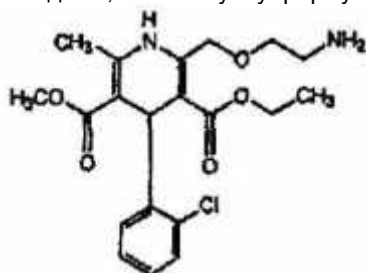


Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що включають амлодипіну малеат і до способів його одержання.

Блокатори кальцієвих каналів застосовують для лікування різних станів, пов'язаних із захворюваннями серця, переважно стенокардії і гіпертензії. [EP 089167 і відповідний патент США 4572909] описують клас заміщених дигідропіридинових похідних як ефективних блокаторів кальцієвих каналів. У наведених патентах вказано, що одним з найбільш переважних сполук є 2-[(2-аміноетокси)метил]-4-(2-хлорфеніл)-3-етоксикарбоніл-5-метоксикарбоніл-6-метил-1,4-дигідропіридин. Дана сполука, сьогодні загальновідома як амлодипін, має наступну формулу:



Приклади 8, 11, 12 і 22 [EP 089167] описують синтез амлодипіну у вигляді малеатної солі. Незважаючи на той факт, що підходящими є багато кислотно-адитивних солей, найбільш переважною кислотно-адитивною сіллю є малеат.

Пізніше були опубліковані [EP 244944 і відповідний патент США 4879303], що стосуються безилату (або бензолсульфонату) амлодипіну. Вказано, що безилат має певні переваги в порівнянні з відомими солями, включаючи хороші технологічні властивості. Дійсно, амлодипіну безилат, а не амлодипіну малеат, був розроблений фірмою Pfizer як комерційний фармацевтичний засіб і продається в США під торговою назвою NORVASC (НОРВАСК).

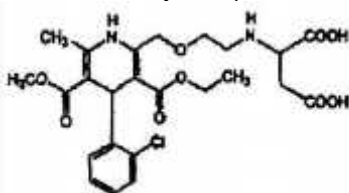
Вивчення доступних частин Положення (NDA) про застосування нового лікарського засобу норваску (амлодипіну безилат), поданого фірмою Pfizer в Департамент по контролю за якістю харчових і лікарських продуктів (FDA) США, показує, що під час розробки відбулася заміна оригінального амлодипіну амлодипіну малеату безилатом. [Див. NDA # 19-787 від 10 жовтня 1990р. в "Review of Original NDA", яке може бути одержане в FDA відповідно до Акту про свободу Інформації]. Вочевидь, причинами заміни були проблеми, пов'язані з таблетуванням і стабільністю. Однак в інформації, наданій FDA, відсутня згадка про конкретні проблеми із стабільністю і таблетуванням. Цікаво, що клінічні випробування в NDA включають застосування сольових форм малеату і безилату, при цьому обидві вказані сольові форми є терапевтично еквівалентними (біоеквівалент). Однак у вказаних випробуваннях амлодипіну малеат завжди застосовують як лікарську форму у вигляді капсули або розчину, а не таблетки.

Даний винахід відноситься до розробки стабільних фармацевтичних композицій амлодипіну малеату. Перший аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, що включає ефективну кількість амлодипіну малеату і, щонайменше, одного фармацевтично прийнятного наповнювача, при цьому композиція має рН в інтервалі 5,5-7,0. Композиція, переважно, являє собою тверду лікарську форму, таку як таблетка або капсула. Даний винахід також відноситься до способів одержання такої композиції, а також до застосування таких композицій для лікування або профілактики стенокардії або гіпертензії.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способу, що включає змішування твердих часток амлодипіну малеату, що мають середній розмір, по меншій мірі, 20 мікрон, з одним або декількома фармацевтично прийнятними наповнювачами з одержанням суміші. Отримана суміш, переважно, має рН від 5,5 до 7,0. Суміш може бути піддана пресуванню в таблетки або вміщена в капсули для одержання твердої лікарської форми.

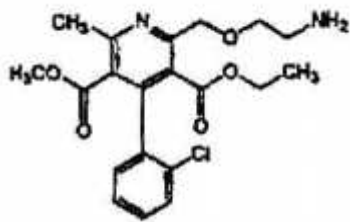
Стабільність є важливим аспектом фармацевтичної композиції. Даний винахід заснований на відкритті, що полягає в тому, що колишні проблеми, пов'язані зі стабільністю амлодипіну малеату, можуть бути подолані, передусім, шляхом контролю рН композиції, який повинен знаходитися в інтервалі приблизно від 5,5 до 7,0 і, переважно, становити приблизно 6,0-7,0. У вказаному інтервалі потенційні реакції розкладу зведені до мінімуму. Зокрема, утворення наступного продукту розкладу, що називається в даному описі амлодипіну аспартат, у вказаному інтервалі рН знижується або запобігається.

Амлодипіну аспартат



Амлодипіну аспартат одержують внаслідок реакції приєднання Міхаеля між амлодипіном і малеїною кислотою. Завдяки тому, що амлодипін і малеїнова кислота знаходяться в тісному контакті один з одним в амлодипіну малеаті, імовірність здійснення реакції приєднання згодом збільшується, тим самим підвищуючи стабільність. Внаслідок контролю над рН приєднання істотно уповільнюється або взагалі припиняється. Таким чином, було виявлено, що значення рН понад 7,0 сприяють розкладу амлодипіну малеату в амлодипіну аспартат. Значення рН нижче приблизно 5,5 сприяють іншим реакціям розкладу, включаючи утворення піридинового аналогу амлодипіну, що має наступну структуру:

