



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201944992 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：108108673

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 14 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/397 (2006.01)**A61K31/4178(2006.01)**A61K31/4422(2006.01)**A61K31/505 (2006.01)**A61K9/20 (2006.01)**A61K9/24 (2006.01)**A61K9/48 (2006.01)*

(30) 優先權：2018/03/19 南韓

10-2018-0031536

(71) 申請人：南韓商韓美藥品股份有限公司 (南韓) HANMI PHARM. CO., LTD. (KR)

南韓

(72) 發明人：曹赫俊 CHO, HYUK JUN (KR)；金正賢 KIM, JEONG HYEON (KR)；林昊澤 IM,

HO TAEK (KR)；金用鎰 KIM, YONG IL (KR)

(74) 代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：8 共 48 頁

(54) 名稱

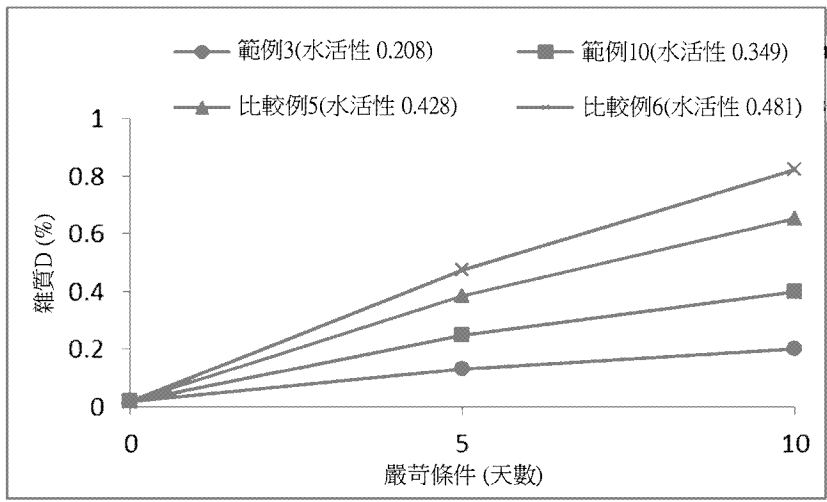
包含依折麥布(EZETIMIBE)以及瑞舒伐他汀(ROSUVASTATIN)的藥學組合製品

(57) 摘要

本發明係有關一包含依折麥布(ezetimibe)與瑞舒伐他汀(rosuvastatin)的藥學組合製品。藥學組合製品具有 0.40 或更低的水活性。藥學組合製品可進一步包含一或多個選自於由安脈狄平(amlodipine)、絡舒坦(losartan)、及其組合所組成群組之成分，且依折麥布分別與瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦以實體上分開的狀態存在。

The present invention relates to a pharmaceutical combination preparation comprising ezetimibe and rosuvastatin. The pharmaceutical combination preparation has a water activity of 0.40 or less. The pharmaceutical combination preparation can further comprise one or more ingredients selected the group consisting of amlodipine, losartan, and combinations thereof, and the ezetimibe is present in a physically separated state from rosuvastatin, amlodipine, and losartan, respectively.

指定代表圖：



【圖3】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含依折麥布(EZETIMIBE)以及瑞舒伐他汀
(ROSUVASTATIN)的藥學組合製品

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMBINATION PREPARATION
COMPRISING EZETIMIBE AND ROSUVASTATIN

【技術領域】

【0001】本發明係有關一包含依折麥布(ezetimibe)與瑞舒伐他汀(rosuvastatin)的藥學組合製品。更特別的是，本發明係有關一包含依折麥布與瑞舒伐他汀的藥學組合製品，其中水活性為0.40或更低。

【先前技術】

【0002】瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類為HMG-CoA還原酶抑制劑之一者，其抑制膽固醇合成以治療血脂異常(dyslipidemia)。Crestor Tab. (瑞舒伐他汀鈣鹽，AstraZeneca)含有瑞舒伐他汀作為主成分，係廣泛用於治療國內外血脂異常及相關疾病。特別的是，研究顯示，相較於阿托伐他汀(atorvastatin)或辛伐他汀(simvastatin)，其常用作具有相同作用機制的藥物，瑞舒伐他汀不僅具有降低血液LDL膽固醇水平的極佳效果，還具有增加對身體有益之HDL膽固醇水平的極佳效果。因此，對於瑞舒伐他汀配方的興趣越來越濃厚。

【0003】HMG-CoA還原酶抑制劑通常與具有其他增

進治療效果之機制的血脂異常治療劑組合投予。
HMG-CoA還原酶抑制劑與依折麥布(一抑制小腸中膽固醇再吸收之藥物)有極佳的交互作用，因此，該二成分的組合配方研究具有效果。舉例而言，**Vytorin Tab.**，其為辛伐他汀與依折麥布之組合配方，已經證明其優越的藥理作用與穩定性，因此，在商業上使用並具有極佳的銷售成績。

【0004】就瑞舒伐他汀而言，當結合依折麥布投予時，許多研究證實其藥理作用的優越性(參見非專利文獻1與2)。因此，需要開發與瑞舒伐他汀和依折麥布結合後有極佳藥學性質的組合配方，其證明以結合物方式具有藥理效果。此外，欲有效治療心血管疾病，需要除了瑞舒伐他汀與依折麥布以外，進一步包含安脈狄平及/或絡舒坦的組合製品。亦需要開發針對包含瑞舒伐他汀、依折麥布、安脈狄平、及絡舒坦之組合，具有極佳藥學性質之組合製品。

[先前技術之參考文獻]

非專利文獻

【0005】(非專利文獻1) Brandon Ason et al., *J Lipid Res.* Apr 2011; 52(4): 679-687。

(非專利文獻2) Torimoto et al., *Lipids in Health and Disease* 2013, 12:137。

【發明內容】

欲解決之問題

【0006】本發明人旨在提供具有改進之活性成分穩定性的藥學組合製品，係因抑制雜質產生，其中利用實驗

證實一包含依折麥布與瑞舒伐他汀作為活性成分之藥學組合製品的水活性與雜質間之相關性，並提供一包含依折麥布與瑞舒伐他汀之藥學組合製品，其中水活性為0.40或更低。

解決問題之方法

依據本發明之第一個態樣，

【0007】 本發明提供一包含依折麥布或其藥學上可接受鹽類及瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類之藥學組合製品，其中水活性為0.40或更低。

【0008】 在本發明之一實施例中，依折麥布或其藥學上可接受鹽類與瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類以實體上分開的狀態存在。

【0009】 在本發明之一實施例中，依折麥布或其藥學上可接受鹽類與顆粒形式之瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類以混合物的方式存在。

【0010】 在本發明之一實施例中，包含依折麥布或其藥學上可接受鹽類之顆粒進一步包含一增溶劑。

【0011】 在本發明之一實施例中，增溶劑為硫酸月桂酯鈉。

【0012】 在本發明之一實施例中，在包含依折麥布或其藥學上可接受鹽類之顆粒中之硫酸月桂酯鈉與依折麥布的重量比為0.15:1至0.3:1。

【0013】 在本發明之一實施例中，藥學組合製品進一步包含一或多個選自於由安脈狄平或其藥學上可接受鹽

類、絡舒坦或其藥學上可接受鹽類、及其組合所組成群組之成分。

【0014】在本發明之一實施例中，依折麥布或其藥學上可接受鹽類分別與瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類、安脈狄平或其藥學上可接受鹽類、及絡舒坦或其藥學上可接受鹽類以實體上分開的狀態存在。

【0015】在本發明之一實施例中，藥學組合製品以雙層錠劑之形式存在，該雙層錠劑由下列所構成：一第一層，其包含依折麥布或其藥學上可接受鹽類、瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類、及安脈狄平或其藥學上可接受鹽類；以及一第二層，其包絡舒坦或其藥學上可接受鹽類。

【0016】在本發明之一實施例中，第一層之依折麥布或其藥學上可接受鹽類以顆粒形式與瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類和安脈狄平或其藥學上可接受鹽類以混合物的方式存在。

【0017】在本發明之一實施例中，第二層之絡舒坦或其藥學上可接受鹽類以顆粒形式存在。

依據本發明之第二個態樣，

【0018】本發明提供一製備藥學組合製品的方法，其步驟包含：i)產生包含依折麥布或其藥學上可接受鹽類之依折麥布顆粒；ii)混合依折麥布顆粒與瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類以產生一混合物；iii)容許混合物在15至25%相對濕度條件下靜置，以降低水活性至0.40或更低；以及iv)以降低之水活性壓錠該混合物。

【0019】在本發明之一實施例中，將步驟ii)之瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類與依折麥布顆粒以及安脈狄平或其藥學上可接受鹽類混合。

【0020】在本發明之一實施例中，其中步驟iv)包含壓錠成雙層錠劑，其由下列所構成：以水活性降低之混合物作為一第一層及以水活性降低之絡舒坦顆粒作為一第二層。

【0021】在本發明之一實施例中，水活性降低之絡舒坦顆粒之製備步驟為：a)產生一包含絡舒坦或其藥學上可接受鹽類之絡舒坦顆粒；以及b)容許產生之絡舒坦顆粒在15至25%相對濕度條件下靜置，以降低水活性至0.40或更低。

本發明之效果

【0022】本發明提供一包含依折麥布與瑞舒伐他汀之藥學組合製品，其中水活性為0.40或更低，從而抑制藥學組合製品之雜質產生，其能改進藥學組合製品之活性成分穩定性。

