



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101247832 B

(45) 授权公告日 2011. 12. 28

(21) 申请号 200680030923. 5

(22) 申请日 2006. 06. 26

(30) 优先权数据

187251/2005 2005. 06. 27 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 02. 25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2006/313175 2006. 06. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02007/001066 EN 2007. 01. 04

(73) 专利权人 第一三共株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 滨浦健司 菅野充

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 王颖煜 黄可峻

(51) Int. Cl.

A61K 45/00(2006. 01)

A61P 9/12(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1596896 A, 2005. 03. 23, 第 8 页实施例 1.

WO 03035039 A1, 2003. 05. 01, 说明书第 5
页, 实施例 3.

CN 1301545 A, 2001. 07. 04, 说明书全文.

审查员 陈红霞

权利要求书 1 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

含有血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断
剂的药物制剂

(57) 摘要

本发明涉及一种药物制剂, 其中含有血管紧
张素 II 受体拮抗剂、钙通道阻断剂和至少一种选
自亲水性聚合物、酸性物质和流化剂的物质。该药
物制剂表现出改善的溶解性质。

1. 一种药物制剂,其中含有血管紧张素 II 受体拮抗剂、钙通道阻断剂和至少一种选自亲水性聚合物、酸性物质和流化剂的物质,其中血管紧张素 II 受体拮抗剂为奥美沙坦或其药理学可接受的盐或酯,以及其中钙通道阻断剂为苯磺酸氨氯地平,其中酸性物质为酒石酸和抗坏血酸中的一种或两种,所述流化剂以药物制剂总重量的 5-85 重量%的量存在。

2. 根据权利要求 1 的药物制剂,含有血管紧张素 II 受体拮抗剂、钙通道阻断剂;和亲水性聚合物。

3. 根据权利要求 1 的药物制剂,含有血管紧张素 II 受体拮抗剂、钙通道阻断剂;和酸性物质。

4. 根据权利要求 1 的药物制剂,含有血管紧张素 II 受体拮抗剂、钙通道阻断剂;和流化剂。

5. 根据权利要求 1-4 任意一项的药物制剂,其中血管紧张素 II 受体拮抗剂为奥美沙坦酯。

6. 根据权利要求 1 或 2 的药物制剂,其中亲水性聚合物为至少一种选自纤维素衍生物和合成聚合物的化合物。

7. 根据权利要求 1 或 2 的药物制剂,其中亲水性聚合物为至少一种选自羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇、HA Sankyo、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇的化合物。

8. 根据权利要求 1 或 2 的药物制剂,其中亲水性聚合物为至少一种选自纤维素衍生物的化合物。

9. 根据权利要求 1 或 2 的药物制剂,其中亲水性聚合物为至少一种选自羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素和羧甲基纤维素钠的化合物。

10. 根据权利要求 1 或 2 的药物制剂,其中亲水性聚合物为甲基纤维素和羟丙基纤维素中的一种或两种。

11. 根据权利要求 1 或 2 的药物制剂,其中亲水性聚合物为聚乙二醇。

12. 根据权利要求 1 或 4 的药物制剂,其中流化剂为至少一种选自硅酸钙、轻质无水硅酸、无水磷酸氢钙、合成水滑石和硅铝酸镁的化合物。

13. 根据权利要求 1-4 任意一项的药物制剂,其中药物制剂为独立剂型。

14. 根据权利要求 13 的药物制剂,其中独立剂型为固体剂型。

15. 根据权利要求 14 的药物制剂,其中固体剂型选自粉剂、粒剂、胶囊和片剂。

16. 根据权利要求 15 的药物制剂,其中固体剂型为片剂。

17. 根据权利要求 1-4 任意一项的药物制剂,用于预防或治疗高血压。

18. 血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂在制造用于预防或治疗高血压的药物中的应用,其中所述药物为根据权利要求 1-16 任意一项的药物制剂。

含有血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂的药物制剂

[技术领域]

[0001] 本发明涉及含有血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂的药物制剂。

[背景技术]

[0002] 目前,钙通道阻断剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂临床上广泛用作治疗和预防高血压的药物。由于钙通道阻断剂除了血管扩张作用之外还表现出促尿钠排泄的作用,它们有效对抗由体液潴留所引起的高血压(与肾素无关)。另一方面,血管紧张素 II 受体拮抗剂特别有效对抗肾素-依赖的高血压,并具有极好的器官保护作用。因此,人们预期钙通道阻断剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂的组合使用将产生稳定并有效的抗高血压治疗,而无论高血压的病因。

[0003] 先有技术中已经建议了多种含有血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂的组合药物,例如以下专利文件 1-4。然而,先有技术没有公开含有血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂并且另外含有亲水性聚合物、酸性物质或流化剂以改善溶解性质的组合药物。

[0004] [专利文件 1] 国际公开 WO 92/10097

[0005] [专利文件 2] 国际公开 WO 92/20342

[0006] [专利文件 3] 国际公开 WO 00/02543

[0007] [专利文件 4] 国际公开 WO 2004/067003

[0008] [发明公开]

[0009] 本发明的目的在于提供一种具有改善的溶解性质的药物制剂,其中含有血管紧张素 II 受体拮抗剂、钙通道阻断剂和至少一种选自亲水性聚合物、酸性物质和流化剂的物质。

[0010] 作为为解决上述问题而进行的广泛研究的结果,本发明人发现通过在含有血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂的药物制剂中混入至少一种选自亲水性聚合物、酸性物质和流化剂的物质可以得到具有改善的溶解性质的药物制剂,由此实现本发明。

