



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101478956 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 20

(21) 申请号 200780024142. X

A61P 9/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2007. 06. 26

A61P 9/10 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/549 (2006. 01)

60/805, 883 2006. 06. 27 US

A61K 31/41 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2008. 12. 26

CN 1652777 A, 2005. 08. 10, 说明书第 6 页,
第 10 页.

(86) PCT申请的申请数据

CN 1686549 A, 2005. 10. 26, 全文.

PCT/US2007/072097 2007. 06. 26

审查员 陈红霞

(87) PCT申请的公布数据

W02008/002905 EN 2008. 01. 03

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 Y·曹 Y·乔希 P·李

M·普迪派迪 A·E·罗伊斯

R·F·瓦格纳 J·朱

(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 9/20 (2006. 01)

A61K 45/06 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 21 页

(54) 发明名称

缬沙坦、氨氯地平和氢氯噻嗪的固体剂型及
制备该固体剂型的方法

(57) 摘要

制备缬沙坦、氨氯地平和氢氯噻嗪的组分的
单层、双层和三层固体剂型。

1. 固体剂型, 该固体剂型包含缬沙坦、氨氯地平、氢氯噻嗪和适于制备该固体剂型的药学上可接受的添加剂, 其中所述缬沙坦 / 氨氯地平 / 氢氯噻嗪的固体剂型选自 160mg/12.5mg/5mg、160mg/12.5mg/10mg、160mg/25mg/10mg、160mg/25mg/5mg 和 320mg/25mg/10mg, 所述固体剂型为双层片剂的形式。

2. 权利要求 1 所述的固体剂型, 其中氨氯地平是以氨氯地平苯磺酸盐的形式提供的。

3. 权利要求 1 或 2 所述的固体剂型, 其中双层片剂含有在第一层中的缬沙坦和氢氯噻嗪以及在第二层中的氨氯地平。

4. 权利要求 1 或 2 所述的固体剂型, 其中双层片剂含有在第一层中的缬沙坦以及在第二层中的氨氯地平和氢氯噻嗪。

5. 权利要求 1 或 2 所述的固体剂型, 其中药学上可接受的添加剂选自稀释剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、着色剂和其组合。

6. 权利要求 3 所述的固体剂型, 其中药学上可接受的添加剂选自稀释剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、着色剂和其组合。

7. 权利要求 4 所述的固体剂型, 其中药学上可接受的添加剂选自稀释剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、着色剂和其组合。

8. 制备根据权利要求 1-7 中任意一项的固体剂型的方法, 所述方法包括下列步骤:

(a) 将缬沙坦、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯噻嗪制粒以形成缬沙坦颗粒;

(b) 将氨氯地平、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯噻嗪混合以形成氨氯地平混合物; 和

(c) 将缬沙坦颗粒和氨氯地平混合物压制在一起以形成双层固体剂型, 其中氢氯噻嗪存在于缬沙坦颗粒和 / 或氨氯地平混合物中。

9. 权利要求 8 所述的方法, 其中步骤 (a) 包括下列步骤:

(a1) 混合缬沙坦、药学上可接受的添加剂和氢氯噻嗪以形成混合的物质;

(a2) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质;

(a3) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质;

(a4) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质;

(a5) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质; 和

(a6) 混合上述研磨的物质以形成缬沙坦颗粒。

10. 权利要求 8 所述的方法, 其中步骤 (a) 包括下列步骤:

(a1) 混合缬沙坦和药学上可接受的添加剂以形成混合的物质;

(a2) 将上述混合物质过筛以形成过筛的物质;

(a3) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质;

(a4) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质;

(a5) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质; 和

(a6) 混合上述研磨的物质和氢氯噻嗪以形成缬沙坦颗粒。

11. 权利要求 8 所述的方法, 其中步骤 (b) 包括制粒方法, 所述制粒方法包括下列步骤:

(b1) 混合氨氯地平、药学上可接受的添加剂和氢氯噻嗪以形成混合的物质;

(b2) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质;

- (b3) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质 ;
- (b4) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质 ;
- (b5) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质 ;和
- (b6) 混合上述研磨的物质以形成氨氯地平颗粒。

12. 权利要求 8 所述的方法,其中步骤 (b) 包括制粒方法,所述制粒方法包括下列步骤 :

- (b1) 混合氨氯地平和药学上可接受的添加剂以形成混合的物质 ;
- (b2) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质 ;
- (b3) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质 ;
- (b4) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质 ;
- (b5) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质 ;和
- (b6) 混合上述研磨的物质和氢氯噻嗪以形成氨氯地平颗粒。

13. 权利要求 8 所述的方法,其还包括步骤 (d) 将双层固体剂型膜包衣。

14. 制备根据权利要求 1-7 中任何一项的固体剂型的方法,所述方法包括下列步骤 :

- (a) 将缬沙坦、药学上可接受的添加剂和氨氯地平制粒以形成缬沙坦颗粒 ;
- (b) 混合氢氯噻嗪、药学上可接受的添加剂以形成氢氯噻嗪混合物 ;和
- (c) 将缬沙坦颗粒和氢氯噻嗪混合物压制在一起以形成双层固体剂型。

15. 权利要求 14 所述的方法,其中步骤 (a) 包括下列步骤 :

- (a1) 混合缬沙坦、药学上可接受的添加剂和氨氯地平以形成混合的物质 ;
- (a2) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质 ;
- (a3) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质 ;
- (a4) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质 ;
- (a5) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质 ;和
- (a6) 混合上述研磨的物质以形成缬沙坦颗粒。

16. 权利要求 14 所述的方法,其中步骤 (a) 包括下列步骤 :

- (a1) 混合缬沙坦和药学上可接受的添加剂以形成混合的物质 ;
- (a2) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质 ;
- (a3) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质 ;
- (a4) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质 ;
- (a5) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质 ;和
- (a6) 混合上述研磨的物质和氨氯地平以形成缬沙坦颗粒。

17. 权利要求 14 所述的方法,其中步骤 (b) 包括制粒方法,所述制粒方法包括下列步骤 :

- (b1) 混合氢氯噻嗪和药学上可接受的添加剂以形成混合的物质 ;
- (b2) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质 ;
- (b3) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质 ;
- (b4) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质 ;
- (b5) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质 ;和
- (b6) 混合上述研磨的物质以形成氢氯噻嗪颗粒。

18. 权利要求 14 所述的方法,其还包括步骤:

(d) 将双层固体剂型膜包衣。

19. 权利要求 1-7 中任何一项所述的固体剂型在制备治疗高血压、充血性心力衰竭、心绞痛、心肌梗塞、动脉硬化、糖尿病肾病、糖尿病心肌病、肾功能不全、周围性血管疾病、中风、左心室肥大、认知功能障碍、头痛或慢性心力衰竭的药物中的用途。

