

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

12025

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001 - 12305**

(22) Přihlášeno: **29.08.2001**

(47) Zapsáno: **04.03.2002**

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/4422

A 61 P 9/10

A 61 P 9/12

(73) Majitel :

BIOORGANICS B.V., Nijmegen, NL;

(72) Původce :

Lemmens Jacobus Maria, Mook, NL;

Van Dalen Frans, Nijmegen, NL;

Vanderheijden Arlette, Nijmegen, NL;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273, Praha
4, 14000;

(54) Název užitého vzoru:

**Farmaceutické prostředky obsahující
amlodipinmaleát a jejich použití**

CZ 12025 U1

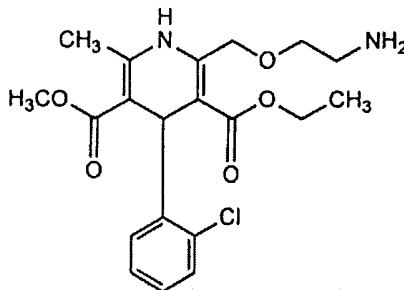
Farmaceutické prostředky obsahující amlodipinmaleát a jejich použití

Oblast techniky

Předkládané technické řešení se zabývá farmaceutickými prostředky obsahujícími amlodipinmaleát a způsoby jejich přípravy.

5 Dosavadní stav techniky

Blokátory vápníkových kanálů jsou využívány k léčení mnoha druhů srdečních onemocnění, jako je především angina nebo vysoký krevní tlak. Patent EP 089 167 a odpovídající patent US 4 572 909 představují skupinu substituovaných dihydropyridinových derivátů jako užitečných blokátorů vápníkových kanálů. Tyto patenty uvádějí jako jednu z nejvhodnějších sloučenin 10 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorofenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin. Tato sloučenina, v současnosti běžně známá jako amlodipin, má následující vzorec:



Příklady 8, 11, 12 a 22 v patentu EP 089 167 ilustrují přípravu amlodipinu ve formě maleátové soli. Přestože existuje široké spektrum vhodných směsných solí s kyselinami, jako nejvhodnější směsná sůl s kyselinou je uváděna maleátová sůl.

Později uveřejněný patent EP 244 944 a odpovídající patent US 4 879 303 byly zaměřeny na přípravu besylátové (benzensulfonátové) soli amlodipinu. Je uváděno, že besylátová sůl je oproti jiným známým solím výhodnější, například pro snadný způsob přípravy. Proto byl tedy amlodipinbesylát namísto amlodipinmaleátu využit k vývoji komerčního farmaceutického prostředku od firmy Pfizer prodáváného ve Spojených státech amerických pod obchodním názvem NORVASC.

Přehled dostupných částí NORVASC (amlodipinbesylát) New Drug Application (NDA) podaných u U.S. Food & Drug Administration firmou Pfizer prozrazuje, že došlo během vývoje k odklonu od původního amlodipinmaleátu k amlodipinbesylátu. (Viz "Review of Original NDA" pro NDA# 19-787 ze dne 10.10.1990, přístupné u FDA pod Freedom of Information Act). Důvodem k tomuto odklonu byly zřejmě problémy s přípravou tablet a stabilitou. Nicméně konkrétní příklady problémů se stabilitou nebo přípravou tablet nejsou veřejně zpřístupněny mezi informacemi poskytovanými FDA. Je zajímavé, že klinické studie NDA zahrnují využití 30 maleátové soli a besylátové soli, jako dvou forem terapeuticky ekvivalentních solí (bioekvivalentních). V těchto studiích byl však amlodipinmaleát používán vždy ve formě kapsle nebo ve formě roztoku, nikoliv ve formě tablety.

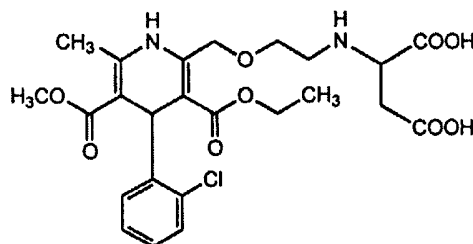
Podstata technického řešení

Předkládané technické řešení se vztahuje k přípravě stabilních farmaceutických prostředků obsahujících amlodipinmaleát. První aspekt technického řešení se vztahuje k farmaceutickému 35 prostředku obsahujícímu účinné množství amlodipinmaleátu a alespoň jednu farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku, který se vyznačuje hodnotou pH v rozmezí 5,5 až 7,0. Je preferován

farmaceutický prostředek v pevném stavu, například ve formě tablety nebo kapsle. Dále se vztahuje k použití takových farmaceutických prostředků k léčení nebo prevenci anginy nebo vysokého krevního tlaku.

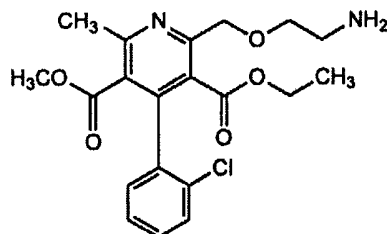
Stabilita je důležitou vlastností farmaceutického prostředku. Předkládané technické řešení je založeno na objevu, že problémy spojené s amlodipinmaleátem v dřívějších technikách mohou být překonány především kontrolou hodnoty pH farmaceutického prostředku, která by měla být v rozmezí 5,5 až 7,0, obvykle mezi 6,0 až 7,0. V tomto rozmezí jsou možné rozkladné reakce minimalizovány. Zvláště tvorba následujícího rozkladného produktu, uváděného zde jako amlodipinaspartát, je při tomto rozmezí pH omezena nebo znemožněna.

