

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 安查理 羅汀
LODIN, UNCHALEE
2. 傑克 卡帝諾
CARDINAL, JACK
3. 亞文納許 南濟亞
NANGIA, AVINASH
4. 大河內 和宏
OKOCHI, KAZUHIRO

國 籍：(中文/英文)

1. 泰國 THAILAND
2. 美國 U.S.A.
3. 加拿大 CANADA
4. 日本 JAPAN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005 年 03 月 30 日；11/093,742

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種醫藥劑型，其包含抗高血糖藥劑，其與四氫噻唑二酮衍生物組合。更特定言之，本發明係關於一種口服劑型，其包含雙胍(例如二甲雙胍或丁雙胍)或其醫藥學上可接受之鹽(例如二甲雙胍鹽酸鹽或美國專利案第3,957,853及4,080,472號中所述之二甲雙胍鹽，該等案以引用之方式併入本文中)與如美國專利案第4,687,777號(該案亦以引用之方式併入本文中)中所述之四氫噻唑二酮衍生物的組合。

【先前技術】

許多技術已用於提供受控及延時釋放之醫藥劑型以維持藥物之治療血清含量且將由缺乏患者順應性引起之漏服藥劑劑量的影響降至最低。

舉例而言，已描述延時釋放錠劑，其具有由半透膜包圍之滲透活性藥劑核心。此等錠劑藉由允許流體(諸如胃或腸流體)之水性組份透過包衣膜且溶解活性成份來起作用，所以所得藥劑溶液可經由包衣膜中之通道而釋放。或者，若該活性成份在滲透流體中不可溶，則可藉由膨脹劑(諸如水凝膠)經由該通道將其推出。此等滲透錠劑系統之一些代表性實例可在美國專利第3,845,770；3,916,899；4,034,758；4,077,407及4,783,337號中發現。美國專利案第3,952,741號教示一滲透設備，其中該活性劑僅在足夠之壓力已在薄膜內加強以使該薄膜在薄膜之薄弱部分爆裂或破裂後自由半

透膜包圍之核心釋放。

隨著時間，在提供活性成份釋放之更大控制的努力下已改進以上所引用之專利案中所述之基本滲透設備。舉例而言，美國專利案第4,777,049及4,851,229號描述包含包圍核心之半透壁的滲透劑型。該核心含有活性成份及調節劑，其中該調節劑引起該活性成份經由半透膜中之通道以脈衝方式釋放。進一步之改進已包括對包圍活性核心之半透膜的改良，諸如改變形成膜之組份的比例(例如美國專利案第5,178,867、4,587,117及4,522,625號)或增加包圍活性核心之包衣數(例如美國專利案第5,650,170及4,892,739號)。

使用抗高血糖藥劑(諸如二甲雙胍鹽酸鹽)之特定受控或持續釋放調配物已限制使用膨脹劑或膠凝劑控制藥劑自劑型中之釋放。此種有限研究由WO 96/08243之教示且由GLUCOPHAGE™ XR產品(其中插入購自Bristol-Myers Squibb Co.之受控釋放之二甲雙胍鹽酸鹽產品)作為例證。

四氫噻唑二酮衍生物已在美國專利案第4,687,777號中描述。此等化合物在組合療法中之治療價值已在美國專利案第5,859,037；5,952,356；5,965,584；6,150,384及6,172,090號中進一步描述。然而，此等專利案無一描述具有本發明之優點的劑型。

含有抗高血糖藥劑與四氫噻唑二酮衍生物之組合的醫藥劑型已在此項技術中提出。舉例而言，EPO 0 749 751(該案以引用之方式併入本文中)教示包含胰島素敏感性增強劑(其可為四氫噻唑二酮化合物)與其他抗糖尿病藥組合之醫

藥組合物。更特定言之，EPO 0 749 751教示較佳之胰島素敏感性增強劑為吡格列酮(pioglitazone)，其可與其他諸如二甲雙胍、苯乙雙胍或丁雙胍之其他抗糖尿病藥組合，且進一步教示此等藥劑可與習知賦形劑聯合(混合及/或包覆)以提供味覺掩蔽或持續釋放行為。抗高血糖藥劑與四氫噻唑二酮衍生物之組合的另一實例為美國專利案第6,011,049號(該案以引用的方式併入本文中)。此專利案教示呈緩慢釋放形式(諸如滲透泵或皮膚貼片)之單一醫藥組合物，其含有吡格列酮或曲格列酮(troglitazone)及二甲雙胍。抗高血糖藥劑及四氫噻唑二酮衍生物之其他組合可在美國專利案第6,524,621；6,475,521；6,451,342及6,153,632號及PCT專利申請案WO 01/35940及WO 01/35941中發現，該等案以引用之方式併入本文中。

此項技術中亦已知WO 99/47125及美國專利案第6,099,862號，該等案揭示以含有抗高血糖或低血糖藥劑之立即釋放包衣包覆之二甲雙胍滲透錠劑。

雖然先前技術教示含有抗高血糖化合物及四氫噻唑二酮衍生物之醫藥劑型調配物，本發明提供如將在以下描述之超越先前技術教示之眾多益處。

本發明之一目的在於提供包含一種包含第一活性藥劑之劑型，其經調配以提供受控或持續釋放之傳遞。較佳地，該第一活性藥劑為抗高血糖化合物。本發明進一步提供第二活性藥劑，其較佳為四氫噻唑二酮衍生物。本文中所述之新穎劑型提供第一及第二活性藥劑之傳遞以使任一藥物

之生物使用率不因食物之存在而降低。

本發明之一進一步目的在於提供一種如上所述之劑型，其包含作為抗高血糖化合物之受控或持續釋放調配物之第一活性藥劑的傳遞(其中該受控或持續釋放機制不由膨脹聚合物調節)與經由立即釋放之包含四氫噻唑二酮衍生物之第二活性藥劑的傳遞之組合。

本發明之一進一步目的亦在於提供一種如上所述之劑型，其包含作為抗高血糖化合物之受控或持續釋放調配物之第一活性藥劑的傳遞與經由立即釋放之包含四氫噻唑二酮衍生物之第二活性藥劑的傳遞之組合，其可經八小時至二十四小時之時期向需要該治療之動物或人提供連續及非脈衝治療水平之該抗高血糖藥劑。

本發明之另一目的在於提供一種劑型，其包含作為抗高血糖化合物之受控或持續釋放調配物之第一活性藥劑的傳遞與經由立即釋放之包含四氫噻唑二酮衍生物之第二活性藥劑的傳遞之組合，其在餐後投藥之後約6-12小時獲得抗高血糖化合物之峰值血漿含量且在給藥之後約1-4小時獲得四氫噻唑二酮衍生物之峰值血漿含量。

本發明之目的亦在於提供一種劑型，其包含作為僅具有均質滲透核心之受控或持續釋放醫藥核心錠劑的第一活性藥劑，其中該滲透核心組份可使用普通錠劑壓縮技術而製得。

本發明之另一目的在於提供一種劑型，其包含作為抗高血糖化合物之受控或持續釋放調配物之第一活性藥劑的傳

遞與經由立即釋放之包含四氫噻唑二酮衍生物之第二活性藥劑的傳遞之組合，當該產品在餐後給藥時，其在投藥之後約6-12小時獲得抗高血糖化合物之峰值血漿含量且在給藥之後約1-4小時獲得四氫噻唑二酮衍生物之峰值血漿含量。

本發明之一進一步目的在於提供一種劑型，其包含作為受控或持續釋放組份之抗高血糖藥劑及作為立即釋放組份之四氫噻唑二酮衍生物，其中不小於該四氫噻唑二酮衍生物總量之80%係在30分鐘或更短時間內自該劑型釋放。

本發明之一進一步另外目的在於提供一種存放穩定之劑型，其包含作為受控或持續釋放組份之抗高血糖藥劑及作為立即釋放組份之四氫噻唑二酮衍生物，其中在儲存兩年之後四氫噻唑二酮相關化合物或雜質之總量不超過0.6%且個別相關化合物或雜質不超過0.2%。

【發明內容】

本發明係關於一種醫藥劑型，其包含第一活性藥劑(較佳為抗高血糖藥劑)與第二活性藥劑(較佳為四氫噻唑二酮衍生物)之組合。更特定言之，本發明係關於一種口服劑型，其包含第一活性藥劑(其包含雙胍，諸如二甲雙胍或丁雙胍，或其醫藥學上可接受之鹽，例如二甲雙胍鹽酸鹽或二甲雙胍鹽)與第二活性藥物(其包含四氫噻唑二酮衍生物)之組合。

上述目的係由包含第一及第二活性藥劑之劑型來達到，其中將該第一活性藥劑調配為有或無膠凝或膨脹聚合物之

受控釋放核心，較佳為滲透錠劑。該第二活性成份可為該受控釋放核心之部分或其較佳可以提供第二活性成份之立即釋放的方式與受控釋放核心組合。舉例而言，可將第二活性成份併入施於該核心上之薄膜中或可將第二活性成份施於經包覆或未經包覆之受控釋放核心上。

在一實施例中，提供第二活性藥物(其可為四氫噻唑二酮衍生物)作為劑型中之立即釋放調配物，而提供抗高血糖組份作為劑型中之受控釋放調配物。在餐後給藥時，該調配物之此立即釋放部分應提供四氫噻唑二酮衍生物之1-12小時、較佳1-4小時之峰值血漿含量(T_{max})，而該調配物之受控釋放部分可提供抗高血糖組份之6-12小時之峰值血漿含量(T_{max})。

較佳地，可每天一次投與根據本發明之劑型，較佳地在用餐時或餐後，且最佳地在用晚餐時或晚餐後進行。本發明之劑型可全天提供該藥物之治療含量，其中在用餐投藥之後6-12小時之間獲得抗高血糖藥劑之峰值血漿含量(T_{max})。

【實施方式】

本發明涉及一種醫藥調配物或劑型，其包含第一活性藥劑(其包含抗高血糖藥劑)與第二活性藥劑(其包含四氫噻唑二酮衍生物)之組合。較佳地，該抗高血糖藥劑為雙胍，例如二甲雙胍或丁雙胍，或其醫藥學上可接受之鹽。將該抗高血糖藥劑以受控釋放之方式自錠劑核心、較佳為有或無膠凝或溶脹聚合物(swelling polymer)之滲透錠劑核心傳

遞。該錠劑核心應包括該抗高血糖藥劑及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。在本發明之一實施例中，錠劑核心包括抗高血糖藥劑、黏合劑及吸收增強劑，且錠劑核心較佳以聚合包衣包覆以在錠劑周圍形成薄膜且經鑽孔以在該薄膜之各側形成一通道。該第二活性藥劑包含四氫噻唑二酮衍生物，且較佳地將其施於錠劑核心之薄膜上且提供該四氫噻唑二酮衍生物之立即或受控釋放。

如本說明書中所用之術語抗高血糖藥劑係指適用於控制或管理非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM)之藥劑。抗高血糖藥劑包括雙胍，諸如二甲雙胍、苯乙雙胍或丁雙胍或其類似物，及其醫藥學上可接受之鹽、異構體或衍生物。

如本說明書中所用之術語四氫噻唑二酮衍生物係指適用於控制或管理NIDDM之藥劑。此等藥物包括(但不限於)曲格列酮(troglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮、賽格列酮(ciglitazone)或其類似物，及其醫藥學上可接受之鹽、異構體或衍生物。

術語黏合劑係指任何習知醫藥學上可接受之黏合劑，諸如聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、聚甲基丙烯酸酯、聚乙醇及其類似物。亦可使用上述黏合劑之混合物。較佳黏合劑為水可溶材料，諸如具有25,000至3,000,000之平均分子量的聚乙烯吡咯啉酮。該黏合劑可大約包含核心總重量之約0至約40%且較佳為核心總重量之約3%至約15%。在一實施例中，視情況在核心中使用黏合劑。

在一較佳實施例中，核心可視情況包含吸收增強劑。該吸收增強劑可為此項技術中通常已知之任何類型的吸收增強劑，諸如脂肪酸、界面活性劑(陰離子性、陽離子性、兩性)、螯合劑、膽汁鹽或其混合物。一些較佳吸收增強劑之實例為卵磷脂、脂肪酸(諸如癸酸、油酸及其單甘油酯)、界面活性劑(諸如月桂基硫酸鈉、牛磺膽酸鈉及聚山梨醇酯 80)、螯合劑(諸如檸檬酸、植物酸、乙二胺四乙酸(EDTA)及乙二醇-雙(β -胺基乙醚)-N,N,N,N-四乙酸(EGTA))。以核心之總重量計，核心可大約包含0至約20%之吸收增強劑且最佳為核心總重量之約2%至約10%。

