



(19)

REPUBLIK
ÖSTERREICH
Patentamt

(10) Nummer: **AT 007 729 U2**

(12)

GEBRAUCHSMUSTERSCHEIN

(21) Anmeldenummer: GM 933/03 (51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/4422**

(22) Anmeldetag: 15.08.2001

(42) Beginn der Schutzhauer: 15.06.2005

Längste mögliche Dauer: 31.08.2011

(45) Ausgabetag: 25.08.2005

(60) Abzweigung aus EP 01970353

(30) Priorität:

29.12.2000 US 258562 beansprucht.
16.03.2001 US 809346 beansprucht.

(73) Gebrauchsmusterinhaber:

PFIZER LIMITED
CT13 9NJ SANDWICH (GB).

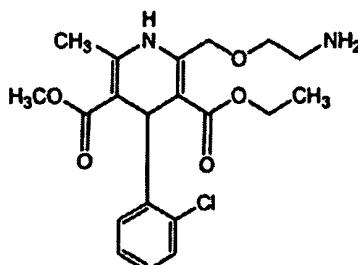
(54) PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN ENTHALTEND AMLODIPINMALEAT

AT 007 729 U2

(57) Vorgesehen wird eine pharmazeutische Amlodipinmaleat-Zusammensetzung mit guter Stabilität bei Formulierung mit einem pH innerhalb des Bereichs von 5,5 bis 7, gemessen als eine 20 Gew.-% wässrige Aufschämmung. Die Stabilität kann auch unterstützt werden durch Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung aus Amlodipinmaleatteilchen mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von mehr als 20 Mikron, vorzugsweise mehr als 100 Mikron.

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, die Amlodipinmaleat umfassen und deren Herstellung.

Calciumkanalblocker können für die Behandlung einer Vielzahl von kardialen Erkrankungen, insbesondere Angina und Hochdruck, verwendet werden. EP 089 167 A und das entsprechende US 4 572 909 A offenbaren eine Klasse von substituierten Dihydropyridin-Derivaten als brauchbare Calciumkanalblocker. In diesen Patenten wird als eine der am meisten bevorzugten Verbindungen 2-[(2-Aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxy-carbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin angegeben. Diese Verbindung, die nun allgemein als Amlodipin bekannt ist, hat die nachfolgende Strukturformel:



20 Die Beispiele 8, 11, 12 und 22 des EP 089 167 A zeigen die Synthese des Amlodipins in der Maleatsalzform. Während in dem genannten Patent eine Vielzahl von Säureadditionssalzen gelehrt wird, wird das Maleatsalz als das am meisten bevorzugte Säureadditionssalz angegeben.

25 Nachfolgend wurden das EP 244 944 und das entsprechende US 4 879 303 betreffend das Besylat (oder Benzolsulfonat)-Salz des Amlodipins veröffentlicht. In diesen Patenten wird angegeben, dass das Besylatsalz gegenüber den vorbekannten Salzen bestimmte Vorteile zeigt, wie etwa gute Eigenschaften bei der Formulierung. Tatsächlich wurde das Amlodipinbesylat und nicht das Amlodipinmaleat für ein kommerzielles, verschreibungspflichtiges Arzneimittel von Pfizer verwendet, welches in den USA unter der Handelsbezeichnung NORVASC vertrieben wird.

30 Eine Überprüfung der zugänglichen Teile betreffend die NORVASC (Amlodipinbesylat) New Drug Application (NDA), angemeldet bei der U.S. Food & Drug Administration durch Pfizer, ergibt, dass während der Entwicklung vom ursprünglichen Amlodipinmaleat auf das Amlodipinbesylat umgeschwenkt wurde (siehe „Review of Original NDA“ für NDA# 19-787 vom 10. Oktober 1990, das von der FDA gemäß dem Freedom of Information Act erhalten werden kann). Die Gründe für 35 das Umschwenken waren offensichtlich Tablettier- und Stabilitätsprobleme. Jedoch sind die genauen Stabilitäts- und Tablettierprobleme/aspekte/ursachen nicht in den von der FDA erhältlichen Informationen öffentlich offenbart. Interessanterweise umfassen die klinischen Studien gemäß der NDA die Verwendung der Maleatsalzform und der Besylatsalzform, wobei die beiden Salzformen 40 therapeutisch äquivalent (bioäquivalent) sind. Jedoch wurde in diesen Studien Amlodipinmaleat immer in einer Darreichungsform in Form von Kapseln oder Lösungen, nicht in Form von Tabletten verwendet.

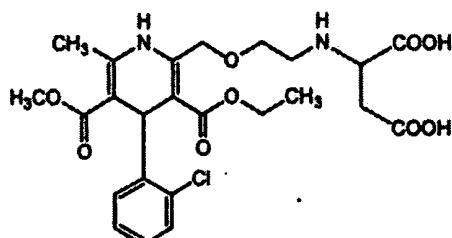
45 Die vorliegende Erfindung betrifft das Auffinden stabiler, Amlodipinmaleat enthaltender pharmazeutischer Zusammensetzungen. Ein erster Aspekt der Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine wirksame Menge an Amlodipinmaleat sowie mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff umfasst, wobei die Zusammensetzung einen pH-Wert innerhalb eines Bereiches von 5,5 - 7,0 aufweist. Die Zusammensetzung ist vorzugsweise eine feste Darreichungsform wie etwa eine Tablette oder eine Kapsel. Die Erfindung umfasst ferner Verfahren zur Herstellung solch einer Zusammensetzung als auch die Verwendung solcher Zusammensetzungen bei der Behandlung oder zur Vorbeugung von Angina oder Hochdruck.

50 Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren, welches das Mischen von festen Partikeln von Amlodipinmaleat, die eine durchschnittliche Partikelgröße von mindestens 20 µm haben, mit mindestens einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff umfasst, um eine Mischung zu bilden. Die Mischung hat vorzugsweise einen pH-Wert zwischen 5,5 und 7,0. Die Mischung kann zu Tabletten verpresst oder in Kapseln abgefüllt werden, um eine feste Darreichungsform herzustellen.

Die Stabilität ist ein wichtiger Aspekt für eine pharmazeutische Zusammensetzung. Die vorliegende Erfindung basiert auf der Erkenntnis, dass die vorbekannten, mit Amlodipinmaleat verbundenen Stabilitätsprobleme hauptsächlich dadurch überwunden werden können, dass der pH-Wert der Zusammensetzung dahingehend kontrolliert wird, dass er in einem Bereich zwischen etwa 5,5 und 7,0, vorzugsweise zwischen etwa 6,0 und 7,0 liegt. Innerhalb dieses Bereiches werden mögliche Abbaureaktionen vermindert. Im besonderen wird die Bildung des folgenden Abbauproduktes, hier als Amlodipinaspartat bezeichnet, in diesem pH-Bereich verhindert oder verhindert.