Амло-піридин



Значення рН стабілізованої композиції відповідно до даного винаходу, переважно, знаходиться в інтервалі приблизно від 6,0 до 7,0, як правило, приблизно в інтервалі від 6,1 або 6,2 до 6,8. Що стосується твердих композицій, то рН визначають, одержуючи суспензію матеріалу з водою (демінералізована вода) і вимірюючи рН суспензії, що, як відомо фахівцям в даній галузі, визначає рН твердої композиції. Концентрація композиції в суспензії становить 20мас.%. Значення рН вимірюють будь-яким стандартним способом.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу включають фармацевтично ефективну кількість амлодипіну малеату і, щонайменше, один фармацевтично прийнятний наповнювач. Стабільність композиції, переважно, така, що через три місяці, більш переважно, через шість місяців в приміщенні з контрольованими умовами навколишнього середовища при 40°C/75% відносній вологості (RH), в ній виявляється втрата амлодипіну (або, відповідно, підвищення вмісту домішок), що складає менше ніж 10%, переважно, менше 5% і, більш переважно, менше 1%. Альтернативно, фармацевтичні композиції амлодипіну малеату відповідно до даного винаходу, переважно, мають стабільність при зберіганні, що дорівнює або перевищує стабільність композицій амлодипіну безилату. Наприклад, втрата амлодипіну під час зберігання, викликана реакціями розкладу, складає на ($\pm 10\%$) або менш, ніж втрата амлодипіну в композиціях амлодипіну безилату, особливо в комерційному продукті.

Форма амлодипіну малеату конкретно не обмежена і включає ангідрати, сольвати, гідрати і часткові гідрати, а також кристалічні і аморфні форми. Крім того, відношення амлодипіну до малеату може варіюватися і конкретно включає більш звичайну і відому з попереднього рівня форму 1:1, а також нову форму 2:1, описану в спільній заявці на [патент США, що одночасно розглядається, серійний №09/809356, поданий 16 березня 2001р. і озаглавлений «Амлодипіну геміmaleат»], включеної в опис як посилання.

Кількість амлодипіну конкретно не обмежена і включає будь-яку кількість, що забезпечує фармацевтичну дію. Зокрема, амлодипіну малеат може бути використаний для лікування або профілактики гіпертензії або стенокардії шляхом введення його ефективної кількості потребуючому цього пацієнту. Конкретна форма стенокардії конкретно не обмежена і, зокрема, включає хронічну стабільну стенокардію і вазоспастичну стенокардію (стенокардія Принцметалу). Сполука може бути введена будь-яким підходящим способом, включаючи оральний або парентеральний спосіб, в залежності від лікарської форми. Пацієнти, що піддаються лікуванню, включають людей і тварин, особливо ссавців. Звичайно кількість амлодипіну малеату в стандартній дозі складає від 1 до 100мг, як правило, від 1 до 25мг, переважно, близько 1, 1,25, 2,5, 5 або 10мг (з розрахунку на відну основу).

Амлодипіну малеат може бути одержаний будь-якими відомими, раніше описаними способами, включаючи способи, описані у вищезазначених [патентах EP 089167 і US 4572909]. Бажано, щоб активний амлодипіну малеат був, по суті, чистим. Наприклад, вміст домішок, таких як амлодипіну аспартат, амлопридин і т.д., які можуть бути утворені під час синтезу, повинен бути обмежений, переважно, до величини, що складає менше 2мас.%, хоча для даного винаходу така чистота і не потрібна. Спосіб одержання амлодипіну малеату, по суті, вільного від амлодипіну аспартату, описаний в спільній заявці на [патент США, що одночасно розглядається, серійний №09/809343, поданий 16 березня 2001р. і озаглавлений «Спосіб одержання амлодипіну малеату»], що наводиться в описі як посилання. Подібним чином, спосіб одержання вільної основи амлодипіну описаний в спільній заявці на [патент США, що одночасно розглядається, серійний №09/809351, поданий 16 березня 2001р. і озаглавлений «Спосіб одержання амлодипіну, його похідних і попередників»], що наводиться як посилання.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу також містять, щонайменше, один наповнювач. Під «наповнювачем» в даному описі мається на увазі будь-який фармацевтично прийнятний неактивний компонент композиції. Як добре відомо в даній галузі, наповнювачі включають розріднувачі, зв'язуючі, змашувальні агенти, дезінтегруючі агенти, барвники, консерванти, регулятори рН і т.д. Наповнювачі обирають, виходячи з бажаних фізичних аспектів кінцевої форми: наприклад, одержання таблетки з бажаною твердістю і крихкістю, що легко диспергуються, легко проковтуються і т.д. Бажана швидкість вивільнення активної речовини з композиції після її проковтування також відіграє роль при виборі наповнювачів. Переважною швидкістю вивільнення є швидкість, порівнювана з комерційно доступними таблетками амлодипіну безилату.

Підходящі наповнювачі, що можуть застосовуватись в даному винаході, включають:

- розріднувач, такий як вторинний кислий фосфат кальцію, лактоза, маніт і т.д.,
- зв'язуюче, таке як мікрокристалічна целюлоза або модифікована целюлоза, повідон і т.д.,
- дезінтегруючий агент, такий як натрій крохмаль гліколят, кросповідон,
- змашувальний агент, такий як стеарат магнію, стеарилфумарат натрію, тальк,
- барвник, агент, що маскує смак і т.д.

Значення рН композиції може бути проконтрольоване або доведене внаслідок правильного вибору наповнювачів. Слід пам'ятати про те, що амлодипіну малеат є слабо кислим. Наприклад, амлодипіну малеат у вигляді насиченого водного розчину має рН близько 4,8. Таким чином, застосування рН-інертних наповнювачів, тобто таких, що здійснюють невеликий вплив або взагалі не впливають на рН, зазвичай приводить до одержання нелужної фармацевтичної композиції, оскільки амлодипіну малеат, по суті, діє як свій власний регулюючий агент. Прикладом рН-інертного наповнювача є мікрокристалічна целюлоза. Композиція, що включає амлодипіну малеат і мікрокристалічну целюлозу, зазвичай має рН близько 6. Для порівняння,

відповідна композиція амлодипіну безилату звичайно має рН близько 7, а відповідна композиція вільної основи амлодипіну звичайно має рН близько 9. Комерційно доступні таблетки, що включають амлодипіну безилат і Norvasc, і, що продаються під зареєстрованим торговим знаком, звичайно мають рН 7,05-7,35 (що вимірюється у вигляді 20мас.% суспензії).

