公告本

發明專利說明書

PD1072806(7)

（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：96134347

※ 申請日期：96.9.14

※IPC 分類：A61K 9/20 A61K 31/44 A61K 47/14 A61P 9/12

一、發明名稱：（中文/英文）

奧美沙坦酯及氨氯地平之固體劑型

SOLID DOSAGE FORM OF OLMESARTAN MEDOXOMIL AND AMLODIPINE

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

第一三共股份有限公司(第一三共株式会社)

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

代表人：（中文/英文）

庄田隆/SHODA, TAKASHI

住居所或營業所地址：（中文/英文）

日本國東京都中央區日本橋本町 3 丁目 5 番 1 號

3-5-1, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japan

國 籍：（中文/英文）

日本/Japan

三、發明人：（共 4 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 烏夫英格包爾/BAUER, WOLFGANG
2. 約翰李其/LICHEY, JOHANN
3. 安德伊邱柏爾/TEUBNER, ANDREAS
4. 艾瑪華登史托佛/WADENSTORFER, ELMAR

國 籍：（中文/英文）

1. ~ 4. 德國/Germany

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：

美國　2006/9/15　60/845,090

☐ 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。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種包含奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)及氨氯地平(amlodipine)或其藥理上可接受之鹽之安定固體劑型。特別，本發明係關於不含還原糖之固體劑型。該安定固體劑型視需要可進一步包含氫氯賽塞(hydrochlorothiazide)或其藥理上可接受鹽。

六、英文發明摘要：

The invention relates to a stable solid dosage form comprising olmesartan medoxomil and amlodipine or a pharmacologically acceptable salt thereof. In particular, it relates to solid dosage forms free from reducing sugars. The stable solid dosage form may optionally further comprise hydrochlorothiazide or a pharmacologically acceptable salt thereof.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(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

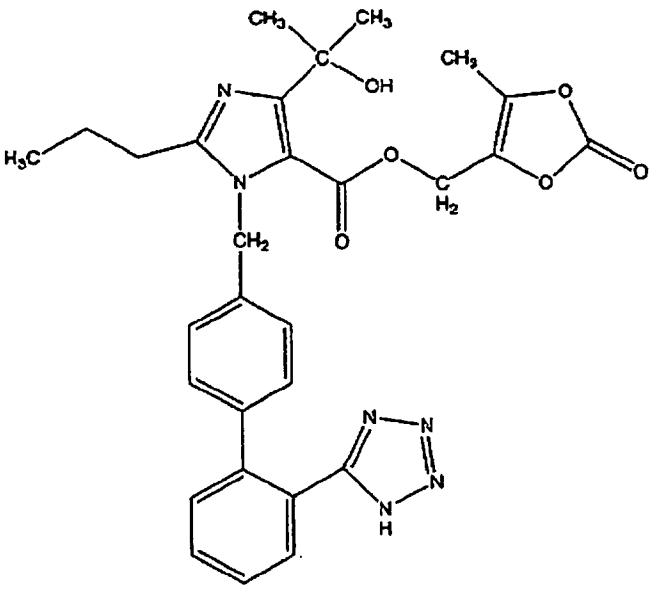
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種包含奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)及氨氯地平(amlodipine)及視需要可進一步包含氫氯賽塞(hydrochlorothiazide)之固體劑型。

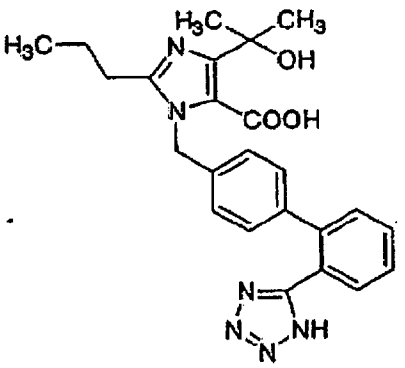
【先前技術】

奧美沙坦酯爲開發用來治療高血壓及其它醫療適應症之血管緊張素(angiotensin) II 受體拮抗劑，如 USP 5,616,599 之揭示。其化學名爲 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[對-(鄰-1H-四唑-5-基苯基)苄基]咪唑-5-羧酸 2,3-二羥基-2-丁烯酯，環狀 2,3-碳酸酯或 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-{4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基}甲基咪唑-5-羧酸(5-甲基-2-酮基-1,3-二噁戊環烯-4-基)甲酯((5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-{4-[2-(tetrazol-5-yl)phenyl] phenyl}methylimidazole-5-carboxylate)，具有如下結構式：



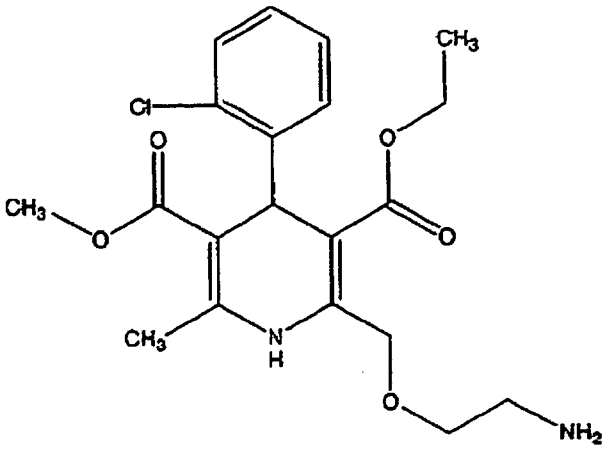
奧美沙坦酯由三共公司(Sankyo)以商品名奧美特(Olmetec®)或貝尼卡(Benicar®)上市。奧美沙坦酯包裝成5毫克、10毫克、20毫克及40毫克強度之口服錠劑。奧美特錠中之無活性成分包括經低度取代之羥基丙基纖維素、微晶纖維素、乳糖一水合物、羥基丙基纖維素、及硬脂酸鎂。

奧美沙坦酯爲前藥，奧美沙坦酯經過攝食後釋放出唯一的活性代謝產物亦即 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]-1H-咪唑-5-羧酸(RNH-6270)。RNH-6270之化學結構式爲：



