(Eudragit) L 100-55	150
乳糖一水合物	50
優大吉(Eudragit)RS 粉末至	1000

(b) 雙層錠劑提供化合物 I 之持續性釋放及二甲雙胍 HCl 之立即(即非改變性)釋放。

A 層	毫克/錠
化合物(I)	4 (pfb)
優大吉(Eudragit)L 100-55	150
乳糖一水合物	50
優大吉(Eudragit)RS 粉末至	500

B 層	毫克/錠
二甲雙胍 HCl	500
聚乙基吡咯烷酮	15
硬脂酸鎂至	520

實例 4，使用混合的優大吉(Eudragit)基質錠劑之持續性釋放

基質錠劑係將下列混合物壓片而形成：

(a) 單層錠劑

	毫克/錠
化合物(I)	4 (pfb)
二甲雙胍 HCl	500
優大吉(Eudragit) L 100-55	74
優大吉(Eudragit) RS 粉末	18.5

五、發明說明(17)

膠體二氧化矽	2.6
硬脂酸鎂	3.25
乳糖一水合物至	650

(b) 三層錠劑：

<u>A 層</u>	毫克/錠
化合物(I)	4 (pfb)
優大吉(Eudragit)L 100-55	74
優大吉(Eudragit)RS 粉末	18.5
膠體二氧化矽	0.6
硬脂酸鎂	1.5
乳糖一水合物至	150

<u>B 層</u>	毫克/錠
二甲雙胍 HCl	250
優大吉(Eudragit)L 100-55	74
優大吉(Eudragit)RS 粉末至	345

<u>C 層</u>	毫克/錠
二甲雙胍 HCl	250
聚乙基吡咯烷酮	7.5
硬脂酸鎂至	260

實例 5，使用崩解性基質錠劑之持續性釋放

基質錠劑係將下列混合物作為單層錠劑壓片而形成：

	毫克/錠
化合物(I)	4 (pfb)
二甲雙胍 HCl	500

五、發明說明(18)

優大吉(Eudragit)L 100-55	74
甲基纖維素 K4M	18.5
膠體二氧化矽	2.6
硬脂酸鎂	3.25
乳糖一水合物至	650

實例 6，使用混合的卡波普(Carbopol)基質錠劑之持續性釋放

基質錠劑係將下列混合物作為單或雙層錠劑壓片而形成：

	毫克/錠
化合物(I)	4 (pfb)
二甲雙胍 HCl	500
無水磷酸氫鈣	35.7
卡波普(Carbopol) 971P	22.5
卡波普(Carbopol) 974P	7.5
滑石	0.75
乳糖一水合物至	650

實例 7，延遲性釋放組成物

含多重小丸核心之膠囊係用下列混合物所形成：

	毫克/膠囊
化合物(I)	4 (pfb)
二甲雙胍 HCl	500
微晶纖維素至	650

延遲性釋放可藉著將小丸核心與優大吉(Eudragit) L100-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(19)

55，如實例 1 中之抗胃酸聚合物包覆而形成。

含胰島素敏化物及胰島素促泌素之例

實例 1，延遲性釋放組成物

延遲性釋放係藉著將含 4 毫克或 8 毫克化合物(I)作為純游離鹼(pfb)及 2.5，10 或 20 毫克具有優大吉 L100-55 之優降糖，抗胃酸聚合物之單或雙層錠劑包覆而形成。

腸衣包覆包括：

	重量/重量%
優大吉(Eudragit)L30 D-55(30%水分散體)	76.8
檸檬酸三乙酯	7.7
滑石 Alphafil 500	15.5

實例 2，使用基質錠劑(單層)之持續性釋放

基質錠劑係將下列混合物作為單層錠劑壓片而形成：

	毫克/錠
化合物(I)	8 (pfb)
優降糖	10
優大吉(Eudragit)L 100-55	150
乳糖一水合物	50
優大吉(Eudragit) RS 粉末至	500

實例 3，使用基質錠劑(雙層)之持續性釋放及非改變性釋放

基質錠劑係將下列混合物壓片作為雙層錠劑而形成以提供化合物(I)之持續性釋放及優降糖之立即(即非改變性)釋放：

A 層

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(20)

	毫克/錠
化合物(I)	8 (pfb)
優大吉(Eudragit)L 100-55	150
乳糖一水合物	50
優大吉(Eudragit)RS 粉末至	500

<u>B 層</u>	毫克/錠
優降糖	10
聚乙基吡咯烷酮	12.5
澱粉乙醇鹽鈉	10
乳糖一水合物至	250

實例 4，使用半滲透膜之持續性釋放

半滲透膜包括：

	重量/重量%
優大吉(Eudragit)RS30D(30%水分散體)	90
檸檬酸三乙酯	1
滑石	9

該薄膜係應用至各含 4 毫克或 8 毫克化合物(I)(pfb)及 2.5，10(較佳)或 20 毫克優降糖之單或多層錠劑上。

實例 5，使用混合的優大吉(Eudragit)基質錠劑之持續性釋放

基質錠劑係將下列混合物壓片而形成：

(a) 單層錠劑

	毫克/錠
化合物(I)	8 (pfb)

