



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201416095 A

(43) 公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 01 日

(21) 申請案號：102135966

(22) 申請日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 04 日

(51) Int. Cl. : *A61K9/20 (2006.01)*

A61K31/155 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

(30) 優先權：2012/10/08 南韓

10-2012-0111404

(71) 申請人：L G 生命科學股份有限公司 (南韓) LG LIFE SCIENCES LTD. (KR)

南韓

(72) 發明人：金根泰 KIM, GEUN TAE (KR)；尹惠溢 YUN, DUCK IL (KR)；朴基淑 PARK, KI SOOK (KR)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：2 共 15 頁

(54) 名稱

包含格米列汀與美氟明的組合藥物及其製備方法

COMBINATION DRUG COMPRISING GEMIGLIPTIN AND METFORMIN, AND METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF

(57) 摘要

本發明係有關包含格米列汀與美氟明作為活性成分的組合藥物及其製備方法。根據本發明，由包含美氟明之第一層與包含格米列汀之第二層組成之該醫藥組成物，於糖尿病及其複合性疾病之預防及治療上具優異功效，且亦降低各成分之副作用。此外，本組成物包含呈分離形式之格米列汀與美氟明，俾使維持此二成分之固有溶離率及增進病患順從性。



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201416095 A

(43) 公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 01 日

(21) 申請案號：102135966

(22) 申請日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 04 日

(51) Int. Cl. : *A61K9/20 (2006.01)*

A61K31/155 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

(30) 優先權：2012/10/08 南韓

10-2012-0111404

(71) 申請人：L G 生命科學股份有限公司 (南韓) LG LIFE SCIENCES LTD. (KR)

南韓

(72) 發明人：金根泰 KIM, GEUN TAE (KR)；尹惠溢 YUN, DUCK IL (KR)；朴基淑 PARK, KI SOOK (KR)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：2 共 15 頁

(54) 名稱

包含格米列汀與美氟明的組合藥物及其製備方法

COMBINATION DRUG COMPRISING GEMIGLIPTIN AND METFORMIN, AND METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF

(57) 摘要

本發明係有關包含格米列汀與美氟明作為活性成分的組合藥物及其製備方法。根據本發明，由包含美氟明之第一層與包含格米列汀之第二層組成之該醫藥組成物，於糖尿病及其複合性疾病之預防及治療上具優異功效，且亦降低各成分之副作用。此外，本組成物包含呈分離形式之格米列汀與美氟明，俾使維持此二成分之固有溶離率及增進病患順從性。

發明摘要

※ 申請案號：102135966

※ 申請日：

102.12.4

※IPC 分類：A61K 9/20 (2006.01)
A61K31/55 (2006.01)
A61K31/519 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

包含格米列汀與美氟明的組合藥物及其製備方法

COMBINATION DRUG COMPRISING GEMIGLIPTIN AND
METFORMIN, AND METHOD FOR THE PREPARATION
THEREOF

【中文】

本發明係有關包含格米列汀與美氟明作為活性成分的組合藥物及其製備方法。根據本發明，由包含美氟明之第一層與包含格米列汀之第二層組成之該醫藥組成物，於糖尿病及其複合性疾病之預防及治療上具優異功效，且亦降低各成分之副作用。此外，本組成物包含呈分離形式之格米列汀與美氟明，俾使維持此二成分之固有溶離率及增進病患順從性。

【英文】

The present invention relates to a combination drug comprising gemigliptin and metformin as active components and a method for the preparation thereof. The pharmaceutical composition consisting of a first layer comprising metformin and a second layer comprising gemigliptin according to the present invention has a superior effect on the prevention and treatment of diabetes and their complex diseases, and reduces the adverse effects of each component. In addition, the present composition comprises gemigliptin and metformin in a separated form so as to maintain the inherent dissolution rates of both components and improve patient compliance.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

由於本案的圖為試驗數據，並非本案的代表圖。
故本案無指定代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