缬沙坦、氨氯地平和氢氯噻嗪的固体剂型及制备该固体剂型的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及含有缬沙坦、氨氯地平和利尿剂例如氢氯噻嗪的組合的固体剂型制剂,以及制备所述固体剂型的方法和用所述固体剂型治疗个体的方法。

相关的背景技术

[0002] 开发某些活性成分的固定組合的固体剂型制剂是具有挑战性的。如本文所用,“固定組合”指两种或多种药物或活性成分的組合存在于单一剂量单位例如片剂或胶囊中;还如本文所用,“自由組合”指同时但作为两个或多个剂量单位给药的两种或多种药物或活性成分的組合。当配制固定組合固体剂型制剂时,目的是提供方便患者的活性成分組合剂型(其与相同活性成分相应的自由組合是生物等价的)和/或产生胜过个体成分的药效(pharmacodynamic)作用。因为由用于組合的药物的药物代谢动力学性质和制药性质引起的多重挑战,所以开发与自由組合生物等价的固定組合剂型是具有挑战性的。

[0003] 例如,缬沙坦具有仅约 25%(宽范围为 10-35%)的绝对口服生物利用度。缬沙坦还具有 pH- 依赖的溶解性,因此,它经历胃肠道酸性环境中的极微溶至中性环境中的可溶解。此外,由于其低的堆密度,开发方便患者的缬沙坦口服剂型是具有挑战性的。氨氯地平苯磺酸盐微溶于水,并具有 64-90%的绝对生物利用度。氢氯噻嗪微溶于水,并具有 60-80%的口服生物利用度。作为这些复杂的生物药剂学性质的结果,开发与其自由組合生物等价的缬沙坦、氨氯地平和氢氯噻嗪的固定組合剂型是具有挑战性的。

[0004] 因此,与相应的自由組合生物等价的缬沙坦、氨氯地平和氢氯噻嗪的固定組合固体剂型制剂是合乎需要的。

发明内容

[0005] 在第一个实施方案中,本发明涉及包含缬沙坦、氨氯地平和氢氯噻嗪的組合的固体剂型和适于制备固体剂型的药学上可接受的添加剂。在本发明的优选实施方案中,氨氯地平游离碱以氨氯地平苯磺酸盐的形式提供,并且药学上可接受的添加剂选自稀释剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、着色剂和其組合。

[0006] 在本发明的某些优选实施方案中,固体剂型是单层片剂。在本发明的其它优选实施方案中,固体剂型是双层片剂,例如在一层中含有缬沙坦和氢氯噻嗪,另一层中含有氨氯地平;或者一层中含有缬沙坦,另一层中含有氨氯地平和氢氯噻嗪;或者一层中含有缬沙坦和氨氯地平,另一层中含有氢氯噻嗪。在本发明的其它优选实施方案中,固体剂型是三层片剂,例如在独立的层中含有全部三种活性物质。在所述单层或双层固体剂型中所用的缬沙坦的量优选是约 40mg 至约 640mg、优选 80mg 至 640mg、并更优选是 160mg 或 320mg。在所述单层或双层固体剂型中所用的氨氯地平的量优选是约 2.5mg 至约 20mg、并更优选是 5mg 或 10mg。在所述单层或双层固体剂型中所用的氢氯噻嗪的量优选是约 6.25mg 至约 50mg,并更优选是 12.5mg 或 25mg。

[0007] 在第二个实施方案中,本发明涉及制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 固体剂型的方法,所述方法包括下列步骤:(a) 混合缬沙坦、氨氯地平、氢氯噻嗪和药学上可接受的添加剂以形成混合的物质;(b) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质;(c) 混合过筛的物质以形成混合的/过筛的物质;(d) 压紧上述混合的/过筛的物质以形成压紧的物质;(e) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质;(f) 混合上述研磨的物质以形成混合的/研磨的物质;和(g) 压制上述混合的/研磨的物质以形成单层固体剂型。本发明的一个优选的实施方案还包括任选的步骤,即步骤(h) 将单层固体剂型膜包衣。

[0008] 在第三个实施方案中,本发明涉及根据第二个实施方案的方法制备的缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的固体剂型。

[0009] 在第四个实施方案中,本发明涉及制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的固体剂型的方法,所述方法包括下列步骤:(a) 混合缬沙坦和药学上可接受的添加剂以形成混合的物质;(b) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质;(c) 混合上述过筛的物质以形成混合的/过筛的物质;(d) 压紧上述混合的/过筛的物质以形成压紧的物质;(e) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质;(f) 将上述研磨的物质与氨氯地平和氢氯噻嗪混合以形成混合的/研磨的物质;和(g) 压制上述混合的/研磨的物质以形成单层固体剂型。本发明的一个优选的实施方案还包括任选的步骤,即步骤(h) 将单层固体剂型膜包衣。

[0010] 在第五个实施方案中,本发明涉及根据第四个实施方案的方法制备的缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的固体剂型。

[0011] 在第六个实施方案中,本发明涉及制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的固体剂型的方法,所述方法包括下列步骤:(a) 混合缬沙坦、氨氯地平和药学上可接受的添加剂以形成混合的物质;(b) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质;(c) 混合上述过筛的物质以形成混合的/过筛的物质;(d) 压紧上述混合的/过筛的物质以形成压紧的物质;(e) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质;(f) 将上述研磨的物质与氢氯噻嗪混合以形成混合的/研磨的物质;和(g) 压制上述混合的/研磨的物质以形成单层固体剂型。本发明的一优选的实施方案还包括任选的步骤,即步骤(h) 将单层固体剂型膜包衣。

[0012] 在第七个实施方案中,本发明涉及根据第六个实施方案的方法制备的缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的固体剂型。

[0013] 在第八个实施方案中,本发明涉及制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的固体剂型的方法,所述方法包括下列步骤:(a) 混合缬沙坦、氢氯噻嗪和药学上可接受的添加剂以形成混合的物质;(b) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质;(c) 混合上述过筛的物质以形成混合的/过筛的物质;(d) 压紧上述混合的/过筛的物质以形成压紧的物质;(e) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质;(f) 将上述研磨的物质与氨氯地平混合以形成混合的/研磨的物质;和(g) 压制上述混合的/研磨的物质以形成单层固体剂型。本发明的一优选的实施方案还包括任选的步骤,即步骤(h) 将单层固体剂型膜包衣。

[0014] 在第九个实施方案中,本发明涉及根据第八个实施方案的方法制备的缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的固体剂型。

[0015] 在第十个实施方案中,本发明涉及制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的固体剂型的方法,所述方法包括下列步骤:(a) 将缬沙坦、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯噻嗪制粒以形成缬沙坦颗粒;(b) 将氨氯地平、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯噻嗪制粒以形

