



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102159195 A

(43) 申请公布日 2011.08.17

(21) 申请号 200980136958.0

代理人 黄革生 陈润杰

(22) 申请日 2009.09.22

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 9/20 (2006.01)

61/098,945 2008.09.22 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011.03.22

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/057750 2009.09.22

(87) PCT申请的公布数据

W02010/033954 EN 2010.03.25

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 S·瓦拉扎 R·F·瓦格纳

S·维帕贡塔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

权利要求书 1 页 说明书 20 页

(54) 发明名称

阿利吉仑和氨氯地平的双层或单层片形式的
固定剂量组合

(57) 摘要

本发明涉及药物口服固定剂量组合,其包含:
a) 治疗有效量的阿利吉仑或其可药用盐, b) 治疗有效量的氨氯地平或其可药用盐,其中药物口服固定剂量组合在体外、在 pH 2 表现出组分 (a) 的溶出度在 10 分钟后为 60%或更少和在 20 分钟后为 98%或更少,且组分 (b) 的溶出度在 20 分钟后为 50%或更多和在 30 分钟后为 70%或更多,所述药物口服固定剂量组合与阿利吉仑和氨氯地平的自由剂量组合生物等效或接近达到生物等效性。

1. 药物口服固定剂量组合, 包含:

a) 治疗有效量的阿利吉仑或其可药用盐, 优选其半富马酸盐,

b) 治疗有效量的氨氯地平或其可药用盐, 优选其苯磺酸盐,

其中药物口服固定剂量组合在体外、在 pH 2 表现出组分 (a) 的溶出度在 10 分钟后为 60% 或更少和在 20 分钟后为 98% 或更少, 且组分 (b) 的溶出度在 20 分钟后为 50% 或更多和在 30 分钟后为 70% 或更多。

2. 根据任何前述权利要求的药物口服固定剂量组合, 其中所述药物口服固定剂量组合是固体剂型。

3. 根据任何前述权利要求的药物口服固定剂量组合, 其是单层片剂的形式。

4. 根据任何前述权利要求的药物口服固定剂量组合, 其中组分 (a) 与组分 (b) 是物理分离的。

5. 根据任何前述权利要求的药物口服固定剂量组合, 其是双层片剂的形式, 所述双层片剂包含含有组分 (a) 的层和含有组分 (b) 的层。

6. 根据任何前述权利要求的药物口服固定剂量组合, 其包含按片重计 2 至 15% 的量的崩解剂, 所述重量百分数在任何任选的薄膜包衣之前确定。

7. 根据任何前述权利要求的药物口服固定剂量组合, 其中组分 (a) 是可通过湿法制粒获得的颗粒形式。

8. 根据任何前述权利要求的药物口服固定剂量组合, 其中组分 (b) 是可通过压制获得的颗粒形式。

9. 根据任何前述权利要求的药物口服固定剂量组合, 其中每单位剂型中组分 (a) 的含量为 75 至 300mg、特别是 300mg 游离碱。

10. 根据任何前述权利要求的药物口服固定剂量组合, 其中每单位剂型中组分 (b) 的含量为 1 至 20mg、特别是 10mg。

11. 根据任何前述权利要求的药物口服固定剂量组合用于治疗高血压、充血性心力衰竭、心绞痛、心肌梗塞、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、糖尿病性心肌病、肾功能不全、周围血管病、左心室肥大、认知功能障碍、中风、头痛和慢性心力衰竭、特别是高血压的用途。

12. 用于制备根据权利要求 1、2 和 4 至 10 中任一项的药物口服固定剂量组合的方法, 所述方法包括以下步骤: (1) 任选地在制粒液体存在下, 将组分 (a) 和至少一种可药用添加剂制粒, 从而形成阿利吉仑颗粒; (2) 将组分 (b) 和至少一种可药用添加剂制粒, 从而形成氨氯地平颗粒; (3) 任选地干燥所得各颗粒; (4) 将各颗粒过筛; (5) 任选地将各颗粒与外相赋形剂混合; 和 (6) 将氨氯地平颗粒和阿利吉仑颗粒一起压制形成双层片剂。

13. 用于制备根据权利要求 1 至 3 和 6 至 10 中任一项的药物口服固定剂量组合的方法, 所述方法包括以下步骤: (1) 任选地在制粒液体存在下, 将组分 (a) 和至少一种可药用添加剂制粒, 从而形成阿利吉仑颗粒; (2) 将组分 (b) 和至少一种可药用添加剂制粒, 从而形成氨氯地平颗粒; (3) 任选地干燥所得各颗粒; (4) 将各颗粒过筛; (5) 任选地将各颗粒与外相赋形剂混合; (6) 混合各颗粒; (7) 筛分来自步骤 (6) 的材料; (8) 任选将所得的来自 (7) 的经筛分的材料与另外可药用添加剂掺和; (9) 压制来自 (8) 的掺和物以形成单层片剂和 (10) 任选地将所得单层片剂薄膜包衣。

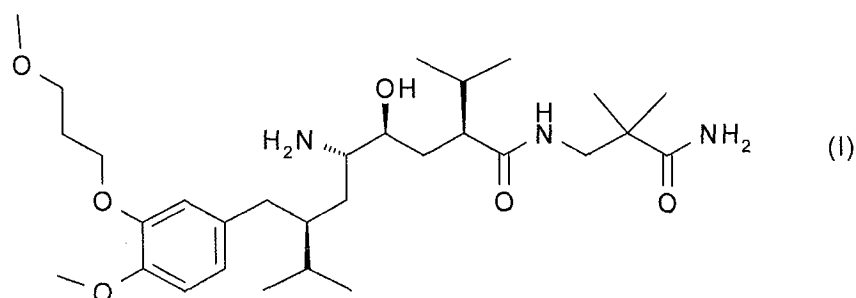
阿利吉仑和氨氯地平的双层或单层片形式的固定剂量组合

[0001] 本发明涉及药物口服固定剂量组合,其包含在合适的载体中的作为活性成分的口服活性肾素抑制剂阿利吉仑 (Aliskiren) 或其可药用盐以及钙通道阻断剂 (CCB) 氨氯地平 (Amlodipine) 或其可药用盐。具体地讲,本发明提供了包含阿利吉仑半富马酸盐以及氨氯地平苯磺酸盐的盖仑制剂。本发明也涉及所述盖仑制剂的制备方法和其用作药物的用途。

[0002] 从肾脏释放的肾素在循环中裂解血管紧张素原,形成十肽的血管紧张素 I。然后它在肺、肾和其他器官中被血管紧张素转化酶裂解,形成八肽血管紧张素 II。该八肽既可以直接通过动脉血管收缩升高血压,又可以通过从肾上腺释放钠离子储留激素醛固酮而间接升高血压,伴随细胞外液体体积的增加。肾素的酶活性的抑制剂导致血管紧张素 I 形成的减少。结果产生了较少量的血管紧张素 II。该活性肽类激素浓度的降低是例如肾素抑制剂的抗高血压作用的直接原因。因此,可以将肾素抑制剂或其盐用作例如抗高血压药或用于治疗充血性心力衰竭。

[0003] 无论年龄、性别或种族如何,已知肾素抑制剂阿利吉仑、特别是其半富马酸盐在降低血压的治疗中是有效的,并且也耐受良好。游离碱形式的阿利吉仑如下式所示:

[0004]



[0005] 其化学命名为 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-羟基-5-氨基-8-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)苯基]-辛酰胺。如上所述,最优选的是具体在 EP 678503A 中以实施例 83 公开的其半富马酸盐。

