



(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 201834655 A

(43) 公開日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 01 日

(21) 申請案號：107104026

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 05 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/496 (2006.01)**A61K47/12 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K47/34 (2017.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K47/40 (2006.01)*

(30) 優先權：2017/02/03 印度

201721004095

(71) 申請人：印度商格倫馬克製藥有限公司 (印度) GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED
(IN)

印度

(72) 發明人：可當 蘇瑞旭 瑪哈德夫 KADAM, SURESH MAHADEV (IN)；肯沙葛拉 比平
帕索譚 KANSAGRA, BIPIN PARSOTTAM (IN)；卡爾 史瑞克里許納 肯提
拉 KALE, SHRIKRISHNA KANTILAL (IN)；比若德 許卡爾 巴斯卡爾 BHIRUD,
SHEKHAR BHASKAR (IN)；狄未夫迪 瑞吉許 庫馬爾 DWIVEDI, RAJESH
KUMAR (IN)；杜帕德 烏哈斯 拉梅許錢德拉 DHUPPAD, ULHAS
RAMESHCHANDRA (IN)；德許穆克 尼廷 希瓦吉羅 DESHMUKH, NITIN
SHIVAJIRAO (IN)；撒達法 克里許納 普拉卡許羅 SADAPHAL, KRISHNA
PRAKASHRAO (IN)

(74) 代理人：黃耀霆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：91 項 圖式數：6 共 97 頁

(54) 名稱

包含特力利汀之草酸鹽及其溶劑合物之配方

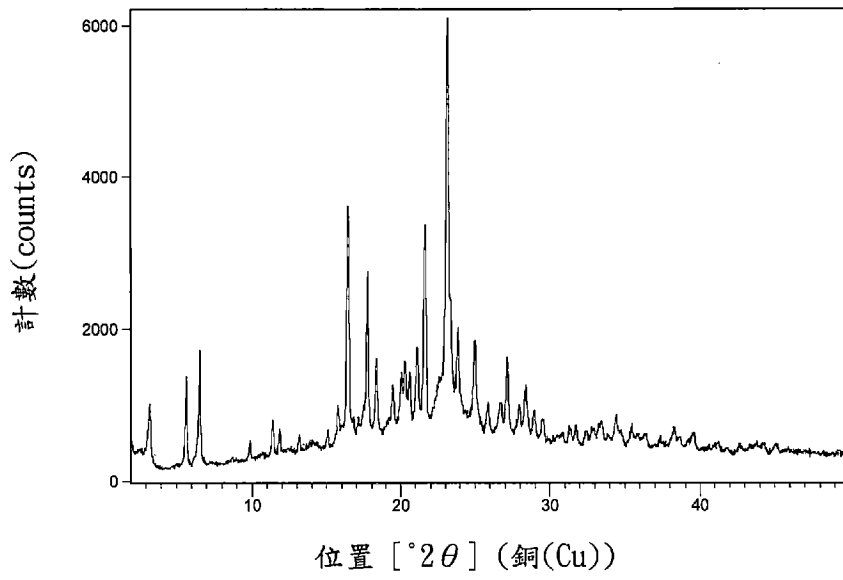
FORMULATIONS COMPRISING OXALATE SALTS OF TENELIGLIPTIN AND SOLVATES
THEREOF

(57) 摘要

本發明係有關包含特力利汀之草酸鹽及其溶劑合物的醫藥學上可接受之配方。亦提供了與雙胍類的組合以及所述醫藥學上可接受之配方於管控葡萄糖代謝障礙的用途。

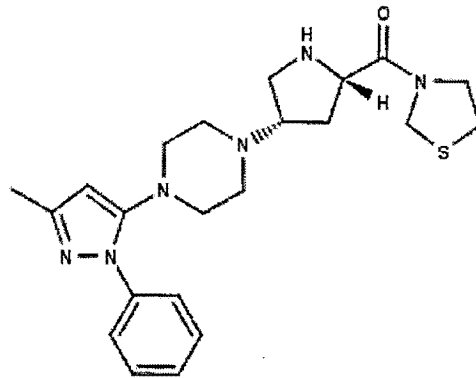
The present invention relates to pharmaceutically acceptable formulations comprising oxalate salts of Teneligliptin and solvates thereof. Also provided are combinations with biguanides and use of said pharmaceutically acceptable formulations for the management of glucose metabolism disorders.

指定代表圖：



第 1 圖

特徵化學式：



式 (I)

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)

包含特力利汀之草酸鹽及其溶劑合物之配方 / Formulations Comprising Oxalate Salts of Teneligliptin and Solvates thereof

【技術領域】

【0001】 本發明係有關包含特力利汀之草酸鹽及其溶劑合物之醫藥學上可接受之配方，其任選地進一步包含雙胍類(biguanides class)之分子。亦提供了所述配方之用途及有需要之病患的葡萄糖代謝障礙之治療。

【先前技術】

【0002】 二肽基肽酶-IV (dipeptidyl peptidase-IV) (DDP-IV) 的抑制劑係一類透過抑制腸促胰島素 (incretins)、昇糖素類似胜肽 (glucagon-like peptide-1) (GLP-1) 及葡萄糖依賴性促胰島素肽 (glucose-dependent insulintropic peptide) (GIP) 之降解而作用的抗糖尿病藥物 (anti-diabetic drugs)。通常這些化合物被稱為「利汀類」(“gliptin”)。

【0003】 DDP-IV 抑制劑通常與其他抗糖尿病藥物於一聯合療法 (combination therapy) 中一起使用。

【0004】 本領域中需要提供新穎且穩定之配方 (formulation)，其於性質上係有效的並且展現出增強的穩定性 (stability) 和可加工性 (processability)。

【發明內容】

【0005】 於一實施例中，提供了醫藥組合物 (pharmaceutical composition)，其包含式 (I) 化合物之草酸鹽 (oxalate salt) 及其溶劑合物 (solvate)，與至少一種或多種醫藥學上可接受 (pharmaceutically

acceptable) 之載體 (carrier)、稀釋劑 (diluent)、黏合劑 (binder)、潤滑劑 (lubricant)、崩散劑 (disintegrant) 和穩定劑 (stabilizing agent)。於此實施例之一態樣中，該稀釋劑係選自包含甘露醇 (mannitol)、山梨糖醇 (sorbitol)、木糖醇 (xylitol)、澱粉 (starch)、乳糖 (lactose)、纖維素 (cellulose)、磷酸二氫鈣 (calcium dihydrogen phosphate) 等之群，較佳為甘露糖醇或乳糖。於又一態樣中，黏合劑係選自包含羥丙纖維素 (hydroxypropyl cellulose)、聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol)、聚乙烯吡咯烷酮 (povidone)、共聚聚乙烯吡咯烷酮 (copovidone)、乙基纖維素 (ethyl cellulose)、羥丙基甲基纖維素 (hypromellose) 等之群，較佳為羥丙基甲基纖維素或羥丙纖維素。於此實施例之另一態樣中，潤滑劑係甘油二十二烷酸酯 (glyceryl dibehenate)、硬脂醯反丁烯二酸鈉或硬脂醯反丁烯二酸鈣 (sodium or calcium stearyl fumarate)、硬脂酸鎂 (magnesium stearate)、硬脂酸 (stearic acid)、硬脂酸棕櫚酸硬脂酸甘油酯 (glyceryl palmitostearate) 等，較佳為甘油二十二烷酸酯。於此實施例之另一態樣中，崩散劑係選自包含低取代羥丙纖維素 (low-substituted hydroxypropyl cellulose)、交聚乙炔吡咯烷酮 (crospovidone)、交聯羧甲基纖維素鈉 (croscarmellose sodium)、羧甲基澱粉鈉 (sodium starch glycolate) 等之群，較佳為低取代羥丙纖維素。於此實施例之又一態樣中，穩定劑係選自至少一安定劑 (stabilizer)；至少一錯合劑 (complexing agent)；至少一聚合物 (polymer)；至少一螯合劑 (chelating agent)；以及其等之組合。

【0006】 於此實施例之一態樣中，本發明提供了醫藥組合物，其中：

(a) 選自特力利汀 2.5 草酸鹽 (teneligliptin 2.5 oxalate) 或特力利汀 3.0 草酸鹽 (teneligliptin 3.0 oxalate) 之式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物；

(b) 稀釋劑係選自甘露醇或乳糖；

(c) 黏合劑係選自羥丙纖維素或羥丙基甲基纖維素；

(d) 潤滑劑係選自甘油二十二烷酸酯或硬脂酸鎂；

(e) 崩散劑係選自低取代羥丙纖維素、交聚乙烯吡咯烷酮、交聯羧甲基纖維素鈉；

(f) 穩定劑係選自草酸、 β -環糊精 (beta-cyclodextrin)、羥丙纖維素、EDTA (乙二胺四乙酸) 及其等組合。

【0007】 於此實施例之另一態樣中，本發明提供了醫藥組合物，包含：

(a) 化合物 (I) 之草酸鹽及其溶劑合物，其係特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 1.0~4.0；

(b) 稀釋劑係甘露醇；

(c) 黏合劑係羥丙基甲基纖維素；

(d) 潤滑劑係甘油二十二烷酸酯；

(e) 崩散劑係低取代羥丙纖維素；

(f) 穩定劑係選自草酸、 β -環糊精、羥丙纖維素、EDTA 及其等組合。

【0008】 於此實施例之另一態樣中，提供了一醫藥組合物，包含：

(a) 化合物 (I) 之草酸鹽及其溶劑合物，其係特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 1.0~4.0；

(b) 稀釋劑係乳糖；

(c) 黏合劑係羥丙基甲基纖維素；

(d) 潤滑劑係甘油二十二烷酸酯；

(e) 崩散劑係低取代的羥丙基纖維素；

(f) 穩定劑係選自草酸、 β -環糊精、羥丙纖維素、EDTA 及其等組合。

【0009】 於本發明之一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含約 0.5 wt%至約 80.0 wt%之式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物、約 10 wt%至約 95 wt%之稀釋劑、約 0.1 wt%至約 10.0 wt%之黏合劑、約 0.1 wt%至約

20.0 wt%之潤滑劑、約 0.1 wt%至約 30 wt%之崩散劑及約 0.05 wt%至約 30% wt%之穩定劑。於一態樣中，式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物係特力利汀 2.5 草酸鹽或特力利汀 3.0 草酸鹽及其溶劑合物。於此實施例之另一態樣中，溶劑合物係 n 水合物。於此實施例之又一態樣中，式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物係特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物或特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0。

【0010】 於本發明之一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含約 5 wt% 至約 40.0 wt%之式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物、約 15 wt%至約 95 wt%之稀釋劑、約 0.1 wt%至約 10 wt%之黏合劑、約 0.1 wt%至約 20.0 wt%之潤滑劑、約 0.1 wt%至約 30 wt%之崩散劑及約 0.1 wt%至約 20% wt%之穩定劑。於一態樣中，該式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物係特力利汀 2.5 草酸鹽或特力利汀 3.0 草酸鹽及其溶劑合物。於此實施例之另一態樣中，溶劑合物係 n 水合物。於此實施例之又一態樣中，式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物係特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物或特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0。

【0011】 於本發明之一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含約 5 wt% 至約 40.0 wt%之式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物、約 30 wt%至約 80 wt%之稀釋劑、約 0.1 wt%至約 10 wt%之黏合劑、約 0.1 wt%至約 20.0 wt%之潤滑劑、約 0.1 wt%至約 30 wt%之崩散劑及約 0.1 wt%至約 20 wt%之穩定劑。於一態樣中，該式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物係特力利汀 2.5 草酸鹽或特力利汀 3.0 草酸鹽及其溶劑合物。於此實施例之另一態樣中，溶劑合物係 n 水合物。於此實施例之又一態樣中，式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物係特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物或特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0。

【0012】 於本發明之一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含約 5 wt%

至約 15.0 wt%之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物、約 30 wt%至約 80 wt%之稀釋劑、約 0.1 wt%至約 10 wt%之黏合劑、約 1.0 wt%至約 15.0 wt%之潤滑劑、約 1.0 wt%至約 20 wt%之崩散劑及約 0.5 wt%至約 15% wt%之穩定劑。

【0013】 於本發明之一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含約 0.5 wt%至約 10.0 wt%之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，約 5 wt%至約 40 wt%之稀釋劑、約 0.1 wt%至約 10 wt%之黏合劑、約 0.5 wt%至約 5.0 wt%之潤滑劑、約 0.5 wt%至約 10 wt%之崩散劑及約 0.1 wt%至約 10 wt%之穩定劑與一種或多種抗糖尿病劑（anti-diabetic agent）。

【0014】 於一態樣中，本發明之醫藥組合物中所包含之一種或多種抗糖尿病劑係選自由磺酰脲類化合物（sulfonyl urea class of compound）及其鹽、格列酮類化合物（glitazone class of compound）及其鹽、雙胍類化合物（biguanide class of compound）及其鹽、 α -葡萄糖苷酶抑製劑類化合物（alpha-glucosidase inhibitor class of compound）及其鹽、SGLT2 抑製劑類化合物（SGLT2 inhibitor class of compound）及其鹽與其等組合組成之群。

於一態樣

【0015】 於本發明之一實施例中，該醫藥組合物包含穩定劑，其中穩定劑係以約 0.5 wt%至約 5.0 wt%的量存在之草酸。

【0016】 於本發明之一實施例中，該醫藥組合物包含穩定劑，其中穩定劑係以約 0.5 wt%至約 5.0 wt%的量存在之 β -環糊精。

【0017】 於本發明之一實施例中，該醫藥組合物包含穩定劑，其中穩定劑係以約 0.1 wt%至約 5.0 wt%的量存在之羥丙纖維素。

【0018】 於本發明之一實施例中，該醫藥組合物包含穩定劑，其中穩定劑係以約 0.5 wt%至約 5.0 wt%的量存在之 EDTA。

【0019】 於一實施例中，於本發明之醫藥組合物中之式（I）化合物之草酸鹽係特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，其特徵為 X

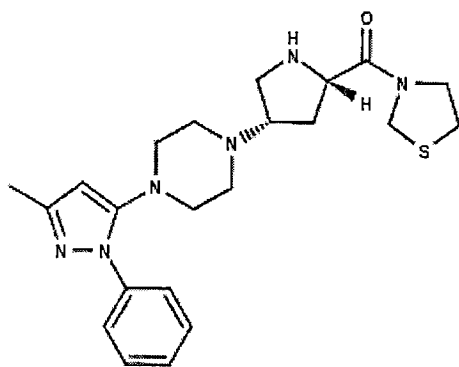
射線粉末繞射圖譜 (X ray powder diffraction pattern) 包含於 5.68° 、 6.56° 、 16.44° 、 17.72° 、 18.34° 、 21.12° 、 21.67° 、 23.15° 、 23.86° 、 $24.99^\circ \pm 2\theta$ 處之反射。

【0020】 於一實施例中，於本發明之醫藥組合物中之式 (I) 化合物之草酸鹽係特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，其特徵為 X 射線粉末繞射圖譜包含於 5.69° 、 6.57° 、 16.43° 、 17.71° 、 21.66° 、 23.15° 、 23.86° 、 $24.99^\circ \pm 2\theta$ 處之反射。

【0021】 於一實施例中，醫藥組合物包含式 (I) 化合物之草酸鹽。

【0022】 於本發明之一面向中，醫藥組合物包含於本發明醫藥組合物中所述式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物，係實質上純的 (substantially pure)。

【0023】 於一實施例中，本發明提供了包含式 (I) 化合物之草酸鹽之醫藥組合物



式 (I)

【0024】 及其溶劑合物；與至少一種或多種選自由磺酰脲類化合物及其鹽、格列酮類化合物及其鹽、雙胍類化合物及其鹽、 α -葡萄糖苷酶抑制劑類化合物及其鹽、SGLT2 抑制劑類化合物及其鹽，及其等組合組成之群之抗糖尿病劑。於此實施例之一態樣中，醫藥組合物包含磺酰脲類化合物，其包含格列美脲 (glimepiride)、格列派 (glipiride)、甲苯磺丁脲 (tolbutamide)、妥拉磺脲 (tolazamide)、格列本脲 (glibenclamide)、格列

齊特 (gliclazide) 等。於此實施例之另一態樣中，醫藥組合物包含格列酮類化合物，其包含吡格列酮 (pioglitazone)、羅格列酮 (rosiglitazone) 等。於另一態樣中，醫藥組合物包含雙胍類化合物，其包含二甲雙胍 (metformin)、丁二胍 (buformin)、苯乙雙胍 (phenformin) 等或其醫藥學上可接受之鹽 (pharmaceutically acceptable salt)。於此實施例之又一態樣中，醫藥組合物包含 α -葡萄糖苷酶抑制劑類化合物，其包含伏格列波糖 (voglibose)、阿卡波糖 (acarbose)、米格列醇 (miglitol) 等。於此實施例之另一態樣中，醫藥組合物包含 SGLT2 抑制劑類化合物，其包含瑞格列淨 (remogliflozin)、達格列淨 (dapagliflozin)、坎格列淨 (canagliflozin)、依帕列淨 (empagliflozin)、魯格列淨 (luseogliflozin) 等，其鹽、酯或溶劑合物。

【0025】 於一實施例中，本發明提供一包含特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，與緩釋 (extended release) 二甲雙胍，其中特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物與二甲雙胍之重量比 (w/w) 在 1:10~1:50 之範圍內。

【0026】 於一實施例中，本發明提供一包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，與二甲雙胍，其中特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與二甲雙胍之重量比在 1:10~1:50 之範圍內。

【0027】 於一實施例中，本發明提供一醫藥組合物，其包含一特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物及特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之混合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0；與二甲雙胍，其中混合物與二甲雙胍之重量比在 1:10~1:50 之範圍內。

【0028】 於一實施例中，本發明提供了包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物，其中所述草酸鹽純度至少為 99%，且式 (II) 化合物之含量小於 1.0%。

【0029】 於本發明之一態樣中，提供了醫藥組合物，其包含：

(i) 至少以下一種 (a) 式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物；(b) 特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0；(c) 特力利汀 3.0 草酸鹽，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0；

(ii) 至少一種或多種選自由磺酰脲類化合物及其鹽、格列酮類化合物及其鹽、雙胍類化合物及其鹽、 α -葡萄糖苷酶抑製劑類化合物及其鹽、SGLT2 抑製劑類化合物及其鹽，及其等組合組成之群之抗糖尿病劑；

(iii) 至少一或數個醫藥學上可接受之載體、稀釋劑及賦形劑。

【0030】 於本發明之另一態樣中，提供了醫藥組合物，其包含：

(i) 包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物；或

(ii) 特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0；

或

(iii) 特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0；

或

(iv) 特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物及特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0；或

(v) (i) 至 (iv) 中的任一個與至少一種或多種選自由磺酰脲類化合物及其鹽、格列酮類化合物及其鹽、雙胍類化合物及其鹽、 α -葡萄糖苷酶抑製劑類化合物及其鹽、SGLT2 抑製劑類化合物及其鹽，及其等組合組成之群之抗糖尿病劑，用於一病患之葡萄糖代謝障礙之預防性 (prophylactic) 或治癒性 (curative) 治療。

【0031】 於本發明之又一態樣中，提供了一種一患有葡萄糖代謝障礙病患之預防性或治癒性治療方法，其包含投予一生理相關量 (physiologically relevant amount) 之醫藥組合物，其包含：

(i) 包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物；或

(ii) 特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0；

或

(iii) 特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0；

或

(iv) 特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物及特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0；或

