



(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 201206917 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100115645

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 04 日

(51)Int. Cl.：

*C07D417/10 (2006.01)*

*C07D417/12 (2006.01)*

*C07D473/04 (2006.01)*

*A61K31/427 (2006.01)*

*A61K31/522 (2006.01)*

*A61P3/04 (2006.01)*

*A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2010/05/05

歐洲專利局

10162067.2

2011/04/28

歐洲專利局

11164203.9

(71)申請人：百靈佳般格翰國際股份有限公司(德國) BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：舒尼德 彼得 SCHNEIDER, PETER (DE)；紐豪斯 索斯頓 NEUHAUS,  
THORSTEN (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 57 頁

(54)名稱

醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57)摘要

本發明係關於包含 DPP-4 抑制劑藥物與吡格列酮(pioglitazone)之固定劑量組合的醫藥組合物、其製備方法及其治療某些疾病之用途。



(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 201206917 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100115645

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 04 日

(51)Int. Cl.：

*C07D417/10 (2006.01)*

*C07D417/12 (2006.01)*

*C07D473/04 (2006.01)*

*A61K31/427 (2006.01)*

*A61K31/522 (2006.01)*

*A61P3/04 (2006.01)*

*A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2010/05/05

歐洲專利局

10162067.2

2011/04/28

歐洲專利局

11164203.9

(71)申請人：百靈佳般格翰國際股份有限公司(德國) BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：舒尼德 彼得 SCHNEIDER, PETER (DE)；紐豪斯 索斯頓 NEUHAUS,  
THORSTEN (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 57 頁

(54)名稱

醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57)摘要

本發明係關於包含 DPP-4 抑制劑藥物與吡格列酮(pioglitazone)之固定劑量組合的醫藥組合物、其製備方法及其治療某些疾病之用途。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含 DPP-4 抑制劑藥物與吡格列酮 (pioglitazone)(具體而言鹽酸吡格列酮)之固定劑量組合 (FDC) 的醫藥組合物、其製備方法及其治療某些疾病之用途。

在更詳細態樣中，本發明係關於所選二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制劑(具體而言利拉利汀 (linagliptin)) 及吡格列酮 (具體而言鹽酸吡格列酮) 之醫藥組合物、具體而言固體製劑(例如，口服固體劑型)。

在又一更詳細態樣中，本發明係關於醫藥組合物、具體而言固體製劑(例如，具體而言用於直接藥物釋放之口服固體劑型，例如錠劑)，其包含：

第一組合物，其包含吡格列酮(具體而言鹽酸吡格列酮) 及一或多種賦形劑，及

第二組合物，其包含所選二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制劑 (具體而言利拉利汀) 及一或多種賦形劑。

在再一更詳細態樣中，本發明係關於醫藥組合物、具體而言固體製劑(例如，具體而言用於直接藥物釋放之口服固體劑型，例如錠劑)，其包含以下第一及第二組份或部分：

第一組份或部分，其包含吡格列酮(具體而言鹽酸吡格列酮) 及一或多種賦形劑，

第二組份或部分，其包含所選二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑

制劑(具體而言利拉利汀)及一或多種賦形劑。

### 【發明內容】

本發明之目的係提供包含所選DPP-4抑制劑(具體而言利拉利汀)與吡格列酮(具體而言鹽酸吡格列酮)之組合的醫藥組合物。

本發明之又一目的係提供包含所選DPP-4抑制劑(具體而言利拉利汀)及/或鹽酸吡格列酮之醫藥組合物，藉此可克服任何組份之間之不期望相互作用或不相容性，例如，活性成份中之任一者與某些賦形劑之不相容性(其可導致活性成份中之一者或兩者顯著降解及/或其可產生組合物之不充足化學及/或物理穩定性，例如活性成份之時程分解、活性降低、儲存或溶解穩定性下降，例如活性成份溶解之時程變化)。

本發明之又一目的係提供包含所選DPP-4抑制劑(具體而言利拉利汀)及/或鹽酸吡格列酮之醫藥組合物，藉此可克服活性成份彼此之不相容性(其可導致活性成份中之一者或兩者顯著降解及/或其可產生組合物之不充足化學及/或物理穩定性，例如活性成份之時程分解、活性降低、儲存或溶解穩定性下降，例如活性成份溶解之時程變化)。

本發明之又一目的係提供包含利拉利汀及鹽酸吡格列酮之醫藥組合物，其不顯示利拉利汀及/或鹽酸吡格列酮變化、不相容或降解之跡象或僅顯示邊際跡象且因此提供足夠物理及/或化學穩定性、存架壽命及/或溶解特性。

本發明之又一目的係提供包含利拉利汀及鹽酸吡格列酮

之醫藥組合物，其具有高含量均勻性及/或其使得在醫藥劑型之時間及成本方面可進行有效製備。

本發明之又一目的係提供包含利拉利汀及鹽酸吡格列酮之醫藥劑型(具體而言用於經口投與)，其具有良好化學及/或物理穩定性，具有良好存架壽命，具有短崩解時間，具有良好溶解性質及/或提供活性成份在患者中之高生物利用度。

本發明之又一目的係提供包含利拉利汀及鹽酸吡格列酮之醫藥劑型(具體而言用於經口投與)，其足夠(化學及/或物理)穩定，展示直接藥物釋放及/或活體外溶解特性之相似性及/或與自由組合生物等效及/或維持個別整體藥物產品(利拉利汀及吡格列酮(例如 Actos)或吡格列酮單一或組合市售錠劑)之每一者之相應單一錠劑的初始溶解特性。

### 【實施方式】

熟習此項技術者藉由上文及下文說明(包括實例)可易知本發明之其他目的。

亦稱為CD26之酶DPP-4係絲胺酸蛋白酶，已知其可導致二肽自N-末端具有脯胺酸或丙胺酸殘基之許多蛋白質的N-末端解離。由於此性質，DPP-4抑制劑會干擾生物活性肽(包括肽GLP-1)之血漿含量並將其視為改良血糖控制及治療糖尿病、具體而言2型糖尿病患者之有前景的藥物。

舉例而言，DPP-4抑制劑及其用途、具體而言其在代謝型疾病(尤其糖尿病)中之用途揭示於WO 2002/068420、WO 2004/018467、WO 2004/018468、WO 2004/018469、

WO 2004/041820、WO 2004/046148、WO 2005/051950、WO 2005/082906、WO 2005/063750、WO 2005/085246、WO 2006/027204、WO 2006/029769 或 WO 2007/014886 中；或揭示於 WO 2004/050658、WO 2004/111051、WO 2005/058901 或 WO 2005/097798 中；或揭示於 WO 2006/068163、WO 2007/071738 或 WO 2008/017670 中；或揭示於 WO 2007/128721、WO 2007/128724 或 WO 2007/128761、或 WO 2009/121945 中。

在本發明含義內之 DPP-4 抑制劑包括(但不限於)上文及下文所提及之彼等 DPP-4 抑制劑中的任一種、較佳地經口活性 DPP-4 抑制劑。

在一較接近實施例中，在本發明含義內之 DPP-4 抑制劑包括具有胺基、尤其游離或一級胺基之 DPP-4 抑制劑。

在另一較接近實施例中，在本發明上下文中之 DPP-4 抑制劑係具有一級胺基、具體而言具有游離一級胺基之 DPP-4 抑制劑。

在本發明之一尤佳實施例中，DPP-4 抑制劑係利拉利汀(亦稱為 BI 1356)。

為製備所選 DPP-4 抑制劑之醫藥組合物，已觀察到具有一級或二級胺基之 DPP-4 抑制劑顯示與許多常用賦形劑(例如微晶纖維素、羥乙酸澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、酒石酸、檸檬酸、葡萄糖、果糖、蔗糖、乳糖、麥芽糊精、聚乙二醇 400)之不相容、降解問題或萃取問題。儘管該等化合物自身極為穩定，但其會與不相容配藥、或其雜質產

物反應、及/或與固體劑型中所使用之多種賦形劑及賦形劑之雜質反應，尤其在錠劑中提供緊密接觸及在高賦形劑/藥物比率之情況下。胺基似乎與還原糖及與其他反應性羰基及與(例如)因氧化在微晶纖維素表面上所形成之羧酸官能團反應。該等困難可能主要見於所使用DPP-4抑制劑(其由於具有令人驚奇的效能而為人們所需)之低劑量範圍及/或所使用配藥之高劑量範圍。

此外，具有一級或二級胺基之DPP-4抑制劑可顯示與鹽酸吡格列酮(其可用作胺基之質子供體)不相容，尤其在錠劑中提供緊密接觸及/或在水存在下及/或在施加壓實力之情況下。在鹽酸吡格列酮存在下，該等DPP-4抑制劑與鹽酸吡格列酮之不相容性可導致化學不穩定、鹽酸吡格列酮歧化及/或DPP-4抑制劑降解，結果為組合物之物理穩定性受損。

該等組合物之一種穩定原理可為使用穩定劑(例如L-精胺酸)。然而，包含利拉利汀、鹽酸吡格列酮及作為穩定劑之L-精胺酸的原型錠劑顯示抗藥物降解之實際良好(化學)穩定性，但在較高水分條件(例如，r.h.>62%)下該等錠劑顯示物理不穩定性及錠劑片芯損害，推測此係由於與賦形劑之相互作用。

此外，鹽酸吡格列酮實際上不溶於水中。具體而言，鹽酸吡格列酮在弱酸性及中性至鹼性介質中顯示極差溶解性，而其在強酸性介質中顯示略佳溶解性。對於鹽酸吡格列酮而言，於pH 1下在水性介質中之固有溶解速率僅高於

1000  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ ，而對於較小酸性溶液(例如，pH 2)而言，固有溶解速率低於100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ 。因此，鹽酸吡格列酮之固有溶解速率可為組合物溶解/吸收之速率限制，且在提供組合物中之鹽酸吡格列酮與初始單一錠劑(例如 Actos)或組合市售錠劑(例如 Duetact、Competact)類似之溶解特性之情況下及/或在使生物等效性與初始單一或組合市售錠劑匹配之情況下，將形成額外風險。

此外，另一目標係選擇(若可能)與DPP-4抑制劑(具體而言利拉利汀)一起使用之賦形劑(可能類似於彼等與鹽酸吡格列酮一起使用者)以使(例如)穩定性風險最小化及/或優化層或組份之黏著(若活性成份存於不同層或組份中)。

因此，業內需要能克服及解決該等技術問題之醫藥組合物。

現已發現，本文更詳細闡述之醫藥組合物、調配物、製劑及劑型具有令人驚奇且特別有利之性質，此使得其尤其適於本發明之目的及目標。

因此，本發明係關於醫藥組合物，其包含以下或由以下製得：a)第一組合物、成份、組份或部分，其包含吡格列酮或其醫藥上可接受之鹽、及視情況一或多種賦形劑或由其製得；

b)第二組合物、成份、組份或部分，其包含DPP-4抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、及視情況一或多種賦形劑或由其製得；

