





# 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)

包含氨氯地平(AMLODIPINE)、洛沙坦(LOSARTAN)及  
羅舒伐他汀(ROSUVASTATIN)之藥學組合物配方  
PHARMACEUTICAL COMBINATION FORMULATION  
COMPRISING AMLODIPINE, LOSARTAN AND  
ROSUVASTATIN

## 【技術領域】

### 發明領域

[0001]本發明是有關於一種包含有氨氯地平(amlodipine)、洛沙坦(losartan)和羅舒伐他汀(rosuvastatin)的藥學組合物配方。更特別地，它是有關於一種包含有一含有氨氯地平和羅舒伐他汀的第一分離部分以及一含有洛沙坦的第二分離部分的展現出經改善的溶解度和安定性的藥學組合物配方。

## 【先前技術】

### 發明背景

[0002]大約90%至95%的高血壓(hypertension)病例被分類為意指高的血壓加上沒有明顯潛在的醫學原因的原發性高血壓(primary hypertension)。原發性高血壓的確切原因是未知的，但是許多因素[包括在心輸出量(cardiac output)(藉由心臟被泵出的血液的體積)的增加或周圍阻力(peripheral resistance)]被認為有助於該疾病的發作。與高血壓有關的危險因素包括心理和環境的因素，諸如飲酒、吸煙、老化、缺乏運動、肥胖、在飲食中過多的鹽、壓力等等。遺傳上

地，當父母親這兩者具有高血壓，後代具有一為80%的機會得到高血壓；若父母親的一者具有高血壓，後代具有一為25至50%的機會得到高血壓。

[0003]在高血壓的治療的最終目標是維持一最佳的血壓以最小化由高血壓所引起的的組織損傷。因此，採取一種預防性生活方式是如服用一醫藥品一樣重要。維持血壓小於140/90 mmHg對於具有高血壓的病患，以及小於130/80 mmHg對於具有糖尿病的(diabetic)或腎炎(nephritis)併發症的高血壓病患是一目標。

[0004]若高血壓被治療，它可減少由中風和心血管疾患(ardiovascular disorders)所引起的死亡率(mortality)。當具有高血壓的病患被適當地治療時，被估計的是：遭受中風、心肌梗塞(myocardial infarction)和心臟衰竭(heart failure)的風險分別地被降低達大約35~40%、20~25%和超過50%。在一人口基礎上降低收縮壓(systolic blood pressure)達5 mmHg減少全-因死亡率(all-cause mortality)達7%，而關於冠狀動脈心臟病(coronary heart disease)和中風的死亡率可分別被減少達9%和14%。又，血壓密切地與阿茲海默症(Alzheimer's disease)相關並且，因此，血壓管理可減少阿茲海默症的風險。

[0005]由於避免心血管併發症的危險因素對於如上所說明的高血壓病患是非常重要的，持續的血壓管理對於那些病患是關鍵的。再者，由於需要服用醫藥品歷時一長的時間的期間在治療高血壓，一不同機制的藥物的組合就預

防和治療效用而言具有一超過個別藥物的優點。又，一組合治療減少個別藥物的劑量，藉此減少可能起因於個別藥物的長-期投藥所發生的副作用。

[0006] 一般而言，經常被使用在治療高血壓的醫藥品依據它們的作用機制被分類成利尿劑(diuretics)、交感神經阻斷劑(sympatholytic agents)和血管舒張劑(vasodilators)；並且血管舒張劑依據它們的作用機制被進一步分類如下：血管收縮素-轉化酶(ACE)抑製劑[angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors]、血管收縮素II受體阻斷劑(angiotensin II receptor blockers)和鈣通道阻斷劑(calcium channel blockers)。

[0007] 同時，高血脂症(hyperlipidemia)是一種疾患，其中一過度地高位準的脂質在血液中引起板塊(plaque)在動脈的壁上的一發展，繼而發炎(inflammation)並且，最後心血管疾患。在近幾年，一異常數量的脂質在血液中被定義為異常血脂症(dyslipidemia)。

[0008] 在治療高血脂症中，非-藥物治療[諸如生活方式改變(包括運動和飲食)和維持理想的體重]可與藥物一起被使用。斯達汀-為基礎的藥物(statin-based drugs)經常被使用，並且這些藥物作為一種具有一抑制膽固醇合成的能力的HMG-CoA還原酶抑製劑，並且藉此在血漿LDL-膽固醇位準引起一顯著降低，以及亦導致在三酸甘油酯(triglycerides)位準的部分降低。

[0009] 氨氯地平是一關於3-乙基-5-甲基-2-(2-胺基乙氧

基-甲基)-4-(2-氯苯基)-6-甲基-1,4-二氫-3,5-吡啶二羧酸酯 [3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxy-methyl)-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridine dicarboxylate] 的通名，並且特別地，氨氯地平苯磺酸鹽(amlodipine besylate) 根據商品名Novasc®是商業上可獲得的。如在韓國專利第452491號所揭示的氨氯地平樟腦磺酸鹽(Amlodipine camsylate)顯示比氨氯地平苯磺酸鹽優異的溶解度和安定性，並且目前根據商品名Amodipin®而可獲得的。氨氯地平阻斷鈣通道，並且在治療心血管疾患[諸如心絞痛(angina)、高血壓和鬱血性心臟衰竭(congestive heart failure)]是有用的。

[0010]洛沙坦是一關於如在美國專利第5,608,075號、第5,138,069號和第5,153,197號所揭示的2-丁基-4-氯-1-[2'-(1H-四唑-5-基)[1,1'-聯苯]-4-基]甲基]-1H-咪唑-5-甲醇 {2-butyl-4-chloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol}的通名。現今洛沙坦鉀根據商品名Cozaar®是商業上可獲得的。藉由阻斷血管收縮素II和它的受體的交互作用，洛沙坦主要地被使用於治療高血壓、心臟衰竭(heart failure)、缺血性末梢循環障礙(ischemic peripheral circulatory disorder)、心肌缺血(myocardial ischemia)[心絞痛(angina pectoris)]、糖尿病性神經病變(diabetic neuropathy)和青光眼(glaucoma)，並且亦用於預防心肌梗塞後的心臟衰竭(post-myocardial infarction heart failure)的進展。

[0011]彼此具有不同的作用機制的氦氦地平和洛沙坦的一組合物配方就預防和治療效用而言具有一超過個別藥物的優點。此外，此配方減少個別藥物的劑量，藉此降低可能起因於個別藥物的一長期投藥而發生的副作用。該組合物配方被揭示在韓國專利第1160151號、第1232296號等等，並且目前根據商品名Amosartan®被販賣。

