

發明專利分割說明書

分割案

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97131985

※申請日期：92.07.25

※IPC 分類：

原申請案號：092120442

A61K 31/347 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

醫藥調配物

PHARMACEUTICAL FORMULATION

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 英商莫克夏普及朵米有限公司

MERCK SHARP & DOHME LIMITED

2. 美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

1. 唐娜 L. 瑪吉歐圖

DONNA L. MARGIOTTO

2. 艾德華 H. 梅哲

EDWARD H. MAZER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 英國哈茲佛夏爾省哈迪斯登市赫佛路

HERTFORD ROAD, HODDESDON, HERTFORDSHIRE EN11
9BU, UNITED KINGDOM

2. 美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY
07033, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.

2. 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

邱威奇 菲利普

WING-KEE PHILIP CHO

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2002年07月26日；60/398,691

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權。

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種醫藥調配物，其用於散體組合物及口服劑量單元，其包含3-羥-3-甲基戊二醯輔酶A (HMG-CoA) 還原酶抑制劑(特別是西馬斯達汀(simvastatin))與膽固醇吸收抑制劑(特別是依折麥布(ezetimibe))或該等化合物之醫藥上可接受的鹽類、溶合物或酯類)之組合，該醫藥調配物係用於脂肪的處理及用於預防與治療動脈粥狀硬化疾病及相關的病況與疾病事件。

【先前技術】

數十年來，吾人已清楚血膽固醇上升是冠心症(CHD)的主要危險因子，且1987年以前，有許多研究已顯示降低脂肪療法可以降低CHD事件的危險。但是1987年以前，降低脂肪的醫療方案基本上僅限於低飽和脂肪及膽固醇的飲食、膽酸結合劑(消膽胺(cholestyramine)及寇力斯惕波(colestipol))、菸鹼酸(niacin)、纖維酸類衍生物(fibrates)與匹洛布克(probucol)。不幸的是，所有的這些治療僅具有有限的功效或耐受性或所具之兩者皆有限。添加或未添加有菸鹼酸之降低脂肪飲食及膽酸結合劑的組合可實質地使LDL(低密度脂蛋白)膽固醇降低並伴隨有HDL(高密度脂蛋白)膽固醇的增加。但是，此種療法係難以實施或令人難以認受，因此，除了在專科脂肪門診實施，否則通常很難成功。纖維酸類衍生物使LDL膽固醇中度降低並伴隨有HDL膽固醇的增加及三酸甘油酯的實質降低，由於該等纖

維酸類衍生物較能讓人忍受，因此獲得普遍性的使用。雖然匹洛布克僅能使LDL膽固醇少許降低且亦會使HDL膽固醇降低，但是因為其與HDL膽固醇量與CHD危險性間存有強烈的逆轉關係，因此匹洛布克常為吾人所欲者。隨著羅瓦斯達汀(第一種HMG-CoA還原酶抑制劑，在1987可用作為處方)的引入，醫師們第一次可以大幅降低血漿中的膽固醇且只有非常少的副作用。

近期研究清楚證實出羅瓦斯達汀、西馬斯達汀(simvastatin)及普伐斯達汀(pravastatin)、所有HMG-CoA還原酶抑制劑類的成員，減緩冠狀動脈及頸動脈動脈之動脈粥狀硬化病灶的進展。西馬斯達汀及普伐斯達汀亦表現出降低冠心病的危險性，而且，就西馬斯達汀而言，斯堪的納維亞(Scandinavian)之西馬斯達汀的存活研究已顯示出其可高度顯著地降低與冠狀動脈有關的死亡及總死亡率。該研究亦提供有一些有關其降低大腦血管疾病發生的證據。

即使西馬斯達汀實質降低了冠狀動脈方面的罹病率及死亡率的危險，但是這種危險仍實質存在於受過治療病患中。舉例而言，在斯堪的納維亞之西馬斯達汀之長達5年研究時間的存活研究中，雖然冠狀動脈方面的死亡危險性降低了42%，但仍留有5%的受過治療之病人死於冠狀動脈方面的疾病。顯然，需要進一步地降低這種危險性。

已知特定的羥被取代之氮雜環丁二酮(azetidinones；例如依折麥布，U.S.專利第5,767,115及Re. 37721號對其有所描述)可用來作為治療及預防動脈血管粥狀硬化症之低膽

