



(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 201038299 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 01 日

(21) 申請案號：099108210 (22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 19 日
(51) Int. Cl. : A61K9/24 (2006.01) A61K31/165 (2006.01)
C07C237/22 (2006.01) A61P9/00 (2006.01)
A61P9/12 (2006.01)
(30) 優先權：2009/03/20 美國 61/161,883
(71) 申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士
(72) 發明人：柏斯 所納利 BOSE, SONALI (IN) ; 李守峰 LI, SHOUFENG (CN) ; 溫弘 WEN,
HONG (CN)
(74) 代理人：陳長文
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 49 頁

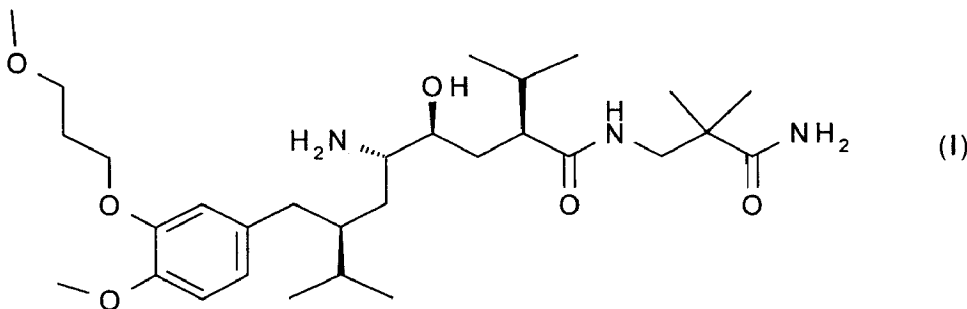
(54) 名稱

醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) 摘要

本發明係關於一種醫藥組合物，其包含：a) 治療有效量之阿利克崙(Aliskiren)，或其醫藥上可接受的鹽；b) 一種填充劑；及 c) 其他具體填充劑。





(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 201038299 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 01 日

(21) 申請案號：099108210 (22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 19 日
(51) Int. Cl. : A61K9/24 (2006.01) A61K31/165 (2006.01)
C07C237/22 (2006.01) A61P9/00 (2006.01)
A61P9/12 (2006.01)
(30) 優先權：2009/03/20 美國 61/161,883
(71) 申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士
(72) 發明人：柏斯 所納利 BOSE, SONALI (IN)；李守峰 LI, SHOUFENG (CN)；溫弘 WEN,
HONG (CN)
(74) 代理人：陳長文
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 49 頁

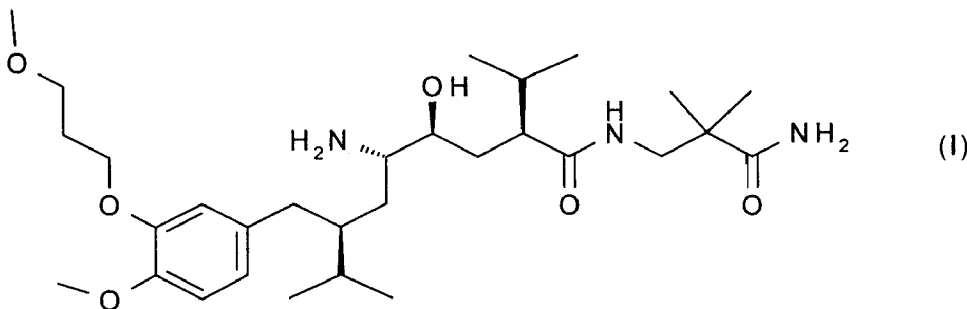
(54) 名稱

醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) 摘要

本發明係關於一種醫藥組合物，其包含：a) 治療有效量之阿利克崙(Aliskiren)，或其醫藥上可接受的鹽；b) 一種填充劑；及 c) 其他具體填充劑。



六、發明說明：

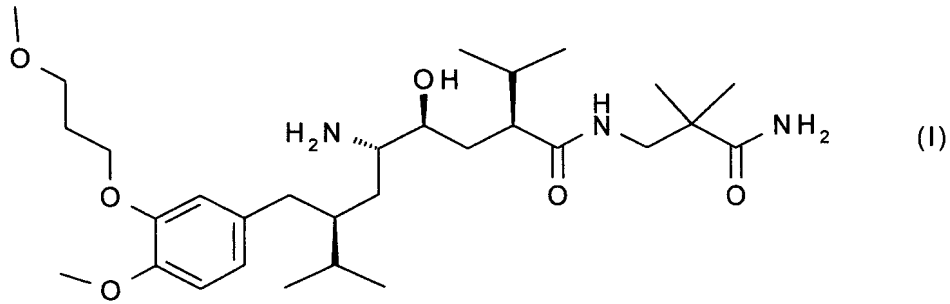
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種醫藥組合物，其適宜載體中包含一種作為活性成份之口服活性腎原素抑制劑，阿利克崙 (Aliskiren)、或其醫藥上可接受的鹽。特定言之，本發明提供一種包含口服活性腎原素抑制劑-阿利克崙或其醫藥上可接受的鹽，特定言之視情況與諸如巔沙坦 (Valsartan) 之血管緊張素II拮抗劑組合之阿利克崙之半富馬酸鹽之法定製劑調配物。本發明亦係關於其等製備方法及其等作為藥物之用途。

【先前技術】

自腎臟釋放之腎原素可裂解循環中之血管緊張素原以形成十肽血管緊張素I。其係依次藉由肺部、腎臟及其他器官中之血管緊張素轉化酶裂解以形成八肽血管緊張素II。該八肽直接藉由動脈血管收縮及間接藉由自腎上腺釋放固鈉離子內分泌素醛固酮兩者來升高血壓，並伴隨細胞外液體積增加。腎原素之酶活性之抑制劑會減小血管緊張素I之形成。進而產生較小量之血管緊張素II。活性肽內分泌素濃度之減小係(例如)腎原素抑制劑之抗高血壓作用之直接原因。因此，腎原素抑制劑，或其鹽可用作(例如)抗高血壓藥物或用於治療充血性心力衰竭。

已知腎原素抑制劑-阿利克崙，特定言之，其半富馬酸鹽有效用於降低血壓，且與年齡、性別或種族無關且亦具良好耐受性。呈游離鹼形式之阿利克崙係以下式表示：



且化學上命名為 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-胺基-2,2-二甲基-3-氧丙基)-2,7-二(1-甲基乙基)-4-羥基-5-胺基-8-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)苯基]-辛醯胺。如上所述，以其半富馬酸鹽為最佳，該鹽作為實例 83 具體揭示於 EP 678503 A 中。

纈沙坦係已知的血管緊張素受體阻斷劑 (ARB，血管緊張素 II 拮抗劑) 且於 (例如) WO 02/40007 中描述了其與阿利克崙之組合。

血管緊張素 II 係一種會引起血管收縮之內分泌素。其進而可導致高血壓及心臟應變。已知血管緊張素 II 會與標靶細胞表面上之具體受體相互作用。迄今為止已識別血管緊張素 II 之兩受體子類，即 AT1 及 AT2。於近段時間，業已致力識別結合 AT1 受體之物質。現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 結合其於血管壁中之受體，藉此降低血壓。由於 AT1 受體之抑制，故此等拮抗劑可用作抗高血壓藥物或用於治療值得一提之適應症充血性心力衰竭。

此等醫藥製劑經口投與比非經腸投與更佳，係因其允許病患自行投與而非經腸調配物於大部份情況中必須由醫師

或醫療輔助人員投與。

然而，由於其物理化學特性，故阿利克崙係一種難以調配之藥物，且重要在於以可靠及實用的方式製備以錠劑形式之口服調配物，特定言之就錠劑之物理特性，如流動性、壓製行為或溶解速率而言。例如，阿利克崙具有針狀結晶習性，其對藥物之整體特性，例如流動特性及體積密度具有負面影響。藥物之壓製行為甚差，導致弱粒間鍵結且於壓力下發生多態形變化。阿利克崙具有亦可弱化粒間鍵結之強彈性組分。藥物品質會因對錠劑之可加工性，例如，粒徑分佈、體積密度、流動性、潤濕行為、表面積及黏著性之影響而極易變化。此外，阿利克崙具高度吸濕性。在與水接觸並將水移除後，該藥物多態形變為非晶態，其展現比結晶態差之穩定性。

此外，於高劑量之阿利克崙或其醫藥上可接受的鹽(300 mg或更多之游離鹼/錠劑)之特定情況中，需製造高載藥量以獲得合理之錠劑尺寸。

此等困難之組合使標準錠劑之製造方法變得極其困難。阿利克崙之固體口服劑型描述於WO 2005/089729中。

另一方面，顯沙坦具有依賴pH之可溶性，因而其於酸性環境中微溶而於腸胃道之中性環境中可溶。此外，由於其低體積密度，故方便病患之顯沙坦之口服劑型之發展具有挑戰性。

一般而言，使用特定活性成份之口服固定劑量組合調配物之發展具挑戰性。如本文所使用，「固定劑量組合」係

指以單一劑量單元(例如錠劑或膠囊)方式存在且即可投與之確定劑量之兩藥物或活性成份之組合；又如本文所使用，「非固定劑量組合」係指同時但以兩種不同劑量單元投與之兩藥物或活性成份之組合。當調配口服固定劑量組合時，較佳提供一種與相同活性成份之相應非固定劑量組合生物等效之方便病患之劑型，以節省發展固定劑量組合之時間及成本。因欲組合之藥物之藥物動力學及醫藥特性引起的衆多不便，故發展與非固定劑量組合生物等效之固定劑量組合具有挑戰性。

