



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I476191 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：099121306

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/10 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/4184 (2006.01)

A61K31/4422 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

(30)優先權：2009/06/30

印度

1341/DEL/2009

2009/09/17

世界智慧財產權組織

PCT/IB2009/007027

(71)申請人：賽諾菲 安萬特公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：庫拉 普拉溫 KHULLAR, PRAVEEN (IN)；克希 威那 KOLHE, VINAY (IN)；

庫卡尼 阿莫 KULKARNI, AMOL (IN)；派特爾 斯雷區亥 PATEL, SHIRISHBHAI

(IN)；法迪克 伊契汪 PHADKE, YASHWANT (IN)；莎艾文安 D SARAVANAN,

D (IN)；斯特 曼辛 SHINGTE, MANSING (IN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 442301

CN 100453117C

WO 2008/044862A1

審查人員：林美君

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：2 共 29 頁

(54)名稱

包含伊貝沙坦 (IRBESARTAN) 及阿洛地平 (AMLODIPINE) 之固體醫藥固定劑量組合物，其製備及其治療應用

SOLID PHARMACEUTICAL FIXED DOSE COMPOSITIONS COMPRISING IRBESARTAN, AND AMLODIPINE, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATION

(57)摘要

本發明係關於一種包含伊貝沙坦(irbesartan)及苯磺酸阿洛地平(amlodipine besilate)及醫藥上可接受的賦形劑之固體安定醫藥固定劑量組合物，關於其製備及其治療應用。

The present invention is directed to solid stable pharmaceutical fixed dose compositions comprising irbesartan, amlodipine besilate and pharmaceutically acceptable excipients, to their preparation and to their therapeutic application.

(無元件符號說明)

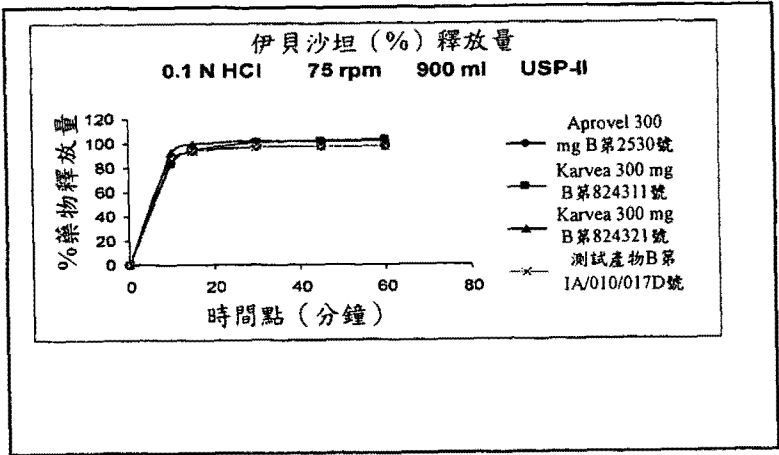


圖 1

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：99121306

※ 申請日：99.6.29

※IPC 分類：A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/418 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

包含伊貝沙坦(IRBESARTAN)及阿洛地平(AMLODIPINE)之固體醫藥
固定劑量組合物，其製備及其治療應用

SOLID PHARMACEUTICAL FIXED DOSE COMPOSITIONS
COMPRISING IRBESARTAN, AND AMLODIPINE, THEIR
PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATION

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種包含伊貝沙坦(irbesartan)及苯磺酸阿
洛地平(amlodipine besilate)及醫藥上可接受的賦形劑之固
體安定醫藥固定劑量組合物，關於其製備及其治療應用。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to solid stable pharmaceutical fixed dose
compositions comprising irbesartan, amlodipine besilate and pharmaceutically
acceptable excipients, to their preparation and to their therapeutic application.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種包含伊貝沙坦(irbesartan)、苯磺酸阿洛地平(amlodipine besilate)及醫藥上可接受的賦形劑之固體安定醫藥固定劑量組合物，關於其製備及其治療應用。

【先前技術】

阿洛地平係已開發的用於治療高血壓及其他如 USP 4,572,909及 USP 4,879,303中揭示之醫學適應症之鈣通道阻斷劑。其化學名稱係3-乙基-5-甲基-(+)-2-[(2-胺基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-1,4-二氫-6-甲基吡啶-3,5-二羧酸鹽。

阿洛地平係以單苯磺酸鹽，商標名為Norvasc®或Istin®之苯磺酸阿洛地平出售。其可呈2.5 mg、5 mg及10 mg之強度作為口服錠劑。Norvasc®錠劑中之非活性成份包括微晶纖維素、無水二鹼價磷酸鈣、羥基乙酸澱粉鈉及硬脂酸鎂。

苯磺酸阿洛地平係微溶於水且具有64%至90%之絕對生物利用率。

伊貝沙坦係描述於Bernhart等人，美國專利第5,270,317號中，其以引用的方式併入本文中。

伊貝沙坦係強力之長效性血管收縮素II受體拮抗劑，尤其用於治療心血管疾病(諸如高血壓及心臟衰竭)。其化學名稱係2-正丁基-4-螺環戊烷-1-[(2'-(四唑-5-基)聯苯-4-基)甲基]-2-咪唑啉-5-酮。

