

# 發明專利說明書

(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：97142724

A61K 9/20

(2006.01)

※申請日期：97.11.5

※IPC 分類：A61K 31/216

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/41

(2006.01)

醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

美樂蒂 K 戴斯

DICE, MELODI K.

艾莉莎 A 哈賓

HARBIN, ALISA A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 蘇利曼 艾爾-菲歐米  
AL-FAYOUMI, SULIMAN
2. 胡嘉惠  
HU, JIAHUI
3. 納崔傑 庫瑪拉培魯梅  
KUMARAPERUMAL, NATRAJAN
4. 亞倫 艾德華 洛斯  
ROYCE, ALAN EDWARD
5. 寇倫 陸葛  
RUEGGER, COLLEEN
6. 艾瑞卡 艾那 茲諾  
ZANNOU, ERIKA AINA

國 籍：(中文/英文)

1. 約旦 JORDAN
2. 中華人民共和國 P.R.C.
3. 印度 INDIA
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.
6. 法國 FRANCE

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；2007年11月06日；60/985,668

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

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】

本發明係關於包含例如 LCZ696 之治療劑之固體口服劑型。該醫藥組合物可藉由乾式調配法(諸如，直接壓縮或壓實法)來製備以形成固體口服劑型。

### 【先前技術】

血管收縮素 II 為使血管收縮、進而可導致高血壓及心臟應力之激素。此激素與靶細胞表面上之特異性受體相互作用。迄今已識別血管收縮素 II 之兩種受體亞型(例如，AT1 及 AT2)。近年來，已儘力識別與 AT1 受體結合之物質。血管收縮素受體阻斷劑(ARB，血管收縮素 II 拮抗劑)防止血管收縮素 II 與其在血管壁中之受體結合，藉此降低血壓。由於抑制 AT1 受體，該等拮抗劑因此可用作抗高血壓劑或用於治療充血性心臟衰竭以及其他適應症。

中性肽鏈內切酶(EC 3.4.24.11；腦啡肽酶；心房肽酶(atriopeptidase)；NEP)為使疏水性殘基之胺基側的多種肽受質裂解之含鋅金屬蛋白酶[參見 *Pharmacol Rev*，第 45 卷，第 87 頁(1993)]。此酶之受質包括(但不限於)：心房利尿鈉肽(ANP，亦稱作 ANF)、腦利尿鈉肽(BNP)、甲硫腦素及白胺腦素、緩激肽、神經激肽 A、內皮素-1 及 P 物質。ANP 為有效血管舒張劑及鈉利尿劑[參見 *J Hypertens*，第 19 卷，第 1923 頁(2001)]。將 ANP 輸注至正常受檢者體內導致尿鈉排泄及利尿之可再現性顯著增強，包括鈉排泄分數、尿流動速率及腎小球濾過率之增加[參見 *J Clin*

*Pharmacol*，第27卷，第927頁(1987)]。然而，ANP在循環中之半衰期短，且已展示腎臟皮質膜中之NEP為負責降解此肽之主要酶[參見*Peptides*，第9卷，第173頁(1988)]。因此，NEP之抑制劑(中性肽鏈內切酶抑制劑，NEPi)應增加ANP之血漿含量且由此預期誘發尿鈉排泄及利尿作用。

儘管諸如血管收縮素受體阻斷劑及中性肽鏈內切酶抑制劑之物質可適用於控制高血壓，但原發性高血壓為多基因疾病且並不總是受單一療法充分控制。2000年，經濟發達國家之約333,000,000成人及約65,000,000美國人(1/3成人)患有高血壓[參見*Lancet*，第365卷，第217頁(2005)；及*Hypertension*，第44卷，第398頁(2004)]。延長及失控之高血壓性血管疾病最終造成靶器官(諸如心臟及腎臟)中之多種病理變化。持續高血壓亦可導致中風之發生率增加。

美國專利申請案第60/735,093號(2005年11月9日申請)、第60/735,541號(2005年11月10日申請)、第60/789,332號(2006年4月4日申請)及第60/822,086號(2006年8月11日申請)及國際公開案第WO 2007/056546號已揭示雙重作用化合物或組合，尤其兩種具有不同作用機制之活性劑之超分子複合物，或兩種具有不同作用機制之活性劑(亦即血管收縮素受體拮抗劑及中性肽鏈內切酶抑制劑)之經連接前藥或尤其超分子複合物，該等文獻以引用的方式全部併入本文中。該等超分子複合物可用於治療患有各種心血管疾病及/或腎病之患者。

尤其適用之治療劑為超分子複合物，即雙倍半水合[3-

((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲鹽基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊鹽基{2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸]三鈉(亦稱為LCZ696)。

需要將該超分子複合物調配為醫藥組合物(尤其固體口服劑型)，使得可將該等化合物之治療益處傳遞至有需要之患者。本發明之目標為提供可由患者攝取之例示性固體口服劑型。

自19世紀後半葉以來，已廣泛使用錠劑且大多數固體口服劑型係以錠劑形式出售。錠劑劑型流行之主要原因為簡單、低成本及生產速度。其他原因包括藥物產品之穩定性、包裝、運輸及分配之便利性。對患者而言，錠劑提供投藥方便性、精確劑量方便性、緻密性、便攜性及柔和味覺。因此，本發明之另一目標為提供治療劑之錠劑調配物。

雙重作用化合物(諸如超分子複合物)之調配並不普通，因為典型調配技術對藥物可具有負效應，例如導致雙重作用化合物的組份之非晶性及/或解離增加。一般而言，在調配期間應避免使治療劑暴露於濕氣、過度熱量及/或高剪切力。此可造成多種需要解決之調配問題及困難。

### 【發明內容】

本發明之特徵為含有治療劑、尤其超分子複合物之醫藥化合物之固體口服劑型。在本發明之一態樣中，特徵超分子複合物為雙重作用化合物。雙重作用化合物或組合之特徵為兩種具有不同作用機制之活性劑的超分子複合物，或

