

P0401170

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

Amlodipin-bezilát és lizinopril-dihidrát
+ as + amas
Újgyógyszerkészítmény és eljárás ennek előállítására

A bejelentés napja: 2004.06.10.

~~Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest~~

A találmány tárgya gyógyszerkészítmény, amely 0,3-30 tömeg% amlodipin-bezilát és 0,1-75 tömeg% lizinopril-dihidrát hatóanyagot és egy vagy több gyógyszeriparban szokásos töltőanyagot tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy a töltőanyag foszforsav kalcium sóitól eltérő.

A találmány továbbá a fenti készítmény előállítási eljárására is vonatkozik.

felvezető amla kész.

Készítve amla

7040 1170

2004.06.10 142

2004-06-10

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Szolgálati találmány

Amlodipin-derivat és az enalapril-derivat
tartalmú új gyógyszerkészítmény és eljárás ennek előállítására

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest

Feltaláló: Kelen Ákos

A bejelentés napja: 2004.06. 10.

A találmány tárgya új gyógyszerkészítmény és eljárás ennek előállítására.

A találmány közelebbről két különböző hatóanyagot a 2-[(2-amino-etoxi)-metil]-3-etoxikarbonil-4-(2-klór-fenil)-5-metoxikarbonil-6-metil-1,4-dihidro-piridin-benzol-szulfonsav-sót – a továbbiakban amlodipin-bezilátot (CAS No.: 83915-83-7) [Európai Gyógyszerkönyv, 2004] – és (S)-1-[N²-(1-karboxi-3-fenil-propil)-L-lizil]-L-prolin-dihidrátot – a továbbiakban lizinopril-dihidrát (CAS No.: 111470-99-6 a szabad bázis: 88150-42-9) [Európai és Amerikai Gyógyszerkönyv, 2004] - tartalmazó gyógyszerkészítmény, valamint eljárás ennek előállítására.

A szakirodalomból – például a 6 245 787 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból, továbbá a P-02-02416 számú, közzétett magyar szabadalmi bejelentésből - ismert, hogy az amlodipin és egy ACE gátló, például lizinopril hatóanyag alkalmazásával kedvező eredmény érhető el különböző keringési rendellenességek megelőzésében, illetve gyógyításában. Az anterioritások csak a klinikai adatokat ismertetik, de nem tesznek említést sem a gyógyszerkészítmény összetételéről, sem az előállítás módjáról.

Ismert, hogy a hatóanyagként csak amlodipin-bezilátot tartalmazó készítmények segédanyagként mikrokristályos cellulózt, kalcium-hidrogén-foszfátot, magnézium-sztearátot, nátrium-karboxi-metil-amilopektint és adott esetben színezőanyagot tartalmaznak [többek között Noervasc tbl. különböző hatásereőségei PDR 58, 2004].

Ismert továbbá, hogy a hatóanyagként csak lizinopril-dihidrátot tartalmazó készítmények segédanyagként kalcium-hidrogén-foszfátot, keményítőt, magnézium-sztearátot, mannitot és adott esetben színezőanyagot tartalmaznak [többek között Privinil tbl., Prinzide tbl., Zestril tbl. különböző hatásereőségei PDR 58, 2004 és többek között Acerbon tbl., Coric tbl., Lisihexal tbl., Lisinopril-ratiopharma tbl. különböző hatásereőségei Rote Liste, 2003].

A hatóanyagként amlodipin-bezilátot és a lizinopril-dihidrátot is tartalmazó készítmény segédanyagként kalcium-hidrogén-foszfátot, magnézium-sztearátot, mikrokristályos cellulózt és adott esetben színezőanyagot tartalmaz [http://203.115.112.137:8080/ipca/ipca-corp/index.html, 2004].

