PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.01.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.01.2002**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2002EP/0200395**
(33) Země priority: **WO**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.02.2005**
(Věstník č. 2/2005)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/000395**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/059327**

(21) Číslo dokumentu:
2004-939
(13) Druh dokumentu: **A3**
(51) Int. Cl.[7] :
A 61 K 9/20
A 61 K 31/635
A 61 K 31/54
A 61 K 31/495
A 61 K 31/415

(71) Přihlašovatel:
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, Ingelheim am Rhein, DE

(72) Původce:
Friedl Thomas, Ochsenhausen, DE
Schepky Gottfried, Emmendingen, DE

(74) Zástupce:
Korejzová a spol. Advokátní a patentová kancelář, JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
Dvojvrstevná farmaceutická tableta obsahující telmisartan a diuretikum a způsob její výroby

(57) Anotace:
Dvojvrstevná farmaceutická tableta obsahuje první vrstvu formulovanou pro okamžité uvolňování antagonisty receptoru II angiotensinu z rozpouštějící se tabletové matrice, která obsahuje telmisartan ve v podstatě amorfní formě, a druhou vrstvu formulovanou pro okamžité uvolňování diuretika jako je hydrochlorthiazid, z rychle se rozvolňující tabletové matrice. Popisuje se také způsob výroby dvojvrstevné tablety.

CZ 2004 - 939 A3

07.09.04

2004-959

Dvojvrstevná farmaceutická tableta obsahující telmisartan a diuretikum a způsob její výroby

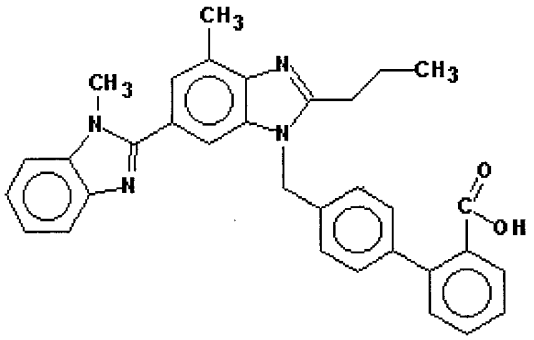
Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká dvojvrstevné farmaceutické formulace ve formě tablety obsahující antagonistu receptoru II angiotensinu telmisartan v kombinaci s diuretikem jako je hydrochlorthiazid (HCTZ). Předkládaný vynález také poskytuje způsob výroby takové dvojvrstevné tablety.

Dosavadní stav techniky

INN telmisartan je antagonista receptoru II angiotensinu, který byl vyvinut pro léčení hypertenze a jiných stavů, jak se popisuje v EP-A-502314.

Jeho chemický název je 4'-[2-n-propyl-4-methyl-6-(1--methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-ylmethyl]-bifenyl-2-karboxylová kyselina s následující strukturou:

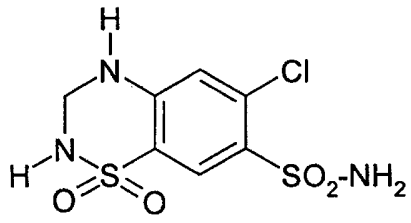


Telmisartan se obecně vyrábí a dodává ve formě volné kyseliny. Vyznačuje se velmi špatnou rozpustností ve vodných systémech při fyziologickém rozmezí pH gastrointestinálního traktu mezi pH 1 až 7.

Jak se popisuje ve WO 00/43370, krystalický telmisartan existuje ve dvou polymorfních formách s rozdílnými teplotami tání. Vlivem teploty a vlhkosti přechází polymorf B s nižší teplotou tání nevratně na polymorf A s vyšší teplotou tání.

Hydrochlorthiazid (HCTZ) je thiazidové diuretikum, které se orálně podává při léčení otoků a hypertenze.

Chemický název HCTZ je 6-chlor-3,4-dihydro-2H-1,2,4--benzothiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dioxid s následující strukturou:



Cíl vynálezu

Očekává se, že kombinační terapie telmisartanem s diuretikem jako je HCTZ bude mít synergickou terapeutickou účinnost při léčení hypertenze.

Cílem předkládaného vynálezu tedy bylo poskytnutí kombinačního léčiva s pevnou dávkou obsahující telmisartan a diuretikum jako je HCTC, přičemž uvedené kombinační léčivo má požadovaný profil rychlé rozpustnosti a okamžitého uvolňování léčiva ve spojení s odpovídající stabilitou.

Obecně se kombinace s pevnou dávkou léčiv určených pro okamžité uvolňování připravuje buď výrobou směsi prášku nebo společnou granulací dvou účinných složek s nezbytnými pomocnými látkami, přičemž normálně se dodržuje základní formulace odpovídajícího preparátu jednoho léčiva a jednoduše se přidá složka druhého léčiva.

V případě kombinace telmisartanu a HCTZ tento přístup nebyl použitelný v důsledku nekompatibility HCTZ s bazickými sloučeninami, jako je např. meglumin (N-methyl-D-glukamin), který je složkou běžných formulací telmisartanu, a snížené rychlosti rozpouštění HCTZ z rozpouštěcí matrice ve srovnání s rozpouštěním z rozvolňované tablety.

Pro vyřešení problému nekompatibility bylo testováno několik galenických přístupů. Klasický přístup je potahování částic HCTZ v granulátoru s fluidním ložem roztokem polymeru obsahujícím polymery rozpustné ve vodě, jako je hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza nebo polyvinylpyrrolidon, čímž se sníží kontaktní plocha povrchu částic HCTZ s formulací telmisartanu v průběhu mísení a lisování. Tímto způsobem však nebylo možné snížit kontaktní plochu HCTZ s formulací telmisartanu v lisované tabletě v potřebné míře pro dosažení prodloužené skladovatelnosti.