10 Amlodipinaspartát



Amlodipinaspartát vzniká adiční reakcí Michaelova typu mezi amlodipinem a kyselinou maleinovou. Jelikož jsou amlodipin a kyselina maleinová v amlodipinmaleátu ve vzájemném těsném kontaktu, možnosti, že dojde k adiční reakci, narůstají v průběhu času, proto je tedy třeba zvyšovat stabilitu. Kontrolou pH je adiční reakce výrazně potlačena nebo úplně znemožněna. Bylo tedy objeveno, že hodnoty pH přesahující 7,0 vedou k podpoře rozkladu amlodipinmaleátu na amlodipinaspartát. Pod hodnotou pH přibližně 5,5 dochází k podpoře jiných rozkladných reakcí, včetně tvorby pyridinového analogu amlodipinu vyznačujícího se následující strukturou:

“Amlopyridin”



20

Preferovaná hodnota pH stabilizovaného farmaceutického prostředku z našeho technického řešení je v rozmezí přibližně 6,0 až 7,0, častěji mezi 6,1 nebo 6,2 až 6,8. Pro farmaceutické prostředky v pevném stavu je pH určováno přípravou suspenze materiálu s vodou (demineralizovanou vodou) a měřením pH této suspenze, jak je srozumitelné odborným pracovníkům zkušeným v oblasti měření pH pevných farmaceutických prostředků. Koncentrace farmaceutického prostředku v suspenzi je 20 hmotn. %. Hodnota pH je měřena jakoukoliv standardní metodou.

Farmaceutické prostředky v předkládaném technického řešení obsahují farmaceuticky účinné množství amlodipinmaleátu a alespoň jednu farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku. Stabilita farmaceutického prostředku je stanovována obvykle po třech měsících, častěji po šesti měsících, v místnosti za kontrolovaných podmínek při 40 °C / 75 % RH a je vyjadřována snížením obsahu amlodipinu (nebo odpovídajícím zvýšením obsahu nečistot) nižším než 10 %, častěji nižším než 5 %, nejlépe nižším než 1 %. Jinak vyjádřeno, farmaceutické prostředky obsahující amlodipinmaleát podle předkládaného technického řešení vykazují shodnou nebo lepší uchovávací stabilitu než farmaceutické prostředky obsahující amlodipinbesylát. Například úbytek obsahu amlodipinu během skladování způsobený rozkladnými reakcemi je roven +/- 10 % nebo je nižší než úbytek obsahu amlodipinu ve farmaceutických prostředcích obsahujících amlodipinbesylát, především komerčních produktů.

35

Forma amlodipinmaleátu není blíže omezena a zahrnuje formy bezvodé, solváty, hydráty a částečné hydráty stejně tak jako formy krystalické a amorfni. Kromě toho může poměr amlodipinu k maleátu kolísat a konkrétně zahrnuje rozšířenou formu 1 : 1, připravitelnou podle známých technik.

- 5 Množství amlodipinu není blíže omezeno a zahrnuje jakékoliv množství, které přináší farmaceutický účinek. Amlodipinmaleát může být používán zejména k léčení nebo prevenci vysokého krevního tlaku nebo anginy podáváním účinného množství pacientům, kteří tuto léčbu potřebují. Specifický druh anginy není blíže omezen a konkrétně zahrnuje chronickou anginu pectoris a vasospastickou anginu (Prinzmetalova angina). Sloučenina může být podávána
10 jakoukoliv vhodnou cestou, zahrnující orální nebo parenterální podávání v závislosti na formě dávky. "Pacienti", pro které je léčba určena, zahrnují člověka a zvířata, především savce. Obvykle je množství amlodipinmaleátu v jednotkové dávce v rozmezí mezi 1 až 100 mg, častěji mezi 1 až 25 mg, nejčastěji 1, 1,25, 2,5, 5 nebo 10 mg (vyjádřeno v množství volné báze).

- Amlodipinmaleát může být připraven jakoukoliv ze známých metod zaznamenaných v dřívějších
15 technikách, včetně těch popsaných ve výše zmiňovaných patentech EP 089 167 a US 4 572 909. Je žádoucí, aby byl aktivní amlodipinmaleát dostatečně čistý. Například obsah nečistot jako je amlodipinaspartát, amlopyridin atd., které mohou vznikat při syntéze, by měl být omezený, nejlépe nižší než 2 hmotn. %, ačkoliv taková čistota není pro předkládané technické řešení vyžadována. Farmaceutické prostředky podle předkládaného technického řešení obsahují také
20 alespoň jednu pomocnou látku. "Pomocnou látkou", jak je zde uváděno, je míněna jakákoliv farmaceuticky přijatelná neaktivní složka farmaceutického prostředku. Jak je dobře známé, pomocné látky zahrnují ředidla, pojiva, lubrikanty, rozkladače, barviva, ochranné látky, regulátory pH, atd. Pomocné látky jsou vybírány podle požadovaných fyzikálních vlastností výsledné formy, například získání tablety o požadované tvrdosti a drobivosti, rychle dispergovatelné a snadno polykatelné, atd. Požadovaná míra uvolňování aktivní látky z farmaceutického
25 prostředku po jeho podání také hraje roli při volbě pomocné látky. Je preferována míra uvolňování srovnatelná s mírou uvolňování u komerčně dostupných tablet amlodipinbesylátu.

Vhodné pomocné látky pro použití v tomto technického řešení zahrnují:

- ředidlo jako je hydrogenfosforečnan vápenatý, laktóza, mannitol atd.
- 30 - pojivo jako je mikrokrytalická celulóza nebo modifikovaná celulóza, povidon, atd.
- rozkladač jako je glykolát sodný vázaný na škrob, crosspovidon
- lubrikant jako je stearat hořečnatý, stearyl fumarát sodný, mastek
- barvivo, chuťová látka atd.

- pH farmaceutického prostředku může být kontrolováno nebo upravováno vhodným výběrem
35 pomocných látek. Mělo by být zřejmé, že amlodipinmaleát je mírně kyselý. Například nasycený vodný roztok amlodipinmaleátu má hodnotu pH přibližně 4,8. Tudíž používání pomocných látek, které jsou pH inertní, tj. mají malý nebo žádný vliv na pH, obvykle vede k tvorbě nealkalických farmaceutických prostředků, protože amlodipinmaleát sám o sobě působí jako vlastní regulátor pH. Příkladem pH inertní pomocné látky je mikrokrytalická celulóza. Farmaceutický prostředek
40 obsahující amlodipinmaleát a mikrokrytalickou celulózu obvykle vykazuje hodnotu pH přibližně 6. Pro srovnání, odpovídající farmaceutický prostředek obsahující amlodipinbesylát obvykle vykazuje hodnotu pH přibližně 7 a odpovídající farmaceutický prostředek obsahující volnou bázi amlodipinu vykazuje hodnotu pH přibližně 9. Komerčně dostupné tablety obsahující amlodipinbesylát a prodávané pod obchodním názvem Norvasc vykazují hodnotu pH obvykle mezi 7,02 až
45 7,35 (opět měřeno v 20% (hmotn.) suspenzi).

