

5

10

15

Заявка № 200400879

Заявитель Бёрингер Ингельхайм

Фарма ГмбХ унд Ко.КГ, DE

20

**ДВУХСЛОЙНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТАБЛЕТКА, СОДЕРЖАЩАЯ  
ТЕЛМИСАРТАН И ДИУРЕТИК, И ЕЕ ПОЛУЧЕНИЕ**

**Область техники, к которой относится изобретение**

25

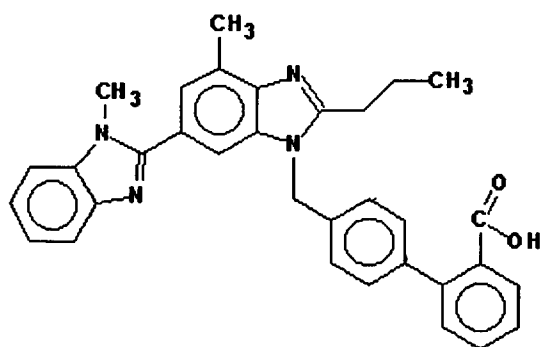
Настоящее изобретение относится к композиции в виде двухслойной фармацевтической таблетки, содержащей антагонист рецептора ангиотензина II телмисартан в сочетании с диуретиком, таким как гидрохлортиазид (ГХТЗ). Настоящее изобретение относится также к способу получения такой двухслойной таблетки.

**Предпосылки создания изобретения**

30

Телмисартан (международное непатентованное название (INN)) представляет собой антагонист рецептора ангиотензина II, разработанный для лечения гипертензии и других медицинских показаний, описанных в EP-A-502314.

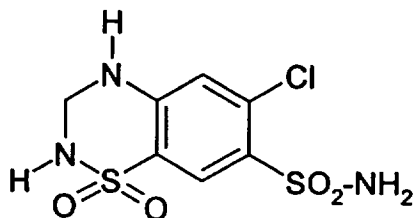
Он имеет химическое название 4'-[2-*n*-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)бензимидазол-1-илметил]бифенил-2-карбоновая кислота и характеризуется следующей структурой:



5           Телмисартан, как правило, получают и поставляют в форме свободной кислоты. Он отличается очень слабой растворимостью в водных системах при физиологических значениях рН (1-7), характерных для желудочно-кишечного тракта. Как описано в WO 00/43370, кристаллический телмисартан существует в виде двух полиморфных форм, имеющих различные температуры плавления. Под воздействием тепла и влажности полиморф В с более низкой температурой плавления необратимо трансформируется в полиморф А с более высокой температурой плавления.

Гидрохлортиазид (ГХТЗ) представляет собой тиазидный диуретик, который вводят пероральным путем для лечения отека и гипертензии.

15           ГХТЗ имеет химическое название 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-7-сульфонамид-1,1-диоксид и характеризуется следующей структурой



#### Объекты изобретения

20           Следует ожидать, что совместная терапия с использованием телмисартана и диуретика типа ГХТЗ будет обладать синергетической терапевтической эффективностью при лечении гипертензии.

Таким образом, объектом настоящего изобретения является комбинированное лекарственное средство с фиксированной дозой, содержащее телмисартан и диуретик, такой как ГХТЗ, где указанная комбинация лекарственных средств обладает требуемым профилем быстрого растворения и быстрого высвобождения лекарственного средства в сочетании с требуемой стабильностью.

Как правило, комбинацию лекарственных средств с фиксированной дозой, предназначенную для быстрого высвобождения, получают либо путем приготовления порошкообразной смеси, либо путем совместной грануляции двух действующих веществ с необходимыми эксципиентами, обычно сохраняя основной состав соответствующей композиции, содержащей одно лекарственное средство, и просто добавляя в качестве компонента второе лекарственное средство.

В случае комбинации телмисартана и ГХТЗ такой подход оказался неосуществимым вследствие несовместимости ГХТЗ с основными соединениями, такими, например, как меглумин (N-метил-D-глюкамин), который является компонентом стандартных композиций телмисартана, и вследствие более низкой скорости растворения ГХТЗ из растворяющегося матрикса по сравнению с растворением из распадающейся таблетки.

Для преодоления проблемы несовместимости было изучено несколько подходов для разработки галеновых препаратов. Классический подход заключается в нанесении покрытия на частицы ГХТЗ в грануляторе с псевдооживленным слоем с использованием полимерного раствора, содержащего водорастворимые полимеры типа гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы или поливинилпирролидона, в результате чего уменьшается площадь поверхности контакта частиц ГХТЗ с композицией телмисартана в процессе смешения и прессования. Однако, такой метод не позволяет уменьшать площадь контакта ГХТЗ с композицией телмисартана в спрессованной таблетке до уровня, достаточного для обеспечения требуемого пролонгированного срока хранения.

Кроме того, скорость растворения ГХТЗ из таблетки, содержащей ГХТЗ с нанесенным покрытием в композиции телмисартана, еще более снижается вследствие гелеобразующих свойств полимера.

