



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 203 054** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/41, 9/20, 9/16**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99101056/14 , 18.06.1997
(24) Дата начала действия патента: 18.06.1997
(30) Приоритет: 27.06.1996 GB 9613470.5
(43) Дата публикации заявки: 10.01.2001
(46) Дата публикации: 27.04.2003
(56) Ссылки: US 4743612 A, 10.05.1988. DE 3705055 A1, 01.09.1988. US 4543359 A, 24.09.1985. WO 9524901 A, 21.09.1995.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 27.01.1999
(86) Заявка РСТ: EP 97/03172 (18.06.1997)
(87) Публикация РСТ: WO 97/49394 (31.12.1997)
(98) Адрес для переписки: 101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ" пат.пов. И.А.Веселицкой рег.№ 0011

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)
(72) Изобретатель: ВАГНЕР Роберт Фрэнк (US), КАТАКУСЕ Йошимитсу (JP), ТАЙКЕ Такаши (JP), ЯМАТО Фудзика (JP), КОЛЬМЕЙЕР Манфред (CH)
(73) Патентообладатель:
НОВАРТИС АГ (CH)
(74) Патентный поверенный:
Веселицкая Ирина Александровна

(54) ТВЕРДЫЕ ОРАЛЬНЫЕ ДОЗИРУЕМЫЕ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ВАЛЬСАРТАНА

(57)
Изобретение относится к фармации и касается твердой лекарственной формы вальсартана. Изобретение заключается в том, что в состав твердых оральных дозируемых форм включены а) действующее вещество, выбранное из вальсартана и необязательно ГХТА, и б) фармацевтически приемлемые добавки, пригодные для изготовления твердых оральных дозируемых форм

прессованием. Также предлагается способ изготовления твердой оральной дозируемой формы. Изобретение обеспечивает получение оральной композиции в форме таблеток надежным и простым способом, причем такая твердая оральная дозируемая форма имеет небольшие размеры, принимая во внимание количество включенного в нее действующего вещества. 7 с. и 19 з.п.ф-лы.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 203 054** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/41, 9/20, 9/16**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99101056/14 , 18.06.1997
(24) Effective date for property rights: 18.06.1997
(30) Priority: 27.06.1996 GB 9613470.5
(43) Application published: 10.01.2001
(46) Date of publication: 27.04.2003
(85) Commencement of national phase: 27.01.1999
(86) PCT application:
EP 97/03172 (18.06.1997)
(87) PCT publication:
WO 97/49394 (31.12.1997)
(98) Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT" pat.pov. I.A.Veselitskoj
reg.№ 0011

(71) Applicant:
NOVARTIS AG (CH)
(72) Inventor: VAGNER Robert Frehmk (US),
KATAKUSE Joshimitsu (JP), TAJKE Takashi
(JP), JaMATO Fudziki (JP), KOL'MEJER Manfred
(CH)
(73) Proprietor:
NOVARTIS AG (CH)
(74) Representative:
Veselitskaja Irina Aleksandrovna

(54) **SOLID ORAL DOSED VALSARTAN-BASED FORMS**

(57) Abstract:
FIELD: pharmaceuticals. SUBSTANCE:
composition of solid dosed forms consists of
(a) active substance chosen out of valsartan
and, not obligatory, out of HCTZ, and (b)
pharmaceutically acceptable additives useful
in manufacturing solid oral dosed forms due
to pressing. It is, also, suggested the

method to manufacture solid oral dosed form.
The innovation provides to obtain oral
tabletted composition due to simple and
reliable method, moreover, solid oral dosed
form has got small size despite the quantity
of active substance incorporated. EFFECT:
higher efficiency. 26 cl, 6 ex

Изобретение относится к твердым оральным дозируемым формам, содержащим вальсартан, в частности к твердым оральным дозируемым формам, содержащим вальсартан и гидрохлортиазид (ГХТА), и к способу их получения.

Известно, что вальсартан, который представляет собой антагонист рецептора ангиотензина II, является эффективным средством для лечения застойной сердечной недостаточности и снижения кровяного давления независимо от возраста, пола или расы, а также является хорошо переносимым. Также известно его применение в сочетании с ГХТА для лечения гипертензии.

Оральное введение таких фармацевтических агентов, как таблетки или капсулы, обладает определенными преимуществами по сравнению с парентеральным введением, таким, как внутривенное (i.v.) или внутримышечное (i.m.). Считается, что заболевания, требующие лечения с помощью болезненных инъекционных композиций, являются более серьезными, чем состояния, лечение которых может быть проведено с использованием оральных дозируемых форм. Однако главное преимущество оральных композиций заключается в их пригодности для введения самим пациентом, в то время как парентеральные композиции в большинстве случаев должны вводиться лечащим врачом или младшим медицинским персоналом.

