



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00274**

(22) Data de depozit: **30/09/2009**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/01/2022** BOPI nr. **1/2022**

(30) Prioritate:

**30/09/2008 HU P0800591**

(41) Data publicării cererii:

**29/06/2012** BOPI nr. **6/2012**

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. **HU 2009/000085** **30/09/2009**

(87) Publicare internațională:

Nr. **WO 2010/038091** **08/04/2010**

(73) Titular:

• **EGIS GYOGYSZERGYAR NYILVANOSAN  
MUKODO RESZVENYTARSASAG,  
KERESZTURI UT 30-38, BUDAPESTA, HU**

(72) Inventatori:

• **WAGNER LASZLO, XI.UTC 36,  
BUDAPESTA, HU;**  
• **ZSIGMOND ZSOLT, MATYAS KIRALY  
U.67, MAGLÓD, HU;**  
• **UJFALUSSY GYORGY, DOZSA GYORGY  
U.13, BUDAPESTA, HU;**

• **LEVENTISZNE HUSZAR MAGDOLNA,  
VIRANYOS UT 24/A, BUDAPESTA, HU;**  
• **TONKA-NAGY PETER, OKOL U.4/B 9,  
BUDAPESTA, HU;**  
• **BARCZAY ERZSEBET, BOKENYFOLDI  
U.23, BUDAPESTA, HU;**  
• **GORA LASZLONE, GYONGYVIRAG U.3,  
ISASZEG, HU;**  
• **SZELECZKI EDIT, OSZTALY U.6-10/D 1.2,  
BUDAPESTA, HU;**  
• **FULOP AGNES, SZILAGYI DEZSO U.87,  
BUDAPESTA, HU**

(74) Mandatar:

**CABINET M.OPROIU - CONSILIERE ÎN  
PROPRIETATE INTELLECTUALĂ S.R.L.,  
STR. POPA SAVU NR.42, PARTER,  
SECTOR 1, CP2-229, BUCUREȘTI**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

**IN 224215; EP 1309317 B1; EP 1309556 B1**

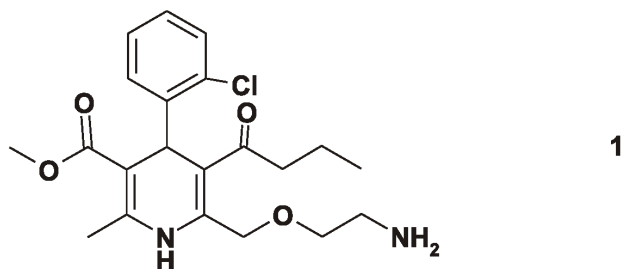
(54)

## COMPOZIȚII CARE CUPRIND AMLODIPINĂ ȘI BISOPROLOL



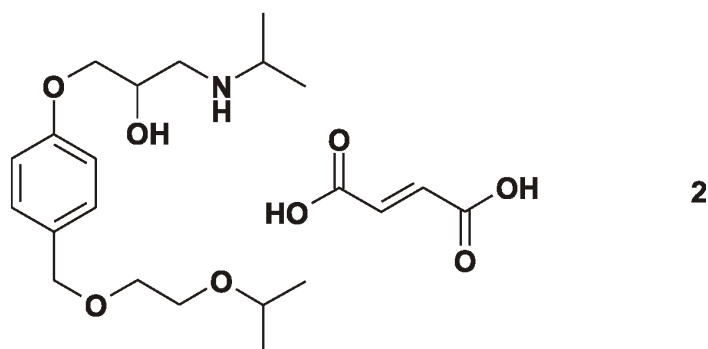
# RO 127490 B1

1 Invenția se referă la o compoziție farmaceutică solidă, stabilă, cuprinzând amlodipină  
cu formula:

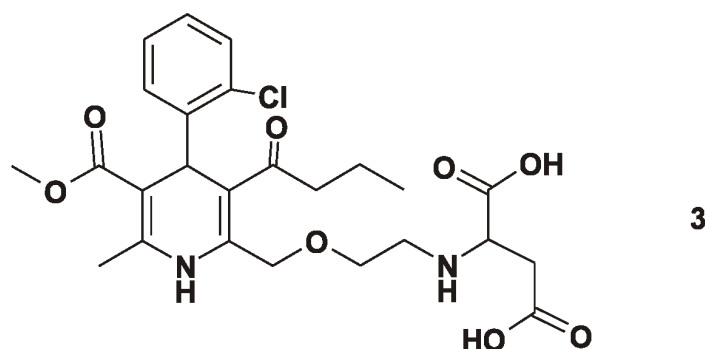


11 și bisoprolol ca ingrediente active.

13 Mai particular, prezenta invenție se referă la o compoziție ambalată într-un ambalaj  
15 protejat față de umiditate, cuprinzând amlodipină bază sau o sare acceptabilă din punct de  
vedere farmaceutic a acesteia, preferabil besilat de amlodipină și fumarat de bisoprolol cu  
formula:



25 suplimentar o umplutură, un dezintegrant, un lubrifiant și un agent antiaderență utilizat în  
industria farmaceutică, mai mult, în care cantitatea de compus acid N-(2-[[4-(2-clorfenil)-3-  
27 (etoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoxi]-etil)-asparaginic cu  
formula:



39 nu depășește 0,5% în timpul preparării și depozitării compoziției.

Stadiul tehnicii

41 Valoarea tensiunii arteriale necesară pentru reducerea riscului de morbiditate și  
43 mortalitate cardiovasculară poate fi atinsă cu ajutorul unui medicament constând dintr-un  
singur compus sau dintr-o combinație optimă de doi compuși conform practicii terapeutice  
"bazată pe dovezi".

45 O terapie de combinație este mai eficientă, în general sunt necesare cantități mai mici  
din fiecare compus decât în cazul unei monoterapii, prin urmare efectele secundare scad și  
47 crește acceptarea din partea pacienților.

# RO 127490 B1

Datorită acestor avantaje crește rolul terapiei de combinație a farmaceuticelor în tratamentul hipertensiunii și a complicațiilor acesteia. În mod obișnuit sunt utilizate combinații de beta blocanți, diuretice, inhibitori ACE, ARB, respectiv blocanți ai canalelor de calciu. 1  
3

Recent, pentru o mai bună "acceptare din partea pacienților" și pentru reducerea costurilor terapiei, aceste combinații sunt comercializate din ce în ce mai mult și mai frecvent ca așa numite forme cu "combinație fixă" cuprinzând ambele ingrediente active într-o singură formă de dozare. 5  
7

Utilizarea de combinații fixe este recomandată în mod neechivoc de instrucțiuni internaționale. 9

Recent au fost puse pe piață mai multe combinații fixe, cuprinzând blocanți ai canalelor de calciu ("antagoniști de calciu") și beta blocanți, utilizate preferabil pentru tratamentul hipertensiunii și a anginei pectorale, cum ar fi tablete conținând felodipina și metoprolol sau nifedipină și atenolol. 11  
13

Combinația fixă de amlodipină și bisoprolol nu a fost încă comercializată, dar mai multe articole și cereri de brevet au ca subiect combinația lor. Cererea internațională de brevet nr. **WO 2005/099699** dezvăluie combinații de S-amlodipină și beta blocanți incluzând combinația cu bisoprolol. 15  
17

Cererea menționează mai multe soluții farmaceutice pentru coformularea acestor ingrediente, dar nu amintește despre principala problemă a aplicabilității practice și anume, incompatibilitatea chimică a ambelor ingrediente active, în așa numitele "mono-compoziții" conținând numai un ingredient activ, amlodipina este sub formă de sare besilat, și bisoprololul este utilizat ca sare fumarat. 19  
21

