



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101951902 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 19

(21) 申请号 200980106173. 9

A61K 9/16 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 02. 27

A61K 9/20 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/22 (2006. 01)

61/032, 187 2008. 02. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 08. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/035368 2009. 02. 27

(87) PCT申请的公布数据

W02009/108824 EN 2009. 09. 03

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 A · 马塔鲁 A · 塔亚尔达

R · F · 瓦格纳

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

A61K 31/41 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

缬沙坦固体口服剂型以及制备该制剂的方法

(57) 摘要

本发明涉及用于制备包含缬沙坦的速释和持续释放的药物制剂的熔融制粒方法。

1. 制备缬沙坦的MR药物制剂的方法,该方法包括以下步骤:(a) 通过将缬沙坦、疏水组分和任选亲水组分组合制备混合物;和(b) 将混合物压制成固体口服剂型片剂。

2. 权利要求1的方法,其中固体口服剂型是片剂。

3. 权利要求1的方法,该方法进一步包括在将混合物压制成片剂前将任选的润滑剂与混合物混合。

权利要求1的方法,该方法进一步包括在将混合物压制成片剂前将任选的可药用赋形剂与混合物混合。

4. 权利要求1的方法,其中该方法是在基本上无水的条件下进行的。

5. 权利要求1的方法,其中亲水易蚀组分选自羟丙基甲基纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、瓜尔胶和黄原胶、聚乙二醇(MW > 400)、纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、甲基纤维素、羧聚乙烯、阿拉伯胶、黄蓍胶和聚氧化乙烯。

6. 权利要求7的方法,其中亲水易蚀组分是羟丙基甲基纤维素。

7. 权利要求1的方法,其中疏水组分选自乙基纤维素、甲基丙烯酸聚合物和共聚物、脂肪酸及其酯类、蜡类和高分子量脂肪醇类。

8. 权利要求1的方法,其中疏水组分选自 Rohm 和 Haas 的 EUDRAGIT NE 30D、硬脂酸、山嵛酸、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、巴西棕榈蜡和鲸蜡醇。

9. 权利要求8的方法,其中疏水组分选自鲸蜡醇和硬脂醇。

10. 权利要求1的方法,其中缬沙坦占制剂重量的约0.1%至约99%。

11. 权利要求1的方法,其中亲水易蚀组分占制剂重量的约10%至约90%。

12. 权利要求1的方法,其中疏水组分占制剂重量的约10%至约30%。

13. 权利要求1的方法,其中亲水易蚀组分与疏水组分的比例为9:1至1:1。

14. 权利要求1的方法,其中步骤(a)的混合物包含约5%至约55%重量的缬沙坦,并且亲水易蚀组分与疏水组分的比例为2:1至3:1。

15. 权利要求2的方法,其中润滑剂占混合物重量的约0%至约6%。

16. 制备缬沙坦的速释药物制剂的方法,该方法包括以下步骤:(a) 将缬沙坦与稀释剂混合以形成预混合物;(b) 将蜡在预热的夹套容器中熔化并且将预混合物加入至容器中,获得均匀颗粒;(c) 冷却颗粒;和(d) 将混合物压制成固体口服剂型。

17. 权利要求16的方法,其中固体口服剂型是片剂。

18. 权利要求16的方法,包含约5至约55%重量的缬沙坦。

19. 权利要求16的方法,包含约40至约55%重量的缬沙坦。

20. 根据权利要求17的方法制备的药物片剂。

21. 药物片剂,该药物片剂包含5%至约90%重量的缬沙坦;约5%至约75%重量的稀释剂;和约5%至约75%的蜡。

22. 权利要求16的方法,其中稀释剂选自微晶纤维素、乳糖、甘露醇和磷酸钙。

23. 权利要求16的方法,其中蜡选自山嵛酸、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、巴西棕榈蜡、蜂蜡和鲸蜡。烃类的实例包括但不限于微晶蜡和石蜡。脂肪醇、即具有约14至约31个碳原子的高分子量非挥发性醇的实例包括但不限于鲸蜡醇,例如Croda Corp. (Edison, NJ) 的CRODACOL C-70;硬脂醇,例如Croda Corp. 的CRODACOL S-95;

月桂醇 ;和肉豆蔻醇。

缬沙坦固体口服剂型以及制备该制剂的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及用于制备配制的缬沙坦的药物片剂制剂的熔融制粒方法。