【0023】此外，除了提供依折麥布與瑞舒伐他汀以外，當藥學組合製品進一步包含安脈狄平與絡舒坦時，可改進藥學組合製品中活性成分之穩定性與溶解率，係藉由依折麥布分別與安脈狄平、絡舒坦、及瑞舒伐他汀以實體上分開的狀態存在。

【圖式簡單說明】

【0024】圖示說明如下：

圖1為範例1、2、8、及9與比較例1至4中所得產物在壓錠前測定之堆密度與拍實密度顯示圖。

圖2為範例1至3及8至10與比較例1至6中所得產物在壓錠前依據壓錠壓力測定之硬度顯示圖。

圖3為具有不同水活性之範例3及10與比較例5及6中所得產物依據純化時間測定之雜質數量顯示圖。

圖4為範例3至5與比較例7、8、及14中所得產物依據純化時間測定之安脈狄平溶解率顯示圖。

圖5為範例3至5與比較例7、8、及15中所得產物依據純化時間測定之絡舒坦溶解率顯示圖。

圖6為範例3至5與比較例7、8、及16中所得產物依據純化時間測定之瑞舒伐他汀溶解率顯示圖。

圖7為範例3至5與比較例7、8、及17中所得產物依據純化時間測定之依折麥布溶解率顯示圖。

圖8為範例3、6、及7與比較例12、13、及17中所得產物依據純化時間測定之依折麥布溶解率。

【實施方式】

【0025】本發明提供之實施例可藉由以下描述完整實現。應理解到，以下描述係說明本發明之較佳實施例，且本發明無須侷限於此。

【0026】本發明提供一藥學組合製品，其包含依折麥布或其藥學上可接受鹽類及瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類。

【0027】本發明之藥學組合製品包含以依折麥布或

其藥學上可接受鹽類作為一第一活性成分。依折麥布扮演主要抑制膽固醇吸收之角色，以治療與預防動脈硬化 (arteriosclerosis)。依折麥布或其藥學上可接受鹽類之每日劑量為5 mg至15 mg。

【0028】本發明之藥學組合製品包含以瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類作為一第二活性成分。瑞舒伐他汀之藥學上可接受鹽類的範例包括但不侷限於，鈣鹽、鎂鹽、鋁鹽等，且較佳為瑞舒伐他汀鈣鹽。瑞舒伐他汀抑制HMG-CoA還原酶，其對於膽固醇合成至關重要，可降低血液LDL膽固醇水平，同時增加HDL膽固醇水平，從而有助於治療血脂異常。瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類之每日劑量為10 mg至20 mg。

【0029】在一包含依折麥布與瑞舒伐他汀作為活性成分之藥學組合製品中，在藥學組合製品保存期間，水活性可影響雜質產生。由於藥學組合製品之水活性無法利用測量藥學組合製品之含水率或密度而確認，因此水活性與雜質間之相關性不太可能通過其他物理性質預測，且此相關性亦可以完全不同之形式出現，取決於活性成分之種類。考慮到彼等要點，水活性與雜質之性質在本發明之藥學組合製品中可能更重要。此外，由於藥學組合製品的一般製造方法難以滿足本發明所需之水活性標準，因此需要一單獨方法以控制水活性。依據本發明之一實施例，藥學組合製品可具有水活性0.40或更低，較佳地0.35或更低，更佳地0.30或更低。水活性意指樣本中水(即游離水)的可

用性(水可用性)，其可利用微生物生長進行檢測。如前述，利用一般的含水率測試難以確認水活性。在一般的含水率測試情況中，測定游離水與結合水(bonded water)，而在水活性測試情況中，則測定僅與主成分穩定性直接相關之游離水、晶體形式、水分遷移等。因此，水活性測試需要更精確的測定，且與雜質之相關性僅能利用此測定之水活性確認。特別的是，本文之水活性係以水活性計(Labmaster, novasina)測定。在包含本發明依折麥布與瑞舒伐他汀之藥學組合製品中，雜質由於特定成分而增加，係因水活性增加。在藥學組合製品中，隨著水活性增加而顯著增加的雜質可為從瑞舒伐他汀產生的EP雜質D。若藥學組合製品具有高於0.40的水活性，則依據保存條件，其可易於超過ICH指南的雜質標準。因此，針對藥學組合製品的穩定性，應利用水活性評估而非一般的含水率評估，將水活性控制在0.40或更低。控制藥學組合製品之水活性的方法無特別侷限，但本發明藥學組合製品之水活性可利用使藥學組合製品在一特定水平之相對濕度條件下靜置一段時間而控制。依據本發明之一實施例，欲將藥學組合製品之水活性控制在0.40或更低，可使藥學組合製品靜置在15至25%相對溼度條件下6小時或以上，較佳地8至15小時。當依據上述條件控制藥學組合製品之水活性時，可有效控制水活性，同時最小化藥學組合製品之物理與化學變化。

【0030】由於依折麥布與瑞舒伐他汀(其為藥學組合

製品之活性成分)具有不同的穩定pH條件，當製成藥學組合製品時，可引發活性成分的穩定性問題，如依賴麥布與瑞舒伐他汀的雜質增加。在瑞舒伐他汀之情況下，雜質的產生可增加，如(3R,6E)-7-[4-(4-氟苯基)-2-(N-甲基甲磺醯胺基)-6-(丙烷-2-基)嘧啶-5-基]-3-羥基-5-側氧-庚-6-烯酸酯鈣(以下稱作“5-側氧雜質”)或N-[4-(4-氟苯基)-6-(1-甲基乙基)-5-[(1E)-2-[(2S,4R)-四氫-4-羥基-6-側氧-2H-吡喃-2-基]乙烯基]-2-嘧啶基]-N-甲磺醯胺甲酯(以下稱作“內酯雜質”)，其為主要代謝物。據此，較佳可為，依折麥布與瑞舒伐他汀以實體上分開的狀態存在，其中以實體上分開的狀態代表，參考活性成分保持在與通過處理步驟所得之最終藥學組合製品中的其他活性成分有所區隔的狀態，該處理步驟之進行旨在區隔參考活性成分與其他活性成分。然而，這不包括成分本身預先混入混合過程而不經過此處理步驟的情況。實體上分開的狀態可通過，例如，利用造粒之實體上分開、利用多層壓錠之實體上分開、利用分開壓錠之實體上分開、利用核心-外殼結構之實體上分開等。依據本發明之一實施例，欲實體上分開依折麥布與瑞舒伐他汀，可將依折麥布加工成單獨顆粒形式，之後與瑞舒伐他汀混合。此時，在該狀態(其中依折麥布以外的活性成分(瑞舒伐他汀)未實質存在於顆粒)維持在如同加工步驟甚至是藥學組合製品完成後的情況下時，即便藥學組合製品之每一依折麥布顆粒表面上存在依折麥布與瑞舒伐他汀接觸界面，可以說，在本發明所述的藥學

組合製品中，依折麥布與瑞舒伐他汀以實體上分開的狀態存在。在另一實施例中，藥學組合製品之取得，係以瑞舒伐他汀與安脈狄平混合依折麥布造粒加工後產生的依折麥布顆粒。此時，在其他活性成分(瑞舒伐他汀與安脈狄平)未實質存在於依折麥布顆粒的情況下，依折麥布可視為以與瑞舒伐他汀和安脈狄平實體上分開的狀態存在。

【0031】 產生依折麥布顆粒之方法無特別侷限，但較佳為可在潮濕狀態下產生顆粒。依折麥布為一難溶性藥物，在酸性至弱鹼性條件下(如體液)具有約1 ppm的低飽和溶解率。飽和溶解率與從溶解開始到飽和點的飽和溶解率可為評估難溶性藥物之生物可利用率的重要指標。由於潮濕顆粒可以較快的速率達到飽和溶解率，這對難溶性藥物依折麥布而言，可達到高的生物可利用率。然而，由於潮濕顆粒可具有高的水活性，利用降低其他成分的水活性，可控制藥學組合製品的整體水活性。

【0032】 本發明之藥學組合製品除了活性成分以外，可進一步包含一或多個製備所需之藥學上可接受添加劑。特別的是，依折麥布潮濕顆粒部分或瑞舒伐他汀混合部分可包含一或多個藥學上可接受添加劑，其係選自於由賦形劑、黏合劑、崩散劑、及助滑劑組成之群組。依據本發明之一實施例，依折麥布顆粒部分與瑞舒伐他汀混合部分之每一者可進一步包含0.5至50重量份數之賦形劑、0.1至20重量份數之黏合劑、0.1至10重量份數之崩散劑、及0.1至3重量份數之助滑劑，其係以每一重量份數之依折麥

布為基準。

【0033】此添加劑之種類與含量，可依據本領域技術人員欲製備之特定配方類型而適當選擇。舉例而言，賦形劑係選自於由，但不侷限於，乳糖、澱粉、甘露醇、微晶纖維素、羧甲基纖維素、及其組合組成之群組；黏合劑係選自於由，但不侷限於，普維酮(povidone)、羥丙甲纖維素(hypromellose)、羥丙基纖維素、聚維酮(copovidone)、及其組合組成之群組；崩散劑係選自於由，但不侷限於，交聯普維酮(crospovidone)、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、澱粉鈉乙醇酸、低取代性羥丙基纖維素、及其組合組成之群組；以及助滑劑係選自於由，但不侷限於，硬脂酸鎂、滑石、輕質無水矽酸、硬脂醯富馬酸鈉、及其組合組成之群組。

