



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 101983

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 02271	(72) Винахідник(и):	Прокопова Алена (CZ), Грицова Ева (CZ), Томасек Вацлав (CZ)
(22) Дата подання заявки:	28.07.2009	(73) Власник(и):	ЗЕНТІВА, К.С., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Czech Republic (CZ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	27.05.2013	(74) Представник:	Пахаренко Олександр Володимирович, реєстр. №136
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	PV 2008-469	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 00/27397 A1, 18.05.2000 WO 2007/061415 A1, 31.05.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	31.07.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	CZ		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.03.2011, Бюл.№ 6		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.05.2013, Бюл.№ 10		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/CZ2009/000096, 28.07.2009		

(54) ТАБЛЕТКИ ТЕЛМІСАРТАНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується твердої фармацевтичної композиції телмісартану. Композиція складається з гранул суміші телмісартану, в яких активна речовина знаходиться у формі лужних солей, що додатково містять органічну або неорганічну основу, яку вибирають з меглуміну, гідроксиду натрію або калію, або суміші згаданих основ, зв'язувальний агент, найбільш переважно полівінілпіролідон, сорбіт, і, необов'язково, інші допоміжні речовини; композиція додатково містить, зовні гранул, частинки сорбіту, і, необов'язково, іншу допоміжну речовину, розмір 99 мас. % всіх частинок суміші телмісартану є меншим за 1,0 мм і розмір 95 мас.% всіх частинок сорбіту, що містяться всередині композиції, також як і зовні гранули суміші телмісартану, становить до 0,250 мм.

UA 101983 C2



Галузь винаходу

Винахід стосується твердої фармацевтичної композиції телмісартану.

Передумови створення винаходу

Згідно з WO 0027397, висушений розпиленням гранулят телмісартану з сорбітом змішують з гранулятором лецидипіну і після додавання лубриканта суміш таблетують.

Документ № US 2005/0089575 A1 стосується проблеми сумісності телмісартану і гідрохлортіазиду. Він розглядає шаруваті таблетки, як найбільш зручне рішення. Перший шар представляє аморфну натрієву сіль телмісартану і іншим шаром є гідрохлортіазид (або діуретик взагалі). Ці шаруваті таблетки роблять можливим і вирішення поганої розчинності телмісартану і необхідності негайного вивільнення HCTZ.

Згідно з цитованим документом, шар телмісартану одержують шляхом одержання водного розчину телмісартану разом з основною речовиною і солюбілізатором. Потім, цей розчин висушують розпиленням одержуючи висушений розпиленням гранулят. Нарешті, гранулят змішують з наповнювачами і лубрикантом.

Шар гідрохлортіазиду одержують шляхом змішування і гранулювання HCTZ з компонентами дезінтегруючих таблеток.

Одержані суміші пресують у шарувату таблетку відомим способом.

Згідно з WO 04028505, поверхнево-активну речовину, зокрема, полоксамер, додають до композиції для додаткового поліпшення формулювання телмісартану. Знову, використовують або висушений розпиленням телмісартан, або телмісартан напилюють на твердий носій, що складається, наприклад, з цукрового спирту.

Відомий спосіб одержання фармацевтичної композиції телмісартану можна представити як стадію висушування розпиленням розчину телмісартану і основи окремо або з додаванням твердого розріджувача і стадію змішування з іншими інгредієнтами. Коли ж використовуються додаткові активні речовини, використовується інший гранулят із згаданою речовиною, який або змішується з гранулятом телмісартану, або пресується в шаруваті таблетки.

Нажаль, досвід показує, що коли певні альтернативи цього загально розкритого способу застосовуються на практиці, швидкість вивільнення активної речовини змінюється у окремих випадках або навіть від партії до партії.

Крім того, необхідно знайти такий спосіб одержання таблеток, що містять телмісартан і, можливо, іншу активну речовину, що буде гарантувати відтворюваність продукту в широкому інтервалі доз активної речовини.

