



(12) SØKNAD

(11) 20171988

(13) A1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/404 (2006.01)  
A61K 31/415 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01)  
A61K 31/495 (2006.01)  
A61K 31/54 (2006.01)  
A61K 31/549 (2006.01)  
A61K 31/635 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)  
A61K 9/16 (2006.01)  
A61K 9/24 (2006.01)

## Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20171988	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.01.16 PCT/EP2002/000395
(22)	Inng.dag	2017.12.12	(85)	Videreføringsdag	2017.12.12
(24)	Løpedag	2002.01.16	(30)	Prioritet	2004.08.11, NO, 20043344
(41)	Alm.tilgj	2004.08.11			
(62)	Avdelt fra	20043344, med inndato 2004.08.11			
(71)	Innehaver	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Postfach 200, DE-55218 INGELHEIM AM RHEIN, Tyskland			
(72)	Oppfinner	Thomas Friedl, Dr. Hans-Liebherr-Strasse 48/4, DE-88416 OCHSENHAUSEN, Tyskland Gottfried Schepky, Händelstrasse 26, DE-79312 EMMENDINGEN, Tyskland			
(74)	Fullmektig	BRYN AARFLOT AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

---

(54)	Benevnelse	<b>Tosjiktts farmasøytisk tablett omfattende telmisartan og et diuretisk middel og fremstilling derav</b>		
(57)	Sammendrag			

Tosjiktts farmasøytisk tablett som omfatter et første sjikt formulert for umiddelbar frigjøring av angiotensin II reseptorantagonisten telmisartan fra en oppløsende tablettmatriks som inneholder telmisartan i hovedsakelig amorf form og et andre sjikt formulert for umiddelbar frigjøring av et diuretisk middel så som hydroklortiazid fra en hurtigsprenningstablettmatriks. En fremgangsmåte for å fremstille tosjiaktstabletten er også beskrevet.

# TOSJIKTS FARMASØYTISK TABLETT OMFATTENDE TELMISARTAN OG ET DIURETISK MIDDEL OG FREMSTILLING DERAU

## Oppfinnelsesområde

5

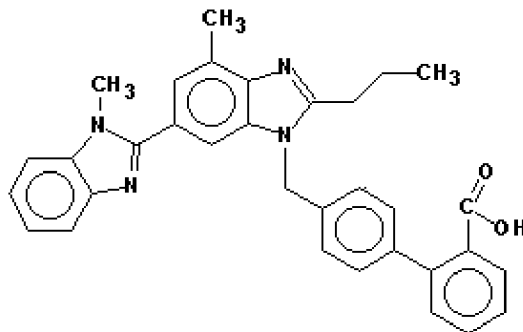
Foreliggende oppfinnelse angår en tosjikts farmasøytisk tablettformulering omfattende angiotensin II reseptorantagonisten telmisartan i kombinasjon med t diuretisk middel så som hydroklortiazid (HCTZ). Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en metode for å fremstille nevnte tosjiktstablett.

10

## Bakgrunn for oppfinnelsen

INN Telmisartan er en angiotensin II reseptorantagonist utviklet for behandling av hypertensjon og andre medisinske indikasjoner som beskrevet i EP-A-502314.

15 Dens kjemiske navn er 4'-[2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-ylmetyl]-bifenyl-2-karboksylysyre som har den følgende struktur:

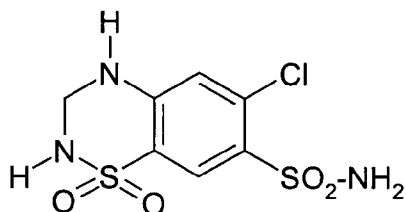


20 Telmisartan blir generelt fremstilt og levert i den frie syreforinen. Den er karakterisert ved sin meget dårlige oppløselighet i vandige systemer ved I det fysiologiske pH-område i gastro-tarmkanalen på mellom pH 1 til 7. Som beskrevet i WO 00/43370 foreligger krystallinsk telmisartan i to polymorfe former som har forskjellige smeltepunkter. Under innvirkning av varme og fuktighet går den laveresmeltende polymorf B irreversibelt over i høyeresmeltende polymorf A.

Hydroklortiazid (HCTZ) er et tiazid-diuretisk middel som blir oralt administrert ved behandling av ødem og hypertensjon.

Det kjemiske navnet for HCTZ er 6-klor-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dioksyd som har den følgende struktur

5



### Gjenstander for foreliggende oppfinnelse

10           Kombinasjonsterapi med telmisartan sammen med et diuretisk middel som HCTZ blir forventet å vise synergistisk terapeutisk effektivitet ved behandling av hypertensjon.

          Det var derfor et formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe et fastlagt dosekombinasjonsmedikament omfattende telmisartan og et diuretisk middel så som HCTC, hvilket kombinasjonsmedikament oppviser den nødvendige hurtige oppløsnings- og umiddelbare medikament-frigjøringsprofil kombinert med tilstrekkelig stabilitet.

15           Generelt blir en fiksert-dosekombinasjon av medikamenter tilsiktet for umiddelbar frigjøring fremstilt ved enten fremstilling av en pulverblanding eller et co-granulat av de to aktive bestanddeler med de nødvendige tilsetningsmidler, normalt ved opprettholdelse av den basiske formulering av det tilsvarende mono-medikamentpreparat og ganske enkelt tilsetning av den andre medikamentkomponenten.

