[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/40
A61K 31/44
A61P 9/00
A61P 9/08
A61P 9/10
A61P 9/12
A61P 9/14

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02815040.6

[43] 公开日 2005 年 5 月 18 日

[11] 公开号 CN 1617717A

[22] 申请日 2002.7.29 [21] 申请号 02815040.6

[30] 优先权

[32] 2001. 7.31 [33] US [31] 60/309,133

[86] 国际申请 PCT/IB2002/002988 2002.7.29

[87] 国际公布 WO2003/011283 英 2003.2.13

[85] 进入国家阶段日期 2004.1.30

[71] 申请人 沃尼尔·朗伯有限责任公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 L·阿拉尼 S·U·克汉
T·M·麦克奈尔
N·A-H·穆哈迈德

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 唐伟杰

//(A61K31/40 31：44)

权利要求书 4 页 说明书 31 页 附图 18 页

[54] 发明名称 氨氯地平和阿托伐他汀的药物组合物

[57] 摘要

本发明描述含有两种成分的药物组合物：(a)一种成分包括阿托伐他汀或者其药学可接受盐的颗粒和载体，包括形成大于 5 的 pH 的碱化试剂；和(b)第二种成分包括氨氯地平或者其药学可接受盐和载体，不包括形成大于 5 的 pH 的碱化试剂，其中两种成分混合形成固体剂量形式的最后的组合物，以及制备组合物的方法，含有这样的组合物的试剂盒，和使用治疗有效量的药物组合物治疗心绞痛，动脉粥样硬化，高血压和高脂血合并症和/或血胆甾醇过多和治疗心脏病危险征兆。

ISSN1008-4274

1. 含有以下两种成分的药物组合物：

(a)一种成分包括阿托伐他汀或者其药学可接受盐的颗粒和载体，所述载体包括形成大于 5 的 pH 的碱化试剂；和(b)第二种成分包括氨氯地平或者其药学可接受盐和载体，所述载体不包括形成大于 5 的 pH 的碱化试剂，其中两种成分混合形成用于固体剂量形式的最终组合物。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中(a)成分是湿粒；(b)成分是干燥粉末成分；并且(a)成分中的碱化试剂是生物利用率调节剂和稳定增强剂。

3. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中(a)成分中的碱化试剂选自碳酸钙，磷酸二钙和磷酸三钙。

4. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中(a)成分中阿托伐他汀或者其药学可接受盐与碳酸钙的比例是大约 1 ： 1 至大约 1 ： 4w/w。

5. 根据权利要求 1 的药物组合物，含有大约 0.25%至大约 10%氨氯地平或者其药学可接受盐和大约 2.5%至大约 20%阿托伐他汀或者其药学可接受盐。

6. 根据权利要求 1 的药物组合物，含有大约 0.5 至大约 20mg 氨氯地平或者其药学可接受盐和大约 0.5 至大约 160 mg 阿托伐他汀或者其药学可接受盐。

7. 根据权利要求 1 的药物组合物，含有氨氯地平苯磺酸盐和阿托伐他汀钙。

8. 根据权利要求 1 的药物组合物，含有选自下面的固定组合：

阿托伐他汀钙，5 mg 活性和氨氯地平苯磺酸盐，2.5 mg 活性；

阿托伐他汀钙，10 mg 活性和氨氯地平苯磺酸盐，2.5 mg 活性；

阿托伐他汀钙，20 mg 活性和氨氯地平苯磺酸盐，2.5 mg 活性；

阿托伐他汀钙，40 mg 活性和氨氯地平苯磺酸盐，2.5 mg 活性；

阿托伐他汀钙，80 mg 活性和氨氯地平苯磺酸盐，2.5 mg 活性；

阿托伐他汀钙，5mg 活性和氨氯地平苯磺酸盐，5mg 活性；

阿托伐他汀钙，10mg 活性和氨氯地平苯磺酸盐，5mg 活性；

阿托伐他汀钙，20mg 活性和氨氯地平苯磺酸盐，5mg 活性；

阿托伐他汀钙，40mg 活性和氨氯地平苯磺酸盐，5mg 活性；

阿托伐他汀钙，80mg 活性和氨氯地平苯磺酸盐，5mg 活性；

阿托伐他汀钙，5mg 活性和氨氯地平苯磺酸盐，10mg 活性；

阿托伐他汀钙，10mg 活性和氨氯地平苯磺酸盐，10mg 活性；

阿托伐他汀钙，20mg 活性和氨氯地平苯磺酸盐，10mg 活性；

阿托伐他汀钙，40mg 活性和氨氯地平苯磺酸盐，10mg 活性；

阿托伐他汀钙，80mg 活性和氨氯地平苯磺酸盐，10mg 活性。

9. 药物组合物的制备方法，包括：

[A] 阿托伐他汀颗粒化，包括：

步骤(1)-将表面活性剂溶解于水和加入粘合剂并且水合化；

步骤(2)-在制粒设备中混合阿托伐他汀钙，形成大于 5 的 pH 的碱化试剂，填料/稀释剂，填料/稀释剂/崩解剂，和崩解剂；

步骤(3)-将来自步骤(2)的粉末混合物和来自步骤(1)的溶液在制粒设备中制粒；和

步骤(4)-在干燥设备中干燥颗粒；

[B] 最后的配制，包括：

步骤(1)-向阿托伐他汀颗粒加入氨氯地平苯磺酸盐，填料/稀释剂，崩解剂，和助流剂；

步骤(2)-让粉末混合物通过碾磨机；和

步骤(3)-在混合机中混合研磨的粉末混合物和润滑剂，提供用于固体剂量形式的均匀混合的药物组合物。

10. 含有氨氯地平或者其药学可接受盐和阿托伐他汀或者其药学可接受盐和载体的药物组合物，其在 25℃/60%相对湿度下贮存 24 个月之后含有不超过 2%的总杂质和/或来自阿托伐他汀的降解产物和不超过 2%的总杂质和/或来自氨氯地平的降解产物。

11. 含有氨氯地平或者其药学可接受盐和阿托伐他汀或者其药学可接受盐和载体的药物组合物，其在 25℃/60%相对湿度下贮存 24 个月之后含有不超过 0.5%的选自下面的化合物：

5-(4-氟代苯基)-2,3-二氢-β，δ-二羟基-3-(1-甲基乙基)-2-氧代-4-苯基-3- [(苯基氨基)羰基]-1H-吡咯-1-庚酸;

(2R-反式)-5-(4-氟代苯基)-2-(1-甲基乙基)-N,4-二苯基-1-[2-(四氢-4-羟基-6-氧代-2H-吡喃-2-基)乙基]-1H-吡咯-3-甲酰胺;和

3-[(4-氟代苯基)羰基]-2-(2-甲基-1-氧代丙基)-N,3-二苯基-2-环氧乙烷甲酰胺。

12. 含有氨氯地平或者其药学可接受盐和阿托伐他汀或者其药学可接受盐和载体的药物组合物，其在 25℃/60%相对湿度下贮存 24 个月之后含有不超过 1.0%的选自下面的化合物：

2-(2-氨基-乙氧基甲基)-4-(2-氯-苯基)-6-甲基-吡啶-3,5-二甲酸 3-乙酯 5-甲酯 ；和

6-(2-氯-苯基)-8-甲基-3,4,6,7-四氢-2H-1,4-苯并噁嗪-5,7-二甲酸 5-乙酯 7-甲酯。

13. 根据权利要求 1 的药物组合物，其在 25℃/60%相对湿度下贮存 24 个月之后含有不超过 2.0% 总杂质和/或来自阿托伐他汀的降解

产物和不超过2.0%总杂质和/或来自氨氯地平的降解产物。

14. 根据权利要求1的药物组合物用于治疗患有心绞痛,动脉粥样硬化，高血压和高脂血合并症和/或血胆甾醇过多的患者和治疗出现心脏病危险征兆的患者。

15. 用于对哺乳动物获得治疗效果的试剂盒，包括单位剂量形式的治疗有效量的氨氯地平或者其药学可接受盐和治疗有效量的阿托伐他汀或者其药学可接受盐和载体以及用于盛所述剂量形式的容器，所述剂量形式在25℃/60%相对湿度下贮存24个月之后含有不超过2% 总杂质和/或来自阿托伐他汀的降解产物和不超过2%总杂质和/或来自氨氯地平的降解产物。

氨氯地平和阿托伐他汀的药物组合物

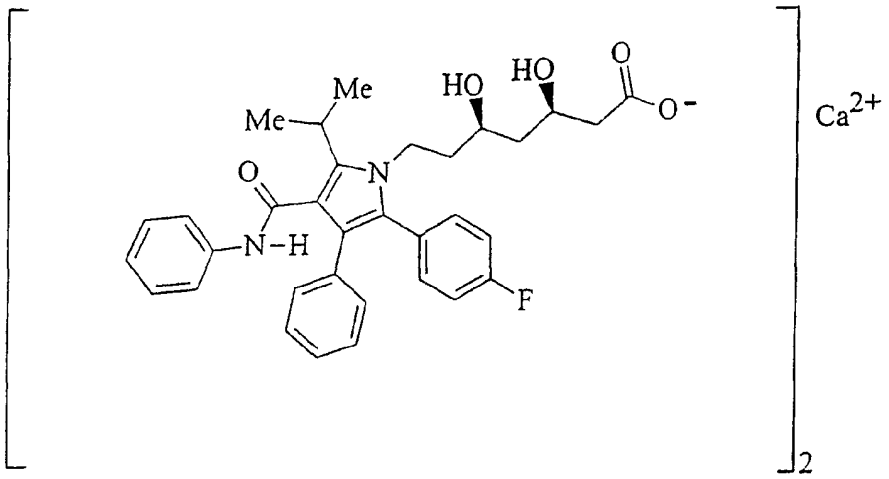
发明领域

本发明涉及含有氨氯地平(amlodipine)和其药学可接受盐，和阿托伐他汀(atorvastatin)和其药学可接受盐的药物组合物，该组合物的制备方法，包含这样的组合物的试剂盒，以及使用这样的组合物对患有心绞痛，动脉粥样硬化，高血压和高脂血合并症和/或血胆甾醇过多的患者治疗和对包括人类对象在内的出现心脏病危险征兆的患者治疗的方法。

发明背景

在胆固醇生物合成途径中的早期和速度-限制步骤中，3-羟基-3-甲基戊二酰基-辅酶 A(HMG-CoA)转化为甲羟戊酸酯。通过 HMG-CoA 还原酶催化这个步骤。抑制素类抑制 HMG-CoA 还原酶催化这一转化作用。正因为如此，抑制素类都是有效的降脂药。

在这里引作参考的美国专利 No. 5,273,995 中公开的阿托伐他汀钙目前以 Lipitor® (立普妥)名称出售，其具有化学名称[R-(R*,R*)]-2-(4-氟苯基)-β，δ-二羟基-5-(1-甲基乙基)-3-苯基-4-[(苯基氨基)羰基]-1H-吡咯-1-庚酸钙盐(2：1)三水合物和下面的结构式：



阿托伐他汀及其药学可接受盐是 HMG-CoA 还原酶的选择性竞争抑制剂。因为这样，阿托伐他汀钙是有效的降脂药，因此用作低血脂症和/或低胆固醇血症药物。

美国专利 4,681,893，该专利文献在此引作参考，公开了一些反式-6-[2-(3-或 4-甲酰氨基-取代的-吡咯-1-基)烷基]-4-羟基-吡喃-2-酮，包括反式(±)-5-(4-氟代苯基-2-(1-甲基乙基)-N,4-二苯基-1-[(2-四氢-4-羟基-6-氧代-2H-吡喃-2-基)乙基]-1H-吡咯-3-甲酰胺。

美国专利 5,273,995，该专利文献在此引作参考，公开了具有反式-5-(4-氟代苯基)-2-(1-甲基乙基)-N,4-二苯基-1-[(2-四氢-4-羟基-6-氧代-2H-吡喃-2-基)乙基]-1H-吡咯-3-甲酰胺的开环酸的 R 型的对映异构体，即，[R- (R*,R*)-2-(4-氟代苯基)-β，δ-二羟基-5-(1-甲基乙基)-3-苯基-4-[(苯基氨基)-羰基]-1H-吡咯-1-庚酸，它是阿托伐他汀。

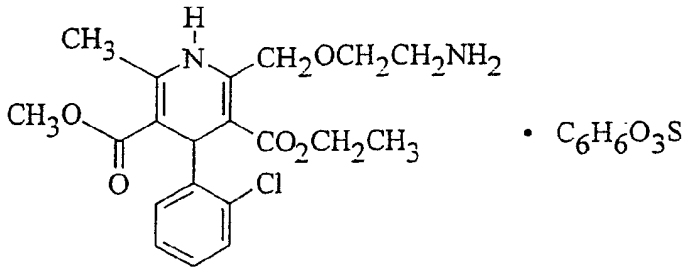
美国专利 5,003,080; 5,097,045 ; 5,103,024; 5,124,482;5,149,837 ; 5,155,251 ;5,216,174; 5,245,047; 5,248,793 ; 5,280,126 ; 5,397,792;5,342,952; 5,298,627; 5,446,054 ; 5,470,981;5,489,690;5,489,691 ; 5,510,488; 5,998,633 和 6,087,511，这些专利文献在此引作参考，公开了制备阿托伐他汀的各种方法和关键中间体。

在这里引作参考的美国专利 5,969,156 和 6,121,461 中公开了阿托伐他汀钙的晶体形式。

美国专利 5,686,104 和 6,126,971 中公开了阿托伐他汀钙的稳定口服剂型。

在这里引作参考的美国专利 4,572,909 中公开了氨氯地平和相关的二氢吡啶化合物是有效的抗局部缺血和抗高血压药物。在这里引作参考的美国专利 4,879,303 公开了氨氯地平苯磺酸盐(benzenesulfonate salt)(也称作氨氯地平苯磺酸盐(besylate))。

氨氯地平和氨氯地平苯磺酸盐是有效的持久的钙通道阻滞剂。因为这样，氨氯地平，氨氯地平苯磺酸盐和氨氯地平的其它药学可接受酸加成盐具有作为抗高血压药物和抗局部缺血药物的用途。美国专利5,155,120 还公开了氨氯地平和它的药学可接受盐在治疗充血性心脏衰竭中具有用途。氨氯地平苯磺酸盐目前以 Norvasc®（氨氯地平苯磺酸盐）出售。氨氯地平具有下式:



动脉粥样硬化是特征在于动脉内膜中不规则分布脂质沉积的症状，包括冠状，颈动脉和外周动脉。冠状动脉粥样硬化心脏病(下文称作"CHD") 占由于心血管疾病而死亡的全部的 53% .CHD 占每年全美国心血管健康护理支出的大约一半(大约$500-$600 亿)和全球医疗花费的6%.虽然努力减轻继发危险因素例如，特别是，吸烟，肥胖和缺乏锻炼，以及用饮食改变和药物治疗来治疗脂血障碍，但是 CHD 依然是美国死亡最主要原因。

高水平的血胆固醇和血脂是在动脉粥样硬化发生中涉及的症状。公知的是 3-羟基-3-甲基戊二酰基-辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)的抑制剂在降低男性血浆胆固醇水平、特别是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)中是有效的(Brown 和 Goldstein, New England Journal of Medicine, 1981 ; 305 (9): 515-517)。现在已经确定降低 LDL-C 水平提供不犯冠状心脏病的保护作用(参见，例如，The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. 4444 例冠状心脏病患者胆固醇降低的随机试验：斯堪的纳维亚人辛伐他汀存活研究(4S)，

Lancet,1994 ; 344 :1383-1389 ; 和 Shepherd J. 等，对血胆固醇过多症男性用普伐他汀预防冠状心脏病， New England Journal of Medicine, 1995 ;333 : 1301-1307).