在不使用膠凝或溶脹聚合物之本發明之一實施例中，本發明之核心較佳藉由使抗高血糖藥劑與黏合劑粒化且在將潤滑劑及吸收增強劑添加至錠劑中之情況下壓縮該等顆粒來形成。核心亦可由對核心成份進行乾式造粒來形成，其藉由使核心成份通過滾輪壓實機且在將潤滑劑添加至錠劑中之情況下壓縮該等顆粒來進行。亦可將直接壓縮用於壓片。其他通常已知之粒化程序係在此項技術中已知。另外，亦可在本發明之調配物中使用其他賦形劑，諸如潤滑劑、顏料或染料。

術語膠凝或膨脹聚合物係指在水或生物流體之存在下膠凝、溶脹或膨脹之聚合物。膠凝或溶脹聚合物之代表性實例係高分子量羥丙基甲基纖維素(諸如 METHOCEL® K100M，其係購自 Dow Chemical)及高分子量聚氧化乙烯(諸如 POLYOX WSR 301、WSR 303 或 WSR COAGULANT)。其

他膠凝或溶脹聚合物係在美國專利案第4,522,625號中描述(該案以引用之方式併入本文中)。

可以薄膜或持續釋放包衣包覆如本文中所述形成之核心。適用於形成該薄膜或持續釋放包衣之材料為乙基纖維素、纖維素酯、纖維素二酯、纖維素三酯、纖維素醚、纖維素酯-醚、纖維素丙烯酸酯、纖維素二丙烯酸酯、纖維素三丙烯酸酯、乙酸纖維素、二乙酸纖維素、三乙酸纖維素、乙酸丙酸纖維素及乙酸丁酸纖維素。其他適合之聚合物係在美國專利案第3,845,770; 3,916,899; 4,008,719; 4,036,228及4,612,008號中描述(該等案以引用之方式併入本文中)。最佳薄膜或持續釋放包衣材料係包含39.3至40.3%乙醯基含量之乙酸纖維素，且係購自Eastman Fine Chemicals。

在一替代實施例中，該薄膜或持續釋放包衣可包括上述聚合物中之一者及通量增強劑。該通量增強劑可增加吸至核心中之流體體積以使劑型能經由通道及/或多孔薄膜大體上分散所有抗高血糖藥劑。通量增強劑可為水可溶材料或腸溶材料。適用作通量增強劑之較佳材料之實例為氯化鈉、氯化鉀、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、聚乙二醇(PEG)、丙二醇、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚乙烯醇、甲基丙烯酸共聚物、泊洛沙姆(poloxamer)(諸如購自BASF之LUTROL F68、LUTROL F127、LUTROL F108)及其混合物。較佳通量增強劑為PEG 400。

通量增強劑亦可為水可溶藥劑，諸如二甲雙胍或其醫藥

學上可接受之鹽，或通量增強劑可為在腸內條件下可溶之藥劑。若通量增強劑為藥劑，則本發明劑型具有提供已選擇作為通量增強劑之藥劑之立即釋放的附加優點。

通量增強劑大約包含包衣總重量之0至約40%，最佳為包衣總重量之約2%至約20%。通量增強劑自薄膜或持續釋放包衣溶解或淋溶以在使流體能進入核心且溶解活性成份之薄膜或持續釋放包衣中形成通道。

亦可使用通常已知之賦形劑(諸如增塑劑)形成薄膜或持續釋放包衣。一些通常已知之增塑劑包括己二酸酯、壬二酸酯、苯甲酸酯、檸檬酸鹽、硬脂酸酯、isoebucate、癸二酸酯、檸檬酸三乙酯、檸檬酸三正丁酯、檸檬酸乙醯基三正丁酯、檸檬酸酯及彼等在由John Wiley & Sons出版之Encyclopedia of Polymer Science and Technology，第10卷(1969)中描述者。較佳增塑劑為三乙酸甘油酯、聚乙二醇(PEG)(意即PEG 400、PEG 8000)、乙醯化單甘油酯、葡萄子油、橄欖油、芝麻油、檸檬酸乙醯基三丁酯、檸檬酸乙醯基三乙酯、甘油山梨糖醇、草酸二乙酯、蘋果酸二乙酯、反丁烯二酸二乙酯、丁二酸二丁酯、丙二酸二乙酯、鄰苯二甲酸二辛酯、癸二酸二丁酯、檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯、三丁酸甘油酯及其類似物。視特定增塑劑而定，以薄膜或持續釋放包衣之總質量計，可使用約0至約25%且較佳為約2%至約15%之增塑劑之量。

一般而言，以核心及包衣之總重量計，核心周圍之薄膜或持續釋放包衣大體上將包含約1%至約10%且較佳為約

2%至約5%。

在一較佳實施例中，包圍核心之薄膜或持續釋放包衣進一步包含將允許藥劑自核心受控釋放之通道。如本文所用之術語通道包括縫隙、孔口、孔、洞、薄弱區域或受侵蝕以形成使抗高血糖藥劑自劑型釋放之滲透通道的可侵蝕元件(諸如明膠插塞)。根據本發明所使用之通道已為吾人所熟知且係在美國專利案第3,845,770；3,916,899；4,034,758；4,077,407；4,783,337及5,071,607中描述。

獨立於抗高血糖劑係第二活性藥劑，較佳為四氫噻唑二酮衍生物。此第二活性藥劑可經調配以提供該四氫噻唑二酮衍生物之立即釋放。在本發明之一實施例中，將四氫噻唑二酮衍生物以層之形式施於包含抗高血糖藥劑之受控或持續釋放核心上。該四氫噻唑二酮衍生物層使用黏合劑及其他習知醫藥學賦形劑，諸如吸收增強劑、界面活性劑、增塑劑、消泡劑及上述之組合。與四氫噻唑二酮衍生物之重量相比，吸收增強劑可以高達約30%重量/重量之量存在於四氫噻唑二酮衍生物層中。黏合劑可以高達四氫噻唑二酮衍生物之150%重量/重量之量存在。

在一實施例中，四氫噻唑二酮衍生物層中之黏合劑係水可溶黏合劑，較佳為水可溶成膜黏合劑，其具有低黏度，在20°C下以2%水性溶液測試時，通常小於50 mPa.S，更佳小於25 mPa.S，且最佳小於10 mPa.S。該水可溶黏合劑之一實例為以商品名 HPC-SSL 及 HPC-SL 得自日本之 Nippon Soda Co., Ltd 之羥丙基纖維素，其分別具有 2-3 mPa.S 及 3-6

mPa.S之報導黏度。

若在四氫噻唑二酮衍生物層中使用界面活性劑，則較佳地界面活性劑為非離子性界面活性劑，諸如泊洛沙姆。

可藉由使用習知方法將第二活性藥劑立即釋放調配物包覆至劑型之薄膜或持續釋放包衣上來將其併入單一劑型中。或者，可藉由任何醫藥學上可接受之方法將其併入具有第一活性藥劑之單一劑型中。第二活性藥劑之併入可由(但並不限於)選自由以下各方法組成之群之方法來執行：藥劑分層、疊層、乾式壓縮、沉積及印刷。

當將四氫噻唑二酮衍生物包覆至滲透錠劑核心之薄膜或持續釋放包衣上時，應自使用水性溶劑、有機溶劑或水性及有機溶劑之混合物之包衣溶液或懸浮液中施用四氫噻唑二酮包衣。典型之有機溶劑包括丙酮、異丙醇、甲醇及乙醇。若使用水性及有機溶劑之混合物，則水與有機溶劑之比率應在98:2至2:98、較佳50:50至2:98、最佳30:70至20:80且理想為約25:75至20:80之範圍中變化。若使用混合溶劑系統，則可降低將四氫噻唑二酮衍生物包覆至薄膜或持續釋放包衣上所需要之黏合劑量。舉例而言，已自黏合劑與四氫噻唑二酮衍生物之比率為1:9至1:11之混合溶劑系統中獲得成功之包衣。雖然在將四氫噻唑二酮直接施於薄膜或持續釋放包衣上時可獲得可接受之包衣，但較佳之途徑在於在施用四氫噻唑二酮包衣之前首先以密封層包覆薄膜或持續釋放包衣。如本文所用，密封層係不含活性醫藥學成份且快速分散或溶解於水中之包衣。可能有必需施用約5至

20%過量、較佳約10-15%過量之四氫噻唑二酮包衣溶液以解決在包覆過程期間之損失。

四氫噻唑二酮包衣溶液或懸浮液亦可含有界面活性劑或成孔劑。成孔劑較佳為水可溶材料，諸如氯化鈉、氯化鉀、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、聚乙二醇(PEG)及丙二醇。在一替代實施例中，本發明之劑型亦可包含有效立即釋放量之抗高血糖藥劑。可將該有效立即釋放量之抗高血糖藥劑包覆至劑型之薄膜或持續釋放包衣上或可將其併入薄膜或持續釋放包衣中。

另外，可使用各種稀釋劑、賦形劑、潤滑劑、染料、顏料、分散劑等(其係在Remington's Pharmaceutical Sciences (1995)中揭示)以使以上所列之本發明之調配物最優化。

雙胍(諸如二甲雙胍)通常以含有500 mg、750 mg、850 mg及1000 mg之劑型投藥。四氫噻唑二酮衍生物(例如吡格列酮)通常以含有15 mg、30 mg及45 mg之劑型投藥。本發明意欲包含以上所列之治療組合，而非提供化合物之各可能組合之特定實例及其各自劑量。

劑型之較佳實施例將具有以下組合物：

第一活性藥劑

核心：	量(核心之%)	
藥劑	50-98%	(75-95%較佳)
黏合劑	0.1-40%	(3-15%較佳)
吸收增強劑	0-20%	(2-10%較佳)
潤滑劑	0-5%	(0.5-1%較佳)



包衣：	量(包衣之%)	
聚合物	50-99%	(75-95%較佳)
通量增強劑	0-40%	(2-20%較佳)
增塑劑	0-25%	(2-15%較佳)

第二活性藥劑	量(總劑型之%)	
藥劑	0.1-20%	(1-10%較佳)
黏合劑	0.1-30%	(1-20%較佳)
界面活性劑	0 - 20%	(0.1-15%較佳)
成孔劑	0 - 25%	(0.1-15%較佳)
增塑劑	0 - 20%	(0.1-15%較佳)

當在 900 ml 模擬腸流體 (pH 7.5 磷酸鹽緩衝劑) 中且在 37 °C 下，在 USP 類型 2 裝置中於 75 rpm 下測試時，根據本發明製備之劑型展現以下溶解概況：

第一活性藥劑之釋放

時間(小時)	釋放%	
2	0-25%	(0-20%較佳)
4	10-45%	(20-40%較佳)
8	30-90%	(45-90%較佳)
12	NLT 50%	(NLT 60%較佳)
16	NLT 60%	(NLT 70%較佳)
20	NLT 70%	(NLT 80%較佳)

NLT = 不小於

第二活性藥劑之釋放

時間(小時)	釋放%	
0.5	NLT 60%	(NLT 75%較佳)

已發現對用於劑型之四氫噻唑二酮組份中之賦形劑的選

擇可極大影響四氫噻唑二酮之釋放特徵、效能及穩定性。因此，在本發明之一替代實施例中，應選擇本發明之四氫噻唑二酮組份之組合物以致當根據美國藥典(United States Pharmacopeia, USP)26、以裝置1在100 rpm、37°C及900 ml之0.3 M KCl-HCl緩衝劑(pH 2.0)下測試時，在45分鐘內、較佳在40分鐘內且最佳在30分鐘內不小於85%、較佳不小於90%且最佳不小於95%之四氫噻唑二酮自劑型中釋放。

此外，應選擇用於劑型之四氫噻唑二酮組份中之賦形劑以致最終劑型中之總四氫噻唑二酮相關化合物或雜質不超過0.6%、較佳不超過0.5%且最佳不超過0.25%，且最終劑型中之各個四氫噻唑二酮相關化合物或雜質不超過0.25%、較佳不超過0.2%且最佳不超過0.1%。藉由高效液相層析法(HPLC)，使用YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4.6×250 mm或等效管柱、0.1 M乙酸銨緩衝劑:乙腈:冰乙酸(25:25:1)移動相、約40 μ L注射體積、0.7 mL/min流動速率、25°C管柱溫度及UV偵測器之269 nm波長來判定最終劑型中之四氫噻唑二酮相關化合物或雜質。

實例

僅以實例提供以下內容且決非意欲成為限制。

實例1

如下製備含有850 mg二甲雙胍鹽酸鹽及15 mg吡格列酮之受控釋放錠劑：

第一活性藥劑

I. 核心

(核心之組合物%)