Опис винаходу

Винахід забезпечує композицію, що містить телмісартан, як активну речовину, яка містить гранули суміші телмісартану, де активна речовина знаходиться у формі лужних солей, органічну або неорганічну основу, що вибирають з меглуміну, гідроксиду натрію або калію або суміші таких основ, зв'язувальний агент, найбільш переважно полівінілпіролідон, сорбіт, і, необов'язково, інші допоміжні речовини; композиція додатково містить, зовні згаданих гранул, частинки сорбіту, і, необов'язково, інші допоміжні речовини, де розмір 99 мас. % всіх частинок суміші телмісартану є меншим за 1,0 мм і розмір 95 мас. % всіх частинок сорбіту, що містяться як всередині композиції, так і зовні гранул суміші телмісартану, знаходиться в межах інтервалу від 0 до 0,250 мм.

В переважному втіленні, 70-80 мас. % гранул суміші телмісартану мають розмір в інтервалі від 0,1 до 0,8 мм і 60-70 мас. % частинок сорбіту, що містяться в композиції, мають розмір в інтервалі від 0 до 0,125 мм.

Іншим фактором, що впливає на швидкість вивільнення активної речовини, є розмір частинки цієї речовини. Очевидно, що більш однорідне розподілення згаданих розмірів, забезпечує більш відтворюване вивільнення. У випадку композиції телмісартану згідно з винаходом, виявилось, що найбільш переважними є розміри частинок телмісартану в інтервалі 0,5-5 мкм, які можуть утворювати кластери, але не більше ніж 50 мкм.

Крім того, для особливо переважного втілення ПВП (полівінілпіролідон; повідон) типу 25 використовують в кількості 8,3 мас. %, виходячи з усієї композиції.

Цей винахід додатково забезпечує спосіб одержання описаної вище композиції, що включає розчинення телмісартану в розчині гідроксиду натрію або калію, додавання визначеної кількості ПВП і розпилення розчину на псевдозріджений шар сорбіту.

Детальний опис винаходу:

Хоча композиція телмісартану відома, завжди існує проблема знайти такі параметри композиції, які будуть забезпечувати відтворювані результати вивільнення активної речовини (розчинення). Експерименти показали, що навіть за однакового складу композиції і із

збереженням такої ж самої методики одержання, її характеристики, зокрема, швидкість вивільнення активної речовини, значно змінюється від партії до партії.

Швидкість вивільнення активної речовини (розчинення) є одним з суттєвих факторів, що впливають на профіль концентрації активної речовини в плазмі крові. Цей фактор також залежить від біологічної доступності фармацевтичного агента, тобто, частини загальної дози, яка абсорбується організмом.

Крім того, гарантування відтворюваності вивільнення активної речовини є абсолютно необхідною задачею створення композиції.

Однак, після гарантування відтворюваності розчинення, повинен бути встановлений такий рівень, так що може бути підтримана ефективна концентрація в плазмі крові протягом періоду між двома дозами. Також повинно бути гарантовано, що ця концентрація не буде перевищувати границю, що може мати негативний вплив на пацієнта в будь-якому випадку.

Тому інша задача полягає у чіткому встановленні швидкості вивільнення речовини з композиції і як точно забезпечити таке вивільнення.

Відповідно, композиція представленого винаходу визначається за параметрами, що забезпечують підтримання відтворюваного розчинення і, в переважному втіленні, такими параметрами, що будуть гарантувати певні значення розчинення або їх часової залежності, таким чином забезпечуючи бажаний кінцевий ефект.

Було знайдено, що, для того щоб досягати бажаний ефект, необхідно одержати таку композицію, яка буде забезпечувати наступні значення за умов описаних в Європейській Фармакопеї, використовуючи метод корзини при 100 об/хв:

В кислому середовищі 0,01 М НСІ повинні досягатись наступні межі:

Час	розчинення активної речовини
[хв]	[%]
15	25-55
30	55-85
45	> 85

і у фосфатному буфері при рН 6,8

Час	Розчинення активної речовини
[хв]	[%]
15	45-75
30	> 80

Для швидкості розчинення будь-якої речовини, розмір її поверхні, обумовлений розміром частинки активної речовини, є цілком очевидним параметром. Менші частинки мають більшу поверхню і можна припустити, що вони будуть швидше розчинятись. Крім того, цілком очевидно і не згадується у описі винаходу, що всі параметри повинні спостерігатися при сталих розмірах частинки активної речовини.

