

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11 1019882

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1019882

22 Ingediend: 01.02.2002

51 Int.Cl.⁷
A61K31/4422, A61K9/20, C07D211/90,
C07D401/12

41 Ingeschreven:
04.08.2003

47 Dagtekening:
04.08.2003

45 Uitgegeven:
01.10.2003 I.E. 2003/10

73 Octrooihouder(s):
**Synthon Licensing, Ltd. te Luxembourg,
Luxemburg (LU).**

72 Uitvinder(s):
**Theodorus Hendricus Antonius Peters te
Arnhem
Franciscus Bernardus Gemma Benneker te
Rheden
Jacobus Maria Lemmes te Mook
Rolf Keltjens te Nijmegen**

74 Gemachtigde:
Ir. B.J. 't Jong c.s. te 2502 EN Den Haag.

54 **Amlodipine als vrije base.**

57 Amlodipine als vrije base kan worden geformuleerd in een geschikte orale doseringsvorm, in het bijzonder een tablet, zonder overmatige kleverigheid of residu in een tabletponsmachine. Het amlodipine als vrije base kan kristallijne Vorm I of een nieuwe Vorm II zijn. Werkwijzen voor het maken en gebruiken van het amlodipine als vrije base worden uiteengezet.

**Dit titelblad vervangt het foutieve titelblad van het geschrift met hetzelfde
nummer, dat werd uitgegeven op: 01 oktober 2003 (01.10.2003)**

NL C 1019882

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

AMLODIPINE ALS VRIJE BASE

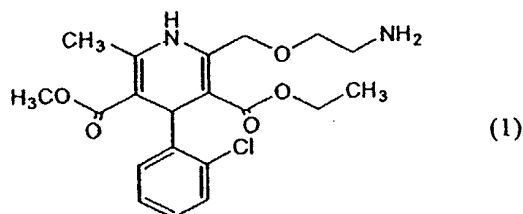
ACHTERGROND VAN DE UITVINDING

1. Gebied van de uitvinding

5 De onderhavige uitvinding heeft betrekking op amlodipine als vrije base, samenstellingen, welke amlodipine als vrije base omvatten, en gebruik van amlodipine als vrije base bij een behandeling.

2. Beschrijving van de verwante techniek

10 EP 089 167 en overeenkomstig US 4.572.909 beschrijven een klasse van gesubstitueerde afgeleiden van dihydropyridine als zijnde bruikbare calciumkanaalblokkers. Deze octrooien vermelden dat één van de meest geprefereerde verbindingen 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chloorfenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridine is. Deze verbinding, die nu algemeen bekend is als amlodipine, heeft de volgende formule:



Terwijl over het algemeen amlodipine als een vrije base en als een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout wordt besproken, gaan de amlodipinevoorbeelden allemaal over amlodipinemaleaat; b.v. de voorbeelden 9, 11, 12 en 22 van EP 089 167. Het maleaatzout wordt beschreven als het meest geprefereerde zuuradditiezout. Verrassenderwijs wordt amlodipine als vrije base niet gekarakteriseerd. De voorbeelden blijken de vorming van de vrije base te beschrijven, maar alleen als een oplossing/slurry (voorbeeld 11) of als een residu, welke overblijft na verdamping van het oplosmiddel (voorbeelden 12 en 22). Alleen het maleaatzout

van amlodipine wordt beschreven als precipiterend vanuit een oplossing (voorbeelden 12 en 22).

Daarna verschenen EP 244 944 en overeenkomstig US 4.879.303 die waren gewijd aan het besylaat (of
5 benzeensulfonaat) zout van amlodipine. Van het besylaatzout wordt aangegeven dat het bepaalde voordelen verschaft boven de bekende zouten inclusief amlodipinemaleaat. Verscheidene amlodipinezouten werden met elkaar vergeleken voor wat
10 betreft wateroplosbaarheid, stabiliteit, non-hygroscopiciteit en verwerkbaarheid voor de vorming van tabletten. Amlodipine als vrije base werd opgenomen in de testen van de verwerkbaarheid die betroffen het meten van de hoeveelheid amlodipine, welke achterbleef in de tabletponsmachine na het maken van tabletten. Van de tabletten met amlodipine als
15 vrije base wordt gemeld dat een gemiddelde van 2,02 μg amlodipine/cm² per tablet op de ponsmachine achterblijft. Van de amlodipinebesylaattabletten wordt gemeld dat ze gemiddeld 1,17 μg amlodipine/cm² per tablet achterlaten. Derhalve leed de samenstelling met de vrije base aan een overmatige
20 kleverigheid aan de tabletponsmachine, en was deze niet zo geschikt om er vaste doseringsvormen van te maken voor orale toediening. Het amlodipinebesylaatzout wordt beschreven in de voorbeelden 1 en 5 daarvan, als zijnde gemaakt van een slurryachtig amlodipine als vrije base, hoewel er geen
25 werkwijze wordt beschreven voor hoe de vrije base werd bereid.

D.M. McDaid en P.B. Deasy in Int. J. of Pharmaceutics 133, 71-83 (1996) stellen het gebruik van amlodipine als vrije base in een transdermaal farmaceutisch
30 middel, zoals een pleister, voor. Amlodipine als vrije base in vaste toestand werd in het bovenstaande artikel bereid, zijn structuur bevestigd door middel van NMR, en het werd gekenmerkt door een smeltpunt van 144 °C en een

wateroplosbaarheid van 77,4 mg/l. De vaste amlodipinebase werd bereid door middel van een neutralisatie van een oplossing van amlodipinebesylaatzout met natriumhydroxide. In een eerste werkwijze werd het besylaatzout bij 20 °C opgelost in methanol, werd waterig natriumhydroxide toegevoegd en werd de base uit het mengsel geëxtraheerd met behulp van diethylether, dat daarna werd verdampt. Er dient te worden opgemerkt dat deze werkwijze, zoals beschreven, niet reproduceerbaar is, aangezien diethylether mengbaar is met het reactiemengsel. In een tweede werkwijze werd een waterige oplossing van het besylaatzout bij 50 °C behandeld met een natriumhydroxide-oplossing, en werd de base na afkoelen tot 4 °C gekristalliseerd.

Het zou wenselijk zijn om een orale doseringsvorm van amlodipine uitgaande van amlodipine als vrije base, te hebben. Een dergelijke doseringsvorm zou bij voorkeur equivalent moeten zijn aan zuuradditie-zoutvormen van amlodipine, in het bijzonder het commerciële amlodipinebesylaatzout, en zou geen aanzienlijke bereidings- of stabiliteitsproblemen moeten ondervinden. Verder zou het wenselijk zijn om een directe werkwijze te verschaffen voor het vormen van amlodipine als vrije base, die isolatie door middel van, onder andere, filtratie mogelijk kan maken.

SAMENVATTING VAN DE UITVINDING

De onderhavige uitvinding is gebaseerd op de studie van amlodipine als vrije base en de ontdekking van verscheidene fysische eigenschappen daarvan. Vanuit een realisering van deze eigenschappen verschaft de onderhavige uitvinding een bruikbare farmaceutische doseringsvorm, in het bijzonder een tablet, met amlodipine als vrije base, een nieuwe kristallijne vorm van amlodipine als vrije base, amlodipine als vrije base als een groep partikels die bruikbaar is voor het maken van een tablet, en een werkwijze

- om amlodipine als vrije base op een voordeliger wijze te maken. Dienovereenkomstig heeft een eerste aspect van de onderhavige uitvinding betrekking op een farmaceutische tabletsamenstelling, omvattende een effectieve hoeveelheid
- 5 amlodipine als vrije base en tenminste één farmaceutisch aanvaardbare excipient; waarbij de tablet een gering residu op de ponsmachine vertoont, zoals hierna wordt gedefinieerd. Bij voorkeur laat de tablet gemiddeld een residu van $0,7 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ of minder per tablet op de tabletponsmachine achter.
- 10 Een ander aspect van de onderhavige uitvinding heeft betrekking op de kristallijne vorm II van amlodipine als vrije base. Deze nieuwe kristallijne vorm van amlodipine is ook geschikt voor gebruik als het farmaceutisch werkzame agens.
- 15 Een ander aspect van de onderhavige uitvinding heeft betrekking op amlodipine als vrije base als een groep partikels, met een gemiddelde partikelgrootte van tenminste 100 micron. Bij voorkeur zijn de partikels kristallen en is de gemiddelde partikelgrootte 150 tot 350 micron. Een
- 20 dergelijke groep partikels is bruikbaar bij het maken van een tabletsamenstelling.
- Een verder aspect van de uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het behandelen of voorkomen van hypertensie, angina of congestief hartfalen, welke omvat
- 25 het toedienen van een effectieve hoeveelheid amlodipine als vrije base aan een patiënt die dit nodig heeft. Het amlodipine als vrije base wordt bij voorkeur in de bovenvermelde tabletvorm toegediend.
- Nog een verder aspect van de onderhavige uitvinding
- 30 heeft betrekking op een werkwijze die omvat een N-beschermd amlodipine ontdoen van zijn bescherming met behulp van een agens dat de bescherming opheft, om amlodipine als vrije base te vormen; het precipiteren van het amlodipine als vrije base

vanuit een oplossing; en het isoleren van het geprecipiteerde amlodipine als vrije base in de vorm van een vaste stof. De oplossing van waaruit amlodipine als vrije base precipiteert, kan de oplossing zijn, welke resulteert uit de stap, welke de
5 bescherming opheft, of een andere oplossing; d.w.z. in een extractie-oplosmiddel.

Een ander aspect van de onderhavige uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het zuiveren van amlodipine als vrije base, die omvat: het kristalliseren van
10 amlodipine als vrije base uit een niet-waterig oplosmiddel. Voordeligerwijze worden bij de kristallisatie kristallen amlodipine als vrije base met een gemiddelde partikelgrootte van 150 tot 350 micron geproduceerd.

KORTE BESCHRIJVING VAN DE TEKENINGEN

15 Fig. 1 toont een poeder röntgen diffractogram voor het amlodipine als vrije base (Vorm I) van referentievoorbeeld 3.

Fig. 2 toont een IR-spectrum van kristallijn amlodipine als vrije base (Vorm I) van voorbeeld 1.

20 Fig. 3 toont een DSC-curve van kristallijn amlodipine als vrije base (Vorm I) van voorbeeld 1.

Fig. 4 toont een IR-spectrum van kristallijn amlodipine als vrije base (Vorm I) van voorbeeld 4a.

25 Fig. 5 toont een DSC-curve van kristallijn amlodipine als vrije base (Vorm I) van voorbeeld 4a.

Fig. 6 toont een IR-spectrum van kristallijn amlodipine als vrije base (Vorm II) van voorbeeld 5a.

Fig. 7 toont een DSC-curve van kristallijn amlodipine als vrije base (Vorm II) van voorbeeld 5a.

30 Fig. 8 toont een poeder röntgenstraling diffractogram van kristallijn amlodipine als vrije base (Vorm II) van voorbeeld 5b.

GEDETAILLEERDE BESCHRIJVING VAN DE UITVINDING

Een tablet amlodipine als vrije base volgens de onderhavige uitvinding is bij voorkeur een tablet met een gering residu op de ponsmachine. Een "gering residu op de ponsmachine" zoals hierin gebruikt, betekent dat de

5 gemiddelde hoeveelheid amlodipine die op een tabletponsmachine achterblijft, niet meer is dan $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ per tablet, uitgaande van een 20 mm rond plat ponsmachine met een compressiekracht van 15 kilonewton. Bij voorkeur heeft het tablet een gemiddeld residu op de ponsmachine van $0,7 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

10 per tablet, meer bij voorkeur $0,6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ per tablet. De hoeveelheid amlodipineresidu kan worden gemeten met behulp van de werkwijze die is beschreven in EP 244 944. Over het algemeen betreft de werkwijze het wassen van de ponsmachine na reeksen van 50, 100, 150, 200, 250 en 300 tabletten door

15 gebruikmaking van methanol en een ultrasoon bad. De hoeveelheid amlodipine in de monsters wordt gemeten met behulp van UV-licht en de totale hoeveelheid amlodipine die is geëxtraheerd uit zowel de bovenste als de onderste ponsmachine, wordt uitgezet tegen de hoeveelheid gemaakte

20 tabletten. Een gemiddelde waarde voor het amlodipineresidu (kleverigheid) wordt berekend uit de helling van de regressielijn die door de oorsprong gaat.

Het tablet omvat een effectieve hoeveelheid amlodipine als vrije base en tenminste één farmaceutisch

25 aanvaardbare excipiënt. Een excipiënt zoals hierin gebruikt, betekent iedere farmaceutisch aanvaardbare inactieve component van de samenstelling. Zoals goed bekend is in de techniek, omvatten excipiënten verdunners, bindmiddelen, smeermiddelen, desintegreerders, kleurstoffen,

30 antioxidanten/conserveringsmiddelen, pH-regelaars, enz. De excipiënten worden gekozen uitgaande van de gewenste fysische aspecten van de uiteindelijke vorm: b.v. het verkrijgen van een tablet met de gewenste hardheid en brosheid, waarbij deze

snel dispergeerbaar is en gemakkelijk kan worden ingeslikt, enz. De gewenste afgiftesnelheid van de werkzame stof uit de samenstelling na zijn inname speelt eveneens een rol bij de keuze van excipiënten. Bijvoorbeeld, de preparaten kunnen, 5 indien gewenst, worden ontwikkeld om een langzame afgifte van het amlodipine als vrije base te geven.

Geschikte excipiënten voor gebruik in deze uitvinding omvatten:

- een verdunner, zoals calciumwaterstoffosfaat, 10 lactose, mannitol, enz.
- een bindmiddel, zoals microkristallijn cellulose of een gemodificeerd cellulose, povidon, enz.
- een desintegreerder, zoals natriumzetmeelglycollaat, crosspovidon 15 een smeermiddel, zoals magnesiumstearaat, natriumstearylumaraat, talk
- een kleurstof, een smaakmaskerend agens, enz.