二甲雙胍鹽酸鹽	90.54%
聚乙烯吡咯酮K-30 ¹ ， USP	4.38%
磷酸三鈉	4.58%
硬脂酸鎂	0.5%

¹ 近似分子量=50,000；動態黏度(在20℃下，10% w/v溶液)= 5.5-8.5 mPa·s。

(a)粒化

藉由使二甲雙胍鹽酸鹽通過40目篩網且將其收集於乾淨、有聚乙烯襯裏之容器中來使其去塊。將聚乙烯吡咯酮K-30及磷酸三鈉溶解於純水中。隨後將經去塊之二甲雙胍鹽酸鹽添加至頂部噴霧之流體化床製粒機且藉由在以下條件下噴霧聚乙烯吡咯酮與磷酸三鈉之黏合溶液來使其粒化：50-70℃之入口空氣溫度；1-3巴之霧化氣壓及10-100 ml/min之噴霧速率。

一旦耗盡該黏合溶液，則在該製粒機中乾燥該等顆粒直至乾燥失重小於2%。使經乾燥之顆粒通過配備有18目篩網之等效物的U型整粒濕式造粒機(comil)。

(b)壓片

使硬脂酸鎂通過40目不銹鋼篩網且與二甲雙胍鹽酸鹽顆粒摻合約五(5)分鐘。摻合後，在配有15/32"圓形標準凹形沖頭(具有約1 mm鋸齒狀銷之平面下沖桿、上沖桿)之輪轉壓力機上壓縮該等顆粒。

如上所述，可藉由醫藥工業中通常使用之任何方法形成孔口。

(c) 密封層 (視情況)

可用歐巴代(Opadry)材料或其他適合之水可溶材料藉由首先將該歐巴代材料、較佳為澄清歐巴代(Opadry Clear)溶解於純水中來將核心錠劑密封包覆。隨後使用盤式包衣機在以下條件下將歐巴代溶液噴霧至核心錠劑上：38-42℃之排氣溫度；28-40 psi之霧化壓力及10-15 ml/min之噴霧速率。以密封溶液包覆核心錠劑直至獲得約2-4%之理論包衣水平。

II 薄膜

(薄膜之組合物%)

乙酸纖維素(398-10) ²	85%
三乙酸甘油酯	5%
PEG 400	10%

² 乙醯基含量39.3-40.3%

(a) 薄膜包覆方法

在用均質機攪拌下將乙酸纖維素溶解於丙酮中。將聚乙二醇400及三乙酸甘油酯添加至乙酸纖維素溶液中且攪拌直至獲得澄清溶液。隨後使用流體化床包衣機使用以下條件將澄清薄膜包衣溶液噴霧至經密封包覆之錠劑上：16-22℃之產物溫度；約3巴之霧化壓力及120-150 ml/min之噴霧速率。包覆經密封之核心錠劑直至獲得約3%之理論包衣水平。

III. 第二活性藥劑分層

(第二組份之組合物%)

吡格列酮鹽酸鹽	43.5%
吐溫(Tween)80	2.0%

羥丙基甲基纖維素 54.5%

將吐溫80及羥丙基甲基纖維素溶解於純水中。隨後將吡格列酮鹽酸鹽分散至此溶液中。隨後將所得懸浮液噴霧至經以上薄膜包覆之錠劑上。

實例2

如下製備含有850 mg二甲雙胍鹽酸鹽及15 mg吡格列酮之受控釋放錠劑：

第一活性藥劑

I. 核心 (核心之組合物%)

二甲雙胍鹽酸鹽	88.555%
聚乙烯吡咯酮K-90 ³ ，USP	6.368%
月桂基硫酸鈉	4.577%
硬脂酸鎂	0.5%

³ 近似分子量=1,000,000；在20℃下之動態黏度(10% w/v 溶液)為300-700 mPa·s。

(a)粒化

藉由使二甲雙胍鹽酸鹽及月桂基硫酸鈉通過40目篩網且將其收集於乾淨、有聚乙烯襯裏之容器中來使其去塊。將聚乙烯吡咯酮K-90溶解於純水中。隨後將經去塊之二甲雙胍鹽酸鹽及月桂基硫酸鈉添加至頂部噴霧之流體化床製粒機且藉由在以下條件下噴霧聚乙烯吡咯酮之黏合溶液來使其粒化：50-70℃之入口空氣溫度；1-3巴之霧化氣壓及10-100 ml/min之噴霧速率。

一旦耗盡該黏合溶液，則在該製粒機中乾燥該等顆粒直

至乾燥失重小於2%。將經乾燥之顆粒通過配備有18目篩網之等效物的U型整粒濕式造粒機。

(b)壓片

使硬脂酸鎂通過40目不銹鋼篩網且與二甲雙胍鹽酸鹽顆粒摻合約五(5)分鐘。摻合後，在配有15/32"圓形標準凹形沖頭(具有約1 mm鋸齒狀銷之平面下沖桿、上沖桿)之輪轉壓力機上壓縮該等顆粒。

如上所述，可藉由醫藥工業中通常使用之任何方法形成孔口。

(c)密封層(視情況)

可用歐巴代材料或其他適合之水可溶材料藉由首先將該歐巴代材料、較佳為澄清歐巴代(Opadry Clear)溶解於純水中來將核心錠劑密封包覆。隨後使用盤式包衣機在以下條件下將歐巴代溶液噴霧至核心錠劑上：38-42℃之排氣溫度；28-40 psi之霧化壓力及10-15 ml/min之噴霧速率。以密封溶液包覆核心錠劑直至獲得約2%之理論包衣水平。

II 薄膜 (薄膜之組合物%)

乙酸纖維素(398-10) ⁴	85%
三乙酸甘油酯	5%
PEG 400	10%

⁴乙醯基含量39.3-40.3%

(a)薄膜包覆方法

在用均質機攪拌下將乙酸纖維素溶解於丙酮中。將聚乙二醇400及三乙酸甘油酯添加至乙酸纖維素溶液中且攪



拌。隨後在流體化床包衣機中使用以下條件將包衣溶液噴霧至經密封包覆之錠劑上：16-22℃之產物溫度；約3巴之霧化壓力及120-150 ml/min之噴霧速率。包覆經密封核心錠劑直至獲得約3%之理論包衣水平。

III. 第二活性藥劑分層 (第二組份之組合物%)

吡格列酮鹽酸鹽	43.5%
吐溫80	2.0%
羥丙基甲基纖維素	54.5%

將吐溫80及羥丙基甲基纖維素溶解於純水中。隨後將吡格列酮鹽酸鹽分散至此溶液中。隨後將所得懸浮液噴霧至上述錠劑上。

實例3

如下製備含有500 mg二甲雙胍鹽酸鹽及15 mg吡格列酮之受控釋放錠劑：

I. 第一活性藥劑

除在壓片期間使用混合杯模具之外，如以上實例2中所述製備經500 mg二甲雙胍薄膜包覆之錠劑。該經500 mg二甲雙胍薄膜包覆之錠劑具有以下組合物：

核心

二甲雙胍鹽酸鹽	500毫克/錠劑
聚乙烯吡咯酮K-90，USP	35.96毫克/錠劑
月桂基硫酸鈉，NF	25.84毫克/錠劑
硬脂酸鎂，NF	2.82毫克/錠劑

密封層

澄清歐巴代(YS-1 -7006) 23.53毫克/錠劑

薄膜包衣

乙酸纖維素，398-10，NF 23.56毫克/錠劑

三乙酸甘油酯，USP 1.39毫克/錠劑

聚乙二醇400，NF 2.77毫克/錠劑

總重量 615.87毫克/錠劑

II. 第二活性藥劑分層

將立即釋放量之吡格列酮鹽酸鹽施於步驟I中製備之經二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。最終錠劑具有以下組合物：

經二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑 615.87毫克/錠劑

吡格列酮包衣

吡格列酮鹽酸鹽 16.53毫克/錠劑

吐溫80 2.0毫克/錠劑

交聯聚乙烯吡咯酮(Polyplasdone)XL 15.0 毫克/錠劑維

澄清歐巴代(YS-1-7006) 8.47毫克/錠劑

彩色包衣

白色歐巴代(Opadry White) 10.0毫克/錠劑

拋光包衣

小燭樹蠟(Candelilla Wax)粉末 2.0毫克/錠劑

將吡格列酮包衣直接施於經500 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由使用均質機將0.252 kg澄清歐巴代、0.269 kg交聯聚乙烯吡咯酮XL及0.036 kg吐溫80溶解於

9.908 kg純水中來製備吡格列酮包衣。一旦此等成份溶解，則將0.296 kg吡格列酮鹽酸鹽分散至該溶液中且使其均質。隨後使用24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機用以下條件將均質分散液直接施於經500 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上：

噴霧速率	15-27 mL/min
排氣溫度	42-47°C
霧化氣壓	25 psi
盤速	5-9 rpm
入口氣流	300-400 CFM

一旦已將吡格列酮包衣施於經500 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上，則將白色歐巴代之美學或彩色包衣施於經吡格列酮包覆之錠劑上。該彩色包衣係藉由將0.179 kg白色歐巴代分散於1.791 kg純水中而製備。使用24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機在以下條件下將白色歐巴代懸浮液施於經吡格列酮包覆之錠劑上：

噴霧速率	20-35 mL/min
排氣溫度	35-45°C
霧化氣壓	25 psi
盤速	9 rpm
入口氣流	390-500 CFM

一旦施用彩色包衣，則使用0.036 kg小燭樹蠟粉末將該等錠劑拋光。

實例4

如下製備含有 500 mg 二甲雙胍鹽酸鹽及 15 mg 吡格列酮之受控釋放錠劑：

I. 第一活性藥劑

除在壓片期間使用混合杯模具之外，如以上實例 2 中所述製備經 500 mg 二甲雙胍薄膜包覆之錠劑。該經 500 mg 二甲雙胍薄膜包覆之錠劑具有以下組合物：

核心

二甲雙胍鹽酸鹽	500 毫克/錠劑
聚乙烯吡咯酮 K-90，USP	35.96 毫克/錠劑
月桂基硫酸鈉，NF	25.84 毫克/錠劑
硬脂酸鎂，NF	2.82 毫克/錠劑

密封層

澄清歐巴代 (YS-1 -7006)	23.53 毫克/錠劑
--------------------	-------------

薄膜包衣

乙酸纖維素，398-10，NF	23.56 毫克/錠劑
三乙酸甘油酯，USP	1.39 毫克/錠劑
聚乙二醇 400，NF	2.77 毫克/錠劑
總重量	615.87 毫克/錠劑

II. 第二活性藥劑分層

將立即釋放量之吡格列酮鹽酸鹽施於步驟 I 中製備之經二甲雙胍鹽酸鹽密封包覆之錠劑上。最終錠劑具有以下組合物：

經二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑	615.87 毫克/錠劑
-----------------	--------------

密封層

澄清歐巴代(YS-1-7006)	13.8毫克/錠劑
吡格列酮包衣	
吡格列酮鹽酸鹽	16.53毫克/錠劑
吐溫80	2.0毫克/錠劑
氯化鈉	4.27毫克/錠劑
澄清歐巴代(YS-1-7006)	2.0毫克/錠劑
彩色包衣	
白色歐巴代	8.10毫克/錠劑
拋光包衣	
小燭樹蠟	0.20毫克/錠劑

藉由將0.258 kg澄清歐巴代溶解於2.576 kg純水中製備密封層溶液且使用24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機將該溶液噴霧至約12.088 kg經500 mg薄膜包覆之二甲雙胍鹽酸鹽錠劑核心上。在以下條件下施用密封層：

噴霧速率	20-35 mL/min
排氣溫度	35-45°C
霧化氣壓	25 psi
盤速	9 rpm
入口氣流	390-500 CFM

將吡格列酮包衣直接施於經密封包覆之經500 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由使用均質機將0.040 kg澄清歐巴代、0.085 kg氯化鈉及0.040 kg之吐溫80溶解於4.915 kg純水中製備吡格列酮包衣。一旦此等成份溶解，則將0.328 kg吡格列酮鹽酸鹽分散至該溶液中且使其均質。隨

後使用 24" O'Hara Labcoat III 盤式包衣機用以下條件將均質分散液施於經密封包覆之經 500 mg 二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上：

噴霧速率	10-30 毫升/槍/分鐘
排氣溫度	35-45°C
霧化氣壓	20-40 psi
模式氣壓	20-40 psi
盤速	8-12 rpm
入口氣流	250-450 CFM。

一旦已將吡格列酮包衣施於經密封包覆之經 500 mg 二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上，則將白色歐巴代之美學或彩色包衣施於經吡格列酮包覆之錠劑上。該彩色包衣係藉由將 0.159 kg 白色歐巴代分散於 1.585 kg 純水中而製備。使用類似於彼等上述用於密封層之條件的條件將白色歐巴代懸浮液施於經吡格列酮包覆之錠劑上。一旦施用彩色包衣，則使用 0.004 kg 小燭樹蠟粉末將該等錠劑拋光。

