

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2583

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.03.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.03.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0116514**
(33) Země priority: **KR**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/KR02/00543**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/079158**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 211/84

(71) Přihlašovatel:

HANMI PAHRM. CO., LTD., Kyungki-do, KR;

(72) Původce:

Moon Young-Ho, Kyungki-do, KR;

Kim Nam-Du, Kyungki-do, KR;

Lee Kyung-ik, Incheon, KR;

Lee Gwan-Sun, Seoul, KR;

Woo Jong-Soo, Kyungki-do, KR;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nový amlodipinkamsylát a způsob jeho přípravy

(57) Anotace:

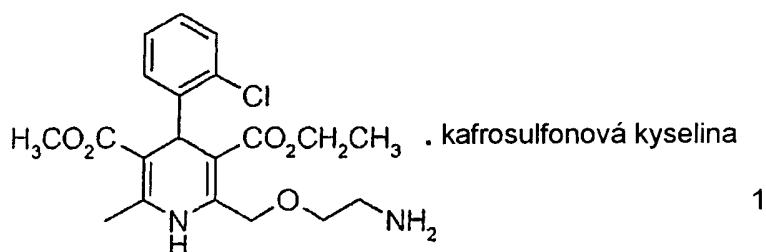
Amlodipinkamsylát podle předloženého řešení je krystalická sůl amlodipinu, vhodná k přípravě farmaceutických léčiv. Přípravuje se za použití nízkotoxické kafrosulfonové kyseliny k vytvoření požadovaných farmaceutických vlastností pro ošetřování kardiovaskulárních chorob.

CZ 2003 - 2583 A3

NOVÝ AMLODIPINKAMSYLÁT A ZPŮSOB JEHO PŘÍPRAVY

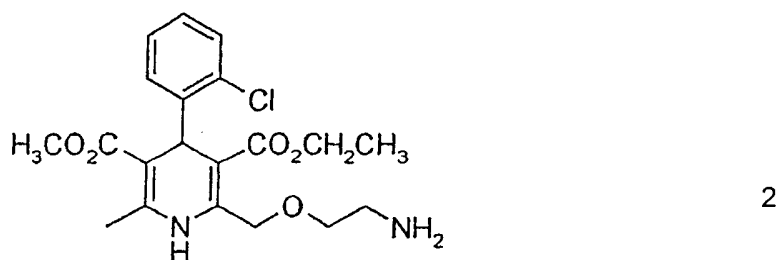
Oblast techniky

Předložený vynález se vztahuje na amlodipinkamsylát se vzorcem (1) a na způsob jeho přípravy.



Dosavadní stav techniky

Amlodipin je všeobecný název sloučeniny se vzorcem (2), 3-ethyl-5-methyl-2-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridindikarboxylát, který je účinným dlouhodobým blokátorem vápenatých kanálků, a je užitečný při ošetřování kardiovaskulárních nemocí, jako jsou stenokardie, hypertenze a kongestivní kardioplegie.



Evropská patentová publikace č. 89167 popisuje rozličné odlišné typy farmaceuticky přijatelných solí amlodipinu. Farmaceuticky přijatelná sůl je vytvářena adicí farmaceuticky přijatelné kyseliny za vzniku netoxické soli typu amlodipinové kyseliny, a její příklady zahrnují hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, fosfát nebo kyselý fosfát, acetát, maleát, fumarát, laktát, tartarát, citrát a glukonát. Mezi uvedenými solemi je maleát nejvýhodnější.

Amlodipin ve formě volné báze je vhodný pro farmaceutické využití. Protože však amorfní amlodipin vykazuje stabilitu, je vhodné podávat ho ve formě soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou.

Korejská patentová publikace č. 95-6710 předpokládá, že farmaceuticky přijatelná sůl musí splňovat čtyři fyzikochemické požadavky: musí být dobře rozpustná, musí mít dobrou stabilitu, nesmí být hygroskopická a musí být schopná k vytváření tablet.

Většina amlodipinových solí je amorfní a je obtížné je připravit čisté. Dále okyselená sůl amlodipinu, která by splňovala všechny shora uvedené požadavky, nebyla dosud vytvořena. Např. bylo zjištěno, že amlodipinmaleát, který představuje nejvhodnější farmaceutickou formu amlodipinu, je relativně dobře rozpustný ve vodě, ale v roztoku degraduje během několika týdnů.