[0012]羅舒伐他汀是一關於(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲基磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]-(3R,5S)-3,5-二羥基庚-6-烯酸 {(E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhep-6-enoic acid}的通名，並且目前根據商品名Crestor®是可獲得的。此等斯達汀-為基礎的藥物作為一種抑制膽固醇合成以及降低血漿LDL-膽固醇和三酸甘油酯濃度的HMG-CoA還原酶抑制劑。羅舒伐他汀在治療高膽固醇血症 (hypercholesterolemia)、高脂蛋白血症 (hyperlipoproteinemia)或動脈粥狀硬化(atherosclerosis)是非常有效的。

[0013]高血壓和高血脂症的共-發生率大概是49%，並且Amosartan®和斯達汀-為基礎的藥物的共投藥在心血管疾患的藥物治療佔大約30%。

[0014]在臨床研究中，對於一包括具有不同機制的氦氦地平、洛沙坦和羅舒伐他汀的組合物配方用於更有效的治療心血管疾患有一成長的需要。然而，它是難以商業化此配方，起因於在設計的複雜性以及由於在活性成分中的交

互作用—在溶解和安定性的惡化的可能性，

[0015]引導至本發明，發明人已進行密集的研究以修正慣常配方的問題，並且發現：活性成分的溶解率和安定性變化視一種雙層錠劑(bilayer tablet)的結構和它的製造方法而定，並且因此完成了一種具有經改善的溶解率和安定性的包含有氨氯地平、洛沙坦和羅舒伐他汀的藥學組合物配方。

## 【發明內容】

### 發明概要

[0016]因此，本發明的一標的是提供一種用於治療一心血管疾患的包含有彼此具有不同的作用機制的氨氯地平、洛沙坦和羅舒伐他汀的藥學組合物配方，其展現出極佳的溶解和安定特性。

[0017]依據本發明的一方面，有提供一種用於預防或治療一心血管疾患的藥學組合物配方，其包含有：(1)一含有氨氯地平或它的一藥學上可接受的鹽類、羅舒伐他汀或它的一藥學上可接受的鹽類和一藥學上可接受的添加劑的第一分離部分；以及(2)一含有洛沙坦或它的一藥學上可接受的鹽類和一藥學上可接受的添加劑的第二分離部分，其中該等分離部分彼此被物理地分開。

[0018]該包含有氨氯地平、洛沙坦和羅舒伐他汀的藥學組合物配方可被有效地使用以預防或治療一心血管疾患。被設計最小化—在活性成分中的交互作用，該藥學組合物配方展現出氨氯地平、洛沙坦和羅舒伐他汀的極佳儲存安

定性和溶解率，並且因此在藥學產業可是有用的。

### 【圖式簡單說明】

[0019]本發明的上面和其他標的與特徵從下列的詳細說明連同伴隨的圖式將被更清楚地瞭解，其中：

圖1是一顯示一依據本發明的一具體例的雙層錠劑的示意圖。

圖2是一顯示在實施例1和比較實施例1的配方中氨氯地平的溶解率的圖。

圖3是一顯示在實施例1和比較實施例1的配方中羅舒伐他汀的溶解率的圖。

圖4是一顯示在實施例1和比較實施例1的配方中洛沙坦的溶解率的圖。

圖5是一顯示在實施例1和比較實施例2的配方中氨氯地平的溶解率的圖。

圖6是一顯示在實施例1和比較實施例2的配方中羅舒伐他汀的溶解率的圖。

圖7是一顯示在實施例1和比較實施例2的配方中洛沙坦的溶解率的圖。

圖8是一顯示在實施例1至3以及比較實施例3至5的配方中氨氯地平的溶解率的圖。

圖9是一顯示在實施例1至3以及比較實施例3至5的配方中羅舒伐他汀的溶解率的圖。

圖10是一顯示在實施例1至3以及比較實施例3至5的配方中洛沙坦的溶解率的圖。

圖11是一顯示在實施例1以及比較實施例6和7的配方中氨氯地平的溶解率的圖。

圖12是一顯示在實施例1以及比較實施例6和7的配方中羅舒伐他汀的溶解率的圖。

圖13是一顯示在實施例1以及比較實施例6和7的配方中洛沙坦的溶解率的圖。

圖14是一顯示在實施例4至6以及比較實施例8至10的配方中氨氯地平的溶解率的圖。

圖15是一顯示在實施例4至6以及比較實施例8至10的配方中羅舒伐他汀的溶解率的圖。

圖16是一顯示在實施例4至6以及比較實施例8至10的配方中洛沙坦的溶解率的圖。

## 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

[0020]本發明提供一種用於預防或治療一心血管疾患的藥學組合物配方，其包含有：(1)一含有氨氯地平或它的一藥學上可接受的鹽類、羅舒伐他汀或它的一藥學上可接受的鹽類和一藥學上可接受的添加劑的第一分離部分；以及(2)一含有洛沙坦或它的一藥學上可接受的鹽類和一藥學上可接受的添加劑的第二分離部分，其中該等分離部分彼此被物理地分開。

[0021]依據本發明的組合物配方包含有該第一和該第二分離部分，其中該等分離部分被物理地分開(亦即，氨氯地平和洛沙坦被分開地含有)。因此，一在氨氯地平與洛沙

坦之間的交互作用被預防，藉此展現出經改善的安定性。

[0022]在本發明的一具體例中，在該組合物配方的該第一分離部分和該第二分離部分可分別地是一第一層(first layer)和一第二層(second layer)。換句話說，該組合物配方可以呈一種雙層錠劑的形式，其包含有：(1)一含有氨氫地平或它的一藥學上可接受的鹽類、羅舒伐他汀或它的一藥學上可接受的鹽類和一藥學上可接受的添加劑的第一層；以及(2)一含有洛沙坦或它的一藥學上可接受的鹽類和一藥學上可接受的添加劑的第二層(參見圖1)。除了一種雙層錠劑，在本發明的另一個具體例中，該組合物配方可被製備在各種不同的形式，其中一第一分離部分和一第二分離部分彼此被物理地分開[例如，核心-外殼結構(core-shell structure)]。

[0023]本發明的組合物配方包含有氨氫地平或它的一藥學上可接受的鹽類在該第一分離部分(或該第一層)。被採用在本發明的氨氫地平的藥學上可接受的鹽類可藉由使用一含有一藥學上可接受的陰離子的酸而被製備，其可形成一無-毒性酸加成鹽(acid addition salt)，例如，氯化氫(hydrogen chloride)、溴化氫(hydrogen bromide)、硫酸鹽(sulfate)、磷酸鹽(phosphate)、醋酸鹽(acetate)、蘋果酸鹽(malate)、延胡索酸鹽(fumarate)、乳酸鹽(lactate)、酒石酸鹽(tartrate)、檸檬酸鹽(citrate)、葡萄糖酸鹽(gluconate)、苯磺酸鹽(besylate)和樟腦磺酸鹽(camsylate)，但不限於此。較佳地，氨氫地平的藥學上可接受的鹽類是氨氫地平苯磺