兩種具有不同作用機制之活性劑(亦即血管收縮素受體拮抗劑及中性肽鏈內切酶抑制劑)之經連接前藥或尤其超分子複合物。在本發明之另一態樣中，特徵超分子複合物為雙倍半水合[3-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲醯基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊醯基{2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸]三鈉。已發現，使用該調配物可發現與單獨使用兩種組份(纈沙坦(valsartan)及N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-對苯基苯基甲基)-4-胺基-2R-甲基丁酸乙酯)極其不同之釋放型態。詳言之，該調配物提供與纈沙坦相比較佳之暴露且因此提供較佳之生物可用性。此等意外優勢提供以新穎且較低劑量之治療劑製備醫藥組合物之可能性。可藉由乾式調配法(諸如，直接壓縮或滾壓法)來製造含有治療劑、尤其超分子複合物之醫藥調配物。因此，本發明之另一態樣為藉由使治療劑與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑混合，且隨後以合適設備(諸如，製錠機)直接壓縮該混合物或以合適設備(諸如滾壓法機)壓實該混合物而製造之固體口服劑型。

### 【實施方式】

經併入且構成本說明書之一部分的所附圖示說明本發明之例示性實施例。

本發明係關於包含治療劑之醫藥組合物。本發明之醫藥組合物可藉由直接壓縮法或較佳滾壓法來製造，從而產生醫藥學上可接受之錠劑。

如本文所用，術語"治療劑"係指如下文簡化圖中所示之



用。此相互作用使存在於超分子複合物中之物質締合，從而使此複合物區別於物質之物理混合物。

如本文所用，術語"醫藥組合物"意謂(例如)欲投與哺乳動物(例如人類)以治療激酶依賴性疾病之混合物，其含有醫藥學上可接受之載劑中的治療有效量之治療化合物。由於本發明而產生之尤其適用之醫藥組合物為醫藥學上可接受之錠劑。

如本文所用，術語"醫藥學上可接受"係指在合理醫學判斷之範疇內適於與哺乳動物(尤其人類)之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應及其他問題併發症之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型，其與合理效益/風險比相稱。關於醫藥學上可接受之錠劑，該術語亦涵蓋可接受之活體外溶解型態。

治療劑於醫藥組合物中之濃度係以治療有效量存在，治療有效量將視治療劑之吸收、減能及排泄率以及一般技術者已知的其他因素而定。此外，應注意劑量值亦將隨待緩解之病狀的嚴重程度而變化。應進一步瞭解，對任何特定接受者而言，特定給藥方案應根據個體需要及投與或監督投與醫藥組合物之個人的專業判斷而隨時間進行調節。治療化合物可一次投與，或可分成多個較少劑量以在變化之時間間隔下投與。因此，一般技術者已知適當之治療有效量。

舉例而言，治療劑之單位劑量將在每天約1至約1000，諸如40至400 mg之範圍內(例如，100 mg、200 mg、400

mg)。或者，可給與較低劑量，例如每天0.5至100 mg、0.5至50 mg或0.5至20 mg之劑量。在本發明中，意外地發現顯沙坦組份在以雙重作用化合物(諸如，超分子複合物)形式傳遞時比單獨顯沙坦具有較多暴露且因此具有較高之生物可用性。因此，有可能降低顯沙坦組份之劑量。特定言之，Diovan<sup>®</sup>調配物中之顯沙坦之典型劑量為80 mg、160 mg及320 mg。假定雙重作用化合物(諸如，超分子複合物)包含1:1比率之組份顯沙坦及N-(3-羧基-1-側氧基丙基)-(4S)-對苯基苯基甲基)-4-胺基-2R-甲基丁酸乙酯(兩者具有極類似之分子量)，以暴露為基礎，難以想像100 mg、200 mg及400 mg劑量之雙重作用化合物將分別對應於Diovan<sup>®</sup>調配物之80 mg、160 mg及320 mg顯沙坦單次劑量。

如本文所用，術語"立即釋放"係指在經口攝取之後大部分治療化合物(例如，大於約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%或約90%)在相當短時間內(例如，在1小時、40分鐘、30分鐘或20分鐘內)快速釋放。尤其適用之立即釋放條件為經口攝取之後至少或等於約80%之治療化合物在30分鐘內釋放。特定治療化合物之特定立即釋放條件將由一般技術者認可或已知。可由活體外溶解測試來確定立即釋放型態。

如本文所用，術語"溶解"係指使固體物質(本文為活性成份)以分子形式分散於介質中之方法。本發明之醫藥口服固定劑量組合之活性成份的溶解速率係定義為在液體/固體界面、溫度及溶劑組成之標準條件下每單位時間進入溶

液中之藥物的量。藉由熟習此項技術者已知之標準方法來量測溶解速率，參見藥典USP <711>及EP 2.9.3及JP中所陳述之協調程序。為達成本發明之目的，根據藥典USP <711>在pH 6.8下使用槳式攪拌元件在50 rpm(每分鐘轉數)下或在pH 4.5下使用槳式攪拌元件在75 rpm下按規定進行量測個別活性成份的溶解之測試。溶解介質較佳為緩衝液，通常為磷酸鹽緩衝液，尤其如實例"溶解測試"中所述者。

因此，本發明較佳地提供可傳遞治療有效量之巔沙坦游離酸或其醫藥學上可接受之鹽的固體口服劑型，其中當藉由USP攪拌槳法在約50 rpm下，在900 mL 0.05 M磷酸鹽緩衝液(pH 6.8)中且在 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下量測時，該口服劑型展示之活體外溶解型態為10 min後釋放平均約10%至平均約100%(以重量計)之巔沙坦游離酸或其醫藥學上可接受之鹽，20 min後釋放平均約30%至平均約100%(以重量計)之巔沙坦游離酸或其醫藥學上可接受之鹽，30 min後釋放平均約40%至平均約100%(以重量計)之巔沙坦游離酸或其醫藥學上可接受之鹽。

此外，本發明亦較佳地提供傳遞治療有效量之巔沙坦游離酸或其醫藥學上可接受之鹽的固體口服劑型，其中當藉由USP攪拌槳法在約75 rpm下，在1000 mL磷酸鹽緩衝液(pH 4.5)中且在 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下量測時，該口服劑型展示之活體外溶解型態為在10 min後釋放平均約20%至平均約100%(以重量計)之巔沙坦游離酸或其醫藥學上可接受之

