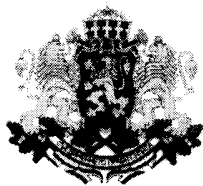


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 112220 A

(51) Int.Cl.

A 61K 31/4184 (2006.001)

A 61K 31/549 (2006.001)

A 61K 9/28 (2006.001)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 112220

(22) Заявено на 25.02.2016

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в
бюлетин №12 на 30.12.2016

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №

(56) Информационни източници:

(62) Разделен от рег. № 112153

(71) Заявител(и):

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA
GMBH & CO.KG, Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein, (Germany)**

(72) Изобретател(и):

**Gottfried SCHEPKY
Thomas FRIEDL**

(74) Представител по индустриална
собственост:

**Георги Цветанов Перев, 1124 София, ул.
"Леонардо да Винчи" 3**

(86) № на PCT заявка:

EP2002000395 16.01.2002

(87) № и дата на PCT публикация:

(54) ДВУСЛОЙНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ТАБЛЕТКА, СЪДЪРЖАЩА ТЕЛМИСАРТАН И ДИУРЕТИК

(57) Изобретението се отнася до състав за двуслойна фармацевтична таблетка, включващ антагониста на ангиотензин II рецептора телмисартан в комбинация с диуретик, като хидрохлоротиазид (HCTZ). С него се осигурява лекарствена комбинация с фиксирана доза, съдържаща телмисартан и диуретик като HCTZ, която е със синергично терапевтично действие при лечението на хипертония и която проявява желаното бързо разтваряне и профил на незабавно освобождаване на лекарството, заедно със задоволителна стабилност.

Двуслойната фармацевтична таблетка е предназначена за използване в метод за лечение на хипертония. Съгласно изобретението, таблетката включва първи слой, съдържащ телмисартан в основата си в най-малко 900/0 аморфна форма, определена чрез прахова рентгенова дифракция, в разтворима таблетна матрица, съдържаща базично средство и водоразтворим разредител, и втори слой, съдържащ тиазиден диуретик в дезинтегрираща таблетна матрица.

ДВУСЛОЙНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ТАБЛЕТКА, СЪДЪРЖАЩА ТЕЛМИСАРТАН И ДИУРЕТИК

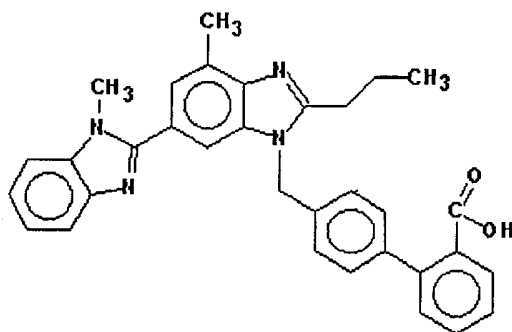
Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до състав за двуслойна фармацевтична таблетка, включващ антагониста на ангиотензин II рецептора телмисартан в комбинация с диуретик, като хидрохлоротиазид (HCTZ).

Предшестващо състояние на техниката

INN Телмисартан е един антагонист на ангиотензин II рецептора, разработен за лечението на хипертония и други медицински състояния, както е разкрито в EP-A-502314.

Химическото му наименование е 4'-[2-n-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-илметил]-бифенил-2-карбоксилна киселина, със следната структурна формула:



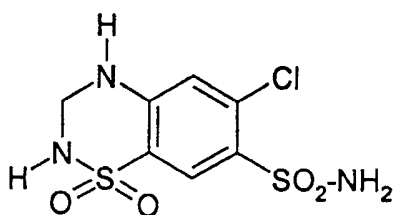
Телмисартан обикновено се произвежда и доставя под формата на свободна киселина. Характеризира се с много лошата си разтворимост във водни системи във физиологичната рН област на стомашно-чревния тракт между рН 1 до 7. Както е разкрито във WO 00/43370, кристалният телмисартан съществува в две полиморфни форми, които имат различни

точки на топене. Под влиянието на топлина и влага, полиморфната форма В, с по-ниската точка на топене, се превръща необратимо в полиморфната форма А, с по-високата точка на топене.

В документа Lacourciere Y. et al. Canadian Journal of Cardiology. Vol. 16. Suppl F, September 2009, page 107F се разкрива телмисартан хидрохлоротиазиден състав за лечение на хипертония.

Хидрохлоротиазид (HCTZ) е тиазиден диуретик, който се прилага орално при лечение на оток и хипертония.

Химическото наименование на HCTZ е 6-хлоро-3,4-дихидро-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-7-сулфонамид-1,1-диоксид със следната структурна формула



Техническа същност на изобретението

Комбинираната терапия на телмисартан с диуретик като HCTZ се очаква да покаже синергично терапевтично действие при лечението на хипертония.

Следователно предмет на настоящето изобретение е да осигури лекарствена комбинация с фиксирана доза, съдържаща телмисартан и диуретик като HCTZ, като споменатата лекарствена комбинация проявява желаното бързо разтваряне и профил на незабавно освобождаване на лекарството, заедно със задоволителна стабилност.