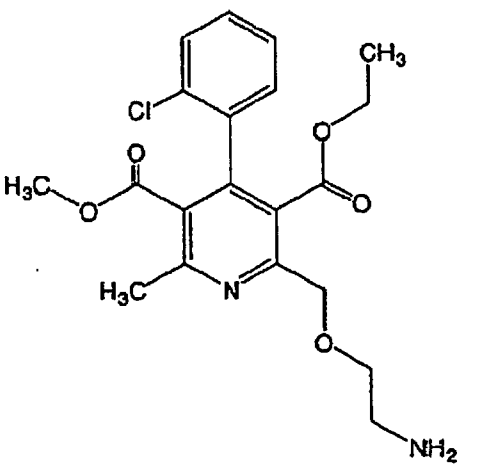
於酸性或鹼性條件下且於水存在下，經由奧美沙坦酯之酯鍵結水解而形成 RNH-6270。

氨氯地平爲一種開發用來治療高血壓及其它醫療適應症之鈣通道阻斷劑，如 USP 4,572,909 及 USP 4,879,303 之揭示。化學名爲 3-乙基-5-甲基-(±)-2-[(2-胺基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-1,4-二氫-6-甲基吡啶-3,5-二羧酸酯，具有如下結構式：



氨氯地平由輝瑞公司(Pfizer)呈一苯磺酸鹽，亦即氨氯地平苯磺酸鹽，以商品名脈優(Norvasc®)上市。脈優包裝爲2.5毫克、5毫克及10毫克強度之口服錠劑。脈優錠中之無活性成分包括微晶纖維素、無水二鹼基磷酸鈣、乙醇酸澱粉鈉及硬脂酸鎂。

WO 2006/059217揭示氨氯地平爲高度吸濕性，可吸收水分，結果導致分解。主要分解途徑之一係透過催化氧化程序分解，該程序爲pH依賴性。主要分解產物之一爲3-乙基-5-甲基-2-[(2-胺基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-6-甲基吡啶-3,5-二羧酸酯(雜質D)。雜質D之化學結構式爲：



醫藥發展與技術，第 9 卷，第 1 期，第 15-24 頁，2004 年揭示因第一胺基與乳糖間之梅樂(Maillard)反應，乳糖、鹼性賦形劑與水之混合物可能誘導氨氯地平苯磺酸鹽之若干不穩定性。

由於氨氯地平是一種不安定之化合物，故需要有明確導向方法來調配具有合理安定性之醫藥組成物。

WO 04/067003 及 EP 1604664 揭示包含奧美沙坦酯及氨氯地平之藥劑，但未知任何包含奧美沙坦酯及氨氯地平之安定固體劑型。

[發明目的]

奧美沙坦酯及氨氯地平之作用機轉相信係協力合作有利於治療或預防高血壓或因高血壓所引發的疾病。隨著此項假設由逐漸增多的臨床資料加以證實，日漸需要有包含活性成分奧美沙坦酯及氨氯地平之固定劑量組合藥物。但奧美沙坦酯及氨氯地平二者由於活性成分的安定性問題，皆屬難以調配之化合物。因此雖然明確需要有組合有充分藥物安定性及溶解度特徵與藥理功效之固定劑量組合藥物，但爲了達成此項目的有多項技術問題亦須解決。本發明之一目的係提供此種固定劑量組合藥物。

有多種固體劑型必須考慮，但無法預測此等劑型中之哪一種劑型以最佳方式來組合產品安定性、溶解度及藥理功效。通常意圖供即刻釋放之藥物之固定劑量組合物之製法，係經由製造兩種活性成分之共同顆粒與所需賦形劑之粉末混合物，經由維持相對應之單一藥物中之一者之鹼性

配方，以及單純添加第二藥物成分來製備。

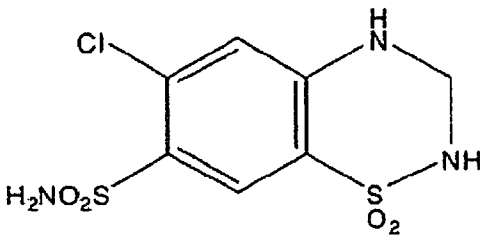
至於奧美沙坦酯及氨氯地平之組合物，此種辦法顯然並非可行，原因在於氨氯地平與習知奧美沙坦酯配方中之成分不可相容。當以奧美特爲基礎之配方用於該固定劑量組合藥物時，由於氨氯地平與配方中之乳糖進行梅樂反應，劑型中出現分解產物。當使用以脈優爲基礎之配方時，另一方面，奧美沙坦酯之溶解度及生物利用率降低。此外，目前上市之奧美沙坦酯及氨氯地平之製劑有數種缺點。已知奧美特錠及脈優錠之重量相當高(奧美特錠爲 218 毫克及 432 毫克，脈優錠爲 200 毫克及 400 毫克)。由於配方中存在有大量賦形劑，奧美特配方及脈優配方二者的錠劑大小相當大，如此大錠難以吞嚥，特別對老年病人而言難以吞嚥。本發明係針對可克服前述問題之包含奧美沙坦酯及氨氯地平之安定固體劑型之製劑。

【發明內容】

本發明之目的係提供一種具有改良之活性成分安定性及重量減輕之包含奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽固定劑型。根據本發明，經由利用製備於配方中實質上不含還原糖之配方，可最佳處理有關包含奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽固體劑型製備上相關聯之問題。

本發明提供包含奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽固體劑型，其特徵爲含低於 2.5% 濃度 (w/w) RNH-6270，低於 0.4% 濃度 (w/w) 雜質 D 及低於 5.1% 濃度 (w/w)

總雜質，以及經由實質上不含還原糖(特別爲高血壓預防或治療用之劑型)；奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽用於製造前述固體劑型(特別爲高血壓之預防或治療用劑型)之用途；一種預防或治療疾病(特別高血壓)之方法，其中前述包含藥理上有效量之奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽固體劑型投予溫血動物(特別爲人類)；以及包含奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽固體劑型用於製造疾病(特別爲高血壓)之預防或治療藥物之用途。於本發明之較佳實施例中，本發明之固體劑型包含賽塞(thiazide)利尿劑--氫氯賽塞，其具有如下結構式：



氫氯賽塞

特別，本發明提供：

(1)一種固體劑型，包含奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)及氨氯地平(amlodipine)或其藥理上可接受鹽，含有低於 2.5%濃度(w/w) 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]-1H-咪唑-5-羧酸(RNH-6270)。

(2)一種固體劑型，包含奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽，含有低於 0.4%濃度(w/w) 3-乙基-5-甲基-2-[(2-胺基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-6-甲基吡啶-3,5-二羧酸酯(雜質 D)。

(3)一種固體劑型，包含奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽，含有低於 5.1%濃度(w/w)總雜質。

(4)一種固體劑型，包含奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽，含有低於 2.5%濃度(w/w) RNH-6270 及低於 5.1%濃度(w/w)總雜質。