【0034】由於依折麥布如前述為一難溶性藥物，依折麥布顆粒可進一步包含一增溶劑。較佳地，硫酸月桂酯鈉(SLS)可作為增溶劑。依據本發明之一實施例，可使用的硫酸月桂酯鈉範圍介於硫酸月桂酯鈉與依折麥布顆粒之依折麥布之重量比0.15:1至0.3:1的範圍內。當硫酸月桂酯鈉用量的重量比小於0.15時，依折麥布的溶解率明顯下降。另一方面，當硫酸月桂酯鈉用量的重量比大於0.3時，由於硫酸月桂酯的增加，依折麥布溶解率改進的效果不顯著。此外，當過量使用增溶劑時，可降低依折麥布顆粒的穩定性。

【0035】本發明之藥學組合製品可進一步包含一或

多個成分，其係選自於由安脈狄平或其藥學上可接受鹽類、絡舒坦或其藥學上可接受鹽類、及其組合組成之群組。

【0036】 本發明之藥學組合製品可包含安脈狄平或其藥學上可接受鹽類作為一第三活性成分。安脈狄平之藥學上可接受鹽類之範例包括但必須侷限於，鹽酸鹽、溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、蘋果酸鹽、富馬酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖酸鹽、苯磺酸鹽、及樟腦磺酸鹽，較佳為安脈狄平苯磺酸鹽與安脈狄平樟腦磺酸鹽。此外，本發明之安脈狄平包括安脈狄平消旋化合物與(S)-安脈狄平。安脈狄平阻斷鈣離子通道，從而用於治療心血管疾病，如心絞痛、高血壓、及充血性心臟衰竭。安脈狄平或其藥學上可接受鹽類之每日劑量為5 mg至20 mg。

【0037】 本發明之藥學組合製品可包含絡舒坦或其藥學上可接受鹽類作為一第四活性成分。絡舒坦之藥學上可接受鹽類之範例包括但必須侷限於，絡舒坦鉀鹽。絡舒坦阻斷血管收縮素II (其為一血管收縮物質)與其受體的結合，從而有助於治療高血壓與心臟衰竭、治療缺血性週邊循環障礙與心肌缺血(心絞痛)、預防心肌梗塞後心臟衰竭的進程、及治療糖尿病性神經病變、青光眼等。絡舒坦或其藥學上可接受鹽類之每日劑量為45 mg至100 mg。

【0038】 由於依折麥布亦可與安脈狄平或絡舒坦以及瑞舒伐他汀反應而產生雜質，所以依折麥布分別與瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦以實體上分開的狀態存在。

其中，實體上呈現分開的狀態如前述。依據本發明之一實施例，當藥學組合製品包含絡舒坦時，其較佳為可製備一雙層錠劑，其由一包含依折麥布與瑞舒伐他汀之層與一包含絡舒坦之層組成。然而，當藥學組合製品不含絡舒坦時，其可配製成更多形式。

【0039】 當藥學組合製品中包含所有的依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦以作為活性成分時，藥學組合製品可以雙層錠劑之形式存在，其由下列所構成：一第一層，其包含依折麥布或其藥學上可接受鹽類、瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類、及安脈狄平或其藥學上可接受鹽類；以及一第二層，其包含絡舒坦或其藥學上可接受鹽類。第一層之依折麥布或其藥學上可接受鹽類以顆粒形式與瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類和安脈狄平或其藥學上可接受鹽類以混合物的方式存在。第二層之絡舒坦或其藥學上可接受鹽類以顆粒形式存在。雙層錠劑之第一與第二層可包含一或多個藥學上可接受添加劑，其係選自於由賦形劑、黏合劑、崩散劑、及助滑劑組成之群組。

【0040】 本發明提供一製備包含依折麥布或其藥學上可接受鹽類與瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類之藥學組合製品的方法。

【0041】 製備本發明藥學組合製品之方法，其步驟包含：i)產生包含依折麥布或其藥學上可接受鹽類之依折麥布顆粒；ii)混合依折麥布顆粒與瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類以產生一混合物；iii)容許混合物在15至25%相

對濕度條件下靜置，以降低水活性至0.40或更低；以及iv) 以降低之水活性壓錠該混合物。將步驟ii)之瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類與依折麥布顆粒以及安脈狄平或其藥學上可接受鹽類混合。步驟iv)可包含壓錠成雙層錠劑，該雙層錠劑由下列所構成：以水活性降低之混合物作為一第一層及以水活性降低之絡舒坦顆粒作為一第二層。其中，水活性降低之絡舒坦顆粒之製備步驟為：a)產生包含絡舒坦或其藥學上可接受鹽類之絡舒坦顆粒；以及b)容許產生之絡舒坦顆粒在15至25%相對濕度條件下靜置，以降低水活性至0.40或更低。製備方法的細節補充於前面的說明及以下範例。

【0042】在下文中，將說明較佳之範例，以便理解本發明。然而，下列範例之提供不侷限於本發明，而在便於理解本發明。

實施例

範例1：製備一包含依折麥布與瑞舒伐他汀之錠劑

【0043】依據下表1顯示之組成物，製備一包含依折麥布與瑞舒伐他汀作為活性成分之錠劑。

【0044】特別的是，將依折麥布置於含有乳糖水合物、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、及硫酸月桂酯鈉的流化床造粒機中，並混合3分鐘。將溶於水之普維酮黏合劑溶液加入混合物，並結合混合物，進行造粒約50分鐘。粒化產物在45°C之流化床乾燥機中乾燥，並以0.6 mm尺寸之篩子篩分，以產生依折麥布顆粒。

【0045】將產生之依折麥布顆粒置於一含有混合物之混合器中，該混合物具有表1之混合部分所述之組成物，並混合15分鐘。然後，加入4 mg之硬脂酸鎂作為助滑劑，並進一步混合5分鐘。將混合產物暴露在25°C與約20%相對濕度之條件下約12小時，且所得產物以壓錠機(Autotab-200TR, ichihashi seiki)進行約950 kgf加壓，以製備一具有硬度約13 kp之錠劑。

範例2：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、及安脈狄平之錠劑

【0046】依據下表1顯示之組成物，製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、及安脈狄平作為活性成分之錠劑。

【0047】特別的是，錠劑之製備方式與範例1的相同，除了與範例1相比，將安脈狄平苯磺酸鹽加入混合部分以外。所製錠劑之硬度為約13 kp。

範例3：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之雙層錠劑

【0048】依據下表1顯示之組成物，製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦作為活性成分之雙層錠劑。

【0049】特別的是，將絡舒坦鉀鹽置於一含有乳糖水合物、微晶纖維素、及交聯普維酮之混合器中，並混合20分鐘。利用一輥式壓縮機(TF-1-A60, Freund vector)，在油壓2 Mpa，進料速度5 rpm，及輥速1 rpm之條件下，加壓混合產物以形成薄片。形成之薄片以0.8 mm尺寸之篩

子篩分，以產生絡舒坦顆粒。

【0050】 將 3 mg 之硬脂酸鎂加入產生之絡舒坦顆粒，並進一步在混合器中混合 5 分鐘，以製備雙層錠劑之上層混合物。將範例 1 產生之依折麥布顆粒置於一含有混合物之混合器中，該混合物具有表 1 之混合部分所述之組成物，並混合 15 分鐘。將 4 mg 之硬脂酸鎂加入混合產物中，並進一步混合 5 分鐘，以製備雙層錠劑之底層混合物。將所製上層與底層混合物暴露在溫度 25°C 與相對濕度約 20% 之條件下約 12 小時，之後以壓錠機進行約 1,200 kgf 加壓，以製備一具有硬度約 20 kp 之雙層錠劑。

範例 4：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之雙層錠劑

【0051】 依據下表 1 顯示之組成物，製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦作為活性成分之雙層錠劑。

【0052】 特別的是，雙層錠劑之製備方式與範例 3 的相同，除了與範例 3 相比，依折麥布顆粒之製備方式與範例 3 之絡舒坦顆粒製備方法相同以外。所製雙層錠劑之硬度為約 20 kp。

範例 5：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之膠囊

【0053】 依據下表 1 顯示之組成物，製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦作為活性成分之雙層錠劑。

【0054】特別的是，欲將活性成分填入膠囊No. 0中，應用減量之範例3組成物之賦形劑。依折麥布顆粒與絡舒坦顆粒之製備方式與範例3的相同。將所製絡舒坦顆粒與1.5 mg之硬脂酸鎂置於一混合器中，並混合5分鐘。以壓錠機製備一具有硬度約13 kp之錠劑。此外，將具有下表1之混合部分所述組成物的成分置於一混合器中，並混合15分鐘。將2 mg之硬脂酸鎂進一步置於混合器中，並混合5分鐘，並將混合產物暴露在相對濕度約20%之條件下約12小時。以壓錠機製備一具有硬度約7 kp之錠劑。將所製二種錠劑與依折麥布顆粒一起填入膠囊 No. 0，以製成膠囊。

