



(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 201414511 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：102131242

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/48 (2006.01)

A61K31/4184(2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

A61P9/08 (2006.01)

(30)優先權：2012/08/31 南韓

10-2012-0096036

(71)申請人：韓美藥品股份有限公司 (南韓) HANMI PHARM. CO., LTD. (KR)

南韓

(72)發明人：金用鎰 KIM, YONG IL (KR)；權容珍 KWON, YOENG JIN (KR)；朴 炯玟 PARK, CALEB HYUNGMIN (US)；李承燁 LEE, SEUNG YEOP (KR)；朴宰賢 PARK, JAE HYUN (KR)；禹鍾守 WOO, JONG SOO (KR)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：7 共 44 頁

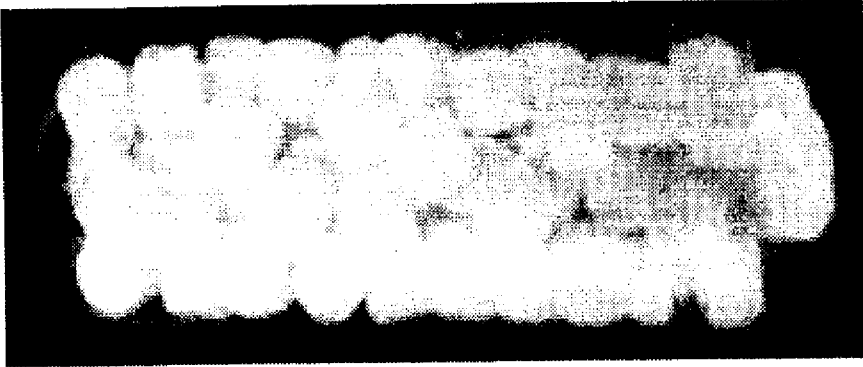
(54)名稱

含有厄貝沙坦 (IRBESARTAN) 及 HMG-CoA 還原酶抑制劑之藥學的複合膠囊調配物
PHARMACEUTICAL COMPOSITE CAPSULE FORMULATION COMPRISING IRBESARTAN AND
HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR

(57)摘要

本發明係揭示一種藥學的複合膠囊調配物包含：1)一獨立厄貝沙坦單元，其含有厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽；及 2)一獨立 HMG-CoA 還原酶抑制劑單元，其含有一 HMG-CoA 還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽，以及一鹼性添加物，其中該等獨立單元係於一膠囊內彼此分離；以及一種製備該調配物的方法。經設計以避免該厄貝沙坦及該 HMG-CoA 還原酶抑制劑的交互作用，該藥學的複合膠囊調配物係於安定性及溶離速率有所改良，故顯示良好的生體可用率。另外，歸因於其小尺寸，該調配物預計能保證高藥物遵從性，故適合用於高血壓及高膽固醇血症的治療。

圖 7





(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 201414511 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：102131242

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/48 (2006.01)

A61K31/4184(2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

A61P9/08 (2006.01)

(30)優先權：2012/08/31

南韓

10-2012-0096036

(71)申請人：韓美藥品股份有限公司 (南韓) HANMI PHARM. CO., LTD. (KR)

南韓

(72)發明人：金用鎰 KIM, YONG IL (KR)；權容珍 KWON, YOENG JIN (KR)；朴 炯玟 PARK, CALEB HYUNGMIN (US)；李承燁 LEE, SEUNG YEOP (KR)；朴宰賢 PARK, JAE HYUN (KR)；禹鍾守 WOO, JONG SOO (KR)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：7 共 44 頁

(54)名稱

含有厄貝沙坦 (IRBESARTAN) 及 HMG-CoA 還原酶抑制劑之藥學的複合膠囊調配物
PHARMACEUTICAL COMPOSITE CAPSULE FORMULATION COMPRISING IRBESARTAN AND
HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR

(57)摘要

本發明係揭示一種藥學的複合膠囊調配物包含：1)一獨立厄貝沙坦單元，其含有厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽；及 2)一獨立 HMG-CoA 還原酶抑制劑單元，其含有一 HMG-CoA 還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽，以及一鹼性添加物，其中該等獨立單元係於一膠囊內彼此分離；以及一種製備該調配物的方法。經設計以避免該厄貝沙坦及該 HMG-CoA 還原酶抑制劑的交互作用，該藥學的複合膠囊調配物係於安定性及溶離速率有所改良，故顯示良好的生體可用率。另外，歸因於其小尺寸，該調配物預計能保證高藥物遵從性，故適合用於高血壓及高膽固醇血症的治療。

發明摘要

※ 申請案號：102131242

A61K 9/48 (2006.01)

※ 申請日：102.8.30

※IPC 分類：A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01)

含有厄貝沙坦(IRBESARTAN)及HMG-COA還原酶抑制劑之藥學的複合膠囊調配物

PHARMACEUTICAL COMPOSITE CAPSULE FORMULATION
COMPRISING IRBESARTAN AND HMG-COA REDUCTASE
INHIBITOR

【中文】

本發明係揭示一種藥學的複合膠囊調配物包含：1) 一獨立厄貝沙坦單元，其含有厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽；及2) 一獨立HMG-CoA還原酶抑制劑單元，其含有一HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽，以及一鹼性添加物，其中該等獨立單元係於一膠囊內彼此分離；以及一種製備該調配物的方法。經設計以避免該厄貝沙坦及該HMG-CoA還原酶抑制劑的交互作用，該藥學的複合膠囊調配物係於安定性及溶離速率有所改良，故顯示良好的生體可用率。另外，歸因於其小尺寸，該調配物預計能保證高藥物遵從性，故適合用於高血壓及高膽固醇血症的治療。

【英文】

Disclosed are a pharmaceutical composite capsule formulation comprising 1) an independent irbesartan unit comprising irbesartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and 2) an independent HMG-CoA reductase inhibitor unit comprising an HMG-CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an alkaline additive, wherein said independent units are separated from each other within a capsule, and a method for preparing the same. Designed to prevent an interaction between irbesartan and the HMG-CoA reductase inhibitor, the pharmaceutical composite capsule formulation is improved in stability and dissolution rate, and thus shows great bioavailability. In addition, the formulation is expected to guarantee high drug compliance owing to its small size, and therefore can be applied to the treatment of hypertension and hypercholesterolemia.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 7 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

含有厄貝沙坦(IRBESARTAN)及HMG-COA還原酶抑制劑
之藥學的複合膠囊調配物

PHARMACEUTICAL COMPOSITE CAPSULE
FORMULATION COMPRISING IRBESARTAN AND
HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR

【技術領域】

發明領域

[0001]本發明係有關於一種在安定性及溶離速率上有所增進之藥學的複合膠囊調配物及其製備方法，該調配物包含1)一獨立厄貝沙坦單元，含有厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽；及2)一獨立HMG-CoA還原酶抑制劑單元，含有HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽、及一鹼性添加物，其中所述獨立單元係於一膠囊內彼此分離。

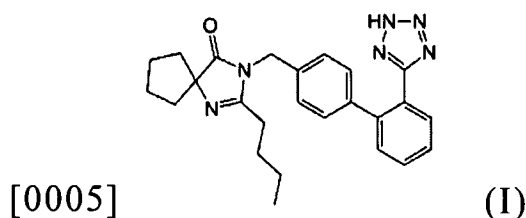
【先前技術】

發明背景

[0002]「高血脂症」涉及任何或所有血中脂肪濃度不正常提升，例如膽固醇或三酸甘油脂。高血脂症，特別是高膽固醇血症，會引起主動脈血栓症，誘使脂肪沿血管堆積，其導致動脈硬化的發作。結果此係使血流下降，而血流的下降係作為缺血性心疾患、狹心症及心肌梗塞的潛藏致因。由於血脂症與動脈硬化之間有明顯的因果關係，高血脂症的治療對預防動脈硬化貢獻卓著。

[0003] HMG-CoA還原酶抑制劑已被用於高血脂症的治療，這歸因於其藉由抑制HMG-CoA還原酶該酵素來降低總膽固醇及低密度膽固醇濃度的能力，該還原酶係負責合成膽固醇之甲基二羥戊酸途徑的關鍵酵素(見Grundy, S. M.等人, *N Engl J Med*, 319(1): 24-32, 25-26, 31(1998))。

[0004] 厄貝沙坦，以式(I)之化合物表示(IUPAC名：2-丁基-3-({4-[2-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}甲基)-1,3-二氮螺環[4.4]壬-1-烯-4-酮，美國專利第5,270,317號)，是一種長效型第二型血管收縮素-受體拮抗劑，其阻斷第二型血管收縮素(血管收縮之致因)與第二型血管收縮素AT₁受體的交互作用以誘使血壓降低。厄貝沙坦選擇性抑制AT₁受體，但並不阻斷第二型血管收縮素結合至AT₂受體，故能在允許血管擴張素活性的同時，抑制內皮細胞生長、血管收縮及組織再生。由於該第二型血管收縮素-受體拮抗劑的療效已經過臨床試驗證實，故其現為市面可取得之高血壓藥，且在市場上展現了快速的成長(見Jessica C. Song Pharm. D., C. Michael White Pharm. D., *Pharmacotherapy*, 20(2): 130-139, 2000)。



[0006] 高達近60%的高血壓患者亦患有高血脂症，而已有眾多證據顯示高血壓與高血脂症間有密切的關聯性。因此，第二型血管收縮素-受體拮抗劑及HMG-CoA還原酶抑

制劑的合併療法，相較於單獨使用任一種，對心血管病患可發揮治療高血壓及高血脂症的協同效應，不僅如此，其亦藉由改善內皮細胞的機能(其形成血管的保護層)以增加對胰島素的敏感性而對糖尿病發揮療效(見Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Piconi L, Quagliaro L,等人, *Circulation*, 111 : 2518-2524, May 2005 ; 以及Koh KK, Quon MJ, Han SH等人, *Circulation*, 110 : 3687-3692, Dec 2004)。