本案無化學式

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

包含格米列汀與美氟明的組合藥物及其製備方法

COMBINATION DRUG COMPRISING GEMIGLIPTIN AND
METFORMIN, AND METHOD FOR THE PREPARATION
THEREOF

【技術領域】

【0001】本發明係有關包含格米列汀(gemigliptin)與美氟明(metformin)作為活性成分的組合藥物及其製備方法。

【先前技術】

【0002】糖尿病分成兩種類型，亦即，胰島素依賴性第 1 型糖尿病及非胰島素依賴性(胰島素抗性)第 2 型糖尿病，後者佔糖尿病患之 90%以上。

【0003】第 2 型糖尿病乃衍生自涉及胰島素抗性與胰島素分泌失調之雙重內分泌作用之複雜病理生理機能之慢性進行性疾病。第 2 型糖尿病之治療習知係始於飲食及運動，然後走向使用口服抗糖尿病藥物之單獨藥物療法。雖然若干病患於初期階段血糖量可利用習知之單獨藥物療法控制，惟大多數病患於診斷後數年，因為血糖量已不能單獨利用藥物療法控制，而需要組合療法。然而，由於第 2 型糖尿病係進行性疾病，對習知組合療法顯現良好初步反應之大多數病患都會在長期維持穩定血糖量上遭遇困難，因而需要增加給藥量或額外治療。雖然目前使用之組合療法具有增強血糖控制之可能性，惟仍有其本身之局限性及副作用，

例如低血糖症、增重等。再者，二種或多種口服抗糖尿病劑之組合會引起許多病患不適，並可能導致病患不願遵循藥物療法因而治療失敗。

【0004】格米列汀乃新開發之 DPP-IV 抑制劑，活化腸促胰島素(incretin)以顯現穩定之血糖量下降。再者，格米列汀不具習知口服抗糖尿病劑例如低血糖症及增重等缺點，顯現低風險之心血管障礙，因此，已超越磺醯脲類化合物。

【0005】鑑於上述，為增強治療功效、減輕副作用及增進病患順從性，本發明人等已對二或多種具不同作用機制之抗糖尿病劑之組合進行精深研究。如此努力之結果，本發明人等發現利用格米列汀與美氟明之組合可達到此等目的，因而完成本發明。

【發明內容】

(欲解決之問題)

【0006】本發明之目的在於提供用於預防及治療糖尿病之醫藥組成物，其包含具不同作用機制之抗糖尿病劑作為活性成分。

【0007】本發明之另一目的在於提供用於預防及治療糖尿病的醫藥組成物之製備方法，該醫藥組成物包含具不同作用機制之抗糖尿病劑作為活性成分。

(技術方案)

【0008】因此，本發明提供一種由包含美氟明之第一層與包含格米列汀之第二層組成之醫藥組成物。

【0009】於根據本發明之醫藥組成物中，包含美氟明之第一層可以包含格米列汀之第二層加以包覆。

【0010】本發明之另一目的係利用製備包含格米列汀與美氟

明的組合藥物之方法而達成，該方法包括下述步驟：

- (a)使格米列汀與醫藥上可接受之賦形劑混合；
- (b)使美氟明與醫藥上可接受之賦形劑混合並將該混合物粒化；及
- (c)使步驟(a)製備之混合物與步驟(b)製備之顆粒混合。

【0011】於根據本發明之方法中，步驟(c)之進行較佳為將包含格米列汀之混合物與包含美氟明之顆粒壓製成爲雙層錠劑。替代地，步驟(c)可利用以包含格米列汀之混合物對包含美氟明之顆粒所製得之錠劑進行包覆而達成。

【0012】根據本發明，由於組合 DPP-IV 抑制劑格米列汀與具不同作用機制之抗糖尿病劑美氟明，因此經由藥物加乘作用而增強治療功效，減輕副作用，及增進病患順從性。