[0011] 本发明提供含有血管紧张素 II 受体拮抗剂、钙通道阻断剂和至少一种选自亲水性聚合物、酸性物质和流化剂的物质的药物制剂(特别是用于预防或治疗高血压的制剂)、血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂在制造上述药物制剂(特别是用于预防或治疗高血压的制剂)中的用途,以及预防或治疗疾病(特别是高血压)的方法,其中含有药理学有效量的血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂的上述药物制剂给药到恒温动物(特别是人)。

[0012] 具体地,本发明提供:

[0013] (1) 一种药物制剂,其中含有血管紧张素 II 受体拮抗剂、钙通道阻断剂和至少一种选自亲水性聚合物、酸性物质和流化剂的物质。

[0014] (2) 根据 (1) 的药物制剂,含有

- [0015] (A) 血管紧张素 II 受体拮抗剂；
- [0016] (B) 钙通道阻断剂；和
- [0017] (C) 亲水性聚合物。
- [0018] (3) 根据 (1) 的药物制剂，含有
- [0019] (A) 血管紧张素 II 受体拮抗剂；
- [0020] (B) 钙通道阻断剂；和
- [0021] (C) 酸性物质。
- [0022] (4) 根据 (1) 的药物制剂，含有
- [0023] (A) 血管紧张素 II 受体拮抗剂；
- [0024] (B) 钙通道阻断剂；和
- [0025] (C) 流化剂。
- [0026] (5) 根据 (1) 至 (4) 的药物制剂，其中血管紧张素 II 受体拮抗剂为氯沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、替米沙坦、普拉沙坦、奥美沙坦或厄贝沙坦，或其药理学可接受的盐或酯。
- [0027] (6) 根据 (1) 至 (4) 的药物制剂，其中血管紧张素 II 受体拮抗剂为氯沙坦、坎地沙坦西酯、缬沙坦、替米沙坦、普拉沙坦、奥美沙坦酯或厄贝沙坦。
- [0028] (7) 根据 (1) 至 (4) 的药物制剂，其中血管紧张素 II 受体拮抗剂为奥美沙坦酯。
- [0029] (8) 根据 (1) 至 (7) 的药物制剂，其中钙通道阻断剂为尼非地平、尼莫地平、尼伐地平、马尼地平、巴尼地平、尼群地平、贝尼地平、尼卡地平、乐卡地平、氨氯地平、尼索地平、依福地平、西尼地平、阿折地平、非洛地平、阿雷地平或普拉地平，或其药理学可接受的盐。
- [0030] (9) 根据 (1) 至 (7) 的药物制剂，其中钙通道阻断剂为马尼地平、巴尼地平、贝尼地平、尼卡地平、乐卡地平、氨氯地平、依福地平或阿折地平，或其药理学可接受的盐。
- [0031] (10) 根据 (1) 至 (7) 的药物制剂，其中钙通道阻断剂为氨氯地平或其药理学可接受的盐。
- [0032] (11) 根据 (1) 至 (7) 的药物制剂，其中钙通道阻断剂为苯磺酸氨氯地平。
- [0033] (12) 根据 (1)、(2) 或 (5) 至 (11) 的药物制剂，其中亲水性聚合物为至少一种选自纤维素衍生物和合成聚合物的化合物。
- [0034] (13) 根据 (1)、(2) 或 (5) 至 (11) 的药物制剂，其中亲水性聚合物为至少一种选自羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇、HA Sankyo、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇的化合物。
- [0035] (14) 根据 (1)、(2) 或 (5) 至 (11) 的药物制剂，其中亲水性聚合物为至少一种选自纤维素衍生物的化合物。
- [0036] (15) 根据 (1)、(2) 或 (5) 至 (11) 的药物制剂，其中亲水性聚合物为至少一种选自羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素和羧甲基纤维素钠的化合物。
- [0037] (16) 根据 (1)、(2) 或 (5) 至 (11) 的药物制剂，其中亲水性聚合物为甲基纤维素和羟丙基纤维素中的一种或两种。
- [0038] (17) 根据 (1)、(2) 或 (5) 至 (11) 的药物制剂，其中亲水性聚合物为聚乙二醇。
- [0039] (18) 根据 (1)、(3) 或 (5) 至 (11) 的药物制剂，其中酸性物质为酒石酸和抗坏血酸中的一种或两种。
- [0040] (19) 根据 (1)、(4) 或 (5) 至 (11) 的药物制剂，其中流化剂为至少一种选自硅酸

钙、轻质无水硅酸、无水磷酸氢钙、合成水滑石和硅铝酸镁的化合物。

[0041] (20) 根据 (1) 至 (19) 的药物制剂, 其中药物制剂为独立剂型。

[0042] (21) 根据 (20) 的药物制剂, 其中独立剂型为固体剂型。

[0043] (22) 根据 (21) 的药物制剂, 其中固体剂型选自粉剂、颗粒、粒剂、胶囊和片剂。和

[0044] (23) 根据 (21) 的药物制剂, 其中固体剂型为片剂。

[0045] 此外, 还优选通过任意组合以上 (1) 至 (23) 得到的药物制剂, 其实例如下给出。

[0046] (24) 根据 (1) 或 (2) 的药物制剂, 其中血管紧张素 II 受体拮抗剂为氯沙坦、坎地沙坦西酯、缬沙坦、替米沙坦、普拉沙坦、奥美沙坦酯或厄贝沙坦,

[0047] 钙通道阻断剂为氨氯地平或其药理学可接受的盐, 并且

[0048] 亲水性聚合物为至少一种选自羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇、HA Sankyo、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇的化合物。

