



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I700100 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：104119406

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 16 日

(51)Int. Cl. : A61K9/16 (2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30)優先權：2014/06/25 南韓

10-2014-0078388

(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：金用鎰 KIM, YONG IL (KR)；鄭夏瑩 JEONG, HA YOUNG (KR)；金京洙 KIM, KYEONG SOO (KR)；李承俊 LEE, SEUNG JUN (KR)；朴宰賢 PARK, JAE HYUN (KR)；禹鍾守 WOO, JONG SOO (KR)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 30 頁

(54)名稱

用於口服投藥之包含依澤替米貝 (EZETIMIBE) 及羅舒伐他汀 (ROSUVASTATIN) 的複合調配物及其製備方法

(57)摘要

提供一種用於口服投藥之固體複合調配物，其包括：含括依澤替米貝(ezetimibe)之依澤替米貝濕顆粒部分，其係利用流體床製粒器予以濕式粒化；以及羅舒伐他汀(rosuvastatin)混合物部分，其含括羅舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽類。

Provided is a solid composite formulation for oral administration that includes: an ezetimibe-wet granule portion including ezetimibe that is wet-granulated using a fluid-bed granulator; and a rosuvastatin mixture portion including rosuvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

發明摘要

I700100

※ 申請案號： 104119406

A61K 9/16 (2006.01)

※ 申請日： 104年6月16日 ※IPC 分類：

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於口服投藥之包含依澤替米貝(EZETIMIBE)及羅舒伐他汀
(ROSUVASTATIN)的複合調配物及其製備方法

COMPOSITE FORMULATION FOR ORAL ADMINISTRATION
COMPRISING EZETIMIBE AND ROSUVASTATIN AND A PROCESS
FOR THE PREPARATION THEREOF

【中文】

提供一種用於口服投藥之固體複合調配物，其包括：含括依澤替
米貝(ezetimibe)之依澤替米貝濕顆粒部分，其係利用流體床製粒器予以
濕式粒化；以及羅舒伐他汀(rosuvastatin)混合物部分，其含括羅舒伐他
汀或其藥學上可接受的鹽類。

【英文】

Provided is a solid composite formulation for oral administration that
includes: an ezetimibe-wet granule portion including ezetimibe that is
wet-granulated using a fluid-bed granulator; and a rosuvastatin mixture
portion including rosuvastatin or a pharmaceutically acceptable salt
thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於口服投藥之包含依澤替米貝(EZETIMIBE)及羅舒伐他汀(ROSUVASTATIN)的複合調配物及其製備方法
COMPOSITE FORMULATION FOR ORAL
ADMINISTRATION COMPRISING EZETIMIBE AND
ROSUVASTATIN AND A PROCESS FOR THE
PREPARATION THEREOF

【技術領域】

發明領域

[0001]本揭示係有關於一種用於口服投藥之複合調配物，其具有改善的藥學特徵，包括活性成分改善的溶解率及溶解速度、改善的含量均一度(content uniformity)及改善的生產力，該複合調配物包括依澤替米貝(ezetimibe)及羅舒伐他汀(rosuvastatin) (或其藥學上可接受的鹽類)，以及一種製備該固體複合調配物的方法。

【先前技術】

發明背景

[0002]羅舒伐他汀(Rosuvastatin)或其藥學上可接受的鹽類係HMG-CoA還原酶抑制劑中的一者，其係抑制膽固醇的合成來治療異常血脂症。冠脂妥(Crestor)錠劑(亦即，可得自於阿斯特捷利康(AstraZeneca)之羅舒伐他汀鈣鹽)，其包括羅舒伐他汀作為主成分，業已廣泛地在國內及在國際上使用來治療異常血脂症及異常血脂症相關的障礙。特別

地，已經有研究報導羅舒伐他汀對於降低血液內LDL膽固醇的位準，及增高體內有益的HDL膽固醇的位準方面，與利用與羅舒伐他汀相同機制，商業上可得的藥物阿托發司他汀(atorvastatin)或辛伐他汀(simvastatin)的功效比較之下，有更優異的功效。因此，對於羅舒伐他汀調配物的興趣越來越高。

[0003]HMG-CoA還原酶抑制劑一般會與用於異常血脂症之治療劑來組合使用，該治療劑具有與HMG-CoA還原酶抑制劑不同的機制，以增高治療的功效。在此等組合之中，由於HMG-CoA還原酶抑制劑和依澤替米貝(ezetimibe)之間良好的藥物交互作用，依澤替米貝(ezetimibe)為抑制小腸再吸收膽固醇的藥物，由此等二種成分構成之複合調配物被積極地研究。舉例而言，一種辛伐他汀(simvastatin)和依澤替米貝(ezetimibe)之複合調配物，維妥力(Vytorin)TM，已經展現出其之良好的藥學功效和穩定性，以及目前可在市場上得到且具有值得注意的銷售業績。

[0004]透過許多研究，依澤替米貝(ezetimibe)和羅舒伐他汀(rosuvastatin)之組合治療亦被報導為具有優異的藥學功效。然而，市場上還無法買到複合調配物(Brandon Ason等人，J Lipid Res. Apr 2011; 52(4): 679-687; Torimoto等人，Lipids in Health and Disease 2013, 12:137)。因而，有需求要發展一種具有改善的藥學特徵之複合調配物，其含有依澤替米貝(ezetimibe)和羅舒伐他汀(rosuvastatin)之組合，其之藥學功效是許可的。