成氢氯地平颗粒；和 (c) 将缬沙坦颗粒和氢氯地平颗粒压制在一起以形成双层固体剂型，其中氢氯噻嗪存在于缬沙坦颗粒和 / 或氢氯地平混合物中。在本发明的一优选实施方案中，步骤 (a) 包括下列步骤：(a1) 混合缬沙坦、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯噻嗪以形成混合的物质；(a2) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质；(a3) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质；(a4) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质；(a5) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质；和 (a6) 混合上述研磨的物质以形成缬沙坦颗粒。在另一个优选实施方案中，步骤 (b) 包括具有下列步骤的制粒方法：(b1) 混合氢氯地平、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯噻嗪以形成混合的物质；(b2) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质；(b3) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质；(b4) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质；(b5) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质；和 (b6) 混合上述研磨的物质以形成氢氯地平颗粒。本发明的另一个优选实施方案还包括任选的步骤，即步骤 (d) 将双层固体剂型膜包衣。氢氯噻嗪可以在步骤 a1 和 / 或 a6，以及在步骤 b1 和 / 或 b6 中加入。

[0016] 在第十一个实施方案中，本发明涉及根据第十个实施方案的方法制备的缬沙坦、氢氯地平和 HCTZ 的固体剂型。

[0017] 在另一个实施方案中，本发明涉及制备缬沙坦、氢氯地平和 HCTZ 的固体剂型的方法，所述方法包括下列步骤：(a) 将缬沙坦、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯地平制粒以形成缬沙坦颗粒；(b) 将氢氯噻嗪、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯地平制粒以形成氢氯噻嗪颗粒；和 (c) 将缬沙坦颗粒和氢氯噻嗪颗粒压制在一起以形成双层固体剂型，其中氢氯地平存在于缬沙坦颗粒和 / 或氢氯噻嗪混合物中。在本发明的一优选实施方案中，步骤 (a) 包括下列步骤：(a1) 混合缬沙坦、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯地平以形成混合的物质；(a2) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质；(a3) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质；(a4) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质；(a5) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质；和 (a6) 混合上述研磨的物质以形成缬沙坦颗粒。在另一个优选实施方案中，步骤 (b) 包括具有下列步骤的制粒方法：(b1) 混合氢氯噻嗪、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯地平以形成混合的物质；(b2) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质；(b3) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质；(b4) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质；(b5) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质；和 (b6) 混合上述研磨的物质以形成氢氯噻嗪颗粒。本发明的另一个优选实施方案还包括任选的步骤，即步骤 (d) 将双层固体剂型膜包衣。氢氯地平可以在步骤 a1 和 / 或 a6，以及步骤 b1 和 / 或 b6 中加入。

[0018] 本发明的另一个实施方案涉及治疗高血压、充血性心力衰竭、心绞痛、心肌梗塞、动脉硬化、糖尿病肾病、糖尿病心肌病、肾功能不全、周围性血管疾病、中风、左心室肥大、认知功能障碍、头痛或慢性心力衰竭的方法，所述方法包括将缬沙坦、氢氯地平和氢氯噻嗪的固体剂型给药至需要该种治疗的个体。在一优选实施方案中，将固体剂型口服给药至个体。

[0019] 发明详述

[0020] 本发明涉及含有缬沙坦、氢氯地平和氢氯噻嗪的组合的固体剂型。

[0021] 本发明的第一个实施方案涉及包含缬沙坦、氢氯地平和氢氯噻嗪的组合及适于制备固体剂型的药学上可接受的添加剂的固体剂型。本发明的固体剂型可以采用下列形式：

单层片剂（在一层中含有缬沙坦、氨氯地平 and 氢氯噻嗪）或双层片剂（例如在一层中含有缬沙坦，并在另一层中含有氨氯地平 and 氢氯噻嗪；或者在一层中含有缬沙坦 and 氢氯噻嗪，并在另一层中含有氨氯地平；或者在一层中含有缬沙坦 and 氨氯地平，并在另一层中含有氢氯噻嗪）或三层片剂（在独立的层中均含有缬沙坦、氨氯地平 and 氢氯噻嗪）或三层片剂（其由被非-活性层分开的两个活性层（氨氯地平 + HCTZ、氨氯地平 + 缬沙坦）和第三层（缬沙坦或 HCTZ 或氨氯地平）组成）。

[0022] 适于在本发明中使用的缬沙坦（(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。例如缬沙坦的制备描述于 U.S. 专利号 5,399,578 中，将其全部内容引入文中作为参考。对本发明来讲，缬沙坦可以以其游离形式以及任何适当的盐形式使用。

[0023] 在单层片剂或双层片剂或三层片剂中，缬沙坦通常以约 40mg 至约 640mg、优选约 80mg 至约 320mg、并更优选约 160mg 或约 320mg 的量使用。上述缬沙坦的量指在给定的固体剂型中存在的游离缬沙坦或其盐的量。

[0024] 适于在本发明中使用的氨氯地平（3-乙基-5-甲基-2-(2-氨基乙氧基甲基)-4-(2-氯苯基)-1,4-二氢-6-甲基-3,5-吡啶二甲酸酯苯磺酸盐）可以从商业来源购买或者可以根据已知的方法制备。对本发明来讲，氨氯地平可以以其游离形式以及任何适当的盐形式使用；在本发明的优选实施方案中，通过使用氨氯地平苯磺酸盐将氨氯地平游离碱提供给固体剂型。

[0025] 在单层片剂或双层片剂或三层片剂中，氨氯地平以约 2.5mg 至约 20mg、优选约 5mg 至约 10mg、并更优选地是约 5mg 或约 10mg 的量使用。上述氨氯地平的量指在给定的固体剂型中存在的游离氨氯地平的量。

[0026] 适于在本发明中使用的氢氯噻嗪可以从商业来源购买或者可以根据已知的方法制备。对本发明来讲，氢氯噻嗪可以其游离形式以及任何适当的盐形式使用。

[0027] 在单层片剂或双层片剂或三层片剂中，氢氯噻嗪以约 6.25mg 至约 50mg、优选约 12.5mg 至约 25mg、并更优选约 12.5mg 或约 25mg 的量使用。上述氢氯噻嗪的量指在给定的固体剂型中存在的游离氢氯噻嗪的量。

[0028] 适于在本发明中使用的药学上可接受的添加剂包括（不限于）稀释剂或填充剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、着色剂和其组合。在固体剂型制剂中每种添加剂的量可以在本领域常规范围内变化。

[0029] 适当的稀释剂包括（不限于）微晶纤维素（例如纤维素 MK GR）、甘露醇、蔗糖或其它糖或糖衍生物、低级-取代的羟基丙基纤维素、磷酸二钙、乳糖和其组合。当稀释剂存在时，其可以以固体剂型重量（在任何任选的膜包衣之前）的约 10% 至约 80%、优选约 32% 至约 51% 的量使用。对于单层片剂而言，稀释剂优选以固体剂型重量的约 10% 至约 80%、更优选约 32% 至约 39% 的量使用。对于双层片剂而言，稀释剂优选以固体剂型重量的约 10% 至约 80%、更优选约 47% 至约 51% 的量使用。