鹽，20 min後釋放平均約30%至平均約100%(以重量計)之巹沙坦游離酸或其醫藥學上可接受之鹽，30 min後釋放平均約40%至平均約100%(以重量計)之巹沙坦游離酸或其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之一項實施例中，治療劑之含量為每單位劑型約100 mg，且該口服劑型展示之活體外溶解型態為在10 min後釋放平均約50%巹沙坦游離酸，20 min後釋放平均約85%巹沙坦游離酸，30 min後釋放平均約95%巹沙坦游離酸。在另一項實施例中，治療劑之含量為每單位劑型約200 mg，且該口服劑型展示之活體外溶解型態為在10 min後釋放平均約50%巹沙坦游離酸，20 min後釋放平均約85%巹沙坦游離酸，30 min後釋放平均約95%巹沙坦游離酸。在另一項實施例中，治療劑之含量為每單位劑型約400 mg，且該口服劑型展示之活體外溶解型態為在10 min後釋放平均約40%巹沙坦游離酸，20 min後釋放平均約70%巹沙坦游離酸，30 min後釋放平均約90%巹沙坦游離酸。

待投與之治療劑及特定調配物之確切劑量視多種因素而定，例如待治療之病狀、治療之所要持續時間及活性劑之釋放速率。舉例而言，可基於已知之活體外或活體內技術來測定所需活性劑之量及其釋放速率，從而測定血漿中之特定活性劑濃度在可接受之治療效果下保持多久。

令人驚奇地，發現以本發明之固體口服劑型獲得的關於巹沙坦游離酸之PK/PD型態與僅含有巹沙坦之單一調配

物、尤其 Diovan<sup>®</sup>調配物截然不同。在投與治療劑後顯沙坦游離酸的此截然不同且獨特之藥物動力學及藥效學型態展示實質上增強之口服生物可用性(約1.4至1.6倍，尤其1.6倍)，且傾向於比以 Diovan<sup>®</sup>調配物形式投與顯沙坦後( $t_{max}$ 約為2.6 h)較快起始( $t_{max}$ 為 $1.8\pm 0.3$  h)。總之，本發明之治療劑劑型的此藥物動力學及藥效學型態支持進一步研究心血管疾病之改良治療。

因此，本發明提供傳遞治療有效量之顯沙坦游離酸或其醫藥學上可接受之鹽及載體介質的固體口服劑型，其中在投與該劑型之單次劑量後，該口服劑型提供顯沙坦游離酸之迅速吸收速率( $t_{max}$ 為1至2.2 h)。更特定言之，可觀測到 $t_{max}$ 為1.4至2.0 h。此與 Diovan<sup>®</sup>投與後之顯沙坦吸收速率形成鮮明對比，在 Diovan<sup>®</sup>投與後觀測到 $t_{max}$ 為2.5至4.0 h，更特定言之2.8至3.0 h。舉例而言，本發明提供包含約200 mg雙倍半水合[3-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲醯基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊醯基{2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸]三鈉或各別量之顯沙坦游離酸及載體介質的固體口服劑型，在投與該劑型之單次劑量後，該劑型提供1.5至1.9 h之顯沙坦游離酸 $t_{max}$ 。

此外，本發明亦提供傳遞治療有效量之顯沙坦游離酸或其醫藥學上可接受之鹽及載體介質的固體口服劑型，其中在投與該劑型之單次劑量後，該口服劑型提供230-400 ng·h/mL/mg等效物之劑量標準化平均血漿暴露( $AUC_{0-24}$ )。更特定言之，可觀測到270至320 ng·h/mL/mg等效物之劑

量標準化幾何平均暴露  $AUC_{0-24}$ 。在以 Diovan<sup>®</sup> 形式投與巹沙坦時所觀測到之相應暴露則低得多。因此，本發明提供傳遞治療有效量之巹沙坦游離酸或其醫藥學上可接受之鹽及載體介質的固體口服劑型，如與 Diovan<sup>®</sup> 投與後之巹沙坦相比，其具有 140 至 185% (諸如 150 至 165%) 之平均相對生物可用性。舉例而言，本發明提供包含約 200 mg 雙倍半水合 [3-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲醯基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊醯基 {2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸] 三鈉或各別量之巹沙坦游離酸及載體介質的固體口服劑型，在投與該劑型之單次劑量後，該劑型提供 16,000 至 18,000 (諸如 16,970) ng·h/mL 之平均血漿暴露 ( $AUC_{0-24}$ )。

因此，關於本發明之固體口服劑型，不僅可實現與 Diovan<sup>®</sup> 相比較快之吸收速率，且亦可實現較大程度之吸收。預期此等藥物動力學特性導致優於單獨巹沙坦投與之治療優勢。

上文所提及之固體口服劑型包含下列各物之部分：

巹沙坦或其鹽，及

(2R,4S)-5-聯苯-4-基-5-(3-羧基-丙醯胺基)-2-甲基-戊酸或  
(2R,4S)-5-聯苯-4-基-5-(3-羧基-丙醯胺基)-2-甲基-戊酸乙酯或其鹽。

術語"部分"意謂組份以原樣存在或較佳以超分子複合物形式存在。最佳地，固體口服劑型包含雙倍半水合 [3-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲醯基)丙

酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊醯基{2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸]三鈉，此意謂兩個部分存在於一雙重作用分子或超分子複合物中。

如本文所用，術語"賦形劑"係指用於製造固體口服劑型之醫藥學上可接受之惰性成份。賦形劑種類之實例包括(但不限於)黏合劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、穩定劑、填充劑及稀釋劑。賦形劑可增強醫藥調配物之加工特徵，亦即使調配物更適於藉由增加流動性及/或內聚性而進行直接壓縮。

如本文所用，術語"直接壓縮"係指將成份直接壓縮於醫藥調配物(亦即，治療劑及賦形劑)中而不改變治療劑之物理及化學特性的一般方法。在低剪切力裝置(例如，雙筒摻合器)中摻合呈粉末形式之治療劑以及醫藥學上可接受之賦形劑。接著，將經摻合之組合物填充至衝模中且藉由衝頭直接壓縮。例如，製錠機可完成此壓縮步驟。適用於直接壓縮法之賦形劑包括(但不限於)填充劑、黏合劑、潤滑劑及助流劑。直接壓縮尤其適用於具有0.5 mg至200 mg之治療劑濃度的固體口服劑型。