伊貝沙坦係以商標名 Aprovel®或 Karvea®出售。

伊貝沙坦不溶於水。伊貝沙坦在水性介質中具有拋物線形的pH溶解度曲線且最小溶解度在pH 2.0及6.0之間，在0.1 N HCl及pH 7.5磷酸緩衝液中具有最大溶解度。

通常希望在單一的醫藥組合物中結合多種活性成份。在單一組合物中包含多種成份通常可以降低成本，並便於使用單一藥物替代多重藥物來治療單一症狀。

但是，活性成份之結合並非無缺陷。

該等藥物之某些物理性質(尤其安定性)在開發適於製備減少總雜質含量之錠劑之調配物時，需挑戰長期安定性。

伊貝沙坦係(例如)具有相當低鬆密度及敲實密度之蓬鬆材料。其亦係黏性及研磨材料。

此等性質使其難於將有效量之藥物調配成重量、硬度均勻及具有其他所希望的錠劑性質之小錠劑。此外，伊貝沙坦具有某些不良的流動特性，例如，黏性且會與表面(諸如錠劑衝床面及模具)黏附，導致製錠問題，尤其在高速壓片時。

伊貝沙坦之極低的水溶性亦是一項挑戰，因為僅可添加有限量的賦形劑來促進濕化、崩解及最終之快速與完全釋放藥物。

添加第二種活性成份(諸如苯磺酸阿洛地平(其亦係顯示較差流動性及較低水溶性之蓬鬆材料))會進一步引起諸如劑量單位之製錠或均勻性問題。

此外，由於活性成份與基本賦形劑或甚至第二活性成份

本身之間之不相容性，可能損害組合物之安定性。

對於僅含有苯磺酸阿洛地平之調配物而言，WO 2006/059217揭示阿洛地平係高度吸濕及吸潮，導致降解。主要降解路徑之一係透過催化性氧化過程，其取決於pH。該技術中已知的主要降解產物之一係3-乙基-5-甲基-2-[(2-胺基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-6-甲基吡啶-3,5-二羧酸鹽，稱為雜質D。

WO 2003/051364揭示具有改良活性成份之安定性及減少微晶纖維素、潤滑劑及崩解劑含量之苯磺酸阿洛地平錠劑，及製備該等錠劑之方法。

WO 2008/062435揭示苯磺酸阿洛地平之安定固體劑型，其包含多元醇，並減少會影響安定性之總雜質(尤指雜質D)含量。

有關含有伊貝沙坦之調配物，Sanofi之EP 747050揭示呈錠劑形式之醫藥組合物，其包含單獨的伊貝沙坦或與利尿化合物(諸如氫氯噻嗪(Hydrochlorothiazide, HCTZ))組合，藉由以下方法製備：在乳糖及抗黏著劑(諸如二氧化矽)的存在下，將粒外組合物與包含單獨的伊貝沙坦或兩種活性成分之微粒混合。未產生安定性問題。

Sepracor之WO 2005/070762揭示呈膠囊形式之口服調配物，其包含S-阿洛地平及伊貝沙坦之組合，其藉由在玉米澱粉及約65重量%乳酸存在下，共同將約25重量%之兩種活性成分簡單混合獲得。未產生安定性問題。

因此，沒有已知的包含伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平之特

定組合之安定固體劑型。

除安定性外，當調配固體固定劑量組合時，目的在於提供患者便利性之活性成份組合劑型，其應與相應的非組合之相同活性成份具有生物等效性。

如本文使用的「固定劑量組合或FDC」意指兩種藥物或活性成份形成單一劑量單位(諸如錠劑或口服劑型)之組合。

如本文進一步使用的「自由組合」意指兩種同時給藥但呈兩種劑量單位的藥物或活性成份之組合。

由於此等複合生物醫藥性質的結果，開發與其自由組合具有生物等效性之伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平之固定組合劑型亦係一項挑戰。

此外，希望有一種安定且與相應自由組合具有生物等效性之伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平之固定組合固體劑量調配物。

所面臨的另一挑戰係阿洛地平在潤滑摻合物中之均勻性，因為與較高數量的伊貝沙坦相比，總錠劑重量中阿洛地平之含量應非常低。

本發明之目的係為了減輕(至少部分減輕)以上提及之缺陷。

【發明內容】

此目的係藉由安定固體口服醫藥固定劑量組合物達成，其包含伊貝沙坦、苯磺酸阿洛地平及醫藥上可接受的賦形劑，其中伊貝沙坦與苯磺酸阿洛地平係物理性地分離。

此固體劑型特別有利，因為苯磺酸阿洛地平不會降解，且此組合產物顯示減少及受控制的雜質，甚至比相同劑量之個別參照產物在壓力試驗下及在最終包裝中時還低。

此外，與單獨各活性成份之溶解曲線比較，伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平兩者之溶解曲線並未受到影響。