Pomocné látky ovlivňující pH mohou být také použity. Při vývoji farmaceutických prostředků musí být hodnota pH brána v úvahu tak, aby bylo výsledné celkové pH farmaceutického prostředku v rozmezí 5,5 až 7,0.

- Například komerčně dostupné/farmaceuticky přijatelné fosforečnany vápenaté jsou obvykle
50 alkalické, to jest mají hodnotu pH, měřenou jak je popsáno výše, v 20% suspenzi, vyšší než 7.

Například u DI-TAB, komerčně dostupného dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého, je udávána hodnota pH 7,4. Přesto vykazují některé typy nebo třídy fosforečnanů vápenatých kyselé nebo neutrální pH. Toto nižší pH může být charakteristické pro určité typy fosforečnanů, nebo může být ovlivněné procesy během zpracovávání materiálu, například odstraňováním nečistot/promýváním. Například bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý má obvykle hodnotu pH přibližně 7,3, ale A-TabTM (Rhodia), také bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, má hodnotu pH přibližně 5,0. Další příklady komerčně dostupných nealkalických fosforečnanů vápenatých zahrnují DiCAFOS A (Budenheim), vykazující pH přibližně 7 (10% suspenze), a Fujicalin SG (Fuji), vykazující pH v rozmezí 6,1 až 7,2 (5% suspenze). Použitím nealkalického fosforečnanu vápenatého jako pomocné látky lze docílit přípravy farmaceutického prostředku o požadovaném pH. Alternativně lze k dosažení požadovaného pH použít směsi různých fosforečnanů vápenatých vyznačujících se hodnotou pH vyšší než 7 i nižší než 7.

Namísto nealkalického fosforečnanu vápenatého nebo vedle něj mohou být použity i další kyselé pomocné látky, buď samy o sobě nebo k vyvážení pH alkalických pomocných látek. Příkladem takové kyselé pomocné látky je rozkladač ExplotabTM vyráběný firmou Penwest, což je zpolymerovaný škrob nízko substituovaný glykolátem sodným. K docílení požadovaného pH mohou být dále také použita činidla upravující pH. Tato činidla zahrnují farmaceuticky přijatelné kyseliny jako je kyselina maleinová, kyselina citronová nebo kyselina askorbová (poslední dvě mají také schopnost působit jako antioxidační látky) a farmaceuticky přijatelné báze jako je oxid vápenatý nebo oxid hořečnatý. Soli slabých kyselin a/nebo slabých bází patří také mezi vhodné regulátory pH, protože působí jako pufrы udržující pH na nižších nebo vyšších hodnotách podle chemické podstaty jejich sloučenin.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného technického řešení nejsou blíže omezeny ve smyslu formy prostředku nebo způsobu jeho podávání. Jsou zde zahrnuty dávky pro orální podávání stejně tak jako pro parenterální podávání. Farmaceutický prostředek může být ve formě kapaliny, ve stavu pevném nebo v suspenzi. Je preferován farmaceutický prostředek ve formě pevné dávky, jako je tableta, kapsle nebo sáček určený k orálnímu podávání.

Preferované dávky v pevné formě obsahují jako hlavní pomocnou látku mikrokrystalicovou celulosu, fosforečnan vápenatý, především hydrogenfosforečnan vápenatý nebo jejich kombinaci. Celkový obsah ostatních pomocných látek, pokud jsou nějaké přítomny, je obvykle nižší než 25 hmotn. %, častěji nižší než 10 hmotn. % a v některých případech nižší než 5 hmotn. % hmoty farmaceutického prostředku. Mezi další preferované pomocné látky patří rozkladače, jako je glykolát sodný vázaný na škrob, a/nebo lubrikanty jako je stearat hořečnatý a/nebo mastek.

Například u farmaceutického prostředku obsahujícího amlodipinmaleát a mikrokrystalicovou celulosu jako jedinou pomocnou látku byla prokázána dobrá stabilita proti tvorbě nečistot.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného technického řešení mohou být připraveny pomocí obecně známých technik. Obvykle je amlodipinmaleát smísen s jednou nebo více pomocnými látkami za tvorby směsi. Mísení může být provedeno za mokra nebo za sucha (to jest použitím nebo nevyžitím rozpouštědla nebo kapalného ředidla v tomto procesu) a může zahrnovat granulování, drcení nebo mísení prášků. Suchý proces je upřednostňován. Směs po případné další úpravě může být slisována do tablet nebo plněna do kapslí jako jsou želatinové kapsle. Amlodipinmaleát určený k mísení je většinou ve formě částic. Uchovávací stabilita farmaceutického prostředku je obvykle zvýšena při použití větších velikostí částic. Preferovaná průměrná velikost částic amlodipinmaleátu je alespoň 20 μm , častěji alespoň 100 μm , při některých postupech alespoň 300 μm . Pokud je potřeba upravit pH farmaceutického prostředku, je vhodné tak provést ještě před zpracováním do konečné formy jako je tableta nebo kapsle.

Tablety vyráběné podle předkládaného technického řešení mohou být vyrobeny například mokrou granulací směsi amlodipinmaleátu a pevného nosiče/ředidla, jako je fosforečnan vápenatý příslušného typu, s pomocí granulačního rozpouštědla jako je voda nebo ethanol, sušením mokrého granulátu, prosíváním granulátu, mísením s glykolátem sodným vázaným na škrob a stearetem hořečnatým s lisováním směsi do tablet. Před mísením se stearetem hořečnatým by

měla být provedena kontrola hodnoty pH a/nebo případná úprava hodnoty pH. V tomto příkladu jsou oba kroky, krok granulace a krok mísení, považovány za kroky "mísení", protože amlodipinmaleát a pomocná látka jsou smíseny.