當使用與其他治療劑，因上述原因之特定言之顯沙坦組合之阿利克崙時，據信增強利用該阿利克崙以可靠且實用方式製備呈錠劑形式之口服調配物所遇到的困難。

於顯沙坦及阿利克崙之治療劑量較高之情況下，當組合該兩藥物時，極期望盡可能減少賦形劑之量以避免調配物過大。儘管事實如此，然而調配物仍應符合以上所有要求。

因此，需發展一種特定言之當與顯沙坦一起調配時克服以上與阿利克崙特性有關之問題的合適且堅固的法定製劑調配物。

業已出乎意料地發現使用具體填充劑可製備克服上述缺陷之特定言之呈經壓製之錠劑，如多層錠劑，特定言之雙層錠劑形式之醫藥組合物。

【發明內容】

因此本發明提供一種醫藥組合物，其包含

- a) 治療有效量之阿利克崙，或其醫藥上可接受的鹽，
- b) 一種填充劑，及
- c) 一或多種，例如一至三種，不同於填充劑b)之填充劑，其係獨立地選自：
 - c1) 醛醣醇；
 - c2) 單-、二-、三-及多醣；及
 - c3) 具有介於0.5至1.5 g/cm³範圍內之敲緊密度之填充劑，且條件係若該組合物中包含有靛藍質色澱，則其量不為0.13、0.2、0.25或0.5 mg/單位劑量。

較佳實施例係如本文及附屬專利申請範圍所定義。

於一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含：

- a) 治療有效量之阿利克崙，或其醫藥上可接受的鹽，
- b) 一種填充劑，及
- c) 一種不同於填充劑b)之填充劑，其選自：c1) 醛醣醇，c2) 單-、二-、三-及多醣，及c3) 具有0.5至1.5 g/cm³之敲緊密度之填充劑，且

條件係若該組合物包含有靛藍質色澱，則其量不為0.13、0.2、0.25或0.5 mg/單位劑量。

於一較佳實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含：

- a) 治療有效量之阿利克崙，或其醫藥上可接受的鹽，
- b) 一種填充劑，及
- c) 一或多種，例如一至三種不同於填充劑b)之填充劑，且其係獨立地選自：c1) 醛醣醇，或c2) 單-、二-

、三-及多醣，且

條件係若該組合物包含有靛藍質色澱，則其量不為0.13、0.2、0.25或0.5 mg/單位劑量。

本發明可製造堅固的法定製劑調配物，包括多層錠劑，特定言之雙層錠劑。

於本申請案通篇，各術語係如下定義：

釋放曲線：如本文所使用之術語「釋放」係指藉由使醫藥口服固定劑量組合與一流體接觸且該流體將該(等)藥物傳送至劑型外進入包圍該劑型之流體中之過程。在病患中由指定劑型展現之遞送速率與遞送時間之組合可描述為其體內釋放曲線。該劑型釋放曲線可顯示不同的釋放速率及時間且為持續的。持續釋放曲線包括一或多種活性成份以恒定或可變速率持續釋放之釋放曲線。

當於一種劑型中組合兩或多種具有不同釋放曲線之組分時，兩組分所得之獨立釋放曲線較僅具有該等組分之一者之劑型可相同或不同。因此，該兩組分可影響彼此的釋放曲線，導致關於每一獨立組分之不同釋放曲線。

二組分劑型可展現兩組分之彼此相同或不同的釋放曲線。各組分具有不同釋放曲線之二組分劑型之釋放曲線可描述為「非同步」。此釋放曲線皆包含(1)組分b)較佳以比組分a)較慢之速率釋放之不同持續釋放，及(2)組分a)及b)中之一者，較佳係組分b)，係持續釋放且組分a)及組分b)中之另一者，較佳係組分a)係經改質而延時持續釋放之曲線。關於一種藥物之兩種釋放曲線之組合亦可，例如50%

藥物持續釋放且另50%之同一藥物延時持續釋放。

即釋：就本發明之目的而言，即釋調配物係展現未經具體調配設計或製造方法蓄意改質之活性物質之釋放之調配物。

改質釋放：就本申請案之目的而言，釋放經改質之調配物係指展現經具體調配設計或製造方法蓄意改質之活性物質之釋放之調配物。此改質釋放一般可藉由延遲一或兩種組分，較佳組分a)之釋放時間來獲得。一般就本發明之目的而言，改質釋放係指5 h之釋放，如3 h或甚至更短時間之釋放。如本文所使用之改質釋放意指包含兩組分之不同經時持續釋放或組分中之一者，較佳組分a)係於滯後時間後才釋放之延遲釋放。此改質釋放形式可係藉由將改質釋放之塗料，例如擴散塗料施用至藥物或含有藥物之核，或藉由製造包埋該(等)藥物之改質釋放之基質而製得。

如本文所使用之術語「延遲時間」係指投與包含本發明之組合物之劑型與活性成份自其具體組分釋放之間的時間。

如本文所使用之術語「滯後時間」係指活性成份自劑型之一組分釋放與活性成份自劑型之另一組分釋放之間的時間。

崩解：如本文所使用之術語「崩解」係指醫藥口服固定劑量組合，一般藉由流體，分解成獨立微粒並分散之過程。根據USP<701>，崩解係當固體口服劑型係處於除不溶塗料或膠囊殼碎片(若存在)外，停留在測試設備篩網上

之該固體口服劑型之任何殘餘物係不具有可察覺堅核之軟質的狀態下實現。用於確定崩解特性之流體係水，如自來水或去離子水。崩解時間係藉由熟習本項技術者已知之標準方法測定，參見藥典USP<701>及EP 2.9.1及JP中描述之統一製程。

侵蝕：如本文所使用之術語「侵蝕」係指當醫藥口服固定劑量組合置於外部環境時(例如，溶解介質、體液等)可能耗盡、減少或變質之過程。與崩解不同的是，該醫藥口服固定劑量組合不會因分解而分散，而係當侵蝕過程進行時隨時間變小。

溶解速率：如本文所使用之術語「溶解」係指固體物質(此處係活性成份)呈分子形式分散於介質中之過程。本發明之醫藥口服固定劑量組合之活性成份之溶解速率係定義為於液體/固體介面、溫度及溶劑組分之標準化條件下，在單位時間內進入溶液中之藥物量。溶解速率係藉由熟習本項技術者已知之標準方法測定，參見藥典USP<711>及EP 2.9.3及JP中描述之統一製程。就本發明之目的而言，用於測定獨立活性成份溶解性之測試法係根據藥典USP<711>，於pH 4.5下利用槳式攪拌元件，以75 rpm(每分鐘轉數)進行。溶解介質較佳係緩衝液，一般係磷酸鹽緩衝液，尤其係於實例「溶解測試」中所描述者。該緩衝液之莫耳濃度較佳係0.1 M。

物理分離：如本文所定義之術語「物理分離」係指所調配含有組分a)及d)兩者之固定劑量組合之形式之醫藥組合

物中之組分 a) 及 d) 不會彼此混合於相同載體中，而係彼此分離。一種劑型中兩組分 a) 及 d) 之物理性分離可藉由本技藝已知之各種方法達成，例如，將各組分 a) 及 d) 調配進入不同層或外殼，獲得(例如)雙層調配物或乾包衣(殼包核)錠劑，或使用分別包含不同量之組分 a) 及 d) 之微粒之微粒系統(多顆粒)，獲得(例如)膠囊、藥囊、填充有多顆粒之長條包、獲自壓製多顆粒之錠劑、及獲自壓製多顆粒之迷你錠劑，如微粒或珠粒，其可隨後填入膠囊內。物理性分離之另一形式係例如，填充有 1) 其中一種組分之多顆粒及 2) 由另一組分之多顆粒(如微粒或珠粒)壓製得到之一粒錠劑、數粒錠劑或數粒迷你錠劑之膠囊。

如本文所使用之術語「顆粒狀」係指以不論其等尺寸、形狀或形態之離散顆粒、丸粒、珠粒或微粒之存在為特徵之物質狀態。當存在複數種顆粒時，可認為係多顆粒。一般而言，該等微粒具有小於約 3 mm，較佳介於約 1 μm 至 3 mm 之間的平均粒徑。「平均粒徑」意指至少 50 重量%之微粒具有小於約指定值之粒徑。粒徑可基於藉由熟習本項技術者熟知之習知粒徑測定技術測定之重量平均粒徑確定。此等技術包括，例如，沈降場流分級、光子相關光譜法、光散射、及盤式離心。

於本申請案範圍內之術語「小錠劑」表示具有約 3 至 5 mm 總尺寸之錠劑。

於本申請案範圍內之術語「迷你錠劑」表示以其等未經包覆形式之具有約 2 至 30 mg，例如，約 4 至 9 mg，例如約 7

mg總重量之小錠劑。迷你錠劑係如本文所定義之多微粒之一種具體形式。其等可如本文所描述般製備，包括自其他、較小多微粒，如微粒或珠粒製備。該等迷你錠劑可具有擅長錠劑之技術者已知之任何形狀，例如具有例如約1.25至3 mm直徑之球形；具有例如凸上表面及凸下表面及具有例如彼此獨立地為1至3 mm之圓柱直徑及高度之圓柱體；或例如高度與直徑約相等且為1.25至3 mm之雙凸面迷你錠劑。

