



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

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

(11)



1-0026579

(51)⁷ A61K 9/28; A61K 31/20; A61K 31/40

(13) B

(21) 1-2017-00772

(22) 13/08/2015

(86) PCT/KR2015/008523 13/08/2015

(87) WO2016/024844 18/02/2016

(30) 10-2014-0105463 13/08/2014 KR

(45) 25/12/2020 393

(43) 25/07/2017 352A

(73) 1. KOREA UNITED PHARM. INC. (KR)

25-23, Nojanggongdan-gil, Jeondong-myeon, Sejong 30011, Republic of Korea

2. UNITED SCIENCE R&D CENTER (KR)

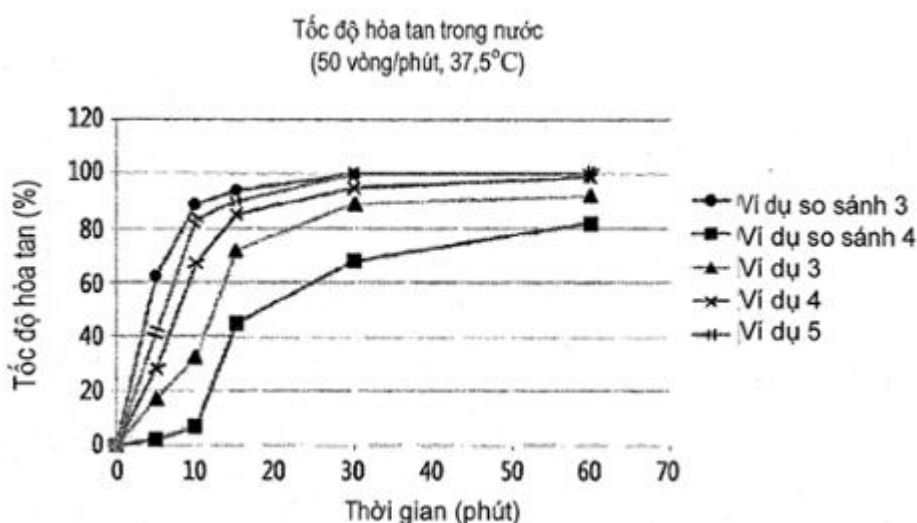
64, Gongdan-ro Yeongi-myeon, Sejong-si 30058, Republic of Korea

(72) CHOI, Youn Woong (KR); HA, Dae Chul (KR); CHO, Sang Min (KR); SONG, Hee Yong (KR); KWON, In Ho (KR); YANG, Seung Jin (KR); MIN, Byung Gu (KR); KIM, Ah Young (KR).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) CHẾ PHẨM KẾT HỢP ĐỂ DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA ESTE CỦA AXIT BÉO OMEGA-3 VÀ STATIN, PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp làm được phẩm chứa este của axit béo omega-3 và statin. Chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa viên nén chứa statin, viên nén này được bao nang trong viên nang chứa este của axit béo omega-3, và do đó chế phẩm này gần như được ngăn chặn hoàn toàn với môi trường bên ngoài như nước, độ pH thấp, v.v., và có lợi ích là thể hiện độ ổn định cao, tốc độ phân rã và tốc độ hòa tan tốt.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa este của axit béo omega-3 và statin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Este của axit béo omega-3 đóng một vai trò quan trọng trong việc làm giảm mức triglyxerit (TG) huyết trong huyết thanh, huyết áp tâm thu và tâm trương và tốc độ xung, và hoạt tính của phức VII-phospholipit làm yếu tố làm đông máu, mà không có tác dụng phụ bất kỳ.

Statin được biết là làm giảm nguy cơ của bệnh tim động mạch vành (*coronary heart disease*: CHD) cho khoảng một phần ba số người mắc ban đầu nhưng nó chỉ có tác dụng giới hạn với TG và lipoprotein tỷ trọng cao (*high-density lipoprotein*: HDL) trong huyết thanh.

Theo đó, chế phẩm kết hợp chứa chất ức chế HMG-CoA reductaza và este của axit béo omega-3 có lợi thế là ở chỗ chúng có thể làm giảm một cách hữu hiệu và đồng thời mức cholesterol và triglyxerit trong máu của bệnh nhân mắc chứng tăng cholesterol-huyết cần được kiểm soát mức triglyxerit. Liên quan đến vấn đề này, nhiều nỗ lực đã được thực hiện để tạo ra chế phẩm kết hợp chứa hai dược chất này.

Ví dụ, Công bố đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số 10-2012-0109950 (Tài liệu 1) mô tả chế phẩm dạng phức để dùng qua đường miệng chứa este của axit béo omega-3 và chất ức chế HMG-CoA reductaza và phương pháp của nó, và ngoài ra, 2) Công bố đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số 10-2013-0104059 (Tài liệu 2) mô tả dược phẩm dạng phức chứa lớp bên trong của axit béo omega-3; lớp giữa của polyme trong nước; và lớp bên ngoài của chất ức chế HMG-CoA reductaza hoặc muối dược dụng của nó.

Ngoài ra, Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2013-0115281 (Tài liệu 3) mô tả chế phẩm gelatin mềm nhiều pha trong đó chế phẩm gelatin mềm chứa dạng liều

rắn chứa hợp chất statin được xử lý sơ bộ và chế phẩm gelatin mềm chứa este của axit béo omega-3 được gắn vào đó.

Tuy nhiên, các giải pháp được mô tả trong các Tài liệu 1 và 2 liên quan đến chế phẩm mà trong đó statin được bao một cách đồng nhất lên lớp bên ngoài, trong đó omega-3 được chứa trong đó. Do đó, các chế phẩm này sẽ có diện tích bề mặt rất lớn so với viên nén bình thường, và kết quả là, chúng là những chế phẩm mà có thể phá hủy độ ổn định và hàm lượng các chất và làm gia tăng tạp chất do tương tác với môi trường bên ngoài như độ ẩm, độ pH thấp, v.v.. Do đó, rất khó để kiểm soát lượng statin hòa tan và có khả năng cao là sẽ có vấn đề trong việc duy trì hàm lượng đồng đều.

Trong trường hợp giải pháp được mô tả trong Tài liệu 3, còn có chế phẩm trong đó statin có thể tương tác với hàm lượng ẩm bên ngoài, sẽ gây ra vấn đề làm thoái biến độ ổn định và hàm lượng các chất và làm gia tăng tạp chất.