在較佳的實施例中，呈包衣粒劑形式之伊貝沙坦係包埋在包含苯磺酸阿洛地平之粒外基質中。

較佳的本發明固體組合物呈單層錠劑形式，較佳為膜衣錠。

較佳地，該錠劑進一步包裝在合適的包裝材料(諸如PVC、PVC/PVdC、PVC/PE/PVdC)中。

根據本發明組合物較佳實施例中，伊貝沙坦佔總組合物約20重量%至約70重量%之間。

根據本發明組合物較佳實施例中，苯磺酸阿洛地平佔總組合物約1重量%至約20重量%之間。

根據本發明組合物較佳實施例中，醫藥上可接受的賦形劑係選自由稀釋劑、崩解劑、抗黏著劑、黏合劑、潤滑劑及其混合物組成之群。

該固體組合物不含乳糖較佳。

根據本發明組合物較佳實施例中，伊貝沙坦含量係佔錠劑總重量之150 mg至300 mg之間，較佳300 mg或150 mg。

根據本發明組合物較佳實施例中，苯磺酸阿洛地平含量係佔錠劑總重量之5 mg至10 mg之間，較佳7 mg或14 mg。

根據本發明組合物較佳實施例中，固體組合物係呈錠劑

形式，其中該錠劑總重量係400 mg至600 mg之間，較佳500 mg。

在較佳實施例中，在40°C /75% RH下6個月後，該組合物中阿洛地平之雜質總量小於1.50%(w/w)及伊貝沙坦之雜質總量小於0.50%(w/w)。

根據另一目的，本發明係關於一種用於製備包含伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平之安定口服醫藥組合物之方法，其中該方法包括以下步驟：

- i. 利用含有黏合劑之水溶液將伊貝沙坦及一或多種醫藥上可接受的賦形劑製粒形成顆粒；
- ii. 乾燥該等顆粒；
- iii. 另外摻合苯磺酸阿洛地平與醫藥上可接受的賦形劑；
- iv. 將步驟ii)之伊貝沙坦顆粒與步驟iii)之苯磺酸阿洛地平摻合物混合；
- v. 視需要在預潤滑步驟後，潤滑步驟iv)之摻合物；及
- vi. 將混合物壓成錠劑。

較佳地，該方法步驟i)及iii)中所使用的醫藥上可接受的賦形劑之群係不含乳糖。

在該方法較佳的實施例中，其進一步包括包覆該錠劑並包裝在合適包裝材料(諸如PVC、PVC/PVdC、PVC/PE/PVdC)中之步驟。

預潤滑步驟較佳包括在進行潤滑步驟之前先混合步驟(iv)之摻合物10至25分鐘，較佳20分鐘。

根據另一目的，本發明係關於一種以伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平在製備治療高血壓之藥劑中之用途，其中該藥劑係含在上述安定固體固定劑量組合物中。

較佳地，該用途係作為已使用阿洛地平作為鈣通道阻斷劑(CCB)單方療法或伊貝沙坦作為血管緊張素II受體拮抗劑(ARB)但仍無法充分控制高血壓之患者之第二線治療。

【實施方式】

較佳的伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平組合物

兩種活性成份係以單一單位劑型存在，諸如錠劑或丸劑，其中伊貝沙坦與苯磺酸阿洛地平係物理性地分離。

適於在本發明中與苯磺酸阿洛地平一起使用之醫藥上可接受的添加劑係選自合適的稀釋劑(諸如微晶纖維素、磷酸二鈣)及合適的潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)。

適於在本發明中與伊貝沙坦一起使用之醫藥上可接受的添加劑係選自合適的稀釋劑(諸如微晶纖維素)、合適的助滑劑(諸如二氧化矽)、合適的潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)、合適的黏合劑(諸如羥丙基甲基纖維素)。

在本發明組合物中，阿洛地平部分組合物除了其中不含乳糖單水合物外，係與阿洛地平調配物之參考組合物Norvasc®相似，及伊貝沙坦部分係與參考組合物Approvel®相似。

在較佳實施例中，該組合物不含作為稀釋劑之乳糖。實際上，缺少此賦形劑可以在苯磺酸阿洛地平之整體安定性上達到最佳結果，明確言之其降低雜質D之含量。

在較佳的錠劑形式中，伊貝沙坦係呈包埋在含有苯磺酸阿洛地平及賦形劑之粒外基質中之包衣顆粒形式存在。伊貝沙坦係利用用於促進製粒之黏合劑(諸如HPMC)粒化，並在壓製步驟前先添加阿洛地平至粒外部分中。

在另一較佳形式中，伊貝沙坦及阿洛地平兩者皆先分別使用合適黏合劑製粒後，再與潤滑劑摻合，並進一步壓製。

因此該固體組合物呈單層錠劑，較佳呈膜衣錠之形式。

在另一較佳形式中，伊貝沙坦顆粒及阿洛地平顆粒及賦形劑係藉由惰性層分開。因此該固體組合物呈三層錠劑，較佳呈膜衣錠形式。在該實施例中，該惰性層較佳包含合適的稀釋劑。

較佳形式係單層形式，其中在伊貝沙坦活性成份周圍安置物理障壁。該物理障壁用於降低或消除需要保護的活性成份之伊貝沙坦與苯磺酸阿洛地平及組合中其他活性成份之間的物理接觸。

本發明較佳的組合物包含一或多種在以下指示濃度範圍(重量%)內之組分：伊貝沙坦，50至70%，最佳60%；苯磺酸阿洛地平，1至10%，最佳2至6%；稀釋劑，20至30%，最佳約25%；黏合劑，1至5%，最佳2至3%；崩解劑，3至6%，最佳約5%；抗黏著劑，0.25至5.0%，最佳0.7至2%；潤滑劑，0.5至1.5%，最佳約1%。