Korejská patentová publikace č. 95-7228 uvádí, že amlodipinbenzensulfonát (následně „amlodipinbesylát“) vykazuje vysokou rozpustnost a dobrou stabilitu, a má vhodné vlastnosti pro přípravu farmaceutického výrobku. Ovšem amlodipinbesylát je odvozen od toxické benzensulfonové kyseliny a proto existují problémy s bezpečným používáním.

Vynálezci předloženého vynálezu se snažili vytvořit nový krystalický amlodipin, který splňuje všechny požadované vlastnosti.

Podstata vynálezu

Základním účelem předloženého vynálezu je vytvořit novou krystalickou sůl amlodipinu, která má malou toxicitu a má farmaceuticky přijatelné vlastnosti.

V souhlasu s jedním aspektem předloženého vynálezu je popisován způsob přípravy krystalické soli amlodipinu za použití relativně málo toxické kafrosulfonové kyseliny namísto benzensulfonové kyseliny.

Jiným aspektem předloženého vynálezu je výroba amlodipinkamsylátu se strukturním vzorcem (1) podle vynalezeného způsobu.

V souhlase s dalším aspektem předloženého vynálezu se popisuje farmaceutická kompozice pro ošetřování kardiovaskulárních nemocí, které obsahuje amlodipinkamsylát jako účinnou složku.

Přehled obrázků na výkresech

Shora uvedené a další přednosti předloženého vynálezu jsou zřejmé z následujícího popisu vynálezu, pokud jsou sledovány ve spojitosti s doprovázejícími výkresy, které ukazují:

Obr. 1: Rentgenový difrakční snímek amlodipinkamsylátu podle předloženého vynálezu;

Obr. 2: Rentgenový difrakční snímek amlodipinbesylátu;

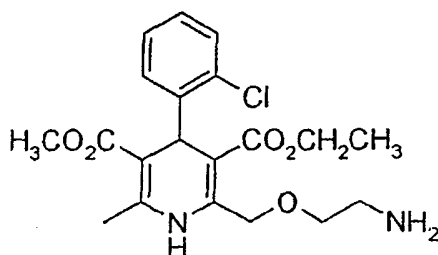
Obr. 3: Adhesivní vlastnosti vynalezeného amlodipinkamsylátu a amlodipinbesylátu.

Podstata vynálezu

Předložený vynález uvádí způsob přípravy krystalické soli amlodipinu za využití málo toxické soli kafrosulfonové kyseliny.

Způsob přípravy podle předloženého vynálezu zahrnuje následující postupové kroky:

- 1) Rozpuštění amlodipinu se vzorcem (2) v organickém rozpouštědle;
- 2) Přísadu roztoku kafrosulfonové kyseliny v organickém rozpouštědle k roztoku amlodipinu a míchání směsi po dobu dostačující k vytvoření tuhé látky;
- 3) Filtrace, promytí a usušení tuhé látky.



2

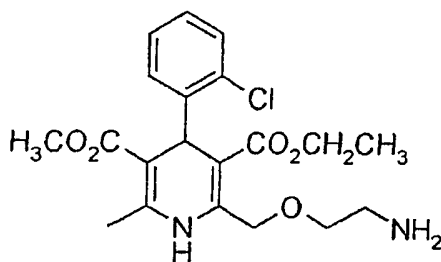
Krystalická sůl amlodipinu podle předloženého vynálezu může být připravena přidáním kyseliny do roztoku amlodipinu nebo přísadou kyseliny do reakční směsi pro přípravu amlodipinu.

Je vhodné použít pro první výrobní krok 1) amlodipin o koncentraci 3 až 60 hmotn. % k účinné podpoře krystalizace, výhodněji koncentraci 10 až 30 hmotn. %.

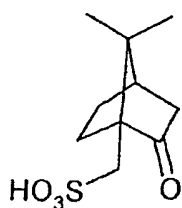
Kafrosulfonová kyselina doporučená ve výrobním kroku 2) zahrnuje, ovšem ne omezeně, (1S)-(+)-10-kafrosulfonovou kyselinu s obecným vzorcem (3), (1R)-(-)-kafrosulfonovou kyselinu s obecným vzorcem (4) a racemát 10-kafrosulfonové kyseliny. Je vhodné použít kafrosulfonovou kyselinu v ekvivalentním množství 0,1 do 5,0 vztaženo na množství použitého amlodipinu, výhodněji 1,0 až 1,3 ekvivalentu.

Organické rozpouštědlo použité ve výrobním kroku 1) nebo 2) zahrnuje methanol, ethanol, isopropanol a acetonitril.