Navíc byla rychlost rozpouštění HCTZ z tablet obsahujících potahovaný HCTZ ve formulaci telmisartanu dále snížena v důsledku schopnosti polymeru tvořit gel.

Jako další přístup bylo použito vytvoření oddělených tablet potahovaných filmem pro telmisartan a HCTZ s takovou velikostí a tvarem, že tablety mohly být naplněny do kapsle. Rozdělením dávek do dvou až čtyř jednotlivých malých tablet pro telmisartan a jedné nebo dvou malých tablet pro HCTZ by mohla být naplněna kapsle o velikosti 1 až 0 dlouhé provedení. Při použití tohoto přístupu byla však rychlost rozpouštění telmisartanu snížena ve srovnání s jednotlivými tabletami v důsledku zpoždění při použití pouzder kapslí velké velikosti. Kapsle o velikosti 0 se také nepovažují za spolehlivé z důvodů spolupráce s pacientem.

Podstata vynálezu

Podle předkládaného vynálezu bylo nyní zjištěno, že výše popsaným problémům souvisejícím s běžnými přístupy při výrobě kombinovaného léčiva s pevnou dávkou obsahujícího telmisartan a diuretikum, by bylo možno předejít použitím dvojvrstevné farmaceutické tablety obsahující první vrstvu s obsahem telmisartanu ve v podstatě amorfní formě v rozpouštějící se tabletové matrici a druhou vrstvu obsahující diuretikum v rozvolňující se (dezintegrující) tabletové matrici.

Dvojvrstevná tableta podle předkládaného vynálezu poskytuje rozpuštění obtížně ve vodě rozpustného telmisartanu ve velké míře nezávislé na pH, čímže usnadní rozpuštění léčiva při fyziologickém pH, a poskytuje také okamžité uvolňování diuretika z rychle se rozvolňující matrice. Současně předchází dvojvrstevná struktura tablety problémům se stabilitou způsobeným nekompatibilitou diuretik jako je HCTZ s bazickými složkami formulace telmisartanu.

V dalším provedení se předkládaný vynález týká zlepšení technologie dvojvrstevných tablet a poskytuje způsob výroby dvojvrstevné farmaceutické tablety, který zahrnuje následující kroky:

(i) poskytne se kompozice první vrstvy tablety tak, že se

a) připraví vodný roztoku telmisartanu, alespoň jednoho bazického činidla, a popřípadě solubilizační látky a/nebo látky zpomalující krystalizaci;

b) tento vodný roztok se suší rozprašováním za získání rozprašovacím způsobem usušeného granulátu;

c) rozprašovacím způsobem usušený granulát se míchá s ředivem rozpustným ve vodě za získání předsměsi;

d) tato předsměs se mísí s mazivem pro získání konečné směsi pro první vrstvu tablety;

e) popřípadě se v průběhu kteréhokoli z kroků a) až d) přidají další pomocné látky a/nebo adjuvans;

(ii) poskytne se kompozice druhé vrstvy tablety tak, že se

f) mísí a/nebo granuluje diuretikum se složkami rozvolňující se tabletové matrice a popřípadě dalšími pomocnými a/nebo adjuvantními látkami;

g) přidá se mazivo pro získání konečné směsi pro druhou vrstvu tablety;

(iii) kompozice první nebo druhé vrstvy tablety se přivede do tabletovacího lisu;

(iv) kompozice uvedené vrstvy tablety se lisuje za vytvoření vrstvy tablety;

(v) do tabletovacího lisu se přivede kompozice druhé vrstvy tablety; a

(vi) kompozice obou vrstev tablety se lisují za vytvoření dvojvrstevné tablety.

Definice

Jak se zde používá, termín „v podstatě amorfní" označuje produkt obsahující amorfní složky v množství alespoň 90 %, s výhodou alespoň 95 %, při stanovení měřením rentgenovou práškovou difrakcí.

Termín „rozpouštějící se tabletová matrice" označuje základní formulaci farmaceutické tablety s charakteristikou okamžitého uvolňování (rychlého rozpouštění), která se snadno rozpouští ve fyziologickém vodném prostředí.

Termín „diuretikum" znamená thiazidová diuretika a diuretika na bázi analogů thiazidu, jako je hydrochlorthiazid (HCTZ), klopamid, xipamid nebo chlortalidon, a jakékoli jiné diuretikum vhodné pro léčení hypertenze, jako je např. furosemid a piretanid, a jejich kombinace

s amiloridem a triamterenem.

Termín „rozvolňující se (dezintegrující) tabletová matrice" znamená základní formulaci farmaceutické tablety s vlastnostmi okamžitého uvolňování, která ve fyziologickém vodném prostředí snadno bobtná a rozpadá se.

Popis výhodných provedení

Dvojvrstevná tableta podle předkládaného vynálezu obsahuje první vrstvu obsahující telmisartan ve v podstatě amorfní formě v rozpouštějící se tabletové matrici, a druhou vrstvu obsahující diuretikum v rozvolňující se tabletové matrici.

