

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： 96118038 A61K 9/24 (2006.01)

※ 申請日期： 96.5.21 ※IPC 分類： A61K 9/34 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文) A61K 9/36 (2006.01)

用於預防心血管事件之雙層錠劑 A61K 31/366 (2006.01)

Bilayer tablet for preventing cardiovascular events A61K 31/401 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人) A61K 31/519 (2006.01)

姓名或名稱：(中文/英文)

菲洛國際股份公司 / FERRER INTERNACIONAL, S.A.

代表人：(中文/英文)

約格 拉曼拓爾 / RAMENTOL, JORGE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

西班牙 08028 巴塞隆納，卡洛斯 III 大道 94 號

Gran Via Carlos III, 94, 08028-Barcelona, Spain

國 籍：(中文/英文)

西班牙 / Spain

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 馬塔 古爾雷洛 / GUERRERO, MARTA

2. 安娜 歐利爾斯 / ORRIOLS, ANNA

3. 安東尼歐 古格利塔 / GUGLIETTA, ANTONIO

國 籍：(中文/英文)

1.2. 西班牙 / Spain

3. 義大利 / Italy

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：
西班牙專利、 2006.05.24 、 P200601355

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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用於預防高危險群患者中風的醫藥組成物。更具體地，本發明係關於雙層錠劑，其含有辛伐他汀（simvastatin）化合物、賴諾普利（lisinopril）化合物以及葉酸化合物的組合。

【先前技術】

心血管疾病是已開發世界中死亡以及不健康的主因，而且它逐漸成為全世界死亡和不健康的主因。雖然心血管危險因子是已熟知的，但是即使在最開發的國家中對其的控制仍是低於理想。無庸置疑的，改變飲食習慣以及生活型態可降低心血管危險。但是，尚未進行足夠的努力來找出最有效的和最經濟的方式來執行這些生活型態的改變。另一方面，治療以及預防心血管疾病是昂貴的，而且其支出是持續增加的。

對於處方以及自行服藥治療的服從度是所熟知的治療慢性疾病如心血管疾病的一個很大問題。對於慢性治療的服從度在已開發國家估計是 50%。對於治療的低服從度之涵義對個體以及社會都是重要的。對患者來說，治療的好處會降低，會產生減損的治療以及使臨床醫生更難評估有效性和決定此治療的最佳劑量。對社會來說，低的服從度會導致產生化學浪費、增加健康成本以及自我藥物治療。

劑量和不良影響的複雜性是與藥物有關的最影響處方

順從度的因素。這兩個因素會因為使用多重治療來治療疾病或因為對同一患者治療大於一種疾病而快速增加，導致對藥物治療的順從度更低。

在此背景中，Wald 和 Law (Br. Med. J. 326, No. 7404, 1419-23, 2003)想出了術語複方藥丸 (polypill)，其是指藥物例如司他汀類 (statins)、抗高血壓藥物、阿司匹靈以及維他命如葉酸的假設組合，以用於單一的每日錠劑。這些作者建議使用複方藥丸作為預防心血管疾病併發症的方法，根據短期臨床試驗所進行的整合分析 (meta-analyses) 其有最少的不良反應。因此，用含有數種可有效治療心血管危險因子之成份的複方藥丸來預防心血管疾病可預防高比例的局部缺血性心臟病及暴病發作 (ictus)。他們的結論是複方藥丸策略是安全的而且其廣泛性用途比起任何其他的方式可在西方國家中對心血管疾病的預防有更大的影響，且他們估計複方藥丸可分別降低冠狀動脈疾病及暴病發作的發生率達 88 以及 80%。

作者分析出最適合採用複方藥丸的患者。候選者是患有急性冠狀動脈症候群或局部缺血性暴病發作的患者、具有穩定慢性心絞痛的患者、瞬間局部缺血事件以及糖尿病的患者。在沒有先前心血管疾病的族群當中，最具決定性的因素是年齡。因為起因於急性冠狀動脈症候群或暴病發作的 96% 的死亡是發生在年齡大於 55 歲的人當中，對於年齡大於 55 歲的人的預防治療可預防幾乎所有的這些死亡。即，最佳的策略是治療患有局部缺血性疾病的所有患

者以及所有年齡超過 55 歲的人。

在這一方面，已公開了一些關於心血管預防之複方藥丸的專利。

專利案 US6576256 涵蓋了降膽固醇劑、腎素-血管收縮素系統抑制劑、阿司匹靈以及至少一種選自維他命 B6、維他命 B12 和葉酸之維他命的組合。

專利申請案 WO0115674 涵蓋了腎素-血管收縮素系統抑制劑、降脂劑、利尿劑以及阿司匹靈的用途。

專利申請案 WO0176632 涵蓋了氫氯噻嗪、阿替洛爾 (atenolol) 和依拉普利 (enalapril) 作為抗高血壓藥、阿伐他汀 (atorvastatin) 作為調控脂肪劑、阿司匹靈作為血小板抗凝集劑以及葉酸的組合，以降低高半胱氨酸的血清水平。

專利申請案 WO03020243 涵蓋了降脂劑、腎素-血管收縮素抑制劑以及阿司匹靈的組合。

專利申請案 WO2004080488 涵蓋了阿司匹靈、HMG CoA 還原酶抑制劑以及抗高血壓物質的組合。

專利申請案 WO2005011586 涵蓋了 β -腎上腺素受體或利尿劑或兩者的拮抗劑、降膽固醇劑、腎素-血管收縮素系統抑制劑以及阿司匹靈的組合。

專利申請案 WO2005025673 涵蓋了雙胍家族降血糖劑、降脂劑以及高血壓劑的組合。

在另一方面，辛伐他汀是高膽固醇血症治療中 HMG CoA 還原酶抑制劑當中最常被開藥方的其中一種。它比其

家族中其他的化合物更具有的優點在於其雜質的特性和量是已熟知的。

同樣的，賴諾普利是高血壓治療中血管收縮素轉換酵素抑制劑當中最常被開藥方的其中一種。從藥物技術的觀點來看，它比其家族中其他的化合物更具有的優點在於它的雜質較少以及它是最溶於水者之一，因此導致更容易吸收。

依次，有越來越多的證據顯示高量的高半胱胺酸是與增加危險的局部缺血冠狀動脈以及腦血管疾病有關。從此觀點而言，葉酸被認為是高量高半胱胺酸的調節劑或標準化劑。相關的機制是未知的，但是葉酸可藉由增加高半胱胺酸分解代謝來降低其血漿水平係廣為人知的。

不論是藥理學上或臨床上層級，沒有文獻提及這三種活性成分的組合，被理解成組合將所有這三種成份以單一劑量形式給藥以及以數個形式將此三種成分伴隨給藥兩者。沒有任何專利案描述了該組合，不論是此三種化合物在單一劑量形式中作為單一活性成分的調配或將此三種化合物個別伴隨給藥。

因此，提供辛伐他汀、賴諾普利以及葉酸的組合看來是明智的，該組合含有最適量的三種活性成分在單一劑量形式中，用來預防高危險族群中風。具體地，高危險族群是年齡大於 55 歲的人，具有心絞痛、暴病發作、動脈硬化、間歇性跛行、糖尿病、冠狀動脈疾病、週邊血管疾病、改變的血小板功能、血液透析、高膽固醇血症、高血壓、

心肌梗塞、充血性心臟衰竭、局部缺血、腎病、高血清高半胱胺酸水平、心搏停止或血管再狹窄、吸煙者、肥胖以及久坐族群的歷史之患者。

【發明內容】

發明詳述

本發明解決前述對於辛伐他汀、賴諾普利以及葉酸以最適劑量於單一劑量形式之組合的需求，此係藉由提供含有下面二隔間（compartment）的雙層錠劑：

- 隔間(i)，其含有醫藥上可接受的辛伐他汀化合物作為活性成分；以及

- 隔間(ii)，其含有醫藥上可接受的賴諾普利化合物和醫藥上可接受的葉酸化合物作為活性成分；

特徵在於兩隔間係彼此隔離的。

【實施方式】

在本發明的一個較佳方面，所使用的醫藥上可接受的辛伐他汀化合物係自由的辛伐他汀，醫藥上可接受的賴諾普利化合物是未明確限定地選自自由的賴諾普利和賴諾普利二水合物，而醫藥上可接受的葉酸化合物是未明確限定地選自自由的葉酸和葉酸二水合物。葉酸化合物較佳的是自由的葉酸。