【0013】再者，爲了克服由其組合引起之問題，及達到與分離藥物相同之溶離作用，本發明乃提供包含呈分離形式之格米列汀與美氟明之組合藥物。

【0014】因此，本發明之第一態樣乃有關由包含美氟明之第一層與包含格米列汀之第二層組成之雙層醫藥組成物。

【0015】本發明之另一態樣係有關其中以包含格米列汀之第二層包覆包含美氟明之第一層之醫藥組成物。

【0016】根據本發明，爲了製備包含呈分離形式之格米列汀與美氟明之組合藥物，係製備格米列汀成爲與賦形劑之混合物，將美氟明粒化，然後將二者混合即可製備格米列汀與美氟明之組合藥物。

【0017】具體而言，根據本發明用於製備組合藥物之方法包

括下述步驟：

- (a)使格米列汀與醫藥上可接受之賦形劑混合；
- (b)溼式粒化美氟明與醫藥上可接受賦形劑之混合物，乾燥該等顆粒；及
- (c)使步驟(a)製備之包含格米列汀之混合物與步驟(b)製備之包含美氟明之顆粒混合。

【0018】於根據本發明方法之一具體實例中，係分別製備包含格米列汀之混合物及包含美氟明之顆粒，然後將其壓製成爲由格米列汀層與美氟明層組成之雙層錠劑。該組合藥物顯現快釋格米列汀及緩釋美氟明之溶離模式，該等溶離模式不會相互影響。

【0019】於本發明之另一具體實例中，係以格米列汀層包覆包含美氟明之錠劑。該包覆之組合藥物可利用壓製美氟明顆粒成錠劑後，進一步以包覆基劑與格米列汀之混合物予以包覆而製備。

【0020】本發明之醫藥組成物可包含醫藥上可接受之載劑或添加劑。於本發明之一具體實例中，醫藥組成物可包含醫藥上可接受之賦形劑、崩散劑、黏合劑、潤滑劑等。賦形劑可包括，惟不限於，微晶型纖維素。崩散劑可包括，惟不限於，交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮(crospovidone)、甘醇酸澱粉鈉等。黏合劑可包括，惟不限於，聚乙烯吡咯烷酮、共聚維酮(copovidone)等。潤滑劑可包括，惟不限於，膠態二氧化矽、水合二氧化矽、硬脂酸鎂、硬脂反丁烯二酸鈉(Pruv[®])、山嵛酸甘油酯(Compritol 888[®])、硬脂酸鈣、硬脂酸、滑石等。

【0021】於本發明之另一具體實例中，包含格米列汀之第二層可不包含黏合劑。

【0022】此外，本發明之醫藥組成物可為膜衣劑。膜衣層中可用之製劑可包括習知者，例如羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、共聚維酮、Opadry[®]系列、Eudragit[®]系列，惟不受此限。

【0023】於根據本發明之組合藥物中，作為活性成分之格米列汀可呈格米列汀酒石酸鹽·1.5 水合物之形式，其用量以格米列汀層總重計，為 10 至 80 重量%，較佳為 10 至 70 重量%。為另一活性成分之美氟明可呈美氟明鹽酸鹽之形式，其用量以美氟明層總重計，為 40 至 80 重量%，較佳為 50 至 70 重量%。

【0024】於本發明中，格米列汀層可包含 20 至 90 重量%之醫藥上可接受之添加劑，美氟明層可包含 20 至 60 重量%之醫藥上可接受之添加劑；此比例適用於包括分離顆粒在內之本發明所有調配劑。若調配劑之比例偏離上述範圍時，可能產生太大之錠劑，從而降低給藥方便性。為了方便給藥，以美氟明層計，格米列汀層較佳可為 40 重量%或更少，更佳為 30 重量%或更少，最佳為 20 重量%或更少。

【0025】於本發明中，美氟明層顯現緩釋之溶離模式，可使用用於溶離模式之各種醫藥上可接受之成分。最佳為，使用預糊化澱粉建構供此目的之緩釋基質。以美氟明鹽酸鹽重量計，緩釋基質成分之含量為 40 至 80 重量%，更佳為 50 至 70 重量%，最佳為 55 至 65 重量%。