Однако вальсартан трудно включить в композицию, и поэтому ранее не представлялось возможным изготавливать оральные композиции в форме таблеток надежным и простым способом.

Капсулы являются нежелательными, поскольку необходимо использовать капсулы большого размера для включения эффективных количеств действующего вещества, которое в случае вальсартана имеет малую плотность и поэтому является сравнительно объемным.

Согласно изобретению была разработана твердая оральная дозируемая форма, содержащая вальсартан или его фармацевтически приемлемую соль необязательно в сочетании с ГХТА, которая может быть изготовлена надежным и простым способом, причем такая твердая оральная дозируемая форма имеет небольшие размеры, принимая во внимание количество включенного в нее действующего вещества. Указанные твердые оральные дозируемые формы для данного количества действующего вещества имеют меньшие размеры, чем любые известные композиции на основе этого действующего вещества.

Таким образом, изобретение относится к твердой оральной дозируемой форме, содержащей

а) действующее вещество, включающее эффективное количество вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли, и

б) фармацевтически приемлемые добавки, пригодные для изготовления твердой оральной дозируемой формы прессованием, причем действующее вещество предпочтительно присутствует в количестве, превышающем 35 мас.%, предпочтительно превышающем 50 мас. % в пересчете на общую массу твердой оральной дозируемой формы. В частности, количество

действующего вещества может составлять от 45 до 65 мас.%, например от 57 до 62 мас. %.

Твердые оральные дозируемые формы по изобретению позволяют вводить действующее вещество орально, причем такая форма имеет меньший размер в сравнении с формами, применявшимися до настоящего времени для данного количества действующего вещества. Кроме того, полученные твердые оральные дозируемые формы обладают стабильностью как во время процесса изготовления, так и при хранении, например, в течение 2 лет в обычной упаковке, например, в герметичных алюминиевых блистерных упаковках.

Под "эффективным количеством" подразумевается количество действующего вещества, которое останавливает или снижает развитие состояния, подлежащего лечению, или которое иным образом позволяет полностью или частично лечить болезненное состояние или обеспечить смягчающее действие при болезненном состоянии. Такое количество может быть легко определено специалистом в данной области путем проведения обычных экспериментов и без чрезмерных усилий.

В твердой оральной дозируемой форме по изобретению действующее вещество полностью состоит из вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли, при этом количество действующего вещества предпочтительно составляет от 10 до 250 мг, более предпочтительно от 40 до 160 мг, наиболее предпочтительно от 40 до 80 мг, например составляет 40, 80 или 160 мг.

Действующее вещество вальсартан, в частности, пригоден для применения в композиции с другими действующими веществами, например с ГХТА.

В соответствии с этим еще одним объектом изобретения является твердая оральная дозируемая форма, как описано выше, дополнительно содержащая ГХТА в качестве компонента действующего вещества.

Было установлено, что композиция, состоящая из вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне доз от приблизительно 10 до 250 мг в сочетании с гидрохлортиазидом в диапазоне доз от приблизительно 6 до 60 мг, пригодна для более эффективного лечения гипертензии. Было установлено далее, что при объединении действующих веществ в указанных диапазонах доз вальсартан обладает большей эффективностью в отношении снижения повышенного кровяного давления до нормальных уровней по сравнению с его использованием в том же диапазоне доз при монотерапевтическом лечении.

Кроме того, если гидрохлортиазид вводят в сочетании с вальсартаном, то диуретик оказывается более эффективным в указанном диапазоне доз по сравнению с монотерапевтическим лечением. Особенно пригодным является диапазон доз от приблизительно 50 до 100 мг вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли и от приблизительно 10 до 30 мг гидрохлортиазид. Более предпочтительной является стандартная доза, включающая приблизительно 80 мг вальсартана и 12,5 мг или 25 мг гидрохлортиазид и 160 мг вальсартана и 12,5 мг или 25 мг

гидрохлортиазида. Соотношение масс вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли и гидрохлортиазида составляет от приблизительно 1:6 до приблизительно 42: 1, более предпочтительно от 2:1 до 13:1, наиболее предпочтительно от 2:1 до 10:1.

Настоящее изобретение, в частности, относится к твердой оральной дозируемой форме, которая содержит в качестве действующего вещества

а) стандартную дозу вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли, составляющую от приблизительно 10 до 250 мг, в частности от приблизительно 50 до 100 мг, и

б) стандартную дозу гидрохлортиазида, составляющую от приблизительно 6 до 60 мг, в частности от приблизительно 10 до 30 мг.

В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения твердая оральная дозируемая форма содержит в качестве действующего вещества

а) стандартную дозу вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли, составляющую приблизительно 80 мг или 160 мг, и

б) стандартную дозу гидрохлортиазида, составляющую приблизительно 12,5 мг.

