

101. 5. 17 年 月 日	修正 發明專利說明書	公告本 (2012年5月17日修正)	修正頁 PD1060789
---------------------	---------------	-----------------------	------------------

(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：95122887

※ 申請日期：95-6-26

※IPC 分類：

A61K 9/50, (2006.01)

A61K 9/50, (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/4178 (2006.01)

用於高血壓之預防或治療之包含血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑之固體劑型

SOLID DOSAGE FORM COMPRISING ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST
AND CALCIUM CHANNEL BLOCKER FOR PROPHYLAXIS OR TREATMENT OF
HYPERTENSION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)(簽章) ID：

三共股份有限公司(三共株式会社)

SANKYO COMPANY, LIMITED

代表人：(中文/英文)(簽章)

池上康弘

IKEGAMI, YASUHIRO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都中央區日本橋本町3丁目5番1號

5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中文/英文)

日本

Japan

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文) ID：

1.濱浦健司/HAMAURA, TAKESHI

2.菅野充/KANNO, MITSURU

國 籍：(中文/英文)

1.~2.日本

Japan

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.日本 2005.06.27 特願 2005-187214

☐ 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。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種固體劑型，其包含血管緊張素 II (angiotensin II) 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑，其中此活性成分被調配為其非完全地混合於該固體劑型中。此固體劑型證實經改善的解離性。

六、英文發明摘要：

The invention relates to a solid dosage form comprising an angiotensin II receptor antagonist and a calcium channel blocker, wherein the active ingredients are formulated such that they are not intimately mixed in said solid dosage form. The solid dosage form demonstrates improved dissolution properties.

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：

無

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

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種固體劑型，其包含血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑。

【先前技術】

目前，鈣通道阻斷劑及血管緊張素 II 受體拮抗劑廣泛被臨床上用於作為治療及預防高血壓之醫藥。由於鈣通道阻斷劑除了血管擴張作用外發揮促進鈉尿的作用，其有效對抗由於體液滯留造成之高血壓（腎素非依賴型）。於另一方面，血管緊張素 II 受體拮抗劑為特別有效對抗腎素依賴型高血壓，且具有絕佳器官保護作用。如此，其被預期鈣通道阻斷劑及血管緊張素 II 受體拮抗劑之合併使用應能夠安定且為有效的抗高血壓治療，不管高血壓之原因。

包含血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑之數種組合藥物已於先前技藝中被提出，諸如下列專利文件 1 至 4。然而，先前技術中並未揭示本發明之包含血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑之固體劑型，其中每一活性成分分別於此劑型中被摻雜。

[專利文件 1] 國際專利公開案 WO 92/10097

[專利文件 2] 國際專利公開案 WO 92/20342

[專利文件 3] 國際專利公開案 WO 00/02543

[專利文件 4] 國際專利公開案 WO 2004/067003

【發明內容】

本發明之目標係提供一種固體劑型，其包含血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑，具改善的解離性質。

進行大量研究以解決前述問題之結果，本發明者們發現包含血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑之固體劑型之解離性質經由分開摻雜每一活性成分而形成顆粒，然後混合此包含每一活性成分之顆粒使其並非完全混合於此劑型中，因而導致本發明之完成。

本發明提供一種固體劑型，其包含血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑，其中每一活性成分為顆粒型式且包含每一活性成分之顆粒並非完全混合於此劑型中（尤其是用於預防或治療高血壓之劑型）；血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑用於製造前述固體劑型之用途（且特別是用於預防或治療高血壓之劑型）；及預防或治療疾病之方法（尤其是高血壓），其中包含藥理學上有效量之血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑之前述固體劑型被投與至溫血動物（尤其是人類）。

具體而言，本發明提供：

（1）一種固體劑型，其包含血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑，其中活性成分被調配為其並非完全被混合於此劑型中，

（2）如（1）之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為洛沙坦（losartan）、肯得沙坦（candesartan）、瓦沙坦（valsartan）、特米沙坦（telmisartan）、帕托沙坦

(prazosin)、奧美沙坦 (olmesartan) 或耳比沙坦 (irbesartan)，或其藥理學上可接受的鹽或酯，

(3) 如 (1) 之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為洛沙坦、肯得沙坦酯 (candesartan cilexetil)、瓦沙坦、特米沙坦、帕托沙坦、奧美沙坦酯 (olmesartan medoxomil) 或耳比沙坦，

(4) 如 (1) 之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，

(5) 如 (1) 至 (4) 之固體劑型，其中鈣通道阻斷劑為尼非迪品 (nifedipine)、尼莫迪品 (nimodipine)、尼伐地平 (nilvadipine)、馬尼地平 (manidipine)、巴尼地平 (barnidipine)、尼群地平 (nitrendipine)、貝尼地平 (benidipine)、尼卡地平 (nicardipine)、樂卡地平 (lercanidipine)、氨氯地平 (amlodipine)、尼索地平 (nisoldipine)、依福地平 (efonidipine)、西尼地平 (cilnidipine)、阿折地平 (azelnidipine)、非洛地平 (felodipine)、阿雷地平 (aranidipine) 或普拉地平 (pranidipine) 或其藥理學上可接受的鹽，

(6) 如 (1) 至 (4) 之固體劑型，其中鈣通道阻斷劑為馬尼地平、巴尼地平、貝尼地平、尼卡地平、樂卡地平、氨氯地平、依福地平或阿折地平或其藥理學上可接受的鹽，

