



發明專利分割說明書

(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：97122770

A61K^{31/41} (2006.01,

※ 申請日期：90.8.20

※IPC 分類：A61P^{9/00} (2006.01,

原申請案號：090120391

A61P^{3/10} (2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

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. 漢斯 魯道夫 豪斯

HANS-RUDOLF HAUS

2. 亨里特 布魯諾

HENRIETTE BRUNNER

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 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 馬哥姆 亞里生

MALCOLM ALLISON

2. 馬裘里 里根 蓋林

MARJORIE REGAN GATLIN

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.

2. 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；2000年08月22日；09/643,641

2.

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：

【先前技術】

AT₁-接受器拮抗劑(亦稱為血清緊素II接受器拮抗劑或阻斷劑)已知係彼等有效成份中可以與血清緊素II接受器之AT₁-接受器亞型結合但是不會導致該接受器之活化。經由阻斷AT₁-接受器的結果使得該等拮抗劑可以作為例如抗高血壓劑或是用來治療鬱血性心衰竭。

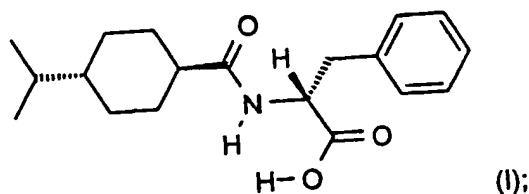
該類AT₁-受體拮抗劑包含彼等具有不同結構特性之化合物，而特別佳者係彼等非胜肽型之化合物。舉例來說，可以提起之化合物係彼等選自下述包括凡沙坦 valsartan (參見EP 443983)，羅沙坦 losartan (參見EP 253310，坎地沙坦 candesartan (參見EP 459139)，伊波沙坦 eprosartan (參見EP 403159)，艾貝沙坦 irbesartan (參見EP 454511)，歐米沙坦 olmesartan (參見US 5616599)，杏梭沙坦 tasosartan (參見EP 539086)，特米沙坦 telmisartan (參見EP 502314)，或，在個別情況下包括其醫藥上可接受鹽類。

較佳之AT₁-受體拮抗劑為彼等已上市之藥物，最佳者係凡沙坦或其醫藥上可接受鹽。

胰島素分泌加強劑係彼等具有加強胰島素由胰臟 β -細胞分泌性質之有效成份。胰島素分泌加強劑之實例有磺醯脲(SU)，特別係彼等經由細胞膜之SU接受器傳遞胰島素分泌訊息而加強胰臟之 β -細胞分泌胰島素，其中包括(但不限於)妥布它脲 tolbutamide；氯丙醯胺 chlorpropamide，托拉雜脲 tolazamide，乙醯己醯胺 acetoheamide，4-氯-N-

[(吡咯啉基氨基)羰基]苯磺醯胺(糖苷吡拉脲 glycopyramide)；格力本卡拉脲 glibenclamide(格來布來 glyburide)；格力克拉艾 gliclazide；1-丁基-3-對苯胺脲；卡布它脲 carbutamide；格力碰努來 glibonuride；格力匹來 glipizide；格力崑凍 gliquidone；格力蘇西派 glisoxepid；格力布唑 glybuthiazole；格力布羅 glibuzole；格力己醯胺 glyhexamide；格力米啉 glymidine；格力吡拉脲 glypinamide；苯丁醯胺 phenbutamide；及甲苯基醯胺 tolycyclamide，或其一種醫藥上可接受鹽類。

胰島素分泌加強劑更進一步包括短效之胰島素分泌加強劑，諸如下式之新穎苯丙胺酸衍生物奈特格力奈 nateglinide[N-(反式-4-異丙基環己基羰基)-D-苯丙胺酸](參見 EP 196222及 EP 526171)



里帕格力奈 Repaglinide[(S)-2-乙氧基-4-{2-[[3-甲基-1-[2-(1-六氫吡啶基)苯基]丁基]胺基}-2-氧乙基]苯甲酸-參見 EP 589874]；(2S)-2-苄基-3-(順式-六氫-2-異吲哚啉基羰基)丙酸鈣二水合物(米提格力奈 mitiglinide-參見 EP 507534)；此外代表性之實例尚有新一代之SUs諸如格力美匹來 glimepiride(參見 EP 31058)；其可為游離形式或是醫藥上可接受之鹽類形式。

胰島素分泌加強劑同樣地亦包括長效之胰島素分泌加強劑DPP-IV抑制劑，GLP1及GLP1激動劑(agonists)。

DPP-IV會將GLP-1去活化。特言之，DPP-IV會產生一種GLP-1接受器拮抗劑並藉以縮短對GLP-1之生理反應。GLP-1係胰臟分泌胰島素之主要刺激物因此對於葡萄糖之處置係有助益的。