Способ получения вальсартана описан в US 5399578, включенном в настоящее описание в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемая соль вальсартана может быть получена хорошо известным способом. Так, например, кислотно-аддитивные соли получают путем обработки кислотой или пригодным ионообменным агентом. Такие соли могут быть превращены в свободную кислоту общепринятым способом путем обработки пригодным основным агентом.

Вальсартан предпочтительно представлен в своей свободной форме, т.е. не в форме одной из его солей.

Гидрохлортиазид является известным терапевтическим агентом, который применяется при лечении гипертензии.

Твердые оральные дозируемые формы по изобретению содержат добавки, обычно применяемые в рассматриваемой дозируемой форме. Могут применяться средства, способствующие таблетированию и обычно применяемые при изготовлении таблеток, причем такие средства описаны в различной литературе, в частности у Fiedler в "Lexicon der Hilfsstoffe", 4-е изд., ECV Aulendorf, 1996, включенном в настоящее описание в качестве ссылки. К таким средствам относятся, например, разрыхлители, связующие вещества, замасливатели, скользкие вещества, стабилизаторы, наполнители или разбавители, поверхностно-активные вещества и т. п., однако этот перечень не ограничен только указанными веществами.

В качестве разрыхлителей следует особенно отметить КМЦ (карбоксиметилцеллюлоза)-Са, КМЦ-Na, сшитый ПВП (поливинилпирролидон) (кросповидон, полиплаздон колидона XL), альгиновую кислоту, альгинат натрия и гуаровую камедь, а наиболее предпочтительными являются сшитый ПВП кросповидон, сшитая КМЦ и Ac-Di-Sol.

В качестве связующих веществ следует

особенно отметить крахмалы, например картофельный крахмал, пшеничный крахмал, кукурузный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, например, продукты, известные под зарегистрированными товарными знаками Avicel, Filtrak, Heweten или Pharmacel, гидроксипропилцеллюлозу,

гидроксиэтилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу, например гидроксипропилцеллюлозу, содержание гидроксипропила в которой составляет от 5 до 16 мас. %, а ее молекулярная масса составляет от 80000 до 1150000, более предпочтительно от 140000 до 850000.

В качестве скользких веществ можно, в частности, упомянуть коллоидную двуокись кремния, например, аэросил, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, крахмал, тальк и трехосновный фосфат кальция.

В качестве наполнителей или разбавителей можно, в частности, упомянуть кондитерский сахар, сжимающийся сахар, декстраты, декстрины, декстрозу, лактозу, маннит, микроцеллюлозу, в частности, имеющую плотность приблизительно 0,45 г/см³, например, Avicel, порошкообразную целлюлозу, сорбит, сахарозу и тальк.

В качестве замасливателей можно, в частности, назвать стеарат Mg, Al или Ca, ПЭГ 4000-8000 и тальк.

Для специалиста в данной области техники очевидно, каким образом можно с помощью обычных экспериментов и без излишних усилий выбрать и использовать на практике одну или несколько таких добавок, пригодных для достижения конкретных целевых характеристик твердой оральной дозируемой формы.

Количество используемой добавки каждого типа, например скользкого вещества, связующего вещества, разрыхлителя, наполнителя или разбавителя и замасливателя, может варьироваться в обычном для данной области техники диапазоне. Так, например, количество скользкого вещества может варьироваться в пределах от 0,1 до 10 мас. %, в частности от 0,1 до 5 мас. %, например, от 0,1 до 0,5 мас. %, количество связующего вещества может варьироваться в пределах от приблизительно 10 до 45 мас. %, например, от 20 до 30 мас. %, количество разрыхлителя может варьироваться в пределах от 2 до 20 мас. %, например, может составлять 15 мас. %, количество наполнителя или разбавителя может варьироваться в пределах от 15 до 40 мас. %, в то время как количество замасливателя может варьироваться в пределах от 0,1 до 5,0 мас. %.

Характерная особенность твердых оральных дозируемых форм по настоящему изобретению состоит в том, что они содержат лишь относительно небольшое количество добавок, что позволяет обеспечить высокое содержание действующего вещества. Это дает возможность изготавливать физически небольшие стандартные дозируемые формы. Общее количество добавок в данной стандартной дозируемой форме может составлять приблизительно 65 мас. % или менее в пересчете на общий вес твердой оральной дозируемой формы, более конкретно приблизительно 50% или менее. Предпочтительно содержание добавок

составляет от приблизительно 35 до 55 мас.%, более предпочтительно от 45 до 55 мас.%, например, от 38 до 43 мас.%.
 Абсолютные количества каждой добавки и относительные количества по сравнению с другими добавками также зависят от требуемых свойств твердой оральной дозируемой формы и также могут быть выбраны специалистом в данной области путем проведения обычных экспериментов и без излишних усилий. Например, может быть выбрана твердая оральная дозируемая форма, обеспечивающая ускоренное и/или замедленное высвобождение действующего вещества в сочетании с количественным контролем за высвобождением действующего вещества или без указанного контроля.