及視情況一或多種賦形劑。



在一個態樣中，已發現藉由個別地製備含有鹽酸吡格列酮及一或多種賦形劑之第一部分(組合物)及含有DPP-4抑制劑(具體而言利拉利汀)及一或多種賦形劑之第二部分(組合物)及形成含有該兩個部分之組合物(固體製劑)，可抑制由活性成份彼此相互作用及/或與另一部分之某些賦形劑之相互作用造成的不利影響(例如，降解、不充足化學及/或物理穩定性，例如活性成份之初始或時程分解、活性降低、儲存或溶解穩定性下降，例如活性成份溶解之時程變化)且可優化每一活性成份之溶解速率。

較佳地，在本發明組合物內，使鹽酸吡格列酮與DPP-4抑制劑(具體而言利拉利汀)彼此分離(較佳物理分離)及/或使兩個部分之接觸面積減小或最小化，例如，呈雙層錠劑形式(例如，其中第一層包含第一部分且第二層包含第二部分)。

本發明進一步係關於醫藥組合物，其包含：

- (1) 第一部分或組合物，其包含吡格列酮或其醫藥上可接受之鹽及一或多種賦形劑；
- (2) 第二部分或組合物，其包含DPP-4抑制劑或其醫藥上可接受之鹽及一或多種賦形劑。

本發明進一步係關於尤其用於經口投與之醫藥組合物，其包含以下第一及第二部分：

- (1) 第一部分，其包含吡格列酮或其醫藥上可接受之鹽及一或多種賦形劑；
- (2) 第二部分，其包含DPP-4抑制劑(具體而言利拉利汀)或

其醫藥上可接受之鹽及一或多種賦形劑。

具體而言，本發明係關於醫藥組合物(例如，尤其用於直接釋放之固體製劑或固體口服劑型，例如錠劑)，其包含以下第一及第二部分：

- (1) 第一部分，其包含鹽酸吡格列酮及一或多種賦形劑或由其製得；
- (2) 第二部分，其包含利拉利汀及一或多種賦形劑或由其製得。

一般而言，可使用之賦形劑通常可選自由以下組成之群：一或多種稀釋劑或填充劑、一或多種黏合劑、一或多種崩解劑、一或多種潤滑劑及諸如此類。

視情況，可使用之賦形劑可包含一或多種習用於醫藥製劑領域中之其他添加劑，例如除彼等上文所述者外之賦形劑，例如著色劑、pH調節劑、穩定劑、表面活性劑、矯味劑、助流劑、塗佈基質及/或塗佈添加劑及諸如此類。

較佳地，所用賦形劑在醫藥上可接受且可選自彼等習用於醫藥製劑領域中者。在下文中進一步詳細闡述本發明醫藥組合物、調配物、製劑、部分及劑型中之賦形劑及載劑。

本發明固體組合物中之第一及第二部分意指組合物或構成組份，其各自能夠以單獨組合物形式存在。因此，每一部分可為本發明之個別態樣。

- (1) 第一部分：

本發明中之第一部分係包含吡格列酮或其醫藥上可接受

之鹽(具體而言鹽酸吡格列酮)及一或多種賦形劑之部分(組合物、具體而言固體組合物，例如用於經口投與之固體醫藥組合物)。

第一部分之賦形劑可包含一或多種稀釋劑。

此外，第一部分之賦形劑可包含一或多種稀釋劑及一或多種黏合劑。

此外，第一部分之賦形劑可包含一或多種稀釋劑、一或多種黏合劑及一或多種崩解劑。

此外，第一部分之賦形劑可包含一或多種稀釋劑、一或多種黏合劑、一或多種崩解劑及一或多種潤滑劑。

此外，第一部分之賦形劑可包含一或多種稀釋劑、一或多種黏合劑、一或多種崩解劑、一或多種潤滑劑及其他可選賦形劑。

第一部分之賦形劑可尤其選自由以下組成之群：一或多種稀釋劑、一或多種黏合劑、一或多種崩解劑及一或多種潤滑劑。

第一部分之稀釋劑的實例包括(但不限於)甘露醇、微晶纖維素及/或預糊化澱粉，其中，特定稀釋劑係甘露醇。

第一部分之黏合劑的實例包括(但不限於)共聚維酮、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素及/或玉米澱粉。其中，共聚維酮較佳。

第一部分之崩解劑的實例包括(但不限於)交聯聚維酮、交聯羧甲基纖維素鈉、微晶纖維素、預糊化澱粉及/或羥乙酸澱粉鈉。其中，交聯聚維酮較佳。

第一部分之潤滑劑的實例包括(但不限於)硬脂基富馬酸鈉及/或硬脂酸鎂。其中，硬脂基富馬酸鈉較佳。

已令人驚奇地觀察到，在第一部分中使用硬脂基富馬酸鈉作為潤滑劑與利用硬脂酸鎂製造之錠劑相比產生更快且更大再現性溶解速率。

更詳細地，第一部分通常包含一或多種稀釋劑(例如，微晶纖維素、預糊化澱粉及/或具體而言甘露醇)、黏合劑(例如共聚維酮)、崩解劑(例如交聯聚維酮)及潤滑劑(例如硬脂基富馬酸鈉)。

適宜地，本發明組合物之第一部分內所用之醫藥賦形劑係習用材料，例如作為第一稀釋劑之甘露醇(例如D-甘露醇)、作為第二稀釋劑之微晶纖維素或預糊化澱粉、作為黏合劑之共聚維酮、作為崩解劑之交聯聚維酮、及/或作為潤滑劑之硬脂基富馬酸鈉。

本發明中之第一部分可包含鹽酸吡格列酮、第一稀釋劑及第二稀釋劑。

此外，本發明中之第一部分可包含鹽酸吡格列酮、第一稀釋劑、第二稀釋劑及黏合劑。

此外，本發明中之第一部分可包含鹽酸吡格列酮、第一稀釋劑、第二稀釋劑、黏合劑及崩解劑。

此外，本發明中之第一部分可包含鹽酸吡格列酮、第一稀釋劑、第二稀釋劑、黏合劑、崩解劑及潤滑劑。

此外，本發明中之第一部分可包含鹽酸吡格列酮、第一稀釋劑、第二稀釋劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑及一或多

種其他可選成份。

舉例而言，本發明中之第一部分包含鹽酸吡格列酮、第一稀釋劑、第二稀釋劑、黏合劑、崩解劑及潤滑劑。

較佳地，本發明中之第一部分係包含鹽酸吡格列酮、一種第一稀釋劑、一種第二稀釋劑、一種黏合劑、一種崩解劑及一種潤滑劑或由其製得之部分(組合物)。

第一部分(組合物)之上文所提及賦形劑通常包含甘露醇(例如D-甘露醇)作為稀釋劑或填充劑。

此外，第一部分(組合物)之上文所提及賦形劑通常包含甘露醇(例如D-甘露醇)作為第一稀釋劑。

此外，第一部分(組合物)之上文所提及賦形劑通常包含第一稀釋劑甘露醇及一種第二稀釋劑(例如微晶纖維素或預糊化澱粉)。

此外，第一部分(組合物)之上文所提及賦形劑通常包含共聚維酮(亦稱作共聚維酮(copolyvidone)或Kollidon VA64)作為黏合劑。

此外，第一部分(組合物)之上文所提及賦形劑通常包含交聯聚維酮(亦稱作Kollidon CL-SF)作為崩解劑。

此外，第一部分(組合物)之上文所提及賦形劑通常包含硬脂基富馬酸鈉作為潤滑劑或抗黏著劑。

本發明中之典型第一部分(組合物)含有鹽酸吡格列酮、第一稀釋劑甘露醇、第二稀釋劑微晶纖維素或預糊化澱粉、黏合劑共聚維酮、崩解劑交聯聚維酮、及潤滑劑硬脂基富馬酸鈉或由其製得。

在一個實施例[實施例A]中，本發明中之第一部分(組合物)包含鹽酸吡格列酮、第一稀釋劑甘露醇、第二稀釋劑微晶纖維素、黏合劑共聚維酮、崩解劑交聯聚維酮、及潤滑劑硬脂基富馬酸鈉。

在另一實施例[實施例B]中，本發明中之第一部分(組合物)包含鹽酸吡格列酮、第一稀釋劑甘露醇、第二稀釋劑預糊化澱粉、黏合劑共聚維酮、崩解劑交聯聚維酮、及潤滑劑硬脂基富馬酸鈉。

在上文所提及實施例A及B中，實施例A較佳。

因此，在本發明之一個實施例中，本發明中之第一部分(組合物)包含鹽酸吡格列酮、第一稀釋劑(其係甘露醇)、第二稀釋劑(其係微晶纖維素)、黏合劑(其係共聚維酮)、崩解劑(其係交聯聚維酮)及潤滑劑(其係硬脂基富馬酸鈉)。

在本發明之另一實施例中，本發明中之第一部分(組合物)基本上由以下組成：鹽酸吡格列酮、第一稀釋劑(其係甘露醇)、第二稀釋劑(其係微晶纖維素)、黏合劑(其係共聚維酮)、崩解劑(其係交聯聚維酮)及潤滑劑(其係硬脂基富馬酸鈉)。

在本發明之另一實施例中，本發明中之第一部分(組合物)基本上由以下組成：鹽酸吡格列酮、第一稀釋劑(其係甘露醇)、第二稀釋劑(其係預糊化澱粉)、黏合劑(其係共聚維酮)、崩解劑(其係交聯聚維酮)及潤滑劑(其係硬脂基富馬酸鈉)。

吡格列酮或其醫藥上可接受之鹽(具體而言鹽酸吡格列酮)相對於100重量份數上文所提及第一部分之含量可為0.1至60重量份數、或1至50重量份數、較佳2至40重量份數、更佳5至30重量份數、或甚至更佳5至20重量份數。

本發明組合物可含有在1 mg至100 mg、或7.5 mg至60 mg、或15 mg至60 mg、或7.5 mg至45 mg劑量範圍內之活性成份吡格列酮或其醫藥上可接受之鹽(具體而言鹽酸吡格列酮)，其各自係針對活性部分吡格列酮(游離形式)所計算。吡格列酮之較佳劑量係15 mg、30 mg及45 mg吡格列酮(分別對應於16.53 mg、33.06 mg及49.59 mg鹽酸吡格列酮)。較佳地，組合物中使用等效於游離形式吡格列酮之量的鹽酸吡格列酮，即分別16.53 mg、33.06 mg及49.59 mg鹽酸吡格列酮。