Účinná složka telmisartan se obecně dodává ve formě volné kyseliny, i když mohou být také použity farmaceuticky přijatelné soli. Protože v průběhu dalšího zpracování se za normálních okolností telmisartan rozpouští a převádí do v podstatě amorfní formy, jeho počáteční morfologie krystalů a velikost částic mají pro fyzikální a biofarmaceutické vlastnosti získané formulace dvojvrstevné tablety malý význam. Je však výhodné odstranit z výchozího materiálu aglomeráty, např. prosíváním, aby se usnadnilo smáčení a rozpouštění při dalším zpracování.

V podstatě amorfní telmisartan se může vyrábět jakýmkoli vhodným způsobem známým odborníkům v oboru, např. lyofilizací vodných roztoků, potahováním nosných částic ve fluidním loži, a ukládáním rozpouštědla na cukerné pelety nebo jiné nosiče. S výhodou se však v podstatě amorfní telmisartan připravuje specifickým způsobem rozprašovacího sušení popsaným dále.

Další účinná složka, tj. diuretikum, se obvykle používá jako jemně krystalický prášek, popř. v jemně mleté, desintegrované nebo mikronizované formě. Distribuce velikosti částic hydrochlorthiazidu při stanovení metodou rozptylu laserového světla v suchém disperzním

systému (Sympatec Helos/Rodos, ohnisková délka 100 mm), je například s výhodou následující:

d_{10} : ≤20 μm, s výhodou 2 až 10 μm

d_{50} : 5 až 50 μm, s výhodou 10 až 30 μm

d_{90} : 20 až 100 μm, s výhodou 40 až 80 μm

Dvojvrstevná tableta podle předkládaného vynálezu obecně obsahuje 10 až 160 mg, s výhodou 20 až 80 mg telmisartanu a 6,25 až 50 mg, s výhodou 12,5 až 25 mg diuretika. V současnosti jsou za výhodné formy považovány dvojvrstevné tablety obsahující 40/12,5 mg, 80/12,5 mg a 80/25 mg telmisartanu, popř. HCTZ.

První vrstva tablety obsahuje telmisartan ve v podstatě amorfní formě, dispergovaný v rozpouštějící se tabletové matrici s vlastnostmi okamžitého uvolňování (rychlého rozpouštění). Rozpouštějící se tabletová matrice může mít kyselou, neutrální nebo bazickou povahu, ačkoli výhodná je bazická tabletová matrice.

V těchto výhodných provedeních obsahuje rozpouštějící se matrice bazické činidlo, ve vodě rozpustné ředivo a popřípadě jiné pomocné látky a adjuvans.

Konkrétní příklady vhodných bazických činidel jsou hydroxidy alkalických kovů jako je NaOH a KOH; bazické aminokyseliny jako je arginin a lysin; meglumin (N-methyl-D-glukamin), přičemž výhodné jsou NaOH a meglumin.

Konkrétní příklady vhodných ve vodě rozpustných ředidiv jsou uhlohydráty jako monosacharidy jako je glukóza; oligosacharidy jako je sacharóza, bezvodá laktóza a monohydrát laktózy; a cukerné alkoholy jako sorbitol, mannitol, dulcitol, ribitol a xylitol. Výhodným ředidivem je sorbitol.

Mezi další pomocné látky a/nebo adjuvans patří např. látky zvolené z pojiv, nosičů, plniv, maziv, látek ovlivňujících tokové

vlastnosti, látek zpomalujících krystalizaci, solubilizačních látek, barvicích látek, látek řídících pH, povrchově aktivních látek a emulgátorů, přičemž konkrétní příklady těchto látek jsou uvedeny dále v souvislosti s kompozicí druhé vrstvy tablety. Pomocné látky a/nebo adjuvans pro kompozici první vrstvy tablety se s výhodou volí tak, že se získá nekyselá, rychle se rozpouštějící tabletová matrice.

Kompozice první vrstvy tablety obecně obsahuje 3 až 50 % hmotnostních, s výhodou 5 až 35 % hmotnostních účinné složky; 0,25 až 20 % hmotnostních, s výhodou 0,40 až 15 % hmotnostních bazické složky a 30 až 95 % hmotnostních, s výhodou 60 až 80 % hmotnostních ve vodě rozpustného řediva.

Další (popřípadě přítomné) složky mohou být např. zvoleny z jedné nebo více následujících pomocných látek a/nebo adjuvans v uvedených množstvích:

10 až 30 % hmotnostních, s výhodou 15 až 25 % hmotnostních pojiv, nosičů a plniv, čímž se nahradí ve vodě rozpustné ředivo;

0,1 až 5 % hmotnostních, s výhodou 0,5 až 3 % hmotnostních maziv;

0,1 až 5 % hmotnostních, s výhodou 0,3 až 2 % hmotnostních látek ovlivňujících tokové vlastnosti;

1 až 10 % hmotnostních, s výhodou 2 až 8 % hmotnostních látek zpomalujících krystalizaci;

1 až 10 % hmotnostních, s výhodou 2 až 8 % hmotnostních solubilizačních látek;

0,05 až 1,5 % hmotnostních, s výhodou 0,1 až 0,8 % hmotnostních barviv;

0,5 až 10 % hmotnostních, s výhodou 2 až 8 % hmotnostních látek pro řízení pH;

0,01 až 5 % hmotnostních, s výhodou 0,05 až 1 % hmotnostních povrchově aktivních látek a emulgátorů.

Kompozice druhé vrstvy tablety obsahuje diuretikum v rychle se rozvolňující tabletové matrici. Ve výhodném provedení obsahuje rozvolňující se tabletová matrice plnivo, pojivo, rozvolňovadlo a popř. další pomocné látky a adjuvans.