【0026】就根據本發明之醫藥組成物而言，可使用各種醫藥上可接受之格米列汀鹽，其中以格米列汀酒石酸鹽·1.5 水合物為最佳形式。格米列汀酒石酸鹽·1.5 水合物之結構與製備方法揭示於 KR Patent No. 0776623，其揭示內容併入本文以資參考。此外，

就根據本發明之醫藥組成物而言，可使用各種醫藥上可接受之美氟明鹽，其中以美氟明鹽酸鹽為最佳形式。

(發明之功效)

【0027】 根據本發明之包含格米列汀與美氟明之醫藥組成物，於糖尿病及其複合性疾病之預防及治療上具優異功效，且由於具不同作用機制的兩種成分之加乘組合而可降低各成分之副作用。此外，本發明提供包含呈分離形式之格米列汀與美氟明之組合藥物，因而可克服因組合而引起之問題，及相較於單一成分藥物，可達成二成分之相同溶離率。

【圖式簡單說明】

【0028】

第 1 圖顯示與比較例 1 之單一成分藥物相較，用於實施例 1 與 2 組合藥物之格米列汀溶離試驗結果之圖形。

第 2 圖顯示與比較例 1 之單一成分藥物相較，用於實施例 1 與 2 組合藥物之美氟明溶離試驗結果之圖形。

【實施方式】

【0029】 茲經由下文實施例更詳細地說明本發明；然而，該等實施例僅力求說明本發明，其隸屬範圍不受此限。

實施例 1 與 2：包含格米列汀與美氟明之雙層錠劑之製備

【0030】 下述實施例中製備快釋格米列汀不會影響緩釋美氟明之格米列汀與美氟明之組合藥物。

【0031】 [表 1]

成分	實施例 1	實施例 2
美氟明層		
美氟明鹽酸鹽	500.0 mg	500.0 mg
聚乙烯吡咯烷酮	40.0 mg	40.0 mg
微晶型纖維素	50.0 mg	50.0 mg
預糊化澱粉	300.0 mg	300.0 mg
卡波姆(Carbomer)	90.0 mg	90.0 mg
硬脂酸鎂	20.0 mg	20.0 mg
小計	1000.0 mg	1000.0 mg
格米列汀層		
格米列汀酒石酸鹽·1.5 水合物	68.9 mg	34.45 mg
微晶型纖維素	121.1 mg	155.55 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0 mg	6.0 mg
硬脂反丁烯二酸鈉	4.0 mg	4.0 mg
小計	200.0 mg	200.0 mg
總計	1200.0 mg	1200.0 mg

【0032】 使用聚乙烯吡咯烷酮作為黏合劑，將美氟明鹽酸鹽、微晶型纖維素與預糊化澱粉之混合物粒化，將製得之顆粒乾燥，並與卡波姆及硬脂酸鎂混合，以製備美氟明層物料。製備包括格米列汀酒石酸鹽·1.5 水合物所有成分之簡單混合物作為格米列汀層物料用。將美氟明層物料與格米列汀層物料二者壓製成雙層錠劑，使用二代歐巴代(Opadry II)將該等錠劑製成膜衣劑。

比較例 1：格米列汀單一成分藥物與美氟明單一成分藥物

【0033】 使用 LG Life Sciences Ltd 製造之格米列汀 50 mg 錠劑作為單一成分格米列汀藥物，及使用市售可得之 Glucophage XR 500 mg 錠劑作為單一成分美氟明藥物。

試驗例 1：根據實施例及比較例製劑之格米列汀與美氟明之溶離試驗

【0034】針對實施例 1 與 2 之雙層錠劑及比較例 1 之單一成分藥物，於下述條件下進行溶離試驗及比較。

[溶離條件]

溶洗液：pH 1.2 (900 mL)