20           Med en kombinasjon av telmisartan og HCTZ var denne vei ikke mulig på grunn av inkompatibiliteten av HCTZ med basiske forbindelser så som, f.eks. meglumin (N-metyl-D-glucamin) som er en komponent i konvensjonelle telmisartan-formuleringer og den reduserte oppløsningshastighet for HCTZ fra en oppløsningsmatriks sammenlignet med oppløsning fra en sprengingstablett.

25           Mange galeniske veier for å overvinne inkompatibilitetsproblemet er undersøkt. En klassisk vei er å belegge HCTZ-partikleene i en fluidisert-sjiktgranulator med en polymer løsning inneholdende vannoppløselige polymerer som hydroksypropylcellulose,

hydroksypropylmetylcellulose eller polyvinylpyrrolidon, og derved redusere kontakt-  
overflatearealet på HCTZ-partikleren med telmisartan-formuleringen under blanding og  
sammenpressing. Likevel var det med disse midler ikke mulig å redusere kontakt-  
området til HCTZ med telmisartan-formuleringen i en komprimert tablett i en tilstrekkelig  
5 grad til å oppnå den ønskede forlengete holdbarhet.

Videre ble oppløsningshastigheten av HCTZ fra tablettter omfattende belagt  
HCTZ i en telmisartan-formulering videre redusert på grunn av de gel-dannende  
egenskapene til polymeren .

En annen vei var å produsere separate film-belagte tabletter for telmisartan og  
10 HCTZ i slik en størrelse og form at disse kunne fylles i en kapsel. Ved å oppdele dosene  
i to til fire enkelte små tabletter for telmisartan og i én eller to små tabletter for HCTZ,  
kunne en kapsel med størrelse 1 til 0 lang fylles. Likevel var ved denne veien  
medikamentoppløsningshastigheten for telmisartan redusert sammenlignet med de  
enkelte enheter på grunn av en sjikt-tideffekt for de store kapselskall. Videre blir med  
15 hensyn til pasienters toleranse en null lang kapsel ikke ansett som pålitelig.

#### Oppsummering av oppfinnelsen

I henhold til foreliggende oppfinnelse er det nå funnet at de ovenfor beskrevne  
20 problemer forbundet med konvensjonelle veier for fremstilling av et fiksert-dose-  
kombinasjonsmedikament omfattende telmisartan og et diuretisk middel kunne  
overvinnnes ved hjelp av en tosjikts farmasøytisk tablett omfattende et første sjikt  
inneholdende telmisartan i hovedsakelig amorf form i en oppløsende tablettmatriks og et  
andre sjikt inneholdende et diuretisk middel i en sprengningstablettmatriks.

25 Tosjiktstabletten ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en utstrakt pH-  
uavhengig løsning av det dårlig vannløselige telmisartan, hvilket derved letter  
oppløsning av medikamentet ved et fysiologisk pH-nivå og også gir umiddelbar frigjøring  
av det diuretiske middel fra den faste sprengningsmatriks. Samtidig overvinner  
tosjiktstablett-strukturen stabilitetsproblemet som er forårsaket av inkompatibiliteten av  
30 diuretika som HCTZ med basiske bestanddeler i telmisartan-formuleringen.

I et ytterligere aspekt angår foreliggende oppfinnelse en forbedring i tosjikts tableteringsteknologi og tilveiebringer en metode for å produsere en tosjikts farmasøytisk tablett omfattende trinnene:

- (i) tilveiebringelse av en første tablettsjiktformulering
  - 5 a) fremstilling av en vandig løsning av telmisartan, minst ett basisk middel, og eventuelt et solubileringsmiddel og/eller en krystalliseringsforsinker;
  - b) spray-tørking av nevnte vandige løsning for å oppnå et spray-tørket granulat;
  - c) blanding av nevnte spray-tørkede granulat med et vannløselig fortynningsmiddel for å oppnå en forblending;
  - 10 d) blanding av nevnte forblending med et smøremiddel for å oppnå en sluttblanding for det første tablettsjikt;
  - e) eventuelt, tilsetning av andre tilsetningsmidler og/eller adjuvaner i hvilket som helst av trinn a) til d);
- (ii) tilveiebringelse av en andre tablettsjiktsformulering ved
  - 15 f) blanding og/eller granulering av et diuretisk middel med bestanddelene i en sprengningstablettmatriks, og eventuelt ytterligere tilsetningsmidler og/eller adjuvaner;
  - g) tilblanding av et smøremiddel for å oppnå en sluttblanding for det andre tablettsjikt;
- 20 (iii) innføring av de første eller den andre tablettsjiktblending i en tablettpresse;
- (iv) sammenpressing av nevnte tablettsjiktblending for å danne en tablettsjikt;
- (v) innføring av den andre tablettsjiktblending i tablettpressen; og
- (vi) sammenpressing av begge tablettsjiktblandinger for å danne en tosjiaktstarett.

## 25 Definisjoner

Som anvendt her angir betegnelsen "hovedsakelig amorft" et produkt omfattende amorfe bestanddeler i et forhold på minst 90%, fortrinnsvis minst 95%, bestemt ved røntgenpulverdiffraksjonmåling.

- 30 Betegnelsen "oppløsende tablettmatriks" angir en farmasøytisk tablett grunnformulering som har umiddelbar frigjørings(rask oppløsnings)karakteristika som lett oppløses i et fysiologisk vandig medium.

Betegnelsen "diuretisk middel" angir tiazid og tiazid-analoge diuretika som hydroklortiazid (HCTZ), clopamide, xipamide eller chlorotalidone og hvilket som helst annet diuretisk middel egnet ved behandling av hypertensjon like, f.eks. furosemide og piretanide og kombinasjoner derav med amiloride og triamteren.