Sau tất cả các trường hợp trên, các tác giả sáng chế đã nỗ lực phát triển chế phẩm kết hợp trong đó statin và omega-3 được trộn với nhau, và kết quả là, chúng tạo ra được chế phẩm mà có thể khắc phục được các khiếm khuyết trong các giải pháp kỹ thuật trước đó, nhờ đó hoàn thành được sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm kết hợp chứa este của axit béo omega-3 và statin, chế phẩm này có độ ổn định tốt, có thể làm ức chế sự gia tăng tạp chất, và ngăn ngừa sự phá hủy hàm lượng statin.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm kết hợp chứa este của axit béo omega-3 và statin, chế phẩm này có tốc độ phân rã và tốc độ hòa tan tốt.

Giải pháp kỹ thuật

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng, chế phẩm này gồm

viên nang chứa este của axit béo omega-3; và

viên nén chứa statin, viên nén này được bao nang trong viên nang.

Trong chế phẩm kết hợp nêu trên, viên nén chứa statin còn có thể chứa chất gây rã, và viên nén chứa statin có thể là viên mà được bao bằng chất nền làm lớp bao màng.

Theo phương án tiêu biểu, lớp vỏ bên ngoài của viên nang có thể chứa ít nhất một loại thành phần được chọn từ nhóm bao gồm gồm arabic, gồm tragacan, gồm karaya, gồm ghatti, gồm guar, gồm đậu carob, gồm Tara, gồm Konjac, algin, aga, caragenan, Fluran[®], pectin, Zelan[®], manan, glyxerin, gelatin, và gồm xanthan.

Theo phương án tiêu biểu khác, chế phẩm có thể là chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng, trong đó statin được chứa trong chế phẩm kết hợp được hòa tan với lượng nằm trong khoảng từ 70% trọng lượng đến 85% trọng lượng tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm kết hợp trong các điều kiện theo phương pháp cánh khuấy tổng quát trong vòng 30 phút đến 1 giờ; hoặc statin được chứa trong chế phẩm kết hợp được hòa tan với lượng nằm trong khoảng từ 70% trọng lượng đến 85% trọng lượng tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm kết hợp trong các điều kiện theo phương pháp giũ trong vòng 30 phút đến 1 giờ.

Lợi ích của sáng chế

Chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế bao gồm viên nang chứa este của axit béo omega-3 và viên nén chứa statin, viên nén này được bao nang trong viên nang, và viên nén chứa statin được ngăn chặn hoàn toàn với môi trường bên ngoài như nước, độ pH thấp, v.v... Do đó, chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế có lợi ích là thể hiện độ ổn định cao, tốc độ phân rã và tốc độ hòa tan tốt.

Ngoài ra, chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế, mặc dù viên nén chứa statin được bao nang trong viên nang, có tốc độ phân rã và hòa tan cao. Hơn nữa, chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế được phân rã và hòa tan trong khoảng thời gian thích hợp và do đó statin có thể được tránh bị tiếp xúc với axit của dạ dày.

Ngoài ra, do lớp vỏ của viên nang là trong suốt, viên nén chứa statin được bao nang trong đó nhìn thấy được bằng mắt thường từ phía bên ngoài, và kết quả là, chế

phẩm kết hợp theo sáng chế có tác dụng về mặt tâm lý và mang tính quảng cáo do tạo ra sự tin cậy cho người dùng, v.v..

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện đồ thị minh họa tốc độ hòa tan tốt của chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế.

FIG. 2 thể hiện hình ảnh về chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng được bào chế theo Ví dụ 1 theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng bao gồm viên nang chứa este của axit béo omega-3; và viên nén chứa statin, viên nén này được bao nang trong viên nang, và theo phương án tiêu biểu, chế phẩm kết hợp có thể là chế phẩm kết hợp làm được phẩm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “viên nang” là để chỉ dạng viên mà được bào chế bằng cách nhồi thuốc hoặc được chất vào viên nang hoặc bằng cách hình thành sự nang hóa thành viên nang, và thuật ngữ “viên nén” là để dạng viên mà được bào chế bằng cách nén thuốc hoặc được chất vào một hình dáng cụ thể sau khi thêm chất hỗ trợ vào đó.

Este của axit béo omega-3 có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc làm giảm mức triglycerit huyết trong huyết thanh (TG), decreasing huyết áp tâm thu và tâm trương và tốc độ xung, và reducing hoạt tính của phức VII-phospholipit làm yếu tố làm đông máu, và gần như không có tác dụng ngược trong cơ thể người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “axit béo omega-3” bao gồm tất cả các chất được gọi là axit béo chưa bão hòa ω -3, axit béo chưa bão hòa mức độ cao ω -3, và axit béo đa-bất bão hòa (PUFA), và còn bao gồm axit docosahexaenoic (DHA), axit eicosapentaenoic (EPA), axit arachidonic (ARA), axit docosapentaenoic, axit α -linolenic, hỗn hợp của chúng, v.v... Theo phương án tiêu biểu, axit béo omega-3 có thể là este của axit béo omega-3 alkyl.

Statin có thể làm giảm mức cholesterol trong máu bằng cách làm trì hoãn sự hình thành cholesterol nhờ ức chế HMG-CoA reductaza, quá trình này sẽ kiểm soát được tốc độ hình thành cholesterol trong cơ thể, hoặc bằng cách làm tăng khả năng của gan để loại bỏ cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (*low-density lipoprotein*: LDL) là loại cholesterol đã có sẵn trong máu. Do đó, tác dụng chính của statin là làm giảm mức độ cholesterol LDL.

Statin được biết là làm giảm nguy cơ của bệnh tim động mạch vành (*coronary heart disease*: CHD) cho khoảng một phần ba số người mắc ban đầu nhưng nó chỉ có tác dụng giới hạn với TG và lipoprotein tỷ trọng cao (*high-density lipoprotein*: HDL) trong huyết thanh.

Bệnh nhân mắc chứng tăng cholesterol-huyết và chứng loạn lipid-huyết kết hợp có mức LDL và TG tăng, và do đó thấy rõ ràng rằng việc sử dụng kết hợp este của axit béo omega-3 và statin có thể là hữu hiệu khi mức LDL và TG cùng cao tại cùng một thời điểm.

Theo đó, chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng, trong đó este của axit béo omega-3 và statin được kết hợp với nhau, không chỉ được mong đợi để tạo ra tác dụng tốt như được mô tả trên đây, mà còn được mong đợi để giải quyết được sự bất tiện cho bệnh nhân, người cần phải dùng hai loại dược chất khác nhau, do đó sẽ có tác dụng cải thiện sự tương hợp của dược chất.