Formularea besilatului de amlodipină și fumaratului de bisoprolol într-o singură formă de dozare pare a fi practică, din cauză că atât fumaratul de bisoprolol cât și besilatul de amlodipină sunt adecvați pentru prepararea de forme farmaceutice de dozare stabile. 23  
25

Conform cererii de brevet indiene nr. **845/MUM/2004** besilatul de amlodipină și fumaratul de bisoprolol interacționează. Datorită experimentelor noastre produsul este compusul acid N-(2-[[4-(2-clorfenil)-3-(etoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoxi]-etil)-asparaginic cu formula (3). Acest compus este format prin reacția chimică a amlodipinei bază și a acidului fumaric. Formarea acestui produs este neașteptată din cauză că cererea de brevet **US 6518288** afirmă că sarea amlodipinei formată cu acid fumaric este stabilă și nu se transformă în compusul cu formula (3). 27  
29  
31

Cerințele actuale ale autorităților internaționale farmaceutice acceptă limite foarte scăzute - numai câteva zecimi dintr-un procent în greutate - de produși de degradare ai unor compoziții farmaceutice. 33  
35

Proprietățile de absorbție și efectele farmacocinetice ale sărurilor menționate mai sus sunt bine-cunoscute. Pacienții sunt obișnuiți cu utilizarea de compoziții conținând aceste săruri și s-au obișnuit cu efectele acestora. 37

Există o nevoie pentru o formă solidă de dozare care să cuprindă amlodipină sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, preferabil besilat de amlodipină și fumarat de bisoprolol. Compoziția ar trebui să fie o tabletă sau o capsulă în care cantitatea de contaminant care apare din incompatibilitatea ambelor ingrediente active să fie menținută la un nivel scăzut și în timpul depozitării. 39  
41  
43

Conform cererii indiene de brevet nr. **845/MUM/2004** o compoziție rezultând din combinația de besilat de amlodipină și fumarat de bisoprolol poate fi preparată numai dacă ingredientele active sunt separate în granule diferite. Granulele sunt amestecate cu alți excipienți și sunt încărcate în capsule sau pliculețe sau se presează sub forma așa numitelor tablete bistratificate. Esența soluției din invenția indiană este reprezentată de separarea 45  
47

# RO 127490 B1

1 ambelor ingrediente unul de celălalt. În acest fel, contactul fizic dintre ingredientele active  
este prevenit în mod esențial, ceea ce ar putea ajuta la formarea produsului de reacție cu  
3 formula (3) în timpul amestecării granulelor și în special în timpul procesului de presare a  
tabletei cu contactul intensiv al suprafețelor mari.

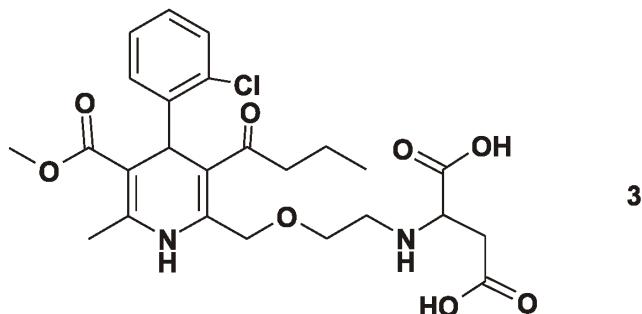
5 Procedeul conform cererii indiene de brevet are mai multe dezavantaje. Granularea  
și omogenizarea individuală a ingredientelor active mărește numărul de etape tehnologice  
7 necesare. Prepararea tabletelor bistratificate necesită un aparat dificil și special.

9 Există necesitatea existenței unei forme solide stabile de dozare care cuprinde  
amlodipina sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, preferabil  
besilat de amlodipină și fumarat de bisoprolol. Compoziția ar trebui să fie o tabletă sau o  
11 capsulă în care cantitatea de contaminant apărută din cauza incompatibilității ambelor ingre-  
diente active este menținută la un nivel scăzut chiar și în timpul depozitării și nu necesită  
13 tratarea separată ingredientelor active în timpul procesului de producere sau în compoziție.

## Prezentarea invenției

15 S-a găsit în mod surprizător că, în cazul unei selectări adecvate a ambalajului și a  
circumstanțelor, se poate prepara o compoziție farmaceutică stabilă, care, dacă este  
17 ambalată în mod satisfăcător, întrunește cerințele reglementărilor privind siguranța pentru  
farmaceutice și cantitatea de acid N-(2-{[4-(2-clorfenil)-3-(etoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-6-  
19 metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoxi}-etil)-asparaginic cu formula (3) nu depășește 0,5% în  
compoziție fie în timpul preparării, fie în timpul depozitării până la data de expirare a  
21 compoziției farmaceutice, cel puțin doi ani.

23 Compoziția farmaceutică solidă stabilă pe bază de amlodipină și bisoprolol conform  
invenției, înlătură dezavantajele stadiului tehnic prin aceea că aceasta conține un amestec  
25 pulverulent omogen de amlodipină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și fumarat  
de bisoprolol și excipienți acceptabili farmaceutic, și este ambalată într-un ambalaj rezistent  
la umiditate și care cuprinde în plus mai puțin de 0,5% din compusul cu formula:



raportat la greutatea ingredientelor active.

37 Într-o variantă preferată, compoziția farmaceutică conform invenției conține besilat  
de amlodipină sau săruri de amlodipină acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

39 Într-o altă variantă preferată, compoziția farmaceutică conform invenției conține mai  
puțin de 0,3% compus cu formula (3), chiar mai puțin de 0,2% compus cu formula (3).

41 O variantă preferată a compoziției farmaceutice conform invenției se referă la faptul  
că compoziția este ambalată într-un blister format la rece din folie compozită de OPA/AL/  
PVC, acoperit cu o folie de închidere din aluminiu.

43 De asemenea, într-o altă variantă preferată, compoziția farmaceutică conform  
invenției este ambalată într-un blister din folie compozită termoformată, care protejează de  
45 umiditate, acoperit cu o folie de închidere din aluminiu.

47 Într-o variantă preferată, compoziția farmaceutică conform invenției este ambalată  
într-un recipient din sticlă sau polipropilenă echipat cu un capac etanș din polietilenă sau  
polipropilenă.