酸鹽和樟腦磺酸鹽，更佳地樟腦磺酸鹽。又，本發明的氫氫地平包括一消旋混合物(racemic mixture)和(S)-氫氫地平。氫氫地平或它的一藥學上可接受的鹽類可被投藥在一自5至10 mg的每日劑量。

[0024]本發明的組合物配方包含有羅舒伐他汀或它的一藥學上可接受的鹽類在該第一分離部分(或該第一層)。羅舒伐他汀的藥學上可接受的鹽類的實例包括具有多價陽離子(polycation)的無機鹽(inorganic salts)，較佳地羅舒伐他汀鈣(rosuvastatin calcium)，但不限於此。羅舒伐他汀或它的一藥學上可接受的鹽類可被投藥在一自10至20 mg的每日劑量。

[0025]本發明的組合物配方包含有洛沙坦或它的一藥學上可接受的鹽類在該第二分離部分(或該第二層)。洛沙坦的藥學上可接受的鹽類的實例包括洛沙坦鉀(losartan potassium)，但不限於此。洛沙坦或它的一藥學上可接受的鹽類可被投藥在一自45至100 mg的每日劑量。

[0026]在本發明的組合物配方，氫氫地平或它的一藥學上可接受的鹽類、羅舒伐他汀或它的一藥學上可接受的鹽類以及洛沙坦或它的一藥學上可接受的鹽類可在一為1：1~4：10~20的重量比(weight ratio)被混合，但不限於此。

[0027]在本發明，該組合物配方的該第一分離部分(或該第一層)和該第二分離部分(或該第二層)可進一步包含有一藥學上可接受的添加劑，例如，一藥學上可接受的載劑(pharmaceutically acceptable carrier)或賦形劑(excipient)。該

藥學上可接受的載劑或賦形劑的實例包括乳糖(lactose)[乳糖水合物(lactose hydrate)]、微-結晶纖維素(micro-crystalline cellulose)、甘露糖醇(mannitol)、檸檬酸鈉(sodium citrate)、檸檬酸鈣(calcium citrate)、磷酸鈣(calcium phosphate)、甘胺酸(glycine)和澱粉(starch)、一崩解劑(disintegrant)[例如，交聯聚維酮(crospovidone)、共聚維酮(copovidone)、甘醇酸澱粉鈉(sodium starch glycolate)、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)和組合矽酸鹽(combination silicates)]以及一黏合劑(binder)[例如，聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)、羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC)、羥丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose, HPC)、蔗糖(sucrose)、明膠(gelatin)和阿拉伯膠(acacia gum)]。

[0028]在一具體例中，本發明的組合物配方包含有乳糖水合物和微-結晶纖維素在該第一分離部分(或該第一層)作為添加劑。該乳糖水合物可呈以該第一分離部分(或該第一層)的總重量計一自20至40 wt%的數量而被包含。該微-結晶纖維素可呈以該第一分離部分(或該第一層)的總重量計一自50至70 wt%的數量而被包含。在另一個具體例中，該乳糖水合物和微-結晶纖維素可呈一為1：1.5至1：3的比率而被採用。

[0029]當該乳糖水合物被採用在該範圍，該乳糖水合物可形成促進活性成分的溶解的親水性通道(hydrophilic channels)，藉此容許一快速溶解。一快速溶解圖譜不可被

獲得，若該數量落在該範圍以下，以及若該數量超過該範圍，需要完全溶解該乳糖水合物的時間被延長並且藉此減慢活性成分的溶解。在微-結晶纖維素的例子中，打錠過程 (tableting process) 變成容易的，若該微-結晶纖維素被採用在該範圍。然而，一要比該範圍更小的數量在打錠過程的期間可能引起一些困難，而一過多的數量可導致一過度地大尺寸的配方。

[0030] 因此，氨氯地平、羅舒伐他汀和洛沙坦的溶解率可藉由採用該乳糖水合物和微-結晶纖維素在該範圍而被顯著地改善。

[0031] 在一具體例中，該發明的組合物配方的該第二分離部分(或該第二層)可在一慣常的方式[例如，壓實造粒 (compaction granulation) 繼而打錠]而被製備。在另一個具體例中，該第二分離部分是呈藉由一乾式碾壓方法(dry roller compaction process)而被製備的顆粒的形式。依據本發明的實驗結果，一組合物配方展現出氨氯地平、羅舒伐他汀和洛沙坦的經改善的溶解率，以及氨氯地平和羅舒伐他汀的極佳溶解圖譜，當該組合物配方藉由打錠一由壓實造粒所製備的被簡單混合的第一分離部分和一第二分離部分而被製備。

[0032] 當一組合物配方藉由簡單地混合氨氯地平、羅舒伐他汀和洛沙坦而被製備時，一洛沙坦的凝膠化(gelation)的問題發生。洛沙坦容易地溶解在純化水(purified water)中並且在一相對高的pH值(例如，pH4.0、pH 6.8)容易地被



釋放，但是在一低pH值(例如，pH1.2、pH 2.0)下因為凝膠化被非常緩慢地釋放。這個問題顯著地給予非所欲的效用在配方的溶解率和生物可利用性(bioavailability)，因為當被口服地投藥時該配方首先被暴露至具有一低pH值的酸性胃液。由於洛沙坦的凝膠化在該配方中進行，氨氯地平和羅舒伐他汀被捕捉在洛沙坦凝膠內並且貧乏地溶解(在比較實施例1被證明)。一藉由簡單地混合該等3個成分而被製備的比較實施例1的單層錠劑的溶解結果要比“在pH 1.2在30分鐘的時間80%溶解”顯著地更低。

[0033]在比較之下，本發明的組合物配方分開該含有氨氯地平和羅舒伐他汀的第一分離部分與該含有洛沙坦的第二分離部分，藉此降低洛沙坦的接觸面積。結果，洛沙坦的凝膠化在一低pH值條件下可被預防並且因此展現出氨氯地平、羅舒伐他汀和洛沙坦的經改善的安定性和溶解率。

[0034]同時，本發明亦提供一種用於預防或治療一心血管疾患的固定-劑量的組合物配方，其包含有：(1)一含有氨氯地平或它的一藥學上可接受的鹽類、羅舒伐他汀或它的一藥學上可接受的鹽類和一藥學上可接受的添加劑的第一分離部分；以及(2)一含有洛沙坦或它的一藥學上可接受的鹽類和一藥學上可接受的添加劑的第二分離部分，其中該等分離部分彼此被物理地分開。

