



(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 I811195 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：106129702

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 31 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/506 (2006.01)**A61K31/397 (2006.01)**A61K9/24 (2006.01)**A61K47/02 (2006.01)**A61K47/20 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K47/34 (2017.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K47/44 (2017.01)*

(30)優先權：2016/09/05 捷克

PV-2016-539

(71)申請人：法商賽諾菲 (法國) SANOFI (FR)

法國

(72)發明人：波可波娃 阿蓮娜 PROKOPOVA, ALENA (CZ)；斯夫波多娃 尹羅斯拉夫拉

SVOBODOVA, JAROSLAVA (CZ)；達門 安德烈 DAMMER, ONDREJ (CZ)；麥

克斯 彼特 MIKES, PETR (CZ)

(74)代理人：楊長峯

(56)參考文獻：

TW 201625223

WO 2013/166117A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：32 項 圖式數：2 共 48 頁

(54)名稱

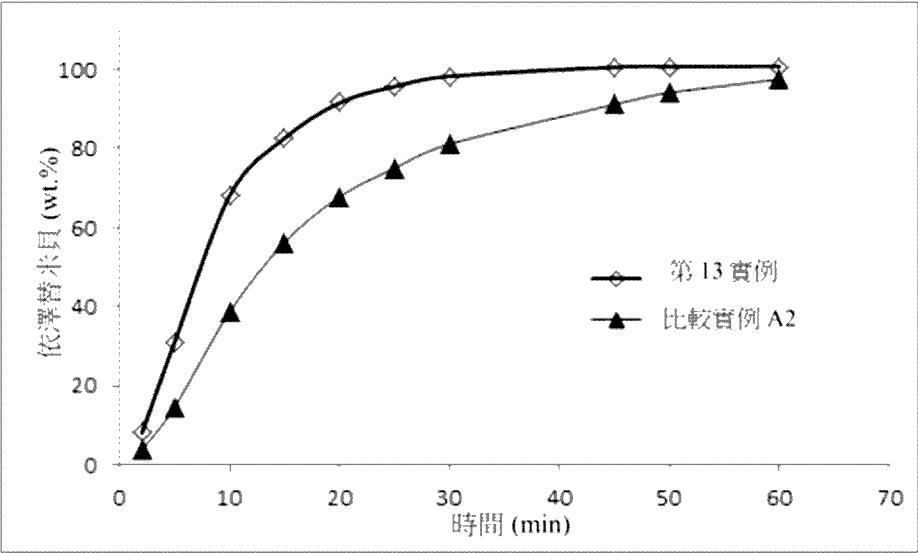
包含兩種不同活性原料的醫藥組成物及其製備方法

(57)摘要

本發明涉及包含化學式 I 的活性原料瑞舒伐他汀的藥物組成物，系統名稱(3R,5S,6E)-7-[4-(4-氟苯基)-2-(N-甲基甲磺酰胺)-6-(丙-2-基)嘧啶-5-基]-3, 5-二氫基-6-烯酸或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，及化學式 II 的依澤替米貝，系統名稱(3R、4S)-1-(4-氟苯基-3-[(3S)-3-(4-氟苯基)-3-羥丙基]-4-(4-羥苯基)氮雜環丁-2-酮或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，以及此醫藥組成物的製備方法。其中各層的重量比為 1：2 至 2：1。

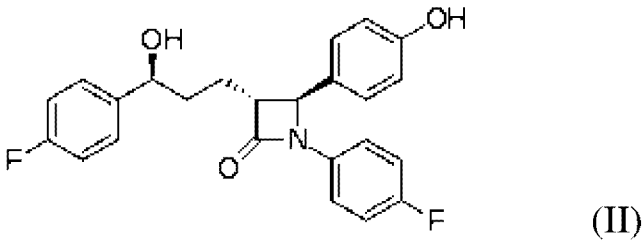
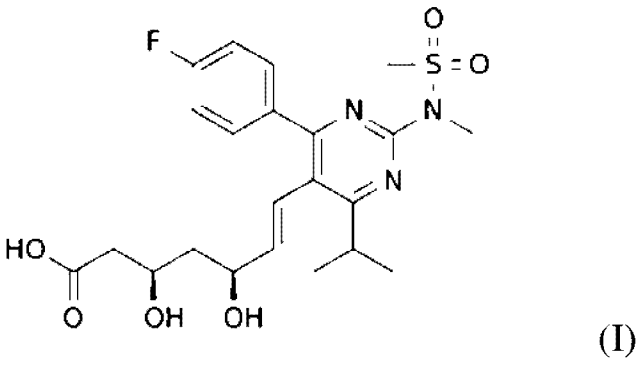
The invention relates to a pharmaceutical composition comprising the active ingredients rosuvastatin of formula I, with the systematic name (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2-(N-methylmethanesulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid or its pharmaceutically acceptable salts, esters, hydrates or solvates, and ezetimibe of formula II, with the systematic name (3R,4S)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one or its pharmaceutically acceptable salts, esters, hydrates or solvates, as well as a preparation method of this pharmaceutical composition. The weight ratio of the layers is 1:2 to 2:1.

指定代表圖：



第 1 圖

特徵化學式：





I811195

【發明摘要】

【中文發明名稱】 包含兩種不同活性原料的醫藥組成物及其製備方法

【英文發明名稱】 A pharmaceutical composition comprising two different active ingredients and a method of its preparation

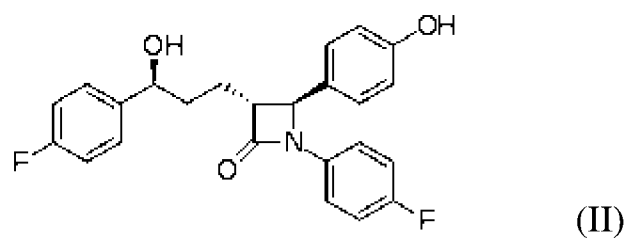
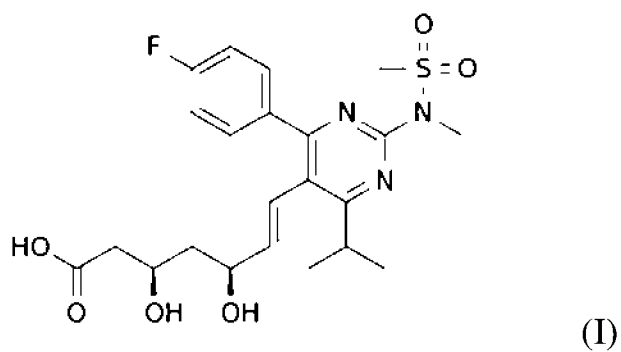
【中文】 本發明涉及包含化學式I的活性原料瑞舒伐他汀的藥物組成物，系統名稱(3R,5S,6E)-7-[4-(4-氟苯基)-2-(N-甲基甲磺酰胺)-6-(丙-2-基)嘧啶-5-基]-3,5-二氫基-6-烯酸或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，及化學式II的依澤替米貝，系統名稱(3R、4S)-1-(4-氟苯基-3-[(3S)-3-(4-氟苯基)-3-羥丙基]-4-(4-羥苯基)氮雜環丁-2-酮或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，以及此醫藥組成物的製備方法。其中各層的重量比為1：2至2：1。

【英文】 The invention relates to a pharmaceutical composition comprising the active ingredients rosuvastatin of formula I, with the systematic name (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2-(N-methylmethanesulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid or its pharmaceutically acceptable salts, esters, hydrates or solvates, and ezetimibe of formula II, with the systematic name (3R,4S)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one or its pharmaceutically acceptable salts, esters, hydrates or solvates, as well as a preparation method of this pharmaceutical composition. The weight ratio of the layers is 1:2 to 2:1.

【指定代表圖】 第1圖

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 包含兩種不同活性原料的醫藥組成物及其製備方法

【英文發明名稱】 A pharmaceutical composition comprising two different active ingredients and a method of its preparation

【技術領域】

【0001】 本發明物件為包含化學式I的活性原料瑞舒伐他汀(rosuvastatin)的藥物組成物，系統名稱(3R,5S,6E)-7-[4-(4-氟苯基)-2-(N-甲基甲磺酰胺)-6-(丙-2-基)嘧啶-5-基]-3，5-二氫基-6-烯酸或其藥學上可接受的鹽，及化學式II的依澤替米貝(ezetimibe)的系統名稱(3R、4S)-1-(4-氟苯基-3-[(3S)-3-(4-氟苯基)-3-羥丙基]-4-(4-羥苯基)氮雜環丁-2-酮或其藥學上可接受的鹽，以及製造醫藥組成物的方法。

【先前技術】

【0002】 瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽是抑制膽固醇合成以治療血脂異常的HMG-CoA還原酶抑制劑之一，以瑞舒伐他汀為主要成分的冠脂妥[®](Crestor[®])片劑(阿斯利康製藥(AstraZeneca)開發的瑞舒伐他汀鈣鹽)，已被廣泛用於治療血脂異常和其相關疾病。具體而言，相較於與瑞舒伐他汀具有相同機制的市售藥物阿托伐他汀(atorvastatin)或辛伐他汀(simvastatin)的效用，研究顯示指出瑞舒伐他汀於降低血液中低密度脂蛋白膽固醇水平具優良的效果，且可提高人體中有益的高密度脂蛋白膽固醇水平。因此，瑞舒伐他汀配方逐漸受到關注。