De tabletten van de uitvinding vereisen bij voorkeur geen enkel agens tegen kleven, zoals talk. De 20 samenstelling van de tablet omvat bij voorkeur een calciumfosfaatexcipiënt en/of microkristallijn cellulose, en meer bij voorkeur zowel een calciumfosfaat als microkristallijn cellulose. Een voorbeeld van een calciumfosfaatexcipiënt is anhydrisch 25 calciumwaterstoffosfaat. Daarnaast kan het tablet andere conventionele excipiënten, zoals bindmiddelen, smeermiddelen, desintegreerders, kleurstoffen, conserveringsmiddelen, enz. bevatten.

Het amlodipine als vrije base kan iedere vorm 30 hebben, inclusief kristallijne vorm I, kristallijne vorm II, of amorf zijn. De vorm I wordt gekarakteriseerd door een poeder röntgenstraling diffractiepatroon zoals getoond in fig. 1, een IR-spectrum zoals getoond in de fig. 2 of 4, en

door een enkelvoudige smeltendotherm op DSC-curve met een begin op ongeveer 140 °C, zoals getoond in de fig. 3 en 5. Deze vorm komt overeen met het door McDaid en Deasy beschreven materiaal. Vorm II is een nieuwe vorm en wordt

5 gekarakteriseerd door een kenmerkend poeder röntgenstraling diffractiepatroon zoals getoond in fig. 8, een IR-spectrum zoals getoond in fig. 6, en door een DSC-curve gekenmerkt door een transitie-endotherm of endo/exotherm bij een

10 temperatuur van ongeveer 100 °C en een smeltendotherm bij ongeveer 140 °C zoals getoond in fig. 7. Hoewel het mogelijk is om Vorm II om te zetten in Vorm I door voldoende hoge temperaturen te gebruiken, over het algemeen hoger dan 100 °C, is Vorm II over het algemeen stabiel bij

15 omgevingscondities en zelfs bij matig verhoogde temperaturen. Bijvoorbeeld, de Vorm II is stabiel na 1 maand bij 60 °C te hebben gestaan. Dienovereenkomstig is Vorm II derhalve bruikbaar bij het bereiden van uiteindelijke farmaceutische vormen. Het amlodipine als vrije base in het tablet van de onderhavige uitvinding kan één enkel type zijn of kan een

20 mengsel zijn. Bijvoorbeeld, een mengsel van de kristallijne Vormen I en II.

Om de kleverigheid van de tabletten te verminderen, is het over het algemeen gewenst om de grootte van amlodipine als vrije base en/of de gebruikte excipiënten te reguleren.

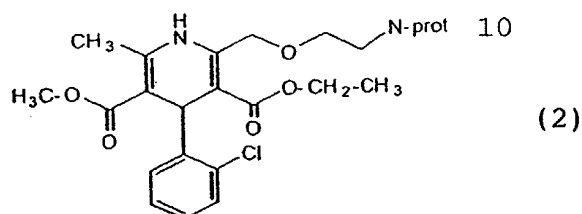
25 In het bijzonder wordt er de voorkeur aan gegeven dat het amlodipine als vrije base in de tabletsamenstelling wordt opgenomen in de vorm van partikels met een gemiddelde partikelgrootte van tenminste 100 micron, bij voorkeur 150 tot 350 micron, meer bij voorkeur 200 tot 300 micron. De

30 partikels zijn over het algemeen kristallen amlodipine als vrije base, hoewel niet-kristallijne vormen eveneens zijn inbegrepen. Het vocht in de tablet wordt bij voorkeur beperkt om de kleverigheid te reduceren. De geprefereerde excipiënten

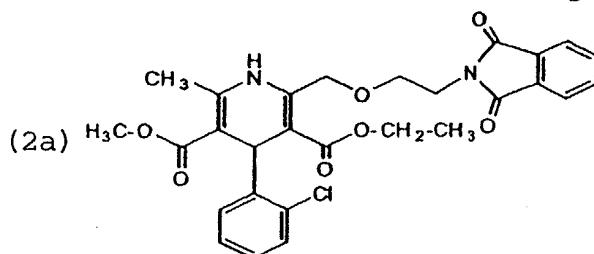
zijn calciumfosfaat en microkristallijn cellulose, zoals
boven beschreven.

De hoeveelheid amlodipine als vrije base is niet in
het bijzonder beperkt en omvat iedere hoeveelheid die een
5 farmaceutisch effect verschaft. In het bijzonder kan
amlodipine als vrije base worden gebruikt om hypertensie,
congestief hartfalen of angina te behandelen of te voorkomen
door een effectieve hoeveelheid aan een patiënt die het nodig
heeft, toe te dienen. De specifieke vorm van angina is niet
10 in hoofdzaak beperkt en omvat met name chronische stabiele
angina pectoris en vasospastische angina (Prinzmetal angina).
De "patiënten" die men wil gaan behandelen, omvatten
menselijke en dierlijke wezens, in het bijzonder mensen en
zoogdieren. Over het algemeen bedraagt de hoeveelheid
15 amlodipine als vrije base in een doseringseenheid 1 tot 100
mg, meer in een typisch geval 1 tot 25 mg, en bij voorkeur
ongeveer 1, 1,25, 2,5, 5 of 10 mg. In relatieve termen kan de
hoeveelheid amlodipine als vrije base in de samenstelling bij
voorkeur tussen 2 en 10% liggen.

20 Het in de tablet van de onderhavige uitvinding
gebruikte amlodipine als vrije base kan met behulp van ieder
geschikt middel worden gemaakt. De vrije base wordt bij
voorkeur gemaakt en geïsoleerd met behulp van een werkwijze
die omvat een N-beschermd amlodipine ontdoen van zijn
25 bescherming met een agens, welke de bescherming opheft, om
amlodipine als vrije base te vormen; het precipiteren van het
amlodipine als vrije base uit een oplossing; en het isoleren
van het geprecipiteerde amlodipine als vrije base in de vorm
van een vaste stof. Een N-beschermd amlodipine is een
30 amlodipineverbinding waarin de terminale aminogroep wordt
beschermd zoals getoond in formule (2):



5 waarin N-prot betekent een aminogroep die wordt beschermd
 door een afsplitsbare beschermende groep, zoals door een
 benzylgroep of een tritylgroep, of is verborgen binnen een
 groep die in een aminogroep kan worden omgezet, zoals een
 fthalimidogroep of een azidogroep. In een
 voorkeursuitvoeringsvorm is het beschermde amlodipine een met
 10 fthalimido beschermde amlodipineverbinding met formule (2a):



15 Naar dit beschermde amlodipine wordt hierna vaak verwezen als
 fthalodipine.

Volgens de uitvinding kan amlodipine als vrije base
 worden bereid als vaste stof door een juiste behandeling van
 20 het reactiemengsel dat wordt verkregen na de laatste
 syntheses stap, welke leidt tot amlodipine; namelijk de stap,
 omvattende het ontdoen van de amlodipineprecursor van de
 bovenstaande formule (2) van zijn bescherming. Geschikte
 bescherming opheffende agentia zijn goed bekend in de
 25 techniek en de keuze daarvan is afhankelijk van de
 beschermende groep, welke wordt gebruikt. Het amlodipine als
 vrije base wordt verkregen zonder de noodzaak om een
 amlodipinezout te maken, en in het bijzonder te isoleren. De
 werkwijze wordt gekenmerkt doordat er geen zuur agens of
 30 medium wordt gebruikt voor het ontdoen van de bescherming
 noch voor de behandelingsdoeleinden; d.w.z. het amlodipine
 als vrije base dat is gevormd door het ontdoen van de

bescherming, is de vrije base die wordt geprecipiteerd zonder de tussenstap van het vormen van een amlodipinezout.

De werkwijze van de onderhavige uitvinding vereist het "precipiteren" van amlodipine als vrije base uit een oplossing. Precipitatie is een goed bekend verschijnsel 5 waardoor een vaste fase zich afscheidt van een oplossing. Het is een voordeel van een precipitatie dat de vaste fase, welke het gewenste product omvat, kan worden gescheiden van de vloeibare fase, welke het oplosmiddel en oplosbare co-
10 producten, d.w.z. bijproducten en onzuiverheden, omvat. Derhalve is precipitatie ook een instrument om tenminste enkele onzuiverheden van het product kwijt te raken. Dit is niet mogelijk indien een vast product wordt verkregen uit een oplossing door eenvoudigweg verdamping van het oplosmiddel.
15 Derhalve, voor doeleinden van de onderhavige uitvinding omvat precipitatie niet het verdampen van al het oplosmiddel in een oplossing om een residu achter te laten. De precipitatie is bij voorkeur een kristallisatie, hoewel het daar niet toe is beperkt. Precipitatie die het verlagen van de temperatuur van
20 de oplossing betreft, leidt over het algemeen tot kristallisatie, terwijl precipitatie die een verandering in pH betreft, kan leiden tot een meer klassieke precipitatie van de vaste stof in ofwel kristallijne ofwel niet-kristallijne vorm. De oplossing kan direct worden gevormd
25 door de stap waarbij de bescherming wordt opgeheven, of het kan een andere oplossing zijn zoals een oplossing die wordt gevormd door een extractiewerkwijze. De oplossing kan waterig, niet-waterig, of een mengsel van oplosmiddelen zijn. Over het algemeen resulteert een waterig oplosmiddel in de
30 vorming van kleine partikelafmetingen. De hierna beschreven zuiveringsstap kan worden gebruikt om partikels amlodipine als vrije base met grotere afmetingen, zoals gewenst, te verkrijgen.

Isolatie van de geprecipiteerde vaste vorm van amlodipine als vrije base kan gebeuren met behulp van iedere geschikte of bekende techniek voor het scheiden van een vaste fase van een vloeibare fase, d.w.z. een oplosmiddel of
5 oplossing. Bij voorkeur wordt bij de isolatiestap gebruik gemaakt van filtratie.

De uitvinding zal worden beschreven met betrekking tot zijn voorkeursuitvoeringsvorm, waarbij fthalodipine van formule (2a) wordt gebruikt als de N-beschermde
10 amlodipineverbinding. Volgens EP 89167 wordt fthalodipine van zijn bescherming ontdaan ofwel door ethanolisch methylamine, ethanolisch hydrazinehydraat, ofwel door KOH in een water/tetrahydrofuraanmengsel. Deze technieken zijn geschikt voor de werkwijze van onze uitvinding, echter, ze zijn nogal
15 onrendabel. Op een meer voordelige wijze wordt het opheffen van de bescherming uitgevoerd door een behandeling van fthalodipine met een waterige oplossing van methylamine. Het is het voordeel van een waterige oplossing van methylamine dat amlodipine als vrije base zich eenvoudigweg afscheidt van
20 het reactiemengsel en eenvoudig in vaste toestand kan worden geïsoleerd door middel van filtratie. Het co-product van de bescherming opheffende reactie (N-methylfthalamide) blijft in de waterige oplossing.

De reactie met waterig methylamine kan worden
25 uitgevoerd bij een temperatuur van omgevingstemperatuur tot ongeveer 60 °C, bij voorkeur bij 30-50 °C. Het reactieverloop kan worden gecontroleerd met behulp van iedere geschikte analytische techniek, welke een scheiding van het uitgangsmateriaal en het product mogelijk maakt, b.v. met
30 behulp van HPLC. Het product kan worden gescheiden door middel van filtratie bij 5-25 °C, bij voorkeur bij omgevingstemperatuur.

Op een alternerende wijze kan het reactiemengsel, welke amlodipine als vrije base omvat, worden behandeld door extractie van amlodipine uit de alkalische waterige oplossing met behulp van een organisch oplosmiddel dat niet met water
5 mengbaar is, b.v. tolueen. De extractietemperatuur is hoofdzakelijk omgevingstemperatuur. Een concentratie van de extractie-oplossing maakt precipitatie van ruw amlodipine als vrije base in vaste toestand mogelijk. Een tegen-oplosmiddel (b.v. hexaan) kan eveneens aan de extractie-oplossing worden
10 toegevoegd, in het bijzonder aan de geconcentreerde oplossing, om precipitatie van amlodipine als vrije base in vaste toestand te vergemakkelijken.

Ruw, vast amlodipine als vrije base kan verder worden gezuiverd met behulp van verscheidene technieken. Er
15 dient te worden vermeld dat de betekenis van "ruw, vast" amlodipine niet beperkt is tot alleen de vaste amlodipinebase die is bereid door middel van de bovenstaande werkwijze van onze uitvinding, maar dat het iedere vaste amlodipinebase omvat die verder gezuiverd moet worden. Zuivering wordt
20 hierin in een brede betekenis gebruikt, om te omvatten het verbeteren van de kristalgrootte, b.v. het verwijderen van kleine kristallen ten gunste van grotere kristallen, en ook het reduceren van de concentratie verontreinigende stoffen in het amlodipine als vrije base. In het bijzonder, precipitatie
25 uit waterige oplossingen produceert over het algemeen amlodipine als vrije base als fijne partikels. Zuiveren via een kristallisatiezuiveringsstap kan worden gebruikt om kristallen amlodipine als vrije base met grotere, meer wenselijke, partikelafmetingen te verkrijgen.