Обикновено, лекарствена комбинация с фиксирана доза за незабавно освобождаване, се получава или чрез приготвяне на прахова

смес или чрез съгранулиране на двете активни компоненти с необходимите ексципиенти, като обикновено се запазва базовата формулировка на съответния моно-лекарствен препарат и се добавя само вторият лекарствен компонент.

С комбинацията от телмисартан и HCTZ, този начин на действие не бе изпълним поради несъвместимостта на HCTZ с базични съединения, като например меглумин (N-метил-D-глюкамин), който е компонент на конвенционалните телмисартанови формулировки, и намалената скорост на разтворимост на HCTZ от матрицата за разтваряне в сравнение с разтварянето от дезинтегрираща таблетка.

Изпробвани са няколко галеникови метода за преодоляване на проблема с несъвместимостта. Един класически подход е покриване на HCTZ частиците в гранулятор с кипящ слой с полимерен разтвор, съдържащ водоразтворими полимери като хидроксипропилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза или поливинилпиролidon, като по този начин се намалява контактната повърхностна площ на HCTZ частиците с телмисартановата формулировка в процес на смесване и пресоване. Даже и по този начин не бе възможно да се намали контактната площ на HCTZ с телмисартановата формулировка в пресованата таблетка до степен, достатъчна да се достигне желаното дълго време на съхранение.

При това, скоростта на разтваряне на HCTZ от таблетки, съдържащи покрит HCTZ във формулировка на телмисартан е намалена допълнително вследствие на гел-формиращите свойства на полимера.

Друг начин на действие представлява производството на отделни покрити с филм таблетки телмисартан и HCTZ с такъв размер и форма, че да могат да се напълнят в капсула. Чрез разделяне на дозите на две до четири единични малки таблетки телмисартан и на една или две малки таблетки HCTZ, може да се напълни капсула с размер 1 до 0. Даже и с този метод, скоростта на разтваряне на лекарството от телмисартан бе

намалено в сравнение с единични форми, вследствие на ефекта на забавяне на голямите капсулни обвивки. Освен това, по отношение съдействието на пациента, капсулата с размер нула не изглежда надеждна.

Техническа същност на изобретението

По-горе описаните проблеми, свързани с конвенционални методи на получаване на лекарствена комбинация с фиксирана доза, включваща телмисартан и диуретик могат да се преодолеят като се използва двуслойна фармацевтична таблетка, съдържаща първи слой с телмисартан в основата си в аморфна форма в разтворима таблетна матрица, и втори слой, съдържащ диуретик в дезинтегрираща таблетна матрица.

Двуслойната таблетка, съгласно настоящето изобретение, осигурява до голяма степен, независимо от рН-разтваряне на слабо разтворимия във вода телмисартан, с което се улеснява разтварянето на лекарството при физиологичното рН ниво, и се осигурява също така незабавно освобождаване на диуретика от бързо дезинтегриращата се матрица. В същото време, структурата на таблетката преодолява проблема със стабилността, причинен от несъвместимостта на диуретици като HCTZ с базични компоненти на телмисартановата формулировка. Производството на двуслойна фармацевтична таблетка съгласно изобретението, включва етапите:

- (i) осигуряване на състав за първи слой на таблетката чрез
 - (a) приготвяне на воден разтвор на телмисартан, най-малко едно базично средство и, евентуално, солубилизатор и/или средство, забавящо кристализацията;
 - b) сушене чрез разпръскване на споменатия воден разтвор, при което се получава пулверизационно изсушен гранулат;
 - c) смесване на споменатия пулверизационно изсушен гранулат с водоразтворим разредител, при което се получава предварителна смес;

- d) смесване на тази предварителна смес със смазващо средство, при което се получава крайна смес за първия слой на таблетката;
- e) евентуално, добавяне на други ексципиенти и/или помощни средства във всеки етап а) до d);
- (ii) осигуряване на състав за втори слой на таблетката, чрез
- f) смесване и/или гранулиране на диуретик с компонентите на дезинтегрираща таблетна матрица и, евентуално, допълнителни ексципиенти и/или помощни средства;
- g) смесване на смазващо средство за получаване на крайна смес за втория слой на таблетката ;
- (iii) подаване на състава за първия или за втория слой за таблетка в преса за таблетирание;
- (iv) пресоване на споменатия състав за таблетен слой за получаване на таблетен слой;
- (v) подаване на другия състав за таблетен слой в пресата за таблетки; и
- (vi) пресоване на двата състава за таблетни слоеве за получаване на двуслойна таблетка.

Дефиниции

Както се използва тук терминът “в основата си аморфен” се отнася до продукт, съдържащ аморфни компоненти най-малко 90%, за предпочитане най-малко 95%, определено с рентгенова прахова дифракция.

Терминът “разтворима таблетна матрица” се отнася до фармацевтична базична формулировка за таблетки с незабавно освобождаване (бързо разтваряне), която се разтваря лесно във физиологична водна среда.