【0003】 依澤替米貝(默克藥廠(Merck & Co)的怡妥錠®(Ezetrol®)片劑)是一種選擇性膽固醇吸收抑製劑。HMG-CoA還原酶抑製劑通常與具有不同於HMG-CoA還原酶抑製劑的作用機制的血脂異常治療劑組合使用以增強治療效果。在這樣的組合中，由於HMG-CoA還原酶抑製劑與作為抑制小腸中膽固醇再吸收的藥物的依澤替米貝之間良好的藥物交互作用，針對兩種成分的複合配方的研究正積極進行中。

【0004】 經大量研究，依澤替米貝與瑞舒伐他汀的合併治療係顯示具有優良的藥物作用。包含怡妥錠® (依澤替米貝)及MSD(默沙東藥廠)瑞舒伐他汀片劑的Rosuzet®複合包裝，係由Merck & Co(默克藥廠)開發用於治療原發性高膽固醇血症。含有依澤替米貝及瑞舒伐他汀鎂的Viazet®硬膠囊，係由EGIS Pharmaceuticals PLC開發用於治療原發性高膽固醇血症。為了製備片劑形式的有效固定劑量配方，有必要確保活性原料的高生體可用率。用於口服的固體配方的活性原料的溶解模式與配方的生體可用率密切相關，其中高溶解率是高生體可用率的前提。

【0005】 WO2009024889 (Ranbaxy Laboratories) 主要涉及HMG-CoA還原酶抑製劑與依澤替米貝的組合，並且針對在鹼金屬鹽的添加劑中依澤替米貝的降解問題。此問題係藉由添加鹼土金屬添加劑代替解決。

【0006】 WO2011019326 (Bilgic Mahmut)涉及製備依澤替米貝及瑞舒伐他汀的藥物配方的方法。所述方法包含依澤替米貝的溶解及藉由濕式造粒法製備依澤替米貝。這種配方的實例僅包括含有磷酸鹽及微晶纖維素作為賦形劑的單層組成物。

【0007】 **WO2012064307**(Bilgic Mahmut)揭露瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽配方，其中瑞舒伐他汀粒度分佈 $d_{(0.90)}$ 較100 μm 粗糙。此雙層片劑的組成並未充分揭露使通常知識者得以製備。

【0008】 **WO2013066279**(Bilgic Mahmut)揭露包含依澤替米貝及/或其藥學上可接受的鹽與第二活性原料的藥物配方的實例，其中依澤替米貝的粒度為10至50 μm 之間。

【0009】 **WO2013166117** (Althera Life Sciences)揭露包含依澤替米貝及瑞舒伐他汀組合的一片劑的固體劑量配方的實例，且預期會與分別口服兩種活性成分的狀況具有相同曲線下的面積(AUC)。該申請藉由添加鹼性環境(basic milieu)至瑞舒伐他汀層來解決瑞舒伐他汀降解的問題；特別提及的是磷酸二鈣的添加。用於製備依澤替米貝層的方法相當複雜，因此成本要求也較高：五個步驟中的兩個步驟需要使用溶劑（分別為有機溶劑和水），其後分別都需要耗能的乾燥過程。此外，其所提出的在非常受限及特定的條件下於乳糖表面上「安裝」依澤替米貝溶液的作法使所提的製造方法效率不佳且不夠穩定。

【0010】 **WO2015044698** (Egis Pharmaceuticals)揭露結合依澤替米貝及瑞舒伐他汀的藥物組成物的實例，使其中個別活性原料的交互作用係最小化。此問題的解決方法是使用一個包含具有瑞舒伐他汀鋅鹽(2:1)的片劑及具有依澤替米貝的片劑的膠囊。

【0011】 **WO2015102400** (HANMI Pharm. Co.)揭露依澤替米貝及瑞舒伐他汀的組成物構成為單層或雙層片劑或膠囊形式的實施例。雙層片劑的唯一實例是包含依澤替米貝及瑞舒伐他汀的組成物，其中依澤替米貝的組成物部分包含濃度為1.3 wt%的硬脂酸鎂。

【0012】 WO2015199356 (HANMI Pharm. Co.)涉及包含依澤替米貝及瑞舒伐他汀的複合配方，具有改善的活性原料的溶解速率及速度。主要發明是用於製備依澤替米貝的濕粒狀物的有機溶劑的關鍵成分。

【0013】 本發明的一目的為製備穩定的雙層片劑，其包含作為活性原料的瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽及依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽。

【發明內容】

【0014】 本發明涉及穩定的藥物組成物，其包含作為活性原料的瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物或酯，以及依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物或酯，根據本發明的藥物組成物具有雙層片劑的形式，其中該片劑的每一層僅包含這些活性原料中的一種。

【0015】 根據本發明，雙層片劑的瑞舒伐他汀層及依澤替米貝層的重量比較佳為1：2至2：1，包含極值。

【0016】 根據本發明，相對於依澤替米貝層的總重量，依澤替米貝層較佳為含有重量0.15至0.5%的助滑劑，前述助滑劑較佳為選自硬脂酸或其藥學上可接受的鹽。

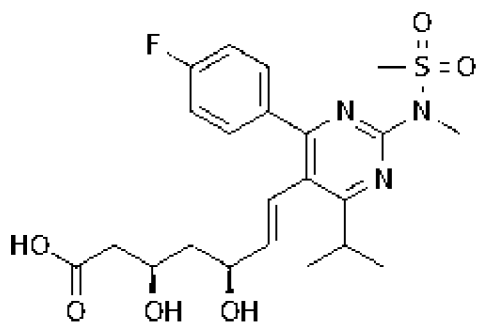
【0017】 根據本發明，依澤替米貝層較佳為不含纖維素及其衍生物，即依澤替米貝層包含除了纖維素及其衍生物之外其他藥學上可接受的賦形劑。於另一個實施例中，相對於依澤替米貝層的總重量，依澤替米貝層包含最高10.5 wt%的纖維素及/或其衍生物(較佳為微晶纖維素)，包含極值，而纖維素及/或其衍生物僅存在於顆粒外相中。

【0018】 根據本發明，瑞舒伐他汀層不包含鹼性穩定賦形劑。

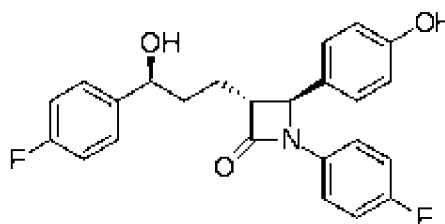
【0019】 本發明的另一個目的是這種組成物的穩定生產方法。

【0020】 [本發明的詳細描述]

【0021】 本發明涉及包含化學式I的活性原料瑞舒伐他汀的藥物組成物，系統名稱(3R,5S,6E)-7-[4-(4-氟苯基)-2-(N-甲基甲磺酰胺)-6-(丙-2-基) 嘓啶-5-基]-3,5-二氫基-6-烯酸或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物或酯，及化學式II的依澤替米貝，系統名稱(3R、4S)-1-(4-氟苯基-3-[(3S)-3-(4-氟苯基)-3-羥丙基]-4-(4-羥苯基) 氮雜環丁-2-酮或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物或酯，及藥學上可接受的賦形劑，其特徵在於它是雙層片劑形式，一層包含作為唯一活性原料的依澤替米貝，一層包含作為唯一活性原料的瑞舒伐他汀。



(I)



(II)

【0022】 雙層片劑的優點為分離個別成分以阻止它們的交互作用，且允許獨立的適應每個片劑層個別活性原料的物理化學的特性。因此，可確保片劑的個別的層獨立且自由的釋放依澤替米貝及瑞舒伐他汀。根據本發明的各態樣的雙層片劑顯示出進一步改善的物理化學性質。

【0023】 本文中除非另有說明，用語「依澤替米貝」指依澤替米貝或其藥學上可接受的無機或有機鹽、酯、水合物、溶劑化物、對映異構物、消旋化合物及同素異形體，結晶形式及非晶形式及/或其組合。根據本發明的一個態樣，

雙層片劑較佳為包含相當於10 mg的游離依澤替米貝的數量，不是無機鹽或有機鹽、酯、水合物或溶劑化物的形式的依澤替米貝。

【0024】本文中除非另有說明，用語「瑞舒伐他汀」指瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的無機或有機鹽、酯、水合物、溶劑化物、對映異構物及消旋化合物，結晶形式及非晶形式及/或其組合。藥學上可接受的鹽之中，無機鹽較佳為例如鈣鹽、鎂鹽、鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽或鎘鹽，特別優選為鈣鹽、鎂鹽、鋅鹽及銅鹽，最佳為鈣鹽及鎂鹽，尤其是鈣鹽。根據本發明的一種雙層片劑較佳為包含相當於2.5至40 mg的游離瑞舒伐他汀的量，亦即不是無機鹽或有機鹽、酯、水合物或溶劑化物的形式的瑞舒伐他汀。