[0035]在該固定-劑量的組合物配方的一具體例中，氨氯地平或它的一藥學上可接受的鹽類的數量，如轉化成氨氯地平自由鹼(amlodipine free base)形式，是5至10 mg。在

該固定-劑量的組合物配方的一具體例中，羅舒伐他汀或它的一藥學上可接受的鹽類的數量，如轉化成羅舒伐他汀自由酸(rosuvastatin free acid)形式，是10至20 mg。又，在該固定-劑量的組合物配方的一具體例中，洛沙坦或它的一藥學上可接受的鹽類的數量，如轉化成洛沙坦自由鹼(losartan free base)形式，是45至100 mg。

[0036]再者，依據它的另一個方面，本發明提供一種用於製備一用於預防或治療一心血管疾患的藥學組合物配方的方法，其包含有：a)混合氨氯地平或它的一藥學上可接受的鹽類、羅舒伐他汀或它的一藥學上可接受的鹽類和一藥學上可接受的添加劑；b)混合洛沙坦或它的一藥學上可接受的鹽類和它的一藥學上可接受的鹽類；以及c)裝載一在步驟a)所製備的分離部分和一在步驟b)所製備的分離部分至一配方內，其中該等分離部分彼此被物理地分開。

[0037]在一具體例中，步驟b)進一步包含有一粒化步驟(granulizing step)，以及在步驟c)中該在步驟a)所獲得的分離部分和該在步驟b)所獲得的顆粒被打錠以獲得一雙層錠劑。

[0038]在本發明中，該心血管疾患是選自於由心絞痛、高血壓、動脈痙攣(arteriospasm)，心律不整(cardiac arrhythmia)、心臟肥大(cardiomegaly)、腦梗塞(cerebral infarction)、鬱血性心臟衰竭和心肌梗塞所構成的群組，但並不限於此。

[0039]在下文中，本發明藉由下列實施例被更具體地描

述。然而，這些實施例僅被提供用於例示說明的目的，並且本發明不限於此。

### 實施例1至3：藉由使用壓實造粒製備組合物雙層錠劑

[0040] 依據如在下面表1所描述的成分，氨氫地平樟腦磺酸鹽、羅舒伐他汀鈣、乳糖水合物、微-結晶纖維素和交聯聚維酮被混合，經由一為30孔篩(mesh screen)而被篩選，被添加以硬脂酸鎂(magnesium stearate)以及最後在一混合器中被混合以獲得一含有氨氫地平和羅舒伐他汀的分離部分。

[0041] 同時，洛沙坦鉀、微-結晶纖維素、羥丙基纖維素和交聯聚維酮被混合，並且經由一為30孔篩而被篩選。接著，被篩選的粉末使用一輥式壓實機(roller compactor)(WP200, Alexanderwerk)在一為20 kN的壓實力(compaction force)以一自2至10 rpm的軋軋速度(roll speed)而被擠壓以形成呈薄片形式的顆粒。因此所獲得的顆粒藉由使用一Fitz Mill (BAS 06, Fitzpatrick, USA)而被粉末化，經由一為20孔篩而被篩選，被添加以硬脂酸鎂以及最後在一混合器中被混合以獲得一含有洛沙坦的分離部分。

[0042] 隨後，該等分離部分藉由使用一打錠機(tablet press)(Kilian Synthesis 700, Germany)而被配方成一包含有該含有氨氫地平和羅舒伐他汀的分離部分(第一層，上層)以及該含有洛沙坦的分離部分(第二層，下層)的組合物雙層錠劑。

[表1]

組分	成分(mg)	實施例1	實施例2	實施例3
含有氨氯地平 +羅舒伐他汀 的分離部分	氨氯地平樟腦 磺酸鹽	7.8 (氨氯地平， 5 mg)	7.8	7.8
	羅舒伐他汀鈣	20.8 (羅舒伐他汀， 20 mg)	20.8	20.8
	乳糖水合物	52.0	52.0	104.0
	微-結晶纖維素	104.0	156.0	156.0
	交聯聚維酮	10.0	10.0	10.0
	硬脂酸鎂	2.0	2.0	2.0
乳糖水合物在該第一層的比率		<b>26%</b>	<b>21%</b>	<b>35%</b>
微-結晶纖維素在該第一層的 比率		<b>53%</b>	<b>63%</b>	<b>52%</b>
含有洛沙坦 的分離部分	洛沙坦鉀	100.0 (洛沙坦， 91.6 mg)	100.0	100.0
	微-結晶纖維素	182.0	182.0	182.0
	交聯聚維酮	15.0	15.0	15.0
	羥丙基纖維素	4.0	4.0	4.0
	硬脂酸鎂	3.0	3.0	3.0

**比較實施例1：藉由使用乾式直接打錠(dry direct tableting)  
製備單-層錠劑**

[0043] 依據如在下面表2所描述的成分，氨氯地平樟腦磺酸鹽、羅舒伐他汀鈣、洛沙坦鉀、乳糖水合物、微-結晶纖維素和交聯聚維酮以及羥丙基纖維素被混合、經由一為30孔篩而被篩選、被添加以硬脂酸鎂以及最後在一混合器中被混合。被混合的粉末被配方以獲得一單-層錠劑。

[表2]

成分	比較實施例1
氩氩地平樟腦磺酸鹽	7.8 (氩氩地平，5 mg)
羅舒伐他汀鈣	20.8 (羅舒伐他汀，20 mg)
洛沙坦鉀	100.0 (洛沙坦，91.6 mg)
乳糖水合物	52.0
微-結晶纖維素	286.0
交聯聚維酮	25.0
羧丙基纖維素	4.0
硬脂酸鎂	5.0

#### 比較實施例2：使用乾式直接打錠製備雙層錠劑

[0044] 依據如在下面表3所描述的成分，氩氩地平樟腦磺酸鹽、羅舒伐他汀鈣、乳糖水合物、微-結晶纖維素和交聯聚維酮被混合、經由一為30孔篩而被篩選、被添加以硬脂酸鎂以及最後在一混合器中被混合以獲得一含有氩氩地平和羅舒伐他汀的分離部分。

[0045] 同時，洛沙坦鉀、微-結晶纖維素、羧丙基纖維素和交聯聚維酮被混合、經由一為30孔篩而被篩選、被添加以硬脂酸鎂以及最後在一混合器中被混合以獲得一含有洛沙坦的分離部分。

[0046] 隨後，該等分離部分藉由使用一打錠機而被配成一包含有該含有氩氩地平和羅舒伐他汀的分離部分(第一層，上層)以及該含有洛沙坦的分離部分(第二層，下層)的組合物雙層錠劑。

[表3]

