



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0026238

(51)⁷ A61K 47/38; A61P 9/12; A61K 31/4184; (13) B
A61K 31/4422; A61K 31/496; A61K
45/00; A61K 47/02; A61K 47/32; A61K
47/36; A61K 9/16; A61K 9/20; A61K
9/48; A61P 43/00; A61K 31/41; A61K
31/4178

(21) 1-2015-01644

(22) 11/10/2013

(86) PCT/JP2013/077729 11/10/2013

(87) WO 2014/058046 A1 17/04/2014

(30) 2012-226983 12/10/2012 JP

(45) 25/11/2020 392

(43) 27/07/2015 328A

(73) EA PHARMA CO., LTD. (JP)

2-1-1, Irifune, Chuo-ku, Tokyo 104-0042 Japan

(72) TANAKA Yukiko (JP); HARA Ichirou (JP); HIGUCHI Hiroyuki (JP); ONOSHITA Tomoya (JP); TERAMOTO Akiko (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT CHẸN KÊNH CANXI VÀ CHẤT CHẸN THỤ THỂ ANGIOTENSIN II

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất chặn kênh canxi và chất chặn thụ thể angiotensin II làm các thành phần hoạt tính, và 5% khối lượng chất gây rắn hoặc nhiều hơn, ít nhất chất chặn kênh canxi là ở dạng thể phân tán dạng rắn. Dược phẩm này có thể làm gia tăng tính ổn định bảo quản của chất chặn thụ thể angiotensin II. Hơn nữa, dược phẩm này có thể thể hiện profin hòa tan mà giống như profin hòa tan của chế phẩm chất chặn kênh canxi và chất chặn thụ thể angiotensin II có bán sẵn trên thị trường.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất chặn kênh canxi và chất chặn thụ thể angiotensin II làm các thành phần hoạt tính.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chúng tăng huyết áp đề cập đến tình trạng mà huyết áp tiếp tục tăng cao hơn mức bình thường. Chúng tăng huyết áp là một trong các bệnh do lối sống, và có thể phát triển thành chứng xơ cứng động mạch, bệnh tim thiếu máu cục bộ, chứng đột quỵ, hoặc tương tự, nếu tình trạng tăng huyết áp vẫn tiếp diễn.

Hiện nay, khi điều trị cho bệnh nhân mắc chứng tăng huyết áp, thì huyết áp thường được kiểm soát bằng cách sử dụng thuốc điều trị chứng tăng huyết áp (chống tăng huyết áp). Các thuốc điều trị chứng tăng huyết áp thường hay sử dụng bao gồm các chất chặn kênh canxi (CCB), các chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, các chất chặn thụ thể angiotensin II (ARB), và tương tự.

Các chất chặn kênh canxi (CCB) được biết là để ức chế sự hấp thu Ca^{2+} vào các tế bào thông qua các kênh ion để làm giảm sự co thắt cơ trơn, do đó thể hiện tác dụng chống tăng huyết áp. Hiện nay, các chất chặn kênh canxi là thuốc điều trị chứng tăng huyết áp được sử dụng rộng rãi nhất ở Nhật Bản, và được khuyến cáo là thuốc ưu tiên do các chất chặn kênh canxi có ít tác dụng phụ nghiêm trọng và là thuốc rẻ nhất chỉ sau các thuốc lợi tiểu.

Các chất chặn thụ thể angiotensin II (ARB) được biết là thể hiện tác dụng chống tăng huyết áp bằng các thụ thể angiotensin II đối kháng cụ thể để ức chế tác động sinh lý của angiotensin II, mà được sản xuất trong hệ renin-angiotensin và có tác dụng làm tăng huyết áp mạnh mẽ.

Như mô tả ở trên, các chất chặn kênh canxi và các chất chặn thụ thể angiotensin II thể hiện các tác dụng chống tăng huyết áp thông qua các cơ chế khác nhau. Do đó, đối với các bệnh nhân mắc chứng tăng huyết áp mà các triệu chứng của nó không được cải thiện nhiều khi sử dụng một trong các chất chặn, thì nên sử dụng chất chặn kênh canxi và chất chặn thụ thể angiotensin II cùng

lúc để gia tăng hiệu quả điều trị (tài liệu sáng chế 1).

Danh sách trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố sáng chế Nhật Bản số 2008-44871

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Tuy nhiên, tính ổn định bảo quản của cả hai loại thuốc này đều kém. Các chất chặn kênh canxi có vấn đề là các chất chặn này bị vỡ khi để lâu dưới ánh sáng. Mặt khác, các chất chặn thụ thể angiotensin II có vấn đề là việc bảo quản dưới điều kiện nhiệt độ cao làm giảm đáng kể tỷ lệ hòa tan. Theo đó, các chất chặn kênh canxi cần được bảo quản với điều kiện là tránh được ánh sáng, và các chất chặn thụ thể angiotensin II khi bảo quản cần chú ý đến nhiệt độ.

Nếu hai loại thuốc này được sử dụng đơn giản cùng nhau thì các nhược điểm nêu trên sẽ không phải là vấn đề lớn bởi vì chỉ cần bảo quản riêng rẽ hai loại thuốc này theo các cách khác nhau.

Tuy nhiên, trong trường hợp là thuốc hỗn hợp thì hai loại không thể được bảo quản riêng rẽ, vì vậy vấn đề không thể giải quyết được như trong trường hợp mà các thuốc được sử dụng cùng nhau. Do đó, các thuốc hỗn hợp này cần phải được bảo quản với lưu ý đến cả nhiệt độ và ánh sáng trong toàn bộ thời gian.

Ngoài ra, đối với các dược chất của các chất chặn kênh canxi và các chất chặn thụ thể angiotensin II thì có các vấn đề là cả hai đều có độ hòa tan thấp trong nước, và như vậy sẽ mất nhiều thời gian để phát huy tác dụng sau khi sử dụng các dược chất này. Ví dụ, độ hòa tan của xilnidipin trong nước, một trong các chất chặn kênh canxi, là vài ng/ml ở nhiệt độ trong phòng, và độ hòa tan của valsartan trong nước, một trong các chất chặn thụ thể angiotensin II, là xấp xỉ 0,17mg/ml. Theo đó, hiện nay, các chế phẩm chất chặn kênh canxi và các chế phẩm chất chặn thụ thể angiotensin II có bán sẵn trên thị trường được thay đổi để tăng tỷ lệ hòa tan.

Tuy nhiên, do các tỷ lệ hòa tan của các chế phẩm chất chặn kênh canxi và các chế phẩm chất chặn thụ thể angiotensin II có bán sẵn trên thị trường được

cải thiện bằng các phương pháp khác nhau nên khó để tạo ra được phẩm đơn (thuốc hỗn hợp) thể hiện được profin hòa tan của cả hai loại.