5            Betegnelsen "sprengningstablettmatriks" angir en farmasøytisk tablett-grunnformulering som har umiddelbare frigjøringskarakteristika som lett sveller og sprenges i et fysiologisk vandig medium.

#### Beskrivelse av de foretrukne utførelsesformer

10            Tosjiktstabletten ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter et første sjikt inneholdende telmisartan i hovedsakelig amorf form i en oppløsende tablettmatriks og et andre sjikt inneholdende et diuretisk middel i en sprengningstablettmatriks.

15            Den aktive bestanddel telmisartan blir generelt levert i sin frie syreform, selv om farmasøytisk akseptable salter også kan anvendes. Siden telmisartan under påfølgende prosessering normalt blir oppløst og transformert til en hovedsakelig amorf form, er dens innledende krystallmorfologi og partikkelstørrelse av liten betydning for de fysikalske og biofarmasøytiske egenskaper til tosjiktstablettformuleringen som blir oppnådd. Det er imidlertid foretrukket å fjerne agglomerater fra utgangsmaterialet, f.eks. ved sikting, for å  
20            lette fukting og oppløsning under videre prosessering.

              Hovedsakelig amorft telmisartan kan fremstilles ved hvilken som helst egnet metode kjent for fagfolk på området, for eksempel, ved frysetørking av vandige løsninger, belegging av bærerpartikler i et fluidisert sjikt og løsningsmiddelavsetning på sukker- pellets eller andre bærere. Fortrinnsvis blir imidlertid hovedsakelig amorft  
25            telmisartan fremstilt ved den spesifikke spray-tørkingsmetoden beskrevet nedenfor.

              Den andre aktive bestanddel, dvs. det diuretiske middel, blir vanligvis anvendt som et fin-krystallinsk pulver, eventuelt i finmalt, pegmalt eller mikronisert form. For eksempel er partikkelstørrelsesfordelingen av hydroklortiazid bestemt ved metoden for laser-lysspredning i et tørrdispersjonssystem (Sympatec Helos/Rodos, fokal lengde 100  
30            mm) fortrinnsvis som følger:

$$d_{10}: \leq 20 \mu\text{m}, \text{ fortrinnsvis } 2 \text{ til } 10 \mu\text{m}$$

$d_{50}$  : 5 til 50  $\mu\text{m}$ , fortrinnsvis 10 til 30  $\mu\text{m}$

$d_{90}$  : 20 til 100  $\mu\text{m}$ , fortrinnsvis 40 til 80  $\mu\text{m}$

Tosjiktstabletten ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder generelt 10 til 160  
5 mg, fortrinnsvis 20 til 80 mg, telmisartan og 6,25 til 50 mg, fortrinnsvis 12,5 til 25 mg, diuretisk middel. Nåværende foretrukne former er tosjiktstabletter omfattende henholdsvis 40/12,5 mg, 80/12,5 mg og 80/25 mg telmisartan og HCTZ.

Den første tablettsjikt inneholder telmisartan i hovedsakelig amorf form dispergert i en oppløsning i tablettmatriks som har umiddelbar frigjørings(hurtigopløsnings) karakteristika. Løsningen av tablettmatriks kan ha sure, nøytrale eller basiske egenskaper, selv om en basisk tablettmatriks er foretrukket.  
10

I slike foretrukne utførelsesformer omfatter løsningen av matriks et basisk middel, et vannløselig fortynningsmiddel, og eventuelt andre tilsetningsmidler og adjuvanser.

Spesifikke eksempler på egnede basiske midler er alkalimetallhydroksyder så som NaOH og KOH; basiske aminosyrer så som arginin og lysin; og meglumin (N-metyl-D-glucamin), NaOH og meglumin er foretrukket.  
15

Spesifikke eksempler på egnede vannløselige fortynningsmidler er karbohydrater så som monosakkarider som glukose; oligosakkarider som sukrose, vannfri laktose og laktose-monohydrat; og sukkeralkoholer som sorbitol, mannitol, dulcitol, ribitol og xylitol.  
20 Sorbitol er et foretrukket fortynningsmiddel.

De andre tilsetningsmidler og/eller adjuvanser er for eksempel valgt fra bindemidler, bærere, fyllmidler, smøremidler, strømningskontrollmidler, krystalliseringsforsinkere, solubiliseringmidler, fargemidler, pH-kontrollmidler, overflateaktive midler og emulgeringsmidler, idet spesifikke eksempler på slike er gitt nedenfor i forbindelse med den andre tablettsjiktblending. Tilsetningsmidlene og/eller adjuvansene for den første tablettsjiktblending er fortrinnsvis valgt slik at en ikke sur, fast oppløsende tablettmatriks blir oppnådd.  
25

Den første tablettsjiktblending omfatter generelt 3 til 50 vekt.%, fortrinnsvis 5 til 35 vekt.%, av aktiv bestanddel; 0,25 til 20 vekt.%, fortrinnsvis 0,40 til 15 vekt.%, av basisk middel; og 30 til 95 vekt.%, fortrinnsvis 60 til 80 vekt.% av vannløselig fortynningsmiddel.  
30

Andre (eventuelle) bestanddeler kan for eksempel være valgt fra én eller flere av de følgende tilsetningsmidler og/eller adjuvaner i mengdene som er angitt:

- 5 10 til 30 vekt.%, fortrinnsvis 15 til 25 vekt.%, bindemidler, bærere og fyllmidler, derved erstatning av det vannløselige fortynningsmiddel;  
 0,1 til 5 vekt.%, fortrinnsvis 0,5 til 3 vekt.%, smøremidler;  
 0,1 til 5 vekt.%, fortrinnsvis 0,3 til 2 vekt.%, strømningskontrollmidler;  
 1 til 10 vekt.%, fortrinnsvis 2 til 8 vekt.%, krystalliseringforsinkere;  
 1 til 10 vekt.%, fortrinnsvis 2 til 8 vekt.%, solubiliseringmidler;  
 10 0,05 til 1,5 vekt.%, fortrinnsvis 0,1 til 0,8 vekt.%, fargemidler;  
 0,5 til 10 vekt.%, fortrinnsvis 2 til 8 vekt.%, pH-kontrollmidler;  
 0,01 til 5 vekt.%, fortrinnsvis 0,05 til 1 vekt.%, av overflateaktive midler og emulgeringsmidler.

- 15 Den andre tablettsjiktblending inneholder et diuretisk middel i en fast sprengningstablettmatriks. I en foretrukket utførelsesform omfatter sprengningstablettmatriksen et fyllmiddel, et bindemiddel, et sprengningsmiddel og eventuelt andre tilsetningsmidler og adjuvaner.

- 20 Fyllmiddelt er fortrinnsvis valgt fra vannfri laktose, spray-tørket laktose og laktosemonohydrat.

- 25 Bindemidlet er valgt fra gruppen tørre bindemidler og/eller gruppen våte granuleringsbindemidler, avhengig av fremstillingsprosessen som blir valgt for det andre tablettsjikt. Egnete tørre bindemidler er f.eks. cellulosepulvere og mikrokrystallinsk cellulose. Spesifikke eksempler på våtgranuleringsbindemidler er maisstivelse, polyvinylpyrrolidon (Povidon), vinylpyrrolidon-vinylacetat-kopolymer (Copovidon) og cellulosederivater som hydroksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksopropylcellulose og hydroksopropylmetylcellulose.

- 30 Egnede sprengningsmidler er f.eks. natriumstivelsesglykolat, Crospovidon, Croscarmellose, natriumkarboksymetylcellulose og tørket maisstivelse, idet natriumstivelsesglykolat er foretrukket.

De andre tilsetningsmidler og adjuvaner, hvis slike blir anvendt, er fortrinnsvis valgt fra fortynningsmidler og bærere så som cellulosepulver, mikrokrystallinsk cellulose,

cellulosederivater som hydroksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose og hydroksy-propylmetylcellulose, dibasisk kalsiumfosfat, maisstivelse, pregelatinert stivelse, polyvinylpyrrolidon (Povidon) etc.; smøremidler så som stearinsyre, magnesiumstearat, natrium-stearylfumarat, glyseroltribehenat, etc.;

5 strømningskontrollmidler så som kolloidal silika, talkum, etc.; krystalliseringsforsinkere så som Povidon, etc.; solubiliseringmidler så som Pluronic, Povidon, etc.; fargemidler, omfattende fargemidler og pigmenter så som Jernoksyd Rødt eller Gult, titandioksyd, talkum, etc.; pH-kontrollmidler så som sitronsyre, vinsyre, fumarsyre, natriumcitrat,

10 dibasisk kalsiumfosfat, dibasisk natriumfosfat, etc.; overflateaktive midler og emulgeringsmidler så som Pluronic, polyetylenglykoler, natriumkarboksymetylcellulose, polyetoksyliert og hydrogenert ricinusolje, etc.; og blandinger av to eller flere av disse tilsetningsmidler og/eller adjuvanser.

Den andre tablettstjiktblending omfatter generelt 1,5 til 35 vekt.%, fortrinnsvis 2 til 15 vekt.%, aktiv bestanddel; 25 til 75 vekt.%, fortrinnsvis 35 til 65 vekt.%, fyllmiddel; 10

15 til 40 vekt.%, fortrinnsvis 15 til 35 vekt.%, tørt bindemiddel; 0,5 til 5 vekt.%, fortrinnsvis 1 til 4 vekt.%, våt granuleringsbindemiddel; og 1 til 10 vekt.%, fortrinnsvis 2 til 8 vekt.%, sprengningsmiddel. De andre tilsetningsmidler og adjuvanser blir generelt anvendt i samme mengde som i den første tablettstjiktblending.

For fremstilling av tosjiktstabletten ifølge foreliggende oppfinnelse kan de første

20 og andre tablettstjiktblandinger komprimeres på vanlig måte i en tosjiktstablettpresse, f.eks. en høy-hastighetsroterende presse i en tosjiktstabletteringsform. Imidlertid man det ut vises forsiktighet med ikke å anvende en for høy kompresjonskraft for det første tablettstjikt. Fortrinnsvis ligger forholdet av kompresjonskraften pålagt under kompresjon av det første tablettstjikt til kompresjonskraften pålagt under kompresjon av både det

25 første og andre tablettstjikt i området fra 1:10 til 1:2. For eksempel kan det første tablettstjikt komprimeres ved moderat kraft på 4 til 8 kN, mens hovedkompresjonen for første pluss andre sjikt blir utført ved en kraft på 10 til 20 kN.

Under tosjiktstablettskompresjon blir tilstrekkelig bindingsdannelse mellom de to sjiktene oppnådd ved hjelp av avstandstiltrekningskrefter (intermolekylære krefter) og

30 mekanisk sammenlåsning mellom partiklene.

