

(19)



(10) **LT 5241 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **5241** (51) Int. Cl. ⁷: **A61K 31/4422**
A61K 9/20
- (21) Paraiškos numeris: **2004 062**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2004 07 07**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2005 02 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2005 07 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/HU02/00145**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2002 12 17**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2004 07 07**
- (30) Prioritetas: **P0105345, 2001 12 17, HU**
- (72) Išradėjas:
Pal FEKETE, HU
Maria KIRALYNE IGNACZ, HU
Péter TÖMPE, HU
Laszláné GORA, HU
Palné SZENTGROTI, HU
Magdolna LEVENTISZNE HUSZAR, HU
Olga LONKAINE MAGYAR, HU
Palné THUROCZI, HU
- (73) Patent savininkas:
EGIS GYOGYSZERGYAR RT., Kereszturi ut. 30-38, H-1106 Budapest, HU
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB „Metida”, Gedimino pr. 45-6, LT-01109 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Amlodipino bezilato tabletės su pagerintu patvarumu

- (57) Referatas:

Išradimas susijęs su amlodipino bezilato tabletėmis su patobulintu aktyvaus ingrediento patvarumu ir sumažintu svoriu, turinčiomis mikrokristalinės celiuliozės, riebiaklio ir dezintegravimo agento. Minėtos tabletės turi 4-6 masės % amlodipino bezilato, kaip aktyvaus ingrediento, kartu su 87-94 masės % mikrokristalinės celiuliozės, 1-5 masės % dezintegravimo agento, 0,5-1,5 masės % riebiaklio, ir 0,2-1,0 masės % koloidinio silicio dioksido. Išradimas taip pat susijęs su minėtų tablečių gavimo būdu.

Šis išradimas susijęs su amlodipino bezilato tabletėmis su pagerintu aktyvaus ingrediento patvarumu ir sumažinto svorio, turinčiomis mikrokristalinės celiuliozės, riebiųjų ir dezintegravimo agentą. Išradimas taip pat susijęs su minėtos tabletės gavimo būdu.

Yra žinoma, kad amlodipino bezilatas, [2-[(2-aminoetoksi)-metil]-4-(2-chlorfenil)-1,4-dihidro-6-metil-3-etil-3,5-piridindikarboksirūgšties 5-metilo esterio bezilatas] yra vienas iš svarbiausių farmacinių ingredientų atstovų, reguliuojančių kalcio antagonistinį poveikį. Terapinėje praktikoje yra naudojamos tabletės, turinčios amlodipino bezilato kiekius, atitinkančiais 2,5 mg, 5 mg ir 10 mg laisvos amlodipino bazės. Amlodipino bezilato kiekiai tabletėse atitinkamai yra 3,472 mg, 6,944 mg ir 13,888 mg. Nepaisant santykinai mažo aktyvaus ingrediento kiekio, žinomų tablečių svoriai yra stebėtinai dideli (atitinkamai 100 mg, 200 mg ir 400 mg), tai reiškia, kad aktyvaus ingrediento koncentracija žinomose kompozicijose sunkiai viršija 3%.

Remiantis publikacija L'informatore Farmaceutico, 1994, žinomų amlodipino bezilato tablečių kiekybinė kompozicija yra sekanti:

Norvasc® tabletė, 10 mg:

amlodipino bezilatas	13,889 mg
mikrokristalinė celiuliozė	248,111 mg
kalcio hidrofosfatas (bevandenis)	126,0 mg
natrio karboksietilo krakmolas	8,0 mg
magnio stearatas	<u>4,0 mg</u>
tabletės nominalinė masė	400,0 mg

Tablečių gaminimo srities specialistui kompozicija vienareikšmiškai sukelia asociaciją su tiesioginės kompresijos būdu, kadangi šlapio

granuliavimo rišančiosios medžiagos, tirpios vandenyje arba bet kuriame kitame tirpiklyje iš viso nedalyvauja, ir mikrokristalinė celiuliozė ir bevandenis kalcio hidrofosfatas yra nešikliai, tipiška naudojami tiesioginės kompresijos būduose.

Aktyvaus ingrediento, naudojamo aukščiau minėtoje kompozicijoje, paprastai maža koncentracija gali būti blogų tablečių gaminimo ypatybių išdava ir blogas amlodipino bezilato patvarumas. Tiesioginės kompresijos būdo, kuris gali būti naudojamas žinomų tablečių gamybai, metu aktyvusis ingredientas yra priemaišoje su skirtingais tablečių gaminimo nešikliais (užpildai, sausos rišamosios medžiagos, dezintegravimo agentai, slidinantys agentai) susmulkintais į miltelius formas, ir po to iš miltelių mišinio yra gaminama tabletė. Yra gerai žinoma, kad tiesioginiai tablečių gaminime naudojami nešikliai gali tik šiek tiek pagerinti aktyvaus ingrediento blogas ypatybes tablečių gaminime. Tuo tarpu šlapio granuliavimo būdas, įgalinantis gauti geresnį rezultatą, tobulinant suspaudžiamumą, negali būti panaudotas dėl aktyvaus ingrediento cheminio nestabilumo, kadangi džiovinimas, sekantis po šlapio granuliavimo, skatina aktyvaus ingrediento padidintą skaidymąsi, ir granuliavimas organiniame tirpiklyje yra labai brangus, ypatingai kai yra deramai atsižvelgiama į aplinkos apsaugos reikalavimus.

