



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101808631 A

(43) 申请公布日 2010.08.18

(21) 申请号 200880108860.X

(22) 申请日 2008.09.24

(30) 优先权数据

60/975,901 2007.09.28 US

60/975,909 2007.09.28 US

60/975,919 2007.09.28 US

60/975,925 2007.09.28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.03.26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/077416 2008.09.24

(87) PCT申请的公布数据

W02009/045795 EN 2009.04.09

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 R·阿尔滕布格尔

M·巴比奥勒索尼耶 N·巴根达

M·A·M·博克 S·阿德勒

B·布斯 C·柯迪 I·高希

S·希尔施 P·F·凯勒

C·科赫哈尔 李守峰 N·洛贾

A·S·马塔鲁 J·塔耶米特

童伟勤 S·维帕贡塔 H·温

M·C·沃尔夫 J·P·拉卡什曼

J·科瓦尔斯基

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 40 页

(54) 发明名称

阿利吉仑和缬沙坦的盖仑制剂

(57) 摘要

本发明涉及药物口服固定剂量组合产品,其包含 a) 治疗有效量的阿利吉仑或其可药用盐, b) 治疗有效量的缬沙坦或其可药用盐,其中药物口服固定剂量组合产品在体外在 pH4.5 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后 80%或更少和在 20 分钟后 98%或更少的溶出度,并且组分 b) 在 30 分钟后 25%或更多和在 60 分钟后 40%或更多的溶出度。

1. 药物口服固定剂量组合产品,其包含
 - a) 治疗有效量的阿利吉仑或其可药用盐,
 - b) 治疗有效量的缬沙坦或其可药用盐,

其中,药物口服固定剂量组合产品在体外在 pH4.5 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后 80%或更少和在 20 分钟后 98%或更少的溶出度,并且组分 b) 在 30 分钟后 25%或更多和在 60 分钟后 40%或更多的溶出度。

2. 根据权利要求 1 的药物口服固定剂量组合产品,其中药物口服固定剂量组合产品在体外在 pH4.5 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后 60%或更少和在 20 分钟后 95%或更少的溶出度,并且组分 b) 在 30 分钟后 25%或更多和在 60 分钟后 45%或更多的溶出度。

3. 根据权利要求 1 的药物口服固定剂量组合产品,其中药物口服固定剂量组合产品在体外在 pH4.5 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后 60%至 15%和在 20 分钟后 95%至 40%的溶出度,并且组分 b) 在 30 分钟后 30%或更多和在 60 分钟后 40%或更多的溶出度。

4. 药物口服固定剂量组合产品,其包含
 - a) 治疗有效量的阿利吉仑或其可药用盐,
 - b) 治疗有效量的缬沙坦或其可药用盐,

其中,药物口服固定剂量组合产品在体外在 pH1 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后 60%或更少和在 20 分钟后 95%或更少的溶出度,并且组分 b) 在 30 分钟后 40%或更少和在 60 分钟后 50%或更少的溶出度。

5. 药物口服固定剂量组合产品,其包含
 - a) 治疗有效量的阿利吉仑或其可药用盐,
 - b) 治疗有效量的缬沙坦或其可药用盐,

其中,药物口服固定剂量组合产品在体外在 pH6.8 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后 50%或更少和在 20 分钟后 95%或更少、优选 95%至 30%的溶出度,并且组分 b) 在 30 分钟后 75%或更多和在 60 分钟后 85%或更多的溶出度。

6. 根据权利要求 1-4 中任意一项的药物口服固定剂量组合产品,其具有非同步的组分 a) 和组分 b) 的释放特性。

7. 根据上述权利要求中任意一项的药物口服固定剂量组合产品,其具有组分 a) 和 b) 的连续释放。

8. 根据上述权利要求中任意一项的药物口服固定剂量组合产品,其中通过延迟释放时间或者减慢释放速率来调整组分 a) 的释放。

9. 根据上述权利要求中任意一项的药物口服固定剂量组合产品,其中组分 b) 表现为即释。

10. 根据上述权利要求中任意一项的药物口服固定剂量组合产品,其中药物口服固定剂量组合产品是固体剂型。

11. 根据上述权利要求中任意一项的药物口服固定剂量组合产品,其中组分 a) 与组分 b) 是物理分离的。

12. 根据上述权利要求中任意一项的药物口服固定剂量组合产品,其是多层片剂、优选双层片剂的形式,其包含含有组分 a) 的层和含有组分 b) 的层。

13. 根据权利要求 12 的药物口服固定剂量组合产品,其中含有组分 a) 的层可通过碾压

获得。

14. 根据权利要求 13 的药物口服固定剂量组合产品,其在含有组分 a) 的层中还包含按多层片剂、优选双层片剂(在任何任选的薄膜包衣之前)的重量计为 0.7 至 5.0% 的量的粘合剂。

15. 根据权利要求 13 或 14 的药物口服固定剂量组合产品,其中含有组分 a) 的层不包括崩解剂。

16. 根据权利要求 12 的药物口服固定剂量组合产品,其中含有组分 a) 的层可通过湿法制粒获得。

17. 根据权利要求 16 的药物口服固定剂量组合产品,其在含有组分 a) 的层中还包含按双层片剂(在任何任选的薄膜包衣之前)的重量计为 2 至 10% 的量的粘合剂。

18. 根据权利要求 12 的药物口服固定剂量组合产品,其中含有组分 a) 的层可通过熔融挤出获得。

19. 根据权利要求 1-11 中任意一项的药物口服固定剂量组合产品,其是外包囊片的形式,其包含被填充到胶囊中的含有组分 a) 的片和含有组分 b) 的多微粒。

20. 根据权利要求 1-11 中任意一项的药物口服固定剂量组合产品,其是模制递药系统,其包含 2 个基质层,其中一层含有组分 a) 并且另一层含有组分 b)。

21. 根据权利要求 20 的药物口服固定剂量组合产品,其还包含可溶蚀的包衣层,包衣层具有至少一个开口,该开口暴露两个基质层的每一个的至少一个表面。

22. 根据权利要求 1-7 或 9-11 中任意一项的药物口服固定剂量组合产品,其包含含有组分 a) 的核,所述的核被含有组分 b) 的壳包围起来。

23. 根据权利要求 1-7 或 9-11 中任意一项的药物口服固定剂量组合产品,其包含含有组分 b) 的核,所述的核被含有组分 a) 的壳包围起来。

24. 根据上述权利要求中任意一项的药物口服固定剂量组合产品,其中所存在的组分 a) 的量是每单位剂型 75 至 300mg 的游离碱。

25. 根据上述权利要求中任意一项的药物口服固定剂量组合产品,其中所存在的组分 b) 的量是每单位剂型 80 至 320mg。

26. 根据上述权利要求中任意一项的药物口服固定剂量组合产品的用途,其用于治疗高血压、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、糖尿病性心脏病、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。

27. 制备根据权利要求 1-18、24 或 25 中任意一项的药物口服固定剂量组合产品、特别是双层片剂的方法,所述的方法包含步骤:(1) 任选地在存在制粒液体的情况下,将组分 a) 和可药用的添加剂进行制粒从而形成阿利吉仑颗粒;(2) 将组分 b) 和可药用的添加剂进行制粒从而形成缬沙坦颗粒;(3) 任选地干燥所得的各颗粒;(4) 过筛;(5) 任选地将各颗粒与外相赋形剂混合;和(6) 将缬沙坦颗粒和阿利吉仑颗粒一起压制成双层片剂。

28. 制备根据权利要求 1-11、19、24 或 25 中任意一项的药物口服固定剂量组合产品、特别是外包囊片的方法,所述的方法包含步骤:(1) 任选地在存在制粒液体的情况下,将组分 a) 和可药用的添加剂进行制粒从而形成阿利吉仑颗粒;(2) 将组分 b) 和可药用的添加剂进行制粒从而形成缬沙坦颗粒;(3) 任选地干燥所得的各颗粒;(4) 过筛;(5) 任选地将各颗

粒与外相赋形剂混合 ; 和 (6) 将阿利吉仑颗粒压制成片, 其与缬沙坦颗粒一起进行外包囊。

29. 根据任何权利要求的药物口服固定剂量组合产品, 其中所存在的组分 a) 的量按口服剂型的总重计为 15 至 35%。

30. 根据任何权利要求的药物口服固定剂量组合产品, 其中所存在的组分 a) 的量按口服剂型的总重计为 20% 或更多。

31. 根据上述权利要求中任意一项的药物口服固定剂量组合产品, 其是多层片剂、优选双层片剂的形式, 其中所存在的组分 a) 的量按含有组分 a) 的层的总重计为 40% 至 70%。

32. 根据上述权利要求中任意一项的药物口服固定剂量组合产品, 其是多层片剂、优选双层片剂的形式, 其中所存在的组分 a) 的量按含有组分 a) 的层的总重计为 60% 或更多。

33. 根据上述权利要求中任意一项的药物口服固定剂量组合产品, 其中所存在的组分 a) 的量按包含组分 a) 的颗粒的总重计为 70% 至 95%。

34. 根据上述权利要求中任意一项的药物口服固定剂量组合产品, 其中所存在的组分 a) 的量按包含组分 a) 的颗粒的总重计为 84% 或更多。

35. 根据任何权利要求的药物口服固定剂量组合产品, 其中所存在的组分 b) 的量按口服剂型的总重计为 15 至 40%。

36. 根据任何权利要求的药物口服固定剂量组合产品, 其中所存在的组分 b) 的量按口服剂型的总重计为 20% 或更多。

37. 根据上述权利要求中任意一项的药物口服固定剂量组合产品, 其是多层片剂、优选双层片剂的形式, 其中所存在的组分 b) 的量按含有组分 b) 的层的总重计为 30% 至 70%。

38. 根据上述权利要求中任意一项的药物口服固定剂量组合产品, 其是多层片剂、优选双层片剂的形式, 其中所存在的组分 b) 的量按含有组分 b) 的层的总重计为 50% 或更多。

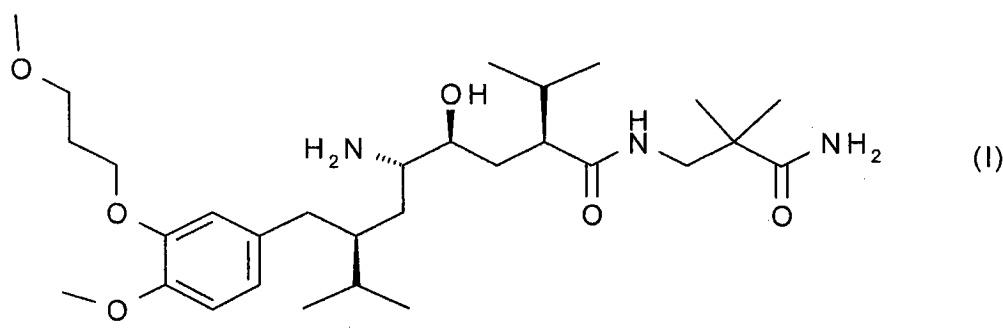
阿利吉仑和缬沙坦的盖仑制剂

[0001] 本发明涉及药物的口服固定剂量组合,其包含在合适的载体中的作为活性成分的口服活性的肾素抑制剂阿利吉仑或其可药用盐以及血管紧张素 II 拮抗剂缬沙坦或其可药用盐。具体地讲,本发明提供了包含阿利吉仑半富马酸盐以及缬沙坦的盖仑制剂。本发明也涉及其制备方法和其作为药物的用途。

[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来升高血压,又可以通过从肾上腺释放钠离子潴留激素,即醛固酮而间接升高血压(其伴随细胞外液体积的增加)。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。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,最优选的是在 EP 678503 A 中作为实施例 83 被具体公开的其半富马酸盐。

[0006] 缬沙坦是已知的血管紧张素受体阻断剂(ARB,血管紧张素 II 拮抗剂),并且其与阿利吉仑的组合记载于例如 W002/40007 中。

[0007] 血管紧张素 II 是引起血管收缩的激素。因此,其能够导致高血压和心脏劳损。已知血管紧张素 II 与靶细胞表面上的特异的受体相互作用。迄今已经确定了称为 AT1 和 AT2 的血管紧张素 II 受体的 2 种亚型。近来,已经付出巨大的努力来鉴定结合到 AT1 受体上的物质。现在已知血管紧张素受体阻断剂(ARB,血管紧张素 II 拮抗剂)阻止血管紧张素 II 结合到血管壁中的其受体上,由此导致血压降低。由于 AT1 受体的抑制,这些拮抗剂可以用作抗高血压药或者用于治疗充血性心力衰竭等适应症。

[0008] 与胃肠外给药相比,更优选地将这类药物通过口服途径给药,因为其允许患者自行给药、而在大多数情况下胃肠外制剂必须由医生或医疗辅助人员给药。

[0009] 但是,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现象的改变。阿利吉仑具有强弹性的组分，这也导致了颗粒间结合的减弱。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，药物多晶型现象转变为无定形态，其与晶态相比表现出较差的稳定性。此外，在特定的情况下，高剂量的阿利吉仑或其可药用盐（每片多达 300mg 游离碱）需要高载药量，以便达到合理的片剂大小。

[0010] 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。

[0011] 另一方面，缬沙坦具有 pH 依赖性的溶解度，其范围是从酸性环境中极微溶到在胃肠道中性环境中可溶。而且，开发缬沙坦的方便患者的口服剂型由于其堆密度低而具有挑战性。

[0012] 此外，通常开发使用某些活性成分的口服固定剂量组合制剂是有挑战性的。如本文所用，“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，“自由剂量组合”是指同时给药但作为两个不同的剂量单位的两种药物或活性成分的组合。当配制口服固定剂量的组合时，为了节省开发固定剂量组合的时间和成本，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。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进行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。

[0013] 由于上述的原因，当阿利吉仑与其他治疗剂、特别是缬沙坦组合使用时，认为加强了阿利吉仑所碰到的以可靠和稳定的方式制备片剂形式的口服制剂的困难。

[0014] 在缬沙坦和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的要求。

[0015] 因此，需要研发克服了上述与阿利吉仑的性质相关的问题（特别是与缬沙坦一起配制时）的合适和稳定的盖仑制剂。

[0016] 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，其在曲线下面积（AUC）方面和优选也在最大血药浓度（ C_{max} ）方面与相应的自由剂量组合尽可能地相似，而最优选与两种活性成分的自由组合是生物等价的。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接近或达到生物等效性中起关键性作用。

[0017] 在一个实施方案中，本发明涉及药物口服固定剂量组合产品，其包含：

[0018] a) 治疗有效量的阿利吉仑或其可药用盐，

[0019] b) 治疗有效量的缬沙坦或其可药用盐，

[0020] 其中，药物口服固定剂量组合产品在体外在 pH4.5 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后为 80% 或更少、优选 60% 或更少、更优选 60% 至 15% 的溶出度和在 20 分钟后为 98% 或更少、优选 95% 或更少、更优选 95% 至 40% 的溶出度；并且组分 b) 在 30 分钟后为 25% 或更多、优选 30% 或更多和在 60 分钟后为 40% 或更多、优选 45% 或更多的溶出度。

