



(51) МПК
A61K 31/549 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2005137031/15, 27.04.2004**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.04.2004

(30) Конвенционный приоритет:
30.04.2003 DE 10319450.9

(43) Дата публикации заявки: **10.06.2007**

(45) Опубликовано: **20.11.2009** Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 0243807 A2, 06.06.2002. RU 2053229 C1, 27.01.1996. WO 0115674 A2, 08.03.2001. US 2002094997 A1, 25.06.2002. US 6071939 A, 06.06.2000. US 2002094997 A1, 25.06.2002. ЧУЕШОВ В.И. Промышленная технология лекарств, в 2-х томах, т.2. - Харьков: Основа. Издательство УкрФА, 1999, с.370-371.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **30.11.2005**

(86) Заявка РСТ:
EP 2004/004425 (27.04.2004)

(87) Публикация РСТ:
WO 2004/096215 (11.11.2004)

Адрес для переписки:
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
 кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
 И.А.Веселицкой, рег. № 11**

(72) Автор(ы):

КОЛЬБАУШ Аня (DE)

(73) Патентообладатель(и):

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
 ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С НАТРИЕВОЙ СОЛЬЮ ТЕЛМИСАРТАНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к лекарственным средствам и касается фармацевтической таблетки, предназначенной для профилактики или лечения заболеваний, при которых применение антагонистов ангиотензина II позволяет достичь терапевтического эффекта, характеризующейся тем, что содержит терапевтически эффективную дозу натриевой

соли телмисартана в кристаллической форме с температурой плавления $245\pm 5^\circ\text{C}$ и диуретик гидрохлортиазид, а также одно или несколько используемых для приготовления лекарственных средств вспомогательных веществ. Также описан способ ее получения. Фармацевтические таблетки по изобретению являются стабильными при хранении. 4 н. и 19 з.п. ф-лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 31/549 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2005137031/15, 27.04.2004**

(24) Effective date for property rights:
27.04.2004

(30) Priority:
30.04.2003 DE 10319450.9

(43) Application published: **10.06.2007**

(45) Date of publication: **20.11.2009 Bull. 32**

(85) Commencement of national phase: **30.11.2005**

(86) PCT application:
EP 2004/004425 (27.04.2004)

(87) PCT publication:
WO 2004/096215 (11.11.2004)

Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.
№ 11**

(72) Inventor(s):
KOL'RAUSH Anja (DE)

(73) Proprietor(s):
**BERINGER INGEL'KhAJM INTERNATsIONAL'
GMBKh (DE)**

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH TELMISARTAN SODIUM SALT

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medical products and concerns a pharmaceutical tablet, contains a therapeutically effective dose of crystalline telmisartan sodium salt of fusion temperature $245\pm 5^{\circ}\text{C}$ and diuretic hydrochlorothiaside, as well as one or more

adjuvants used to prepare medical products. There is also disclosed method for making thereof. According to the invention, the pharmaceutical tablets are storage-stable.

EFFECT: intended for prevention or treatment of diseases wherein application of angiotensin II antagonists ensures the therapeutic effect.

23 cl, 7 tbl, 8 ex

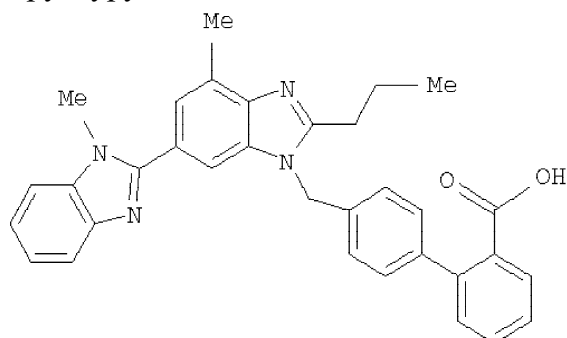
Настоящее изобретение относится к лекарственной композиции с кристаллической натриевой солью

4'-[2-н-пропил-4-метил-6-

(1-метилбензимидазол-2-ил)бензимидазол-1-илметил]бифенил-2-карбоновой кислоты (телмисартана), а также к способу ее получения.

Предпосылки создания изобретения

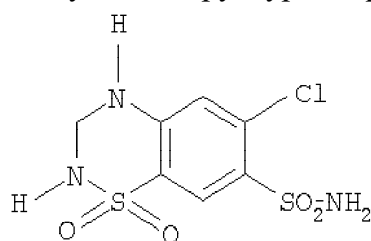
Соединение телмисартан известно из EP 502314 B1 и имеет следующую химическую структуру



Телмисартан, а также его физиологически совместимые соли обладают ценными фармакологическими свойствами. Телмисартан представляет собой антагонист ангиотензина, прежде всего антагонист ангиотензина II, который благодаря своим фармакологическим свойствам может использоваться, например, для лечения гипертонии и сердечной недостаточности, для лечения ишемических нарушений периферического кровоснабжения, ишемии миокарда (стенокардии), для профилактики развития сердечной недостаточности после инфаркта миокарда и для лечения диабетической невропатии, глаукомы, заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также заболеваний мочевого пузыря. Информацию о других возможных показаниях к терапевтическому применению телмисартана можно найти в публикациях EP 502314 B1 и WO 02/15891, которые в этом отношении в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылки.

Гидрохлортиазид (HCTZ) представляет собой тиазидный диуретик, который принимают внутрь для лечения отеков и повышенного кровяного давления.

Соединение HCTZ имеет химическое название 1,1-диоксид 6-хлор-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадiazин-7-сульфонамида и описывается следующей структурной формулой



Телмисартан имеется в продаже под товарным знаком Micardis[®], а его комбинация с гидрохлортиазидом (HCTZ) имеется в продаже под товарным знаком Micardis Plus[®]. Эти лекарственные формы получают исходя из телмисартана в виде свободной кислоты путем сложной и трудоемкой распылительной сушки. Реализация же менее сложных и трудоемких методов получения альтернативной лекарственной формы из-за низкой растворимости этой свободной кислоты является трудноразрешимой задачей.

В основу настоящего изобретения была положена задача по получению телмисартана в форме, которая позволяла бы упростить получение лекарственной формы с этим действующим веществом. При этом необходимо учитывать, что в целом технология получения содержащей лекарственное действующее вещество композиции зависит от разнообразных параметров, связанных с природой и физико-химическими свойствами самого действующего вещества. В качестве не ограничивающих примеров подобных параметров можно назвать стабильное сохранение исходным веществом своего действия в различных окружающих условиях, в процессе приготовления фармацевтического препарата и в составе конечных лекарственных средств.