【0025】用語「依澤替米貝層」指雙層片劑中包含作為該層中唯一活性物質的依澤替米貝的一層，及藥學上可接受的賦形劑。

【0026】較佳的，依澤替米貝層包含選自包含硬酯酸或其可接受的鹽的群組的助滑劑，其使用於依澤替米貝層中的濃度為相對於該層的總重量的0.15至0.5 wt%。

【0027】較佳的，依澤替米貝層可包含至少一種藥學上可接受的賦形劑，其選自：

- 填充劑或選自乳糖、葡萄糖、纖維素及其衍生物、碳酸鈣、磷酸鈣、澱粉、甘露醇及其他糖醇的群組的填充劑組合，以及現有技術已知的其他填充劑，

- 崩解劑或選自交聯羧甲基纖維素鈉鹽、羧甲基澱粉鈉鹽、交聯聚乙烯吡咯烷酮及藻朊酸鹽的群組的崩解劑組合，

- 黏合劑或選自水溶性聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮，較佳為平均分子量最高1,500,000的聚乙烯吡咯烷酮，較佳為最高60,000的水溶性纖維素衍生物，較佳

為甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素及糖醇，較佳為甘露醇及山梨醇的群組的黏合劑組合，

-介面活性劑或選自聚氧化乙烯及環氧乙烷的團聯共聚物(簡稱為泊洛沙姆，其中用語「泊洛沙姆(poloxamer)」意指化學式 $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4)_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ 的聚合物，其中「a」及「b」表示聚氧乙烯及聚氧丙烯單元的數目)、烷基硫酸鹽、較佳為十二烷基硫酸鈉、十八烷基硫酸鈉、二辛基磺基琥珀酸鈉、烷基芳基磺酸鹽、較佳為十二烷基苯磺酸鈉、聚乙二醇及聚山梨醇酯的群組界面活性劑組合。

【0028】較佳的，依澤替米貝層包含至少一種第一藥學上可接受的賦形劑及至少一種第二藥學上可接受的賦形劑。

【0029】更佳的，依澤替米貝層包含含有依澤替米貝及至少一種藥學上可接受的賦形劑的粒狀物，及包含至少一種第二藥學上可接受的賦形劑的顆粒外相。

【0030】較佳的，第二藥學上可接受的賦形劑包含選自包含硬脂酸或其藥學上可接受的鹽的群組的助滑劑，相對於依澤替米貝層的總重量為0.15至0.5 wt%。

【0031】在較佳的實施例中，依澤替米貝層包含粒狀物及顆粒外相，其中粒狀物基本上不含纖維素及其衍生物。顆粒外相可不含纖維素及其衍生物，或可包含相對於依澤替米貝層的重量最高10.5 wt%的纖維素或其衍生物，包含極值。亦即依澤替米貝層可包含除了纖維素及其衍生物之外的其他藥學上可接受的賦形劑，或僅在顆粒外相中包含相對於依澤替米貝層的重量濃度最高10.5 wt%的纖維素或其衍生物(較佳為微晶纖維素)，包含極值。

【0032】用語「瑞舒伐他汀層」指雙層片劑中包含作為該層中唯一活性物質的瑞舒伐他汀的一層，較佳為含有量相當於2.5至40 mg的瑞舒伐他汀，及至少一種藥學上可接受的賦形劑。瑞舒伐他汀層較佳為不含鹼性穩定賦形劑。

【0033】瑞舒伐他汀層中的藥學上可接受的非鹼性賦形劑可包含：

-填充劑或選自乳糖、葡萄糖、纖維素或其衍生物、澱粉、甘露醇及其他糖醇的群組的填充劑組合，以及現有技術已知的其他非鹼性填充劑，

-黏合劑或選自水溶性聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮，較佳為平均分子量最高1,500,000的聚乙烯吡咯烷酮，較佳為最高60,000的水溶性纖維素衍生物，較佳為甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素及糖醇，較佳為甘露醇及山梨醇的群組的黏合劑組合，

-助滑劑或助滑劑組合如膠態二氧化矽、玉米澱粉、硬脂酸鎂或硬脂酸鈣、硬脂酸、硬脂醯延胡索酸鈉、滑石、聚氧化乙烯，以及其他現有技術已知的助滑劑，

-崩解劑或選自交聯羧甲基纖維素鈉鹽、羧甲基澱粉鈉鹽、交聯聚乙烯吡咯烷酮及藻朊酸鹽的群組的崩解劑組合。

【0034】「鹼性穩定賦形劑」是將藥物組成物分散於水性環境中之後會提高pH值至pH9的賦形劑。這些物質包含舉例如碳酸鈣、鹼金屬的氫氧化物及如氫氧化鈣的鹼土金屬、磷酸鈣或磷酸氫鈣及鹼性胺基酸或美洛明的碳酸鹽。

【0035】依澤替米貝層及瑞舒伐他汀層的定義本質上係指所請求的「雙層片劑」包含依澤替米貝層及瑞舒伐他汀層。這種雙層片劑較佳為具有塗層。此片劑的塗層進一步包含成膜物質如羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素及聚乙烯醇，及選擇性的其他賦形劑例如可選自軟化劑如檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、

或聚乙二醇，界面活性劑如十二烷基硫酸鈉，著色劑如氧化鐵及二氧化鈦，以及防止片劑沾黏的添加物如滑石的群組。若本文提及「片劑」，則應理解為係指根據本發明的「雙層片劑」。

【0036】 參考文獻歐洲藥典(Ph. Eur.)或相關歐洲藥典更具體的係涉及第9版(2016年發布的9.0版)。

【0037】 用語「穩定配方」及/或「穩定雙層片劑」指的是經過穩定性測試的配方及/或片劑，包含

-相對於瑞舒伐他汀的宣告份量，由瑞舒伐他汀衍生的雜質小於1 wt%，較佳為小於0.7 wt%，更佳的小於0.55 wt%，以及

-相對於依澤替米貝的宣告份量，由依澤替米貝衍生的雜質小於1 wt%，較佳為小於0.5 wt%，更佳的小於0.2 wt%。

【0038】 在本文中除非另有指示，否則用語「粒徑 $d_{(x)}$ 」是指粒狀物體積100倍的x %分別具有直徑小於、大於或等於所述使用雷射光散射法量測的直徑值d。亦即如果瑞舒伐他汀的 $d_{(0.90)}$ 大於100 μm ，則表示使用雷射光散射法量測的瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽的粒狀物體積的90%大於100 μm 。反之，如果粒徑 $d_{(0.90)}$ 等於或小於15 μm ，這表示使用雷射光散射法量測的依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽的粒狀物體積的90%等於或小於15 μm 。

【0039】 較佳的，使用雷射光散射法量測的依澤替米貝的 $d_{(0.90)}$ 小於或等於25 μm ，更佳的 $d_{(0.90)}$ 小於或等於20 μm 且最佳的 $d_{(0.90)}$ 小於或等於15 μm 。

【0040】 較佳的，使用雷射光散射法量測的瑞舒伐他汀的 $d_{(0.90)}$ 於100至225 μm 的範圍內，更佳的 $d_{(0.90)}$ 於130至200 μm 的範圍內且最佳的 $d_{(0.90)}$ 為150至175 μm 的範圍內。

【0041】 在開發包含活性原料瑞舒伐他汀及依澤替米貝的雙層片劑時，觀察到生產中發生片劑層的破碎或粉碎，或片劑中一大部分於進一步的加工過程期間分離成個別的層。同時也觀察到在個別的層中活性原料的平均含量不期望的變化及內容物的不均勻性，而這兩個參數不符合歐洲藥典規定的要求。如實施例記載，生產過程的效率及可靠性取決於依澤替米貝層與瑞舒伐他汀層之間的重量比。經各種比例的測試顯示，如果個別層的重量比調整到1：2至2：1的範圍內的值(包含極值)，則可解決此技術問題。這樣的片劑表現出的耐磨耗性，決定於使用根據歐洲藥典的方法，其小於0.2%。

【0042】 在開發依澤替米貝及瑞舒伐他汀的雙層片劑的框架內另一個需要解決的問題在於由片劑達到充分的依澤替米貝的釋放率。依澤替米貝幾乎不溶於水，這也降低了於水性環境及消化液中的溶解率。這可能導致依澤替米貝的生物利用性降低，即效率不足。因此，開發能提供依澤替米貝的高生物利用性及依澤替米貝的高溶解率的片劑配方對於醫藥產業是高度理想的。

【0043】 助滑劑如硬酯酸及其鹽於藥物配方中的活性原料的釋放率有負面影響。助滑劑排斥水，降低配方中活性成分的溶解率。參考文獻指出可使用於藥物配方中的份量為0.2至2 wt%的硬酯酸或其藥學上可接受的鹽，較佳為硬脂酸鎂及硬脂酸鋁。然而，於現有技術已知用於製藥技術過程的硬酯酸或其藥學上可接受的鹽，較佳為硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及/或硬脂酸鋁的通常含量需大約1%或更高才得以製備片劑。如果使用不足的助滑劑，製造片劑的期間能預期會出現技術問題，如材料黏附至沖頭或模具。

【0044】 令人驚訝的發現是，根據本發明，用於生產雙層片劑的依澤替米貝層的硬酯酸或其藥學上可接受的鹽，較佳為硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及/或硬脂酸

鋁的足夠量為0.15至0.5 wt%(相對於依澤替米貝層總重量，包含極值)。低含量的硬酯酸或其藥學上可接受的鹽，較佳為硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及/或硬脂酸鋁，對於快速的由片劑溶解及釋放依澤替米貝是有利的。

【0045】 因此，本發明的雙層片劑帶來上述低含量助滑劑，亦即硬酯酸或其可接受的鹽，較佳為硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及/或硬脂酸鋁的優點，以於依澤替米貝層中釋放依澤替米貝，同時這些片劑在助滑劑含量低的狀況下仍然可容易地製造。

