

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03822362.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 9 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 100544717C

[22] 申请日 2003.9.19 [21] 申请号 03822362.7

[30] 优先权

[32] 2002.9.20 [33] US [31] 60/412,180

[32] 2002.9.20 [33] US [31] 60/412,181

[86] 国际申请 PCT/US2003/029292 2003.9.19

[87] 国际公布 WO2004/026241 英 2004.4.1

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.21

[73] 专利权人 华生制药公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 U·哥西普拉帕 A·南吉亚

J·卡迪纳尔 R·I·戈德法布

[56] 参考文献

CN1264303A 2000.8.23

US6099862A 2000.8.8

CN 1308520 A 2001.8.15

CN1260716A 2000.7.19

CN1145783A 1997.3.26

审查员 周 英

[74] 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

代理人 程 伟

权利要求书 5 页 说明书 25 页

[54] 发明名称

含有双胍和噻唑烷二酮衍生物的药物剂型

[57] 摘要

本发明披露并描述包括含有抗高血糖药物的控制释放组分与含有噻唑烷二酮衍生物的第二组分联用的药物剂型。

1. 具有第一和第二活性药物的药物剂型，所述的剂型包括：
 - (A) 控制释放渗透片剂，该片剂包括：
 - (i) 一个核心，该核心包括：
 - (a) 占核心50-98wt%的二甲双胍或其药学上可接受的盐；
 - (b) 占核心0.1-40wt%的粘合剂；
 - (c) 占核心0-20wt%的吸收促进剂；和
 - (d) 占核心0-5wt%的润滑剂；
 - (ii) 任选包围所述核心的初级密封包衣；和
 - (iii) 半渗透膜，该膜含有：
 - (a) 占半渗透膜50-99wt%的聚合物；
 - (b) 占半渗透膜0-40wt%的助流剂；
 - (c) 占半渗透膜0-25wt%的塑性剂，所述的膜具有至少一个在其中形成的通道用于释放二甲双胍或其药学上可接受的盐；
 - (B) 任选地用于所述控制释放片剂上的次级密封包衣；和
 - (C) 速释的含有匹格列酮或其药学上可接受的盐的包衣，其中所述速释匹格列酮或其药学上可接受的盐包衣含有
 - (i) 匹格列酮或其药学上可接受的盐；
 - (ii) 粘合剂；和
 - (iii) 选自下列的赋形剂：吸收促进剂或表面活性剂。
2. 根据权利要求1所述的剂型，其中所述二甲双胍药学上可接受的盐为盐酸二甲双胍。
3. 根据权利要求1所述的剂型，其中所述匹格列酮药学上可接受的盐为盐酸匹格列酮。
4. 根据权利要求1所述的剂型，其中所述核心不含任何凝胶或膨胀聚合物。

5. 根据权利要求1所述的剂型,其中所述二甲双胍或其药学上可接受的盐的所述控制释放提供了8-12小时的血浆峰浓度。

6. 根据权利要求1所述的剂型,其中所述匹格列酮或其药学上可接受的盐的所述速释提供了1-12小时的血浆峰浓度。

7. 根据权利要求6所述的剂型,其中所述匹格列酮或其药学上可接受的盐的所述速释提供了1-4小时的血浆峰浓度。

8. 根据权利要求1所述的具有第一和第二活性药物的药物剂型,所述的剂型包括:

(A) 控制释放渗透片剂,该片剂包括:

(i) 一个核心,该核心包括:

(a) 占核心50-98wt%的二甲双胍或其药学上可接受的盐;

(b) 占核心0.1-40wt%的粘合剂;

(c) 占核心0-20wt%的吸收促进剂;和

(d) 占核心0-5wt%的润滑剂;

(ii) 任选包围所述核心的初级密封包衣;和

(iii) 半渗透膜,该膜含有:

(a) 占半渗透膜50-99wt%的聚合物;

(b) 占半渗透膜0-40wt%的助流剂;

(c) 占半渗透膜0-25wt%的塑性剂,所述膜具有至少一个在其中形成的通道用于释放二甲双胍或其药学上可接受的盐;

(B) 任选地施用到所述控制释放片剂上的次级密封包衣;和

(C) 速释的含有匹格列酮或其药学上可接受的盐的包衣,该包衣含有:

(i) 匹格列酮或其药学上可接受的盐;

(ii) 粘合剂;和

(iii) 选自下列的赋形剂：吸收促进剂或表面活性剂，其中所述速释包衣采用含有水和有机溶剂的溶剂混合物而施用到控制释放核心上。

9. 根据权利要求8所述的剂型，其中所述的二甲双胍药学上可接受的盐为盐酸二甲双胍。

10. 根据权利要求8所述的剂型，其中所述匹格列酮药学上可接受的盐为盐酸匹格列酮。

11. 根据权利要求8所述的剂型，其中所述核心没有任何胶凝或膨胀聚合物。

12. 根据权利要求8所述的剂型，其中所述二甲双胍或其药学上可接受的盐的所述控制释放提供了8-12小时的血浆峰浓度。

13. 根据权利要求8所述的剂型，其中速释匹格列酮或其药学上可接受的盐的所述释放提供了1-12小时的血浆峰浓度。

14. 根据权利要求13所述的剂型，其中速释匹格列酮或其药学上可接受的盐的所述释放提供了1-4小时的血浆峰浓度。

15. 具有第一和第二活性药物的药物剂型，所述的剂型包括：

(A) 控制释放渗透片剂，该片剂包括：

(i) 一个核心，该核心包括：

(a) 占核心50-98wt%的二甲双胍或其药学上可接受的盐；

(b) 占核心0.1-40wt%的粘合剂；

(c) 占核心0-20wt%的吸收促进剂；和

(d) 占核心0-5wt%的润滑剂；

(ii) 任选围绕所述核心的初级密封包衣；和

- (iii) 半渗透膜，该膜含有：
 - (a) 占半渗透膜50-99wt%的聚合物；
 - (b) 占半渗透膜0-40wt%的助流剂；
 - (c) 占半渗透膜0-25wt%的塑性剂，所述膜具有至少一个在其中形成的通道用于释放二甲双胍或其药学上可接受的盐；
- (B) 任选地施用到所述控制释放片剂上的次级密封包衣；和
- (C) 速释的含有匹格列酮或其药学上可接受的盐的包衣，该包衣含有：
 - (i) 匹格列酮或其药学上可接受的盐；
 - (ii) 粘合剂；和
 - (iii) 表面活性剂；