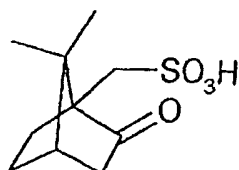
Tuhá látka podle výrobního kroku 2) se přednostně utváří při teplotě -10 až 50 °C, nejvýhodněji při 0 až 25 °C.



2



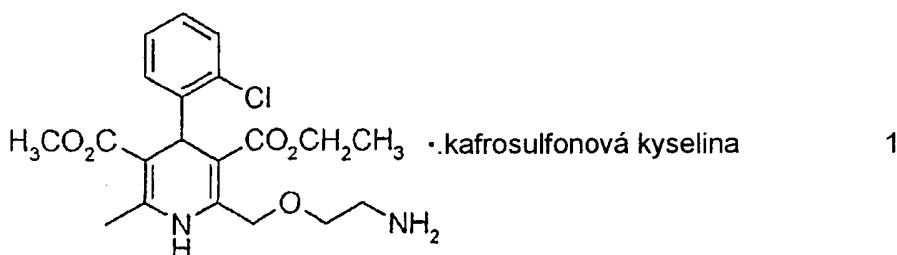
3



4

Dále předložený vynález zabezpečuje přípravu amlodipinkamsylátu podle vynalezeného postupu, který je málo toxický a má farmaceuticky přijatelné vlastnosti.

Rentgenovou difrakční analýzou bylo dokázáno, že krystalická sůl amlodipinu, amlodipinkamsylát, připravený podle vynalezeného způsobu, má odlišnou krystalickou formu, lišící se od amorfni sloučeniny nebo amlodipinbesylátu (viz obr. 1 a 2), a analýzou NMR bylo dokázáno, že má strukturu podle vzorce (1).



Je dobře známo, že amlodipinbesylát je nejvhodnější pro farmaceutické použití, ale vykazuje problém se stabilitou v důsledku použití toxické benzensulfonové kyseliny. K rozřešení tohoto problému předložený vynález používá relativně málo toxickou kafrosulfonovou kyselinu namísto benzensulfonové kyseliny.

Toxicita kafrosulfonové kyseliny byla porovnána s toxicitou benzensulfonové kyseliny podle záznamu v Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECH), a výsledky porovnání jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Sloučenina	Způsob podávání	Subjekt (živočich)	Dávka	Reference
Benzensulfonová kyselina	Orálně	Krysa	LD ₅₀ 890 μl/kg	AIHAAP 23;95;1962
	Podkožně	Kočka	LD _{Lo} 10 g/kg	JPETAB 84;358;1945
	Orálně	Divocí ptáci	LD ₅₀ 75 mg/kg	TXAPA9 21;315;1972
(1S)-(+)-10-kafrosulfonová kyselina	Podkožně	Myš	LD ₅₀ 2502 mg/kg	PHARAT 1;150;1946
(±)-10-benzensulfonová kyselina	Orálně	Křepelka	LD ₅₀ >316 mg/kg	EESADV 6;149;1982
# LD ₅₀ : 50 %	fetální dávky,	LD _{Lo} : minimální	fetální dávka	

Jak je uvedeno v tabulce 1, je nemožné porovnávat hodnoty LD₅₀ mezi jednotlivými druhy, takže je obtížné přímo porovnávat toxicitu kafrosulfonové kyseliny a benzensulfonové kyseliny, ale je možné usuzovat, že kafrosulfonová kyselina využívaná v předloženém vynálezu vykazuje menší toxicitu než benzensulfonová kyselina.

Dále předložený vynález popisuje farmaceutické složení pro ošetřování kardiovaskulární choroby s obsahem vynalezeného amlodipinkamsylátu jako účinné látky s farmaceuticky přijatelným základem, nosičem nebo ředidlem.

Farmaceutická kompozice může být připravena jakýmkoliv konvenčním způsobem. Při výrobě farmaceutické kompozice může být aktivní složka výhodně přimíchána nebo zředěna nosičem, nebo uzavřena v nosiči schopném k výrobě kapslí, sáčků nebo vpravena do jiného nosiče. Pokud jako nosič slouží ředidlo, může být nosič v tuhém stavu, polotuhém stavu nebo kapalném stavu a slouží jako prostředek dopravující léčivo, a může to být mast nebo jiné medium pro přenos aktivní komponenty. Proto může být léčivý prostředek podáván ve formě tablet, pilulek, prášku, sáčků, tinktury, suspenze, emulze, sirupu, aerosolu, měkké nebo tvrdé želatinové kapsle, sterilního injekčního roztoku, sterilně baleného prášku a podobně.

