

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004-1178**
(22) Přihlášeno: **03.12.2004**
(40) Zveřejněno: **12.04.2006**
(Věstník č. 4/2006)
(47) Uděleno: **09.03.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **12.04.2006**
(Věstník č. 4/2006)

(11) Číslo dokumentu:

296 586

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/221 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
JP 2002308762.

(73) Majitel patentu:
PLIVA - Lachema a. s., Brno, CZ

(72) Původce:
Franc Aleš PharmDr., Brno, CZ
Žaludek Bořek RNDr., Brno, CZ
Petrovičová Anna, Brno, CZ
Nucová Ludmila, Řídeč, CZ

(74) Zástupce:
Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:
**Stabilní farmaceutická kompozice ve formě
tablety obsahující jako účinnou látku bisoprolol
fumarát**

(57) Anotace:
Řešení se týká stabilní farmaceutické kompozice ve formě tablety, obsahující jako účinnou látku bisoprolol fumarát, jejíž podstata spočívá v tom, že je tvořena směsí bisoprolol fumarátu a alespoň 40 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost tablety, rozprašováním sušené směsi mikrokrytalické celulózy a laktózy s obsahem mikrokrytalické celulózy alespoň rovným 5 % hmotnosti a nejvýše rovným 80 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost této rozprašováním sušené směsi, a případně alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, slisovanou do tablety metodou přímého lisování, jakož i způsobu výroby uvedené farmaceutické kompozice, spočívající v tom, že se bisoprolol fumarát smísí s podíly rozprašováním sušené směsi mikrokrytalické celulózy a laktózy, přidávanými postupně k míšené směsi, načež se získaná směs případně smísí s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou a případně s posledním podílem rozprašováním sušené směsi mikrokrytalické celulózy a laktózy a získaná směs se lisuje do tablety, načež se získaná tableta případně potáhne povlakem omezujícím nebo eliminujícím pronikání složek atmosféry do tablety a umožňujícím uvolňování bisoprolol fumarátu v místě jeho absorpce organismem.

CZ 296586 B6

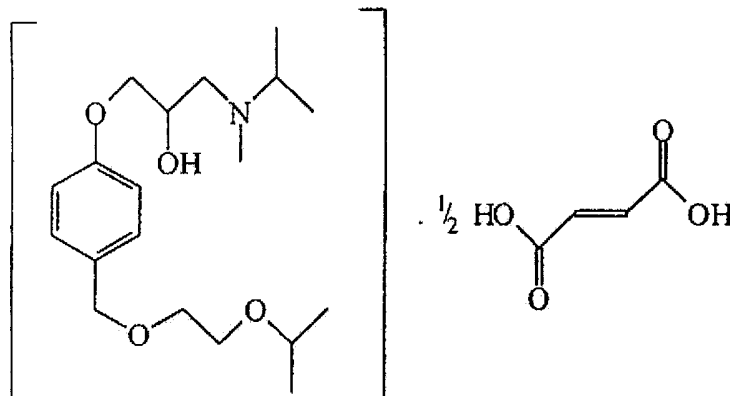
Stabilní farmaceutická kompozice ve formě tablety obsahující jako účinnou látku bisoprolol fumarát

Oblast techniky

- 5 Vynález se týká farmaceutické kompozice ve formě tablety obsahující jako účinnou látku bisoprolol fumarát.

Dosavadní stav techniky

- 10 Bisoprolol fumarát má chemický název 1-[4-(2-izopropoethoxymethyl)fenoxy]-3-(izopropyl-amino)-2-propanol-hemifumarát, následující strukturní vzorec



- sumární vzorec $C_{18}H_{31}NO_4 \cdot 1/2 C_4H_4O_4$ a molekulovou hmotnost 383,487. Bisoprolol je antagonistou β -adrenoreceptorů bez částečné, vnitřně sympatomimetické aktivity a s nízkou aktivitou stabilizace membrán. Orální biologická dostupnost bisoprololu je vysoká a činí až 90 %, přičemž tato látka má dlouhý eliminační poločas, který umožňuje užívání lékové formy s obsahem bisoprololu jednou denně. Eliminace bisoprololu probíhá stejným dílem jak renálně tak i hepatálně. Bisoprolol je velmi dobře snášen většinou pacientů a představuje u pacientů s mírnou až střední esenciální hypertenzí nebo stabilní anginou pectoris účinnou alternativu jiných antagonistů β -adrenoreceptorů. Unikátní farmakokinetické vlastnosti bisoprololu nabízejí u vybraných pacientů specifické výhody.

- V patentovém dokumentu BE 1006859 A6, zmiňujícím použití bisoprolol fumarátu v pevné lékové formě, je popsáno farmaceutické využití účinných látek působících pro srdeční arytmií v kombinaci s účinnými látkami z několika klasifikačních skupin, zejména použití kombinace sotalolu s beta-blokátory, mezi které patří i bisoprolol. V této kompozici je sotalol obsažen v množství 60 až 99 % hmotnosti, zatímco beta-blokátor je obsažen v množství 1 až 40 % hmotnosti. Orální přípravky na bázi uvedené kombinace účinných látek mají formu tablet, dražé, kapslí, vodných, olejových nebo alkoholických suspenzí nebo olejových roztoků. Jako pomocné látky jsou zde popsány arabská guma, uhličitan hořečnatý, fosforečnan sodný, laktóza, glukóza a škrob.