5 Amlodipinaspartat hat folgende Strukturformel:

10

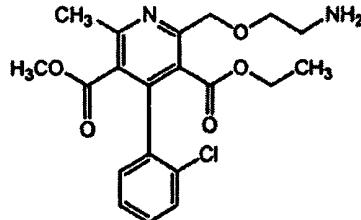


15

Amlodipinaspartat wird durch eine Michael-Additionsreaktion zwischen Amlodipin und Maleinsäure gebildet. Da Amlodipin und Maleinsäure im Amlodipinmaleat-Salz miteinander in engem Kontakt sind, nimmt die Wahrscheinlichkeit, dass die Additionsreaktion stattfindet, mit der Zeit zu; folglich ergibt sich ein Stabilitätsaspekt. Durch die Kontrolle des pH-Wertes wird die Addition deutlich verlangsamt oder gänzlich verhindert. Somit ist nun gefunden worden, dass ein über 7,0 liegender pH-Wert tendenziell den Abbau des Amlodipinmaleats in das Amlodipinaspartat begünstigt. Unter einem pH-Wert von etwa 5,5 werden andere Abbaureaktionen begünstigt, die das Pyridin-Analogon von Amlodipin umfassen, welches folgende Strukturformel hat:

„Amlo-Pyridin“

30



35

Vorzugsweise liegt der pH-Wert der stabilisierten Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung in einem Bereich zwischen etwa 6,0 und 7,0 und typischerweise zwischen etwa 6,1 oder 6,2 und 6,8. Für feste Zusammensetzungen wird der pH-Wert bestimmt, indem eine Aufschlämmung des Materials mit Wasser (entmineralisiertes Wasser) gebildet wird und der pH-Wert der Aufschlämmung gemessen wird, wie es sich für den Fachmann hinsichtlich des pH-Werts einer festen Zusammensetzung versteht. Die Konzentration der Zusammensetzung in der Aufschlämmung beträgt 20 Gew.-%. Der pH-Wert wird durch eine beliebige Standard-Technik gemessen.

40 Die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung umfaßt eine pharmazeutisch wirksame Menge an Amlodipinmaleat und mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff. Vorzugsweise ist die Stabilität der Zusammensetzung derart, dass sie nach drei Monaten, vorzugsweise nach sechs Monaten, in einem umgebungskontrollierten Raum bei 40°C/75% 45 RF einen Verlust an Amlodipin (oder dementsprechend eine Zunahme des Gehaltes an Verunreinigungen) von weniger als 10%, vorzugsweise von weniger als 5% und bevorzugter von weniger als 1 % zeigt. Alternativ zeigt das Amlodipinmaleat der pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung insbesondere eine Lagerstabilität, die derjenigen von Amlodipinbesylat-Zusammensetzungen entspricht oder besser als diese ist. Zum Beispiel ist der Verlust an Amlodipin aufgrund von Zersetzungsreaktionen während der Lagerung gleich (+/-10%) oder geringer als

der Amlodipinverlust bei Amlodipinbesylat-Zusammensetzungen, insbesondere dem kommerziellen Produkt.

Die Form des Amlodipinmaleats ist nicht irgendwie begrenzt und umfaßt Anhydrate, Solvate, Hydrate und partielle Hydrate, als auch kristalline und amorphe Formen. Des weiteren kann das Verhältnis des Amlodipins zum Maleat verändert werden und umfaßt insbesondere die üblichere und vorbekannte Form von 1:1, als auch eine neue 2:1-Form, die in der US-Patentanmeldung Nr. 09/809,356, angemeldet am 16. März 2001, der vorliegenden Anmelderin mit dem Titel „Amlodipin Hemimaleat“ beschrieben wird., auf deren gesamten Inhalt hierin unter Bezugnahme hingewiesen wird.

Die Menge an Amlodipin ist nicht irgendwie begrenzt und umfaßt jede beliebige Menge, die eine pharmazeutische Wirkung hervorruft. Insbesondere kann Amlodipinmaleat zur Behandlung oder Vorbeugung von Hochdruck oder Angina verwendet werden, indem eine wirksame Menge davon an einen Patienten verabreicht wird, der dessen Bedarf. Die spezifische Anginaform ist nicht irgendwie begrenzt und schließt insbesondere die chronische stabile Angina pectoris und die vaso-spaстиische Angina (Prinzmetal-Angina) ein. Die Verbindung kann über jeden geeigneten Weg verabreicht werden, beispielsweise oral oder parenteral, je nach Dosierungsform. Die zu behandelnden „Patienten“ sind Menschen und nicht-menschliche Tiere, insbesondere nicht-menschliche Säugetiere. Die wirksame Menge an Amlodipinmaleat in einer Einzeldosiseinheit liegt im Allgemeinen im Bereich zwischen 1 und 100 mg, üblicherweise zwischen 1 und 25 mg und insbesondere bei 1, 1,25, 2,5, 5 oder 10 mg (bezogen auf die freie Base).

Amlodipinmaleat kann durch beliebige bekannte Techniken gemäß dem Stand der Technik hergestellt werden, einschließlich derjenigen, die in den oben genannten Patenten EP 089 167 A und US 4 572 909 A beschrieben sind. Es ist erwünscht, dass das wirksame Amlodipinmaleat weitgehend rein ist. Beispielsweise sollte der Anteil an Verunreinigungen, wie etwa Amlodipin-aspartat, Amlopyridin, etc., die während der Synthese gebildet werden, begrenzt werden, vorzugsweise auf weniger als 2 Gew.-%, jedoch ist eine solche Reinheit für die vorliegende Erfindung nicht erforderlich. Ein geeignetes Verfahren, Amlodipinmaleat im Wesentlichen frei von Amlodipin-aspartat herzustellen, wird in der US-Patentanmeldung Nr. 09/809,343, angemeldet am 16. März 2001, der vorliegenden Anmelderin mit dem Titel „Process for Making Amlodipine Maleate“ beschrieben, auf deren gesamten Inhalt hierin unter Bezugnahme hingewiesen wird. In ähnlicher Weise wird ein geeignetes Verfahren zur Herstellung einer freien Amlodipinbase in der US-Patentanmeldung Nr. 09/809,351, angemeldet am 16. März 2001, der vorliegenden Anmelderin mit dem Titel „Process for Making Amlodipine, Derivatives Thereof, and Precursors Therefor“ beschrieben, auf deren gesamten Inhalt hierin unter Bezugnahme hingewiesen wird.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen auch mindestens einen Hilfsstoff. Ein „Hilfsstoff“, wie er hierin verwendet wird, bedeutet eine beliebige pharmazeutisch annehmbare unwirksame Komponente der Zusammensetzung. Wie bekannt, schließen Hilfsstoffe Streckmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Sprengmittel, Farbstoffe, Konservierungsstoffe, pH-Einsteller etc. ein. Die Hilfsstoffe werden auf der Basis der gewünschten physikalischen Aspekte der Endform ausgewählt, beispielsweise um eine Tablette mit gewünschter Härte und Friabilität, eine schnell dispergierbare oder leicht schluckbare Tablette etc. zu erhalten. Die erwünschte Freisetzungsgeschwindigkeit der wirksamen Substanz aus der Zusammensetzung nach ihrer Einnahme spielt bei der Auswahl der Hilfsstoffe ebenfalls eine Rolle. Die bevorzugte Freisetzungsgeschwindigkeit ist die mit kommerziell erhältlichen Amlodipinbesylat-Tabletten vergleichbare Geschwindigkeit.