其中，所述速释包衣使用含有水或有机溶剂或水和有机溶剂的混合物溶剂而施用到控制释放核心上。

16. 根据权利要求15所述的剂型，其中所述二甲双胍药学上可接受的盐为盐酸二甲双胍。

17. 根据权利要求15所述的剂型，其中所述匹格列酮药学上可接受的盐为盐酸匹格列酮。

18. 根据权利要求15所述的剂型，其中所述核心没有任何胶凝或膨胀聚合物。

19. 根据权利要求15所述的剂型，其中所述二甲双胍或其药学上可接受的盐的所述控制释放提供了8-12小时的血浆峰浓度。

20. 根据权利要求15所述的剂型，其中速释匹格列酮或其药学上可接受的盐的所述释放提供了1-12小时的血浆峰浓度。

21. 根据权利要求20所述的剂型，其中速释匹格列酮或其药学上可接受的盐的所述释放提供了1-4小时的血浆峰浓度。

22. 具有第一和第二活性药物的药物剂型，所述的剂型由以下成分组成：

(a) 渗透片剂核心，其中该渗透片剂由以下成分组成：

(i) 一个核心，该核心包括：

(I) 占核心50-98wt%的盐酸二甲双胍；

(II) 占核心0.1-40wt% 的粘合剂；和

(III) 占核心0-20wt% 的吸收促进剂；

(ii) 任选包围核心的初级密封包衣；和

(iii)半透膜，该半透膜包括

(I) 占半渗透膜50-99wt% 的聚合物；

(II) 占半渗透膜0-40wt% 的助流剂；和

(III) 占半渗透膜0-25wt% 的塑性剂，所述膜具有至少一个在其中形成的通道用于释放盐酸二甲双胍。

(b) 任选应用到渗透片剂核心上的次级密封包衣；

(c) 速释的含有盐酸匹格列酮的包衣，其由以下成分组成：

(i) 盐酸匹格列酮；

(ii) 粘合剂；和

(iii) 选自吸收促进剂或表面活性剂的赋形剂，其中速释包衣使用含有水和有机溶剂的溶剂混合物而施用到核心上，并且其中所述剂型提供盐酸二甲双胍 8-12 小时的血浆峰浓度和盐酸匹格列酮 1-4 小时的血浆峰浓度。

含有双胍和噻唑烷二酮衍生物的药物剂型

背景技术

本发明涉及一种含有抗高血压药物与噻唑烷二酮衍生物联用的药物制剂。尤其是，本发明涉及含有双胍例如二甲双胍或丁基双胍或其药学上可接受盐的口服剂型，例如在此引入作为参考的美国专利Nos.3,957, 853 和 4,080, 472中所述的盐酸二甲双胍或二甲双胍盐与也在此引入作为参考的美国专利No.4,687, 777中所述的噻唑烷二酮的衍生物联用。

已经使用许多技术以提供控制释放和缓释药物剂型以维持药物治疗血清浓度和减少患者缺乏顺从性所引起的药物剂量不足的影响。

例如，缓释片剂被描述为具有被半透膜包裹的渗透活性的药物核心。这些片剂的功能是使水样液体成分例如胃肠液渗进包衣膜并溶解活性成分，因此所产生的药物溶液通过包衣膜上的通道可以被释放。或者，如果活性成分在渗透液中不溶解，它可以通过膨胀剂例如水凝胶使被通过孔道。在美国专利Nos.3,845, 770; 3,916, 899; 4,034, 758; 4,077, 407和4,783, 337中可以找到这些渗透性片剂系统的一些典型实例。美国专利No. 3,952, 741教导了一种渗透性装置，其中只有膜内已经显现出足够的压力而在膜的稀薄部分上使得膜裂解或破裂后，活性物质才从被半透膜包裹的核心中释放出来。

以上引用的专利中所描述的基本渗透装置随时间推移已被大力改进以提供活性成分更好的控制释放。例如，美国专利号4,777, 049 和 4,851, 229描述的渗透剂型包括包裹核心的半透膜。该核心包含一种活性成分和一种调节剂，其中调节剂使活性成分通过半透膜上的孔道以脉冲方式被释放。更进一步的改进已经包括调节包裹活性核心的半透膜，例如，如美国专利Nos. 5,178, 867, 4, 587, 117 和 4,522, 625改变成膜成分的比例，或者如美国专利 Nos. 5,650, 170 和 4,892, 739增加包裹活性核心的包衣量。

应用抗高血糖药物例如盐酸二甲双胍的某种控制释放或缓释形式已被限制到使用膨胀或胶凝剂从而控制药物的剂型释放。此项有限的研究由WO 96/08243的教导和Bristol-Myers Squibb Co.出品的商业用盐酸二甲双胍控制释放产品GLUCOPHAGE™XR所例证。

在美国专利No. 4,687, 777中已描述噻唑烷二酮衍生物。这些化合物的联合治疗的治疗作用在美国专利Nos. 5,859, 037; 5,952, 356; 5,965, 584; 6,150, 384 and 6,172, 090已经被描述。然而, 这些发明无一描述具有本发明主题优点的剂型。

在本领域中已经建议使用含有抗高血压药物和噻唑烷二酮衍生物的药物剂型。例如EPO 0 749 751 (在此引入作为参考) 教导包含一种胰岛素增敏剂的药物组合物, 它可以是一种与其它抗糖尿病药联用的噻唑烷二酮化合物。尤其是, EPO 0 749 751教导了优选的胰岛素增敏剂是匹格列酮, 它可以与其它抗糖尿病药例如二甲双胍, 苯乙双胍或丁基双胍联用, 并且更进一步地这些药物可以与传统赋形剂联用(混合和/或包衣) 来掩盖气味或缓释。抗高血糖药物和噻唑烷二酮衍生物联用的另一个实例是美国专利No. 6,011, 049,(在此引入作为参考)。此专利教导了一个采用如渗透泵或皮肤粘附片的缓释剂型含有匹格列酮或曲格列酮和二甲双胍的单一药物组合物。在此引入作为参考的美国专利Nos. 6,524, 621; 6,475, 521; 6,451, 342和6,153, 632 和 PCT专利申请 WO 01/35940 和WO 01/35941中可以找到其它抗高血糖药物和噻唑烷二酮衍生物的联用。

在本领域中也已知WO 99/47125 和美国专利No. 6,099, 862中揭示了被速释涂层包裹的含有一种抗高血糖或降血糖药物的二甲双胍渗透片剂。

尽管现有技术教导了都含有血糖化合物和噻唑烷二酮衍生物的药物剂型, 本发明提供很多超过现有技术教导的好处将如下所述。

本发明的目的在于提供一种含有第一活性药物的剂型, 它被明确阐述用于提供一种控制释放或缓释给药。优选地, 第一活性药物是一种抗高血糖化合物。本发明进一步提供一种第二活性药物, 它优选为

一种噻唑烷二酮衍生物。在此所述的新剂型用于第一和第二活性药物给药例如任一药物的生物利用度不会因食物的存在而降低。

本发明的另一个目的在于提供一种如上所述的剂型，包含抗高血糖化合物的第一活性药物以控制释放或缓释形式给药，其中所述控制释放或缓释机制不是通过膨胀聚合物而调节，而是与包含噻唑烷二酮衍生物的第二活性药物速释给药联用。