Можуть бути також використані наповнювачі, що здійснюють рН-дію. При розробці фармацевтичної композиції необхідно враховувати рН наповнювачів таким чином, щоб загальний рН фармацевтичної композиції знаходився в інтервалі приблизно від 5,5 до 7,0.

Наприклад, комерційно доступні/фармацевтично прийнятні фосфати кальцію, як правило, є лужними, тобто мають рН вищий за 7 при вимірюванні вищеописаним способом в 20% суспензії. Наприклад, вказано, що DI-TAB, комерційно доступний дигідрат вторинного кислого фосфату кальцію має рН близько 7,4. Тим не менш, деякі, форми і види фосфату кальцію мають кислий або нейтральний рН. Такий більш низький рН може бути зумовлений видами фосфату кальцію, а також обробкою матеріалу, наприклад, при видаленні домішок/промивці. Наприклад, прийнято вважати, що вторинний кислий фосфат кальцію має рН близько 7,3 в той час, як A-Tab™ (Rhodia), також безводний, вторинний кислий фосфат кальцію, має рН близько 5,0. Подальші приклади комерційно доступних нелужних фосфатів кальцію включають DiCAFOS A (Budenheim), що має рН близько 7 (10% суспензія), і Fujicalin SG (Fuji), що має рН 6,1-7,2 (5% суспензія). Використовуючи нелужний фосфат кальцію як наповнювач, можна одержати фармацевтичну композицію, що має потрібний рН. Альтернативно, для одержання потрібного рН композиції може бути використана суміш фосфатів кальцію, деякі з яких мають рН 7, а деякі - нижчий за 7.

Замість нелужного фосфату кальцію або в доповнення до нього можуть бути використані інші кислотні наповнювачі як такі або з метою урівноваження лужного наповнювача. Прикладом такого кислотного наповнювача є дезінтегруючий агент Explotab (TM) від Penwest, що являє собою поперечнозшитий, низькозаміщений натрій крохмаль гліколят. Крім того, для одержання потрібного рН можуть бути також використані рН-регулюючі агенти. Вказані агенти включають фармацевтично прийнятні кислоти, такі як малеїнова кислота, лимонна кислота або аскорбінова кислота (останні дві також діють як антиоксиданти), і фармацевтично прийнятні основи, такі як оксид кальцію або оксид магнію. Солі слабких кислот і/або слабких основ також є підходящими регулювальниками рН, оскільки вони діють як буфери, підвищуючи або знижуючи значення рН відповідно до хімічної природи їх компонентів.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу конкретно не обмежені відносно їх форми або способу введення, включаючи лікарські форми для орального введення, а також лікарські форми для парентерального введення. Композиція може бути в формі рідини, твердої речовини або суспензії. Фармацевтична композиція, переважно, має тверду лікарську форму, таку як таблетка, капсула або саше, призначену для орального введення.

Як основний наповнювач переважні тверді лікарські форми містять мікрокристалічну целюлозу, фосфат кальцію, особливо кислий фосфат кальцію, або їх суміш. Вміст інших наповнювачів, якщо такі є, зазвичай становить менш ніж 25мас.%, як правило, менше ніж 10мас.% і, в деяких випадках, менше ніж 5мас.% від загальної маси фармацевтичної композиції. Інші переважні наповнювачі являють собою дезінтегруючий агент, такий як натрій крохмаль гліколят, і/або змащувальний агент, такий як стеарат магнію і/або тальк.

Наприклад, було встановлено, що фармацевтична композиція, що включає амлодипіну малеат і мікрокристалічну целюлозу як єдиний наповнювач, забезпечує хорошу стабільність, запобігаючи утворенню домішок.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути одержані способами, загальновідомими в даній галузі. Як правило, амлодипіну малеат змішують з одним або декількома наповнювачами, одержуючи суміш.

Змішування може бути здійснене вологим або сухим способом (тобто з використанням або без використання розчинника або рідкого розріджувача) і включати гранулювання, агрегування або змішування порошоків. Однак переважним є сухий спосіб. Після обов'язкової подальшої обробки суміш може бути спресована в таблетки або вміщена в капсули, такі як желатинові капсули. Як правило, амлодипіну малеат, що змішується, має форму часток. Загалом, при використанні часток більшого розміру стабільність при зберіганні фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу підвищується. Середній розмір часток амлодипіну малеату, переважно, становить, щонайменше, 20 мікрон, більш переважно, щонайменше, 100 мікрон і, в деяких випадках, щонайменше, 300 мікрон. При необхідності регулювання рН композиції, вказане регулювання, переважно, здійснюють до одержання кінцевої форми, такої як таблетка або капсула.

Наприклад, таблетки відповідно до даного винаходу можуть бути одержані, наприклад, мокрим гранулюванням суміші амлодипіну малеату і твердого носія/розріджувача, такого як фосфат кальцію потрібного сорту, за допомогою гранулюючого розчинника, такого як вода або етанол; сушкою вологого грануляту; просіюванням грануляту; змішуванням з натрій крохмаль гліколятом і стеаратом магнію і пресуванням суміші в таблетки. Контроль рН і/або доведення величини рН, переважно, здійснюють до змішування зі стеаратом магнію. У даному прикладі як стадію гранулювання, так і стадію змішування, вважають стадіями «перемішування», оскільки амлодипіну малеат і наповнювач перемішують.

Черговий підходящий спосіб включає пряме пресування суміші амлодипіну малеату і наповнювача (наповнювачів). Відповідно до даного способу інгредієнти змішують разом, одержуючи склад суміші, що пресується, який надалі пресується в таблетку. При одержанні таблетки прямим пресуванням може бути використана суміш, що включає амлодипіну малеат, мікрокристалічну целюлозу і/або фосфат кальцію, і, необов'язково, натрій крохмаль гліколят і/або стеарат магнію.

Наприклад, суміш, що включає амлодипіну малеат, вторинний кислий фосфат кальцію, мікрокристалічну целюлозу і натрій крохмаль гліколят, що має рН від 5,5 до 7,0, можуть бути змішані разом, повторно змішані зі стеаратом магнію і піддані впливу тиску для одержання стабільної таблетки.

