

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，※)

※ 申請案號：97136690

※ 申請日期：97.9.24

※IPC 分類

A61K	31/164	2006.01
A61K	31/165	2006.01
A61K	31/41	2006.01
A61K	9/20.	2006.01
A61K	9/24.	2006.01
A61P	9/00	2006.01
A61P	9/12.	2006.01
A61P	13/12.	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

有機化合物之蓋崙(GALENICAL)調配物

GALENICAL FORMULATIONS OF ORGANIC COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 美樂蒂 K 戴斯

DICE, MELODI K.

2. 艾莉莎 A 哈賓

HARBIN, ALISA A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 21 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 拉夫 艾坦柏格
ALTENBURGER, RALF
2. 瑪姬 巴畢歐 史奧尼爾
BABIOLE SAUNIER, MAGGY
3. 尼可 巴根達
BARGENDA, NICOLE
4. 蜜雪拉 安娜 瑪利亞 包克
BOCK, MICHAELA ANNA MARIA
5. 沙賓 亞德勒
ADLER, SABINE
6. 布魯諾 巴斯
BUSS, BRUNO
7. 凱瑟琳 柯迪
CURDY, CATHERINE
8. 印拉傑特 高希
GHOSH, INDRAJIT
9. 史帝芬 荷斯奇
HIRSCH, STEFAN
10. 派翠斯 法蘭柯斯 凱勒
KELLER, PATRICE FRANCOIS
11. 查魯 柯奇哈爾
KOCHHAR, CHARU
12. 李守峰
LI, SHOUFENG
13. 尼哥萊塔 洛吉亞
LOGGIA, NICOLETTA

14. 艾莫爾 辛 馬瑟路
MATHARU, AMOL SINGH
15. 茱莉安 泰爾米特
TAILLEMITE, JULIEN
16. 唐威金
TONG, WEI-QIN
17. 蘇哈 威帕古塔
VIPPAGUNTA, SUDHA
18. 溫弘
WEN, HONG
19. 瑪里-克里斯汀 沃夫
WOLF, MARIE-CHRISTINE
20. 傑 帕西班 萊克許曼
LAKSHMAN, JAY PARTHIBAN
21. 詹姆士 科華斯奇
KOWALSKI, JAMES

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|-------------|-------------|
| 1. 德國 | GERMANY |
| 2. 法國 | FRANCE |
| 3. 德國 | GERMANY |
| 4. 德國 | GERMANY |
| 5. 德國 | GERMANY |
| 6. 德國 | GERMANY |
| 7. 法國 | FRANCE |
| 8. 印度 | INDIA |
| 9. 德國 | GERMANY |
| 10. 法國 | FRANCE |
| 11. 瑞士 | SWITZERLAND |
| 12. 中華人民共和國 | P.R.C. |

- | | |
|-------------|--------|
| 13. 義大利 | ITALY |
| 14. 美國 | U.S.A. |
| 15. 法國 | FRANCE |
| 16. 美國 | U.S.A. |
| 17. 印度 | INDIA |
| 18. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 19. 法國 | FRANCE |
| 20. 美國 | U.S.A. |
| 21. 美國 | U.S.A. |

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年09月28日；60/975,919
2. 美國；2007年09月28日；60/975,909
3. 美國；2007年09月28日；60/975,901
4. 美國；2007年09月28日；60/975,925

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

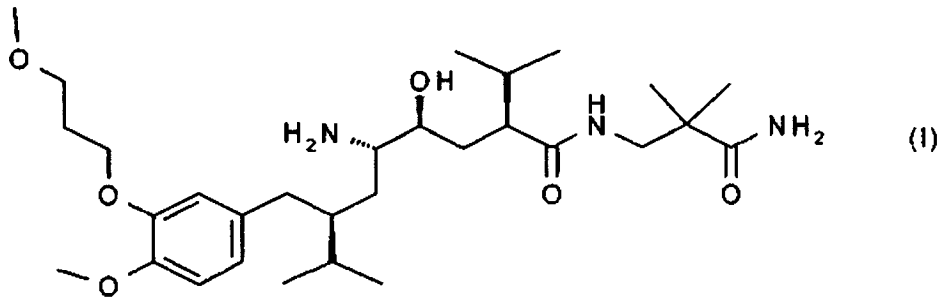
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於口服固定劑量之醫藥組合，其包含口服活性腎素抑制劑阿利吉侖或其醫藥上可接受之鹽及血管緊張素II拮抗劑巹沙坦或其醫藥上可接受之鹽，該二者作為活性成份存於適宜載劑中。具體而言，本發明提供包含與巹沙坦組合之阿利吉侖半富馬酸鹽的蓋侖調配物。本發明亦係關於其製備方法及其作為藥物之用途。

【先前技術】

由腎臟釋出之腎素可在循環中解離血管緊張素原而形成十肽血管緊張素I。此物質依序在肺、腎及其他器官中藉由血管緊張素轉化酶解離而形成八肽血管緊張素II。該八肽既可藉由動脈血管收縮直接地又可藉由自腎上腺釋放鈉離子保留激素醛甾酮(伴隨有細胞外液體積之增加)間接地增高血壓。腎素酶活性之抑制劑可導致血管緊張素I之形成減少。因此產生較少量之血管緊張素II。該活性肽激素之濃度減小係(例如)腎素抑制劑之抗高血壓作用的直接原因。因此，舉例而言，可將腎素抑制劑或其鹽用作抗高血壓藥或用於治療充血性心力衰竭。

已知腎素抑制劑阿利吉侖(尤其是其半富馬酸鹽)可有效地用於降低血壓之治療中(無論年齡、性別或種族)且亦受到良好耐受。呈游離鹼形式之阿利吉侖可藉由下式表示



且在化學上定義為 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)-2,7-二(1-甲基乙基)-4-羥基-5-氨基-8-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)苯基]-辛醯胺。如上所述，最佳者是其半富馬酸鹽，其明確地作為實例 83 揭示於歐洲專利第 678503 A 號中。

缬沙坦係一種已知血管緊張素受體阻斷劑 (ARB，血管緊張素 II 拮抗劑) 且其與阿利吉侖之組合闡述於 (例如) WO 02/40007 中。

血管緊張素 II 係一種可造成血管收縮之激素。而此血管收縮又可導致高血壓及心臟疲勞。已知血管緊張素 II 可與靶細胞表面上之特異性受體相互作用。至今，已經識別出血管緊張素 II 之兩種受體亞型，即，AT1 及 AT2。最近，人們致力於識別可結合 AT1 受體之物質。現在已知血管緊張素受體阻斷劑 (ARB，血管緊張素 II 拮抗劑) 可阻止血管緊張素 II 與其受體在血管壁中結合，藉此降低血壓。因此，為了抑制 AT1 受體，可使用此等拮抗劑作為抗高血壓藥或治療充血性心力衰竭以及其他適應症。

經由口服途徑投與此等醫藥劑較非經腸投藥為佳，此乃因口服可由患者自己投藥而非經腸調配物在大部分情況下

必須由醫師或輔助醫務人員投藥。

然而，阿利吉侖係一種難以調配之藥物，此歸因於其物理化學性質且以安全且穩定的方式製造呈錠劑形式之口服調配物極為繁瑣。舉例而言，阿利吉侖具有針型結晶慣態，其對於藥物之堆積性質(例如，流動性及堆積密度)具有負面影響。該藥物之壓縮性能較差，導致在受壓下之多形變化及弱顆粒間結合。阿利吉侖具有亦可導致弱顆粒間結合之強彈性組份。該藥物品質對錠劑之可加工性能(例如，粒度分佈、堆積密度、流動性、潤濕性能、表面面積及黏附傾向性)的影響極具可變性。此外，阿利吉侖具強吸濕性。在與水接觸並去除水後，該藥物之多形態現象變為無定形狀態，此顯示與結晶狀態相比之較差穩定性。另外，在高劑量之阿利吉侖或其醫藥上可接受之鹽(高達300 mg游離鹼每個錠劑)的特定情況下，必需高藥物載量以獲得適當的錠劑尺寸。

該等困難之組合致使標準錠劑製造過程極為困難。阿利吉侖固體口服劑型闡述於WO 2005/089729中。

另一方面，缬沙坦具有pH依賴性溶解性，因此，其在胃腸道中之溶解性在極微溶(在酸性環境中)至溶解(在中性環境中)之間變化。而且，鑒於其低堆積密度，研發方便患者使用之缬沙坦口服劑型具有挑戰性。

而且，一般而言，使用某些活性組份研發口服固定劑量組合調配物具有挑戰性。如本文所用"固定劑量組合"係指存於單一劑量單元(例如，錠劑或膠囊)並以此劑量單元投

與之指定劑量的兩種藥物或活性成份之組合；此外如本文所用"游離劑量組合"係指同時投與但作為兩個獨立劑量單元之兩種藥品或活性成份之組合。當調配口服固定劑量組合時，較佳提供與相同活性成份之對應游離劑量組合生物等效之方便患者使用的劑型以節省時間及形成該固定劑量組合之成本。研發與游離劑量組合生物等效之固定劑量組合具有挑戰性，此歸因於由所尋求擬組合之藥物之藥物動力學及醫藥性質產生的多重困難。

據信，在出於上述原因阿利吉侖與其他治療劑(尤其是纈沙坦)組合使用時，以安全且穩定的方式製備呈錠劑形式之阿利吉侖口服調配物所遇到的困難可受到強化。

在纈沙坦及阿利吉侖之治療劑量均較高之情況下，在該兩種藥品組合時，高度期望賦形劑之量應保持在最小以避免出現過大的調配物。儘管有上述原因，但該調配物仍應滿足所有上述要求。

因此，當前需要研發一種尤其在與纈沙坦一起調配時能克服上述與阿利吉侖之性質有關之問題的適宜且穩定的蓋侖調配物。

令人感到驚奇地是，人們已發現：可要求兩種活性成份具有某種溶解特性以獲得該組合之穩定的蓋侖調配物，該組合與相應的游離劑量組合在曲線下面積(AUC)以及(較佳)最大血漿濃度(C_{max})方面應盡可能相似以便與該兩種活性成份之游離組合達成最佳生物等效性。根據個別活性成份之溶解性及吸收性，人們並不定期望溶解特性在接

近或達成生物等效性中起關鍵作用。

【發明內容】

在一個實施例中，本發明係關於一種口服固定劑量之醫藥組合，其包含：

- a) 治療有效量之阿利吉侖或其醫藥上可接受之鹽，
- b) 治療有效量之巔沙坦或其醫藥上可接受之鹽，

其中該口服固定劑量之醫藥組合在pH 4.5下顯示如下活體外溶解特性：組份a)在10分鐘後溶解80%或更少，較佳溶解60%或更少，更佳溶解60%至15%且在20分鐘後溶解98%或更少，較佳溶解95%或更少，更佳溶解95%至40%；及組份b)在30分鐘後溶解25%或更多，較佳溶解30%或更多且在60分鐘後溶解40%或更多，較佳溶解45%或更多。

在較佳實施例中，本發明係關於一種口服固定劑量之醫藥組合，其包含：

- a) 治療有效量之阿利吉侖或其醫藥上可接受之鹽，
- b) 治療有效量之巔沙坦或其醫藥上可接受之鹽，

其中該口服固定劑量之醫藥組合在pH 4.5下顯示如下活體外溶解特性：組份a)在10分鐘後溶解80%或更少且在20分鐘後溶解98%或更少；及組份b)在30分鐘後溶解25%或更多且在60分鐘後溶解40%或更多；較佳在pH 4.5下顯示如下活體外溶解特性：組份a)在10分鐘後溶解60%或更少且在20分鐘後溶解95%或更少；及組份b)在30分鐘後溶解25%或更多且在60分鐘後溶解45%或更多；更佳在pH 4.5下顯示如下活體外溶解特性：組份a)在10分鐘後溶解60%

至15%且在20分鐘後溶解95%至40%；及組份b)在30分鐘後溶解30%或更多且在60分鐘後溶解40%或更多。

在另一實施例中，本發明係關於一種口服固定劑量之醫藥組合，其包含：

- a) 治療有效量之阿利吉侖或其醫藥上可接受之鹽，
- b) 治療有效量之巹沙坦或其醫藥上可接受之鹽，

其中該口服固定劑量之醫藥組合在pH 4.5下顯示如下活體外溶解特性：組份a)在10分鐘後溶解60%或更少且在20分鐘後溶解95%或更少；及組份b)在30分鐘後溶解25%或更多且在60分鐘後溶解45%或更多。

在再一實施例中，本發明係關於一種口服固定劑量之醫藥組合，其包含：

- a) 治療有效量之阿利吉侖或其醫藥上可接受之鹽，
- b) 治療有效量之巹沙坦或其醫藥上可接受之鹽，

其中該口服固定劑量之醫藥組合在pH 4.5下顯示如下活體外溶解特性：組份a)在10分鐘後溶解60%至15%且在20分鐘後溶解95%至40%；及組份b)在30分鐘後溶解30%或更多且在60分鐘後溶解40%或更多。

在另一實施例中，本發明係關於一種口服固定劑量之醫藥組合，其包含：

- a) 治療有效量之阿利吉侖或其醫藥上可接受之鹽，
- b) 治療有效量之巹沙坦或其醫藥上可接受之鹽，

其中該口服固定劑量之醫藥組合在pH 1下顯示如下活體外溶解特性：組份a)在10分鐘後溶解60%或更少且在20分鐘

後溶解95%或更少，較佳溶解95%至40%；及組份b)在30分鐘後溶解40%或更少且在60分鐘後溶解50%或更少。

在又一實施例中，本發明係關於一種口服固定劑量之醫藥組合，其包含：

a) 治療有效量之阿利吉侖或其醫藥上可接受之鹽，

b) 治療有效量之巔沙坦或其醫藥上可接受之鹽，

其中該口服固定劑量之醫藥組合在pH 6.8下顯示如下活體外溶解特性：組份a)在10分鐘後溶解50%或更少且在20分鐘後溶解95%或更少，較佳溶解95%至30%；及組份b)在30分鐘後溶解75%或更多且在60分鐘後溶解85%或更多。

此口服固定劑量之醫藥組合具有與阿利吉侖與巔沙坦之游離劑量組合盡可能相似的AUC以及(較佳)各活性成份之Cmax且此口服固定劑量之醫藥組合最佳與此游離組合生物等效。令人感到驚奇的是，上述溶解數據極其重要，此乃因對於阿利吉侖及巔沙坦而言，活性成份分別在前20 min及60 min期間之釋放速率並不重要。作為BCS (生物藥劑分類系統)第3類化合物(高溶解性，低浸透性)，該固定劑量組合之阿利吉侖之釋放速率及後續溶解速率並非十分關鍵，只要該溶解速率與現存阿利吉侖膜衣錠劑之溶解速率相似或較之更迅速。實際上，一個藥物動力學參數，曲線下面積(AUC)涵蓋24 h時間以使在前1 h或更短時間內之釋放速率及後續溶解速率不再如此重要。然而，人們已發現：倘若至少一種組份(即，阿利吉侖或巔沙坦)之溶解特性(通常為阿利吉侖之溶解特性)係在上述範圍之外，則在

AUC及/或Cmax方面沒有相似性且因此未發現固定劑量組合之生物等效性。舉例而言，在阿利吉侖情形中，與游離組合之暴露相比，較如上文所述更迅速的溶解可實質降低固定組合之暴露。人們驚奇地發現：阿利吉侖在溶解與吸收之間存在反比關係，因此具有較為迅速阿利吉侖溶解速率之劑型具有較低生物利用度。

【實施方式】

在本申請案通篇中，各術語係如下文所定義：

釋放特性：

如本文所用術語"釋放"係指一個使口服固定劑量之醫藥組合與流體接觸且該流體將劑型外藥品轉運至包圍該劑型之流體中的過程。給定劑型所呈現出的遞送速率及遞送時程之組合可闡述為其活體內釋放特性。若干劑型之釋放特性可呈現不同的釋放速率及時程且可為連續的。連續的釋放特性包括其中一種或多種活性成份連續地釋放(以恆定速率或可變速率)之釋放特性。

當兩種或更多種具有不同釋放特性之組份組合成一種劑型時，該兩種組份之最終個別釋放特性與僅具有一種組份之劑型相比可為相同或不同的。因此，該兩種組份可影響彼此之釋放特性，導致每一個別組份具有不同的釋放特性。

雙組份劑型可呈現彼此等同或不同的兩種組份釋放特性。其中每一組份具有不同釋放特性之雙組份劑型的釋放特性可闡述為"非同步釋放"。此釋放特性涵蓋：(1)不同的

連續釋放，其中較佳地組份 b) 以較組份 a) 為低之速率釋放；及 (2) 如下特性：其中組份 a) 及 b) 中之一種 (較佳為組份 b)) 連續釋放且組份 a) 及 b) 之另一種 (較佳為組份 a)) 經改良以便延時連續釋放。一種藥品之兩種釋放特性的組合亦為可能，例如，50% 藥品連續釋放且該藥品之另 50% 延時連續釋放。

即時釋放：

出於本申請案之目的，即時釋放調配物係一種顯示活性物質釋放並未藉由特定調配物設計或製造方法有意改良之調配物。

改良釋放：

出於本申請案之目的，改良釋放調配物係一種顯示活性物質之釋放藉由特定調配物設計或製造方法有意加以改良之調配物。此改良釋放通常可藉由延遲該等組份之一種或兩種 (較佳為組份 a)) 之釋放時間來獲得。通常，出於本發明之目的，改良釋放係指釋放 5 h 以上，例如，釋放 3 h 以上或甚至更短的時間。本文所用改良釋故意欲涵蓋兩種組份隨時間之不同連續釋放或其中一種組份 (較佳為組份 a)) 僅在一定滯後時間後釋放之延遲釋放。此改良釋放劑型可藉由對該 (等) 藥物或含有該 (等) 藥物之核應用改良釋放包膜 (例如，擴散包膜) 或者藉由形成包埋該 (等) 藥物之改良釋放基質來產生。