五、發明說明(21)

優降糖	10
優大吉(Eudragit)L 100-55	74
優大吉(Eudragit)RS 粉末	18.5
膠體二氧化矽	0.6
硬脂酸鎂	1.5
乳糖一水合物至	150

(b) 雙層錠劑：

<u>A 層</u>	毫克/錠
化合物(I)	8 (pfb)
優大吉(Eudragit)L 100-55	74
優大吉(Eudragit)RS 粉末	18.5
膠體二氧化矽	0.6
硬脂酸鎂	1.5
乳糖一水合物至	150

<u>B 層</u>	毫克/錠
優降糖	10
優大吉(Eudragit)L 100-55	74
優大吉(Eudragit)RS 粉末	18.5
膠體二氧化矽	0.6
硬脂酸鎂	1.5
乳糖一水合物至	150

實例 6，使用混合的卡波普(Carbopol)基質錠劑之持續性釋放

基質錠劑係將下列混合物作為單或雙層錠劑壓片而形

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(22)

成：

	毫克/錠
化合物(I)	8 (pfb)
優降糖	10
無水磷酸氫鈣	35.7
卡波普(Carbopol)971P	22.5
卡波普(Carbopol)974P	7.5
滑石	0.75
乳糖一水合物至	150

實例 7，延遲性釋放組成物

含多重小丸核心之膠囊係用下列混合物所形成：

	毫克/膠囊
化合物(I)	8 (pfb)
優降糖	10
微晶纖維素	133.5
乳糖一水合物至	267

延遲性釋放可藉著將小丸核心與優大吉 L100-55，如實例 1 中之抗胃酸聚合物包覆而形成。

含胰島素敏化物及 α 糖甙酶抑制劑之例實例 1，延遲性釋放組成物

延遲性釋放係藉著將含 4 毫克或 8 毫克化合物(I)作為純游離鹼(pfb)及 100 毫克具有優大吉 L100-55 之阿卡波糖(Acarbose)，抗胃酸聚合物的單或雙層錠劑包覆而形

五、發明說明(23)

成。

腸衣包覆包括：

	重量/重量%
優大吉(Eudragit)L30 D-55(30%水分散體)	76.8
檸檬酸三乙酯	7.7
滑石 Alphafil 500	15.5

實例 2，使用基質錠劑之持續性釋放

基質錠劑係將下列混合物層錠劑壓片而形成：

(a) 單層錠劑：

	毫克/錠
化合物(I)	8 (pfb)
阿卡波糖(Acarbose)	100
優大吉(Eudragit) L 100-55	150
乳糖一水合物	50
優大吉(Eudragit)RS 粉末至	600

(b) 雙層錠劑提供化合物(I)之持續性釋放及阿卡波糖(Acarbose)之非改變性(即立即性)釋放：

A 層

	毫克/錠
化合物(I)	8 (pfb)
優大吉(Eudragit)L 100-55	150
乳糖一水合物	50
優大吉(Eudragit)RS 粉末至	500

B 層

毫克/錠

五、發明說明(24)

阿卡波糖(Acarbose)	100
微晶纖維素	134
澱粉	12.5
膠體二氧化矽	1.25
硬脂酸鎂至	250

實例 3，使用半滲透膜之持續性釋放

半滲透膜包括：

	重量/重量%
優大吉(Eudragit)RS30D(30%水分散體)	90
檸檬酸三乙酯	1
滑石	9

該薄膜係應用至各含 4 毫克或 8 毫克化合物(I)(pfb)及 100 毫克阿卡波糖(Acarbose)之單或多層錠劑上。

實例 4，使用混合的優大吉基質錠劑之持續性釋放

基質錠劑係將下列混合物壓片而形成如：

(a) 單層錠劑

	毫克/錠
化合物(I)	8 (pfb)
阿卡波糖(Acarbose)	100
優大吉(Eudragit)L 100-55	74
優大吉(Eudragit)RS 粉末	18.5
膠體二氧化矽	1
硬脂酸鎂	2.5
乳糖一水合物至	250

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(25)

(b) 雙層錠劑：

<u>A 層</u>	毫克/錠
化合物(I)	8 (pfb)
優大吉(Eudragit)L 100-55	74
優大吉(Eudragit)RS 粉末	18.5
膠體二氧化矽	0.6
硬脂酸鎂	1.5
乳糖一水合物至	150

<u>B 層</u>	毫克/錠
阿卡波糖(Acarbose)	100
優大吉(Eudragit)L 100-55	74
優大吉(Eudragit)RS 粉末	18.5
膠體二氧化矽	0.6
硬脂酸鎂	1.5
乳糖一水合物至	250

實例 5，使用崩解性基質錠劑之持續性釋放

基質錠劑係將下列混合物作為單或雙層錠劑壓片而形成：

	毫克/錠
化合物(I)	8 (pfb)
阿卡波糖(Acarbose)	100
優大吉(Eudragit)L 100-55	74
甲基纖維素 K4M	18.5
膠體二氧化矽	1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明(26)