[0006] 氨氯地平是已知的钙通道阻断剂 (CCB),其与阿利吉仑的组合记载于例如 W002/40007 中。

[0007] 阿利吉仑是一种由于其物理化学性质而难以制成剂型的药物,并且通常难以用可靠和稳定的方式制备片剂形式的口服制剂。例如,阿利吉仑具有针状的结晶习性,其对药物的堆积性质、例如流动性能和堆密度有负面影响。药物的压缩性差,这导致微弱的颗粒间结合,并且在压力下发生多晶型的改变。阿利吉仑具有强弹性的组分,这也导致颗粒间结合的减弱。药品质量的变化对片剂的加工性能,例如粒度分布、堆密度、流动性、湿润性、表面积和粘结趋势产生影响。而且,阿利吉仑是高吸湿性的。在与水接触或除去水之后,药物多晶型转变为无定形态,其与晶态相比表现出较差的稳定性。此外,在高剂量阿利吉仑或其可药用盐(每片多达 300mg 游离碱)的特定情况下,需要高载药量,以便达到合理的片剂大小。

[0008] 这些障碍的组合使得标准片剂的制备过程非常困难。阿利吉仑的固体口服剂型记载于 W02005/089729 中。

[0009] 通过口服途径施用药剂是优选的,由于其允许患者自助施用。一般而言,使用某些

活性成分开发口服固定剂量组合制剂是有挑战性的。当配制口服固定剂量组合时,提供与相同活性成分的相应自由剂量组合生物等效的方便患者的剂型是有益的,以便节省开发固定剂量组合的时间和成本。开发与自由剂量组合生物等效的固定剂量组合,由于来自于寻求组合的药物的药代动力学和药学性质的多种困难而具有挑战性。

[0010] 由于上述的原因,当阿利吉仑与其他治疗剂、特别是氨氯地平组合使用时,可能加强了阿利吉仑所碰到的以可靠和稳定方式制备片剂形式口服制剂时的困难。

[0011] 阿利吉仑、特别是阿利吉仑的半富马酸盐与氨氯地平苯磺酸盐的稳定制剂的制备具有挑战性。例如,已经发现,由于富马酸与任一种活性成分之间的 Michael 加成反应,故可以形成降解产物。例如,特别是在升高的温度和 / 或湿度条件下,Michael 加成降解产物可由阿利吉仑与富马酸之间的反应形成和 / 或 Michael 加成降解产物可由氨氯地平与富马酸之间的反应形成。此外,已经发现,在醇、特别是用于通过湿法制粒制备制剂的醇如乙醇或异丙醇存在下,氨氯地平苯磺酸盐可与该醇反应以形成磺酸酯衍生物,例如苯磺酸乙酯或苯磺酸异丙酯。所有这些可能的副反应使所述制剂的制备变得非常困难且具有挑战性。

[0012] 在氨氯地平和 / 或阿利吉仑的治疗剂量高的情况下,当两种药物组合时,非常希望赋形剂的量保持在最低量从而避免过大的制剂。尽管事实如此,但是制剂应该仍符合所有上述要求。

[0013] 因此,需要研发克服了上述当与氨氯地平一起配制时与阿利吉仑的性质相关的问题的合适和稳定的盖仑制剂。

[0014] 令人惊讶地发现:需要两种活性成分的某一溶出曲线,以获得组合的稳定的盖仑制剂,其优选与两种活性成分的自由组合生物等效,或接近达到生物等效。根据各活性成分的溶解度和吸收性质,人们不可能预期到溶出曲线在达到生物等效性中起关键性作用。

[0015] 本发明涉及药物口服固定剂量组合,包含:

[0016] a) 治疗有效量的阿利吉仑或其可药用盐,

[0017] b) 治疗有效量的氨氯地平或其可药用盐,

[0018] 其中所述药物口服固定剂量组合在体外在 pH 2 表现出组分 (a) 的溶出度在 10 分钟后为 60% 或更少和在 20 分钟后为 98% 或更少,并且组分 (b) 的溶出度在 20 分钟后为 50% 或更多和在 30 分钟后为 70% 或更多。

[0019] 此类药物口服固定剂量组合与阿利吉仑和氨氯地平的自由剂量组合生物等效,或接近达到生物等效。令人惊讶的是,用根据本发明的制剂、特别是多层片剂、例如双层片剂和单层片剂实现上述溶出数据曲线。

[0020] 根据本发明的制剂是稳定的制剂。因此,检测多达 6 个月时间点的本文所述制剂的上述 Michael 加成或磺酸酯降解产物低于 0.5% 或 150ppm 的规格界限。关于物理稳定性,已观察到本发明制剂的外观没有变化。而且,根据本发明的制剂当在或低于 25°C 储存于含有干燥剂的高密度聚乙烯瓶如硅胶罐中时,支持至少 12 个月的再试验期。类似地,当在或低于 25°C 储存时,ACLAR 4000 (由聚氯乙烯和聚三氟氯乙烯组成的 2 层泡罩箔) 和 ALu-alu (由用热封涂漆的铝箔支撑的多层聚酰胺-铝箔-聚氯乙烯膜组成的泡罩包装) 中的泡罩包装支持至少 12 个月的再试验期。

[0021] 在本申请中,各种术语的定义如下:

[0022] 如本文所用的“固定剂量组合”是指存在于单个剂量单位(例如片剂或胶囊)中

并且以此给药的确定剂量的两种药物或活性成分的组合；另外，如本文所用的“自由剂量组合”是指同时但作为两个独立的剂量单位给药的两种药物或活性成分的组合。

[0023] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指停止或减轻所治疗病症的进程或其完全或部分治愈或缓解病症的活性成分或药物的量。除非另有说明，否则本文所用的术语“药物”、“活性物质”、“活性成分”、“活性剂”等是指化合物 (a) 和 (b)。组分 (a) 或 (b) 各自可被称为“药物”、“活性物质”、“活性成分”、“活性剂”等。

[0024] 在上下文中，如果没有特别定义，术语“阿利吉仑”既可以理解为游离碱、又可以理解为其盐，尤其是其可药用盐，例如半富马酸盐、硫酸氢盐、乳清酸盐或硝酸盐，最优选其半富马酸盐。最优选地，阿利吉仑以其半富马酸盐使用。

[0025] 例如，阿利吉仑或其可药用盐可以用本身已知的方法、尤其是 EP678503A、例如实施例 83 中所述的方法制备。

[0026] 在下文中，如果没有特别定义，术语“氨氯地平”既可以理解为游离碱，又可以理解为其盐，尤其是其可药用盐，最优选其苯磺酸盐。最优选地，氨氯地平以其苯磺酸盐使用。

[0027] 释放特性：

[0028] 如本文所用的术语“释放”是指使药物口服固定剂量组合与液体接触并且液体将药物转运至剂型外部进入包围剂型的液体中的过程。给定剂型在患者中所表现出来的递送速率和递送持续时间的组合可以描述为其体内释放特性。剂型的释放特性可以表现出不同的释放速率和持续时间并且其可以是连续的。连续的释放特性包括连续地以恒定的或可变的速率释放一种或多种活性成分的释放特性。

[0029] 当具有不同的释放特性的两种或多种组分组合在一个剂型中时，两种组分最终的各自释放特性可以与只具有组分之一的剂型相同或者不同。因此，两种组分能够影响彼此的释放特性从而导致每种组分的释放特性不同。