本發明固體劑量調配物中各成份(活性成份及添加劑)之量可明確地在以下範圍內變化。

	組分	在調配物中之總含量%			
		150/5 mg 強度	150/10 mg 強度	300/5 mg 強度	300/10 mg 強度
粒內					
1	伊貝沙坦	60.00	60.00	60.00	60.00
2	稀釋劑	26.40	21.60	26.40	26.40
3	崩解劑	4.80	4.80	4.80	4.80
4	黏合劑	2.00	2.00	2.00	2.00
5	純淨水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
粒外					
6	阿洛地平等效量之苯 磺酸阿洛地平	2.80	5.60	1.40	2.80
7	稀釋劑	2.00	4.00	3.40	2.00
8	抗黏著劑及助流劑	1.00	1.00	1.00	1.00
9	潤滑劑	1.00	1.00	1.00	1.00
10	包覆材料	4.00	4.00	4.00	4.00

伊貝沙坦之粒度分佈係較重要，因為伊貝沙坦顆粒之精細度有助於阿洛地平之均勻性。伊貝沙坦顆粒之粒度分佈主要取決於製粒及捏拌期間之流體吸收量。伊貝沙坦顆粒之較佳粒度分佈係在通過#60 BSS之65至85%之間，即具有小於250 μm 之尺寸或直徑。

本發明伊貝沙坦及阿洛地平調配組合物中發現的最終pH係約6.0，其中發現各參考產物之pH大於6.0，即在pH 6.0至7.0之間。阿洛地平組合物之pH宜大於6，但是小於6.0之pH會加速阿洛地平降解。

因此本發明所選擇的組合物當壓製成錠劑時，pH可達到6。

所使用的最終主要包裝材料係發泡材料，即不透明的三層式(Triplex)(300 mic PVC/30 mic PE/90 gsm PVdC)、不透明的雙層式(Opaque duplex)(250 mic PVC及60 mic PVdC)及Alu-Alu鋁箔吸塑包裝。此等材料將避免增加阿洛地平

中雜質-D的產生，因此抑制藥物產品直接暴露於陽光下。

本發明組合物中控制的主要雜質係雜質D，其在該技術中稱為3-乙基-5-甲基-2-[(2-胺基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-6-甲基吡啶-3,5-二羧酸鹽。

在根據本發明之組合物中，在40℃/75% RH下6個月後發現阿洛地平之總雜質小於1.5%(w/w)，但是當伊貝沙坦及阿洛地平在物理性質上未分離時，發現雜質大於1.6%。在較佳的實施例中，在40℃/75% RH下6個月後發現阿洛地平之總雜質小於1.0%且更佳小於0.5%(w/w)。

此外，在40℃/75% RH下6個月後，發現根據本發明組合物中之阿洛地平之雜質D量少於1.5%(w/w)[實際上0.097% w/w]，但是當伊貝沙坦及阿洛地平在物理性質上未分離時，發現雜質D量大於1.6%。在較佳實施例中，在40℃/75% RH下6個月後，發現本發明組合物之阿洛地平之雜質D量小於1.0%且更佳小於0.15%(w/w)。

此顯示本發明特定組合物對苯磺酸阿洛地平之降解曲線的影響較小。

另一方面，在40℃/75% RH下6個月後，發現伊貝沙坦之雜質總量小於0.5%(w/w)。此顯示本發明特定組合物對伊貝沙坦之降解曲線無影響。此外，錠劑之物理性質(諸如顏色、形狀、硬度及崩解時間)沒有變化。

物理性質

安定性特性

本發明口服醫藥組合物在以下條件下進行加速安定性研

究：40℃ /75% 相對濕度 RH、30℃ /75% RH及 25℃ /60% RH。此等係基於活體外分析溶解度、含水量及在初始至6個月時間點之期間所測定伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平之相關物質進行評估。

此等結果顯示，當伊貝沙坦及阿洛地平兩者在物理性質上分離時，阿洛地平中總雜質(主要雜質D)含量顯著降低。

已明確發現，若將伊貝沙坦製成顆粒，且阿洛地平係加在粒外部分中時，阿洛地平中雜質含量極低且仍在調配物目標限制範圍內。此組合物顯示之雜質含量遠低於參考產物。

溶解特性

由含有伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平之組合之錠劑之「溶解特性」在多介質溶解條件(諸如 0.1 N HCl，pH 4.5之乙酸緩衝液，pH 6.8之磷酸緩衝液及 pH 7.5之磷酸緩衝液)中，與各參考產物之溶解特性進行比較。在初始點及60分鐘之間之各時間點監測該溶解過程。

該溶解曲線意指基於錠劑中所含伊貝沙坦或阿洛地平之總重量，計算伊貝沙坦或阿洛地平之釋放重量%，其在不同的多介質條件下(參見圖1及2之常規介質，即 0.1 N HCl)，於60分鐘內溶解。

該結果顯示，含有本發明伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平之組合之錠劑之溶解特性等於單獨含有各活性成份伊貝沙坦或阿洛地平之錠劑之溶解特性。