硬脂酸鎂 2.5

乳糖一水合物至 250

實例 6，使用混合的卡波普(Carbopol)基質錠劑之持續性釋放

基質錠劑係將下列混合物作為單或雙層錠劑壓片而形成：

	毫克/錠
化合物(I)	8 (pfb)
阿卡波糖(Acarbose)	100
無水磷酸氫鈣	35.7
卡波普(Carbopol) 971P	22.5
卡波普(Carbopol) 974P	7.5
滑石	0.75
乳糖一水合物至	250

實例 7，延遲性釋放組成物

含多重小丸核心之膠囊係用下列混合物所形成：

	毫克/膠囊
化合物(I)	8 (pfb)
阿卡波糖(Acarbose)	100
微晶纖維素	133.5
乳糖一水合物至	267

延遲性釋放可藉著將小丸核心與優大吉 L100-55，如實例 1 中之抗胃酸聚合物包覆而形成。

四、中文發明摘要(發明之名稱:改變的釋放性醫藥組成物)

本發明係關於一醫藥組成物，其組成物包括：胰島素敏化物及另外的抗糖尿藥劑及其製藥上可接受之載體，其中組成物係安排為提供至少一種胰島素敏化物及其他抗糖尿藥劑之改變性釋放及此等組成物於醫藥上的用途。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

英文發明摘要(發明之名稱: Modified release pharmaceutical compositions)

A pharmaceutical composition, which composition comprises: an insulin sensitiser and another antidiabetic agent and a pharmaceutically acceptable carrier therefore, wherein the composition is arranged to provide a modified release of at least one of the insulin sensitiser and the other antidiabetes agent, and the use of usch composition in medicine.

申請日期	
案 號	88122853
類 別	A61K 3/35, 9/32, 9/52

(以上各欄由本局填註) 45/06

專利申請案第 88122853 號
ROC Patent Appln. No. 88122853
中文說明書修正頁-附件 04-

Amended Pages of the Chinese Specification- Ecnl. I
(民國 91 年 1 月 11 日送呈)
(Submitted on January 11, 2002)

發明
新 型

專 利 說 明 書

592694

一、發明 新 型 名稱	中 文	改變的釋放性醫藥組成物
	英 文	Modified release pharmaceutical compositions
二、發明人 創 作	姓 名	1. 凱 倫 Karen Lewis 2. 尼可拉 Nicola Jayne Lilliot 3. 唐柯林 Donald Colin Mackenzie 4. 文 瑞 Vincenzo Re
	國 籍	皆為英國籍
三、申請人	住、居所	1-4 地址皆為 英國艾塞克斯城哈洛郡第三大道新福朗特科學園區南 New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, England
	姓 名 (名稱)	英商史密斯克萊美占有限公司 SmithKline Beecham p.l.c.
	國 籍	英國
	住、居所 (事務所)	英國米德塞白福德城新水平院 New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP, England
	代 表 人 姓 名	羅大為 (David Roberts)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

專利申請案第 88122853 號
ROC Patent Appln. No. 88122853
修正後無劃線之申請專利範圍中文本-附件(一)
Amended Claims in Chinese – Encl. (I)
5 (民國 93 年 4 月 27 日 送呈)
(Submitted on April 27, 2004)

1. 一種延遲性釋放醫藥組成物，其包含：
 - 10 (a) 2毫克至12毫克之5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮，視情況為其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物形式；
 - (b) 100毫克至3000毫克之美弗明(metformin)；及
 - (c) 其醫藥上可接受之載體，
其中，組成物或載體係安排為提供5-[4-[2-(N-甲基-N-
15 (2-吡啶基)胺基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮及美弗明之至少一者之延遲性釋放。
2. 根據申請專利範圍第1項之組成物，其中5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮及美弗明二者之釋放為延遲性。
- 20 3. 根據申請專利範圍第1或2項之組成物，其中組成物係為腸錠劑配方形式。
4. 根據申請專利範圍第3項之組成物，其中腸衣包覆的錠劑為單層錠劑。
5. 根據申請專利範圍第3項之組成物，其中腸衣包覆的錠
25 劑為多層錠劑。
6. 根據申請專利範圍第3至5項中任一項之組成物，其中錠劑係以抗胃酸聚合物包覆。
7. 根據申請專利範圍第6項之組成物，其中抗胃酸聚合物

六、申請專利範圍

係選自優大吉(Eudragit) L100-55、甲基丙烯酸酯、纖維素醋酸酯酞酸酯、聚乙烯基醋酸酯酞酸酯、羥基丙基甲基纖維素酞酸酯、特別是阿瓜特利(Aquateric)，舒特利(Sureteric)及HPMCP-HP-55S之組群者。

- 5 8. 根據前述申請專利範圍中任一項之組成物，其中5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮為順丁烯二酸酯鹽。
9. 根據前述申請專利範圍中任一項之組成物，其包含250毫克、500毫克、850毫克或1000毫克之美弗明。
- 10 10. 一種製造申請專利範圍第1項之醫藥組成物之方法，該方法包含配製5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮、美弗明與醫藥上可接受之載體，藉此可使5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮與美弗明之至少一者延遲性釋放。
- 15 11. 根據申請專利範圍第1項之組成物，其用於治療糖尿病。