

(10) **LT 5815 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

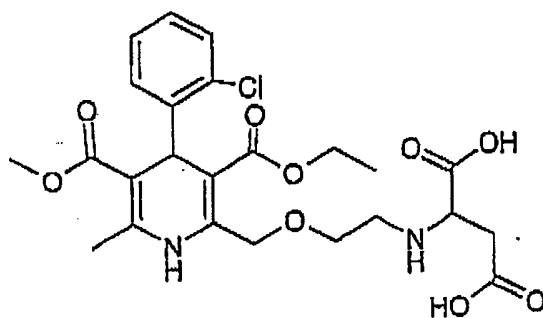
- (11) Patent numeris: **5815** (51) Int. Cl. (2011.01): **A61K 9/00**  
**A61K 31/00**
- (21) Paraiškos numeris: **2011 012**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2011 02 24**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2011 10 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2012 02 27**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/HU2009/000085**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2009 09 30**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: **20080000591, 2008 09 30, HU**  
**09748467.9, 2009 09 30, HU**
- (72) Išradėjas:  
**Laszlo WAGNER, HU**  
**Zsolt ZSIGMOND, HU**  
**György ULFALUSSY, HU**  
**Magdolna LEVENTISZNÉ HUSZÁR, HU**  
**Peter TONKA-HAGY, HU**  
**Erzsebet BÁRCZAY, HU**  
**Laszlone GÓRA, HU**  
**Edit SZELECZKI, HU**  
**Agnes FÜLÖP, HU**
- (73) Patent savininkas:  
**EGIS Gyogyszergyar Nyilvanosan Muekoedo Reszvenytarsasag, 30-38,**  
**Kereszturi ut, H-1106 Budapest, HU**
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:  
**Reda ŽABOLIENĖ, Advokatės Redos Žabolienės kontora METIDA, Verslo**  
**centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:  
**Stabili derinių farmacinė kompozicija**

(57) Referatas:  
Stabili kieta farmacinė kompozicija, apimanti amlodipiną arba jo farmaciškai priimtinas druskas,

bizoprololį arba jo farmaciškai priimtinas druskas, o taip pat farmaciškai priimtinus užpildus, supakuota į drėgmei nepralaidžią pakuotę ir papildomai apimanti 0,5 % (3) formulės junginio, skaičiuojant nuo aktyvių ingredientų masės.





3.

kiekis neviršija 0,5% kompozicijos paruošimo ir laikymo metu.

### Išradimo technikos lygis

Pageidaujama kraujo spaudimo reikšmė, siekiant sumažinti sergamumą širdies-kraujagyslių ligomis ir mirštamumą, gali būti pasiekta vaistu, susidedančiu iš vieno junginio arba dviejų junginių optimalaus derinio, remiantis įrodymais grįsta terapijos praktika.

Derinių terapija yra efektyvesnė, reikalingi iš esmės mažesni kiekvieno junginio kiekiai, palyginus su monoterapija, dėl ko mažėja šalutinių poveikių ir didėja pacientų tolerancija vaistui.

Dėka šių privalumų, vaistų derinių terapijos vaidmuo auga, gydant hipertenziją ir jos komplikacijas. Paprastai yra naudojami beta blokatorių, diuretikų, ACE inhibitorių, ARB-s, atitinkamų kalcio kanalų blokatorių deriniai.

Pataruoju metu dėl geresnio pacientų vaistų toleravimo ir gydymo išlaidų sumažėjimo šie deriniai vis dažniau ir dažniau yra pardavinėjami taip vadinamos fiksuotos dozės derinių formos, apimančios abu aktyvius ingredientus atskiroje vaisto formoje.

Fiksuotos dozės deriniai vienareikšmiškai teigiamai įvertinti tarptautinėse direktyvose.

Keletas fiksuotos dozės derinių, apimančių kalcio kanalų blokatorius (kalcio antagonistai) ir beta blokatorius, tokių kaip tabletės, apimančios felodipiną ir metoprololį arba nifedipiną ir atenololį, kurie tinkamesni naudoti hipertenzijai ir krūtinės anginai gydyti, pastaruoju metu yra prekyboje.

Amlodipino ir bizoprololio fiksuotos dozės deriniu dar neprekiaujama, tačiau yra keletas straipsnių ir patentinių paraiškų, nagrinėjančių šį klausimą. Tarptautinė

patentinė paraiška Nr. WO2005/099699 atskleidžia S-amlodipino ir beta blokatorių derinius, įskaitant derinį su bizoprololiu.

Paraiškoje paminėti keletas šių ingredientų bendrų kompozicijų farmaciniai tirpalai, tačiau joje nekalbama apie pagrindinę praktinio pritaikomumo problemą, būtent apie abiejų aktyvių ingredientų cheminį nesuderinamumą.

Taip vadinamose monokompozicijose, apimančiose tik vieną aktyvų ingredientą, amlodipinas yra besilato druskos formos ir bizoprololis yra naudojamas kaip fumarato druska.

Atrodo, būtų praktiška sujungti amlodipino besilato ir bizoprololio fumarato kompoziciją į vieną atskirą vaisto formą, nes tiek bizoprololio fumaratas, tiek amlodipino besilatas yra tinkami stabilių farmacinių vaisto formų gamybai.

Pagal indų patentinę paraišką Nr. 845/MUM/2004 amlodipino besilatas ir bizoprololio fumaratas sąveikauja tarpusavyje. Pagal mūsų eksperimentus, produktas yra (3) formulės  $N-(2-\{[4-(2\text{-chlorfenil})-3-(\text{etoksikarbonil})-5-(\text{metoksikarbonil})-6\text{-metil}-1,4\text{-dihidro}-2\text{-piridinil}\}-\text{metoksi}\}-\text{etil})\text{-asparagino rūgšties junginys}$ . Šis junginys yra gaunamas amlodipino bazės chemine reakcija su skruzdžių rūgštimi. Šio produkto susidarymas yra netikėtas, nes JAV patentinėje paraiškoje Nr. 6518288 teigiama, kad amlodipino druska, gauta su skruzdžių rūgštimi, yra stabili ir nevirsta (3) formulės junginiu.

Tarptautinių farmacinių institucijų dabartiniuose reikalavimuose yra akceptuojami labai nežymios - masės procentų dešimtosios dalys - farmacinių kompozicijų degradacijos produktų ribos.

Aukščiau minėtų druskų absorbcijos savybės ir farmakokinetiniai poveikiai yra gerai žinomi. Pacientai yra įpratinti vartoti kompozicijas, apimančias šias druskas, ir jie įpranta prie jų poveikio.

Atsiranda poreikis kietos vaisto formos, kuri apima amlodipiną arba jo farmaciškai priimtina druską, geriau amlodipino besilatą ir bizoprololio fumaratą. Kompozicija gali būti tabletės arba kapsulės formos, kurioje priemaišų, atsirandančių dėl abiejų aktyvių ingredientų nesuderinamumo, kiekis taip pat yra palaikomas mažame lygyje laikymo metu.