Неочікувано встановлено, що розмір гранули, в якій знаходиться телмісартан, є головним параметром для гарантування відтворюваності розчинення. Майже всі гранули повинні бути меншими за 1 мм.

Другим параметром відтворюваності розчинення є розмір вільних частинок сорбіту в композиції. Вони повинні майже всі бути менше ніж 0,250 мм.

Однак, виявилось, що для того щоб поліпшити додаткові характеристики композиції, корисно, якщо гранули суміші телмісартану мають розподіл за розміром 0,1-0,8 мм і це стосується  $\frac{3}{4}$  від загальної маси. Аналогічно, стосовно вільного сорбіту, корисно, якщо частинки є меншими за 0,125 мм і це стосується  $\frac{2}{3}$  використовуваної маси речовини.

Вагові фракції частинок окремих розмірів визначаються гранулометрично, результати якого описуються більш детально в прикладах приведених нижче.

В переважному втіленні, активна речовина розташована всередині гранули. Зокрема, гранули зв'язують за допомогою розчину, який містить ПВП, як зв'язувальний агент, лужну сіль телмісартану і лужний гідроксид, і, необов'язково, меглумін. З точки зору додаткових характеристик продукту, доказано, що композиція, в якій меглумін знаходиться зовні гранул суміші телмісартану, є більш підходящою.

Відомий спосіб одержання композиції описаної нижче, тобто, напilenня активної речовини на твердий носій, як спосіб, що може забезпечувати відносно вузький розподіл частинок, і який може бути наслідком значень параметрів даного пристрою. Однак, у випадку даної суміші телмісартану, виявилось, що частинки схильні утворювати кластери. Для бажаного розчинення, більш придатними виявились частинки з розміром 0,5-5 мкм і з кластерами меншими ніж 50 мкм. Звичайно, розміри частинок є приблизно 2 мкм і кластерів 30-50 мкм. Очевидно, що композиція винаходу також може проявляти бажане розчинення з іншими співвідношеннями розмір частинки/кластера.

Розміри частинки активної речовини в грануляті можуть бути визначені за допомогою спектроскопії Рамана або ІЧ спектроскопії, зокрема, способу відомого як картування.

В ході створення композиції згідно з винаходом, додатково встановлено, що важливим є використання ПВП зв'язувального агента, що приймає участь в кінцевому розчиненні активної речовини. Для успішного забезпечення параметрів можуть бути використані різні типи ПВП. Але кількість кожного типу повинна бути визначена окремо. До уваги можуть бути прийняті полівінілпіролідони типів 25, 30 або 90, тобто, з молекулярною масою 30000, 50000 і 1000000, відповідно. У випадку використання ПВП типу 25, 30 або 90, оптимальні значення знаходяться в інтервалі 2-10 мас. %. ПВП типу 25 зазвичай використовується в кількості 6-10 %, більш переважно в кількості  $8,3 \pm 0,5$  мас. %.

Спосіб одержання:

Телмісартан розчиняють у воді, переважно у суміші вода/етанол, в присутності основних речовин, таких як NaOH, KOH, меглумін і т.і., переважно тільки NaOH, і зв'язувального агента, яким є ПВП, який слугує не тільки зв'язувальним агентом, але також стабілізатором розчинення. Цей розчин використовують для гранулювання сорбіту в псевдозрідженому шарі. Висушений і просіяний гранулят змішують з частиною розчинюваного наповнювача, сорбіту і інших екціпієнтів, таких як меглумін або стеарат магнію.

Особливі параметри гранулювання в псевдозрідженому шарі, такі як температури середовища псевдозрідження (наприклад, повітря), швидкість розпилення розчину телмісартану на зріджений шар або розмір напилюваних частинок, мають встановлюватись згідно з особливостями апарату для гранулювання у псевдозрідженому шарі. Приклади особливих вибраних параметрів гранулювання приведені нижче; однак, вони не можуть використовуватись в будь-якому пристрої; вони тільки слугують ілюстрацією винаходу. Важливим параметром, який повинен бути враховуватись в будь-якому такому пристрої є розмір частинки сорбіту перед початком гранулювання. Майже всі ці частинки повинні бути меншими за 250 мкм і, переважно, якщо приблизно  $\frac{2}{3}$  з них є меншими за 0,125 мм.