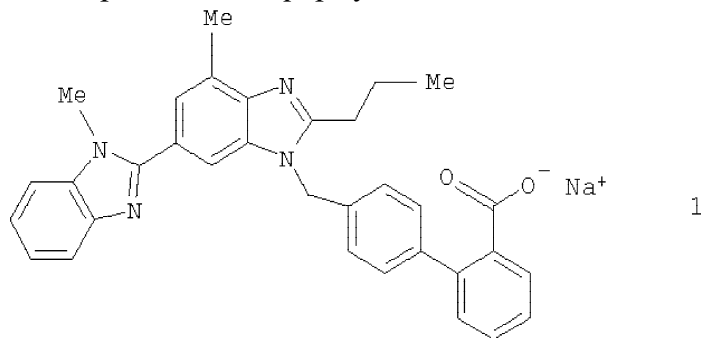
Используемое для приготовления лекарственной композиции действующее вещество должно иметь максимально возможную чистоту. Одновременно с этим оно должно оставаться стабильным при длительном хранении в различных окружающих условиях. Обязательное соблюдение этого требования обусловлено необходимостью исключить применение лекарственных композиций, в которых наряду с собственно действующим веществом присутствуют, например, и продукты его разложения. В подобном случае содержание действующего вещества в последующих лекарственных формах может быть меньше указанного производителем.

Другой имеющий важное значение для получения твердых лекарственных форм аспект заключается в том, что кристаллы действующего вещества должны обладать максимально стабильной морфологией, которой определяется фармацевтическое качество лекарственной композиции. В противном случае в процессе получения лекарственной формы может произойти изменение морфологии кристаллов действующего вещества. Подобное изменение в свою очередь может влиять на воспроизводимость процесса получения лекарственной формы и тем самым может привести к получению готовых лекарственных композиций или препаратов, которые по своему качеству не удовлетворяют предъявляемым к ним высоким требованиям. В этом отношении в целом следует учитывать тот факт, что любое изменение твердофазного состояния лекарственного средства, позволяющее улучшить его физическую и химическую стабильность, позволяет достичь существенных преимуществ перед обладающими меньшей стабильностью формами того же самого лекарственного средства.

В соответствии с этим еще одна задача изобретения состояла в том, чтобы предложить новую, содержащую стабильную форму телмисартана, фармацевтическую композицию, которая удовлетворяла бы указанным выше высоким требованиям, предъявляемым к фармацевтическому действующему веществу.

Подробное описание изобретения

При создании изобретения неожиданно было установлено, что телмисартан в виде его натриевой соли формулы 1



можно получать в кристаллической форме. При этом за счет соответствующего

выбора условий проведения процесса можно избирательно получать ту полиморфную модификацию кристаллической натриевой соли, которая удовлетворяет вышеуказанным требованиям.

5 Такая кристаллическая форма натриевой соли телмисартана характеризуется температурой плавления T , равной $245 \pm 5^\circ\text{C}$ (определенной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) при скорости нагрева $10^\circ\text{C}/\text{мин}$).

10 В приведенной ниже таблице представлены данные, полученные при спектроскопическом анализе этой соли.

$2\theta [^\circ]$	$d[\text{Å}]$	Относит. интенсивность [%]
3,54	24,96	7
4,21	20,95	100
4,45	19,83	20
4,98	17,72	54
5,69	15,52	8
6,32	13,97	34
6,48	13,63	35
7,12	12,41	12
7,49	11,80	11
8,08	10,93	4
8,49	10,41	6
8,96	9,86	7
9,50	9,31	5
10,19	8,68	5
10,80	8,18	8
11,16	7,92	18
11,88	7,44	7
12,51	7,07	7
12,79	6,92	11
13,17	6,72	7
13,68	6,47	7
14,36	6,16	10
14,98	5,91	13
15,51	5,71	14
15,70	5,64	12
16,21	5,46	8
17,09	5,18	10
17,48	5,07	9
18,10	4,90	9
19,18	4,62	11
19,43	4,56	13
19,95	4,45	11
20,89	4,25	11
21,29	4,17	10
22,19	4,00	9
23,07	3,85	10
23,76	3,74	9
24,43	3,64	8

50 В приведенной выше таблице величина " $2\theta [^\circ]$ " обозначает угол дифракции в градусах, а величина " $d[\text{Å}]$ " обозначает определенные межплоскостные расстояния в ангстремах (Å).

Согласно полученным данным, представленным в таблице, кристаллическая натриевая соль телмисартана отличается тем, что на ее рентгеновской порошковой

дифрактограмме имеются среди прочего характеристические значения d , равные 20,95 Å, 17,72 Å, 13,97 Å и 13,63 Å.

Для получения рентгеновских порошковых дифрактограмм согласно изобретению использовали дифрактометр Bruker D8 Advanced, оснащенный
5 позиционно-чувствительным детектором (детектором оптического излучения) (K_{α} -излучение меди, $\lambda=1,5418$ Å, 30 кВ, 40 мА).

Предлагаемая в изобретении кристаллическая натриевая соль телмисартана может быть представлена также в виде ее сольватов и гидратов, предпочтительно в виде ее
10 гидратов, наиболее предпочтительно в виде ее полугидрата.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ получения предлагаемой в изобретении кристаллической натриевой соли телмисартана. Исходным материалом для получения предлагаемой в изобретении кристаллической
15 натриевой соли телмисартана может служить телмисартан в виде свободной кислоты, которую можно получать известными из уровня техники способами (например, согласно EP 502314 A1).

Для получения предлагаемой в изобретении кристаллической натриевой соли телмисартан в виде свободной кислоты растворяют в приемлемом растворителе,
20 предпочтительно в органическом апротонном растворителе, наиболее предпочтительно в органическом, апротонном и неполярном растворителе. В качестве растворителя согласно изобретению предпочтительно использовать толуол, хлороформ, дихлорметан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диизопропиловый
25 эфир, метил-трет-бутиловый эфир, ацетон, метилизобутилкетон, бензол или ацетонитрил, особенно предпочтительны среди которых толуол, бензол и метилизобутилкетон. Наиболее предпочтительным растворителем согласно изобретению является толуол. На грамм телмисартана в виде свободной кислоты указанный выше растворитель обычно используют в количестве от 0,5 до 5 мл,
30 предпочтительно от 1 до 3 мл, наиболее предпочтительно от 1,5 до 2,5 мл. Затем к полученному раствору или суспензии добавляют приемлемую натриевую соль в качестве основания. К приемлемым натриевым солям согласно настоящему изобретению относятся гидроксид натрия, гидрид натрия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия или алкоголяты натрия. Под алкоголятами натрия
35 подразумеваются натриевые соли, образуемые с низшими спиртами, предпочтительно со спиртами, выбранными из группы, включающей метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, трет-бутанол, втор-бутанол, изобутанол, н-бутанол и трет-амиловый спирт. Особый интерес согласно изобретению представляют натриевые соли,
40 выбранные из группы, включающей гидроксид натрия, гидрид натрия, этанолят натрия и метанолят натрия, наиболее предпочтительны среди которых согласно изобретению гидроксид натрия и метанолят натрия. Указанные выше натриевые соли можно добавлять в реакционную смесь в виде твердых веществ. При применении же гидроксида натрия его предпочтительно добавлять в виде водных растворов.
45 Наиболее предпочтительно при этом использовать концентрированные водные растворы гидроксида натрия. Так, например, можно использовать раствор едкого натра с концентрацией примерно 45 мас.%. Количество применяемой натриевой соли, как очевидно, зависит от количества используемого телмисартана в виде свободной
50 кислоты. Согласно изобретению на моль телмисартана необходимо добавлять по меньшей мере 1 моль натриевой соли. Согласно изобретению возможно добавление натриевой соли в избытке. В предпочтительном варианте на моль используемого телмисартана в виде свободной кислоты натриевую соль добавляют в количестве от 1