本发明的更进一步的目的在于提供一种如上所述的剂型，包含抗高血糖化合物的第一活性药物以控制释放或缓释形式给药与包含噻唑烷二酮衍生物的第二活性药物速释给药联用，它可以提供所述抗高血糖药物连续和非脉冲的治疗水平以满足动物或人超过8小时到24小时这样的治疗需要。

本发明的另一个目的在于提供一种包含抗高血糖化合物的第一活性药物以控制释放或缓释形式给药与包含噻唑烷二酮衍生物的第二活性药物速释给药联用的剂型，从而在给药后大约8-12小时达到抗高血糖化合物的血浆峰浓度和服药后大约1-4小时达到噻唑烷二酮衍生物的血浆峰浓度。

本发明的目的也提供一种包含第一活性药物作为控制释放或缓释药物核心的剂型，它仅具有一种同类的渗透片剂核心，其中渗透片剂核心成分可以采用常规压片技术。

本发明的另一个目的在于提供一种包含抗高血糖化合物的第一活性药物以控制释放或缓释形式给药与包含噻唑烷二酮衍生物的第二活性药物速释给药联用的剂型，这样在给药后大约8-12小时达到抗高血糖化合物的血浆峰浓度和服药后大约1-12小时达到噻唑烷二酮衍生物的血浆峰浓度。

发明概述

本发明涉及一种包含第一活性药物优选一种抗高血糖药物与第二活性药物优选一种噻唑烷二酮衍生物联用的药物剂型。尤其是，本发明涉及一种含有双胍例如二甲双胍或丁基双胍或其一种药学上可接受

盐例如盐酸二甲双胍或二甲双胍盐与含有噻唑烷二酮衍生物的第二活性药物联用的口服剂型。

前述发明目的包含第一和第二活性药物的剂型，其中第一活性药物被明确描述为控制释放核心，优选一种存在或不存在胶凝或膨胀聚合物的渗透片剂。第二活性成分可以是控制释放核心的一部分或者它可以优选以提供速释第二活性成分的方式与控制释放核心联用。例如，第二活性成分可以掺入核心的半透膜或用于包衣或非包衣的控制释放核心。

在一个实施方案中，在剂型中以速释剂型提供可以是噻唑烷二酮衍生物的第二活性药物而在剂型中以控制释放剂型提供抗高血糖组分。当控制释放剂型部分可以提供抗高血糖组分8-12小时血浆峰浓度($T_{\max}$)的时候，该速释配方部分将要提供1-12小时血浆峰浓度($T_{\max}$)，优选1-4小时的噻唑烷二酮衍生物。

优选地，本发明主题的剂型可以每天给药一次，优选饭时或饭后，更优选地晚饭时或晚饭后。本主题的剂型能够提供在给药后8-12小时之间达到以抗高血糖药物的血浆峰浓度($T_{\max}$)持续全天的药物治疗水平。

具体地，本发明涉及具有第一和第二活性药物的药物剂型，所述的剂型包括：

(A) 控制释放渗透片剂，该片剂包括：

(i) 一个核心，该核心包括：

(a) 占核心50-98wt%的二甲双胍或其药学上可接受的盐；

(b) 占核心0.1-40wt%的粘合剂；

(c) 占核心0-20wt%的吸收促进剂；和

(d) 占核心0-5wt%的润滑剂；

(ii) 任选包围所述核心的初级密封包衣；和

(iii) 半渗透膜，该膜含有：

(a) 占半透膜50-99wt%的聚合物；

(b) 占半透膜0-40wt%的助流剂；

(c) 占半透膜0-25wt%的塑性剂，所述的膜具有至少一个在其中形成的通道用于释放二甲双胍或其药学上可接受的盐；

(B) 任选地用于所述控制释放片剂上的次级密封包衣；和

(C) 速释的含有匹格列酮或其药学上可接受的盐的包衣，其中所述速释匹格列酮或其药学上可接受的盐包衣含有

- (i) 匹格列酮或其药学上可接受的盐；
- (ii) 粘合剂；和
- (iii) 选自下列的赋形剂：吸收促进剂或表面活性剂。

另一方面，本发明涉及具有第一和第二活性药物的药物剂型，所述的剂型包括：

(A) 控制释放渗透片剂，该片剂包括：

(i) 一个核心，该核心包括：

- (a) 占核心50-98wt%的二甲双胍或其药学上可接受的盐；
- (b) 占核心0.1-40wt%的粘合剂；
- (c) 占核心0-20wt%的吸收促进剂；和
- (d) 占核心0-5wt%的润滑剂；

(ii) 任选包围所述核心的初级密封包衣；和

(iii) 半渗透膜，该膜含有：

- (a) 占半渗透膜50-99wt%的聚合物；
- (b) 占半渗透膜0-40wt%的助流剂；
- (c) 占半渗透膜0-25wt%的塑性剂，所述膜具有至少一个在其中形成的通道用于释放二甲双胍或其药学上可接受的盐；

(B) 任选地施用到所述控制释放片剂上的次级密封包衣；和

(C) 速释的含有匹格列酮或其药学上可接受的盐的包衣，该包衣含有：

- (i) 匹格列酮或其药学上可接受的盐；
- (ii) 粘合剂；和
- (iii) 选自下列的赋形剂：吸收促进剂或表面活性剂，其中所述速释包衣采用含有水和有机溶剂的溶剂混合物而施用到控制释放核心上。

本发明还涉及具有第一和第二活性药物的药物剂型，所述的剂型包括：

(A) 控制释放渗透片剂，该片剂包括：

(i) 一个核心，该核心包括：

(a) 占核心50-98wt%的二甲双胍或其药学上可接受的盐；

(b) 占核心0.1-40wt%的粘合剂；

(c) 占核心0-20wt%的吸收促进剂；和

(d) 占核心0-5wt%的润滑剂；

(ii) 任选围绕所述核心的初级密封包衣；和

(iii) 半渗透膜，该膜含有：

(a) 占半渗透膜50-99wt%的聚合物；

(b) 占半渗透膜0-40wt%的助流剂；

(c) 占半渗透膜0-25wt%的塑性剂，所述膜具有至少一个在其中形成的通道用于释放二甲双胍或其药学上可接受的盐；

(B) 任选地施用到所述控制释放片剂上的次级密封包衣；和

(C) 速释的含有匹格列酮或其药学上可接受的盐的包衣，该包衣含有：

(i) 匹格列酮或其药学上可接受的盐；

(ii) 粘合剂；和

(iii) 表面活性剂；

其中，所述速释涂层使用含有水或有机溶剂或水和有机溶剂的混合物溶剂而施用到控制释放核心上。

另外，本发明还涉及具有第一和第二活性药物的药物剂型，所述的剂型由以下成分组成：

(a) 渗透片剂核心，其中该渗透片剂由以下成分组成：

(i) 一个核心，该核心包括：

(I) 占核心50-98wt%的盐酸二甲双胍；

(II) 占核心0.1-40wt% 的粘合剂；和

(III) 占核心0-20wt% 的吸收促进剂；

(ii) 任选包围核心的初级密封包衣；和

(iii) 半透膜，该半透膜包括

(I) 占半渗透膜50-99wt% 的聚合物；

(II) 占半渗透膜0-40wt% 的助流剂; 和

(III) 占半渗透膜0-25wt% 的塑性剂, 所述膜具有至少一个在其中形成的通道用于释放盐酸二甲双胍。

(b) 任选应用到渗透片剂核心上的次级密封包衣;