[0007]韓國專利早期公開案第2009-0114328號及第2009-0114190號揭示包含厄貝沙坦及阿托發司他汀的複合調配物，爲了避免該血管收縮素-受體拮抗(ARB)藥劑(厄貝沙坦)與該HMG-CoA還原酶抑制劑(阿托發司他汀)的交互作用，其係設計成在兩藥之一釋出2小時後，緩釋另一藥劑。然而，該緩釋型複合調配物係基於體外測試數據而設計。實務上，不僅製作以緩釋方式在體內穩定釋放藥劑的調配物很困難，要準確預測釋放的延遲時間亦非易事，因爲腸胃蠕動人人不同。

[0008]厄貝沙坦係由肝臟經由細胞色素P450系統代謝，主要藉由2C9同功酶。反之，HMG-CoA還原酶抑制劑很少會傾向進行肝臟代謝，而主要藉由細胞色素P450的3A4同功酶而氧化。考量這些環境條件，厄貝沙坦與HMG-CoA還原酶抑制劑之間並沒有藥學上交互作用的可能性(見Yoshihisa Shitara, Yuichi Sugiyama, *Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 112, Issue 1, October 2006. 71-105，以及FDA Avapro標籤)。爰此，此二種經推測彼此間無交互作用

的藥物，係宜調配為立即釋出的形式。

[0009]就彼此間或兩者間具有物理或化學交互作用之二或多個活性成分，為了避免其共存所致之副作用，許多調配物係經設計以使活性成份彼此分離，例如曾建議雙層錠劑、雙層塗覆藥劑、含塗覆顆粒之錠劑等。然而，由於製程期間經併入而污染的可能性，該等調配物並不保證活性成分彼此徹底分開。在雙層錠劑的情況，舉例而言，兩活性成份的顆粒可壓製成錠劑，然而它們會因壓錠機本身的各種因素而彼此併入，包括空洞、振動、振盪及其他設計上的問題。因此，雙層錠劑具有結構上的缺陷，無法完善使活性成份彼此間屏蔽。雙層塗覆藥劑的一問題是包覆程序期間的磨擦及崩解所致層間污染的高度可能性。

[0010]韓國專利早期公開案第2011-0007602號揭示一種多重製劑型式的膠囊，其含有一乙醯柳酸塗覆錠、一HMG-CoA還原酶抑制劑塗覆錠及一血管張力素轉化酶(ACE)塗覆錠。然而，錠劑數量係有所限制，且該發明各成份毫無任何安定性及溶離度的改善被提及。

[0011]國際專利公開案WO03/011283揭示一種包含阿托發司他汀鈣及苯磺酸氨氯地平(amlodipine besylate)的複合調配物，其中係使用一形成pH 5以上的鹼化劑作為阿托發司他汀鈣的安定劑。然而，該鹼化劑對其他主要成份有負面的影響。

[0012]亦有一種調配物，包含分離顆粒狀之厄貝沙坦及HMG-CoA還原酶抑制劑，但因無法徹底避免兩者的接觸，

故兩活性成份安定性衰減。另外，包含該顆粒的調配尺寸及體積過大，以致無法填入膠囊中、或其藥物遵從性變差。

[0013]導往本發明，本發明人已對能有效釋出活性成份之複合藥劑調配物進行了深入而徹底的研究，並以解決先前技術所遭遇的問題為目標，而開發出一種立即釋放型膠囊調配物，其中厄貝沙坦及HMG-CoA還原酶抑制劑彼此分離存在且彼此間無交互作用，從而展現高安定性及溶離度曲線。

【發明內容】

發明概要

[0014]本發明之一目的係提供一種含有厄貝沙坦及HMG-CoA還原酶抑制劑之藥學調配物，其展現了活性成份之溶離度及生體可用率方面的改良。

[0015]本發明之另一目的係提供一種製備該藥學調配物的方法。

[0016]根據本發明之一面向，本發明提供一種藥學的複合膠囊調配物，包含：1)一獨立厄貝沙坦單元，含有厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽；及2)一獨立HMG-CoA還原酶抑制劑單元，含有HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽、及一鹼性添加物，其中所述獨立單元係在一膠囊內彼此分離。

[0017]根據本發明另一面向，本發明提供一種製備該藥學的複合膠囊調配物的方法，包含：1)形成厄貝沙坦顆粒或錠劑，其含有厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽；2)形成

HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑，其含有HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽、及一鹼性添加物時及；3)將步驟1)之厄貝沙坦顆粒或錠劑及步驟2)之HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑裝入一硬膠囊，使得所述厄貝沙坦顆粒或錠劑於膠囊內係與所述HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑分開。

[0018]能夠讓厄貝沙坦及HMG-CoA還原酶抑制劑立即釋放同時既未使其間產生交互作用、亦未造成藥物溶離度的遞減，本發明之複合膠囊調配物確保了該活性成份的高溶離度及生體可用率。再者，該複合膠囊調配物確保了該活性成份的經時安定性，且賦形劑用量極低故增進了藥物遵從性。

【圖式簡單說明】

[0019]本發明之上述及其他目的與特徵，係由以下本發明之說明並搭配隨附之圖式而更為顯明。

圖1及圖2分別顯示實施例5及比較例1至3之調配物的阿托發司他汀及厄貝沙坦產物在長期儲存期間的經時降解；

圖3及圖4分別顯示實施例5及比較例1至3之調配物的阿托發司他汀及厄貝沙坦的溶離速率；

圖5顯示實施例5及比較例1之調配物的厄貝沙坦可溶性；

圖6顯示實施例5及比較例1之調配物的厄貝沙坦的藥學參數；及

圖7顯示本發明之調配物的照片。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

[0020]以下提供本發明之詳細說明。

[0021]本發明提供一種藥學的複合膠囊調配物，包含：
1)一獨立厄貝沙坦單元，含有厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽；及2)一獨立HMG-CoA還原酶抑制劑單元，含有HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽、及一鹼性添加物，其中所述獨立單元係於一膠囊內彼此分離。本發明之藥學的複合膠囊調配物的一實施態樣係顯示於圖7。

[0022]在該創新的藥學複合膠囊調配物中，該獨立厄貝沙坦單元及該獨立HMG-CoA還原酶抑制劑單元係各為顆粒或錠劑形式。該獨立厄貝沙坦單元及該獨立HMG-CoA還原酶抑制劑單元之至少一者可作成錠劑。亦即，該膠囊調配物可包含該厄貝沙坦顆粒或錠劑、及該HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑，條件是該活性成份之至少一者為一錠劑形式。

[0023]因此，在本發明之一實施態樣中，該膠囊調配物係一硬膠囊，其內裝有1)該厄貝沙坦顆粒或錠劑，其含有厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽；及2)該HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑，其含有HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽、及一鹼性添加物，同時彼此間保持分離。較佳地，該錠劑可為一直徑及厚度兩者均為3mm或更低尺度的迷你錠劑。各獨立單元可經塗覆以確保彼此間更完整

的物理屏障。

[0024]根據本發明另一實施態樣，本發明提供一種硬膠囊形式的膠囊調配物，其裝有包含厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽的錠劑；及包含HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽及一鹼性添加物的錠劑。該膠囊調配物可例如藉由以下而製備：將厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽壓成錠劑，另將HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽連同一鹼性添加物壓成錠劑，及將兩錠劑裝入一具有適當尺寸的膠囊中，如1號膠囊。

[0025]在另一實施態樣中，本發明提供一種硬膠囊形成的膠囊調配物，其裝有包含厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽的顆粒；及包含HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽、以及一鹼性添加物的錠劑。

[0026]在另一實施態樣中，本發明提供一種硬膠囊形成的膠囊調配物，其裝有包含厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽的錠劑；及包含HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽、以及一鹼性添加物的顆粒。

[0027]根據本發明之該獨立厄貝沙坦單元，包含厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽作為活性成份。厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽係一強效長效型第二型血管收縮素-受體拮抗劑，對第二型血管收縮素AT₁受體具有高親和性。當結合至該受體時，厄貝沙坦阻斷血管收縮素的活性，包括血管收縮、醛固酮的釋出、及腎臟中水和鈉的滯留。伴隨這些血管收縮素拮抗活性，厄貝沙坦適用於治療心血管疾

病，特別是如高血壓及心衰竭。只要是習於此藝者可輕易獲得者，任何藥學上可接受的鹽可用於本發明。該鹽的例子包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽。

[0028]本發明之該獨立厄貝沙坦單元，以該單位的總重計，可包含自約20至70wt%的量厄貝沙坦或藥學上可接受的鹽，較佳係自約40至70 wt%，且可以一治療上有效的量包含於該單位調配物形式中，例如，每單位調配物對應8至600 mg之該活性成份，及較佳100至200 mg之該活性成份，惟該含量不受限於此。

[0029]在本發明中，該獨立厄貝沙坦單元，例如該厄貝沙坦顆粒或錠劑，可進一步包含一藥學上可接受的添加劑，其選自於由以下所包含的群組，惟並不受限於此：黏結劑、崩解劑、潤滑劑、稀釋劑、色料、抗膠黏劑、界面活性劑及其混合物。再者，該獨立厄貝沙坦單元可進一步包含一界面活性劑以改善厄貝沙坦之撥水性。當包含時，該界面活性劑可增進水性造粒、促進壓錠後錠劑的釋出、及加速該藥學活性成份的溶離度。