【發明內容】

發明概要

技術問題

[0005]本揭示提供一種用於口服投藥之羅舒伐他汀(rosuvastatin)和依澤替米貝(ezetimibe)的固體複合調配物，其就活性成分的溶解率和溶解速度及含量均一度(content uniformity)方面來說，可具有改善的藥學特徵，且其可以高生產力予以經濟地製備。

[0006]本揭示提供一種製備該用於口服投藥之羅舒伐他汀(rosuvastatin)和依澤替米貝(ezetimibe)的複合調配物之方法。

技術解決方案

[0007]依據本發明的一態樣，提供了一種用於口服投藥之固體複合調配物，其包括：包括依澤替米貝(ezetimibe)之依澤替米貝濕顆粒部分，其係利用流體床製粒器予以濕式粒化；以及羅舒伐他汀(rosuvastatin)混合物部分，其包括羅舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽類。

[0008]依據本發明的另一個態樣，提供了一種製備用於口服投藥之固體複合調配物的方法，該方法包括：藉由利用流體床製粒器來製備包括依澤替米貝(ezetimibe)的依澤替米貝濕顆粒部分；以及將該依澤替米貝濕顆粒部分及羅舒伐他汀(rosuvastatin)混合物部分調配在一起，該羅舒伐他汀混合物部分包括羅舒伐他汀或是其藥學上可接受的鹽類。

有利功效

[0009]如以上所述，依據本揭示之一個或更多個具體例，一種用於口服投藥之依澤替米貝及羅舒伐他汀的固體複合調配物可以具有充分改善的活性成分溶解率和溶解速度，而不使用過量的崩解劑(disintegrant)，因而可以確保高的生體可用率，沒有因為過量的崩解劑而導致活性成分之穩定性降低。該用於口服投藥之固體複合調配物亦可具有良好的含量均一度。該用於口服投藥之固體複合調配物可以具有良好的壓錠(tableting)特徵，且可以於流體床製粒器的低內溫下製備，引致高生產力。

【圖式簡單說明】

(無)

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

發明模式

[0010]除非另外定義，否則本文中所使用的所有的術語(包括技術與科學術語)具有被在本發明所屬之技藝具有通常技術者所普遍瞭解相同的意義。縱然本文中列舉出例示的方法或材料，但是其他相似或均等的方法或材料亦在本發明的範疇之內。本文中揭示作為參考資料之所有的出版物係以其等之整體併入以作為參考資料。

[0011]本發明人研究發展一種用於口服投藥之固體複合調配物，其具有足夠的活性成分溶解率，以確保良好的藥學功效，以及其亦可以高生產力予以經濟地製備。所以，

他們發現一種固體複合調配物，其製備為依澤替米貝濕顆粒及羅舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽類的混合物，該依澤替米貝濕顆粒係利用流體床製粒器予以分離的濕式粒化，就活性成分之溶解率和溶解速度及含量均一度(content uniformity)方面來說，可具有高生產力以及顯著改善的藥學特徵。

[0012] 依據本揭示的一態樣，提供了一種用於口服投藥之固體複合調配物，其包括：包括依澤替米貝(ezetimibe)之依澤替米貝濕顆粒部分，其係利用流體床製粒器予以濕式粒化；以及羅舒伐他汀(rosuvastatin)混合物部分，其包括羅舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽類。

[0013] 當使用於本文中，術語"濕顆粒部分"係提及藉由濕式粒化所製備的混合顆粒，以及術語"混合物部分"係提及為非粒化的混合物。

[0014] 該依澤替米貝濕顆粒部分當使用流體床製粒器來製備時，可以具有足夠高的依澤替米貝溶解率，以及於壓錠方法中由於濕顆粒良好的流動性，而可具有高的生產力。因此，一種如任一具體例之固體複合調配物可以具有高的生體可用率和生產力。然而，當使用藥學領域中可得的其他濕式粒化方法來製備該依澤替米貝濕顆粒部分時，可能不容易保證固體複合調配物之高溶解率及生產力二者(參見實驗實施例1)。

[0015] 當使用高速混合器來製備依澤替米貝濕顆粒時，高速混合器因為短製程時間及簡單製程而於本技藝中廣泛

地使用於濕式粒化，當依據韓國藥典之溶解方法II來評估(第10版)，所生成的固體複合調配物顯示為具有10分鐘內小於大約50%之非常低的溶解率。儘管可以用製備使用減量的溶劑來增加溶解率，但是依澤替米貝之10分鐘溶解率仍然可能小於大約60%。此外，溶劑的量越小，生產力會變得越低。當使用一種先進的機械方法，康西格馬(Consignma)來製備依澤替米貝濕顆粒時，儘管可以用減量的溶劑來增加溶解率，但是依澤替米貝之10分鐘溶解率仍然可能小於大約70%。此外，溶劑的量越小，生產力會變得越低。為了改善此種使用高速混合器、Consignm或類似物來製備濕顆粒溶解率下降，可以增加粒化方法中崩解劑的量。然而，崩解劑使用過量時，可能會影響活性成分的穩定性且負面地影響藥品的品質。