Geeignete Hilfsstoffe für die Verwendung gemäß der Erfindung umfassen:

- ein Streckmittel wie etwa Calciumhydrogenphosphat, Lactose, Mannitol etc.
- ein Bindemittel wie etwa mikrokristalline Cellulose oder modifizierte Cellulose, Povidon etc.
- ein Sprengmittel wie etwa Natriumstärkeglykolat, Crosspovidon
- ein Gleitmittel wie etwa Magnesiumstearat, Natriumstearylumarat, Talk
- ein Farbstoff, Geschmacksmaskierungsmittel etc.

Der pH-Wert der Zusammensetzung kann durch die geeignete Auswahl an Hilfsstoffen kontrolliert oder eingestellt werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass Amlodipinmaleat leicht sauer ist. Beispielsweise hat Amlodipinmaleat als eine gesättigte wässrige Lösung einen pH-Wert von etwa 4,8. Folglich führt die Verwendung von Hilfsstoffen, die pH-inert sind, d.h. einen geringen bis

keinen Effekt auf den pH-Wert ausüben, im Allgemeinen zu einer nicht-alkalischen pharmazeutischen Zusammensetzung, da das Amlodipinmaleat hauptsächlich als sein eigenes Einstellmittel agiert. Ein Beispiel für einen pH-inerten Hilfsstoff ist mikrokristalline Cellulose. Eine Amlodipinmaleat und mikrokristalline Cellulose umfassende Zusammensetzung zeigt im Allgemeinen einen pH-Wert von etwa 6. Zum Vergleich besitzt die entsprechende Amlodipinbesylat-Zusammensetzung im Allgemeinen einen pH-Wert von etwa 7 und die entsprechende freie Amlodipinbase-haltige Zusammensetzung im Allgemeinen einen pH-Wert von etwa 9. Kommerziell erhältliche, Amlodipinbesylat umfassende und unter der Markenbezeichnung Norvasc vertriebene Tabletten zeigen einen pH-Wert von typischerweise zwischen 7,05-7,35 (wiederum gemessen als eine 20 Gew.-%-ige Aufschlämmung).

Es können auch Hilfsstoffe verwendet werden, die einen Effekt auf den pH-Wert ausüben. Der pH-Wert dieser Hilfsstoffe muß bei der Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung berücksichtigt werden, so dass der Gesamt-pH-Wert der pharmazeutischen Zusammensetzung in einem Bereich zwischen etwa 5,5 und 7,0 liegt.

Beispielsweise sind kommerziell erhältliche/pharmazeutisch annehmbare Calciumphosphate im Allgemeinen alkalisch, d.h. sie haben einen pH-Wert größer als 7, wenn er wie zuvor beschrieben in einer 20%-igen Aufschlämmung gemessen wird. Zum Beispiel wird angegeben, dass Di-TAB, ein kommerziell erhältliches doppelbasisches Calciumphosphat-dihydrat einen pH-Wert von etwa 7,4 besitzt. Dennoch sind einige Formen und Arten von Calciumphosphat pH-sauer oder -neutral. Dieser niedrige pH-Wert kann aufgrund der Spezies des Calciumphosphates und auch durch die Behandlung während der Herstellung des Materials, wie etwa durch die Entfernung von Verunreinigungen/ Waschen, herrühren. Zum Beispiel gilt allgemein, dass doppelbasisches Calciumphosphatanhydrat einen pH-Wert von etwa 7,3 hat, wobei A-Tab™ (Rhodia), ebenfalls ein doppelbasisches Calciumphosphatanhydrat, einen pH-Wert von etwa 5,0 hat. Weitere Beispiele kommerziell erhältlicher, nicht-alkalischer Calciumphosphate umfassen DiCAFOS A (Budenheim) mit einem pH-Wert von etwa 7 (10%-ige Aufschlämmung) und Fujicalin SG (Fuji) mit einem pH-Wert zwischen 6,1-7,2 (5%-ige Aufschlämmung). Bei Verwendung eines nicht-alkalischen Calciumphosphates als Hilfsstoff kann eine pharmazeutische Zusammensetzung erlangt werden, die den erwünschten pH-Wert aufweist. Alternativ kann eine Mischung von Calciumphosphaten, einige mit einem pH-Wert über 7 und einige mit einem pH-Wert unter 7, verwendet werden, um den erwünschten pH-Wert der Zusammensetzung zu erreichen.

Anstelle von oder zusätzlich zu den nicht-alkalischen Calciumphosphaten können andere saure Träger- oder Hilfsstoffe an sich oder um den alkalischen Hilfsstoff auszugleichen verwendet werden. Ein Beispiel für einen solchen sauren Hilfsstoff ist das Sprengmittel Explotab(TM) von Penwest, welches ein vernetztes, gering substituiertes Natriumstärkeglykolat ist. Des weiteren können auch den pH-Wert einstellende Mittel benutzt werden, um den erwünschten pH-Wert zu erreichen. Diese Mittel umfassen pharmazeutisch annehmbare Säuren, wie etwa Maleinsäure, Zitronensäure oder Ascorbinsäure (die letzten beiden können auch als Antioxidantien agieren) und pharmazeutisch annehmbare Basen, wie etwa Calciumoxid oder Magnesiumoxid. Salze von schwachen Säuren und/oder von schwachen Basen sind auch geeignete pH-Regulierer, da sie als Puffer agieren, indem sie den pH-Wert gemäß der chemischen Natur ihrer Komponenten erniedrigen oder erhöhen.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind hinsichtlich der Form oder des Wegs der Verabreichung nicht irgendwie begrenzt. Orale Darreichungsformen und auch parenterale Darreichungsformen sind einbezogen. Die Zusammensetzung kann in Form einer Flüssigkeit, eines Feststoffes oder einer Suspension vorliegen. Vorzugsweise ist die pharmazeutische Zusammensetzung eine feste Darreichungsform, wie etwa eine Tablette, eine Kapsel oder ein Beutel, die zur oralen Verabreichung vorgesehen sind.

Bevorzugte feste Darreichungsformen enthalten als hauptsächlichen Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose, ein Calciumphosphat, insbesondere Calciumhydrogenphosphat, oder Kombinationen dieser. Die Summe an anderen Hilfsstoffen, falls vorhanden, beträgt im Allgemeinen weniger als 25 Gew.-%, üblicherweise weniger als 10 Gew.-% und in einigen Fällen weniger als 5 Gew.-% der gesamten pharmazeutischen Zusammensetzung. Andere bevorzugte Hilfsstoffe sind Sprengmittel, wie etwa Natriumstärkeglykolat und/oder Schmiermittel, wie etwa Magnesiumstearat und/oder Talk.