各錠劑中所使用的辛伐他汀含量是介於 2.5 和 20 毫克之間，上下限都包括在內，較佳的是介於 5 和 10 毫克之

間；賴諾普利化合物的含量是介於 1 和 10 毫克之間，上下限都包括在內，較佳的是介於 2.5 和 5 毫克之間，以及自由的葉酸的含量是介於 0.1 和 1 毫克之間，上下限都包括在內，較佳的是介於 0.2 和 0.5 毫克之間，上下限都包括在內。

辛伐他汀對於光和水是高度敏感性的。因此，在本發明的錠劑中，此化合物被分離到與被賴諾普利和葉酸所填滿的隔間不同的隔間。

在本發明的一個較佳方面，錠劑是藉由直接擠壓得到的。

在本發明的一個較佳方面，錠劑是藉由濕式造粒得到的。

在本發明的一個較佳方面，當錠劑是藉由直接擠壓獲得時，其包含了下面的合適賦形劑：

- 在隔間 (i) 有崩解劑、助滑劑、稀釋劑、潤滑劑和釋放劑；以及

- 在隔間 (ii) 有稀釋劑、崩解劑、助滑劑和釋放劑。

隔間 (i) 的崩解劑是選自交聯羥甲纖維素鈉 (croscarmellose sodium)、羥乙酸澱粉鈉、交聯聚維酮 (crospovidone)、十二基硫酸鈉、數種形式的微晶纖維素 (例如微晶纖維素 PH 101 和微晶纖維素 PH 102)、和類似物、及其混合物，使得崩解劑總重是介於隔間重的 2 和 10% 之間，上下限都包括在內。

隔間 (i) 的助滑劑是選自膠狀無水矽、玉米澱粉、滑石、

三矽酸鎂、和類似物、及其混合物，使得助滑劑總重是介於隔間重的 0.1 和 10% 之間，上下限都包括在內。

隔間(i)的稀釋劑是選自矽化微晶纖維素、數種微晶纖維素形式(例如微晶纖維素 PH 101 和微晶纖維素 PH 102)、無水乳糖、水合乳糖、磷酸鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣、甘露糖醇、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、海藻糖、木糖醇、玉米澱粉、高嶺土、皂土、和類似物、及其混合物，使得稀釋劑總重是介於隔間重的 20 和 90% 之間，上下限都包括在內。

隔間(i)的潤滑劑是選自滑石、苯甲酸鈉、泊洛沙姆 (poloxamer) 和相似藥劑及其混合物，使得藥劑總重是介於隔間重的 1 和 10% 之間，上下限都包括在內。

隔間(i)的釋放劑是選自硬脂酸鎂、硬脂富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸、分子量 ≥ 6000 的聚乙二醇、和類似物、及其混合物，使得釋放劑總重是介於隔間重的 0.25 和 5% 之間，上下限都包括在內。

隔間(ii)的稀釋劑是選自矽化微晶纖維素、數種微晶纖維素形式(例如微晶纖維素 PH 101 和微晶纖維素 PH 102)、無水乳糖、水合乳糖、磷酸鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣、甘露糖醇、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、海藻糖、木糖醇、玉米澱粉、高嶺土、皂土、和類似物、及其混合物，使得稀釋劑總重是介於隔間重的 20 和 95% 之間，上下限都包括在內。

隔間(ii)的助滑劑是選自膠狀無水矽、玉米澱粉、滑石、

三矽酸鎂、和類似物、及其混合物，使得助滑劑總重是介於隔間重的 0.1 和 10% 之間，上下限都包括在內。

隔間(ii)的崩解劑是選自交聯羥甲纖維素鈉、羥乙酸澱粉鈉、交聯聚維酮、十二基硫酸鈉、數種形式的微晶纖維素（例如微晶纖維素 PH 101 和微晶纖維素 PH 102）、和類似物、及其混合物，使得崩解劑總重是介於隔間重的 2 和 5%之間，上下限都包括在內。

隔間(ii)的釋放劑是選自硬脂酸鎂、硬脂富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸、分子量 ≥ 6000 的聚乙二醇、和類似物、及其混合物。

在本發明的一個較佳方面，當錠劑是藉由濕式造粒得到時，它包含了下面的合適賦形劑：

- 在隔間(i)有崩解劑、助滑劑、稀釋劑、結合劑、增溶劑、潤滑劑和釋放劑；以及
- 在隔間(ii)有崩解劑、助滑劑、稀釋劑、結合劑和釋放劑。

隔間(i)的崩解劑是選自交聯聚維酮、交聯羥甲纖維素鈉、羥乙酸澱粉鈉、十二基硫酸鈉、數種形式的微晶纖維素（例如微晶纖維素 PH 101 和微晶纖維素 PH 102）、和類似物、及其混合物，使得崩解劑總重是介於隔間重的 2 和 10%之間，上下限都包括在內。

隔間(i)的助滑劑是選自膠狀無水矽、玉米澱粉、滑石、三矽酸鎂、和類似物、及其混合物，使得助滑劑總重是介於隔間重的 0.1 和 10%之間，上下限都包括在內。

隔間(i)的稀釋劑是選自矽化微晶纖維素、數種微晶纖維素形式(例如微晶纖維素 PH 101 和微晶纖維素 PH 102)、無水乳糖、水合乳糖、磷酸鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣、甘露糖醇、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、海藻糖、木糖醇、玉米澱粉、高嶺土、皂土、和類似物、及其混合物，使得稀釋劑總重是介於隔間重的 20 和 90%之間，上下限都包括在內。

隔間(i)的結合劑是選自聚維酮 k-30(providone k-30)、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、預膠化澱粉、玉米澱粉糊、和類似物、及其混合物，使得結合劑總重是介於隔間重的 0.5 和 20%之間，上下限都包括在內。

隔間(i)的增溶劑是選自十二基硫酸鈉、聚山梨糖醇酯 80、月桂醯基聚乙二醇-32 甘油酯、和類似物、及其混合物，使得藥劑總重是介於隔間重的 0.1 和 3%之間，上下限都包括在內。

隔間(i)的潤滑劑是選自滑石、苯甲酸鈉、泊洛沙姆、和類似物、及其混合物，使得藥劑總重是介於隔間重的 1 和 10%之間，上下限都包括在內。

隔間(i)釋放劑是選自硬脂酸鎂、硬脂富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸、分子量 ≥ 6000 的聚乙二醇、和類似物、及其混合物，使得釋放劑總重是介於隔間重的 0.25 和 5%之間，上下限都包括在內。

隔間(ii)崩解劑是選自交聯聚維酮、交聯羥甲纖維素鈉、羥乙酸澱粉鈉、十二基硫酸鈉、數種形式的微晶纖維

素（例如微晶纖維素 PH 101 和微晶纖維素 PH 102）、和類似物、及其混合物，使得崩解劑總重是介於隔間重的 2 和 5%之間，上下限都包括在內。

隔間(ii)的助滑劑是選自膠狀無水矽、玉米澱粉、滑石、三矽酸鎂、和類似物、及其混合物，使得助滑劑總重是介於隔間重的 0.1 和 10%之間，上下限都包括在內。

隔間(ii)的稀釋劑是選自微晶纖維素 PH 101、微晶纖維素 PH 102、和類似物、及其混合物，使得稀釋劑總重是介於隔間重的 20 和 50%之間，上下限都包括在內。

隔間(ii)的結合劑是選自聚維酮 k-30、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、預膠化澱粉、玉米澱粉糊、和類似物、及其混合物，使得結合劑總重是介於隔間重的 0.5 和 20%之間，上下限都包括在內。

隔間(ii)的釋放劑是選自硬脂酸鎂、硬脂富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸、分子量 ≥ 6000 的聚乙二醇、和類似物、及其混合物，使得釋放劑總重是介於隔間重的 0.25 和 5%之間，上下限都包括在內。

選擇前述的助滑劑使得膠狀無水矽可在介於 0.1 和 1.0%之間變化、玉米澱粉介於 1.0 和 10.0%之間、滑石介於 1.0 和 10.0%之間、以及三矽酸鎂介於 0.1 和 1.0%之間，使得助滑劑總重是介於 0.1 和 10%之間，上下限都包括在內。