Так, например, если требуется ускоренное высвобождение, например, приблизительно 90% в течение десяти минут, в частности в течение пяти минут, могут быть использованы такие разрыхлители, как сшитый поливинилпирролидон, например, продукты, известные под зарегистрированными товарными знаками Polypladone® XL или Kollidon® CL, молекулярная масса которых, в частности, составляет более 1000000, а распределение частиц по размерам более предпочтительно составляет менее 400 мкм или менее 74 мкм, или реакционноспособные добавки (шипучие смеси), которые позволяют осуществить быстрое разложение таблетки в присутствии воды, например, так называемых шипучих таблеток, которые содержат кислоту в твердой форме, обычно лимонную кислоту, которая, воздействуя в воде на основание, содержащее химически связанную двуокись углерода, например, бикарбонат натрия или карбонат натрия, высвобождает двуокись углерода.

Если требуется замедленное высвобождение, можно применять технологию нанесения покрытия на гранулы, системы на основе восковой матрицы, таблетки с полимерной матрицей или полимерные покрытия, обычно применяемые в данной области.

Количественный контроль за высвобождением действующего вещества может быть достигнут с использованием общепринятых способов, известных в данной области. В качестве таких дозируемых форм известны оральные осмотические системы (ОРОС), таблетки с покрытием, таблетки с матрицей, таблетки с покрытием, нанесенным под давлением, многослойные таблетки и т.п.

Для твердой оральной дозируемой формы, в которой действующее вещество полностью состоит из вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительными добавками являются микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) или КМЦ-Са, стеарат Mg, Са или Al, безводная коллоидная двуокись кремния и тальк. Количество применяемых добавок должны зависеть от того, насколько большое количество действующего вещества необходимо использовать. Стеарат, например стеарат магния, предпочтительно применяют в количествах от 1,0 до 5,0 мас.%, например, от 1,5 до 3,0 мас.%. В то же время двуокись кремния предпочтительно применяют в количестве от 0,5 до 10 мас.%.
 В твердой оральной дозируемой форме, где действующее вещество состоит из комбинации вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли и ГХТА, предпочтительно применять добавки, выбранные из добавок, перечисленных в предыдущем абзаце, и сшитого поливинилпирролидона. Стеарат предпочтительно применяют в количестве от 1 до 5 мас.%, например 3 мас.%. Продукт на основе целлюлозы, например, микрокристаллическая целлюлоза, предпочтительно присутствует в количестве от 10 до 30%, например 21%. Двуокись кремния предпочтительно присутствует в количестве от 0,5 до 10 мас.%, например 1 мас.%. Сшитый поливинилпирролидон предпочтительно присутствует в количестве от 10 до 20 мас.%, например, приблизительно 13 мас.%. Особенно предпочтительные твердые оральные дозируемые формы содержат в качестве добавок микрокристаллическую целлюлозу и сшитый поливинилпирролидон (ПВП).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Твердые оральные дозируемые формы по настоящему изобретению могут иметь форму драже, и в этом случае на твердую оральную дозируемую форму обычно наносят покрытие из сахара, шеллака или другого пленочного покрытия, общепринятого в данной области. Следует отметить возможность нанесения покрытия самыми разнообразными известными способами, применяемыми в данной области техники, такими, как нанесение покрытия распылением в псевдооживленном слое, например, известными способами с использованием аппаратуры, поставляемой фирмами Aeromatic, Glatt, Wurster или Hiittlin в перфорированном чане по способу Acella Cota, или способом нанесения покрытия по типу погруженного меча. В таких способах применяют добавки, обычно используемые в кондитерской промышленности.

Твердые оральные дозируемые формы по настоящему изобретению пригодны для понижения кровяного давления как систолического, так и диастолического либо их обоих. Состояния, при которых может применяться настоящее изобретение, включают (но не ограничены ими) гипертензию (злокачественную, первичную артериальную, вазоренальную, диабетическую, изолированную систолическую или другие вторичного типа), застойную сердечную недостаточность, стенокардию (как стабильную, так и нестабильную), инфаркт миокарда, атеросклероз, диабетическую нефропатию, диабетическую сердечную миопатию, почечную недостаточность, периферическое сосудистое заболевание, гипертрофию левого желудочка, нарушение познавательной деятельности (такую, как болезнь Альцгеймера) и "удар".

Точная доза действующего вещества и конкретная композиция, подлежащая введению, зависят от многих факторов, например, от состояния, подлежащего лечению, требуемой продолжительности лечения и скорости высвобождения действующего вещества. Например, требуемое количество действующего вещества и скорость его высвобождения могут быть определены на основе способов

исследования in vitro или in vivo, позволяющих определить, насколько долго сохраняется в плазме крови концентрация конкретного действующего вещества на уровне, достаточном для достижения терапевтического эффекта.