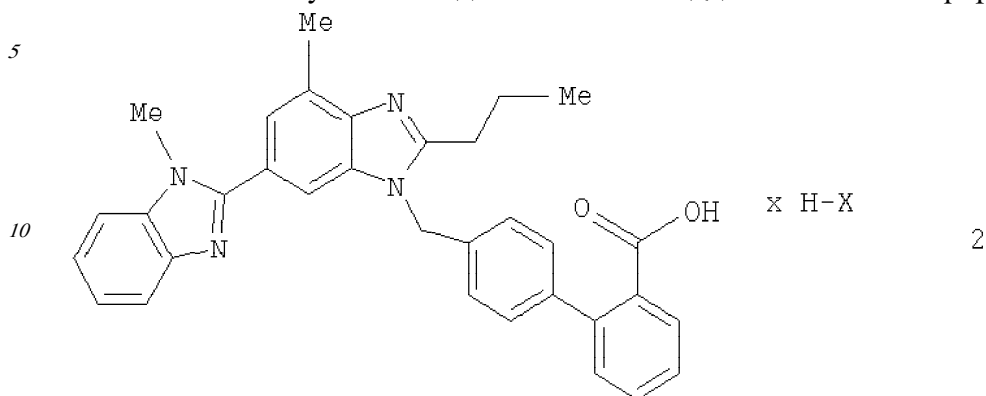
до 2,5 моля, предпочтительно от 1 до 2 моля, наиболее предпочтительно от 1 до 1,5 моля. При использовании в качестве натриевой соли гидроксида натрия и при его добавлении согласно предпочтительному варианту осуществления предлагаемого в изобретении способа в виде водных растворов в некоторых случаях может оказаться целесообразным добавлять смешивающийся с водой органический растворитель. Такой растворитель предпочтительно выбирать из группы, включающей метанол, этанол, изопропанол, ацетон, тетрагидрофуран, трет-бутанол, 2-бутанол, бутанол, гликоль, этилдигликоль, 1,3-бутандиол, 1,4-бутандиол, трет-амиловый спирт, ацетонитрил, нитрометан, формамид, диметилформамид, N-метилпирролидинон, диметилсульфоксид, диметилацетамид, нитроэтан и метокси-2-пропанол, предпочтительны среди которых указанные выше спирты. При осуществлении предлагаемого в изобретении способа наиболее предпочтительно использовать метанол или этанол, прежде всего этанол. На моль применяемого телмисартана такой растворитель согласно изобретению используют в количестве предпочтительно от 50 до 500 мл, более предпочтительно от 100 до 400 мл, наиболее предпочтительно от 200 до 350 мл. Затем реакционную смесь можно нагревать и таким путем ускорять протекание реакции. В этом отношении реакционную смесь предпочтительно нагревать при интенсивном перемешивании до температуры более 40°C, наиболее предпочтительно более 60°C. Максимальная температура, до которой можно нагревать реакционную смесь, определяется, как очевидно, температурой кипения используемого растворителя. При использовании предпочтительных согласно изобретению растворителей реакционную смесь предпочтительно нагревать до температуры выше 70°C. Продолжительность подобного нагрева обычно составляет от 15 мин до 2 ч, предпочтительно от 20 мин до 1 ч. Далее полученный раствор фильтруют и возможно оставшееся на фильтре твердое вещество дополнительно промывают одним или несколькими указанными выше растворителями.

Полученный описанным выше путем фильтрат медленно, предпочтительно по каплям, добавляют к нагретому до температуры более 40°C, предпочтительно более 60°C, наиболее предпочтительно до температуры кипения, органическому растворителю. В качестве такого растворителя на этой стадии предпочтительно использовать органический апротонный растворитель, наиболее предпочтительно органический, апротонный и неполярный растворитель. В качестве подобного растворителя согласно изобретению предпочтительно использовать толуол, хлороформ, дихлорметан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, ацетон, метилизобутилкетон, бензол или ацетонитрил, особенно предпочтительны среди которых толуол, бензол и метилизобутилкетон. Наиболее предпочтительно использовать на этой стадии в качестве растворителя толуол. Одновременно с добавлением фильтрата к предварительно нагретому растворителю его в предпочтительном варианте осуществления предлагаемого в изобретении способа частично удаляют путем (необязательно азеотропной) перегонки. По завершении этой операции добавления фильтрата, возможно, еще присутствующий растворитель (например, около 1-2 третей от всего использованного к этому моменту времени количества растворителя) удаляют путем перегонки.

Полученный таким путем концентрированный раствор охлаждают, предпочтительно до комнатной температуры, что сопровождается выкристаллизовыванием натриевой соли телмисартана. По завершении процесса кристаллизации кристаллы отделяют, при необходимости промывают одним из

указанных выше органических растворителей и в завершение сушат.

Предлагаемую в изобретении кристаллическую натриевую соль телмисартана можно также получать исходя из кислотно-аддитивных солей формулы 2



15 в которой H-X обозначает кислоту, выбранную из группы, включающей соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, толуолсульфоновую кислоту и метансульфоновую кислоту. Среди вышеуказанных кислотно-аддитивных солей формулы 2 особенно предпочтительна соль, в которой H-X обозначает соляную кислоту. Эта кислотно-аддитивная соль в последующем описании обозначается также как гидрохлорид телмисартана.

Соединения формулы 2 можно получать, например, путем омыления известного из уровня техники трет-бутилового эфира

25 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)бензимидазол-1-ил]метил]бифенил-2-карбоновой кислоты (трет-бутилового эфира телмисартана) в уксусной кислоте в присутствии кислоты формулы H-X.

30 Согласно изобретению предлагаемую в нем кристаллическую натриевую соль телмисартана формулы 1 можно получать исходя из кислотно-аддитивных солей формулы 2 следующим путем.