本文所用術語 "延時" 係指在投與包含本發明組合物之劑型至活性成份自其特定組份釋放之間的時間段。

本文所用術語"滯後時間"係指活性成份自該劑型之一種組份釋放至該活性成份自該劑型之另一組份釋放之間的時間。

崩解：

本文所用術語"崩解"係指一個其中該口服固定劑量之醫藥組合通常藉助流體散開形成獨立的粒子並分散的過程。按照USP<701>，當固體口服劑型係處於其中該固體口服劑型之任一殘留物(保留在試驗設備屏幕上之不溶性包膜或膠囊殼之碎片(倘若存在)除外)為不具有明顯堅實核之軟物質的狀態中時，實現崩解。用於測定崩解性質之流體係水，例如，自來水或去離子水。藉由熟習此項技術之人員已知的標準方法量測崩解時間，參見在藥典USP<701>及EP 2.9.1及JP中所述經協調程序。

消蝕：

本文所用術語"消蝕"係指一個可使該口服固定劑量之醫藥組合在置於外部環境(例如，溶解介質、體液等)中時衰減、消失或溶解的過程。與崩解相反，該口服固定劑量之醫藥組合並未藉由散開而分散，而是其會在消蝕過程前進時隨時間逐漸變小。

溶解速率：

本文所用術語"溶解"係指一個可使固體物質(在此為活性成份)以分子形式分散於介質中之過程。本發明口服固定劑量醫藥組合之活性成份的溶解速率可藉由藥物在液體/固體介面、溫度及溶劑組成之標準條件下於每單位時間內

進入溶液中之量來定義。藉由熟習此項技術之人員已知的標準方法量測溶解速率，參見藥典USP<711>及EP 2.9.3及JP中所述經協調程序。出於本發明之目的，該試驗係用於量測個別活性成份之溶解且按照藥典USP<711>在本文所述pH下對不同實施例實施。特定言之，在pH 4.5及1下，該試驗使用槳攪拌元件在75 rpm (轉每分鐘)下實施，而在pH 6.8下，該試驗使用軸桿攪拌元件在100 rpm下實施。在pH 4.5或pH 6.8下，該溶解介質較佳為緩衝液，通常為磷酸鹽緩衝液，具體而言，如在實例"溶解試驗"中所述。該緩衝液之體積莫耳濃度較佳為0.1 M。在pH 6.8下，該緩衝液之體積莫耳濃度較佳為0.05 M。

物理分離：

如本文所定義術語"物理分離"係指含有兩種組份a)及b)之口服固定劑量之醫藥組合，該兩種組份以最小化物理接觸之方式進行調配以便與a)及b)之游離劑量組合在曲線下面積(AUC)以及(較佳)最大血漿濃度(Cmax)方面具有盡可能相似的溶解特性，從而接近或達成生物等效。在一個實施例中，"物理分離"係指含有兩種組份a)及b)之口服固定劑量之醫藥組合，該兩種組份以使其不在相同載劑中彼此混合而是分開之方式加以調配。此分開有助於最小化該兩種組份間之相互作用，尤其是在該等組份釋放時。通常，物理分離意指該兩種組份a)及b)存於不同的室(例如，層)中或作為該調配物之不同實體(例如，顆粒或粒狀體)存在。沒有必要藉由額外層或包膜來進一步分離該兩種組份

a)及b)，但此可視具體情況而定。可藉由各種相關技藝已知的手段來實現該兩種組份a)及b)在一種劑型中之此物理分離。

在一個實施例中，此可藉由將各組份a)及b)調配成獨立的層、包膜或殼(較佳為層或殼)以獲得(例如)多層或雙層調配物、乾燥包膜(核在殼中)錠劑、模製遞送系統或噴霧包膜錠劑(較佳獲得雙層調配物或乾燥包膜調配物)來實現。此等調配技術之具體實例闡述於下文中。

在另一實施例中，此可藉由使用顆粒系統(多顆粒)來實現，該等顆粒系統分別包含組份a)及組份b)之不同群體的粒子以獲得(例如)填充有多顆粒、自壓縮多顆粒所獲得錠劑及自壓縮多顆粒(例如，細粒或珠粒)所獲得小錠劑(其可隨後填充至膠囊中)之膠囊、藥囊、條形包裝。物理分離之另一形式係填充有下列之膠囊：1)一種組份之多顆粒及2)自壓縮另一組份之多顆粒(例如，細粒或珠粒)獲得的一個錠劑、若干錠劑或小錠劑。

人們亦可考慮上述兩種方法之任一組合，例如，多顆粒(例如，丸粒)或小錠劑與層、包膜或殼一起提供，其中該層、包膜或殼含有組份a)及b)中之一種且該等多顆粒或小錠劑含有組份a)及b)中之另一種。

如本文所用術語"顆粒"係指特徵為存在獨立的粒子、丸粒、珠粒或細粒之物質狀態，與其尺寸、形狀或形態無關。當存在複數個顆粒時，此等稱作多顆粒。通常，該等顆粒具有小於3 mm(較佳自1 μ m至3 mm)之平均尺寸。"平

均粒徑"意指該等顆粒之至少50重量%具有小於約給定數值之粒徑。可根據如藉由彼等熟習此項技術者熟知的習用粒徑量測技術所量測的重量平均粒徑來測定該粒徑。此等技術包括(例如)沈澱場流分級法、光子相關光譜學、光散射及圓盤離心。倘若使用組份a)及組份b)之多顆粒的混合物,則組份a)及b)之多顆粒可具有相同的形式(例如,細粒)及/或尺寸或者一種組份之多顆粒系統可具有一種形式(例如,粒子)及尺寸且另一組份之多顆粒系統可具有不同的形式(例如,細粒)及/或尺寸。

在本申請案範圍內之術語"小錠劑"指示具有3-5 mm之外形尺寸的錠劑。

在本申請案範圍內之術語"小錠劑"指示具有2-30 mg(例如,4-9 mg,例如,7 mg)之總重量的呈無包膜形式之小錠劑。小錠劑係如本文所定義多顆粒之特定形式。其可按照本文所述來製備,包括自其他較小多顆粒(例如,細粒或珠粒)來製備。該等小錠劑可具有為相關技藝人員熟知的任一錠劑形式,例如,圓形,例如,具有1.25-3 mm之直徑的圓錠劑;圓柱形,例如,具有凸上表面及凸下表面之圓柱形及例如,圓柱直徑及高度彼此獨立地為1-3 mm之圓柱形;或雙凸面小錠劑,例如,高度及直徑大致相等且為1.25-3 mm之雙凸面小錠劑。

較佳地,多顆粒具有改良釋放包膜。具體而言,倘若使用多顆粒組份a)及組份b)之混合物,則各多顆粒包含不同的改良釋放包膜以獲得不同的改良釋放特性。

如本文所用術語"製粒賦形劑"係指可與如下文進一步所述治療化合物一起熔融擠出或熔融製粒之任一醫藥上可接受之材料或物質。舉例而言，該製粒賦形劑可為如下文進一步所述聚合物或非聚合材料。

如本文所用術語"聚合物"係指自身或組合具有高於或低於治療化合物之熔點(或熔化範圍)之玻璃化轉變溫度、軟化溫度或熔化溫度的聚合物混合物或聚合物。玻璃化轉變溫度("Tg")係此等聚合物之特徵自高黏性物質特徵轉變成相對低黏性物質特徵的溫度。

生物等效性：

本文所用術語"生物等效性"(bioequivalence)係與如下生物利用度有關。本文所用術語"生物利用度"(bioavailability)定義為在投與劑型後到達體循環之活性成份之速率及數量不再改變的量度。比較本發明之口服固定劑量醫藥組合之生物利用度與相應的游離劑量組合之生物利用度。該等測試(固定劑量組合)及參考(游離劑量組合)調配物可經口投與個體並隨時間收集血漿試樣。分析該等血漿試樣之顯沙坦及阿利吉侖濃度。計算最大血漿濃度(C_{max})及血漿濃度對時間曲線(AUC)下面積。使用線性混合效應模型(包含順序、治療及時間之固定效應以及個體之隨機效應)分別分析阿利吉侖及顯沙坦之對數變換AUC_{0-t}最後(自零時間至最後可量測濃度取樣時間之AUC)、AUC_{0-∞}(自零時間至無限遠之AUC)、C_{max}。使用點評估(試驗與參考調配物之C_{max}或AUC之幾何平均值的比率)及相應的90%信賴區間

來評估生物等效性。對於生物等效之試驗與參考產物而言，AUC及Cmax點評估之90%信賴區間應在0.8-1.25內。在試驗產物與參考產物之間獲得生物等效性具有挑戰性，尤其對於活性成份之組合而言，且結果不能預測為先驗。

當提及與游離組合之活性成份之AUC相似時，意指本發明之口服固定劑量醫藥組合之AUC較佳應具有在0.8-1.25內之90%信賴區間(活性成份)。

當提及與游離組合之活性成份之Cmax相似時，意指本發明之口服固定劑量醫藥組合之Cmax較佳應具有在0.8-1.25內之90%信賴區間(活性成份)。

在較佳實施例中，本發明之口服固定劑量醫藥組合具有該等活性成份之一種或兩種(具體而言，係阿利吉侖)之釋放特性以使AUC點評估在0.7至1.30(更佳地，0.75至1.25，最佳地，0.8至1.1)範圍內。

在另一實施例中，本發明之口服固定劑量醫藥組合具有該等活性成份之一種或兩種(具體而言，係阿利吉侖)之釋放特性以使AUC之90%信賴區間為0.65至1.35，更佳地，為0.7至1.30，仍更佳地，為0.75至1.25，最佳地，為0.8至1.25。

在另一實施例中，本發明之口服固定劑量醫藥組合具有該等活性成份之一種或兩種(具體而言，係阿利吉侖)之釋放特性以使Cmax之90%信賴區間為0.4至1.35，更佳地，為0.5至1.30，仍更佳地，為0.7至1.25，最佳地，為0.8至1.25。

較佳地，至少 AUC，更佳地，AUC 及 Cmax 二者均在上述範圍內。

鑒於此，本發明之口服固定劑量醫藥組合應接近或較佳達成生物等效性。

在本發明之較佳實施例中，組份 a) 係以佔口服固定劑量之醫藥組合總重量之 10-45 重量%(例如，10-35 重量%)之量範圍存在。此等百分比係指阿利吉侖之半富馬酸鹽且倘若使用游離鹼或其他鹽，則應相應地調整該等百分比。

在本發明之另一較佳實施例中，組份 a) 係以佔口服固定劑量之醫藥組合總重量之 12-45 重量%(例如，12-40 重量%，在一個實施例中，12-30 重量%，例如，12-25 重量%)之量存在。此等百分比係指阿利吉侖之半富馬酸鹽且倘若使用游離鹼或其他鹽，則應相應地調整該等百分比。

在又一較佳實施例中，組份 a) 係以佔口服劑型總重量之 20 重量%或更多(例如，25 重量%或更多)之量存在。此等百分比係基於組份 a) 之游離鹼且倘若使用鹽，則應相應地調整該等百分比。

在又一較佳實施例中，組份 a) 係以佔口服劑型總重量之 15-35 重量%(例如，20-30 重量%)之量存在。此等百分比係基於組份 a) 之游離鹼且倘若使用鹽，則應相應地調整該等百分比。

在再一較佳實施例中，組份 a) 係以佔包含組份 a) 之細粒總重量之 79 重量%或更多(例如，84 重量%或更多)之量存在。此等百分比係基於組份 a) 之游離鹼且倘若使用鹽，則

應相應地調整該等百分比。

在又一較佳實施例中，組份a)係以佔包含組份a)之細粒總重量之70-95重量%(例如，75-90重量%)之量存在。此等百分比係基於組份a)之游離鹼且倘若使用鹽，則應相應地調整該等百分比。

較佳地，組份a)係以自約75 mg至約300 mg游離鹼每單位固定劑量之醫藥組合之量範圍存在。

在本發明之較佳實施例中，組份a)係以75-300 mg(例如，75-150 mg)游離鹼每單位固定劑量之醫藥組合之量範圍存在，特定言之，係75 mg、150 mg或300 mg，例如，150 mg或300 mg。

在本發明之較佳實施例中，組份b)係以佔口服固定劑量之醫藥組合總重量之8-45重量%(例如，10-30重量%，特定言之，係12-27重量%)之量範圍存在。此等百分比係基於組份b)之游離酸且倘若使用鹽，則應相應地調整該等百分比。

在本發明之較佳實施例中，組份b)係以佔口服固定劑量之醫藥組合總重量之15-40重量%(例如，20-40重量%，例如，20-30重量%)之量存在。此等百分比係基於組份b)之游離酸且倘若使用鹽，則應相應地調整該等百分比。

在另一較佳實施例中，組份b)係以佔口服劑型總重量之20重量%或更多(例如，25重量%或更多，例如，28重量%或更多)之量存在。此等百分比係基於組份b)之游離酸且倘若使用鹽，則應相應地調整該等百分比。

較佳地，以 b) 之游離酸計，組份 b) 係以 75-350 mg (例如，100-200 mg，更佳地，80 mg 至 320 mg，例如，160-320 mg) 每單位劑型之量範圍存在，特定言之，係 80 mg、160 mg 或 320 mg，例如，160 mg 或 320 mg。

組份 a) 與組份 b) 之重量比率較佳介於 1:0.001 至 1:5 之間，更佳地，介於 1:0.5 至 1:4 之間或介於 1:0.03 至 1:0.07 之間。最佳地，以 a) 之游離鹼及 b) 之游離酸計，該重量比率係 1:1.0 至 1.1；1:2.1 至 2.2；或 1:0.005 至 0.006。最佳地，以 a) 之游離鹼及 b) 之游離酸計，組份 a) 及 b) 係以 75/80 mg、75/160 mg、150/80 mg、150/160 mg、300/320 mg、300/160 mg 或 150/320 mg，最佳地，150/160 mg、300/320 mg、300/160 mg 或 150/320 mg 之量 (a)/b) 使用。在一個實施例中，較佳地，使用高藥物載量，使用 300 mg a) 及 / 或 320 mg b)，最佳地，300/320 mg a)/b)。當使用諸如組份 a) 之半富馬酸鹽等鹽時，應相應地調整該等比率。

術語 "有效量" 或 "治療有效量" 係指可中止或減緩受治療病況之研發或另外可完全或部分地治癒或姑息性地作用於該病況之活性成份或藥劑之量。除非明確說明，否則如本文所用術語 "藥品"、"活性物質"、"活性成份"、"活性劑" 等係指組份 a) 及 b)。組份 a) 或 b) 各自均可稱作 "藥品"、"活性物質"、"活性成份"、"活性劑" 等。

在上文及下文中，倘若未明確定義，則術語 "阿利吉侖" 應理解為游離鹼及其鹽，尤其是其醫藥上可接受之鹽，例如，半富馬酸鹽、硫酸氫鹽、乳清酸鹽或硝酸鹽，最佳為

其半富馬酸鹽。

阿利吉侖或其醫藥上可接受之鹽可(例如)以本身已知的方式(尤其是在歐洲專利第EP 678503 A號(例如, 實例83)中所述方式)來製備。

在下文中, 倘若未明確定義, 則術語"纈沙坦"應理解為游離鹼及其鹽, 尤佳是其醫藥上可接受之鹽, 如下文所述。

纈沙坦或其醫藥上可接受之鹽可以(例如)原本已知的方式來製備。較佳鹽形式包括酸加成鹽。具有至少一個酸基團(例如, COOH或5-四唑基)之化合物亦可與鹼形成鹽。與鹼形成的適宜鹽係(例如)金屬鹽, 例如, 鹼金屬或鹼土金屬鹽, 如, 鈉、鉀、鈣或鎂鹽; 或與氮或有機胺形成的鹽, 例如, 嗎啉、硫嗎啉、六氫吡啶、吡咯啶、單-、二-、三-低碳烷基胺(例如, 乙基-、第三-丁基-、二乙基-、二異丙基-、三乙基-、三丁基-或二甲基丙胺)或者單-、二-、或三羥基低碳烷基胺(例如, 單-、二-或三乙醇胺)之鹽。此外可形成相應的內鹽。不適合醫藥應用但可用於(例如)分離或純化游離化合物I或其醫藥上可接受之鹽的鹽亦包括在內。尤佳鹽係選自(例如)呈非晶形形式之單鈉鹽; 呈其非晶形或結晶形式(尤其是呈水合物形式)之纈沙坦二鈉鹽。呈非晶形形式之纈沙坦單鉀鹽; 呈其非晶形或結晶形式(尤其是呈水合物形式)之纈沙坦二鉀鹽。呈結晶形式(尤其是呈水合物形式, 主要為其四水合物)之纈沙坦鈣鹽; 呈結晶形式(尤其是呈水合物形式, 主要為其六水合物)之

纈沙坦鎂鹽；呈結晶形式(尤其是呈水合物形式)之纈沙坦鈣/鎂混合鹽；呈結晶形式(尤其是呈水合物形式)之纈沙坦雙-二乙基銨鹽；呈結晶形式(尤其是呈水合物形式)之纈沙坦雙-二丙基銨鹽；呈結晶形式(尤其是呈水合物形式，主要為其半水合物)之纈沙坦雙-二丁基銨鹽；呈非晶形形式之纈沙坦單-L-精胺酸鹽；呈非晶形形式之纈沙坦雙-L-精胺酸鹽；呈非晶形形式之纈沙坦單-L-離胺酸鹽；呈非晶形形式之纈沙坦雙-L-離胺酸鹽。