Терминът “диуретик” се отнася до тиазид и тиазидни-аналози диуретици, като хидрохлоротиазид (HCTZ), клопамид, ксипамид или хлороталидон, и всеки друг диуретик, подходящ за лечение на хипертония, например, фуросемид и пиретанид, и техни комбинации с амилорид и триамтерен.

Терминът “дезинтегрираща таблетна матрица” се отнася до фармацевтична базична формулировка за таблетки с незабавно освобождаване, която лесно набъбва и се разпада във физиологична водна среда.

Описание на предпочитаните изпълнения

Двуслойната таблетка, съгласно настоящето изобретение включва първи слой, съдържащ телмисартан в основата си в аморфна форма в разтворима таблетна матрица, и втори слой, съдържащ диуретик в дезинтегрираща таблетна матрица.

Активният компонент телмисартан се доставя обикновено в свободната му форма като киселина, макар че могат да се използват и фармацевтично приемливи соли. Тъй като в процес на следващата преработка, телмисартан се разтваря обикновено и се превръща в основата си в аморфна форма, неговата първоначална кристална морфология и размер на частици са от слабо значение за физичните и биофармацевтичните свойства на получената двуслойна таблетна формулировка. Предпочита се обаче, агломератите от изходния материал да се отстранят, например чрез пресяване, за да се улесни омокрянето и разтварянето по време на следваща обработка.

В основата си аморфен телмисартан може да се получи по всеки подходящ метод, известен на специалистите в областта, например, чрез сушене при замразяване на воден разтвор, покритие на частичките на носителя в кипящ слой и отлагане на разтвора върху захарни гранули или други носители. За предпочитане, обаче, в основата си аморфният

телмисартан се получава чрез специфичен метод на сушене чрез разпръскване, описан тук по-долу.

Другият активен компонент, т.е. диуретикът, се използва обикновено като фин кристален прах, евентуално във фино смляна, натрошена или микронизирана форма. Например, предпочита се разпределение на частиците по размер на хидрохлоротиазид, определено по метода на разсейване на лазерна светлина в суха дисперсионна система (Sympatec Helos/Rodos, фокално разстояние 100 mm) както следва:

d_{10} : $\leq 20 \mu\text{m}$, за предпочитане 2 до $10 \mu\text{m}$

d_{50} : 5 до $50 \mu\text{m}$, за предпочитане 10 до $30 \mu\text{m}$

d_{90} : 20 до $100 \mu\text{m}$, за предпочитане 40 до $80 \mu\text{m}$

Двуслойната таблетка съгласно настоящето изобретение съдържа обикновено 10 до 160 mg, за предпочитане 20 до 80 mg, телмисартан и 6.25 до 50 mg, за предпочитане 12.5 до 25 mg, диуретик. Понастоящем предпочитаните форми са двуслойни 40/12.5 mg, 80/12.5 mg и 80/25 mg телмисартан и съответно HCTZ.

Първият таблетен слой съдържа телмисартан в основата си в аморфна форма, диспергиран в разтворима таблетна матрица, с незабавно освобождаване (бързо разтваряне). Разтворимата таблетна матрица може да има кисели, неутрални или базични свойства, като се предпочита базична таблетна матрица.

В такива предпочитани изпълнения, разтворимата матрица съдържа базично средство, водоразтворим разредител и, евентуално, други ексципиенти и помощни средства.

Специфични примери за подходящи базични средства, които се предпочитат са хидроксида на алкални метали като например NaOH и KOH; базични аминокиселини като аргинин и лизин; и меглумин (N-метил-D-глюкамин), NaOH и меглумин.

Специфични примери за подходящи водоразтворими разредители са въглехидрати като монозахариди като глюкоза; олигозахариди като захароза, безводна лактоза и лактоза монохидрат; и захарни алкохоли като сорбитол, манитол, дулцитол, рибитол и ксилитол. Сорбитолът е предпочитан разредител.

Другите ексципиенти и/или помощни средства са, например, избрани от свързващи, носители, пълнители, смазващи средства, средства контролиращи течливостта, средства забавящи кристализацията, солубилизатори, оцветители, средства, контролиращи рН, повърхностно активни вещества и емулгатори, специфични примери за които са дадени по-долу във връзка с състава за втори таблетен слой. Ексципиентите и/или помощните средства за състава на първия таблетен слой са за предпочитане избрани така, че да се получи некисела, бързо разтворима таблетна матрица.

Съставът на първия таблетен слой съдържа обикновено 3 до 50 тегл. %, за предпочитане 5 до 35 тегл. %, активен компонент; 0.25 до 20 тегл. %, за предпочитане 0.40 до 15 тегл. %, базично средство; и 30 до 95 тегл. %, за предпочитане 60 до 80 тегл. % водоразтворим разредител.