[0030]本發明可使用之黏結劑之例，包含羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙甲基纖維素、甲基纖維素、明膠、聚維酮及其混合物，但不限於此。該黏結劑可使用自2至20 wt%之量，以該顆粒或錠劑之總重量計，而較佳係自2至10wt%之量。

[0031]本發明可使用之崩解劑係可選自於由以下所構成之群組：玉米澱粉、交聯聚維酮、交聯羧甲基纖維素鈉、

羧甲基纖維素鈣、甘醇酸澱粉鈉、低取代羥丙基纖維素及其混合物，但不限於此。該崩解劑以該顆粒或錠劑之總重計，可使用自約1至20wt%的量，而較佳係自約1至15 wt%。

[0032]可用於本發明之潤滑劑，係可選自於由下列所構成的群組，但不限於此：硬脂酸鈣、甘油單硬脂酸酯、棕櫚酸硬脂酸甘油酯、硬脂酸鎂、月桂硫酸鈉、硬脂醯延胡索酸鈉、硬脂酸鋅、硬脂酸、氫化植物油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、滑石、及其混合物。該潤滑劑以該顆粒或錠劑的總重計，可使用自約0.2至5 wt%的量、而較佳係約0.5至4 wt%的量。

[0033]本發明可用之界面活性劑之例包含(但不限於此)：月桂硫酸鈉、泊洛沙姆(poloxamer)、聚乙二醇及其混合物，較佳係泊洛沙姆。鑑於安定性，該界面活性劑較佳係僅含於該獨立厄貝沙坦單元，但亦可在其他獨立單元。

[0034]根據一較佳實施態樣，該獨立厄貝沙坦單元可包含(a)自20至70wt%(如50wt%)之用量的厄貝沙坦，(b)自1至70wt%之用量的稀釋劑，(c)自2至20wt%之用量的黏結劑，(d)自1至20wt%之用量的崩解劑，(e)自0.1至5 wt%之抗膠黏劑，(f)自0.2至5 wt%之用量的潤滑劑，及(g)少於2 wt% (如0.1至1 wt%)之用量的色料，以該厄貝沙坦顆粒或錠劑之總重量計。

[0035]另一方面，該獨立HMG-CoA還原酶抑制劑單元包含HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽，以及一鹼性添加物。

[0036] 在本發明中，該HMG-CoA還原酶抑制劑可選自於由以下所構成的群組：瑞舒伐他汀(美國專利第4,231,938號)、洛伐他汀、阿托發司他汀、普伐他汀(美國專利第4346227號及第4410629號)、氟伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀(美國專利第4,448,784號及第4,450,171號)、利伐他汀、西伐他汀、維樂他汀、美伐他汀(美國專利第3,983,140號)，其藥學上可接受的鹽、其前驅物及其等之混合物，較佳為阿托發司他汀鈣，但不限於此。

[0037] 本發明之該獨立HMG-CoA還原酶抑制劑單元，以該單元總重量計，可包含自約5至20wt%之量的HMG-CoA還原酶抑制劑或藥學上可接受的鹽，較佳為5至10 wt% (例如約8 wt%)，且可以一治療上有效的量包含於該單位調配物形式中，例如，每單位調配物對應0.5至100 mg之該活性成份，較佳2.5至80 mg之該活性成份，更佳5至80 mg之該活性成份，但不限於此。

[0038] 如上所述，該鹼性添加物僅存在於該HMG-CoA還原酶抑制劑單元，以增加該HMG-CoA還原酶抑制劑的安定性。之後，在該HMG-CoA還原酶抑制劑單元中的該鹼性添加物，藉由提供鹼性環境(厄貝沙坦在該環境下可溶性會增加)亦發揮改善厄貝沙坦之生體可用率的作用。

[0039] 該鹼性添加物可選自於由下列構成的群組：鹼性無機化合物(如 NaHCO_3 、 CaCO_3 、 MgCO_3 、 KH_2PO_4 、 K_2HPO_3 及磷酸三鈣)、精胺酸、賴胺酸、組胺酸、葡胺、矽酸鋁鎂、偏矽酸鋁鎂、其鹽類及其混合物，較佳為 NaHCO_3 、 CaCO_3 、

MgCO₃或其混合物，但不限於此。該鹼性添加物可使用自2至10重量份的量，以該HMG-CoA還原酶抑制劑為1重量份計；且以該HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑之總重量計，可以自約8至65 wt%之量被包含其中。

[0040]在本發明中，該獨立HMG-CoA還原酶抑制劑單元，例如該HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑，可進一步包含藥學上可接受的添加劑，其選自於由以下所構成之群組：水性稀釋劑、崩解劑、黏結劑、載劑、填料、潤滑劑、流變改質劑，結晶阻劑、助溶劑、色料、pH調節劑、界面活性劑、乳化劑、塗覆劑或其混合物。

[0041]該水性稀釋劑可選自甘露醇、蔗糖、乳糖、山梨糖醇、木糖醇、葡萄糖及其混合物，但不限於此。

[0042]該崩解劑之例包含羥丙基纖維素、交聯聚維酮、甘醇酸澱粉鈉及交聯羧甲基纖維素鈉。可由一般所用之崩解劑中作適當選擇。該黏結劑之較佳例包含聚維酮、共聚維酮及纖維素。可用於本發明之潤滑劑為硬脂酸鎂、硬脂醯反丁烯二酸鈉、滑石、脂肪酸甘油酯及二十二酸甘油酯。任何典型的潤滑劑可被使用。該塗覆劑可為聚乙烯醇、羥丙甲基纖維素、甲基纖維素、或乙基纖維素，且可從一般使用之塗覆劑中選擇。

[0043]根據本發明之一較佳實施態樣，該獨立HMG-CoA還原酶抑制劑可包含(a)自5至20wt%之量的HMG-CoA還原酶抑制劑，(b)自2至70wt%之量的藥學上可接受的稀釋劑、崩解劑及黏結劑，(c)自0.5至2wt%之量的潤

滑劑或塗覆劑，及(d)自8至65wt%-之量的鹼性添加物，以該HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑的總重量計。

[0044]負責獨立厄貝沙坦單元或該獨立HMG-CoA還原酶抑制劑單元的各個錠劑可進一步包含一塗覆層。該塗覆層係施用在該獨立厄貝沙坦單元及該獨立HMG-CoA還原酶抑制劑單元之至少一者以徹底將該等單元彼此分離，故而改善該活性成分之安定性及溶離度曲線。

[0045]由於該塗覆，直徑及厚度均八四3mm或更低尺度之欲裝入膠囊中的迷你錠劑可具有經改善的機械強度，故對後續的裝入程序及最終產品的品質有正面的影響。再者，該迷你錠劑的塗覆對最終產品的生產率貢獻良多。例如，具有適當機械強度之該經塗覆之迷你錠劑，能耐受該錠劑身之之膠囊裝填機之輸送泵及hopper所產生的破壞力。

[0046]就該錠劑之塗覆層，可使用典型的聚合物作為塗覆材料。例如，選自於由下列所構成之群組，但不限於此：甲基纖維素、乙基纖維素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯酮、羥乙基纖維素、羥丙甲基纖維素及其混合物。該塗覆材料較佳係使用一足夠小的量，以賦與該調配物最適尺寸、並有效製備該調配物。以該錠劑的總重量計，該塗覆材料可使用自1至20wt%-的量，而較佳係自2至10 wt%-。

[0047]只要是本領域可接受者，任何硬膠囊可用於本發明之膠囊調配物。可用於本發明之該硬膠囊可由明膠、羥丙甲基纖維素、聚三葡萄糖(如NP CapsTM，Capsugel)或聚

乙烯醇所製成。

[0048] 只要是典型藥劑所接受者，可使用任何膠囊尺寸於本發明之膠囊調配物可獲致的硬膠囊。在藥學領域，膠囊尺寸(即膠囊內體積)可由隨附之膠囊尺寸編號來區辨。例如，體積0.95 mL係表示為膠囊尺寸00、0.68 mL為膠囊尺寸0、0.47 mL為膠囊尺寸1、0.37 mL為膠囊尺寸2、0.27 mL為膠囊尺寸3，而0.20 mL為膠囊尺寸4（參照 Suheung Capsule公司的網頁）。雖然較小的膠囊尺寸對藥物遵從性較好，考量到所裝填之活性成分的內容，可使用尺寸0、1、2、3或4的膠囊。較佳係尺寸1、2或3的膠囊。

[0049] 根據本發明之另一面向，本發明提供一種製備該藥學的複合膠囊調配物之方法，包含：1)形成厄貝沙坦顆粒或錠劑，其含有厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽；2)形成HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑，其含有HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽、及一鹼性添加物；及3)將步驟1)的該厄貝沙坦顆粒或錠劑及步驟2)的該HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑裝入一硬膠囊膠囊，所述HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑在膠囊內與所述HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑分開存在。

[0050] 在一實施態樣中，該方法包括：i)將混有藥學上可接受之添加劑的厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽造粒以形成顆粒，並可擇地將該顆粒壓製成錠劑；ii)將混有藥學上可接受之添加劑的HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽、及一鹼性添加物造粒以形成顆粒，並可擇地

將該顆粒壓製成錠劑；(及可擇地，塗覆步驟i)之厄貝沙坦顆粒或錠劑及步驟i))之HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑)；及iii)將步驟i)之厄貝沙坦顆粒或錠劑及步驟ii)之HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑裝入一硬膠囊，使得所述厄貝沙坦顆粒或錠劑在膠囊內與所述HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑分開。

[0051]本發明之製備方法之該等步驟，可使用典型製程進行。在步驟i)或ii)，可使用壓錠機將該顆粒壓製成錠劑。較佳地，該錠劑具有適當硬度，例如，自1至30 kp的平均硬度。該平均硬度可在該膜塗覆製程前量測。可擇地，該方法可進一步包括在步驟iv)前塗覆步驟i)之該厄貝沙坦錠劑及或步驟ii)之HMG-CoA還原酶抑制劑錠劑。