製備方法

用於製備包含伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平之安定口服醫藥組合物之方法包括以下步驟：

i. 利用含有黏合劑之水溶液將伊貝沙坦及一或多種醫藥上可接受的賦形劑製粒形成顆粒，

較佳可接受的賦形劑係選自由微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉組成之群。較佳可接受的黏合劑係選自由纖維素衍生物(諸如羥丙基甲基纖維素)組成之群。

ii. 乾燥該等顆粒；

iii. 分別將苯磺酸阿洛地平與用於使阿洛地平更佳均勻分佈之醫藥上可接受的賦形劑摻合。較佳可接受的賦形劑係選自由微晶纖維素、二氧化矽組成之群。

iv. 使步驟i)之伊貝沙坦顆粒與步驟iii)之苯磺酸阿洛地平摻合物混合；

v. 潤滑步驟iv)之摻合物；視需要在預潤滑步驟後進行，及

vi. 將該混合物壓成錠劑。

在該方法之較佳實施例中，預潤滑步驟係在步驟v)之前進行，以使伊貝沙坦及阿洛地平獲得良好的均勻度。該預潤滑步驟較佳包括在進行潤滑步驟前，混合步驟(iv)之摻合物10至25分鐘，較佳20分鐘。

確實，由於伊貝沙坦係存在於粒內部分，且阿洛地平係與其他粒外賦形劑(如微晶纖維素及二氧化矽)混合，所以阿洛地平必需均勻分佈在最終摻合物中。

因此，粒內及粒外材料的適當混合係在最終摻合物中獲

得均勻的阿洛地平之重要階段，其可在預潤滑期間，藉由伊貝沙坦顆粒與粒外材料混合來進行，直至阿洛地平之均勻含量達到標稱量之90%至110%之間(RSD(相對標準偏差)小於5%)為止，此表示苯磺酸阿洛地平已均勻分佈在潤滑的摻合物中。

在較佳實施例中，該方法中所使用的醫藥上可接受的賦形劑之群係不含乳糖。

該方法進一步包含包覆錠劑，並較佳包裝在不透明的三層式吸塑包裝中之步驟。

效能特性

本發明之目的係一種以含有伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平之本發明組合物在製備治療高血壓之藥劑上之用途，其中該藥劑係為上述安定固體固定劑量組合物形式。

較佳實施例中，本發明組合物係作為第二線治療，投與具有輕微至中度高血壓，但接受阿洛地平(鈣通道阻斷劑CCB)或伊貝沙坦(血管收縮素II受體拮抗劑ARB)單方療法仍無法充分控制之高血壓患者。

設計III期雙盲、隨機、安慰劑對照組、8週部分因子試驗，以評估組合伊貝沙坦150 mg/阿洛地平5 mg及伊貝沙坦300 mg/阿洛地平5 mg之錠劑相對於阿洛地平5 mg、伊貝沙坦150 mg及300 mg單方療法對患有不複雜的原發本態性高血壓治療8週後之結果。

此研究為了證明固定劑量組合物(伊貝沙坦及阿洛地平150/5 mg或300/5 mg)之抗高血壓效能優於相應劑量的阿洛

地平或伊貝沙坦之單方療法。

已參照較佳實施例描述本發明。但是，仍可能在本發明範圍內進行許多種變化。

實例

C1、C2、C3表示對照調配物。I1、I2、I3表示本發明之調配物，其中伊貝沙坦在物理性質上與阿洛地平分離。

Approvel® 300 mg Karvea® 300 mg表示調配物C1，作為單獨伊貝沙坦之參考產品。

Istin 10 mg或Norvasc® 10 mg表示調配物C2，作為單獨苯磺酸阿洛地平之參考產品。

實例1

製備組合物C3，其中伊貝沙坦及阿洛地平兩者係共同製粒。

表1

成份名稱	數量(mg/錠劑)
粒內階段	
伊貝沙坦	300.00
苯磺酸阿洛地平	14.00
微晶纖維素	142.00
交聯羧甲纖維素鈉	24.00
羥丙基甲基纖維素	10.00
純淨水#	q.s.
粒外階段	
膠狀二氧化矽	5.00
硬脂酸鎂	5.00
核心錠劑之總重量(mg)	500.00
Opadry white II	10.00
包衣錠劑之總重量(mg)	510.00

此調配物 C3 可藉由任何適合此項技術中已知之製粒方法製備。

實例 2

製備本發明組合物 I1，其中伊貝沙坦係含在粒內部分，並將阿洛地平加至粒外

此組合亦參考以下試驗產物。

表 2

步驟 編號	組分	功能	(%)數量/ 單元	數量/單元(mg)	
				150 mg/5 mg	300 mg/10 mg
內部階段					
1	伊貝沙坦	活性物質	60.00	150.00	300.00
2	微晶纖維素 (Avicel pH 101)	稀釋劑/黏合劑	26.40	66.00	132.00
3	交聯羧甲纖維素鈉	崩解劑	4.80	12.00	24.00
4	羥丙基甲基纖維素 (HPMC 6 cps)	黏合劑	2.00	5.00	10.00
5	純淨水 ^a	用於製粒之溶劑	q.s.	q.s.	q.s.
外部階段					
6	阿洛地平等效量之 苯磺酸阿洛地平	活性物質	2.80	7.00 5.00	14.00 10.00
7	微晶纖維素 (Avicel pH 112)	稀釋劑	2.00	5.00	10.00
8	二氧化矽	助流劑/抗黏著 劑	1.00	2.50	5.00
9	硬脂酸鎂	潤滑劑	1.00	2.50	
核心錠劑重量			100%	250 mg	500 mg
10	Opadry White 03B28796 ^b	包衣劑	4.00	10.00	20.00
11	純淨水 ^a	用於包覆之溶劑	q.s.	q.s.	q.s.
包衣錠劑重量				260 mg	520 mg