Dabar prekyboje esantys preparatai turi keletą trūkumų. Dėl nešiklių didelio kiekio tabletės dydis yra santykinai didelis, ir didelės tabletės yra sunku nuryti, ypatingai vyresniems pacientams, kurie užima pirmą vietą vartojant ryjamus farmacinius preparatus, turinčių amlodipino. Be to, dėl didelio nešiklių kiekio, gamybos būdo medžiagų kainos yra santykinai aukštos ir šios gamybos linijos išeiga yra gana maža.

Gaminant žinomą amlodipino bezilato tabletę, mes priėjome išvados, kad jos patvarumas, pagal nustatytus pagreitintus patvarumo tyrimus, neleidžia laikytis reikalavimų. Tyrimai konkrečiai parodė, kad laikant 3 mėnesių laikotarpį prie 40°C temperatūros, esant santykinei drėgmei (RH) 75%, aukščiau minėtos tiksliai apibrėžtos kompozicijos oksidacinio skilimo produktų kiekis viršijo 0,5% kiekį, patvirtintą Jungtinių Valstijų Farmakopėja 24 (USP 24), paragrafe "Amlodipino tabletės".

Tiriamų tablečių kompozicija buvo sekanti:

Komponentas	2,5 mg	5 mg	10 mg
amlodipino bezilatas	3,475 mg	6,95 mg	13,90 mg
mikrokristalinė celiuliozė PH 102	62,025 mg	124,05 mg	248,10 mg
kalcio hidrofosfatas (bevandenis)	31,500 mg	63,00 mg	126,00 mg
natrio karboksimetilo krakmolos	2,000 mg	4,00 mg	8,00 mg
magnio stearatas	1,000 mg	2,00 mg	4,00 mg
vidutinė masė	100,00 mg	200,00 mg	400,00 mg

Kadangi buvo taikomas tiesioginės kompresijos būdas, todėl aukščiau minėti komponentai buvo nusijoti, homogenizuoti ir homogenizatas buvo suspaustas į tabletes Manesty B3B tipo rotacine tablečių gaminimo mašina.

Pradiniai tablečių tyrimai davė atitinkamus rezultatus. Tačiau, pagreitintų patvarumo tyrimų metu, besitęsiančių 3 mėnesius pagal HPLC, oksidacinio irimo produktų kiekis 0,5% viršijo leistiną ribą.

Tablečių, turinčių 2,5 mg amlodipino, užterštumo profilis, tai yra užterštumo koncentracija, atsirandanti duotoje sulaikymo trukmėje, nustatytoje HPLC, yra sekantis:

t _R (min.)	pirminis	3 mėnesiai		6 mėnesiai	
		40°C 75% RH	30°C 60% RH	40°C 75% RH	30°C 60% RH
2,65'	< 0,1%	0,1%	0,1%	0,2%	0,21%
8,50'	< 0,1%	0,61%	0,37%	0,95%	0,3%
10,72'	< 0,1%	0,1%	0,1%	0,034%	0,02%
< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	0,1%	0,1%

Tabletės, turinčios 5 mg amlodipino, užterštumo profilis pagal HPLC yra sekantis:

t_R (min.)	pirminis	3 mėnesiai		6 mėnesiai	
		40°C 75% RH	30°C 60% RH	40°C 75% RH	30°C 60% RH
8,2'	0,24%	< 0,1%	< 0,1%	0,2%	< 0,1%
8,5'	< 0,1%	0,56%	0,37%	0,84%	0,53%
10,77'	0,1%	0,1%	0,11%	0,14%	0,14%

Tabletės, turinčios 10 mg amlodipino, užterštumo profilis pagal HPLC yra sekantis:

t_R (min.)	pirminis	3 mėnesiai		6 mėnesiai	
		40°C 75% RH	30°C 60% RH	40°C 75% RH	30°C 60% RH
7,9'	0,21%	< 0,1%	< 0,1%	0,2%	< 0,1%
8,55'	< 0,1%	0,46%	0,28%	0,67%	0,41%
< 0,1%	0,11%	0,11%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
10,77'	< 0,1%	< 0,1%	0,11%	0,13%	0,14%

Tokiu būdu, pagreintų patvarumo tyrimų metu oksidacinio produkto kiekis, atsirandantis esant sulaikymo trukmei apie 8,5 min., žymiai padidėjo ir viršijo leidžiamą maksimalų kiekį 0,5%.

Taigi, tinkamos kokybės amlodipino bezilato tablečių gamyboje iškilo būtinybė pateikti kompoziciją, užtikrinančią tinkamą patvarumą.