[0052]於步驟iii)，該厄貝沙坦顆粒或錠劑、及該HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑，係被裝入一硬膠囊並同時在膠囊內保持彼此分離狀，附加條件是該獨立單元之至少一者為錠劑形式。

[0053]根據本發明之方法所製備的膠囊調配物，可經由口服或舌下途徑來投藥，以預防或治療選自於以下所構成之群組的疾病：高血壓、高膽固醇血症、高血脂症、心肌梗塞、中風、需要動脈血管手術之疾病及慢性穩定型狹心症。

[0054]於根據本發明之膠囊調配物中的該厄貝沙坦及該HMG-CoA還原酶抑制劑，在膠囊內以各別獨立形式存在，完全獨立地保留其自身的完整性。因此，隨著兩活性

成份間交互作用的最小化，本發明之膠囊調配物展現優異的產品安定性，其導致療效的增加。另外，本發明之膠囊調配物並不需要新的分析方法來評估經時安定性，而可使用單一調配物用的傳統分析方法來試驗瞬時安定性。

[0055]作為HMG-CoA還原酶抑制劑之安定劑的鹼性添加物會影響厄貝沙坦的安定性，基於此一知見，該包含厄貝沙坦及HMG-CoA還原酶抑制劑的藥學的複合膠囊調配物係構想為一立即釋放型調配物。在本發明中，該活性成份係分別造粒以形成各別顆粒，該等顆粒依序壓製成獨立的迷你錠劑，該錠劑可擇地在裝入硬膠囊前經塗覆。因此，該膠囊產品由於該活性成份的高安定性而可長時間存放，且由於其尺寸小(因賦形劑含量極低)故藥物遵從性有所改善。再者，當厄貝沙坦及該HMG-CoA還原酶抑制劑以迷你錠劑的形式裝入膠囊中時，會讓該活性成份能立即釋放，且不會發生因兩者間交互作用所致的低溶離度現象(在30分鐘內以80%以上的速率釋放厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽、及HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽，而較佳係以80%的速率於15分鐘內)。因此，本發明之藥學的複合膠囊調配物展現改良的溶離速率、及優異的口服生體可用率，從而確保了宣稱的療效。

[0056]在下文中，以下列實施例更具體闡述本發明，惟該等實施例僅供例示之目的，本發明不受限於此。

實施例1：含有瑞舒伐他汀迷你錠劑及厄貝沙坦顆粒之膠囊的製備(1)

[0057] 依據表1中實施例1的資料欄，厄貝沙坦(韓美精密化學，韓國)，乳糖、預糊化澱粉及交聯聚維酮係經相互混合，添加液體黏結劑羥丙基纖維素(HPC-L，Nisso，日本)及泊洛沙姆 188 (BASF，德國)於水中並經乾燥，然後將該軟材通過30目篩網以獲得濕顆粒。接著，該濕顆粒最後與滑石混合以製備厄貝沙坦顆粒。

[0058] 另行依表1中實施例1該欄的組成物所示，將瑞舒伐他汀鈣、乳糖、交聯聚維酮及碳酸氫鈉相互混合，添加液體黏結劑羥丙基纖維素 (HPC-L)及聚山梨醇酯 80 (Croda，美國)於水中並乾燥，然後將該軟材通過30目篩網以獲得濕顆粒。接著，該濕顆粒與交聯羧甲基纖維素鈉混合及最後與硬脂酸鎂混合，以製備瑞舒伐他汀鈣顆粒。所獲得的顆粒接著被壓製成迷你錠劑再經塗覆。壓錠時，使用旋轉壓錠機(Sejong，GRC-18)以製造直徑及厚度均為2mm尺度的錠劑。使用流體化床塗覆機(Dalton，NQ-160)頂式噴塗羥丙甲基纖維素於該迷你錠劑的流體化床上。

[0059] 分別拿取如表1所示之預定數量的該厄貝沙坦顆粒及該瑞舒伐他汀迷你錠劑，使用一膠囊過濾器(GKF-2500，Bosch)將其等裝入1號尺寸的硬膠囊中。

實施例2：含有瑞舒伐他汀迷你錠劑及厄貝沙坦顆粒之膠囊的製備(2)

[0060] 依據表1中實施例2的資料欄，厄貝沙坦(韓美精密化學，韓國)，乳糖、預糊化澱粉及交聯聚維酮係經相互

混合，添加液體黏結劑羥丙基纖維素(HPC-L，Nisso，日本)及月桂硫酸鈉於水中並經乾燥，然後將該軟材通過30目篩網以獲得濕顆粒。接著，該濕顆粒最後與滑石混合以製備厄貝沙坦顆粒。

[0061] 另行依表1中實施例2該欄的組成物所示，將瑞舒伐他汀鈣、微晶纖維素、交聯聚維酮及碳酸氫鈉相互混合，添加液體黏結劑羥丙基纖維素(HPC-L)及聚山梨醇酯 80 (Croda，美國)於水中並乾燥，然後將該軟材通過30目篩網以獲得濕顆粒。接著，該濕顆粒與交聯羧甲基纖維素鈉混合及最後與硬脂酸鎂混合，以製備瑞舒伐他汀鈣顆粒。所獲得的顆粒接著被壓製成迷你錠劑再經塗覆。壓錠時，使用旋轉壓錠機(Sejong，GRC-18)以製造直徑及厚度均為2mm尺度的錠劑。使用流體化床塗覆機(Dalton，NQ-160)頂式噴塗羥丙甲基纖維素於該迷你錠劑的流體化床上。

[0062] 分別拿取如表1所示之預定數量的該厄貝沙坦顆粒及該瑞舒伐他汀迷你錠劑，使用一膠囊過濾器(GKF-2500，Bosch)將其等裝入1號尺寸的硬膠囊中。

[0063] 表1

含有厄貝沙坦顆粒及瑞舒伐他汀之迷你錠劑的膠囊的組份及含量(單位：mg)

		組份	實施例 1	實施例 2
厄貝沙坦顆粒	造粒	厄貝沙坦	150	150
		乳糖	30	20
		預糊化澱粉	23	23
		交聯聚維酮	12	6

		羥丙基纖維素	9	6
		泊洛沙姆 188	12	-
		月桂硫酸鈉	-	9
	最終混合	滑石	4	4.5
		總重量	240	218.5
瑞舒伐他汀鈣迷你錠劑	造粒	瑞舒伐他汀鈣	10.4	10.4
		乳糖	15	-
		微晶纖維素	-	16
		交聯聚維酮	7	7
		NaHCO ₃	60	40
		羥丙基纖維素	4	5
		聚山梨醇酯 80	0.6	0.6
	混合	交聯羧甲基纖維素鈉	3	3
	最終混合	硬脂酸鎂	1.25	1.25
	壓錠		迷你錠劑	迷你錠劑
	塗覆	羥丙甲基纖維素	2	2
		總重量	103.25	85.25
膠囊裝填		總重量 (膠囊除外)	343.25	303.75

實施例3：含有阿托發司他汀顆粒及厄貝沙坦迷你錠劑之膠囊的製備(1)

[0064] 依據表2中實施例3的資料欄，厄貝沙坦(韓美精密化學，韓國)、甘露醇、預糊化澱粉及交聯聚維酮係經相互混合，添加液體黏結劑聚維酮(BASF，德國)及泊洛沙姆188(BASF，德國)於水中並經乾燥，然後將該軟材通過30目篩網以獲得濕顆粒。接著，該濕顆粒與甘露醇、二氧化矽及交聯聚維酮混合，最後與硬脂酸鎂混合以製備厄貝沙坦顆粒。所獲得的顆粒接著被壓製成迷你錠劑再經塗覆。壓錠時，使用旋轉壓錠機(Sejong，GRC-18)以製造直徑及厚度均為2mm尺度的錠劑。使用流體化床塗覆機(Dalton，NQ-160)頂式噴塗羥丙甲基纖維素於該迷你錠劑的流體化

床上。

[0065]另行依表2中實施例3該欄的組成物所示，將阿托發司他汀鈣(TEVA，印度)、乳糖、交聯羧甲基纖維素鈉及碳酸氫鈉相互混合，添加液體黏結劑聚維酮及聚山梨醇酯80 (Croda，美國)於水中並乾燥，然後將該軟材通過30目篩網以獲得濕顆粒。接著，該濕顆粒最後與硬脂酸鎂混合，以製備阿托發司他汀鈣顆粒。

[0066]分別拿取如表2所示之預定數量的該厄貝沙坦迷你錠劑及該阿托發司他汀顆粒，使用一膠囊過濾器(GKF-2500，Bosch)將其等裝入1號尺寸的硬膠囊中。

實施例4：含有阿托發司他汀顆粒及厄貝沙坦迷你錠劑之膠囊的製備(2)

[0067]依據表2中實施例4的資料欄，將阿托發司他汀鈣(TEVA，印度)、乳糖、交聯羧甲基纖維素鈉及碳酸鎂(Tomita，日本)相互混合，添加液體黏結劑聚維酮及聚山梨醇酯80 (Croda，美國)於水中並乾燥，然後將該軟材通過30目篩網以獲得濕顆粒。接著，該濕顆粒最後與硬脂酸鎂混合，以製備阿托發司他汀顆粒。

[0068]分別拿取表2所示預定數量之以實施例3相同方式製備之厄貝沙坦迷你錠劑及該阿托發司他汀顆粒，使用一膠囊過濾器(GKF-2500，Bosch)將其等裝入1號尺寸的硬膠囊中。