(7) 如 (1) 至 (4) 之固體劑型，其中鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，

(8) 如 (1) 至 (4) 之固體劑型，其中鈣通道阻斷劑為
氨氯地平苯磺酸鹽，

(9) 如 (1) 至 (8) 之固體劑型，其中該固體劑型為錠
劑，

(10) 如 (9) 之固體劑型，其中此錠劑含有含血管緊張
素 II 受體拮抗劑之顆粒及含鈣通道阻斷劑之顆粒，

(11) 如 (10) 之固體劑型，其中於含血管緊張素 II 受
體拮抗劑之顆粒及含鈣通道阻斷劑之顆粒間存有中間層，

(12) 如 (9) 之固體劑型，其中此錠劑為多層錠劑，其
中該多層錠劑之每一各別層僅含選自該血管緊張素 II 受體
拮抗劑及該鈣通道阻斷劑之一種活性成分，

(13) 如 (9) 之固體劑型，其中此錠劑為雙層錠劑，其
中血管緊張素 II 受體拮抗劑含於第一層且鈣通道阻斷劑含
於第二層，

(14) 如 (13) 之固體劑型，其中於第一及第二層間存有
中間層，

(15) 如 (9) 之固體劑型，其中此錠劑為乾塗覆錠劑，
其中血管緊張素 II 受體拮抗劑含於其內核心且鈣通道阻斷
劑含於其外層中，

(16) 如 (9) 之固體劑型，其中此錠劑為乾塗覆錠劑，
其中鈣通道阻斷劑含於其內核心且血管緊張素 II 受體拮抗
劑含於其外層，

(17) 如 (15) 或 (16) 之固體劑型，其中於內核心及外
層間存有中間層，

(18) 如 (1) 至 (17) 之固體劑型，其中該固體劑型進一步包含親水性聚合物，

(19) 如 (10) 或 (11) 之固體劑型，其中含血管緊張素 II 受體拮抗劑之顆粒進一步包含親水性聚合物，

(20) 如 (10) 或 (11) 之固體劑型，其中含鈣通道阻斷劑之顆粒進一步包含親水性聚合物，

(21) 如 (11) 之固體劑型，其中此中間層進一步包含親水性聚合物，

(22) 如 (12) 至 (14) 之固體劑型，其中含有血管緊張素 II 受體拮抗劑之層進一步包含親水性聚合物，

(23) 如 (12) 至 (14) 之固體劑型，其中含有鈣通道阻斷劑之層進一步包含親水性聚合物，

(24) 如 (15) 至 (17) 之固體劑型，其中內核心進一步包含親水性聚合物，

(25) 如 (15) 至 (17) 之固體劑型，其中外層進一步含有親水性聚合物，

(26) 如 (18) 至 (25) 之固體劑型，其中親水性聚合物為至少一種選自纖維素衍生物及合成聚合物之化合物，

(27) 如 (18) 至 (25) 之固體劑型，其中親水性聚合物為至少一種選自羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇 (macrogol)、HA Sankyo、聚乙烯吡咯啉酮及聚乙烯醇之化合物，

(28) 如 (18) 至 (25) 之固體劑型，其中親水性聚合物為至少一種纖維素衍生物，

(29) 如 (18) 至 (25) 之固體劑型，其中親水性聚合物為至少一種選自羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素及羧甲基纖維素鈉之化合物，

(30) 如 (18) 至 (25) 之固體劑型，其中親水性聚合物為甲基纖維素及羥基丙基纖維素之一者或兩者，

(31) 如 (18) 至 (25) 之固體劑型，其中親水性聚合物為聚乙二醇。

此外，經由任意合併上列 (1) 至 (31) 獲得之固體劑型亦為較佳，其例於下列陳述。

(32) 如 (1) 之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為洛沙坦、肯得沙坦酯、瓦沙坦、特米沙坦、帕托沙坦、奧美沙坦酯或耳比沙坦且鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，

(33) 如 (1) 之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯且鈣通道阻斷劑為尼非迪品、尼莫迪品、尼伐地平、馬尼地平、巴尼地平、尼群地平、貝尼地平、尼卡地平、樂卡地平、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藥理學上可接受的鹽，

(34) 如 (1) 之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯且鈣通道阻斷劑為馬尼地平、巴尼地平、貝尼地平、尼卡地平、樂卡地平、氨氯地平、依福地平或阿折地平或其藥理學上可接受的鹽，

(35) 如(1)之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯且鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，

(36) 如(1)之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，且此固體劑型為一種錠劑，其含有含血管緊張素 II 受體拮抗劑之顆粒及含鈣通道阻斷劑之顆粒，

(37) 如(1)之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，且此固體劑型為一種雙層錠劑，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑含於第一層且鈣通道阻斷劑含於第二層，

(38) 如(1)之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受鹽，且固體劑型為乾塗覆錠劑，其中鈣通道阻斷劑含於其內核心且血管緊張素 II 受體拮抗劑含於其外層，

(39) 如(1)之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，且固體劑型為一種錠劑，其含有含血管緊張素 II 受體拮抗劑之顆粒及含鈣通道阻斷劑之顆粒，該含鈣通道阻斷劑之顆粒進一步包含至少一種選自羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇、HA Sankyo、聚乙烯吡咯啉酮及聚乙烯醇之親水性聚合物，

(40) 如(1)之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，此固體劑型為一種雙層錠劑，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑含於第一層且鈣通道阻斷劑含於第二層，含鈣通道阻斷劑之層進一步包含至少一種選自羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇、HA Sankyo、聚乙烯吡咯啉酮及聚乙烯醇之親水性聚合物，

(41) 如(1)之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，此固體劑型為乾塗覆錠劑，其中鈣通道阻斷劑含於其內核心且血管緊張素 II 受體拮抗劑含於其外層，此內核心進一步包含至少一種選自羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇、HA Sankyo、聚乙烯吡咯啉酮及聚乙烯醇之親水性聚合物，

(42) 如(1)之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，此固體劑型為一種錠劑，其包含含血管緊張素 II 受體拮抗劑之顆粒及含鈣通道阻斷劑之顆粒，該含鈣通道阻斷劑之顆粒進一步包含選自甲基纖維素及羥基丙基纖維素之親水性聚合物，

(43) 如(1)之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，此固體劑型為兩層錠劑，其中血管緊張素 II 受

體拮抗劑含於第一層且鈣通道阻斷劑含於第二層，其中含鈣通道阻斷劑之第二層進一步包含一種選自甲基纖維素及羥基丙基纖維素之親水性聚合物，

(44) 如(1)之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，且固體劑型為乾塗覆錠劑，其中鈣通道阻斷劑含於其內核心，而血管緊張素 II 受體拮抗劑含於其外層，其中含鈣通道阻斷劑之內核心進一步含甲基纖維素及羥基丙基纖維素之親水性聚合物，及

(45) 如(32)至(44)之固體劑型，其中鈣通道阻斷劑為氨氯地平苯磺酸鹽。

依據本發明，可提供一種固體劑型，其含有血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑，具有改善的解離性質。

【實施方式】

[實施本發明之最佳模式]

本發明之固體劑型含有血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑作為其活性成分。

由於各種醫藥已被提議用於作為“血管緊張素 II 受體拮抗劑”，其為本發明固體劑型中之活性成分之一者，且許多者實際被用於臨床上，熟習此項技藝者可選擇顯示所欲效果之血管緊張素 II 受體拮抗劑之適當的醫藥於本發明中使用。血管緊張素 II 受體拮抗劑之合適的但非限制性實例包括洛沙坦（較佳為洛沙坦鈉）、肯得沙坦酯、瓦沙坦、特米沙坦、帕托沙坦、奧美沙坦酯及耳比沙坦。此等中，較佳為

使用奧美沙坦。依據此項技藝揭示之方法可輕易生產奧美沙坦酯，適當例包括揭示於日本專利案 No. 2082519 之方法（對應於 US 專利案 No. 5,616,599）。