組分	成分(mg)	比較實施例2
含有氨氯地平+羅舒伐他汀的分離部分	氨氯地平樟腦磺酸鹽	7.8 (氨氯地平, 5 mg)
	羅舒伐他汀鈣	20.8 (羅舒伐他汀, 20 mg)
	乳糖水合物	52.0
	微-結晶纖維素	104.0
	交聯聚維酮	10.0
	硬脂酸鎂	2.0
含有洛沙坦的分離部分	洛沙坦鉀	100.0 (洛沙坦, 91.6 mg)
	微-結晶纖維素	182.0
	交聯聚維酮	15.0
	羥丙基纖維素	4.0
	硬脂酸鎂	3.0

### 比較實施例3至5：藉由使用壓實造粒製備雙層錠劑

[0047]除了依據如在下面表4所描述的成分改變乳糖和纖維素的比率外，實施例1的操作程序被重複以獲得一組合物雙層錠劑。

[表4]

組分	成分(mg)	比較實施例3	比較實施例4	比較實施例5
含有氨氯地平+羅舒伐他汀的分離部分	氨氯地平樟腦磺酸鹽	7.8 (氨氯地平, 5 mg)	7.8	7.8
	羅舒伐他汀鈣	20.8 (羅舒伐他汀, 20 mg)	20.8	20.8
	乳糖水合物	-	52.0	104.0
	微-結晶纖維素	104.0	52.0	52.0
	交聯聚維酮	10.0	10.0	10.0
	硬脂酸鎂	2.0	2.0	2.0

乳糖水合物在該第一層的比率		0%	36%	53%
微-結晶纖維素在該第一層的比率		72%	36%	26%
含有洛沙坦的分離部分	洛沙坦鉀	100.0 (洛沙坦， 91.6 mg)	100.0	100.0
	微-結晶纖維素	182.0	182.0	182.0
	交聯聚維酮	15.0	15.0	15.0
	羥丙基纖維素	4.0	4.0	4.0
	硬脂酸鎂	3.0	3.0	3.0

**比較實施例6：製備具有不同組合的活性成分在分離部分的組合物雙層錠劑**

[0048]除了採用如在下面表5所描述的成分外，實施例1的操作程序被重複以獲得一包含有氨氯地平和洛沙坦在該第一分離部分以及羅舒伐他汀在該第二分離部分的組合物雙層錠劑。

[表5]

組分	成分(mg)	比較實施例6
含有氨氯地平+洛沙坦的分離部分	氨氯地平樟腦磺酸鹽	7.8 (氨氯地平，5 mg)
	洛沙坦鉀	100.0 (洛沙坦，91.6 mg)
	乳糖水合物	52.0
	微-結晶纖維素	104.0
	交聯聚維酮	10.0
	硬脂酸鎂	2.0
包含有羅舒伐他汀的分離部分	羅舒伐他汀鈣	20.8 (羅舒伐他汀，20 mg)
	微-結晶纖維素	182.0
	交聯聚維酮	15.0
	羥丙基纖維素	4.0
	硬脂酸鎂	3.0

**比較實施例7：製備具有不同組合的活性成分在分離部分的組合物雙層錠劑**

[0049]除了採用如在下面表6所描述的成分外，實施例1的操作程序被重複以獲得一包含有氩氩地平在該第一分離部分以及洛沙坦和羅舒伐他汀在該第二分離部分的組合物雙層錠劑。

[表6]

組分	成分(mg)	比較實施例7
含有氩氩地平的分離部分	氩氩地平樟腦磺酸鹽	7.8 (氩氩地平，5 mg)
	乳糖水合物	52.0
	微-結晶纖維素	104.0
	交聯聚維酮	10.0
	硬脂酸鎂	2.0
含有洛沙坦+羅舒伐他汀的分離部分	洛沙坦鉀	100.0 (洛沙坦 91.6 mg)
	羅舒伐他汀鈣	20.8 (羅舒伐他汀，20 mg)
	微-結晶纖維素	182.0
	交聯聚維酮	15.0
	羥丙基纖維素	4.0
	硬脂酸鎂	3.0

**實施例4至6：製備具有不同數量的活性成分的組合物雙層錠劑**

[0050]依據如在下面表7所描述的成分，具有與實施例1至3不同數量的活性成分的組合物雙層錠劑被製備。

[表7]

組分	成分(mg)	實施例4	實施例5	實施例6
含有氩氩地平 +羅舒伐他汀 的分離部分	氩氩地平樟腦 磺酸鹽	7.8 (氩氩地平， 5 mg)	7.8	7.8
	羅舒伐他汀鈣	10.8 (羅舒伐他汀， 10 mg)	10.8	10.8
	乳糖水合物	52.0	52.0	104.0
	微-結晶纖維素	104.0	156.0	156.0
	交聯聚維酮	10.0	10.0	10.0
	硬脂酸鎂	2.0	2.0	2.0
乳糖水合物在該第一層的比率		<b>28%</b>	<b>22%</b>	<b>36%</b>
微-結晶纖維素在該第一層的 比率		<b>56%</b>	<b>65%</b>	<b>54%</b>
含有洛沙坦的 分離部分	洛沙坦鉀	50.0 (洛沙坦， 45.8 mg)	50.0	50.0
	微-結晶纖維素	91.0	91.0	91.0
	交聯聚維酮	7.5	7.5	7.5
	羥丙基纖維素	2.0	2.0	2.0
	硬脂酸鎂	1.5	1.5	1.5

### 比較實施例8至10：製備具有不同數量的活性成分的組合物 雙層錠劑

[0051] 依據如在下面表8所描述的成分，組合物雙層錠劑藉由重複實施例1的操作程序而被製備。

[表8]

組分	成分(mg)	比較實施例8	比較實施例9	比較實施例10
含有氨氯地平 +羅舒伐他汀 的分離部分	氨氯地平樟腦 磺酸鹽	7.8 (氨氯地平， 5 mg)	7.8	7.8
	羅舒伐他汀鈣	10.4 (羅舒伐他汀， 10 mg)	10.4	10.4
	乳糖水合物	-	52.0	104.0
	微-結晶纖維素	104.0	52.0	52.0
	交聯聚維酮	10.0	10.0	10.0
	硬脂酸鎂	2.0	2.0	2.0
乳糖水合物在該第一層的比率		<b>0%</b>	<b>39%</b>	<b>56%</b>
微-結晶纖維素在該第一層的 比率		<b>77%</b>	<b>39%</b>	<b>28%</b>
含有洛沙坦的 分離部分	洛沙坦鉀	50.0 (洛沙坦， 45.8 mg)	50.0	50.0
	微-結晶纖維素	91.0	91.0	91.0
	交聯聚維酮	7.5	7.5	7.5
	羥丙基纖維素	2.0	2.0	2.0
	硬脂酸鎂	1.5	1.5	1.5