[0016] 當依澤替米貝濕顆粒使用流體床製粒器來製備時，溶解率會隨著其之製備方法使用的溶劑量增加而下降。然而，依澤替米貝之10分鐘溶解率可以足夠高達大約80%或更大，即使在溶劑量超過大約1重量份時，以1重量份之依澤替米貝濕顆粒部分的成分為基準計，以及即使溶劑的量減低，生產力也會足夠高達每小時100,000個錠劑(實驗實施例1)。於使用溶劑之一般濕式粒化方面，當以1重量份之依澤替米貝濕顆粒部分的成分為基準計，使用溶劑的量超過大約0.5重量份或更多時，早期的溶解率可能會下降，因為顆粒硬化及密度增加。然而，一種如本揭示的具體例之固體複合調配物方面，當溶劑的量高達大約0.5重量份或更

多時，可以確保高的溶解率。更確切地說，於壓錠方法中由於顆粒的流動性改善而可以增加生產力。因而，當如本揭示使用流體床製粒器來製備依澤替米貝濕顆粒部分時，在不使用過量的崩解劑的情況下，可以確保高的溶解率及生產力二者，以及結果可以獲得品質改善的藥物。此在本技藝中為出乎意料的效應，鑒於與使用高速混合器之濕式粒化相比，使用流體床製粒器之濕式粒化於壓錠方法傳統上已知會因為濕顆粒的流動性不佳，而使生產力降低。

[0017]溶劑可以為能溶解黏合劑來製備濕式粒化之黏合劑溶液之任一可得的溶劑。舉例而言，溶劑可以含括蒸餾水、乙醇，或其等之任一組合，但是不限於該等。

[0018]如本揭示的任一具體例之固體複合調配物，與使用任何其他不是使用流體床製粒器之粒化方法所製備之含括濕顆粒的固體複合調配物(參見實驗實施例2)相比，可以顯著改善含量均一度(content uniformity)。此亦為本技藝中出乎意料的效應，鑒於與使用高速混合器之濕式粒化相比，使用流體床製粒器之濕式粒化傳統上已知會使含量均一度(content uniformity)降低。

[0019]如本揭示的任一具體例之固體複合調配物，與使用任何其他不是使用流體床製粒器之粒化方法相比，可以於顯著高速下達到飽和溶解度。已知依澤替米貝為一種溶解度差的藥物，其於如同體液之酸性或弱鹼性條件下具有大約1 ppm或更低的低飽和溶解度。從溶解起始點至飽和之飽和溶解度和溶解速度，是溶解度差的藥物之生體可用率

評估重要的指數。由於實驗，如本揭示的具體例之固體複合調配物，與使用任何其他不是使用流體床製粒器之粒化方法所製備之含括濕顆粒的固體複合調配物相比，與使用任何其他不是使用流體床製粒器之粒化方法相比，發現到於顯著高速下達到飽和溶解度，以及因而確保如一種溶解度差的藥物之依澤替米貝的生體可用率改善(參見實驗實施例3)。

[0020]於一些具體例中，以1重量份之依澤替米貝濕顆粒部分的成分總重為基準計，可以使用大約0.1重量份至大約2重量份的溶劑，以及於一些具體例中，大約0.2重量份至大約1重量份的溶劑，來製備該固體複合調配物之依澤替米貝濕顆粒部分。當使用於本文中，措辭“依澤替米貝濕顆粒部分的成分總重”係提及除了溶劑以外，用來製備該依澤替米貝濕顆粒部分之任何活性成分及添加劑的總重。

[0021]當溶劑的量低於此等範圍的下限時，無法獲得足夠的濕顆粒，以及因而生產力可能會降低。當溶劑的量超過此等範圍的上限時，可能會使粒化時間及因而總製備時間增加，此為無效率的。

[0022]於一些具體例中，以1重量份之依澤替米貝濕顆粒部分的成分總重為基準計，依澤替米貝濕顆粒部分可以含括大約0.1重量份至大約2重量份的蒸餾水，以及於一些具體例中，大約0.2重量份至大約1重量份的蒸餾水。

[0023]於一些具體例中，該固體複合調配物中作為第一藥學活性成分之依澤替米貝的量，在一單位劑量形式中，

可以在大約5 mg至大約20 mg的範圍，以及於一些具體例中，以大約5 mg至大約10 mg在一單位劑量形式中。

[0024]依據任一具體例之固體複合調配物含括羅舒伐他汀作為第二藥學活性成分。羅舒伐他汀可以為游離鹼形式或其藥學上可接受的鹽類。藥學上可接受的鹽類之非限制性實例包括鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽。舉例而言，羅舒伐他汀可以為鈣鹽的形式。然而，不限於該等具體例。

[0025]羅舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽類可以抑制HMG-CoA還原酶，其對於膽固醇合成是必需的，以降低血液內LDL-膽固醇的位準，以及提升血液內HDL-膽固醇的位準，藉此促進異常血脂症之治療。

[0026]於一些具體例中，於該固體複合調配物之單位劑量形式中，羅舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽類的量可以在大約2.5 mg至大約40 mg的範圍，以及於一些具體例中，大約5 mg至大約20 mg的範圍。