如本文所用，術語"壓實"係指乾式造粒形成錠劑(例如，藉由乾壓或滾壓法)之一般方法。將治療劑及醫藥學上可接受之賦形劑製成塊(如乾壓)或帶狀物(如滾壓法)。滾壓法藉由移除任何空氣而使粉末緻密化。接著，將緻密化材料減小至均一顆粒尺寸且隨後進行壓縮。適用於滾壓法之賦形劑包括(但不限於)填充劑、黏合劑、潤滑劑、崩

解劑及助流劑。滾壓法尤其適用於具有50至800 mg之治療劑濃度的固體口服劑型。

已發現滾壓法提供具有較高劑量之特定優勢，以提供合適錠劑尺寸之治療劑而不損壞藥物之品質。尤其，可最小化或防止雙重作用化合物之組份之過度非晶性以及分離。

本發明之固體口服劑型包含所論述之劑型中之習知添加劑。可使用錠劑調配中通常所用之製錠助劑且參考大量關於該主題之文獻，尤其參見Fiedler之"Lexicon der Hilfstoffe"，第4版，ECV Aulendorf 1996，其以引用的方式併入本文中。此等添加劑包括(但不限於)崩解劑、黏合劑、潤滑劑、助流劑、穩定劑、填充劑或稀釋劑、界面活性劑及其類似物。

醫藥學上可接受之崩解劑之實例包括(但不限於)：澱粉；黏土；纖維素；海藻酸鹽；膠狀物；交聯聚合物，例如交聯聚乙炔吡咯啉酮或交聯聚乙炔吡咯啉酮，例如來自International Specialty Products (Wayne, NJ)之POLYPLASDONE XL；交聯羧甲基纖維素鈉或交聯羧甲纖維素鈉，例如來自FMC之AC-DI-SOL；及交聯羧甲基纖維素鈣；大豆多醣；及瓜爾膠，最佳為交聯聚乙炔吡咯啉酮或交聯聚乙炔吡咯啉酮。崩解劑可以占組合物之重量(在可選塗覆之前)的約0%至約65%(例如約1%至約40%(例如，約0.05%至約10%))之濃度存在。

醫藥學上可接受之黏合劑之實例包括(但不限於)：澱粉；纖維素及其衍生物，例如微晶纖維素(例如來自FMC

(Philadelphia, PA)之 AVICEL PH)、羥基丙基纖維素(尤其低取代之羥基丙基纖維素，例如羥基丙基含量為5至16重量%且Mw為80 000至1 150 000、更特定言之140 000至850 000之羥基丙基纖維素，諸如LH21)、羥基乙基纖維素及來自Dow Chemical Corp. (Midland, MI)之羥基丙基甲基纖維素METHOCEL；蔗糖；右旋糖；玉米糖漿；多醣；及明膠，最佳為纖維素，諸如羥基丙基纖維素，尤其低取代之羥基丙基纖維素。若使用直接壓縮法，則黏合劑可以占組合物之重量的約1至約60%(例如5%至約40%)、尤其占組合物之重量(在可選塗覆之前)的10%至約40%之濃度存在，或若使用滾壓法，則黏合劑可以占組合物之重量(在可選塗覆之前)的5%至約30%之濃度存在。儘管亦可將一些賦形劑視為崩解劑，但為達成本發明之目的，僅將其視為黏合劑。

醫藥學上可接受之填充劑及醫藥學上可接受之稀釋劑的實例包括(但不限於)糖粉(confectioner's sugar)、可壓縮糖、葡萄糖結合劑、糊精、右旋糖、乳糖、甘露糖醇、微晶纖維素(尤其纖維素MK GR)、粉末狀纖維素、山梨糖醇及蔗糖，尤其為微晶纖維素。填充劑可以占組合物之重量(在可選塗覆之前)的約4%至約60%(例如約20%至約40%)之濃度存在。

醫藥學上可接受之潤滑劑及醫藥學上可接受之助流劑之實例包括(但不限於)膠狀二氧化矽、三矽酸鎂、澱粉、滑石粉、磷酸三鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鋁、硬脂酸鈣、碳酸

鎂、氧化鎂、聚乙二醇、粉末狀纖維素、蘿酸甘油酯、硬脂酸、氫化蓖麻油、單硬脂酸甘油酯及硬脂醯反丁烯二酸鈉。助流劑可以0%至10%(諸如至多2%，例如約0.1%)(在可選塗覆之前)之濃度存在。潤滑劑可以0%至5%(例如約0.5%至約5%)(在可選塗覆之前)之量存在。

較佳之本發明固體口服劑型之特徵為由於含有高含量之活性劑，其僅含有相對少量之添加劑。此使得能夠製造物理上小的單位劑型。添加劑在給定之單位劑量中之總量以固體口服劑型之總重量(在可選塗覆之前)計可為約65重量%或更少，更特定言之約55%或更少。較佳地，添加劑含量在約35至55重量%、更特定言之40至45重量%之範圍內。

各添加劑之絕對量及相對於其他添加劑之量類似地視固體口服劑型之所要特性而定且亦可由熟練技術人員根據無不當負擔之常規實驗加以選擇。舉例而言，可選擇固體口服劑型以在定量控制或未定量控制活性劑釋放之狀況下使其展現活性劑之加速及/或延緩釋放。

因此，當需要加速釋放(例如在10分鐘內、更特定言之5分鐘時期內約90%釋放)時，崩解劑，諸如交聯聚乙炔吡咯啉酮，例如已知註冊商標為 Polyplas-done<sup>®</sup>XL 或 Kollidon<sup>®</sup>CL之彼等產品(尤其分子量超過1 000 000，更特定言之粒徑分布小於400微米或小於74微米)；或在水存在下實現錠劑之迅速崩解的反應性添加劑(發泡混合物)，例如含有呈固體形式之酸(通常檸檬酸)的所謂發泡錠劑，其