Mezi příklady vhodných nosičů, mastí a ředitelů náleží laktoza, dextroza, sukroza, sorbitol, manitol, škroby, rostlinné gummy, algináty, želatina, kalciumfosfát, kalciumsilikát, celulóza, methylcelulóza, mikrokrytalická celulóza, polyvinylpyrolidon, voda, methylhydroxybenzoáty, propylhydroxybenzoáty, talek, hořečnaté steatity a minerální oleje. Kompozice mohou dále obsahovat plnidla, protisrážlivá činidla, mazné látky, smáčedla, vonné látky, emulsifikátory, konzervační prostředky a podobně. Léčivé prostředky podle předloženého vynálezu mohou mít takové složení, aby aktivní složku po jejich podání převedly rychle, pomalu nebo s dlouhodobým působením do těla savců za použití jakéhokoliv postupu známého v oboru.

Farmaceutické složení podle předloženého vynálezu může být podáváno rozličnými cestami, včetně ústy (orálně), pokožkou (transdermálně), podkožně (subkutánně), intravenózně a intramuskulárně. U člověka představuje typická denní dávka amlodipinkamsylátu od asi 1,0 do 10,0 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodně 5,0 až 8,0 mg/kg tělesné hmotnosti a může být podána v jednotlivé dávce nebo v rozdělených dávkách.

Je však třeba pochopit, že množství skutečně podávané aktivní látky musí být určeno individuálně ve světle různých odpovídajících faktorů, včetně kondice pacienta, způsobu

podávání, věku pacienta, jeho pohlaví a jeho tělesné hmotnosti a rovněž podle závažnosti pacientových symptomů; a proto shora uváděné dávky nemohou být považovány za jakkoliv omezující rozsah předloženého vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady a výsledky zkoušek jsou uváděny pouze pro ilustraci, a neomezují jakýmkoliv způsobem rozsah předloženého vynálezu.

Příklad 1: Příprava amlodipinkamsylátu 1

12,25 g (0,03 mol) amlodipinu (Hanmi Pharm. Co. Ltd.) bylo rozpuštěno v 50 ml methanolu, ochlazeno na 10 °C a postupně přidáván roztok 7,8 g (0,336 mol) (1S)-(+)-10-kafrosulfonové kyseliny (Aldrich) rozpuštěné v 19,5 ml methanolu. Když byla reakční směs při teplotě místnosti míchána po dvě hodiny, vytvořená tuhá sloučenina byla odfiltrována, promyta 25 ml methanolu a usušena. Bylo získáno 16,7 g (výtěžnost 86,8 %) titulní sloučeniny ve formě bílých krystalků.

Teplota tání: 198 °C ~ 202 °C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ (ppm): 8,42 (s, 1H), 7,82(br, 3H), 7,35 ~ 7,13 (m, 4H, ArH), 5,30 (s, 1H), 4,73 ~ 4,55 (d.d, 2H), 2,90 ~ 2,35 (d.d, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28 ~ 2,21 (m, 1H), 1,95 ~ 1,77 (m, 3H), 1,27(m, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

Příklad 2: Příprava amlodipinkamsylátu 2

12,25 g (0,03 mol) amlodipinu bylo rozpuštěno v 50 ml methanolu, ochlazeno na 10 °C a pak postupně přidáván roztok 7,8 g (0,336 mol) (1R)-(-)-10-kafrosulfonové kyseliny (Aldrich) rozpuštěné v 19,5 ml methanolu. Bylo získáno 15,4 g (výtěžnost 80,0 %) jmenované sloučeniny ve formě bílých krystalků po použití stejných postupů, jak uvedeno v předešlém případě č. 1.

Teplota tavení : 198 °C ~ 204 °C

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆)δ (ppm): 8,42(s, 1H), 7,82(br, 3H), 7,35 ~ 7,13 (m, 4H, ArH), 5,30 (s, 1H), 4,73 ~ 4,55 (d.d., 2H), 3,96 (q, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,90 ~ 2,35 (d.d., 2H), 2,70 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28 ~ 2,21 (m, 1H), 1,95 ~ 1,77 (m, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,74 s, 3H)

Příklad 3: Příprava amlodipinkamsylátu 3

12,25 g (0,03 mol) amlodipinu bylo rozpuštěno v 50 ml methanolu, ochlazeno na 10 °C a postupně přidáván roztok 7,8 g (0,336 mol) (\pm)-10-kafrosulfonové kyseliny (Aldrich) rozpuštěné v 19,5 ml methanolu. Bylo získáno 16,0 g jmenované sloučeniny (výťažnost 83,2 %) ve formě bílých krystalků za použití stejných postupů jak je popsáno u příkladu 1.