【0046】 纖維素及其衍生物，具體而言，微晶纖維素，也對片劑中依澤替米貝的釋放率有影響。於許多品種的測試顯示，於依澤替米貝層的顆粒內相中纖維素及其衍生物，特別是微晶纖維素的存在會減緩於片劑中依澤替米貝的釋放。纖維素及其衍生物可用於顆粒外相，但僅在相對於依澤替米貝的重量濃度最高10.5 wt%地範圍內，包含極值。根據代表雙層片劑的極端及有力的實施例，依澤替米貝層不包含任何纖維素或纖維素衍生物。

【0047】 根據本發明的雙層口服片劑的特徵在於依澤替米貝層包含除了纖維素及其衍生物之外的其他藥學上可接受的賦形劑。另外，依澤替米貝層可包含纖維素及其衍生物，較佳為微晶纖維素於顆粒外相中，相對於依澤替米貝層的重量於濃度最高 10.5 wt%，包含極值。

【0048】 根據本發明，在溶離試驗於30分鐘時，依澤替米貝的宣告含量超過85 wt%係由雙層片劑釋放。在一個較佳的實施例中，依澤替米貝的宣告含量超過90 wt%，並且在特別優選的實施例中，在溶離試驗於30分鐘時，依澤替米貝的宣告含量超過95 wt%係釋放。

【0049】 根據本發明，在溶離試驗於20分鐘時，依澤替米貝的宣告含量超過75 wt%係由雙層片劑釋放。在一個較佳的實施例中，依澤替米貝的宣告含量超過80 wt%，並且在特別優選的實施例中，在溶離試驗於20分鐘時，依澤替米貝的宣告含量超過86 wt%係釋放。

【0050】 本發明的第三態樣是瑞舒伐他汀層中缺少鹼性賦形劑。眾所皆知，瑞舒伐他汀及其鹽在酸性環境中是不穩定的。因此為了瑞舒伐他汀的藥物配方的穩定化，參考來源建議使用鹼性穩定性物質如碳酸鈣、氫氧化鈣或磷酸鹽，特別是磷酸氫鈣，包含於瑞舒伐他汀Crestor[®](冠脂妥膜衣錠)的商業製備。

【0051】 然而，含有鹼性穩定賦形劑的配方的溶解會不自然地增加胃中的正常酸性pH，這對胃的粘膜有不利的影響。對於患有胃及胃壁疾病的患者，這種影響特別負面，對於長期使用瑞舒伐他汀治療的患者，需要特別小心。於依澤替米貝及瑞舒伐他汀的常規配方中，配方中鹼性物質的存在也可有負面影響於依澤替米貝的穩定性及溶解性。

【0052】 在開發及對照實驗期間，令人驚訝的發現是根據本發明的雙層片劑，不需要在瑞舒伐他汀層中使用鹼性穩定物質。

【0053】 較佳的實施例中，雙層片劑在依澤替米貝層中包含依澤替米貝與乳糖的粒狀物、交聯羧甲基纖維素鈉鹽及/或羧甲基澱粉鈉鹽、十二烷基硫酸鈉及/或十二烷基硬脂酸鈉，及羥丙基甲基纖維素及/或分子量小於60,000的聚乙烯吡咯烷酮。在較佳的實施例中，雙層片劑在依澤替米貝層中含有0.15至0.5 wt%的硬脂酸鎂或硬脂酸鈣或硬脂酸鋁的顆粒外相(相對於依澤替米貝層的重量)，交聯羧甲基纖維素鈉鹽及/或羧甲基澱粉鈉鹽，及任意微晶纖維素於最高10.5 wt%的濃度(相對於依澤替米貝層的重量)。

【0054】較佳的實施例中，雙層片劑於瑞舒伐他汀層中包含：瑞舒伐他汀、乳糖、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉鹽及/或羧甲基澱粉鈉鹽、膠態二氧化矽及硬脂酸鎂及/或硬脂酸鈣及/或硬脂酸鋁。

【0055】在一個較佳的實施例中，雙層片劑在依澤替米貝層中包含依澤替米貝與乳糖的粒狀物、交聯羧甲基纖維素鈉鹽、十二烷基硫酸鈉及聚乙烯吡咯烷酮的分子量小於35,000，及顆粒外相包含0.15至0.5 wt%的硬脂酸鎂(相對於依澤替米貝層的重量)，交聯羧甲基纖維素鈉鹽，及任意微晶纖維素，濃度最高10.5 wt%(相對於依澤替米貝層的重量)。

【0056】較佳的實施例中，雙層片劑的瑞舒伐他汀層包含：瑞舒伐他汀、乳糖、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉鹽、膠態二氧化矽及硬脂酸鎂。

【0057】根據本發明的片劑可由通常知識者以習知方法製備。

【0058】用於依澤替米貝層的生產的壓片混合物，較佳為使用已知的製粒法製備，較佳為濕式造粒法。用於依澤替米貝的生產的壓片混合物可較佳的使用乾式法製備，較佳為直接混合及直接加壓。較佳的生產方法是組合依澤替米貝層的濕式造粒法及瑞舒伐他汀層的直接混合及加壓。根據本發明，能夠使用直接混合及加壓的瑞舒伐他汀層的組成物，由時間及經濟角度來看是有利的。壓製壓片混合物至雙層片劑的壓力比較佳為1：2至1：10，第一個值涉及第一個層的壓縮壓力(典型的為有較高厚度的層)及第二個值涉及第二個層及整個片劑的壓縮壓力。

【0059】根據本發明的雙層片劑的崩解時間根據歐洲藥典的量測方法小於15分鐘，較佳為小於8分鐘，最佳的小於5分鐘。根據本發明的雙層片劑的強

度根據歐洲藥典的量測方法至少60牛頓，較佳為大於110牛頓，最佳的大於140牛頓。

【0060】 根據本發明的片劑可通過包含下列步驟的生產方法製備：

- (a) 依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽，與至少一種第一藥學上可接受的賦形劑一同造粒，較佳為使用潤溼劑，
- (b) 將所得的依澤替米貝粒狀物與至少一種第二藥學上可接受的賦形劑混合，
- (c) 瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽，與至少一種藥學上可接受的賦形劑混合，其中藥學上可接受的賦形劑是非鹼性，
- (d) 將得到的依澤替米貝及瑞舒伐他汀的壓片混合物壓製成雙層片劑，
- (e) 可選擇塗層至獲得的雙層片劑上。

【0061】 較佳的實施例包含製備方法，其中用水潤濕步驟(a)中依澤替米貝與至少一種第一藥學上可接受的賦形劑的混合物，並藉由濕式造粒法將所得混合物加工成粒狀物。如上所述，步驟(a)中至少一種第一藥學上可接受的賦形劑選自包含填充劑、黏合劑、崩解劑、界面活性劑的群組或其任意組合。

【0062】 在較佳的實施例中，步驟(b)中至少一種第二賦形劑是選自包含硬脂酸或其可接受的鹽的群組的助滑劑，其以0.15至0.5 wt%的濃度用於依澤替米貝層，相對於該層的總重量，及崩解劑或這些物質的組合，如上所述。

【0063】 在較佳的實施例中，步驟(b)中至少一種第二賦形劑可包含微晶纖維素於最高10.5 wt%的濃度(相對於依澤替米貝層的重量)。

【0064】 作為藥學上可接受的賦形劑，瑞舒伐他汀層可包含至少一種藥學上可接受的非鹼性賦形劑，如上述「瑞舒伐他汀層」的定義。第一藥學上可接受的賦形劑及第二藥學上可接受的賦形劑如上述「依澤替米貝層」定義。

【0065】 本發明的個別較佳的態樣的以下實施例：

1. 雙層片劑包含作為活性原料的瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物及依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，其中每個片劑層僅包含這些活性物質並且個別的層的重量比為1：2至2：1(包含極值)。
2. 雙層片劑包含作為活性原料的瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的、酯、水合物或溶劑化物，及依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，其中依澤替米貝層包含0.15至0.5 wt%的助滑劑，即硬酯酸或可接受的鹽。
3. 雙層片劑包含作為活性原料的瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的、酯、水合物或溶劑化物，及依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，其中依澤替米貝層基本上不含纖維素及其衍生物，或其中依澤替米貝層僅包含於顆粒外相中的濃度最高10.5 wt%的纖維素及其衍生物(較佳為微晶纖維素)，極值相對於依澤替米貝層的重量。
4. 雙層片劑包含作為活性原料的瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的、酯、水合物或溶劑化物，及依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，其中瑞舒伐他汀層基本上不含鹼性穩定賦形劑。
5. 雙層片劑包含作為活性原料的瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的、酯、水合物或溶劑化物，及依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，其中每個片劑層僅含有這些活性物質中的一種且個別的層的重量比為1：2至2：1(包含極值)，且其中依澤替米貝層包含助滑劑，所述助滑劑為硬酯酸或其可接受的鹽，其0.15至0.5 wt%的濃度相對於依澤替米貝層的重量。

6. 雙層片劑包含作為活性原料的瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的、酯、水合物或溶劑化物，及依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，其中每個片劑層僅含有這些活性物質中的一種且個別的層的重量比為1：2至2：1(包含極值)，且其中依澤替米貝層基本上不含纖維素及其衍生物，或其中依澤替米貝層僅於顆粒外相中包含纖維素及其衍生物於最高10.5 wt%的濃度，極值相對於依澤替米貝層的重量。