適宜地，多微粒具有控釋包衣。具體而言，若使用多微粒組分a)及組分d)之混合物，則各自之多微粒包含不同之控釋包衣以提供不同之控釋曲線。

術語「固定劑量組合」係指呈單一劑量單位(例如錠劑或膠囊)之兩種藥物或活性成份之確定劑量之組合且即可投與；又如本發明所定義，「非固定劑量組合」係指兩種藥物或活性成份之同時投與之組合但以兩種不同的劑量單位。

術語「有效量」或「治療有效量」係指可停止或減緩糖尿病性心肌病之進程，或另完全或部份治愈或減輕病況之活性成份或藥劑之量。

術語「預防有效量」係指可防止糖尿病性心肌病發生之活性成份或藥劑之量。

術語「溫血動物或病患」係於本文中可互換且包括，但非限於，人、犬、貓、馬、豬、牛、猴、兔、鼠及實驗室動物。於一實施例中，該等哺乳動物係人。

術語「治療」意指處理及護理病患以預防、治療或延緩疾病、病症或失調之進程，較佳治療疾病、病症或失調，且特定言之亦為預防性治療。

術語「預防」應理解為意指將諸如組合製劑或醫藥組合物之藥物預防性投與至健康病患以預防疾病、病症或失調發生。

術語「減緩進程」應理解為意指將諸如組合製劑或醫藥組合物投與至處於疾病、病症或失調前期之病患。

術語「藥物」、「活性物質」、「活性成份」、「活性製劑」應理解為意指呈游離形式或呈醫藥上可接受的鹽之形式，特定言之如本文所說明般之化合物。

化合物、鹽、醫藥組合物、疾病、失調等使用複數形式時，其意指一或多種單一化合物、鹽、醫藥組合物、疾病、失調等，使用單數或不確定冠詞(「一」)時，其意包括複數或單數(「一」)形式。

如本文所使用之術語「多醣」意指由醣單元組成之聚合物。

術語「多醣」係定義為包括醣單體及其衍生物之均聚物、共聚物，且其包括直鏈型醣鏈、非直鏈型醣鏈及交聯醣鏈。

術語「共聚物」係定義為衍生自多於一種單體之聚合物，包括藉由兩種單體之共聚而獲得之共聚物、獲自三種單體之共聚物(「三聚物」)、獲自四種單體之共聚物(「四聚物」)等。術語「共聚物」進一步定義為包括無規共聚

物及交替共聚物。術語「無規共聚物」係定義為分子中於鏈之任何指定位置找到指定單體單元之概率與相鄰單元之屬性無關之共聚物。術語「交替共聚物」定義為分子包含兩種呈交替次序之單體單元之共聚物。

如本文所使用之術語「均多醣」意指由單一類型醣單元組成之多醣。其包括直鏈型、非直鏈型及交聯多醣，特定言之非直線型及交聯多醣。於一實施例中，均多醣係指其中醣單元係經由 α -糖苷鍵或 α -及 β -糖苷鍵連結之直鏈型多醣。於另一實施例中，術語均多醣係指其中醣單元不為葡萄糖之直鏈型多醣。

如本文所使用之術語「雜多糖」意指其中並非所有醣單元皆為相同類型之多醣。其包括直鏈型、非直鏈型及交聯雜多糖。

如本文所使用之術語「醣單元」意指一糖分子。醣單元係指多醣之單體單元。術語「醣」包括碳水化合物，如葡萄糖、果糖或半乳糖及其等衍生物，如甘露糖醛酸或古羅糖醛酸。

如本文所使用之術語「直鏈型多醣」意指其醣單元係佈置成於各鏈間不具有分支或橋鍵之鏈狀方式之多醣。

如本文所使用之術語「交聯多醣」意指其中存在鏈接多醣鏈之橋鍵之多醣。

如本文所使用之術語「非直鏈型多醣」或「支鏈多醣」意指其中存在具有至少一個分支點，例如一至三個分支點之醣單元之多醣。此術語包括含至少一主鏈及至少一末端

分支之任何多醣。

如本文所使用之術語「分支」係包括至少一末端共價鏈結於分支醣單元之側基之任何醣單元或直鏈多醣。

術語「靛藍質 LAKE 12196」或「靛藍質色澱」或「靛藍質 farBlack」或「靛藍質」係指購自，例如，UNIVAR LTD 及描述於，例如 www.kremer-pigmente.com 及 <http://www.foodadditivesworld.com/fdc-blue-no2-lake.html> 中之著色劑、顏料製劑或染料。

如請求項1所定義，根據本發明之醫藥組合物之特徵在於其包含除組分a)及b)外之於請求項1中定義為組分c)之填充劑。此等具體填充劑之使用出乎意料地克服有關先前技術之缺陷且，於實施例中，使以下成為可能：

- 組分a)之高負載量(於實施例中為300 mg或更多/單位劑量之醫藥組合物)同時維持適宜的物理及藥理學特性，以及適於使用習知設備製造呈壓製錠劑，尤其多層錠劑，如雙層錠劑形式之醫藥組合物。
- 製備具有合適物理特性，如易脆性及硬度之多層錠劑，特定言之雙層錠劑，即使於具有高硬度，如200至大於300 N，如高達350 N之實施例中。
- 維持便於使用之所需特性，如裂解時間及溶劑曲線。

根據本發明所採用之填充劑c)係選自請求項1所確定之組群c1)至c3)。

關於組c3)之敲緊密度係根據確認標準確定，特定言之

藉由 USP<616>測定。特定言之，關於組 c3) 之敲緊密度係介於 0.5 至 1.5，如 0.6 至 1.2 g/cm³ 之範圍內。

較佳實施例係如下：

c1)：甘露糖醇及山梨糖醇，最佳係甘露糖醇

c2)：乳糖、蔗糖、右旋糖，最佳係乳糖

c3)：澱粉、磷酸二鈣。

以甘露糖醇與乳糖為特佳。更佳者係僅一種填充劑 c) 存在於本發明之醫藥組合物中。

本發明之醫藥組合物之組分 a) 對 c) 較佳係以基於該醫藥組合物總重量之如下重量比採用：

重量比 a)：c)：20：1 至 1：1，特定言之 15：1 至 2：1，如 8：1 至 2：1，特定言之 6：1 至 3：1。此等重量比係基於組分 a) 之游離鹼且若使用鹽，則該等重量比將作相應改變。

重量比 b)：c)：10：1 至 1：10，較佳 5：1 至 1：5，更佳 4：1 至 2：1。

於本發明之另一較佳實施例中，組分 a) 係以基於該醫藥口服固定劑量組合之 10 至 45%，諸如 10 至 40%，於一實施例中係 15 至 35%，諸如 20 至 30 重量% 之量存在。此等百分比係基於組分 a) 之游離鹼且若使用鹽，則該等百分比將作相應變化。

於本發明之一較佳實施例中，組分 a) 係以 75 至 300 mg，諸如 150 至 300 mg/單位醫藥口服固定劑量組合，特定言之 75、150 或 300 mg，諸如 150 或 300 mg 之量存在。此等量係

基於組分 a) 之游離鹼且若使用鹽，則該等量將作相應改變。

於另一實施例中，組分 a) 係以基於包含組分 a) 之微粒之總重量之 40% 或更多，諸如 50% 或更多，諸如 60% 或更多之量存在。此等百分比係基於組分 a) 之游離鹼且若使用鹽，則此等百分比將作相應改變。

於另一實施例中，於根據本發明之多層錠劑，如雙層錠劑中，組分 a) 係以基於包含組分 a) 之微粒之總重量之 40 至 70%，如 45 至 65%，如 50 至 65% 之量存在。此等百分比係基於組分 a) 之游離鹼且若使用鹽，則該等百分比將作相應改變。

又以當本發明之醫藥組合物符合該兩重量比時為較佳，即，以當 a) : c) 與 b) : c) 之重量比係如上述時為較佳，以當該兩者比例係於上述各自適宜範圍內時為更佳。當本發明提及一種呈組分 a) 與第二活性成份 d) 之固定組合形式(如以下定義)，特定言之多層錠劑，如雙層錠劑形式之醫藥組合物時，對含有組分 a) 之固定劑量組合之組分應用以上指定重量比。例如當該醫藥組合物係以雙層錠劑形式存在時，以上指定重量比係關於含有組分 a) 之層體。

於又一實施例中，本發明藉由修改用於製備含阿利克崙或其醫藥上可接受的鹽之微粒之已知方法來提供一種用於製備包含阿利克崙或其醫藥上可接受的鹽之具體方法以克服與先前技術有關之缺陷。此方法係定義於請求項 14 中且於請求項 15 中給出一較佳實施例。

出乎意料地亦發現藉由簡單的方法修改，而無需使用新添加劑，便可提供一種含有阿利克崙或其醫藥上可接受的鹽之微粒產物，便可製備包含阿利克崙或其醫藥上可接受的鹽之壓製錠劑、固定劑量組合及/或多層錠劑，如雙層錠劑，其中阿利克崙或其醫藥上可接受的鹽係以較高負載量，如300 mg(之游離鹼且若使用鹽，則該量將作相應改變)或更多/劑量單位包含於其中，而不會在該等產物(特定言之多層錠劑，如雙層錠劑)之製造期間遇到困難。如請求項14定義及特定言之如請求項15定義之含阿利克崙或其醫藥上可接受的鹽之微粒化產物之第二處理步驟之用途可提供一種對製備如上定義之產物具有非常有利特性之微粒產物。由於應用該第二處理步驟之後才製得最終產物，故可降低微細粒子含量及/或提高體積及/或敲緊密度，其出乎意料地甚至可大規模地製造具有較高阿利克崙或其醫藥上可接受的鹽之負載量之醫藥劑型，而無須損及該機型之物理或其他特性。