【0055】下表1顯示範例1至5之藥學組合製品之特定組成物。

表1

成分		範例 1 (mg)	範例 2 (mg)	範例 3 (mg)	範例 4 (mg)	範例 5 (mg)
絡舒坦顆粒	絡舒坦鉀鹽	-	-	100.0	100.0	100.0
	微晶纖維素 (Avicel PH101)	-	-	125.0	125.0	62.5
	乳糖水合物 #200)	-	-	60.0	60.0	30.0
	交聯普維酮 (XL-10)	-	-	15.0	15.0	7.5
	總顆粒質量	-	-	300.0	300.0	200.0
依折麥布	依折麥布	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0

顆粒	微晶纖維素 (Avicel PH101)	90.0	90.0	90.0	90.0	44.0
	乳糖水合物 (#200)	35.0	35.0	35.0	35.0	17.5
	交聯羧甲基纖 維素鈉	15.0	15.0	15.0	15.0	7.5
	硫酸月桂酯鈉	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	普維酮(k-30)	5.0	5.0	5.0	5.0	2.5
	純水	(70.0)	-	-	-	(50.0)
	總顆粒質量	157.0	157.0	157.0	157.0	83.5
混合部分	安脈狄平苯磺 酸鹽 (即安脈狄平)	-	6.94 (5.0)	6.94 (5.0)	6.94 (5.0)	6.94 (5.0)
	瑞舒伐他汀鈣 (即瑞舒伐他汀)	20.8 (20.0)	20.8 (20.0)	20.8 (20.0)	20.8 (20.0)	20.8 (20.0)
	甘露醇 (SD200)	120.0	120.0	120.0	120.0	60.0
	乳糖水合物 (supertab)	120.0	120.0	120.0	120.0	60.0
	微晶纖維素 (Avicel PH101)	30.0	30.0	30.0	30.0	15.0
	交聯普維酮 (XL-10)	24.0	24.0	24.0	24.0	12.0
最終混合	硬脂酸鎂	4.0	4.0	3.0	3.0	1.5

				(上層)	(上層)	(上層)
				4.0	4.0	2.0
				(底層)	(底層)	(底層)
總錠劑質量		475.8	482.74	785.74	785.74	461.74

範例6：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之雙層錠劑

【0056】依據下表2顯示之組成物，製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、及安脈狄平作為活性成分之雙層錠劑。

【0057】特別的是，錠劑之製備方式與範例3的相同，除了與範例3相比，在依折麥布顆粒中，微晶纖維素之量調整至90.5 mg且硫酸月桂酯鈉之量調整至1.5 mg。所製錠劑之硬度為約20 kp。

範例7：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之雙層錠劑

【0058】依據下表2顯示之組成物，製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、及安脈狄平作為活性成分之雙層錠劑。

【0059】特別的是，錠劑之製備方式與範例3的相同，除了與範例3相比，在依折麥布顆粒中，微晶纖維素之量調整至89 mg且硫酸月桂酯鈉之量調整至3 mg。所製錠劑之硬度為約20 kp。

【0060】下表2顯示範例6與7之藥學組合製品之特定組成物。

表2

成分	範例 6 (mg)	範例 7 (mg)
----	--------------	--------------

絡舒坦顆粒	絡舒坦鉀鹽	100.0	100.0
	微晶纖維素 (Avicel PH101)	125.0	125.0
	乳糖水合物 (#200)	60.0	60.0
	交聯普維酮 (XL-10)	15.0	15.0
	總顆粒質量	300.0	300.0
依折麥布顆粒	依折麥布	10.0	10.0
	微晶纖維素 (Avicel PH101)	90.5	89.0
	乳糖水合物 (#200)	35.0	35.0
	交聯羧甲基纖維素鈉	15.0	15.0
	硫酸月桂酯鈉	1.5	3.0
	普維酮(k-30)	5.0	5.0
	純水	(70.0)	-
	總顆粒質量	157.0	157.0
混合部分	安脈狄平苯磺酸鹽 (即安脈狄平)	6.94 (5.0)	6.94 (5.0)
	瑞舒伐他汀鈣 (即瑞舒伐他汀)	20.8 (20.0)	20.8 (20.0)
	甘露醇(SD200)	120.0	120.0
	乳糖水合物	120.0	120.0

	(supertab)		
	微晶纖維素 (Avicel PH101)	30.0	30.0
	交聯普維酮 (XL-10)	24.0	24.0
最終混合	硬脂酸鎂	3.0 (上層)	3.0 (上層)
		4.0 (底層)	4.0 (底層)
總錠劑質量		785.74	785.74

範例8：製備一包含依折麥布與瑞舒伐他汀且具有高水活性之錠劑

【0061】將範例1取得之最終混合後之產物暴露在約20%相對濕度之條件下8小時，之後以壓錠機進行加壓約1,200 kgf，以製備一具有硬度約20 kp之錠劑。

範例9：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、及安脈狄平且具有高水活性之錠劑

【0062】將範例2取得之最終混合後之產物暴露在約20%相對濕度之條件下8小時，之後以壓錠機進行加壓約950 kgf，以製備一具有硬度約13 kp之錠劑。

範例10：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦且具有高水活性之雙層錠劑

【0063】將範例3取得之最終混合後之產物暴露在約20%相對濕度之條件下8小時，之後以壓錠機進行加壓約950 kgf，以製備一具有硬度約13 kp之錠劑。

比較例1：製備一包含依折麥布與瑞舒伐他汀且具有高水活性之錠劑

【0064】將範例1取得之最終混合後之產物暴露在約20%相對濕度之條件下4小時，之後以壓錠機進行加壓約1,200 kgf，以製備一具有硬度約20 kp之錠劑。

比較例2：製備一包含依折麥布與瑞舒伐他汀且具有高水活性之錠劑

【0065】範例1取得之最終混合後之產物以壓錠機進行加壓約1,200 kgf，以製備一具有硬度約20 kp之錠劑。

比較例3：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、及安脈狄平且具有高水活性之錠劑

【0066】將範例2取得之最終混合後之產物暴露在約20%相對濕度之條件下4小時，之後以壓錠機進行加壓約950 kgf，以製備一具有硬度約13 kp之錠劑。

比較例4：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、及安脈狄平且具有高水活性之錠劑

【0067】範例2取得之最終混合後之產物以壓錠機進行加壓約950 kgf，以製備一具有硬度約13 kp之錠劑。

比較例5：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦且具有高水活性之雙層錠劑

【0068】將範例3取得之最終混合後之產物暴露在約20%相對濕度之條件下4小時，之後以壓錠機進行加壓約950 kgf，以製備一具有硬度約13 kp之錠劑。

比較例6：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄

平、及絡舒坦且具有高水活性之雙層錠劑

【0069】 範例3取得之最終混合後之產物以壓錠機進行加壓約950 kgf，以製備一具有硬度約13 kp之錠劑。

比較例7：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之單層錠劑

【0070】 在產生如範例3之依折麥布顆粒與絡舒坦顆粒之後，所製依折麥布顆粒與絡舒坦顆粒在混合器中混合15分鐘，其中混合物具有上表1之範例3混合部分所述之組成物。進一步將7 mg之硬脂酸鎂加入並混合5分鐘，之後以壓錠機製備一具有硬度約20 kp之錠劑。

比較例8：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之雙層錠劑

【0071】 在產生如範例3之依折麥布顆粒與絡舒坦顆粒之後，所製依折麥布顆粒與絡舒坦顆粒在混合器中混合15分鐘。將3 mg之硬脂酸鎂加入並進一步在混合器中混合5分鐘，以製備雙層錠劑之上層混合物。將4 mg之硬脂酸鎂加入混合物，該混合物具有上表1之範例3混合部分所述之組成物，且進一步在混合器中混合5分鐘，以製備雙層錠劑之底層混合物。所製上層與底層混合物以壓錠機進行約1,200 kgf加壓，以製備一具有硬度約20 kp之雙層錠劑。

比較例9：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之雙層錠劑

【0072】 依據下表3顯示之組成物，製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之雙層錠劑。

【0073】特別的是，雙層錠劑之製備方式與範例3的相同，除了與範例3相比，安脈狄平苯磺酸鹽與瑞舒伐他汀鈣不加至混合部分但加至依折麥布顆粒。所製雙層錠劑之硬度為約20 kp。

比較例10：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之雙層錠劑

【0074】依據下表3顯示之組成物，製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之雙層錠劑。

【0075】特別的是，雙層錠劑之製備方式與範例3的相同，除了與範例3相比，安脈狄平苯磺酸鹽不加至混合部分但加至依折麥布顆粒。所製雙層錠劑之硬度為約20 kp。

比較例11：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之雙層錠劑

【0076】依據下表3顯示之組成物，製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之雙層錠劑。

【0077】特別的是，雙層錠劑之製備方式與範例3的相同，除了與範例3相比，瑞舒伐他汀鈣不加至混合部分但加至依折麥布顆粒。所製雙層錠劑之硬度為約20 kp。

【0078】下表3顯示比較例9與11之藥學組合製品之特定組成物。

表3

成分	比較例 9 (mg)	比較例 10	比較例 11

			(mg)	(mg)
絡舒坦顆粒	絡舒坦鉀鹽	100.0	100.0	100.0
	微晶纖維素 (Avicel PH101)	125.0	125.0	125.0
	乳糖水合物 (#200)	60.0	60.0	60.0
	交聯普維酮 (XL-10)	15.0	15.0	15.0
	總顆粒質量	300.0	300.0	300.0
依折麥布顆粒	依折麥布	10.0	10.0	10.0
	安脈狄平苯磺酸鹽(即安脈狄平)	6.94 (5.0)	6.94 (5.0)	-
	瑞舒伐他汀鈣(即瑞舒伐他汀)	20.8 (20.0)	-	20.8 (20.0)
	微晶纖維素 (Avicel PH101)	90.0	90.0	90.0
	乳糖水合物 (#200)	35.0	35.0	35.0
	交聯羧甲基纖維素鈉	15.0	15.0	15.0
	硫酸月桂酯鈉	2.0	2.0	2.0
	普維酮(k-30)	5.0	5.0	5.0
	純水	(70.0)	-	-
	總顆粒質量	184.74	163.94	177.8
混合部分	安脈狄平苯磺酸鹽	-	-	6.94 (5.0)