30 In een eerste zuiveringswerkwijze wordt amlodipine als vrije base gekristalliseerd uit een oplossing uitgaande van een geschikt niet-waterig oplosmiddel, soms hierna naar verwezen als een "zuiveringsoplosmiddel". Het oplossen van

- amlodipine in het oplosmiddel wordt bij voorkeur uitgevoerd onder een verhoogde temperatuur die zelfs de kooktemperatuur van het zuiveringsoplosmiddel kan omvatten. Indien gewenst kan de verkregen oplossing verder worden gezuiverd met behulp
- 5 van conventionele adsorptietechnieken, b.v. door een behandeling met geactiveerd houtskool of silicagel, voorafgaande aan een kristallisatie. De kristallisatie uit een oplossing kan op verscheidene wijzen worden uitgevoerd:
- door spontaan of versneld afkoelen van de oplossing met
 - 10 amlodipine als vrije base
 - door toevoegen van een tenminste gedeeltelijk mengbaar tegen-oplosmiddel aan een oplossing met amlodipine als vrije base (tijdens roeren of met diffusie), naar keuze in combinatie met spontaan of versneld afkoelen
 - 15 - door verdamping van een gedeelte van het oplosmiddel, naar keuze in combinatie met één van de voorgaande technieken

Geschikte oplosmiddelen omvatten alifatische C1-C4-alcoholen, zoals methanol of ethanol, gechloreerde C1-C4-koolwaterstoffen, zoals chloroform, alkylesters van

20 alifatische zuren, zoals ethylacetaat, nitrillen van alifatische zuren, zoals acetonitril, aromatische koolwaterstoffen, zoals tolueen, C1-C6-ketonen, zoals aceton, en mengsels daarvan. Geschikte tegen-oplosmiddelen kunnen ofwel polairder zijn dan het oplosmiddel; een voorbeeld is

25 water, ofwel minder polair zijn dan het oplosmiddel; een voorbeeld is hexaan of heptaan.

In een andere zuiveringswerkwijze wordt ruw amlodipine als vrije base opgelost in een geschikt zuiveringsoplosmiddel dat niet mengbaar of zeer slecht

30 mengbaar is met water, b.v. tolueen, wordt de tolueenoplossing geëxtraheerd met een waterig zuur om een waterige oplossing met amlodipinezout te verschaffen, die dan wordt geneutraliseerd met een base, b.v. een alkali of een

amine. De gevormde amlodipinebase kan uit de waterige oplossing precipiteren en kan ervan worden gescheiden, of kan worden geëxtraheerd terug in een organisch oplosmiddel dat niet mengbaar of zeer slecht mengbaar is met water, dat
5 daarna wordt afgekoeld, geconcentreerd of vermengd met een tegen-oplosmiddel, waardoor gezuiverd amlodipine als vrije base uit de oplossing precipiteert. De aard van het zuur dient bij voorkeur zodanig te worden gekozen dat het gevormde amlodipinezout oplosbaar is in water. Een geschikt zuur is
10 zoutzuur.

Amlodipine als vrije base in vaste vorm kan ook worden bereid door middel van vriesdrogen van een oplossing daarvan, b.v. een oplossing in ethanol-water (2:1).

Door ieder van de bovenstaande productie- of
15 zuiveringswerkwijzen, behalve wanneer wordt gewerkt onder condities die hieronder zullen worden besproken, is amlodipine als vrije base verkregen in kristallijne Vorm I.

Onder bepaalde condities kan een nieuwe polymorfe vorm van amlodipine als vrije base in vaste toestand (Vorm
20 II) worden bereid uit oplossingen van amlodipine als vrije base. Over het algemeen vereisen de condities dat kristallisatie bij lage temperaturen begint, en in een typisch geval met een snelle afkoeling om de vorming van kernen van Vorm I te vermijden. Bijvoorbeeld, Vorm II wordt
25 gevormd indien een oplossing van amlodipine als vrije base in een niet-waterig oplosmiddel, b.v. in tolueen, wordt behandeld met een tegen-oplosmiddel, b.v. met hexaan, cyclohexaan of heptaan, bij temperaturen beneden 5 °C. De
"oplossing van amlodipine als vrije base in een niet-waterig
30 oplosmiddel" omvat de ruwe oplossing, b.v. een tolueenoplossing, die is verkregen na de bovenstaande stap waarbij de bescherming wordt opgeheven. Toevoegen van een tegen-oplosmiddel omvat het brengen van een tegen-oplosmiddel

in de afgekoelde of afkoelende oplossing van amlodipine als vrije base of het toevoegen van de oplossing van amlodipine als vrije base aan een afgekoeld tegen-oplosmiddel. Over het algemeen maakt het gebruik van een tegen-oplosmiddel het
5 mogelijk dat bij de vorming van Vorm II een hogere kristallisatietemperatuur wordt gebruikt.

In een alternatieve werkwijze kan Vorm II worden gevormd door een precipitatie na versneld afkoelen van een oplossing van amlodipine als vrije base in een geschikt
10 kristallisatie-oplosmiddel, b.v. ethylacetaat, waarbij de precipitatie begint bij een temperatuur beneden 5 °C, meer bij voorkeur beneden -5 °C, en meer gewoonlijk bij -10 °C of lager, inclusief -20 °C en lager.

Er dient te worden vermeld dat amlodipine als vrije
15 base, in het bijzonder kristallijne Vorm II van amlodipine als vrije base en gezuiverd amlodipine als vrije base hiervoor beschreven, ook kunnen worden gebruikt als een tussenproduct bij de productie van zuuradditiesouten van amlodipine. Op een voordelige wijze laat men een
20 amlodipinebase die is gezuiverd door middel van werkwijzen van de uitvinding, reageren met een farmaceutisch aanvaardbaar zuur om een amlodipinezout te vormen dat een gewenste mate van zuiverheid, b.v. een farmaceutische zuiverheid, vertoont zonder de noodzaak van een verdere
25 zuivering.

Amlodipinezouten kunnen worden bereid door b.v. het behandelen van de oplossing of suspensie van amlodipinebase in een geschikt oplosmiddel met een gelijke hoeveelheid van een zuur, en isolatie van het gevormde zout uit het
30 reactiemengsel. Amlodipinezouten die door middel van deze werkwijze kunnen worden bereid, omvatten bij voorkeur, maar zijn niet beperkt tot, zouten met farmaceutisch aanvaardbare zuren; voorbeelden zijn amlodipinemaleaat, fumaraat,

waterstofmaleaat, besylaat, besylaatmonohydraat, besylaatdihydraat, zoutzuur, mesylaat, mesylaatmonohydraat, waterstofbromide, citraat en tartraat.

Een geschikte werkwijze voor het maken van een
5 tablet amlodipine als vrije base kan iedere conventionele werkwijze omvatten. De samenstellingen van deze uitvinding kunnen worden geformuleerd door middel van conventionele mengwerkwijzen, zoals vermengen, vullen en samendrukken, door middel van natte granulering, droge granulering of direct
10 samendrukken. De laatste werkwijze is de meest voordelige en geprefereerde werkwijze, en kan op industriële schaal worden toegepast op de tabletsamenstelling van de uitvinding.

Terwijl de onderhavige uitvinding hoofdzakelijk gericht is op tabletten, kan ook een capsule als
15 doseringsvorm worden bereid uit amlodipine als vrije base. De capsulesamenstellingen kunnen in wezen dezelfde excipiënten omvatten als voor tabletsamenstellingen. Een voordelige inerte drager is microkristallijn cellulose zonder calciumfosfaat.

20 Amlodipine als vrije base kan ook worden gebruikt in medische toepassingen in combinatie met andere agentia tegen hypertensie en/of angina, bijvoorbeeld met ACE-remmers zoals benazepril. De combinatie kan in de vorm van een enkel combinatiepreparaat zijn, b.v. een capsule, welke amlodipine
25 als vrije base en benazeprilwaterstofchloride bevat, of door een afzonderlijke toediening van geneesmiddelen, welke de bovenstaande agentia bevatten. Amlodipine als vrije base kan ook worden gebruikt in combinatie met verscheidene cholesterolverlagende agentia, zoals lovastatine,
30 simvastatine of atorvastatine.

Amlodipine als vrije base kan worden gebruikt bij de behandeling van de volgende aandoeningen:

hypertensie

chronische stabiele angina pectoris

vasospastische angina (Prinzmetal angina)

congestief hartfalen

Naar deze aandoeningen wordt hierna verwezen als

- 5 "de Aandoeningen". Dienovereenkomstig verschaft de onderhavige uitvinding verder een werkwijze voor het behandelen en/of voorkomen van één of meerdere van de Aandoeningen door het toedienen van een effectieve en/of profylactische hoeveelheid amlodipine als vrije base binnen
- 10 een samenstelling van de uitvinding aan een patiënt die het nodig heeft. Een effectieve hoeveelheid is bekend in de techniek. Bijvoorbeeld, bij mensen bedraagt een effectieve hoeveelheid in een typisch geval tussen 1 en 100 mg amlodipine als vrije base. Een dosiseenheid zoals eerder
- 15 beschreven wordt normaalgesproken 1 tot 3 maal daags genomen, bij voorkeur eenmaal daags. In de praktijk zal de arts de werkelijke dosering en het toedieningsregiem die het meest geschikt zullen zijn voor de individuele patiënt, vaststellen.
- 20 De onderhavige uitvinding verschaft ook het gebruik van de samenstelling van de uitvinding bij de bereiding van een geneesmiddel voor het behandelen en/of voorkomen van één of meerdere van de Aandoeningen.

De volgende voorbeelden illustreren de uitvinding, maar dienen niet te worden beschouwd als de uitvinding daartoe beperkend.

Referentievoorbeeld 1 gebaseerd op McDaid and Deasy

- | | |
|-----------|-------------------------------------|
| 1,15 g | amlodipinebesylaat werd opgelost in |
| 250 ml | water bij 50 °C - 55 °C. |
| 30 2,2 ml | van een 1M NaOH-oplossing werd |
- toegevoegd. Het mengsel werd bij 3 °C - 5 °C geplaatst, en gedurende 1 uur bij deze temperatuur geroerd. De vaste stof werd afgefiltreerd en gewassen met

2*5 ml water en gedroogd in een vacuümoven.

0,73 g van een vaste stof werd verkregen.

Opbrengst: 0,73 g (88%)

NMR: komt overeen met amlodipine als vrije

5 base

DSC: komt overeen met Vorm I van amlodipine
als vrije base

Referentievoorbeeld 2 gebaseerd op McDaid and Deasy

1,5 g amlodipinebesylaat werd opgelost in

10 30 ml methanol.

3,1 ml van een 1 M NaOH-oplossing werd
toegevoegd.

40 ml diethylether werd toegevoegd. Er werd
geen scheiding van lagen waargenomen.

15 10 ml water werd toegevoegd. Lagen scheidden
zich van elkaar en de organische laag werd gedroogd over
 Na_2SO_4 . Het mengsel werd verdampt tot het droog was, en de
verkregen vaste stof werd in een vacuümoven gedroogd.

0,85 g van een vaste stof werd verkregen.

20 Opbrengst: 0,85 g (78%)

NMR: komt overeen met amlodipine als vrije
base

DSC: komt overeen met Vorm I van amlodipine
als vrije base

25 Referentievoorbeeld 3

6 kg amlodipinebesylaat werd gesuspenderd in

12 l 2-propanol. Geroerd op 200 RPM gedurende 15
minuten.

10,6 l NaOH 1 M in water werd toegevoegd. Er werd
30 geen exotherm effect waargenomen. Geroerd op 200 RPM
gedurende 1 uur.

20 l water werd in 10 minuten toegevoegd, korrelvormende
kristallen werden toegevoegd.

4 l water werd toegevoegd, een klein exotherm effect werd waargenomen tengevolge van kristallisatie.

De roersnelheid werd op 150 RPM ingesteld en er werd gedurende 1 uur bij 20 °C geroerd. Het reactiemengsel
5 werd in 2 uur afgekoeld tot 5 °C en gedurende 30 minuten bij 5 °C geroerd. De vaste stof werd afgefiltreerd en gewassen met

2*5 l water. De vaste stof werd gedurende 4 dagen bij 40 °C gedroogd in een vacuümoven.

10 Opbrengst 4,05 kg (93,5%) enigszins gele kristallen, gemiddelde partikelgrootte ongeveer 230 micron. Zuiverheid 99,7%

NMR: komt overeen met amlodipine als vrije base
DSC en IR toonden Vorm I aan

15 XRPD wordt getoond in fig. 1.

Voorbeeld 1 Synthese van amlodipine als vrije base

250 ml 40% methylamine in water en

31,5 g fthalodipine werden gedurende 16 uur bij 40 °C - 45 °C geroerd.

20 460 ml toluen werd toegevoegd en het mengsel werd gedurende 30 minuten geroerd. De lagen werden van elkaar gescheiden en de organische laag werd gewassen met

150 ml water. De lagen werden van elkaar gescheiden en de organische laag werd verdampt tot deze droog was. De

25 verkregen vaste stof werd bij 40 °C in een vacuümoven gedroogd.

21,6 g van een vaste stof werd verkregen.

Opbrengst: 21,6 g (92%)

HPLC: 98,8% oppervlakte

30 Sp: 136 °C - 139 °C (niet gecorrigeerd)

IR: komt overeen met Vorm I zoals getoond in fig. 2.

DSC: komt overeen met Vorm I zoals getoond in fig. 3.

Voorbeeld 2 Synthese van amlodipine als vrije base

100 ml 40% methylamine in water en
 12,6 g fthalodipine werden gedurende 16 uur bij 40 °C
 - 45 °C geroerd.

150 ml tolueen werd toegevoegd en het mengsel werd
 5 gedurende 30 minuten geroerd. De lagen werden van elkaar
 gescheiden, en de organische laag werd gewassen met
 50 ml water. Het mengsel werd gereduceerd tot
 ongeveer 20 ml en afgekoeld, terwijl werd geroerd, in een
 ijsbad. Een vaste stof die begon te precipiteren, werd
 10 afgefiltreerd en gewassen met
 5 ml tolueen. Het vaste product werd gedroogd in een
 vacuümoven.

