

公告本

申請日期	88 年 7 月 14 日
案 號	88111959
類 別	A61K ^{3/64} , ^{3/155} .

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

555560

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	包含二甲雙胍 (METFORMIN) 和優降糖 (GLIBENCLAMIDE) 之組合體的固體口服劑型
	英 文	Solid oral dosage form comprising a combination of metformin and glibenclamide
二、發明 創作人	姓 名	(1) 維斯·朋荷米 Bonhomme, Yves (2) 喬弗瑞·尼古拉森 Nicholson, Geoffrey (3) 吉蘭·凱夫 Cave, Gillian
	國 籍	(1) 法國 (2) 英國 (3) 英國
三、申請人	住、居所	(1) 法國契波尼爾派克斯路二號巴斯雷 Le Buclay, 21 Avenue de la Paix, 69260 Charbonnieres les Bains, France (2) 英國白金漢郡艾利絲柏瑞蘭登路四十八號 48 Langdon Avenue, Aylesbury, Buckingham Shire HP21 9UT, England (3) 英國艾利絲蜜爾港賀爾伯瑞路二十六號 26 Hilbre Drive, Ellesmere Port CH65 9JQ, England
	代 表 人 姓 名	(1) 麗菲亞公司 LIPHA
	國 籍	(1) 法國
	住、居所 (事務所)	(1) 法國里昂聖羅馬路三十四號 34, rue Saint-Romain, 69008 Lyon, France

裝

訂

線

申請日期	88 年 7 月 14 日
案 號	88111959
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 莎拉·尼古拉森 Nicholson, Sarah J.
	國 籍	(4) 英國
	住、居所	(4) 英國赤郡海斯比紅石丘四號 4 Redstone Hill, Helsby, Cheshire WA6 9PE, England
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

歐洲 1998年7月15日 98401781.4 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（1）

本發明關於一種用來治療非胰島素依賴型糖尿病的固體口服劑型。

非胰島素依賴型糖尿病是一種以高血糖症為其特徵的代謝疾病，此疾病的發生是因為胰島素缺乏、胰島素抗性和降低的葡萄糖類耐受性。

可用的口服抗糖尿病藥物有二種主要族群：磺醯脲類和雙胍類。磺醯脲類是經由刺激胰島素的釋放來作用，且因此只能以某些剩餘的胰臟 β -細胞活性來使其作用，可用的磺醯脲類實施例為：優降糖、甲磺雙環脲、甲糖寧、吡磺環己脲甲磺吡庚脲、格利克同（gliquidone）和氯磺丙脲。雙胍類，如：二甲雙胍，是經由降低糖生成作用及增加周邊的葡萄糖類利用來作用的，而且，由於它們需要內生性的胰島素，所以他們僅能以某些剩餘的胰島細胞活性來使其作用。

非胰島素依賴型糖尿病的最初治療方式牽涉到了飲食控制和運動。只有在此種方法不合適時才使用口服抗糖尿病藥物，而且，這僅是補助飲食的效果而不是取代它。以口服抗糖尿病藥所做的單一治療為行之多年的有效治療方法。然而，其有效性會隨著時間降低。由於磺醯脲類和雙胍類具有互補的作用模式，合併治療法為目前所建立的一種用來治療非胰島素依賴型糖尿病的模式。

為了改良病人的適應性，合併的錠片可能是較為方便的型式。本發明關於含有二甲雙胍和優降糖（也稱為“格來布賴” gluburide）之組合體的固體口服劑型。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明（ 2 ）

在 W O 9 7 / 1 7 9 7 5 中揭示了一種用來治療 I I 型糖尿病的二甲雙胍和優降糖組合體，此種組合體之二種活性成分有固定的比例而這在獲得理想療效上是有必要的。此先前技藝所定了一種二甲雙胍氫氨酸鹽對優降糖之理想治療比例 1 0 0 : 1 ，例如：在單一給藥單位中含有 5 0 0 毫克的二甲雙胍氫氨酸鹽和 5 毫克的優降糖。此比例根據每日服用的錠片數目增加而容許了一個每日劑量的範圍，如此可避免當需要共同給藥時，由於任一種成分劑量不足所引起的不良疾病控制，並且也避免當共同給予時由於任一種成分過量所導致的低血糖症。爲了確保臨床使用的成效，一種能夠展現出優降糖成分合適的生物可利用度的產品是醫師以組合體來治療病人時的重要需求。合適的生物可利用度意指在與二甲雙胍之組合錠片中的 5 毫克優降糖可被吸收至類似於當給予相同劑量之單一實質優降糖配方（與二甲雙胍之單一實質配方同時給藥）時優降糖所被吸收的程度。