前述的潤滑劑是選自滑石，其比例可在介於 1.0 和 10.0%之間變化、苯甲酸鈉，其比例可在介於介於 2.0 和 5.0%

之間變化、以及泊洛沙姆，使得潤滑劑總重是介於 1 和 10% 之間，上下限都包括在內。

選擇前述的釋放劑使得硬脂酸鎂可在介於 0.25 和 5.0% 之間變化、硬脂富馬酸鈉介於 0.5 和 2% 之間、硬脂酸鈣介於 0.5 和 1.0% 之間、硬脂酸鋅介於 0.5 和 1.5% 之間、硬脂酸介於 1.0 和 3.0% 之間、以及分子量 ≥ 6000 的聚乙二醇介於 0.25 和 5.0% 之間，使得釋放劑總重是介於 0.25 和 5% 之間，上下限都包括在內。

選擇前述的結合劑使得聚維酮可在介於 0.5 和 5.0% 之間變化、羥丙基甲基纖維素介於 2.0 和 5.0% 之間、羧甲基纖維素鈉介於 1.0 和 6.0% 之間、預膠化澱粉介於 5.0 和 10.0% 之間、以及玉米澱粉糊介於 10.0 和 20.0% 之間，使得結合劑總重是介於 0.5 和 20% 之間，上下限都包括在內。

選擇前述的增溶劑使得十二基硫酸鈉可在介於 1.0 和 2.0% 之間變化、聚山梨糖醇酯 80 (Tween[®] 80, Química Massó, Barcelona, Spain) 介於 0.1 和 3.0% 之間、以及月桂醯基聚乙二醇-32 甘油酯 (Gelucire[®] 44/14, Gattefosse SA, Saint Priest, France) 介於 0.5 和 1.0% 之間，增溶劑總重是介於 0.1 和 3% 之間，上下限都包括在內。

在本發明的一個較佳方面，錠劑進一步包含了可保護錠劑免於光和水分之害的保護性塗層。該塗層的形成是藉由塗層-形成性聚合物的方法，其係選自丙烯酸聚合物和纖維素衍生物。當使用丙烯酸聚合物時，這是基本的丁基化甲基丙烯酸共聚物。當使用纖維素衍生物時，是選自羥丙

基甲基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、羥乙基纖維素及其混合物。它可視需要的包含一或更多潤滑劑、一或更多塑化劑、以及一或更多不透明劑。

防光和水分的保護性塗層是藉由塗覆性聚合物 (coating polymer) 的方式達成的。適合於本發明錠劑的塗覆性聚合物是 Eudragit[®]型的丙烯酸聚合物，較佳的是立即釋放聚合物，例如 Eudragit[®] EPO (基本丁基化甲基丙烯酸共聚物)、纖維素衍生物，其選自羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、羥乙基纖維素、和類似物、及其混合物，該包覆纖維素聚合物與潤滑劑和不透明劑的混合物、或此聚合物與塑化劑和視需要的與不透明劑的混合物是現成的並且是製造來分散和使用的，例如 Opadry[®] II (Colorcon, West Point, USA), Sepifilm[®] LP (Seppic, Paris, France)、和類似物、其藥劑以及混合物。

在本發明的一個較佳方面，所得到的錠劑總重是介於 150 和 400 毫克之間，上下限都包括在內，較佳的是介於 180 和 380 毫克之間。

在本發明的一個較佳方面，錠劑是用來製造預防高危險群條件或疾病的中風的藥物。

在本發明的更佳方面，錠劑是用在高危險群條件，例如年齡大於 55 歲或疾病如心絞痛、暴病發作、動脈硬化、間歇性跛行、糖尿病、冠狀動脈疾病、週邊血管疾病、改變的血小板功能、血液透析、高膽固醇血症、高血壓、心肌梗塞、充血性心臟衰竭、局部缺血、腎病、高血清高半

胱胺酸水平、心搏停止或血管再狹窄、抽煙、肥胖以及久坐的生活型態。

本發明的一個較佳方面是提供預防高危險群條件或疾病之中風的方法，該方法包含將所揭露的錠劑給藥。

本發明的一個更佳方面是提出預防中風的方法，其中高危險群條件或疾病是年齡大於 55 歲、心絞痛、暴病發作、動脈硬化、間歇性跛行、糖尿病、冠狀動脈疾病、週邊血管疾病、改變的血小板功能、血液透析、高膽固醇血症、動脈高血壓、心肌梗塞、充血性心臟衰竭、局部缺血、腎病、高血清高半胱胺酸水平、心搏停止或血管再狹窄、抽煙、肥胖以及久坐的生活型態，該方法包含將所揭露的錠劑給藥。

本發明之具體態樣

本發明另外藉由下面的實施例之方式加以描述，實施例並不意欲用於限制本發明的範疇。

實施例 1：雙層錠劑調配物

使用下面的賦形劑來製造調配物：

微晶纖維素 PH 101，Avicel[®] - FMC, Barcelona, Spain；

微晶纖維素 PH 102，Avicel[®] - FMC, Barcelona, Spain；

矽化微晶纖維素，Prosolv[®] HD 90 - JRS Pharma, Riegate, Surrey, UK；

交聯羥甲纖維素鈉，Ac-Di-Sol[®] - FMC, Philadelphia, USA；

交聯聚維酮，Polyplasdone[®] - ISP Technologies Inc,

Calvert City, KY, USA ;

月桂醯基聚乙二醇-32 甘油酯，Gelucire[®] 44/14 -
Gattefosse SA – Saint Priest, France ;

聚維酮 k-30，Plasdone[®] k29-32 - ISP Technologies Inc,
Texas City, TX, USA ; 以及

膠狀無水矽，Aerosil[®] 200 - Degussa Corporation,
Persippany, USA。

a) 藉由直接擠壓兩隔間而製造的調配物

第一隔間(A)的成分

	含量(%)	含量 (mg)	功能
辛伐他汀	5.55	10.0	活性成分
Ac-Di-Sol [®] (交聯羥甲纖維素鈉)	5.0	9.0	崩解劑
Aerosil [®] 200 (膠狀無水矽)	0.55	1.0	助滑劑
Prosolv [®] HD 90 (矽化微晶纖維素)	84.9	152.8	稀釋劑
滑石	3.0	5.4	潤滑劑
硬脂酸鎂	1.0	1.8	釋放劑
全部	100.0	180.0	—

製造第一隔間(A)

調配物的所有成分是個別稱重的，並且用 0.5 毫米直徑的篩子篩選，但是硬脂酸鎂除外。將其等用震盪混合器混合並且將混合物放一邊。然後將硬脂酸鎂用 0.5 毫米的篩子篩選並且於震盪混合器中添加至先前的混合物中再震盪 5 分鐘，以獲得用於擠壓的最終混合物。

如此獲得的最終混合物已可用 Manesty F3 偏心錠劑壓製機擠壓，該壓製機衝床直徑 9 毫米，錠劑標準重量是 180

毫克。然而，為了獲得雙層錠劑，將該混合物保留不動待製造第二隔間(B)。

第二隔間(B)的成分

	含量(%)	含量 (mg)	功能
賴諾普利二水合物	2.77	5.0	活性成分
葉酸	0.22	0.4	活性成分
Avicel® PH 101 (微晶纖維素 PH 101)	45.68	82.2	稀釋劑
Avicel® PH 102 (微晶纖維素 PH 102)	45.68	82.2	稀釋劑
Aerosil® 200 (膠狀無水矽)	0.55	1.0	助滑劑
Ac-Di-Sol® (交聯羥甲纖維素鈉)	4.44	8.0	崩解劑
硬脂酸鎂	0.66	1.2	釋放劑
全部	100.0	180.0	—

製造第二隔間(B)

先前秤重的葉酸藉由漸進式稀釋的方式在研磨器中分散開來，添加全部微晶纖維素的 5% 到調配物中，也是先前秤好重的。將其餘的調配物秤重並且將其添加至先前的混合物中，除了硬脂酸鎂之外。用 0.5 毫米的篩子篩選並且在震盪混合器中混合 15 分鐘。

最後，將硬脂酸鎂秤重並且用 0.5 毫米的篩子篩選，以及將其在震盪混合器中添加至先前的混合物中再震盪 5 分鐘。

如此得到的最終混合物已可用 Manesty F3 偏心錠劑壓製機擠壓，該壓製機衝床直徑 9 毫米，錠劑標準重量是 180 毫克。然而，為了獲得雙層錠劑，將該混合物放一邊以與