Еще одним объектом изобретения является способ изготовления описанной выше твердой оральной дозируемой формы. Такая твердая оральная дозируемая форма может быть изготовлена путем обработки описанных выше компонентов а) и б), взятых в соответствующих количествах, с получением стандартных дозируемых форм.

В предпочтительном варианте способ изготовления описанных выше твердых оральных дозируемых форм предусматривает осуществление стадий:

I) измельчение действующего вещества и фармацевтически приемлемых добавок,

II) прессование смеси измельченного действующего вещества и добавок с получением копримата,

III) превращение копримата в гранулят и

IV) прессование гранулята с получением твердой оральной дозируемой формы.

Способ осуществляют в отсутствии воды, например, методом сухого прессования. Способ может быть осуществлен при температуре и влажности, соответствующих условиям окружающей среды, при этом нет необходимости осуществлять способ в безводной атмосфере.

Начальная стадия измельчения I) может быть осуществлена общепринятыми способами размалывания или способами измельчения в микронной мельнице (микронизация).

Действующее вещество и добавки можно измельчать по отдельности либо совместно до частиц с размером от приблизительно 0,1 мкм до приблизительно 200 мкм, предпочтительно от 1,0 до 100 мкм. Размеры по крайней мере 90% кристаллов как действующего вещества, так и добавок должны находиться в указанных пределах. Частицы этого размера получают общепринятыми методами измельчения, например, размалыванием в воздушоструйной мельнице, в молотковой и просеивающей мельнице, в ударной мельнице тонкого помола, в шаровой мельнице или в вибромельнице.

Микронизацию предпочтительно осуществляют известными способами с использованием ультразвукового дезинтегратора, например типа BRANSON Sonifier, или путем перемешивания суспензии высокоскоростной мешалкой, например мешалкой типа HOMOREX.

На этой стадии размолотые частицы необязательно можно просеивать и смешивать в соответствии с известными способами.

Прессование для образования копримата требует уплотнения сухих измельченных компонентов. Уплотнение можно осуществлять с использованием ударного способа или предпочтительно с помощью валкового уплотнения. Приспособления для валкового уплотнения являются широко распространенными и в них основным элементом являются два вала, вращающихся в противоположных направлениях. Гидравлический таран

прижимает один из валков к другому, создавая уплотняющую силу, действующую на измельченные частицы, которые подаются в валковый уплотнитель с помощью шнековой транспортной системы.

Предпочтительно используют силу уплотнения от 25 до 65 кН. Неожиданно было установлено, что в этом интервале уплотняющих сил для каждой конкретной композиции следует использовать минимальную уплотняющую силу для получения твердой оральной дозируемой формы, у которой гранулят разлагается на дискретные первичные частицы с требуемой скоростью, при этом, в частности, для твердой оральной дозируемой формы, спрессованной под действием минимальной силы, разложение происходит приблизительно в шесть раз быстрее. Такая быстрая скорость разложения является необычной для таблеток и близка к скорости разложения композиции в виде капсулы. Конкретная минимальная уплотняющая сила зависит от содержания действующего вещества в каждой конкретной композиции и, следовательно, также зависит от количества и природы присутствующих добавок.

Твердую оральную дозируемую форму, содержащую действующее вещество, состоящее из 80 мг вальсартана и 12,5 мг ГХТА, и соответствующие добавки в соответствующих количествах, предпочтительно изготавливают способом, в котором уплотняющая сила, используемая для получения копримата, составляет как минимум 30 кН. Соответствующие количества соответствующих добавок для этого действующего вещества могут составлять 31,5 мг микрокристаллической целлюлозы, 1,5 мг безводной коллоидной двуокиси кремния, 4,5 мг стеарата магния и 20 мг сшитого ПВП.

Твердую оральную дозируемую форму, содержащую стандартную дозу, состоящую из 160 мг вальсартана и 12,5 мг ГХТА, и соответствующие добавки в соответствующих количествах, предпочтительно изготавливают способом, в котором уплотняющая сила, используемая для получения копримата, составляет как минимум 25 кН. Соответствующие количества

соответствующих добавок для этого действующего вещества могут составлять 75,5 мг микрокристаллической целлюлозы, 3,0 мг безводной коллоидной двуокиси кремния, 9,0 мг стеарата магния и 40 мг сшитого ПВП.

Очевидно, что располагая этой информацией, специалист в данной области техники может определить минимальную уплотняющую силу для других композиций проведением обычных экспериментов и без излишних усилий.