[0049] (25) 根据 (1) 或 (2) 的药物制剂, 其中血管紧张素 II 受体拮抗剂为氯沙坦、坎地沙坦西酯、缬沙坦、替米沙坦、普拉沙坦、奥美沙坦酯或厄贝沙坦,

[0050] 钙通道阻断剂为苯磺酸氨氯地平, 并且

[0051] 亲水性聚合物为至少一种选自羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇、HA Sankyo、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇的化合物。

[0052] (26) 根据 (1) 或 (2) 的药物制剂, 其中血管紧张素 II 受体拮抗剂为奥美沙坦酯,

[0053] 钙通道阻断剂为马尼地平、巴尼地平、贝尼地平、尼卡地平、乐卡地平、氨氯地平、依福地平或阿折地平或其药理学可接受的盐, 并且

[0054] 亲水性聚合物为至少一种选自羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇、HA Sankyo、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇的化合物。

[0055] (27) 根据 (1) 或 (2) 的药物制剂, 其中血管紧张素 II 受体拮抗剂为奥美沙坦酯,

[0056] 钙通道阻断剂为氨氯地平或其药理学可接受的盐, 并且

[0057] 亲水性聚合物为至少一种选自羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇、HA Sankyo、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇的化合物。

[0058] (28) 根据 (1) 或 (2) 的药物制剂, 其中血管紧张素 II 受体拮抗剂为奥美沙坦酯,

[0059] 钙通道阻断剂为氨氯地平或其药理学可接受的盐, 并且

[0060] 亲水性聚合物为甲基纤维素和羟丙基纤维素中的一种或两种。

[0061] (29) 根据 (1) 或 (2) 的药物制剂, 其中血管紧张素 II 受体拮抗剂为奥美沙坦酯,

[0062] 钙通道阻断剂为氨氯地平或其药理学可接受的盐, 并且

[0063] 亲水性聚合物为甲基纤维素和羟丙基纤维素中的一种或两种。

[0064] (30) 根据 (1) 或 (3) 的药物制剂, 其中血管紧张素 II 受体拮抗剂为奥美沙坦酯,

[0065] 钙通道阻断剂为氨氯地平或其药理学可接受的盐, 并且

[0066] 酸性物质为酒石酸和抗坏血酸中的一种或两种。

[0067] (31) 根据 (1) 或 (4) 的药物制剂, 其中血管紧张素 II 受体拮抗剂为奥美沙坦酯,

[0068] 钙通道阻断剂为氨氯地平或其药理学可接受的盐, 并且

[0069] 流化剂为至少一种选自硅酸钙、轻质无水硅酸、无水磷酸氢钙、合成水滑石和硅铝酸镁的化合物。

[0070] (32) 根据 (27) 至 (31) 的药物制剂, 其中钙通道阻断剂为苯磺酸氨氯地平。

[0071] 本发明提供了具有改善的溶解性质的药物制剂,其中含有血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂,并且另外含有至少一种选自亲水性聚合物、酸性物质和流化剂的物质。

[0072] [本发明的最佳实施方式]

[0073] 本发明药物制剂含有血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂作为其活性成分。

[0074] 由于多种药物已经被建议用作“血管紧张素 II 受体拮抗剂”,其作为本发明固体剂型中的一种活性成分,并且许多事实上已经临床使用,本领域熟练技术人员可以选择表现预期效果的合适的药物作为本发明使用的血管紧张素 II 受体拮抗剂。本发明使用的血管紧张素 II 受体拮抗剂的合适的非限制性实例包括氯沙坦(优选氯沙坦钾)、坎地沙坦西酯、缬沙坦、替米沙坦、普拉沙坦、奥美沙坦酯和厄贝沙坦。其中优选使用 奥美沙坦酯。奥美沙坦酯可根据本领域公开的方法容易地产生,合适的实例包括日本专利 2082519(相当于美国专利 5,616,599)中公开的方法。

[0075] 由于多种药物已经被建议用作“钙通道阻断剂”,其作为本发明固体剂型中的一种活性成分,并且许多事实上已经临床使用,本领域熟练技术人员可以选择表现预期效果的合适的药物作为本发明使用的钙通道阻断剂。本发明使用的钙通道阻断剂的合适的非限制性实例包括尼非地平、尼莫地平、尼伐地平、马尼地平(优选盐酸马尼地平)、巴尼地平(优选盐酸巴尼地平)、尼群地平、贝尼地平(优选盐酸贝尼地平)、尼卡地平(优选盐酸尼卡地平)、乐卡地平(优选盐酸乐卡地平)、氨氯地平(优选苯磺酸氨氯地平)、尼索地平、依福地平(优选盐酸依福地平)、西尼地平、阿折地平、非洛地平、阿雷地平和普拉地平。其中优选使用苯磺酸氨氯地平。氨氯地平以及其盐包括苯磺酸氨氯地平可根据本领域公开的方法容易地产生,合适的实例包括日本专利 1401088(相当于美国专利 4,572,909)中公开的方法。