就本發明之上述態樣而言，其強調的是關於雙層錠劑及醫藥組合物之如本文所述之較佳實施例亦可應用於如上所述之新穎及發明性方法。

如上所述，本發明尤其係關於具有不同於組分a)之第二活性成份d)之如本文所定義之醫藥組合物之固定劑量組合，較佳係口服固定劑量組合。此般固定劑量組合可以任何所需方式調配，特定言之較佳為多層錠劑，如雙層錠劑。該固定劑量組合之組分b)可如所需地選擇，然而，組

分d)較佳係瀕沙坦或其醫藥上可接受的鹽。於該固定劑量組合中，組分d)可以合適組合物之形式，即，與如本文所述之添加劑一起存在。然而就包含組分a)至c)之本發明醫藥組合物而言，包含組分d)之組合物或固定劑量組合之相應組分較佳不包含如本文定義之填充劑c)。

於下文中，本發明將更詳盡論述包含作為組分d)之瀕沙坦或其醫藥上可接受的鹽之多層錠劑，特定言之雙層錠劑。然而，其不應理解為限制因素，且如本文所述之實施例可同樣地應用於其他固定劑量組合以及本發明之醫藥組合物之其他實施例。

【實施方式】

於本發明之另一較佳實施例中，組分a)係以基於醫藥口服固定劑量組合之總重量之10至45%，如10至40%，於一實施例中之15至35%，如20至30重量%之量存在。此等百分比係基於組分a)之游離鹼且若使用鹽，則該等百分比將作相應改變。

於本發明之一較佳實施例中，組分a)係以75至300 mg，如150至300 mg/單位醫藥口服固定劑量組合，特定言之75、150或300 mg，如150或300 mg之量存在。此等量係基於組分a)之游離鹼且若使用鹽，則該等量將作相應改變。

於另一實施例中，於根據本發明之多層錠劑，如雙層錠劑中，組分a)係以基於包含組分a)之層體之總重量之40%或更多，如50%或更多，如60重量%或更多之量存在。此等百分比係基於組分a)之游離鹼且若使用鹽，則該等百分

比將作相應改變。

於又一實施例中，於根據本發明之多層錠劑，如雙層錠劑中，組分a)係以基於包含組分a)之層體之總重量之40至70%，如45至65%，如50至65重量%之量存在。此等百分比係基於組分a)之游離鹼且若使用鹽，則該等百分比將作相應改變。

於本發明之一較佳實施例中，組分d)係以基於醫藥口服固定劑量組合之總重量之8至45%，如15至35%，特定言之20至30重量%之量存在。此等百分比係基於組分d)之游離鹼且若使用鹽，則該等百分比將作相應改變。

組分d)較佳係以75至350 mg，如80至320 mg，如160至320 mg/單位劑型之量存在，特定言之80、160或320 mg，諸如160或320 mg。此等量係基於組分d)之游離鹼且若使用鹽，則該等量將作相應改變。

於一實施例中，較佳利用高載藥量，利用300 mg之a)及/或320 mg之d)，最佳係300/320 mg之a)/d)。此等量係基於組分a)之游離鹼及組分d)之游離鹼，且若使用鹽，則該等量將作相應改變。

術語「有效量」或「治療有效量」係指可停止或減緩所治療病症之進程或於其他情況可完全或部份治愈或減輕病症之活性成份或製劑之量。除非另外說明，否則如本文所使用之術語「藥物」、「活性物質」、「活性成份」、「活性製劑」等係指組分a)及d)。組分a)或d)各自可指代一種「藥物」、「活性物質」、「活性成份」、「活性製劑」等。

於上下文中，除非具體定義，否則術語「阿利克崙」應理解為游離鹼及其鹽，尤其係其醫藥上可接受的鹽，如半富馬酸鹽、硫酸氫鹽、乳清酸鹽或硝酸鹽，以其半富馬酸鹽為最佳。

阿利克崙，或其醫藥上可接受的鹽可以例如本身已知之方法製備，尤其如 EP 678503 A 之例如實例 83 中所述之方法。

於下文中，除非具體定義，否則術語「顯沙坦」應理解為游離鹼及其鹽，尤其係如下所述之其醫藥上可接受的鹽。

顯沙坦，或其醫藥上可接受的鹽可例如以本身已知之方式製備。較佳鹽形式包括酸加成鹽。具有至少一酸基(例如，COOH 或 5-四唑基)之化合物亦可形成與鹼之鹽。合適之與鹼之鹽係，例如，金屬鹽、如鹼金屬或鹼土金屬鹽，例如鈉、鉀、鈣或鎂鹽，或與氨或有機胺之鹽，如嗎啉、硫嗎啉、哌啶、吡咯啶、單-、二-或三-低碳數烷基胺，例如，乙基-、第三丁基-、二乙基-、二異丙基-、三乙基-、三丁基-或二甲基丙基胺，或單-、二-或三羥基低碳數烷基胺，例如，單-、二-或三乙醇胺。可進一步形成相應之內鹽。亦包括不適用於醫藥用途但可用於例如分離或純化游離化合物 I 或其等醫藥上可接受的鹽之鹽。更佳之鹽係，例如，選自呈非晶狀形式之單鈉鹽；呈非晶狀或晶狀形式，尤其呈其水合物形式之顯沙坦之二鈉鹽。

呈非晶狀形式之顯沙坦之單鉀鹽，呈非晶狀或晶狀形

式，尤其呈其水合物形式之纈沙坦之二鉀鹽。

呈晶狀形式，尤其呈水合物形式，主要係其四水合物之纈沙坦之鈣鹽；呈晶狀形式，尤其呈水合物形式，主要係其六水合物之纈沙坦之鎂鹽；呈晶狀形式，尤其呈水合物形式之纈沙坦之鈣/鎂混合鹽；呈晶狀形式，尤其呈水合物形式之纈沙坦之雙-二乙基銨鹽；呈晶狀形式，尤其呈水合物形式之纈沙坦之雙-二丙基銨鹽；呈晶狀形式，尤其呈水合物形式，主要係其半水合物之纈沙坦之雙-二丁基銨鹽；呈非晶狀形式之纈沙坦之單-L-精胺酸鹽；呈非晶狀形式之纈沙坦之雙-L-精胺酸鹽；呈非晶狀形式之纈沙坦之單-L-離胺酸鹽；呈非晶狀形式之纈沙坦之雙-L-離胺酸鹽。

最佳地，纈沙坦係作為游離酸使用。

根據本發明之固定劑量組合需經適當選擇以展現所需特性，如溶解曲線。一般而言，該固定劑量組合係一種固體劑型。

本發明之口服固定劑量組合展現視為改質釋放曲線之組分 a) 及 d)，較佳組分 a) 之釋放曲線。本發明之口服固定劑量組合較佳展現被視為即釋曲線之組分 d) 之釋放曲線。於本發明之一較佳實施例中，口服固定劑量組合之兩活性成份 a) 及 d) 之釋放曲線係非同步的。於一實施例中，兩組分係以非同步釋放曲線持續釋放，藉此組分中之一者，較佳係組分 a)，係經改質以較慢持續速率釋放。於另一實施例中，組分中之一者，較佳係組分 a)，係延時釋放，以使組分 a) 對組分 d) 產生時間間隔。

較佳地，本發明之醫藥口服固定劑量組合係以物理分離組分 a) 與 d) 之方式設計。醫藥口服固定劑量組合之一般技術及調配原理包括多層錠劑，如雙層錠劑。

因此，本發明尤其係關於一種呈雙層錠劑形式之醫藥口服固定劑量組合。

根據本發明之雙層錠劑之特徵在於其中一層含有組分 a) 且另一層含有組分 d)。該兩層可係由單一相組成或者一或兩層可包含如技術者已知之內相及外相。兩層較佳皆包含內相及外相。

雙層錠劑可藉由本技藝已知之方法，特定言之用於製備含組分 a) 或組分 d) 之單一錠劑之方法製造。較佳地，每一層係使用濕式或乾式製粒製備。濕式製粒之實例係水性或有機濕式製粒，特定言之如下所述之有機濕式製粒。乾式製粒之較佳實例包括例如如下所述之輥壓。以乾式製粒法為較佳，係因其等可避免溶劑之使用及額外的乾燥步驟。就本發明之雙層錠劑而言，單獨之層可藉由相同或不同方法製備，例如其中一層可藉由濕式製粒製備且第二層可藉由輥壓製備，或者，兩層最佳皆使用輥壓製備。

適用於根據本發明之尤其呈錠劑，如多層錠劑，尤其雙層錠劑形式之醫藥組合物之醫藥上可接受的添加劑包括，但非限於，稀釋劑或填充劑、崩解劑、助流劑、潤滑劑、黏結劑、著色劑及其等組合。較佳的醫藥上可接受的添加劑包括填充劑及黏結劑。於醫藥口服固定劑量組合中之各添加劑之量可於本技藝習知範圍內變化。