最佳地，使用作為游離酸之纈沙坦。

需要對本發明之口服固定劑量醫藥組合加以適當地選擇以顯示期望溶解特性。通常，該口服固定劑量之醫藥組合係固體劑型。

本發明之口服固定劑量醫藥組合較佳呈現被視為改良釋放特性之組份a)與b)二者(更佳地，組份a))之釋放特性。本發明之口服固定劑量醫藥組合較佳呈現被視為即時釋放特性之組份b)之釋放特性。在本發明之較佳實施例中，該口服固定劑量之醫藥組合之兩種組份的釋放特性係非同步。在一個實施例中，兩種組份以非同步釋放特性連續地釋放，其中一種組份(較佳為組份a))經改良以較緩慢連續速率釋放。在另一實施例中，一種組份(較佳為組份a))延時釋放以致使組份a)在時間上滯後於組份b)釋放。

較佳地，以使組份a)與b)物理分離之方式設計本發明之口服固定劑量醫藥組合。按照本發明，能夠匹配期望溶解特性之口服固定劑量醫藥組合之典型技術及調配原理包括

下文更詳細闡述的調配實例。

多層錠劑

在一個實施例中，具體而言，本發明係關於一種呈多層錠劑形式之口服固定劑量之醫藥組合。多層錠劑具有至少兩個層(雙層錠劑)或可具有3個、4個、5個或更多個層。每一層含有至多一種組份。較佳地，該錠劑具有2個層，其中一種組份在該兩個層的一個層中，但除此兩個層外，該錠劑亦可能含有僅含載劑之其他層且該等其他可用作(例如)隔離層或外包膜層。或者，倘若存在兩個以上的層，則該等組份可存於一個以上的層中，只要其不會同時存於同一層中。出於實踐目的，較佳為雙層錠劑但下文所詳述所有資訊同樣可適用於多層錠劑。

本發明之多層錠劑(具體而言，係雙層錠劑)之特徵在於一個層含有組份a)且另一層含有組份b)。

多層錠劑(具體而言，係雙層錠劑)可藉由相關技藝已知的方法來製造，具體而言，所述方法用於製備含有組份a)或組份b)之個別錠劑。較佳地，各層可使用濕法製粒或乾法製粒來製備。濕法製粒之實例係水性或有機濕法製粒，具體而言，係如下文所述有機濕法製粒。乾法製粒之較佳實例包括(例如)如下文所述滾壓。乾法製粒方法為較佳，此乃因該等方法可避開溶劑使用並避免額外乾燥步驟。對於多層錠劑(具體而言，係本發明之雙層錠劑)而言，可藉由相同或不同方法來製備各個層，舉例而言，可藉由濕法製粒製備一個層且可藉由滾壓製備第二層，或者最佳地，

兩個層均可藉助滾壓來製備。在另一較佳實施例中，含有組份a)之層較佳藉由滾壓、濕法製粒或熔融擠出(最佳地，熔融擠出)來製備。

按照本發明，適用於多層錠劑(具體而言，係雙層錠劑)之醫藥上可接受之添加劑包括但不限於稀釋劑或填充劑、崩解劑、滑動劑、潤滑劑、黏合劑、著色劑及其組合。較佳醫藥上可接受之添加劑包括填充劑及黏合劑。每一添加劑在口服固定劑量之醫藥組合中之量可在相關技藝習用範圍內變化。

適宜填充劑包括但不限於微晶纖維素(例如，纖維素MK GR)、甘露醇、蔗糖或其他糖或糖衍生物、磷酸氫鈣、低取代羥丙基纖維素(L-HPC)、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、及其組合，較佳為微晶纖維素，例如，可以註冊商標AVICEL、FILTRAK、HEWETEN或PHARMACEL購得之產品。當存在時，含有組份a)之層的填充劑可以佔錠劑(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之1重量%至40重量%(較佳地，10重量%至30重量%)之量範圍使用。至於含有組份b)之層，當存在時，填充劑可以佔錠劑(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之1重量%至40重量%(較佳地，10重量%至30重量%)之量範圍使用。較佳地，兩個層含有一種填充劑。

適宜黏合劑包括但不限於聚乙烯基吡咯啶酮(PVP)(例如，PVP K 30或PVP90F)、聚乙二醇(PEG)(例如，PEG 4000)、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素(二者較佳具有

中等至高等黏度，例如，黏度等級3或6 cps)、預糊化澱粉及其組合。最佳黏合劑係PVP K 30或PVP90F。已經發現黏合劑在含有組份a)之層中的存在於獲得期望溶解特性方面起重要作用。含有組份a)之滾壓層較佳在內相中含有黏合劑且含有組份a)之濕法製粒層較佳在內相中及在外相中含有黏合劑。當存在時，含有組份a)之層的黏合劑可以佔多層錠劑(較佳為雙層錠劑)(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之0.1重量%至20重量%，較佳0.5重量%至15重量%(例如，0.7重量%至10重量%)之量範圍使用。當存在時，含有組份b)之層的黏合劑可以佔多層錠劑(較佳為雙層錠劑)(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之0.1重量%至20重量%，較佳0.2重量%至10重量%之量範圍使用。較佳地，在含有組份b)之層中可省略該黏合劑。

適宜潤滑劑包括但不限於硬脂酸鎂、矽酸鋁或矽酸鈣、硬脂酸、cutina、PEG 4000-8000、滑石粉及其組合，較佳為硬脂酸鎂。當存在時，含有組份a)之層的潤滑劑可以佔多層錠劑(較佳為雙層錠劑)(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之0.1重量%至5重量%，較佳0.5重量%至3重量%之量範圍使用。當存在時，含有組份b)之層的潤滑劑可以佔多層錠劑(較佳為雙層錠劑)(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之0.1重量%至5重量%，較佳0.5重量%至3重量%之量範圍使用。較佳地，兩個層含有一種潤滑劑，在每一情形中，較佳在外相及內相中。

適宜崩解劑包括但不限於羧甲基纖維素鈣(CMC-Ca)、

羧甲基纖維素鈉 (CMC-Na)、交聯 PVP(例如 CROSPVIDONE、POLYPLASDONE 或 KOLLIDON XL)、海藻酸、藻酸鈉及瓜爾豆膠，最佳為交聯 PVP (CROSPVIDONE)、交聯 CMC(Ac-Di-Sol)、羧甲基澱粉-Na(PIRIMOJEL 及 EXPLOTAB)。最佳崩解劑係交聯 PVP，較佳為 PVPPXL。當存在時，含有組份 a) 之層的崩解劑可以佔多層錠劑(較佳為雙層錠劑)(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之 0.5 重量%至 20 重量%，較佳 1 重量%至 3 重量%之量範圍使用。當存在時，含有組份 b) 之層的崩解劑可以佔多層錠劑(較佳為雙層錠劑)(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之 1 重量%至 20 重量%，較佳 2 重量%至 12 重量%之量範圍使用。較佳地，該崩解劑不存於含有組份 a) 之層(尤其是含有組份 a) 之滾壓層)中。含有組份 a) 之濕法製粒可含有崩解劑。較佳地，含有組份 b) 之層包括崩解劑。

適宜滑動劑包括但不限於膠狀二氧化矽(例如，Aerosil 200)、三矽酸鎂、粉狀纖維素、澱粉、滑石粉及其組合。當存在時，含有組份 a) 之層的滑動劑可以佔多層錠劑(較佳為雙層錠劑)(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之 0.05 重量%至 5 重量%，較佳地，0.1 重量%至 1 重量%之量範圍使用。當存在時，含有組份 b) 之層的崩解劑可以佔多層錠劑(較佳為雙層錠劑)(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之 0.05 重量%至 5 重量%(較佳地，0.1 重量%至 1 重量%)之量範圍使用。

在第一實施例中，本發明之口服固定劑量之醫藥組合係

具有低易碎性之口服固定劑量醫藥組合的多層(較佳地，雙層)錠劑。較佳地，該易碎性不大於0.8%。易碎性藉由熟習此項技術之人員已知的標準方法進行量測，參見在藥典USP<1216>及EP 2.9.7及JP中所述經協調程序。

本發明第一實施例之口服固定劑量之醫藥組合係具有適宜硬度(例如，對於雙層形式而言，平均硬度範圍係250 N至300 N)之口服固定劑量醫藥組合的多層(較佳地，雙層)錠劑。此平均硬度係在對該等口服固定劑量之醫藥組合施用任一塗膜之前測定。在此方面，本發明之較佳實施例係關於具有塗膜之口服固定劑量之醫藥組合。適宜塗膜為已知且有市售或可按照已知方法來製造。通常，該塗膜材料係聚合塗膜材料，包含諸如羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、滑石粉及著色劑等材料。通常，塗膜材料施用量可提供佔塗膜錠劑之介於1重量%至6重量%間之塗膜。

本發明之另一實施例係一種用於製造本發明之多層(較佳地，雙層)錠劑的方法。舉例而言，可藉由下列方法來製備包含一層含有組份a)之層及一層含有組份b)之層的雙層錠劑，該方法包含如下步驟：(1)視情況於製粒液體存在時，將組份a)及醫藥上可接受之添加劑製成粒狀體，形成阿利吉侖粒狀體；(2)將組份b)及醫藥上可接受之添加劑製成粒狀體，形成顯沙坦粒狀體；(3)視情況乾燥所得各粒狀體；(4)過篩；(5)視情況混合各粒狀體及外相賦形劑；及(6)一起壓縮該等顯沙坦粒狀體及阿利吉侖粒狀體，形成雙層錠劑。關於該等組份a)及b)及醫藥上可接受之添加劑的

詳情(例如，來源、數量等)已陳述於上文中。

應注意相關技藝所採用的多種已知製粒、乾燥過篩及混合之方法，例如，在流化床中噴霧製粒、在高剪切力混合器中濕法製粒、熔融製粒、在流化床乾燥器中乾燥、在自由下落或轉鼓混合器中混合、在單沖桿或旋轉式壓片機上壓製成錠劑。該等摻合步驟可使用任一適宜手段來完成。通常，將該組份(例如，組份a))及醫藥上可接受之添加劑配送至適宜容器(例如，擴散摻合器或擴散混合器)中。該乾燥步驟可藉由使用任一適宜手段來完成。該等過篩步驟可使用任一適宜手段(例如，使用振盪過篩)來完成。該篩選步驟可使用任一適宜手段來完成。該壓縮步驟可使用任一適宜手段來完成。通常，使用滾壓機以20 kN至60 kN之壓縮力範圍(較佳為35 kN)完成壓縮。亦可藉由將摻合粉末壓錠形成隨後尺寸縮小之大錠劑來實施壓縮。碾磨步驟可使用任一適宜手段來完成。通常，該壓縮材料經由篩選碾磨機來碾磨。較佳地，該碾磨材料經常與諸如潤滑劑等醫藥上可接受之添加劑在擴散摻合器中摻合在一起。

在該方法之第一步中，視情況於製粒液體存在時將組份a)與醫藥上可接受之添加劑製成粒狀體以形成阿利吉侖粒狀體。該製粒液體可為製粒技術熟知的任一液體或液體混合物，例如，乙醇、乙醇與水之混合物、乙醇、水與異丙醇之混合物，該等混合物可含有諸如彼等闡述於本文中者等黏合劑。因而該方法可稱作有機濕法製粒。乙醇與水之較佳混合物之範圍係自約50/50至約99/1(% w/w)，最佳

地，其為約94/6(% w/w)。乙醇、水與異丙醇之較佳混合物之範圍係自45/45/5至98/1/1(% w/w/w)，最佳係自88.5/5.5/6.0至91.5/4.5/4.0(% w/w/w)。在較佳實施例中，該製粒過程係受到黏合劑與額外乙醇之乙醇溶液的影響。

阿利吉侖濕法製粒通常藉由使用下列方法來完成：(1)於製粒液體存在時，摻合組份a)及醫藥上可接受之添加劑以形成摻合材料；(2)乾燥該摻合材料，(3)過篩該摻合材料；及(4)篩選該過篩材料以分離合適的阿利吉侖粒狀體部分。

或者，使用如下另一方法(乾法製粒)來完成阿利吉侖製粒：(1)摻合組份a)與醫藥上可接受之添加劑以形成摻合材料；(2)過篩該摻合材料；(3)摻合過篩材料以形成最終摻合材料；(4)壓縮該最終摻合材料以形成壓縮材料；(5)碾磨該壓縮材料以形成碾磨材料；及(6)摻合該碾磨材料以形成阿利吉侖粒狀體。

特別佳者係一種其中使用滾壓機實施壓縮步驟之滾壓方法。在此情形中，壓縮步驟可使用任一適宜手段來完成。通常，壓縮可藉由使用滾壓機以2 kN至6 kN i.O.、較佳地3 kN至5 kN範圍內之壓縮力(對於研發規模機器而言)來達成。亦可藉由壓錠摻合粉末形成隨後尺寸縮小之大錠劑來實施壓縮。較佳地，所用裝置係Freund公司，Roller Compactor Type TF Mini。使用此設備，適當地調整螺桿轉速以確保滾壓材料之適當品質。較佳地，該螺桿速度係大於15 rpm，例如，20-30 rpm。而且，使用此設備，適當

地調整滾筒轉速以確保滾壓材料之適當品質。較佳地，該滾筒轉速係3-5 rpm。亦較佳地，不施用預壓縮力。

在另一較佳實施例中，藉由熔融擠出製粒方法來將組份a)製成粒狀體。令人感到驚奇地是，人們發現其中藉由熔融擠出製粒方法將組份a)製成粒狀體之本發明多層(較佳地，雙層)錠劑係穩定調配物。此等調配物在其溶解特性及其他錠劑特徵(例如，硬度)方面顯示低可變性。而且，當藉由熔融擠出製粒方法將組份a)製成粒狀體時可達成藥物載量較藉由濕法製粒或滾壓方法可達成者為高。因此，作為另一益處，熔融擠出製粒提供減小錠劑尺寸之手段，此可幫助改善患者順應性。

通常藉由使用下列方法來完成阿利吉侖熔融擠出製粒：

- (a) 摻合阿利吉侖或其醫藥上可接受之鹽以及(視情況)一種或多種製粒賦形劑以獲得預摻合材料；
- (b) 過篩該摻合材料以獲得篩選材料；
- (c) 摻合該過篩材料以獲得摻合材料；
- (d) 熔融擠出該摻合材料以獲得擠出物；
- (c) 將該擠出物冷卻至環境溫度；
- (d) 碾磨該擠出物；
- (e) 視情況摻合該碾磨擠出物與一種或多種醫藥上可接受之賦形劑以獲得最終阿利吉侖熔融粒狀體。

在一個實施例中，步驟(d)按照包含下列步驟之方法發生，較佳地，藉由使用50 mm擠出機：

(d1)在供應該材料之前預加熱該擠出機，較佳地，在諸

如下列等擠出溫度下：區域1-3，自25°C至30°C，例如，25°C；區域-4，自50°C至80°C，例如，50°C；區域-5，自60°C至80°C，例如，60°C；區域-6，自70°C至100°C，例如，70°C；區域7-8，自80°C至120°C，例如，80°C以及區域9-10，自60°C至120°C，例如，60°C，

(d2)運行該擠出過程，較佳地，在諸如下列等擠出溫度下：區域1-3，自25°C至70°C，例如，自25°C至35°C，例如，30°C；區域4-6，自45°C至90°C，例如，自45°C至55°C，例如，50°C；區域7-8，自45°C至90°C，例如，自45°C至55°C，例如，50°C以及區域9-10，自40°C至120°C，例如，自40°C至50°C，例如，45°C。

在另一實施例中，步驟(d)較佳地藉由使用16 mm擠出機來發生，較佳地，在諸如下列等擠出溫度下運行該擠出過程：區域-1，自25°C至55°C，例如，自25°C至30°C，例如，25°C；區域-2，自25°C至70°C，例如，自25°C至30°C，例如，25°C；區域-3，自25°C至90°C，例如，自25°C至30°C，例如，25°C；區域-4，自30°C至130°C，例如，自30°C至50°C，例如，40°C以及區域-5，自50°C至130°C，例如，自50°C至80°C，例如，70°C。

在另一實施例中，步驟(d)較佳地藉由使用27 mm擠出機發生，較佳地，在諸如下列等擠出溫度下運行該擠出過程：區域1-3，自25°C至50°C，例如，自25°C至35°C，例如，30°C；區域-4，自25°C至50°C，例如，自25°C至40°C，例如，35°C；區域-5，自25°C至50°C，例如，自25°C

至 40°C，例如，35°C；區域-6，自 40°C 至 70°C，例如，自 40°C 至 50°C，例如，45°C 以及區域 7-8，自 40°C 至 70°C，例如，自 40°C 至 50°C，例如，45°C。

在另一實施例中，步驟(d)較佳地按照包含下列步驟之方法發生，較佳地，藉由使用 50 mm 擠出機：

(d1)在供應材料之前預加熱該擠出機，在諸如下列等擠出溫度下：區域 1-3 25°C，區域 4 50°C，區域-5 60°C，區域-6 70°C，區域 7-8 80°C 及區域 9-10 60°C，

(d2)運行該擠出過程，較佳地，在諸如下列等擠出溫度下：區域 1-3 30°C，區域 4-6 50°C，區域 7-8 50°C 及區域 9-10 45°C。

在又一實施例中，步驟(d)較佳地藉由使用 16 mm 擠出機來發生，較佳地，在諸如下列等擠出溫度下運行該擠出過程：區域-1 25°C，區域-2 25°C，區域-3 25°C 及區域-4 40°C 及區域-5 70°C。

在又一實施例中，步驟(d)較佳地藉由使用 27 mm 擠出機來發生，較佳地，在諸如下列等擠出溫度下運行該擠出過程：區域 1-3 30°C，區域-4 35°C，區域-5 35°C，區域-6 45°C 及區域 7-8 45°C。