此先前技藝並未告訴我們如何來配製一種二甲雙胍與優降糖之組合產品以確保擁有合適之優降糖成分的生物可利用度。而在二甲雙胍氫氨酸鹽方面，由於它具有高水溶性，所以在這個問題上並沒有什麼爭議。因此，組合配方中之二甲雙胍的生物可利用度便不再討論。然而，因爲優降糖的溶解度很差（水中溶解度爲 2 5 ° C F ， 0 . 1 毫克 / 毫升以 U S P 來定義則屬於幾乎無法溶解者），因此，這問題對優降糖來說便很重要。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 · 訂 · 線

五、發明說明（3）

因此，在給予劑型後的溶解速率會影響藥物進入血流中的速率和程度（生物的可利用度）。進入血流之速率和程度的控制對適當之療效而言是很重要的。

因此，資料中揭示了在單一劑型中二種活性成分的合適比例以建立該二種單獨成分較好的共同給予模式（這是以當使用現有的單一實質配方時一般所使用的給藥方式為根據）。資料中並未說明如何確認此種組合配方之優降糖的生物可利用度。該優降糖的生物可利用度應該儘可能類似於當共同給予相當劑量之二種單一實質配方時的生物可利用度。

還有，當在組合錠片中，以標準的無商標優降糖來進行標準的蓋倫氏製劑步驟時，可發現其生物可利用度在與共同給予的情況相比時很明顯地降低了。

目前發現在“玻管內”和“玻管外”二種測試情況中，生物之可利用度的降低是與優降糖之顆粒大小和顆粒大小的分佈有關。當顆粒太小時會導致優降糖在血中濃度太高。因此，會有低血糖症的危機。而當顆粒太大不能迅速溶解時，則無法產生與共同給藥情況中相當的生物可利用度。因此，在組合劑型中之優降糖的顆粒大小分佈必須有很精確的定義。

對優降糖之特定大小分布的選擇可使得含有二甲雙胍和優降糖的組合體的固體口服劑型（尤其是一種錠片）能進行製造，在此種劑型中的優降糖能顯示出與單獨給予二甲雙胍和優降糖時相當的生物可利用度，而此點則可利用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（4）

體內分析曲線下的區域來鑑定。

本發明提供一種含二甲雙胍和優降糖的組合體（尤其是一種錠片），此組合體顯示出與共同藥之錠片相當的優降糖生物可利用度。

在第一個體系中，根據本發明之固體口服劑型（如：一種錠片）含有優降糖和二甲雙胍的組合體，其中，優降糖的顆粒大小為：至多有10%的顆粒小於 $2\ \mu\text{m}$ ，且至多有10%的顆粒大於 $60\ \mu\text{m}$ 。較合適的情況是，優降糖的顆粒中，至多有10%是小於 $3\ \mu\text{m}$ 且至多有10%是大於 $40\ \mu\text{m}$ 。優降糖之特定的顆粒大小範圍可以經由過篩或空氣噴射研磨而得。

在第二個體系中，含有二甲雙胍和優降糖之組合體的固體口服劑型，其中之優降糖顆粒至多有25%是小於 $11\ \mu\text{m}$ 且至多有25%是大於 $46\ \mu\text{m}$ 。

較合適的情況是有50%的顆粒小於 $23\ \mu\text{m}$ 。

二甲雙胍可以一種二甲雙胍的鹽（如：氫氨酸鹽、富馬酸鹽、氫溴酸鹽、對-氯苯氧基醋酸鹽或（embonate）來使用。二甲雙胍鹽對優降糖的重量比例應以介於 $50/1$ 至 $250/1$ 較佳。

用於口服劑型中之較佳的組合體列於下表中，表中並列有成分的範圍：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明(5)

	成份量，毫克/藥片		
產品本身	500/5	500/2,5	250/1.25
成分			
二甲雙胍氫氨酸鹽	500.0	500.0	250.0
優降糖	5.00	2.50	1.25
冠卡甲纖維素納	6.0-30.0	6.0-30.0	3.0-15.0
微晶體纖維素	30.0-120.0	30.0-120.0	15.0-60.0
聚乙烯吡咯烷酮	6.0-36.0	6.0-36.0	3.0-18.0
硬脂酸鎂	0.6-15.0	0.6-15.0	0.3-7.5
包膜*	9.0-24.0	9.0-24.0	4.5-12.0

*使用的為可購買到的包膜組成物，如“歐派德”(Opadry)
(可樂康，大英國協)

特別好的組成物為下列各項：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(6)