[0030] 适当的崩解剂包括（不限于）交聚维酮、羟基乙酸淀粉钠、L-羟基丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠和其组合。当崩解剂存在时，其可以以固体剂型重量（在任何任选的膜包衣之前）的约 0.5% 至约 50%、优选约 5% 至约 14% 的量使用。对于单层片剂而言，崩解剂优选以固体剂型重量的约 0.5% 至约 50%、更优选约 5% 至约 14% 的量使用。对于双层片

剂而言,崩解剂优选以固体剂型重量的约 0.5%至约 50%、更优选以约 7%至约 10%的量使用。

[0031] 适当的助流剂包括(不限于)胶体二氧化硅(例如 Aerosil200)、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、滑石粉和其组合。当助流剂存在时,其可以以固体剂型重量(在任何任选膜包衣之前)的约 0.1%至约 10%、优选约 0.6%至约 0.8%的量使用。对于单层片剂而言,助流剂优选以固体剂型重量的约 0.1%至约 10%、更优选约 0.75%的量使用。对于双层片剂而言,助流剂优选以固体剂型重量的约 0.1%至约 10%、更优选以约 0.65%的量使用。

[0032] 适当的润滑剂包括(不限于)硬脂酸镁、硬脂酸钙、硅酸铝或硅酸钙、硬脂酸、cutina、PEG 4000-8000、滑石粉和其组合。当润滑剂存在时,其可以以固体剂型重量(在任何任选膜包衣之前)的约 0.1%至约 10%、优选约 2%至约 3%的量使用。对于单层片剂而言,润滑剂优选以固体剂型重量的约 0.1%至约 10%、更优选约 2%的量使用。对于双层片剂而言,润滑剂优选以固体剂型重量的约 0.1%至约 10%、更优选约 2%的量使用。

[0033] 适当的粘合剂包括(不限于)聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、预胶化淀粉、微晶纤维素(例如纤维素 MK GR)和其组合。当粘合剂存在时,其可以以固体剂型重量(在任何任选膜包衣之前)的约 0.5%至约 40%、优选约 10%的量使用。对于单层片剂而言,粘合剂优选以固体剂型重量的约 0.5%至约 40%、更优选约 10%的量使用。对于双层片剂而言,粘合剂优选以固体剂型重量的约 0.5%至约 40%、更优选约 10%的量使用。

[0034] 适当的着色剂包括(不限于)氧化铁例如黄色、红色和黑色的氧化铁和二氧化钛及其组合。当着色剂存在时,其可以以固体剂型重量(在任何任选膜包衣之前)的约 0.01%至约 0.1%的量使用。在优选的实施方案中,单层片剂不含着色剂。将单层片剂的膜包衣在实施例的表格中给出。

[0035] 本发明的第一个实施方案的固体剂型是适当硬度的单层或双层片剂剂型,例如对于单层剂型而言平均硬度为约 60N 至约 350N,对于双层剂型而言平均硬度为约 100N 至约 350N。在将任何膜包衣施用至固体剂型之前测定所述平均硬度。就以上而言,本发明的优选实施方案涉及膜包衣的固体剂型。适当的膜包衣是公知的并是可商业购买的或者可以根据公知的方法制备。膜包衣材料通常是包含例如羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、滑石粉和着色剂材料的聚合物膜包衣材料。一般来讲,膜包衣材料以能提供膜包衣片剂重量的约 1%至约 7%的膜包衣的量来使用。

[0036] 本发明的第二个实施方案涉及制备缬沙坦、氨氯地平 and HCTZ 的固体剂型的方法,所述方法包括下列步骤:(a) 混合缬沙坦、氨氯地平、氢氯噻嗪和药学上可接受的添加剂以形成混合的物质;(b) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质;(c) 混合过筛的物质以形成混合的/过筛的物质;(d) 压紧上述混合的/过筛的物质以形成压紧的物质;(e) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质;(f) 混合上述研磨的物质以形成混合的/研磨的物质;和(g) 压制上述混合的/研磨的物质以形成单层固体剂型。关于缬沙坦、氨氯地平、氢氯噻嗪和药学上可接受的添加剂的详情即来源、量等如上面本发明第一个实施方案所述。本实施方案可以为所有可能的变通形式,例如缬沙坦可以被单独混合,并且氨氯地平 and 氢氯噻嗪可以在最后的混合步骤中加入。

[0037] 在第二个实施方案的方法的第一步中,将缬沙坦、氨氯地平、氢氯噻嗪和药学上可

接受的添加剂混合以形成混合的物质。可以使用任何适当的手段 (means) 例如扩散搅拌机或扩散混合机完成混合。在第二步中,将混合物质过筛以形成过筛的物质。可以采用任何适当的手段完成过筛。在第二个实施方案的方法的第三步中,将过筛物质混合以形成混合的 / 过筛的物质。还是可以使用任何适当的手段完成混合。

[0038] 在第四步中,将混合的 / 过筛的物质压紧以形成压紧的物质。可以使用任何适当的手段完成压紧。通常使用具有约 0.5kN 至约 90kN、优选约 20kN 至约 60kN 的压紧力的滚筒压紧器来完成所述压紧。还可以通过将混合的粉末压入到大的片剂中,然后使上述大的片剂尺寸缩小来完成压紧。

[0039] 在第二个实施方案的方法的第五步中,将压紧的物质研磨以形成研磨的物质。可以使用任何适当的手段完成研磨。在第六步中,将研磨的物质混合以形成混合的 / 研磨的物质。此处可以使用任何适当的手段完成再次混合。在第二个实施方案的方法的最后步骤中,将混合的 / 研磨的物质压制以形成单层固体剂型。可以使用任何适当的手段完成压制。通常使用旋转压片机完成所述的压制。对于所述旋转压片机而言,压制力通常是约 5kN 至约 40kN。

[0040] 任选地,第二个实施方案的方法包括步骤 (h) 将单层固体剂型膜包衣。关于膜包衣材料的详情即组分、量等如上面本发明第一个实施方案所述的。可以使用任何适当的手段完成膜包衣。

[0041] 在第三个实施方案中,本发明涉及根据第二个实施方案的方法制备的缬沙坦的固体剂型。

[0042] 在第四个实施方案中,本发明涉及制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的固体剂型的方法,所述方法包括下列步骤:(a) 混合缬沙坦和药学上可接受的添加剂以形成混合的物质;(b) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质;(c) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质;(d) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质;(e) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质;(f) 将上述研磨的物质与氨氯地平和氢氯噻嗪混合以形成混合的 / 研磨的物质;和 (g) 压制上述混合的 / 研磨的物质以形成单层固体剂型。本发明的一优选实施方案还包括任选的步骤,即步骤 (h) 将单层固体剂型膜包衣。