Таблетки відповідно до даного винаходу, що включають амлодипіну малеат, мікрокристалічну целюлозу, натрій крохмаль гліколят і стеарат магнію, необов'язково з додаванням вторинного кислого фосфату кальцію,

не спричиняють їх прилипання до штампів для таблеток, як описано у відомих способах, що стосуються інших складів амлодипіну [див. вищезгаданий ЕР 244944]. Відповідно, композиція у відповідності з даним винаходом може бути одержана в промисловому масштабі без технологічних проблем.

На таблетки може бути нанесене відповідне покриття. Наприклад, покриття може являти собою бар'єр для вологи, що забезпечує стабільність при зберіганні, або склад для покриття з пролонгованим або уповільненим вивільненням, як добре відомо в даній галузі.

Альтернативними лікарськими формами є капсули, як м'які, так і тверді. Вищеописаний стабілізований склад амлодипіну малеату у відповідності до даного винаходу вміщують в капсули відомими в даній галузі способами в кількості, що включає необхідну терапевтичну дозу амлодипіну.

Підходящим пакувальним матеріалом для упаковки фармацевтичних лікарських форм є пластикові або скляні контейнери і блістери. Особливо доцільними є блістери, виготовлені з непроникних матеріалів (поліетилен високої щільності або алюміній), оскільки вони можуть сприяти зниженню швидкості утворення розкладаючих домішок під час зберігання, зокрема, амло-піридинової домішки.

Як зазначено раніше, фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу застосовують для лікування або профілактики стенокардії або гіпертензії внаслідок введення ефективної кількості фармацевтичної композиції потребуючому цього пацієнту. Як правило, фармацевтична композиція представлена у вигляді стандартної дози. Окремі стандартні дози композиції звичайно містять від 1 до 100мг амлодипіну малеату, частіше за все, від 1 до 25мг. Переважними є стандартні дози, що включають амлодипіну малеат в кількості, еквівалентній 1,25, 2,5, 5 або 10мг амлодипіну, такі як таблетки або капсули для перорального введення. Фармацевтичну композицію вводять від 1 до 3 разів на день, переважно, один раз на день. Вищезгадані композиції також можуть бути використані для зниження симптомів серцевої недостатності, поліпшення систолічної функції лівого шлуночка і підвищення здатності переносити фізичне навантаження у пацієнтів з ішемічною LVD і серцевою недостатністю без поточної стенокардії.

Композиції амлодипіну малеату відповідно до даного винаходу також можуть бути використані для медичних цілей в поєднанні з іншими гіпотензивними і/або агентами проти стенокардії, наприклад, з інгібіторами АПФ, такими як беназеприл. Подібне поєднання може бути здійснене шляхом застосування препарату, що включає поєднання препаратів, наприклад, капсули, що містить амлодипіну малеат і беназеприлу гідрохлорид, або шляхом окремого введення лікарських засобів, що містять вищезгадані агенти. Подібним чином амлодипіну малеат може також поєднуватися з інгібіторами редуктази HMG-CoA, особливо статинами, такими як ловастин, симвастатин, аторвастатин і т.д.

Відповідно, даний винахід також передбачає спосіб лікування і/або профілактики одного або декількох з таких захворювань, як стенокардія, гіпертензія і серцева недостатність (порушення), шляхом введення фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу, що включає ефективну і/або профілактичну кількість амлодипіну малеату потребуючому цього пацієнту.

Даний винахід також передбачає застосування композиції у відповідності до даного винаходу для одержання лікарського препарату, призначеного для лікування і/або профілактики одного або декількох з вказаних порушень.

Приклади

Приклад 1. Таблетки амлодипіну малеату на основі фосфату кальцію як наповнювача

а) Склади таблеток, що включають фосфат кальцію з різним рН

Номер партії	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)
Еквівалент амлодипіну	2,5мг	10мг	2,5мг	10мг	2,5мг	10мг
Амлодипіна малеат	3,21мг	12,8мг	3,21мг	12,8мг	3,21мг	12,8мг
Безводний, вторинний кислий фосфат кальцію: - Di CAFOS A	31,5мг	126,0мг				
- A-TAB - Fujicalin			31,5мг	126,0мг	31,5мг	126,0мг
Мікрокристалічна целюлоза	62,05мг	248,1мг	62,05мг	248,1мг	62,05мг	248,1мг
Натрій крохмаль гліколят	2,0мг	8,0мг	2,0мг	8,0мг	2,0мг	8,0мг
Стеарат магнію	1,0мг	4,0мг	1,0мг	4,0мг	1,0мг	4,0мг
Всього	99,76мг	398,9мг	99,76мг	398,9мг	99,76мг	398,9мг

Види безводного, вторинного кислого фосфату кальцію, що використовуються

№ партії	Кінцевий рН 20% (мас/об) суспензії таблетки	Вид CaHPO ₄	Постачальник CaHPO ₄	рН 5% (мас/об) суспензії CaHPO ₄	рН 20% (мас/об) суспензії CaHPO ₄
(A), (B)	6,13,6,19	DiCAFOS A	Budenheim	7,29	6,69
(E), (F)	5,74, 5,74	Fujicalin	Fuji	6,12	5,62
(C), (D)	5,53,5,54	A-TAB	Rhone-Poulenc	6,03	5,25

б) Склади таблеток, що включають амлодипіну малеат з частками різних розмірів

Номер партії	(G)	(H)	(I)
Еквівалент основи амлодипіну	2,5мг	10мг	2,5мг
Амлодипіну малеат, мелений	3,21мг	12,8мг	-

Амлодипіну maleat	-	-	3,21мг
Безводний, вторинний кислий фосфат кальцію (pH6,7)	31,5мг	126,0мг	31,5мг
Мікрокристалічна целюлоза	62,05мг	248,1мг	62,05мг
Натрій крохмаль гліколят	2,0мг	8,0мг	62,05мг
Стеарат магнію	1,0мг	4,0мг	1,0мг
Всього	99,76мг	398,9мг	99,76мг

Розмір часток амлодипіну maleату, що використовується для одержання партій A-F, вимірюють лазерною дифракцією, при цьому одержані результати показують, що менш ніж 90% часток мають розмір менший за 204 мікрон, а 50% часток мають розмір менший за 80 мікрон.