A fentiekben említett valamennyi segédanyag a gyógyszeriparban általánosan használatos. A bemutatott összetételek mindegyikében megtalálható a foszforsav kalcium sója, mely különösen a nedvességre érzékeny hatóanyagok formulálása esetén előnyös [Lachman, L. et al.: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 326.o., 1986]. A kalcium-hidrogén-foszfát az irodalom szerint nem higroszkópos és még nagy relatív

páratartalom esetén sem hidratálódik [Schmidt, P.S. és Hercog, I.L.: Calcium phosphate in pharmaceutical tableting. Pharm. Wrld. Sci. 15(3) 105-115., 1993]. Előnyös tulajdonsága, mely egyben alkalmazásának korlátja is, hogy a töltőanyag szerepén kívül más segédanyag-funkciót nem tölt be. Megfigyelték, hogy a kalcium-hidrogén-foszfát egyedüli töltőanyagként alkalmazva, még glidánsok és lubrikánsok használata esetén is, tapasztalható a tabletták kopása és kalaposodása, ezért a kalcium-hidrogén-foszfát alkalmazása önmagában nem szokásos [Kachrimanis, K. és Malamataris, S.: Apperent Young's elestic modulus and radial recovery for some tableted pharmaceutical excipients. Eur. J. Pharm. Sci. 21; 197-207., 2004]. A kalcium-hidrogén-foszfát további ismert előnyös tulajdonsága a jó kifolyás és kiugró stabilitás, ami különösen alkalmassá teszi rosszul adagolható és/vagy kritikus stabilitású, különösen nedvességre érzékeny hatóanyagok formulálására [Banker, G.S. és Rhodes C.T.: Modern Pharmaceutics, Marc Dekker, New York, 364.o., 1990].

Gyógyszerkészítmény formulálásánál az a legegyszerűbb technológia választandó – ha a hatóanyag tulajdonsága lehetővé teszi -, amely a legkevesebb berendezést és műveleti lépést igényli. Ez a közvetlen homogenizálás és az azt követő direkt tablettázás vagy kapszulázás [Remington: The Science and Practice of Pharmacy 37. és 45. fejezet, 2000]. A közvetlen homogenizálás nehezen valósítható meg és nem reprodukálható biztonságosan, ha az anyagok szemcsemérete és/vagy alakja és/vagy sűrűsége jelentősen különbözik egymástól. Különösen nagyüzemi gyártás esetén kritikus a készítmény gyógyszerkönyvekben megkövetelt homogén hatóanyagtartalmának biztosítása [4. Európai Gyógyszerkönyv 2.9.6. fejezet, 2004 és 27. Amerikai Gyógyszerkönyv 905. fejezet, 2004]. A szemcsék tulajdonságaiból eredő rossz folyási és homogenizálhatósági jellemzők ún. agglomerizációs technológiákkal küszöbölhetők ki.

Kísérleti munkánk megkezdésekor azzal szembesültünk, hogy a két hatóanyag (az amlodipin-bezilát és a lizinopril-dihidrát) együttes formulálását az alábbi tényezők nehezítik:

1. A lizinopril-dihidrát szemcsemérete apró (minimum 80 % kisebb, mint 40 μm és minimum 95 % kisebb, mint 125 μm), a szemcsék formája tű alakú és halmazsűrűsége kicsi (kb. 0,05-0,30 g/ml). Az ebből eredő rossz folyási és formulálási tulajdonság – még a terápiás hatásához szükséges minimális mennyiség esetén is - bizonytalanná teszi a gyógyszerkönyvi követelményeket kielégítő homogenizálást, majd tablettázást vagy kapszulázást még száraz granulálás esetén is. A glidánsok, lubrikánsok a gyógyszer technológiában elfogadható arányban történő alkalmazása nem biztosítja a homogenizáláshoz ill. közvetlen tablettázáshoz, kapszulázáshoz szükséges folyási és tömöríthetőségi tulajdonságokat. Megoldást a nedves granulálás jelent.

2. Az amlodipin-bezilát és lizinopril-dihidrát hatóanyagok szemcsemérete és halmazsűrűsége közti különbség jelentősen megnehezíti a hatóanyagok homogenitásának biztosítását a készítményben (amlodipin-bezilát: szemcseméret: minimum 50 % kisebb, mint 45 μm , minimum 90 % kisebb, mint 90 μm ; halmazsűrűség: kb. 0,50-0,80 g/ml).