35 Соединение формулы 1 растворяют в приемлемом растворителе и смешивают с соответствующей натриевой солью. В качестве растворителя используют воду и/или приемлемый спирт, такой как метанол, этанол или изопропанол, в смеси с апротонным органическим растворителем, выбранным из группы, включающей толуол, хлороформ, дихлорметан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, ацетон, метилизобутилкетон, бензол и ацетонитрил. В предпочтительном варианте в качестве растворителя

40 используют воду в смеси с этанолом или изопропанолом в смеси с апротонным органическим растворителем, выбранным из группы, включающей толуол, бензол и метилизобутилкетон, наиболее предпочтителен среди которых толуол. В качестве оптимальной для применения на этой стадии синтеза зарекомендовала себя смесь из

45 воды, изопропанола и толуола. Количество используемого растворителя, соответственно смеси растворителей, зависит от количества применяемой кислотно-аддитивной соли формулы 2. На моль используемого соединения формулы 2 указанный выше растворитель, соответственно указанную выше смесь растворителей, используют в количестве примерно от 0,3 до 3,5 л, предпочтительно примерно от 1

50 до 2,5 л, наиболее предпочтительно примерно от 1,5 до 2 л. При использовании в качестве растворителя предпочтительной согласно изобретению смеси растворителей, которая наряду с водой и апротонным органическим растворителем содержит также спирт в качестве третьего растворителя, объемное соотношение между водой и

апротонным органическим растворителем согласно изобретению предпочтительно должно лежать в интервале от 1:5 до 1:50, а между водой и используемым спиртом - в интервале от 2:1 до 1:40. В предпочтительном варианте соотношение в такой смеси растворителей между водой и апротонным органическим растворителем должно
5 лежать в интервале от 1:10 до 1:30, более предпочтительно в интервале от 1:15 до 1:25, а между водой и применяемым спиртом - в интервале от 1:1 до 1:20, предпочтительно в интервале от 1:5 до 1:15. В предпочтительном варианте указанный выше растворитель, соответственно указанная выше смесь растворителей, содержит на моль
10 соединения формулы 2 воду в количестве примерно от 10 до 100 мл, более предпочтительно примерно от 30 до 80 мл, наиболее предпочтительно примерно от 40 до 70 мл. Помимо этого в предпочтительном варианте используемый растворитель, соответственно используемая смесь растворителей, содержит на моль соединения
15 формулы 2 спирт в количестве примерно от 100 до 1000 мл, более предпочтительно примерно от 300 до 800 мл, наиболее предпочтительно примерно от 400 до 700 мл. Кроме того, в предпочтительном варианте используемый растворитель, соответственно используемая смесь растворителей, содержит на моль соединения
20 формулы 2 указанный выше апротонный органический растворитель в качестве третьего компонента в количестве примерно от 200 до 2000 мл, более предпочтительно примерно от 600 до 1600 мл, наиболее предпочтительно примерно от 800 до 1400 мл.

В качестве примера натриевых солей, пригодных для превращения соединения формулы 2 в соединение формулы 1, можно назвать гидроксид натрия, гидрид натрия,
25 карбонат натрия, гидрокарбонат натрия или алкоголяты натрия. Под алкоголятами натрия подразумеваются натриевые соли, образуемые с низшими спиртами, предпочтительно со спиртами, выбранными из группы, включающей метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, трет-бутанол, втор-бутанол, изобутанол, н-бутанол и
30 трет-амиловый спирт. Согласно изобретению особый интерес представляют натриевые соли, выбранные из группы, включающей гидроксид натрия, гидрид натрия, этанолят натрия и метанолят натрия, среди которых особое значение для применения на этой реакционной стадии согласно изобретению имеют такие
35 алкоголяты натрия, как этанолят натрия и метанолят натрия, прежде всего метанолят натрия. Указанные выше натриевые соли можно добавлять в реакционную смесь в виде твердых веществ. При применении же метанолята натрия его предпочтительно добавлять в реакционную смесь в виде метанольных растворов. При этом наиболее
40 предпочтительно использовать метанольные растворы метанолята натрия, содержащие его в концентрации по меньшей мере 10 мас.%, наиболее предпочтительно примерно от 20 до 40 мас.%. Метанольный раствор метанолята натрия можно использовать, например, в его концентрации примерно 30 мас.%. Количество применяемой натриевой соли, как очевидно, зависит от количества
45 используемого телмисартана в виде свободной кислоты. Согласно изобретению на моль используемой кислотной аддитивной соли формулы 2 необходимо добавлять по меньшей мере 2 моля натриевой соли. Согласно изобретению возможно также добавление натриевой соли в избытке.

В некоторых случаях может оказаться целесообразным добавлять к описанной
50 выше реакционной смеси активированный уголь. Активированный уголь можно добавлять, например, в количестве примерно от 5 до 50 г на моль используемого соединения формулы 2, предпочтительно в количестве примерно от 10 до 40 г на моль используемого соединения формулы 2. По завершении добавления натриевой соли, а

также по завершении необязательного добавления активированного угля полученную реакционную смесь нагревают до температуры в интервале примерно от 50 до 100°C, предпочтительно в интервале примерно от 60 до 90°C, наиболее предпочтительно в интервале примерно от 70 до 80°C, и выдерживают при этой температуре в течение периода времени, составляющего примерно от 10 мин до 2 ч, предпочтительно примерно от 20 до 45 мин. При таком нагреве отгоняют часть растворителя, предпочтительно примерно от 10 до 50%, наиболее предпочтительно примерно от 20 до 40%, от всего его количества.

Образовавшуюся суспензию затем фильтруют и осадок на фильтре при необходимости промывают одним из указанных выше апротонных органических растворителей, предпочтительно тем же апротонным органическим растворителем, который используется и для проведения реакции. Полученный фильтрат далее сразу же разбавляют растворителем, соответственно смесью растворителей. Для этого предпочтительно использовать смесь из воды и указанного выше апротонного органического растворителя. На этой стадии на моль исходно используемого соединения формулы 2 воду предпочтительно применяют в количестве примерно от 10 до 100 мл, предпочтительно примерно от 30 до 80 мл, наиболее предпочтительно примерно от 40 до 70 мл. На моль исходно используемого соединения формулы 1 апротонный органический растворитель предпочтительно использовать в количестве от 250 до 3000 мл, предпочтительно примерно от 800 до 2000 мл, наиболее предпочтительно примерно от 1200 до 1800 мл.

Полученную после разбавления смесь нагревают с обратным холодильником. При этом на моль исходно используемого соединения формулы 2 отгоняют примерно от 1 до 2 л, предпочтительно примерно от 1200 до 1800 мл, растворителя. После отгонки растворителя выкристаллизовывается предлагаемая в изобретении натриевая соль телмисартана формулы 1. Полученные кристаллы отделяют, при необходимости промывают одним из указанных выше апротонных органических растворителей и в завершение сушат.

Описанным выше способом кристаллическую натриевую соль телмисартана можно также получать в виде ее сольватов или гидратов, предпочтительно в виде ее гидратов, наиболее предпочтительно в виде ее полугидрата.