5 Jiný vhodný postup zahrnuje přímou kompresi směsi amlodipinmaleátu a pomocné látky (pomocných látek). Při tomto postupu jsou složky smíseny dohromady za tvorby lisovatelné směsi, která je následně slisována to tablety. Směs, která obsahuje amlodipinmaleát, mikrokrystalickou celulosu a/nebo fosforečnan vápenatý a případně glykolát sodný vázaný na škrob a/nebo stearát hořečnatý, může být použita k výrobě tablet přímou kompresí. Například směs obsahující amlodipinmaleát, hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokrystalickou celulosu a
10 glykolát sodný vázaný na škrob, která má hodnotu pH 5,5 až 7,0 může být smíšena dohromady, poté dále smíšena se stearátem hořečnatým a slisována za vzniku stabilní tablety.

Tablety podle předkládaného technického řešení obsahující amlodipinmaleát, mikrokrystalickou celulosu, glykolát sodný vázaný na škrob a stearát hořečnatý, případně s přídavkem hydrogenfosforečnanu vápenatého, nevykazují problémy s ulpíváním na razidle tablet, jak je zaznamenáno
15 v dřívějších technikách týkajících se jiných metod výroby amlodipinu (viz. výše citovaný patent EP 244 944). Farmaceutický prostředek podle předkládaného technického řešení může být tedy vyráběn bez technologických problémů v průmyslovém měřítku.

Tablety mohou být pokryty vhodným potahem. Potah může sloužit například jako bariéra vlhkosti a může tak zvyšovat uchovávací stabilitu nebo zrychlené či zpožděné uvolňování.

20 Alternativní formy dávky jsou kapsle, měkké i tvrdé kapsle. Stabilizovaný farmaceutický prostředek obsahující amlodipinmaleát podle předkládaného technického řešení, jak je popsáno výše, je plněn do kapslí pomocí dobře známých technik, v množství odpovídajícím požadované terapeutické dávce amlodipinu.

Vhodné obalové materiály pro balení farmaceutických dávek jsou plastové nebo skleněné nádobky nebo blistry. Zvláště výhodné jsou blistry vyrobené z nepropustných materiálů (vysokohustotní polyethylen nebo hliník), protože mohou přispívat k omezení tvorby rozkladných
25 nečistot, jmenovitě nečistot amlopyridinu, během uchovávání.

Farmaceutické prostředky předkládaného technického řešení jsou využívány k léčení nebo prevenci anginy nebo vysokého krevního tlaku, jak bylo dříve definováno, podáváním účinného množství farmaceutického prostředku příslušným pacientům. Farmaceutický prostředek je běžně připravován v jednotkové dávce. Jednotlivé jednotkové dávky farmaceutických prostředků obvykle obsahují 1 až 100 mg amlodipinmaleátu, častěji 1 až 25 mg. Jsou preferovány jednotkové dávky obsahující amlodipinmaleát v množství ekvivalentním 1,25, 2,5, 5, 10 mg amlodipinu, jako jsou tablety nebo kapsle určené k orálnímu podávání. Farmaceutický prostředek je podáván
30 1 až 3krát denně, přednostně jedenkrát denně. Výše uvedené farmaceutické prostředky jsou také využívány při redukci symptomů srdečního selhání, při zlepšování systolické funkce levé srdeční komory a při zvyšování pohybových schopností pacientů s ischemickou LVD a srdečním selháním bez současné anginy.

Farmaceutické prostředky obsahující amlodipinmaleát podle předkládaného technického řešení mohou být také využívány v medicínských aplikacích v kombinaci s jinými antihypertenzivními a/nebo antianginálními prostředky, například s ACE-inhibitory jako je benazepril. Spojení může být provedeno formou jednoduchého směšného prostředku, například kapsle obsahující amlodipinmaleát a benazeprilhydrochlorid, nebo odděleným podáváním léků obsahujících výše
40 zmíněné sloučeniny. Podobně může být amlodipinmaleát kombinován s inhibitory HMG-CoA reduktasy, konkrétně statiny jako je lovastin, simvastatin nebo atorvastatin, atd.

Předkládaný technický řešení dále umožňuje použití farmaceutického prostředku podle předkládaného technického řešení k výrobě léku určeného k léčení a/nebo prevenci jakékoliv nemoci anginy, vysokého krevního tlaku a srdečního selhání.

Příklady provedení technického řešení

Příklad 1: Tablety amlodipinmaleátu založené na hydrogenfosforečnanu vápenatém jako pomocné látkce

- 5 a) Farmaceutické prostředky vyznačující se různou hodnotou pH ve formě tablet obsahujících hydrogenfosforečnan vápenatý

Dávka	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)
Odp. množství amlodipinu	2,5 mg	10 mg	2,5 mg	10 mg	2,5 mg	10 mg
Amlodipinmaleát	3,21 mg	12,8 mg	3,21 mg	12,8 mg	3,21 mg	12,8 mg
Hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý:						
- Di CAFOS A	31,5 mg	126,0 mg	31,5 mg	126,0 mg	31,5 mg	126,0 mg
- A-TAB						
- Fujicalin						
Mikrokrytalická celulóza	62,05 mg	248,1 mg	62,05 mg	248,1 mg	62,05 mg	248,1 mg
Glykolát sodný vázaný na škrob	2,0 mg	8,0 mg	2,0 mg	8,0 mg	2,0 mg	8,0 mg
Stearát hořečnatý	1,0 mg	4,0 mg	1,0 mg	4,0 mg	1,0 mg	4,0 mg
Celkem	99,76 mg	398,9 mg	99,76 mg	398,9 mg	99,76 mg	398,9 mg

Typy použitého bezvodého hydrogenfosforečnanu vápenatého:

Dávka	Konečné pH 20% (hmotn.) suspenze z tablet	Typ CaHPO_4	Dodavatel CaHPO_4	pH 5% (hmotn.) suspenze CaHPO_4	pH 20% (hmotn.) suspenze CaHPO_4
(A), (B)	6,13, 6,19	Di CAFOS A	Budenheim	7,29	6,69
(E), (F)	5,74, 5,74	Fujicalin	Fuji	6,12	5,62
(C), (D)	5,53, 5,54	A-TAB	Rhone-Poulenc	6,03	5,25

- 10 b) Farmaceutické prostředky ve formě tablet obsahujících amlodipinmaleát vyznačující se různou velikostí částic

Dávka	(G)	(H)	(I)
Odp. množství báze amlodipinu	2,5 mg	10 mg	2,5 mg
Amlodipinmaleát, mletý	3,21 mg	12,8 mg	-
Amlodipinmaleát	-	-	3,21 mg
Hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý (pH 6,7)	31,5 mg	126,0 mg	31,5 mg
Mikrokrytalická celulóza	62,05 mg	248,1 mg	62,05 mg
Glykolát sodný vázaný na škrob	2,0 mg	8,0 mg	2,0 mg
Stearát hořečnatý	1,0 mg	4,0 mg	1,0 mg
Celkem	99,76 mg	398,9 mg	99,76 mg

Velikost částic amlodipinmaleátu použitého pro přípravu dávek A až F byla změřena laserovou difrakcí a bylo prokázáno, že méně než 90 % částic je menších než 204 μm a 50 % částic je menších než 80 μm .