心绞痛是胸部严重收缩性疼痛，经常从心前区辐射到左肩和左臂下部。心绞痛经常是由于心脏局部缺血并且通常是冠状疾病引起的。

目前,根据征候对心绞痛的治疗国家与国家之间显著不同。在美国,出现症状的稳定的心绞痛患者经常用外科手术方法或者经皮透照冠状血管成形术(PTCA)治疗。接受 PTCA 或者设计治疗心绞痛的其它外科手术方法的患者常常发生并发症例如再狭窄。这种再狭窄或者作为血管成形术-招致的创伤的短期扩散响应而出现或者作为植入血管和血管成形术搭桥段中动脉粥样硬化过程中长期进程而发生。

根据征候处理心绞痛涉及使用各种各样的药物，经常作为下面几类中的两种或多种的组合：β 阻滞剂，硝酸盐和钙通道阻滞剂。如果不是全部患者，那么大多数患者还需要使用降脂药物的治疗。The National Cholesterol Education Program (NCEP)承认存在冠状动脉疾病的患者是需要对升高的 LDL-C 进行超常规管理的特定人群。

氨氯地平通过降低总的外周抗性而有助于对运动性心绞痛患者预防心肌缺血，或者施用后，它降低速率压力产物（rate pressure product），从而在任何特定水平运动下需要氧 。对于血管痉挛心绞痛患者,已经证明氨氯地平阻滞狭窄，因此恢复心肌氧供给。此外，已经证明氨氯地平通过扩张冠状动脉而增加心肌氧供给。

高血压经常和高脂血症一起存在，这两者都被认为是发生心脏病的主要危险因素，最后导致不利的心脏病 。危险因素的这种聚类可能由于共同的机理。此外，接受高血压治疗的患者一般比接受高脂血治疗的患者更好。因此，接受单一疗法而该疗法治疗这两种症状，对于患者是有利的。

冠心病是一种多因素疾病，其中其发生和严重程度受脂质分布，糖尿病的存在以及患者性别的影响。其发生也受吸烟和左心室肥大的影响，后者是高血压继发症。为了有意义地减少冠心病的危险，控制

整个风险范围是重要的。例如，高血压介入试验不能证明由于冠心病的心血管死亡率的完全正常化。对有和没有冠状动脉疾病的患者使用胆固醇合成抑制剂治疗减小心血管发病率和死亡率的风险。

Framingham 心脏学研究，一种成年男性和女性的不间断预期研究，表明一些危险因素能被用来预示冠心病的发展(参见 Wilson 等，Am. J Cardiol.，1987 ;59 (14)：91G-94G)。这些因素包括年龄、性别、总胆固醇水平、高密度脂蛋白(HDL)水平、心脏收缩压、吸烟、葡萄糖不耐性，和心脏肥大(心电图，超声波心动图显示左心室肥大，或者胸部 X－射线显示心脏增大)。使用计算心血管疾病事件的可能性的多元对数函数容易用计算器和计算机编程。

以参与Framingham研究的5，209名男性和女性的经历为基础，这些测定在跟踪不定期内估计冠状动脉疾病危险。在任意选择的 6 年间隔期间，作范例的发生率范围从小于 1 % 至大于 80% 。但是，这些发生率一般小于 10% 并且对于男性很少超过 45% ，对女性来说很少超过 25% 。

Kramsch 等，Journal of Human Hypertension，1995；(增刊 1):53-59，公开了使用钙通道阻滞剂，包括氨氯地平来治疗动脉粥样硬化。那篇参考文献进一步提出能联合使用氨氯地平和降脂药来治疗动脉粥样硬化。人体试验表明钙通道阻滞剂对早期动脉粥样硬化损伤的治疗中有有益效果(参见，例如，Lichtlen P. R. 等，硝苯地平对冠状动脉疾病血管造影术进程的阻滞（Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine），Lancet，1990 ；335 ：1109-1113；和 Waters D. 等，用于评价钙通道阻滞剂对冠状动脉粥样硬化进程的影响的受控制的临床试验（A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis），Circulation. 1990；82:1940-1953)。美国专利 4，681，893 公开了一些抑制素类，包括阿托伐他汀，是低血脂症药物并且用于治疗动脉粥样硬化。 Jukema 等，Circulation，1995 ；(增刊 1)：1-197，公开

了存在钙通道阻滞剂与降脂药(例如，HMG-CoA 还原酶抑制剂)协同作用的证据，具体地，是普伐他汀。 Orekhov 等，Cardiovascular Drugs and Therapy，1997；11 :350，公开了氨氯地平与洛伐他汀联合用于治疗动脉粥样硬化。

国际公开专利申请WO99/11259公开了包括氨氯地平和阿托伐他汀的治疗组合。因此,期望对需要双重治疗的患者能施用这两种药物 。此外,甚至更希望能以单一剂量形式施用这两种药物 。

因此,本发明的一个目的是提供具有好的生物利用率的稳定的剂量形式。本发明的另一个目的是提供具有低水平杂质和/或降解产物的稳定组合物，所述的杂质和/或降解可能发生于组合物的制备和/或随后的贮存期间。我们令人惊奇地和出人意料地发现，虽然氨氯地平和阿托伐他汀之间已知是配伍禁忌的，但是氨氯地平和阿托伐他汀能配制成单一剂量形式，它是稳定的并且具有和与分开的剂量形式施用各自治疗药物等价的生物利用率,并且含有非常低水平的杂质和/或降解产物 。

发明概述

因此,本发明的第一方面是含有两种成分的药物组合物：(a)一种成分包括阿托伐他汀或者其药学可接受盐的颗粒和载体，包括形成大于 5 的 pH 的碱化试剂；和(b)第二种成分包括氨氯地平或者其药学可接受盐和载体，不包括形成大于 5 的 pH 的碱化试剂，其中两种成分混合形成固体剂量形式的最后的组合物。

本发明的第二方面是制备药物组合物的方法，包括：

[A] 阿托伐他汀颗粒化，包括：

步骤(1)-将表面活性剂溶解于水并且加入粘合剂并且水合化；

步骤(2)-在制粒设备中混合阿托伐他汀钙，形成大于 5 的 pH 的碱化试剂,填料/稀释剂，填料/稀释剂/崩解剂，和崩解剂；

步骤(3)-将来自步骤(2)的粉末混合物和来自步骤(1)的溶液在制粒机设备制粒；和

步骤(4)-在干燥设备中干燥颗粒；

[B] 最后的配制，包括：

步骤(1)-向阿托伐他汀配方加入氨氯地平苯磺酸盐，填料/稀释剂，崩解剂，和助流剂（glidant）；

步骤(2)-让粉末混合物通过碾磨机；和

步骤(3)-在混合机中混合研磨的粉末混合物和润滑剂，提供用于固体剂量形式的的均匀混合的药物组合物。

本发明的第三方面是具有低水平的降解产物和/或杂质的药物组合物。

本发明的第四方面是使用药物组合物对患有心绞痛、动脉粥样硬化，高血压和高脂血合并症和/或血胆甾醇过多的患者治疗和对包括人类对象在内的出现心脏病危险征兆的患者治疗的方法。

本发明的第五方面是适合商业出售的治疗包或试剂盒，包括容器和具有低水平的降解产物和/或杂质的药物组合物。

附图说明

参照附图 1－18，通过非限制性实施例进一步描述本发明，下面对附图做出简要说明。

图 1 是共同施用 5-mg 氨氯地平和 10-mg 阿托伐他汀片剂(实心符号) 和 5-mg 氨氯地平/10-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(空心符号)之后的氨氯地平血浆浓度-时间曲线。上组和下组分别是线性和半-对数图。

图 2 是共同施用 5-mg 氨氯地平和 10-mg 阿托伐他汀片剂(实心符号) 和 5-mg 氨氯地平/10-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(空心符号)之后的阿托伐他汀血浆浓度-时间曲线。上组和下组分别是线性和半-对数图。

图 3 是共同施用 5-mg 氨氯地平和 10-mg 阿托伐他汀片剂(参比)和 5-mg 氨氯地平/10-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(试验)之后的各个氨氯地平 Cmax 值。圆和三角形分别代表各个受试者和平均值。

图 4 是共同施用 5-mg 氨氯地平和 10-mg 阿托伐他汀片剂(参比)和 5-mg 氨氯地平/10-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(试验)之后的各个

氨氯地平 AUC(0-∞)值。圆和三角形分别代表各个受试者和平均值。

图 5 是共同施用5-mg 氨氯地平和10-mg 阿托伐他汀片剂(参比)和 5-mg 氨氯地平/10-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(试验)之后的各个阿托伐他汀 Cmax 值。圆和三角形分别代表各个受试者和平均值。

图 6 是共同施用5-mg 氨氯地平和10-mg 阿托伐他汀片剂(参比)和 5-mg 氨氯地平/10-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(试验)之后的各个阿托伐他汀 AUC(0-∞)值。圆和三角形分别代表各个受试者和平均值。

图 7 是共同施用 10-mg 氨氯地平和 40-mg 阿托伐他汀片剂(实心符号) 和 10-mg 氨氯地平/40-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(空心符号)之后的平均氨氯地平血浆浓度-时间曲线。上组和下组分别是线性和半-对数图。

图 8 是共同施用 10-mg 氨氯地平和 40-mg 阿托伐他汀片剂(实心符号) 和 10-mg 氨氯地平/40-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(空心符号)之后的平均阿托伐他汀血浆浓度-时间曲线。上组和下组分别是线性和半-对数图。

图 9 是共同施用 10-mg 氨氯地平和 40-mg 阿托伐他汀片剂(参比)和 10-mg 氨氯地平/40-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(试验)之后的各个氨氯地平 Cmax 值。圆和三角形分别代表各个受试者和平均值。

图 10 是共同施用 10-mg 氨氯地平和 40-mg 阿托伐他汀片剂(参比) 和 10-mg 氨氯地平/40-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(试验)之后的各个氨氯地平 AUC(0-∞)值。圆和三角形分别代表各个受试者和平均值。

图 11 是共同施用 10-mg 氨氯地平和 40-mg 阿托伐他汀片剂(参比)和 10-mg 氨氯地平/40-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(试验)之后的各个阿托伐他汀 Cmax 值。圆和三角形分别代表各个受试者和平均值。

图 12 是共同施用 10-mg 氨氯地平和 40-mg 阿托伐他汀片剂(参比) 和 10-mg 氨氯地平/40-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(试验)之后的各个阿托伐他汀 AUC(0-∞)值。圆和三角形分别代表各个受试者和平均值。

图 13 是共同施用 10-mg 氨氯地平和 2 x 40-mg 阿托伐他汀片剂(实心符号) 和 10-mg 氨氯地平/80-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(空心符号)之后的平均氨氯地平血浆浓度-时间曲线。上组和下组分别是线性和半-对数图。

图 14 是共同施用 10-mg 氨氯地平和 2x 40-mg 阿托伐他汀片剂(实心符号) 和 10-mg 氨氯地平/80-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(空心符号)之后的平均阿托伐他汀血浆浓度-时间曲线。上组和下组分别是线性和半-对数图。

图 15 是共同施用 10-mg 氨氯地平和 2 x 40-mg 阿托伐他汀片剂(参比) 和 10-mg 氨氯地平/80-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(试验)之后的各个氨氯地平 Cmax 值。圆和三角形分别代表各个受试者和平均值。

图 16 是共同施用 10-mg 氨氯地平和 2 x 40-mg 阿托伐他汀片剂(参比) 和 10-mg 氨氯地平/80-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(试验)之后的各个氨氯地平 AUC(0-∞)值。圆和三角形分别代表各个受试者和平均值。

图 17 是共同施用 10-mg 氨氯地平和 2 x 40-mg 阿托伐他汀片剂(参比) 和 10-mg 氨氯地平/80-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(试验)之后的各个阿托伐他汀 Cmax 值。圆和三角形分别代表各个受试者和平均值。

图 18 是共同施用 10-mg 氨氯地平和 2 x 40-mg 阿托伐他汀片剂(参比) 和 10-mg 氨氯地平/80-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂(试验)之后的各个阿托伐他汀 AUC(0-∞)值。圆和三角形分别代表各个受试者和平均值。

本发明的详细描述

本发明的药物组合物含有氨氯地平或者其药学可接受酸加成盐以及阿托伐他汀或者其药学可接受碱加成盐。

根据美国专利 4,572, 909 的描述可以容易地制备氨氯地平，这篇专利在此引作参考。目前以 Norvasc®出售的氨氯地平苯磺酸盐可以根

据在这里引作参考的美国专利 4,879,303 的描述制备。氨氯地平和氨氯地平苯磺酸盐是有效的长效的钙通道阻滞剂。

根据美国专利 5,273, 995 和 5,969,156 所述可以容易地制备阿托伐他汀，这两篇专利在此引作参考。阿托伐他汀的半钙盐目前以 Lipitort®出售。

本发明的化合物的药学可接受酸加成盐包括从没有毒性的无机酸例如盐酸，硝酸，磷酸，硫酸，氢溴酸，氢碘酸，氢氟酸，磷酸等等衍生的盐,还有从没有毒性的有机酸例如 脂肪族一元酸和二元酸，苯基-取代的链烷酸，羟基链烷酸,链烷二酸，芳香族酸，脂肪族和芳香族磺酸等等衍生的盐。这样的盐包括硫酸盐,焦硫酸盐，硫酸氢盐，亚硫酸盐,亚硫酸氢盐，硝酸盐,磷酸盐，磷酸一氢盐，磷酸二氢盐，偏磷酸盐，焦磷酸盐，盐酸盐，溴化物，碘化物，乙酸盐，三氟乙酸盐,丙酸盐，辛酸盐，异丁酸盐，草酸盐，丙二酸盐，琥珀酸盐，辛二酸盐,癸二酸盐，富马酸盐，马来酸盐，扁桃酸盐,苯甲酸盐，氯苯甲酸盐，甲基苯甲酸盐，二硝基苯甲酸盐，邻苯二甲酸盐，苯磺酸盐，甲苯磺酸盐,苯基乙酸盐,柠檬酸盐,乳酸盐，顺丁烯二酸盐，酒石酸盐，甲苯磺酸盐，等等。还包括氨基酸的盐，例如精氨酸盐等和葡萄糖酸盐，半乳糖糖醛酸盐（参见，例如，Berge S. M.et al.,"Pharmaceutical Salts."J. of Pharma. Sci., 1977; 66: 1)。

通过使自由碱形式与足量的期望的酸接触以常规方式制备盐来制备所述碱性化合物的酸加成盐。通过使盐形式与碱接触并且用常规方式分离游离碱可以制备自由碱。游离碱形式与它们各自的盐形式物理性质或多或少有所不同，例如在极性溶剂中的溶解度,另一方面，对于本发明的目的，盐等价于它们各自的游离碱。

与金属或胺例如碱金属和碱土金属或有机胺形成药学可接受碱加成盐。用作阳离子的金属的例子钠，钾，镁，钙等。合适的胺的例子是 N,N'-二苄基乙二胺，氯代普鲁卡因，胆碱，二乙醇胺，二环己基胺，乙二胺,N-甲基葡糖胺，和普鲁卡因(参见，例如，Berge 等，上文 ，1977)。