Другой подход заключается в получении отдельно таблеток, содержащих телмисартан, и таблеток, содержащих ГХТЗ с пленочным покрытием, которые имеют такие размер и форму, чтобы ими можно было заполнять капсулу. Если разделять требуемые дозы телмисартана на две или 5 четыре индивидуальные небольшие таблетки и ГХТЗ на одну или две небольшие таблетки, то ими можно заполнять капсулу размером 1 - 0. Однако при таком подходе скорость растворения лекарственного средства, представляющего собой телмисартан, оказалась меньше, чем в случае индивидуального лекарственного средства, из-за наличия времени 10 запаздывания, обусловленного большими оболочками капсул. Кроме того, по-видимому, с точки зрения соблюдения больным режима и схемы лечения оказывается невозможным применять капсулу размером 0.

#### Краткое изложение сущности изобретения

При создании настоящего изобретения было установлено, что 15 вышеуказанные проблемы, связанные с обычными подходами получения комбинированного лекарственного средства с фиксированной дозой, содержащего телмисартан и диуретик, можно преодолеть с помощью двухслойной фармацевтической таблетки, имеющей первый слой, содержащий телмисартан в практически аморфной форме, который находится 20 в растворяющемся матриксе таблетки, и второй слой, содержащий диуретик, который находится в распадающемся матриксе таблетки.

Двухслойная таблетка, предлагаемая в настоящем изобретении, обеспечивает практически независимое от значения pH растворение слабо растворимого в воде телмисартана, что облегчает растворение лекарственного 25 средства при физиологическом уровне pH, и обеспечивает также быстрое высвобождение диуретика из быстро распадающегося матрикса. В то же время структура двухслойной таблетки позволяет преодолеть проблему стабильности, вызванную несовместимостью диуретиков типа ГХТЗ с основными компонентами композиции телмисартана.

30 Еще одним объектом настоящего изобретения является улучшенная технология приготовления двухслойных таблеток и способ получения двухслойной фармацевтической таблетки, отличающийся тем, что осуществляют следующие стадии:

(I) получают композицию первого слоя таблетки путем

а) приготовления водного раствора, содержащего телмисартан, по меньшей мере один основной агент и необязательно солюбилизатор и/или замедлитель кристаллизации,

б) сушки распылением водного раствора с получением высушенных распылением гранул,

в) смешения высушенных распылением гранул с водорастворимым разбавителем с получением премикса,

г) смешения премикса с замасливателем с получением конечной смеси для первого слоя таблетки,

д) необязательно добавления других эксципиентов и/или вспомогательных веществ на любой из стадий а)-г),

(II) получают композицию второго слоя таблетки путем

е) смешения и/или грануляции диуретика с компонентами распадающегося матрикса таблетки и необязательно другими эксципиентами и/или вспомогательными веществами,

ж) добавления к смеси замасливателя с получением конечной смеси для второго слоя таблетки,

(III) вносят композицию первого или второго слоя таблетки в таблетировочный пресс,

(IV) прессуют композицию слоя таблетки с получением слоя таблетки,

(V) вносят композицию другого слоя таблетки в таблетировочный пресс,

и

(VI) прессуют композиции обоих слоев таблетки с получением двухслойной таблетки.

#### Определения

В контексте настоящего описания понятие «практически аморфный» обозначает продукт, в котором содержание аморфных компонентов по данным измерений методом дифракции рентгеновских лучей на порошке составляет по меньшей мере 90%, предпочтительно по меньшей мере 95%.

Понятие «растворяющийся матрикс таблетки» обозначает композицию основы фармацевтической таблетки, характеризующуюся быстрым высвобождением (быстрое растворение), которая легко растворяется в физиологической водной среде.

Понятие «диуретик» обозначает диуретики на основе тиазида и аналогов тиазида типа гидрохлортиазида (ГХТЗ), клопамида, ксипамида или хлорталидона, а также любой другой диуретик, который можно применять для лечения гипертензии, такой, например, как фуросемид и пиретанид, и их комбинации с амилоридом и триамтереном.

Понятие «распадающийся матрикс таблетки» обозначает композицию основы фармацевтической таблетки, характеризующуюся быстрым высвобождением, которая легко набухает и распадается в физиологической водной среде.

Описание предпочтительных вариантов осуществления изобретения

Двухслойная таблетка, предлагаемая в настоящем изобретении, имеет первый слой, содержащий телмисартан в практически аморфной форме, который находится в растворяющемся матриксе таблетки, и второй слой, содержащий диуретик, который находится в распадающемся матриксе таблетки.

Действующее вещество, т.е. телмисартан, как правило, поступает в продажу в форме свободной кислоты, однако можно применять также фармацевтически приемлемые соли. Поскольку при последующей обработке телмисартан, как правило, растворяют и трансформируют в практически безводную форму, его исходная кристаллическая морфология и размер частиц не оказывают существенного влияния на физические и биофармацевтические свойства получаемой композиции в виде двухслойной таблетки. Тем не менее предпочтительно удалять из исходного продукта агломераты, например, путем просеивания, для облегчения смачивания и растворения при дальнейшей обработке.

Практически аморфный телмисартан можно получать любым пригодным методом, известным специалистам в данной области, например, путем сушки вымораживанием водных растворов, нанесения покрытия на частицы носителя в псевдооживленном слое и осаждения растворителя на сахарных гранулах или других носителях. Однако предпочтительно практически аморфный телмисартан получают с помощью описанного ниже конкретного метода распылительной сушки.