Tam, kad pateikti kompoziciją, užtikrinančią tabletės, kaip aktyvų ingredientą turinčios amlodipino bezilato, tinkamą patvarumą, tabletės, turinčios 10 mg aktyvaus ingrediento, buvo pagamintos skirtingų užpildų pagalba, tiesiogiai naudojamų tabletės gaminyje, ir buvo tiriamos minėtų tablečių kompaktiškumo charakteristikos. Užterštumo kiekis buvo matuojamas prieš ir po tablečių terminio poveikio 60°C 4 dienas.

Tablečių kompozicijos ir tyrimo rezultatai yra pateikti žemiau esančioje I lentelėje.

I lentelė

Skirtingų miltelių mišinių eksperimentiniai rezultatai
(kompozicija, kompaktiškumas, užterštumo kiekis)

Komponentas	1	2	3	4	5
Amlodipino bezilatas	13,9	13,9	13,9	13,9	13,9
Mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 02)	248,1	374,1	248,1	248,1	248,1
Kalcio hidrofosfatas (Compritol A), bevandenis	126	0	0	0	0
Na karboksietilo krakmolas (Primojel)	8	8	8	8	8
Magnio stearatas	4	4	4	4	4
Laktozė (DCL 11)	0	0	126	0	0
Manitolis (Perlitol 200)	0	0	0	126	0
Kviečių krakmolas (Starch 1500)	0	0	0	0	126

Kompresijos jėga

Tabletės masė: 400 mg

Lūžimo jėga kN	4 kN	31,8	45,7	23,3	25	9,5
	6 kN	50	54	48,8	30,34	8,3
	8 kN	59	blokuota	50,3	42,85	9
Trapumas %	4 kN	0,24	0,13	0,34	0,28	1,61
	6 kN	0,14	0,09	0,19	0,48	2,29
	8 kN	0,09	blokuota	0,24	0,48	11,35
Irimas min.	4 kN	4	6	6	5	14
	6 kN	9	7	19	10	12
	8 kN	11	5	32	15	7

1 lentelės tęsinys

Užterštumo tyrimas	maksimalus laikas – užterštumas					
Pirminės reikšmės	min. - %	8,38' - 1,16	8,05' - 0,12	8,10' - 0,12	8,01' – 0,12	8,42' - 0,12
Užterštumo tyrimas pradinės reikšmės	maksimalus laikas – užterštumas min. - %			8,67' - 0,12		
Užterštumo tyrimas, atliktas 4 dienas 60°C	min. - %	8,67' - 0,45	8,67' - 0,14	13,1' - 0,25	8,67' – 0,12	8,67' -0,11

Tabletės kompozicijoje kalcio fosfatas buvo pakeistas specifiniais užpildais, tinkamais tiesioginei kompresijai. Buvo panaudoti tokie, kaip mikrokristalinė celiuliozė Avicel PH 102 iš FMC firmos, kaip laktozė Lactose DCL 11 iš DMV firmos, kaip manitolis Perlitol 200, gautas iš Roquett firmos, kaip kviečių krakmolos Starch 1500 iš Colorcon firmos.

Tablečių gamybai ingredientai buvo homogenizuoti gravitaciniame mikseryje ir suspausti į tabletes Fette E XI tipo vienetinio šampavimo tablečių gaminimo mašina, esant skirtingoms spaudimo jėgoms. Tabletės buvo 10 mm diametro ir 400 mg svorio. Tablečių fizikiniai parametrai buvo išmatuoti HPLC, remiantis Jungtinių valstijų Farmakopėja 24 (USP 24), paragrafu "Amlodipino tabletės". Tam, kad nustatyti nešiklių poveikį aktyvaus ingrediento cheminiam patvarumui, tabletės buvo laikomos 60°C temperatūroje 4 dienas ir cheminė analizė buvo pakartota.

Remiantis testų rezultatais, parodytais 1 lentelėje, imant šioje srityje žinomą kompoziciją, tablečių fizikiniai parametrai yra patenkinami, tačiau, jų cheminis patvarumas yra silpnas. Laikant tabletes 4 dienas 60°C temperatūroje, oksidacinių produktų kiekis, išmatuotas HPLC, pasiekia maksimumą per maždaug 8 minutes ir priartėja prie leidžiamos aukščiausios 0,5% ribos. Imant kitus testuotus tiesiogiai suspaudžiamus nešiklius, oksidacinio produkto kiekis nedidėja, palyginus su pradine reikšme, tačiau imant laktozę (3 eksperimentas), atsiranda naujas, nežinomas 0,25% kiekio užterštumas, reiškiantis nesuderinamumą tarp aktyvaus ingrediento ir laktozės. Kai naudojant Starch 1500, kviečių krakmolą buvo pasiūlytas tiesioginei kompresijai, tablečių mechaninės savybės buvo silpnos su silpna lūžimo jėga ir labai dideliu trapumu. Tabletės su santykinai palankiausiomis savybėmis buvo gautos, kai naudojama mikrokristalinė celiuliozė (2 eksperimentas). Šiuo atveju, konkrečiai, tabletės, rodančios didžiausią lūžimo jėgą ir trumpiausią irimo laiką, buvo gautos, naudojant silpną kompresijos jėgą nuo 4 iki 6 kN. Problema yra ta, kad vartojant dideles kompresijos jėgas, atsiranda sluoksninis tablečių susiskaidymas, todėl tolesnis kompozicijos modifikavimas tampa būtinas.