(v) (i) 至 (iv) 中的任一個與至少一種或多種選自由磺酰脲類化合物及其鹽、格列酮類化合物及其鹽、雙胍類化合物及其鹽、 α -葡萄糖苷酶抑製劑類化合物及其鹽、SGLT2 抑製劑類化合物及其鹽，與其等組合組成之群之抗糖尿病劑。

【0032】 本發明概述並無意定義申請專利標的之必要特徵 (essential feature)，亦無意用以決定或限制申請專利標的之範圍。

【0033】 發明目的

【0034】 本發明之一目的係提供包含特力利汀之草酸鹽及其溶劑合物的醫藥學上可接受之配方，其具優異的可加工性 (processability)。

【0035】 本發明之一目的係提供包含特力利汀之草酸鹽及其溶劑合物的醫藥學上可接受之配方，其具優異的穩定性。

【0036】 本發明之又一目的係提供醫藥學上可接受之配方，其包含特力利汀之草酸鹽及其溶劑合物與至少一種或多種選自由磺酰脲類化合物及其鹽、格列酮類化合物及其鹽、雙胍類化合物及其鹽、 α -葡萄糖苷酶抑製劑類化合物及其鹽、SGLT2 抑製劑類化合物及其鹽，及其等組合組成之群之抗糖尿病劑，其具有優異的特性如可加工性與穩定性。

【0037】 本發明之又一目的係提供醫藥學上可接受之配方，其包含特力利汀之草酸鹽及其溶劑合物與至少一種或多種選自由磺酰脲類化合物及其鹽、格列酮類化合物及其鹽、雙胍類化合物及其鹽、 α -葡萄糖苷酶抑製

劑類化合物及其鹽、SGLT2 抑製劑類化合物及其鹽，及其等組合組成之群之抗糖尿病劑，可用於治療或控制病患之葡萄糖代謝障礙。

【圖式簡單說明】

【0038】 以下圖式構成本發明說明書的一部分，並被包括在內以進一步解釋本發明的各個態樣。參考本文圖式並結合實施例的詳細說明，可更佳的理解本發明。

第 1 圖顯示本發明一實施例之特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物結晶的 X 射線粉末繞射圖譜 (X ray powder diffraction pattern)。

第 2 圖顯示本發明一實施例之特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物結晶的差示掃描量熱分析 (differential scanning calorimetry)。

第 3 圖顯示本發明一實施例之特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物結晶的傅利葉轉換紅外光譜圖 (FT-IR spectrum)。

第 4 圖顯示本發明一實施例之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物結晶的 X 射線粉末繞射圖譜。

第 5a~5b 圖顯示本發明一實施例之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物結晶的差示掃描量熱分析。

第 6 圖顯示本發明一實施例之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物結晶的傅利葉轉換紅外光譜圖。

【實施方式】

【0039】 本發明所屬技術領域者將意識到，本文所述的發明除了具體描述的那些以外還可以進行變化和修改。應當理解，本文所述的發明包含所有這樣的變化和修改。本發明亦包含本說明書中單獨地或共同地提及或指示的所有這些步驟、特徵、組合物和方法，以及任二個或更數個所述步驟或特徵的任何和所有組合。

【0040】 定義

【0041】 為方便起見，在進一步描述本發明之前，本說明書、實例所使用之特定術語彙集於此。這些定義應根據本文揭露的其餘部分來閱讀，及以一所屬技術領域者之角度來理解。除非另有定義，本文使用的所有技術及科學術語，皆與一所屬技術領域具通常知識者所共同理解的意義相同。除了另以特別事例限制，本說明書全文所使用的術語定義如下。

【0042】 本文所使用的術語定義如下。若於本申請案中的定義與嗣後主張本臨時申請案（provisional application）之優先權的一非臨時申請案（non-provisional application）的定義相衝突時，以該非臨時申請案的定義為主。

【0043】 術語「溶劑合物」(“solvate”)係指由一溶質離子(solute ion)或分子與一個或數個溶劑分子組成的一聚集體(aggregate)。溶劑合物可以係，但不限於，丙酮溶劑合物(acetone solvate)、乙醇溶劑合物(ethanol solvate)、甲醇溶劑合物(methanol solvate)、叔丁醇溶劑合物(TBA solvate)、氯仿溶劑合物(chloroform solvate)與其他有機及無機溶劑合物。

【0044】 術語「水合物」(“hydrate”)係指一化合物中的一個或數個水分子化學結合至其他化合物或分子或元素，該化合物通常係一結晶的化合物。

【0045】 除非文內另有明確指示，如說明書與申請專利範圍所使用的單數形式之「一」(“a”)、「一」(“an”)及「該」(“the”)包括複數指示物。

【0046】 本文所揭露的內容其範圍不受本文的具體實施例所限制，這些實施例僅用於示例之目的。

【0047】 本文使用之術語「鹽」(“salt”)或「醫藥學上可接受之鹽」(“pharmaceutically acceptable salt”)，旨在表示那些鹽類，於合理的醫學判斷範圍內，適合用以與人類及低等動物之組織接觸而不會有過度的毒性、刺激及過敏反應，有合理的風險比率(benefit to risk ratio)，並對其預

期用途有效。

【0048】 本文使用之術語「結晶」(“crystalline”)，係指具有一有規則地重覆的分子排列(arrangement of molecule)或外部面平面(external face plane)。

【0049】 本文使用之術語「非晶質」(“amorphous”)，係指本質上不具有一有規則地重覆的分子排列或外部面平面。

【0050】 除非另有指明，百分比(percentage)於此說明書全文中皆是重量/重量(weight/weight) (w/w) 百分比。

【0051】 本文使用之術語穩定劑(stabilizing agent)係指一醫藥學上可接受之賦形劑(excipient)，其可穩定醫藥組合物(pharmaceutical composition)，並限制或預防所述組合物中所包含之活性藥物成分(active pharmaceutical ingredient)之化學降解(chemical degradation)。

【0052】 術語「有效治療量」(“therapeutically effective amount”)旨在表示式(I)化合物之草酸鹽或其溶劑合物的量，其將於一病患的組織中引起一生物反應(biological response)。

【0053】 於治療(treatment)的上下文中，術語「預防性」(“prophylactic”)旨在表示式(I)化合物草酸鹽或其溶劑合物的量，該量將可預防或減少一病患之葡萄糖代謝障礙發生，或一病患之葡萄糖代謝障礙臨床症狀發作。

【0054】 於治療的上下文中，術語「治癒的」(“curative”)旨在表示式(I)化合物之草酸鹽或其溶劑合物的量，該量將可治癒(cure)或管控一病患之葡萄糖代謝障礙。

【0055】 本文使用之術語「二甲雙胍」(“metformin”)，除非另有指明，係指二甲雙胍、其醫藥學上可接受之鹽或其溶劑合物。

【0056】 術語「賦形劑」(“excipient”)通常係指藥物活性成分

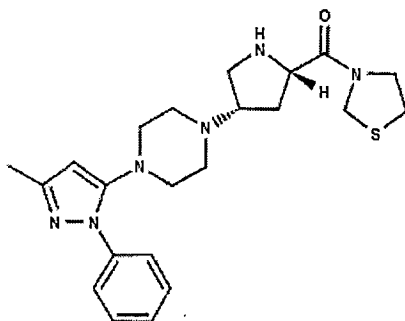
(pharmaceutically active ingredient) 以外的物質，其係包含於製造過程中或於一最終藥物產品劑型中。

【0057】 術語「載體」(“carrier”)通常係指於藥物遞輸 (drug delivery) 過程中所使用之任何物質 (substance) 或基質 (substrate)，其係用於提昇投藥 (drug administration) 的選擇性 (selectivity)、有效性 (effectiveness) 及/或安全性 (safety)。

【0058】 術語「葡萄糖代謝障礙」(“glucose metabolism disorder”)旨在涵蓋人類中涉及葡萄糖的各種代謝障礙，如糖尿病 (diabetes mellitus)、高血糖症 (hyperglycemia)、低血糖症 (hypoglycemia)、糖尿 (glycosuria) 等。此外，糖尿病包含第一型 (type I) 與第二型 (type II) 糖尿病。

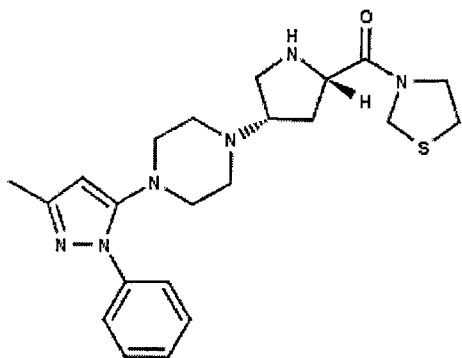
【0059】 術語「稀釋劑」通常係指可用於增加總體劑 (bulk volume) 或改善流動性質 (flow property) 的填充劑 (filler) /稀釋劑。

【0060】 3-{{(2S,4S)-4-[4-(3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)哌嗪-1-基]吡咯啉-2-基羰基}噻唑烷 (3-{{(2S,4S)-4-[4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-ylcarbonyl}thiazolidine)，也被稱為特力利汀 (teneligliptin)，可由式 (I) 表示之。且於本說明書全文中，可互換地被稱為特力利汀或式 (I) 化合物。



式 (I)

【0061】 於一實施例中，本發明提供了一醫藥組合物，其包含式 (I) 化合物之草酸鹽 (oxalate salt)



式 (I)

或其溶劑合物，與至少一或數個醫藥學上可接受之載體、稀釋劑、黏合劑 (binder)、潤滑劑 (lubricant)、崩散劑 (disintegrant) 和穩定劑。於一實施例中，該溶劑合物較佳為 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0。於一較佳實施例中， n 為 1.0。於此實施例之一態樣中，該稀釋劑係選自包含甘露醇 (mannitol)、山梨糖醇 (sorbitol)、木糖醇 (xylitol)、澱粉 (starch)、乳糖 (lactose)、纖維素 (cellulose)、磷酸二氫鈣 (calcium dihydrogen phosphate) 等之群，較佳為甘露醇或乳糖。於又一態樣中，黏合劑係選自包含羥丙纖維素 (hydroxypropyl cellulose)、聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol)、聚乙烯吡咯烷酮 (povidone)、共聚聚乙烯吡咯烷酮 (copovidone)、乙基纖維素 (ethyl cellulose)、羥丙基甲基纖維素 (hypromellose) 等之群，較佳為羥丙基甲基纖維素或羥丙纖維素。於此實施例之另一態樣中，潤化劑係甘油二十二烷酸酯 (glyceryl dibehenate)、硬脂醯反丁烯二酸鈉或硬脂醯反丁烯二酸鈣 (sodium or calcium stearyl fumarate)、硬脂酸鎂 (magnesium stearate)、硬脂酸 (stearic acid)、硬脂酸棕櫚酸甘油酯 (glyceryl palmitostearate) 等，較佳為甘油二十二烷酸酯。於此實施例之其他態樣中，崩散劑係選自包含低取代羥丙纖維素 (low-substituted hydroxypropyl cellulose)、交聚聚乙烯吡咯烷酮 (crospovidone)、交聯羧甲基纖維素鈉 (croscarmellose sodium)、羧甲基澱粉鈉 (sodium starch glycolate) 等之群，較佳為低取代羥丙纖維素。與此實施例之又一態樣中，穩定劑係選自至少一安定劑 (stabilizer)；

至少一錯合劑 (complexing agent); 至少一聚合物 (polymer); 至少一螯合劑 (chelating agent); 以及其等之組合。

【0062】 於一實施例中，該醫藥組合物包含特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物 (teneligliptin 2.5 oxalate n.hydrate)，其中 n 為 1.0~4.0。於一較佳實施例中，該醫藥組合物包含特力利汀 2.5 草酸鹽 1.0 水合物 (teneligliptin 2.5 oxalate 1.0 hydrate)。

【0063】 於另一實施例中，該醫藥組合物包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物 (teneligliptin 3.0 oxalate n.hydrate)，其中 n 為 1.0~4.0。於一較佳實施例中，該醫藥組合物包含特力利汀 3.0 草酸鹽 1.0 水合物 (teneligliptin 3.0 oxalate 1.0 hydrate)。

【0064】 於又一實施例中，該醫藥組合物包含特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，與特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0。於一較佳實施例中，該醫藥組合物包含特力利汀 2.5 草酸鹽單水合物 (teneligliptin 2.5 oxalate monohydrate) 與特力利汀 3.0 草酸鹽單水合物 (teneligliptin 3.0 oxalate monohydrate)。

【0065】 於一實施例中，該醫藥組合物中所包含之特力利汀之溶劑化草酸鹽 (solvated oxalate salt) 純度為 10~100%。於另一實施例中，該純度水平 (purity level) 為 20~100%。於另一實施例中，該純度為 30~100%。於另一實施例中，該純度為 40~100%。於另一實施例中，該純度為 50~100%。於另一實施例中，該純度為 60~100%。於另一實施例中，該純度為 70~100%。於另一實施例中，該純度為 80~100%。於另一實施例中，該純度為 90~100%。於一較佳實施例中，純度為大於 99%。於一更佳實施例中，純度為大於 99.5%。於一實施例中，醫藥組合物中所包含之特力利汀之溶劑化草酸鹽係實質上純的 (substantially pure)。

【0066】 於一實施例中，醫藥組合物中所包含之特力利汀 2.5 草酸鹽

n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，純度為 10~100%。於另一實施例中，該純度水平為 20~100%。於另一實施例中，該純度為 30~100%。於另一實施例中，該純度為 40~100%。於另一實施例中，該純度為 50~100%。於另一實施例中，該純度為 60~100%。於另一實施例中，該純度為 70~100%。於另一實施例中，該純度為 80~100%。於另一實施例中，該純度為 90~100%。於一較佳實施例中，純度為大於 99%。於一更佳實施例中，純度為大於 99.5%。於一實施例中，醫藥組合物中所包含之特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，係實質上純的。

【0067】 於一實施例中，醫藥組合物中所包含之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，純度為 10~100%。於另一實施例中，該純度水平為 20~100%。於另一實施例中，該純度為 30~100%。於另一實施例中，該純度為 40~100%。於另一實施例中，該純度為 50~100%。於另一實施例中，該純度為 60~100%。於另一實施例中，該純度為 70~100%。於另一實施例中，該純度為 80~100%。於另一實施例中，該純度為 90~100%。於一較佳實施例中，純度為大於 99%。於一更佳實施例中，純度為大於 99.5%。於一實施例中，醫藥組合物中所包含之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，係實質上純的。

【0068】 本文所述之醫藥組合物中所包含之特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，係結晶（crystalline）形式。

【0069】 本文所述之醫藥組合物中所包含之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，係結晶形式。

【0070】 本文所述之醫藥組合物中所包含之特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，係非晶質（amorphous）形式。

【0071】 本文所述之醫藥組合物中所包含之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，係非晶質形式。

【0072】 於本發明之一實施例中，提供了如本文所述之醫藥組合物，其中特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，其特徵為 X 射線粉末繞射圖譜 (X-ray powder diffraction pattern) 包含於 5.68° 、 6.56° 、 16.44° 、 17.72° 、 18.34° 、 21.12° 、 21.67° 、 23.15° 、 23.86° 、 $24.99^\circ \pm 2\theta$ 處之反射，並具有一如第 1 圖所示之 X 射線粉末繞射圖譜。

【0073】 於本發明之一實施例中，提供了如本文所述之醫藥組合物，其中特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，其特徵為差示掃描量熱分析 (differential scanning calorimetry) (DSC) 熱譜圖 (thermogram) 於 152.76°C 及 169.68°C 具有吸熱 (endotherm)，並由第 2 圖中之 DSC 曲線所表示。

【0074】 於本發明之一實施例中，提供了如本文所述之醫藥組合物，其中特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，其特徵為紅外吸收 (Infra-red absorption) (IR) 峰位於約 3452.22 、 3011.77 、 2540.88 、 1721.37 、 1650.04 、 1207.43 、 922.34 、 708.96 、 477.35 波數 (cm^{-1})，並由第 3 圖所表示。

【0075】 於本發明之一實施例中，提供了如本文所述之醫藥組合物，其中特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，其特徵為 X 射線粉末繞射圖譜包含於 5.69° 、 6.57° 、 16.43° 、 17.71° 、 21.66° 、 23.15° 、 23.86° 、 $24.99^\circ \pm 2\theta$ 處之反射，並具有一如第 4 圖所示之 X 射線粉末繞射圖譜。

【0076】 於本發明之一實施例中，提供了如本文所述之醫藥組合物，其中特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，其特徵為差示掃描量熱分析熱譜圖由第 5a 圖中之 DSC 曲線所示，於 177.34°C 具有吸熱，以及如第 5b 圖所示，於 171.6°C 具有吸熱。

【0077】 於本發明之一實施例中，提供了如本文所述之醫藥組合物，

其中特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，其特徵為紅外吸收 (IR) 峰位於約 3464.93、3011.34、2537.55、1911.30、1720.10、1651.64、1456.82、1363.34、1209.29、922.88、709.74、475.21 波數 (cm^{-1})，並由第 6 圖所表示。

【0078】 於一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，與至少一種或多種一種或多種醫藥學上可接受之載體、稀釋劑及賦形劑。於一較佳實施例中， n 為 1.0。

【0079】 於一特定實施例中，提供了包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物，其中 n 為 1.0~4.0，所述該鹽係以結晶或非晶質形式存在。

【0080】 於一實施例中，提供了包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物，其中 n 為 1.0~4.0，其特徵為 X 射線粉末繞射圖譜包含於 5.69° 、 6.57° 、 16.43° 、 17.71° 、 21.66° 、 23.15° 、 23.86° 、 $24.99^\circ \pm 2\theta$ 處之反射，並具有一如第 4 圖所示之 X 射線粉末繞射圖譜。

【0081】 於一實施例中，提供了包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物，其中 n 為 1.0~4.0，其係實質上純的。

【0082】 於一實施例中，本發明提供了醫藥組合物，其包含特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物及特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，與至少一或數個醫藥學上可接受之載體、稀釋劑及賦形劑。於此實施例之一較佳態樣中， n 為 1.0。於此實施例之較佳態樣中，特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物及特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物係實質上純的。

【0083】 於一實施例中，本發明提供了包含式 (I) 化合物之草酸鹽之醫藥組合物，其包含：

- a. 至少一安定劑 (stabilizer)；
- b. 至少一錯合劑 (complexing agent)；

- c. 至少一聚合物 (polymer)；
- d. 至少一螯合劑 (chelating agent)；以及
- e. 其等之組合。

【0084】 於一較佳實施例中，該醫藥組合物進一步包含至少一安定劑 (stabilizer)，其係選自包含草酸 (oxalic acid)、檸檬酸 (citric acid)、酒石酸 (tartaric acid) 之群之醫藥學上有機酸 (organic acid)。於一更佳實施例中，該安定劑係草酸。

【0085】 於一較佳實施例中，該醫藥組合物進一步包含至少一錯合劑，其係選自由 α -環糊精 (alpha-cyclodextrin)、 β -環糊精 (beta-cyclodextrin)、 γ -環糊精 (gamma cyclodextrin)、甲基 β -環糊精 (methyl beta-cyclodextrin)、羥丙基- β -環糊精 (hydroxypropyl-beta-cyclodextrin)、其等衍生物及其等組合組成之群。

