

(11) Número de Publicação: **PT 1467712 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/20 (2007.10) **A61K 31/635** (2007.10)

A61K 31/54 (2007.10) **A61K 31/495** (2007.10)

A61K 31/415 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2002.01.16**

(30) Prioridade(s):

(43) Data de publicação do pedido: **2004.10.20**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.12.12**
006/2008

(73) Titular(es):

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG**

55216 INGELHEIM AM RHEIN

DE

(72) Inventor(es):

GOTTFRIED SCHEPKY

THOMAS FRIEDL

DE

DE

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA

RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMPRIMIDO FARMACÊUTICO DE DUAS CAMADAS COMPREENDENDO
TELMISARTAN E HIDROCLOROTIAZIDA**

(57) Resumo:

RESUMO

"COMPRIMIDO FARMACÊUTICO DE DUAS CAMADAS COMPREENDENDO TELMISARTAN E HIDROCLOROTIAZIDA"

Um comprimido farmacêutico de duas camadas compreendendo uma primeira camada formulada para a libertação imediata do antagonista do receptor da angiotensina II telmisartan a partir de uma matriz de comprimido dissolvente, que contém telmisartan na forma substancialmente amorfa, e uma segunda camada formulada para a libertação imediata de um diurético como a hidroclorotiazida, a partir de uma matriz de comprimido desintegrante. É também divulgado um método para preparar o referido comprimido de duas camadas.

DESCRIÇÃO

"COMPRIMIDO FARMACÊUTICO DE DUAS CAMADAS COMPREENDENDO TELMISARTAN E HIDROCLOROTIAZIDA"

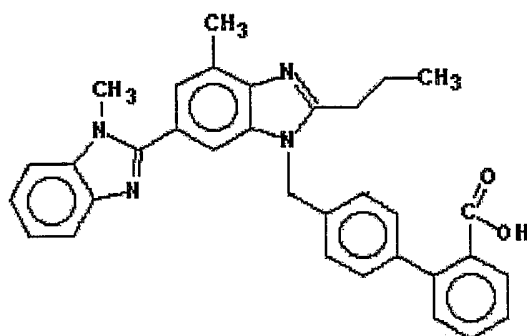
Campo da invenção

A presente invenção refere-se a uma formulação para um comprimido farmacêutico de duas camadas compreendendo o antagonista do receptor da angiotensina II telmisartan em combinação com o diurético hidroclorotiazida (HCTZ). A presente invenção proporciona também um método para preparar o referido comprimido de duas camadas.

Antecedentes da invenção

O telmisartan INN é um antagonista do receptor da angiotensina II desenvolvido para o tratamento de hipertensão e de outras indicações médicas, tal como revelado no documento EP-A-502314.

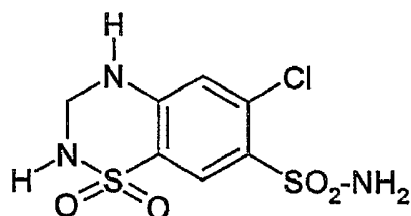
O seu nome químico é ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)-benzimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico tendo a seguinte estrutura:



O telmisartan é geralmente preparado e fornecido na forma de ácido livre. É caracterizado pela sua muito fraca solubilidade em sistemas aquosos, na gama fisiológica de pH do tracto gastrointestinal, entre pH 1 a 7. Tal como divulgado no documento WO 00/43370, o telmisartan cristalino existe em duas formas polimórficas tendo diferentes pontos de fusão. Sob a influência de calor e humidade, o polimorfo B de ponto de fusão mais baixo transforma-se irreversivelmente no polimorfo A de ponto de fusão mais elevado.

A hidroclorotiazida (HCTZ) é um diurético de tiazida que é administrado oralmente no tratamento de edema e hipertensão.

O nome químico de HCTZ é 1,1-dióxido de 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida tendo a seguinte estrutura



Lacoursière et al., (Can J Cardiol 16 (supl. F) : 107 F, 2000 descreve que uma combinação de dose fixa de telmisartan e HCTZ confere reduções adicionais da pressão sanguínea.

Objectivos da invenção

Espera-se que a terapia de combinação de telmisartan com um diurético tipo HCTZ mostre eficácia sinérgica terapêutica no tratamento de hipertensão.

Foi, por conseguinte, um objectivo da presente invenção proporcionar um fármaco com uma combinação de dose fixa compreendendo telmisartan e o diurético HCTZ, apresentando o referido fármaco de combinação o perfil exigido de dissolução rápida e libertação imediata do fármaco, combinado com uma estabilidade adequada.

Geralmente, uma combinação de dose fixa de fármacos destinada à libertação imediata é preparada fazendo uma mistura de pó ou de um co-granulado dos dois ingredientes activos com os excipientes necessários, mantendo-se normalmente a formulação básica da preparação do mono-fármaco correspondente e adicionando simplesmente o segundo componente do fármaco.

Com uma combinação de telmisartan e HCTZ, esta via não foi possível devido à incompatibilidade de HCTZ com compostos básicos tais como, e. g., meglumina (N-metil-D-glucamina) que é um componente de formulações convencionais de telmisartan, e à taxa reduzida de dissolução de HCTZ a partir de uma matriz de dissolução quando comparada com a dissolução a partir de um comprimido de desintegração.