Pagal indų patentinę paraišką Nr. 845/MUM/2004 amlodipino besilato ir bizoprololio fumarato derinio kompozicija gali būti paruošiama tik tokiu atveju, jeigu aktyvūs ingredientai yra suskirstomi į atskiras granules. Granulės yra sumaišomos su papildomais užpildais ir supilamos į kapsulės arba paketėlius arba

suspaudžiamos į taip vadinamas dvisluoksnės tabletes. Indų išradimo sprendimo esmė yra abiejų ingredientų atskyrimas vienas nuo kito. Todėl iš esmės yra užkertamas kelias fiziniam kontaktui tarp aktyvių ingredientų, kurio dėka granuliu maišymo metu būtų gaunamas (3) formulės reakcijos produktas ir ypatingai tablečių presavimo proceso metu su didelių paviršių intensyviu kontaktu.

Indų patentinės paraiškos būdas turi keletą trūkumų. Aktyvių ingredientų granuliavimas ir homogenizavimas atskirai padidina reikalingų technologinių pakopų skaičių. Dvisluoksnės tabletės gavimui reikalingas sunkus ir specifinis aparatas.

Atsiranda poreikis kietos vaisto formos, kuri apima amlodipiną arba jo farmaciškai priimtina druską, geriau amlodipino besilatą ir bizoprololio fumaratą. Kompozicija gali būti tabletės arba kapsulės formos, kurioje priemaišų, atsirandančių dėl abiejų aktyvių ingredientų nesuderinamumo, kiekis yra palaikomas žemame lygyje netgi laikymo metu ir nereikalauja atskiro aktyvių ingredientų apdorojimo gamybos proceso metu arba kompozicijoje.

### **Išradimo esmė**

Netikėtai atradome, kad parenkant tinkamą įpakavimą ir sąlygas gali būti paruošiama stabili farmacinė kompozicija, kuri, jeigu patenkinamai įpakuota, atitinka vaistų griežtus saugumo teisės aktų reikalavimus ir (3) formulės  $N-(2-\{[4-(2\text{-chlorfenil})-3-(\text{etoksikarbonil})-5-(\text{metoksikarbonil})-6\text{-metil}-1,4\text{-dihidro}-2\text{-piridinil}]-\text{metoksi}\}-\text{etil})-\text{asparagino rūgšties}$  kiekis kompozicijoje arba gamybos metu, arba laikymo metu iki farmacinės kompozicijos galiojimo termino pabaigos, mažiausiai du metus, neviršija 0,5%.

Šis išradimas susijęs su stabilia kieta farmacine kompozicija, apimančia amlodipiną arba jo farmaciškai priimtina druską, geriau amlodipino besilatą, bizoprololio fumaratą, papildomą farmaciškai priimtina organinį arba neorganinį užpildą, dezintegrantą, riebiklį, antiadhezinius agentus, ir supakuota į nepralaidžią drėgmei pakuotę.

### **Išradimo detalus aprašymas**

Ekspirimentų metu mes atradome, kad abu aktyvūs ingredientai sąveikauja netgi paprastame miltelių mišinyje ir susidaro didelis kiekis reakcijos produkto. Nesuderinamumas yra aiškiau matomas, jeigu abu ingredientai yra įvedami į mažo poringumo vaisto formą, t.y. į tabletę, kurioje jų kristalai kontaktuoja tarpusavyje aukštame slėgyje dideliu plotu.

Sąveika smarkiai priklauso nuo temperatūros: amlodipino ir bizoprololio kiekis amlodipino besilato ir bizoprololio fumarato mišinyje įvairuoja po vieno mėnesio laikymo skirtingose temperatūrose sekanciai:

**1 lentelė**

	25°C/1 mėnuo	40°C/1 mėnuo	70°C/1 mėnuo
Amlodipinas	~100%	59%	25%
Bizoprololis	~100%	85%	71%

Farmacinių technologijų srities specialistui yra akivaizdu, kad ruošiant kompoziciją, turinčią du nesuderinamus ingredientus, šie ingredientai turi būti atskiriami tinkamu būdu. Šiam tikslui gali būti pakankama padegti vieną iš aktyvių ingredientų polimerų nešikliu. Polimerinis dangalo sluoksnis gali sudaryti tinkamą izoliaciją tarp abiejų aktyvių ingredientų kristalų paviršių.

Mūsų kompozicijos paruošimo eksperimentai nepavyko. Aktyvūs ingredientai yra jautrūs šilumai. Iš vienos pusės, aktyvių ingredientų jautrumas šilumai sukelia problemų ne tik padengimo vandenyje procesuose, bet ir procesuose, naudojant organinius tirpiklius, nes tirpiklio pašalinimas sukelia šilumos įtempį. Iš kitos pusės, džiovinimo proceso metu kompozicijoje lieka drėgmės pėdsakai, kurie taip pat padeda aktyvių ingredientų sąveikai.

Mes netikėtai atradome, kad nesuderinamumo tarp abiejų aktyvių ingredientų ir aktyvių ingredientų šiluminės savidegradacijos prevencija nėra pakankama procesų, kuriuose naudojami vanduo arba organiniai tirpikliai, lydymų šiluminiu įtempiu, pašalinimui.

Šiluminio įtempio neigiamų poveikių prevencijai derinių tabletės buvo pagamintos tiesioginės kompresijos būdu. Jeigu tabletės buvo laikomos stikliniame inde, uždarytame polietileniniu dangteliu 30°C 65% santykinėje drėgmėje tris mėnesius, degradacijos produktai yra aptikimo ribose.

Tuo atveju, kai tabletės yra laikomos PVC/PVdC tipo (polivinilchlorido/polivinilidenchlorido tipas) termiškai apdorotoje lizdinės plokštelės folijoje, padengtoje aliuminio folija, 30°C 65% santykinėje drėgmėje tris mėnesius, mes netikėtai atradome, kad minimali drėgmė, kuri prasiskverbė per PVC/PVdC tipo lizdinės plokštelės foliją, kuri yra žinoma kaip labiau nepralaidi drėgmei negu PVC, buvo pakankama susidaryti nepageidaujamai dideliame priemaišų kiekiui. Pasirodė, kad ji nėra pakankama apsaugoti produktą nuo drėgmės gamybos metu, bet laikymo metu aplinka taip pat turi būti sausa.

Šie eksperimentai parodo, kad sąveikos tarp dviejų ingredientų pradžia kietoje fazėje yra pakankamas labai mažas vandens kiekis, absorbuotas ant kristalų paviršiaus. Kompozicijoje pagal šį išradimą reakcijos, kurios sukelia priemaišų susiformavimą, iš viso nevyksta arba labai ribotame intervale.