Предлагаемую в изобретении кристаллическую натриевую соль телмисартана благодаря ее терапевтической эффективности используют для получения лекарственного средства, прежде всего лекарственного средства, предназначенного для профилактики или лечения заболеваний, при которых применение одного или нескольких антагонистов ангиотензина II в терапевтически эффективных дозах позволяет достичь терапевтического эффекта. В предпочтительном варианте в настоящем изобретении предлагается применение кристаллической натриевой соли телмисартана для получения лекарственного средства, предназначенного для профилактики или лечения заболеваний, выбранных из группы, включающей гипертонию, сердечную недостаточность, ишемические нарушения периферического кровоснабжения, ишемию миокарда (стенокардию), инфаркт миокарда, профилактику развития сердечной недостаточности после инфаркта миокарда, предупреждение случаев сердечно-сосудистой смерти, апоплексический удар, диабетическую невропатию, диабетическую нефропатию, диабетическую ретинопатию, глаукому, заболевания желудочно-кишечного тракта и заболевания мочевого пузыря, наиболее предпочтительно для профилактики или лечения гипертонии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и апоплексического удара, а также для

предупреждения случаев сердечно-сосудистой смерти.

В соответствии с этим в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит натриевую соль телмисартана, необязательно в сочетании с другими действующими веществами, такими как диуретики. Для этого действующее вещество, соответственно действующие вещества, совместно с одним или несколькими вспомогательными веществами, такими как маннит, сорбит, ксилит, сахароза, карбонат кальция, фосфат кальция, лактоза, натриевая соль кроскамеллозы (натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, сшитой), кросповидон, натрийкрахмалгликолят, гидроксипропилцеллюлоза (с низкой степенью замещения), кукурузный крахмал, поливинилпирролидон, сополимеры винилпирролидона с другими производными винила (коповидоны), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, тальк, карбоксиметилцеллюлоза, ацетофталат целлюлозы, поливинилацетат, вода, вода/этанол, вода/глицерин, вода/сорбит, вода/полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, цетилстеариловый спирт или жиросодержащие вещества, например отвержденный жир, либо их соответствующие смеси, перерабатывают в обычные галеновы формы, такие как таблетки, драже, капсулы, порошки, суспензии или суппозитории.

В одном из вариантов в составе фармацевтической композиции, содержащей в качестве единственного действующего вещества натриевую соль телмисартана, используется прежде всего одно или несколько вспомогательных веществ, таких как сорбит, ксилит, сахароза, натриевая соль кроскамеллозы, кросповидон, натрийкрахмалгликолят, гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон, сополимеры винилпирролидона с другими производными винила (коповидоны), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, стеарилфумарат натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, вода, вода/этанол, вода/глицерин, вода/сорбит, вода/полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, цетилстеариловый спирт, карбоксиметилцеллюлоза или жиросодержащие вещества, например отвержденный жир, либо их соответствующие смеси.

Таблетки изготавливают, например, смешением действующего вещества или действующих веществ с одним или несколькими вспомогательными веществами с последующим прессованием полученной смеси. В качестве примера вспомогательных веществ, используемых при изготовлении таблеток, можно назвать инертные разбавители, такие как маннит, сорбит, ксилит, сахароза, карбонат кальция, фосфат кальция и лактоза, разрыхлители, такие как натриевая соль кроскармеллозы (натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, сшитой), кросповидон, натрийкрахмалгликолят, гидроксипропилцеллюлоза (с низкой степенью замещения) и кукурузный крахмал, связующие, такие как поливинилпирролидон, сополимеры винилпирролидона с другими производными винила (коповидоны), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и крахмал, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарилфумарат натрия и тальк, средства для обеспечения пролонгированного действия (депо-эффекта), такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, ацетофталат целлюлозы и поливинилацетат, и допущенные к применению в фармацевтике красители, такие как оксиды железа. Таблетки могут также состоять из нескольких слоев.

В некоторых случаях на свойства таблеток можно также влиять, подвергая отдельные их компоненты и действующие вещества гранулированию перед их

уплотнением и лишь затем прессованию с другими вспомогательными веществами.

К числу вспомогательных веществ, которые наиболее пригодны для непосредственного прессования совместно с натриевой солью телмисартана в качестве единственного действующего вещества либо в сочетании с диуретиком гидрохлортиазидом, относятся сорбит и стеарат магния, вместо которых при необходимости можно использовать другие пригодные для непосредственного таблетирования вспомогательные вещества, такие как маннит или сахароза. Таблетки, в состав которых входят различные действующие вещества, предпочтительно также окрашивать в разные цвета, чтобы их можно было визуально отличить друг от друга. С этой цели к таблетлируемой смеси перед ее прессованием можно дополнительно добавлять красящие вспомогательные вещества, используемые в технологии приготовления лекарственных средств, например цветные оксиды железа или иные допущенные к применению в фармацевтике красители.

Наилучшие показатели растворимости действующих веществ проявляют таблетки, при изготовлении которых натриевую соль телмисартана перед прессованием в таблетки подвергают сухой грануляции. При этом натриевую соль телмисартана смешивают в соответствующих смесителях, например, с маннитом, гидроксипропилцеллюлозой и необязательно красящим вспомогательным веществом, таким как красный оксид железа, после чего полученную смесь просеивают и в завершение подвергают сухой грануляции, например, в валковом уплотнителе. Вместо указанных вспомогательных веществ можно использовать, например, такие вспомогательные вещества, как лактоза или микрокристаллическая целлюлоза. Затем полученный гранулят при необходимости смешивают в соответствующем смесителе с другим действующим веществом, в частности гидрохлортиазидом, а также с такими вспомогательными веществами, как маннит, микрокристаллическая целлюлоза, натрийкрахмалгликолят, стеарат магния и необязательно красящее вспомогательное вещество, в частности красный оксид железа, после чего из полученной смеси прессуют таблетки. В другом варианте можно также использовать такие вспомогательные вещества, как лактоза или натриевая соль кроскамеллозы (натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, сшитой).

Содержание натриевой соли телмисартана в одной таблетке, одном драже или одной капсуле обычно составляет от 60 до 90 мг, от 30 до 60 мг или от 15 до 30 мг. Предпочтительны количества в интервале от 80 до 85 мг, от 40 до 45 мг или от 20 до 25 мг. Эти количества примерно соответствуют содержанию телмисартана в виде свободной кислоты, равному 80 мг, 40 мг, соответственно 20 мг. При включении в состав таких лекарственных форм помимо натриевой соли телмисартана еще и гидрохлортиазида его содержание в каждой таблетке, каждом драже или каждой капсуле должно составлять от 10 до 15 мг или от 20 до 30 мг, предпочтительно от 12 до 13 мг или от 24 до 26 мг.

Способ получения указанных выше фармацевтических композиций и прежде всего тех, входящие в состав которых действующие вещества прессуют в таблетки, также является объектом настоящего изобретения.