	成份量，毫克/藥片		
產品本身	500/5	500/2,5	250/1.25
成分			
二甲雙胍氫氯酸鹽	500.0	500.0	250.0
優降糖	5.00	2.50	1.25
冠卡甲纖維素納	14.0	14.0	7.0
微晶體纖維素	54.0	56.5	28.25
聚乙烯吡咯烷酮	20.0	20.0	10.0
硬脂酸鎂	1.2-12.0	1.2-12.0	0.6-6.0
包膜*	9.0-24.0	9.0-24.0	4.5-12.0

* 使用的為可購買到的包膜組成物，如“歐派德”(Opadry) (可樂康，大英國協)

根據本發明的錠片可以經由一種包含下列步驟的方法來製備：

a) 將二甲雙胍和優降糖的混合物進行濕潤性顆粒化處理來形成顆粒；

b) 將顆粒與製錠片的輔助劑和稀釋物混合，並

c) 將由此獲得的混合物製錠成藥片。

用來形成顆粒的混合物中最好含有一種進行顆粒化用的接合劑。此種進行顆粒化所用的接合劑係以一種聚乙烯吡咯烷酮較佳，如：帶有分子量45000的聚乙烯吡咯烷酮。此聚乙烯吡咯烷酮在最後藥片中的份量可為2至4% (重量百分比)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

經過顆粒化的步驟後，可先將顆粒過篩並加以乾燥。

然後，將顆粒與一種稀釋劑和製藥片的輔助劑混合。此稀釋劑可以是任何一般用來製藥片的材料，如：微結晶纖維素。製藥片輔助劑可以是任何一般用來製藥片的材料，如：硬脂酸鎂。

由此所得的藥片可以用一種親水性纖維素聚合物和滑石粉來包膜。該親水性的纖維素聚合體可為2-羥丙基甲基纖維素。

圖式簡單說明

第1圖說明A批和B批之顆粒大小的比較性分佈。

第2圖說明與B批之組合體經共同給藥後之比較性AUC。

第3圖說明與A批之組合體經共同給藥後之比較性AUC。

下列實施例和測試用來說明本發明。

實施例1

依下述說明來製備一種二甲雙胍／優降糖的藥片：

將66.6克之聚乙炔吡咯烷酮與246克之純水以攪拌器來混合。將1500克之二甲雙胍氫氨酸鹽、

7.5克之優降糖（有10至90%之顆粒大小是介於2至60 μ m之間），42克之冠卡甲纖維素納和

284.4克之微結晶纖維素在一個顆粒器中混合。將聚乙炔吡咯烷酮溶液加入顆粒器內並將濕的混合物團塊加以顆粒化。將顆粒經過一個1mm大小的網孔擠出再全部倒

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(8)

入一個預熱好的流體床乾燥器中並將顆粒加以乾燥。利用一個輾轉混合器將 97.5 克之微結晶纖維素混入顆粒中再加以混合。將顆粒混合物利用一種合適的藥片壓製機製成藥片，再於一個包膜機上以 2% 羥丙基甲基纖維素將藥片加以包膜。

實施例 2

依下述說明來製備一種二甲雙胍 / 優降糖的藥片：

將 5.83 克之優降糖（其中有 10 至 90% 之顆粒，其大小介於 2 至 60 μm 之間）與 32.67 克之冠卡甲纖維素納預先混合。以攪拌器將 46.67 克之聚乙烯吡咯烷酮與 93.33 克的純水混合。在一個顆粒機中將優降糖一冠卡甲纖維素納的混合物與 1166.6 克的二甲雙胍氫氨酸鹽混合在一起，然後加入聚乙烯吡咯烷酮溶液再將此濕團塊加以顆粒化。將顆粒全部倒入一個預熱的流體床乾燥器中以將顆粒加以乾燥。將顆粒通過一個 1mm 的網孔來減少顆粒的大小。在顆粒器中將微結晶纖維素 131.8 克混合入顆粒中再加入 16.3 克的硬脂酸鎂加以拌勻。利用一種合適的藥片壓製器將顆粒混合物製成藥片。於包膜機中以 2% 羥丙基甲基纖維素將藥片加以包膜。

測試 1

體內之生物可利用度的測試是以依實施例 2 中所揭示的內容製備得到的錠片來進行的，共使用 2 批優降糖。此二批藥中的顆粒有 10 至 90% 其大小範圍如下：

A 批：3.47 ~ 38.08 μm

五、發明說明(9)