Pagal šį išradimą yra pateikta stabili kieta supakuota amlodipino ir bizoprololio, kaip aktyvių ingredientų, farmacinė kompozicija, kuri apima mažiau negu 0,5%, geriau mažiau negu 0,3%, dar geriau mažiau negu 0,2% (3) formulės junginio, yra supakuota į nepralaidžią drėgmei pakuotę ir taip pat apima amlodipino bazę arba jos farmaciškai priimtina druską, geriau amlodipino besilatą, bizoprololio fumaratą, papildomai farmaciškai priimtina užpildą, dezintegrantą, riebią, antiadhezinius agentus, pasirinktinai rišiklius.

Mes atradome, kad amlodipinas reaguoja su skruzdžių rūgštimi. Reakcijos metu kompozicijoje susidaręs kitą druską sudarantis komponentas (pvz., benzosulfonrūgšties anijonas) nevaizina jokio vaidmens. Taigi, pagal šį išradimą amlodipinas gali būti naudojamas bazės arba druskos formos (pvz., amlodipino besilatas).

Pagal šį išradimą kompozicija vaidina pagrindinę reikšmę žiūrint iš farmacinės kompozicijos stabilumo taško. Tablečių gamyboje sausu būdu gali būti naudojami tokie užpildai, kurie, be pagrindinių funkcijų, gali būti suspaudžiami ir pasižymi laisvos sklidos savybėmis.

Pagal šį išradimą visi kompozicijos junginiai, išskyrus aktyvius ingredientus, yra užpildai. Terminai, susiję su užpildu, tokie kaip užpildas, dezintegrantas, riebielis, antiadhezinis ir rišantis agentai susiję su užpildų kategorijomis. Be to, jie taip pat susiję su tinkamų užpildų ir jų sudedamųjų dalių mišiniais, be to, su žinomu tos pačios klasės užpildų panaudojimu toje pačios kategorijos kompozicijoje. Toks atvejis yra, pvz., jeigu kompozicijoje kaip užpildas yra naudojami du skirtingi

farmacijos pramonėje taikomi užpildai, tokie kaip laktozė ir mikrokristalinė celiuliozė, kaip kompozitas.

Aukščiau minėtų užpildų terminai taip pat susiję su atvejais, kai kompozicija apima keletą užpildų iš skirtingų klasių. Šie atvejai yra tokie, kaip, pvz. jeigu šalia dezintegranto yra naudojamas užpildas, pvz., laktozė kaip kompozitas su povidonu ir kopovidonu, arba jeigu slidinantis arba antiadhezinis agentas yra paprastai naudojamas su užpildu, pvz., kaip mikrokristalinės celiuliozės kompozitas su koloidiniu silicio dioksidu.

Pagal šį išradimą tokių kompozitų panaudojimas yra ekvivalentiškas skirtingų kompozitų įprastam panaudojimui, taigi, šie techniniai sprendimai taip pat sudaro šio išradimo dalį.

Pagal šį išradimą kompozicija kaip užpildus gali turėti farmacinėje pramonėje naudojamus užpildus arba jų mišinius, geriau mikrokristalinę celiuliozė, bevandenį kalcio vandenilio fosfatą, purškiant išdžiovintą laktozė arba manitolį arba jų mišinius, geriausiai žemo drėgmės laipsnio mikrokristalinę celiuliozė.

Atlikdami tabletės formavimo eksperimentus mes atradome, kad mažiausias degradacijos greitis buvo nustatytas tuo atveju, kai buvo naudojama mikrokristalinė celiuliozė (tinkamesnė yra žemo drėgmės laipsnio mikrokristalinė celiuliozė, žiūr. 2 lentelė).

## 2 lentelė

Užpildų poveikiai degradacijai ir sąveikos koeficientui po laikymo 1 mėnesį 50°C (amlodipino besilato/bizoprololio fumarato/užpildo agento mišiniai santykiu 0,1:0,1:5) yra sekantys:

	Užpildai			
	Mikrokristalinė celiuliozė (Vivapur)	Bevandenio kalio vandenilio fosfatas (Emcompress)	Laktozė DC 11 (Tablettose)	DC manitolis (Perlitol)
(3) formulės junginys	0,06%	0,46%	0,24%	0,09%
Visos priemaišos	0,29%	0,77%	0,56%	0,31%

**LT 5815 B**

Užpildų procentų dydis tinkamas naudoti tablečių tiesioginės kompresijos būdui pagal šį išradimą yra 60%-90%, geriau 70%-90%, dar geriau 80%-90%.

Užpildai nebūtinai yra naudojami kapsulių gamyboje. Siekiant užtikrinti, kad aktyvūs ingredientai būtų išpurškiami netgi vienoje gamybos talpoje ir tokiu būdu kiekviena kapsulė visada būtų užpildoma abiejų aktyvių ingredientų reikalingu kiekiu kapsulių užpildymo proceso metu, būtų geriau naudoti tinkamą užpildo, turinčio didelį specifinį paviršių, kuris apsaugo nuo ingredientų segregacijos proceso metu, kiekį.

Tokie užpildai, turintys didelį specifinį paviršiaus plotą yra, pvz., miltelinė celiuliozė arba mikrokristalinė celiuliozė. Mikrokristalinė celiuliozė yra labiau tinkama netgi tuo požiūriu, kad į kapsulę įvesta kompozicija yra laikoma sutelkta dėka santykinio žemo tirštiklio slėgio dėl jo mechaninių sukabinančių jungčių ir atitinkamai apsaugo nuo kompozicijos medžiagų dispersijos kapsulių užpildymo proceso metu.

Dėl šių aukščiau paminėtų prižasčių optimalus užpildo kiekis į kapsules įvestame produkte yra 10%-75%, geriau 45%-75%, dar geriau 55%-65%, skaičiuojant nuo kompozicijos užpildančios medžiagos masės.

Pagal šį išradimą tinkamiau yra panaudoti žemo drėgmės laipsnio užpildus. Be jų pagrindinių funkcinių charakteristikų, užpildai, naudojami tablečių kompozicijų gavimui sausu būdu, taip pat pasižymi tinkamumu jas suspausti ir laisvos sklidos savybėmis.

Dezintegrantas turi būti naudojamas abiem atvejais, tiek suformuojant tabletes, tiek įvedant kompoziciją į kapsules, kuris užtikrina greitą tabletės arba kasulės dezintegraciją dėl virškinimo sulčių poveikio, tokiu būdu aktyvių ingredientų skaidymas ir absorbcija vyksta greitai ir visa apimtimi.

Bet kuris farmacijos pramonėje paprastai naudojamas dezintegrantas gali būti naudojamas kaip dezintegrantas. Didelis dezintegrantų pasirinkimas ypatingai tinkamas tiesioginio suspaudimo tablečių formavimo procese yra prieinamas šios srities specialistui.