3. A lizinopril-dihidrát hő hatásra (kb. 80-100°C) dehidratálódik monohidrattá, majd anhidráttá (kb. 110-130°C) [Brittain, H.G.: Analytical profiles of drug substances and excipients, Volume 21., 234-276.o., Academic Press Inc., 1992], ami nem felel meg a hatóanyag gyógyszerkönyvi formájának [Európai Gyógyszerkönyv és Amerikai Gyógyszerkönyv, 2004]. Formulálás során ezért kerülni kell minden olyan műveleti lépést, mely az említett dehidratációt elősegítheti. Ennek ismeretében a nedves granulálást követő hagyományos fluidizációs szárítás csak alacsony szárító levegő hőmérséklet és nem alacsony nedvességtartalom esetén lehet biztonságos. Az így korlátozott fluid technológia hátránya, hogy rendkívül időigényes [Handbook of pharmaceutical granulation technology, Marcel Dekker 246.o., 1997 és Remington: The Science and Practice of Pharmacy 865.o., 2000].

4. A lizinopril-dihidrát ismert bomlásterméke a S,S,S-diketopiperazin [Európai és Amerikai Gyógyszerkönyv, 2004]. A bomlástermék hő hatására (40-50°C) keletkezik, ezért a hagyományos fluidizációs szárítás csak alacsony szárító levegő és termék hőmérsékletet esetén biztonságos, ami igen hosszú műveleti időt eredményez.

5. Az amlodipin-bezilát bomlásterméke az oxidált-amlodipin-bezilát [Európai Gyógyszerkönyv, 2004], mely oxidálószer, UV fény, hő, különösen nedvesség és hő együttes hatására jelenik meg, ezért a gyártás során kerülni kell az anyag fény és/vagy hő terhelését és/vagy nedves és/vagy oxidáló körülményeket, melyek az említett bomlási folyamatot elősegítik. Ilyen technológia az egyszerű homogenizálást követő direkt tablettázás vagy kapszulázás.

6. A két hatóanyag kb. 10 tömeg% vízzel történt nedvesítés után szobahőmérsékletnél magasabb hőmérsékleten (40-50°C) tárolva egymással inkompatibilis, mert az összes bomlástermék mennyisége megnő, összehasonlítva az azonos körülmények között, önmagukban tárolt hatóanyagokkal. Ennek ismeretében a homogén hatóanyag-tartalom és a biztonságos tablettázhatósághoz szükséges folyási tulajdonságok biztosítására megoldást jelentő nedves granulálás, majd az azt követő hagyományos fluidizációs szárítás nem a legmegfelelőbb gyógyszer technológiai megoldás.

A felsorolt műszaki nehézségek figyelembevételével megoldandó feladat volt a két hatóanyagot tartalmazó, olyan gyógyszerkészítmény formulálása, amely lehetővé teszi annak

ipari méretű, reprodukálható, a gyógyszerkönyvi és gyógyszeripari gyártási és biztonsági követelményeket, előírásokat mindenben kielégítő előállítását és gyártását. A készítmény formulálása során alkalmazott technológiának és a kész gyógyszerformának biztosítania kell, hogy a hatóanyagok bomlása se a gyártás során, se a lejáratí idő vége előtt ne lépje túl a megengedett értéket.

A két hatóanyag inkompatibilitása, nedvesség- és hőérzékenysége megkérdőjelezi azok biztonságos együtt granulálhatóságát, formulálhatóságát. Az amlodipin-bezilát szemcsemérete és alakja lehetővé teszi, hogy azt akár külső fázisként homogenizáljuk a lizinopril-dihidrátot tartalmazó belső fázishoz, feltéve, hogy a részecskék mérete és halmazsűrűsége közötti különbség nem túl nagy. Ahhoz, hogy a lizinopril-dihidrárt pontosan és nagyüzemi körülmények között is biztonságosan adagolható legyen a lizinopril-dihidrárt granulálása csak nehezen küszöbölhető ki.