Tosjiktstablettene oppnådde frigjøring av de aktive bestanddelene raskt og på en utstrakt pH-uavhengig måte med fullstendig frigjøring som foregår innenfor mindre enn

60 min og frigjøring av hovedfraksjonen som foregår innenfor mindre enn 15 min. Oppløsning/-sprengningkinetikken til tosjiaktstabletten kan kontrolleres på forskjellige måter. For eksempel kan begge sjikt oppløses/sprenges samtidig. Fortrinnsvis sprenges imidlertid det andre tablettsjikt inneholdende det diuretiske middel først, mens det første tablettsjikt inneholdende telmisartan oppløses parallelt eller deretter.

I henhold til foreliggende oppfinnelse blir en hovedsakelig øket oppløsningshastighet for de aktive bestanddelene oppnådd og spesielt for telmisartan. Normalt oppløses minst 70% og typisk minst 90% av medikamentfyllingen etter 30 min.

Tosjiaktstablettene ifølge foreliggende oppfinnelse har tendens til å være svakt hygroskopiske og blir derfor fortrinnsvis pakket ved anvendelse av et fuktighetstett pakningsmateriale så som aluminiumfolieblærepakninger eller polypropylenrør og HDPE- flasker som fortrinnsvis inneholder et tørkemiddel.

For optimale oppløsnings/sprengnings- og medikamentfrigjøringssegenskaper er en spesifikk metode for fremstilling av tosjiaktstabletten ifølge foreliggende oppfinnelse utviklet, hvilken metode omfatter

- (i) tilveiebringelse av en første tablettsjiktblending ved
  - a) fremstilling av en vandig løsning av telmisartan, minst ett basisk middel og eventuelt et solubiliseringmiddel og/eller en krystalliseringsforsinker;
  - b) spray-tørking av nevnte vandige løsning for å oppnå et spray-tørket granulat;
  - c) blanding av nevnte spray-tørkede granulat med et vannløselig fortynningsmiddel for å oppnå en forblending;
  - d) blanding av nevnte forblending med et smøremiddel for å oppnå en sluttblanding for det første sjikt;
  - e) eventuelt tilsetning av andre tilsetningsmidler og/eller adjuvanser i hvilket som helst av trinn a) til d);
- (ii) tilveiebringelse av en andre tablettsjiktblending ved
  - f) blanding og /eller granulering av et diuretisk middel med bestanddelene i en sprengningstablettmatriks og eventuelt ytterligere tilsetningsmidler og/eller adjuvanser;
  - g) tilblanding av et smøremiddel for å oppnå en sluttblanding for det andre tablettsjikt;
- (iii) innføring av den første eller den andre tablettsjiktblending i en tablettpresse;

- (iv) sammenpressing av nevnte tablettsjiktblending for å danne et tablettsjikt;
- (v) innføring av den andre tablettsjiktblending i tablettpressen; og
- (vi) sammenpressing av begge tablettsjiktblandinger for å danne en tosiktstablett.

5 I en foretrukket utførelsesform av denne metoden blir en vandig alkalisk løsning av telmisartan fremstilt ved oppløsning av den aktive bestanddel i rensset vann ved hjelp av ett eller flere basiske midler som natriumhydroksyd og meglumin. Eventuelt kan et solubiliseringmiddel og/eller en omkrystalliseringsforsinker tilsettes. Det tørre materialinnholdet i den av vandig startløsning er generelt 10 til 40 vekt.%, fortrinnsvis 20  
10 til 30 vekt.%.

Den vandige løsningen blir deretter spray-tørket ved romtemperatur eller fortrinnsvis ved høyere temperaturer på for eksempel mellom 50 og 100°C i en medstrøms- eller motstrømsspray-tørker ved et spraytrykk på for eksempel 1 til 4 bar. Generelt blir spray-tørkingsbetingelsene fortrinnsvis valgt på en slik måte at et spray-  
15 tørket granulater med en gjenværende fuktighet på  $\leq 5$  vekt.%, fortrinnsvis  $\leq 3,5$  vekt.%, blir oppnådd i separeringssyklonen. For dette formål blir utløpslufttemperatur på spray-tørkeren fortrinnsvis holdt på en verdi mellom ca. 80 og 90°C, mens de andre prosessparametere så som spraytrykk, sprayhastighet, innløpslufttemperatur, etc. blir regulert tilsvarende.

20 Det spray-tørkede granulater som oppnås er fortrinnsvis et fint pulver som har den følgende partikkelstørrelsesfordeling:

- $d_{10}$  :  $\leq 20 \mu\text{m}$ , fortrinnsvis  $\leq 10 \mu\text{m}$
- $d_{50}$  :  $\leq 80 \mu\text{m}$ , fortrinnsvis 20 til 55  $\mu\text{m}$
- 25  $d_{90}$  :  $\leq 350 \mu\text{m}$ , fortrinnsvis 50 til 150  $\mu\text{m}$

Etter spray-tørking foreligger den aktive bestanddel (telmisartan) så vel som tilsetningsmidler i det spray-tørkede granulater i en hovedsakelig amorf tilstand uten noen påviselig krystalldannelse. Fra et fysikalsk synspunkt er det spray-tørkede granulater  
30 en stivnet løsning eller glass som har en glassovergangstemperatur  $T_g$  på fortrinnsvis  $> 50^\circ\text{C}$ , mer foretrukket  $> 80^\circ\text{C}$ .

Basert på 100 vektdeler aktiv bestanddel (telmisartan) inneholder det spray-tørkete granulat fortrinnsvis 5 til 200 vektdeler basisk middel og eventuelt solubilisator og/eller krystalliseringsforsinker.