Tyrimo metu, nukreipto amlodipino bezilato tablečių tinkamos kompozicijos pritaikymui, mes netikėtai atradome, kad susisluoksniavimas gali būti eliminuotas, sumažinant mikrokristalinės celiuliozės, turinčios labai gerą kompresškumą per se, kiekį, arba panaudojant kompozicijoje koloidinio silicio oksido apie 0,5 masės % kiekį. Mikrokristalinės celiuliozės kiekio sumažinimas taip pat priveda prie žybaus tablečių svorio sumažėjimo, kas suteikia sekančius privalumus. Pirmiausiai, buvo sutaupytos gamybos lėšos. Be to, kaip mažo tablečių dydžio rezultatas, palengvėjo tablečių rijimas, ypač tablečių, turinčių amlodipino bezilato, atitinkančio iki 10 mg amlodipino bazės. Tačiau mikrokristalinės celiuliozės kiekio sumažinimas yra ribojamas fakto, kad tablečių, turinčių mažiausią kiekį amlodipino bezilato, atitinkančio 2,5 mg amlodipino bazės, kiekis negali būti mažesnis, negu maždaug nuo 60 iki 70 mg, geriau maždaug 70 mg. Būtent, žemesnė tablečių masės riba yra nustatyta tablečių dydžiu, fiziškai įgalinančiu pacientus jas vartoti. Tai dažniausiai reiškia apvalią 6 – 7 mm diametro tabletę, ir

atitinkamas apie 2,5 mm aukštis, tinkantis šiam diametrai, yra optimaliai užtikrintas apie 60 – 70 mg tabletės svorio.

Pagal vieną šio išradimo aspektą, yra pateiktos amlodipino bezilato tabletės su patobulintu aktyvaus ingrediento patvarumu ir sumažintu svoriu, turinčios mikrokristalinės celiuliozės, riebiolio ir dezintegravimo agento, kurios turi 4 – 6 masės % amlodipino bezilato, kaip aktyvaus agento, kartu su 87 – 94 masės % mikrokristalinės celiuliozės, 1 – 5 masės % dezintegravimo agento, 0,5 – 1,5 masės % riebiolio ir 0,2 – 1,0 masės % koloidinio silicio dioksido.

Didžiausių tablečių, turinčių amlodipino bezilato kiekį, atitinkantį 10 mg laisvos amlodipino bazės, kiekis yra lygus nuo 240 iki 280 mg, geriau apie 280 mg.

Remiantis tyrimais, buvo prieita išvados, kad tinkamiausios amlodipino bezilato tabletės, tiek tablečių gamybos, tiek ir fizinių parametrų ir aktyvaus ingrediento cheminio patvarumo atžvilgiu, yra tos, kurios turi apie 5 masės % amlodipino bezilato, apie 90 masės % mikrokristalinės celiuliozės, apie 3 masės % dezintegravimo agento (geriau natrio karboksietilo krakmolo), apie 1 masės % riebiolio (geriau magnio stearato) ir apie 0,5 masės % slidinančio agento, geriau koloidinio silicio oksido. Remiantis išradimu, kaip tablečių dezintegravimo agentas vietoje natrio karboksietilo krakmolo gali būti naudojami natrio arba kalcio karboksietilo celiuliozė, kros повідonas arba mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė (L-HPC). Kaip riebiolis vietoje magnio stearato gali būti naudojamas kalcio stearatas.

Remiantis kitu šio išradimo aspektu, yra pateiktas amlodipino bezilato tablečių su patobulintu aktyvaus ingrediento patvarumu ir sumažintu svoriu, gavimas, kuris apima 4 – 6 masės % amlodipino bezilato, 87 – 94 masės % mikrokristalinės celiuliozės, 1 – 5 masės % dezintegravimo agento, 0,5 – 1,5 masės % riebiolio ir 0,2 – 1,0 masės % koloidinio silicio dioksido, susijusiais su bendra tablečių mase, homogenizavimą miltelių maišymo būdu ir iš tokiu būdu gauto miltelių mišinio tablečių suspaudimą.

Galima suprasti, kad amlodipino bezilato tablečių gamyba pagal išradimą yra labai lengva. Ingredientai yra susmulkinami į miltelius ir homogenizuojami tinkamu santykiu ir iš taip gauto homogenizato bet kurio tipo tablečių gavimo mašina gali būti suspaustos tabletės, turinčios norimą

aktyvaus ingrediento kiekį. Remiantis mūsų tyrimais, buvo įrodyta, kad labai tinkamos yra sekančios kompozicijos:

Dozė	2,5 mg	5 mg	10 mg
Amlodipino bezilatas	3,475 mg	6,95 mg	13,90 mg
Mikrokristalinė celiuliozė PH 102	63,400 mg	126,80 mg	253,60 mg
Natrio karboksimetilo krakmolas	2,000 mg	4,00 mg	8,00 mg
Magnio stearatas	0,750 mg	1,50 mg	3,00 mg
Koloidinis silicio dioksidas	0,375 mg	0,75 mg	1,50 mg
Vidutinė masė	70,000 mg	140,00 mg	280,00 mg

Aukščiau pateiktos specifinės kompozicijos yra tik pavyzdiniai tipai, atskirų komponentų kiekių pokytis +/- 20% neskatina tablečių kokybės pablogėjimo.