B 批：15.63 ~ 91.6 μ m

A 批和 B 批之顆粒大小的分布說明於第 1 圖中。

將二批藥片給予健康病人以便和共同一給予優降糖（商標名為“道尼爾” Daonil）和二甲雙胍氫氨酸鹽的情形進行比較（每一組有 16 個病人）。

將含有二甲雙胍和各為 A 批優降糖和 B 批優降糖的組合體錠片中的優降糖濃度與共同給藥之優降糖的濃度進行比較後，結果各自顯示於第 2 圖和第 3 圖中。

曲線下的區域（AUC）如下：

	AUC (ng / ml / h)
帶有 A 批優降糖之組合體	790.5
帶有 B 批優降糖之組合體	353.0
共同一給藥	869.3

結果顯示出：帶有 A 批優降糖之根據本發明的組合體其 AUC 大體上與共同給藥時之 AUC 相同，然而帶有 B 批優降糖之組合體，其 AUC 則有較清楚的差異。

測試 2

a. 給予病人一系列之合併有優降糖的二甲雙胍藥片配方（訂為配方組合 1, 2, 3 和 4）然後再仔細地檢查病人的優降糖血中濃度，同時將此配方保留以鑑定所使用之優降糖的顆粒大小特定。b. 將可購買到的二甲雙胍氫氨酸鹽（“格克菲” glucophage, “必治妥—施貴寶”藥廠 “Bristol-Myers Squibb）和優降糖（“麥克耐”TM “MicronaseTM”, “普強”藥廠 Upjohn）參考配方共同給予病

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（10）

人，並檢查病人的優降糖血中濃度。將 a . 和 b . 的結果進行比較，並確認優降糖的顆粒特性以確定來自組合配方中的優降糖成分具有合適的生物可利用性。也就是說，根據醫師先前對使用該二種單一藥物所得到的醫療知識僅可預測到當病人第一次使用此種組合配方時，其疾病被控制的情形。

或者，如果先前病人的疾病在以如：“麥克耐™”並加上“格克菲”一起治療時可以得到穩定的控制的話，那麼當使用單一之組合藥片以得到較方便的治療方式時（且此處之優降糖確定具有合適的生物可利用性），病人的疾病控制情形也是可以維持在良好的情況。

以不同顆粒大小之優降糖來製成二甲雙胍氫氨酸鹽／優降糖配方時研究其作用的數據可以發現藥物顆粒大小與藥物在體內之作用情形的相關性。在一系列組合藥片中所使用的“格來布賴”（glyburide）性質顯示於下表中：

藥片批號	優降糖顆粒大小（微米）		
	25%以下的大小	50%以下的大小	75%以下的大小
組合體 1	15	33	62
組合體 2	28	58	88
組合體 3	10	25	52
組合體 4	6	11	19

當將四種組合上相同的二甲雙胍氫氨酸鹽—格來布賴

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

5 0 0 / 2 . 5 毫克 (分別使用上述四批的 “ 格來布賴 ” 所製備得來的) 給予人類時 , 可以在優降糖血漿濃度一時間曲線之分析上得到下列之藥效動力學參數 :

優降糖之藥效動力學的參數				
藥片批號	Cmax (ng/ml, 幾何平均值)	AUC (ng/ml/hr, 幾何平均值)	Cmax (ng/ml, 數學平均值)	AUC (ng/ml/hr, 數學平均值)
組合體 1	71	478	76	493
組合體 2	52	345	54	339
組合體 3	64	513	67	531
組合體 4	88	642	93	716

優降糖之顆粒大小與優降糖血漿濃度之最大獲得幾何學平均值 , C m a x 以及優降糖血漿濃度一時間曲線下的幾何學平均面積 , A U C 間可以獲得一個合理的相關性。

從這些關連性來看 , 在體內研究中 , 可以產生由所使用之各批參考用優降糖配方 (即 “ 麥克耐 TM ”) 所計算到之平均值的推定 C m a x 和 A U C 值 $\pm 25\%$ 的 “ 格來布賴 ” (glyburide) , 其顆粒大小的推定範圍應為 :

	<u>限制範圍減小 25%</u>	<u>限制範圍減小 50%</u>	<u>限制範圍減小 75%</u>
Cmax	<0-18 微米	<0-37 微米	<0-63 微米
AUC	<0-11 微米	<0-25 微米	<0-46 微米

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (12)

能滿足 C m a x 和 A U C 二種要求之顆粒，其大小的推定範圍應為：

<u>限制範圍減小 25%</u>	<u>限制範圍減小 50%</u>	<u>限制範圍減小 75%</u>
<11 微米	<23 微米	<46 微米

經由“氮吸收”的測定，可得知具有這些顆粒大小特性的優降糖，其粉末的表面積值是在 1 . 7 至 2 . 2 m² g⁻¹ 範圍內。因此，具有這些性質且依本發明的說明內容來製成配方的物質與 U S 3 9 7 9 5 2 0 中所揭示的物質是有所不同的，在 U S 3 9 7 9 5 2 0 中所揭示的物質需要優降糖有超過 3 m² g⁻¹ 的表面積（以 5 - 1 0 m² g⁻¹ 較佳）以產生合適的優降糖生物可利用性。如下一個測試中所說明的，具有本發明中所詳述之顆粒大小性質的優降糖，在依照此處所說明的方法製成配方後可以產生合適之優降糖生物可利用性。