К числу фармацевтических действующих веществ, которые совместно с натриевой солью телмисартана при необходимости можно включать в состав лекарственных форм, относятся следующие:

- диуретики, такие как гидрохлортиазид,
- гипотензивные средства, такие как ингибиторы дипептидилкарбоксипептидазы I (ангиотензинпревращающего фермента) (например, каптоприл, эналаприл,

лизиноприл, рамиприл и периндоприл), антагонисты рецептора ангиотензина (например, кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лосартан, телмисартан и валсартан), антагонисты кальция (например, нифедипин и верапрамил) или блокаторы альфа-, соответственно бета-рецепторов (например, эрготамин, дигидроэрготамин, атенолол, ацебутолол, метопролол, прпранолол и пиндолол),

- антидиабетические средства, такие как натеглинид, репаглинид и метформин,
- ингибиторы агрегации тромбоцитов, такие как клопидогрель, ацетилсалициловая кислота и дипиридамола,

- сосудорасширяющие средства, такие как миноксидил,
- средства, понижающие уровень липидов, соответственно холестерина в крови, такие как прокубол, ситостерол, ингибиторы МТР, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, например ловастатин, симвастатин и аторвастатин, или фибраты.

В приведенных ниже примерах синтеза рассмотрен один из возможных способов получения кристаллической натриевой соли телмисартана. Этот способ следует рассматривать лишь в качестве возможного, иллюстративного примера его осуществления, не ограничивающего объем изобретения.

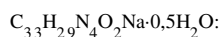
Пример синтеза 1: Получение кристаллической натриевой соли телмисартана исходя из телмисартана

В качестве исходного материала для получения предлагаемой в изобретении кристаллической натриевой соли телмисартана можно использовать телмисартан в виде свободной кислоты, которую можно получать известным из уровня техники способом (например, согласно EP 502314 A1).

154,4 г телмисартана суспендируют в соответствующем реакционном сосуде в 308,8 мл толуола. Полученную суспензию смешивают с 27,8 г 44,68%-ного раствора едкого натра и 84,9 мл этанола, нагревают до 78°C, выдерживают при этой температуре в течение примерно 30 мин и затем смесь фильтруют. После этого фильтр, если на нем осталось большое количество задержанного им твердого вещества, можно при необходимости промыть смесью из 61,8 мл толуола и 15,3 мл этанола.

В другой реакционный сосуд наливают 463,2 мл толуола и кипятят с обратным холодильником. К толуолу при температуре его кипения по каплям медленно добавляют полученный описанным выше путем фильтрат, одновременно удаляя растворитель путем азеотропной перегонки. По завершении этой операции добавления в толуол можно также дозировать возможно полученный в результате дополнительной промывки фильтра раствор, также удаляя при этом растворитель путем азеотропной перегонки. Перегонку продолжают до тех пор, пока температура не достигнет 103°C, после чего суспензии дают охладиться до комнатной температуры. Полученные кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией, промывают 154,4 мл толуола и сушат при 60°C в сушильном шкафу с циркуляцией воздуха.

Выход: 154,6 г (96%) бесцветных кристаллов.



рассч.:

C 72,51

H 5,72

N 10,25

обнаруж.:

C 72,57

H 5,69

N 10,21

Пример синтеза 2: Получение кристаллической натриевой соли телмисартана исходя из гидрохлорида телмисартана

А) Получение гидрохлорида телмисартана

411 г трет-бутилового эфира

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-

(1-метилбензимидазол-2-ил)бензимидазол-1-ил]метил]бифенил-2-карбоновой кислоты

суспендируют в 822 мл ледяной уксусной кислоты и смешивают с 213 г концентрированной водной соляной кислоты (37%-ной). Смесь кипятят с обратным холодильником, отгоняя примерно 640 мл растворителя. Полученный остаток при 50-60°C медленно смешивают с примерно 620 мл воды. К этой смеси затем добавляют 20 г активированного угля (например, Norit SX 2 Ultra) и полученную смесь перемешивают в течение примерно 10 мин при постоянной температуре. Полученный после фильтрации остаток трижды промывают ледяной уксусной кислотой порциями по 25 мл и примерно 620 мл воды.

Полученный фильтрат вновь нагревают до примерно 50-60°C и смешивают с примерно 2 л воды. Образовавшиеся после перемешивания в течение примерно 12 ч при температуре около 23°C кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией и дважды промывают примерно 500 мл воды и однократно примерно 900 мл ацетона, после чего сушат при температуре около 60°C.

Выход: 367 г (92,5%) бесцветных кристаллов с температурой плавления 278°C.

Б) Получение кристаллической натриевой соли телмисартана из гидрохлорида телмисартана

55,1 г гидрохлорида телмисартана растворяют в 110,2 мл толуола, 5,5 мл воды и 55,1 мл изопропанола и эту смесь смешивают с 36,9 г метанолята натрия (30%-ного в метаноле) и 2,75 г активированного угля (например, Sorit SX 2 Ultra). Затем нагревают до примерно 75°C и при постоянной температуре в течение примерно 30 мин отгоняют около 50 мл смеси растворителей. Полученную суспензию фильтруют и остаток промывают примерно 20 мл толуола. Фильтрат смешивают с примерно 5 мл воды и примерно 150 мл толуола. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником. При этом путем азеотропной перегонки удаляют примерно 150 мл смеси растворителей (пока температура не достигнет 102°C). Затем смесь оставляют примерно на один час при 100°C для кристаллизации. Полученные кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией, промывают примерно 50 мл толуола и сушат при температуре около 60°C.

Выход: 53,6 г (99%) бесцветных кристаллов.

$C_{33}H_{29}N_4O_2Na \cdot 0,5H_2O$:	расщ.:	C 72,51	H 5,72	N 10,25
	обнаруж.:	C 72,44	H 5,68	N 10,20

Для приготовления содержащего действующее вещество лекарственного средства, прежде всего предназначенного для приема внутрь лекарственного средства, наиболее предпочтительно таблетки, можно использовать известный из уровня техники метод.

Соответствующие таблетки можно изготавливать, например, смешением действующего вещества или действующих веществ с известными вспомогательными веществами, в частности инертными разбавителями, такими как маннит, сорбит, ксилит, сахароза, карбонат кальция, фосфат кальция или лактоза, разрыхлителями, такими как натриевая соль кроскамеллозы (натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, сшитой), кросповидон, натрийкрахмалгликолят, гидроксипропилцеллюлоза (с низкой степенью замещения) или кукурузный крахмал, связующими, такими как поливинилпирролидон, сополимеры винилпирролидона с другими производными винила (коповидоны), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза или крахмал, смазывающими веществами, такими как стеарат магния, стеарилфумарат натрия или тальк, и/или средствами для обеспечения пролонгированного действия (депо-эффекта), такими как гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, ацетофталат целлюлозы

или поливинилацетат. Таблетки могут также состоять из нескольких слоев.

Ниже представлены некоторые примеры предлагаемых в изобретении фармацевтических композиций. Эти примеры носят исключительно иллюстративный характер и не ограничивают объем изобретения.