第一稀釋劑(具體而言甘露醇)相對於100重量份數上文所提及第一部分之含量可為5至99重量份數、或10至95重量份數、較佳20至90重量份數、更佳40至80重量份數、或甚至更佳50至70重量份數。

第二稀釋劑(例如微晶纖維素或預糊化澱粉)相對於100重量份數上文所提及第一部分之含量可為1至70重量份數、或1至50重量份數、較佳5至40重量份數、更佳10至30重量份數、或甚至更佳20至25重量份數。

黏合劑(例如共聚維酮)相對於100重量份數上文所提及第一部分之含量可為0.1至30重量份數、或0.5至20重量份數、較佳1至10重量份數、更佳1至5重量份數、或甚至更

佳1至3重量份數。

崩解劑(例如交聯聚維酮)相對於100重量份數上文所提及第一部分之含量可為0.1至30重量份數、或0.5至20重量份數、較佳1至10重量份數、更佳1至5重量份數、或甚至更佳1至3重量份數。

潤滑劑(例如硬脂基富馬酸鈉)相對於100重量份數上文所提及第一部分之含量可為0.5至20重量份數、或0.1至10重量份數、較佳0.1至4重量份數、更佳0.5至3重量份數、或甚至更佳1至3重量份數。

在又一實施例中，硬脂基富馬酸鈉之量係上文所提及第一部分之較佳 $\geq 1$ 重量%，例如上文所提及第一部分之1重量%至3重量%或1重量%至2重量%、更佳 $\geq 1.2$ 重量%，例如1.2重量%至2重量%、更佳約2重量%。

吡格列酮或其醫藥上可接受之鹽(具體而言鹽酸吡格列酮)相對於第一稀釋劑(具體而言甘露醇)之重量比可為(吡格列酮或其鹽:第一稀釋劑)0.001-30:1、較佳0.005-10:1、更佳0.01-1:1；或甚至更佳鹽酸吡格列酮:甘露醇為0.1-0.5:1(例如，約0.14-0.15:1或約0.33:1)。

吡格列酮或其醫藥上可接受之鹽(具體而言鹽酸吡格列酮)相對於第一及第二稀釋劑(具體而言甘露醇及微晶纖維素或預糊化澱粉)之重量比可為0.001-30:1(吡格列酮或其鹽:第一及第二稀釋劑)、較佳0.005-10:1、更佳0.01-1:1；或甚至更佳鹽酸吡格列酮:甘露醇與微晶纖維素或預糊化澱粉之總和為0.05-0.5:1(例如，約0.11:1或約0.24:1)。



第一稀釋劑(具體而言甘露醇)相對於第二稀釋劑(具體而言微晶纖維素或預糊化澱粉)之重量比可較佳為2.22:1至4.33:1(第一稀釋劑:第二稀釋劑)、更佳約2.78:1或約3.24:1。

本發明之第一部分(組合物)可包含以下中之一或多者:

- 2-40% 吡格列酮(具體而言鹽酸吡格列酮),
- 40-90% 一或多種稀釋劑,
- 0.5-20% 一或多種黏合劑,
- 0.5-20% 一或多種崩解劑, 及
- 0.1-4% 一或多種潤滑劑,

其中百分比係以第一部分總重量計。

以下範圍較佳:

- 5-30% 吡格列酮(具體而言鹽酸吡格列酮),
- 40-80% 稀釋劑1,
- 5-40% 稀釋劑2,
- 1-10% 黏合劑,
- 1-10% 崩解劑,
- 0.5-3% 潤滑劑,

其中百分比係以第一部分總重量計。

以下範圍更佳:

- 5-20% 吡格列酮(具體而言鹽酸吡格列酮),
- 50-70% 稀釋劑1,
- 10-30% 稀釋劑2,
- 1-3% 黏合劑,

1-3% 崩解劑，

1-3% 潤滑劑，

其中百分比係以第一部分總重量計。

在一特定實施例中，第一部分(組合物)可包含：

粒內部分，其含有鹽酸吡格列酮、第一稀釋劑(具體而言甘露醇)、部分第二稀釋劑(具體而言微晶纖維素)、及黏合劑(具體而言共聚維酮)；及

粒外部分，其包含崩解劑(具體而言交聯聚維酮)、潤滑劑(具體而言硬脂基富馬酸鈉)及部分第二稀釋劑(具體而言微晶纖維素)。

為製備本發明含有吡格列酮之第一部分(組合物)，可藉由(例如)濕製粒製程製備顆粒。用製粒液體使活性成份及賦形劑製粒之替代方法係流化床製粒或一罐式製粒。

在濕製粒製程中，製粒液體係諸如水、乙醇、甲醇、異丙醇、丙酮或其混合物、較佳純水等溶劑，且含有諸如共聚維酮等黏合劑。溶劑係揮發性組份，其並不保留於最終產物中。預混合活性成份吡格列酮HCl及除潤滑劑(例如硬脂基富馬酸鈉)及崩解劑(例如交聯聚維酮)以外之其他賦形劑(例如甘露醇及微晶纖維素)並用水性製粒液體使用(例如)高剪切製粒機制粒。濕製粒步驟之後進行顆粒之可選濕篩分步驟、乾燥及乾篩分。舉例而言，隨後可使用流化床乾燥器進行乾燥。經由適當篩篩分乾燥顆粒以得到吡格列酮顆粒。在乾篩分後，視情況於適宜摻和器中摻和顆粒。於適宜習用摻和器(例如自由降落摻和器)中摻和潤滑

劑(例如硬脂基富馬酸鈉)及崩解劑(例如交聯聚維酮)以得到預混合物，篩分該預混合物，且最終在適宜習用摻和器(例如自由降落摻和器)中與吡格列酮顆粒混合，從而得到吡格列酮最終摻合物。

或者但較不佳地，在濕製粒製程中，製粒液體係諸如水、乙醇、甲醇、異丙醇、丙酮或其混合物、較佳純水等溶劑，且含有諸如共聚維酮等黏合劑及一部分第二稀釋劑(例如微晶纖維素)。溶劑係揮發性組份，其並不保留於最終產物中。預混合活性成份吡格列酮HCl及除潤滑劑(例如硬脂基富馬酸鈉)及崩解劑(例如交聯聚維酮)以外之其他賦形劑(例如甘露醇、微晶纖維素之剩餘部分)並用水性製粒液體使用(例如)高剪切製粒機制粒。濕製粒步驟之後進行顆粒之可選濕篩分步驟、乾燥及乾篩分。舉例而言，隨後可使用流化床乾燥器進行乾燥。經由適當篩分乾燥顆粒以得到吡格列酮顆粒。在乾篩分後，視情況於適宜摻和器中摻和顆粒。於適宜習用摻和器(例如自由降落摻和器)中摻和潤滑劑(例如硬脂基富馬酸鈉)及崩解劑(例如交聯聚維酮)以得到預混合物，篩分該預混合物，且最終在適宜習用摻和器(例如自由降落摻和器)中與吡格列酮顆粒混合，從而得到吡格列酮最終摻合物。

在一實施例中，可視情況粒內、粒外或以二者之組合形式使用第二稀釋劑(例如微晶纖維素)。

在一特定實施例中，一部分第二稀釋劑(例如微晶纖維素)可存於吡格列酮顆粒中且其剩餘部分可存於吡格列酮

最終摻合物之粒外部分中。舉例而言，可在最終摻和之前粒外添加一部分第二稀釋劑(例如微晶纖維素)。

存於第一部分之粒內部分中之第二稀釋劑(例如微晶纖維素)之量可佔第一部分中之第二稀釋劑總量的0%至100%、較佳10%至80%、更佳20%至50%、最佳30%至40%(例如，約34%)。

存於第一部分之粒外部分中之第二稀釋劑(例如微晶纖維素)之量可佔第一部分中之第二稀釋劑總量的0%至100%、較佳20%至90%、更佳50%至80%、最佳60%至70%(例如，約66%)。

在一實施例中，粒內第二稀釋劑(例如一部分微晶纖維素)與粒外第二稀釋劑(例如微晶纖維素之剩餘部分)之比率可為約1:9至約9:1、或約1:4至約1:1、較佳約1:3至約1:1、更佳約1:2.5至約1.15、甚至更佳約3:7至約4:6、最佳約1:2。

較佳地，如下所述製備吡格列酮最終摻合物：在濕製粒製程中，製粒液體係諸如水、乙醇、甲醇、異丙醇、丙酮或其混合物、較佳純水等溶劑且含有諸如共聚維酮等黏合劑。溶劑係揮發性組份，其並不留在最終產物中。預混合活性成份吡格列酮HCl及除潤滑劑(例如硬脂基富馬酸鈉)及崩解劑(例如交聯聚維酮)以外之其他賦形劑(例如，甘露醇、一部分第二稀釋劑(例如，微晶纖維素，例如第一部分之總微晶纖維素的約20%至50%、較佳30%至40%、更佳約三分之一)並用水性製粒液體使用(例如)高剪切製粒機制

粒。濕製粒步驟之後進行顆粒之可選濕篩分步驟、乾燥及乾篩分。舉例而言，隨後可使用流化床乾燥器進行乾燥。經由適當篩分乾燥顆粒以得到吡格列酮顆粒。在乾篩分後，視情況於適宜摻和器中摻和顆粒。組合第二稀釋劑之剩餘部分(例如，經預過篩或未經過篩之微晶纖維素，例如，佔第一部分之總微晶纖維素之約50%至80%、較佳60%至70%、更佳約三分之二)、潤滑劑(例如經預過篩或未經過篩之硬脂基富馬酸鈉)及崩解劑(例如經預過篩或未經過篩之交聯聚維酮)與吡格列酮顆粒(經過篩且視情況經摻和)進行摻和(例如，於適宜習用摻和器(例如自由降落摻和器)中)。過篩該摻合物以得到吡格列酮最終摻合物。

(2) 第二部分：

本發明中之第二部分係包含利拉利汀或其醫藥上可接受之鹽(具體而言利拉利汀)及一或多種賦形劑之部分(組合物、具體而言固體組合物，例如用於經口投與之固體醫藥組合物)。

第二部分之賦形劑可包含一或多種稀釋劑。

此外，第二部分之賦形劑可包含一或多種稀釋劑及一或多種黏合劑。

此外，第二部分之賦形劑可包含一或多種稀釋劑、一或多種黏合劑及一或多種崩解劑。

此外，第二部分之賦形劑可包含一或多種稀釋劑、一或多種黏合劑、一或多種崩解劑及一或多種潤滑劑。

此外，第二部分之賦形劑可包含一或多種稀釋劑、一或

多種黏合劑、一或多種崩解劑、一或多種潤滑劑及其他可選賦形劑。

第二部分之賦形劑可尤其選自由以下組成之群：一或多種稀釋劑、一或多種黏合劑、一或多種崩解劑及一或多種潤滑劑。

第二部分之稀釋劑的實例包括(但不限於)纖維素粉末、磷酸氫鈣(具體而言無水或磷酸氫鈣二水合物)、赤蘚糖醇、低取代之羥丙基纖維素、甘露醇、澱粉、預糊化澱粉及木糖醇。稀釋劑預糊化澱粉及低取代之羥丙基纖維素顯示額外黏合劑性質。其中，稀釋劑甘露醇及/或預糊化澱粉較佳。