Kísérleteink során azt találtuk, hogy előnyös a lizinopril-dihidrárt nedves granulálása a szemcsék jellemzőinek megváltoztatására. A nedves granulálást követő szárítást célszerű a légkörinél alacsonyabb nyomáson elvégezni, hogy a granuláló folyadék forráspontjának csökkentése révén alacsonyabb termékhőmérséklet mellett, a dehidratáció veszélye nélkül lehessen biztosítani a kívánt nedvességtartalmat. A szárítási folyamat konvekciós melegítéssel és/vagy már a gyógyszeriparban is elfogadott mikrohullámú energiaközléssel gyorsítható [Lucisano és Poska: Microwave technology, Pharmaceutical Technology 38-42.o., Apr. 1990]. A mikrohullámú energiaközlés azért előnyös, mert ismert hogy a szárítandó keverék komponensei anyagi jellemzőjüktől függően különböző intenzitással, szelektíven melegednek, így a hatóanyag hőmérséklete alacsonyabb lehet a különböző segédanyagok hőmérsékleténél. Ismert továbbá, hogy a hagyományos szárítási technológiától eltérően, a dielektromos szárítás esetén az energia kisebb mértékben nyelődik el a kémiai kötésben lévő vízmolekulákban, mint a szabadon lévőkben, ezért a granuláló, szabad folyadék melegedése gyorsabb, mint a lizinopril-dihidrárt víztartalmáé [Smet P.D. Vacuum drying; Manufacturing Chemistry, 39.o., May 1989 és Meredith R.: Engineers' handbook of industrial microwave heating 19-51.o., 1998]. A mikrohullámú vákuumszárítás esetén a keverék kívánt nedvességtartalma - ellentétben a konvekciós szárítással - a kritikus termékhőmérséklet alatt, a hatóanyag vízvesztésének és bomlásának veszélye nélkül biztosítható úgy, hogy az előállított készítmény stabilitása, meglepő módon még kalcium-hidrogén-foszfát alkalmazása nélkül is legalább olyan jó, mint a hagyományos technológiával előállított és kalcium-hidrogén-foszfátot tartalmazó készítményé. Méretnöveléskor a dielektromos energiaközlés gyakorlati előnye a hagyományos konvekciós szárítással szemben még kifejezettebb, mert

méretnöveléskor a térfogat/felület arány csökken, ami a konvekciós hőátadás meghatározó paramétere. A mikrohullámú energiaközlés azonban a térfogat/felület aránytól függetlenül méret-növelhető [Poska: Integrated mixing granulation and microwave drying, Pharmaceutical Engineering Vol. 11. No. 1, 1991].

A kísérleti eredményeket értékelve felismertük, hogy a követelményeknek megfelelő gyógyszerkészítményt az alábbi gyártástechnológia biztosítja:

A hatóanyag(ok)hoz az azt következő technológiai lépést megelőzően töltőanyagként adhatunk többek között laktózt, cellulózt, keményítőt, szacharózt, mannitot, szorbitot, kalcium-foszfátot, kalcium-szulfátot. Előnyösnek találtuk a mikrokristályos cellulózt, mely egyben töltőanyag és dezintegráns is. Hozzáadhatunk továbbá dezintegráló kalcium-karboxi-metil-amilopektint, nátrium-karboxi-metil-amilopektint, karmellóz-nátriumot, polivinilpirrolidont, keményítőket, nátrium-karboxi-metil-amilopektint, kötőanyagként keményítőt, zselatint, hidroxipropil-cellulózt, hidroxipropil-metil-cellulózt, polividont és az oldódást és hatóanyag felszabadulást befolyásoló egyéb anyagokat.

Abban az esetben, ha csak az egyik hatóanyaghoz, előnyösen a lizinopril-dihidráthoz, adunk hozzá az említett anyagokból, akkor a másik hatóanyagot, akár más segédanyagokkal, a tablettázást vagy kapszulázást megelőzően keverjük a rendszerhez.