Други (евентуални) компоненти могат, например да бъдат избрани от следните ексципиенти и/или помощни средства в посочените количества:

10 до 30 тегл. %, за предпочитане 15 до 25 тегл. %, свързващи вещества, носители и пълнители, по този начин измествайки водоразтворимия разредител ;

0.1 до 5 тегл. %, за предпочитане 0.5 до 3 тегл. %, повърхностно-активни вещества ;

0.1 до 5 тегл. %, за предпочитане 0.3 до 2 тегл. %, средства контролиращи течливостта;

1 до 10 тегл. %, за предпочитане 2 до 8 тегл. %, средства, забавящи кристализацията;

1 до 10 тегл. %, за предпочитане 2 до 8 тегл. %, солубилизатори ;

0.05 до 1.5 тегл. %, за предпочитане 0.1 до 0.8 тегл. %, оцветители;

0.5 до 10 тегл. %, за предпочитане 2 до 8 тегл. %, средства, контролиращи рН;

0.01 до 5 тегл. %, за предпочитане 0.05 до 1 тегл. %, повърхностно активни вещества и емулгатори.

Съставът за втори таблетен слой съдържа диуретик в бързо дезинтегрираща таблетна матрица. В едно предпочитано изпълнение, дезинтегриращата таблетна матрица съдържа пълнител, свързващо вещество, дезинтегратор и, евентуално, други ексципиенти и помощни средства.

Пълнителят е за предпочитане избран от безводна лактоза, лактоза, изсушена чрез пулверизиране и лактоза монохидрат.

Свързващото вещество е избрано от групата на сухи свързващи вещества и/или групата на свързващи вещества за мокро гранулиране, в зависимост от избрания метод на получаване за втория таблетен слой. Подходящи сухи свързващи вещества са, напр. целулоза на прах и микрокристална целулоза. Специфични примери на свързващи вещества за мокро гранулиране са царевично нишесте, поливинилпиролон (повидон), винилпиролон-винилацетат съполимер (коповидон) и целулозни производни като хидроксиметилцелулоза, хидроксиетилцелулоза, хидроксипропил-целулоза и хидроксипропил-метилцелулоза.

Подходящи дезинтегратори са например, натриев нишестен гликолат, кросповидон, кроскармелоза, натриева карбоксиметилцелулоза и изсушено царевично нишесте, натриев нишестен гликолат.

Други ексципиенти и помощни средства, ако са необходими, са за предпочитане избрани от разредители и носители като целулоза на прах, микрокристална целулоза, целулозни производни като хидроксиметилцелулоза, хидроксиетилцелулоза, хидроксипропил-целулоза и хидроксипропилметилцелулоза, двуосновен калциев фосфат, царевично нишесте, предварително желатинизирано нишесте, поливинилпиролидон (повидон) и т.н.; смазващи средства като стеаринова киселина, магнезиев стеарат, натриев стеарилфумарат, глицерол трибеханат, и т.н.; средства за контрол на течливостта като колоиден силициев диоксид, талк и т.н.; средства забавящи кристализацията като повидон, и т.н.; солубилизатори като плуроник, повидон, и т.н.; оцветители, включително бои и пигменти като железен оксид червен или жълт, титанов диоксид, талк и т.н.; средства, контролиращи рН като лимонена киселина, винена киселина, фумарова киселина, натриев цитрат, двуосновен калциев фосфат, двуосновен натриев фосфат, и т.н.; повърхностноактивни вещества и емулгатори като плуроник, полиетиленгликоли, натриева карбоксиметил целулоза, полиетоксилирано и хидрирано рясично масло, и т.н.; и смес от два или няколко от тези ексципиенти и/или помощни средства.

Съставът за втори таблетен слой съдържа обикновено 1.5 до 35 тегл. %, за предпочитане 2 до 15 тегл. %, активен компонент; 25 до 75 тегл. %, за предпочитане 35 до 65 тегл. %, пълнител; 10 до 40 тегл. %, за предпочитане 15 до 35 тегл. % сухо свързващо вещество; 0.5 до 5 тегл. %, за предпочитане 1 до 4 тегл. %, свързващо вещество за мокро гранулиране; и 1 до 10 тегл. %, за предпочитане 2 до 8 тегл. % дезинтегратор. Другите ексципиенти и помощни средства се използват обикновено в същите количества както в състава на първия таблетен слой.

За приготвяне на двуслойната таблетка съгласно настоящето изобретение, първият и съставът за втори таблетен слой могат да се пресоват по обичайния начин в преса за двуслойни таблетки, напр. високоскоростна ротационна преса в режим за двуслойно таблетване.

Трябва обаче да се внимава да не се прилага излишен натиск за първия таблетен слой. За предпочитане, съотношението на силата на пресоване приложена върху първия таблетен слой спрямо силата на пресоване, приложена върху двата –първия и втория таблетни слоеве е в границите от 1:10 до 1:2. Например, първият таблетен слой може да се пресова с умерена сила от 4 до 8 kN, докато основното пресоване на първия плюс втория слой се провежда със сила от 10 до 20 kN.

В процес на пресоване на двуслойната таблетка се постига адекватно свързване между двата слоя благодарение на сили на привличане (междумолекулни сили) и механичното свързване между частиците.