[0027]於一些具體例中，除了藥學活性成分之外，該固體複合調配物可以進一步含括至少一種藥學上可接受的添加劑。舉例而言，該依澤替米貝濕顆粒部分或是羅舒伐他汀混合物部分可以含括選自於以下所構成的群組之至少一種添加劑：稀釋劑、黏合劑、崩解劑(disintegrant)，以及潤滑劑。

[0028]於一些具體例中，以1重量份之依澤替米貝為基準計，該依澤替米貝濕顆粒部分及羅舒伐他汀混合物部分可以各自進一步含括大約0.5份至大約50份的稀釋劑，大約

0.1份至大約20份的黏合劑，大約0.1份至大約10重量份的崩解劑，以及大約0.1份至大約3重量份的潤滑劑。

[0029]本技藝具有通常技術者可以端視標的固體複合調配物的類型來適當地選擇此等添加劑的種類和數量。舉例而言，稀釋劑可以選自於以下所構成的群組：乳糖、澱粉、甘露糖醇、微晶纖維素、羧甲基纖維素，及其等之任何組合。黏合劑可以選自於以下所構成的群組：聚維酮(povidone)、羧丙甲纖維素(hypromellose)、羧丙基纖維素、共聚維酮(copovidone)，及其等之任何組合。崩解劑可以選自於以下所構成的群組：交聯聚維酮(crospovidone)、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、羧基乙酸澱粉鈉(sodium starch glycolate)、低取代的羧丙基纖維素，及其等之任何組合。潤滑劑可以選自於以下所構成的群組：硬脂酸鎂、滑石、輕質無水矽酸、硬脂鹽反丁烯二酸鈉，及其等之任何組合。然而，不限於該等具體例。

[0030]當使用於本文中，術語“用於口服投藥之固體複合調配物”係提及一種調配物，其係透過模製(molding)或者包囊(encapsulating)藥物成預定的形狀。該用於口服投藥之固體複合調配物可以調配成，但是不限於，一種藥丸、膠囊、錠劑(含括單層錠劑、雙層錠劑，及壓製的核心錠劑(pressed core tablet))、粉末，或顆粒。舉例而言，該用於口服投藥之固體複合調配物可以為一種膠囊的形式、單層錠劑或雙層錠劑的形式。當該固體複合調配物為膠囊的形式時，膠囊可以為含有粉末、顆粒、錠劑、糖漿，或藥丸於

其內的形式。

[0031]於一些具體例中，該依澤替米貝濕顆粒部分可以含括乳糖、微晶纖維素、月桂硫酸鈉、聚維酮(povidone)，以及交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)，以及該羅舒伐他汀(rosuvastatin)混合物部分可以含括微晶纖維素、乳糖、甘露糖醇、交聯聚維酮(crospovidone)，以及硬脂酸鎂。

[0032]於一些具體例中，該固體複合調配物，當依據韓國藥典之溶解方法II(第10版)以大約50 rpm之槳轉速於pH 4.5之含有大約0.45%月桂硫酸鈉之緩衝溶液內評估時，於10分鐘內可以具有大約85%或更大的依澤替米貝溶解率。因而，該固體複合調配物可以由於增高的溶解率而導致具有高的生體可用率(參見實驗實施例1)。

[0033]依據本揭示的另一個態樣，提供了一種製備用於口服投藥之固體複合調配物的方法，該方法含括：藉由利用流體床製粒器來製備含括依澤替米貝(ezetimibe)的依澤替米貝濕顆粒部分；以及將該依澤替米貝濕顆粒部分及羅舒伐他汀(rosuvastatin)混合物部分調配在一起，該羅舒伐他汀混合物部分含括羅舒伐他汀或是其藥學上可接受的鹽類。

[0034]如本揭示的具體例之固體複合調配物的詳細說明，可以應用到如本揭示的具體例之此一固體複合調配物的製備方法之詳細說明。

[0035]於一些具體例中，在該依澤替米貝濕顆粒部分之

製備期間，流體床製粒器的內部溫度可以從大約20°C至大約40°C。

[0036]當使用於本文中，術語“流體床製粒器的內部溫度”係提及當由於流體床製粒器充分操作的穩定而維持溫度固定時，使用裝備在流體床製粒器的容器中之電子溫度計，所測量的流體床製粒器的內部溫度。

[0037]一般而言，執行粒化同時將流體床製粒器之內部溫度維持在大約30°C或更低的低溫下，早期之活性成分溶解率會因為顆粒的尺寸和密度的增加而傾向於下降。然而，依據本揭示，當於大約20°C至大約30°C之流體床製粒器之低的內部溫度下製備該依澤替米貝濕顆粒部分時，溶解率幾乎可以不下降。於是，可以於低溫下製備具有足夠高溶解率之固體複合調配物。因而，依據本揭示之具體例，該依澤替米貝濕顆粒部分可以於大約20°C至大約30°C之流體床製粒器之低的內部溫度下製備。於是，來源成分溶液可以更快速地運送至流體床製粒器，以便可以減少程序時間且可以增加固體複合調配物的生產力。