Plnivo je s výhodou zvoleno ze skupiny bezvodá laktóza, rozprašováním sušená laktóza a monohydrát laktózy.

Pojivo je zvoleno ze skupiny suchých pojiv a/nebo skupiny pojiv pro granulaci za vlhka, v závislosti na způsobu výroby zvoleném pro druhou vrstvu tablety. Vhodná suchá pojiva jsou např. prášková celulóza a mikrokrystalická celulóza. Konkrétní příklady pojiv pro vlhkou granulaci jsou kukuřičný škrob, polyvinylpyrrolidon (Povidon), kopolymer vinylpyrrolidon-vinylacetátu (Copovidon) a deriváty celulózy jako hydroxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropyl-celulóza a hydroxypropylmethylcelulóza.

Vhodná rozvolňovadla jsou např. sodná sůl glykolátu škrobu, krospovidon, kroskarmelóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy a sušený kukuričný škrob, přičemž výhodná je sodná sůl glykolátu škrobu.

Další pomocné látky a adjuvans, pokud jsou použity, jsou s výhodou zvoleny z řediv a nosičů jako je prášková celulóza, mikrokrystalická celulóza, deriváty celulózy jako je hydroxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý, kukuřičný škrob, předželatinizovaný škrob, polyvinylpyrrolidon (Povidon) atd.; maziv jako je kyselina stearová, stearan hořečnatý, stearylfumarát sodný, glyceroltribehenát, atd.; látek řídících tokové vlastnosti jako je koloidní oxid křemičitý, talek atd.; látek zpomalujících krystalizaci jako je Povidon, atd.; solubilizačních látek jako je Pluronic, Povidon, atd.; barvicích látek včetně barviv a pigmentů jako je červený

nebo žlutý oxid železa, oxid titaničitý, talek, atd.; látek řídících pH jako je kyselina citronová, kyselina vinná, kyselina fumarová, citrát sodný, hydrogenfosforečnan vápenatý, hydrogenfosforečnan sodný, atd.; emulgátorů a povrchově aktivních látek jako je Pluronic, polyethylenglykoly, sodná sůl karboxymethylcelulózy, polyethoxylovaný a hydrogenovaný ricinový olej, atd.; a směsí dvou nebo více těchto pomocných látek a/nebo adjuvans.

Kompozice druhé vrstvy tablety obecně obsahuje 1,5 až 35 % hmotnostních, s výhodou 2 až 15 % hmotnostních účinné složky; 25 až 75 % hmotnostních, s výhodou 35 až 65 % hmotnostních plniva; 10 až 40 % hmotnostních, s výhodou 15 až 35 % hmotnostních suchého pojiva; 0,5 až 5 % hmotnostních, s výhodou 1 až 4 % hmotnostních pojiva pro vlhkou granulaci; a 1 až 10 % hmotnostních, s výhodou 2 až 8 % hmotnostních rozvolňovadla. Jiné pomocné látky a adjuvans se obecně používají ve stejném množství jako v kompozici první vrstvy tablety.

Pro přípravu dvojvrstevné tablety podle předkládaného vynálezu mohou být kompozice první a druhé vrstvy tablety lisovány obvyklým způsobem v tabletovacím lisu na dvojvrstevné tablety, např. vysokorychlostním rotorovém lisu v modu pro dvojvrstevné tabletování. Je však třeba dbát o to, aby se pro první vrstvu tablety nepoužívalo nadměrné lisovací síly. S výhodou je poměr lisovací síly použité při lisování první vrstvy tablety k lisovací síle použité při lisování první a druhé vrstvy tablety společně v rozmezí od 1 : 10 do 1 : 2. Například první vrstva tablety může být lisována střední silou 4 až 8 kN, zatímco hlavní lisování první a druhé vrstvy se provádí silou 10 až 20 kN.

V průběhu lisování dvojvrstevné tablety se dosáhne vytvoření odpovídající vazby mezi těmito dvěma vrstvami působením přitažlivých sil působících na dálku (intermolekulární síly) a mechanického propojení mezi částicemi.

Získané dvojvrstevné tablety rychle uvolňují účinné složky

způsobem ve velké míře nezávislým na pH, přičemž úplné uvolnění proběhne v čase méně než 60 minut, a uvolnění hlavní frakce proběhne v době méně než 15 minut. Kinetika rozpouštění/rozvolňování dvojvrstevné tablety může být řízena různými způsoby. Obě vrstvy se např. mohou rozpouštět/rozvolňovat současně. S výhodou se však druhá vrstva tablety obsahující diuretikum rozvolňuje nejdřív, zatímco první vrstva tablety obsahující telmisartan se rozpouští paralelně nebo následně.

Podle předkládaného vynálezu se dosáhne podstatně zvýšené rychlosti rozpouštění účinných složek, a zvláště telmisartanu. Normálně se po 30 minutách rozpustí alespoň 70 % a typicky alespoň 90 % dávky léčiva.

Dvojvrstevné tablety podle předkládaného vynálezu mají sklon k mírné hygroskopičnosti a s výhodou se proto balí do obalového materiálu odolného proti vlhkosti, jako jsou blisterová balení krytá hliníkovou fólií nebo polypropylenové trubičky a HDPE lahvičky, které s výhodou obsahují vysoušeč.