	(即安脈狄平)			
	瑞舒伐他汀鈣 (即瑞舒伐他汀)	-	20.8 (20.0)	-
	甘露醇(SD200)	120.0	120.0	120.0
	乳糖水合物 (supertab)	120.0	120.0	120.0
	微晶纖維素 (Avicel PH101)	30.0	30.0	30.0
	交聯普維酮 (XL-10)	24.0	24.0	24.0
最終混合	硬脂酸鎂	3.0 (上層)	3.0 (上層)	3.0 (上層)
		4.0 (底層)	4.0 (底層)	4.0 (底層)
總錠劑質量		785.74	785.74	785.74

比較例12：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之雙層錠劑

【0079】依據下表4顯示之組成物，製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之雙層錠劑。

【0080】特別的是，錠劑之製備方式與範例3的相同，除了與範例3相比，依折麥布顆粒、微晶纖維素之量調整至92.0 mg且硫酸月桂酯鈉之量調整至0 mg。所製錠劑之硬度為約20 kp。

比較例13：製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之雙層錠劑

【0081】依據下表4顯示之組成物，製備一包含依折麥布、瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦之雙層錠劑。

【0082】特別的是，錠劑之製備方式與範例3的相同，除了與範例3相比，依折麥布顆粒、微晶纖維素之量調整至91.0 mg且硫酸月桂酯鈉之量調整至1.0 mg。所製錠劑之硬度為約20 kp。

【0083】下表4顯示比較例12與13之藥學組合製品之特定組成物。

表4

成分		比較例 12 (mg)	比較例 13 (mg)
絡舒坦顆 粒	絡舒坦鉀鹽	100.0	100.0
	微晶纖維素 (Avicel PH101)	125.0	125.0
	乳糖水合物 (#200)	60.0	60.0
	交聯普維酮 (XL-10)	15.0	15.0
	總顆粒質量	300.0	300.0
依折麥布 顆粒	依折麥布	10.0	10.0
	微晶纖維素 (Avicel PH101)	92.0	91.0
	乳糖水合物 (#200)	35.0	35.0
	交聯羧甲基纖維	15.0	15.0

	素鈉		
	硫酸月桂酯鈉	0.0	1.0
	普維酮(k-30)	5.0	5.0
	純水	(70.0)	-
	總顆粒質量	157.0	157.0
混合部分	安脈狄平苯磺酸 鹽 (即安脈狄平)	6.94 (5.0)	6.94 (5.0)
	瑞舒伐他汀鈣 (即瑞舒伐他汀)	20.8 (20.0)	20.8 (20.0)
	甘露醇(SD200)	120.0	120.0
	乳糖水合物 (supertab)	120.0	120.0
	微晶纖維素 (Avicel PH101)	30.0	30.0
	交聯普維酮 (XL-10)	24.0	24.0
最終混合	硬脂酸鎂	3.0 (上層)	3.0 (上層)
		4.0 (底層)	4.0 (底層)
總錠劑質量		785.74	785.74

比較例14：對照組藥物I

【0084】以包含安脈狄平苯磺酸鹽之Norvasc Tab. 作為對照組藥物。

比較例15：對照組藥物II

【0085】以包含絡舒坦鉀鹽之Cozaar Tab.作為對照組藥物。

比較例16：對照組藥物III

【0086】以包含瑞舒伐他汀鈣之Crestor Tab.作為對照組藥物。

比較例17：對照組藥物IV

【0087】以包含依折麥布之Exetrol Tab.作為對照組藥物。

測試例

測試例1：測定範例1至3及8至10與比較例1至6之含水率

【0088】利用含水率計(MA45, sartorius)測定範例1至3及8至10與比較例1至6所得錠劑之含水率。結果顯示於下表5。

表5

樣本	含水率 (%)	樣本	含水率 (%)	樣本	含水率 (%)
範例 1	2.81	範例 2	2.63	範例 3	2.94
範例 8	3.19	範例 9	2.63	範例 10	3.16
比較例 1	2.84	比較例 3	2.76	比較例 5	3.06
比較例 2	3.26	比較例 4	2.94	比較例 6	2.92

【0089】在上表5中，比較例2、4、及6未處在約20%相對溼度之條件下。在相同條件下，比較例1、3、及5各持續4小時，範例8至10各持續8小時，且範例1至3各持續

12小時。依據上表5，可以確認的是，暴露4小時的含水率為2.76%至3.06%，暴露8小時的含水率為2.63%至3.19%，且暴露12小時的含水率為2.63%至2.94%。

【0090】其結果為，當最終混合後之產物維持在約20%相對溼度條件下時，靜置時間不會明顯影響錠劑的含水率。

測試例2：測定範例1至3及8至10與比較例1至6之水活性

【0091】利用水活性計(Labmaster, novasina)測定範例1至3及8至10與比較例1至6所得錠劑之水活性。特別的是，在25°C下將四種錠劑粉碎成尺寸小於No. 20尺寸之顆粒，並置於直徑4 cm且高度13 mm之圓柱形容器中。接著，以水活性計觀察數值變化。當數值變化維持在 ± 0.001 水平下約1分鐘時，測定的數值顯示於下表6。

表6

樣本	水活性	樣本	水活性	樣本	水活性
範例 1	0.196	範例 2	0.204	範例 3	0.208
範例 8	0.338	範例 9	0.341	範例 10	0.349
比較例 1	0.419	比較例 3	0.411	比較例 5	0.428
比較例 2	0.471	比較例 4	0.472	比較例 6	0.481

【0092】在上表6中，比較例2、4、及6未處在約20%相對溼度之條件下。在相同條件下，比較例1、3、及5各持續4小時，範例8至10各持續8小時，且範例1至3各持續

12小時。依據上表6，可以確認的是，暴露4小時的水活性為0.411至0.428，暴露8小時的水活性為0.338至0.349，且暴露12小時的水活性為0.196至0.208。

【0093】其結果為，當最終混合後之產物維持在約20%相對溼度條件下時，靜置時間增加，錠劑的水活性減少。

測試例3：測定範例1、2、8、及9與比較例1至4之密度

【0094】欲比較各產物在依據水活性壓錠之前的顆粒性質，測定範例1、2、8、及9與比較例1至4中壓錠之前所得產物之堆密度(bulk density ; g/ml)與拍實密度(tapped density ; g/ml)，並顯示於圖1。其中，利用測定約5至10 g之顆粒質量而計算堆密度，小心地將顆粒放入50 mL量筒中，並測定堆體積(bulk volume)。此外，利用輕敲量筒100次，測定緊密狀態時的顆粒體積，以計算拍實密度。

【0095】在測試例3中，進行顆粒性質之評估，目的在於確認半成品(顆粒或最終混合物)生產過程中是否出現特定問題，而非在完成藥學領域之製品生產之後進行。依據圖1，當產物處在約50%相對溼度之條件下時，靜置時間不會明顯影響產物密度。換言之，可以確認的是，在生產過程中，密度測定法難以確認水活性的變化。

測試例4：測定範例1至3及8至10與比較例1至6之硬度

【0096】欲比較顆粒依據水活性之壓錠能力，利用硬

度測試儀(TBH 425, Erweka), 依據壓錠壓力, 測定範例 1 至 3 及 8 至 10 與比較例 1 至 6 中壓錠之前所得產物的硬度, 並顯示於圖 2。

【0097】在測試例 4 中, 進行壓錠能力評估, 目的在於確認錠劑的生產過程中是否出現特定問題。依據圖 2, 當產物在約 50% 相對溼度之條件下靜置且接著壓錠時, 靜置時間未明顯影響錠劑硬度。換言之, 可以確認的是, 在生產過程中, 硬度測定法難以確認水活性的變化。

測試例 5: 測定範例 1 至 3 及 8 至 10 與比較例 1 至 6 之雜質

【0098】將範例 1 至 3 及 8 至 10 與比較例 1 至 6 取得之錠劑分別裝入 HDPE 瓶中, 並在 60°C 的嚴苛條件下保存 5 天與 10 天。接著, 在下列分析條件下分析雜質, 且瑞舒伐他汀 EP 雜質 D 之結果顯示於下表 7。

分析條件

【0099】管柱: 以 3 μm 的十八烷基矽烷化矽膠填充一內徑 4.6 mm 且長度 25 cm 之不銹鋼管, 用於液相層析法。

移動相: * 7 mM 己烷磺酸鈉/0.05% (v/v) 磷酸: 乙腈 (66:34, v/v)

(* 7 mM 己烷磺酸鈉/0.05% (v/v) 磷酸: 取 1.45 g 的己烷磺酸鈉(1-己烷磺酸鈉一水合物)加入 1 L 燒瓶中, 並小心地加入 0.5 mL 的磷酸。加入純水以溶解、稀釋、及混合均勻。)