(5)根據(1)項或(2)項之固體劑型，進一步包含氫氯賽塞(hydrochlorothiazide)或其藥理上可接受鹽。

(6)根據(5)項之固體劑型，含有低於 7.3%濃度(w/w)總雜質。

(7)一種固體劑型，包含奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽，其中該固體劑型爲實質上不含還原糖。

(8)根據(1)項之固體劑型，其中該固體劑型爲實質上不含還原糖。

(9)根據(2)項之固體劑型，其中該固體劑型爲實質上不含還原糖。

(10)根據(3)項之固體劑型，其中該固體劑型爲實質上不含還原糖。

(11)根據(4)項之固體劑型，其中該固體劑型爲實質上不含還原糖。

(12)根據(5)或(6)項之固體劑型，其中該固體劑型爲實質上不含還原糖。

(13)根據(7)至(12)項中任一項之固體劑型，其中該固體劑型含有低於 2.0% (w/w)還原糖。

(14)根據(7)至(12)項中任一項之固體劑型，其中該固體

劑型含有低於 0.3% (w/w)還原糖。

(15)根據(7)至(12)項中任一項之固體劑型，其中該固體劑型含有低於 0.05% (w/w)還原糖。

(16)根據(1)、(5)及(7)至(15)項中任一項之固體劑型，含有低於 0.5%濃度(w/w)之 RNH-6270。

(17)根據(1)、(5)及(7)至(15)項中任一項之固體劑型，含有低於 0.4%濃度(w/w)之 RNH-6270。

(18)根據(2)、(5)及(7)至(15)項中任一項之固體劑型，含有低於 0.3%濃度(w/w)雜質 D。

(19)根據(2)、(5)及(7)至(15)項中任一項之固體劑型，含有低於 0.05%濃度(w/w)雜質 D。

(20)根據(3)及(5)至(15)項中任一項之固體劑型，具有低於 1.5%濃度(w/w)總雜質。

(21)根據(4)至(15)項中任一項之固體劑型，具有低於 0.5%濃度(w/w)之 RNH-6270 及具有低於 1.5%濃度(w/w)總雜質。

(22)根據(4)至(15)項中任一項之固體劑型，具有低於 0.4%濃度(w/w)之 RNH-6270 及具有低於 1.5%濃度(w/w)總雜質。

(23)根據(1)至(6)及(16)至(22)項中任一項之固體劑型，其中該雜質或該等雜質濃度係於該固體劑型於 40℃及 75%相對濕度加速試驗三個月後測定。

(24)根據(1)至(23)項中任一項之固體劑型，其中該氨氯地平係以其苯磺酸鹽形式存在。

(25)根據(1)至(24)項中任一項之固體劑型，進一步包含一種或多種藥理上可接受之添加劑。

(26)根據(25)項之固體劑型，其中該一種或多種藥理上可接受之添加劑係選自於賦形劑、潤滑劑、黏結劑、崩散劑、乳化劑、安定劑、矯味劑、及稀釋劑。

(27)根據(26)項之固體劑型，其中該賦形劑爲矽化微晶纖維素及/或甘露糖醇。

(28)根據(26)項之固體劑型，其中該潤滑劑爲硬脂酸鎂。

(29)根據(26)項之固體劑型，其中該崩散劑爲預膠化澱粉及/或交聯甲基纖維素鈉。

(30)根據(1)至(29)項中任一項之固體劑型，其中該固體劑型包含錠劑。

(31)根據(30)項之固體劑型，其中該錠劑係經由直接壓縮製備。

(32)根據(30)或(31)項之固體劑型，其中該錠劑係經以至少一種伸縮薄膜包衣。

(33)根據(32)項之固體劑型，其中該伸縮薄膜含有至少一種親水聚合物。

(34)根據(33)項之固體劑型，其中該親水聚合物爲聚乙烯醇及/或聚乙二醇(macrogol)。

(35)根據(1)至(34)項中任一項之固體劑型，包含20毫克至40毫克奧美沙坦酯。

(36)根據(1)至(35)項中任一項之固體劑型，包含5毫克

至 10 毫克氨氯地平或相當於 5 毫克至 10 毫克氨氯地平之氨氯地平之藥理上可接受鹽。

(37)根據(1)至(36)項中任一項之固體劑型，包含 12.5 毫克至 25 毫克氫氯賽寨或相當於 12.5 毫克至 25 毫克氫氯賽寨之氫氯賽寨之藥理上可接受鹽。

(38)一種於有需要之溫血動物治療或預防高血壓之方法，包含對該動物投予有效量之根據(1)至(37)項中任一項之固體劑型。

(39)一種根據(1)至(37)項中任一項之固體劑型用於製造高血壓之治療或預防用藥之用途。

(40)根據(1)至(37)項中任一項之固體劑型，其係用於高血壓之治療或預防。

【實施方式】

本發明之固體劑型含有奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽作爲其活性成分，視需要可進一步含有氫氯賽寨或其藥理上可接受鹽。

奧美沙坦酯容易根據技藝界所揭示之方法製造，適當實例包括美國專利第 5,616,599 號所揭示之方法。

氨氯地平容易根據技藝界所揭示之方法製造，適當實例包括美國專利第 4,572,909 號所揭示之方法。氨氯地平可呈其藥理上可接受之酸鹽使用，諸如苯磺酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、樟腦磺酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、菸鹼酸鹽、葡萄糖酸鹽等；以及呈自由態鹼形式使用。其中較佳使用氨

氯地平苯磺酸鹽。

根據技藝界所揭示之方法能容易地製造氫氯賽寨，適當實例包括美國專利第 3,025,292 號所揭示之方法。氫氯賽寨之化合物名稱爲 6-氯-3,4-二氫-2H-1,2,4-苯并噻二呻-7-磺醯胺 1,1-二氧化物。本發明之氫氯賽寨包括其藥理上可接受鹽，例如氫鹵酸鹽諸如氫氟酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、或氫碘酸鹽；硝酸鹽；過氯酸鹽；硫酸鹽；磷酸鹽；C_1-C_4烷磺酸鹽，其視需要可經以鹵原子取代，諸如甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽或乙磺酸鹽；C_6-C_{10}芳基磺酸鹽，其視需要可經以 C_1-C_4芳基取代，諸如苯磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽；C_1-C_6脂肪族酸鹽諸如乙酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、或順丁烯二酸鹽；或胺基酸鹽諸如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、或天冬酸鹽。較佳鹽類爲氫氯酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、或磷酸鹽，特佳鹽類爲氫氯酸鹽。