[0030] 当具有不同的释放特性的两种或多种组分组合在一个剂型中时，两种组分最终的各自释放特性可以与只具有组分之一的剂型相同或者不同。因此，两种组分能够影响彼此的释放特性从而导致每种组分的释放特性不同。

[0031] 双组分剂型能够表现出彼此相同或不同的两种组分的释放特性。每种组分有不同的释放特性的双组分剂型的释放特性可以用“非同步 (asynchronous)”来形容。该释放特性包括：(1) 不同的连续释放，其中优选组分 (b) 以比组分 (a) 更慢的速率释放，和 (2) 一种特性，其中组分 (a) 和 (b) 之一、优选组分 (b) 连续释放并且组分 (a) 和 (b) 的另一者、优选组分 (a) 被调整为具有时间延迟的连续释放。也可能是一种药物的两种释放特性的组合，例如 50% 的药物连续释放，并且 50% 的同一药物进行具有时间延迟的连续释放。

[0032] 即释 (immediate release)：

[0033] 就本申请的目的而言，即释制剂是表现出未经特殊制剂设计或加工方法来有意调整的一种或多种活性物质释放的制剂。

[0034] 改性释放 (Modified release)：

[0035] 就本申请的目的而言，改性释放制剂是表现出经过特殊制剂设计或加工方法来有意调整的一种或多种活性物质释放的制剂。这种改性释放通常能够通过延迟组分之一或两者、优选组分 (a) 的释放时间而获得。通常为了本发明的目的，改性释放是指超过 5 个小时的释放，例如超过 3 个小时或甚至更短的释放。本文所用的改性释放意欲包括两种组分随

时间的不同的连续释放或者延迟释放,所述延迟释放仅在滞后时间之后释放组分之一、优选组分(a)。可以通过将改性释放包衣、例如扩散包衣层应用于一种或多种药物或含有一种或多种药物的芯,或者通过制备包埋有一种或多种药物的改性释放基质来制备该改性释放形式。

[0036] 如本文所用的术语“时间延迟”是指包含本发明组合物的剂型给药与活性成分从其特定组分中释放出来之间的时间段。

[0037] 如本文所用的术语“滞后时间”是指从剂型的一种组分中释放活性成分与从剂型的另一种组分中释放活性成分之间的时间。

[0038] 崩解:

[0039] 如本文所用的术语“崩解”是指药物口服固定剂量组合通常借助液体分解成分离的颗粒并分散开的过程。根据 USP<701>,当固体口服剂型处于以下状态时即实现了崩解:除了存在时的不溶包衣或胶囊壳外,残留在试验装置的筛网上的固体口服剂型的任何残留物是没有可明显感觉到的硬核的软块状态。用于测定崩解性质的液体是水,例如自来水或去离子水。通过本领域技术人员已知的标准方法测量崩解时间,参见药典 USP<701> 和 EP 2.9.1 和 JP 中所述的统一方法。

[0040] 侵蚀:

[0041] 如本文所用的术语“侵蚀”是指当药物口服固定剂量组合置于外环境(例如溶出介质、体液等)中时其耗尽、减少或溶解的过程。与崩解不同,药物口服固定剂量组合不是通过崩解来分散,而是随着侵蚀过程的进行随时间变得越来越小。

[0042] 溶出速率:

[0043] 如本文所用的术语“溶出”是指固体物质、此处为活性成分借助该过程以分子形式分散于介质中的过程。本发明的药物口服固定剂量组合的活性成分的溶出速率定义为在标准的液/固界面、温度和溶剂组成的条件下每单位时间进入溶液中的药物的量。用本领域技术人员已知的标准方法测量溶出速率,参见药典 USP<711> 和 EP 2.9.3 和 JP 中所述的统一方法。为了本发明的目的,用于测量各活性成分的溶出的试验按照药典 USP<711>、在 pH 2 使用以 100rpm(每分钟转数)的桨式搅拌部件进行。溶出介质优选为缓冲液,通常是磷酸盐缓冲液,特别是如实施例“溶出试验”中所述的溶出介质。缓冲液的摩尔浓度优选为 0.01M。

[0044] 物理分离:

[0045] 如本文所定义的术语“物理分离”是指含有组分(a)和(b)的药物口服固定剂量组合,其被配制成使物理接触降到最少,以便溶出曲线在曲线下面积(AUC)方面和优选地也在最大血药浓度(C_{max})方面与(a)和(b)的自由剂量组合尽可能地相似,从而接近或达到生物等效。在一个实施方案中,“物理分离”是指含有组分(a)和(b)的药物口服固定剂量组合,其被配制以便所述组分没有被相互混合在同一载体中而是分离的。这种两种组分(a)和(b)在一个剂型中的物理分离可借助本领域已知的各种方法实现,例如通过将组分(a)和(b)各自配制在分离的层或壳中而获得例如双层制剂或干燥包衣(核在壳中)片剂,或者通过使用分别包含组分(a)和组分(b)的不同群体的颗粒的微粒系统(多微粒)而获得例如胶囊、小药囊、填充有多微粒的棒状包装、压制多微粒所得到的片剂和压制多微粒如颗粒或小珠所得到的迷你片,其可以随后填充到胶囊中。物理分离的另一种形式是胶囊,填充

有 1) 组分之一的多微粒和 2) 通过压制另一组分的多微粒如颗粒或小珠所得到的一个片、几个片或迷你片。

[0046] 如本文所用的术语“微粒”是指物质状态,其特征是不管其大小、形状或形态如何,以离散的微粒、小丸、小珠或颗粒存在。当存在多个微粒时,其是指多微粒。通常,微粒具有低于 3mm 的平均尺寸,优选约 1 μ m 到 3mm。“平均粒度”是指按重量计至少 50% 的微粒具有小于约给定值的粒度。可以基于用本领域技术人员熟知的常规粒度测量技术测得的重量平均粒度来确定粒度。该技术包括例如沉降场流动分离法、光子相关光谱学、光散射和碟式离心。

[0047] 本申请范围内的术语“小片”表示约 3 至 5mm 总体尺寸的片剂。

[0048] 本申请范围内的术语“迷你片”表示其未包衣形式总重约 2 至 30mg、例如约 4 至 9mg、例如约 7mg 的小片。迷你片是如本文所定义的多微粒的具体形式。可以按照本文所述制备迷你片,包括从其他更小的多微粒如颗粒或小珠制备。迷你片可以具有技术人员已知的任何片剂形状,例如圆形,例如具有约 1.25 至 3mm 的直径;圆柱形,例如具有凸起的上表面和凸起的下表面和例如圆柱直径和高度相互独立地为 1 至 3mm;或者两面凸起的迷你片,例如其高度和直径大约相等并且是 1.25 至 3mm。

[0049] 优选地,多微粒具有控制释放包衣。特别地,如果使用组分 (a) 和组分 (b) 多微粒的混合物,为了提供不同的控制释放特性,各自的多微粒包含不同的控制释放包衣。

[0050] 生物等效性:

[0051] 如本文所用的术语“生物等效性”与如下的生物利用度相关。如本文所用的术语“生物利用度”定义为在剂型给药之后达到体循环的未发生变化的活性成分的速率和量的量度。本发明的药物口服固定剂量组合的生物利用度与相应的自由剂量组合的生物利用度相比较。将测试制剂(固定剂量组合)和参照制剂(自由剂量组合)向个体口服给药,并且随时间进程收集血样。分析血样的氨氯地平和阿利吉仑的浓度。对用测试制剂和参照制剂达到的最大血浆浓度(C_{max})和血浆浓度-时间曲线下面积(AUC),进行统计学比较。为了使测试制剂与参照制剂生物等效,AUC 和 C_{max} 比值的 90% 置信区间应该落入 0.8-1.25 内。获得测试产品与参照产品之间的生物等效性是具有挑战性的,特别是对于活性成分的组合,并且不能事先预测结果。