Sáng chế được hoàn thành trên cơ sở các vấn đề nêu trên. Mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất được phẩm chỉ yêu cầu các điều kiện bảo quản nhẹ nhàng bằng cách gia tăng tính ổn định bảo quản của chất chẹn thụ thể angiotensin II. Mục đích khác của sáng chế là nhằm đề xuất được phẩm (thuốc hỗn hợp) có khả năng thể hiện profin hòa tan mà giống như profin hòa tan của chế phẩm chất chẹn kênh canxi và chế phẩm chất chẹn thụ thể angiotensin II có bán sẵn trên thị trường.

Để đạt được các mục đích trên, sáng chế gồm các phương án sau.

(1) Dược phẩm chứa:

chất chẹn kênh canxi và chất chẹn thụ thể angiotensin II làm các thành phần hoạt tính; và

5% khối lượng chất gây rã hoặc nhiều hơn, trong đó

ít nhất chất chẹn kênh canxi là ở dạng thể phân tán dạng rắn.

(2) Dược phẩm theo mục (1), trong đó

chất chẹn kênh canxi là ở dạng hạt, và

chất chẹn thụ thể angiotensin II có mặt theo cách mà bao phủ một phần hoặc toàn bộ các hạt chứa chất chẹn kênh canxi.

(3) Dược phẩm theo mục (2), trong đó các hạt chứa chất gây rã.

(4) Dược phẩm theo mục (2) hoặc (3), trong đó chất gây rã bổ sung vào chất chẹn thụ thể angiotensin II theo cách mà bao phủ một phần hoặc toàn bộ các hạt.

(5) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4), trong đó chất gây rã là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có natri croscarmelloza, canxi croscarmelloza, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, cacboxymetyl tinh bột natri, crospovidon và tinh bột đã được hồ hóa sơ bộ một phần.

(6) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (5), trong đó chất chẹn kênh canxi ít nhất là một chất được chọn từ nhóm gồm có xilnidipin, amlodipin, nilvadipin, nifedipin, azelnidipin, nisoldipin, nicadipin, nimodipin,

nitrendipin và manidipin.

(7) Dược phẩm theo mục (6), trong đó chất chẹn kênh canxi là xilnidipin.

(8) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (7), trong đó chất chẹn thụ thể angiotensin II ít nhất là một chất được chọn từ nhóm gồm có valsartan, candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan, olmesartan, irbesartan và eprosartan.

(9) Dược phẩm theo mục (8), trong đó chất chẹn thụ thể angiotensin II là valsartan.

(10) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (9), trong đó tỷ lệ khối lượng của chất chẹn kênh canxi so với chất chẹn thụ thể angiotensin II là từ 1:1 đến 1:32.

(11) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (10), gồm có màng phủ chứa ít nhất một chất nhuộm màu được chọn từ nhóm gồm có oxit sắt vàng, oxit sắt đỏ và oxit sắt đen.

(12) Dược phẩm theo mục (11), trong đó tỷ lệ của chất nhuộm màu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5 phần khối lượng trong 100 phần khối lượng màng phủ.

(13) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục (11) hoặc (12), trong đó màng phủ còn chứa titan oxit.

(14) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (13), mà ở dạng viên nén, viên nang, hạt mịn, hoặc hạt.

(15) Dược phẩm theo mục (14) mà ở dạng viên nén.

(16) Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (15) mà là thuốc chống tăng huyết áp.

Dược phẩm theo sáng chế có khả năng gia tăng tính ổn định bảo quản của chất chẹn thụ thể angiotensin II. Tuy nhiên, dược phẩm có khả năng thể hiện profin hòa tan mà giống như profin hòa tan của chế phẩm chất chẹn kênh canxi và chế phẩm chất chẹn thụ thể angiotensin II có bán sẵn trên thị trường.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, các phương án thực hiện sáng chế sẽ được mô tả.

Dược phẩm theo sáng chế khác biệt ở chỗ chứa chất chặn kênh canxi và chất chặn thụ thể angiotensin II làm các thành phần hoạt tính, và 5% khối lượng chất gây rã hoặc nhiều hơn, ít nhất chất chặn kênh canxi là ở dạng thể phân tán dạng rắn.

Hơn nữa, dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là chứa các hạt chứa chất chặn kênh canxi, và chất chặn thụ thể angiotensin II. Tốt hơn nữa là, chất chặn thụ thể angiotensin II có mặt theo cách mà bao phủ một phần hoặc toàn bộ các hạt chứa chất chặn kênh canxi. Các ví dụ về dược phẩm như vậy bao gồm: các hạt và các hạt mịn mà có chất chặn thụ thể angiotensin II bao phủ và bao quanh các hạt chứa chất chặn kênh canxi; các viên nén thu được bằng cách nén hỗn hợp các hạt chứa chất chặn kênh canxi với các chất chặn thụ thể angiotensin II; và tương tự.

Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là chứa chất chặn thụ thể angiotensin II có mặt theo cách mà bao phủ một phần hoặc toàn bộ các hạt chứa chất chặn kênh canxi, và ít nhất chất chặn kênh canxi là ở dạng phân tán dạng rắn. Ngoài chất chặn kênh canxi, chất chặn thụ thể angiotensin II có thể ở dạng phân tán dạng rắn.

Trong phần mô tả và bộ yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ "thể phân tán dạng rắn" nghĩa là chất rắn mà trong đó thuốc được phân tán dưới dạng các phân tử riêng rẽ trong chất mang trợ. Trong thể phân tán dạng rắn, thuốc ở trạng thái vô định hình có mặt trong chất mang trợ. Các hợp chất cao phân tử có thể được sử dụng trong chất mang trợ mà không bị giới hạn cụ thể. Ví dụ về các hợp chất cao phân tử này bao gồm các chất kết dính, các chất huyền phù, các chất hoạt động bề mặt, và tương tự. Các chất huyền phù bao gồm gom arabic, gom xantan, natri alginat, và tương tự. Các chất hoạt động bề mặt bao gồm dầu thầu dầu polyoxyetylen đã hydro hóa, natri lauryl sulfat, polyoxyetylen-polyoxypropylen glycol, và tương tự.

Thể phân tán dạng rắn có thể thu được bằng cách, ví dụ, phương pháp tạo hạt sử dụng dung dịch mà trong đó các thành phần thuốc và chất mang trợ được hòa tan trong dung môi hữu cơ, và sau đó làm khô các hạt thu được.

Chất chặn kênh canxi

Chất chặn kênh canxi là thuốc mà ức chế sự hấp thu Ca^{2+} vào các tế bào thông qua các kênh ion để giảm sự co thắt của cơ trơn, do đó thể hiện được tác dụng hạ huyết áp.