先前製造的第一隔間(A)混合物一起繼續進行雙層錠劑的製造。

製造雙層錠劑

為了製造雙層錠劑，分別秤重各隔間所需的粉末量(第一隔間(A)是 180 毫克的混合物以及第二隔間(B)是 180 毫克混合物)。使用相同的具有 9 毫米直徑之凹面衝床的 Manesty F3 偏心錠劑壓製機。賴諾普利二水合物和葉酸(B)隔間的調配物是藉由將混合物放進錠劑壓製機的模子裡手工壓製，然後(不移除模子中所形成的錠劑並且回到擠壓循環)模子中剩餘的空間用辛伐他汀隔間(A)調配物填滿，而循環係在雙層錠劑被排出後結束。這樣得到的錠劑重 360 毫克，強度 180-220 N，以及可靠度(reliability)低於 0.1%，沒有兩層疊層(lamination)或分開。

b) 藉由濕式造粒製造調配物的兩個隔間

第一隔間(C)的成分

	含量(%)	含量 (mg)	功能
微米化辛伐他汀 ⁽¹⁾	5.55	10.0	活性成分
Polyplasdone [®] XL (交聯聚維酮)	5.0	9.0	崩解劑
Aerosil [®] 200 (膠狀無水矽)	0.55	1.0	助滑劑
Avicel [®] PH 101 (微晶纖維素 PH 101)	78.9	142.0	稀釋劑
Plasdone [®] k29-32 (聚維酮 k-30) ⁽²⁾	5.0	9.0	結合劑
Gelucire [®] 44/14 ⁽³⁾ (月桂醯基聚乙二醇-32 甘油酯)	1.0	1.8	增溶劑
滑石	3.0	5.4	潤滑劑
硬脂酸鎂	1.0	1.8	釋放劑
全部	100.0	180.0	—

(1) 微米化原料在 Rina-Jet。它被微米化以改善活性成分的可溶性。

(2) 它以 10,0%在 96°乙醇中放進調配物中作為結合溶液。

(3) 它被放進結合溶液中。

製造第一隔間(C)

粒內成分的形成部分是活性成分(辛伐他汀)、崩解劑(交聯聚維酮)、結合劑(聚維酮 k-30)、增溶劑(Gelucire® 44/14)和 95%的稀釋劑(微晶纖維素 PH101)。粒外賦形劑是助滑劑(膠狀無水矽)、潤滑劑和釋放劑(滑石和硬脂酸鎂)以及其餘 5%的稀釋劑(微晶纖維素)。

將粒內成分秤重，除了結合劑和增溶劑。用 0.5 毫米的篩子篩選並且在震盪混合器中混合 10 分鐘。將混合物置於研磨器中以進行隨後的混合。

混合所需的結合溶液是在分開的容器中製備的，增溶劑(Gelucire® 44/14)也被添加至此溶液中。

將其混合並且通過具有 1.2 毫米篩子的濕式造粒機，100 rpm。將所得到的顆粒在 40°C 加熱器中乾燥 20-24 小時。一旦此時間過去，將其從加熱器中取出並且通過具有 0.8 毫米篩子的震盪造粒機。

撥出大約 2 公克來在 90°C 熱天平中 60 分鐘測定水分。

秤重其餘的顆粒以計算完成調方所需的粒外成分。計算了各粒外成分的量之後，都將其秤重並且通過 0.5 毫米的篩子，除了硬脂酸鎂。

將粒內顆粒和粒外賦形劑在震盪混合器中混合 15 分鐘。

將硬脂酸鎂秤重並且用 0.5 毫米的篩子篩選，將其添加至先前得到的混合物中，將其在 turbula 震盪混合器中混合 5 分鐘。

所得到的最終混合物已可以具有衝床直徑 9 毫米的 Manesty F3 偏心錠劑壓製機壓製，錠劑的標準重量是 180 毫克。但是，為了得到雙層錠劑，所以將該混合物保留不動待製造第二隔間(D)。

第二隔間(D)成分

	含量(%)	含量 (mg)	功能
賴諾普利二水合物	2.77	5.0	活性成分
葉酸 ⁽¹⁾	0.22	0.40	活性成分
Polyplasdone [®] XL (交聯聚維酮)	4.0	7.2	崩解劑
Aerosil [®] 200 (膠狀無水矽)	0.55	1.0	助滑劑
Avicel [®] PH 101 (微晶纖維素 PH 101)	43.4	78.1	稀釋劑
Avicel [®] PH 102 (微晶纖維素 PH 102)	43.4	78.1	稀釋劑
Plasdone [®] k29-32 ⁽²⁾ (聚維酮 k-30)	5.0	9.0	結合劑
硬脂酸鎂	0.66	1.2	釋放劑
全部	100.0	180.0	—

(1) 它被透過結合溶液放進調配物中以改善其在最終錠劑中的一致性，因為其劑量低。

(2) 它被放進調配物中作為結合溶液，5.0% (96°乙醇：純水 50：50)。

製造第二隔間(D)

粒內賦形劑的形成部分是賴諾普利二水合物、崩解劑(交聯聚維酮)、結合劑(聚維酮 k-30)和 95%的稀釋劑(微晶纖維素 PH101 和 PH102)。葉酸被加進結合溶液中是為了在混合物中得到好的分散性，以及形成粒內的部分。粒外賦形劑是助滑劑(膠狀無水矽)、釋放劑(硬脂酸鎂)和其餘的 5%稀釋劑(微晶纖維素 PH101 和 PH102)。

將粒內成分秤重、用 0.5 毫米的篩子篩選並且在震盪混合器中均質化 10 分鐘。將其放在研磨器中混合。

混合(與聚維酮 k-30)所需的結合溶液是在分開的容器中製備的。葉酸被分散在結合溶液中，然後添加該溶液，伴隨著持續的磁性攪拌。

將其混合並且通過具有 1.2 毫米篩子的濕式造粒機，100 rpm。將所得到的顆粒在 40°C 加熱器中乾燥 20-24 小時。一旦此時間過去，將其從加熱器中取出並且通過具有 0.8 毫米篩子的震盪造粒機。

撥出大約 2 公克來在 90°C 熱天平中 60 分鐘測定水分。

秤重其餘的顆粒以計算完成調方所需的粒外成分。計算了各粒外成分的量之後，都將其等秤重並且通過 0.5 毫米的篩子，除了硬脂酸鎂。

將粒內顆粒和粒外賦形劑在 turbula 震盪混合器中混合 15 分鐘。

將硬脂酸鎂秤重並且用 0.5 毫米的篩子篩選，將其添加至先前得到的混合物中，將其震盪混合器中混合 5 分鐘。

所得到的混合物已可被具有衝床直徑 9 毫米的 Manesty F3 偏心錠劑壓製機壓製，錠劑的標準重量是 180 毫克。但是，為了得到雙層錠劑，所以將該混合物留待與先前製造的第一隔間(C)混合物進行雙層錠劑的製造。

製造雙層錠劑

為了製造雙層錠劑，分別秤重各隔間所需的粉末量(第一隔間(C)是 180 毫克的混合物以及第二隔間(D)是 180 毫克混合物)。使用相同的具有 9 毫米直徑之凹面衝床的 Manesty F3 偏心錠劑壓製機。賴諾普利二水合物隔間和葉酸(D)的調配物是藉由將混合物放進錠劑壓製機的模子裡手工壓製，然後(不移除模子中所形成的錠劑並且回到擠壓循環)模子中剩餘的空間用辛伐他汀隔間(C)調配物填滿，而該循環係在雙層錠劑被排出後結束。這樣得到的錠劑重 360 毫克，強度 180-220 N，以及易碎性低於 0.1%，兩層沒有疊層或分開。

兩調配物所得到的錠劑重量和尺寸的理論值偏差都低於 5%，其係分別根據實施例 3.1 和 3.6 中的方法測定的。

兩調配物的分散值都低於 5 分鐘，其係根據實施例 3.4 的方法測定的。易碎值 0%是根據實施例 3.3 的方法得到的。三十分鐘之後兩調配物顯現的釋放超過 95%。每一個活性成分的內容之分析和一致性都是介於 90 和 110%之間，是用實施例 4 中所描述的技術測得的。