A fentiek alapján a találmány gyógyszerkészítményre vonatkozik, amely 0,3-30 tömeg% amlodipin-bezilát és 0,1-75 tömeg% lizinopril-dihidrát hatóanyagot és egy vagy több gyógyszeriparban szokásos töltőanyagot tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy a töltőanyag foszforsav kalcium sóitól eltérő.

A találmány szerinti készítmény egy előnyös változatában az amlodipin-bezilát és a lizinopril-dihidrát hatóanyagok 1:2 tömegarányban, előnyösen 0,00694 g amlodipin-bezilát és 0,01088 g lizinopril-dihidrát mennyiségben vannak jelen. Segédanyagként előnyösen 20-90 tömeg% mikrokristályos cellulózt, 2-8 tömeg% nátrium-karboxi-metil-amilopektint és 5 tömeg%-nál kevesebb magnézium-sztearátot tartalmaz a találmány szerinti készítmény.

A találmány tárgya továbbá eljárás a fenti gyógyszerkészítmény előállítására, olyan módon, hogy lizinopril-dihidrátot, nátrium-karboxi-metil-amilopektint mikrokristályos cellulózzal összekeverünk, majd vízzel granuláljuk, a kapott nedves granulátumot vákuumban szárítjuk 35-40°C-nál nem magasabb termék hőmérsékleten, majd a száraz granulátumot homogenizáljuk amlodipin-beziláttal, nátrium-karboxi-metil-amilopektinnel, mikrokristályos cellulózzal, majd magnézium-sztearáttal keverjük, a kapott keverékből tablettákat préselünk, vagy kapszulába adagoljuk.

A találmány értelmében előnyösen úgy is eljárhatunk, ha granuláljuk a csak lizinopril-dihidráttal hatóanyagot tartalmazó keveréket. A granulálást végezhetjük például fluidizációs vagy gyúró granuláló készülékben. Az ilyen módon agglomerált keveréket - kívánt esetben adott lyukméretű szitán történő átengedése után - tovább formuláljuk, majd 40°C-os hőmérsékletet nem meghaladó termék hőmérsékleten, légköri vagy a légkörinél alacsonyabb nyomáson szárítjuk. Az energia közlésére konvekciós és/vagy előnyösen akár dielektromos energiát is alkalmazhatunk.

A találmány szerinti eljárás következő fázisaként a száraz keveréket granuláljuk. Célszerűen úgy járunk el, hogy a keveréket szitán engedjük át. Abban az esetben, ha a keveréket a szárítás előtt már granuláltuk, akkor a szárítás után végzett granulálás tulajdonképpen regranulálás.

A keverékhez szükséges esetben további anyagokat adhatunk bármelyik technológiai művelet során, például gördülékenységet javító anyagot, szilícium-dioxidot, talkumot, kalcium-sztearátot, glicerín-monosztearátot, magnézium-sztearátot, polietilén-glikolt, nátrium-sztearil-fumarátot, sztearinsavat, cink-sztearátot és/vagy íz és színezőanyagokat és/vagy a hatóanyag felszabadulást módosító anyagokat, valamint a gyógyszeriparban szokásosan alkalmazott különböző tulajdonságú anyagokat.

A keveréket ismert módon tablettázzuk, vagy kapszulába töltjük, kívánt esetben bevonattal látjuk el.

A találmány szerinti eljárás a gyógyszerforma-követelményeket mindenben kielégítő, jól reprodukálható készítményt biztosít középüzemi (20-50kg) és nagyüzemi (200-500kg) méretben történő gyártás alkalmával is.

A készítmény stabilitását a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH Harmonised Tripartite Guideline Stability Testing of New Drug Substance and Products, 1998) által meghatározott körülményeknek megfelelően tároltuk, vizsgáltuk.