Imant identiškus aktyvių ingredientų kiekius, amlodipino bezilato tabletės pagal išradimą yra žymiai mažesnio svorio, negu žinomos tabletės. Tokiu būdu buvo pasiektas patobulintas terapinis pritaikomumas, ypač kai yra gaminamos tabletės, turinčios didesnius aktyvaus ingrediento kiekius ir didesnio dydžio. Be to, tokių tablečių gamyba yra ekonomiškesnė. Pagal išradimą aktyvaus ingrediento patvarumas tabletėse atitinka griežčiausius farmakopėjos reikalavimus.

Vėlesnės šio išradimo detalės buvo atskleistos sekančiuose pavyzdžiuose, neribojant pavyzdžiams apsaugos srities.

1 Pavyzdys

Tablečių, turinčių 10 mg amlodipino, gamyba

Partijos dydis: 100000 tablečių (140 kg)

Būdas: tiesioginė kompresija iš homogenizato

Partijos kompozicija:

A./Premiksas:

Amlodipino bezilatas	1,39 kg
Mikrokristalinė celiuliozė PH 102 FMC	8,36 kg
Aerosil 200	0,15 kg

B./Homogenizatas:

Mikrokristalinė celiuliozė PH 102 FMC	17,00 kg
Primojel (natrio karboksimetilo krakmosas)	0,80 kg
Magnio stearatas	0,30 kg

Gamybos proceso metu premiksui susverti ingredientai rankiniu būdu yra homogenizuoti nerūdijančio plieno inde. Tada apie pusę kiekio mikrokristalinės celiuliozės yra supilama į 100 litrų statinę, į ją yra pridedami premiksas, Primojel, magnio stearatas ir galiausiai mikrokristalinės celiuliozės likęs kiekis, ir komponentai yra homogenizuojami, sukančią statinę tinkamų prietaisų pagalba. Homogenizatas yra suspaudžiamas į 280 mg tabletes Manesty Betapress tipo tablečių gaminimo mašina, naudojant plokščius su briauna tablečių gaminimo štampus 10 mm diametro. Kiekviena tabletė turėjo 13,9 mg amlodipino bezilato, atitinkančio 10 mg amlodipino bazės.

Svarbiausi tablečių parametrai yra sekantys:

Parametras		Rezultatai	Reikalavimai
išvaizda		apvali, su briauna	apvali, su briauna
spalva		beveik balta	balta arba beveik balta
kvapas		bekvapis	bekvapis
dydis	aukštis	3,61-3,71 mm	3,5 mm $\pm$ 6% (3,29-3,71 mm)
	diametras	10,05-10,08 mm	~ 10 mm
nupjovimo paviršius		beveik baltas	baltas arba beveik baltas

Lentelės tęsinys

lūžimo jėga		57 N	min. 50 N
trapumas		0%	maks. 1%
vidutinis svoris		0,2769 g	280,0 mg $\pm$ 5% (266,0-294,0 mg)
svorio vienodumas	min. – maks.	+2,71% - 2,4%	min. 18/20 vidutinis svoris $\pm$ 5% maks. 2/20 vidutinis svoris $\pm$ 10%
	RSD	1,27%	maks. 6%
identiškumas	HPLC	identiškas	identiškas
grynumas (HPLC)	bendras užterštumas	0,09%	maks. 1%
oksiduotas darinys		8,8' – 0,07%	maks. 0,5%
nežinomas po vieną		13,9' – 0,02%	maks. 0,1%
drėgmės kiekis	KF	3,59%	maks. 6%
dezintegracijos laikas		1'	maks. 15'
aktyvaus ingrediento ištirpinimas		30'-yje 97,7%	30'-yje min. 80% (Q)
aktyvaus ingrediento kiekis		96,5%	13,90 mg $\pm$ 5% (13,205-14,595 mg) 10,00 mg $\pm$ 5% (9,5-10,5 mg)
kiekio vienodumas	min.- maks. RSD	96.8-100,7% 1,33%	85-115% (susijęs su vidutiniškai 10 tablečių)

Lentelės tęsinys

mikrobiologinis grynumas		
bendras aerobinis mikrobu kieikis (CFU/g)	tinkamas	maks. 10^3 /g
sporos+grybai (CFU g)	tinkamas	maks. 10^2 /g
Escherichia coli (1g)	tinkamas	neįtrauktas
(europatogeninė žarninė lazdelė)		

Tabletės buvo laikomos rudame buteliuke, uždarytame polietileno dangteliu nuo 3 iki 6 mėnesių 30°C temperatūroje, esant 60% santykinei drėgmei ir atskirai 40°C temperatūroje, esant 75% santykinei drėgmei.