[0002] 背景

[0003] 制备缬沙坦和产生制剂的方法包括美国专利第 6, 294, 197 号 (Novartis) 和 WO 2007/052307 (Lupin) 中公开的干法压制。缬沙坦 (及其盐或水合物形式) 所用的制备方法从干法压制 (US 6, 294, 197, Novartis) (WO 2007052307, Lupin)、干法混合 (WO 2005041941, Zentiva) 至湿法制粒 (WO 2006066961, Krka)。湿法制粒应用常规的湿法技术, 例如应用水或非水溶剂的锅法 (pot) 制粒。流化床制粒在 EP 1674080, Krka 中也有教导。这些方法用于获得组合产品, 并且主要产生速释产品。

[0004] 缬沙坦是以商标 **Diovan®** 进行商品销售的, 并且是该类药物中全球销量最大的抗高血压药物。

[0005] 熔融法通常用于 MR 制剂, 在升高的温度下应用蜡类和装置例如夹套容器和挤压机。在制药领域中, 挤压机用于制备固体分散剂和 / 或固体溶液剂, 其需要至少部分熔融的治疗化合物。已经发现熔融法的应用可以用于制备 IR 熔融颗粒固体剂型, 而无需将治疗化合物熔融。用于制备含微细粒径的缬沙坦 (作为原料) 的修饰释放 (MR)、速释 (IR) 制剂的方法典型地需要必需的多步骤方法学, 例如碾压和湿法制粒。熔融法是干燥形式的团聚方法, 其在本发明中用于 MR 和 IR 产品。

[0006] 因此, 需要另外的制备缬沙坦的方法, 该方法能够通过应用快速、有效并且干燥的方法产生缬沙坦的 IR 和 MR 制剂, 减少处理时间并且改善稳定性。本发明通过应用熔融制粒技术满足了该需求。本发明的特别有创造性的方面是应用夹套容器或熔融挤压机, 以提供熔融制粒制剂。

[0007] 发明概述

[0008] 在第一个实施方案中, 本发明的特征在于制备包含缬沙坦或其可药用盐的 IR 药物组合物的方法, 该方法包括将缬沙坦或其可药用盐与稀释剂混合, 以形成预混合物; 将蜡在预热的夹套容器中熔化; 将预混合物加入至包含熔化的蜡的夹套容器中, 以获得均匀颗粒; 通过从夹套容器中取出颗粒将其冷却; 筛分冷却的颗粒; 将润滑剂混合至冷却的颗粒中并且将其压制成固体口服剂型, 例如片剂。在特殊的方面, 将崩解剂加入至预混合物中。

[0009] 在第二个实施方案中, 本发明涉及根据本发明的第一个实施方案的方法制备的 IR 固体口服剂型。

[0010] 在第三个实施方案中, 本发明涉及制备包含缬沙坦或其可药用盐的 MR 药物组合物的方法, 该方法包括 (a) 通过将缬沙坦或其可药用盐、亲水易蚀组分和疏水组分作为整体或单相同质体系组合制备混合物; 和 (b) 将混合物压制成固体口服剂型, 例如片剂。MR 形式不含迅速膨胀或崩解的试剂。

[0011] 在第四个实施方案中, 本发明涉及根据本发明的第三个实施方案的方法制备的 MR 固体口服剂型。

[0012] 详述

[0013] 本发明涉及制备缬沙坦或其可药用盐的 IR 和 MR 药物组合物的方法以及通过这些方法制备的剂型。本发明的方法的特征在于通过应用夹套容器或熔融挤压机制备的缬沙坦或其可药用盐的熔融颗粒制剂。

[0014] 适用于本发明的缬沙坦或 ((S)-N-戊酰基-N-{[2'-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-甲基}-缬氨酸) 可以从商业来源购买或者可以根据已知的方法制备。例如, 缬沙坦的制备在美国专利第 5,399,578 中描述, 将其全部公开内容并入本文作为参考。缬沙坦可以以其游离形式和任何适合的盐形式用于本发明的目的。

[0015] 缬沙坦的盐、酯、酰胺、前药、活性代谢物、类似物等、特别是缬沙坦的钙盐也包括在本发明的范围内。钙盐和制备方法的详细描述在出版的美国专利申请第 2003/0207930 号中公开, 将其全部内容并入本文作为参考。