在較佳實施例中，該熔融擠出作業利用 50 mm、27 mm 或 16 mm 擠出機，較佳地，其中材料以 1-80 Kg/h(較佳地，1-60 Kg/h，例如，1 Kg/h、9 Kg/h 或 50 Kg/h)之速率供應。

在較佳實施例中，將阿利吉侖或其醫藥上可接受之鹽與

一種或多種製粒賦形劑一起熔融製粒。在一個實施例中，該製粒賦形劑係聚合物或聚合物混合物。聚合物類型包括但不限於水溶性、水可溶脹性、水不溶性聚合物及上述之組合。聚合物之實例包括但不限於：

- N-乙烯基內醯胺之均聚物及共聚物，例如，N-乙烯基吡咯啉酮之均聚物及共聚物(例如，聚乙烯基吡咯啉酮)、N-乙烯基吡咯啉酮與乙酸乙烯基酯或丙酸乙烯基酯之共聚物；
- 纖維素酯及纖維素醚(例如，甲基纖維素及乙基纖維素)、羥烷基纖維素(例如，羥丙基纖維素)、羥烷基烷基纖維素(例如，羥丙基甲基纖維素)、鄰苯二甲酸纖維素(例如，鄰苯二甲酸乙酸纖維素及鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素)及琥珀酸纖維素(例如，琥珀酸羥丙基甲基纖維素或琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素)；
- 高分子量聚氧化烯烴，例如，聚氧化乙烯及聚氧化丙烯以及氧化乙烯與氧化丙烯之共聚物(例如，具有聚(氧化乙烯)側鏈之聚(氧化丙烯)，亦以商品名稱普流羅尼類為人們所知)；
- 聚丙烯酸酯及聚甲基丙烯酸酯(例如，甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸2-二甲基胺基乙基酯共聚物、聚(丙烯酸羥烷基酯)、聚(甲基丙烯酸羥烷基酯))；
- 聚丙烯酸醯胺；
- 乙酸乙烯基酯聚合物，例如，乙酸乙烯基酯與巴豆酸之

共聚物、部分水解之聚乙酸乙烯基酯；

- 聚乙烯醇；及
- 寡糖及多糖，例如，角叉菜膠、半乳甘露聚糖及黃原膠、或其一種或多種之混合物。

在一個實施例中，該聚合物係選自由下列組成之群：聚氧化烯烴、聚乙烯基吡咯啉酮(例如，PVPK 30)、纖維素聚合物(例如，羥丙基甲基纖維素(例如，HPMC 3cps)及羥丙基纖維素(例如，HPC-EXF))或其混合物。最佳地，該聚合物係羥丙基纖維素(例如，HPC-EXF)。當存在時，阿利吉侖與聚合物之比率較佳為88:12至95:5，更佳地，為88:12至94:7，最佳地，係93.25:6.75。

在另一實施例中，該製粒賦形劑係非聚合材料。非聚合材料之實例包括但不限於酯、氫化油、油、天然蠟、合成蠟、烴、脂肪醇、脂肪酸、單甘油酯、二甘油酯、三甘油酯及其混合物。在一個實施例中，非聚合製粒賦形劑係脂肪酸，例如，硬脂酸。

諸如甘油酯等酯之實例包括但不限於甘油單硬脂酸酯，例如，購自Abitec公司(Columbus, OH)之CAPMUL GMS；甘油棕櫚酸酯硬脂酸酯；乙醯化甘油單硬脂酸酯；山梨醇酐單硬脂酸酯，例如，購自Uniqema (New Castle, DE)之ARLACEL 60；及棕櫚酸十六烷酯，例如，購自Cognis公司(Düsseldorf, 德國)之CUTINA CP、硬脂酸鎂及硬脂酸鈣。

氫化油之實例包括但不限於氫化蓖麻油；氫化棉籽油；

氫化大豆油；及氫化棕櫚油。油之實例包括芝麻油。

蠟之實例包括但不限於巴西棕櫚蠟、蜂蠟及鯨蠟。煙之實例包括但不限於微晶蠟及石蠟。脂肪醇之實例(即，具有14個至31個碳原子之高分子量非揮發性醇)包括但不限於十六烷醇，例如，購自Croda公司(Edison, NJ)之CRODACOL C-70；硬脂醇，例如，購自Croda公司之CRODACOL S-95；月桂醇；及肉豆蔻醇。可具有10個至22個碳原子之脂肪酸之實例包括但不限於硬脂酸，例如，購自Crompton公司(Middlebury, CT)之HYSTRENE 5016；癸酸；棕櫚酸；月桂酸；及肉豆蔻酸。

在較佳實施例中，該熔融擠出製粒過程係一個連續的過程。該連續過程利用以用於單元作業(例如，混合、過篩、製粒、碾磨、壓製、製錠或包膜)之各件設備為特徵的設備隊伍，該等設備藉由轉移工具(例如，真空、重力、傳送帶、振動帶或鬥帶)連接在一起。醫藥材料(即，原材料，例如，阿利吉侖或其鹽、一種或多種醫藥上可接受之賦形劑或上述物質之混合物、中間藥物產物及最終藥物產物)自一件單元作業設備連續地傳送至下一件單元作業設備，該設備隊伍之人類作業者沒有介入或協助。因此，最終結果係一系列獨立的單元作業串聯成單一設備隊伍，該設備隊伍可將原材料供應至設備隊伍上游並在下游產生固體口服劑型，例如，錠劑、丸劑、膜衣錠、膠囊或藥囊，較佳為錠劑。

例示性設備隊伍可包含(例如)下列部件：摻合機；擠出

機；碾磨機；及壓錠機。如一名普通技術人員所知的任一類摻合機可用於本發明，例如，牽引摻合機。本發明所用擠出機構造用於熔融製粒。一般而言，擠出機包括在固定條盒內之旋轉螺桿。沿該螺桿之整個長度，藉由在筒內旋轉螺桿來分散捏合該等材料(例如，阿利吉侖或其鹽及(視情況)一種或多種製粒賦形劑)。將擠出機之輸出物，擠出物轉移至冷卻塔中。該冷卻塔可將擠出物冷卻至環境溫度且在冷卻後，可將擠出物轉移至生產線(in-line)碾磨機中以碾磨成細粒。較佳地，本發明之擠出機係雙螺桿擠出機，例如，50 mm、27 mm或16 mm雙螺桿擠出機。如一名普通技術人員所知的任一類碾磨機可用於本發明，例如，Frewitt錘式碾磨機，以2000 rpm速率使用2 mm篩子。如一名普通技術人員所知的任一類壓錠機亦可用於本發明。此等壓錠機之實例包括但不限於低速或高速壓錠機、單/雙多層壓錠機及錠劑包錠劑壓錠機。壓錠機使用介於2 kN與9 kN間之力來壓製經碾磨材料。

在較佳實施例中，該熔融擠出連續過程包括(例如)如下作業：擠出、冷卻、製成薄片及碾磨。較佳地，該冷卻作業利用可冷卻該熔融擠出物並將所形成實體薄片切成小碎片之激冷刨片機單元。將該等碎片經由冷卻塔輸送至碾磨機中並碾磨經過篩子，例如，2 mm篩子。

在該方法之第二步中，將組份b)與醫藥上可接受之添加劑一起製成粒狀體以形成顯沙坦粒狀體。顯沙坦製粒可藉由任一適宜手段來完成。在本發明之較佳實施例中，藉由

下列來完成顯沙坦製粒：(1)摻合組份b)與醫藥上可接受之添加劑以形成摻合材料；(2)過篩該摻合材料；(3)摻合過篩材料以形成最終摻合材料；(4)壓縮該最終摻合材料以形成壓縮材料；(5)碾磨該壓縮材料以獲得經碾磨材料；及(6)摻合該碾磨材料以形成顯沙坦粒狀體。

摻合步驟(1及3)可使用任一適宜手段來完成。通常，將組份b)及醫藥上可接受之添加劑派送至適宜容器(例如，擴散摻合器或擴散混合器)中。過篩步驟(2)可使用任一適宜手段(例如，彼等上文所述者)來完成。壓縮步驟(4)可使用任一適宜手段來完成。舉例而言，通常對於組份b)而言，使用滾壓機以20 kN至60 kN之壓縮力範圍(較佳地，35 kN)來完成壓縮。亦可藉由將摻合粉末壓錠形成大錠劑來實施壓縮並隨後縮小該等大錠劑之尺寸。碾磨步驟(5)可使用任一適宜手段來完成。通常，該壓縮材料藉由篩選碾磨機來碾磨。摻合步驟(6)可使用任一適宜手段來完成。較佳地，該碾磨材料經常與諸如潤滑劑等醫藥上可接受之添加劑在擴散摻合器中摻合在一起。

在該方法之另一步驟中，醫藥上可接受之添加劑可添加至顯沙坦粒狀體及/或阿利吉侖粒狀體中。此被闡述為在外相中添加添加劑。各阿利吉侖及顯沙坦粒狀體稱作內相。該等添加劑可部分分佈於粒狀體(內相)中且部分分佈於外相中，其較佳為本發明所述情形。填充劑、潤滑劑及滑動劑(倘若存在)，更佳地，潤滑劑可部分地分佈於內相中及部分地分佈於外相中，黏合劑(倘若存在)較佳僅為內

相之一部分。

在該方法之最終步驟中，將顯沙坦粒狀體(包括添加劑)及阿利吉侖粒狀體(包括添加劑)一起壓縮以形成雙層錠劑。可使用任一適宜手段來完成壓縮。通常，藉由使用雙層旋轉壓錠機來完成壓縮。典型壓縮力範圍係自5 kN至35 kN，較佳地，自12k N至45 kN。較佳地，預先壓縮含有組份b)之層並將含有組份a)之層添加至所得預壓縮層中且隨後壓縮該兩個層。

視情況，該方法包含對多層(較佳地，雙層)錠劑實施塗膜之步驟。關於塗膜材料之詳情(即，組份、數量等)係如本文所述。塗膜可使用任一適宜手段來完成。適宜塗膜為已知且可購得或可按照已知方法來製造。通常，該塗膜材料係包含諸如羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、滑石粉及著色劑等材料之聚合塗膜材料。通常，塗膜材料係以可提供佔塗膜錠劑之介於1重量%至6重量%間之塗膜的量施用。

在一個實施例中，按照本發明，在多層錠劑(例如，雙層錠劑)中，組份a)係以佔口服固定劑量醫藥組合總重量之20重量%或更多(例如，22重量%或更多，例如，25重量%或更多)之量存在。此等百分比係基於組份a)之游離鹼且倘若使用鹽，則應相應地調整該等百分比。

在另一實施例中，按照本發明，在多層錠劑(例如，雙層錠劑)中，組份a)係以佔包含組份a)之層總重量之40重量%或更多(例如，50重量%或更多，例如，60重量%或更多)之量存在。此等百分比係基於組份a)之游離鹼且倘若使用

鹽，則應相應地調整該等百分比。

在另一實施例中，按照本發明，在多層錠劑(例如，雙層錠劑)中，組份a)係以佔包含組份a)之層總重量之40-70重量%(例如，50-65重量%，例如，50-60重量%)之量存在。此等百分比係基於組份a)之游離鹼且倘若使用鹽，則應相應地調整該等百分比。

在又一實施例中，按照本發明，在多層錠劑(例如，雙層錠劑)中，組份b)係以佔口服固定劑量醫藥組合總重量之20重量%或更多(例如，23重量%或更多，例如，25重量%或更多，例如，28重量%或更多)之量存在。此等百分比係基於組份b)之游離酸且倘若使用鹽，則應相應地調整該等百分比。

在又一實施例中，按照本發明，在多層錠劑(例如，雙層錠劑)中，組份b)係以佔包含組份b)之層總重量之50重量%或更多之量存在。此等百分比係基於組份b)之游離酸且倘若使用鹽，則應相應地調整該等百分比。

在又一實施例中，按照本發明，在多層錠劑(例如，雙層錠劑)中，組份b)係以佔包含組份b)之層總重量之30重量%至70重量%之量存在。此等百分比係基於組份b)之游離酸且倘若使用鹽，則應相應地調整該等百分比。

額外包封錠劑

在另一實施例中，具體而言，本發明係關於呈額外包封錠劑形式之口服固定劑量之醫藥組合。

因此，具體而言，本發明係關於呈額外包封錠劑形式之

口服固定劑量醫藥組合。本發明之額外包封錠劑通常為填充有下列物質之膠囊：1)含有一種組份之多顆粒及2)自壓縮含有另一組份之多顆粒所獲得錠劑或小錠劑。較佳地，組份a)係呈自壓縮多顆粒所獲得錠劑或小錠劑形式且組份b)係成多顆粒形式。

一般而言，含有組份a)或組份b)(較佳為組份a))之錠劑係自混合活性成份與各添加劑並將該混合物製成粒狀體，然後壓製成錠劑來獲得。用於製備錠劑之確切方法以及可採用的添加劑類型可自WO 2005/089729(組份a))以及WO 97/49394、WO 00/38676及WO 01/97805(組份b))獲知。以此方式所製得一種或多種錠劑可用於額外包封，視期望劑量而定。

填充至膠囊中之含有組份a)或組份b)(較佳為組份b))之多顆粒通常呈粒狀體形式。

多顆粒可藉由相關技藝已知的方法來製造。較佳地，多顆粒係可使用濕法製粒或乾法製粒製備的粒狀體。濕法製粒之實例係水性或有機濕法製粒，具體而言，係如下文所述有機濕法製粒。乾法製粒之較佳實例包括如(例如)下文所述滾壓。乾法製粒方法為較佳，此乃因此等方法可避開溶劑使用並避免額外乾燥步驟。最佳地，多顆粒可藉由使用滾壓來製備。

多顆粒可進一步含有相關技藝熟知的賦形劑。適用於本發明之多顆粒的醫藥上可接受之添加劑包括但不限於稀釋劑或填充劑、崩解劑、滑動劑、潤滑劑、黏合劑、表面活

性劑、著色劑及其組合，例如，如下文所述。較佳醫藥上可接受之添加劑包括填充劑、表面活性劑及黏合劑。每一添加劑在口服固定劑量之醫藥組合中之量可在相關技藝習用範圍內變化。

適宜填充劑包括但不限於微晶纖維素(例如，纖維素MK GR)、甘露醇、蔗糖或其他糖或糖衍生物、磷酸氫鈣、低取代羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、及其組合，較佳為微晶纖維素，例如，可以註冊商標AVICEL、FILTRAK、HEWETEN或PHARMACEL購得之產品。當存在時，填充劑可以佔多顆粒之1重量%至40重量%(較佳地，10重量%至30重量%)之量範圍使用。

適宜黏合劑包括但不限於聚乙烯基吡咯啉酮(PVP)(例如，PVP K 30或PVP90F)、聚乙二醇(PEG)(例如，PEG 4000)、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素(二者較佳具有中等至高等黏度，例如，黏度等級3或6 cps)、預糊化澱粉及其組合。最佳黏合劑係PVP K 30或PVP90F。當存在時，黏合劑可以佔多顆粒之0.5重量%至30重量%(較佳地，1重量%至20重量%，例如，2重量%至15重量%)之量範圍使用。

適宜潤滑劑包括但不限於硬脂酸鎂、矽酸鋁或矽酸鈣、硬脂酸、cutina、PEG 4000-8000、滑石粉及其組合，較佳為硬脂酸鎂。當存在時，潤滑劑可以佔多顆粒之0.1重量%至5重量%(較佳地，0.3重量%至3重量%)之量範圍使用。

適宜崩解劑包括但不限於羧甲基纖維素鈣(CMC-Ca)、羧甲基纖維素鈉(CMC-Na)、交聯PVP(例如，CROSPOVIDONE、POLYPLASDONE或KOLLIDON XL)、海藻酸、藻酸鈉及瓜爾豆膠，最佳為交聯PVP(CROSPOVIDONE)、交聯CMC(Ac-Di-Sol)、羧甲基澱粉-Na(PIRIMOJEL及EXPLOTAB)。最佳崩解劑係交聯PVP，較佳為PVPPXL。當存在時，崩解劑可以佔多顆粒之0.5重量%至30重量%(較佳地，1重量%至20重量%)之量範圍使用。

適宜表面活性劑包括但不限於月桂基硫酸鈉、十二烷基硫酸鈉聚西托醇、蠟、甘油單硬脂酸酯、山梨醇酐酯及泊洛沙姆(poloxamer)(具體而言，係Duponol C)及其組合。當存在時，含有組份a)之層的表面活性劑可以佔多顆粒之0.05重量%至5重量%(較佳地，0.1重量%至1重量%)之量範圍使用。

適宜滑動劑包括但不限於膠狀二氧化矽(例如，Aerosil 200)、三矽酸鎂、粉狀纖維素、澱粉、滑石粉及其組合。當存在時，滑動劑可以佔多顆粒之0.05重量%至5重量%(較佳地，0.1重量%至1重量%)之量範圍使用。

本發明之組份a)或組份b)之較佳多顆粒群組係彼等具有小於1000 μm (較佳地，10 μm 至800 μm ，更佳地，30 μm 至500 μm)之有效平均粒徑者。藥物微粒係由純藥物構成或可視情況與一種或多種醫藥上可接受之用以形成藥物賦形劑基質之賦形劑(例如，乙基纖維素或甲基丙烯酸共聚物)

及用以形成微粒藥物核之穩定劑(例如，膠質二氧化矽)組合，例如，藉由噴霧乾燥、流化床乾燥或沈澱技術來組合。結晶粒子(例如，尺寸範圍係自1-200微米(μm)之微粒)亦可藉由如下手段來製備：在其中該藥物微溶之任一流體(例如，有機溶劑，例如，環己烷)中高壓勻質化未經碾磨結晶藥品晶體之懸浮液。