通过使自由酸形式与足量的期望的碱接触以常规方式制备盐来制备所述酸性化合物的碱加成盐。通过使盐形式与酸接触并且用常规方式分离游离酸可以制备自由酸。游离酸形式与它们各自的盐形式物理性质或多或少有所不同，例如在极性溶剂中的溶解度，另一方面，对于本发明的目的，盐等价于它们各自的游离酸。

另外，本发明的化合物能以不可溶剂化和溶剂化形式存在，包括水合形式。一般情况下，溶剂化形式、包括水合形式等价于不可溶剂化形式，并且也包括在本发明的范围内。

由于在二氢吡啶环的 4 位的对称性，氨氯地平是外消旋化合物。根据 Arrowsmith 等， J.Med. Chem.， 1986 ； 29： 1696 所述可以制备 R 和 S 对映异构体。氨氯地平的钙通道阻滞活性实质上限定于 S(-)异构体和限于含有 R(+)和 S(-)型的外消旋混合物[参见国际专利申请号 PCT/EP94/02697 (WO95/05822)]。R(+)异构体几乎没有或者没有钙通道阻滞活性。但是， R(+) 异构体是平滑肌细胞迁移的有效抑制剂。因此， R(+)异构体用于治疗或预防动脉粥样硬化[参见国际专利申请号 PCT/EP95/00847 (WO95/25722)]。在上述基础上，技术人员能选择在本发明联合用药中使用的 R(+)异构体，S(-)异构体，或者 R(+)异构体和 S(-)异构体的外消旋混合物。

对于从本发明的化合物制备药物组合物，药学可接受载体是固体。固体形式制剂包括粉末剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂和栓剂。固体载体可以是用作稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包囊材料的一种或多种物质。

例如，阴离子表面活性剂包括 docusate sodium 和月桂基硫酸钠；粘合剂包括阿拉伯胶，木炭（carbomer），羧甲基纤维素钠，糊精，乙基纤维素，明胶，瓜尔胶，氢化植物油（1 型），羟乙基纤维素，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，硅酸镁铝，麦芽糖糊精，甲基纤维素，聚甲基丙烯酸酯，聚乙烯吡咯酮，预凝胶化淀粉，藻酸钠，淀粉和玉米醇溶蛋白；阳离子表面活性剂，包括苯扎氯胺，苯索氯铵，和 certrimide；稀释剂包括碳酸钙，硫酸钙，右旋糖，糊精，葡聚糖，

二碱价磷酸钙二水合物,棕榈酰硬脂酰甘油酯,氢化植物油(1 型), 高岭土,碳酸镁, 氧化镁, 麦芽糖糊精,甘露糖醇, 微晶纤维素, 聚甲基丙烯酸酯, 氯化钾, 粉末纤维素, 预凝胶化淀粉,氯化钠, 山梨糖醇,淀粉,滑石和三碱价磷酸钙;崩解剂包括羧甲基纤维素钙, 羧甲基纤维素钠, 胶体二氧化硅, croscarmellose sodium, 聚乙烯聚吡咯烷酮,瓜尔胶,硅酸镁铝, 甲基纤维素,微晶纤维素, polacrilin potassium,粉末纤维素, 预凝胶化淀粉,藻酸钠,羟乙酸钠淀粉和淀粉; 矫味剂包括乙基麦芽糖醇,乙基香草醛, 麦芽酚, 薄荷醇和香草醛;助流剂包括胶体二氧化硅,三硅酸镁, 粉末纤维素, 淀粉,滑石和磷酸三氢钙; 制粒剂包括阿拉伯胶, 葡萄糖, 明胶, 聚乙烯吡咯酮, 淀粉和黄蓍胶; 润滑剂包括硬脂酸钙, 一硬脂酸甘油酯, 棕榈酰硬脂酰甘油酯, 氢化蓖麻油,氢化植物油(1 型), 轻矿物油, lubritab,硬脂酸镁,矿物油,聚乙二醇, 苯甲酸钠, 月桂基硫酸钠, 硬脂酰延富马酸钠, 硬脂酸,滑石和硬脂酸锌; 非离子型表面活性剂包括一油酸甘油酯, 聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯, 聚乙烯醇,和脱水山梨糖醇酯; 防腐剂包括醇,苯扎氯胺, 苄索氯铵,苄醇, 溴硝丙二醇,对羟基苯甲酸丁酯, 溴化十六烷基三甲铵,洗必太, 氯丁醇, 氯甲酚, 甲酚, 对羟基苯甲酸乙酯, 甘油, imidurea, 对羟基苯甲酸甲酯,苯酚, 苯氧基乙醇, 苯基乙基醇, 乙酸苯汞, 硼酸苯汞,硝酸苯汞, 山梨酸钾, 丙二醇, 对羟基苯甲酸丙酯,苯甲酸钠, 丙酸钠和硫汞撒; 增溶剂包括苯扎氯胺,苄索氯铵,苯甲酸苄酯, 环糊精,一硬脂酸甘油酯, 卵磷脂,泊咯沙姆,聚氧乙烯烷基醚, 聚氧乙烯蓖麻油衍生物, 聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯,聚氧乙烯硬脂酸酯,脱水山梨糖醇酯和硬脂酸; 悬浮剂包括阿拉伯胶, 膨润土, 木炭,羧甲基纤维素钙, 羧甲基纤维素钠, 胶体二氧化硅, 糊精, 明胶, 瓜尔胶, 羟乙基纤维素, 羟丙基纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 高岭土, 硅酸镁铝,麦芽糖醇溶液, 甲基纤维素,微晶纤维素, 聚乙烯吡咯酮,粉末纤维素, 藻酸丙二醇酯, 藻酸钠,淀粉羟乙酸钠, 淀粉,黄蓍胶和黄原酸胶。

在粉末剂中, 载体是细分散固体, 它是在和细分散活性成分的混

合物中。

在固体剂量形式中，活性成分以合适的比例与具有必要粘合性质的载体混合并且压制成期望的形状和大小。

粉末剂和片剂优选含有 5% 至大约 70%的活性成分。合适的载体是碳酸镁，硬脂酸镁，滑石，果胶，糊精，淀粉，明胶，黄蓍胶，甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，低熔点蜡，椰子油等等。术语“制剂”意在包括活性化合物与包囊材料的配方，所述包囊材料作为提供胶囊的载体，其中活性成分有或没有其它载体，周围包被载体成为一体。类似地，包括扁囊剂和锭剂。片剂，粉末剂，胶囊，丸剂，扁囊剂和锭剂被用作适合口服给药的固体剂量形式。

药物制剂优选是含有合适量的活性成分的单位剂量形式。单位剂量形式可以是包装制剂，包装含有制剂分散量，例如小包片剂，胶囊，和小瓶或安瓿中的粉末剂。

还有，单位剂量形式其本身可以是胶囊，片剂，扁囊剂或锭剂，或者它可以是适当数目的包装形式。

具体地说，应用下面的一般步骤制备本发明的药物组合物：

[A] 如下制备阿托伐他汀颗粒剂：

步骤(1)-将表面活性剂例如多乙氧基醚 80，十二烷基硫酸钠等溶解于水，并且加入粘合剂，例如羟丙基纤维素，聚乙烯吡咯酮，羟丙基甲基纤维素（HPMC），淀粉 1500，淀粉等等，并且水合化；

步骤(2)-在制粒设备例如流化床制粒机／干燥机，高剪切混合机／制粒机，双壁混合机／制粒机，螺条混合制粒机等中混合阿托伐他汀钙和形成大于 5 的 pH 的碱化试剂，例如碳酸钙，磷酸二钙和三钙等，填料/稀释剂，例如微晶纤维素，硅化微晶纤维素，淀粉，淀粉 1551，山梨糖醇，甘露糖醇，等等，填料／稀释剂／崩解剂，例如 croscarmellose sodium，羟乙酸淀粉钠，polyplasdone，淀粉，羧甲基纤维素(CMC) 等；

步骤(3)-将来自步骤(2)的粉末混合物和来自步骤(1)的溶液在制粒设备中制粒；和

步骤(4)-在干燥设备例如流化床制粒机／干燥机，烘箱，运输带干燥器，微波干燥器等中干燥颗粒；

[B] 如下制备最后的配方：

步骤(1)-向阿托伐他汀颗粒加入氨氯地平苯磺酸盐，填料/稀释剂，例如微晶纤维素，硅化微晶纤维素，淀粉，淀粉 1551，崩解剂，例如 croscarmellose sodium，羟乙酸淀粉钠，polyplasdone，淀粉，CMC 等，和助流剂，例如二氧化硅，滑石，sterotex，硬脂酸，syloid，等，并且通过碾磨机例如 Comil 碾磨机， Fritz 碾磨机，Oscillator 碾磨机，Pin 碾磨机等碾磨；

步骤(2)-在例如上述的混合机中混合研磨的粉末材料和润滑剂，例如硬脂酸镁，硬脂酸钙，硬脂酸锌，滑石等，和

步骤(3)-在压片设备中将混合的颗粒压制成片。

优选地，制备药物组合物中使用的制粒干燥机是流化床制粒干燥机 (FBGD)。

因此，本发明的药物组合物除了含有活性药物试剂之外还含有碱化试剂，它被用作调节制剂的溶解性和生物利用率的"生物利用率调节剂"和用作"稳定增强剂"。术语"生物利用率调节剂 " 意思是在配方中使用的对活性药物试剂的溶解性有影响因此被用来调节药物的药物动力学参数的物质。术语"稳定增强剂"指在本发明的药物组合物中稳定阿托伐他汀或者其药学可接受盐的碱化试剂的使用。

可以以正向意义使用"生物利用率调节剂"，即它们的存在用于提高配方的血液水平，或者可以以反向意义使用它们，在这种情况下它们的存在抑制配方的血液水平 。因此 ，通过使用合适量的生物利用率调节剂有可能优化特定配方的生物利用率。

如所指明的，本发明的组合物使用作为生物利用率调节剂的碱化试剂，例如碳酸钙，碳酸二钙，碳酸三钙等。

根据本发明制备的片剂中，碱化试剂作为正向意义并且用来提高阿托伐他汀成分的生物利用率。优选地，以阿托伐他汀钙与碳酸钙的重量/重量之比(w/w)是大约 1：1 至 1：4 的比例使用碳酸钙。更优选阿

托伐他汀钙与碳酸钙之比是 1：3 w/w 。

另外，在本发明的药物组合物中使用的其它优选的载体包括微晶纤维素,淀粉 1551，淀粉 1500，croscarmellose sodium，多乙氧基醚 80，羟丙基纤维素，二氧化硅，和硬脂酸镁。

本发明的药物组合物含有大约 0.25%至大约 10%氨氯地平或者其药学可接受盐和大约 2.5% 至大约 20% 阿托伐他汀或者其药学可接受盐；优选大约 0.5% 至大约 7%氨氯地平苯磺酸盐和大约 10%至大约 20% 阿托伐他汀钙。

根据本发明，下面是优选的药物组合物中使用的固定的双重治疗剂量组合。

阿托伐他汀钙 作为活性成分(mg)	氨氯地平苯磺酸盐 作为活性成分(mg)
5	2.5
10	2.5
20	2.5
40	2.5
80	2.5
5	5
10	5
20	5
40	5
80	5
5	10
10	10
20	10
40	10
80	10

本发明涉及使用可以以治疗包或试剂盒中有低水平降解产物和/或杂质的固体剂量形式给药的如上所述活性成分的组合对例如患有心绞痛,动脉粥样硬化，高血压和高脂血合并症和/或血胆甾醇过多的患者的疾病和症状的治疗和对出现心脏病危险征兆的患者的治疗。试剂盒包括固体剂量形式和容器。典型地,试剂盒包括剂量形式给药说明。容器可以是本领域已知的任何常规形状或形式，例如，纸盒，玻璃瓶或塑料瓶，或者根据治疗方案从后面压出的单个剂量。

本发明的药物组合物和方法全部适合用作对哺乳动物，特别是对人治疗心绞痛,动脉粥样硬化和特征在于出现高血压和高脂血合并症。此外，因为这些疾病和症状与心脏病的发生和不利的心脏状况的出现密切相关，这些组合和方法凭借它们作为抗绞痛和抗高脂血的作用，在心脏风险处理中是有用的。

这里使用的术语“心脏危险”意思是患者遭受未来的不利的心脏症状，例如，心肌梗塞，心搏停止,心脏衰竭,心肌缺血。 利用上面给出的 Framingham 危险等式计算心脏危险。术语"心脏危险管理"意思是未来不利的心脏症状的危险实质上被减少。

在常规试验和这里引作参考的国际公开专利申请号 WO99/11259T 描述的临床方法中，本发明的化合物的活性证明本发明的化合物在治疗哺乳动物（例如人）动脉粥样硬化中作为药物试剂的用途。

说明书和权利要求书中提到的下面的剂量和其它地方提到的其它剂量是针对体重平均是大约 65 kg 至大约 70 kg 的人受试者。根据受试者的用药历史和受试者存在的疾病，例如糖尿病，技术人员能容易地确定体重在 65 kg 至 70 kg 之外的受试者需要的剂量。说明书和权利要求书中提到的所有的剂量是日剂量。

一般情况下,根据本发明,一般以大约 0.5 mg 至大约 20 mg 活性成分的剂量施用氨氯地平苯磺酸盐。优选地，以大约 5 mg 至大约 10 mg 活性成分的剂量施用氨氯地平苯磺酸盐。本领域技术人员认识到在本发明中可以使用氨氯地平苯磺酸盐的游离碱形式或者其它盐形式。通过实施相对于所涉及的物质的分子量的简单比例容易完成氨氯地平苯磺酸盐的游离碱形式或者其它盐形式的这些其它形式的剂量计算。

一般情况下,根据本发明，以大约 0.5 mg 至大约 160 mg 活性成分的剂量施用阿托伐他汀。优选地，以大约 10 mg 至大约 80 mg 活性成分的剂量施用阿托伐他汀。本领域技术人员认识到在本发明中可以使用阿托伐他汀钙的游离碱形式或者其它盐形式。通过实施相对于所涉及的物质的分子量的简单比例容易完成阿托伐他汀钙的游离碱形式或者其它盐形式的这些其它形式的剂量计算。

生物等值研究

将氨氯地平苯磺酸盐/阿托伐他汀钙双重治疗片剂与共同施用的氨氯地平苯磺酸盐和阿托伐他汀钙片剂相比较进行单剂量生物等值研究。

具体地说,在下面剂量给药方案之间进行比较:

(1) 5-mg 氨氯地平/10-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂对 5-mg 氨氯地平和 10-mg 阿托伐他汀片剂

(2) 10-mg 氨氯地平/40-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂对 10-mg 氨氯地平和 40-mg 阿托伐他汀片剂

(3) 10-mg 氨氯地平/80-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂对 10-mg 氨氯地平和两片 40-mg 阿托伐他汀片剂

在所有的情况下，双重治疗片剂与共同施用分开的氨氯地平和阿托伐他汀片剂是生物等值的。实施例 2-4 和表 1-3 描述该项研究的详细情况。

稳定性研究

药物组合物在 25℃/60%相对湿度(RH)下贮存 24 个月之后总的杂质和/或来自阿托伐他汀的降解产物不应该超过 2.0%。另外,下面具体的杂质和/或降解产物不应该超过 0.5% :