Другое действующее вещество, т.е. диуретик, как правило, применяют в виде тонкого кристаллического порошка, необязательно в тонкоразмолотой,

размолотой с помощью штифтов или тонкоизмельченной форме. Например, частицы гидрохлортиазида по результатам измерений методом рассеяния лазерного света в системе сухой дисперсии (фирма Sympatec Helos/Rodos, фокусное расстояние 100 мм) предпочтительно имеют следующее

5 распределение размеров:

$d_{10}$  :  $\leq 20$  мкм, предпочтительно от 2 до 10 мкм

$d_{50}$  : 5-50 мкм, предпочтительно от 10 до 30 мкм

$d_{90}$  : 20-100 мкм, предпочтительно от 40 до 80 мкм

10 Двухслойная таблетка, предлагаемая в настоящем изобретении, как правило, содержит от 10 до 160 мг, предпочтительно от 20 до 80 мг телмисартана и от 6,25 до 50 мг, предпочтительно от 12,5 до 25 мг диуретика. В настоящее время предпочтительными формами являются двухслойные таблетки, содержащие 40/12,5 мг, 80/12,5 мг и 80/25 мг телмисартана и ГХТЗ соответственно.

15 Первый слой таблетки содержит телмисартан в практически аморфной форме, диспергированный в растворяющемся матриксе таблетки, характеризующимся быстрым высвобождением (быстрое растворение). Растворяющийся матрикс таблетки может обладать кислотными, нейтральными или основными свойствами, однако предпочтительным является основной матрикс таблетки.

20 В таких предпочтительных вариантах осуществления изобретения растворяющийся матрикс содержит основной агент, водорастворимый разбавитель и необязательно другие эксципиенты и вспомогательные вещества.

25 Конкретными примерами пригодных основных агентов являются гидроксиды щелочных металлов, такие как NaOH и KOH; основные аминокислоты, такие как аргинин и лизин; и меглумин (N-метил-D-глюкамин), причем предпочтительными являются NaOH и меглумин.

30 Конкретными примерами пригодных водорастворимых разбавителей являются углеводы, такие как моносахариды типа глюкозы, олигосахариды типа сахарозы, безводной лактозы и моногидрата лактозы; и сахарные спирты типа сорбита, маннита, дулцита, рибита и ксилита. Предпочтительным разбавителем является сорбит.

Другие эксципиенты и/или вспомогательные вещества выбирают, например, из ряда, включающего связующие вещества, носители, наполнители, замасливатели, повышающие текучесть агенты, замедлители кристаллизации, солюбилизаторы, красители, агенты, регулирующие значение рН, поверхностно-активные вещества и эмульгаторы, конкретные примеры которых приведены ниже в связи с описанием композиции второго слоя таблетки. Эксципиенты и/или вспомогательные вещества для композиции первого слоя таблетки предпочитают выбирать таким образом, чтобы получать некислотный быстро растворяющийся матрикс таблетки.

Композиция первого слоя таблетки, как правило, содержит от 3 до 50 мас.%, предпочтительно от 5 до 35 мас.% действующего вещества; от 0,25 до 20 мас.%, предпочтительно от 0,40 до 15 мас.% основного агента; и от 30 до 95 мас.%, предпочтительно от 60 до 80 мас.% водорастворимого разбавителя.

Другие (необязательные) компоненты можно выбирать, например, из одного или нескольких перечисленных ниже эксципиентов и/или вспомогательных веществ, взятых в указанных количествах:

от 10 до 30 мас.%, предпочтительно от 15 до 25 мас.% связующих веществ, носителей и наполнителей, заменяя тем самым водорастворимый разбавитель;

от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 3 мас.% замасливателей; от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,3 до 2 мас.% повышающих текучесть агентов;

от 1 до 10 мас.%, предпочтительно от 2 до 8 мас.% замедлителей кристаллизации;

от 1 до 10 мас.%, предпочтительно от 2 до 8 мас.% солюбилизаторов; от 0,05 до 1,5 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 0,8 мас.% красителей; от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно от 2 до 8 мас.% агентов, регулирующих значение рН;

от 0,01 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,05 до 1 мас.% поверхностно-активных веществ и эмульгаторов.

Композиция второго слоя таблетки содержит диуретик, который находится в быстро распадающемся матриксе таблетки. В предпочтительном варианте осуществления изобретения распадающийся матрикс таблетки



содержит наполнитель, связующее вещество, разрыхлитель и необязательно другие эксципиенты и вспомогательные вещества.

Наполнитель предпочтительно выбирают из безводной лактозы, высушенной распылением лактозы и моногидрата лактозы.

5           Связующее вещество выбирают в зависимости от процесса изготовления, выбранного для получения второго слоя таблетки, из группы безводных связующих веществ и/или из группы связующих веществ, предназначенных для мокрой грануляции. Пригодными безводными связующими веществами являются, например, порошкообразная целлюлоза и микрокристаллическая  
10 целлюлоза. Конкретными примерами связующих веществ, предназначенных для мокрой грануляции, являются кукурузный крахмал, поливинилпирролидон (повидон (Povidon)), сополимер винилпирролидона и винилацетата (коповидон (Copovidone)) и производные целлюлозы типа гидроксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы,  
15 гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы.