在本發明之第二部分(組合物)包含一種稀釋劑之情形下，則該稀釋劑較佳為甘露醇或預糊化澱粉、更佳甘露醇。

較佳地，在本發明之第二部分(組合物)包含兩種或更多種稀釋劑之情形下，則第一稀釋劑較佳為甘露醇且第二稀釋劑選自如上述稀釋劑之群，更佳為預糊化澱粉，其顯示額外黏合劑性質。

第二部分之黏合劑的實例包括(但不限於)共聚維酮、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、聚乙烯吡咯啉酮(聚維酮)、預糊化澱粉及低取代之羥丙基纖維素(L-HPC)。其中，共聚維酮及/或預糊化澱粉較佳。

上文所提及黏合劑預糊化澱粉及L-HPC顯示額外稀釋劑及崩解劑性質且亦可用作第二稀釋劑或崩解劑。

第二部分之崩解劑的實例包括(但不限於)交聯聚維酮、低取代之羥丙基纖維素(L-HPC)及澱粉，例如天然澱粉，具體而言玉米澱粉及預糊化澱粉。其中，玉米澱粉較佳。

第二部分之潤滑劑的實例包括(但不限於)滑石粉、聚乙二醇(具體而言分子量在約4400至約9000範圍內之聚乙二醇)、氫化蓖麻油、脂肪酸及脂肪酸之鹽，具體而言其鈣鹽、鎂鹽、鈉鹽或鉀鹽，例如山嶺酸鈣、硬脂酸鈣、硬脂基富馬酸鈉或硬脂酸鎂。其中，硬脂酸鎂較佳。

更詳細地，第二部分通常包含一或多種稀釋劑(例如甘露醇及/或預糊化澱粉)、黏合劑(例如共聚維酮)、崩解劑(例如玉米澱粉)及潤滑劑(例如硬脂酸鎂)。

適宜地，本發明組合物之第二部分內所用之醫藥賦形劑係習用材料，例如作為第一稀釋劑之甘露醇(例如D-甘露醇)、作為第二稀釋劑之預糊化澱粉、作為黏合劑之共聚維酮、作為崩解劑之玉米澱粉、及/或作為潤滑劑之硬脂酸鎂。

本發明中之第二部分可包含利拉利汀、第一稀釋劑及第二稀釋劑。

此外，本發明中之第二部分可包含利拉利汀、第一稀釋劑、第二稀釋劑及黏合劑。

此外，本發明中之第二部分可包含利拉利汀、第一稀釋劑、第二稀釋劑、黏合劑及崩解劑。

此外，本發明中之第二部分可包含利拉利汀、第一稀釋劑、第二稀釋劑、黏合劑、崩解劑及潤滑劑。

此外，本發明中之第二部分可包含利拉利汀、第一稀釋劑、第二稀釋劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑及一或多種其他可選成份。

舉例而言，本發明中之第二部分包含利拉利汀、第一稀釋劑、第二稀釋劑、黏合劑、崩解劑及潤滑劑。

較佳地，本發明中之第二部分係包含利拉利汀、一種第一稀釋劑、一種第二稀釋劑、一種黏合劑、一種崩解劑及一種潤滑劑或由其製得之部分(組合物)。

第二部分(組合物)之上文所提及賦形劑通常包含甘露醇(例如D-甘露醇)作為稀釋劑或填充劑。

此外，第二部分(組合物)之上文所提及賦形劑通常包含甘露醇(例如D-甘露醇)作為第一稀釋劑。

此外，第二部分(組合物)之上文所提及賦形劑通常包含第一稀釋劑甘露醇及一種第二稀釋劑(例如預糊化澱粉)。

此外，第二部分(組合物)之上文所提及賦形劑通常包含共聚維酮(亦稱作共聚維酮(copolyvidone)或Kollidon VA64)作為黏合劑。

此外，第二部分(組合物)之上文所提及賦形劑通常包含玉米澱粉(corn starch)(例如玉米澱粉(maize starch))作為崩解劑。

此外，第二部分(組合物)之上文所提及賦形劑通常包含硬脂酸鎂作為潤滑劑或抗黏著劑。

本發明中之典型第二部分(組合物)含有利拉利汀、第一稀釋劑甘露醇、第二稀釋劑預糊化澱粉、黏合劑共聚維



酮、崩解劑玉米澱粉、及潤滑劑硬脂酸鎂或由其製得。

因此，在本發明之一個實施例中，第二部分包含利拉利汀、第一稀釋劑(其係甘露醇)、第二稀釋劑(其係預糊化澱粉)、黏合劑(其係共聚維酮)、崩解劑(其係玉米澱粉)及潤滑劑(其係硬脂酸鎂)。

在本發明之另一實施例中，第二部分基本上由以下組成：利拉利汀、第一稀釋劑(其係甘露醇)、第二稀釋劑(其係預糊化澱粉)、黏合劑(其係共聚維酮)、崩解劑(其係玉米澱粉)及潤滑劑(其係硬脂酸鎂)。

本發明組合物可含有0.1 mg至100 mg劑量範圍內之活性成份利拉利汀。利拉利汀之特定口服劑量濃度係0.5 mg、1 mg、2.5 mg、5 mg及10 mg。本發明內之利拉利汀之更特定劑量濃度係2.5 mg及5 mg。利拉利汀之較佳口服劑量濃度係5 mg。

本發明之第二部分(組合物)可包含以下中之一或多者：

- |         |                   |
|---------|-------------------|
| 0.5-20% | 活性醫藥成份(具體而言利拉利汀)， |
| 40-90%  | 一或多種稀釋劑，          |
| 0.5-20% | 一或多種黏合劑，          |
| 0.5-20% | 一或多種崩解劑，及         |
| 0.1-4%  | 一或多種潤滑劑，          |

其中百分比係以第二部分總重量計。

以下範圍較佳：

- |         |                   |
|---------|-------------------|
| 0.5-10% | 活性醫藥成份(具體而言利拉利汀)， |
| 50-75%  | 稀釋劑1，             |

0-15%	稀釋劑 2，
1-15%	黏合劑，
1-15%	崩解劑，
0.5-3%	潤滑劑，

其中百分比係以第二部分總重量計。

以下範圍更佳：

0.5-7%	活性醫藥成份(具體而言利拉利汀)，
50-75%	稀釋劑 1，
5-15%	稀釋劑 2，
2-4%	黏合劑，
8-12%	崩解劑，
0.5-2%	潤滑劑，

其中百分比係以第二部分總重量計。

為製備本發明含有利拉利汀之第二部分(組合物)，可藉由(例如)濕製粒製程製備顆粒。用製粒液體使活性成份及賦形劑製粒之替代方法係流化床製粒或一罐式製粒。

在濕製粒製程中，製粒液體係諸如水、乙醇、甲醇、異丙醇、丙酮或其混合物、較佳純水等溶劑，且含有諸如共聚維酮等黏合劑。溶劑係揮發性組份，其並不保留於最終產物中。預混合活性成份利拉利汀及除潤滑劑(例如硬脂酸鎂)以外之其他賦形劑(例如甘露醇、預糊化澱粉及玉米澱粉)並用水性製粒液體使用(例如)高剪切製粒機制粒。濕製粒步驟之後進行顆粒之可選濕篩分步驟、乾燥及乾篩分。舉例而言，隨後可使用流化床乾燥器進行乾燥。經由

適當篩分乾燥顆粒以得到利拉利汀顆粒。在乾篩分後，視情況於適宜摻和器中摻和顆粒。將潤滑劑(例如硬脂酸鎂)與利拉利汀顆粒在適宜習用摻和器(例如自由降落摻和器)中最終摻和以得到利拉利汀最終摻合物。

為製備錠劑或錠劑片芯，將最終摻合物壓製成錠劑。

為製備膠囊，將最終摻合物填充於膠囊中。

較佳地，使用(例如)標準雙層旋轉壓錠機將吡格列酮最終摻合物及利拉利汀最終摻合物一起壓製成雙層錠劑片芯。

端視雙層錠劑片芯之每一層的個別重量，較佳地選擇具有較大重量之層為第一層且選擇具有較小重量之層為第二層。較不佳地，層之定向係相對的。在第一及第二層具有相同錠劑層重量情形下，較蓬鬆層較佳係第一層且僅較不蓬鬆層較佳為第二層。

為製備包膜錠劑，製備塗佈懸浮液並使用標準膜塗佈機(例如，多孔式盤塗佈機)，用該塗佈懸浮液塗佈經壓製錠劑片芯至重量增加約2%至4%、較佳約3%。膜塗佈溶劑係揮發性組份，其並不保留於最終產物中。典型膜塗層包含膜塗佈劑、增塑劑、助流劑、及視情況選用之一或多種顏料及染料。舉例而言，膜塗層可包含羥丙基甲基纖維素(HPMC)、丙二醇、滑石粉、二氧化鈦及視情況選用之氧化鐵(例如氧化鐵黃及/或氧化鐵紅)。

或者，為製備本發明之包膜錠劑，藉由使用市售膜塗佈預混合物(例如Opadry™)(其在定性及定量組合物中均同樣

可以使用單一膜賦形劑)製備膜塗佈懸浮液。於室溫下將膜塗層或市售預混合物(例如 Opadry™)之單一成份懸浮或溶解於膜塗佈溶劑(較佳純水)中，用以製備膜塗佈懸浮液。

為獲得最佳物理及化學穩定性，實施膜塗佈製程，以使最終利拉利汀/吡格列酮包膜錠劑之殘餘水分在0.5重量%至2.5重量%範圍內、較佳在0.7重量%至2.0重量%範圍內、更佳在0.8重量%至1.5重量%範圍內、且最佳在0.9重量%至1.4重量%範圍內。

本文所用術語「利拉利汀」係指利拉利汀、其醫藥上可接受之鹽、其水合物或溶劑合物或其多晶型。結晶形式闡述於WO 2007/128721中。較佳結晶形式係其中所闡述之多晶形A及B。具體而言，利拉利汀係游離鹼1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-六氫吡啶-1-基)-黃嘌呤。就利拉利汀或其醫藥上可接受之鹽而言，利拉利汀較佳。舉例而言，製造利拉利汀之方法闡述於專利申請案WO 2004/018468及WO 2006/048427中。