固醇劑。膽固醇酯類係動脈粥狀硬化病灶的主要組份，且係膽固醇在動脈管壁細胞中的主要貯存形式。膽固醇酯類的形成亦是小腸吸收飲食中膽固醇的關鍵步驟。因此，膽固醇酯類形成的抑制及血清膽固醇的減少可能可以抑制動脈粥狀硬化病灶形成的進展、減少膽固醇酯類在動脈管壁的累積及阻斷小腸對飲食中的膽固醇之吸收。

包含HMG-CoA還原酶抑制劑(例如西馬斯達汀)與膽固醇吸收抑制劑(例如依折麥布)之組合的療法，提供脂肪處理及治療或降低動脈粥狀硬化之疾病危險性，可進一步降低危險性；美國專利第5,846,966號描述有這兩種活性的組合使用。因為依折麥布可以如HMG-CoA還原酶抑制劑(例如西馬斯達汀)般每天一次經口服投予，所以依折麥布有利於將這兩種活性組合成單一口服投予之醫藥劑量單元，例如使用安定且可以使活性降解作用達到最小之調配物所製成之錠劑。

本發明針對這種需要提供一種用於散體(bulk)醫藥組合物及口服醫藥劑量單元之新穎調配物，其包含有西馬斯達汀及依折麥布，可以強韌程序控制(robust process)製造，並可提供高品質成品，且具有最少的吾人不欲之降解副產物，而又具有所欲保存期的穩定性。

【發明內容】

本發明提供一種新穎的醫藥調配物，其包含有膽固醇吸收抑制劑與HMG-CoA還原酶抑制劑，其具有所欲之安定性但不需要抗壞血酸的存在，也不需要預先膠化之澱粉的

存在。

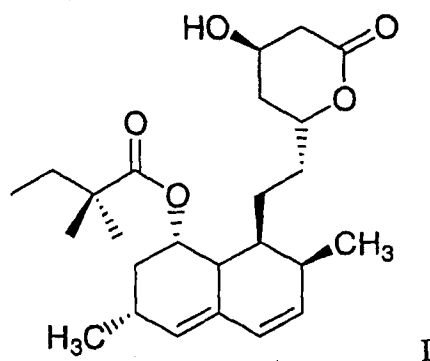
更特定言之，本發明提供一種醫藥組合物，其包含有自1%至20%(以重量計)之膽固醇吸收抑制劑，如依折麥布；自1%至80%(以重量計)之HMG-CoA還原酶抑制劑，如西馬斯達汀；及自0.01%至2%(以重量計)之安定劑，如BHA。其進一步包含自1%至80%(以重量計)之微晶體纖維素；自0.5%至10%(以重量計)之羥基丙基甲基纖維素；自0.1%至4%(以重量計)之硬脂酸鎂；及自25%至70%(以重量計)之乳糖。該組合物亦可視需要而包含有一或多種的克羅斯卡梅婁斯鈉鹽(croscarmellose sodium)、檸檬酸、抗壞血酸及沒食子酸丙酯。雖然該組合物可包括抗壞血酸，但其並非一定要包括抗壞血酸才可獲得所欲之結果。相似的，雖然該組合物可包括預先膠化的澱粉，但是該組合物並非一定要包括預先膠化的澱粉才可獲得所欲之結果。該組合物可以散體之形式製備且適於形成為個別的口服劑量單元(例如錠劑)，其可用於治療血管病況(例如脂肪過多症，包括膽固醇過多症)及治療及預防動脈粥狀硬化疾病及事件(如心肌梗塞)。

本發明的另一種態樣係為一種醫藥組合物，其包含有自1至20%(以重量計)之膽固醇吸收抑制劑，如依折麥布；自1至80%(以重量計)的至少一種HMG-CoA還原酶抑制劑；及自0.005至10%(以重量計)的至少一種安定劑。以下的詳細說明會使其他態樣更為明顯。