[0076] 如上所述血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂药理学可接受的盐没有特别限定,并且本领域熟练技术人员可以选择这些盐。合适的药理学可接受的盐包括,例如,碱金属盐,如钠盐、钾盐或锂盐;碱土金属盐,如钙盐或镁盐;金属盐,如铝盐、铁盐、锌盐、铜盐、镍盐或钴盐;胺盐,如铵盐、叔辛胺盐、二苄胺盐、吗啉盐、葡糖胺盐、苯基甘氨酸烷基酯盐、乙二胺盐、N-甲基葡糖胺盐、胍盐、二乙胺盐、三乙胺盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、氯普鲁卡因盐、普鲁卡因盐、二乙醇胺盐、N-苄基-苯乙胺盐、哌嗪盐、四甲铵盐或三(羟甲基)氨基甲烷盐;氢卤酸盐,如氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐或氢碘酸盐;硝酸盐;高氯酸盐;硫酸盐;磷酸盐; C_1 - C_4 烷基磺酸盐,其可任选被卤原子取代,例如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐或乙磺酸盐; C_6 - C_{10} 芳基磺酸盐,其可任选被 C_1 - C_4 烷基取代,如苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐; C_1 - C_6 脂肪酸盐,如乙酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐或马来酸盐;或氨基酸盐,如甘氨酸盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、鸟氨酸盐、谷氨酸盐或天冬氨酸盐。

[0077] 如上所述血管紧张素 II 受体拮抗剂的药理学可接受的酯没有特别限定,并且本领域熟练技术人员可以选择这些酯。在所述酯情况下,优选这些酯可通过生物过程例如体内水解作用裂解。构成酯的基团(当其酯用 $-COOR$ 来表示时该基团表示为 R)例如可为: C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基,例如甲氧基乙基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-(异

丙氧基)乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、1,1-二甲基-1-甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、异丙氧基甲基、丁氧基甲基或叔丁氧基甲基; C_1-C_4 烷氧基化 C_1-C_4 烷氧基 C_1-C_4 烷基,例如2-甲氧基乙氧基甲基; C_6-C_{10} 芳氧基 C_1-C_4 烷基,如苯氧基甲基;卤化 C_1-C_4 烷氧基 C_1-C_4 烷基,例如2,2,2-三氯乙氧基甲基或双(2-氯乙氧基)甲基; C_1-C_4 烷氧羰基 C_1-C_4 烷基,例如甲氧羰基甲基;氰基 C_1-C_4 烷基,例如氰甲基或2-氰乙基; C_1-C_4 烷硫基甲基,例如甲硫基甲基或乙硫基甲基; C_6-C_{10} 芳硫基甲基,例如苯硫基甲基或萘硫基甲基; C_1-C_4 烷基磺酰基 C_1-C_4 低级烷基,其可任选被卤素原子取代,例如2-甲磺酰基乙基或2-三氟甲磺酰基乙基; C_6-C_{10} 芳基磺酰基 C_1-C_4 烷基,例如2-苯磺酰基乙基或2-甲苯磺酰基乙基; C_1-C_7 脂肪族酰氧基 C_1-C_4 烷基,例如甲酰氧基甲基、乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基、叔戊酰氧基甲基、戊酰氧基甲基、异戊酰氧基甲基、己酰氧基甲基、1-甲酰氧基乙基、1-乙酰氧基乙基、1-丙酰氧基乙基、1-丁酰氧基乙基、1-特戊酰氧基乙基、1-戊酰氧基乙基、1-异戊酰氧基乙基、1-己酰氧基乙基、2-甲酰氧基乙基、2-乙酰氧基乙基、2-丙酰氧基乙基、2-丁酰氧基乙基、2-特戊酰氧基乙基、2-戊酰氧基乙基、2-异戊酰氧基乙基、2-己酰氧基乙基、1-甲酰氧基丙基、1-乙酰氧基丙基、1-丙酰氧基丙基、1-丁酰氧基丙基、1-特戊酰氧基丙基、1-戊酰氧基丙基、1-异戊酰氧基丙基、1-己酰氧基丙基、1-乙酰氧基丁基、1-丙酰氧基丁基、1-丁酰氧基丁基、1-特戊酰氧基丁基、1-乙酰氧基戊基、1-丙酰氧基戊基、1-丁酰氧基戊基、1-特戊酰氧基戊基或1-特戊酰氧基己基; C_5-C_6 环烷基羰氧基 C_1-C_4 烷基,例如环戊基羰氧基甲基、环己基羰氧基甲基、1-环戊基羰氧基乙基、1-环己基羰氧基乙基、1-环戊基羰氧基丙基、1-环己基羰氧基丙基、1-环戊基羰氧基丁基或1-环己基羰氧基丁基; C_6-C_{10} 芳基羰氧基 C_1-C_4 烷基,例如苯甲酰氧基甲基; C_1-C_6 烷氧基羰氧基 C_1-C_4 烷基,例如甲氧基羰氧基甲基、1-(甲氧基羰氧基)乙基、1-(甲氧基羰氧基)丙基、1-(甲氧基羰氧基)丁基、1-(甲氧基羰氧基)戊基、1-(甲氧基羰氧基)己基、乙氧基羰氧基甲基、1-(乙氧基羰氧基)乙基、1-(乙氧基羰氧基)丙基、1-(乙氧基羰氧基)丁基、1-(乙氧基羰氧基)戊基、1-(乙氧基羰氧基)己基、丙氧基羰氧基甲基、1-(丙氧基羰氧基)乙基、1-(丙氧基羰氧基)丙基、1-(丙氧基羰氧基)丁基、异丙氧基羰氧基甲基、1-(异丙氧基羰氧基)乙基、1-(异丙氧基羰氧基)丙基、1-(异丙氧基羰氧基)丁基、丁氧基羰氧基甲基、1-(丁氧基羰氧基)乙基、1-(丁氧基羰氧基)丙基、1-(丁氧基羰氧基)丁基、异丁氧基羰氧基甲基、1-(异丁氧基羰氧基)乙基、1-(异丁氧基羰氧基)丙基、1-(异丁氧基羰氧基)丁基、叔丁氧基羰氧基甲基、1-(叔丁氧基羰氧基)乙基、戊氧基羰氧基甲基、1-(戊氧基羰氧基)乙基、1-(戊氧基羰氧基)丙基、己氧基羰氧基甲基、1-(己氧基羰氧基)乙基或1-(己氧基羰氧基)丙基; C_5-C_6 环烷氧基羰氧基 C_1-C_4 烷基,例如环戊氧基羰氧基甲基、1-(环戊氧基羰氧基)乙基、1-(环戊氧基羰氧基)丙基、1-(环戊氧基羰氧基)丁基、环己氧基羰氧基甲基、1-(环己氧基羰氧基)乙基、1-(环己氧基羰氧基)丙基或1-(环己氧基羰氧基)丁基;[5-(C_1-C_4 烷基)-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基,例如[5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基、[5-乙基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基、[5-丙基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基、[5-异丙基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基或(5-丁基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基;[5-(苯基,其可任选被 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或卤素原子取代)-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基,例如(5-苯基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基、[5-(4-甲基苯基)-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基、[5-(4-甲