【0086】 於一較佳實施例中，該螯合劑係羥丙基- β -環糊精。

【0087】 於一較佳實施例中，該醫藥組合物進一步包含至少一選自包含明膠 (gelatin)、聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol)、共聚乙烯吡咯烷酮 (copovidone)、羥丙纖維素 (hydroxypropyl cellulose)、乙基纖維素 (ethyl cellulose)、聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidone)、羥丙基甲基纖維素 (hydroxyl propyl methyl cellulose) 及其等組合之群之聚合物。於一更佳實施例中，該聚合物係羥丙纖維素。

【0088】 於一實施例中，該醫藥組合物進一步包含至少一選自由 EDTA、硫酸鋅 (zinc sulfite)、抗壞血酸亞鐵 (ferrous ascorbate)、碳酸鈣 (calcium carbonate)、氯化鈉 (sodium chloride)、氯化鉀 (potassium chloride) 及其等組合組成之群之螯合劑。於一更佳實施例中，該螯合劑係 EDTA。

【0089】 於一實施例中，該醫藥組合物進一步包含安定劑 (stabilizer) 與至少一聚合物。該安定劑 (stabilizer) 係草酸。該聚合物係選自包含明

膠、聚乙烯醇、共聚乙烯吡咯烷酮、羥丙纖維素、乙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、羥丙基甲基纖維素及其等組合之群，較佳為羥丙纖維素。

【0090】 於一較佳實施例中，該醫藥組合物進一步包含至少一安定劑 (stabilizer)、至少一聚合物，與至少一錯合劑。於一實施例中，該安定劑 (stabilizer) 係草酸。於另一實施例中，該聚合物係選自包含明膠、聚乙烯醇、共聚乙烯吡咯烷酮、羥丙纖維素、乙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、羥丙基甲基纖維素及其等組合之群，較佳為羥丙纖維素。於一實施例中，該錯合劑係選自包含 β -環糊精、羥丙基- β -環糊精及其等組合之群，較佳為羥丙基- β -環糊精。

【0091】 於一較佳實施例中，本發明之該醫藥組合物進一步包含至少一聚合物與至少一螯合劑。於一實施例中，該聚合物係選自包含明膠、聚乙烯醇、共聚乙烯吡咯烷酮、羥丙纖維素、乙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、羥丙基甲基纖維素及其等組合之群，較佳為羥丙纖維素。於另一實施例中，該螯合劑係選自由 EDTA (乙二胺四乙酸)、硫酸鋅、抗壞血酸亞鐵、碳酸鈣、氯化鈉、氯化鉀及其等組合組成之群。較佳為 EDTA。

【0092】 於一實施例中，本發明提供了一醫藥組合物，其包含：

- (a) 化合物 (I) 之草酸鹽及其溶劑合物，其係選自特力利汀 2.5 草酸鹽或特力利汀 3.0 草酸鹽；
- (b) 稀釋劑係選自甘露醇或乳糖；
- (c) 黏合劑係選自羥丙纖維素或羥丙基甲基纖維素；
- (d) 潤滑劑係選自甘油二十二烷酸酯或硬脂酸鎂；
- (e) 崩散劑係選自低取代羥丙纖維素、交聚乙烯吡咯烷酮、交聯羧甲基纖維素鈉。

【0093】 於一實施例中，本發明提供一醫藥組合物，其包含：

- (a) 化合物 (I) 之草酸鹽及其溶劑合物，其係特力利汀 3.0 草酸鹽 n

水合物，其中 1.0~4.0；

(b) 稀釋劑係甘露醇；

(c) 黏合劑係羥丙基甲基纖維素；

(d) 潤滑劑係甘油二十二烷酸酯；

(e) 崩散劑係低取代羥丙纖維素；

(f) 穩定劑 (stabilizing agent) 係選自草酸、 β -環糊精、羥丙纖維素、EDTA 及其等組合。

【0094】 於一實施例中，本發明提供一醫藥組合物，其包含

(a) 化合物 (I) 之草酸鹽及其溶劑合物，係特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 1.0~4.0；

(b) 稀釋劑係乳糖；

(c) 黏合劑係羥丙基甲基纖維素；

(d) 潤滑劑係甘油二十二烷酸酯；

(e) 崩散劑係低取代羥丙纖維素；

(f) 穩定劑 (stabilizing agent) 係選自草酸、 β -環糊精、羥丙纖維素、EDTA 及其等組合。

【0095】 於本發明之一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含約 0.5 wt% 至約 80.0 wt% 之式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物、約 10 wt% 至約 95 wt% 之稀釋劑、約 0.1 wt% 至約 10.0 wt% 之黏合劑、約 0.1 wt% 至約 20.0 wt% 之潤滑劑、約 0.1 wt% 至約 30 wt% 之崩散劑及約 0.05 wt% 至約 30 wt% 之穩定劑 (stabilizing agent)。

【0096】 於本發明之一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含約 5 wt% 至約 40.0 wt% 之式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物、約 15 wt% 至約 95 wt% 之稀釋劑、約 0.1 wt% 至約 10 wt% 之黏合劑、約 0.1 wt% 至約 20.0 wt% 之潤滑劑、約 0.1 wt% 至約 30 wt% 之崩散劑及約 0.1 wt% 至約 20% wt% 之

穩定劑 (stabilizing agent)。

【0097】 於本發明之一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含約 5 wt% 至約 40.0 wt% 之式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物、約 30 wt% 至約 80 wt% 之稀釋劑、約 0.1 wt% 至約 10 wt% 之黏合劑、約 0.1 wt% 至約 20.0 wt% 之潤滑劑、約 0.1 wt% 至約 30 wt% 之崩散劑及約 0.1 wt% 至約 20% wt% 之穩定劑。

【0098】 於本發明之一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含約 5 wt% 至約 15.0 wt% 之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物、約 30 wt% 至約 80 wt% 之稀釋劑、約 0.1 wt% 至約 10 wt% 之黏合劑、約 1.0 wt% 至約 15.0 wt% 之潤滑劑、約 1.0 wt% 至約 20 wt% 之崩散劑及約 0.5 wt% 至約 15 wt% 之穩定劑。於此實施例之一態樣中，特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物係結晶特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0。

【0099】 於本發明之一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含約 0.5 wt% 至約 10.0 wt% 之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，約 5 wt% 至約 40 wt% 之稀釋劑、約 0.1 wt% 至約 10 wt% 之黏合劑、約 0.5 wt% 至約 5.0 wt% 之潤滑劑、約 0.5 wt% 至約 10 wt% 之崩散劑及約 0.1 wt% 至約 10% wt% 之穩定劑與一種或多種抗糖尿病劑 (anti-diabetic agent)。於此實施例之一態樣中，特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物係結晶特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0。

【0100】 於一實施例中，本發明提供包含實質上純的式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物。

【0101】 於另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其中式 (I) 化合物之草酸鹽之純度係大於 98.0%。

【0102】 於又一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其中式 (I) 化合物之草酸鹽之純度係大於 99.0%。

【0103】 於另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其中式 (I) 化合物之草酸鹽之純度係大於 99.5%。

【0104】 於一實施例中，本發明提供包含實質上純的式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物，其中式 (I) 化合物之草酸鹽係特力利汀 2.5 草酸鹽或特力利汀 3.0 草酸鹽及其溶劑合物。

【0105】 於一實施例中，本發明亦提供如本文所述之醫藥組合物，進一步包含至少一種或多種選自由磺酰脲類化合物 (sulfonyl urea class of compound) 及其鹽、格列酮類化合物 (glitazone class of compound) 及其鹽、雙胍類化合物 (biguanide class of compound) 及其鹽、 α -葡萄糖苷酶抑制劑類化合物 (alpha-glucosidase inhibitor class of compound) 及其鹽、SGLT2 抑制劑類化合物 (SGLT2 inhibitor class of compound) 及其鹽，及其等組合組成之群之抗糖尿病劑。

【0106】 於一實施例中，本發明提供了醫藥組合物，其包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物，與至少一種或多種選自由磺酰脲類化合物及其鹽、格列酮類化合物及其鹽、雙胍類化合物及其鹽、 α -葡萄糖苷酶抑制劑類化合物及其鹽、SGLT2 抑制劑類化合物及其鹽，及其等組合組成之群之抗糖尿病劑。

【0107】 於一實施例中，用於本發明醫藥組合物之所述磺酰脲類化合物包含格列美脲 (glimepiride)、格列派 (glipiride)、甲苯磺丁脲 (tolbutamide)、妥拉磺脲 (tolazamide)、格列本脲 (glibenclamide)、格列齊特 (gliclazide) 等。於較佳實施例中，磺酰脲類化合物係格列美脲。

【0108】 於一實施例中，用於本發明醫藥組合物之所述格列酮類化合物包含吡格列酮 (pioglitazone)、羅格列酮 (rosiglitazone) 等。於較佳實施例中，格列酮化合物係吡格列酮。

【0109】 於另一實施例中，用於本發明醫藥組合物之所述 α -葡萄糖苷

酶抑制劑類化合物包含伏格列波糖 (voglibose)、阿卡波糖 (acarbose)、米格列醇 (miglitol) 等。於較佳實施例中， α -葡萄糖苷酶抑制劑類化合物係伏格列波糖。

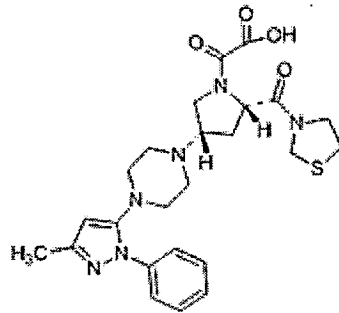
【0110】 於一實施例中，所述 SGLT2 抑制劑類化合物包含瑞格列淨 (remogliflozin)、達格列淨 (dapagliflozin)、坎格列淨 (canagliflozin)、依帕列淨 (empagliflozin)、魯格列淨 (luseogliflozin) 等。

【0111】 於一實施例中，所述雙胍類化合物包含二甲雙胍 (metformin)、丁二胍 (buformin)、苯乙雙胍 (phenformin) 等。於一較佳實施例中，該雙胍類分子之成員係二甲雙胍或其醫藥上可接受之鹽。於一較佳實施例中，雙胍類成員係二甲雙胍鹽酸鹽 (metformin hydrochloride)。於又一實施例中，雙胍類成員係二甲雙胍及二甲雙胍鹽酸鹽之混合物。

【0112】 於一實施例中，本發明醫藥組合物之二甲雙胍部分係立即釋放層 (immediate release layer) 或緩釋層 (extended release layer)。於一實施例中，包含於該醫藥組合物中之二甲雙胍部分係立即釋放層。於一較佳實施例中，包含於該醫藥組合物中之二甲雙胍部分係緩釋層。於又一實施例中，包含於該醫藥組合物中之二甲雙胍係一二甲雙胍之立即與緩釋層之混合物。

【0113】 於一實施例中，本發明所述之該醫藥組合物進一步包含至少一安定劑 (stabilizer)、至少一錯合劑、至少一聚合物、至少一螯合劑與其等之組合。

【0114】 本發明之該醫藥組合物包含至少一安定劑 (stabilizer)、至少一錯合劑、至少一聚合物、至少一螯合劑或其等組合，以穩定特力利汀之溶劑化草酸鹽並抑制式 (II) 化合物生成於所述醫藥組合物中。



式 (II)

【0115】 於一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含至少一安定劑 (stabilizer)、至少一錯合劑、至少一聚合物、至少一螯合劑或其等組合，以達穩定特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物之功能，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

【0116】 於一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含至少一安定劑 (stabilizer)、至少一錯合劑、至少一聚合物、至少一螯合劑或其等組合，以達穩定特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之功能，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

【0117】 於一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含至少一安定劑 (stabilizer)、至少一錯合劑、至少一聚合物、至少一螯合劑或其等組合，以達穩定特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物及特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之混合物功能，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

【0118】 於一實施例中，提供了包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物，其中所述草酸鹽純度至少為 99%，且式 (II) 化合物之含量小於 1%。

【0119】 於一實施例中，提供了包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物，其中所述草酸鹽純度至少為 99.5%，且式 (II) 化合物之含量小於 0.5.0%。

【0120】 於一實施例中，提供了包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物，其中所述草酸鹽純度至少為 99.9%，且式 (II) 化合物之含量小於 0.1%。

【0121】 於一實施例中，提供了包含特力利汀 2.5 草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物，其中所述草酸鹽純度至少為 99%，且式 (II) 化合物之含量小於 1.0%。

【0122】 於一實施例中，提供了包含特力利汀 2.5 草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物，其中所述草酸鹽純度至少為 99.5%，且式 (II) 化合物之含量小於 0.5.0%。於較佳實施例中，溶劑合物為 n 水合物。於此實施例之一態樣中，提供了包含特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

【0123】 於一實施例中，提供了包含特力利汀 2.5 草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物，其中所述草酸鹽純度至少為 99.9%，且不純物 B 之含量小於 0.1%。於較佳實施例中，溶劑合物為 n 水合物。於此實施例之另一態樣中，提供了包含特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

【0124】 於一實施例中，提供了包含特力利汀 3.0 草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物，其中所述草酸鹽純度至少為 99%，且式 (II) 化合物之含量小於 1.0%。於較佳實施例中，溶劑合物為 n 水合物。於此實施例之另一態樣中，提供了包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

【0125】 於一實施例中，提供了包含特力利汀 3.0 草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物，其中所述草酸鹽純度至少為 99.5%，且不純物 B 之含量小於 0.5.0%。於較佳實施例中，溶劑合物為 n 水合物。於此實施例之另一態樣中，提供了包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物，其中 n

為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

【0126】 於一實施例中，提供了包含特力利汀 3.0 草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物，其中所述草酸鹽純度至少為 99.9%，且不純物 B 之含量小於 0.1%。於較佳實施例中，溶劑合物為 n 水合物。於此實施例之另一態樣中，提供了包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

【0127】 於一實施例中，提供了包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物，其中所述草酸鹽純度至少為 99%，且式 (II) 化合物之含量小於 1.0%。

【0128】 於一實施例中，提供了包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物，其中所述草酸鹽純度至少為 99.5%，且式 (II) 化合物之含量小於 0.5%。

【0129】 於一實施例中，提供了包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物，其中所述草酸鹽純度至少為 99.9%，且式 (II) 化合物之含量小於 0.1%。

【0130】 於一實施例中，提供了包含結晶形式之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物，其純度至少為 99.0%，至少為 99.5%，至少為 99.9%，其係結晶型式。

【0131】 於本發明之一實施例中，提供了包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，與緩釋二甲雙胍之醫藥組合物，其中特力利汀與二甲雙胍之重量比在 1:10~1:50 之範圍內，較佳為 1:10~1:40 之範圍內，特別是約 1:15 或 1:31。

【0132】 於本發明之一實施例中，提供了包含特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，與緩釋二甲雙胍之醫藥組合物，其中特力利汀與二甲雙胍之重量比在 1:10~1:50 之範圍內，較佳為 1:

10~1:40 之範圍內，特別是約 1:15 或 1:31。

【0133】 於本發明之一實施例中，提供了包含一特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物及特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之混合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，與緩釋二甲雙胍之醫藥組合物，其中特力利汀與二甲雙胍之重量比在約 1:10~1:50 之範圍內，較佳為 1:10~1:40 之範圍內，特別是約 1:15 或 1:31。

【0134】 於本發明之一特定實施例中，提供了醫藥組合物，其包含一特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，及緩釋二甲雙胍與至少一或數個醫藥學上可接受之載體、稀釋劑及賦形劑。

【0135】 於本發明之一特定實施例中，提供了醫藥組合物，其包含一特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，及緩釋二甲雙胍，與至少一或數個醫藥學上可接受之載體、稀釋劑及賦形劑。

【0136】 於本發明之一特定實施例中，提供了醫藥組合物，其包含一特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物及特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之混合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，及緩釋二甲雙胍與至少一或數個醫藥學上可接受之載體、稀釋劑及賦形劑。

【0137】 本發明提供了如本文所述之醫藥組合物，用於病患之葡萄糖代謝之預防性治療 (prophylactic treatment)。

【0138】 本發明提供了如本文所述之醫藥組合物，用於病患之葡萄糖代謝之治癒性治療 (curative treatment)。

【0139】 本發明提供了一種患有葡萄糖代謝障礙病患之預防性治癒性治療 (prophylactic curative treatment) 方法，其包含投予一生理相關量 (physiologically relevant amount) 之如本文所述之醫藥組合物。

【0140】 本發明提供了一種患有葡萄糖代謝障礙病患之治癒性治療 (curative treatment) 方法，其包含投予一生理相關量之如本文所述之醫藥

組合物。

【0141】 於本發明之一實施例中，提供了如本文所述之醫藥組合物，其包含特力利汀之 n 水合物草酸鹽 (n .hydrate oxalate salt) 之顆粒 (granule)，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。於一特定實施例中，提供了如本文所述之醫藥組合物，其包含特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物之顆粒，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。於一特定實施例中，提供了如本文所述之醫藥組合物，其包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之顆粒，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

【0142】 於一實施例中，本發明提供了製備式 (I) 化合物之草酸鹽之醫藥組合物的方法，其中所述方法步驟包含：

(a) 將式 (I) 化合物之草酸鹽與醫藥學上可接受之賦形劑或一種或多種抗糖尿病劑或其混合物一同篩分 (sifting)；

(b) 將步驟 (a) 之經篩分材料以黏合劑溶液 (binder solution) 製粒 (granulating)；

(c) 乾燥並篩分步驟 (b) 中獲得之顆粒；

(d) 將步驟 (c) 之經篩分顆粒以合適的潤滑劑潤滑 (lubricating) 以獲得摻合物 (blend)；

(e) 將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物壓製 (compressing) 以形成片劑 (tablet) 或將步驟 (d) 之摻合物填充 (filling) 至膠囊中；

(f) 選擇性地將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物與一種或多種抗糖尿病劑之摻合物壓製以形成片劑或將摻合物混合物 (blend mixture) 填充至膠囊中。

【0143】 上述方法之步驟 (a) 包括將式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物與合適的潤滑劑一同篩分。於一實施例中，式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物係特力利汀 2.5 草酸鹽或特力利汀 3.0 草酸鹽及其溶劑合

物。於一較佳實施例中，該溶劑合物為 n 水合物。於一較佳實施例中，式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物係特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物或特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

【0144】 於一實施例中，本發明提供了一種製備包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物的方法，其中所述方法步驟包含：

- (a) 篩分醫藥學上可接受之賦形劑；
- (b) 製備包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之黏合劑溶液；
- (c) 將步驟 (a) 之經篩分之醫藥學上可接受之賦形劑以步驟 (b) 之黏合劑溶液製粒；
- (d) 乾燥並篩分步驟 (c) 中獲得之顆粒；
- (e) 將步驟 (c) 之經篩分顆粒以經篩分之醫藥學上可接受之賦形劑潤滑以獲得摻合物；
- (f) 將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物壓製以形成片劑或將步驟 (d) 之摻合物填充至膠囊中；
- (g) 選擇性地將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物與一種或多種抗糖尿病劑之摻合物壓製以形成片劑或將摻合物混合物填充至膠囊中。

【0145】 於一實施例中，本發明提供了製備包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物的方法，其中所述方法步驟包含：

- (a) 獲得式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物與安定劑 (stabilizer) 或錯合劑之溶液；
- (b) 噴霧乾燥 (spray drying) 步驟 (a) 中獲得之該溶液；
- (c) 篩分步驟 (b) 中獲得之該噴霧乾燥混合物；
- (d) 將步驟 (c) 之經篩分顆粒以經篩分之醫藥學上可接受之賦形劑潤滑；
- (e) 將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物壓製以形成片劑或將步驟 (d)