Приклади

У всіх прикладах приведених нижче, для одержання композиції використовувався сорбіт з частинками з яких 98 мас. % були меншими за 0,250 мм і 67 % були меншими за 0,1 мм.

Композиція А: Телмісартан 80 мг тбл.

Склад	мг/тбл.
Телмісартан	80,0
Гідроксид натрію	6,8
Повідон	40,0
Сорбіт	324,4
Меглумін	24,0
Стеарат магнію	4,8
Загальна маса ядра	480,0

Загальне завантаження становило 10 кг.

Телмісартан розчиняли в розчині NaOH і повідону. Сорбіт гранулювали в псевдозрідженому шарі використовуючи одержаний розчин. Гранулювання проводили в апараті WSG 15 з середньою швидкістю розпилення 10 г/хв.кг сорбіту при середній температурі повітря на вході в інтервалі 47-55 °C і температурою продукту в інтервалі 30-40 °C. Одержаний гранулят сушили в псевдозрідженому шарі. Після висушування, гранулят просівали і потім змішували з сорбітом, що залишився, меглуміном і стеаратом магнію. Ядра масою 480 мг пресували з утворенням таблетованих форм. Одержані ядра вивільнювали 39 % активної речовини протягом 15 хвилин, 72 % активної речовини протягом 30 хвилин і 95 % протягом 45 хвилин в апараті розчинення згідно з Європейською Фармакопеею в 0,01 M HCl.

Гранулят одержаний за допомогою згаданого вище способу має наступні гравіметричні характеристики:

Розмір [мм]	< 0,1	0,1-0,25	0,25-0,5	0,5-0,8	0,8-1,0	>1,0
Фракція [мас. %]	8,3	10,4	32,4	39,7	9,1	0,2

Композиція В: Телмісартан 80 мг тбл.

Склад	мг/тбл.
Телмісартан	80,0
Гідроксид натрію	6,8
Повідон	40,0
Сорбіт	348,4
Меглумін	0
Стеарат магнію	4,8
Загальна маса ядра	480,0

5

Загальне завантаження становило 1 кг.

Телмісартан розчиняли в розчині NaOH і повідону. Сорбіт гранулювали в псевдозрідженому шарі використовуючи одержаний розчин. Гранулювання проводили в апараті Aeromatic MP1 з середньою швидкістю розпилення 21 г/хв.кг сорбіту при середній температурі повітря на вході в інтервалі 47-55 °С і температурою продукту в інтервалі 33-34 °С. Одержаний гранулят сушили в псевдозрідженому шарі. Після висушування, гранулят просівали і потім змішували з сорбітом, що залишився, і стеаратом магнію. Ядра масою 480 мг пресували з утворенням таблетованих форм. Одержані ядра вивільнювали 26 % активної речовини протягом 15 хвилин, 44 % активної речовини протягом 30 хвилин і 57 % протягом 45 хвилин в апараті розчинення згідно з Європейською Фармакопеєю в 0,01 М HCl.

15

Розмір грануляту після просівання:

Розмір [мм]	< 0,1	0,1-0,25	0,25-0,5	0,5-0,8	0,8-1,0	>1,0
Фракція [мас. %]	10,2	34,8	47,6	7,2	0,2	0

Композиція С: Телмісартан 80 мг тбл.

20

Склад	мг/тбл.
Телмісартан	80,0
Гідроксид натрію	6,8
Повідон	40,0
Сорбіт	343,6
Меглумін	4,8
Стеарат магнію	4,8
Загальна маса ядра	480,0

Загальне завантаження становило 1 кг.