Taigi, šio išradimo kompozicija kaip dezintegrantą gali turėti bet kurį iš farmacinėje pramonėje paprastai naudojamų dezintegrantų arba jų mišinių, geriau kros повідoną, natrio krakmolo glikoliatą, kroskarmeliozę, mažai pakaitų turinčią hidroksipropilceliuliozę arba jų mišinius, labiausiai priimtinas yra natrio krakmolo glikoliatas. Pagal šį išradimą optimalus dezintegrantų kiekis kompozicijoje yra 1%-

**LT 5815 B**

10%, geriau 4%-6%, skaičiuojant nuo tabletės arba kapsulę užpildančios medžiagos masės.

Antiadhezinių ir slidinančių agentų panaudojimas yra būtinas tiek tablečių formavimo, tiek kompozicijos įvedimo į kapsules procesuose, kuriuose antiadheziniai agentai apsaugo nuo užpildų, kurie linkę būti higroskopiški, sudrėkimo ir jų dalelių adhezijos viena su kita dėl jų intensyvių higroskopinių savybių.

Taigi, šio išradimo antiadhezinė kompozicija gali turėti antiadhezinių agentų tipus paprastai naudojamus farmacinėje pramonėje arba jų mišinius. Geriau, kai ji turi siloidų arba koloidinių silicio dioksidų arba jų mišinių. Tinkamiausia, kai ji turi koloidinio silicio dioksido. Pagal šį išradimą optimalus antiadhezinių agentų kiekis kompozicijoje yra 0,3%-2%, geriau 0,5%-1%.

Taip vadinamų riebiškių, kurie sumažina abrazyvines savybes ir trintį, panaudojimas yra būtinas tiek kompoziciją naudojant tablečių gamybai, tiek kapsulių, siekiant pagerinti tablečių ekstruziją arba kapsulių užpildymą medžiaga iš formos (priemonė) ir apsaugoti nuo komponentų šerpėtumo formuojant arba užpildant priemones.

Pagal šį išradimą kompozicija, kaip riebiškį, gali turėti bet kurio tipo riebiškį, naudojamą farmacijos pramonėje, arba jų mišinį. Tinkamesnis yra magnio stearatas, natrio stearilo fumaratas, glicerilo behenatas arba jų mišinys. Tinkamiausias yra magnio stearatas. Pagal šį išradimą optimalus riebiškių kiekis kompozicijoje yra 0,5%-3%, geriau 1%-2%.

Pagal šį išradimą tinkamiausia kietą vaisto forma yra tabletė arba kapsulė. Netikėtai, šiuo atveju farmacijos pramonėje naudojami rišikliai yra nebūtinai tablečių suformavimui. Jeigu jie tampa būtini tabletės savybių pakeitimui, pvz., jos kietumo padidinimui, kaip rišiklis gali būti naudojamas bet kuris rišiklis, pvz., polivinilpirolidonas, ktakmolis ir kt.

Jeigu šio išradimo kietą vaistinę formą yra tabletė, tinkamu šio išradimo įgyvendinimo variantu tabletės yra supakuojamos į drėgmei nepralaidžią apsauginę pakuotę, turinčią 2%-20%, geriau 2%-10%, geriausiai 1%-6% amlodipino bazės arba jos farmacinės druskos, geriau amlodipino besilato, 2%-20%, geriau 2%-10%, geriausiai 1%-6% bizoprololio fumarato, papildomai 60%-90%, geriau 70%-90%, dar geriau 80%-90% užpildo, 1%-10%, geriau 4%-6% dezintegranto, 0,5%-3%, geriau 1%-2% riebiškio, 0,3%-2%, geriau 0,5%-1%

antiadhezinio agento ir, jeigu būtina, 1%-10%, geriau 0,1-5% rišiklio, skaičiuojant nuo bendros tablečių masės.

Jeigu šio išradimo kieta vaistinė forma yra kapsulė, geriausiu šio išradimo įgyvendinimo atveju kapsulės yra supakuojamos į drėgmei nepralaidžią apsauginę pakuotę, turinčią 5%-80%, geriau 5%-18%, geriausiai 10%-15% amlodipino bazės arba jos farmacinės druskos, geriau amlodipino besilato, 5%-80%, geriau 5%-15%, geriausiai 1%-10% bizoprololio fumarato, papildomai 1%-10%, geriau 4%-6% dezintegranto, 0,5%-3%, geriau 1%-2% riebiglio, 0,3%-2%, geriau 0,5%-1% antiadhezinio agento ir, jeigu būtina, 10%-75%, geriau 45%-75%, dar geriau 55%-65% užpildo, skaičiuojant nuo bendros kapsulės užpildančios medžiagos masės.

Supakuotose vaisto formose pagal šį išradimą farmacinės kompozicijos, turinčios aktyvius ingredientus, pvz., tabletės arba kapsulės, yra pakuotėje, kuri izoliuoja vato formas nuo aplinkos, tokiu būdu apsaugant vaisto formas nuo aplinkos poveikių iki jų vartojimo.

Skirtingų pakavimo medžiagų pavyzdžiai yra paminėti su sekančiomis santrumpomis:

CFF – šalto folijavimo būdu pagaminta folija;

OPA/AL/PVC foil (orientuota poliamido/aliuminio/ polivinilchlorido folija);

PVC/PE/PVdC folija (polivinilchlorido/ polietileno/polivinilidenchlorido folija);

PVC/PCTFE folija (polivinilchlorido/polichlorotrifluoretileno folija);

PVdC (polivinilidenchlorido) sluoksnis/folija;

PVC (polivinilchlorido) folija;

Šio išradimo kietos vaisto formos drėgmei nepralaidi pakuotė yra hermetiškai uždarytas indas arba drėgmei nepralaidi taip vadinama šalto folijavimo būdu pagaminta aliuminio folijos lizdinė plokštelė (CFF) arba termiškai apdorota aliuminio folijos lizdinė plokštelė.

Pagal šio išradimo vieną įgyvendinimo variantą drėgmei nepralaidus pakavimo vienetas gali būti indas, turintis uždarantį komponentą (pvz., buteliukas, plastikinė dėžutė, stiklinis indas, turintis oro nepraleidžiantį dangtelį iš polietileno arba polipropileno, polipropileno glazūruotas indas ir kt.), į kurį yra sudedamos viena arba kelios tabletės arba kapsulės.

Induose, kuriuose yra tabletės arba kapsulės be kapsulių arba tablečių gali būti tokie papildomi agentai, kurie gali surišti drėgmę indo viduje, jeigu būtina, kur tokie junginiai, skirti surišti drėgmei yra, pvz., zeolitai arba silikagelis. Papildomi

agentai drėgmei surišti gali būti patalpinti tiesiogiai tarp kapsulių arba tablečių, tačiau jie gali būti patalpinti ir į atskirą indą arba paketą, kurie yra pralaidūs orui ir patalpinti tarp vaisto formų. Pagal šį išradimą tokie indai taip pat yra tinkami kietų vaisto formų pakavimui, kuriuose vaisto forma ir drėgmę surišantis junginys yra atskirose dalyse ir yra užtikrinta oro kaita. Paketo aplinka gali būti oras, inertinės dujos arba, jeigu tai yra tinkama, vakuumas.