HPLC: 98,8% oppervlakte

NMR: komt overeen met amlodipinebase

15 DSC: komt overeen met Vorm I van amlodipinebase

Voorbeeld 3 Synthese van amlodipine als vrije base

100 ml 40% methylamine in water en
 12,6 g fthalodipine werden gedurende 16 uur bij 40 °C
 - 45 °C geroerd. Het mengsel werd gefiltreerd en de verkregen
 20 vaste stof werd gewassen met
 2x10 ml water. De vaste stof werd gedroogd in een
 vacuümoven.

Opbrengst: 6 g (64%)

HPLC: 98,8% oppervlakte

25 NMR: komt overeen met amlodipinebase

DSC: komt overeen met Vorm I van amlodipinebase

Voorbeeld 4a Kristallisatie van amlodipinebase om Vorm I te
 vormen

6,5 g van het ruwe amlodipine als vrije base van
 30 voorbeeld 1 werd opgelost in
 60 ml kokende ethanol.
 120 ml water werd toegevoegd en men liet het mengsel afkoelen
 tot kamertemperatuur. Tijdens het afkoelen begon een vaste

stof te precipiteren. Het mengsel werd gedurende 1 uur in een ijsbad gekoeld. De vaste stof werd afgefiltreerd en gewassen met

10 ml water. De vaste stof werd bij 40 °C gedroogd
5 in een vacuümoven.

5,8 g van een vaste stof werd verkregen.

Opbrengst: 5,8 g (89%)

HPLC: 99,3% oppervlakte

Sp: 140 °C - 141 °C (niet gecorrigeerd)

10 IR: komt overeen met Vorm I zoals getoond in fig. 4

DSC: komt overeen met Vorm I zoals getoond in fig. 5.

Voorbeeld 4b

2,0 g amlodipine als vrije base werd opgelost
in

15 5 ml ethylacetaat door te verhitten met reflux, en gefiltreerd over hyflo om een heldere oplossing te verkrijgen. Deze warme oplossing werd druppelsgewijs toegevoegd aan

100 ml heptaan terwijl krachtig werd geroerd.

20 Amlodipine precipiteerde uit het mengsel en werd geïsoleerd door middel van filtratie. De kristallen (fijn poeder) werden bij kamertemperatuur onder vacuüm gedroogd.

Voorbeeld 5a Kristallisatie van amlodipinebase om Vorm II te vormen

25 6,5 g amlodipine als vrije base van voorbeeld 1 werd opgelost in

25 ml kokende tolueen. Dit mengsel werd langzaam, in 15 minuten, toegevoegd aan

300 ml n-hexaanoplossing van 0 °C - 3 °C terwijl werd
30 geroerd. Tijdens de toevoeging werd de temperatuur van de n-hexaanoplossing beneden 3 °C gehouden. De vaste stof werd afgefiltreerd en bij omgevingstemperatuur onder vacuüm gedroogd.

6,0 g van een witte vaste stof werd verkregen.

Opbrengst: 6,0 g (92%)

HPLC: 99,3% oppervlakte

IR: komt overeen met Vorm II zoals getoond in fig. 6.

5 Sp: 138 °C - 140 °C (niet gecorrigeerd)

DSC: 100.12 °C begin en 140.39 °C begin zoals getoond in fig.

7.

Voorbeeld 5b

5,0 g amlodipine als vrije base werd opgelost in

10 10 ml ethylacetaat door verhitten met reflux. Direct nadat een heldere oplossing werd verkregen, werd het hete mengsel versneld afgekoeld tot -78 °C (droog-ijs/aceton). Er trad geen kristallisatie op. Echter, buiten het droog-ijsbad werd de oplossing plotseling vast. De kristallen

15 (poederachtig) werden geïsoleerd door middel van filtratie, en bij kamertemperatuur onder vacuüm gedroogd.

IR: komt overeen met Vorm II

Voorbeeld 5c

2,0 g amlodipine als vrije base werd opgelost in

20 6 ml ethylacetaat door te verhitten met reflux. De hete oplossing werd gefiltreerd over hyflo om een heldere oplossing te verkrijgen, en druppelsgewijs toegevoegd aan 100 ml heptaan onder krachtig roeren bij -78 °C. De temperatuur van de heptaanlaag werd beneden -70 °C gehouden.

25 Het precipitaat werd verzameld door middel van filtratie en overnacht bij kamertemperatuur onder vacuüm gedroogd.

IR: komt overeen met Vorm II.

Voorbeeld 5d

2,5 g amlodipine als vrije base werd opgelost in

30 7 ml ethylacetaat door te verhitten met reflux. De hete oplossing werd gefiltreerd over hyflo, en druppelsgewijs toegevoegd aan een ijsgekoelde (0 °C) laag van

- 100 ml heptaan terwijl krachtig werd geroerd. De temperatuur van de heptaanlaag werd tussen 0-1 °C gehouden. Het precipitaat werd geïsoleerd door middel van filtratie en overnacht bij kamertemperatuur onder vacuüm gedroogd.
- 5 IR: komt overeen met Vorm II
- Voorbeeld 5°
- 2,0 g amlodipine als vrije base werd opgelost in
10 ml tolueen door te verhitten tot reflux. De hete oplossing werd gefiltreerd over hyflo, en druppelsgewijs
10 toegevoegd aan een voorgekoelde (0 °C) laag van
100 ml heptaan terwijl krachtig werd geroerd. De temperatuur van de heptaanlaag werd tussen 0-1 °C gehouden. Het precipitaat werd geïsoleerd door middel van filtratie en overnacht bij kamertemperatuur onder vacuüm gedroogd.
- 15 IR: komt overeen met Vorm II
- Voorbeeld 6a Synthese van Vorm II van amlodipine als vrije base
- 100 ml 40% methylamine in water en
12,6 g fthalodipine werden gedurende 16 uur bij 40 °C
20 - 45 °C geroerd.
- 150 ml tolueen werd toegevoegd en het mengsel werd gedurende 30 minuten geroerd. De lagen werden van elkaar gescheiden en de organische laag werd gewassen met
50 ml water. Het mengsel werd gereduceerd tot
25 ongeveer 75 ml en in een ijs-zoutbad afgekoeld tot ongeveer -10 °C. Een vaste stof werd gevormd, die werd afgefiltreerd en gewassen met
5 ml tolueen. Het vaste product werd in een vacuümoven gedroogd.
- 30 Opbrengst: g (92%)
- HPLC: (98,8% oppervlakte)
- NMR: komt overeen met amlodipine als vrije base
- DSC: komt overeen met Vorm II van amlodipinebase

Voorbeeld 6b Synthese van Vorm II van amlodipine als vrije base

- 100 ml 40% methylamine in water en
 12,6 g fthalodipine FB.ADP.010710.01 werden gedurende
 5 16 uur bij 40 °C - 45 °C geroerd.
 150 ml toluen werd toegevoegd en het mengsel werd
 gedurende 30 minuten geroerd. De lagen werden van elkaar
 gescheiden en de organische laag werd gewassen met
 50 ml water. De organische laag werd gereduceerd tot
 10 75 ml en afgekoeld tot -20 °C.
 75 ml n-heptaan werd toegevoegd. Een vaste stof
 begon te precipiteren, die werd afgefiltreerd. De vaste stof
 werd gewassen met
 2*5 ml n-heptaan en in een vacuümoven gedroogd.
 15 7,9 g van een vaste stof werd verkregen.
 Opbrengst: 7,9 g (85%)
 HPLC: (98,8% oppervlakte)
 NMR: komt overeen met amlodipine als vrije base
 IR: komt overeen met Vorm II

20 DSC: komt overeen met Vorm II

Voorbeeld 7 Omzetting van Vorm II van amlodipinebase in Vorm I

- 1 g Vorm II van amlodipinebase werd gedurende 4 uur verhit
 bij 115 °C. De verbinding werd enigszins geel. 0,9 g van een
 25 vaste stof werd teruggekregen.

IR: komt overeen met amlodipine als vrije base

DSC: komt overeen met Vorm I

Voorbeeld 8 Zuivering van amlodipinebase via een zout

- 2,3 g ruw amlodipinebase werd opgelost in
 30 50 ml toluen.
 150 ml van een 0,05 M HCl-oplossing werd toegevoegd en het
 mengsel werd krachtig geschud. De lagen werden van elkaar
 gescheiden en aan de waterige laag werd toegevoegd

10 ml van een 1M NaOH-oplossing. Een vaste stof begon zich te vormen en het mengsel werd gedurende 45 minuten bij 3 °C - 5 °C geroerd. De vaste stof werd afgefiltreerd en gewassen met

5 2x5 ml water. De vaste stof werd in een vacuümoven gedroogd.

1,65 g van een vaste stof werd verkregen.

Opbrengst: 1,65 g (72%)

NMR: komt overeen met amlodipinebase

10 DSC: komt overeen met Vorm I van amlodipinebase

Voorbeeld 9 Vergelijking van kleverigheid

Tabletten met de volgende samenstelling werden gemaakt op een EKO Excenter Press (Korsch):

Amlodipinebesylaattabletten

15 47,5% Microkristallijn Cellulose (Avicell PH 112; FMC)

47,5% Calciumsulfaatdihydraat (Compactrol; Penwest Pharmaceuticals Co)

5,0% Amlodipinebesylaattabletten

Tabletten amlodipine als vrije base

20 48,2% Microkristallijn Cellulose (Avicell PH 112; FMC)

48,2% Calciumsulfaatdihydraat (Compactrol; Penwest Pharmaceuticals Co)

3,67% Amlodipinebase (Ref. Vb. 3)

Tableteigenschappen:

25 Ponsdiameter: 20 mm

Gewicht tablet: 400 mg

Hardheid: ongev. 200 N

Na 50 tabletten werd het tabletmateriaal uit de ponsen geëxtraheerd door gebruikmaking van methanol en een ultrasoon

30 bad. Deze procedure werd herhaald voor reeksen van 100, 150,

200, 250 en 300 tabletten. De extracten samen met

kalibratiemonsters van amlodipine werden spectrometrisch

doorgemeten. De hoeveelheid amlodipine in de monsters werd

berekend uit de kalibratiecurve, en de totale hoeveelheid amlodipine die was geëxtraheerd uit zowel de bovenste als onderste ponsmachine, werd uitgezet tegen de gemaakte hoeveelheid tabletten. Een gemiddelde waarde voor

- 5 kleverigheid werd berekend uit de helling van de regressielijn die door de oorsprong gaat.

Gemiddeld residu (kleverigheid) van amlodipinebase:

0,55 $\mu\text{g ADP.cm}^{-2}\text{.tablet}^{-1}$

Gemiddeld residu (kleverigheid) van amlodipinebesylaat:

- 10 1,16 $\mu\text{g ADP.cm}^{-2}\text{.tablet}^{-1}$

Voorbeeld 10 Farmaceutisch tablet, omvattende amlodipine als vrije base

a) Tabletsamenstelling met

calciumwaterstoffosfaat/microkristallijn cellulose

15

20

25

30

Partij nummer	A	B	C	D	E	F
Amlodipinebase (van Ref. Vb. 3)	2.5 mg.	10 mg.	-	-	2.5mg.	10 mg.
Amlodipinebase vermalen (van Ref. Vb. 3)	-	-	2.5 mg.	10 mg.	-	-
Calcium	31.5 mg.	126.0 mg.	31.5 mg.	126.0 mg.	31.5 mg.	126.0 mg.
Anhydrisch waterstoffosfaat						
Microkristallijn cellulose	62.05 mg.	248.1 mg.	62.05 mg.	248.1 mg.	62.05 mg.	248.1 mg.
Natriumzetmeel- glycollaat	2.0 mg.	8.0 mg.	2.0 mg.	8.0 mg.	2.0 mg.	8.0 mg.
Magnesium- stearaat	1.0 mg.	4.0 mg.	1.0 mg.	4.0 mg.	1.0 mg.	4.0 mg.
Totaal	99.05 mg.	396.1 mg.	99.05 mg.	396.1 mg.	99.05 mg.	396.1 mg.

De partijen amlodipinebase A, B, E en F werden als volgt bereid:

- De amlodipinebase werd gezeefd door een 500 μ m zeef.
- 5- De overige excipiënten zijn gezeefd door een 850 μ m zeef.
- Alle excipiënten, behalve magnesiumstearaat, zijn gedurende 15 minuten bij ongeveer 25 rpm gemengd in een vrije-val-mixer.
- 10- Magnesiumstearaat werd toegevoegd en het poedermengsel werd gedurende nog eens 5 minuten bij ongeveer 25 rpm gemengd.
- Tabletten van 2,5 mg en 10 mg zijn samengedrukt door gebruikmaking van een Korsch EK0 excenter
- 15 press.

De partijen amlodipine C en D werden als volgt bereid:

- De AMLODIPINEbase werd vermalen
- De overige excipiënten zijn gezeefd door een 850 μ m zeef.
- 20- Alle excipiënten, behalve magnesiumstearaat, zijn gedurende 15 minuten bij ongeveer 25 rpm gemengd in een vrije-val-mixer.
- Magnesiumstearaat werd toegevoegd en het poedermengsel werd gedurende nog eens 5 minuten
- 25 bij ongeveer 25 rpm gemengd.
- Tabletten van 2,5 mg en 10 mg zijn samengedrukt door gebruikmaking van een Korsch EK0 excenter
- press.

Men kwam geen problemen tegen bij de productie van de
30 bovenstaande tabletten.

b) Tabletsamenstelling uitgaande van microkristallijn
cellulose

Partij nummer	G	H
Amlodipinebase (van Ref. Vb. 3)	2.5 mg.	10 mg.
Microkristallijn cellulose	75.55 mg.	302.1 mg.
5 Voorgedroogd aardappelzetmeel	20.0 mg.	80.0 mg.
Magnesiumstearaat	0.5 mg.	2.0 mg.
Talk	0.5 mg.	2.0 mg.
Totaal	99.05 mg.	396.1 mg.