5

Пример лекарственной формы 1: таблетка 1	
Компоненты	Количество в мг
натриевая соль телмисартана	83,417
маннит	299,083
10 микрокристаллическая целлюлоза	100,000
натриевая соль кроскамеллозы	10,000
стеарат магния	7,500
Всего	500,000

15

Пример лекарственной формы 2: таблетка 2	
Компоненты	Количество в мг
натриевая соль телмисартана	83,417
сорбит	384,083
20 поливидон К25	25,000
стеарат магния	7,500
Всего	500,000

25

Пример лекарственной формы 3: таблетка 3	
Компоненты	Количество в мг
натриевая соль телмисартана	41,708
маннит	149,542
микрокристаллическая целлюлоза	50,000
натриевая соль кроскамеллозы	5,000
30 стеарат магния	3,750
Всего	250,000

Пример лекарственной формы 4

35

Путем непосредственного прессования натриевой соли телмисартана совместно со вспомогательными веществами сорбитом и стеаратом магния изготавливают таблетки, концентрация в которых действующего вещества соответствует количеству телмисартана в виде свободной кислоты, равному 80 мг, 40 мг, соответственно 20 мг.

40

Состав таблетки, содержащей действующее вещество в количестве, эквивалентном 80 мг телмисартана в виде свободной кислоты:

Ингредиент	Содержание в таблетке в мг	Процентное содержание в таблетке
натриевая соль телмисартана	83,417	17,379
сорбит	389,383	81,121
стеарат магния	7,200	1,500
45 Всего	480,000	100,000

Форма таблетки: овальная.

Размеры таблетки: 16,2×7,9 мм.

50

Состав таблетки, содержащей действующее вещество в количестве, эквивалентном 40 мг телмисартана в виде свободной кислоты:

Ингредиент	Содержание в таблетке в мг	Процентное содержание в таблетке
натриевая соль телмисартана	41,708	17,378

сорбит	194,692	81,122
стеарат магния	3,600	1,500
Всего	240,000	100,000

- 5 Форма таблетки: овальная.
 Размеры таблетки: 12×5,9 мм.
 Состав таблетки, содержащей действующее вещество в количестве, эквивалентном 20 мг телмисартана в виде свободной кислоты:

Ингредиент	Содержание в таблетке в мг	Процентное содержание в таблетке
натриевая соль телмисартана	20,854	17,378
сорбит	97,346	81,122
стеарат магния	1,800	1,500
Всего	120,000	100,000

- 15 Форма таблетки: круглая.
 Диаметр таблетки: 7 мм.
 Пример лекарственной формы 5
 Сначала натриевую соль телмисартана смешивают в смесителе интенсивного действия (смесителе с высоким сдвиговым усилием) с маннитом, красным оксидом железа и гидроксипропилцеллюлозой. После этого примешивают просеянный через сито с размером ячеек 0,8 мм стеарат магния и полученную смесь подвергают сухой грануляции в валковом уплотнителе. Одновременно с этим гидрохлортиазид смешивают в смесителе интенсивного действия с маннитом, микрокристаллической целлюлозой, натрийкрахмалгликолятом и красным оксидом железа. Эту смесь, равно как и гранулированную натриевую соль телмисартана просеивают через сито с размером ячеек 0,8 мм, смешивают между собой в гравитационном смесителе и затем смешивают с просеянным через сито с размером ячеек 0,8 мм стеаратом магния.
 Таким путем получают не создающую проблем при прессовании смесь, полученные из которой таблетки характеризуются хорошей растворимостью содержащихся в них действующих веществ. Затем из этой смеси действующих веществ и вспомогательных веществ в таблетировочном прессе (например, Korsch EK0 или Fette P1200) прессуют таблетки. Таким путем получают таблетки приведенного ниже состава, содержание в каждой из которых натриевой соли телмисартана эквивалентно 80 мг телмисартана в виде свободной кислоты:

Ингредиент	Содержание в таблетке в мг	Процентное содержание в таблетке
натриевая соль телмисартана	83,417	13,903
гидрохлортиазид	12,500	2,083
маннит	336,483	56,081
микрокристаллическая целлюлоза	120,000	20,000
натрийкрахмалгликолят	30,000	5,000
красный оксид железа	0,600	0,100
гидроксипропилцеллюлоза	5,000	0,833
стеарат магния	12,000	2,000
Всего	600,000	100,000

Состав таблетки можно также описать следующим образом:

Ингредиент	Содержание в таблетке в мг	Процентное содержание в таблетке	Процентное содержание в грануляте
натриевая соль телмисартана	83,417	13,903	83,417
маннит	10,983	1,831	10,983

	гидроксипропилцеллюлоза	5,000	0,833	5,000
	красный оксид железа	0,100	0,017	0,100
	стеарат магния	0,500	0,083	0,500
	Всего	100,000	16,667	100,000
5	гидрохлортиазид	12,500	2,083	
	маннит	325,500	54,250	
	микрористаллическая целлюлоза	120,000	20,000	
	натрийкрахмалгликолят	30,000	5,000	
	красный оксид железа	0,500	0,083	
10	стеарат магния	11,500	1,917	
	Всего	600,000	100,000	

Таблетки имеют следующие параметры и обладают следующими свойствами:

15	размеры:	16,2×7,9 мм (r=5,86 мм)
	масса:	598,7 мг ±0,22%
	толщина:	в среднем 6,16 мм
	предел прочности:	в среднем 145 Н
	степень истирания:	0,09%
	время распада:	в среднем 153 с

20 Натриевая соль телмисартана, входящая в состав таблеток, после перемешивания в течение 30 мин (75 об/мин) в 900 мл 0,1-молярного фосфатного буфера с pH 7,5 растворяется в нем на 95±3,1%. Гидрохлортиазид, входящий в состав таблеток, после перемешивания в течение 30 мин (100 об/мин) в 900 мл 0,1-молярной HCl растворяется
25 в ней на 88±3,8%.

Пример лекарственной формы 6

30 В гравитационном смесителе смешивают гидрохлортиазид, натриевую соль телмисартана, сорбит и красный оксид железа, полученную смесь просеивают через сито с размером ячеек 0,8 мм и после добавления стеарата магния перерабатывают в гравитационном смесителе в порошкообразную смесь. Затем из этой смеси действующих веществ и вспомогательных веществ в таблетировочном прессе (например, Korsch ЕК0 или Fette P1200) прессуют таблетки. Таким путем получают
35 таблетки указанного ниже состава, содержание в каждой из которых натриевой соли телмисартана эквивалентно 80 мг телмисартана в виде свободной кислоты:

Ингредиент	Содержание в таблетке в мг	%
натриевая соль телмисартана	83,417	13,903
гидрохлортиазид	12,500	2,083
40 сорбит	494,483	82,414
красный оксид железа	0,600	0,100
стеарат магния	9,000	1,500
Всего	600,000	100,000

45 Таблетки трех партий имеют следующие параметры и обладают следующими свойствами:

Таблетки партии 1

50	Размеры:	16,2×7,9 мм (r=5,86 мм)
	Масса:	600,7 мг ±0,34%
	Толщина:	в среднем 5,96 мм
	Предел прочности:	в среднем 142 Н
	Степень истирания:	0,12%
	Время распада:	в среднем 304 с