7. 雙層片劑包含作為活性原料的瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的、酯、水合物或溶劑化物，及依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，其中每個片劑層僅包含這些活性物質的一種，且個別層的重量比是1：2至2：1(包含極值)，且其中瑞舒伐他汀層基本上不含鹼性穩定賦形劑。

8. 雙層片劑包含作為活性原料的瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的、酯、水合物或溶劑化物，及依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，其中每個片劑層僅包含這些活性物質的一種，且個別層的重量比是1：2至2：1(包含極值)，且其中依澤替米貝層包含作為硬酯酸或其可接受的鹽的助滑劑，其濃度相對於依澤替米貝層的重量比為0.15至0.5 wt%，且其中依澤替米貝層基本上不含纖維素及其衍生物，或其中依澤替米貝層包含纖維素及其衍生物僅於顆粒外相中(較佳為微晶纖維素)，於最高10.5 wt%的濃度，極值相對於依澤替米貝層的重量比。

9. 雙層片劑包含作為活性原料的瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的、酯、水合物或溶劑化物，及依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，其中每個片劑層僅包含這些活性物質的一種，且個別層的重量比是1：2至2：1(包含極值)，且其中依澤替米貝層包含作為硬酯酸或其可接受的鹽的助滑劑，其濃

度相對於依澤替米貝層的重量比為0.15至0.5 wt%，且其中瑞舒伐他汀層基本上不含鹼性穩定賦形劑。

10. 雙層片劑包含作為活性原料的瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的、酯、水合物或溶劑化物，及依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，其中每個片劑層僅包含這些活性物質的一種，且個別層的相互重量比是1：2至2：1(包含極值)，且其中依澤替米貝層基本上不含纖維素及其衍生物，或其中依澤替米貝層包含纖維素及其衍生物僅於顆粒外相中(較佳為微晶纖維素)，於最高10.5 wt%的濃度，極值相對於依澤替米貝層的重量比，且其中瑞舒伐他汀層基本上不含鹼性穩定賦形劑。

11. 雙層片劑包含作為活性原料的瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的、酯、水合物或溶劑化物，及依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，其中每個片劑層僅包含這些活性物質的一種，且個別層的重量比是1：2至2：1(包含極值)，且其中依澤替米貝層包含作為硬酯酸或其可接受的鹽的助滑劑，其濃度相對於依澤替米貝層的重量比為0.15至0.5 wt%，且其中依澤替米貝層基本上不含纖維素及其衍生物，或其中依澤替米貝層包含纖維素及其衍生物僅於顆粒外相中(較佳為微晶纖維素)，於最高10.5 wt%的濃度，極值相對於依澤替米貝層的重量比，且其中瑞舒伐他汀層基本上不含鹼性穩定賦形劑。

12. 根據本發明的實施例1至11中任一項的雙層片劑的生產方式。

13. 根據本發明的實施例1至12中任一項的雙層片劑的生產方式，其中依澤替米貝層藉由用水作為濕潤劑的濕式造粒法生產，且瑞舒伐他汀層藉由直接混合及直接加壓製造，壓縮壓力的比例在1：2至1：10的比例範圍中。

【0066】 這些實施例於組成物的穩定性及釋放速率的改善及組成物中或性物質的生物利用性帶來意外效果，解決在雙層片劑中關於個別活性物質的含量不均勻的問題及於生產期間不希望的片劑磨損。

【圖式簡單說明】

【0067】 第一圖：雙層片劑釋放依澤替米貝層的溶離曲線，根據本發明(第13實例)與比較例A的片劑比較。

【0068】 第二圖：雙層片劑釋放依澤替米貝層的溶離曲線，根據本發明(第13實例)與比較例C的片劑比較。

【實施方式】

【0069】 下方實施例僅提供說明及解釋本發明，且不適用於限制保護由專利申請範圍的措辭界定的範圍。任何組成物或生產方式的變更是可能的，如果根據保持組成物的穩定度及兩種活性物質的溶離曲線來執行。

【0070】 依澤替米貝層的穩定配方的實例

【0071】 在第1實例至第6實例中，依澤替米貝層的壓片混合物藉由用水作為造粒濕潤劑的濕式造粒法製備。

【0072】 第1實例

物質名稱	功能	成分 (mg/tbl)
粒狀物		
依澤替米貝	活性原料	10.0

乳糖單水合物	填充劑	141.0
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	12.0
十二烷基硫酸鈉	界面活性劑	4.0
聚維酮 25	黏合劑	8.0
顆粒外相		
微晶纖維素	填充劑、 黏合劑	20.0
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	4.0
硬脂酸鎂	助滑劑	1.0
層 – 總數：		200.0

【0073】 第2實例

物質名稱	功能	成分 (mg/tbl)
粒狀物		
依澤替米貝	活性原料	10.0
乳糖單水合物	填充劑	137.0
羧甲基澱粉鈉鹽	崩解劑	14.0
十八烷基硫酸鈉	界面活性劑	4.0
羥丙基甲基纖維素 (甲基纖維素 E5)	黏合劑	8.0
顆粒外相		
微晶纖維素	填充劑、 黏合劑	20.4
羧甲基澱粉鈉鹽	崩解劑	6.0

硬脂酸鎂	助滑劑	0.6
層 – 總數：		200.0

【0074】 第3實例

物質名稱	功能	成分 (mg/tbl)
粒狀物		
依澤替米貝	活性原料	10.0
甘露醇	填充劑	141.0
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	12.0
十二烷基硫酸鈉	界面活性劑	4.0
聚維酮 25	黏合劑	8.0
顆粒外相		
微晶纖維素	填充劑、 黏合劑	20.7
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	4.0
硬脂酸鈣	助滑劑	0.3
層 – 總數：		200.0

【0075】 第4實例

物質名稱	功能	成分 (mg/tbl)
粒狀物		
依澤替米貝	活性原料	10.0
乳糖單水合物	填充劑	161.4

交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	12.0
十二烷基硫酸鈉	界面活性劑	4.0
羥丙基甲基纖維素 (甲基纖維素 E5)	黏合劑	8.0
顆粒外相		
微晶纖維素	填充劑、 黏合劑	-
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	4.0
硬脂酸鋁	助滑劑	0.6
層 – 總數：		200.0

【0076】 第5實例

物質名稱	功能	成分 (mg/tbl)
粒狀物		
依澤替米貝	活性原料	10.0
甘露醇	填充劑	141.0
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	12.0
十二烷基硫酸鈉	界面活性劑	4.0
聚維酮 25	黏合劑	8.0
顆粒外相		
微晶纖維素	填充劑、 黏合劑	20.0
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	4.0
硬脂酸	助滑劑	1.0

層 – 總數：		200.0
---------	--	-------

【0077】 第6實例

物質名稱	功能	成分 (mg/tbl)
粒狀物		
依澤替米貝	活性原料	10.0
乳糖單水合物	填充劑	161.0
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	12.0
十二烷基硫酸鈉	界面活性劑	4.0
聚維酮 25	黏合劑	8.0
顆粒外相		
微晶纖維素	填充劑、 黏合劑	-
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	4.0
硬脂酸鎂	助滑劑	1.0
層 – 總數：		200.0

【0078】 瑞舒伐他汀層的穩定配方的實例

【0079】 在第7實例至第12實例中，瑞舒伐他汀層的壓片混合物藉由直接混合製備。

【0080】 第7實例

物質名稱	功能	成分(mg/tbl)
瑞舒伐他汀層		

瑞舒伐他汀鈣鹽	活性原料	41.6
乳糖單水合物	填充劑、 黏合劑	244.0
微晶纖維素	填充劑、 黏合劑	94.0
膠態二氧化矽	助滑劑	2.4
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	12.0
硬脂酸鎂	助滑劑	6.0
層 – 總數：		400.0

【0081】 第8實例

物質名稱	功能	成分(mg/tbl)
瑞舒伐他汀層		
瑞舒伐他汀鈣鹽	活性原料	41.6
乳糖單水合物	填充劑、 黏合劑	244.0
微晶纖維素	填充劑、 黏合劑	94.0
滑石 / 皂石粉末	助滑劑	2.4
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	12.0
硬脂酸鎂	助滑劑	6.0
層 – 總數：		400.0

【0082】 第9實例

物質名稱	功能	成分(mg/tbl)
瑞舒伐他汀層		
瑞舒伐他汀鈣鹽	活性原料	41.6
甘露醇	填充劑、 黏合劑	244.0
24 微晶纖維素	填充劑、 黏合劑	94.0
膠態二氧化矽	助滑劑	2.4
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	12.0
硬脂酸鋁	助滑劑	6.0
層 – 總數：		400.0

【0083】 第10實例

物質名稱	功能	成分(mg/tbl)
瑞舒伐他汀層		
瑞舒伐他汀鈣鹽	活性原料	41.6
甘露醇	填充劑、 黏合劑	240.0
微晶纖維素	填充劑、 黏合劑	94.0
膠態二氧化矽	助滑劑	2.4
羧甲基澱粉鈉鹽	崩解劑	16.0
硬脂酸鈣	助滑劑	6.0
層 – 總數：		400.0