也決定了兩混合物的休止角 (angles of repose)，其係根據實施例 3.7 中所描述的方法決定的。測定出休止角

25-30°表示有極佳的流動性質，而角度 31-35°表示流動性質佳，角度 36-40°是可接受的，而 41°以上是不可接受的。結果顯示在表 1。

表 1

隔間	滑落速度 (slip velocity) (s)	休止角 (°)
(A)	13.5	34.40
(B)	20.2	38.03
(C)	9.11	31.85
(D)	8.7	31.60

也根據實施例 3.9 中所描述的方法決定出壓縮因子和 Hausner 指數。Hausner 指數 1.26-1.34 和壓縮因子 21-25% 都被認為是可接受的，而數值分別為 1.00-1.11 和 1-10% 被認為是極佳的。結果顯示在表 2。

表 2

隔間	總體密度 (g/mL)	拍填 (tapped) 密度 (g/mL)	Hausner 指數	壓縮因子
(A)	0.51	0.61	1.20	16.39 %
(B)	0.40	0.52	1.29	23.08 %
(C)	0.34	0.41	1.17	17.07 %
(D)	0.40	0.45	1.14	11.11 %

實施例 2：經塗覆的雙層錠劑

使用下面的賦形劑來製造調配物：

Stearin, L2SM[®] - Cognis Iberia, Castellbisbal, Spain ;

以及

基本丁基化甲基丙烯酸共聚物，Eudragit[®] EPO- Röhm

& Haas GmbH, Darmstadt, Germany。

塗覆實施例 1 中所得到的雙層錠劑，以保護其免於水分和光影響，並且改善其感官特徵(味道掩飾)。

用來塗覆的調配物組成物

聚合物懸浮液	
Eudragit® EPO	22.62 公克
十二基硫酸鈉	2.26 公克
Stearin L2SM®	3.39 公克
純水	160.5 公克
色素懸浮液	
滑石	5.85 公克
二氧化鈦	1.80 公克
硬脂酸鎂	7.92 公克
純水	75.90 公克

製造塗層懸浮液的方法

所使用的塗覆條件：

入口氣體溫度	45 °C
排出氣體溫度	35 °C
蠕動式幫浦速度	22 rpm
滾筒速度	位置 2-3
霧化壓力	1.5-2.0 bar
霧化噴嘴直徑	0.8 毫米
隨後在氣體乾燥室中的乾燥	16 小時，40 °C
錠劑重量增加	5%

為了製備聚合物懸浮液，將十二基硫酸鈉添加至純水中直到稀釋，藉由固定攪拌。然後將 stearin 分散，最後是 Eudragit® EPO 聚合物。全部的製備時間是 15 分鐘。

為了製備色素懸浮液，將滑石、二氧化鈦和硬脂酸鎂藉由磁性攪拌幫助依序添加到純水中。全部的製備時間是 15 分鐘。

製造好兩懸浮劑之後，將色素懸浮液添加到聚合物懸浮液中，用渦輪攪拌機以一般速度攪拌 30 分鐘。

所得到的經塗覆的雙層錠劑顯現了對於塗覆系統本身因為錠劑之間以及錠劑與塗覆滾筒內表面之間的摩擦所造成的機械磨損的抗性。經塗覆的雙層錠劑之各活性成分的藥物技術和釋放參數與未經塗覆的雙層錠劑有同樣的結果。各活性成分內容物的評估和一致性是介於 90 和 110% 之間。

實施例 3：決定藥物動力學參數的方法

1. 質量的一致性：係使用 AG245 (Mettler-Toledo, Columbus, USA) 分析天平進行此試驗。取 20 個錠劑並且獨立秤重，並計算所得到之重量的平均、標準差和變異係數。180 毫克錠劑允許 7.5% 的標準差，360 毫克錠劑則允許 5.0% 的標準差。

2. 錠劑強度：使用 PTB-311 (Pharma Test, Hainburg, Germany) 硬度計進行本試驗。取十個錠劑來測量錠劑硬度，並且紀錄個別的值，計算出平均斷裂強度 (breaking strength)、標準差和變異係數。

3. 易碎性：使用 TAR10 (Erweka GmbH、Austria)脆度計進行此試驗。取二十個錠劑並且用 AG245 分析天平秤重，登記該重量並且將其等放入脆度計中 5 分鐘，25 rpm。時間過後，從機器裡頭取出錠劑，清除因摩擦而產生的可能的粉末顆粒，並且再次用同一個分析天平秤重其等。用起始重量和最終重量的百分比差異計算易碎性，此係低於 1%。

4. 崩解：此試驗的進行係使用 PTZ-E (Pharma Test, Hainburg, Germany)崩解機，取 6 個錠劑並且將其等放進籃中存在的每一個隔間以達到效果。該實驗是在 37 ± 1 °C 的水浴中進行的，並且在同一溫度下使用純水作為崩解介質。計算平均、標準差和變異係數。

5. 乾燥損失：此試驗係在 MA-30 熱天平 (Sartorius, Goettingen, Germany)中進行。將三個錠劑用玻璃研鉢研磨，並且將所得到的粉末用熱天平秤盤秤重。此程序在 90 °C 溫度 60 分鐘之後結束，重量損失係表示水分的百分比。

6. 錠劑尺寸：此試驗是用 Vernier 卡尺進行的，以測量 10 個錠劑的直徑和高度。計算出平均、標準差和變異係數。

7. 滑落速度和休止角：這些是用 PTG 機器 (Pharma Test, Hainburg, Germany)測定的。滑落速度測量粉末或顆粒在一些情況下垂直流動的能力。休止角是與顆粒之間的摩擦力或與顆粒之間對移動的抵抗性有關的特徵。因此，在用所測試的混合物填滿該儀器的漏斗之後，儀器會直接

提供兩參數的讀值。混合物流過漏斗在機器底部形成的圓錐形，而測量滑過漏斗所需的時間(滑落速度)，還有底部形成的圓錐形的高度和直徑，因此能夠根據下面的方程式計算出休止角(α)：

$$\tan(\alpha) = \text{圓錐形高度} / 0.5 \times \text{底部直徑}$$

8. 總體密度和拍填密度(tapped density): 這是用 STAV 2003 (J. Engelsmann, Ludwigshafen, Germany) 測定設備進行的。使用足夠量的混合物在機器的量筒中以達到體積 50-100 毫升，將所試驗的體積秤重。紀錄拍填前後的質量之體積。藉由將質量除以拍填之前的體積來計算出總體密度，而藉由將質量除以拍填之後的體積來計算出拍填密度。兩值以毫克/毫升表示。

9. Carr 指數(壓縮因子)和 Hausner 指數：兩指數係根據下面的方程式從總體密度(ρ_a)和振實密度(ρ_{ac})計算出來的：

$$\text{壓縮因子}(\%) = 100 \times (\rho_{ac} - \rho_a) / \rho_{ac}$$

$$\text{Hausner 指數} = \rho_{ac} / \rho_a$$

實施例 4：分析方法

溶液試驗

辛伐他汀

設備	USP II，攪棒
水浴溫度	37 °C ± 0.5 °C
溶液介質	SR 10 mM 磷酸鈉，pH 7.0，含十二基硫酸鈉 0.5%
平均溶液 體積	900 毫升

攪棒攪拌速度	100 rpm
樣本	6 個個別的錠劑(每個容器一個)
取樣時間	溶液動力學(最少三個點)
取樣體積	5.0 毫升，有介質更換
樣本過濾	PVDF 0.45 微米過濾器
樣本分析	HPLC (沒有事先稀釋樣本)
原始數據	藉由波峰積分計算面積

計算	$Q = [C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i S]$
	<p>其中：</p> <p>Q = 辛伐他汀的累積溶解量(毫克)</p> <p>C_n = 於取樣間隔 n 的辛伐他汀濃度(毫克/毫升)</p> <p>V = 機器容器的個別體積(毫升)</p> <p>$\sum_{i=1}^{n-1} C_i$ = 辛伐他汀總濃度</p> <p>i=1 取樣間隔 1，在 n-1 (毫克/毫升)</p> <p>S = 取樣分量的體積</p>