由於各種作為“鈣通道阻斷劑”之醫藥已被提出，其為於本發明固體劑型中之活性成分之一種，且許多者實際於臨床上被使用，熟習此項技藝者可選擇適當之證實有所欲效果的醫藥作為本發明使用之鈣通道阻斷劑。鈣通道阻斷劑之適當非限制例包括尼非迪品、尼莫迪品、尼伐地平、馬尼地平（較佳為馬尼地平鹽酸鹽）、巴尼地平（較佳為巴尼地平鹽酸鹽）、尼群地平、貝尼地平（較佳為貝尼地平鹽酸鹽）、尼卡地平（較佳為尼卡地平鹽酸鹽）、樂卡地平（較佳為樂卡地平鹽酸鹽）、氨氯地平（較佳為氨氯地平苯磺酸鹽）、尼索地平、依福地平（較佳為依福地平鹽酸鹽）、西尼地平、阿折地平、非洛地平、阿雷地平及普拉地平。此等中，較佳為使用氨氯地平（尤其是氨氯地平苯磺酸鹽）。依據此項技藝揭示之方法，氨氯地平及其鹽，包括氨氯地平苯磺酸鹽，可輕易被生產，適當例包括揭示於日本專利案 No. 1401088 之方法（相當於 US 專利案 No. 4,572,909）。

上述血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑之藥理學上可接受的鹽並未特別限制，此等鹽可由熟習此項技藝者選擇。適當的藥理學上可接受的鹽例如為鹼金屬鹽，諸如鈉鹽或鋰鹽，及鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽或鎂鹽；金屬鹽諸如鋁鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、鎳鹽、或鈷鹽；胺鹽諸如銨鹽、t-辛基胺鹽、二苄基胺鹽、嗎啉鹽、葡萄糖胺鹽、苯基甘胺酸烷基酯

鹽、乙二胺鹽、N-甲基葡萄糖胺鹽、胍鹽、二乙基胺鹽、三乙基胺鹽、二環己基胺鹽，N,N'-二苄基乙二胺鹽、氯普羅卡因鹽、普羅卡因鹽、二乙醇胺鹽、N-苄基-苯乙基苯胺鹽、哌吡鹽、四甲基銨鹽或三（羥基甲基）胺基甲烷鹽；氫鹵酸鹽諸如氟化氫、鹽酸鹽、溴化氫或碘化氫；硝酸鹽；過氯酸鹽；硫酸鹽；磷酸鹽；C₁-C₄烷磺酸鹽，其可選擇經鹵原子取代，諸如甲烷磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽或乙烷磺酸鹽、C₆-C₁₀芳基磺酸鹽，其可選擇經C₁-C₄烷基取代，諸如苯磺酸鹽或p-甲苯磺酸鹽；C₁-C₆脂肪酸鹽諸如乙酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽或順丁烯二酸鹽；或胺基酸鹽諸如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽或天冬胺酸鹽。

上述血管緊張素 II 受體拮抗劑之藥理學上可接受的酯並未特別限制，熟習此項技藝者可選擇。於該酯類之情形，較佳為可經生物學過程裂解之酯，例如於活體中水解。構成酯之基（顯示為R之基，當其酯表示為-COOR時）可例如為C₁-C₄烷氧基C₁-C₄烷基，諸如甲氧基乙基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-（異丙氧基）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、異丙氧基甲基、丁氧基甲基或t-丁氧基甲基；C₁-C₄烷氧基化C₁-C₄烷氧基C₁-C₄烷基，諸如2-甲氧基乙氧基甲基；C₆-C₁₀芳氧基C₁-C₄烷基，諸如苯氧基甲基；鹵化C₁-C₄烷氧基C₁-C₄烷基，諸如2,2,2-三氯乙氧基甲基或雙（2-氯乙氧基）甲基；C₁-C₄烷氧基羰基C₁-C₄烷基，諸如甲氧基

羰基甲基；氰基 C_1-C_4 烷基，諸如氰基甲基或 2-氰基乙基；
 C_1-C_4 烷硫基甲基，諸如甲硫基甲基或乙硫基甲基； C_6-C_{10}
 芳硫基甲基，諸如苯硫基甲基或萘硫基甲基； C_1-C_4 烷基磺
 醯基 C_1-C_4 低級烷基，其可選擇經鹵原子取代，諸如 2-甲烷
 磺醯基乙基或 2-三氟甲烷磺醯基乙基； C_6-C_{10} 芳基磺醯基
 C_1-C_4 烷基，諸如 2-苯磺醯基乙基或 2-甲苯磺醯基乙基；
 C_1-C_7 脂族醯氧基 C_1-C_4 烷基，諸如甲醯氧基甲基、乙醯氧
 基甲基、丙醯氧基甲基、丁醯氧基甲基、三甲基乙醯氧基甲
 基、戊醯氧基甲基、異戊醯氧基甲基、己醯氧基甲基、1-甲
 醯氧基乙基、1-乙醯氧基乙基、1-丙醯氧基乙基、1-丁醯氧
 基乙基、1-三甲基乙醯氧基乙基、1-戊醯氧基乙基、1-異戊
 醯氧基乙基、1-己醯氧基乙基、2-甲醯氧基乙基、2-乙醯氧
 基乙基、2-丙醯氧基乙基、2-丁醯氧基乙基、2-三甲基乙醯
 氧基乙基、2-戊醯氧基乙基、2-異戊醯氧基乙基、2-己醯氧
 基乙基、1-甲醯氧基丙基、1-乙醯氧基丙基、1-丙醯氧基丙
 基、1-丁醯氧基丙基、1-三甲基乙醯氧基丙基、1-戊醯氧基
 丙基、1-異戊醯氧基丙基、1-己醯氧基丙基、1-乙醯氧基丁
 基、1-丙醯氧基丁基、1-丁醯氧基丁基、1-三甲基乙醯氧基
 丁基、1-乙醯氧基戊基、1-丙醯氧基戊基、1-丁醯氧基戊基、
 1-三甲基乙醯氧基戊基或 1-三甲基乙醯氧基己基； C_5-C_6 環
 烷基羰基氧基 C_1-C_4 烷基，諸如環戊基羰基氧基甲基、環己
 基羰基氧基甲基、1-環戊基羰基氧基乙基、1-環己基羰基氧
 基乙基、1-環戊基羰基氧基丙基、1-環己基羰基氧基丙基、
 1-環戊基羰基氧基丁基或 1-環己基羰基氧基丁基； C_6-C_{10} 芳