(c) 速释的含有盐酸匹格列酮的包衣, 其由以下成分组成:

(i) 盐酸匹格列酮;

(ii) 粘合剂; 和

(iii)选自吸收促进剂或表面活性剂的赋形剂, 其中速释包衣使用含有水和有机溶剂的溶剂混合物而施用到核心上, 并且其中所述剂型提供盐酸二甲双胍 8-12 小时的血浆峰浓度和盐酸匹格列酮 1-4 小时的血浆峰浓度。

发明详述

本发明涉及含有抗高血压药物的第一活性药物和含有噻唑烷二酮衍生物的第二活性药物联用的药物剂型。优选地, 抗高血糖药物是双胍, 例如二甲双胍或丁基双胍或其药学上可接受的盐。该抗高血糖药物以控制释放方式从核心给药, 优选一种有或无胶凝或膨胀聚合物的渗透片剂核心。该片剂核心应当包括一种抗高血糖药物和至少一种药学上可接受的赋形剂。在本发明的一个实例中该片剂核心包括抗高血糖药物, 一种粘合剂和一种吸收促进剂, 并且该核心优选用聚合物层包衣以便在片周围形成半透膜, 同时在膜的每一侧打孔以建立一通道。第二活性成分含有噻唑烷二酮衍生物, 并被优选用于核心膜和提供所述噻唑烷二酮衍生物的速释或缓释。

用在此说明书的术语抗高血糖药物，指用于控制释放或缓释非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的药物。抗高血糖药物包括双胍例如二甲双胍，苯乙双胍或丁基双胍或其类似物，和药学上可接受的盐，异构体或其衍生物。

用在此说明书的术语噻唑烷二酮衍生物指用于控制或缓释NIDDM的药物。这些包括，但不仅限于曲格列酮，罗格列酮，匹格列酮，环格列酮或其类似物，和药学上可接受的盐，异构体或其衍生物。

术语粘合剂指任何已知常规的药学上可接受的粘合剂例如聚乙烯吡咯烷酮，羟丙纤维素，羟乙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，乙基纤维素，聚甲基丙烯酸酯，蜡类及其类似物。也可以采用上述粘合剂的混合物。优选的粘合剂是水溶材料例如平均分子量25,000到30,000的聚乙烯吡咯烷酮。粘合剂可以包括核心总重量的大约0到40%并优选核心总重量的3%到15%。在一个实例中，核心的粘合剂用量是选择性的。

在一个优选的实施方案中，核心可以选择性包括一种吸收促进剂。该吸收促进剂可以是本领域中熟知的任何类型的吸收促进剂例如脂肪酸，表面活性剂，螯合剂，胆汁盐或其混合物。一些优选的吸收促进剂的例子是脂肪酸例如癸酸，依地酸(EDTA)和乙烯甘油-二(β-氨基乙醚)-N,N,N-四醋酸(EGTA)。核心可以包括大约占核心总重量0到20%的吸收促进剂和更优选大约核心总重量的2%到10%。

本发明的一个未采用胶凝或溶胀聚合物的实例中，本发明的核心优选由抗高血糖药物和粘合剂制成颗粒并将颗粒与另外的润滑剂和吸收促进剂压制成片剂。核心也可以通过滚压机将干燥颗粒制成核心成分并采用加入另外的润滑剂压制颗粒成片。也可以采用直接压片。其它熟知的制粒步骤在本领域中已公知。另外，其它赋形剂例如润滑剂，色素或着色剂也可以被用在本发明主题的剂型中。

术语胶凝或溶胀聚合物指在水或生物液体中胶凝，溶胀或膨胀的聚合物。胶凝或溶胀聚合物的典型例子是高分子量的羟丙基甲基纤维素(例如Dow Chemical商业用途的METHOCELK100M)和高分子量聚乙烯氧化物(例如POLYOX WSR 301, WSR 303 或 WSR COAGULANT)。其它胶

凝或溶胀聚合物被美国专利No. 4, 522, 625所描述（在此引用作为参考）。

如此处描述制备的核心，可以采用膜包衣，优选一种半透膜聚合物层。该半透膜渗入外部液体如水或水样生物液体的通道但不渗入核心中抗高血糖药物的通道。制备半透膜所采用的材料是乙基纤维素，纤维素酯，纤维素二酯，纤维素三酯，纤维素醚，纤维素乙醚脂，酰化纤维素，二酰化纤维素，三酰化纤维素，醋酸纤维素，双乙酸纤维素，三醋酸纤维素，醋酸丙酸纤维素和醋丁纤维素。在美国专利Nos. 3, 845, 770; 3, 916, 899 ; 4, 008, 719; 4, 036, 228 和4, 612, 008中描述了其它适宜的聚合物（在此引用作为参考）。最优选的半透膜材料是含有39.3到40.3%乙酰含量的醋酸纤维素和Eastman Fine Chemicals的商品。

在可选择的实施方案中，半透膜可以包括上述的一种聚合物和助流剂。助流剂可以增加吸入核心的液体量以使剂型通过孔道和/或多孔膜基本上分散所有抗高血糖药物。助流剂可以是一种水溶材料或一种肠溶材料。用作助流剂的优选材料的例子是氯化钠，氯化钾，蔗糖，山梨糖醇，D-甘露醇，聚乙二醇（PEG），丙二醇，羟丙纤维素，羟丙基甲基纤维素，苯二甲酸羟丙基甲基纤维素，醋酸纤维素，聚乙烯醇，2-甲基丙烯酸，泊洛沙姆（例如BASF商业用途的LUTROL F68, LUTROLF127, LUTROL F108）及其混合物。优选的助流剂是PEG400。

助流剂也可以是一种水溶药物例如二甲双胍或其药学上可接受的盐，或助流剂可以是一种肠溶的药物。如果助流剂是一种药物，本剂型具有提供药物速释的附加优点，因此已被选作助流剂。

助流剂包括大约0到40%的涂层总重量，更优选地大约2到20%的涂层总重量。助流剂从半透膜溶解或过滤从而在半透膜上形成孔道，它使得液体进入核心并溶解活性成分。

半透膜也可以采用熟知的赋形剂如增塑剂制备。一些熟知的增塑剂包括己二酸酯，壬二酸酯，柠檬酸盐，硬脂酸盐，isoebucate，癸二酸酯，三乙基柠檬酸酯，三丁基柠檬酸酯，乙酰三丁基柠檬酸酯，柠檬酸酯和那些在John Wiley & Sons出版的Encyclopedia of Polymer