Teplota tavení: 198 °C ~ 204 °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,42 (s, 1H), 7,82 (br, 3H), 7,35 ~7,13 (m, 4H, ArH), 5,30 (s, 1H), 4,73 ~ 4,55 (d.d., 2H), 3,96 (q, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,90 ~ 2,35 (d.d., 2H), 2,70 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28 ~ 2,21 (m, 1H), 1,95 ~ 1,77 (m, 3H), 1,27 (m, 2H) 1,26 (t, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

Příklad zkoušení 1: Zkouška rozpustnosti

Amlodipinová sůl vykazuje rozpustnost ve vodě větší než 1 mg/ml při pH 1 až 7,5, samozřejmě především při hodnotě pH krve 7,4. Rozpustnost a saturace pH každého amlodipinkamsylátu připraveného podle příkladu 1 a 2 byly měřeny a porovnány s hodnotami amlodipinbesylátu (Korejská patentová publikace č. 95-7228). Měření bylo provedeno stejným způsobem, jaký je popsán v Korejské farmakopei (Korean Pharmacopeia, Korean Ministry of Health and Welfare, General principle of medical supplies, sv. 1, tř. 29, sedmá revize), která zahrnuje postupné kroky zkušebního postupu od zkoušky rozpustnosti každé složky v destilované vodě až do nasycení, analýzu nasyceného roztoku kapalinovou chromatografií a změření rozpuštěného množství každé sloučeniny založené na bázi amlodipinu.

Tabulka 2

Sůl	Rozpustnost (mg/ml)	pH nasyceného roztoku
Amlodipinbesylát	1,398	6,2
Amlodipinkamsylát z příkladu 1 (S)	1,225	6,0
Amlodipinkamsylát z příkladu 2 (R)	1,250	6,2

Jak je uvedeno v tabulce 2, pH nasyceného roztoku vynalezeného amlodipinkamsylátu je stejné jako amlodipinbesylátu, ale jeho rozpustnost je nepatrně nižší než amlodipinbesylátu, možná v důsledku rozdílu molekulární hmotnosti mezi amlodipinkamsylátem (mol. hmotn. 642,18) a amlodipinbesylátem (mol. hmotn. 559,06).

Příklad zkoušení 2: Zkouška stability

Zkouška stálosti v závislosti na čase vynalezeného amlodipinkamsylátu připraveného podle příkladů 1 a 2 byla měřena a porovnána se stejnou veličinou amlodipinbesylátu. Každá sloučenina byla uchovávána při 55 °C při relativní vlhkosti asi 50 %, a po 1, 2, 3 a 4 týdnech byl zbytek aktivního amlodipinu stanoven kapalinovou chromatografií.

Tabulka 3

Sůl	Původní	1 týden	2 týdny	3 týdny	4 týdny
Amlodipinbesylát	1	0,992	0,996	0,993	0,993
Amlodipinkamsylát podle příkladu 1	1	1	0,998	1	1
Amlodipinkamsylát podle příkladu 2	1	1	1	1,002	1

Jak je uvedeno v tabulce 3, zatím co amlodipinbesylát podléhá malé, ale významné degradaci po 1 týdně, vynalezený amlodipinkamsylát je stabilní v průběhu 4 týdnů. Je patrné, že vynalezený amlodipinkamsylát je stabilnější než amlodipinbesylát.

Příklad zkoušení 3: Zkouška hygroskopičnosti

Když je formulována tuhá forma léčiva, je důležité, aby léčivo nebylo hygroskopické. Z toho důvodu byla stanovena hygroskopičnost vynalezeného amlodipinkamsylátu a porovnána s touto hodnotou u amlodipinbesylátu.

Každá zkoušená sloučenina byla zkoušena za dvou zkušebních podmínek: při 37 °C při 75 %ní relativní vlhkosti po 24 hodiny (zkušební podmínky 1) a při 30 °C při 95 %ní vlhkosti po tři dny (zkušební podmínky 2). Pak byla vlhkost každé sloučeniny stanovena podle předpisu uvedeného v Korejské patentové publikaci č. 1995-7228.