5-(4-氟代苯基)-9,3-二氢-β,δ-二羟基-3-(1-甲基乙基)-2-氧代-4-苯基-3- [(苯基氨基)羰基]-1H-吡咯-1-庚酸;

(2R-反)-5-(4-氟代苯基)-2-(1-甲基乙基)-N,4-二苯基-1-[2-(四氢-4-羟基-6-氧代-2H-吡喃-2-基)乙基-1H-吡咯-3-甲酰胺;和

3-[(4-氟代苯基)羰基]-2-(2-甲基-1-氧代丙基)-N,3-二苯基-2-环氧乙烷甲酰胺。

药物组合物在 25℃/60% RH 下贮存 24 个月之后总的杂质和/或来自氨氯地平的降解产物不应该超过 2.0%。另外,下面具体的杂质和/或降解产物不应该超过 1.0% :

2-(2-氨基-乙氧基甲基)-4-(2-氯-苯基)-6-甲基-吡啶-3,5-二甲酸 3-乙酯 5-甲酯 ; 和

6-(2-氯-苯基)-8-甲基-3,4,6,7-四氢-2H-1,4-苯并噁嗪-5,7-二甲酸 5-乙酯 7-甲酯。

评价阿托伐他汀/氨氯地平双重治疗片剂在 40℃/75% RH 下贮存的稳定性。具体地,评价下面的组合:

(1). 5 mg 氨氯地平/10 mg 阿托伐他汀

(2) 10 mg 氨氯地平/40 mg 阿托伐他汀

(3) 10 mg 氨氯地平/80 mg 阿托伐他汀

表 4 表明 40℃/75% RH 下稳定 3 个月之后双重治疗片剂与商售 Lipitor®(阿托伐他汀钙) 片剂的降解产物分析结果。在所有的情况下,与 Lipitor®片剂相比, 双重治疗片剂的总的降解产物是相当的或者情况更好。

这项 40℃/75% RH 下稳定 3 个月的加速研究是判断药物在 25℃/60% RH 下稳定 24 个月的贮存寿命稳定性的标准方法。

上面的结果表明本发明的药物组合物不仅是稳定的而且具有与以分开的剂量形式施用各自的治疗药物相当的生物利用率。

下面的非限制性实施例详细说明制备和使用本发明的药物组合物的发明人优选的方法。

表 1. 共同施用 5-mg 氨氯地平和 10-mg 阿托伐他汀片剂（参比）以及 5-mg 氨氯地平/10-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂（试验）之后药物动力学参数值一览表

参数	最小方差平均值		比例	90% 置信区间
	共同施用分开的片剂(参比)	双重治疗片剂（试验）		
	氨氯地平，标准分析			
Cmax, ng/mL	2.79	2.77	99.1	95.7 至 103
tmax, hr	7.41	8.06	109	不适用
AUC(0-tlqc), ng·hr/mL	136	134	98.1	94.9 至 101
AUC(0-∞), ng·hr/mL	152	149	98.2	94.8 至 102
t½, hr	51.6	49.5	96.1	88.8 至 103
	氨氯地平，对含量归一化			
nCmax, ng/mL	2.79	2.94	105	102 至 109
nAUC(0-tlqc), ng·hr/mL	136	142	104	101 至 108
nAUC(0-∞), ng·hr/mL	152	159	104	101 至 108
	阿托伐他汀			
Cmax, ng/mL	2.52	2.30	91.0	82.0 至 101
tmax, hr	0.624	1.12	180	不适用
AUC(0-tlqc), ng·hr/mL	12.8	12.3	95.8	88.6 至 104
AUC(0-∞), ng·hr/mL	18.4	18.4	100	90.2 至 111
t½, hr	9.12	10.2	112	82.0 至 142

AUC(0-∞）=时间从零外推至无穷大的血浆浓度-时间曲线下的面积。

$T^{1/2}$ = 终点半衰期（terminal half-life）。

nCmax 和 nAUC = 对于氨氯地平含量归一化的值。

比例=治疗平均值的比例，以百分比表示（100%×试验/参比）。

90% 置信区间= 对治疗平均值的比例(试验/参比)估计的 90%置信区间，以参比平均值的百分比表示。

表 2. 共同施用 10-mg 氨氯地平和 40-mg 阿托伐他汀片剂（参比）以及 10-mg 氨氯地平/40-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂（试验）之后药物动力学参数值一览表

参数	最小方差平均值		比例	90% 置信区间
	共同施用分开的片剂（参比）	双重治疗片剂（试验）		
	氨氯地平			
Cmax, ng/mL	5.77	6.26	109	105 至 113
tmax, hr	7.28	7.33	101	不适用
AUC(0-tlqc), ng·hr/mL	287	298	104	101 至 107
AUC(0-∞), ng·hr/mL	320	331	103	100 至 107
t½, hr	51.7	51.6	99.7	94.6 至 105
	阿托伐他汀			
Cmax, ng/mL	15.0	14.2	95.0	82.1 至 110
tmax, hr	0.641	1.09	170	不适用
AUC(0-tlqc), ng·hr/mL	71.5	79.1	111	104 至 117
AUC(0-∞), ng·hr/mL	80.4	88.2	110	103 至 116
t½, hr	12.3	15.3	124	98.2 至 149

Cmax = 最大血浆浓度。

tmax = 达到 Cmax 的时间。

AUC(0-tlqc) =时间从零至最后可以计量浓度的血浆浓度-时间曲线下的面积。

AUC(0-∞) =时间从零外推至无穷大的血浆浓度-时间曲线下的面积。

$T^{1/2}$ = 终点半衰期。

比例=治疗平均值的比例，以百分比表示 (100%×试验/参比)。

90% 置信区间= 对治疗平均值的比例(试验/参比)估计的 90%置信区间，以参比平均值的百分比表示。

表 3. 共同施用 10-mg 氨氯地平和 2 x 40-mg 阿托伐他汀片剂（参比）以及 10-mg 氨氯地平/80-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂（试验）之后药物动力学参数值一览表

参数	最小方差平均值		比例	90% 置信区间
	共同施用分开的片剂（参比）	双重治疗片剂（试验）		
	氨氯地平			
Cmax, ng/mL	5.08	5.00	98.6	95.4 至 102
tmax, hr	7.39	7.44	101	不适用
AUC(0-tlqc), ng·hr/mL	270	262	97.0	94.2 至 99.9
AUC(0-∞), ng·hr/mL	303	298	98.4	95.4 至 101
t½, hr	52.6	55.7	106	99.9 至 112
	阿托伐他汀			
Cmax, ng/mL	33.7	33.7	100	87.8 至 114
tmax, hr	1.09	1.58	144	不适用
AUC(0-tlqc), ng·hr/mL	168	170	101	95.1 至 108
AUC(0-∞), ng·hr/mL	177	181	95	94.8 至 109
t½, hr	12.7	15.51	122	101 至 143

Cmax = 最大血浆浓度。

tmax = 达到 Cmax 的时间。

AUC(0-tlqc) =时间从零至最后可以计量浓度的血浆浓度-时间曲线下的面积。

AUC(0-∞) =时间从零外推至无穷大的血浆浓度-时间曲线下的面积。

$T^{1/2}$ = 终点半衰期。

比例=治疗平均值的比例，以百分比表示 (100%×试验/参比)。

90% 置信区间= 对治疗平均值的比例(试验/参比)估计的 90%置信区间，以参比平均值的百分比表示。

表 4. 氨氯地平/阿托伐他汀双重治疗片剂和 Lipitor®片剂的稳定性比较结果

40℃/75%RH 下贮存 3 个月片剂的降解作用									
产品	氨氯地平/阿托伐他汀双重治疗片剂						Lipitor®片剂		
剂量	5mg/10mg		10mg/40mg		10mg/80mg		10mg	40mg	80mg
包装	小瓶	水泡眼	小瓶	水泡眼	小瓶	水泡眼	小瓶	小瓶	小瓶
阿托伐他汀总降解产物(%)	0.39	0.41	0.23	0.24	0.24	0.33	0.43-0.54	0.51-0.63	0.20
氨氯地平总降解产物(%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N/A	N/A	N/A

N/A=不适用

ND=未检测到

实施例 1

制备阿托伐他汀钙/氨氯地平苯磺酸盐双重治疗片剂的一般方法

[A] 阿托伐他汀制粒法

步骤 1.-将多乙氧基醚 80 溶解于 50℃纯化水中并且加入水合羟丙基纤维素. 使溶液冷却至室温.

步骤 2. -在流化床制粒机/干燥机(FBG/D)或高剪切混合机/制粒机中混合阿托伐他汀钙、碳酸钙、微晶纤维素、淀粉 1500 和 croscarmellose sodium.

步骤 3.-在 FBG/D 或高剪切混合机/制粒机中将来自步骤 2 的粉末混合物和来自步骤 1 的溶液制粒。

步骤 4. -在 FBG/D 或其它干燥设备中干燥颗粒，使湿度含量(干燥失重，LOD) 小于或等于 2.0%.

[B] 最后配制

步骤 1.-向步骤[A]得到的阿托伐他汀颗粒中加入氨氯地平苯磺酸盐,微晶纤维素， croscarmellose sodium 和二氧化硅。

步骤 2.-让粉末混合物通过碾磨机，例如 Comil 研磨机。

步骤 3.-向来自步骤 2 的碾磨过的粉末混合物中加入硬脂酸镁并且在箱式混合机、V-混合机、螺条混合机等中混合。

步骤 4. - 使用压片设备将最后混合的颗粒压制成片.

表 5.提供氨氯地平苯磺酸盐/阿托伐他汀钙双重治疗片剂内核的配方描述

表 5. 氨氯地平苯磺酸盐/阿托伐他汀钙双重治疗片剂内核(g/1000 片)

阿托伐他汀剂量(mg)	10		20		40		80	
氨氯地平剂量(mg)	5	10	5	10	5	10	5	10
阿托伐他汀颗粒								
阿托伐他汀钙	10.85	10.85	21.70	21.70	43.40	43.40	86.80	86.80
碳酸钙	33.15	33.15	66.30	66.30	132.60	132.60	265.20	265.20
Croscarmellose Sodium	3.00	3.00	6.00	6.00	12.00	12.00	24.00	24.00
微晶纤维素	13.85	13.85	27.70	27.70	55.40	55.40	110.80	110.80
淀粉，预明胶化的，1500 玉米	15.00	15.00	30.00	30.00	60.00	60.00	120.00	120.00
多乙氧基醚 80	0.40	0.40	0.80	0.80	1.60	1.60	3.20	3.20
羟丙基纤维素	2.00	2.00	4.00	4.00	12.00	12.00	24.00	24.00
纯化水 USP/Ep[a]	60.00	60.00	120.00	120.00	240.00	240.00	480.00	480.00
最后混合								
氨氯地平苯磺酸盐	6.94	13.87	6.94	13.87	6.94	13.87	6.94	13.87
微晶纤维素	10.41	3.48	27.76	20.83	62.46	55.53	131.86	124.93
Croscarmellose Sodium	3.00	3.00	6.00	6.00	12.00	12.00	24.00	24.00
二氧化硅，胶体	0.65	0.65	1.30	1.30	2.60	2.60	5.20	5.20
硬脂酸镁(非牛的)	0.75	0.75	1.50	1.50	3.00	3.00	6.00	6.00
片剂内核重量(mg)	*100*	*100*	*200*	*200*	*400*	*400*	*800*	*800*

[a]在加工过程中被去除的配制助剂

实施例 2

5-mg 氨氯地平/10-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂与共同施用 5-mg 氨氯地平和 10-mg 阿托伐他汀片剂比较的单剂量生物等值研究

方案：对 36 名健康志愿者进行随机的单剂量双向交叉研究。禁食一夜之后，各受试者接受单一的 5-mg 氨氯地平和 10-mg 阿托伐他汀作为双重治疗片剂和在第 1 天和第 15 天共同施用分开的片剂。

在每次给药之前和之后连续 168 小时收集血样。采集血浆样品并且在分析之前在-70℃下冷冻贮存 。通过有效方法测定血浆氨氯地平和阿托伐他汀浓度。 通过非区室方法从浓度-时间曲线评价药物动力学参数值。对数转化的 Cmax 和 AUC 值的 ANOVA（方差分析）结果被用来计算最小方差处理平均值比例的 90% 置信区间。如果以对数转化数值为基础，氨氯地平和阿托伐他汀 Cmax 和 AUC 值之比的置信区间在 80% 至 125%范围内，则是生物等值的。

在该项研究中试验检测和对双重治疗片剂的内含物均匀性表明氨氯地平部分是标志要求的 94% 。阿托伐他汀部分在 95% 至 105% 范围内，这是在参比治疗中共同施用的市售的氨氯地平片剂和阿托伐他汀片剂。因此，将试验处理的氨氯地平 Cmax 和 AUC 值除以 0.94 之后再评价生物等值，给出两项分析的结果。

结论：评价中使用从完成研究的 35 名受试者以及在离开此项研究之前只接受分开的片剂治疗的一名受试者获得的数据。图 1 和 2 中详细描述了平均血浆浓度。表 1 中总结了药物动力学参数值。图 3 和 4 中详细描述了各 Cmax 和 AUC 值。

氨氯地平，标准分析

以氨氯地平 Cmax 和 tmax 值为基础，施用 5-mg 氨氯地平/10-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂之后的吸收速度与共同施用分开的 5-mg 氨氯地平和 10-mg 阿托伐他汀片剂之后的类似。平均 tmax 值差异大约是 40 分钟。施用各处理之后平均 Cmax 值几乎相等，Cmax 值的 90%置信

区间在 80%至 125% 生物等值范围内。

以氨氯地平 AUC 值为基础，施用 5-mg 氨氯地平/10-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂之后的吸收程度与共同施用分开的 5-mg 氨氯地平和 10-mg 阿托伐他汀片剂之后的类似。平均 AUC(0-∞)值几乎相等，AUC(0-∞)值的 90%置信区间在 80%至 125%生物等值范围内。

平均氨氯地平最终消除 $t^{1/2}$值是类似的，平均大约 50 小时。

试验片剂中氨氯地平含量归一化分析

施用片剂之后平均氨氯地平含量-归一化 Cmax 值比共同施用各片剂之后的高大约 5% 。归一化-Cmax 值的 90%置信区间在 80%至 125%生物等值范围内。

施用片剂之后平均氨氯地平含量-归一化 AUC(0-∞)值比共同施用各片剂之后的高大约 4% 。归一化- AUC(0-∞)值的 90%置信区间在 80%至 125% 生物等值范围内。

阿托伐他汀

以阿托伐他汀 Cmax 和 tmax 值为基础，施用 5-mg 氨氯地平/10-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂之后的吸收速度与共同施用分开的 5-mg 氨氯地平和 10-mg 阿托伐他汀片剂之后的类似。平均 tmax 值差异大约是 30 分钟。平均 Cmax 值的差异大约是 9%，，Cmax 值的 90%置信区间在 80%至 125%生物等值范围内。

以阿托伐他汀 AUC 值为基础，施用 5-mg 氨氯地平/10-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂之后的吸收程度与共同施用分开的 5-mg 氨氯地平和 10-mg 阿托伐他汀片剂之后的类似。平均 AUC(0-∞)值相等，AUC(0-∞)值的 90%置信区间在 80%至 125%生物等值范围内。

平均阿托伐他汀最终消除 $t^{1/2}$值是类似的，平均大约 10 小时。

结论：5-mg 氨氯地平/10-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂与共同施用分开的 5-mg 氨氯地平和 10-mg 阿托伐他汀片剂是生物等值的。