Chất chặn kênh canxi được sử dụng theo sáng chế tốt hơn là dẫn xuất 1,4-dihydropyridin, và tốt hơn nữa là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm có xilnidipin, amlodipin, nilvadipin, nifedipin, azelnidipin, nisoldipin, nicardipin, nimodipin, nitrendipin và manidipin. Trong số các chất này, xilnidipin (tên hóa học: $(\pm)$ -2-metoxyletyl 3-phenyl-2(E)-propenyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat) là được ưu tiên đặc biệt.

Xilnidipin là hợp chất đã biết là chất chặn kênh canxi typ L/N mà ức chế cả kênh canxi typ L và kênh canxi typ N, và có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã biết. Hơn nữa, chế phẩm này có thể mua được trên thị trường. Ngoài ra, xilnidipin có thể thu được từ chế phẩm bằng cách tách hoặc các quy trình khác.

Chất chặn kênh canxi có thể là ở dạng muối được dụng, hydrat, hoặc solvat, khi cần. Các ví dụ về muối được dụng bao gồm các muối của các axit vô cơ (như clohydric, bromhydric, phosphat, sulfat), các muối của các axit hữu cơ (như axetat, succinat, maleat, fumarat, malat, tatarat), và tương tự. Ngoài ra, với chất chặn kênh canxi được sử dụng theo sáng chế thì chất quang hoạt thích hợp của nó có thể được sử dụng khi cần.

Hàm lượng chất chặn kênh canxi tốt hơn là từ 0,1 đến 10% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5% khối lượng trên 100% khối lượng chế phẩm.

Chất chặn thụ thể angiotensin II

Chất chặn thụ thể angiotensin II là thuốc chống lại chất angiotensin II làm tăng huyết áp để ngăn không cho angiotensin II kết dính với các thụ thể angiotensin II, do đó thể hiện tác dụng hạ huyết áp. Các ví dụ về chất chặn thụ thể angiotensin II bao gồm valsartan, candesartan, losartan, telmisartan, olmesartan, irbesartan, eprosartan, và tương tự. Trong các chất đó, valsartan (tên hóa học: $(-)$ -N-{4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl}-N-valeryl-L-valin) là được ưu tiên cụ thể.

Chất chẹn thụ thể angiotensin II có thể ở dạng muối được dụng, hydrat, hoặc solvat, khi cần. Ví dụ về muối được dụng bao gồm các muối của các axit vô cơ (như clohydric, bromhydric, phosphat, sulfat), các muối của axit hữu cơ (như axetat, succinat, maleat, fumarat, malat, tatrát), và tương tự. Ngoài ra, với chất chẹn thụ thể angiotensin II được sử dụng theo sáng chế thì chất quang hoạt thích hợp của nó có thể được sử dụng khi cần.

Một trong các chất chẹn thụ thể angiotensin II có thể được sử dụng riêng, hoặc sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều chất.

Hàm lượng của chất chẹn thụ thể angiotensin II tốt hơn là từ 5 đến 50% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 10 đến 40% khối lượng trên 100% khối lượng được phẩm.

Ngoài ra, tỷ lệ khối lượng của chất chẹn kênh canxi so với chất chẹn thụ thể angiotensin II tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:32, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:16.

Chất gây rã

Thuật ngữ “chất gây rã” có nghĩa là chất phụ gia bị ẩm khi đưa vào hoặc đặt trong nước, do đó gây phân rã chế phẩm.

Chất gây rã chứa trong được phẩm theo sáng chế tốt hơn là natri croscarmeloza, canxi croscarmeloza, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, cacboxymetyl tinh bột natri, crospovidon, và tinh bột đã được hồ hóa sơ bộ một phần, tốt hơn nữa là natri croscarmeloza, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, cacboxymetyl tinh bột natri, và crospovidon, còn tốt hơn nữa là natri croscarmeloza và hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, và đặt biệt tốt hơn là natri croscarmeloza. Một trong các chất gây rã có thể được sử dụng riêng rẽ, hoặc có thể được sử dụng dưới dạng hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều chất.

Tổng hàm lượng các chất gây rã là 5% khối lượng hoặc nhiều hơn, tốt hơn là từ 5 đến 35% khối lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6 đến 30% khối lượng trên 100% khối lượng được phẩm.

Tốt hơn là, các hạt chứa chất gây rã bổ sung vào chất chẹn kênh canxi. Hơn nữa, tốt hơn là, chất gây rã bổ sung vào chất chẹn thụ thể angiotensin II có

mặt theo cách mà bao phủ một phần hoặc toàn bộ các hạt. Chất gây rã (chất gây rã thứ nhất) chứa trong các hạt chứa chất chẹn kênh canxi và chất gây rã (chất gây rã thứ hai) có mặt cùng với chất chẹn thụ thể angiotensin II xung quanh các hạt có thể là chất gây rã giống nhau hoặc có thể là các loại chất gây rã khác nhau. Dược phẩm có thể chỉ chứa một trong hai chất gây rã thứ nhất và chất gây rã thứ hai, nhưng tốt hơn là dược phẩm chứa cả chất gây rã thứ nhất và chất gây rã thứ hai.

Hàm lượng của chất gây rã thứ nhất tốt hơn là từ 1 đến 15% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 1 đến 10% khối lượng trên 100% khối lượng dược phẩm.

Hàm lượng của chất gây rã thứ hai tốt hơn là từ 1 đến 30% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 2 đến 25% khối lượng trên 100% khối lượng dược phẩm.

Chất kết dính

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa chất kết dính. Các chất kết dính khác nhau có thể được sử dụng mà không bị giới hạn cụ thể. Các ví dụ của nó bao gồm các polyme tan trong nước. Trong tất cả, ưu tiên là hydroxypropyl xenluloza, hypromelozơ phtalat, metyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza axetat, cacboxymetyl xenluloza, natri cacboxymetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxyetyl metyl xenluloza, và xenluloza axetat phtalat; ưu tiên hơn là hydroxypropyl xenluloza và hypromelozơ phtalat.

Hàm lượng của chất kết dính tốt hơn là từ 1 đến 90% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 3 đến 40% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là từ 5 đến 20% khối lượng trên 100% khối lượng dược phẩm.

Trong trường hợp chất kết dính được sử dụng thì tốt hơn là các hạt chứa chất chẹn kênh canxi chứa chất kết dính.

Chất bôi trơn

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa chất bôi trơn. Các chất bôi trơn khác nhau có thể được sử dụng mà không bị giới hạn cụ thể. Các ví dụ của nó bao gồm magie stearat, axit stearic, canxi stearat, và magie cacbonat. Hàm lượng chất bôi trơn tốt hơn là từ 0,5 đến 2% khối lượng trên 100% khối lượng dược phẩm.