Tabulka 4

Sůl	Počáteční vlhkost (%)	Zkušební podmínky 1 (%)	Zkušební podmínky 2 (%)
Amlodipinbesylát	0,05	0,05	0,15
Amlodipinkamsylát podle příkladu 1 (S)	0,05	0,05	0,15
Amlodipinkamsylát podle příkladu 2 (R)	0,05	0,05	0,15

Výsledky uvedené v tabulce 4 ukazují, že ani vynalezený amlodipinkamsylát ani amlodipinbesylát nejsou hygroskopické.

Příklad zkoušení 4: Porovnání zkoušek adhesivity

Adhesivní vlastnosti vynalezeného amlodipinkamsylátu byly měřeny a porovnány se stejnými vlastnostmi amlodipinbesylátu.

Každá sloučenina byla zkoušena na vhodnost k výrobě tablet podle postupu popsaného v Korejské patentové publikaci č. 95-7228 a množství sloučeniny přichycené na razniku při různém množství sloučeniny při tabletování bylo rozpuštěno v methanolu a analyzováno spektrometrem.

Střední hodnota víceronásobného stanovení byla určena podle sklonu linearit křivky znázorněné na obr. 3.

Tabulka 5

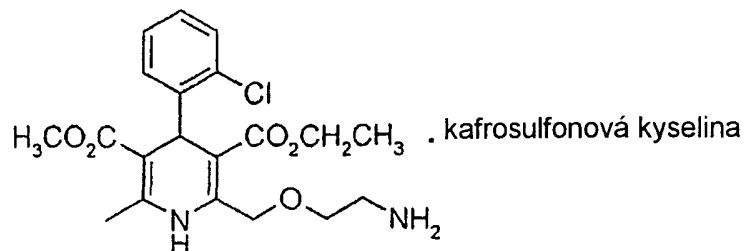
	Absorbované množství tablety (μg)					
	Amlodipin besylát		Amlodipin kamsylát		Kamsylát/ besylát	
Tabletované množství	AVG.	S.D.	AVG.	S.D.	AVG.	S.D.
50	32,9	5,6	33,0	8,2	1,00	0,08
100	60,6	2,5	60,6	9,1	0,99	0,11
150	102,7	15,7	101,1	14,6	0,99	0,01
220	183,8	1,1	177,1	2,1	0,96	0,01
250	235,1	5,3	234,8	13,3	1,00	0,03
300	242,7	2,6	235,4	1,4	0,97	0,02

Z tabulky 5 je patrné, že vynalezený amlodipinkamsylát a amlodipinbesylát mají shodné adhesivní inhibiční vlastnosti (obr. 3).

Vynález je popisován s ohledem na shora uvedené specifické případy, ale je třeba připustit, že zkušební pracovník v oboru může použít různé modifikace, případně provést různé změny, které však rovněž spadají mezi předměty předloženého vynálezu, jak je uvedeno v následujících nárocích.

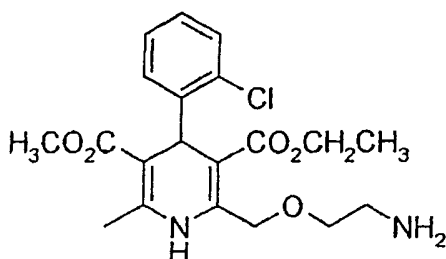
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Amlodipinkamsylát v y z n a č u j í c í s e t í m, že má následující strukturální vzorec (1):

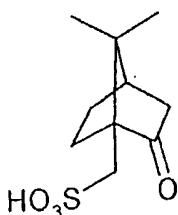


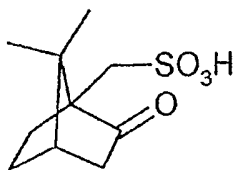
2. Způsob přípravy amlodipinkamsylátu podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje následující kroky:

- 1) Rozpuštění amlodipinu se vzorcem (2) v organickém rozpouštědle;
- 2) Přidání roztoku kyseliny kafrosulfonové v organickém rozpouštědle k roztoku amlodipinu a míchání reakční směsi po dobu dostatečnou k vytvoření tuhé formy;
- 3) Filtraci, promytí a usušení tuhé látky.