Beispielsweise zeigt sich für eine Amlodipinmaleat und mikrokristalline Cellulose als einzigen Hilfsstoff umfassende pharmazeutische Zusammensetzung eine gegenüber der Bildung von Verunreinigungen gute Stabilität.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können mittels im Fachgebiet allgemein bekannter Techniken hergestellt werden. Im Allgemeinen wird Amlodipinmaleat mit einem oder mehreren Hilfsstoffen vermischt, um eine Mischung zu bilden. Das Vermischen kann feucht oder trocken durchgeführt werden (d.i., indem ein Lösungsmittel oder ein flüssiges Streckmittel während der Verarbeitung verwendet oder nicht verwendet wird) und kann das Granulieren, Verwirbeln oder Vermischen von Pulvern umfassen. Ein trockenes Verfahren ist jedoch bevorzugt. Die Mischung kann, nach wahlweiser Weiterverarbeitung, zu Tabletten verpresst oder in Kapseln wie etwa Gelatinekapseln abgefüllt werden. Typischerweise ist das zu vermischende Amlodipinmaleat in der Form von Partikeln. Die Lagerstabilität der pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung wird im Allgemeinen gesteigert, indem größere Partikelgrößen verwendet werden. Vorzugsweise ist die durchschnittliche Partikelgröße des Amlodipinmaleats mindestens 20 µm, üblicherweise mindestens 100 µm und in einigen Ausführungsformen mindestens 300 µm. Falls eine Einstellung des pH-Werts der Zusammensetzung erforderlich ist, wird er eingestellt, bevor die Zusammensetzung zur Endform, wie etwa zur Tablette oder zur Kapsel, verarbeitet wird.

Beispielsweise können erfindungsgemäße Tabletten mittels einer Feuchtgranulation einer Mischung aus Amlodipinmaleat und einem festen Hilfsstoff/Streckmittel wie etwa Calciumphosphat des geeigneten Grades, mit Hilfe eines Granulier-Lösungsmittels, wie etwa Wasser oder Ethanol, Trocknen des feuchten Granulats, Sieben des Granulats, Vermischen mit Natriumstärkeglykolat und Magnesiumstearat und Verpressen der Tablettenmischung zu Tabletten hergestellt werden. Die Kontrolle des pH-Werts und/oder das Einstellen des pH-Werts sollte günstigerweise durchgeführt werden, bevor mit Magnesiumstearat vermischt wird. In diesem Beispiel werden sowohl der Granulierschritt als auch der Mischschritt als „Vermischen“ betrachtet, da Amlodipinmaleat und ein Hilfsstoff vermischt werden.

Ein weiteres geeignetes Verfahren umfaßt die direkte Verpressung der Mischung aus Amlodipinmaleat und dem/mindestens einen Hilfsstoff. Bei diesem Verfahren werden die Inhaltsstoffe zusammengemischt, um eine pressbare Mischungszusammensetzung zu bilden, die anschließend zu einer Tablette verpresst wird. Eine Mischung, die Amlodipinmaleat, mikrokristalline Cellulose und/oder Calciumphosphat und gegebenenfalls Natriumstärkeglykolat und/oder Magnesiumstearat umfaßt, kann zur Herstellung einer Tablette mittels direkter Verpressung geeignet sein. Beispielsweise kann eine Amlodipinmaleat, Calciumhydrogenphosphat, mikrokristalline Cellulose und Natriumstärkeglykolat enthaltende Mischung, die einen pH-Wert zwischen 5,5 und 7,0 hat, zusammengemischt, erneut mit Magnesiumstearat gemischt und zu einer stabilen Tablette verpresst werden.

Die Amlodipinmaleat, mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglykolat und Magnesiumstearat, und gegebenenfalls zusätzlich Calciumhydrogenphosphat umfassenden Tabletten der vorliegenden Erfindung zeigen nicht das Problem, dass sie an dem Tablettenstempel kleben, wie es im Stand der Technik für andere Amlodipinformulierungen berichtet wird (siehe zuvor genanntes Patent EP 244 944 A). Demgemäß kann die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung in industriellem Maßstab ohne technische Probleme hergestellt werden.

Die Tabletten können mit einer geeigneten Beschichtung überzogen werden. Beispielsweise kann die Beschichtung eine Feuchtigkeitssperre sein, um die Lagerstabilität zu unterstützen oder eine Beschichtung für die hinhaltende oder verzögerte Freisetzung sein, wie sie im Fachgebiet bekannt sind.

Alternative Darreichungsformen sind Kapseln, sowohl weiche als auch harte Kapseln. Die stabilisierte Amlodipinmaleat-Zusammensetzung der Erfindung, wie sie zuvor beschrieben worden ist, wird durch bekannte Techniken in Kapseln abgefüllt, in Mengen, die die gewünschte therapeutische Dosis des Amlodipins umfassen.

Geeignete Materialien zur Verpackung der pharmazeutischen Darreichungsformen sind Kunststoff- oder Glasbehälter und Blister. Insbesondere aus nicht-permeablen Materialien (Polyethylen hoher Dichte oder Aluminium) hergestellte Blister sind vorteilhaft, da sie dazu beitragen können, die Bildungsgeschwindigkeit von Abbau-Verunreinigungen, nämlich die Amlopyridin-Verunreinigung, während der Lagerung zu verringern.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden, wie zuvor schon erwähnt, zur Behandlung oder Vorbeugung von Angina oder Hochdruck verwendet, indem eine wirksame Menge der pharmazeutischen Zusammensetzung an einen Patienten verabreicht wird, der dessen bedarf. Die pharmazeutische Zusammensetzung ist typischerweise eine Einzeldosiseinheit. Einzelne Einzeldosis-Zusammensetzungen enthalten im Allgemeinen zwischen 1 bis 100 mg, üblicher zwischen 1 bis 25 mg Amlodipinmaleat. Bevorzugt sind Einzeldosiseinheiten, umfassend Amlodipinmaleat in einem Äquivalent von 1,25, 2,5, 5 oder 10 mg an Amlodipin, wie etwa Tabletten oder Kapseln zur oralen Verabreichung. Die pharmazeutische Zusammensetzung wird täglich 1 bis 3 mal, vorzugsweise 1 mal täglich verabreicht. Die obigen Zusammensetzungen können auch für die Verminderung der Symptome eines Herzversagens, zur Verbesserung der systolischen links-ventrikulären Funktion und zur Steigerung der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit ischaemischer LVD und Herzversagen ohne Angina verwendet werden.

Erfindungsgemäße Amlodipinmaleat-Zusammensetzungen können auch für medizinische Anwendungen in Kombination mit anderen Antihypertensiva und/oder Antianginosa verwendet werden, z.B. mit ACE-Hemmern, wie beispielsweise Benazepril. Die Kombination kann in Form eines einzelnen Kombinationspräparates, z.B. als eine Amlodipinmaleat und Benazepril-hydrochlorid enthaltende Kapsel, oder durch separate Verabreichung von Arzneimitteln enthaltend die obigen Wirkstoffe realisiert werden.

In ähnlicher Weise kann Amlodipinmaleat auch mit HMG-CoA-Reduktasehemmern, insbesondere Statinen, wie Lovastin, Simvastatin, Atorvastatin oder dergleichen, kombiniert werden.

Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung ferner ein Verfahren zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Angina, Hochdruck und Herzversagen (die Krankheiten) zur Verfügung durch Verabreichung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß der Erfindung, enthaltend eine wirksame und/oder prophylaktische Menge an Amlodipinmaleat an einen Patienten, der dies benötigt. Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung von Zusammensetzungen gemäß der Erfindung bei der Herstellung eines Medikaments zum Behandeln und/oder Vorbeugen von irgendeiner oder mehreren der Krankheiten zur Verfügung.

Beispiele

Beispiel 1 Amlodipinmaleat-Tabletten auf der Basis von Calciumphosphat-Hilfsstoffen

a) Tablettenzusammensetzungen umfassend Calciumphosphate verschiedener pH-Werte

	Chargen-Nummer	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)
35	Äquivalent an Amlodipin	2,5 mg	10 mg	2,5 mg	10 mg	2,5 mg	10 mg
40	Amlodipinmaleat Wasserfreies Calciumhydrogen phosphat	3,21 mg	12,8 mg	3,21 mg	12,8 mg	3,21 mg	12,8 mg
45	- DiCAFOS A	31,5 mg	126,0 mg				
	- A-TAB			31,5 mg	126,0 mg		
	- Fujicalin					31,5 mg	126,0 mg
50	Mikrokristalline Cellulose	62,05 mg	248,1 mg	62,05 mg	248,1 mg	62,05 mg	248,1 mg
	Natriumstärkeglykolat	2,0 mg	8,0 mg	2,0 mg	8,0 mg	2,0 mg	8,0 mg
	Magnesiumstearat	1,0 mg	4,0 mg	1,0 mg	4,0 mg	1,0 mg	4,0 mg
55	Gesamt	99,76 mg	398,9 mg	99,76 mg	398,9 mg	99,76 mg	398,9 mg

Typen von verwendeten wasserfreien Calciumhydrogenphosphaten

	Chargen-Nummer	End-pH-Wert der 20% (m/V) Aufschlämmung der Tabletten	Typ des CaHPO ₄	Lieferant des CaHPO ₄	pH-Wert der 5% (m/V)-Aufschlämmung des CaHPO ₄	pH-Wert der 20% (m/V)-Aufschlämmung des CaHPO ₄
5	(A), (B)	6,13, 6,19	Di CAFOS A	Budenheim	7,29	6,69
10	(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

b) Tablettenzusammensetzungen umfassend Amlodipinmaleat verschiedener Partikelgrößen

	Chargen-Nummer	(G)	(H)	(I)
15	Äquivalent an Amlodipinbase	2,5 mg	10 mg	2,5 mg
	Amlodipinmaleat, zerkleinert	3,21mg	12,8 mg	-
20	Amlodipinmaleat	-	-	3,21 mg
	Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat (pH 6,7)	31,5 mg	126,0 mg	31,5 mg
	Mikrokristalline Cellulose	62,05 mg	248,1 mg	62,05 mg
	Natriumstärkeglykolat	2,0 mg	8,0 mg	2,0 mg
25	Magnesiumstearat	1,0 mg	4,0 mg	1,0 mg
	Gesamt	99,76 mg	398,9 mg	99,76 mg

Die Partikelgröße der Amlodipinmaleat-Substanz, die zur Herstellung der Chargen A-F verwendet wurde, wurde mittels Laserdiffraction gemessen und es wurde gezeigt, dass weniger als 90% der Partikel kleiner als 204 µm und 50% der Partikel kleiner als 80 µm sind.

30 Dieses Amlodipinmaleat wurde auf eine Partikelgröße von 10-20 µm zerkleinert und wurde zur Herstellung der Chargen (G) und (H) verwendet. Abwechselnd wurde eine weitere Charge von Amlodipinmaleat mit Partikelgrößen von 90% kleiner als 11 µm und 50% kleiner als 6 µm zur Herstellung der Charge (I) verwendet.

c) Herstellungsverfahren

35 **Chargen (A) - (F) und (I) wurden wie folgt hergestellt:**

- Das Amlodipinmaleat wurde durch ein 500 µm-Sieb gesiebt.
- Die anderen Hilfsstoffe wurden durch ein 850 µm-Sieb gesiebt.
- Alle Hilfsstoffe außer Magnesiumstearat wurden in einem Freifallmischer für 15 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt. Der pH-Wert wurde bei einer 20%-igen wässrigen Aufschlämmung kontrolliert.
- Magnesiumstearat wurde hinzugefügt und die Pulver-Mischung wurde für weitere 5 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt.
- 2,5 mg und/oder 10 mg-Tabletten wurden verpresst, indem eine Korsch EK0-Exzenterpresse verwendet wurde.

45 **Chargen (G) und (H) wurden wie folgt hergestellt:**

- Amlodipinmaleat wurde zerkleinert.
- Die anderen Hilfsstoffe wurden durch ein 850 µm-Sieb gesiebt.
- Alle Hilfsstoffe außer Magnesiumstearat wurden in einem Freifallmischer für 15 Minuten bei etwa 25 U/min gemischt. Der pH-Wert wurde bei einer 20%-igen wässrigen Aufschlämmung kontrolliert.
- Magnesiumstearat wurde hinzugefügt und die Pulver-Mischung wurde für weitere 5 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt.
- 2,5 mg/10 mg-Tabletten wurde auf einer Korsch EK0-Exzenterpresse verpresst.

55 Beispiel 2 Tabletten umfassend mikrokristalline Cellulose

a) Zusammensetzung

	Chargen-Nummer	(J)	(K)
5	Äquivalent an Amlodipinbase	2,5 mg	10 mg
	Amlodipinmaleat	3,21 mg	12,8 mg
	Mikrokristalline Cellulose	75,55 mg	302,1 mg
	Vorgetrocknete Kartoffel-Stärke	20,0 mg	80,0 mg
	Magnesiumstearat	0,5 mg	2,0 mg
	Talk	0,5 mg	2,0 mg
10	Gesamt	99,76 mg	398,9 mg

Herstellungsverfahren

- Amlodipinmaleat wurde durch ein 500 µm-Sieb gesiebt.
- Die anderen Hilfsstoffe wurden durch ein 850 µm-Sieb gesiebt.
- 15 - Alle Hilfsstoffe außer Magnesiumstearat und Talk wurden in einem Freifallmischer für 15 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt. Der pH-Wert wurde bei einer 20%-igen wässrigen Aufschlämmung kontrolliert.
- Magnesiumstearat und Talk wurden hinzugefügt und die Pulver-Mischung wurde für weitere 5 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt.
- 20 - 2,5 mg und 10 mg-Tabletten wurden verpresst, indem eine Korsch EK0-Exzenterpresse verwendet wurde.