5 Det vannløselige fortynningsmiddel blir generelt anvendt i en mengde på 30 til 95 vekt.%, fortrinnsvis 60 til 80 vekt.%, basert på vekten av den første tablettsjiktblending.

Smøremidlet blir generelt satt til forblendingen i en mengde på 0,1 til 5 vekt.%, fortrinnsvis 0,3 til 2 vekt.%, basert på vekten av den første tablettsjiktblending.

10 Blanding blir utført i to trinn, dvs. i et første blandingstrinn blir det spray-tørkete granulat og fortynningsmidlet blandet inn ved anvendelse av f.eks. en høy-skjærmikser eller en fritt-fall-blander, og i et andre blandingstrinn blir smøremidlet blandet med forblendingen, fortrinnsvis også under betingelser med høyt skjær. Metoden ifølge foreliggende oppfinnelse er imidlertid ikke begrenset til disse blandingsprosedyrer, og generelt kan alternative blandingsprosedyrer anvendes i trinn c), d) og også i de påfølgende trinn f) og g), så som, f.eks. beholderblanding med mellomprodukt-sikting.

15 For direkte kompresjon kan den andre tablettsjiktblending fremstilles ved tørrblanding av konstituentkomponentene, f.eks. ved hjelp av en høyintensitetsmikser eller en fritt-fallblander. Alternativt og fortrinnsvis blir den andre tablettsjiktblending fremstilt ved anvendelse av en våt granuleringsteknikk, hvor en vandig løsning av et våtgranuleringsbindemiddel blir satt til en forblending, og deretter blir det våte granulat som oppnås tørket, f.eks. i en fluidisert-sjiktørker eller tørke kammer. Den tørkete blanding  
20 blir siktet og deretter blir et smøremiddel blandet inn, f.eks. ved anvendelse av en trommelmikser eller fritt-fallblander, hvorefter preparatet er klart for kompresjon.

25 For fremstilling av tosjiktstabletten ifølge foreliggende oppfinnelse blir de første og andre tablettsjiktblandinger sammenpresset i en tosjiktstablettpresse, f.eks. en roterende presse til tosjiktstablettform på den måte som er beskrevet ovenfor. For å unngå noen som helst kryssforurensning mellom de første og andre tablettsjikt (som kunne føre til dekomponering av HTCZ), må alle granulatresten forsiktig fjernes under tabletering ved intenst sug av stansbordet i tableteringskammeret.

30 For ytterligere å illustrere foreliggende oppfinnelse er de følgende ikke-begrensede eksempler gitt.

Eksempel 1

Bestanddelar		mg / 1,684 mg SD-granulat	flyktig konstituent	kg / sat
(01)	Telmisartan	1,000		45,000
(02)	Natriumhydroksyd	0,084		3,780
(03)	Povidon K 25	0,300		13,500
(04)	Meglumin	0,300		13,500
(05)	Renset vann		5,000	(225,000)
		1,684	5,000	75,780

5

Fremstilling:

1. Spray-løsning

10

225,000 kg rensed vann blir utmålt i et egnet rustfritt stålkar ved en temperatur på mellom 20-40°C. I rekkefølge oppløses 3,780 kg natriumhydroksyd, 45,000 kg telmisartan (blanding av polymorf A og B), 13,500 kg Povidon K 25 og 13,500 kg meglumin i rensed vann under intens røring inntil en praktisk talt klar, svakt gulaktig, alkalisk løsning blir oppnådd.

15

2. Spray-tørking

20

Løsningen blir sprøytet inn i en egnet spray-tørker, f.eks. en Niro P 6,3 utstyrt med Schlick-forstøvingsdyser på 1,0 mm diameter med en gjennomstrømningsoppvarmningsspiral koblet oppstrøms for tørkeren og tørket, hvilket gir et hvitt til gråhvitt fint granulat. Spray-formen er motstrøms ved et spray-trykk på ca. 3 bar, en innløpsluft-temperatur på ca. 125°C og en sprayhastighet på ca. 11 kg/h, hvilket således resulterer i en utløpslufttemperatur på ca. 85°C. Temperaturen i

strømmen gjennom oppvarmnings- spiralvannbadet blir satt til en temperatur på ca. 80°C.

### 3. Beskyttende sikting

5

Det tørre granulatpulver blir siktet gjennom en sikt på 0,5 mm mesh størrelse, f.eks. ved anvendelse av en Vibra Sieve maskin.

10 Det resulterende amorfe spray-tørkede telmisartan-granulat kan videre prosesseres til telmisartan-mono-tabletter eller det første sjikt i det nevnte tosjiaktstabledtpreparat.

### Eksempel 2

	Bestanddeler	mg/tablett 1ste sjikt	mg/SD granulat	mg/tablett 2ndre sjikt
(01)	Telmisartan SD granulat	67,360		
	bestående av (02) til (06):			
(02)	Telmisartan		40,000	
(03)	Natriumhydroksyd		3,360	
(04)	Polyvidon (Kollidon 25)		12,000	
(05)	Meglumin		12,000	
(06)	Renset vann		264,000*	
(07)	Sorbitol P/6	168,640		
(08)	Magnesiumstearat, siktet	4,000		1,0
(09)	Hydroklortiazid			12,50
(10)	Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH 101)			64,00
(11)	Rødt jernoksyd			0,3
(12)	Natriumstivelsesglykolat			4,0
(13)	Laktose-monohydrat fint, siktet			112,170
(14)	Maisstivelse, tørket ved 45 °C			6,0
		240,000	67,360	200,000

15 \* 200 mg i SD granulat, 64 mg i granuleringsvæske av HCTZ-granulat

Fremstilling:

1. Sluttblanding A

- 5 168,640 kg sorbitol blir blandet med 67,360 kg av telmisartan spray-tørket granulat i en egnet høy-skjærmikser, f.eks. Diosna P 600, i 4 minutter ved anvendelse av både rører og hakker. Derneft blir 4,0 kg magnesiumstearat satt til den resulterende forblanding og blandet i høy-skjærmikseren i ytterligere 30 sekunder.