合適的填充劑包括，但非限於，微晶纖維素(例如，纖維素MK GR)、經低取代之羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、及其等組合，較佳係微晶纖維素，例如於註冊商品名稱AVICEL、FILTRAK、HEWETEN或PHARMACEL下購置之產品。當含組分a)之層中存在填充劑時，該填充劑可以雙層錠劑之約1%至約30%，較佳約2%至約20重量%之量採用(然後可視需要包覆膜衣)。當含組分d)之層中存在填充劑時，該填充劑可以雙層錠劑之約1%至約40%，較佳約10%至約25重量%之量採用(然後可視需要包覆膜衣)。較佳地，兩層皆含有填充劑。

合適的黏結劑包括，但非限於，聚乙烯吡咯啉酮(PVP)，例如PVP K30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，該兩者較佳具有中等至高黏度，例如，3或6 cps之黏度等級，預凝膠化澱粉及其等組合。最佳黏結劑係PVP K 30或PVP90F。含有組分a)之經輥壓之層較佳於內相中含有黏結劑且經濕式製粒之含有組分a)之層較佳於內相及外相中含有黏結劑。當含有組分a)之層中存在黏結劑時，該黏結劑可以雙層錠劑之約0.1%至約20%，較佳約0.5%至約15%，如0.7%至約10重量%之量採用(然後可視需要包覆膜衣)。當含有組分d)之層中存在黏結劑時，該黏結劑之含量可占雙層錠劑之約0.1%至約20%，較佳約0.2%至約10重量%(然後可視需要包覆膜衣)。

合適的潤滑劑包括，但非限於，硬脂酸鎂、矽酸鋁或

鈣、硬脂酸、庫蒂納(cutina)、PEG 4000至8000、滑石及其等組合，以硬脂酸鎂為較佳。當含有組分a)之層中存在潤滑劑時，該潤滑劑之含量可占雙層錠劑之約0.1%至約5%，較佳約0.5%至約3重量%(然後可視需要包覆膜衣)。當含有組分d)之層中存在潤滑劑時，該潤滑劑之含量可占雙層錠劑之約0.1%至約5%，較佳約0.5%至約3重量%(然後可視需要包覆膜衣)。較佳地，兩層均包含潤滑劑，於每一情況中，最好同時包含在外相及內相中。

合適的崩解劑包括，但非限於，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、海藻酸鈉及瓜耳膠，以交聯PVP(CROSPOVIDONE)、交聯CMC(Ac-Di-Sol)、羧甲基澱粉-Na(PIRIMOJEL及EXPLOTAB)為最佳。最佳崩解劑係交聯PVP，較佳係PVPPXL。當含有組分a)之層中存在崩解劑時，該崩解劑之含量可占雙層錠劑之約0.5%至約20%，較佳約1%至約3重量%(然後可視需要包覆膜衣)。當含有組分d)之層中存在崩解劑時，該崩解劑之含量可占雙層錠劑之約1%至約20%，較佳約2%至約12重量%(然後可視需要包覆膜衣)。較佳地，於含有組分a)之層中，尤其於含有組分a)之經輥壓層中不存在崩解劑。經濕式製粒之含組分a)之層可含有崩解劑。較佳地，含有組分d)之層包含崩解劑。

合適的助流劑包括，但非限於，膠狀二氧化矽(例如Aerosil 200)、三矽酸鎂、纖維素粉末、澱粉、滑石及其等

組合。當含有組分 a) 之層中存在助流劑時，該助流劑之含量可占雙層錠劑之約 0.05% 至約 5%，較佳約 0.1% 至約 1 重量% (然後可視需要包覆膜衣)。當於含有組分 d) 之層中存在助流劑時，該助流劑之含量可占雙層錠劑之約 0.05% 至約 5%，較佳約 0.1% 至約 1 重量% (然後可視需要包覆膜衣)。

本發明之第一實施例之醫藥口服固定劑量組合係具低易脆性之雙層錠劑醫藥口服固定劑量組合。較佳地，易脆性係不超過 0.8%。易脆性係藉由熟習本技藝技術者已知之標準方法測定，參見藥典 USP <1216> 及 EP 2.9.7 及 JP 中描述之統一方法。

本發明之第一實施例之醫藥口服固定劑量組合係具有合適硬度 (用於確定硬度之方法應給出) (例如，雙層形式之平均硬度介於約 200 N 至約 350 N 之間) 之雙層錠劑醫藥口服固定劑量組合。確定該平均硬度後，對該醫藥口服固定劑量組合施用任何膜塗覆。在此方面上，本發明之較佳實施例係關於經膜塗覆之醫藥口服固定劑量組合。合適的膜塗料係已知且於市面出售，或可根據已知方法製得。一般而言，膜塗覆材料係包含諸如羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、滑石及著色劑之物質之聚合膜塗覆材料。一般而言，膜塗覆材料係以提供約 1% 至約 6 重量% 之經膜塗覆之錠劑之膜塗料之量而加以施用。

本發明之另一實施例為一種製備根據本發明之雙層錠劑之方法。包含一含有組分 a) 之層及一含有組分 d) 之層之雙

層錠劑可藉由以下方法製得，其包含步驟：(1)視需要於製粒液體存在下，使組分a)及醫藥上可接受的添加劑製粒以形成阿利克崙微粒；(2)使組分d)及醫藥上可接受的添加劑製粒以形成顯沙坦微粒；(3)視需要乾燥所得的各自微粒；(4)篩濾；(5)視需要將各自微粒與外相賦形劑混合；及(6)將顯沙坦微粒與阿利克崙微粒一起壓製以形成雙層錠劑。關於組分a)與d)及醫藥上可接受的添加劑之細節，即，來源、量等係如上所述。

於該方法之第一步驟中，組分a)係視需要於製粒液體存在下，與醫藥上可接受的添加劑製粒以形成阿利克崙微粒。該製粒液體可為製粒技術中熟知之任何液體或液體混合物，如乙醇、乙醇與水之混合物、乙醇、水及異丙醇之混合物，該等混合物可含有黏結劑，如本文所述之彼等物。該方法被稱為有機濕式製粒。乙醇與水之較佳混合物係介於約50/50至約99/1(重量%)之範圍內，其最佳係約94/6(重量%)。乙醇、水及異丙醇之較佳混合物係介於約45/45/5至約98/1/1(重量%)之範圍內，其最佳係約88.5/5.5/6.0至約91.5/4.5/4.0(重量%)之範圍內。於一較佳實施例中，藉由黏結劑與外加乙醇之乙醇溶液進行製粒。可藉由任何合適方法進行阿利克崙製粒。一般而言，阿利克崙製粒係利用以下方法(濕式製粒)實施：(1)於製粒液體存在下，摻合組分a)與醫藥上可接受的添加劑以形成摻合物；(2)乾燥該摻合物；(3)篩濾該摻合物；及(4)篩分經篩濾之該物質以分離出合格的阿利克崙微粒部份。或者，阿

利克崙製粒係利用如下另一方法(乾式製粒)實施：(1)摻合組分a)與醫藥上可接受的添加劑以形成摻合物；(2)篩濾該摻合物；(3)摻合該經篩濾之物質以形成最終摻合物；(4)緊壓該最終摻合物以形成密實物；(5)碾磨該密實物以形成經碾磨物；及(6)摻合該經碾磨物以形成阿利克崙微粒。

注意到本技術所採用之製粒、乾燥、篩濾及混合之多種已知方法，例如，於流化床中噴霧製粒、於高剪切混合機中濕式製粒、熔融製粒、於流化床乾燥器中乾燥、於自由投放或翻滾式攪拌機中混合、於單衝或旋轉壓錠機中壓製成錠劑。摻合步驟可利用任何合適方法實施。一般而言，將組分a)及醫藥上可接受的添加劑送至合適容器，如擴散摻合機或擴散混合機。乾燥步驟可利用任何合適方法實施，例如。篩濾步驟可利用任何合適方法實施，例如，使用振動篩濾。篩分步驟可利用任何合適方法實施。緊壓步驟可利用任何合適方法實施。一般而言，緊壓係利用輓壓機以介於約20 kN至約60 kN，較佳約35 kN之緊壓力實施。緊壓亦可藉由將摻合粉末敲進隨後經縮小之大錠劑中來實施。碾磨步驟可利用任何合適方法實施。一般而言，密實物係經由篩分研磨機研磨。較佳地，經碾磨之物質通常係於擴散摻合機中與諸如潤滑劑之醫藥上可接受的添加劑摻合。

於本方法之第二步驟中，組分d)係與醫藥上可接受的添加劑一起製粒以形成顯沙坦微粒。顯沙坦製粒可藉由任何合適方法實施。於本發明之一較佳實施例中，顯沙坦製粒

實施如下：(1)摻合組分d)與醫藥上可接受的添加劑以形成摻合物；(2)篩濾該摻合物；(3)摻合該經篩濾之物質以形成最終摻合物；(4)緊壓該最終摻合物以形成密實物；(5)碾磨該密實物以獲得經碾磨之物質；及(6)摻合該經碾磨之物質以形成顯沙坦微粒。

摻合步驟(1及3)可利用任何合適方法實施。一般而言，將組分d)與醫藥上可接受的添加劑送至合適容器，如擴散摻合機或擴散混合機。篩濾步驟(2)可利用任何合適方法實施，如上述彼等方法。緊壓步驟(4)可利用任何合適方法實施。例如，一般就組分b)而言，緊壓係利用輥壓機以介於約20 kN至約60 kN，較佳約35 kN之緊壓力實施。緊壓亦可藉由將經摻合之粉末敲入隨後經縮小之大錠劑中來實施。碾磨步驟(5)可利用任何合適方法實施。一般而言，密實物係經由篩分研磨機碾磨。摻合步驟(6)可利用任何合適方法實施。較佳地，該經碾磨之物質通常係與諸如潤滑劑之醫藥上可接受的添加劑於擴散摻合機中摻合。