# RO 127490 B1

O variantă preferată a compoziției farmaceutice conform invenției se referă la faptul că aceasta se prezintă sub formă de tabletă sau capsulă.	1
Compoziția farmaceutică sub formă de tabletă conform invenției ambalată într-un ambalaj care protejează de umiditate cuprinde 2-20%, preferabil 2-10%, mai preferabil, 1-6% amlodipină bază sau o sare de adiție de acid acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, preferabil besilat de amlodipină, 2-20%, preferabil 2-10%, mai preferabil 1-6% fumarat de bisoprolol, cuprinzând în plus 60-90%, preferabil 70-90%, mai preferabil 80-90% umplutură, 1-10%, preferabil 4-6% dezintegrant, 0,5-3%, preferabil 1-2% lubrifiant, 0,3-2%, preferabil 0,5-1% antiadeziv, opțional, 1-10%, preferabil 0,1-5% agent de liere, raportat la greutatea tabletei.	3 5 7 9
Într-o altă variantă preferată, compoziția farmaceutică conform invenției, sub formă de tabletă este ambalată într-un blister format la rece din folie compozită de OPA/AL/PVC acoperit cu o folie de închidere din aluminiu, sau într-un blister din folie compozită termoformată, care protejează de umiditate, și acoperit cu o folie de închidere din aluminiu sau într-un recipient din sticlă sau polipropilenă echipat cu un capac etanș din polietilenă sau polipropilenă, cuprinzând 1-6% besilat de amlodipină, 1-6% fumarat de bisoprolol, 80-90% celuloză microcristalina, 4-6% amidon glicolat de sodiu, 1-2% stearat de magneziu, 0,5-1% silice coloidală raportat la greutatea tabletei.	11 13 15 17
Într-o ultimă variantă preferată, compoziția farmaceutică conform invenției, sub formă de capsulă este ambalată într-un blister format la rece din folie compozită de OPA/AL/PVC acoperit cu o folie de închidere din aluminiu sau într-un blister din folie compozită termoformată, care protejează de umiditate sau într-un recipient din sticlă sau polipropilenă echipat cu un capac etanș din polietilenă sau polipropilenă, cuprinzând 10-15% besilat de amiodipină, 10-15% fumarat de bisoprolol, suplimentar 55-65% celuloză microcristalină, 4-6% amidon glicolat de sodiu, 1-2% stearat de magneziu, 0,5-1% silice coloidală raportat la greutatea amestecului de umplere a capsulei.	19 21 23 25
Procedeul pentru prepararea unei compoziții solide stabile, conținând amiodipină și bisoprolol conform invenției, constă în aceea că se prepară un amestec pulverulent omogen de amiodipină bază sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia și bisoprolol bază sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, un dezintegrant, un lubrifiant și opțional, alți excipienți utilizați în industria farmaceutică, apoi se adaugă un antiadeziv, omogenizarea se continuă, după care omogenizatul fie	27 29 31
a) este presat în tablete utilizând un procedeu de comprimare directă, fie	33
b) se încarcă în capsule din gelatină dură într-un mod cunoscut, apoi tabletele sau capsulele obținute se ambalează în ambalaje care protejează de umiditate într-un mod cunoscut.	35
Într-o variantă preferată, procedeul pentru prepararea unei compoziții solide stabile sub formă de tablete conform invenției, constă în aceea că se utilizează 2-20%, preferabil 2-10%, mai preferabil 1-6% amlodipină bază sau o sare de adiție de acid acceptabilă farmaceutic a acesteia, preferabil besilat de amlodipină, 2-20%, preferabil 2-10%, mai preferabil 1-6% fumarat de bisoprolol, suplimentar 60-90%, preferabil 70-90%, mai preferabil 80-90% umplutură, 1-10%, preferabil 4-6% dezintegrant, 0,5-3%, preferabil 1-2% lubrifiant, 0,3-2%, preferabil 0,5-1% antiadeziv, opțional 1-10%, preferabil 0,5-1% agent de liere raportat la greutatea tabletei.	37 39 41 43
Într-o altă variantă, procedeul pentru prepararea unei compoziții solide stabile sub formă de capsule conform invenției, constă în aceea că se utilizează 5-80%, preferabil 5-18%, mai preferabil 10-15% amlodipină bază sau o sare de adiție de acid acceptabilă farmaceutic a acesteia, preferabil besilat de amlodipină, 5-80%, preferabil 5-15%, mai	45 47

# RO 127490 B1

1 preferabil 10-15% fumarat de bisoprolol, suplimentar 1-10%, preferabil 4-6% dezintegrant,  
0,5-3%, preferabil 1-2% lubrifiant, 0,3-2%, preferabil 0,5-1% antiadeziv și opțional, 10-75%,  
3 preferabil 45-75%, mai preferabil 55-65% umplutură, raportat la greutatea amestecului de  
umplere a capsulei.

5 Descrierea detaliată a invenției

În timpul experimentelor noastre am descoperit că ambele ingrediente active  
7 interacționează chiar și într-un simplu amestec sub formă de pulbere și produsul de reacție  
este format într-o cantitate considerabilă. Incompatibilitatea este cu atât mai explicabilă cu  
9 cât ambele ingrediente sunt plasate într-o formă de dozare cu porozitate mică, de exemplu,  
într-o tabletă în care cristalele lor intră în contact unele cu altele la presiune mare pe o  
11 suprafață întinsă.

Interacțiunea depinde mult de temperatură: conținutul de amlodipină și bisoprolol într-  
13 un amestec de besilat de amlodipină și fumarat de bisoprolol variază după o lună de  
depozitare la diferite temperaturi după cum urmează:

15 Tabelul 1

	25°C	40°C	70°C
17 Amlodipină	~100%	59%	25%
Bisoprolol	~100%	85%	71%

19  
21 Pentru persoana de specialitate în domeniul tehnologiei farmaceutice este evident  
că în cazul formării unei compoziții conținând două ingrediente incompatibile, aceste  
23 ingrediente trebuie să fie separate cu un procedeu adecvat. În acest scop poate fi suficientă  
acoperirea unui ingredient activ cu un excipient polimeric. Stratul de polimer al acoperirii  
25 poate forma un strat potrivit de izolare între suprafețele cristaline ale ambelor ingrediente  
active. Experimentele noastre de formulare au dat greș. Ingredientele active sunt sensibile  
27 la căldură. Pe de o parte, sensibilitatea la încălzire a ingredientelor active provoacă probleme  
nu numai pentru procedeele de acoperire apoasă, ci și pentru procedeele de acoperire  
29 utilizând solvenți organici de asemenea, din cauză că eliminarea solventului implică stres la  
încălzire. Pe de altă parte, în timpul procedeuului de uscare, în compoziție rămân urme de  
umiditate, care de asemenea favorizează interacția ingredientelor active.

31 Am găsit în mod surprinzător că prevenirea incompatibilității între ambele ingrediente  
active și autodegradarea la cald a ingredientelor active nu este suficientă pentru a exclude  
33 procedee utilizând apă sau solvenți organici care suntacompaniate de stres la încălzire.

Prevenind efectele adverse ale stresului la încălzire, tabletele de combinație au fost  
35 preparate printr-un procedeu de presare directă. Dacă tabletele au fost depozitate într-un vas  
de sticlă închis cu un capac din polietilenă la 30°C în umiditate relativă de 65% timp de trei  
37 luni, produșii de degradare au rămas în limita de detectare.

În cazul în care aceleași tablete au fost depozitate într-un blister din folie  
39 termoformabilă tip PVC/PVdC (tip polivinilclorură/polivinilidenclorură) închisă cu o folie de  
aluminu la 30°C în umiditate relativă de 65% timp de trei luni, am găsit în mod surprinzător  
41 că umiditatea minimă care pătrunde prin folia blister tip PVC/PVdC - care este cunoscută ca  
mai protectoare de umiditate decât PVC - a fost suficientă pentru formarea unei cantități  
43 inacceptabil de mare de contaminare.

A rezultat că nu este suficient ca produsul să fie protejat de umiditate în timpul  
45 procedeuului de obținere, ci și în timpul depozitării mediul trebuie să fie menținut uscat.