檢測器: 紫外光-可見光吸收分光光度計(測定波長 239 nm)

流速：1.0 mL/min

注入體積：10 μ L

管柱溫度：40°C

表7

樣本	水活性	起始	嚴苛 5 天	嚴苛 10 天
範例 1	0.196	0.02	0.12	0.19
範例 8	0.338	0.02	0.24	0.38
比較例 1	0.419	0.02	0.36	0.64
比較例 2	0.471	0.02	0.47	0.80
範例 2	0.204	0.02	0.13	0.20
範例 9	0.341	0.02	0.24	0.39
比較例 3	0.411	0.02	0.37	0.62
比較例 4	0.472	0.02	0.47	0.80
範例 3	0.208	0.02	0.13	0.20
範例 10	0.349	0.02	0.25	0.40
比較例 5	0.428	0.02	0.38	0.65
比較例 6	0.481	0.02	0.48	0.82

【0100】當將範例1至3及8至10與比較例1至6取得之錠劑各自保存在嚴苛條件下時，在所有時間點，確認安脈狄平、絡舒坦、及依折麥布產生之雜質低於LOQ (0.1%)。在瑞舒伐他汀產生之雜質中，除了EP雜質D之外，所有剩餘之雜質亦顯示類似樣貌，不論範例與比較例之種類。另一方面，EP雜質D (其為瑞舒伐他汀產生之雜質)在水活性增加時，呈現增加。考量到ICH指南中的雜質標準為

0.5%，在比較例1、3、及5，其中水活性為約0.41至0.43，確認在第10天時超過標準，且在比較例2、4、及6，其中水活性為約0.47至0.48，確認在嚴苛第5天的結果近似於標準。

【0101】欲確定水活性與雜質D間之相關性，上表7之範例3及10與比較例5及6之結果顯示於圖3。在圖3中，可以確認的是，由於錠劑具有高的水活性，雜質D的量在嚴苛條件下呈現陡坡增加。

測試例6：範例3至5與比較例7、8、及14至16 (安脈狄平、絡舒坦、瑞舒伐他汀)之溶解率測試

【0102】針對範例3至5與比較例7及8產生之錠劑，以及比較例14 (安脈狄平之對照組藥物)、15 (絡舒坦之對照組藥物)、及16 (瑞舒伐他汀之對照組藥物)之對照組藥物，在下列溶解條件與分析條件下，評估安脈狄平、絡舒坦、及瑞舒伐他汀隨時間之溶解率，且結果顯示於圖4至6。

溶解條件

溶解溶液：pH 6.8，900 mL

裝置：USP攪拌漿法，50 rpm

溫度：37±0.5°C

分析條件

【0103】管柱：以3 μm的十八烷基矽烷化矽膠填充一內徑4.6 mm且長度25 cm之不銹鋼管，用於液相層析法。

移動相：* 9 mM己烷磺酸鈉/0.05%(v/v)磷酸:乙腈(52:48，v/v)

(* 9 mM己烷磺酸鈉/0.13%(v/v)磷酸：取1.86 g的己烷磺酸鈉(1-己烷磺酸鈉一水合物) 加入1 L燒瓶中，並小心地加入1.3 mL的磷酸。加入純水以溶解、稀釋、及混合均勻。)

檢測器：紫外光-可見光吸收分光光度計(測定波長254 nm)

流速：1.3 mL/min

注入體積：10 μ L

管柱溫度：45 $^{\circ}$ C

【0104】依據圖4至6，確認範例3至5與比較例8之安脈狄平與瑞舒伐他汀的溶解率與絡舒坦的不同。然而，在比較例7之安脈狄平與瑞舒伐他汀，其中所有成分皆混合，顯示出類似於絡舒坦的緩慢溶解型態，係因絡舒坦的影響，其亦與各成分之對照組藥物(比較例14與16)的溶解型態明顯不同。

測試例7：範例3至7與比較例7、8、12、13、及17(依折麥布)之溶解率測試

【0105】由於依折麥布為一難溶性藥物且顯示溶解率約10%或更低，利用溶解條件，確認依折麥布的溶解率與測試例6之彼等不同。

【0106】針對範例3至7與比較例7、8、12、及13產生之錠劑，以及比較例17(依折麥布之對照組藥物)之對照組藥物，在下列溶解條件與測試例6之分析條件下，評估依折麥布隨時間之溶解率，且結果顯示於圖7與8。

溶解條件

溶解溶液：0.1%聚山梨酯80，900 mL

裝置：USP攪拌槳法，75 rpm

溫度：37±0.5°C

【0107】如測試例6所示，基於圖7顯示之結果，比較存在或不存在絡舒坦的依折麥布溶解樣貌。範例3至7之依折麥布經確認溶解樣貌與絡舒坦的不同。然而，在比較例7之依折麥布，其中所有成分皆混合，以及在比較例8之依折麥布，其中混合絡舒坦，顯示出類似於絡舒坦的緩慢溶解型態，係因絡舒坦的影響，其亦與對照組藥物(比較例17)的溶解型態明顯不同。

【0108】依據測試例6與7之結果，可以確認的是，在發展一包含安脈狄平、絡舒坦、瑞舒伐他汀、及依折麥布之藥學組合製品過程中，安脈狄平、瑞舒伐他汀、及依折麥布應在實體上與絡舒坦呈現分開的狀態。

【0109】依據依折麥布之溶解率測試結果，當硫酸月桂酯鈉之量為1.5至3 mg時(其中硫酸月桂酯鈉之量廣泛作為增溶劑)，依折麥布經確認顯示出類似於比較例17(其為對照組藥物)的溶解型態。可以判斷出，針對難溶性藥物依折麥布的溶解率，需要以一定量的硫酸月桂酯鈉作為增溶劑。

測試例8：測定範例3至5與比較例7至11之雜質

【0110】將範例3至5與比較例7至11取得之錠劑分別裝入HDPE瓶中，並在60°C的嚴苛條件下保存5天與10

天。接著，在測試例5之分析條件下分析雜質，且結果顯示於下表8至11。

表8

安脈狄平 雜質 II	範例 3	範例 4	範例 5	比較 例 7	比較 例 8	比較 例 9	比較 例 10	比較 例 11
起始	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
嚴苛 5 天	ND	ND	ND	0.07	ND	0.07	0.06	ND
嚴苛 10 天	ND	ND	ND	0.18	ND	0.16	0.14	ND

表9

絡舒坦總 雜質	範例 3	範例 4	範例 5	比較 例 7	比較 例 8	比較 例 9	比較 例 10	比較 例 11
起始	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
嚴苛 5 天	ND	ND	ND	ND	0.05	ND	ND	ND
嚴苛 10 天	ND	ND	ND	0.08	0.16	ND	ND	ND

表10

瑞舒伐他 汀雜質 D	範例 3	範例 4	範例 5	比較 例 7	比較 例 8	比較 例 9	比較 例 10	比較 例 11
起始	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
嚴苛 5 天	0.13	0.11	0.12	0.16	0.13	0.61	0.13	0.45
嚴苛 10 天	0.20	0.17	0.16	0.28	0.20	1.64	0.20	1.34

表11

依折麥布 總雜質	範例 3	範例 4	範例 5	比較 例 7	比較 例 8	比較 例 9	比較 例 10	比較 例 11
起始	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
嚴苛 5 天	ND	ND	ND	0.21	0.17	ND	ND	ND
嚴苛 10 天	ND	ND	ND	0.34	0.27	ND	ND	ND

【0111】在安脈狄平與瑞舒伐他汀之情況下，比較最常產生之習知雜質。在絡舒坦與依折麥布之情況下，由於產生未知的尖峰，故比較總雜質。

【0112】在安脈狄平之情況下，比較例7 (其利用混合所有四種成分而製備)與比較例9至10 (其利用與依折麥布一起造粒而製備)的穩定性皆差。在安脈狄平之情況下，由於其預期與依折麥布反應，需要分開製備以確保穩定性。

【0113】在絡舒坦之情況下，比較例7 (其利用混合所有四種成分而製備)與比較例8 (其利用與依折麥布一起造粒而製備)的穩定性皆差。由於絡舒坦亦預期與依折麥布反應，其需要分開製備以確保穩定性。

【0114】在瑞舒伐他汀之情況下，確認比較例7、9、及11的雜質增加。特別的是，比較例9與11 (其利用與依折麥布一起造粒而製備)的雜質明顯增加。由於瑞舒伐他汀亦預期與依折麥布反應，其需要分開製備以確保穩定性。

【0115】在依折麥布之情況下，確認比較例7與8的雜質增加，且其與絡舒坦需要分開製備以確保穩定性。

【0116】考慮到上述所有結果，欲確保穩定性，依折麥布需要在實體上與安脈狄平、絡舒坦、及瑞舒伐他汀呈現分開的狀態。

【0117】應理解到，本發明之所有簡易改良與變化皆落於本發明之範疇內，且欲保護之本發明具體範疇將如所附申請專利範圍之定義。



201944992

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含依折麥布(EZETIMIBE)以及瑞舒伐他汀(ROSUVASTATIN)的藥學組合製品

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMBINATION PREPARATION COMPRISING
EZETIMIBE AND ROSUVASTATIN

【中文】

本發明係有關一包含依折麥布(ezetimibe)與瑞舒伐他汀(rosuvastatin)的藥學組合製品。藥學組合製品具有0.40或更低的水活性。藥學組合製品可進一步包含一或多個選自於由安脈狄平(amlodipine)、絡舒坦(losartan)、及其組合所組成群組之成分，且依折麥布分別與瑞舒伐他汀、安脈狄平、及絡舒坦以實體上分開的狀態存在。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical combination preparation comprising ezetimibe and rosuvastatin. The pharmaceutical combination preparation has a water activity of 0.40 or less. The pharmaceutical combination preparation can further comprise one or more ingredients selected the group consisting of amlodipine, losartan, and combinations thereof, and the ezetimibe is present in a physically separated state from rosuvastatin, amlodipine, and losartan, respectively.