【0084】 第11實例

物質名稱	功能	成分(mg/tbl)
瑞舒伐他汀層		
瑞舒伐他汀鈣鹽	活性原料	20.8
乳糖單水合物	填充劑、 黏合劑	122.0
微晶纖維素	填充劑、 黏合劑	47.0
膠態二氧化矽	助滑劑	1.2
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	6.0
硬脂酸鎂	助滑劑	3.0
層 – 總數：		200.0

【0085】 第12實例

物質名稱	功能	成分(mg/tbl)
瑞舒伐他汀層		
瑞舒伐他汀鈣鹽	活性原料	10.4
乳糖單水合物	填充劑、 黏合劑	61.0
微晶纖維素	填充劑、 黏合劑	23.5
膠態二氧化矽	助滑劑	0.6
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	3.0
硬脂酸鎂	助滑劑	1.5
層 – 總數：		100.0

【0086】 雙層片劑的穩定配方包含依澤替米貝及瑞舒伐他汀層。

【0087】 第13實例至第15實例

物質名稱	成分(mg/tbl)		
	第 13 實例	第 14 實例	第 15 實例
依澤替米貝層	根據第 1 實例	根據第 1 實例	根據第 1 實例
瑞舒伐他汀層	根據第 7 實例	根據第 11 實例	根據第 12 實例
片劑核心-總數：	600.0	400.0	300.0
塗層			
羥丙基甲基纖維素	10.45	6.97	5.23
聚乙二醇 6000	1.50	1	0.75
二氧化鈦	1.20	0.8	0.6
滑石	1.80	1.2	0.9
赤鐵氧化物	0.05	-	-
黃色氧化鐵	-	0.03	-
片劑 - 總數：	615.0	410.0	307.48

【0088】 對於第13實例至第15實例，使用根據歐洲藥典的方法測定的磨損小於0.2%。

【0089】 在溶離試驗期間，30分鐘後由片劑釋放出的依澤替米貝的宣告數量的重量超過90%。

測試	第 13 實例	第 14 實例	第 15 實例
雙層片劑的崩散時間	3 分鐘	4 分鐘	3 分鐘

依澤替米貝釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的 平均值。)	98.3%	94.7	97.6%
依澤替米貝釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的 最小測量值。)	96.5%	90.7%	94.3
瑞舒伐他汀釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的 平均值。)	97.6%	99.6%	99.6%
瑞舒伐他汀釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的 最小測量值。)	95.6%	98.3%	95.7%

【0090】

測試	第 13 實例	第 14 實例	第 15 實例
生產依澤替米貝後的含 量，10 個片劑的平均值。 (最小及最大量測值)	10.2 mg (9.9 – 10.3mg)	10.1mg (10.0 – 10.2mg)	10.2mg (9.9 – 10.2mg)
生產瑞舒伐他汀後的含 量，10 個片劑的平均 值。(最小及最大量測值)	40.2mg (39.3 – 40.4mg)	20.1 mg (19.8 – 20.2mg)	10.2 mg (9.8 – 10.3mg)

【0091】 第16實例至第18實例

物質名稱	成分(mg/tbl)		
	第 16 實例	第 17 實例	第 18 實例

依澤替米貝層	根據第 2 實例	根據第 4 實例	根據第 5 實例
瑞舒伐他汀層	根據第 8 實例	根據第 11 實例	根據第 12 實例
片劑核心-總數：	600.0	400.0	300.0
塗層			
羥丙基甲基纖維素	10.45	6.97	5.23
聚乙二醇 6000	1.50	1	0.75
二氧化鈦	1.20	0.8	0.6
滑石	1.80	1.2	0.9
赤鐵氧化物	0.05	-	-
黃色氧化鐵	-	0.03	-
片劑 - 總數：	615.0	410.0	307.48

【0092】對於第 16 實例至第 18 實例，使用根據歐洲藥典的方法測定的磨損小於 0.2%。

測試	第 16 實例	第 17 實例	第 18 實例
雙層片劑的崩散時間	3 分鐘	3 分鐘	4 分鐘
依澤替米貝釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的平均值。)	96.2%	93.4	97.1%
依澤替米貝釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的最小測量值。)	86.5%	85.3%	93.2%
瑞舒伐他汀釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的	97.1%	97.1%	97.5%

平均值。)			
瑞舒伐他汀釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的 最小測量值。)	96.3%	93.1%	96.7%

【0093】 第19實例至第21實例

物質名稱	成分 (mg/tbl)		
	第 19 實例	第 20 實例	第 21 實例
依澤替米貝層	根據第 1 實例	根據第 3 實例	根據第 6 實例
瑞舒伐他汀層	根據第 9 實例	根據第 11 實 例	根據第 12 實 例
片劑核心-總數：	600.0	400.0	300.0
塗層			
羥丙基甲基纖維素	10.45	6.97	5.23
聚乙二醇 6000	1.50	1	0.75
二氧化鈦	1.20	0.8	0.6
滑石	1.80	1.2	0.9
赤鐵氧化物	0.05	-	-
黃色氧化鐵	-	0.03	-
片劑 - 總數：	615.0	410.0	307.48

【0094】 對於第 19 實例至第 21 實例，使用根據歐洲藥典的方法測定的磨損小於 0.2%。

測試	第 19 實例	第 20 實例	第 21 實例
雙層片劑的崩散時間	5 分鐘	3 分鐘	4 分鐘

依澤替米貝釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的 平均值。)	96.2%	98.2%	97.4%
依澤替米貝釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的 最小測量值。)	86.5%	95.8%	90.9%
瑞舒伐他汀釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的 平均值。)	97.1%	97.4%	98.2%
瑞舒伐他汀釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的 最小測量值。)	96.3%	94.7%	96.4%

【0095】 比較實例

【0096】 在所有比較實例A至D中，依澤替米貝層的壓片混合物依照與第1實例至第6實例相同的方式製備，即用水作為製粒潤濕劑的濕式造粒法，且瑞舒伐他汀的壓片混合物依照與第7實例至第12實例相同的方式製備，即藉由直接混合。在加壓之後，以與第13實例相同的方式施加塗層至雙層片劑上。

【0097】 比較實例A-硬脂酸鎂包含1 wt%及1.5 wt%。

物質名稱	成分 A1 (mg/tbl)	成分 A2 (mg/tbl)
依澤替米貝粒狀物：		

依澤替米貝	10.0	10.0
乳糖單水合物	140.0	139.0
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	12.0	12.0
十二烷基硫酸鈉	4.0	4.0
聚維酮 25	8.0	8.0
顆粒外相：		
微晶纖維素	20.0	20.0
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	4.0	4.0
硬脂酸鎂	2.0	3.0
依澤替米貝層 - 總數：	200.0	200.0
瑞舒伐他汀層：		
瑞舒伐他汀鈣鹽	41.6	41.6
乳糖單水合物	244.0	244.0
微晶纖維素	94.0	94.0
膠態二氧化矽	2.4	2.4
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	12.0	12.0
硬脂酸鎂	6.0	6.0
瑞舒伐他汀層 - 總數：	400.0	400.0
片劑 - 總數：	600.0	600.0

【0098】

測試	比較實例 A1	比較實例 A2
雙層片劑的崩散時間	4 分鐘	5 分鐘
依澤替米貝釋放 30 分鐘後	84.7%	81.1%

測試	比較實例 A1	比較實例 A2
(重量百分比，10 個片劑的平均值。)		
依澤替米貝釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的最小測量值。)	79.1%	77.3%
瑞舒伐他汀釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的平均值。)	97.1%	97.4%
瑞舒伐他汀釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的最小測量值。)	96.3%	94.7%

【0099】 第1圖顯示片劑A2的溶離曲線及根據第13實例的片劑。

【0100】 比較實例B – 層比例為1：3至3：1。

物質名稱	成分 B1 (mg/tbl)	成分 B2 (mg/tbl)
依澤替米貝粒狀物：		
依澤替米貝	10.0	10.0
乳糖單水合物	90.5	224.8
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	8.0	16.0
十二烷基硫酸鈉	2.7	5.3
聚維酮 25	5.3	10.6
顆粒外相：		
微晶纖維素	13.3	26.6

物質名稱	成分 B1 (mg/tbl)	成分 B2 (mg/tbl)
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	2.7	5.3
硬脂酸鎂	0.6	1.3
依澤替米貝層 - 總數：	133.1	299.9
瑞舒伐他汀層：		
瑞舒伐他汀鈣鹽	41.6	10.4
乳糖單水合物	244.0	61.0
微晶纖維素	94.0	23.5
膠態二氧化矽	2.4	0.6
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	12.0	3.0
硬脂酸鎂	6.0	1.5
瑞舒伐他汀層 – 總數：	400.0	100.0
片劑 – 總數：	533.1	399.9

【0101】 使用根據歐洲藥典的方法測定的磨損對於組成物B1為4%，對於組成物B2為6%。

測試	比較實例 B1	比較實例 B2
生產依澤替米貝後的含量。(10 個片劑的平均值，最小及最大量測值。)	10.2 mg (9.3 – 10.6mg)	10.1mg (9.1 – 10.7mg)
生產瑞舒伐他汀後的含量。(10 個片劑的平均值，最小及最大量測值。)	39.9 mg (37.6 – 42.4mg)	40.2 mg (38.0 – 42.7mg)