# RO 127490 B1

Aceste experimente indică faptul că pentru a debuta interacțiunea între ingrediente într-o fază solidă, este suficientă prezența unei cantități extrem de mici de apă absorbită pe suprafețele cristalelor. În compoziția conform prezentei invenții, reacțiile, care provoacă formarea contaminantului, nu au loc deloc sau numai într-o măsură foarte limitată.	1 3
Conform prezentei invenții este asigurată o compoziție farmaceutică solidă, stabilă, ambalată, cu amlodipină și bisoprolol ca ingrediente farmaceutice active, care cuprinde mai puțin de 0,5%, preferabil mai puțin de 0,3%, mai preferabil mai puțin de 0,2% din compusul cu formula (3), care este ambalată într-un ambalaj impermeabil la umiditate și care cuprinde de asemenea amlodipină bază sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, preferabil besilat de amlodipină, fumarat de bisoprolol, în plus agenți de umplură, dezintegranți lubrifianți, antiaderență, opțional agenți de liere acceptabili din punct de vedere farmaceutic.	5 7 9 11
Conform cunoștințelor noastre amlodipina reacționează cu acid fumaric. În timpul reacției care conduce la formarea de contaminant cealaltă componentă formatoare de sare (de exemplu anion al acidului benzensulfonic) nu joacă niciun rol.	13 15
Prin urmare, conform prezentei invenții amlodipina poate fi utilizată sub formă de bază sau sare (de exemplu besilat de amlodipină).	17
Compoziția conform prezentei invenții este de importanță fundamentală din punctul de vedere al stabilității compoziției farmaceutice.	19
Pentru formularea tabletelor prin procedeul uscat trebuie utilizați excipienți care au proprietăți adecvate de presabilitate și de curgere liberă în afară de funcția lor principală.	21
Conform prezentei invenții, toți compușii compoziției, cu excepția ingredientelor active, sunt excipienți.	23
Termenii care se referă la un excipient cum ar fi agenți de umplere, dezintegranți, lubrifianți, antiaderență și de liere se referă la categoriile de excipienți.	25
Prin urmare, aceștia se referă de asemenea la amestecurile de excipienți potriviți și la compozite ale acestora, mai mult la utilizarea obișnuită de excipienți din aceeași categorie în aceeași compoziție. Un astfel de caz este, de exemplu atunci când drept umplură în compoziție sunt utilizate două umpluturi diferite aplicabile în industria farmaceutică, cum ar fi lactoză și celuloză microcristalină drept compozit.	27 29
Termenii care se referă la excipienții de mai sus se referă de asemenea la cazurile în care o compoziție cuprinde mai mulți excipienți din categorii diferite.	31
Aceste cazuri sunt de exemplu dacă în afară de dezintegrant se utilizează o umplură, de exemplu lactoză sub formă de compozit cu povidonă și copovidonă, sau dacă se utilizează un agent de alunecare sau antiadeziv în comun cu umplutura, de exemplu sub formă de compozit de celuloză microcristalină cu dioxid de siliciu coloidal.	33 35
Conform prezentei invenții utilizarea unor astfel de compozite este echivalentă cu utilizarea în comun a diferite componente, prin urmare aceste soluții tehnice fac parte de asemenea din prezenta invenție.	37 39
Ca agenți de umplere, compoziția conform prezentei invenții poate conține umpluturi utilizate în industria farmaceutică sau amestecuri ale acestora, preferabil celuloză microcristalină, fosfat acid de calciu anhidru, lactoză uscată prin pulverizare, sau manitol sau un amestec al acestora, cel mai preferabil celuloză microcristalină cu grade scăzute de umiditate. În cursul experimentelor noastre de tabletare am descoperit că viteza cea mai scăzută de degradare a fost detectată în cazul utilizării de celuloză microcristalină (celuloza microcristalină cu grade scăzute de umiditate a fost utilizată în mod preferat; vezi tabelul 2).	41 43 45

# RO 127490 B1

1 Efectele umpluturilor pentru degradare și viteză de interacție după o lună de  
depozitare la 50°C (amestecuri de besilat de amlodipină/fumarat de bisoprolol/agent de  
3 umplere într-un raport: 0,1:0,1:5) sunt după cum urmează:

5 *Tabelul 2*

	Umpluturi			
	Celuloză microcristalină (Vivapur)	Fosfat acid de potasiu anhidru (Emcompress)	Lactoză DC 11 (Tabletose)	DC Manitol (Perlitol)
7 Compus cu formula (3)	0,06%	0,46%	0,24%	0,09%
9 Toți contaminanții	0,29%	0,77%	0,56%	0,31%

11 Nivelurile potrivite de umplură pentru un procedeu de comprimare directă în tablete, conform prezentei invenții sunt de 60-90%, preferabil 70-90%, mai preferabil 80-90%.

13 Utilizarea unei umpluturi în cazul unor produse capsule nu este necesară. Pentru a asigura buna distribuție a ingredientelor active într-o șarjă de producție și prin aceasta, ca  
15 totdeauna în fiecare capsulă să fie cantitatea necesară din ambele ingrediente active în întregul procedeu de încapsulare, este preferabil să se utilizeze o cantitate potrivită de  
17 umplură având o zonă de suprafață specifică mare ceea ce previne separarea ingredientelor în timpul procedurii.

19 Astfel de umpluturi având o zonă de suprafață specifică mare sunt de exemplu celuloză pulbere sau celuloză microcristalină. Celuloza microcristalină este preferabilă chiar și din punctul de vedere al faptului că, compoziția încărcată în capsule este menținută  
21 laolaltă printr-o presiune relativ scăzută de îngroșare din cauza legăturilor sale mecanice de prindere și în consecință previne dispersia substanțelor compoziției în timpul procedurii de  
23 încapsulare.

25 Pentru aceste motive menționate mai sus, cantitatea optimă de umplură într-un produs încapsulat este de 10-75%, preferabil 45-75%, mai preferabil 55-65% bazat pe greutatea substanței din compoziție încărcată. Conform prezentei invenții este mai preferabilă  
27 utilizarea unor grade scăzute de umiditate a umpluturilor.

29 În afară de caracteristicile lor funcționale principale excipienții utilizați pentru prepararea de compoziții tabletate printr-un procedeu uscat ar trebui să aibă de asemenea  
31 proprietăți de presare și de curgere liberă acceptabile.

33 Atât în cazul compozițiilor tabletate cât și al celor încapsulate trebuie utilizat un dezintegrant care asigură dezintegrarea rapidă a tabletei sau capsulei din cauza efectelor sucurilor digestive, prin aceasta având loc, rapid și integral, dizolvarea și absorbția ingredientelor active. Ca dezintegrant se poate utiliza orice dezintegrant utilizat în general în  
35 industria farmaceutică. Pentru persoana de specialitate în domeniu este disponibilă o gama largă de dezintegranți adecvați în mod special pentru un procedeu de tabletare prin presiune  
37 directă.