基羰基氧基 C_1-C_4 烷基，諸如苄醯氧基甲基； C_1-C_6 烷氧基羰基氧基 C_1-C_4 烷基，諸如甲氧基羰基氧基甲基、1-(甲氧基羰基氧基)乙基、1-(甲氧基羰基氧基)丙基、1-(甲氧基羰基氧基)丁基、1-(甲氧基羰基氧基)戊基、1-(甲氧基羰基氧基)己基、乙氧基羰基氧基甲基、1-(乙氧基羰基氧基)乙基、1-(乙氧基羰基氧基)丙基、1-(乙氧基羰基氧基)丁基、1-(乙氧基羰基氧基)戊基、1-(乙氧基羰基氧基)己基、丙氧基羰基氧基甲基、1-(丙氧基羰基氧基)乙基、1-(丙氧基羰基氧基)丙基、1-(丙氧基羰基氧基)丁基、異丙氧基羰基氧基甲基、1-(異丙氧基羰基氧基)乙基、1-(異丙氧基羰基氧基)丁基、丁氧基羰基氧基甲基、1-(丁氧基羰基氧基)乙基、1-(丁氧基羰基氧基)丙基、1-(丁氧基羰基氧基)丁基、異丁氧基羰基氧基甲基、1-(異丁氧基羰基氧基)乙基、1-(異丁氧基羰基氧基)丙基、1-(異丁氧基羰基氧基)丁基、t-丁氧基羰基氧基甲基、1-(t-丁氧基羰基氧基)乙基、戊氧基羰基氧基甲基、1-(戊氧基羰基氧基)乙基、1-(戊氧基羰基氧基)丙基、己氧基羰基氧基甲基、1-(己氧基羰基氧基)乙基或 1-(己氧基羰基氧基)丙基； C_5-C_6 環烷氧基羰基氧基 C_1-C_4 烷基，諸如環戊氧基羰基氧基甲基、1-(環戊氧基羰基氧基)乙基、1-(環戊氧基羰基氧基)丙基、1-(環戊氧基羰基氧基)丁基、環己氧基羰基氧基甲基、1-(環己氧基羰基氧基)乙基、1-(環己氧基羰基氧基)丙基或 1-(環己氧基羰基氧基)丁基；[5-(C_1-C_4 烷基)-2-酮基-1,3-伸二氧戊環-4-基]甲基，諸如(5-

甲基-2-酮基-1,3-伸二氧戊環-4-基)甲基、(5-乙基-2-酮基-1,3-伸二氧戊環-4-基)甲基、(5-丙基-2-酮基-1,3-伸二氧戊環-4-基)甲基、(5-異丙基-2-酮基-1,3-伸二氧戊環-4-基)甲基或(5-丁基-2-酮基-1,3-伸二氧戊環-4-基)甲基；[5-(苯基，其可選擇經 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或鹵原子取代)-2-酮基-1,3-伸二氧戊環-4-基]甲基，諸如(5-苯基-2-酮基-1,3-伸二氧戊環-4-基)甲基、[5-(4-甲基苯基)-2-酮基-1,3-伸二氧戊環-4-基]甲基、[5-(4-甲氧基苯基)-2-酮基-1,3-伸二氧戊環-4-基]甲基、[5-(4-氟苯基)-2-酮基-1,3-伸二氧戊環-4-基]甲基或[5-(4-氯苯基)-2-酮基-1,3-伸二氧戊環-4-基]甲基；或酞基，其可選擇經 C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 烷氧基取代，諸如酞基、二甲基酞基或二甲氧基酞基。

於本發明之一較佳具體例中，本發明之固體劑型另含有至少一種“親水性聚合物”，即，具對水有親和力之聚合物。本發明使用之較佳“親水性聚合物”為可溶於水者。親水性聚合物之併入可提供具有進一步改善解離性質之固體劑型。本發明中使用之親水性聚合物之適當非限制例包括纖維素衍生物諸如羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素及羧甲基纖維素鈉；合成聚合物諸如聚乙烯吡咯啉酮、胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、羧基乙烯基聚合物、聚乙烯醇及聚乙二醇（即，聚乙二醇）；HA Sankyo（一種預混合塗覆劑，包含 16-26 重量%聚乙烯乙縮醛二乙基胺基乙酸酯、50-75 重量%羥基丙基甲基纖維素 2910、12-17 重量%硬脂酸及 1.5-2.3 重量%反丁烯二酸之混合物）、阿拉伯樹膠、瓊

脂、明膠及褐藻酸鈉。此等中，較佳為羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇、HA Sankyo、聚乙烯吡咯啉酮及聚乙烯醇；羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素、聚乙二醇及羧甲基纖維素鈉為更佳；且甲基纖維素為最佳。於本發明中，此等親水性聚合物可單獨使用或可合併二或多種使用。於至少一種親水性聚合物存於本發明固體劑型中時，該親水性聚合物（或聚合物）較佳存在量為 1 至 90 重量%之總固體劑型重量，且更較佳為 5 至 85 重量%。一或多種親水性聚合物可被均勻分布於整個固體劑型中，或其可含於固體劑型之一部分。若此固體劑型製劑中使用一或多種膜塗覆層，此一或多種親水性聚合物可含於該膜塗覆層中。

本發明之固體劑型可冀望額外含有至少一種其他添加劑諸如適當的藥理學上可接受的賦形劑、潤滑劑、結合劑、崩解劑、乳化劑、安定劑、矯味劑或稀釋劑。

適當的“賦形劑”包括有機賦形劑，包括糖衍生物，諸如乳糖、葡萄糖、甘露醇糖或山梨醇糖；澱粉衍生物，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、 α -澱粉或糊精；纖維素衍生物，諸如微晶纖維素；阿拉伯樹膠；葡萄糖；及普魯蘭多糖；及無機賦形劑，包括矽酸鹽衍生物，諸如輕質無水矽酸、合成矽酸鋁、矽酸鈣或偏矽酸鋁酸鎂；磷酸鹽，諸如磷酸氫二鹼基鈣；碳酸鹽，諸如碳酸鈣；及硫酸鹽，諸如硫酸鈣。

適當個“潤滑劑”包括硬脂酸；硬脂酸金屬鹽，諸如硬脂酸鈣或硬脂酸鎂；滑石；膠體矽石；蠟，諸如蜂蠟或鯨蠟；硼

酸；己二酸；硫酸鹽諸如硫酸鈉；二醇；反丁烯二酸；苯甲酸鈉；D,L-白胺酸；月桂基硫酸鹽諸如月桂基硫酸鈉或月桂基硫酸鎂；矽酸鹽諸如矽酸酐或矽酸水和物；及前述澱粉衍生物。

適當的“結合劑”包括羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇及相似於前述賦形劑之化合物。

適當的“崩解劑”包括纖維素衍生物諸如低取代羥基丙基纖維素、羧基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈣或內交聯羧基纖維素鈉；交聯聚乙烯吡咯啉酮；及化學上經修飾澱粉/纖維素諸如羧基甲基澱粉或羧基甲基澱粉鈉。

適當的“乳化劑”包括膠體黏土諸如彭潤土（bentonite）或蜂膠；金屬氫氧化物諸如氫氧化鎂或氫氧化鋁；陰離子界面活性劑諸如月桂基硫酸鈉或硬脂酸鈣；陽離子界面活性劑諸如氯化苄烷銨；及非離子界面活性劑諸如聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯或蔗糖脂肪酸酯。

適當的“安定劑”包括對羥基苯甲酸酯諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；醇類諸如氯丁醇、苄基醇或苯基乙醇；氯化苄烷銨；酚類諸如苯酚或甲酚；噻汞撒（thimerosal）；脫氫乙酸；及山梨酸。