【0102】 比較實例C - 依澤替米貝層的晶內相中的微晶纖維素

物質名稱	功能	成分 (mg/tbl)
粒狀物		
依澤替米貝	活性原料	10.0
乳糖單水合物	填充劑	131.0
微晶纖維素	填充劑、 黏合劑	10.0
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	12.0
十二烷基硫酸鈉	界面活性劑	4.0
聚維酮 25	黏合劑	8.0
顆粒外相		
微晶纖維素	填充劑、 黏合劑	20.0
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	4.0
硬脂酸鎂	助滑劑	1.0
層 – 總數：		200.0
物質名稱	功能	成分 (mg/tbl)
瑞舒伐他汀層		
瑞舒伐他汀鈣鹽	活性原料	41.6
乳糖單水合物	填充劑、 黏合劑	244.0
微晶纖維素	填充劑、 黏合劑	94.0

物質名稱	功能	成分 (mg/tbl)
膠態二氧化矽	助滑劑	2.4
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	崩解劑	12.0
硬脂酸鎂	助滑劑	6.0
層 – 總數：		400.0

【0103】

測試	比較實例 C
雙層片劑的崩散時間	7 分鐘
依澤替米貝釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的 平均值。)	82.6%
依澤替米貝釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的 最小測量值。)	77.3%
瑞舒伐他汀釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的 平均值。)	98.2%
瑞舒伐他汀釋放 30 分鐘後 (重量百分比，10 個片劑的 最小測量值。)	96.4

【0104】 測量依澤替米貝的釋放的溶離曲線及比較根據第13實例及第21實例中的片劑的溶離曲線。第2圖顯示根據比較例C中的片劑及根據第13實例及第21實例中的片劑的溶離曲線。

【0105】 比較實例D –用磷酸氫鈣的瑞舒伐他汀的穩定性

物質名稱	成分 (mg/tbl)
依澤替米貝粒狀物：	
依澤替米貝	10.0
乳糖單水合物	141.0
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	12.0
十二烷基硫酸鈉	4.0
聚維酮 25	8.0
顆粒外相	
微晶纖維素	20.0
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	4.0
硬脂酸鎂	1.0
依澤替米貝層 - 總數：	200.0
瑞舒伐他汀層：	
瑞舒伐他汀鈣鹽	41.6
乳糖單水合物	224.0
磷酸氫鈣	20
微晶纖維素	94.0
膠態二氧化矽	2.4
交聯羧甲基纖維素鈉鹽	12.0
硬脂酸鎂	6.0
瑞舒伐他汀層 – 總數：	400.0

塗層：	
羥丙基甲基纖維素	10.45
聚乙二醇 6000	1.50
二氧化鈦	1.20
滑石	1.80
赤鐵氧化物	0.05
黃色氧化鐵	-
片劑 -：	615.0

【0106】 根據比較實例D的雙層片劑，使用磷酸氫鈣穩定，且根據第13實例的雙層片劑暴露於40°C及 75%相對溼度的條件下的穩定性測試6個月。結果顯示根據本發明的雙層片劑與用磷酸氫鈣穩定的雙層片劑一樣穩定。

測試	比較第 2 實例	第 13 實例
依澤替米貝的雜質的總含量。 (10 個片劑的平均值，最小及最 大量測值。)	0.06% (< 0.05 – 0.06%)	< 0.05% (< 0.05 – 0.06%)
瑞舒伐他汀的雜質的總含量。 (10 個片劑的平均值，最小及最 大量測值。)	0.28% 0.20 – 0.32	0.31 (0.24 – 0.37%)

【0107】 使用方法

【0108】 除非另有說明，否則根據Ph. Eur(歐洲藥典)的方法係使用。

【0109】 活性原料的含量的變化、內容物的均勻性、磨損、崩解時間及強度。

-根據Ph. Eur(歐洲藥典)

【0110】 溶解量測

-根據Ph. Eur(歐洲藥典)的攪拌器裝置。

-磷酸鹽緩衝液900 ml，具有pH 7.0 ± 0.05與十二烷基硫酸鈉，75 rpm。

-高效能液相層析法(HPLC)使用層析管柱偵測器與紫外光(UV)或光電二極體陣列(PDA)偵測器，層析管柱為Kinetex C18 (30 x 4.60 mm, 2.6 um)或其相當件，磷酸的流動相1%：甲醇(42：58 v/v)，溶劑乙腈：水(60：40, v/v)，偵測242 nm。

【0111】 穩定性

-穩定性測試，在40°C及75%的相對溼度條件下儲存6個月。

-高效能液相層析法上的梯度洗脫法(gradient elution method)與紫外光(光電二極體陣列)偵測器，層析管柱。

【0112】 層析管柱為Gemini C6-苯基(150 x 4.6 mm, 3 um)或其相當件，如下表所示，磷酸的1.0 ml的流動相每1000 ml的水(成分A)及甲醇(成分B)在梯度程序中作為規定，偵測245 nm。

時間 (min)	成分 A (% v/v)	成分 B (% v/v)
0	45	55
11.0	40	60
14.0	25	75
19.0	25	75
19.5	45	55
23.0	45	55

【0113】 內容物的均勻性及可變性。

-使用柱溫箱及紫外光偵測器進行高效能液相層析法，層析管柱為Gemini C6-苯基(150 x 4.6 mm, 3 um)(Phenomenex(公司))或其相當件，磷酸：甲醇(35：65, v/v)的流動相0.085%，偵測245 nm。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種雙層口服片劑，其包含：

瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物；

依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物；及

藥學上可接受的一賦形劑；

該雙層口服片劑係由一依澤替米貝層及一瑞舒伐他汀層所組成，其中該依澤替米貝層包含一粒狀物及一顆粒外相，且該依澤替米貝層的顆粒外相包含：

一助滑劑，其為硬酯酸或其可接受的鹽，相對於該依澤替米貝層的重量為 0.15 至 0.5wt% 的濃度，包含極值；

及

至少一種選自一填充劑、一黏合劑及一崩解劑的藥學上可接受的賦形劑；

其中該瑞舒伐他汀層由瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，及至少一種藥學上可接受的賦形劑所組成，其中該藥學上可接受的賦形劑為非鹼性。

【請求項2】 如請求項 1 所述之雙層口服片劑，其中該助滑劑為硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及/或硬酯酸鋁。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述之雙層口服片劑，其中該依澤替米貝層及該瑞舒伐他汀層的重量比係介於 1：2 至 2：1，包含極值。

【請求項4】 如請求項 1 或 2 所述之雙層口服片劑，其中該依澤替米貝層的該粒狀物包含依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，及至少一種選自一填充劑、一黏合劑、一崩解劑及一界面活性劑的藥學上可接受的賦形劑。

【請求項5】 如請求項 1 或 2 所述之雙層口服片劑，其中該依澤替米貝層的粒狀物不含微晶纖維素。

【請求項6】 如請求項 1 或 2 所述之雙層口服片劑，其中該依澤替米貝層的顆粒外相包含微晶纖維素；該微晶纖維素相對於該依澤替米貝層的重量為最高 10.5wt%的濃度，包含極值。

【請求項7】 如請求項 1 或 2 所述之雙層口服片劑，其中該依澤替米貝層包含一填充劑或選自包含乳糖、葡萄糖、碳酸鈣、磷酸鈣、澱粉及糖醇的群組的填充劑組合。

【請求項8】 如請求項 1 或 2 所述之雙層口服片劑，其中該依澤替米貝層包含一填充劑或選自包含甘露醇及/或乳糖的群組的填充劑組合。

【請求項9】 如請求項 1 或 2 所述之雙層口服片劑，其中該依澤替米貝層包含一黏合劑或選自包含水溶性聚合物和水溶性纖維素衍生物的群組的黏合劑組合。

【請求項10】 如請求項 1 或 2 所述之雙層口服片劑，其中該依澤替米貝層包含一黏合劑或選自包含聚乙烯吡咯烷酮的群組的黏合劑組合，及/或羥丙基甲基纖維素。

【請求項11】 如請求項 1 或 2 所述之雙層口服片劑，其中該依澤替米貝層包含一崩解劑或選自包含交聯羧甲基纖維素鈉鹽、羧甲基澱粉鈉鹽、交聯聚乙烯吡咯烷酮及一藻朊酸鹽的群組的崩解劑組合。

【請求項12】 如請求項 1 或 2 所述之雙層口服片劑，其中該依澤替米貝層包含一崩解劑，其為交聯羧甲基纖維素鈉鹽。

【請求項13】 如請求項 1 或 2 所述之雙層口服片劑，其中該依澤替米貝層包含一界面活性劑或選自包含環氧乙烷及環氧丙烷的團聯共聚物；烷基硫酸鹽；烷基芳基磺酸鹽；聚乙烯二醇及一聚山梨醇酯的群組的

界面活性劑組合。

【請求項14】 如請求項 1 或 2 所述之雙層口服片劑，其中該依澤替米貝層包含一界面活性劑或選自包含烷基硫酸鹽。

【請求項15】 如請求項 1 所述之雙層口服片劑，其中該瑞舒伐他汀層中的該至少一種藥學上可接受的非鹼性賦形劑係選自包含一填充劑、一黏合劑、一崩解劑及一助滑劑的群組或其任意組合。