[0052] 在一个实施方案中,本发明的药物口服固定剂量组合的活性成分之一或者两者的释放特性、特别是阿利吉仑的释放特性为 AUC 的 90% 置信区间在 0.65 至 1.35、更优选地 0.7 至 1.30、仍更优选地 0.75 至 1.25、最优选地 0.8 至 1.25。

[0053] 在另一个实施方案中,本发明的药物口服固定剂量组合的活性成分之一或者两者的释放特性、特别是阿利吉仑的释放特性为 C_{max} 的 90% 置信区间在 0.4 至 1.35、更优选地 0.5 至 1.30、仍更优选地 0.7 至 1.25、最优选地 0.8 至 1.25。

[0054] 优选至少 AUC、更优选 AUC 和 C_{max} 两者都在上述范围内。由此,本发明的药物口服固定剂量组合将与阿利吉仑和氨氯地平的自由剂量组合生物等效,或接近达到生物等效。

[0055] 在本发明的一个实施方案中,组分 (a) 的含量按药物口服固定剂量组合的总重量计为 10 至 45%,例如 20 至 35% 重量。这些百分数是基于组分 (a) 的游离碱,并且如果应用盐,那么百分数将相应地换算。

[0056] 在本发明的另一个实施方案中,组分 (a) 的含量按包含组分 (a) 的颗粒的总重量

计为 20 至 60%，例如 25 至 55% 重量。这些百分数是基于组分 (a) 的游离碱，并且如果应用盐，那么百分数将相应地换算。

[0057] 优选组分 (a) 的含量为每单位药物口服固定剂量组合 75mg 至 300mg 的游离碱。

[0058] 在本发明的一个实施方案中，组分 (a) 的含量为每单位药物口服固定剂量组合 75mg 至 300mg、例如 150 至 300mg 的游离碱，特别是 75mg、150mg 或 300mg、例如 150 或 300mg 的游离碱。

[0059] 在本发明的一个具体实施方案中，组分 (b) 的含量按药物口服固定剂量组合的总重量计为 0.5 至 5%、例如 0.5 至 3%、特别是 0.5 至 2% 重量。这些百分数是基于组分 (b) 的游离碱，并且如果应用盐，那么百分数将相应地换算。

[0060] 在本发明的另一个具体实施方案中，组分 (b) 的含量按包含组分 (b) 的颗粒的总重量计为 0.5 至 5%、例如 1 至 4%、特别是 2 至 4% 重量。这些百分数是基于组分 (b) 的游离碱，并且如果应用盐，那么百分数将相应地换算。

[0061] 优选组分 (b) 的含量为每单位剂型 1 至 20mg、例如 2.5 至 10mg、更优选 5mg 至 10mg，特别是 5 或 10mg。

[0062] 按 (a) 和 (b) 的游离碱计，组分 (a) 与组分 (b) 的重量比的范围优选为 1 : 0.001 至 1 : 5，更优选为 1 : 0.5 至 1 : 4，或为 1 : 0.03 至 1 : 0.07，最优选为 1 : 0.05 至 1 : 0.01。

[0063] 最优选地，按 (a) 和 (b) 的游离碱计，组分 (a) 和 (b) 的用量为 75/1mg、75/5mg、150/10mg、300/1mg、300/5mg 或 300/10mg，最优选为 300/5 或 300/10mg 的 (a)/(b)。在一个实施方案中，优选使用高载药量，使用了 300mg 的 (a) 和 / 或 10mg 的 (b)，最优选 300/10mg 的 (a)/(b)。

[0064] 当使用盐、例如组分 (a) 的半富马酸盐和 / 或例如组分 (b) 的苯磺酸盐时，上述的该比例和量将相应地换算。

[0065] 需要恰当地选择本发明的药物口服固定剂量组合，以表现出所需的溶出特性。出乎意料的是，发现通过使用按片重计 2 至 15%、例如 2 至 12%、例如 4%、7% 或 10% 的量的崩解剂，药物口服固定剂量组合实现所需的溶出度特性，所述重量百分数在任何任选的薄膜包衣之前确定。特别地，崩解剂为交联聚维酮 (crospovidone)。

[0066] 通常，药物口服固定剂量组合是固体剂型，例如单层片剂或多层片剂，例如双层片剂。

[0067] 因此，在一个实施方案中，本发明的药物口服固定剂量组合是单层形式。根据本发明的单层可用本领域已知的方法、例如用包含以下步骤的方法制备：(1) 任选地在制粒液体存在下，将组分 (a) 和至少一种可药用添加剂制粒，从而形成阿利吉仑颗粒；(2) 例如通过滚压将组分 (b) 和至少一种可药用添加剂制粒，从而形成氨氯地平颗粒；(3) 任选地干燥所得的各颗粒；(4) 将各颗粒过筛；(5) 任选地将各颗粒与外相赋形剂混合；(6) 混合各颗粒；(7) 筛分来自步骤 (6) 的材料；(8) 任选将所得的来自 (7) 的经筛分的材料与另外可药用添加剂掺和；(9) 压制来自 (8) 的掺和物以形成单层片剂和 (10) 任选地将所得的单层片剂薄膜包衣。使用湿法或干法制粒制备各颗粒。湿法制粒的实例是水或有机湿法制粒，具体地是如下所述的有机湿法制粒。干法制粒的优选实例包括例如如下所述的滚压。优选干法制粒方法，因为其避免使用溶剂并且避免额外的干燥步骤。在一个实施方案中，组分 (a)

是湿法制粒的。特别地,组分 (b) 通过滚压制粒。

[0068] 在另一个实施方案中,通过组分 (a) 和 (b) 是物理分离的这种方法来设计本发明的药物口服固定剂量组合。能够符合本发明所需溶出特性的药物口服固定剂量组合的典型技术和制剂原则包括多层片剂、例如双层片剂。

[0069] 因此,在另一个实施方案中,本发明涉及多层片剂、例如双层片剂形式的药物口服固定剂量组合。

[0070] 本发明的多层片剂,例如双层片剂,其特征在于一层含有组分 (a) 而另一层含有组分 (b)。

[0071] 多层片剂,特别是双层片剂,可以用本领域中已知的方法,特别是制备含有组分 (a) 或组分 (b) 的单个片剂所描述的方法制备。优选地,可以用湿法或干法制粒来制备每一层。湿法制粒的实例是水或有机湿法制粒,特别是如下所述的有机湿法制粒。干法制粒的优选实例包括例如以下所述的滚压。优选干法制粒,因为其避免使用溶剂并且避免额外的干燥步骤。对于本发明的多层片剂、特别是双层片剂,可以用相同或不同的方法制备各层,例如可以用湿法制粒制备一层并且可以用滚压制备第二层,或者最优选地两层都可以用滚压进行制备。

[0072] 根据本发明的双层可用本领域已知的方法、例如用包括以下步骤的方法制备:(1) 任选地在制粒液体存在下,将组分 (a) 和至少一种可药用添加剂制粒,从而形成阿利吉仑颗粒;(2) 将组分 (b) 和至少一种可药用添加剂制粒,从而形成氨氯地平颗粒;(3) 任选地干燥所得的各颗粒;(4) 将各颗粒过筛;(5) 任选地将各颗粒与外相赋形剂混合;和 (6) 将氨氯地平颗粒和阿利吉仑颗粒一起压制形成双层片剂。