在水中對含有化學結合之二氧化碳之鹼(例如，碳酸氫鈉或碳酸鈉)起作用且釋放二氧化碳。

然而，若需要延緩釋放，則可使用此項技術中習知之丸粒塗覆技術、蠟基質系統、聚合物基質錠劑或聚合物塗層。

活性劑釋放之定量控制可藉由此項技術中已知之習知技術來實現。該等劑型係稱作口服滲透系統(OROS)、塗覆錠劑、基質錠劑、壓力塗覆錠劑、多層錠劑及其類似物。

在活性劑完全由雙重作用化合物雙倍半水合[3-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲醯基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊醯基{2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸]三鈉組成之固體口服劑型中，較佳之添加劑為微晶纖維素、羥基丙基纖維素、交聯聚乙烯吡咯酮、硬脂酸Mg、硬脂酸Ca或硬脂酸Al、無水膠狀二氧化矽及滑石粉。所用添加劑之量將視欲使用多少活性劑而定。硬脂酸鹽(例如硬脂酸鎂)較佳以1.0至6.0重量%(例如1.5重量%至4.0重量%)(在可選塗覆之前)之量使用。而二氧化矽較佳以0.1至2重量%之量使用。微晶纖維素較佳以10至30%(例如20-21%)之量存在。交聯聚乙烯吡咯酮較佳以1至20%、更佳5至15%(例如8-10%)之量存在。

本發明之固體口服劑型可為糖衣藥丸形式，在該狀況下固體口服劑型具有通常為糖、蟲膠或此項技術中完全習知之其他膜塗層之塗層。已關注此項技術中所用之多種已知塗覆方法，例如在流體化床中噴塗(例如，藉由使用可購

自 Aeromatic, Glatt, Wurster 或 Hüttlin 之裝置的已知方法)、在穿孔盤中藉由 Accela Cota 法或浸沒刺塗法 (submerged sword coating method) 進行塗覆。該等方法中使用糖果調製中通常所用之添加劑。

本發明之另一態樣提供製造如上文所述之固體口服劑型之方法。該固體口服劑型可藉由處理適量的上文所定義之最終組合物以形成單位劑型來製造。

在一實施例中，提供製造如上文所述之固體口服劑型之方法，其包含以下步驟：

- (a) 使雙重作用化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑混合以形成摻合物；
- (b) 將該摻合物直接壓縮為固體口服劑型。

本發明之另一較佳實施例為製造較高劑量之雙重作用化合物的本發明之固體口服劑型之方法。該固體口服劑型可藉由以下方法來製備，該方法包含以下步驟：使雙重作用化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑混合以形成摻合物；將該摻合物壓實(諸如，滾壓法)；視情況與其他醫藥學上可接受之賦形劑混合，且視情況將最終摻合物壓縮為固體口服劑型。

更特定言之，該方法包含以下步驟：

- (a) 篩分雙重作用化合物及醫藥學上可接受之賦形劑以形成經篩分材料；
- (b) 將經篩分材料摻合以形成經摻合材料；
- (c) 將經摻合材料壓實(諸如，滾壓法)以形成經壓實材料；

- (d) 研磨經壓實材料以形成經研磨材料(稱為造粒)；
- (e) 視情況將經研磨材料與外相(亦即，與醫藥學上可接受之賦形劑)摻合以形成最終混合物；
- (f) 視情況壓縮最終摻合物以形成錠劑；及
- (g) 視情況塗覆膜塗層以獲得膜塗覆錠劑。

在不存在水之狀況下進行該方法，亦即，其為乾式壓縮法。相對濕度較佳 < 55%。溫度較佳為環境溫度(20-25°C)，但可增加至高達65°C，諸如高達40°C。此等條件為較佳的以避免分解為個別組份或治療劑之非晶性。

壓實形成壓縮物(copriplate)需要將乾燥之經研磨組份壓實。可使用乾壓技術或較佳地滾壓法來進行壓實。滾壓法裝置為習知的且基本上利用兩個朝向彼此滾動之滾筒。液壓撞錘(hydraulic ram)使一滾筒抵靠另一滾筒以對經由螺旋輸送系統饋入至滾壓法機中之經研磨粒子施加壓實力。較佳使用20至60 kN、更佳20至40 kN之壓實力。在此壓實力範圍內，已驚奇地發現治療劑可經適當調配而不分解為個別組份或無治療劑之非晶性。特定最佳壓實力視任何給定調配物中之活性劑含量而定且因此亦視所存在之添加劑之量及性質而定。

令人驚奇地，儘管以相對微弱之非共價力將治療劑之組份固持在一起，但上述調配技術使治療劑完整且允許合適固體口服劑型之可靠製備方法。

以下實例為說明性的，而非用以限制本文所述之本發明之範疇。該等實例僅意欲建議實施本發明之方法。

用於各實例中之成份之量(由醫藥組合物之重量百分比表示)陳述於位於各自描述之後的各表中。

### 實例1及2

此實例中之治療劑為雙倍半水合[3-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲醯基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊醯基{2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸]三鈉。

表1展示分別具有5 mg及50 mg治療劑之實例1及2之調配物。

成份	功能	實例1 百分比 (w%/w%)	實例2 百分比 (w%/w%)
治療劑		4.7	9.4
微晶纖維素	填充劑	46.2	41.5
滑石粉	助流劑	4.3	4.3
低取代之羥基丙基纖維素	黏合劑/崩解劑	34.8	34.8
膠狀二氧化矽	助流劑	0.4	0.4
交聯聚乙烯吡咯酮	崩解劑	8.7	8.7
硬脂酸鎂	潤滑劑	0.9	0.9
總計		100%	100%

首先，經由40目篩網篩分治療劑。向治療劑中添加微晶纖維素及交聯聚乙烯吡咯酮，經由20目篩網篩分該混合物。接著，將混合物在牽引摻合器中摻合約100轉。接著，向牽引摻合器中添加低取代之羥基丙基纖維素及膠狀二氧化矽，隨後將牽引摻合器再旋轉100轉。接著，向混

合物中添加滑石粉且使其牽引摻合。最終添加硬脂酸鎂。接著，將粉末狀混合物壓縮為錠劑，實例1之錠劑重約115 mg且實例2之錠劑重約575 mg。此等實例在pH 6.8下之溶解型態展示於圖1中。

