

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490242 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.07

(22) Дата подачи заявки
2022.07.20

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) ДВУХСЛОЙНАЯ ТАБЛЕТКА, СОДЕРЖАЩАЯ ТЕЛМИСАРТАН И ИНДАПАМИД

(31) P-202100143; 21200559.9

(32) 2021.07.22; 2021.10.01

(33) SI; EP

(86) PCT/EP2022/070332

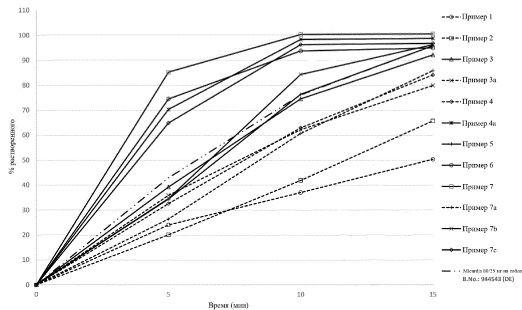
(87) WO 2023/001880 2023.01.26

(71) Заявитель:
КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)

(72) Изобретатель:
Кастелиц Шпела, Задник Ерней,
Хроват Ирена, Сланц Вовк Яника,
Ритлоп Грегор (SI)

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н., Галухина Д.В.,
Стойко Г.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) Изобретение относится к двухслойной таблетке, содержащей телмисартан в комбинации с индапамидом. Предпочтительно, двухслойная таблетка обеспечивает немедленное высвобождение телмисартана и замедленное высвобождение индапамида. Изобретение также относится к способу изготовления указанной двухслойной таблетки.



A1

202490242

202490242

A1

ДВУХСЛОЙНАЯ ТАБЛЕТКА, СОДЕРЖАЩАЯ ТЕЛМИСАРТАН И ИНДАПАМИД

[0001] Приоритет испрашивается по патентной заявке Словении № P-202100143, поданной 22 июля 2021 года, и европейской патентной заявке № 21200559.9, поданной 1 октября 2021 года.

[0002] Изобретение относится к двухслойной таблетке, содержащей телмисартан в комбинации с индапамидом. Предпочтительно, двухслойная таблетка обеспечивает немедленное высвобождение телмисартана и замедленное высвобождение индапамида. Изобретение также относится к способу изготовления указанной двухслойной таблетки.

[0003] Телмисартан (4'-[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-илметил]-бифенил-2-карбоновая кислота) представляет собой антагонист рецептора ангиотензина II, разработанный для лечения гипертензии и других медицинских показаний, как описано, например, в EP-A-502 314. Телмисартан обычно производится и поставляется в виде свободной кислоты. Он очень плохо растворяется в водных системах в физиологическом диапазоне pH желудочно-кишечного тракта (pH от 1 до 7). Как описано в WO 00/43370, кристаллический телмисартан существует в двух полиморфных формах, имеющих разные точки плавления. Под воздействием тепла и влажности полиморфная модификация В с более низкой точкой плавления необратимо превращается в полиморфную модификацию А с более высокой точкой плавления.

[0004] Индапамид (4-хлор-N-(2-метилиндолин-1-ил)-3-сульфамоил-бензамид) является тиазидным диуретическим средством, показанным для лечения гипертензии и отека. Индапамид известен, например, из US 3 565 911. Из уровня техники также известны различные способы получения индапамида и фармацевтических композиций, содержащих индапамид. Индапамид в форме с замедленным высвобождением уже существует на рынке в виде монопрепарата.

[0005] Из уровня техники известно несколько подходов к получению лекарственных форм, содержащих антагонист рецептора ангиотензина II в комбинации с диуретическим средством.

[0006] EP-A 2 260 833 раскрывает получение отдельных таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащих телмисартан и диуретическое средство, соответственно, такого размера и формы, что они могут быть включены в капсулу. Путем разделения доз на две-четыре маленькие таблетки для телмисартана и на одну или две маленькие таблетки для диуретического средства, можно заполнить капсулу размером от 1 до 0. Тем не менее, при таком подходе скорость растворения лекарственного средства телмисартана была снижена по сравнению с отдельными составляющими из-за эффекта

временной задержки больших оболочек капсул. Кроме того, с точки зрения соблюдения пациентами режима лечения капсула размером 0 не считается надежной.

[0007] В WO 2011/149438 раскрыта комбинация антигипертензивных активных агентов; а) индапамид (тиазидное диуретическое средство), б) амлодипин (блокатор кальциевых каналов) и с) телмисартан (антагонист рецептора ангиотензина II). Индапамид присутствует как в слое с немедленным высвобождением, так и в слое с замедленным высвобождением. Слой с замедленным высвобождением окружен слоем с немедленным высвобождением. Конкретные примеры не представлены.

[0008] EP-B 2 252 273 раскрывает твердую фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере два слоя, где первый слой содержит непептидный антагонист рецептора ангиотензина II или его фармацевтически приемлемую соль в растворяющейся матрице, и второй слой содержит диуретическое средство или его фармацевтически приемлемую соль.

[0009] EP-A 2 582 361 относится к многослойной фармацевтической таблетке, содержащей (а) по меньшей мере один первый слой таблетки, содержащий от 1 до 50 мас.% телмисартана или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу первого слоя таблетки, и (б) по меньшей мере один второй слой таблетки, содержащий от 1 до 50 мас.% диуретического средства и от 50 до 99 мас.% по меньшей мере одного наполнителя в расчете на массу второго слоя таблетки, причем общая масса диуретического средства и по меньшей мере одного наполнителя составляет по меньшей мере 87 мас.% в расчете на массу второго слоя таблетки.

[0010] WO 2009/058950 A2 раскрывает фармацевтические таблетки, содержащие первый слой, составленный с возможностью немедленного высвобождения телмисартана из растворяющейся матрицы, и второй слой, составленный с возможностью немедленного высвобождения гидрохлоротиазида из растворяющейся матрицы, способы изготовления таблеток и способы применения для лечения гипертензии.

[0011] WO 03/059327 A1 относится к двухслойной фармацевтической таблетке, которая содержит первый слой, составленный с возможностью немедленного высвобождения антагониста рецептора ангиотензина II телмисартана из растворяющейся матрицы таблетки, которая содержит телмисартан в по существу аморфной форме, и второй слой, составленный с возможностью немедленного высвобождения диуретического средства, такого как гидрохлоротиазид, из быстро распадающейся матрицы таблетки.

[0012] Документ N. Sharma et al., Int J Pharm Sci Res, 11(5), 2020, 2385-2395, раскрывает двухслойные таблетки с немедленным высвобождением телмисартана и гидрохлоротиазида для лечения гипертензии.

[0013] Документ Н. Khan et al., Research J Pharm and Tech, 10(4), 2017, 1985-1090, относится к композиции и *in vitro* оценке двухслойных матричных таблеток с FDC (фиксированная комбинация лекарственных средств), содержащих телмисартан с замедленным высвобождением и гидрохлоротиазид с немедленным высвобождением.

[0014] CN 102 579 382 A раскрывает способ изготовления таблетки с замедленным высвобождением содержащего индапамид лекарственного средства. В способе в качестве смачивающего агента для проведения влажного гранулирования используют воду, и полученные частицы НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза) являются компактными и регулярными, пористыми на поверхности и имеют высокую жидкотекучесть.

[0015] WO 2006/061502 A1 относится к таблетке для замедленного высвобождения индапамида, которая может быть использована для лечения эссенциальной артериальной гипертензии. Таблетка не содержит поливидона, а вместо этого содержит смесь по меньшей мере двух гидрофильных целлюлозных полимеров с различной вязкостью, таких как гидроксипропилметилцеллюлозы, которые можно использовать для контроля замедленного высвобождения.

[0016] EP-B 1 467 712 раскрывает способ изготовления двухслойной таблетки, содержащей антагонист рецептора ангиотензина II телмисартан в комбинации с диуретическим гидрохлоротиазидом (ГХТ). Комбинированное лекарственное средство демонстрирует профиль немедленного высвобождения лекарственного средства для обоих активных ингредиентов.

[0017] Имеются признаки того, что комбинированная терапия с использованием телмисартана с индапамидом, где индапамид находится в форме с замедленным высвобождением, демонстрирует синергическую терапевтическую эффективность в лечении гипертензии. Комбинации телмисартана и индапамида с фиксированными дозами позволяют снизить вводимые дозы и/или частоту введения, особенно при пероральном введении. Преимущества для пациентов заключаются в улучшении удобства, лучшей гарантии соблюдения режима, снижении тяжести и частоты побочных эффектов, поскольку такие комбинации поддерживают по существу постоянные уровни в крови и позволяют избегать колебаний, связанных с обычными композициями с немедленным высвобождением, которые вводятся более одного раза в день.

[0018] Целью настоящего изобретения является создание комбинации с фиксированной дозой, содержащей телмисартан и индапамид, имеющей преимущества по сравнению с предшествующим уровнем техники. Комбинация с фиксированной дозой должна обеспечивать немедленное высвобождение телмисартана и замедленное высвобождение индапамида. Кроме того, комбинация с фиксированной дозой должна

демонстрировать тот же профиль растворения, что и монопродукты телмисартана и индапамида.

[0019] Эта цель была достигнута с помощью объекта в соответствии с рассматриваемой формулой изобретения.

[0020] Первый аспект изобретения относится к двухслойной таблетке, содержащей:

- (i) первый слой, содержащий телмисартан, и
- (ii) второй слой, содержащий индапамид, предпочтительно в матрице с замедленным высвобождением.

[0021] Двухслойные таблетки известны специалисту в данной области техники. Для получения подробной информации приведена ссылка, например, на документ A. Abebe et al., Review of bilayer tablet technology, Int J Pharm. 2014 Jan 30; 461(1-2): 549-58. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.12.028.

[0022] Как правило, комбинации активных ингредиентов с фиксированной дозой, обеспечивающие немедленное высвобождение, изготавливают путем получения либо порошковой смеси, либо совместного гранулята двух активных ингредиентов с необходимыми эксципиентами, обычно сохраняя основной состав соответствующего монопрепарата и просто добавляя компонент второго лекарственного средства. Однако, когда два активных ингредиента должны высвобождаться по-разному, то есть один активный ингредиент в соответствии с профилем немедленного высвобождения, а другой активный ингредиент в соответствии с профилем замедленного высвобождения, такой подход невозможен.

[0023] В настоящее время было обнаружено, что комбинация с фиксированной дозой может быть обеспечена в форме двухслойной таблетки, которая содержит первый слой, содержащий телмисартан, предпочтительно обеспечивающий немедленное высвобождение телмисартана, и второй слой, содержащий индапамид, предпочтительно обеспечивающий замедленное высвобождение индапамида.

[0024] На этапе разработки авторы изобретения заметили, что скорость растворения телмисартана из лекарственных форм, содержащих индапамид в матрице с замедленным высвобождением и телмисартан в композиции с немедленным высвобождением, может быть снижена из-за взаимодействия полимера, присутствующего в матрице с замедленным высвобождением. Было обнаружено, что могут быть обеспечены двухслойные таблетки, в которых время контакта между композицией, обеспечивающей замедленное высвобождение индапамида, и композицией, обеспечивающей немедленное высвобождение телмисартана, уменьшается после воздействия на лекарственную форму среды растворения. Таким образом, может быть достигнут желаемый профиль растворения,

который является схожим или таким же как профиль растворения соответствующих монопрепаратов.