[0016] 本文所用的术语“药物组合物”表示包含缬沙坦或其可药用盐的混合物, 其施用于哺乳动物(例如人)以预防、治疗或控制感染哺乳动物的特别的疾病或病症。

[0017] 本文所用的术语“可药用的”表示那些混合物、物质、组合物和/或剂型, 其在合理的医药判断范围内适合于与哺乳动物(特别是人)的组织接触, 没有过度的毒性、刺激、过敏反应和其它疑难并发症, 与合理的益处/风险比相当。

[0018] 本文所用的术语“速释”表示在口服摄入后的相对短时间、例如 1 小时、40 分钟、30 分钟或 20 分钟内快速释放大多数治疗化合物、例如大于约 50%、约 60%、约 70%、约 80% 或约 90%。对于速释, 特别有用的条件是在口服摄入后 30 分钟内释放至少或等于约 80% 的治疗化合物。对于特别的治疗化合物, 特别的速释条件是本领域普通技术人员所认知的或熟知的。

[0019] 本文所用的术语“修饰释放”表示口服摄入后历经治疗化合物含量的相对延长的周期逐渐但连续或持续释放。该释放将持续一段时间并且可能持续至并且在药物组合物到达肠后。持续释放还可以表示延迟释放, 其中当药物组合物到达胃时, 治疗化合物的释放不是立即开始, 而是延迟一段时间, 例如直至当药物组合物到达肠, 当升高的 pH 用于触发治疗化合物从药物组合物中释放的时候。

[0020] 本发明的药物组合物可以通过 WO 03/004009 (Geneva) 中公开的容器方法或者通过 WO 06/122021 (Novartis) 中描述的熔融挤压机来制备的, 将二者的全部内容并入本文作为参考。

[0021] 通常, 挤压机包括固定圆筒内的旋转螺杆和位于圆筒一端的任选冲。沿着螺杆全长, 通过圆筒内螺杆的旋转而获得原料(例如治疗化合物、释放阻滞物质和任何其它所需的赋形剂)的分配捏合。在概念上, 挤压机可以分成至少三个部分: 进料部分; 加热部分和计量部分。在进料部分中, 将原料例如从储料漏斗中填充至挤压机中。在加热部分中, 将原料加热至小于可压性差的治疗化合物的熔融温度。加热部分之后是计量部分, 其中将混合的原料通过任选的冲挤压出特别的形状, 例如颗粒状或条状。本发明中特别有用的挤压机类型是单-、双-和多-螺杆挤压机, 任选配置捏合桨。

[0022] 一旦获得颗粒, 通过加入其它常规赋形剂(其构成药物组合物的外相)可以将颗粒配制成口服形式, 例如固体口服剂型, 例如片剂、丸剂、锭剂、胶囊形片剂、胶囊剂或小药囊。药物组合物的外相还可以包含其它治疗化合物。此类固体口服剂型, 例如是单位口服剂型。此类赋形剂的实例包括但不限于释放阻滞剂、增塑剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、助流

剂、稳定剂、填充剂和稀释剂。本领域普通技术人员可以根据固体口服剂型特别需要的性质通过常规试验并且无任何过度负担地选择一种或多种上述赋形剂。所用的每种赋形剂的量可以在本领域常规范围内变化。下列参考（将其并入本文作为参考）公开了用于配制口服剂型的技术和赋形剂。参见 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (药物赋形剂手册), 第四版, Rowe 等人编辑, American Pharmaceuticals Association (美国药学会) (2003); 和 Remington: the Science and Practice of Pharmacy (药学科学与实践), 第 20 版, Gennaro 编辑, Lippincott Williams & Wilkins (2003)。

[0023] 本发明的一个方面涉及制备缬沙坦的 IR 药物制剂的方法, 该方法包括将缬沙坦或其可药用盐与稀释剂混合, 以形成预混合物; 将蜡在预热的夹套容器中熔化; 将预混合物加入至包含熔化的蜡的夹套容器中, 以获得均匀颗粒; 通过从夹套容器中取出颗粒将其冷却; 筛分冷却的颗粒; 将润滑剂混合至冷却的颗粒中并且压制成固体口服剂型, 例如片剂。在一个特别的方面中, 将崩解剂加入至预混合物中。