適當之“矯味劑”包括增甜劑諸如鈉糖精或阿斯巴特糖（aspartame）；酸味劑諸如檸檬酸、蘋果酸或酒石酸；及香味諸如薄荷、檸檬或柑橙香味。

適當之“稀釋劑”包括乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、蔗糖、硫酸鈣、磷酸鈣、羥基丙基纖維素、微晶纖維素、水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甘油、澱粉、聚乙烯吡咯啉酮、偏矽酸鋁酸鎂、及其混合物。

本發明之“固體劑型”包含任何熟習此項技藝者以固體型式用來遞送一或多種藥理學上活性成分於病患之固體劑型，但必須以鈣通道阻斷劑及血管緊張素 II 受體拮抗劑未完全混合的方式製造，即，每一活性成分被成形為分別的物理型式諸如顆粒，其不會含有其他活性成分且當生產此固體劑型時僅顆粒被混合，或以某些方式將固體劑型調配為活性成分分離之方式（例如，經由調配各別活性成分於各層中）。適當的固體劑型為熟習此項技藝者所熟知，且本發明固體劑型之非限制例包括錠劑（包括舌下錠劑及於口中崩解之錠劑）、膠囊（包括軟膠囊及微膠囊）、顆粒、丸及菱形錠。此等中，以錠劑為最佳。

本發明固體劑型中之“顆粒”為具有幾乎為獲自原料之均勻形狀及大小之顆粒，以諸如粉末、團塊、溶液或熔融液體之型式，經由使用適當技術（諸如濕顆粒化、乾顆粒化或加熱顆粒化）顆粒化該原料。本發明固體劑型之製備使用之顆粒的適當例包括粉末、粒（grain）或顆粒（granule），且其較佳為具有界定於日本藥典第 14 次改版之顆粒大小。具有大小分布為所有該顆粒通過 No. 10 (1700 μm) 篩之顆粒，不超過 5% 之總顆粒殘留於 No. 12 (1400 μm) 篩，且不超過 15% 之總顆粒通過 No. 42 (355 μm) 篩。粉末及粒（其被包

括於日本藥典第 14 次改版之粉末之定義中) 具有大小分布為該所有粉末通過 No. 18 ($850\ \mu\text{m}$) 篩且不超過 5% 之總顆粒殘留於 No. 30 ($500\ \mu\text{m}$) 篩。

此外，儘管於調配期間本發明之顆粒形狀及大小可改變以便提供本發明之固體劑型，以不保留其原始形式而造成其形狀及大小改變之方式之顆粒亦包括於本發明固體劑型使用之顆粒之範疇。

於本發明，“多層錠劑”係指一種錠劑，其中不同活性成分及任何所欲的藥理學可接受添加劑以逐步方式被堆疊於各別層，然後緊壓模塑而併入單一劑型。

於本發明中，“雙層錠劑”係指一種錠劑，其中含有一種活性成分及任何所欲藥理學上可接受的添加劑之第一錠劑及含有另一活性成分及任何所欲之藥理學上可接受的添加劑被堆疊於層中。此兩層可為接觸的或可提供中間層，於避免活性成分間直接接觸之目的使用惰性添加劑。

於本發明中，“乾塗覆錠劑”係指一種錠劑，其中含一種活性成分及任何所欲藥理學上可接受的添加劑之內核心經含有另一活性成分及任何所欲藥理學上可接受的添加劑之外層塗覆而包覆此內核心。內核心及外層可為接觸的，或可提供中間層，於避免活性成分間直接接觸之目的使用惰性添加劑。

使用熟習醫藥調配技術領域之人士熟知之任何通常方法可生產本發明之劑型且其無特別限制。適當方法之例包括彼等揭示於文獻諸如 Powder Technology and Pharmaceutical

Processes [D. Chulia et al., Elsevier Science Pub. Co.
(December 1, 1993)]。

本發明之顆粒可依據醫藥技術領域通常使用之顆粒化方法製造。以習用方法進行顆粒化，其例包括濕顆粒化、乾顆粒化及加熱顆粒化，更具體而言，使用高速攪拌製粒器、流體化顆粒化乾燥機、擠壓製粒器或輥壓實器進行。此外，可視需要於顆粒化後進行諸如乾燥及過篩之程序。

以已知方法諸如含活性成分之每一層之直接緊壓模塑可生產本發明之多層錠劑，或可經由分別生產含活性成分之每一層使用常規濕顆粒化或乾顆粒化（緊壓）技術隨後緊壓模塑每一層。

本發明之雙層錠劑可以已知方法生產諸如分別生產第一及第二層，使用常規濕顆粒化或乾顆粒化（緊壓）技術隨後緊壓第一及第二層，然後使用常規雙層錠劑模塑裝置結合此兩層。此外，本發明之雙層錠劑亦可提供至少一層外膜塗覆層（包衣）。

本發明之乾塗覆錠劑可以已知方法生產，諸如生產內核心錠作為內核心，然後以外層使用乾塗覆錠壓製機塗覆此內核心錠。此外，此內核心錠（內核心）亦可予以外層塗覆之前提供薄膜包衣。此外，一內核心錠或複數的內核心錠可含於單一劑型中。本發明之乾塗覆錠劑亦可提供至少一種層外膜包衣。

若膜包衣為所欲的，可使用此項技藝熟知型式任一種之膜包衣裝置，作為膜包衣基質，適當例包括糖包衣基質、親水性膜包衣基質、腸膜包衣基質及持續釋放膜包衣基質。

糖包衣適之當例包括蔗糖，此等可與一或多種添加劑合併使用，諸如滑石、沉澱碳酸鈣、磷酸鈣、硫酸鈣、明膠、阿拉伯膠、聚乙烯吡咯啶酮及普魯蘭多糖。

親水性膜包衣基質之適當例包括纖維素衍生物諸如羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羥基乙基纖維素、甲基羥基乙基纖維素及羧甲基纖維素鈉；合成聚合物諸如聚乙烯縮醛二乙基胺基乙酸酯、胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、聚乙烯吡咯啶酮及聚乙二醇；及多糖類諸如普魯蘭多糖。

腸膜包衣基質之適當例包括纖維素衍生物諸如羥基丙基甲基纖維素、酞酸羥基丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸酯、羧基甲基乙基纖維素及纖維素乙酸酞酸酯；丙烯酸衍生物諸如甲基丙烯酸共聚物 L，甲基丙烯酸共聚物 LD 及甲基丙烯酸共聚物 S；及天然物質諸如蟲膠。

持續釋放膜包衣基質之適當例包括纖維素衍生物諸如乙基纖維素；及丙烯酸衍生物諸如胺基烷基甲基丙烯酸共聚物 RS、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物乳劑。

亦可以適當比例使用上列二或多種不同包衣基質之混合物。此外，視需要此包衣膜亦可含有適當之藥理學上可接受的添加劑諸如塑化劑、賦形劑、潤滑劑、不透明劑、色素劑或抗菌劑。