Pro optimální vlastnosti z hlediska rozpouštění/rozvolňování a uvolňování léčiva byl vyvinut specifický způsob výroby dvojvrstevné tablety podle předkládaného vynálezu, přičemž tento způsob zahrnuje následující kroky:

(i) poskytne se kompozice první vrstvy tablety tak, že se

a) připraví vodný roztoku telmisartanu, alespoň jednoho bazického činidla, a popřípadě solubilizační látky a/nebo látky zpomalující krystalizaci;

b) tento vodný roztok se suší rozprašováním za získání rozprašovacím způsobem usušeného granulátu;

c) rozprašovacím způsobem usušený granulát se míchá s ředivem rozpustným ve vodě za získání předsměsi;

d) tato předsměs se mísí s mazivem pro získání konečné směsi pro první vrstvu tablety;

e) popřípadě se v průběhu kteréhokoli z kroků a) až d) přidají další pomocné látky a/nebo adjuvans;

(ii) poskytne se kompozice druhé vrstvy tablety tak, že se

f) mísí a/nebo granuluje diuretikum se složkami rozvolňující se tabletové matrice a popřípadě dalšími pomocnými a/nebo adjuvantními látkami;

g) přidá se mazivo pro získání konečné směsi pro druhou vrstvu tablety;

(iii) kompozice první nebo druhé vrstvy tablety se přivede do tabletovacího lisu;

(iv) kompozice uvedené vrstvy tablety se lisuje za vytvoření vrstvy tablety;

(v) do tabletovacího lisu se přivede kompozice druhé vrstvy tablety; a

(vi) kompozice obou vrstev tablety se lisují za vytvoření dvojvrstevné tablety.

Ve výhodném provedení tohoto způsobu se připraví vodný alkalický roztok telmisartanu rozpuštěním účinné složky ve vyčištěné vodě pomocí jednoho nebo více bazických činidel jako je hydroxid sodný a meglumin. Popřípadě se může přidat solubilizační látka a/nebo látka zpomalující krystalizaci. Obsah sušiny výchozího vodného roztoku je obecně 10 až 40 % hmotnostních, s výhodou 20 až 30 % hmotnostních.

Vodný roztok se potom suší rozprašováním při teplotě laboratoře nebo s výhodou při zvýšených teplotách, například mezi 50 a 100 °C, v souproudé nebo protiproudé rozprašovací sušárně při rozprašovacím tlaku například 0,1 až 0,4 MPa (1 až 4 bar). Obecně se podmínky

rozprašovacího sušení s výhodou volí tak, že rozprašováním sušený granulát získaný v oddělovacím cyklonu má zbytkovou vlhkost ≤5 % hmotnostních, s výhodou ≤3,5 % hmotnostního. Z tohoto hlediska se teplota výstupního vzduchu v rozprašovací sušárně s výhodou udržuje mezi přibližně 80 a 90 °C, přičemž odpovídajícím způsobem se nastaví i další parametry procesu, jako je rozprašovací tlak, rychlost rozprašování, teplota vstupního vzduchu atd.

Rozprašováním sušený granulát získaný tímto způsobem je s výhodou jemnozrnný prášek s následující distribucí velikosti částic:

d_{10} : ≤20 μm, s výhodou ≤ 10 μm

d_{50} : ≤80 μm, s výhodou 20 až 55 μm

d_{90} : ≤350 μm, s výhodou 50 až 150 μm

Po rozprašovacím sušení jsou účinná složka (telmisartan) stejně jako další pomocné látky obsažené v granulátu sušeném rozprašováním ve v podstatě amorfním stavu, přičemž nelze detekovat žádný krystalický stav. Z fyzikálního hlediska je rozprašováním získaný granulát ztuhlý roztok nebo sklo s teplotou skelného přechodu T_g s výhodou >50°C, výhodněji >80 °C.

Vztaženo na 100 dílů hmotnostních účinné složky (telmisartanu) obsahuje rozprašováním sušený granulát s výhodou 5 až 200 dílů hmotnostních bazického činidla a popřípadě solubilizační látky a/nebo látky zpomalující krystalizaci.

Ve vodě rozpustné ředivo se obecně používá v množství 30 až 95 % hmotnostních, s výhodou 60 až 80 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost kompozice první vrstvy tablety.

Mazivo se obecně přidává do předsměsi v množství 0,1 až 5 % hmotnostních, s výhodou 0,3 až 2 % hmotnostní, vztaženo na hmotnost kompozice první vrstvy tablety.

Mísení se provádí ve dvou stupních, tj. při prvním kroku mísení

rozprašováním sušeného granulátu a ředíva, s použitím např. mísiče s vysokými střižnými silami, nebo pádové mísiče, a při druhém kroku mísení se mísí s předsměsí mazivo, rovněž s výhodou s použitím vysokých střižných sil. Způsob podle vynálezu však není na uvedené postupy mísení omezen, a při krocích c), d), a také v následujících krocích f) a g), mohou být použity alternativní postupy mísení, jako je např. mísení v nádobě s mezilehlým proséváním.

Pro přímé lisování může být kompozice druhé vrstvy tablety připravena suchým mísením složek směsi, např. pomocí mísiče s vysokou intenzitou nebo pádové mísiče. Alternativně a s výhodou se kompozice druhé vrstvy tablety připravuje použitím techniky vlhké granulace, při které se vodný roztok pojiva pro vlhkou granulaci přidá do předsměsi a následně získaný vlhký granulát se suší, např. v sušárně s fluidním ložem nebo v komorové sušárně. Usušená směs se prosévá a potom se přidá mazivo, např. použitím bubnového mísiče nebo pádové mísiče, a po tomto kroku je kompozice připravená k lisování.