Trong trường hợp chất bôi trơn được sử dụng thì tốt hơn là chất bôi trơn bổ sung vào chất chẹn thụ thể angiotensin II theo cách thức mà bao phủ một phần hoặc toàn bộ các hạt.

Tá dược

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa tá dược. Các tá dược khác nhau có thể được sử dụng mà không bị giới hạn cụ thể. Các ví dụ của nó bao gồm một chất hoặc hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều chất: các sacarit như các lactoza hydrat, đường trắng mịn, glucoza, maltoza đã hydro hóa, manitol, và sorbitol; các tinh bột và các dẫn xuất của nó như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột đã được hồ hóa sơ bộ một phần, dextrin, và pululan; các xenluloza như tinh thể xenluloza và vi tinh thể xenluloza; và macrogol và magie aluminometasilicat. Trong số các chất nêu trên, ưu tiên là lactoza hydrat, manitol, tinh bột đã được hồ hóa sơ bộ một phần, và tinh thể xenluloza; ưu tiên hơn là lactoza hydrat và tinh thể xenluloza.

Một trong các tá dược có thể được sử dụng riêng rẽ, hoặc dưới dạng hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều tá dược. Tuy nhiên, trong trường hợp các tá dược được sử dụng, tá dược (tá dược thứ nhất) chứa trong các hạt chứa chất chẹn kênh canxi và tá dược (tá dược thứ hai) bổ sung vào chất chẹn thụ thể angiotensin II theo cách mà bao phủ một phần hoặc toàn bộ các hạt có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Dược phẩm này có thể chỉ chứa một trong hai tá dược thứ nhất và tá dược thứ hai.

Hàm lượng tá dược thứ nhất tốt hơn là từ 1 đến 40% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 1 đến 30% khối lượng trên 100% khối lượng dược phẩm.

Hàm lượng tá dược thứ hai tốt hơn là từ 1 đến 40% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 5 đến 30% khối lượng trên 100% khối lượng dược phẩm.

Chất hóa lỏng

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa chất hóa lỏng. Các chất hóa lỏng khác nhau có thể được sử dụng mà không bị giới hạn cụ thể. Các ví dụ của nó bao gồm silic dioxit đã hydro hóa, axit silixic khan nhẹ, và talc. Trong tất cả, silic dioxit đã hydro hóa là được ưu tiên hơn.

Hàm lượng chất hóa lỏng tốt hơn là từ 1 đến 10% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 1 đến 5% khối lượng trên 100% khối lượng dược phẩm.

Trong trường hợp chất hóa lỏng được sử dụng, tốt hơn là chất hóa lỏng bổ sung vào chất chẹn thụ thể angiotensin II theo cách mà bao phủ một phần hoặc toàn bộ các hạt.

Màng phủ

Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là có màng phủ trên bề mặt của nó. Tỷ lệ khối lượng của màng phủ trong 100% khối lượng chế phẩm nên được điều chỉnh tùy theo mục đích, và tốt hơn là từ 1 đến 10% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 3 đến 8% khối lượng.

Màng phủ có thể được hình thành trên bề mặt dược phẩm bằng cách, ví dụ, phủ chất lỏng phủ bằng máy phủ dạng chảo, máy phủ dạng trống, máy phủ kiểu tầng sôi, hoặc tương tự. Chất lỏng phủ được bào chế bằng cách hòa tan chất phủ vào nước.

Chất phủ bao gồm hypromelosa, macrogol 6000, và tương tự.

Chất nhuộm màu

Màng phủ tốt hơn là chứa chất nhuộm màu gốc oxit sắt như oxit sắt vàng, oxit sắt đỏ, hoặc oxit sắt đen. Một trong các chất nhuộm màu có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều chất.

Tỷ lệ hàm lượng chất nhuộm màu trong 100 phần khối lượng màng phủ tốt hơn là từ 0,1 đến 5 phần khối lượng, và tỷ lệ hàm lượng tốt hơn nữa là từ 0,25 đến 1 phần khối lượng.

Việc có màng phủ chứa chất nhuộm màu khiến cho nó có thể cải thiện tính bền quang của chất chẹn kênh canxi chứa trong dược phẩm. Cụ thể là, màng phủ này làm cho nó có thể giải quyết không chỉ các vấn đề của các chất chẹn thụ thể angiotensin II có tỷ lệ hòa tan bị giảm xuống khi bảo quản ở nhiệt độ cao mà còn cả vấn đề của các chất chẹn kênh canxi là dễ phá vỡ khi gặp ánh sáng.

Ngoài ra, màng phủ còn chứa chất nhuộm màu khác như titan oxit bổ sung vào chất nhuộm màu gốc oxit sắt. Trong trường hợp mà chứa titan oxit thì hàm lượng titan oxit tốt hơn là từ 5 đến 25 phần khối lượng, tốt hơn nữa là từ 10

đến 20 phần khối lượng trên 100 phần khối lượng màng phủ.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là dược phẩm dạng rắn, tốt hơn nữa là dạng viên nén, viên nang, hạt mịn, hoặc hạt, và còn tốt hơn nữa là ở dạng viên nén. Hơn nữa, hình dạng của viên nén này không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của nó bao gồm các hình tròn, các hình elip (tất cả các hình elip nhưng phải tròn: các hình ovan, các hình như quả trứng, các hình bầu dục, các hình thuôn, và tương tự), các hình thoi, các hình tam giác, và tương tự. Trong trường hợp mà tạo rãnh, hình dạng của rãnh có thể là bất kỳ loại nào bao gồm rãnh phẳng, rãnh chữ U, rãnh chữ V. Trong trường hợp viên nén có hình elip, rãnh tốt hơn là được hình thành dọc theo trục nhỏ.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là hòa tan từ 48 đến 78% khối lượng chất chẹn kênh canxi vào nước sau khi thử nghiệm hòa tan theo phương pháp cánh trộn bắt đầu được 15 phút. Tương tự, tốt hơn là hòa tan 75% khối lượng hoặc nhiều hơn chất chẹn kênh canxi vào nước sau khi thử nghiệm hòa tan theo phương pháp cánh trộn bắt đầu được 90 phút.

Hơn nữa, tốt hơn là hòa tan 75% khối lượng hoặc nhiều hơn chất chẹn thụ thể angiotensin II vào nước sau khi thử nghiệm hòa tan theo phương pháp cánh trộn bắt đầu được 15 phút. Tương tự, tốt hơn là hòa tan 85% khối lượng hoặc nhiều hơn chất chẹn thụ thể angiotensin II vào nước sau khi thử nghiệm hòa tan theo phương pháp cánh trộn bắt đầu được 30 phút.