Science and Technology, Vol. 10 (1969)中所述。优选的增塑剂是甘油三醋酸酯, 乙酰化单酸甘油酯, 葡萄籽油, 橄榄油, 芝麻油, 乙酰三丁基柠檬酸酯, 乙酰三乙基柠檬酸酯, 甘油山梨糖醇, 二乙基草酸盐, 马来酸二乙酯, 二乙基富马酸盐, 丁二酸二丁酯, 二乙基丙二酸盐, 邻苯二甲酸二辛酯, 二丁基壬二酸酯, 三乙基柠檬酸酯, 三丁基柠檬酸酯, 甘油三丁酸酯及其类似的。根据特定的增塑剂, 采用占涂层总重量0到25%, 并可以优选采用占涂层总重量2%到15%的塑性剂。

一般来说, 核心包衣膜将构成占核心和涂层总重量的从约1%到约5%并优选约2%到约3%。

在一个优选的实施方案中, 核心包衣膜进一步包括允许药物从核心控制释放的通道。如此处所采用的术语通道包括一个孔隙, 孔口, 孔隙, 孔穴, 稀薄区或例如凝胶栓的易蚀成份侵蚀形成一个从剂型中释放抗高血糖药物的渗透通道。本发明主题所用的通道众所周知, 并在美国专利Nos. 3, 845, 770; 3, 916, 899; 4, 034, 758; 4, 077, 407; 4, 783, 337 and 5, 071, 607被描述。

不依赖抗高血糖药是一种第二活性药物, 优选噻唑烷二酮衍生物。此第二活性药物可以被明确表述为提供一种速效噻唑烷二酮衍生物。在本发明的一个实施方案中噻唑烷二酮衍生物被用在包含抗高血糖药物的控制释放或缓释核心层中作为粘合层和其他传统药学赋形剂例如吸收促进剂, 表面活性剂, 增塑剂, 除泡剂和前述组合。与噻唑烷二酮衍生物重量相比, 吸收促进剂能以多至约30% w/w的量存在于噻唑烷二酮衍生物层。粘合剂能以多至噻唑烷二酮衍生物150%w/w的量存在。第二活性药物速释形式可以采用常规方法包衣该剂型的半透膜与单一剂型组合。或者, 通过任何药学上可接受的方法将其掺入第一活性药物的单一剂型。第二活性药物的掺入可以采用但不仅局限于选自药物压条, 分层, 干压, 沉积和印压的工艺。

当噻唑烷二酮衍生物包衣到渗透片剂核心的半透膜时, 噻唑烷二酮涂层将采用水溶剂, 有机溶剂或水和有机溶剂混合物的包衣溶液或悬浮液。典型的有机溶剂包括丙酮、异丙醇、甲醇和乙醇。如果采用水和有机溶剂的混合物, 水对有机溶剂的比例应当范围从98: 2到2:

98, 优选50: 50到 2: 98。如果采用溶剂混合物系统, 包裹噻唑烷二酮衍生物到半透膜所需要的粘合剂用量应当减少。例如, 从溶剂混合物系统获得成功的包衣, 其中粘合剂与噻唑烷二酮衍生物比例是 1: 9 到1: 11。尽管当噻唑烷二酮涂层被直接应用到半透膜时能获得可接受的涂层, 优选的方式是在噻唑烷二酮涂层应用前首先采用封闭包衣包裹半透膜。如此处采用的封闭包衣是不包含一种活性药物成分并迅速在水中分散或溶解的包衣。

噻唑烷二酮涂层溶液或悬浮液也可以包含表面活性剂和致孔剂。致孔剂优选一种水溶材料例如氯化钠, 氯化钾, 蔗糖, 山梨糖醇, D-甘露醇, 聚乙二醇 (PEG), 丙烯乙二醇, 羟丙纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 羟丙基甲基纤维素苯二甲酸酯, 醋酸纤维素, 聚乙烯醇, 2-甲基丙烯酸, 泊洛沙姆 (例如LUTROL F68, LUTROLF127, LUTROL F108, BASF商业用途) 及其混合物。

在一个可选择的实施方案中, 本发明的剂型也可以包括一种有效速释量的抗高血糖药物。有效速释量的抗高血糖药物可以包衣到该剂型的半透膜或它可以掺入到半透膜。

另外, 在Remington's Pharmaceutical Sciences (1995)中揭示的各种稀释剂, 赋形剂, 润滑剂, 着色剂, 色素, 分散剂等可以用于完善本发明主题以上所列的形式。

双胍, 例如二甲双胍常规给药包含500mg, 750mg, 850mg和1000mg的剂型。噻唑烷二酮衍生物例如匹格列酮, 常规给药包含15mg, 30 mg 和45mg的剂型。本发明目的是囊括以上所列的治疗组合物, 而不是提供每种化合物可能的联用及其各自剂量的特定例子。

优选的剂型的实施方案具有下列组合物:

第一活性药物

量(核心的%)

核心:

药物	50-98%	(优选75-95%)
粘合剂	0.1-40%	(优选3-15%)
吸收促进剂	0-20%	(优选2-10%)

润滑剂	0-5%	(优选0.5-1%)
包衣:	量(包涂层的%)	
半透聚合物	50-99%	(优选75-95%)
助流剂	0-40%	(2-20% 优选)
增塑剂	0-25%	(2-15% 优选)

第二活性药物	量 (剂型总量的%)	
药物	0.1-20%	(优选1-10%)
粘合剂	0.1-30%	(优选1-15%)
表面活性剂	0-20%	(优选0.1-15%)
致孔剂	0-25%	(优选0.1-15%)
聚合物(任选)	0-30%	(优选0.1-20%)

当采用美国药典第2法装置在900ml人工肠液 (pH 7.5磷酸缓冲剂) 和37℃以75 rpm检测时, 根据本发明制备的剂型表现下列溶解特性:

第一活性药物的释放

时间 (小时)	释放百分率	
2	0-25%	(优选0-15%)
4	10-45%	(优选20-40%)
8	30-90%	(优选45-90%)
12	NLT50%	(优选NLT60%)
16	NLT60%	(优选NLT70 %)
20	NLT70%	(优选NLT80 %)

NLT=不少于

第二活性药物的释放

时间 (小时)	释放百分率	
0.5	NLT60%	(优选NLT70 %)

实施例

以下仅提供实施例但无意限制本发明。

实施例 1

如下制备含有盐酸二甲双胍850mg和匹格列酮15mg的控制释放片剂：

第一活性物质

I 核心	(核心成分的%)
盐酸二甲双胍	90.54%
聚乙烯吡咯烷酮 K-301, 美国药典标准	4.38%
三磷酸钠盐	4.58%
硬脂酸镁	0.5%

¹分子量约= 50,000 ; 粘度 (在20℃10%w/v 溶液) = 5.5-8.5 mPa s.