[0043] 在第五个实施方案中,本发明涉及根据第四个实施方案的方法制备的缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的固体剂型。

[0044] 在第六个实施方案中,本发明涉及制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的固体剂型的方法,所述方法包括下列步骤:(a) 混合缬沙坦、氨氯地平和药学上可接受的添加剂以形成混合的物质;(b) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质;(c) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质;(d) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质;(e) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质;(f) 将上述研磨的物质与氢氯噻嗪混合以形成混合的 / 研磨的物质;和 (g) 压制上述混合的 / 研磨的物质以形成单层固体剂型。本发明的一优选的实施方案还包括任选的步骤,即步骤 (h) 将单层固体剂型膜包衣。

[0045] 在第七个实施方案中,本发明涉及根据第六个实施方案的方法制备的缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的固体剂型。

[0046] 在第八个实施方案中,本发明涉及制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的固体剂型的方法,所述方法包括下列步骤:(a) 混合缬沙坦、氢氯噻嗪和药学上可接受的添加剂以形成混

合的物质；(b) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质；(c) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质；(d) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质；(e) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质；(f) 将上述研磨的物质与氨氯地平混合以形成混合的 / 研磨的物质；和 (g) 压制上述混合的 / 研磨的物质以形成单层固体剂型。本发明的一优选实施方案还包括任选的步骤，即步骤 (h) 将单层固体剂型膜包衣。

[0047] 在第九个实施方案中，本发明涉及根据第八个实施方案的方法制备的缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的固体剂型。

[0048] 本发明的第十个实施方案涉及制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的固体剂型的方法，所述方法包括下列步骤：(a) 将缬沙坦、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯噻嗪制粒以形成缬沙坦颗粒；(b) 混合氨氯地平、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯噻嗪以形成氨氯地平混合物；和 (c) 将缬沙坦颗粒和氨氯地平混合物压制在一起以形成双层固体剂型，其中氢氯噻嗪存在于缬沙坦颗粒和 / 或氨氯地平混合物中。关于缬沙坦、氨氯地平、氢氯噻嗪和药学上可接受的添加剂的详情即来源、量等如本发明第一个实施方案中所述。

[0049] 在第十个实施方案的方法的第一步中，将缬沙坦和药学上可接受的添加剂及任选的氢氯噻嗪制粒以形成缬沙坦颗粒。缬沙坦制粒可以通过任何适当的手段完成。在本发明的一优选实施方案中，通过下列步骤完成缬沙坦制粒，所述步骤包括：(a1) 混合缬沙坦、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯噻嗪以形成混合的物质；(a2) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质；(a3) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质；(a4) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质；(a5) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质；和 (a6) 混合上述研磨的物质以形成缬沙坦颗粒。氢氯噻嗪可以在步骤 a1 和 / 或 a6 中加入。

[0050] 可以使用任何适当的手段完成步骤 (a1) 的混合。通常将缬沙坦、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯噻嗪置于适当的容器例如扩散搅拌机或扩散混合机中。可以使用任何适当的手段完成步骤 (a2) 的过筛。可以使用任何适当的手段完成步骤 (a3) 的混合。可以使用任何适当的手段完成步骤 (a4) 的压紧。通常使用具有约 0.5kN 至约 90kN、优选约 20-60kN 压缩力的滚筒压紧机完成上述压紧。还可以通过将混合的粉末压进大的片剂，然后使所述大的片剂尺寸 - 减小来完成压紧。可以使用任何适当的手段完成步骤 (a5) 的研磨。通常通过筛磨研磨压紧的物质。可以使用任何适当的手段完成步骤 (a6) 的混合。优选将研磨的物质在扩散搅拌机中通常与药学上可接受的添加剂例如润滑剂混合。

[0051] 在第十个实施方案的方法的第二步中，将氨氯地平与药学上可接受的添加剂和任选的氢氯噻嗪混合以形成氨氯地平混合物。可以通过任何适当的手段完成氨氯地平制粒。在优选的实施方案中，混合步骤 (b) 包括使氨氯地平成粒的方法。氨氯地平制粒可以通过任何适当的手段包括但不限于湿法制粒、干法制粒、熔融法制粒或干混合完成。在本发明的一更优选的实施方案中，通过下列步骤完成氨氯地平制粒，所述步骤包括 (b1) 混合氨氯地平、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯噻嗪以形成混合的物质；(b2) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质；(b3) 混合上述过筛的物质以形成混合的 / 过筛的物质；(b4) 压紧上述混合的 / 过筛的物质以形成压紧的物质；(b5) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质；和 (b6) 混合上述研磨的物质以形成氨氯地平颗粒。氢氯噻嗪可以在步骤 b1 和 / 或 b6 中加入。可以通过任何适当的手段包括但不限于湿法制粒、干法制粒、熔融法制粒或干混合引入氢氯噻嗪。

[0052] 可以使用任何适当的手段完成步骤 (b1) 的混合。可以使用任何适当的手段完成步骤 (b2) 的过筛。可以使用任何适当的手段完成步骤 (b3) 的混合。可以使用任何适当的手段完成步骤 (b4) 的压紧。通常使用具有约 0.5kN 至约 90kN、优选约 20 至约 60kN 压缩力的滚筒压紧机完成上述压紧。可以使用任何适当的手段完成步骤 (b5) 的研磨。通常通过筛磨研磨压紧的物质。可以使用任何适当的手段完成步骤 (a6) 的混合。

[0053] 在第十个实施方案的方法的最后步骤中,将缬沙坦颗粒和氢氯地平混合物压制在一起以形成双层固体剂型。可以使用任何适当的手段完成上述的压制。通常使用双层旋转压片机完成上述压制。常用的压制力是约 5kN 至约 40kN。

[0054] 在该实施方案中,氢氯噻嗪存在于缬沙坦颗粒和氢氯地平混合物之一中。换言之,氢氯噻嗪在双层固体剂型中的包含不是任选的,只是它同层(即在缬沙坦层或在氢氯地平层)中的放置是可变的。然而,在其它实施方案中,氢氯噻嗪可以单独存在于一独立层中。

[0055] 任选地,第十个实施方案的方法包括步骤 (d) 将双层固体剂型膜包衣。关于膜包衣材料的详情即组分、量等同上面本发明第一个实施方案所述。可以使用任何适当的手段完成膜包衣。