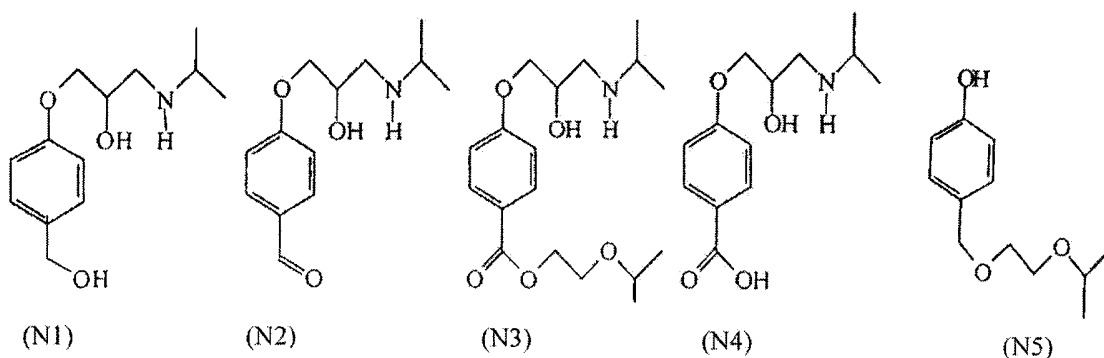
- 30 V patentovém dokumentu DE 4 004 268 A1 je popsána farmaceutická kompozice obsahující bisoprolol nebo/a jeho fyziologicky přijatelnou sůl a aktivátor draslíkového kanálu. Tato farmaceutická kompozice je účinná při snížení krevního tlaku a lze ji rovněž použít k léčbě astma, poruch periferního prokrvení, srdeční nedostatečnosti nebo/a anginy pectoris. Jako aktivátory draslíkového kanálu se zde používají různé chromanové deriváty, zejména 2,2-dimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-kyano-3-chromanol a bisoprolol je zejména používán ve formě svých solí, zejména ve formě hydrochloridu nebo hemifumarátu. Při současném podání obou uvedených účinných látek ve formě společné farmaceutické kompozice dochází k synergickému účinku způsobujícímu snížení krevního tlaku. V rámci orálního podání má farmaceutická kompozice formu tablety, dražé, kapsle, sirupu, šťávy nebo kapek. Je zde popsána i příprava tablet, která spočívá

v tom, že se směs 20 g 2,2-dimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl-6-kyano-3-chromanolu, 100 g bisoprolol hemifumarátu, 4 kg laktózy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého vylisuje obvyklým způsobem do tablet, přičemž se velikost tablet volí tak, aby každá tableta obsahovala 1 mg 2,2-dimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl-6-kyano-3-chromanolu a 5 mg bisoprolol hemifumarátu.

Patentový dokument EP 0 334 164 popisuje farmaceutickou kombinaci, která vedle určitého množství alkylaminoalkoxy-fenyl-, -naftyl- nebo -indolyl-derivátů, což jsou beta-blokátory, obsahuje také určité množství pyridazodiazepinů, které představují ACE-inhibitory. Tato farmaceutická kompozice ve formě tablety má například následující složení: 2,61 mg cilzapril-mono-hydrátu, 2,95 mg bisoprolol hemifumarátu, 227,44 mg práškového mléčného cukru, 100,00 mg bílého rýžového škrobu, 10,00 mg polyvinylpyrrolidonu, 5,00 mg prvního podílu mastku, 2,00 mg stearátu hořečnatého, 2,80 mg hydroxypropylmethylcelulózy, 2,00 mg druhého podílu mastku, 0,80 mg polyethylenglykolu 6000, 0,20 mg oxidu titaničitého a 0,20 mg červeně na bázi oxidu železa. Při přípravě tablet se postupuje tak, že se účinné látky smísí s práškovým mléčným cukrem a prvním podílem bílého rýžového škrobu. Získaná směs se navlhčí vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu a uhněte. Získaná hmota se granuluje a vysuší a získané granule se přesítují. Granulát se potom smísí s druhým podílem bílého rýžového škrobu, mastkem a stearátem hořečnatým a získaná směs se vylisuje do tablet požadované velikosti. Vedle toho se hydroxypropylmethylcelulóza a polyethylenglykol 6000 rozpustí v prvním podílu demineralizované vody. Do získaného roztoku se vmíchá suspenze mastku, oxidu titaničitého a červeně na bázi oxidu železa ve druhém podílu vody. Získaná lakovací suspenze se potom nanese na výše uvedené tablety v dražovacím bubnu. Lakované tablety se následně vysuší.

Jiná známá farmaceutická kompozice ve formě potažených tablet s obsahem bisoprolol fumarátu, která je známa pod označením Concor a která se používá jako standard pro vývoj generických léčiv, má následující složení: v jedné tabletě je obsaženo 5 mg/10 mg bisoprolol hemifumarátu, vysocedisperzní oxid křemičitý, zesíťovaný Polyvidon, mikrokrytalická celulóza, rýžový škrob, hydrogenfosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, produkty Dimeticon 100, Macrogol 400 a Hypromellose a barviva E 171 a E 172.

Podle Drug. Dev. and Ind. Phar. 21(4), 293 (1995) je bisoprolol v pevném stavu stabilní. Jeho degradace začíná rozštěpením benzyletheru na alkohol vzorce N1 a pokračuje oxidací na aldehyd vzorce N2. Přímou oxidací bisoprololu na benzylovém zbytku vzniká ester vzorce N3. Mimo tyto primární degradační produkty byla nalezena celá řada minoritních nečistot, z nichž nejvýznamnějšími jsou kyselina vzorce N4 a fenolická sloučenina N5.



Jinak je bisoprolol fumarát, vystavený oxidačním nebo/a hydrolyzním podmínkám, považován za vysoce nestabilní látku. Hydrolyze a oxidaci mohou být tablety s obsahem bisoprolol fumarátu vystaveny jednak v průběhu jejich výroby nebo v průběhu jejich skladování. Vzhledem k nízkému obsahu bisoprolol fumarátu v pevné lékové formě, což se výrazně uplatňuje zejména u pevné lékové formy s obsahem 2,5 mg bisoprolol fumarátu, je velmi obtížné dosáhnout obsahové stejnoměrnosti bisoprolol fumarátu ve výsledné lékové formě. Zlepšení obsahové stejnoměrnosti se v tomto případě dosahuje použitím granulace. Při granulaci však dochází v případě použití

vodného vlhčiva k hydrolýze bisoprolol fumarátu, jejíž průběh je zintenzivněn následným sušením granulátu, kdy je vlhký granulát zahříván na teplotu sušení. Provádí-li se navíc sušení granulátu ve fluidním loži v proudě vzduchu, dochází při sušení granulátu i k oxidaci bisoprololu. K hydrolýze bisoprolol fumarátu může dojít i v případě použití pomocných látek, které obsahují

5 lokální centra alkality. Mezi takové pomocné látky patří například často používaná plniva na bázi kovových solí anorganických kyselin, zejména uhličitán hořečnatý, uhličitán vápenatý, fosforečnan vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý a dihydrogenfosforečnan vápenatý.