層析條件	
設備	Kontron Instruments, Bletchley, UK
管柱	Tracer Excel (Sant Cugat, Spain) 120 ODS 5 μ m 15x0.4 cm (具有保護管柱)
移動相	ACN : SR 0.033 M 無水磷酸鈉，pH 4.5，65 : 35
流速	1 毫升/分鐘
注射體積	50 微升
偵測器	UV, 240 nm
管柱溫度	TA

總層析時間	18 分鐘
活性成分	10 分鐘
停留時間	

賴諾普利二水合物

設備	USP II, 攪棒
水浴溫度	37 °C ± 0.5 °C
溶液介質	SR 30 mM 磷酸鉀, pH 2.0
平均溶液 體積	500 毫升
攪棒攪拌 速率	100 rpm
樣本	6 個個別的錠劑(每個容器一個)
取樣時間	溶液動力學(最少三個點)
取樣體積	5.0 毫升, 有介質更換
樣本過濾	PVDF 0.45 微米過濾器
樣本分析	HPLC (沒有事先稀釋樣本)
原始數據	藉由波峰積分計算面積
計算	至於辛伐他汀, 計算累積溶解的量並且將釋放百分比以圖示之

層析條件	
設備	Kontron Instruments
管柱	Tracer Excel C8 5µm 15x0.4 cm (有保護管柱)
移動相	ACN : SR 0.03 M 無水磷酸鈉, pH 2.0, 9 : 91
流速	1 毫升/分鐘
注射體積	50 微升
偵測器	UV, 215 nm
管柱溫度	TA

總層析時間	18 分鐘
活性成分 停留時間	8 分鐘

葉酸

設備	USP II，攪棒
水浴溫度	37 °C ± 0.5 °C
溶液介質	0.5 M 醋酸鈉，pH 6.0
平均溶液 體積	250 毫升
攪棒攪拌 速率	50 rpm
樣本	6 個個別的錠劑(每個容器一個)
取樣時間	溶液動力學(最少三個點)
取樣體積	5.0 毫升，有介質更換
樣本過濾	PVDF 0.45 微米過濾器
樣本分析	HPLC (沒有事先稀釋樣本)
原始數據	藉由波峰積分計算面積
計算	至於辛伐他汀，計算累積溶解的量並且將釋放百分比以圖示之

層析條件	
設備	Kontron Instruments
管柱	Tracer Excel 120 ODS 5µm 15x0.4 cm (有保護管柱)
移動相	甲醇：SR 0.03 M 無水磷酸鈉，pH 2.0，22：78
流速	1 毫升/分鐘
注射體積	80 微升
偵測器	UV, 280 nm
管柱溫度	TA

總層析時間	20 分鐘
活性成分 停留時間	9 分鐘

內容物的分析和一致性

辛伐他汀

分析：將三個錠劑個別在不同的 100 毫升燒瓶中秤重，並且添加 90 毫升的移動相。將這些音波振動 5 分鐘，使其冷卻並且用移動相加到 100 毫升。取兩毫升的溶液並且用移動相將體積加到 10 毫升，得到最終濃度 20 微克/毫升。將溶液用 PVDF 0.45 微米過濾器過濾並且放到 HPLC 瓶中。

內容物一致性：將五個錠劑磨碎，並秤重相當於 5 毫克活性成分之混合物，並溶於約 40 毫升的移動相中。將溶液音波振動 5 分鐘，使其冷卻並且用移動相加到 50 毫升。取兩毫升的溶液並且用移動相將體積加到 10 毫升，得到最終濃度 20 微克/毫升。將溶液用 PVDF 0.45 微米過濾器過濾並且放到 HPLC 瓶中。

賴諾普利二水合物

分析：將三個錠劑個別在含有 40 毫升移動相之不同的 50 毫升燒瓶中秤重。將這些音波振動 5 分鐘，使其冷卻並且用移動相加到 50 毫升。取兩毫升的溶液並且用移動相將體積加到 10 毫升，得到最終濃度 20 微克/毫升。將溶液用 PVDF 0.45 微米過濾器過濾並且放到 HPLC 瓶中。

內容物一致性：將五個錠劑磨碎，並秤重相當於 1 毫克活性成分之混合物，並溶於約 20 毫升的移動相中。將溶液音波振動 5 分鐘，使其冷卻並且用移動相加到 25 毫

升。取兩毫升的溶液並且用移動相將體積加到 10 毫升，得到最終濃度 20 微克/毫升。將溶液用 PVDF 0.45 微米過濾器過濾並且放到 HPLC 瓶中。

葉酸

分析：將三個錠劑個別在不同的 100 毫升燒瓶中秤重，並且添加 90 毫升的移動相。將這些音波振動 5 分鐘，使其冷卻並且用移動相加到 100 毫升。最終濃度是 4 微克/毫升。將其用 PVDF 0.45 微米過濾器過濾並且放到 HPLC 瓶中。

內容物一致性：將五個錠劑磨碎，取 55 毫克混合物 (55.55 微克 p.a.) 並且溶於約 20 毫升的移動相中。將溶液音波振動 5 分鐘，使其冷卻並且加到 25 毫升。最終濃度是 4.44 微克/毫升。將其用 PVDF 0.45 微米過濾器過濾並且放到 HPLC 瓶中。

實施例 5：活性成分的釋放曲線

圖 2 顯示了藉由直接擠壓而得到的雙層錠劑中每一個活性成分的試管內釋放曲線以及分別對應於各隔間的活性成分的試管內釋放曲線。所觀察到的雙層錠劑中每一個活性成分的溶液速率是與分開的活性成分數量級相同。

圖 3 顯示顯示了藉由濕式造粒而得到的雙層錠劑中每一個活性成分的試管內釋放曲線以及分別對應於各隔間的活性成分的試管內釋放曲線。在這個例子中，值得一提的是，與獨立的活性成分相較，所觀察到的雙層錠劑中每一個活性成分的溶液速率變慢，即使如此，在 30 分鐘之後

釋放出所有的劑量。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示了本發明 360 毫克雙層錠劑標的標準形狀以及尺寸。

圖 2 顯示了藉由直接擠壓分別對應於各隔間的活性成分而得到的雙層錠劑中各活性成分的試管內釋放曲線。

圖 3 顯示了藉由濕式造粒分別對應於各隔間的活性成分而得到的雙層錠劑中各活性成分的試管內釋放曲線。

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明係關於雙層錠劑，其包含了含有醫藥可接受的辛伐他汀化合物作為其活性成分的隔間；以及同時包含了含有醫藥可接受的賴諾普利化合物和醫藥可接受的葉酸化合物作為活性成分的分開的隔間，其係用來預防高危險群條件或疾病的中風。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a bilayer tablet which comprises a compartment containing a pharmaceutically acceptable simvastatin compound as its active ingredient; and at the same time a separate compartment containing a pharmaceutically acceptable lisinopril compound and a pharmaceutically acceptable folic acid compound as active ingredients, for the prevention of stroke in high-risk conditions or diseases.

十、申請專利範圍：

1. 一種用於預防心血管事件的雙層錠劑，其含有下面兩個隔間（compartment）：

- 隔間(i)含有醫藥上可接受的辛伐他汀（simvastatin）化合物作為活性成分；以及

- 隔間(ii)含有醫藥上可接受的賴諾普利（lisinopril）化合物和醫藥上可接受的葉酸化合物作為活性成分；

特徵在於兩個隔間係彼此隔離的。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的錠劑，其特徵在於該醫藥上可接受的辛伐他汀化合物是自由的辛伐他汀，該醫藥上可接受的賴諾普利化合物是選自自由的賴諾普利和賴諾普利二水合物以及該醫藥上可接受的葉酸化合物是選自自由的葉酸和葉酸二水合物。

3. 根據申請專利範圍第 2 項的錠劑，其特徵在於該醫藥上可接受的辛伐他汀化合物是自由的辛伐他汀，該醫藥上可接受的賴諾普利化合物是賴諾普利二水合物以及該醫藥上可接受的葉酸化合物是自由的葉酸。

4. 根據申請專利範圍第 2 項的錠劑，其特徵在於該醫藥上可接受的辛伐他汀化合物是自由的辛伐他汀，該醫藥上可接受的賴諾普利化合物是自由的賴諾普利和該醫藥上可接受的葉酸化合物是自由的葉酸。