該DPP-IV抑制劑可以為胜肽性或是較佳之非胜肽性。DPP-IV抑制劑係以一般性或是特別性地揭示於例如WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241及WO 95/15309，而在每一個情況中特別之宣告化合物及工作實例之最終產品，最終產品之受質物質，醫藥製劑及宣告專利範圍在此均以其公告物列入本申請案之參考資料。較佳者係彼等特別分別揭示於WO/98/19998實例3與WO 00/34241實例1之化合物。

GLP-1一種胰島素樣蛋白質曾描述於W.E.Schmidt等人之Diabetologia 28, 1985, 704-707及US 5,705,483。

在此所用之術語"GLP-1激動劑"係特別指於US 5,120,712, US 5,118666, US 5,512,549, WO 91/11457及C. Orskov等人於J.Biol. Chem. 264 (1989) 12826所揭示之GLP-1(7-36)NH₂變異物或是類似物。該術語"GLP-1激動劑"特別包含化合物如GLP-1 (7-37)，其中GLP-1 (7-36)NH₂分子第37位置之Arg³⁶羧基末端醯胺官能基為Gly所置換，以及包含其變異物與類似物該等化合物包括GLN⁹-GLP-1 (7-37)，D-GLN⁹-GLP-1 (7-37)，乙醯LYS⁹-GLP-1 (7-37)，

LYS¹⁸-GLP-1 (7-37)及，特別包括GLP-1 (7-37)OH，VAL⁸-GLP-1 (7-37)，GLY⁸-GLP-1 (7-37)，THR⁸-GLP-1 (7-37)，MET⁸-GLP-1 (7-37)及4-咪唑丙醯-GLP-1。特別佳者係Greig等人於Diabetologia 1999, 42, 45-50所描述之GLP激動劑類似物易仙定-4(exendin-4)。

較佳之胰島素分泌加強劑係里帕格力奈 repaglinide，最佳者係奈特格力奈 nateglinide。

該術語奈特格力奈 nateglinide 相同地亦包括其結晶修飾，諸如分別揭示於EP 0526171 B1或US 5,488,510者，其主題物質，特別是關於結晶修飾之鑑定，製造及特性，在此均列入本申請案之參考資料，特別是申請專利範圍第8至10項之主題物質(係有關H型結晶之修飾)以及相關之參考資料關於B型結晶之修飾。

在學名或商品名所提到有效成份之結構可以由現代版本之標準寶典 "The Merck Index" 或是由資料庫例如 Patents International (例如 IMS World Publications) 取得。其相關之內容物在此列入參考資料。任何精於此技人士均可根據該等參考資料鑑識與製造該等有效物質以及在體內及體外之標準試驗模式中測試醫藥適應症及特性。

【發明內容】

術語 "短效胰島素分泌加強劑" 包含相關的藥劑其最大胰島素分泌在服藥後1小時內達到，較佳者係30分鐘內達到而最佳者係在20分鐘內達到其生物半衰期，T_{1/2}，少於2小時，而較佳者係少於1.5小時。術語 "長效胰島素分泌加

強劑"包含相關的藥劑其最大胰島素分泌係在服藥後超過1小時才達到者。

較佳之胰島素敏感劑係美福敏 metformin 或是其醫藥上可接受鹽類諸如單鹽酸鹽。

特別佳者係凡沙坦 valsartan 或其醫藥上可接受鹽類及奈特格力奈 nateglinide 或其醫藥上可接受鹽類之組合。

相關之有效成份及其醫藥上可接受鹽類可以使用其結晶之溶劑合物 (solvate) 形式，諸如水合物或包括用於結晶之其他溶劑。

用於組合之化合物可以醫藥上可接受之鹽類形式存在。舉例來說，如果該等化合物具有至少一個鹼性中心，則其可以形成酸加成鹽。若有必要，相關之酸加成鹽形成後亦可含有一個額外存在之鹼中心。具有酸基團 (例如 COOH) 亦可與鹼形成鹽類。

分別給與根據本發明之 AT₁-拮抗劑類或胰島素分泌加強劑類代表性藥物，或是給與該等活性藥物之組合所產生之醫藥活性效果可以利用例如此技界適當之相關藥理模式來例示。精於此技人士完全可以選擇一種相關之動物試驗模式來證明在此之前及之後所指出之醫療適應症及其效益。

舉例來說，為了評估根據本發明組合物之抗高血壓活性，可以應用 Lovenberg W: Animal models for hypertension research. Prog. Clin. Biol. Res. 1987, 229, 225-240 所描述之方法測試。舉例來說，為了評估根據本發明之組合物可以治療鬱血性心衰竭，可以應用 Smith HJ, Nuttall A:

Experimental models of heart failure. Cardiovasc Res 1985, 19, 181-186所揭示之方法測試。亦有利用分子方法來評估諸如 Luft等人:Hypertension-induced end-organ damage. "A new transgenic approach for an old problem." Hypertension 1999, 33, 212-218所描述之基因轉殖方法。

本發明組合物之胰島素分泌加強之性質可以由例如 T. Ikenoue等人在 Biol. Pharm. Bull. 29(4), 354-359 (1997)中所揭示之方法測試。

該4篇參考資料之相關主題物質在此列為本說明書之參考物質。

據此，根據本發明之組合物可以經由抑制AT₁接受器，加強胰島素分泌及對胰島素敏感用來預防，延緩惡化或是治療疾病或失常。特別是根據本發明之組合物可以用來預防，延緩惡化或是治療包括高血壓，鬱血性心衰竭，糖尿病尤其是第2型糖尿病，糖尿病性視網膜病變，斑退化，糖尿病性腎病變，腎小動脈血管球硬化慢性腎衰竭，糖尿病性神經病變，X癥候，經前癥候，冠狀血管心臟病，心絞痛，心肌梗塞，中風，血管再狹窄，高血糖症，高血胰島素症，高血脂症，高血三甘油酯症，抗胰島素，葡萄糖代謝不全，葡萄糖耐受不全(IGT)狀況，空腹血葡萄糖不全狀況，肥胖，糖尿病性視網膜病變，斑退化，白內障，糖尿病性腎病變，腎小動脈血管球硬化慢性腎衰竭，糖尿病性神經病變，勃起障礙，經前癥候，皮膚及結締組織失常，足部潰瘍及潰瘍性直腸炎，內皮失常及血管應變不全

之疾病或失常。較佳者，該等組合物可以用來治療高血壓，特別是ISH，鬱血性心衰竭，內皮失常，血管應變不全，IGT及第II型糖尿病。

在本申請案中所定義之"可經由抑制AT₁接受器而被抑制之疾病或狀況"包括但不限於高血壓，鬱血性心衰竭，糖尿病尤其是第2型糖尿病，糖尿病性視網膜病變，斑退化，糖尿病性腎病變，腎小動脈血管球硬化慢性腎衰竭，糖尿病性神經病變，X癥候，經前癥候，冠狀血管心臟病，心絞痛，心肌梗塞，中風，血管再狹窄，內皮失常等等。

在本申請案中所定義之"可經由加強胰島素分泌而被抑制之疾病或狀況"包括但不限於高血糖症，高血胰島素症，高血脂症，高血三甘油酯症，抗胰島素，葡萄糖代謝不全，葡萄糖耐受不全(IGT)狀況，空腹血葡萄糖不全狀況，肥胖，糖尿病性視網膜病變，斑退化，白內障，糖尿病性腎病變，腎小動脈血管球硬化慢性腎衰竭，糖尿病性神經病變，勃起障礙，經前癥候，冠狀血管心臟病，高血壓，心絞痛，心肌梗塞，中風，血管再狹窄，皮膚及結締組織失常，足部潰瘍及潰瘍性直腸炎，內皮失常及血管應變不全。

在本申請案中所定義之"可經由胰島素敏感而被抑制之疾病或狀況"包括但不限於高血糖症，高血胰島素症，高血脂症，高血三甘油酯症，抗胰島素，葡萄糖代謝不全，葡萄糖耐受不全(IGT)狀況，空腹血葡萄糖不全狀況，肥

胖，糖尿病性視網膜病變，斑退化，白內障，糖尿病性腎病變，腎小動脈血管球硬化慢性腎衰竭，糖尿病性神經病變，勃起障礙，經前癥候，冠狀血管心臟病，高血壓，心絞痛，心肌梗塞，中風，血管再狹窄，皮膚及結締組織失常，足部潰瘍及潰瘍性直腸炎，內皮失常及血管應變不全。

與"可經由抑制AT₁接受器而被抑制之疾病或狀況"，"可經由加強胰島素分泌而被抑制之疾病或狀況"及"可經由胰島素敏感而被抑制之疾病或狀況"有關連之高血壓包括但不限於在Journal of Hypertension 1999, 17:151-183，尤其是第162頁所定義之輕微，中度及嚴重高血壓。特別是"分離性收縮性高血壓isolated systolic hypertension" (ISH)。

較佳者，根據本發明組合物之有效治療量有效成份可以同時服用或是依次不按順序服用，例如可以分別服用或是以固定組合之方式服用。

在特定情況下，可以將不同作用機制之藥物合併。然而，若是只將任何不同作用模式之藥物組合而實際其作用領域相同則這種方式的組合並不會帶來好處。

更令人訝異的是經由實驗證明將一種AT₁接受器拮抗劑及胰島素分泌加強劑及或胰島素敏感劑合併或是在個別情況下以其醫藥上可接受形式服用，結果不單是有治療效益而且更可以達到加強或是協進之治療效果。除了其個別之治療效果之外，合併治療所達到之額外效益有療效的意外延長，較廣的適用範圍，以及對糖尿病有關之疾病或是狀