Пригодными разрыхлителями являются, например, натрийгликолят крахмала, кросповидон, кроскармеллоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза и высушенный кукурузный крахмал, причем предпочтительным является натрийгликолят крахмала.

20           В том случае, если применяют другие эксципиенты и вспомогательные вещества, их предпочтительно выбирают из разбавителей и носителей, таких как порошкообразная целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы типа гидроксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и  
25 гидроксипропилметилцеллюлозы, вторичного кислого фосфата кальция, кукурузного крахмала, предварительно желированного крахмала, поливинилпирролидона (повидона) и т.д.; замасливателей, таких как стеариновая кислота, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, глицеринтрибегенат и т.д.; повышающих текучесть агентов, таких как  
30 коллоидный диоксид кремния, тальк и т.д.; замедлителей кристаллизации, таких как повидон и т.д.; солюбилизаторов, таких как плуроник, повидон и т.д.; красителей, включая красители и пигменты, такие как оксид железа красный или желтый, диоксид титана, тальк и т.д.; агентов, регулирующих значение рН, таких как лимонная кислота, винная кислота, фумаровая

кислота, цитрат натрия, вторичный кислый фосфат кальция, вторичный кислый фосфат натрия и т.д.; поверхностно-активных веществ и эмульгаторов, таких как плуроник, полиэтиленгликоли, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиэтоксилированное и гидрогенизированное касторовое масло и т.д.; и смесей двух или большего количества указанных эксципиентов и/или вспомогательных веществ.

Композиция второго слоя таблетки, как правило, содержит от 1,5 до 35 мас.%, предпочтительно от 2 до 15 мас.% действующего вещества; от 25 до 75 мас.%, предпочтительно от 35 до 65 мас.% наполнителя; от 10 до 40 мас.%, предпочтительно от 15 до 35 мас.% безводного связующего вещества; от 0,5 до 5 мас.%, предпочтительно от 1 до 4 мас.% связующего вещества, предназначенного для мокрой грануляции; и от 1 до 10 мас.%, предпочтительно от 2 до 8 мас.% разрыхлителя. Другие эксципиенты и вспомогательные вещества, как правило, применяют в таких же количествах, что и в композиции первого слоя таблетки.

Для получения двухслойной таблетки, предлагаемой в настоящем изобретении, композиции первого и второго слоя таблетки можно спрессовывать стандартным методом с помощью прессы для двухслойных таблеток, например, высокоскоростного роторного прессы, работающего в режиме изготовления двухслойных таблеток. При этом, однако, необходимо принимать меры для того, чтобы не допускать избыточной сжимающей силы при изготовлении первого слоя таблетки. Предпочтительно соотношение сжимающей силы, прилагаемой при прессовании первого слоя таблетки, и сжимающей силы, прилагаемой при совместном прессовании первого и второго слоев таблетки, составляет от 1:10 до 1:2. Например, первый слой таблетки можно прессовать при умеренной величине силы от 4 до 8 кН, в то время как основное совместное прессование первого и второго слоя осуществляют при применении силы от 10 до 20 кН.

При прессовании двухслойной таблетки образование адекватной связи между двумя слоями достигают благодаря действующим на расстоянии силам притяжения (силы межмолекулярного взаимодействия) и взаимному механическому сцеплению частиц.

Получаемые таким методом двухслойные таблетки быстро и практически независимо от значения рН высвобождают действующие

вещества, причем полное высвобождение происходит менее чем за 60 мин, а высвобождение основной части происходит менее чем за 15 мин. Кинетику растворения/распада двухслойной таблетки можно контролировать различными путями. Например, оба слоя могут растворяться/распадаться одновременно. Однако предпочтительно, чтобы в первую очередь распался второй слой таблетки, содержащий диуретик, в то время как первый слой таблетки, содержащий телмисартан, растворялся параллельно с ним или после него.

Настоящее изобретение позволяет существенно увеличивать скорость растворения действующих веществ, в частности, телмисартана. В норме в течение 30 мин растворяется по меньшей мере 70% и, как правило, по меньшей мере 90% присутствующего лекарственного вещества.

Двухслойные таблетки, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают определенными гигроскопическими свойствами и поэтому их предпочтительно упаковывают с применением влагонепроницаемого упаковочного материала, например, в блистерные упаковки из алюминиевой фольги или в полипропиленовые тубы и флаконы из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), которые предпочтительно содержат дессикант.

Для обеспечения оптимальных характеристик растворения/распада и высвобождения лекарственного средства был разработан специальный способ изготовления двухслойной таблетки, предлагаемой в настоящем изобретении,

отличающийся тем, что осуществляют следующие стадии:

(I) получают композицию первого слоя таблетки путем

а) приготовления водного раствора, содержащего телмисартан, по меньшей мере один основной агент и необязательно солиubilизатор и/или замедлитель кристаллизации,

б) сушки распылением водного раствора с получением высушенных распылением гранул,

в) смешения высушенных распылением гранул с водорастворимым разбавителем с получением премикса,

г) смешения премикса с замасливателем с получением конечной смеси для первого слоя таблетки,

д) необязательно добавления других эксципиентов и/или вспомогательных веществ на любой из стадий а)-г),

(II) получают композицию второго слоя таблетки путем

е) смешения и/или грануляции диуретика с компонентами распадающегося матрикса таблетки и необязательно другими эксципиентами и/или вспомогательными веществами,

5 ж) добавления к смеси замасливателя с получением конечной смеси для второго слоя таблетки,

(III) вносят композицию первого или второго слоя таблетки в таблетировочный пресс,

(IV) прессуют композицию слоя таблетки с получением слоя таблетки,

10 (V) вносят композицию другого слоя таблетки в таблетировочный пресс, и

(VI) прессуют композиции обоих слоев таблетки с получением двухслойной таблетки.