Таблетки партии 2

5	Размеры:	16,2×7,9 мм (r=5,86 мм)
	Масса:	600,6 мг ±0,28%
	Толщина:	в среднем 6,11 мм
	Предел прочности:	в среднем 115 Н
	Степень истирания:	0,17%
	Время распада:	в среднем 331 с

10 Таблетки партии 3

15	Размеры:	16,2×7,9 мм (r=5,86 мм)
	Масса:	591,1 мг ±0,56%
	Толщина:	в среднем 5,89 мм
	Предел прочности:	в среднем 116 Н
	Степень истирания:	0,13%
	Время распада:	в среднем 416 с

20 Натриевая соль телмисартана, входящая в состав таблеток трех партий, после перемешивания в течение 30 мин (75 об/мин) в 900 мл 0,1-молярного фосфатного буфера с рН 7,5 растворяется в нем на $92\pm 1,5\%$, $96\pm 1,8\%$, соответственно $100\pm 1,0\%$. Гидрохлортиазид после перемешивания в течение 30 мин (100 об/мин) в 900 мл 0,1-молярной HCl растворяется в ней на $69\pm 6,3\%$, $72\pm 2,1\%$, соответственно $78\pm 1,8\%$.

25 **Формула изобретения**

1. Фармацевтическая таблетка, предназначенная для профилактики или лечения заболеваний, при которых применение антагонистов ангиотензина II позволяет достичь терапевтического эффекта, характеризующаяся тем, что содержит 30 терапевтически эффективную дозу натриевой соли телмисартана в кристаллической форме с температурой плавления $245\pm 5^\circ\text{C}$ и диуретик гидрохлортиазид, а также одно или несколько используемых для приготовления лекарственных средств вспомогательных веществ.

35 2. Таблетка по п.1, содержащая одно или несколько используемых в технологии приготовления лекарственных средств вспомогательных веществ, выбранных из группы, включающей маннит, сорбит, ксилит, сахарозу, карбонат кальция, фосфат кальция, лактозу, натриевую соль кроскармеллозы, кросповидон, натрийкрахмалгликолят, гидроксипропилцеллюлозу, кукурузный крахмал, 40 поливинилпирролидон, сополимеры винилпирролидона с другими производными винила (коповидоны), гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, тальк, карбоксиметилцеллюлозу, ацетофталат целлюлозы, поливинилацетат, воду, воду/этанол, воду/глицерин, воду/сорбит, воду/полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, 45 цетилстеариловый спирт и жиросодержащие вещества, такие как отвержденный жир, а также их соответствующие смеси.

3. Фармацевтическая таблетка, предназначенная для профилактики или лечения заболеваний, при которых применение антагонистов ангиотензина II позволяет 50 достичь терапевтического эффекта, характеризующаяся тем, что содержит терапевтически эффективную дозу натриевой соли телмисартана в кристаллической форме с температурой плавления $245\pm 5^\circ\text{C}$ необязательно с диуретиком гидрохлортиазидом, и одно или несколько используемых в технологии приготовления

лекарственных средств вспомогательных веществ, выбранных из группы, включающей сорбит, ксилит, сахарозу, натриевую соль кроскармеллозы, кросповидон, натрийкрахмалгликолят, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон, сополимеры винилпирролидона с другими производными винила (коповидоны), гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, стеарилфумарат натрия, воду, воду/этанол, воду/глицерин, воду/сорбит, воду/полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, цетилстеариловый спирт, карбоксиметилцеллюлозу и жиросодержащие вещества, такие как отвержденный жир, а также их соответствующие смеси.

4. Фармацевтическая таблетка по одному из пп.1 и 2, характеризующаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма натриевой соли телмисартана имеет характеристические значения d , равные 20,95 Å, 17,72 Å, 13,97 Å и 13,63 Å.

5. Таблетка по одному из пп.1 и 2, характеризующаяся тем, что количество гидрохлортиазида составляет от 10 до 15 мг или от 20 до 30 мг.

6. Таблетка по одному из пп.1 и 2, характеризующаяся тем, что количество натриевой соли телмисартана составляет от 60 до 90 мг.

7. Таблетка по п.6, характеризующаяся тем, что количество натриевой соли телмисартана составляет от 80 до 85 мг.

8. Таблетка по одному из пп.1 и 2, характеризующаяся тем, что количество натриевой соли телмисартана составляет от 30 до 60 мг.

9. Таблетка по п.8, характеризующаяся тем, что количество натриевой соли телмисартана составляет от 40 до 45 мг.

10. Таблетка по пп.7 и 9, характеризующаяся тем, что количество гидрохлортиазида составляет от 12 до 13 мг или от 24 до 26 мг.

11. Таблетка по п.1, характеризующаяся тем, что действующие вещества совместно со вспомогательными веществами сорбитом и стеаратом магния представлены в непосредственно спрессованном в таблетки виде.

12. Таблетка по п.1, характеризующаяся тем, что действующие вещества представлены в спрессованном виде, полученном прессованием полученного сухой грануляцией гранулята натриевой соли телмисартана, содержащего также вспомогательные вещества маннит, стеарат магния и гидроксипропилцеллюлозу, и смеси из гидрохлортиазида, маннита, микрокристаллической целлюлозы и натрийкрахмалгликолята.

13. Способ получения фармацевтической таблетки по одному из пп.1 и 2, характеризующийся тем, что действующие вещества прессуют совместно со вспомогательными веществами.

14. Фармацевтическая таблетка по п.3, характеризующаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма натриевой соли телмисартана имеет характеристические значения d , равные 20,95 Å, 17,72 Å, 13,97 Å и 13,63 Å.

15. Таблетка по п.3, характеризующаяся тем, что количество гидрохлортиазида составляет от 10 до 15 мг или от 20 до 30 мг.

16. Таблетка по п.3, характеризующаяся тем, что количество натриевой соли телмисартана составляет от 60 до 90 мг.

17. Таблетка по п.16, характеризующаяся тем, что количество натриевой соли телмисартана составляет от 80 до 85 мг.

18. Таблетка по п.3, характеризующаяся тем, что количество натриевой соли телмисартана составляет от 30 до 60 мг.

19. Таблетка по п.18, характеризующаяся тем, что количество натриевой соли

телмисартана составляет от 40 до 45 мг.

20. Таблетка по пп.17 и 19, характеризующаяся тем, что количество гидрохлортиазида составляет от 12 до 13 мг или от 24 до 26 мг.

5 21. Таблетка по п.3, характеризующаяся тем, что действующие вещества совместно со вспомогательными веществами сорбитом и стеаратом магния представлены в непосредственно спрессованном в таблетки виде.

10 22. Таблетка по п.3, характеризующаяся тем, что действующие вещества представлены в спрессованном виде, полученном прессованием полученного сухой грануляцией гранулята натриевой соли телмисартана, содержащего также

вспомогательные вещества маннит, стеарат магния и натриевую соль кроскармеллозы.

23. Способ получения фармацевтической таблетки по п.3, характеризующийся тем, что действующие вещества прессуют совместно со вспомогательными веществами.

15

20

25

30

35

40

45

50