況的意外效果，諸如體重增加的減緩。本發明之一個額外且較佳之特點係預防，延緩病情惡化，或是可以治療分離性收縮性高血壓及血管應變不全之狀況，該等狀況意謂血管彈性降低。

術語"加強"係指分別增加其相關藥理活性或是治療效果。經由共同服用本發明組合物中一種組分而加強本發明組合物中另一種組分係指其所達到之效果較單獨服用該另一種組分來得大。

術語"協進"係指藥物經一起服用後其所產生之總合效果較個別服用後之效果總合來得大。

ISH係年齡大於50歲人們最常見之高血壓。其定義為收縮壓升高(高於140 mm Hg)但是舒張壓卻正常(低於90 mm Hg)。升高之收縮壓係心血管疾病之獨立風險因子常導致心肌肥大及心衰竭。ISH之進一步特徵有脈衝壓(定義為收縮及舒張之壓差)增加。脈壓升高之高血壓被認為是較不易被控制的一型高血壓。將收縮壓降低並因此降低脈壓可以明顯的降低心血管死亡的風險。令人訝異的發現是將一種AT₁接受器拮抗劑及胰島素分泌加強劑及或胰島素敏感劑合併使用可以降低不論是否有第2型糖尿病之高血壓病患之ISH及脈衝速率。

甚者吾人尚發現經由長期一起服用一種胰島素敏感劑或是胰島素分泌加強劑可以對血管的形態及功能有助益而其使血管之僵硬性降低因此可以維持以及改善血管之順應性。

據此，吾人發現將一種胰島素敏感劑或是胰島素分泌加強劑加到一種AT₁接受器拮抗劑內可以加強其對收縮壓之效果因而改善血管之僵硬性/順應性。相反地，已經證實之AT₁接受器拮抗劑對收縮壓及舒張壓的抗高血壓效果亦可經由加入一種胰島素敏感劑及/或是胰島素分泌加強劑而加強。該等組合之效益亦可擴及對內皮層功能的一種額外或是加強效果，並改善在各種器官/組織包括腎，心，眼及腦部之血管功能。經由降低葡萄糖量，亦可顯現出抗血栓及抗糜狀動脈硬化之效果。降低葡萄糖可以因此預防或是減少在心-腎系統中結構性或功能性蛋白質糖苷化。這效果當與AT₁接受器拮抗劑一起服用時證實可以引起加成或協進的作用於血管之功能/結構因而大有助益，因為單獨AT₁接受器拮抗劑本身係經由另一種機制來改善心血管之功能與結構。

進一步之效益為可以使用較少量之根據本發明欲組合個別藥物來降低劑量，舉例來說，劑量不僅可以較小，其使用頻率亦可降低，或是可以用來減少副作用的發生。這點可以符合欲治療病患之需求。

舉例來說，現已證實根據本發明之組合物所提供之特別效益是在治療中度高血壓或是分離之收縮性高血壓，而此對所有糖尿病病患不管高血壓狀況為何都是有助益的，例如可以經由兩個不同的作用模式來降低負面心血管狀況的風險。

AT₁接受器拮抗劑尤其是凡沙坦已經證實除了降血壓之

外尚可用於治療第2型糖尿病，例如改善微白蛋白尿(microalbuminuria)。在相當於治療高血壓之亞治療劑量下，根據本發明之組合物即可用來治療糖尿病，特別是第2型糖尿病。再由AT₁接受器拮抗劑降低之劑量這個觀點來看，組合物相當的安全因而使其適合作為第一線之治療。

本發明係關於一種使用包含

(i) 一種AT₁-接受器拮抗劑或是一種其醫藥上可接受之鹽類；

(ii) (a) 一種胰島素分泌加強劑或是一種其醫藥上可接受之鹽類或

(b) 一種胰島素敏感劑或是一種其醫藥上可接受之鹽類；

為有效成份用於製造供預防，延緩惡化或是治療疾病或狀況，而該種疾病或狀況可以藉由抑制AT₁接受器而受到抑制，以及經由加強胰島素分泌而預防，延緩惡化或是治療高血壓特別是中度高血壓，ISH，鬱血性心衰竭，內皮層失常，血管順應不良，及第2型糖尿病。

本發明亦關於預防，延緩惡化或是治療疾病或狀況之方法，而該種疾病或狀況可以藉由抑制AT₁接受器及/或加強胰島素分泌而受到抑制，該方法在於給予需要該等合併治療之溫血動物(包括人)有效量之