Têm sido investigadas várias vias galénicas para ultrapassar o problema de incompatibilidade. Uma via clássica é a de revestir as partículas de HCTZ, num granulador de leito fluidizado, com uma solução polimérica contendo polímeros hidrossolúveis, tais como hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou polivinilpirrolidona, reduzindo deste modo a área da superfície de contacto das partículas de HCTZ com a formulação de telmisartan durante a mistura e compressão. Contudo, por este meio, num comprimido prensado, não foi possível reduzir a área de contacto da HCTZ com a formulação de telmisartan até um grau suficiente para alcançar a estabilidade em armazenamento prolongado desejada.

Além disso, a taxa de dissolução de HCTZ a partir de comprimidos compreendendo HCTZ revestida numa formulação de telmisartan foi adicionalmente reduzida devido às propriedades gelificantes do polímero.

Outra via foi a de produzir comprimidos revestidos com película separados para telmisartan e HCTZ, num tamanho e forma tais, que estes pudessem ser utilizados para encher uma cápsula. Dividindo as doses em dois até quarto comprimidos individuais pequenos para o telmisartan e num ou dois comprimidos pequenos para HCTZ, foi possível encher uma cápsula de tamanho 1 a 0 de comprimento. Contudo, com esta via reduziu-se a taxa de dissolução de fármaco do telmisartan, comparada com as entidades individuais, devido ao efeito de desfasamento temporal dos grandes invólucros das cápsulas. Além disso, relativamente à aceitação por parte dos doentes, uma cápsula com um comprimento zero não é considerada como fiável.

Sumário da invenção

De acordo com a presente invenção, verificou-se, agora, que os problemas descritos acima, associados com vias convencionais na preparação de um fármaco de combinação de dose fixa compreendendo telmisartan e HCTZ, puderam ser ultrapassados por meio de um comprimido farmacêutico de duas camadas compreendendo uma primeira camada contendo telmisartan na forma substancialmente amorfa numa matriz de comprimido dissolvente, compreendendo um agente básico e um diluente hidrossolúvel, e uma segunda camada contendo HCTZ numa matriz de comprimido desintegrante.

O comprimido de duas camadas, de acordo com a presente invenção, proporciona uma dissolução em larga medida independente do pH, do telmisartan fracamente hidrossolúvel facilitando deste modo a dissolução do fármaco a um nível de pH fisiológico, e proporciona também a libertação imediata do diurético da matriz de desintegração rápida. Ao mesmo tempo, a estrutura do comprimido de duas camadas ultrapassa o problema de estabilidade causado pela incompatibilidade de diuréticos como a HCTZ com constituintes básicos da formulação de telmisartan.

Numa aspecto adicional, a presente invenção refere-se a um melhoramento na tecnologia de formação de comprimidos de duas camadas e proporciona um método de produção de um comprimido farmacêutico de duas camadas compreendendo os passos de:

- (i) proporcionar uma composição da primeira camada do comprimido

- a) preparando um solução aquosa de telmisartan, pelo menos um agente básico e, opcionalmente, um solubilizante e/ou um retardador de cristalização;
 - b) secando por pulverização a referida solução aquosa para obter um granulado seco por pulverização;
 - c) misturando o referido granulado seco por pulverização com o um diluente hidrossolúvel para obter uma pré-mistura;
 - d) misturando a referida pré-mistura com um lubrificante para obter a mistura final para a primeira camada do comprimido;
 - e) opcionalmente, adicionando outros excipientes e/ou adjuvantes em qualquer um dos passos a) até d);
- (ii) proporcionar uma composição para a segunda camada do comprimido
- f) misturando e/ou granulando HCTZ com os constituintes de uma matriz de comprimido desintegrante e, opcionalmente, excipientes e/ou adjuvantes adicionais;
 - g) juntando um lubrificante para obter uma mistura final para a segunda camada do comprimido;
- (iii) introduzir a composição da primeira ou a segunda camada do comprimido numa prensa de comprimidos;

- (iv) comprimir a referida composição da camada do comprimido para formar uma camada do comprimido;
- (v) introduzir a composição da outra camada do comprimido na prensa de comprimidos; e
- (vi) comprimir ambas as composições das camadas do comprimido para formar um comprimido de duas camadas.

Definições

Como aqui utilizado, o termo "substancialmente amorfo" refere-se a um produto compreendendo constituintes amorfos numa proporção de pelo menos 90%, de um modo preferido pelo menos 95%, como determinado por medição da difracção de pó por raios-X.

O termo "matriz do comprimido dissolvente" refere-se a uma formulação base de um comprimido farmacêutico tendo características de libertação imediata (dissolução rápida) que se dissolve facilmente num meio aquoso fisiológico.

O termo "matriz do comprimido desintegrante" refere-se a uma formulação base de um comprimido farmacêutico tendo características de libertação imediata que facilmente intumesce e se desintegra num meio aquoso fisiológico.

Descrição das formas de realização preferidas

O comprimido de duas camadas, de acordo com a presente invenção, compreende uma primeira camada contendo telmisartan na forma substancialmente amorfa, numa matriz de comprimido dissolvente, e uma segunda camada contendo a HCTZ diurética numa matriz de comprimido desintegrante.