(a) 制粒

盐酸二甲双胍过40目筛并用清洁的聚乙烯类容器收集混匀。聚乙烯吡咯烷酮 K-30和三磷酸钠盐溶解在纯净水中。然后将混匀的盐酸二甲双胍加入到流化床制粒机并在以下条件下喷洒聚乙烯吡咯烷酮和三磷酸钠盐的粘合剂溶液：进风温度50-70℃；雾化空气压力1-3 帕斯卡，喷雾速率10-100 ml/min。

一旦粘合剂溶液耗尽，在制粒机内干燥颗粒直到干燥失重小于2%。干燥后的颗粒过装有相当于18目筛的comil牌整粒机。

(b) 压片

硬脂酸镁过40目不锈钢筛并和盐酸二甲双胍混合大约5分钟。混合后，用配有15/32"圆形凹孔的旋转式压片机压制颗粒（平型的下冲，带大约1mm凹型冲头的上冲）。

如上所述，可以采用医药工业任何常用方法打孔。

(c) 封闭包衣（任选）

核心采用欧巴代材料或其它适于水溶的材料包衣，首先在纯净水中溶解欧巴代材料，优选澄清的欧巴代。在以下条件下使用包衣锅把欧巴代溶液喷洒到核心上：出风温度：38-42℃；喷雾压力28-40psi

和喷雾速率10-15ml/min。核心采用封闭溶液包衣直到达到约2-4%的理论包衣浓度为止。

II 半透膜	(膜成分的%)
醋酸纤维素(398-10) ²	85%
甘油三醋酸酯	5%
PEG 400	10%

² 乙酰含量 39.3-40.3%

(a) 半透膜包衣工艺

在丙酮中溶解醋酸纤维素并同时用匀浆器搅拌。聚乙二醇400和甘油三醋酸酯加入到醋酸纤维素并搅拌直到得到澄清溶液为止。然后采用以下条件在流化包衣床中把澄清的包衣溶液喷洒到封闭包衣片上：生产温度16-22℃；喷雾压力约3帕斯卡和喷雾速率120-150ml/min。包衣封闭核心直到达到约3%的理论包衣浓度为止。

III. 第二活性药物层	(第二组分的组成%)
盐酸匹格列酮	43.5%
吐温80	2.0%
羟丙基甲基纤维素	54.5%

在纯化水中溶解吐温 80 和羟丙基甲基纤维素。在该溶液中溶解盐酸匹格列酮。然后把得到的悬浮液喷洒到上述片剂上。

实施例2

如下制备含有盐酸二甲双胍850mg和匹格列酮15mg的控制释放片剂：

第一活性药物

1. 核心	(核心组成的%)
盐酸二甲双胍	88.555%
聚乙烯吡咯烷酮 K-903, 美国药典标准	6.368%
十二烷基硫酸钠	4.577%
硬脂酸盐	0.5%

³分子量约= 1,000,000, 动力粘度(在20 °C的溶液 10% w/v = 300-700 m Pa s.

(a) 制粒

盐酸二甲双胍和十二烷基硫酸钠过40目筛并用清洁的聚乙烯类容器收集混匀。在纯化水中溶解聚乙烯吡咯烷酮 K-90和三磷酸钠盐。然后将混匀的盐酸二甲双胍和十二烷基硫酸钠加入到顶部喷雾式流化床制粒机并在以下条件下喷洒聚乙烯吡咯烷酮粘合剂溶液：进风温度50-70°C；雾化空气压力1-3帕斯卡，喷雾速率10-100 ml/min。

一旦粘合剂溶液耗尽，在制粒机内干燥颗粒直到干燥失重小于2%。干燥后的颗粒过装有相当于18目筛的comil牌整粒机。

(b) 压片

硬脂酸镁过40目不锈钢筛并和盐酸二甲双胍混合大约5分钟。混合后，用配有15/32"圆形凹孔的旋转式压片机压制颗粒（平型的下冲，带大约1mm凹型冲头的上冲）。

如上所述，可以采用医药工业任何常用方法打孔。

(c) 封闭包衣（任选）

核心片剂采用欧巴代材料或其它适于水溶的材料包衣，首先在纯净水中溶解欧巴代材料，优选澄清的欧巴代。在以下条件下使用包衣锅把欧巴代溶液喷洒到核心上：出风温度：38- 42°C.；喷雾压力28-40帕斯卡和喷雾速率10-15ml/min。核心采用密封溶液包衣直到达到约2%的理论包衣浓度为止。

II 半透膜

(膜的%组成)

醋酸纤维素(398-10) 2	85%
甘油三醋酸酯	5%
PEG 400	10%

² 乙酰含量 39.3-40.3%

(a) 半透膜包衣工艺

在丙酮中溶解醋酸纤维素并同时用匀浆器搅拌。聚乙二醇400和甘油三醋酸酯加入到醋酸纤维素并搅拌。然后采用以下条件在流化包衣床中把澄清的包衣溶液喷洒到封闭包衣片上：生产温度16-22℃；喷雾压力约3帕斯卡和1喷雾速率20-150ml/min。封包衣闭核心直到达到约3%的理论包衣浓度为止。

III. 第二活性药物层	(第二组分的组成%)
盐酸匹格列酮	43.5%
吐温80	2.0%
羟丙基甲基纤维素	54.5%

在纯化水中溶解吐温80和羟丙基甲基纤维素。在该溶液中溶解盐酸匹格列酮。然后把得到的悬浮液喷洒到上述片剂上。

实施例3

如下制备含有盐酸二甲双胍500mg和匹格列酮15mg的控制释放片剂：

I. 第一活性药物

除在压片中采用化合物杯之外，如实施例2所述制备500mg渗透片剂。500mg渗透剂剂具有如下成分：

核心

盐酸二甲双胍	500 mg/片
聚乙烯吡咯烷酮K-90，美国药典标准	35.96 mg/片
十二烷基硫酸钠，NF	25.84 mg/片
硬脂酸镁，NF	2.82 mg/片

密封包衣

清澈欧巴代 (YS-1-7006)	23.53mg/片
-------------------	-----------

SR 涂层

醋酸纤维素，398-10，NF	23.56 mg/片
三乙酸甘油酯，美国药典标准	1.39 mg/tablet
聚乙二醇400，NF	2.77 mg/片
总重	615.87 mg/片

II. 第二活性药物层

速释量盐酸匹格列酮用于步骤I中制备得到的500mg盐酸二甲双胍。最终片剂具有以下成分：

盐酸二甲双胍渗透片剂	615.87mg/片
匹格列酮涂层	
盐酸匹格列酮	16.53 mg/片
吐温80	2.0 mg/片
Polyplasdone XL	15.0 mg/片
清澈欧巴代(YS-1-7006)	8.47 mg/片
有色涂层	
白色欧巴代	10.0 mg/片
包衣上光	
Candelilla 蜡粉末	2.0 mg/片

匹格列酮涂层直接用于500mg盐酸二甲双胍渗透片剂。在9.908 kg的纯化水中用搅拌器溶解0.252 kg 的清澈欧巴代，0.269 kg的Polyplasdone XL 和0.036 kg 的吐温80制备匹格列酮涂层。一旦这些成分被溶解，0.296Kg的盐酸匹格列酮就分散到溶液中并匀化。然后以下列条件使用24"O' Hara Labcoat III包衣锅，匀化分散作用直接用于500mg盐酸二甲双胍渗透片剂剂：

喷雾速率	15-27 ml/min
排风温度	42-47℃
喷嘴压力	25 psi
包衣锅转速	5-9 rpms
进风量	300-400 CFM.