10 Bereidingswerkwijze:

- De amlodipinebase werd gezeefd door een 500 μ m zeef.
- De overige excipiënten zijn gezeefd door een 850 μ m zeef.
- 15- Alle excipiënten, behalve magnesiumstearaat en talk, zijn gedurende 15 minuten bij ongeveer 25 rpm gemengd in een vrije-val-mixer.
- Magnesiumstearaat en talk werden toegevoegd en het poedermengsel werd gedurende nog eens 5
- 20 minuten bij ongeveer 25 rpm gemengd.
- Tabletten van 2,5 mg en 10 mg zijn samengedrukt door gebruikmaking van een Korsch EK0 excenter press.

c)

- 25 Desintegratieprofielen zijn vastgelegd door gebruikmaking van de schoepinrichting met een rotatiesnelheid van 75 RPM en een desintegratiemedium van 500 ml 0,01 M zoutzuur. De desintegratiemonsters worden geanalyseerd door middel van UV-spectrofotometrie bij 237 nm. Gemiddelde desintegratiewaarden
- 30 (in % van de verklaarde hoeveelheid) worden weergegeven in de tabel.

Partij	0 min	3 min	6 min	9 min	12 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
A	0	83	93	96	97	97	97	97	98	98
B	0	89	97	99	101	101	102	102	103	103
G	0	92	97	98	98	98	99	99	100	100
H	0	86	91	94	95	96	97	99	101	102
C	0	88	95	96	97	97	98	98	98	98
D	0	86	94	96	97	97	98	99	100	100

Voorbeeld 11 Capsules van amlodipine als vrije base
Samenstelling:

	00E29/1
Amlodipinebase	5.0 mg.
Microkristallijn cellulose	72.6 mg.
Voorgedroogd aardappelzetmeel	20.0 mg.
Magnesiumstearaat	0.5 mg.
Totaal	98. Mg.

Procedure:

- De amlodipinebase werd gezeefd door een 500 μ m zeef.
- 25- De overige excipiënten zijn gezeefd door een 850 μ m zeef.
- Alle excipiënten, behalve magnesiumstearaat, zijn gedurende 15 minuten bij ongeveer 25 rpm gemengd in een vrije-val-mixer.
- 30- Magnesiumstearaat werd toegevoegd en het poedermengsel werd gedurende nog eens 5 minuten bij ongeveer 25 rpm gemengd.

- Gelatinecapsules zijn gevuld met dit poedermengsel.

Nu de uitvinding beschreven is, zal het snel duidelijk zijn voor de deskundigen dat verdere veranderingen
5 en wijzigingen in de feitelijke uitvoering van de hierin beschreven ideeën en uitvoeringsvormen, gemakkelijk kunnen worden gemaakt of kunnen worden geleerd door het in de praktijk toepassen van de uitvinding, zonder de geest en het doel van de uitvinding, zoals gedefinieerd door de volgende
10 conclusies, te verlaten.

CONCLUSIES

1. Farmaceutische tabletsamenstelling, omvattende een effectieve hoeveelheid amlodipine als vrije base en
5 tenminste één farmaceutisch aanvaardbare excipiënt; waarbij het tablet een gering residu in de ponsmachine vertoont.
2. Samenstelling volgens conclusie 1, waarbij het tablet gemiddeld een residu van $0,7 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ of minder per tablet achterlaat op de tabletponsmachine.
- 10 3. Samenstelling volgens conclusies 1 of 2, waarbij de excipiënt een calciumfosfaat is.
4. Samenstelling volgens één van de conclusies 1-3, waarbij de excipiënt microkristallijn cellulose is.
5. Samenstelling volgens conclusie 3, die verder
15 microkristallijn cellulose omvat.
6. Samenstelling volgens conclusie 5, waarbij het calciumfosfaat anhydrisch calciumwaterstoffosfaat is.
7. Samenstelling volgens één van de voorgaande conclusies, waarbij het amlodipine als vrije base de
20 kristallijne vorm II van het amlodipine als vrije base is.
8. Samenstelling volgens één van de conclusies 1-6, waarbij het amlodipine als vrije base amorf amlodipine als vrije base is.
9. Samenstelling volgens één van de voorgaande
25 conclusies 1-6, waarbij het amlodipine een mengsel is van kristallijne vorm I en vorm II van amlodipine als vrije base.
10. Samenstelling volgens één van de voorgaande conclusies, waarbij het tablet 1 tot 100 mg van het amlodipine als vrije base bevat.
- 30 11. Kristallijne vorm II van amlodipine als vrije base.
12. Werkwijze voor het behandelen of voorkomen van hypertensie, angina of congestief hartfalen, die omvat het

toedienen van een effectieve hoeveelheid amlodipine als vrije base aan een patiënt die dit nodig heeft.

13. Werkwijze die omvat:

een N-beschermd amlodipine ontdoen van zijn

5 bescherming met behulp van een agens, welke een bescherming opheft, om amlodipine als vrije base te vormen;

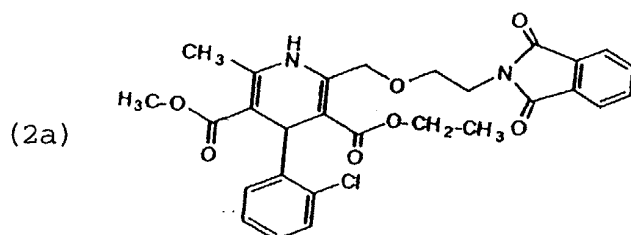
het precipiteren van de amlodipine als vrije base uit een oplossing; en

10 het isoleren van het geprecipiteerde amlodipine als vrije base in de vorm van een vaste stof.

14. Werkwijze volgens conclusie 13, waarbij de oplossing wordt gevormd door de stap, welke de bescherming opheft.

15 15. Werkwijze volgens conclusie 14, waarbij de oplossing water bevat.

16. Werkwijze volgens één van de conclusies 13-15, waarbij het N-beschermd amlodipine fthalodipine van formule (2a) is:



25 17. Werkwijze volgens conclusie 16, waarbij het agens, welke de bescherming opheft, waterig methylamine is.

18. Werkwijze volgens één van de voorgaande conclusies 13-17, waarbij de stap, welke de bescherming opheft, plaatsvindt in een waterige oplossing of slurry.

30 19. Werkwijze volgens conclusie 18, die verder omvat het extraheren van het amlodipine als vrije base in een oplosmiddel dat niet mengbaar is met water, om de oplossing te vormen.

20. Werkwijze volgens conclusie 19, waarbij het oplosmiddel dat niet mengbaar is met water, tolueen is.

21. Werkwijze volgens één van de conclusies 13-19, waarbij de precipitatie een kristallisatiestap is.

5 22. Werkwijze volgens conclusie 21, waarbij de kristallisatie het afkoelen van de oplossing omvat.

23. Werkwijze volgens conclusie 22, waarbij de kristallisatie bovendien het verdampen van een gedeelte van het oplosmiddel uit de oplossing omvat.

10 24. Werkwijze volgens één van de conclusies 21-23, waarbij de kristallisatie het toevoegen van een tegen-oplosmiddel aan de oplossing omvat.

25. Werkwijze volgens één van de conclusies 21-24, waarbij de kristallisatie begint bij een temperatuur boven 5
15 °C.

26. Werkwijze volgens één van de conclusies 21-24, waarbij de kristallisatie begint bij een temperatuur van 5 °C of lager, en de oplossing is gebaseerd op een niet-waterig oplosmiddel.

20 27. Werkwijze volgens één van de conclusies 13-26, waarbij het geïsoleerde amlodipine als vrije base kristallijne vorm I van amlodipine als vrije base is.

28. Werkwijze volgens één van de conclusies 13-26, waarbij het geïsoleerde amlodipine als vrije base
25 kristallijne vorm II van amlodipine als vrije base is.

29. Werkwijze volgens één van de conclusies 13-28, die verder omvat het oplossen van het geïsoleerde amlodipine als vrije base in een niet-waterig zuiveringsoplosmiddel, en het kristalliseren van de opgeloste vrije base uit het
30 zuiveringsoplosmiddel, om gezuiverd kristallijn amlodipine als vrije base te vormen.

30. Werkwijze voor het zuiveren van amlodipine als vrije base, die omvat: het kristalliseren van amlodipine als vrije base uit een niet-waterig oplosmiddel.

31. Werkwijze volgens conclusie 30, waarbij bij de
5 kristallisatie kristallen amlodipine als vrije base worden geproduceerd met een gemiddelde partikelgrootte van 150 tot 350 micron.

32. Groep partikels van amlodipine als vrije base met een gemiddelde partikelgrootte van tenminste 100 micron.

10 33. Groep volgens conclusie 32, waarbij de partikels kristallen zijn.