Khi tỷ lệ hòa tan nằm trong khoảng được mô tả nêu trên thì có thể thể hiện profin hòa tan giống như profin hòa tan của chế phẩm chất chẹn kênh canxi và chế phẩm chất chẹn thụ thể angiotensin II có bán sẵn trên thị trường. Do đó, có thể thu được dược phẩm (thuốc hỗn hợp) thể hiện hiệu quả giống như trong trường hợp sử dụng hai loại chế phẩm cùng nhau.

Phương pháp sản xuất

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất theo phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực này. Dược phẩm có thể được sản xuất bằng các phương pháp như phương pháp tạo hạt khô, phương pháp tạo hạt ướt, và phương pháp nén trực tiếp. Cụ thể hơn, dược phẩm có thể được sản xuất bằng cách, ví dụ như tạo hạt chất chẹn kênh canxi, trộn các hạt chứa chất chẹn kênh canxi thu

được với chất chẹn thụ thể angiotensin II, và tạo hạt hỗn hợp bằng phương pháp tạo hạt khô, tiếp sau là nén.

Sử dụng

Dược phẩm theo sáng chế có tác dụng chống tăng huyết áp và theo đó hữu ích làm thuốc hữu ích chống tăng huyết áp để điều trị cho các bệnh nhân mắc chứng tăng huyết áp.

Mục đích sử dụng

Mục đích sử dụng chế phẩm theo sáng chế bao gồm các động vật có vú như chuột nhắt, chuột cống, chuột đồng, thỏ, mèo, chó, gia súc, cừu, khỉ, và con người. Cụ thể là, đối tượng sử dụng tốt hơn là người.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dựa trên các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này. Trong các ví dụ, trừ khi được quy định khác, “%” có nghĩa là % khối lượng.

Ví dụ 1

Các hạt xilnidipin được minh họa ở bảng 1 mà thu được bằng phương pháp tạo hạt khuấy trộn sử dụng các dung môi hữu cơ (diclometan và metanol).

Bảng 1

Thành phần		Hàm lượng (mg)
thành phần hoạt tính	xilnidipin	5
tá dược	magie aluminometasilicat	55
tá dược	tinh thể xenluloza	15,7
tá dược	lactosa hydrat	lượng vừa đủ
tá dược	macrogol 400	4,5
chất gây rã	natri croscarmeloza	12,5
chất kết dính	hydroxypropyl xenluloza	6
chất kết dính	hypromeloza phtalat	14
Tổng		124

Viên nén chưa được phủ chứa thuốc hỗn hợp xilnidipin/valsartan thu

được bằng cách trộn các hạt xilnidipin với các thành phần được minh họa ở bảng 2, tiếp theo là phương pháp tạo hạt khô, sắp xếp theo kích cỡ, và nén (lượng các chất gây rã bổ sung vào: 22,5mg/viên nén, tương ứng 9% trong viên nén chưa được phủ).

Bảng 2

Chế phẩm		Hàm lượng (mg)
thành phần hoạt tính	valsartan	40
tá dược	tinh thể xenluloza	69
chất gây rã	natri croscarmeloza	10
chất hóa lỏng	silic dioxit đã hydro hóa	4
chất bôi trơn	magie stearat	3
thành phần hoạt tính	các hạt xilnidipin	124
Tổng lượng viên nén chưa được phủ		250

Viên nén chưa được phủ thu được theo mô tả nêu trên được phủ với chế phẩm ở bảng 3 bằng cách dùng máy phủ dạng chảo. Do đó, thu được viên nén được phủ màng phủ. Tỷ lệ xilnidipin chứa trong viên nén là 1,9%; tỷ lệ valsartan, 15,2%; tỷ lệ chất gây rã thứ nhất, 4,8%; và tỷ lệ chất gây rã thứ hai, 3,8% (tổng lượng các chất gây rã, 8,6%).

Bảng 3

Chế phẩm		Hàm lượng (mg)
chất phủ	hypromeloza	8,750
chất phủ	macrogol 6000	1,875
chất nhuộm màu	titan oxit	1,875
Tổng lượng các chất phủ		12,50

Ví dụ 2

Các hạt xilnidipin được minh họa ở bảng 1 thu được bằng phương pháp tạo hạt khuấy trộn sử dụng các dung môi hữu cơ (diclometan và metanol). Viên nén chưa được phủ thuốc hỗn hợp xilnidipin/valsartan thu được bằng cách trộn các hạt xilnidipin thu được với các thành phần được minh họa ở bảng 4, tiếp theo là tạo hạt khô, sắp xếp theo kích cỡ, và nén (lượng các chất gây rã bổ sung

vào: 52,5mg/viên nén, tương ứng 21% trong một viên nén chưa được phủ). Viên nén chưa được phủ thu được được phủ với chế phẩm ở bảng 3 bằng cách dùng máy phủ dạng chảo. Do đó, thu được viên nén được phủ màng phủ. Tỷ lệ xilnidipin chứa trong viên nén là 1,9%; tỷ lệ valsartan, 15,2%; tỷ lệ chất gây rã thứ nhất, 4,8%; và tỷ lệ chất gây rã thứ hai, 15,2% (tổng lượng các chất gây rã, 20,0%).

Bảng 4

Chế phẩm		Hàm lượng (mg)
thành phần hoạt tính	valsartan	40
tá dược	tinh thể xenluloza (PH-101)	39
chất gây rã	natri croscarmelozơ	40
chất hóa lỏng	silic dioxit đã hydro hóa	4
chất bôi trơn	magie stearat	3
thành phần hoạt tính	các hạt xilnidipin	124
Tổng lượng viên nén chưa được phủ		250

Ví dụ 3

Các hạt xilnidipin được minh họa ở bảng 1 thu được bằng cách tạo hạt khuấy trộn sử dụng các dung môi hữu cơ (diclometan và metanol). Viên nén chưa được phủ thuốc hỗn hợp xilnidipin/valsartan thu được bằng cách trộn các hạt xilnidipin thu được với các thành phần được minh họa ở bảng 5, tiếp theo là tạo hạt khô, sắp xếp theo kích cỡ, và nén (lượng các chất gây rã bổ sung vào: 12,5mg/viên nén, tương ứng 29% trong một viên nén chưa được phủ). Viên nén chưa được phủ thu được được phủ chế phẩm ở bảng 3 bằng cách dùng máy phủ dạng chảo. Do đó, thu được viên nén được phủ màng phủ. Tỷ lệ xilnidipin chứa trong viên nén là 1,9%; tỷ lệ valsartan, 15,2%; tỷ lệ chất gây rã thứ nhất, 4,8%; và tỷ lệ chất gây rã thứ hai, 22,9% (tổng lượng các chất gây rã, 27,6%).