Z výše uvedeného je zřejmé, že je žádoucí poskytnout složení pevné farmaceutické kompozice s obsahem bisoprolol fumarátu a způsob přípravy takové kompozice, u kterých by nedocházelo k nezanedbatelnému rozkladu bisoprolol fumarátu v důsledku hydrolýzy nebo/a oxidace. Tohoto cíle je dosaženo stabilní farmaceutickou kompozicí ve formě tablety obsahující jako účinnou

10 látku bisoprolol fumarát a způsobem přípravy této kompozice podle vynálezu.

15 Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je stabilní farmaceutická kompozice ve formě tablety, obsahující jako účinnou látku bisoprolol fumarát, jejíž podstata spočívá v tom, že je tvořena směsí bisoprolol fumarátu a alespoň 40 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost tablety, rozprašováním sušené směsi mikrokystalické celulózy a laktózy s obsahem mikrokystalické celulózy alespoň rovným 5 %

20 hmotnosti a nejvýše rovným 80 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost této rozprašováním sušené směsi, a případně alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, slisovanou do tablety metodou přímého lisování.

Stabilní farmaceutická kompozice podle vynálezu výhodně jako farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku obsahuje alespoň jednu kluznou látku, zvolenou z množiny zahrnující stearan hořečnatý, stearan hlinitý, stearan zinečnatý, talek a koloidní oxid křemičitý, v množství 0,5 až 2 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost tablety, výhodně stearan hořečnatý v množství 0,8 až 1,2 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost tablety.

25

Stabilní farmaceutická kompozice podle vynálezu výhodně jako farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku obsahuje alespoň jedno rozvolňovadlo zvolené z množiny zahrnující ultraamyllopektin, zesíťovanou sodnou sůl karboxymethylcelulózy a zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, v množství 1 až 5 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost tablety, výhodně zesíťovaný polyvinylpyrrolidon v množství 2,5 až 3,5 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost tablety.

30

Výhodně je tableta podle vynálezu potažena povlakem omezujícím nebo eliminujícím pronikání složek atmosféry do tablety a umožňujícím uvolňování bisoprolol fumarátu v místě jeho absorpce organizmem.

35

Předmětem vynálezu je rovněž způsob výroby stabilní farmaceutické kompozice podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se bisoprolol fumarát smísí s podíly rozprašováním sušené směsi mikrokystalické celulózy a laktózy, přidávanými postupně k míšené směsi, načež se získaná směs případně smísí s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou a případně s posledním podílem rozprašováním sušené směsi mikrokystalické celulózy a laktózy a

40 získaná směs se lisuje do tablety, načež se získaná tableta případně potáhne povlakem omezujícím nebo eliminujícím pronikání složek atmosféry do tablety a umožňujícím uvolňování bisoprolol fumarátu v místě jeho absorpce organizmem.

45

Jako směs rozprašováním sušené směsi mikrokystalické celulózy a laktózy se v rámci vynálezu výhodně použije produkt Microcelac 100, který byl uveden na trh společností Meggle a který je směsí 75 % hmotnosti laktózy a 25 % hmotnosti celulózy.

50

V případě, že jsou tablety výhodně potaženy povlakem omezujícím nebo eliminujícím pronikání složek atmosféry do tablety a umožňujícím uvolňování bisoprolol fumarátu v místě jeho absorpce

organizmem, potom hmotnost tohoto povlaku výhodně činí 1 až 4 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost potažené tablety. Tento povlak je výhodně tvořen vodorozpustným filmotvorným materiálem, zejména produktem Opadry I uvedeným na trh společností Colorcon nebo produktem Topcoat uvedeným na trh společností BioGround, které obsahují hydroxypropylmethylcelulózu, polyethylenglykol, oxid titaničitý a talek, nebo produktem Opadry II uvedeným na trh společností Colorcon, který obsahuje hydroxypropylmethylcelulózu, monohydrát laktózy, oxid titaničitý a talek.

V rámci vynálezu byla provedena řada pokusů výroby tablet za použití metod dispergační granulace, fluidní granulace a přímého lisování. Při těchto pokusech byly jako granulární média použity voda nebo ethanol. Jako pomocné látky byly použity různé druhy fosforečnanů vápenatých s různým stupněm hydrogenace, neutrální cukry typu mikrokrytalické celulózy, laktózy a škrobu. Získané tablety byly zablistrovány do polyvinylchlorid/hliníkové fólie a testovány na stabilitu po dobu 3 až 6 měsíců při teplotě 40 °C a relativní vlhkosti 75 %. Na základě výsledků předběžných stabilitních studií po 6 měsících při teplotě 40 °C a relativní vlhkosti 75 % a 12 měsících při teplotě 30 °C a relativní vlhkosti 20 %, napodobujících běžné skladování farmaceutických kompozic po dobu 24 měsíců při běžných skladovacích podmínkách, byly pro hodnocení stability farmaceutických kompozic navrženy následující hmotnostní procentní meze přítomnosti nečistot:

celkové množství nečistot:	nejvýše 1,5 %,
nečistota vzorce N1:	nejvýše 0,5 %,
nečistota vzorce N2:	nejvýše 0,5 %,
nečistota vzorce N3:	nejvýše 0,5 %,
nečistota vzorce N4:	nejvýše 0,5 %,
nečistota vzorce N5:	nejvýše 0,5 %.

Za účelem porovnání stability farmaceutické kompozice podle vynálezu s dosavadním stavem techniky byla rovněž stanovena při teplotě 40 °C a relativní vlhkosti 75 % stabilita odpovídající farmaceutické kompozice Concor, která byla uvedena na trh společností Merck a která v jednotkové dávkové formě obsahuje 5 mg bisoprolol fumarátu. Z dále uvedené tabulky 14 je zřejmé, že farmaceutická kompozice podle vynálezu obsahuje za stejných podmínek méně rozkladných produktů ve srovnání s farmaceutickou kompozicí Concor.

V následující části popisu bude vynález blíže vysvětlen pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují vlastní rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků a obsahem popisné části.