39 Astfel, compoziția din prezenta invenție poate cuprinde ca dezintegrant oricare dintre dezintegranții utilizați în general în industria farmaceutică sau un amestec al acestora, preferabil crospovidonă, amidon glicolat de sodiu, croscarameloză, hidroxipropilceluloză puțin substituită sau un amestec al acestora, cel mai preferabil amidon glicolat de sodiu.  
41 Conform prezentei invenții cantitatea optimă de dezintegranți în compoziții este de 1-10%, preferabil 4-6% bazată pe greutatea tabletei sau pe substanța de umplere a capsulei.  
43



# RO 127490 B1

Utilizarea de antiadezivi și agenți de alunecare este necesară atât la compozițiile tabletate cât și la cele încapsulate în care antiadezivii previn umectarea agenților de umplere care sunt susceptibili a fi higroscopici și aderența particulelor acestora una la cealaltă din cauza proprietăților lor intens higroscopice. 1  
3

Astfel, ca antiadeziv, compoziția din prezenta invenție poate cuprinde orice tipuri de antiaderenți utilizați în general în industria farmaceutică sau un amestec al acestora. Preferabil aceasta cuprinde siloizi sau dioxizi de siliciu coloidal sau amestecul acestora. Cel mai preferabil cuprinde dioxid de siliciu coloidal. Cantitatea optimă de antiadezivi în compozițiile conform prezentei invenții este 0,3-2%, preferabil 0,5-1%. 5  
7  
9

Utilizarea așa numiților lubrifianți care reduc proprietățile de lipire și fricțiune este necesară în cazul preparării atât compozițiilor tabletate cât și încapsulate pentru facilitarea extrudării tabletelor sau a substanței de umplere a capsulelor de pe matriță (instrument) și pentru a preveni lipirea componentelor la instrumentele de formare sau umplere. 11  
13

Drept lubrifiant, compozițiile conform prezentei invenții pot cuprinde orice tipuri de lubrifianți utilizați în industria farmaceutică sau un amestec al acestora. Preferabil, aceștia cuprind stearat de magneziu, stearil fumarat de sodiu, gliceril behenat sau un amestec al acestora. Cel mai preferabil ei cuprind stearat de magneziu. Conform prezentei invenții cantitatea optimă de lubrifianți în compoziții este 0,5-3%, preferabil 1-2%. 15  
17

Forma solidă de dozare conform prezentei invenții este preferabil o tabletă sau o capsulă. 19

În mod neașteptat, într-un caz preferabil pentru formularea tabletelor nu sunt necesari agenți de liere utilizați în industria farmaceutică. Dacă devine necesar din cauza unei schimbări a proprietăților tabletei, de exemplu a fost mărită duritatea acesteia, drept agent de legare, se poate utiliza orice agent de legare de exemplu, polivinilpirolidonă, amidon etc. 21  
23

În cazul în care forma solidă de dozare din prezenta invenție este o tabletă, conform variantei preferabile din prezenta invenție, tabletele, ambalate într-un ambalaj care protejează de umiditate, cuprind 2-20%, preferabil 2-10%, cel mai preferabil 1-6% amlodipină bază sau o sare farmaceutică a acesteia, preferabil besilat de amlodipină, 2-20%, preferabil 2-10%, cel mai preferabil 1-6% fumarat de bisoprolol, în plus 60-90%, preferabil 70-90%, mai preferabil 80-90% umplutură, 1-10%, preferabil 4-6% dezintegrant, 0,5-3%, preferabil 1-2% lubrifiant, 0,3-2%, preferabil 0,5-1% agent antiaderență și dacă este necesar 1-10%, preferabil 0,1-5% agent de legare, calculat pe baza greutateii tabletelor. 25  
27  
29  
31

În cazul în care forma solidă de dozare din prezenta invenție este o capsulă, conform variantei preferabile din prezenta invenție capsulele, ambalate într-un ambalaj, care protejează de umiditate, cuprind 5-80%, preferabil 5-18%, cel mai preferabil 10-15% amlodipină bază sau o sare farmaceutică a acesteia, preferabil besilat de amlodipină, 5-80%, preferabil 5-15%, cel mai preferabil 1-10% fumarat de bisoprolol, în plus 1-10%, preferabil 4-6% dezintegrant, 0,5-3%, preferabil 1-2% lubrifiant, 0,3-2%, preferabil 0,5-1% agent antiaderență și dacă este necesar 10-75%, preferabil 45-75%, mai preferabil 55-65% umplutură, calculat pe baza greutateii substanței încărcate în capsule. În formele de dozare ambalate conform prezentei invenții compoziția farmaceutică conținând ingrediente active, de exemplu tablete sau capsule, sunt într-un ambalaj care izolează formele de dozare de mediul înconjurător, protejând astfel formele de dozare de efectele mediului înconjurător până când sunt administrate. 33  
35  
37  
39  
41  
43

Ca exemple sunt menționate diferite materiale de ambalare, cu următoarele abrevieri: 45

- folie CFF - cu formă la rece; 47
- folie OPA/AL/PVC (folie poliamidă/aluminiu/policlorură de vinil orientată),
- folie PVC/PE/PVdC (folie policlorură de vinil/polietilenă/policlorură de viniliden); 49

# RO 127490 B1

- 1 - folie PVC/PCTFE (folie policlorură de vinil/policlorotrifluoretilenă);
- folie PVdC (strat de policlorură de viniliden);
- 3 - folie PVC (policlorură de vinil).

Ambalajul care protejează de umiditate a formei solide de dozare din prezenta invenție este un vas închis ermetic sau un așa numit blister rece impermeabil la umiditate (CFF) sau blister termoformat. Conform unei variante a prezentei invenții unitatea de ambalaj impermeabil la umiditate poate fi un vas având o componentă de închidere (de exemplu o fiolă, o cutie de plastic, un vas de sticlă având un capac etanș din polietilenă sau polipropilenă, un borcan din polipropilenă cu dop rodat etc), în care sunt plasate una sau mai multe tablete sau capsule.

Vasele conținând tablete sau capsule pot conține în afară de capsule și tablete agenți auxiliari care sunt capabili să capteze umiditatea atmosferei interioare a vasului dacă este necesar, astfel de compuși pentru captarea umidității sunt de exemplu zeoliți sau silicagel. Agenții auxiliari pentru captarea umidității pot fi plasați direct printre capsule sau tablete, dar ei pot fi plasați într-un vas sau pliculeț separat, permeabil la aer și plasat printre formele de dozare. Astfel de vase sunt adecvate de asemenea pentru ambalarea formelor solide de dozare conform prezentei invenții, în care forma de dozare și compusul de captare a umidității sunt în două părți separate, și este asigurat schimbul de aer.

În atmosfera ambalajului pot fi aer, gaze inerte sau, dacă este potrivit, vid.

Conform unei variante a prezentei invenții ambalajul care protejează de umiditate este un așa numit blister rece. Blisterul rece este o formă de ambalare, în care blisterul este format la rece dintr-o folie de compozit și este acoperit cu o folie de închidere din aluminiu. O astfel de folie compozită poate fi OPA/AL/PVC (folie orientată poliamidă/aluminiu/policlorură de vinil). Conform unei variante a prezentei invenții formele de dozare conținând ingredientele active, de exemplu tablete sau capsule, sunt ambalate într-un așa numit blister-rece.

Conform unei alte variante a prezentei invenții ambalajul care protejează de umiditate este de exemplu un blister preparat dintr-o folie termoformabilă, compozită care protejează de umiditate, care este acoperit cu o folie de aluminiu.

Conform unei alte variante a prezentei invenții forma de dozare conținând ingrediente active, de exemplu tablete sau capsule, este ambalată într-un blister preparat dintr-un compozit termoformabil, care protejează de umiditate care este acoperit cu o folie de închidere din aluminiu. O astfel de folie compozită care protejează de umiditate poate fi de exemplu PVC/PE/PVdC, o așa numită „folie triplex” sau folie PVC/PCTFE.

Conform celei mai preferate variante a prezentei invenții forma de dozare este o tabletă ambalată într-un blister format la rece din folie compozită OPA/AL/PVC și acoperit cu o folie de închidere din aluminiu (așa numitul blister rece/CFF/), sau într-un blister din folie compozită termoformabilă, protectoare de umiditate (de exemplu folie triplex PVC/PE/PVdC, sau folie PVC/PCTFE) acoperită cu o folie de închidere din aluminiu, sau într-un vas de sticlă sau polipropilenă având un capac de container etanș din polietilenă sau polipropilenă, tabletă care cuprinde 1-6% besilat de amlodipină, 1-6% fumarat de bisoprolol, 80-90% celuloză microcristalină, 4-6% amidon glicolat de sodiu, 1-2% stearat de magneziu, 0,5-1% silice coloidală bazat pe greutatea totală a tabletei.