[0056] 本发明的第十一个实施方案涉及根据第十个实施方案的方法制备的缬沙坦、氢氯地平和 HCTZ 的双层固体剂型。

[0057] 在另一个实施方案中,本发明涉及制备缬沙坦、氢氯地平和 HCTZ 的固体剂型的方法,所述方法包括下列步骤:(a) 将缬沙坦、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯地平制粒以形成缬沙坦颗粒;(b) 将氢氯噻嗪、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯地平制粒以形成氢氯噻嗪颗粒;和(c) 将缬沙坦颗粒和氢氯噻嗪颗粒压制在一起以形成双层固体剂型,其中氢氯地平存在于缬沙坦颗粒和/或氢氯噻嗪混合物中。在本发明的一优选实施方案中,步骤(a)包括下列步骤:(a1) 混合缬沙坦、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯地平以形成混合的物质;(a2) 将上述混合物质过筛以形成过筛的物质;(a3) 混合上述过筛物质以形成混合的/过筛的物质;(a4) 压紧上述混合的/过筛的物质以形成压紧的物质;(a5) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质;和(a6) 混合上述研磨的物质以形成缬沙坦颗粒。在另一个优选实施方案中,步骤(b)包括具有下列步骤的制粒方法:(b1) 混合氢氯噻嗪、药学上可接受的添加剂和任选的氢氯地平以形成混合的物质;(b2) 将上述混合的物质过筛以形成过筛的物质;(b3) 混合上述过筛的物质以形成混合的/过筛的物质;(b4) 压紧上述混合的/过筛的物质以形成压紧的物质;(b5) 研磨上述压紧的物质以形成研磨的物质;和(b6) 混合上述研磨的物质以形成氢氯噻嗪颗粒。本发明的另一个优选实施方案还包括任选的步骤,即步骤(d) 将双层固体剂型膜包衣。氢氯地平可以在步骤 a1 和/或 a6 以及步骤 b1 和/或 b6 中引入。

[0058] 本发明的另一个实施方案涉及治疗高血压、充血性心力衰竭、心绞痛、心肌梗塞、动脉硬化、糖尿病肾病、糖尿病心肌病、肾功能不全、周围性血管疾病、中风、左心室肥大、认知功能障碍、头痛或慢性心力衰竭的方法。所述方法包括将缬沙坦、氢氯地平和氢氯噻嗪的固体剂型给药至需要该种治疗的个体。在一优选实施方案中,将固体剂型口服给药至个体。

[0059] 通过参考下列实施例,现将举例说明本发明的具体实施方案。应当理解,公开这些实施例仅仅用于解释本发明,而不应该认为以任何方式限制本发明的范围。

[0060] 实施例 1

[0061] 160/12.5/5MG 片剂

[0062] 使用下面表 1 中所列的组分制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的单层固体剂型。

[0063] 表 1.

[0064]

	组分	(mg)	%
A	缬沙坦	160.00	40.00
B	氢氯噻嗪	12.50	3.13
C	氨氯地平苯磺酸盐	6.94 *	1.74
D	微晶纤维素	154.56	38.64
E	交聚维酮	54.00	13.50
F	胶体二氧化硅	3.00	0.75
G	硬脂酸镁 (I)	6.00	1.50
H	硬脂酸镁 (II)	3.00	0.75
	总计	400.00	

[0065] * - 相当于 5mg 氨氯地平游离碱

[0066] 将组分 A-G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A-G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0067] 将组分 A、C、D、E、F 和 G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 B 和 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的 B 和 H 的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A、C、D、E、F 和 G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0068] 将组分 A、B、D、E、F 和 G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 C 和 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的 B 和 H 的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A、B、D、E、F 和 G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0069] 将组分 A、D、E、F 和 G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 B、C 和 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的 B、C 和 H 的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A、D、E、F 和 G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0070] 实施例 2

[0071] 160/12.5/10MG 片剂

[0072] 使用下面表 2 中所列的组分制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的单层固体剂型。

[0073] 表 2.

[0074]

	组分	(mg)	%
A	缬沙坦	160.00	40.00
B	氢氯噻嗪	12.50	3.13
C	氨氯地平苯磺酸盐	13.87 *	3.47
D	微晶纤维素	147.63	36.91
	组分	(mg)	%
E	交聚维酮	54.00	13.50
F	胶体二氧化硅	3.00	0.75
G	硬脂酸镁 (I)	6.00	1.50
H	硬脂酸镁 (II)	3.00	0.75
	总计	400.00	

[0075] * - 相当于 10mg 氨氯地平游离碱

[0076] 将组分 A-G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的润滑剂的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A-G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0077] 将组分 A、C、D、E、F 和 G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 B 和 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的 B 和 H 的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A、C、D、E、F 和 G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0078] 将组分 A、B、D、E、F 和 G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 C 和 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的 B 和 H 的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A、B、D、E、F 和 G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0079] 将组分 A、D、E、F 和 G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 B、C 和 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的 B、C 和 H 的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A、D、E、F 和 G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0080] 实施例 3

[0081] 160/25/10MG 片剂

[0082] 使用下面表 3 中所列的组分制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的单层固体剂型。

[0083] 表 3.

[0084]

	组分	(mg)	%
A	缬沙坦	160.00	40.00
B	氢氯噻嗪	25.00	6.25
C	氨氯地平苯磺酸盐	13.87 *	3.47
D	微晶纤维素	135.13	33.78
E	交聚维酮	54.00	13.50
F	胶体二氧化硅	3.00	0.75
G	硬脂酸镁 (I)	6.00	1.50
H	硬脂酸镁 (II)	3.00	0.75
	总计	400.00	

[0085] * - 相当于 10mg 氨氯地平游离碱

[0086] 将组分 A-G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的润滑剂的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A-G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0087] 将组分 A、C、D、E、F 和 G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 B 和 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的 B 和 H 的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A、C、D、E、F 和 G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0088] 将组分 A、B、D、E、F 和 G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 C 和 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的 B 和 H 的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A、B、D、E、F 和 G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0089] 将组分 A、D、E、F 和 G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 B、C 和 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的 B、C 和 H 的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A、D、E、F 和 G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0090] 实施例 4

[0091] 160/25/5MG 片剂

[0092] 使用下面表 4 中所列的组分制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的单层固体剂型。

[0093] 表 4.

[0094]

	组分	(mg)	%
A	缬沙坦	160.00	40.00
B	氢氯噻嗪	25.00	6.25
C	氨氯地平苯磺酸盐	6.94 *	1.74
D	微晶纤维素	142.06	35.51
E	交聚维酮	54.00	13.50
F	胶体二氧化硅	3.00	0.75
G	硬脂酸镁 (I)	6.00	1.50
H	硬脂酸镁 (II)	3.00	0.75
	总计	400.00	

[0095] * - 相当于 5mg 氨氯地平游离碱

[0096] 将组分 A-G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的润滑剂的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A-G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0097] 将组分 A、C、D、E、F 和 G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 B 和 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的 B 和 H 的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A、C、D、E、F 和 G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0098] 将组分 A、B、D、E、F 和 G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 C 和 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的 B 和 H 的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A、B、D、E、F 和 G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0099] 将组分 A、D、E、F 和 G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 B、C 和 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的 B、C 和 H 的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A、D、E、F 和 G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0100] 实施例 5

[0101] 320/25/10MG 片剂

[0102] 使用下面表 5 中所列的组分制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的单层固体剂型。

[0103] 表 5.