實例 5

如下製備含有 1000 mg 二甲雙胍鹽酸鹽及 30 mg 吡格列酮之受控釋放錠劑：

I. 第一活性藥劑

A. 核心	(核心之組合物%)
二甲雙胍鹽酸鹽	88.07%
聚乙烯吡咯酮 K-90 ³ ，USP	6.87%
月桂基硫酸鈉	4.55%

硬脂酸鎂

0.5%

³ 近似分子量=1,000,000；在20℃下之動態黏度(10% w/v 溶液)為300-700 mPa·s。

將約206.34 kg純水添加至不銹鋼貯槽中繼而添加約10.86 kg聚乙炔吡咯酮K-90。在約330-360 rpm下將該溶液混合約45分鐘或直至聚乙炔吡咯酮完全溶解。在840-850 rpm下使約139.14 kg二甲雙胍鹽酸鹽通過配備有#813篩網且無隔片之U型整粒濕式造粒機。

將經過篩之二甲雙胍鹽酸鹽裝載至具有Wurster插入物(尺寸32"，35 mm高)與3個尺寸1.5 mm之噴嘴的GPCG-60(Glatt)牌流體化床包衣機中。使二甲雙胍鹽酸鹽流體化且將產物溫度調節至約38-43℃。以約2.5-3.0巴之霧化壓力及以下泵速率將聚乙炔吡咯酮溶液噴霧至經流體化之二甲雙胍鹽酸鹽上：

0-15分鐘	491-515 g/min(目標500 g/min)
16-30分鐘	680-710 g/min(目標700 g/min)
31-45分鐘	860-910 g/min(目標900 g/min)
46-60分鐘	1090-1170 g/min(目標1100 g/min)
61分鐘至終點	1170-1220 g/min(目標1200 g/min)。

一旦聚乙炔吡咯酮溶液耗盡，則在流體化床中於約2100 CFM及60℃入口氣溫下乾燥該等顆粒直至乾燥失重(LOD)不超過2%。在1086-1088 rpm之速度下使所得顆粒通過配備有#1143不銹鋼篩網及#075隔片之U型整粒濕式造粒機以製造約150 kg二甲雙胍鹽酸鹽顆粒。再次重複該粒化方法以

製造約300 kg二甲雙胍鹽酸鹽顆粒。

將約300 kg二甲雙胍顆粒連同約14.38 kg月桂基硫酸鈉一起添加至50 cu. Ft. Slant-Cone摻合器中且摻合約20分鐘。使約1.58 kg硬脂酸鎂通過#40目不銹鋼篩網，隨後將其添加至該Slant-Cone摻合器中之混合物中。將所得混合物摻合約5分鐘，隨後使用配備有 $\frac{1}{2}$ "圓形混合杯沖模之習知製錠機以6之預壓縮力及38之主壓縮力將其壓縮至錠劑中。所得錠劑展現1044 g至約1226 g之重量範圍(目標重量為1135 g)、20-36 kp之硬度(28 kp之目標)及小於或等於0.8%之脆性。

B. 密封層

以歐巴代材料或其他適合之水可溶材料藉由首先將該歐巴代材料、較佳為約3.98 kg澄清歐巴代(YS-1-7006)溶解於約21.49 kg純水中來密封包覆約57.61 kg以上製備之核心錠劑。隨後使用具有36"盤、3個噴霧槍之盤式包衣機在以下條件下將歐巴代溶液噴霧至核心錠劑上：40-47°C之排氣溫度； 50 ± 10 psi之霧化壓力及 180 ± 60 公克/分鐘/3個槍之噴霧速率、4-8 rpm之盤速及 1000 ± 200 CFM之空氣體積。以密封溶液包覆核心錠劑直至獲得約2.8-4.4%之理論包衣水平。

C. 薄膜包衣

將乙酸纖維素薄膜包衣施於經密封包覆之二甲雙胍鹽酸鹽錠劑核心上以製造具有以下組合物之經薄膜包覆之二甲雙胍鹽酸鹽錠劑：

二甲雙胍鹽酸鹽 1000 mg錠劑	98.456%
-------------------	---------

乙酸纖維素(398-10) ⁴	1.313%
三乙酸甘油酯	0.077%
PEG 400	1.54%

⁴乙醯基含量39.3-40.3%

將約29.95 kg丙酮添加至不銹鋼貯槽中繼而添加約0.788 kg乙酸纖維素且混合約20分鐘直至溶液變澄清。一旦溶液澄清，則將約0.092 kg聚乙二醇400添加至該溶液中且混合約5分鐘繼而添加約0.046 kg三乙酸甘油酯。將該溶液另外混合5分鐘。

將約59.07 kg經密封包覆之二甲雙胍鹽酸鹽錠劑裝載至具有Wurster插入物(尺寸18", 45 mm高)與尺寸1.5 mm之噴嘴的GPCG-60(Glatt)牌流體化床包衣機中。使經密封包覆之二甲雙胍鹽酸鹽錠劑流體化且將產物溫度調節至約 $21\pm3^{\circ}\text{C}$ 。以約2.0-3.0巴之霧化壓力、 1600 ± 300 CFM之空氣體積及 400 ± 100 g/min之噴霧速率將乙酸纖維素溶液噴霧至經流體化密封包覆之二甲雙胍鹽酸鹽錠劑上直至獲得1-2%之增重(目標1.38%)。一旦已施用所需量之薄膜，則在流體化床中於 $21\pm3^{\circ}\text{C}$ 及 1350 ± 100 CFM下將經薄膜包覆之錠劑乾燥約10分鐘，繼而在 40°C 及 1350 ± 100 CFM下乾燥約5分鐘。

對所得經薄膜包覆之錠劑進行雷射鑽孔以在經薄膜包覆之錠劑各側的大約中心處形成一孔口(意即2個孔口)，每一孔口有0.5 mm之平均直徑。頂部測微計為 6.5 ± 2 mm，底部測微計為 6.75 ± 2 mm，雷射之脈衝寬度為 170 ± 70 且脈衝延遲分別為 340 ± 150 及 350 ± 150 。

II. 第二活性藥劑

將立即釋放量之吡格列酮鹽酸鹽施於步驟I中製備之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。最終錠劑具有以下組合物：

經二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑 1201.0毫克/錠劑
密封層

澄清歐巴代(YS-1-7006) 16.0毫克/錠劑

吡格列酮包衣

吡格列酮鹽酸鹽 33.06毫克/錠劑

氯化鈉 4.27毫克/錠劑

澄清歐巴代(YS-1-7006) 3.0毫克/錠劑

彩色包衣

白色歐巴代II(Y-22-7719) 20.27毫克/錠劑

拋光包衣

小燭樹蠟粉末 0.40毫克/錠劑

藉由將0.174 kg澄清歐巴代溶解於3.478 kg乙醇中且將分散液混合15分鐘來製備密封層。使用24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機將該分散液噴霧至約13.174 kg經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。在以下條件下將密封層施於經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上：

噴霧速率 10-30 mL/gun/min

排氣溫度 25-45°C

霧化氣壓 20-40 psi

盤速 6-12 rpm

模式氣壓	20-40 psi
入口氣流	250-450 CFM

隨後將吡格列酮包衣施於經密封包覆之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由使用均質機將0.036 kg澄清歐巴代及0.046 kg氯化鈉溶解於5.344 kg乙醇中來製備吡格列酮包衣。一旦該等成份分散，則將0.359 kg吡格列酮鹽酸鹽分散至該溶液中且使其均質。隨後使用24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機用以下條件將均質分散液施於經密封包覆之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上：

噴霧速率	10-30毫升/槍/分鐘
排氣溫度	25-45°C
霧化氣壓	20-40 psi
盤速	6-12 rpm
模式氣壓	20-40 psi
入口氣流	250-450 CFM

一旦已施用吡格列酮包衣，則將白色歐巴代II之美學或彩色包衣施於經吡格列酮包覆之錠劑上。該彩色包衣係藉由將0.220 kg白色歐巴代II分散於4.407 kg乙醇中來製備。隨後使用24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機，使用類似於彼等上述用於密封層之條件的條件將白色歐巴代II懸浮液施於經吡格列酮鹽酸鹽包覆之錠劑上。一旦施用彩色包衣，則使用0.004 kg小燭樹蠟粉末將該等錠劑拋光。

實例6

如下製備含有1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽及30 mg吡格列酮

之受控釋放錠劑：

I. 第一活性藥劑

如以上實例5中所述製備經1000 mg薄膜包覆之錠劑。該經1000 mg薄膜包覆之錠劑具有以下組合物：

核心

二甲雙胍鹽酸鹽	1000毫克/錠劑
聚乙烯吡咯酮K-90，USP	78.0毫克/錠劑
月桂基硫酸鈉，NF	51.69毫克/錠劑
硬脂酸鎂，NF	5.65毫克/錠劑

密封層

澄清歐巴代(YS-1-7006)	47.05毫克/錠劑
------------------	------------

薄膜包衣

乙酸纖維素，398-10，NF	15.77毫克/錠劑
三乙酸甘油酯，USP	0.92毫克/錠劑
聚乙二醇400，NF	1.85毫克/錠劑

總重量	1201.0毫克/錠劑
-----	-------------

II. 第二活性藥劑

將立即釋放量之吡格列酮鹽酸鹽施於步驟I中製備之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。最終錠劑具有以下組合物：

經二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑	1201.0毫克/錠劑
-----------------	-------------

密封層

澄清歐巴代(YS-1-7006)	21.0毫克/錠劑
------------------	-----------

吡格列酮包衣

吡格列酮鹽酸鹽	33.06毫克/錠劑
氯化鈉	5.0毫克/錠劑
澄清歐巴代(YS-1-7006)	3.7毫克/錠劑
彩色包衣	
白色歐巴代II(Y-22-7719)	21.54毫克/錠劑
拋光包衣	
小燭樹蠟粉末	0.40毫克/錠劑

將密封層施於經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由將0.229 kg澄清歐巴代溶解於4.573 kg醇USP中且將該分散液混合15分鐘來製備密封層。隨後使用具有來自靜態床頂部之噴嘴頂端組4±2"之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機及以下條件將分散液噴霧至約13.08 kg之1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽錠劑核心上：

噴霧速率	25±10毫升/槍/分鐘
排氣溫度	25°C ±5°C
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm
供應氣流	200±100 CFM
模式氣壓	10-40 psi

連續攪拌密封層分散液直至其在包覆過程期間耗盡。

隨後將吡格列酮包衣施於經密封包覆之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由混合4.434 kg醇USP與1.250 kg純水(約78:22之醇與純水比率)且將0.040 kg澄清歐巴代緩慢分散至溶劑混合物中來製備吡格列酮包衣。一旦

澄清歐巴代分散，則使其均質約10分鐘。一旦使澄清歐巴代分散液均質，則將0.054 kg氯化鈉添加至該分散液中且使其均質約2分鐘。在使氯化鈉均質後，將0.360 kg吡格列酮鹽酸鹽緩慢分散至溶劑混合物中且隨後使其均質約10分鐘。一旦使吡格列酮鹽酸鹽均質，則將均質機自混合容器中移除且以空氣混合器替代之且將其另外混合15分鐘。攪拌吡格列酮懸浮液直至懸浮液在包覆過程期間耗盡。使用具有在靜態床頂部上方之噴嘴頂端組4±2"之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機用以下條件將吡格列酮鹽酸鹽懸浮液施於經密封包覆之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑核心上：

噴霧速率	25±10毫升/槍/分鐘
排氣溫度	25±5°C
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm
模式氣壓	10-40 psi
供應氣流	200±100 CFM

一旦已將吡格列酮包衣施於經密封包覆之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上，則將白色歐巴代II之美學包衣施於經吡格列酮包覆之錠劑上。該美學包衣係藉由將0.235 kg白色歐巴代II(Y-22-7719)分散於4.691 kg醇USP中且將該分散液混合約1小時來製備。使用具有來自靜態床頂部之噴嘴頂端組4±2"之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機及以下條件將該白色歐巴代II分散液噴霧至經吡格列酮鹽

酸鹽包覆之錠劑上：

噴霧速率	25±10 毫升/槍/分鐘
排氣溫度	25°C ±5°C
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm
供應氣流	200±100 CFM
模式氣壓	10-40 psi

連續攪拌彩色包衣分散液直至分散液在包覆過程期間耗盡。

一旦美學包衣懸浮液耗盡，則在包覆盤中以約 2-8 rpm 之盤速及 25±5°C 之排氣溫度將該等錠劑乾燥約 5 分鐘。一旦該等錠劑已乾燥，則關閉排氣且將盤速調節至約 3-4 rpm 且將 0.004 kg 已通過 60 目篩網之小燭樹蠟粉末噴撒至錠劑上。在已將錠劑在該蠟中滾動約 5 分鐘之後，開啟排氣且將錠劑另外滾動 10 分鐘。