Conform unei alte variante foarte preferabile a prezentei invenții este asigurată o capsulă ambalată într-un blister format la rece din folie de compozit OPA/AL/PVC și acoperit cu o folie de închidere din aluminiu (așa numitul blister rece/CFF/), sau într-un blister din folie de compozit termoformabil impermeabil la umiditate (de exemplu folie triplex PVC/PE/PVdC, sau folie de PVC/PCTFE) acoperită cu o folie de închidere din aluminiu, sau într-un vas de

# RO 127490 B1

sticlă sau polipropilenă având un capac etanș din polietilenă sau polipropilenă, capsule care cuprind 10-15% besilat de amlodipină, 10-15% fumarat de bisoprolol, 55-65% celuloză microcristalină, 4-6% amidon glicolat de sodiu, 1-2% stearat de magneziu, 0,5-1% silice coloidală bazat pe greutatea totală a substanței de umplere a capsulei. 1  
3

Compoziția conform prezentei invenții conține mai puțin de 0,5%, preferabil o cantitate între 0,01% și 0,5% acid N-(2-[[4-(2-clorfenil)-3-(etoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoxi]-etil)-asparaginic. Conform unei variante a prezentei invenții cantitatea de compus derivat de acid asparaginic este mai mică de 0,3%, mai preferabil o cantitate între 0,01-0,3%. Conform unei variante mai preferabile a prezentei invenții cantitatea de derivat de acid asparaginic este mai mică de 0,2%, mai preferabil între 0,01-0,2%. O persoană de specialitate în domeniu poate prepara un produs conținând compusul cu formula (3) într-o cantitate nedetectabilă utilizând trăsăturile esențiale ale prezentei invenții. Prin urmare, domeniul de protecție a prezentei invenții cuprinde produsele, în care sunt utilizate trăsăturile esențiale ale prezentei invenții și produsele conțin o cantitate nedetectabilă de compus cu formula (3). 5  
7  
9  
11  
13  
15

În cursul preparării compozițiilor conform prezentei invenții amlodipina bază sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, preferabil besilat de amlodipină, fumarat de bisoprolol, suplimentar umplutură organică sau anorganică, dezintegrant, lubrifiant și opțional agent de liere utilizați în industria farmaceutică sunt supuși omogenizării într-un mod cunoscut, apoi este adăugat un adeziv și se omogenizează 17  
19

a. omogenizatul obținut este presat în tablete într-un mod cunoscut, sau 21

b. se încarcă în capsule din gelatină dură într-un mod cunoscut, apoi tabletele sau capsulele obținute sunt ambalate într-un ambalaj rezistent la umiditate într-un mod cunoscut. 23

Dacă este necesar, omogenizarea se poate desfășura prin cernere pentru a realiza o dimensiune uniformă a particulelor componentelor. Pentru cernere se poate utiliza preferabil o sită de 250 μm. Omogenizarea poate fi realizată în orice echipament adecvat pentru omogenizare, preferabil într-un mixer cu tobă. Tabletele se pot presa utilizând orice tip de echipament pentru prepararea tabletelor prin comprimare directă într-un mod cunoscut. Capsulele pot fi preparate într-un mod cunoscut utilizând orice echipament potrivit pentru procedeul de încapsulare. 25  
27  
29

Tabletele sau capsulele sunt ambalate în blistere sau vase adecvate într-un mod cunoscut. 31

Tabletele sunt preparate utilizând 2-20%, preferabil 2-10%, cel mai preferabil 1-6% amlodipină bază sau o sare acceptată din punct de vedere farmaceutic a acesteia, preferabil besilat de amlodipină, 2-20%, preferabil 2-10%, cel mai preferabil 1-6% fumarat de bisoprolol, suplimentar 60-90%, preferabil 70-90%, cel mai preferabil 80-90% umplutură, 1-10%, preferabil 4-6% dezintegrant, 0,5-3%, preferabil 1-2% lubrifiant, 0,3-2%, preferabil 0,5-1% antiaderent, și dacă este necesar 1-10%, preferabil 0,1-5% agent de liere. Capsulele sunt preparate utilizând 5-80%, preferabil 5-18%, cel mai preferabil 10-15% amlodipină bază sau o sare acceptată din punct de vedere farmaceutic a acesteia, preferabil besilat de amlodipina, 5-80% preferabil 5-15%, cel mai preferabil 10-15% fumarat de bisoprolol, suplimentar 1-10%, preferabil 4-6% dezintegrant, 0,5-3%, preferabil 1-2% lubrifiant, 0,3-2%, preferabil 0,5-1% antiaderent, și dacă este necesar 10-90%, preferabil 45-75%, cel mai preferabil 55-65% umplutură bazat pe greutatea substanței umplute a capsulei. 33  
35  
37  
39  
41  
43

Ca umplutură se poate utiliza celuloză microcristalină, fosfat acid de calciu anhidru, lactoză uscată prin pulverizare sau manitol, preferabil celuloză microcristalină, sau un amestec al acestora, mai preferabil drept umplutură se poate utiliza celuloză microcristalină având o umiditate scăzută, crospovidonă, amidon glicolat de sodiu, croscarmeloză, hidroxipropil 45  
47

# RO 127490 B1

1 celuloză puțin substituită sau un amestec al acestora, preferabil ca dezintegrant se poate  
utiliza amidon glicolat de sodiu, stearat de magneziu, stearil fumarat de sodiu, gliceril  
3 behanat sau un amestec al acestora, preferabil ca lubrifiant se poate utiliza stearat de mag-  
neziu pentru prepararea tabletelor sau capsulelor conform prezentei invenții. Silozii sau sili-  
5 cea coloidală sau un amestec al acestora, preferabil silice coloidală se utilizează ca agenți  
antiadezivi și dacă este necesar se utilizează polivinilpirolidonă sau amidon ca agent de  
7 liere.

Tabletele sau capsulele sunt ambalate preferabil într-un blister format la rece din folie  
9 de compozit OPA/AL/PVC cu grosimea de 130 μm acoperit cu o folie de închidere cu  
grosimea de 20 μm (așa numitul blister rec /CFF/) sau într-un blister preparat dintr-o folie  
11 compozită, termoformabilă, care protejează de umiditate, acoperită cu o folie de închidere  
cu grosimea de 20 μm din aluminiu sau în vase echipate cu un capac etanș de container din  
13 polietilenă sau polipropilenă. Cel mai preferabil compoziția este ambalată în așa numitul  
blister rece (CFF).

15 O altă variantă de ambalare protejată de umiditate este, așa cum s-a menționat mai  
sus, ca tabletele sau capsulele să se ambaleze împreună cu compuși de anhidrizare, care  
17 captează umiditatea. Aceste forme de ambalare și agenții auxiliari sunt descriși în particular  
mai sus.