### 實例3至6

此實例中之治療劑為雙倍半水合[3-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲醯基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊醯基{2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸]三鈉。

表2及3展示分別具有40 mg、100 mg、200 mg及400 mg治療劑之實例3至6之調配物。

成份	mg/錠劑
粒內	
治療劑	45.4
微晶纖維素	14
L-HPC(低取代)	10
交聯聚乙烯吡咯酮	4
膠狀二氧化矽	0.4
滑石粉	0.8
硬脂酸鎂	1.4
粒外	
交聯聚乙烯吡咯酮	3.2
硬脂酸鎂	0.8
總錠劑重量(mg)	80

成份	100 mg	200 mg	400 mg
	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑
粒內			
LCZ696-ABA.001	107.8	215.6	431.2
微晶纖維素(纖維素MK GR)	40.2	80.4	160.8
L-HPC(低取代)	25.0	50.0	100.0
交聯聚乙烯吡咯酮	10.0	20.0	40.0
膠狀二氧化矽	1.0	2.0	4.0
滑石粉	1.5	3.0	6.0
硬脂酸鎂	3.0	6.0	12.0
粒外			
滑石粉	0.5	1.0	2.0
交聯聚乙烯吡咯酮	8.0	16.0	32.0
硬脂酸鎂	3.0	6.0	12.0
歐巴代白(Opadry White)	4.43	6.63	9.95
歐巴代黃	2.86	4.30	6.44
歐巴代紅	0.65	0.98	1.47
歐巴代黑	0.06	0.09	0.14
每錠劑重量增加(mg)	8	12	18
總錠劑重量(mg)	208	412	818

首先，經由30目篩網篩分硬脂酸鎂、滑石粉、膠狀二氧化矽及微晶纖維素。接著，將上述混合物、治療劑、交聯聚乙烯吡咯酮及低取代之羥基丙基纖維素在牽引摻合器中摻合約120轉。隨後，經由30目篩網篩分所獲得之摻合物。接著，將經篩分之混合物在牽引摻合器中摻合約120

轉。使用滾壓法機BEPEX 50，以30 kN之壓實力將摻合物壓實。在壓實後，使用Frewitt振盪器來研磨混合物且經由18目篩網進行篩分以獲得最終內相或顆粒。將顆粒與交聯聚乙烯吡咯酮及滑石粉(外部賦形劑)摻合，經由30目篩網篩分，在牽引摻合器中摻合約50轉。此後，將所獲得之混合物與硬脂酸鎂(外部賦形劑)摻合，經由30目篩網篩分，在牽引摻合器中摻合約50轉。接著，使用Fette 3090裝置將所獲得之最終混合物壓縮為錠劑。使用歐巴代塗覆聚合物來塗覆塗層以獲得塗覆錠劑。實例3至5在pH 6.8下之溶解型態展示於圖2中且實例6在pH 4.5下之溶解型態展示於圖3中。

#### 實例：溶解測試

以攪拌槳在50 rpm下測試實例之錠劑在900 ml磷酸鹽緩衝液(pH 6.8)中之溶解性。

由以下各物組成裝配：由玻璃或其他惰性、透明材料製成之加蓋容器；馬達，及由葉片及機械軸形成之攪拌槳(作為攪拌元件)。將容器部分地浸沒於任何便利尺寸之合適水浴中或置於加熱套中。水浴或加熱套允許在測試期間使容器內部之溫度保持 $37\pm 0.5^\circ$ 且使溶液保持恆定、平穩運動。裝配之任何部分(包括置放裝配之環境)均不會造成比由於平穩旋轉攪拌元件所產生的運動顯著之運動、攪拌或振動。允許在測試期間觀測樣本及攪拌元件之裝置具有以下尺寸及容量：高度為160 mm至210 mm且其內部直徑為98 mm至106 mm。其側面之頂部帶有凸緣。可使用匹配

之蓋子來延遲蒸發。機械軸係經定位，使得其軸在任何點與容器之垂直軸相距均不超過2 mm且平穩地旋轉而無顯著擺動。葉片之垂直中心線穿過機械軸之軸，使得葉片底部與機械軸之底部齊平。攪拌槳之設計係如USP <711>圖2中所示。在測試期間，使葉片與容器之內部底部之間的距離保持 $25\pm 2$  mm。金屬或適當惰性、剛性葉片及機械軸構成單個實體。可使用合適之兩部分可拆卸設計，只要該裝配在測試期間保持牢固地嚙合即可。攪拌槳葉片及機械軸可塗覆有合適之惰性塗層。在葉片開始旋轉之前，使劑量單位下沉至容器底部。在可能漂浮之劑量單位上鬆散連接無反應性小塊材料(諸如，至多數圈螺旋線)。可使用其他有效沈降器件。

將調節至 $\text{pH } 6.8\pm 0.05$ 之1 L經緩衝水溶液(藉由將6.805 g磷酸二氫鉀及0.896 g氫氧化鈉溶解於水中且以水稀釋至1000 ml，且使用0.2 M氫氧化鈉或1 M磷酸將pH值調節至 $6.80\pm 0.05$ 而獲得之0.05 M磷酸鹽緩衝溶液；下文稱為"溶解介質")置於裝置之容器中，裝配該裝置，將溶解介質平衡至 $37\pm 0.5^\circ$ ，且移除溫度計。將1個劑型(例如，錠劑或膠囊)置於裝置上，小心排除劑型單位表面上之氣泡且立即在 $50\pm 2$  rpm之速率下操作裝置。在指定時間間隔(例如，10、20、30、45、60、90及120 min)內或在各所述時間，自溶解介質之表面與旋轉葉片之頂部中間的區域(與容器壁相距不小於1 cm)抽取樣本(>1 ml)。[注意-以 $37^\circ$ 之等體積的新鮮溶解介質替換為進行分析而抽取之等分試樣，或