本發明係關於一種HMG-CoA還原酶抑制劑與膽固醇吸

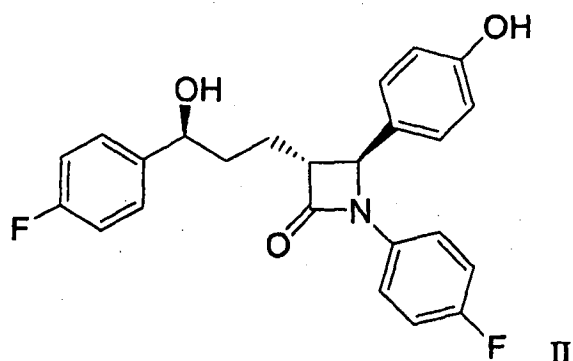
收抑制劑的調配物。更特定言之，該HMG-CoA還原酶抑制係為一種斯達汀(statin)，其包括例如西馬斯達汀、羅瓦斯達汀(lovastatin)、阿托發斯達汀(atorvastatin)、氟伐斯達汀(fluvastatin)、普伐斯達汀、西立伐斯達汀(cerivastatin)、皮他伐斯達汀(pitavastatin)及羅素伐斯達汀(rosuvastatin)。該膽固醇吸收抑制劑可選自於由揭露於下列文獻中之群組者：美國專利第RE 37,721；5,688,990；5,656,624；5,624,920；5,698,548；5,627,176；5,633,246；5,688,785；5,688,787；5,744,467；5,756,470；5,767,115號，及美國專利第10/166,942號(2002年6月11日申請，本文將其併入作為參考)。製造該等化合物之方法亦揭露於該等專利中。特別言之，本發明係關於西馬斯達汀及依折麥布之調配物。

西馬斯達汀已行銷全球且在美國以ZOCOR[®]之商品名販售。用於製造西馬斯達汀之方法亦係描述於美國專利第4,444,784；4,916,239；4,820,850號；及其他專利及文獻出版物中。西馬斯達汀係以如下之結構式I表示：



依折麥布目前以ZETIA[®]之商品名行銷於美國。該

ZETIA[®]調配物含有依折麥布以作為唯一的活性成份。用來製造依折麥布的方法係描述於美國專利第5,631,365；Re. 37721；5,846,966；5,767,115；6,207,822號；美國專利申請案10/105,710（2002年3月25日申請）及PCT第93/02048號。依折麥布係以如下之結構式II表示，且可以呈無水形式或含水之形式：



除了HMG-CoA還原酶抑制劑與膽固醇吸收抑制劑(特別是西馬斯達汀及依折麥布)等活性劑之外，本發明口服醫藥組合物可含有一或多種微晶體纖維素、羥基丙基甲基纖維素(HPMC)、硬脂酸鎂、乳糖及普維酮(povidone, PVP)。該組合物亦包含有一或多種安定劑，包括抗氧化劑，諸如丁基羥基苯甲醚(BHA)、2,6-二-叔-丁基-4-甲酚(BHT)、沒食子酸丙酯、抗壞血酸、檸檬酸、依地酸二鈉鹽及重亞硫酸鈉，並以BHA、沒食子酸丙酯及其等組合為較佳，且以BHA與沒食子酸丙酯之組合為最佳。視需要，可將一或多種之克羅斯卡梅婁斯鈉鹽(CCNa)、檸檬酸、乳酸、蘋果酸、琥珀酸、酒石酸及乙二胺四乙酸(EDTA)及其等之鹽類包括在該組合物中。特別是，雖然本發明組合物

可將抗壞血酸包括在內，但是該組合物並非一定要有抗壞血酸作為組份才可獲致良好結果。相似地，如有需要的話，雖然可將預先膠化的澱粉包括在本發明組合物中，但是該組合物並非一定要有預先膠化的澱粉作為組份才可獲致良好的結果。當本文中使用的用語"抗壞血酸"時，其係欲包括其游離酸及鹽類形式，例如抗壞血酸鈉。

已知當以抗壞血酸作為組份時，其可能會使組合物、藥物及其等之相似者變色。當用於醫藥錠劑時，這種變色作用使得吾人必須在錠劑上使用包覆衣(coating)以遮蓋變色現象。因為可以將本發明組合物調配成無抗壞血酸者，所以可以在不進行額外之添加膜包覆衣(coating)的步驟下，製備在無抗壞血酸的存在下形成之錠劑。當然，如有需要可以加入膜包覆衣(film coating)(例如，為了麻醉)，這樣的話就不須添加包覆衣(coating)以遮蔽因移除抗壞血酸所造成的變色現象。

如本文中所用之用語"醫藥組合物"及"組合物"涵蓋了散體組合物及個別口服劑量單元兩者(錠劑、丸劑及其等之相似者)，其等包含有兩種醫藥活性劑(如西馬斯達汀及依折麥布)與本文所述之無醫藥活性之賦形劑(本文中將該活性劑及賦形劑共同稱為該組合物之組份)。該散體組合物係尚未形成為個別口服劑量單元之材料。該醫藥組合物之口服劑量單元以錠劑為較佳。