[0024] 缬沙坦的存在范围可以是从约 5 至约 90% 的药物发明、优选从约 5 至约 55%、更优选从约 5 至约 45% 并且最优选从约 10 至约 45%。

[0025] 适用于上述 IR 制剂的蜡类的实例包括但不限于山嵛酸、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、巴西棕榈蜡、蜂蜡和鲸蜡。烃类的实例包括但不限于微晶蜡和石蜡。脂肪醇（即具有约 14 至约 31 个碳原子的更高分子量非挥发性醇）的实例包括但不限于鲸蜡醇, 例如 Croda Corp. (Edison, NJ) 的 CRODACOL C-70; 硬脂醇, 例如 Croda Corp. 的 CRODACOL S-95; 月桂醇; 和肉豆蔻醇。脂肪酸（其可以具有约 10 至约 22 个碳原子）的实例包括但不限于硬脂酸, 例如 Crompton Corp. (Middlebury, CT) 的 HYSTRENE 5016; 癸酸; 棕榈酸; 月桂酸; 和肉豆蔻酸。优选鲸蜡醇和硬脂醇。蜡类可以以占组合物重量的约 5% 至约 75% 的量存在、优选约 5% 至约 50% 并且甚至更优选占组合物重量的约 10% 至约 35% 并且最优选占组合物重量的约 20 至约 35%。

[0026] 可以应用的稀释剂包括但不限于微晶纤维素 (MCC)、乳糖、甘露醇、磷酸钙或任何可药用的。所做的选择是基于（例如 IR 或 MR）所需的溶出特性。稀释剂可以以占组合物重量的约 5% 至约 75% 的量存在、优选占组合物重量的约 10% 至约 60%。

[0027] 崩解剂可以是颗粒外的或颗粒内的或两者。可药用崩解剂的实例包括但不限于淀粉; 粘土; 纤维素, 例如 MCC; 藻酸盐; 树胶; 交联聚合物, 例如交联聚乙烯吡咯烷酮或交联聚维酮, 例如 International Specialty Products (Wayne, NJ) 的 POLYPLASDONE XL; 交联羧甲基纤维素钠或交联羧甲基纤维素钠, 例如 FMC 的 AC-DI-SOL; 和交联羧甲基纤维素钙; 大豆多糖; 和瓜尔胶。崩解剂可以以占组合物重量的约 0% 至约 20% 的量存在、优选占组合物重量的约 0.1% 至约 20%。

[0028] 可以应用的助流剂包括但不限于滑石粉或胶体二氧化硅。助流剂可以以占组合物重量的约 0.1% 至约 5% 的量存在、优选助流剂以占组合物重量的约 0.1% 至约 3% 的量存在。

[0029] 润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠和硬脂酰醇富马酸钠。润滑剂可以以占组合物重量的约 0.1% 至约 5% 的量存在、优选占组合物重量的约 0.1% 至约 3% 的量存在。

[0030] 对于 MR 片剂, 优选的疏水组分是天然或合成来源的蜡类, 例如蜂蜡、巴西棕榈蜡、

鲸蜡醇和硬脂醇。任选的是,其它释放控制剂、例如纤维素 (HPMC、EC 或 HPC),但不限制于纤维素,可以与蜡类组合。

[0031] 本发明的 IR 制剂包含约 5%至约 55%的缬沙坦或其可药用盐、优选约 5%至约 35%并且甚至更优选约 10%至约 45%;约 20%至约 35%的蜡;约 25%至约 75%的稀释剂、优选约 10 至约 60%;约 0%至约 20%的崩解剂、优选约 .1%至约 20%并且甚至更优选约 5%至约 20%;约 0%至约 5%的助流剂、优选约 0.1%至约 3%;以及约 .1%至约 5%的润滑剂、优选约 .1 至约 3%。

[0032] 在另一个实施方案中,本发明涉及制备包含缬沙坦或其可药用盐的 MR 药物组合物的方法,该方法包括 (a) 通过将缬沙坦或其可药用盐、亲水易蚀组分和疏水组分作为整体或单相同质体系组合制备混合物;和 (b) 将混合物压制成固体口服剂型,例如片剂。MR 形式不含迅速膨胀或崩解的试剂。