於本發明之一個態樣中，該固體劑型含有低於 2.5%濃度(w/w)，較佳低於 0.5%濃度(w/w)及更佳低於 0.4%濃度(w/w) RNH-6270。於本發明之另一個態樣中，該固體劑型含有低於 0.4%濃度(w/w)，較佳低於 0.3%濃度(w/w)及更佳低於 0.05%濃度(w/w)雜質 D。於又另一個態樣中，該固體劑型也含有低於 5.1%濃度(w/w)，且較佳低於 1.5%濃度(w/w)總雜質。

於一個較佳態樣中，該固體劑型進一步包含氫氯賽寨或其藥理上可接受鹽。於此種三重組合固體劑型(包含奧美

沙坦酯、氨氯地平、或其藥理上可接受鹽及氫氯賽寨或其藥理上可接受鹽)之較佳態樣中，該固體劑型含有低於 2.5%濃度(w/w)，較佳低於 0.5%濃度(w/w)及更佳低於 0.4%濃度(w/w) RNH-6270。於本發明之三重組合固體劑型之另一較佳態樣中，該固體劑型含有低於 0.4%濃度(w/w)，較佳低於 0.3%濃度(w/w)及更佳低於 0.05%濃度(w/w)雜質 D。於又另一個態樣中，該三重組合固體劑型也含有低於 7.3%濃度(w/w)，且較佳低於 1.5%濃度(w/w)總雜質。

如此處使用之「安定」一詞係指於該固體劑型中之奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽之化學安定性，且指示存在有低於 2.5%濃度(w/w) RNH-6270 及/或低於 0.4%濃度(w/w)雜質 D 及/或低於 5.1%濃度(w/w)總雜質。對進一步包含氫氯賽寨或其藥理上可接受鹽之本發明之固體劑型，如此處使用之「安定」一詞係指於該固體劑型中之奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽之化學安定性，且指示存在有低於 2.5%濃度(w/w) RNH-6270 及/或低於 0.4%濃度(w/w)雜質 D 及/或低於 7.3%濃度(w/w)總雜質。較佳安定性係使用 HPLC 測量，基於雜質相對於雜質衍生自其中之活性物質之濃度百分比，於 40℃及 75%相對濕度經加速試驗三個月後測量所存在之相關物質，例如 2.5%濃度(w/w) RNH-6270 表示於測量時 RNH-6270 之數量爲同時測得之奧美沙坦酯數量之 2.5%。此種安定性資料如下提供於表 1，以相對於雜質衍生自其中之活性物質之濃度百分比(w/w)表示。

如此處使用「總雜質」一詞表示衍生自奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽之總分解產物，當該固體劑型進一步包含氫氯賽塞或其藥理上可接受鹽時，「總雜質」也包括衍生自該氫氯賽塞或其藥理上可接受鹽之分解產物。

還原糖爲一型具有醛基之糖，還原糖允許該糖也用作爲還原劑，例如用於梅樂反應或班尼迪克氏(Benedict's)反應。「還原糖」之實例包括但非限於乳糖、葡萄糖、果糖、糖醛、阿拉伯糖、甘露糖、半乳糖、麥芽糖、木糖、纖維二糖、蜜二糖、麥芽三糖等及其水合物。

「實質上不含」一詞用於此處表示還原糖之使用濃度係低於還原糖適合用作爲賦形劑之濃度。該固體劑型較佳含有低於 2.0% (w/w)還原糖，更佳低於 0.3% (w/w)還原糖，及最佳低於 0.05% (w/w)還原糖。

本發明之固體劑型可於期望時額外含有至少另一種添加劑，諸如適當藥理上可接受之賦形劑、潤滑劑、黏結劑、崩散劑、乳化劑、安定劑、矯味劑、或稀釋劑。

適當「賦形劑」包括但非限於下列個別賦形劑或其組合：有機賦形劑包括非還原糖衍生物諸如蔗糖、海藻糖、甘露糖醇或山梨糖醇；澱粉衍生物諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、α-澱粉或糊精；纖維素衍生物諸如微晶纖維素或矽化微晶纖維素；阿拉伯膠；葡萄聚糖；及萌芽素(pullulan)及無機賦形劑包括矽酸鹽衍生物諸如輕質無水矽酸、合成矽酸鋁、矽酸鈣或偏矽酸鋁酸鎂；磷酸鹽類諸如二鹼基磷

酸氫鈣或磷酸氫鈣二水合物；碳酸鹽類諸如碳酸鈣及硫酸鹽類諸如硫酸鈣。其中較佳使用矽化微晶纖維素及甘露糖醇。

適當「潤滑劑」包括但非限於下列個別或組合潤滑劑：硬脂酸；硬脂酸金屬鹽類諸如硬脂酸鈣或硬脂酸鎂；滑石；膠體矽氧；蠟類諸如蜂蠟或鯨蠟；硼酸；己二酸；硫酸鹽類諸如硫酸鈉；甘醇；反丁烯二酸；苯甲酸鈉；D,L-白胺酸；月桂基硫酸鹽類諸如月桂基硫酸鈉或月桂基硫酸鎂；矽酸鹽類諸如矽酸酐或矽酸鹽水合物；及前述澱粉衍生物。其中較佳使用硬脂酸鎂。

適當「黏結劑」包括但非限於下列個別黏結劑或其組合：羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚乙烯基吡咯酮、聚乙二醇(macrogol)及類似前述賦形劑之化合物。

適當「崩散劑」包括但非限於下列個別崩散劑或其組合：纖維素衍生物諸如經低度取代之羥基丙基纖維素、羥基甲基纖維素、羥基丙基纖維素鈣、或內部交聯羥基甲基纖維素鈉；交聯聚乙烯基吡咯酮；及化學改性澱粉/纖維素諸如羧基甲基澱粉、羧基甲基澱粉鈉、乙醇酸澱粉鈉、預膠化澱粉或交聯甲基纖維素鈉。其中較佳使用預膠化澱粉及交聯甲基纖維素鈉。

適當「乳化劑」包括但非限於下列個別乳化劑或其組合：膠體黏土諸如膨潤土或蜂膠；金屬氫氧化物諸如氫氧化鎂或氫氧化鋁；陰離子性界面活性劑諸如月桂基硫酸鈉或硬脂酸鈣；陽離子性界面活性劑諸如氯化苄烷銨；及非