除了操作實例或其他經指示的情況下，本案藉由"約"字使人了解本說明書與申請中所有表達所用成分或反應條件

之量的數目，可隨各種情況而變化。

如本文中所欲者，散體組合物形成之單一口服劑量單元的總重(例如一個錠劑的重量)，係由該劑量單元中所有組份(亦即該二活性劑及該賦形劑)之重量加總來決定，且不包括任何視需要於散體組合物形成劑量單元後而施加於該劑量單元外的包覆衣之重量。其亦不包括任何造粒過程中所用溶劑之重量，該等溶劑之後會在乾燥時移除。以上所界定之單一口服劑量單元的總重，係作為計算該劑量單元所包含之各組份的重量百分比之基礎。但是，包含本文中所述之各組份的劑量單元係沒有包覆衣的(uncoated)，同時該等包覆有蠟、著色劑及其相似者亦係包括在本發明之範圍中。

包含有本文中所述之組份的散體組合物總重，會隨著所欲製造之散體組合物的量而有所變化。為了計算包含在任何特定量之散體組合物中之各組份的重量百分比，而將所有特定量之散體組合物的所有組份(亦即該二活性劑及該賦形劑)之重量相加以決定該散體組合物之總重。正如熟習該項技藝者所了解的，該散體組合物不會將用於造粒過程中的溶劑與包覆衣(coating)物質當作為組份而包括在內作，因此該包覆衣(coating)物質與溶劑並不包括在該散體組合物的總重計算中。

熟習該項技藝者了解本文中用來描述單一口服劑量單元之組合物的組份重量範圍及特定重量，可依比率決定以製造散體組合物。當然，本文中所用之組份重量百分比之量

係可應用於個別口服劑量單元或散體組合物。

雖然醫藥劑量單元之總重可一需要而變化，但為了便於實施的緣故，單一劑量單元之總重以在自 50 mg 至 1000 mg 之範圍中為較佳，特別是自 100 mg 至 800 mg。

在本發明一具體實施例中，該醫藥組合物係包含：膽固醇吸收抑制劑活性劑(如依折麥布)，其量為該組合物的自 1% 至 20%(依重量計)，特別是自 1.25% 至 10%；HMG-CoA 還原酶抑制劑活性劑(如西馬斯達汀)，其量係為該組合物的自 1% 至 80%(依重量計)，特別是自 1% 至 20%，更特別的是自 5% 至 10%；以及至少一種安定劑(如 BHA)，其量係為該組合物的自 0.005% 至 20%(依重量計)，特別是自 0.01% 至 2%，更特別是自 0.01% 至 0.05%，最特別是約 0.02%。在該具體實施例的一種態樣中，該組合物更包含有沒食子酸丙酯，其量係為自 0% 至 0.2%(亦即 0.2% 或更少)，特別是自 0.001% 至 0.05%，且最特別的是約 0.005%(以重量計)。就如一具有總重在自 100 mg 至 800 mg 之範圍內的口服劑量單元之實例，可包含有自 1.25% 至 10%(以重量計)之依折麥布、自 5 至 10%(以重量計)之西馬斯達汀、約 0.02% 之 BHA，且可視需要包括約 0.005%(以重量計)之沒食子酸丙酯。

在此具體實施例中，該醫藥組合物係例如(但不受限於)一種總重在自 100 mg 至 800 mg 之範圍內的口服劑量單元，其更包含有下列賦形劑且其等之重量百分比的量分別係為：微晶體纖維素，其量係自 1% 至 80%，特別是自 5% 至

20%，及最特別的是約15%；HPMC，其量係自0.5%至10%，特別是自1%至4%，及最特別的是約2%；硬脂酸鎂，其量係自0.1%至4%，特別是自0.5%至2%，及最特別的是約1.5%。

乳糖亦是該組合物之組份，且在使用時可變化其量以獲致所欲之錠劑總重。舉例而言，如果就除了乳糖之外的所有組份之重量總和是36.77 mg的單一劑量單元而言，則可加入63.23 mg之乳糖以獲致總重為100 mg之劑量單元。如果就除了乳糖之外的所有組份之重量總和是73.54 mg之單一劑量單元而言，則可加入126.46 mg之乳糖以獲致總重為200 mg之劑量單元。熟習該項技藝者會了解到，該等組份重量可依比率而決定以製造散體組合物。一般而言，所包含之乳糖約為該組合物重量的25%至70%。