(i) 一種AT₁-接受器拮抗劑或是一種其醫藥上可接受之鹽類；

(ii) (a) 一種胰島素分泌加強劑或是一種其醫藥上可接受之

鹽類或

(b) 一種胰島素敏感劑或是一種其醫藥上可接受之鹽類。

在此之前及之後所敘述之根據本發明醫藥組合物可以作成同時服用或是依次以任何順序分開服用或是作成固定組合物來服用。

根據本發明之醫藥組合物包含一種"部分套件"，其定義為各組分可以個別計量或是在不同的時間點使用不同但可分辨各組分量之固定組合物。然後該"部分套件"之各個部分可以同時服用或是按序交錯服用，意即在不同的時間點以相同或不同的時間間隔服用"部分套件"之任何部分。較佳者所選用的時間間隔係合併使用後作用在欲治療疾病或狀況的時間大於僅單獨使用任何一個組分的作用時間。較佳者其至少一種效益，例如實質上加強了

(i) 一種 AT_1 -接受器拮抗劑或是一種其醫藥上可接受之鹽類；

(ii) (a) 一種胰島素分泌加強劑或是一種其醫藥上可接受之鹽類或

(b) 一種胰島素敏感劑或是一種其醫藥上可接受之鹽類；

的效果，特別是加強作用或協進作用，例如大於加成作用，額外的效益，較少副作用，在一種或是各個組分的非有效劑量下，其組合之療效尤其有加強作用或是很強的協進作用。

本發明進一步包括一種市售包裝其中包含根據本發明之組合物以及供同時，分開或依次服用之說明書。

該等醫藥製劑係供腸道給與，例如口服，以及供直腸給與或腸道外給與恆溫動物，製劑中含有單純的藥理活性化合物或是同時含有習用之醫藥輔助物質。舉例來說，該等醫藥製劑包含自約0.1%至約90%，較佳者自約1%至約80%之活性化合物。供腸道內或是腸道外，以及供眼用之醫藥製劑係以單一劑量形式存在，諸如包衣錠劑，錠劑，膠囊或栓劑，以及安瓿。該等係以本身已知之方法製得，舉例來說利用習用之混合，製粒，包衣，溶解或是凍晶乾燥方法製得。因此，供口服使用之醫藥製劑可以將該活性化合物與固體賦形劑混合，若有必要將所得之混合物製粒，然後再依需要將該混合物或顆粒再加入適當之輔助物質後製成錠劑或包衣錠劑之裸錠而獲得。

該活性化合物之劑量可視不同之因素而異，例如視給藥方式，恆溫洞燭之品系，年齡及/或個別狀況而定。

根據本發明醫藥組合物中活性化合物之較佳劑量係有效治療劑量，特別是彼等已市售者。

通常，當給與口服時，適當之每日劑量估計為給大約體重為75kg之病患自約1 mg至約360 mg。

該活性化合物之劑量可視不同之因素而異，例如視給藥方式，恆溫洞燭之品系，年齡及/或個別狀況而定。

【實施方式】

凡沙坦為AT₁接受器拮抗劑此類藥物之代表藥品係以適

當之單一劑量型式(例如膠囊或錠劑)供應，其中含有要給與病患有效治療量(例如自約20至320 mg)之凡沙坦。有效成份的施用可以多達每日三次，例如先由每日20 mg或40 mg之凡沙坦開始，經過增加到每日80 mg再進一步到每日160 mg最後到每日320 mg。較佳者，凡沙坦之給藥方式係每日兩次，每次劑量分別為80或160 mg。於低劑量型式，凡沙坦之劑量可為20 mg或40 mg。相關之劑量可以在早上，日中或傍晚服用。較佳者係每日兩次之給藥方式。

胰島素分泌加強劑nateglinide (I)給與溫血動物之劑量為當該溫血動物為體中70公斤的人類時，劑量範圍係每日自5至1200 mg，更較佳者係25至800 mg。較佳之劑量係含有30 mg，60 mg，120 mg或180 mg之nateglinide，最好在正餐前服用。在低劑量之組合物中，欲給與之nateglinide劑量係30 mg，40 mg或最多60 mg。視正餐數目而定，服用時程可以為每日兩次(BID)或每日三次(TID)或每日四次(QID)。

胰島素分泌加強劑repaglinde之劑量範圍係每日自約0.01至約8mg，更較佳者係自約0.5至約6mg。

胰島素敏感劑metformin較佳之給藥劑量範圍係每一個單位劑量約100 mg至約1200 mg，特別係500 mg，850 mg或1000 mg。在低劑量組合物中，較佳之metformin給藥劑量為125 mg，250 mg或500 mg。

調配物實例1:

膜衣錠:

組分	每單位之組成(mg)	規格
製粒		
凡沙坦[=有效成份]	80.00	
微晶纖維素/ Avicel PH 102	54.00	NF, Ph. Eur
交聯聚乙烯四氫吡咯酮	20.00	NF, Ph. Eur
膠體無水矽/ 膠體二氧化矽/Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/NF
硬脂酸鎂	2.5	NF, Ph. Eur
摻合		
膠體無水矽/ 膠體二氧化矽/Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/NF
硬脂酸鎂	2.00	NF, Ph. Eur
包衣		
純水*)	-	
DIOLACK淡紅00F34899	7.00	
整顆錠重	167.00	

*)在製程中除去。

該膜衣錠之製法如下：

將凡沙坦，微晶纖維素，交聯聚乙烯四氫吡咯酮，部分的膠體無水矽/膠體二氧化矽/Aerosile 200，二氧化矽及硬脂酸鎂在一個擴散式混合機內預混，然後再經由一個研磨篩粉機過篩。然後將結果所產生之混合物於擴散式混合機內再次預混，經滾筒式擠壓器擠壓後再經由一個研磨篩粉機過篩。將剩下之膠體無水矽/膠體二氧化矽/Aerosile 200

及硬脂酸鎂加到結果所產生之混合物內，再以擴散式混合機進行最後之摻合。將整個混合物於迴轉式打錠機壓錠，然後再於一種多孔式滾筒中以淡紅色 Diolack 將錠劑包衣。

調配物實例 2:

膜衣錠:

組分	每單位之組成(mg)	規格
製粒		
凡沙坦[=有效成份]	160.00	
微晶纖維素/ Avicel PH 102	108.00	NF, Ph. Eur
交聯聚乙烯四氫吡咯酮	40.00	NF, Ph. Eur
膠體無水矽/ 膠體二氧化矽/Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/NF
硬脂酸鎂	5.00	NF, Ph. Eur
摻合		
膠體無水矽/ 膠體二氧化矽/Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/NF
硬脂酸鎂	4.00	NF, Ph. Eur
包衣		
Opadry 淡棕 00F33172	10.00	
整顆錠重	330.00	

該膜衣錠之製法係依調配物實例 1 所述製造。

調配物實例3:

膜衣錠:

組分	每單位之組成(mg)	規格
裸錠:內相		
凡沙坦 [=有效成份]	40.00	
矽, 膠體無水 (膠體二氧化矽) [=助滑劑]	1.00	Ph. Eur, USP/NF
硬脂酸鎂 [=潤滑劑]	2.00	USP/NF
交聯聚乙烯四氫吡咯酮 [崩散劑]	20.00	Ph. Eur
微晶纖維素 [=結合劑]	124.00	USP/NF
外相		
矽, 膠體無水 (膠體二氧化矽) [=助滑劑]	1.00	Ph. Eur, USP/NF
硬脂酸鎂 [=潤滑劑]	2.00	USP/NF
膜衣		
Opadry®棕 OOF16711*)	9.40	
純水**)	-	
整顆錠重	199.44	

*) Opadry®棕 OOF16711染料之組成表列於下。

**)製程中除去。

Opadry®組成:

成份	組成大約%
氧化鐵，黑(C.I.No. 77499, E 172)	0.50
氧化鐵，棕(C.I.No. 77499, E 172)	0.50
氧化鐵，紅(C.I.No. 77491, E 172)	0.50
氧化鐵，黃(C.I.No. 77492, E 172)	0.50
聚乙二醇(Ph. Eur)	4.00
二氧化鈦(C.I.No. 77891, E 171)	14.00
羥丙基甲基纖維素(Ph. Eur)	80.00

該膜衣錠之製法係依調配物實例1所述製造。

調配物實例4:

膠囊:

組分	每單位含量(mg)
凡沙坦[=有效成份]	80.00
微晶纖維素	25.10
交聯聚乙烯四氫吡咯酮	13.00
聚乙烯四氫吡咯酮	12.50
硬脂酸鎂	1.30
月桂醯硫酸鈉	0.60
殼	
氧化鐵，紅 (C.I.No. 77491, EC No. E 172)	0.123
氧化鐵，黃 (C.I.No. 77492, EC No. E 172)	0.123
氧化鐵，黑 (C.I.No. 77499, EC No. E 172)	0.245
二氧化鈦	1.540
明膠	74.969
膠囊總重	209.50