離子性界面活性劑諸如聚氧伸乙基烷基醚、聚氧伸乙基山梨聚糖脂肪酸酯、或蔗糖脂肪酸酯。

適當「安定劑」包括但非限於下列個別安定劑或其組合：對羥基苯甲酸酯類諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；醇類諸如氯丁醇、苄醇或苯乙醇；氯化苄烷鎓；酚類諸如酚或甲酚；硫柳汞；去氫乙酸；及山梨酸。

適當「矯味劑」包括但非限於個別矯味劑或其組合：甜味劑諸如糖精鈉或阿斯巴甜；酸味劑諸如檸檬酸、蘋果酸或酒石酸；及香精諸如薄荷腦、檸檬或柳橙香精。

適當「稀釋劑」包括但非限於下列個別稀釋劑或其組合：甘露糖醇、蔗糖、硫酸鈣、磷酸鈣、羥基丙基纖維素、微晶纖維素、水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甘油、澱粉、聚乙烯基吡咯酮、偏矽酸鋁酸鎂及其混合物。

本發明之「固體劑型」包含由熟諳技藝人士用來將一種或多種藥理上活性成分以固體形式遞送至一病人之任何劑型。適當固體劑型爲熟諳技藝人士眾所周知，本發明之固體劑型之非限制性實例包括錠劑(包括舌下錠及於口腔內崩散之錠劑)、膠囊劑(包括軟膠囊及微膠囊)、粒劑、丸劑及菱形錠。其中以錠劑爲最佳。

本發明之固體劑型可使用熟諳醫藥配方技術技藝界人士眾所周知之任一種常用方法製造且無特殊限制。適當方法之實例包括公開文獻之揭示，諸如粉末技術及醫藥製程[D.Chulia 等人，艾塞維爾科學出版公司(Elsevier Science Pub. Co.)(1993 年 12 月 1 日)]。

本發明之錠劑可藉直接壓縮方法獲得。於直接壓縮方法中，活性成分連同一種或多種藥理上可接受之添加劑於適當摻混機內摻混，然後直接轉送至壓縮機器來壓縮成錠劑。也可使用諸如濕造粒或乾造粒等其它習知方法。

此外，本發明之錠劑也可提供至少一層膜衣。若期望形成膜衣，則可使用技藝界眾所周知之任何類型之膜衣包衣裝置，至於膜衣基劑，適當實例包括糖衣基劑、親水膜衣基劑、腸衣基劑、及持續釋放膜衣基劑。

適當糖衣基劑之實例包括蔗糖，此等糖衣基劑可與一種或多種添加劑組合使用，諸如滑石、沉澱碳酸鈉、磷酸鈣、硫酸鈣、明膠、阿拉伯膠、聚乙烯基吡咯酮及萌芽素。

親水膜衣基劑之適當實例包括纖維素衍生物諸如羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素(例如歐帕左(Opadry®) OY S 38956(白色)，市面上得自色彩康公司(Colorcon, Inc.)、羥基乙基纖維素、甲基羥基乙基纖維素、及羧基甲基纖維素鈉；合成聚合物諸如聚乙烯基縮醛二乙基胺基乙酸酯、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、聚乙烯基吡咯酮、聚乙烯醇(例如歐帕左 II，市面上得自色彩康公司)、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物(例如可立可(Kollicoat®) IR，市面上得自 BASF 公司)及聚乙二醇；及多醣類諸如萌芽素。其中較佳使用聚乙烯醇及聚乙二醇。

腸衣基劑之適當實例包括纖維素衍生物，諸如羥基丙基甲基纖維素、乙酸丁二酸鄰苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素、羧基甲基乙基纖維素及乙酸鄰苯二甲酸纖維素；丙烯

酸衍生物諸如甲基丙烯酸共聚物 L、甲基丙烯酸共聚物 LD、及甲基丙烯酸共聚物 S；及天然物質諸如蟲膠。

持續釋放膜衣基劑之適當實例包括纖維素衍生物諸如乙基纖維素及丙烯酸衍生物諸如甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物 RS、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物乳液。

諸如前述之兩種或多種不同包衣基劑之混合物也可以適當比例使用。此外，膜衣視需要也含有藥理上可接受之添加劑，諸如塑化劑、賦形劑、潤滑劑、不透明劑、著色劑、或防腐劑。

奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽以及若適用時，氫氯賽塞或其藥理上可接受鹽(其爲本發明之固體劑型之活性成分)之劑量及劑量比可依據多項因素改變，該等因素諸如活性成分各自之活性及病人之症狀、年齡及體重。雖然劑量係依據症狀、年齡等而改變，但於經口投藥之情況下，供成人使用之奧美沙坦酯之劑量典型由 5 毫克至 80 毫克，且較佳爲 10 毫克至 40 毫克/日，氨氯地平或其藥理上可接受鹽之劑量典型係相當於由 2.5 毫克至 20 毫克，較佳 5 毫克至 10 毫克/日氨氯地平，及氫氯賽塞或其藥理上可接受鹽之劑量典型係相當於由 5 毫克至 50 毫克，較佳爲 12.5 毫克至 25 毫克/日氫氯賽塞。依據病人症狀而定，投藥劑量爲每日一次至六次且較佳爲每日一次。

此外，屬於本發明之固體劑型中之活性成分之奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽之劑量比也可於寬廣範圍改變。例如以重量計，奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥

理上可接受鹽之劑量比典型係於 1:50 至 50:1 之範圍，且較佳係於 1:5 至 5:1 之範圍。目前較佳劑型爲包含 40/10 毫克、40/5 毫克、20/10 毫克、20/5 毫克、10/10 毫克、及 10/5 毫克奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽(相當於氨氯地平數量)之錠劑。用於進一步包含氫氯賽塞或其藥理上可接受鹽之三重組合，奧美沙坦酯、氨氯地平或其藥理上可接受鹽及氫氯賽塞或其藥理上可接受鹽以重量計之劑量比典型係於 1:50:1-50 至 50:1-50，且較佳於 1:5:1-5 至 5:1:1-5 之範圍。目前較佳形式爲包含 40/10/12.5 毫克、40/5/12.5 毫克、40/10/25 毫克、40/5/25 毫克、20/10/12.5 毫克、及 20/5/12.5 毫克奧美沙坦酯、氨氯地平或其藥理上可接受鹽(相當於氨氯地平數量)及氫氯賽塞或其藥理上可接受鹽(相當於氫氯賽塞數量)之錠劑。