Po laikymo svarbiausi parametrai buvo sekantys:

	3 mėnesiai		6 mėnesiai	
	40°C 75% RH	30°C 60% RH	40°C 75% RH	30°C 60% RH
spalva	beveik balta	beveik balta	beveik balta	beveik balta
kvapas	bekvapis	bekvapis	bekvapis	bekvapis
nesuiręs aktyvus ingredientas	97,4%	98,7%	97,9%	99,7%
dezintegravimas	1'	1'	1'	1'
jėga	54 N	57 N	52 N	55 N
drėgmės kiekis	4,2%	3,96%	5,15%	4,77%
trapumas	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Užterštumas (HPLC):

		3 mėnesiai		6 mėnesiai	
t_R (min.)	pradinis	40°C 75% RH	30°C 60% RH	40°C 75% RH	30°C 60% RH
3,6'	< 0,01%	0,07%	0,08%	0,03%	0,03%
6,3'	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,09%	0,06%
8,8'	0,07%	0,13%	0,13%	0,14%	0,14%
9,7'	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,12%	0,12%

Lentelės tęsinys

11,2'	< 0,01%	0,03%	0,04%	< 0,01%	< 0,01%
12,5'	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,03%	0,02%
13,9'	0,02%	0,03%	0,04%	< 0,01%	< 0,01%
15,5'	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,03%	0,03%
viso	0,09%	0,26%	0,29%	0,42%	0,40%

Aktyvaus ingrediento ištirpinimas (%): .

Ištirpinimo aparatas: Ph. Eur. mentinis, 50 rpm

Ištirpinimo terpė: 900 ml 0,1 N vandenilio chloridas

	pradinis			40°C/75% RH 3 mėnesiai			40°C/75% RH 6 mėnesiai		
	5	15	30	5	15	30	5	15	30
laikas (min.)									
vidurkis %	94,8	97,5	97,7	98,8	98,5	98,7	97,2	99,5	99,4
RSD %	1,91	0,98	1,13	1,75	1,29	1,46	1,82	1,57	1,49

Aukščiau pateiktų tyrimų pagrindu galima nustatyti, kad amlodipino tablečių, turinčių 10 mg aktyvaus ingrediento, pagamintų pagal išradimą tiek kokybė, tiek ir patvarumas yra pilnai patenkinami.

2 Pavyzdys

Tablečių, turinčių 5 mg amlodipino, gavimas

Tablečių, turinčių 5 mg amlodipino, gavimui homogenizatas buvo paruoštas taip, kaip aprašyta 1 pavyzdyje. Po to buvo pasverta 14,0 kg homogenizato ir suspausta į tabletes, sveriančias 140 mg, Manesty Batapress tipo tablečių gaminimo mašina, naudojant 8 mm diametro plokščius su briauna tablečių gaminimo štampus. Kiekviena tabletė turėjo 6,95 mg amlodipino bezilato, atitinkančio 5,0 mg amlodipino bazės.

Svarbiausi tablečių parametrai yra sekantys:

Parametras		Rezultatai	Reikalavimai
išvaizda		apvali, su briauna	apvali, su briauna
spalva		beveik balta	balta arba beveik balta
kvapas		bekvapis	bekvapis
dydis	aukštis	2,47-2,52 mm	2,45 mm $\pm$ 6% (2,3-2,6 mm)
	diametras	8,02-8,09 mm	~ 8 mm
lūžimo paviršius		beveik baltas	baltas arba beveik baltas
lūžimo jėga		84 N (78-92)	min. 40 N
vidutinis svoris		140,1 mg	140,0 mg $\pm$ 7,5% (129,5-150,5 mg)
svorio vienodumas	min. – maks.	min.: -1,78%, 137,6 mg maks.: +3,07%, 144,4 mg	min. 18/20 vidutinis svoris $\pm$ maks. 2/20 vidutinis svoris $\pm$ 15%
identiškumas	HPLC	identiškas	identiškas
grynumas (HPLC)	bendras užterštumas	0,08%	maks. 1%
oksiduotas darinys		8,7' – 0,08%	maks. 0,5%
nežinomas po vieną		0	maks. 0,1%
drėgmės kiekis	KF	3,97%	maks. 6%
dezintegracijos laikas		1 min.	maks. 15 min.
trapumas		0,09%	min. 1%
aktyvaus ingrediento atpalaidavimas		30'-yje 99,0%	30'-yje min. 80% (Q)

Lentelės tęsinys

aktyvaus ingrediento atpalaidavimas		6,89 mg, 99,2%	6,95 mg $\pm$ 5% (6,602-7,2975 mg)
kiekio vienodumas	min.-maks. RSD	97,4-101,0% 1,19	85-115% (susijęs su vidutiniškai 10 tablečių) RSD: maks. 6%
mikrobiologinis grynumas bendras aerobinis mikrobų kiekis (CFU/g) sporos+grybai (CFU g) Escherichia coli (1g) (europatogeninė žarninė lazdelė)		tinkamas tinkamas tinkamas	maks. 10^3 /g maks. 10^2 /g neįtrauktas

Tabletės buvo laikomos rudame buteliuke, uždarytame polietileno dangteliu 3 ir 6 mėnesius 30°C temperatūroje, esant 60% santykinei drėgmei ir atskirai 40°C temperatūroje, esant 75% santykinei drėgmei.