血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑之劑量及投劑比率，其為本發明固體劑型中之活性成分，可依據各種因素作變化，諸如每一活性成分之活性及症狀、病患之年齡及體重。儘管劑量變化視症狀、年齡等而定，於口服投與之情形中每一種活性成分之劑量於人類成人中一般為每日 0.001mg/kg (較佳為 0.01mg/kg) 作為下限值至每日 10mg/kg (較佳為 1mg/kg) 作為上限值，且此劑量可被投與每日一至六次，視病患之症狀而定。

此外，血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑之投劑比率，其為本發明固體劑型中之活性成分，亦可作廣範圍變化。例如，血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑之投劑重量比典型地可為 1:1000 至 1000:1 之範圍，較佳為 1:100 至 100:1 之範圍，且更佳為 1:10 至 10:1 之範圍。

本發明之固體劑型有效於預防或治療，例如，高血壓或高血壓引起之疾病[更具體而言為高血壓、心臟病（心絞痛、心肌梗塞、心律不整、心功能不足或心肥大）、腎臟病（糖尿病性腎病、絲球體腎炎或腎硬化）、或腦血管病（腦梗塞或腦出血）]等。

[實施例]

以下列實施例更詳細描述本發明，但本發明之範疇不限於此。

實施例 1 含兩種顆粒之單層錠劑

(1) 個別秤重奧美沙坦酯、乳糖、低取代羥基丙基纖維素及羥基丙基纖維素，其相對量提供於下表 1 之標題為“顆

粒 A”之欄位，然後以高速攪拌製粒機（VG-10, Powrex）混合，加入純化水至生成的粉末化混合物（水添加至此混合粉末之量為此粉末混合物之 43 重量 %），然後將生成的混合物歷經顆粒化並以流體化顆粒化乾燥器（Powrex）乾燥。如此獲得之顆粒以顆粒分粒器（Comill, Powrex）分粒並與微晶纖維素及硬脂酸鎂於混合器中混合（V-mixer, Tokuju）得到顆粒 A。

（2）個別秤重氨氯地平苯磺酸鹽、乳糖、低取代羥基丙基纖維素及羥基丙基纖維素，其相對量提供於下表 1 之標題為“顆粒 B”之欄位，然後以純水揉捏（水加入混合粉末之量為粉末化混合物之 34 重量 %）之前，於瑪瑙研鉢中混合 2 分鐘，以真空乾燥機乾燥生成之混合物後，將乾燥的混合物通過 30 網孔篩（ $500\ \mu\text{m}$ ）隨後加入微晶纖維素及硬脂酸鎂至經過篩的混合物並於瑪瑙研鉢中混合 2 分鐘得到顆粒 B。

（3）於瑪瑙研鉢中 2 分鐘混合上列（1）及（2）生產之顆粒 A 及 B 得到經混合顆粒。將 240mg 之生成的混合顆粒裝載於 8.5mm 直徑鑄模並使用具有壓型器之液壓單作用錠劑壓製機形成具有 8.5 mm 直徑表面之 240 mg 重之錠劑且壓製壓力為 10 kN。生成錠劑（含兩種顆粒之單層錠劑）之解離性質依據下列試驗實施例所示步驟測試且結果示於下表 2。

實施例 2 雙層錠劑

（1）個別秤重氨氯地平苯磺酸鹽、乳糖、低取代羥基丙基纖維素及硬脂酸鎂，其相對量提供於下表 3 之標題為“顆粒 C”之欄位，然後於瑪瑙研鉢中混合 2 分鐘得到顆粒 C。

(2) 其次，將實施例 1 獲得之 120 mg 顆粒 A 裝載於 7 mm 直徑鑄模，然後將 100mg 顆粒 C 裝載於此鑄模，然後將裝載的顆粒成型為錠劑，使用具有壓型器之液壓單作用錠劑壓製機形成具有 7 mm 直徑表面之 220 mg 重之錠劑且壓製壓力為 10 kN。生成錠劑（雙層錠劑）之解離性質依據下列試驗實施例所示步驟測試且結果示於下表 4。

實施例 3 雙層錠劑

(1) 個別秤重氫氯地平苯磺酸鹽、乳糖、低取代羥基丙基纖維素、甲基纖維素及硬脂酸鎂，其相對量提供於下表 3 之標題為“顆粒 D”之欄位，然後於瑪瑙研鉢中混合 2 分鐘得到顆粒 D。

(2) 其次，將實施例 1 獲得之 120 mg 顆粒 A 裝載於 7 mm 直徑鑄模，然後將 100mg 顆粒 D 裝載於此鑄模，然後將裝載的顆粒成型為錠劑，使用具有壓型器之液壓單作用錠劑壓製機形成具有 7 mm 直徑表面之 220 mg 重之錠劑且壓製壓力為 10 kN。生成錠劑（雙層錠劑）之解離性質依據下列試驗實施例所示步驟測試且結果示於下表 4。

實施例 4 氫氯地平乾塗覆錠劑

(1) 個別秤重氫氯地平苯磺酸鹽、乳糖、低取代羥基丙基纖維素及硬脂酸鎂，其相對量提供於下表 5 之標題為“顆粒 E”之欄位，然後於瑪瑙研鉢中混合 2 分鐘得到顆粒 E。然後將生成的混合物成型為錠劑，使用具有壓型器之液壓單作用錠劑壓製機形成具有 5.5 mm 直徑表面之 50 mg 重之錠劑且壓製壓力為 10 kN，得到錠劑 E。

(2) 將實施例 1 中獲得之 60mg 顆粒 A 裝載於 7.5 mm 直徑鑄模隨後將錠劑 E 裝載於此鑄模，再次裝載 60 mg 之顆粒 A 於此鑄模，使用液壓單作用錠劑壓製機形成 170mg 重之錠劑且壓製壓力為 10 kN。生成錠劑（乾塗覆錠劑）之解離性質依據下列試驗實施例所示步驟測試且結果示於下表 6。

實施例 5 氨氯地平乾塗覆錠劑

(1) 個別秤重氨氯地平苯磺酸鹽、乳糖、低取代羥基丙基纖維素、甲基纖維素及硬脂酸鎂，其相對量提供於下表 5 之標題為“顆粒 F”之欄位，然後於瑪瑙研鉢中混合 2 分鐘。然後將生成的混合物成型為錠劑，使用具有壓型器之液壓單作用錠劑壓製機形成具有 5.5 mm 直徑表面之 50 mg 重之錠劑且壓製壓力為 10 kN，得到錠劑 F。

(2) 將實施例 1 中獲得之 60mg 顆粒 A 裝載於 7.5 mm 直徑鑄模隨後將錠劑 F 裝載於此鑄模，再次裝載 60 mg 之顆粒 A 於此鑄模之後，使用液壓單作用錠劑壓製機形成 170mg 重之錠劑且壓製壓力為 10 kN。生成錠劑（乾塗覆錠劑）之解離性質依據下列試驗實施例所示步驟測試且結果示於下表 6。