製備呈根據調配物 I1 之錠劑之伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平之組合之粒外製法

步驟-1：在敲擊式混合 (raped mixer) 製粒機中將伊貝沙坦、微晶纖維素及交聯羧甲纖維素鈉混合。

步驟-2：利用羥丙基甲基纖維素之水溶液將步驟 1 之乾燥的混合物製粒。

步驟-3：乾燥濕顆粒，並通過 1.00 至 2.00 mm 濾網研磨乾燥的顆粒。

步驟-4：添加粒外材料，即苯磺酸阿洛地平、微晶纖維素及二氧化矽，並在低速剪切混合器中混合。

步驟-5：將硬脂酸鎂加至步驟 4 材料中，並在低速剪切混合器中混合。

步驟-6：使用合適的工具壓縮潤滑的摻合物。

步驟-7：最終包覆壓縮的錠劑，以達到重量增加 2 至 4 重量%。

實例 3

製備本發明組合物 I2，其中伊貝沙坦及阿洛地平平均分開製成顆粒，以達到物理性質上分離

表 3

步驟編號	成份名稱	數量(mg/錠劑)
伊貝沙坦顆粒		
01	伊貝沙坦	300.00
02	微晶纖維素	50.00
03	交聯羧甲纖維素鈉	20.00
04	羥丙基甲基纖維素	7.00
05	純淨水#	q.s.
苯磺酸阿洛地平顆粒		
06	苯磺酸阿洛地平	14.00
07	聚維酮K30	9.00
08	磷酸氫鈣	60.00
09	微晶纖維素	40.00
10	交聯聚維酮	6.00
11	純淨水#	q.s.
粒外階段		
12	微晶纖維素	10.00
13	膠狀二氧化矽	5.00
14	硬脂酸鎂	5.00
核心錠劑總重量(mg)		
15	Opadry white II	10.00
包衣錠劑總重量(mg)		536.00

實例 4

製備呈三層錠劑之本發明組合物 I3，其中伊貝沙坦層及苯磺酸阿洛地平層在物理性質上藉由惰性層體分離

表 4

步驟編號	成份	數量/錠劑(mg)
伊貝沙坦層-重量500 mg		
1.	伊貝沙坦	300.0
2.	乳糖單水合物	102.0
3.	微晶纖維素	54.0
4.	交聯羧甲纖維素鈉	24.0
5.	羥丙基甲基纖維素	10.0
6.	純淨水	q.s.
7.	膠狀二氧化矽	5.0
8.	硬脂酸鎂	5.0
惰性層體-重量200 mg		
9.	微晶纖維素	169.75
10.	部分預糊化澱粉	30.0
11.	紅色氧化鐵(著色劑)	0.25
阿洛地平層-重量220 mg		
12.	苯磺酸阿洛地平	14.0
13.	聚維酮K30	20.0
14.	微晶纖維素	60.0
15.	交聯聚維酮	6.0
16.	磷酸氫鈣，無水	106.0
17.	純淨水	Qs
18.	交聯聚維酮	11.0
19.	硬脂酸鎂	3.0
錠劑之平均重量		920 mg

實例 5

安定性研究

本發明之口服醫藥組合物係在以下條件下進行加速安定性研究：40℃ /75%相對濕度RH，30℃ /75% RH及25℃ /60%

RH。此等係基於活體外分析溶解度、濕度含量及在初始至6個月時間點之間測定伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平相關物質進行評估。

此測試係在以下條件下進行。

該等錠劑係包裝在不透明的三層式鋁箔(alu)包裝中，且該發泡包再包裝在紙盒中，該紙盒係根據ICH準則提供安定性，及在各安定性階段間隔取出樣品並送交分析。

在+40°C /75% RH處之安定性結果係在表5中提供。

表 5

實例	條件	伊貝沙坦之雜質總量佔總組合物之%w/w	阿洛地平之雜質-D量佔總組合物之%w/w		阿洛地平之雜質總量佔總組合物之%w/w	
		6個月	初始	6個月	初始	6個月
C1	伊貝沙坦Aprovel 300 mg	0.14	NA	NA	NA	NA
C2	苯磺酸阿洛地平測試產物Istin 10 mg	NA	0.06	0.38	0.05	0.99
C3	伊貝沙坦+苯磺酸阿洛地平(組合製粒)	0.15*	0.49*	1.60*	0.70*	2.33*
I1	伊貝沙坦+苯磺酸阿洛地平(藉由粒外測試產物分離)	0.171	0.017	0.097	0.066	0.329
I2	伊貝沙坦+苯磺酸阿洛地平(分開製粒)	0.08**	0.06**	0.16**	0.15**	0.33**
I3	伊貝沙坦+苯磺酸阿洛地平(藉由三層體分離)	0.034**	0.026**	0.188**	0.046**	0.388**
*2個月						
**3個月						