[0021] 在优选实施方案中，本发明涉及药物口服固定剂量组合产品，其包含：

[0022] a) 治疗有效量的阿利吉仑或其可药用盐,

[0023] b) 治疗有效量的缬沙坦或其可药用盐,

[0024] 其中, 药物口服固定剂量组合产品在体外在 pH4.5 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后为 80% 或更少的溶出度和在 20 分钟后为 98% 或更少的溶出度, 并且组分 b) 在 30 分钟后为 25% 或更多和在 60 分钟后为 40% 或更多的溶出度; 优选地, 在体外在 pH4.5 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后为 60% 或更少和在 20 分钟后为 95% 或更少的溶出度, 并且组分 b) 在 30 分钟后为 25% 或更多和在 60 分钟后为 45% 或更多的溶出度; 更优选地, 在体外在 pH4.5 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后为 60% 至 15% 和在 20 分钟后为 95% 至 40% 的溶出度, 并且组分 b) 在 30 分钟后为 30% 或更多和在 60 分钟后为 40% 或更多的溶出度。

[0025] 在其他实施方案中, 本发明涉及药物口服固定剂量组合产品, 其包含:

[0026] a) 治疗有效量的阿利吉仑或其可药用盐,

[0027] b) 治疗有效量的缬沙坦或其可药用盐,

[0028] 其中, 药物口服固定剂量组合产品在体外在 pH4.5 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后为 60% 或更少和在 20 分钟后为 95% 或更少的溶出度, 并且组分 b) 在 30 分钟后为 25% 或更多和在 60 分钟后为 45% 或更多的溶出度。

[0029] 在其他实施方案中, 本发明涉及药物口服固定剂量组合产品, 其包含:

[0030] a) 治疗有效量的阿利吉仑或其可药用盐,

[0031] b) 治疗有效量的缬沙坦或其可药用盐,

[0032] 其中, 药物口服固定剂量组合产品在体外在 pH4.5 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后为 60% 至 15% 和在 20 分钟后为 95% 至 40% 的溶出度, 并且组分 b) 在 30 分钟后为 30% 或更多和在 60 分钟后为 40% 或更多的溶出度。

[0033] 在另一个实施方案中, 本发明涉及药物口服固定剂量组合产品, 其包含:

[0034] a) 治疗有效量的阿利吉仑或其可药用盐,

[0035] b) 治疗有效量的缬沙坦或其可药用盐,

[0036] 其中, 药物口服固定剂量组合产品在体外在 pH1 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后为 60% 或更少和在 20 分钟后为 95% 或更少、优选 95% 至 40% 的溶出度, 并且组分 b) 在 30 分钟后为 40% 或更少和在 60 分钟后为 50% 或更少的溶出度。

[0037] 在另一个实施方案中, 本发明涉及药物口服固定剂量组合产品, 其包含:

[0038] a) 治疗有效量的阿利吉仑或其可药用盐,

[0039] b) 治疗有效量的缬沙坦或其可药用盐,

[0040] 其中, 药物口服固定剂量组合产品在体外在 pH6.8 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后为 50% 或更少和在 20 分钟后为 95% 或更少、优选 95% 至 30% 的溶出度, 并且组分 b) 在 30 分钟后为 75% 或更多和在 60 分钟后为 85% 或更多的溶出度。Matter

[0041] 该药物口服固定剂量组合产品具有与阿利吉仑和缬沙坦的自由剂量组合尽可能相似的各个活性成分的 AUC 和优选的 C_{max} , 并且该药物口服固定剂量组合产品最优选生物等价于该自由组合。令人惊讶地, 由于阿利吉仑和缬沙坦不应当影响到活性成分在第一个 20 分钟和 60 分钟期间的释放速率, 所以以上的溶出度数据十分重要。作为 BCS (生物药剂分类系统) 的第 3 类化合物 (高溶解性, 低透过性), 只要溶出速率与现有的阿利吉仑薄膜包衣片相似或比现有的阿利吉仑薄膜包衣片快, 固定剂量组合产品中的阿利吉仑的释放速

率和随后的溶出速率就应该不是决定性的。事实上,药代动力学的参数之一,曲线下面积(AUC)在超过 24 小时的时间内进行了测定,以证明在第一个 1 小时或更少时间内的释放速率和随后的溶出速率应该是不重要的。然而,发现如果至少一种组分(即阿利吉仑或缬沙坦)的溶出曲线(通常是阿利吉仑的溶出曲线)超出上述范围之外,就无法发现 AUC 和/或 $C_{\max}$ 的相似性,并因此没有固定剂量组合的生物等效性。例如在阿利吉仑的情况中,比上述更快的溶出速度导致固定组合比自由组合实质上更低的接触量。令人惊讶地发现,在阿利吉仑的溶出和吸收之间存在反关系,因此阿利吉仑溶出较快的剂型具有较低的生物利用度。

[0042] 在本申请中,各种术语的定义如下:

[0043] 释放特性:

[0044] 如本文所用的术语“释放”是指使药物口服固定剂量组合产品与液体接触并且液体将剂型外部的药物转运至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。

[0045] 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。

[0046] 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“非同步的”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。

[0047] 即释:

[0048] 就本申请的目的而言,即释制剂是表现出未经特殊的制剂设计或加工方法来有意调整释放的活性物质的制剂。

[0049] 缓释:

[0050] 就本申请的目的而言,缓释制剂是表现出经过特殊的制剂设计或加工方法来有意调整释放的活性物质的制剂。这种缓释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,缓释是指超过 5 个小时的释放,例如超过 3 个小时或甚至更短的释放。本文所用的缓释包括随两种组分的时间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))。可以通过将缓释包衣(例如扩散包衣层)应用于药物或含有药物的核,或者通过产生包埋有药物的缓释基质来制备该缓释形式。

[0051] 如本文所用的术语“时间延迟”是指包含本发明的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。

[0052] 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。

[0053] 崩解：

[0054] 如本文所用的术语“崩解”是指药物口服固定剂量组合产品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残留在试验装置的筛网上的固体口服剂型的任何残留物（除不溶的包衣或胶囊壳碎片之外，如果其存在的话）是没有可明显感觉到的硬核的软块状态时，就达到了崩解。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。

[0055] 侵蚀：

[0056] 如本文所用的术语“侵蚀”是指当药物口服固定剂量组合产品置于外环境（例如溶出介质、体液等）中时其可以借助该过程耗尽、减少或溶解的过程。与崩解不同，药物口服固定剂量组合产品不是通过崩解来分散，而是随着侵蚀过程的进行而变得越来越小。

[0057] 溶出速率：

[0058] 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产品的活性成分的溶出速率定义为在标准的液/固界面、温度和溶剂成分的条件下每单位时间进入溶液之中的药物的量。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，用于测量各个活性成分的溶出的试验按照药典 USP<711> 在如本文所述的不同实施方案的 pH 条件下进行。具体地讲，在 pH4.5 和 1 条件下、用桨式搅拌部件以 75rpm（每分钟转数）进行试验，而在 pH6.8 条件下、用转轴式搅拌部件以 100rpm 进行试验。在 pH4.5 或 6.8 条件下，溶出介质优选缓冲液，通常是磷酸盐缓冲液，特别是如实施例“溶出试验”中所述的。缓冲液的摩尔浓度优选 0.1M。在 pH6.8 条件下，缓冲液的摩尔浓度优选 0.05M。

[0059] 物理分离的：

[0060] 如本文所定义的术语“物理分离的”是指含有组分 a) 和 b) 的药物口服固定剂量组合产品，其配制成使所述组分的物理接触降到最少，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，“物理分离的”是指含有组分 a) 和 b) 的药物口服固定剂量组合产品，其配制以便所述组分在同一载体中相互不混合、而是分离的。该分离有助于使两组分之间的相互作用最小，特别是其释放的时候。通常，物理分离是指两种组分 a) 和 b) 存在于不同的区域（例如层）中或以制剂的不同实体（例如微粒或颗粒）存在。两种组分 a) 和 b) 不必进一步用另外的层或包衣隔离开，但在有些情况下这样可能是合适的。借助本领域已知的各种方法能够实现在一个剂型中的两种组分 a) 和 b) 的物理分离。

[0061] 在一个实施方案中，通过将组分 a) 和 b) 各自配制在分隔的层、包衣或壳（优选层或壳）中来实现，从而得到例如多层或双层制剂、干燥包衣（核在壳中）片剂、模制的递药系统或喷雾包衣片，优选得到双层制剂或干燥包衣片剂。下文中描述了该制剂技术的具体实例。

[0062] 在另一个实施方案中，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），从而得到例如胶囊、小药囊、填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（例如颗粒或小珠）所得到的迷你片 (minitablet)（其可以随后填

充到胶囊中)来实现。物理分离的另一个形式是填有 1) 组分之一的多微粒和 2) 通过压制另一组分的多微粒(例如颗粒或小珠)所得到的一个片、几个片或迷你片的胶囊。

[0063] 也可考虑以上两种方法的任意组合,例如多微粒,例如具有层、包衣或壳的小丸或迷你片,其中层、包衣或壳含有组分 a) 和 b) 中的一者,多微粒或迷你片含有组分 a) 和 b) 中的另一者。

[0064] 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 1 μ m 到 3mm。“平均粒度”是指按重量计至少 50% 的微粒具有比大约的给定值低的粒度。可以基于用本领域技术人员熟知的常规的粒度测量技术测得的重量平均粒度来确定粒度。所述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。如果使用多微粒组分 a) 和组分 b) 的混合物,组分 a) 和 b) 的多微粒可以是相同的形式(例如颗粒)和 / 或大小,或者组分之一的多微粒系统是一种形式(例如微粒)和大小,其他组分的多微粒系统可以是不同的形式(例如颗粒)和 / 或大小。

[0065] 本申请范围内的术语“小片”表示具有 3 至 5mm 的总体尺寸的片剂。

[0066] 本申请范围内的术语“迷你片”表示其未包衣的形式具有 2 至 30mg、例如 4 至 9mg、例如 7mg 的总重的小片。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,包括从其他的更小的多微粒(例如颗粒或小珠)制备。迷你片可以具有技术人员已知的任何片剂形状,例如圆形的,例如具有 1.25 至 3mm 的直径的;圆柱形的,例如具有凸起的上表面和凸起的下表面和例如具有相互独立地为 1 至 3mm 的圆柱直径和高度的;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。

[0067] 优选地,多微粒具有缓释包衣。特别地,如果使用组分 a) 和组分 b) 多微粒的混合物,为了提供不同的缓释特性,各自的多微粒包含不同的缓释包衣。

[0068] 如本文所用的术语“制粒赋形剂”是指能够与如下文进一步所述的治疗化合物一起进行熔融-挤出或熔融-制粒的任何可药用的材料或物质。例如,制粒赋形剂可以是如下文进一步所述的聚合物或非聚合物材料。

[0069] 如本文所用的术语“聚合物”是指其自身或组合都具有高于或低于治疗化合物的熔点(或熔化范围)的玻璃化转变温度、软化温度或熔化温度的聚合物或聚合物的混合物。玻璃化转变温度(“T_g”)是该聚合物的特征由高粘性转变为相对低粘性物质的温度。

[0070] 生物等效性:

[0071] 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产品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。将待测制剂(固定剂量组合)和参照制剂(自由剂量组合)向个体口服给药,并且随时间进程来收集血样。对血样进行分析从而得到缬沙坦和阿利吉仑的浓度。计算最大血药浓度(C_{max})和血药浓度-时间曲线下面积(AUC)。采用具有来自顺序、治疗和周期的固定效应和来自个体的随机效应的线性混合效应模型,分别对阿利吉仑和缬沙坦的 Log 转换的 AUC_{0-t} 最后(从零时到最后一个可测量的浓度取样时刻的 AUC)、AUC_{0-∞}(从零时到无穷大的 AUC)、C_{max} 进行分析。使用点估计值(待测制剂与参照制剂的 C_{max} 或 AUC 的几何平均值的比值)和相应的 90% 置信区间评价生物等效性。为了使待测产品和参照产品生物等

效, AUC 和 $C_{\max}$ 点估计值的 90% 置信区间应该落入 0.8-1.25 中。要获得待测产品和参照产品之间的生物等效性是有挑战性的, 特别是对于活性成分的组合, 并且不能事先预测结果。

[0072] 每当提到与自由组合中的活性成分相似的 AUC 时, 这表示本发明的药物口服固定剂量组合产品的 AUC 优选地具有落入活性成分的 0.8-1.25 的 90% 置信区间。

[0073] 每当提到与自由组合中的活性成分相似的 $C_{\max}$ 时, 这表示本发明的药物口服固定剂量组合产品的 $C_{\max}$ 优选地具有落入活性成分的 0.8-1.25 的 90% 置信区间。

[0074] 在优选的实施方案中, 本发明的药物口服固定剂量组合产品具有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), 其中 AUC 的点估计值为 0.7 至 1.30、更优选地 0.75 至 1.25、最优选地 0.8 至 1.1。

[0075] 在另一个实施方案中, 本发明的药物口服固定剂量组合产品具有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), 其中 AUC 的 90% 置信区间在 0.65 至 1.35、更优选地 0.7 至 1.30、更优选地 0.75 至 1.25、最优选地 0.8 至 1.25。

[0076] 在另一个实施方案中, 本发明的药物口服固定剂量组合产品具有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), 其中 $C_{\max}$ 的 90% 置信区间在 0.4 至 1.35、更优选地 0.5 至 1.30、更优选地 0.7 至 1.25、最优选地 0.8 至 1.25。

[0077] 优选至少 AUC、更优选 AUC 和 $C_{\max}$ 两者都在上述范围内。

[0078] 由此, 本发明的药物口服固定剂量组合产品将接近或优选地达到生物等效。

[0079] 在本发明的优选的实施方案中, 所存在的组分 a) 的量按药物口服固定剂量组合产品的总重量计为 10 至 45%, 例如 10 至 35% 重量。这些百分数是指阿利吉仑的半富马酸盐, 并且如果使用游离碱或其他的盐, 百分数将相应地进行换算。

[0080] 在本发明的另一个优选的实施方案中, 所存在的组分 a) 的量按药物口服固定剂量组合产品的总重量计为 12 至 45%, 例如 12 至 40%, 在一个实施方案中为 12 至 30%, 例如 12 至 25% 重量。这些百分数是指阿利吉仑的半富马酸盐, 并且如果使用游离碱或其他的盐, 百分数将相应地进行换算。

[0081] 在另一个优选的实施方案中, 所存在的组分 a) 的量按口服剂型的总重量计为 20% 或更多, 例如 25% 或更多。这些百分数基于组分 a) 的游离碱, 并且如果使用盐, 百分数将相应地进行换算。