Pagal šio išradimo įgyvendinimo variantą drėgmei nepralaidi apsauginė pakuotė yra taip vadinama šalto folijavimo būdu pagaminta aliuminio folijos lizdinė plokštelė. Šalto folijavimo būdu pagaminta aliuminio folijos lizdinė plokštelė yra pakavimo forma, kurioje lizdinė plokštelė yra suformuota šaltu būdu iš kompozitinės folijos ir padengta dengiančia aliuminio folija. Tokia kompozitinė folija gali būti OPA/AL/PVC (orientuota poliamido/aliuminio/ polivinilchlorido folija). Pagal šio išradimo įgyvendinimo variantą vaisto formos, apimančios aktyvius ingredientus, pvz., tabletės arba kapsulės, yra supakuotos į taip vadinamą šalto folijavimo būdu pagamintą aliuminio folijos lizdinę plokštelę.

Pagal kitą šio išradimo įgyvendinimo variantą drėgmei nepralaidi pakuotė yra, pvz., lizdinė plokštelė, pagaminta iš termiškai apdorotos, drėgmei atsparios kompozitinės folijos, kuri yra padengta dengiančia aliuminio folija.

Pagal sekantį šio išradimo įgyvendinimo variantą vaisto forma, apimanti aktyvius ingredientus, pvz., tabletes arba kapsules, yra supakuota į lizdinę plokštelę, pagamintą iš termiškai apdoroto, drėgmei nepralaidaus kompozito, kuris yra padengtas dengiančia aliuminio folija. Tokia drėgmei nepralaidi kompozito folija gali būti, pvz., PVC/PE/PVdC, taip vadinama triplekso (trijų sluoksnių) folija arba PVC/PCTFE folija.

Pagal šio išradimo labiausiai tinkamą įgyvendinimo variantą vaisto forma yra tabletė, supakuota į šalto folijavimo būdu pagamintą aliuminio folijos lizdinę plokštelę iš OPA/AL/PVC kompozito folijos ir padengtą dengiančia aliuminio folija (taip vadinama šaltu būdu suformuota aliuminio folijos lizdinė plokštelė /CFF/) arba į termiškai apdorotą, drėgmei nepralaidžią kompozito folijos lizdinę plokštelę (pvz., PVC/PE/PVdC trijų sluoksnių folija arba PVC/PCTFE folija), padengtą dengiančia aliuminio folija, arba į stiklinį arba polipropileno indą, turintį oro nepraleidžiantį dangtelį iš polietileno arba polipropileno, kai tabletė apima 1%-6% amlodipino besilato, 1%-6% bizoprololio fumarato, 80%-90% mikrokristalinės celiuliozės, 4%-

**LT 5815 B**

6% natrio krakmolo glikoliato, 1%-2% magnio stearato, 0,5%-1% koloidinio silicio dioksido, skaičiuojant nuo bendros tabletės masės.

Pagal kitą šio išradimo labai tinkamą įgyvendinimo variantą yra pateikiama kapsulė, supakuota į šalto folijavimo būdu pagamintą aliuminio folijos lizdinę plokštelę iš OPA/AL/PVC kompozito folijos ir padengtą dengiančia aliuminio folija (taip vadinama šaltu būdu suformuota aliuminio folijos lizdinė plokštelė /CFF/) arba į termiškai apdorotą, drėgmei nepralaidžią kompozito folijos lizdinę plokštelę (pvz., PVC/PE/PVdC trijų sluoksnių folija arba PVC/PCTFE folija), padengtą dengiančia aliuminio folija, arba į stiklinį arba polipropileno indą, turintį oro nepralaidžiantį dangtelį iš polietileno arba polipropileno, kai kapsulės apima 10%-15% amlodipino besilato, 10%-15% bizoprololio fumarato, 55%-65% mikrokristalinės celiuliozės, 4%-6% natrio krakmolo glikoliato, 1%-2% magnio stearato, 0,5%-1% koloidinio silicio dioksido, skaičiuojant nuo bendros kapsulės užpildančios medžiagos masės.

Pagal šį išradimą kompozicija turi mažiau negu 0,5%, geriau tarp 0,01% ir 0,5% N-(2-{{4-(2-chlorfenil)-3-(etoksikarbonil)-5-(metoksikarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoksi}-etil)-asparagino rūgšties kiekį. Pagal tinkamą šio išradimo variantą asparagino rūgšties darinio junginio kiekis yra mažesnis negu 0,3%, dar geriau 0,01%-0,3% kiekis. Pagal dar tinkamesnį šio išradimo įgyvendinimo variantą asparagino rūgšties darinio junginio kiekis yra mažesnis negu 0,2%, dar geriau 0,01%-0,2% kiekis. Šios srities specialistas gali paruošti produktą, apimantį neaptinkamo kiekio (3) formulės junginį, remiantis šio išradimo pagrindiniais kriterijais. Taigi, šio išradimo apimtis apima produktus, kurie pasižymi šio išradimo pagrindinėmis savybėmis, ir produktas turi (3) formulės junginio neaptinkamą kiekį.

Pagal šį išradimą kompozicijų gavimui žinomu būdu yra homogenizuojami amlodipino bazė arba jos farmaciškai priimtina druska, geriau amlodipino besilatas, bizoprololio fumaratas, papildomai organinis arba neorganinis užpildas, dezintegrantas, riebiglis ir pasirinktinai rišiklis, naudojami farmacijos pramonėje, ir po to yra pridedamas adhezinis agentas ir homogenizuojama,

A) gautas homogenizuotas mišinys yra presuojamas į tabletes žinomu būdu arba

B) supilamas į kietas želatinos kapsules žinomu būdu, po to gautos tabletės arba kapsulės supakuojamos į drėgmei nepralaidžią pakuotę žinomu būdu.

**LT 5815 B**

Jeigu būtina, homogenizavimas yra atliekamas naudojant atrankos būdą, siekiant gauti vienodų grūdelių dydžio komponentus. Atrankos būdai geriau gali būti naudojami 250 µm sietas. Homogenizacija gali būti vykdoma bet kurioje įrangoje, tinkamoje homogenizacijai, geriau būgniniame maišytuve. Tabletės gali būti presuojamos bet kurioje įrangoje žinomu būdu gaunant tabletes tiesioginės kompresijos būdu. Kapsulės gali būti paruošiamos žinomu būdu, naudojant įrangą, skirtą kapsulių gamybai.

Tabletės arba kapsulės yra supakuojamos į tinkamas lizdines plokšteles arba indus žinomu būdu.

Tabletės yra gaunamos, naudojant 2%-20%, geriau 2%-10%, geriausiai 1%-6% amlodipino bazės arba jos farmaciškai priimtinos druskos, geriau amlodipino besilato, 2%-20%, geriau 2%-10%, geriausiai 1%-6% bizoprololio fumarato, papildomai 60%-90%, geriau 70%-90%, dar geriau 80%-90% užpildo, 1%-10%, geriau 4%-6% dezintegranto, 0,5%-3%, geriau 1%-2% riebiglio, 0,3%-2%, geriau 0,5%-1% antiadhezinio agento ir, jeigu būtina, 1%-10%, geriau 0,1-5% rišiklio.