Tuy nhiên, chế phẩm kết hợp bao gồm hai hoặc nhiều hoạt chất có thể có vấn đề ở chỗ, hai hoặc nhiều dược chất này có thể tương tác với nhau, và còn cả vấn đề hòa tan, phân rã v.v..., của một trong số các thành phần này có thể trở thành vấn đề cho thành phần còn lại, và do đó việc bào chế các thành phần này để sử dụng ở cơ thể người là không dễ dàng với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ, trong trường hợp chế phẩm kết hợp mà chế phẩm bao gồm este của axit béo omega-3 có mặt gần với phần nhân của chế phẩm kết hợp trong khi statin được bố trí trên bề mặt của phần nhân, cần thiết phải bao phủ statin này trên bề mặt của phần nhân để sử dụng cho cơ thể người, do đó sẽ dẫn đến diện tích bề mặt rất lớn so với viên nén bình thường.

Độ mất ổn định của statin do môi trường bên ngoài (độ ẩm, độ pH thấp due to CO₂-chứa không khí, v.v...) là đã biết rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này. Do các yếu tố môi trường bên ngoài, như diện tích mà statin tiếp xúc với không khí sẽ trở nên lớn hơn, các vấn đề như giảm độ ổn định và hàm lượng của statin, tăng tạp chất v.v... có thể xảy ra. Do các vấn đề nêu trên, thuốc, mà không thể đưa vào thị trường do không có được sự phê duyệt của cơ quan thẩm quyền tương ứng, có thể sẽ phải đối mặt với vấn đề mà chúng không thể được áp dụng trong công nghiệp.

Ngoài ra, trong trường hợp chế phẩm trên đây, khi statin được phân bố trên bề mặt của phần nhân, rất khó để kiểm soát được kiểu hòa tan và còn có khả năng cao là vấn đề có thể xảy ra kèm theo sự không đồng đều của hàm lượng. Do đó, nhiều thử nghiệm và sai sót của chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này là cần thiết để hoàn thiện chế phẩm, do đó làm gia tăng giá thành do sự phát triển này.

Ngoài ra, chế phẩm gelatin mềm nhiều pha, ví dụ, chế phẩm gelatin mềm (bao gồm chế phẩm rắn chứa statin) và chế phẩm gelatin mềm (chứa este của axit béo omega-3) được kết hợp lại, có thể được xem xét.

Thậm chí trong trường hợp này, statin có thể vẫn ở tình trạng tương tác với độ ẩm và không khí bên ngoài, và do đó các vấn đề làm giảm độ ổn định và hàm lượng của statin và làm tăng tạp chất vẫn không thể được giải quyết.

Trong trường hợp chế phẩm kết hợp theo sáng chế, chế phẩm có cấu trúc trong đó viên nén chứa statin được bao nang trong (được kết hợp vào bên trong) viên nang chứa este của axit béo omega-3. Do viên nén được bao nang phía bên trong của viên nang và độ ẩm bên ngoài và không khí không thể xuyên qua lớp nang chứa este của axit béo omega-3 với đặc tính ưa mỡ, statin được chứa trong viên nén sẽ được ngăn chặn tiếp xúc với môi trường bên ngoài như độ ẩm, không khí, v.v..., và kết quả là, statin có thể có độ ổn định trong một thời gian dài.

Theo phương án tiêu biểu theo sáng chế, chế phẩm kết hợp, mà bao gồm viên nang chứa este của axit béo omega-3; và viên nén chứa statin (ví dụ, atorvastatin hoặc rosuvastatin) được bao nang trong viên nang, được đưa vào các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm khác nhau trong 1 thời gian dài. Kết quả là phát hiện ra rằng, hàm lượng statin

được chứa trong chế phẩm kết hợp không thay đổi, do đó khẳng định độ ổn định tốt của chế phẩm kết hợp.

Theo phương án tiêu biểu khác, chế phẩm kết hợp mà bao gồm viên nang chứa este của axit béo omega-3; và viên nén chứa statin (ví dụ, atorvastatin hoặc rosuvastatin) được bao nang trong viên nang, được đưa vào điều kiện thử nghiệm độ hòa tan và kết quả là phát hiện ra rằng viên nang được phân rã hoàn toàn trong vòng 30 phút.

Ngoài ra, khi chế phẩm kết hợp được đưa vào thử nghiệm hòa tan (phương pháp giỏ hoặc phương pháp cánh khuấy chung), phát hiện ra rằng statin với lượng nằm trong khoảng từ 70% trọng lượng đến 85% trọng lượng tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm kết hợp được hòa tan trong vòng 30 phút đến 1 giờ. Theo phương án tiêu biểu, statin với lượng nằm trong khoảng từ 70% trọng lượng đến 85% trọng lượng tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm kết hợp được hòa tan trong vòng 30 phút đến 1 giờ trong điều kiện là tốc độ từ 50 vòng/phút đến 150 vòng/phút trong suốt thử nghiệm hòa tan.

Tức là, do chế phẩm kết hợp được phân rã và/hoặc được hòa tan trong khoảng thời gian thích hợp, sự tiếp xúc của statin với axit của dạ dày do sự phân rã và/hoặc hòa tan cực kỳ nhanh có thể được ngăn ngừa.

Ngoài ra, cấu trúc của chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế sẽ không đưa đến tác dụng tiêu cực liên quan đến tác động *in vivo* của este của axit béo omega-3 và statin, tức là, hoạt chất, và thể hiện tác dụng của nó.

Theo phương án tiêu biểu, este của axit béo omega-3 được bao gồm trong chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 30% trọng lượng đến 80% trọng lượng tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng.

Khi este của axit béo omega-3 được chứa trong đó với lượng nhỏ hơn 30% trọng lượng tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng, có một bất lợi là tác dụng điều trị sẽ không đủ. Ngược lại, khi este của axit béo omega-3 được chứa trong đó với lượng cao hơn 80% trọng lượng tương ứng với tổng

trọng lượng của chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng, sẽ có sự gia tăng về kích thước của viên nang mềm được tạo thành do đó làm hạ sự tương hợp của thuốc.

Theo phương án tiêu biểu theo sáng chế, statin được bao gồm trong chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% trọng lượng đến 10% trọng lượng tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng.

Khi statin được chứa trong đó với lượng nhỏ hơn 0,5% trọng lượng tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng, có một bất lợi là tác dụng điều trị sẽ không đủ. Ngược lại, khi statin được chứa trong đó với lượng cao hơn 10% trọng lượng tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng, tác dụng phụ có thể xảy ra do quá liều dùng thuốc.