[0082] 在另一个优选的实施方案中, 所存在的组分 a) 的量按口服剂型的总重量计为 15 至 35%, 例如 20 至 30% 重量。这些百分数基于组分 a) 的游离碱, 并且如果使用盐, 百分数将相应地进行换算。

[0083] 在进一步的优选的实施方案中, 所存在的组分 a) 的量按包含组分 a) 的颗粒的总重量计为 79% 或更多, 例如 84% 或更多。这些百分数基于组分 a) 的游离碱, 并且如果使用盐, 百分数将相应地进行换算。

[0084] 在进一步的优选的实施方案中, 所存在的组分 a) 的量按包含组分 a) 的颗粒的总重量计为 70 至 95%, 例如 75 至 90% 重量。这些百分数基于组分 a) 的游离碱, 并且如果使用盐, 百分数将相应地进行换算。

[0085] 优选所存在的组分 a) 的量为每单位药物口服固定剂量组合产品 75mg 至 300mg 的游离碱。

[0086] 在本发明的优选的实施方案中, 所存在的组分 a) 的量的范围是每单位药物口服

固定剂量组合产品 75 至 300mg、例如 75 至 150mg 的游离碱，具体地讲 75、150 或 300mg，例如 150 或 300mg。

[0087] 在本发明的优选的实施方案中，所存在的组分 b) 的量的范围按药物口服固定剂量组合产品的总重量计为 8 至 45%、例如 10 至 30%、特别是 12 至 27% 重量。这些百分数基于组分 b) 的游离酸，并且如果使用盐，百分数将相应地进行换算。

[0088] 在本发明的优选的实施方案中，所存在的组分 b) 的量按药物口服固定剂量组合产品的总重量计为 15 至 40%、例如 20 至 40%、例如 20 至 30% 重量。这些百分数基于组分 b) 的游离酸，并且如果使用盐，百分数将相应地进行换算。

[0089] 在另一个优选的实施方案中，所存在的组分 b) 的量按口服剂型的总重量计为 20% 或更多，例如 25% 或更多，例如 28% 或更多。这些百分数基于组分 b) 的游离酸，并且如果使用盐，百分数将相应地进行换算。

[0090] 优选所存在的组分 b) 的量为按 b) 的游离酸计为每单位剂型 75 至 350mg、例如 100 至 200mg、更优选地 80mg 至 320mg、例如 160 至 320mg，具体地讲 80、160 或 320mg，例如 160 或 320mg。

[0091] 组分 a) 与组分 b) 的重量比优选在 1 : 0.001 至 1 : 5、更优选 1 : 0.5 至 1 : 4 或 1 : 0.03 至 1 : 0.07 的范围。最优选地，按 a) 的游离碱和 b) 的游离酸计重量比为 1 : 1.0 至 1.1 ; 1 : 2.1 至 2.2 ; 或者 1 : 0.005 至 0.006。最优选地，所使用的组分 a) 和 b) 的量按 a) 的游离碱和 b) 的游离酸计为 75/80mg、75/160mg、150/80mg、150/160mg、300/320mg、300/160mg 或 150/320mg、最优选 150/160mg、300/320mg、300/160mg 或 150/320mg 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 320mg 的 b)、最优选 300/320mg 的 a) / b)。当使用盐、例如组分 a) 的半富马酸盐时，比例将相应地进行换算。

[0092] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指停止或减少所治疗的状况的发展或者完全或部分地治愈或缓解状况的活性成分或活性剂的量。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”等是指组分 a) 和 b)。可以将组分 a) 或 b) 各自称为“药物”、“活性物质”、“活性成分”、“活性剂”等。

[0093] 在上下文中，如果没有特别地进行定义，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，最优选地是其半富马酸盐。

[0094] 例如，能够用本身已知的方法（尤其是 EP 678503 A、例如实施例 83 中所述的方法）制备阿利吉仑或其可药用盐。

[0095] 如下所述，在下文中，如果没有特别地进行定义，术语“缬沙坦”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。

[0096] 例如，能够用本身已知的方法制备缬沙坦或其可药用盐。优选的盐形式包括酸加成盐。具有至少一个酸基团（例如 COOH 或 5- 四唑基）的化合物也能够与碱成盐。合适的与碱形成的盐是例如金属盐（例如碱金属或碱土金属盐，例如钠、钾、钙或镁盐），或者与氨或有机胺，例如吗啉、硫吗啉、哌啶、吡咯烷、单、二或三低级烷基胺（例如乙基、叔丁基、二乙基、二异丙基、三乙基、三丁基或二甲基丙基胺）或单、二或三羟基低级烷基胺（例如单、二或三乙醇胺）形成的盐。而且可以形成相应的内盐。还包括不适合于药学使用、但能够用于例如游离的化合物 I 或其可药用盐的分离或纯化的盐。甚至更优选的盐选自例如无定形

态的单钠盐；无定形态或结晶形式的缬沙坦的二钠盐，尤其是其水合物形式。无定形态的缬沙坦的单钾盐；无定形态或结晶形式的缬沙坦的二钾盐，尤其是其水合物形式。结晶形式的缬沙坦的钙盐，尤其是其水合物形式，主要是其四水合物；结晶形式的缬沙坦的镁盐，尤其是其水合物形式，主要是其六水合物；结晶形式的缬沙坦的钙 / 镁混合盐，尤其是水合物形式；结晶形式的缬沙坦的二 - 二乙基铵盐，尤其是水合物形式；结晶形式的缬沙坦的二 - 二丙基铵盐，尤其是水合物形式；结晶形式的缬沙坦的二 - 二丁基铵盐，尤其是水合物形式，主要是其半水合物；无定形态的缬沙坦的单 -L- 精氨酸盐；无定形态的缬沙坦的二 -L- 精氨酸盐；无定形态的缬沙坦的单 -L- 赖氨酸盐；无定形态的缬沙坦的二 -L- 赖氨酸盐。

[0097] 最优选地，缬沙坦以游离酸使用。

[0098] 需要恰当地选择本发明的药物口服固定剂量组合产品，以表现出所需的溶出特性。通常，药物口服固定剂量组合产品是固体剂型。

[0099] 本发明的药物口服固定剂量组合产品优选地表现出组分 a) 和 b) 两者的释放特性，更优选地是被视为缓释特性的组分 a) 的特性。本发明的药物口服固定剂量组合产品优选地表现出被视为即释特性的组分 b) 的释放特性。在本发明的优选的实施方案中，药物口服固定剂量组合产品的两种组分的释放特性是非同步的。在一个实施方案中，两种组分都以非同步的释放特性连续释放，其中将组分之一（优选组分 a)）调整为以较慢的连续速率释放。在另一个实施方案中，组分之一（优选组分 a)）延时释放从而导致组分 a) 相对于组分 b) 的时滞。

[0100] 优选地，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产品。能够符合本发明所需溶出曲线的药物口服固定剂量组合产品的典型技术和制剂原则包括以下更详细描述 of 的制剂实施例。

[0101] 多层片剂

[0102] 在一个实施方案中，本发明具体涉及多层片剂形式的药物口服固定剂量组合产品。多层片剂至少具有两层（双层片剂）或者可以具有三层、四层、五层或更多层。每一层含有不超过一种组分。优选地，片剂具有两层，在两层之中的一层有一种组分，但是也可能除了这两层之外，片剂还含有仅包含载体并且可以用作例如隔离层或外包衣层的层。或者，如果存在超过两个层，组分可以存在于不止一个层中，只要所述的多种组分不在相同的层中即可。为了实际应用的目的，优选双层片剂，但以下详述的全部信息同样适用于多层片剂。

[0103] 本发明的多层片剂，特别是双层片剂，其特征在于一层含有组分 a) 而另一层含有组分 b)。

[0104] 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) 的各种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的湿法制粒，具体地讲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碾压。优选干法制粒，这是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）而言，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碾压制备第二层，或者最优选地两层都可以用碾压进行制备。在另一个优选的实施方案中，用碾压、湿法制粒或熔融挤出方法来制备含有组分 a) 的层，最优选地是熔融挤出方法。

[0105] 本发明的适用于多层片剂（特别是双层片剂）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产品中的每种添加剂的量可以在本领域的常规范围内变化。

[0106] 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（L-HPC）、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，含有组分 a) 的层中的填充剂用量范围可以是片重（在进行任何任选的薄膜包衣之前）的 1% 至 40%、优选 10% 至 30% 重量。对于含有组分 b) 的层，当填充剂存在时，填充剂的用量范围可以是片重（在进行任何任选的薄膜包衣之前）的 1% 至 40%、优选 10% 至 30% 重量。优选地，两层都含有填充剂。

[0107] 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。发现含有组分 a) 的层中存在的粘合剂在得到需要的溶出曲线方面发挥了重要的作用。含有组分 a) 的碾压而成的层优选在内相中含有粘合剂，含有组分 a) 的湿法制粒而成的层优选在内相和外相中含有粘合剂。当粘合剂存在时，含有组分 a) 的层中粘合剂的用量可以是多层片剂（优选双层片剂）（在任何任选的薄膜包衣之前）的重量的 0.1% 至 20%、优选 0.5% 至 15%、例如 0.7% 至 10% 重量。当粘合剂存在时，含有组分 b) 的层中粘合剂的用量可以是多层片剂（优选双层片剂）（在任何任选的薄膜包衣之前）的重量的 0.1% 至 20%、优选 0.2% 至 10% 重量。优选地，在含有组分 b) 的层中省略粘合剂。

[0108] 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，含有组分 a) 的层中润滑剂的用量可以是多层片剂（优选双层片剂）（在任何任选的薄膜包衣之前）的重量的 0.1% 至 5%、优选 0.5% 至 3% 重量。当润滑剂存在时，含有组分 b) 的层中润滑剂的用量可以是多层片剂（优选双层片剂）（在任何任选的薄膜包衣之前）的重量的 0.1% 至 5%、优选 0.5% 至 3% 重量。优选地，在每种情况下优选在外相和内相中，两层都含有润滑剂。

[0109] 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 EXPLOTAB）。最优选的崩解剂是交联 PVP，优选 PVPPXL。当崩解剂存在时，含有组分 a) 的层中崩解剂的用量可以是多层片剂（优选双层片剂）（在任何任选的薄膜包衣之前）的重量的 0.5% 至 20%、优选 1% 至 3% 重量。当崩解剂存在时，含有组分 b) 的层中崩解剂的用量可以是多层片剂（优选双层片剂）（在任何任选的薄膜包衣之前）的重量的 1% 至 20%、优选 2% 至 12% 重量。优选地，在含有组分 a) 的层中不含崩解剂，尤其是在碾压而成的含有组分 a) 的层中。湿法制粒而成的含有组分 a) 的层可以含有崩解剂。优选地，含有组分 b) 的层包含崩解剂。

[0110] 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，含有组分 a) 的层中助流剂的用量可以

是多层片剂（优选双层片剂）（在任何任选的薄膜包衣之前）的重量的 00.05%至 5%、优选 0.1%至 1%重量。当助流剂存在时，含有组分 b) 的层中崩解剂的用量可以是多层片剂（优选双层片剂）（在任何任选的薄膜包衣之前）的重量的 0.05%至 5%、优选 0.1%至 1%重量。

[0111] 在第一个实施方案中，本发明的药物口服固定剂量组合产品是低脆碎度的多层片剂、优选双层片剂的药物口服固定剂量组合产品。优选脆碎度不大于 0.8%。用本领域技术人员已知的标准方法测量脆碎度，参见药典 USP<1216> 和 EP 2.9.7 和 JP 中所述的统一方法。

[0112] 本发明的第一个实施方案的药物口服固定剂量组合产品是适当硬度（例如双层形式的平均硬度范围是 250N 至 300N）的多层片剂、优选双层片剂的药物口服固定剂量组合产品。在向药物口服固定剂量组合产品应用任何薄膜包衣之前测定平均硬度。对此，本发明优选的实施方案是薄膜包衣的药物口服固定剂量组合产品。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、滑石粉和着色剂的材料。通常，为了提供薄膜包衣，薄膜包衣材料的用量范围是薄膜包衣片的重量的 1%至 6%。

[0113] 本发明另外的实施方案是制备本发明的多层片剂（优选双层片剂）的方法。例如，通过以下方法可以制备包括含组分 a) 的一个层和含组分 b) 的一个层的双层片剂，该方法包含步骤：(1) 任选地在制粒液体存在的情况下，将组分 a) 和可药用的添加剂进行制粒从而形成阿利吉仑颗粒；(2) 组分 b) 和可药用的添加剂进行制粒从而形成缬沙坦颗粒；(3) 任选地干燥所得的各颗粒；(4) 过筛；(5) 任选地将各颗粒与外相赋形剂混合；和 (6) 将缬沙坦颗粒和阿利吉仑颗粒一起压制成双层片剂。关于组分 a) 和 b) 以及可药用的添加剂的详细内容（即来源、量等）如上所述。

[0114] 关注本领域中所用的制粒、干燥过筛和混合的大量的已知方法，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、在自由下落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混合步骤。通常，将组分（例如组分 a)）和可药用的添加剂分送到合适的容器，例如扩散搅拌器或扩散混合器。可以用任何合适的方法完成干燥步骤。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 20kN 至 60kN、优选 35kN 的压缩力的碾压机完成压制。也可以通过将混合的粉末先预压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研磨步骤。通常，通过筛分研磨机研磨压实的材料。优选地，研磨后的材料通常在扩散搅拌器中与可药用的添加剂（例如润滑剂）进行混合。

[0115] 在方法的第一步中，在任选地存在制粒液体的情况下，组分 a) 和可药用的添加剂进行制粒，形成阿利吉仑颗粒。制粒液体可以是在制粒领域中熟知的任何液体或液体混合物，例如乙醇、乙醇和水的混合物、乙醇、水和异丙醇的混合物，所述的混合物可以含有粘合剂，例如本文所述的那些粘合剂。方法是指有机湿法制粒。优选的乙醇和水的混合物的范围是 50/50 至 99/1 (% w/w)、最优选地是 94/6 (% w/w)。优选的乙醇、水和异丙醇的混合物的范围是 45/45/5 至 98/1/1 (% w/w/w)、最优选地是 88.5/5.5/6.0 至 91.5/4.5/4.0 (% w/w/w)。在优选的实施方案中，制粒由粘合剂的乙醇溶液和额外的乙醇完成。

[0116] 通常用以下方法完成阿利吉仑湿法制粒：(1) 在存在制粒液体的情况下将组分 a) 和可药用的添加剂混合，从而形成混合的材料；(2) 干燥混合的材料；(3) 将混合的材料过筛；和(4) 筛分已过筛的材料，分离出足够的阿利吉仑颗粒部分。

[0117] 或者，用如下的另一种方法（干法制粒）完成阿利吉仑制粒：(1) 将组分 a) 和可药用的添加剂混合，从而形成混合的材料；(2) 将混合的材料过筛；(3) 混合已过筛的材料从而形成最终的混合材料；(4) 压制最终的混合材料，从而形成压实的材料；(5) 研磨压实的材料，形成研磨后的材料；(6) 混合研磨后的材料，形成阿利吉仑颗粒。