一旦匹格列酮涂层直接用于500mg盐酸二甲双胍渗透片剂核心，白色欧巴代美观或有色的涂层用于匹格列酮包衣片。通过在1.791Kg的纯化水中分散0.179Kg的白色欧巴代制备有色包衣。在以下列条件下，采用24"O' Hara Labcoat III包衣锅，白色欧巴代悬浮液被用于匹格列酮包衣片。

喷雾速率	20-35 ml/min
排风温度	35-45 °C
喷嘴压力	25 psi
包衣锅转速	9 rpms
进风量	390-500 CFM.

一旦采用有色涂层，片剂使用0.036Kg的Candelilla蜡粉上光。

实施例 4

如下制备含有盐酸二甲双胍500mg和匹格列酮15mg的控制释放片剂：

I. 第一活性药物

除在压片中采用化合物杯以外，如实施例2所述制备500mg渗透片剂剂。500mg渗透片剂剂具有如下成分：

核心

盐酸二甲双胍	500 mg/片
聚乙烯吡咯烷酮K-90, 美国药典标准	35.96 mg/片
十二烷基硫酸钠, NF	25.84 mg/片
硬脂酸镁, NF	2.82 mg/片

封闭涂层

清澈欧巴代(YS-1-7006)	23.53mg/片
------------------	-----------

涂层

醋酸纤维素, 398-10, NF	23.56 mg/片
三乙酸甘油酯, 美国药典标准	1.39 mg/tablet
聚乙二醇400, NF	2.77 mg/片
总重	615.87 mg/片

II. 第二活性药物层

速释量盐酸匹格列酮用于步骤I中制备得到的500mg盐酸二甲双胍。最终片剂具有以下成分：

盐酸二甲双胍渗透片剂	615.87mg/片
------------	------------

密封包衣

清澈欧巴代(YS-1-7006)	13.8mg/片
------------------	----------

匹格列酮涂层

盐酸匹格列酮	16.53 mg/片
--------	------------

吐温80	2.0 mg/片
------	----------

氯化钠	4.27mg/片
-----	----------

清澈欧巴代(YS-1-7006)	2.0 mg/片
------------------	----------

有色涂层

白色欧巴代	8.10 mg/片
-------	-----------

包衣上光

Candelilla 蜡	0.20 mg/片
--------------	-----------

在2.576Kg的纯化水中溶解0.258Kg 白色欧巴代制备隔离溶液并采用24"O'hara Labcoat III 包衣锅喷洒该溶液到约12.088Kg的500mg醋酸纤维素包衣的盐酸二甲双胍核心上。在下列条件下封闭包衣被用于500mg二甲双胍渗透片剂。

喷雾速率	20-35 ml/min
------	--------------

排风温度	35-45 °C
------	----------

喷嘴压力	25 psi
------	--------

包衣锅转速	9 rpms
-------	--------

进风量	390-500 CFM.
-----	--------------

匹格列酮涂层用于封闭包衣的500mg盐酸二甲双胍渗透片剂。在4.915 kg的纯化水中用搅拌器溶解0.040kg的白色欧巴代，0.085kg的氯化钠和0.040kg的吐温 80制备匹格列酮涂层。一旦这些成分溶解，0.328Kg的盐酸匹格列酮被分散到溶液中并匀化。然后以下列条件使用24"O'Hara Labcoat III包衣锅，匀化分散作用直接用于500mg盐酸二甲双胍渗透片剂剂：

喷雾速率	10-30 ml/min
------	--------------

排风温度	35-45 °C
------	----------

喷嘴压力	20-40 psi
------	-----------

包衣锅转速	8-12rpms
进风量	250-450 CFM.

一旦匹格列酮涂层直接用于500mg盐酸二甲双胍渗透片剂核心，白色代美观或有色涂层用于匹格列酮包衣片。通过在1.585Kg的纯化水中分散0.159Kg的白色代制备有色包衣。白色代悬浮液被用于匹格列酮包衣片所采用的条件类似上述密封包衣。一旦采用有色涂层，片剂使用0.004Kg的Candelilla蜡粉上光。

实施例5

如下制备含有盐酸二甲双胍1000mg和匹格列酮30mg的控制释放片剂：

I. 第一活性药物

如实施例2所述制备1000mg渗透片剂，1000mg渗透片剂具有如下成分：

核心

盐酸二甲双胍	1000 mg/片
聚乙烯吡咯烷酮K-90，美国药典标准	78.0 mg/片
十二烷基硫酸钠，NF	51.69mg/片
硬脂酸镁，NF	5.66 mg/片
密封包衣	
清澈欧巴代 (YS-1-7006)	47.05mg/片
半透膜涂层	
醋酸纤维素，398-10，NF	15.77 mg/片
三乙酸甘油酯，美国药典标准	0.92 mg/片
聚乙二醇400，NF	1.85 mg/片
总重	1201.0 mg/片

II. 第二活性层

速释量盐酸匹格列酮用于步骤I中制备得到的1000mg盐酸二甲双胍。最终片剂具有以下成分：

盐酸二甲双胍渗透片剂	1201.0 mg/片
密封包衣	
清澈欧巴代(YS-1-7006)	16.0 mg/片
匹格列酮涂层	
盐酸匹格列酮	33.06 mg/片
氯化钠	4.27 mg/片
清澈欧巴代(YS-1-7006)	3.0 mg/片
有色涂层	
白色欧巴代 II	20.27 mg/片
包衣上光	
Candelilla 蜡	0.40 mg/片

在3.478Kg乙醇中分散0.174Kg的清澈欧巴代并混合分散物15分钟。使用24"0' Hara Labcoat III包衣锅把分散物喷洒到约13.174Kg的1000mg盐酸二甲双胍醋酸纤维素包衣片上。以下列条件把封闭包衣用于1000mg盐酸二甲双胍醋酸纤维素包衣渗透片剂:

喷雾速率	10-30 ml/min
排风温度	25-45 °C
喷雾气压	20-40 psi
包衣锅转速	6-12rpms
模内气压	20-40psi
进风量	250-450 CFM.