10

2. Sluttblanding B

- 9,000 kg rensert vann på ca. 70°C blir overført til et egnet blandekar, 6000 kg av maisstivelse, tørket ved 45°C, blir oppslemmet i vannet. Denne suspensjonen blir rørt inn i 55,000 kg rensert vann på ca. 90°C ved anvendelse av f.eks. en Ekato-rører.

- Deretter blir 112170 kg laktose-monohydrat, 12,500 kg hydroklortiazid, 64000 kg mikrokrySTALLinsk cellulose (Avicel PH 101), 0,330 kg rødt jernoksyd og 4000 kg natriumstivelsesglykolat blandet i en egnet høy-skjærgranulator, f.eks. Diosna P 600, inntil det er homogent og fuktet med 70000 kg av den ovenfor fremstilte vandige granuleringsvæsken.

25 Prosessparametere for våtgranulering:

Prosesstrinn	Varighet (min)	Rører (innstilling)	Hakker (innstilling)
Forblanding	3	1	1
Fukting	2	1	1
Våtblanding	4	2	2
Tømming	Omtrent 0,5	1	0

Etter fukting blir det resulterende våtgranulat tørket i en egnet fluidsjikt-tørker, f.eks. Glatt WSG 120 ved en innløpslufttemperatur på 100°C, en innløpsluftstrøm på 2000-3000 m<sup>3</sup>/h inntil en produkttemperatur på ca. 55°C blir oppnådd.

5

Det tørre granulatet blir siktet for å redusere partikkelstørrelsen ved anvendelse av en egnet siktemaskin, f.eks. en Comil siktemaskin utstyrt med en raspsikt på 2 mm mesh størrelse.

10 Til slutt blir 1000 kg forsiktet magnesiumstearat blandet inn til det siktete granulat-materialet og blandet i en egnet trommelmikser, f.eks. en Lermer roterinde piggmikser, med 100 omdreininger ved en hastighet på 8-10 rpm.

### 3. Tosjiktstablettkompresjon

15

Ved anvendelse av en egnet roterende tablettpresse blir 240 kg av den ferdige blanding (A) og 200 kg av den ferdige blanding (B) presset til tosjiktstabletter. Målvekten for det første sjikt er 240 mg, målvekten for det andre sjikt er 200 mg.

20 Prosessparametere for tabletering:

Tablettpresse	Fette 3090	
Tabletteringshastighet	100000 (80000 – 120000) tabl./h	
Rørerbladshastighet:	1ste sjikt omtrent 30 opm	2ndre sjikt omtrent 75 rpm
Kompresjonskraft	5 (4 – 6) KN	12 (10 – 14) KN

Som regel blir tablethardheten regulert ved variasjon av hovedkompresjonskraften for det andre sjiktet.

25

De resulterende tosjiktstabletter har de følgende karakteristika:

Form / diameter	oval, begge sider konvekse / 14 x 6,8 mm
Farge	først sjikt: hvitt til gråhvitt andre sjikt: rødt
Vekt	440 mg (totalt) 240 mg (sjikt 1: med telmisartan) 200 mg (sjikt 2: med hydroklortiazid)
Tykkelse	omtrent 5,2 mm
Hardhet	omtrent 120 N
Sprengningstid	NMT 15 min (totalt)

### Eksempel 3

5

	Bestanddeler	mg/tablett 1st lag	mg/SD granulat	mg/tablett 2nd lag
(01)	Telmisartan SD granulat	67,36		
	bestående av (02) til (06):			
(02)	Telmisartan		40,00	
(03)	Natriumhydroksyd		3,3	
(04)	Polyvidon (Kollidon 25)		12,00	
(05)	Meglumin		12,00	
(06)	Renset vann		(200,000)	
(07)	Sorbitol P/6	168,640		
(08)	Magnesiumstearat, siktet	4,0		1,0
(09)	Hydroklortiazid			25,00
(10)	Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH 101)			64,00
(11)	Gult jernoksyd			0,3
(12)	Natriumstivelsesglykolat			4,0
(13)	Laktose-monohydrat fint, siktet			105,67
		240,000	67,36	200,000

## Fremstilling:

Fremstillingen blir utført som i Eksempel 2. I stedet for våtgranuleringsprosessen beskrevet i Eksempel 2 blir den andre sjiktblending fremstilt ved tørrblanding av (09) til (13) i en egnet fritt-fallblander, f.eks. en 1 m<sup>3</sup> beholdermikser, ved 200 omdreininger ved en hastighet på 10 opm. Deretter blir (08) blandet inn i hovedblandingen under videre 50 omdreininger i beholdermikseren. For å oppnå en homogen fordeling av fargepigmentet kan en ytterligere forblending med gult jernoksid og en porsjon av den mikrokrySTALLINSKE cellulose, f.eks. 2,000 kg, som blir siktet gjennom en 0,8 mm mesh sikt manuelt før overføring til hovedblandingen, utføres. De resulterende tosjiktstabletter viser praktisk talt samme fysiske karakteristika som beskrevet i eksempel 2, bortsett fra fargen.