利拉利汀不同於結構上相當之DPP-4抑制劑，此乃因其兼有優越效能及長期效應與有利的藥理學性質、受體選擇性及有利的副作用特性或當與本發明吡格列酮組合使用時，可帶來意想不到之治療優勢或改善效果。

本文所用術語「吡格列酮」係指吡格列酮、其醫藥上可接受之鹽、其水合物或溶劑合物或其多晶型。吡格列酮之鹽的較佳實例包括與氫氯酸形成之鹽。就吡格列酮或其醫

藥上可接受之鹽而言，鹽酸吡格列酮較佳。鹽酸吡格列酮之較佳結晶形式係例如 WO 03/026586 中定義為形式 I 之結晶形式(多晶形)。

在一較佳實施例中，本發明之醫藥組合物、劑型或錠劑含有 5 mg 之量的利拉利汀及 15 mg、30 mg 或 45 mg 之量的吡格列酮。

在又一實施例中，本發明之醫藥組合物、劑型或錠劑含有 2.5 mg 之量的利拉利汀及 15 mg、30 mg 或 45 mg 之量的吡格列酮。

在本發明之醫藥組合物及醫藥劑型中，活性醫藥成份之粒徑分佈較佳可使至少 90% 的各個活性醫藥成份粒子關於體積分佈具有小於 200  $\mu\text{m}$  之粒徑，即  $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ 。

具體而言，對於在本發明醫藥組合物及醫藥劑型中之應用而言，利拉利汀、例如其結晶形式之粒徑分佈(以體積計)較佳使至少 90% 的各個活性醫藥成份之粒徑小於 200  $\mu\text{m}$ ，即  $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ 、更佳地  $X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 。更佳地，粒徑分佈使得  $X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 、甚至更佳地  $X_{90} \leq 75 \mu\text{m}$ 。此外，粒徑分佈較佳地使得  $X_{90} > 0.1 \mu\text{m}$ 、更佳地  $X_{90} \geq 1 \mu\text{m}$ 、最佳地  $X_{90} \geq 5 \mu\text{m}$ 。因此，較佳之粒徑分佈使得  $0.1 \mu\text{m} < X_{90} < 200 \mu\text{m}$ ，具體而言  $0.1 \mu\text{m} < X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 、更佳地  $1 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ 、甚至更佳地  $5 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 100 \mu\text{m}$ 。利拉利汀之粒徑分佈的較佳實例使得  $X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$  或  $10 \mu\text{m} \leq X_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ 。

此外，對於在本發明醫藥組合物及醫藥劑型中之應用而

言，利拉利汀、例如其結晶形式之粒徑分佈(以體積計)較佳使  $X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$ 、更佳地  $X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ 、甚至更佳地  $X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ 、最佳地  $X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$ 。另外，粒徑分佈較佳地使得  $X_{50} \geq 0.1 \mu\text{m}$ 、更佳地  $X_{50} \geq 0.5 \mu\text{m}$ 、甚至更佳地  $X_{50} \geq 4 \mu\text{m}$ 。因此，較佳之粒徑分佈使得  $0.1 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 90 \mu\text{m}$ 、具體而言  $0.5 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ 、更佳  $4 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 75 \mu\text{m}$ 、甚至更佳  $4 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 50 \mu\text{m}$ 。較佳實例係  $8 \mu\text{m} \leq X_{50} \leq 40 \mu\text{m}$ 。

此外，對於在本發明醫藥組合物及醫藥劑型中之應用而言，利拉利汀、例如其結晶形式之粒徑分佈(以體積計)較佳使  $X_{10} \geq 0.05 \mu\text{m}$ 、更佳地  $X_{10} \geq 0.1 \mu\text{m}$ 、甚至更佳地  $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$ 。

對於在本發明醫藥組合物及醫藥劑型之應用而言，吡格列酮(具體而言鹽酸吡格列酮)、例如其結晶形式可未經研磨、經研磨(例如，利用釘式磨)或經微粉化。在一個實施例中，研磨鹽酸吡格列酮之粒徑分佈(以體積計)可使至少90%的各個活性醫藥成份之粒徑小於  $100 \mu\text{m}$ ，即  $X_{90} < 100 \mu\text{m}$ ，且視情況  $X_{50}$  係  $20 \mu\text{m}$  至  $60 \mu\text{m}$ ，且進一步視情況  $X_{10}$  係  $5 \mu\text{m}$  至  $10 \mu\text{m}$ 。未經研磨鹽酸吡格列酮之粒徑分佈(以體積計)可使至少98%的各個活性醫藥成份之粒徑小於  $250 \mu\text{m}$ ，即  $X_{98} < 250 \mu\text{m}$ ，且視情況  $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ (例如  $150 \mu\text{m}$  至  $190 \mu\text{m}$ )，且進一步視情況  $X_{50} < 100 \mu\text{m}$ (例如  $70 \mu\text{m}$  至  $90 \mu\text{m}$ )，且再進一步視情況  $X_{10}$  係  $15 \mu\text{m}$  至  $20 \mu\text{m}$ 。在另一實施例中，鹽酸吡格列酮之中值大小較佳為  $1 \mu\text{m}$  至  $50 \mu\text{m}$ 、更佳  $2 \mu\text{m}$  至  $30 \mu\text{m}$ ，例如  $2 \mu\text{m}$  至  $25 \mu\text{m}$  或  $2 \mu\text{m}$  至  $15 \mu\text{m}$ (例

如，約 13  $\mu\text{m}$ )。

在又一實施例中，吡格列酮HCl之以下粒徑分佈範圍更佳：

未經研磨鹽酸吡格列酮之粒徑分佈(以體積計)可使至少 98% 的各個活性醫藥成份之粒徑小於 450  $\mu\text{m}$ ，即  $X_{98} < 450 \mu\text{m}$ ，且視情況  $X_{90} < 300 \mu\text{m}$ (例如  $1 \mu\text{m} < X_{90} < 300 \mu\text{m}$ )，且進一步視情況  $X_{50} < 120 \mu\text{m}$ (例如  $1 \mu\text{m} < X_{50} < 120 \mu\text{m}$ )，且再進一步視情況  $X_{10} < 50 \mu\text{m}$ (例如  $0.1 \mu\text{m} < X_{10} < 50 \mu\text{m}$ ，例如 15  $\mu\text{m}$  至 20  $\mu\text{m}$ )。

上文及下文所提及之甘露醇較佳係 D-甘露醇(較佳為  $\beta$ -多晶型)且較佳具有適於(濕)製粒之小粒徑等級。較佳地，上文及下文所提及之甘露醇經微細粉末化。在本發明含有吡格列酮之第一部分(組合物)中，甘露醇可為經研磨(例如，利用釘式磨)結晶粉末(例如 Pearlitol 25C<sup>TM</sup>)或可直接壓縮等級(例如 Pearlitol SD200<sup>TM</sup>)。第一部分之甘露醇的平均顆粒直徑可為約 10  $\mu\text{m}$  至約 180  $\mu\text{m}$ 、具體而言約 20  $\mu\text{m}$  至約 40  $\mu\text{m}$ 。

上文及下文所提及之預糊化澱粉較佳係經化學及/或機械處理以使澱粉顆粒全部或部分破裂之澱粉(例如，玉米(maize或corn)、馬鈴薯或稻澱粉)。具體而言，必須提及部分預糊化澱粉。實例係澱粉 1500<sup>TM</sup> (Colorcon)。

上文及下文所提及之共聚維酮較佳係乙烯基吡咯啉酮與乙酸乙烯酯之共聚合物，較佳分子量為約 45000 至約 70000。實例係 Polyvidon VA 64 或 Kollidon<sup>TM</sup> VA 64

(BASF)。

上文及下文所提及之交聯聚維酮較佳係PVP之交聯及水不溶性形式。實例係Kollidon™ CL-SF (BASF)。

上文及下文所提及之硬脂基富馬酸鈉的實例係PRUV™。

上文及下文所提及之纖維素通常係結晶纖維素、較佳微晶纖維素。實例係MCC 101。

上文及下文所提及之玉米澱粉較佳係天然澱粉。實例係玉米澱粉(超白)(Roquette)。

可以多種方式包裝醫藥組合物(或調配物)。通常，用於配售之物件包括以適當形式含有醫藥組合物之容器。錠劑通常包裝於適當主要包裝中以易於操作、配售及儲存且保證在儲存期間與環境長期接觸時組合物具有適當穩定性。用於錠劑之主要容器可為瓶或泡罩包。

適宜瓶可由玻璃或聚合物(較佳聚丙烯(PP)或高密度聚乙烯(HD-PE))製得並用螺帽密封。螺帽可提供防護兒童之安全封蓋(例如，按壓及扭轉封蓋)用於防止或阻礙兒童接觸內容物。若需要(例如，在具有高濕度之區域中)，藉由額外使用乾燥劑(例如，膨潤土、分子篩或較佳矽膠)可延長包裝組合物之存架壽命。

適宜泡罩包包含頂部箔(其可由錠劑裂口)及底部部分(其含有錠劑用袋)或由其形成。頂部箔可含有在其內部側(密封側)經熱密封聚合物層塗佈之金屬箔、具體而言鋁或鋁合金箔(例如，厚度為20 μm至45μm、較佳20 μm至25



μm)。底部部分可含有多層聚合物箔(例如，經聚(偏二氯乙烯)(PVDC)塗佈之聚(氯乙烯)(PVC)；或與聚(氯三氟乙烯)(PCTFE)層壓之PVC箔)或多層聚合物-金屬-聚合物箔(例如，冷成型層壓PVC/鋁/聚醯胺組合物)。

為確保尤其在熱及濕氣候條件下具有長儲存時期，可對泡罩包使用由多層聚合物-金屬-聚合物箔(例如，層壓聚乙烯/鋁/聚酯組合物)製得之額外外包裝或小包。此小包包裝中之輔助乾燥劑(例如，膨潤土、分子篩或較佳矽膠)即使在該等苛刻條件下亦可延長存架壽命。

該物件可進一步包含標記或包裝插頁，其係指通常包括於治療產品商業包裝內之說明，其可含有有關適應症、用法、劑量、投與、禁忌症及/或關於此等治療產品使用之警告的資訊。在一個實施例中，該等標記或包裝插頁指示可出於本文所述任一目的使用該組合物。

本發明之吡格列酮及利拉利汀的醫藥組合適用於視情況與一或多種其他活性物質組合治療及/或預防(包括減緩進展及/或延遲發作)以下患者之代謝性疾病、尤其2型糖尿病、肥胖症及與其有關之病況(例如糖尿病併發症)：