(實施例 6) 奧美沙坦乾塗覆錠劑

(1) 個別秤重奧美沙坦酯、乳糖、低取代羥基丙基纖維素及硬脂酸鎂，其相對量提供於下表 5 之標題為“顆粒 G”之欄位，然後於瑪瑙研鉢中混合 2 分鐘。將生成的混合物成型為錠劑，使用具有壓型器之液壓單作用錠劑壓製機形成具

有 5.5 mm 直徑表面之 50 mg 重之錠劑且壓製壓力為 10 kN，得到錠劑 G。

(2) 將實施例 1 中獲得之 60mg 顆粒 B 裝載於 7.5 mm 直徑鑄模隨後將錠劑 G 裝載於此鑄模，再次裝載 60 mg 之顆粒 B 於此鑄模之後，使用液壓單作用錠劑壓製機形成 170mg 重之錠劑且壓製壓力為 10 kN。生成錠劑（乾塗覆錠劑）之解離性質依據下列試驗實施例所示步驟測試且結果示於下表 6。

參考例 1

各別秤重奧美沙坦酯、氫氯地平苯磺酸鹽、乳糖、低取代羥基丙基纖維素、微晶纖維素及硬脂酸鎂，其相對量提供於下表 1 之標題為“參考例 1”之欄位，然後於瑪瑙研鉢中混合 2 分鐘。將生成的混合物成型為錠劑，使用具有壓型器之液壓單作用錠劑壓製機形成具有 7mm 直徑表面之 140mg 重之錠劑且壓製壓力為 10 kN。

試驗實施例

依據日本藥典第 14 次改版中所述解離試驗之方法 2(攪打法 (Paddle Method)) 進行上列實施例所製備錠劑之解離率測試，於每分鐘 50 旋轉下使用 900mL 之日本藥典溶液 2

(JP-2) 作為試驗溶液。測試開始 30 及 60 分鐘後抽樣此試驗溶液隨後測量解離率及以吸收光譜儀測量奧美沙坦酯解離量（解離試驗儀：Toyama Sangyo；光譜儀：Shimadzu），於兩錠劑上進行測試並於每一情形指出其平均值。

(表 1)

實施例/參考例	實施例 1		參考例 1
	顆粒 A	顆粒 B	
奧美沙坦酯	10		10
氫氯地平苯磺酸鹽		13.86	13.86
乳糖	76.6	72.74	85.14
低取代羥基丙基纖維素	20	20	20
羥基丙基纖維素	2.5	2.5	
微晶纖維素	10	10	10
硬脂酸鎂	0.9	0.9	1
總量 (mg)	120	120	
總量 (mg/錠劑)	240		140

(表 2)

實施例/參考例	實施例 1	參考例 1
30 分鐘後之解離率 (%)	80.4	50.3
(基於參考例 1 之 100%之值)	(159.8%)	(100.0%)
30 分鐘後解離量 ($\mu\text{g/mL}$)	8.9	5.6
60 分鐘後解離率 (%)	87.5	56.5
(基於參考例 1 之 100%之值)	(154.9%)	(100.0%)
60 分鐘後之解離量 ($\mu\text{g/mL}$)	9.7	6.3

(表 3)

樣品	實施例 2		實施例 3	
	顆粒 A	顆粒 C	顆粒 A	顆粒 D
奧美沙坦酯	10		10	
氫氯地平苯磺酸鹽		13.86		13.86
乳糖	76.6	65.14	76.6	55.14
經取代羥基丙基纖維素	20	20	20	20
羥基丙基纖維素	2.5		2.5	
甲基纖維素				10
微晶纖維素	10		10	
硬脂酸鎂	0.9	1	0.9	1
總量 (mg)	120	100	120	100
總量 (mg/錠劑)	220		220	

(表 4)

實施例/參考例	實施例 2	實施例 3	參考例 1
30 分鐘後之解離率 (%) (基於參考例 1 之 100%之值)	78.6 (156.3%)	82.9 (164.8%)	50.3 (100.0%)
30 分鐘後解離量 (μ g/mL)	8.7	9.2	5.6
60 分鐘後解離率 (%) (基於參考例 1 之 100%之值)	84.4 (149.4%)	91.5 (161.9%)	56.5 (100.0%)
60 分鐘後之解離量 (μ g/mL)	9.4	10.2	6.3

(表 5)

實施例	實施例 4		實施例 5		實施例 6	
	錠劑 E	顆粒 A	錠劑 F	顆粒 A	錠劑 G	顆粒 B
奧美沙坦酯		10		10	10	
氫氯地平苯磺酸鹽	13.86		13.86			13.86
乳糖	25.64	76.6	15.64	76.6	29.5	72.74
低取代羥基丙基纖維素	10	20	10	20	10	20
羥基丙基纖維素		2.5		2.5		2.5
甲基纖維素			10			
微晶纖維素		10		10		10
硬脂酸鎂	0.5	0.9	0.5	0.9	0.5	0.9
總量 (mg)	50	120	50	120	50	120
總量 (mg/錠)	170		170		170	

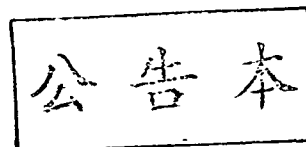
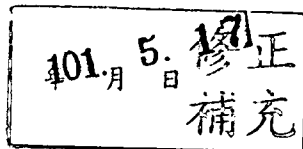
(表 6)

實施例/參考例	實施例 4	實施例 5	實施例 6	參考例 1
30 分鐘後解離 (%) (基於參考例 1 為 100%之值)	83.5 (166.0%)	84.9 (168.8%)	90.6 (180.1%)	50.3 (100.0%)
30 分鐘後之解離量 (μ g/mL)	9.3	9.4	10.1	5.6
60 分鐘後解離 (%) (基於參考例 1 為 100%之值)	88.9 (157.3%)	91.4 (161.8%)	94.0 (166.4%)	56.5 (100.0%)
60 分鐘後之解離量 (μ g/mL)	9.9	10.2	10.4	6.3

如上表 2、4 及 6 所示，本發明之固體劑型證實具有含於其中之血管緊張素 II 受體拮抗劑（奧美沙坦酯）之優異解離性質。

[產業可利用性]

依據本發明，獲得具有改善解離性質之包含血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑之固體劑型。



第 095122887 號「用於高血壓之預防或治療之包含血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑之固體劑型」專利案

(2012 年 5 月 17 日修正)