儀器：USP Basket Method，100 rpm

溫度：37°C

[結果]

【0035】第 1 及 2 圖顯示，相較於比較例 1 之單一成分藥物，實施例 1 與 2 之組合藥物之格米列汀與美氟明溶離試驗結果之圖形。

【0036】由第 1 及 2 圖證實，相較於比較例 1 之單一成分藥物，實施例 1 與 2 製備之包含格米列汀與美氟明之經包覆之雙層錠劑顯示相似之溶離率。

【符號說明】

無

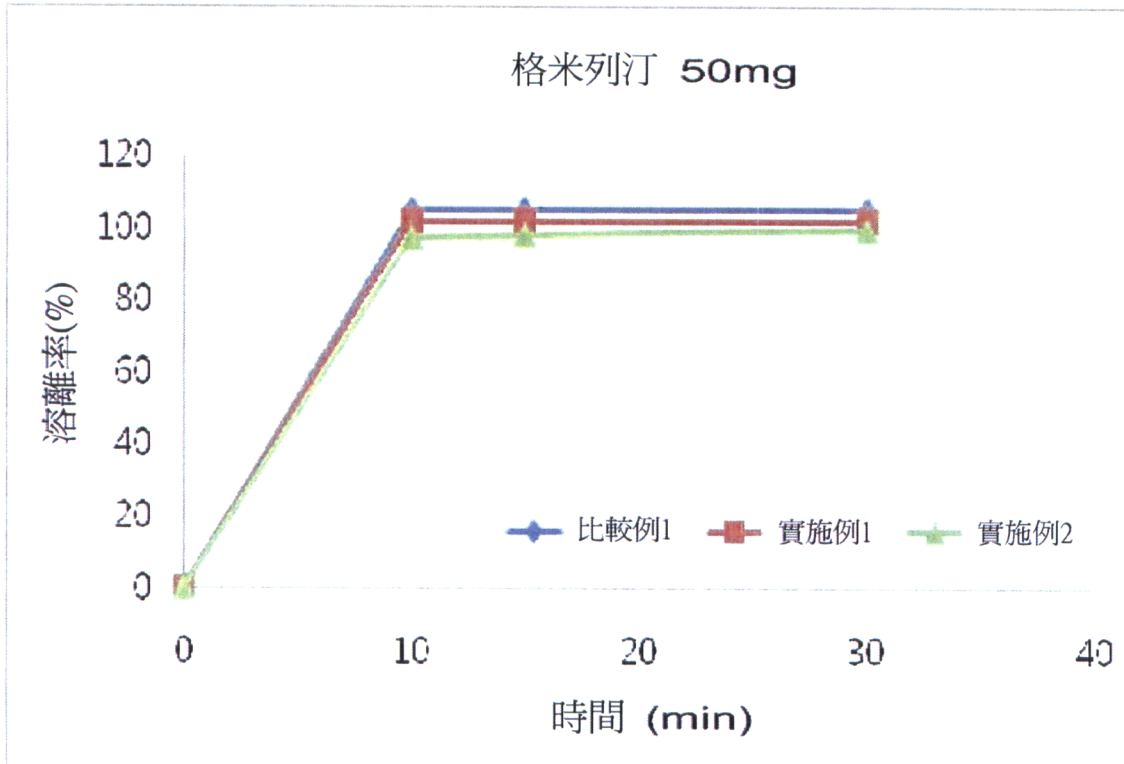
申請專利範圍

1. 一種醫藥組成物，其係由包含美氟明(metformin)之第一層與包含格米列汀(gemigliptin)之第二層所組成。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組成物，其中，以包含格米列汀之第二層包覆包含美氟明之第一層者。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組成物，其中，該第一層進一步包含預糊化澱粉。