O ingrediente activo telmisartan é geralmente fornecido na sua forma de ácido livre, embora também possam ser utilizados sais farmacêuticamente aceitáveis. Uma vez que durante o processamento subsequente o telmisartan é normalmente dissolvido e transformado numa forma substancialmente amorfa, a sua morfologia cristalina inicial e dimensão das partículas têm pouca importância para as propriedades físicas e biofarmacêuticas da formulação do comprimido de duas camadas obtido. É todavia preferível remover aglomerados do material inicial, e. g., por crivagem, de modo a facilitar o humedecimento e dissolução durante o processamento adicional.

O telmisartan substancialmente amorfo pode ser produzido por qualquer método adequado conhecido do especialista na matéria, por exemplo, por liofilização de soluções aquosas, revestimento de partículas veículo num leito fluidizado, e deposição de solvente em grânulos de açúcar ou outros veículos. De um modo preferido, contudo, o telmisartan substancialmente amorfo é preparado pelo método específico de secagem por pulverização descrito em seguida.

O outro ingrediente activo, HCTZ, é empregue habitualmente como um pó fino cristalino, opcionalmente na forma finamente moída, em forma de espiguetas ou micronizada. Por exemplo, a

distribuição da dimensão das partículas de hidroclorotiazida, quando determinada pelo método de dispersão de luz laser num sistema de dispersão a seco (Sympatec Helos/Rodos, comprimento focal 100 mm) é de um modo preferido como se segue:

d_{10} : $\leq 20 \mu\text{m}$, de um modo preferido 2 a $10 \mu\text{m}$

d_{50} : 5 a $50 \mu\text{m}$, de um modo preferido 10 a $30 \mu\text{m}$

d_{90} : 20 a $100 \mu\text{m}$, de um modo preferido 40 a $80 \mu\text{m}$

O comprimido de duas camadas, de acordo com a presente invenção, contém geralmente 10 a 160 mg, de um modo preferido 20 a 80 mg, de telmisartan e 6,25 a 50 mg, de um modo preferido 12,5 a 25 mg de HCTZ. As formas actualmente preferidas são os comprimidos de duas camadas compreendendo 40/12,5 mg, 80/12,5 mg e 80/25 mg de telmisartan e HCTZ, respectivamente.

A primeira camada do comprimido contém telmisartan na forma substancialmente amorfa, dispersa numa matriz de comprimido dissolvente tendo características de libertação imediata (dissolução rápida). A matriz de comprimido dissolvente tem propriedades básicas.

A matriz dissolvente compreende um agente básico, um diluente hidrossolúvel e, opcionalmente, outros excipientes e adjuvantes.

Exemplos específicos de agente básicos adequados são hidróxidos de metais alcalinos, tais como NaOH e KOH; aminoácidos básicos, tais como arginina e lisina; e sendo preferidos a meglumina (N-metil-D-glucamina), NaOH e meglumina.

Exemplos específicos de diluentes hidrossolúveis adequados são hidratos de carbono, tal como monossacarídeos como a glucose; oligossacarídeos como a sucrose, lactose anidra e lactose mono-hidratada; e álcoois de açúcar como o sorbitol, manitol, dulcitol, ribitol e xilitol. O sorbitol é um diluente preferido.

Os outros excipientes e/ou adjuvantes são, por exemplo, seleccionados de aglutinantes, veículos, agentes de enchimento, lubrificantes, agentes de controlo de fluidez, retardadores de cristalização, solubilizantes, agentes corantes, agentes de controlo de pH, tensioactivos e emulsionantes, cujos exemplos específicos são apresentados abaixo associados à composição da segunda camada do comprimido. Os excipientes e/ou adjuvantes para a composição da primeira camada do comprimido são escolhidos, de um modo preferido, de modo a que se obtenha uma matriz de comprimido não acídica que se dissolva rapidamente.

A composição da primeira camada do comprimido compreende geralmente 3 a 50% em peso, de um modo preferido 5 a 35% em peso, de ingrediente activo; 0,25 a 20% em peso, de um modo preferido 0,40 a 15% em peso, de agente básico; e 30 a 95% em peso, de um modo preferido 60 a 80% em peso, de diluente hidrossolúvel.

Outros constituintes (opcionais) podem ser escolhidos, por exemplo, de um ou mais dos excipientes e/ou adjuvantes seguintes, nas quantidades indicadas.

10 a 30% em peso, de um modo preferido 15 a 25% em peso, de aglutinantes, veículos e agentes de enchimento, substituindo deste modo o diluente hidrossolúvel;

0,1 a 5% em peso, de um modo preferido 0,5 a 3% em peso, de lubrificantes;

0,1 a 5% em peso, de um modo preferido 0,3 até 2% em peso, de agentes de controlo de fluidez;

1 a 10% em peso, de um modo preferido 2 a 8% em peso, de retardadores de cristalização;

1 a 10% em peso, de um modo preferido 2 a 8% em peso, de solubilizantes;

0,05 a 1,5% em peso, de um modo preferido 0,1 a 0,8% em peso, de agentes corantes;

0,5 a 10% em peso, de um modo preferido 2 a 8% em peso, de agentes de controlo de pH;

0,01 até 5% em peso, de um modo preferido 0,05 até 1% em peso, de tensioactivos e emulsionantes.

A composição da segunda camada do comprimido contém HCTZ numa matriz de comprimido que se desintegra rapidamente. Numa forma de realização preferida, a matriz de comprimido desintegrante compreende um agente de enchimento, um aglutinante, um desintegrante e, opcionalmente, outros excipientes e adjuvantes.