Tento amlodipinmaleát byl rozemlet na velikost částic 10 až 20 μm a byl použit pro přípravu dávek G až H. Pro přípravu dávky I byl alternativně použit amlodipinmaleát vyznačující se velikostí částic v 90 % menší než 11 μm a v 50 % menší než 6 μm .

Příklad 2: Tablety obsahující mikrokrytalickou celulosu

5 a) Složení

Dávka	(J)	(K)
Odp. množství báze amlodipinu	2,5 mg	10 mg
Amlodipinmaleát	3,21 mg	12,8 mg
Mikrokrytalická celuloza	75,55 mg	302,1 mg
Předsušený bramborový škrob	20,0 mg	80,0 mg
Stearát hořečnatý	0,5 mg	2,0 mg
Mastek	0,5 mg	2,0 mg
Celkem	99,76 mg	398,9 mg

Výrobní postup:

- Amlodipinmaleát byl proset přes 500 μm síto.
- Další pomocné látky byly prosety přes 850 μm síto.
- 10 - Všechny pomocné látky kromě stearátu hořečnatého a mastku byly mixovány v mixéru po dobu 15 minut při přibližně 25 rpm. Byla zjištěna hodnota pH ve 20% vodné suspenzi.
- Byl přidán stearát hořečnatý a mastek a prášková směs byla mixována dalších 5 minut při přibližně 25 rpm.
- 2,5 mg a 10 mg tablety byly vylišovány pomocí excentrického lisu Korsch EK0.

15 Charakteristiky prostředku ve formě tablet:

pH 20% (hmotn.) suspenze : - Dávka (J) = 5,92
- Dávka (K) = 5,96

Příklad 3: Tablety amlodipinmaleátu obsahující mannitol

Složení

Dávka	(L)
Odp. množství báze amlodipinu	10 mg
Amlodipinmaleát	12,8 mg
Mannitol	370,1 mg
Glykolát sodný vázaný na škrob	8,0 mg
Stearát hořečnatý	6,0 mg
Mastek	2,0 mg
Celkem	398,9 mg

20 Výrobní postup

- Amlodipinmaleát byl proset přes 500 μm síto.
- Další pomocné látky byly prosety před 850 μm síto.
- Všechny pomocné látky kromě stearátu hořečnatého a mastku byly mixovány v mixéru po dobu 15 minut při přibližně 25 rpm. Byla zjištěna hodnota pH ve 20% vodné suspenzi.
- 25 - Byl přidán stearát hořečnatý a mastek a prášková směs byla mixována dalších 5 minut při přibližně 25 rpm.

- 2,5 mg a 10 mg tablety byly vylisovány pomocí excentrického lisu Korsch EK0.

Příklad 4: Tablety obsahující amlodipinmaleát vyznačující se hodnotou pH vyšší než 7 (srovnávací příklad)

Složení (pH 20% (hmotn.) suspenze: 8,68)

Dávka	(X)
Odp. množství báze amlodipinu	2,5 mg
Amlodipinmaleát	3,21 mg
Hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý (pH 6,69)	31,5 mg
Oxid hořečnatý, těžký	0,5 mg
Mikrokrystalická celulóza	62,05 mg
Glykolát sodný vázaný na škrob	2,0 mg
Stearát hořečnatý	1,0 mg
Celkem	100,26 mg

5 Výrobní postup:

- Amlodipinmaleát byl proset přes 500 μ m síto.
- Další pomocné látky byly prosety přes 850 μ m síto.
- Amlodipinmaleát, oxid hořečnatý a přibližně 30 % množství mikrokrystalické celulósy (MCC) bylo mixováno v mixéru po dobu 10 minut při přibližně 25 rpm.
- 10 - Bylo přidáno zbývající množství MCC, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý a glykolát sodný vázaný na škrob a směs byla mixována v mixéru po dobu 15 minut při přibližně 25 rpm. Byla zjištěna hodnota pH ve 20% vodné suspenzi.
- Byl přidán stearát hořečnatý a prášková směs byla mixována dalších 5 minut při přibližně 25 rpm.
- 15 - 2,5 mg tablety a úměrně větší 10 mg tablety byly vylisovány pomocí excentrickém lisu Korsch EK0.

Příklad 5: Studie stability tablet obsahujících amlodipinmaleát

- Studie stability dávek připravených v příkladech 1 až 4 byly provedeny v termostatované komoře nastavené na 40 ± 2 °C a 75 ± 5 % relativní vlhkosti v různých obalových materiálech (HDPE nádoby, PVC/PVDC/PE blistry) nebo v nezakryté misce. Stanovení obsahu aktivní složky a obsahu nečistot bylo provedeno pomocí metody HPLC, s použitím referenčních vzorků amlodipinmaleátu a hlavních (majoritních) degradačních nečistot:

amlodipinaspartát (Z#204)

amlopyridin (Z# 202).

- 25 Dále byly zjištěny a identifikovány dvě vedlejší (minoritní) nečistoty Z#203 a Z#205.

Obsah dalších zjištěných nečistot/degradačních produktů byl vypočten pomocí metody interní normalizace.

V následujících tabulkách je obsah aktivní složky vyjádřen v miligramech, obsah nečistot je vyjádřen v procentech.