[0025] Кроме того, было обнаружено, что двухслойные таблетки преодолевают проблемы, связанные со стабильностью, которые в противном случае вызваны несовместимостью индапамида с основными компонентами, которые преимущественно содержатся в композиции, обеспечивающей немедленное высвобождение телмисартана.

[0026] Если прямо не указано иное, все проценты представляют собой массовый процент. Если прямо не указано иное, все проценты основаны на общей массе соответствующего слоя двухслойной таблетки согласно изобретению.

[0027] В данном контексте термин «по существу аморфный» относится к продукту, содержащему аморфные компоненты в пропорции по меньшей мере 90 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 95 мас.%, как определено с помощью измерения порошковой рентгеновской дифракции.

[0028] Согласно The Council of Europe, Standard Terms, Introduction and Guidance for Use, версия 2.1.3, 16 ноября 2018, характеристики высвобождения описывают сроки, в которые активный ингредиент становится доступным в организме после введения фармацевтического продукта, по сравнению с обычным непосредственным высвобождением активного ингредиента. Примеры характеристик высвобождения включают «отсроченное», «замедленное» и «обычное».

[0029] Термин «немедленное высвобождение» (иногда также называемый «обычным высвобождением») относится к характеристикам быстрого растворения таким образом, что активный ингредиент телмисартан легко растворяется в физиологической водной среде. Термин «немедленное высвобождение» имеет общепризнанное значение в данной области техники. Предпочтительно «немедленное высвобождение» означает, что в тесте на растворение *in vitro* согласно Европейской фармакопее, корзиночный способ (20 меш), 100 об/мин, в 900 мл фосфатного буфера с рН 6,8 и при 37 °С через 30 минут растворяется (высвобождается) по меньшей мере 70 мас.% активного ингредиента относительно всего количества этого активного ингредиента, которое исходно содержалось в лекарственной форме (двухслойной таблетке).

[0030] Термин «замедленное высвобождение» относится к характеристикам высвобождения таким образом, что активный ингредиент индапамид постепенно высвобождается с течением времени, обеспечивая устойчивый эффект. Предпочтительно «замедленное высвобождение» означает, что в тесте на растворение *in vitro* согласно Европейской фармакопее, лопастной способ, 100 об/мин (таблетки в японских грузиках (JS)), в 900 мл фосфатного буфера с рН 6,8 и при 37 °С через 60 минут растворяется

(высвобождается) не более 50 мас. % активного ингредиента относительно всего количества этого активного ингредиента, которое исходно содержалось в лекарственной форме (двухслойной таблетке).

[0031] Термин «матрица с замедленным высвобождением» относится к композиции, в которой активный ингредиент заключен в материал, который вызывает замедленное высвобождение (продолгованное высвобождение) этого активного ингредиента из композиции.

[0032] Термин «растворимый в воде разбавитель» означает эксципиент, который по существу растворим в воде при комнатной температуре.

[0033] Термин «нерастворимый в воде разбавитель» означает эксципиент, который не растворяется или очень плохо растворяется в водной среде.

[0034] Двухслойная таблетка в соответствии с изобретением содержит первый слой, содержащий телмисартан, предпочтительно в по существу аморфной форме, предпочтительно обеспечивающий немедленное высвобождение, и второй слой, содержащий индапамид, предпочтительно обеспечивающий замедленное высвобождение.

[0035] Согласно описанию «телмисартан» относится к свободной кислоте телмисартана или его любой физиологически приемлемой соли. Для целей описания, если прямо не указано иное, все количества и проценты относятся к эквивалентной массе свободной кислоты телмисартана.

[0036] Предпочтительно, двухслойная таблетка в соответствии с изобретением содержит свободную кислоту или физиологически приемлемую соль телмисартана. Предпочтительно двухслойная таблетка в соответствии с изобретением содержит физиологически приемлемую соль телмисартана, образованную *in situ* с одним или более другими компонентами, которые содержатся в первом слое двухслойной таблетки согласно изобретению, например, основными агентами.

[0037] Предпочтительно, двухслойная таблетка в соответствии с изобретением содержит телмисартан в по существу аморфной форме. По существу аморфный телмисартан может быть получен любым подходящим способом, известным специалистам в данной области техники, например, гранулированием в псевдооживленном слое, лиофилизацией водных растворов, покрытием частиц-носителей в псевдооживленном слое, распылительной сушкой раствора телмисартана, методами горячего расплава и осаждением раствора на сахарные гранулы или другие носители.

[0038] Предпочтительно, первый слой двухслойной таблетки в соответствии с изобретением обеспечивает немедленное высвобождение телмисартана. В предпочтительных вариантах осуществления первый слой содержит телмисартан в по

существу аморфной форме, диспергированный в распадающейся матрице, имеющей характеристики немедленного высвобождения (быстрого растворения). Распадающаяся матрица может иметь кислотные, нейтральные или основные свойства. Предпочтительно, распадающаяся матрица имеет основные свойства, которые предпочтительно основаны на присутствии одного или более основных агентов.

[0039] В конкретном предпочтительном варианте осуществления первый слой содержит внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу. Предпочтительно телмисартан включен внутригранулярно.

[0040] Предпочтительно, первый слой двухслойной таблетки согласно изобретению содержит по существу все количество телмисартана, которое содержится в двухслойной таблетке, то есть второй слой двухслойной таблетки согласно изобретению предпочтительно не содержит телмисартана.

[0041] Предпочтительно первый слой содержит от 3 до 35 мас.%, предпочтительно от 5 до 25 мас.% телмисартана относительно общей массы первого слоя.

[0042] Второй слой двухслойной таблетки в соответствии с изобретением содержит индапамид.

[0043] Согласно описанию «индапамид» относится к его несольевой форме или любой физиологически приемлемой соли. Для целей описания, если прямо не указано иное, все количества и проценты относятся к эквивалентной массе несольевой формы индапамида.

[0044] Предпочтительно, двухслойная таблетка в соответствии с изобретением содержит несольевую форму индапамида. Предпочтительно, двухслойная таблетка в соответствии с изобретением не содержит физиологически приемлемой соли индапамида. Однако следует иметь в виду, что индапамид может образовывать соль с одним или более другими компонентами, которые содержатся во втором слое двухслойной таблетки согласно изобретению.

[0045] Индапамид предпочтительно используют в виде мелкокристаллического порошка, необязательно в тонкоизмельченной, измельченной на рег-мельнице или микронизированной форме. Например, распределение частиц по размерам индапамида, определенное с помощью лазерной дифракции, предпочтительно является следующим:

d10: 20 мкм или менее, предпочтительно от 1 до 10 мкм;

d50: 50 мкм или менее, предпочтительно от 5 до 30 мкм; и

d90: 100 мкм или менее, предпочтительно от 15 до 80 мкм.

[0046] Предпочтительно, второй слой двухслойной таблетки согласно изобретению содержит по существу все количество индапамида, которое содержится в двухслойной таблетке, то есть первый слой двухслойной таблетки согласно изобретению

предпочтительно не содержит тиазидного диуретического агента, предпочтительно не содержит индапамида.

[0047] В предпочтительных вариантах осуществления двухслойная таблетка в соответствии с изобретением содержит один или более дополнительных активных ингредиентов, т.е. помимо телмисартана и индапамида. Указанные один или более дополнительных активных ингредиентов могут независимо друг от друга содержаться в первом слое или втором слое. Когда дополнительный активный ингредиент содержится в первом слое, он предпочтительно растворяется в соответствии с немедленным высвобождением. Когда дополнительный активный ингредиент содержится во втором слое, он предпочтительно растворяется в соответствии с замедленным высвобождением.

[0048] В других предпочтительных вариантах осуществления телмисартан и индапамид являются единственными активными ингредиентами, которые содержатся в двухслойной таблетке согласно изобретению.

[0049] Предпочтительно, помимо телмисартана, первый слой содержит один или более эксципиентов. Фармацевтические эксципиенты (адьюванты), которые подходят для получения композиций с немедленным высвобождением, известны специалисту в данной области техники. Предпочтительно, один или более эксципиентов независимо друг от друга выбраны из разрыхлителей, основных агентов, связующих веществ, носителей, разбавителей, таких как растворимые в воде разбавители и нерастворимые в воде разбавители, смазывающих веществ, агентов для регулирования текучести, замедлителей кристаллизации, солюбилизующих веществ, окрашивающих агентов, агентов для регулирования pH, поверхностно-активных веществ и эмульгаторов.

[0050] В особенно предпочтительных вариантах осуществления первый слой двухслойной таблетки в соответствии с изобретением содержит по меньшей мере один основной агент, по меньшей мере один разбавитель, по меньшей мере один разрыхлитель и необязательно другие эксципиенты.

[0051] Предпочтительные другие эксципиенты и их предпочтительное массовое содержание являются следующими:

- связующие вещества, такие как производные целлюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза), поливинилпирролидон (повидон); предпочтительно при массовом содержании от 0,5 до 10 мас.%, более предпочтительно от 1 до 7 мас.% относительно общей массы первого слоя;

- смазывающие вещества, такие как стеариновая кислота, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, глицерил трибегенат и т. д.; предпочтительно при массовом

содержании от 0,1 до 5 мас.%, более предпочтительно от 0,5 до 3 мас.% относительно общей массы первого слоя;

- агенты для регулирования текучести, такие как коллоидный диоксид кремния, тальк и т. д.; предпочтительно при массовом содержании от 0,1 до 5 мас.%, более предпочтительно от 0,3 до 2 мас.% относительно общей массы первого слоя;

- замедлители кристаллизации (ингибиторы кристаллизации), такие как повидон и т. д.; предпочтительно при массовом содержании от 1 до 10 мас.%, более предпочтительно от 2 до 8 мас.% относительно общей массы первого слоя;

- солюбилизующие вещества, такие как плуроник, повидон и т. д.; предпочтительно при массовом содержании от 1 до 10 мас.%, более предпочтительно от 2 до 8 мас.% относительно общей массы первого слоя;

- окрашивающие агенты, включая красители и пигменты, такие как оксид железа красный, желтый, коричневый или черный, диоксид титана, пигменты на основе кальция и т. д.; предпочтительно при массовом содержании от 0,05 до 1,5 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 0,8 мас.% относительно общей массы первого слоя;

- агенты для регулирования pH, такие как цитрат натрия, двухосновный фосфат кальция, двухосновный фосфат натрия, трет-бутиламин, этаноламин и т. д.; предпочтительно при массовом содержании от 0,5 до 10 мас.%, более предпочтительно от 2 до 8 мас.% относительно общей массы первого слоя;

- поверхностно-активные вещества и эмульгаторы, такие как плуроник, полиэтиленгликоли, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиэтиоксилированное и гидрогенизированное касторовое масло и т. д.; предпочтительно при массовом содержании от 0,01 до 5 мас.%, более предпочтительно от 0,05 до 1 мас.% относительно общей массы первого слоя;

и смеси двух или более из этих эксципиентов.

[0052] Вышеуказанные эксципиенты могут быть включены внутригранулярно или внегранулярно. Эксципиенты для первого слоя предпочтительно выбраны таким образом, чтобы получить некислотную, быстро распадающуюся матрицу таблетки.