在此一具體實施例之一種態樣中，可視需要將克羅斯卡梅婁斯鈉鹽包括在內作為該組合物之組份。因此，包括在該組合物中之克羅斯卡梅婁斯鈉鹽的量係自0%至10%(亦即10%或更少)，特別是自2%至4%，及最特別的是約3%(以重量計)。

在此一具體實施例之一種態樣中，可視需要將檸檬酸包括在內作為該組合物之組份。因此，包括在該組合物中之檸檬酸的量係自0%至10%(亦即10%或更少)，特別是自0.1%至1.25%，及最特別的是約0.25%(以重量計)。

此外，可視需要將一或多種之乳酸、蘋果酸、琥珀酸、酒石酸及EDTA包括在該組合物中。

在本發明之第二具體實施例中，該醫藥組合物係包含有膽固醇吸收抑制劑(例如依折麥布)，其量係該組合物之重量的自1%至20%；至少一種HMG-CoA還原酶抑制劑(例如斯達汀)，其量係該組合物的自1%至80%(以重量計)；及至少一種安定劑，其量係該組合物之重量的自0.005%至10%，及特別是自0.01%至5%，及更特別是自0.01%至2%(以重量計)。

在此一具體實施例之一種態樣中，該安定劑係一種抗氧化劑。在另一個態樣中，該抗氧化劑係選自於由丁基羥基苯甲醚、檸檬酸及依地酸二鈉鹽及其等之混合物所組成之群組中。

在此一具體實施例之另一種態樣中，該組合物更包含一或多種組份，該等組份選自於由十二烷基硫酸鈉鹽、克羅斯卡梅婁斯鈉鹽、普維酮、微晶體纖維素及乳糖單水合物所組成之群組中。

在本發明之第三具體實施例中，提供一種口服劑量單元，其包含有依折麥布，其量係自5 mg至20 mg，及特別是10 mg；西馬斯達汀，其量係自5 mg至80 mg，及特別是選自於5 mg、10 mg、20 mg、40 mg及80 mg之量的劑量；及BHA，其量為0.002 mg至0.004 mg(就每mg之西馬斯達汀而言)。更特定言之，該組合物亦可視需要而包含有自0.0005 mg至0.001 mg的沒食子酸丙酯(就每mg之西馬斯達汀而言)。舉例而言，該組合物可包含有自0.01 mg至16 mg(特別是自0.02 mg至0.16 mg)之BHA，且另外可包含有

自 0.001 mg 至 0.05 mg (特別是自 0.005 mg 至 0.04 mg) 之沒食子酸丙酯。雖然並非必要，但是以將沒食子酸丙酯包含於該組合物中為較佳。

在該第三具體實施例之一種態樣中，該劑量單元另外包含有微晶體纖維素，其量係自 1 mg 至 640 mg，及特別是自 15 mg 至 120 mg；HPMC，其量係自 0.5 mg 至 80 mg，及特別是自 2 mg 至 16 mg；硬脂酸鎂，其量係自 0.1 mg 至 32 mg，及特別是自 1.5 至 12 mg；及乳糖。

如以上所討論者，劑量單元中之乳糖量係一種實質上的選擇，且可以為了獲致所欲之錠劑總重來選定。大致而言，每劑量單元可用約 1000 mg 或更少之乳糖 (例如自約 25 mg 至 1000 mg) 製造具有實用尺寸之劑量單元。

在第三具體實施例的另一種態樣中，可視需要將克羅斯卡梅婁斯鈉鹽包含在該組合物中作為組份。舉例而言，口服劑量單元可含有自 0 mg 至 80 mg (亦即 80 mg 或更少) 之克羅斯卡梅婁斯鈉鹽，及特別是自 3 mg 至 24 mg 之克羅斯卡梅婁斯鈉鹽。

在第三具體實施例的另一種態樣中，可視需要將檸檬酸包含在該組合物中作為組份。舉例而言，口服劑量單元可含有自 0 mg 至 80 mg (亦即 80 mg 或更少) 之檸檬酸，及特別是自 0.25 mg 至 2 mg 之檸檬酸。