[0118] 特别优选碾压法，其中用碾压机来实施压制的步骤。在这种情况下，可以用任何合适的方法完成压制步骤。通常，使用具有 2kN 至 6kN i. O.、优选 3 至 5kN 的压缩力的碾压机（用于研发规模的机器）完成压制。也可以通过将混合的粉末先预压成大片然后再减小尺寸来进行压制。优选地，所用的设备是 Freund 公司；TF 型微型碾压机 (Roller Compactor Type TFMini)。使用该设备，适当调节螺杆转速以确保碾压的材料的高质量。优选地，螺杆转速高于 15rpm，例如 20 至 30rpm。而且，使用该设备，适当调节辊速以确保碾压的材料的高质量。优选地，辊速为 3 至 5rpm。也优选不使用预压力。

[0119] 在另一个优选的实施方案中，组分 a) 用熔融挤出制粒法进行制粒。已经令人惊讶地发现，本发明的其中组分 a) 用熔融挤出制粒法进行制粒的多层片剂（优选双层片剂）是稳定的制剂。该制剂在其溶出曲线和其他的片剂性质（例如硬度）方面表现出更小的可变性。而且，当组分 a) 用熔融挤出制粒法进行制粒时，能够获得的载药量比使用湿法制粒或碾压法所获得的载药量高。因此，作为进一步的益处，熔融挤出制粒提供了减小片剂尺寸的方法，其能够帮助改善患者的顺应性。

[0120] 通常用以下方法完成阿利吉仑熔融挤出制粒：

[0121] (a) 将阿利吉仑或其可药用盐和任选地一种或多种制粒赋形剂混合，形成预混合的材料；

[0122] (b) 将混合的材料过筛从而得到已筛分的材料；

[0123] (c) 混合已过筛的材料从而得到混合的材料；

[0124] (d) 将混合的材料熔融挤出从而得到挤出物；

[0125] (c) 将挤出物冷却至环境温度；

[0126] (d) 研磨冷却后的挤出物；

[0127] (e) 任选地将研磨后的挤出物与一种或多种可药用的赋形剂混合，从而得到最终的阿利吉仑熔融颗粒。

[0128] 在一个实施方案中，根据包含以下步骤的方法进行步骤 (d)，优选使用 50mm 挤出机：

[0129] (d1) 在进料之前对挤出机进行预热，优选采用挤出温度为例如 25℃至 30℃、例如 25℃的 1-3 区，50℃至 80℃、例如 50℃的 4 区，60℃至 80℃、例如 60℃的 5 区，70℃至 100℃、例如 70℃的 6 区，80℃至 120℃、例如 80℃的 7-8 区和 60℃至 120℃、例如 60℃的 9-10 区，

[0130] (d2) 进行挤出过程，优选采用挤出温度为例如 25℃至 70℃、例如 25℃至 35℃、例如 30℃的 1-3 区，45℃至 90℃、例如 45℃至 55℃、例如 50℃的 4-6 区，45℃至 90℃、例如 45℃至 55℃、例如 50℃的 7-8 区和 40℃至 120℃、例如 40℃至 50℃、例如 45℃的 9-10 区。

[0131] 在另一个实施方案中，优选使用 16mm 挤出机进行步骤 (d)，优选地在以下挤出温度

进行挤出过程,例如,25℃至 55℃、例如 25℃至 30℃、例如 25℃的 1 区,25℃至 70℃、例如 25℃至 30℃、例如 25℃的 2 区,25℃至 90℃、例如 25℃至 30℃、例如 25℃的 3 区,30℃至 130℃、例如 30℃至 50℃、例如 40℃的 4 区和 50℃至 130℃、例如 50℃至 80℃、例如 70℃的 5 区。

[0132] 在另一个实施方案中,优选使用 27mm 挤出机进行步骤 (d),优选地在以下挤出温度进行挤出过程,例如,25℃至 50℃、例如 25℃至 35℃、例如 30℃的 1-3 区,25℃至 50℃、例如 25℃至 40℃、例如 35℃的 4 区,25℃至 50℃、例如 25℃至 40℃、例如 35℃的 5 区,40℃至 70℃、例如 40℃至 50℃、例如 45℃的 6 区和 40℃至 70℃、例如 40℃至 50℃、例如 45℃的 7-8 区。

[0133] 在另外的实施方案中,优选根据包含以下步骤的方法进行步骤 (d),优选使用 50mm 挤出机:

[0134] (d1) 在进料之前对挤出机进行预热,采用挤出温度为例如 25℃的 1-3 区,50℃的 4 区,60℃的 5 区,70℃的 6 区,80℃的 7-8 区和 60℃的 9-10 区,

[0135] (d2) 进行挤出过程,优选采用挤出温度为例如 30℃的 1-3 区,50℃的 4-6 区,50℃的 7-8 区和 45℃的 9-10 区。

[0136] 在另外的实施方案中,优选使用 16mm 挤出机进行步骤 (d),优选地在以下挤出温度进行挤出过程,例如,25℃的 1 区,25℃的 2 区,25℃的 3 区,40℃的 4 区和 70℃的 5 区。

[0137] 在另外的实施方案中,优选使用 27mm 挤出机进行步骤 (d),优选地在以下挤出温度进行挤出过程,例如,30℃的 1-3 区,35℃的 4 区,35℃的 5 区,45℃的 6 区和 45℃的 7-8 区。

[0138] 在优选的实施方案中,熔融挤出操作使用 50mm、27mm 或 16mm 挤出机,优选其中以 1 至 80Kg/h、优选 1 至 60Kg/h、例如 1Kg/h、9Kg/h 或 50Kg/h 的速率进料。

[0139] 在优选的实施方案中,阿利吉仑或其药用盐与一种或多种制粒赋形剂进行熔融制粒。在一个实施方案中,制粒赋形剂是聚合物或聚合物的混合物。聚合物的类型非限制性地包括水溶的、水溶胀的、水不溶的聚合物和上述的组合。聚合物的实例非限制性地包括:

[0140] -N- 乙烯基内酰胺的均聚物和共聚物,例如 N- 乙烯基吡咯酮的均聚物和共聚物(例如聚乙烯吡咯烷酮)、N- 乙烯基吡咯酮和乙酸乙烯酯或丙酸乙烯酯的共聚物;

[0141] -纤维素酯和纤维素醚(例如甲基纤维素和乙基纤维素)、羟基烷基纤维素(例如羟丙基纤维素)、羟基烷基烷基纤维素(例如羟丙甲基纤维素)、纤维素酞酸酯(例如酞酸纤维素和羟丙甲基纤维素酞酸酯)和纤维素琥珀酸酯(例如羟丙甲基纤维素琥珀酸酯或酞酸琥珀酸羟丙甲基纤维素);

[0142] -高分子量聚亚烷基氧化物,例如聚氧化乙烯和聚氧化丙烯,以及环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物(例如连接有聚(环氧乙烷)链的聚(环氧丙烷),也知道其商品名为普流尼克);

[0143] -聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯(例如甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸 2-二甲氨基乙基酯共聚物、聚(羟基烷基丙烯酸酯)、聚(羟基烷基甲基丙烯酸酯);

[0144] -聚丙烯酰胺;

[0145] -乙酸乙烯酯聚合物,例如乙酸乙烯酯和巴豆酸的共聚物、部分水解的聚乙酸乙烯酯;

[0146] - 聚乙烯醇 ;和

[0147] - 寡糖和多糖,例如角叉菜聚糖、半乳甘露聚糖和黄原胶或它们的一种或多种的混合物。

[0148] 在一个实施方案中,聚合物选自聚亚烷基氧化物、聚乙烯吡咯烷酮(例如 PVPK 30)、纤维素聚合物(例如羟丙甲基纤维素(例如 HPMC 3厘泊)和羟丙基纤维素(例如 HPC-EXF))或其混合物。最优的聚合物是羟丙基纤维素(例如 HPC-EXF)。当聚合物存在时,阿利吉仑与聚合物的比例优选是 88 : 12 至 95 : 5、更优选是 88 : 12 至 94 : 7、最优选是 93.25 : 6.75。

[0149] 在另一个实施方案中,制粒赋形剂是非聚合材料。非聚合材料的实例非限制性地包括酯类、氢化油、油类、天然蜡、合成蜡、烃类、脂肪醇、脂肪酸、甘油单酯、甘油二酯、甘油三酯及其混合物。在一个实施方案中,非聚合的制粒赋形剂是脂肪酸,例如硬脂酸。

[0150] 酯类(例如甘油酯)的实例非限制性地包括单硬脂酸甘油酯,例如来自 Abitec 公司(Columbus, OH)的 CAPMUL GMS ;棕榈酰硬脂酸甘油酯 ;乙酰单硬脂酸甘油酯 ;单硬脂山梨坦,例如来自 Uniqema(New Castle, DE)的 ARLACEL 60 ;和棕榈酸十六醇酯,例如来自 Cognis 公司(Düsseldorf, 德国)的 CUTINA CP,硬脂酸镁和硬脂酸钙。

[0151] 氢化油的实例非限制性地包括氢化蓖麻油 ;氢化棉籽油 ;氢化大豆油 ;和氢化棕榈油。油的实例包括芝麻油。

[0152] 蜡的实例非限制性地包括巴西棕榈蜡、蜂蜡和鲸蜡。烃类的实例非限制性地包括微晶蜡和石蜡。脂肪醇、即具有 14 至 31 个碳原子的高分子量非挥发性醇的实例非限制性地包括十六醇,例如来自 Croda 公司(Edison, NJ)的 CRODACOL C-70 ;硬脂醇,例如来自 Croda 公司的 CRODACOLS-95 ;月桂醇 ;和肉豆蔻醇。可以具有 10 至 22 个碳原子的脂肪酸的实例非限制性地包括硬脂酸,例如来自 Crompton 公司(Middlebury, CT)的 HYSTRENE 5016 ;癸酸 ;棕榈酸 ;月桂酸 ;和肉豆蔻酸。

[0153] 在优选的实施方案中,熔融挤出制粒过程是连续的过程。所述的连续的过程使用设备链,设备链的特征在于各件单元操作(例如混合、过筛、制粒、研磨、压缩、压片或包衣)设备通过转运装置(例如真空装置、重力、输送带、振动带或斗式输送带(bucket belts))连接起来。在没有任何来自设备链的操作人员的干预或帮助的情况下,连续地将制药材料(即原料,例如阿利吉仑或其盐、一种或多种可药用的赋形剂或前述的混合物、药物中间产物和药物终产物)从一件单元操作设备送往下一个单位操作设备。因此,最终结果是独立的单元操作的链连接成一个设备链,其允许在设备链上游输入原料和在下游产出固体口服剂型,例如片剂、丸剂、小胶囊、胶囊或小药囊,优选片剂。

[0154] 例如,示例性的设备链可以包含以下部件 :搅拌机 ;挤出机 ;研磨机 ;和压片机。在本发明中可以使用本领域普通技术人员已知的任何类型的搅拌机,例如箱式搅拌机。装配本发明所用的挤出机用于熔融制粒。通常,挤出机包括固定桶内的旋转螺杆。沿着螺杆的全长度,通过桶内的螺杆旋转提供物料(例如阿利吉仑或其盐,和任选地一种或多种制粒赋形剂)的分布式揉捏。将挤出的产品,即挤出物运送至冷却塔。冷却塔使挤出物冷却至环境温度,并且一旦经过冷却,就可以将挤出物运送至在线研磨机,从而研磨成颗粒。优选地,本发明的挤出机是双螺杆挤出机,例如 50mm、27mm 或 16mm 双螺杆挤出机。在本发明中可以使用本领域的普通技术人员已知的任何类型的研磨机,例如速率为 2000rpm 的使用

2mm 筛的 Frewitt 锤磨机。在本发明中可以使用本领域的普通技术人员已知的任何类型的压片机。压片机的实例非限制性地包括低速或高速压片机、单层 / 双层 / 多层压片机、和包芯片 (tablet-in-tablet) 压片机。压片机使用 2-90kN 的力来压制研磨后的材料。

[0155] 在优选的实施方案中, 熔融挤出连续过程例如包含挤出、冷却、刨片和研磨的操作。优选地, 冷却操作使用冷却刨片单元 (chiller flaker unit), 其冷却熔化的挤出物并且将形成的固体段切成小薄片。经过冷却塔将薄片运送至研磨机, 并且通过筛网 (例如 2mm 筛) 进行研磨。

[0156] 在方法的第二步中, 组分 b) 与可药用的添加剂进行制粒从而形成缬沙坦颗粒。可以用任何合适的方法完成缬沙坦制粒。在本发明的优选的实施方案中, 通过以下方法完成缬沙坦制粒: (1) 将组分 b) 和可药用的添加剂混合从而形成混合的材料; (2) 将混合的材料过筛; (3) 混合已过筛的材料从而形成最终的混合材料; (4) 压制最终的混合材料, 形成压实材料; (5) 研磨压实材料, 得到研磨后的材料; (6) 混合研磨后的材料, 形成缬沙坦颗粒。

[0157] 可以用任何合适的方法完成步骤 (1 和 3) 的混合。通常, 将组分 b) 和可药用的添加剂分送到合适的容器, 例如扩散搅拌器或扩散混合器。可以用任何合适的方法完成步骤 (2) 的过筛, 例如以上所述的那些方法。可以用任何合适的方法完成步骤 (4) 的压制。例如, 通常用具有 20kN 至 60kN、优选 35kN 的压缩力的碾压机完成组分 b) 的压制。也可以通过将混合的粉末先预压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步骤 (5) 的研磨。通常, 通过筛分研磨机研磨压实材料。可以用任何合适的方法完成步骤 (6) 的混合。优选地, 研磨后的材料通常在扩散搅拌器中与可药用的添加剂 (例如润滑剂) 进行混合。

[0158] 在方法的进一步的步骤中, 可以将可药用的添加剂加入到缬沙坦颗粒和 / 或阿利吉仑颗粒中。这被称作在外相中加入添加剂。将各个阿利吉仑和缬沙坦颗粒称为内相。添加剂可以部分地分布于颗粒中 (内相中) 和部分地分布于外相中, 这是所述的发明中优选的情形。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) 优选仅存在于内相。

[0159] 在方法的最后步骤中, 将缬沙坦颗粒 (包括添加剂) 和阿利吉仑颗粒 (包括添加剂) 一起压制, 从而形成双层片剂。可以用任何合适的方法完成压制。通常, 使用双层旋转压片机完成压制。典型的压力范围是 5kN 至 35kN、优选 12kN 至 45kN。优选地, 含有组分 b) 的层进行预压, 并且将含有组分 a) 的层加入到所得的预压层, 然后两层都进行压制。

[0160] 任选地, 所述方法包含对多层片剂、优选双层片剂进行薄膜包衣的步骤。本文中记载了关于薄膜包衣材料 (即组分、量等) 的详细内容。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从商业上获得的, 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, 以提供薄膜包衣占薄膜包衣片重量的 1% 至 6% 的量来应用薄膜包衣材料。