Statin được bao gồm trong chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm atorvastatin, rosuvastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, và muối được dụng của nó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối được dụng” là để chỉ muối mà được bào chế bằng phương pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế liên quan đến, và phương pháp điều chế muối được dụng mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

Đặc biệt là, muối được dụng có thể bao gồm muối chấp nhận được về mặt dược hoặc sinh lý có nguồn gốc từ axit vô cơ và axit hữu cơ được mô tả dưới đây, nhưng muối được dụng là không bị giới hạn ở những muối này.

Ví dụ về các axit thích hợp có thể bao gồm axit clohydric, axit bromic, axit sulfuric, axit nitric, axit perchloric, axit fumaric, axit maleic, axit phosphoric, axit glycolic, axit lactic, axit salixylic, axit succinic, axit *p*-toluensulfonic, axit tarttric, axit axetic, axit xitric, axit metansulfonic, axit formic, axit benzoic, axit malonic, axit naphthalen-2-sulfonic, axit benzensulfonic acid, v.v...

Muối có nguồn gốc từ bazơ thích hợp có thể bao gồm kim loại kiềm (ví dụ, natri hoặc kali) và kim loại kiềm thổ (ví dụ, magie).

Viên nén chứa statin theo sáng chế có thể ở dạng viên nén được bao màng mỏng được bao bằng chất nền làm lớp bao màng, và bazơ làm lớp bao màng mỏng này có thể bao gồm ít nhất một loại chất được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, etyl xenluloza, và polyvinyl axetat. Theo phương án tiêu biểu, bazơ làm lớp bao màng mỏng được sử dụng có thể bao gồm Opadry, bao gồm Opadry® White, Opadry® Pink, Opadry® Green, Opadry® Orange, Opadry® Blue, Opadry® Yellow, Opadry® Brown, v.v...

Như được mô tả trên đây, trong việc bào chế chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng mà chứa statin và este của axit béo omega-3, tương tác giữa hai loại dược chất có thể gây nên vấn đề. Theo đó, chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế có cấu trúc trong đó viên nén chứa statin được bao nang trong viên nang chứa este của axit béo omega-3, và như thế, sự tương tác giữa hai loại dược chất có thể được ngăn chặn.

Chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng chứa statin có thể bao gồm tá dược, chất gắn kết, chất gây rã, tác nhân thúc đẩy phân rã, chất làm trơn, tác nhân làm lớp bao màng mỏng, bazơ làm lớp bao màng mỏng, bazơ làm lớp bao tan trong ruột, bazơ viên nang mềm, tác nhân tạo huyền phù của viên nang được dụng, v.v...

Cụ thể, chất gây rã có thể bao gồm ít nhất một loại chất được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza, tinh bột ngô, bột aga, metylxenluloza, bentonit, tinh bột hydroxypropyl, carboxymethylxenluloza natri, natri alginat, carboxymethylxenluloza canxi, canxi xitrat, natri lauryl sulfat, axit silixic khan, dextran, nhựa trao đổi ion, polyvinyl axetat, formaldehyt, casein, amyloza, gôm guar, natri bicacbonat, polyvinylpyrrolidon, canxi phosphat, tinh bột gelatin hóa, gôm arabic, amylopectin, pectin, natri polyphosphat, etylxenluloza, đường trắng, magie nhôm silicat, *D*-sorbitol, crospovidon, DST, croscarmeloza natri, và natri tinh bột glycolat. Theo phương án tiêu biểu, tốt hơn là chất gây rã có thể là ít nhất một kind được chọn từ crospovidon, DST, croscarmeloza natri, và natri tinh bột glycolat.

Để làm tăng tốc độ phân rã của chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế, chất gây rã có thể được sử dụng với lượng dư. Lượng dư là để chỉ lượng vượt quá 20% trọng lượng tương ứng với tổng trọng lượng của viên nén chứa statin.

Nói chung, khi lượng dư chất gây rối được sử dụng, viên nén có thể được hòa tan ở tốc độ nhanh hơn, và sẽ có khả năng là độ ẩm trong không khí có thể bị ảnh hưởng, do đó tác động lên độ ổn định của viên nén. Tuy nhiên, trong trường hợp chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế, viên nén chứa statin được bao nang trong viên nang chứa este của axit béo omega-3, và do đó, thậm chí khi lượng dư chất gây rối được sử dụng, độ ổn định của viên nén sẽ không bị ảnh hưởng bởi vì chế phẩm kết hợp được ngăn chặn hoàn toàn với độ ẩm.

Trong chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế, lớp vỏ hoặc màng vỏ của viên nang, mà trong đó este của axit béo omega-3 được chứa trong đó, có thể chứa ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm gồm arabic, gồm tragacan, gồm karaya, gồm ghatti, gồm guar, gồm đậu carob, gồm Tara, gồm Konjac, algin, aga, caragenan, Fluran[®], pectin, Zelan[®], mannan, glyxerin, gelatin, và gồm xanthan. Theo phương án tiêu biểu, lớp vỏ có thể là glyxerin hoặc gelatin được cô (ví dụ, OMACOR[®]).

Liên quan đến lớp vỏ của viên nang, loại và lượng thành phần có thể được xác định theo mức độ của công nghệ thông thường sao cho được chất chứa trong vỏ viên nang như este của axit béo omega-3 có thể được phân rã và hòa tan ở tốc độ trong phạm vi thích hợp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn kèm theo các Ví dụ sau. Tuy nhiên, các Ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa, và sáng chế không bị giới hạn bởi các Ví dụ này.

Ví dụ 1. Bào chế chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế 1

Bào chế viên nén được bao màng chứa atorvastatin

Theo chế phẩm được mô tả trong Bảng 1 dưới đây, atorvastatin canxi, xenluloza vi tinh thể, lactoza hydrat, và canxi cacbonat được trộn với nhau trong một máy trộn, được trộn với dung dịch gắn kết (polysrbat 80, hydroxypropyl xenluloza), được tạo viên cốm trong thiết bị tạo viên cốm hỗn hợp có tốc độ, làm khô ở 50°C trong 8 giờ, được tạo hạt cầu trong máy tạo hạt cầu lực phay, cho trải qua quy trình sau

trộn bằng cách thêm croscarmeloza natri và magie stearat vào đó, và được nén bằng cách sử dụng máy tạo viên nén kiểu quay. Tiếp theo, polyvinyl axetat (PVA) và nước được trộn với nhau để tạo ra dung dịch bao, và viên nén đã được nén được bao bằng dung dịch bao, và được sấy khô để tạo ra viên nén được bao màng chứa atorvastatin.