【指定代表圖】 圖3

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種藥學組合製品，其包含依折麥布或其藥學上可接受鹽類，及瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類，其中水活性為0.40或更低。

【第2項】 如請求項1之藥學組合製品，其中該依折麥布或其藥學上可接受鹽類與該瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類以實體分開的狀態存在。

【第3項】 如請求項2之藥學組合製品，其中該依折麥布或其藥學上可接受鹽類與顆粒形式之瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類以混合物的方式存在。

【第4項】 如請求項3之藥學組合製品，其中該包含依折麥布或其藥學上可接受鹽類之顆粒進一步包含增溶劑。

【第5項】 如請求項4之藥學組合製品，其中該增溶劑為硫酸月桂酯鈉。

【第6項】 如請求項5之藥學組合製品，其中在該包含依折麥布或其藥學上可接受鹽類之顆粒中之硫酸月桂酯鈉與依折麥布的重量比為0.15:1至0.3:1。

【第7項】 如請求項1之藥學組合製品，其中該藥學組合製品進一步包含一或多個選自於由安脈狄平或其藥學上可接受鹽類、絡舒坦或其藥學上可接受鹽類、及其組合所組成群組之成分。

【第8項】 如請求項7之藥學組合製品，其中該依折麥布或其藥學上可接受鹽類分別與該瑞舒

伐他汀或其藥學上可接受鹽類、該安脈狄平或其藥學上可接受鹽類、及該絡舒坦或其藥學上可接受鹽類以實體上分開的狀態存在。

【第9項】 如請求項8之藥學組合製品，

其中該藥學組合製品以雙層錠劑之形式存在，該雙層錠劑由下列所構成：

一第一層，其包含該依折麥布或其藥學上可接受鹽類、該瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類、及該安脈狄平或其藥學上可接受鹽類；以及

一第二層，其包含該絡舒坦或其藥學上可接受鹽類。

【第10項】 如請求項9之藥學組合製品，

其中該第一層之依折麥布或其藥學上可接受鹽類以顆粒形式與瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類和安脈狄平或其藥學上可接受鹽類以混合物的方式存在。