氧基苯基)-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基、[5-(4-氟苯基)-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基或[5-(4-氯苯基)-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基;或酞基,其可任选被C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷氧基取代,例如酞基、二甲基酞基或二甲氧基酞基。

[0078] 本发明药物制剂中的“亲水性聚合物”为对水有亲合力的聚合物。本发明中使用的“亲水性聚合物”优选为水溶性的那些。本发明中使用的“亲水性聚合物”的合适的非限制性实例包括纤维素衍生物例如羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素和羧甲基纤维素钠;合成聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、羧乙烯聚合物、聚乙烯醇和聚乙二醇(macrogol)(即聚乙二醇);HASankyo(含有16-26重量%聚乙烯缩醛二乙基氨基乙酸酯、50-75重量%羟丙基甲基纤维素2910、12-17重量%硬脂酸和1.5-2.3重量%富马酸的预混包衣剂)、阿拉伯树胶、琼脂、明胶和海藻酸钠。其中优选羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇、HASankyo、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇,更优选羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙二醇和羧甲基纤维素钠,并且最优选甲基纤维素。在本发明中,这些亲水性聚合物可以单独使用,或者可以组合使用两种或多种的混合物。在至少一种亲水性聚合物存在于本发明药物制剂的情况下,所述亲水性聚合物(或多种聚合物)优选以药物制剂总重量的1-90重量%,更优选5-85重量%的量存在。一种或多种亲水性聚合物可以均匀分布在全部药物制剂中,或者可以仅仅包含在部分所述药物制剂中。如果在药物制剂中存在一个或多个薄膜包衣层,这一种或多种亲水性聚合物可以包含在所述薄膜包衣层中。

[0079] 本发明药物制剂中的“酸性物质”的合适的非限制性实例包括无机酸,例如盐酸、磷酸、磷酸二氢钾和磷酸二氢钠;有机酸,例如柠檬酸、乳酸、酒石酸、富马酸、酞酸、乙酸、草酸、丙二酸、己二酸、植酸、琥珀酸、戊二酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、抗坏血酸、苯甲酸、甲磺酸、癸酸、己酸、辛酸、月桂酸、花生酸、芥子酸、亚油酸、亚麻酸、油酸、棕榈酸、肉豆蔻酸和硬脂酸;以及氨基酸,例如天冬氨酸、L-谷氨酸、L-半胱氨酸、精氨酸盐酸盐、赖氨酸盐酸盐和L-谷氨酸盐酸盐。其中特别优选酒石酸和抗坏血酸。在本发明中,这些酸性物质可以单独使用,或者可以组合使用两种或多种的混合物。在至少一种酸性物质存在于本发明药物制剂的情况下,所述酸性物质(或多种酸性物质)优选以药物制剂总重量的1-90重量%,更优选5-85重量%的量存在。

[0080] 本发明药物制剂中的“流化剂”为流动调节剂,其提高所述制剂中存在的其它组分的流动性。本发明药物制剂中使用的“流化剂”合适的非限制性实例包括含水二氧化硅、轻质无水硅酸、微晶纤维素、合成硅酸铝、氧化铝、氢氧化镁、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、三碱基磷酸钙、滑石、浓缩甘油、Perfiller101、无水乙醇、硅酸钙、无水磷酸氢钙、合成水滑石和硅铝酸镁。其中优选硅酸钙、轻质无水硅酸、无水磷酸氢钙、合成水滑石和硅铝酸镁。在本发明中,这些可以单独使用,或者可以组合使用两种或多种的混合物。在至少一种流化剂存在于本发明药物制剂的情况下,所述流化剂(或多种流化剂)优选以药物制剂总重量的1-90重量%,更优选5-85重量%的量存在。

[0081] 在需要的情形下,本发明药物制剂另外可含有至少一种其它添加剂,例如合适的药理学可接受的赋形剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、乳化剂、稳定剂、矫味剂或稀释剂。

[0082] 合适的“赋形剂”包括有机赋形剂,包括糖衍生物,例如乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇或山梨糖醇;淀粉衍生物,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、 α -淀粉或糊精;纤维素衍生物,例

如微晶纤维素 ;阿拉伯树胶 ;右旋糖酐 ;和苗霉多糖 ;以及无机赋形剂,包括硅酸盐衍生物,例如轻质无水硅酸、合成硅酸铝、硅酸钙或硅铝酸镁 ;磷酸盐,例如二碱式磷酸氢钙 ;碳酸盐,例如碳酸钙 ;和硫酸盐,例如硫酸钙。