當在 USP 裝置類型 1 中在 100 rpm 下於 pH 2.0 HCl-0.3M KCl 緩衝溶液中測試時，已完成拋光之錠劑展現以下吡格列酮鹽酸鹽溶解概況：

時間	所釋放之吡格列酮 %
10 min	42%
20 min	79%
30 min	95%
45 min	102%

當藉由 HPLC 使用 YMC-ODS-AQ, 5 µm, 120 Å, 4.6×250

mm管柱、0.1 M 乙酸銨緩衝劑:乙腈:冰乙酸(25:25:1)移動相、40 μ L注射體積、0.7 mL/min流動速率、25 $^{\circ}$ C管柱溫度及UV偵測器之269 nm波長測試時，已完成拋光之錠劑亦含有以下吡格列酮相關化合物。

名稱	相對滯留時間	量(%)
RS-1	0.7	N.D.*
吡格列酮	1.0	
RS-2	1.5	0.03
RS-3	3.4	0.04
RS-4	1.2	0.03
RS-5	2.8	0.04

*N.D.=未偵測到

RS-1為(+/-)-5-[對-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基]-5-羥基-2,4-四氫噻唑二酮。

RS-2為(z)-5-[對-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]亞苄基]-2,4-四氫噻唑二酮。

RS-3為(+/-)-5-[對-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基]-3-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙基]-2,4-四氫噻唑二酮。

RS-4為(+/-)-乙基-2-胺甲鹽基tio-3-[4-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基-]丙酸酯。

RS-5為乙基-3-對-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基-丙酸酯。

將最終經拋光之錠劑包裝至含有一(1)個2 g SORB-IT®乾燥劑小罐之100 cc HDPE瓶中且使其經受40 $^{\circ}$ C及75%相對濕

度之加速穩定性條件歷時三(3)個月。在儲存之後，測試最終經拋光之錠劑且當在USP裝置類型1中在100 rpm下於pH 2.0 HCl-0.3M KCl緩衝溶液中測試時，其展示以下吡格列酮鹽酸鹽溶解概況：

時間	所釋放之吡格列酮%
10 min	38%
20 min	73%
30 min	92%
45 min	101%

在藉由HPLC使用YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4.6×250 mm管柱、0.1 M乙酸銨緩衝劑:乙腈:冰乙酸(25:25:1)移動相、40 μ L注射體積、0.7 mL/min流動速率、25°C管柱溫度及UV偵測器之269 nm波長測試時，經儲存之最終經拋光之錠劑亦含有以下吡格列酮相關化合物。

名稱	相對滯留時間	量(%)
RS-1	0.7	N.D.*
吡格列酮	1.0	
RS-2	1.5	0.03
RS-3	3.4	0.03
RS-4	1.2	0.02
RS-5	2.8	0.04

*N.D.=未偵測到

實例 7

如下製備含有1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽及30 mg吡格列酮

之受控釋放錠劑：

A. 第一活性藥劑核心

如實例5中所述製備經乙酸纖維素包覆之二甲雙胍鹽酸鹽錠劑。

B. 第二活性藥劑

將立即釋放量之吡格列酮鹽酸鹽施於以上步驟A中製備之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。最終錠劑具有以下組合物：

經二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑	1201.0毫克/錠劑
-----------------	-------------

密封層

澄清歐巴代(YS-1-7006)	9.00毫克/錠劑
------------------	-----------

吡格列酮包衣

吡格列酮鹽酸鹽	33.06毫克/錠劑
---------	------------

羥丙基纖維素，NF (HPC-SSL)	9.0毫克/錠劑
---------------------	----------

乳糖單水合物，NF	30.0毫克/錠劑
-----------	-----------

(改良噴霧乾燥)

聚乙二醇8000，NF	0.450毫克/錠劑
-------------	------------

二氧化鈦，USP	0.90毫克/錠劑
----------	-----------

拋光包衣

小燭樹蠟粉末	0.40毫克/錠劑
--------	-----------

將密封層施於約12.09 kg上述步驟A中製備之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由將約0.91 kg澄清歐巴代(YS-1-7006)分散於約1.133 kg純水中歷時30分鐘來製備密封層。使用具有來自靜態床頂部之噴嘴頂端組

4±2"、3個噴霧槍之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機及以下條件將該分散液噴霧至約12.09 kg之1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽錠劑核心上：

噴霧速率	20±10毫升/槍/分鐘
排氣溫度	40°C ±5°C
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm
供應氣流	300±100 CFM
模式氣壓	10-40 psi

將吡格列酮包衣施於經密封包覆之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由將約0.104 kg羥丙基纖維素，NF(HPC-SLL)緩慢分散於約8.499 kg純水中來製備吡格列酮包衣。將HPC-SLL與水混合約20分鐘，隨後將0.347 kg乳糖單水合物，NF(改良噴霧乾燥)添加至HPC-SLL/水混合物中且混合約2分鐘。在將乳糖混合入之後，將約0.005 kg聚乙二醇8000 NF及0.010 kg二氧化鈦USP添加至水、HPC-SLL及乳糖混合物中且混合約5分鐘。在混合約5分鐘之後，將0.383 kg吡格列酮鹽酸鹽分散至包衣溶液中。此包衣溶液含有約15%過量材料以補償包覆過程期間之材料損耗。攪拌吡格列酮懸浮液直至懸浮液在包覆過程期間耗盡。使用具有在靜態床頂部上方之噴嘴頂端組4±2"、3個噴霧槍之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機用以下條件將吡格列酮鹽酸鹽懸浮液施於經密封包覆之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑核心上：

噴霧速率	20±10 毫升/槍/分鐘
排氣溫度	40±5℃
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm
模式氣壓	10-40 psi
供應氣流	300±100 CFM

一旦該等吡格列酮錠劑已乾燥，則關閉排氣且將盤速調節至約3-4 rpm且將0.004 kg已通過60目篩網之小燭樹蠟粉末噴撒至錠劑上。在已將錠劑在該蠟中滾動約5分鐘之後，開啟排氣且將錠劑另外滾動10分鐘。

當在USP裝置類型1中在100 rpm下於pH 2.0 HCl-0.3M KCl緩衝溶液中測試時，已完成拋光之錠劑釋放大於95%之吡格列酮。最終錠劑亦展現大於35 kp之硬度及0.00%之脆性。藉由HPLC使用YMC-ODS-AQ, 5 µm, 120 Å, 4.6×250 mm管柱、0.1 M乙酸銨緩衝劑:乙腈:冰乙酸(25:25:1)移動相、40 µL注射體積、0.7 mL/min流動速率、25℃管柱溫度及UV偵測器之269 nm波長來測試最終錠劑之吡格列酮相關化合物。測試結果報導於下表1中。

將最終經拋光之錠劑包裝至含有一(1)個3 g SORB-IT®乾燥劑小罐之100 cc HDPE瓶中且使其經受40℃及75%相對濕度之加速穩定性條件歷時十五天、1個月、2個月、3個月及6個月。在儲存之後，測試最終經拋光之錠劑且在藉由HPLC使用YMC-ODS-AQ, 5 µm, 120 Å, 4.6×250 mm管柱、0.1 M乙酸銨緩衝劑:乙腈:冰乙酸(25:25:1)移動相、40 µL注

射體積、0.7 mL/min流動速率、25°C管柱溫度及UV偵測器之269 nm波長測試時，發現其含有以下吡格列酮相關化合物。

表 1

	初 始	0.5 M	1 M	2 M	3 M	6 M
名稱	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
RS-1	0.01	0.01	0.01	N.D.	N.D.	N.D.
RS-2	0.02	0.03	0.03	0.02	0.03	0.02
RS-3	0.03	0.04	0.03	0.03	0.04	0.04
RS-4	0.03	0.02	0.03	0.03	0.02	0.02
RS-5	0.04	0.04	0.04	0.04	0.03	0.04

"M"=月

實例 8

如下製備含有1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽及30 mg吡格列酮之受控釋放錠劑：

A. 第一活性藥劑核心

根據實例5中所述程序製備經乙酸纖維素包覆之二甲雙胍鹽酸鹽錠劑。

B. 第二活性藥劑

將立即釋放量之吡格列酮鹽酸鹽施於以上步驟A中製備之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。最終錠劑具有以下組合物：

經二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑 1201.0毫克/錠劑

密封層

澄清歐巴代(YS-1-7006)	9.00毫克/錠劑
吡格列酮包衣	
吡格列酮鹽酸鹽	33.06毫克/錠劑
羥丙基纖維素，NF (HPC-SSL)	9.0毫克/錠劑
乳糖單水合物，NF	30.0毫克/錠劑
(改良噴霧乾燥)	
聚乙二醇8000，NF	0.450毫克/錠劑
二氧化鈦，USP	0.90毫克/錠劑
彩色包衣	
羥丙基纖維素，NF (HPC-SSL)	5.5毫克/錠劑
聚乙二醇8000，NF	1.38毫克/錠劑
二氧化鈦，USP	0.60毫克/錠劑
拋光層	
小燭樹蠟粉末	0.40毫克/錠劑

將密封層施於約13.02 kg上述步驟A中製備之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由將約0.098 kg澄清歐巴代(YS-1-7006)分散於約1.220 kg純水中歷時30分鐘來製備密封層。使用具有來自靜態床頂部之噴嘴頂端組4±2"、3個噴霧槍之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機及以下條件將該分散液噴霧至約13.02 kg之1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽錠劑核心上：

噴霧速率	20±10毫升/槍/分鐘
排氣溫度	40°C ±5°C
霧化氣壓	10-40 psi

盤速	4-9 rpm
供應氣流	300±100 CFM
模式氣壓	10-40 psi

隨後將吡格列酮包衣施於經密封包覆之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由將約0.108 kg羥丙基纖維素，NF(HPC-SLL)緩慢分散於約8.753 kg純水中來製備吡格列酮包衣。將HPC-SLL與水混合約20分鐘，隨後將0.358 kg乳糖單水合物，NF(改良噴霧乾燥)添加至HPC-SLL/水混合物中且混合約2分鐘。在將乳糖混合入之後，將約0.006 kg聚乙二醇8000 NF及0.011 kg二氧化鈦，USP添加至水、HPC-SLL及乳糖混合物中且混合約5分鐘。在混合約5分鐘之後，將約0.394 kg吡格列酮鹽酸鹽分散至包衣溶液中。此包衣溶液含有約10%過量材料以補償包覆過程期間之材料損耗。攪拌吡格列酮懸浮液直至懸浮液在包覆過程期間耗盡。使用具有在靜態床頂部上方之噴嘴頂端組4±2"、3個噴霧槍之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機，用以下條件將吡格列酮鹽酸鹽懸浮液施於經密封包覆之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑核心上：

噴霧速率	20±10毫升/槍/分鐘
排氣溫度	40±5°C
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm
模式氣壓	10-40 psi
供應氣流	300±100 CFM

一旦將吡格列酮包衣施於經密封包覆之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上，則將彩色或美學包衣施於經吡格列酮包覆之錠劑上。該彩色包衣係藉由將約0.060 kg HPC-SSL，NF、0.015 kg聚乙二醇8000，NF及0.007 kg二氧化鈦，USP分散於0.810 kg純水且將該分散液混合約30分鐘來製備。隨後使用具有來自靜態床頂部之噴嘴頂端組4±2"、3個噴霧槍之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機及以下條件將彩色包衣噴霧至經吡格列酮鹽酸鹽包覆之錠劑上：

噴霧速率	20±10毫升/槍/分鐘
排氣溫度	40±5°C
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm
供應氣流	300±100 CFM
模式氣壓	10-40 psi

連續攪拌彩色包衣分散液直至分散液在包覆過程期間耗盡。

一旦彩色包衣懸浮液耗盡，則在包覆盤中以約2-8 rpm之盤速及40±5°C之排氣溫度將錠劑乾燥約5分鐘。一旦該等錠劑已乾燥，則關閉排氣且將盤速調節至約3-4 rpm且將0.004 kg已通過60目篩網之小燭樹蠟粉末噴撒至錠劑上。在已將錠劑在該蠟中滾動約5分鐘之後，開啟排氣且將錠劑另外滾動10分鐘。

當在USP裝置類型1中在100 rpm下於pH 2.0 HCl-0.3M

KCl緩衝溶液中測試時，已完成拋光之錠劑釋放大於90%之吡格列酮。所測試之12個容器之平均值為釋放96%。最終錠劑亦展現大於35 kp之硬度及0.1%之脆性。藉由HPLC使用YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4.6×250 mm管柱、0.1 M乙酸銨緩衝劑:乙腈:冰乙酸(25:25:1)移動相、40 μ L注射體積、0.7 mL/min流動速率、25°C管柱溫度及UV偵測器之269 nm波長來測試最終錠劑之吡格列酮相關化合物。測試結果報導於下表2中。