[0053] Предпочтительно первый слой содержит разрыхлитель. Предпочтительные разрыхлители выбраны из кросповидона, кархмала, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрий крахмал гликолята, гидроксипропилкрахмала, микрокристаллической целлюлозы, натриевых и/или кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция), полакрилина калия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, альгината натрия и/или кальция, докузата натрия,

метилцеллюлозы, агара, гуаровой камеди, хитозана, альгиновой кислоты или их смесей. Более предпочтительные разрыхлители выбраны из натрий крахмал гликолята, кросповидона, карбоксиметилцеллюлозы натрия и кроскармеллозы натрия. Особенно предпочтительные разрыхлители выбраны из кроскармеллозы натрия и кросповидона.

[0054] Предпочтительно разрыхлитель включен внегранулярно.

[0055] Предпочтительно массовое содержание разрыхлителя находится в диапазоне от 1 до 20 мас.%, предпочтительно от 2 до 15 мас.% относительно общей массы первого слоя.

[0056] Предпочтительно первый слой содержит основной агент. Предпочтительно основной агент выбран из гидроксидов щелочных металлов, основных аминокислот и аминоксахара, такого как меглюмин. Конкретными примерами подходящих основных агентов являются гидроксиды щелочных металлов, такие как NaOH и KOH; основные аминокислоты, такие как аргинин и лизин; и меглюмин (N-метил-D-глюкамин), NaOH и меглюмин являются предпочтительными. Особенно предпочтительно, чтобы основной агент содержал смесь гидроксида щелочного металла, такого как NaOH или KOH, и аминоксахара, такого как меглюмин, в массовом соотношении от 1:1 до 1:10, более конкретно от 1:2 до 1:5, более предпочтительно от 1:3 до 1:4.

[0057] Предпочтительно основной агент включен внутригранулярно.

[0058] Предпочтительно массовое содержание основного агента находится в диапазоне от 0,25 до 20 мас.%, предпочтительно от 0,40 до 15 мас.% относительно общей массы первого слоя.

[0059] Разбавитель в первом слое, содержащем телмисартан, может быть выбран из растворимых в воде и/или нерастворимых в воде разбавителей. Предпочтительно разбавитель включен внутригранулярно и внегранулярно. Предпочтительно растворимый в воде разбавитель выбран из:

- (a) углеводов; предпочтительно моносахаридов; более предпочтительно глюкозы;
- (b) олигосахаридов; предпочтительно сахарозы, лактозы или их смесей; и
- (c) сахарных спиртов; предпочтительно сорбита, маннита, дульцита, рибита, ксилита или их смесей.

[0060] Растворимый в воде разбавитель предпочтительно выбран из безводной лактозы, высушенной распылением лактозы и моногидрата лактозы или их смеси.

[0061] Нерастворимый в воде разбавитель может быть выбран из группы, состоящей из нерастворимых в воде полисахаридов, солей щелочных или щелочноземельных металлов или их смеси, предпочтительно он выбран из целлюлозы, крахмала и кальциевых,

натриевых или калиевых солей фосфорной кислоты, угольной кислоты или серной кислоты. Полисахарид предпочтительно представляет собой полисахарид, содержащий от 200 до 10000 моносахаридных остатков, предпочтительно от 500 до 10000 моносахаридных остатков, предпочтительно глюкозных остатков. Полисахарид предпочтительно представляет собой целлюлозу и/или крахмал. Целлюлоза может быть выбрана из порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, наиболее предпочтительно используется микрокристаллическая целлюлоза. Крахмал может быть выбран из кукурузного крахмала, картофельного крахмала, рисового крахмала, пшеничного крахмала, крахмала маниоки, картофельного крахмала, прежелатинизированного крахмала. Нерастворимый в воде разбавитель предпочтительно выбран из микрокристаллической целлюлозы.

[0062] Массовое содержание разбавителя находится в диапазоне от 35 до 90 мас.%, предпочтительно от 50 до 85 мас.% относительно общей массы первого слоя.

[0063] Предпочтительно первый слой, содержащий телмисартан, содержит смесь растворимого в воде разбавителя и нерастворимого в воде разбавителя. Предпочтительно массовое содержание растворимого в воде разбавителя находится в диапазоне от 5 до 40 мас.%, предпочтительно от 7 до 30 мас.% относительно общей массы первого слоя. Предпочтительно массовое содержание нерастворимого в воде разбавителя находится в диапазоне от 30 до 80 мас.%, предпочтительно от 40 до 75 мас.% относительно общей массы первого слоя. Предпочтительно растворимый в воде разбавитель включен внутригранулярно, а нерастворимый в воде эксципиент включен внегранулярно.

[0064] В предпочтительном варианте осуществления первый слой содержит внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу.

[0065] Предпочтительно по существу все количество телмисартана, которое содержится в первом слое, содержится во внутригранулярной фазе первого слоя.

[0066] Предпочтительно внегранулярная фаза первого слоя содержит разрыхлитель; где разрыхлитель предпочтительно выбран из кросповидона, крахмала, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрий крахмал гликолята, гидроксипропилкрахмала, натриевых и/или кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы, полакрилина калия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, альгината натрия и/или кальция, докузата натрия, метилцеллюлозы, агара, гуаровой камеди, хитозана, альгиновой кислоты и их смесей; предпочтительно из кросповидона, карбоксиметилцеллюлозы натрия, кроскармеллозы натрия и их смесей.

[0067] В особенно предпочтительных вариантах осуществления внегранулярная

фаза первого слоя содержит кроскармеллозу натрия.

[0068] В других особенно предпочтительных вариантах осуществления внегранулярная фаза первого слоя содержит кросповидон.

[0069] Предпочтительно массовое содержание разрыхлителя, предпочтительно кроскармеллозы натрия или кросповидона, находится в диапазоне от 1 до 20 мас.%, предпочтительно от 2 до 15 мас.% относительно общей массы первого слоя.

[0070] В предпочтительных вариантах осуществления внегранулярная фаза первого слоя содержит разбавитель, предпочтительно нерастворимый в воде разбавитель.

[0071] Предпочтительно разбавитель выбран из группы, состоящей из нерастворимых в воде полисахаридов, солей щелочных или щелочноземельных металлов или их смеси; предпочтительно из целлюлозы, крахмала и кальциевых, натриевых или калиевых солей фосфорной кислоты, угольной кислоты или серной кислоты; более предпочтительно из порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы; наиболее предпочтительно микрокристаллической целлюлозы.

[0072] Предпочтительно массовое содержание разбавителя, предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, находится в диапазоне от 15 до 60 мас.%, предпочтительно от 20 до 50 мас.% относительно общей массы первого слоя.

[0073] В особенно предпочтительных вариантах осуществления первый слой содержит:

- от 3 до 35 мас.%, предпочтительно от 5 до 25 мас.% телмисартана;
- от 0,25 до 20 мас.%, предпочтительно от 0,40 до 15 мас.% основного агента;
- от 35 до 90 мас.%, предпочтительно от 50 до 85 мас.% разбавителя и
- от 1 до 20 мас.%, предпочтительно от 2 до 15 мас.% разрыхлителя, в каждом

случае относительно общей массы первого слоя.

[0074] В особенно предпочтительных вариантах осуществления первый слой содержит:

- от 3 до 35 мас.%, предпочтительно от 5 до 25 мас.% телмисартана;
- от 0,25 до 20 мас.%, предпочтительно от 0,40 до 15 мас.% основного агента;
- от 5 до 40 мас.%, предпочтительно от 7 до 30 мас.% растворимого в воде разбавителя;
- от 30 до 80 мас.%, предпочтительно от 40 до 75 мас.% нерастворимого в воде разбавителя и
- от 1 до 20 мас.%, предпочтительно от 2 до 15 мас.% разрыхлителя, в каждом

случае относительно общей массы первого слоя.

[0075] Второй слой двухслойной таблетки в соответствии с изобретением содержит индапамид в матрице таблетки с замедленным высвобождением. Предпочтительно, индапамид заключен в матрицу таблетки с замедленным высвобождением.

[0076] Предпочтительно, второй слой содержит один или более эксципиентов, независимо друг от друга выбранных из разбавителей, гелеобразующих полимеров, антиоксидантов, веществ, способствующих скольжению, и смазывающих веществ.

[0077] Предпочтительно, второй слой и/или матрица с замедленным высвобождением содержит разбавитель. Предпочтительные разбавители включают, но не ограничиваются, порошкообразную целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, двухосновный фосфат кальция, кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал, углеводы, такие как моносахариды, такие как глюкоза; олигосахариды, такие как сахароза, безводная лактоза и моногидрат лактозы; и сахарные спирты, такие как сорбит, маннит, дульцит, рибит и ксилит.

[0078] Предпочтительно, второй слой и/или матрица с замедленным высвобождением содержит другие эксципиенты. Предпочтительные другие эксципиенты выбраны из:

- связующих веществ, таких как поливинилпирролидон (повидон) и т. д.;
- разрыхлителей, таких как натрий крахмал гликолят, кросповидон, кроскармеллоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и высушенный кукурузный крахмал;
- смазывающих веществ, таких как стеариновая кислота, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, глицерил трибегенат и т. д.;
- агентов для регулирования текучести, таких как коллоидный диоксид кремния, тальк и т. д.;
- солюбилизующих веществ, таких как плуроник, повидон и т. д.;
- антиоксидантов, таких как бутилгидрокситолуол (BHT), бутилгидроксианизол (BHA), аскорбиновая кислота, аскорбат натрия, пропилгаллат, цистеин, альфа-токоферол или их смесь;
- окрашивающих агентов, включая красители и пигменты, таких как оксид железа красный, желтый, коричневый или черный, диоксид титана и т. д.;
- агентов для регулирования pH, таких как лимонная кислота, винная кислота, фумаровая кислота, цитрат натрия, двухосновный фосфат кальция, двухосновный фосфат натрия и т. д.;
- поверхностно-активных веществ и эмульгаторов, таких как плуроник, полиэтиленгликоли, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиэтокселированное и гидрогенизированное касторовое масло и т. д.;

и смесей двух или более из этих эксципиентов.

[0079] Предпочтительно, матрица с замедленным высвобождением второго слоя содержит гелеобразующий полимер.

[0080] В предпочтительных вариантах осуществления матрица с замедленным высвобождением второго слоя содержит анионный гелеобразующий полимер. Предпочтительные анионные гелеобразующие полимеры включают, но не ограничиваются, полимеризат акриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты, альгинаты, каррагинаны, арабийскую камедь, ксантановую камедь, производные хитина, такие как хитозан, кармеллозу натрия, кармеллозу кальция; предпочтительно полимеризат акриловой кислоты, такой как карбомер (сополимер Carbopol®).

[0081] Предпочтительно, анионный гелеобразующий полимер выбран из группы, состоящей из карбоксиметилцеллюлозы натрия, карбоксиметилцеллюлозы, анионных полисахаридов, анионных смол, полимеров акриловой кислоты, карбомеров (сополимеры Carbopol®), сшитых сополимеров акриловой кислоты и гидрофобных C10-30 алкилакрилатных сомономеров (полимеры Pemulen®) и поликарбофилов.