Studie stability prováděné při 40 °C / 75% RH (relativní vlhkosti) v nezakryté misce (vliv pH)

t=0 měsíců	(A)	(B)	(E)	(F)	(C)	(D)
Obsah (mg/tab)	2,45	9,85	2,38	10,01	2,38	9,88
Z#202 (%)	0,15	0,15	0,08	0,08	0,05	0,08
Z#203 (%)	0,00	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Z#204 (%)	0,16	0,15	0,13	0,12	0,13	0,12
Z#205 (%)	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
Neznámé příměsi celkem (%)	0,31	0,28	0,27	0,28	0,27	0,27
T= 1 měsíc						
Obsah (mg/tab)	2,48	9,82	2,31	9,55	2,23	9,29
Z#202 (%)	0,15	0,15	0,21	0,23	1,27	1,25
Z#203 (%)	0,00	0,03	0,04	0,04	0,04	0,04
Z#204 (%)	0,24	0,23	0,41	0,30	0,27	0,22
Z#205 (%)	0,01	0,01	0,03	0,02	0,04	0,03
Neznámé příměsi celkem (%)	0,35	0,31	0,58	0,56	0,83	0,72
T= 3 měsíce						
Obsah (mg/tab)	2,40	9,69	2,30	9,57	2,16	8,94
Z#202 (%)	0,20	0,18	0,37	0,39	1,85	1,85
Z#203 (%)	0,03	0,03	0,04	0,05	0,04	0,04
Z#204 (%)	0,31	0,29	0,77	0,63	0,33	0,27
Z#205 (%)	0,01	0,01	0,05	0,04	0,03	0,02
Neznámé příměsi celkem (%)	0,42	0,35	1,11	1,10	1,37	1,10

Studie stability prováděné v PVC/PE/PVDC blistru při 40 °C / 75% RH (relativní vlhkosti)

T= 0 měsíců	(A)	(B)	(J)	(K)
Obsah	2,51	9,99	2,52	10,33
Z#202	0,11	0,11	0,20	0,20
Z#203	0,00	0,00	0,00	0,00
Z#204	0,15	0,14	0,00	0,00
Z#205	0,01	0,01	0,00	0,00
Neznámé příměsi celkem (%)	0,31	0,31	0,46	0,49
T= 3 měsíce				
Obsah	2,49	9,49	2,49	9,99
Z#202	0,15	0,15	0,07	0,05
Z#203	0,00	0,00	0,00	0,03
Z#204	0,26	0,29	0,46	0,40
Z#205	0,01	0,01	0,02	0,02
Neznámé příměsi celkem (%)	0,36	0,34	0,45	0,38
T= 6 měsíců				
Obsah	2,45	9,49	2,45	9,94
Z#202	0,23	0,21	0,17	0,11
Z#203	0,04	0,04	0,04	0,04
Z#204	0,46	0,39	0,64	0,54

Tabulka - pokračování

Z#205	0,01	0,00		0,02
Neznámé příměsi celkem (%)	0,57	0,54	0,64	0,51

Studie stability prováděné v nezakryté misce při 40 °C / 75% RH (relativní vlhkosti)

t= 0 měsíců	(J)	(K)
Obsah	2,49	10,18
Z#202	0,04	0,04
Z#203	0,02	0,03
Z#204	0,19	0,17
Z#205	0,01	0,01
Neznámé příměsi celkem (%)	0,42	0,36
t= 1 měsíc		
Obsah	2,44	10,14
Z#202	0,08	0,07
Z#203	0,02	0,03
Z#204	0,34	0,36
Z#205	0,01	0,01
Neznámé příměsi celkem (%)	0,45	0,42
t= 3 měsíce		
Obsah	2,41	9,72
Z#202	0,22	0,21
Z#203	0,04	0,04
Z#204	0,50	0,54
Z#205	0,03	0,03
Neznámé příměsi celkem (%)	0,63	0,56

Studie stability prováděné v HDPE nádobě při 40 °C / 75% RH (relativní vlhkosti)

T= 0 měsíců	(A)	(B)	(J)	(K)	(L)
Obsah	2,51	9,99	2,52	10,33	10,11
Z#202	0,11	0,11	0,20*	0,20*	0,19*
Z#203	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Z#204	0,15	0,14	0,00*	0,00*	0,00*
Z#205	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00
Neznámé příměsi celkem (%)	0,31	0,31	0,46	0,49	0,40
T= 3 měsíce					
Obsah	2,52	9,84	2,51	10,26	8,69
Z#202	0,13	0,15	0,41*	0,37*	0,45*
Z#203	0,00	0,00	0,03	0,00	0,05
Z#204	0,27	0,23	0,00*	0,00*	0,00*
Z#205	0,03	0,03	0,07	0,05	0,01
Neznámé příměsi celkem (%)	0,33	0,32	0,41	0,49	0,66
t= 6 měsíců					
Obsah	2,49	9,83	2,47	10,26	
Z#202	0,15	0,15	0,08	0,05	

Tabulka - pokračování

Z#203	0,00	0,00	0,00	0,03	
Z#204	0,44	0,41	0,44	0,38	
Z#205	0,02	0,01	0,10	0,08	
Neznámé příměsi celkem (%)	0,46	0,44	0,44	0,37	

* Hodnoty Z#202 a Z#204 sečtené dohromady

Srovnávací studie stability prováděné u prostředku s alkalickým pH
(nezakrytá miska, 40 °C / 75% RH (relativní vlhkost))

t= 0 měsíců	(X)
Obsah	2,52
Z#202	0,04
Z#203	0,03
Z#204	0,13
Z#205	0,00
Nezn. celkem (%)	0,30
t= 1 měsíc	
Obsah	2,43
Z#202	0,06
Z#203	0,03
Z#204	1,73
Z#205	0,00
Nezn. celkem (%)	0,51

5

Studie stability prováděné při 40 °C / 75% RH (relativní vlhkosti), nezakrytá miska
(vliv velikosti částic)

t= 0 měsíců	(A)	(B)	(G)	(H)	(I)
Obsah (mg/tab)	2,45	9,85	2,38	10,12	2,54
Z#202 (%)	0,15	0,15	0,05	0,05	0,10
Z#203 (%)	0,00	0,03	0,00	0,01	0,04
Z#204 (%)	0,16	0,15	0,03	0,03	0,01
Z#205 (%)	0,01	0,01	0,00	0,00	0,02
Nezn. celkem (%)	0,31	0,28	0,17	0,11	0,26
t= 1 měsíc					
Obsah (mg/tab)	2,48	9,82	2,29	9,88	-
Z#202 (%)	0,15	0,15	0,17	0,14	-
Z#203 (%)	0,00	0,03	0,01	0,01	-
Z#204 (%)	0,24	0,23	0,52	0,48	-
Z#205 (%)	0,01	0,01	0,02	0,02	-
Nezn. celkem (%)	0,35	0,31	0,22	0,19	-
t= 2 měsíce					
Obsah (mg/tab)	2,46	9,87	2,22	9,64	2,35
Z#202 (%)	0,17	0,16	0,28	0,25	0,34
Z#203 (%)	0,00	0,00	0,01	0,01	0,03
Z#204 (%)	0,28	0,28	1,02	1,01	0,41
Z#205 (%)	0,01	0,01	0,03	0,03	0,04
Nezn. celkem (%)	0,47	0,43	0,63	0,52	0,60