[0033] 该混合物可以任选包含其它可药用赋形剂,并且该混合物在压制成片剂之前可以任选进行润滑。

[0034] 本发明的亲水易蚀组分是可药用赋形剂,其是喜水可溶/可胶凝剂。这些组分具有如下性质,例如能够历经一段时间吸收外部液体并且溶解/侵蚀。典型的亲水易蚀组分包括羟丙基甲基纤维素;可溶性填充剂,例如乳糖;片剂崩解剂,例如交联羧甲基纤维素钠;粘合剂,例如聚乙烯吡咯烷酮;树胶,例如瓜尔胶和黄原胶。

[0035] 水溶性和/或可溶胀的亲水聚合物的实例包括分子量大于 400 ($MW > 400$) 的固体聚乙二醇、纤维素类(羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、羧聚乙烯、树胶类(阿拉伯胶、瓜尔胶、黄蓍胶和黄原胶)、聚氧化乙烯等。优选高分子量纤维素衍生物作为亲水易蚀组分。

[0036] 疏水组分是可药用赋形剂,其是水不溶的,并且历经一段时间不溶于水。典型的疏水组分包括乙基纤维素、甲基丙烯酸聚合物和共聚物例如 Rohm 和 Haas 的 EUDRAGIT NE 30D、脂肪酸及其酯类例如硬脂酸、山嵛酸、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、山嵛酸甘油酯以及其它蜡类例如巴西棕榈蜡。还包括高分子量脂肪醇类,例如鲸蜡醇等。优选鲸蜡醇和硬脂醇作为疏水组分。

[0037] 缬沙坦的存在范围可以是从约 0.1 至约 99%的药物发明、优选从约 5 至约 55%、更优选从约 5 至约 45%并且最优选从约 10 至约 45%。

[0038] 亲水易蚀组分典型地表示占制剂重量的约 10%至约 90%。优选的是,亲水易蚀组分在制剂中的存在量为约 30%至约 70%重量。

[0039] 疏水组分典型地表示占制剂重量的约 1%至约 30%。优选的是,疏水组分在制剂中的存在量为约 15%至约 25%重量。

[0040] 典型的是,亲水易蚀组分与疏水组分的比例范围为约 9 : 1 至 1 : 1。优选的比例范围为约 2 : 1 至 3 : 1。

[0041] 优选的制剂包含约 40%至约 60%重量的缬沙坦,并且包含比例为约 2 : 1 至 3 : 1 的亲水易蚀组分和疏水组分。

[0042] 将缬沙坦、亲水易蚀组分和疏水组分通过标准技术混合。典型的是,将组分加入至标准混合装置中并且混合。通常将在室温下为固体的疏水组分(例如蜡类)在混合操作前

和 / 或过程中液化。

[0043] 在另一个实施方案中,将缬沙坦和亲水易蚀组分通过标准技术预混合,然后与疏水组分组合。将预混合的组分与疏水组分通过多种技术组合,例如将疏水组分加入至包含预混合的组分的混合装置中。当疏水组分是乙基纤维素或聚甲基丙烯酸聚合物或共聚物时还可以应用流化床技术并且该技术是特别适合的。

[0044] 通过将缬沙坦、亲水易蚀组分和疏水组分组合产生的混合物典型的是整体或单相同质自由流动的粉末。在配制片剂时,通常典型地将自由流动的粉末混合物研磨或筛分,以控制混合物的粒径并且除去大的团聚物。

[0045] 如果需要,可以将混合物在压制成片剂前任选进行润滑。

[0046] 典型的润滑剂包括硬脂酸镁和硬脂酸。但是,疏水组分的存在通常使得无需另外的润滑。另外的润滑剂通常占片剂制剂重量的 0% 至约 6%。

[0047] 除了可压性差的药物、亲水易蚀组分、疏水组分和任选的润滑剂之外,本发明的制剂可以包含另外的药物赋形剂,例如调味剂、粘合剂和 / 或填充剂。

[0048] 本方法优选在基本上无水的条件下进行。

[0049] 缬沙坦的释放速率是通过亲水易蚀试剂和疏水试剂来控制的。因此,速释制剂典型地包含比例为约 1 : 9 至 2 : 8 的亲水易蚀组分和疏水组分。增加亲水易蚀组分的量将延长缬沙坦的释放速率。因此,持续释放剂型典型地包含比例为约 3 : 1 至 2 : 1 的亲水易蚀组分和疏水组分。

[0050] 根据本发明制备的片剂在磷酸盐缓冲液 (pH 6.8)、USP 装置 II 中获得的溶出分布如下:

[0051] 时间 (小时) %溶出

[0052] 1 10-50

[0053] 4 30-80

[0054] 7 40-100

[0055] 本发明可应用于舌下锭剂、含片、口服锭剂、栓剂和压制片剂,后者旨在以单位剂型吞服,并且根据开处的方案,在摄入后其在肠道内缓慢且规律释放固定百分数的缬沙坦。

[0056] 在一个优选的实施方案中,亲水易蚀组分是羟丙基甲基纤维素,并且疏水组分是硬脂醇,其中亲水试剂和疏水试剂的比例为约 3 : 1 至约 2 : 1。

[0057] 最优选的是,片剂包含约 25-75% 重量的缬沙坦、亲水易蚀组分 (其是羟丙基甲基纤维素) 和疏水组分 (其是硬脂醇),并且亲水易蚀组分与疏水组分的重量比例范围为 3 : 1 至约 2 : 1。

[0058] 在一个实施方案中,片剂可以包含约 40 至约 60% 重量的缬沙坦。

[0059] 通过给需要该治疗的个体施用治疗有效量的本发明的药物组合物,本发明的药物组合物可以用于治疗高血压、充血性心力衰竭、绞痛、心肌梗塞、动脉硬化、糖尿病肾病、糖尿病性心肌病、肾功能不全、外周血管病、中风、左心室肥大、认知功能障碍、头痛或慢性心力衰竭。

[0060] 以下实施例用于说明,而不适用于限制本文描述的本发明的范围。实施例仅用于建议实施本发明的方法。

[0061] 实施例 1

[0062]	项目号	成分	%	mg/ 单位	每批的量
[0063]	1	缬沙坦	48.54	500	55kg
[0064]	2	羟丙基甲基纤维素	31.06	320	39.05kg
[0065]	3	硬脂醇	19.41	200	18.15kg
[0066]	4	硬脂酸镁	0.97	10	1.1kg
[0067]	合计		100	1030	113.3kg

[0068] 首先将缬沙坦应用安装有 0.050”筛的 Fit-mill 以中等速度脱去团块。将脱去团块的缬沙坦和羟丙基甲基纤维素 (Methocel K100M Premium CR, Dow Chemical Company, MI) 在 340Qt. AMF Planetary Mixer 中混合, 并且混合 10 分钟, 以形成预混合物。将预混合物转移至圆筒中。在 340Qt. AMF Planetary Mixer 的预加热的夹套碗中加入硬脂醇并且使之熔化, 在不小于 65°C 的夹套温度下形成澄清液体。在熔化的蜡中加入预混合物并且混合直至获得均匀的颗粒, 同时在不小于 65°C 的夹套温度下加热。将颗粒转移至垫有 Kraft 纸的托盘中并且冷却至温度为 25°C -30°C。将冷却的颗粒应用低能量筛分 / 研磨装置 (例如安装有 1.5mm 筛的 Glatt Quick 筛) 筛分。润滑是应用硬脂酸镁在 30cu. ft. Gemco Blender 中进行的。将获得的最终混合物应用 Manesty Unipress Diamond、应用改进的椭圆形工具压制成片剂。获得的片剂的硬度为 10-18SCU。

[0069] 在磷酸盐缓冲液 (pH 6.8)、USP 装置 II 中获得的溶出分布 (平均值, n = 6) 如下:

[0070]	时间 (小时)	%溶出
[0071]	1	31.7
[0072]	4	64.2
[0073]	7	80.1

[0074] 实施例 2

[0075]	项目号	成分	%	mg/ 单位	每批的量
[0076]	1	含有 0.5% 硬脂酸镁的缬沙坦	48.8	502.5	40.0kg
[0077]	2	羟丙基甲基纤维素	28.8	297	23.76kg
[0078]	3	硬脂醇	21.4	220	17.6kg
[0079]	4	胶体二氧化硅	0.3	3	0.24kg
[0080]	5	硬脂酸镁	0.7	7.5	0.6kg
[0081]	合计		100	1030	82.4kg