Pro výrobu dvojvrstevné tablety podle předkládaného vynálezu se kompozice první a druhé vrstvy tablety lisují v tabletovacím lisu na dvojvrstevné tablety, např. rotorovém lisu, v modu dvojvrstevného tabletování, výše popsaným způsobem. Pro zabránění případné zkřížené kontaminaci mezi první a druhou vrstvou tablety (která by mohla vést k rozkladu HTCZ) se musí případné zbytky granulátu při tabletování pečlivě odstranit intenzívním odsáváním tabletovacího stolu v tabletovací komoře.

Pro další ilustraci předkládaného vynálezu se uvádějí následující neomezující příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Složky		mg/1,684 mg SD granulátu	Těkavá složka	kg/šarže
(01)	Telmisartan	1,000		45,000
(02)	Hydroxid sodný	0,084		3,780
(03)	Povidon K 25	0,300		13,500
(04)	Meglumin	0,300		13,500
(05)	Čištěná voda		5,000	(225,000)
		1,684	5,000	75,780

SD granulát: rozprašováním sušený granulát

Výroba

1. Roztok pro rozprašovací sušení

225,000 kg čištěné vody se odměří do vhodné nádoby z nerezové oceli při teplotě mezi 20 až 40° C. Postupně se v čištěné vodě za intenzívního míchání rozpustí 3,780 kg hydroxidu sodného, 45,000 kg telmisartanu (směs polymorfů A a B), 13,500 kg Povidonu K 25 a 13,500 kg megluminu až do dosažení skutečně čirého, mírně nažloutlého alkalického roztoku.

2. Rozprašovací sušení

Roztok se rozstřikuje do vhodné rozprašovací sušárny, např. Niro P 6.3, opatřené rozprašovacími tryskami Schlick o průměru 1,0 mm, s průtokovým zahřívacím hadem zapojeným před sušárnou, a suší se za poskytnutí bílého až bělavého jemného granulátu. Způsob rozprašování je protiproudý při rozprašovacím tlaku přibližně 0,3 MPa (3 bar) s teplotou vstupního vzduchu přibližně 125 °C a rychlostí rozprašování přibližně 11 kg/h, což poskytne teplotu výstupního vzduchu přibližně 85 °C. Teplota vodní látně průtokového zahřívacího

hada je nastavena na přibližně 80 °C.

3. Ochranné prosévání

Suchý prášek granulátu se prosévá sítem velikosti 0,5 mm, např. na stroji Vibra Sieve.

Získaný rozprašováním sušený granulát amorfního telmisartanu se může dále zpracovávat na tablety obsahující pouze telmisartan nebo na kompozici první vrstvy uvedené dvojvrstevné tablety.

Příklad 2

	Složky	mg/tableta 1. vrstva	mg/SD granulátu	mg/tableta 2. vrstva
(01)	Telmisartan SD granulát	67,360		
	složený z položek (02) až (06):			
(02)	Telmisartan		40,000	
(03)	Hydroxid sodný		3,360	
(04)	Polyvidon (Kollidon 25)		12,000	
(05)	Meglumin		12,000	
(06)	Čištěná voda		264,000*	
(07)	Sorbitol P/6	168,640		
(08)	Stearan hořečnatý, prosátý	4,000		1,000
(09)	Hydrochlorthiazid			12,500
(10)	Mikrokrystalická celulóza (Avicel PH 101)			64,000
(11)	Červený oxid železa			0,330
(12)	Sodná sůl glykolátu škrobu			4,000
(13)	Monohydrát laktózy jemnozrnný, prosátý			112,170
(14)	Kukuřičný škrob, sušený při 45 °C			6,000

		240,000	67,360	200,000

* 200 mg v SD granulátu, 64 mg v granulační kapalině granulátu HCTZ

Výroba

1. Konečná směs A

168,640 kg sorbitolu se mísí s 67,360 kg telmisartanu ve formě rozprašováním sušeného granulátu ve vhodném mísiči s vysokým střihem, např. Diosna P 600, po dobu 4 min s použitím jak lopatek, tak i nože. Potom se do získané předsměsi přidá 4,0 kg stearanu hořečnatého a směs se míchá s vysokým střihem dalších 30 s.

2. Konečná směs B

9,000 kg čištěné vody s teplotou přibližně 70 °C se převede do vhodné mísící nádoby a ve vodě se suspenduje 6,000 kg kukuřičného škrobu, sušeného při 45 °C. Tato suspenze se vmíchá do 55,000 kg čištěné vody s teplotou přibližně 90 °C s použitím např. mísiče Ekato.

Potom se přidá 112,170 kg monohydrátu laktózy, 12,500 kg hydrochlorthiazidu, 64,000 kg mikrokrystalické celulózy (Avicel PH 101), 0,330 kg červeného oxidu železa a 4,000 kg sodné soli glykolátu škrobu a směs se míchá ve vhodném granulátoru s vysokým střihem, např. Diosna P 600, až do získání homogenní směsi, která se navlhčí 70,000 kg výše připravené vodné granulační kapaliny.

Parametry procesu vlhké granulace

Krok procesu	Trvání (min)	Vrtule (nastavení)	Nůž (nastavení)
Předmíchání	3	1	1
Vlhčení	2	1	1
Vlhké míchání	4	2	2

Vyprázdnění	přibližně 0,5	1	0

Po navlhčení se získaný vlhký granulát suší ve vhodné sušárně s fluidním ložem, např. Glatt WSG 120, při teplotě vstupního vzduchu 100 °C, průtoku vstupního vzduchu 2000 až 3000 m^3/h, až do dosažení teploty produktu přibližně 55 °C.