19 Conform celui mai preferabil procedeu pentru prepararea unei forme farmaceutice  
solide de dozare ca tablete se omogenizează 1-6% besilat de amlodipină, 1-6% fumarat de  
21 bisoprolol, 80-90% celuloză microcristalină, 4-6% amidon glicolat de sodiu, 1-2% stearat de  
magneziu, apoi se adaugă 0,5-1% silice coloidală și se omogenizează, apoi omogenizat  
23 este comprimat în tablete utilizând un procedeu direct de comprimare într-un mod cunoscut,  
tabletele obținute sunt ambalate într-un blister format la rece din folie compozită  
25 OPA/AL/PVC și se acoperă cu folie de închidere din aluminiu (așa numit blister rece/CFF/),  
sau într-un blister din folie compozită termoformabilă, impermeabilă, de exemplu folie triplex  
27 PVC/PE/PVdC, sau folie PVC/PCTFE, acoperită cu folie de închidere din aluminiu, sau se  
ambalează într-un vas din sticlă sau polipropilenă având un capac etanș din polietilenă sau  
29 polipropilenă, preferabil tabletele sunt ambalate într-un blister format la rece din folie com-  
pozită OPA/AL/PVC acoperit cu o folie de închidere din aluminiu (așa numit blister  
31 rece/CFF/).

Conform celui mai preferabil procedeu pentru prepararea unei forme farmaceutice  
33 solide de dozare drept capsule se omogenizează 10-15% besilat de amlodipină, 10-15%  
fumarat de bisoprolol, 55-65% celuloză microcristalină, 4-6% amidon glicolat de sodiu, 1-2%  
35 stearat de magneziu, bazat pe greutatea totală a substanței de umplere, apoi se adaugă  
0,5-1% silice coloidală și se omogenizează, apoi omogenizat este încapsulat în capsule  
37 din gelatină dură într-un mod cunoscut și se ambalează într-un blister format la rece din folie  
compozită OPA/AL/PVC și se acoperă cu folie de închidere din aluminiu (așa numit blister  
39 rece/CFF/), sau într-un blister din folie compozită termoformabilă, impermeabilă, de exemplu  
folie triplex PVC/PE/PVdC, sau folie PVC/PCTFE, acoperită cu folie de închidere din  
41 aluminiu, sau se ambalează într-un vas din sticlă sau polipropilenă având un capac etanș  
din polietilenă sau polipropilenă, preferabil tabletele sunt ambalate într-un blister format la  
43 rece din folie compozită OPA/AL/PVC acoperit cu o folie de închidere din aluminiu (așa numit  
blister rece/CFF/)

45 Avantajul prezentei invenții este că utilizează cel mai simplu și ieftin posibil procedeu  
de tabletare directă, chiar și în cazul compoziției conform prezentei invenții conținând ingre-  
47 diente active incompatibile. Conținutul de compus (3) nu depășește 0,5% timp de cel puțin  
2 ani în compoziția conform prezentei invenții.

# RO 127490 B1

În cazul utilizării compoziției de combinație "acceptarea de către pacient" este mai bună, prin urmare aceste compoziții sunt mai avantajoase decât compozițiile utilizate ca monoterapie.

Prezenta invenție este demonstrată în exemplele de mai jos fără limitarea domeniului de protecție a invenției strict la exemple.

## Exemplul 1

Compoziție pentru 1000 tablete:

Besilat de amlodipină	13,9 g
Fumarat de bisoprolol	10,0 g
Celuloză microcristalină	265,1 g
Amidon glicolat de sodiu	10,0 g
Stearat de magneziu	4,0 g
Silice coloidală	2,0 g

Procedeu:

Ambele ingrediente active sunt cernute utilizând o sită de 250  $\mu\text{m}$  mesh, apoi se omogenizează cu celuloză microcristalină, amidon glicolat de sodiu și silice coloidală într-un mixer cu tobă timp de 10 min. Apoi la amestec se adaugă stearatul de magneziu și amestecul obținut este omogenizat timp de încă 2 min.

Omogenizatul este presat în tablete având greutate de 305 mg cu mașină de presare a tabletelor.

Tabletele sunt ambalate într-un blister format la rece din folie compozită de OPA/AL/PVC cu grosime de 130  $\mu\text{m}$  și acoperită cu o folie de închidere din aluminiu cu grosime de 20  $\mu\text{m}$ . Rezultatele de examinare a contaminantului tabletelor preparate conform exemplului 1 la data fabricării și după 3 luni de depozitare la 40°C/75% umiditate relativă sunt după cum urmează:

Contaminant	La data producerii	După 3 luni (40°C/75% umiditate relativă)	După 6 luni (40°C/75% umiditate relativă)
acid N-(2-[[4-(2-clorfenil)-3-(etoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoxi]-etil)-asparaginic	< 0,02%	0,15%	0,26%

Alte date de calitate ale produsului din exemplului 1 sunt după cum urmează:

	La data producerii	După 3 luni (40°C/75% umiditate relativă)
Timp de dezintegrare	1	1'
Dizolvarea ingredientului activ (15 min)		
Besilat de amlodipină:	103,1%	97,9%
Fumarat de bisoprolol:	102,6%	97,9%
Duritate la rupere:	104N	113N
Pierdere la frecare:	0%	0%
Umiditate (Karl-Fisher)	3,3%	3,5%

# RO 127490 B1

## 1 Exemplul 2

Compoziție pentru 1000 capsule:

3	Besilat de amlodipină .....	695 g
	Fumarat de bisoprolol .....	5,0 g
5	Celuloză microcristalină .....	30,05 g
	Amidon glicolat de sodiu .....	2,0 g
7	Stearat de magneziu .....	2,0 g
	Silice coloidală .....	1,0g

### 9 Procedeu:

11 Ambele ingrediente active sunt cernute utilizând o sită de 250 μm mesh, apoi sunt omogenizate cu celuloză microcristalină, amidon glicolat de sodiu și silice coloidală într-un mixer cu tobă timp de 10 min. Apoi, la amestecul pulbere se adaugă stearatul de magneziu și amestecul obținut este omogenizat timp de încă 2 min.

13 Omogenizatul este încărcat în capsule având 47 mg substanță de umplere utilizând o mașină de presare a tabletelor.

15 Capsulele sunt ambalate într-un blister format la rece din folie compozită de OPA/AL/PVC cu grosime de 130 μm și acoperită cu o folie de închidere din aluminiu cu grosime de 20 μm. Rezultatele de examinare a contaminantului capsulelor preparate conform exemplului 2 la data fabricării și după 3 luni de depozitare la 40°C/75% umiditate relativă sunt după cum urmează:

21

23 Contaminant	La data producerii	După 3 luni (40°C/75% umiditate relativă)	După 6 luni (40°C/75% umiditate relativă)
25 acid N-(2-[[4-(2-clorfenil)-3-(etoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoxi]-etil)-asparaginic	< 0,2%	0,11%	0,23%

29

### Exemplu de referință:

31 Compoziție pentru 1000 tablete:

33	Besilat de amlodipină .....	13,9 g
	Fumarat de bisoprolol .....	10,0 g
	Fosfat acid de potasiu x 2H <sub>2</sub> O (Emcompress) .....	189,0 g
35	Amidon de porumb (STA RX-1500) .....	40,1 g
37	Povidonă K-25 .....	14,0 g
	Crospovidonă .....	10,0 g
39	Stearat de magneziu .....	2,0 g
	Silice coloidală .....	1,0 g

### 41 Procedeu:

43 Ambele ingrediente active sunt cernute utilizând o sită de 250 μm mesh, apoi sunt omogenizate cu Emcompress, amidon de porumb, crospovidonă și silice coloidală într-un mixer cu tobă timp de 10 min. Apoi, la amestecul pulbere se adaugă stearatul de magneziu și amestecul obținut este omogenizat timp de încă 2 min.