之摻合物填充至膠囊中。

【0146】 於一實施例中，本發明提供了製備包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物的方法，其中所述方法步驟包含：

(a) 將特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，與醫藥學上可接受之賦形劑或一種或多種抗糖尿病劑或其混合物一同篩分；

(b) 將步驟 (a) 之經篩分材料以黏合劑溶液製粒；

(c) 乾燥並篩分步驟 (b) 中獲得之顆粒；

(d) 將步驟 (c) 之經篩分顆粒以合適的潤滑劑潤滑以獲得摻合物；

(e) 將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物壓製以形成片劑或將步驟 (d) 之摻合物填充至膠囊中；

(f) 選擇性地將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物與一種或多種抗糖尿病劑之摻合物壓製以形成片劑或將摻合物混合物填充至膠囊中。

【0147】 於一實施例中，本發明提供一種製備包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物的方法，其中所述方法步驟包含：

(a) 篩分醫藥學上可接受之賦形劑；

(b) 製備包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之黏合劑溶液；

(c) 將步驟 (a) 之經篩分之醫藥學上可接受之賦形劑以步驟 (b) 之黏合劑溶液製粒；

(d) 乾燥並篩分步驟 (c) 中獲得之顆粒；

(e) 將步驟 (c) 之經篩分顆粒以經篩分之醫藥學上可接受之賦形劑潤滑以獲得摻合物；

(f) 將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物壓製以形成片劑或將步驟 (d) 之摻合物填充至膠囊中；以及

(g) 選擇性地將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物與一種或多種抗糖尿病劑之摻合物壓製以形成片劑或將摻合物混合物填充至膠囊中。

【0148】 於一實施例中，本發明提供一種製備包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物的方法，其中所述方法步驟包含：

- (a) 獲得特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與安定劑 (stabilizer) 或錯合劑之溶液；
- (b) 噴霧乾燥步驟 (a) 中獲得之該溶液；
- (c) 篩分步驟 (b) 中獲得之該噴霧乾燥混合物；
- (d) 將步驟 (c) 之經篩分顆粒以經篩分之醫藥學上可接受之賦形劑潤滑；以及
- (e) 將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物壓製以形成片劑或將步驟 (d) 之摻合物填充至膠囊中。

【0149】 於一實施例中，式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之顆粒，如本發明所涵蓋者，可以由 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物與合適的稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、流化劑 (fluidizing agent)、崩散劑、助溶劑 (solubilizing agent) 等一起製成。

【0150】 於一實施例中，特力利汀 2.5 草酸鹽及其溶劑合物之顆粒，如本發明所涵蓋者，可以由特力利汀 2.5 草酸鹽及其溶劑合物與合適的稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、流化劑、崩散劑、助溶劑等一起製成。

【0151】 於一實施例中，特力利汀 3.0 草酸鹽及其溶劑合物之顆粒，如本發明所涵蓋者，可以由特力利汀 3.0 草酸鹽及其溶劑合物與合適的稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、流化劑、崩散劑、助溶劑等一起製成。

【0152】 於一實施例中，特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物之顆粒，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，如本發明所涵蓋者，可以由特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物與合適的稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、流化劑、崩散劑、助溶劑等一起製成。

【0153】 於一實施例中，特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之顆粒，其中

n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，如本發明所涵蓋者，可以由特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與合適的稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、流化劑、崩散劑、助溶劑等一起製成。

【0154】 合適的黏合劑包括但不限於，羥丙纖維素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、共聚聚乙烯吡咯烷酮、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素等。

【0155】 合適的稀釋劑包括但不限於，甘露醇、山梨糖醇、木糖醇、澱粉、乳糖、纖維素、磷酸二氫鈣等。

【0156】 合適的潤滑劑包括但不限於，甘油二十二烷酸酯、硬脂醯反丁烯二酸鈉或硬脂醯反丁烯二酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂酸棕櫚酸甘油酯。

【0157】 式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之顆粒可透過混合式 (I) 化合物之草酸鹽及醫藥學上可接受之賦形劑來製備；向式 (I) 化合物之草酸鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的混合物加入一黏合劑溶液，並乾燥該式 (I) 化合物之草酸鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的濕混合物 (wet mixture)，接著過篩 (sieving) 以形成顆粒。

【0158】 或者，式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之顆粒可於混合式 (I) 化合物之草酸鹽及醫藥學上可接受之賦形劑後製備，可以於一流化床處理器 (fluidized bed-processor) 中將一黏合劑溶液噴霧到該混合物上，接著乾燥該濕顆粒 (wet granule)，隨後可選擇性的過篩。作為另一種選擇，式 (I) 化合物之草酸鹽之薄片 (flake) 可以透過將式 (I) 化合物之草酸鹽與醫藥學上可接受之賦形劑乾式混合 (dry mixing) 以形成一摻合物而製得；將該摻合物碾壓 (roll-compacting) 一次或多次以形成薄片，隨後將該薄片製粒 (granulating) 與過篩 (sieving)。該式 (I) 化合物之草酸鹽顆粒或薄片可以用上述提及之任何潤滑劑潤滑。接著，該混合物可於一壓錠機 (tableting machine) 中沖孔 (punch) 或可被一膠囊填充機

(capsule-filling machine)填充入膠囊中。選擇性地，可以將一包衣(coating)施加(applied to)於該片劑上。該包衣溶液(coating solution)或懸浮液含有賦形劑如羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、著色劑(colorant)如紅色或黃色氧化鐵(red or yellow iron oxide)、二氧化鈦(titanium dioxide)及滑石粉(talc)。或者，這些片劑可被填充入適當大小的膠囊中。可以適當的選擇該膠囊體積，範圍從 0.13~1.37 毫升(mL)，以容納該含有經潤滑之摻合物或片劑之式(I)化合物之草酸鹽。於本實施例之一態樣中，用以製備含有特力利汀之顆粒的式(I)化合物之草酸鹽係特力利汀 3.0 草酸鹽或其溶劑合物。於此實施例之第一態樣中，特力利汀 3.0 草酸鹽或其溶劑合物係結晶形式。

【0159】 於一替代方案中，本發明亦涵蓋了一種用於生產特力利汀片劑之直接壓製(direct compression)方法。該片劑之製備係透過將特力利汀與一種或多種醫藥學上可接受之賦形劑混合以製得一用於直接壓製之摻合物；壓製該摻合物以形成一片劑；如上所述，選擇性地將一包衣施加於該片劑上。

【0160】 於本發明之一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含式(I)化合物之草酸鹽及其溶劑合物與二甲雙胍或如本文所述的其醫藥學上可接受之鹽，其中，可以適當的選擇該二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽之含量，以便遞輸(deliver)一 1-2000 毫克劑量範圍內之二甲雙胍，較佳為 250~1000 毫克，更佳為 500~1000 毫克，更佳為 500 毫克或 1000 毫克。這樣的一醫藥組合物於分離的部分中包含特力利汀與二甲雙胍。舉例而言，一於雙層或三層片劑之不同層中含有特力利汀及二甲雙胍之多層(mutli-layered)組合物；一於核心層含有二甲雙胍以及於包衣中含有特力利汀之組合物與其他類似變體。

【0161】 於本發明之一實施例中，提供了醫藥組合物，其包含特力利

汀之草酸鹽及其溶劑合物與至少一種或多種選自由如本文所述之磺酰脲類化合物及其鹽、格列酮類化合物及其鹽、雙胍類化合物及其鹽、 α -葡萄糖苷酶抑制劑類化合物及其鹽、SGLT2 抑制劑類化合物及其鹽，及其等組合組成之群之抗糖尿病劑，其中特力利汀之草酸鹽及其溶劑合物的重量濃度（weight concentration）為 0.5~10.0%之範圍內，較佳為 0.5~8.0%。於一較佳實施例中，抗糖尿病劑係二甲雙胍及其鹽類。於一更佳實施例中，該抗糖尿病劑係緩釋二甲雙胍。於一實施例中，該緩釋二甲雙胍於所述醫藥配方中之劑量為 500 毫克。於另一實施例中，該緩釋二甲雙胍於所述醫藥配方中之劑量為 1000 毫克。

【0162】 於本發明之一實施例中，提供了包含特力利汀之草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物，較佳為特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽，較佳為如本文所述之緩釋二甲雙胍，其中於所述組合物中特力利汀與二甲雙胍的重量比在 1:10~1:50 之範圍內。於一實施例中，該重量比為約 1:15。於另一實施例中，該重量比為約 1:31。於一實施例中，該特力利汀之劑量為約 5~50%之範圍內，較佳為 20~40%，更佳為 25~35%。於一實施例中，該二甲雙胍之劑量為約 100-200 毫克之範圍，較佳為 500~1000 毫克，更佳為 500 毫克或 1000 毫克。

【0163】 於本發明之一實施例中，提供了透過向一有需要之病患投予一包含式 (I) 化合物之草酸鹽及至少一種其他抗糖尿病劑之醫藥組合物，以治療、預防或減緩一代謝障礙 (metabolic disorder) 之病程的方法，其中該代謝障礙係選自由患有第一型糖尿病 (type I diabetes mellitus)、第二型糖尿病 (type II diabetes mellitus)、葡萄糖耐受性不良 (impaired glucose tolerance (IGT))、空腹血糖異常 (impaired fasting blood glucose (IFG))、高血糖症 (hyperglycemia)、飯後高血糖症 (postprandial hyperglycemia)、過重 (overweight)、肥胖症 (obesity)、胰島素抗性 (insulin resistance) 及

代謝症候群 (metabolic syndrome) 之一有需要之病患組成之群。

【0164】 於一實施例中，本發明提供一種透過向一有需要之病患投予一包含式 (I) 化合物之草酸鹽及至少一種其他抗糖尿病劑或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，以治療第二型糖尿病之方法。

【0165】 於一實施例中，本發明提供了改善一名受一抗糖尿病藥物單一療法 (monotherapy) 治療之病患的血糖控制 (glycemic control) 方法，其係向一有需要之病患投予一包含式 (I) 化合物之草酸鹽及至少一種其他抗糖尿病劑或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

【0166】 於本發明之一實施例中，提供了向一有需要之病患投予一包含式 (I) 化合物之草酸鹽及至少一種其他抗糖尿病劑或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，以使一病患之飯後血糖 (postprandial plasma glucose) 和/或醣化血紅素 (glycosylated hemoglobin HbA1c) 之血糖控制改善；和/或使一病患之飯後血糖和/或醣化血紅素之空腹血糖 (fasting plasma glucose) 減少之方法。

【0167】 於本發明之一實施例中，提供了透過向一有需要之病患投予一包含式 (I) 化合物之草酸鹽及至少一種其他抗糖尿病劑或其醫藥學上可接受之鹽類之醫藥組合物，以治療、預防或減緩一症狀 (condition) 或障礙 (disorder) 之進程的方法，該障礙係選自由一病患中之糖尿病併發症 (complications of diabetes mellitus) 組成之群。根據本發明之糖尿病併發症包含白內障 (cataracts) 與微血管及大血管疾病 (micro- and macrovascular diseases)，如腎病 (nephropathy)、視網膜病 (retinopathy)、神經病變 (neuropathy)、學習和記憶障礙 (learning and memory impairment)、神經退行性 (neurodegenerative) 或認知障礙 (cognitive disorder)、心或腦血管疾病 (cardio- or cerebrovascular diseases)、組織缺血 (tissue ischaemia)、糖尿病足或潰瘍 (diabetic foot or ulcers)、動脈硬化 (arteriosclerosis)、高

血壓 (hypertension)、內皮細胞功能失調 (endothelial dysfunction)、心肌梗塞 (myocardial infarction)、急性冠狀動脈綜合症 (acute coronary syndrome)、不穩定型心絞痛 (unstable angina pectoris)、穩定型心絞痛 (stable angina pectoris)、中風 (stroke)、周邊動脈阻塞性疾病 (peripheral arterial occlusive disease)、心肌病 (cardiomyopathy)、心臟衰竭 (heart failure)、心律不整 (heart rhythm disorder)、血管再狹窄 (vascular restenosis) 等。

【0168】 於本發明之一實施例中，提供了透過向一有需要之病患投予一包含式 (I) 化合物之草酸鹽及至少一種其他抗糖尿病劑或其醫藥學上可接受之鹽類之醫藥組合物，以治療、預防或減緩一病患胰腺 β 細胞變性 (degeneration of pancreatic beta cell) 之病程和/或胰腺 β 細胞功能降低 (decline of the functionality of pancreatic beta cell)，和/或以改善和/或恢復胰腺 β 細胞功能和/或恢復胰腺胰島素分泌功能 (functionality of pancreatic insulin secretion) 之方法。

【0169】 實例

【0170】 介紹以下實例以提供被認為係本發明步驟和概念方面最有用與最易理解之描述。以下實例僅為本發明之說明，而非意欲限制本發明使之與所揭露之實施例相同。對一所屬技術領域之人而言顯而易知的變化與改變皆意欲涵蓋於本發明的範圍與性質內。

【0171】 實例 1

【0172】 包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物

【0173】 下表揭露了包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之示例性組合物，較佳為單水合物。

【0174】 第 1 表提供了一含有草酸作為安定劑 (stabilizer) 以預防特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物降解 (degradation) 之配方，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

第 1 表：含有草酸作為安定劑之配方

序號	成分	重量百分比 (%)	毫克/片 (mg/tab)
1	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	9.33	32.672
2	甘露醇	75.67	264.828
3	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
4	羥丙基甲基纖維素 (HPMC)	1.00	3.500
5	草酸	3.43	12.000
6	純化水 (purified water)	足量 (q.s.)	足量 (q.s.)
7	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
8	甘油二十二烷酸酯	2.57	9.000
			350.000
	膜衣 (film coating)		
1	歐巴代黃 (opadry yellow)	2.86	10.000
2	純化水		足量 (q.s.)
			360.000

【0175】 製造方法：

1. 篩分：以#060 目篩網 (#060 mesh sieve) 共同篩分 (co-sift) 特力利汀草酸鹽、低取代羥丙纖維素 (L-HPC) 與甘露醇；
2. 黏合劑的製備：在攪拌下於純化水中加入草酸及羥丙纖維素並溶解；
3. 製粒 (granulation)：於流化床 (FBP) 中以合適的製程參數 (process parameter) 將步驟 1 之材料以步驟 2 之黏合劑溶液製粒。製粒完成後，乾燥該濕塊 (wet mass) 直至達到所需的乾燥失重 (LoD)；
4. 以#030 目篩網 (#030 mesh sieve) 篩分該尺寸製粒。以 1.0mm

網篩 (screen) 磨碎剩餘者，並以#030 目篩網篩分；

5. 以#040 目篩網 (#040 mesh) 共同篩分低取代羥丙纖維素及甘油二十二烷酸酯；

6. 潤滑：使用合適的摻合器將步驟 4 之顆粒以步驟 5 之經篩分賦形劑潤滑；

7. 壓製 (compression)：以合適的工具與製程參數壓製該經潤滑之摻合物；

8. 包衣 (coating)：使用歐巴代黃之水分散體 (aqueous dispersion) 將該經壓製之片劑包衣；以及

9. 將該經包衣之片劑 (film coated tablet) 包裝於泡鼓包裝 (blister pack) 中。

【0176】 第 2 表提供一包含草酸、聚合物與錯合劑以預防特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物降解之配方，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

第 2 表

序號	成分	重量百分比 (%)	毫克/片
1	甘露醇	70.95	248.328
2	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
3	羥丙纖維素	1.00	3.500
4	草酸	3.43	12.000
5	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	9.33	32.672
6	β 環糊精/羥丙基 β 環糊精 (HPβ cyclodextrin)	4.71	16.500

7	純化水	足量 (q.s.)	足量 (q.s.)
8	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
9	甘油二十二烷酸酯	2.57	9.000
			350.000
	膜衣		
10	歐巴代黃	2.86	10.000
11	純化水		足量 (q.s.)
			360.000

【0177】 製造方法：

1. 篩分：以#060 目篩網共同篩分低取代羥丙纖維素及甘露醇；
2. 黏合劑的製備：在攪拌下於純化水中加入草酸、β 環糊精及羥丙纖維素並溶解；
3. 製粒：於流化床 (FBP) 中以合適的製程參數將步驟 1 之材料以步驟 2 之黏合劑溶液製粒。製粒完成後，乾燥該濕塊直至達到所需的乾燥失重 (LoD)；
4. 以#030 目篩網篩分該尺寸製粒。使用 1.0 mm 網篩磨碎剩餘者，並以#030 目篩網篩分；
5. 以#040 目篩網共同篩分低取代羥丙纖維素及甘油二十二烷酸酯；
6. 潤滑：使用合適的摻合器將步驟 4 之顆粒以步驟 5 之經篩分賦形劑潤滑；
7. 壓製：以合適的工具與製程參數壓製該經潤滑之摻合物；
8. 包衣：使用歐巴代黃之水分散體將該經壓製之片劑包衣；以及
9. 將該經包衣之片劑包裝於泡鼓包裝中。

【0178】 第 3 表提供一包含錯合劑以預防特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物降解之配方，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

第 3 表

序號	成分	重量百分比 (%)	毫克/片
1	甘露醇/乳糖	28.57	100.000
2	β 環糊精/羥丙基 β 環糊精	4.71	16.500
3	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	9.33	32.672
4	純化水	足量 (q.s.)	足量 (q.s.)
5	甘露醇	7.95	27.828
6	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
7	甘油二十二烷酸酯	2.57	9.000
			200.000
	膜衣		
8	歐巴代黃	2.5	5.000
9	純化水		足量 (q.s.)
			205.000

【0179】 製造方法：

1. 溶液製備：在攪拌下於純化水中加入甘露醇、 β 環糊精及特力利汀草酸鹽並溶解；
2. 噴霧乾燥步驟 1 之該溶液；
3. 以#030 目篩網篩分該噴霧乾燥之材料；
4. 以#040 目篩網共同篩分甘露醇、低取代羥丙纖維素及甘油二十

二烷酸酯；

5. 潤滑：使用合適的摻合器將步驟 3 之顆粒以步驟 4 之經篩分賦形劑潤滑；

6. 壓製：以合適的工具與製程參數壓製該經潤滑之摻合物；

7. 包衣：使用歐巴代黃之水分散體將該經壓製之片劑包衣；以及

8. 將該經包衣之片劑包裝於泡鼓包裝中。

【0180】 第 4 表提供一包含一聚合物以預防特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物降解之配方，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

第 4 表

序號	成分	重量百分比 (%)	毫克/片
1	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	34.03	34.029
2	羥丙纖維素	3.50	3.500
3	純化水	足量 (q.s.)	足量 (q.s.)
4	甘露醇	39.47	39.471
5	低取代羥丙纖維素	14.00	14.000
6	甘油二十二烷酸酯	9.00	9.000
			100.000
	膜衣		
7	歐巴代黃	3.0	3.000
8	純化水		足量 (q.s.)
			103.000