測試 3

依下述方法來製備一批二甲雙胍氫氨酸鹽 - 優降糖藥片 5 0 0 / 5 毫克。將帶有上述所定義之顆粒大小的優降糖（1 . 0 公斤）與 2 . 8 公斤之冠卡甲纖維素納輾轉混合，然後再將此混合物在一個高速切剪的混合器中與二甲雙胍氫氨酸鹽（1 0 0 公斤）混合並將 0 . 5 重量百分比

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (13)

的硬脂酸鎂加入其中。

將此乾燥混合物在一個高速切剪混合器中與 12.1 公斤的聚烯吡酮水溶液 (含 4 公斤的聚烯吡酮) 一起進行溼性顆粒化作用。將濕顆粒置於一個流體床乾燥器中，於 60 °C 下加以乾燥直到含有預定的水分含量。在振動器中 (1.0 mm 篩孔) 將乾燥顆粒的大小減少再與 10.8 公斤的微結晶纖維素輾轉混合，然後再與 0.9 公斤之藥片潤滑劑硬脂酸鎂混合在一起。利用 16 mm × 8 mm 膠束型工具將潤滑過的顆粒壓緊，再以專有的包膜物質歐派德 (Opadry) 32920 將藥片核心加以包膜 (增重約 2 % w / w) 以產生最後之黃色、膠束形的藥片。在一個人類藥效動力學的研究中，或者是將這些藥片的其中之一給予自願者或者是將一片 500 毫克 “格克菲™” 藥片加一片 5 毫克 “麥克耐™” 藥片給予自願者。給藥後便接著分析優降糖的血漿濃度並得到此成分之藥效動力學：

處理	參數	平均值	調整的幾何 平均值	平均值的比 率 (評估點)
組合體 藥片 500/5	C _{max}	122	116	1.14
	AUC(O-T)	859	831	1.07
格克菲 + 麥 克耐	C _{max}	113	101	—
	AUC(O-T)	842	780	—

由組合體藥片而來的優降糖生物可利用性與由參考用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

之優降糖配方“麥克耐™”而來的生物可利用性彼此相當。因此，這使得病人可以很方便地以一片藥片組合體來取代使用二種藥片共同治療而不必擔心會產生低的優降糖血液濃度，這些低血液濃度在先前技藝的配方中有可能會發生而導致對疾病的失控。

實施例 3

將二甲雙胍氫氯酸鹽 / 優降糖 500 毫克 / 5 毫克產品或 500 毫克 / 2.5 毫克產品填入大小為 00 的膠束內而不壓縮成藥片顆粒。將顆粒物填入大小為 1 的膠束內以提供 250 毫克 / 2.5 毫克產品。

這些膠束顯示出可令人接受之生理活性並提供藥片以外的另一種選擇。在 W O 9 7 / 1 7 9 7 5 中所說明的配方並不能填入一種大部分病人所能接受之大小的膠束中，因為，它們所說明之用於配方中的賦形劑含量太多了。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

包含二甲雙胍 (METFORMIN) 和優降糖 (GLIBENCLAMIDE) 之組合體的固體口服劑型

本發明關於一種含二甲雙胍和優降糖之組合體的固體口服劑型，其中之優降糖的大小為能使該優降糖之生物可利用性與由分開給予二甲雙胍和優降糖時所得到之優降糖的生物可利用性彼此相當。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱：