[0073] 阿利吉仑颗粒例如可用包括以下步骤的方法制备:(1) 将阿利吉仑与可药用添加剂混合,从而形成混合的材料;(2) 在制粒液体如醇液体、例如乙醇、异丙醇或其组合存在下、任选在另外可药用添加剂的醇溶液存在下,将来自步骤 (1) 的混合的材料制粒,从而形成阿利吉仑颗粒,例如阿利吉仑乙醇颗粒。所生成的阿利吉仑颗粒之后可按照包括以下步骤的方法处理:(1) 揉捏;(2) 筛分;(3) 干燥和 (4) 筛分。

[0074] 氨氯地平颗粒可用包括以下步骤的方法制备:(1) 将氨氯地平与可药用添加剂混合以形成混合的材料;(2) 筛分混合的材料;(3) 混合其它赋形剂;(4) 通过滚压压制由步骤 (3) 所得的材料,并筛分,从而形成氨氯地平颗粒。

[0075] 用于形成阿利吉仑颗粒的制粒液体可以是制粒领域中众所周知的任何液体或液体混合物,例如乙醇或乙醇与异丙醇的混合物,所述混合物可含有粘合剂,例如本文所述的那些。优选的乙醇与异丙醇的混合物的范围为约 50/50 至约 99/1(% w/w),更优选其为约 95/5(% w/w)。

[0076] 将各个阿利吉仑和氨氯地平颗粒称为内相。在上文所述方法的进一步步骤中,可以将另外可药用添加剂加入到阿利吉仑颗粒和 / 或氨氯地平颗粒中。这被称作在外相中加入添加剂。因此,添加剂可部分地分布于颗粒中(在内相中)和部分地分布于外相中。填充剂、润滑剂和助流剂(如果存在的话),更优选润滑剂,可以部分地分布于内相中和部分地分布于外相中,粘合剂(如果存在的话)优选仅是内相的部分。

[0077] 任选地,上文所述的方法包括对单层或多层片剂、例如双层片剂进行薄膜包衣的步骤。可以用任何合适的方法完成薄膜包衣。适宜的薄膜包衣是已知的和可商业得到,或

者可以按照已知方法制备。通常,薄膜包衣材料是聚合物薄膜包衣材料,包括例如羟丙甲基纤维素、聚乙二醇、滑石粉和着色剂的材料。通常,薄膜包衣材料的应用量提供按薄膜包衣片重量计约 1%至约 6%的薄膜包衣。

[0078] 在上文所述的制备工艺中,小心地控制工作室的温度和湿度。具体来讲,温度优选不超过 25℃和 / 或相对湿度优选不超过 60%,例如不超过 55%。此外,将在制备工艺中所得的任何中间体或最终材料贮存,优选贮存在热封铝袋内的密封塑料袋中。优选地,在 15 至 25℃的温度进行制备工艺。还优选相对湿度为 40%至 55%。控制这些参数有利于避免产生任何不希望的降解产物。

[0079] 应注意本领域中所用的制粒、干燥、过筛、压制和混合的大量已知方法,例如在流化床中喷雾制粒、在高剪切混合器中湿法制粒、熔融制粒、在流化床干燥器中干燥、在自由落体或滚翻搅拌器中混合、在单冲或旋转压片机上压制片剂。可以用任何合适的方法完成掺和步骤。通常,将活性成分和可药用添加剂分送到合适的容器,例如扩散掺和器或扩散混合器。可以用任何合适的方法完成过筛步骤,例如使用振动过筛。可以用任何合适的方法完成筛分步骤。可以用任何合适的方法完成压制步骤。通常,用具有约 10kN 至约 60kN、优选约 35kN 的压制力的滚压机完成压制。也可以通过将混合的粉末先击块成大片然后再减小尺寸来进行压制。可以用任何合适的方法完成掺和步骤。优选地,研磨后的材料通常与可药用添加剂如润滑剂在扩散掺和器中进行掺和。

[0080] 本发明的适用于片剂的可药用添加剂非限制性地包括稀释剂或填充剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、着色剂及其组合。优选的可药用添加剂包括填充剂和粘合剂。药物口服固定剂量组合中的每种添加剂的量可以在本领域常规范围内变化。

[0081] 合适的填充剂非限制性地包括微晶纤维素(例如纤维素 MK GR)、甘露醇、蔗糖或其他的糖类或糖的衍生物、磷酸氢钙、低取代的羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙甲基纤维素及其组合,优选微晶纤维素,例如可以以注册商标 AVICEL、FILTRAK、HEWETEN 或 PHARMACEL 获得的产品。当填充剂存在时,填充剂的用量范围可以是片重(在任何任选的薄膜包衣之前)的约 1%至约 40%、优选约 10%至 30%重量。

[0082] 当填充剂存在时,优选多层片剂、特别是双层片剂的两层都含有填充剂。当填充剂存在时,含有组分(a)的层中填充剂的用量范围可以是片重(在任何任选的薄膜包衣之前)的约 1%至约 40%、优选约 10%至约 30%重量。当填充剂存在时,含有组分(b)的层中填充剂的用量范围可以是片重(在任何任选的薄膜包衣之前)的约 1%至约 40%、优选约 10%至约 30%重量。

[0083] 适合的稀释剂是例如磷酸二钙、硫酸钙、乳糖或蔗糖或其它二糖类、纤维素、纤维素衍生物例如微晶纤维素、高岭土、甘露醇、干淀粉、葡萄糖或其它单糖、糊精或其它多糖、或其混合物。当稀释剂存在时,稀释剂的用量范围可以是片重(在任何任选的薄膜包衣之前)的约 1%至约 60%、优选约 10%至约 55%重量。

[0084] 优选地,多层片剂、特别是双层片剂的两层都含有稀释剂。当稀释剂存在时,含有组分(a)的层中稀释剂的用量范围可以是片重(在任何任选的薄膜包衣之前)的约 1%至约 40%、优选约 10%至约 35%重量。当存在时,含有组分(b)的层中填充剂的用量范围可以是片重(在任何任选的薄膜包衣之前)的约 1%至约 95%重量。

[0085] 合适的粘合剂非限制性地包括聚乙烯吡咯烷酮(PVP),例如 PVP K 30 或 PVP90F;

聚乙二醇 (PEG), 例如 PEG 4000 ;羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素, 二者都优选中粘度到高粘度, 例如粘度等级为 3 或 6 厘泊 ;预胶化淀粉及其组合。最优选的粘合剂是 PVP K 30 或 PVP90F。当粘合剂存在时, 粘合剂的用量范围可以是片重 (在任何任选的薄膜包衣之前) 的约 0.1% 至约 20%、优选约 0.5% 至约 15%、例如 0.7% 至 5% 重量。

[0086] 在多层片剂、特别是双层片剂中, 当存在时, 含有组分 (a) 的层优选在内相中含有粘合剂。当存在时, 含有组分 (a) 的层中粘合剂的用量范围可以是片重 (在任何任选的薄膜包衣之前) 的约 0.1% 至约 20%、优选约 0.5% 至约 15%、例如 0.7% 至 10% 重量。当存在时, 含有组分 (b) 的层中粘合剂的用量范围可以是片重 (在任何任选的薄膜包衣之前) 的约 0.1% 至约 20%、优选约 0.2% 至约 10% 重量。优选地, 在含有组分 (b) 的层中省略粘合剂。