实施例 3

10-mg 氨氯地平/40-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂与共同施用 10-mg 氨氯地平和 40-mg 阿托伐他汀片剂比较的单剂量生物等值研究

方案：对 36 名健康志愿者进行随机的单剂量双向交叉研究。禁食一夜之后，各受试者接受单一的 10-mg 氨氯地平和 40-mg 阿托伐他汀作为双重治疗片剂和在第 1 天和第 15 天共同施用分开的片剂。

在每次给药之前和之后连续 168 小时收集血样。采集血浆样品并且在分析之前在-70℃下冷冻贮存 。通过有效方法测定血浆氨氯地平和阿托伐他汀浓度。通过非区室方法从浓度-时间曲线评价药物动力学参数值。对数转化的 Cmax 和 AUC 值的 ANOVA 结果被用来计算最小方差处理平均值比例的 90% 置信区间。如果以对数转化数值为基础，氨氯地平和阿托伐他汀 Cmax 和 AUC 值之比的置信区间在 80% 至 125%范围内，则是生物等值的。

结论：评价从完成研究的 36 名受试者获得的数据。图 5 和 6 中详细描述了平均血浆浓度。表 2 中总结了药物动力学参数值。图 7 和 8 中详细描述了各 Cmax 和 AUC 值。

氨氯地平

以氨氯地平 Cmax 和 tmax 值为基础，施用 10-mg 氨氯地平/40-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂之后的吸收速度与共同施用分开的 10-mg 氨氯地平和 40-mg 阿托伐他汀片剂之后的类似。平均 tmax 值差异小于 10 分钟。平均 Cmax 值差异是 9%，Cmax 值的 90%置信区间在 80%至 125%生物等值范围内。

以氨氯地平 AUC 值为基础，施用 10-mg 氨氯地平/40-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂之后的吸收程度与共同施用分开的 10-mg 氨氯地平和 40-mg 阿托伐他汀片剂之后的类似。平均 AUC(0-∞)值差异是 3%，AUC(0-∞)值的 90%置信区间在 80%至 125% 生物等值范围内。

平均氨氯地平最终消除 $t^{1/2}$ 值是类似的，平均大约 51 小时。

阿托伐他汀

以阿托伐他汀Cmax和tmax值为基础，施用10-mg氨氯地平/40-mg阿托伐他汀双重治疗片剂之后的吸收速度与共同施用分开的10-mg氨氯地平和40-mg阿托伐他汀片剂之后的类似。平均tmax值差异小于30分钟。平均Cmax值的差异是5%，Cmax值的90%置信区间在80%至125%生物等值范围内。

以阿托伐他汀AUC值为基础，施用10-mg氨氯地平/40-mg阿托伐他汀双重治疗片剂之后的吸收程度与共同施用分开的10-mg氨氯地平和40-mg阿托伐他汀片剂之后的类似。平均AUC(0-∞)值差异是10%，AUC(0-∞)值的90%置信区间在80%至125%生物等值范围内。

平均阿托伐他汀最终消除$t^{1/2}$值是类似的，平均大约14小时。

结论：10-mg氨氯地平/40-mg阿托伐他汀双重治疗片剂与共同施用分开的10-mg氨氯地平和40-mg阿托伐他汀片剂是生物等值的。

实施例 4

10-mg 氨氯地平/80-mg阿托伐他汀双重治疗片剂与共同施用10-mg 氨氯地平和两片40-mg阿托伐他汀片剂比较的单剂量生物等值研究

方案：对36名健康志愿者进行随机的单剂量双向交叉研究。禁食一夜之后,各受试者接受单一的10-mg 氨氯地平和80-mg阿托伐他汀作为双重治疗片剂和在第1天和第15天共同施用分开的片剂。

在每次给药之前和之后连续168小时收集血样。采集血浆样品并且在分析之前在-70℃下冷冻贮存 。通过有效方法测定血浆氨氯地平和阿托伐他汀浓度。 通过非区室方法从浓度-时间曲线评价药物动力学参数值。对数转化的Cmax和AUC值的ANOVA结果被用来计算最小方差处理平均值比例的90% 置信区间。如果以对数转化数值为基础,氨氯地平和阿托伐他汀Cmax和AUC值之比的置信区间在80% 至125%

范围内，则是生物等值的。

结论：评价从完成研究的 36 名受试者获得的数据。图 9 和 10 中详细描述了平均血浆浓度。表 3 中总结了药物动力学参数值。图 11 和 12 中详细描述了各 Cmax 和 AUC 值。

氨氯地平

以氨氯地平 Cmax 和 tmax 值为基础，施用 10-mg 氨氯地平/80-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂之后的吸收速度与共同施用分开的 10-mg 氨氯地平和两片 40-mg 阿托伐他汀片剂之后的类似。平均 tmax 值差异小于 5 分钟。平均 Cmax 值差异小于 2%，Cmax 值的 90%置信区间在 80%至 125% 生物等值范围内。

以氨氯地平 AUC 值为基础，施用 10-mg 氨氯地平/80-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂之后的吸收程度与共同施用分开的 10-mg 氨氯地平和两片 40-mg 阿托伐他汀片剂之后的类似。平均 AUC(0-∞)值差异小于 2%，AUC(0-∞)值的 90%置信区间在 80%至 125%生物等值范围内。

平均氨氯地平最终消除 $t^{1/2}$ 值是类似的，平均大约 54 小时。

阿托伐他汀

以阿托伐他汀 Cmax 和 tmax 值为基础，施用 10-mg 氨氯地平/80-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂之后的吸收速度与共同施用分开的 10-mg 氨氯地平和两片 40-mg 阿托伐他汀片剂之后的类似。平均 tmax 值差异小于 30 分钟。平均 Cmax 值是相同的，Cmax 值的 90%置信区间在 80%至 125% 生物等值范围内。

以阿托伐他汀 AUC 值为基础，施用 10-mg 氨氯地平/80-mg 阿托伐他汀双重治疗片剂之后的吸收程度与共同施用分开的 10-mg 氨氯地平和两片 40-mg 阿托伐他汀片剂之后的类似。平均 AUC(0-∞)值差异是 2%，AUC(0-∞)值的 90%置信区间在 80%至 125%生物等值范围内。

平均阿托伐他汀最终消除 $t^{1/2}$ 值是类似的，平均大约 14 小时。

结论：氨氯地平 10-mg /阿托伐他汀 80-mg 双重治疗片剂与共同施

用分开的 10-mg 氨氯地平和两片 40-mg 阿托伐他汀片剂是生物等值的。

图1

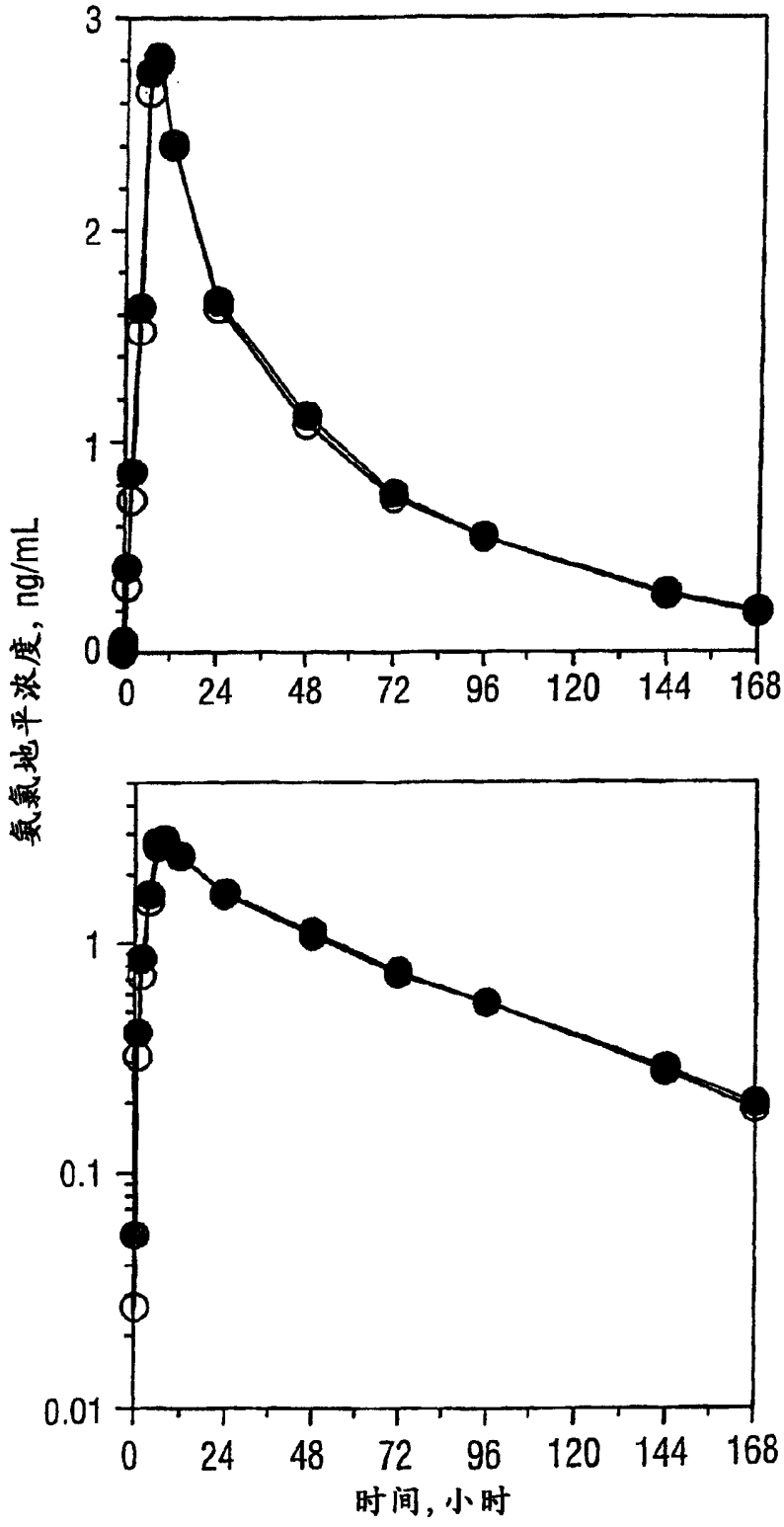

3
2
1
0
0 24 48 72 96 120 144 168
氨氯地平浓度，ng/mL
1
0.1
0.01
0 24 48 72 96 120 144 168
时间，小时