[0069]表2

含有厄貝沙坦迷你錠劑及阿托發司他汀顆粒之膠囊的組份及含量 (單位：mg)

		組份	實施例 3	實施例 4
厄貝沙坦 迷你錠劑	造粒	厄貝沙坦	150	150
		甘露醇	15	15
		預糊化澱粉	20	20
		交聯聚維酮	6	6
		聚維酮	8	8
		泊洛沙姆 188	9	9
	混合	甘露醇	28.5	28.5
		二氧化矽	10	10
		交聯聚維酮	6	6
	最終混合	硬脂酸鎂	2.5	2.5
阿托發司 他汀鈣顆 粒	壓錠		迷你錠劑	迷你錠劑
	塗覆	羥丙甲基纖維素	2	2
		總重量	257	257
	造粒	阿托發司他汀鈣	10.36	10.36
		乳糖	20	20
		交聯羧甲基纖維素鈉	10	10
		聚維酮	5	5
		聚山梨醇酯 80	0.6	0.6
		碳酸鎂	-	57
		NaHCO ₃	57	-
	最終混合	硬脂酸鎂	1.25	1.25
		總重量	104.21	104.21
膠囊裝填		總重量 (膠囊除外)	361.21	361.21

實施例5：含有阿托發司他汀迷你錠劑及厄貝沙坦迷你錠劑之膠囊的製備

[0070]依據表3提供的組成，厄貝沙坦(韓美精密化學，韓國)、甘露醇、預糊化澱粉及交聯羧甲基纖維素鈉(DMV國際)係經相互混合，添加液體黏結劑聚維酮(BASF，德國)及泊洛沙姆188(BASF，德國)於水中並經乾燥，然後將該軟

材通過30目篩網以獲得濕顆粒。接著，該濕顆粒與甘露醇、二氧化矽及交聯羧甲基纖維素鈉混合，最後與硬脂酸鎂混合以製備厄貝沙坦顆粒。

[0071]另行依表3所示之組成，將阿托發司他汀鈣(TEVA，印度)、甘露醇，微晶纖維素，交聯羧甲基纖維素鈉及碳酸鎂(Tomita，日本)相互混合，添加液體黏結劑HPC及聚山梨醇酯 80 (Croda，美國)於水中並乾燥，然後將該軟材通過30目篩網以獲得濕顆粒。接著，該濕顆粒最後與交聯羧甲基纖維素鈉及硬脂酸鎂混合，以製備阿托發司他汀鈣顆粒。

[0072]該厄貝沙坦顆粒及阿托發司他汀鈣顆粒被壓製成迷你錠劑再經塗覆。此時，該迷你錠劑係使用旋轉壓錠機(Sejong，GRC-18)製成直徑及厚度均為2mm尺度者。使用流體化床塗覆機(Dalton，NQ-160)頂式噴塗Opadry™ II 85F18422白色於該迷你錠劑上。

[0073]分別拿取如表3所示之預定數量的該厄貝沙坦迷你錠劑及該阿托發司他汀迷你錠劑，使用一膠囊過濾器(GKF-2500，Bosch)將其等裝入1號尺寸的硬膠囊中。

[0074]表3

含有厄貝沙坦及阿托發司他汀迷你錠劑之膠囊的組份及含量(單元：mg)

		組份	實施例 5	比較例 1
厄貝沙坦錠劑	造粒	厄貝沙坦	150	150
		甘露醇	15	15
		預糊化澱粉	23	23

		交聯羧甲基纖維素鈉	6	6
		聚維酮	8	8
		泊洛沙姆 188	9	9
	混合	甘露醇	28.5	28.5
		二氧化矽	10	10
		交聯羧甲基纖維素鈉	6	6
	最終混合	硬脂酸鎂	2.5	2.5
	壓錠		迷你錠劑	迷你錠劑
	塗覆	Opadry II 85F18422 白色	4	4
		總重量	262	262
阿托發司他汀鈣錠劑	造粒	阿托發司他汀鈣	10.36	10.36
		甘露醇	10	10
		微晶纖維素	6	6
		交聯羧甲基纖維素鈉	7	7
		碳酸鎂	57	-
		HPC	5	5
		聚山梨醇酯 80	0.6	0.6
	混合	交聯羧甲基纖維素鈉	3	3
	最終混合	硬脂酸鎂	1.25	1.25
	壓錠		迷你錠劑	迷你錠劑
	塗覆	Opadry II 85F18422 白色	2	2
		總重量	102.21	45.21
	膠囊裝填	總重量 (膠囊除外)	364.21	307.21

比較例1：含有無鹼性添加物之阿托發司他汀及厄貝沙坦迷你錠劑的膠囊的製備

[0075]除了作為鹼性添加物的碳酸鎂未使用外，以如實施例5的方式，使用表3提供的組成製備膠囊。

比較例 2：含有阿托發司他汀及厄貝沙坦錠劑之硬膠囊的製備

[0076]以如實施例5的方式，製備厄貝沙坦顆粒及阿托發司他汀鈣顆粒。使用旋轉壓錠機 (Sejong, GRC-18)，該厄貝沙坦顆粒壓製成兩錠劑，而該阿托發司他汀顆粒壓製成一錠劑。各錠劑係製備成直徑5mm的尺寸，大於前述實

施例所製備的迷你錠劑。

[0077]使用平盤塗佈機(pan coater) (Sejong , SFC-30)以Opadry™ II 85F18422白色塗覆該錠劑後，以和實施例5相同方式將該錠劑裝入0號尺寸的硬膠囊中。

比較例 3：含有阿托發司他汀及厄貝沙坦之雙層錠劑的製備

[0078]依據下表4所提供的組成，以與實施例5相同方式，分別從厄貝沙坦(韓美精密化學，韓國)及阿托發司他汀鈣 (TEVA，印度)製備顆粒。使用雙層錠劑壓錠機，將厄貝沙坦顆粒及阿托發司他汀顆粒壓製成分開的雙層錠劑。接著，使用平盤塗佈機 (Sejong , SFC-30)以 Opadry™ II 85F18422白色塗覆該錠劑將該錠劑。

[0079]表4

含有厄貝沙坦及阿托發司他汀之雙層錠劑的組份及含量
(單位：mg)

		組份	比較例 3
厄貝沙坦層	造粒	厄貝沙坦	150
		甘露醇	47
		預糊化澱粉	23
		交聯羧甲基纖維素鈉	12
		聚維酮	8
		泊洛沙姆 188	9
	最終混合	硬脂酸鎂	4
阿托發司他汀層	造粒	阿托發司他汀鈣	10.85
		乳糖	120
		微晶纖維素	65.6
		交聯羧甲基纖維素鈉	36
		碳酸鎂	57
		HPC	3
		聚山梨醇酯 80	1.2
	最終混合	硬脂酸鎂	3



壓錠		雙層錠劑
塗覆	Opadry II 85F18422 白色	2
	總重量	551.65

測試例1：調配物的安定性測試

[0080]藉下述方式試驗實施例5及比較例1至3所製備之調配物的安定性：在各調配物與1g的二氧化矽膠一同裝入HDPE瓶中並在長期條件下(25°C，60% RH)儲存3、6、9、12、18、24及36個月後，量測阿托發司他汀的降解產物(RRT 1.81)。

<用於阿托發司他汀之有關物質的試驗條件>

- (1) 偵測器：UV分光光度計(偵測波長254 nm)
- (2) 管柱：不銹鋼管，內徑約4.6 mm且長度約250 mm，裝有5 µm C₁₈，或其類似管柱 (如Kromasil 100-5，C18)
- (3) 移動相A：乙腈/四氫呋喃/緩衝劑1 (31:9:60，v/v)
(緩衝劑1：0.05 M NH₄H₂PO₄ (pH 5.0，pH以氨水調節))
- 移動相B：乙腈/緩衝液2 (75:25，v/v)，
(緩衝劑2：緩衝劑1/THF (60:9，v/v))
- (4) 稀釋劑：乙腈/四氫呋喃/水(60:5:35，v/v)
- (5) 注入劑量：10 µL
- (6) 溫度：35°C
- (7) 流速：1.8 mL/min

[0081]表5

時間(min)	移動相 A (%)	移動相 B (%)	流速 (mL/min)
---------	-----------	-----------	-------------

0	100	0	1.8
20	100	0	1.8
30	45	55	2.0
40	0	100	2.5
50	0	100	2.5

[0082]另外，在各調配物儲存於加速條件下(40°C，75% RH) 1、3及6個月後定量該厄貝沙坦的降解產物(RRT 0.8)。

<用於厄貝沙坦之有關物質之試驗條件>

- (1) 偵測器：UV分光光度儀（偵測波長220 nm）
- (2) 管柱：不銹鋼管，內徑約4.6 mm且長度約250 mm，裝有5 μm C₁₈，或其類似管柱
- (3) 移動相：乙腈/磷酸化物緩衝劑(60:40，v/v)
(磷酸化物緩衝劑：5.5mL磷酸於1L純水之溶液(pH 5.0，pH值以三乙基胺調節)，
- (4) 稀釋劑：甲醇
- (5) 注入劑量：15 μL
- (6) 溫度：30°C
- (7) 流速：1.2 mL/min

結果顯示於表6A和6B、及圖1和圖2。

[0083]表6A

儲存於長期條件下後，阿托發司他汀的降解產物(25°C，60% RH) (RRT 1.81)

	實施例 No.	長期條件(月)							
		0	3	6	9	12	18	24	36
阿托發司 他汀 的降	實施例 5	0.07	0.09	0.09	0.11	0.12	0.14	0.16	0.18
	比較例 1	0.12	0.13	0.15	0.17	0.18	0.23	0.28	0.45