[0087] 合适的润滑剂非限制性地包括硬脂酸镁、硅酸铝或硅酸钙、硬脂酸、Cutina、PEG 4000-8000、滑石粉及其组合, 优选硬脂酸镁。当润滑剂存在时, 润滑剂的用量范围可以是片重 (在任何任选的薄膜包衣之前) 的约 0.1% 至约 5%、优选约 0.5% 至约 3% 重量。

[0088] 在多层片剂、特别是双层片剂中, 当润滑剂存在时, 含有组分 (a) 的层中润滑剂的用量范围可以是片重 (在任何任选的薄膜包衣之前) 的约 0.1% 至约 5%、优选约 0.5% 至约 3% 重量。当润滑剂存在时, 含有组分 (b) 的层中润滑剂的用量范围可以是片重 (在任何任选的薄膜包衣之前) 的约 0.1% 至约 5%、优选约 0.5% 至约 3% 重量。优选地, 在含有组分 (a) 的层中省略润滑剂。优选地, 含有组分 (b) 的层在内相中含有润滑剂。

[0089] 合适的崩解剂非限制性地包括羧甲基纤维素钙 (CMC-Ca)、羧甲基纤维素钠 (CMC-Na)、交联 PVP (例如 CROSPVIDONE、POLYPLASDONE 或 KOLLIDON XL)、海藻酸、海藻酸钠和瓜尔胶, 最优选交联 PVP (CROSPVIDONE)、交联 CMC (Ac-Di-So1)、羧甲基淀粉钠 (PIRIMOJEL 和 EXPLATAB)。最优选的崩解剂是交联 PVP, 优选 PVPPXL。崩解剂的用量是片重的 2% 至 15%、例如 2% 至 12%、例如至少 4%、7% 或 10% 重量, 所述重量百分数在任何任选的薄膜包衣之前确定。特别地, 崩解剂为交联聚维酮。

[0090] 在多层片剂、特别是双层片剂中, 当崩解剂存在时, 含有组分 (a) 的层中崩解剂的用量范围可以是片重 (在任何任选的薄膜包衣之前) 的约 0.5% 至约 20%、优选约 1% 至约 15% 重量。当崩解剂存在时, 含有组分 (b) 的层中崩解剂的用量范围可以是片重 (在任何任选的薄膜包衣之前) 的约 1% 至约 20%、优选约 2% 至约 10% 重量。优选地, 两层都含有崩解剂。

[0091] 合适的助流剂非限制性地包括胶态二氧化硅 (例如 Aerosil 200)、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、滑石粉及其组合。当助流剂存在时, 助流剂的用量范围可以是片重 (在任何任选的薄膜包衣之前) 的约 0.05% 至约 5%、优选约 0.1% 至约 1% 重量。

[0092] 在多层片剂、特别是双层片剂中, 当助流剂存在时, 含有组分 (a) 的层中助流剂的用量范围可以是片重 (在任何任选的薄膜包衣之前) 的约 0.05% 至约 5%、优选约 0.1% 至约 1% 重量。当助流剂存在时, 含有组分 (b) 的层中助流剂的用量范围可以是片重 (在任何任选的薄膜包衣之前) 的约 0.05% 至约 5%、优选约 0.1% 至约 1% 重量。优选地, 在含有组分 (b) 的层中省略崩解剂。

[0093] 本发明的第一个实施方案的药物口服固定剂量组合是低脆碎度的单层或多层片剂、如双层片剂的药物口服固定剂量组合。优选脆碎度不大于 0.8%。脆碎度用本领域技术

人员已知的标准方法测量,参见药典 USP<1216> 和 EP 2.9.7 和 JP 中所述的统一方法。

[0094] 本发明的药物口服固定剂量组合是适当硬度的单层或多层、如双层的片剂药物口服固定剂量组合(例如双层形式的平均硬度范围是约 250N 至约 300N)。该平均硬度在向药物口服固定剂量组合应用任何薄膜包衣之前测定。可以根据欧洲药典 4,2.9.8 中第 201 页上所述的方法测量硬度。试验使用由 2 个相对的钳口组成的装置,其中一个向另一个移动。钳口的平面垂至于移动的方向。钳口的压碎表面是平的并且比接触片剂的区域大。用具有 1 牛顿精密度的系统来校准装置。将片剂放置在钳口之间。对于每一次测量,片剂以相对于作用力方向相同的方式取向。例如对 10 个片剂进行测量。结果用压碎片剂所需的力的平均值、最小值和最大值(以牛顿为单位)表述。

[0095] 本发明的优选实施方案涉及薄膜包衣的药物口服固定剂量组合。合适的薄膜包衣是已知的并且可以购买得到或者可以根据已知的方法制得。通常,薄膜包衣材料是聚合物薄膜包衣材料,其包含例如羟丙甲基纤维素、聚乙二醇、滑石粉和着色剂等材料。通常,薄膜包衣材料的用量提供范围按薄膜包衣片重量计约 1% 至约 6% 的薄膜包衣。

[0096] 根据本发明所形成的制剂表现出以下优点:

[0097] ➤获得了生物等效、或者接近达到生物等效的制剂;

[0098] ➤获得相对高的载药量;

[0099] ➤使具有足够的硬度、抗脆碎性和崩解时间的药物口服固定剂量组合的制剂成为可能;

[0100] ➤将药物的粘结趋势和较差的流动性降到最低;

[0101] ➤获得了稳定的制备方法;

[0102] ➤获得了实现可重复操作的制剂和方法的规模化;

[0103] ➤获得足够的稳定性从而达到合理的贮存期限;和

[0104] ➤经长达 12 个月时间点检测,磺酸酯或 Michael 加成降解产品低于 150ppm。

[0105] 本发明同样涉及制备如上文所述的药物口服固定剂量组合的方法。这类药物口服固定剂量组合可以通过处理适宜量的如上文所定义的组分来形成单位药物口服固定剂量组合来制备。

[0106] 本发明的药物口服固定剂量组合可用于降低血压,包括收缩压或舒张压或者两者。本发明所适用的病症非限制性地包括高血压(无论是恶性的、原发的、肾血管的、糖尿病的、单纯收缩期的或其他的继发类型)、充血性心力衰竭、心绞痛(无论稳定型或不稳定型)、心肌梗塞、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、糖尿病性心肌病、肾功能不全、周围血管病、左心室肥大、认知功能障碍(例如阿尔茨海默病)、中风、头痛和慢性心力衰竭。

[0107] 本发明同样涉及治疗高血压(无论恶性的、原发的、肾血管的、糖尿病的、单纯收缩期的或其他的继发类型)、充血性心力衰竭、心绞痛(无论稳定型或不稳定型)、心肌梗塞、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、糖尿病性心肌病、肾功能不全、周围血管病、左心室肥大、认知功能障碍、例如阿尔茨海默病、中风、头痛和慢性心力衰竭的方法,该方法包括向需要该治疗的动物、包括人类患者施用治疗有效的根据本发明的药物口服固定剂量组合。

[0108] 本发明同样涉及根据本发明的药物口服固定剂量组合在制备治疗下述疾病的药物中的用途,所述疾病为高血压(无论恶性的、原发的、肾血管的、糖尿病的、单纯收缩期的或其他的继发类型)、充血性心力衰竭、心绞痛(无论稳定型或不稳定型)、心肌梗塞、动脉