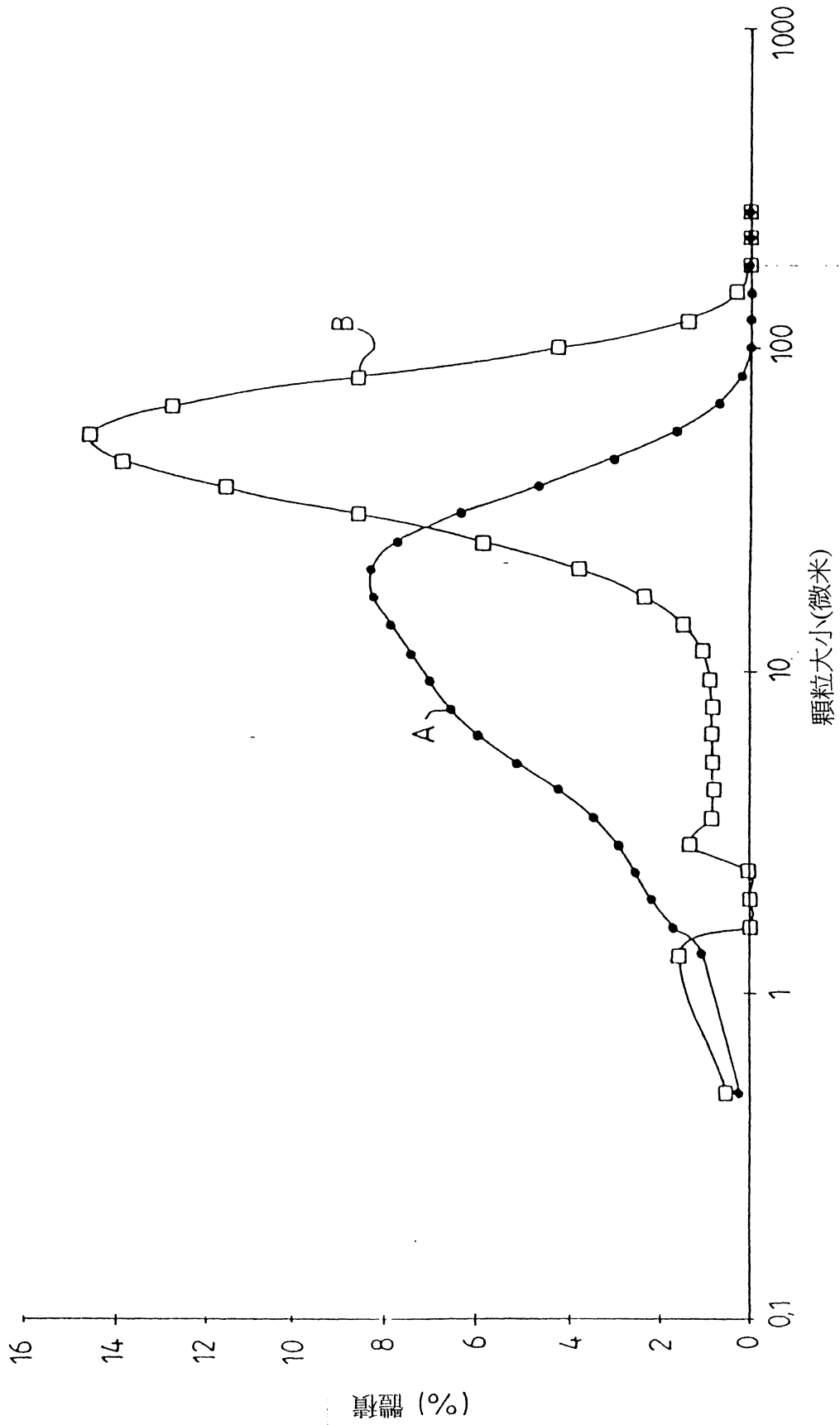
**Solid oral dosage form comprising a combination of metformin
and glibenclamide**