若不需要進行介質替換時，則在計算時校正體積變化。在測試期間，使容器保持覆蓋，且在合適之時間校驗所測試之混合物的溫度。]經由合適過濾器(例如，0.45  $\mu\text{m}$  PVDF 過濾器(Millipore))過濾樣本且將最初數毫升(2-3 ml)濾液丟棄。藉由HPLC或UV偵測進行分析。以額外劑型單位將測試重複至少6次。

其溶解型態展示於圖1及圖2中。在不足10分鐘內自實例1及實例2錠劑釋放超過90%之治療劑且在不足20分鐘內自實例3至5錠劑釋放超過70%之治療劑。

亦可藉由進行如上文所述之方法且應用以下修正而使用上述方法在pH 4.5下測試各實例之錠劑：

藉由將13.61 g磷酸二氫鉀溶解於750 ml水中，必要時以0.1 M氫氧化鈉或以0.1 M鹽酸(hydrochloric acid)調節pH值且以水稀釋至1000.0 ml來實現磷酸鹽緩衝溶液(pH 4.5)之製備。

溶解測試條件(pH 4.5)：

條件

旋轉速度	75 $\pm$ 3 rpm
測試介質	磷酸鹽緩衝溶液，pH 4.5
測試介質之體積	1000 ml

實例6在pH 4.5下之溶解型態展示於圖3中。在不足20分鐘內自實例6錠劑釋放超過80%之治療劑。

實例：藥物動力學參數之量測

1) 5至80 mg劑量：

該研究使用兩階段、平行組、遞增單次劑量(5、20、80 mg LCZ696及40 mg Diovan<sup>®</sup>(缬沙坦之市售調配物))、安慰劑對照之設計，其中基於FDA調查-IND指導進行劑量選擇。藉由使用如上文所製造之5 mg及50 mg錠劑且將其用於製造5 mg及/或50 mg濃度的多個20 mg及80 mg劑量錠劑來獲得LCZ696之劑量。

為了致能比較不同劑量水平下LCZ696與Diovan<sup>®</sup>之缬沙坦暴露，將缬沙坦暴露(AUC)及 $C_{max}$ 值標準化為無水無鹽缬沙坦之實際投與量(藉由mg等效物來標準化)。將AUC<sub>0-24</sub>值計算為ng·h/ml/mg缬沙坦等效物，且比較幾何平均值。LCZ696投與之缬沙坦的平均相對生物可用性實質上高於Diovan<sup>®</sup>，三個LCZ696群組之幾何平均值的比率在107%至249%之範圍內。LCZ696投與後之缬沙坦暴露為劑量線性的且因為3個群組之間的劑量標準化缬沙坦暴露並無統計學顯著偏差，所以將所有3個群組之資料組合(n = 24)以獲得LCZ696相較於40 mg Diovan<sup>®</sup>之缬沙坦相對生物可用性的合併估計值。標準化為無水無鹽缬沙坦之mg等效物的暴露(AUC)及 $C_{max}$ 值概述於表4中。

LCZ696之缬沙坦的吸收速率及程度大於Diovan<sup>®</sup>。LCZ696投藥後的缬沙坦之劑量等效物標準化 $C_{max}$ 大於Diovan<sup>®</sup>投藥後(AUC之幾何平均值的比率為161%，90% CI：140-185%)。同樣，觀測到LCZ696投藥後缬沙坦之 $t_{max}$ (平均1.3-1.8 h)傾向於少於Diovan<sup>®</sup>投藥後之 $t_{max}$ (平均2.4-3.0 h)。

表 4：各群組之巹沙坦之劑量標準化藥物動力學參數及合併資料的概述

	劑量標準化 PK參數	幾何平均值		LCZ696/Di ovan比率	比率之 90% CI
		LCZ696	40 mg Diovan®		
群組A (5 mg LCZ696)	AUC <sub>0-inf</sub> , ng*h/ml/mg等效物	372	205	1.81	1.32-2.49
	AUC <sub>0-24</sub> , ng*h/ml/mg等效物	364	201	1.81	1.31-2.50
	Cmax, ng/ml/mg等 效物	56	27	2.09	1.29-3.38
群組B (20 mg LCZ696)	AUC <sub>0-inf</sub> , ng*h/ml/mg等效物	284	206	1.38	1.08-1.77
	AUC <sub>0-24</sub> , ng*h/ml/mg等效物	280	203	1.38	1.07-1.77
	Cmax, ng/ml/mg等 效物	44	26	1.69	1.26-2.27
群組C (80 mg LCZ696)	AUC <sub>0-inf</sub> , ng*h/ml/mg等效物	245	149	1.64	1.31-2.06
	AUC <sub>0-24</sub> , ng*h/ml/mg等效物	244	146	1.67	1.33-2.08
	Cmax, ng/ml/mg等 效物	43	20	2.1	1.55-2.86
*組合 群組A-B-C	AUC <sub>0-inf</sub> , ng*h/ml/mg等效物	296	185	1.6	1.39-1.84
	AUC <sub>0-24</sub> , ng*h/ml/mg等效物	292	182	1.61	1.40-1.85
	Cmax, ng/ml/mg等 效物	47	24	1.95	1.62-2.36

\* 基於巹沙坦之劑量標準化暴露，在群組之間不存在統計學顯著差異，因此將來自三個群組之資料合併。

## 2) 50至1200 mg劑量：

此研究使用交織之單一及多個遞增劑量設計(隨機、雙盲、安慰劑對照、時間滯後、平行組)來評估LCZ696在健康志願者體內之安全性、耐受性及藥物動力學。用於此研究之劑量如下：單次劑量群組為200、600、900及1200 mg；多個劑量群組為50、200、600及900 mg，持續14天。

所有分析物之平均 $t_{max}$ 及 $t_{1/2}$ 估計值均與獲自上述較低劑量之單次劑量研究(亦即，上文研究)的較早發現一致。

每日一次投與50-900 mg LCZ696歷時14天後，所有分析物明顯具有最小積聚。

表5單次劑量投與後賴沙坦之LCZ696藥物動力學參數的概述。

	$t_{max}(h)$	$C_{max}$ ng/ml	$AUC_{0-24}(ng.h/ml)$	$t_{1/2}(h)$
200 mg:	1.7	3309	16970	11.7
600 mg:	1.9	7269	40645	16.6
900 mg:	2.2	8374	53568	14.9
1200 mg:	2.2	7448	60118	8.9