Popis obrázků na výkresech

Na připojených výkresech obr. 1 graficky znázorňuje disoluční profil farmaceutické kompozice podle vynálezu obsahující v jednotkové dávkové formě 2,5 mg bisoprolol fumarátu, obr. 2 graficky znázorňuje disoluční profil farmaceutické kompozice podle vynálezu obsahující v jednotkové dávkové formě 5 mg bisoprolol fumarátu a obr. 3 graficky znázorňuje disoluční profil farmaceutické kompozice podle vynálezu obsahující v jednotkové dávkové formě 10 mg bisoprolol fumarátu. Disoluční profily byly stanoveny v 900 ml vody za použití pádlové metody při rychlosti otáčení míchadla 40 otáček za minutu a detekci rozpuštěného podílu při 224 nm.

Příklady provedení vynálezu

Příklady 1 až 3

V následujících příkladech provedení byly vyrobeny tablety v síle 2,5 mg (příklad 1), 5 mg (příklad 2) a 10 mg (příklad 3). Složení směsí, ze kterých byly tablety vyrobeny včetně složky potahu tablet, jsou uvedena ve hmotnostních dílech v následující tabulce 1.

Tabulka 1

Složení	Příklad 1	Příklad 2	Příklad 3
	Síla 2,5 mg	Síla 5 mg	Síla 10 mg
1. Bisoprolol fumarát	25,00	50,00	100,00
2. Microcelac 100 (a)	75,00	150,00	300,00
3. Microcelac 100 (b)	1535,00	1435,00	1235,00
4. Crosspovidon	50,00	50,00	50,00
5. Stearát hořečnatý	15,00	15,00	15,00
6. Opadry I	38,00	38,00	38,00

Při výrobě tablet se postupuje následujícím způsobem. Bisoprolol fumarát a stearát hořečnatý se přesítují sítem s velikostí oka 0,315 mm, zatímco oba podíly produktu Microcelac 100 a crosspovidon se přesítují sítem s velikostí oka 1,0 mm. Bisoprolol fumarát se potom mísí s prvním podílem (a) produktu Microcelac ve vysokoobrátkovém mixéru po dobu 2 minut. K získané směsi ve vysokoobrátkovém mixéru se přidá druhý podíl (b) produktu Microcelac a crosspovidon a směs se mísí v tomto mixéru po dobu dalších 2 minut. Nakonec se ke směsi přidá stearát hořečnatý a finální směs se mísí v téže mixéru po dobu 30 sekund. V následující tabulce 2 jsou uvedeny dosažené obsahové stejnoměrnosti jednotlivých směsí, které jsou zde vyjádřeny jako obsahy bisoprolol fumarátu v mg ve vzorcích směsi, jejichž množství odpovídá množství směsi pro výrobu jedné tablety a které byly odebrány v šesti různých místech mixéru. V tabulce jsou rovněž uvedeny hodnoty odchylky od průměrné hodnoty (Pmax), odchylky od teoretické hodnoty (Tmax) a relativní směrodatné odchylky (RSD).

Tabulka 2

Vzorek	Obsah (mg)		
	Příklad 1	Příklad 2	Příklad 3
Vrch mixéru 1	2,28	4,91	10,00
Vrch mixéru 2	2,40	5,08	10,11
Střed mixéru 3	2,51	4,93	10,12
Střed mixéru 4	2,44	4,95	9,86
Spodek mixéru 5	2,38	5,00	10,16
Spodek mixéru 6	2,40	4,90	10,09
Průměr	2,40	4,96	10,06
P max (%)	5,00	2,42	1,98
T max (%)	8,80	2,40	1,40
RSD (%)	2,87	1,25	0,99

Z uvedených směsí se následně razí tablety na raznicích o průměru 8 mm k dosažení hmotnosti tabletových jader 170 mg. Získané tablety mají fyzikálně-chemické vlastnosti uvedené v následující tabulce 3.

Tabulka 3

Vzorek	Hmotnost (mg)	Výška (mm)	Průměr (mm)	Radiální pevnost (N)	Oděr (%)	Rozpad (sec)
Příklad 1	169,3	3,26	8,04	55,0	0,07	128
Příklad 2	170,9	3,27	8,05	58,2	0,05	352
Příklad 3	170,0	3,24	8,04	71,3	0,12	271

Vyrobené tablety se potom potáhnou 15% vodnou disperzí produktu Opadry I k dosažení množství lékové sušiny 3,8 mg na tabletu. Tablety se potom zablistrují do polyvinylidenchlorid/polyvinylchlorid/hliníkového blistru.

- 5 Disoluční profily vyrobených tablet jsou graficky zobrazeny na připojených obrázcích. Obr. 1 graficky znázorňuje disoluční profil farmaceutické kompozice podle vynálezu obsahující v jednotkové dávkové formě 2,5 mg bisopropol fumarátu, obr. 2 graficky znázorňuje disoluční profil farmaceutické kompozice podle vynálezu obsahující v jednotkové dávkové formě 5 mg bisopropol fumarátu a obr. 3 graficky znázorňuje disoluční profil farmaceutické kompozice podle vynálezu obsahující v jednotkové dávkové formě 10 mg bisopropol fumarátu. Disoluční profily byly stanoveny v 900 ml vody za použití pádlové metody při rychlosti otáčení míchadla 40 otáček za minutu a detekci rozpuštěného podílu při 224 nm.

- 15 V následujících tabulkách 4 až 13 jsou uvedeny výsledky stabilitních studií zahrnujících jednak farmaceutickou kompozici podle vynálezu a jedna srovnávací farmaceutickou kompozici Concor. Pro přípravu stabilitních vzorků farmaceutických kompozic podle vynálezu podle příkladů 1 až 3 obsahujících 2,5 mg, 5 mg a 10 mg bisoprolol fumarátu, byly od každé z těchto kompozic vyrobeny tři šarže A, B a C, které byly založeny k testování stability za podmínek, které jsou specifikovány v záhlaví jednotlivých tabulek.