3. Způsob přípravy amlodipinkamsylátu podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kafrosulfonová kyselina je vybrána ze skupiny zahmující (1S)-(+)-10-kafrosulfonovou kyselinu se vzorcem (3), (1R)-(-)-10-kafrosulfonovou kyselinu se vzorcem (4) a racemickou 10-kafrosulfonovou kyselinu;





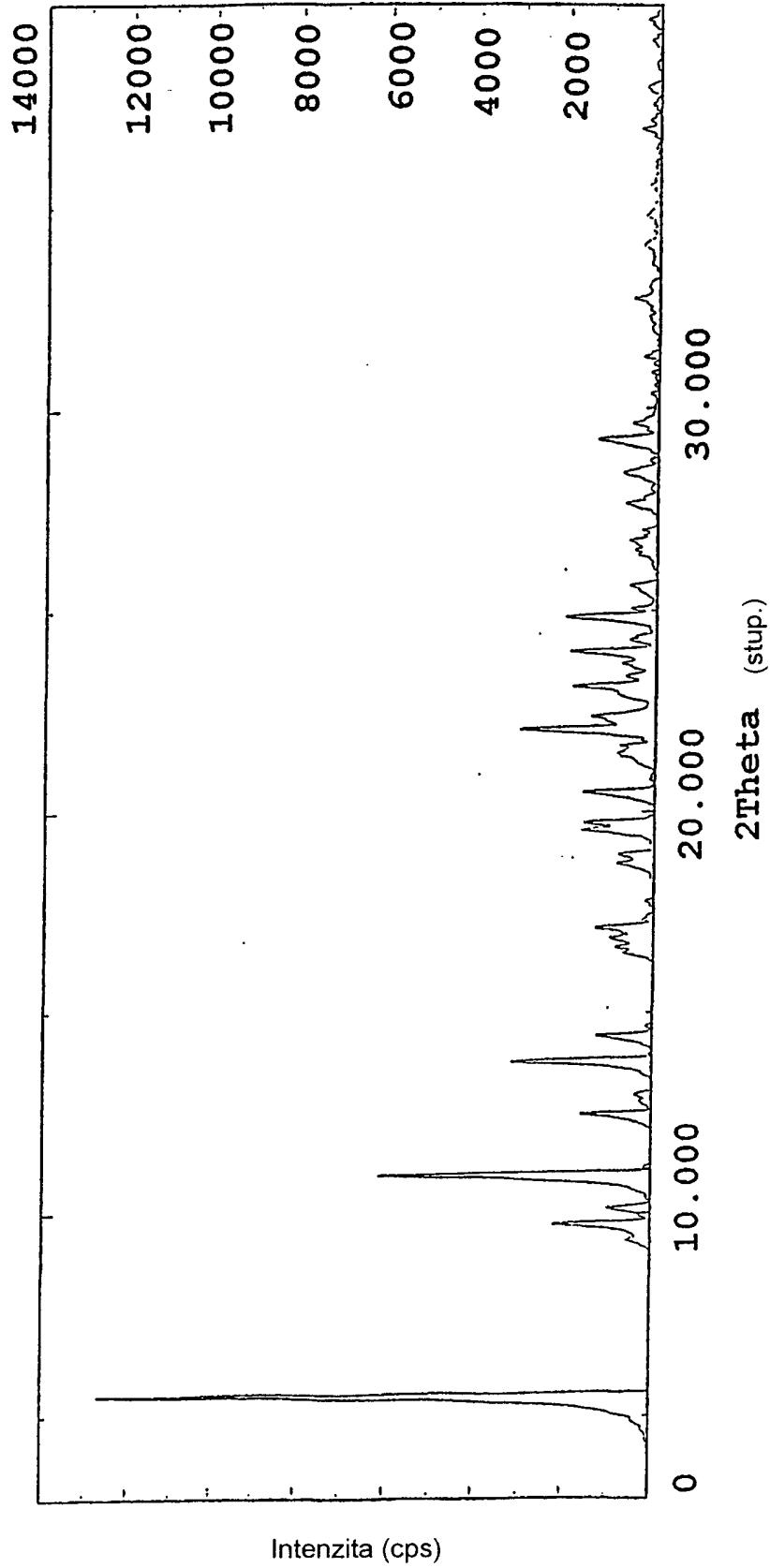
4

4. Způsob přípravy amlodipinkamsylátu podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že koncentrace amlodipinu ve směsi použité ve výrobním kroku 2) je 3 až 60 hmotn. %.
5. Způsob přípravy amlodipinkamsylátu podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství kafrosulfonové kyseliny je od 0,1 do 5,0 ekvivalentního množství vztaheno na množství amlodipinu.
6. Způsob přípravy amlodipinkamsylátu podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že organické rozpouštědlo použité v přípravném kroku 1) nebo 2) je vybráno ze skupiny zahrnující methanol, ethanol, isopropanol a acetonitril.
7. Způsob přípravy amlodipinkamsylátu podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se tuhá látka vytváří při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.
8. Farmaceutická kompozice pro ošetřování kardiovaskulárních chorob v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou složku amlodipinkamsylát podle nároku 1.