將最終經拋光之錠劑包裝至含有一(1)個3 g SORB-IT®乾燥劑小罐之100 cc HDPE瓶中且使其經受40°C及75%相對濕度之加速穩定性條件歷時十五天、1個月、2個月、3個月及6個月。在儲存之後，測試最終經拋光之錠劑且在藉由HPLC使用YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4.6×250 mm管柱、0.1 M乙酸銨緩衝劑:乙腈:冰乙酸(25:25:1)移動相、40 μ L注射體積、0.7 mL/min流動速率、25°C管柱溫度及UV偵測器之269 nm波長測試時，發現其含有以下吡格列酮相關化合物。

表 2

名稱	初始 (%)	0.5 M (%)	1 M (%)	2 M (%)	3 M (%)	6 M (%)
RS-1	0.01	0.01	0.01	N.D.	N.D.	N.D.
RS-2	0.02	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03
RS-3	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04
RS-4	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.01
RS-5	0.04	0.04	0.03	0.04	0.04	0.04

實例 9

如下製備含有 1000 mg 二甲雙胍鹽酸鹽及 15 mg 吡格列酮之受控釋放錠劑：

I. 第一活性藥劑

如以上實例 5 中所述製備經 1000 mg 薄膜包覆之錠劑。該經 1000 mg 薄膜包覆之錠劑具有以下組合物：

核心

二甲雙胍鹽酸鹽	1000 毫克/錠劑
聚乙烯吡咯酮 K-90, USP	78.0 毫克/錠劑
月桂基硫酸鈉, NF	51.69 毫克/錠劑
硬脂酸鎂, NF	5.65 毫克/錠劑

密封層

澄清歐巴代 (YS-1 -7006)	47.05 毫克/錠劑
--------------------	-------------

薄膜包衣

乙酸纖維素, 398-10, NF	15.77 毫克/錠劑
三乙酸甘油酯, USP	0.92 毫克/錠劑
聚乙二醇 400, NF	1.85 毫克/錠劑

總重量	1201.0 毫克/錠劑
-----	--------------

II. 第二活性藥劑

將立即釋放量之吡格列酮鹽酸鹽施於步驟 I 中製備之經 1000 mg 二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。最終錠劑具有以下組合物：

經二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑	1201.0 毫克/錠劑
-----------------	--------------

密封層

澄清歐巴代(YS-1-7006)	21.0毫克/錠劑
吡格列酮包衣	
吡格列酮鹽酸鹽	16.53毫克/錠劑
氯化鈉	2.5毫克/錠劑
澄清歐巴代(YS-1-7006)	1.850毫克/錠劑
彩色包衣	
白色歐巴代II(Y-22-7719)	21.54毫克/錠劑
拋光包衣	
小燭樹蠟粉末	0.40毫克/錠劑

將密封層施於經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由將0.249 kg澄清歐巴代分散於4.981 kg醇USP中且將該分散液混合15分鐘來製備密封層。隨後使用具有來自靜態床頂部之噴嘴頂端組4±2"、3個噴霧槍之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機及以下條件將分散液噴霧至約14.24 kg之1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽錠劑核心上：

噴霧速率	25±10毫升/槍/分鐘
排氣溫度	25°C ±5°C
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm
供應氣流	300±150 CFM
模式氣壓	10-40 psi

連續攪拌密封層分散液直至其在包覆過程期間耗盡。

隨後將吡格列酮包衣施於經密封包覆之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由混合3.793 kg醇USP與

1.07 kg 純水且將 0.024 kg 澄清歐巴代緩慢分散至溶劑混合物中來製備吡格列酮包衣。一旦澄清歐巴代分散，則使其均質約 10 分鐘。一旦使澄清歐巴代分散液均質，則將 0.032 kg 氯化鈉添加至分散液中且使其均質約 2 分鐘。在使氯化鈉均質後，將 0.212 kg 吡格列酮鹽酸鹽緩慢分散至溶劑混合物中且隨後使其均質約 10 分鐘。一旦使吡格列酮鹽酸鹽均質，則將均質機自混合容器中移除且以空氣混合器替代之且將其另外混合 15 分鐘。攪拌吡格列酮懸浮液直至懸浮液在包覆過程期間耗盡。包衣溶液含有約 8% 過量之材料以補償包覆過程期間之材料損耗。使用具有在靜態床頂部上方之噴嘴頂端組 4 ± 2 "、3 個噴霧槍之 24" O'Hara Labcoat III 盤式包衣機及以下條件將吡格列酮鹽酸鹽懸浮液施於經密封包覆之經 1000 mg 二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑核心上：

噴霧速率	25±10 毫升/槍/分鐘
排氣溫度	25±5°C
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm
模式氣壓	10-40 psi
供應氣流	300±150 CFM

一旦已將吡格列酮包衣施於經密封包覆之經 1000 mg 二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上，則將白色歐巴代 II 之彩色或美學包衣施於經吡格列酮包衣之錠劑上。該美學包衣係藉由將 0.255 kg 白色歐巴代 II (Y-22-7719) 分散於 5.109 kg 醇 USP 中且將該分散液混合約 1 小時來製備。使用具有來自靜

態床頂部之噴嘴頂端組 $4\pm 2"$ 、3個噴霧槍之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機及以下條件將該白色歐巴代II分散液噴霧至經吡格列酮鹽酸鹽包覆之錠劑上：

噴霧速率	25 ± 10 毫升/槍/分鐘
排氣溫度	$25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm
供應氣流	300 ± 150 CFM
模式氣壓	10-40 psi

連續攪拌彩色包衣分散液直至分散液在包覆過程期間耗盡。

一旦美學包衣懸浮液耗盡，則在包覆盤中以約2-8 rpm之盤速及 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 之排氣溫度將錠劑乾燥約5分鐘。一旦該等錠劑已乾燥，則關閉排氣且將盤速調節至約3-4 rpm且將0.004 kg已通過60目篩網之小燭樹蠟粉末噴撒至錠劑上。在已將錠劑在該蠟中滾動約5分鐘之後，開啟排氣且將錠劑另外滾動10分鐘。

當在USP裝置類型1中在100 rpm下於pH 2.0 HCl-0.3M KCl緩衝溶液中測試時，已完成拋光之錠劑平均釋放95%之吡格列酮。最終錠劑亦展現大於35 kp之硬度及0.00%之脆性。藉由HPLC使用YMC-ODS-AQ, 5 μm , 120 Å, 4.6×250 mm管柱、0.1 M乙酸銨緩衝劑:乙腈:冰乙酸(25:25:1)移動相、40 μL 注射體積、0.7 mL/min流動速率、 25°C 管柱溫度及UV偵測器之269 nm波長來測試最終錠劑之吡格列酮相關化合

物。測試結果報導於下表3中。

將最終經拋光之錠劑包裝至含有一(1)個2 g SORB-IT®乾燥劑小罐之100 cc HDPE瓶中且使其經受40°C及75%相對濕度之加速穩定性條件歷時一個月。在儲存之後，測試最終經拋光之錠劑且在藉由HPLC使用YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4.6×250 mm管柱、0.1 M乙酸銨緩衝劑:乙腈:冰乙酸(25:25:1)移動相、40 μ L注射體積、0.7 mL/min流動速率、25°C管柱溫度及UV偵測器之269 nm波長測試時，發現其含有以下吡格列酮相關化合物。

表 3

名稱	相對滯留時間	初始 量 (%)	1個月 量 (%)
RS-1	0.7	ND	ND
吡格列酮	1.0		
RS-2	1.5	0.02	0.02
RS-3	3.4	0.03	0.05
RS-4	1.2	0.03	0.02
RS-5	2.8	0.05	0.04

實例 10

如下製備含有1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽及15 mg吡格列酮之受控釋放錠劑：

A. 第一活性藥劑核心

如實例5中所述製備經乙酸纖維素包覆之二甲雙胍鹽酸鹽錠劑。

B. 第二活性藥劑

將立即釋放量之吡格列酮鹽酸鹽施於以上步驟A中製備之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。最終錠劑具有以下組合物：

經二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑 1201.0毫克/錠劑

密封層

澄清歐巴代(YS-1 -7006) 9.00毫克/錠劑

吡格列酮包衣

吡格列酮鹽酸鹽 16.53毫克/錠劑

羥丙基纖維素，NF (HPC-SSL) 4.5毫克/錠劑

乳糖單水合物，NF 15.0毫克/錠劑

(改良噴霧乾燥)

聚乙二醇8000，NF 0.225毫克/錠劑

二氧化鈦，USP 0.450毫克/錠劑

彩色包衣

羥丙基纖維素，NF (HPC-SSL) 5.5毫克/錠劑

聚乙二醇8000，NF 1.375毫克/錠劑

二氧化鈦，USP 0.60毫克/錠劑

拋光包衣

小燭樹蠟粉末 0.40毫克/錠劑

將密封層施於約14.36 kg上述步驟A中製備之經1000 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由將約0.108 kg澄清歐巴代(YS-1-7006)分散於約1.345 kg純水中歷時30分鐘來製備密封層。使用具有來自靜態床頂部之噴嘴頂端組

4±2"、3個噴霧槍之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機及
以下條件將該分散液噴霧至約14.36 kg之1000 mg二甲雙胍鹽
酸鹽錠劑核心上：

噴霧速率	20±10毫升/槍/分鐘
排氣溫度	40°C ±5°C
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm
供應氣流	300±100 CFM
模式氣壓	10-40 psi

將吡格列酮包衣施於經密封包覆之經1000 mg二甲雙胍
鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由將約0.059 kg羥丙基纖維素
(HPC-SLL)緩慢分散於約6.034 kg純水中來製備吡格列酮包
衣。將HPC-SLL與水混合約20分鐘，隨後將0.197 kg乳糖單
水合物，NF(改良噴霧乾燥)添加至HPC-SLL/水混合物中且
混合約2分鐘。在將乳糖混合入之後，將約0.003 kg聚乙二
醇8000 NF及0.006 kg二氧化鈦，USP添加至水、HPC-SLL，
NF及乳糖混合物中且混合約5分鐘。在混合約5分鐘之後，
將約0.217 kg吡格列酮鹽酸鹽分散至包衣溶液中。此包衣溶
液含有約10%過量材料以補償包覆過程期間之材料損耗。
攪拌吡格列酮懸浮液直至懸浮液在包覆過程期間耗盡。使
用具有在靜態床頂部上方之噴嘴頂端組4±2"、3個噴霧槍之
24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機，用以下條件將吡格列酮
鹽酸鹽懸浮液施於經密封包覆之經1000 mg二甲雙胍鹽酸
鹽薄膜包覆之錠劑核心上：

噴霧速率	20±10 毫升/槍/分鐘
排氣溫度	40±5°C
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm
模式氣壓	10-40 psi
供應氣流	300±100 CFM

一旦將吡格列酮包衣施於經密封包覆之經 1000 mg 二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上，則將彩色或美學包衣施於經吡格列酮包覆之錠劑上。該彩色包衣係藉由將約 0.066 kg HPC-SSL、0.016 kg 聚乙二醇 8000，NF 及 0.007 kg 二氧化鈦，USP 分散於 0.894 kg 純水且將該分散液混合約 30 分鐘來製備。隨後使用具有來自靜態床頂部之噴嘴頂端組 4±2"、3 個噴霧槍之 24" O'Hara Labcoat III 盤式包衣機及以下條件將彩色包衣噴霧至經吡格列酮鹽酸鹽包覆之錠劑上：

噴霧速率	20±10 毫升/槍/分鐘
排氣溫度	40±5°C
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm
供應氣流	300±100 CFM
模式氣壓	10-40 psi

連續攪拌彩色包衣分散液直至分散液在包覆過程期間耗盡。

一旦彩色包衣懸浮液耗盡，則在包覆盤中以約 2-8 rpm 之盤速及 40±5°C 之排氣溫度將錠劑乾燥約 5 分鐘。一旦該等錠

劑已乾燥，則關閉排氣且將盤速調節至約3-4 rpm且將0.005 kg已通過60目篩網之小燭樹蠟粉末噴撒至錠劑上。在已將錠劑在該蠟中滾動約5分鐘之後，開啟排氣且將錠劑另外滾動10分鐘。

當在 USP 裝置類型 1 中在 100 rpm 下於 pH 2.0 HCl-0.3M KCl 緩衝溶液中測試時，已完成拋光之錠劑釋放大於 95% 之吡格列酮。最終錠劑亦展現大於 35 kp 之硬度及 0.0% 之脆性。藉由 HPLC 使用 YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4.6×250 mm 管柱、0.1 M 乙酸銨緩衝劑:乙腈:冰乙酸(25:25:1)移動相、40 μ L 注射體積、0.7 mL/min 流動速率、25°C 管柱溫度及 UV 偵測器之 269 nm 波長來測試最終錠劑之吡格列酮相關化合物。測試結果報導於下表 4 中。

將最終經拋光之錠劑包裝至含有一(1)個 3 g SORB-IT® 乾燥劑小罐之 100 cc HDPE 瓶中且使其經受 40°C 及 75% 相對濕度之加速穩定性條件歷時十五天、1 個月、2 個月及 3 個月。在儲存之後，測試最終經拋光之錠劑且在藉由 HPLC 使用 YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4.6×250 mm 管柱、0.1 M 乙酸銨緩衝劑:乙腈:冰乙酸(25:25:1)移動相、40 μ L 注射體積、0.7 mL/min 流動速率、25°C 管柱溫度及 UV 偵測器之 269 nm 波長測試時，發現其含有以下吡格列酮相關化合物。

表 4

名稱	初始 (%)	0.5 M (%)	1 M (%)	2 M (%)	3 M (%)
RS-1	N.D.	0.01	N.D.	N.D.	N.D.