含有 40 毫克奧美沙坦酯之含有奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽作爲唯一活性劑之固體劑型之總重達 100 毫克至 300 毫克且較佳達約 200 毫克。含有 20 毫克奧美沙坦酯之含有奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽作爲唯一活性劑之固體劑型之總重達 50 毫克至 150 毫克且較佳達約 100 毫克。含有 40 毫克奧美沙坦酯之含有奧美沙坦酯、氨氯地平或其藥理上可接受鹽及氫氯賽塞或其藥理上可接受鹽之三重組合固體劑型之總重達 100 毫克至 400 毫克且較佳達約 300 毫克。

本發明之固體劑型可有效用於預防或治療例如高血壓或由高血壓所引發的疾病[特別高血壓、心臟病(心絞痛、

心肌梗塞、心律不整、心臟功能不全或高碳酸血症)、腎臟病(糖尿病性腎病便、腎絲球體腎炎或腎硬化)、或腦血管病(腦梗塞或腦出血)]等。

[實例]

將藉下列實例說明本發明之進一步細節，但本發明之範圍並非囿限於此。

實例 1

錠劑組成：

奧美沙坦酯	40.00 毫克
氨氯地平苯磺酸鹽	13.89 毫克
預膠化澱粉	70.00 毫克
矽化微晶纖維素	65.31 毫克
交聯甲基纖維素鈉	10.00 毫克
硬脂酸鎂	0.80 毫克
歐帕左 II(Opadry®II)	8.00 毫克
總重	208.00 毫克

根據如上列舉之組成使用下列步驟製備錠劑。

經由將活性成分(經研磨之奧美沙坦酯及氨氯地平苯磺酸鹽)與預膠化澱粉、矽化微晶纖維素及交聯甲基纖維素鈉於滾轉摻混機內混合而製備粉末混合物。

然後該粉末混合物使用具有 1.9 毫米篩之過篩磨機過篩。過篩後之粉末混合物再度於滾轉摻混機內摻混。

硬脂酸鎂添加至粉末混合物，於滾轉摻混機內摻混來製造終摻合物。終摻合物使用旋轉壓機壓縮成爲微凸錠

劑，錠劑之大小及形狀係配合該錠劑之強度。

經由將歐帕左 II 分散於純水而製備包衣懸浮液。錠芯使用標準包衣設備進行膜衣包衣程序。

實例 2

錠劑組成：

奧美沙坦酯	40.00 毫克
氨氯地平苯磺酸鹽	13.89 毫克
氫氯賽塞	12.50 毫克
預膠化澱粉	105.00 毫克
矽化微晶纖維素	112.41 毫克
交聯甲基纖維素鈉	15.00 毫克
硬脂酸鎂	1.20 毫克
歐帕左 II	10.00 毫克
總重	310.00 毫克

根據如上列舉之組成使用下列步驟製備錠劑。

經由將活性成分(經研磨之奧美沙坦酯、氨氯地平苯磺酸鹽及氫氯賽塞)與預膠化澱粉、矽化微晶纖維素及交聯甲基纖維素鈉於滾轉摻混機內混合而製備粉末混合物。

然後該粉末混合物使用具有 1.9 毫米篩之過篩磨機過篩。過篩後之粉末混合物再度於滾轉摻混機內摻混。

硬脂酸鎂添加至粉末混合物，於滾轉摻混機內摻混來製造終摻合物。終摻合物使用旋轉壓機壓縮成爲微凸錠劑，錠劑之大小及形狀係配合該錠劑之強度。

經由將歐帕左 II 分散於純水而製備包衣懸浮液。錠芯

使用標準包衣設備進行膜衣包衣程序。

參考例 1(以奧美特爲基礎之配方)

錠劑組成：

奧美沙坦酯	40.00 毫克
氨氯地平苯磺酸鹽	13.89 毫克
經低度取代之羥基丙基纖維素	80.00 毫克
微晶纖維素	40.00 毫克
乳糖一水合物	232.51 毫克
羥基丙基纖維素	10.00 毫克
硬脂酸鎂	3.60 毫克
歐帕左 OY S 38956	12.00 毫克
總重	432.00 毫克

根據如上列舉之組成使用下列步驟製備錠劑。

於濕式高切變造粒機內，經由將活性成分(經研磨之奧美沙坦酯、氨氯地平苯磺酸鹽)與經低度取代之羥基丙基纖維素、微晶纖維素、乳糖一水合物及羥基丙基纖維素混合，以及然後與純水混練來製備粉末混合物。

濕顆粒使用具有 9.5 毫米篩之過篩磨機過篩，然後於流體床乾燥器乾燥。

乾燥後之顆粒使用具有 1.9 毫米篩之過篩磨機過篩。

硬脂酸鎂添加至經過過篩之顆粒，於滾轉摻混機中摻混來製造終摻合物。

終摻合物使用旋轉壓機壓縮成爲微凸錠劑，錠劑之尺寸及形狀係配合該錠劑之強度。

經由將歐帕左 OY S 38956(白色)分散於純水而製備包衣懸浮液。錠芯使用標準包衣設備進行膜衣包衣程序。

試驗例 1 儲存安定性試驗

欲試驗之實例 1 錠劑置於 HDPE 瓶內，瓶內含有乾燥劑，使用 HDPE 螺栓將瓶密封。瓶內錠劑於 40℃ 於 75%相對濕度(加速試驗)下儲存 3 個月。

錠劑中得自奧美沙坦酯及氨氯地平分解衍生之雜質係藉 HPLC (艾吉蘭(Agilent) 1100 系統，艾吉蘭技術公司(Agilent Technologies Co., Ltd.))測定。結果顯示如下：

(表 1)

	奧美特+脈優	實例 1	參考例 1
RNH-6270	0.57	0.38	0.46
雜質 D	0.31	0.04	0.04
總雜質	-	0.87	1.55

由表 1 及第 1 圖可知，實例 1 配方亦即本發明配方比較市面上分別以奧美特及脈優供應之奧美沙坦酯配方及氨氯地平配方驗證更優異之安定性。

基於表 1 及第 1 圖所示結果，於雜質之形成以及配方中是否存在有還原糖間也可找出交互關聯。配方含有乳糖之參考例 1 經三個月後含相對高濃度總雜質。相反地，實例 1 配方於配方中實質上不含還原糖，結果比較參考例 1 含顯著低含量之總雜質。