Получените двуслойни таблетки освобождават бързо активните компоненти и до голяма степен независимо от рН, с пълно освобождаване, което става за по-малко от 60 минути и освобождаване на основната фракция, което става за по-малко от 15 минути. Кинетиките на разтваряне/дезинтеграция на двуслойната таблетка може да се контролират по различни начини. Например, двата слоя могат да се разтварят/дезинтегрират едновременно. За предпочитане, обаче, вторият таблетен слой, съдържащ диуретика се разпада най-напред, докато първият таблетен слой, съдържащ телмисартан се разтваря успоредно или впоследствие.

С иновативните двуслойни таблетки е постигната значително повишена скорост на разтваряне на активните компоненти и по-специално на телмисартан. Нормално най-малко 70% и обикновено най-малко 90% от лекарството се разтваря след 30 минути.

Двуслойните таблетки от настоящето изобретение проявяват слаба хигроскопичност и поради това за предпочитане са опаковани, като се използва устойчив на влага опаковъчен материал като блистерни

опаковки от алуминиево фолио, или полипропиленови флакончета и HDPE шишенца, които за предпочитане съдържат сушител.

За оптимално разтваряне/дезинтегриране и свойства на освобождаване на лекарството, съгласно настоящето изобретение е разработен специфичен метод за получаване на двуслойна таблетка, който метод съдържа

- (i) осигуряване на състав за първи слой на таблетката чрез
 - (a) приготвяне на воден разтвор на телмисартан, най-малко едно базично средство и, евентуално, солубилизатор и/или средство, забавящо кристализацията;
 - b) сушене чрез разпръскване на споменатия воден разтвор, при което се получава пулверизационно изсушен гранулат;
 - c) смесване на споменатия пулверизационно изсушен гранулат с водоразтворим разредител, при което се получава предварителна смес;
 - d) смесване на тази предварителна смес със смазващо средство, при което се получава крайна смес за първия слой на таблетката;
 - e) евентуално, добавяне на други ексципиенти и/или помощни средства във всеки етап a) до d);
- (ii) осигуряване на състав за втори слой на таблетката, чрез
 - f) смесване и/или гранулиране на диуретик с компонентите на дезинтегрираща таблетна матрица и евентуално, допълнителни ексципиенти и/или помощни средства;
 - g) смесване на смазващо средство за получаване на крайна смес за втория слой на таблетката ;
- (iii) подаване на първия или на втория слой за таблетка в преса за таблетниране;

- (iv) пресоване на споменатия състав за таблетен слой за получаване на таблетен слой;
- (v) подаване на другия състав за таблетен слой в пресата за таблетки; и
- (vi) пресоване на двата състава за таблетни слоеве за получаване на двуслойна таблетка.

Воден алкален разтвор на телмисартан се получава чрез разтваряне на активния компонент в пречистена вода с помощта на едно или няколко базични средства като натриев хидроксид и меглумин. Евентуално, могат да се добавят солубилизатор и/или средство забавящо кристализацията. Сухото съдържание на изходния воден разтвор е обикновено 10 до 40 тегл. %, за предпочитане 20 до 30 тегл. %.

Водният разтвор се суши при пулверизиране при стайна температура или за предпочитане при повишени температури, например, между 50 и 100° C в поточна или противоточна разпръсквателна сушилня при налягане на разпръскване, например 1 до 4 bar. Най-общо казано, условията за сушене са за предпочитане избрани така, че да се получи гранулат от разпръсквателната сушилня с остатъчна влага в сепараторния циклон <5 тегл. %, за предпочитане < 3.5 тегл. %. Накрая, температурата на изходящия въздух на разпръсквателната сушилня за предпочитане се поддържа между около 80 и 90° C, докато другите параметри на метода като налягане на разпръскване, скорост на разпръскване, температура на входящия въздух и т.н. са съответно регулирани.

Полученият от разпръсквателната сушилня гранулат е за предпочитане фин прах, със следното разпределение на частиците по размер:

d_{10} : $\leq 20 \mu\text{m}$, за предпочитане $\leq 10 \mu\text{m}$

d_{50} : $\leq 80 \mu\text{m}$, за предпочитане 20 до 55 μm

d_{90} : $\leq 350 \mu\text{m}$, за предпочитане 50 до 150 μm

След сушене с разпръскване, активният компонент (телмисартан) както и ексципиентите, които се съдържат в изсушения чрез разпръскване гранулат са в основата си в аморфно състояние, като не се открива никаква кристална структура. От физична гледна точка, изсушеният чрез разпръскване гранулат е втвърден разтвор или стъкло с температура на встъкляване T_g за предпочитане $> 50^\circ \text{C}$, повече се предпочита $> 80^\circ \text{C}$.

На база на 100 тегловни части активен компонент (телмисартан), изсушеният чрез разпръскване гранулат за предпочитане съдържа 5 до 200 тегловни части базично средство и евентуално, солибилизатор и/или средство забавящо кристализацията.

Водоразтворимият разредител се използва обикновено в количество от 30 до 95 тегл. %, за предпочитане от 60 до 80 тегл. %, на база на теглото на състава на първия таблетен слой.

Смазващото средство се добавя обикновено към предварителната смес в количество от 0.1 до 5 тегл. %, за предпочитане от 0.3 до 2 тегл. %, на база на теглото на състава на първия таблетен слой.