RS-2	0.02	0.03	0.03	0.03	0.02
RS-3	0.03	0.04	0.04	0.04	0.03
RS-4	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02
RS-5	0.03	0.04	0.05	0.04	0.04

實例 11

如下製備含有 500 mg 二甲雙胍鹽酸鹽及 15 mg 吡格列酮之受控釋放錠劑：

A. 第一活性藥劑核心

I. 二甲雙胍顆粒 (組合物%)

二甲雙胍鹽酸鹽 92.76%

聚乙烯吡咯酮 K-90, USP 7.24%

藉由在 840-850 rpm 下使約 139.14 kg 二甲雙胍鹽酸鹽通過配備有 813 號篩網且無隔片之 U 型整粒濕式造粒機且將其收集於乾淨、有聚乙烯襯裏之容器中來使其去塊。將約 10.86 kg 聚乙烯吡咯酮 K-30 溶解於約 206.34 kg 純水中。隨後將經去塊之二甲雙胍鹽酸鹽添加至頂部噴霧之流體化床製粒機 (Glatt Brand GPCG-60) 且藉由在以下條件下噴霧聚乙烯吡咯酮與水之黏合溶液來使其粒化：38-43°C 之產物溫度、60-95°C 之入口空氣溫度；2.5-3 巴之霧化氣壓及對最初 15 分鐘為 500 g/min (491-515 g/min)、對 15-30 分鐘為 700 g/min (680-710 g/min)、對 30-45 分鐘為 900 g/min (860-910 g/min)、對 45-60 分鐘為 1100 g/min (1090-1170 g/min) 且對剩餘噴霧時間為約 1200 g/min (1170-1220 g/min) 之噴霧速率。在已噴霧黏合溶液之後，在該流體化床中乾燥該等顆

粒直至乾燥失重(LOD)小於2%。

一旦該等顆粒已乾燥，則在1086-1088 rpm之速度下使其通過配備有1143號不銹鋼篩網及#075隔片之U型整粒濕式造粒機。再次重複以上方法以製造總共約300 kg之二甲雙胍顆粒。

II. 二甲雙胍摻合物 (組合物%)

二甲雙胍鹽酸鹽顆粒	94.95%
月桂基硫酸鈉，NF	4.55%
硬脂酸鎂，NF	0.50%

將約300 kg步驟I中製備之二甲雙胍顆粒連同約14.38 kg月桂基硫酸鈉，NF一起添加至50 cu. ft. slant cone摻合器中且摻合約20分鐘。隨後使約1.58 kg硬脂酸鎂，NF通過40目不銹鋼篩且將其添加至該slant cone摻合器中並另外摻合五分鐘。

隨後使用配備有15/32"圓形混合杯之輪轉壓力機、14 kp之預壓縮力及34 kp之主壓縮力將該摻合物壓縮至未經二甲雙胍包覆之核心中。所得錠劑展現523-613 g之間之重量(目標重量為568 g)、14-26 kp之間之硬度(20 kp之目標)及小於或等於0.8%之脆性。

III. 經二甲雙胍密封包覆之錠劑 (組合物%)

未經二甲雙胍鹽酸鹽包覆之錠劑	96.02%
澄清歐巴代(YS-1-7006)	3.98%

藉由使用盤式包衣機將約2.388 kg澄清歐巴代(YS-1-7006)與21.50 kg純水之溶液施於該等錠劑上來密封

包覆約 57.61 kg 以上步驟 II 中製備之未經包覆之錠劑上。該盤式包衣機為具有距離床 8-11 吋處之三 (3) 個噴霧槍的 36 吋 O'Hara Labcoat III。包覆條件為：

排氣溫度	40-47°C
霧化氣壓	50±10 psi
空氣體積	1000±200 CFM
噴霧速率	180±60 g/min(60±20 毫升/槍/分鐘)
盤速	4-8 rpm

IV. 薄膜 (組合物%)

經二甲雙胍密封包覆之錠劑	95.521%
乙酸纖維素(398-10) ²	3.807%
三乙酸甘油酯	0.145%
PEG 400	0.289%

²乙醯基含量 39.3-40.3%

(a) 薄膜包覆過程

將約 51.06 kg 丙酮添加至不銹鋼貯槽中繼而添加約 2.281 kg 乙酸纖維素且混合約 20 分鐘直至溶液變澄清。一旦溶液澄清，則將約 0.269 kg 聚乙二醇 400 添加至該溶液中且混合約 5 分鐘繼而添加約 0.135 kg 三乙酸甘油酯。將該溶液另外混合 5 分鐘。

將約 59.07 kg 經密封包覆之二甲雙胍鹽酸鹽錠劑裝載至具有 Wurster 插入物 (尺寸 18", 45 mm 高) 與尺寸 1.5 mm 之噴嘴的 GPCG-60 (Glatt) 牌流體化床包衣機中。使經密封包覆之二甲雙胍鹽酸鹽錠劑流體化且將產物溫度調節至約 21±3

°C。以約2.0-3.0巴之霧化壓力、1400±300 CFM之空氣體積及400±100 g/min之噴霧速率將乙酸纖維素溶液噴霧至經流動體化密封包覆之二甲雙胍鹽酸鹽錠劑上直至獲得3-5%之增重(目標3.8%)。一旦已施用所需量之薄膜，則在硫化床中於21±3°C及1200±100 CFM下將經薄膜包覆之錠劑乾燥約10分鐘，繼而在40°C及1200±100 CFM下乾燥約5分鐘。

對所得經薄膜包覆之錠劑進行雷射鑽孔以在經薄膜包覆之錠劑各側的大約中心處形成一孔口(意即2個孔口)，每一孔口有0.5 mm之平均直徑。頂部測微計為5.4±2 mm，底部測微計為6.75 ±2 mm，雷射之脈衝寬度為170±70且脈衝延遲為290 ±150。

B. 第二活性藥劑

將立即釋放量之吡格列酮鹽酸鹽施於步驟A中製備之經500 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。最終錠劑具有以下組合物：

經二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑	618.9毫克/錠劑
密封層	
澄清歐巴代(YS-1-7006)	11.5毫克/錠劑
吡格列酮包衣	
吡格列酮鹽酸鹽	16.53毫克/錠劑
氯化鈉	2.5毫克/錠劑
澄清歐巴代(YS-1-7006)	1.850毫克/錠劑
彩色包衣	
白色歐巴代II(Y-22-7719)	10.77毫克/錠劑

拋光包衣

小燭樹蠟粉末

0.20毫克/錠劑

將密封層施於經500 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由將0.243 kg澄清歐巴代分散於3.473 kg醇USP中且將分散液混合15分鐘來製備密封層。使用具有來自靜態床頂部之噴嘴頂端組 4 ± 2 "、3個噴霧槍之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機及以下條件將該分散液噴霧至約13.08 kg之500 mg二甲雙胍鹽酸鹽錠劑核心上：

噴霧速率 25 ± 10 毫升/槍/分鐘

排氣溫度 $25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$

霧化氣壓 10-40 psi

盤速 4-9 rpm

供應氣流 200 ± 100 CFM

模式氣壓 10-40 psi

連續攪拌密封包覆分散液直至其在包覆過程期間耗盡。

隨後將吡格列酮包衣施於經密封包覆之經500 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由混合5.656 kg醇USP與1.595 kg純水且將0.045 kg澄清歐巴代緩慢分散至溶劑混合物中來製備吡格列酮包衣。一旦澄清歐巴代分散，則使其均質約10分鐘。一旦使澄清歐巴代分散液均質，則將0.061 kg氯化鈉添加至分散液中且使其均質約2分鐘。在使氯化鈉均質後，將0.402 kg吡格列酮鹽酸鹽緩慢分散至溶劑混合物中且隨後使其均質約10分鐘。一旦使吡格列酮鹽酸鹽均質，則將均質機自混合容器中移除且以空氣混合器替代之。

且將其另外混合15分鐘。攪拌吡格列酮懸浮液直至懸浮液在包覆過程期間耗盡。此包衣溶液含有約15%過量材料以補償包覆過程期間之材料損耗。使用具有在靜態床頂部上方之噴嘴頂端組 4 ± 2 "之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機，以3個噴霧槍及以下條件將吡格列酮鹽酸鹽懸浮液施於經密封包覆之經500 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑核心上：

噴霧速率	25±10毫升/槍/分鐘
排氣溫度	25±5°C
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm
模式氣壓	10-40 psi
供應氣流	200±100 CFM

一旦已將吡格列酮包衣施於經密封包覆之經500 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上，則將白色歐巴代II之彩色或美學包衣施於經吡格列酮包覆之錠劑上。該美學包衣係藉由將0.228 kg白色歐巴代II(Y-22-7719)分散於3.253 kg醇USP中且將該分散液混合約1小時來製備。使用具有來自靜態床頂部之噴嘴頂端組 4 ± 2 "、3個噴霧槍之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機及以下條件將該白色歐巴代II分散液噴霧至經吡格列酮鹽酸鹽包覆之錠劑上：

噴霧速率	25±10毫升/槍/分鐘
排氣溫度	25°C ±5°C
霧化氣壓	10-40 psi

盤速	4-9 rpm
供應氣流	200±100 CFM
模式氣壓	10-40 psi

連續攪拌彩色包衣分散液直至分散液在包覆過程期間耗盡。

一旦美學包衣懸浮液耗盡，則在包覆盤中以約2-8 rpm之盤速及 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 之排氣溫度將該等錠劑乾燥約5分鐘。一旦該等錠劑已乾燥，則關閉排氣且將盤速調節至約3-4 rpm且將0.004 kg已通過60目篩網之小燭樹蠟粉末噴撒至錠劑上。在已將錠劑在該蠟中滾動約5分鐘之後，開啟排氣且將錠劑另外滾動10分鐘。

當在 USP 裝置類型 1 中在 100 rpm 下於 pH 2.0 HCl-0.3M KCl 緩衝溶液中測試時，已完成拋光之錠劑釋放大於 95% 之吡格列酮。最終錠劑亦展現大於 35 kp 之硬度及 0.00% 之脆性。藉由 HPLC 使用 YMC-ODS-AQ, 5 μm , 120 Å, 4.6×250 mm 管柱、0.1 M 乙酸銨緩衝劑:乙腈:冰乙酸(25:25:1)移動相、40 μL 注射體積、0.7 mL/min 流動速率、25°C 管柱溫度及 UV 偵測器之 269 nm 波長來測試最終錠劑之吡格列酮相關化合物。測試結果報導於下表 5 中。

將最終經拋光之錠劑包裝至含有一(1)個 1 g SORB-IT® 乾燥劑小罐之 100 cc HDPE 瓶中且使其經受 40°C 及 75% 相對濕度之加速穩定性條件歷時一個月。在儲存之後，測試最終經拋光之錠劑且在藉由 HPLC 使用 YMC-ODS-AQ, 5 μm , 120 Å, 4.6×250 mm 管柱、0.1 M 乙酸銨緩衝劑:乙腈:冰乙酸

(25:25:1)移動相、40 μL注射體積、0.7 mL/min流動速率、25℃管柱溫度及UV偵測器之269 nm波長測試時，發現其含有以下吡格列酮相關化合物。

表 5

	初 始	1 M
名稱	(%)	(%)
RS-1	N.D.	N.D.
RS-2	0.03	0.03
RS-3	0.04	0.05
RS-4	0.03	0.02
RS-5	0.04	0.04

實例 12

如下製備含有500 mg二甲雙胍鹽酸鹽及15 mg吡格列酮之受控釋放錠劑：

A. 第一活性藥劑核心

如實例11中所述製備500 mg乙酸纖維素二甲雙胍鹽酸鹽核心。

B. 第二活性藥劑

將立即釋放量之吡格列酮鹽酸鹽施於以上步驟A中製備之經500 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。最終錠劑具有以下組合物：