4. 如申請專利範圍第 1 或 3 項所述之醫藥組成物，其中，該第二層進一步包含微晶型纖維素。
5. 一種用於製備包含格米列汀與美氟明之組合藥物之方法，該方法包括下述步驟：
 - (a)使格米列汀與醫藥上可接受之賦形劑混合；
 - (b)使美氟明與醫藥上可接受之賦形劑混合並將該混合物粒化；及
 - (c)使步驟(a)製備之混合物與步驟(b)製備之顆粒混合。
6. 如申請專利範圍第 5 項所述之方法，其中，步驟(c)之進行係將步驟(a)製備之包含格米列汀之混合物與步驟(b)製備之包含美氟明之顆粒壓製成爲雙層錠劑。
7. 如申請專利範圍第 5 項所述之方法，其中，步驟(c)之進行係以步驟(a)製備之包含格米列汀之混合物包覆由步驟(b)製備之包含美氟明之顆粒所製得之錠劑。
8. 如申請專利範圍第 5 項所述之方法，其中，該醫藥上可接受之賦形劑係選自包括聚乙烯吡咯烷酮、微晶型纖維素、預糊化澱

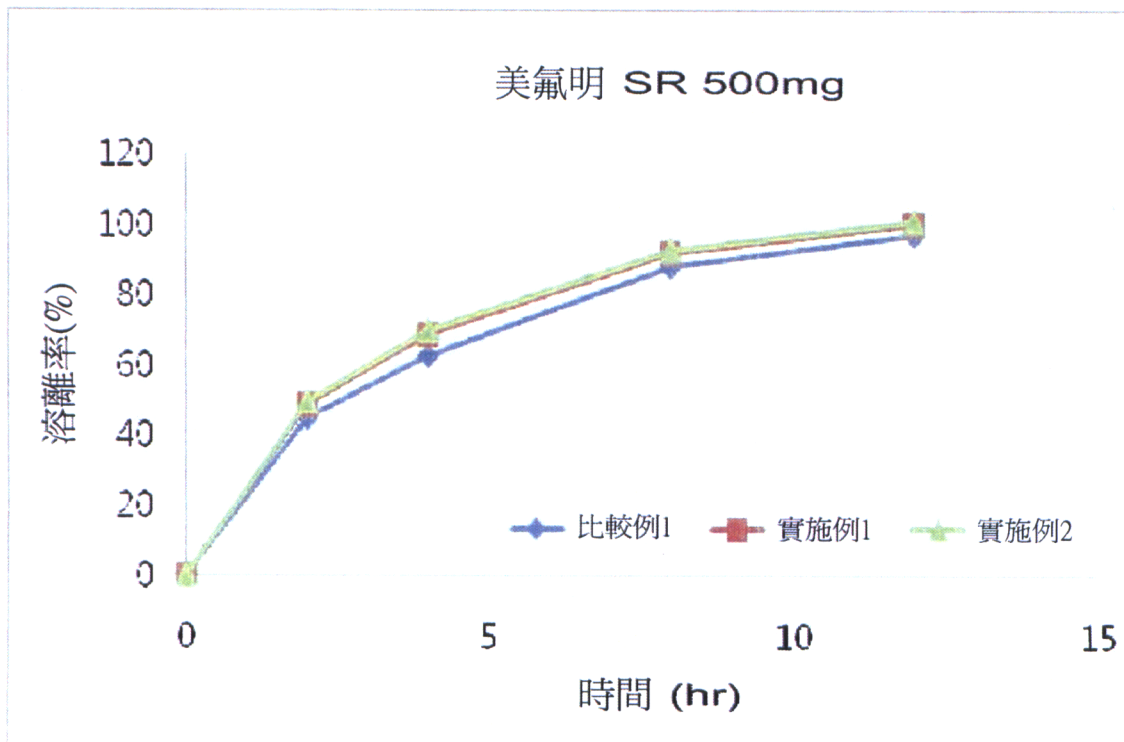
201416095

粉、卡波姆(Carbomer)、硬脂酸鎂、交聯羧甲基纖維素鈉與硬脂反丁烯二酸鈉之組群。

圖式



第1圖



第2圖