[0161] 在一个实施方案中, 在本发明的多层片剂、例如双层片剂中, 所存在的组分 a) 的量按药物口服固定剂量组合产品的总重计为 20% 或更多、例如 22% 或更多、例如 25% 或更多。这些百分数基于组分 a) 的游离碱, 并且如果使用盐, 百分数将相应地进行换算。

[0162] 在另一个实施方案中, 在本发明的多层片剂、例如双层片剂中, 所存在的组分 a)

的量按包含组分 a) 的层的总重计为 40%或更多、例如 50%或更多、例如 60%。这些百分数基于组分 a) 的游离碱,并且如果使用盐,百分数将相应地进行换算。

[0163] 在进一步的实施方案中,在本发明的多层片剂、例如双层片剂中,所存在的组分 a) 的量按包含组分 a) 的层的总重计为 40 至 70%、例如 50 至 65%、例如 50 至 60%。这些百分数基于组分 a) 的游离碱,并且如果使用盐,百分数将相应地进行换算。

[0164] 在更进一步的实施方案中,在本发明的多层片剂、例如双层片剂中,所存在的组分 b) 的量按药物口服固定剂量组合产品的总重计为 20%或更多、例如 23%或更多、例如 25%或更多、例如 28%或更多。这些百分数基于组分 b) 的游离酸,并且如果使用盐,百分数将相应地进行换算。

[0165] 在另一个实施方案中,在本发明的多层片剂、例如双层片剂中,所存在的组分 b) 的量按包含组分 b) 的层的总重计为 50%或更多。这些百分数基于组分 b) 的游离酸,并且如果使用盐,百分数将相应地进行换算。

[0166] 在更进一步的实施方案中,在本发明的多层片剂、例如双层片剂中,所存在的组分 b) 的量按包含组分 b) 的层的总重计为 30%至 70%。这些百分数基于组分 b) 的游离酸,并且如果使用盐,百分数将相应地进行换算。

[0167] 外包囊片 (Overencapsulated tablets)

[0168] 在另一个实施方案中,本发明具体涉及外包囊片形式的药物口服固定剂量组合产品。

[0169] 因此,本发明具体涉及外包囊片形式的药物口服固定剂量组合产品。本发明的外包囊片通常是一种胶囊,其填充有:1) 含有组分之一或多微粒和 2) 通过压制含有另一组分或多微粒所得到的片或迷你片。优选地,组分 a) 是通过压制多微粒所得到的片或迷你片的形式,并且组分 b) 是多微粒的形式。

[0170] 通常,通过将活性成分与各自的添加剂混合并将混合物制粒、随后压片而得到含有组分 a) 或组分 b) (优选组分 a)) 的片剂。可以用于组分 a) 的制备片剂的确切方法和添加剂的类型可以取自 W02005/089729,可以用于组分 b) 的制备片剂的确切方法和添加剂的类型可以取自 W0 97/49394、W000/38676 和 W0 01/97805。以这种方法制备的一种或多种片剂可以根据需要的剂量而用于外包囊。

[0171] 填充到胶囊中的含有组分 a) 或组分 b) (优选组分 b)) 的多微粒通常是颗粒的形式。

[0172] 可以用本领域中已知的方法制备多微粒。优选地,多微粒是能够用湿法或干法制粒制备的颗粒。湿法制粒的实例是水或有机的湿法制粒,具体地讲是如下所述的有机湿法制粒。干法制粒的优选的实例包括如下所述的碾压。优选干法制粒法,这是因为它们避免使用溶剂和额外的干燥步骤。最优选地,可以用碾压制备多微粒。

[0173] 多微粒可以进一步含有本领域中已知的赋形剂。适用于本发明的多微粒的可药用添加剂非限制性地包括如下所述的稀释剂或填充剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、表面活性剂、着色剂及其组合。优选的可药用的添加剂包括填充剂、表面活性剂和粘合剂。药物口服固定剂量组合产品中的每一种添加剂的量可以在本领域中的常规范围内变化。

[0174] 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多微粒的重量的 1%至 40%、优选 10%至 30%。

[0175] 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多微粒重量的 0.5%到 30%、优选 1%至 20%、例如 2%至 15%。

[0176] 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多微粒的重量的 0.1%至 5%、优选 0.3%至 3%。

[0177] 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 CROSPOLVIDONE、POLYPLASDONE 或 KOLLIDON XL)、海藻酸、海藻酸钠和瓜尔胶,最优选交联 PVP (CROSPOLVIDONE)、交联 CMC (Ac-Di-Sol)、羧甲基淀粉钠 (PIRIMOJEL 和 EXPLOTAB)。最优选的崩解剂是交联 PVP,优选 PVPPXL。当崩解剂存在时,崩解剂的用量范围可以是多微粒的重量的 0.5%至 30%、优选 1%至 20%。

[0178] 合适的表面活性剂非限制性地包括十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸钠聚西托醇、蜡、单硬脂酸甘油酯、山梨坦酯和泊洛沙姆 (特别是 Duponol C) 及其组合。当表面活性剂存在时,含有组分 a) 的层中表面活性剂的用量范围可以是多微粒重量的 0.05%至 5%、优选 0.1%至 1%。

[0179] 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多微粒的重量的 0.05%至 5%、优选 0.1%至 1%。

[0180] 本发明的组分 a) 或组分 b) 的多微粒的优选组的有效平均粒径为小于 1000 μm 、优选 10 至 800 μm 、更优选 30 至 500 μm 。药物微粒由纯药物组成或者可以任选地与一种或多种可药用的赋形剂组合,形成药物赋形剂基质,例如通过喷雾干燥、流化床干燥或沉淀技术,与例如乙基纤维素或甲基丙烯酸共聚物和稳定剂 (例如胶体硅) 形成药物核微粒。结晶颗粒 (例如粒度范围在 1 至 200 微米 (μm)) 也可以借助在任何对药物微溶的液体 (例如有机溶剂,例如环己烷) 中的未研磨的结晶药物晶体的混悬液进行高压匀浆方法来制备。

[0181] 这些微粒药物混悬液可以在聚合物的帮助下直接进行包衣,或者例如通过加入聚合物并且将其溶解于均匀的混悬液中、然后喷雾干燥或喷雾涂层,将这些微粒药物混悬液包埋于聚合物基质中。优选地,所用的聚合物是乙基纤维素或者含有季铵基团的丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物。

[0182] 沉淀技术也可以包括凝聚技术,例如,以便将包衣材料的液相与聚合物溶液和作为悬浮的核颗粒周围的均一层的该相的包裹物分开。可以通过过滤或离心、用适当的溶剂洗涤、并且随后用例如喷雾干燥或流化床干燥的标准技术进行干燥来收集所得的微粒。

[0183] 这些药物颗粒然后可以进一步用本文所公开的缓释包衣成分和任选地稳定剂 (例如胶体硅) 进行包衣。缓释包衣可以例如通过流化床包衣和 / 或制粒或者沉淀技术制备。本领域技术人员可以选择适当的包衣技术。

[0184] 所得的包衣药物颗粒可以任选地与本文所公开的稀释剂（例如乳糖、甘露醇或蔗糖）、本文所公开的润滑剂（例如硬脂酸镁）结合。

[0185] 在另一个实施方案中，组分 a) 或组分 b) 可以任选地与如本文所公开的粘合剂或者任选地与如本文所公开的稀释剂和粘合剂混合并且形成颗粒，例如使用例如高或低剪切制粒或者流化床制粒的技术形成药物核颗粒。所得的颗粒然后可以用缓释包衣成分进行包衣。药物核颗粒的平均直径通常为 0.05 至 2mm 或优选 0.1 至 2mm、或者更优选 0.15 至 1.5mm。在核中存在的药物的量按药物核颗粒的总重（即，排除包衣）计可以是 1 至 95% 或优选 20 至 90%、或者更优选 50 至 90% 重量。

[0186] 药物颗粒是晶体、无定形颗粒或其混合物形式的药物，其也可以用于随后的包衣。

[0187] 在另一个实施方案中，组分 a) 或组分 b) 可以任选地与一种或多种可药用的挤出辅助剂（例如微晶纤维素、直链预胶化淀粉等）、如本文所公开的粘合剂或如本文所公开的稀释剂组合，并且形成小丸，例如使用例如挤出滚圆、直接粒化 / 高或低剪切制粒、流化床制粒或喷雾干燥 / 熔化掩饰的技术形成药物核小丸。所得的小丸可以用缓释包衣成分进行包衣。药物核小丸的直径通常为 0.2 至 2mm、优选 0.5 至 1.4mm。在核中存在的药物的量按药物核小丸的总重（即，排除包衣）计可以是 1 至 95% 重量。

[0188] 在另一个实施方案中，任选地与可药用的粘合剂组合的药物可以在可药用的药芯（通常是蔗糖、乳糖、甘露醇、淀粉、微晶纤维素或其任意组合的颗粒（例如球））的表面上涂层，从而形成药物核小珠。该涂层可以是溶液涂层或者粉末涂层。可药用的药芯优选是 18-20 孔、25-30 孔或 35-40 孔的优质糖 / 淀粉球，最优选 25-30 孔的优质糖淀粉球或者 Cellets，即微晶纤维素珠，例如来自 Pharmatrans Sanaq AG 的，粒度范围是 100-1000 μm 、更优选 100-200 和 200-355 μm 。所得的小珠可以用如本文所公开的缓释包衣成分进行包衣。药物核小珠的直径通常是 0.2 至 2mm、优选 0.5 至 1.4mm。核中存在的药物量按药物核小珠的总重（即，排除包衣）计可以是 1 至 95% 重量。

[0189] 例如，小珠或颗粒形式的多微粒也可以压成本领域中已知的迷你片并且将这些迷你片填入胶囊。

[0190] 可以优选通过制粒来制备多微粒。如果组分 a) 是多微粒形式（例如颗粒），其可以如下进行制备。组分 a) 与可药用的添加剂进行制粒（任选地存在制粒液体）从而形成阿利吉仑颗粒。制粒液体可以是制粒领域中已知的任何液体或液体混合物，例如乙醇，乙醇和水的混合物，乙醇、水和异丙醇的混合物，所述的混合物可以含有粘合剂，例如本文所述的那些粘合剂。该方法是指有机湿法制粒。优选的乙醇和水的混合物的范围是 50/50 至 99/1 (% w/w)、最优选是 94/6 (% w/w)。优选的乙醇、水和异丙醇的混合物的范围是 45/45/5 至 98/1/1 (% w/w/w)、最优选是 88.5/5.5/6.0 至 91.5/4.5/4.0 (% w/w/w)。在优选的实施方案中，制粒通过粘合剂的乙醇溶液和额外的乙醇来实现。可以用任何合适的方法完成阿利吉仑制粒。通常用以下方法（湿法制粒）完成阿利吉仑制粒：(1) 在存在制粒液体的情况下将组分 a) 和可药用的添加剂混合，形成混合的材料；(2) 干燥混合的材料；(3) 将混合的材料过筛；和 (4) 筛分已过筛的材料，分离出足够的阿利吉仑颗粒。或者，用如下的另一种方法（干法制粒）完成阿利吉仑制粒：(1) 将组分 a) 和可药用的添加剂混合，形成混合的材料；(2) 将混合的材料过筛；(3) 混合已过筛的材料从而形成最终的混合材料；(4) 压制最终的混合材料，形成压实的材料；(5) 研磨压实的材料从而形成研磨后的材料；和 (6) 混

合研磨后的材料,形成阿利吉仑颗粒。

[0191] 关注本领域中所用的制粒、干燥过筛和混合的大量的已知方法,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、在自由下落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混合步骤。通常,将组分 a) 和可药用的添加剂分送到合适的容器,例如扩散搅拌器或扩散混合器。可以用任何合适的方法完成干燥步骤,例如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 20kN 至 60kN、优选 35kN 的压缩力的碾压机完成压制。也可以通过将混合的粉末先预压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研磨步骤。通常,压实的材料通过筛分研磨机研磨。优选地,研磨后的材料通常与可药用的添加剂(例如润滑剂)在扩散搅拌器中进行混合。

[0192] 如果在优选的实施方案中,组分 b) 是多微粒形式(例如颗粒),其可以如下进行制备。组分 b) 与可药用的添加剂进行制粒,从而形成缬沙坦颗粒。可以用任何合适的方法完成缬沙坦制粒。在本发明的优选的实施方案中,通过以下方法完成缬沙坦制粒:(1) 将组分 b) 和可药用的添加剂混合从而形成混合的材料;(2) 将混合的材料过筛;(3) 混合已过筛的材料从而形成最终的混合材料;(4) 压制最终的混合材料,形成压实的材料;(5) 研磨压实的材料从而得到研磨后的材料;(6) 混合研磨后的材料从而形成缬沙坦颗粒。

[0193] 可以用任何合适的方法完成步骤(1和3)的混合。通常,将组分 b) 和可药用的添加剂分送到合适的容器,例如扩散搅拌器或扩散混合器。可以用任何合适的方法完成步骤(2)的过筛,例如以上所述的那些方法。可以用任何合适的方法完成步骤(4)的压制。例如,通常用具有 20kN 至 60kN、优选 35kN 的压缩力的碾压机完成组分 b) 的压制。也可以通过将混合的粉末先预压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步骤(5)的研磨。通常,压实的材料通过筛分研磨机研磨。可以用任何合适的方法完成步骤(6)的混合。优选地,研磨后的材料通常与可药用的添加剂(例如润滑剂)在扩散搅拌器中进行混合。

[0194] 可以如下制备外包囊片:

[0195] 1) 将含有组分 a) 或组分 b)、优选组分 b) 的多微粒填充到胶囊中,随后再加入一个或多个单元的含有组分 a) 或组分 b)、优选组分 a) 的片剂;

[0196] 2) 将一个或多个单元的含有组分 a) 或组分 b)、优选组分 a) 的片剂填充到胶囊中,随后再加入含有组分 a) 或组分 b)、优选组分 b) 的多微粒;

[0197] 3) 将一个单元的含有组分 a) 或组分 b)、优选组分 a) 的片剂填充到胶囊中,随后加入含有组分 a) 或组分 b)、优选组分 b) 的多微粒,然后再加入一个单元的含有组分 a) 或组分 b)、优选组分 a) 的片剂。

[0198] 多层模制递药系统

[0199] 在另一个实施方案中,本发明具体涉及多层模制递药系统形式的药物口服固定剂量组合产品。

[0200] 因此,本发明具体涉及模制的多层递药系统形式的药物口服固定剂量组合产品。根据本发明,该递药系统通常是具有两个基质层的多层递药系统,其一层含有组分 a) 并且另一层含有组分 b)。将基质层设计成其在组合物所应用的水性介质中可溶蚀的或可崩解