經二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑	618.9毫克/錠劑
密封層	
澄清歐巴代(YS-1 -7006)	4.50毫克/錠劑



吡格列酮包衣

吡格列酮鹽酸鹽	16.53毫克/錠劑
羥丙基纖維素，NF (HPC-SSL)	6.0毫克/錠劑
乳糖單水合物，NF	50.0毫克/錠劑
(改良噴霧乾燥)	
聚乙二醇8000，NF	0.300毫克/錠劑
二氧化鈦，USP	0.600毫克/錠劑

彩色包衣

羥丙基纖維素，NF (HPC-SSL)	2.75毫克/錠劑
聚乙二醇8000，NF	0.688毫克/錠劑
二氧化鈦，USP	0.300毫克/錠劑

拋光包衣

小燭樹蠟粉末	0.20毫克/錠劑
--------	-----------

將密封層施於約12.36 kg上述步驟A中製備經500 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由將約0.090 kg澄清歐巴代(YS-1-7006)分散於約1.124 kg純水中歷時30分鐘來製備密封層。使用具有來自靜態床頂部之噴嘴頂端組4±2"、3個噴霧槍之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機及以下條件將該分散液噴霧至約12.36 kg之500 mg二甲雙胍鹽酸鹽錠劑核心上：

噴霧速率	20±10毫升/槍/分鐘
排氣溫度	40°C ±5°C
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm

供應氣流 300±100 CFM

模式氣壓 10-40 psi

隨後將吡格列酮包衣施於經密封包覆之經500 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上。藉由將約0.134 kg羥丙基纖維素(HPC-SLL)緩慢分散於約13.692 kg純水中來製備吡格列酮包衣。將HPC-SLL與水混合約20分鐘，隨後將1.119 kg乳糖單水合物，NF(改良噴霧乾燥)添加至HPC-SLL/水混合物中且混合約2分鐘。在將乳糖混合入之後，將約0.007 kg聚乙二醇8000 NF及0.013 kg二氧化鈦，USP添加至水、HPC-SLL及乳糖混合物中且混合約5分鐘。在混合約5分鐘之後，將約0.370 kg吡格列酮鹽酸鹽分散至包衣溶液中。此包衣溶液含有約12%過量材料以補償包覆過程期間之材料損耗。攪拌吡格列酮懸浮液直至該懸浮液在包覆過程期間耗盡。使用具有在靜態床頂部上方之噴嘴頂端組4±2"、3個噴霧槍之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機，用以下條件將吡格列酮鹽酸鹽懸浮液施於經密封包覆之經500 mg二甲雙胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑核心上：

噴霧速率 20±10毫升/槍/分鐘

排氣溫度 40±5°C

霧化氣壓 10-40 psi

盤速 4-9 rpm

模式氣壓 10-40 psi

供應氣流 300±100 CFM

一旦將吡格列酮包衣施於經密封包覆之經500 mg二甲雙

胍鹽酸鹽薄膜包覆之錠劑上，則將彩色或美學包衣施於經吡格列酮包覆之錠劑上。該彩色包衣係藉由將約0.055 kg HPC-SSL，NF、0.014 kg聚乙二醇8000，NF及0.006 kg二氧化鈦，USP分散於0.747 kg純水且將該分散液混合約30分鐘來製備。隨後使用具有來自靜態床頂部之噴嘴頂端組4±2"、3個噴霧槍之24" O'Hara Labcoat III盤式包衣機及以下條件將彩色包衣噴霧至經吡格列酮鹽酸鹽包覆之錠劑上：

噴霧速率	20±10毫升/槍/分鐘
排氣溫度	40°C ±5°C
霧化氣壓	10-40 psi
盤速	4-9 rpm
供應氣流	300±100 CFM
模式氣壓	10-40 psi

連續攪拌彩色包衣分散液直至分散液在包覆過程期間耗盡。

一旦彩色包衣懸浮液耗盡，則在包覆盤中以約2-8 rpm之盤速及40±5°C之排氣溫度將該等錠劑乾燥約5分鐘。一旦該等錠劑已乾燥，則關閉排氣且將盤速調節至約3-4 rpm且將0.004 kg已通過60目篩網之小燭樹蠟粉末噴撒至錠劑上。在已將錠劑在該蠟中滾動約5分鐘之後，開啟排氣且將錠劑另外滾動10分鐘。

當在USP裝置類型1中在100 rpm下於pH 2.0 HCl-0.3M KCl緩衝溶液中測試時，已完成拋光之錠劑釋放大於95%之

吡格列酮。最終錠劑亦展現大於35 kp之硬度及0.01%之脆性。藉由HPLC使用YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4.6×250 mm管柱、0.1 M乙酸銨緩衝劑:乙腈:冰乙酸(25:25:1)移動相、40 μ L注射體積、0.7 mL/min流動速率、25°C管柱溫度及UV偵測器之269 nm波長來測試最終錠劑之吡格列酮相關化合物。測試結果報導於下表6中。

將最終經拋光之錠劑包裝至含有一(1)個3 g SORB-IT®乾燥劑小罐之100 cc HDPE瓶中且使其經受40°C及75%相對濕度之加速穩定性條件歷時1個月及2個月。在儲存之後，測試最終經拋光之錠劑且在藉由HPLC使用YMC-ODS-AQ, 5 μ m, 120 Å, 4.6×250 mm管柱、0.1 M乙酸銨緩衝劑:乙腈:冰乙酸(25:25:1)移動相、40 μ L注射體積、0.7 mL/min流動速率、25°C管柱溫度及UV偵測器之269 nm波長測試時，發現其含有以下吡格列酮相關化合物。

表 6

	初始	1 M	2 M
名稱	(%)	(%)	(%)
RS-1	N.D.	N.D.	N.D.
RS-2	0.02	0.02	0.02
RS-3	0.03	0.03	0.04
RS-4	0.03	0.02	0.02
RS-5	0.04	0.03	0.04

雖然出於揭示本發明之目的，吾人已闡明本發明之某些較佳及替代實施例，然而熟習此項技術者可想到所揭示實

施例之修正。因此，附加之申請專利範圍係欲覆蓋本發明之所有實施例及其不脫離本發明之精神及範疇之修正。

五、中文發明摘要：

本文中揭示及描述一種醫藥劑型，其包含受控釋放組份（包含抗高血糖藥劑）與第二組份（包含四氫噻唑二酮衍生物）之組合。

六、英文發明摘要：

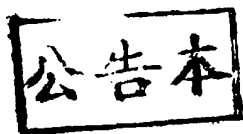
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)



發明專利說明書

修正
補充
99年2月6日

中文說明書替換頁(99年2月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：095109953

※ 申請日期：95.3.22

※IPC 分類：A61K 9/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

包含雙胍及四氫噻唑二酮衍生物之新穎醫藥調配物

31/45 (2006.01)

31/55 (2006.01)

NOVEL PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING A
BIGUANIDE AND A THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商武田藥品工業有限公司

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

代表人：(中文/英文)

秋元 浩

AKIMOTO, HIROSHI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本大阪市中心區道修町四丁目 1 番 1 號

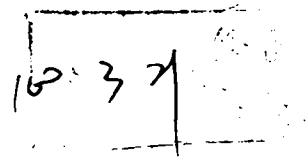
1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI, JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 JAPAN

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥劑型，其包含：



(a) 滲透錠劑，其包含：

(i) 壓縮錠劑核心，其包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑及由二甲雙胍鹽酸鹽組成之單一活性藥劑；及

(ii) 包圍壓縮錠劑核心之持續釋放薄膜，其中該二甲雙胍鹽酸鹽係自滲透錠劑釋放，以致餐後投予該劑型之後約 6-12 小時可獲得二甲雙胍之峰值血漿含量；及

(b) 包圍該滲透錠劑之持續釋放薄膜之立即釋放層，其包含吡格列酮鹽酸鹽及具有在 20°C 下以 2% 水性溶液測試時介於 2 至 6 之間的 mPa.S 之黏度之低黏度水可溶黏合劑；其中在根據美國藥典 (United States Pharmacopeia, USP) 26 以裝置 1 在 100 rpm、37°C 下及 900 ml 之 0.3 M KCl-HCl 緩衝劑 pH 2.0 測試時，在 30 分鐘內不小於 90% 之吡格列酮自該劑型中釋放，且吡格列酮雜質係選自由下列各物所組成之群：

(i) (+/-)-5-[對-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基]-5-羥基-2,4-四氫噻唑二酮；

(ii) (z)-5-[對-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]亞苄基]-2,4-四氫噻唑二酮；

(iii) (+/-)-5-[對-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基]-3-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙基]-2,4-四氫噻唑二酮；

(iv) (+/-)-乙基-2-胺甲醯基tio-3-[4-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基-]丙酸酯；及

(v) 乙基-3-對-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苯基-丙酸酯，

該雜質存在於劑型中之總量藉由高效液相層析儀測定不超過0.6%。

2. 如請求項1之醫藥劑型，其中在根據美國藥典(USP)26，以裝置1在100 rpm、37°C及900 ml之0.3 M KCl-HCl緩衝劑pH 2.0下測試時，在30分鐘內不小於95%之該吡格列酮自該劑型中釋放。
3. 如請求項1之醫藥劑型，其中該等總吡格列酮雜質係不超過0.5%。
4. 如請求項1之醫藥劑型，其中該最終劑型中之各個吡格列酮雜質係不超過0.25%。
5. 如請求項1之醫藥劑型，其中該最終劑型中之各個吡格列酮雜質係不超過0.20%。
6. 如請求項1之醫藥劑型，其中該最終劑型中之各個吡格列酮雜質係不超過0.10%。
7. 如請求項1之醫藥劑型，其中該滲透錠劑包含：
 - (a)壓縮錠劑核心，其包含：
 - (i)50-98%之二甲雙胍鹽酸鹽；
 - (ii)0.1-40%之黏合劑；
 - (iii)0-20%之吸收增強劑；及
 - (iv)0-5%之潤滑劑；
 - (b)視情況一包圍該核心之密封層；及
 - (c)持續釋放之薄膜，其包含：

(i)50-99%之聚合物；

(ii)0-40%之通量增強劑及

(iii)0-25%之增塑劑，該薄膜具有至少一個在其中形成之通道以用於釋放該二甲雙胍鹽酸鹽。

8. 如請求項1之醫藥劑型，其中該核心無任何膠凝或膨脹聚合物。

9. 如請求項1之醫藥劑型，其中該二甲雙胍鹽酸鹽之該釋放提供8-12小時之Tmax。

10. 如請求項1之醫藥劑型，其中吡格列酮鹽酸鹽之該釋放提供1-4小時之Tmax。

11. 如請求項1之醫藥劑型，其中該立即釋放層之該水可溶黏合劑為羥丙基纖維素。

12. 一種醫藥劑型，其包含：

(a)滲透錠劑，其包含：

(i)壓縮錠劑核心，其包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑及由二甲雙胍鹽酸鹽所組成之單一活性藥劑；及

(ii)包圍壓縮錠劑核心之持續釋放薄膜，其中該二甲雙胍鹽酸鹽係自滲透錠劑釋放，以致餐後投予該劑型之後約6-12小時可獲得二甲雙胍之峰值血漿含量；及

(b)一包圍該滲透錠劑之持續釋放薄膜之立即釋放層，其包含：

(i)吡格列酮鹽酸鹽；及

(ii)具有在20°C下以2%水性溶液測試時介於2至6之

間的mPa.S之黏度之低黏度水可溶黏合劑；

其中在根據美國藥典(USP)26，以裝置1在100 rpm、37℃下及900 ml之0.3 M KCl-HCl緩衝劑pH 2.0測試時，在30分鐘內不小於95%之吡格列酮自該劑型中釋放，且在40℃及75%相對濕度下儲存3個月後，該劑型含有總量小於0.5%之下列吡格列酮雜質：

(+/-)-5-[對-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基]-5-羥基-2,4-四氫噻唑二酮；

(z)-5-[對-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]亞苄基]-2,4-四氫噻唑二酮；

(+/-)-5-[對-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基]-3-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙基]-2,4-四氫噻唑二酮；

(+/-)-乙基-2-胺甲醯基tio-3-[4-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基]-丙酸酯；及

乙基-3-對-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基-丙酸酯，藉由高效液相層析儀測定，該各個吡格列酮雜質係以不超過0.20%之量存在。

13. 如請求項12之醫藥劑型，其中該立即釋放層之該水可溶黏合劑為羥丙基纖維素。
14. 如請求項12之醫藥劑型，其中該最終劑型中之各個吡格列酮雜質係不超過0.10%。
15. 如請求項12之醫藥劑型，其中該壓縮錠劑核心係該至少醫藥學上可接受之賦形劑與二甲雙胍鹽酸鹽之均質混合物。