45 Omogenizatul este presat în tablete având greutate de 280 mg cu o mașină de presare a tabletelor.

47

# RO 127490 B1

Tabletele sunt ambalate într-un blister termoformat din folie PVC cu o grosime de 250 µm și un strat de acoperire de 60 g/m<sup>2</sup> din PVdC și blisterul este acoperit cu o folie de închidere din aluminiu cu grosime de 20 µm. Rezultatele de examinare a contaminantului a tabletelor preparate și ambalate conform exemplului de referință la data fabricării și după 3 luni de depozitare la 40°C/75% umiditate relativă sunt după cum urmează:

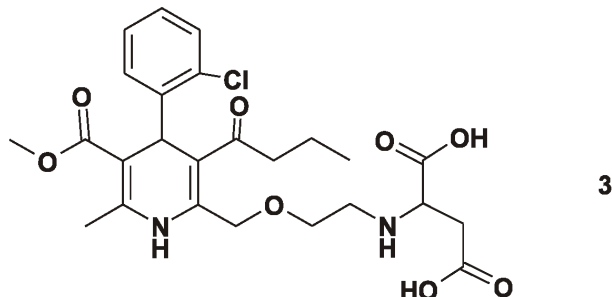
Contaminant	La data producerii	După 3 luni (40°C/75% umiditate relativă)
acid N-(2-[[4-(2-clorfenil)-3-(etoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoxi]-etil)-asparaginic	< 0,2%	0,47%

Contaminările tabletelor conform exemplului de referință sunt considerabil mai mari după 3 luni de depozitare, rezultând parțial din proprietățile chimice ale excipientilor utilizați (umiditate și incompatibilitate chimică), parțial din insuficiențele proprietăți de protejare de umiditate ale sistemului de ambalare.

# RO 127490 B1

## Revendicări

1. Compoziție farmaceutică solidă stabilă pe bază de amlodipină și bisoprolol, care conține un amestec pulverulent omogen de amlodipină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia și fumarat de bisoprolol și excipienți acceptabili farmaceutic, ambalată într-un ambalaj rezistent la umiditate și care cuprinde în plus mai puțin de 0,5% din compusul cu formula:



raportat la greutatea ingredientelor active.

2. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, compoziția conține besilat de amlodipină sau săruri de amlodipină acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

3. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, compoziția conține mai puțin de 0,3% compus cu formula (3).

4. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, compoziția conține mai puțin de 0,2% compus cu formula (3).

5. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, compoziția este ambalată într-un blister format la rece din folie compozită de OPA/AL/PVC, acoperit cu o folie de închidere din aluminiu.

6. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, compoziția este ambalată într-un blister din folie compozită termoformată, care protejează de umiditate, acoperit cu o folie de închidere din aluminiu.

7. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, compoziția este ambalată într-un recipient din sticlă sau polipropilenă echipat cu un capac etanș din polietilenă sau polipropilenă.

8. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-7, care se prezintă sub formă de tabletă sau capsulă.

9. Compoziție farmaceutică conform revendicării 8, sub formă de tabletă ambalată într-un ambalaj care protejează de umiditate, **caracterizată prin aceea că**, cuprinde 2-20%, preferabil 2-10%, mai preferabil, 1-6% amlodipină bază sau o sare de adiție de acid acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia, preferabil besilat de amlodipină, 2-20%, preferabil 2-10%, mai preferabil 1-6% fumarat de bisoprolol, cuprinzând în plus 60-90%, preferabil 70-90%, mai preferabil 80-90% umplutură, 1-10%, preferabil 4-6% dezintegrant, 0,5-3%, preferabil 1-2% lubrifiant, 0,3-2%, preferabil 0,5-1% antiadeziv, opțional, 1-10 %, preferabil 0,1- 5% agent de liere, raportat la greutatea tabletei.

10. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, sub formă de tabletă ambalată într-un blister format la rece din folie compozită de OPA/AL/PVC acoperit cu o folie de închidere din aluminiu, sau într-un blister din folie compozită termoformată, care protejează de umiditate, și acoperit cu o folie de închidere din aluminiu sau într-un recipient din sticlă



# RO 127490 B1

sau polipropilenă echipat cu un capac etanș din polietilenă sau polipropilenă, cuprinzând 1-6% besilat de amlodipină, 1-6% fumarat de bisoprolol, 80-90% celuloză microcristalina, 4-6% amidon glicolat de sodiu, 1-2% stearat de magneziu, 0,5-1% silice coloidală raportat la greutatea tabletei.	1 3
11. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, sub formă de capsulă ambalată într-un blister format la rece din folie compozită de OPA/AL/PVC acoperit cu o folie de închidere din aluminiu sau într-un blister din folie compozită termoformată, care protejează de umiditate sau într-un recipient din sticlă sau polipropilenă echipat cu un capac etanș din polietilenă sau polipropilenă, cuprinzând 10-15% besilat de amlodipină, 10-15% fumarat de bisoprolol, suplimentar 55-65% celuloză microcristalină, 4-6% amidon glicolat de sodiu, 1-2% stearat de magneziu, 0,5-1% silice coloidală raportat la greutatea amestecului de umplere a capsulei.	5 7 9 11
12. Procedeu pentru prepararea unei compoziții solide stabile, conținând amiodipină și bisoprolol definită în revendicarea 1, <b>caracterizat prin aceea că</b> , se prepară un amestec pulverulent omogen de amlodipină bază sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acesteia și bisoprolol bază sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, un dezintegrant, un lubrifiant și opțional, alți excipienți utilizați în industria farmaceutică, apoi se adaugă un antiadeziv, omogenizarea se continuă, după care omogenizatul fie	13 15 17 19
a) este presat în tablete utilizând un procedeu de comprimare directă, fie	
b) se încarcă în capsule din gelatină dură într-un mod cunoscut, apoi tabletele sau capsulele obținute se ambalează în ambalaje care protejează de umiditate într-un mod cunoscut.	21 23
13. Procedeu pentru prepararea unei compoziții solide stabile sub formă de tablete conform revendicării 12, <b>caracterizat prin aceea că</b> , se utilizează 2-20%, preferabil 2-10%, mai preferabil 1-6% amlodipină bază sau o sare de adiție de acid acceptabilă farmaceutic a acesteia, preferabil besilat de amlodipină, 2-20%, preferabil 2-10%, mai preferabil 1-6% fumarat de bisoprolol, suplimentar 60-90%, preferabil 70-90%, mai preferabil 80-90% umplutură, 1-10%, preferabil 4-6% dezintegrant, 0,5-3%, preferabil 1-2% lubrifiant, 0,3-2%, preferabil 0,5-1% antiadeziv, opțional 1-10%, preferabil 0,5-1% agent de liere raportat la greutatea tabletei.	25 27 29 31
14. Procedeu pentru prepararea unei compoziții solide stabile sub formă de capsule conform revendicării 12, <b>caracterizat prin aceea că</b> se utilizează 5-80%, preferabil 5-18%, mai preferabil 10-15% amlodipină bază sau o sare de adiție de acid acceptabilă farmaceutic a acesteia, preferabil besilat de amlodipină, 5-80%, preferabil 5-15%, mai preferabil 10-15% fumarat de bisoprolol, suplimentar 1-10%, preferabil 4-6% dezintegrant, 0,5-3%, preferabil 1-2% lubrifiant, 0,3-2%, preferabil 0,5-1% antiadeziv și opțional, 10-75%, preferabil 45-75%, mai preferabil 55-65% umplutură, raportat la greutatea amestecului de umplere a capsulei.	33 35 37 39