Bao nang viên nén được bao màng chứa atorvastatin và tạo ra viên nang mềm

Tiếp theo, vỏ viên nang mềm được điều chế bằng cách sử dụng caragenan và glyxerin cô đặc bằng máy tạo màng viên nang mềm, và viên nén được bao màng mỏng chứa atorvastatin được bao nang trong viên nang, được nạp este của axit béo omega-3, và được làm kín bằng cách sử dụng máy bao nang gelatin mềm.

Bảng 1

Ví dụ 1	
Phần viên nén chứa statin (mg)	
Atorvastatin canxi	21,7
Xenluloza vi tinh thể	40,0
Lactosa hydrat	54,5
Canxi cacbonat	66,0
Croscarmeloza natri	12,0
DST	-
Polysrbat 80	0,8
Hydroxypropyl xenluloza	4,0
Magie stearat	1,0
Phần bao viên nén(mg)	
HPMC	-
PVA	6
Dung dịch trong viên nang (mg)	
Omega-3	1,000
Vỏ viên nang (mg)	

Carrageenan	200
Glyxerin cô đặc	50

Ví dụ 2. Bào chế chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế 2

Việc bào chế được thực hiện theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 trừ điều là polyvinyl axetat trong phần bao viên nén theo Bảng 1 được thay thế bằng 6mg hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC).

Ví dụ 3. Bào chế chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế 3

Theo chế phẩm được mô tả trong Bảng 2 dưới đây, atorvastatin canxi, xenluloza vi tinh thể, lactoza hydrat, canxi cacbonat, và croscarmeloza natri (7,5mg) được trộn với nhau trong một máy trộn, được trộn với dung dịch gắn kết (polysrbat 80, hydroxypropyl xenluloza), được tạo viên cốm trong thiết bị tạo viên cốm hỗn hợp có tốc độ, làm khô ở 50°C trong 8 giờ, được tạo hạt cầu trong máy tạo hạt cầu lực phay, cho trải qua quy trình sau trộn bằng cách thêm croscarmeloza natri (7,5mg) và magie stearat vào đó, và được nén bằng cách sử dụng máy tạo viên nén kiểu quay. Tiếp theo, hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC) và nước được trộn với nhau để tạo ra dung dịch bao, và viên nén đã được nén được bao bằng dung dịch bao, được sấy khô và coated with viên nén được bao màng chứa atorvastatin. Tiếp theo, việc bao nang viên nén được bao màng chứa atorvastatin và quy trình tạo viên nang mềm được thực hiện theo cách tương tự như trong Ví dụ 1.

Bảng 2

Ví dụ 3	
Phần viên nén chứa statin (mg)	
Atorvastatin canxi	21,7
Xenluloza vi tinh thể	40
Lactoza hydrat	51,5

Canxi cacbonat	66
Croscarmeloza natri	15
DST	-
Polysrbat 80	0,8
Hydroxypropyl xenluloza	4
Magie stearat	1
Phần bao viên nén(mg)	
HPMC	6
PVA	-
Dung dịch trong viên nang (mg)	
Omega-3	1,000
Vỏ viên nang (mg)	
Carrageenan	200
Glyxerin cô đặc	50

Ví dụ 4. Bào chế chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế 4

Việc bào chế được thực hiện theo cách tương tự như trong Ví dụ 3 trừ điều là lượng lactoza hydrat trong phần viên nén chứa statin trong Bảng 2 được làm giảm đến 36,5mg và lượng croscarmeloza natri được gia tăng đến 30mg. Croscarmeloza natri được chia thành hai phần và lần lượt được thêm vào trước khi trộn và sau khi trộn.

Ví dụ 5. Bào chế chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế 5

Việc bào chế được thực hiện theo cách tương tự như trong Ví dụ 4 trừ điều là chất gây rã (DST) được bổ sung vào với lượng 15mg và lượng lactoza hydrat được làm giảm đến 21,5mg trong quá trình trộn atorvastatin và tá dược.

Ví dụ 6. Bào chế chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế 6

Bào chế viên nén được bao chứa atorvastatin

Theo chế phẩm được mô tả trong Bảng 3 dưới đây, atorvastatin canxi, canxi cacbonat, pre-gelatinized tinh bột, và xenluloza vi tinh thể được trộn với nhau trong một máy trộn, được trộn với dung dịch gắn kết (polysrbat 80, hydroxypropyl xenluloza), được tạo viên cốm trong thiết bị tạo viên cốm hỗn hợp có tốc độ, làm khô ở 50°C trong 8 giờ, được tạo hạt cầu trong máy tạo hạt cầu lực phay, cho trải qua quy trình sau trộn bằng cách thêm croscarmelozơ natri, natri tinh bột glycolat, magie stearat, và silicon dioxit tạo keo vào đó, và được nén bằng cách sử dụng máy tạo viên nén kiểu quay. Tiếp theo, Opadry® White (OY-C-7000A) và nước được trộn với nhau để tạo ra dung dịch bao, và viên nén đã được nén được bao bằng dung dịch bao và được sấy khô để tạo ra viên nén chứa atorvastatin.

Bao nang viên nén được bao chứa atorvastatin và tạo thành viên nang

Tiếp theo, vỏ viên nang mềm được điều chế bằng cách sử dụng gelatin và glyxerin cô đặc bằng máy tạo màng viên nang mềm, và viên nén chứa atorvastatin được bao nang trong viên nang, được nạp etyl este của axit omega-3 90, và được làm kín bằng cách sử dụng máy bao nang gelatin mềm.