Согласно предпочтительному варианту осуществления этого способа  
15 получают водный щелочной раствор телмисартана путем растворения действующего вещества в очищенной воде с помощью одного или нескольких основных агентов типа гидроксида натрия и меглумина. Необязательно можно добавлять солюбилизатор и/или замедлитель перекристаллизации. Содержание сухого вещества в исходном водном растворе, как правило,  
20 составляет от 10 до 40 мас.%, предпочтительно от 20 до 30 мас.%.  
Затем водный раствор сушат распылением при комнатной температуре или предпочтительно при повышенных температурах, например, при 50 -

100°C в сушилке с параллельным потоком или с противотоком при давлении распыления, например, от 1 до 4 бар. В целом, условия для распылительной  
25 сушки предпочтительно выбирают таким образом, чтобы в циклонном сепараторе получать высушенные распылением гранулы с остаточной влажностью  $\leq 5$  мас.%, предпочтительно  $\leq 3,5$  мас.%. Для этой цели температуру воздуха на выходе из распылительной сушилки предпочтительно поддерживают на уровне приблизительно от 80 до 90°C, при этом  
30 соответствующим образом регулируют остальные параметры процесса, такие как давление распыления, скорость распыления, температура на входе и т.д.

Высушенные распылением гранулы получают предпочтительно в виде тонкого порошка, имеющего следующее распределение размеров частиц:

$d_{10} : \leq 20$  мкм, предпочтительно  $\leq 10$  мкм

$d_{50} : \leq 80$  мкм, предпочтительно от 20 до 55 мкм

$d_{90} : \leq 350$  мкм, предпочтительно от 50 до 150 мкм

После распылительной сушки действующее вещество (телмисартан), а также эксципиенты, содержащиеся в высушенных распылением гранулах, находятся в практически аморфном состоянии, не имеющем признаков кристалличности. С физической точки зрения высушенные распылением гранулы представляют собой отвержденный раствор или стекло с температурой стеклования  $T_g$  предпочтительно  $> 50^\circ\text{C}$ , более предпочтительно  $> 80^\circ\text{C}$ .

На 100 мас.част. действующего вещества (телмисартана), высушенные распылением гранулы предпочтительно содержат от 5 до 200 мас.част. основного агента и необязательно солюбилизатора и/или замедлителя кристаллизации.

Водорастворимый разбавитель, как правило, применяют в количестве от 30 до 95 мас.%, предпочтительно от 60 до 80 мас.% в пересчете на массу композиции первого слоя таблетки.

Замасливатель, как правило, добавляют к премиксу в количестве от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,3 до 2 мас.% в пересчете на массу композиции первого слоя таблетки.

Смешение осуществляют в две стадии, т.е. на первой стадии смешения высушенные распылением гранулы и разбавитель перемешивают, например, в смесителе с высокими сдвиговыми усилиями или в смесителе со свободным перемешиванием, а на второй стадии смешения замасливатель смешивают с премиксом, предпочтительно также в условиях с высокими сдвиговыми усилиями. Однако способ, предлагаемый в изобретении, не ограничивается указанными процессами смешения и, как правило, на стадиях в), г), а также на последующих стадиях е) и ж) можно применять другие процессы смешения, такие, например, как смешение в контейнере с промежуточным просеиванием.

Для цели непосредственного прессования композицию второго слоя таблетки можно приготавливать путем смешения в сухом состоянии входящих в ее состав компонентов, например, с помощью высокоскоростного смесителя или мешалки со свободным перемешиванием. В альтернативном и

предпочтительном варианте композицию второго слоя таблетки получают методом мокрой грануляции, согласно которому водный раствор связующего вещества для мокрой грануляции добавляют к премиксу и затем получают мокрые гранулы и сушат, например в сушилке с псевдоожиженным слоем или в сушильной камере. Высушенную смесь просеивают и затем перемешивают с замасливателем, например, с помощью барабанного смесителя, в результате чего получают композицию, готовую для прессования.

Для изготовления двухслойной таблетки, предлагаемой в настоящем изобретении, композиции первого и второго слоев таблетки прессуют с помощью пресса для двухслойных таблеток, например, описанным выше способом с помощью роторного пресса, работающего в режиме изготовления двухслойных таблеток. Для того, чтобы избежать какого-либо взаимного загрязнения от первого и второго слоев таблетки (которое может приводить к разложению ГХТЗ), в процессе таблетирования необходимо тщательно удалять все остатки гранул путем интенсивного отсоса с поверхности стола в таблетировочной камере.