- 20 Expozice: 40 ± 2 °C/ 75 ± 5 % RH, chráněno před světlem

Tabulka 4

BISOPROLOL LACHEMA 2,5 tbl. obd.				
Šarže: A		Doba skladování (měsíce)		
Test	00	01	03	06
N1	0,01	0,02	0,03	0,04
N4	<0,02	<0,02	0,03	0,04
N2	0,06	0,13	0,21	0,27
N3	<0,04	0,11	0,28	0,39
N5	<0,02	0,08	0,30	0,23
Šarže: B		Doba skladování (měsíce)		
Test	00	01	03	06
N1	0,01	0,02	0,03	0,04
N4	<0,02	<0,02	0,03	0,03
N2	0,04	0,12	0,18	0,26
N3	<0,04	0,09	0,20	0,32
N5	<0,02	0,06	0,19	0,21
Šarže: C		Doba skladování (měsíce)		
Test	00	01	03	06
N1	0,01	0,02	0,04	0,04
N4	<0,02	<0,02	0,03	0,03
N2	0,05	0,13	0,19	0,24
N3	<0,04	0,12	0,24	0,32
N5	<0,02	0,06	0,22	0,20

Tabulka 5

BISOPROLOL LACHEMA 5 tbl. obd.				
Šarže: A				
Test	Doba skladování (měsíce)			
	00	01	03	06
N1	0,01	0,03	0,03	0,04
N4	<0,02	<0,02	0,02	0,03
N2	0,10	0,07	0,16	0,20
N3	<0,04	0,08	0,25	0,34
N5	<0,02	0,04	0,21	0,21
Šarže: B				
Test	Doba skladování (měsíce)			
	00	01	03	06
N1	0,01	0,01	0,03	0,03
N4	<0,02	<0,02	0,04	0,03
N2	0,08	0,10	0,20	0,21
N3	<0,04	0,11	0,27	0,37
N5	<0,02	0,04	0,21	0,20
Šarže: B				
Test	Doba skladování (měsíce)			
	00	01	03	06
N1	0,02	0,01	0,04	0,04
N4	<0,02	<0,02	0,02	0,03
N2	0,04	0,08	0,18	0,22
N3	<0,04	0,07	0,24	0,35
N5	<0,02	0,04	0,22	0,20

Tabulka 6

BISOPROLOL LACHEMA 10 tbl. obd.				
Šarže: A				
Test	Doba skladování (měsíce)			
	00	01	03	06
N1	0,01	0,02	0,04	0,05
N4	<0,02	<0,02	0,02	0,03
N2	0,07	0,09	0,14	0,18
N3	0,05	0,09	0,21	0,35
N5	<0,02	0,03	0,11	0,19
Šarže: B				
Test	Doba skladování (měsíce)			
	00	01	03	06
N1	0,01	0,03	0,03	0,05
N4	<0,02	0,02	0,02	0,03
N2	0,07	0,10	0,15	0,19
N3	0,05	0,10	0,23	0,33
N5	<0,02	0,06	0,17	0,19
Šarže: C				
Test	Doba skladování (měsíce)			
	00	01	03	06
N1	0,01	0,03	0,03	0,05
N4	<0,02	0,02	0,02	0,03
N2	0,06	0,07	0,14	0,19
N3	0,06	0,12	0,25	0,36
N5	<0,02	0,04	0,13	0,18

Expozice: 30±2 °C/60±5 % RH, chráněno před světlem

Tabulka 7

BISOPROLOL LACHEMA 2,5 tbl. obd.					
Šarže: A					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	09	12
N1	0,01	0,03	0,01	0,02	0,02
N4	<0,02	0,02	<0,02	0,02	0,02
N2	0,06	0,16	0,10	0,14	0,42
N3	<0,04	0,13	0,14	0,18	0,23
N5	<0,02	0,07	0,24	0,17	0,21
Šarže: B					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	09	12
N1	0,01	0,03	0,01	0,02	0,02
N4	<0,02	0,02	<0,02	0,02	0,02
N2	0,04	0,14	0,09	0,12	0,23
N3	<0,04	0,08	0,09	0,14	0,17
N5	<0,02	0,06	0,07	0,13	0,14
Šarže: C					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	09	12
N1	0,01	0,04	0,02	0,03	0,03
N4	<0,02	0,02	<0,02	0,02	0,02
N2	0,05	0,09	0,09	0,12	0,23
N3	<0,04	0,08	0,10	0,14	0,17
N5	<0,02	0,06	0,05	0,08	0,15

5

Tabulka 8

BISOPROLOL LACHEMA 5 tbl. obd.					
Šarže: A					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	09	12
N1	0,01	0,03	0,02	0,02	0,03
N4	<0,02	<0,02	<0,02	0,02	0,02
N2	0,10	0,13	0,08	0,20	0,36
N3	<0,04	0,08	0,09	0,17	0,18
N5	<0,02	0,04	0,04	0,05	0,16
Šarže: B					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	09	12
N1	0,01	0,02	0,02	0,02	0,04
N4	<0,02	<0,02	<0,02	0,02	<0,02
N2	0,08	0,12	0,07	0,18	0,31
N3	<0,04	0,09	0,10	0,17	0,18
N5	<0,02	0,04	0,03	0,06	0,13
Šarže: C					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	09	12
N1	0,02	0,03	0,02	0,02	0,04
N4	<0,02	<0,02	<0,02	0,02	<0,02
N2	0,04	0,11	0,06	0,15	0,14
N3	<0,04	0,08	0,10	0,15	0,15
N5	<0,02	0,04	0,03	0,05	0,13

Tabulka 9

BISOPROLOL LACHEMA 10 tbl. obd.					
Šarže: A					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	09	12
N1	0,01	0,02	0,03	0,02	0,02
N4	<0,02	<0,02	<0,02	0,02	0,03
N2	0,07	0,07	0,07	0,09	0,18
N3	0,05	0,08	0,12	0,17	0,22
N5	<0,02	<0,03	0,04	0,05	0,15
Šarže: B					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	09	12
N1	0,01	0,02	0,02	0,03	0,03
N4	<0,02	<0,02	<0,02	0,02	0,06
N2	0,07	0,06	0,08	0,11	0,21
N3	0,05	0,10	0,13	0,16	0,25
N5	<0,02	<0,03	0,04	0,05	0,15
Šarže: C					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	09	12
N1	0,01	0,03	0,03	0,02	0,03
N4	<0,02	<0,02	<0,02	0,02	0,03
N2	0,06	0,07	0,10	0,10	0,19
N3	0,06	0,11	0,15	0,20	0,30
N5	<0,02	<0,03	0,04	0,06	0,16