O agente de enchimento é, de um modo preferido, seleccionado de lactose anidra, lactose seca por pulverização e lactose mono-hidratada.

O aglutinante é seleccionado do grupo de aglutinantes secos e/ou do grupo de aglutinantes de granulação húmida, dependendo do processo de preparação escolhido para a segunda camada do comprimido. Aglutinantes secos adequados são, e. g., o pó de celulose e celulose microcristalina. Exemplos específicos de aglutinantes de granulação húmida são amido de milho, polivinilpirrolidona (Povidona), copolímero de vinilpirrolidona-vinilacetate (Copovidona) e derivados de celulose como a hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose.

Desintegrantes adequados são, e. g., amidoglicolato de sódio, Crospovidona, Croscarmellose, carboximetilcelulose de sódio e amido de milho seco, sendo preferido o amidoglicolato de sódio.

Os outros excipientes e adjuvantes, se utilizados, são seleccionados, de um modo preferido, de diluentes e veículos, tais como pó de celulose, celulose microcristalina, derivados de celulose como hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose, fosfato de cálcio dibásico, amido de milho, amido pregelatinizado, polivinilpirrolidona (Povidona) etc.; lubrificantes tais como o ácido esteárico, estereato de magnésio, estearilfumarato de sódio, tribeenato de glicerol, etc.; agentes de controlo de fluidez tais como sílica coloidal, talco, etc.; retardadores de cristalização tais como Povidona, etc.; solubilizantes tais como Plurónico, Povidona, etc.; agentes corantes, incluindo corantes e pigmentos tais como Óxido de Ferro Amarelo ou Vermelho, dióxido de titânio, talco, etc.; agentes de controlo de pH tais como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, citrato de

sódio, fosfato de cálcio dibásico, fosfato de sódio dibásico, etc.; tensioactivos e emulsionantes tais com Plurónico, polietilenoglicóis, carboximetilcelulose de sódio, óleo de rícino polietoxilado e hidrogenado, etc.; e misturas de dois ou mais destes excipientes e/ou adjuvantes.

A composição da segunda camada do comprimido compreende geralmente 1,5 a 35% em peso, de um modo preferido 2 a 15% em peso de ingrediente activo; 25 a 75% em peso, de um modo preferido 35 a 65% em peso de carga; 10 a 40% em peso, de um modo preferido 15 a 35% em peso de aglutinante seco; 0,5 a 5% em peso, de um modo preferido 1 a 4% em peso de aglutinante de granulação húmida; e 1 a 10% em peso, de um modo preferido 2 a 8% em peso de desintegrante. Os outros excipientes e adjuvantes são geralmente empregues na mesma quantidade da composição da primeira camada de comprimido.

Para preparar o comprimido de duas camadas, de acordo com a presente invenção, a primeira e segunda composições das camadas do comprimido podem ser comprimidas do modo habitual numa prensa de comprimidos de duas camadas, e. g., uma prensa rotativa de alta velocidade num modo de compressão de duas camadas. Contudo, deve ter-se cuidado para não empregar uma força de compressão excessiva para a primeira camada do comprimido. De um modo preferido, a razão entre a força de compressão aplicada durante a compressão da primeira camada do comprimido e a força de compressão aplicada durante a compressão de ambas as primeira e segunda camadas, do comprimido, está numa gama de 1:10 até 1:2. Por exemplo, a primeira camada do comprimido pode ser comprimida com uma força moderada 4 a 8 kN, enquanto que a compressão principal da primeira mais a segunda camada é realizada com uma força de 10 até 20 kN.

Durante a compressão para formar o comprimido de duas camadas, alcança-se a formação de uma união adequada entre as duas camadas devido a forças de atracção distantes (forças intermoleculares) e entrosamentos mecânicos entre as partículas.

Os comprimidos de duas camadas obtidos libertam os ingredientes activos rapidamente e de um modo largamente independente do pH, ocorrendo a libertação completa em menos de 60 min. e ocorrendo a libertação da maior fracção em menos de 15 min. A cinética da dissolução/desintegração do comprimido de duas camadas pode ser controlada de diferentes modos. Por exemplo, ambas as camadas podem-se dissolver /desintegrar simultaneamente. De um modo preferido, contudo, a segunda camada do comprimido contendo o diurético desintegra-se primeiro, enquanto que a primeira camada do comprimido contendo telmisartan se dissolve paralela ou subsequentemente.

De acordo com a presente invenção, alcança-se uma taxa de dissolução dos ingredientes activos substancialmente aumentada e, em particular, de telmisartan. Normalmente, pelo menos 70% e tipicamente pelo menos 90% da carga de fármaco estão dissolvidos após 30 min.

Os comprimidos de duas camadas da presente invenção tendem a ser ligeiramente higroscópicos e são por conseguinte embalados utilizando-se, de um modo preferido, um material de embalagem à prova de humidade, tal como embalagens tipo de blister de folha de alumínio, ou tubos de polipropileno e garrafas de HDPE que contêm, de um modo preferido, dessecante.