Приведенные ниже примеры служат для более подробной иллюстрации изобретения и не ограничивают его объем.

Пример 1

Компоненты		мг/1,684 мг гранул, полученных распылительной сушкой	Летучий компонент	кг/партию
(01)	Телмисартан	1,000		45,000
(02)	Гидроксид натрия	0,084		3,780
(03)	Повидон К 25	0,300		13,500
(04)	Меглумин	0,300		13,500
(05)	Очищенная вода		5,000	(225,000)
		1,684	5,000	75,780

Изготовление:

Раствор для распыления

225,000 кг очищенной воды вносят при температуре 20-40°C в пригодный сосуд из нержавеющей стали. В очищенной воде при интенсивном перемешивании последовательно растворяют 3,780 кг гидроксида натрия, 45,000 кг телмисартана (смесь полиморфов А и В), 13,500 кг повидон К 25 и

13,500 кг меглумина до получения практически прозрачного слегка желтоватого щелочного раствора.

### 2. Распылительная сушка

5 Раствор распыляют в пригодной распылительной сушилке, например, типа Niro P 6.3, снабженной распылительными форсунками типа Schlick диаметром 1,0 мм и имеющей проходящую через поток нагревательную спираль, и сушат, получая тонкие гранулы от белого до беловатого цвета. Распыление производят в противотоке при давлении распыления приблизительно 3 бара, температуре воздуха на входе приблизительно 125°C и скорости распыления приблизительно 11 кг/ч, при этом получают 10 температуру на выходе приблизительно 85°C. Температуру потока, проходящего из водяной бани через нагревательную спираль, устанавливают на уровне приблизительно 80°C.

### 3. Защитное просеивание

15 Сухой гранулированный порошок просеивают через сито с размером ячеек 0,5 мм, например, с использованием устройства типа Vibra Sieve.

Полученные высушенные распылением гранулы аморфного телмисартана можно подвергать дальнейшей обработке с получением 20 таблеток, содержащих только телмисартан, или первого слоя указанной композиции двухслойной таблетки.

### Пример 2

	Компоненты	мг/1-й слой таблетки	мг/высушенные распылением гранулы	мг/2-й слой таблетки
(01)	Высушенные распылением гранулы телмисартана,	67,360		
	содержащие компоненты (02) - (06):			
(02)	Телмисартан		40,000	
(03)	Гидроксид натрия		3,360	
(04)	Поливидон (Коллидон 25)		12,000	
(05)	Меглумин		12,000	
(06)	Очищенная вода		264,000*	
(07)	Сорбит P/6	168,640		
(08)	Стеарат магния, просеянный	4,000		1,000

	Компоненты	мг/1-й слой таблетки	мг/высу- шенные распы- лением гранулы	мг/2-й слой таблетки
(09)	Гидрохлортиазид			12,500
(10)	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)			64,000
(11)	Оксид железа красный			0,330
(12)	Натрийгликолят крахмала			4,000
(13)	Тонкоизмельченный моногидрат лактозы, просеянный			112,170
(14)	Кукурузный крахмал, высушенный при 45°C			6,000
		240,000	67,360	200,000

\* 200 мг в высушенных распылением гранулах, 64 мг в жидкости для грануляции гранул, содержащих ГХТЗ

Изготовление:

5 1. Конечная смесь А

168,640 кг сорбита смешивают в течение 4 мин с 67,360 кг высушенных распылением гранул телмисартана в пригодном смесителе с высокими сдвиговыми усилиями, например, типа Diosna P 600, используя как крыльчатку, так и измельчитель. Затем к полученному премиксу добавляют 4,0 кг стеарата магния и перемешивают в смесителе с высокими сдвиговыми усилиями еще в течение 30 с.

2. Конечная смесь Б

9,000 кг очищенной воды приблизительно при 70°C вносят в пригодный контейнер для смешения, в воде суспендируют 6,000 кг кукурузного крахмала, высушенного при 45°C. Эту суспензию перемешивают в 55,000 кг очищенной воды приблизительно при 90°C с помощью мешалки типа Ekato.

Затем в пригодном грануляторе с высокими сдвиговыми усилиями, например, типа Diosna P 600, смешивают 112,170 кг моногидрата лактозы, 12,500 кг гидрохлортиазида, 64,000 кг микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 101), 0,330 кг оксида железа красного и 4,000 кг натрийгликолята крахмала до достижения гомогенного состояния и увлажняют с помощью 70,000 кг полученной указанным выше методом водной жидкости для грануляции.



**Параметры процесса мокрой грануляции:**

Стадия процесса	Продолжительность (мин)	Крыльчатка (положение регулятора)	Измельчитель (положение регулятора)
Предварительное смещение	3	1	1
Увлажнение	2	1	1
Мокрое смещение	4	2	2
Опорожнение	приблизительно 0,5	1	0

После увлажнения полученные влажные гранулы сушат в пригодной сушилке с псевдоожиженным слоем, например, типа Glatt WSG 120, при температуре воздуха на входе 100°C, скорости потока воздуха на входе 2000-3000 м<sup>3</sup>/ч до достижения температуры продукта приблизительно 55°C.

Сухие гранулы просеивают с помощью пригодного просеивающего устройства, например, механического сита типа Comil, снабженного обработанным рашпилем ситом с размером ячеек 2 мм.