图2

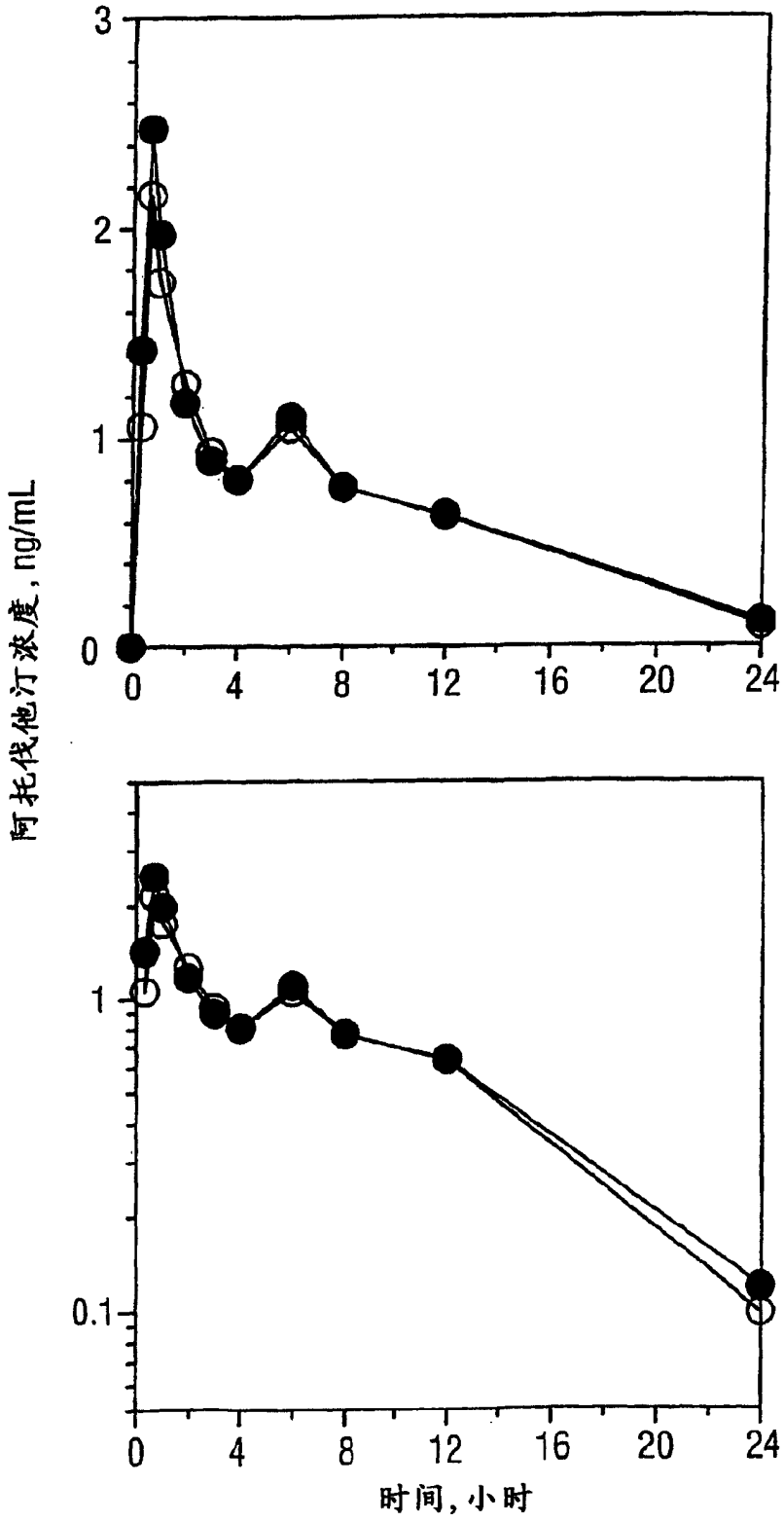


图3

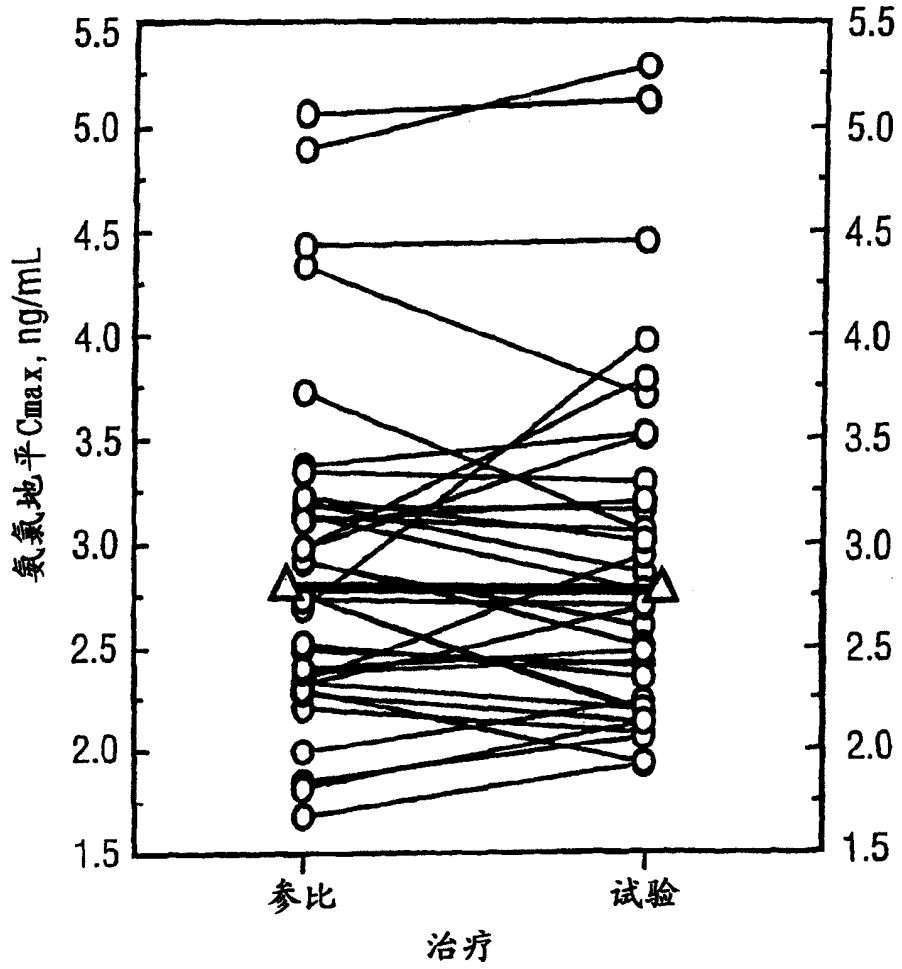


图4

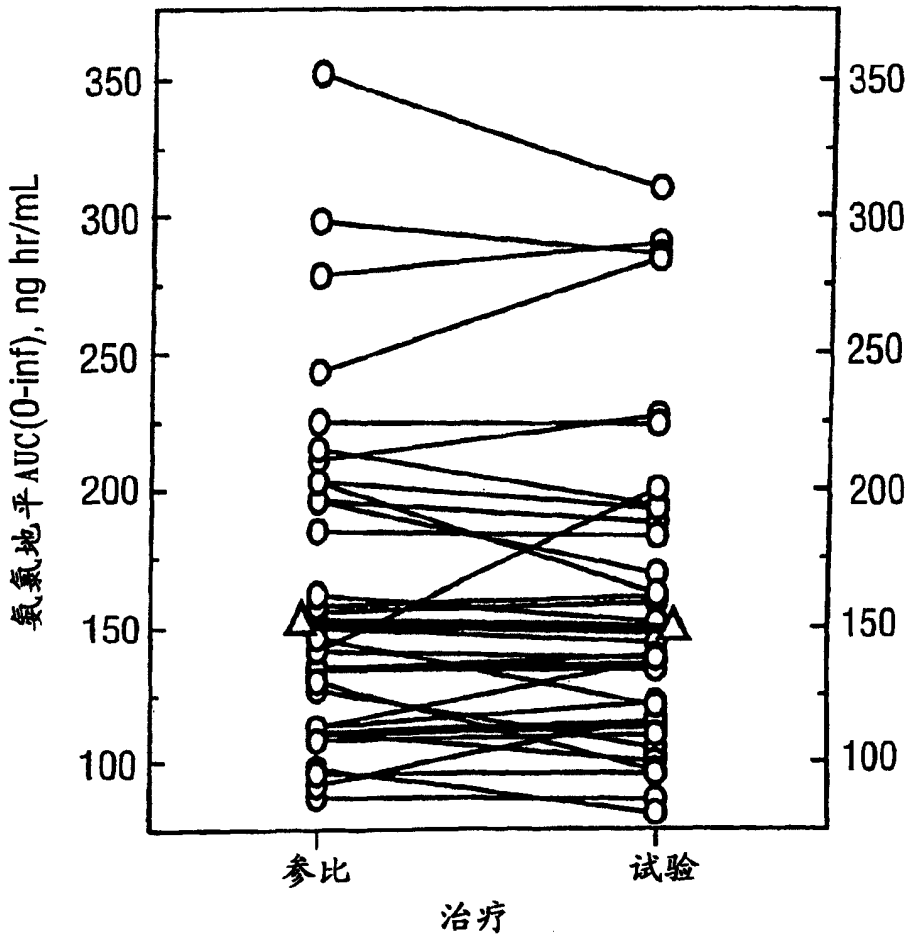


图5

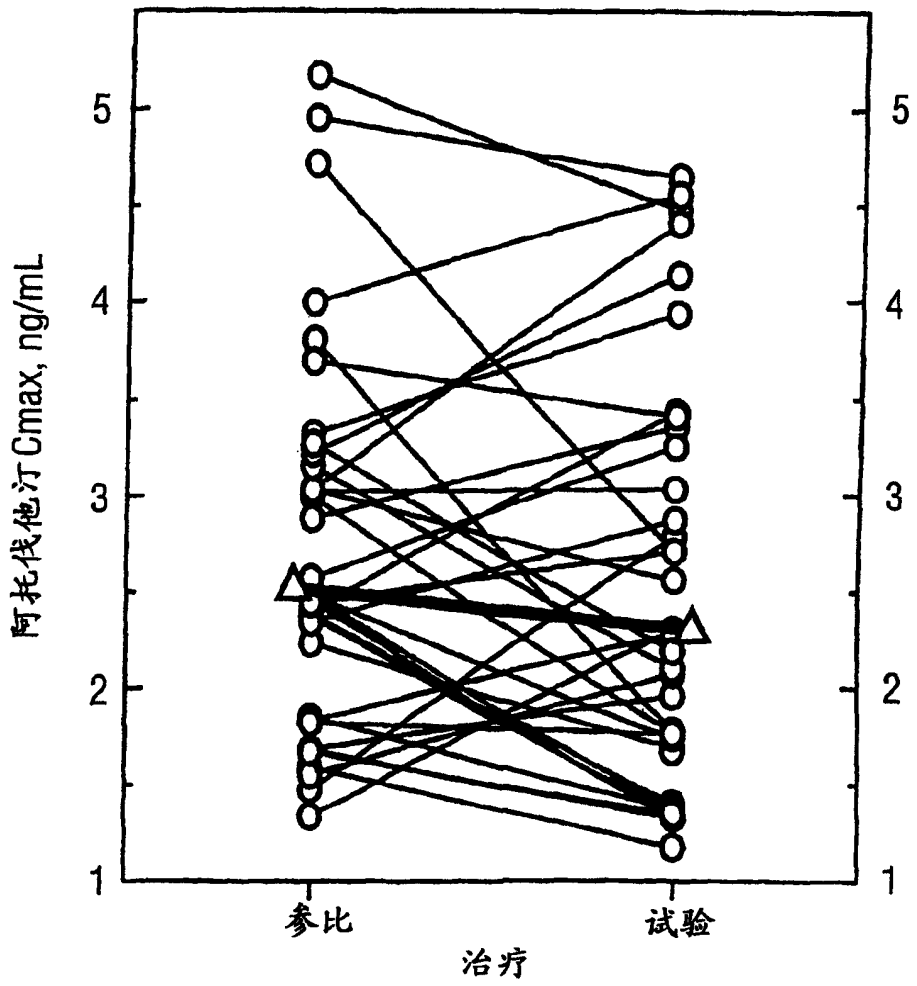


图6

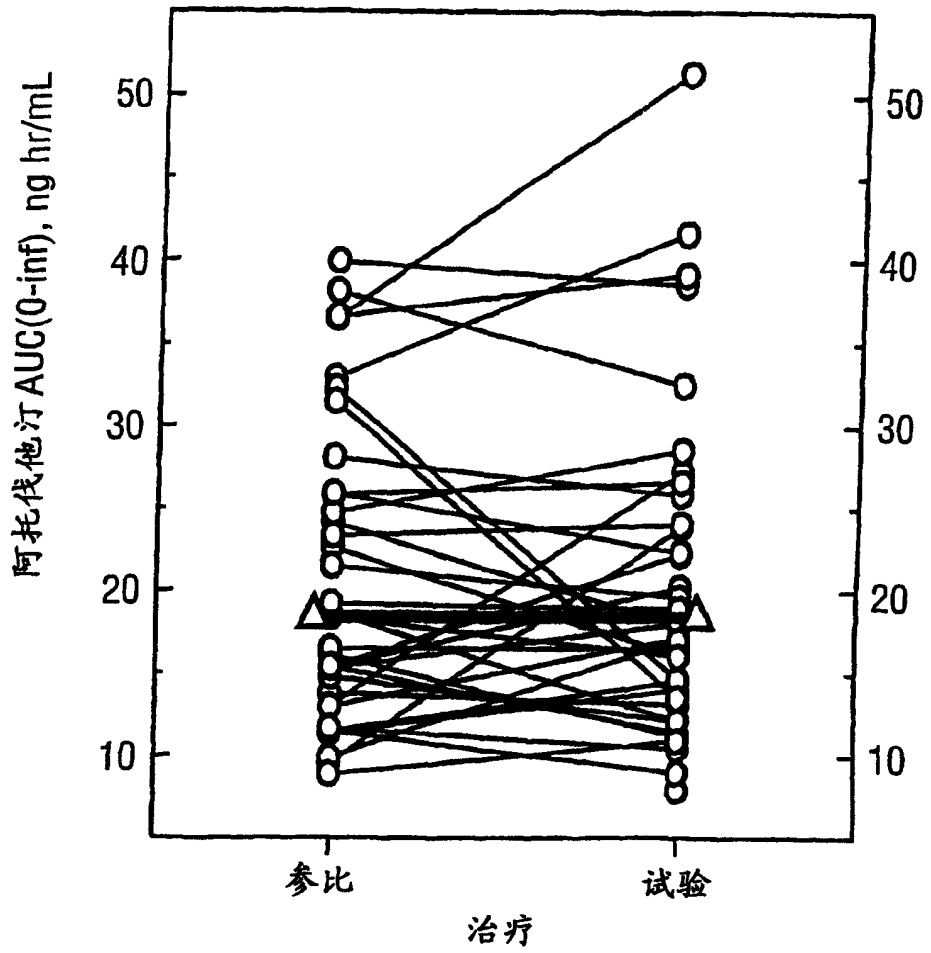


图7

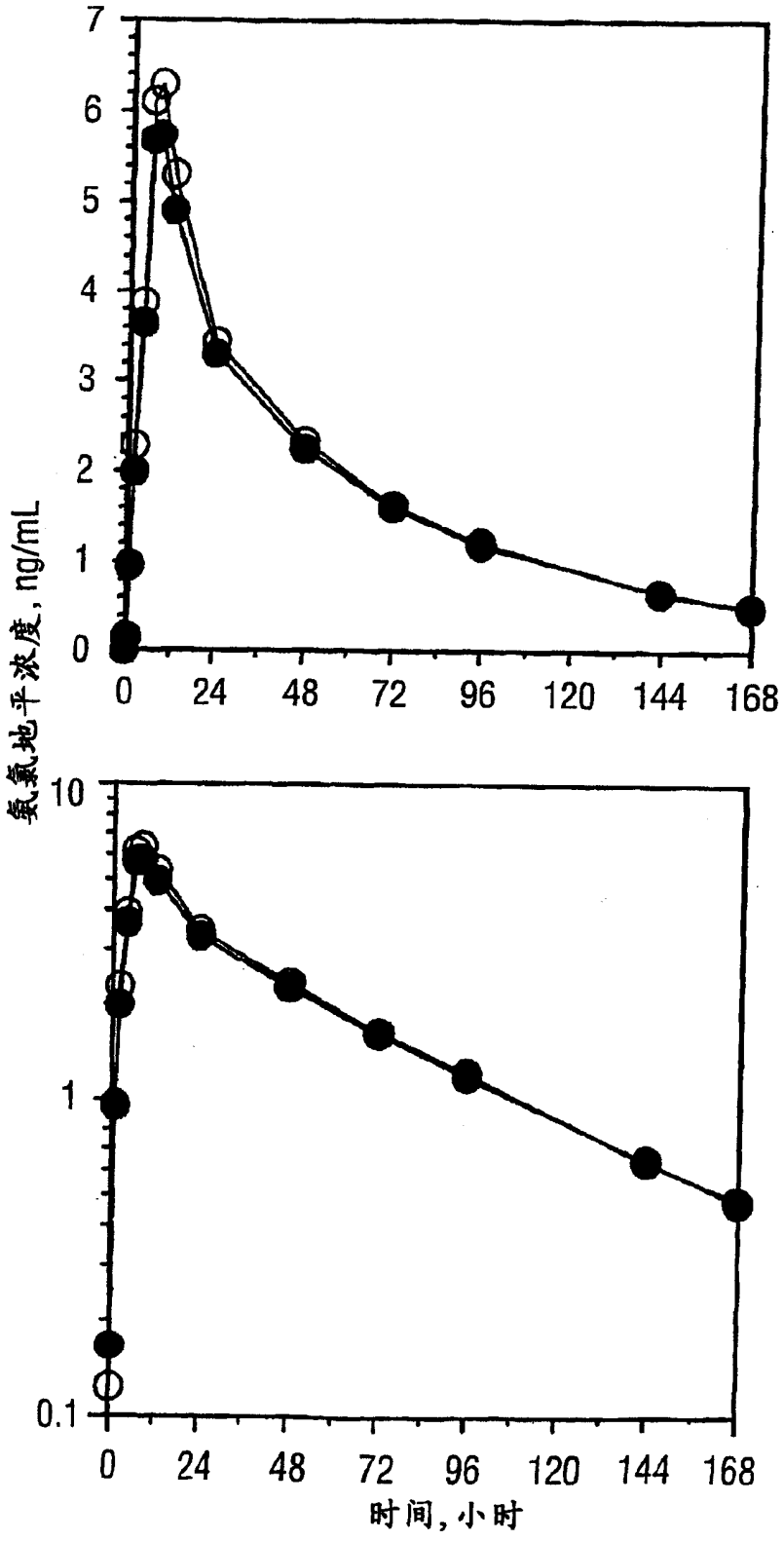

7
6
5
4
3
2
1
0
0 24 48 72 96 120 144 168
氨氯地平浓度, ng/mL
10
1
0.1
0 24 48 72 96 120 144 168
时间, 小时