Kapsulės yra gaunamos, naudojant 5%-80%, geriau 5%-18%, geriausiai 10%-15% amlodipino bazės arba jos farmaciškai priimtinos druskos, geriau amlodipino besilato, 5%-80%, geriau 5%-15%, geriausiai 1%-10% bizoprololio fumarato, papildomai 1%-10%, geriau 4%-6% dezintegranto, 0,5%-3%, geriau 1%-2% riebiglio, 0,3%-2%, geriau 0,5%-1% antiadhezinio agento ir, jeigu būtina, 10%-90%, geriau 45%-75%, dar geriau 55%-65% užpildo, skaičiuojant nuo bendros kapsulės užpildančios medžiagos masės.

Pagal šį išradimą tablečių arba kapsulių gamybai kaip užpildas gali būti naudojami mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis kalcio vandenilio fosfatas, purškiant išdžiovinta laktozė arba manitolis, geriau mikrokristalinė celiuliozė, turinti mažai drėgmės, arba jų mišiniai, kaip dezintegrantas gali būti naudojamas krosprovidonas, natrio krakmolo glikoliatas, kroskarmeliozė, mažai pakaitų turinti hidroksipropilceliuliozė arba jų mišiniai, geriau natrio krakmolo glikoliatas, kaip riebiglis gali būti naudojamas magnio stearatas, natrio stearilo fumaratas, glicerilo behanatas arba jų mišiniai, geriau magnio stearatas. Siloidai arba koloidinis silicio dioksidas arba jų mišiniai, geriau koloidinis silicio dioksidas gali būti naudojamas kaip antiadheziniai agentai ir, jeigu būtina, polivinilpirolidonas arba krakmolai gali būti naudojami kaip rišiklis.

**LT 5815 B**

Tabletės arba kapsulės yra supakuojamos geriau į 130 µm storio šalto folijavimo būdu pagamintą aliuminio folijos lizdinę plokštelę iš OPA/AL/PVC kompozito folijos ir padengtą dengiančia aliuminio folija (taip vadinama šaltu būdu suformuota aliuminio folijos lizdinė plokštelė /CFF/) arba į 20 µm storio termiškai apdorotą, drėgmei nepralaidžią kompozito folijos lizdinę plokštelę, padengtą dengiančia aliuminio folija, arba į indus, turinčius oro nepraleidžiantį dangtelį iš polietileno arba polipropileno. Tinkamiausiai kompozicija yra supakuota į taip vadinamą šalto folijavimo būdu pagamintą aliuminio folijos lizdinę plokštelę (CFF).

Kitas drėgmei nepralaidžios pakuotės įgyvendinimo variantas, kaip minėta aukščiau, yra supakuoti tabletes arba kapsules kartu su džiovinančiais junginiais, kurie suriša drėgmę. Šios pakavimo formos ir pagalbiniai agentai konkrečiai yra aprašyti aukščiau.

Pagal tinkamiausią tablečių kietos farmacinės vaisto formos gavimo būdą 1%-6% amlodipino besilato, 1%-6% bizoprololio fumarato, 80%-90% mikrokristalinės celiuliozės, 4%-6% natrio krakmolo glikoliato, 1%-2% magnio stearato yra homogenizuojami, po to yra pridedama 0,5%-1% koloidinio silicio dioksido ir homogenizuojama, po to homogenizuotas mišinys yra suspaudžiamas į tabletes, naudojant tiesioginės kompresijos procesą žinomu būdu, gautos tabletės yra supakuojamos į šalto folijavimo būdu pagamintą aliuminio folijos lizdinę plokštelę iš OPA/AL/PVC kompozito folijos ir padengtą dengiančia aliuminio folija (taip vadinama šaltu būdu suformuota aliuminio folijos lizdinė plokštelė /CFF/) arba į termiškai apdorotą, drėgmei nepralaidžią kompozito folijos lizdinę plokštelę, pvz., PVC/PE/PVdC trijų sluoksnių folija arba PVC/PCTFE folija, padengtą dengiančia aliuminio folija, arba supakuojamos į stiklinį arba polipropileno indą, turintį oro nepraleidžiantį dangtelį iš polietileno arba polipropileno, geriau tabletės yra supakuojamos į šalto folijavimo būdu pagamintą aliuminio folijos lizdinę plokštelę iš OPA/AL/PVC kompozito folijos ir padengtą dengiančia aliuminio folija (taip vadinama šaltu būdu suformuota aliuminio folijos lizdinė plokštelė /CFF/).

Pagal tinkamiausią kapsulių kietos farmacinės vaisto formos gavimo būdą 10%-15% amlodipino besilato, 10%-15% bizoprololio fumarato, 55%-65% mikrokristalinės celiuliozės, 4%-6% natrio krakmolo glikoliato, 1%-2% magnio stearato, skaičiuojant nuo bendros užpildančios medžiagos masės, yra homogenizuojami, po to yra pridedama 0,5%-1% koloidinio silicio dioksido ir homogenizuojama, po to homogenizuotas mišinys yra supilamas į kietas želatinos

kapsules žinomu būdu ir supakuojama į šalto folijavimo būdu pagamintą aliuminio folijos lizdinę plokštelę iš OPA/AL/PVC kompozito folijos ir padengtą dengiančia aliuminio folija (taip vadinama šaltu būdu suformuota aliuminio folijos lizdinė plokštelė /CFF/) arba į termiškai apdorotą, drėgmei nepralaidžią kompozito folijos lizdinę plokštelę, pvz., PVC/PE/PVdC trijų sluoksnių folija arba PVC/PCTFE folija, padengtą dengiančia aliuminio folija, arba į stiklinį arba polipropileno indą, turintį oro nepraleidžiantį dangtelį iš polietileno arba polipropileno, geriau tabletės yra supakuotos į šalto folijavimo būdu pagamintą aliuminio folijos lizdinę plokštelę iš OPA/AL/PVC kompozito folijos, padengtą dengiančia aliuminio folija (taip vadinama šaltu būdu suformuota aliuminio folijos lizdinė plokštelė /CFF/).

Šio išradimo privalumas yra tai, kad jame yra galimybė panaudoti paprastą ir pigų tiesioginės kompresijos būdą netgi tuo atveju, kai šio išradimo kompozicija turi nesuderinamus aktyvius ingredientus. Pagal šį išradimą (3) junginio kiekis kompozicijoje neviršija 0,5% mažiausiai 2 metus.

Naudojant derinių kompoziciją, pacientų tolerancija yra geresnė, taigi šios kompozicijos turi daugiau privalumų negu kompozicijos naudojamos kaip monoterapija.