Tabulka - pokračování

t= 3 měsíce					
Obsah (mg/tab)	2,40	9,69	2,24	9,36	2,36
Z#202 (%)	0,20	0,18	0,18	0,16	0,39
Z#203 (%)	0,03	0,03	0,01	0,01	0,11
Z#204 (%)	0,31	0,29	1,26	1,34	0,53
Z#205 (%)	0,01	0,01	0,05	0,04	0,04
Nezn. celkem (%)	0,42	0,35	0,90	0,74	0,64

K porovnávání stability je uvažováno zvýšení obsahu celkových nečistot, identifikovaných nebo neidentifikovaných, vzhledem k úrovni t = 0 měsíců:

Zvýšení obsahu celkových nečistot v %	(A)	(B)	(G)	(H)	(I)
Po 3 měsících při 40 °C / 75 % RH	+ 0,33	+ 0,24	+ 1,82	+ 1,43	

5

Srovnávací studie s prostředkem Norvasc (komerčně dostupné tablety amlodipinbesylátu)

Studie stability prováděné v originálním blistru při 40 °C / 75% RH (relativní vlhkosti)

	Novasc® 5 mg dávka 81040100 (DE)	Novasc® 10 mg dávka 901- 05941 (NL)
t= 0 měsíců		
Obsah	5,19	9,99
Z#202	0,04	0,02
Z#203	0,01	0,00
Z#204	0,00	0,00
Z#205	0,00	0,00
Nezn. celkem	0,12	0,12
t= 3 měsíce		
Obsah	5,13	9,70
Z#202	0,16	0,17
Z#203	0,03	0,00
Z#204	0,00	0,00
Z#205	0,00	0,00
Nezn. celkem	0,38	0,62
t= 6 měsíců		
Obsah	4,97	9,58
Z#202	0,28	0,27
Z#203	0,00	0,00
Z#204	0,00	0,00
Z#205	0,00	0,00
Nezn. celkem	0,49	0,78

Studie stability prováděné v nezakryté misce při 40 °C / 75% RH (relativní vlhkosti)

		Novarsc® 2,5 mg dávka 8QP115A (US)	Novarsc® 10 mg dávka N-09 (ES)
t = 0 měsíců	Obsah	2,44	9,91
	Z#202	0,08	0,82
	Z#203	0,00	0,00
	Z#204	0,00	0,00
	Z#205	0,00	0,00
	nezn. celkem	0,02	0,34
t = 1 měsíc	Obsah	2,44	8,90
	Z#202	0,18	2,17
	Z#203	0,04	0,19
	Z#204	0,00	0,01
	Z#205	0,00	0,00
	nezn. celkem	0,10	1,21
t = 2 měsíce	Obsah	2,39	7,98
	Z#202	0,27	3,24
	Z#203	0,00	0,00
	Z#204	0,00	0,00
	Z#205	0,00	0,03
	nezn. celkem	0,33	2,51
t = 3 měsíce	Obsah	2,34	7,68
	Z#202	0,37	3,98
	Z#203	0,00	0,00
	Z#204	0,00	0,00
	Z#205	0,00	0,03
	nezn. celkem	0,27	2,76

Příklad 6: Kapsle obsahující amlodipinmaleát

Složení:

Dávka	(CA), (CB)
Odp. množství báze amlodipinu	5,0 mg
Amlodipinmaleát	6,42 mg
Mikrokrystalická celulosa	72,6 mg
Předsušený bramborový škrob	20,0 mg
Stearát hořečnatý	0,5 mg
Celkem	99,52 mg

5

Dávka	(CC)	(CX)
Odp. množství báze amlodipinu	5,0 mg	5,0 mg
Amlodipinmaleát	6,42 mg	6,42 mg
Hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý	31,5 mg	31,5 mg
Oxid hořečnatý	-	1,5 mg
Mikrokrystalická celulosa	62,0 mg	62,0 mg
Glykolát sodný vázaný na škrob	2,0 mg	2,0 mg
Stearát hořečnatý	1,0 mg	1,0 mg
Celkem	102,92 mg	104,43 mg

pH kapslí při t=0

Dávka	Hmotnost	Typ hydrogenfosforečnanu vápenatého bezvodého	pH 20% (hmotn.) suspenze obsahu kapsle
(CC)	5,0 mg	Di CAFOS A	6,10
(CX)	5,0 mg	Di CAFOS A	9,59

Dávka CA byla připravena podle postupu:

- Amlodipinmaleát byl proset přes 500 μ m síto.
- Další pomocné látky byly prosety přes 850 μ m síto.
- 5 - Všechny další pomocné látky kromě stearátu hořečnatého byly mixovány v mixéru po dobu 15 minut při přibližně 25 rpm. Byla zjištěna hodnota pH ve 20% vodné suspenzi.
- Byl přidán stearát hořečnatý a prášková směs byla mixována dalších 5 minut při přibližně 25 rpm.
- Želatinové kapsle byly naplněny touto práškovou směsí.

10 Dávka CB byla připravena podle postupu:

- Amlodipinmaleát byl proset přes 500 μ m síto.
- Další pomocné látky byly prosety přes 850 μ m síto.
- Všechny další pomocné látky kromě stearátu hořečnatého byly mixovány v mixéru po dobu 15 minut při přibližně 25 rpm. Byla zjištěna hodnota pH ve 20% vodné suspenzi.
- 15 - Byl přidán stearát hořečnatý a prášková směs byla mixována dalších 5 minut při přibližně 25 rpm.
- HPMC kapsle byly naplněny touto práškovou směsí.