随后匹格列酮涂层用于封闭包衣的1000mg盐酸二甲双胍渗透片剂。在5.344kg的乙醇中用搅拌器溶解0.036 kg 的白色欧巴代和0.046 kg 的氯化钠制备匹格列酮涂层。一旦这些成分溶解, 0.359Kg的盐酸匹格列酮被分散到溶液中并匀化。然后以下列条件使用24"0' Hara Labcoat III包衣锅, 匀化分散作用直接用于1000mg盐酸二甲双胍渗透片剂:

喷雾速率	10-30 ml/min
------	--------------

排风温度	25-45 °C
喷雾气压	20-40psi
包衣锅转速	6-12rpms
模内气压	20-40 psi
进风量	250-450 CFM.

一旦已采用匹格列酮涂层，白色欧巴代 II的美观或有色涂层用于匹格列酮包衣片。在4.407Kg的乙醇中分散0.220Kg的白色欧巴代 II制备有色包衣。白色欧巴代 II悬浮液被用于盐酸匹格列酮包衣片使用24"O'Hara Labcoat III包衣锅，所采用的条件类似上述密封包衣的应用。一旦采用有色涂层，片剂使用0.004Kg的Candelilla蜡粉上光。

实施例 6

如下制备含有盐酸二甲双胍1000mg和匹格列酮30mg的控制释放片剂：

I. 第一活性药物

如实施例2所述制备1000mg渗透片剂，1000mg渗透片剂具有如下成分：

核心

盐酸二甲双胍	1000 mg/片
聚乙烯吡咯烷酮K-90，美国药典标准	78.0 mg/片
十二烷基硫酸钠，NF	51.69mg/片
硬脂酸镁，NF	5.66 mg/片
密封包衣	
清澈欧巴代(YS-1-7006)	47.05mg/片

半透膜涂层

醋酸纤维素，398-10，NF	15.77 mg/片
三乙酸甘油酯，美国药典标准	0.92 mg/tablet
聚乙二醇400，NF	1.85 mg/片
总重	1201.0 mg/片

II. 第二活性药物层

速释量盐酸匹格列酮用于在步骤I制备得到的1000mg盐酸二甲双胍。最终片剂具有以下成分：

盐酸二甲双胍渗透片剂	1201.0 mg/片
------------	-------------

密封包衣

清澈欧巴代 (YS-1-7006)	21.0mg/片
-------------------	----------

匹格列酮涂层

盐酸匹格列酮	33.06 mg/片
--------	------------

氯化钠	5.0 mg/片
-----	----------

清澈欧巴代 (YS-1-7006)	3.7 mg/片
-------------------	----------

有色涂层

白色欧巴代 II	21.54 mg/片
----------	------------

包衣上光

Candelilla 蜡粉	0.40 mg/片
---------------	-----------

封闭包衣用于1000mg盐酸二甲双胍渗透片剂。密封包衣在4.573Kg美国药典标准的乙醇中分散0.229Kg的清澈欧巴代并混合分散物15分钟被制备。下列条件下，使用带有4±2”喷头装置的流化床的24”0’ Hara Labcoat III包衣锅把分散物喷洒到约13.08Kg的1000mg盐酸二甲双胍醋酸纤维素包衣片上。

喷雾速率	25 ±10ml/gun/min
------	------------------

排风温度	25±5 °C
------	---------

喷雾气压	10-40 psi
------	-----------

包衣锅转速	4-9rpms
-------	---------

供风量	200±100 CFM
-----	-------------

模内气压	10-40psi
------	----------

不断搅拌密封包衣分散物直到在包衣过程被耗尽。

然后匹格列酮涂层被用于封闭包衣的1000mg盐酸二甲双胍渗透片剂。通过混合4.434Kg美国药典标准的乙醇和1.250Kg纯化水并缓慢分散0.040Kg的清澈欧巴代到溶剂混合物中制备匹格列酮涂层。一旦清澈

欧巴代被分散，搅拌约10分钟。一旦分散物被搅匀，加入0.054Kg的氯化钠到分散物并搅拌2分钟。在氯化钠被搅匀后，0.360Kg的盐酸匹格列酮被缓慢分散到溶剂混合物中并且随后搅拌10分钟。一旦盐酸匹格列酮被搅匀，从混合容器中移出搅拌物并用空气混合物代替并且另外搅拌15分钟。搅拌匹格列酮悬浮液直到在包衣过程中悬浮液被耗尽为止。下列条件下，使用带有 4 ± 2 ”喷头装置流化床的24”O’Hara Labcoat III包衣锅把分散物喷洒到1000mg 封闭包衣的盐酸二甲双胍渗透片剂核心上。

喷雾速率	25 $\pm$ 10ml/gun/min
排风温度	25 $\pm$ 5 °C
喷雾气压	10-40 psi
包衣锅转速	4-9rpms
模内气压	10-40psi
供风量	200 $\pm$ 100 CFM

一旦匹格列酮涂层被用于封闭包衣的1000mg盐酸二甲双胍渗透片剂，白色欧巴代 II美观的涂层也被用于匹格列酮包衣片。美观的涂层在4.691 kg美国药典标准的乙醇中分散0.235 kg 的白色欧巴代 II (Y-22-7719) 制备并混合分散物1小时。下列条件下，使用带有 4 ± 2 ”喷头装置流化床的24”O’Hara Labcoat III包衣锅把白色欧巴代 II混悬液喷洒到盐酸匹格列酮包衣片上。

喷雾速率	25 $\pm$ 10ml/gun/min
排风温度	25 $\pm$ 5 °C
喷雾气压	10-40 psi
包衣锅转速	4-9rpms
供风量	200 $\pm$ 100 CFM
模内气压	10-40psi

不断搅拌有色包衣分散物直到包衣过程中分散物被耗尽为止。

一旦美观包衣的悬浮物被耗尽，以2-8rpms的包衣锅转速和 25 ± 5 °C的排风温度下在包衣锅中干燥片剂约5分钟。一旦片剂被干燥，关闭排风并调整包衣锅转速到约3-4rpms并过60目筛在片剂上洒上0.004Kg的Candellia蜡粉。片剂在蜡粉中翻转5分钟后，打开排风并翻转片剂额外10分钟。

当采用USP1型装置在pH 2.0HCl-0.3MKCl的缓冲溶液中以100rpm转动时，最后打光的片剂表现出下列盐酸匹格列酮溶解特性：

时间	匹格列酮释放百分率
10 min.	42%
20 min	79%
30 min	95%
45 min	102%

当某个优选及选择的发明实施方案已经达到本发明所揭示的目的时，本领域的技术人员可以改进所揭示的实施方案。因此，附加的权利要求将覆盖本发明的所有实施方案及其不违背本发明的实质和范围的改进。