Suchý granulát se prosévá pro snížení velikosti částic použitím vhodného prosévacího stroje, např. prosévacího stroje Comil, opatřeného strouhacím sítem s velikostí 2 mm. Potom se do prosátého materiálu granulátu přidá 1,000 kg předem prosátého stearanu hořečnatého ve vhodném bubnovém mísiči, např. typu Lermer rotating spike mixer, při použití 100 otáček a rychlosti 8 až 10 ot/min.

3. Lisování dvojvrstevné tablety

S použitím vhodného rotorového tabletového lisu se lisuje 240 kg konečné směsi (A) a 200 kg konečné směsi (B) do dvojvrstevných tablet. Cílová hmotnost pro první vrstvu je 240 mg, cílová hmotnost pro druhou vrstvu je 200 mg.

Parametry procesu pro tabletování

Tabletovací lis	Fette 3090	
Výkon tabletování	100 000 (80 000 - 120 000) tabl./h	
Rychlost míchacího nože	1. vrstva přibližně 30 ot/min	2. vrstva přibližně 75 ot/min
Lisovací síla	5 (4 – 6) kN	12 (10 – 14) kN

Je pravidlem, že tvrdost tablety se nastaví změnou hlavní lisovací síly druhé vrstvy.

Získané dvojvrstevné tablety mají následující vlastnosti:

Tvar/průměr	oválný, obě čelní plochy konvexní / 14 x 6,8 mm
Barva	1. vrstva: bílá až bělavá, 2. vrstva: červená
Hmotnost	440 mg (celkem) 240 mg (vrstva 1: s telmisartanem) 200 mg (vrstva 2: s hydrochlorthiazidem)
Tloušťka	přibližně 5,2 mm
Tvrdost	přibližně 120 N
Doba rozpadu	NMT 15 min (celkem)

Příklad 3

	Složky	mg/tabletu 1. vrstva	mg/SD granulát	mg/tabletu 2. vrstva
(01)	Telmisartan SD granulát	67,360		
	složený z položek (02) až (06):			
(02)	Telmisartan		40,000	
(03)	Hydroxid sodný		3,360	
(04)	Polyvidon (Kollidon 25)		12,000	
(05)	Meglumin		12,000	
(06)	Čištěná voda		(200,000)	
(07)	Sorbitol P/6	168,640		
(08)	Stearan hořečnatý, prosátý	4,000		1,000
(09)	Hydrochlorthiazid			25,000
(10)	Mikrokrystalická celulóza (Avicel PH 101)			64,000
(11)	Žlutý oxid železa			0,330
(12)	Sodná sůl glykolátu škrobu			4,000
(13)	Monohydrát laktózy jemnozrnný, prosátý			105,67

		240,000	67,360	200,000

Výroba

Výroba se provádí podle postupu popsaného v příkladu 2. Namísto postupu vlhké granulace popsaného v příkladu 2, se kompozice pro druhou vrstvu vyrábí suchým mísením položek (09) až (13) ve vhodném pádovém mísiči, např. v zásobníkovém mixéru 1 m^3, 200 otáček při rychlosti 10 ot/min. Potom se k hlavní směsi přidá položka (08) a provede se dalších 50 otáček zásobníkového mísiče. Aby se dosáhlo homogenní distribuce barevného pigmentu, může se provést další předběžné mísení se žlutým oxidem železa a části mikrokrystalické celulózy, např. 2,000 kg, a směs se prosije sítem 0,8 mm manuálně před převedením ke hlavní směsi. Získané dvojvrstevné tablety mají v podstatě stejné fyzikální vlastnosti jak je popsáno v příkladu 2, kromě barvy.

Příklad 4

Složení dvojvrstevných tablet telmisartan/hydrochlorthiazid (mg na tabletu)

Složka	40/12,5 mg	80/12,5 mg
Telmisartanová vrstva		
Telmisartan	40,000	80,000
Hydroxid sodný	3,360	6,720
Povidon	12,000	24,000
Meglumin	12,000	24,000
Čištěná voda*	(200,000)	(400,000)
Sorbitol	168,640	337,280
Stearan hořečnatý	4,000	8,000

Telmisartanová vrstva celkem	240,000	480,000
Hydrochlorthiazidová vrstva		
Hydrochlorthiazid	12,500	12,500
Monohydrát laktózy	112,170	112,170
Mikrokrystalická celulóza	64,000	64,000
Kukuřičný škrob	6,000	6,000
Červený oxid železa	0,330	0,330
Sodná sůl glykolátu škrobu	4,000	4,000
Čištěná voda*	(64,000)	(64,000)
Stearan hořečnatý	1,000	1,000
Vrstva HCTZ celkem	200,000	200,000
Hmotnost tablety celkem	440,000	680,000

* Není přítomna v konečném produktu

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Dvojvrstevná farmaceutická tableta, vyznačující se tím, že obsahuje první vrstvu s obsahem telmisartanu ve v podstatě amorfní formě v rozpouštějící se tabletové matrici, a druhou vrstvu s obsahem diuretika v rozvolňující se tabletové matrici.

2. Dvojvrstevná farmaceutická tableta podle nároku 1, vyznačující se tím, že diuretikum je zvoleno z alespoň jedné z následujících látek: hydrochlorthiazid, furosemid, chlortalidon, piretanid a amilorid.

3. Dvojvrstevná farmaceutická tableta podle nároku 2, vyznačující se tím, že diuretikem je hydrochlorthiazid.

4. Dvojvrstevná farmaceutická tableta podle některého z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že rozpouštějící se tabletová matrice má vlastnosti okamžitého uvolňování.