Смесването се провежда в два етапа, т.е. в първия етап на смесване се смесват изсушеният с разпръскване гранулат и разредителят като се използва, например миксер с високи сили на срязване или смесител със свободно падане, и във втория етап на смесване смазващото средство се смесва с предварителната смес, за предпочитане също така при високи сили на срязване. Методът съгласно изобретението обаче не се ограничава от тези начини на смесване и обикновено могат да се прилагат алтернативни начини на смесване в етапи с), d), и също така в следващите етапи f) и g), като, например, смесване в контейнер с междинно пресяване.

За директно пресоване, съставът за втори таблетен слой може да се приготви чрез сухо смесване на съставните компоненти, например посредством високоинтензивен смесител или смесител със свободно падане. Алтернативно и за предпочитане, съставът за втори таблетен слой

се получава като се използва техника на мокро гранулиране, при което воден разтвор на свързващо вещество за мокро гранулиране се добавя към предварителната смес и след това полученият мокър гранулат се суши, например в сушилня в кипящ слой или сушилна камера. Изсушената смес се пресява и след това се прибавя смазващо средство, например като се използва барабанен миксер или смесител със свободно падане, след което съставът е готов за пресоване.

За производство на двуслойна таблетка съгласно настоящето изобретение, съставите на първия и втория таблетен слой се пресоват в преса за двуслойни таблетки, например във въртяща се преса в режим за двуслойно таблетирание, както е описано по-горе. За да се избегне всякакво взаимно замърсяване между първия и втория таблетен слой (което би могло да доведе до разпадане на HTCZ), всеки остатък от гранулат трябва да бъде внимателно отстранен по време на таблетирането чрез интензивно изсмукване на формовъчната маса в таблетиращата камера.

За да се илюстрира по-подробно настоящето изобретение, са дадени следните неограничаващи примери.

Сравнителен пример 1

компоненти		Mg/1,684 mg гранулат SD	летливи компоненти	Kg/партида
(01)	телмисартан	1,000		45,000
(02)	натриев хидроксид	0,084		3,780
(03)	повидон K25	0,300		13,500
(04)	меглумин	0,300		13,500
(05)	пречистена вода		5,000	(225,000)
		1,684	5,000	75,780

Получаване:

1. Разтвор за разпръскване

225.000 kg Пречистена вода се дозира в подходящ съд от неръждаема стомана при температура между 20-40⁰ C. Последователно в пречистената вода се разтварят 3.780 kg натриев хидроксид, 45.000 kg телмисартан (смес от полиморфна форма А и В), 13.500 kg повидон К 25 и 13.500 kg меглумин при интензивно разбъркване до получаване на фактически бистър, слабо жълтеникав, алкален разтвор.

2. Сушене чрез разпръскване

Разтворът се разпръсква в подходяща разпръсквателна сушилна, например Niro P 6.3, снабдена с Schlick пулверизираща дюза с диаметър 1.0 mm, с поточна нагревателна серпантина, свързана в горната част на сушилната, и се изсушава, при което се получава бял до мръсно-бял гранулат. Режимът на разпръскване е противотоков при налягане на разпръскването от около 3 bar, температура на входящия въздух от около 125⁰ C и скорост на разпръскване от около 11 kg/час, което води до температура на изходящия въздух от около 85⁰ C. Температурата на водната баня на поточната нагревателна серпентина е фиксирана на около 80⁰ C.

3. Обезопасено пресяване

Сухият гранулатен прах се пресява през сито с отвор 0.5 mm меша, например като се използва вибрационно сито Vibra Sieve.

Полученият аморфен изсушен с разпрашаване гранулат телмисартан може да се обработи по-нататък до телмисартанови моно-таблетки или до първия слой на споменатия състав за двуслойна таблетка.

Пример 2

	Компоненти	mg/таблетка 1-ви слой	mg/грану- лат SD	mg/таблетка 2-ри слой
(01)	телмисартан SD гранулат състоящ се от (02) до (06):	67,360		
(02)	телмисартан		40,000	
(03)	натриев хидроксид		3,360	
(04)	Поливидон (Kollidon 25)		12,000	
(05)	меглумин		12,000	
(06)	пречистена вода		264,000*	
(07)	Сорбитол P/6	168,640		
(08)	магнезиев стеарат, пресят	4,000		1,000
(09)	хидрохлортиазид			12,500
(10)	микрокристална целулоза(Avicel PH 101)			64,000
(11)	червен железен оксид			0,330
(12)	натриев нишестен гликонат			4,000
(13)	лактоза, монохидрат фина, пресята			112,170
(14)	церилично нишесте, изсушено при 45°C			6,000
		240,000	67,360	200,000

*200 mg в SD (изсушен с разпръсквателна сушилня) гранулат, 64 mg в течност за гранулиране на HCTZ) гранулат

Получаване:

1. Крайна смес А

168.640 kg Сорбитол се смесват със 67.360 kg телмисартан гранулат, изсушен с разпръскване в подходящ смесител с високи сили на срязване, например Diosna P 600, в продължение на 4 минути, като се използва баркалка и раздробяващ механизъм. След това към получената предварителна смес се добавят 4.0 kg магнезиев стеарат и се смесват в смесителя с високи срязващи сили за още 30 секунди.