粥样硬化、糖尿病性肾病、糖尿病性心肌病、肾功能不全、周围血管病、左心室肥大、认知功能障碍、例如阿尔茨海默病、中风、头痛和慢性心力衰竭。

[0109] 本发明同样涉及用于治疗高血压（无论恶性的、原发的、肾血管的、糖尿病的、单纯收缩期的或其他的继发类型）、充血性心力衰竭、心绞痛（无论稳定型或不稳定型）、心肌梗塞、动脉粥样硬化、糖尿病性肾病、糖尿病性心肌病、肾功能不全、周围血管病、左心室肥大、认知功能障碍、例如阿尔茨海默病、中风、头痛和慢性心力衰竭的药物组合物，其包含根据本发明的药物口服固定剂量组合。

[0110] 最终，所施用的活性剂和具体制剂的精确剂量取决于许多因素，例如所治疗的病症、需要的治疗持续时间和活性剂的释放速率。例如，根据已知的体外或体内技术，在测定特定的活性剂的血药浓度能够维持在可接受的疗效水平上多长时间后，可以确定所需的活性剂的量和其释放速率。

[0111] 以上说明书充分地公开了包括其优选实施方案的本发明。本文所具体公开的实施方案的变通和改进涵盖于以下的权利要求的范围内。不需要进一步的详细说明，认为本领域技术人员使用以上的说明书能够将本发明应用到其最大程度。因此，本文的实施例被视为仅仅是举例说明，不以任何方式限制本发明的范围。

[0112] 实施例 1：双层片剂制剂

[0113] 将氨氯地平层的组分如本文所述进行混合、制粒和压制。对于所有双层的变体而言，将阿利吉仑层填充到偏心型压片机中并且用 $< 2.5\text{kN}$ 的压缩力压制。将氨氯地平层加到阿利吉仑层之上，然后用 $16\text{--}36\text{kN}$ 的压缩力压制片芯，得到双层片芯。

[0114] 实施例 1.1- 双层片剂。乙醇阿利吉仑制粒

成分	每片量(mg)	功能
阿利吉仑乙醇颗粒		
阿利吉仑半富马酸盐	331.50*	活性物质
微晶纤维素	180.50	稀释剂
交联聚维酮	28.40	崩解剂
聚维酮	24.00	粘合剂
含有 5%异丙醇的乙醇**		制粒溶剂
总阿利吉仑颗粒	564.40	
层 1: 阿利吉仑半富马酸盐		
阿利吉仑乙醇颗粒	564.40*	活性物质
微晶纤维素	37.20	稀释剂
交联聚维酮	68.00	崩解剂
[0115]	胶体二氧化硅	3.60
	硬脂酸镁	6.80
	层 1 总重	680.00
层 2: 氯氮地平苯磺酸盐		
氯氮地平苯磺酸盐	13.87***	活性物质
微晶纤维素	279.03	稀释剂
羟乙酸淀粉钠	6.00	崩解剂
氧化铁黄	0.20	着色剂
硬脂酸镁	0.90	润滑剂
层 2 总重	300.00	
片芯总重	980.00	
薄膜包衣(黄)		
欧巴代白	20.28	薄膜包衣聚合物
欧巴代黄	5.72	薄膜包衣聚合物
[0116]	薄膜包衣片剂总重	1006.00

[0117] *对应于 300mg 碱

[0118]	**在处理过程中除去	
[0119]	***对应于 10mg 碱	
[0120]	硬度 [N] (平均)	310N
[0121]	脆碎度 10St. /6.5g 500U. [%]	0.0%
[0122]	崩解时间 (min)	24.87
[0123]	<u>实施例 2:乙醇制粒单层片剂制剂</u>	
[0124]	<u>实施例 2-1</u>	

	成分	每片量(mg)	功能
	阿利吉仑乙醇颗粒		
	阿利吉仑半富马酸盐	331.50*	活性物质
	微晶纤维素	180.50	稀释剂
	交联聚维酮	28.40	崩解剂
	聚维酮	24.00	粘合剂
	含有 5%异丙醇的乙醇**		制粒溶剂
	总阿利吉仑颗粒	564.40	
[0125]	氨氯地平制粒		
	氨氯地平苯磺酸盐	13.87***	活性物质
	微晶纤维素	286.23	稀释剂
	交联聚维酮	6.00	崩解剂
	硬脂酸镁	0.30	润滑剂
	总氨氯地平颗粒	306.40	
	外相赋形剂		
	微晶纤维素	30.00	稀释剂
	交联聚维酮	68.00	崩解剂

	胶体二氧化硅	3.60	助流剂
	硬脂酸镁	14.60	润滑剂
	片芯总重	987.00	
[0126]	薄膜包衣(浅黄)		
	欧巴代白	25.13	薄膜包衣聚合物
	欧巴代黄	0.83	薄膜包衣聚合物
	欧巴代红	0.04	薄膜包衣聚合物
	薄膜包衣片剂总重	1013.00	
[0127]	*对应于 300mg 碱		
[0128]	**在处理过程中除去		
[0129]	***对应于 10mg 碱		
[0130]	硬度 [N] (平均)	275N	
[0131]	脆碎度 10St. /6.5g 500U. [%]	0.05%	
[0132]	崩解时间 (min)	19.02	
[0133]	<u>实施例 2-2</u>		
	成分	每片重(mg)	功能
	阿利吉仑乙醇颗粒		
	阿利吉仑半富马酸盐	331.50*	活性物质
	微晶纤维素	180.50	稀释剂
	交联聚维酮	28.40	崩解剂
[0134]	聚维酮	24.00	粘合剂
	含有 5%异丙醇的乙醇**		制粒溶剂
	总阿利吉仑颗粒	564.40	
	氨氯地平制粒		
	氨氯地平苯磺酸盐	13.87***	活性物质
	微晶纤维素	286.23	稀释剂

	交联聚维酮	6.00	崩解剂
	硬脂酸镁	0.30	润滑剂
	总氯氯地平颗粒	306.40	
	外相赋形剂		
	微晶纤维素	30.00	稀释剂
	交联聚维酮	34.00	崩解剂
	胶体二氧化硅	3.60	助流剂
[0135]	硬脂酸镁	14.60	润滑剂
	片芯总重	953.00	
	薄膜包衣(浅黄)		
	欧巴代白	25.13	薄膜包衣聚合物
	欧巴代黄	0.83	薄膜包衣聚合物
	欧巴代红	0.04	薄膜包衣聚合物
	薄膜包衣片剂总重	979.00	
[0136]	*对应于 300mg 碱		
[0137]	**在处理过程中除去		
[0138]	***对应于 10mg 碱		
[0139]	硬度 [N] (平均)	275N	
[0140]	脆碎度 10St. /6.5g 500U. [%]	0.05%	
[0141]	崩解时间 (min)	24.22	
[0142]	实施例 2-3		
	成分	每片量(mg)	功能
	阿利吉仑乙醇颗粒		
[0143]	阿利吉仑半富马酸盐	331.50*	活性物质
	微晶纤维素	180.50	稀释剂
	交联聚维酮	28.40	崩解剂
	聚维酮	24.00	粘合剂