Expozice: 25±2 °C/60±5 % RH, chráněno před světlem

5 Tabulka 10

BISOPROLOL LACHEMA 2,5 tbl. obd.					
Šarže: A					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	12	18
N1	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03
N4	<0,02	<0,02	<0,02	0,02	0,02
N2	0,06	0,13	0,08	0,16	0,20
N3	<0,04	0,09	0,10	0,17	0,19
N5	<0,02	0,05	0,04	0,13	0,16
Šarže: B					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	12	18
N1	0,01	0,01	0,01	0,01	0,03
N4	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	0,02
N2	0,04	0,13	0,06	0,12	0,18
N3	<0,04	0,07	0,07	0,12	0,15
N5	<0,02	0,04	0,03	0,11	0,13
Šarže: C					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	12	18
N1	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03
N4	<0,02	<0,02	<0,02	0,02	0,02
N2	0,05	0,10	0,07	0,14	0,17
N3	<0,04	0,07	0,07	0,14	0,15
N5	<0,02	0,04	0,04	0,11	0,13

Tabulka 11

BISOPROLOL LACHEMA 5 tbl. obd.					
Šarže: A					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	12	18
N1	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03
N4	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	0,02
N2	0,10	0,07	0,04	0,21	0,15
N3	<0,04	0,05	0,06	0,13	0,16
N5	<0,02	<0,03	0,02	0,08	0,11
Šarže: B					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	12	18
N1	0,01	0,01	0,01	0,02	0,04
N4	<0,02	<0,02	<0,02	0,02	<0,02
N2	0,08	0,08	0,07	0,18	0,15
N3	<0,04	0,06	0,06	0,13	0,16
N5	<0,02	<0,03	0,02	0,09	0,11
Šarže: C					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	12	18
N1	0,02	0,02	0,01	0,02	0,03
N4	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
N2	0,04	0,07	0,06	0,19	0,15
N3	<0,04	0,05	0,07	0,14	0,16
V#029	<0,02	<0,03	0,02	0,10	0,10

Tabulka 12

BISOPROLOL LACHEMA 10 tbl. obd.					
Šarže: A					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	12	18
N1	0,01	0,01	0,02	0,01	0,04
N4	<0,02	<0,02	<0,02	0,02	0,02
N2	0,07	0,07	0,04	0,14	0,13
N3	0,05	0,07	0,08	0,15	0,18
N5	<0,02	<0,03	0,02	0,07	0,11
Šarže: B					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	12	18
N1	0,01	0,02	0,02	0,02	0,04
N4	<0,02	<0,02	<0,02	0,03	0,02
N2	0,07	0,09	0,05	0,15	0,12
N3	0,05	0,08	0,09	0,18	0,20
N5	<0,02	0,03	0,02	0,08	0,11
Šarže: C					
Test	Doba skladování (měsíce)				
	00	03	06	12	18
N1	0,01	0,01	0,02	0,02	0,05
N4	<0,02	<0,02	<0,02	0,02	0,02
N2	0,06	0,04	0,06	0,17	0,14
N3	0,06	0,09	0,11	0,19	0,22
N5	<0,02	<0,03	0,02	0,09	0,09

Expozice: 40 ± 2 °C/ 75 ± 5 % RH, chráněno před světlem: porovnání produktů

Tabulka 13

CONCOR 5 tbl. obd.				
	Doba skladování (měsíce)			
Test	00	01	03	06
N1	0,04	0,04	0,05	0,07
N4	<0,02	<0,02	0,05	0,08
N2	0,06	0,13	0,26	0,41
N3	0,05	0,25	0,71	1,20
N5	0,03	0,08	0,22	0,46
Suma	0,20	0,52	1,29	2,22
Bisoprolol fumarát LACHEMA 5 tbl. obd.				
	Doba skladování (měsíce)			
Test	00	01	03	06
N1	0,01	0,01	0,03	0,03
N4	<0,02	<0,02	0,04	0,03
N2	0,08	0,10	0,20	0,21
N3	<0,04	0,11	0,27	0,37
N5	<0,02	0,04	0,21	0,20
Suma	0,17	0,28	0,75	0,84

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Stabilní farmaceutická kompozice ve formě tablety, obsahující jako účinnou látku bisoprolol fumarát, **v y z n a ě n á t í m**, že je tvořena směsí bisoprolol fumarátu a alespoň 40 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost tablety, rozprašováním sušené směsi mikrokystalické celulózy a laktózy s obsahem mikrokystalické celulózy alespoň rovným 5 % hmotnosti a nejvýše rovným 80 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost této rozprašováním sušené směsi, a případně alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, slisovanou do tablety metodou přímého lisování.

15

2. Stabilní farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že jako farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku obsahuje alespoň jednu kluznou látku, zvolenou z množiny zahrnující stearan hořečnatý, stearan hlinitý, stearan zinečnatý, talek a koloidní oxid křemičitý, v množství 0,5 až 2 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost tablety, výhodně stearan hořečnatý v množství 0,8 až 1,2 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost tablety.

20

3. Stabilní farmaceutická kompozice podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě n á t í m**, že jako farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku obsahuje alespoň jedno rozvolňovadlo zvolené z množiny zahrnující ultraamylopektin, zesíťovanou sodnou sůl karboxymethylcelulózy a zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, v množství 1 až 5 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost tablety, výhodně zesíťovaný polyvinylpyrrolidon v množství 2,5 až 3,5 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost tablety.