此外，可視需要將一或多種的乳酸、蘋果酸、琥珀酸、酒石酸及 EDTA 包含在該劑量單元中。

在本發明第四具體實施例中，提供一種藉由投予病人治

療有效量之本發明醫藥組合物以治療一或多種與血管性病況相關之疾病的方法，給需要該治療而患有該病之病人。其亦提供一種藉由投予病人治療有效量之本發明醫藥組合物以治療一或多種與血管性病況相關之疾病的方法，給需要該治療而患有該病之病人。

在本發明所有具體實施例之一種態樣中，每劑量單元之依折麥布的量係10 mg，及每劑量單元之西馬斯達汀的量係選自於：

(a) 5 mg，其中西馬斯達汀係為該組合物的自1%至20%，及特別是5%(以重量計)；

(b) 10 mg，其中西馬斯達汀係為該組合物的1%至20%，及特別是10%(以重量計)；

(c) 20 mg，其中西馬斯達汀係為該組合物的2%至20%，及特別是10%(以重量計)；

(d) 40 mg，其中西馬斯達汀係為該組合物的4%至20%，及特別是10%(以重量計)；及

(e) 80 mg，其中西馬斯達汀係為該組合物的8%至20%，及特別是10%(以重量計)。

更特別的是，當西馬斯達汀的量係該組合物的5%(以重量計)時，則依折麥布的量係該組合物10%(以重量計)，且當該西馬斯達汀的量係該組合物的10%(以重量計)時，則該依折麥布的量係選自於：

(a)該組合物1%至20%，及特別是10%(以重量計)；

(b)該組合物的1%至20%，及特別是5%(以重量計)；

(c)該組合物的1%至20%，及特別是2.5%(以重量計)；及

(d)該組合物的1%至20%，及特別是1.25%(以重量計)。

在本發明所有具體實施例之另一態樣中，BHA及沒食子酸丙酯係包括在該組合物之中。

在本發明所有具體實施例之另一態樣中，該組合物中沒有抗壞血酸。特別是，該組合物中沒有抗壞血酸，且自該散體組合物所形成之錠劑劑量單元沒有包覆衣覆蓋在該錠劑上。

在本發明所有具體實施例之其他態樣中，該組合物中沒有預先膠化的澱粉。特別是該組合物中沒有預先膠化的澱粉及抗壞血酸兩者。更特別的是，該組合物中沒有預先膠化的澱粉及抗壞血酸兩者，而在該組合物中卻將BHA及沒食子酸丙酯兩者包括在內。

在本發明範圍內的一個實例包括一種組合物，其包含有依折麥布、西馬斯達汀、BHA及沒食子酸丙酯，其中該組合物中沒有抗壞血酸及膠化的澱粉中之一者或兩者。另一實例包括一種錠劑醫藥劑量單元，其包含有依折麥布、西馬斯達汀、BHA及沒食子酸丙酯，其中該劑量單元沒有抗壞血酸且該錠劑上沒有膜包覆衣，或更特別是其中抗壞血酸、預先膠化的澱粉與在錠劑上的膜包覆衣皆不存在於該劑量單元。

使用造粒液體使散體粉末結粒(agglomerate)以改善該散體材料之加工性質。就本發明組合物而言，乙醇與水之混合物適合用作為造粒流體。可以體積為基礎，變化水：乙

醇之比例，例如在10:1至1:3之水對乙醇的範圍內。特別是，以體積為基礎，該造粒流體之水對乙醇的比例係3:1。可視操作規模變化添加之造粒流體的總量。一般與本發明組合物一起使用之該造粒流體的範圍係為該組合物重量的自約15至30%，及特別是約25%。將散體材料壓縮成錠劑前，可用熟習該項技藝者已知之技術移除該造粒流體，諸如盤式乾燥(tray drying)、流體床乾燥、微波乾燥及真空乾燥。

可以下列方法製備呈散體及錠劑形式之本發明醫藥組合物。在快速混合造粒機中混合乳糖、微晶體纖維素、西馬斯達汀、依折麥布、羥基丙基甲基纖維素及克羅斯卡梅婁斯鈉鹽，以確保每種組份平均分佈。該造粒溶劑係藉由將BHA及沒食子酸丙酯溶解於乙醇中及將檸檬酸溶於水中來製備。然後在快速混合造粒機中將水與乙醇溶液混合並噴灑在粉末床上。然後將所得到的濕物團乾燥並過篩。然後加入硬脂酸鎂使其潤滑。將最後經潤滑的粉末摻何物壓縮成錠劑。