[0082] 将含有 0.5% 硬脂酸镁的缬沙坦与羟丙基甲基纤维素 (Methocel K100M Premium CR, Dow Chemical Company, MI) 在 PMA 300Fielder High Shear 中混合, 以形成预混合物。将预混合物转移至圆筒中。在 340Qt. AMF Planetary Mixer 的预加热的夹套碗中加入硬脂醇并且使之熔化, 在不小于 65°C 的夹套温度下形成澄清液体。在熔化的蜡中加入预混合物并且混合直至获得均匀颗粒, 同时在不小于 65°C 的夹套温度下加热。将颗粒转移至垫有 Kraft 纸的托盘中并且冷却至温度为 25°C -30°C。将冷却的颗粒应用低能量筛分 / 研磨装置 (例如安装有 93 筛的 Quadro Co-Mill) 筛分。预润滑和润滑是分别应用胶体二氧化硅和硬脂酸镁在 Patterson-Kelley Blender 中进行的。将获得的最终混合物应用 Manesty Unipress Diamond、应用改进的椭圆形工具压制成片剂。获得的片剂的硬度为 10-18SCU。

片剂的溶出分布与 Glucophage XR 500mg(Bristol-Myers Squibb, NJ) 的匹配。

[0083] 在磷酸盐缓冲液 (pH 6.8)、USP 装置 II 中获得的溶出分布 (平均值, n = 6) 如下:

[0084]	时间 (小时)	%溶出
[0085]	1	31.5
[0086]	46	3.5
[0087]	78	0.9

[0088] 实施例 3 (速释制剂)

[0089]	项目号	成分	%	mg/ 单位
[0090]	1	缬沙坦	71.4	500
[0091]	2	羟丙基甲基纤维素	10.6	74
[0092]	3	硬脂醇	17.0	119
[0093]	4	胶体二氧化硅	0.2	1.4
[0094]	5	硬脂酸镁	0.8	5.6
[0095]	合计		100	700

[0096] 将缬沙坦与羟丙基甲基纤维素 (Pharmacoat 606, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Japan) 在 500mL 玻璃烧杯中、在不锈钢铲的帮助下混合。将硬脂醇在玻璃烧杯中熔化。在熔化的蜡中加入预混合物并且混合直至获得均匀颗粒, 同时在不小于 65°C 的温度下加热。将颗粒转移至 Kraft 纸上并且冷却至温度为 25°C -30°C。将冷却的颗粒应用 #20 筛筛分。预润滑和润滑是分别应用胶体二氧化硅和硬脂酸镁在玻璃烧杯中应用不锈钢铲进行的。将获得的最终混合物应用 Carver 液压机压制成片剂。获得的片剂的硬度为 8SCU。

[0097] 在磷酸盐缓冲液 (pH 6.8)、USP 装置 II 中获得的溶出分布 (平均值, n = 3) 如下:

[0098]	时间 (分钟) %	溶出
[0099]	15	43.9
[0100]	30	76.1
[0101]	45	97.1
[0102]	60	100.2

[0103] 实施例 4 (速释制剂)

[0104]	项目号	成分	% m	g/ 单位
[0105]	1	缬沙坦	50.0	500
[0106]	2	微晶纤维素	32.0	320
[0107]	3	硬脂醇	17.0	170
[0108]	4	胶体二氧化硅	0.2	2
[0109]	5	硬脂酸镁	0.8	8
[0110]	合计		100	1000

[0111] 将缬沙坦与微晶纤维素在 500mL 玻璃烧杯中、在不锈钢铲的帮助下混合。将硬脂醇在玻璃烧杯中熔化。在熔化的蜡中加入预混合物并且混合直至获得均匀颗粒, 同时在不小于 65°C 的温度下加热。将颗粒转移至 Kraft 纸上并且冷却至温度为 25°C -30°C。将冷却

的颗粒应用 20 号筛筛分。预润滑和润滑是分别应用胶体二氧化硅和硬脂酸镁在玻璃烧杯中应用不锈钢铲进行的。将获得的最终混合物应用 Carver 液压机压制成片剂。获得的片剂的硬度为 8SCU。

[0112] 在磷酸盐缓冲液 (pH 6.8)、USP 装置 II 中获得的溶出分布 (平均值, $n = 3$) 如下:

[0113] 时间 (分钟) %溶出

[0114] 5 75.6

[0115] 15 100.4

[0116] 应当理解的是,当本发明结合其详细描述被描述时,以上描述旨在说明,而不限制本发明的范围,本发明的范围是通过下列权利要求的范围定义的。其它方面、优点和修饰在权利要求的范围内。