【0181】 製造方法：

1. 篩分：以#060 目篩網篩分低取代羥丙纖維素及甘露醇；
2. 黏合劑的製備：在攪拌下於純化水中加入羥丙纖維素並溶解；
3. 製粒：於流化床（FBP）中以合適的製程參數將步驟 1 之材料以步驟 2 之黏合劑溶液製粒。製粒完成後，乾燥該濕塊直至達到所需的乾燥失重（LoD）；
4. 以#030 目篩網篩分該尺寸製粒。使用 1.0mm 網篩磨碎剩餘者，並以#030 目篩網篩分；
5. 以#040 目篩網共同篩分甘露醇、低取代羥丙纖維素及甘油二十二烷酸酯；
6. 潤滑：使用合適的摻合器將步驟 4 之顆粒以步驟 5 之經篩分賦形劑潤滑；
7. 壓製：以合適的工具與製程參數壓製該經潤滑之摻合物；
8. 包衣：使用歐巴代黃之水分散體將該經壓製之片劑包衣；以及
9. 將該經包衣之片劑包裝於泡鼓包裝中。

【0182】 第 5 表提供一包含一聚合物以預防特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物降解之配方，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

第 5 表

序號	成分	重量百分比 (%)	毫克/片
1	甘露醇/乳糖	47.50	95.000
2	草酸	10.00	20.000
3	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	16.34	32.672
4	純化水	足量 (q.s.)	足量 (q.s.)
5	甘露醇	14.66	29.328

6	低取代羥丙纖維素	7.00	14.000
7	甘油二十二烷酸酯	4.50	9.000
			200.000
	膜衣		
8	歐巴代黃	2.5	5.000
9	純化水		足量 (q.s.)
			205.000

【0183】 製造方法：

1. 溶液製備：在攪拌下於純化水中加入甘露醇、草酸及特力利汀草酸鹽並溶解；
2. 噴霧乾燥步驟 1 之該溶液；
3. 以#030 目篩網篩分該噴霧乾燥之材料；
4. 以#040 目篩網共同篩分甘露醇、低取代羥丙纖維素及甘油二十二烷酸酯；
5. 潤滑：使用合適的摻合器將步驟 3 之顆粒以步驟 4 之經篩分賦形劑潤滑；
6. 壓製：以合適的工具與製程參數壓製該經潤滑之摻合物；
7. 包衣：使用歐巴代黃之水分散體將該經壓製之片劑包衣；以及
8. 將該經包衣之片劑包裝於泡鼓包裝中。

【0184】 第 6 表提供一包含一聚合物與螯合劑以預防特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物降解之配方，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0。

第 6 表

序號	成分	重量百分比 (%)	毫克/片
----	----	-----------	------

1	甘露醇	74.24	259.828
2	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
3	羥丙纖維素	1.00	3.500
4	EDTA	4.86	17.000
5	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	9.33	32.672
6	純化水	足量 (q.s.)	足量 (q.s.)
7	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
8	甘油二十二烷酸酯	2.57	9.000
			350.000
	膜衣		
9	歐巴代黃	2.86	10.000
10	純化水		足量 (q.s.)
			360.000

【0185】 製造方法：

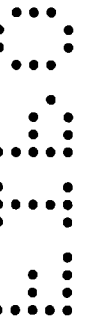
1. 篩分：以#060 目篩網篩分低取代羥丙纖維素及甘露醇；
2. 黏合劑的製備：在攪拌下於純化水中加入草酸、EDTA 及羥丙纖維素並溶解；
3. 製粒：於流化床 (FBP) 中以合適的製程參數將步驟 1 之材料以步驟 2 之黏合劑溶液製粒。製粒完成後，乾燥該濕塊直至達到所需的乾燥失重 (LoD)；
4. 以#030 目篩網篩分該尺寸製粒。使用 1.0mm 網篩磨碎剩餘者，並以#030 目篩網篩分；

5. 以#040 目篩網共同篩分甘露醇、低取代羥丙纖維素及甘油二十二烷酸酯；
6. 潤滑：使用合適的摻合器將步驟 4 之顆粒以步驟 5 之經篩分賦形劑潤滑；
7. 壓製：以合適的工具與製程參數壓製該經潤滑之摻合物；
8. 包衣：使用歐巴代黃之水分散體將該經壓製之片劑包衣；以及
9. 將該經包衣之片劑包裝於泡鼓包裝中。

【0186】 本領域技術人員應當理解，本文揭露的示例性配方可以由一本領域技術人員修改而不偏離本發明所意欲的教導。此外，相關領域之技術人員應當理解，包含特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物之類似配方，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，含任何修改者，皆涵蓋於本揭露內容之範圍內，亦完全在一本領域技術人員之專門知識範圍內。

【0187】 實例 2：組合特力利汀 3.0 草酸鹽及鹽酸二甲雙胍之方法

【0188】 二甲雙胍部分(供 500 毫克劑量):使用多重磨機(multimill)研磨鹽酸二甲雙胍。以#40 目不鏽鋼篩網(#40 mesh s.s. sieve)共同篩分經研磨之鹽酸二甲雙胍與羧甲基纖維素鈉(carboxymethyl cellulose sodium)。以#100 目不鏽鋼篩網(#100 mesh s.s. sieve)篩分關華豆膠(guar gum)。使經篩分之鹽酸二甲雙胍、羧甲基纖維素和關華豆膠於快速混合製粒機中(rapid mixer granulator)製粒 20 分鐘。於攪拌下在純化水中加入對羥基苯甲酸甲酯(methylparaben)和羥苯甲酸丙酯(propylparaben)以製備黏合劑溶液。於流化床乾燥器(fluidized bed dryer)中將對鹽酸二甲雙胍、羧甲基纖維素及關華豆膠之混合物以黏合劑溶液製粒。將獲得的濕顆粒(wet granulated mass)乾燥以獲得顆粒。使用振動篩(vibratory sifter)以#16 目之篩網篩分得到之顆粒。收集過大之顆粒並使用多重研磨機研磨之。收集經研磨之顆粒並使用振動篩以#16 目之篩網篩分。使用振動篩以#40 目



篩網共同篩分羥丙基甲基纖維素、預糊化澱粉 (pregelatinized starch)、聚氧化乙烯 (polyethylene oxide) 及氫化蓖麻油 (hydrogenated castor oil)，並以#40 目篩網篩分硬脂酸鎂。透過混合細顆粒 (fine granule) 與共同篩分之羥丙基甲基纖維素、預糊化澱粉、聚氧化乙烯及氫化蓖麻油以製備預混合物 (pre-mix)。於摻合器中將經研磨之顆粒與潤滑預混合物 (lubrication pre-mix) 一同潤滑以獲得鹽酸二甲雙胍摻合物。

【0189】 二甲雙胍部分 (供 1000 毫克劑量)：使用多重磨機研磨鹽酸二甲雙胍並以#40 目不鏽鋼篩網篩分。以#40 目不鏽鋼篩網篩分羧甲基纖維素鈉。以#100 目不鏽鋼篩網篩分關華豆膠。經篩分之鹽酸二甲雙胍、羧甲基纖維素和關華豆膠於快速混合製粒機中製粒 20 分鐘。於攪拌下在純化水中加入對羥基苯甲酸甲酯和羥苯甲酸丙酯以製備黏合劑溶液。使用合適的製程參數，對二甲雙胍鹽酸鹽、羧甲基纖維素與純化水之混合物製粒。獲得之濕顆粒物質為半乾燥 (semi-dried) 並以#16 目篩網篩分。將半乾燥顆粒於流化床乾燥器中乾燥。使用振動篩以#16 目之篩網篩分該乾燥之顆粒。收集過大之顆粒並使用多重研磨機研磨之。收集經研磨之顆粒並使用振動篩以#16 目之篩網篩分。使用振動篩以#40 目篩網共同篩分羥丙基甲基纖維素、玉米澱粉 (maize starch)，並以#60 目篩網篩分硬脂酸鎂。於合適的摻合器中將經研磨之顆粒與共同篩分之羥丙基甲基纖維素及玉米澱粉與經篩分之硬脂酸鎂潤滑。

【0190】 實例 3

【0191】 特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物於配方中之穩定性：

【0192】 下述第 7 表描述了第 1 表的配方在 1 個月和 2 個月時的穩定性概況 (stability profile)。

第 7 表

儲存條件			25±2°C	30±2°C	40±2°C

測試	規格	初始	60±5%RH		75±5%RH		75±5%RH	
			1 個月	2 個月	1 個月	2 個月	1 個月	2 個月
平均重量 (毫克)	360.0±3.0%	402.78	403.36	401.98	402.47	400.82	402.18	402.43
特力利汀 0.1 當量 (N) 鹽酸 (HCl) / 75 RPM/45 分 鐘 之溶離度	45 分鐘內不少 於 75% (NLT 75% in 45 min.)	102.6	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)
不純物 A 之 相關物質	不多於 1.0% (NMT 1.0%)	0.29	0.27	0.29	0.26	0.29	0.26	0.33
不純物 B 之 相關物質	不多於 1.0%	0.26	0.26	0.27	0.31	0.32	0.44	0.38
未知不純物 (Single Max.) 之 相關物質	不多於 0.5%	0.16	0.19	0.14	0.17	0.12	0.12	0.18
總不純物之 相關物質	不多於 2.0%	1.05	1.02	1.06	1.10	1.06	1.25	1.33
特力利汀	90.0~110.0%	100.8	101.4	100.6	102.6	100.4	101.1	100.6

含量測定								
水分含量	供參考	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)

【0193】 從上述第 7 表可看出，即使在 $40\pm 20^{\circ}\text{C}$ 和 $75\pm 5\%$ 相對溼度 (RH) 下儲存 2 個月後，雜質 B 的水平 (該配方所不希望之一副產物，其會導致草酸鹽之損失) 係低於允許水平 1 wt%。第 2~6 表中描述的配方亦觀察到類似之結果。應當理解，第 1~6 表中該各個配方具增強之穩定性係因草酸、一聚合物、一錯合劑、一螯合劑或其等組合的特定存在。有鑒於以下缺乏任何草酸、一聚合物、一錯合劑、一螯合劑或其等組合之配方，其雜質 B 含量之水平升高至超出所允許的限度，可以進一步理解到，含有任何草酸、一聚合物、一錯合劑、一螯合劑或其組合存在的配方，具有許多優點和意想不到之穩定性。

【0194】 第 8 表描述了一配方，其不純物 B 含量為不受允許之水平。

第 8 表

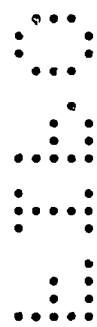
序號	成分	重量百分比 (%)	毫克/片
1	特力利汀 3.0 草酸鹽	9.33	32.672
2	甘露醇	72.75	254.628
3	低取代羥丙纖維素	5.71	20.000
4	甘油	1.91	6.700
5	羥丙基甲基纖維素 (HPMC)	2.00	7.000
6	純化水		足量 (q.s.)
7	低取代羥丙纖維素 (LH 11)	5.71	20.000
8	甘油二十二烷酸酯	2.57	9.000

	片劑重量 (tablet weight)		350.000
9	歐巴代黃		10.000
10	純化水		足量 (q.s.)
			360.000

【0195】 第 9 表描述了第 8 表配方的穩定性概況。

第 9 表

儲存條件			25±2°C 60±5%RH	30±2°C 75±5%RH	40±2°C 75±5%RH
測試	規格	初始	1 個月	1 個月	1 個月
平均重量(毫克)	360.0±3.0%	358.52	359.63	359.39	360.54
特力利汀 0.1 當量 (N) 鹽酸 (HCl) / 75 RPM/45 分鐘 之溶離度	45 分鐘內不少 於 75%	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)
不純物 A 之 相關物質	不多於 1.0%	0.24	0.27	0.29	0.30
不純物 A 之 相關物質	不多於 1.0%	0.12	0.63	1.16	2.93
未知不純物 (Single Max.) 之	不多於 0.5%	0.14	0.18	0.19	0.16



相關物質					
總不純物之 相關物質	不多於 2.0%	0.89	1.34	1.93	4.00
特力利汀 含量測定	90.0~110.0%	100.1	100.3	102.1	96.7
水分含量	供參考	1.55	1.38	1.44	1.43

【0196】 第 10 表描述了一配方，其不純物 B 含量為不受允許之水平。

第 10 表

序號	成份	重量百分比 (%)	毫克/片
1	甘露醇	64.95	227.318
2	低取代羥丙纖維素 (LH 11)	5.71	20.000
3	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	9.62	33.682
4	部份凝膠化的澱粉 (partially gelatinised starch) (Starch 1500)	6.00	21.000
5	聚乙二醇 6000 (polyethylene glycol 6000)	2.86	10.000
6	聚乙烯吡咯烷酮 K 29/32 (Povidone K 29/32) 或 羥丙基甲基纖維素/聚乙烯醇/	2.00	7.000

	乙基纖維素/羥丙纖維素 (HPMC/PVA/ethyl cellulose/HPC)		
7	明膠 (gelatin) (170 Bloom)	0.57	2.000
8	純化水		
9	低取代羥丙纖維素 (LH 11)	5.71	20.000
10	甘油二十二烷酸酯	2.57	9.000
	片劑重量		350.000
11	歐巴代黃		10.000
12	純化水		足量 (q.s.)
			360.000

【0197】 第 11 表描述了第 10 表配方的穩定性概況。

第 10 表

儲存條件			25±2°C 60±5%RH	30±2°C 75±5%RH	40±2°C 75±5%RH
測試	規格	初始	1 個月	1 個月	1 個月
平均重量(毫克)	360.0±3.0%	358.91	362.13	359.65	360.91
特力利汀 0.1 當量 (N) 鹽酸 (HCl) / 75 RPM/45 分鐘	45 分鐘內不少 於 75%	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)

之溶離度					
不純物 A 之 相關物質	不多於 1.0%	0.44	0.58	0.73	0.93
不純物 B 之 相關物質	不多於 1.0%	0.12	0.57	1.00	2.67
未知不純物 (Single Max.) 之 相關物質	不多於 0.5%	0.13	0.16	0.23	0.64
總不純物之 相關物質	不多於 2.0%	1.07	1.62	2.32	5.22
特力利汀 含量測定	90.0~110.0%	100.9	101.5	99.1	94.4
水分含量	供參考	2.03	1.94	1.58	2.16

【0198】 第 12 表描述了一配方，其不純物 B 含量為不受允許之水平。

第 12 表

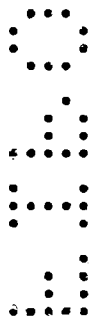
序號	成份	重量百分比 (%)	毫克/片
1	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	9.72	34.029
2	甘露醇 (Perlitol SD 200)	74.71	261.471
3	低取代羥丙纖維素 (LH 11)	8.00	28.000
4	玉米澱粉	5.00	17.500

5	甘油二十二烷酸酯	2.57	9.000
	片劑重量		350.000
1	歐巴代黃		10.000
2	純化水		足量 (q.s.)
			360.000

【0199】 第 13a 表描述了第 12 表配方的穩定性概況。

第 13a 表

儲存條件			25±2°C 60±5%RH	30±2°C 75±5%RH	40±2°C 75±5%RH
測試	規格	初始	1 個月	1 個月	1 個月
平均重量(毫克)	360.0±3.0%	358.21	363.68	358.89	359.43
特力利汀 0.1 當量 (N) 鹽酸 (HCl) / 75 RPM/45 分鐘 之溶離度	45 分鐘內不少 於 75%	96.2	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)
不純物 A 之 相關物質	不多於 1.0%	0.14	0.18	0.35	0.37
不純物 B 之 相關物質	不多於 1.0%	0.16	0.28	0.44	0.94
未知不純物 (Single Max.)	不多於 0.5%	0.21	0.21	0.20	0.28



之 相關物質					
總不純物之 相關物質	不多於 2.0%	0.81	1.12	1.41	2.07
特力利汀 含量測定	90.0~110.0%	97.5	98.7	97.6	96.1
水分含量	供參考	1.19	1.06	1.03	1.21

【0200】 第 13b 表描述了第 12 表配方的穩定性概況。

第 13b 表

儲存條件	規格	初始	25±2°C		30±2°C		40±2°C	
			60±5%RH		75±5%RH		75±5%RH	
測試			2 個月	3 個月	2 個月	3 個月	2 個月	3 個月
平均重量 (毫克)	360.0±3.0%	358.21	355.81	359.77	360.76	359.55	357.61	359.48
特力利汀 0.1 當量 (N) 鹽酸 (HCl) / 75 RPM/45 分 鐘 之溶離度	45 分鐘內 不少於 75%	96.2	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)	無資料 (NP)
不純物 A 之 相關物質	不多於 1.0%	0.14	0.24	0.32	0.47	0.46	0.38	0.59

不純物 B 之 相關物質	不多於 1.0%	0.16	0.35	0.46	1.46	0.81	0.56	1.94
未知不純物 (Single Max.) 之 相關物質	不多於 0.5%	0.21	0.23	0.22	0.49	0.32	0.27	0.54
總不純物之 相關物質	不多於 2.0%	0.81	1.13	1.33	3.25	2.11	1.62	4.32
特力利汀 含量測定	90.0~110.0%	97.5	97.7	98.1	100.3	98.4	96.0	93.1
水分含量	供參考	1.19	1.37	1.25	1.28	1.30	1.26	1.29

【0201】 實例 4

【0202】 包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與格列美脲(Glimepiride)之配方：

【0203】 第 14a 表描述了一包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與格列美脲之配方。

第 14a 表

序號	成份	重量百分比 (%)	毫克/片
1	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	9.33	32.672
2	格列美脲	0.29	1.000
3	甘露醇	75.38	263.828
4	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000

5	羥丙纖維素	1.00	3.500
6	草酸	3.43	12.000
7	純化水		
8	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
9	甘油二十二烷酸酯	2.57	9.000
			350.000
	膜衣		
1	歐巴代黃	2.86	10.000
2	純化水		足量 (q.s.)
			360.000

【0204】 第 14b 表描述了一包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與格列美脲之配方（單層策略 2）（monolayer strategy 2）。

第 14b 表

序號	成分	重量百分比 (%)	毫克/片
1	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	9.33	32.672
2	格列美脲	0.57	2.000
3	甘露醇	75.09	262.828
4	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
5	羥丙纖維素	1.00	3.500
6	草酸	3.43	12.000
7	純化水		
8	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000

9	甘油二十二烷酸酯	2.57	9.000
			350.000
膜衣			
1	歐巴代黃	2.86	10.000
2	純化水		足量 (q.s.)
			360.000

【0205】 第 14a~14b 表配方之製造方法的簡要策略：

1. 篩分：以#060 目篩網共同篩分特力利汀草酸鹽、格列美脲與低取代羥丙纖維素及甘露醇；
2. 黏合劑的製備：在攪拌下於純化水中加入草酸及羥丙纖維素並溶解；
3. 製粒：將該步驟 1 之材料以步驟 2 之黏合劑溶液製粒。製粒完成後，乾燥該濕塊；
4. 以#030 目篩網篩分該尺寸製粒。使用 1.0mm 網篩磨碎剩餘者，並以#030 目篩網篩分；
5. 以#040 目篩網共同篩分低取代羥丙纖維素與甘油二十二烷酸酯；
6. 潤滑：使用合適的摻合器將步驟 4 之顆粒以步驟 5 之經篩分賦形劑潤滑；
7. 壓製：以合適的工具與製程參數壓製該經潤滑之摻合物；
8. 包衣：使用歐巴代黃之水分散體將該經壓製之片劑包衣；以及
9. 將該經包衣之片劑包裝於泡鼓包裝中。

【0206】 第 14c 表描述了一包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與格列美脲之配方。