含有 5% 异丙醇的乙醇**		制粒溶剂
总阿利吉仑颗粒	564.40	
氨氯地平制粒		
氨氯地平苯磺酸盐	13.87***	活性物质
微晶纤维素	286.23	稀释剂
交联聚维酮	6.00	崩解剂
硬脂酸镁	0.30	润滑剂
总氨氯地平颗粒	306.40	
外相赋形剂		
[0144] 微晶纤维素	30.00	稀释剂
交联聚维酮	5.00	崩解剂
胶体二氧化硅	3.60	助流剂
硬脂酸镁	14.60	润滑剂
片芯总重	924.00	
薄膜包衣(浅黄)		
欧巴代白	25.13	薄膜包衣聚合物
欧巴代黄	0.83	薄膜包衣聚合物
欧巴代红	0.04	薄膜包衣聚合物
薄膜包衣片剂总重	950.00	

[0145] *对应于 300mg 碱

[0146] **在处理过程中除去

[0147] ***对应于 10mg 碱

[0148] 硬度 [N] (平均) 220N

[0149] 脆碎度 10St. /6.5g 500U. [%] 0.18%

[0150] 崩解时间 (min) 21.85

[0151] 实施例：溶出试验

[0152] 如下验证依照本发明的制剂的溶出性质。

[0153] 装置由以下组成：由玻璃或其他惰性、透明材料制成的带盖容器；马达，和作为搅拌部件的由桨叶和桨轴构成的桨。将容器局部浸没在任何大小适当的合适水浴中或者置于加热套中。水浴或加热套允许容器内温度在试验期间保持在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 并且保持溶液恒定、平稳流动。装置、包括放置该装置的环境在内，除了因为流畅转动的搅拌部件外，不产生显著的移动、搅动或振动。在试验期间允许观察样品和搅拌部件的装置具有以下尺寸和容量：

高为 160mm 至 210mm, 其内径为 98mm 至 106mm。顶部边缘带有凸缘。所搭配的盖子可以用于延缓蒸发。

[0154] 将桨轴定位, 使其轴线的任意点距容器的垂直轴线都不超过 2mm, 并且平稳旋转且没有明显的摇摆。桨叶的垂直中心线穿过桨轴的轴线以便桨叶的底部与轴的底部平齐。在试验期间, 桨叶和容器内底之间的距离维持在 $25 \pm 2\text{mm}$ 。金属或合适惰性的、坚硬的桨叶和桨轴构成单个实体。只要在试验期间保持装置牢固连接, 就可以使用合适的两部分可拆卸的设计。桨叶和桨轴可以涂覆有合适的惰性包衣。在桨叶开始旋转前, 将剂型单元沉到容器底部。可以将小的、活动的非反应性材料部件、例如不超过几圈的螺线附着到剂型单元上, 否则其将会漂浮。可以使用其他经过验证的下沉装置。

[0155] 将 500mL 溶出介质*置于装置的容器中, 对装置进行装配, 使溶出介质平衡至 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 移走温度计。将 1 个剂型 (例如片或胶囊) 置于装置中, 小心地从剂型单元的表面除去气泡, 迅速以 $100 \pm 3\text{rpm}$ 的速率运行该装置。在特定的时间间隔 (例如 10、20、30、45、60、90 和 120 分钟) 内, 或者在所述的每一个时间点, 从溶出介质表面和旋转的桨叶尖之间的中间区域、距容器壁不小于 1cm 取样 ($\geq 1\text{ml}$)。[注意: 用 37°C 的等体积新鲜溶出介质代替为了分析而取出的部分, 或者在可以不必替换介质的情况下, 在计算中校正体积的变化。在试验期间保持容器盖着盖子, 并且在合适的时间检验该试验混合物的温度]。用合适的过滤器、例如 $0.45\mu\text{m}$ PVDF 滤器 (Millipore) 过滤样品, 并弃去该滤液的前几毫升 (2-3 毫升)。用 HPLC 或 UV 检测方法进行分析。用另外的剂型单元重复试验至少 6 次。

[0156] • pH 2 的溶出介质: 通过将 0.85ml 盐酸溶于 1L 去离子水而得的溶液。

[0157] 根据本发明制备的片剂实施例均具有如本发明权利要求书中所述的需要的溶出特性。结果示于下表中:

[0158] 实施例 1.1

[0159]

pH 2、10min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、20min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、30min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、45min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、60min 后阿利吉仑的 溶出曲线
28	56	79	100	100
pH 2、10min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、20min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、30min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、45min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、60min 后氨氯地平的 溶出曲线
97	98	99	100	100

[0160] 实施例 2.1

[0161]

pH 2、10min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、20min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、30min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、45min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、60min 后阿利吉仑的 溶出曲线
------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------

52

93

101

102

102

pH 2、10min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、20min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、30min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、45min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、60min 后氨氯地平的 溶出曲线
------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------

49

87

95

96

96

[0162] 实施例 2.2

[0163]

pH 2、10min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、20min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、30min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、45min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、60min 后阿利吉仑的 溶出曲线
------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------

36

68

95

102

102

[0164]

pH 2、10min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、20min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、30min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、45min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、60min 后氨氯地平的 溶出曲线
------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------

33

61

86

93

93

[0165] 实施例 2.3

[0166]

pH 2、10min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、20min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、30min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、45min 后阿利吉仑的 溶出曲线	pH 2、60min 后阿利吉仑的 溶出曲线
------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------

29

59

85

101

101

pH 2、10min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、20min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、30min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、45min 后氨氯地平的 溶出曲线	pH 2、60min 后氨氯地平的 溶出曲线
------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------

26

53

77

93

93

[0167] 实施例：生物等效性试验

[0168] 本发明的药物口服固定剂量组合的生物利用度与相应的自由剂量组合的生物利用度进行比较。向个体口服施用试验剂型（固定剂量组合）和参照剂型（自由剂量组合），

并在 48 小时周期内收集血浆样品。分析血浆样品的氨氯地平和阿利吉仑的浓度。对用试验剂型和参照剂型所达到的最大血药浓度 (C_{max}) 和血药浓度一时间曲线下面积 (AUC) 进行统计学比较。

[0169] 在健康的人类志愿者中进行的标签公开的、随机、单剂量、三周期的交叉试验中, 将根据本发明制备的阿利吉仑和氨氯地平 (300/10mg) 的药物口服固定剂量组合与 10mg 氨氯地平和 300mg 阿利吉仑片剂的自由剂量组合比较。氨氯地平和阿利吉仑的固定剂量组合片剂的生物利用度与自由剂量组合进行比较, 阿利吉仑和氨氯地平的 AUC 和 C_{max} 比例的 90% 置信区间分别在 0.80-1.25 区间内。

[0170]

BE 研究类型	阿利吉仑	%CI	阿利吉仑	%CI	氯氮地平	%CI	氯氮地平	%CI
	平均 AUC	(90%)	平均 Cmax	(90%)	平均 AUC	(90%)	平均 Cmax	(90%)
	比值	AUC	比值	Cmax	比值	AUC	比值	Cmax
	(AUCinf)		(AUCinf)		(AUCinf)		(AUCinf)	
实施例 1.1	0.90	0.82-0.98	0.90	0.77-1.06	1.02	0.99-1.06	1.08	1.04-1.11
n=51 个对象								
实施例 2.1	0.96	0.87-1.05	0.96	0.82-1.13	1.01	0.97-1.05	1.03	1.00-1.07
n=51 个对象								
实施例 2.2	0.93	0.85-1.02	0.88	0.75-1.04	0.99	0.96-1.03	0.99	0.96-1.03
n=51 个对象								
实施例 2.3	0.93	0.85-1.02	0.87	0.74-1.02	1.01	0.98-1.05	1.03	0.99-1.06
n=51 个对象								