膠囊係依下法製造：

製粒/烘乾

凡沙坦及微晶纖維素以包含聚乙烯四氫吡咯酮與月桂醯硫酸鈉溶於純水之造粒液在流動床製粒機內進行噴霧製粒。所得之顆粒則於流動床乾燥機內烘乾。

研磨/摻合

將乾燥之顆粒與交聯聚乙烯四氫吡咯酮及硬脂酸鎂研磨。然後整個以錐形螺旋形混合機混合約10分鐘。

充膠囊

將空的硬明膠膠囊在控溫及控溼之條件下充填該摻合之鬆顆粒(bulk granules)。充填過之膠囊經除粉，檢視，檢重再經品保部門確認品質。

調配物實例5：

膠囊：

組分	每單位含量(mg)
凡沙坦[=有效成份]	160.00
微晶纖維素	50.20
交聯聚乙烯四氫吡咯酮	26.00
聚乙烯四氫吡咯酮	25.00
硬脂酸鎂	2.60
月桂醯硫酸鈉	1.20
殼	
氧化鐵，紅 (C.I.No. 77491, EC No. E 172)	0.123
氧化鐵，黃 (C.I.No. 77492, EC No. E 172)	0.123
氧化鐵，黑 (C.I.No. 77499, EC No. E 172)	0.245
二氧化鈦	1.540
明膠	74.969
膠囊總重	342.00

該調配物係依實例4所述之方法製造。

調配物實例6:

硬明膠膠囊:

組分	每單位含量(mg)
凡沙坦[=有效成份]	80.00
月桂醯硫酸鈉	0.60
微晶纖維素	1.30
交聯聚乙烯四氫吡咯酮	12.50
聚乙烯四氫吡咯酮	13.00
硬脂酸鎂	21.10
膠囊總重	130.00

實例7至11:

實例	7	8	9	10	11
組分	每單位 含量 (mg)	每單位 含量 (mg)	每單位 含量 (mg)	每單位 含量 (mg)	每單位 含量 (mg)
製粒					
凡沙坦 藥物(DS)	80.000	160.000	40.000	320.000	320.000
微晶纖維素(NF, Ph.Eur)/ Avicel PH 102)	54.000	108.000	27.000	216.000	216.000
交聯聚乙烯四氫吡咯酮 (NF, Ph.Eur)	15.000	30.000	7.500	80.000	60.000
膠體無水矽(Ph. Eur.)/ 膠體二氧化矽(NF)/ Aerosil 200	1.500	3.000	0.750	3.000	6.000
硬脂酸鎂 (NF, Ph. Eur.)	3.000	6.000	1.500	10.000	12.000
摻合					
膠體無水矽(Ph. Eur.)/ 膠體二氧化矽(NF)/ Aerosil 200	---	---	---	3.000	-
硬脂酸鎂 NF, Ph. Eur.	1.500	3.000	0.750	8.000	6.000
裸錠重	155.000	310.000	77.500	640.000	620.000
包衣	-	-	3.800	15.000	16.000

實例 12:

108,000錠，每錠含有 120 mg 奈特格力奈之錠劑係依下法製備：

組成:	奈特格力奈	12.960 kg
	乳糖，NF	30.564 kg
	微晶纖維素，NF	15.336 kg
	聚乙烯四氫吡咯酮，USP	2.592 kg
	交聯羧甲基纖維素鈉，NF	3.974 kg
	膠體二氧化矽，NF	1.382 kg
	硬脂酸鎂，NF	1.231 kg
	包衣: opadry yellow	1.988 kg
	純水，USP*	Q.S.

*: 在製程中除去

製法: 將微晶纖維素，聚乙烯四氫吡咯酮，部份之交聯羧甲基纖維素鈉，奈特格力奈及乳糖於一種高剪力之混合機內混合，接著再以純水造粒。或者，將微晶纖維素，聚乙烯四氫吡咯酮，部份之交聯羧甲基纖維素鈉，奈特格力奈及乳糖在 collette gral 造粒機內加入純水造粒。將溼顆粒於流動床乾燥機內乾燥再通過篩網過篩。將膠體二氧化矽及剩下之交聯羧甲基纖維素鈉混合後過篩，再與乾燥之顆粒於 V-形混合機摻合。將硬脂酸鎂過篩後與摻合物摻合後將混合物壓製成錠劑。將 opadry yellow 懸浮於水中再以該包衣懸浮液將錠劑包衣。

實例 13-15:

組分	60 mg	120 mg	180 mg
星立克斯Starlix DS(H-型結晶改質)	60	120	180
乳糖單水合物	141.5	283	214
微晶纖維素	71	142	107
聚乙烯四氫吡咯酮K30	12	24	23
交聯羧甲基纖維素鈉	12	24	34
小計(製粒)	296.5	593	558
交聯羧甲基纖維素鈉	6.4	12.8	24.5
膠體二氧化矽	6.4	12.8	12.3
硬脂酸鎂	5.7	11.4	15.2
小計(裸錠)	(315)	(630)	(610)
Opadry	9	18	18
總計	324	648	628

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種組合，特別係一種醫藥組合物，其中包含之有效成份為

(iii) 一種 AT_1 -接受器拮抗劑或是一種其醫藥上可接受之鹽類；

(ii) (a) 一種胰島素分泌加強劑或是一種其醫藥上可接受之鹽類或

(b) 一種胰島素敏感劑或是一種其醫藥上可接受之鹽類；

若係一種醫藥組合物則尚包含一種醫藥上可接受載劑。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a combination, especially a pharmaceutical composition, comprising as active ingredients

- (i) an AT_1 -receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (ii) (a) an insulin secretion enhancer or a pharmaceutically acceptable salt thereof or
(b) an insulin sensitizer or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and,
in case of a pharmaceutical composition, a pharmaceutically acceptable carrier.