ABSTRACT

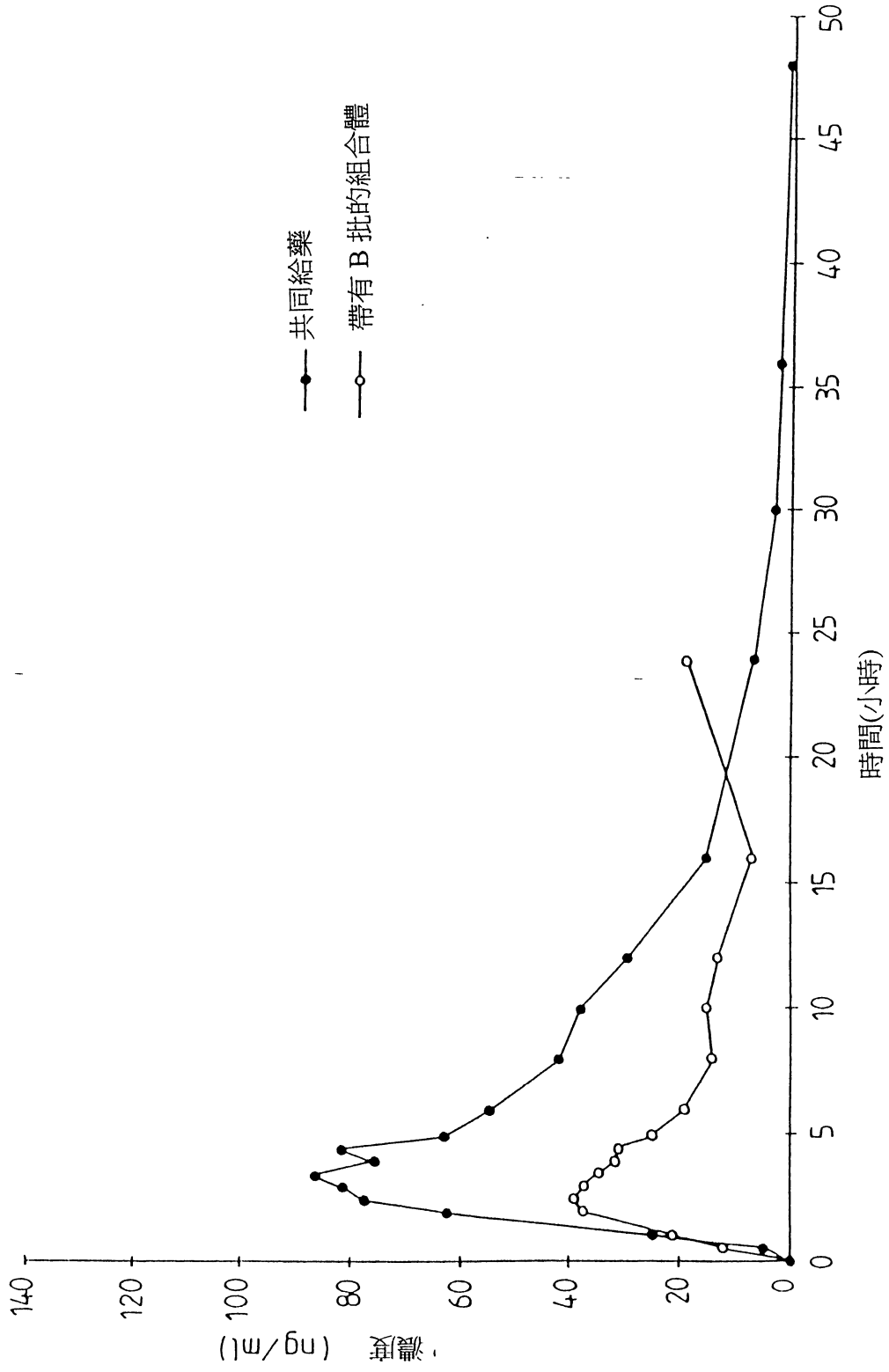
The present invention relates to a solid oral dosage form comprising a combination of metformin and glibenclamide in which the size of glibenclamide is such that the glibenclamide bioavailability is comparable to the glibenclamide bioavailability obtained with a separate administration of metformin and glibenclamide