Телмісартан розчиняли в розчині NaOH і повідону. Сорбіт гранулювали в псевдозрідженому шарі використовуючи одержаний розчин. Гранулювання проводили в апараті Aeromatic MP1 з середньою швидкістю розпилення 18 г/хв.кг сорбіту при середній температурі повітря на вході в інтервалі 47-55 °С і температурою продукту в інтервалі 35-36 °С. Одержаний гранулят сушили в псевдозрідженому шарі. Після висушування, гранулят просівали і потім змішували з сорбітом, що залишився, меглуміном і стеаратом магнію. Ядра масою 480 мг пресували з утворенням таблетованих форм. Одержані ядра вивільнювали 30 % активної речовини протягом 15 хвилин, 52 % активної речовини протягом 30 хвилин і 69 % протягом 45 хвилин в апараті розчинення згідно з Європейською Фармакопеєю в 0,01 М HCl.

25

30

Розмір грануляту після просівання:

Розмір [мм]	< 0,1	0,1-0,25	0,25-0,5	0,5-0,8	0,8-1,0	>1,0
Фракція [мас. %]	13,6	52,4	32,6	1,2	0,2	0

35

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Тверда фармацевтична композиція телмісартану, яка **відрізняється** тим, що вона містить гранули суміші телмісартану, в яких активна речовина перебуває у формі лужних солей, крім того, органічну або неорганічну основу, що вибирають з групи, яка містить меглумін, гідроксид натрію і гідроксид калію і їх суміші, зв'язувальний агент, особливо полівінілпіролідон, сорбіт і, необов'язково, інші допоміжні речовини; і композиція додатково містить, зовні згаданих гранул, частинки сорбіту і, необов'язково, іншу допоміжну речовину, де розмір 99 мас. % всіх гранул суміші телмісартану є меншим за 1,0 мм і розмір 95 мас. % всіх частинок сорбіту і зв'язаних в гранулах суміші телмісартану, і зовні цих гранули, становить до 0,250 мм.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що 70-80 мас. % гранул суміші телмісартану мають розмір в інтервалі від 0,1 до 0,8 мм і 60-70 мас. % частинок сорбіту мають розмір до 0,125 мм.
3. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що суміш телмісартану містить частинки сорбіту, які зв'язані в гранулят за допомогою розчину солі телмісартану і зв'язувального агента, і основа складається з гідроксиду натрію або калію, необов'язково, в суміші з меглуміном.
4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальним агентом є ПВП типу 25, 30 або 90 в кількості 2-10 мас. %.
5. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальним агентом є ПВП типу 25 в кількості 6-10 мас. %.
6. Фармацевтична композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що кількість ПВП типу 25 вибирають в інтервалі  $8,3 \pm 0,5$  мас. %.
7. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з пп. 3-6, яка **відрізняється** тим, що вона містить гранули суміші телмісартану, яка містить сіль телмісартану з розміром частинок 0,5-5 мкм, які в той же самий час не утворюють кластери більше за 50 мкм.
8. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з пп. 3-7, яка **відрізняється** тим, що суміш телмісартану містить гідроксид натрію або калію всередині гранули і меглумін зовні гранул.
9. Спосіб одержання композиції за будь-яким одним з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що він включає одержання суміші телмісартану, що полягає у розпиленні розчину телмісартану у воді, або, необов'язково, в суміші води і етанолу, гідроксиду натрію або калію, зв'язувального агента, і, необов'язково, меглуміну, на псевдозріджений шар сорбіту, в якому висушений гранулят змішується з іншою частиною сорбіту, необов'язково, з меглуміном і іншими допоміжними речовинами.
10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що меглумін не міститься в розпилюваному розчині телмісартану, але змішується з кінцевим гранулятом суміші телмісартану.
11. Спосіб за п. 9 або 10, який **відрізняється** тим, що до грануляту додатково додають лубрикант, що вибирають з солей стеаринової кислоти, тальку або колоїдного оксиду кремнію.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 9-11, який **відрізняється** тим, що розпилюють 0,5-3 мас. % гідроксиду натрію або калію і 10-20 мас. % телмісартану і 1-10 мас. % меглуміну і потім напильюють на або додають до одержаного грануляту 0,5-3 мас. % стеарату магнію, виходячи з кінцевої маси композиції.
13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що додають 1-2 мас. % гідроксиду натрію або калію, 4-8 мас. % меглуміну, 10-20 мас. % телмісартану і 0,8-2,5 мас. % стеарату магнію, виходячи з кінцевої маси композиції.

---

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601