先前未經抗高血糖藥劑治療之2型糖尿病患者、

或儘管使用一種或兩種習用抗高血糖藥劑療法但仍無法充分控制血糖之2型糖尿病患者，該等習用抗高血糖藥劑選自：二甲雙胍(metformin)、磺醯脲類、噻唑啉二酮類(例如吡格列酮)、格列奈類(glinide)、α-葡糖苷酶阻斷劑、GLP-1或GLP-1類似物、及胰島素或胰島素類似物。

在一實施例中，本發明係關於本發明吡格列酮與利拉利汀之醫藥組合物或組合，其用於在儘管使用單獨吡格列酮療法但仍無法充分控制血糖之2型糖尿病患者中治療及/或預防(包括減緩進展及/或延遲發作)代謝性疾病、尤其2型糖尿病、肥胖症及與其有關之病況(例如糖尿病併發症)。

在又一實施例中，本發明係關於本發明吡格列酮與利拉利汀之醫藥組合物或組合，其與二甲雙胍組合用於在儘管使用吡格列酮及二甲雙胍之雙重組合療法但仍無法充分控制血糖之2型糖尿病患者中治療及/或預防(包括減緩進展及/或延遲發作)代謝性疾病、尤其2型糖尿病、肥胖症及與其有關之病況(例如糖尿病併發症)。

在又一實施例中，本發明係關於本發明吡格列酮與利拉利汀之醫藥組合物或組合，其用於在從未用藥之2型糖尿病患者中治療及/或預防(包括減緩進展及/或延遲發作)代謝性疾病、尤其2型糖尿病、肥胖症及與其有關之病況(例如糖尿病併發症)。

在又一實施例中，本發明係關於本發明吡格列酮與利拉利汀之醫藥組合物或組合，其用於在2型糖尿病患者中治療及/或預防(包括減緩進展及/或延遲發作)代謝性疾病、尤其2型糖尿病、肥胖症及與其有關之病況(例如糖尿病併發症)，該等患者由於(例如)抗二甲雙胍之難耐性或禁忌症而不適合二甲雙胍療法(例如，處於胃腸道不良事件或乳酸酸中毒風險之患者，例如腎損傷或老年患者)。

此外，本發明亦係關於本發明吡格列酮與利拉利汀之醫

藥組合物或組合，其在需要其之患者(例如，如本文所述患者，尤其2型糖尿病患者)中視情況與一或多種其他治療物質(例如，選自二甲雙胍、磺醯脲類、噻唑啉二酮類、格列奈類、 $\alpha$ -葡糖苷酶阻斷劑、GLP-1或GLP-1類似物、及胰島素或胰島素類似物)組合用於以下方法之一或多者中：

- 預防代謝性病徵或疾病、減緩其進展、延遲或治療該病徵或疾病，例如，1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受不良(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、高血糖症、餐後高血糖症、吸收後高血糖症、超重、肥胖症、血脂異常、高血脂症、高膽固醇血症、高血壓、動脈粥樣硬化、內皮功能障礙、骨質疏鬆症、慢性全身性炎症、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、視網膜病、神經病變、腎病、多囊卵巢症候群、及/或代謝症候群；
- 改良及/或維持血糖控制及/或減少空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖、吸收後血漿葡萄糖及/或糖基化血紅蛋白HbA1c；
- 預防、減緩、延遲或逆轉自前期葡萄糖、葡萄糖耐受不良(IGT)、空腹血液葡萄糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或自代謝症候群至2型糖尿病之進展；
- 預防糖尿病併發症、降低其風險、減緩其進展、延遲或治療糖尿病併發症，該等糖尿病併發症係(例如)微血管及大血管疾病，例如腎病、微-或大白蛋白尿、蛋白尿、視網膜病、白內障、神經病變、學習或記憶力損

傷、神經退化性或認知障礙、心血管或腦血管疾病、組織局部缺血、糖尿病足或潰瘍、動脈粥樣硬化、高血壓、內皮功能障礙、心肌梗塞、急性冠狀症候群、不穩定型心絞痛、穩定型心絞痛、外周動脈閉塞性疾病、心肌病症、心臟衰竭、心律紊亂、血管再狹窄及/或中風；

- 減輕體重及/或減少身體脂肪或預防體重及/或身體脂肪增加或有利於體重及/或身體脂肪減少；
- 預防、減緩、延遲或治療胰腺β細胞變性及/或胰腺β細胞功能衰退及/或改良、保留及/或恢復胰腺β細胞之功能及/或刺激及/或恢復或保護胰腺β細胞分泌之功能；
- 預防、減緩、延遲或治療非酒精性脂肪肝病疾病 (NAFLD)(其包括肝臟脂肪變性、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)及/或肝纖維化)(例如，預防肝臟脂肪變性、(肝)炎症及/或肝脂異常堆積、減緩其進展、延遲、減弱、治療或逆轉該等疾病)；
- 預防用習用抗糖尿病單一或組合療法失敗之2型糖尿病、減緩其進展、延遲或治療該疾病；
- 降低足夠治療效應所需之習用抗糖尿病醫藥之劑量；
- 降低與習用抗糖尿病醫藥相關之不良作用(例如低血糖症)的風險；及/或
- 維持及/或改良胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性。

此外，本發明亦係關於本發明醫藥組合物或組合，其用

於如下2型糖尿病患者中：診斷有腎損傷(例如，如由受損eGFR及/或受損肌酸酐清除率診斷，例如輕微、中度或嚴重腎損傷或末期腎疾病)及/或處於發生腎併發症風險，例如具有或處於糖尿病性腎病(例如，包括慢性及進行性腎機能不全、白蛋白尿及/或蛋白尿)風險之患者。

利拉利汀在經口投與時之劑量係0.5 mg至10 mg/患者/天、較佳2.5 mg至10 mg或1 mg至5 mg/患者/天。

舉例而言，日口服量5 mg利拉利汀可以每日一次投藥方案(即5 mg利拉利汀，每日一次)或以每日兩次投藥方案(即2.5 mg利拉利汀，每日兩次)給予。

此外，本發明係關於本發明之醫藥組合物，其用於治療2型糖尿病之方法中，該方法包含對需要其之患者較佳每日一次經口投與含有有效量活性成份(例如5 mg/15 mg、5 mg/30 mg或5 mg/45 mg利拉利汀/吡格列酮)之該組合物。

本發明之範疇並不限於本文所述具體實施例。除本文所述之彼等以外，彼等熟習此項技術者根據本發明揭示內容應可明瞭本發明各種修改。該等修改意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇。

本文所引用之所有專利申請案之全文皆以引用方式併入本文中。

由以下實例可明瞭本發明其他實施例、特徵及優點。以下實例以舉例方式用來闡釋本發明原理而非對其進行限定。

## 實例

## 1a. BI 1356+吡格列酮HCl FDC 5/15 mg 雙層錠劑之組成

材料	相對質量%	mg/劑量單位
吡格列酮HCl	4.5917	16.530
甘露醇	32.4083	116.670
微晶纖維素	10.0000	36.000
共聚維酮	1.0000	3.600
交聯聚維酮	1.0000	3.600
硬脂基富馬酸鈉	1.0000	3.600
<b>總吡格列酮層</b>		<b>180.000</b>
利拉利汀	1.3889	5.000
甘露醇	36.3611	130.900
預糊化澱粉	5.0000	18.000
玉米澱粉	5.0000	18.000
共聚維酮	1.5000	5.400
硬脂酸鎂	0.7500	2.700
<b>總利拉利汀層</b>		<b>180.000</b>
<b>總錠劑片芯</b>	<b>100.000</b>	<b>360.000</b>
羥丙基甲基纖維素	50.000	5.000
丙二醇	5.000	0.500
二氧化鈦	24.000	2.400
滑石粉	20.000	2.000
氧化鐵黃	1.000	0.100
氧化鐵紅	-	-
純水		
<b>總塗層</b>	<b>100.000</b>	<b>10.000</b>
<b>總膜錠劑</b>		<b>370.0</b>

## 1b. BI 1356+吡格列酮HCl FDC 5/30 mg 雙層錠劑之組成

材料	相對質量%	mg/劑量單位
吡格列酮HCl	9.1833	33.0600
甘露醇	27.8167	100.1400
微晶纖維素	10.0000	36.0000
共聚維酮	1.0000	3.6000
交聯聚維酮	1.5000	5.4000
硬脂基富馬酸鈉	1.5000	5.4000
<b>總吡格列酮層</b>		<b>180.0000</b>
利拉利汀	1.3889	5.0000
甘露醇	36.3611	130.9000
預糊化澱粉	5.0000	18.0000
玉米澱粉	5.0000	18.0000
共聚維酮	1.5000	5.4000
硬脂酸鎂	0.7500	2.7000
<b>總利拉利汀層</b>		<b>180.0000</b>
<b>總錠劑片芯</b>	<b>100.0000</b>	<b>360.0000</b>
羥丙基甲基纖維素	50.0000	5.0000
丙二醇	5.0000	0.5000
二氧化鈦	21.0000	2.1000
滑石粉	20.0000	2.0000
氧化鐵黃	3.7500	0.3750
氧化鐵紅	0.2500	0.0250
純水		
<b>總塗層</b>	<b>100.0000</b>	<b>10.0000</b>
<b>總膜錠劑</b>		<b>370.0000</b>

## 1c. BI 1356+吡格列酮HCl FDC 5/45 mg 雙層錠劑之組成

材料	相對質量%	mg/劑量單位
吡格列酮HCl	11.0200	49.5900
甘露醇	33.3800	150.2100
微晶纖維素	12.0000	54.0000
共聚維酮	1.2000	5.4000
交聯聚維酮	1.2000	5.4000
硬脂基富馬酸鈉	1.2000	5.4000
<b>總吡格列酮層</b>		<b>270.0000</b>
利拉利汀	1.1111	5.0000
甘露醇	29.0889	130.9000
預糊化澱粉	4.0000	18.0000
玉米澱粉	4.0000	18.0000
共聚維酮	1.2000	5.4000
硬脂酸鎂	0.6000	2.7000
<b>總利拉利汀層</b>		<b>180.0000</b>
<b>總錠劑片芯</b>	<b>100.0000</b>	<b>450.0000</b>
羥丙基甲基纖維素	50.0000	6.0000
丙二醇	5.0000	0.6000
二氧化鈦	21.0000	2.5200
滑石粉	20.0000	2.4000
氧化鐵黃	2.0000	0.2400
氧氧化鐵紅	2.0000	0.2400
純水		
<b>總塗層</b>	<b>100.0000</b>	<b>12.0000</b>
<b>總膜錠劑</b>		<b>462.0000</b>