[0038]於一些具體例中，一種製備如以上所述的具體例之任一用於口服投藥之固體複合調配物的方法可以包括：
i)藉由利用流體床製粒器來製備含括依澤替米貝(ezetimibe)的依澤替米貝濕顆粒部分；ii)製備羅舒伐他汀(rosuvastatin)混合物部分，其含括羅舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽類；以及iii)將步驟i)之該依澤替米貝濕顆粒部分及步驟ii)之該羅舒伐他汀(rosuvastatin)混合物部分混合在一起，以獲得混

合物，以及藉由使用一般的壓錠(tableting)方法來形成該混合物之單層錠劑。

[0039]於一些例示性具體例中，一種製備如以上所述的具體例之任一用於口服投藥之固體複合調配物的方法可以包括：i)藉由利用流體床製粒器來製備包括依澤替米貝(ezetimibe)的依澤替米貝濕顆粒部分，且將該依澤替米貝濕顆粒部分壓錠(tableting)以獲得一錠劑；ii)製備羅舒伐他汀(rosuvastatin)混合物部分，其包括羅舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽類；以及iii)藉由使用一般的雙層錠劑形成方法加上雙層錠劑之壓錠機來形成雙層錠劑，該雙層錠劑包括步驟i)中製備之該錠劑作為第一層，及步驟ii)之該羅舒伐他汀(rosuvastatin)混合物部分作為第二層。

[0040]於一些其他的具體例中，一種製備如以上所述的具體例之任一用於口服投藥之固體複合調配物的方法可以包括：i)藉由利用流體床製粒器來製備包括依澤替米貝(ezetimibe)的依澤替米貝濕顆粒部分；ii)製備羅舒伐他汀(rosuvastatin)混合物部分，其包括羅舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽類；以及iii)將步驟i)中製備之該依澤替米貝濕顆粒部分及步驟ii)中製備之該羅舒伐他汀(rosuvastatin)混合物部分混合在一起，以獲得混合物，以及iv)依據一般的包囊(encapsulating)方法來包囊該混合物以形成膠囊。

發明模式

[0041]現在將參照下列實施例更詳盡地說明本揭示之一個或更多個具體例。然而，此等實施例僅供說明之用途，

以及不意欲限制本揭示之一個或更多個具體例之範疇。

比較實施例1至6：藉由使用高速混合器來製備複合調配物

[0042]根據列於下表1之組成物來製備複合調配物，表1中顯示所使用的成分和數量。將聚維酮(povidone)溶解於蒸餾水中，以製備黏合劑溶液。將依澤替米貝、乳糖一水合物、微晶纖維素、月桂硫酸鈉，及交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)予以混合，以及將混合物放置到高速混合器(P/VAC60，可得自於Diosna)的小室內，然後將前述的黏合劑溶液注入至小室內，同時以大約100 rpm之攪拌器速度及大約3000 rpm的切碎機速度之高速混合器運作歷時總計大約3分鐘，來粒化混合物，接著使生成的顆粒於流體床乾燥器內乾燥。乾燥的顆粒接著通經篩孔尺寸為20的篩子。將篩分的顆粒和如同表1中列出的數量之成份混合物的羅舒伐他汀混合物部分混合在一起，然後使用一種旋轉式壓錠機(MRC-45N，可得自於Sejong Pharmatech Co., Ltd.，韓國)來將混合物壓製成具有10 kp硬度的錠劑。

實施例1至6：藉由使用流體床製粒器來製備複合調配物

[0043]根據列於下表1之組成物來製備複合調配物，表1中顯示所使用的成分和數量。將聚維酮(povidone)溶解於蒸餾水中，以製備黏合劑溶液。將依澤替米貝、乳糖一水合物、微晶纖維素、月桂硫酸鈉，及交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)予以混合，以及將混合物放置到流體床製粒器(GRETC-30，可得自於GR-ENG)的容器內，然後透過噴灑而將前述的黏合劑溶液注入至容器內，同時以

大約30°C之內部溫度、大約1.2巴之噴灑壓力及大約10 rpm的噴灑速度來運作流體床製粒器，來粒化混合物直到注入所有的黏合劑溶液為止，接著使生成的顆粒於流體床乾燥器內乾燥。乾燥的顆粒接著通經篩孔尺寸為20的篩子。將篩分的顆粒和如同表1中列出的數量之成份混合物的羅舒伐他汀混合物部分混合在一起，然後使用一種旋轉式壓錠機(MRC-45N，可得自於Sejong Pharmatech Co., Ltd.)來將混合物壓製成具有10 kp硬度的錠劑。

比較實施例7至12:藉由使用康西格馬(ConsiGma)來製備複合調配物

[0044]根據列於下表1之組成物來製備複合調配物，表1中顯示所使用的成分和數量。將聚維酮(povidone)溶解於蒸餾水中，以製備黏合劑溶液。將依澤替米貝、乳糖一水合物、微晶纖維素、月桂硫酸鈉，及交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)予以混合，以及將混合物放置到康西格馬(ConsiGma)(康西格馬-1(Consigma-1)，可得自於GEA)的進料機內，同時以大約700 rpm之螺旋速度運作康西格馬(ConsiGma)歷時總計大約3分鐘，來粒化混合物，接著使生成的顆粒於流體床乾燥器內乾燥。乾燥的顆粒接著通經篩孔尺寸為20的篩子。將篩分的顆粒和如同表1中列出的數量之成份混合物的羅舒伐他汀混合物部分混合在一起，然後使用一種旋轉式壓錠機(MRC-45N，可得自於Sejong Pharmatech Co., Ltd.)來將混合物壓製成具有10 kp硬度的錠劑。