Bảng 5

Chế phẩm		Hàm lượng (mg)
thành phần hoạt tính	valsartan	40
tá dược	tinh thể xenluloza (PH-101)	19
chất gây rã	hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	60
chất hóa lỏng	silic dioxit đã hydro hóa	4
chất bôi trơn	magie stearat	3
thành phần hoạt tính	các hạt xilnidipin	124
Tổng lượng viên nén chưa được phủ		250

Ví dụ so sánh 1

Các hạt xilnidipin được minh họa ở bảng 1 thu được bằng cách tạo hạt khuấy trộn sử dụng các dung môi hữu cơ (diclometan và metanol). Thu được viên nén chưa được phủ thuốc phối hợp xilnidipin/valsartan bằng cách trộn các hạt xilnidipin thu được với các thành phần được minh họa ở bảng 6, tiếp theo là tạo hạt khô, sắp xếp theo kích cỡ, và nén (lượng các chất gây rã bổ sung vào: 12,5mg/viên nén, tương ứng 5% trong một viên nén chưa được phủ). Viên nén chưa được phủ thu được được phủ với chế phẩm ở bảng 3 bằng cách dùng máy phủ dạng chảo. Do đó, thu được viên nén được phủ màng phủ. Tỷ lệ xilnidipin chứa trong viên nén là 1,9%; tỷ lệ valsartan, 15,2%; tỷ lệ chất gây rã thứ nhất, 4,8%; và tỷ lệ chất gây rã thứ hai, 0,0% (tổng lượng các chất gây rã, 4,8%).

Bảng 6

Chế phẩm		Hàm lượng (mg)
thành phần hoạt tính	valsartan	40
tá dược	tinh thể xenluloza	79
chất hóa lỏng	silic dioxit đã hydro hóa	4
chất bôi trơn	magie stearat	3
thành phần hoạt tính	các hạt xilnidipin	124
Tổng lượng viên nén chưa được phủ		250

Ví dụ thử nghiệm 1

Thử nghiệm độ hòa tan của valsartan được tiến hành theo thử nghiệm độ hòa tan (phương pháp cánh trộn) được mô tả trong điều khoản của Dược điển thư tái bản lần thứ 16 về thử nghiệm độ hòa tan ở mức 50 vòng/phút sử dụng 900ml nước làm chất lỏng thử nghiệm. Chất lỏng thử nghiệm được gom lại sau khi thử nghiệm bắt đầu được 15 phút và 30 phút, và khảo sát bằng phương pháp sắc ký lỏng để tính tỷ lệ độ hòa tan của valsartan.

Ví dụ thử nghiệm 2

Thử nghiệm độ hòa tan của xilnidipin được tiến hành theo thử nghiệm độ hòa tan (phương pháp cánh trộn) được mô tả trong điều khoản của Dược điển thư tái bản lần thứ 16 về thử nghiệm độ hòa tan ở mức 50 vòng/phút sử dụng 900ml dịch lỏng thứ hai làm chất lỏng thử nghiệm mà 0,1% trọng lượng/thể tích polysorbat 80 được bổ sung vào. Chất lỏng thử nghiệm được gom lại sau khi thử nghiệm bắt đầu được 15 phút và 90 phút, và được khảo sát bằng phương pháp sắc ký lỏng để tính phần trăm độ hòa tan của xilnidipin.

Ví dụ thử nghiệm 3

Tỷ lệ độ hòa tan được tính theo ví dụ thử nghiệm 1 sau khi bảo quản một tháng trong tình trạng kín khí ở điều kiện nhiệt độ là 60°C.

Kết quả

Các tỷ lệ hòa tan (%) ở các ví dụ từ 1 đến 3 và ví dụ so sánh 1 được tính theo các ví dụ thử nghiệm 1 và 2.

Lưu ý rằng các giá trị đích được đặt ra có xem xét đến các tỷ lệ hòa tan của chế phẩm xilnidipin có bán sẵn trên thị trường là viên nén ATELEC (nhãn hiệu đã được đăng ký) và chế phẩm valsartan có bán sẵn trên thị trường là viên nén DIOVAN (nhãn hiệu đã được đăng ký). Nếu tất cả các tỷ lệ hòa tan của xilnidipin và valsartan thỏa mãn các giá trị đích, thì chế phẩm được đánh giá là ○. Bên cạnh đó, nếu một trong các giá trị đích bất kỳ không được thỏa mãn, thì chế phẩm được đánh giá là ×.

Kết quả là, ở các ví dụ từ 1 đến 3, cả xilnidipin và valsartan đều thể hiện các tỷ lệ độ hòa tan ở các giá trị mục tiêu, xác nhận rằng các chế phẩm có các tỷ

lệ hòa tan đích. Tuy nhiên, ở ví dụ so sánh 1, tỷ lệ hòa tan ở giá trị đích không được thể hiện. Điều này xác nhận rằng chế phẩm không có các tỷ lệ hòa tan đích.

Bảng 7

		Giá trị đích	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 1
Tỷ lệ hòa tan valsartan (%)	15 phút	75 hoặc lớn hơn	83	100	96	74
	30 phút	85 hoặc lớn hơn	89	101	99	85
Tỷ lệ hòa tan xilnidipin(%)	15 phút	48-78	77	70	70	75
	90 phút	75 hoặc lớn hơn	91	90	90	91
Kết quả			○	○	○	×

Tính ổn định của việc sử dụng các ví dụ 1 và 2 cũng như viên nén DIOVAN 40mg (sản phẩm có bán sẵn trên thị trường) được kiểm tra ở ví dụ thử nghiệm 3. Kết quả là, các chế phẩm có các chế phẩm của các ví dụ 1 và 2 giữ lại được các phần trăm độ hòa tan cao ngay cả sau khi bảo quản.

Bảng 8

		Ví dụ 1		Ví dụ 2		Viên nén DIOVAN 40mg	
		trước khi bảo quản	sau khi bảo quản	trước khi bảo quản	sau khi bảo quản	trước khi bảo quản	sau khi bảo quản
Tỷ lệ hòa tan valsartan(%)	15 phút	83	78	86	79	88	29
	30 phút	89	88	95	91	98	56

Ví dụ 4

Các hạt xilnidipin được minh họa ở bảng 9 thu được bằng cách tạo hạt khuấy trộn sử dụng các dung môi hữu cơ (diclometan và metanol).

Bảng 9

Thành phần		Hàm lượng (mg)
thành phần hoạt tính	xilnidipin	5
tá dược	magie aluminometasilicat	55
tá dược	tinh thể xenluloza	15,7
tá dược	lactoza hydrat	lượng vừa đủ
tá dược	macrogol 400	4,5
chất gây rã	natri croscarmeloza	12,5
chất kết dính	hydroxypropyl xenluloza	6
chất kết dính	hypromeloza phtalat	14
Tổng		124

Viên nén chưa được phủ thuốc hỗn hợp xilnidipin/valsartan thu được bằng cách trộn các hạt xilnidipin với các thành phần được minh họa ở bảng 10, tiếp theo là tạo hạt khô, sắp xếp theo kích cỡ, và nén.