Bảng 3

Ví dụ 6	
Phần viên nén chứa statin (mg)	
Atorvastatin canxi	10,85
Canxi cacbonat	33,0

Croscarmellose natri	8,0
Natri tinh bột glycolat	5,0
Pre-gelatinized tinh bột	20,0
Xenluloza vi tinh thể	19,60
Polysrbat 80	0,4
Hydroxypropyl xenluloza	2,0
Colloidal silicon dioxide	0,65
Magie stearat	0,50
Phần bao viên nén(mg)	
HPMC	-
Opadry [®] White (OY-C-7000A)	3,0
Dung dịch trong viên nang (mg)	
Omega-3-acid ethyl ester 90	1,000
Vỏ viên nang (mg)	
Gelatin	293,0
Glyxerin cô đặc	135,0

Ví dụ 7. Bào chế chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo sáng chế 7

Bào chế viên nén được bao chứa rosuvastatin

Theo chế phẩm được mô tả trong Bảng 4 dưới đây, rosuvastatin canxi và anhydrous dibasic canxi phosphat được trộn với nhau trong một máy trộn, được trộn với xenluloza vi tinh thể, lactoza hydrat, và crospovidon, cho trải qua quy trình sau trộn bằng cách thêm magie stearat (được chiết từ dầu cọ) vào đó, và được nén bằng cách sử dụng máy tạo viên nén kiểu quay. Tiếp theo, Opadry® Pink (03F640026), ethanol, và nước được trộn với nhau để tạo ra dung dịch bao, và viên nén đã được nén được bao bằng dung dịch bao và được sấy khô để tạo ra viên nén chứa rosuvastatin.

Bao nang viên nén được bao chứa rosuvastatin và tạo thành viên nang

Tiếp theo, vỏ viên nang mềm được điều chế bằng cách sử dụng gelatin và glyxerin cô đặc bằng máy tạo màng viên nang mềm, và viên nén chứa rosuvastatin được bao nang trong viên nang, được nạp etyl este của axit omega-3 90, và được làm kín bằng cách sử dụng máy bao nang gelatin mềm.

Bảng 4

Ví dụ 7	
Phần viên nén chứa statin (mg)	
Rosuvastatin canxi	10,4
Lactoza hydrat	58,0
Xenluloza vi tinh thể	15,0
Anhydrous dibasic canxi phosphat	10,9
Crospovidon	5,0
Magie stearat	1,5
Phần bao viên nén (mg)	
Opadry® Pink (03F640026)	3,0

Dung dịch trong viên nang (mg)	
Omega-3-acid etyl ester 90	1,000
Vỏ viên nang (mg)	
Gelatin	293,0
Glyxerin cô đặc	135,0

Ví dụ so sánh 1. Bào chế viên nén được bao màng chứa atorvastatin

Atorvastatin viên nén được bao màng được bào chế theo cách thức đối với viên nén part chứa statin và phần bao viên nén (quy trình bao nang viên nén được bao chứa atorvastatin và tạo thành viên nang được loại bỏ).

Ví dụ so sánh 2. Bào chế chế phẩm kết hợp trong đó viên nén thường chứa statin được bao nang phía bên trong của được phẩm chứa este của axit béo omega-3

Chế phẩm kết hợp được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 1 được mô tả trong Bảng 1 trừ điều là quy trình bao màng mỏng trong Ví dụ 1 được loại bỏ (phần bao viên nén không có mặt).

Ví dụ so sánh 3. Viên nén một được chất loại thương mại chứa atorvastatin

Viên nén loại thương mại chứa atorvastatin canxi làm hoạt chất (Lipitor[®], Pfizer Pharmaceuticals Korea Ltd.) được mua từ thị trường và được sử dụng làm Ví dụ so sánh 3.

Ví dụ so sánh 4. Bào chế chế phẩm kết hợp trong đó viên nén chứa statin mà không có chất gây rã được bao nang phía bên trong của được phẩm chứa este của axit béo omega-3

Chế phẩm kết hợp được điều chế theo cách tương tự như trong Ví dụ 2 trừ điều là croscarmelloza natri không được chứa trong chế phẩm và hàm lượng lactoza hydrat được gia tăng đến 66,5mg.

Ví dụ so sánh 5. Bào chế viên nén được bao màng chứa rosuvastatin

Viên nén được bao chứa rosuvastatin được bào chế theo cách thức đối với viên nén part chứa statin và phần bao viên nén (quy trình bao nang viên nén được bao chứa rosuvastatin và tạo thành viên nang được loại bỏ).

Ví dụ thử nghiệm 1. Thử nghiệm về độ ổn định (thử nghiệm tăng tốc)

Mẫu được bào chế trong Ví dụ 1 và 2 và Ví dụ so sánh 1 và 2 được bảo quản trong các điều kiện $40 \pm 2^\circ\text{C}$ và $75 \pm 5\%$ độ ẩm tương đối (*relative humidity*: RH) và lượng atorvastatin canxi trong mỗi mẫu sau 0, 1, 2, 3, và 6 tháng được tính toán. Kết quả được thể hiện trong Bảng 5 dưới đây. Mẫu từ Ví dụ so sánh 1 và 2 thể hiện mức giảm đáng kể về lượng atorvastatin canxi trong thời gian bảo quản vượt qua hai tháng, trong khi đó mẫu từ Ví dụ 1 và 2 thể hiện gần như không thay đổi về lượng atorvastatin canxi thậm chí sau 6 tháng bảo quản. Như vậy, chế phẩm kết hợp được bào chế trong Ví dụ 1 và 2 thể hiện độ ổn định tốt thậm chí sau một thời gian bảo quản dài.

Bảng 5

Hàm lượng Atorvastatin Canxi (%)				
Thời gian (Tháng)	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ 1	Ví dụ 2
0	100,72	101,02	100,98	100,82
1	100,81	99,42	101,12	100,62
2	99,98	97,96	100,61	101,21
3	99,25	95,42	100,12	100,42
6	97,03	90,23	99,25	99,72

Ví dụ thử nghiệm 2. Thử nghiệm về độ ổn định (thử nghiệm thời gian dài)

Mẫu được bào chế trong Ví dụ 1 và 2 và Ví dụ so sánh 1 và 2 được bảo quản trong các điều kiện $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và $60 \pm 5\%$ RH và lượng atorvastatin canxi trong mỗi mẫu sau 0, 2, 4, 6, 8, 12, và 18 tháng được tính toán. Kết quả được thể hiện trong Bảng 6 dưới đây. Mẫu từ Ví dụ so sánh 1 và 2 thể hiện mức giảm đáng kể về lượng atorvastatin canxi trong thời gian bảo quản qua bốn tháng, trong khi đó mẫu từ Ví dụ 1 và 2 thể hiện gần như không thay đổi về lượng atorvastatin canxi thậm chí sau 6 tháng

bảo quản. Như vậy, chế phẩm kết hợp được bảo chế trong Ví dụ 1 và 2 thể hiện độ ổn định tốt thậm chí sau một thời gian bảo quản dài.