此等微粒藥品懸浮液可藉助聚合物直接包膜或包埋於聚合物基質中，例如，藉由添加聚合物並將其溶於勻質化懸浮液中，接下來噴霧乾燥或噴霧層化之。較佳地，所用聚合物係含有四級銨基團之丙烯酸系及甲基丙烯酸系共聚物或乙基纖維素。

沈澱技術亦可包括凝結技術，例如，自聚合物溶液分離包膜材料之液相並將該相以均勻層形式包裹於懸浮核粒狀體周圍。藉由過濾或離心來收集所得微粒，用適當溶劑洗滌且接下來藉由諸如噴霧乾燥或流化床乾燥等標準技術來乾燥之。

此等藥品微粒隨後可用如本文所揭示改良釋放包膜成份及(視情況)穩定劑(例如，膠質二氧化矽)進一步實施包膜。可藉由(例如)流化床包膜及/或製粒或沈澱技術來製備改良釋放包膜。適當包膜技術可由熟習此項技術之人員來選擇。

所得包膜藥品粒子可視情況與稀釋劑(例如，如本文所揭示者，例如，乳糖、甘露醇或蔗糖)、潤滑劑(例如，如本文所揭示者，例如，硬脂酸鎂)組合。

在另一實施例中，組份 a) 或組份 b) 可視情況與黏合劑或視情況與稀釋劑及黏合劑—例如，如本文所揭示者—組合並形成細粒，例如，使用諸如高剪切力或低剪切力製粒或流化床製粒以形成細粒藥品核。所獲得細粒隨後可用改良釋放包膜成份進行包膜。該細粒藥品核通常具有 0.05-2 mm 或較佳地，0.1-2 mm，或更佳地，0.15-1.5 mm 之平均直徑寬度。存於該核中的藥物之量可佔細粒藥品核總重量(即，不包括包膜)之 1-95 重量% 或較佳地，20-90 重量%，或更佳地，50-90 重量%。

藥品粒子係呈結晶形式之藥品，非晶型微粒或其混合物亦可用於後續包膜。

在另一實施例中，組份 a) 或組份 b) 可視情況與一種或多種醫藥上可接受之擠出助劑(例如，微晶纖維素、澱粉預糊化澱粉等)、黏合劑(例如，如本文所揭示者)、或稀釋劑(例如，如本文所揭示者)組合並形成丸粒，例如，使用諸如擠出滾圓、直接丸粒分離/高或低剪切力製粒、流化床製粒或噴霧乾燥/熔融隱蔽來形成丸粒藥品核。所獲得丸粒可使用改良釋放包膜成份進行包膜。該丸粒藥品核通常具有 0.2-2 mm，較佳地，0.5-1.4 mm 之直徑寬度。存於該核中的藥物之量可佔丸粒藥品核總重量(即，不包括包膜)之 1-95 重量%。

在另一實施例中，視情況與醫藥上可接受之黏合劑組合之藥品可在醫藥上可接受之種晶(通常，為蔗糖、乳糖、甘露醇、澱粉、微晶纖維素或其任一組合之微粒(例如，

球粒))的表面上層化以形成珠粒藥品核。此層化可為溶液層化或粉末層化。此醫藥上可接受之種晶較佳為可通過18-20網目、25-30網目或35-40網目之無與倫比的糖/澱粉球粒，最佳為可通過25-30網目之無與倫比的糖澱粉球粒或 Cellets(即，微晶纖維素珠粒，例如，購自 Pharmatrans Sanaq AG者)，尺寸範圍係100-1000 μm ，更佳地，100-200及200-355 μm 。所獲得珠粒可使用改良釋放包膜成份(例如，如本文所揭示者)來進行包膜。珠粒藥品核通常具有0.2-2 mm，較佳地，0.5-1.4 mm之直徑寬度。存於該核中的藥物之量可佔珠粒藥品核總重量(即，不包括包膜)之1-95重量%。

呈(例如)珠粒或粒狀體形式之多顆粒亦可壓成相關技藝已知的小錠劑並將此等小錠劑填充至膠囊中。

較佳地，藉由製粒來製備多顆粒。倘若組份a)係呈諸如粒狀體等多顆粒形式，則其可按照下文所述來製備。視情況於製粒液體存在時將組份a)與醫藥上可接受之添加劑製成粒狀體以形成阿利吉侖粒狀體。該製粒液體可為製粒技術熟知的任一液體或液體混合物，例如，乙醇、乙醇與水之混合物、乙醇、水與異丙醇之混合物，該等混合物可含有諸如彼等闡述於本文中者等黏合劑。因而該方法可稱作有機濕法製粒。乙醇與水之較佳混合物之範圍係自50/50至99/1(% w/w)，最佳地，其為94/6 (% w/w)。乙醇、水與異丙醇之較佳混合物之範圍係自45/45/5至98/1/1 (% w/w/w)，最佳係自88.5/5.5/6.0至91.5/4.5/4.0 (% w/w/w)。

在較佳實施例中，該製粒過程受到黏合劑與額外乙醇之乙醇溶液的影響。阿利吉侖製粒可藉由任一適宜手段來完成。阿利吉侖製粒通常使用下列方法(濕法製粒)來完成：(1)於製粒液體存在時摻合組份a)與醫藥上可接受之添加劑以形成摻合材料；(2)乾燥該摻合材料；(3)過篩該摻合材料；及(4)篩選該過篩材料以分離合適的阿利吉侖粒狀體部分。或者，使用如下另一方法(乾法製粒)來完成阿利吉侖製粒：(1)摻合組份a)與醫藥上可接受之添加劑以形成摻合材料；(2)過篩該摻合材料；(3)摻合過篩材料以形成最終摻合材料；(4)壓縮該最終摻合材料以形成壓縮材料；(5)碾磨該壓縮材料以形成碾磨材料；及(6)摻合該碾磨材料以形成阿利吉侖粒狀體。

應注意相關技藝所採用的多種已知製粒、乾燥過篩及混合之方法，例如，在流化床中噴霧製粒、在高剪切力混合器中濕法製粒、熔融製粒、在流化床乾燥器中實施乾燥、在自由下落或翻轉摻合器中實施混合、在單沖桿或旋轉式壓片機上壓製成錠劑。該等摻合步驟可使用任一適宜手段來完成。通常，將組份a)及醫藥上可接受之添加劑派送至適宜容器(例如，擴散摻合器或擴散混合器)中。乾燥步驟可使用任一適宜手段來完成，例如，該等過篩步驟可使用任一適宜手段(例如，使用振盪過篩)來完成。該篩選步驟可使用任一適宜手段來完成。該壓縮步驟可使用任一適宜手段來完成。通常，使用滾壓機以20 kN至60 kN之壓縮力範圍(較佳為35 kN)完成壓縮。亦可藉由將摻合粉末壓錠形

成隨後尺寸縮小之大錠劑來實施壓縮。碾磨步驟可使用任一適宜手段來完成。通常，該壓縮材料藉由篩選碾磨機來碾磨。較佳地，該碾磨材料經常與諸如潤滑劑等醫藥上可接受之添加劑在擴散摻合器中摻合在一起。

在較佳實施例中，倘若組份b)係呈諸如粒狀體等多顆粒形式，則其可按照下列來製備。將組份b)與醫藥上可接受之添加劑一起製成粒狀體以形成顯沙坦粒狀體。顯沙坦製粒可藉由任一適宜手段來完成。在本發明之較佳實施例中，藉由下列來完成顯沙坦製粒：(1)摻合組份b)與醫藥上可接受之添加劑以形成摻合材料；(2)過篩該摻合材料；(3)摻合過篩材料以形成最終摻合材料；(4)壓縮該最終摻合材料以形成壓縮材料；(5)碾磨該壓縮材料以獲得經碾磨材料；及(6)摻合該碾磨材料以形成顯沙坦粒狀體。

步驟(1及3)可使用任一適宜手段來完成。通常，將組份b)及醫藥上可接受之添加劑派送至適宜容器(例如，擴散摻合器或擴散混合器)中。過篩步驟(2)可使用任一適宜手段(例如，彼等上文所述者)來完成。壓縮步驟(4)可使用任一適宜手段來完成。舉例而言，通常對於組份b)而言，使用滾壓機以20 kN至60 kN之壓縮力範圍(較佳地，35 kN)來完成壓縮。亦可藉由將摻合粉末壓錠形成大錠劑來實施壓縮並隨後縮小該等大錠劑之尺寸。碾磨步驟(5)可使用任一適宜手段來完成。通常，該壓縮材料藉由篩選碾磨機來碾磨。摻合步驟(6)可使用任一適宜手段來完成。較佳地，該碾磨材料經常與諸如潤滑劑等醫藥上可接受之添加劑在擴

散摻合器中摻合在一起。

該額外包封之錠劑可按照下列來製備：

- 1) 將含有組份 a) 或組份 b) (較佳為組份 b)) 之多顆粒填充至膠囊中且隨後接下來添加一個或多個含有組份 a) 或組份 b) (較佳為組份 a)) 之錠劑單元；
- 2) 將一個或多個含有組份 a) 或組份 b) (較佳為組份 a)) 之錠劑單元填充至膠囊中且隨後接下來添加含有組份 a) 或組份 b) (較佳為組份 b)) 之多顆粒；
- 3) 將一個含有組份 a) 或組份 b) (較佳為組份 a)) 之錠劑單元填充至膠囊中，接下來添加含有組份 a) 或組份 b) (較佳為組份 b)) 之多顆粒且隨後添加一個以上的含有組份 a) 或組份 b) (較佳為組份 a)) 之錠劑單元。

多層模製遞送系統

在另一實施例中，具體而言，本發明係關於一種呈多層模製遞送系統形式之口服固定劑量之醫藥組合。

因此，具體而言，本發明係關於呈模製多層遞送系統形式之口服固定劑量之醫藥組合。按照本發明，此遞送系統通常為具有兩個基質區域(一個含有組份 a) 且另一個含有組份 b)) 之多層遞送系統。將該等基質區域設計為在擬於其中使用該組合物之水性介質中可消蝕或可崩解。該等基質區域較佳藉由不含任一組份 a) 或 b) 之隔離層分開。視情況，口服固定劑量之醫藥組合不具有隔離層。較佳地，該等基質區域及可視需要選用之隔離層塗佈有包膜層，該兩個基質區域各自之至少一個表面暴露於水性介質。較佳實施例

係如在 WO 2006128471 中所述，其中將包含組份 a) 之基質區域置於包含組份 b) 之基質區域上面，藉由隔離層分開，且該調配物進一步塗佈有包膜層，其中在暴露包含組份 a) 之基質區域之上表面省略包膜層且在暴露包含組份 b) 之基質區域之下表面省略包膜層。遞送系統之構造較佳為圓柱形或橢圓形。

包含組份 a) 或組份 b) 之基質區域亦可含有其他賦形劑(例如)以改善該等基質區域之技術性質以便於其可更容易地產生或者以便改善穩定性或獲得口服固定劑量醫藥組合之期望釋放特性。

用於個別基質區域之適宜醫藥上可接受之賦形劑可選自由下列組成之群：填充劑、聚合物、蠟、稀釋劑、崩解劑、滑動劑、pH-調節劑、黏性調節劑、增加或降低溶解性之藥劑、滲透性活性劑、穩定劑、表面活性劑及溶劑。

用於多層模製遞送系統之適宜賦形劑包括習用錠劑或膠囊賦形劑。此等賦形劑可為(例如)稀釋劑，例如，磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖或蔗糖或其他二糖、纖維素、纖維素衍生物、高嶺土、甘露醇、乾燥澱粉、葡萄糖或其他單糖、糊精或其他多糖、山梨醇、肌醇或其混合物；黏合劑，例如，阿拉伯膠、藻酸鈉、澱粉、明膠、糖類(包括葡萄糖、蔗糖、右旋糖及乳糖)、糖蜜、角叉菜之提取物、旁沃膠(panwar gum)、茄替膠(ghatti gum)、車前草(isapol)殼黏膠、羧甲基纖維素、甲基纖維素、矽酸鎂鋁(veegum)、落葉松阿拉伯乳聚糖(larch arabolactan)、聚乙二醇、乙基

纖維素、水、醇類、蠟、聚乙烯基吡咯啉酮(例如，PVP K90)(可用於改善聚合物與其他成份之混合)或其混合物；潤滑劑，例如，滑石粉、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、氫化植物油、苯甲酸鈉、氯化鈉、白胺酸、碳蠟4000、月桂基硫酸鎂、膠狀二氧化矽及其混合物；崩解劑，例如，澱粉、黏土、纖維素衍生物(包括交聯羧甲基纖維素)、樹膠、藻膠、煙與弱酸(例如，碳酸氫鈉/酒石酸或檸檬酸)之各種組合、克洛帕維酮、羥基乙酸澱粉鈉、瓊脂、陽離子交換樹脂、柑橘類果肉、矽酸鎂鋁HV、天然海綿、膨潤土或其混合物；揮發性溶劑，例如，醇類，包括水性醇、石油揮發油(petroleum benzine)、丙酮、醚或其混合物；增塑劑，例如，山梨醇及甘油；及其他，例如，可可油、聚乙二醇或聚氧化乙烯(例如，具有1,000-500,000道爾頓之分子量者，通常為具有1,000-100,000道爾頓者，更通常地，具有1,000-50,000道爾頓者，尤其是具有1,000-10,000道爾頓者，具體而言，具有1,500-5,000道爾頓者)及其混合物、氫化植物油、甘油明膠或其混合物。

適宜填充劑之實例亦可為糊精、硫糖鋁、羥基磷灰石鈣及磷酸鈣。

該填充劑可以使填充劑與活性物質(即，組份a)或組份b))之組合佔第一組合物之高達60重量%(通常，高達50重量%)之量添加。

為了軟化載劑系統，可在基質區域中納入增塑劑。適宜增塑劑係選自由下列組成之群：磷酸酯；鄰苯二甲酸酯；

醃胺；礦物油；脂肪酸及酯；脂肪醇；植物油及氫化植物油，包括乙醃化氫化棉籽甘油酯及乙醃化氫化大豆油甘油酯；乙醃基檸檬酸三丁酯、乙醃基檸檬酸三乙酯、蓖麻油、二乙醃化單甘油酯、二丙二醇水楊酸甘油酯(dipropylene glycol salicylate glycerin)、甘油椰油酸酯、單-及二-乙醃化單甘油酯、硝基苯、二硫化碳、水楊酸 β -萘酯、鄰苯二醃基乙醇酸酯(phthalyl glycolate)、鄰苯二甲酸二辛基酯；山梨醇、甘油三檸檬酸山梨醇酯；蔗糖八乙酸酯；琥珀酸 α -生育醇酯聚乙二醇酯、磷酸酯；鄰苯二甲酸酯；醃胺；礦物油；脂肪酸及酯；脂肪醇；及植物油、脂肪醇，包括十八十六醇、十六烷醇、硬脂醇、油醇及肉豆蔻醇；松香酸甲酯、乙醃基檸檬酸三丁酯、乙醃基檸檬酸三乙酯、己二酸二異辛基酯、油酸戊酯、蓖麻酸丁酯、苯甲酸苄基酯、脂肪酸之丁基及二醇酯、丁基二甘醇碳酸酯(butyl diglycol carbonate)、油酸丁酯、硬脂酸丁酯、己二酸二(β -甲氧基乙基)酯、癸二酸二丁酯、酒石酸二丁酯、己二酸二異丁酯、己二酸二己酯、三乙二醇二(丁酸 β -乙基酯)、聚乙二醇二(己酸2-乙酯)、二乙二醇單月桂酸酯、單體態聚乙烯酯、氫化松香甲基酯、油酸甲氧基乙基酯、硬脂酸丁氧基乙基酯、乙醇酸丁基鄰苯二甲醃基丁基酯、甘油三丁酸酯、三乙二醇二壬酸酯、 β -(*p*-第三-戊基苯氧基)乙醇、 β (*p*-第三-丁基苯氧基)乙醇、 β -(*p*-第三-丁基苯氧基乙基)乙酸酯、雙(β -*p*-第三-丁基苯氧基二乙基)醚、樟腦、Cumar W-1、Cumar MH-1、Cumar V-1、鄰

苯二甲酸二戊基酯、(二戊基苯氧基)乙醇、二苯醚、工業級氫化松香醇、beckolin、苯六鹽酸鹽、Clorafin 40、Piccolastic A-5、Piccalastic A-25、Flexol B400、丙三醇 α -甲基 α -苯基醚、氯化萘、HB-40、鄰苯二甲酸單戊基酯、Nevillac 10 o-硝基二苯基及Paracril 26。

該隔離層(倘若存在)不含任一組份a)或b)且可含有如上文對基質區域所列示適宜賦形劑。

在較佳實施例中，本發明之遞送系統進一步包含包膜層，其具有至少一個暴露該兩個基質區域各自之至少一個表面之開口，該包膜在暴露於水性介質時以與基質區域在水性介質中之消蝕速率相等或較之為慢的速率破碎及/或消蝕，以便於該等基質區域表面至水性介質之暴露得到改良。此類包膜闡述於WO 95/22962中，可參考該案件。此等包膜包含：

- (a)具有熱塑性質且實質上不溶於擬在其中使用該組合物之水性介質中的第一纖維素衍生物，例如，乙基纖維素(例如，具有介於44.5%至52.5%間之乙氧基含量之乙基纖維素)或乙酸纖維素、丙酸纖維素或硝酸纖維素；以及下列物質中之至少一種：
- (b)可溶於或可分散於水中之第二纖維素衍生物，例如，選自由下列組成之群之纖維素衍生物：甲基纖維素、羧甲基纖維素及其鹽、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、微晶纖維素、乙基羥乙基纖維素、乙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、