1a'. BI 1356+吡格列酮HCl FDC 5/15 mg雙層錠劑之替代組成

材料	mg/劑量單位 5/15 mg錠劑
吡格列酮HCl	16.53
甘露醇	50.07
微晶纖維素	18.00
共聚維酮	1.80
交聯聚維酮	1.80
硬脂基富馬酸鈉	1.80
<b>總吡格列酮層</b>	<b>90.00</b>
利拉利汀	5.00
甘露醇	130.90
預糊化澱粉	18.00
玉米澱粉	18.00
共聚維酮	5.40
硬脂酸鎂	2.70
<b>總利拉利汀層</b>	<b>180.00</b>
<b>總錠劑片芯</b>	<b>270.00</b>
羥丙基甲基纖維素	4.00
丙二醇	0.40
二氧化鈦	1.99
滑石粉	1.60
氧化鐵黃	0.01
氧氧化鐵紅	-
純水	
<b>總塗層</b>	<b>8.00</b>
<b>總膜錠劑</b>	<b>278.0</b>

## 1''. BI 1356+吡格列酮FDC雙層錠劑之替代組成

定性及定量組成：

劑量濃度	5 mg/15 mg		5 mg/30 mg		5 mg/45 mg	
利拉利汀/吡格列酮						
成份	[mg/包 膜錠劑]	(%)	[mg/包 膜錠劑]	(%)	[mg/包 膜錠劑]	(%)
利拉利汀	5.0000	2.7778	5.0000	2.7778	5.0000	2.7778
甘露醇	130.9000	72.7222	130.9000	72.7222	130.9000	72.7222
預糊化澱粉	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000
玉米澱粉	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000
共聚維酮	5.4000	3.0000	5.4000	3.0000	5.4000	3.0000
硬脂酸鎂	2.7000	1.5000	2.7000	1.5000	2.7000	1.5000
<b>利拉利汀層小計</b>	<b>180.0000</b>	<b>100.0000</b>	<b>180.0000</b>	<b>100.0000</b>	<b>180.0000</b>	<b>100.0000</b>
鹽酸吡格列酮	16.5300	18.3667	33.0600	18.3667	49.5900	18.3667
甘露醇	50.0700	55.6333	100.1400	55.6333	150.2100	55.6333
微晶纖維素	18.0000	20.0000	36.0000	20.0000	54.0000	20.0000
共聚維酮	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
交聯聚維酮	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
硬脂基富馬酸鈉	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
<b>吡格列酮層小計</b>	<b>90.0000</b>	<b>100.0000</b>	<b>180.0000</b>	<b>100.0000</b>	<b>270.0000</b>	<b>100.0000</b>
黃色歐巴代(Opadry)	8.0000	100.0000	-	-	-	-
橙色歐巴代	-	-	10.0000	100.0000	-	-
粉色歐巴代	-	-	-	-	12.0000	100.0000
<b>膜塗層小計</b>	<b>8.0000</b>	<b>100.0000</b>	<b>10.0000</b>	<b>100.0000</b>	<b>12.0000</b>	<b>100.0000</b>
<b>包膜錠劑總重量</b>	<b>278.0000</b>	<b>100.0000</b>	<b>370.0000</b>	<b>100.0000</b>	<b>462.0000</b>	<b>100.0000</b>

利拉利汀/吡格列酮包膜錠劑之黃色 Opadry<sup>®</sup>、橙色 Opadry<sup>®</sup>及粉色 Opadry<sup>®</sup>膜塗層的定性及定量組成：

成份	量 [% w/w]			功能
	黃色 Opadry <sup>®</sup>	橙色 Opadry <sup>®</sup>	粉色 Opadry <sup>®</sup>	
羥丙甲纖維素2910	50.0000	50.0000	50.0000	成膜劑
二氧化鈦	24.8500	21.0000	21.0000	顏料
滑石粉	20.0000	20.0000	20.0000	抗黏著 劑
丙二醇	5.0000	5.0000	5.0000	增塑劑
氧化鐵黃	0.1500	3.7500	2.0000	顏料
氧化鐵紅	---	0.2500	2.0000	顏料
總量	100.0000	100.0000	100.0000	---

例示性組合物之製造過程：

a)利拉利汀最終摻合物：

i.)利拉利汀最終摻合物之製粒液體(步驟1)：

將共聚維酮分配於純水中。

ii.)利拉利汀最終摻合物之顆粒(步驟2)：

由甘露醇、澱粉、預糊化澱粉及玉米澱粉經由適宜篩網過篩並在適當高剪切混合器中與利拉利汀一起預混合，該利拉利汀已視情況經由適宜篩網過篩。

或者，由甘露醇、預糊化澱粉、玉米澱粉及利拉利汀經由適宜篩網過篩，並在適當高剪切混合器中預混合。

較佳地，直接連接過篩機器與製粒機，並將材料直接過篩至製粒機中。視情況，組合移向製粒機之步驟與過篩步驟，由材料使用真空轉移法過篩至製粒機中。在任一情形

下，利拉利汀較佳係在其他賦形劑之間過篩，較不佳係在賦形劑之前或之後過篩。

將預混合物用製粒液體潤濕並使用適當高剪切混合機製粒。視情況經由適宜篩網過篩濕顆粒。隨後，在流化床乾燥器中乾燥濕顆粒並經由適宜篩網連續過篩；視情況可在適當自由降落摻和器中摻和經過篩顆粒。

或者，在乾燥期間進行過篩步驟，其中在過篩後暫停並繼續乾燥過程。隨後，視情況第二次過篩乾燥顆粒，之後可視需要在適宜摻和器(例如自由降落摻和器)中進行摻和步驟。

iii.)利拉利汀最終摻合物(步驟3)：

對於利拉利汀最終摻合物而言，在不影響藥物產物之品質及可製造性下，視情況分數份或多次組合整個利拉利汀顆粒批次。

向過篩及視情況經摻和顆粒中添加預過篩硬脂酸鎂並隨後在適當自由降落摻和器中實施最終摻和。

b)吡格列酮最終摻合物：

i.)吡格列酮最終摻合物之製粒液體(步驟4)：

將共聚維酮分配於純水中。

ii.)吡格列酮最終摻合物之顆粒(步驟5)：

由鹽酸吡格列酮、甘露醇及纖維素(微晶纖維素；例如，其一部分或總量)經由適宜篩網過篩並在適當高剪切混合機中預混合。將預混合物用製粒液體潤濕並使用適當高剪切混合機製粒。視情況經由適宜篩網過篩濕顆粒。隨

後，在流化床乾燥器中乾燥濕顆粒並經由適宜篩網連續過篩；

隨後，可在適當自由降落摻和器中摻和經過篩顆粒。

iii.) 吡格列酮最終摻合物(步驟6)：

對於吡格列酮最終摻合物而言，視情況分數份或多次組合整個吡格列酮顆粒批次，而不影響藥物產物之品質及可製造性；

為獲得吡格列酮最終摻合物：

變化1：將交聯聚維酮及硬脂基富馬酸鈉預摻和並過篩並連續與經過篩吡格列酮顆粒組合以實施最終摻和；或

變化2：將纖維素(微晶纖維素；例如，其剩餘部分)、交聯聚維酮及硬脂基富馬酸鈉預摻和並過篩並連續與經過篩吡格列酮顆粒組合以實施最終摻和；或

變化3：將纖維素(微晶纖維素；例如，其剩餘部分)、交聯聚維酮及硬脂基富馬酸鈉與經過篩及視情況經摻和吡格列酮顆粒組合以實施摻和步驟。連續過篩摻合物並進行最終摻和。

分別使用適宜篩網及適當自由降落摻和器實施所有過篩及預摻和/最終摻和過程步驟；

視情況，一部分微晶纖維素(例如，其總量之30%至40%，例如約34%)可存於吡格列酮顆粒中且其剩餘部分(例如其總量之60%至70%，例如約66%)可存於最終摻合物之粒外部分中。粒內微晶纖維素與粒外微晶纖維素之比率可為約1:4至約1:1、較佳約1:3至約1:1、更佳約1:2.5至約

1.15、甚至更佳約3:7至約4:6、最佳約1:2。

c)利拉利汀/吡格列酮雙層錠劑片芯(步驟7):

使用標準雙層旋轉壓錠機將吡格列酮最終摻合物及利拉利汀最終摻合物壓製成雙層錠劑片芯。

d)膜塗佈懸浮液(步驟8):

將羥丙甲纖維素(HPMC)、滑石粉、丙二醇、二氧化鈦、氧化鐵黃及/或氧化鐵紅(端視劑量濃度)分散於純水中以獲得水性膜塗佈懸浮液，或另一選擇為使用具有相同定性及定量組成之市售預混合物(例如Opadry<sup>®</sup>)替代單一膜成份。端視劑量濃度，將黃色Opadry<sup>®</sup>、橙色Opadry<sup>®</sup>或粉色Opadry<sup>®</sup>分散於純水中以獲得水性膜塗佈懸浮液。

e)利拉利汀/吡格列酮包膜錠劑(步驟9):

在滾筒塗佈機中用膜塗佈懸浮液塗佈利拉利汀/吡格列酮雙層錠劑片芯以產生利拉利汀/吡格列酮包膜錠劑。較佳地，使用穿孔滾筒塗佈機。

1.11 在含有吡格列酮之部分或層中具有粒外賦形劑之調配物變化形式

定性及定量組成：

劑量濃度 吡格列酮	15 mg		30 mg		45 mg	
	[mg/包膜錠劑]	(%)	[mg/包膜錠劑]	(%)	[mg/包膜錠劑]	(%)
鹽酸吡格列酮	16.5300	18.3667	33.0600	18.3667	49.5900	18.3667
甘露醇	50.0700	55.6333	100.1400	55.6333	150.2100	55.6333
微晶纖維素	6.0000	6.6667	12.0000	6.6667	18.0000	6.6667
共聚維酮	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
顆粒小計	<b>74.4000</b>	<b>82.6667</b>	<b>148.8000</b>	<b>82.6667</b>	<b>223.2000</b>	<b>82.6667</b>
微晶纖維素	12.0000	13.3333	24.0000	13.3333	36.0000	13.3333
交聯聚維酮	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
硬脂基富馬酸鈉	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
吡格列酮部分總量	<b>90.0000</b>	<b>100.0000</b>	<b>180.0000</b>	<b>100.0000</b>	<b>270.0000</b>	<b>100.0000</b>

將共聚維酮溶解於純水中以產生製粒液體。經由適宜篩網過篩鹽酸吡格列酮、甘露醇及一部分微晶纖維素並在適宜混合器(例如，高剪切混合器)中摻和以產生預混合物。將預混合物用製粒液體潤濕並隨後製粒(例如，使用適宜高剪切混合機)。視情況經由適宜篩篩分濕顆粒。隨後，在流化床乾燥器中乾燥濕顆粒並經由適宜篩網連續過篩；隨後，可在適當自由降落摻和器中摻和經過篩顆粒。