[表1]複合調配物之製備

實施例	濕式 粒化 方法	蒸餾 水的 量(mg)	依澤替米貝濕 顆粒部分之添 加劑的種類和 數量(mg)	羅舒伐他汀混 合物部分之添 加劑的種類和 數量(mg)
比較實施例 1	高速 混合 器	15		
比較實施例 2		30		
比較實施例 3		70		
比較實施例 4		100		
比較實施例 5		150		
比較實施例 6		200		
實施例 1	流體 床製 粒器	15	依澤替米貝 10 乳糖一水合物 30 微晶纖維素 94 月桂硫酸鈉 2 聚維酮 4 交聯羧甲基纖 維素鈉 10	羅舒伐他汀 20 微晶纖維素 50 乳糖一水合物 100 甘露糖醇 100 交聯聚維酮 3 硬脂酸鎂 4
實施例 2		30		
實施例 3		70		
實施例 4		100		
實施例 5		150		
實施例 6		200		
比較實施例 7	康西 格馬 (Cons iGma)	15		
比較實施例 8		30		
比較實施例 9		70		
比較實施例 10		100		
比較實施例 11		150		
比較實施例 12		200		

實驗實施例1：溶解率及生產力的評估

[0045]評估實施例1至6以及比較實施例1至12之複合調配物的溶解率及生產力。結果顯示於表2中。

[0046]使用實施例1至6以及比較實施例1至12之錠劑、於以下所述的條件下，執行溶解率評估。

[0047]各個複合調配物的生產力係評估為每小時生產的錠劑總數，其顯示為總重量(g)/在本技藝通用的一種旋轉式壓錠機(MRC-45N，可得自於Sejong Pharmatech Co., Ltd.，每轉能夠壓製45個錠劑且於40 rpm轉速下，每小時生產108,000個錠劑)的條件下製備之錠劑平均重量(g/錠劑)，以調整成要壓製具有大約10或更大的硬度但無壓錠缺陷例如頂裂、黏著、積層(laminating)或類似物，之良好的錠劑之最大轉速下。

<溶解試驗條件>

[0048] 1) 溶解方法：依據韓國藥典(第10版)之溶解方法II(槳式方法(paddle method))

2) 溶解介質：配於0.025M磷酸二氫鈉($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)緩衝劑(pH 4.5)之0.45%月桂硫酸鈉溶液(透過溶解3.9g的磷酸二氫鈉於900 mL的水中，用50%(w/w)氫氧化鈉溶液或磷酸來將pH調整成4.5，用水填滿至1,000 mL的總體積，以及接而充分混合該溶液所獲得)

3) 溶解介質的量：500 mL

4) 溶解儀器的溫度：37.5°C

5) 槳速度：50 rpm

- 6) 各個實驗組別之測試樣本的數量：6
- 7) 採樣時間：10分鐘

[表2]

實施例	10 分鐘溶解率(%)		每小時生產力 (錠)
	平均	標準偏差	
比較實施例 1	59.1	7.1	51,458.7
比較實施例 2	52.7	6.6	66,157.6
比較實施例 3	45.4	10.9	75,815.3
比較實施例 4	25.1	9.8	99,542.5
比較實施例 5	不可得		
比較實施例 6	不可得		
實施例 1	90.1	2.2	119,571.3
實施例 2	88.9	1.7	112,414.7
實施例 3	89.1	3.1	108,998.6
實施例 4	90.2	1.6	105,621.4
實施例 5	87.8	1.1	100,527.8
實施例 6	83.5	5.4	91,711.7
比較實施例 7	66.9	9.7	71,421.4
比較實施例 8	62.5	5.4	79,994.5
比較實施例 9	50.9	6.7	84,457.8
比較實施例 10	43.7	12.5	90,515.5
比較實施例 11	21.8	13.7	108,456.9
比較實施例 12	不可得		

[0049]於比較實施例5、6和12方面，顆粒的密度隨著蒸餾水的量增加而增加，以致於獲得過硬的顆粒，此可能會造成機械過載且因而使順利的生產中斷。

[0050]發現使用高速混合器製備的比較實施例1至4之複合調配物具有的溶解率及生產力，與使用任何其他的方法製備之固體複合調配物之溶解率及生產力相比之下，不夠令人滿意。

[0051]使用康西格馬(ConsiGma)製備的比較實施例7至11之複合調配物，與比較實施例1至4之該等相比，具有改善的溶解率。然而，溶解率並未顯著達到85%或更高以確保高的生體可用率。比較實施例11之固體複合調配物具有高的生產力，但是溶解率過低。

[0052]使用流體床製粒器製備的實施例1至6之固體複合調配物，與使用任何其他的方法製備之該等相比，具有改善的溶解率。特別地，發現實施例1至5之複合調配物於10分鐘後具有大約85%或是更高的溶解率。實施例1至6之固體複合調配物由於良好的顆粒流動性(flowability)而具有改善的生產力，特別是，實施例1至5之固體複合調配物具有每小時大約100,000個錠劑之顯著高的生產力。