[0083] 合适的“润滑剂”包括硬脂酸 ;硬脂酸金属盐,例如硬脂酸钙或硬脂酸镁 ;滑石 ;胶态氧化硅 ;蜡,例如蜂蜡或鲸蜡 ;硼酸 ;己二酸 ;硫酸盐,例如硫酸钠 ;乙二醇 ;富马酸 ;苯甲酸钠 ;D, L- 亮氨酸 ;月桂基硫酸盐,例如月桂基硫酸钠或月桂基硫酸镁 ;硅酸盐,例如硅酸酐或硅酸盐水合物 ;以及上述淀粉衍生物。

[0084] 合适的“粘合剂”包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇,以及类似于上述赋形剂的化合物。

[0085] 合适的“崩解剂”包括纤维素衍生物,例如低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙或内交联羧甲基纤维素钠 ;交联聚乙烯吡咯烷酮 ;以及化学改性淀粉 / 纤维素,例如羧甲基淀粉或羧甲基淀粉钠。

[0086] 合适的“乳化剂”包括胶质粘土,例如膨润土或蜂胶 ;金属氢氧化物,例如氢氧化镁或氢氧化铝 ;阴离子表面活性剂,例如月桂基硫酸钠或硬脂酸钙 ;阳离子表面活性剂,例如苯扎氯铵 ;和非离子型表面活性剂,例如聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯或蔗糖脂肪酸酯。

[0087] 合适的“稳定剂”包括对羟基苯甲酸酯,例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯 ;醇,例如氯代丁醇、苄醇或苯乙醇 ;苯扎氯铵 ;酚,例如苯酚或甲酚 ;硫柳汞 ;脱氢乙酸 ;和山梨酸。

[0088] 合适的“矫味剂”包括甜味剂,例如糖精钠或阿司帕坦 ;酸味调味剂,例如柠檬酸、苹果酸或酒石酸 ;以及香料,例如薄荷醇、柠檬或橙味香料。

[0089] 合适的“稀释剂”包括乳糖、甘露醇、葡萄糖、蔗糖、硫酸钙、磷酸钙、羟丙基纤维素、微晶纤维素、水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甘油、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、硅铝酸镁,以及其混合物。

[0090] 本发明药物制剂可为其中血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂以独立药物剂型 (例如固体剂型) 提供的药剂,其中一种或两种都另 外包括一种或多种选自亲水性聚合物、酸性物质和流化剂的物质,即,药物制剂以“组分试剂盒 (kit of parts)”提供,其中独立药物剂型同时给药到患者,或者以合适的时间间隔给药由此其能够以所需方式同时作用。或者,本发明药物制剂含有血管紧张素 II 受体拮抗剂、钙通道阻断剂和一种或多种以单一剂型同时提供的选自亲水性聚合物、酸性物质和流化剂的物质。本发明药物制剂优选为单一剂型。

[0091] 本发明药物制剂优选为固体剂型,或者为“组分试剂盒”中的独立固体剂型,或者优选为单一固体剂型。合适的固体剂型为本领域熟练技术人员公知,并且本发明固体剂型的非限制性实例包括片剂 (包括舌下片剂和口腔中崩解的片剂)、胶囊 (包括软胶囊和微囊)、粒剂、颗粒、粉剂、丸剂和锭剂。其中优选粉剂、颗粒、粒剂、胶囊和片剂,最优选片剂。

[0092] 本发明剂型可使用药物制剂工艺学本领域熟练技术人员所公知的惯常使用的任何方法产生并且对此没有特别限制。合适的方法的实例包括例如 Powder Technology and Pharmaceutical Processes[D.Chulia 等人, Elsevier Science Pub.Co. (1993 年 12 月 1 日)] 中所公开的那些。

[0093] 例如,本发明片剂可通过使用本领域公知的合适的方法粒化、干燥和筛分主要药剂和赋形剂、粘合剂等等,向所得混合物中加入润滑剂等等然后混合并形成片剂。造粒可通过本领域公知的任何合适的方法进行,例如湿法造粒、干法造粒或加热造粒。合适的非限制性实例包括使用高速搅拌造粒机、流动造粒干燥机、挤压造粒机或滚筒压紧器进行这些造粒方法。此外,例如干燥和筛分的方法可以根据进行造粒的需要进行。主要药剂、赋形剂、粘合剂、润滑剂等等的混合物还可直接形成片剂。此外,本发明片剂还可提供为具有至少一层薄膜包衣。

[0094] 如果需要薄膜包衣,可以使用本领域已知的任何薄膜包衣装置,并且作为薄膜包衣基质,合适的实例包括糖衣基、亲水膜包衣基、肠溶薄膜包衣基和缓释薄膜包衣基。

[0095] 糖衣基质的合适的实例包括蔗糖,并且其可与一种或多种添加剂组合使用,例如滑石、沉淀碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、明胶、阿拉伯树胶、聚乙烯吡咯烷酮和茁霉多糖。

[0096] 亲水薄膜包衣基的合适的实例包括纤维素衍生物,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素和羧甲基纤维素钠;合成聚合物,例如聚乙烯缩醛二乙基氨基乙酸酯、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇;以及多糖,例如茁霉多糖。

[0097] 肠溶薄膜包衣基的合适的实例包括纤维素衍生物,例如羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羧甲基乙基纤维素和醋酸纤维素;丙烯酸衍生物,例如甲基丙烯酸共聚物 L、甲基丙烯酸共聚物 LD 和甲基丙烯酸共聚物 S;以及天然物质,例如虫胶。