Eigenschaften der Tablettenzusammensetzung:

pH-Wert der 20% (w/V)-Aufschlämmung:

- Charge (J) = 5,92
- Charge (K) = 5,96

25

Beispiel 3 Amlodipinmaleat-Tabletten umfassend Mannitol

Zusammensetzung

	Chargen-Nummer	(L)
30	Äquivalent an Amlodipinbase	10 mg
	Amlodipinmaleat	12,8 mg
	Mannitol	370,1 mg
	Natriumstärkeglykolat	8,0 mg
	Magnesiumstearat	6,0 mg
35	Talk	2,0 mg
	Gesamt	398,9 mg

Herstellungsverfahren

- Amlodipinmaleat wurde durch ein 500 µm-Sieb gesiebt.
- Die anderen Hilfsstoffe wurden durch ein 850 µm-Sieb gesiebt.
- 40 - Alle Hilfsstoffe außer Magnesiumstearat und Talk wurden in einem Freifallmischer für 15 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt. Der pH-Wert wurde bei einer 20%-igen wässrigen Aufschlämmung kontrolliert.
- Magnesiumstearat und Talk wurden hinzugefügt und die Pulver-Mischung wurde für weitere 5 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt.
- 45 - 10 mg-Tabletten wurden verpresst, indem eine Korsch EK0-Exzenterpresse verwendet wurde.

Beispiel 4 Amlodipinmaleat-Tabletten, die einen pH-Wert größer als 7 haben (Vergleichsbeispiel)

50 Zusammensetzung (pH-Wert der 20% w/v-Aufschlämmung: 8,68)

	Chargen-Nummer	(X)
	Äquivalent an Amlodipinbase	2,5 mg
	Amlodipinmaleat	3,21 mg
55	Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat (pH 6,69)	31,5 mg

	Magnesiumoxid Ponderosum	0,5 mg
	Mikrokristalline Cellulose	62,05 mg
	Natriumstärkeglykolat	2,0 mg
	Magnesiumstearat	1,0 mg
5	Gesamt	100,26 mg

Herstellungsverfahren

- Amlodipinmaleat wurde durch ein 500 µm-Sieb gesiebt.
- Die anderen Hilfsstoffe wurden durch ein 850 µm-Sieb gesiebt.
- 10 - Amlodipinmaleat, Magnesiumoxid und etwa 30% der Menge der mikrokristallinen Cellulose (MCC) wurden in einem Freifallmischer für 10 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt.
- Die restliche Menge an MCC, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat und Natriumstärkeglykolat wurden hinzugefügt und die Mischung wurde in einem Freifallmischer für 15 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt. Der pH-Wert wurde bei einer 20%-igen wässrigen Aufschämmung kontrolliert.
- 15 - Magnesiumstearat wurde hinzugefügt und die Pulver-Mischung wurde für weitere 5 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt.
- 2,5 mg-Tabletten und proportional größere 10 mg-Tabletten wurden verpresst, indem eine Korsch EK0-Exzenterpresse verwendet wurde.

Beispiel 5 Stabilitätsstudien an Amlodipinmaleat-Tabletten

Die Stabilitätsstudien an den Chargen, die in den Beispielen 1-4 hergestellt wurden, wurden in einer thermostatierten Kammer, eingestellt auf 40 +/- 2°C und 75 +/- 5% an relativer Feuchte, in verschiedenen Verpackungsmaterialien (HDPE-Flaschen, PVC/PVDC/PE-Blister) oder in einer offenen Schale durchgeführt. Die Bestimmung der wirksamen Substanz und des Gehaltes an Verunreinigungen wurde mittels einer HPLC-Methode durchgeführt, indem Referenzmaterialien des Amlodipinmaleats und der Hauptabbau-Verunreinigungen benutzt wurden:

Amlodipinaspartat (Z#204)

Amlo-Pyridin (Z#202)

Abgesehen davon wurden zwei geringfügigere Verunreinigungen Z#203 und Z#205 detektiert und identifiziert.

Der Gehalt an anderen detektierten Verunreinigungen/Abbauprodukten wurde durch interne Normierung berechnet.

In den folgenden Tabellen ist der Gehalt der wirksamen Substanz in Milligramm angegeben, der Gehalt an Verunreinigungen ist in Prozent angegeben.

A) Stabilitätsstudien, durchgeführt bei 40°C / 75% RF, offene Schale (Einfluß des pH-Werts)

t=0 Monate		(A)	(B)	(E)	(F)	(C)	(D)
40	Gehalt (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
	Gesamt unbekannt (%)	0,31	0,28	0,27	0,28	0,27	0,27
T= 1 Monat							
45	Gehalt (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
50	Z#205 (%)	0,01	0,01	0,03	0,02	0,04	0,03
	Gesamt unbekannt (%)	0,35	0,31	0,58	0,56	0,83	0,72
T= 3 Monate							
55	Gehalt (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

A T 0 0 7 7 2 9 U 2

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
Gesamt unbekannt (%)	0,42	0,35	1,11	1,10	1,37	1,10

5 Stabilitätsstudien, durchgeführt in PVC/PE/PVDC-Blistern bei 40°C / 75% RF

	T=0 Monate	(A)	(B)	(J)	(K)
10	Gehalt	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
	Gesamt unbekannt	0,31	0,31	0,46	0,49
	T= 3 Monate				
15	Gehalt	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
	Gesamt unbekannt	0,36	0,34	0,45	0,38
	T= 6 Monate				
25	Gehalt	2,45	9,49	2,45	9,94
	Z#202	0,23	0,21	0,17	0,11
	Z#203	0,04	0,04	0,04	0,04
	Z#204	0,46	0,39	0,64	0,54
	Z#205	0,01	0,00		0,02
	Gesamt unbekannt	0,57	0,54	0,64	0,51

Stabilitätsstudien, durchgeführt in offener Schale bei 40°C / 75% RF

	t=0 Monate	(J)	(K)
30	Gehalt	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
	Gesamt unbekannt	0,42	0,36
	t= 1 Monat		
40	Gehalt	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
	Gesamt unbekannt	0,45	0,42
	t= 3 Monate		
45	Gehalt	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
	Gesamt unbekannt	0,63	0,56

Stabilitätsstudien, durchgeführt in HDPE-Behältern bei 40°C / 75% RF

	T=0 Monate	(A)	(B)	(J)	(K)	(L)
5	Gehalt	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
	Gesamt unbekannt	0,31	0,31	0,46	0,49	0,40
10	T= 3 Monate					
	Gehalt	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
15	Gesamt unbekannt	0,33	0,32	0,41	0,49	0,66
	T= 6 Monate					
	Gehalt	2,49	9,83	2,47	10,26	
	Z#202	0,15	0,15	0,08	0,05	
	Z#203	0,00	0,00	0,00	0,03	
	Z#204	0,44	0,41	0,44	0,38	
20	Z#205	0,02	0,01	0,10	0,08	
	Gesamt unbekannt	0,46	0,44	0,44	0,37	

* Werte für Z#202 und Z#204 zusammen

25 Vergleichsstabilitätsstudien, durchgeführt mit der Zusammensetzung mit alkalischem pH-Wert (offene Schale, 40°C / 75% RF)

	t=0 Monate	(X)
30	Gehalt	2,52
	Z#202	0,04
	Z#203	0,03
	Z#204	0,13
	Z#205	0,00
	Gesamt unbekannt	0,30
35	t=1 Monat	
	Gehalt	2,43
	Z#202	0,06
	Z#203	0,03
	Z#204	1,73
	Z#205	0,00
40	Gesamt unbekannt	0,51