由含有伊貝沙坦及阿洛地平兩者之調配物共同製粒的結果顯示，在40°C /75% RH於2個月之安定性試驗期間之雜質

D含量較高，因此終止進一步安定性試驗。

從以上結果得知，當伊貝沙坦及阿洛地平共同製粒時，阿洛地平中總雜質含量增加，且主要為雜質D。

當伊貝沙坦及阿洛地平兩者在物理性質上分離時，發現阿洛地平中雜質含量相當低。

因此其中伊貝沙坦經過製粒且將阿洛地平加至粒外部分之調配物I1顯示最佳的雜質含量的結果，亦即明確地遠低於參考產物(Istin 10 mg)。

在根據本發明組合物I1、I2、I3中，在40°C /75% RH下6個月後，發現阿洛地平之總雜質小於1.5%(w/w)，但當伊貝沙坦及阿洛地平在物理性質上未分離時，發現雜質量大於1.6%(C3)。在較佳實施例中，在40°C /75% RH下6個月後，發現本發明組合物(I1、I2、I3)中之阿洛地平之雜質總量小於1.0%且更佳小於0.5%(w/w)。

此外，在40°C /75% RH下6個月後發現根據本發明組合物(I1、I2、I3)中之阿洛地平之雜質D量小於1.5%(w/w)，但當伊貝沙坦及阿洛地平在物理性質上未分離時，發現雜質D量大於1.6%(C3)。在較佳實施例中，在40°C /75% RH下6個月後，發現本發明組合物(I1、I2、I3)中之阿洛地平之雜質D量小於1.0%且較佳小於0.15%(w/w)。

在更佳實施例中，在40°C /75% RH下6個月後，發現本發明組合物(I1)中阿洛地平之雜質D量小於0.15%(w/w)且阿洛地平之雜質總量小於1.5%(w/w)。

此顯示，本發明特定組合物對苯磺酸阿洛地平之降解曲

線影響較小。

另一方面，在40°C /75% RH下6個月後，發現伊貝沙坦之雜質總量小於0.5%(w/w)。此顯示本發明之特定組合物對伊貝沙坦之降解曲線無影響。

實例 4

生物等效性溶解曲線

由本發明產物之溶解曲線與參考產物之溶解曲線比較。此等研究係根據如以下建立的多介質溶解曲線研究條件進行。

利用平均錠劑重量260 mg [150/5 mg與150/10 mg]或520 mg[濃度300/5 mg與300/10 mg]之伊貝沙坦及阿洛地平FCT，使用USP裝置II進行溶解曲線試驗，將錠劑置於37°C之900 ml溶解介質中，並在不同的時間點(諸如10、15、30、45與60分鐘)處測定伊貝沙坦或阿洛地平之逐漸溶解量[使用HPLC，波長240 nm]，直至達到溶解90%之藥物。

如圖1及2闡述的結果顯示，含有本發明伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平之組合之錠劑之溶解特性等於單獨含有各活性成份伊貝沙坦或阿洛地平之錠劑之溶解特性。

實例 5

第III期臨床研究

利用伊貝沙坦及阿洛地平150/5 mg及300/5 mg之固定組合及利用伊貝沙坦150 mg及300 mg進行第一項研究。

希望伊貝沙坦及阿洛地平之組合療法可對無法藉由單獨使用伊貝沙坦之單方療法適當控制之患者提供增強的效

力。

利用伊貝沙坦及阿洛地平 150/5 mg 及 150/10 mg 之固定組合及利用阿洛地平 5 mg 及 10 mg 進行第二項研究。

希望伊貝沙坦及阿洛地平之組合治療對無法藉由單獨使用伊貝沙坦之單方療法適當控制之患者提供增強的效力。

此等結果將證明，藉由家庭式血壓測量法(HBPM)所評估伊貝沙坦及阿洛地平 150/5 mg 之固定組合對接受阿洛地平 5 mg 單方療法但仍無法充分控制的高血壓患者之抗高血壓作用優於單獨阿洛地平 5 mg 之作用。

將 244 名患者隨機安排在各臨床研究中。將 122 名患者及 103 名患者隨機分配在各治療組中，用於評估。

所有治療皆在每天早上經口投與。

效能標準

所有患者均根據以下標準步驟，使用相同的已驗證自動化非侵入性BP檢測器進行家庭式血壓BP測定：一日兩次共7日，早上測定2次及晚上測定2次。

此等HBPM期間係在V2、V3及V4之前當週進行。

辦公室BP測定法係以每次問診進行。所有研究者均使用相同的已驗證自動化非侵入性BP檢測器。

主要效能標準：作為主要標準之家庭SBP係基於患者在每一段測量期間最後7天獲得的測量值。

每一段測量期間之第一天早上及晚上之測量值均不計算在此標準內，因為其等視為練習過程。

主要標準係基於最多測量24次(每天測量4次共6天)之所

有可測得數值之平均值計算。只要在每段測量時間期之最後6天期間記錄到至少12次正確測量值，即可計算此平均值。

由第一項研究得知，該等結果將證明，治療10週後(W10)，藉由家庭血壓測量法(HBPM)所評估固定組合伊貝沙坦/阿洛地平300/5 mg在降低收縮壓上之抗高血壓效力優於伊貝沙坦300 mg單方療法之效力。

由第二項研究得出，該等結果將證明，藉由家庭血壓測量法(HBPM)所評估固定組合伊貝沙坦及阿洛地平150/5 mg對接受阿洛地平5 mg單方療法但仍無法充分控制之高血壓患者之抗高血壓效力優於單獨阿洛地平5 mg之效力。