5. 根據申請專利範圍第 3 項的錠劑，其特徵在於自由的辛伐他汀的存在量是介於 2.5 和 20 毫克之間，上下限都包括在內，賴諾普利二水合物的存在量是介於 1 和 10 毫

克之間，上下限都包括在內，以及自由的葉酸的存在量是介於 0.1 和 1 毫克之間，上下限都包括在內。

6. 根據申請專利範圍第 4 項的錠劑，其特徵在於自由的辛伐他汀的存在量是介於之間 2.5 和 20 毫克之間，上下限都包括在內，自由的賴諾普利的存在量是介於 1 和 10 毫克之間，上下限都包括在內，以及自由的葉酸的存在量是介於 0.1 和 1 毫克之間，上下限都包括在內。

7. 根據申請專利範圍第 5 項的錠劑，其特徵在於自由的辛伐他汀的存在量是介於 5 和 10 毫克之間，上下限都包括在內，賴諾普利二水合物的存在量是介於 2.5 和 5 毫克之間，上下限都包括在內，以及自由的葉酸的存在量是介於 0.2 和 0.5 毫克之間，上下限都包括在內。

8. 根據申請專利範圍第 6 項的錠劑，其特徵在於自由的辛伐他汀的存在量是介於 5 和 10 毫克之間，上下限都包括在內，自由的賴諾普利的存在量是介於 2.5 和 5 毫克之間，上下限都包括在內，以及自由的葉酸的存在量是介於 0.2 和 0.5 毫克之間，上下限都包括在內。

9. 根據申請專利範圍第 5 至 8 項中任一項的錠劑，其特徵在於該錠劑是藉由直接擠壓得到的。

10. 根據申請專利範圍第 5 至 8 項中任一項的錠劑，其特徵在於該錠劑是藉由濕式造粒得到的。

11. 根據申請專利範圍第 9 項的錠劑，其特徵在於：

- 隔間 (i) 進一步包含崩解劑、助滑劑、稀釋劑、潤滑劑和釋放劑作為賦形劑；以及

- 隔間(ii)進一步包含稀釋劑、崩解劑、助滑劑和釋放劑作為賦形劑。

12. 根據申請專利範圍第 11 項的錠劑，其特徵在於：

- 隔間(i)的該崩解劑是選自交聯羥甲纖維素鈉(croscamellose sodium)、羥乙酸澱粉鈉、交聯聚維酮(crospovidone)、十二基硫酸鈉、微晶纖維素 PH 101、微晶纖維素 PH 102 及其混合物，使該崩解劑的總重是介於該隔間重的 2 和 10%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(i)的該助滑劑是選自膠狀無水矽、玉米澱粉、滑石、三矽酸鎂及其混合物，使該助滑劑總重是介於該隔間重的 0.1 和 10%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(i)的該稀釋劑是選自矽化微晶纖維素、微晶纖維素 PH 101、微晶纖維素 PH 102、無水內酯、水合乳糖、磷酸鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣、甘露糖醇、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖、木糖醇、玉米澱粉、高嶺土、皂土、及其混合物，使該稀釋劑的總重是介於該隔間重的 20 和 90%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(i)的該潤滑劑是選自滑石、苯甲酸鈉、泊洛沙姆(poloxamer)及其混合物，使該潤滑劑的總重是介於該隔間重的 1 和 10%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(i)的該釋放劑是選自硬脂酸鎂、硬脂富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸、分子量 ≥ 6000 的聚乙二醇、及其混合物，使該釋放劑的總重是介於該隔間重的 0.25 和 5%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(ii)的該稀釋劑是選自矽化微晶纖維素、微晶纖維素 PH 101、微晶纖維素 PH 102、無水乳糖、水合乳糖、磷酸鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣、甘露糖醇、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、海藻糖、木糖醇、玉米澱粉、高嶺土、皂土和相似藥劑及其混合物，使該稀釋劑的總重是介於該隔間重的 20 和 95%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(ii)的該助滑劑是選自膠狀無水矽、玉米澱粉、滑石、三矽酸鎂及其混合物，使該助滑劑的總重是介於該隔間重的 0.1 和 10%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(ii)的該崩解劑是選自交聯羥甲纖維素鈉、羥乙酸澱粉鈉、交聯聚維酮、十二基硫酸鈉、微晶纖維素 PH 101、微晶纖維素 PH 102、及其混合物，使該崩解劑的總重是介於該隔間重的 2 和 5%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(ii)的該釋放劑是選自硬脂酸鎂、硬脂富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸、分子量 ≥ 6000 的聚乙二醇、及其混合物。

13. 根據申請專利範圍第 10 項的錠劑，其特徵在於：

- 隔間(i)進一步包含崩解劑、助滑劑、稀釋劑、結合劑、增溶劑、潤滑劑和釋放劑作為賦形劑；以及

- 隔間(ii)進一步包含崩解劑、助滑劑、稀釋劑、結合劑和釋放劑作為賦形劑。

14. 根據申請專利範圍第 13 項的錠劑，其特徵在於：

- 隔間(i)的該崩解劑是選自交聯聚維酮、交聯羥甲纖維素鈉、羥乙酸澱粉鈉、十二基硫酸鈉、微晶纖維素 PH

101、微晶纖維素 PH 102 及其混合物，使該崩解劑的總重是介於該隔間重的 2 和 10%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(i)的該助滑劑是選自膠狀無水矽、玉米澱粉、滑石、三矽酸鎂及其混合物，使該助滑劑的總重是介於該隔間重的 0.1 和 10%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(i)的該稀釋劑是選自矽化微晶纖維素、微晶纖維素 PH 101、微晶纖維素 PH 102、無水內酯、水合乳糖、磷酸鈣、磷酸二鈣、磷酸三鈣、甘露糖醇、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖、木糖醇、玉米澱粉、高嶺土、皂土、及其混合物，使該稀釋劑的總重是介於該隔間重的 20 和 90%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(i)的該結合劑是選自聚維酮 k-30 (povidone k-30)、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、預膠化澱粉、玉米澱粉糊及其混合物，使該結合劑的總重是介於該隔間重的 0.5 和該 20%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(i)的該增溶劑是選自十二基硫酸鈉、聚山梨糖醇酯 80、月桂醯基聚乙二醇-32 甘油酯及其混合物，使該藥劑的總重是介於該隔間重的 0.1 和 3%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(i)的該潤滑劑是選自滑石、苯甲酸鈉、泊洛沙姆及其混合物，使該潤滑劑的總重是介於該隔間重的 1 和 10%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(i)的該釋放劑是選自硬脂酸鎂、硬脂富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸、分子量 ≥ 6000 的聚乙二醇

及其混合物，使該釋放劑的總重是介於該隔間重的 0.25 和 5%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(ii)的該崩解劑是選自交聯聚維酮、交聯羥甲纖維素鈉、羥乙酸澱粉鈉、十二基硫酸鈉、微晶纖維素 PH 101、微晶纖維素 PH 102 及其混合物，使該崩解劑的總重是介於該隔間重的 2 和 5%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(ii)的該助滑劑是選自膠狀無水矽、玉米澱粉、滑石、三矽酸鎂及其混合物，使該助滑劑的總重是介於該隔間重的 0.1 和 10%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(ii)的該稀釋劑是選自微晶纖維素 PH 101、微晶纖維素 PH 102 及其混合物，使該稀釋劑的總重是介於該隔間重的 20 和 50%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(ii)的該結合劑是選自聚維酮 k-30、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、預膠化澱粉、玉米澱粉糊及其混合物，使該結合劑的總重是介於該隔間重的 0.5 和 20%之間，上下限都包括在內；

- 隔間(ii)的該釋放劑是選自硬脂酸鎂、硬脂富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸、分子量 ≥ 6000 的聚乙二醇、及其混合物，使該釋放劑的總重是介於該隔間重的 0.25 和 5%之間，上下限都包括在內。

15. 根據申請專利範圍第 12 或 14 項中任一項的錠劑，其特徵在於該錠劑進一步包含保護性塗層，可保護其免於光線和水分之害。

16. 根據申請專利範圍第 15 項的錠劑，其中防光和水

分的該保護性塗層是藉由塗覆性聚合物 (coating polymer) 的方式達成的。

17. 根據申請專利範圍第 16 項的錠劑，其特徵在於該塗覆性聚合物是選自丙烯酸聚合物和纖維素衍生物。

18. 根據申請專利範圍第 17 項的錠劑，其特徵在於該丙烯酸聚合物是基本的丁基化甲基丙烯酸共聚物。

19. 根據申請專利範圍第 17 項的錠劑，其特徵在於該纖維素衍生物是選自羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、羥乙基纖維素及其混合物。