[0082] Анионный(-ые) гелеобразующий(-ие) полимер(-ы) предпочтительно включен(-ы) внегранулярно.

[0083] В предпочтительных вариантах осуществления матрица с замедленным высвобождением второго слоя содержит неионный гелеобразующий полимер.

[0084] Предпочтительные неионные гелеобразующие полимеры в соответствии с изобретением включают, но не ограничиваются:

- алкилцеллюлозы, такие как метилцеллюлоза;
- гидроксиалкилцеллюлозы, например, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или гидроксibuтилцеллюлозу;
- гидроксиалкилалкилцеллюлозы, такие как гидроксиэтилметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза;
- сложные эфиры карбоксиалкилцеллюлозы;
- другие природные, полусинтетические или синтетические ди-, олиго- и полисахариды, такие как галактоманнаны, трагакант, агар, гуаровая камедь и полифруктаны;
- сополимеры метакрилата;
- поливиниловый спирт;
- поливинилпирролидон, сополимеры поливинилпирролидона с винулацетатом;
- комбинации поливинилового спирта и поливинилпирролидона и

- полиалкиленоксиды, такие как полиэтиленоксид и полипропиленоксид, и сополимеры этиленоксида и пропиленоксида.

[0085] Особенно предпочтительными неионными гелеобразующими полимерами являются производные простого эфира целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза, наиболее предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлоза.

[0086] Коммерчески доступны различные степени вязкости гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы. Гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), предпочтительно используемая в изобретении, имеет степень вязкости в диапазоне от около 100 до около 100000 мПа.

[0087] Полимеры гидроксипропилметилцеллюлозы предпочтительно выбраны из группы, состоящей из НРМС К100 LV, НРМС К15М, НРМС К100М и НРМС К4М, более предпочтительно выбраны из НРМС К4М и НРМС К100М, наиболее предпочтительно выбраны из НРМС К4М.

[0088] Предпочтительно, неионный гелеобразующий полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС, гипромеллозу), предпочтительно выбранную из группы, состоящей из НРМС К100 LV, НРМС К15М, НРМС К100М и НРМС К4М. Эти полимеры являются коммерчески доступными. Иллюстративные свойства НРМС классов К100 LV, НРМС К100М и НРМС К4М согласно изобретению собраны в следующей таблице:

	степень вязкости [мПа×с]	номинальная метокси- замена	номинальная гидроксипроокси- замена
К100 LV	100	22 %	8 %
К4М	4000	22 %	8 %
К100М	100000	22 %	8 %

[0089] Неионный(-ые) гелеобразующий(-ие) полимер(-ы) предпочтительно включен(-ы) внутригранулярно и внегранулярно.

[0090] В предпочтительных вариантах осуществления НРМС К4М содержится в матрице с замедленным высвобождением как внутригранулярно, так и внегранулярно. Массовое соотношение внутригранулярного НРМС К4М и внегранулярного НРМС К4М предпочтительно находится в диапазоне от 100:0 до 50:50, более предпочтительно от 90:10 до 80:20, наиболее предпочтительно около 84:16.

[0091] Предпочтительно, матрица с замедленным высвобождением второго слоя

содержит два гелеобразующих полимера.

[0092] В предпочтительном варианте осуществления матрица таблетки с замедленным высвобождением содержит по меньшей мере один, предпочтительно по меньшей мере два гелеобразующих полимера, предпочтительно вместе с разбавителем и необязательно другими эксципиентами.

[0093] В предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере два гелеобразующих полимера включают по меньшей мере один неионный гелеобразующий полимер и по меньшей мере один анионный гелеобразующий полимер. Предпочтительно, матрица таблетки с замедленным высвобождением содержит по меньшей мере один неионный гелеобразующий полимер и один анионный гелеобразующий полимер. Более предпочтительно, матрица таблетки с замедленным высвобождением содержит один неионный гелеобразующий полимер и один анионный гелеобразующий полимер.

[0094] Матрица с замедленным высвобождением предпочтительно содержит по меньшей мере один анионный гелеобразующий полимер, предпочтительно карбомер (сополимер Carbopol®) и по меньшей мере один неионный полимер, предпочтительно выбранный из НРМС К100М и НРМС К4М.

[0095] В предпочтительных вариантах осуществления матрица с замедленным высвобождением второго слоя содержит неионный гелеобразующий полимер и анионный гелеобразующий полимер. Предпочтительно, анионный гелеобразующий полимер выбран из группы, состоящей из карбоксиметилцеллюлозы натрия, карбоксиметилцеллюлозы, анионных полисахаридов, анионных смол, полимеров акриловой кислоты, карбомеров (сополимеры Carbopol®), сшитых сополимеров акриловой кислоты и гидрофобных C10-30 алкилакрилатных сомономеров (полимеры Pemulen®) и поликарбофилов. Предпочтительно, анионный гелеобразующий полимер представляет собой карбомер (сополимер Carbopol®), и неионный гелеобразующий полимер представляет собой НРМС К100М или НРМС К4М.

[0096] В предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере два гелеобразующих полимера включают два неионных гелеобразующих полимера. Два неионных гелеобразующих полимера могут иметь одинаковый химический состав, т.е. могут быть получены из одних и тех же мономеров, где указанные полимеры отличаются по меньшей мере одним параметром, выбранным из группы, состоящей из растворимости, вязкости и молекулярной массы.

[0097] Когда матрица с замедленным высвобождением содержит более одного неионного гелеобразующего полимера, предпочтительная комбинация неионных гелеобразующих полимеров представляет собой смесь НРМС К100М и НРМС К4М.

[0098] Когда матрица с замедленным высвобождением содержит два неионных гелеобразующих полимера, таких как смесь НРМС К4М и НРМС К100М, относительное массовое соотношение предпочтительно находится в диапазоне от 40:60 до 80:20.

[0099] В предпочтительных вариантах осуществления матрица с замедленным высвобождением второго слоя содержит первый неионный гелеобразующий полимер и второй неионный гелеобразующий полимер, который отличается от первого неионного гелеобразующего полимера. Предпочтительно, первый неионный гелеобразующий полимер и второй неионный гелеобразующий полимер получены из одних и тех же мономеров, но отличаются по меньшей мере одним параметром, выбранным из группы, состоящей из растворимости, вязкости и молекулярной массы. Предпочтительно, первый неионный гелеобразующий полимер и второй неионный гелеобразующий полимер выбраны из группы, состоящей из НРМС К100 LV, НРМС К100М и НРМС К4М. Предпочтительно, первый неионный гелеобразующий полимер представляет собой НРМС К100М, и второй неионный гелеобразующий полимер представляет собой НРМС К4М.

[0100] Предпочтительно, матрица с замедленным высвобождением второго слоя содержит три гелеобразующих полимера.

[0101] Предпочтительно матрица с замедленным высвобождением второго слоя содержит анионный гелеобразующий полимер, первый неионный гелеобразующий полимер и второй неионный гелеобразующий полимер, который отличается от первого неионного гелеобразующего полимера.

[0102] Предпочтительно, анионный гелеобразующий полимер представляет собой сополимер карбомер (Carbopol[®]), первый неионный гелеобразующий полимер представляет собой НРМС К100М, и второй неионный гелеобразующий полимер представляет собой НРМС К4М.

[0103] В предпочтительных вариантах осуществления второй слой (слой индапамида) имеет общее содержание гелеобразующих полимеров, предпочтительно одного или более неионных гелеобразующих полимеров и/или одного или более анионных гелеобразующих полимеров матрицы с замедленным высвобождением, составляющее по меньшей мере 25 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 30 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 35 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 40 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 45 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 50 мас.%, в каждом случае относительно общей массы второго слоя (слоя индапамида).

[0104] В предпочтительных вариантах осуществления второй слой (слой индапамида) имеет внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу, где по существу все

количество индапамида, содержащегося во втором слое (слое индапамида), содержится во внутригранулярной фазе, и где внутригранулярная фаза имеет общее содержание гелеобразующих полимеров, предпочтительно одного или более неионных гелеобразующих полимеров и/или одного или более анионных гелеобразующих полимеров матрицы с замедленным высвобождением, составляющее по меньшей мере 25 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 30 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 35 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 40 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 45 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 50 мас.% и, в частности, по меньшей мере 55 мас.%, в каждом случае относительно общей массы внутригранулярной фазы.

[0105] В особенно предпочтительных вариантах осуществления матрица с замедленным высвобождением содержит:

- от 30 до 60 мас.%, предпочтительно от 40 до 55 мас.% неионного(-ых) гелеобразующего(-их) полимера(-ов), и

- от 1 до 10 мас.%, предпочтительно от 1 до 5 мас.% анионного(-ых) гелеобразующего(-их) полимера(-ов),

в каждом случае относительно общей массы слоя второго слоя.

[0106] В предпочтительных вариантах осуществления относительное массовое соотношение между

- общим содержанием всех неионных гелеобразующих полимеров, которые содержатся в матрице с замедленным высвобождением второго слоя, и

- общим содержанием всех анионных гелеобразующих полимеров, которые содержатся в матрице с замедленным высвобождением второго слоя,

находится в диапазоне от 30:1 до 10:1, предпочтительно от 25:1 до 15:1, более предпочтительно от 21:1 до 19:1 или от 10:1 до 20:1.

[0107] В особенно предпочтительных вариантах осуществления второй слой и/или матрица с замедленным высвобождением содержит:

- от 0,1 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,2 до 5 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,5 до 2 мас.% индапамида;

- от 25 до 75 мас.%, предпочтительно от 35 до 65 мас.% разбавителя;

- от 30 до 70 мас.%, предпочтительно от 35 до 65 мас.% гелеобразующего полимера, где гелеобразующий полимер содержит от 30 до 60 мас.%, предпочтительно от 40 до 55 мас.% одного или более неионных гелеобразующих полимеров и от 1 до 10 мас.%, предпочтительно от 1 до 5 мас.% одного или более анионных гелеобразующих полимеров;

- от 0 до 2 мас.%, предпочтительно от 0 до 1,5 мас.% антиоксиданта;

- от 0,5 до 5 мас.%, предпочтительно от 1 до 2 мас.% вещества, способствующего скольжению; и

- от 0,1 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 2 мас.% смазывающего вещества;

в каждом случае относительно общей массы второго слоя и/или матрицы с замедленным высвобождением.

[0108] Другие эксципиенты обычно используются в том же количестве, что и в композиции слоя таблетки на основе телмисартана.

[0109] В особенно предпочтительных вариантах осуществления второй слой и/или матрица с замедленным высвобождением содержит:

- от 0,5 до 2 мас.% индапамида;

- от 35 до 65 мас.% разбавителя;

- от 35 до 65 мас.% гелеобразующего полимера, где гелеобразующий полимер содержит от 40 до 55 мас.%, предпочтительно 50 мас.% одного или более неионных гелеобразующих полимеров и от 1 до 5 мас.%, предпочтительно 2,5 мас.% одного или более анионных гелеобразующих полимеров;

- от 0 до 1,5 мас.% антиоксиданта;

- от 1 до 2 мас.% вещества, способствующего скольжению; и

- от 0,5 до 2 мас.% смазывающего вещества;

в каждом случае относительно общей массы второго слоя и/или матрицы с замедленным высвобождением.