25

30

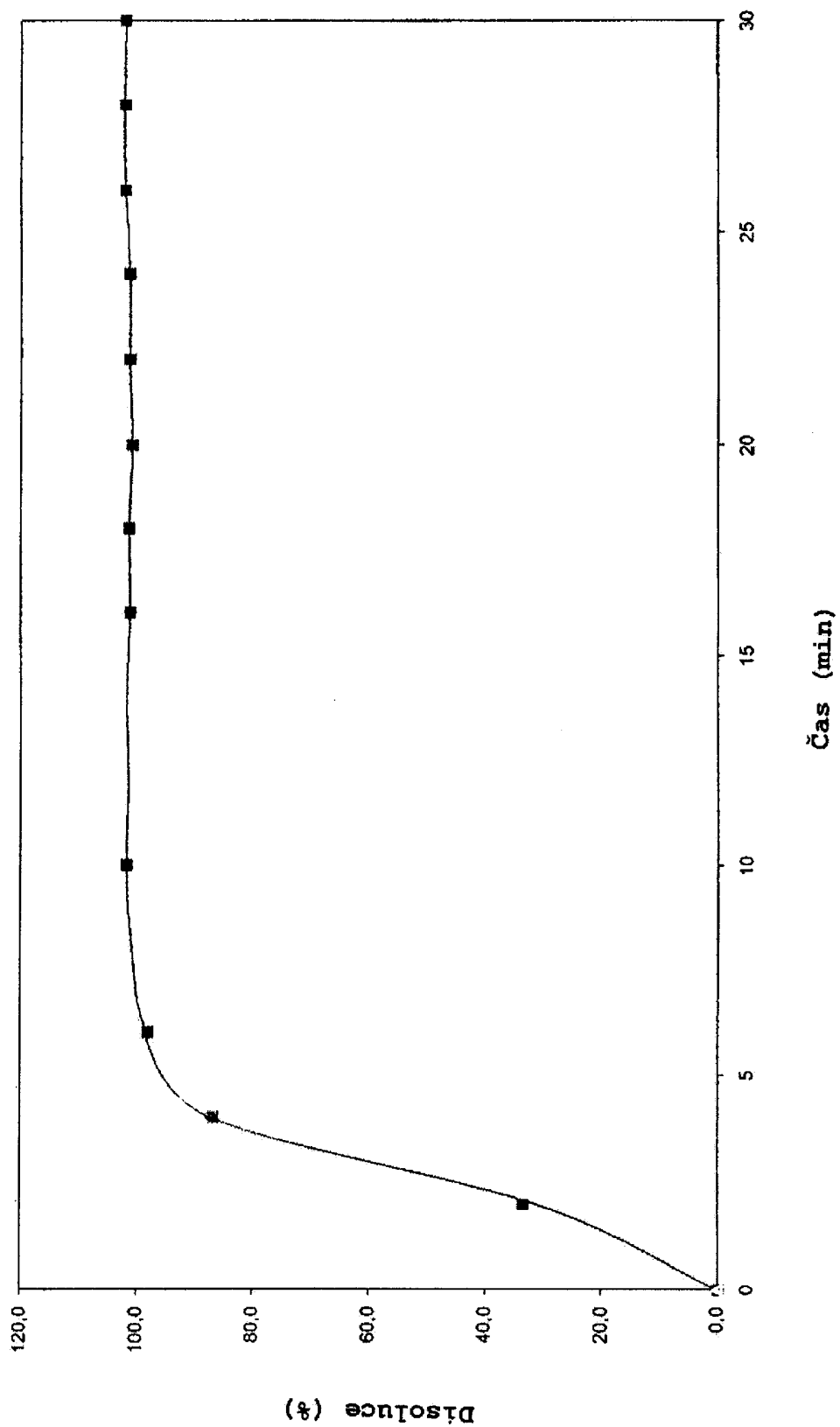
4. Stabilní farmaceutická kompozice podle některého z nároků 1 až 3, **v y z n a ě n á t í m**, že tableta je potažena povlakem omezujícím nebo eliminujícím pronikání složek atmosféry do tablety a umožňujícím uvolňování bisoprolol fumarátu v místě jeho absorpce organizmem.