【圖式簡單說明】

圖1顯示伊貝沙坦在常規介質(即0.1 N HCl)中之溶解曲線。

圖2顯示阿洛地平在常規介質(即0.1 N HCl)中之溶解曲線。

七、申請專利範圍：

1. 一種安定之固體口服醫藥固定劑量組合物，其係呈單層錠劑形式，其包含伊貝沙坦(irbesartan)、苯磺酸阿洛地平(amlodipine besilate)及醫藥上可接受的賦形劑，其中伊貝沙坦與苯磺酸阿洛地平係物理性地分離，且其中呈包衣顆粒形式之伊貝沙坦係包埋在包含苯磺酸阿洛地平之粒外基質中。
2. 如請求項1之組合物，其中該錠劑係為膜衣錠。
3. 如請求項1或2之組合物，其中該伊貝沙坦佔總組合物之20重量%至70重量%之間。
4. 如請求項1或2之組合物，其中該苯磺酸阿洛地平佔總組合物之1重量%至20重量%之間。
5. 如請求項1或2之組合物，其中該醫藥上可接受的賦形劑係選自由稀釋劑、崩解劑、抗黏著劑、黏合劑、潤滑劑及其混合物組成之群。
6. 如請求項1或2之組合物，其中該組合物不含乳糖。
7. 如請求項1或2之組合物，其中伊貝沙坦之含量佔該錠劑總重量之150 mg至300 mg之間。
8. 如請求項1或2之組合物，其中苯磺酸阿洛地平之含量佔該錠劑總重量之5 mg至10 mg之間。
9. 如請求項1或2之組合物，其係呈錠劑形式，其中該錠劑之總重量係400 mg至600 mg之間。
10. 如請求項1或2之組合物，其在40°C /75% RH下6個月後，阿洛地平之雜質總量小於1.50%(w/w)及伊貝沙坦之雜質

總量小於0.50%(w/w)。

11. 一種製備包含伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平之安定口服醫藥組合物之方法，該醫藥組合物係呈單層錠劑形式，其中該方法包括以下步驟：
 - i. 利用含有黏合劑之水溶液使伊貝沙坦及一或多種醫藥上可接受的賦形劑製粒形成顆粒，
 - ii. 乾燥該等顆粒；
 - iii. 另外摻合苯磺酸阿洛地平與醫藥上可接受的賦形劑，
 - iv. 將步驟ii之伊貝沙坦顆粒與步驟iii)之苯磺酸阿洛地平摻合物混合；
 - v. 視需要在預潤滑步驟後，潤滑步驟iv)之摻合物；及
 - vi. 將該混合物壓成錠劑。
12. 如請求項11之方法，其中該方法步驟i及iii)中所使用的醫藥上可接受的賦形劑之群不含乳糖。
13. 如請求項11或12之方法，其中該預潤滑步驟包括在進行潤滑步驟之前先將步驟(iv)之摻合物混合10至25分鐘。
14. 一種以伊貝沙坦及苯磺酸阿洛地平於製備治療高血壓之藥劑中之用途，其中該藥劑係為如請求項1至10中任一項之安定固體固定劑量組合物形式。
15. 如請求項14之用途，其係作為第二線治療，用於使用阿洛地平作為鈣通道阻斷劑(CCB)單方療法或使用伊貝沙坦作為血管收縮素II受體拮抗劑(ARB)但仍無法充分控制之高血壓患者。

八、圖式：

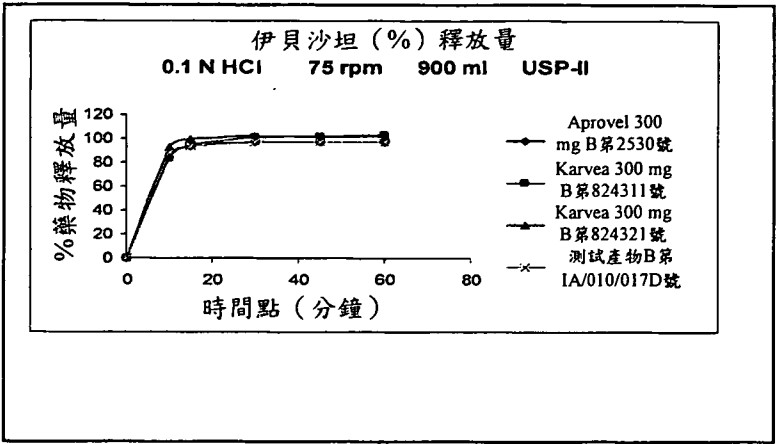


圖 1

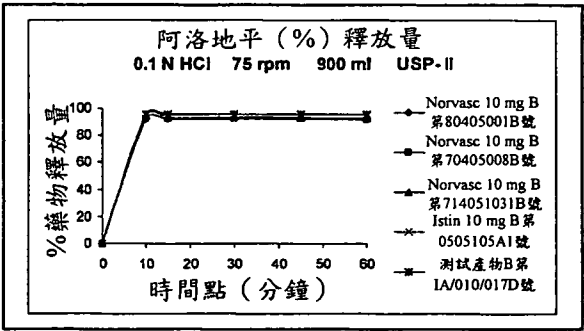


圖 2