### 實驗實施例1：單層錠劑和雙層錠劑的溶解試驗

[0052]在實施例1和比較實施例1所製備的錠劑各個在下列條件下進行一藥物溶解試驗。

-試驗條件-

溶解介質(dissolution media)：人工胃液(artificial gastric juice) 900 mL (pH 1.2)

裝置：USP槳式法(USP paddle method)，50 rpm

溫度：37°C

取樣：溶解介質在試驗被開始之後第5、10、15、30、45、60、90和120分鐘被取得。槳速度(paddle speed)自50 rpm

被提升自150 rpm，並且在30分鐘後(亦即，在試驗被開始之後150分鐘)，溶解介質被取得用於最後分析。

-分析條件-

管柱：用於液體層析法(liquid chromatography)的被包裝以3  $\mu\text{m}$ 的十八烷基矽基化的矽膠(octadecylsilylated silica gel)的不鏽鋼管柱(內徑：大約4.6 mm，長度：15 cm)

移動相(mobile phase)：6 mM己烷磺酸鈉單水合物(sodium hexanesulfonate monohydrate)/0.05% v/v磷酸：乙腈(acetonitrile)(60：40，v/v)

(6 mM己烷磺酸鈉單水合物/0.05% v/v磷酸：1.24 g的1-己烷磺酸鈉單水合物(sodium 1-hexanesulfonate monohydrate)被添加至一為1 L燒瓶，以及0.5 mL的磷酸被小心地添加。蒸餾水被添加並且徹底地被攪拌。)

偵測器：紫外線分光光度計(ultraviolet spectrophotometer)(在254 nm吸收)

流速：1.3 mL/分鐘

注射體積：10  $\mu\text{L}$

管柱溫度：45°C

-試驗準則(test criterion)-

在30分鐘後80%或更大的溶解率(氨氯地平、羅舒伐他汀)

[0053]溶解試驗的結果被顯示在圖2至圖4。如在圖2和圖3所顯示的，實施例1的雙層錠劑(其中該含有氨氯地平和羅舒伐他汀的分離部分以及該含有洛沙坦的分離部分彼此被物理地分開)如相較於藉由乾式直接打錠而被製備的比

較實施例1的單層錠劑展現出一高溶解率。又，不像比較實施例1的單層錠劑，實施例1的雙層錠劑顯示一好的氨氯地平或羅舒伐他汀的溶解圖譜，同時滿足試驗準則。

[0054]再者，如在圖4所顯示的，實施例1的雙層錠劑相較於比較實施例1的單層錠劑(在60分鐘後具有40%或更低的溶解率)顯示一顯著高的洛沙坦的溶解率。

[0055]上面結果顯示：當洛沙坦與氨氯地平或羅舒伐他汀存在於相同的層時，洛沙坦的凝膠化減慢氨氯地平或羅舒伐他汀的溶解度。

#### **實驗實施例2：具有壓實-粒化的洛沙坦部分的雙層錠劑和藉由乾式直接打錠所製備的雙層錠劑的溶解試驗**

[0056]藉由壓實粒化所製備的實施例1的雙層錠劑以及藉由簡單混合繼而乾式直接打錠所製備的比較實施例2的雙層錠劑各個藉由使用如在實驗實施例1所描述的共同條件進行一溶解試驗以評估氨氯地平、羅舒伐他汀和洛沙坦的溶解率。結果被顯示在圖5至圖7。

[0057]如在圖7所顯示的，藉由使用一輥式壓實機所製備的實施例1的雙層錠劑以及無使用一輥式壓實機所製備的比較實施例2的雙層錠劑在洛沙坦的溶解率沒有顯示許多差異。

[0058]然而，如在圖5和圖6所顯示的，藉由簡單混合和乾式直接打錠而沒有使用輥式壓實機所製備的比較實施例2的雙層錠劑在溶解展現出一大的偏差和一相對低的溶解率。又，比較實施例2的雙層錠劑就氨氯地平和羅舒伐他汀

而言沒有滿足試驗準則(在30分鐘之後80%或更大的溶解率)。再者，沒有經由壓實粒化過程而被製備的比較實施例2的洛沙坦層蒙受低的生產率起因於一與封蓋該錠劑有關的問題。另一方面，藉由使用一輥式壓實機所製備的實施例1的雙層錠劑顯示一極佳的氨氯地平和羅舒伐他汀的溶解率，並且亦滿足試驗準則。

[0059]上面的結果證明：洛沙坦顆粒的壓實粒化過程不僅影響3種活性成分的溶解圖譜，而且亦可影響打錠過程的生產率。

**實驗實施例3：在溶解率的改變視在氨氯地平-羅舒伐他汀層的添加劑的比率而定**

[0060]一溶解試驗藉由使用如在實驗實施粒1所描述的共同條件而被執行在實施例1至3和比較實施例3至5的雙層錠劑上以評估氨氯地平、羅舒伐他汀和洛沙坦的溶解率。結果被顯示在圖8至圖10。

[0061]如在圖10所顯示的，實施例1至3和比較實施例3至5的雙層錠劑在洛沙坦的溶解率沒有顯示許多差異。

[0062]然而，如在圖8和9所顯示的，實施例1至3的雙層錠劑展現出滿足試驗準則的好的溶解圖譜，而比較實施例3至5的雙層錠劑無法滿足試驗準則。

[0063]試驗結果建議：就溶解率而言，較佳的是採用分別地呈20至40 wt%和50至70 wt%的重量比的乳糖水合物和微-結晶纖維素在該氨氯地平-羅舒伐他汀層。

**實驗實施例4：比較實施例6 (包含有氨氯地平-洛沙坦層和**

## 羅舒伐他汀層的錠劑)和7 (包含有氨氯地平層和洛沙坦-羅舒伐他汀層的錠劑)的溶解試驗

[0064]一溶解試驗藉由使用如在實驗實施例1所描述的同條件而被執行在實施例1的雙層錠劑以及比較實施例6和7的雙層錠劑上以評估氨氯地平、羅舒伐他汀和洛沙坦的溶解率。結果被顯示在圖11至圖13。

[0065]如在圖11至圖13所顯示的，實施例1的雙層錠劑(包含有氨氯地平-羅舒伐他汀層和洛沙坦層)展現出一快速和高的溶解率，並且藉由符合試驗準則顯示氨氯地平和羅舒伐他汀的一好的溶解圖譜。相反地，具有氨氯地平-洛沙坦層和羅舒伐他汀層的比較實施例6的雙層錠劑以及具有氨氯地平層和洛沙坦-羅舒伐他汀層的比較實施例7的雙層錠劑就所有3種成分的溶解率而言無法通過試驗準則。