於本發明之另一步驟中，可將醫藥上可接受的添加劑添加至顯沙坦微粒及/或阿利克崙微粒中。將其描述為將添加劑添加於外相中。阿利克崙及顯沙坦微粒各稱為內相。可將添加劑部份地分佈於微粒(內相)中及部份地分佈於外相中，其較佳係如本發明之情況。可將填充劑、潤滑劑及助流劑(若存在)，較佳係潤滑劑部份地分佈於內相及部份地分佈於外相中，黏結劑(若存在)較佳僅分佈於內相部份。

於本發明之最後步驟中，將顯沙坦微粒(包括添加劑)與阿利克崙微粒(包括添加劑)一起緊製以形成雙層錠劑。緊製可利用任何合適方法實施。一般而言，緊製係利用雙層旋轉壓錠機實施。典型緊製力係介於約5 kN至約35 kN之間。較佳地，先壓製含有組分d)之層並將含有組分a)之層添加至所得之經預壓製之層中且隨後壓製該兩層。

視需要地，本方法包含膜塗覆該雙層錠劑之步驟。有關該膜塗覆材料之細節，即，組分、量等係如上所描述。膜塗覆可利用任何合適方法實施。已知合適的膜塗料且可購得或可根據已知方法製得。一般而言，該膜塗覆材料係包含諸如羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、滑石及著色劑之物質之聚合膜塗覆材料。一般而言，膜塗覆材料係以提供經膜塗覆之錠劑之約1%至約6重量%之膜塗料之量而加以施用。

根據本發明之所得調配物展現以下優勢：

- 可輕易獲得相對高的載藥量；
- 可調配具有充足硬度、耐易脆性、崩解時間等之醫藥口服固定劑量組合；
- 獲得穩定的製造方法；
- 按比例放大獲得再現性之調配及製程；及
- 獲得足以獲得合理存放期之穩定性。

本發明亦係關於一種製備如上所述之醫藥口服固定劑量組合之方法。該醫藥口服固定劑量組合可藉由處理適宜量之如本文所確定之組分，以形成單元醫藥口服固定劑量組

合而製得。

本發明之醫藥組合物以及(口服)固定劑量組合可用於降低心臟收縮或心臟舒張或兩者之血壓。本發明適用之病症包括，但非限於，高血壓(無論惡性、原發性、腎血管、糖尿病性、單純收縮期、或其他繼發型)、充血性心力衰竭、心絞痛(無論穩定型或非穩定型)、心肌梗塞、動脈粥樣硬化、糖尿病性腎病、糖尿病性心肌病、腎功能不全、末梢血管病、左心室肥厚、認知功能障礙(如阿爾茨海默氏病)及中風、頭痛及慢性心力衰竭。

本發明亦係關於一種治療高血壓(無論惡性、原發性、腎血管、糖尿病性、單純收縮期、或其他繼發型)、充血性心力衰竭、心絞痛(無論穩定型或非穩定型)、心肌梗塞、動脈粥樣硬化、糖尿病性腎病、糖尿病性心肌病、腎功能不全、末梢血管病、左心室肥厚、認知功能障礙，例如，阿爾茨海默氏病、中風、頭痛及慢性心力衰竭之方法，其包含對需該治療之動物，包括人類病患投與治療有效量之根據本發明之醫藥組合物或(口服)固定劑型組合。

本發明亦係關於一種以根據本發明之醫藥組合物或(口服)固定劑量組合於製造用於治療高血壓(無論惡性、原發性、腎血管、糖尿病性、單純收縮期、或其他繼發型)、充血性心力衰竭、心絞痛(無論穩定型或非穩定型)、心肌梗塞、動脈粥樣硬化、糖尿病性腎病、糖尿病性心肌病、腎功能不全、末梢血管病、左心室肥厚、認知功能障礙，例如，阿爾茨海默氏病、中風、頭痛及慢性心力衰竭之藥

物上之用途。

本發明亦係關於一種用於治療高血壓(無論惡性、原發性、腎血管、糖尿病性、單純收縮期、或其他繼發型)、充血性心力衰竭、心絞痛(無論穩定型或非穩定型)、心肌梗塞、動脈粥樣硬化、糖尿病性腎病、糖尿病性心肌病、腎功能不全、末梢血管病、左心室肥厚、認知功能障礙，例如，阿爾茨海默氏病、中風、頭痛及慢性心力衰竭之包含根據本發明之醫藥口服固定劑量組合之醫藥組合物。

最終，待投與之活性藥劑及具體調配物之準確劑量係依賴許多因素，例如，待治療之病症、所需之治療時間及活性藥劑之釋放速率。例如，所需之活性藥劑量及其釋放速率可根據已知之體外或體內技術確定，以確定針對治療效果具體活性藥劑濃度以可接受水平於血漿中保持多長時間。

以上論述充分揭示本發明，包括其較佳實施例。本文具體揭示之實施例之修改及改良係屬於以下專利申請範圍。無需進一步詳細闡述，相信熟習本項技術者可利用以上論述來最大程度地應用本發明。因此，此處之實例僅應作說明性理解而並非以任何方式限制本發明之範圍。

實例 1：

雙層錠劑調配物

阿利克崙與巔沙坦錠劑之組合物(mg/單元)

混合阿利克崙層之組分、製粒並視需要如本文所述壓製以製備經輥壓之阿利克崙層。如本文所述混合巔沙坦層之

組分、製粒及壓製。將顯沙坦層填入偏心壓錠機以製備雙層變體並藉由<2.5 kN之壓製力壓製。於顯沙坦層頂部上添加阿利克崙層並隨後於5至40 kN下壓製該錠劑核以獲得雙層錠劑核。

阿利克崙/顯沙坦 150/160 mg	mg/單元	錠劑重量%
阿利克崙層		
經緊壓之阿利克崙微粒	298.50	48.93
阿利克崙半富馬酸酯	165.75	27.17
纖維素MK GR	63.975	10.49
甘露醇DC	51.00	8.36
靛藍質色澱12196	0.075	0.01
PVP XL	9.00	1.48
Aerosil 200	2.85	0.47
硬脂酸鎂(內)	5.85	0.96
硬脂酸鎂(外)	1.50	0.25
顯沙坦層		
經緊壓之顯沙坦微粒*2	307.00	50.33
顯沙坦	160.00	26.23
纖維素 MK GR	91.50	15.00
PVP XL	15.50	2.54
L-HPC	31.00	5.08
Aerosil 200	3.00	0.49
硬脂酸鎂(內)	6.00	0.98
硬脂酸鎂(外)	3.00	0.21
	610.00	100.00
硬度[N](平均值)	270	
易脆性10St./6.5g 500U.[%]	0.3	
崩解時間(分鐘)	16.5	

實例 2 :

雙層錠劑調配物

阿利克崙/纈沙坦 300/320 mg	mg/單元	錠劑重量%
阿利克崙層		
經緊壓之阿利克崙微粒	597.00	48.93
阿利克崙半富馬酸酯	331.50	27.17
纖維素MK GR	127.95	10.49
甘露醇DC	102.00	8.36
靛藍質色澱12196	0.15	0.01
PVP XL	18.00	1.48
Aerosil 200	5.70	0.47
硬脂酸鎂(內)	11.70	0.96
硬脂酸鎂(外)	3.00	0.25
纈沙坦層		
經緊壓之纈沙坦微粒*2	614.00	50.33
纈沙坦	320.00	26.23
纖維素MK GR	183.00	15.00
PVP XL	31.00	2.54
L-HPC	62.00	5.08
Aerosil 200	6.00	0.49
硬脂酸鎂(內)	12.00	0.98
硬脂酸鎂(外)	6.00	0.21
	1220.00	100.00
硬度[N](平均值)	300	
易脆性10St./6.5g 500U.[%]	0.4	
崩解時間(分鐘)	17.1	

實例 3 :

雙層錠劑調配物

阿利克崙/纈沙坦 300/320 mg	mg/單元	錠劑重量%
阿利克崙層	500.00	44.64
經緊壓之阿利克崙微粒		
阿利克崙半富馬酸酯	331.5	29.60
纖維素MK GR	41	3.66
乳糖，無水DT	80	7.14
交聯聚維酮	20	1.79
HPC EXF	15	1.34
Aerosil 200	5	0.45
硬脂酸鎂(內)	5	0.45
硬脂酸鎂(外)	2.5	0.22
纈沙坦層	620.00	55.36
經緊壓之纈沙坦微粒*2		
纈沙坦	320.00	28.57
纖維素 MK GR	216.00	19.29
交聯聚維酮XL	60.00	5.36
Aerosil 200	6.00	0.54
硬脂酸鎂(內)	12.00	1.07
硬脂酸鎂(外)	6.00	0.54
	1120.00	100.00
硬度[N](平均值)	245	
易脆性10St./6.5g 500U.[%]	0.12	
纈沙坦層崩解時間(分鐘)	1'00 - 1'30	
阿利克崙層崩解時間(分鐘)	19'	