Para uma dissolução/desintegração e propriedades de libertação de fármaco óptimas, desenvolveu-se um método específico para preparar o comprimido de duas camadas, de acordo com a presente invenção, método esse que compreende

- (i) proporcionar a composição da primeira camada do comprimido
 - a) preparando uma solução aquosa de telmisartan, pelo menos um agente básico e, opcionalmente, um solubilizante e/ou um retardador de cristalização;
 - b) secando por pulverização a referida solução aquosa para obter um granulado seco por pulverização;
 - c) misturando o referido granulado seco por pulverização com um diluente hidrossolúvel para obter uma pré-mistura;
 - d) misturando a referida pré-mistura com um lubrificante para obter uma mistura final para a primeira camada;
 - e) opcionalmente, adicionando outros excipientes e/ou adjuvantes em qualquer um dos passos a) a d);
- (ii) proporcionar uma composição da segunda camada do comprimido
 - f) misturando e/ou granulando HCTZ com os constituintes de uma matriz de comprimido desintegrante e, opcionalmente, outros excipientes e/ou adjuvantes;

- g) juntando um lubrificante para obter uma mistura final para a segunda camada do comprimido;
- (iii) introduzir a primeira ou a segunda composição da camada do comprimido numa prensa de comprimidos;
- (iv) comprimir a referida composição da camada do comprimido para formar uma camada do comprimido;
- (v) introduzir a outra composição da camada do comprimido na prensa de comprimidos; e
- (vi) comprimir ambas as composições das camadas do comprimido para formar um comprimido de duas camadas.

Numa forma de realização preferida deste método, prepara-se uma solução aquosa alcalina de telmisartan dissolvendo o ingrediente activo em água purificada com o auxílio de um ou mais agente básicos como hidróxido de sódio e meglumina. Opcionalmente, pode adicionar-se um solubilizante e/ou um retardador de recristalização. O teor em matéria seca da solução aquosa de partida é geralmente de 10 a 40% em peso, de um modo preferido 20 a 30% em peso.

A solução aquosa é depois seca por pulverização à temperatura ambiente ou, de um modo preferido, a temperaturas aumentadas de, por exemplo, entre 50 e 100 °C num secador de pulverização em co-corrente ou contra-corrente, a uma pressão de pulverização de, por exemplo, 1 a 4 bar (1000-4000 hPa). De um modo geral, as condições de secagem por pulverização são escolhidas, de um modo preferido, de um modo que, no ciclone de separação, se obtenha um granulado seco por pulverização tendo

uma humidade residual de <5% em peso, de um modo preferido, <3,5% em peso. Para este fim, a temperatura do ar à saída do secador de pulverização é mantida, de modo preferido, num valor entre cerca de 80 e 90 °C, enquanto que os outros parâmetros do processo, tais como a pressão de pulverização, taxa de pulverização, temperatura do ar à entrada, etc., são ajustados de modo correspondente.

O granulado seco por pulverização obtido é, de um modo preferido, um pó fino tendo a seguinte distribuição da dimensão das partículas:

d_{10} : $\leq 20 \mu\text{m}$, de um modo preferido $\leq 10 \mu\text{m}$

d_{50} : $\leq 80 \mu\text{m}$, de um modo preferido 20 a 55 μm

d_{90} : $\leq 350 \mu\text{m}$, de um modo preferido 50 a 150 μm

Após a secagem por pulverização, o ingrediente activo (telmisartan), bem como os excipientes contidos no granulado seco por pulverização estão num estado substancialmente amorfo, não sendo detectável qualquer cristalinidade. De um ponto de visto físico, o granulado seco por pulverização é uma solução solidificado ou vidro tendo uma temperatura de transição vítrea T_g de, de um modo preferido, >50 °C, de um modo mais preferido >80 °C.

Com base em 100 partes em peso de ingrediente activo (telmisartan), o granulado seco por pulverização contém, de um modo preferido, 5 a 200 partes em peso de agente básico e, opcionalmente, solubilizante e/ou retardador de cristalização.

O diluente hidrossolúvel é geralmente empregue numa quantidade de 30 a 95% em peso, de um modo preferido 60 a 80% em

peso, com base no peso da composição da primeira camada do comprimido.

O lubrificante é geralmente adicionado à pré-mistura numa quantidade de 0,1 a 5% em peso, de um modo preferido 0,3 a 2% em peso, com base no peso da composição da primeira camada do comprimido.

A mistura é realizada em duas etapas, *i. e.*, o granulado seco por pulverização e o diluente são misturados, numa primeira etapa de mistura, utilizando, *e. g.*, um misturador de alto cisalhamento ou um misturador de queda livre, e, numa segunda etapa de mistura, o lubrificante é misturado com a pré-mistura, de um modo preferido, também sob condições de elevado cisalhamento. O método da invenção não está contudo limitado a estes processos de mistura e, geralmente, podem ser empregues processos de mistura alternativos nos passos c), d), e também nos passos subsequentes f) e g), tais como, *e. g.*, a mistura em recipiente com crivagem intermédia.

Para a compressão directa, a composição da segunda camada do comprimido pode ser preparada misturando a seco, os componentes constituintes, *e. g.*, por meio de um misturador de alta intensidade ou um misturador de queda livre. Alternativamente, e de um modo preferido, a composição da segunda camada do comprimido é preparada utilizando uma técnica de granulação húmida, em que se adiciona uma solução aquosa de um aglutinante de granulação húmida a uma pré-mistura e se seca subsequentemente o granulado húmido obtido, *e. g.*, num secador de leito fluidizado ou numa câmara de secagem. A mistura seca é crivada e junta-se depois um lubrificante, *e. g.*, utilizando um

misturador rotativo ou um misturador de queda livre, após o que a composição está pronta para compressão.