[0066]上面結果證明：較佳的是製備一包含有該氨氯地平-羅舒伐他汀層和該洛沙坦層的雙層錠劑，因為一在溶解上的延遲被預期起因於當一雙層錠劑包含有一氨氯地平-洛沙坦層和一羅舒伐他汀層或者一氨氯地平層和一洛沙坦-羅舒伐他汀層時洛沙坦的凝膠化。因此，結果亦顯示：該等3種藥物的一分開模式就溶解率而言是關鍵的。

### 實驗實施例5：在加速儲存條件下的安定性試驗

[0067]一安定性試驗在下列條件藉由分析在氨氯地平、羅舒伐他汀和洛沙坦的含量變化而被執行用於實施例1至3的錠劑以評估該等錠劑的安定性。結果被顯示在表9中。

-加速儲存試驗條件-

儲存條件：在40°C、75% RH下被儲存在一HDPE瓶中

試驗時間：最初、1、2、4和6個月

分析標靶：氨氯地平、羅舒伐他汀和洛沙坦

-分析條件-

管柱：用於液體層析法的被包裝以3 μm的十八烷基矽基化的矽膠的不鏽鋼管柱(內徑：大約4.6 mm，長度：15 cm)

移動相：6 mM己烷磺酸鈉單水合物/0.05% v/v磷酸：  
乙腈(6：4，v/v)

偵測器：紫外線分光光度計(在254 nm吸收)

流速：1.3 mL/分鐘

注射體積：10 μL

管柱溫度：45°C

[表9]

成分	樣品	最初	1個月	2個月	4個月	6個月
氨氯地平	實施例1	100.0%	99.7%	99.5%	99.2%	99.1%
	實施例2	100.0%	99.8%	99.7%	99.5%	99.3%
	實施例3	100.0%	99.8%	99.5%	99.3%	99.1%
羅舒伐他汀	實施例1	100.0%	99.6%	99.5%	99.3%	99.2%
	實施例2	100.0%	99.5%	99.4%	99.3%	99.1%
	實施例3	100.0%	99.5%	99.5%	99.4%	99.2%
洛沙坦	實施例1	100.0%	99.8%	99.7%	99.3%	99.1%
	實施例2	100.0%	99.8%	99.6%	99.4%	99.2%
	實施例3	100.0%	99.7%	99.5%	99.3%	99.1%

[0068] 如在上面的表9所顯示的，實施例1至3的雙層錠劑在6個月的加速儲存下在氨氯地平、羅舒伐他汀和洛沙坦的含量展現出無顯著的變化，因此指示非常地好的儲存安定性。

**實驗實施例6：在加速光和熱條件下的安定性試驗**

[0069]一安定性試驗在下列條件下被執行用於在實施例1至3和比較實施例1至7所製備的錠劑以分析在加速光和熱條件下在氨氯地平、羅舒伐他汀和洛沙坦的相關物質的生產率的變化。結果被顯示在表10中。

-加速試驗條件(光安定性)-

(1)裝置：Xe-3-HC (Q-Lab)

(2)溫度和濕度：25°C ± 2°C / 60% ± 5% RH

(3)光：0.80 W/m<sup>2</sup>/nm，18.44小時

[1,200,000勒克斯(lux)，依據ICH規範的方法]

(4)樣品：被儲存在一培養皿

(5)試驗時間：最初和在暴露之後

-加速試驗條件(熱安定性)-

(1)溫度和濕度：50°C ± 2°C

(2)樣品：被儲存在一HDPE瓶

(3)試驗時間：最初和在28天之後

-分析條件-

管柱：用於液體層析法的被包裝以5 μm的十八烷基矽基化的矽膠的不鏽鋼管柱(內徑：大約4.6 mm，長度：25 cm)

移動相：6 mM己烷磺酸鈉單水合物/0.05% v/v磷酸：  
乙腈(6：4，v/v)

偵測器：紫外線分光光度計(在254 nm吸收)

流速：1.0 mL/分鐘

注射體積：10 μL

管柱溫度：45°C

[表 10]

樣品	最初			暴露至1,200,000勒克斯			50°C，被儲存在HDPE瓶 在28天之後		
	氨氯地 平相關 物質 (%)	羅舒伐 他汀相 關物質 (%)	洛沙坦 相關物 質 (%)	氨氯地 平相關 物質 (%)	羅舒伐 他汀相 關物質 (%)	洛沙坦 相關物 質 (%)	氨氯地 平相關 物質 (%)	羅舒伐 他汀相 關物質 (%)	洛沙坦 相關物 質 (%)
實施例1	0.02	0.01	0.01	0.13	0.10	0.04	0.08	0.10	0.04
實施例2	0.01	0.02	0.02	0.14	0.15	0.05	0.06	0.15	0.04
實施例3	0.03	0.01	0.01	0.11	0.11	0.05	0.13	0.11	0.05
比較 實施例1	0.10	0.05	0.03	1.29	1.75	0.09	1.05	0.75	0.55
比較 實施例2	0.03	0.03	0.02	0.20	0.28	0.06	0.10	0.16	0.05
比較 實施例3	0.02	0.01	0.01	0.14	0.21	0.04	0.12	0.14	0.04
比較 實施例4	0.02	0.02	0.01	0.12	0.17	0.05	0.08	0.12	0.04
比較 實施例5	0.01	0.02	0.01	0.10	0.17	0.04	0.11	0.17	0.05
比較 實施例6	0.09	0.02	0.04	1.10	0.19	0.10	0.97	0.13	0.34
比較 實施例7	0.01	0.06	0.04	0.15	0.30	0.08	0.10	0.72	0.20

[0070] 如在上面的表10所顯示的，實施例1至3的錠劑在加速光和熱條件下展現出高的安定性，同時產生一非常小數量的氨氯地平-、羅舒伐他汀-和洛沙坦-相關物質。另一方面，在比較實施例1所獲得的錠劑(藉由簡單混合3種成分繼而直接-壓實而被製備)產生相關物質至少5至10倍大於在實施例1至3所獲得的錠劑。這個結果指示：藉由簡單混合所製備的錠劑在加速的光和熱條件下具有貧乏的安定性。

[0071] 此外，在比較實施例6和7所獲得的錠劑產生如比較實施例1一樣多的相關物質。比較實施例6的試驗結果顯示：具有該氨氯地平-洛沙坦層和該羅舒伐他汀層的雙層錠劑在加速光和熱條件下展現出貧乏的安定性。相似地，比