羥丙基甲基纖維素、羥甲基纖維素及羥甲基丙基纖維素；

- (c)增塑劑，例如，選自由下列組成之群者：磷酸酯；鄰苯二甲酸酯；醯胺；礦物油；脂肪酸及其與聚乙二醇、甘油或糖之酯；脂肪醇及其與聚乙二醇、甘油或糖之醚；及植物油；或非離子型表面活性劑；及
- (d)填充劑，例如，選自習用錠劑或膠囊賦形劑，例如，稀釋劑、黏合劑、潤滑劑及崩解劑。

組份 a)及 b)在個別基質區域中之含量可在寬範圍內變化。通常，該等組份各自可適宜地以佔各基質區域之多達60重量%(通常，多達50重量%)之量存在。

該等系統可藉由相關技藝原本已知的方法(例如，使用闡述於WO 89/09066、WO 91/04015及WO 95/22962中之方法)或使用醫藥工業已知或在生產基於聚合物之材料中所用的其他方法來產生。本發明之組合物的一個重要優點在於其可藉由相對簡單且廉價的方法來生產。對於不具有包膜之組合物而言，可使用任一適宜擠出或注射成型方法及儀器。對於具有包膜之組合物而言，適宜生產方法之非限制性實例包括下列相關技藝已知的共擠出及注射成型技術，例如，包膜層之注射成型及兩個基質層之後續注射成型及兩種基質之注射成型(包含製成預成型管，其可形成包膜層)。

最佳地，使用如在(例如)WO 2006128471中所述注模來製造遞送系統。對於內部隔離層之生產而言，可使用鑄

模。將該鑄模冷卻並置於玻璃板上且將熔融/軟化內部隔離層組合物傾倒至該鑄模上並(倘若需要)壓至若干鑄模孔中。稱量內部塞以確保在使用前塊體之一致性。使用在歐洲專利第EP 0493 513 BI號中所述程序對該基質塗佈聚合物材料(例如,含有乙基纖維素之組合物)。藉由使用冷金屬銷針將該冷內部塞壓至包膜中來裝配該等內部塞及外部塞。以相同方式裝配該等外部塞。在冰箱中儲存最終包膜組合物直至使用。用於此目的之自動化機器可購得,如源自塑料工業之此技術。此方法用於以人工方式製造遞送系統。

乾燥包膜錠劑

在另一實施例中,具體而言,本發明係關於一種呈乾燥包膜錠劑形式之口服固定劑量醫藥組合。

因此,具體而言,本發明係關於一種呈錠劑形式之口服固定劑量醫藥組合,該錠劑具有含有活性劑之核及包圍該核之壓縮包膜("乾燥包膜"、"乾燥包膜層"或"殼"),該壓縮包膜亦含有活性劑。此口服固定劑量之醫藥組合在相關技藝稱作壓製包膜、乾燥包膜或殼包核錠劑。任一組份a)或組份b)可分別存於該錠劑核及該錠劑殼中。較佳地,組份a)存於核中且組份b)存於殼中。

在一個實施例中,呈乾燥包膜錠劑形式之口服固定劑量之醫藥組合包括包含組份a)之核,該核由包含組份b)之殼包圍,其中該口服固定劑量之醫藥組合在pH 4.5下顯示如下活體外溶解特性:組份a)在10分鐘後溶解60%或更少且

在20分鐘後溶解95%或更少，及組份b)在30分鐘後溶解25%或更多且在60分鐘後溶解45%或更多；更佳地，在pH 4.5下，顯示如下活體外溶解特性：組份a)在10分鐘後溶解60%至15%且在20分鐘後溶解95%至40%，及組份b)在30分鐘後溶解30%或更多且在60分鐘後溶解40%或更多。

在另一實施例中，呈乾燥包膜錠劑形式之口服固定劑量之醫藥組合包括包含組份b)之核，該核由包含組份a)之殼包圍，其中該口服固定劑量之醫藥組合在pH 4.5下顯示如下活體外溶解特性：組份a)在10分鐘後溶解80%或更少且在20分鐘後溶解98%或更少，及組份b)在30分鐘後溶解25%或更多且在60分鐘後溶解40%或更多；更佳地，在pH 4.5下顯示如下活體外溶解特性：組份a)在10分鐘後溶解60%或更少且在20分鐘後溶解95%或更少，及組份b)在30分鐘後溶解25%或更多且在60分鐘後溶解45%或更多。

乾燥包膜錠劑亦尤其可用於以定時方式投與活性物質。較佳地，該核可靠且準確地位於殼中以獲得具有精確釋放特性之錠劑。此在該錠劑適合在殼溶解後指定滯後時間後自核釋放組份a)時特別有利。

在較佳實施例中，核可含有佔該核總重量之0.1-90重量%，更具體而言，1-70重量%，進一步更具體而言，1-50重量%之組份a)。通常，乾燥包膜(殼)可含有佔該劑型乾燥包膜(殼)總重量之0.1-90重量%，更具體而言，1-70重量%，進一步更具體而言，1-50重量%之組份b)。

在另一實施例中，核可含有佔該核總重量之0.1-90重量

%，更具體而言，1-70重量%，進一步更具體而言，1-50重量%之組份b)。通常，乾燥包膜(殼)可含有佔該劑型乾燥包膜(殼)總重量之0.1-90重量%，更具體而言，1-70重量%，進一步更具體而言，1-50重量%之組份a)。

該核以及該殼可使用相關技藝已知方法(例如，直接摻合、濕法製粒或乾法製粒)來製造。

類似地，任一習用製錠添加劑(如填充劑、黏合劑、潤滑劑及其他)可用於該劑型之核及殼中。本發明之特定核及/或殼賦形劑包括但不限於稀釋劑或填充劑、崩解劑、滑動劑、潤滑劑、黏合劑、著色劑及其組合。較佳醫藥上可接受之添加劑包括填充劑及黏合劑。每一添加劑在口服固定劑量醫藥組合中之量可在相關技藝習用範圍內變化。在較佳實施例中，該核含有組份a)以及常見製錠賦形劑，例如，黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑及其他，如本文所述。該殼較佳地含有組份b)以及常見製錠賦形劑，例如，黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑及其他，如本文所述。

適宜填充劑包括但不限於微晶纖維素(例如，纖維素MK GR)、甘露醇、蔗糖或其他糖或糖衍生物、磷酸氫鈣、低取代羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、及其組合，較佳為微晶纖維素，例如，可以註冊商標AVICEL、FILTRAK、HEWETEN或PHARMACEL購得之產品。當存在時，每一核及/或殼中之填充劑使用量可以佔錠劑(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之1重量%至40

重量%，較佳地，10重量%至30重量%之範圍內。

適宜黏合劑包括但不限於聚乙烯基吡咯啉酮(PVP)(如，例如，PVP K 30或PVP90F)、聚乙二醇(PEG)(例如，PEG 4000)、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素(二者較佳具有中等至高等黏度，例如，黏度等級3或6 cps)、預糊化澱粉及其組合。當存在時，每一核及/或殼中之黏合劑使用量可以佔錠劑(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之0.1重量%至20重量%，較佳地，0.5重量%至15重量%(例如，0.7重量%至10重量%)之範圍類。

適宜潤滑劑包括但不限於硬脂酸鎂、矽酸鋁或矽酸鈣、硬脂酸、cutina、PEG 4000-8000、滑石粉及其組合，較佳地為硬脂酸鎂。當存在時，潤滑劑在每一核及/或殼中可以佔錠劑(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之0.1重量%至5重量%，較佳地，0.5重量%至3重量%之量範圍使用。

在一個實施例中，對於該核以及殼而言，可選擇錠劑材料以在與濕份、液體或流體接觸時提供即時釋放效應且因而可含有任一已知崩解或泡騰賦形劑以達成此目的。或者，熟習此項技術之人員可能希望具有改良釋放組份a)或b)(較佳為組份a))且因此可採用賦形劑或賦形劑混合物，該等賦形劑在與生理或其他介質接觸時可形成凝膠基質或消蝕系統，從而有利於組份a)或b)(較佳為組份a))以改良釋放方式緩慢地擴散。

用於實踐本發明之此等藥劑可為於水性介質存在時泡騰

進而提供以機械方式破壞核及/或殼或者造成該劑型之核及/或殼受消蝕所需力之材料。在製造固體劑型中所用標準崩解劑不會或實質上不會溶脹或膠凝及阻止活性劑釋放。適宜崩解劑包括但不限於羧甲基纖維素鈣(CMC-Ca)、羧甲基纖維素鈉(CMC-Na)、交聯PVP(例如，CROSPOVIDONE、POLYPLASDONE或KOLLIDON XL)、海藻酸、藻酸鈉及瓜爾豆膠，最佳為交聯PVP(CROSPOVIDONE)、交聯CMC(Ac-Di-Sol)、羧甲基澱粉-Na(PIRIMOJEL及EXPLOTAB)。較佳地，除含有活性劑外，該劑型之核以及殼可含有交聯聚乙炔基吡咯啉酮及/或交聯甲基纖維素鈉。當存在時，崩解劑在每一核及/或殼中可以佔錠劑(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之0.5重量%至20重量%，較佳地，1重量%至10重量%，更佳地，1重量%至3重量%之量範圍使用。具體而言，交聯聚乙炔基吡咯啉酮(例如，CROSPOVIDONE、POLYPLASDONE或KOLLIDON XL)可以分別對該核及殼所揭示之量分別用於核及殼中。該聚乙炔基吡咯啉酮較佳係以佔該核或殼之1-25重量%，更具體而言，4-12重量%之量存在。交聯甲基纖維素鈉係內部交聯羧甲基纖維素鈉(亦稱作Ac-Di-Sol)。其可以佔核之5-30重量%，較佳地，10-25%(例如，自15-20重量%)之量使用。對該核及/或殼具有崩解或消蝕效應之任一其他常見試劑(例如，預膠化澱粉)亦可為該核及殼調配物之一部分。

適宜滑動劑包括但不限於膠狀二氧化矽(例如，Aerosil

200)、三矽酸鎂、粉狀纖維素、澱粉、滑石粉及其組合。當存在時，滑動劑在每一核及/或殼中可以佔錠劑(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之00.05重量%至5重量%，較佳地，0.1重量%至1重量%之量範圍使用。

該核及/或殼亦可含有親水性或疏水性賦形劑以提高或降低介質進入該劑型核內的速率。可採用在與某些pH值之生理環境接觸時或響應生理反應性介質(例如，酵素)而崩解之其他核及/或殼材料。可採用可簡單地提供美觀(例如，美味)材料賦形劑之核及/或殼材料。亦可在殼中採用任一習用製錠賦形劑以達成該等劑型之機械穩定。

亦可使用的賦形劑可為磷酸鈣鹽(例如，二水合磷酸氫鈣)且其可以佔該核或殼之5-90重量%，較佳地，10-90重量%之量存在，較佳地，10-80重量%，更佳地，20-80重量%，例如，10-45重量%或40-75重量%。

該核以及該殼調配物亦可含有其他常用錠劑賦形劑，例如，著色劑、稀釋劑及遮味劑或矯味劑。

賦形劑之實例包括著色劑，例如，氧化鐵，例如，黃色氧化鐵；潤滑劑，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸、cutina HR(氫化蓖麻油)；及滑動劑，例如，二氧化矽，例如，膠狀二氧化矽。氧化鐵可以分別佔該核或殼之0.01-0.5重量%之量使用；硬脂酸鎂可以分別佔該核或殼之1-20重量%之量存在；且膠質二氧化矽可以分別佔該核或殼之0.1-20重量%之量使用。

該等劑型以及最終劑型之核可為有包膜或無包膜劑型。

在包膜(非功能性包膜或功能性包膜，更佳地，非功能性包膜)劑型的情形中，可應用諸如(例如)下列等習用包膜賦形劑：甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、聚乙二醇及衍生物、聚乙烯醇及衍生物、滑石粉、氧化鈦及氧化鐵。

本發明之另一實施例係一種用於製造本發明之乾燥包膜錠劑的方法。可使用習用壓製包膜設備來形成該等錠劑。舉例而言，可採用下列方法。在旋轉平臺上排列有一系列模具。該等模具以可移動方式安裝在該平臺上以便於可按照需要來採用不同尺寸的模具。每一模具係空心的以容納下沖桿。該沖桿位於該模具內以便於該沖桿之上表面與該模具之內表面界定接收精確量之殼材料的體積。在裝載時，模具在該平臺上旋轉直至其位於上沖桿之下方。隨後使上沖桿向下壓到核材料上且該核材料在上沖桿與下沖桿之間經預壓縮或夯實。隨後將預形成核供至模具中以準確地停放在所夯實包膜上之期望位置。習用壓製包膜儀器配備有復原裝置，其能夠使核準確地定位—垂直及放射狀—於期望位置以保證最終劑型之機械穩定性。此可藉由(例如)夯實過程來達成，其中將初始量之包膜材料置於模具中並用成型沖桿夯實，該成型沖桿在容納核之包膜材料中留下印痕。此後，在第二填充作業中，將精確量之殼材料供至模具中以覆蓋該核且上沖桿壓縮該包膜殼材料以形成本發明之錠劑。

在夯實過程期間所應用壓縮力經常較低且足以為該核提

供床並防止包膜材料由於離心力而運動。可調節形成包膜錠劑之後續壓縮以獲得所需硬度的錠劑。較佳地，此壓縮力應足夠高以保證該劑型之機械穩定性但需加以限制以防止損害該等沖桿。

在考慮殼材料密度後可精確地確定供至模具中之殼材料量，以確保在壓縮後所形成錠劑具有所需殼厚度。倘若需要改變殼厚度，則可將具有適當內部尺寸之模具置於旋轉平臺中且可相應地改變供至模具中之殼材料的量。

具有高過程速度之適宜旋轉式製錠機為此項技術所知且在此無需進一步論述。

該錠劑之硬度較佳應與實現欲進一步處理之劑型的期望溶解特性及機械穩定性所需者同樣高。可按照闡述於歐洲藥典4, 2.9.8, 第201頁中之方法來量測硬度。該測試採用由2個對置夾片構成之儀器，一個夾片移向另一個夾片。該等夾片之平坦表面垂直於移動方向。該等夾片之擠壓表面係平坦的且較接觸錠劑之區域為大。使用具有1牛頓精確度之系統來校準該儀器。將錠劑置於該兩個夾片之間。對於每一量測而言，以與用力方向相同之方式定位錠劑。對10個錠劑實施量測。結果以壓碎該錠劑所需力之平均值、最小值及最大值(以牛頓計)表示。

錠劑應具有可確保其在機械上穩定以經受住包裝及運輸之硬度。而且，錠劑應足夠疏鬆以容許水性介質進入核中。

同樣，可使用習用旋轉式製錠機來形成該等核。較佳

地，在足以提供具有容許進一步處理之硬度之核的壓力下壓製該等核。具有相應的硬度之核必須顯示期望釋放特性。倘若需要，則該等核可在錠劑產生時形成。在此情形中，人們可採用Manesty Dry Cota。此壓錠機係由兩個並排式及互聯式壓錠機構成，其中使用一個壓錠機制造核，然後將核以機械方式轉移至用於壓縮包膜之另一壓錠機。此設備及使用此設備製造錠劑之技術為此項技術所知且在此無需對此再贅述。

可使用用於醫藥劑型之任一習用製造方法(例如，直接壓縮、濕法製粒、乾法製粒、熔融擠出)來製造核及殼材料。較佳地，按照通常為相關技藝已知的濕法製粒或乾法製粒技術來形成核及殼材料，但不限於此。在典型濕法製粒程序中，過篩並摻合核材料。隨後將製粒流體(通常為水)添加至該摻合物中並將該混合物勻質化以形成粒狀體，隨後對該粒狀體實施噴霧乾燥或使用流化床乾燥器實施乾燥以獲得具有期望殘留濕份之粒狀體。較佳地，殘留濕份含量係0.4-2.0重量%，但不限於此。隨後藉由使該粒狀體經過具有期望孔徑之篩子來篩分該粒狀體。在此階段，可篩分任何佐劑並將該等佐劑添加至該粒狀體中以形成適合壓縮之核組合物。熟習此項技術之人員應理解：可以類似方式形成殼組合物。

按照本發明，所得調配物顯示下列優點：

- 獲得接近(較佳地，達成)生物等效性之調配物；
- 可容易地獲得相對較高之藥物載量；

- 使具有合適硬度、抗易碎性、崩解時間等之口服固定劑量醫藥組合的配製成為可能；
- 可將藥物之黏附傾向性及弱流動性減小至最小；
- 實現穩定的製造方法；
- 達成產生可複現性能之調配物及方法的按比例增加；及
- 達成可獲得合理存架壽命之充足穩定性。

本發明亦係關於一種用於製備如上文所述口服固定劑量醫藥組合之方法。此口服固定劑量之醫藥組合可藉由處理適當量之如上文所定義組份以形成單元口服固定劑量之醫藥組合來產生。

本發明之口服固定劑量醫藥組合可用於降低血壓(收縮期血壓或舒張期血壓或兩者)。本發明適用之病況包括(但不限於)：高血壓(無論是惡性、原發性、腎血管性、糖尿病性、單純收縮期抑或其他繼發性類型)、充血性心力衰竭、心絞痛(無論是穩定的或不穩定的)、心肌梗塞、動脈粥樣硬化、糖尿病性腎病變、糖尿病性心肌病、腎機能不全、周邊血管疾病、左心室肥大、認知功能障礙(例如，阿茨海默氏病(Alzheimer's))及中風、頭痛及慢性心力衰竭。

本發明亦係關於一種治療下列疾病之方法：高血壓(無論是惡性、原發性、腎血管性、糖尿病性、單純收縮期抑或其他繼發性類型)、充血性心力衰竭、心絞痛(無論是穩定性抑或不穩定性)、心肌梗塞、動脈粥樣硬化、糖尿病性腎病變、糖尿病性心肌病、腎機能不全、周邊血管疾