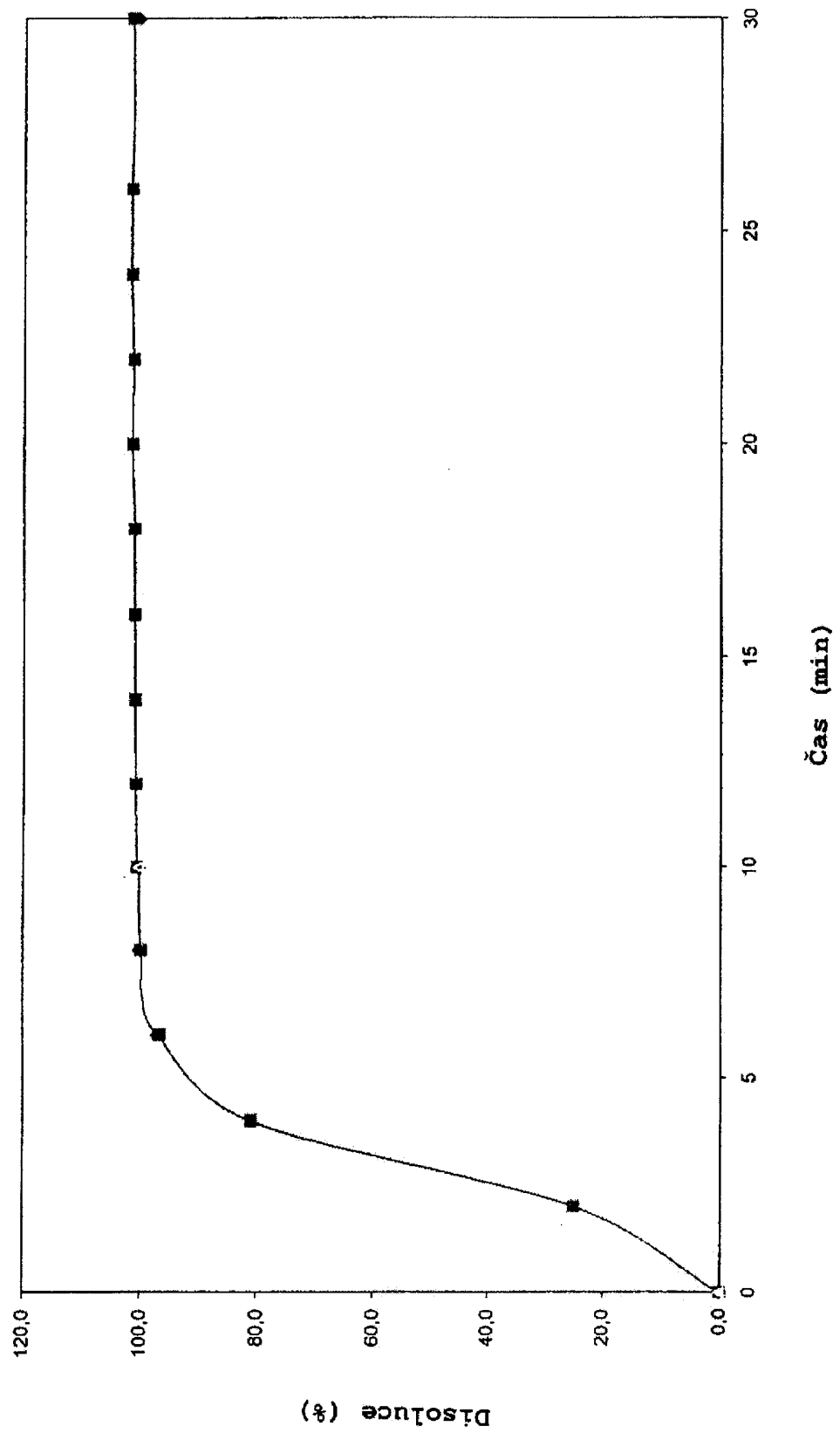
35

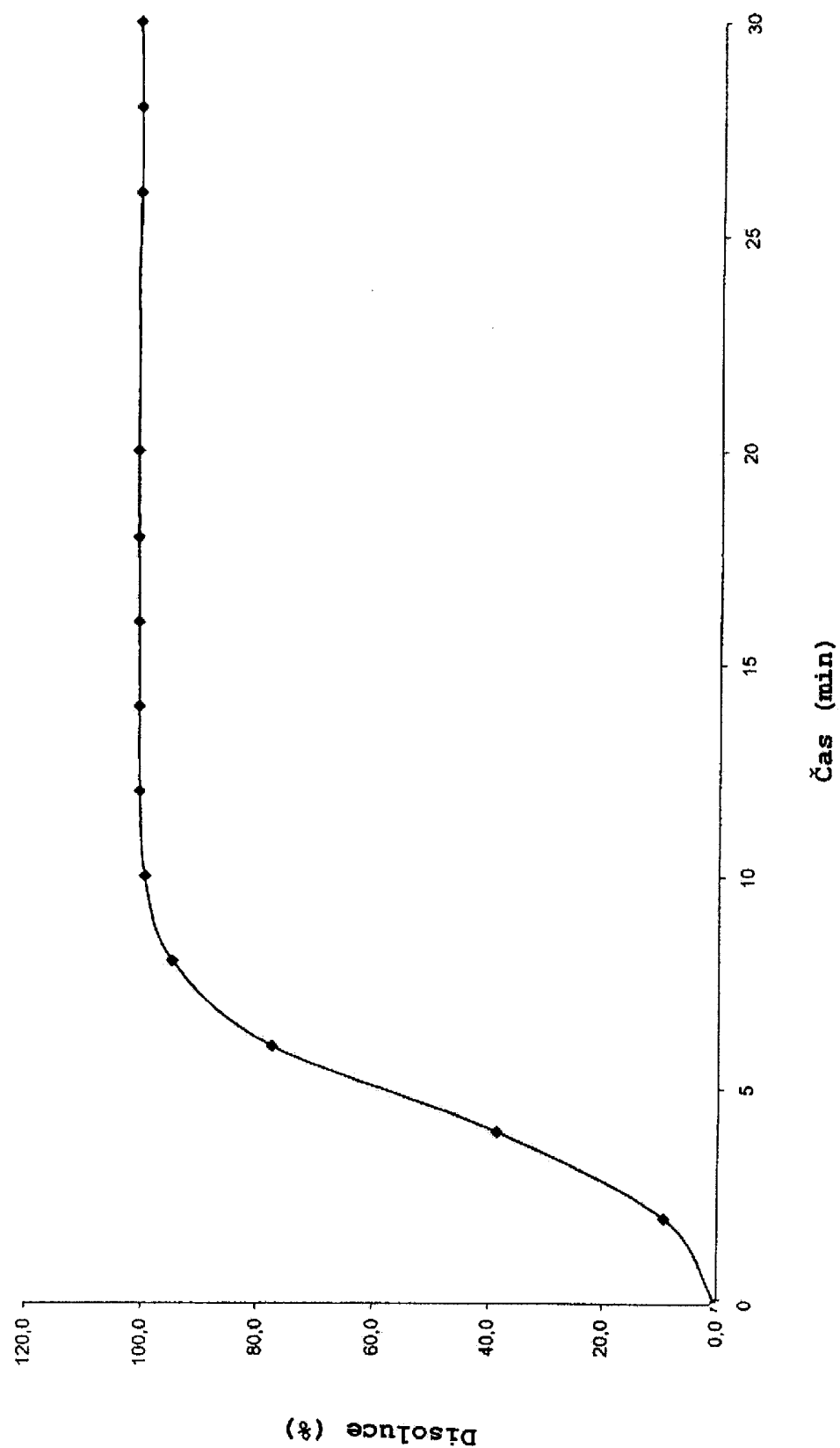
5. Způsob výroby stabilní farmaceutické kompozice podle některého z nároků 1 až 4, **v y z n a č e n á t í m**, že se bisoprolol fumarát smísí s podíly rozprašováním sušené směsi mikrokrytalické celulózy a laktózy, přidávanými postupně k míšené směsi, načež se získaná směs případně smísí s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou a případně s posledním podílem rozprašováním sušené směsi mikrokrytalické celulózy a laktózy a získaná směs se lisuje do tablety, načež se získaná tableta případně potáhne povlakem omezujícím nebo eliminujícím pronikání složek atmosféry do tablety a umožňujícím uvolňování bisoprolol fumarátu v místě jeho absorpce organismem.

10

3 výkresy

OBR. 1

OBR. 2

OBR. 3

Konec dokumentu