解產物(%)	比較例 2	0.1	0.1	0.09	0.12	0.13	0.14	0.17	0.19
	比較例 3	0.08	0.06	0.1	0.12	0.14	0.17	0.19	0.26

[0084]表6B

儲存於加速條件下後，厄貝沙坦的降解產物(40°C，75% RH)
(RRT 0.8)

	加速條件(月)			
	實施例 No.	0	3	6
厄貝沙坦的降解產物(%)	實施例 5	0.031	0.042	0.072
	比較例 1	0.031	0.035	0.062
	比較例 2	0.028	0.031	0.073
	比較例 3	0.044	0.073	0.161

[0085]於表6A及6B可看到，阿托發司他汀(RRT 1.81)及厄貝沙坦(RRT 0.8)的降解產物數量隨時間增加。依據對有關物質之ICH準則，厄貝沙坦及阿托發司他汀均須於加速條件下以0.2%或更低的速率降解6個月，或長期條件下24至36個月。依據本發明之調配物，歸因於該鹼性添加物的存在，於阿托發司他汀的安定性方面有所增進。本發明之調配物，具有優於比較例1至3之調配物的安定性，證實為具有3年以上庫存壽命的產品。

測試例 2：厄貝沙坦的溶離度試驗

[0086]實施例5及比較例1至3的調配物係以下述溶離度測試條件，試驗厄貝沙坦的溶離度。使用安普諾維(Aprovel™) 150 mg (Sanofi-Aventis)為對照組。結果顯示於圖3。

<溶離度測試條件>

- (1) 溶離度測試儀：PTWS-1210 (Pharmatest，德國)
- (2) 溶離介質：0.1 mol/L HCl
- (3) 介質溫度：37±0.5°C
- (4) 介質體積：1000 mL
- (5) 攪拌速度：50 rpm
- (6) 取樣：於進行測試後5、10、15、30及45分鐘收取溶離度介質，經由0.45 µm膜過濾器過濾。在每次取樣後，補充相同體積之新鮮溶離度介質至該測試儀。

<分析方法>

- (1) 分析儀：高效液相層析儀(HPLC)
- (2) 移動相：乙腈/四氫呋喃/緩衝劑1 (31:9:60)
(緩衝劑1 = 0.05 M NH₄H₂PO₄，pH 5.0，pH以氨水調節)
- (3) 偵測器：UV分光光度儀 (244 nm)
- (4) 管柱：管柱具有約4.6 mm之內徑及約150 mm之長度，裝填有5 µm之十八基矽化矽膠
- (5) 流速：1.8 mL/min

測試例 3：阿托發司他汀鈣之溶離度測試

[0087] 實施例5及比較例1至3之調配物係以下述溶離度測試條件，試驗阿托發司他汀鈣之溶離度。使用20mg立普妥(LipitorTM，輝瑞)作為對照組。結果顯示於圖4。

<溶離度測試條件>

(1) 溶離度測試儀：PTWS-1210 (Pharmatest，德國)

(2) 溶離度介質：純水

(3) 介質溫度：37±0.5°C

(4) 介質體積：900 mL

(5) 攪拌速度：50 rpm

(6) 取樣：在進行測試後5、10、15、30及45分鐘時取出溶離度介質並經由一0.45 µm膜過濾器過濾。在每次取樣後，補充相同體積之新鮮溶離度介質至該測試儀。

[0088]於圖3及4可看到，該包含大於3mm之錠劑的膠囊(比較例2)，其第1個5分鐘之溶離速率低，且在10分鐘後顯示與對照組相仿的溶解度特性，其對應到在膠囊內部錠劑溶離之前外部明膠膠囊分解所致的延遲時間，表示該明膠影響了置於膠囊內之錠劑的崩解。另外，不含鹼性安定劑的膠囊(比較例1)保持低的阿托發司他汀溶離速率，甚至直到後期亦復如是。

[0089]反之，依據本發明之膠囊調配物(實施例 5)，特徵在於迷你錠劑崩解快速。詳言之，該溶離介質經由因膠囊崩解所產生的孔洞而一流進該明膠膠囊時，該活性成分就開始溶離。由於該錠劑的小尺寸，該活性成份更快地自該膠囊溶離。另外，就對活性成份的分析，本發明之調配物經證實具有等同於對照組中的溶離速率水準。

[0090]雖然總重量較低，本發明的膠囊調配物仍表現出等同於雙層調配物(比較例3)中的溶離速率水準，故相較於

該雙層調配物，發揮了更高的溶離度效果。據此，本發明之膠囊調配物在安定性及溶離速率有所增進，同時降低賦形劑用量，從而可預期藥物遵從性的改善。

測試例 4：厄貝沙坦之可溶性試驗

[0091]就實施例5及比較例1所製備的調配物，試驗厄貝沙坦之可溶性。依據USP溶離度裝置2(槳式)，各樣本10個膠囊係溶解於1,000 mL水及1,000 mL的pH 6.8溶液中，同時以50rpm攪拌。12小時後，就該等溶液，分析厄貝沙坦之可溶性。結果顯示於圖5。

[0092]圖5之數據可顯知，本發明之調配物，與比較例1之不含鹼性添加物的調配物相較，水中及pH6.8溶液中展現更高的厄貝沙坦可溶性。此等結果證明該鹼性添加物增進厄貝沙坦此一非水溶性化合物的可溶性。

測試例 5：厄貝沙坦之生體可用率試驗

[0093]實施例5及比較例1製備之調配物，依據下表7提供的實驗程序，於米格魯犬試驗厄貝沙坦之生體可用率。

[0094]表7

厄貝沙坦之生體可用率試驗

試驗名稱	單次劑量後厄貝沙坦於米格魯犬之體內藥物動力學行為研究
目的	評估可溶性經改良之厄貝沙坦調配物的生體可用率
測試系統	測試動物：米格魯犬 性別：雄性 測試動物數：各群組 6 隻，隨機交叉試驗

測試群組	測試群組：服用實施例 5 之調配物 對照組：服用比較例 1 之調配物
程序	1) 服藥前禁食 12 小時，僅餵食水 2) 口服實施例 5 或比較例 1 之調配物 3) 於服藥後 0、0.33、0.66、1、2、3、8、12、24 及 48 小時抽血 4) 使用 LC/MS 測量厄貝沙坦濃度
統計	使用資料處理程式(KE-Test)測量藥物動力學參數

[0095]結果提供於表8及圖6。圖6於線性標度上顯示厄貝沙坦之血清濃度的算術平均(ng/mL)對時間(hr)的關係。

[0096]表8

厄貝沙坦的藥物動力學參數

	厄貝沙坦	
參數	實施例 1	比較例 1
AUC ₀₋₄₈ (ng.hr/mL)	20136.4± 4835.7	9956.0± 6859.6
C _{max} (ng/mL)	13856.4± 5746.5	6493.4± 3349.8
T _{max} (hr)	1.3± 0.7	0.8± 0.6

[0097]由表8及圖6的數據可看出，本發明之調配物在生體可用率方面高於比較例1之不含鹼性添加物的調配物，表示該鹼性添加物改良了厄貝沙坦的生體可用率。

[0098]本發明雖以上述具體實施例作詳細說明，惟應了解習於此藝者可對本發明作各種改變及變化，而其等均落入本發明隨附之申請專利範圍所界定的範圍中。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

1. 一種藥學的複合膠囊調配物，其包含：
 - 1) 一獨立的厄貝沙坦單元，其包含厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽；及
 - 2) 一獨立的HMG-CoA還原酶抑制劑單元，其包含一HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽，以及一鹼性添加物，其中該等獨立的單元係於一膠囊內彼此分離。
2. 如請求項1之藥學的複合膠囊調配物，其中該HMG-CoA還原酶抑制劑係選自於由以下所構成之群組：瑞舒伐他汀、洛伐他汀、阿托發司他汀、普伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、利伐他汀、西伐他汀、維樂他汀、美伐他汀、其藥學上可接受之鹽、其前驅物及其混合物。
3. 如請求項2之藥學的複合膠囊調配物，其中該HMG-CoA還原酶抑制劑係阿托發司他汀鈣。
4. 如請求項1之藥學的複合膠囊調配物，其中該獨立的厄貝沙坦單元及該獨立的HMG-CoA還原酶抑制劑單元各自為顆粒或錠劑形式。
5. 如請求項4之藥學的複合膠囊調配物，其中該獨立的厄貝沙坦單元及該獨立的HMG-CoA還原酶抑制劑單元中之至少一者採錠劑形式。
6. 如請求項4之藥學的複合膠囊調配物，其中該錠劑具有3 mm或更小的直徑。

7. 如請求項4之藥學的複合膠囊調配物，其中該錠劑具有3 mm或更小的厚度。
8. 如請求項4之藥學的複合膠囊調配物，其中該錠劑進一步包含一塗覆層。
9. 如請求項8之藥學的複合膠囊調配物，其中該塗覆層係由一選自於下列構成之群組的塗覆材料所製：甲基纖維素、乙基纖維素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、羥乙基纖維素、羥丙甲基纖維素及其混合物。
10. 如請求項9之藥學的複合膠囊調配物，其中該塗覆材料係使用自1至20 wt%之量，以該錠劑的總重量計。
11. 如請求項1之藥學的複合膠囊調配物，其中該膠囊係一硬膠囊。
12. 如請求項11之藥學的複合膠囊調配物，其中該膠囊係以選自於由下列所構成之群組的材料所製：羥丙甲基纖維素、聚三葡萄糖、明膠及聚乙烯醇。
13. 如請求項1之藥學的複合膠囊調配物，其中該鹼性添加物係選自於由以列所構成之群組： NaHCO_3 、 CaCO_3 、 MgCO_3 、 KH_2PO_4 、 K_2HPO_3 、磷酸三鈣、精胺酸、賴胺酸、組胺酸、葡胺、矽酸鋁鎂、偏矽酸鋁鎂、其鹽類及其混合物。
14. 如請求項13之藥學的複合膠囊調配物，其中該鹼性添加物係 NaHCO_3 、 MgCO_3 、或其混合物。
15. 如請求項1之藥學的複合膠囊調配物，其中該鹼性添加物係使用自2至10重量份的量，以該HMG-CoA還原酶抑