病、左心室肥大、認識功能障礙(例如，阿茨海默氏病)、中風、頭痛及慢性心力衰竭，該方法包含對需此治療之包括人類患者在內的動物投與治療有效量之本發明之口服固定劑量醫藥組合。

本發明亦係關於本發明之口服固定劑量醫藥組合在製造一種用於治療下列疾病之藥物中的用途：高血壓(無論是惡性、原發性、腎血管性、糖尿病性、單純收縮期抑或其他繼發性類型)、充血性心力衰竭、心絞痛(無論是穩定性或不穩定性)、心肌梗塞、動脈粥樣硬化、糖尿病性腎病變、糖尿病性心肌病、腎機能不全、周邊血管疾病、左心室肥大、認知功能障礙(例如，阿茨海默氏病)、中風、頭痛及慢性心力衰竭。

本發明亦係關於一種包含本發明之口服固定劑量醫藥組合之用於治療下列疾病的醫藥組合物：高血壓(無論是惡性、原發性、腎血管性、糖尿病性、單純收縮期抑或其他繼發類型)、充血性心力衰竭、心絞痛(無論是穩定性抑或不穩定性)、心肌梗塞、動脈粥樣硬化、糖尿病性腎病變、糖尿病性心肌病、腎機能不全、周邊血管疾病、左心室肥大、認知功能障礙(例如，阿茨海默氏病)、中風、頭痛及慢性心力衰竭。

最終，擬投與活性劑及特定調配物之確切劑量應視諸如擬治療之病況、期望之治療時程及活性劑釋放速率等許多因素而定。舉例而言，所需活性劑之量及其釋放速率可基於已知活體外或活體內技術來測定，特定活性劑之血漿濃

度可在治療效果之可接受程度上保持的時長而進行測定。

上文闡述可完全揭示包括其較佳實施例之本發明。對本文所具體揭示之實施例的修改及改良涵蓋於下列申請專利範圍之範疇內。無需進一步詳細闡述，據信熟習此項技術者可利用前文闡述最大限度地實施本發明。因此，應將本文實例理解為僅具有說明性而非以任何方式對本發明範圍加以限制。

實例1：雙層錠劑調配物

按照本文述，對阿利吉侖層之組份進行混合、製粒並(視情況)壓縮以分別製備濕法製粒、滾壓或熔融擠出製粒阿利吉侖層。

按照本文所述，對顯沙坦層之組份進行混合、製粒並壓縮。將該顯沙坦層填裝至用於所有雙層變型體之離心壓錠機並以 <2.5 kN之壓力壓製。在該顯沙坦層之上添加阿利吉侖層且隨後以 $5-40$ kN壓縮力壓製該錠劑核以獲得雙層錠劑核。

實例 1.1. 具有滾壓阿利吉侖層之雙層調配物

	變型體 1		變型體 2		變型體 3	
	mg每個 單元	%錠劑 重量	mg每個 單元	%錠劑 重量	mg每個 單元	%錠劑 重量
阿利吉侖層						
阿利吉侖壓實粒狀體	338.25	47.86	338.25	47.86	338.25	47.86
阿利吉侖半富馬酸鹽	165.75	23.45	165.75	23.45	165.75	23.45
纖維素MK GR	159.50	22.57	152.75	21.61	146.00	20.66
PVP 90F	6.75	0.96	13.50	1.91	-	-
PVPK30	-	0.00	-	0.00	20.25	2.87
Aerosil 200	1.00	0.14	1.00	0.14	1.00	0.14
硬脂酸鎂	5.25	0.74	5.25	0.74	5.25	0.74
硬脂酸鎂	5.00	0.71	5.00	0.71	5.00	0.71
缬沙坦層						
缬沙坦壓實粒狀體	307.00	43.44	307.00	43.44	307.00	43.44
缬沙坦	160.00	22.64	160.00	22.64	160.00	22.64
纖維素MK GR	108.00	15.28	108.00	15.28	108.00	15.28
PVP XL	30.00	4.24	30.00	4.24	30.00	4.24
Aerosil 200	3.00	0.42	3.00	0.42	3.00	0.42
硬脂酸鎂	6.00	0.85	6.00	0.85	6.00	0.85
PVPXL	18.80	2.66	18.80	2.66	18.80	2.66
纖維素MG GR	35.70	5.05	35.70	5.05	35.70	5.05
Aerosil 200	0.50	0.07	0.50	0.07	0.50	0.07
硬脂酸鎂	1.50	0.21	1.50	0.21	1.50	0.21
總量	706.75	100.00	706.75	100.00	706.75	100.00
硬度[N] (平均值)	258		252		302	
易碎性10 St./6.5 g	0.23		0.23			
500 U.[%]						
崩解時間(以min計)/缬沙坦層	1'00-1'30		1'00-1'30		1'00-1'30	
崩解時間(以min計)/阿利吉侖層	22'35 -23'00		24'00 -25'00		20'30-22'30	

阿利吉侖/巹沙坦 300/320 mg	變型體 4 mg/單元
巹沙坦層	
巹沙坦	320
Avicel PH 101	-
Avicel PH 102	183
PVP K30	
交聚維酮	31
SDS	
LHPC	62
Aerosil 200	6
硬脂酸鎂(內部)	12
硬脂酸鎂(外部)	6
巹沙坦層重量	620
阿利吉侖層	
阿利吉侖半富馬酸鹽	331.5
HPC EXF	
Avicel PH 102	128.0
交聚維酮	18
PVP K30	
甘露醇DC	102
Aerosil 200	5.7
靛青LAKE 12196(C)	0.2
硬脂酸鎂(內部)	11.7
硬脂酸鎂(外部)	3
阿利吉侖層重量	600
核總重量(mg)	1220
包膜(2.5%)	30.5
白色歐巴代(Opadry)	20.4
黃色歐巴代	8.08
紅色歐巴代	1.85
黑色歐巴代	0.17
包膜重量(mg)	30.5
劑型單位總重量(mg)	1250.5

實例 1.2. 具有濕法製粒阿利吉侖層之雙層調配物

變型體1			變型體2	
阿利吉侖/緬沙坦 150/160 mg	mg每個 單元	%錠劑 重量	mg每個 單元	%錠劑 重量
阿利吉侖層				
阿利吉侖粒狀體	282.2	42.01	282.2	40.80
阿利吉侖半富馬酸鹽	165.75	24.68	165.75	23.96
纖維素MK GR	90.25	13.44	90.25	13.05
聚維酮K30	12	1.79	12	1.73
PVPP XL	14.2	2.11	14.2	2.05
變性乙醇5%異丙醇	-		-	
Aerosil 200	1.8	0.27	1.8	0.26
PVPK30	19.6	2.92	39.6	5.73
硬脂酸鎂	5.0	0.74	5.0	0.72
緬沙坦層				
緬沙坦粒狀體	307.0	45.70	307.0	44.38
緬沙坦	160	23.82	160	23.13
纖維素MK GR	108	16.08	108	15.61
PVP XL	30	4.47	30	4.34
Aerosil 200	3	0.45	3	0.43
硬脂酸鎂	6	0.89	6	0.87
PVPXL	18.8	2.80	18.8	2.72
纖維素MG GR	35.3	5.26	35.3	5.10
Aerosil 200	0.5	0.07	0.5	0.07
硬脂酸鎂	1.5	0.22	1.5	0.22
總量	671.7	100.00	691.7	100.00
硬度[N] (平均值)	255.8		227.8	
易碎性 10 St./6.5 g 500 U.[%]	0		0	
崩解時間(以min計)/緬沙 坦	1'00-1'30		1'30-1'45	
崩解時間(以min計)/阿利 吉侖	17'30-18'00		18'45-20'30	

實例 1.3. 具有熔融製粒阿利吉侖層之雙層調配物. 熔融擠出物：阿利吉侖及 HPC

阿利吉侖/ 纈沙坦 300/320 mg	組合物 每個單元 [mg/單元]	組合物 每個單元 [%]	
阿利吉侖層	阿利吉侖半富馬 酸鹽	331.50	29.59
	HPC*	45.20	4.03
	Avicel 102 (MCC)	68.05	6.07
	交聚維酮XL	50.00	4.46
	Aerosil 200	2.50	0.22
	靛青-farBlack	0.50	0.04
	硬脂酸鎂	2.50	0.22
纈沙坦層	纈沙坦	320.00	28.57
	Avicel 102 (MCC)	229.50	20.49
	交聚維酮 XL	46.50	4.15
	Aerosil 200	6.00	0.54
	硬脂酸鎂(內部)	12.00	1.07
	硬脂酸鎂(外部)	6.00	0.54
	總量	1120.25	100.00
平均硬度[N]			260N (220-300N)
易碎性10 St. /6.5 g 500 U [%]			0.2 %
纈沙坦層之崩解時間[分鐘]			6 min -8 min
阿利吉侖層之崩解時間[分鐘]			22-29 min

HPC*：在 10% w/w 濃度下水性黏度為 300-600 mPas 且平均分子量為 80,000 之羥丙基纖維素

實例 1.4. 具有熔融製粒阿利吉侖層之雙層調配物. 熔融擠出物：阿利吉侖及HPC

阿利吉侖/ 纈沙坦 150/160 mg	組合物 每個單元 [mg/單元]	組合物 每個單元 [%]	
阿利吉侖層	阿利吉侖半富馬酸鹽	165.75	29.60
	HPC*	12.00	2.14
	纖維素MKGR	44.63	7.97
	交聚維酮	25.00	4.46
	Aerosil 200	1.25	0.22
	靛青 Lake 12196	0.13	0.02
	硬脂酸鎂	1.25	0.22
纈沙坦層	纈沙坦	160.00	28.57
	纖維素MK GR	108.00	19.29
	交聚維酮	30.00	5.36
	Aerosil 200	3.00	0.54
	硬脂酸鎂(內部)	6.00	1.07
	硬脂酸鎂(外部)	3.00	0.54
	總量	560.0	100.00
平均硬度[N]			220 N (190-250)
易碎性10 St./6.5 g 500 U [%]			0.1%
纈沙坦層之崩解時間[分鐘]			3 min -6 min
阿利吉侖層之崩解時間[分鐘]			15 min - 19 min

HPC*：在10% w/w濃度下水性黏度為300-600 mPas且平均分子量為80,000之羥丙基纖維素

實例 1.5. 具有熔融製粒阿利吉侖層之雙層調配物. 熔融擠出物：阿利吉侖及HPC

阿利吉侖/ 纈沙坦 300/320 mg	組合物 每個單元 [mg/單元]	組合物 每個單元 [%]	
阿利吉侖層	阿利吉侖半富馬 酸鹽	331.50	29.60
	HPC*	24.00	2.14
	纖維素MKGR	89.25	7.97
	交聚維酮	50.00	4.46
	Aerosil 200	2.50	0.22
	靛青 Lake 12196	0.25	0.02
	硬脂酸鎂	2.50	0.22
纈沙坦層	纈沙坦	320.00	28.57
	纖維素MK GR	216.00	19.29
	交聚維酮	60.00	5.36
	Aerosil 200	6.00	0.54
	硬脂酸鎂(內部)	12.00	1.07
	硬脂酸鎂(外部)	6.00	0.54
	重量	1120.00	100.00
平均硬度 [N]			240(210-280N)
易碎性 10 St./6.5 g 500 U [%]			0.2%
纈沙坦層之崩解時間 [分鐘]			3-6 min
阿利吉侖層之崩解時間 [分鐘]			17-22 min

HPC*：在 10% w/w 濃度下水性黏度為 300-600 mPas 且平均分子量為 80,000 之羥丙基纖維素

實例2：額外包封之錠劑調配物

對內相之組份實施濕法製粒且使其與外相成份混合並按照在WO 2005/089729中所述壓製成錠劑以獲得含有阿利吉侖之錠劑。將一個此錠劑填充至膠囊中。

將回填料之組份按照在上文說明書中所述製成粒狀體並添加至膠囊中。

實例2.1. 使用顯沙坦最終混合物作為回填料來額外包封阿利吉侖錠劑

組份	每個膠囊 (mg)	%
內相		
阿利吉侖半富馬酸鹽	165.75	48.8
纖維素MK GR	90.25	26.5
聚乙烯基吡咯啉酮K30 PH	6.00	1.8
聚乙烯聚吡咯啉酮XL	14.20	4.2
變性乙醇5%異丙醇		
溶於製粒液體中之PVP-K30	6.00	1.8
總量	282.20	
外相		
PVPP-XL	34.00	10.0
纖維素MK GR	17.00	5.0
Aerosil 200	1.80	0.5
硬脂酸鎂	5.00	1.5
總量	340.0	100.0

回填料

組份	Mg
顯沙坦	160.00
PVPK30	25.00
多泡爾(Duponol) C	1.20
Avicel PH101	50.20
PVPXL	26.00
硬脂酸鎂	2.60
總量	265.00

實例3：乾燥包膜錠劑

阿利吉侖在核中-顯沙坦在殼中：

使用壓縮技術(例如，滾壓或壓錠)製造核，其中活性成份與醫藥賦形劑(例如，稀釋劑、黏合劑、流動調節劑或潤滑劑)混合。舉例而言，將活性成份a)與微晶纖維素、甘露醇、交聚維酮、膠質二氧化矽及硬脂酸鎂(成份1-6，實例3-表1)混合。隨後使用滾壓機(或壓錠)將該混合物壓實成條帶(或錠塊)，其經由適宜篩子(例如，1.0或1.2 mm)過篩以得到乾法製粒。該製粒隨後與其他醫藥賦形劑(例如，Cutina HR、微晶纖維素、膠質二氧化矽及硬脂酸鎂)混合。該摻合物隨後壓至適宜模具(8 mm或9 mm)中以產生內核。對於殼製造而言，如本文所述，將顯沙坦粒狀體與醫藥賦形劑(例如，微晶纖維素及硬脂酸鎂)混合以產生用於該殼之摻合物。按照上文所述對該等錠劑實施乾燥包膜。

實例 3.1

核組合物：滾壓阿利吉侖半富馬酸鹽

	成份		數量 (mg)
1	阿利吉侖半富馬酸鹽	活性成份 a)	165.75
2	交聚維酮	崩解劑	7.5
3	微晶纖維素	稀釋劑/黏合劑	19.25
4	膠質二氧化矽	流動調節劑	4.5
5	甘露醇	稀釋劑	16.5
6	硬脂酸鎂	潤滑劑	1.5
	外相		
7	Cutina HR	潤滑劑	7.5
8	微晶纖維素	稀釋劑/黏合劑	27
9	膠質二氧化矽	流動調節劑	0.9
10	硬脂酸鎂		4.6
	總量		255

殼組合物：用於殼之濕法製粒

	成份		數量 (mg)
1	顯沙坦粒狀體*	活性成份 b)	307
2	微晶纖維素	稀釋劑/黏合劑	386
3	硬脂酸鎂	潤滑劑	7
	總量		700

顯沙坦粒狀體*	mg
顯沙坦	160.00
纖維素 MK GR	108.00
PVP XL	30.00
膠質二氧化矽	3.00
硬脂酸鎂	6.00
硬脂酸鎂	3.00
總量	310.00

阿利吉侖殼-顯沙坦核：

將活性成份 b) 與醫藥賦形劑(例如，稀釋劑、黏合劑、崩解劑、流動調節劑及潤滑劑(例如，磷酸鈣)、微晶纖維素、膠質二氧化矽及硬脂酸鎂)混合並壓縮以形成條帶(或錠塊)。此等經由適宜篩子(例如，1.0或1.2 mm)過篩且隨後與其他賦形劑(例如，稀釋劑、表面活性劑、崩解劑及潤滑劑)混合以產生用於核之摻合物。隨後將此摻合物壓至適宜模具(例如，8 mm或9 mm)中以產生內核。對於該殼而言，如上文所述阿利吉侖濕法製粒使用微晶纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮及交聚維酮。向該粒狀體中添加額外賦形劑(例如，微晶纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮、膠質二氧化矽及硬脂酸鎂)以獲得殼之最終摻合物。按照上文所述來製造乾燥包膜錠劑。

實例 3.2.