【請求項16】 如請求項 1 所述之雙層口服片劑，其中該瑞舒伐他汀層包含一填充劑或選自包含乳糖或其單水合物、葡萄糖、纖維素及其衍生物、澱粉及糖醇的群組。

【請求項17】 如請求項 1 所述之雙層口服片劑，其中該瑞舒伐他汀層包含一黏合劑或選自包含聚乙烯吡咯烷酮、微晶纖維素、水溶性纖維素衍生物；及糖醇。

【請求項18】 如請求項 1 所述之雙層口服片劑，其中該瑞舒伐他汀層包含一黏合劑或選自包含微晶纖維素、乳糖單水合物及/或甘露醇的群組的黏合劑組合。

【請求項19】 如請求項 1 所述之雙層口服片劑，其中該瑞舒伐他汀層包含一崩解劑或選自交聯羧甲基纖維素鈉鹽、羧甲基澱粉鈉鹽、交聯聚乙烯吡咯烷酮及藻朊酸鹽的群組的崩解劑組合。

【請求項20】 如請求項 1 所述之雙層口服片劑，其中該瑞舒伐他汀層包含一助滑劑或選自包含膠態二氧化矽、玉米澱粉、滑石、聚氧化乙烯、硬脂醯延胡索酸鈉及硬脂酸或其可接受的鹽的群組的助滑劑組合。

【請求項21】 如請求項 1 所述之雙層口服片劑，其中該瑞舒伐他汀層包含一助滑劑或選自包含膠態二氧化矽、滑石及硬脂酸或其可接受的鹽的群組的助滑劑組合。

【請求項22】 如請求項 1 所述之雙層口服片劑，其中含有 10 mg 的依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物的對應量，及 5 至 45 mg 的瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物的對應量。

【請求項23】 一種雙層口服片劑的製造方法，該雙層口服片劑包括瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽、酯、水合物或溶劑化物，以及藥學上可接受的一賦形劑，該雙層口服片劑係由一依澤替米貝層及一瑞舒伐他汀層所組成，該製造方法包含步驟(a)至(e)：

(a) 將依澤替米貝或其藥學上可接受的鹽，與除了微晶纖維素之外的至少一第一藥學上可接受的賦形劑，一同使用水作為濕潤劑進行造粒；

(b) 將所得的依澤替米貝的粒狀物與至少一第二藥學上可接受的賦形劑混合，該至少一第二藥學上可接受的賦形劑於一顆粒外相中為一助滑劑，該助滑劑為硬脂酸或其可接受的鹽，係相對於一依澤替米貝層的重量為 0.15 至 0.5wt% 的濃度，包含極值，及至少另一種藥學上可接受的賦形劑，選自包含一填充劑、一黏合劑及一崩解劑的群組；

(c) 將瑞舒伐他汀或其藥學上可接受的鹽，與至少一種藥學上可接受的賦形劑混合，該賦形劑為非鹼性；

(d) 將獲得的依澤替米貝及瑞舒伐他汀的壓片混合物壓製成一雙層片劑；

(e) 選擇性地將塗層施加於該雙層片劑上。

【請求項24】 如請求項 23 所述之方法，其中於步驟(a)中，該至少一第一藥學上可接受的賦形劑係選自包含一填充劑、一黏合劑、一崩解劑、一界面活性劑或其任意組合的群組。

【請求項25】 如請求項 23 或 24 所述之方法，其中於步驟(a)中，

依澤替米貝與至少一第一藥學上可接受的該賦形劑的混合物係使用水將其潤濕，且藉由流體造粒將獲得的混合物製成一粒狀物。

【請求項26】 如請求項 23 或 24 所述之方法，其中該助滑劑為硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋁。

【請求項27】 如請求項 23 或 24 所述之方法，其中於步驟(b)中，該第二藥學上可接受的賦形劑於該顆粒外相中包含微晶纖維素，相對於該依澤替米貝層的重量含有總計最高 10.5wt%的濃度，包含極值，或該第二藥學上可接受的賦形劑不含微晶纖維素。

【請求項28】 如請求項 23 或 24 所述之方法，其中於步驟(c)中，該至少一種藥學上可接受的非鹼性賦形劑選自包含一填充劑、一黏合劑、一崩解劑及助滑劑的群組或其任意組合。

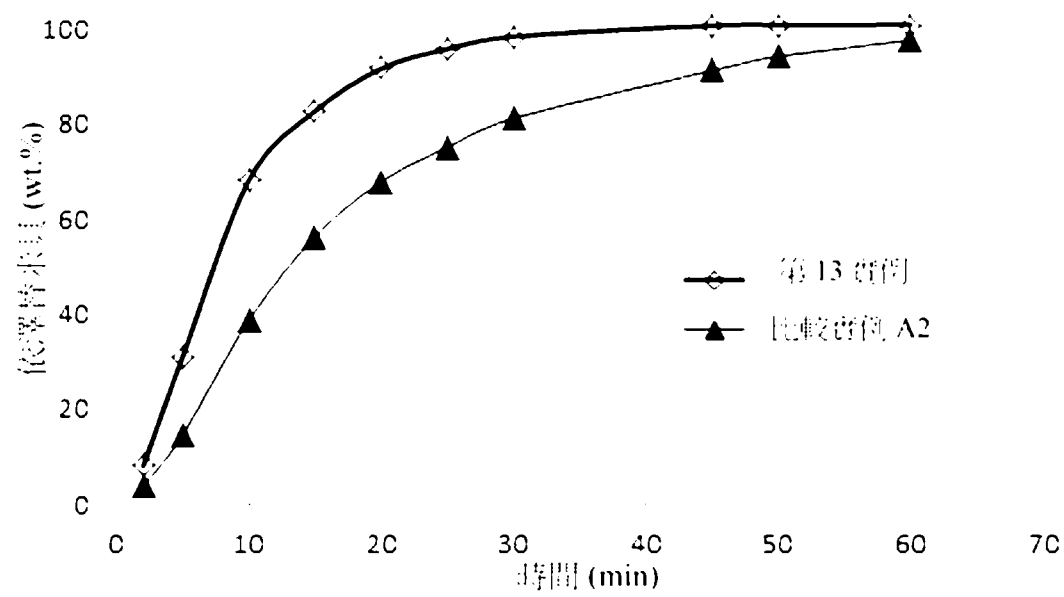
【請求項29】 如請求項 28 所述之方法，其中該填充劑或填充劑組合選自包含乳糖或其單水合物、葡萄糖、纖維素及其衍生物、澱粉及糖醇的群組。

【請求項30】 如請求項 28 所述之方法，其中該黏合劑或黏合劑組合選自包含聚乙烯吡咯烷酮、微晶纖維素、及水溶性纖維素衍生物的群組；及糖醇。

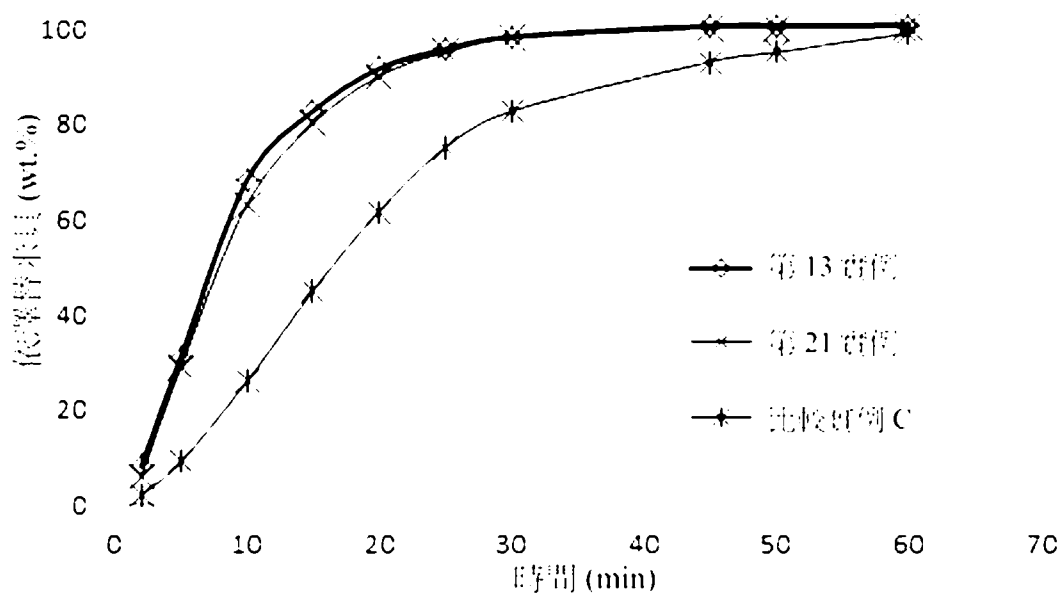
【請求項31】 如請求項 28 所述之方法，其中該崩解劑或崩解劑組合選自包含交聯羧甲基纖維素鈉鹽、羧甲基澱粉鈉鹽、交聯聚乙烯吡咯烷酮及藻朊酸鹽的群組，較佳為交聯羧甲基纖維素鈉鹽及/或羧甲基澱粉鈉鹽。

【請求項32】 如請求項28所述之方法，其中該助滑劑或助滑劑組合選自包含膠態二氧化矽、玉米澱粉、滑石、聚氧化乙烯、硬脂醯延胡索酸鈉及硬脂酸或其可接受的鹽的群組。

【發明圖式】



第 1 圖



第2圖