Скорость вращения валков устанавливают в диапазоне от 1 до 15 об/мин, предпочтительно от 1,3 до 7,5 об/мин. После прохождения через валки уплотненная масса (копримат) напоминает кусочки тонкой ленты.

Копримат можно просеивать или размалывать с получением гранулята. В наиболее простой форме просеивание заключается в пропускании копримата, выходящего из валков, через сито под действием механического давления. Более предпочтительно копримат просеивают с использованием вибромельницы, например, типа MGI 624 Frewitt (фирма Key

International Inc.).

Гранулометрический состав полученного таким путем гранулята варьируется в довольно широких пределах, составляя, например, от 9 до 340 мкм. На этой стадии процесса валкового уплотнения обычно отсортировывают частицы слишком малого и слишком большого размеров и удаляют их из гранулята для повторной переработки или рециркуляции. Удаленные таким образом частицы слишком малого и слишком большого размеров обычно подвергают уплотнению еще один или несколько раз до получения частиц с требуемым гранулометрическим составом гранулята. Такой процесс требует много времени на его проведение и поэтому увеличивает стоимость изготовления твердых оральных дозируемых форм. Кроме того, дополнительное пропускание через валковый уплотнитель при таких больших уплотняющих силах может приводить к вредным воздействиям на действующее вещество и также делать гранулят менее пригодным для прессования в твердую оральную дозируемую форму.

Однако было установлено, что гранулят, пропущенный один раз через валковый уплотнитель после просеивания или размалывания и содержащий как частицы слишком большого, так и слишком малого размеров, на практике можно прессовать с образованием твердых оральных дозируемых форм без ухудшения свойств твердой оральной дозируемой формы.

Прессование гранулятов с получением ядер таблеток можно осуществлять с использованием обычной таблетирующей машины, например, на таблетирующей машине с эксцентриком типа EK-0 Korsch или на ротационном прессе, предпочтительно при усилении прессования более 2 кН. Ядра таблеток могут иметь различную форму, например круглую, овальную, продолговатую, цилиндрическую, или иметь любую другую пригодную форму, а их размер также может варьироваться в зависимости от концентрации терапевтических агентов. Отличительной особенностью таблеток по изобретению является их малый размер по отношению к количеству содержащегося в них действующего вещества.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения таблетки, получаемые прессованием вышеописанным способом, имеют слегка овальную форму. Кромки таблеток могут быть скошенными или закругленными.

В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения твердую оральную дозируемую форму получают прессованием в виде таблетки, которая имеет продолговатую форму с соотношением размеров длина:ширина:высота 2,5-5,0: 0,9-2,0: 1,0 и у которой предпочтительно нижняя и верхняя поверхности таблетки независимо друг от друга являются плоскими или выпуклыми, закругленными относительно продольной оси, боковые поверхности являются плоскими, торцевые поверхности могут иметь любую форму, а кромки могут быть необязательно скошенными или закругленными.

В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения твердую оральную дозируемую форму получают

прессованием из гранулята в виде таблетки, которая имеет продолговатую форму и у которой длина равна приблизительно 10,0-11,0 мм, ширина равна приблизительно 5,0-6,0 мм, а высота равна приблизительно 3,0-4,0 мм.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения твердую оральную дозируемую форму получают прессованием из гранулята в виде таблетки, которая имеет продолговатую форму и у которой длина равна приблизительно 15,0-16,0 мм, ширина равна приблизительно 6,0-7,0 мм, а высота равна приблизительно 3,5-5,0 мм.

В еще одном особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения относится к таблетке, которая имеет практически дискообразную форму и у которой верхняя и нижняя стороны имеют слегка выпуклую поверхность. Предпочтительно таблетка имеет диаметр приблизительно от 8 до 8,5 мм и высоту приблизительно от 3 до 3,5 мм, или диаметр приблизительно 16 мм и высоту приблизительно 6 мм. Таблетки могут иметь объем от приблизительно 0,1 см³ до приблизительно 0,45 см³, в частности от 0,2 до 0,3 см³, например приблизительно 0,125 или 0,25 см³.

Кроме того, они могут быть прозрачными, бесцветными или окрашенными и помечены таким образом, чтобы придать этому продукту характерный индивидуальный вид и сделать его мгновенно распознаваемым. Красители могут применяться для улучшения внешнего вида, а также для идентификации композиций. Пригодные для использования в фармацевтике красители обычно включают каротиноиды, оксиды железа или хлорофилл.

Ниже изобретение проиллюстрировано на примерах.