Eksempel 4

Preparat av Telmisartan/Hydroklortiazid-tojsiktstabletter (mg pr. tablett):

<b>Bestanddel</b>	<b>40/12,5 mg</b>	<b>80/12,5 mg</b>
<b>Telmisartan-sjikt</b>		
Telmisartan	40,000	80,000
Natriumhydroksyd	3,360	6,720
Povidon	12,000	24,000
Meglumin	12,000	24,000
Renset vann*	(200,000)	(400,000)
Sorbitol	168,640	337,280
Magnesiumstearat	4,000	8,000
Totalt telmisartan-sjikt	240,000	480,000
<b>Hydroklortiazid-sjikt</b>		
Hydroklortiazid	12,500	12,500
Laktose-monohydrat	112,170	112,170
MikrokrySTALLINSK cellulose	64,000	64,000
Maisstivelse	6,000	6,000
Rød jernoksyd	0,330	0,330
Natriumstivelsesglykolat	4,000	4,000
Renset vann*	(64,000)	(64,000)
Magnesiumstearat	1,000	1,000
Totalt HCTZ-sjikt	200,000	200,000
<b>Total tablettvekt</b>	<b>440,000</b>	<b>680,000</b>

15

\*Opptrer ikke i sluttprodukt.

## Patentkrav

1. Tosjikts farmasøytisk tablett for anvendelse ved en metode for behandling av hypertensjon omfattende et første sjikt inneholdende telmisartan i minst 90% amorf form som bestemt ved røntgenpulverdiffraksjonsmåling i en oppløsende tablettmatriks omfattende et basisk middel og et vann-oppløselig fortynningsmiddel og et andre sjikt inneholdende et tiazid diuretisk middel i en sprengningstablettmatriks.
2. Tosjikts farmasøytisk tablett ifølge krav 1 for anvendelse ved en metode for behandling av hypertensjon hvor det diuretiske middel er hydroklortiazid.
3. Tosjikts farmasøytisk tablett ifølge krav 1 for anvendelse ved en metode for behandling av hypertensjon hvor det basisk midlet er valgt fra alkalimetallhydroksider, basiske aminosyrer og meglumin.
4. Tosjikts farmasøytisk tablett ifølge kravene 1 eller 3 for anvendelse ved en metode for behandling av hypertensjon hvor det vannløselige fortynningsmiddel er valgt fra karbohydrater så som monosakkarider som glukose; oligosakkarider som sukrose og laktose; og sukkeralkoholer som sorbitol, mannitol, dulcitol, ribitol og xylitol.
5. Tosjikts farmasøytisk tablett ifølge krav 1 for anvendelse ved en metode for behandling av hypertensjon hvor den oppløsende tablettmatriks omfatter andre tilsetningsmidler og adjuvanter.
6. Tosjikts farmasøytisk tablett ifølge krav 5 for anvendelse ved en metode for behandling av hypertensjon hvor de andre tilsetningsmidler og adjuvanter er valgt fra bindemidler, bærere, fyllmidler, smøremidler, strømningskontrollmidler, krystalliseringforsinkere, solubiliseringmidler, fargemidler, pH-kontrollmidler, overflateaktive midler og emulgeringsmidler.
7. Tosjikts farmasøytisk tablett som krevet i hvilket som helst av kravene 1-6 for anvendelse ved en metode for behandling av hypertensjon hvor det første tablettsjikt

er fremstilt ved spray-tørking av en vandig løsning omfattende telmisartan og et basisk middel for å oppnå et spray-tørket granulat, blanding av nevnte spray-tørkede granulat med et vannløselig fortynningsmiddel for å oppnå en forblending, blanding av nevnte forblending med et smøremiddel for å oppnå en sluttblanding og sammenpressing av sluttblandingen under dannelse av det første tablettstykke.

8. Tosjikts farmasøytisk tablett som krevet i hvilket som helst av kravene 1-7 for anvendelse ved en metode for behandling av hypertensjon hvor sprengningstablettmatriksen omfatter et fyllmiddel, et bindemiddel og et desintegreringsmiddel.

9. Tosjikts farmasøytisk tablett ifølge krav 1 for anvendelse ved en metode for behandling av hypertensjon 10 hvor sprengningstablettmatriksen omfatter andre tilsetningsmidler og adjuvanter.

10. Tosjikts farmasøytisk tablett ifølge krav 9 for anvendelse ved en metode for behandling av hypertensjon hvor de andre tilsetningsmidler og adjuvanter er valgt fra bærere, fortynningsmidler, smøremidler, strømningskontrollmidler, solubiliseringmidler, fargemidler, pH-kontrollmidler, overflateaktive midler og emulgeringsmidler.

11. Tosjikts farmasøytisk tablett som krevet i hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse ved en metode for behandling av hypertensjon inneholdende 10 til 160 mg telmisartan og 6,25 til 50 mg tiazid diuretisk middel.

12. Tosjikts farmasøytisk tablett ifølge krav 11 for anvendelse ved en metode for behandling av hypertensjon inneholdende 20 til 80 mg telmisartan og 12,5 til 25 mg tiazid diuretisk middel.

13. Tosjikts farmasøytisk tablett som krevet i hvilket som helst av kravene 1-11 for anvendelse ved en metode for behandling av hypertensjon pakket i et fuktighetstett pakningsmateriale så som aluminiumfolieblærepakninger eller polypropylenrør og HDPE-flasker.