Вказаний амлодипіну maleат подрібнюють до розміру часток 10-20 мікрон і використовують для одержання партій (G) і (H). Альтернативно, для одержання партії (I) використовують іншу партію амлодипіну maleату, розмір 90% часток якого становить менш ніж 11 мікрон, а 50% - менш ніж 6 мікрон.

с) Способи одержання

Партії (A)-(F) і (I) одержують таким чином:

- Амлодипіну maleат просівають крізь сито розміром 500мкм.
- Інші наповнювачі просівають крізь сито розміром 850мкм.
- Всі наповнювачі, за винятком стеарату магнію, змішують в змішувачі з вільним падінням протягом 15 хвилин зі швидкістю приблизно 250б./хв. Величину pH перевіряють у 20% водній суспензії.
- Додають стеарат магнію і порошкову суміш перемішують протягом ще 5 хвилин зі швидкістю приблизно 250б./хв.
- Пресують таблетки 2,5мг і/або 10мг, застосовуючи ексцентриковий прес Korsch EKO.

Партії (G) і (H) одержують таким чином:

- Амлодипіну maleат подрібнюють.
- Інші наповнювачі просівають крізь сито розміром 850мкм.
- Всі, наповнювачі за винятком стеарату магнію, змішують в змішувачі з вільним падінням протягом 15 хвилин зі швидкістю приблизно 250б./хв. Величину pH перевіряють у 20% водній суспензії.
- Додають стеарат магнію і порошкову суміш перемішують протягом ще 5 хвилин зі швидкістю приблизно 250б./хв.
- Пресують таблетки 2,5мг і/або 10мг, застосовуючи ексцентриковий прес Korsch EKO.

Приклад 2. Таблетки, що включають мікрокристалічну целюлозу

а) Склад

Номер партії	(J)	(K)
Еквівалент основи амлодипіну	2,5мг	10мг
Амлодипіну maleат	3,21мг	12,8мг
Мікрокристалічна целюлоза	75,55мг	302,1мг
Заздалегідь висушений картопляний крохмаль	20,0мг	80,0мг
Стеарат магнію	0,5мг	2,0мг
Тальк	0,5мг	2,0мг
Всього	99,76мг	398,9мг

Спосіб одержання

- Амлодипіну maleат просівають крізь сито розміром 500мкм.
- Інші наповнювачі просівають крізь сито розміром 850мкм.
- Всі наповнювачі, за винятком стеарату магнію і тальку, змішують в змішувачі з вільним падінням протягом 15 хвилин зі швидкістю приблизно 250б./хв. Величину pH перевіряють у 20% водній суспензії.
- Додають стеарат магнію і тальк і порошкову суміш перемішують протягом ще 5 хвилин зі швидкістю приблизно 250б./хв.
- Пресують таблетки 2,5мг і/або 10мг, застосовуючи ексцентриковий прес Korsch EKO.

Властивості складу таблеток:

pH 20% (мас/об) суспензії:

- партія (J) = 5,92

- партія (K) = 5,96

Приклад 3. Таблетки амлодипіну maleату, що включають маніт

Склад

Номер партії	(L)
Еквівалент основи амлодипіну	10мг
Амлодипіну maleат	12,8мг
Маніт	370,1мг
Натрій крохмаль гліколят	8,0мг
Стеарат магнію	6,0мг
Тальк	2,0мг
Всього	398,9мг

Спосіб одержання

- Амлодипіну maleат просівають крізь сито розміром 500мкм.

- Інші наповнювачі просівають крізь сито розміром 850мкм.
 - Всі наповнювачі, за винятком стеарата магнію і тальку, змішують в змішувачі з вільним падінням протягом 15 хвилин зі швидкістю приблизно 25об./хв. Величину рН перевіряють у 20% водній суспензії.
 - Додають стеарат магнію і тальк і порошкову суміш перемішують протягом ще 5 хвилин зі швидкістю приблизно 25об./хв.
 - Пресують таблетки 10мг, застосовуючи ексцентриковий прес Korsch ЕКО. Приклад 4.
- Таблетки амлодипіну малеату, що мають рН вищий за 7 (порівняльний приклад)
Склад (рН 20% мас/об суспензії: 8.68)

Номер партії	(X)
Еквівалент основи амлодипіну	2,5мг
Амлодипіну малеат	3,21мг
Безводний, вторинний кислий фосфат кальцію (рН 6,69)	31,5мг
Оксид магнію ponderosum	0,5мг
Мікрокристалічна целюлоза	62,05мг
Натрій крохмаль гліколят	2,0мг
Стеарат магнію	1,0мг
Всього	100,26мг

Спосіб одержання

- Амлодипіну малеат просівають крізь сито розміром 500мкм.
- Інші наповнювачі просівають крізь сито розміром 850мкм.
- Амлодипіну малеат, оксид магнію і близько 30% мікрокристалічної целюлози (МКЦ) змішують в змішувачі з вільним падінням протягом 10 хвилин зі швидкістю приблизно 25об./хв.
- Додають кількість МКЦ, що залишилася, безводний, вторинний кислий фосфат кальцію і натрій крохмаль гліколят і суміш перемішують в змішувачі з вільним падінням протягом 15 хвилин зі швидкістю приблизно 25об./хв. Величину рН перевіряють у 20% водній суспензії.
- Додають стеарат магнію і тальк і порошкову суміш перемішують протягом ще 5 хвилин зі швидкістю приблизно 25об./хв.
- Пресують таблетки 2,5мг і пропорційно більші таблетки 10мг, застосовуючи ексцентриковий прес Korsch ЕКО.