20. 根據申請專利範圍第 18 或 19 項中任一項的錠劑，其特徵在於該錠劑視需要進一步包含一或更多種潤滑劑。

21. 根據申請專利範圍第 18 或 19 項中任一項的錠劑，其特徵在於該錠劑視需要進一步包含一或更多種塑化劑。

22. 根據申請專利範圍第 18 或 19 項中任一項的錠劑，其特徵在於該錠劑視需要進一步包含一或更多中不透明劑。

23. 根據前述申請專利範圍任一項的錠劑，其特徵在於其總重係介於 150 和 400 毫克之間，上下限都包括在內。

24. 根據申請專利範圍第 23 項的錠劑，其特徵在於其總重係介於 180 和 380 毫克之間，上下限都包括在內。

25. 一種根據申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項之錠劑的用途，其係用於製造預防高危險群條件或疾病之中風的藥物。

26. 根據申請專利範圍第 25 項的用途，其中該高危險

群條件或疾病是年齡大於 55 歲、心絞痛、暴病發作(ictus)、動脈硬化、間歇性跛行、糖尿病、冠狀動脈疾病、週邊血管疾病、改變的血小板功能、血液透析、高膽固醇血症、動脈高血壓、心肌梗塞、充血性心臟衰竭、局部缺血、腎病、高的血清高半胱胺酸水平、心搏停止或血管再狹窄、抽煙、肥胖和久坐的生活型態。

27. 一種預防高危險群條件或疾病之中風的方法，該方法包含將根據申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項的錠劑給藥。

28. 根據申請專利範圍第 27 項的方法，其中該高危險群條件或疾病是年齡大於 55 歲、心絞痛、暴病發作、動脈硬化、間歇性跛行、糖尿病、冠狀動脈疾病、週邊血管疾病、改變的血小板功能、血液透析、高膽固醇血症、動脈高血壓、心肌梗塞、充血性心臟衰竭、局部缺血、腎病、高的血清高半胱胺酸水平、心搏停止或血管再狹窄、抽煙、肥胖和久坐的生活型態。

十一、圖式：

如次頁

群條件或疾病是年齡大於 55 歲、心絞痛、暴病發作(ictus)、動脈硬化、間歇性跛行、糖尿病、冠狀動脈疾病、週邊血管疾病、改變的血小板功能、血液透析、高膽固醇血症、動脈高血壓、心肌梗塞、充血性心臟衰竭、局部缺血、腎病、高的血清高半胱胺酸水平、心搏停止或血管再狹窄、抽煙、肥胖和久坐的生活型態。

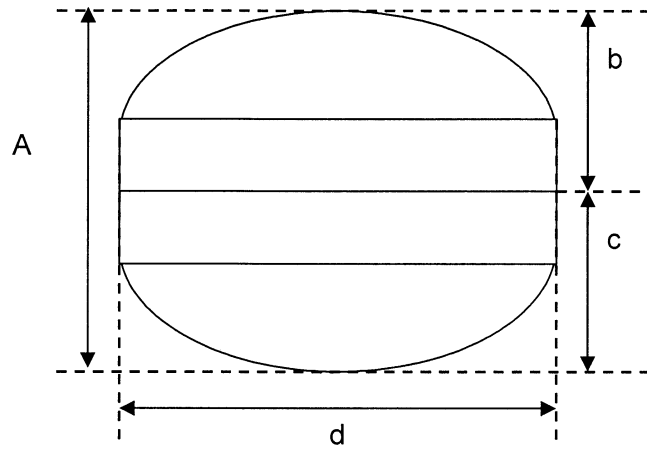
27. 一種預防高危險群條件或疾病之中風的方法，該方法包含將根據申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項的錠劑給藥。

28. 根據申請專利範圍第 27 項的方法，其中該高危險群條件或疾病是年齡大於 55 歲、心絞痛、暴病發作、動脈硬化、間歇性跛行、糖尿病、冠狀動脈疾病、週邊血管疾病、改變的血小板功能、血液透析、高膽固醇血症、動脈高血壓、心肌梗塞、充血性心臟衰竭、局部缺血、腎病、高的血清高半胱胺酸水平、心搏停止或血管再狹窄、抽煙、肥胖和久坐的生活型態。

十一、圖式：

如次頁

圖 1



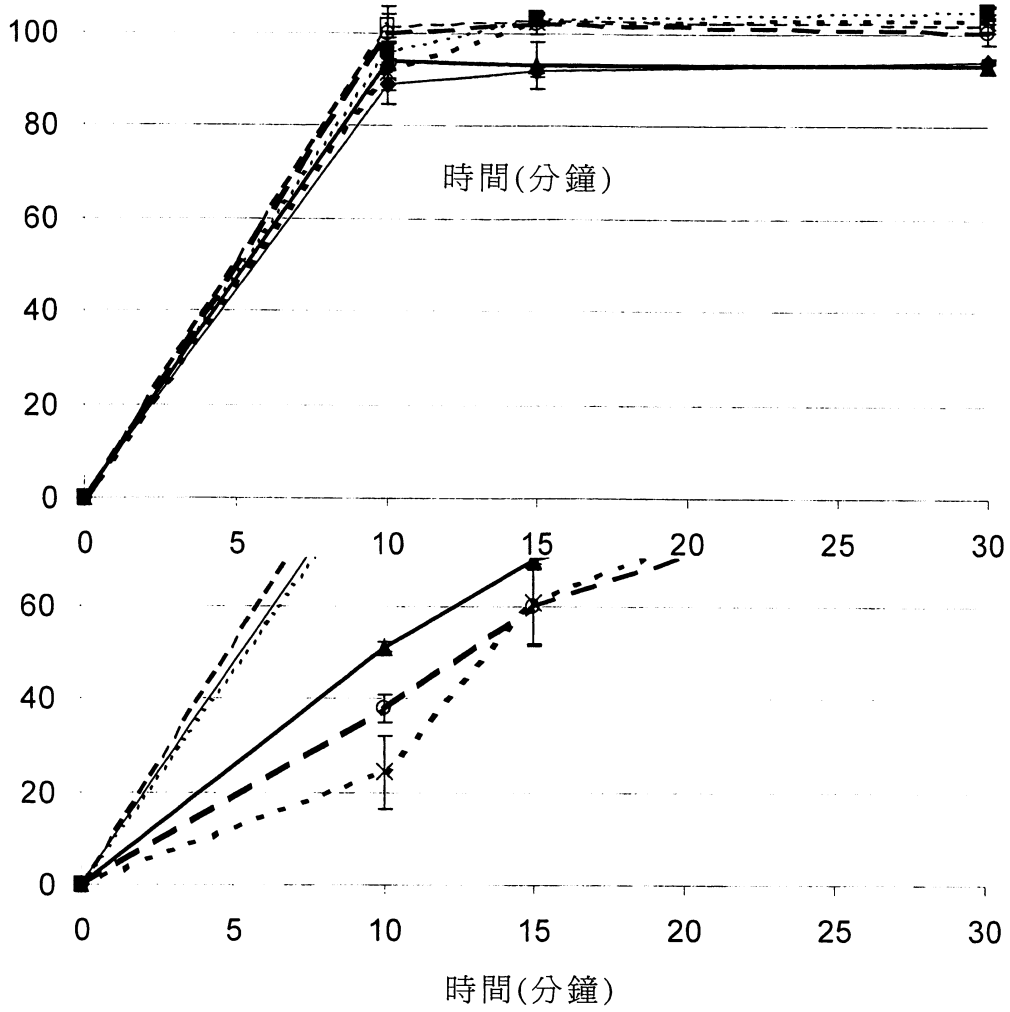
A = 5.50 毫米

B = 2.25 毫米

C = 2.25 毫米

D = 9.00 毫米

圖 2



—◆— 辛伐他汀單層錠劑
 - - □ - 賴諾普利單層錠劑
 ···■··· 葉酸單層錠劑

—▲— 辛伐他汀雙層錠劑
 - - ○ - 賴諾普利雙層錠劑
 · - * - 葉酸雙層錠劑

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (2) 圖。

(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