Пример 1

Состав:

Вальсартан - 80,0 мг (53,3%)

Гидрохлортиазид - 12,5 мг (8,3%)

Аэросил (коллоидная безводная двуокись кремния) - 1,5 мг (1,0%)

Avicel (микrokристаллическая целлюлоза) - 31,5 мг (21,0%)

Кросповидон (поливинилпирролидон) - 20,0 мг (13,3%)

Стеарат магния - 4,5 мг (3,0%) 150,0 мг

Способ

Компоненты, за исключением части стеарата магния, смешивают в емкости смесителя. Смешанный продукт просеивают и предварительно перемешивают в течение дополнительного периода времени в емкости смесителя. Смешанный продукт уплотняют с использованием валкового уплотнителя (типа Verex Pharmapaktor L 200/50 P, фирма Hosokawa Micron Group) с приложением уплотняющего усилия в 25-65 кН и при скорости вращения валков 1,3-7,5 об/мин. Уплотненный продукт снова просеивают и добавляют оставшуюся часть стеарата магния и окончательно перемешивают в емкости смесителя. Затем с использованием овальных штампов (10x5,2 мм) гомогенную смесь прессуют в таблетки массой 150 мг. Полученные таблетки имеют длину 10,0-10,2 мм, ширину 5,2-5,4 мм и высоту 3,3-3,9 мм.

Пример 1а

Твердую оральную дозируемую форму,

полученную согласно примеру 1, покрывают пленкообразующей композицией, в состав которой входят следующие компоненты, мг:

Целлюлоза Н-Р-М683 - 2,76
Оксид железа (желтый) 17268 - 0,025
Оксид железа (красный) 17266 - 0,025
ПЭГ 8000 (хлопья) - 0,5
Тальк РН - 2,0
Диоксид титана РН - 0,7
Деионизированная вода - 2,5
Этанол + 5% изопропилового спирта - 20,0
Способ

ПЭГ и целлюлозу растворяют в деионизированной воде. Остальные компоненты суспендируют в образовавшемся растворе. В устройство для нанесения покрытия (типа Driacoater DRC-500, фирма Powrex Ltd) загружают твердую оральную дозируемую форму, изготовленную согласно примеру 1. Покровную композицию распыляют на твердую оральную дозируемую форму, вращающуюся в устройстве при 6-12 об/мин. Давление при распылении составляет 1,9-2,2 кг/см², а скорость распыления составляет 5,9-7,9 г/мин.

После этого твердую оральную дозируемую форму с нанесенным покрытием сушат в устройстве для нанесения покрытия при температуре 40°C до тех пор, пока содержание влаги в твердой оральной дозируемой форме с нанесенным покрытием не достигнет уровня менее 2,5 мас. %.

Полученные таблетки имеют длину 10,1-10,3 мм, ширину 5,3-5,5 мм и высоту 3,4-4,0 мм.

Пример 2

Состав:

Вальсартан - 160,0 мг (53,3%)
Гидрохлортиазид - 12,5 мг (8,3%)
Аэросил (коллоидная безводная двуокись кремния) - 3,0 мг (1,0%)
Avisel (микрокристаллическая целлюлоза) - 75,5 мг (21,0%)
Кросповидон (поливинилпирролидон) - 40,0 мг (13,3%)
Стеарат магния (FAC I) - 9,0 мг (3,0%) - 300,0 мг

Таблетки массой 300,0 мг изготавливают согласно способу, описанному в примере 1. Полученные таблетки имеют длину 15,0-15,2 мм, ширину 6,0-6,2 мм и высоту 3,9-4,7 мм.

Пример 2а

Твердую оральную дозируемую форму, изготовленную согласно примеру 2, покрывают композицией (состав композиции см. ниже) согласно способу из примера 1а.

Состав:

Целлюлоза Н-Р-М683 - 5,51 мг
Оксид железа (красный) 17266 - 0,75 мг
ПЭГ8000 (хлопья) - 1,0 мг
Тальк РН - 3,99 мг
Диоксид титана РН - 0,75 мг
Деионизированная вода - 5,0 мг
Этанол +5% изопропилового спирта - 40,0 мг

Полученные таблетки имеют длину 15,1-15,3 мм, ширину 6,1-6,3 мм и высоту 4,0-4,8 мм.

Пример 3

Состав:

Вальсартан - 80,0 мг (40%)
Аэросил 200 - 10,0 мг (5%)
L-ГПЦ* L-11 - 87,0 мг (43%)
Стеарат магния - 3,0 мг (1,5%)
Avisel РН-301 - 10,0 мг (5%)

L-ГПЦ* L-21 - 5,0 мг (2,5%)

Аэросил 200 - 1,0 мг (0,5%)

Тальк - 2,0 мг (1,0%)

Стеарат магния - 2,0 мг (1,0%) 200,0 мг

* ГПЦ обозначает

5 гидроксипропилцеллюлозу.