較實施例7的試驗結果顯示：具有該氨氯地平層和該洛沙坦-羅舒伐他汀層的雙層錠劑在加速光和熱條件下亦展現出貧乏的安定性。

[0072] 這個結果指示：具有實施例1至3的氨氯地平-羅舒伐他汀層和洛沙坦層的雙層錠劑具有顯著地經改善的安定性。

#### **實驗實施例7：具有不同數量的活性成分的雙層錠劑的安定性試驗**

[0073] 一安定性試驗被執行用於在實施例4至6和比較實施例8至10所製備的錠劑(具有不同數量的活性成分)以評估氨氯地平、羅舒伐他汀和洛沙坦的溶解率。結果被顯示在圖14至圖16。

[0074] 如在圖14至圖16所顯示的，實施例4至6的錠劑(含有50 mg的洛沙坦和10 mg的羅舒伐他汀)展現出如實施例1至3的那些相似的溶解圖譜並且滿足試驗準則。

[0075] 另一方面，比較實施例8至10的錠劑就氨氯地平和羅舒伐他汀的溶解率而言無法通過試驗準則。

[0076] 這個結果指示：一錠劑可維持一好的溶解率即使活性成分的數量改變，只要該氨氯地平-羅舒伐他汀層含有呈一為20至40 wt%的數量的乳糖水合物和呈一為50至70 wt%的數量的微-結晶纖維素。

#### **【符號說明】**

(無)

## 發明摘要

I649099

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

## 【發明名稱】(中文/英文)

包含氨氯地平(AMLODIPINE)、洛沙坦(LOSARTAN)及羅舒伐他汀(ROSUVASTATIN)之藥學組合物配方

PHARMACEUTICAL COMBINATION FORMULATION COMPRISING AMLODIPINE, LOSARTAN AND ROSUVASTATIN

## 【中文】

一種包含有一含有氨氯地平和羅舒伐他汀的第一分離部分以及一含有洛沙坦的第二分離部分之藥學組合物配方被揭示，其展現出經改善的溶解率和安定性。該包含有彼此具有不同的作用機制的氨氯地平、洛沙坦和羅舒伐他汀的發明的組合物配方可被有效地使用以預防或治療一心血管疾病。被設計最小化一在活性成分中的交互作用，該藥學組合物配方展現出氨氯地平、洛沙坦和羅舒伐他汀的極佳儲存安定性和溶解率，並且因此可在藥學產業上是有用的。

## 【英文】

Disclosed is a pharmaceutical combination formulation comprising a first discrete part containing amlodipine and rosuvastatin and a second discrete part containing losartan, which exhibits improved dissolution rate and stability. The inventive combination formulation comprising amlodipine, losartan and rosuvastatin having different action mechanisms from one another can be effectively used to prevent or treat a cardiovascular disorder. Designed to minimize an interaction among active ingredients, the pharmaceutical combination formulation exhibits excellent storage stability and dissolution rates of amlodipine, losartan and rosuvastatin, and thus can be useful in pharmaceutical industries.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：第（ 1 ）圖。

**【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】**：

## 申請專利範圍

1. 一種藥學組合物配方，其包含：
  - (1)一第一分離部分，其包含氨氯地平(ampodipine)或其藥學上可接受之鹽、羅舒伐他汀(rosuvastatin)或其藥學上可接受之鹽，以及一藥學上可接受的添加劑；以及
  - (2)一第二分離部分，其包含洛沙坦(losartan)或其藥學上可接受之鹽，以及一藥學上可接受的添加劑；其中該等分離部分彼此被物理性地分開；  
該第一分離部分包含作為添加劑的乳糖水合物和微-結晶纖維素；該乳糖水合物係基於該第一分離部分之總重量以20至40 wt%的量被包含，以及該微-結晶纖維素係基於該第一分離部分之總重量以50至70 wt%的量被包含。
2. 如請求項1之藥學組合物配方，其係呈一含有下列之雙層錠劑的形式：
  - (1)一第一層，其包含氨氯地平或其藥學上可接受之鹽、羅舒伐他汀或其藥學上可接受之鹽，以及一藥學上可接受的添加劑；以及
  - (2)一第二層，其包含洛沙坦或其藥學上可接受之鹽，以及一藥學上可接受的添加劑。
3. 如請求項1之藥學組合物配方，其中該乳糖水合物和該微-結晶纖維素可以1：1.5至1：3的比率被使用。

4. 如請求項1之藥學組合物配方，其中該第二分離部分是呈由一碾壓方法所製備之顆粒的形式。
5. 一種固定-劑量的組合物配方，其包含：
  - (1)一第一分離部分，其包含氨氯地平或其藥學上可接受之鹽、羅舒伐他汀或其藥學上可接受之鹽，以及一藥學上可接受的添加劑；以及
  - (2)一第二分離部分，其包含洛沙坦或其藥學上可接受之鹽，以及一藥學上可接受的添加劑；其中該等分離部分彼此被物理性地分開；

該第一分離部分包含作為添加劑的乳糖水合物和微-結晶纖維素；該乳糖水合物係基於該第一分離部分之總重量以20至40 wt%的量被包含，以及該微-結晶纖維素係基於該第一分離部分之總重量以50至70 wt%的量被包含。
6. 如請求項5之固定-劑量的組合物配方，其中該氨氯地平或其藥學上可接受之鹽的量，當其轉化成氨氯地平自由鹼形式時，是5至10 mg。
7. 如請求項5之固定-劑量的組合物配方，其中該羅舒伐他汀或其藥學上可接受之鹽的量，當其轉化成羅舒伐他汀自由酸形式時，是10至20 mg。
8. 如請求項5之固定-劑量的組合物配方，其中該洛沙坦或其藥學上可接受之鹽的量，當其轉化成洛沙坦自由鹼形式時，是45至100 mg。
9. 一種用於製備一藥學組合物配方的方法，其包含下列步

驟：

a)混合氨氯地平或其藥學上可接受之鹽、羅舒伐他汀或其藥學上可接受之鹽，以及一藥學上可接受的添加劑；

b)混合洛沙坦或其藥學上可接受之鹽，以及一藥學上可接受的添加劑；以及

c)將一在步驟a)中所製備之第一分離部分和一在步驟b)中所製備之第二分離部分裝載至一配方內，其中該等分離部分彼此被物理性地分開；

該第一分離部分包含作為添加劑的乳糖水合物和微-結晶纖維素；該乳糖水合物係基於該第一分離部分之總重量以20至40 wt%的量被包含，以及該微-結晶纖維素係基於該第一分離部分之總重量以50至70 wt%的量被包含。

10. 如請求項9之用於製備一藥學組合物配方的方法，其中步驟b)進一步包含一粒化步驟，以及在步驟c)中該在步驟a)所獲得之分離部分和該在步驟b)所獲得之顆粒被打錠以獲得一雙層錠劑。