如此，表 1 及第 1 圖資料指出包含奧美沙坦酯及氨氯

地平之劑型之安定性可依據配方中是否存在有還原糖來改良。

試驗例 2　溶解試驗

用於實例 1 錠劑之溶解試驗，使用適合用於多成分分析(MCA)之裝配有二極體陣列分光光度計之 EP/USP 溶解試驗儀。

關鍵參數如下：

介　質：　磷酸鹽緩衝液 pH 6.8±0.5(日本藥典)

體　積：　900±9 毫升

溫　度：　37.0±0.5℃

浴類型：　USP 裝置 2

攪拌器：　50 rpm±2 rpm

奧美沙坦酯及氨氯地平苯磺酸鹽之溶解量係藉多成分分析(MCA)分析經過過濾之各份接受試驗溶液且與個別參考溶液比較而測定。

(表 2)

	實例 1-溶解(%)	參考例 1-溶解(%)
奧美沙坦酯	84.0	74.0
氨氯地平苯磺酸鹽	91.7	89.4

由表 2 及第 2 圖可知，實例 1 配方比較參考例 1 配方，驗證奧美沙坦酯及氨氯地平苯磺酸鹽二者皆具有優異溶解性質。

試驗例 3 儲存安定性試驗

欲試驗之實例 2 錠劑置於 HDPE 瓶內，瓶內含有乾燥劑，使用 HDPE 螺栓將瓶密封。瓶內錠劑於 40℃ 於 75%相對濕度(加速試驗)下儲存 3 個月。

3 個月期結束時，錠劑中由奧美沙坦酯、氨氯地平及氫氯賽塞分解衍生得之雜質係藉 HPLC (艾吉蘭 1100 系統，艾吉蘭技術公司)測定。結果顯示如下：

(表 3)

	奧美特+脈優	實例 1	實例 2
RNH-6270	0.57	0.38	0.34
雜質 D	0.31	0.04	<0.04
總雜質		0.87	0.57

由表 3 可知，實例 2 配方亦即本發明之三重組合配方比較市售奧美特及脈優之奧美沙坦酯配方及氨氯地平配方驗證更優異之安定性，即使經過加速試驗三個月後，實例 2 配方含有顯著較低含量之 RNH-6270 及雜質 D。本發明之三重組合配方顯示絕佳安定性；確實由前述比較可知三重組合配方之安定性甚至比試驗例 1 中接受試驗之本發明之雙重組合配方之安定性略高。

試驗例 4 溶解試驗

用於實例 2 錠劑之溶解試驗，使用適合用於多成分分析(MCA)之裝配有二極體陣列分光光度計之 EP/USP 溶解試驗儀。

關鍵參數如下：

介　質：　磷酸鹽緩衝液 pH 6.8±0.5(日本藥典)

體　積：　900±9 毫升

溫　度：　37.0±0.5℃

浴類型：　USP 裝置 2

攪拌器：　50 rpm±2 rpm

奧美沙坦酯、氨氯地平苯磺酸鹽及氫氯賽塞之溶解量係藉多成分分析(MCA)分析經過過濾之各份接受試驗溶液且與個別參考溶液比較而測定。含括如上試驗例 2 所得結果供比較。

(表 4)

	參考例	實例 1	實例 2
奧美沙坦酯	74.0	84.0	82.0
氨氯地平苯磺酸鹽	89.4	91.7	90.0
氫氯賽塞			99.0

於表 4 可知，實例 2 配方驗證奧美沙坦酯、氨氯地平苯磺酸鹽及氫氯賽塞之絕佳溶解性質。

基於前述實驗，方便瞭解，根據本發明所製備之實例 1 及實例 2 之錠劑就品質及安定性兩方面皆全然令人滿意。

[工業應用]

根據本發明，獲得包含奧美沙坦酯及氨氯地平或其藥理上可接受鹽及視需要可包含氫氯賽塞之一種安定固體劑型。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示於試驗例 1 中，對奧美特、脈優、實例 1 配方、及參考實例 1 配方測得之雜質 D 及 RNH-6270 之濃度之結果。

第 2 圖顯示於試驗例 2 中測得之實例 1 之配方及參考例 1 之配方之溶解速率之結果。

【元件符號說明】

無。

101年11月13日修(更)正本 公告本 修正本

第096134347號「奧美沙坦酯及氨氯地平之固體劑型」專利案

(2012年11月13日修正)

十、申請專利範圍：

1.一種固體劑型，包含奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)及氨氯地平(amlodipine)或其藥理上可接受鹽，其含有低於2.5%濃度(w/w) 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基]甲基]-1H-咪唑-5-羧酸(RNH-6270)、含有低於0.4%濃度(w/w) 3-乙基-5-甲基-2-[(2-胺基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-6-甲基吡啶-3,5-二羧酸酯(雜質D)，且該固體劑型爲實質上不含還原糖。