[0098] 缓释薄膜包衣基的合适的实例包括纤维素衍生物,例如乙基纤维素;以及丙烯酸衍生物例如氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物 RS、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物乳剂。

[0099] 例如上述那些的两种或多种不同包衣基的混合物还可以合适的比例使用。此外根据需求,包衣薄膜还可合适的含有药理学可接受的添加剂,例如增塑剂、赋形剂、润滑剂、遮光剂、着色剂或抗菌剂。

[0100] 作为本发明药物制剂活性组分的血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂的剂量和投药比可以根据多种因素改变,例如每种活性组分的活性以及患者的症状、年龄和体重。虽然剂量变化取决于症状、年龄等,每种活性组分的剂量在口服给药的情况下,对于成年人通常为作为下限的 0.001 毫克/千克(优选 0.01 毫克/千克)/天直至作为上限的 10 毫克/千克(优选 1 毫克/千克)/天,并且根据患者的症状剂量可为每天给药 1-6 次。

[0101] 此外,作为本发明药物制剂活性组分的血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂的投药比还可以在较宽范围内改变。例如,血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂以重量计的投药比通常可为 1 : 1000 至 1000 : 1,优选 1 : 100 至 100 : 1,更优选 1 : 10 至 10 : 1。

[0102] 本发明药物制剂有效预防或治疗例如高血压或由高血压所引起的疾病(更具体而言,高血压、心脏病(心绞痛、心肌梗塞、心律不齐、心功能不全或心肥大)、肾病(糖尿病性肾病、肾小球性肾炎或肾硬化),或脑血管疾病(脑梗塞或脑出血))等等。

[0103] [实施例]

[0104] 本发明将通过以下实施例详细说明,然而本发明范围不限于此。

[0105] 实施例 1

[0106] 奥美沙坦酯、苯磺酸氨氯地平、乳糖、低取代羟丙基纤维素、微晶纤维素、甲基纤维素和硬脂酸镁以以下表 1 第 1 栏中给出的相对量称量,并且在玛瑙研钵中混合 2 分钟。所得混合物使用具有 7 毫米直径平面的压模的水力单作用压片机以 140 毫克的片剂重量和 10kN 压制压力形成片剂。所得片剂的溶解性质根据以下测试实施例 1 中所述方法测试并将所得结果列于以下表 2 的第 1 栏。

[0107] 实施例 2

[0108] 实施例 1 的甲基纤维素替换为羟丙基纤维素,使用表 1 第 2 栏中给出的相对量进行实施例 1 的类似方法。所得片剂的溶解性质根据以下测试实施例 1 中所述方法测试并将所得结果列于以下表 2 的第 2 栏。

[0109] 实施例 3

[0110] 实施例 1 的甲基纤维素替换为羟丙基甲基纤维素,使用表 1 第 3 栏中给出的相对量进行实施例 1 的类似方法。所得片剂的溶解性质根据以下测试实施例 1 中所述方法测试并将所得结果列于以下表 2 的第 3 栏。

[0111] 对比实施例 1

[0112] 不使实施例 1 中使用的甲基纤维素并且使用乳糖代替之,使用表 1 第 4 栏中给出的相对量进行实施例 1 的类似方法。所得片剂的溶解性质根据以下测试实施例 1 中所述方法测试并将所得结果列于以下表 2 的第 4 栏。

[0113] 测试实施例 1

[0114] 在实施例 1-3 和对比实施例 1 中制备的片剂的溶解速度的测试根据日本药典第 14 修订版中所述的溶出试验 (Paddle Method) 的方法 2 以 50 转 / 分钟并且对于每个测试溶液使用 900 毫升日本药典溶液 2 (JP-2) 进行。测试溶液在试验起始 30 分钟和 60 分钟后取样,并通过吸收光谱 (溶解试验机:Toyama Sangyo;分光光度计:Shimadzu) 进行溶解速率测量和奥美沙坦酯溶解量测定。测试在两个片剂中进行,并且在每种情况下指示其平均值。

[0115] (表 1)

[0116]

编号	1	2	3	4
实施例 / 对比实施例	实施例 1	实施例 2	实施例 3	对比 实施例 1
奥美沙坦酯	10	10	10	10
苯磺酸氨氯地平	13.86	13.86	13.86	13.86
乳糖	71.14	71.14	71.14	85.14
低取代羟丙基纤维素	20	20	20	20
微晶纤维素	10	10	10	10
甲基纤维素	14			
羟丙基纤维素		14		
羟丙基甲基纤维素			14	
硬脂酸镁	1	1	1	1
总重量 (毫克 / 片)	140	140	140	140

[0117] (表 2)

[0118]

编号	1	2	3	4
实施例 / 对比实施例	实施例 1	实施例 2	实施例 3	对比 实施例 1
30 分钟后溶解速率 (%) (基于对比实施例 1 的 100% 的值)	68.9 (137.0%)	66.5 (132.2%)	61.5 (122.2%)	50.3 (100.0%)
30 分钟后溶解量 (微克 / 毫升)	7.7	7.4	6.8	5.6
60 分钟后溶解速率 (%) (基于对比实施例 1 的 100% 的值)	77.5 (137.2%)	76.0 (134.5%)	70.2 (124.2%)	56.5 (100.0%)
60 分钟后溶解量 (微克 / 毫升)	8.6	8.4	7.8	6.3

[0119] 实施例 4

[0120] 实施例 1 的甲基纤维素替换为酒石酸,使用表 3 第 1 栏中给出的相对量进行实施例 1 的类似方法。所得片剂的溶解性质根据以下测试实施例 2 中所述方法测试并将所得结果列于以下表 4 的第 1 栏。