Para a produção do comprimido de duas camadas, de acordo com a presente invenção, a primeira e segunda composição das camadas do comprimido são comprimidas numa prensa de comprimidos de duas camadas, e. g., uma prensa rotativa, no modo de comprimido em duas camadas, da maneira descrita acima. De modo a evitar qualquer contaminação cruzada entre a primeira e a segunda camada do comprimido (o que poderia conduzir à decomposição da HTCZ), quaisquer resíduos do granulado têm de ser cuidadosamente removidos durante a compressão dos comprimidos por sucção intensa da mesa de molde dentro da câmara de compressão.

A fim de ilustrar a presente invenção, dão-se os seguintes exemplos não limitativos.

Exemplo 1

Constituintes		mg/1,684 mg de granulado SP	constituente volátil	kg/lote
(01)	Telmisartan	1,000		45,000
(02)	Hidróxido de sódio	0,084		3,780
(03)	Povidona K 25	0,300		13,500
(04)	Meglumina	0,300		13,500
(05)	Água purificada		5,000	(225,000)
		1,684	5,000	75,780

Preparação:

1. Solução de pulverização

Medem-se 225,000 kg de água purificada para dentro de um recipiente de aço inoxidável adequado a uma temperatura entre 20 - 40 °C. Dissolvem-se, sequencialmente, 3,780 kg de hidróxido de sódio, 45,000 kg de telmisartan (mistura do polimorfo A e B), 13,500 kg de Povidona K 25 e 13,500 kg de meglumina na água purificada, sob agitação intensa, até se obter uma solução alcalina praticamente límpida, ligeiramente amarelada.

2. Secagem por pulverização

Pulveriza-se a solução para dentro de um secador de pulverização adequado, e. g., um Niro P 6.3 equipado com bucais de atomização de Schlick 1,0 mm de diâmetro, com uma serpentina de aquecimento de fluxo atravessante conectado a montante do secador, e seca-se até se surgir um granulado fino branco até esbranquiçado. O modo de pulverização é em contra-corrente, a uma pressão de pulverização de cerca de 3 bar (3000 hPa), uma temperatura de ar à entrada de cerca de 125 °C e uma taxa de pulverização de cerca de 11 kg/h, resultando assim uma temperatura de ar à saída de cerca de 85 °C. A temperatura do banho de água da serpentina de aquecimento de fluxo atravessante é fixada a uma temperatura de cerca de 80 °C.

3. Crivagem protectora

O pó de granulado seco é crivado através de um crivo de 0,5 mm de tamanho de malha utilizando, e. g., uma máquina Vibra Sieve.

O granulado de telmisartan seco por pulverização amorfo resultante pode ser adicionalmente processado para a primeira camada da referida composição do comprimido de duas camadas.

Exemplo 2

	Constituintes	mg/1 ^a camada do comprimido	mg/ granulado SP	mg/ 2 ^a camada do comprimido
(01)	Telmisartan granulado SD	67,360		
	consistindo de (02) até (06):			
(02)	Telmisartan		40,000	
(03)	Hidróxido de sódio		3,360	
(04)	Polividona (Kollidon 25)		12,000	
(05)	Meglumina		12,000	
(06)	Água purificada		264,000*	
(07)	Sorbitol P/6	168,640		
(08)	Estereato de magnésio, crivado	4,000		1,000
(09)	Hidroclorotiazida			12,500
(10)	Celulose microcristalina (Avicel PH 101)			64.000
(11)	Óxido de ferro vermelho			0,330
(12)	Amidoglicolato de sódio			4.000
(13)	Lactose mono-hidrato fina, crivada			112,170
(14)	Amido de milho, seco a 45 °C			6,000
		240,000	67,360	200,000

200 mg em granulado SP, 64 mg em líquido granulação de granulado de HCTZ

Preparação:

1. Mistura final A

Misturam-se 168,640 kg de sorbitol com 67,360 kg de granulado de telmisartan seco por pulverização num misturador de alto cisalhamento adequado, e. g., Diosna P 600, durante 4 minutos utilizando tanto o impulsor como o cortador. Em seguida adicionam-se 4,0 kg de estereato de magnésio à pré-mistura resultante e junta-se no misturador de alto cisalhamento durante 30 segundos adicionais.

2. Mistura final B

Transferem-se 9,000 kg de água purificada a cerca de 70 °C para um recipiente de mistura adequado, suspendem-se 6,000 kg de amido de milho, seco a 45 °C, na água. Agita-se esta suspensão para dentro de 55,000 kg de água purificada a cerca de 90 °C utilizando, e. g., um agitador Ekato.

Em seguida, misturam-se 112,170 kg de lactose mono-hidrato, 12,500 kg de hidroclorotiazida, 64,000 kg de celulose microcristalina (Avicel PH 101), 0,330 kg de óxido de ferro vermelho e 4,000 kg amidoglicolato de sódio num granulador de alto cisalhamento adequado, e. g., Diosna P 600, até à homogeneidade, e humedecem-se com 70,000 kg do líquido de granulação aquoso preparado acima.

Parâmetros processuais para granulação húmida:

Passo do processo	Duração (min.)	Impulsor (ajuste)	Cortador (ajuste)
Pré-mistura	3	1	1
Humedecimento	2	1	1
Mistura húmida	4	2	2
Esvaziamento	cerca de 0,5	1	0

Após o humedecimento, o granulado húmido resultante é seco num secador de leito fluidizado adequado, e. g., Glatt WSG 120 a uma temperatura de ar à entrada de 100 °C, um fluxo de ar à entrada de 2000-3000 m³/h, até ser atingida uma temperatura do produto de cerca de 55 °C.