核組合物：壓縮顯沙坦

	成份		數量 (mg/單元)
	內相		
1	顯沙坦	活性成份 b)	160.0
2	磷酸鈣	稀釋劑	29.1
3	交聯甲基纖維素鈉	崩解劑	5.0
4	微晶纖維素	稀釋劑/黏合劑	22.9
5	膠質二氧化矽	流動調節劑	1.1
6	硬脂酸鎂	潤滑劑	2.3
	外相		
7	月桂基硫酸鈉	表面活性劑	1.0
8	交聯甲基纖維素鈉	崩解劑	6.3
9	微晶纖維素	稀釋劑/黏合劑	20.0
10	硬脂酸鎂	潤滑劑	2.3
	總量		250.00

殼組合物：在殼中之阿利吉侖

	成份		數量 (mg/單位)
	內相		
1	阿利吉侖半富馬酸鹽	活性成份 a)	165.75
2	微晶纖維素	稀釋劑/黏合劑	90.25
3	PVP K30 PH	黏合劑	6.00
4	交聚維酮	崩解劑	14.2
5	PVP K30溶於製粒液體中	黏合劑	6.00
	外相		
6	PVP K30	黏合劑	70.00
7	微晶纖維素	稀釋劑/黏合劑	330.00
8	膠質二氧化矽	流動調節劑	11.20
9	硬脂酸鎂	潤滑劑	6.60
	總量		700.00

實例：溶解測試

本發明之調配物的溶解性質證實如下。

在 pH 4.5 及 1 下之槳法 (paddle method)：

該總成係由下列構成：由玻璃或其他惰性透明材料製造的有蓋容器；馬達及自葉片及軸桿形成的槳作為攪拌元件。將該容器部分浸於任一適合尺寸之適宜水浴中並置於加熱夾套中。該水浴或加熱夾套在該試驗期間可將該等容器內側之溫度保持在 $37 \pm 0.5^\circ$ 並保持浴流體以恆定平緩的方式運動。該總成之任何部分(包括放置該總成之環境)均不會造成顯著的運動、攪動或振動，由攪拌元件平穩地轉動所造成者除外。在該試驗期間允許觀測樣本及攪拌元件之儀器具有下列尺寸及容量：高度係 160 mm 至 210 mm 且

其內徑係98 mm至106 mm。其各側在頂部折邊。使用合適的蓋來阻止蒸發。

對軸桿實施定位以使其軸在任一點均距該容器之垂直軸均不大於2 mm且該軸桿在不會顯著地搖晃時平穩地轉動。該葉片之垂直中心線經過該軸桿之軸因而該葉片之底部與該軸桿之底部齊平。在該試驗期間將該葉片與該容器內底間之距離維持在 25 ± 2 mm。金屬或適宜惰性、剛性葉片及軸桿構成單一實體。可使用適宜的兩部分可拆卸設計，只要該總成在試驗期間可保持堅固的啮合。該槳葉片及軸桿可塗覆有適宜惰性包膜料。使劑量單位下沈至該容器底部，然後開始轉動葉片。可將少量鬆散非反應性材料(例如，最多幾圈金屬螺旋絲)連接至劑量單位，否則該等劑量單位會漂浮。可使用其他有效的下沈裝置。

在pH 6.8下之籃法(basket method)：

該總成係由下列構成：由玻璃或其他惰性透明材料製造的有蓋容器；馬達，金屬驅動器軸桿；及圓柱形籃。將該容器部分浸於任一適合尺寸之適宜水浴中並置於加熱夾套中。該水浴或加熱夾套在該試驗期間可將該等容器內側之溫度保持在 $37\pm 0.5^\circ$ 並保持浴流體以恆定平緩的方式運動。該總成之任何部分(包括放置該總成之環境)均不會造成顯著的運動、攪動或振動，由攪拌元件平穩地轉動所造成者除外。可在該試驗期間觀測樣本及攪拌元件之儀器具有下列尺寸及容量：高度係160 mm至210 mm且其內徑係98 mm至106 mm。其各側在頂部折邊。使用合適的蓋來阻

止蒸發。

對軸桿實施定位以使其軸在任一點均距該容器之垂直軸均不大於2 mm且該軸桿在不會顯著地搖晃時平穩地轉動。使用可選擇軸桿轉速並可將其維持在100 rpm下之速度調節裝置。攪拌元件之軸桿及籃組件係由316型不銹鋼或等效材料製成。在每一試驗開始時將劑量單位置於乾燥籃中。在試驗期間將該容器內底與該籃間之距離維持在 25 ± 2 mm。

將1 L溶解介質*置於該儀器之容器中，裝配該儀器，使溶解介質平衡達 $37\pm 0.5^\circ$ 並移出溫度計。將1個劑型(例如，錠劑或膠囊)置於該儀器中，注意自劑型單位表面排出氣泡並立刻以 75 ± 3 rpm或 100 ± 3 rpm速率操作該儀器，視pH而定。在指定時間間隔(例如，10、20、30、45、60、90及120 min.)內或在每一個所述時間時，自在溶解介質表面與旋轉葉片頂部間之中途區(距容器壁至少1 cm)抽取樣本(≥ 1 ml)。[注意-在 37° 下，使用等體積新鮮溶解介質代替所抽取供分析用之分液或者，當可證實不需要替換介質時，應考慮校正體積變化。該容器在試驗期間保持被覆蓋且該混合物在試驗中之溫度在適宜時間時可有所變化。]該樣本經由適宜過濾器(例如， $0.45\ \mu\text{m}$ PVDF過濾器(Millipore))過濾且丟棄該濾液之前幾毫升(2-3 ml)。藉由HPLC或UV檢測實施該分析。將該試驗重複至少6次，使用額外劑型單元。*用於pH 4.5之溶解介質：1 L緩衝水溶液，調節至 $\text{pH } 4.5\pm 0.05$ (藉由將13.61 g磷酸氫鉀溶於750

ml去離子水中並用去離子水稀釋至1 L而獲得的0.1 M磷酸鹽緩衝溶液)；用於pH 1之溶解介質：1 L 0.1 M氯化氫。

用於pH 6.8之溶解介質：1 L緩衝水溶液，調節至pH 6.8 ± 0.05 (藉由將6.8 g磷酸氫鉀及0.9 g氫氧化鈉溶於1 L去離子水中所獲得0.05 M磷酸鹽緩衝溶液)。

按照本發明所製備的本發明之口服固定劑量醫藥組合的實例均具有如在本發明之申請專利範圍中所述的期望溶解特徵。結果示於下表中。

溶解數據表：

	阿利吉侖在pH 4.5下於10 min後之溶解特性	阿利吉侖在pH 4.5下於20 min後之溶解特性	巔沙坦在pH 4.5下於30 min後之溶解特性	巔沙坦在pH 4.5下於60 min後之溶解特性
實例				
1.1	39	70	76	92
變型體1				
實例				
1.1	37	67	77	93
變型體2				
實例				
1.1	50	82	88	100
變型體3				
實例				
1.1	45	82	54	74
變型體4				
實例				
1.2	47	81	76	
變型體1				

實例				
1.2	40	71	77	94
變型體2				
實例				
1.3	22	46	44	63
實例				
1.4	31	65	55	78 (45 min)
實例				
1.5	27	59	50	58 (45min)
實例				
2.1	32	69.7	68.3	82.1
實例				
3.1	40	72	94.3	102.8
實例				
3.2	76	96	98.22	99.5

實例：生物等效性測試

比較本發明口服固定劑量醫藥組合之生物利用度與相應的游離劑量組合之生物利用度。對個體經口投與試驗(固定劑量組合)及參考(游離劑量組合)劑型並經48小時時間來收集血漿試樣。分析該等血漿試樣之巹沙坦濃度和阿利吉侖濃度。對使用該試驗及參考所獲得最大血漿濃度(Cmax)以及血漿濃度對時間曲線下面積(AUC)實施統計學分析。

在健康人類志願者中進行的開放標籤、隨機取樣、單次劑量、三階段交叉研究中比較按照本發明所製造的本發明巹沙坦與阿利吉侖(160/150 mg)之口服固定劑量醫藥組合的實例與160 mg巹沙坦及150 mg阿利吉侖錠劑之游離劑量組合。比較巹沙坦與阿利吉侖之固定劑量組合錠劑與游離

劑量組合的生物利用度且分別對於阿利吉侖及巔沙坦而言，AUC及Cmax比率之90%信賴區間均在0.80-1.25區間內。結果示於下表中。

生物等效性數據表：

BE研究 類型	阿利吉侖 平均 AUC 比率 (AUCinf)	%CI (90%) AUC	阿利吉侖 平均Cmax 比率	%CI (90%) Cmax	巔沙坦 平均 AUC 比率 (AUCinf)	%CI (90%) AUC	巔沙坦 平均 Cmax 比率	%CI (90%) Cmax
實例1.1 變型體4 n=42名 個體	0.90	0.79-1.02	0.71	0.58-0.86	1.07	0.99-1.17	1.00	0.88- 1.13
實例1.3 n=42名 個體	0.94	0.83-1.07	0.72	0.60-0.88	1.01	0.91-1.12	0.91	0.77-1.08
實例1.4 n=36	0.90	0.81-1.01	0.74	0.62-0.89	1.03	0.92-1.15	0.97	0.84-1.12
實例1.5 n=78名 個體	1.00	0.92-1.09	0.97	0.85-1.10	1.11	1.02-1.19	1.09	0.98-1.20
實例2.1 n=85名 個體	1.05	0.97-1.14	1.02	0.90-1.15	1.04	0.98-1.11	1.03	0.94-1.14

縮寫：

Cmax=在單次劑量投藥 (ng/mL) 後所觀測得最大 (峰值) 血漿藥物濃度

AUC=血漿濃度時間曲線下面積

CI=信賴區間

AUC_{0-∞}=AUC inf=自零時間至無限遠之AUC (ng.hr/mL)

AUC_{0-t最後}=自零時間至最後可量測濃度取樣時間 (t最後) 之AUC (ng.hr/mL)

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種口服固定劑量之醫藥組合，其包含：

- a) 治療有效量之阿利吉侖 (Aliskiren) 或其醫藥上可接受之鹽，
- b) 治療有效量之巹沙坦 (Valsartan) 或其醫藥上可接受之鹽，

其中該口服固定劑量之醫藥組合在 pH 4.5 下顯示如下活體外溶解特徵：組份 a) 在 10 分鐘後溶解 80% 或更少且在 20 分鐘後溶解 98% 或更少；及組份 b) 在 30 分鐘後溶解 25% 或更多且在 60 分鐘後溶解 40% 或更多。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a pharmaceutical oral fixed dose combination comprising

- a) a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- b) a therapeutically effective amount of Valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein the pharmaceutical oral fixed dose combination shows an in vitro dissolution of component a) of 80% or less after 10 minutes and 98% or less after 20 minutes, and a dissolution profile of component b) of 25% or more after 30 minutes, and 40% or more after 60 minutes at pH 4.5.

十、申請專利範圍：

1. 一種口服固定劑量之醫藥組合，其包含：

- a) 治療有效量之阿利吉侖 (Aliskiren) 或其醫藥上可接受之鹽，
- b) 治療有效量之巹沙坦 (Valsartan) 或其醫藥上可接受之鹽，

其中該口服固定劑量之醫藥組合在 pH 4.5 下顯示如下活體外溶解特性：組份 a) 在 10 分鐘後溶解 80% 或更少且在 20 分鐘後溶解 98% 或更少；及組份 b) 在 30 分鐘後溶解 25% 或更多且在 60 分鐘後溶解 40% 或更多。

2. 如請求項 1 之口服固定劑量之醫藥組合，其中該口服固定劑量之醫藥組合在 pH 4.5 下顯示如下活體外溶解特性：組份 a) 在 10 分鐘後溶解 60% 或更少且在 20 分鐘後溶解 95% 或更少；及組份 b) 在 30 分鐘後溶解 25% 或更多且在 60 分鐘後溶解 45% 或更多。

3. 如請求項 1 之口服固定劑量之醫藥組合，其中該口服固定劑量之醫藥組合在 pH 4.5 下顯示如下活體外溶解特性：組份 a) 在 10 分鐘後溶解 60% 至 15% 且在 20 分鐘後溶解 95% 至 40%；及組份 b) 在 30 分鐘後溶解 30% 或更多且在 60 分鐘後溶解 40% 或更多。

4. 一種口服固定劑量之醫藥組合，其包含：

- a) 治療有效量之阿利吉侖或其醫藥上可接受之鹽，
- b) 治療有效量之巹沙坦或其醫藥上可接受之鹽，

其中該口服固定劑量之醫藥組合在 pH 1 下顯示如下活體

外溶解特性：組份 a) 在 10 分鐘後溶解 60% 或更少且在 20 分鐘後溶解 95% 或更少；及組份 b) 在 30 分鐘後溶解 40% 或更少且在 60 分鐘後溶解 50% 或更少。

5. 一種口服固定劑量之醫藥組合，其包含：
 - a) 治療有效量之阿利吉侖或其醫藥上可接受之鹽，
 - b) 治療有效量之巔沙坦或其醫藥上可接受之鹽，其中該口服固定劑量之醫藥組合在 pH 6.8 下顯示如下活體外溶解特性：組份 a) 在 10 分鐘後溶解 50% 或更少且在 20 分鐘後溶解 95% 或更少，較佳溶解 95% 至 30%；及組份 b) 在 30 分鐘後溶解 75% 或更多且在 60 分鐘後溶解 85% 或更多。
6. 如請求項 1 至 4 中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其具有組份 a) 與組份 b) 之非同步釋放特性。
7. 如上述請求項中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其連續釋放組份 a) 及 b)。
8. 如上述請求項中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其中藉由延遲釋放時間或藉由減緩釋放速率來修飾組份 a) 之釋放。
9. 如上述請求項中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其中組份 b) 呈現即時釋放。
10. 如上述請求項中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其中該口服固定劑量之醫藥組合係固體劑型。
11. 如上述請求項中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其中組份 a) 與組份 b) 物理上分離。

12. 如上述請求項中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其呈多層錠劑形式，較佳呈雙層錠劑形式，其包括包含組份a)之層及包含組份b)之層。
13. 如請求項12之口服固定劑量之醫藥組合，其中該含有組份a)之層可藉由滾壓法獲得。
14. 如請求項13之口服固定劑量之醫藥組合，其在該包含組份a)之層中亦包含佔該多層錠劑(較佳為雙層錠劑)(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之0.7-5.0重量%之量的黏合劑。
15. 如請求項13或14之口服固定劑量之醫藥組合，其中該包含組份a)之層不包括崩解劑。
16. 如請求項12之口服固定劑量之醫藥組合，其中該含有組份a)之層可藉由濕法製粒獲得。
17. 如請求項16之口服固定劑量之醫藥組合，其在該包含組份a)之層中亦包含佔該雙層錠劑(在施用任一可視需要選用之塗膜之前)之2-10重量%之量的黏合劑。
18. 如請求項12之口服固定劑量之醫藥組合，其中該含有組份a)之層可藉由熔融擠出獲得。
19. 如請求項1至11中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其呈額外包封錠劑形式，該額外包封錠劑包括包含組份a)之錠劑及包含組份b)之多顆粒，二者均填裝至膠囊中。
20. 如請求項1至11中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其呈包含兩個基質區域之模製遞送系統形式，其中一個

區域含有組份a)且另一個區域含有組份b)。

21. 如請求項20之口服固定劑量之醫藥組合，其進一步包含易蝕性塗層，該塗層具有至少一個暴露各該兩個基質區域之至少一個表面之開口。
22. 如請求項1至7中或請求項9至11中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其包括包含組份a)之核，該核由包含組份b)之殼包圍。
23. 如請求項1至7中或請求項9至11中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其包括包含組份b)之核，該核由包含組份a)之殼包圍。
24. 如上述請求項中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其中組份a)之含量為每個單元劑型75-300 mg游離鹼範圍內。
25. 如上述請求項中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其中組份b)之含量為每個單元劑型80-320 mg範圍內。
26. 一種如上述請求項中任一項之口服固定劑量之醫藥組合的用途，其用於治療高血壓、充血性心力衰竭、心絞痛、心肌梗塞、動脈粥樣硬化、糖尿病性腎病變、糖尿病性心肌病、腎機能不全、周邊血管疾病、左心室肥大、認知功能障礙、中風、頭痛及慢性心力衰竭，尤其是高血壓。
27. 一種用於製備如請求項1至18、24或25中任一項之口服固定劑量醫藥組合—具體而言係雙層錠劑—的方法，該方法包括如下步驟：(1)視情況於製粒液體存在時，將組

份 a) 及醫藥上可接受之添加劑製成粒狀體，以形成阿利吉侖粒狀體；(2) 將組份 b) 及醫藥上可接受之添加劑製成粒狀體，以形成巔沙坦粒狀體；(3) 視情況乾燥所得各粒狀體；(4) 過篩；(5) 視情況混合各粒狀體及外相賦形劑；及(6) 一起壓縮該等巔沙坦粒狀體及該等阿利吉侖粒狀體，形成雙層錠劑。

28. 一種用於製備如請求項 1 至 11、19、24 或 25 中任一項之口服固定劑量醫藥組合—具體而言係額外包封錠劑—之方法，該方法包括如下步驟：(1) 視情況於製粒液體存在時，將組份 a) 及醫藥上可接受之添加劑製成粒狀體，形成阿利吉侖粒狀體；(2) 將組份 b) 及醫藥上可接受之添加劑製成粒狀體，形成巔沙坦粒狀體；(3) 視情況乾燥所得各粒狀體；(4) 過篩；(5) 視情況混合各粒狀體及外相賦形劑；及(6) 壓縮阿利吉侖粒狀體以形成錠劑，該(等)錠劑與巔沙坦粒狀體額外包封。
29. 如上述任一請求項之口服固定劑量之醫藥組合，其中組份 a) 之含量佔該口服劑型總重量之 15 重量% 至 35 重量%。
30. 如上述任一請求項之口服固定劑量之醫藥組合，其中組份 a) 之含量佔該口服劑型總重量之 20 重量% 或更多。
31. 如上述請求項中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其呈多層錠劑形式，較佳呈雙層錠劑形式，其中組份 a) 之含量佔該包含組份 a) 之層總重量之 40 重量% 至 70 重量%。
32. 如上述請求項中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其呈多層錠劑形式，較佳呈雙層錠劑形式，其中組份 a) 之

含量佔該包含組份a)之層總重量之60重量%或更多。

33. 如上述請求項中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其中組份a)之含量佔包含組份a)之細粒總重量之70重量%至95重量%。
34. 如上述請求項中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其中組份a)之含量佔該等包含組份a)之細粒總重量之84重量%或更多。
35. 如上述任一請求項之口服固定劑量之醫藥組合，其中組份b)之含量係以佔該口服劑型總重量之15重量%至40重量%之量存在。
36. 如上述任一請求項之口服固定劑量之醫藥組合，其中組份b)之含量佔該口服劑型總重量之20重量%或更多。
37. 如上述請求項中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其呈多層錠劑形式，較佳呈雙層錠劑形式，其中組份b)係之含量佔該包含組份b)之層總重量之30重量%至70重量%。
38. 如上述請求項中任一項之口服固定劑量之醫藥組合，其呈多層錠劑形式，較佳呈雙層錠劑形式，其中組份b)之含量佔該包含組份b)之層總重量之50重量%或更多。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