Bảng 10

Chế phẩm		Hàm lượng (mg)
thành phần hoạt tính	valsartan	40
tá dược	tinh thể xenluloza	59
chất gây rã	hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	20
chất hóa lỏng	silic dioxit đã hydro hóa	4
chất bôi trơn	magie stearat	3
thành phần hoạt tính	các hạt xilnidipin	124
Tổng lượng viên nén chưa được phủ		250

Viên nén chưa được phủ thuốc theo mô tả ở trên được phủ với chế phẩm ở bảng 11 bằng cách dùng máy phủ dạng chảo. Do đó, thu được viên nén được phủ màng phủ. Tỷ lệ xilnidipin chứa trong viên nén là 1,9%; tỷ lệ valsartan,

15,2%; tỷ lệ chất gây rã thứ nhất, 4,8%; và tỷ lệ chất gây rã thứ hai, 7,6% (tổng lượng các chất gây rã, 12,4%). Tỷ lệ chất nhuộm màu gốc oxit sắt trong 100 phần khối lượng màng phủ là 1,0 phần khối lượng; tỷ lệ titan oxit, 14,8 phần khối lượng.

Bảng 11

Chế phẩm		Hàm lượng (mg)
chất phủ	hypromeloza	8,750
chất phủ	macrogol 6000	1,875
chất nhuộm màu	titan oxit	1,875
chất nhuộm màu	oxit sắt đen	0,131
Tổng lượng các chất phủ		12,631

Ví dụ so sánh 2

Các hạt xilnidipin được minh họa ở bảng 9 thu được bằng cách tạo hạt khuấy trộn sử dụng các dung môi hữu cơ (diclometan và metanol).

Viên nén chưa được phủ thuốc hỗn hợp xilnidipin/valsartan thu được bằng cách trộn các hạt xilnidipin thu được với các thành phần được minh họa ở bảng 10, tiếp theo là tạo hạt khô, sắp xếp theo kích cỡ, và nén.

Viên nén chưa được phủ thuốc được phủ với chế phẩm ở bảng 12 bằng cách dùng máy phủ dạng chảo. Do đó, thu được viên nén được phủ màng phủ. Tỷ lệ xilnidipin chứa trong viên nén là 1,9%; tỷ lệ valsartan, 15,2%; tỷ lệ chất gây rã thứ nhất, 4,8%; và tỷ lệ chất gây rã thứ hai, 7,6% (tổng lượng các chất gây rã, 12,4%). Tỷ lệ chất nhuộm màu gốc oxit sắt trong 100 phần khối lượng màng phủ là 0,0 phần khối lượng; tỷ lệ titan oxit, 15,0 phần khối lượng.

Bảng 12

Chế phẩm		Hàm lượng (mg)
chất phủ	hypromeloza	8,750
chất phủ	macrogol 6000	1,875
chất nhuộm màu	titan oxit	1,875
Tổng lượng các chất phủ		12,50

Ví dụ 5

Các hạt xilnidipin được minh họa ở bảng 13 thu được bằng cách tạo hạt khuấy trộn sử dụng các dung môi hữu cơ (diclometan và metanol).

Bảng 13

Thành phần		Hàm lượng (mg)
thành phần hoạt tính	xilnidipin	10
tá dược	magie aluminometasilicat	110
tá dược	tinh thể xenluloza	31,4
tá dược	lactoza hydrat	lượng vừa đủ
tá dược	macrogol 400	7
chất gây rã	natri croscarmeloza	25
chất kết dính	hydroxypropyl xenluloza	12
chất kết dính	hypromeloza phtalat	28
Tổng		247,2

Viên nén chưa được phủ thuốc hỗn hợp xilnidipin/valsartan thu được bằng cách trộn các hạt xilnidipin với các thành phần được minh họa ở bảng 14, tiếp theo là tạo hạt khô, sắp xếp theo kích cỡ, và nén.

Bảng 14

Chế phẩm		Hàm lượng (mg)
thành phần hoạt tính	valsartan	80,8
tá dược	tinh thể xenluloza	78
chất gây rã	natri croscarmeloza	80
chất hóa lỏng	silic dioxit đã hydro hóa	8
chất bôi trơn	magie stearat	6
thành phần hoạt tính	các hạt xilnidipin	247,2
Tổng lượng viên nén chưa được phủ		500

Viên nén chưa được phủ thuốc theo mô tả ở trên được phủ với chế phẩm ở bảng 15 bằng cách dùng máy phủ dạng chảo. Do đó, thu được viên nén được phủ màng phủ. Tỷ lệ xilnidipin chứa trong viên nén là 1,9%; tỷ lệ valsartan, 15,5%; tỷ lệ chất gây rã thứ nhất, 4,8%; và tỷ lệ chất gây rã thứ hai, 15,4% (tổng

lượng các chất gây rã, 20,2%). Tỷ lệ chất nhuộm màu gốc oxit sắt trong 100 phần khối lượng màng phủ là 0,25 phần khối lượng; tỷ lệ titan oxit, 15,0 phần khối lượng.

Bảng 15

Chế phẩm		Hàm lượng (mg)
chất phủ	hypromeloza	14
chất phủ	macrogol 6000	3
chất nhuộm màu	titan oxit	3
chất nhuộm màu	oxit sắt vàng	0,05
Tổng lượng các chất phủ		20,05

Ví dụ 6

Các hạt xilnidipin được minh họa ở bảng 13 thu được bằng cách tạo hạt khuấy trộn sử dụng các dung môi hữu cơ (diclometan và metanol). Thu được viên nén chưa được phủ thuốc hỗn hợp xilnidipin/valsartan bằng cách trộn các hạt xilnidipin thu được với các thành phần được minh họa ở bảng 14, tiếp theo là tạo hạt khô, sắp xếp theo kích cỡ, và nén. Viên nén chưa được phủ thu được được phủ với chế phẩm ở bảng 16 bằng cách dùng máy phủ dạng chảo. Do đó, thu được viên nén được phủ màng phủ. Tỷ lệ xilnidipin chứa trong viên nén là 1,9%; tỷ lệ valsartan, 15,5%; tỷ lệ chất gây rã thứ nhất, 4,8%; và tỷ lệ chất gây rã thứ hai, 15,4% (tổng lượng các chất gây rã, 20,2%). Tỷ lệ chất nhuộm màu gốc oxit sắt trong 100 phần khối lượng màng phủ là 0,25 phần khối lượng; tỷ lệ titan oxit, 15,0 phần khối lượng.