A találmány szerinti készítmény és más azonos hatóanyag(ka)t tartalmazó, ismert készítmények stabilitási adatait az alábbi 1. táblázatban hasonlítjuk össze:

[illegible]

oxidált-amlodipin S,S,S- diketopiperazin	≤0,5% ≤0,6%	0,03 -	- 0,08	0,46 0,40	<QL 0,13
amlodipin-bezilát lizinopril-dihidrát oxidált-amlodipin S,S,S- diketopiperazin	90-105% 90-105% ≤0,5% ≤0,6%	97,4 - 0,04 -	- 97,4 - 0,12	103,5 94,2 0,35 0,55	96,9 95,6 <QL 0,18
amlodipin-bezilát lizinopril-dihidrát oxidált-amlodipin S,S,S- diketopiperazin	90-105% 90-105% ≤0,5% ≤0,6%	102,0 - 0,15 -	- 99,6 - 0,19	101,4 92,5 0,85 1,27	97,6 96,1 <QL 0,33
amlodipin-bezilát lizinopril-dihidrát oxidált-amlodipin S,S,S- diketopiperazin	90-105% 90-105% ≤0,5% ≤0,6%	96,5 - 0,24 -	- 99,1 - 0,15	101,0 93,1 0,64 1,38	95,8 93,6 <QL 0,53

A 1. táblázatban szereplő, amlodipin-bezilátot tartalmazó készítmények stabilitási eredményeinek összehasonlítása alapján megállapítható, hogy a találmány tárgyát képező készítmény és eljárás alkalmazása esetén az oxidált-amlodipin mennyisége meglepően kevesebb, mint az ismert készítmények esetén.

A lizinopril-dihidrát legkevésbé a csak lizinopril-dihidrát hatóanyagot és kalcium-hidrogén-foszfát segédanyagot tartalmazó készítmény esetén bomlik. A találmány tárgyát képező összetétellel és eljárással előállított készítmény esetén azonban a S,S,S-diketopiperazin bomlástermék mennyisége kevesebb, mint a fele a két hatóanyagot és kalcium-hidrogén-foszfátot tartalmazó ismert készítményben.

Megállapítható, hogy a találmány szerinti készítmény és eljárás meglepő módon alkalmas a két hatóanyag egy készítményben, kalcium-hidrogén-foszfát alkalmazása nélkül történő formulálására.

A találmányt az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük.

1. példa

4896,0 g lizinopril-dihidrátot és 1171,125 g amlodipin-bezilátot összekeverünk 1125,0 g nátrium-karboxi-metil-amilopektinnel, 20000,0 g mikrokristályos cellulózzal és 450,0 g polividonnal. A kapott keveréket örvényáramú granuláló és vákuumszárító berendezésben 8500 g vízzel granuláljuk. (A granulálás történhet 450,0 g polividon vizes polimer oldatával is.) A nedves anyagot 1-500 mbar nyomáson szárítjuk a kiindulási nedvességtartalom eléréséig. A reggranulálást követően 16615,375 g mikrokristályos cellulózzal homogenizáljuk, majd 675,0 g magnézium-sztearáttal és 67,5 g koloid szilícium-dioxiddal keverjük. A keveréket tablettákká préseljük. A 0,4 g tömegű tablettá összetétele az alábbi:

amlodipin-bezilát	0,01041 g
lizinopril-dihidrát	0,04352 g
koloid szilícium-dioxid	0,00060 g
polividon	0,00400 g
magnézium-sztearát	0,00600 g
nátrium-karboxi-metil-amilopektin	0,01000 g

mikrokristályos cellulóz	<u>0,32547 g</u>
	0,40000 g

A kapott készítmény kioldódása a gyógyszerkönyvi kioldódási követelménynek megfelelt.

2. példa

Az 1. példában megadott módon állítjuk elő a tablettát azzal a különbséggel, hogy a granulálást fluidizációs granuláló berendezésben végezzük.

A kapott készítmény kioldódása a gyógyszerkönyvi kioldódási követelménynek megfelelt.