實驗實施例2：含量均一度(content uniformity)試驗

[0053]含量均一度試驗係於實施例1至6及比較實施例1至12之複合調配物、依據韓國藥典(第10版)之一般試驗方法中的含量均一度試驗方法來完成。產生的試驗數值(希望較小的數值；於15或更小通常可保證品質)顯示於表3中。

[表3]

實施例	含量均一度數值
比較實施例 1	21.5
比較實施例 2	16.6
比較實施例 3	10.5
比較實施例 4	12.2
比較實施例 5	不可得
比較實施例 6	不可得
實施例 1	6.2
實施例 2	6.0
實施例 3	5.9
實施例 4	5.8
實施例 5	5.9
實施例 6	5.7
比較實施例 7	14.7
比較實施例 8	11.3
比較實施例 9	9.1
比較實施例 10	8.8
比較實施例 11	13.4
比較實施例 12	不可得

[0054] 參見表3，使用的蒸餾水的量比適當位準更多或更少，含量均一度試驗數值傾向於增加，因為濕顆粒之直徑可能變得不規則。於使用流體床製粒器所製備的實施例1

至6之固體複合調配物方面，含量均一度試驗數值是絕對低的，伴隨來自蒸餾水量的變化而來的小小差異。因而，發現實施例1至6之固體複合調配物於任何製備條件下具有改善的含量均一度。

實驗實施例3：飽和溶解度和溶解速度評估

[0055]評估比較實施例1至7及實施例1(使用等量的蒸餾水獲得的)之固體複合調配物的飽和溶解度和溶解速度，作為溶解度差的藥物之生體可用率指數。結果顯示於表4中。

[0056]此評估係於以下條件下執行。於各個採樣時間之依澤替米貝的濃度係以ppm表示，以及每當某濃度及後續的採樣時間測得的濃度之間的差異是0.05 ppm或更少時，該採樣時間測得的濃度視為飽和的濃度。依澤替米貝飽和的採樣時間係以溶解速度(時間)表示，以及該採樣時間之依澤替米貝的濃度係以飽和溶解度(ppm)表示。

<試驗條件>

[0057] 1)試驗方法：依據韓國藥典(第10版)之溶解方法II(槳式方法(paddle method))

2)溶解介質：依據韓國藥典(第10版)之一般試驗方法中使用的乙酸鈉-乙酸緩衝液(pH 4.0)

3) 溶解介質的量：1000 mL

4) 溶解儀器的溫度：37.5°C

5) 槳速度：50 rpm

6) 各個實驗組別之測試樣本的數量：6

7) 採樣時間：0分鐘、5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、及45分鐘

[表4]

實施例	飽和溶解度(ppm)	溶解速度(以分鐘計之時間)
比較實施例 1	0.998	30 min
實施例 1	1.102	5 min
比較實施例 7	1.054	15 min

[0058] 參見表4，發現與使用如實施例1相等量的蒸餾水但是不同的濕式粒化方法製備的比較實施例1至7之固體複合調配物相比，使用流體床製粒器所製備的實施例1之固體複合調配物具有改善的飽和溶解度，以及有大約為3至6倍高的溶解速度，其定義為達到飽和溶解度的時間。因而，由於依澤替米貝之飽和溶解度和溶解速度增加，實施例1之固體複合調配物的生體可用率亦有改善。

實施例7至11

[0059] 根據列於下表5之組成物來製備複合調配物，表5中顯示所使用的成分和數量。將聚維酮(povidone)溶解於蒸餾水中，以製備黏合劑溶液。將依澤替米貝、乳糖一水合物、微晶纖維素、月桂硫酸鈉，及交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)予以混合，以及將混合物放置到流體床製粒器(GRETC-30，可得自於GR-ENG)的容器內，以及流體床製粒器的內部溫度係如同表5中顯示的予以設定。然後，以大約1.2巴之噴灑壓力及大約10 rpm的噴灑速度、透過噴灑而將黏合劑溶液注入至容器內，同時運作流體床

製粒器來粒化混合物，接著使生成的顆粒於流體床乾燥器內乾燥。乾燥的顆粒接著通經篩孔尺寸為20的篩子。將篩分的顆粒和如同表5中列出的數量之成份混合物的羅舒伐他汀混合物部分混合在一起，然後使用一種旋轉式壓錠機(MRC-45N，可得自於Sejong Pharmatech Co., Ltd.)來將混合物壓製成具有10 kp硬度的錠劑。

[表5] 於流體床製粒器不同的內部溫度之濕式粒化

實施例	濕式粒化方法	蒸餾水的量 (mg)	*內部溫度 (°C)	依澤替米貝濕顆粒部分之添加劑的種類和數量(mg)	羅舒伐他汀混合物部分之添加劑的種類和數量(mg)
實施例 7	流體床製粒器	70	15	依澤替米貝 10	羅舒伐他汀 20
實施例 8			20	乳糖一水合物 32	微晶纖維素 50
實施例 9			25	微晶纖維素 92	乳糖一水合物 100
實施例 10			40	月桂硫酸鈉 2	甘露糖醇 100
實施例 11			50	聚維酮 4 交聯羧甲基纖維素鈉 10	交聯聚維酮 3 硬脂酸鎂 4