5. Dvojvrstevná farmaceutická tableta podle některého z nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že rozpouštějící se tabletová matrice obsahuje bazické činidlo, ve vodě rozpustné ředivo a popřípadě další pomocné a adjuvantní látky.

6. Dvojvrstevná farmaceutická tableta podle nároku 5, vyznačující se tím, že bazické činidlo je zvoleno z hydroxidů alkalických kovů, bazických aminokyselin a megluminu.

7. Dvojvrstevná farmaceutická tableta podle nároků 5 nebo 6, vyznačující se tím, že ve vodě rozpustné ředivo je zvoleno z uhlohydrátů jako jsou monosacharidy jako glukóza; oligosacharidů jako sacharóza a laktóza; a cukerných alkoholů jako sorbitol, mannitol, dulcitol, ribitol a xylitol.

8. Dvojvrstevná farmaceutická tableta podle některého z nároků 5 až 7, vyznačující se tím, že další pomocné a adjuvantní látky jsou zvoleny z pojiv, nosičů, plniv, maziv, látek ovlivňujících tokové vlastnosti, látek zpomalujících krystalizaci, solubilizačních látek, barvicích látek, látek řídících pH, povrchově aktivních látek a emulgátorů.

9. Dvojvrstevná farmaceutická tableta podle některého z nároků 1 až 8, vyznačující se tím, že první vrstva tablety je získána rozprašovacím sušením vodného roztoku obsahujícího telmisartan a bazické činidlo, za získání rozprašováním sušeného granulátu, smísením uvedeného rozprašováním sušeného granulátu s ve vodě rozpustným ředivem za získání předsměsi, mísením uvedené předsměsi s mazivem za získání konečné směsi a lisováním konečné směsi do formy první vrstvy tablety.

10. Dvojvrstevná farmaceutická tableta podle některého z nároků 1 až 10, vyznačující se tím, že rozvolňující se

tabletová matrice obsahuje plnivo, pojivo, rozvolňovadlo a popřípadě další pomocné a adjuvantní látky.

11. Dvojvrstevná farmaceutická tableta podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e další pomocné a adjuvantní látky jsou zvoleny z nosičů, řediv, maziv, látek ovlivňujících tokové vlastnosti, solubilizačních látek, barvicích látek, látek řídících pH, povrchově aktivních látek a emulgátorů.

12. Dvojvrstevná farmaceutická tableta podle některého z nároků 1 až 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje 10 až 160 mg, s výhodou 20 až 80 mg telmisartanu a 6,25 až 50 mg, s výhodou 12,5 až 25 mg diuretika.

13. Dvojvrstevná farmaceutická tableta podle některého z nároků 1 až 12, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e je zabalená v obalovém materiálu odolném proti vlhkosti, jako jsou blisterové obaly kryté hliníkovou fólií nebo polypropylenové rourky nebo lahvičky HDPE.

14. Způsob výroby dvojvrstevné farmaceutické tablety, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e zahrnuje následující kroky:

(i) poskytne se kompozice první vrstvy tablety tak, že se

a) připraví vodný roztoku telmisartanu, alespoň jednoho bazického činidla, a popřípadě solubilizační látky a/nebo látky zpomalující krystalizaci;

b) tento vodný roztok se suší rozprašováním za získání rozprašovacím způsobem usušeného granulátu;

c) rozprašovacím způsobem usušený granulát se míchá s ředivem rozpustným ve vodě za získání předsměsi;

d) tato předsměs se mísí s mazivem pro získání konečné směsi pro první vrstvu tablety;

e) popřípadě se v průběhu kteréhokoli z kroků a) až d) přidají další pomocné látky a/nebo adjuvans;

(ii) poskytne se kompozice druhé vrstvy tablety tak, že se

f) mísí a/nebo granuluje diuretikum se složkami rozvolňující se tabletové matrice a popřípadě dalšími pomocnými a/nebo adjuvantními látkami;

g) přidá se mazivo pro získání konečné směsi pro druhou vrstvu tablety;

(iii) kompozice první nebo druhé vrstvy tablety se přivede do tabletovacího lisu;

(iv) kompozice uvedené vrstvy tablety se lisuje za vytvoření vrstvy tablety;

(v) do tabletovacího lisu se přivede kompozice druhé vrstvy tablety; a

(vi) kompozice obou vrstev tablety se lisují za vytvoření dvojvrstevné tablety.

15. Způsob podle nároku 14, vyznačující se tím, že krok rozprašovacího sušení b) se provádí za podmínek pro získání rozprašováním sušeného granulátu se zbytkovou vlhkostí ≤5 % hmotnostních, s výhodou ≤3,5 % hmotnostních.

16. Způsob podle nároku 14 nebo 15, vyznačující se tím, že rozprašovací sušení v kroku b) se provádí

s teplotou výstupního vzduchu rozprašovací sušárny mezi přibližně 80 a 90 °C.

17. Způsob podle některého z nároků 14 až 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e mísení v kterémkoli z kroků c), d), f) a g) se provádí v mísiči s vysokým střihem nebo pádovém mísiči.

18. Způsob podle některého z nároků 14 až 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e mísení v kroku f) se provádí za podmínek mísení za sucha, nebo s výhodou za podmínek vlhké granulace.

19. Způsob podle některého z nároků 14 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e poměr lisovací síly použité při lisování první vrstvy tablety k lisovací síle použité při lisování první a druhé vrstvy tablety společně je v rozmezí od 1 : 10 do 1 : 2.