Способ

Компоненты (перечисленные над чертой) смешивают в емкости смесителя. Смешанный продукт просеивают и предварительно смешивают в течение дополнительного периода времени в емкости смесителя. Смешанный продукт уплотняют с использованием валкового уплотнителя (типа Verex Pharmapaktor L 200/50 Р, фирма Hosokawa Micron Group) с приложением уплотняющего усилия в 25-65 кН и при скорости вращения валков 1,3-7,5 об/мин. Уплотненный продукт снова просеивают и добавляют компоненты, перечисленные ниже черты, и окончательно перемешивают в емкости смесителя. Затем с использованием овальных штампов (10х5,2 мм) гомогенную смесь прессуют в таблетки массой 200 мг. Полученные таблетки имеют диаметр 8,5 мм и толщину 3,9 мм.

Пример 3А

Пленочное покрытие

Диоксид титана - 1,00 мг

ТС-5R* - 3,68 мг

ПЭГ 6000 - 0,66 мг

Тальк - 2,66 мг

* Гидроксипропилметилцеллюлоза - 8,00

30 мг

Способ

Пленочное покрытие наносят на твердую оральную дозируемую форму, изготовленную согласно примеру 3, в соответствии с методом из примера 1А.

35 Полученные таблетки имеют диаметр 8,6 мм и толщину 4,0 мм.

Формула изобретения:

1. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма, отличающаяся тем, что включает: а) действующее вещество, содержащее эффективное количество вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли, и б) фармацевтически приемлемые добавки, пригодные для изготовления твердых оральных дозируемых форм прессованием, при этом количество действующего вещества составляет более 35 мас. % в пересчете на общую массу твердой оральной дозируемой формы.

2. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма по п.1, где количество действующего вещества составляет более 50 мас. %.

3. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма по п.1 или 2, где количество действующего вещества составляет от 57 до 62 мас. %.

4. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма по любому из предыдущих пунктов, где действующее вещество полностью состоит из вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли в дозе приблизительно от 10 до 250 мг.

5. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма по любому из предыдущих пунктов, где диапазон доз составляет до 40 до 160 мг.

6. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма по любому из предыдущих пунктов, где доза равна 40 мг, 80 мг или 160

мг.

7. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма по любому из пп.1-3, где действующее вещество состоит из эффективного количества вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества гидрохлортиазида (ГХТА).

8. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма, отличающаяся тем, что включает в качестве терапевтических агентов эффективное количество вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли, эффективное количество гидрохлортиазида (ГХТА) и фармацевтически приемлемые добавки, пригодные для изготовления твердых оральных дозируемых форм прессованием.

9. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма по п.7 или 8, включающая стандартную дозу вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли, составляющую приблизительно от 10 до 250 мг, и стандартную дозу ГХТА, составляющую приблизительно от 6 до 60 мг.

10. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма по любому из пп.7-9, включающая стандартную дозу вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли, составляющую приблизительно от 50 до 100 мг, и стандартную дозу ГХТА, составляющую приблизительно от 10 до 30 мг.

11. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма по любому из пп.7-9, включающая стандартную дозу вальсартана или его фармацевтически приемлемой соли, составляющую приблизительно от 80 до 160 мг, и стандартную дозу ГХТА, составляющую 12,5 мг или 25 мг.

12. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма по любому из предыдущих пунктов, которая включает микрокристаллическую целлюлозу в качестве фармацевтически приемлемой добавки.

13. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма по любому из предыдущих пунктов, которая включает сшитый поливинилпирролидон (ПВП) в качестве

фармацевтически приемлемой добавки.

14. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма по п.12, где количество микрокристаллической целлюлозы составляет от 15 до 25 мас.%.
5

15. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма по п.13, где количество сшитого ПВП составляет от 10 до 30 мас.%.
10

16. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма по любому из предыдущих пунктов в форме таблетки.

17. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма по любому из предыдущих пунктов в форме драже.
15

18. Способ изготовления твердой оральной дозируемой формы по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что включает следующие этапы: I) действующее вещество и фармацевтически приемлемые добавки измельчают; II) смесь измельченного действующего вещества и добавок прессуют с получением компримата; III) компримат превращают в гранулят и IV) гранулят прессуют с получением твердой оральной дозируемой формы.
20

19. Способ по п.18, где прессование II) осуществляют с использованием методов валкового уплотнения или штамповки.
25

20. Способ по п.18 или 19, где стадию III) осуществляют путем просеивания или размалывания компримата.

21. Способ по любому из пп.18-20, где гранулят прессуют без предварительной классификации по размерам.
30

22. Способ по любому из пп.18-21, где гранулят изготавливают под давлением от 25 до 65 кН.

23. Комприматы, полученные путем валкового уплотнения или штамповки по п.19.
35

24. Гранулят, полученный способом по п.18.

25. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма, изготовленная способом по любому из пп.18-22.

26. Спрессованная твердая оральная дозируемая форма, как она определена со ссылкой на любой из примеров.
40

45

50

55

60