【實施方式】

以下所列係為更特定之口服劑量單元。實例1-6中所描述的口服劑量單元可以適當量測之散體組合物用以上所述的方法來製成。

實例 1

組份	量(mg)
西馬斯達汀	5.0
依折麥布	10.0
微晶體纖維素	15.0
乳糖	63.23
HPMC	2.0
克羅斯卡梅婁斯鈉鹽	3.0
檸檬酸	0.25
沒食子酸丙酯	0.005
BHA	0.02
硬脂酸鎂	1.5
錠劑總重	100.0

實例 2

組份	量(mg)
西馬斯達汀	10.0
依折麥布	10.0
微晶體纖維素	15.0
乳糖	58.23
HPMC	2.0
克羅斯卡梅婁斯鈉鹽	3.0
檸檬酸	0.25
沒食子酸丙酯	0.005
BHA	0.02
硬脂酸鎂	1.5
錠劑總重	100.0

實例 3

組份	量(mg)
西馬斯達汀	20.0
依折麥布	10.0
微晶體纖維素	30.0
乳糖	126.45
HPMC	4.0
克羅斯卡梅婁斯鈉鹽	6.0
檸檬酸	0.5
沒食子酸丙酯	0.01
BHA	0.04
硬脂酸鎂	3.0
錠劑總重	200.0

實例 4

組份	量(mg)
西馬斯達汀	40.0
依折麥布	10.0
微晶體纖維素	60.0
乳糖	262.90
HPMC	8.0
克羅斯卡梅婁斯鈉鹽	12.0
檸檬酸	1.0
沒食子酸丙酯	0.02
BHA	0.08
硬脂酸鎂	6.0
錠劑總重	400.0

實例 5

組份	量(mg)
西馬斯達汀	80.0
依折麥布	10.0
微晶體纖維素	120.0
乳糖	535.84
HPMC	16.0
克羅斯卡梅婁斯鈉鹽	24.0
檸檬酸	2.0
沒食子酸丙酯	0.04
BHA	0.16
硬脂酸鎂	12.0
錠劑總重	800.0

實例 6

組份	量(mg)
西馬斯達汀(0.025% BHA)	10.0
依折麥布	10.0
微晶體纖維素	40.0
乳糖	98.98
預先膠化的澱粉	20.0
克羅斯卡梅婁斯鈉鹽	20.0
檸檬酸	0
沒食子酸丙酯	0
BHA	0.02
硬脂酸鎂	1.0
錠劑總重	200.0

可如下所述般製備實例7中所述之口服劑量單元。

實例7

依折麥布之造粒	mg/錠
組份	
依折麥布	10.0
乳糖	53.74
微晶體纖維素	20.0
克羅斯卡梅婁斯鈉鹽	8.0
普維酮	4.0
BHA	0.01
抗壞血酸	2.5
檸檬酸	1.25
西馬斯達汀之造粒	
組份	
西馬斯達汀(0.025% BHA)	10.0
乳糖	21.87
微晶體纖維素	10.0
克羅斯卡梅婁斯鈉鹽	4.0
普維酮	2.0
BHA	0.005
抗壞血酸	1.25
檸檬酸	0.625
潤滑劑	
硬脂酸鎂	0.75
總重	150.0

依折麥布之造粒：將如上所述之用於依折麥布造粒之量

的BHA及檸檬酸，溶解於70:30之水/酒精混合物中。將如上所述之用於依折麥布造粒之量的普維酮(PVP)及抗壞血酸溶解於水中。在Hobart混合器中混合如上所述之用於依折麥布造粒之量的依折麥布、乳糖、半份的克羅斯卡梅婁斯鈉鹽及半份的微晶體纖維素。於摻混的同時，將依折麥布混合物加入上述之BHA溶液中。用上述的普維酮/抗壞血酸溶液將所得到的混合物造粒。如上所述般使所得到的濕團成粒，接著與另外半份的克羅斯卡梅婁斯鈉鹽及微晶體纖維素摻混。