的。优选不含组分 a) 或 b) 的隔离层来分隔基质层。任选地, 药物口服固定剂量组合产品没有隔离层。优选地, 基质层和任选的隔离层用包衣层进行包衣, 保留两个基质层的每一个的至少一个表面暴露于水性介质。优选实施方案记载于 W02006128471 中, 其中包含组分 a) 的基质层位于包含组分 b) 的基质层之上, 由隔离层分隔开, 并且制剂进一步用包衣层包衣, 其中包衣层放置在暴露包含组分 a) 的基质层的顶表面外和放置在暴露包含组分 b) 的基质层的底表面外。该递药系统的结构优选是圆柱形或椭圆形。

[0201] 包含组分 a) 或组分 b) 的基质层也可以含有其他的赋形剂, 例如为了改善基质层的工艺特性以便其可以更容易生产, 或者为了改善稳定性或者得到药物口服固定剂量组合产品的所需的释放曲线。

[0202] 用于各基质层中的合适的可药用赋形剂可以选自填充剂、聚合物、蜡、稀释剂、崩解剂、助流剂、pH 调节剂、粘度调节剂、增溶剂或减溶剂、渗透压活性剂、稳定剂、表面活性剂和溶剂。

[0203] 多层模制递药系统的合适赋形剂包括常规的片剂或胶囊剂的赋形剂。这些赋形剂例如可以是稀释剂, 例如磷酸二钙、硫酸钙、乳糖或蔗糖或其他二糖、纤维素、纤维素衍生物、高岭土、甘露醇、干淀粉、葡萄糖或其他单糖、糊精或其他多糖、山梨醇、肌醇或其混合物; 粘合剂, 例如阿拉伯胶、海藻酸钠、淀粉、明胶、糖类 (包括葡萄糖、蔗糖、右旋糖和乳糖)、糖蜜、爱尔兰珍珠薹的提取物、panwar 胶、印度胶、欧车前果壳胶、羧甲基纤维素、甲基纤维素、硅酸镁铝、落叶松阿拉伯半乳糖苷 (larcharabolactan)、聚乙二醇、乙基纤维素、水、醇类、蜡、聚乙烯吡咯烷酮, 例如 PVP K90 (可以用于改善聚合物与其他成分的混合), 或其混合物; 润滑剂, 例如滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、氢化植物油、苯甲酸钠、氯化钠、亮氨酸、碳蜡 4000、十二烷基硫酸镁、胶体二氧化硅及其混合物; 崩解剂, 例如淀粉、粘土、纤维素衍生物 (包括羧甲基纤维素)、树胶、aligins、与弱酸的各种碳酸氢盐组合 (例如碳酸氢钠 / 酒石酸或柠檬酸)、交联聚维酮、淀粉羟乙酸钠、琼脂、阳离子交换树脂、柑桔渣、硅酸镁铝 HV、天然海绵、膨润土或其混合物; 挥发性溶剂, 例如醇类 (包括含水的醇类)、石油醚、丙酮、醚或其混合物; 增塑剂, 例如山梨醇和甘油; 和其他赋形剂, 例如可可豆脂、聚乙二醇或聚氧化乙烯, 例如分子量为 1,000–500,000 道尔顿、典型地 1,000–100,000 道尔顿、更典型地 1,000–50,000 道尔顿、尤其是 1,000–10,000 道尔顿、特别是 1,500–5,000 道尔顿及其混合物, 氢化植物油、甘油明胶, 或其混合物。

[0204] 合适的填充剂的实例也是糊精、硫酸铝、羟磷灰石钙和磷酸钙。

[0205] 可加入一定量的填充剂, 使得填充剂和活性物质 (即组分 a) 或组分 b)) 的组合占第一组合物的重量的最多 60%、通常多达 50%。

[0206] 为了软化载体系统, 可以将增塑剂加入到基质层中。合适的增塑剂选自磷酸酯; 邻苯二甲酸酯; 酰胺; 矿物油; 脂肪酸和酯; 脂肪醇、植物油和氢化植物油 (包括乙酰化氢化棉籽油甘油酯和乙酰化氢化大豆油甘油酯); 乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、蓖麻油、二乙酰化甘油单酯、二丙二醇水杨酸甘油、椰酸甘油酯、单和二乙酰化甘油单酯、硝基苯、二硫化碳、水杨酸 β -萘酯、邻苯二甲酰羟乙酸酯、邻苯二甲酸二辛酯; 山梨醇、三柠檬酸山梨醇甘油酯; 蔗糖八乙酸酯; α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯、磷酸酯; 邻苯二甲酸酯; 酰胺; 矿物油; 脂肪酸和酯; 脂肪醇; 和植物油, 脂肪醇包括十八醇十六醇混合物、鲸蜡醇、硬脂醇、油醇和肉豆蔻醇; 松香酸甲酯、乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、己二酸二异辛

酯、油酸戊酯、蓖麻油酸丁酯、苯甲酸苄酯、脂肪酸的丁酯和乙二醇酯、丁基二甘醇碳酸酯、油酸丁酯、硬脂酸丁酯、二(β-甲氧乙基)己二酸酯、癸二酸二丁酯、酒石酸二丁酯、己二酸二异丁酯、己二酸二己酯、三甘醇二(β-乙基丁酸酯)、聚乙二醇二(2-乙基己酸酯)、二甘醇单月桂酸酯、单体聚乙烯酯、氢化松香甲酯、油酸甲氧基乙酯、硬脂酸丁氧基乙酯、丁基邻苯二甲酰羟乙酸丁酯、三丁酸甘油酯、二壬酸三甘醇、β-(对-叔戊基苯氧基)乙醇、β-(对-叔丁基苯氧基)乙醇、β-(对-叔丁基苯氧基乙基)乙酸酯、二(β-对-叔丁基苯氧基二乙基)醚、樟脑、Cumar W-1、Cumar MH-1、Cumar V-1、邻苯二甲酸二戊酯、(二戊基苯氧基)乙醇、二苯醚、专业的氢化松香醇、Beckolin、六氯苯(benzene hexahydrochlonde)、Clorafin 40、Piccolastic A-5、Piccalastic A-25、Flexol B400、甘油 α-甲基 α-苯基醚、氯化萘、HB-40、邻苯二甲酸单戊酯、Nevillac 10 邻-硝基联苯和 Paracril 26。

[0207] 如果存在隔离层,隔离层不含有组分 a) 或 b) 并且可以含有如上所列的用于基质层的合适赋形剂。

[0208] 在优选的实施方案中,本发明的递药系统还包括包衣层,包衣层具有至少一个开口,该开口暴露两个基质层的每一个的至少一个表面,当暴露于水性介质时,包衣以等于或慢于基质层在水性介质中溶蚀的速率进行崩解和/或溶蚀,使基质层的所述表面暴露于水性介质得到调节。该类型的包衣记载于 WO 95/22962 中,将其作为参考。这些包衣包含:

[0209] (a) 第一纤维素衍生物,其具有热塑性并且基本上不溶于组合物所应用的水性介质,例如乙基纤维素、例如乙氧基含量为 44.5-52.5% 的乙基纤维素,或者醋酸纤维素、丙酸纤维素或硝酸纤维素;和至少一种以下成分:

[0210] (b) 第二纤维素衍生物,其溶于或可分散于水中,例如选自甲基纤维素、羧甲基纤维素及其盐、邻苯二甲酸醋酸纤维素、微晶纤维素、乙基羟乙基纤维素、乙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟甲基纤维素和羟甲基丙基纤维素的纤维素衍生物;

[0211] (c) 增塑剂,例如其选自磷酸酯;邻苯二甲酸酯;酰胺;矿物油;脂肪酸及其与聚乙二醇、甘油或糖的酯;脂肪醇及其与聚乙二醇、甘油或糖的醚;和植物油;或者非离子型表面活性剂;和

[0212] (d) 填充剂,例如其选自常规的片剂或胶囊剂的赋形剂,例如稀释剂、粘合剂、润滑剂和崩解剂。

[0213] 在各基质层中组分 a) 和 b) 的含量可以在宽的范围内变化。通常,它们各自合适的量按各自基质层的重量计可以多达 60%、通常多达 50%。

[0214] 可用本领域中本身已知的方法制备这类系统,例如使用 WO 89/09066、WO 91/04015 和 WO 95/22962 中所记载的方法,或者使用在制药工业或生产基于聚合物的材料中所用的已知的其他方法。本发明的组合物的一个重要优点是其可以用相对简单和便宜的方法进行生产。对于没有包衣的组合物,可以使用任何合适的挤出或注射成型方法和装置。对于带有包衣的组合物,合适的生产方法的非限制性实例包括以下的本领域中已知的共挤出方法和注射成型技术,例如包衣层的注射成型和随后的两个基质层的注射成型以及包含在用来形成包衣的预成形管中的两个基质的注射成型。

[0215] 最优选地,采用如 WO2006128471 中所记载的注塑模具来制备递药系统。模具用于制备内部的隔离层。冷却模具并且将其置于玻璃板上,将熔化的/软化的内部隔离层组合

物倾倒入模具上,并且如果需要将其压到模具的孔中。称量内部填料的重量以确保在使用前物质的均匀度。使用 EP 0493513 B1 中所记载的方法用聚合物材料(例如含有乙基纤维素的组合物)对基质进行包衣。通过用冷却的金属销子将冷却的内部填料压入包衣中来装配内部和外部填料。外部填料以相同的方式进行装配。完成包衣的组合物贮存在冰箱中直至使用。用于该目的的自动化机器可从商业上购买得到,因为该技术来源于塑料工业。该方法用于人工制备所述递药系统。

[0216] 干包衣片(dry-coated tablets)

[0217] 在另一个实施方案中,本发明具体涉及干包衣片形式的药物口服固定剂量组合产品。

[0218] 因此,本发明具体涉及具有含活性剂的核和在核周围的压缩包衣(干包衣、干包衣层或壳)的片剂形式的药物口服固定剂量组合产品,所述的压缩包衣也含有活性剂。该药物口服固定剂量组合产品是指本领域中的冲压包衣、干包衣或核在壳中的片剂。组分 a) 或组分 b) 可以分别存在于片剂的核和片剂的壳中。优选地,组分 a) 存在于核中并且组分 b) 存在于壳中。

[0219] 在一个实施方案中,干包衣片形式的药物口服固定剂量组合产品包含含有组分 a) 的核,所述的核被包含组分 b) 的壳包围起来,其中所述的药物口服固定剂量组合产品在体外在 pH4.5 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后 60%或更少和在 20 分钟后 95%或更少的溶出度,并且组分 b) 在 30 分钟后 25%或更多和在 60 分钟后 45%或更多的溶出度;更优选地,在体外在 pH4.5 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后 60%至 15%和在 20 分钟后 95%至 40%的溶出度,并且组分 b) 在 30 分钟后 30%或更多和在 60 分钟后 40%或更多的溶出度。

[0220] 在另一个实施方案中,干包衣片形式的药物口服固定剂量组合产品包含含有组分 b) 的核,所述的核被包含组分 a) 的壳包围起来,其中所述的药物口服固定剂量组合产品在体外在 pH4.5 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后 80%或更少和在 20 分钟后 98%或更少的溶出度,并且组分 b) 在 30 分钟后 25%或更多和在 60 分钟后 40%或更多的溶出度;更优选地,在体外在 pH4.5 条件下表现出组分 a) 在 10 分钟后 60%或更少和在 20 分钟后 95%或更少的溶出度,并且组分 b) 在 30 分钟后 25%或更多和在 60 分钟后 45%或更多的溶出度。

[0221] 干包衣片也特别用于以时间控制的方式给予活性物质。优选地,将核可靠地和精确地置于壳中,从而得到具有精确限定的释放曲线的片剂。这在片剂适合于仅在壳溶解后的限定的滞后时间之后从核释放组分 a) 的时候是特别有利的。

[0222] 在优选的实施方案中,核可以含有按核的总重计为 0.1 至 90%重量、更特别地 1 至 70%、更特别地 1 至 50%重量的组分 a)。通常,干包衣(壳)可以含有按剂型的干包衣(壳)的总重计为 0.1 至 90%重量、更特别地 1 至 70%、更特别地 1 至 50%重量的组分 b)。

[0223] 在另一个实施方案中,核可以含有按核的总重计为 0.1 至 90%重量、更特别地 1 至 70%、更特别地 1 至 50%重量的组分 b)。通常,干包衣(壳)可以含有按剂型的干包衣(壳)的总重计为 0.1 至 90%重量、更特别地 1 至 70%、更特别地 1 至 50%重量的组分 a)。

[0224] 可以用本领域中已知的方法制备核和壳,例如直接混合、湿法或干法制粒。

[0225] 类似地,任何常规的压片添加剂如填充剂、粘合剂、润滑剂和其他添加剂可以用于剂型的核和壳中。本发明的具体的核和/或壳赋形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。优选的可药用的添加剂包括填充剂和粘合

剂。药物口服固定剂量组合产品中的每种添加剂的量可以在本领域中的常规范围之内变化。在优选的实施方案中,核含有组分 a) 和普通的压片赋形剂,例如本文所述的粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂和其他。壳优选含有组分 b) 和普通的压片赋形剂,例如本文所述的粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂和其他。

[0226] 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,在核和 / 或壳的每一个中的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 1% 至 40%、优选 10% 至 30%。

[0227] 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,例如粘度级 3 或 6 厘泊)、预胶化淀粉及其组合。当粘合剂存在时,在核和 / 或壳的每一个中的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 0.1% 至 20%、优选 0.5% 至 15%、例如 0.7% 至 10%。

[0228] 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,在核和 / 或壳的每一个中的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 0.1% 至 5%、优选 0.5% 至 3%。

[0229] 在一个实施方案中,可以为核和壳选择片剂材料,从而提供当与水分、液体或流体接触时立即释放的效果,并且其可以含有任何已知的崩解剂或泡腾赋形剂从而达到该目的。或者,技术人员可以希望具有组分 a) 或 b)(优选组分 a)) 的缓释,并因此使用当其与生理介质或其他介质接触时形成凝胶骨架或溶蚀系统的赋形剂或赋形剂的混合物,从而允许组分 a) 或 b)(优选组分 a)) 以缓释方式缓慢扩散。

[0230] 用于本发明的实践中的这些试剂可以是在水性介质存在的情况下泡腾的材料,从而提供核和 / 或壳的机械破碎或者引起剂型的核和 / 或壳溶蚀所需的力。用于制备固体剂型的标准的崩解剂不发生溶胀或凝胶化和阻止活性剂释放,或基本上不发生溶胀或凝胶化和阻止活性剂释放。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 KOLLIDONXL)、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 EXPLOTAB)。优选地,除了活性剂,剂型的核和壳还可以含有交联聚乙烯吡咯烷酮和 / 或交联羧甲基纤维素钠。当崩解剂存在时,在核和 / 或壳的每一个中的崩解剂用量可以是片重(在任何任选的薄膜包衣之前)的 0.5% 至 20%、优选 1% 至 10%、优选 1% 至 3%。特别是交联聚乙烯吡咯烷酮(如 CROSPVIDONE、POLYPLASDONE 或 KOLLIDON XL)可以分别以相对于核和壳的所公开的量应用于核和壳中。所存在的聚乙烯吡咯烷酮的量优选按核或壳的重量计为 1 至 25%、更特别是 4 至 12%。交联羧甲基纤维素钠是内交联的羧甲基纤维素钠(也称为 Ac-Di-So1)。其用量可以是按核重量计的 5 至 30%、优选 10 至 25%、例如 15 至 20%。对核和 / 或壳有崩解或溶蚀作用的其他任何的普通试剂(例如预胶化淀粉)也可以是核和壳配方的一部分。