Stabilitätsstudien, durchgeführt bei 40°C / 75% RF, offene Schale (Einfluß der Partikelgröße)

	t = 0 Monat	(A)	(B)	(G)	(H)	(I)
45	Gehalt (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
	Gesamt unbekannt (%)	0,31	0,28	0,17	0,11	0,26
55	t = 1 Monat					
	Gehalt (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	-
	Gesamt unbekannt (%)	0,35	0,31	0,22	0,19	-
t = 2 Monate						
5	Gehalt (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
10	Gesamt unbekannt (%)	0,47	0,43	0,63	0,52	0,60
t = 3 Monate						
	Gehalt (mg/Tab)	2,40	9,69	2,24	9,36	2,36
	(mg/Tab)					
	Z#202 (%)	0,20	0,18	0,18	0,16	0,39
15	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
	Gesamt unbekannt (%)	0,42	0,35	0,90	0,74	0,64

20 Für einen Vergleich der Stabilität wird die Zunahme an Gesamt-Verunreinigungen, identifiziert und nicht identifiziert, bezüglich des Wertes bei t=0 Monaten betrachtet:

Zunahme an Gesamt-Verunreinigungen in %	(A)	(B)	(G)	(H)	(I)
25 Nach 3 Monaten bei 40°C/ 75% RF	+0,33	+0,24	+1,82	+1,43	

Vergleichsstabilitätsstudien mit Norvasc (kommerzielle Amlodipinbesylat-Tabletten)

Stabilitätsstudien, durchgeführt in Originalblistern bei 40°C / 75% RF

30		Norvasc® 5 mg Charge 81040100 (DE)	Norvasc® 10 mg Charge 901-05941 (NL)
t = 0 Monate			
35	Gehalt	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
	Gesamt unbekannt	0,12	0,12
40	t = 3 Monate		
	Gehalt	5,13	9,70
	Z#202	0,16	0,17
	Z#203	0,03	0,00
	Z#204	0,00	0,00
45	Z#205	0,00	0,00
	Gesamt unbekannt	0,38	0,62
50	t = 6 Monate		
	Gehalt	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
	Gesamt unbekannt	0,49	0,78

55 Stabilitätsstudien, durchgeführt in offener Schale bei 40°C / 75% RF

			Norvasc® 2,5 mg Chargen- Nummer 8QP115A (US)	Norvasc® 10 mg Chargen- Nummer N-09 (ES)
5	t = 0 Monate	Gehalt	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
		Gesamt unbekannt	0,02	0,34
10	t = 1 Monat	Gehalt	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
		Gesamt unbekannt	0,10	1,21
15	t = 2 Monate	Gehalt	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	0,00
		Gesamt unbekannt	0,33	2,51
20	t = 3 Monate	Gehalt	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
		Gesamt unbekannt	0,27	2,76

Beispiel 6 Amlodipinmaleat-Kapseln**Zusammensetzungen**

30	Chargen-Nummer	(CA), (CB)	
	Äquivalent an Amlodipin	5,0 mg	
	Amlodipinmaleat	6,42 mg	
	Mikrokristalline Cellulose	72,6 mg	
	Vorgetrocknete Kartoffel-Stärke	20,0 mg	
	Magnesiumstearat	0,5 mg	
40	Gesamt	99,52 mg	
	Chargen-Nummer	(CC)	(CX)
	Äquivalent an Amlodipin	5,0 mg	5,0 mg
	Amlodipinmaleat	6,42 mg	6,42 mg
	Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat	31,5 mg	31,5 mg
	Magnesiumoxid	-	1,5 mg
45	Mikrokristalline Cellulose	62,0 mg	62,0 mg
	Natriumstärkeglykolat	2,0 mg	2,0 mg
	Magnesiumstearat	1,0 mg	1,0 mg
	Gesamt	102,92 mg	104,43 mg

pH-Wert der Kapseln bei t=0

50	Chargen-Nr.	Gehalt	Typ von wasserfreiem Calciumhydrogenphosphat	pH-Wert der 20% (m/V)-Auf- schlammung des Kapselinhals
	(CC)	5,0 mg	Di CAFOS A	6,10
	(CX)	5,0 mg	Di CAFOS A	9,59

Charge (CA) wurde wie folgt hergestellt:

- Das Amlodipinmaleat wurde durch ein 500 µm-Sieb gesiebt.
- Die anderen Hilfsstoffe wurden durch ein 850 µm-Sieb gesiebt.
- Alle Hilfsstoffe außer Magnesiumstearat wurden in einem Freifallmischer für 15 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt. Der pH-Wert wurde bei einer 20%-igen wässrigen Aufschlämmung kontrolliert.
- Magnesiumstearat wurde hinzugefügt und die Pulver-Mischung wurde für weitere 5 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt.
- Gelatinekapseln wurden mit dieser Pulver-Mischung befüllt.

10

Charge (CB) wurde wie folgt hergestellt:

- Das Amlodipinmaleat wurde durch ein 500 µm-Sieb gesiebt.
- Die anderen Hilfsstoffe wurden durch ein 850 µm-Sieb gesiebt.
- Alle Hilfsstoffe außer Magnesiumstearat wurden in einem Freifallmischer für 15 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt. Der pH-Wert wurde bei einer 20%-igen wässrigen Aufschlämmung kontrolliert.
- Magnesiumstearat wurde hinzugefügt und die Pulver-Mischung wurde für weitere 5 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt.
- HPMC-Kapseln wurden mit dieser Pulver-Mischung befüllt.

20

Charge (CC) wurde wie folgt hergestellt:

- Das Amlodipinmaleat wurde durch ein 500 µm-Sieb gesiebt.
- Die anderen Hilfsstoffe wurden durch ein 850 µm-Sieb gesiebt.
- Alle Hilfsstoffe außer Magnesiumstearat wurden in einem Freifallmischer für 15 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt. Der pH-Wert wurde bei einer 20%-igen wässrigen Aufschlämmung kontrolliert.
- Magnesiumstearat wurde hinzugefügt und die Pulver-Mischung wurde für weitere 5 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt.
- Gelatinekapseln wurden mit dieser Pulver-Mischung befüllt.

25

Charge (CX) wurde wie folgt hergestellt:

- Das Amlodipinmaleat wurde durch ein 500 µm-Sieb gesiebt.
- Die anderen Hilfsstoffe wurden durch ein 850 µm-Sieb gesiebt.
- Amlodipinmaleat, Magnesiumoxid und etwa 30% der Menge an mikrokristalliner Cellulose (MCC) wurden in einem Freifallmischer für 10 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt.
- Die restliche Menge an MCC, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat und Natriumstärkeglykolat wurden hinzugefügt und die Mischung wurde in einem Freifallmischer für 15 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt. Der pH-Wert wurde bei einer 20%-igen wässrigen Aufschlämmung kontrolliert.
- Magnesiumstearat wurde hinzugefügt und die Pulver-Mischung wurde für weitere 5 Minuten bei etwa 25 U/min vermischt.
- Gelatinekapseln wurde mit dieser Pulver-Mischung befüllt, indem eine automatische Kapsel-Füllmaschine verwendet wurde.