Po laikymo svarbiausi parametrai buvo sekantys:

	3 mėnesiai		6 mėnesiai	
	40°C 75% RH	30°C 60% RH	40°C 75% RH	30°C 60% RH
spalva	beveik balta	beveik balta	beveik balta	beveik balta
kvapas	bekvapis	bekvapis	bekvapis	bekvapis
nesuiręs aktyvus ingredientas	101,1% 7,02 mg	99,5% 6,91 mg	98,2% 6,825 mg	98,0% 6,811 mg
dezintegravimas	1'	1'	1'	1'
jėga	77 N (74-83)	81 N (75-88)	73 N (72-77 N)	76 N (70-83 N)
drėgmės kiekis	4,85%	4,73%	5,28%	5,14%
trapumas	0,00%	0,00%	0,03%	0,06%

Užterštumas (HPLC):

t_R (min.)	pradinis	3 mėnesiai		6 mėnesiai	
		40°C 75% RH	30°C 60% RH	40°C 75% RH	30°C 60% RH
2,4'	< 0,02%	0,08%	0,04%	< 0,02%	< 0,02%
3,6'	< 0,02%	0,02%	0,09%	0,03%	0,03%
6,3'	< 0,02%	< 0,02%	< 0,09%	0,03%	< 0,02%
11,3'	< 0,02%	< 0,02%	0,03%	< 0,02%	< 0,02%
13,9'	< 0,02%	0,02%	0,04%	< 0,02%	< 0,02%
viso		0,15%	0,14%		

Aktyvaus ingrediento ištirpinimas (%):

Ištirpinimo aparatas: Ph. Eur. mentinis, 50 rpm

Ištirpinimo terpė: 900 ml 0,1 N vandenilio chloridas

	pradinis			40°C/75% RH 3 mėnesiai			40°C/75% RH 6 mėnesiai		
	5	15	30	5	15	30	5	15	30
laikas (min.)									
vidurkis %	77,2	98,9	99,0	92,9	99,5	99,7	95,5	99,2	98,1
RSD %	14,36	2,14	1,33	1,66	2,27	2,59	1,69	2,03	1,39

Aukščiau pateiktų tyrimų pagrindu galima nustatyti, kad amlodipino tablečių, turinčių 5 mg aktyvaus ingrediento, pagamintų pagal išradimą tiek kokybė, tiek ir patvarumas yra pilnai patenkinami.

3 Pavyzdys

Tablečių, turinčių 2,5 mg amlodipino, gavimas

Tablečių, turinčių 2,5 mg amlodipino, gavimui buvo panaudota puse kiekio homogenizato, paruošto tablečių, turinčių 5 mg amlodipino, gamybai pagal 2 pavyzdį. Iš 14,0 kg sveriančio homogenizato ir suspausta 70 mg sveriančios tabletės Manesty Batapress tipo tablečių gaminimo mašina, naudojant 6 mm diametro plokščius su briauna tablečių gaminimo štampus. Kiekviena tabletė turėjo 3,475 mg amlodipino bezilato, atitinkančio 2,5 mg amlodipino bazės.

Svarbiausi tablečių parametrai yra sekantys:

Parametras		Rezultatai	Reikalavimai
išvaizda		apvali, su briauna	apvali, su briauna
spalva		beveik balta	balta arba beveik balta
kvapas		bekvapis	bekvapis
dydis	aukštis	2,17-2,22 mm	2,4 mm $\pm$ 6% (2,26-2,54 mm)
	diametras	6,00-6,01 mm	~ 6 mm
lūžimo paviršius		beveik baltas	baltas arba beveik baltas
lūžimo jėga		60 N (54-63)	min. 20 N
vidutinis svoris		69,8 mg	70,0 mg $\pm$ 10% (63,0-77,0 mg)
svorio vienodumas	min. – maks.	min.: -0,86%, 69,2 mg maks.: +1,00%, 70,5 mg	min. 18/20 vidutinis svoris $\pm$ 10% maks. 2/20 vidutinė masė $\pm$ 20%
identiškumas	HPLC	identiškas	identiškas

Lentelės tęsinys

grynumas (HPLC)	bendras užterštumas	0,11%	maks. 1%
oksiduotas darinys		8,7' – 0,11	maks. 0,5%
nežinomas	po vieną	0	maks. 0,1%
drėgmės kiekis	KF	3,72%	maks. 6%
dezintegracijos laikas		1 min.	maks. 15 min.
trapumas		0,0%	min. 1%
aktyvaus ingrediento atpalaidavimas		30'-yje 98,8%	30'-yje min. 80% (Q)
aktyvaus ingrediento kiekis		3,435 mg, 98,86%	3,475 mg $\pm$ 5% (3,301-3,649 mg)
kiekio vienodumas	min.-maks. RSD	99,0-102,2% 0,95	85-115% (susijęs vidutiniškai su 10 tablečių) RSD: maks. 6%
mikrobiologinis grynumas bendras aerobinis mikrobų kiekis (CFU/g) sporos+grybai (CFU g) Escherichia coli (1g) (europatogeninė žarninė lazdelė)		tinkamas tinkamas tinkamas	maks. 10 ³ /g maks. 10 ² /g neįtrauktas

Tabletės buvo laikomos rudame buteliuke, uždarytame polietileno dangteliu 3 ir 6 mėnesius 30°C temperatūroje, esant 60% santykinei drėgmei ir atskirai 40°C temperatūroje, esant 75% santykinei drėgmei.