В завершение 1,000 кг предварительно просеянного стеарата магния смешивают с просеянными гранулами и перемешивают в пригодном барабанном смесителе, например, в снабженном выступами барабанном смесителе типа Lermer, в течение 100 оборотов при скорости 8-10 об/мин.

**3. Прессование двухслойной таблетки**

С помощью пригодного барабанного таблетировочного пресса спрессовывают 240 кг конечной смеси (А) и 200 кг конечной смеси (В) с получением двухслойных таблеток. Требуемая масса первого слоя составляет 240 мг, требуемая масса второго слоя составляет 200 мг.

**Параметры процесса таблетирования:**

Таблетировочный пресс	Fette 3090	
Скорость таблетирования	100,000 (80,000-120,000) таблеток/ч	
Скорость вращения лопасти мешалки:	1-й слой: приблизительно 30 об/мин	2-й слой: приблизительно 75 об/мин
Сжимающая сила:	5 (4-6) кН	12 (10-14) кН

Как правило, твердость таблеток регулируют путем вариации основной сжимающей силы, прикладываемой ко второму слою.

Полученные двухслойные таблетки имеют следующие характеристики:

Форма/диаметр	овальная, обе поверхности выпуклые/14×6,8 мм
Цвет	первый слой: от белого до беловатого второй слой: красный
Масса	440 мг (всего) 240 мг (слой 1: содержащий телмисартан) 200 мг (слой 2: содержащий гидрохлортиазид)
Толщина	приблизительно 5,2 мм
Твердость	приблизительно 120 Н
Время распада	NMT 15 мин (всего)

Пример 3

	Компоненты	мг/1-й слой таблетки	мг/высушенные распылением гранулы	мг/2-й слой таблетки
(01)	Высушенные распылением гранулы телмисартана,	67,360		
	Содержащие компоненты (02) - (06):			
(02)	Телмисартан		40,000	
(03)	Гидроксид натрия		3,360	
(04)	Поливидон (Коллидон 25)		12,000	
(05)	Меглумин		12,000	
(06)	Очищенная вода		(200,000)	
(07)	Сорбит Р/6	168,640		
(08)	Стеарат магния, просеянный	4,000		1,000
(09)	Гидрохлортиазид			25,000
(10)	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)			64,000
(11)	Оксид железа желтый			0,330
(12)	Натрийгликолят крахмала			4,000
(13)	Тонкоизмельченный моногидрат лактозы, просеянный			105,67
		240,000	67,360	200,000

Изготовление:

- 5 Изготовление осуществляют согласно методу, описанному в примере 2. Вместо описанного в примере 2 процесса мокрой грануляции композицию второго слоя приготавливают путем смешения в сухом состоянии

компонентов (09) - (13) в пригодном смесителе со свободным смешением, например, в смесителе с контейнером объемом 1 м<sup>3</sup>, в течение 200 оборотов при скорости 10 об/мин. Затем в течение еще 50 оборотов в контейнере смесителя перемешивают основную смесь с компонентом (08). Для достижения гомогенного распределения окрашивающего пигмента можно перед внесением в основную смесь приготавливать дополнительный премикс, содержащий оксид железа желтый и часть микрокристаллической целлюлозы, например, массой 2,000 кг, который вручную просеивают через сито с размером отверстий 0,8 мм. Полученные двухслойные таблетки обладают практически такими же физическими характеристиками за исключением цвета, что и таблетки, описанные в примере 2.

Пример 4

Состав двухслойных таблеток, содержащих телмисартан/гидрохлортиазид (мг на таблетку):

Ингредиент	40/12,5 мг	80/12,5 мг
Слой, содержащий телмисартан		
Телмисартан	40,000	80,000
Гидроксид натрия	3,360	6,720
Повидон	12,000	24,000
Меглумин	12,000	24,000
Очищенная вода*	(200,000)	(400,000)
Сорбит	168,640	337,280
Стеарат магния	4,000	8,000
Общая масса слоя, содержащего телмисартан	240,000	480,000
Слой, содержащий гидрохлортиазид		
Гидрохлортиазид	12,500	12,500
Моногидрат лактозы	112,170	112,170
Микрокристаллическая целлюлоза	64,000	64,000
Кукурузный крахмал	6,000	6,000
Оксид железа красный	0,330	0,330
Натрийгликолят крахмала	4,000	4,000
Очищенная вода*	(64,000)	(64,000)
Стеарат магния	1,000	1,000
Общая масса ГХТЗ-слоя	200,000	200,000
Общая масса таблетки	440,000	680,000

\* в конечном продукте не присутствует

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Двухслойная фармацевтическая таблетка, которая имеет первый слой, содержащий телмисартан в практически аморфной форме, который находится в растворяющемся матриксе таблетки, и второй слой, содержащий диуретик, который находится в распадающемся матриксе таблетки.

2. Двухслойная фармацевтическая таблетка по п. 1, где диуретик представляет собой по меньшей мере одно соединение, выбранное из ряда, включающего гидрохлортиазид, фуросемид, хлорталидон, пиретанид и амилорид.

3. Двухслойная фармацевтическая таблетка по п. 2, где диуретик представляет собой гидрохлортиазид.