[0110] В предпочтительных вариантах осуществления двухслойная таблетка согласно изобретению покрыта пленочной оболочкой. В других предпочтительных вариантах осуществления двухслойная таблетка согласно изобретению не покрыта пленочной оболочкой.

[0111] Предпочтительно двухслойная таблетка согласно изобретению содержит от 10 до 160 мг, более предпочтительно от 20 до 80 мг телмисартана и от 0,1 до 10 мг, предпочтительно от 0,5 до 5 мг, более предпочтительно от 1,0 до 2,0 мг, наиболее предпочтительно 1,5 мг индапамида. Особенно предпочтительные двухслойные таблетки содержат 40 мг/1,5 мг или 80 мг/1,5 мг телмисартана/индапамида, соответственно.

[0112] Двухслойная таблетка в соответствии с изобретением быстро высвобождает телмисартан, причем полное высвобождение предпочтительно происходит в течение менее 30 минут, а высвобождение основной фракции предпочтительно происходит в течение менее 15 минут. Кинетику растворения двухслойной таблетки можно контролировать различными способами. Например, оба слоя могут растворяться/распадаться одновременно

или последовательно и независимо друг от друга. Предпочтительно, однако, первый и второй слой таблетки растворяются/распадаются независимо друг от друга. Предпочтительным образом два слоя отделяются друг от друга за короткий временной период, который демонстрируется временем разделения 10 минут или менее, предпочтительно менее 6 минут, более предпочтительно менее 4 минут, наиболее предпочтительно менее 3 минут и в частности 2 минут или менее, что определяется распадом в статических условиях в среде фосфатного буфера, имеющего рН 6,8, или в среде ацетатного буфера, имеющего рН 4,5, предпочтительно в среде фосфатного буфера, имеющего рН 6,8. Указанные время разделения и кинетика растворения при высвобождении телмисартана оказали значительное влияние на достижение терапевтических уровней концентрации телмисартана в плазме.

[0113] В предпочтительных вариантах осуществления двухслойная таблетка согласно изобретению обеспечивает профиль растворения *in vitro* с помощью метода USP I (аппарат «корзинка», размер 20 меш) при 100 об/мин в 900 мл среды фосфатного буфера, имеющего рН 6,8, при температуре среды растворения $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, такой что через 5 минут растворяется по меньшей мере 15 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 17,5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 22,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 25 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 27,5 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 30 мас.% и в частности по меньшей мере 32,5 мас.% телмисартана относительно общего содержания телмисартана, которое исходно содержалось в двухслойной таблетке.

[0114] В предпочтительных вариантах осуществления двухслойная таблетка согласно изобретению обеспечивает профиль растворения *in vitro* с помощью метода USP I (аппарат «корзинка», размер 20 меш) при 100 об/мин в 900 мл среды фосфатного буфера, имеющего рН 6,8, при температуре среды растворения $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, такой что через 10 минут растворяется по меньшей мере 57,5 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 60 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 62,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 65 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 67,5 мас.%, даже более предпочтительно по меньшей мере 70 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 72,5 мас.% и в частности по меньшей мере 75 мас.% телмисартана относительно общего содержания телмисартана, которое исходно содержалось в двухслойной таблетке.

[0115] Предпочтительно, двухслойная таблетка согласно изобретению предназначена для использования при лечении гипертензии.

[0116] Предпочтительно, двухслойная таблетка согласно изобретению

предназначена для перорального введения, предпочтительно один раз в сутки или два раза в сутки, более предпочтительно один раз в сутки.

[0117] Другой аспект изобретения относится к упаковке, содержащей двухслойную таблетку согласно изобретению, как описано выше, упакованную во влагостойкий упаковочный материал; предпочтительно выбранный из блистерных упаковок из алюминиевой фольги и контейнеров из ПЭВП (полиэтилен высокой плотности).

[0118] Двухслойные таблетки по изобретению могут быть упакованы с использованием влагостойкого упаковочного материала, такого как блистерные упаковки из алюминиевой фольги или контейнеры из ПЭВП, которые предпочтительно содержат влагопоглотитель.

[0119] Во избежание окислительного разложения активных агентов и других ингредиентов, подверженных такому разложению, композиция может быть упакована в первичную упаковку, такую как первичная упаковка с низкой газопроницаемостью, в инертной атмосфере, такой как азот, аргон или ксенон, где азот является особенно предпочтительным. Это обеспечит пониженную концентрацию кислорода в атмосфере, окружающей лекарственную форму в первичной упаковке, такой как, например, блистер, полоска, стеклянный или пластиковый контейнер.

[0120] В данном контексте термин «пониженная концентрация кислорода» означает, что концентрация кислорода в атмосфере, окружающей отдельную лекарственную форму, составляет менее 10 об.%, предпочтительно менее 7,5 об.% и наиболее предпочтительно менее 6 об.%.

[0121] Дополнительный аспект изобретения относится к способу изготовления двухслойной таблетки согласно изобретению, как описано выше, где способ включает следующие стадии:

- (i) обеспечение первой композиции для первого слоя, содержащего телмисартан, посредством гранулирования в псевдооживленном слое:
 - a) получения водного раствора телмисартана, по меньшей мере одного основного агента, связующего вещества и необязательно солубилизирующего вещества;
 - b) распыления указанного водного раствора на предварительно приготовленную смесь по меньшей мере одного разбавителя и по меньшей мере одного основного агента в аппарате для гранулирования в псевдооживленном слое с получением гранулята;
 - c) необязательно высушивания гранулята;
 - d) смешивания указанного гранулята с по меньшей мере одним внегранулярным эксципиентом, выбранным из разбавителя, разрыхлителя, окрашивающего агента и

необязательно смазывающего вещества, с получением предварительно приготовленной смеси;

d') необязательно смешивания указанной предварительно приготовленной смеси с по меньшей мере одним смазывающим веществом с получением конечной смеси для слоя таблетки на основе телмисартана;

e) необязательно добавления других эксципиентов на любой из стадий a)-d');

(ii) обеспечение второй композиции для второго слоя, содержащего индапамид, посредством:

f) смешивания и/или гранулирования индапамида с составляющими матрицы таблетки с замедленным высвобождением и необязательно дополнительными эксципиентами;

g) примешивания внегранулярных эксципиентов и смазывающего вещества с получением конечной смеси для слоя таблетки на основе индапамида;

(iii) введение первой композиции или второй композиции в таблеточный пресс;

(iv) прессование указанной композиции с формированием слоя таблетки;

(v) введение оставшейся из первой композиции и второй композиции в таблеточный пресс; и

(vi) прессование обеих композиций с формированием двухслойной таблетки.

[0122] Для оптимальных свойств растворения/распада и высвобождения лекарственного средства был разработан определенный способ изготовления двухслойной таблетки согласно изобретению, который включает:

(i) обеспечение первой композиции для первого слоя посредством:

a) получения водного раствора телмисартана, по меньшей мере одного основного агента, связующего вещества и необязательно солюбилизующего вещества;

b) распыления указанного водного раствора на предварительно приготовленную смесь по меньшей мере одного растворимого в воде разбавителя и по меньшей мере одного основного агента в аппарате для гранулирования в псевдооживленном слое с получением гранулята;

c) необязательно высушивания гранулята;

d) смешивания указанного гранулята с по меньшей мере одним внегранулярным эксципиентом, выбранным из разбавителя, разрыхлителя, окрашивающего агента и необязательно смазывающего вещества, с получением предварительно приготовленной смеси;

d') необязательно смешивания указанной предварительно приготовленной смеси с по меньшей мере одним смазывающим веществом с получением конечной смеси

для слоя таблетки на основе телмисартана;

- e) необязательно добавления других эксципиентов на любой из стадий a)-d');
- (ii) обеспечение второй композиции для второго слоя посредством:
 - f) смешивания индапамида с по меньшей мере одним гелеобразующим полимером, по меньшей мере одним разбавителем и необязательно дополнительными эксципиентами в грануляторе с высоким усилием сдвига;
 - g) распыления гранулирующей жидкости, предпочтительно очищенной воды, на смесь, полученную на стадии f), с получением гранулята;
 - h) высушивания гранулята в аппарате с псевдооживленным слоем и просеивания гранулята;
 - i) смешивания указанного гранулята с внегранулярными эксципиентами, включающими по меньшей мере один разбавитель, вещество, способствующее скольжению, и необязательно по меньшей мере один гелеобразующий полимер, с получением предварительно приготовленной смеси;
 - j) смешивания указанной предварительно приготовленной смеси с по меньшей мере одним смазывающим веществом с получением конечной смеси для слоя таблетки на основе индапамида;
 - k) необязательно добавления других эксципиентов на любой из стадий f)-j);
- (iii) введение первой композиции или второй композиции в таблеточный пресс;
- (iv) прессование указанной композиции со сжимающей силой (сила утрамбовывания) в диапазоне от 1,5 до 5 кН с формированием слоя таблетки, предпочтительно от 1,8 до 4 кН;
- (v) введение оставшейся из первой композиции и второй композиции в таблеточный пресс; и
- (vi) прессование обеих композиций с формированием двухслойной таблетки, предпочтительно со сжимающей силой в диапазоне от 5 до 25 кН, предпочтительно от 8 до 20 кН.

[0123] Поскольку при последующей обработке телмисартан обычно растворяется и превращается в по существу аморфную форму, его исходная морфология кристалла и размер частиц не имеют большого значения для физических и биофармацевтических свойств полученной двухслойной таблетки. Однако предпочтительно удалять агломераты из исходного материала, например, путем просеивания, чтобы облегчить смачивание и растворение во время дальнейшей обработки.

[0124] В предпочтительном варианте осуществления этого способа водный щелочной раствор телмисартана получают путем растворения активного ингредиента в

очищенной воде с помощью одного или более основных агентов, таких как гидроксид натрия. Может быть добавлено связующее вещество и необязательно солюбилизующее вещество и/или ингибитор перекристаллизации. Содержание сухого вещества в исходном водном растворе предпочтительно составляет от 10 до 40 мас.%, более предпочтительно от 15 до 35 мас.%.

[0125] Затем водный раствор распыляют на предварительно приготовленную смесь по меньшей мере одного разбавителя и по меньшей мере одного основного агента, такого как меглюмин, при комнатной температуре или предпочтительно при повышенных температурах воздуха на входе, например, от 45 до 100 °C, в аппарате с псевдооживленным слоем при давлении распыления, например, от 1 до 4 бар. Температура воздуха на выходе аппарата с псевдооживленным слоем предпочтительно поддерживается на уровне от около 20 до 40 °C, в то время как другие параметры способа, такие как давление распыления, скорость распыления, температура воздуха на входе и т. д., регулируются соответствующим образом.

[0126] После гранулирования активный ингредиент (телмисартан), а также эксципиенты, содержащиеся в грануляте, предпочтительно находятся в по существу аморфном состоянии без обнаружения кристалличности.

[0127] Смешивание предпочтительно осуществляют в две стадии, т.е. на первой стадии смешивания гранулят, по меньшей мере один разбавитель, разрыхлитель, по меньшей мере один окрашивающий агент и необязательно смазывающее вещество смешивают с использованием, например, смесителя с высоким усилием сдвига или смесителя со свободным падением; и на второй стадии смешивания по меньшей мере одно смазывающее вещество смешивают с предварительно приготовленной смесью, предпочтительно также в условиях высокого усилия сдвига.