第 14c 表

序號	成份	重量百分比 (%)	毫克/片
特力利汀部分 (Teneligliptin part)			
1	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	7.26	32.672
2	甘露醇	58.85	264.828
3	低取代羥丙纖維素	3.11	14.000
4	羥丙纖維素	0.78	3.500
5	草酸	2.67	12.000
6	純化水		
7	低取代羥丙纖維素	3.11	14.000
8	甘油二十二烷酸酯	2.00	9.000
			350.000
格列美脲部分 (Glimepiride part)			
1	格列美脲	0.22	1.000
2	甘露醇	18.58	83.600
3	低取代羥丙纖維素	1.11	5.000
4	氧化鐵黃/氧化鐵紅 (Ferric Oxide Yellow/Ferric Oxide Red)	0.11	0.500
5	羥丙纖維素	0.78	3.500
6	聚山梨醇酯 80 (Twee 80)	0.09	0.400
7	純化水		

8	低取代羥丙纖維素	1.11	5.000
9	硬脂酸鎂	0.22	1.000
			100.000
膜衣			
1	歐巴代黃	2.23	10.000
2	純化水		足量 (q.s.)
			460.000

【0207】 第 14d 表描述了一包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與格列美脲之配方（雙層策略 2）（bilayer strategy 2）。

第 14d 表

序號	成份	重量百分比 (%)	毫克/片
特力利汀部分			
1	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	7.26	32.672
2	甘露醇	58.85	264.828
3	低取代羥丙纖維素	3.11	14.000
4	羥丙纖維素	0.78	3.500
5	草酸	2.67	12.000
6	純化水		
7	低取代羥丙纖維素	3.11	14.000
8	甘油二十二烷酸酯	2.00	9.000
			350.000
格列美脲部分			
1	格列美脲	0.44	2.000

2	甘露醇	18.36	82.600
3	低取代羥丙纖維素	1.11	5.000
4	氧化鐵黃/氧化鐵紅	0.11	0.500
5	羥丙纖維素	0.78	3.500
6	聚山梨醇酯 80 (Twee 80)	0.09	0.400
7	純化水		
8	低取代羥丙纖維素	1.11	5.000
9	硬脂酸鎂	0.22	1.000
			100.000
膜衣			
1	歐巴代黃	2.23	10.000
2	純化水		足量 (q.s.)
			460.000

【0208】 第 14c~14d 表配方之製造方法的簡要策略：

【0209】 特力利汀部分：

1. 篩分：以#060 目篩網共同篩分特力利汀草酸鹽與低取代羥丙纖維素及甘露醇；
2. 黏合劑的製備：在攪拌下於純化水中加入草酸及羥丙纖維素並溶解；
3. 製粒：將該步驟 1 之材料以步驟 2 之黏合劑溶液製粒。製粒完成後，乾燥該濕塊；
4. 以#030 目篩網篩分該尺寸製粒。使用 1.0 mm 網篩磨碎剩餘者，並以#030 目篩網篩分；

5. 以#040 目篩網共同篩分低取代羥丙纖維素與甘油二十二烷酸酯；以及

6. 潤滑：使用合適的摻合器將該步驟 4 之顆粒以步驟 5 之經篩分賦形劑潤滑。

【0210】 格列美脲部分：

1. 篩分：以#060 目篩網共同篩分格列美脲與低取代羥丙纖維素及甘露醇；以#0100 目篩網篩分氧化鐵黃；

2. 黏合劑的製備：在攪拌下於純化水中加入聚山梨醇酯 80 及羥丙纖維素並溶解；

3. 製粒：將該步驟 1 之材料以步驟 2 之黏合劑溶液製粒。製粒完成後，乾燥該濕塊；

4. 以#030 目篩網篩分該尺寸製粒。使用 1.0 mm 網篩磨碎剩餘者，並以#030 目篩網篩分；

5. 以#040 目篩網共同篩分低取代羥丙纖維素及硬脂酸鎂；以及

6. 潤滑：使用合適的摻合器將該步驟 4 之顆粒以步驟 5 之經篩分賦形劑潤滑。

【0211】 壓製、包衣、包裝：使用一雙層壓片機 (bilayer compression machine) 以合適之工具壓製特力利汀部分及格列美脲部分經潤滑之摻合物。使用歐巴代黃水分散體將該經壓製的片劑包衣。將該經包衣之片劑包裝於泡鼓包裝中。

【0212】 實例 5

【0213】 包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與吡格列酮(pioglitazone) 之配方：

【0214】 第 15a 表描述了一包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與吡格列酮之配方 (單層策略 1)。

第 15a 表

序號	成份	重量百分比 (%)	毫克/片
1	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	9.33	32.672
2	吡格列酮	2.14	7.500
3	甘露醇	73.52	257.328
4	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
5	羥丙纖維素	1.00	3.500
6	草酸	3.43	12.000
7	純化水		
8	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
9	甘油二十二烷酸酯	2.57	9.000
			350.000
	膜衣		
1	歐巴代黃	2.86	10.000
2	純化水		足量 (q.s.)
			360.000

【0215】 第 15b 表描述了一包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與吡格列酮之配方。

第 15b 表

序號	成分	重量百分比 (%)	毫克/片
1	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	9.33	32.672
2	吡格列酮	4.29	15.000

3	甘露醇	71.38	249.828
4	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
5	羥丙纖維素	1.00	3.500
6	草酸	3.43	12.000
7	純化水		
8	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
9	甘油二十二烷酸酯	2.57	9.000
			350.000
	膜衣		
1	歐巴代黃	2.86	10.000
2	純化水	足量 (q.s.)	足量 (q.s.)
			360.000

【0216】 第 15a~15b 表配方之製造方法的簡要策略：

1. 篩分：以#060 目篩網共同篩分特力利汀草酸鹽、吡格列酮與低取代羥丙纖維素及甘露醇；
2. 黏合劑的製備：在攪拌下於純化水中加入草酸及羥丙纖維素並溶解；
3. 製粒：將該步驟 1 之材料以步驟 2 之黏合劑溶液製粒。製粒完成後，乾燥該濕塊；
4. 以#030 目篩網篩分該尺寸製粒。使用 1.0 mm 網篩磨碎剩餘者，並以#030 目篩網篩分；
5. 以#040 目篩網共同篩分低取代羥丙纖維素及甘油二十二烷酸酯；以及

6. 潤滑：使用合適的摻合器將步驟 4 之顆粒以步驟 5 之經篩分賦形劑潤滑；

7. 壓製：以合適的工具與製程參數壓製該經潤滑之摻合物；

8. 包衣：使用歐巴代黃之水分散體將該經壓製之片劑包衣；以及

9. 將該經包衣之片劑包裝於泡鼓包裝中。

【0217】 第 15c 表描述了一包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與吡格列酮之配方（雙層策略 1）。

第 15c 表

序號	成份	重量百分比 (%)	毫克/片
特力利汀部分			
1	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	7.26	32.672
2	甘露醇	58.85	264.828
3	低取代羥丙纖維素	3.11	14.000
4	羥丙纖維素	0.78	3.500
5	草酸	2.67	12.000
6	純化水		
7	低取代羥丙纖維素	3.11	14.000
8	甘油二十二烷酸酯	2.00	9.000
			350.000
吡格列酮部分			
1	吡格列酮	1.67	7.500
2	甘露醇	17.22	77.500
3	低取代羥丙纖維素	1.11	5.000

4	氧化鐵黃	0.11	0.500
5	羥丙纖維素	0.78	3.500
6	聚山梨醇酯 80 (Twee 80)	0.09	0.400
7	純化水		
8	低取代羥丙纖維素	1.11	5.000
9	硬脂酸鎂	0.22	1.000
			100.000
膜衣			
1	歐巴代黃	2.23	10.000
2	純化水		足量 (q.s.)
			460.000

【0218】 第 15d 表描述了一包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與吡格列酮之配方。

第 15d 表

序號	成份	重量百分比 (%)	毫克/片
特力利汀部分			
1	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	7.26	32.672
2	甘露醇	58.85	264.828
3	低取代羥丙纖維素	3.11	14.000
4	羥丙纖維素	0.78	3.500
5	草酸	2.67	12.000
6	純化水	足量 (q.s.)	足量 (q.s.)

7	低取代羥丙纖維素	3.11	14.000
8	甘油二十二烷酸酯	2.00	9.000
			350.000
吡格列酮部分			
1	吡格列酮	3.33	15.000
2	甘露醇	15.56	70.000
3	低取代羥丙纖維素	1.11	5.000
4	氧化鐵黃/氧化鐵紅	0.11	0.500
5	羥丙纖維素	0.78	3.500
6	聚山梨醇酯 80 (Twee 80)	0.09	0.400
7	純化水		
8	低取代羥丙纖維素	1.11	5.000
9	硬脂酸鎂	0.22	1.000
			100.000
膜衣			
1	歐巴代黃 (Opadry Yellow)	2.23	10.000
2	純化水		足量 (q.s.)
			460.000

【0219】 第 15c~15d 表配方之製造方法的簡要策略：

【0220】 特力利汀部分：

1. 篩分：以#060 目篩網共同篩分特力利汀草酸鹽與低取代羥丙纖維素及甘露醇；
2. 黏合劑的製備：在攪拌下於純化水中加入草酸與羥丙纖維素並

溶解；

3. 製粒：將該步驟 1 之材料以步驟 2 之黏合劑溶液製粒。製粒完成後，乾燥該濕塊；

4. 以#030 目篩網篩分該尺寸製粒。使用 1.0 mm 網篩磨碎剩餘者，並以#030 目篩網篩分；

5. 以#040 目篩網共同篩分低取代羥丙纖維素與甘油二十二烷酸酯；以及

6. 潤滑：使用合適的摻合器將該步驟 4 之顆粒以步驟 5 之經篩分賦形劑潤滑。

【0221】 吡格列酮部分：

1. 篩分：以#060 目篩網共同篩分吡格列酮與低取代羥丙纖維素及甘露醇；以#0100 目篩網篩分氧化鐵黃；

2. 黏合劑的製備：在攪拌下於純化水中加入羥丙纖維素並溶解；

3. 製粒：將步驟 1 之材料以步驟 2 之黏合劑溶液製粒。製粒完成後，乾燥該濕塊；

4. 以#030 目篩網篩分該尺寸製粒。使用 1.0 mm 網篩磨碎剩餘者，並以#030 目篩網篩分；

5. 以#040 目篩網共同篩分低取代羥丙纖維素與硬脂酸鎂；以及

6. 潤滑：使用合適的摻合器將步驟 4 之顆粒以步驟 5 之經篩分賦形劑潤滑；

【0222】 壓製、包衣、包裝：使用一雙層壓片機以合適之工具壓製特力利汀部分和吡格列酮部分經潤滑之摻合物。使用歐巴代黃水分散體將該經歷製的片劑包衣。將該經包衣之片劑包裝於泡鼓包裝中。

【0223】 實例 6

【0224】 包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與伏格列波糖(voglibose)

之配方：

【0225】 第 16a 表描述了一包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與伏格列波糖之配方。

第 16a 表

序號	成份	重量百分比 (%)	毫克/片
1	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	9.33	32.672
2	伏格列波糖	0.06	0.200
3	甘露醇	75.61	264.628
4	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
5	羥丙纖維素	1.00	3.500
6	草酸	3.43	12.000
7	純化水		
8	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
9	甘油二十二烷酸酯	2.57	9.000
			350.000
	膜衣		
1	歐巴代黃	2.86	10.000
2	純化水		足量 (q.s.)
			360.000

【0226】 第 16b 表描述了一包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與伏格列波糖之配方。

第 16b 表

序號	成份	重量百分比 (%)	毫克/片
----	----	-----------	------

1	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	9.33	32.672
2	伏格列波糖	0.09	0.300
3	甘露醇	75.58	264.528
4	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
5	羥丙纖維素	1.00	3.500
6	草酸	3.43	12.000
7	純化水		
8	低取代羥丙纖維素	4.00	14.000
9	甘油二十二烷酸酯	2.57	9.000
			350.000
	膜衣		
1	歐巴代黃	2.86	10.000
2	純化水		足量 (q.s.)
			360.000

【0227】 第 16a~16b 表配方之製造方法的簡要策略：

1. 篩分：以#060 目篩網共同篩分特力利汀草酸鹽、伏格列波糖與低取代羥丙纖維素及甘露醇；
2. 黏合劑的製備：在攪拌下於純化水中加入草酸與羥丙纖維素並溶解；
3. 製粒：將步驟 1 之材料以步驟 2 之黏合劑溶液製粒。製粒完成後，乾燥該濕塊；
4. 以#030 目篩網篩分該尺寸製粒。使用 1.0 mm 網篩磨碎剩餘者，並以#030 目篩網篩分；

5. 以#040 目篩網共同篩分低取代羥丙纖維素與甘油二十二烷酸酯；以及
6. 潤滑：使用合適的摻合器將步驟 4 之顆粒以步驟 5 之經篩分賦形劑潤滑；
7. 壓製：以合適的工具與製程參數壓製該經潤滑之摻合物；
8. 包衣：使用歐巴代黃之水分散體將該經壓製之片劑包衣；以及
9. 將該經包衣之片劑包裝於泡鼓包裝中。

【0228】 第 16c 表描述了一包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與伏格列波糖之配方。

第 16c 表

序號	成份	重量百分比 (%)	毫克/片
特力利汀部分			
1	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	7.26	32.672
2	甘露醇	58.85	264.828
3	低取代羥丙纖維素	3.11	14.000
4	羥丙纖維素	0.78	3.500
5	草酸	2.67	12.000
6	純化水		
7	低取代羥丙纖維素	3.11	14.000
8	甘油二十二烷酸酯	2.00	9.000
			350.000
伏格列波糖部分			
1	伏格列波糖	0.04	0.200

2	甘露醇	18.84	84.800
3	低取代羥丙纖維素	1.11	5.000
4	氧化鐵黃/氧化鐵紅	0.11	0.500
5	羥丙纖維素	0.78	3.500
6	聚山梨醇酯 80 (Twee 80)	0.09	0.400
7	純化水		
8	低取代羥丙纖維素	1.11	5.000
9	硬脂酸鎂	0.22	1.000
			100.000
膜衣			
1	歐巴代黃	2.23	10.000
2	純化水		足量 (q.s.)
			460.000

【0229】 第 16d 表描述了一包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與伏格列波糖之配方。

第 16d 表

序號	成份	重量百分比 (%)	毫克/片
特力利汀部分			
1	特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物	7.26	32.672
2	甘露醇	58.85	264.828
3	低取代羥丙纖維素	3.11	14.000
4	羥丙纖維素	0.78	3.500

5	草酸	2.67	12.000
6	純化水		
7	低取代羥丙纖維素	3.11	14.000
8	甘油二十二烷酸酯	2.00	9.000
			350.000
伏格列波糖部分			
1	伏格列波糖	0.07	0.300
2	甘露醇	18.82	84.700
3	低取代羥丙纖維素	1.11	5.000
4	氧化鐵黃/氧化鐵紅	0.11	0.500
5	羥丙纖維素	0.78	3.500
6	聚山梨醇酯 80 (Twee 80)	0.09	0.400
7	純化水		
8	低取代羥丙纖維素	1.11	5.000
9	硬脂酸鎂	0.22	1.000
			100.000
膜衣			
1	歐巴代黃	2.23	10.000
2	純化水		足量 (q.s.)
			460.000

【0230】 第 16c~16d 表配方之製造方法的簡要策略：

【0231】 特力利汀部分：

1. 篩分：以#060 目篩網共同篩分特力利汀草酸鹽與低取代羥丙纖

維素及甘露醇；

2. 黏合劑的製備：在攪拌下於純化水中加入草酸與羥丙纖維素並溶解；

3. 製粒：將步驟 1 之材料以步驟 2 之黏合劑溶液製粒。製粒完成後，乾燥該濕塊；

4. 以#030 目篩網篩分該尺寸製粒。使用 1.0 mm 網篩磨碎剩餘者，並以#030 目篩網篩分；

5. 以#040 目篩網共同篩分低取代羥丙纖維素與甘油二十二烷酸酯；以及

6. 潤滑：使用合適的摻合器將步驟 4 之顆粒以步驟 5 之經篩分賦形劑潤滑。

【0232】 伏格列波糖部分

1. 篩分：以#060 目篩網共同篩分伏格列波糖與低取代羥丙纖維素及甘露醇；以#0100 目篩網篩分氧化鐵黃；

2. 黏合劑的製備：在攪拌下於純化水中加入羥丙纖維素並溶解；

3. 製粒：將步驟 1 之材料以步驟 2 之黏合劑溶液製粒。製粒完成後，乾燥該濕塊；

4. 以#030 目篩網篩分該尺寸製粒。使用 1.0 mm 網篩磨碎剩餘者，並以#030 目篩網篩分；

5. 以#040 目篩網共同篩分低取代羥丙纖維素與硬脂酸鎂；以及

6. 潤滑：使用合適的摻合器將步驟 4 之顆粒以步驟 5 之經篩分賦形劑潤滑。

【0233】 雖然本文已經參照特定實施例描述了本發明，然而應當理解，這些實施例與實例僅係對本發明之原理 (principle) 與應用 (application) 之說明。因此，應當理解，可以對該些說明性實施例做出許多修改，且可

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

包含特力利汀之草酸鹽及其溶劑合物之配方 / Formulations Comprising Oxalate Salts of Teneligliptin and Solvates thereof

【中文】

本發明係有關包含特力利汀之草酸鹽及其溶劑合物的醫藥學上可接受之配方。亦提供了與雙胍類的組合以及所述醫藥學上可接受之配方於管控葡萄糖代謝障礙的用途。

【英文】

The present invention relates to pharmaceutically acceptable formulations comprising oxalate salts of Teneligliptin and solvates thereof. Also provided are combinations with biguanides and use of said pharmaceutically acceptable formulations for the management of glucose metabolism disorders.