制劑之1重量份計。

16. 如請求項1之藥學的複合膠囊調配物，其中該獨立的厄貝沙坦單元進一步包含一藥學上可接受的添加劑，該添加劑選自於由下列所構成之群組：一黏結劑、一崩解劑、一潤滑劑、一稀釋劑、一色料、一抗膠黏劑、一界面活性劑及其混合物。
17. 如請求項1之藥學的複合膠囊調配物，其含量為每單位調配物自8mg至600mg的該厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽。
18. 如請求項1之藥學的複合膠囊調配物，其含量為每單位調配物自5mg至80 mg的該HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽。
19. 如請求項1之藥學的複合膠囊調配物，其中該厄貝沙坦及該HMG-CoA還原酶抑制劑係各別以30分鐘內80%或更高的速率釋放。
20. 如請求項19之藥學的複合膠囊調配物，其中該厄貝沙坦及該HMG-CoA還原酶抑制劑係各別以15分鐘內80%或更高的速率釋放。
21. 如請求項1之藥學的複合膠囊調配物，其係用於預防或治療一選自於由下列所構成之群組的疾病：高血壓、高膽固醇血症、高血脂症、心肌梗塞、中風、需要動脈血管手術之疾病及慢性穩定型狹心症。
22. 一種用於製備如請求項1之藥學的複合膠囊調配物的方法，包含：

1) 形成厄貝沙坦顆粒或錠劑，其含有厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽；

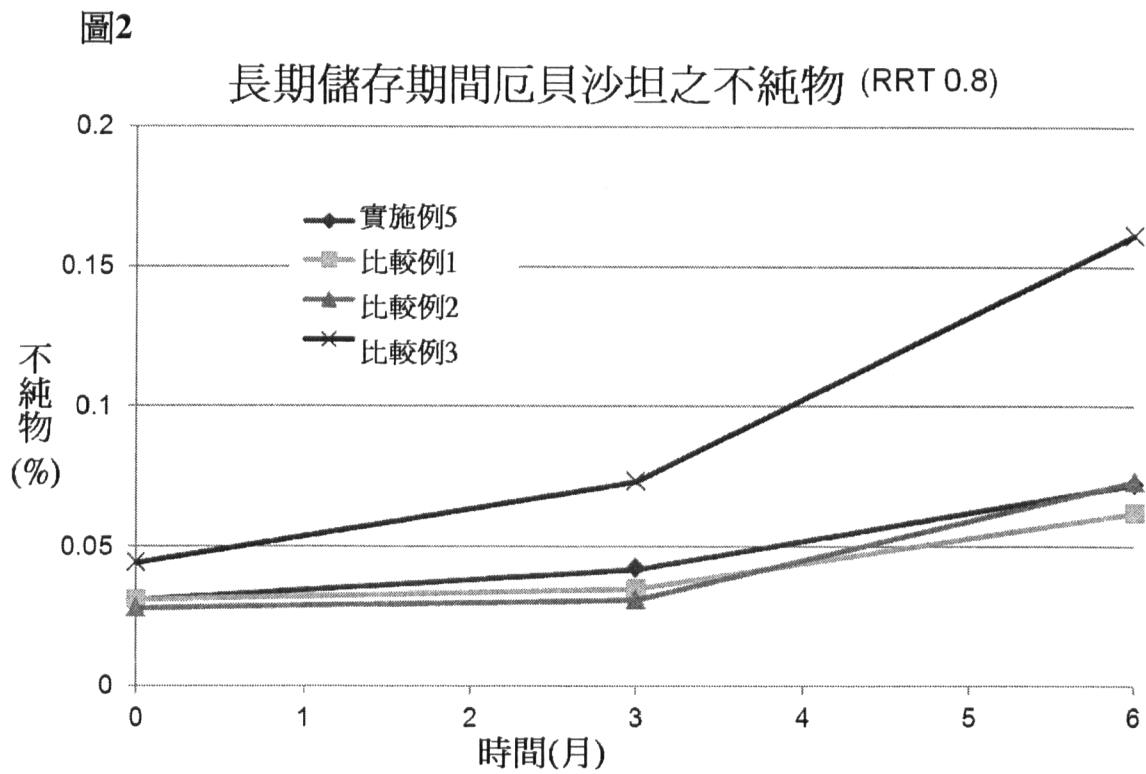
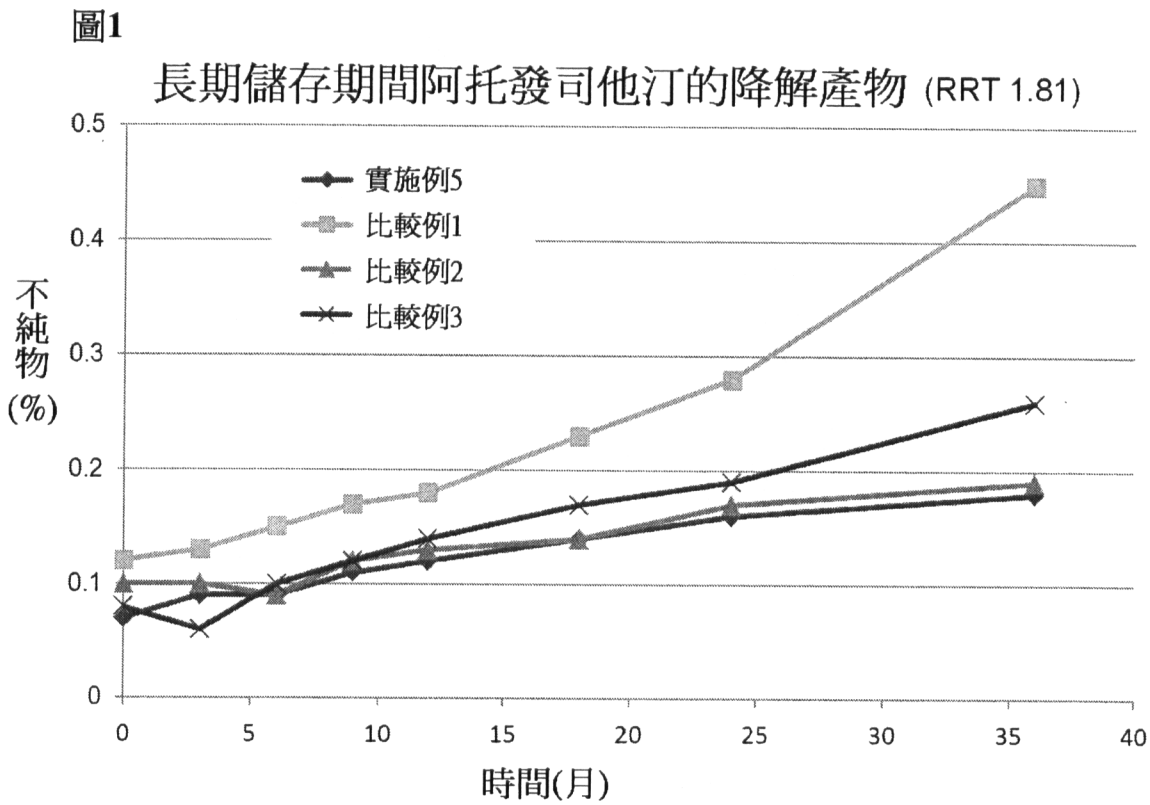
2) 形成HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑，其含有一HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽、以及一鹼性添加物；

3) 將步驟1)之該厄貝沙坦顆粒或錠劑及步驟2)之該HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑裝入一硬膠囊中，使得該厄貝沙坦顆粒或錠劑在該膠囊內與該HMG-CoA還原酶抑制劑顆粒或錠劑分離。

23. 如請求項22之方法，其中步驟1)之該厄貝沙坦或其藥學上可接受的鹽與步驟2)之該HMG-CoA還原酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽中的至少一者係被構形成錠劑。