Beispiel 7 Stabilitätsstudien an Amlodipinmaleat-Kapseln

45 Die Stabilitätsstudien an Chargen, die in Beispiel 6 hergestellt wurden, wurden grundsätzlich wie in Beispiel 5 beschrieben durchgeführt.

Stabilitätsstudien, durchgeführt in PVC/PE/PVDC-Blistern bei 40°C / 75% RF

50

t=0 Monate

(CA)

(CB)

Gehalt

5,13

4,98

Z#202

0,04

0,04

Z#203

0,03

0,03

Z#204

0,12

0,12

55

Z#205

0,00

0,00

	Gesamt unbekannt	0,32	0,31
t=3 Monate			
	Gehalt	4,82	4,76
	Z#202	0,08	0,06
5	Z#203	0,02	0,02
	Z#204	0,15	0,14
	Z#205	0,01	0,00
	Gesamt unbekannt	0,39	0,38
t=6 Monate			
10	Gehalt	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
15	Gesamt unbekannt	0,45	0,42

Zwei Ein-Monats-Stabilitätsstudien, durchgeführt in offener Schale

	t=0 Monate	(CC)	(CX)
20	Gehalt	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
25	Gesamt unbekannt	0,28	0,29
T=1 Monat bei 25°C/60% RF			
	Gehalt	4,85	4,70
	Z#202	0,05	0,05
	Z#203	0,04	0,04
30	Z#204	0,13	0,14
	Z#205	0,00	0,00
	Gesamt unbekannt	0,28	0,28
T=1 Monat bei 40°C/75% RF			
	Gehalt	4,76	4,16
35	Z#202	0,06	0,08
	Z#203	0,04	0,03
	Z#204	0,15	11,36
	Z#205	0,00	0,00
	Gesamt unbekannt	0,28	0,62

40 Stabilitätsstudien, durchgeführt in HDPE-Behältern

	t=0 Monate	(CA)	(CB)
45	Gehalt	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
	Gesamt unbekannt	0,31	0,30
50	T = 3 Monate bei 25°C/60% RF		
	Gehalt	5,07	4,77
	Z#202	0,04	0,04
	Z#203	0,03	0,04
	Z#204	0,12	0,12
55	Z#205	0,00	0,00

	Gesamt unbekannt	0,30	0,32
	T=3 Monate bei 40°C/75% RF		
	Gehalt	5,01	4,65
	Z#202	0,05	0,05
5	Z#203	0,03	0,04
	Z#204	0,12	0,13
	Z#205	0,00	0,00
	Gesamt unbekannt	0,29	0,32
10	Stabilitätsstudien an kommerziell erhältlichen Amlor® (Amlodipinbesylat)-Kapseln		
	Stabilitätsstudien durchgeführt im Originalblister		

	Amlor 5 mg Kapseln Charge t=0 Monate	t=3 Monate 40°C/75% RF
	9037002	
15	Gehalt	4,59
	Z#202	0,01
	Z#203	0,00
	Z#204	0,00
	Z#205	0,00
20	Gesamt unbekannt	0,06
		0,37

25 Nach Beschreibung der Erfindung ist es für den Fachmann offensichtlich, dass weitere Änderungen und Modifikationen bei der tatsächlichen Verwendung der hierin beschriebenen Konzepte und Ausführungsformen leicht durchzuführen und durch Anwendung der Erfindung erlernt werden können ohne, dass von dem Rahmen der Erfindung, wie durch die folgenden Ansprüche definiert, abgewichen wird.

ANSPRÜCHE:

- 30 1. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine wirksame Menge an Amlodipinmaleat und mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zusammensetzung einen pH-Wert im Bereich von 5,5 bis 7,0 hat, wobei der Hilfsstoff ein pH-inerer Hilfsstoff und/oder ein Hilfsstoff mit einem pH-Effekt ist und der pH-Wert von festen Zusammensetzungen als 20 Gew.-%ige wässrige Aufschlämmung gemessen wird.
- 35 2. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zusammensetzung einen pH-Wert von 6,0-7,0 hat.
- 40 3. Zusammensetzung gemäß Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zusammensetzung einen pH-Wert von 6,1 oder 6,2 bis 6,8 hat.
- 45 4. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Hilfsstoff mit einem pH-Effekt ein saurer Hilfsstoff ist.
- 50 5. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Hilfsstoff ein Calciumphosphat ist.
6. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose ist.
7. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zusammensetzung ein Calciumphosphat und mikrokristalline Cellulose umfaßt.
8. Zusammensetzung gemäß Anspruch 5 oder 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Calciumphosphat Calciumhydrogenphosphat ist.
9. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 5 bis 8, welche zusätzlich ein Sprengmittel und/oder ein Schmiermittel umfaßt.
10. Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Sprengmittel Natriumstärkeglykolat und das Schmiermittel Magnesiumstearat und/oder Talk ist.
- 55 11. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 in Form eines Feststoffes oder

- einer Suspension.
12. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zusammensetzung die Form einer Tablette hat.
13. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zusammensetzung die Form einer Kapsel hat.
14. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Menge an Amlodipinmaleat 1,0 bis 25 mg an freier Amlodipinbase entspricht.
15. Zusammensetzung gemäß Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Menge an Amlodipinmaleat 1,25, 2,5, 5 oder 10 mg an freier Amlodipinbase entspricht.
16. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Amlodipinmaleat in Form fester Partikel vorliegt, wobei diese Partikel eine durchschnittliche Größe von mindestens 20 µm haben.
17. Zusammensetzung gemäß Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Partikel des Amlodipinmaleats eine durchschnittliche Größe von mindestens 100 µm haben.
18. Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, umfassend das Vermischen von Amlodipinmaleat und wenigstens eines pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoffes zur Bildung einer Mischung mit einem pH-Wert im Bereich von 5,5 bis 7,0, wobei zur Einstellung des pH-Wertes ein Hilfsstoff mit einem pH-Effekt und/oder ein pH-inerer Hilfsstoff verwendet wird.
19. Verfahren gemäß Anspruch 18 zur Herstellung der Zusammensetzung in Form einer Tablette, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Verfahren ferner das Verpressen der Mischung zu einer Tablette umfasst.
20. Verfahren gemäß Anspruch 18 zur Herstellung der Zusammensetzung in Form einer Kapsel, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Verfahren ferner das Abfüllen der Kapseln mit der Mischung umfasst.
21. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 18 bis 20, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Vermischen mittels Feuchtgranulation durchgeführt wird.
22. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 18 bis 20, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Vermischen mittels eines trockenen Verfahrens durchgeführt wird.
23. Verfahren gemäß Anspruch 22, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Amlodipinmaleat in Form fester Partikel mit einer durchschnittlichen Größe von mindestens 20 µm mit dem Hilfsstoff vermischt wird.
24. Verfahren gemäß Anspruch 22, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Amlodipinmaleat in Form fester Partikel mit einer durchschnittlichen Größe von mindestens 100 µm mit dem Hilfsstoff vermischt wird.
25. Verwendung der Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Angina, Hochdruck oder Herzversagen.

40

KEINE ZEICHNUNG

45

50

55