[0121] 实施例 5

[0122] 实施例 1 的甲基纤维素替换为抗坏血酸,使用表 3 第 2 栏中给出的相对量进行实施例 1 的类似方法。所得片剂的溶解性质根据以下测试实施例 2 中所述方法测试并将所得结果列于以下表 4 的第 2 栏。

[0123] 实施例 6

[0124] 实施例 1 的甲基纤维素替换为硅酸钙,使用表 3 第 3 栏中给出的相对量进行于实施例 1 的类似方法。所得片剂的溶解性质根据以下测试实施例 2 中所述方法测试并将所得结果列于以下表 4 的第 3 栏。

[0125] 实施例 7

[0126] 实施例 1 的甲基纤维素替换为轻质无水硅酸,使用表 3 第 4 栏中给出的相对量进行实施例 1 的类似方法。所得片剂的溶解性质根据以下测试实施例 2 中所述方法测试并将所得结果列于以下表 4 的第 4 栏。

[0127] 实施例 8

[0128] 实施例 1 的甲基纤维素替换为无水磷酸氢钙,使用表 3 第 5 栏中给出的相对量进行实施例 1 的类似方法。所得片剂的溶解性质根据以下测试实施例 2 中所述方法测试并将所得结果列于以下表 4 的第 5 栏。

[0129] 实施例 9

[0130] 实施例 1 的甲基纤维素替换为合成水滑石,使用表 3 第 6 栏中给出的相对量进行实施例 1 的类似方法。所得片剂的溶解性质根据以下测试实施例 2 中所述方法测试并将所得结果列于以下表 4 的第 6 栏。

[0131] 实施例 10

[0132] 实施例 1 的甲基纤维素替换为硅铝酸镁,使用表 3 第 7 栏中给出的相对量进行实施例 1 的类似方法。所得片剂的溶解性质根据以下测试实施例 2 中所述方法测试并将所得结果列于以下表 4 的第 7 栏。

[0133] 对比实施例 2

[0134] 不使用实施例 1 中使用的甲基纤维素并且使用乳糖代替之,使用表 3 第 8 栏中给出的相对量进行实施例 1 的类似方法。所得片剂的溶解性质根据以下测试实施例 2 中所述方法测试并将所得结果列于以下表 4 的第 8 栏。

[0135] 测试实施例 2

[0136] 在实施例 4-10 和对比实施例 2 中制备的片剂的溶解速度的测试根据日本药典第 14 修订版中所述的溶出试验 (Paddle Method) 的方法 2 以 50 转 / 分钟并且对于每个测试溶液使用 900 毫升日本药典溶液 2 (JP-2) 进行。测试溶液在试验起始 30 分钟和 60 分钟后取样, 并通过吸收光谱 (溶解试验机: Toyama Sangyo; 分光光度计: Shimadzu) 进行溶解速率测量和奥美沙坦酯溶解量测定。测试在两个片剂中进行, 并且在每种情况下指示其平均值。

[0137] (表 3)

[0138]

(表 3)

编号	1	2	3	4	5	6	7	8
实施例/对比实施例	实施例4 酒石酸	实施例5 抗坏血酸	实施例6 硅酸钙	实施例7 轻质 无水硅酸	实施例8 无水 磷酸氢钙	实施例9 合成水滑石	实施例10 硅铝酸镁	对比 实施例2
奥美沙坦酯	10	10	10	10	10	10	10	10
苯磺酸氨氯地平	13.86	13.86	13.86	13.86	13.86	13.86	13.86	13.86
乳糖	75.14	75.14	75.14	75.14	75.14	75.14	75.14	85.14
低取代羟丙基纤维素	20	20	20	20	20	20	20	20
微晶纤维素	10	10	10	10	10	10	10	10
各种添加剂	10	10	10	10	10	10	10	
硬脂酸镁	1	1	1	1	1	1	1	1
总计 (毫克/片)	140	140	140	140	140	140	140	140

[0139] (表 4)

[0140]

编号	1	2	3	4	5	6	7	8
实施例 / 对比实施例	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	对比实 施例 2
30 分钟后溶解速率 (%) (基于对比实施例 1 的 100% 的 值)	89.5 (127.9%)	83.1 (165.2%)	92.5 (183.9%)	88.7 (176.3%)	81.7 (162.4%)	59.7 (118.7%)	92.7 (184.3%)	50.3 (100.0%)
30 分钟后溶解量 (微克 / 毫 升)	9.9	9.2	10.3	9.9	9.1	6.6	10.3	5.6
60 分钟后溶解速率 (%) (基于对比实施例 1 的 100% 的 值)	91.7 (162.3%)	87.5 (154.9%)	95.2 (168.5%)	92.1 (163.0%)	89.2 (157.9%)	69.9 (123.7%)	95.6 (169.2%)	56.5 (100.0%)
60 分钟后溶解量 (微克 / 毫 升)	10.2	9.7	10.6	10.2	9.9	7.8	10.6	6.3

[0141] 如以上表 2 和 4 所示, 对于含有血管紧张素 II 受体拮抗剂 (奥美沙坦酯) 的制剂, 本发明药物制剂表现出优越的溶解性质。

[0142] [工业实用性]

[0143] 本发明提供了具有改善的溶解性质的药物组合物, 其中含有血管紧张素 II 受体拮抗剂和钙通道阻断剂, 并且另外含有至少一种选自亲水性聚合物、酸性物质和流化剂的物质。