Приклад 5. Випробування таблеток амлодипіну малеату на стабільність

Випробування на стабільність партій, одержаних в прикладах 1-4, в різних пакувальних матеріалах (флакони з ПЕВП, блістери з ПВХ/ПВДХ/ПЕ) проводять в термостаті при температурі 40±2°C і відносній вологості 75±5% або у відкритій чашці. Аналіз активної речовини і вмісту домішок проводять способом ВЕРХ, застосовуючи порівняльні матеріали амлодипіну малеату і основних розкладаючих домішок:

амлодипіну аспартат (Z#204)

амло-придин (Z#202).

Крім того, були виявлені і ідентифіковані дві невеликі домішки Z#203 і Z#205.

Вміст інших виявлених домішок/продуктів розпаду визначають шляхом внутрішньої нормалізації.

У нижченаведених таблицях результати аналізу активної речовини виражені в міліграмах, а вміст домішок - в процентах.

А) Випробування на стабільність, що проводяться при температурі 40°C і відносній вологості (RH) 75% у відкритій чашці (вплив рН)

T=0 місяців	(A)	(B)	(E)	(F)	(C)	(D)
Аналіз (мг/таблетку)	2,45	9,85	2,38	10,01	2,38	9,88
Z#202 (%)	0,15	0,15	0,08	0,08	0,05	0,08
Z#203 (%)	0,00	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Z#204 (%)	0,16	0,15	0,13	0,12	0,13	0,12
Z#205 (%)	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин (%)	0,31	0,28	0,27	0,28	0,27	0,27
T=1 місяць						
Аналіз (мг/таблетку)	2,48	9,82	2,31	9,55	2,23	9,29
Z#202 (%)	0,15	0,15	0,21	0,23	1,27	1,25
Z#203 (%)	0,00	0,03	0,04	0,04	0,04	0,04
Z#204 (%)	0,24	0,23	0,41	0,30	0,27	0,22
Z#205 (%)	0,01	0,01	0,03	0,02	0,04	0,03
Загальний вміст невідомих речовин (%)	0,35	0,31	0,58	0,56	0,83	0,72
T=2 місяці						
Аналіз (мг/таблетку)	2,40	9,69	2,30	9,57	2,16	8,94
Z#202 (%)	0,20	0,18	0,37	0,39	1,85	1,85
Z#203 (%)	0,03	0,03	0,04	0,05	0,04	0,04
Z#204 (%)	0,31	0,29	0,77	0,63	0,33	0,27
Z#205 (%)	0,01	0,01	0,05	0,04	0,03	0,02
Загальний вміст невідомих речовин (%)	0,42	0,35	1,11	1,10	1,37	1,10

Випробування на стабільність, що проводяться в блістері з ПВХ/ПЕ/ПВДХ при температурі 40°C і відносній

вологості 75%

T=0 місяців	(A)	(B)	№	(K)
Аналіз	2,51	9,99	2,52	10,33
Z#202	0,11	0,11	0,20	0,20
Z#203	0,00	0,00	0,00	0,00
Z#204	0,15	0,14	0,00	0,00
Z#205	0,01	0,01	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин	0,31	0,31	0,46	0,49
T=3 місяці				
Аналіз	2,49	9,49	2,49	9,99
Z#202	0,15	0,15	0,07	0,05
Z#203	0,00	0,00	0,00	0,03
Z#204	0,26	0,29	0,46	0,30
Z#205	0,01	0,01	0,02	0,02
Загальний вміст невідомих речовин	0,36	0,34	0,45	0,38
T=6 місяців				
Аналіз	2,45	9,49	2,45	9,94
Z#202	0,23	0,21	0,17	0,11
Z#203	0,04	0,04	0,04	0,04
Z#204	0,46	0,39	0,64	0,54
Z#205	0,01	0,00		0,02
Загальний вміст невідомих речовин	0,57	0,54	0,64	0,51

Випробування на стабільність, що проводяться у відкритій чашці при температурі 40°C і відносній вологості (RH) 75%

t=0 місяців	(J)	(K)
Аналіз	2,49	10,18
Z#202	0,04	0,04
Z#203	0,02	0,03
Z#204	0,19	0,17
Z#205	0,01	0,01
Загальний вміст невідомих речовин	0,42	0,36
t=1 місяць		
Аналіз	2,44	10,14
Z#202	0,08	0,07
Z#203	0,02	0,03
Z#204	0,34	0,36
Z#205	0,01	0,01
Загальний вміст невідомих речовин	0,45	0,42
t=3 місяці		
Аналіз	2,41	9,72
Z#202	0,22	0,21
Z#203	0,04	0,04
Z#204	0,50	0,54
Z#205	0,03	0,03
Загальний вміст невідомих речовин	0,63	0,56

Випробування на стабільність, що проводяться в контейнері з ПЕВП при температурі 40°C і відносній вологості (RH) 75%

T=0 місяців	(A)	(B)	(J)	(K)	(L)
Аналіз	2,51	9,99	2,52	10,33	10,11
Z#202	0,11	0,11	0,20*	0,20*	0,19*
Z#203	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Z#204	0,15	0,14	0,00*	0,00*	0,00*
Z#205	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин	0,31	0,31	0,46	0,49	0,40
T=3 місяці					
Аналіз	2,52	9,84	2,51	10,26	8,69
Z#202	0,13	0,15	0,41*	0,37*	0,45*
Z#203	0,00	0,00	0,03	0,00	0,05
Z#204	0,27	0,23	0,00*	0,00*	0,00*
Z#205	0,03	0,03	0,07	0,05	0,01
Загальний вміст невідомих речовин	0,33	0,32	0,41	0,49	0,66

T=6 місяців					
Аналіз	2,49	9,83	2,47	10,26	
Z#202	0,15	0,15	0,08	0,05	
Z#203	0,00	0,00	0,00	0,03	
Z#204	0,44	0,41	0,44	0,38	
Z#205	0,02	0,01	0,10	0,08	
Загальний вміст невідомих речовин	0,46	0,44	0,44	0,37	