Bảng 6

Hàm lượng Atorvastatin Canxi (%)				
Thời gian (Tháng)	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ 1	Ví dụ 2
0	100,52	100,92	100,23	100,45
2	100,14	97,56	100,42	100,74
4	100,34	95,21	100,27	100,42
6	99,46	91,12	100,16	100,34
8	99,14	88,13	99,98	100,26
12	97,25	80,42	99,46	99,56
18	96,75	72,48	99,14	99,37

Ví dụ thử nghiệm 3. Thử nghiệm về độ ổn định (thử nghiệm thhời gian dài)

Mẫu được bảo chế trong Ví dụ 3 và Ví dụ so sánh 3 được bảo quản trong các điều kiện nhiệt độ trong phòng ($20 \pm 2^{\circ}\text{C}$) và $60 \pm 5\%$ RH và lượng atorvastatin canxi trong mỗi mẫu sau 0, 1, và 3 tháng được tính toán. Kết quả được thể hiện trong Bảng 7 dưới đây. Viên nén chứa atorvastatin được chứa trong viên nang mềm Ví dụ 3 thể hiện độ ổn định tương tự khi so sánh với độ ổn định của viên nén đơn chứa atorvastatin theo Ví dụ so sánh 3.

Bảng 7

Hàm lượng Atorvastatin Canxi (%)		
Thời gian (Tháng)	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ 3
0	$103,7 \pm 1,3$	$102,0 \pm 0,9$
1	$100,6 \pm 3,4$	$104,2 \pm 0,9$
3	$102,4 \pm 0,7$	$103,3 \pm 0,4$

Ví dụ thử nghiệm 4. Thử nghiệm về độ ổn định (thử nghiệm thhời gian dài)

Mẫu được bảo chế trong Ví dụ 3 và Ví dụ so sánh 3 được bảo quản trong các điều kiện $45 \pm 2^\circ\text{C}$ và $75 \pm 5\%$ RH và lượng atorvastatin canxi trong mỗi mẫu sau 0, 1, và 3 tháng được tính toán. Kết quả được thể hiện trong Bảng 8 dưới đây. Viên nén chứa atorvastatin được chứa trong viên nang mềm Ví dụ 3 thể hiện độ ổn định tương tự khi so sánh với độ ổn định của viên nén đơn chứa atorvastatin theo Ví dụ so sánh 3.

Bảng 8

Hàm lượng Atorvastatin Canxi (%)		
Thời gian (Tháng)	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ 3
0	$103,7 \pm 1,3$	$102,0 \pm 0,9$
1	$104,0 \pm 1,4$	$102,6 \pm 0,9$
3	$99,8 \pm 1,0$	$99,7 \pm 0,3$

Ví dụ thử nghiệm 5. Thử nghiệm về độ ổn định (thử nghiệm thời gian dài)

Mẫu được bảo chế trong Ví dụ 7 và Ví dụ so sánh 5 được bảo quản trong các điều kiện nhiệt độ trong phòng ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) và $60 \pm 5\%$ RH và lượng rosuvastatin canxi trong mỗi mẫu sau 0, 1, và 3 tháng được tính toán. Kết quả được thể hiện trong Bảng 9 dưới đây. Viên nén chứa rosuvastatin được chứa trong viên nang mềm Ví dụ 7 thể hiện độ ổn định tương tự khi so sánh với độ ổn định của viên nén đơn chứa atorvastatin theo Ví dụ so sánh 5.

Bảng 9

Hàm lượng Rosuvastatin Canxi (%)		
Thời gian (Tháng)	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ 7
0	$100,2 \pm 1,1$	$101,7 \pm 1,4$
1	$99,8 \pm 1,3$	$101,5 \pm 1,3$
3	$99,5 \pm 1,4$	$102,3 \pm 1,2$

Ví dụ thử nghiệm 6. Thử nghiệm về độ ổn định (thử nghiệm thời gian dài)

Mẫu được bào chế trong Ví dụ 7 và Ví dụ so sánh 5 được bảo quản trong các điều kiện $45 \pm 2^\circ\text{C}$ và $75 \pm 5\% \text{ RH}$ và lượng rosuvastatin canxi trong mỗi mẫu sau 0, 1, và 3 tháng được tính toán. Kết quả được thể hiện trong Bảng 10 dưới đây. Viên nén chứa rosuvastatin được chứa trong viên nang mềm Ví dụ 7 thể hiện độ ổn định tương tự khi so sánh với độ ổn định của viên nén đơn chứa atorvastatin theo Ví dụ so sánh 5,

Bảng 10

Hàm lượng Rosuvastatin Canxi (%)		
Thời gian (Tháng)	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ 7
0	$99,8 \pm 0,9$	$102,1 \pm 1,1$
1	$101,4 \pm 1,2$	$100,8 \pm 0,7$
3	$100,5 \pm 1,1$	$101,2 \pm 1,3$

Ví dụ thử nghiệm 7. Thử nghiệm hòa tan (1)

Tốc độ hòa tan của atorvastatin canxi từ mẫu được bào chế trong Ví dụ 3, 4, và 5 và Ví dụ so sánh 3 và 4 theo thời gian được xác định trong các điều kiện thử nghiệm sau đây theo phương pháp thứ hai của thử nghiệm hòa tan (phương pháp cánh khuấy chung) theo Dược điển Hàn. Kết quả được thể hiện in FIG. 1.

Điều kiện hòa tan:

1. Dung dịch hòa tan: nước
2. Thể tích của dung dịch hòa tan: 900ml
3. VÒNG/PHÚT: 50 vòng/phút

Ví dụ thử nghiệm 8. Thử nghiệm phân rã (1)

Thời gian phân rã của chế phẩm kết hợp được bào chế trong Ví dụ 1 và 7 và Viên nén được bào chế trong Ví dụ so sánh 1 và 5 được xác định trong dung dịch nước ($\text{pH}=1,2$) ở 37°C trên cơ sở thử nghiệm phân rã theo phương pháp thử nghiệm chung của Dược điển Hàn.

Kết quả là, cả hai chế phẩm kết hợp được bào chế trong Ví dụ 1 và 7 và Viên nén được bào chế trong Ví dụ so sánh 1 và 5 được phân rã hoàn toàn trong vòng

khoảng 30 phút. Như vậy, mặc dù viên nén chứa statin được bao nang bên trong của chế phẩm kết hợp, viên nang theo các Ví dụ này được phân rã hoàn toàn trong vòng 30 phút và tiếp theo este của axit béo omega-3 được tháo ra ngoài do đó khẳng định độ phân rã tốt của chúng.