2003-2583

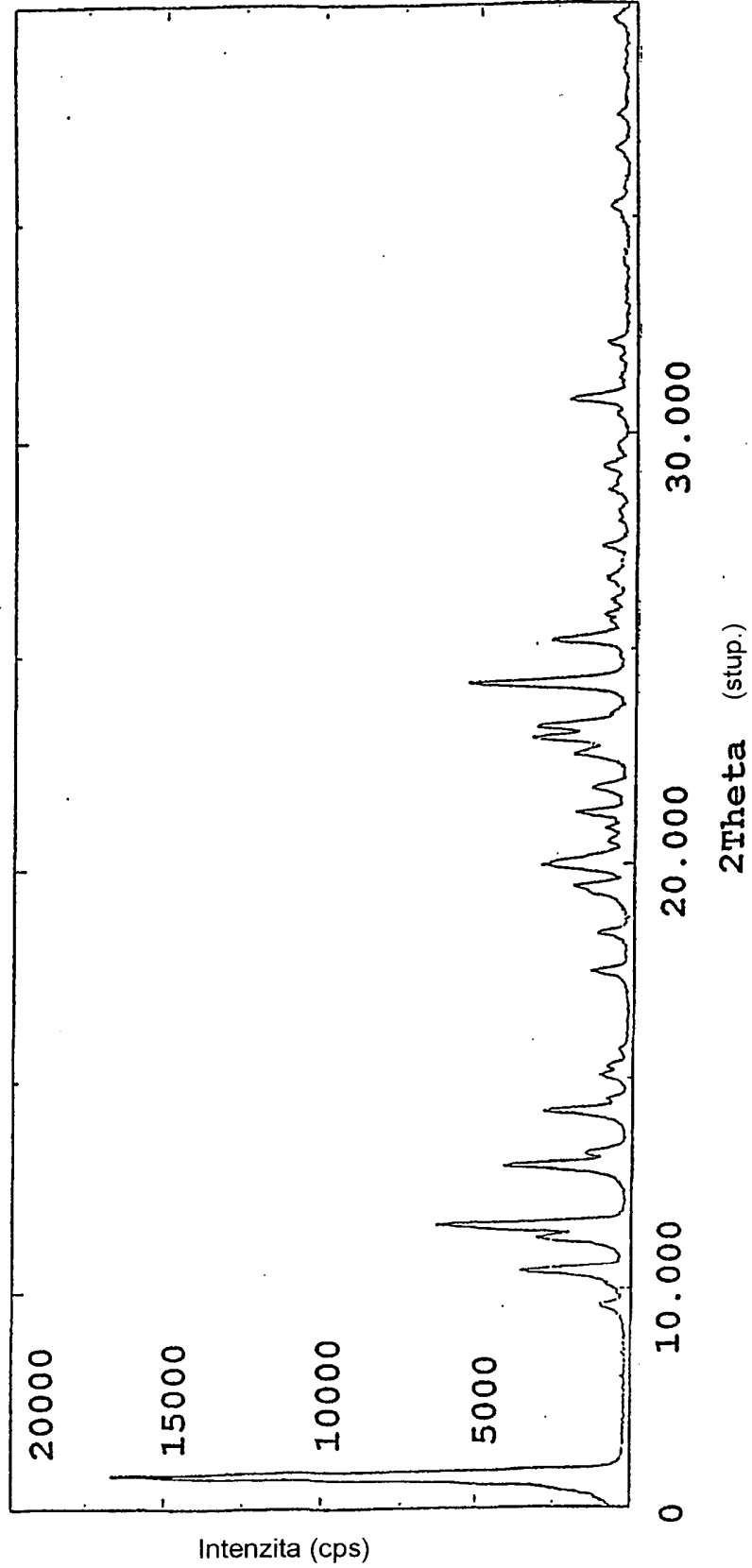
1/3

Obr. 1



2/3

Obr. 2



2003 2583

3/3

Obr. 3