西馬斯達汀造粒：將如上所述之用於西馬斯達汀造粒之量的BHA及檸檬酸溶解於7:3之水/乙醇的混合物。將如上所述之用於西馬斯達汀造粒之量的普維酮(PVP)及抗壞血酸溶解於水中。在Hobart混合器中混合如上所述之用於西馬斯達汀造粒之量的西馬斯達汀、乳糖、半份的克羅斯卡梅婁斯鈉鹽及半份的微晶體纖維素。於摻混的同時，將西馬斯達汀混合物加入上述之BHA溶液中。用上述的普維酮/抗壞血酸溶液使所得到的混合物成粒。如上所述般造粒所得到的濕團，接著與另外半份的克羅斯卡梅婁斯鈉鹽及微晶體纖維素摻混。

複合物的造粒：在Turbula混合器中將依折麥布顆粒及西馬斯達汀顆粒混合在一起。將硬脂酸鎂與該等顆粒混合物混合在一起，並以相似於上述者之方式壓縮成錠劑。

因此，在另一個具體實施例中，本發明提供一種治療性組合，其包含(a)自1%至20%(以重量計)之第一量的至少一

種固醇吸收抑制劑或其醫藥上可接受的鹽類或其溶合物，與自 0.005% 至 10% (以重量計) 之至少一種第一安定劑；及 (b) 自 1% 至 80% (以重量計) 之第二量的至少一種 HMG CoA 還原酶抑制劑及自 0.005% 至 10% (以重量計) 之至少一種第二安定劑，其中該第一量及該第二量共同包含有治療或預防動脈粥狀硬化之治療有效量。該第一安定劑及該第二安定劑可以是相同的或在化學上而言是相異的，且其等包括以上所列之安定劑。

本文中所用的 "治療性組合" 表示投予兩種或更多種之治療劑 (諸如固醇吸收抑制劑及 HMG CoA 還原酶抑制劑)，以預防或治療動脈粥狀硬化症或與其相關之任何病況 (如以上所討論者)。此種投藥方式包括以實質上係為同時之方式共同投予該等治療劑，諸如以具有固定比例之活性成分的單一錠劑或膠囊，或以多個各治療劑之個別膠囊。同時，此種投藥方式亦包括以連續的方式使用各類治療劑。不論是哪一種投藥方式，使用組合療法進行治療將提供有利於治療動脈粥狀硬化病況之功效。以有效治療該動脈粥狀硬化病況所需之個別治療性化合物的量或全部治療性化合物之總量，可以實現本文中所揭示之該等組合療法的潛在優點。相較於單獨療法，藉由將該等治療劑組合使用可降低該等個別化合物之副作用，如此可改善病人的順應醫囑性。同時亦就該等治療劑進行選擇以提供較大程度之互補效果或互補模式的作用。

雖然本案係引述本發明之特定具體實施例說明及例示本

發明，但是熟習該項技藝者會了解到在不逸脫本發明之精髓與範圍下所做的各種變化、改變與取代。舉例而言，除了以上本文中所述之特定劑量外，可因應受到治療之哺乳動物之各種適應癥(indications)，就上述用於本發明之作用劑，應用有效劑量以變化之。因此，吾人認為應以下列申請專利範圍界定本發明，並在合理限度下從寬解釋該等申請專利範圍。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種醫藥組合物，其包含有膽固醇吸收抑制劑與HMG-CoA還原酶抑制劑、一或多種抗氧化劑、微晶體纖維素、羥基丙基甲基纖維素、硬脂酸鎂及乳糖。該組合物無需包括抗壞血酸以獲得所欲之安定性。

六、英文發明摘要：

The instant invention provides a pharmaceutical composition comprised of a cholesterol absorption inhibitor and an HMG-CoA reductase inhibitor, one or more anti-oxidants, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, magnesium stearate and lactose. The composition need not contain ascorbic acid in order to obtain desirable stability.

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含：
 - (a) 1%至20%(以重量計)之膽固醇吸收抑制劑；
 - (b) 1%至80%(以重量計)之至少一種HMG-CoA還原酶抑制劑；
 - (c) 0.005%至10%(以重量計)之至少一種安定劑；
 - (d) 克羅斯卡梅婁斯鈉鹽(croscarmellose sodium)；及
 - (e) 普維酮(povidone)。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其中該膽固醇吸收抑制劑為依折麥布(ezetimibe)。
3. 如請求項2之醫藥組合物，其中該HMG-CoA還原酶抑制劑為西馬斯達汀(simvastatin)或阿托發斯達汀(atorvastatin)。
4. 如請求項3之醫藥組合物，其中該安定劑為抗壞血酸。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)