實例 4：
雙層錠劑調配物

阿利克崙/纈沙坦 300/320 mg	變體1		變體2		變體3	
	mg/單元	錠劑 重量%	mg/單元	錠劑 重量%	mg/單元	錠劑 重量 %
阿利克崙層 經緊壓之阿利克 崙微粒	600.00	49.18	520	45.61	600	49.18
阿利克崙半富馬 酸酯	331.5	27.17	331.5	29.08	331.5	27.17
纖維素MK GR	172.5	14.14	105.3	9.24	69.3	5.68
甘露醇DC	48	3.93	41.6	3.65	132	10.82
交聯聚維酮	12	0.98	10.4	0.91	16.2	1.33
HPC EXF	18	1.48	15.6	1.37	30	2.46
靛藍質色澱12196 (C)	-	-	-	-	0.6	0.05
Aerosil 200	3	0.25	2.6	0.23	5.7	0.47
硬脂酸鎂(內)	12	0.98	10.4	0.91	11.7	0.96
硬脂酸鎂(外)	3	0.25	2.6	0.23	3	0.25
纈沙坦層 經緊壓之纈沙坦 微粒 *2	620.00	50.82	620.00	54.39	620.00	50.82
纈沙坦	320	26.23	320	28.07	320	26.23
纖維素MK GR	152	12.46	152	13.33	152	12.46
PVP XL	62	5.08	62	5.44	62	5.08
L-HPC (經低取代 之HPC)	62	5.08	62	5.44	62	5.08
Aerosil 200	6	0.49	6	0.53	6	0.49
硬脂酸鎂(內)	12	0.98	12	1.05	12	0.98
硬脂酸鎂(外)	6	0.49	6	0.53	6	0.49
	1220.00	100.00	1140.00	100.00	1220.00	100.00
硬度[N](平均值)	288		275		278	
易脆性10St./6.5g 500U.[%]	0.17		0.37		0.39	
纈沙坦層崩解時 間(分鐘)	1'00 - 1'30		1'00-1'30		1'00-1'30	
阿利克崙層崩解 時間(分鐘)	23'		22'		21'30-25'15	

實例 5 :

雙層錠劑調配物

	變體1		變體2		變體3	
	mg/單元	錠劑 重量 %t	mg/單元	錠劑 重量 %t	mg/單元	錠劑 重量 %t
阿利克崙/纈沙坦 300/320mg						
阿利克崙層	600.00	49.18	520.00	45.61	600	49.18
經緊壓之阿利克 崙微粒						
阿利克崙半富馬 酸酯	331.5	27.17	331.5	29.08	331.50	27.17
纖維素MK GR	104.7	8.58	47.84	4.20	88.5	7.25
甘露醇DC	102	8.36	-	-	102.00	8.36
乳糖，無水DT	-	-	83.2	7.30	-	-
交聯聚維酮	18	1.48	10.4	0.91	45	3.69
HPC EXF	22.8	1.87	31.2	2.74	12	0.98
靛藍質色澱 12196 (C)	0.6	0.05	0.6	0.05	0.6	0.05
Aerosil 200	5.7	0.47	4.94	0.43	5.7	0.47
硬脂酸鎂(內)	11.7	0.96	7.8	0.68	11.7	0.96
硬脂酸鎂(外)	3	0.25	2.6	0.23	3	0.25
纈沙坦層	620.00	50.82	620.00	54.39	620.00	50.82
經緊壓之纈沙坦 微粒 *2						
纈沙坦	320	26.23	320	28.07	320	26.23
纖維素MK GR	152	12.46	152	13.33	152	12.46
PVP XL	62	5.08	62	5.44	62	5.08
L-HPC (經低取代 之HPC)	62	5.08	62	5.44	62	5.08
Aerosil 200	6	0.49	6	0.53	6	0.49
硬脂酸鎂(內)	12	0.98	12	1.05	12	0.98
硬脂酸鎂(外)	6	0.49	6	0.53	6	0.49
	1220.00	100.00	1140.00	100.00	1220.00	100.00
硬度[N](平均值)	300		221		313	
易脆性10St./6.5 g 500U.[%]	0.29		0.20		0.37	
纈沙坦層崩解時 間(分鐘)	1'00 - 1'30		1'00-1'30		1'00-1'30	
阿利克崙層崩解 時間(分鐘)	22'45"		24'-26'		18'	

實例 6：

溶解試驗

根據本發明之調配物之溶解特性係如下確定。

組件係由以下組成：一由玻璃或其他惰性、透明物質製成之有蓋容器；一馬達、及一由作為攪拌元件之葉片及軸形成之槳葉。將該容器部份地浸於具有任何適宜尺寸之合適水浴器中或置於加熱夾套中。該水浴器或加熱夾套可於測試期間使該容器內部溫度維持於 $37\pm 0.5^\circ$ 並使浴液維持恆定、平滑運動。

除非由於平穩旋轉之攪拌元件，否則該組件之任何部件，包括該組件所處之環境，均不會導致明顯運動、攪拌或振動。於測試期間可觀察到樣品及攪拌元件之設備具有以下尺寸及容積：高度為 160 mm 至 210 mm 且其內徑為 98 mm 至 106 mm。其側面係於頂部凸起。可使用一匹配蓋體以減緩蒸發。定位該軸以使其軸線任何點距該容器之垂直軸均不大於 2 mm 並平穩地旋轉而沒有明顯搖擺。葉片之垂直中心線係穿過該機械軸之軸線以使葉片底部與機械軸底部齊平。槳葉之設計係如 USP<711>，圖 2 所示。於測試期間，使葉片與容器內底部之間的距離維持於 25 ± 2 mm。金屬或適宜惰性、剛性葉片及機械軸組成一單一實體。可使用適宜的兩部件之可拆卸設計，其條件係於測試期間該組件保持緊密嚙合。該槳葉之葉片及機械軸可經合適惰性塗料塗覆。使劑型單元下沉至該容器底部，然後使葉片開始

旋轉。可將非反應性之細小、鬆散片體，如僅數匝螺旋線附著於劑型單元以防止其漂浮。可使用其他經證實之沈錘裝置。

將一升調節至 pH 4.5 ± 0.05 之水性緩衝溶液(藉由將 13.61 g 磷酸氫鉀溶於 750 ml 去離子水中並由去離子水稀釋至 1 L 而獲得之 0.1 M 磷酸鹽緩衝液；下文稱為「溶解介質」)置於該設備之容器中，組裝該設備，將該溶解介質平衡至 $37 \pm 0.5^\circ$ ，及移除溫度計。將一劑型(例如錠劑或膠囊)置於該設備上，小心地使氣泡自該劑型單元之表面排出，並立即於 75 ± 3 rpm 之速率下操作該設備。

於指定時間段內(例如，10、20、30、45、60、90及120分鐘)，或於所述之每一時間點，自介於溶解介質之表面與旋轉葉片之頂部之間的距容器壁不小於 1 cm 之中間區域抽出樣品(≥ 1 ml)。[應注意，經抽出之用於分析之等份係以 37° 下之等體積之新鮮溶解介質替代，或在介質之替代並非必需之情況下，計算時校正體積變化。於測試期間容器保持蓋封，且於測試下之合適時間時確認混合物之溫度]。樣品經由合適過濾器，例如 $0.45 \mu\text{m}$ PVDF 過濾器(Millipore)過濾，並捨棄先前之數 ml(2至3 ml)濾出液。藉由 HPLC 或 UV 檢測進行分析。藉由其他劑型單元重複該測試至少 6 次。

根據本發明製備之雙層錠劑之實例均具有如下表顯示之合適溶解特徵。

	阿利克崙於pH 4.5下10分鐘後 之溶解曲線	阿利克崙於pH 4.5下20分鐘後 之溶解曲線	顯沙坦於pH 4.5 下30分鐘後之溶 解曲線	顯沙坦於pH 4.5 下60分鐘後之溶 解曲線
實例1	44.96	98.33	61.15	87.29
實例2	40.11	76.15	58.89	75.30
實例3	49.8	86.5	28.66	43.38
實例4 變體1	36.1	63.2	60.96	74.56
實例4 變體2	41.5	69.0	59.89	73.64
實例4 變體3	32.6	57.9	58.05	72.18
實例5 變體1	32.1	59.1	65.4	77.9
實例5 變體2	30.7	59.5	64.8	77.2
實例5 變體3	41.48	71.64	27.23	30.36

實例 7 :

非固定組合與固定劑量組合之生物等效性

於78個健康受試者中進行開放標籤、隨機化、雙處理、交叉、單劑量研究以確定阿利克崙/顯沙坦300/320 mg錠劑之固定組合與阿利克崙300 mg與顯沙坦320 mg之非固定組合之生物等效性。300/320 mg阿利克崙/顯沙坦之固定組合錠劑係與300 mg阿利克崙與2×160 mg顯沙坦膠囊之非固定

組合生物等效。阿利克崙與緬沙坦之AUC/C_{max}之幾何平均比之90%置信區間係包含於0.80至1.25之生物等效性界限內，其表明測試調配物係與參照調配物生物等效。自300/320 mg阿利克崙/緬沙坦錠劑之固定組合攝取阿利克崙與緬沙坦之速率及程度係與300 mg阿利克崙錠劑與兩160 mg緬沙坦膠囊之非固定組合相似。非固定及固定組合兩者皆係安全且具良好耐受性的。

對自各受試者採集之血液進行藥物動力學測試。使用組合LC/MS/MS方法以檢測同一血漿樣品中之阿利克崙及緬沙坦。阿利克崙之定量下限為0.5 ng/ml且緬沙坦為5.0 ng/ml。利用非區室化方法，測定血漿之PK參數。

分別利用線性混合效應模型分析阿利克崙與緬沙坦之經對數轉換之AUC_{0-tlast}、AUC_{0-inf}及C_{max}測量值。針對阿利克崙與緬沙坦確定以下藥物動力學方法。