*Загальний вміст Z#202 і Z#204

Порівняльні випробування на стабільність композиції з лужним рН (відкрита чашка, температура 40°C і відносна вологість 75%)

t=0 місяців	(X)
Аналіз	2,52
Z#202	0,04
Z#203	0,03
Z#204	0,13
Z#205	0,00
Загальний вміст невідомих речовин	0,30
t=1 місяць	
Аналіз	2,43
Z#202	0,06
Z#203	0,03
Z#204	1,73
Z#205	0,00
Загальний вміст невідомих речовин	0,51

Випробування на стабільність, що проводяться при температурі 40°C і відносній вологості 75% у відкритій чашці (вплив розміру часток)

t=0 місяців	(A)	(B)	(G)	(H)	(I)
Аналіз (мг/таблетку)	2,45	9,85	2,38	10,12	2,54
Z#202 (%)	0,15	0,15	0,05	0,05	0,10
Z#203 (%)	0,00	0,03	0,00	0,01	0,04
Z#204 (%)	0,16	0,15	0,03	0,03	0,01
Z#205 (%)	0,01	0,01	0,00	0,00	0,02
Загальний вміст невідомих речовин (%)	0,31	0,28	0,17	0,11	0,26
t=1 місяць					
Аналіз (мг/таблетку)	2,48	9,82	2,29	9,88	-
Z#202 (%)	0,15	0,15	0,17	0,14	-
Z#203 (%)	0,00	0,03	0,01	0,01	-
Z#204 (%)	0,24	0,23	0,52	0,48	-
Z#205 (%)	0,01	0,01	0,02	0,02	-
Загальний вміст невідомих речовин (%)	0,35	0,31	0,22	0,19	
t=2 місяці					
Аналіз (мг/таблетку)	2,46	9,87	2,22	9,64	2,35
Z#202 (%)	0,17	0,16	0,28	0,25	0,34
Z#203 (%)	0,00	0,00	0,01	0,01	0,03
Z#204 (%)	0,28	0,28	1,02	1,01	0,41
Z#205 (%)	0,01	0,01	0,03	0,03	0,04
Загальний вміст невідомих речовин (%)	0,47	0,43	0,63	0,52	0,60
t=3 місяці					
Аналіз (мг/таблетку)	2,40	9,69	2,24	9,36	2,36
Z#202 (%)	0,20	0,18	0,18	0,16	0,39
Z#203 (%)	0,03	0,03	0,01	0,01	0,11
Z#204 (%)	0,31	0,29	1,26	1,34	0,53
Z#205 (%)	0,01	0,01	0,05	0,04	0,04
Загальний вміст невідомих речовин (%)	0,42	0,35	0,90	0,74	0,64

Для порівняння стабільності, збільшення загальної кількості домішок, ідентифікованих і неідентифікованих, при t=0 місяців, враховують:

Підвищення загального вмісту домішок в %	(A)	(B)	(G)	(H)	(I)
Через 3 місяці при 40°C/75% відносної вологості	+ 0,33	+ 0,24	+ 1,82	+ 1,43	

Порівняльні випробування на стабільність з Норваском (комерційні таблетки амлодипіну безилату)
Випробування на стабільність, що проводяться в оригінальному блістері при температурі 40°C і відносній вологості 75%.

	Norvasc® 5мг партія 81040100 (DE)	Norvasc® 10мг партія 901-05941 (NL)
t=0 місяців		
Аналіз	5,19	9,99
Z#202	0,04	0,02
Z#203	0,01	0,00
Z#204	0,00	0,00
Z#205	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин	0,12	0,12
t=3 місяці		
Аналіз	5,13	9,70
Z#202	0,16	0,17
Z#203	0,03	0,00
Z#204	0,00	0,00
Z#205	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин	0,38	0,62
t=6 місяців		
Аналіз	4,97	9,58
Z#202	0,28	0,27
Z#203	0,00	0,00
Z#204	0,00	0,00
Z#205	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин	0,49	0,78

Випробування на стабільність, що проводяться у відкритій чашці при температурі 40°C і відносній вологості (RH) 75%.

	Norvasc® 2,5мг партія 8QP115A (US)	Norvasc® 10мг партія N-09 (ES)
t=0 місяців		
Аналіз	2,44	9,91
Z#202	0,08	0,82
Z#203	0,00	0,00
Z#204	0,00	0,00
Z#205	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин	0,02	0,34
t=1 місяць		
Аналіз	2,44	8,90
Z#202	0,18	2,17
Z#203	0,04	0,19
Z#204	0,00	0,01
Z#205	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин	0,10	1,21
t=2 місяці		
Аналіз	2,39	7,98
Z#202	0,27	3,24
Z#203	0,00	0,00
Z#204	0,00	0,00
Z#205	0,00	0,03
Загальний вміст невідомих речовин	0,33	2,51
t=3 місяці		
Аналіз	2,34	7,68
Z#202	0,37	3,98
Z#203	0,00	0,00
Z#204	0,00	0,00
Z#205	0,00	0,03
Загальний вміст невідомих речовин	0,27	2,76

Приклад 6. Капсули амлодипіну малеату
Склади

Номер партії	(CA), (CB)
Еквівалент амлодипіну	5,0мг
Амлодипіну maleat	6,42мг
Мікрокристалічна целюлоза	72,6мг
Заздалегідь висушений картопляний крохмаль	20,0мг
Стеарат магнію	0,5мг
Всього	99,52мг

Номер партії	(CC)	(CX)
Еквівалент амлодипіну	5,0мг	5,0мг
Амлодипіну maleat	6,42мг	6,42мг
Безводний, вторинний кислий фосфат кальцію	31,5мг	31,5мг
Оксид магнію	-	1,5мг
Мікрокристалічна целюлоза	62,0мг	62,0мг
Натрій крохмаль гліколят	2,0мг	2,0мг
Стеарат магнію	1,0мг	1,0мг
Всього	102,92мг	104,43мг

pH капсул при t=0

Номер партії	Концентрація	Вид безводного, вторинного кислого фосфату кальцію	pH 20% (мас/об) суспензії вмісту капсули
(CC)	5,0мг	Di CAFOS A	6,10
(CX)	5,0мг	Di CAFOS A	9,59

Партію (CA) одержують таким чином:

- Амлодипіну maleat просівають крізь сито розміром 500мкм.
- Інші наповнювачі просівають крізь сито розміром 850мкм.
- Всі наповнювачі, за винятком стеарату магнію, змішують в змішувачі з вільним падінням протягом 15 хвилин зі швидкістю приблизно 25об./хв. Величину pH перевіряють у 20% водній суспензії.
- Додають стеарат магнію і порошкову суміш перемішують протягом ще 5 хвилин зі швидкістю приблизно 25об./хв.