4. Двухслойная фармацевтическая таблетка по одному из п.п. 1-3, где растворимый матрикс таблетки обеспечивает быстрое высвобождение.

5. Двухслойная фармацевтическая таблетка по одному из п.п. 1-4, где растворимый матрикс таблетки содержит основной агент, водорастворимый разбавитель и необязательно другие эксципиенты и вспомогательные вещества.

6. Двухслойная фармацевтическая таблетка по п. 5, где основной агент выбирают из гидроксидов щелочных металлов, основных аминокислот и меглумина.

7. Двухслойная фармацевтическая таблетка по п. 5 или п. 6, где водорастворимый разбавитель выбирают из углеводов, таких как моносахариды типа глюкозы; олигосахариды типа сахарозы и лактозы; и сахарные спирты типа сорбита, маннита, дулцита, рибита и ксилита.

8. Двухслойная фармацевтическая таблетка по одному из п.п. 5-7, где другие эксципиенты и вспомогательные вещества выбирают из ряда,

включающего связующие вещества, носители, наполнители, замасливатели, повышающие текучесть агенты, замедлители кристаллизации, солюбилизаторы, красители, агенты, регулирующие значение рН, поверхностно-активные вещества и эмульгаторы.

5

9. Двухслойная фармацевтическая таблетка по одному из п.п. 1-8, где первый слой таблетки получают путем сушки распылением водного раствора, содержащего телмисартан и основной агент, с получением высушенных распылением гранул, смешения высушенных распылением гранул с водорастворимым разбавителем с получением премикса, смешения премикса с замасливателем с получением конечной смеси и прессования конечной смеси с образованием первого слоя таблетки.

10

10. Двухслойная фармацевтическая таблетка по одному из п.п. 1-9, где распадающийся матрикс таблетки содержит наполнитель, связующее вещество, разрыхлитель и необязательно другие эксципиенты и вспомогательные вещества.

15

11. Двухслойная фармацевтическая таблетка по п. 10, где другие эксципиенты и вспомогательные вещества выбирают из ряда, включающего носители, разбавители, замасливатели, повышающие текучесть агенты, солюбилизаторы, красители, агенты, регулирующие значение рН, поверхностно-активные вещества и эмульгаторы.

20

12. Двухслойная фармацевтическая таблетка по одному из п.п. 1-11, содержащая от 10 до 160 мг, предпочтительно от 20 до 80 мг телмисартана и от 6,25 до 50 мг, предпочтительно от 12,5 до 25 мг диуретика.

25

13. Двухслойная фармацевтическая таблетка по одному из п.п. 1-12, упакованная во влагонепроницаемый упаковочный материал, такой как блистерная упаковка из алюминиевой фольги, или в полипропиленовые тубы и флаконы из полиэтилена с высокой плотностью (ПЭВП).

30

14. Способ получения двухслойной фармацевтической таблетки, заключающийся в том, что осуществляют следующие стадии:

(I) получают композицию первого слоя таблетки путем

а) приготовления водного раствора, содержащего телмисартан, по меньшей мере один основной агент и необязательно солюбилизатор и/или замедлитель кристаллизации,

б) сушки распылением водного раствора с получением высушенных распылением гранул,

в) смешения высушенных распылением гранул с водорастворимым разбавителем с получением премикса,

г) смешения премикса с замасливателем с получением конечной смеси для первого слоя таблетки,

д) необязательно добавления других эксципиентов и/или вспомогательных веществ на любой из стадий а)-г),

(II) получают композицию второго слоя таблетки путем

е) смешения и/или грануляции диуретика с компонентами распадающегося матрикса таблетки и необязательно другими эксципиентами и/или вспомогательными веществами,

ж) добавления к смеси замасливателя с получением конечной смеси для второго слоя таблетки,

(III) вносят композицию первого или второго слоя таблетки в таблетировочный пресс,

(IV) прессуют композицию слоя таблетки с получением слоя таблетки,

(V) вносят композиции другого слоя таблетки в таблетировочный пресс,

и

(VI) прессуют композиции обоих слоев таблетки с получением двухслойной таблетки.

15. Способ по п. 14, в котором сушку распылением на стадии б) осуществляют в таких условиях, чтобы получать высушенные распылением гранулы, имеющие остаточную влажность  $\leq 5$  мас.%, предпочтительно  $\leq 3,5$  мас.%.  
30

16. Способ по п. 14 или п. 15, в котором сушку распылением на стадии б) осуществляют при температуре воздуха на выходе распылительной сушилки приблизительно от 80 до 90°C.

5 17. Способ по одному из п.п. 14-16, в котором смешение на любой из стадий в), г), е) и ж) осуществляют в смесителе с высокими сдвиговыми усилиями или в смесителе со свободным перемешиванием.

10 18. Способ по одному из п.п. 14-17, в котором смешение на стадии е) осуществляют в условиях сухого смешения или предпочтительно в условиях мокрой грануляции.

15 19. Способ по одному из п.п. 14-18, в котором соотношение сжимающей силы, прилагаемой при прессовании первого слоя таблетки и сжимающей силы, прилагаемой при совместном прессовании первого и второго слоев таблетки, составляет от 1:10 до 1:2.