Po laikymo svarbiausi parametrai buvo sekantys:

	3 mėnesiai		6 mėnesiai	
	40°C 75% RH	30°C 60% RH	40°C 75% RH	30°C 60% RH
spalva	beveik balta	beveik balta	beveik balta	beveik balta
kvapas	bekvapis	bekvapis	bekvapis	bekvapis
nesuiręs aktyvus ingredientas	99,9% 3,472 mg	100,2% 3,482 mg	97,8% 3,398 mg	98,2% 3,412 mg
dezintegravimas	1'	1'	1'	1'
jėga	55 N (51-60)	57 N (54-61)	53 N (51-56 N)	55 N
drėgmės kiekis	4,42%	4,49%	5,13%	4,95%
trapumas	0,00%	0,00%	0,00%	0,08%

Užterštumas (HPLC):

		3 mėnesiai		6 mėnesiai	
t_R (min.)	pradinis	40°C 75% RH	30°C 60% RH	40°C 75% RH	30°C 60% RH
		RH	RH	RH	RH
3,6'	< 0,01%	0,02%	< 0,01%	0,03%	0,04%
8,9'	0,11%	0,13%	0,14%	0,14%	0,12%
14,2'	< 0,01%	< 0,01%	0,05%	0,03%	0,06%
viso	0,11%	0,15%	0,14%	0,20%	0,22%

Aktyvaus ingrediento ištirpinimas (%):

Ištirpinimo aparatas: Ph. Eur. mentinis, 50 rpm

ištirpinimo terpė: 900 ml 0,1 N vandenilio chloridas

	pradinis			40°C/75% RH 3 mėnesiai			40°C/75% RH 6 mėnesiai		
laikas (min.)	5	15	30	5	15	30	5	15	30
vidurkis %	93,9	99,1	98,8	93,9	99,9	100,2	96,8	98,5	99,7
RSD %	2,37	0,38	0,60	4,36	1,42	1,04	1,28	1,42	1,32

Aukščiau pateiktų tyrimų pagrindu galima nustatyti, kad amlodipino tablečių, turinčių 2,5 mg aktyvaus ingrediento, pagamintų pagal išradimą tiek kokybė, tiek ir patvarumas yra pilnai patenkinami.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Amlodipino bezilato tabletės su aktyvaus ingrediento patobulintu patvarumu ir sumažintu svoriu, turinčios mikrokristalinės celiuliozės, riebiolio ir dezintegravimo agento, besiskiriančios tuo, kad jos turi 4 – 6 masės % amlodipino bezilato, kaip aktyvaus ingrediento, kartu su 87 – 94 masės % mikrokristalinės celiuliozės, 1 – 5 masės % dezintegravimo agento, 0,5 – 1,5 masės % riebiolio ir 0,2 – 1,0 masės % koloidinio silicio dioksido.
2. Tabletės pagal 1 punktą, besiskiriančios tuo, kad tabletės sveria 60 – 80 mg ir turi aktyvaus ingrediento kiekį, atitinkantį 2,5 mg amlodipino bazės.
3. Tabletės pagal 1 punktą, besiskiriančios tuo, kad tabletės sveria 120 – 160 mg ir turi aktyvaus ingrediento kiekį, atitinkantį 5 mg amlodipino bazės.
4. Tabletės pagal 1 punktą, besiskiriančios tuo, kad tabletės sveria 240 – 320 mg ir turi aktyvaus ingrediento kiekį, atitinkantį 10 mg amlodipino bazės.
5. Amlodipino bezilato tablečių pagal 1 punktą gamybos būdas, besiskiriantis tuo, kad jis apima 4 – 6 masės % amlodipino bezilato, 87 – 94 masės % mikrokristalinės celiuliozės, 1 – 5 masės % dezintegravimo agento, 0,5 – 1,5 masės % riebiolio, ir 0,2 – 1,0 masės % koloidinio silicio dioksido, susijusių su bendru tabletės svoriu, homogenizavimą miltelių maišymo būdu ir iš taip gauto miltelių mišinio tablečių suspaudimą.
6. Būdas pagal 5 būdą, besiskiriantis tuo, kad jis apima tablečių, turinčių amlodipino bezilato kiekį, atitinkantį 2,5 mg, 5 mg arba 10 mg amlodipino bazės, iš miltelių mišinio suspaudimą.