[0060]*此內部溫度表示當由於流體床製粒器充分操作的穩定而維持溫度為固定時，使用裝備在流體床製粒器的容器中之電子溫度計，所測量到的流體床製粒器的內部溫度。

實驗實施例4：於不同的內部溫度之溶解率、生產力，及含量均一度試驗

[0061]以如同實驗實施例1至3相同的方式，執行實施例3及實施例7至11之固體複合調配物的溶解率、生產力，及含量均一度試驗。結果顯示於表6中。

[表6]於流體床製粒器不同的內部溫度之濕式粒化

實施例	內部溫度 (°C)	10 分鐘溶解率(%)		每小時生產力(錠)	含量均一度數值
		平均	標準偏差		
實施例 7	15	75.5	4.4	111.317.3	16.9
實施例 8	20	86.7	2.2	108,664.5	7.2
實施例 9	25	88.4	1.6	109.412.9	6.6
實施例 3	30	89.1	3.1	108.998.6	5.9
實施例 10	40	89.5	2.6	100,158.4	6.2
實施例 11	50	不可得			

[0062]根據表6的結果，發現實施例3及實施例7至11之固體複合調配物全體之依澤替米貝溶解率、生產力，及含量均一度試驗均有改善，特別是當流體床製粒器的內部溫度在大約20°C至大約40°C的範圍時。

[0063]應該瞭解此內所說明的例示具體例應該僅視為描述性的意義，而不是用來限制。各具體例內之特徵或態樣的說明典型地應該視為可供其他具體例之其他相似特徵或態樣利用。雖然已參照圖示說明本發明之一個或更多個具體例，但應該瞭解熟知此項技藝者可對本發明作各種形式和細節之改變及變化，而不背離由下列申請專利範圍所界定之本發明的精神與範疇。

【符號說明】

(無)

.

.

.

.

申請專利範圍

1. 一種製備用於口服投藥之固體複合調配物的方法，該方法包含：

藉由使用流體床製粒器(fluid-bed granulator)來製備包含依澤替米貝(ezetimibe)之依澤替米貝濕顆粒部分；以及

將該依澤替米貝濕顆粒部分及羅舒伐他汀(rosuvastatin)混合物部分調配在一起，該羅舒伐他汀混合物部分包含羅舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽類。

2. 如請求項1之方法，其中以該依澤替米貝濕顆粒部分的總重為基準，該依澤替米貝濕顆粒部分係使用0.2重量份至1重量份的溶劑、由該流體床製粒器予以製備。
3. 如請求項2之方法，其中該溶劑為蒸餾水、乙醇，或其等之任一組合。
4. 如請求項1之方法，其中以該依澤替米貝濕顆粒部分的總重為基準，該依澤替米貝濕顆粒部分係使用0.2重量份至1重量份的蒸餾水、由該流體床製粒器予以製備。
5. 如請求項1之方法，其中該依澤替米貝濕顆粒部分或該羅舒伐他汀混合物部分進一步包含選自於以下所構成的群組之至少一藥學上可接受的添加劑：稀釋劑、黏合劑、崩解劑(disintegrant)、以及潤滑劑。
6. 如請求項5之方法，其中該稀釋劑係選自於以下所構成的群組：乳糖、澱粉、甘露糖醇、微晶纖維素、羧甲基

纖維素，及其等之任何組合，

該黏合劑係選自於以下所構成的群組：聚維酮(povidone)、羥丙甲纖維素(hypromellose)、羥丙基纖維素、共聚維酮(copovidone)，及其等之任何組合，

該崩解劑係選自於以下所構成的群組：交聯聚維酮(crospovidone)、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、羥基乙酸澱粉鈉(sodium starch glycolate)、低取代的羥丙基纖維素，及其等之任何組合，以及

該潤滑劑係選自於以下所構成的群組：硬脂酸鎂、滑石、輕質無水矽酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉，及其等之任何組合。

7. 如請求項1之方法，其中該依澤替米貝濕顆粒部分包含乳糖、微晶纖維素、月桂硫酸鈉、聚維酮及交聯羧甲基纖維素鈉，以及該羅舒伐他汀混合物部分包含微晶纖維素、乳糖、甘露糖醇、交聯聚維酮及硬脂酸鎂。
8. 如請求項1之方法，其中該依澤替米貝的量在一單位劑量形式中係在5mg至20mg的範圍。
9. 如請求項1之方法，其中該羅舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽類的量在一單位劑量形式中係在2.5mg至40mg的範圍。
10. 如請求項1之方法，其中該複合調配物係呈藥丸、膠囊、單層錠劑、雙層錠劑、壓製塗覆的錠劑(press-coated tablet)、粉末、或顆粒的形式。
11. 如請求項1之方法，其中當依據韓國藥典中的溶解方法

II使用含有大約0.45%月桂硫酸鈉之pH大約4.5的緩衝溶液以大約50 rpm之槳轉速來測量時，在大約10分鐘內，該依澤替米貝之溶解率為大約85%或是更高。

12. 如請求項1之方法，其中該依澤替米貝濕顆粒部分的製備係在該流體床製粒器的內部溫度係20℃至40℃時予以進行。