十、申請專利範圍：

1. 一種固體劑型，係用於高血壓之預防或治療，其含有血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑，該血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦 (olmesartan) 或其藥理學上可接受的鹽或酯，該鈣通道阻斷劑為氨氯地平 (amlodipine) 或其藥理學上可接受的鹽。其中活性成分被調配為其於該固體劑型中並未完全混合。
2. 如申請專利範圍第 1 項之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯 (olmesartan medoxomil)。
3. 如申請專利範圍第 1 項之固體劑型，其中鈣通道阻斷劑為氨氯地平苯磺酸鹽。
4. 如申請專利範圍第 1 項之固體劑型，其中該固體劑型為錠劑。
5. 如申請專利範圍第 1 項之固體劑型，其中此錠劑含有含血管緊張素 II 受體拮抗劑之顆粒及含鈣通道阻斷劑之顆粒。
6. 如申請專利範圍第 5 項之固體劑型，其中於含血管緊張素 II 受體拮抗劑之顆粒及含鈣通道阻斷劑之顆粒之間存有中間層。
7. 如申請專利範圍第 4 項之固體劑型，其中錠劑為多層錠劑，其中該多層錠劑之每一各別層僅含一種選自該血管緊張素 II 受體拮抗劑及該鈣通道阻斷劑之活性成分。

- 8.如申請專利範圍第 4 項之固體劑型，其中錠劑為雙層錠劑，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑含於第一層且鈣通道阻斷劑含於第二層。
- 9.如申請專利範圍第 8 項之固體劑型，其中於第一及第二層間存有中間層。
- 10.如申請專利範圍第 4 項之固體劑型，其中此錠劑為乾塗覆錠劑，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑含於其內核心且鈣通道阻斷劑含於其外層中。
- 11.如申請專利範圍第 4 項之固體劑型，其中此錠劑為乾塗覆錠劑，其中鈣通道阻斷劑含於其內核心且血管緊張素 II 受體拮抗劑含於其外層。
- 12.如申請專利範圍第 10 或 11 項之固體劑型，其中於內核心及外層間存有中間層。
- 13.如申請專利範圍第 1 項之固體劑型，其中該固體劑型進一步包含親水性聚合物。
- 14.如申請專利範圍第 5 或 6 項之固體劑型，其中含血管緊張素 II 受體拮抗劑之顆粒進一步包含親水性聚合物。
- 15.如申請專利範圍第 5 或 6 項之固體劑型，其中含鈣通道阻斷劑之顆粒進一步包含親水性聚合物。
- 16.如申請專利範圍第 6 項之固體劑型，其中此中間層進一步包含親水性聚合物。
- 17.如申請專利範圍第 7 至 9 項中任一項之固體劑型，其中含有血管緊張素 II 受體拮抗劑之層進一步包含親水性聚合物。

- 18.如申請專利範圍第 7 至 9 項中任一項之固體劑型，其中含有鈣通道阻斷劑之層進一步包含親水性聚合物。
- 19.如申請專利範圍第 10 或 11 項之固體劑型，其中內核心進一步包含親水性聚合物。
- 20.如申請專利範圍第 10 或 11 項之固體劑型，其中外層進一步含有親水性聚合物。
- 21.如申請專利範圍第 13 項之固體劑型，其中親水性聚合物為至少一種選自纖維素衍生物及合成聚合物之化合物。
- 22.如申請專利範圍第 13 項之固體劑型，其中親水性聚合物為至少一種選自羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇（macrogol）、HA Sankyo、聚乙烯吡咯啉酮及聚乙烯醇之化合物。
- 23.如申請專利範圍第 13 項之固體劑型，其中親水性聚合物為至少一種纖維素衍生物。
- 24.如申請專利範圍第 13 項之固體劑型，其中親水性聚合物為至少一種選自羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素及羧甲基纖維素鈉之化合物。
- 25.如申請專利範圍第 13 項之固體劑型，其中親水性聚合物為甲基纖維素及羥基丙基纖維素之一者或兩者。
- 26.如申請專利範圍第 13 項之固體劑型，其中親水性聚合物為聚乙二醇。
- 27.如申請專利範圍第 1 項之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，且此固體劑型為一種錠劑，其含有

含血管緊張素 II 受體拮抗劑之顆粒及含鈣通道阻斷劑之顆粒。

28. 如申請專利範圍第 1 項之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，且此固體劑型為一種雙層錠劑，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑含於第一層且鈣通道阻斷劑含於第二層。

29. 如申請專利範圍第 1 項之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受鹽，且固體劑型為乾塗覆錠劑，其中鈣通道阻斷劑含於其內核心且血管緊張素 II 受體拮抗劑含於其外層。

30. 如申請專利範圍第 1 項之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，且固體劑型為一種錠劑，其含有含血管緊張素 II 受體拮抗劑之顆粒及含鈣通道阻斷劑之顆粒，該含鈣通道阻斷劑之顆粒進一步包含至少一種選自羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇、HA Sankyo、聚乙烯吡咯啉酮及聚乙烯醇之親水性聚合物。

31. 如申請專利範圍第 1 項之固體劑型，血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，此固體劑型為一種雙層錠劑，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑含於第一層且鈣通道阻斷劑含於第二

層，含鈣通道阻斷劑之層進一步包含至少一種選自羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇、HA Sankyo、聚乙烯吡咯啉酮及聚乙烯醇之親水性聚合物。

32.如申請專利範圍第 1 項之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，此固體劑型為乾塗覆錠劑，其中鈣通道阻斷劑含於其內核心且血管緊張素 II 受體拮抗劑含於其外層，此內核心進一步包含至少一種選自羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇、HA Sankyo、聚乙烯吡咯啉酮及聚乙烯醇之親水性聚合物。

33.如申請專利範圍第 1 項之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，此固體劑型為一種錠劑，其包含含血管緊張素 II 受體拮抗劑之顆粒及含鈣通道阻斷劑之顆粒，該含鈣通道阻斷劑之顆粒進一步包含選自甲基纖維素及羥基丙基纖維素之親水性聚合物。

34.如申請專利範圍第 1 項之固體劑型，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，此固體劑型為兩層錠劑，其中血管緊張素 II 受體拮抗劑含於第一層且鈣通道阻斷劑含於第二層，其中含鈣通道阻斷劑之第二層進一步包含一種選自甲基纖維素及羥基丙基纖維素之親水性聚合物。

35.如申請專利範圍第 1 項之固體劑型，其中其中血管緊張素 II 受體拮抗劑為奧美沙坦酯，鈣通道阻斷劑為氨氯地平或其藥理學上可接受的鹽，且固體劑型為乾塗覆錠劑，其中鈣通道阻斷劑含於其內核心，而血管緊張素 II 受體拮抗劑含於其外層，其中含鈣通道阻斷劑之內核心進一步選自含甲基纖維素及羥基丙基纖維素之親水性聚合物。

36.如申請專利範圍第 27 至 35 項中任一項之固體劑型，其中鈣通道阻斷劑為氨氯地平苯磺酸鹽。

37.一種血管緊張素 II 受體拮抗劑及鈣通道阻斷劑於製造預防或治療高血壓醫藥之用途，其中該醫藥為如申請專利範圍第 1 至 36 項中任一項之固體劑型。