十、申請專利範圍：

1. 一種用於預防、延緩惡化或是治療疾病或失常之醫藥組合物，該疾病或失常係選自由高血壓、鬱血性心衰竭、糖尿病性視網膜病變、斑退化、糖尿病性腎病變、腎小動脈血管球硬化、慢性腎衰竭、糖尿病性神經病變、X 癥候、經前癥候、冠狀血管心臟病、心絞痛、心肌梗塞、中風、血管再狹窄、高血糖症、高血胰島素症、高血脂症、高血三甘油酯症、抗胰島素、葡萄糖代謝不全、葡萄糖耐受不全(IGT)狀況、空腹血葡萄糖不全狀況、肥胖、糖尿病性視網膜病變、斑退化、白內障、糖尿病性腎病變、腎小動脈血管球硬化慢性腎衰竭、糖尿病性神經病變、勃起障礙、皮膚及結締組織失常、足部潰瘍及潰瘍性直腸炎、內皮失常及血管應變不全組成之群、其中有效成份係由以下所組成

(i) 一種 AT_1 -接受器拮抗劑或是一種其醫藥上可接受之鹽類；

(ii) 一種選自 DPP-IV 抑制劑、GLP1 及 GLP1 拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽類之胰島素分泌加強劑；及

(iii) 進一步包括一或多種醫藥上可接受載劑。

2. 根據請求項 1 之組合物，其中該 AT_1 -接受器拮抗劑係選自包括凡沙坦(valsartan)、羅沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、伊波沙坦(eprosartan)、艾貝沙坦(irbesartan)、歐米沙坦(olmesartan)、沓梭沙坦(tasosartan)、特米沙坦(telmisartan)及，在個別情況下，

其醫藥上可接受鹽類組成之群。

3. 根據請求項2之組合物，其中該AT₁-接受器拮抗劑係凡沙坦或其醫藥上可接受鹽類。
4. 根據請求項2之組合物，其中該胰島素分泌加強劑係選自吡咯啉，1-[(3-羥基-1-金剛烷基)胺基]乙醯基-2-氰基-，(S)及1-{2-[(5-氰基吡啉-2-基)胺基]乙基胺基}乙醯基-2(S)-氰基-吡咯啉二鹽酸鹽及，在個別情況下，其醫藥上可接受鹽類組成之群。
5. 根據請求項2之組合物，其中該胰島素分泌加強劑係吡咯啉，1-[(3-羥基-1-金剛烷基)胺基]乙醯基-2-氰基-，(S)或其醫藥上可接受鹽類。
6. 根據請求項2之組合物，其中：
 - (i) 該AT₁-接受器拮抗劑係凡沙坦或其醫藥上可接受鹽類，及
 - (ii) 該胰島素分泌加強劑係吡咯啉，1-[(3-羥基-1-金剛烷基)胺基]乙醯基-2-氰基-，(S)或其醫藥上可接受鹽類。
7. 根據請求項1至6中任一項之組合物，其係分別使用或為固定組合。
8. 一種請求項1至6中任一項組合物之用途，其係用於製備用於預防、延緩惡化或是治療選自由高血壓、鬱血性心衰竭、糖尿病性視網膜病變、斑退化、糖尿病性腎病變、腎小動脈血管球硬化、慢性腎衰竭、糖尿病性神經病變、X癥候、經前癥候、冠狀血管心臟病、心絞痛、



心肌梗塞、中風、血管再狹窄、高血糖症、高血胰島素症、高血脂症、高血三甘油酯症、抗胰島素、葡萄糖代謝不全、葡萄糖耐受不全(IGT)狀況、空腹血葡萄糖不全狀況、肥胖、糖尿病性視網膜病變、斑退化、白內障、糖尿病性腎病變、腎小動脈血管球硬化慢性腎衰竭、糖尿病性神經病變、勃起障礙、皮膚及結締組織失常、足部潰瘍及潰瘍性直腸炎、內皮失常及血管應變不全組成之群之疾病或失常的藥物。

9. 根據申請專利範圍第8項之用途，其係用於製備用於預防、延緩惡化或是治療選自由高血壓，特別是ISH、鬱血性心衰竭、內皮失常及血管應變不全及IGT組成之群之疾病或失常的藥物。

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：

(無)