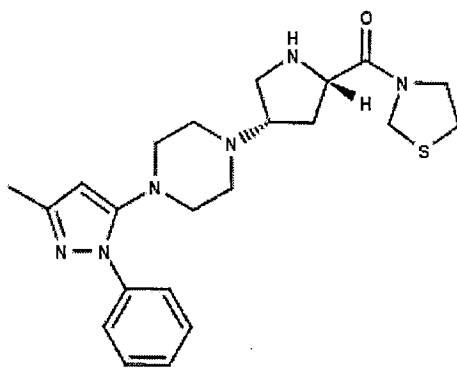
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無）

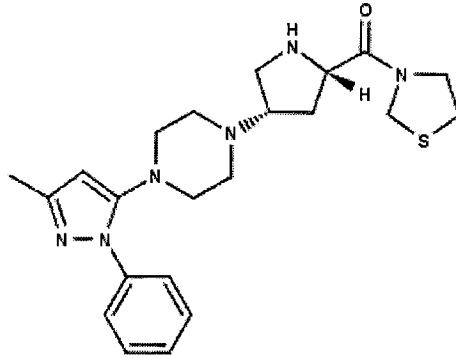
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式（ I ）

申請專利範圍

1. 數種醫藥組合物，包含式 (I) 化合物之數種草酸鹽及其溶劑合物；與



式 (I)

至少一或數個醫藥學上可接受之載體、稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、崩散劑和穩定劑。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中，該稀釋劑係選自包含甘露醇、山梨糖醇、木糖醇、澱粉、乳糖、纖維素、磷酸二氫鈣等之群。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述之醫藥組合物，其中，稀釋劑係甘露醇。
4. 如申請專利範圍第 2 項所述之醫藥組合物，其中，稀釋劑係乳糖。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中，該黏合劑係選自包含羥丙纖維素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、共聚聚乙烯吡咯烷酮、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素等之群。
6. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其中，黏合劑係羥丙基甲基纖維素。
7. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其中，黏合劑係羥丙纖維素。
8. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中，該潤滑劑係甘油二十二烷酸酯、硬脂醯反丁烯二酸鈉或硬脂醯反丁烯二酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂酸棕櫚酸甘油酯等。
9. 如申請專利範圍第 8 項所述之醫藥組合物，其中，潤滑劑係甘油二十二烷酸酯。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中，崩散劑係選自包含低取代羥丙纖維素、交聚乙烯吡咯烷酮、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉等之群。
11. 如申請專利範圍第 10 項所述之醫藥組合物，其中，崩散劑係低取代羥丙纖維素。
12. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中，穩定劑係選自至少一安定劑；至少一錯合劑；至少一聚合物；至少一螯合劑；以及其等之組合。
13. 如申請專利範圍第 12 項所述之醫藥組合物，其中，穩定劑係選自醫藥學上可接受之有機酸草酸、檸檬酸、酒石酸與其水合物之群之安定劑。
14. 如申請專利範圍第 13 項所述之醫藥組合物，其中，穩定劑係草酸及其水合物。
15. 如申請專利範圍第 12 項所述之醫藥組合物，其中，穩定劑係選自包含 α -環糊精、 β -環糊精、 γ -環糊精、甲基 β -環糊精、羥丙基- β -環糊精、其等衍生物及其等組合之群之錯合劑。
16. 如申請專利範圍第 15 項所述之醫藥組合物，其中，錯合劑係 β -環糊精。
17. 如申請專利範圍第 12 項所述之醫藥組合物，其中，穩定劑係選自包含明膠、聚乙烯醇、共聚乙烯吡咯烷酮、羥丙纖維素、乙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、羥丙基甲基纖維素及其等組合之群之聚合物。
18. 如申請專利範圍第 17 項所述之醫藥組合物，其中，聚合物係羥丙纖維素。
19. 如申請專利範圍第 12 項所述之醫藥組合物，其中，穩定劑係選自包含 EDTA、硫酸鋅、抗壞血酸亞鐵、碳酸鈣、氯化鈉、氯化鉀及其等組合之群之螯合劑。
20. 如申請專利範圍第 19 項所述之醫藥組合物，其中，螯合劑係 EDTA。

21. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中，

- (a) 式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物係特力利汀 2.5 草酸鹽或特力利汀 3.0 草酸鹽及其溶劑合物；
- (b) 稀釋劑係甘露醇或乳糖；
- (c) 黏合劑係羥丙纖維素或羥丙基甲基纖維素；
- (d) 潤滑劑係甘油二十二烷酸酯或硬脂酸鎂；
- (e) 崩散劑係低取代羥丙纖維素、交聚乙烯吡咯烷酮或交聯羧甲基纖維素鈉；以及
- (f) 穩定劑係草酸、 β -環糊精、羥丙纖維素、EDTA 或其等組合。

22. 如申請專利範圍第 21 項所述之醫藥組合物，其中，

- (a) 式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物係特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 1.0~4.0；
- (b) 稀釋劑係甘露醇；
- (c) 黏合劑係羥丙基甲基纖維素；
- (d) 潤滑劑係甘油二十二烷酸酯；
- (e) 崩散劑係低取代羥丙纖維素；以及
- (f) 穩定劑係選自草酸、 β -環糊精、羥丙纖維素、EDTA 或其等組合。

23. 如申請專利範圍第 21 項所述之醫藥組合物，其中

- (a) 式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物係特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 1.0~4.0；
- (b) 稀釋劑係乳糖；
- (c) 黏合劑係羥丙基甲基纖維素；
- (d) 潤滑劑係甘油二十二烷酸酯；
- (e) 崩散劑係低取代羥丙纖維素；以及
- (f) 穩定劑係選自草酸、 β -環糊精、羥丙纖維素、EDTA 或其等組合。

24. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中，該醫藥組合物包含約 0.5 wt% 至約 80.0 wt% 之式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物、約 10 wt% 至約 95 wt% 之稀釋劑、約 0.1 wt% 至約 10.0 wt% 之黏合劑、約 0.1 wt% 至約 20.0 wt% 之潤滑劑、約 0.1 wt% 至約 30 wt% 之崩散劑及約 0.05 wt% 至約 30% wt% 之穩定劑。
25. 如申請專利範圍第 24 項所述之醫藥組合物，其中，該醫藥組合物包含約 5 wt% 至約 40.0 wt% 之式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物、約 15 wt% 至約 95 wt% 之稀釋劑、約 0.1 wt% 至約 10 wt% 之黏合劑、約 0.1 wt% 至約 20.0 wt% 之潤滑劑、約 0.1 wt% 至約 30 wt% 之崩散劑及約 0.1 wt% 至約 20% wt% 之穩定劑。
26. 如申請專利範圍第 25 項所述之醫藥組合物，其中，該醫藥組合物包含約 5 wt% 至約 40.0 wt% 之式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物、約 30 wt% 至約 80 wt% 之稀釋劑、約 0.1 wt% 至約 10 wt% 之黏合劑、約 0.1 wt% 至約 20.0 wt% 之潤滑劑、約 0.1 wt% 至約 30 wt% 之崩散劑及約 0.1 wt% 至約 20% wt% 之穩定劑。
27. 如申請專利範圍第 21 項所述之醫藥組合物，其中，該醫藥組合物包含約 5 wt% 至約 15.0 wt% 之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物、約 30 wt% 至約 80 wt% 之稀釋劑、約 0.1 wt% 至約 10 wt% 之黏合劑、約 1.0 wt% 至約 15.0 wt% 之潤滑劑、約 1.0 wt% 至約 20 wt% 之崩散劑及約 0.5 wt% 至約 15% wt% 之穩定劑。
28. 如申請專利範圍第 21 項所述之醫藥組合物，其中，該醫藥組合物包含約 0.5 wt% 至約 10.0 wt% 之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物、約 5 wt% 至約 40 wt% 之稀釋劑、約 0.1 wt% 至約 10 wt% 之黏合劑、約 0.5 wt% 至約 5.0 wt% 之潤滑劑、約 0.5 wt% 至約 10 wt% 之崩散劑及約 0.1 wt% 至約 10% wt% 之穩定劑與一或多個抗糖尿病劑。

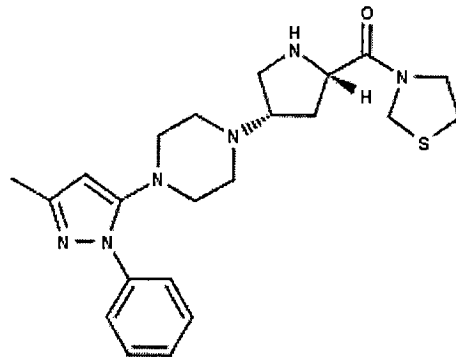
29. 如申請專利範圍第 28 項所述之醫藥組合物，其中，一或多個抗糖尿病劑係選自由磺酰脲類化合物及其鹽、格列酮類化合物及其鹽、雙胍類化合物及其鹽、 α -葡萄糖苷酶抑制劑類化合物及其鹽、SGLT2 抑制劑類化合物及其鹽，與其等組合組成之群。
30. 如申請專利範圍第 29 項所述之醫藥組合物，其中，抗糖尿病劑係二甲雙胍或其醫藥學上之鹽。
31. 如申請專利範圍第 29 項所述之醫藥組合物，其中，抗糖尿病劑係伏格列波糖。
32. 如申請專利範圍第 29 項所述之醫藥組合物，其中，抗糖尿病劑係格列美脲。
33. 如申請專利範圍第 29 項所述之醫藥組合物，其中，抗糖尿病劑係吡格列酮。
34. 如申請專利範圍第 29 項所述之醫藥組合物，其中，抗糖尿病劑係瑞格列淨、其鹽、酯、或溶劑合物。
35. 醫藥組合物包含約 5 wt%至約 15.0 wt%之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物、約 30 wt%至約 80 wt%之稀釋劑、約 0.1 wt%至約 10 wt%之黏合劑、約 1.0 wt%至約 15.0 wt%之潤滑劑、約 1.0 wt%至約 20 wt%之崩散劑及約 0.5 wt%至約 15% wt%之穩定劑。
36. 如申請專利範圍第 35 項所述之醫藥組合物，其中，該組合物包含約 5 wt%至約 15.0 wt%之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物、約 30 wt%至約 80 wt%之甘露醇、約 0.1 wt%至約 10 wt%之羥丙基甲基纖維素、約 1.0 wt%至約 15.0 wt%之甘油二十二烷酸酯、約 1.0 wt%至約 20 wt%之低取代羥丙纖維素及約 0.5 wt%至約 15% wt%之穩定劑。
37. 如申請專利範圍第 36 項所述之醫藥組合物，其中，穩定劑係以約 0.5 wt%至約 15.0 wt%的量存在之草酸。

38. 如申請專利範圍第 36 項所述之醫藥組合物，其中，穩定劑係以約 0.5 wt%至約 10.0 wt%的量存在之 β -環糊精。
39. 如申請專利範圍第 36 項所述之醫藥組合物，其中，穩定劑係以約 0.5 wt%至約 10.0 wt%的量存在之羥丙纖維素。
40. 如申請專利範圍第 36 項所述之醫藥組合物，其中，穩定劑係以約 0.5 wt%至約 10.0 wt%的量存在之 EDTA。
41. 數種醫藥組合物，包含約 0.5 wt%至約 10.0 wt%之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0、約 5 wt%至約 40 wt%之黏合劑、約 0.1 wt%至約 10 wt%之黏合劑、約 0.5 wt%至約 5.0 wt%之潤滑劑、約 0.5 wt%至約 10 wt%之崩散劑及約 0.1 wt%至約 10% wt%之穩定劑與一或多個抗糖尿病劑。
42. 如申請專利範圍第 41 項所述之醫藥組合物，其中，該組合物包含約 0.5 wt%至約 10.0 wt%之特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，約 5 wt%至約 40 wt%之甘露醇、約 0.1 wt%至約 10 wt%之羥丙基甲基纖維素、約 0.5 wt%至約 5.0 wt%之甘油二十二烷酸酯、約 0.5 wt%至約 10 wt%之低取代羥丙纖維素及約 0.1 wt%至約 10 wt%之穩定劑與一或多個抗糖尿病劑。
43. 如申請專利範圍第 41 項所述之醫藥組合物，其中，穩定劑係以約 0.5 wt%至約 5.0 wt%的量存在之草酸。
44. 如申請專利範圍第 41 項所述之醫藥組合物，其中，穩定劑係以約 0.5 wt%至約 5.0 wt%的量存在之 β -環糊精。
45. 如申請專利範圍第 41 項所述之醫藥組合物，其中，穩定劑係以約 0.1 wt%至約 5.0 wt%的量存在之羥丙纖維素。
46. 如申請專利範圍第 41 項所述之醫藥組合物，其中，穩定劑係以約 0.5 wt%至約 5.0 wt%的量存在之 EDTA。

47. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，包含特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，其特徵為 X 射線粉末繞射圖譜包含於 5.68° 、 6.56° 、 16.44° 、 17.72° 、 18.34° 、 21.12° 、 21.67° 、 23.15° 、 23.86° 、 $24.99^\circ \pm 2\theta$ 處之反射。
48. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，其特徵為 X 射線粉末繞射圖譜包含於 5.69° 、 6.57° 、 16.43° 、 17.71° 、 21.66° 、 23.15° 、 23.86° 、 $24.99^\circ \pm 2\theta$ 處之反射。
49. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中，所述式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物係實質上純的。
50. 數種醫藥組合物包含實質上純的式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物。
51. 如申請專利範圍第 50 項所述之醫藥組合物，其中，式 (I) 化合物之草酸鹽之純度係大於 98.0%。
52. 如申請專利範圍第 50 項所述之醫藥組合物，其中，式 (I) 化合物之草酸鹽之純度係大於 99.0%。
53. 如申請專利範圍第 50 項所述之醫藥組合物，其中，式 (I) 化合物之草酸鹽之純度係大於 99.5%。
54. 如申請專利範圍第 50~53 項所述之醫藥組合物，其中，式 (I) 化合物之草酸鹽係特力利汀 2.5 草酸鹽或特力利汀 3.0 草酸鹽及其溶劑合物。

55. 數種醫藥組合物，包含：

(a) 式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物；以及



式 (I)

(b) 至少一或多個抗糖尿病劑，係選自由磺酰脲類化合物及其鹽、格列酮類化合物及其鹽、雙胍類化合物及其鹽、 α -葡萄糖苷酶抑製劑類化合物及其鹽、SGLT2 抑製劑類化合物及其鹽，與其等組合組成之群。

56. 如申請專利範圍第 55 項所述之醫藥組合物，其中，式 (I) 化合物之草酸鹽係特力利汀 2.5 草酸鹽或特力利汀 3.0 草酸鹽及其溶劑合物。

57. 如申請專利範圍第 55 項所述之醫藥組合物，其中，所述磺酰脲類化合物包含格列美脲、格列派、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列本脲、格列齊特等。

58. 如申請專利範圍第 55 項所述之醫藥組合物，其中，所述格列酮類化合物包含吡格列酮、羅格列酮等。

59. 如申請專利範圍第 58 項所述之醫藥組合物，其中，所述格列酮係吡格列酮。

60. 如申請專利範圍第 55 項所述之醫藥組合物，其中，所述雙胍類化合物包含二甲雙胍、丁二胍、苯乙雙胍等或其醫藥學上可接受之鹽。

61. 如申請專利範圍第 60 項所述之醫藥組合物，其中，所述雙胍係二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽。

62. 如申請專利範圍第 55 項所述之醫藥組合物，包含特力利汀 2.5 草酸鹽 n

水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，與緩釋二甲雙胍，其中特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物與二甲雙胍之重量比在 1:10~1:50 之範圍內。

63. 如申請專利範圍第 55 項所述之醫藥組合物，包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0，與二甲雙胍，其中特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與二甲雙胍之重量比在 1:10~1:50 之範圍內。

64. 如申請專利範圍第 55 項所述之醫藥組合物，包含特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物及特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之一混合物，其中 n 為 1.0~4.0，較佳為 1.0；與二甲雙胍，其中，混合物與二甲雙胍之重量比在 1:10~1:50 之範圍內。

65. 如申請專利範圍第 55 項所述之醫藥組合物，其中，所述 α -葡萄糖苷酶抑制劑類化合物包含伏格列波糖、阿卡波糖、米格列醇等。

66. 如申請專利範圍第 65 項所述之醫藥組合物，其中，所述 α -葡萄糖苷酶抑制劑係伏格列波糖。

67. 如申請專利範圍第 55 項所述之醫藥組合物，其中，所述 SGLT2 抑制劑類化合物包含瑞格列淨、達格列淨、坎格列淨、依帕列淨、魯格列淨等，其鹽、酯或溶劑合物。

68. 如申請專利範圍第 67 項所述之醫藥組合物，其中，所述 SGLT2 抑制劑係瑞格列淨，其鹽、酯或溶劑合物。

69. 數種醫藥組合物，包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物，其中，所述草酸鹽純度至少為 99%，且式 (II) 化合物的含量小於 1.0%。

70. 數種醫藥組合物，包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物，其中，所述草酸鹽純度至少為 99.5%，且式 (II) 化合物的含量小於 0.5%。

71. 數種醫藥組合物，包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物，其中，所述草酸鹽純度至少為 99.9%，且式 (II) 化合物的含量小於 0.1%。

72. 如申請專利範圍第 69~71 項中任一項所述之醫藥組合物，其中，式(I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物係特力利汀 2.5 草酸鹽或特力利汀 3.0 草酸鹽及其溶劑合物。
73. 如申請專利範圍第 69~71 項中任一項所述之醫藥組合物，其中，溶劑 合物係 n 水合物。
74. 如申請專利範圍第 69~71 項中任一項所述之醫藥組合物，其中，式(I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物係特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物或特力利 汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0。
75. 一種製備式(I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物的方法， 其中，所述方法步驟包含：
- (a) 將式(I) 化合物之草酸鹽與醫藥學上可接受之賦形劑或一或 多個抗糖尿病劑或其混合物一同篩分；
 - (b) 將步驟(a)之經篩分材料以黏合劑溶液製粒；
 - (c) 乾燥並篩分步驟(b)中獲得之顆粒；
 - (d) 將步驟(c)之經篩分顆粒以合適的潤滑劑潤滑以獲得摻合物；
 - (e) 將步驟(d)之經潤滑之摻合物壓製以形成片劑，或將步驟(d) 之摻合物填充至膠囊中；以及
 - (f) 選擇性地將步驟(d)之經潤滑之摻合物與一或多個抗糖尿病劑 之摻合物壓製以形成片劑或將摻合物混合物填充至膠囊中。
76. 如申請專利範圍第 75 項所述之方法，其中，式(I) 化合物之草酸鹽 及其溶劑合物係特力利汀 2.5 草酸鹽或特力利汀 3.0 草酸鹽及其溶劑合 物。
77. 如申請專利範圍第 75 項所述之方法，其中，溶劑合物係 n 水合物。
78. 如申請專利範圍第 75 項所述之方法，其中，式(I) 化合物之草酸鹽 及其溶劑合物係特力利汀 2.5 草酸鹽 n 水合物或特力利汀 3.0 草酸鹽 n

水合物，其中 n 為 1.0~4.0。

79. 如申請專利範圍第 75 項所述之方法，其中，一或多個抗糖尿病劑係選自由磺酰脲類化合物及其鹽、格列酮類化合物及其鹽、雙胍類化合物及其鹽、 α -葡萄糖苷酶抑制劑類化合物及其鹽、SGLT2 抑制劑類化合物及其鹽，與其等組合組成之群。
80. 如申請專利範圍第 75 項所述之方法，其中，一或多 $ek7$ 抗糖尿病劑選自由伏格列波糖、格列美脲、吡格列酮及二甲雙胍或其醫藥學上可接受之鹽組成之群。
81. 如申請專利範圍第 75 項所述之方法，其中，由所述方法獲得之醫藥組合物係單層或雙層片劑。
82. 一種製備包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物的方法，其中，所述方法步驟包含：
- (a) 篩分醫藥學上可接受之賦形劑；
 - (b) 製備包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之黏合劑溶液；
 - (c) 將步驟 (a) 之經篩分之醫藥學上可接受之賦形劑以步驟 (b) 之黏合劑溶液製粒；
 - (d) 乾燥並篩分步驟 (c) 中獲得之顆粒；
 - (e) 將步驟 (c) 之經篩分顆粒以經篩分之醫藥學上可接受之賦形劑潤滑以獲得摻合物；
 - (f) 將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物壓製以形成片劑或將步驟 (d) 之摻合物填充至膠囊中；以及
 - (g) 選擇性地將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物與一或多個抗糖尿病劑之摻合物壓製以形成片劑或將摻合物混合物填充至膠囊中。
83. 一種製備包含式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物之醫藥組合物的方法，其中，所述方法步驟包含：



- (a) 獲得式 (I) 化合物之草酸鹽及其溶劑合物與安定劑或錯合劑之溶液；
- (b) 噴霧乾燥步驟 (a) 中獲得之溶液；
- (c) 篩分步驟 (b) 中獲得之該噴霧乾燥混合物；
- (d) 將步驟 (c) 之經篩分顆粒以經篩分之醫藥學上可接受之賦形劑潤滑；以及
- (e) 將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物壓製以形成片劑或將步驟 (d) 之摻合物填充至膠囊中。