O granulado seco é crivado para reduzir a dimensão das partículas utilizando-se uma máquina de crivagem adequada, e. g., uma máquina de crivagem Comil equipada com um crivo raspador de 2 mm de malha. Por fim, juntam-se 1,000 kg de estereato de magnésio previamente crivado ao material granulado crivado e mistura-se num misturador rotativo adequado, e. g., um misturador com ponta rotativa Lermer, durante 100 revoluções a uma velocidade de 8-10 rpm.

3. Compressão do comprimido de duas camadas

Utilizando uma prensa de comprimidos rotativa adequada, comprimem-se 240 kg da mistura final (A) e 200 kg da mistura final (B) para formar comprimidos de duas camadas. O peso alvo para a primeira camada é 240 mg, o peso alvo para a segunda camada é 200 mg.

Parâmetros processuais para formação de comprimidos:

Prensa de comprimidos	Fette 3090	
Velocidade de formação de comprimidos	100,000 (80,000-120,000) compr./h	
Velocidade da pá do agitador	1ª camada cerca de 30 rpm	2ª camada cerca de 75 rpm
Força de compressão	5 (4-6) kN	12 (10-14) kN

Em regra, a dureza do comprimido é ajustada por variação da força principal de compressão da segunda camada.

Os comprimidos de duas camadas resultantes têm as seguintes características:

Forma/diâmetro	oval, ambas as faces convexas/14 x 6,8 mm
Cor	primeira camada: branca a esbranquiçada Segunda camada: vermelha
Peso	440 mg (total) 240 mg (camada 1: com telmisartan) 200 mg (camada 2: com hidroclorotiazida)
Espessura	cerca de 5,2 mm
Dureza	cerca de 120 N
Tempo de desintegração	NMT 15 min (total)

Exemplo 3

	Constituintes	mg/1 ^a camada do comprimido	mg/ granulado SP	mg/2 ^a camada do comprimido
(01)	Telmisartan granulado SP	67,360		
	consistindo de (02) a (06):			
(02)	Telmisartan		40,000	
(03)	Hidróxido de sódio		3,360	
(04)	Polividona (Kollidon 25)		12,000	
(05)	Meglumina		12,000	
(06)	Água purificada		(200,000)	
(07)	Sorbitol P/6	168,640		
(08)	Estereato de magnésio, crivado	4,000		1,000
(09)	Hidroclorotiazida			25,000
(10)	Celulose microcristalina (Avicel PH 101)			64.000
(11)	Óxido de ferro amarelo			0,330
(12)	Amidoglicolato de sódio			4.000
(13)	Lactose mono-hidrato fina, crivada			105,67
		240,000	67,360	200,000

Preparação:

A preparação é realizada como no exemplo 2. Em vez do processo de granulação húmida descrito no exemplo 2, a composição da segunda camada é preparada por mistura a seco de (09) a (13) num misturador de queda livre adequado, e. g., um misturador com recipiente de 1 m³, durante 200 revoluções a uma

velocidade de 10 rpm. Depois, junta-se (08) à mistura principal durante 50 revoluções adicionais no misturador com recipiente. A fim de alcançar uma distribuição homogênea do pigmento de cor, pode realizar-se uma pré-mistura adicional com óxido de ferro amarelo e uma porção de celulose microcristalina, e. g., 2,000 kg, que foi crivada manualmente através de um crivo de 0,8 mm de malha antes da transferência para a mistura principal. O comprimido de duas camadas resultante apresenta praticamente as mesmas características físicas descritas no exemplo 2, excepto para a cor.

Exemplo 4

Composição de comprimidos de duas camadas de telmisartan/hidroclorotiazida (mg por comprimido):

Ingrediente	40/12,5 mg	80/12,5 mg
Camada de telmisartan		
Telmisartan	40,000	80,000
Hidróxido de sódio	3,360	6,720
Povidona	12,000	24,000
Meglumina	12,000	24,000
Água purificada*	(200,000)	(400,000)
Sorbitol	168,640	337,280
Estereato de magnésio	4,000	8,000
Total da camada de telmisartan	240,000	480,000
Camada de hidroclorotiazida		
Hidroclorotiazida	12,500	12,500
Lactose mono-hidratada	112,170	112,170
Celulose microcristalina	64,000	64,000

(continuação)

Amido de milho	6,000	6,000
Óxido de ferro vermelho	0,330	0,330
Amidoglicolato de sódio	4,000	4,000
Água purificada*	(64,000)	(64,000)
Estereato de magnésio	1,000	1,000
Total da camada de HCTZ	200,000	200,000
Peso total do comprimido	440,000	680,000