[0231] 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,在核和 / 或壳的每一个中的助流剂用量范围可以是片重 (在任何任选的薄膜包衣之前) 的 00.05% 至 5%、优选 0.1% 至 1%。

[0232] 核和 / 或壳也可以含有亲水性或疏水性的赋形剂,从而增大或减小剂型的核进入介质的速率。可以使用当其与特定 pH 值的生理环境接触时、或者对生理反应性介质 (例如酶) 的作用有响应时发生崩解的其他的核和 / 或壳材料。可以使用只提供美感方面的其他的核和 / 或壳材料,例如令人愉快的味道的材料赋形剂。也可以在壳中使用任何常规的压片赋形剂从而达到剂型的机械稳定性。

[0233] 所用的赋形剂也可以是磷酸钙盐,例如磷酸氢钙二水合物,所存在的赋形剂的量按核或壳的重量计为 5 至 90%、优选 10 至 90%、优选 10 至 80%、更优选 20 至 80%,例如 10 至 45% 或 40 至 75%。

[0234] 核和壳的配方可以另外含有其他的普通片剂赋形剂,例如着色剂、稀释剂和味道掩蔽剂或调味剂。

[0235] 赋形剂的实例包括着色剂,例如氧化铁,例如黄氧化铁;润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸、Cutina HR (氢化蓖麻油); 和助流剂,例如二氧化硅,例如胶体二氧化硅。氧化铁的用量分别按核或壳的重量计可以是 0.01 至 0.5%; 所存在的硬脂酸镁的量分别按核或壳的重量计可以是 1 至 20%; 和胶体二氧化硅的用量分别按核或壳的重量计可以是 0.1 至 20%。

[0236] 剂型的核和最终剂型可以是包衣的或者不包衣的剂型。在包衣的剂型的情况下,可以使用非功能性包衣或功能性包衣、更优选非功能性包衣,使用常规的包衣赋形剂,例如甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙二醇及其衍生物、聚乙烯醇及其衍生物、滑石粉、氧化钛和氧化铁。

[0237] 根据本发明,本发明的另一个实施方案是干包衣片的制备方法。片剂可以在常规的压片包衣设备上制成。例如,可以使用以下方法。在旋转平台上设置一系列冲模。冲模可移动地装在平台上,以便可以恰当地使用不同尺寸的冲模。每一个冲模是中空的以便接受向下冲击。将冲头置于冲模内以便冲头的上表面和冲模的内表面能限定接受精确量的壳材料的体积。一旦加料,在平台上旋转冲模直至其位于上冲的下方。然后上冲向下冲击到核材料上,并且在上下冲之间预压或夯实核材料。然后将预制成的核填入冲模中,使之准确地位于夯实的包衣上所需的位置上。常规的压片包衣装置装配有可以使核垂直地和径向地准确定位于所需位置的对心装置,从而保证最终剂型的机械稳定性。这可以通过例如填压法实现,其中将初始量的包衣材料置于冲模中并且用成形的冲头夯实,从而在包衣材料中留下容纳核的凹槽。其后,在第二步填充操作中,将精确量的壳材料填入冲模中而覆盖核,并用上冲压制包衣材料壳从而形成本发明的片剂。

[0238] 在填压过程中所用的压缩力通常是低的并且恰好足以提供核的床并防止包衣材料由于离心力而移动。可以调节随后的形成包衣片的压制力,从而得到所需要的硬度的片剂。优选地,该压制力足够高以保证剂型的机械稳定性,但是为了不损坏冲头而有所限制。

[0239] 考虑到壳材料的密度,可以精确地确定填充到冲模中的壳材料的量,从而保证在压制后形成具有所需要的壳厚度的片剂。如果需要改变壳的厚度,可以将合适的内部尺寸的冲模置于旋转平台上,并且可以相应地改变填入冲模的壳材料的量。

[0240] 具有高加工速度的合适的旋转压片机是本领域中已知的并且不需要在此进一步阐述。

[0241] 片剂的硬度优选达到用于进一步加工的剂型所需要的溶出特性和机械稳定性所需的程度。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。考虑到作用力的方向,每一次测量都以相同的方式确定片剂的方向。测量 10 个片剂。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)进行表述。

[0242] 片剂应该具有确保其经受包装和运输的机械稳定的硬度。而且,片剂应该是足够多孔的,以允许水性介质进入到核中。

[0243] 同样可以用常规的旋转压片机来制成核。核优选在足以提供具有允许进一步加工的硬度的核的压缩力下进行压制。具有各硬度的核必须表现出需要的释放特性。如果需要,可以在制备片剂的同时形成核。在这种情况下,可以使用 Manesty Dry Cota。该压片机由 2 个并列的和互连的压片机组成,核在一个压片机上进行制备,随后机械传送至另一压片机,用于压制包衣。使用该设备制备片剂的设备和技术是本领域中已知的,在此不需要赘述。

[0244] 可以用任何常规的药物剂型制备方法(例如直接压制、湿法制粒、干法制粒、熔融挤出)来制备核和壳材料。优选地,根据本领域中公知的湿法或干法制粒技术形成核和壳材料,但并不限于此。在典型的湿法制粒过程中,将核材料过筛并且混合。然后将制粒液体(通常是水)加入到混合物中并且使混合物匀浆从而形成颗粒,然后再将其喷雾干燥或在流化床干燥器上干燥,从而得到具有所需的残留水分的颗粒。优选地,残留水分含量按重量计为 0.4 至 2.0%,但并不限于此。然后使其通过所需孔径的筛网而使颗粒达到一定尺寸。在该阶段,可使任何辅料达到一定尺寸并将其加入到颗粒中,形成适合于压制的核组合物。技术人员应当理解,能够以类似的方式形成壳组合物。

[0245] 本发明所形成的制剂表现出以下优点:

- [0246] • 获得了接近于、优选达到生物等价的制剂;
- [0247] • 可以容易地获得相对高的载药量;
- [0248] • 使具有足够的硬度、抗脆碎性、崩解时间等的药物口服固定剂量组合产品的制剂成为可能;
- [0249] • 将药物的粘结趋势和较差的流动性降到最低;
- [0250] • 获得了稳定的制备方法;
- [0251] • 获得了实现可重复操作的制剂和方法的规模化;和
- [0252] • 获得足够的稳定性从而达到合理的贮存期限。

[0253] 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产品的方法。可以采用适宜量的如上文所定义的组分来生产该药物口服固定剂量组合产品,从而形成单位药物口服固定剂量组合产品。

[0254] 本发明的药物口服固定剂量组合产品用于降低血压,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(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(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。

[0255] 本发明同样涉及治疗高血压（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（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）给予治疗有效的本发明的药物口服固定剂量组合产品。

[0256] 本发明同样涉及本发明的药物口服固定剂量组合产品在制备治疗下述疾病的药物中的用途，所述疾病为高血压（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（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。

[0257] 本发明同样涉及用于治疗高血压（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（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，其包含本发明的药物口服固定剂量组合产品。

[0258] 最终，所给予的活性剂的精确剂量和具体的制剂取决于许多因素，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。

[0259] 以上说明书充分地公开了包括其优选的实施方案的本发明。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，本文的实施例仅仅被视为举例说明，不表示以任何方式对本发明的范围的限制。

[0260] 实施例 1：双层片剂制剂

[0261] 将阿利吉仑层的组分进行如本文所述的混合、制粒和任选地压制，从而分别制备湿法制粒的、碾压的或熔融挤出制粒的阿利吉仑层。

[0262] 将缬沙坦层的组分进行如本文所述的混合、制粒和压制。对于所有双层的变体而言，将缬沙坦层填充到偏心型压片机中并且用 $< 2.5\text{ kN}$ 的压缩力进行压制。将阿利吉仑层加到缬沙坦层之上，然后用 5 至 40kN 的压缩力压制片核，从而得到双层片剂核。

[0263] 实施例 1.1. 具有碾压的阿利吉仑层的双层制剂

[0264]

变体 1			变体 2		变体 3	
阿利吉仑/缬沙坦 150/160mg	mg/单位	%片重	mg/单位	%片重	mg/单位	%片重
阿利吉仑层						
阿利吉仑压制的颗粒	338.25	47.86	338.25	47.86	338.25	47.86
阿利吉仑半富马酸盐	165.75	23.45	165.75	23.45	165.75	23.45
纤维素 MK GR	159.50	22.57	152.75	21.61	146.00	20.66
PVP 90F	6.75	0.96	13.50	1.91	-	-
PVPK30	-	0.00	-	0.00	20.25	2.87
Aerosil 200	1.00	0.14	1.00	0.14	1.00	0.14
硬脂酸镁	5.25	0.74	5.25	0.74	5.25	0.74
硬脂酸镁	5.00	0.71	5.00	0.71	5.00	0.71
缬沙坦层						
缬沙坦压制的颗粒	307.00	43.44	307.00	43.44	307.00	43.44
缬沙坦	160.00	22.64	160.00	22.64	160.00	22.64
纤维素 MK GR	108.00	15.28	108.00	15.28	108.00	15.28
PVP XL	30.00	4.24	30.00	4.24	30.00	4.24
Aerosil 200	3.00	0.42	3.00	0.42	3.00	0.42
硬脂酸镁	6.00	0.85	6.00	0.85	6.00	0.85
PVP XL	18.80	2.66	18.80	2.66	18.80	2.66
纤维素 MG GR	35.70	5.05	35.70	5.05	35.70	5.05
Aerosil 200	0.50	0.07	0.50	0.07	0.50	0.07
硬脂酸镁	1.50	0.21	1.50	0.21	1.50	0.21
总计	706.75	100.00	706.75	100.00	706.75	100.00
硬度[N](平均)	258		252		302	
脆 碎 度 10St./6.5g 500U.[%]	0.23		0.23			
崩解时间(分钟)/缬沙坦 层	1'00 - 1'30		1'00 - 1'30		1'00 - 1'30	
崩解时间(分钟)/阿利吉 仑层	22'35 - 23'00		24'00 - 25'00		20'30-22'30	

[0265]

阿利吉仑 / 缬沙坦 300/320mg	变体 4 mg/ 单位
缬沙坦层	
缬沙坦	320
Avicel PH 101	-
Avicel PH 102	183

阿利吉仑 / 缬沙坦 300/320mg	变体 4 mg/ 单位
PVP K30	
交联聚维酮	31
SDS	
LHPC	62
Aerosil 200	6
硬脂酸镁 (内部)	12
硬脂酸镁 (外部)	6
缬沙坦层重	620
阿利吉仑层	
阿利吉仑半富马酸盐	331.5
HPC EXF	
Avicel PH 102	128.0
交联聚维酮	18
PVP K30	
甘露醇 DC	102
Aerosil 200	5.7
靛蓝 LAKE 12196 (C)	0.2
硬脂酸镁 (内部)	11.7
硬脂酸镁 (外部)	3
阿利吉仑层重	600
总重量 (mg)	1220

阿利吉仑 / 缬沙坦 300/320mg	变体 4 mg/ 单位
包衣 (2.5%)	30.5
白欧巴代	20.4
黄欧巴代	8.08
红欧巴代	1.85
黑欧巴代	0.17
包衣重量 (mg)	30.5
剂量单位总重量 (mg)	1250.5

[0266] 实施例 1.2. 具有湿法制粒的阿利吉仑层的双层制剂

[0267]

变体 1			变体 2	
阿利吉仑/缙沙坦 150/160mg	mg/单位	%片重	mg/单位	%片重
阿利吉仑层				
阿利吉仑颗粒	282.2	42.01	282.2	40.80
阿利吉仑半富马酸盐	165.75	24.68	165.75	23.96
纤维素 MK GR	90.25	13.44	90.25	13.05
Kollidon K30	12	1.79	12	1.73
PVPP XL	14.2	2.11	14.2	2.05
变性乙醇 5%异丙醇	-		-	
Aerosil 200	1.8	0.27	1.8	0.26
PVPK30	19.6	2.92	39.6	5.73
硬脂酸镁	5.0	0.74	5.0	0.72
缙沙坦层				
缙沙坦颗粒	307.0	45.70	307.0	44.38
缙沙坦	160	23.82	160	23.13
纤维素 MK GR	108	16.08	108	15.61
PVP XL	30	4.47	30	4.34
Aerosil 200	3	0.45	3	0.43
硬脂酸镁	6	0.89	6	0.87
PVP XL	18.8	2.80	18.8	2.72
纤维素 MG GR	35.3	5.26	35.3	5.10
Aerosil 200	0.5	0.07	0.5	0.07
硬脂酸镁	1.5	0.22	1.5	0.22
总计	671.7	100.00	691.7	100.00
硬度[N](平均)	255.8		227.8	
脆碎度 10St./6.5g 500U.[%]	0		0	
崩解时间(分钟)/缙沙坦层	1'00 - 1'30		1'30 - 1'45	
崩解时间(分钟)/阿利吉仑层	17'30 - 18'00		18'45 - 20'30	

[0268] 实施例 1.3. 具有熔融制粒的阿利吉仑层的双层制剂。熔融挤出物:阿利吉仑和 HPC

[0269]

阿利吉仑/ 缬沙坦		每单位的成分 [mg/单位]	每单位的成分 [%]
300/320 mg			
阿利吉仑 层	阿利吉仑半富马酸盐	331.50	29.59
	HPC*	45.20	4.03
	Avicel 102 (MCC)	68.05	6.07
	交联聚维酮 XL	50.00	4.46
	Aerosil 200	2.50	0.22
	靛蓝-farBlack	0.50	0.04
	硬脂酸镁	2.50	0.22
缬沙坦层	缬沙坦	320.00	28.57
	Avicel 102(MCC)	229.50	20.49
	交联聚维酮 XL	46.50	4.15
	Aerosil 200	6.00	0.54
	硬脂酸镁(内部)	12.00	1.07
	硬脂酸镁(外部)	6.00	0.54
总计		1120.25	100.00
平均硬度[N]		260N (220-300N)	
脆碎度 10St./6.5g 500U.[%]		0.2 %	
缬沙坦层的崩解时间 [分钟]		6 分钟 - 8 分钟	
阿利吉仑层的崩解时间 [分钟]		22-29 分钟	