[0128] Способ по настоящему изобретению, однако, не ограничивается этими процедурами смешивания, и как правило альтернативные процедуры смешивания могут быть использованы на стадиях c), d), d'), а также на последующих стадиях f) и g), такие как, например, смешивание в контейнере с промежуточным просеиванием.

[0129] Вторую композицию для второго слоя предпочтительно получают с использованием способа влажного гранулирования. Индапамид предпочтительно смешивают с по меньшей мере одним гелеобразующим полимером, по меньшей мере одним разбавителем и необязательно дополнительными эксципиентами. Гранулирующую жидкость предпочтительно распыляют на предварительно приготовленную смесь, а затем полученный влажный гранулят сушат, например, в сушильном аппарате с псевдооживленным слоем или сушильной камере. Высушенную смесь предпочтительно

просеивают, а затем предпочтительно примешивают другие эксципиенты, например, разбавители, вещество, способствующее скольжению, и по меньшей мере один гелеобразующий полимер, например, с использованием смесителя с гальваническим перемешиванием или смесителя со свободным падением. На второй стадии смешивания смазывающее вещество предпочтительно смешивается с предварительно приготовленной смесью, после чего композиция готова к прессованию.

[0130] Для изготовления двухслойной таблетки согласно изобретению первую композицию и вторую композицию прессуют в двухслойном таблеточном прессе, например, в роторном прессе в режиме двухслойного таблетирования, способом, описанным выше. Во избежание любого перекрестного загрязнения между первой композицией и второй композицией любые остатки смеси следует осторожно удалять во время таблетирования путем осуществления интенсивного всасывания с пресс-формы в камере для таблетирования.

[0131] Двухслойную таблетку в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно получают путем прессования первой композиции и второй композиции обычным способом в двухслойном таблеточном прессе, например, в высокоскоростном роторном прессе в режиме двухслойного таблетирования. Однако следует соблюдать осторожность, чтобы не использовать чрезмерную сжимающую силу для первого слоя таблетки.

[0132] Предпочтительно, отношение сжимающей силы, прикладываемой во время прессования первого слоя таблетки, к сжимающей силе, прикладываемой во время прессования первого и второго слоев таблетки, находится в диапазоне от 1:50 до 1:1, предпочтительно от 1:10 до 1:2, более предпочтительно от 1:8 до 1:4.

[0133] Например, первый слой таблетки может быть прессован при умеренной силе от 1,5 до 5 кН, предпочтительно от 1,8 до 4 кН, тогда как основное прессование первого плюс второго слоя осуществляют при силе от 5 до 25 кН, предпочтительно от 8 до 20 кН.

[0134] Во время прессования двухслойной таблетки требуемое образование связи между двумя слоями достигается благодаря силам притяжения на расстоянии (межмолекулярным силам) и механической зацепке между частицами.

[0135] Другой аспект изобретения относится к двухслойной таблетке, получаемой с помощью способа по изобретению, как описано выше.

[0136] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но не должны толковаться как ограничивающие его объем.

Примеры T1-T13 - получение композиции для первого слоя, содержащего телмисартан:

я микрокр исталлич еская целлюло за													
Микрокр исталлич еская целлюло за, тип 101	/	/	/	/	/	/	/	/	10,0	/	13,0	10,0	/
Микрокр исталлич еская целлюло за, тип 102	/	/	/	/	/	265,5	265,5	237,1	/	/	/	/	392,8
Микрокр исталлич еская целлюло за, тип 112	/	/	/	/	/	/	/	/	255,5	265,5	284,0	247,1	/
Микрокр исталлич еская целлюло за, тип 200 LM	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	95,5	63,7	/
Tabletts e 80®	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	60,0	/
Кроспов идон (Kollidon	/	/	/	/	/	/	27,6	56,0	/	27,6	/	/	27,6

CL [®])													
Кроскар меллоза натрия (AC-DI- SOL [®])	/	27,6	27,6	/	27,6	27,6	/	/	27,6	/	27,6	27,6	/
Оксид железа желтый	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Оксид железа красный	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0,3	/	/
Повидон К 30	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	12,0	/
Стеарил фумарат натрия	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6
Стеарат магния	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6
Масса первого слоя, содержа щего телмисар тан	560,0	560,0	560,0	560,0	560,0	560,0	560,0	560,0	560,0	560,0	560,0	560,0	560,0

[0137] Телмисартан, гидроксид натрия и повидон растворяли в воде. Полученный раствор распыляли с применением сдвоенной форсунки с использованием сжатого воздуха для распыления на смесь меглюмина и лактозы в сушильном аппарате с псевдооживленным слоем с получением сухого гранулята телмисартана. Внегранулярные эксципиенты добавляли к сухому грануляту и перемешивали в контейнере из нержавеющей стали для получения смеси для прессования на основе телмисартана.

Примеры II-II1 - получение композиции для второго слоя, содержащего индапамид:

[мг]	Пример											
Слой индапамида	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7	I8	I9	I10	I11	
Внутригранулярные эксципиенты												
Индапамид	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	
Диоксид кремния коллоидный безводный	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
Микрокристалл ическая целлюлоза	28,8	28,8	28,8	28,8	28,8	28,8	28,8	28,8	48,8	28,8	28,8	
Гипромеллоза К4М	40,0	64,0	/	34,0	/	/	64,0	84,0	64,0	64,0	64,0	
Гипромеллоза К100М	60,0	20,0	84,0	50,0	84,0	84,0	20,0	/	/	20,0	20,0	
Моногидрат лактозы	33,7	33,7	33,7	33,7	33,7	33,7	33,7	33,7	33,7	33,7	33,7	
Очищенная вода для гранулирования	в достато чном количе стве	в достат очном колич естве	в достат очном колич естве	в достат очном колич естве	в достат очном колич естве	в достато чном количе стве	в достато чном количе стве	в достато чном количе стве	в доста точно колич естве	в достат очном колич естве	в достат очном колич естве	
Масса гранулята индапамида	166,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	
общее содерж ание гелеобр азующи х полиме	[мг]	100,00	84,00	84,00	84,00	84,00	84,00	84,00	84,00	64,00	84,00	84,00
	[мас. %] ²	60,24	56,00	56,00	56,00	56,00	56,00	56,00	56,00	42,67	56,00	56,00

ров ¹												
Внегранулярные эксципиенты												
Диоксид кремния коллоидный безводный		1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Карбомер		/	/	14,0	10,0	10,0	5,0	5,0	5,0	5,0	10,0	5,0
Микрокристаллическая целлюлоза		31,0	31,0	17,0	21,0	21,0	26,0	26,0	26,0	26,0	21,0	25,6
Гипромеллоза К4М		/	16,0	/	16,0	/	/	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0
Гипромеллоза К100М		/	/	16,0	/	16,0	16,0	/	/	/	/	/
Оксид железа Красный		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0,4
Стеарат магния		2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Масса слоя индапамида		200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
общее содержание гелеобразующих полимеров ³	[мг]	100,00	100,00	114,00	110,00	110,00	105,00	105,00	105,00	85,00	110,00	105,00
	[мас. %] ⁴	50,00	50,00	57,00	55,00	55,00	52,50	52,50	52,50	42,50	55,00	52,50

¹внутригранулярный, т.е. гипромеллоза К4М + гипромеллоза К100М; ²относительно массы гранулята индапамида (внутригранулярная фаза)

³внутригранулярный + внегранулярный, т.е. карбомер + гипромеллоза К4М + гипромеллоза К100М; ⁴относительно массы слоя индапамида

[0138] Индапамид, часть микрокристаллической целлюлозы, часть гипромеллозы, часть диоксида кремния коллоидного безводного и лактозу гранулировали с водой в смесителе с высоким усилием сдвига. Влажный гранулят сушили в сушильном аппарате с

псевдооживленным слоем. Оставшуюся часть микрокристаллической целлюлозы, оставшуюся часть гипромеллозы, оставшуюся часть диоксида кремния коллоидного безводного, карбомер, если он присутствует в композиции, необязательно окрашивающий(-ие) оксид(-ы) железа и стеарат магния добавляли к сухому грануляту и перемешивали в контейнере из нержавеющей стали для получения смеси для прессования на основе индапамида.

Примеры 1-7 - изготовление двухслойных таблеток:

[0139] Способы:

[0140] Время разделения: Тестирование времени разделения для двухслойной таблетки проводили в статических условиях в среде фосфатного буфера, имеющего pH 6,8, при температуре среды растворения $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (предпочтительно $37\text{ }^{\circ}\text{C}$).

[0141] Растворение: Сравнение профилей растворения двухслойных таблеток проводили с помощью метода USP I (аппарат «корзинка», размер 20 меш) при 100 об/мин в среде фосфатного буфера, имеющего pH 6,8, при температуре среды растворения $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[0142] Смесь для прессования на основе телмисартана и смесь для прессования на основе индапамида прессовали в двухслойные таблетки с использованием аппарата для двухслойного таблетирования.

[0143] Были изготовлены следующие двухслойные таблетки:

Эксперимент	1	2	3	3a	4	4a	5	6	7	7a	7b	7c
Второй слой (индапамид)	I2	I2	I2	I2	I10	I10	I7	I10	I8	I8	I8	I8
Первый слой (телмисартан)	T1	T4	T5	T5	T5	T5	T7	T8	T9	T9	T9	T9
Сжимающая сила (1 слой) [кН]	1,5	1,2	1,8	1,2	1,2	2,0	2,0	2,0	2,5	1,2	3,5	2,0
Сжимающая сила (оба слоя) [кН]	21	11	11	12	11	11	12	10	12	12	15	12
Время разделения (pH 6,8) [мин]	10	7	2	*	4*	1,5	1,5	1	1	*	2	1,5
in vitro растворение телмисартана через 15 минут 90 % или более	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+

* не отделились полностью

[0144] На фиг. 1 показано сравнение профилей растворения телмисартана.

[0145] Кластер примеров со временем разделения более 2,0 минут в статических условиях (пр. 1, пр. 2, пр. 3а, пр. 4 и пр. 7а) также показал низкие профили растворения, все менее 90 % в конечной временной точке растворения, составляющей 15 минут.

[0146] Кластер примеров со временем разделения 2,0 минуты или менее (пр. 3, пр. 4а, пр. 5, пр. 6, пр. 7, пр. 7b и пр. 7с) показал более быстрые профили растворения, все более 90 % в конечной временной точке растворения 15 минут.

[0147] Пример 1 в кластере с низким разделением и растворением продемонстрировал значительно более низкий профиль в плазме *in vivo* по сравнению с примером 5, который относится к кластеру быстрого разделения и растворения слоев (см. фармакокинетический скрининг ниже).

[0148] Фармакокинетический скрининг: Два исследования *in vivo* однократных доз были проведены на 36 здоровых добровольцах мужского пола в условиях натощак для проверки влияния времени разделения и кинетики высвобождения растворения на концентрации телмисартана в плазме. Двухслойные таблетки сравнивали с терапевтически установленными однослойными таблетками Micardis® (телмисартан) с использованием методики перекрестного исследования. Образцы крови отбирали в заранее определенное время до 72 часов для захвата концентраций телмисартана в плазме. Все образцы плазмы анализировали с помощью утвержденного метода LC/MS-MS (жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией).