AUC_{0-tlast}：於濃度-時間曲線下方自時間0點至時間tlast之面積(ng hr/ml)，此處tlast係可測量濃度之最後時間點。

AUC_{0-inf}：於血漿濃度-時間曲線下方自時間0點至無窮大之面積(ng hr/ml)。

C_{max}：最大(峰值)血漿濃度(ng/ml)。

T_{max}：到達峰值或最大濃度之時間(hr)

T_{1/2}：與半對數濃度-時間曲線之最終斜率(□_z)有關之清除半衰期。

PK參數之統計學分析

於以下表列中之數據顯示阿利克崙及緬沙坦兩者之AUC

及 C_{max} 係包含於 0.8 至 1.25 之等效界限內。其表明 300/320 mg 阿利克崙/巹沙坦錠劑之固定組合係與 300 mg 阿利克崙錠劑與兩 160 mg 巹沙坦膠囊之非固定組合生物等效。

PK 參數	經校正之幾何平均值		幾何平均值之比	
	測試組(N)	對照組(N)	估計值	90% 置信區間
阿利克崙				
C_{max} (ng/ml)	159.44 (80)	164.39 (83)	0.97	0.85-1.10
$AUC_{0-tlast}$ (ng hr/ml)	792.13 (79)	797.17 (83)	0.99	0.91-1.08
AUC_{0-inf} (ng hr/ml)	859.32 (77)	860.73 (83)	1.00	0.92-1.09
巹沙坦				
C_{max} (ng/ml)	3833.28 (80)	3532.28 (83)	1.09	0.98-1.20
$AUC_{0-tlast}$ (ng hr/ml)	31729.8 (79)	29204.2 (83)	1.09	1.01-1.17
AUC_{0-inf} (ng hr/ml)	32657.2 (74)	29529.5 (80)	1.11	1.02-1.19

對於阿利克崙之 $AUC_{0-tlast}$ 、 AUC_{0-inf} 及 C_{max} 之受試者內之變異係數 (CV) 各別為 33.98%、33.19% 及 51.90% 且對於巹沙坦之 $AUC_{0-tlast}$ 、 AUC_{0-inf} 及 C_{max} 之受試者內之 CV 各別為 28.56%、28.33% 及 40.37%。

阿利克崙 PK：含巹沙坦之非固定組合及固定劑量組合

單獨口服 300/320 mg 阿利克崙/巹沙坦劑量固定組合錠劑後之阿利克崙之平均血漿濃度-時間曲線係與投與阿利克崙 300 mg 錠劑與兩 160 mg 巹沙坦膠囊之非固定組合後獲得之曲線相似。關於 $AUC_{0-tlast}$ 及 C_{max} 之幾何平均比 (90% CI) 分別為 0.99 (0.91 至 1.08) 及 0.97 (0.85 至 1.10)。於兩治療中與 AUC 及 C_{max} 有關之受試者內之可變性 (%CV) 係相近的。兩治療間之平均半衰期及中值 T_{max} 亦為相近的。

治療		AUC _{0-inf} (ng hr/ml)	AUC _{0-tlast} (ng hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
測試	N	77	79	80	80	77
	平均值	955.38	879.64	183.79	1.27	33.81
	SD	515.82	478.10	108.01	0.86	9.53
	最小值	382.24	353.91	48.70	0.48	17.12
	中間值	840.70	772.42	154.50	1.00	32.32
	最大值	3839.88	3600.60	595.00	4.00	86.43
	% CV	54	54	59	68	28
參照	N	83	83	83	83	83
	平均值	1005.32	933.19	202.49	1.16	33.63
	SD	673.71	626.74	144.94	0.83	8.20
	最小值	323.16	296.67	46.40	0.47	13.95
	中間值	803.29	763.81	163.00	1.00	32.58
	最大值	4650.05	4248.63	858.00	4.00	55.40
	% CV	67	67	72	72	24

顯沙坦PK：含阿利克崙之非固定組合及固定劑量組合

單獨口服300/320 mg阿利克崙/顯沙坦劑量固定組合錠劑後之阿利克崙之平均血漿濃度-時間曲線較投與阿利克崙300 mg錠劑與兩160 mg顯沙坦膠囊之非固定組合後獲得之曲線相近。關於AUC_{0-tlast}及C_{max}之幾何平均比(90%CI)分別為1.09(1.01至1.17)及1.09(0.98至1.20)。於兩治療中與AUC及C_{max}相關之受試者內之可變性(%CV)係相近的。兩治療間之平均半衰期及中值T_{max}亦為相近。

治療		AUC _{0-inf} (ng hr/ml)	AUC _{0-tlast} (ng hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
測試	N	74	79	80	80	74
	平均值	35468.81	34421.91	4391.13	3.44	12.41
	SD	13652.96	13676.31	2072.49	1.43	4.94
	最小值	6414.57	5911.43	345.00	1.00	5.66
	中間值	33919.05	32916.35	4275.00	3.01	11.40
	最大值	74819.16	744.8.20	9140.00	12.00	25.68
	% CV	39	40	47	42	40
參照	N	80	83	83	83	80
	平均值	31845.23	31509.84	3995.08	3.48	11.80
	SD	12262.22	12315.41	1955.46	1.11	5.21
	最小值	8766.14	8598.03	797.00	1.50	5.60
	中間值	29509.24	29287.13	3670.00	4.00	9.95
	最大值	85004.81	84872.17	11800.00	6.02	34.64
	% CV	39	39	49	32	44

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： 99108210

※申請日： 99.3.19

※IPC 分類：A61K^{9/24} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K^{31/65} (2006.01)

醫藥組合物

C07C^{237/22} (2006.01)

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

A61P^{9/00} (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種醫藥組合物，其包含：A61P^{9/12} (2006.01)

- a) 治療有效量之阿利克崙(Aliskiren)，或其醫藥上可接受的鹽；
- b) 一種填充劑；及
- c) 其他具體填充劑。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising

- a) a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- b) a filler; and
- c) a further specific filler.

七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含：
 - a) 治療有效量之阿利克崙(Aliskiren)或其醫藥上可接受的鹽；
 - b) 一種填充劑；及
 - c) 一或多種，例如一至三種不同於填充劑b)之填充劑，且其係獨立地選自：
 - c1) 醛醣醇；
 - c2) 單-、二-、三-及多醣；及
 - c3) 具有0.5至1.5 g/cm³之敲緊密度之填充劑，且其條件係若該組合物中包含靛藍質色澱，則其含量不為0.13、0.2、0.25或0.5 mg/單位劑量。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其中該填充劑c)係選自甘露糖醇及山梨糖醇之醛醣醇。
3. 如請求項1之醫藥組合物，其中該填充劑c)較佳係選自乳糖、蔗糖及右旋糖之單-、或雙醣。
4. 如請求項1之醫藥組合物，其中該填充劑c)係選自化合物c3)之群，較佳係澱粉或磷酸二鈣。
5. 如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其係呈錠劑之形式。
6. 如請求項1之醫藥組合物，其係呈雙層錠劑形式，其中一層包含如前述請求項中任一項之醫藥組合物，及其中第二層包含不同於組分a)之醫藥活性成份d)。
7. 如請求項6之醫藥組合物，其中不同於組分a)之該醫藥活

性成份d)係巹沙坦(valsartan) 或其醫藥上可接受的鹽。

8. 如請求項1之醫藥組合物，其中組分a)與c)係以基於該組合物總重量之15：1至2：1，較佳8：1至2：1，更佳6：1至3：1之重量比存在。
9. 如請求項1之醫藥組合物，其中組分b)與c)係以基於該組合物總重量之5：1至1：5，較佳4：1至1：2之重量比存在。
10. 如請求項1之醫藥組合物，其包含300 mg或更多之阿利克崙(aliskiren)或其醫藥上可接受的鹽。
11. 如請求項1之醫藥口服固定劑量組合，其中該組分a)係以基於包含組分a)之微粒之總重量之40至70重量%之量存在。
12. 一種以如請求項1至11中任一項之醫藥組合物於治療高血壓、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、糖尿病性心肌病、腎功能不全、末梢血管病、左心室肥厚、認知功能障礙、中風、頭痛及慢性心力衰竭，特定言之高血壓上之用途。
13. 一種製備如請求項6至11中任一項之醫藥組合物之方法，該方法包含以下步驟：(1)視需要於製粒液體存在下，使組分a)至c)及醫藥上可接受的添加劑製粒，形成阿利克崙微粒；(2)使組分d)及醫藥上可接受的添加劑製粒，形成巹沙坦微粒；(3)視需要乾燥所得的各自微粒；(4)篩濾；(5)視需要將各自微粒與外相賦形劑混合；及(6)將巹沙坦微粒與阿利克崙微粒一起壓製形成雙層錠

劑。

14. 一種用於製備包含阿利克崙或其醫藥上可接受的鹽之醫藥組合物之方法，其包含以下步驟：(1)視需要於製粒液體存在下，使阿利克崙或其醫藥上可接受的鹽及醫藥上可接受的添加劑製粒，形成阿利克崙微粒；(2)進一步處理步驟(1)之產物，提高鬆密度及/或敲緊密度及/或降低微細粒子含量；及利用步驟(2)之產物製備醫藥劑型，如壓製錠劑或雙層錠劑中之一層。

15. 如請求項14之方法，其中於步驟(1)中之該製粒法係溶劑製粒法且步驟(2)中之處理係輥壓法。

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：