表6每日投與歷時14天後賴沙坦之LCZ696藥物動力學參數的概述。

	$t_{max}(h)$	$C_{max}$ ng/ml	$AUC_{0-24}(ng.h/ml)$	$t_{1/2}(h)$
50 mg:	1.6	1233	6935	15.2
200 mg:	1.8	3990	21079	22.1
600 mg:	2.2	8563	58876	22.6
900 mg:	4.9	8960	54920	15.0

應瞭解儘管已結合本發明實施方式來描述本發明，但前述說明意欲說明而非限制本發明之範疇，本發明之範疇係

由以下申請專利範圍之範疇界定。其他態樣、優勢及修正亦在申請專利範圍之範疇內。

### 【圖式簡單說明】

圖1展示描繪超分子複合物雙倍半水合[3-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲醯基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊醯基{2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸]三鈉之5 mg及50 mg直接壓縮錠劑的活體外溶解型態之圖表。

圖2展示描繪超分子複合物雙倍半水合[3-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲醯基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊醯基{2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸]三鈉之100、200及400 mg滾壓法的塗覆錠劑在pH 6.8下之活體外溶解型態之圖表。

圖3展示描繪超分子複合物雙倍半水合[3-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲醯基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊醯基{2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸]三鈉之400 mg滾壓法的塗覆錠劑在pH 4.5下之活體外溶解型態之圖表。

## 五、中文發明摘要：

本發明係有關一種包含超分子複合物之醫藥組合物之固體口服劑型(尤其錠劑)，其可由直接壓縮法或諸如滾壓法之壓實法形成。該等固體口服劑型之特徵為允許治療劑快速釋放之立即釋放型態。尤其適用之超分子複合物為雙倍半水合[3-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲醯基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊醯基{2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸]三鈉。

## 六、英文發明摘要：

Solid oral dosage forms, especially tablets, of a pharmaceutical composition comprising a supramolecular complex can be formed from a direct compression process or a compaction process such as roller compaction. Such solid oral dosage forms feature an immediate release profile that allows for fast release of the therapeutic agent. A particularly useful supramolecular complex is trisodium [3-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-1-butylcarbamoyl) propionate-(S)-3'-methyl-2'-(pentanoyl{2''-(tetrazol-5-ylate)biphenyl-4'-ylmethyl}amino)butyrate] hemipentahydrate.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種固體口服劑型，其包含：
  - (a) 以該組合物之重量計濃度為約4%至約90%之雙重作用化合物；及
  - (b) 至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。
2. 一種固體口服劑型，其包含：
  - (a) 每單位劑量100、200或400 mg之量的雙重作用化合物；及
  - (b) 至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。
3. 如請求項1或2之固體口服劑型，其中該雙重作用化合物為超分子複合物。
4. 如請求項3之固體口服劑型，其中該超分子複合物為雙倍半水合[3-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲醯基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊醯基{2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸]三鈉。
5. 如請求項4之固體口服劑型，其中該固體口服劑型為錠劑。
6. 如請求項5之固體口服劑型，其中該錠劑為立即釋放調配物。
7. 一種製造固體口服劑型之方法，其包括以下步驟：
  - (a) 使雙重作用化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑混合，形成摻合物；
  - (b) 將該摻合物直接壓縮為固體口服劑型，  
且視情況將最終摻合物壓縮為固體口服劑型。

8. 一種製造固體口服劑型之方法，其包含以下步驟：使雙重作用化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑混合以形成摻合物；將該摻合物壓實，諸如滾壓法；視情況與其他醫藥學上可接受之賦形劑混合，且視情況將最終摻合物壓縮為固體口服劑型。
9. 如請求項7或8之方法，其中該雙重作用化合物為超分子複合物。
10. 如請求項7或8之方法，其中該超分子複合物為雙倍半水合[3-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲醯基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊醯基{2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸]三鈉。
11. 一種可藉由如請求項7至10中任一項之方法獲得之錠劑。
12. 如請求項11之錠劑，其可藉由滾壓法獲得。
13. 一種固體口服劑型，其包含下列各物之部分：  
  纈沙坦(valsartan)或其鹽，及  
  (2R,4S)-5-聯苯-4-基-5-(3-羧基-丙醯胺基)-2-甲基-戊酸或  
  (2R,4S)-5-聯苯-4-基-5-(3-羧基-丙醯胺基)-2-甲基-戊酸乙酯或其鹽，  
  該固體口服劑型傳遞治療有效量之纈沙坦游離酸或其醫藥學上可接受之鹽，其中該口服劑型展現之活體外溶解型態使得30 min後釋放平均約10%至平均約100%(以重量計)之纈沙坦游離酸或其醫藥學上可接受之鹽。
14. 如請求項13之固體口服劑型，其包含雙倍半水合[3-

((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲鹽基)丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊鹽基{2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸]三鈉。

15. 一種固體口服劑型，其包含下列各物之部分：

顯沙坦或其鹽，及

(2R,4S)-5-聯苯-4-基-5-(3-羧基-丙鹽胺基)-2-甲基-戊酸或

(2R,4S)-5-聯苯-4-基-5-(3-羧基-丙鹽胺基)-2-甲基-戊酸乙酯或其鹽，

該固體口服劑型傳遞治療有效量之顯沙坦游離酸或其醫藥學上可接受之鹽及載體介質，其中該口服劑型在投與該劑型之單次劑量後提供 $t_{max}$ 為1至2.2 h之顯沙坦游離酸吸收速率，及/或在投與該劑型之單次劑量後提供230-400 ng·h/mL/mg等效物之劑量標準化平均血漿暴露量(AUC<sub>0-24</sub>)。

16. 如請求項15之固體口服劑型，其包含雙倍半水合[3-

((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧羰基-1-丁基胺甲鹽基)

丙酸-(S)-3'-甲基-2'-(戊鹽基{2''-(四唑-5-基)聯苯-4'-基甲基}胺基)丁酸]三鈉。

17. 一種增加顯沙坦游離酸之吸收速率及/或暴露量之方法，

該方法包括對有此需要之患者投與如請求項15或16之固體口服劑型。

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