84. 一種製備包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物的方法，其中 n 為 1.0~4.0，其中，所述方法步驟包含：

- (a) 將特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物，其中 n 為 1.0~4.0，與醫藥學上可接受之賦形劑或一或多個抗糖尿病劑或其混合物一同篩分；
- (b) 將步驟 (a) 之經篩分材料以黏合劑溶液製粒；
- (c) 乾燥並篩分步驟 (b) 中獲得之顆粒；
- (d) 將步驟 (c) 之經篩分顆粒以合適的潤滑劑潤滑以獲得摻合物；
- (e) 將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物壓製以形成片劑或將步驟 (d) 之摻合物填充至膠囊中；以及
- (f) 選擇性地將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物與一種或多種抗糖尿病劑之摻合物壓製以形成片劑或將摻合物混合物填充至膠囊中。

85. 如申請專利範圍第 84 項所述之方法，其中，至少一或多個抗糖尿病劑係選自由磺酰脲類化合物及其鹽、格列酮類化合物及其鹽、雙胍類化合物及其鹽、 α -葡萄糖苷酶抑製劑類化合物及其鹽、SGLT2 抑製劑類化合物及其鹽，與其等組合組成之群。

86. 如申請專利範圍第 85 項所述之方法，其中，一或多個抗糖尿病劑選自由伏格列波糖、格列美脲、吡格列酮及二甲雙胍或其醫藥學上可接受之

鹽組成之群。

87. 一種製備包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物的方法，其中，所述方法步驟包含：

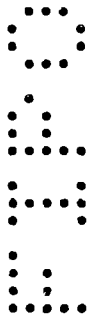
- (a) 篩分醫藥學上可接受之賦形劑；
- (b) 製備包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之黏合劑溶液；
- (c) 將步驟 (a) 之經篩分之醫藥學上可接受之賦形劑以步驟 (b) 之黏合劑溶液製粒；
- (d) 乾燥並篩分步驟 (c) 中獲得之顆粒；
- (e) 將步驟 (c) 之經篩分顆粒以經篩分之醫藥學上可接受之賦形劑潤滑以獲得摻合物；
- (f) 將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物壓製以形成片劑或將步驟 (d) 之摻合物填充至膠囊中；以及
- (g) 選擇性地將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物與一種或多種抗糖尿病劑之摻合物壓製以形成片劑或將摻合物混合物填充至膠囊中。

88. 一種製備包含特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物之醫藥組合物的方法，其中，所述方法步驟包含：

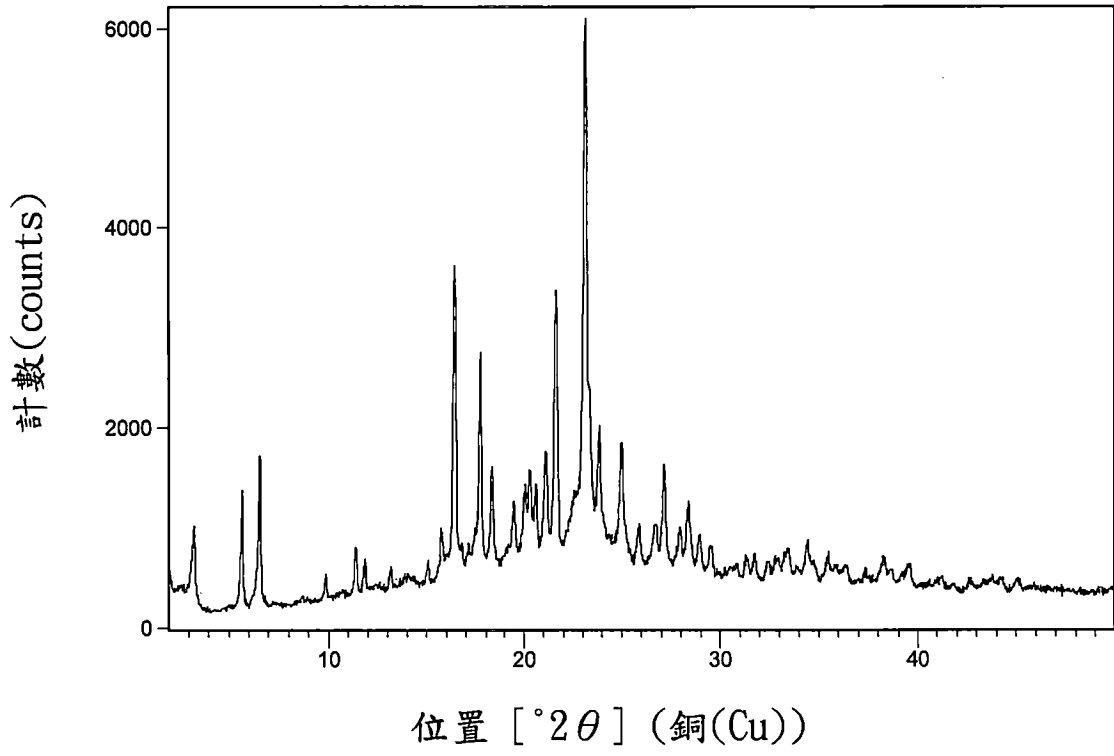
- (a) 獲得特力利汀 3.0 草酸鹽 n 水合物與安定劑或錯合劑之溶液；
- (b) 噴霧乾燥步驟 (a) 中獲得之該溶液；
- (c) 篩分步驟 (b) 中獲得之該噴霧乾燥混合物；
- (d) 將步驟 (c) 之經篩分顆粒以經篩分之醫藥學上可接受之賦形劑潤滑；以及
- (e) 將步驟 (d) 之經潤滑之摻合物壓製以形成片劑或將步驟 (d) 之摻合物填充至膠囊中。

89. 如申請專利範圍第 1~74 項所述之醫藥組合物，用於一病患之葡萄糖代謝障礙之預防性或治癒性治療。

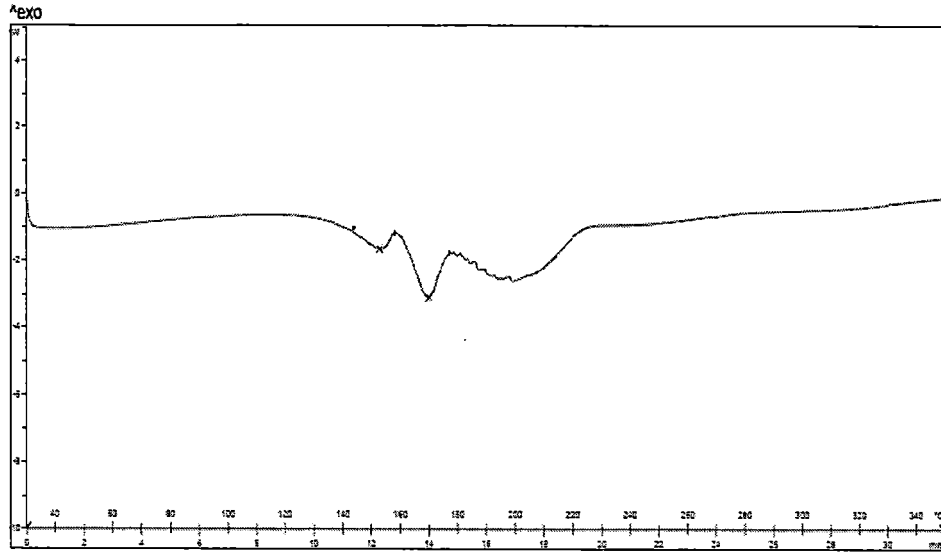
90. 如申請專利範圍第 1~74 項所述之醫藥組合物，用於一病患之糖尿病之預防性或治癒性治療。
91. 一種一患有葡萄糖代謝障礙病患之預防性或治癒性治療方法，包含投予一生理相關量之如申請專利範圍第 1~74 項所述之醫藥組合物。



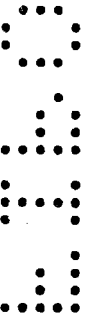
圖式

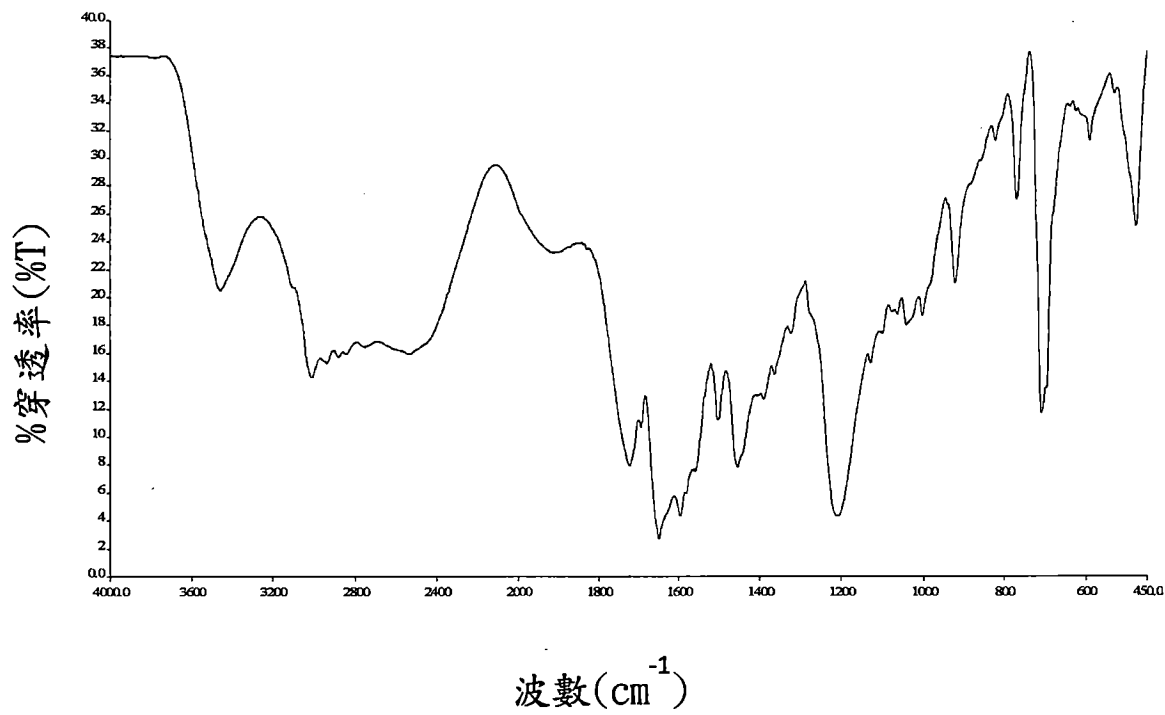


第 1 圖

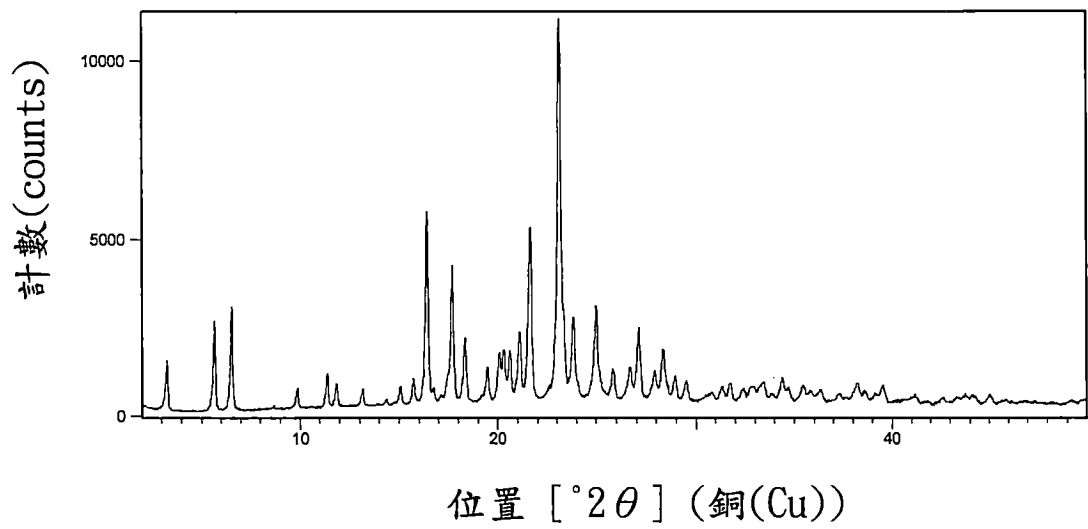


第 2 圖

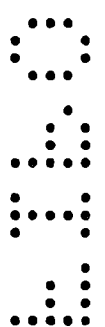


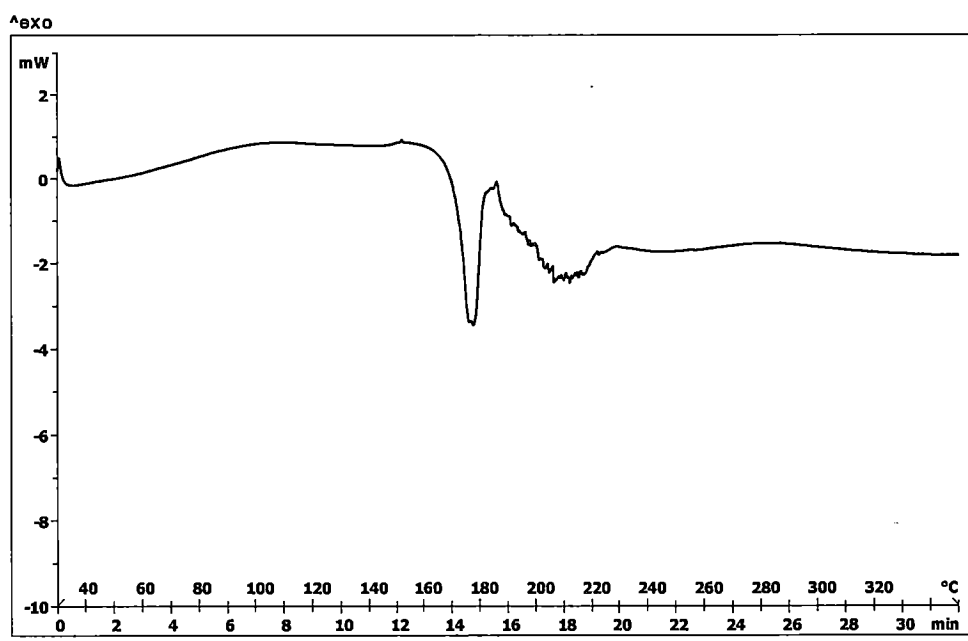


第 3 圖

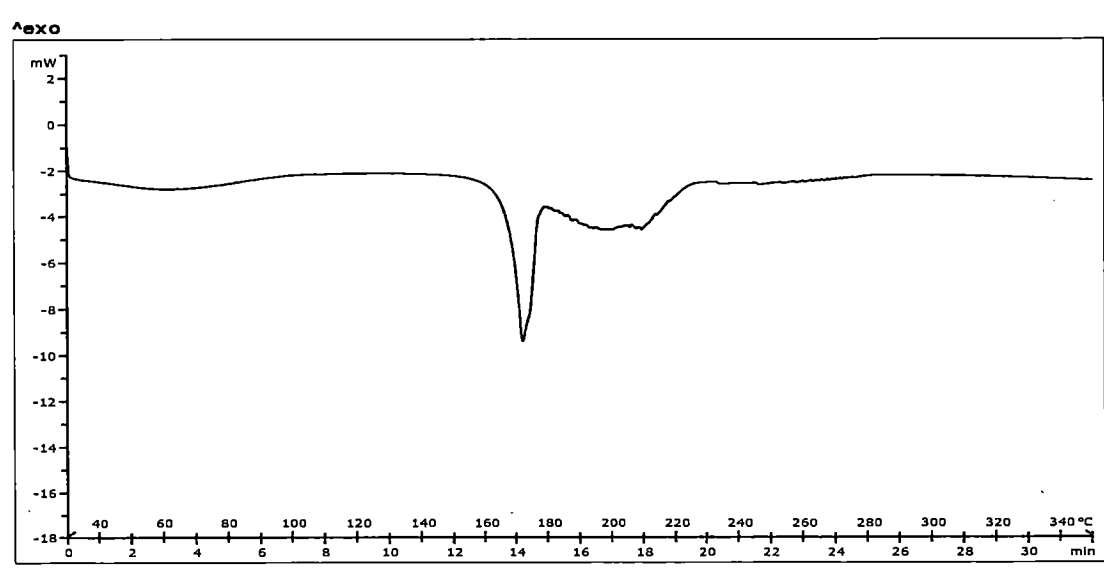


第 4 圖

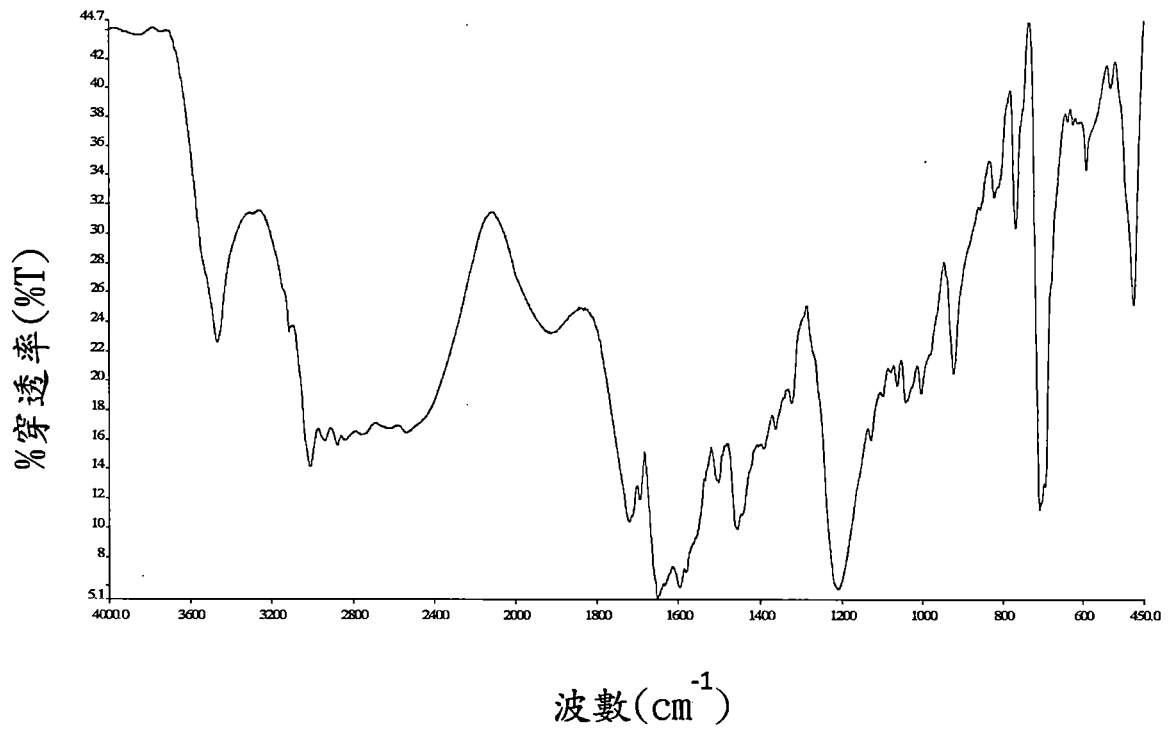




第 5a 圖



第 5b 圖



第 6 圖