[0149] На фиг. 2 показаны профили плазмы в примерах 1 и 5 по сравнению с однослойными таблетками Micardis® (телмисартан) (кружки представляют пример 1, тогда как квадраты представляют пример 5).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Двухслойная таблетка, содержащая:
 - (i) первый слой, содержащий телмисартан; и
 - (ii) второй слой, содержащий индапамид в матрице с замедленным высвобождением.
2. Двухслойная таблетка по п. 1, где первый слой обеспечивает немедленное высвобождение телмисартана; предпочтительно, где в тесте на растворение *in vitro* согласно Европейской фармакопее, 100 об/мин, в 900 мл фосфатного буфера с pH 6,8 и при 37 °C через 30 минут растворяется по меньшей мере 70 мас.% телмисартана относительно всего количества телмисартана, которое исходно содержалось в двухслойной таблетке.
3. Двухслойная таблетка по п. 1 или п. 2, где первый слой содержит один или более эксципиентов.
4. Двухслойная таблетка по п. 3, где один или более эксципиентов независимо друг от друга выбраны из разрыхлителей, основных агентов, связующих веществ, носителей, разбавителей, растворимых в воде разбавителей, нерастворимых в воде разбавителей, смазывающих веществ, агентов для регулирования текучести, замедлителей кристаллизации, солюбилизующих веществ, окрашивающих агентов, агентов для регулирования pH, поверхностно-активных веществ и эмульгаторов.
5. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-4, где первый слой содержит основной агент.
6. Двухслойная таблетка по п. 5, где основной агент выбран из гидроксидов щелочных металлов, основных аминокислот и меглюмина.
7. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-6, где первый слой содержит растворимый в воде разбавитель и/или нерастворимый в воде разбавитель.
8. Двухслойная таблетка по п. 7, где растворимый в воде разбавитель выбран из:
 - (a) углеводов; предпочтительно моносахаридов; более предпочтительно глюкозы;
 - (b) олигосахаридов; предпочтительно сахарозы, лактозы или их смесей; и
 - (c) сахарных спиртов; предпочтительно сорбита, маннита, дульцита, рибита, ксилита или их смесей, и где нерастворимый в воде разбавитель выбран из группы, состоящей из нерастворимых в воде полисахаридов, солей щелочных или щелочноземельных металлов или их смесей.
9. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-8, где первый слой содержит

внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу.

10. Двухслойная таблетка по п. 9, где по существу все количество телмисартана, содержащееся в первом слое, содержится во внутригранулярной фазе первого слоя.

11. Двухслойная таблетка по п. 9 или п. 10, где внутригранулярная фаза первого слоя содержит разрыхлитель.

12. Двухслойная таблетка по п. 11, где разрыхлитель выбран из кросповидона, крахмала, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрий крахмал гликолята, гидроксипропилкрахмала, натриевых и/или кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы, полакрилина калия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, альгината натрия и/или кальция, докузата натрия, метилцеллюлозы, агара, гуаровой камеди, хитозана, альгиновой кислоты и их смесей; предпочтительно из кросповидона, карбоксиметилцеллюлозы натрия, кроскармеллозы натрия и их смесей.

13. Двухслойная таблетка по любому из пп. 9-12, где внегранулярная фаза первого слоя содержит кроскармеллозу натрия.

14. Двухслойная таблетка по любому из пп. 9-12, где внегранулярная фаза первого слоя содержит кросповидон.

15. Двухслойная таблетка по п. 13 или п. 14, где массовое содержание кроскармеллозы натрия или кросповидона находится в диапазоне от 1 до 20 мас.%, предпочтительно от 2 до 15 мас.% относительно общей массы первого слоя.

16. Двухслойная таблетка по любому из пп. 9-15, где внегранулярная фаза первого слоя содержит разбавитель, предпочтительно нерастворимый в воде разбавитель.

17. Двухслойная таблетка по п. 16, где разбавитель выбран из группы, состоящей из нерастворимых в воде полисахаридов, солей щелочных или щелочноземельных металлов или их смеси; предпочтительно из целлюлозы, крахмала и кальциевых, натриевых или калиевых солей фосфорной кислоты, угольной кислоты или серной кислоты; более предпочтительно из порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы; наиболее предпочтительно микрокристаллической целлюлозы.

18. Двухслойная таблетка по п. 16 или п. 17, где массовое содержание разбавителя, предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, находится в диапазоне от 15 до 60 мас.%, предпочтительно от 20 до 50 мас.% относительно общей массы первого слоя.

19. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-18, где первый слой содержит
- от 3 до 35 мас.%, предпочтительно от 5 до 25 мас.% телмисартана;

- от 0,25 до 20 мас.%, предпочтительно от 0,40 до 15 мас.% основного агента;
и

- от 35 до 90 мас.%, предпочтительно от 50 до 85 мас.% разбавителя;
в каждом случае относительно общей массы первого слоя.

20. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-19, где первый слой содержит по меньшей мере один основной агент, по меньшей мере один разбавитель, по меньшей мере один разрыхлитель и необязательно другие эксципиенты.

21. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-20, где второй слой обеспечивает замедленное высвобождение индапамида; предпочтительно, где индапамид заключен в матрицу с замедленным высвобождением, и где матрица с замедленным высвобождением вызывает замедленное высвобождение индапамида; предпочтительно, где в тесте на растворение *in vitro* согласно Европейской фармакопее, 100 об/мин, в 900 мл фосфатного буфера с pH 6,8 и при 37 °C через 60 минут растворяется не более 50 мас.% индапамида относительно всего количества индапамида, которое исходно содержалось в двухслойной таблетке.

22. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-21, где второй слой содержит один или более эксципиентов, независимо друг от друга выбранных из разбавителей, гелеобразующих полимеров, антиоксидантов, веществ, способствующих скольжению, и смазывающих веществ.

23. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-22, где матрица с замедленным высвобождением второго слоя содержит гелеобразующий полимер.

24. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-23, где матрица с замедленным высвобождением второго слоя содержит анионный гелеобразующий полимер.

25. Двухслойная таблетка по п. 24, где анионный гелеобразующий полимер выбран из группы, состоящей из карбоксиметилцеллюлозы натрия, карбоксиметилцеллюлозы, анионных полисахаридов, анионных камедей, полимеров акриловой кислоты, карбомеров, сшитых сополимеров акриловой кислоты и гидрофобных C10-30 алкилакрилатаных сомономеров и поликарбофилов.

26. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-25, где матрица с замедленным высвобождением второго слоя содержит неионный гелеобразующий полимер.

27. Двухслойная таблетка по п. 26, где неионный гелеобразующий полимер выбран из группы, состоящей из НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза) К100 LV, НРМС К100М и НРМС К4М.

28. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-27, где матрица с замедленным высвобождением второго слоя содержит два гелеобразующих полимера.

29. Двухслойная таблетка по п. 28, где матрица с замедленным высвобождением второго слоя содержит неионный гелеобразующий полимер и анионный гелеобразующий полимер.

30. Двухслойная таблетка по п. 29, где анионный гелеобразующий полимер выбран из группы, состоящей из карбоксиметилцеллюлозы натрия, карбоксиметилцеллюлозы, анионных полисахаридов, анионных камедей, полимеров акриловой кислоты, карбомеров, сшитых сополимеров акриловой кислоты и гидрофобных C10-30 алкилакрилатных сомономеров и поликарбофилов.

31. Двухслойная таблетка по п. 29 или п. 30, где анионный гелеобразующий полимер представляет собой карбомер, и неионный гелеобразующий полимер представляет собой НРМС К100М или НРМС К4М.

32. Двухслойная таблетка по любому из пп. 28-31, где матрица с замедленным высвобождением второго слоя содержит первый неионный гелеобразующий полимер и второй неионный гелеобразующий полимер, который отличается от первого неионного гелеобразующего полимера.

33. Двухслойная таблетка по п. 32, где первый неионный гелеобразующий полимер и второй неионный гелеобразующий полимер получены из одних и тех же мономеров, но отличаются по меньшей мере одним параметром, выбранным из группы, состоящей из растворимости, вязкости и молекулярной массы.

34. Двухслойная таблетка по п. 32 или п. 33, где первый неионный гелеобразующий полимер и второй неионный гелеобразующий полимер выбраны из группы, состоящей из НРМС К100 LV, НРМС К100М и НРМС К4М.

35. Двухслойная таблетка по п. 34, где первый неионный гелеобразующий полимер представляет собой НРМС К100М, и второй неионный гелеобразующий полимер представляет собой НРМС К4М.

36. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-35, где матрица с замедленным высвобождением второго слоя содержит три гелеобразующих полимера.

37. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-36, где матрица с замедленным высвобождением второго слоя содержит анионный гелеобразующий полимер, первый неионный гелеобразующий полимер и второй неионный гелеобразующий полимер, который отличается от первого неионного гелеобразующего полимера.

38. Двухслойная таблетка по п. 37, где анионный гелеобразующий полимер представляет собой карбомер, первый неионный гелеобразующий полимер представляет собой НРМС К100М, и второй неионный гелеобразующий полимер представляет собой НРМС К4М.

39. Двухслойная таблетка по любому из пп. 29-38, где относительное массовое соотношение между:

- общим содержанием всех неионных гелеобразующих полимеров, которые содержатся в матрице с замедленным высвобождением второго слоя, и
- общим содержанием всех анионных гелеобразующих полимеров, которые содержатся в матрице с замедленным высвобождением второго слоя, находится в диапазоне от 10:1 до 20:1.

40. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-39, где второй слой имеет общее массовое содержание гелеобразующих полимеров по меньшей мере 25 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 30 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 35 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 40 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 45 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 50 мас.%, в каждом случае относительно общей массы второго слоя.

41. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-40, где второй слой содержит внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу.

42. Двухслойная таблетка по п. 41, где по существу все количество индапамида, содержащееся во втором слое, содержится во внутригранулярной фазе второго слоя.

43. Двухслойная таблетка по п. 41 или п. 42, где внутригранулярная фаза второго слоя имеет общее массовое содержание гелеобразующих полимеров по меньшей мере 25 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 30 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 35 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 40 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 45 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 50 мас.% и в частности по меньшей мере 55 мас.%, в каждом случае относительно общей массы внутригранулярной фазы второго слоя.

44. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-43, где второй слой содержит:

- от 0,1 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,2 до 5 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,5 до 2 мас.% индапамида;

- от 25 до 75 мас.%, предпочтительно от 35 до 65 мас.% разбавителя;

- от 30 до 70 мас.%, предпочтительно от 35 до 65 мас.% гелеобразующего полимера, где гелеобразующий полимер содержит:

- от 30 до 60 мас.%, предпочтительно от 40 до 55 мас.% одного или более неионных гелеобразующих полимеров и

- от 1 до 10 мас.%, предпочтительно от 1 до 5 мас.% одного или более анионных гелеобразующих полимеров;

- от 0 до 2 мас.%, предпочтительно от 0,05 до 1,5 мас.% антиоксиданта;

- от 0,5 до 5 мас.%, предпочтительно от 1 до 2 мас.% вещества, способствующего скольжению; и

- от 0,1 до 3 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 2 мас.% смазывающего вещества, в каждом случае относительно общей массы второго слоя.

45. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-44, содержащая от 10 до 160 мг телмисартана и от 0,1 до 10 мг индапамида.

46. Двухслойная таблетка по п. 45, содержащая от 20 до 80 мг телмисартана и 1,5 мг индапамида.

47. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-46, где два слоя отделяются друг от друга за время разделения 10 минут или менее, предпочтительно менее 6 минут, более предпочтительно менее 4 минут, наиболее предпочтительно менее 3 минут и в частности 2 минут или менее, что определяется распадом в статических условиях в среде фосфатного буфера, имеющего pH 6,8.

48. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-47, обеспечивающая профиль растворения *in vitro* с помощью метода USP I (аппарат «корзинка», размер 20 меш) при 100 об/мин в 900 мл среды фосфатного буфера, имеющего pH 6,8, при температуре среды растворения $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, такой что через 5 минут растворяется по меньшей мере 15 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 17,5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 22,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 25 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 27,5 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 30 мас.% и в частности по меньшей мере 32,5 мас.% телмисартана относительно общего содержания телмисартана, которое исходно содержалось в двухслойной таблетке.

49. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-48, обеспечивающая профиль растворения *in vitro* с помощью метода USP I (аппарат «корзинка», размер 20 меш) при 100 об/мин в 900 мл среды фосфатного буфера, имеющего pH 6,8, при температуре среды растворения $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, такой что через 10 минут растворяется по меньшей мере 57,5 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 60 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 62,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 65 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 67,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 70 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 72,5 мас.% и в частности по меньшей мере 75 мас.% телмисартана относительно общего содержания телмисартана, которое исходно содержалось в двухслойной таблетке.

50. Двухслойная таблетка по любому из пп. 1-49, используемая в лечении гипертензии.

51. Упаковка, содержащая двухслойную таблетку по любому из пп. 1-50, упакованную во влагостойкий упаковочный материал; предпочтительно выбранный из блистерных упаковок из алюминиевой фольги и контейнеров из ПЭВП (полиэтилен высокой плотности).

52. Способ изготовления двухслойной таблетки по любому из пп. 1-50, включающий следующие стадии:

- (i) обеспечение первой композиции для первого слоя посредством:
 - a) получения водного раствора телмисартана, по меньшей мере одного основного агента, связующего вещества и необязательно солубилизирующего вещества;
 - b) распыления указанного водного раствора на предварительно приготовленную смесь по меньшей мере одного растворимого в воде разбавителя и по меньшей мере одного основного агента в аппарате для гранулирования в псевдооживленном слое с получением гранулята;
 - c) необязательно высушивания гранулята;
 - d) смешивания указанного гранулята с по меньшей мере одним внегранулярным эксципиентом, выбранным из разбавителя, где по меньшей мере один разбавитель представляет собой нерастворимый в воде разбавитель, разрыхлителя, окрашивающего агента и необязательно смазывающего вещества, с получением предварительно приготовленной смеси; d') необязательно смешивания указанной предварительно приготовленной смеси с по меньшей мере одним смазывающим веществом с получением конечной смеси для слоя таблетки на основе телмисартана;
 - e) необязательно добавления других эксципиентов на любой из стадий a)-d');
- (ii) обеспечение второй композиции для второго слоя посредством:
 - f) смешивания и/или гранулирования индапамида с составляющими матрицы таблетки с замедленным высвобождением и необязательно дополнительными эксципиентами;
 - g) примешивания внегранулярных эксципиентов и смазывающего вещества с получением конечной смеси для слоя таблетки на основе индапамида;
 - (iii) введение первой композиции или второй композиции в таблеточный пресс;
 - (iv) прессование указанной композиции с формированием слоя таблетки;
 - (v) введение оставшейся из первой композиции и второй композиции в таблеточный пресс; и
 - (vi) прессование обеих композиций с формированием двухслойной таблетки.

53. Способ по п. 52, где стадия (ii) включает следующие подстадии:

- f) смешивание индапамида с по меньшей мере одним гелеобразующим

полимером, по меньшей мере одним разбавителем и необязательно дополнительными эксципиентами в грануляторе с высоким усилием сдвига;

g) распыление гранулирующей жидкости, предпочтительно очищенной воды, на смесь, полученную на стадии f), с получением гранулята;

h) высушивание гранулята в аппарате с псевдоожиженным слоем и просеивание гранулята;

i) смешивание указанного гранулята с внегранулярными эксципиентами, включающими по меньшей мере один разбавитель, вещество, способствующее скольжению, и необязательно по меньшей мере один гелеобразующий полимер, с получением предварительно приготовленной смеси;

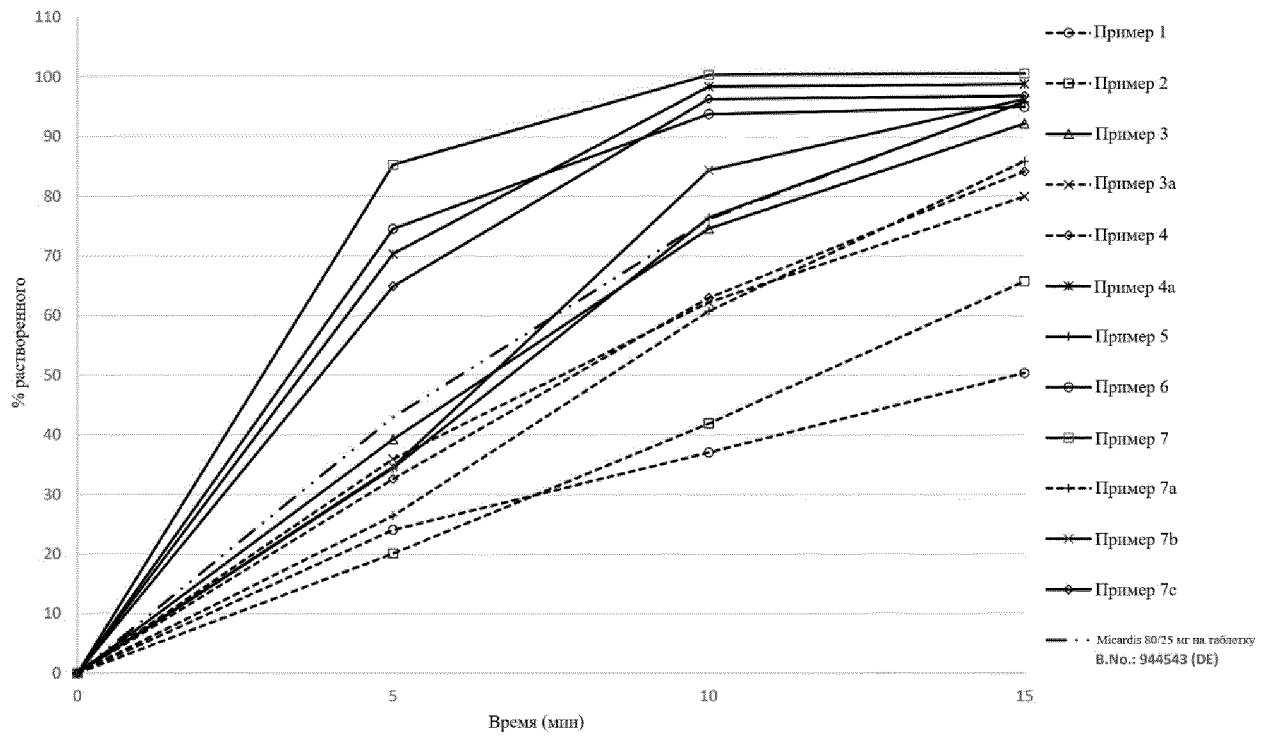
j) смешивание указанной предварительно приготовленной смеси с по меньшей мере одним смазывающим веществом с получением конечной смеси для слоя таблетки на основе индапамида; и

k) необязательно добавление других эксципиентов на любой из стадий f)-j).

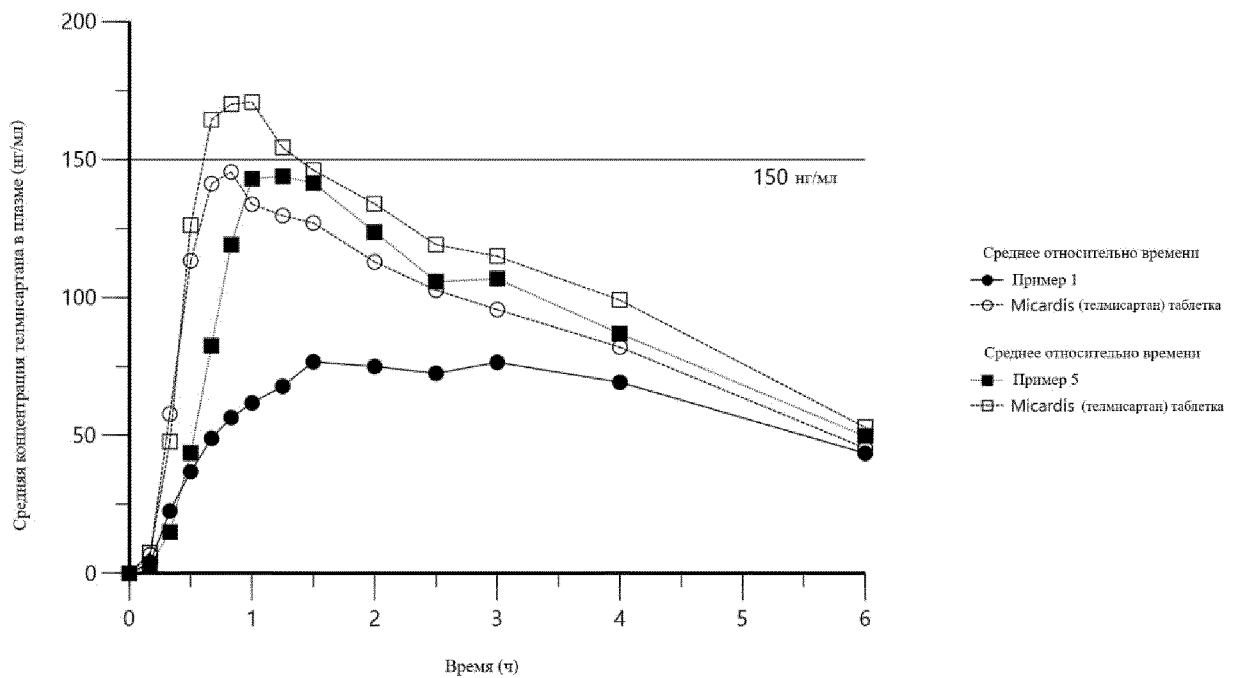
54. Способ по п. 52 или п. 53, где стадию (iv) осуществляют при сжимающей силе в диапазоне от 1,5 до 5 кН, предпочтительно от 1,8 до 4 кН.

55. Способ по любому из пп. 52-54, где стадию (vi) осуществляют при сжимающей силе в диапазоне от 5 до 25 кН, предпочтительно от 8 до 20 кН.

56. Двухслойная таблетка, получаемая с помощью способа по любому из пп. 52-55.



ФИГУРА 1



ФИГУРА 2