34. Groep volgens conclusie 33, waarbij de gemiddelde partikelgrootte 150 tot 350 micron is.

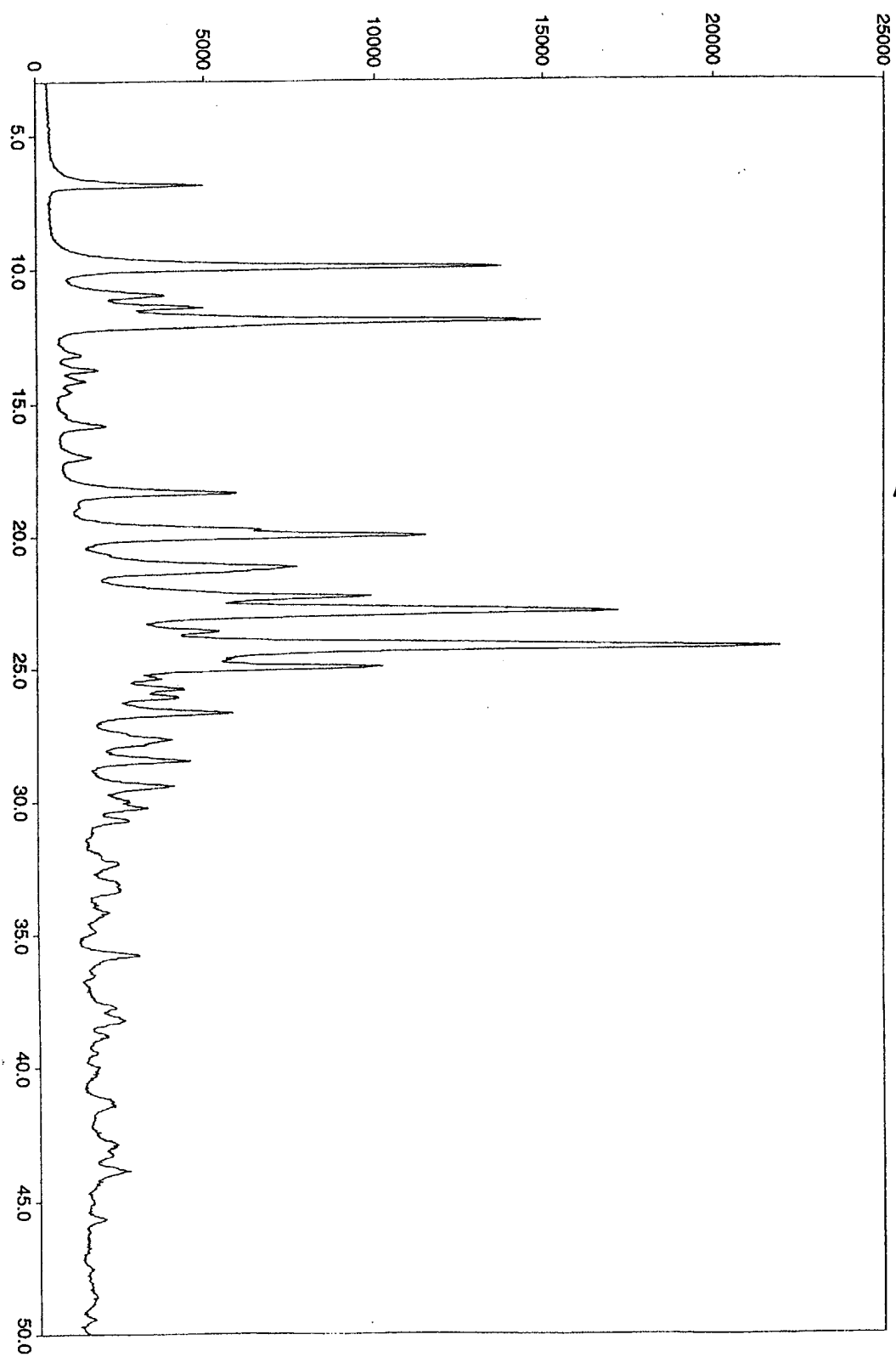


Fig. 1

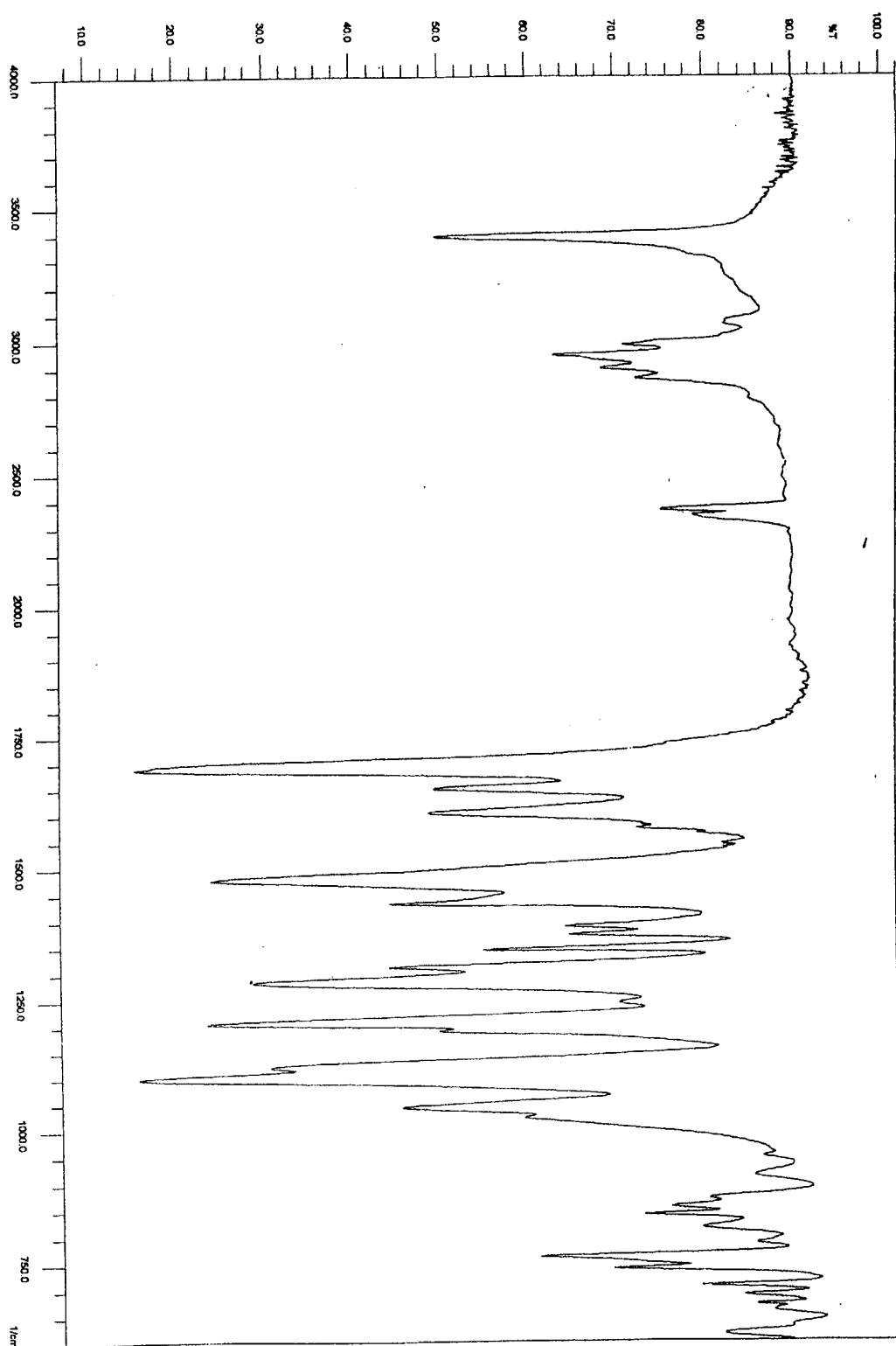


Fig. 2

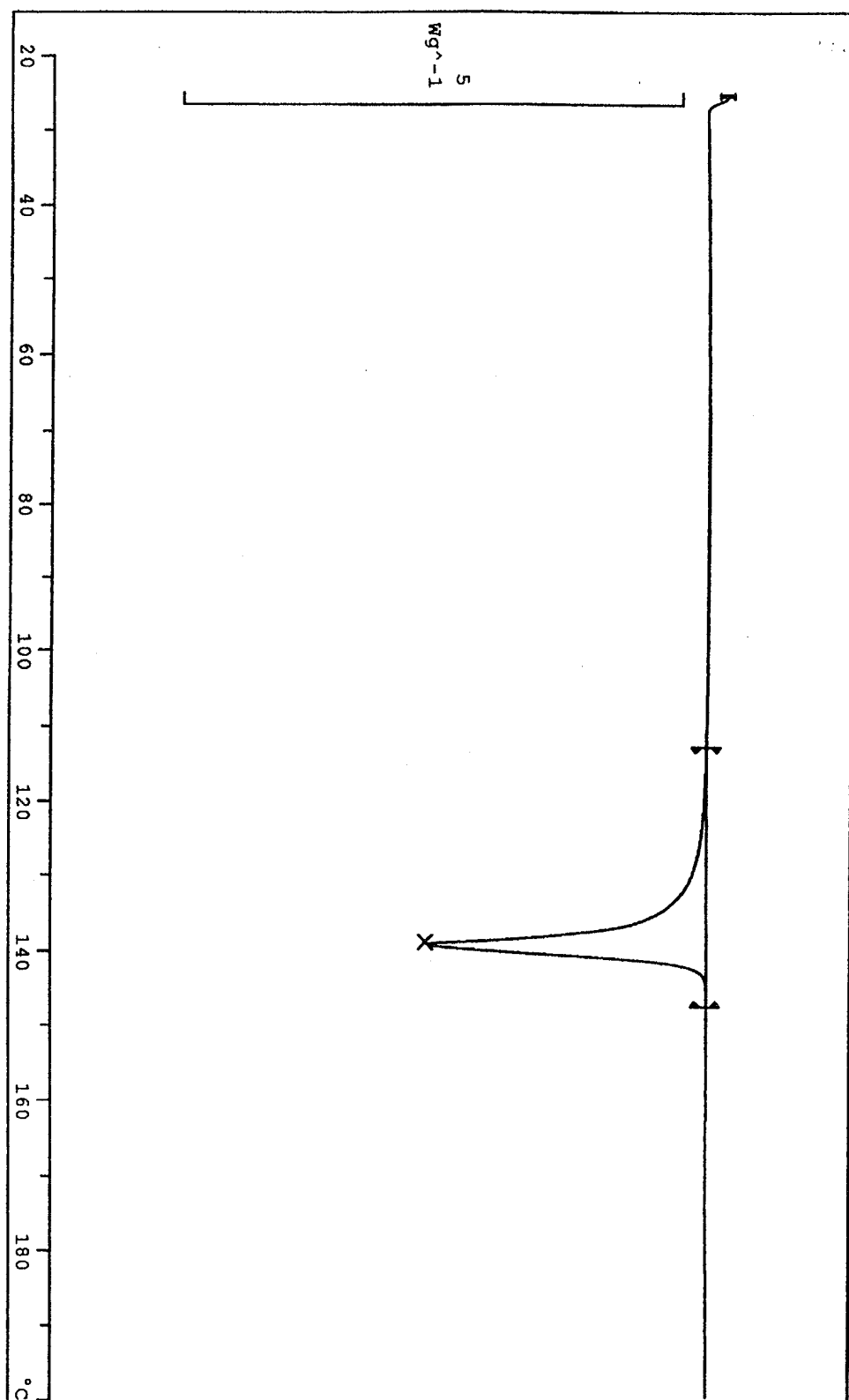


Fig. 3

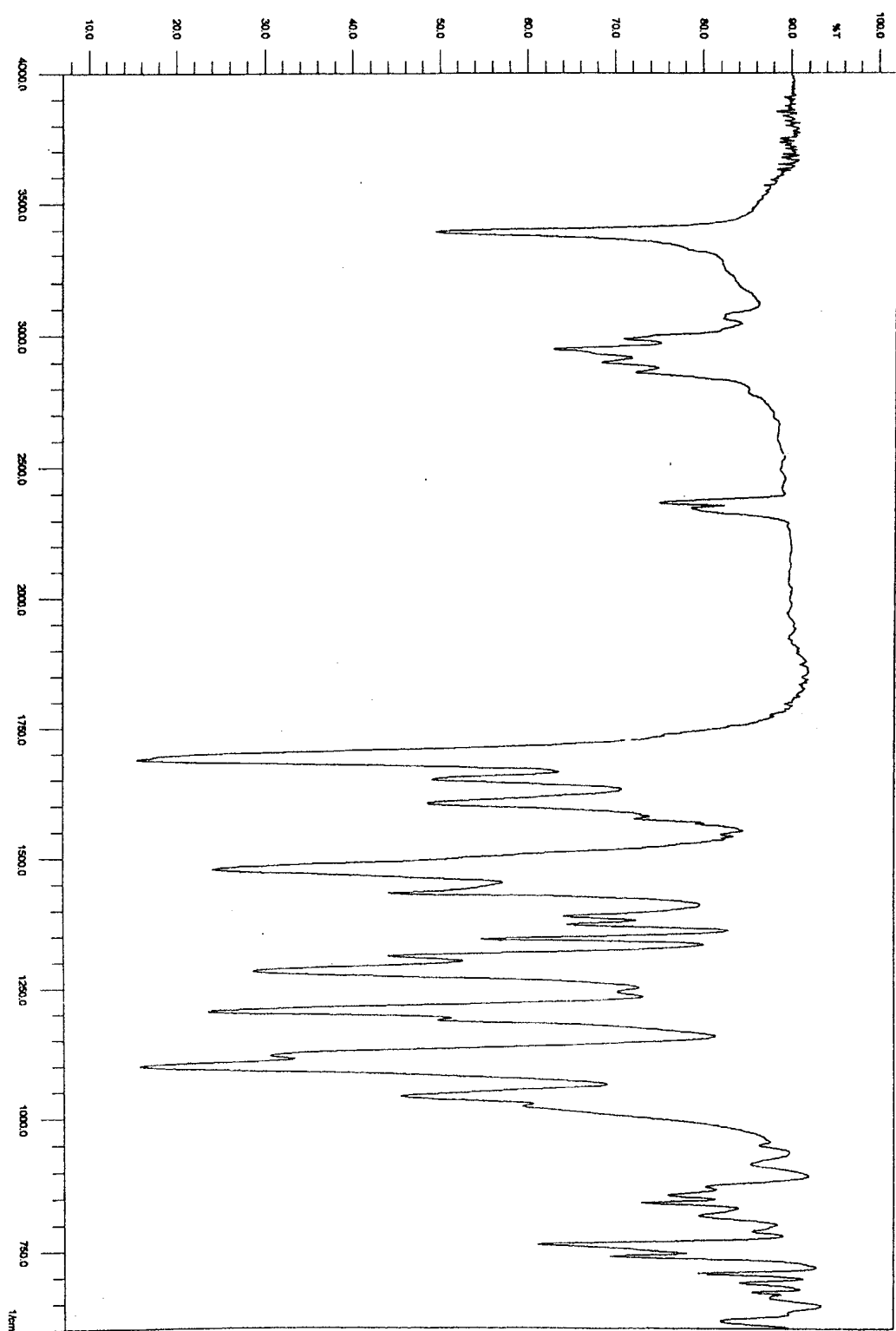


Fig. 4

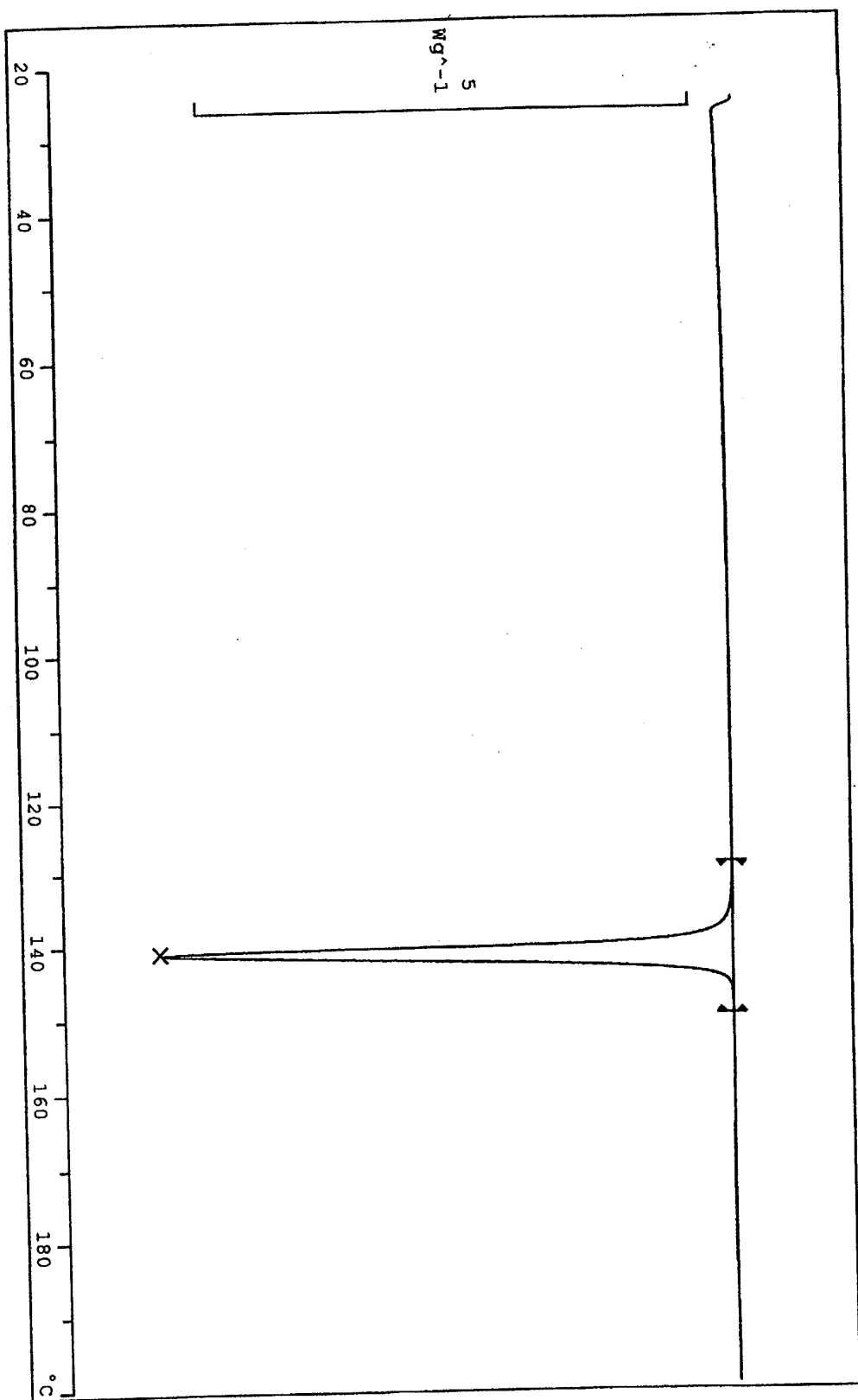


Fig. 5

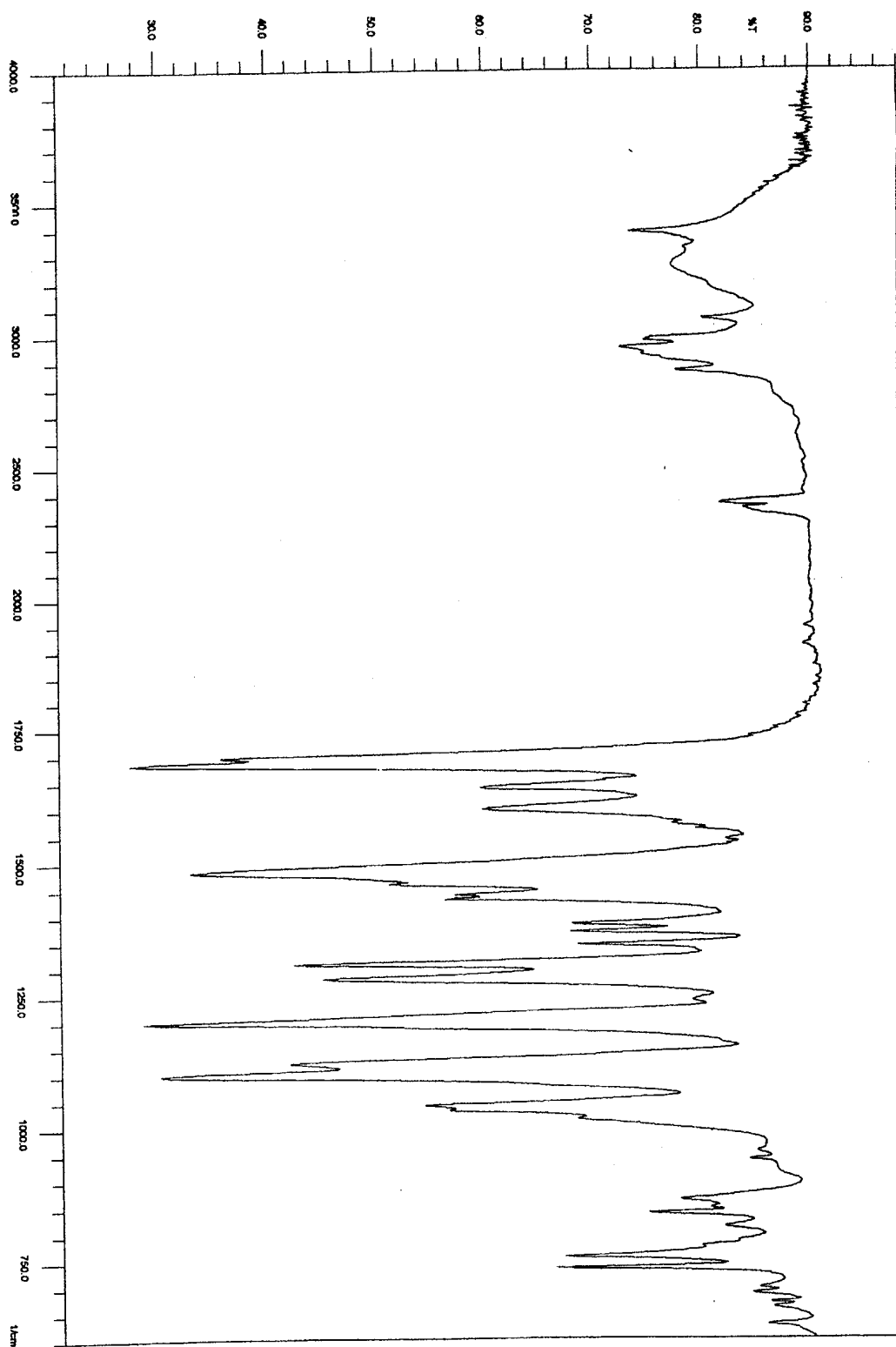


Fig. 6

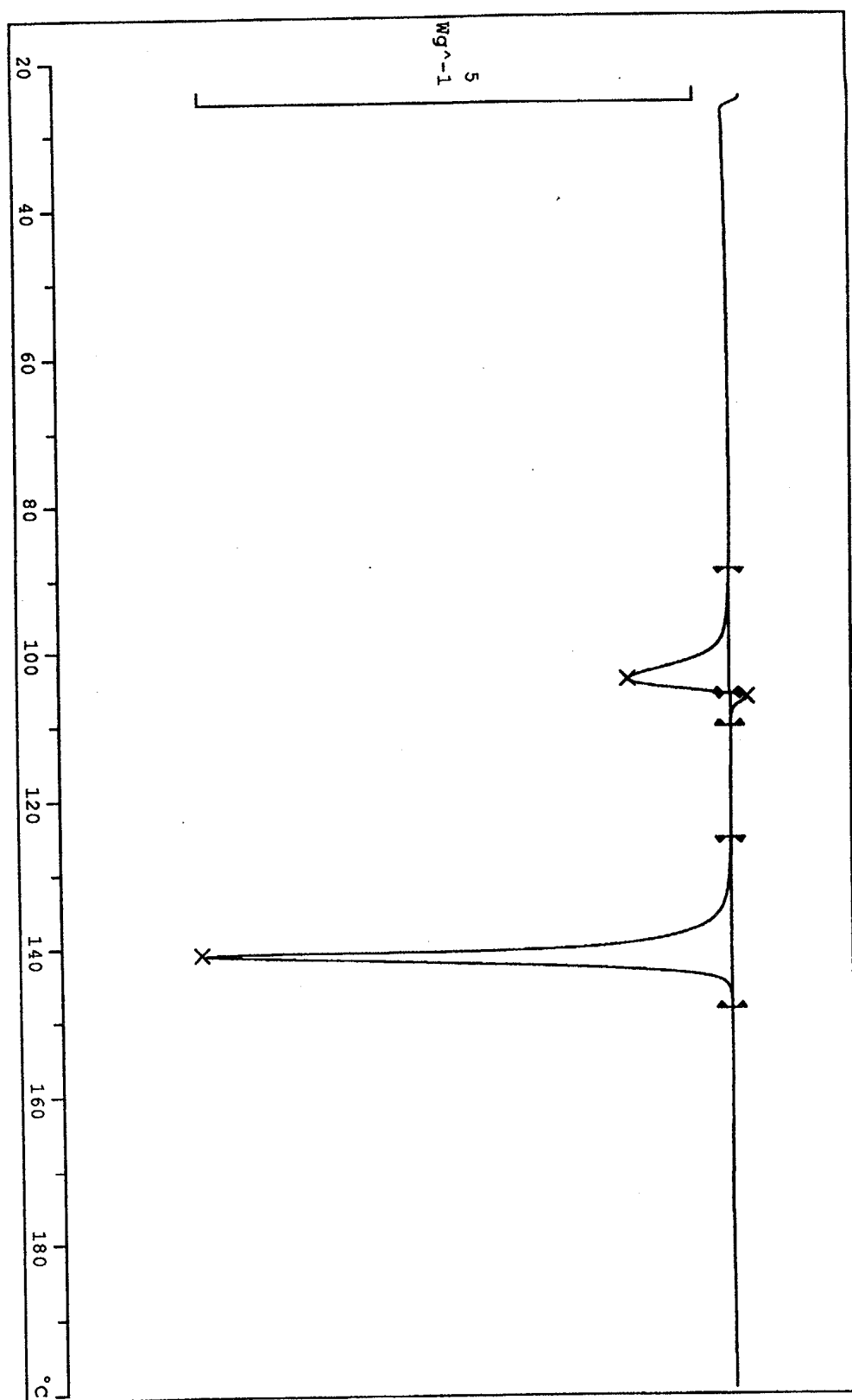


Fig. 7

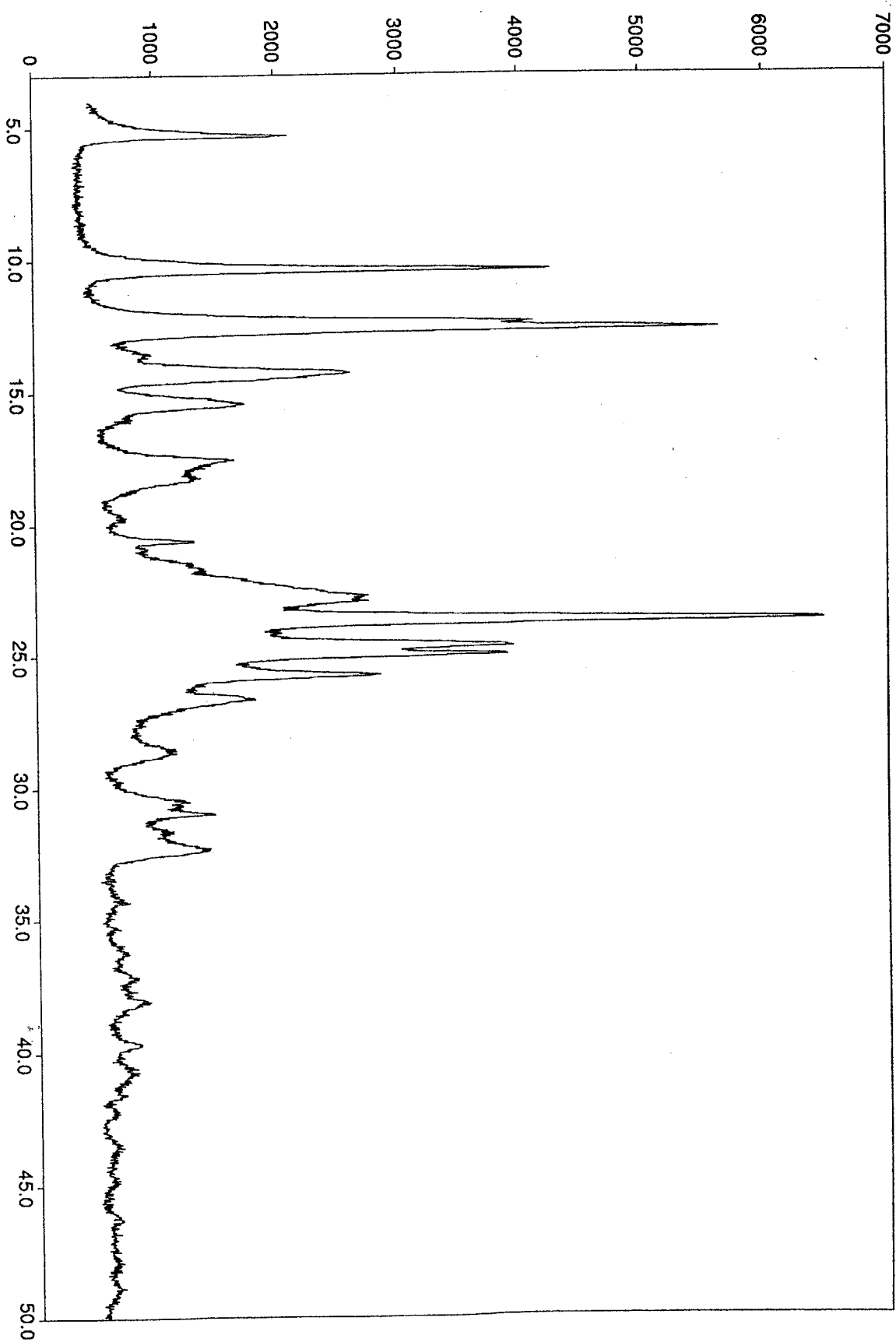


Fig. 8

SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)

RAPPORT BETREFFENDE NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFICATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE		KENMERK VAN DE AANVRAGER OF VAN DE GEMACHTIGDE P HP/MV/AD16	
Nederlands aanvraag nr. 1019882		Indieningsdatum 01 februari 2002	
		Ingeroepen voorrangsdatum	
Aanvrager (Naam) BioOrganics B.V.			
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type		Door de instantie voor Internationaal Onderzoek (ISA) aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. SN 38752 NL	
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)			
Volgens de internationale classificatie (IPC) Int. Cl.7: A61K31/4422 A61K31/44 A61K9/20			
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK			
Onderzochte minimum documentatie			
Classificatiesysteem		Classificatiesymbolen	
Int. Cl.7:	A61K		
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen			
III. ☐ GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES (opmerkingen op aanvullingsblad)			
IV. ☐ GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING (opmerkingen op aanvullingsblad)			

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1019882

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP
IPC 7 A61K31/4422 A61K31/44 A61K9/20

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHETE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)
IPC 7 A61K

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het internationaal nieuwheidsonderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
	EENHEID VAN UITVINDING ONTBREEKT zie aanvullingsblad B ---	
X	WO 99 11263 A (BUCH JAN ;PFIZER PROD INC (US); SCOTT ROBERT ANDREW DONALD (US)) 11 Maart 1999 (1999-03-11) bladzijde 1, regel 1 - regel 7 bladzijde 38, regel 11 - regel 16 ---	1-3,10
X	US 5 519 012 A (FERCEJ-TEMELJOTOV DARJA ET AL) 21 Mei 1996 (1996-05-21) kolom 1, regel 32 - regel 38 voorbeelden 15,16 --- -/--	1,2,4,10

☒ Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.