2.如申請專利範圍第1項之固體劑型，其含有低於5.1%濃度(w/w)總雜質。

3.如申請專利範圍第1項之固體劑型，進一步包含氫氯賽塞(hydrochlorothiazide)或其藥理上可接受鹽。

4.如申請專利範圍第3項之固體劑型，含有低於7.3%濃度(w/w)總雜質。

5.如申請專利範圍第1項之固體劑型，其中該固體劑型含有低於2.0% (w/w)還原糖。

6.如申請專利範圍第5項之固體劑型，其中該固體劑型含有低於0.3% (w/w)還原糖。

7.如申請專利範圍第5項之固體劑型，其中該固體劑型含有低於0.05% (w/w)還原糖。

8.如申請專利範圍第1項之固體劑型，含有低於0.5%濃度(w/w)之RNH-6270。

9.如申請專利範圍第1項之固體劑型，含有低於0.4%濃度(w/w)之RNH-6270。

10.如申請專利範圍第1項之固體劑型，含有低於0.3%濃度(w/w)雜質D。

11.如申請專利範圍第2項之固體劑型，含有低於0.05%濃度(w/w)雜質D。

12.如申請專利範圍第2項之固體劑型，具有低於1.5%濃度(w/w)總雜質。

13.如申請專利範圍第2項之固體劑型，具有低於0.5%濃度(w/w)之RNH-6270及具有低於1.5%濃度(w/w)總雜質。

14.如申請專利範圍第2項之固體劑型，具有低於0.4%濃度(w/w)之RNH-6270及具有低於1.5%濃度(w/w)總雜質。

15.如申請專利範圍第1項之固體劑型，其中該雜質或該等雜質濃度係於該固體劑型於40℃及75%相對濕度加速試驗三個月後測定。

16.如申請專利範圍第1至15項中任一項之固體劑型，其中該氨氯地平係以其苯磺酸鹽形式存在。

17.如申請專利範圍第1至15項中任一項之固體劑型，進一步包含一種或多種藥理上可接受之添加劑。

18.如申請專利範圍第17項之固體劑型，其中該一種或多種藥理上可接受之添加劑係選自於賦形劑、潤滑劑、黏結劑、崩散劑、乳化劑、安定劑、矯味劑、及稀釋劑。

19.如申請專利範圍第18項之固體劑型，其中該賦形劑爲矽化微晶纖維素及/或甘露糖醇。

20.如申請專利範圍第18項之固體劑型，其中該潤滑劑爲硬脂酸鎂。

21.如申請專利範圍第18項之固體劑型，其中該崩散劑爲預膠化澱粉及/或交聯甲基纖維素鈉。

22.如申請專利範圍第1至15項中任一項之固體劑型，其中該固體劑型包含錠劑。

23.如申請專利範圍第22項之固體劑型，其中該錠劑係經由直接壓縮製備。

24.如申請專利範圍第22項之固體劑型，其中該錠劑係經以至少一種伸縮薄膜包衣。

25.如申請專利範圍第24項之固體劑型，其中該伸縮薄膜含有至少一種親水聚合物。

26.如申請專利範圍第25項之固體劑型，其中該親水聚合物爲聚乙烯醇及/或聚乙二醇(macrogol)。

27.如申請專利範圍第1至15項中任一項之固體劑型，包含20毫克至40毫克奧美沙坦酯。

28.如申請專利範圍第1至15項中任一項之固體劑型，包含5毫克至10毫克氨氯地平或相當於5毫克至10毫克氨氯地平之氨氯地平之藥理上可接受鹽。

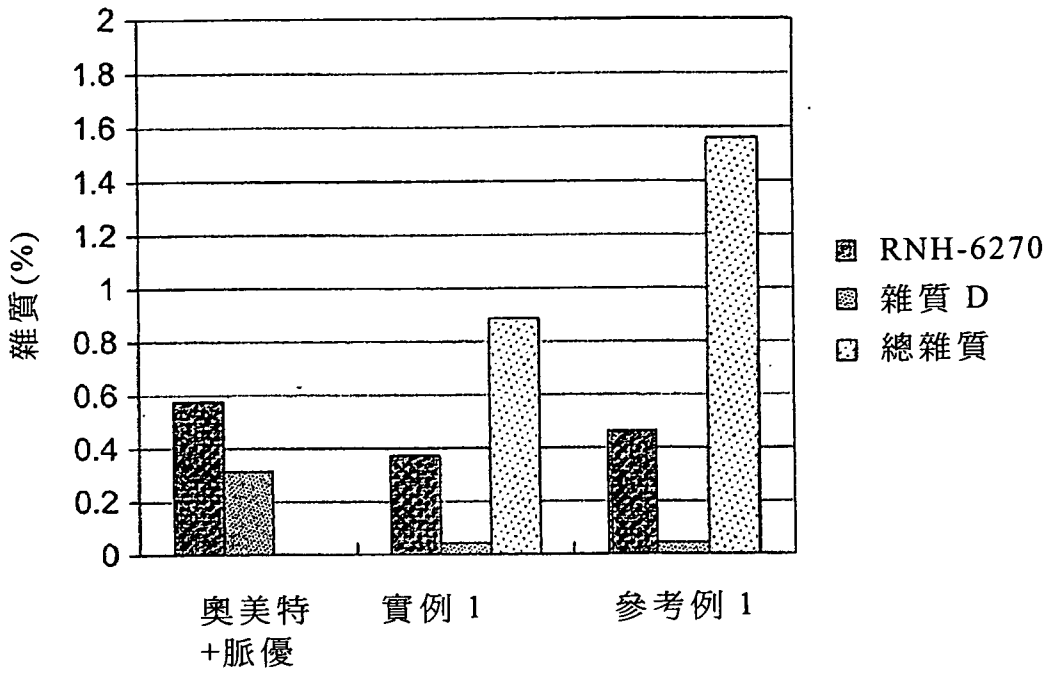
29.如申請專利範圍第1至15項中任一項之固體劑型，包含12.5毫克至25毫克氫氯賽塞或相當於12.5毫克至25毫克氫氯賽塞之氫氯賽塞之藥理上可接受鹽。

30.一種如申請專利範圍第1至29項中任一項之固體劑型用於製造高血壓之治療或預防用藥之用途。

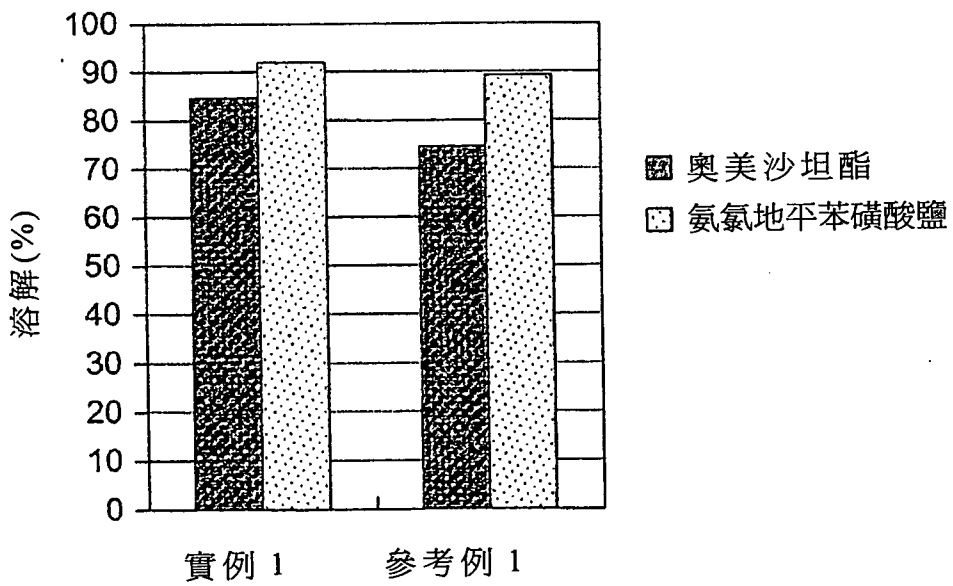
31.如申請專利範圍第1至15項中任一項之固體劑型，其係用於高血壓之治療或預防。

公告本

十一、圖式：



第 1 圖



第 2 圖