[0270] HPC* :在 10% w/w 的浓度下水粘度为 300-600mPas 和 80,000 平均分子量的羟丙基纤维素。

[0271] 实施例 1.4. 具有熔融制粒的阿利吉仑层的双层制剂。熔融挤出物 :阿利吉仑和 HPC

阿利吉仑/ 缬沙坦 150/160mg		每单位的成分 [mg/单位]	每单位的成分 [%]
[0272]	阿利吉仑层	阿利吉仑半富马酸盐	165.75
			29.60
		HPC*	12.00
			2.14
		纤维素 MKGR	44.63
			7.97
		交联聚维酮	25.00
			4.46
		Aerosil 200	1.25
			0.22
		靛蓝 Lake 12196	0.13
			0.02
		硬脂酸镁	1.25
			0.22
[0272]	缬沙坦层	缬沙坦	160.00
			28.57
		纤维素 MK GR	108.00
			19.29
		交联聚维酮	30.00
			5.36
		Aerosil 200	3.00
			0.54
		硬脂酸镁(内部)	6.00
			1.07
		硬脂酸镁(外部)	3.00
			0.54
总计		560.0	100.00
平均硬度[N]			220N (190-250)
脆碎度 10St./6.5g 500U.[%]			0.1%
缬沙坦层的崩解时间 [分钟]			3 分钟 - 6 分钟
阿利吉仑层的崩解时间 [分钟]			15 分钟 - 19 分钟

[0273] HPC* :在 10% w/w 的浓度下水粘度为 300-600mPas 和 80,000 平均分子量的羟丙基纤维素。

[0274] 实施例 1.5. 具有熔融制粒的阿利吉仑层的双层制剂。熔融挤出物 :阿利吉仑和 HPC

阿利吉仑/ 缬沙坦 300/320mg		每单位的成分 [mg/单位]	每单位的成分 [%]	
[0275]	阿利吉仑层	阿利吉仑半富马酸盐	331.50	29.60
		HPC*	24.00	2.14
		纤维素 MKGR	89.25	7.97
		交联聚维酮	50.00	4.46
		Aerosil 200	2.50	0.22
		靛蓝 Lake 12196	0.25	0.02
		硬脂酸镁	2.50	0.22
	缬沙坦层	缬沙坦	320.00	28.57
		纤维素 MK GR	216.00	19.29
		交联聚维酮	60.00	5.36
		Aerosil 200	6.00	0.54
		硬脂酸镁(内部)	12.00	1.07
		硬脂酸镁(外部)	6.00	0.54
		总计	1120.00	100.00
	平均硬度[N]		240 (210-280N)	
	脆碎度 10St. /6.5g 500U.[%]		0.2%	
	缬沙坦层的崩解时间 [分钟]		3-6 分钟	
	阿利吉仑层的崩解时间 [分钟]		17-22 分钟	

[0276] HPC* :在 10% w/w 的浓度下水粘度为 300-600mPas 和 80,000 平均分子量的羟丙基纤维素。

[0277] 实施例 2 :外包囊片制剂

[0278] 内相的组分进行湿法制粒并与外相成分进行混合,并且如 W02005/089729 中所述压制成片剂,从而得到含有阿利吉仑的片剂。将一片该片剂填充到胶囊中。

[0279] 回填料的组分按以上说明书所述进行制粒并且加入到胶囊中。

[0280] 实施例 2.1. 含有作为回填料的缬沙坦的最终混合物的阿利吉仑外包囊片

	<u>组分</u>	<u>每胶囊</u> (mg)	<u>%</u>
	内相		
	阿利吉仑半富马酸盐	165.75	48.8
	纤维素 MK GR	90.25	26.5
	交联聚乙烯吡咯烷酮 K30 PH	6.00	1.8
	交联聚乙烯吡咯烷酮 XL	14.20	4.2
	变性乙醇 5%异丙醇		
[0281]	溶于制粒液体中的 PVP-K30	6.00	1.8
	总计	282.20	
	外相		
	PVPP-XL	34.00	10.0
	纤维素 MK GR	17.00	5.0
	Aerosil 200	1.80	0.5
	硬脂酸镁	5.00	1.5
	总计	340.0	100.0

[0282] 回填料

	<u>组分</u>	<u>mg</u>
	缬沙坦	160.00
	PVPPK30	25.00
	Duponol C	1.20
[0283]	Avicel PH101	50.20
	PVPPXL	26.00
	硬脂酸镁	2.60
	总计	265.00

[0284] 实施例 3 :干包衣片

[0285] 阿利吉仑在核中 - 缬沙坦在壳中 :

[0286] 用压制技术 (例如碾压或预压 (slugging)) 制备核, 其中活性成分与药物赋形剂例如稀释剂、粘合剂、流动调节剂或润滑剂进行混合。例如, 活性成分 a) 与微晶纤维素、甘露醇、交联聚维酮、胶体二氧化硅和硬脂酸镁 (成分 1-6, 实施例 3, 表 1) 进行混合。然后用碾压机 (或预压) 将混合物压制成带 (或预压片), 其通过合适的筛网 (例如 1.0 或 1.2mm) 进行筛分从而得到干颗粒。颗粒随后与其他药物赋形剂例如 Cutina HR、微晶纤维素、胶体二氧化硅和硬脂酸镁进行混合。然后将混合物压入合适的冲模 (8mm 或 9mm) 从而产生内核。

[0287] 对于壳的制备, 将本文所述的缬沙坦颗粒与药物赋形剂 (例如微晶纤维素和硬脂酸镁) 进行混合, 得到壳的混合物。

[0288] 如上所述进行片剂的干包衣。

[0289] 实施例 3.1.

[0290] 核组合物：碾压的阿利吉仑半富马酸盐

[0291]

	成分		量 (mg)
1	阿利吉仑半富马酸盐	活性成分 a)	165.75
2	交联聚维酮	崩解剂	7.5
3	微晶纤维素	稀释剂 / 粘合剂	19.25
4	胶体二氧化硅	流动调节剂	4.5
5	甘露醇	稀释剂	16.5
6	硬脂酸镁	润滑剂	1.5
	外相		
7	Cutina HR	润滑剂	7.5
8	微晶纤维素	稀释剂 / 粘合剂	27
9	胶体二氧化硅	流动调节剂	0.9
10	硬脂酸镁		4.6
	总计		255

[0292] 壳组合物：用于壳的湿法制粒

[0293]

	成分		量 (mg)
1	缬沙坦颗粒 *	活性成分 b)	307
2	微晶纤维素	稀释剂 / 粘合剂	386
3	硬脂酸镁	润滑剂	7
	总计		700

[0294]

缬沙坦颗粒*	mg
缬沙坦	160.00
纤维素 MK GR	108.00
PVP XL	30.00
胶体二氧化硅	3.00
硬脂酸镁	6.00
硬脂酸镁	3.00
总计	310.00

[0295] 阿利吉仑壳 - 缬沙坦核：

[0296] 将活性成分 b) 与药物赋形剂例如稀释剂、粘合剂、崩解剂、流动调节剂和润滑剂，例如磷酸钙、微晶纤维素、胶体二氧化硅和硬脂酸镁进行混合，并且进行压制从而产生带（或预压片）。这些通过合适的筛网（例如 1.0 或 1.2mm）进行筛分，然后与其他赋形剂例如稀释剂、表面活性剂、崩解剂和润滑剂进行混合，得到核的混合物。然后将混合物压入合适的冲模（8mm 或 9mm）从而产生内核。

[0297] 对于壳，如本文所述，用微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和交联聚维酮得到阿利吉仑湿颗粒。将另外的赋形剂（例如微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、胶体二氧化硅和硬脂酸镁）加入到颗粒中，得到壳的最终混合物。如上所述制备干包衣片。

[0298] 实施例 3.2.

[0299] 核组合物：压制的缬沙坦

[0300]

	成分		量(mg/单位)
内相			
1	缬沙坦	活性成分 b)	160.0
2	磷酸钙	稀释剂	29.1
3	交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	5.0
4	微晶纤维素	稀释剂/粘合剂	22.9
5	胶体二氧化硅	流动调节剂	1.1
6	硬脂酸镁	润滑剂	2.3
外相			
7	十二烷基硫酸钠	表面活性剂	1.0
8	交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	6.3
9	微晶纤维素	稀释剂/粘合剂	20.0
10	硬脂酸镁	润滑剂	2.3
	总计		250.00

[0301] 壳组合物:阿利吉仑在壳中

[0302]

	成分		量 (mg/ 单位)
	内相		
1	阿利吉仑半富马酸盐	活性成分 a)	165.75
2	微晶纤维素	稀释剂 / 粘合剂	90.25
3	PVP K30PH	粘合剂	6.00
4	交联聚维酮	崩解剂	14.2
5	溶于制粒液体的PVP K30	粘合剂	6.00
	外相		
6	PVP K30	粘合剂	70.00
7	微晶纤维素	稀释剂 / 粘合剂	330.00
8	胶体二氧化硅	流动调节剂	11.20
9	硬脂酸镁	润滑剂	6.60
	总计		700.00

[0303] 实施例:溶出试验

[0304] 如下验证本发明的制剂的溶出性质。

[0305] 对于在 pH 4.5 和 1 的浆法

[0306] 装置由以下组成:由玻璃或其他惰性的、透明的材料制成的带盖的容器;马达,和作为搅拌部件的由桨叶和桨轴构成的桨。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。

[0307] 将桨轴定位在其轴线的任意点距容器的垂直轴线都不超过 2mm 的位置,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,桨叶和容器的内底之间的距离维持在 $25 \pm 2\text{mm}$ 。金属的或合适惰性的、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的部件(例如不超过几圈的螺线)附着到会漂浮的剂型单元上。可以使用其他经过验证的下沉装置。

[0308] 对于在 pH 6.8 的篮法:

[0309] 装置由以下组成:由玻璃或其他惰性的、透明的材料制成的带盖的容器;马达,金属驱动轴;和圆柱形篮。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。搭配的盖子可以用于延缓蒸发。

[0310] 将轴定位在其轴线的任意点距容器的垂直轴线都不超过 2mm 的位置,并且平稳转动且没有明显的摇摆。使用速度调节装置,选择轴的转速并且维持在 100rpm。搅拌部件的轴和篮组件是不锈钢型 316 或等效物。在每个试验开始时,将剂型单元置于干燥的篮中。在试验期间,容器的内底和篮之间的距离维持在 $25 \pm 2\text{mm}$ 。

[0311] 将 1L 的溶出介质*置于装置的容器中,装配装置,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,根据 pH,迅速以 $75 \pm 3\text{rpm}$ 或 $100 \pm 3\text{rpm}$ 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 的等体积的新鲜溶出介质代替用于分析而取出的部分,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 检测器进行分析。用另外的剂型单元重复试验至少 6 次。

[0312] * pH 4.5 的溶出介质:1L 缓冲水溶液,调至 $\text{pH } 4.5 \pm 0.05$ (将 13.61g 磷酸氢钾溶于 750ml 去离子水中并用去离子水稀释至 1L,得到的 0.1M 磷酸盐缓冲液)。

[0313] pH 1 的溶出介质:1L 的 0.1M 盐酸。

[0314] pH 6.8 的溶出介质:1L 缓冲水溶液,调至 $\text{pH } 6.8 \pm 0.05$ (将 6.8g 磷酸氢钾和 0.9g 氢氧化钠溶于 1L 去离子水中而得到的 0.05M 磷酸盐缓冲液)。

[0315] 根据本发明制备的本发明的药物口服固定剂量组合产品的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。结果在下表中表示。

[0316] 溶出数据表格:

[0317]

	pH4.5 在 10min 后 阿利吉仑的溶出 曲线	pH4.5 在 20min 后 阿利吉仑的溶出 曲线	pH4.5 在 30min 后 缬沙坦的溶出曲 线	pH4.5 在 60min 后 缬沙坦的溶出曲 线
实施例 1.1 变体 1	39	70	76	92
实施例 1.1 变体 2	37	67	77	93
实施例 1.1 变体 3	50	82	88	100
实施例 1.1 变体 4	45	82	54	74
实施例 1.2 变体 1	47	81	76	
实施例 1.2 变体 2	40	71	77	94
实施例 1.3	22	46	44	63
实施例 1.4	31	65	55	78 (45 分钟)
实施例 1.5	27	59	50	58 (45 分钟)
实施例 2.1	32	69.7	68.3	82.1
实施例 3.1	40	72	94.3	102.8
实施例 3.2	76	96	98.22	99.5

[0318] 实施例：生物等效性试验

[0319] 本发明的药物口服固定剂量组合产品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。试验剂型（固定剂量组合）和参照剂型（自由剂量组合）向个体进行口服给药，并在 48 小时的周期内收集血样。分析血样的缬沙坦和阿利吉仑的浓度。对用试验和参照剂型所得到的最大血药浓度（C_{max}）和血药浓度 - 时间曲线下面积（AUC）进行统计学比较。

[0320] 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，根据本发明制备的缬沙坦和阿利吉仑（160/150mg）的本发明的药物口服固定剂量组合产品的实施例与 160mg 缬沙坦和 150mg 阿利吉仑片剂的自由剂量组合进行比较。缬沙坦和阿

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,阿利吉仑和缬沙坦的 AUC 和 C_{max} 比例的 90% 置信区间分别在 0.80-1.25 的区间内。结果在下表中显示。

[0321] 生物等效性数据表格:

[0322]

生物等 效性研 究类型	阿利吉 仑平均 AUC 比 例 (AUCinf)	% CI (90%) AUC	阿利 吉仑 平均 C _{max} 比例	% CI (90%) C _{max}	缬沙坦 平均 AUC 比 例 (AUCinf)	% CI (90%) AUC	缬沙 坦 平均 C _{max} 比例	% CI (90%) C _{max}
实施例 1.1 变体 4 n=42 个个体	0.90	0.79 - 1.02	0.71	0.58 - 0.86	1.07	0.99 - 1.17	1.00	0.88 - 1.13
实施例 1.3 n=42 个个体	0.94	0.83 - 1.07	0.72	0.60 - 0.88	1.01	0.91 - 1.12	0.91	0.77 - 1.08
实施例 1.4 n=36	0.90	0.81-1.01	0.74	0.62-0.89	1.03	0.92-1.15	0.97	0.84-1.12
实施例 1.5 n=78 个个体	1.00	0.92-1.09	0.97	0.85-1.10	1.11	1.02-1.19	1.09	0.98-1.20
实施例 2.1 n=85 个个体	1.05	0.97-1.14	1.02	0.90-1.15	1.04	0.98-1.11	1.03	0.94-1.14

[0323] 缩写:

[0324] C_{max} = 在单剂量给药后观察到的血药浓度最大值 (峰值) (ng/mL)

[0325] AUC = 血浆浓度 - 时间曲线下面积

[0326] CI = 置信区间

[0327] AUC_{0-∞} = AUC_{inf} = 从零时到无穷大的 AUC (ng. hr/mL)

[0328] AUC_{0-tlast} = 从零时到最后一个可测量的浓度的取样时间 (t_{last}) 的 AUC (ng. hr/mL)