訂

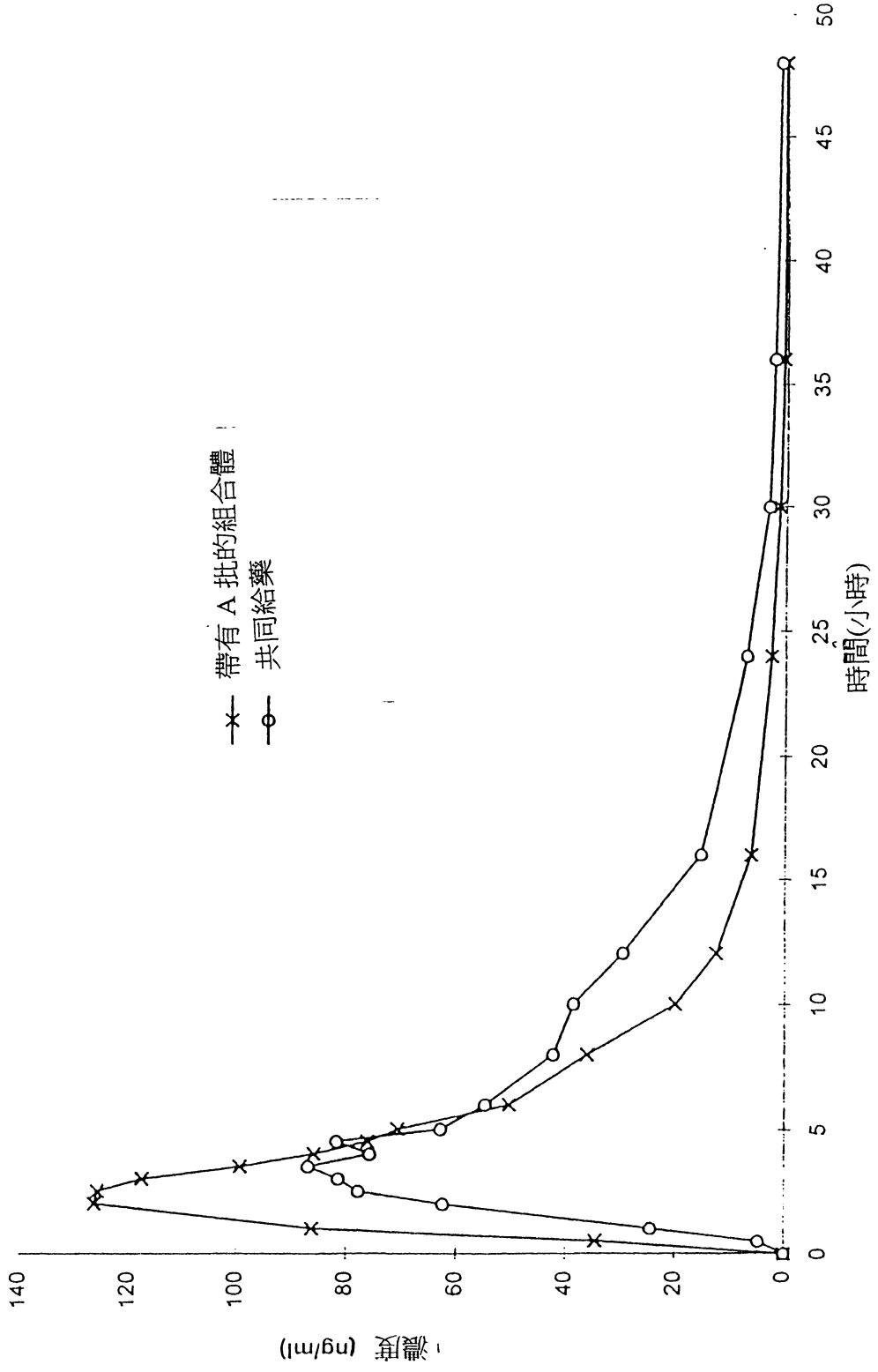
線



第 1 圖



第 2 圖



第 3 圖

六、申請專利範圍

附件 2 :

第 88111959 號 專利 申請 案

中文 申請 專利 範圍 無劃線替換本

民國 92 年 5 月 15 日 修正

1 . 一種 固體 口服 劑型 , 其 包含 二甲 雙胍 和 優降糖 的 組合 , 其中 該 優降糖 的 大小 是 能使 至多 10 % 的 顆粒 是 小於 $2 \mu m$ 且 至多 10 % 的 顆粒 大於 $60 \mu m$, 且 該 優降糖 的 生物 可利用 性 係 相當 於 由 分別 給予 二甲 雙胍 和 優降糖 時 所得 到的 優降糖 生物 可利用 性 。

2 . 如 申請 專利 範圍 第 1 項 之 固體 口服 劑型 , 其中 該 優降糖 的 大小 係 至多 10 % 的 顆粒 小於 $3 \mu m$ 且 至多 10 % 的 顆粒 大於 $40 \mu m$ 。

3 . 一種 固體 口服 劑型 , 其 包含 二甲 雙胍 和 優降糖 的 組合 , 其中 該 優降糖 的 大小 係 能使 至多 25 % 的 顆粒 小於 $11 \mu m$ 且 至多 25 % 的 顆粒 大於 $46 \mu m$ 。

4 . 如 申請 專利 範圍 第 3 項 之 固體 口服 劑型 , 其中 50 % 的 優降糖 顆粒 係 小於 $23 \mu m$ 。

5 . 如 申請 專利 範圍 第 1 至 3 項 中 任一 項 之 固體 口服 劑型 , 其中 二甲 雙胍 係 以 二甲 雙胍 鹽 的 形式 存在 , 且 該 二甲 雙胍 鹽 對 優降糖 的 重量 比 為 $50 / 1$ 至 $250 / 1$ 。

6 . 如 申請 專利 範圍 第 1 至 3 項 中 任一 項 之 固體 口服 劑型 , 其 係 為 藥片 。

7 . 如 申請 專利 範圍 第 6 項 之 固體 口服 劑型 , 其中 該

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

藥片是以下述之方法製得，該方法包含：

- a) 令二甲雙胍和優降糖之混合物經由濕性顆粒化法形成顆粒，其中該優降糖的大小是能使至多 10 % 的顆粒是小於 $2 \mu\text{m}$ 且至多 10 % 的顆粒大於 $60 \mu\text{m}$ ；
- b) 令該顆粒與藥片輔劑摻合，及
- c) 將所得之摻合物製錠成藥片。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