【第11項】 如請求項9之藥學組合製品，

其中該第二層之絡舒坦或其藥學上可接受鹽類以顆粒形式存在。

【第12項】 一種製備如請求項1之藥學組合製品的方法，其步驟包含：

i)產生一包含依折麥布或其藥學上可接受鹽類之依折麥布顆粒；

ii)混合該依折麥布顆粒與瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類以產生一混合物；

iii)容許該混合物在15至25%相對濕度條件下靜置，以

降低水活性至0.40或更低；以及

iv)以降低之水活性壓錠該混合物。

【第13項】如請求項12之製備藥學組合的方法，

其中將步驟ii)之該瑞舒伐他汀或其藥學上可接受鹽類與該依折麥布顆粒以及安脈狄平或其藥學上可接受鹽類混合。

【第14項】如請求項12之製備藥學組合的方法，

其中步驟iv)包含壓錠成雙層錠劑，該雙層錠劑由下列所構成：以水活性降低之混合物作為一第一層及以水活性降低之絡舒坦顆粒作為一第二層。

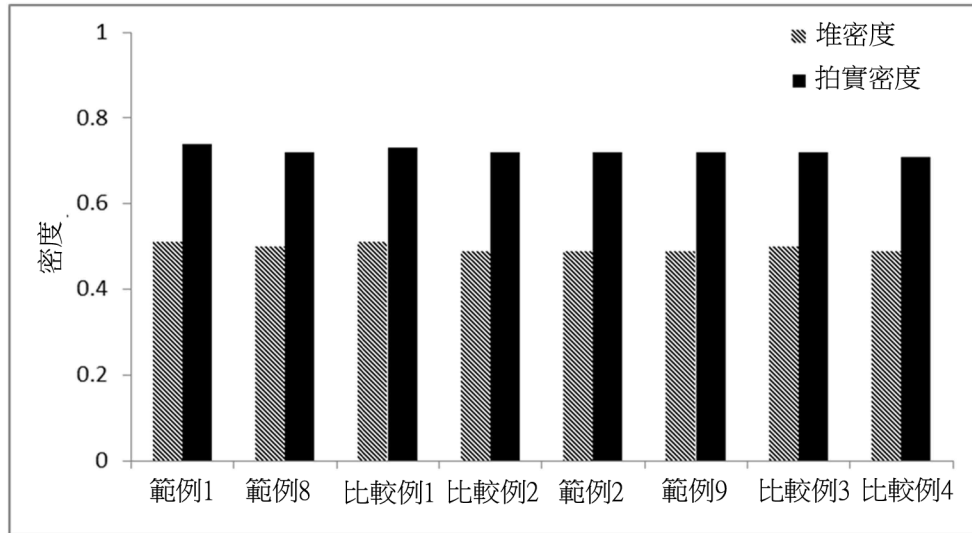
【第15項】如請求項14之製備藥學組合的方法，

其中該水活性降低之絡舒坦顆粒之製備步驟為：

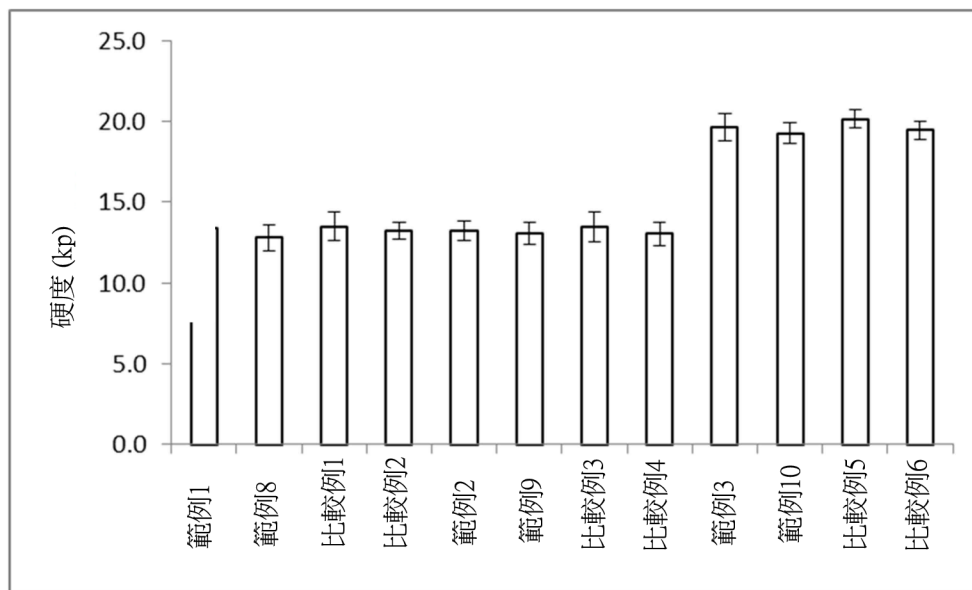
a)產生一包含絡舒坦或其藥學上可接受鹽類之絡舒坦顆粒；以及

b)容許該產生之絡舒坦顆粒在15至25%相對濕度條件下靜置，以降低水活性至0.40或更低。

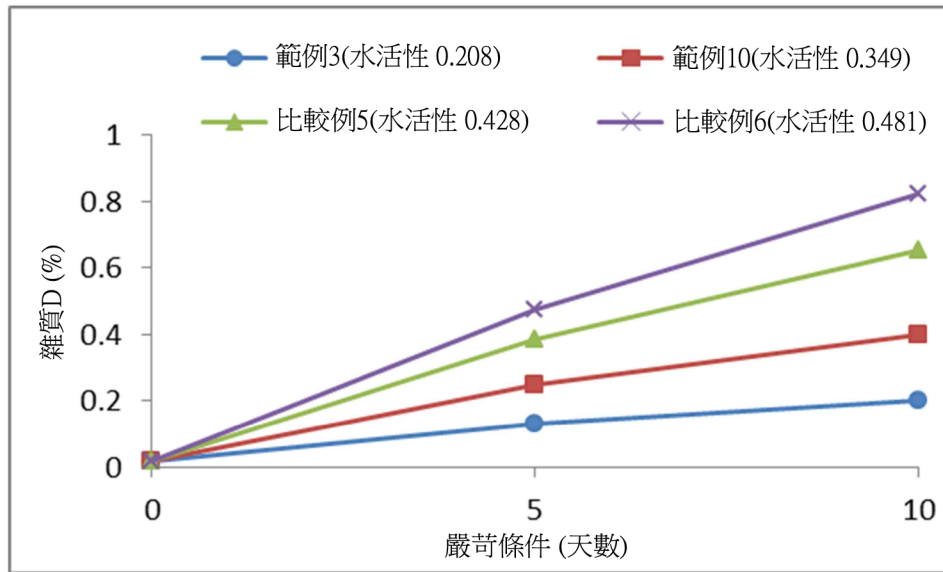
【發明圖式】



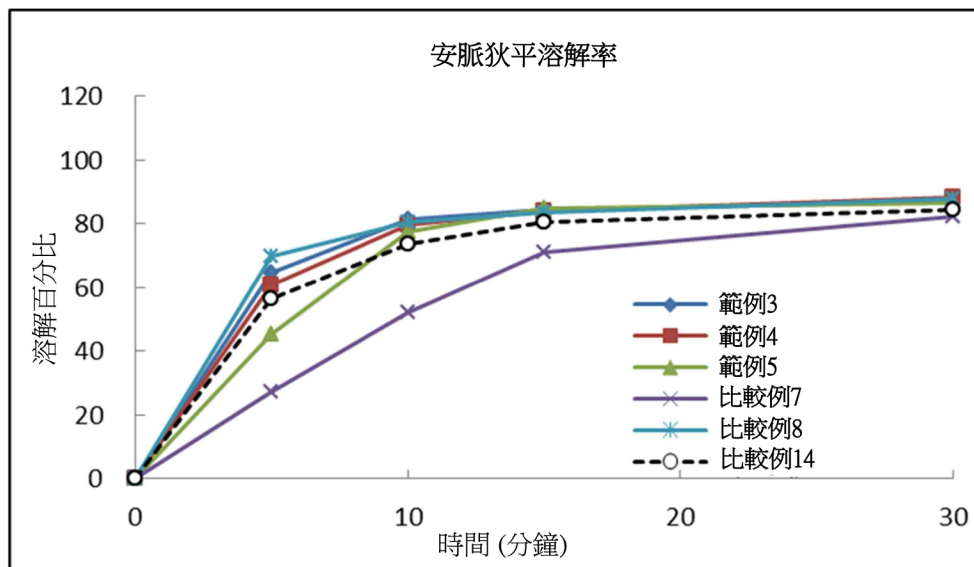
【圖1】



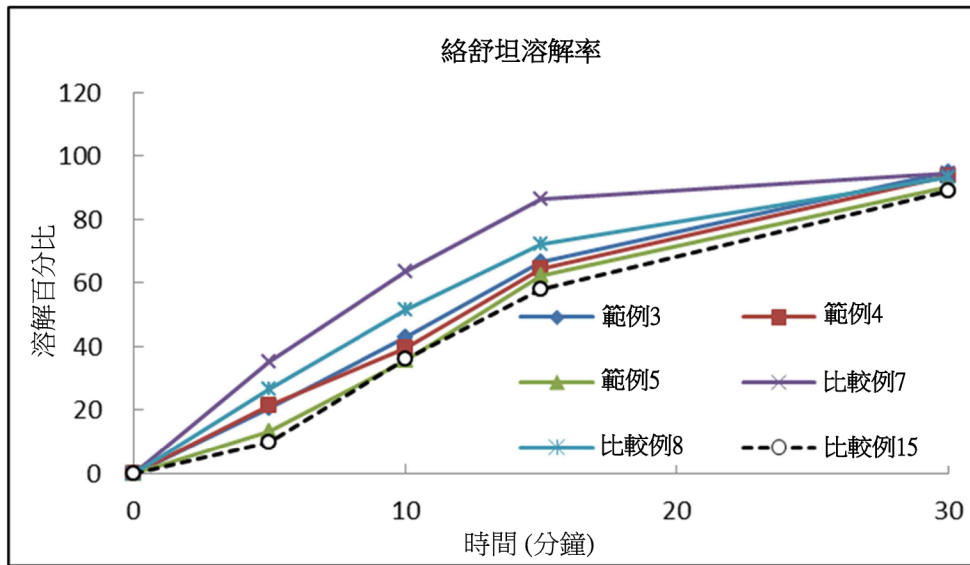
【圖2】



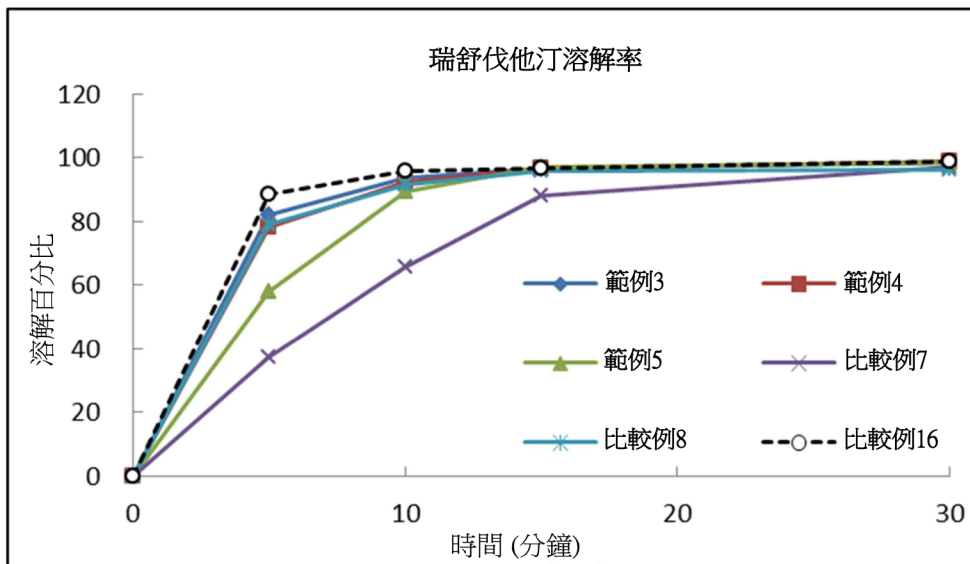
【圖3】



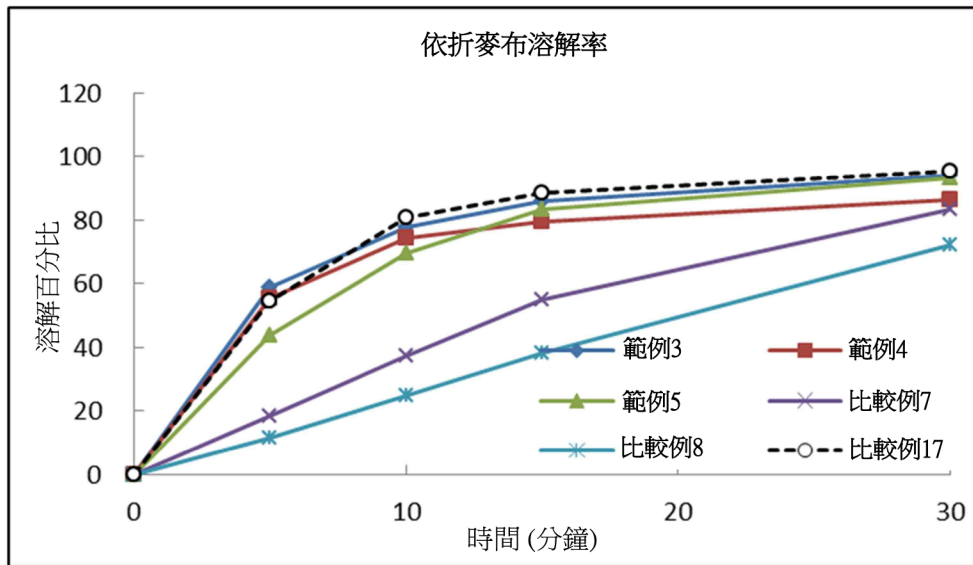
【圖4】



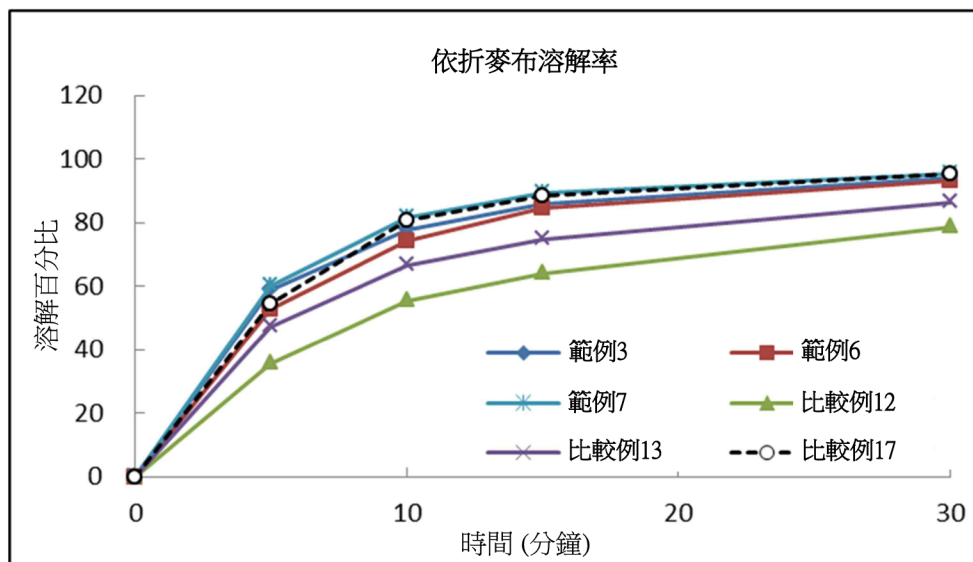
【圖5】



【圖6】



【圖7】



【圖8】