[0104]

	组分	(mg)	%
A	缬沙坦	320.00	40.00

B	氢氯噻嗪	25.00	3.13
C	氨氯地平苯磺酸盐	13.87 *	1.73
D	微晶纤维素	309.12	38.64
E	交聚维酮	108.00	13.50
F	胶体二氧化硅	6.00	0.75
G	硬脂酸镁 (I)	12.00	1.50
H	硬脂酸镁 (II)	6.00	0.75
	总计	800.00	

[0105] * - 相当于 10mg 氨氯地平游离碱

[0106] 将组分 A-G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的润滑剂的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A-G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0107] 将组分 A、C、D、E、F 和 G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 B 和 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的 B 和 H 的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A、C、D、E、F 和 G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0108] 将组分 A、B、D、E、F 和 G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 C 和 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的 C 和 H 的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A、B、D、E、F 和 G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0109] 将组分 A、D、E、F 和 G 置于扩散搅拌机中并混合。然后,将混合的物质过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 B、C 和 H 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的 B、C 和 H 的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A、D、E、F 和 G)。接着,使用旋转压片机将混合的 / 研磨的物质压成单层固体剂型,并且任选地将单层固体剂型进行膜包衣。

[0110] 实施例 6

[0111] 160/12.5/5、160/12.5/10、160/25/5、160/25/10 和 320/25/10MG 片剂

[0112] 使用下面表 6 中所列的组分制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的双层固体剂型。

[0113] 表 6.

[0114]

	组分	(mg)	%
缬沙坦/氢氯噻嗪层			
A	缬沙坦	320.00	35.56
B	氢氯噻嗪	25.00	2.78
C	微晶纤维素	151.00	16.78
D	交聚维酮	80.00	8.89
E	胶体二氧化硅	6.00	0.67
F	硬脂酸镁(I)	12.00	1.33
G	硬脂酸镁(II)	6.00	0.67
	小计	600.00	
氨氯地平层			
H	氨氯地平苯磺酸盐	13.87*	1.54
I	微晶纤维素	279.03	31.00
J	羟基乙酸淀粉钠	6.00	0.67
K	着色剂	0.20	0.02
L	硬脂酸镁(III)	0.30	0.03
M	硬脂酸镁(IV)	0.60	0.07
	小计	300.00	
	总计	900.00	

[0115] * - 相当于 10mg 氨氯地平游离碱

[0116] 表 7

[0117]

		160/25/10mg		160/25/5mg		160/12.5/5mg		160/12.5/10mg	
	组分	mg/ 单位	%	mg/ 单位	%	mg/ 单位	%	mg/ 单位	%
	缬沙坦和 HCTZ 层								
A	缬沙坦 DS	160.00	26.67	160.00	35.56	160.00	35.56	160.00	26.67
B	HCTZ	25.00	4.17	25.00	5.56	12.50	2.78	12.50	2.08
C	Avicel 102	63.00	10.50	63.00	14.00	85.50	19.00	85.50	14.25
D	交聚维酮	40.00	6.67	40.00	8.89	30.00	6.67	30.00	5.00
E	气相二氧化硅 (Cab-O-Sil)	3.00	0.50	3.00	0.67	3.00	0.67	3.00	0.50
F	硬脂酸镁(I)	6.00	1.00	6.00	1.33	6.00	1.33	6.00	1.00
G	硬脂酸镁(II)	3.00	0.50	3.00	0.67	3.00	0.67	3.00	0.50
	小计	300.00		300.00		300.00		300.00	
	氨氯地平层								
H	氨氯地平苯磺酸盐	13.87 ^a	2.31	6.94 ^b	1.54	6.94 ^b	1.54	13.87 ^a	2.31
I	Avicel PH102	279.03	46.51	139.51	31.00	139.51	31.00	279.03	46.51
J	羟基乙酸淀粉钠	6.00	1.00	3.00	0.67	3.00	0.67	6.00	1.00
K	黄色氧化铁	0.20	0.03	0.10	0.02	0.10	0.02	0.20	0.03
L	硬脂酸镁 (III)	0.30	0.05	0.15	0.03	0.15	0.03	0.30	0.05
M	硬脂酸镁 (IV)	0.60	0.10	0.30	0.07	0.30	0.07	0.60	0.10
	小计	300.00		150.00		150.00		300.00	
	总计	600.00	100.00	450.00	100.00	450.00	100.00	600.00	100.00

[0118] ^a 相当于 10mg 氨氯地平游离碱；^b 相当于 5mg 氨氯地平游离碱

[0119] 首先,将缬沙坦如下制粒:在扩散搅拌机中混合组分 A-F。接着,将混合的物质经筛网过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。

[0120] 然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 G 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的润滑剂的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A-F)。

[0121] 其次,将氨氯地平苯磺酸盐如下制粒:在扩散搅拌机中混合组分 H-L。然后,将混合的物质经筛网过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 M 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的润滑剂的期望水平,并且在某些情况中合并

分成多批次的组分 H-L)。

[0122] 最后,使用双层旋转压片机将缬沙坦颗粒和氨氯地平颗粒压成双层固体剂型,并且任选地将双层固体剂型进行膜包衣。

[0123] 实施例 7

[0124] 160/12.5/5、160/12.5/10、160/25/5、160/25/10 和 160/12.5/5MG 片剂

[0125] 使用下面表 8 和 9 中所列的组分制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的双层固体剂型。

[0126] 表 8.

[0127]

	组分	(mg)	%
缬沙坦层			
A	缬沙坦	160.00	34.78
B	微晶纤维素	108.00	23.48
C	交聚维酮	30.00	6.52
D	胶体二氧化硅	3.00	0.65
E	硬脂酸镁 (I)	6.00	1.30
F	硬脂酸镁 (II)	3.00	0.65
	小计	310.00	

[0128]

氨氯地平/氢氯噻嗪层			
G	氨氯地平苯磺酸盐	6.94*	1.51
H	氢氯噻嗪	12.50	2.72
I	微晶纤维素	127.02	27.61
J	羟基乙酸淀粉钠	3.00	0.65
K	着色剂	0.10	0.02
L	硬脂酸镁 (III)	0.15	0.03
M	硬脂酸镁 (IV)	0.30	0.07
	小计	150.00	
	总计	460.00	

[0129] * - 相当于 5mg 氨氯地平游离碱

[0130] 表 9:

[0131]