24. 如請求項23之方法，其進一步包含塗覆該錠劑。

圖式



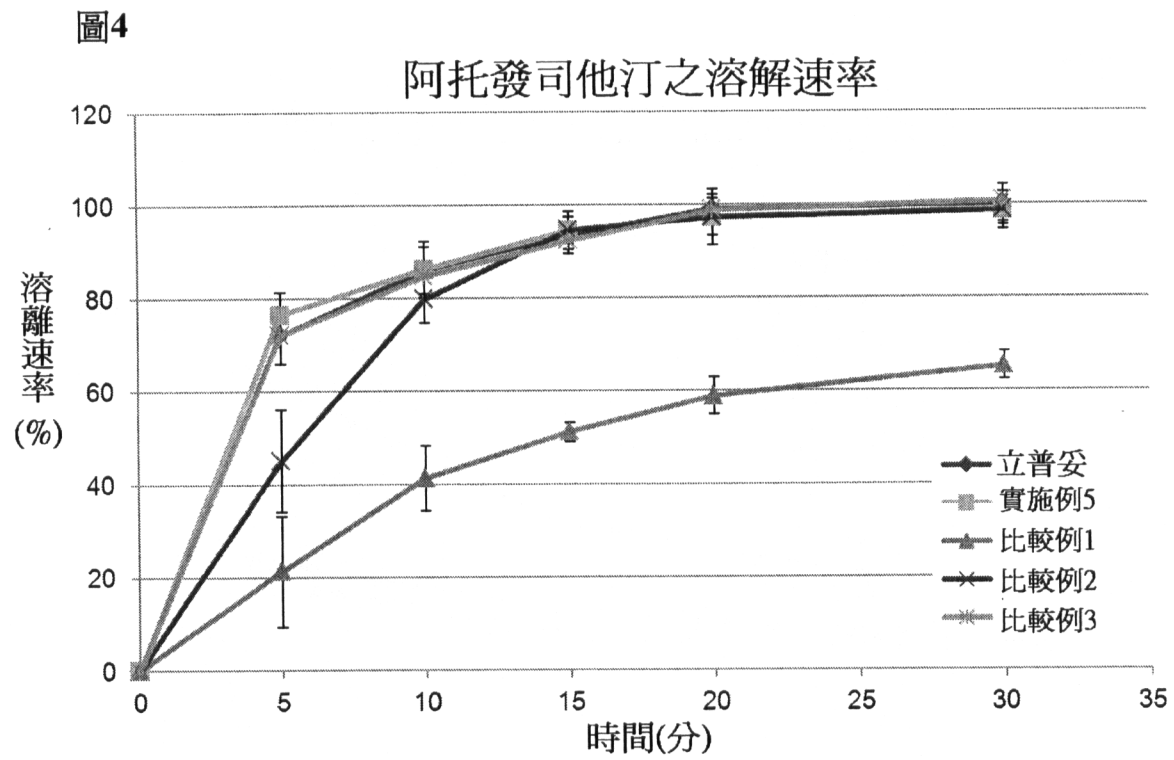
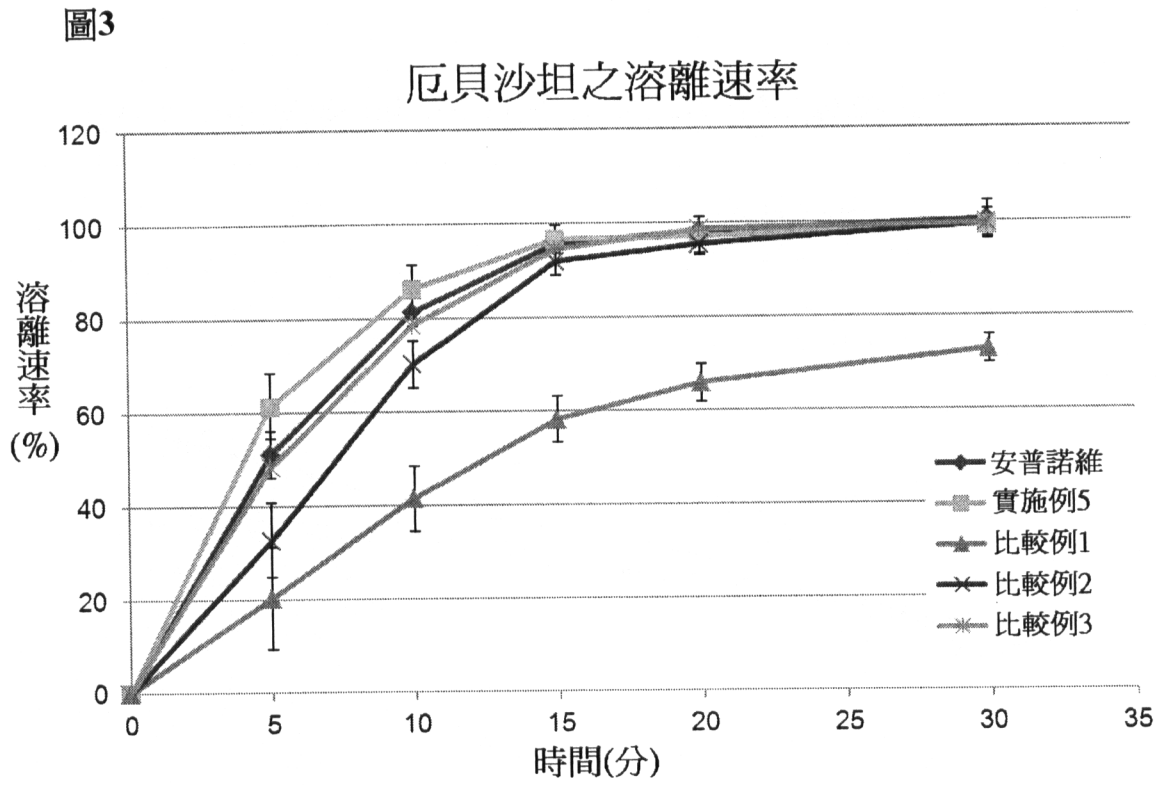


圖5

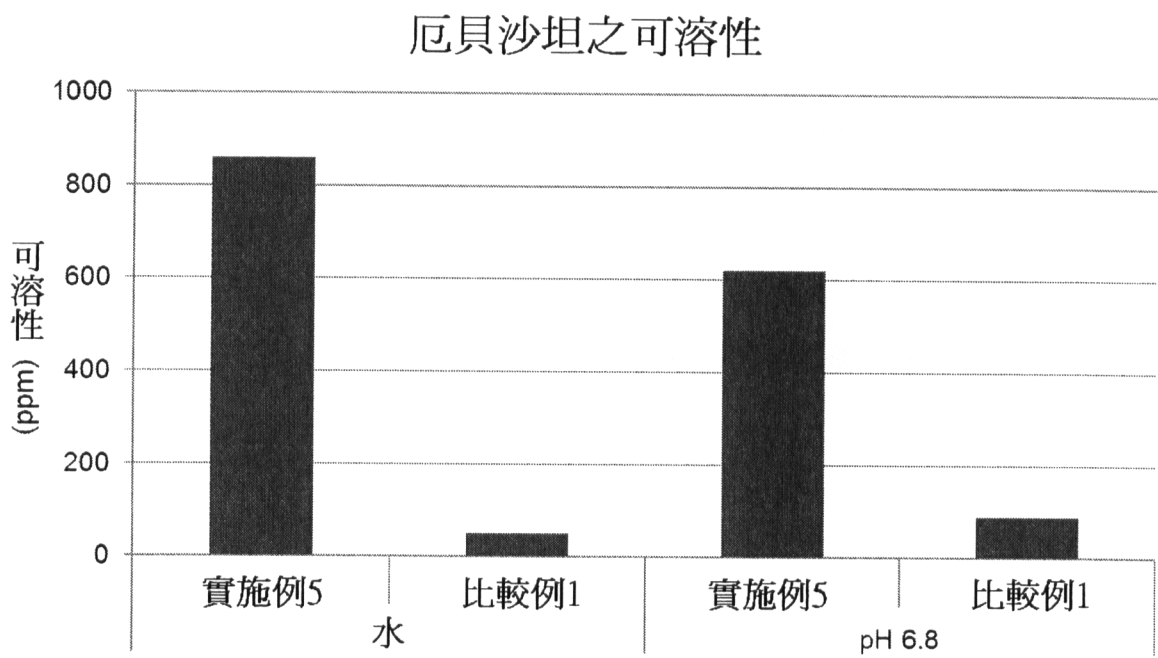


圖6

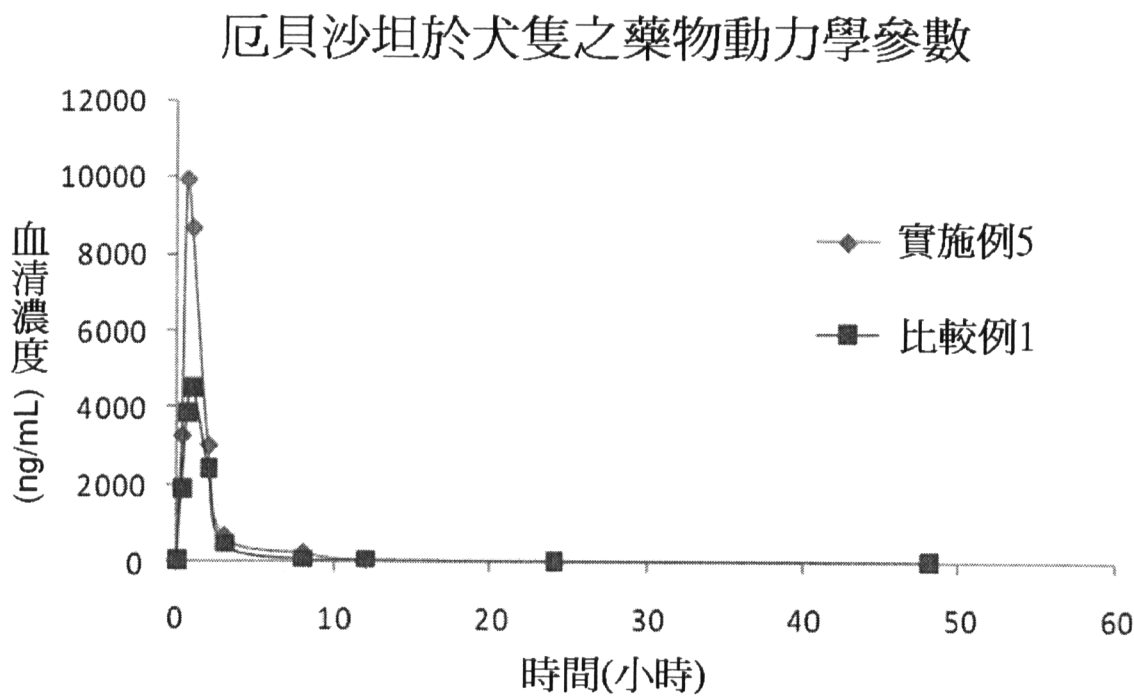


圖 7