2. Крайна смес В

9.000 kg пречистена вода с температура 70° C се прехвърля в подходящ смесител, 6.000 kg царевично нишесте, изсушено при 45° C се суспендират във водата. Тази суспензия се бърка в 55.000 kg пречистена вода с температура около 90° C, като се използва например бъркалка Ekato.

След това, 112.170 kg лактоза монохидрат, 12.500 kg хидрохлоротиазид, 64. 000 kg микрокристална целулоза (Avicel PH 101), 0.330 kg червен железен оксид и 4.000 kg натриев нишестен гликолат се смесват в подходящ гранулятор с високи сили на срязване, например Diosna P 600, до получаване на хомогенна смес и се навлажнява със 70.000 kg от по-горе приготвената водна гранулираща течност.

Параметри на метода за мокро гранулиране

Етапи на метода	продължителност (мин)	бъркалка (настройка)	раздроб. У-во (настройка)
Предварително смилане	3	1	1
овлажняване	2	1	1
Мокро смесване	4	2	2
изпразване	около 0,5	1	0

След навлажняване, полученият влажен гранулат се суши в подходяща сушилна с кипящ слой, например Glatt WSG 120 при входяща температура на въздуха от 100° C, дебит на входящия въздух от 2000-3000 m³/час докато се достигне температура на продукта от около 55° C.

Сухият гранулат се пресява за да се намали размерът на частиците като се използва подходяща машина за пресяване, например Comil, снабдена с рашцито с размер на отвора 2 mm меча. Накрая се прибавят 1.000 kg от предварително пресят магнезиев стеарат към пресетия гранулатен материал и се смесват в подходящ барабанен смесител, , например Letmer ротационен щифтов миксер, за 100 завъртания при скорост от 8-10 об/мин.

3. Пресоване на двуслойна таблетка

Като се използва подходяща въртяща преса за таблетки, 240 kg от крайната смес (A) и 200 kg от крайната смес (B) се пресоват в двуслойни таблетки. Целта е теглото на първия слой да е 240 mg, а теглото на втория слой да е 200 mg.

Параметри на метода за таблетирание :

Преса за таблетки	Fette 3090	
Скорост на таблетирание	100,000 (80,000-120,000)табл./h	
Скорост на перката на бъркалката	1-ви слой прибл. 30 об/мин	2-ри слой прибл. 75 об/мин
Сила на пресоване	5(4-6) KN	12(10-14) KN

Като правило, твърдостта на таблетка се регулира, като се променя основната сила за пресоване на втория слой.

Получените двуслойни таблетки имат следните характеристики:

форма/диаметър	овална, двете повърхности са изпъкнали/14x6,8 mm
цвят	първи слой: бял до мръсно-бял втори слой: червен
тегло	440 mg (общо) 240 mg(слой 1:с телмисартан) 200 mg (слой 2; с хидрохлоротиазид)
дебелина	прибл. 5,2 mm
твърдост	прибл. 120 N
време за дезинтеграция	NMT 15 мин. (общо)

Пример 3

	Компоненти	mg/таблетка 1-ви слой	mg/SD гранулат	mg/таблетка 2-ри слой
(01)	Телмисартан SD гранулат, състоящ се от (02) а (06)	67,360		
(02)	Телмисартан		40.000	
(03)	Натриев хидроксид		3,360	
(04)	Поливидон (Kollidon 25)		12,000	
(05)	Меглумин		12,000	
(06)	Пречистена вода		(200,000)	
(07)	Сорбитол P/6	168,640		
(08)	магнезиев стеарат, пресят	4,000		1,000
(09)	хидрохлоротиазид			25,000
(10)	микрочестална			64,000

	целулоза(Avicel PH 101)			
(11)	жълт железен оксид			0,330
(12)	натриев нишестен гликонат			4,000
(13)	лактоза, монохидрат фина, пресята			105,67
		240,000	67,360	200,000

Получаване:

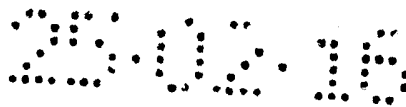
Получаването се извършва както в Пример 2. Вместо мокрия метод на гранулиране, описан в Пример 2, съставът за втория слой се получава чрез сухо смилане на (09) до (13) в подходящ смесител със свободно падане, например 1 m³ контейнер смесител, в продължение на 200 завъртания при скорост от 10 об/мин. След това в контейнера смесител се добавя (08) към основната смес за допълнителни 50 завъртания. За да се получи хомогенно разпределение на цветния пигмент, може да се приготви допълнителна предварителна смес с жълт железен оксид и една част микрокристална целулоза, например 2.000 kg, която се пресява през сито с големина на отвора 0.8 mm ръчно преди прехвърляне към основната смес. Получените двуслойни таблетки проявяват фактически същите физични характеристики както е описано в пример 2, с изключение на цвета.