		160/25/10mg		160/25/5mg		160/12.5/10mg		320/25/10mg	
	组分	mg/ 单位	%	mg/ 单位	%	mg/ 单位	%	mg/ 单位	%
	缬沙坦层								
A	缬沙坦 DS	160.00	26.23	160.00	26.23	160.00	26.23	320.00	34.78
B	Avicel 102	108.00	17.70	108.00	17.70	108.00	17.70	216.00	23.48
C	交聚维酮	30.00	4.92	30.00	4.92	30.00	4.92	60.00	6.52
D	气相二氧化硅 (Cab-O-Sil)	3.00	0.49	3.00	0.49	3.00	0.49	6.00	0.65
E	硬脂酸镁(I)	6.00	0.98	6.00	0.98	6.00	0.98	12.00	1.30
F	硬脂酸镁(II)	3.00	0.49	3.00	0.49	3.00	0.49	6.00	0.65
	小计	310.00		310.00		310.00		620.00	
氯氯地平 HCTZ 层									
G	氯氯地平苯磺酸盐	13.87	2.27	6.94	1.14	13.87	2.27	13.87	1.51

[0132]

H	HCTZ	25.00	4.10	25.00	4.10	12.50	2.05	25.00	2.72
I	Avicel PH102	254.03	41.64	260.96	42.78	266.53	43.69	254.03	27.61
J	羟基乙酸淀粉 钠	6.00	0.98	6.00	0.98	6.00	0.98	6.00	0.65
K	黄色氧化铁	0.20	0.03	0.20	0.03	0.20	0.03	0.20	0.02
L	硬脂酸镁 (III)	0.30	0.05	0.30	0.05	0.30	0.05	0.30	0.03
M	硬脂酸镁 (IV)	0.60	0.10	0.60	0.10	0.60	0.10	0.60	0.07
	小计	300.00		300.00		300.00		300.00	
	总计	610.00	100.00	610.00	100.00	610.00	100.00	920.00	100.00

[0133] 首先,将缬沙坦如下制粒:在扩散搅拌机中混合组分 A-E。然后,将混合的物质经筛网过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的/过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 F 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的润滑剂的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A-E)。

[0134] 其次,将氨氯地平苯磺酸盐如下制粒:在扩散搅拌机中混合组分 G-L。然后,将混合的物质经筛网过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 M 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的润滑剂的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 G-L)。

[0135] 最后,使用双层旋转压片机将缬沙坦颗粒和氨氯地平颗粒压成双层固体剂型,并且任选地将双层固体剂型进行膜包衣。

[0136] 实施例 8

[0137] 160/12.5/5、160/12.5/10、160/25/5、160/25/10 和 320/25/10Mg 片剂

[0138] 使用下面表 10 和 11 中所列的组分制备缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的双层固体剂型。

[0139] 表 10

[0140]

	组分	160/25/10mg		160/25/5mg	
		mg/单位	%	mg/单位	%
	缬沙坦和氯氯地平层				
A	缬沙坦 DS	160.00	25.24	160.00	25.48
B	氯氯地平苯磺酸盐	13.87	2.19	6.94	1.10
C	Avicel PH102	108.13	17.06	109.07	17.37
D	交聚维酮 XL	40.00	6.31	40.00	6.37
	气相二氧化硅				
E	(Cab-o-sil)	3.00	0.47	3.00	0.48
F	硬脂酸镁(I)	6.00	0.95	6.00	0.96
G	硬脂酸镁(I)	3.00	0.47	3.00	0.48
	小计	334.00		328.00	
	HCTZ 层				
H	HCTZ	25.00	3.94	25.00	3.98
I	Avicel PH102	267.90	42.26	267.90	42.66
J	羧基乙酸淀粉钠	6.00	0.95	6.00	0.96
K	黄色氧化铁	0.20	0.03	0.20	0.03
L	硬脂酸镁(III)	0.30	0.05	0.30	0.05
M	硬脂酸镁(IV)	0.60	0.09	0.60	0.10
	小计	300.00		300.00	
	总计	634.00	100.00	628.00	100.00

[0141] 表 11

[0142]

	组分	160/12.5/5mg		160/12.5/10mg		320/25/10mg	
		mg/ 单位	%	mg/ 单位	%	mg/ 单位	%
	缬沙坦和氯氯地平层						
A	缬沙坦 DS	160.00	33.06	160.00	25.48	320.00	33.47
B	氯氯地平苯磺酸盐	13.87	2.87	6.94	1.10	13.87	1.45
C	Avicel PH102	108.13	22.34	109.07	17.37	218.13	22.82
D	交聚维酮 XL	40.00	8.26	40.00	6.37	80.00	8.37
	气相二氧化硅						
E	(Cab-o-sil)	3.00	0.62	3.00	0.48	6.00	0.63
F	硬脂酸镁(I)	6.00	1.24	6.00	0.96	12.00	1.26
G	硬脂酸镁(I)	3.00	0.62	3.00	0.48	6.00	0.63
	小计	334.00		328.00		656.00	
	HCTZ 层						
H	HCTZ	12.50	2.58	12.50	1.99	25.00	2.62
I	Avicel PH102	133.95	27.68	280.40	44.65	267.90	28.02
J	羧基乙酸淀粉钠	3.00	0.62	6.00	0.96	6.00	0.63
K	黄色氧化铁	0.10	0.02	0.20	0.03	0.20	0.02
L	硬脂酸镁(III)	0.15	0.03	0.30	0.05	0.30	0.03
M	硬脂酸镁(IV)	0.30	0.06	0.60	0.10	0.60	0.06
	小计	150.00		300.00		300.00	
	总计	484.00	100.00	628.00	100.00	956.00	100.00

[0143] 首先,将缬沙坦如下制粒:在扩散搅拌机中混合组分 A-F。然后,将混合的物质经筛网过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 G 在扩散搅拌机中混合。(该第二个混合步骤实现了用于制粒的润滑剂的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 A-F)。

[0144] 其次,将 HCTZ 如下制粒:在扩散搅拌机中混合组分 H-L。然后,将混合的物质经筛网过筛。接着,将过筛的物质再次在扩散搅拌机中混合。然后使用滚筒压紧机将混合的 / 过筛的物质压紧。将压紧的物质研磨通过筛网,然后与组分 M 在扩散搅拌机中混合。(该第

二个混合步骤实现了用于制粒的润滑剂的期望水平,并且在某些情况中合并分成多批次的组分 H-L)。

[0145] 最后,使用双层旋转压片机将缬沙坦颗粒和氨氯地平颗粒压成双层固体剂型,并且任选地将双层固体剂型进行膜包衣。

[0146] 尽管已根据其具体实施方案描述了本发明,但是很显然:可以在不背离本文公开的发明构思的情况下进行许多变化、修改和变通。因此,本发明旨在包括所有落在所附的权利要求书的精神和广域范围内的所有变化、修改和变通。将文中所引的所有专利申请、专利和其它出版物以其全部内容引入作为参考。