向經過篩及視情況經摻和顆粒中粒外添加微晶纖維素之剩餘部分、交聯聚維酮及硬脂基富馬酸鈉以實施摻和步驟。連續過篩摻合物並在適宜摻和器中進行最終摻和以產生最終摻合物。

2. BI 1356+吡格列酮HCl FDC雙層錠劑之組成(變化為使用預糊化澱粉作為第二稀釋劑)

材料	mg/劑量單位 5/15 mg	mg/劑量單位 5/30 mg	mg/劑量單位 5/45 mg
吡格列酮HCl	16.53	33.06	49.59
甘露醇	109.47	101.94	152.91
預糊化澱粉	45.00	36.00	54.00
共聚維酮	3.60	3.60	5.40
交聯聚維酮	1.80	1.80	2.70
硬脂基富馬酸鈉	3.60	3.60	5.40
<b>總吡格列酮層</b>	<b>180.00</b>	<b>180.00</b>	<b>270.00</b>
利拉利汀	5.00	5.00	5.00
甘露醇	130.90	130.90	130.90
預糊化澱粉	18.00	18.00	18.00
玉米澱粉	18.00	18.00	18.00
共聚維酮	5.40	5.40	5.40
硬脂酸鎂	2.70	2.70	2.70
<b>總利拉利汀層</b>	<b>180.00</b>	<b>180.00</b>	<b>180.00</b>
<b>總錠劑片芯</b>	<b>360.00</b>	<b>360.00</b>	<b>450.00</b>
羥丙基甲基纖維素	5.00	5.00	6.00
丙二醇	0.50	0.50	0.60
二氧化鈦	2.40	2.10	2.52
滑石粉	2.00	2.00	2.40
氧化鐵黃	0.10	0.375	0.24
氧氧化鐵紅	-	0.025	0.24
純水			
<b>總塗層</b>	<b>10.000</b>	<b>10.000</b>	<b>12.000</b>
<b>總膜錠劑</b>	<b>370.0</b>	<b>370.0</b>	<b>462.0</b>

此組合物係藉由與本文所述相似或類似之方法製得，變



化為用微晶纖維素作為第二稀釋劑。

### 3. 針對最佳化之潤滑劑選擇：

作為潤滑劑，硬脂基富馬酸鈉優於硬脂酸鎂，例如，由於其並不顯示硬脂酸鎂發現的關於過度摻和及/或活性成份(API)之溶解降低之一些缺點。相反，硬脂基富馬酸鈉顯示在吡格列酮顆粒及潤滑劑之篩分步驟及較長摻和時間之情況下，吡格列酮之溶解速率有所增大。

舉例而言，在使用硬脂酸鎂之情況下(與使用硬脂基富馬酸鈉相比)，發現在pH 2下利用50 UpM 5分鐘後吡格列酮最高25%的較少溶解，10分鐘後吡格列酮19%的較少溶解，15分鐘時吡格列酮15%的較少溶解及/或在45分鐘時吡格列酮之溶解100%不可接受。

溶解介質：pH 2.0： 0.01 M HCl/0.3 M KCl；攪拌槳，900 mL, 50 rpm, 37.0°C。

對於另一實例而言，在硬脂基富馬酸鈉自佔吡格列酮層之2重量%減少至(例如)1重量%之情況下，發現在pH 2及50 Upm下在活體外吡格列酮之溶解減少10%至20%(及更多)。硬脂基富馬酸鈉之量較佳佔吡格列酮層之 $\geq 1$ 重量%，例如吡格列酮層之1重量%至3重量%或1重量%至2重量%、更佳 $\geq 1.2$ 重量%，例如1.2重量%至2重量%、最佳約2重量%。

### 4. 鑒於穩定性結果之雙層錠劑及單層錠劑的比較：

## a) 單層錠劑之組成：

材料：	mg/劑量單位
利拉利汀	5
吡格列酮HCl，未經研磨	49.59
微細甘露醇	40
甘露醇M 200	165.96
交聯聚維酮	5.4
硬脂酸鎂	4.05

## b) 雙層錠劑之組成：

材料層1：	mg/劑量單位
吡格列酮HCl	49.59
微細甘露醇	22.7
甘露醇M 200	188.26
交聯聚維酮	5.4
硬脂酸鎂	4.05

材料層2：	mg/劑量單位
利拉利汀	5
微細甘露醇	62.95
預糊化澱粉	9
未乾燥玉米澱粉	9
共聚維酮	2.7
硬脂酸鎂	1.35

穩定性結果(40°C，75% rh，開口，4至6週後)：

形式 a) 單層錠劑(包膜，5/45 mg)：

- 4週後降解：利拉利汀約11%，吡格列酮<0.2%

形式 b) 雙層錠劑(包膜，5/45 mg，具有吡格列酮之輓壓層)：

- 6週後降解：利拉利汀<0.2%，吡格列酮<0.2%

5. 實例 1c(5/45 mg 包膜錠劑)之穩定性/分析結果：

分析結果：在開始時利拉利汀 102.1%，吡格列酮 99.2%

溶解結果(在 15 min 時 Q，pH 2.0)：利拉利汀 102%，吡格列酮 95%

吡格列酮溶解特性：

10 min：92%，15 min：95%，30 min：97%，45 min：97%

利拉利汀溶解特性：

10 min：100%，15 min：102%，30 min：103%，45 min：103%

穩定性結果(40°C，75% rh，開口，4週後)：

-降解：利拉利汀約 0.1%，吡格列酮 <0.1%，

-分析：利拉利汀 101.2%，吡格列酮 99.5%

穩定性結果(40°C，75% rh，開口，9週後)：

-降解：利拉利汀約 0.4%，吡格列酮 <0.1%，

-分析：利拉利汀 99.5%，吡格列酮 99.0%

# 發明專利說明書

(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：100115645

※ 申請日：100.5.4

※IPC 分類：~~A61K, A61P~~

C07D 417/10 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 473/04 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

二、中文發明摘要：

本發明係關於包含 DPP-4 抑制劑藥物與吡格列酮 (pioglitazone) 之固定劑量組合的醫藥組合物、其製備方法及其治療某些疾病之用途。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising fixed dose combinations of a DPP-4 inhibitor drug and pioglitazone, processes for the preparation thereof, and their use to treat certain diseases.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含  
第一部分、組合物或層，其包含吡格列酮(pioglitazone)，具體而言鹽酸吡格列酮、及一或多種賦形劑，及  
第二部分、組合物或層，其包含利拉利汀(linagliptin)及一或多種賦形劑。
2. 如請求項1之組合物，其中該第一部分、組合物或層包含鹽酸吡格列酮、第一稀釋劑甘露醇、第二稀釋劑微晶纖維素、黏合劑共聚維酮、崩解劑交聯聚維酮、及潤滑劑硬脂基富馬酸鈉。
3. 如請求項1或2之組合物，其中該第二部分、組合物或層包含利拉利汀、該第一稀釋劑甘露醇、第二稀釋劑預糊化澱粉、該黏合劑共聚維酮、崩解劑玉米澱粉、及潤滑劑硬脂酸鎂。
4. 如請求項1或2之組合物，其呈固體口服劑型，例如呈膠囊、錠劑或包膜錠劑形式。
5. 如請求項1或2之組合物，其呈雙層錠劑形式。
6. 如請求項5之組合物，其係包膜雙層錠劑。
7. 如請求項6之組合物，其中該膜塗層包含羥丙基甲基纖維素(HPMC)、聚丙二醇、滑石粉、二氧化鈦及氧化鐵。
8. 如請求項1或2之組合物，其中吡格列酮係以15 mg、30 mg或45 mg之量存在。
9. 如請求項1或2之組合物，其中利拉利汀係以5 mg之量存

在。

10. 如請求項1或2之組合物，其中利拉利汀係以2.5 mg之量存在。
11. 如請求項1或2之組合物，其中該第一部分、組合物或層包含  
粒內部分，其含有鹽酸吡格列酮、該第一稀釋劑甘露醇、部分量之該第二稀釋劑微晶纖維素、及該黏合劑共聚維酮；及  
粒外部分，其含有該崩解劑交聯聚維酮、該潤滑劑硬脂基富馬酸鈉及剩餘部分量之該第二稀釋劑微晶纖維素。
12. 如請求項11之組合物，其中該粒內部分中所含有之該微晶纖維素的量佔該第一部分、組合物或層中所包含之微晶纖維素總量的10%至80%、更佳20%至50%、最佳30%至40%。
13. 如請求項11之組合物，其中該粒外部分中所含有之該微晶纖維素的量佔該第一部分、組合物或層中所包含之微晶纖維素總量的20%至90%、更佳50%至80%、最佳60%至70%。
14. 如請求項11之組合物，其中微晶纖維素總量之30%至40%係存在於粒內，且其中該微晶纖維素總量之60%至70%係存在於粒外。
15. 如請求項11之組合物，其中粒內微晶纖維素與粒外微晶纖維素之比率係約1:2。
16. 如請求項1或2之組合物，其用於治療2型糖尿病或肥胖

症。

17. 如請求項1或2之組合物，其用於治療2型糖尿病之方法中，該方法包含每日向患者經口投與該組合物一次或兩次。
18. 一種製備如請求項1至15中任一項之醫藥組合物的第一部分、組合物或層之方法，該方法包含
  - a. 將黏合劑溶解於溶劑中以產生製粒液體，
  - b. 摻和吡格列酮HCl、第一稀釋劑及一部分第二稀釋劑，以產生預混合物，
  - c. 用該製粒液體潤濕該預混合物並對其進行製粒，
  - d. 視情況濕篩分、乾燥及乾篩分所獲得之含有吡格列酮的顆粒，
  - e. 組合該含有吡格列酮之顆粒與潤滑劑、崩解劑、及剩餘部分之該第二稀釋劑進行最終摻和。
19. 一種製備如請求項1至15中任一項之醫藥組合物的第二部分、組合物或層之方法，該方法包含
  - a. 將黏合劑溶解於溶劑中，以產生製粒液體，
  - b. 摻和利拉利汀、第一稀釋劑、第二稀釋劑、及崩解劑，以產生預混合物，
  - c. 用該製粒液體潤濕該預混合物並對其進行製粒，
  - d. 視情況濕篩分、乾燥及乾篩分所獲得之含有利拉利汀的顆粒，
  - e. 向該含有利拉利汀之顆粒中添加潤滑劑，進行最終摻和。

20. 一種製備如請求項1至15中任一項之醫藥組合物的方法，該方法包含如請求項18之方法及/或如請求項19之方法，且進一步包含
- 混合該等最終摻合物並壓製成雙層錠劑片芯，
- 製備塗佈懸浮液，及
- 用該塗佈懸浮液塗佈該等錠劑片芯，以產生包膜雙層錠劑。
21. 一種如請求項1至15中任一項之組合物的用途，其用於製造用於治療2型糖尿病或肥胖症之藥劑。



四、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：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)