- Одержаною порошковою сумішшю наповнюють желатинові капсули.

Партію (CB) одержують таким чином:

- Амлодипіну maleat просівають крізь сито розміром 500мкм.
- Інші наповнювачі просівають крізь сито розміром 850мкм.
- Всі наповнювачі, за винятком стеарату магнію, змішують в змішувачі з вільним падінням протягом 15 хвилин зі швидкістю приблизно 25об./хв. Величину pH перевіряють у 20% водній суспензії.
- Додають стеарат магнію і порошкову суміш перемішують протягом ще 5 хвилин зі швидкістю приблизно 25об./хв.

- Одержаною порошковою сумішшю наповнюють капсули з НРМС.

Партію (CC) одержують таким чином:

- Амлодипіну maleat просівають крізь сито розміром 500мкм.
- Інші наповнювачі просівають крізь сито розміром 850мкм.
- Всі наповнювачі, за винятком стеарату магнію, змішують в змішувачі з вільним падінням протягом 15 хвилин зі швидкістю приблизно 25об./хв. Величину pH перевіряють у 20% водній суспензії.
- Додають стеарат магнію і порошкову суміш перемішують протягом ще 5 хвилин зі швидкістю приблизно 25об./хв.

- Отриманою порошковою сумішшю наповнюють желатинові капсули.

Партію (CX) одержують таким чином:

- Амлодипіну maleat просівають крізь сито розміром 500мкм.
- Інші наповнювачі просівають крізь сито розміром 850мкм.
- Амлодипіну maleat, оксид магнію і близько 30% від загальної кількості мікрокристалічної целюлози (МКЦ) перемішують в змішувачі з вільним падінням протягом 10 хвилин зі швидкістю приблизно 25об./хв.
- Додають кількість МКЦ, що залишилась, безводного, вторинного кислого фосфату кальцію і натрій крохмаль гліколят і перемішують в змішувачі з вільним падінням протягом 15 хвилин зі швидкістю приблизно 25об./хв. Величину pH перевіряють у 20% водній суспензії.
- Додають стеарат магнію і порошкову суміш перемішують протягом ще 5 хвилин зі швидкістю приблизно 25об./хв.

- Отриманою порошковою сумішшю наповнюють желатинові капсули, застосовуючи автоматичну машину для наповнення капсул.

Приклад 7. Випробування на стабільність капсул амлодипіну maleatu

Проводять випробування на стабільність партій, одержаних в прикладі 6, по суті, у відповідності до методики, описаної в прикладі 5.

Випробування на стабільність проводять в блістері з ПВХ/ПЕ/ПВДХ при температурі 40°C і відносній вологості (RH) 75%

t=0 місяців	(CA)	(CB)
-------------	------	------

Аналіз	5,13	4,98
Z#202	0,04	0,04
Z#203	0,03	0,03
Z#204	0,12	0,12
Z#205	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин t=3 місяці	0,32	0,31
Аналіз	4,82	4,76
Z#202	0,08	0,06
Z#203	0,02	0,02
Z#204	0,15	0,14
Z#205	0,01	0,00
Загальний вміст невідомих речовин t=6 місяців	0,39	0,38
Аналіз	4,67	4,81
Z#202	0,14	0,10
Z#203	0,04	0,02
Z#204	0,23	0,18
Z#205	0,02	0,01
Загальний вміст невідомих речовин	0,45	0,42

Двомісячні і місячні випробування на стабільність проводять у відкритій чашці

t=0 місяців	(CC)	(CX)
Аналіз	4,91	4,72
Z#202	0,04	0,04
Z#203	0,03	0,04
Z#204	0,12	0,13
Z#205	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин T=1 місяць при 25°C/60% RH	0,28	0,29
Аналіз	4,85	4,70
Z#202	0,05	0,05
Z#203	0,04	0,04
Z#204	0,13	0,14
Z#205	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин T=1 місяць при 40°C/75% RH	0,28	0,28
Аналіз	4,76	4,16
Z#202	0,06	0,08
Z#203	0,04	0,03
Z#204	0,15	11,36
Z#205	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин	0,28	0,62

Випробування на стабільність проводять в контейнері з ПЕВП

t=0 місяців	(CA)	(CB)
Аналіз	4,99	5,01
Z#202	0,05	0,04
Z#203	0,03	0,03
Z#204	0,12	0,11
Z#205	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин T=3 місяці при 25°C/60% RH	0,31	0,30
Аналіз	5,07	4,77
Z#202	0,04	0,04
Z#203	0,03	0,04
Z#204	0,12	0,12
Z#205	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин T=3 місяці при 40°C/75% RH	0,30	0,32
Аналіз	5,01	4,65
Z#202	0,05	0,05
Z#203	0,03	0,04

Z#204	0,12	0,13
Z#205	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин	0,29	0,32

Випробування на стабільність комерційно доступних капсул Amlor® (амлодипіну безилат)
Випробування на стабільність, що проводяться в оригінальному блістері

Amlor 5мг капсули партія 9037002	t=0 місяців	t=3 місяці при 40°C/75% RH
Аналіз	4,59	4,44
Z#202	0,01	0,20
Z#203	0,00	0,00
Z#204	0,00	0,00
Z#205	0,00	0,00
Загальний вміст невідомих речовин	0,06	0,37

Після вивчення вищевикладеного опису даного винаходу для фахівців в даній галузі є очевидним, що подальші зміни і модифікації при втіленні ідей і варіантів, що описуються тут, або при здійсненні даного винаходу на практиці є можливими, при умові, що вони не порушують суті і об'єму даного винаходу, викладених в формулі винаходу.