Bảng 16

Chế phẩm		Hàm lượng (mg)
chất phủ	hypromeloza	14
chất phủ	macrogol 6000	3
chất nhuộm màu	titan oxit	3
chất nhuộm màu	oxit sắt đỏ	0,05
Tổng lượng các chất phủ		20,05

Ví dụ 7

Các hạt xilnidipin được minh họa ở bảng 13 thu được bằng cách tạo hạt khuấy trộn sử dụng các dung môi hữu cơ (diclometan và metanol). Thu được viên nén chưa được phủ thuốc hỗn hợp xilnidipin/valsartan bằng cách trộn các hạt xilnidipin thu được với các thành phần được minh họa ở bảng 14, tiếp theo là tạo hạt khô, sắp xếp theo kích cỡ, và nén. Viên nén chưa được phủ thu được được phủ với chế phẩm ở bảng 17 bằng cách dùng máy phủ dạng chảo. Do đó, thu được viên nén được phủ màng phủ. Tỷ lệ xilnidipin chứa trong viên nén là 1,9%; tỷ lệ valsartan, 15,5%; tỷ lệ chất gây rã thứ nhất, 4,8%; và tỷ lệ chất gây rã thứ hai, 15,4% (tổng lượng các chất gây rã, 20,2%). Tỷ lệ chất nhuộm màu gốc oxit sắt trong 100 phần khối lượng màng phủ là 0,25 phần khối lượng; tỷ lệ titan oxit, 15,0 phần khối lượng.

Bảng 17

Chế phẩm		Hàm lượng (mg)
chất phủ	hypromelozơ	14
chất phủ	macrogol 6000	3
chất nhuộm màu	titan oxit	3
chất nhuộm màu	oxit sắt vàng	0,025
chất nhuộm màu	oxit sắt đỏ	0,025
Tổng lượng các chất phủ		20,05

Ví dụ so sánh 3

Các hạt xilnidipin được minh họa ở bảng 13 thu được bằng cách tạo hạt khuấy trộn sử dụng các dung môi hữu cơ (diclometan và metanol). Thu được viên nén chưa được phủ thuốc hỗn hợp xilnidipin/valsartan bằng cách trộn các hạt xilnidipin thu được với các thành phần được minh họa ở bảng 14, tiếp theo là tạo hạt khô, sắp xếp theo kích cỡ, và nén. Viên nén chưa được phủ thu được được phủ với chế phẩm ở bảng 18 bằng cách dùng máy phủ dạng chảo. Do đó, thu được viên nén được phủ màng phủ. Tỷ lệ xilnidipin chứa trong viên nén là 1,9%; tỷ lệ valsartan, 15,5%; tỷ lệ chất gây rã thứ nhất, 4,8%; và tỷ lệ chất gây rã thứ hai, 15,4% (tổng lượng các chất gây rã, 20,2%). Tỷ lệ chất nhuộm màu gốc oxit sắt trong 100 phần khối lượng màng phủ là 0,0 phần khối lượng; tỷ lệ

titan oxit, 15,0 phần khối lượng.

Bảng 18

Chế phẩm		Hàm lượng (mg)
chất phủ	hypromeloza	14
chất phủ	macrogol 6000	3
chất nhuộm màu	titan oxit	3
Tổng lượng các chất phủ		20

Ví dụ thử nghiệm 4

Thử nghiệm tính bền quang được tiến hành bằng cách chiếu xạ với độ rọi 1.200.000lx, và tính được tổng lượng các chất liên quan đến xilnidipin.

Kết quả

Tổng các lượng chất liên quan đến xilnidipin ở các ví dụ từ 4 đến 7 và các ví dụ so sánh 2 và 3 được tính theo ví dụ thử nghiệm 4. Kết quả là, khi so sánh với các ví dụ so sánh 2 và 3 mà chỉ bổ sung titan oxit vào, thì tổng các lượng chất liên quan đến xilnidipin được giải thích ở các ví dụ từ 4 đến 7 đều là các giá trị nhỏ, xác nhận độ bền quang với ánh sáng.

Bảng 19

	Ví dụ 4	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ so sánh 3
Tổng lượng các chất liên quan đến xilnidipin	0,51%	6,07%	nhỏ hơn 0,05%	nhỏ hơn 0,05%	nhỏ hơn 0,05%	1,31%

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Dược phẩm theo sáng chế có thể làm gia tăng tính ổn định bảo quản của chất chẹn thụ thể angiotensin II. Hơn nữa, dược phẩm này có khả năng thể hiện profin hòa tan mà giống như profin hòa tan của chế phẩm chất chẹn kênh canxi và chất chẹn thụ thể angiotensin II có bán sẵn trên thị trường. Do đó, dược phẩm này là khá hữu ích trong công nghiệp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa:

từ 0,5 đến 5% khối lượng của chất chẹn kênh canxi và từ 10 đến 40% khối lượng của chất chẹn thụ thể angiotensin II làm thành phần hoạt tính;

từ 5 đến 35% khối lượng của chất gây phân rã;

từ 3 đến 40% khối lượng của chất kết dính;

tá dược; và

màng phủ chứa (1) ít nhất một chất nhuộm màu được chọn từ nhóm bao gồm oxit sắt vàng, oxit sắt đỏ và oxit sắt đen, và (2) titan oxit, trong đó

ít nhất chất chẹn kênh canxi là ở dạng phân tán dạng rắn,

chất chẹn kênh canxi là xilnidipin,

chất chẹn thụ thể angiotensin II là valsartan,

chất gây phân rã là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm croscarmellose natri và hydroxypropyl xenluloza được thể thấp,

chất kết dính là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl xenluloza và hypromellose phtalat, và

tá dược ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm magie aluminometasilicat, xenluloza kết tinh, lactose hydrat, và macrogol.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó

chất chẹn kênh canxi là ở dạng hạt, và

chất chẹn thụ thể angiotensin II có mặt theo cách bao phủ một phần hoặc bao phủ toàn bộ các hạt chứa chất chẹn kênh canxi.

3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó các hạt này chứa chất gây phân rã.

4. Dược phẩm theo điểm 2 hoặc 3, trong đó ngoài chất chẹn thụ thể angiotensin II, chất gây phân rã có mặt theo cách bao phủ một phần hoặc bao phủ toàn bộ các hạt.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó tỷ lệ khối lượng của chất chẹn kênh canxi với chất chẹn thụ thể angiotensin II là 1:1 đến

1:32.

6. Được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó tỷ lệ của chất nhuộm màu so với 100 phần khối lượng của màng phủ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5 phần khối lượng.
7. Được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó được phẩm này là ở dạng viên nén, viên nang, hạt mịn, hoặc hạt.
8. Được phẩm theo điểm 7, trong đó được phẩm này là ở dạng viên nén.