*não aparece no produto final

Lisboa, 26 de Dezembro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Comprimido farmacêutico de duas camadas compreendendo uma primeira camada contendo telmisartan em, pelo menos, 90% na forma amorfa numa matriz de comprimido dissolvente compreendendo um agente básico e um diluente hidrossolúvel, e uma segunda camada contendo hidroclorotiazida numa matriz de comprimido desintegrante.
2. Comprimido farmacêutico de duas camadas como reivindicado na reivindicação 1, onde o agente básico é seleccionado de hidróxidos de metais alcalinos, aminoácidos básicos e meglumina.
3. Comprimido farmacêutico de duas camadas como reivindicado na reivindicação 1, em que o diluente hidrossolúvel é seleccionado de hidratos de carbono, tais como monossacarídeos como glucose; oligossacarídeos como a sucrose e lactose; e álcoois de açúcar como sorbitol, manitol, dulcitol, ribitol e xilitol.
4. Comprimido farmacêutico de duas camadas como reivindicado na reivindicação 1, em que a matriz dissolvente compreende outros excipientes e adjuvantes.
5. Comprimido farmacêutico de duas camadas como reivindicado na reivindicação 4, em que os outros excipientes e adjuvantes são seleccionados de aglutinantes, veículos, agentes de enchimento, lubrificantes, agentes de controlo de fluidez, retardadores de cristalização, solubilizantes,

agentes corantes, agentes de controlo de pH, tensioactivos e emulsionantes.

6. Comprimido farmacêutico de duas camadas como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1-5 em que a primeira camada do comprimido foi produzida secando por pulverização, uma solução aquosa compreendendo telmisartan e um agente básico para se obter um granulado seco por pulverização, misturando o referido granulado seco por pulverização com um diluente hidrossolúvel para obter uma pré-mistura, misturando a referida pré-mistura com um lubrificante para obter uma mistura final e comprimindo a mistura final para formar a primeira camada do comprimido.
7. Comprimido farmacêutico de duas camadas como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1-5, em que a matriz de comprimido desintegrante compreende um agente de enchimento, um aglutinante e um desintegrante.
8. Comprimido farmacêutico de duas camadas como reivindicado na reivindicação 7, em que a matriz de comprimido desintegrante compreende outros excipientes e adjuvantes.
9. Comprimido farmacêutico de duas camadas como reivindicado na reivindicação 8, em que os outros excipientes e adjuvantes são seleccionados de veículos, diluentes, lubrificantes, agentes de controlo de fluidez, solubilizantes, agentes corantes, agentes de controlo de pH, tensioactivos e emulsionantes.

10. Comprimido farmacêutico de duas camadas como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1-9, contendo 10 a 160 mg de telmisartan e 6,25 a 50 mg de hidroclorotiazida.
11. Comprimido farmacêutico de duas camadas como reivindicado na reivindicação 11, contendo 20 a 80 mg de telmisartan e 12,5 g a 25 mg de hidroclorotiazida.
12. Comprimido farmacêutico de duas camadas como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1-11, embalado num material de embalagem à prova de humidade, tal como embalagens blister de folha de alumínio, ou tubos de polipropileno e garrafas HDPE.
13. Método de produção de um comprimido farmacêutico de duas camadas compreendendo os passos de:
 - (i) proporcionar uma composição da primeira camada do comprimido
 - a) preparando um solução aquosa de telmisartan e pelo menos um agente básico;
 - b) secando por pulverização a referida solução aquosa para obter um granulado seco por pulverização;
 - c) misturando o referido granulado seco por pulverização com um diluente hidrossolúvel para obter uma pré-mistura;

- d) misturando a referida pré-mistura com um lubrificante para obter a mistura final para a primeira camada do comprimido;
 - (ii) proporcionar uma composição para a segunda camada do comprimido
 - e) misturando e/ou granulando hidroclorotiazida com os constituintes de uma matriz de comprimido desintegrante;
 - f) juntando um lubrificante para obter uma mistura final para a segunda camada do comprimido;
 - (iii) introduzir a composição da primeira ou a segunda camada do comprimido numa prensa de comprimidos;
 - (iv) comprimir a referida composição da camada do comprimido para formar uma camada do comprimido;
 - (v) introduzir a composição da outra camada do comprimido na prensa de comprimidos; e
 - (vi) comprimir ambas as composições das camadas do comprimido para formar um comprimido de duas camadas.
14. Método da reivindicação 13, em que é preparada uma solução aquosa de telmisartan, pelo menos um agente básico e um solubilizante e/ou um retardador de cristalização.

15. Método da reivindicação 13, em que são adicionados outros excipientes e/ou adjuvantes à composição da primeira camada do comprimido em qualquer um dos passos a) até d).
16. Método da reivindicação 13, em que a hidroclorotiazida e os constituintes da matriz de comprimido desintegrante são misturados e/ou granulados com excipientes e/ou adjuvantes adicionais.
17. Método como reivindicado na reivindicação 13, em que a secagem por pulverização no passo b) se realiza sob condições de modo a que se obtenha um granulado seco por pulverização com uma humidade residual <5% em peso.
18. Método como reivindicado nas reivindicações 13 ou 17, em que a secagem por pulverização no passo b) é realizada a uma temperatura de ar à saída do secador de pulverização de entre 80 e 90 °C.
19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 13-18, em que a mistura em qualquer dos passos c), d), e) e f) é realizada num misturador de alto cisalhamento ou num misturador de queda livre.
20. Método como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 13-19, em que a mistura, no passo e), é realizada sob condições de mistura a seco ou de granulação húmida.
21. Método como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 13-20, em que a razão entre a força de compressão aplicada durante a compressão da primeira camada do comprimido e a força de compressão aplicada durante a compressão de ambas

a primeira e segunda camadas do comprimido, se encontra na gama de 1:10 a 1:2.

Lisboa, 26 de Dezembro de 2007