Dávka CC byla připravena podle postupu:

- Amlodipinmaleát byl proset přes 500 μ m síto.
- 20 - Další pomocné látky byly prosety přes 850 μ m síto.
- Všechny další pomocné látky kromě stearátu hořečnatého byly mixovány v mixéru po dobu 15 minut při přibližně 25 rpm. Byla zjištěna hodnota pH ve 20% vodné suspenzi.
- Byl přidán stearát hořečnatý a prášková směs byla mixována dalších 5 minut při přibližně 25 rpm.
- 25 - Želatinové kapsle byly naplněny touto práškovou směsí.

Dávka CX byla připravena podle postupu:

- Amlodipinmaleát byl proset přes 500 μ m síto.
- Další pomocné látky byly prosety přes 850 μ m síto.
- 30 - Amlodipinmaleát, oxid hořečnatý a přibližně 30 % množství mikrokrytalické celulosy (MCC) bylo mixováno v mixéru po dobu 10 minut při přibližně 25 rpm.
- Bylo přidáno zbývající množství MCC, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý a glykolát sodný vázaný na škrob a směs byla mixována v mixéru po dobu 15 minut při přibližně 25 rpm. Byla zjištěna hodnota pH ve 20% vodné suspenzi.
- 35 - Byl přidán stearát hořečnatý a prášková směs byla mixována dalších 5 minut při přibližně 25 rpm.

- Želatinové kapsle byly naplněny touto práškovou směsí, s použitím automatického plnícího stroje.

Příklad 7: Studie stability kapslí obsahujících amlodipinmaleát

5 Studie stability u dávek připravených podle příkladu 6 byly provedeny shodně jak je popsáno v příkladu 5.

Studie stability prováděné v PVC/PE/PVDC blistru při 40 °C / 75% RH (rel. vlhkosti)

t=0 měsíců	(CA)	(CB)
Obsah	5,13	4,98
Z#202	0,04	0,04
Z#203	0,03	0,03
Z#204	0,12	0,12
Z#205	0,00	0,00
Nezn. celkem	0,32	0,31
t=3 měsíce		
Obsah	4,82	4,76
Z#202	0,08	0,06
Z#203	0,02	0,02
Z#204	0,15	0,14
Z#205	0,01	0,00
Nezn. celkem	0,39	0,38
t=6 měsíců		
Obsah	4,67	4,81
Z#202	0,14	0,10
Z#203	0,04	0,02
Z#204	0,23	0,18
Z#205	0,02	0,01
Nezn. celkem	0,45	0,42

Dvě jednoměsíční studie stability prováděné v nezakryté misce

t=0 měsíců	(CC)	(CX)
Obsah	4,91	4,72
Z#202	0,04	0,04
Z#203	0,03	0,04
Z#204	0,12	0,13
Z#205	0,00	0,00
Nezn. celkem	0,28	0,29
T = 1 měsíc @ 25 °C / 60% RH		
Obsah	4,85	4,70
Z#202	0,05	0,05
Z#203	0,04	0,04
Z#204	0,13	0,14
Z#205	0,00	0,00
Nezn. celkem	0,28	0,28
T = 1 měsíc @ 40 °C / 75% RH		
Obsah	4,76	4,16
Z#202	0,06	0,08
Z#203	0,04	0,03
Z#204	0,15	11,36

Tabulka - pokračování

Z#205	0,00	0,00
Nezn. celkem	0,28	0,62

Studie stability prováděné v HDPE nádobě

t=0 měsíců	(CA)	(CB)
Obsah	4,99	5,01
Z#202	0,05	0,04
Z#203	0,03	0,03
Z#204	0,12	0,11
Z#205	0,00	0,00
Nezn. celkem	0,31	0,30
T = 3 měsíce @ 25 °C / 60% RH		
Obsah	5,07	4,77
Z#202	0,04	0,04
Z#203	0,03	0,04
Z#204	0,12	0,12
Z#205	0,00	0,00
Nezn. celkem	0,30	0,32
T = 3 měsíce @ 40 °C / 75% RH		
Obsah	5,01	4,65
Z#202	0,05	0,05
Z#203	0,03	0,04
Z#204	0,12	0,13
Z#205	0,00	0,00
Nezn. celkem	0,29	0,32

5 Studie stability komerčně dostupných kapslí Amlor® (amlodipinbesylát)

Studie stability prováděné v originálním blistru

Amlor 5 kapsle dávka 9037002	t = 0 měsíců	t = 3 měsíce 40 °C / 75% RH
Obsah	4,59	4,44
Z#202	0,01	0,20
Z#203	0,00	0,00
Z#204	0,00	0,00
Z#205	0,00	0,00
Nezn. celkem	0,06	0,37

- 10 V rámci zde popsaného předkládaného technického řešení bude zkušným osobám jistě zřejmé, že při konkrétní realizaci jednotlivých konceptů a postupů zde popsaných mohou být praxí snadno odvozeny a provedeny jisté úpravy a změny, aniž by došlo k odchýlení se od ducha a oblasti technického řešení, která je definována následujícími nároky na ochranu.

NÁROKY NA OCHRANU

1. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje účinné množství amlodipinmaleátu a alespoň jednu farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku a má hodnotu pH v rozmezí 5,5 až 7,0.
- 5 2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že má hodnotu pH v rozmezí 6,0 až 7,0.
3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že je v pevné formě.
4. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že pomocná látka je fosforečnan vápenatý nebo mikrokrytalická celuloza.
- 10 5. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že obsahuje fosforečnan vápenatý nebo mikrokrytalickou celulosu.
6. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že pomocná látka je hydrogenfosforečnan vápenatý.
- 15 7. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že pomocná látka je mikrokrytalická celuloza.
8. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje kyselý regulátor pH.
9. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že je ve formě tablety.
- 20 10. Farmaceutický prostředek podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje vnější vrstvu obklopující tabletu, která zabezpečuje ochranu před světlem a vnější vlhkostí.
11. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že je ve formě kapsle.
- 25 12. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že množství amlodipinmaleátu v jednotkové dávce odpovídá 1 až 25 mg volné báze amlodipinu.
13. Farmaceutický prostředek podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že množství amlodipinmaleátu v jednotkové dávce odpovídá 1,25, 2,5, 5 nebo 10 mg volné báze amlodipinu.
- 30