3. példa

2176,0 g lizinopril-dihidrátot, 500,0 g nátrium-karboxi-metil-amilopektint összekeverünk 9444,0 g mikrokristályos cellulózzal és 7100 g vízzel granuláljuk örvényáramú granulálóban. A nedves granulátum szárítását 10-100 mbar nyomáson végezzük. A folyamat gyorsítására konvekciós és/vagy mikrohullámú energiát közlünk úgy, hogy a termék hőmérséklet mindig alacsonyabb maradjon, mint 35-40°C. A száraz granulátumot 0,8 mm-es szitán átengedjük, majd homogenizáljuk 1388,0 g amlodipin-beziláttal, 300,0 g nátrium-karboxi-metil-amilopektinnel, 25992,0 g mikrokristályos cellulózzal, majd keverjük 200,0 g magnézium-sztearáttal. A keverékből 0,2 g tömegű tablettákat préselünk, vagy ugyanilyen tömegű kapszulaként adagoljuk.

amlodipin-bezilát	0,00694 g
lizinopril-dihidrát	0,01088 g
magnézium-sztearát	0,00100 g
nátrium-karboxi-metil-amilopektin	0,00400 g
mikrokristályos cellulóz	<u>0,17718 g</u>
	0,20000 g

A kapott készítmény kioldódása a gyógyszerkönyvi kioldódási követelménynek megfelelt.

4. példa

A 3. példában leírt módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 544,0 g lizinopril-dihidrátot 500,0 g nátrium-karboxi-metil-amilopektint és 9444,0 g mikrokristályos cellulózt 1200,0 g polividon 5000,0 g vizes polimer oldatával granuláljuk, majd szárítjuk. A granulátumot homogenizáljuk 2776,0 g amlodipin-beziláttal, 700,0 g nátrium-karboxi-metil-amilopektinnel, 24436,0 g mikrokristályos cellulózzal, majd 400,0 g magnézium-sztearáttal. A keveréket 0,2 g tömegű tablettákká préseljük, vagy ugyanilyen tömegű kapszulaként adagoljuk.

amlodipin-bezilát	0,01388 g
lizinopril-dihidrát	0,00272 g
magnézium-sztearát	0,00200 g
nátrium-karboxi-metil-amilopektin	0,00600 g
polividon	0,00600 g
mikrokristályos cellulóz	<u>0,16940 g</u>
	0,20000 g

A kapott készítmény kioldódása a gyógyszerkönyvi kioldódási követelménynek megfelelt.

5. példa

61,2 g lizinopril-dihidrátot összekeverünk 500,0 g mikrokristályos cellulózzal, majd 900,0 g nátrium-karboxi-metil-amilopektinnel, 10000,0 g mikrokristályos cellulózzal és 225,0 g polividdonnal. A kapott keveréket örvényáramú granuláló és vákuumszáritó berendezésben 5000 g vízzel granuláljuk. (A granulálás történhet 225,0 g polividon vizes polimer oldatával is.) A nedves anyagot 1-500 mbar nyomáson szárítjuk a kiindulási nedvességtartalom eléréséig. A regranulálást követően hozzákeverjük és 156,15 g amlodipin-bezilát és 500,0 g mikrokristályos cellulóz keverékét, majd 31937,65 g mikrokristályos cellulózzal homogenizáljuk. Utána 675,0 g magnézium-sztearáttal és 45,0 g kolloid szilícium-dioxiddal keverjük. A keveréket tablettákká préseljük. A 2 g tömegű tablettá összetétele az alábbi:

amlodipin-bezilát	0,00694 g
lizinopril-dihidrát	0,00272 g
kolloid szilícium-dioxid	0,00200 g

polividon	0,01000 g
magnézium-sztearát	0,03000 g
nátrium-karboxi-metil-amilopektin	0,04000 g
mikrokristályos cellulóz	<u>1,90834 g</u>
	2,00000 g

A kapott készítmény kioldódása a gyógyszerkönyvi kioldódási követelménynek megfelelt.