☒ Leden van dezelfde octrooifamilie zijn vermeld in een bijlage

*** Speciale categorieën van aangehaalde documenten**

- *A* document dat de algemene stand van de techniek weergeeft, maar niet beschouwd wordt als zijnde van bijzonder belang
- *E* eerder document, maar gepubliceerd op de datum van indiening of daarna
- *L* document dat het beroep op een recht van voorrang aan twijfel onderhevig maakt of dat aangehaald wordt om de publicatiedatum van een andere aanhaling vast te stellen of om een andere reden zoals aangegeven
- *O* document dat betrekking heeft op een mondelinge uiteenzetting, een gebruik, een tentoonstelling of een ander middel
- *P* document gepubliceerd voor de datum van indiening maar na de ingeroepen datum van voorrang

- *T* later document, gepubliceerd na de datum van indiening of datum van voorrang en niet in strijd met de aanvraag, maar aangehaald ter verduidelijking van het principe of de theorie die aan de uitvinding ten grondslag ligt
- *X* document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet als nieuw worden beschouwd of kan niet worden beschouwd op inventiviteit te berusten
- *Y* document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet worden beschouwd als inventief wanneer het document beschouwd wordt in combinatie met één of meerdere soortgelijke documenten, en deze combinatie voor een deskundige voor de hand ligt
- *G* document dat deel uitmaakt van dezelfde octrooifamilie

Datum waarop het nieuwheidsonderzoek van internationaal type werd voltooid

16 Oktober 2002

Verzenddatum van het rapport van het nieuwheidsonderzoek van internationaal type

Naam en adres van de instantie

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

De bevoegde ambtenaar

Marttin, E

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1019882

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geachteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	WO 01 74390 A (PFIZER LTD ;FOSTER ADRIAN PAUL (GB); PFIZER (US)) 11 Oktober 2001 (2001-10-11) bladzijde 4, regel 1 - regel 2 bladzijde 4, regel 23 - regel 26 bladzijde 6, regel 1 - regel 24 ----	1-5,10
X	EP 0 795 327 A (PFIZER) 17 September 1997 (1997-09-17) bladzijde 3, regel 35 - regel 38 bladzijde 5, regel 15 - regel 23 bladzijde 5, regel 34 - regel 38 ----	1,2
A	US 4 879 303 A (DAVISON EDWARD ET AL) 7 November 1989 (1989-11-07) in de aanvraag genoemd het gehele document ----	1-10
E,L	WO 02 053135 A (BENNEKER FRANCISCUS BERNARDUS ;LEMMENS JACOBUS MARIA (NL); KELTJEN) 11 Juli 2002 (2002-07-11) prioriteit het gehele document ----	1-10, 32-34
E	EP 1 181 932 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 27 Februari 2002 (2002-02-27) kolom 4, regel 34 - regel 51; voorbeelden -----	1-5,10

¹ Verklaring van de categorie-aanduiding: zie apart blad.

² Op grond van artikel 3:45 j° de artikelen 6:4 en 6:7 van de Algemene wet bestuursrecht, kan aanvrager tegen de niet-eenheidsbeslissing bezwaar maken bij het Bureau voor de Industriële Eigendom, binnen 6 weken na de bekendmaking van deze beslissing.

GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING

Octroolaanvraag Nr.:

SN 38752
NL 1019882

AANVULLINGSBLAD B

De Instantie voor Nieuwheidsonderzoek heeft vastgesteld dat deze aanvraag meerdere uitvindingen bevat, te weten:

1. conclusies: 1-10, 32-34

Tabletsamenstelling met amlodipine als vrije base en tenminste één farmaceutisch aanvaardbare excipient, waarbij het tablet een gering residu in de ponsmachine vertoont; en een groep partikels van amlodipine als vrije base met een gemiddelde partikelgrootte van tenminste 100 micron.

2. conclusie : 11

Kristallijne vorm II van amlodipine als vrije base.

3. conclusie : 12

Werkwijze voor het behandelen of voorkomen van hypertensie, angina of congestief hartfalen, die omvat het toedienen van een effectieve hoeveelheid amlodipine als vrije base aan een patient.

4. conclusies: 13-29

Werkwijze om amlodipine als vrije base te vormen.

5. conclusie : 30 and 31

Werkwijze voor het zuiveren van amlodipine als vrije base.

Het vooronderzoek werd tot het eerste onderwerp beperkt.

Het probleem dat ten grondslag ligt aan het onderwerp van conclusies 1-10, en 32-34 is het feit dat amlodipine vrije base leidt aan klevigheid aan de tabletponsmachine (zie beschrijving, pagina 2, regels 18-22).

Het probleem dat ten grondslag ligt aan het onderwerp van conclusie 11, is het verschaffen van een alternatieve kristallijne vorm van amlodipine als vrije base (zie beschrijving, pagina 3, regels 30-31).

Het probleem dat ten grondslag ligt aan het onderwerp van conclusie 12, is het behandelen of voorkomen van hypertensie, angina of congestief hartfalen (zie beschrijving, pagina 4, regels 22-26).

Het probleem dat ten grondslag ligt aan het onderwerp van conclusies 13-29, is het verschaffen van een directe werkwijze voor het vormen van amlodipine als vrije base, die isolatie mogelijk kan maken (zie beschrijving, pagina 3, regels 20-23).

Het probleem dat ten grondslag ligt aan het onderwerp van conclusies 30 en 31, is het zuiveren van amlodipine als vrije base (zie beschrijving, pagina 5, regels 7-9).

GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING

Octroolaanvraag Nr.:

SN 38752

NL 1019882

AANVULLINGSBLAD B

De Instantie voor Nieuwheidsonderzoek heeft vastgesteld dat deze aanvraag meerdere uitvindingen bevat, te weten:

Als oplossingen voor deze problemen worden voorgesteld: een tabletsamenstelling met amlodipine als vrije base waarbij het tablet een gering residu in de ponsmachine vertoont en een groep partikels van amlodipine als vrije base met een gemiddelde partikelgrootte van tenminste 100 micron (conclusies 1-10 en 32-34); een kristallijne vorm II van amlodipine als vrije base (conclusie 11); een behandelingswijze waarbij amlodipine als vrije base aan een patiënt wordt toegediend (conclusie 12); een werkwijze tot ontdoen van N-beschermd amlodipine van zijn bescherming om een vrije base te vormen (conclusies 13-29); en een werkwijze voor het zuiveren van amlodipine als vrije base (conclusies 30 en 31).

De technische kenmerken van deze afzonderlijke oplossingen voor de problemen vormen a priori een meervoud van verschillende vindingen.

De veronderstelde bijdragen die deze verschillende uitvindingen toevoegen aan de stand van de techniek is amlodipine in de vorm van een vrije base. In de context van de veronderstelde uitvinding zoals zij in deze aanvraag wordt gepresenteerd zijn deze bijdragen het technische kenmerk, dat a priori een eenheid uit het meervoud van verschillende uitvindingen zou kunnen vormen.

Amlodipine als vrije base is bekend uit de volgende documenten:
Uit document WO 99 11263 A is een tablet met amlodipine als vrije base bekend (zie bladzijde 1, regels 1-7, bladzijde 38, regels 11-17).

Uit document US 5 519 012 A zijn inclusiecomplexen van cyclodextrines met amlodipine als vrije base bekend (zie kolom 1, regels 32-38, voorbeelden 15 en 16).

Uit document WO 01 74390 A is een tablet met amlodipine als vrije base bekend (zie bladzijde 4, regels 1 en 2, en regels 23-26, bladzijde 6, regels 1-24).

Uit document EP 0 795 327 A is het gebruik van amlodipine als vrije base voor congestief hartfalen bekend (zie bladzijde 3, regels 35-38, bladzijde 5, regels 15-23 en 34-38).

Uit document US 4 879 303 A is amlodipine als vrije base bekend (zie voorbeeld 1).

Bijgevolg kan amlodipine als vrije base niet langer fungeren als "speciaal technisch kenmerk" in de zin van Regel 13.2 PCT. In de onderhavige aanvraag kan ook geen ander technisch kenmerk onderscheiden worden, dat als "speciaal technisch kenmerk" in de zin van Regel 13.2 PCT kan fungeren. De onderwerpen van conclusies 1-10, 32-34 enerzijds en 11, 12, 13-29, respectievelijk conclusies 30 en 31 anderzijds vormen derhalve vijf onafhankelijke uitvindingen, zodat voor de onderhavige aanvraag tevens een niet-eenheid a posteriori is vastgesteld.

GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING

Octroolaanvraag Nr.:

SN 38752
NL 1019882

AANVULLINGSBLAD B

De Instantie voor Nieuwheidsonderzoek heeft vastgesteld dat deze aanvraag meerdere uitvindingen bevat, te weten:

De verschillende oplossingen die niet tot een gemeenschappelijk inventief idee behoren, worden aangeduid als de onafhankelijke uitvindingen vermeld in het bericht onder Artikel 17(3)(a) PCT. Elk dezen uitvindingen is een afzonderlijke uitvinding, gekarakteriseerd door een eigen "speciaal technisch kenmerk", dat de bijdrage definieert welke elke der uitvindingen, beschouwd in zijn geheel, toevoegt aan de stand van de techniek.

Vooronderzoek van deze verschillende uitvindingen zou tot aanmerkelijke extra recherche-inspanning geleid hebben.

Slechts het eerste onderwerp is vooronderzocht.

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 1019882

In het rapport genoemd octroolgeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 9911263	A	11-03-1999	AU 744982 B2 07-03-2002
			AU 8458598 A 22-03-1999
			BG 104076 A 29-09-2000
			BR 9811558 A 22-08-2000
			CN 1268054 T 27-09-2000
			EP 1003507 A1 31-05-2000
			HR 980475 A1 30-06-1999
			HU 0003103 A2 29-01-2001
			WO 9911263 A1 11-03-1999
			JP 2001514224 T 11-09-2001
			NO 20000999 A 28-02-2000
			NZ 502283 A 31-05-2002
			PL 339088 A1 04-12-2000
			SK 1392000 A3 14-08-2000
			TR 200000562 T2 21-08-2000
			US 2002025981 A1 28-02-2002
			ZA 9807843 A 28-02-2000
US 5519012	A	21-05-1996	AT 399718 B 25-07-1995
			AT 79592 A 15-11-1994
			EP 0566142 A1 20-10-1993
			JP 6100537 A 12-04-1994
			SI 9300199 A 31-12-1993
WO 0174390	A	11-10-2001	AU 3951001 A 15-10-2001
			WO 0174390 A2 11-10-2001
			US 2001036954 A1 01-11-2001
EP 0795327	A	17-09-1997	AU 713842 B2 09-12-1999
			AU 1630797 A 18-09-1997
			CA 2199888 A1 15-09-1997
			EP 0795327 A1 17-09-1997
			HU 9700588 A2 28-05-1999
			JP 2918512 B2 12-07-1999
			JP 10007566 A 13-01-1998
			NZ 314411 A 23-06-2000
			US 5948799 A 07-09-1999
			ZA 9702228 A 14-09-1998
US 4879303	A	07-11-1989	AP 50 A 16-09-1989
			AT 49752 T 15-02-1990
			AU 573123 B2 26-05-1988
			AU 7103087 A 08-10-1987
			BA 97148 B1 28-12-1998
			BE 1000130 A4 12-04-1988
			BG 60698 B2 29-12-1995
			CA 1321393 A1 17-08-1993
			CN 87102493 A ,B 14-10-1987
			CS 8702363 A2 12-01-1989
			CS 9103539 A3 15-04-1992
			CY 1669 A 14-05-1993
			CZ 289095 B6 17-10-2001
			DD 265142 A5 22-02-1989
			DE 3710457 A1 08-10-1987
			DE 3761485 D1 01-03-1990
			DK 170187 A 05-10-1987
			EG 18266 A 30-12-1992
			EP 0244944 A2 11-11-1987

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1019882

In het rapport genoemd octrooi geschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
US 4879303	A	ES 2002599 A6	16-08-1988
		FI 871470 A ,B,	05-10-1987
		FR 2596758 A1	09-10-1987
		GB 2188630 A ,B	07-10-1987
		GR 870525 A1	12-08-1987
		GR 3000394 T3	07-06-1991
		HK 76092 A	09-10-1992
		HR 950452 B1	29-02-1996
		HU 43821 A2	28-12-1987
		IE 59457 B	23-02-1994
		IL 82101 A	31-01-1991
		IN 168414 A1	30-03-1991
		IT 1203853 B	23-02-1989
		JP 1645822 C	13-03-1992
		JP 3007668 B	04-02-1991
		JP 62240660 A	21-10-1987
		KR 9506710 B1	21-06-1995
		LU 86812 A1	12-08-1987
		LV 5619 A3	10-05-1994
		LV 5716 A4	20-10-1995
		MX 5847 A	01-08-1993
		NL 8700791 A	02-11-1987
		NO 871408 A ,B,	05-10-1987
		NZ 219868 A	24-02-1989
		PH 24348 A	13-06-1990
		PL 264982 A1	26-05-1988
		PT 84611 A ,B	01-05-1987
		SE 463457 B	26-11-1990
		SE 8701348 A	05-10-1987
		SG 59692 G	04-12-1992
		SI 8710580 A8	31-12-1995
WO 02053135	A	11-07-2002	
		DE 20116723 U1	17-01-2002
		WO 02053535 A2	11-07-2002
		WO 02053135 A1	11-07-2002
EP 1181932	A	27-02-2002	
		US 2002143046 A1	03-10-2002
		BR 0103434 A	26-03-2002
		EP 1181932 A2	27-02-2002
		JP 2002114683 A	16-04-2002
		US 2002045648 A1	18-04-2002