Ví dụ thử nghiệm 9. Thử nghiệm hòa tan (2)

Tốc độ hòa tan của mẫu được bào chế trong Ví dụ 1 (atorvastatin canxi) và Ví dụ 7 (rosuvastatin canxi) theo thời gian được xác định trong các điều kiện thử nghiệm được mô tả dưới đây theo phương pháp thứ nhất (phương pháp giỏ) và phương pháp thứ hai (phương pháp cánh khuấy tổng quát) của thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Hàn.

Kết quả là, khi thử nghiệm được thực hiện ở tốc độ 150 vòng/phút theo phương pháp thứ nhất (phương pháp giỏ), cả hai chế phẩm kết hợp được bào chế trong Ví dụ 1 và 7 thể hiện mức độ hòa tan statin với lượng nằm trong khoảng từ 70% trọng lượng đến 85% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm kết hợp trong vòng 1 giờ. Ngoài ra, khi thử nghiệm được thực hiện ở tốc độ 100 vòng/phút theo phương pháp thứ hai (phương pháp cánh khuấy tổng quát), cả hai chế phẩm kết hợp được bào chế trong Ví dụ 1 và 7 thể hiện độ hòa tan của statin với lượng nằm trong khoảng từ 70% trọng lượng to 85% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm kết hợp trong vòng 1 giờ.

Yêu cầu bảo hộ

1. Chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng chứa:

viên nang chứa este của axit béo omega-3; và

viên nén chứa statin, mà được bao nang thành viên nang, trong đó viên nén chứa statin còn chứa chất gây rã được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri tinh bột glycolat, croscarmelloza natri, và natri tinh bột glycolat; và

trong đó chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng này chứa:

lớp nhân chứa viên nén chứa statin;

lớp este của axit béo omega-3 bao quanh lớp nhân; và

lớp nang bao quanh lớp este của axit béo omega-3.

2. Chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó statin là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm atorvastatin, rosuvastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, và muối được dụng của chúng.

3. Chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó este của axit béo omega-3 được chứa trong chế phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 30% trọng lượng đến 80% trọng lượng tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng.

4. Chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó statin được chứa trong chế phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% trọng lượng đến 10% trọng lượng tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng.

5. Chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó viên nén chứa statin được bao bằng chất nền làm lớp bao màng.

6. Chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo điểm 5, trong đó chất nền làm lớp bao màng là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, etyl xenluloza, và polyvinyl axetat.
7. Chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó vỏ viên nang chứa ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm gôm arabic, gôm tragacan, gôm karaya, gôm ghatti, gôm guar, gôm đậu carob, gôm Tara, gôm Konjac, algin, aga, caragenan, Fluran[®], pectin, Zelan[®], mannan, glyxerin, gelatin, và gôm xanthan.
8. Chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó statin được chứa trong chế phẩm kết hợp được hòa tan với lượng nằm trong khoảng từ 70% trọng lượng đến 85% trọng lượng tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm kết hợp trong điều kiện phương pháp cánh khuấy tổng quát trong vòng 30 phút đến 1 giờ.
9. Chế phẩm kết hợp để dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó statin được chứa trong chế phẩm kết hợp được hòa tan với lượng nằm trong khoảng từ 70% trọng lượng đến 85% trọng lượng tương ứng với tổng trọng lượng của chế phẩm kết hợp trong điều kiện phương pháp giỏ trong vòng 30 phút đến 1 giờ.
10. Phương pháp bào chế chế phẩm kết hợp theo điểm 1, phương pháp này bao gồm các bước:
- (a) tạo ra viên nén chứa statin;
 - (b) bao nang viên nén thành viên nang; và
 - (c) đưa este của axit béo omega-3 vào viên nang.

11. Phương pháp bào chế chế phẩm kết hợp theo điểm 10, trong đó bước (a) bao gồm bước trộn statin và chất gây rã, tiếp theo là bước nén hỗn hợp.

12. Phương pháp bào chế chế phẩm kết hợp theo điểm 11, phương pháp này còn bao gồm bước bao viên nén chứa statin bằng chất nền làm lớp bao màng giữa bước (a) và bước (b).

FIG. 1

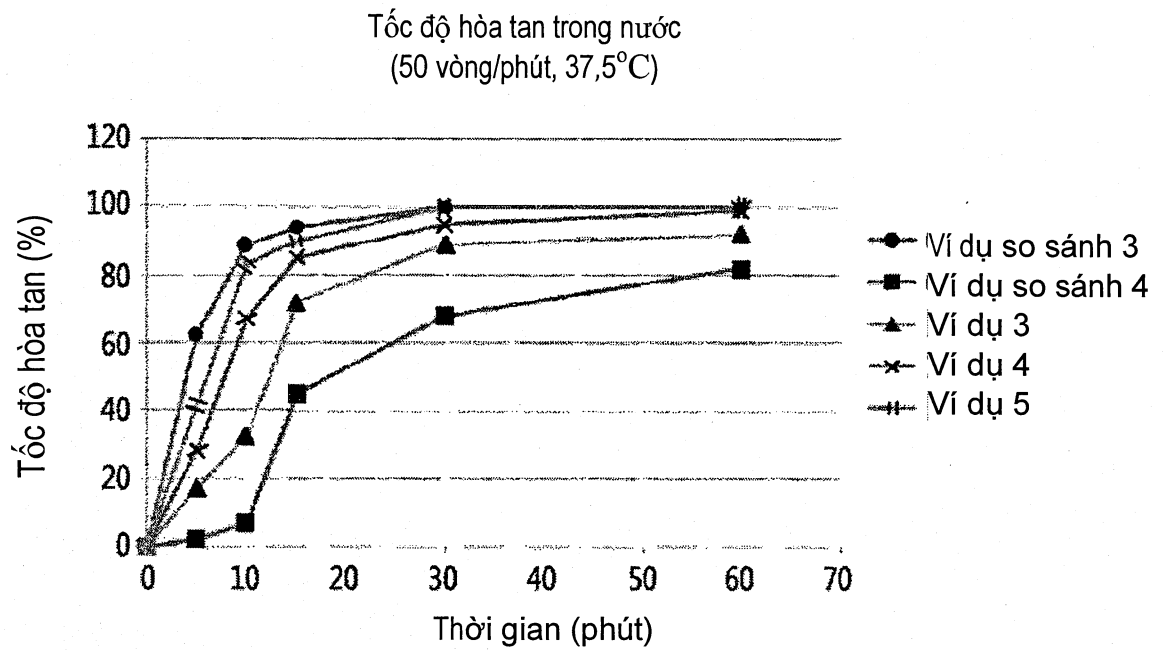


FIG. 2