Пример 4

Състав от телмисартан/хидрохлоротиазид двуслойни таблетки (mg на таблетка) :

компонент	40/12,5 mg	80/12,5 mg
Слой с телмисартан		
телмисартан	40,000	80,000
Натриев хидроксид	3,360	6,720
повидон	12,000	24,000
меглумин	12,000	24,000
Пречистена вода*	(200,000)	(400,000)
сорбитол	168,640	337,280
Магнезиев стеарат	4,000	480,000
Общо телмисартанов слой	240,000	480,000
Слой с хидрохлоротиазид		
хидрохлоротиазид	12,500	12,500
Лактоза монохидрат	112,170	112,170
Микрокристална целулоза	64,000	64,000
Царевично нишесте	6,000	6,000
Червен железен оксид	0,330	0,330
Натриев нишестен гликолат	4,000	4,000
Пречистена вода*	(64,000)	(64,000)
Магнезиев стеарат	1,000	1,000
общо HCTZ слой	200,000	200,000
Общо тегло на таблетка	440,000	680,000

* не се явява в крайния продукт

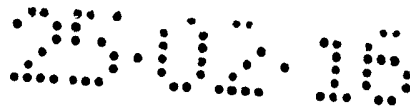


Патентни претенции

1. Двуслойна фармацевтична таблетка, за използване в метод за лечение на хипертония, характеризираща се с това, че включваща първи слой, съдържащ телмисартан в основата си в най-малко 90% аморфна форма, определена чрез прахова рентгенова дифракция, в разтворима таблетна матрица, съдържаща базично средство и водоразтворим разредител, и втори слой, съдържащ тиазиден диуретик в дезинтегрираща таблетна матрица.
2. Двуслойна фармацевтична таблетка съгласно претенция 1 за използване в метод за лечение на хипертония, характеризираща се с това, че тиазидният диуретик е хидрохлоротиазид.
3. Двуслойна фармацевтична таблетка съгласно претенция 1 за използване в метод за лечение на хипертония, характеризираща се с това, че базичното средство е избрано от хидроксиди на алкални метали, базични аминокиселини и меглумин.
4. Двуслойна фармацевтична таблетка съгласно претенции 1 или 3 за използване в метод за лечение на хипертония, където водоразтворимият разредител е избран от въглехидрати като монозахариди като глюкоза; олигозахариди като захароза и лактоза; и захарни алкохоли като сорбитол, манитол, дулцитол, рибитол и ксилитол.
5. Двуслойна фармацевтична таблетка съгласно претенция 1 за използване в метод за лечение на хипертония, където разтворимата таблетна матрица съдържа други ексципиенти и помощни средства.
6. Двуслойна фармацевтична таблетка съгласно претенция 5 за използване в метод за лечение на хипертония, където другите ексципиенти и помощни средства са избрани от свързващи вещества, носители, пълнители, смазващи средства, средства

контролиращи течливостта, средства забавящи кристализацията, солюбилизатори, оцветители, средства контролиращи рН, повърхностно активни вещества и емулгатори.

7. Двуслойна фармацевтична таблетка съгласно всяка една от претенции 1-6 за използване в метод за лечение на хипертония, където първият слой се получава чрез сушене чрез разпръскване на воден разтвор, съдържащ телмисартан и базично средство съгласно претенция за да се получи пулверизационно изсушен гранулат, смесване на споменатия пулверизационно изсушен гранулат с водоразтворим разредител, за да се получи предварителна смес, смесване на тази предварителна смес със смазващо средство, за да се получи крайна смес и пресоване на крайната смес за да се получи първият слой на таблетката.
8. Двуслойна фармацевтична таблетка съгласно всяка една от претенции 1-7 за използване в метод за лечение на хипертония, където дезинтегриращата таблетна матрица съдържа пълнител, свързващо вещество и дезинтегратор.
9. Двуслойна фармацевтична таблетка съгласно претенция 1 за използване в метод за лечение на хипертония, където дезинтегриращата таблетна матрица съдържа други ексципиенти и помощни средства.
10. Двуслойна фармацевтична таблетка съгласно претенция 9 за използване в метод за лечение на хипертония, където другите ексципиенти и помощни средства са избрани от носители, разредители, смазващи средства, средства контролиращи течливостта, солюбилизатори, оцветители, средства контролиращи рН, повърхностно активни вещества и емулгатори.



11. Двуслойна фармацевтична таблетка съгласно всяка една от претенции 1-10 за използване в метод за лечение на хипертония, съдържаща 10 до 160 mg телмисартан и 6.25 до 50 mg тиазиден диуретик.
12. Двуслойна фармацевтична таблетка съгласно претенция 11 за използване в метод за лечение на хипертония, съдържаща 20 до 80 mg телмисартан и 12.5 до 25 mg тиазиден диуретик.
13. Двуслойна фармацевтична таблетка съгласно всяка една от претенции 1-11 за използване в метод за лечение на хипертония, опакована в устойчив на влага опаковъчен материал като блистерни опаковки от алуминиево фолио, или полипропиленови флакончета и HDPE шишенца.