Šis išradimas yra iliustruojamas žemiau pateiktais pavyzdžiais, kuriais nesiriboja apsaugos apimtis.

#### 1 pavyzdys

1000 tablečių kompozicija:

Amlodipino besilatas	13,9 g
Bizoprololio fumaratas	10,0 g
Mikrokristalinė celiuliozė	265,1 g
Natrio krakmolo glikoliatas	10,0 g
Magnio stearatas	4,0 g
Koloidinis silicio dioksidas	2,0 g

#### Būdas

Abu aktyvūs ingredientai yra prasijojami, naudojant 250 µm akučių sieta, po to homogenizuojami su mikrokristaline celiulioze, natrio krakmolo glikoliatu ir koloidiniu silicio dioksidu būgniniame maišytuve dešimt minučių. Po to į mišinį yra

**LT 5815 B**

pridedama magnio stearato ir gautas mišinys yra homogenizuojamas papildomai dvi minutes.

Homogenizuotas mišinys yra suspaudžiamas į tabletes 305 mg masės su tablečių presavimo mašina. Tabletės yra supakuojamos į 130 µm storio šalto folijavimo būdu pagamintą aliuminio folijos lizdinę plokštelę iš OPA/AL/PVC kompozito folijos ir padengtą 20 µm storio dengiančia aliuminio folija.

Tablečių, gautų pagal 1 pavyzdį, priemaišų tyrimo rezultatai gamybos dieną ir po 3 mėnesių laikymo 40°C 75% santykinėje drėgmėje yra sekantys:

Priemaiša	Gamybos dieną	Po 3 mėnesių (40°C 75% santykinėje drėgmėje)	Po 6 mėnesių (40°C 75% santykinėje drėgmėje)
N-(2-{{4-(2-chlorfenil)-3-(etoksikarbonil)-5-(metoksikarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil}-metoksi}-etil)-asparagino rūgšties	< 0,02%	< 0,15%	< 0,26%

Produkto pagal 1 pavyzdį papildomi kokybės rodikliai yra sekantys:

	Gamybos dieną	Po 3 mėnesių (40°C 75% santykinėje drėgmėje)
Dezintegracijos aliklas	1'	1'
Aktyvaus ingrediento ištirpimas (15 minutę):		
Amlodipino besilatas	103,1%	97,9%
Bizoprololio fumaratas	102,6%	98,9%
Lūžio jėga	104 N	113 N
Trinties netekimas	0%	0%
Drėgmė (Karl-Fisher)	3,3%	3,5%

2 pavyzdys

1000 kapsulių kompozicija:

Amlodipino besilatas	6,95 g
Bizoprololio fumaratas	5,0 g
Mikrokristalinė celiuliozė	30,05 g
Natrio krakmolo glikoliatas	2,0 g
Magnio stearatas	2,0 g
Koloidinis silicio dioksidas	1,0 g

Būdas

Abu aktyvūs ingredientai yra prasijojami, naudojant 250 µm akučių sieta, po to homogenizuojami su mikrokristaline celiulioze, natrio krakmolo glikoliatu ir koloidiniu silicio dioksidu būgniniame maišytuve dešimt minučių. Po to į miltelių pavidalo mišinį yra pridama magnio stearato ir gautas mišinys yra homogenizuojamas papildomai dvi minutes.

Homogenizuotas mišinys yra supilamas į kapsules, turinčias 47 mg užpildančios medžiagos, naudojant tablečių presavimo mašiną. Kapsulės yra supakuojamos į 130 µm storio šalto folijavimo būdu pagamintą aliuminio folijos lizdinę plokštelę iš OPA/AL/PVC kompozito folijos ir padengtą 20 µm storio dengiančia aliuminio folija.

Kapsulių, gautų pagal 2 pavyzdį, priemaišų tyrimo rezultatai gamybos dieną ir po 3 mėnesių laikymo 40°C 75% santykinėje drėgmėje yra sekantys:

Priemaiša	Gamybos dieną	Po 3 mėnesių (40°C 75% santykinėje drėgmėje)	Po 6 mėnesių (40°C 75% santykinėje drėgmėje)
N-(2-[[4-(2-chlorfenil)-3-(etoksikarbonil)-5-(metoksikarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoksi]-etil)-asparagino rūgštis	< 0,02%	< 0,15%	< 0,23%

Standartinis pavyzdys

Amlodipino besilatas	13,9 g
Bizoprololio fumaratas	10,0 g
Kalio vandenilio fosfatas x 2H <sub>2</sub> O (Emcompress)	189,0 g
Kukurūzų krakmolai (STA RX-1500)	40,1 g
Povidonas K-25	14,0 g
Krospovidonas	10,0 g
Magnio stearatas	2,0 g
Koloidinis silicio dioksidas	1,0 g

Būdas

Abu aktyvūs ingredientai yra prasijojami, naudojant 250 µm akučių sieta, po to homogenizuojami su Emcompress, kukurūzų krakmolu, povidonu, krospovidonu ir koloidiniu silicio dioksidu būgniniame maišytuve dešimt minučių. Po to į miltelių pavidalo mišinį yra pridama magnio stearato ir gautas mišinys yra homogenizuojamas papildomai dvi minutes.

Homogenizuotas mišinys yra suspaudžiamas į tabletes 280 mg masės su tablečių presavimo mašina. Tabletės yra supakuojamos į 250 µm storio termiškai apdorotą PVC folijos lizdinę plokštelę su 60 g/m<sup>2</sup> PVdC dengiančiu sluoksniu ir lizdinė plokštelė yra padengta 20 µm storio dengiančia aliuminio folija.

Tablečių, gautų ir supakuotų pagal standartinį pavyzdį, priemaišų tyrimo rezultatai gamybos dieną ir po 3 mėnesių laikymo 40°C 75% santykinėje drėgmėje yra sekantys:

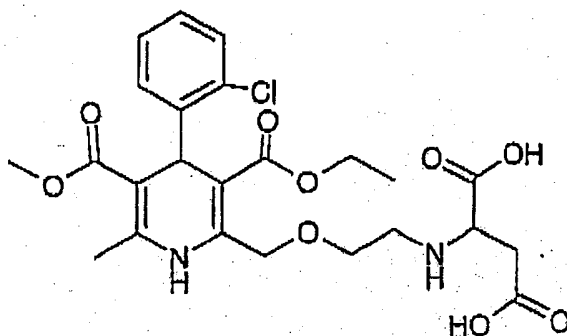
Priemaiša	Gamybos dieną	Po 3 mėnesių (40°C 75% santykinėje drėgmėje)
N-(2-[[4-(2-chlorfenil)-3-(etoksikarbonil)-5-(metoksikarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoksi]-etil)-asparagino rūgštis	< 0,02%	< 0,47%

**LT 5815 B**

Tablečių priemonės pagal standartinį pavyzdį palyginti yra didesnės po 3 mėnesių laikymo, dalinai susidariusios dėl panaudotų užpildų cheminių savybių (drėgmė ir cheminis nesuderinamumas), dalinai dėl pakavimo sistemos nepakankamų drėgmei nepralaidžių savybių.

## IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Stabili kieta farmacinė kompozicija, besiskirianti tuo, kad ji apima amlodipiną arba jo farmaciškai priimtinas druskas ir bizoprololį arba jo farmaciškai priimtinas druskas ir farmaciškai priimtinus užpildus, supakuota į drėgmei nepralaidžią pakuotę ir papildomai apimanti mažiau negu 0,5% junginio, kurio formulė:



3.

skaičiuojant nuo aktyvių ingredientų masės.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad kompozicija apima amlodipino besilatą iš farmaciškai priimtinių amlodipino druskų.
3. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad kompozicija apima bizoprololio fumaratą iš farmaciškai priimtinių bizoprololio druskų.
4. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad kompozicija turi mažiau negu 0,3% (3) formulės junginio.
5. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad kompozicija turi mažiau negu 0,2% (3) formulės junginio.
6. Supakuota kieta farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad kompozicija yra supakuota į šalto folijavimo būdu pagamintą aliuminio folijos lizdinę plokštelę (taip vadinama šaltu būdu suformuota aliuminio folijos lizdinė plokštelė /CFF/) iš OPA/AL/PVC kompozito folijos, padengtą dengiančia aliuminio folija.

7. Supakuota kieta farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad kompozicija yra supakuota į termiškai apdorotą drėgmei nepralaidžią kompozito foliją ir padengta dengiančia aliuminio folija.
8. Supakuota kieta farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad kompozicija yra supakuota į stiklinį arba polipropileno indą, turintį oro nepraleidžiantį dangtelį iš polietileno arba propileno.
9. Kieta farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kuri yra tabletė arba kapsulė.
10. Kieta farmacinė kompozicija pagal 9 punktą, kuri yra tabletė, supakuota į drėgmei nepralaidžią pakuotę, besiskirianti tuo, kad ji apima 2%-20%, geriau 2%-10%, dar geriau 1%-6% amlodipino bazės arba jos farmaciškai priimtinos druskos, geriau amlodipino besilato, 2%-20%, geriau 2%-10%, dar geriau 1%-6% bizoprololio fumarato, papildomai apima 60%-90%, geriau 70%-90%, dar geriau 80%-90% užpildo, 1%-10%, geriau 4%-6% dezintegranto, 0,5%-3%, geriau 1%-2% riebiglio, 0,3%-2%, geriau 0,5%-1% antiadhezinio agento ir, jeigu būtina, 1%-10%, geriau 0,1-5% rišiklio, skaičiuojant nuo tabletės masės.
11. Kieta farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kuri yra tabletė, besiskirianti tuo, kad ji yra supakuota į šalto folijavimo būdu pagamintą aliuminio folijos lizdinę plokštelę (taip vadinama šaltu būdu suformuota aliuminio folijos lizdinė plokštelė /CFF/) iš OPA/AL/PVC kompozito folijos, padengtą dengiančia aliuminio folija, arba į termiškai apdorotą, drėgmei nepralaidžią kompozito folijos lizdinę plokštelę, padengtą dengiančia aliuminio folija, arba į stiklinį arba polipropileno indą, turintį oro nepraleidžiantį dangtelį iš polietileno arba polipropileno, apimanti 1%-6% amlodipino besilato, 1%-6% bizoprololio fumarato, 80%-90% mikrokristalinės celiuliozės, 4%-6% natrio krakmolo glikoliato, 1%-2% magnio stearato, 0,5%-1% koloidinio silicio dioksido, skaičiuojant nuo tabletės masės.
12. Kieta farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kuri yra kapsulė, besiskirianti tuo, kad ji yra supakuota į šalto folijavimo būdu pagamintą aliuminio folijos lizdinę plokštelę (taip vadinama šaltu būdu suformuota aliuminio folijos lizdinė plokštelė

/CFF/) iš OPA/AL/PVC kompozito folijos, padengtą dengiančia aliuminio folija, arba į termiškai apdorotą, drėgmei nepralaidžią kompozito folijos lizdinę plokštelę, padengtą dengiančia aliuminio folija, arba į stiklinį arba polipropileno indą, turintį oro nepraleidžiantį dangtelį iš polietileno arba polipropileno, apimanti 10%-15% amlodipino besilato, 10%-15% bizoprololio fumarato, papildomai 55%-65% mikrokristalinės celiuliozės, 4%-6% natrio krakmolo glikoliato, 1%-2% magnio stearato, 0,5%-1% koloidinio silicio dioksido, skaičiuojant nuo kapsulę užpildančios medžiagos masės.

13. Stabilios kietos supakuotos vaisto formos, apimančios amlodipiną ir bizoprololį gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad amlodipino bazė arba jos farmaciškai priimtina druska, bizoprololio bazė arba jos farmaciškai priimtina druska, dezintegrantas, riebiglis ir, jeigu būtina, kiti užpildai naudojami farmacijos pramonėje yra homogenizuojami, po to yra pridama antiadhezinio agento, homogenizavimas yra tęsiamas ir po to:
  - a) homogenizuotas mišinys yra presuojamas į tabletes, naudojant tiesioginės kompresijos būdą arba
  - b) supilamas į kietas želatinos kapsulės žinomu būdu,po to gautos tabletės arba kapsulės yra supakuojamos į drėgmei nepralaidžias apsaugines pakuotes žinomu būdu.
14. Tablečių gavimo būdas pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad yra naudojama 2%-20%, geriau 2%-10%, dar geriau 1%-6% amlodipino bazės arba jos farmaciškai priimtinos rūgšties adityvinės druskos, geriau amlodipino besilato, 2%-20%, geriau 2%-10%, dar geriau 1%-6% bizoprololio fumarato, papildomai 60%-90%, geriau 70%-90%, dar geriau 80%-90% užpildo, 1%-10%, geriau 4%-6% dezintegranto, 0,5%-3%, geriau 1%-2% riebiglio, 0,3%-2%, geriau 0,5%-1% antiadhezinio agento ir, jeigu būtina, 1%-10%, geriau 0,1-5% rišiklio, skaičiuojant nuo tablečių masės.
15. Kapsulių gavimo būdas pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad yra naudojama 5%-80%, geriau 5%-18%, dar geriau 10%-15% amlodipino bazės arba jos farmaciškai priimtinos rūgšties adityvinės druskos, geriau amlodipino besilato, 5%-80%, geriau 5%-15%, dar geriau 10%-15% bizoprololio fumarato, papildomai

**LT 5815 B**

1%-10%, geriau 4%-6% dezintegranto, 0,5%-3%, geriau 1%-2% riebiolio, 0,3%-2%; geriau 0,5%-1% antiadhezinio agento ir, jeigu būtina, 10%-75%, geriau 45%-75%, dar geriau 55%-65% užpildo, skaičiuojant nuo kapsulės užpildančios medžiagos masės.