图8

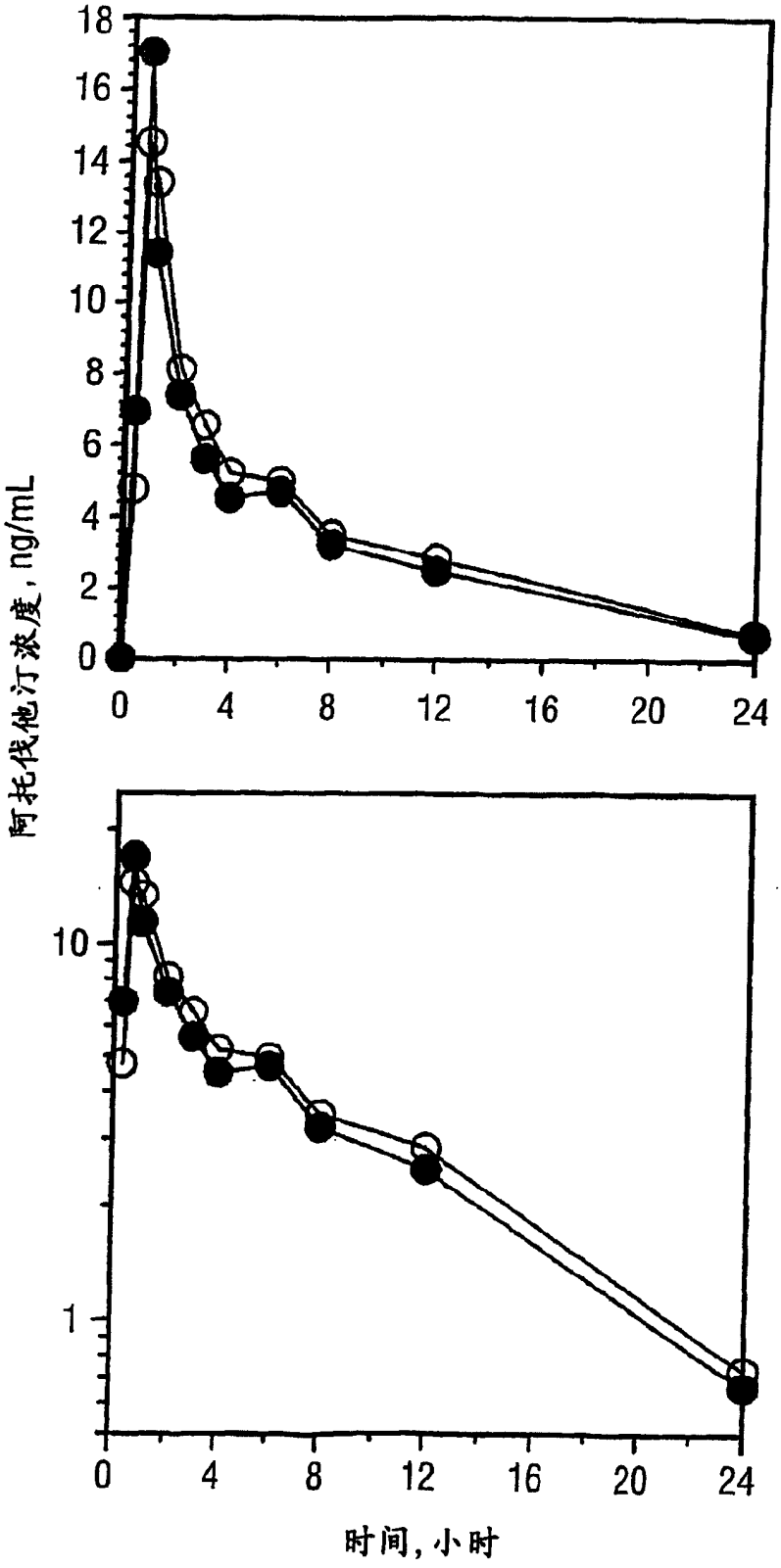

阿托伐他汀浓度，ng/mL
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0
4
8
12
16
20
24
10
1
0
4
8
12
16
20
24
时间，小时