6. példa

163,2 g lizinopril-dihidráatot összekeverünk 60,0 g nátrium-karboxi-metil-amilopektinnel és 893,0 g mikrokristályos cellulózzal, majd 500,0 g víz és 30,0 g polividon polimer oldatával granuláljuk és vákuumszáritó berendezésben a nedves anyagot 1-500 mbar nyomáson szárítjuk a kiindulási nedvességtartalom eléréséig. A regnulálást követően hozzáhomogenizáljuk a 832,8 g amlodipin-bezilátot, a 1000,0 g mikrokristályos cellulózt, majd 18,0 g magnézium-sztearáttal és 3,0 g koloid szilícium-dioxiddal keverjük. A keveréket kapszulába töltjük. A kapszula töltettömege 0,05 g az összetétele az alábbi:

amlodipin-bezilát	0,01388 g
lizinopril-dihidrát	0,00272 g
koloid szilícium-dioxid	0,00005 g
magnézium-sztearát	0,00030 g
polividon	0,00050 g
nátrium-karboxi-metil-amilopektin	0,00100 g
mikrokristályos cellulóz	<u>0,03155 g</u>
	0,05000 g

A kapott készítmény kioldódása a gyógyszerkönyvi kioldódási követelménynek megfelelt.

7. példa

2176,0 g lizinopril-dihidrátot, 80,0 g nátrium-karboxi-metil-amilopektint összekeverünk 172,0 g mikrokristályos cellulózzal és 100 g víz és 15,0 g polividon polimer oldatával granuláljuk, majd szárítjuk. A száraz granulátumot 0,8 mm-es szitán átengedjük, majd homogenizáljuk 347,0 g amlodipin-beziláttal, 20,0 g nátrium-karboxi-metil-amilopektinnel, 160,0 g mikrokristályos cellulózzal, majd keverjük 25,0 g magnézium-

sztearáttal és 5,0 g kolloid szilícium-dioxiddal. A keverékből 0,06 g tömegű tablettákat préselünk, vagy ugyanilyen tömegű kapszulaként adagoljuk.

amlodipin-bezilát	0,00694 g
lizinopril-dihidrát	0,04352 g
kolloid szilícium-dioxid	0,00010 g
polividon	0,00030 g
magnézium-sztearát	0,00100 g
nátrium-karboxi-metil-amilopektin	0,00200 g
mikrokristályos cellulóz	<u>0,00614 g</u>
	0,06000 g

A kapott készítmény kioldódása a gyógyszerkönyvi kioldódási követelménynek megfelelt.

Szabadalmi igénypontok:

1. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy 0,3-30 tömeg% amlodipin-bezilát és 0,1-75 tömeg% lizinopril-dihidrát hatóanyagot és egy vagy több gyógyszeriparban szokásos töltőanyagot tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy a töltőanyag foszforsav kalcium sóitól eltérő.
2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy az amlodipin-bezilát és a lizinopril-dihidrát hatóanyagok 1:2 tömegarányban, előnyösen 0,00694 g amlodipin-bezilát és 0,01088 g lizinopril-dihidrát mennyiségben vannak jelen.
3. Az 1. és 2. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy segédanyagként előnyösen 20-90 tömeg% mikrokristályos cellulózt, 2-8 tömeg% nátrium-karboxi-metil-amilopektint és 5 tömeg%-nál kevesebb magnézium-sztearátot tartalmaz.
4. Eljárás az 1.igénypont szerinti gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy lizinopril-dihidrátot, nátrium-karboxi-metil-amilopektint mikrokristályos cellulózzal összekeverünk, majd vízzel granuláljuk, a kapott nedves granulátumot vákuumban szárítjuk 35-40°C-nál nem magasabb termékhőmérsékleten, majd a száraz granulátumot homogenizáljuk amlodipin-beziláttal, nátrium-karboxi-metil-amilopektinnel, mikrokristályos cellulózzal, majd magnézium-sztearáttal keverjük, a kapott keverékből tablettákat préselünk, vagy kapszulába adagoljuk.
5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szárítás gyorsítására dielektromos energiát közlünk.

*Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.**Dr. Polgár István*

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

[Signature]
Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

Dr. Polgár István

osztályvezető

KL