图9

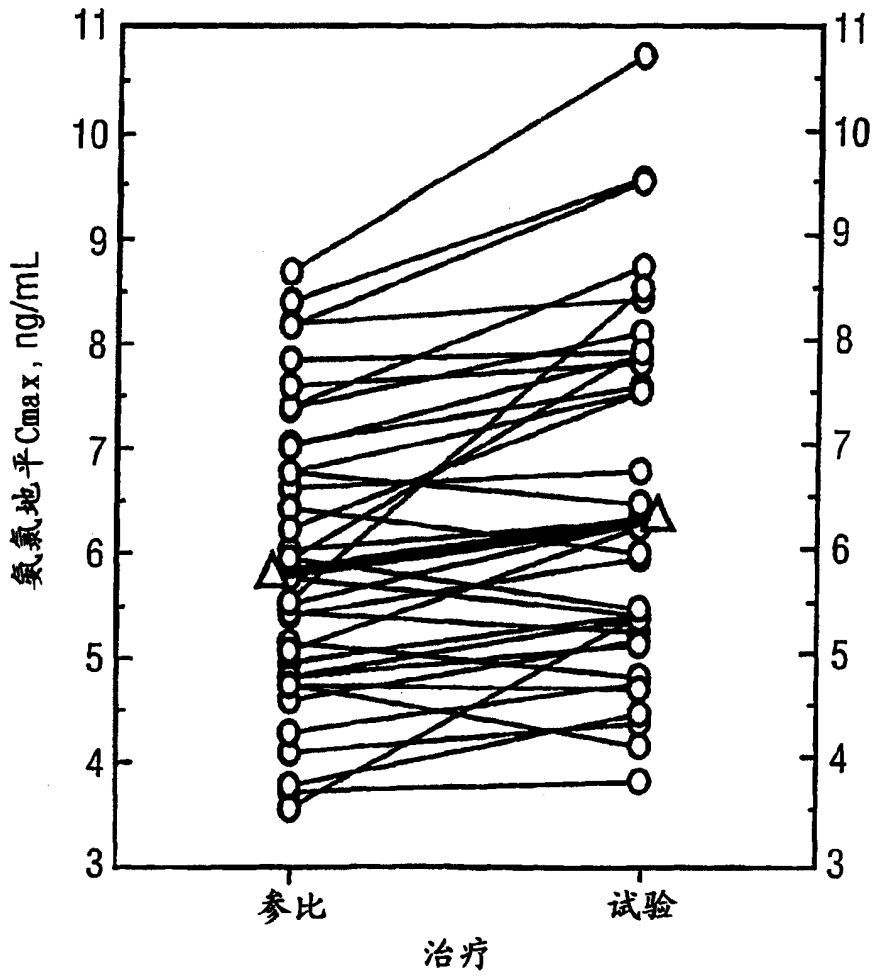


图10

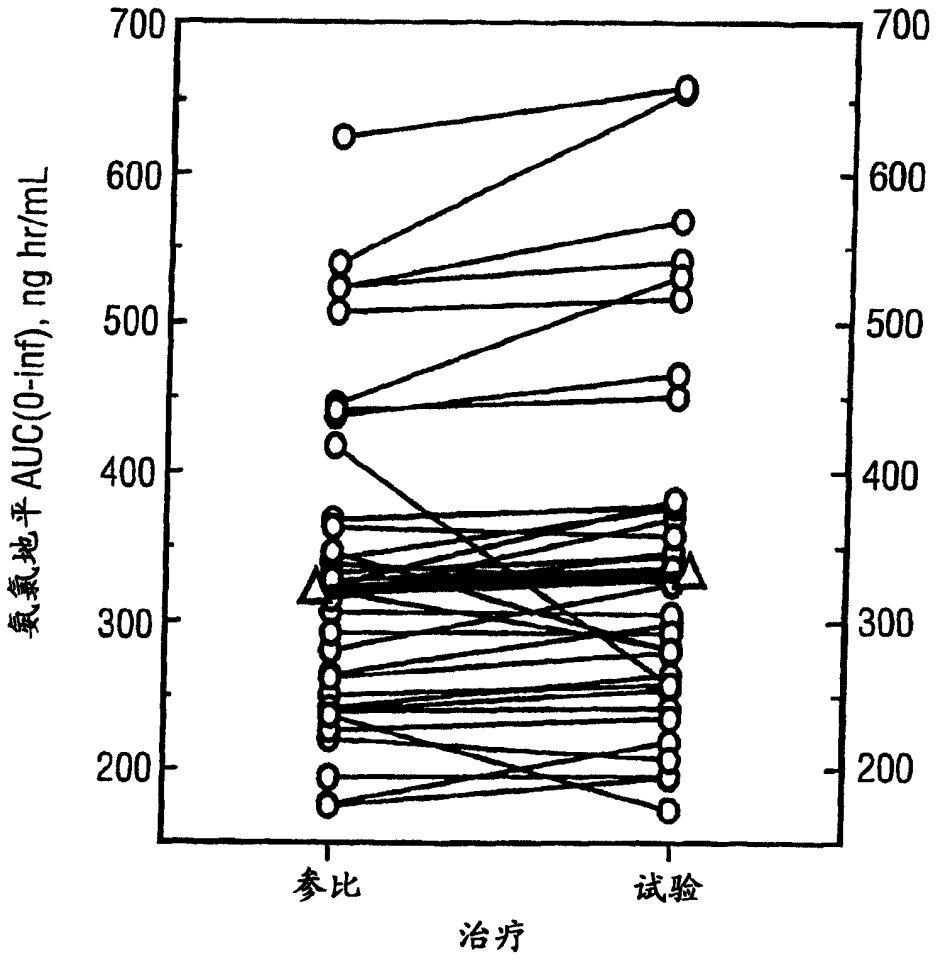


图11

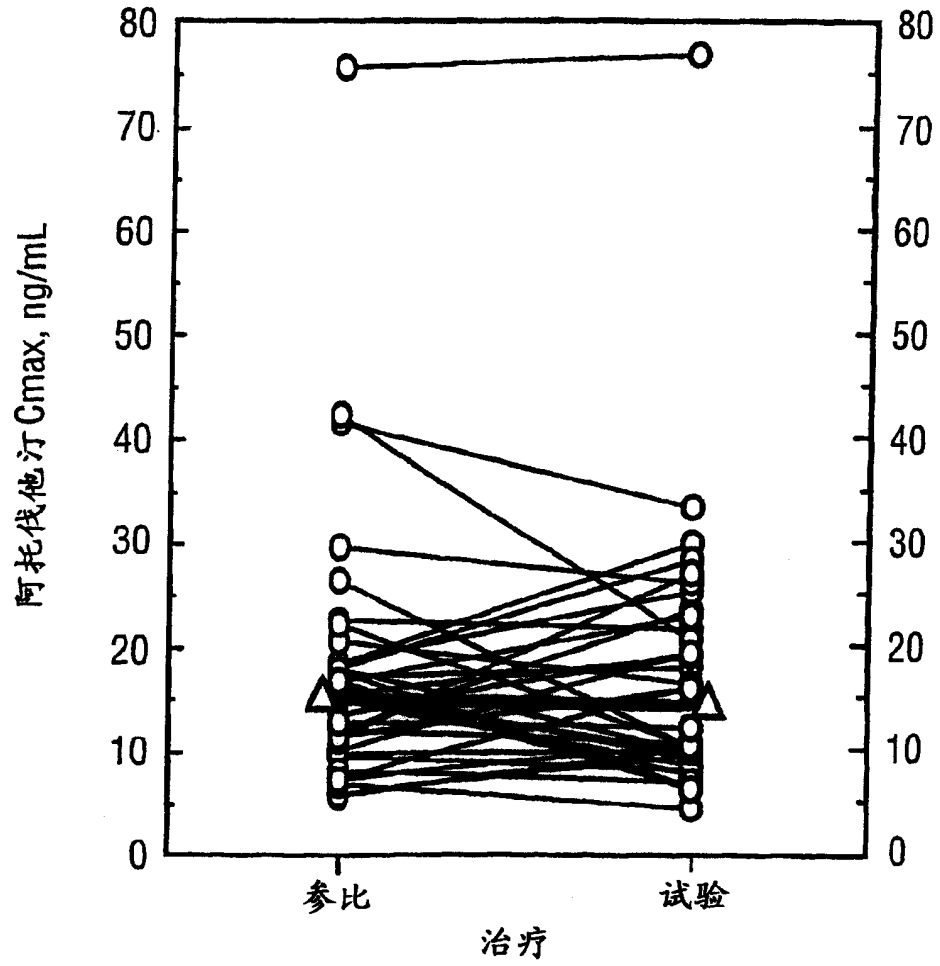


图12

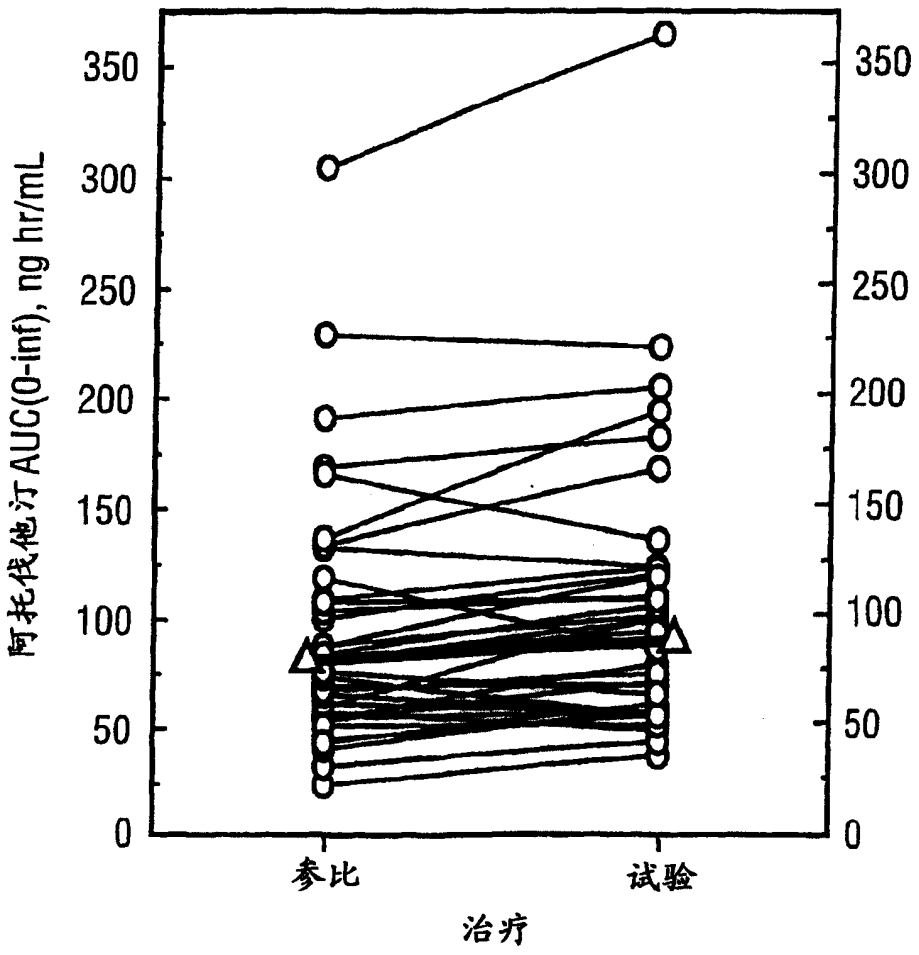


图13

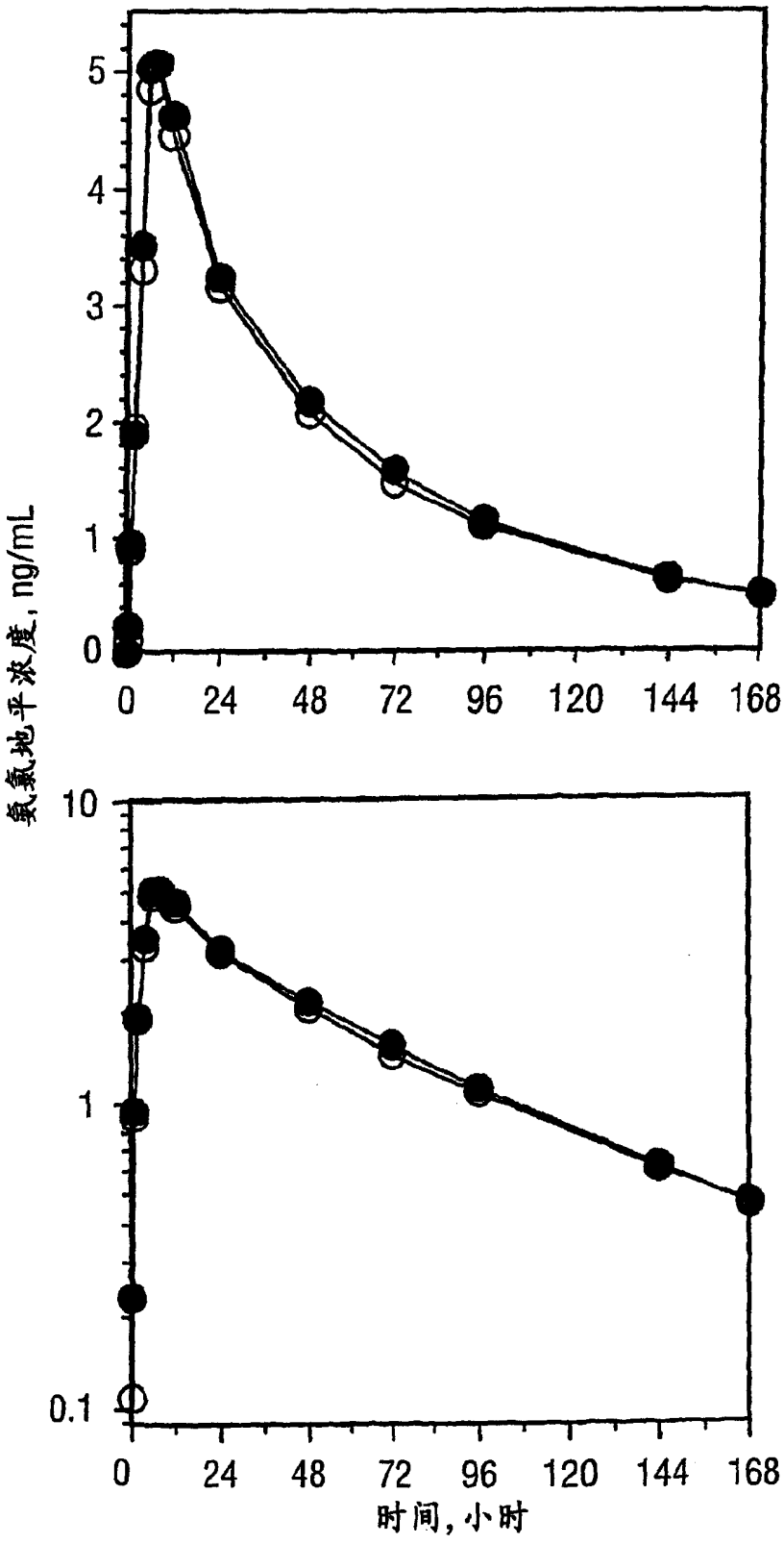

氯氯地平浓度, ng/mL
5
4
3
2
1
0
0 24 48 72 96 120 144 168
10
1
0.1
0 24 48 72 96 120 144 168
时间, 小时

图14

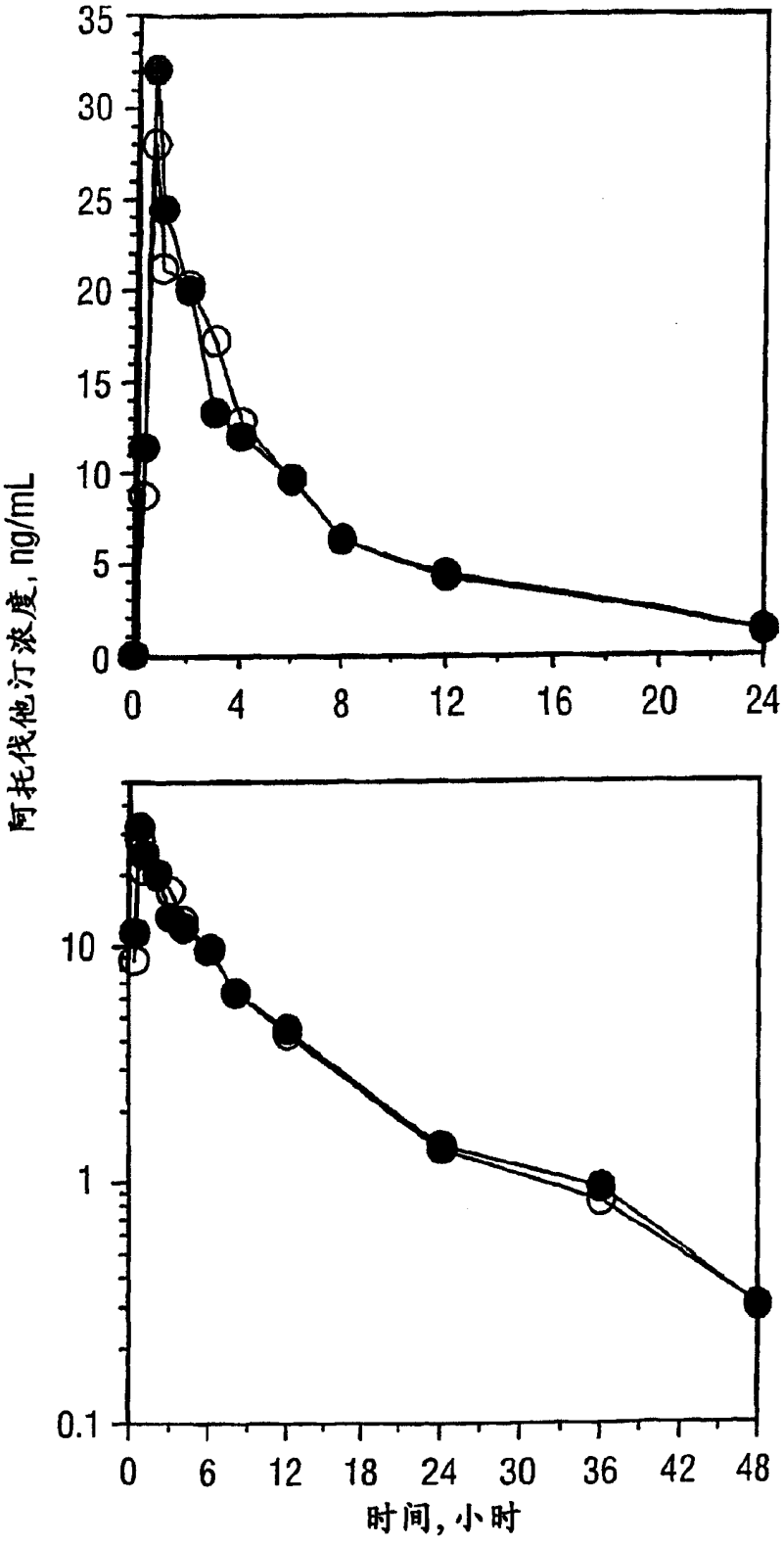

阿托伐他汀浓度, ng/mL
35
30
25
20
15
10
5
0
0
4
8
12
16
20
24
10
1
0.1
0
6
12
18
24
30
36
42
48
时间, 小时

图15

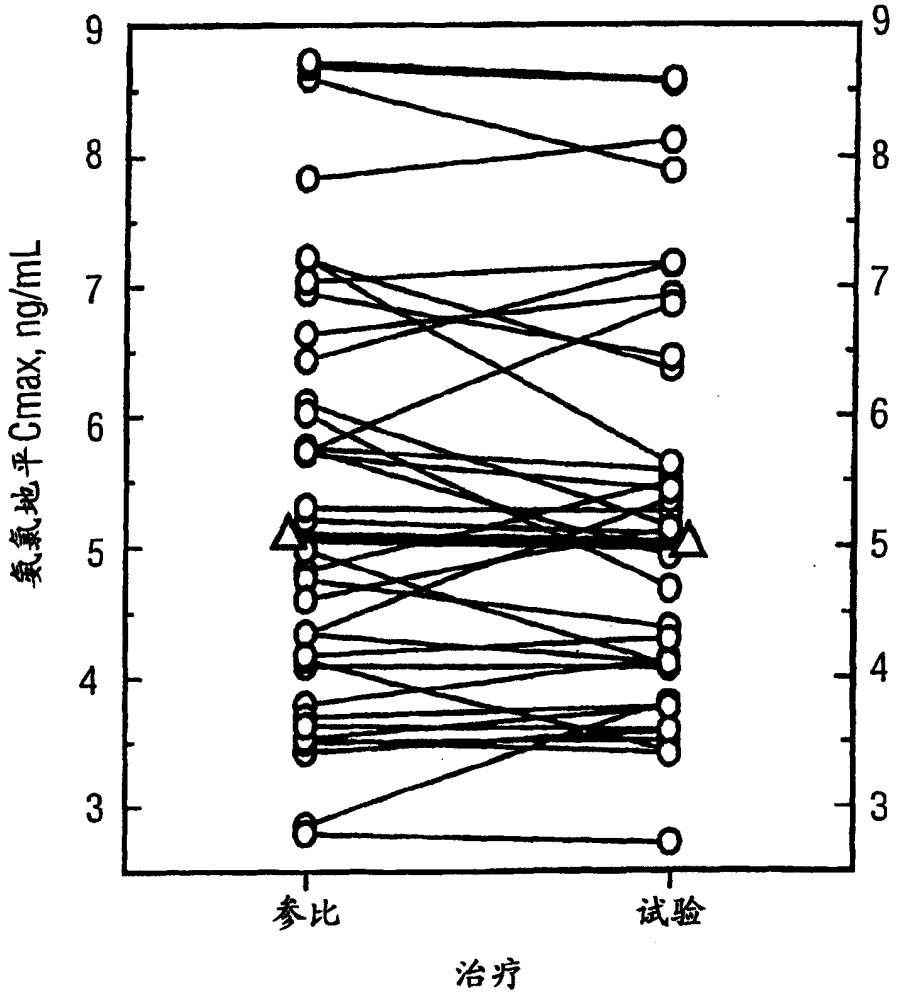


图16

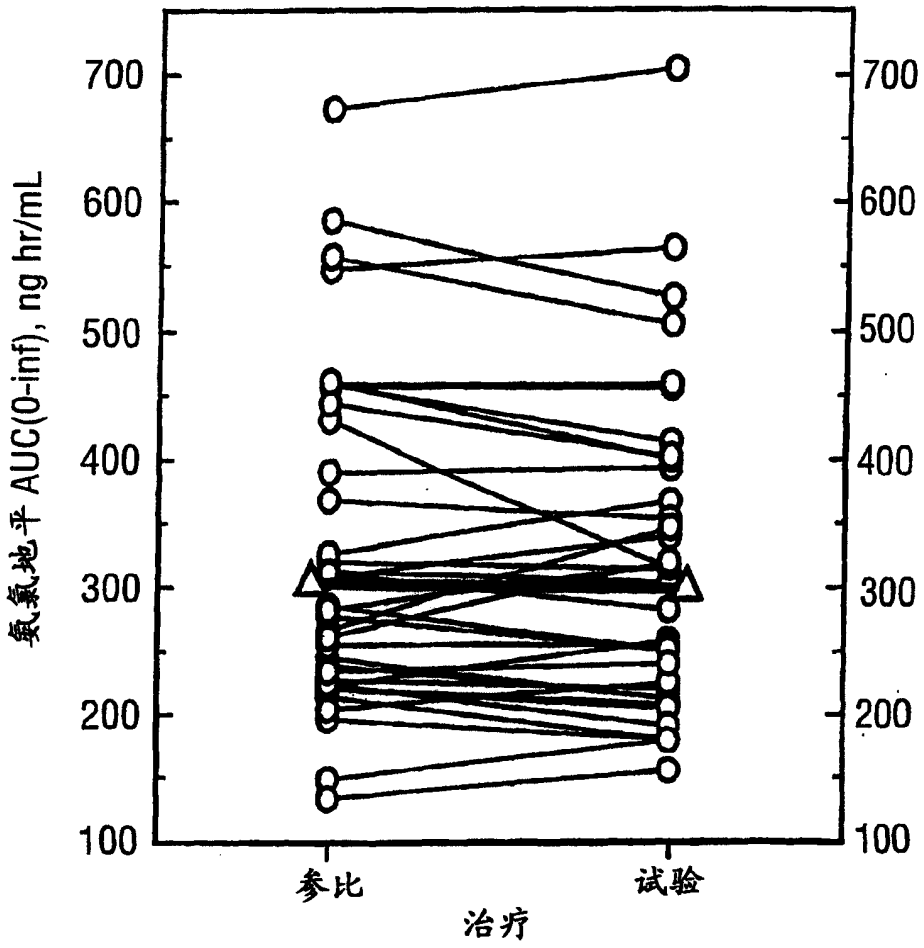


图17

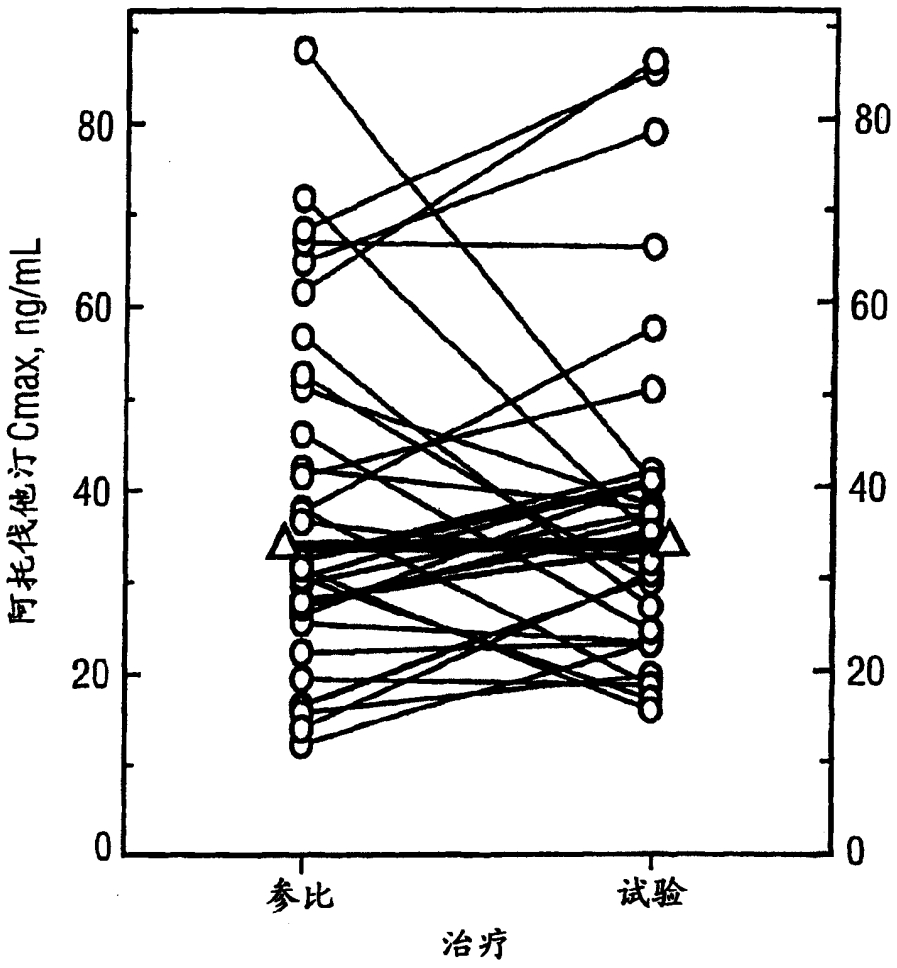


图18

